



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**ESTUDO DA ESTRUTURA
ELETRÔNICA DE COMPOSTOS MESOIÔNICOS**

ITALO CURVELO DOS ANJOS

**JOÃO PESSOA – PB – BRASIL
SETEMBRO/2011**



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**ESTUDO DA ESTRUTURA
ELETRÔNICA DE COMPOSTOS MESOIÔNICOS**

ITALO CURVELO DOS ANJOS*

Dissertação apresentada como
requisito para obtenção do título
de Mestre em Química pela
Universidade Federal da Paraíba

Orientador: Prof. Dr. Gerd Bruno da Rocha

* Bolsista CNPq

JOÃO PESSOA – PB – BRASIL
SETEMBRO/2011

*Dedico este trabalho a
Maria Goretti e Edvaldo
Curvelo, exemplos de vida e
fonte de inspiração.*

Agradecimentos

Às invisíveis e inexoráveis forças do multicosmos, que uns chamam de acaso e eu chamo de Deus, por terem moldado um punhado de água, matéria orgânica e uns poucos metais na forma de um estudante de mestrado repleto de sonhos e esperança.

Aos meus pais, Edvaldo e Goretti, pelo apoio incondicional, pela intensa dedicação e pelo investimento na minha formação acadêmica e profissional. Não há meios de expressar minha eterna gratidão.

Aos meus irmãos, Thiago e Patrícia, que sempre me incentivaram e me deram ânimo para continuar mesmo nos momentos mais difíceis, além de me ensinarem a brigar - pelos meus objetivos, claro.

Ao professor Gerd Bruno Rocha, pelo desafio proposto, pelos inúmeros ensinamentos e conselhos, pela confiança depositada, pela paciência, pelas caronas, pelas sugestões musicais e pela amizade.

Aos basterds Gabriel, Higo e Jessé, meus irmãos de armas, que lutaram ao meu lado em todo esse árduo caminho – compartilhando dificuldades, frustrações, alegrias, computadores, aulas, quartos de hotel e de albergue, palestras, livros, quadrinhos, comida chinesa, pizza hut, blog, vídeos no youtube e sessões de cinema. AUW!

Aos demais amigos do LQQC, Vanessa, Isabelle, Lucy, Juliana, Tamires, Arquimedes, Walkíria, Kelson, Felipe, Gessenildo, Cladjane, Railton, Lucas, Júlio Daniel, Aline, Weruska, Carlos, Ezequiel, Betinho e Jefferson, pela amizade, apoio e boas conversas na copa do laboratório.

Ao professor Sidney, pela grande ajuda na desmistificação da alquimia que governa os programas de química computacional.

Aos professores Silmar e Elizete, pelos importantes ensinamentos sobre química quântica, eliminação de frequências imaginárias, bastidores da ciência e extermínio de zumbis.

Aos professores José Rodrigues, Mário Vasconcellos, Regiane, Ieda e Petrônio que contribuíram de forma valiosa para minha formação.

Aos meus amigos Allana, Amanda, Amando, André, Deuzimar, Drill, Dudu, Leina e Nino, que estiveram sempre por perto e me apoiaram incondicionalmente em todas as *quests* e crises.

Aos meus amigos Aline, Carol, Gláucia, Sebastião, Tarsila e Vico, que apesar da distância geométrica se encontram metaforicamente envolvidos pelo meu músculo estriado cardíaco.

Aos meus amigos, Luiz e Andrea, cujas malditas palavras “vamos marcar” parecem sempre nos afastar.

Aos meus companheiros do Setor Koprulu (Mangabeira), Alan, Alysson, Gouveia e Nailson, com os quais batalhei contra hordas de inimigos.

A mi amiga Karla, por enseñarme jergas y palabrotas, por su cariño, apoyo y tierna amistad. Muchas gracias, chibola. ;)

Aos meus demais amigos e parentes, que por ventura, amnésia ou leseira mesmo esqueci de colocar aqui.

Ao CNPq, pela bolsa concedida e ao INAMI pelo apoio financeiro

Resumo

Os compostos mesoiônicos constituem uma classe de moléculas que tem atraído o interesse da comunidade científica desde o final do século XIX. A descrição e definição adequada desses compostos tem se mostrado um desafio para os pesquisadores que os estudam. Mesoiônicos são anéis heterocíclicos de cinco membros que possuem uma estrutura π delocalizada e separada em duas regiões: uma com carga positiva e outra com carga negativa.

Neste trabalho, as estruturas eletrônicas de três diferentes anéis mesoiônicos (dos tipo NOO, NSS e NNCS) foram investigadas. Várias estruturas foram construídas para cada tipo de anel usando diferentes combinações de substituintes.

Geometrias de mínimo foram obtidas para 54 estruturas através da otimização com cálculos DFT usando o funcional M06-2X e o conjunto de funções de base cc-pVTZ. Cálculos NBO também foram feitos para obtenção de dados adicionais relativos à estrutura eletrônica. Além disso, quatro índices de aromaticidade foram calculados para cada molécula e uma análise multivariada foi realizada usando as variáveis calculadas.

Resultados mostraram que os anéis mesoiônicos do tipo NOO que continham o átomo de flúor como substituinte atrator de elétrons sofreram uma quebra de ligação durante o processo de otimização de geometria, dando origem a estruturas acíclicas. Adicionalmente, os orbitais de Kohn-Sham de fronteira calculados delocalizaram-se pelas estruturas; apresentando uma forma diferente da esperada pela definição mais recente de mesoiônicos. Além disso, a análise de componentes principais agrupou compostos com propriedades similares, em alguns casos juntando algumas moléculas de diferentes anéis mesoiônicos e separando outras de anéis similares.

As análises indicaram que os substituintes afetam de modo significativo a estrutura eletrônica desses compostos, tendo um papel tão importante quanto à própria estrutura do anel. Além disso, resultados indicam que a definição mais recente de mesoiônicos não é suficientemente geral, podendo ainda ser melhorada.

Abstract

Mesoionic compounds are a class of molecules which have attracted the interest of scientific community since the late nineteenth century. Their unique structure has proved to be a challenge for researchers who intended to satisfactorily describe and define it. Those compounds are five-membered heterocyclic rings which possess a delocalized π structure clearly separated in two regions: one with a positive charge and the other with a negative one.

In this work the electronic structures of three different mesoionic rings (labeled NOO, NSS and NNCS) were investigated. Several structures were build for each ring using different combinations of substituents.

Ground state geometries of 54 structures were fully optimized through DFT calculations using M06-2X functional and a cc-pVTZ basis set. NBO calculations were also performed to obtain further electronic structure data. In addition, four aromatic indexes were calculated for each molecule and a multivariate analysis was carried out using the calculated variables.

Results have shown that NOO mesoionic rings which had F atom as an electron-attractor substituent have experienced a bond breaking during the geometry optimization process, therefore, leading to acyclic structures. Also, results pointed out that the calculated Kohn-Sham frontier orbitals were delocalized throughout the structure which doesn't agree with the expected shapes of those orbitals by recent mesoionic definition. In addition, principal components analysis have grouped compounds with similar properties, even joining some molecules from different rings and separating some from similar rings.

Analysis pointed out that the substituent groups play a role as important as the ring structure itself on the electronic structure of those compounds. Also, results showed that recent mesoionic definition is not general enough and it can still be improved.

Sumário

Lista de siglas e acrônimos	III
Lista de figuras	IV
Lista de tabelas	V
1. Introdução	1
1.1 Compostos mesoiônicos	1
1.1.1 Histórico e definições	1
1.1.2 Propriedades químicas dos compostos mesoiônicos	10
2. Objetivos	15
2.1 Objetivo geral	15
2.2 Objetivos específicos	15
3. Fundamentação Teórica	16
3.1 Métodos computacionais em química quântica	16
3.2 Métodos Ab initio	17
3.2.1 Produto de Hartree	18
3.2.2 Método de Hartree-Fock	19
3.2.3 Aproximação de Born-Oppenheimer	20
3.2.4 Funções de Base	21
3.3 Teoria do Funcional da Densidade	24
3.3.1 A Densidade Eletrônica	24
3.3.2 Teoremas de Hohenberg-Kohm	25
3.3.3 Equações de Kohn-Sham	26
3.3.4 Funcionais de troca e correlação	28
3.3.4.1 Funcional M06-2X	31
3.4 Orbitais naturais de ligação	33
3.4.1 Orbitais naturais	33
3.4.2 Estruturas Naturais de Lewis	33
3.4.3 Teoria Natural de Ressonância	34
3.5 Aromaticidade	38
3.5.1 Aspectos gerais	38
3.5.2 Índices de aromaticidade	39
3.5.2.1 Ordem de ligação mínima (BO_{min})	40
3.5.2.2 Índices de Bird	41
3.5.2.3 HOMA	42
3.6 Análise Multivariada	45
3.6.1 Análise de componentes principais	45
3.6.2 Análise hierárquica de <i>clusters</i>	46
4. Procedimento computacional	49
5. Resultados e discussão	50

5.1 Estruturas	50
5.2 Orbitais de fronteira	58
5.3 Análise da teoria natural de ressonância	62
5.4 Cálculos de aromaticidade	71
5.5 Análises Multivariadas	78
6. Conclusões	83
7. Perspectivas	85
8. Bibliografia	86

Lista de siglas e acrônimos

AM1 · *Austin Model 1*
BD · *Orbitais ocupados ligantes*
BD* · *Orbitais de valência anti-ligantes*
BO · *Born-Oppenheimer*
cc-pVXZ · *correlation consistent, polarized valence x-zeta*
CR · *Orbitais de caroço*
DFT · *Density Functional Theory*
DZ · *duplo-zeta*
GGA · *Generalized-Gradient Approximation*
GTO · *Gaussian-Type orbitals*
HOKO · *Highest Occupied Kohn-Sham Orbital*
HOMA · *Harmonic Oscillator Model of Aromaticity*
HOMO · *Highest Occupied Molecular Orbital*
KS · *Kohn-Sham*
LDA · *Local Density Aproximation*
LP · *Pares isolados de valência*
LP* · *Orbitais desocupados de valência não-ligantes*
LSDA · *Local-Spin-Density-Approximation*
LUKO · *Lowest Unoccupied Kohn-Sham Orbital*
LUMO · *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*
MI-D · *4-fenil-5-(4-nitrocinaoíl)-1,3,4-tiadiazólio-2-fenilamina*
NAOs · *Natural Atomic Orbitals*
NBOs · *Natural Bond Orbitals*
NHOs · *Natural Hybrid Orbitals*
NICS · *Nucleous Independent Chemical Shift*
NNCS · *1,3-diazol-4-tiona*
NOO · *1,3-oxazol-5-ona*
NRT · *Natural Resonance Theory*
NSS · *1,3-tiazol-5-tiona*
PC · *Principal Component*
PCA · *Principal Components Analysis*
RMN · *Ressonância Magnética Nuclear*
RY* · *Orbitais de Rydberg*
SCF · *Self-Consistent Field*
STOs · *Slater-Type Orbitals*
TZ · *triplo-zeta*
UHF · *Unrestricted Hartree-Fock*

Lista de figuras

Figura 1 - Estrutura da "desidrotizona" proposta por Fischer e Besthorn.....	1
Figura 2 - Estruturas bicíclicas propostas por Busch.....	1
Figura 3 - Formas canônicas sugeridas por Schonberg para os compostos sintetizados por Busch.	2
Figura 4 – Reação de desidratação de N-nitroso-N-aryl-glicinas com anidrido acético.	2
Figura 5 - Hidrólise ácida da N-fenilsidnona a partir da estrutura proposta por Earl et al. (1935).....	3
Figura 6 - Estruturas de ressonância das sidnonas propostas por Baker et al. (1949).....	4
Figura 7 - Representações da estrutura dos compostos mesoiônicos onde a, b, c, d e f correspondem a átomos de carbono ou heteroátomos, substituídos ou não.....	5
Figura 8 - Representação das subclasses de mesoiônicos A e B.....	5
Figura 9 - Equilíbrio tautomérico dos mesoiônicos dos tipos A e B.	6
Figura 10 - Estrutura dos mesoiônicos de acordo com a definição de Oliveira et al. (1996)..	10
Figura 11 – Reação de substituição eletrofílica das sidnonas	10
Figura 12 – Reações de cicloadição 1,3 dipolar-eliminação da sidnona	11
Figura 13 – Conversão das sidnonas em 1,3,4-oxadiazolinonas	12
Figura 14 – Síntese de heterociclos a partir da sidnona	12
Figura 15 - Exemplo de dendograma (ADAMS, 2004).....	48
Figura 16 - Estrutura-base dos mesoiônicos estudados.	50
Figura 17 - Estruturas otimizadas dos anéis NNCS	52
Figura 18 - Estruturas otimizadas dos anéis NSS	53
Figura 19 - Estruturas otimizadas dos anéis NOO.....	54
Figura 20 - Orbitais NBO ligantes associados às ligações C2-X. À esquerda, estruturas sem os orbitais e à direita com os orbitais.	57
Figura 21 - Orbitais de Kohn-Sham ocupados de maior energia das estruturas (15a), (16a) e (17a).....	58
Figura 22 - Orbitais de Kohn-Sham desocupados de menor energia para as estruturas (15a), (16a) e (17a).....	59
Figura 23 - Orbitais ocupados de maior energia para as estruturas otimizadas a partir de cálculos Hartree-Fock: (15a'), (16a') e (17a')	60
Figura 24 - Orbitais desocupados de menor energia para as estruturas otimizadas a partir de cálculos Hartree-Fock: (15a'), (16a') e (17a')	61
Figura 25 - Formas canônicas que mais contribuíram para os híbridos de ressonância	62
Figura 26 - Dendograma obtido através da análise hierárquica de clusters	79
Figura 27 - Projeção das variáveis no plano PC1 x PC2	80
Figura 28 - Projeção das amostras no plano PC1 x PC2.....	81

Lista de tabelas

Tabela 1 - Mesoiônicos do tipo A (OLLIS, et al., 1976)	6
Tabela 2 - Mesoiônicos do tipo B (OLLIS, et al., 1976)	9
Tabela 3 - Funcionais de troca e correlação mais conhecidos	29
Tabela 4 - Distâncias interatômicas e ordens de ligação C2-X para os anéis NOO	55
Tabela 5 - Contribuição das principais formas canônicas para as estruturas NNCS: (15a), (15b), (15c), (15d) e (15g)	63
Tabela 6 - Contribuição das principais formas canônicas para as estruturas NSS: (16a), (16b), (16c), (16d), (16g), (16h) e (16i)	64
Tabela 7 - Contribuição das principais formas canônicas para as estruturas NOO: (17a), (17b), (17c), (16g), (17h) e (17i)	65
Tabela 8 - Contribuição das principais formas canônicas para os compostos NOO acíclicos	68
Tabela 9 - Índices de aromaticidade calculados e de referência para alguns compostos aromáticos usuais	71
Tabela 10 - Ordem de aromaticidade de acordo com os índices calculados	72
Tabela 11 - Índices de aromaticidade calculados para os compostos da série NNCS	74
Tabela 12 - Índices de aromaticidade calculados para os compostos da série NSS	75
Tabela 13 - Índices de aromaticidade calculados para os compostos da série NOO	76

1. Introdução

1.1 Compostos mesoiônicos

1.1.1 Histórico e definições

O estudo dos compostos mesoiônicos remonta do final do século XIX, bem antes do termo mesoiônico ter sido proposto. Em 1882, Fischer e Besthorn sintetizaram um composto denominado na época de “desidrotizona” que foi representado pela estrutura abaixo:

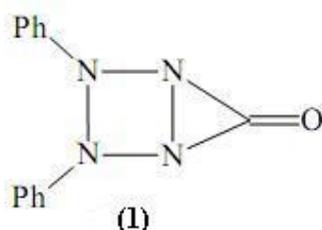


Figura 1 - Estrutura da "desidrotizona" proposta por Fischer e Besthorn

Em 1895, Busch sintetizou pela primeira vez compostos da série 1,3,4-tidiazólio-2-tiolatos, mas na época os chamou “endo-tiadiidrotiadiazólio” e sugeriu para eles as estruturas bicíclicas mostradas na figura 2:

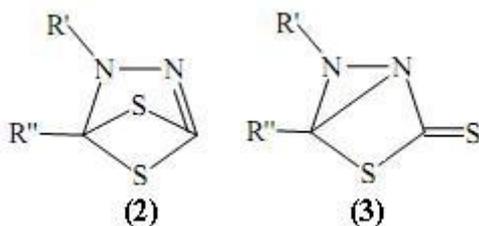


Figura 2 - Estruturas bicíclicas propostas por Busch

Schönberg (1938) sugeriu que os compostos sintetizados por Busch seriam mais bem representados como híbridos de ressonância das estruturas canônicas a seguir:

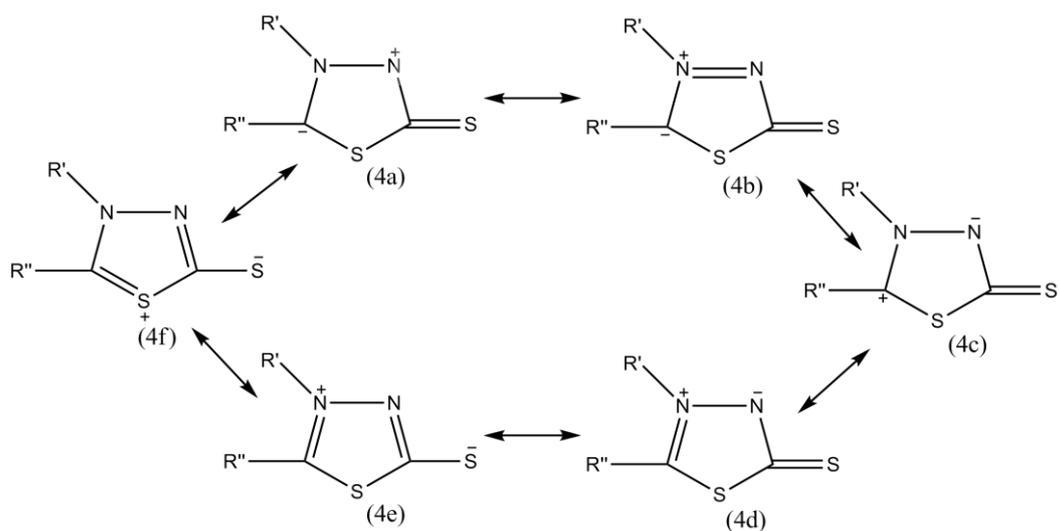


Figura 3 - Formas canônicas sugeridas por Schonberg para os compostos sintetizados por Busch.

Earl et al. (1935) mostraram que N-nitroso-N-*aril*-glicinas (5) reagem com anidrido acético, liberando uma molécula de água e obtendo um produto anidro. A reação também ocorria com o ácido N-nitroso- α -anilino-propionico, mas não com o ácido N-nitroso- α -anilino-isobutírico. Earl et al. (1935) propuseram a estrutura bicíclica (6) para os produtos anidros, conforme mostra a figura 4. Esses compostos foram chamados de sidnonas por terem sido preparadas na Universidade de Sidney, Austrália. O derivado anidro da N-nitroso-N-fenil-glicina recebeu o nome de N-fenilsidnona.

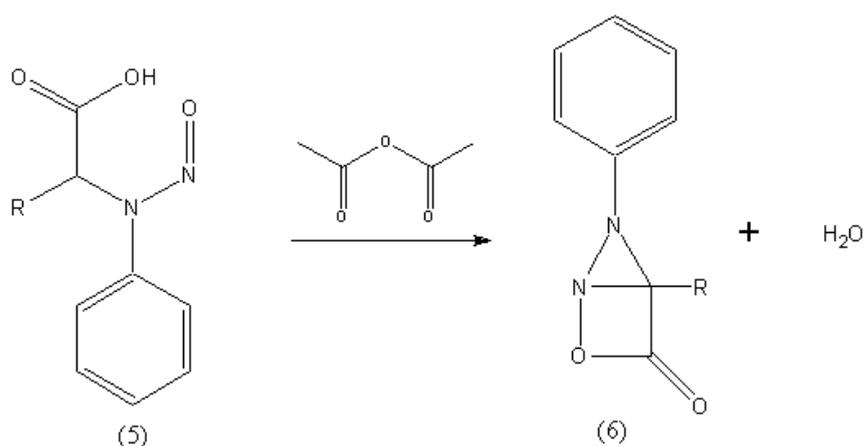


Figura 4 – Reação de desidratação de N-nitroso-N-*aril*-glicinas com anidrido acético.

As sidnonas são compostos cristalinos neutros, estáveis e solúveis em muitos compostos orgânicos. A hidrólise alcalina das sidnonas restaurava as estruturas de N-nitroso-N-*aril*glicinas, mas a hidrólise com ácido clorídrico concentrado resultava numa molécula de *aril*-hidrazina, um ácido carboxílico e dióxido de carbono – conforme mostra a figura 5.

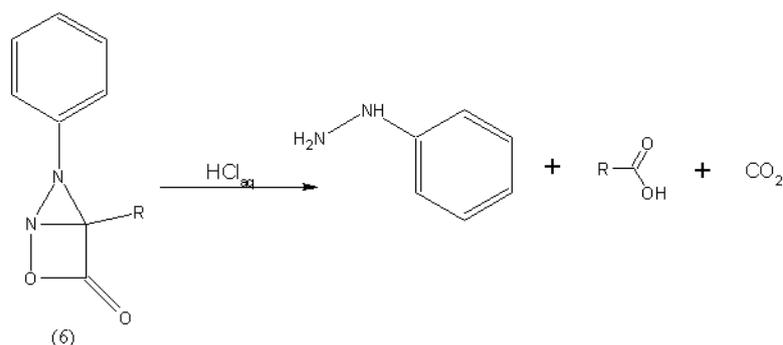


Figura 5 - Hidrólise ácida da N-fenilsidnona a partir da estrutura proposta por Earl et al. (1935)

A estrutura (6) foi considerada inadequada por Baker et al. (1949), pois possuía propriedades diferentes das esperadas para aquela estrutura. As β -lactonas são geralmente instáveis sob aquecimento, facilmente liberando CO_2 quando aquecidas, já as sidnonas não sofreram decomposição por aquecimento – a N-fenil-sidnona, por exemplo, sublimava sem sofrer decomposição. As sidnonas também não apresentavam atividade óptica, o que seria esperado da estrutura (6).

Segundo Baker et al. (1949), as sidnonas não podiam ser representadas satisfatoriamente por uma única fórmula covalente e seriam mais bem definidas como um híbrido das estruturas de várias estruturas de ressonância (figura 6). Devido ao caráter mesomérico e às estruturas zwitteriônicas, foi sugerido para compostos desse tipo o adjetivo “mesoiônico”.

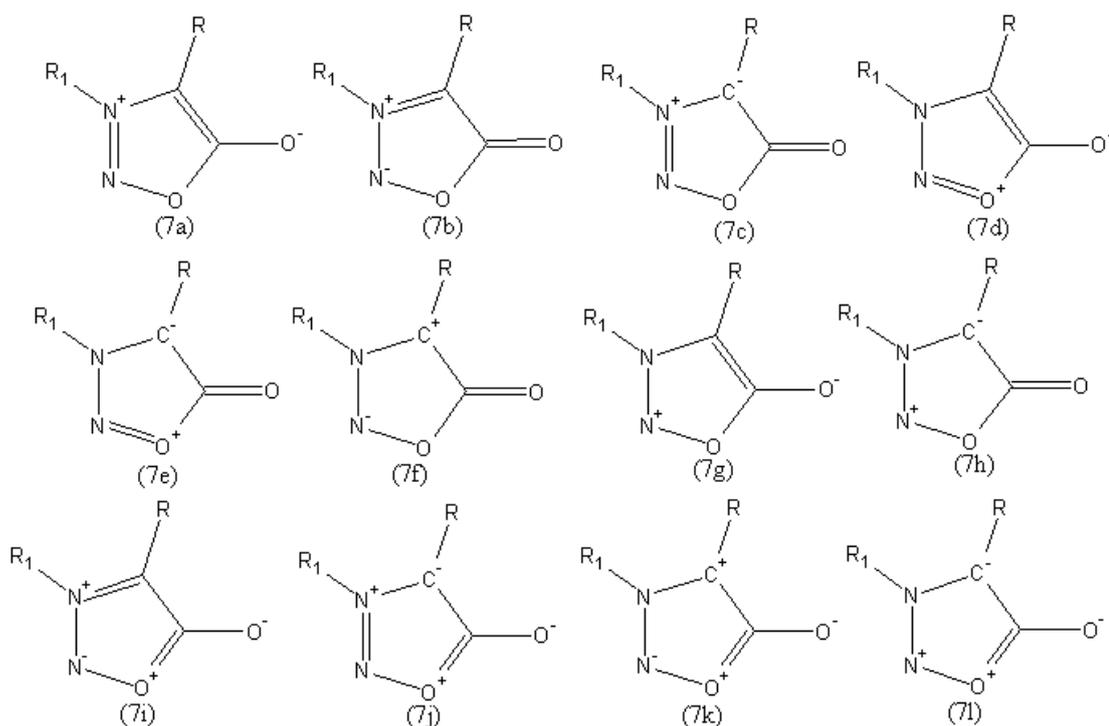


Figura 6 - Estruturas de ressonância das sidnonas propostas por Baker et al. (1949)

Baker et al. (1957) sugeriram que um composto poderia ser classificado como mesoiônico se:

1. Fosse um composto heterocíclico de cinco (ou possivelmente de seis) membros que não pudesse ser representado satisfatoriamente por uma única estrutura covalente ou polar;
2. Possuísse um sexteto de elétrons a partir da contribuição de todos os átomos do anel;
3. Apresentasse uma carga parcial positiva no anel compensada por uma carga negativa correspondente localizada num átomo ou grupo de átomos ligado ao anel.

O termo mesoiônico passou a ser amplamente utilizado seguindo essa definição. A estrutura desses compostos, por outro lado, foi representada de diversas maneiras por diferentes autores [estruturas (8)-(11)]. Contudo, a forma (11) foi considerada preferível em relação às demais, pois a fórmula de betaina (8) não representava bem o caráter mesomérico desses compostos e o símbolo \pm era vago e confuso [(9) e (10)] (OLLIS, et al., 1976).

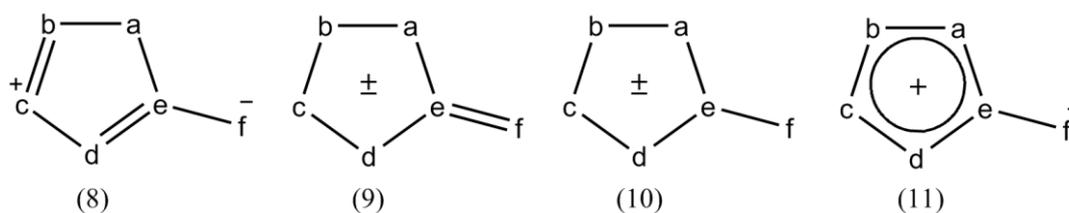


Figura 7 - Representações da estrutura dos compostos mesoiônicos onde a, b, c, d e f correspondem a átomos de carbono ou heteroátomos, substituídos ou não.

Ollis et al. (1976) propuseram que o termo mesoiônico ficasse restrito apenas para os anéis de cinco membros. Eles justificaram que os anéis de 6 membros anteriormente classificados como mesoiônicos se encaixavam em outras classes de compostos, muitos deles seriam satisfatoriamente classificados como betaínas mesoméricas. A nova definição de mesoiônicos estabeleceu que:

Um composto pode ser apropriadamente chamado de mesoiônico se for um anel heterocíclico de cinco membros que não pode ser representado satisfatoriamente por uma única estrutura covalente ou polar e possui um sexteto de elétrons π associados aos cinco átomos que formam o anel.

Ollis e colaboradores (OLLIS, et al., 1976) também subdividiram os mesoiônicos em dois tipos: A e B de acordo com a maneira como cada átomo do anel contribui para o sexteto de elétrons π - conforme mostra a figura 8:

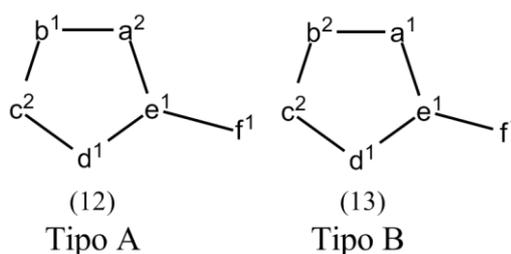


Figura 8 - Representação das subclasses de mesoiônicos A e B

Uma das principais diferenças entre os mesoiônicos dos tipos A e B está nas distintas possibilidades de tautomerismo de valência aos quais podem ser submetidos. O equilíbrio tautomérico de cada um desses tipos é exibido na figura a seguir.

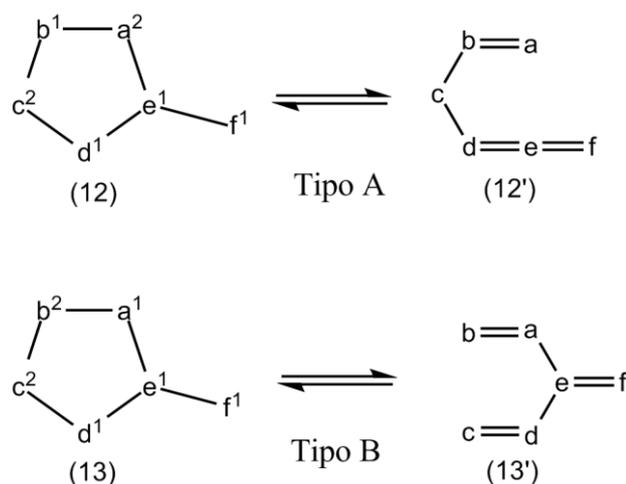


Figura 9 - Equilíbrio tautomérico dos mesoiônicos dos tipos A e B.

Ollis et al. (1976) fizeram uma compilação dos sistemas mesoiônicos conhecidos na literatura até então, os separando conforme o tipo (A ou B) a qual pertenciam.

Tabela 1 - Mesoiônicos do tipo A (OLLIS, et al., 1976)

Sistema	Átomo ou grupo de átomos					
	a	b	c	d	e	f
Oxazólios						
1,3-oxazol-5-onas	O	CR	NR	CR	C	O
1,3-oxazol-5-iminas	O	CR	NR	CR	C	NR
1,3-oxazol-4-iminas	O	CR	O	CR	C	NR
Diazólios						
1,3-diazol-4-onas	NR	CR	NR	CR	C	O
1,3-diazol-4-iminas	NR	CR	NR	CR	C	NR
1,3-diazol-4-tionas	NR	CR	NR	CR	C	S
Tiazólios						
1,3-tiazol-5-onas	S	CR	NR	CR	C	O
1,3-tiazol-5-iminas	S	CR	NR	CR	C	NR

Sistema	Átomo ou grupo de átomos					
	a	b	c	d	e	f
1,3-tiazol-5-tionas	S	CR	NR	CR	C	S
1,3-tiazol-4-onas	NR	CR	S	CR	C	O
1,3-tiazol-4-imas	NR	CR	S	CR	C	NR
Ditióis						
1,3-ditiol-4-onas	S	CR	S	CR	C	O
1,3-ditiol-4-imas	S	CR	S	CR	C	NR
Oxadiazólios						
1,3,4-oxadiazol-2-onas	O	CR	NR	N	C	O
1,3,4-oxadiazol-2-imas	O	CR	NR	N	C	NR
1,3,4-oxadiazol-2-tionas	O	CR	NR	N	C	S
1,3,4-oxadiazol-2-enos	O	CR	NR	N	C	CXY
1,2,3-oxadiazol-5-onas	O	N	NR	CR	C	O
1,2,3-oxadiazol-5-imas	O	N	NR	CR	C	NR
Oxatiazólios						
1,3,2-oxatiazol-5-onas	O	N	S	CR	C	O
Triazólios						
1,2,3-triazol-4-onas	NR	N	NR	CR	C	O
1,2,3-triazol-4-imas	NR	N	NR	CR	C	NR
1,2,3-triazol-4-tionas	NR	N	NR	CR	C	S
1,2,4-triazol-3-onas	NR	CR	NR	N	C	O
1,2,4-triazol-3-imas	NR	CR	NR	N	C	NR
1,2,4-triazol-3-tionas	NR	CR	NR	N	C	S

Sistema	Átomo ou grupo de átomos					
	a	b	c	d	e	f
1,2,4-triazol-3-enos	NR	CR	NR	N	C	CXY
Tiadiazólios						
1,3,4-tiadiazol-2-onas	S	CR	NR	N	C	O
1,3,4-tiadiazol-2-imas	S	CR	NR	N	C	NR
1,3,4-tiadiazol-2-tionas	S	CR	NR	N	C	S
1,3,4-tiadiazol-2-enos	S	CR	NR	N	C	CXY
1,2,3-tiadiazol-4-onas	NR	N	S	CR	C	O
1,2,4-tiadiazol-3-imas	NR	CR	S	N	C	NR
Oxatriazólios						
1,2,3,4-oxatriazol-5-onas	O	N	NR	N	C	O
1,2,3,4-oxatriazol-5-imas	O	N	NR	N	C	NR
1,2,3,4-oxatriazol-5-tionas	O	N	NR	N	C	S
Tetrazólios						
1,2,3,4-tetrazol-5-onas	NR	N	NR	N	C	O
1,2,3,4-tetrazol-5-imas	NR	N	NR	N	C	NR
1,2,3,4-tetrazol-5-tionas	NR	N	NR	N	C	S
1,2,3,4-tetrazol-5-enos	NR	N	NR	N	C	CXY
Tiatrazólios						
1,2,3,4-tiatrazol-5-onas	S	N	NR	N	C	O
1,2,3,4-tiatrazol-5-imas	S	N	NR	N	C	NR
1,2,3,4-tiatrazol-5-tionas	S	N	NR	N	C	S
1,2,3,4-tiatrazol-5-enos	S	N	NR	N	C	CXY

Tabela 2 - Mesoiónicos do tipo B (OLLIS, et al., 1976)

Sistema	Átomo ou grupo de átomos					
	a	b	c	d	e	f
Oxazólios						
1,2-oxazol-4-imas	CR	O	NR	CR	C	NR
Diazólios						
1,2-diazol-4-onas	CR	NR	NR	CR	C	O
1,2-diazol-4-imas	CR	NR	NR	CR	C	NR
Tiazólios						
1,2-tiazol-4-imas	CR	S	NR	CR	C	NR
Ditióis						
1,2-ditiol-4-onas	S	CR	S	CR	C	O
Tetrazólios						
1,2,3,4-tetrazol-5-onas	N	NR	NR	N	C	O
1,2,3,4-tetrazol-5-imas	N	NR	NR	N	C	NR
1,2,3,4-tetrazol-5-tionas	N	NR	NR	N	C	S

Potts (1978) sugeriu que o termo mesoiônico deveria ser restrito para anéis heterocíclicos de cinco membros que não pudessem ser representados satisfatoriamente por estruturas covalentes normais, sendo mais bem representado como um híbrido de todas as formas carregadas possíveis. Potts (1978) acrescentou que deveria haver certo caráter aromático $[(4n+2)\pi$ elétrons] no anel carregado positivamente, contrabalanceado por um átomo carregado negativamente.

Em 1996, Oliveira et al. (1996) propuseram uma nova definição para os compostos mesoiônicos:

Compostos mesoiônicos são betaínas heterocíclicas planas de cinco membros com pelo menos uma cadeia lateral cujo átomo α também está no mesmo plano do anel e com

momentos de dipolo da ordem de 5D. Os elétrons estão delocalizados sobre duas regiões separadas por duas ligações essencialmente simples. Uma região, a qual inclui o átomo α da cadeia lateral, está associada com o HOMO e uma carga negativa π , enquanto a outra está associada com o LUMO e uma carga positiva π .

A figura 10 ilustra a estrutura dos mesoiônicos sob a luz dessa nova definição.

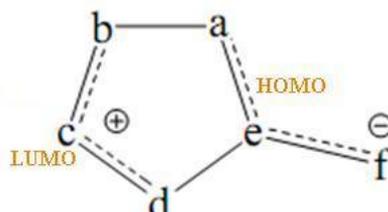


Figura 10 - Estrutura dos mesoiônicos de acordo com a definição de Oliveira et al. (1996).

1.1.2 Propriedades químicas dos compostos mesoiônicos

Os mesoiônicos despertaram o interesse da comunidade científica mesmo antes dessa classe de compostos ter recebido esse nome por Baker et al. (1949) devido à sua natureza química peculiar. Há vários trabalhos na literatura sobre as aplicações desses compostos e as reações nas quais eles participam.

Dentre os compostos mesoiônicos conhecidos, as sidnonas (1,2,3-oxadiazol-5-ona, figura 6) constituem a subclasse mais estudada devido à facilidade de síntese e ao fato desse tipo de anel mesoiônico participar de várias reações químicas de utilidade sintética.

As sidnonas sofrem substituição com uma ampla variedade de eletrófilos, mantendo a estrutura de anel como mostra a figura abaixo (BADAMI, 2006).

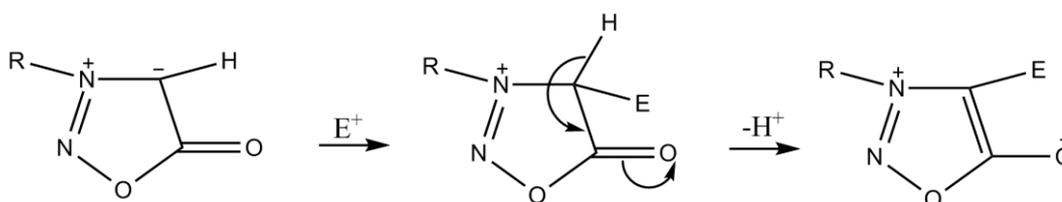


Figura 11 – Reação de substituição eletrofílica das sidnonas

Embora sofram substituição eletrofílica de maneira similar aos compostos aromáticos, as sidnonas sofrem clivagem ao reagir com ácido clorídrico e sofrem cicloadição 1,3-dipolar com outros sistemas insaturados. Essa característica indica que a estrutura (7f) (ver figura

6) contribui de forma significativa para o híbrido de ressonância. Essas duas reações são importantes para a síntese de heterocíclicos, pois envolvem a conversão de heterocíclicos de 5 membros do tipo 1,2-diazólio.

Os anéis de sidnona também reagem com grupos acetilênicos produzindo pirazólios através de uma cicloadição seguida de eliminação (CO_2), enquanto a conversão com alcenos na presença de cloranil acontece através de uma sequência de reações envolvendo ciclo-adição, eliminação e oxidação. Outras reações ocorrem com benzino e fenil-isocionato formando indazóis e triazóis, respectivamente.

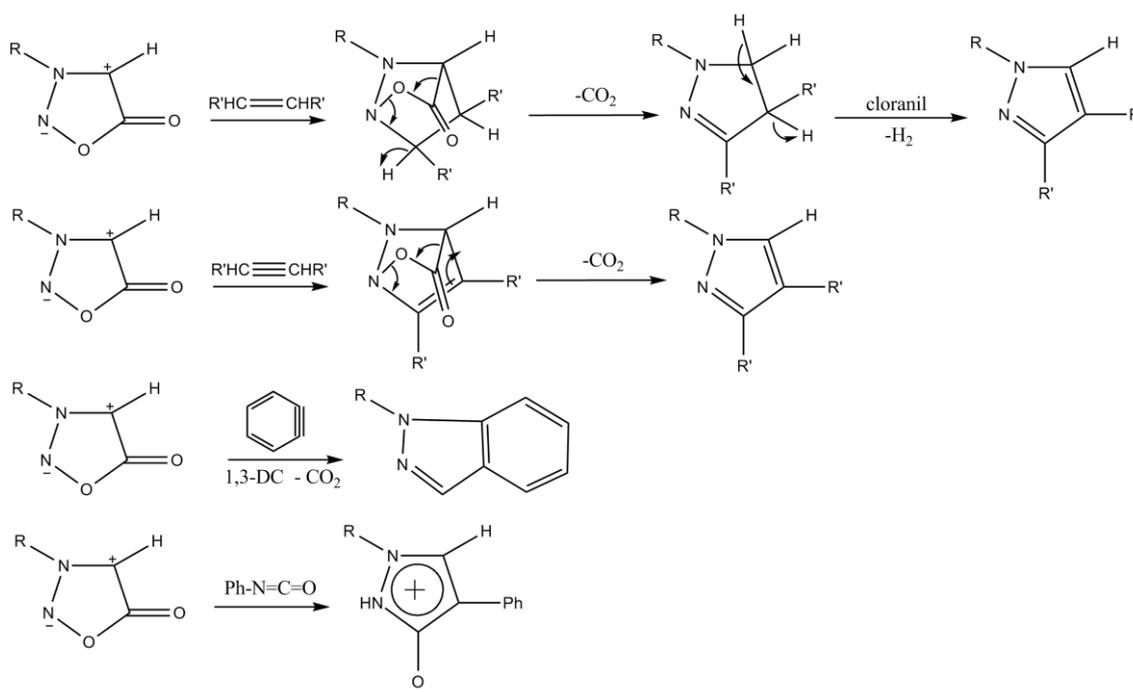


Figura 12 – Reações de cicloadição 1,3 dipolar-eliminação da sidnona

As sidnonas também podem ser convertidas em 1,3,4-oxadiazolinonas através de uma sequência de reações, como mostra a figura a seguir.

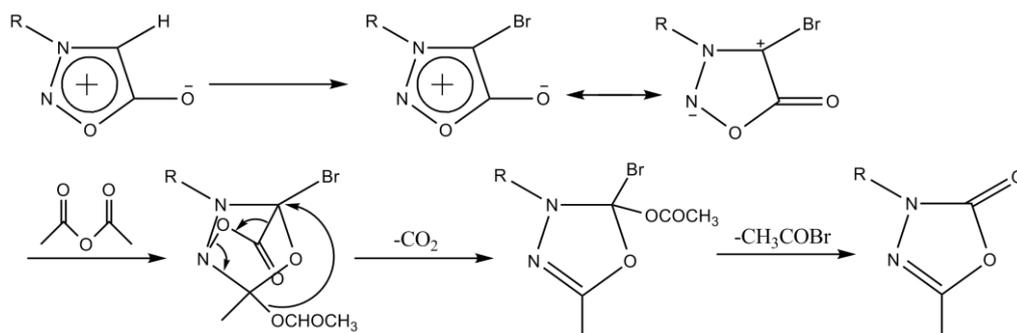


Figura 13 – Conversão das sidnonas em 1,3,4-oxadiazolinonas

Outra utilidade sintética do anel sidnona é devido à clivagem do anel para formação de hidrazinas monossubstituídas. A hidrólise ácida de 3-aryl-sidnonas já foi usada de maneira bem-sucedida para a síntese “one-pot” de pirazóis, indóis e tetra-hidro-carbazóis com 90% de rendimento (BADAMI, 2006).

As sidnonas são dipolarófilos úteis que podem ser usadas em uma larga gama de reações. Elas são facilmente obtidas a partir de aminas primárias através de reações simples que fazem uso de reagentes baratos, tais como: nitroso-glicinas e anidrido acético. Seu emprego está associado à síntese de diversos compostos heterocíclicos – conforme mostra a figura abaixo.

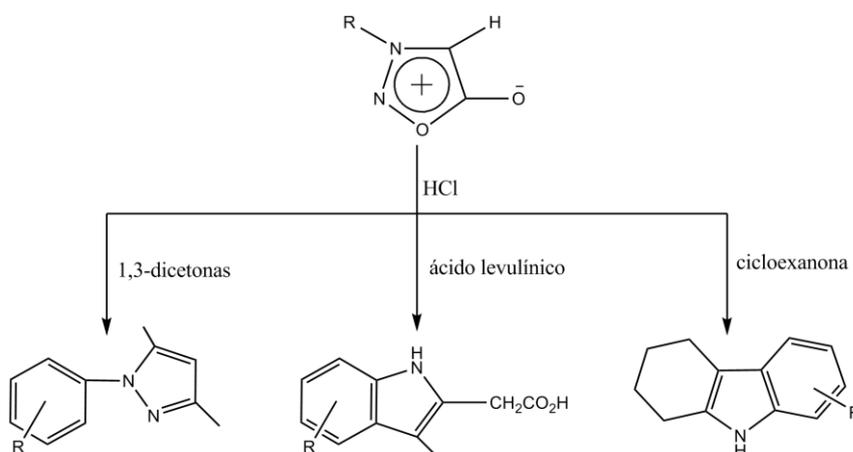


Figura 14 – Síntese de heterociclos a partir da sidnona

Vários trabalhos foram publicados relatando a participação de compostos mesoiônicos em diversas reações de cicloadição dipolar (POTTS, et al., 1972) (POTTS, et al., 1976) (POTTS, et al., 1972) (POTTS, et al., 1976) (CANTILLO, et al., 2008) (PADWA, et al., 1982). Há ainda alguns relatos na literatura de “mesoiônicos de 6 membros” participando em reações de cicloadição dipolar com diferentes dipolarófilos; os produtos dessa reação foram usados como intermediários para obtenção de cicloexadienonas, cicloeptadienos, cicloeptatrienos (POTTS, et al., 1972) e quinolizinas dissustituídas (POTTS, et al., 1971).

Além disso, foi reportada a síntese de sistemas mesoiônicos usando 1,2-bielectrôfilos como agentes de ciclização (POTTS, et al., 1977).

Os valores de p_{KBH^+} para alguns mesoiônicos dos sistemas tetrazólio-5-tiolato e 1,3,4-tiadiazólio-2-tiolato foram determinados espectrofotometricamente por Kiwan et al. (1981). Resultados mostraram que ambos os tipos de anéis se comportam como bases de Hammett e que a protonação ocorreria no átomo de enxofre exocíclico.

Masuda e colaboradores (MASUDA, et al., 1979) (MASUDA, et al., 1981) sintetizaram compostos das séries 1,2,3-oxazólio-5-tiolato; 1,2,3-tiadiazólio-5-olato e 1,2,3-tiadiazólio-5-tiolato a partir da alquilação da sidnona. Vários derivados do mesoiônico 1,2,3-tiadiazólio-4-olato também foram sintetizados, além de compostos do tipo 1,2,3-tiadiazólio-5-etoxicarbonilaminida. Mesoiônicos do tipo 1,2,5-tiadiazólio-3-olato foram obtidos a partir do tratamento de alfa-N-substituídas aminofenilacetamidas com monocloreto de enxofre seguido de base.

Senff-Ribeiro et al. (2004) relataram que o composto cloreto de 4-fenil-5-(4-nitrocinaoíl)-1,3,4-tiadiazólio-2-fenilamina (nomeado pelos autores de MI-D) demonstrou citotoxicidade mais elevada em células de melanoma do que as drogas comumente usadas no tratamento desse tipo de câncer. Devido aos mesoiônicos serem formados por um sistema heterocíclico e possuírem regiões diferentes com cargas positiva e negativa, eles podem atravessar membranas celulares e interagir com biomoléculas. Os autores apontam que o MI-D é um candidato promissor ao tratamento da melanoma.

A influência de aditivos mesoiônicos na condutividade de polímeros condutores de prótons foi avaliada por Wieczorek et al. (2001). Diferentes tipos de géis eletrólitos foram examinados em função do solvente, do tipo e da concentração de mesoiônico e da quantidade de ácido. Foi observado que aditivos do tipo tiazol e tetrazol aumentaram a condutividade para certos tipos de polímeros.

Compostos da série oxatriazólio foram avaliados como potenciais agentes anti-hipertensivos (LURID, et al., 1982). 3-(4-metilfenil)- ψ -oxatriazol produziu um significativo efeito hipotensivo em ratos, sendo observada uma significativa queda da pressão arterial após 5h de administração da substância.

Através de cálculos semi-empíricos, Moura et al. (1996) e Lyra et al. (2010) avaliaram a hiperpolarizabilidade estática de vários compostos mesoiônicos. Os autores propuseram o uso de anéis mesoiônicos em substituição às pontes poliênicas usualmente presentes em compostos com expressiva hiperpolarizabilidade. Os resultados orientaram a síntese de novas estruturas cujas propriedades óticas não-lineares demonstraram-se promissoras.

O fato de os compostos mesoiônicos serem ou não aromáticos foi uma questão controversa durante vários anos. Simas et al. (1998) apontaram diversos trabalhos teóricos e experimentais que estudaram a reatividade e estrutura desses compostos. Baseado nas evidências acumuladas na literatura, eles concluíram que, embora sejam estabilizados por uma delocalização de elétrons, os compostos mesoiônicos não são aromáticos.

2. Objetivos

2.1 Objetivo geral

Os estudos realizados neste trabalho visaram investigar a estrutura eletrônica dos compostos mesoiônicos através de cálculos de química quântica em três tipos diferentes de anéis mesoiônicos, num total de 54 estruturas.

2.2 Objetivos específicos

- I. Obter geometrias minimizadas para cada uma das estruturas propostas.
- II. Avaliar se cada estrutura cíclica corresponde a um mínimo de energia para cada combinação de substituintes.
- III. Determinar os orbitais de fronteira para as estruturas minimizadas.
- IV. Encontrar similaridades nos compostos através de análises multivariadas dos descritores eletrônicos, geométricos, topológicos, etc...
- V. Avaliar a aromaticidade das estruturas estudadas através de índices de aromaticidade.

3. Fundamentação Teórica

3.1 Métodos computacionais em química quântica

A modelagem computacional de problemas físicos e químicos tem se intensificado gradativamente nas últimas décadas. O avanço dos *hardwares* tem permitido processar mais informações por unidade de tempo. Para o tratamento de sistemas químicos, isso significa a possibilidade de tratar problemas cada vez mais complexos e com uma maior exatidão.

De um modo geral, métodos de química computacional são divididos em três grandes grupos: métodos quânticos, métodos clássicos e os métodos de simulação computacional.

Os métodos quânticos fazem uso da Equação de Schrödinger e tratam os elétrons explicitamente. Constituem os métodos mais exatos, mas também mais custosos computacionalmente. Seu uso é restrito para o tratamento de sistemas com poucos átomos. Os métodos quânticos, por sua vez, costumam ser subdivididos em: *ab initio*, semi-empíricos e DFT (sigla para *Density Functional Theory*).

Os métodos clássicos não tratam os elétrons explicitamente; fazendo uso de parâmetros atômicos e multi-atômicos e de equações da física clássica para simular a interação entre os átomos. Tais métodos são pouco custosos computacionalmente, o que permite tratar sistemas com milhares de átomos e propagá-los em função do tempo.

Existem também os métodos híbridos que, como o nome sugere, tratam parte do sistema quanticamente e parte classicamente. São geralmente usados em sistemas contendo muitos átomos onde uma região limitada precisa ser tratada de modo mais exato, por exemplo, quando uma reação química ocorre em um sítio específico do sistema. Em geral, possuem um custo computacional intermediário entre os métodos anteriores.

Os métodos de simulação buscam uma amostragem representativa do sistema sob certas condições de temperatura, pressão, volume, etc... Enquanto os métodos de estrutura eletrônica, em geral, fornecem propriedades para moléculas em fase gasosa e no vácuo; os métodos de simulação permitem estimar de modo explícito as interações soluto-solvente a diferentes temperaturas e pressões. Os principais métodos de simulação usados atualmente são: Monte Carlo e dinâmica molecular.

Os métodos *ab initio*, DFT e outras abordagens computacionais usados no presente trabalho serão abordadas nas seções seguintes.

3.2 Métodos *Ab initio*

Os métodos *ab initio* (do latim, “do início”) são aqueles que objetivam resolver a equação de Schrödinger sem fazer uso de quaisquer parâmetros empíricos além das constantes físicas fundamentais.

A equação de Schrödinger independente do tempo é o pilar da química quântica. É a partir de sua resolução que se pode encontrar a função de onda e a energia associadas a determinado sistema molecular. A função de onda, por sua vez, contém toda a informação que se pode obter para um determinado sistema. Em sua forma independente do tempo, a equação de Schrödinger pode ser escrita da seguinte forma:

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (1)$$

onde \hat{H} é o operador Hamiltoniano, Ψ é a função de onda e E é a energia total do sistema.

A resolução da equação de Schrödinger, contudo, não é um procedimento simples. Apenas os átomos hidrogenoides (H, He⁺, Li²⁺ e etc.) e o íon H₂⁺ apresentam solução analítica.

Para sistemas de muitos átomos, o Hamiltoniano não-relativístico pode ser escrito da seguinte forma:

$$\hat{H} = \hat{T}_N + \hat{T}_e + \hat{V}_{NN} + \hat{V}_{Ne} + \hat{V}_{ee} + \hat{H}_{mp} \quad (2)$$

onde:

- \hat{T}_N é o termo da energia cinética dos núcleos;
- \hat{T}_e é o termo de energia cinética dos elétrons;
- \hat{V}_{NN} é o termo da energia de repulsão núcleo-núcleo;
- \hat{V}_{Ne} é o termo da energia de atração núcleo-elétron;
- \hat{V}_{ee} é o termo de repulsão elétron-elétron;
- \hat{H}_{mp} é o termo de polarização de massa.

Em geral, o termo de polarização de massa é desprezível e não costuma ser contabilizado na maioria dos cálculos.

3.2.1 Produto de Hartree

Como a equação de Schrödinger não possui solução analítica para sistemas multieletrônicos, torna-se necessário o uso de aproximações para tornar a equação solúvel para sistemas mais complexos. Desde a década de 20, quando Schrödinger apresentou sua equação, diversos métodos foram propostos com diferentes níveis de aproximação para tornar possível a solução desta equação para diferentes sistemas.

Hartree propôs que a função de onda de um átomo multieletrônico poderia ser escrita como um produto de funções de onda de 1 elétron:

$$\Psi = \psi_1 \psi_2 \psi_3 \dots \psi_n \quad (3)$$

Essas funções, contudo, não seriam simplesmente funções hidrogenoides e sim soluções de um problema de campo central. Nessa abordagem, cada elétron estaria submetido a um campo médio produzido pelos demais elétrons. Desse modo, através de um procedimento iterativo, a função de onda seria melhorada até que não houvesse alteração de uma iteração para a seguinte. A energia total no método de Hartree é calculada através da expressão:

$$E = \sum_i \varepsilon_i - \sum_i \sum_{j>i} J_{ij} \quad (4)$$

onde:

- ε_i é a energia do orbital ψ_i
- J_{ij} é a integral de Coloumb

O método de Hartree, no entanto, não inclui explicitamente o spin na função de onda e não obedece ao princípio da antissimetria da função de onda e indistinguibilidade dos elétrons.

3.2.2 Método de Hartree-Fock

A construção adequada da função de onda, com respeito à antissimetria da função de onda, pode ser feita através do uso do determinante de Slater:

$$\Psi(\vec{X}_1, \vec{X}_2, \dots, \vec{X}_N) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \chi_i(\vec{X}_1) & \chi_j(\vec{X}_1) & \dots & \chi_k(\vec{X}_1) \\ \chi_i(\vec{X}_2) & \chi_j(\vec{X}_2) & \dots & \chi_k(\vec{X}_2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \chi_i(\vec{X}_N) & \chi_j(\vec{X}_N) & \dots & \chi_k(\vec{X}_N) \end{vmatrix} \quad (5)$$

Cada χ_i corresponde a um spin-orbital, formado pelo produto de uma parte espacial e uma parte de spin. A parcela $\frac{1}{\sqrt{N!}}$ é o fator de normalização da função de onda. O determinante de Slater corresponde a um produto antissimetrizado das funções de 1 elétron (os spin-orbitais). Tal função, construída dessa forma, obedece ao Princípio de exclusão de Pauli e da antissimetria da função de onda.

A equação de Schrödinger para um sistema de N-elétrons cuja função de onda é escrita na forma de determinante de Slater origina um sistema de N equações monoelétrônicas, conhecidas como equações de Hartree-Fock - que possuem a seguinte forma:

$$\hat{F}u_i = \varepsilon_i u_i \quad (6)$$

onde:

- u_i são os spin-orbitais
- ε_i é a energia do spin-orbital u_i
- \hat{F} é o operador de Fock

O operador de Fock é o Hamiltoniano efetivo do método Hartree-Fock e a expressão da energia total calculada por esse operador tem a seguinte forma:

$$E = \sum_{i=1}^N \varepsilon_i + \frac{1}{2} \sum_i^N \sum_j^N (J_{ij} - K_{ij}) \quad (7)$$

onde:

- J_{ij} são as integrais de Coloumb
- K_{ij} são as integrais de troca

3.2.3 Aproximação de Born-Oppenheimer

Para a resolução das equações de Hartree-Fock para moléculas torna-se necessário o uso de aproximações adicionais. A mais importante delas é a de Born-Oppenheimer (BO). Escrevendo a função de onda como um produto de uma função eletrônica com uma função nuclear, tem-se:

$$\Psi = \Psi_{\text{nuc}}(\mathbf{R})\Psi_{\text{elet}}(\mathbf{r}; \mathbf{R}) \quad (8)$$

Em (8), a função de onda nuclear depende das coordenadas nucleares, enquanto a função de onda eletrônica tem uma dependência explícita das coordenadas eletrônicas e uma dependência paramétrica das coordenadas nucleares.

É importante ressaltar que escrever a função de onda na forma mostrada em (8) não constitui, por si só, uma aproximação; a aproximação está em assumir que essas funções (Ψ_{nuc} e Ψ_{elet}) são soluções de duas equações de Schrödinger separadas: uma nuclear e outra eletrônica, respectivamente (MAYER, 2003). Desse modo, são desprezados quaisquer termos de acoplamento dos estados eletrônicos com o movimento nuclear.

O Hamiltoniano, por sua vez, pode ser escrito como a soma de uma parcela eletrônica e outra nuclear:

$$\hat{H} = \hat{H}_{\text{nuc}} + \hat{H}_{\text{elet}} \quad (9)$$

Alguns autores (LEVINE, 2000) (SZABO, et al., 1996) justificam que a aproximação de Born-Oppenheimer é razoável devido ao fato de os núcleos se movimentarem a velocidades muito inferiores que às dos elétrons. No entanto, a diferença de massas é o fator dominante, sendo este responsável pela disparidade entre as velocidades nucleares e eletrônicas.

Dentro da aproximação de Born-Oppenheimer, considera-se que os elétrons se movem ao redor de um campo fixo de núcleos. Consequentemente, o primeiro termo da equação (2), relativo à energia cinética dos núcleos, pode ser desprezado e o último termo, devido à repulsão internuclear, assume um valor constante. Como a adição de uma constante a um operador não altera suas autofunções, o Hamiltoniano eletrônico pode ser escrito dessa forma:

$$\hat{H}_{elet} = \hat{T}_e + \hat{V}_{Ne} + \hat{V}_{ee} \quad (10)$$

A solução da equação de Schrödinger eletrônica é uma função de onda que descreve o movimento dos elétrons ao redor dos núcleos e depende explicitamente das coordenadas eletrônicas e parametricamente das coordenadas nucleares. Ou seja, para cada arranjo espacial dos núcleos, existe uma função de onda eletrônica diferente. A energia total para cada um desses arranjos é obtida adicionando-se a energia de repulsão internuclear à energia eletrônica:

$$E_{total} = E_{elet} + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (11)$$

Considerando que os núcleos estão submetidos a um potencial gerado pelos elétrons, é possível gerar uma superfície de energia potencial resolvendo a equação de Schrödinger eletrônica para cada configuração nuclear. O procedimento numérico da busca de um mínimo nessa superfície de energia potencial é usualmente chamado de otimização de geometria.

3.2.4 Funções de Base

Em 1951, Roothaan propôs representar os orbitais como uma combinação linear de um conjunto de funções conhecidas, chamadas de funções de base. Desse modo:

$$\phi = \sum_i c_i \chi_i \quad (12)$$

onde:

- c_i são os coeficientes da expansão encontrados no SCF
- χ_i são as funções de base

Um conjunto de funções de base usualmente utilizado em cálculos Hartree-Fock-Roothaan são os orbitais do tipo Slater (STOs) cuja forma normalizada é a seguinte (LEVINE, 2000):

$$\chi = \frac{\left(\frac{2\zeta}{a_0}\right)^{n+\frac{1}{2}}}{[(2n)!]^{\frac{1}{2}}} r^{n-1} e^{-\frac{\zeta r}{a_0}} Y_l^m(\theta, \varphi) \quad (13)$$

As funções STOs permitem representar de forma adequada os orbitais usando um número pequeno de funções na combinação linear. A solução exata do orbital 1s do

hidrogênio, por exemplo, é uma função do tipo Slater: $\chi_{1s} = (\pi)^{-1/2} e^{-r}$. No entanto, a resolução das integrais do SCF usando esse tipo de funções de base é muito custosa.

Um conjunto de bases mais apropriado é constituído por funções gaussianas (GTO, *Gaussian-Type Orbitals*). O uso dessas funções acelera consideravelmente o cálculo das integrais do SCF. Uma função gaussiana cartesiana centrada num átomo a tem a seguinte forma geral:

$$g = N x_a^i y_a^j z_a^k e^{-\alpha r_a^2} \quad (14)$$

onde:

- N é um constante de normalização;
- x_a, y_a e z_a são coordenadas cartesianas com origem no núcleo do átomo a ;
- i, j e k são inteiros não-negativos cujo valor $i+j+k$ fornecerá o tipo de orbital;
- α é um número positivo chamado expoente orbital

A combinação linear de GTOs primitivas normalizadas é realizada de modo a se obter GTOs contraídas, como mostra a equação abaixo:

$$\chi_r = \sum_u d_{ur} g_u \quad (15)$$

Na equação anterior, d_{ur} são os coeficientes de contração e g_u são as GTOs primitivas. Na maioria dos cálculos são usados valores fixos para os coeficientes de contração e para os expoentes orbitais que foram previamente ajustados para cada tipo de orbital em moléculas pequenas.

Um conjunto de base mínimo é aquele que usa uma única GTO contraída (ou STO) para cada orbital atômico ocupado - seja de caroço ou de valência. A base mínima normalmente utilizada é STO-3G - na qual três gaussianas primitivas são usadas para simular o comportamento de uma função de base STO. No entanto, como as GTOs contraídas possuem coeficientes e expoentes fixos, essas funções não conseguem se adaptar aos diferentes ambientes químicos aos quais os átomos podem estar submetidos. Para melhorar o conjunto de base, adiciona-se outras funções de modo a permitir que os orbitais se adaptem melhor à natureza da molécula.

Um conjunto de base é dito de valência desdobrada quando utiliza mais de uma GTO contraída para representar os orbitais da camada de valência - cada uma delas possui diferentes expoentes orbitais ("zetas"). Uma base duplo-zeta (DZ) possui duas GTOs contraídas para cada orbital da camada de valência, enquanto uma triplo-zeta (TZ) possui três dessas funções.

Na formação das moléculas, a forma dos orbitais atômicos é distorcida e o centro de carga deslocado. De modo a permitir essa polarização, incluem-se funções adicionais provenientes de orbitais oriundos de camadas mais externas que a camada de valência. Por exemplo, adicionando funções de orbitais $3d$ para elementos do 3º período da camada periódica.

Em compostos com pares de elétrons isolados, ânions e dímeros ligados por ligação de hidrogênio, a densidade eletrônica é significativa em regiões afastadas do núcleo. De modo a descrever satisfatoriamente esses compostos, adicionam-se funções difusas no conjunto de base. Essas GTOs possuem expoentes orbitais muito pequenos, decaindo de modo mais brando à medida que se afasta do núcleo.

Dunning e colaboradores (DUNNING Jr., 1989) (KENDALL, et al., 1992) (WOON, et al., 1993) (PETERSON, et al., 1994) (WILSON, et al., 1996) desenvolveram os conjuntos de bases do tipo “cc-pVXZ” para o uso em métodos que incluem correção eletrônica - onde X denota o tipo de valência desdobrada: D, T, Q ou 5 (duplo, triplo, quádruplo ou quántuplo). O termo cc-pVTZ, por exemplo, denota que a base é consistente com correlação, polarizada e de valência desdobrada do tipo triplo-zeta (do inglês, *correlation consistent, polarized valence triple-zeta*). Há ainda as bases do tipo “cc-pCVXZ” indicadas para cálculos onde há efeitos de correlação envolvendo os elétrons de caroço, nas quais se adicionam certo número de gaussianas primitivas. Por fim, as bases de Dunning que incluem funções difusas são chamadas “aug-cc-PVXZ” ou “aug-cc-PCVXZ” (LEVINE, 2000).

3.3 Teoria do Funcional da Densidade

A Teoria do Funcional da Densidade (DFT, do inglês “*Density Functional Theory*”) faz uso da densidade eletrônica (ρ) para a descrição do sistema. Nos métodos baseados nessa teoria, a busca por um estado de mínimo de energia se faz a partir da otimização da densidade eletrônica. Os métodos computacionais baseados em DFT se popularizam bastante nas últimas décadas devido ao custo computacional reduzido em relação a outros métodos pós-Hartree-Fock sem um comprometimento significativo na exatidão dos resultados.

3.3.1 A Densidade Eletrônica

Desde o século XIX, a densidade eletrônica tem sido usada como uma maneira de se extrair informações de interesse em sistemas químicos. No entanto, naquela época não havia um entendimento satisfatório da estrutura da matéria, já que esse estudo foi anterior ao surgimento da mecânica quântica. Apesar disso, já havia a idéia de que as moléculas possuíam uma distribuição de carga e que essa influenciava em suas propriedades.

A densidade eletrônica (ou densidade de carga), ρ , é uma função que fornece a densidade de probabilidade de se encontrar qualquer dos N elétrons de dado sistema num pequeno volume infinitesimal do espaço. A integral de ρ por todo espaço fornece N (como mostra a equação abaixo) e, portanto, não se trata de uma distribuição de probabilidades propriamente dita (POPELIER, 2000).

$$\int \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r}^3 = N \quad (16)$$

Alguns autores consideram o uso da densidade eletrônica para o cálculo de propriedades químicas como uma alternativa em relação à função de onda. Isto se deve ao fato de a densidade eletrônica ser um observável físico, podendo ser obtida experimentalmente; além disso, possui uma interpretação física bem estabelecida, ao contrário da função de onda. No entanto, ρ pode ser obtida a partir da função de onda através da seguinte relação:

$$\rho(\mathbf{r}) = N \int d\tau' \Psi^*(Q) \Psi(Q) \quad (17)$$

onde a integral $\int d\tau'$ representa a integração sobre todas as coordenadas de spin e sobre as coordenadas espaciais de (N-1) elétrons.

Vale ressaltar que a densidade eletrônica pode ser usada para definir o sistema em si, uma vez que (JENSEN, 2006):

- A integral da densidade eletrônica sobre todo espaço fornece o número de elétrons do sistema;
- As cúspides da densidade definem a posição dos núcleos;
- A derivada da densidade eletrônica nas cúspides definem as cargas dos núcleos correspondentes.

3.3.2 Teoremas de Hohenberg-Kohn

Em 1964, Hohenberg e Kohn publicaram dois Teoremas que se tornaram a base dos Métodos DFT (HOHENBERG, et al., 1964). O primeiro Teorema de Hohenberg-Kohn estabelece que:

Para moléculas cujo estado fundamental é não-degenerado, a energia do estado fundamental, a função de onda e todas as propriedades eletrônicas podem ser determinadas através da densidade eletrônica do estado fundamental. Ou, de modo mais restrito, pode-se dizer que a energia do estado fundamental é um funcional de ρ_0 (onde o índice "0" se refere ao estado fundamental):

$$E_0 = E_0[\rho_0] = \langle \Psi[\rho_0] | \hat{H} | \Psi[\rho_0] \rangle \quad (18)$$

O funcional da energia é constituído pela contribuição das energias cinética, potencial de atração núcleo-elétron e potencial de repulsão elétron-elétron (a repulsão núcleo-núcleo é uma constante dentro da aproximação de Born-Oppenheimer):

$$E_0[\rho_0] = T[\rho_0] + V_{Ne}[\rho_0] + V_{ee}[\rho_0] \quad (19)$$

A segunda parcela da expressão anterior corresponde à soma da energia potencial exercida sobre cada elétron devido ao potencial externo, $v(r)$ - que corresponde às cargas nucleares:

$$V_{Ne} = \langle \psi_0 | \sum_{i=1}^n v(r_i) | \psi_0 \rangle = \int \rho_0(\mathbf{r}) v(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (20)$$

Substituindo a expressão anterior em (19), tem-se:

$$E_0[\rho_0] = T[\rho_0] + V_{ee}[\rho_0] + \int \rho_0(\mathbf{r}) v(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = F[\rho_0] + \int \rho_0(\mathbf{r}) v(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (21)$$

onde $F[\rho_0]$ é chamado de funcional universal e independe do potencial externo. A expressão anterior, no entanto, não fornece uma maneira prática de calcular a energia, pois a forma de $F[\rho_0]$ é desconhecida.

O Teorema Variacional de Hohenberg-Kohn (ou segundo Teorema de Hohenberg-Kohn) estabelece que a energia obtida para uma densidade eletrônica tentativa (que obedeça a equação (16) e que seja maior ou igual a zero para qualquer r) é sempre maior ou igual do que a energia do estado fundamental, ou seja, a densidade eletrônica do estado fundamental minimiza o funcional da energia:

$$E_0 \leq E[\rho_{tent}] \quad (22)$$

3.3.3 Equações de Kohn-Sham

De acordo com o Teorema de Hohenberg-Kohn, é possível calcular todas as propriedades moleculares do estado fundamental a partir de ρ_0 sem usar a função de onda molecular. Contudo, o Teorema de HK não diz como calcular E_0 a partir da densidade - uma vez que a forma do funcional $F[\rho_0]$ é desconhecida e também não apresenta uma forma sistemática de se determinar ρ_0 .

Uma abordagem para solucionar esse problema foi proposta por Kohn et al. (1965), eles propuseram um método para encontrar ρ_0 e para se determinar E_0 a partir de ρ_0 . Essa abordagem é capaz, em princípio, de fornecer resultados exatos; no entanto, a presença de um funcional desconhecido torna necessário o uso de aproximações.

Kohn e Sham consideraram um sistema de N elétrons não-interagentes submetidos a um potencial externo $v_s(r_i)$ cuja densidade eletrônica associada a esse potencial, ρ_s , seria igual a densidade do estado fundamental, ρ_0 . O Hamiltoniano para esse sistema de referência tem a seguinte forma:

$$\hat{H}_s = \sum_{i=1}^N \left[-\frac{1}{2} \nabla_i^2 + v_s(\mathbf{r}_i) \right] = \sum_{i=1}^N \hat{h}_i^{KS} \quad (23)$$

As autofunções monoelétrônicas para esse Hamiltoniano são os orbitais de Kohn-Sham, que são construídos por um procedimento autoconsistente similar ao método Hartree-Fock:

$$\hat{h}_s \phi_i = \varepsilon_i \phi_i \quad i = 1, 2, \dots, N \quad (24)$$

Para um estado fundamental de camada fechada, os elétrons são emparelhados nos orbitais de Kohn-Sham, com dois elétrons de spins opostos em cada orbital espacial de Kohn-Sham. Uma vez obtidos os orbitais de KS, determina-se a densidade eletrônica através da seguinte expressão:

$$\rho = \sum_{i=1}^n |\phi_i^{KS}|^2 \quad (25)$$

Kohn e Sham reescreveram os termos da equação de Hohenberg-Kohn. O funcional relativo à energia cinética foi escrito da seguinte maneira:

$$T[\rho] = \Delta T[\rho] + T_s[\rho] \quad (26)$$

Onde o termo $\Delta T[\rho]$ é a diferença entre o funcional exato ($T[\rho]$) e o funcional calculado para o sistema de elétrons não-interagentes, $T_s[\rho]$.

De forma similar, o termo relativo à energia potencial de repulsão elétron-elétron é reescrito da seguinte maneira:

$$V[\rho] = \Delta V[\rho] - \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\mathbf{r}_1)\rho(\mathbf{r}_2)}{r_{12}} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \quad (27)$$

O segundo termo da equação anterior corresponde à expressão clássica da energia de repulsão eletrostática, na qual as cargas dos elétrons estejam distribuídas de forma contínua, representadas por ρ .

Substituindo (26) e (27) na equação de Hohenberg-Kohn, tem-se:

$$E[\rho] = \Delta T[\rho] + T_s[\rho] + \Delta V[\rho] - \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\mathbf{r}_1)\rho(\mathbf{r}_2)}{r_{12}} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 + \int \rho(\mathbf{r})v(\mathbf{r})d\mathbf{r} \quad (28)$$

Na equação anterior, a soma dos funcionais $\Delta T[\rho]$ e $\Delta V[\rho]$ resulta na energia de correlação e troca, $E_{xc}[\rho]$. De forma que a equação anterior pode ser escrita da seguinte maneira:

$$E[\rho] = T_s[\rho] - \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 + \int \rho(\mathbf{r})v(\mathbf{r})d\mathbf{r} + E_{xc}[\rho] \quad (29)$$

Os três primeiros termos da equação anterior podem ser calculados, uma vez obtida a densidade eletrônica. Já a energia de correlação e troca não possui uma forma analítica conhecida, de tal sorte que os métodos DFT diferenciam-se uns dos outros basicamente pela forma (aproximada) como estimam essa parcela da energia total.

3.3.4 Funcionais de troca e correlação

O funcional de troca e correlação costuma ser (arbitrariamente) separado em uma parcela de troca e outra de correlação, ou seja:

$$E_{xc}[\rho] = E_x[\rho] + E_c[\rho] \quad (30)$$

Uma das primeiras abordagens usadas para se estimar a energia de troca e correlação foi a aproximação LDA (do inglês, *Local Density Aproximation*) na qual se divide o sistema em celas de densidade eletrônica constante. Essa aproximação é melhorada quando se considera celas de proporções menores, até o limite no qual o sistema é dividido num somatório de celas infinitesimais. Nessa abordagem, a E_{xc} é estimada a partir da seguinte integral:

$$E_{xc}^{LDA}[\rho] = \int \rho(\mathbf{r})\varepsilon_{xc}[\rho(\mathbf{r})]d\mathbf{r} \quad (31)$$

O termo ε_{xc} corresponde à energia de troca e correlação de cada elétron, que também é dividida nas parcelas de troca e de correlação. A parcela de troca para um gás de elétrons homogêneo é conhecida analiticamente e dada pela expressão:

$$\varepsilon_x(\rho) = -\frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi}\right)^{\frac{1}{3}} (\rho(\mathbf{r}))^{1/3} \quad (32)$$

Já a parcela de correlação $\varepsilon_c(\rho)$ não tem uma forma analítica nem para o modelo de gás homogêneo de elétrons. Diferentes abordagens foram feitas para estimar a energia de troca para a aproximação LDA, como o uso de Teoria de Perturbação e de funções ajustadas a partir de cálculos de Monte Carlo Quântico. Atualmente, expressões para a energia de troca são obtidas a partir de parametrizações dos dados obtidos por essas abordagens (CAPELLE, 2006).

Para sistemas dissociativos ou de camada aberta, a aproximação local da densidade de spin (LSDA, do inglês *local-spin-density-approximation*) fornece melhores resultados que a LDA. Essa aproximação distribui os elétrons de spins diferentes em diferentes orbitais de Kohn-Sham, de maneira semelhante ao método UHF (*unrestricted Hartree-Fock*).

Para uma descrição mais adequada da densidade eletrônica, é necessário considerar como sua variação espacial afeta o funcional de troca e correlação. Por essa razão, vários métodos foram propostos incluindo uma dependência do gradiente da densidade eletrônica, $\nabla\rho(r)$, na expressão desse funcional. Nessa classe de aproximações destaca-se à aproximação do gradiente-generalizado (GGA, do inglês *generalized-gradient approximation*) - que tem a seguinte forma geral para $E_{xc}[\rho]$:

$$E_{xc}^{GGA}[\rho] = \int d^3r f(\rho(r), \nabla\rho(r)) \quad (33)$$

As diferentes GGAs diferem uma das outras pela forma da função $f(\rho(r), \nabla\rho(r))$. Essas funções costumam ser construídas ajustando parâmetros a partir de um conjunto de moléculas de teste.

Alguns dos funcionais de troca e correlação mais conhecidos são mostrados na tabela a seguir:

Tabela 3 - Funcionais de troca e correlação mais conhecidos

Funcional	Autores	Ano	Tipo
PWx86	Perdew e Wang	1986	Troca
B88	Becke	1988	Troca
PWx91	Perdew e Wang	1991	Troca
LYP	Lee, Yang e Parr	1988	Correlação
PW91	Perdew e Wang	1991	Correlação
B96	Becke	1996	Correlação
PBE	Perdew-Burke- Ernzerhof	1996	Troca e Correlação

Um cálculo DFT pode ser feito a partir de qualquer combinação de um funcional de troca com um funcional de correlação. Um cálculo BLYP, por exemplo, usa o funcional de troca de B88 e o funcional de correção LYP. Existem ainda os funcionais híbridos, que são construídos a partir de uma soma ponderada das energias de troca ou correlação calculadas por diferentes funcionais ou ainda através do método Hartree-

Fock. Um dos funcionais mais usados hoje em dia é o B3LYP, que possui a seguinte forma:

$$E_{xc}^{B3LYP} = (1 - a_0 - a_x)E_x^{LSDA} + a_0E_x^{HF} + a_xE_x^{B88} + (1 - a_c)E_c^{VWN} + a_cE_c^{LYP} \quad (34)$$

Como se pode perceber pela equação anterior, o funcional B3LYP possui contribuições dos funcionais de troca B88 e da aproximação LSDA, além da energia de troca calculada pelo método Hartree-Fock; para o funcional de correlação, há uma parcela oriunda do funcional de VWN e outra do funcional LYP. Os termos $a_0 = 0,20$, $a_x = 0,72$ e $a_c = 0,81$ são parâmetros obtidos de forma a reproduzir energias de atomização experimentais (LEVINE, 2000).

Apesar de ser um dos funcionais mais populares atualmente, o B3LYP (e outros funcionais) não fornece(m) bons resultados para algumas situações. Seguem alguns exemplos (ZHAO, et al., 2008):

- Subestima valores de barreiras de ativação.
- Não descreve bem interações não-covalentes, como complexos de van der Waals.
- Não fornece bons resultados para sistemas envolvendo metais de transição.

Um grupo mais recente de funcionais usa uma nova aproximação, chamada meta-GGA. Nessa aproximação, leva-se em conta não apenas a densidade eletrônica e seu gradiente, mas também a “densidade de energia cinética de Kohn-Sham” (CAPELLE, 2006):

$$\tau(\mathbf{r}) = \frac{\hbar^2}{2m} \sum_i [|\nabla\phi_i(\mathbf{r})|^2] \quad (35)$$

Resultados de cálculos meta-GGAs têm se mostrado promissores, muitas vezes superando aqueles obtidos através dos melhores métodos GGAs. No entanto, o potencial desse tipo de método ainda não foi completamente explorado.

3.3.4.1 Funcional M06-2X

Zhao et al. (2008) publicaram os funcionais M06 e M06-2X que, junto com os funcionais M06-L e M06-HF publicados anteriormente, constituem a série M06. Zhao e Truhlar avaliaram a performance desses 4 funcionais comparando a outros 12 funcionais e ao método Hartree-Fock fazendo uso de diversos bancos de dados de: termoquímica, cinética, interações não-covalentes, ligações de metais de transição, energias de excitações atômicas de metais, energias de excitações de moléculas, comprimentos de ligação, frequências vibracionais e energias vibracionais do ponto-zero. Dentre esses, o M06 foi parametrizado de modo a incluir transição de metais e não-metais e o M06-2X é um funcional não-local parametrizado apenas para não-metais.

Para o M06-2X, a energia de troca é calculada pela seguinte expressão:

$$E_x^{M06-2X} = \sum_{\sigma} dr [F_{X\sigma}^{PBE}(\rho_{\sigma}, \nabla\rho_{\sigma})f(w_{\sigma})] \quad (36)$$

onde:

- $F_{X\sigma}^{PBE}$ é a densidade de energia de troca do modelo PBE
- $f(w_{\sigma})$ é o fator de melhoramento da densidade de energia cinética de spin, e é função da densidade de spin (ρ_{σ}) e da densidade de energia cinética de spin.

A energia de correlação é tratada de forma diferente para spins paralelos e para spins opostos e é obtida a partir da soma dessas diferentes contribuições:

$$E_c^{M06-2X} = E_c^{\alpha\beta} + E_c^{\alpha\alpha} + E_c^{\beta\beta} \quad (37)$$

E energia total de troca e correlação para o M06-2X é calculada pelo seguinte funcional híbrido:

$$E_{xc}^{M06-2X} = \frac{X}{100} E_x^{HF} + \left(1 - \frac{X}{100}\right) E_x^{M06-2X} + E_c^{M06-2X} \quad (38)$$

Na expressão anterior, E_x^{HF} é a energia de troca Hartree-Fock não-local e X é porcentagem de troca Hartree-Fock do funcional híbrido. Para o M06-2X, o valor de X obtido na parametrização foi de 54%.

De acordo com Zhao et al. (2008), o funcional M06-2X apresenta um desempenho excelente para química dos elementos representativos e para interações aromáticas do tipo *stacking*, além de prever com exatidão energias de excitação.

3.4 Orbitais naturais de ligação

3.4.1 Orbitais naturais

Os orbitais naturais são as autofunções do operador de densidade reduzida de primeira ordem, $\hat{\Gamma}$:

$$\hat{\Gamma}\theta_k = n_k\theta_k \quad (k = 1, 2, \dots) \quad (39)$$

Na equação anterior, os termos n_k 's correspondem às ocupâncias dos orbitais θ_k 's. Esses orbitais possuem ocupâncias máximas e por isso possibilitam uma rápida convergência na expansão da densidade eletrônica e outras propriedades monoelétrônicas.

Através da busca pelos orbitais de máxima ocupância restrita a um bloco específico da matriz do operador $\hat{\Gamma}$ associado a um átomo A, é possível obter o conjunto de orbitais naturais atômicos (NAOs, do inglês *Natural Atomic Orbitals*) de A. Fazendo o mesmo procedimento para os demais átomos, obtém-se o conjunto completo de NAOs para toda molécula. Os NAOs convergem para os orbitais naturais de átomos isolados nos limites dissociativos, mas mesmo no ambiente molecular conservam sua propriedade de máxima ocupância - sendo, por isso, o conjunto de orbitais que melhor representa os orbitais atômicos (WEINHOLD, et al., 2005).

De modo análogo aos NAOs, a busca por orbitais de máxima ocupância num bloco da matriz $\hat{\Gamma}$ associado à região de ligação A-B fornecerá os orbitais naturais de ligação (NBOs, do inglês *Natural Bond Orbitals*). Tanto os NAOs quanto os NBOs formam um conjunto completo e ortonormal de orbitais e, portanto, podem ser usados para calcular qualquer propriedade do sistema de modo similar aos orbitais moleculares.

3.4.2 Estruturas Naturais de Lewis

Os NBOs de maiores ocupâncias ($n_i \cong 2$) para um dado sistema estão diretamente associados aos pares de elétrons localizados das estruturas de Lewis. Cada orbital (ocupado) do tipo Lewis Ω_{AB} pode, por sua vez, ser decomposto nos orbitais naturais híbridos (NHOs, do inglês *Natural Hybrid Orbitals*) dos átomos A e B:

$$\Omega_{AB} = c_A h_A + c_B h_B \quad (40)$$

onde c_A e c_B são os coeficientes de polarização e satisfazem a relação: $|c_A|^2 + |c_B|^2 = 1$

Os orbitais híbridos h_A e h_B são construídos a partir de uma combinação linear dos NAOs de uma maneira semelhante ao procedimento de hibridização dos orbitais atômicos. A combinação de dois orbitais híbridos, por sua vez, dá origem a dois NBOs: um orbital “em fase” do tipo Lewis (como o mostrado na equação(40)) e outro “fora de fase” não-Lewis:

$$\Omega_{AB}^* = c_B h_A - c_A h_B \quad (41)$$

Os NBOs do tipo Lewis podem ser subdivididos em três tipos principais:

- Orbitais de caroço (CR).
- Pares isolados de valência (LP).
- Orbitais ocupados ligantes (BD).

Os NBOs não-Lewis, por outro lado, são classificados em:

- Orbitais desocupados de valência não-ligantes (LP*)
- Orbitais de valência anti-ligantes (BD*)
- Orbitais de Rydberg (RY*)

3.4.3 Teoria Natural de Ressonância

É possível escrever uma função de onda localizada $\Psi^{(L)}$ como o produto antissimetrizado dos NBOs do tipo Lewis (WEINHOLD, et al., 2005):

$$\Psi^{(L)} = \hat{A}[(\Omega_{AB})^2(\Omega_{CD})^2 \dots] \quad (42)$$

onde \hat{A} é o operador que antissimetriza os orbitais Ω_{ij} .

A função de onda escrita dessa forma corresponde a uma única estrutura de Lewis. A essa função localizada pode ser associado um Hamiltoniano $\hat{H}^{(L)}$ e uma energia $E^{(L)}$; desse modo, a equação de Schrödinger assume a seguinte forma:

$$\hat{H}^{(L)}\Psi^{(L)} = E^{(L)}\Psi^{(L)} \quad (43)$$

Para uma estrutura ideal que possa ser representada satisfatoriamente por uma única estrutura de Lewis, $E^{(L)} = E_{total}$. Contudo, sabe-se que a delocalização tem um papel importante na estrutura eletrônica de muitos compostos. A magnitude desse desvio da estrutura “ideal” de Lewis pode ser avaliada como uma correção perturbativa da função não-perturbada $\Psi^{(L)}$. Esse tratamento é particularmente útil para se avaliar o efeito de ressonância numa dada estrutura (BEAN, 1998) (SUN, et al., 2007).

O desvio da função de onda localizada $\Psi^{(L)}$ em relação à função de onda total pode ser expresso como a “densidade não-Lewis”, que correspondente à ocupância total dos NBOs não-Lewis na função de onda total. A porcentagem de elétrons que se encontram nesses orbitais “desocupados” é algumas vezes usada como um índice de delocalização ou aromaticidade, chamado de %não-Lewis.

A maioria dos sistemas não pode ser descrito adequadamente por uma única estrutura de Lewis - representada por $\Psi^{(L)}$. Da mesma forma, a matriz de densidade $D^{(L)}$ associada a $\Psi^{(L)}$ não é uma boa aproximação para a “verdadeira” matriz de densidade $D^{(real)}$ de Ψ . Pela teoria de ressonância, o valor real de uma propriedade é dado pela soma ponderada dos valores dessa propriedade para cada estrutura de Lewis, como mostra a equação abaixo:

$$\langle P \rangle_{real} = \sum_{\alpha} w_{\alpha} \langle P \rangle_{\alpha} \quad (44)$$

onde:

- $\langle P \rangle_{\alpha}$ é o valor da propriedade correspondente à estrutura de ressonância
- w_{α} é a contribuição daquela estrutura para o valor real

Para uma representação adequada de Ψ , torna-se necessária a busca por outras funções de onda localizadas ($\Psi_a^{(L)}, \Psi_b^{(L)}, \dots$) que contribuam para o híbrido de ressonância. Com isso, é possível escrever a matriz de densidade real como uma combinação linear das matrizes de densidade para cada estrutura de Lewis:

$$D^{(real)} = \sum_{\alpha} w_{\alpha} D_{\alpha}^{(L)} \quad (45)$$

A equação anterior é uma condição suficiente e necessária para que qualquer propriedade possa ser escrita na forma apresentada na equação (44). A aplicação quantitativa da teoria de ressonância consiste em encontrar os pesos w_{α} para os quais a equação anterior (43) é satisfeita com maior exatidão.

Uma maneira de calcular os pesos das formas canônicas que contribuem para $D^{(real)}$ é através da teoria natural de ressonância (NRT, do inglês *Natural Resonance Theory*). O método NRT faz uma busca por diversas estruturas de ressonância e calcula suas respectivas $D_{\alpha}^{(L)}$, em seguida constrói uma matriz tentativa híbrida $D^{(t)}$ a partir da combinação linear das estruturas de Lewis:

$$D^{(t)} = \sum_{\alpha} w'_{\alpha} D_{\alpha}^{(L)} \quad (46)$$

Em seguida, a partir de um procedimento variacional, é feita uma busca pelos w'_{α} que minimizam o desvio quadrado médio $\delta_{(t)}$ entre $D^{(real)}$ e $D^{(t)}$.

$$\delta_{(t)} = \min_{\{w'_{\alpha}\}} \|D^{(real)} - D^{(t)}\| \geq 0 \quad (47)$$

Ao ser atingido um critério de convergência estabelecido, são encontrados os pesos w_{α} que representam a contribuição de cada forma canônica para o híbrido de ressonância.

A partir dos pesos obtidos pelo método NRT, é possível calcular as ordens naturais de ligação entre dois átomos A e B quaisquer:

$$b_{AB} = \sum_{\alpha} w_{\alpha} b_{AB}^{(\alpha)} \quad (48)$$

O termo $b_{AB}^{(\alpha)}$ corresponde ao número de ligações A-B existentes na estrutura α (1 para uma ligação simples, 2 para uma ligação dupla...). Para distinguir as contribuições iônica e covalente para a ordem de ligação, o caráter iônico i_{AB} de uma ligação é definido como:

$$i_{AB} = \frac{\sum w_{\alpha} i_{AB}^{(\alpha)}}{b_{AB}} \quad (49)$$

onde $i_{AB}^{(\alpha)}$ é a ionicidade da ligação AB na estrutura de ressonância α , calculada a partir dos coeficientes de polarização c_A e c_B da equação (40) através da relação abaixo:

$$i_{AB}^{(\alpha)} = \left| \frac{c_A^2 - c_B^2}{c_A^2 + c_B^2} \right| \quad (50)$$

A ordem de ligação total b_{AB} , por sua vez, pode ser dividida numa parcela covalente e outra iônica através das seguintes equações:

$$b_{AB}^{(ion)} = b_{AB} i_{AB} \quad (51)$$

$$b_{AB}^{(cov)} = b_{AB} (1 - i_{AB}) \quad (52)$$

É possível também determinar as valências naturais atômicas V_A através das ordens naturais de ligação:

$$V_A = \sum_{B \neq A} b_{AB} \quad (53)$$

A valência, assim como as ordens de ligação, também pode ser separada numa contribuição covalente e outra iônica utilizando-se as equações a seguir:

$$V_A^{(ion)} = \sum_{B \neq A} b_{AB}^{(ion)} \quad (54)$$

$$V_A^{(cov)} = \sum_{B \neq A} b_{AB}^{(cov)} \quad (55)$$

A teoria natural de ressonância, portanto, fornece ferramentas muito úteis na análise da estrutura eletrônica de um dado sistema, pois permite determinar: as contribuições de cada forma canônica para o híbrido de ressonância, as ordens naturais de ligação, as contribuições iônicas e covalentes para cada ligação e as valências naturais atômicas.

3.5 Aromaticidade

3.5.1 Aspectos gerais

Atualmente, não existe uma definição sólida e universalmente aceita para o conceito de aromaticidade. Muitas tentativas são feitas para explicar o fenômeno, mas eventualmente esses esforços são questionados ou contra-argumentados por outros pesquisadores. Sabe-se que a aromaticidade é um fenômeno complexo e influenciado por vários fatores; além disso, não se trata de um observável físico. Desse modo, diversos critérios têm sido usados para caracterizá-la e quantificá-la, sendo estes de naturezas diversas: energética, magnética, geométrica e topológica. Contudo, nenhum desses critérios - isoladamente - demonstrou-se capaz de avaliar de modo satisfatório a aromaticidade para toda gama de compostos aromáticos conhecidos (CARAMORI, et al., 2009).

De acordo com Balaban et al. (2004), físicos e químicos costumam adotar maneiras diferentes de avaliar quantitativamente a aromaticidade. Os físicos usualmente medem grandezas geométricas e magnéticas de compostos aromáticos e as comparam com as de não-aromáticos relacionados. Enquanto os químicos avaliam a reatividade e quantificam os calores de formação dos compostos para compará-los com compostos acíclicos conjugados.

Apesar das divergentes opiniões em torno do conceito de aromaticidade, há um consenso de que os compostos aromáticos devem ser planos, cíclicos e possuírem um sistema de elétrons π delocalizados. Essa delocalização, por sua vez, acarretaria em:

- aumento da estabilidade termodinâmica em comparação com os análogos não cíclicos;
- alternância reduzida (ou uma equalização) dos comprimentos de ligação;
- tendência à realização preferencial de reações de substituição;
- indução de corrente dos elétrons π quando submetidos a um campo magnético externo.

Um critério qualitativo útil para determinar se um composto é aromático é a regra de Hückel, que estabelece que: sistemas cíclicos que possuem $(4n+2)$ elétrons π apresentam uma energia de estabilidade extra em relação àqueles que contêm $4n$ elétrons π (onde n é número natural).

Hückel utilizou a teoria dos orbitais moleculares para esclarecer muitas questões acerca da estrutura eletrônica de compostos orgânicos e de aspectos da aromaticidade. Sua teoria serviu de base para a síntese de diversos compostos que vieram a corroborá-la - sendo eventualmente incorporada no próprio conceito de aromaticidade. Contudo, apesar de sua grande utilidade prática, a teoria de Hückel falha para alguns compostos. Entre eles, encontram-se os isômeros de [10]-anulenos, que possuem o número apropriado de elétrons, mas não as demais propriedades dos aromáticos. A não-aromaticidade desses compostos é atribuída à falta de planaridade, que impede uma boa conjugação do sistema π . Posteriormente, esse critério (planaridade) foi agregado à regra de Hückel em si.

3.5.2 Índices de aromaticidade

Devido à ausência de uma grandeza única capaz de quantificar satisfatoriamente a aromaticidade, muitos índices diferentes foram propostos desde o século passado para avaliar essa grandeza. Esses índices são usualmente divididos em três categorias: geométricos, energéticos e magnéticos (KRYGOWSKI, et al., 1996) (BALABAN, et al., 2004).

Em geral, é comum encontrar correlação entre índices oriundos de uma mesma categoria. No entanto, não há um consenso se os critérios provenientes dessas diferentes categorias estão correlacionados ou se são independentes. O mais recomendável é usar o maior número de critérios possíveis ao se avaliar o caráter aromático de uma série de compostos (CARAMORI, et al., 2009).

Os critérios geométricos para a avaliação da aromaticidade se baseiam na tendência à equalização dos comprimentos de ligação. Isso se deve ao fato dos compostos aromáticos possuírem um sistema de elétrons π delocalizados - o que lhes confere ligações com caráter intermediário entre simples e dupla. O benzeno é uma das principais referências na construção desses índices, já que suas ligações possuem o mesmo comprimento e não são essencialmente simples nem duplas. Entre os critérios geométricos conhecidos, pode-se citar: o índice de Bird (BIRD, 1985) (I_5, I_6, I_A, \dots) e o HOMA (KRUSZEWSKI, et al., 1972) (do inglês, *Harmonic Oscillator Model of Aromaticity*).

Os índices de aromaticidade magnéticos se fundamentam no conhecido caráter diamagnético dos compostos aromáticos. Uma substância é dita diamagnética

quando: (i) não possui magnetização na ausência de um campo externo, (ii) quando submetida a um campo magnético, gera um campo induzido contrário ao campo externo. Diz-se, portanto, que essas substâncias possuem uma susceptibilidade magnética negativa. Já as substâncias que possuem uma susceptibilidade magnética positiva (ou seja, geram um campo magnético no mesmo sentido do campo externo), são ditas paramagnéticas.

Nos compostos aromáticos, a aplicação de um campo magnético externo induz a passagem de uma corrente elétrica gerada pelo movimento cíclico dos elétrons π ao longo do anel. Essa corrente de anel afeta as propriedades magnéticas da molécula, alterando, por exemplo, os deslocamentos químicos em espectros de RMN (Ressonância Magnética Nuclear) de ^1H . Índices de aromaticidade magnéticos como NICS (do inglês, *Nucleous Independent Chemical Shift*) classificam os compostos como aromáticos ou antiaromáticos de acordo com o efeito diamagnético ou paramagnético das correntes de anel.

Outra abordagem usada para avaliar a aromaticidade é a determinação da “energia de ressonância” que mede a estabilidade relativa dos compostos aromáticos em relação a compostos hipotéticos com ligações π localizadas (por exemplo, a estabilidade relativa do benzeno em relação ao “cicloexatrieno”). Essas energias foram inicialmente obtidas a partir do calor de formação de reações de hidrogenação.

Segundo Balaban et al. (2004), os melhores métodos para se estimar as energias de ressonância são baseados em reações isodésmicas (reações hipotéticas nas quais os números de ligações de cada tipo são conservados, mas as conectividades são alteradas) e uma subclasse dessas reações, chamada de reações homodesmóticas (nas quais também se conserva a hibridização de cada carbono e o número de hidrogênios ligados a eles).

No presente trabalho, foram usados os índices $I_{5/6}$, HOMA e BO_{\min} cujos procedimentos de obtenção são detalhados a seguir.

3.5.2.1 Ordem de ligação mínima (BO_{\min})

A redução na alternância dos comprimentos de ligação serviu de base para a construção de vários índices de aromaticidade. No entanto, a presença de heteroátomos dificulta esse tipo de avaliação, uma vez que os comprimentos típicos

de ligações simples e duplas variam para diferentes átomos. Jug (1983) propôs o uso de ordens de ligação no lugar de comprimentos de ligação para solucionar esse problema. No entanto, ao invés de avaliar a aromaticidade apenas pela geometria, Jug considerou também a corrente de anel. Segundo ele, a magnitude da corrente de anel seria determinada pela ligação mais fraca do anel - ou seja, pela menor ordem de ligação. Desse modo, Jug definiu a menor ordem de ligação de um anel, BO_{\min} , como um índice de aromaticidade baseado na corrente de anel.

Além de sua simplicidade, o índice BO_{\min} tem algumas claras vantagens em relação a outros índices:

- Pode ser aplicado a compostos não-planos, não-benzenoides, íons e radicais.
- Não necessita de comparação com um composto fictício de referência.
- Não depende de parametrizações.

3.5.2.2 Índices de Bird

Assim como outros índices geométricos propostos anteriormente, os índices de Bird (BIRD, 1985) (BIRD, 1992) se valem da premissa de que nos compostos aromáticos há uma baixa alternância nos comprimentos de ligação. No entanto, para evitar problemas com ligações envolvendo heteroátomos, Bird - assim como Jug (1983) - usou ordens de ligação ao invés de comprimentos de ligação. Ele definiu o coeficiente de variação V das ordens de ligação através da expressão:

$$V = \frac{100}{N_o} \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (N_i - N_o)^2}{n}} \quad (56)$$

onde:

- N_i é a ordem de ligação da ligação i ;
- N_o é a ordem de ligação média do anel;
- n é o número de ligação do anel.

Percebe-se pela expressão anterior que para um anel totalmente delocalizado, no qual $N_i = N_o$, o coeficiente de variação será nulo - é o caso do benzeno. Contudo, para um sistema com ligações simples e duplas localizadas (como as estruturas de Kekulé),

$V = V_K^{(5)} = 35$ (para anéis de cinco membros) ou $V = V_K^{(6)} = 33,3$ (para anéis de seis membros). O índice de Bird I é, então, calculado a partir de V pela equação abaixo:

$$I_n = 100 \left(1 - \frac{V}{V_K^{(n)}} \right) \quad (57)$$

Nota-se pelas equações anteriores, que os índices de Bird são calculados a partir do desvio-padrão das ordens de ligação ajustados para fornecerem um valor igual a 100 para o benzeno e 0 para estruturas de Kekulé. Os termos I_5 e I_6 são usados para se referir ao índice de Bird calculado para anéis de 5 e 6 membros respectivamente. Porém, esses índices não possuem uma equivalência direta, de modo que não era possível fazer uma comparação entre os valores I_n para anéis de tamanhos diferentes. Para solucionar esse problema, Bird introduziu o índice unificado I_A baseado nos valores de energia de delocalização de Hückel (BIRD, 1992) (CARAMORI, et al., 2009). Esse índice unificado pode ser obtido pela expressão abaixo:

$$I_A = I_6 = 1,235I_5 \quad (58)$$

É importante ressaltar que Bird utilizou na construção do seu índice, as ordens de ligação de Gordy (GORDY, 1947), calculadas a partir do comprimento de ligação R e das constantes empíricas a e b que dependem os átomos e da natureza da ligação, como mostra a equação:

$$N = \frac{a}{R^2} - b \quad (59)$$

No entanto, no presente trabalho optou-se por usar as ordens de ligação calculadas através da teoria natural de ressonância. Por esse motivo, os índices de Bird usados nesse trabalho adotaram a seguinte simbologia: " I_n^* ", para diferenciar do índice calculado de forma convencional.

3.5.2.3 HOMA

HOMA é um índice geométrico que faz uso de um comprimento ótimo de ligação R_{opt} ao invés de comprimentos de ligação médios. R_{opt} é o comprimento da ligação carbono-carbono que minimiza: (i) a energia de compressão das ligação dupla do eteno, (ii) a energia de expansão da ligação simples do etano. Esse comprimento é estimado a partir da minimização de uma energia de deformação usando um potencial

harmônico, cujo procedimento matemático é pormenorizado por Kruszewski et al. (1972).

O cálculo do índice em si é feito pela seguinte equação:

$$HOMA = 1 - \frac{\alpha}{N} \sum (R_{opt} - R_i)^2 \quad (60)$$

Na equação anterior, α é uma constante empírica escolhida para fornecer $HOMA = 0$ para estruturas de Kekulé e $HOMA = 1$ para sistemas que possuem todos os comprimentos de ligação iguais a R_{opt} .

Uma vantagem do modelo HOMA em relação a outros índices é que ele divide as contribuições para o decréscimo da aromaticidade em dois termos: um energético EN e outro geométrico GEO. EN está associado ao alongamento do comprimento de ligação (em relação a R_{opt}), enquanto GEO exprime a alternância dos comprimentos de ligação. É possível reescrever a equação (60) de modo a explicitar esses termos:

$$HOMA = 1 - \left[f\alpha(R_{opt} - R_{av})^2 + \frac{\alpha}{N} \sum (R_{av} - R_i)^2 \right] = 1 - EN - GEO \quad (61)$$

R_{av} é a média dos comprimentos de ligação e f é definido da seguinte maneira:

$$f = +1, \text{ se } R_{av} > R_{opt} \quad (62)$$

$$f = -1, \text{ se } R_{av} < R_{opt} \quad (63)$$

Apesar de sua versatilidade, o índice HOMA como formulado originalmente não podia ser aplicado para sistemas heterocíclicos. No entanto, uma modificação do modelo (KRYGOWSKI, et al., 1996) possibilitou o seu uso para sistemas contendo heteroátomos. A abordagem utilizada foi a utilização de números de ligação de Pauling (PAULING, 1947), n , para gerar “comprimentos de ligação CC virtuais” através da equação:

$$r(n) = 1,467 - 0,1702 \ln(n) \quad (64)$$

Esses comprimentos virtuais $r(n)$ possibilitaram a generalização da equação (61) para heterociclos:

$$HOMA = 1 - \left[f\alpha(r_{opt} - r_{av})^2 + \frac{\alpha}{N} \sum (r_{av} - r_i)^2 \right] = 1 - EN - GEO \quad (65)$$

É importante esclarecer que no presente trabalho os índices HOMA não foram calculados usando os números de ligação de Pauling. Em seu lugar, foram usadas as

ordens de ligação " b_{AB} " determinadas a partir de cálculos NBO (conforme explicado na seção 3.4). O próprio Pauling definiu seu número de ligação como: "o número de pares de elétrons envolvidos na ligação" (PAULING, 1947). No presente trabalho, interpretou-se que as ordens de ligação calculadas pela teoria natural de ressonância representariam mais satisfatoriamente essa grandeza do que os números de ligação calculados pelas equações empíricas propostas por Pauling.

3.6 Análise Multivariada

Atualmente, devido à automação dos instrumentos de análise química e à velocidade de processamento dos computadores, é possível obter um grande número de dados em um curto intervalo de tempo. Essa gama de informações, em geral, não pode ser analisada sem o uso de ferramentas adequadas. Para isso, existem as técnicas de análise multivariada - que permitem racionalizar esses dados e identificar padrões nas amostras.

Em geral, as diferentes técnicas empregadas de análise multivariada partem de um mesmo ponto inicial: uma matriz de dados na qual cada amostra é descrita por um vetor de medidas. Essa representação insere os dados num espaço multidimensional no qual cada amostra corresponde a um ponto com N coordenadas, onde N é o número total de variáveis medidas. Desse modo, há uma tendência para a aglomeração de amostras com padrões similares e um distanciamento entre amostras com padrões diferentes.

A seguir, são descritos os métodos de análise multivariada usados no presente trabalho (ADAMS, 2004).

3.6.1 Análise de componentes principais

A redução de dados é, muitas vezes, um procedimento necessário para o analista - principalmente quando ele tem em mãos um número de variáveis superior ao número de amostras. Existem vários métodos estatísticos que permitem a identificação das principais variáveis responsáveis pelo padrão de um conjunto de dados; entre estes, um dos mais usados em análises quimiométricas é a análise de componentes principais (PCA, sigla para *principal components analysis*).

A PCA envolve rotações e transformações dos eixos das variáveis originais de modo a obter novos eixos que apontem nas direções de máxima variância dos dados. Estes novos eixos são ortogonais entre si, de modo que as novas variáveis não são correlacionadas. Como normalmente há uma grande correlação entre as variáveis usualmente medidas, é comum que o número de novas variáveis necessárias para descrever a variância seja bem inferior ao número de variáveis originais. Portanto, a PCA fornece um meio eficaz de redução da dimensionalidade dos dados.

A primeira componente principal, PC1 (*principal component 1*), é a combinação linear das variáveis originais que possui a maior variância. Após a determinação da PC1, é feita uma busca por uma nova componente principal que represente o máximo da variância restante e que seja ortogonal à PC1. De modo análogo, determinam-se as demais PCs de modo que sejam todas ortogonais entre si e que representem a variância total dos dados originais.

O procedimento da análise de componentes principais pode ser sumarizado nas seguintes etapas:

1. Construção da matriz de dados A para as m amostras, com os valores de suas n variáveis.
2. Autoescalamento dos dados
 - a. Centrar na média: calculam-se as médias aritméticas para cada variável e deduz-se o seu valor de cada elemento daquela variável.
 - b. Determina-se o desvio-padrão para cada variável e, para cada elemento daquela variável, divide-se o seu valor pelo desvio-padrão - de modo a tornar as diferentes variáveis adimensionais.
3. Determinação da matriz de correlação através da:

$$R = \frac{X_a^t X_a}{m-1} \quad (66)$$

onde R é matriz de correlação, X_a é a matriz de dados autoescalada e X_a^t é sua transposta.

4. Determinação dos autovalores λ_i e dos autovetores L_i da matriz R .
5. Projeção de um conjunto reduzido de autovetores num espaço com um número reduzido de dimensões.

3.6.2 Análise hierárquica de *clusters*

Encontrar padrões num conjunto de dados e subdividi-los em grupos com características similares é uma necessidade frequente para um analista. Quando esse procedimento é realizado sem o conhecimento prévio dos grupos nos quais os dados precisam ser divididos, dá-se o nome de “reconhecimento de padrões não-supervisionado”. O propósito desse tipo de abordagem é a identificação de conjuntos de amostras similares caracterizados pelas variáveis medidas para essas amostras. A análise de *clusters* é uma técnica que reconhece e quantifica esses agrupamentos

(*clusters*) através da similaridade dos pontos (amostras) que os constituem e a relação que há que os diferentes *clusters*.

A similaridade entre duas amostras costuma ser avaliada pela distância que há entre elas no espaço multidimensional das variáveis medidas. Como dito anteriormente, amostras com características semelhantes tendem a ficar próximas umas das outras, enquanto aquelas com características distintas tendem a ficar separadas. Embora existam muitas funções de distância distintas disponíveis na literatura, a mais usada entre elas é a distância Euclidiana, definida abaixo:

$$d_{AB} = \sqrt{\sum_{j=1}^n (X_{a,j} - X_{b,j})^2} \quad (67)$$

onde $X_{a,j}$ e $X_{b,j}$ são os elementos dos vetores de coordenadas das amostras a e b , e n é o número de coordenadas. Desse modo, a distância Euclidiana pode ser calculada para cada par de amostras, originando uma matriz quadrada e simétrica de distâncias.

Na análise hierárquica de *clusters*, cada amostra é considerada inicialmente como um agrupamento separado. A seguir, os dois *clusters* mais próximos são fundidos num único *cluster*. O procedimento é então repetido até que um único *cluster* englobe todas as amostras. Existem muitos critérios para avaliar como essas clusterizações são feitas e eles dão origem aos diferentes métodos desse tipo de análise.

A representação hierárquica da estrutura de *clusters* é feita através de um dendograma. Esse gráfico ilustra a sequência de fusões dos *clusters* e os valores correspondentes de distância (similaridade) nas quais elas ocorrem. Em geral, pode-se determinar um valor de corte, selecionado pelo analista, que divida as amostras num número apropriado de agrupamentos distintos. Esse valor de corte deve ser escolhido de tal modo que a distância entre os *clusters* seja muito superior às distâncias entre pontos de um mesmo *cluster*. Segue abaixo um exemplo de dendograma.

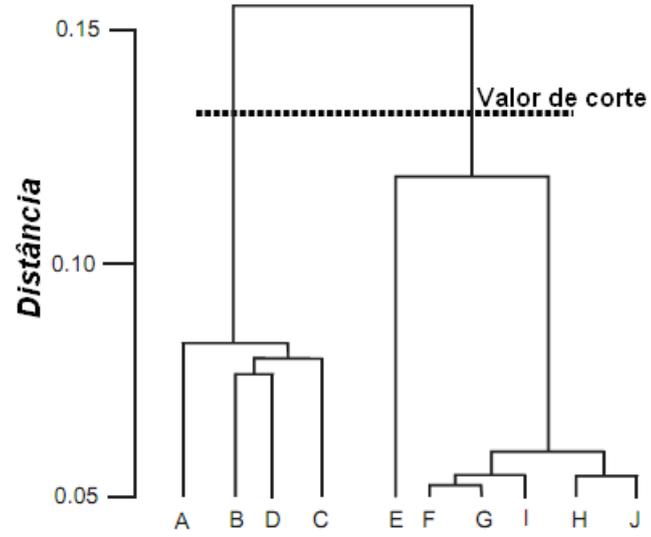


Figura 15 - Exemplo de dendograma (ADAMS, 2004)

4. Procedimento computacional

A primeira etapa do procedimento computacional foi a montagem das estruturas utilizando o programa GaussView 5.0 (DENNINGTON, et al., 2009). A seguir, foram realizados cálculos de otimização de geometria do estado fundamental e frequência vibracional usando o pacote computacional Gaussian 09 (FRISCH, et al.). Esses cálculos foram feitos usando o funcional M06-2X e o conjunto de funções de base cc-pVTZ. Posteriormente, foram realizados cálculos em nível de teoria HF/6-311+G** em três estruturas utilizando, mais uma vez, o programa Gaussian 09.

A partir das geometrias de mínimo, foram realizados cálculos NBO e NRT usando o *software* NBO 5.9 (GLENDENING, et al.). Os dados obtidos desses cálculos foram usados para a determinação dos índices de aromaticidade. Por fim, as análises multivariadas foram realizadas utilizando o programa STATISTICA 8.0 (StatSoft, 2007).

5. Resultados e discussão

5.1 Estruturas

A primeira etapa deste trabalho foi a montagem das estruturas dos compostos mesoiônicos utilizando o programa GaussView 5.0 (DENNINGTON, et al., 2009). Utilizou-se três tipos diferentes de anéis mesoiônicos e variou-se os substituintes em três diferentes posições. A figura abaixo mostra a estrutura-base dos compostos modelados.

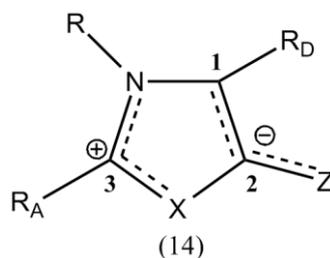


Figura 16 - Estrutura-base dos mesoiônicos estudados.

onde:

- R= H ou CH₃
- R_A= H, F ou CF₃
- R_D= H, CH₃ ou NH₂
- X e Z = NCH₃ e S (anel NNCS), O e O (anel NOO) ou S e S (anel NSS)

Na figura anterior, X e Z determinam o tipo de anel, R_A corresponde a um grupo atrator de elétrons (ou hidrogênio) e R_D a um grupo doador de elétrons (ou hidrogênio). A opção de usar grupos atratores e doadores de elétrons nas posições R_A e R_D (respectivamente) deve-se ao fato dessa escolha aumentar o momento de dipolo da estrutura e suas propriedades ópticas não-lineares conforme observado por Moura et al. (1996). Os carbonos do anel foram numerados (1, 2 e 3) como mostrado na figura 16 para facilitar futuras referências.

A nomenclatura de cada tipo de anel é dada por:

- 1,3-diazol-4-tiona (anel NNCS)
- 1,3-tiazol-5-tiona (anel NSS)
- 1,3-oxazol-5-ona (anel NOO)

As estruturas foram então otimizadas a partir de cálculos DFT usando o funcional M06-2X e o conjunto de funções de base cc-pVTZ. Após a otimização de geometria, foram feitos cálculos de frequência para a caracterização de estado de mínimo e cálculos NBO. As estruturas otimizadas para os anéis NNCS, NSS e NOO são mostradas nas figuras a seguir.

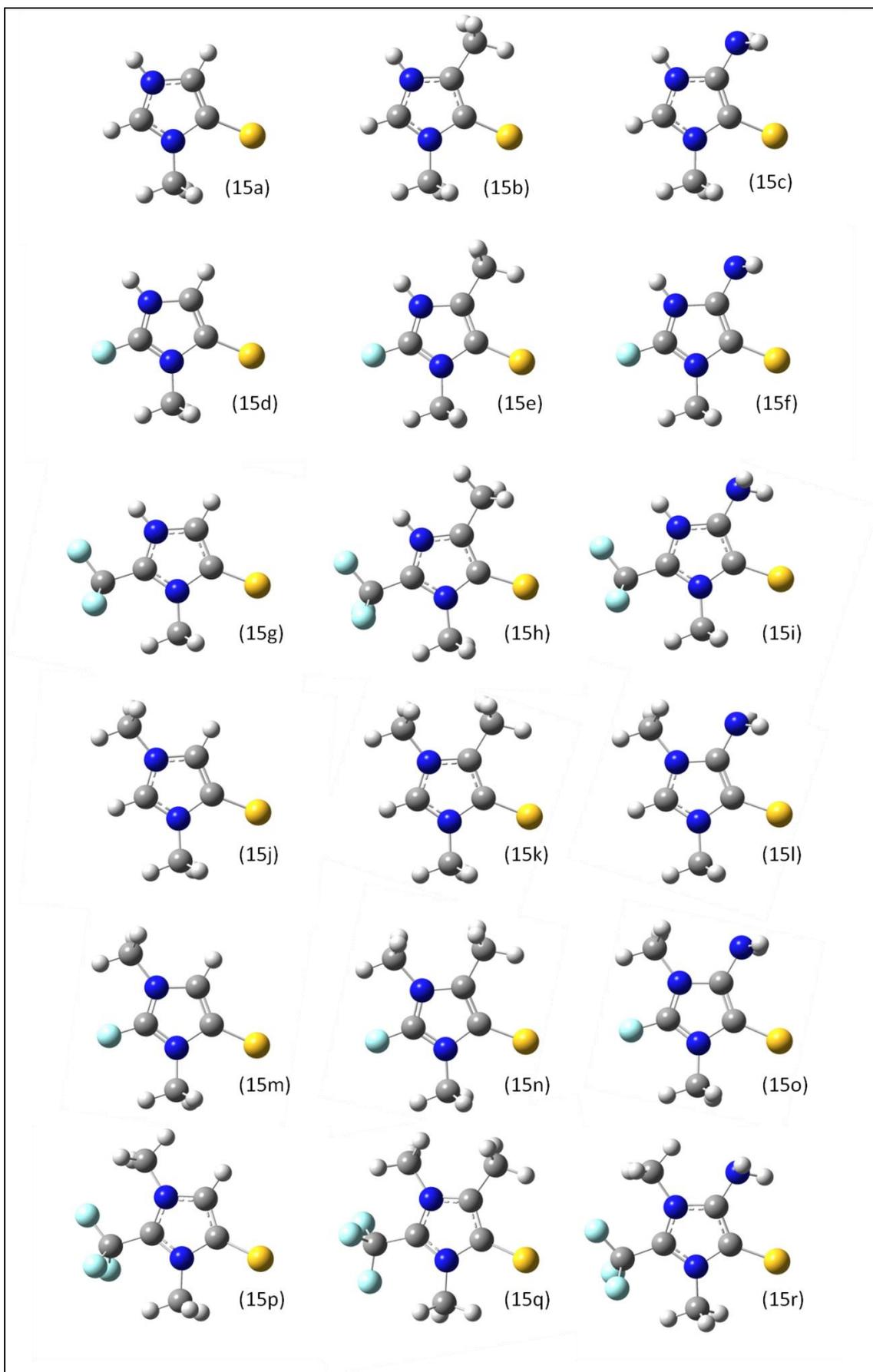


Figura 17 - Estruturas otimizadas dos anéis NNCS

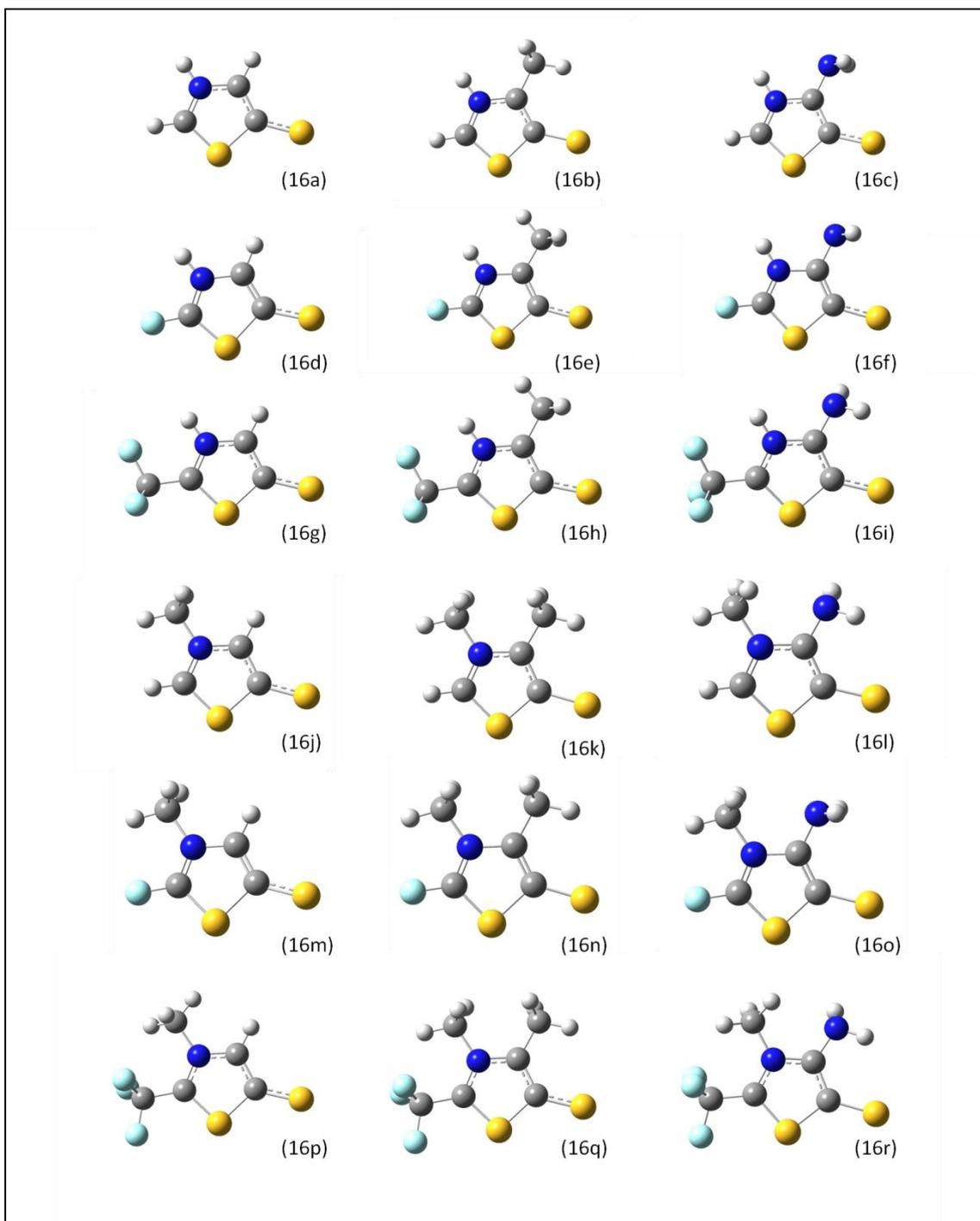


Figura 18 - Estruturas otimizadas dos anéis NSS

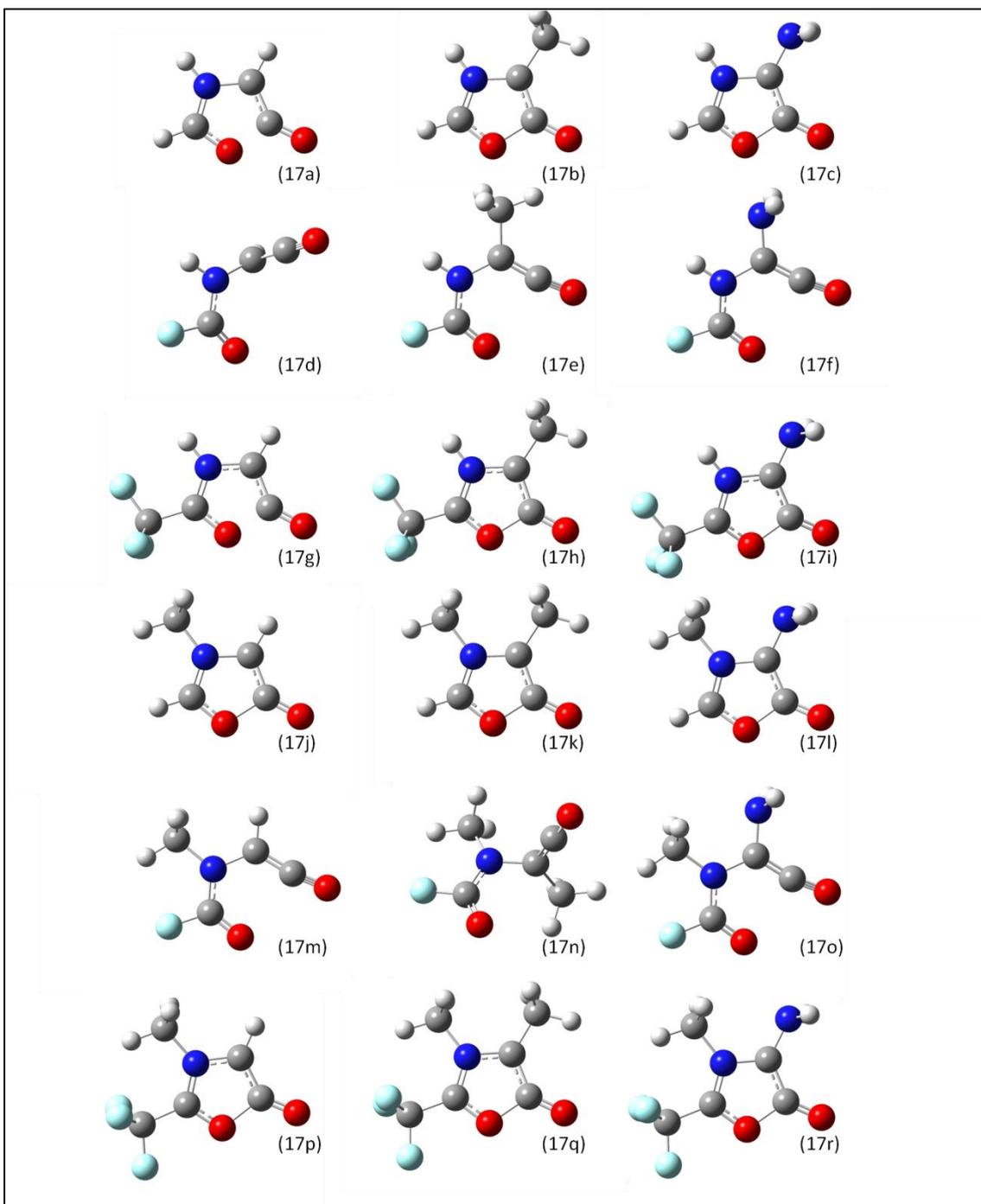


Figura 19 - Estruturas otimizadas dos anéis NOO

Observa-se pelas figuras 17 e 18 que as estruturas dos tipos NNCS e NSS mantiveram-se estáveis como anéis após a otimização de geometria para todas as combinações de substituintes usados. No entanto, alguns compostos do tipo NOO sofreram uma ruptura da ligação $C2 - X$, como se pode notar pela figura 19. As estruturas (17e), (17f), (17m) e (17o) apresentaram uma abertura do anel mesoiônico, mas permaneceram planas. Enquanto as estruturas (17d) e (17n) apresentaram, além da quebra da ligação $C2 - X$, uma torção no diedro $N - C1 - C2 - Z$; desse modo,

fugindo da planaridade. Nota-se que as 6 estruturas nas quais o anel se abriu possuíam o átomo de flúor ligado a C3, indicando que esse grupamento causa um enfraquecimento da ligação C2 – X.

As estruturas (17a) e (17g) não tiveram as ligações C2 – X explicitadas pelo programa de visualização utilizado, no entanto, uma rápida inspeção visual mostra que a distância entre esses dois átomos é semelhante às distâncias apresentadas pelos demais compostos que não sofreram quebra dessa ligação. Por esse motivo, resolveu-se analisar as distâncias e ordens de ligação (obtidas através da análise NRT) C2 – X de todos os compostos do tipo NOO e compará-las. Esses valores são mostrados na tabela a seguir:

Tabela 4 - Distâncias interatômicas e ordens de ligação C2-X para os anéis NOO

Estrutura otimizada	Distância interatômica (Å)	Ordem de ligação
17a	1,52	0,70
17b	1,49	1,01
17c	1,48	0,97
17d	3,53	0,00
17e	2,64	0,01
17f	2,63	0,00
17g	1,52	0,96
17h	1,49	0,96
17i	1,48	0,97
17j	1,50	0,80
17k	1,48	0,75
17l	1,47	1,01
17m	2,53	0,02
17n	3,49	0,00
17o	2,44	0,02
17p	1,50	0,96
17q	1,47	0,97
17r	1,46	0,97

Os dados da tabela 4 reforçam as observações feitas anteriormente para os compostos que sofreram quebra do anel. As distâncias interatômicas C2 – X nessas estruturas foram superiores a 2,4 Å, bem maiores do que o valor esperado para

ligações simples carbono-oxigênio. Percebe-se ainda, que os compostos cujo arranjo fugiu da planaridade apresentaram distâncias ainda maiores, da ordem de 3,5 Å. Além disso, essas estruturas apresentaram ordens de ligação quase nulas, confirmando o fato de que não há realmente uma ligação $C2 - X$ nesses compostos.

As demais estruturas apresentaram comprimentos interatômicos variando na faixa de 1,46 – 1,52 Å; entre essas, (17a) e (17g) tiveram as maiores distâncias. Em relação às ordens de ligação, a maioria apresentou valores próximos a 1 - característicos de uma ligação simples. (17a), (17j) e (17k) tiveram ordens de ligação menores, na faixa de 0,68 – 0,80 - o que indica que nesses compostos houve contribuição de uma ou mais formas canônicas nas quais não havia a ligação $C2 - X$. Acredita-se, portanto que se trata de ligações fracas.

Nota-se ainda pela tabela anterior que não houve uma relação direta entre a distância interatômica e a ordem de ligação em alguns casos. As estruturas (17a) e (17g), por exemplo, apresentaram distâncias interatômicas semelhantes: 1,52 Å, mas ordens de ligação bem distintas: 0,70 e 0,96, respectivamente. Como as ordens de ligação foram determinadas pelas contribuições de ligações simples, duplas ou triplas na análise NRT, acredita-se que essa análise pode estar supervalorizando algumas estruturas de ressonância em relação às outras, desse modo diminuindo (ou aumentando) a ordem de ligação analisada.

Uma forma de confirmar a presença das ligações carbono-oxigênio do tipo " $C2 - X$ " nas estruturas (17a) e (17g) é através dos orbitais naturais de ligação. Foi verificada a presença desses orbitais nos arquivos de saída dos cálculos NBO. As imagens desses orbitais foram geradas usando o programa GaussView 5.0 para os compostos (17a) e (17g) e os análogos (17b) e (17h) para efeito de comparação.

Percebe-se claramente pela figura 20 (abaixo) que as estruturas (17a) e (17g) apresentaram orbitais NBO ligantes semelhantes aos das estruturas análogas (17b) e (17h) para a ligação $C2 - X$, confirmando a existência destas ligações nesses compostos.

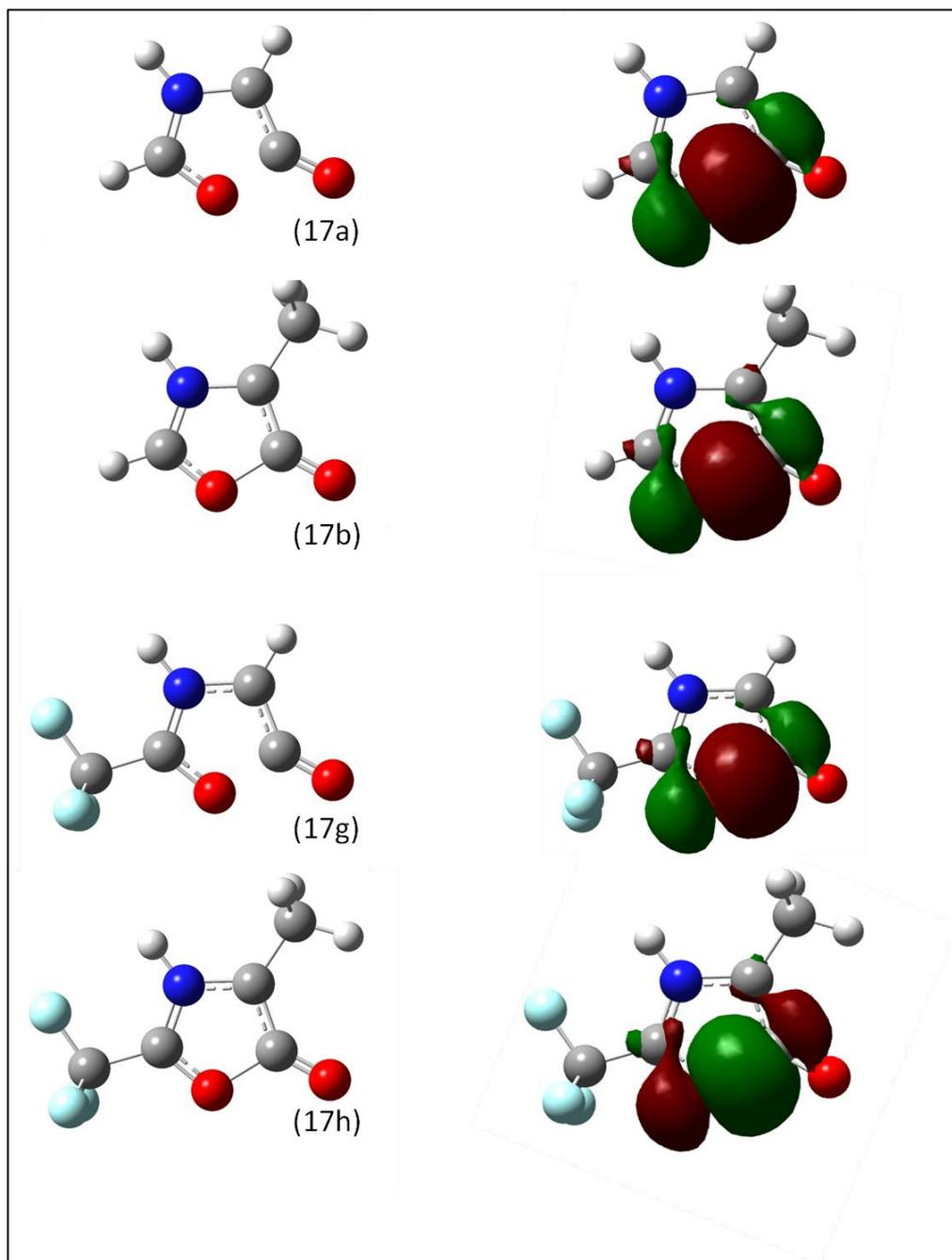


Figura 20 - Orbitais NBO ligantes associados às ligações C2-X. À esquerda, estruturas sem os orbitais e à direita com os orbitais.

5.2 Orbitais de fronteira

Após a otimização de geometria, foram gerados os orbitais de fronteira para as estruturas otimizadas, aqui batizados de HOKO e LUKO (siglas para *Highest Occupied Kohn-Sham Orbital* e *Lowest Unoccupied Kohn-Sham Orbital*) - que são os orbitais de Kohn-Sham análogos ao HOMO e LUMO. As figuras a seguir mostram esses orbitais para os compostos (15a), (16a) e (17a).

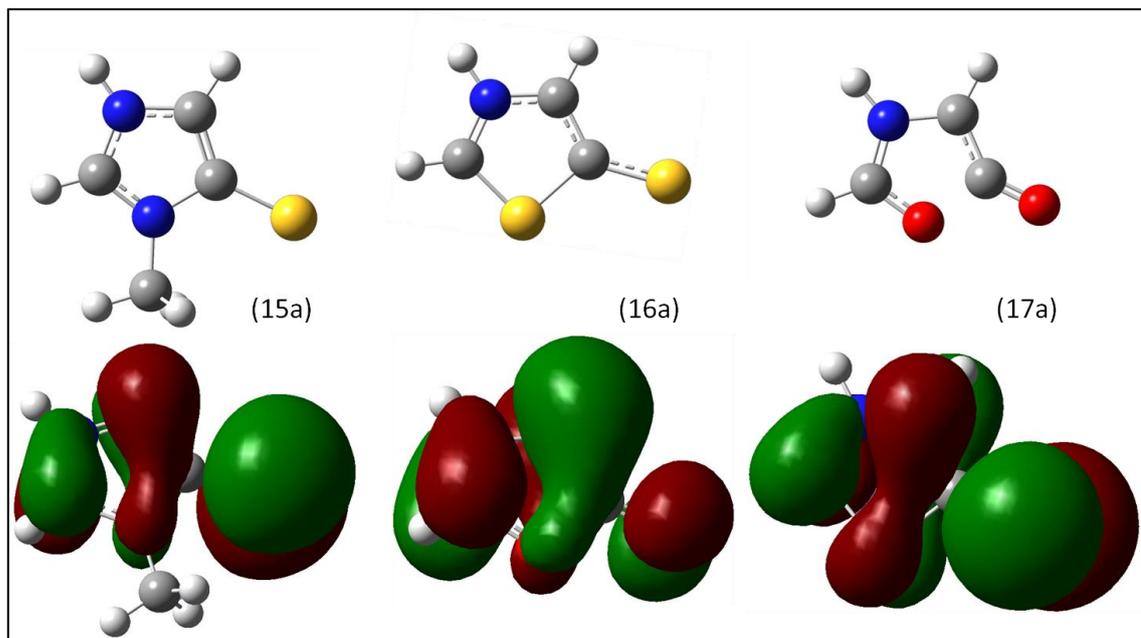


Figura 21 - Orbitais de Kohn-Sham ocupados de maior energia das estruturas (15a), (16a) e (17a)

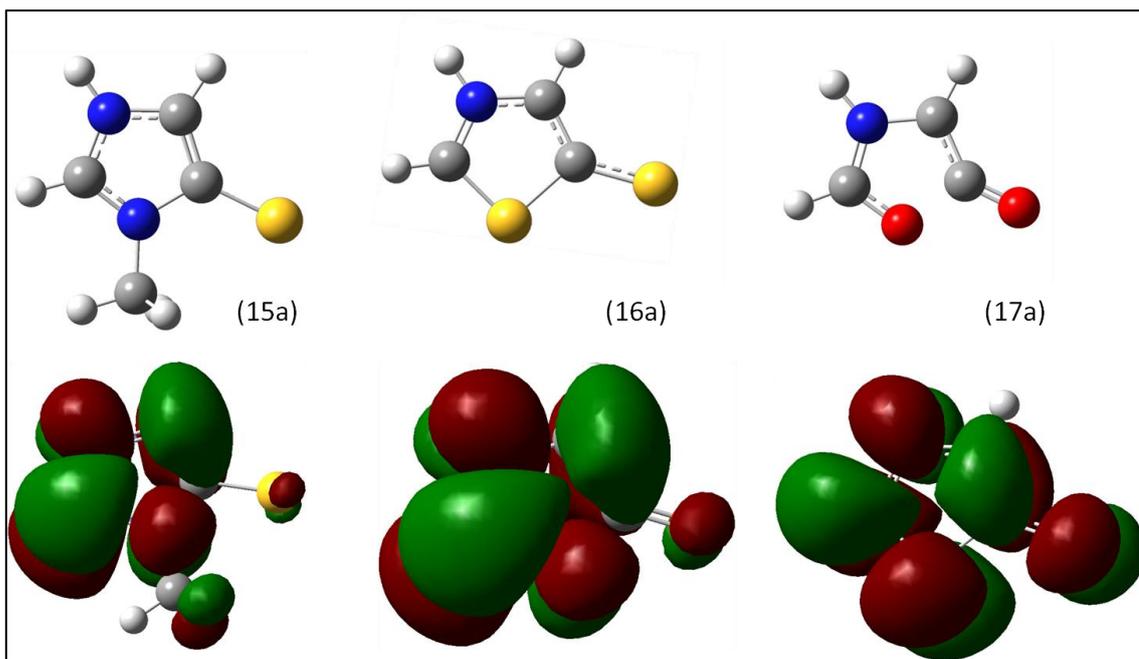


Figura 22 - Orbitais de Kohn-Sham desocupados de menor energia para as estruturas (15a), (16a) e (17a)

Na figura 21, percebe-se uma grande semelhança entre os HOKOs dos diferentes tipos de anéis, com 3 pares de lóbulos principais cada um. O primeiro par se distribui ao redor dos átomos N e C3; o segundo se estende desde as proximidades do átomo C1, passando pelo átomo C2, até o átomo X e o terceiro lóbulo se concentra sobre o átomo exocíclico Z. Além das estruturas mostradas na figura 21, observou-se o mesmo padrão para os HOKOs dos demais compostos.

Na figura 22, pode-se notar que os LUKOs dos distintos anéis também preservam uma semelhança entre si. Quatro pares de lóbulos principais se mostram concentrados no anel mesoiônico enquanto outros pares menores localizam-se no grupo exocíclico ou nos substituintes. Um desses pares engloba os átomos C1 e C2, enquanto cada um dos demais parece estar associado a um átomo específico do anel: N, C3 e X. Assim como nos HOKOs, as demais estruturas apresentaram um padrão semelhante para os LUKOs.

Nota-se ainda pelas figuras 21 e 22 que tanto o HOKO quanto o LUKO apresentaram-se delocalizados pela estrutura da molécula. Esse resultado não condiz com a visão localizada dos orbitais de fronteira apresentados pela definição de Oliveira et al. (1996), que afirma que o HOMO e o LUMO estão situados em regiões específicas do anel - conforme visto na seção 1.1.1. Apesar de os orbitais de Kohn-Sham e os orbitais moleculares serem obtidos a partir de diferentes abordagens, é

possível fazer uma análise qualitativa de orbitais de fronteira a partir dos orbitais de Kohn-Sham de modo análogo aos orbitais de Hartree-Fock (BAERENDS, et al., 1997).

Como forma de garantir que a análise anterior não fora prejudicada pelo uso dos orbitais de Kohn-Sham em substituição aos orbitais moleculares, foram realizadas novas otimizações nos compostos (15a), (16a) e (17a) usando o método Hartree-Fock e o conjunto de funções de base 6-311+g(d,p) - e foram obtidas as estruturas (15a'),(16a') e (17a'). Os HOMOs e LUMOs dessas novas estruturas são mostrados nas figuras abaixo.

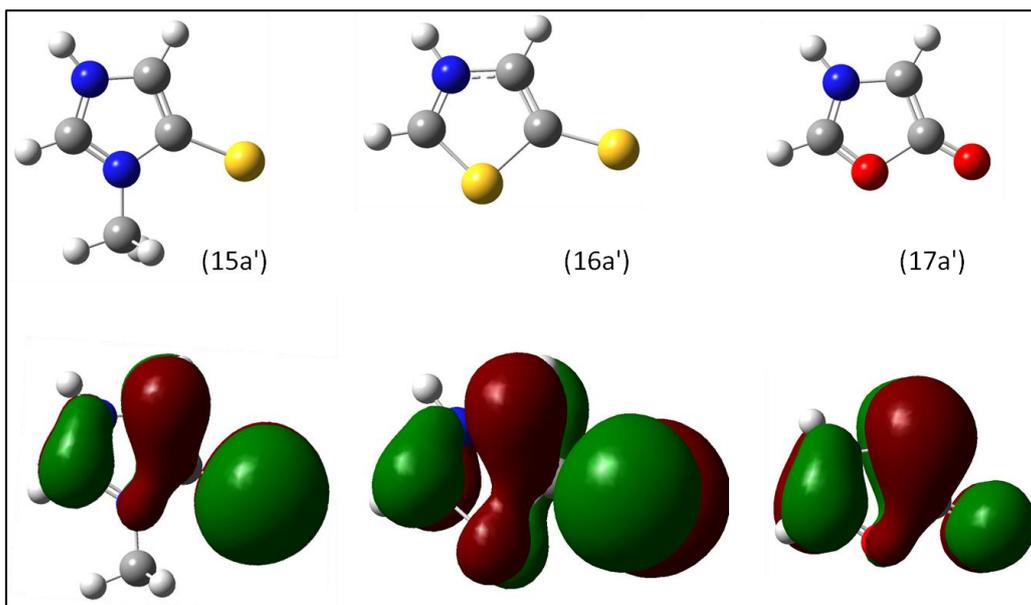


Figura 23 - Orbitais ocupados de maior energia para as estruturas otimizadas a partir de cálculos Hartree-Fock: (15a'), (16a') e (17a')

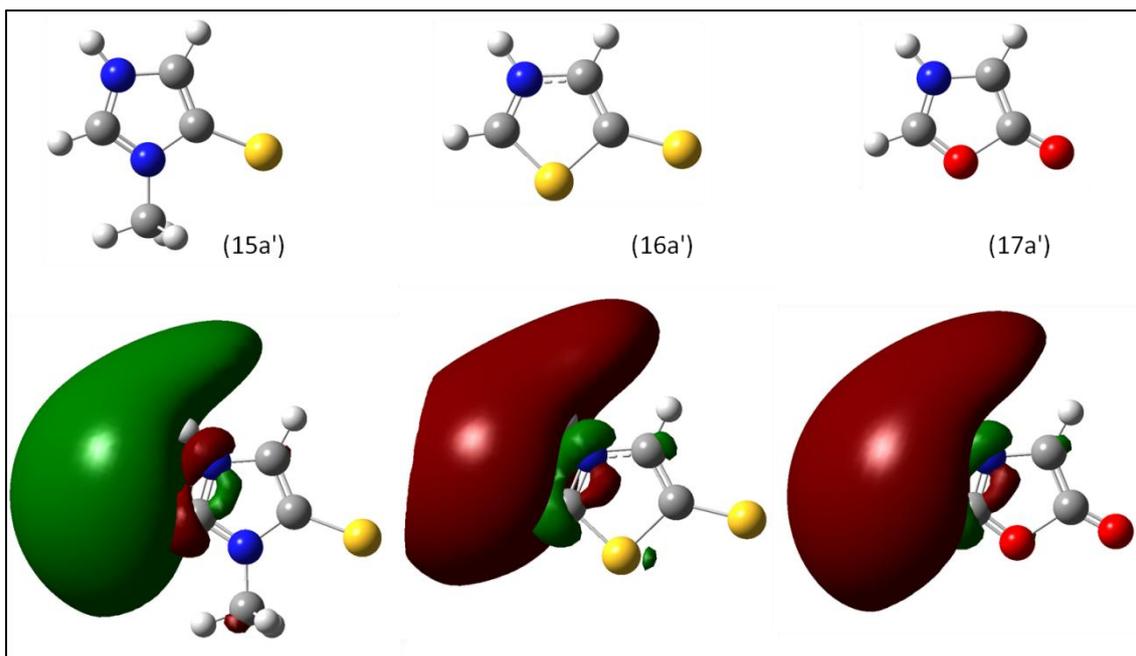


Figura 24 - Orbitais desocupados de menor energia para as estruturas otimizadas a partir de cálculos Hartree-Fock: (15a'), (16a') e (17a')

A figura 23 mostra que os HOMOs das estruturas otimizadas pelo método Hartree-Fock apresentaram uma grande semelhança com os orbitais de Kohn-Sham análogos mostrados na figura 20. No entanto, a figura 24 mostra que os LUMOs obtidos pelo cálculo Hartree-Fock mostraram-se muito distintos dos orbitais de Kohn-Sham exibidos na figura 22, concentrando-se nas proximidades dos átomos N e C3 e apresentando um lóbulo bastante volumoso nessa região.

É importante ressaltar que os métodos usados neste trabalho não são adequados para estudar as formas dos orbitais LUMO ou LUKO. Isto se deve ao fato de que os orbitais virtuais não são otimizados nessas metodologias. Uma análise mais aprofundada desses orbitais ainda é necessária, para isso é preciso usar uma metodologia que considere explicitamente os orbitais virtuais, como cálculos do tipo MCSCF.

5.3 Análise da teoria natural de ressonância

Cálculos NRT foram realizados visando investigar as principais formas canônicas que participaram da formação dos híbridos de ressonância. Algumas estruturas de ressonância apresentaram contribuições significativas em vários compostos diferentes, outras tiveram uma participação significativa apenas em alguns compostos. Em todas as moléculas estudadas, selecionou-se as formas canônicas que contribuíram com pelo menos 3,00% para o híbrido de ressonância. Essas estruturas são mostradas na figura a seguir.

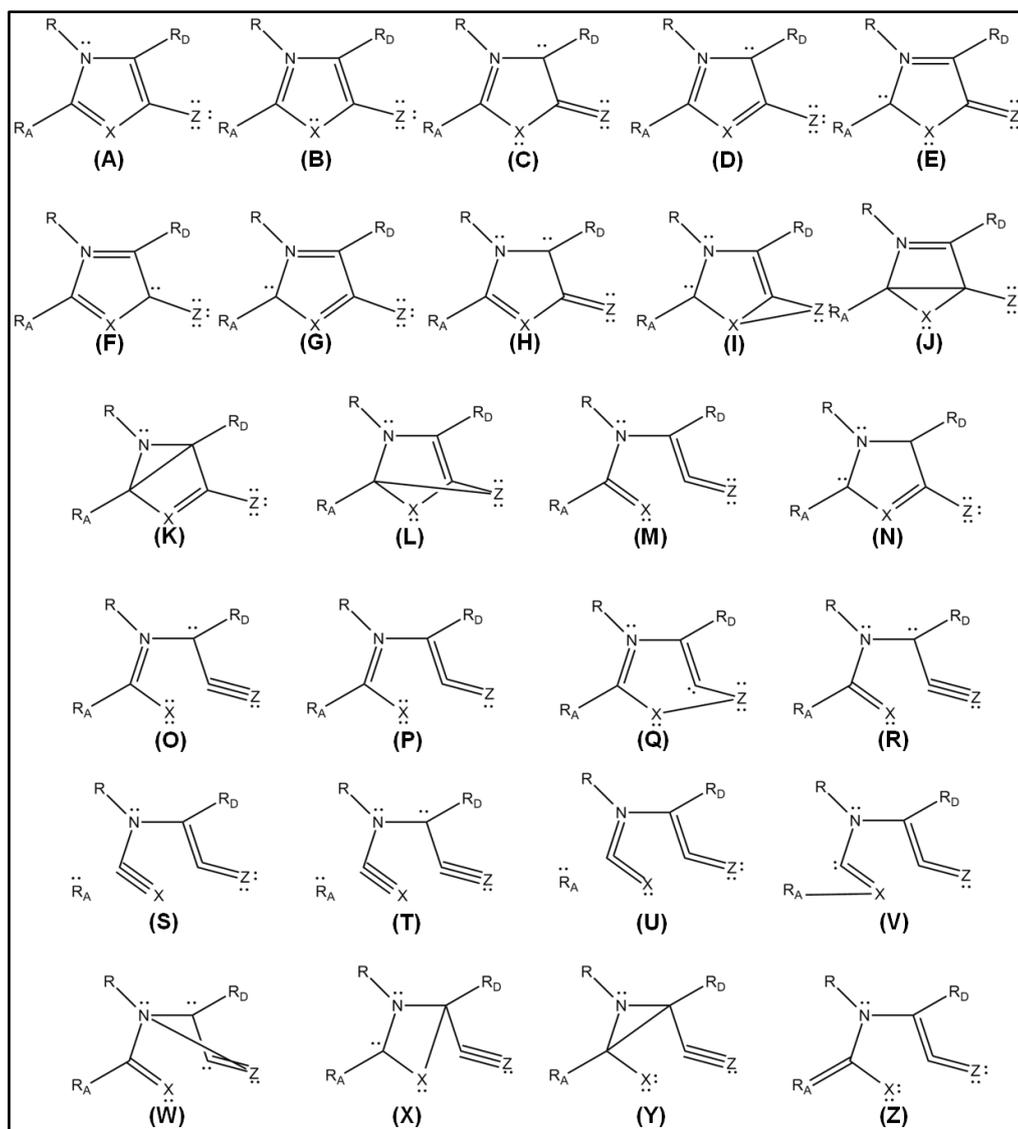


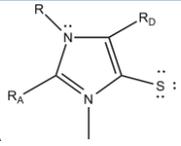
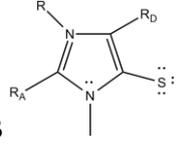
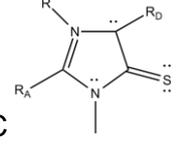
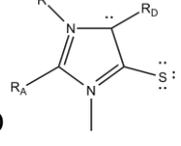
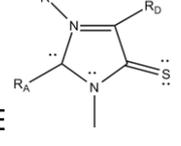
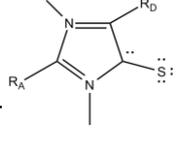
Figura 25 - Formas canônicas que mais contribuíram para os híbridos de ressonância

Para cada tipo de anel, foram selecionados alguns compostos para uma análise pormenorizada das formas canônicas mais representativas. Para o anel NNCS,

escolheu-se o composto (15a), o qual possui hidrogênios em todas as posições de substituição, e as estruturas (15b), (15c), (15d) e (15g) - nas quais um dos hidrogênios é substituído por um grupamento atrator ou doador de elétrons. Para o anel NSS, foi realizado um procedimento análogo; porém incluiu-se todos os compostos nos quais $R_A = CF_3$ devido à grande semelhança que esses compostos guardam entre si - como será mostrado a seguir. Por fim, foram selecionadas as estruturas fechadas (17a), (17b), (17c), (17g), (17h) e (17i) para a série NOO, com o intuito de analisar especialmente a força da ligação $C2 - X$ já debatida anteriormente.

Os pesos das formas canônicas que mais contribuíram para os híbridos de ressonância de cada tipo de anel são mostrados nas tabelas a seguir, “***” indica que a estrutura contribuiu com menos de 3,00% para o híbrido do composto indicado.

Tabela 5 - Contribuição das principais formas canônicas para as estruturas NNCS: (15a), (15b), (15c), (15d) e (15g)

Formas canônicas	(15a)	(15b)	(15c)	(15d)	(15g)
 A	21,68%	20,72%	19,86%	20,39%	15,32%
 B	12,50%	10,71%	19,40%	16,40%	7,27%
 C	8,32%	10,08%	9,24%	8,68%	10,08%
 D	7,37%	3,91%	3,77%	7,11%	***
 E	6,79%	4,36%	4,66%	7,20%	***
 F	6,62%	3,19%	4,19%	4,24%	10,71%

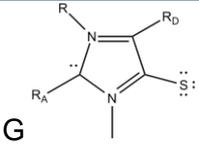
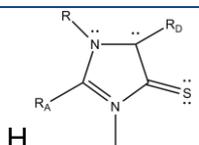
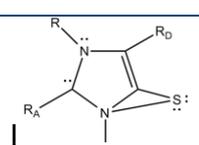
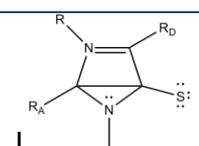
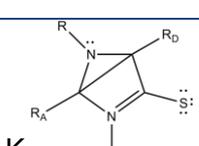
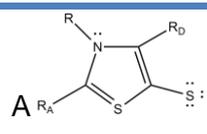
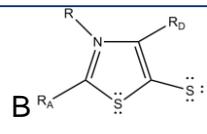
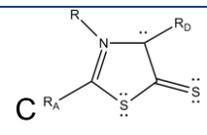
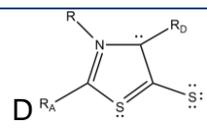
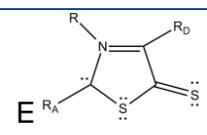
 G	5,15%	8,90%	***	***	***
 H	***	***	7,43%	5,73%	***
 I	***	***	***	***	8,03%
 J	***	***	***	***	6,97%
 K	***	***	***	***	6,49%
Total de formas	208	386	180	174	126

Tabela 6 - Contribuição das principais formas canônicas para as estruturas NSS: (16a), (16b), (16c), (16d), (16g), (16h) e (16i)

Formas canônicas	(16a)	(16b)	(16c)	(16d)	(16g)/(16h)/(16i)
 A	11,95%	15,28%	12,74%	12,68%	***
 B	10,49%	10,55%	14,52%	14,27%	100,0%
 C	15,73%	15,82%	20,50%	9,19%	***
 D	5,69%	4,67%	3,25%	7,56%	***
 E	9,34%	7,08%	5,02%	8,88%	***

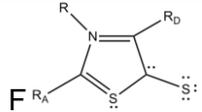
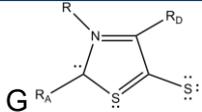
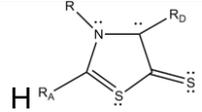
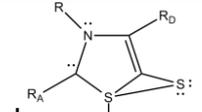
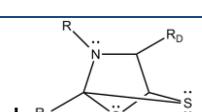
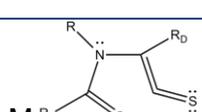
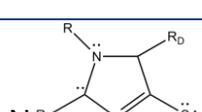
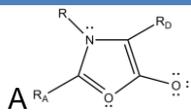
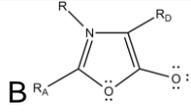
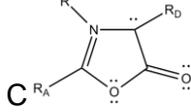
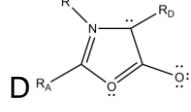
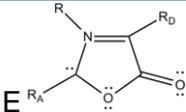
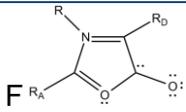
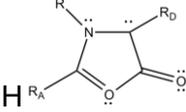
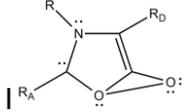
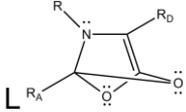
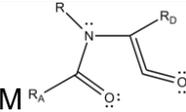
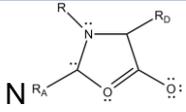
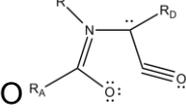
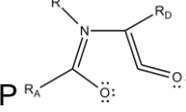
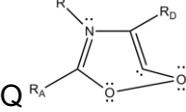
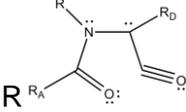
	8,21%	5,28%	***	8,99%	***
	7,96%	7,04%	6,92%	***	***
	***	***	4,35%	***	***
	3,70%	4,53%	***	***	***
	***	***	***	6,15%	***
	***	***	***	3,26%	***
	***	***	***	3,22%	***
Total de formas	202	182	175	158	1

Tabela 7 - Contribuição das principais formas canônicas para as estruturas NOO: (17a), (17b), (17c), (16g), (17h) e (17i)

Formas canônicas	17a	17b	17c	17g	17h	17i
	9,42%	10,14%	12,16%	7,82%	7,83%	7,71%
	8,69%	13,54%	18,12%	10,67%	9,21%	8,69%
	14,77%	15,56%	19,56%	18,75%	16,64%	16,51%
	5,61%	7,18%	4,96%	8,13%	7,64%	7,57%

	8,89%	11,55%	7,77%	13,09%	13,50%	13,35%
	***	5,90%	***	***	***	***
	6,52%	3,36%	7,49%	***	***	***
	***	3,91%	***	***	***	***
	***	***	3,19%	6,30%	7,00%	6,80%
	***	3,97%	***	***	***	***
	***	4,09%	***	***	***	***
	9,24%	4,73%	3,07%	5,60%	4,98%	4,79%
	7,16%	***	***	5,80%	5,28%	4,94%
	5,19%	***	***	***	***	***
	3,59%	***	***	***	***	***
Total de formas	187	104	146	96	110	114

Observa-se pela tabela 5 que as três formas canônicas de maior contribuição (A, B e C) para os anéis NNCS mantiveram $C1 - N$ e $C2 - X$ como ligações simples. Além disso, ligações π se delocalizaram nas regiões $[N - C3] \leftrightarrow [C3 - X]$ e $[C1 - C2] \leftrightarrow [C2 - Z]$. Esse comportamento é compatível com o arranjo estrutural exibido na figura 10, referente à definição de Oliveira et al. (1996) para os mesoiônicos. Embora essas

formas canônicas tenham apresentado os maiores pesos, outras estruturas apresentaram ligações duplas entre os átomos $C1 - N$ (E, F e G) ou $C2 - X$ (D e G).

O composto (15g) teve ainda contribuições de formas bicíclicas não usuais (I, J e K); acredita-se que o fato de (15g) possuir CF_3 - que é um grupo volumoso e repleto de pares de elétrons isolados - ligado ao $C3$ possa ocasionar uma significativa repulsão eletrônica entre os pares não-ligados desse grupamento e os elétrons π ligados a $C3$, "impulsionando-os" a formar ligações com outros átomos do anel - ou a manter-se como um par de elétrons isolados.

Em relação aos anéis NSS, as três formas canônicas de maior peso (A, B e C) também apresentaram $C1 - N$ e $C2 - X$ como ligações simples, além de exibir ligações π delocalizadas nas regiões $[N - C3] \leftrightarrow [C3 - X]$ e $[C1 - C2] \leftrightarrow [C2 - Z]$ - conforme visto na tabela 6. De modo análogo aos anéis NNCS analisados, houve contribuições menores de estruturas que apresentaram ligações duplas $C1 - N$ (E, F e G) ou $C2 - X$ (D e G).

Os compostos (16a) e (16b) tiveram uma pequena contribuição da forma canônica I, que apresenta o biciclo formado devido à ligação $X - Z$ (análogo ao da estrutura (15g) já mencionada). O mesoiônico (16d), que possui o átomo de flúor ligado ao $C3$, apresentou ainda uma forma canônica ausente da ligação $C2 - X$ (M) e outra bicíclica devido à ligação $C3 - Z$ (L).

O comportamento menos usual dos compostos da série NSS ocorreu com os anéis que possuíam o CF_3 ligado ao $C3$: (16g), (16h) e (16i) - nestes, o arquivo de saída do programa NBO apontou uma contribuição de 100% de uma única forma canônica (B). Acredita-se que isso se deve a uma limitação do algoritmo usado no referido programa para a análise NRT, que não foi capaz de achar outras formas canônicas para os referidos compostos.

Os anéis NOO analisados também tiveram contribuições significativas das formas canônicas A, B e C - conforme nota-se pela tabela 7; no entanto, a forma E teve uma participação mais significativa do que nos anéis NNCS e NSS. É interessante observar a contribuição das formas abertas O e P, as quais não apresentam a ligação $C2 - X$. Algumas estruturas tiveram a participação adicional das formas abertas M e R. Além disso, as formas bicíclicas I e L também apresentaram uma pequena contribuição em alguns compostos.

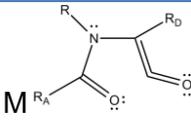
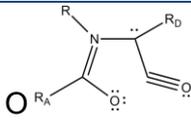
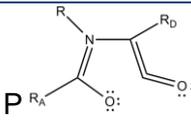
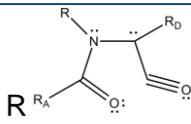
As estruturas de ressonância C, E e H foram as de maior relevância que apresentaram uma ligação dupla $C2 = Z$. Há uma diferença notável na contribuição dessas três estruturas para cada tipo de anel: 10-21% para os anéis NNCS, 18-30% para os anéis NSS e 30-35% para os anéis NOO. Vale ressaltar que os compostos NOO tiveram ainda a contribuição das formas canônicas O e P, que apresentaram respectivamente uma ligação tripla e uma dupla entre esses átomos.

O menor caráter π da ligação $C2 - Z$ nos anéis NNCS e NSS deve-se ao fato de que a ressonância nesses compostos é desfavorecida pela presença do átomo de enxofre exocíclico. O grande volume do orbital p desse átomo prejudica o paralelismo desse orbital com os orbitais p dos átomos do anel - o que é condição básica para que ocorra a ressonância.

A análise natural de ressonância aponta um peso maior das estruturas de ressonância acíclicas O e P para os compostos (17a) e (17g) do que para os demais compostos NOO analisados. No entanto, a contribuição das formas canônicas fechadas é bem maior do que a das formas abertas, portanto a estrutura cíclica exprime melhor a geometria do híbrido de ressonância, apesar de as ligações $C2 - X$ serem mais fracas do que ligações $\sigma C - O$ convencionais.

Decidiu-se também analisar de modo mais detalhado as estruturas NOO que sofreram abertura do anel. A tabela a seguir mostra as formas canônicas mais importantes para esses compostos, além de suas respectivas contribuições:

Tabela 8 - Contribuição das principais formas canônicas para os compostos NOO acíclicos

Formas canônicas	17d	17e	17f	17m	17n	17o
	32,65%	21,04%	24,89%	29,55%	31,72%	26,01%
	8,66%	5,35%	5,62%	6,13%	8,55%	5,86%
	11,16%	12,51%	12,32%	16,36%	10,66%	14,69%
	12,30%	9,63%	9,06%	13,75%	8,89%	11,17%

	7,48%	6,60%	5,52%	***	6,01%	***
	6,27%	5,74%	5,71%	***	6,15%	***
	4,76%	5,35%	5,46%	***	5,46%	***
	***	6,63%	***	***	***	***
	***	4,41%	3,55%	3,25%	***	***
	***	3,98%	***	3,55%	***	***
	***	***	3,59%	***	***	***
	***	***	***	3,00%	***	3,08%
Total de formas	181	146	160	100	217	178

Uma observação importante que se pode fazer pelos dados da tabela anterior é o fato de nenhuma das formas canônicas apresentarem a ligação $C2 - X$. Isso não apenas confirma a quebra dessa ligação, mas também distingue claramente essas estruturas das outras da série NOO. Existem ainda pequenas contribuições de outras estruturas de ressonância fechadas (W, X e Y) que foram anéis de 4 ou 3 membros sem a participação da ligação $C2 - X$.

Com base nessas análises, foi possível fazer algumas observações gerais sobre os anéis estudados:

1. Os anéis NOO são menos estáveis que os demais.
2. A estabilidade dessas estruturas está relacionada à ligação $C2 - X$, que é a mais fraca do anel.

3. Os compostos NOO com $R_A=F$ não apresentam contribuição significativa de estruturas de ressonância que mantém o anel mesoiônico, portanto, não poderiam ser classificados como compostos mesoiônicos.
4. Os compostos NSS com $R_A=CF_3$ tiveram apenas uma forma canônica encontrada pelo algoritmo utilizado.
5. As demais estruturas apresentaram entre 90-400 estruturas de ressonância, confirmando o caráter mesomérico desses compostos apontado nas definições de mesoiônicos.

5.4 Cálculos de aromaticidade

Cálculos de índices de aromaticidade foram realizados para alguns compostos aromáticos usuais com o intuito de validar a metodologia proposta (otimização de geometria com o funcional M06-2X + NBO + NRT) na avaliação da aromaticidade. Alguns desses compostos já tiveram esses índices avaliados em outros trabalhos (KRYGOWSKI, et al., 1996)^a (KRUSZEWSKI, et al., 1972)^b (BEAN, 1998)^c, (SOSNOWSKA, 2001)^d (JUG, 1983)^e (BIRD, 1985)^f (KATRIZKY, et al., 1989)^g, tornando possível uma comparação dos valores calculados no presente trabalho com os de referência da literatura. A tabela abaixo mostra os valores desses índices.

Tabela 9 - Índices de aromaticidade calculados e de referência para alguns compostos aromáticos usuais

Molécula	HOMA		% não-Lewis		BO _{min}		I ₅ ou I ₆		
	Calc.	Ref. ^a	Calc.	Ref. ^c	Calc.	Ref. ^e	Calc.	Ref. ^a	Ref. ^f
Benzeno	0,974	1,000 ^b	2,964	-	1,500	1,751	100,0	-	100 ^g
Anilina	0,954	-	2,783	-	1,432	-	94,43	-	-
Fenol	0,957	-	2,696	-	1,438	-	95,39	-	-
Piridina	0,967	0,998	3,034	-	1,481	1,731	98,66	81,2	85,7 ^g
Tiofeno	0,560	0,654	1,841	-	1,112	-	44,03	67,9	66
1H-1,2,4-Triazol	0,777	0,911	2,658	2,126	1,204	-	73,93	82,0	81
1H-Tetrazol	0,767	0,834 ^d	2,688	2,148 2,108 ^d	1,230	1,432 ^d	72,12	74,74 ^d	72
Furano	0,274	0,029	1,908	1,455	1,071	1,430	21,09	32,8	43
Pirrol	0,636	-	2,389	1,941	1,130	1,463	52,85	-	59

Apesar dos valores calculados divergirem daqueles apresentados nas referências, percebe-se que a mesma tendência geral é mantida. Comparando a ordem de aromaticidade para os compostos avaliados através dos índices calculados e de referência, tem-se:

Tabela 10 - Ordem de aromaticidade de acordo com os índices calculados

HOMA	
<i>Calculado</i>	Furano<Tiofeno<Pirrol<Tetrazol<Triazol<Anilina<Fenol< Piridina<Benzeno
<i>Referência^a</i>	Furano<Tiofeno<Tetrazol ^d <Triazol<Piridina<Benzeno ^b
% não-Lewis	
<i>Calculado</i>	Tiofeno<Furano<Pirrol<Triazol<Tetrazol<Fenol<Anilina<Benzeno<Piridina
<i>Referência^c</i>	Furano < Pirrol<Triazol<Tetrazol (ou Tetrazol ^d <Triazol)
BO_{min}	
<i>Calculado</i>	Furano<Tiofeno<Pirrol<Triazol<Tetrazol<Anilina<Fenol<Piridina<Benzeno
<i>Referência^e</i>	Furano<Tetrazol ^d <Pirrol<Piridina<Benzeno
I₅	
<i>Calculado</i>	Furano<Tiofeno<Pirrol<Tetrazol<Triazol
<i>Referência^a</i>	Furano<Tiofeno<Tetrazol ^d <Triazol
<i>Referência^f</i>	Furano<Pirrol<Tiofeno<Tetrazol<Triazol
I₆	
<i>Calculado</i>	Anilina<Fenol<Piridina<Benzeno
<i>Referência^g</i>	Piridina<Benzeno

O benzeno apresentou o maior caráter aromático para quase todos os índices, seguido pelos demais anéis de 6 membros avaliados: piridina, fenol e anilina. Em alguns casos, a ordem de aromaticidade entre fenol e anilina se inverte; no entanto, essas moléculas apresentaram valores bem próximos para os índices usados.

O furano, por outro lado, exibe a menor aromaticidade em quase todos os casos, seguido por tiofeno e pirrol. Para o índice I₅ apresentado na Ref^f, o pirrol apresenta um caráter aromático superior ao tiofeno, enquanto os valores calculados para este e os demais índices mostraram uma tendência invertida; infelizmente as demais referências não apresentam valores de ambos os compostos para nenhum dos índices utilizados - impossibilitando uma comparação mais detalhada.

Entre os anéis de 5 membros avaliados, 1H-1,2,4-tetrazol e 1H-triazol foram os que apresentaram maior aromaticidade. Para os índices HOMA e I₅, o caráter aromático do triazol demonstrou-se superior ao do tetrazol, tanto pelos cálculos quanto pelos valores de referência. Para os índices BO_{min} e %-não-Lewis calculados, tetrazol exibiu uma aromaticidade maior que a do triazol, cuja tendência está de acordo com a Ref^c.

É importante ressaltar que os valores desses índices costumam apresentar certa variação de acordo com o método usado para calculá-los. Bean (1998), por exemplo, apresenta diferentes valores do índice I_5 para alguns compostos nos quais foram usados comprimentos de ligações obtidos por diferentes abordagens (valores experimentais, cálculos Hartree-Fock e cálculos semi-empíricos AM1). Em alguns casos, esses valores variaram muito pouco (isooxazólio: $I_5^{exp} = 47$, $I_5^{HF} = 47$, $I_5^{AM1} = 48$); enquanto em outros, a diferença foi bastante pronunciada (1,2,5-oxadiazólio: $I_5^{exp} = 43$, $I_5^{HF} = 52$, $I_5^{AM1} = 75$).

Outro exemplo são os valores de referência para BO_{min} que foram determinados por (JUG, 1983) usando o método semi-empírico SINDO1 - que não é considerado atualmente um bom método para descrição da ligação química.

A metodologia aqui apresentada exibiu tendências coerentes com os valores de referência para os índices de aromaticidade dos compostos escolhidos. Desse modo, uma avaliação análoga foi feita para os mesoiônicos estudados, de modo a estimar a aromaticidade desses compostos. Os valores dos índices HOMA, %não-Lewis, BO_{min} e I_5^* para as 54 estruturas estudadas são mostrados nas tabelas 11, 12 e 13.

Observa-se na tabela 11, que os valores para o índice HOMA dos compostos NNCS variaram entre 0,406-0,635, comparáveis aos calculados para tiofeno e pirrol. %não-Lewis ficou na faixa de 1,85-3,00%, sendo (15q) a estrutura com o menor valor, bem próximo ao do furano, e (15h) a de valor mais alto, comparável a benzeno e piridina. Em relação a BO_{min} , os valores ficaram muito próximos a 1, aproximadamente o mesmo intervalo de furano, pirrol e tiofeno. Já para o índice I_5^* , todos os compostos dessa série ficaram acima dos valores calculados para furano, tiofeno e pirrol; as estruturas (15a),(15b),(15k) e (15l) também superaram triazol e tetrazol em relação a esse índice.

Tabela 11 - Índices de aromaticidade calculados para os compostos da série NNCS

Composto	HOMA	%não-Lewis	I_5^*	BO _{min}
(15a)	0,635	2,362	77,616	1,129
(15b)	0,630	2,173	82,817	1,152
(15c)	0,500	2,241	59,385	1,045
(15d)	0,536	2,109	61,572	1,059
(15e)	0,464	1,955	55,668	1,025
(15f)	0,549	2,020	67,194	1,112
(15g)	0,449	2,028	57,169	1,035
(15h)	0,437	2,996	56,990	1,034
(15i)	0,423	1,990	57,482	1,034
(15j)	0,595	2,209	73,200	1,123
(15k)	0,581	2,060	74,570	1,128
(15l)	0,609	2,111	78,088	1,118
(15m)	0,570	1,994	69,933	1,110
(15n)	0,478	1,869	57,775	1,059
(15o)	0,467	1,922	57,263	1,044
(15p)	0,455	1,928	58,018	1,051
(15q)	0,423	1,851	56,771	1,041
(15r)	0,406	1,907	53,574	1,044

Dentre os anéis NSS, os compostos (16g),(16h),(16i),(16p),(16q) e (16r) apresentaram valores de HOMA negativos, I_5^* próximos a 0 e BO_{min} igual a 1 - o que claramente caracteriza esses compostos como não-aromáticos. No entanto, %não-Lewis para esses compostos variou de 1,9-2,1% - próximo aos valores calculados para furano e tiofeno. É necessário ressaltar que esses compostos apresentaram apenas uma forma canônica na análise NRT e, portanto, corresponderiam a estruturas de Kekulé - nas quais existem ligações essencialmente simples e duplas alternadas e não uma delocalização das ligações π .

Os demais compostos NSS apresentaram valores de HOMA (0,489-0,656), %não-Lewis e BO_{min} (1,038-1,131) próximos aos calculados para tiofeno e pirrol. No entanto, para o índice I_5^* (58,79-80,37), os mesoiônicos da série NSS superaram tiofeno e pirrol; alguns deles (16a), (16b) e (16l) apresentaram valores superiores também a triazol e tetrazol. Comportamento semelhante foi observado para a série NNCS.

Tabela 12 - Índices de aromaticidade calculados para os compostos da série NSS

Composto	HOMA	%não-Lewis	I ₅ [*]	BO _{min}
(16a)	0,656	2,434	80,368	1,131
(16b)	0,616	2,236	75,173	1,081
(16c)	0,590	2,270	68,965	1,072
(16d)	0,549	2,213	65,681	1,050
(16e)	0,527	2,070	63,028	1,040
(16f)	0,495	2,077	58,786	1,038
(16g)	-0,282	2,103	0,021	1,000
(16h)	-0,282	2,025	0,021	1,000
(16i)	-0,282	2,026	0,021	1,000
(16j)	0,582	2,207	72,400	1,108
(16k)	0,580	2,064	67,908	1,084
(16l)	0,600	2,110	75,502	1,089
(16m)	0,524	2,024	62,556	1,039
(16n)	0,501	1,893	61,580	1,042
(16o)	0,489	1,917	60,695	1,040
(16p)	-0,282	1,978	0,021	1,000
(16q)	-0,282	1,899	0,021	1,000
(16r)	-0,282	1,980	0,021	1,000

Nota-se pela tabela 13, que os compostos (17d),(17e),(17f),(17m),(17n) e (17o) apresentaram valores negativos para os índices HOMA e I₅, além de BO_{min} aproximadamente nulo. Esse comportamento é esperado já que essas estruturas não são nem cíclicas e, portanto, não poderiam ser aromáticas. Esses seis compostos correspondem às estruturas NOO que sofreram ruptura do anel. Ainda assim, exibiram %não-Lewis na faixa 1,733-2,018 - mais uma vez, comparável a tiofeno e furano.

Dentre os compostos NOO que se mantiveram cíclicos, destaca-se (17a) que apresentou os menores valores de HOMA, I₅^{*} e BO_{min}. No entanto, exibiu o maior valor de %não-Lewis (3,115) - superior a benzeno e piridina. As demais estruturas tiveram, em média, HOMA (0,214-0,544) e I₅^{*}(34,611-63,224) menores que os demais anéis. Em relação ao índice BO_{min}, os compostos dividiram-se em dois intervalos de valores: um variando de 0,70-0,80 e outro de 0,96-1,01; o primeiro grupo englobou três compostos, enquanto o segundo incluiu os outros nove. Esses valores de BO_{min} são,

em média, piores do que os esperados para estruturas de Kekulé, já que estas apresentariam valores iguais a 1,0 para esse índice.

Uma observação pertinente é que a única diferença estrutural entre (17a) e (17b) está no substituinte R_D, que muda de H para CH₃; ainda assim, (17b) apresentou os maiores valores dos índices HOMA, e os segundo maiores de I₅^{*} e BO_{min} da série NOO, enquanto (17a), como mencionado anteriormente, teve os menores valores. Isso é um indício de que mesmo uma pequena mudança estrutural pode acarretar uma grande variação nas propriedades desses compostos.

Tabela 13 - Índices de aromaticidade calculados para os compostos da série NOO

Composto	HOMA	%não-Lewis	I ₅ [*]	BO _{min}
(17a)	-0,039	3,115	30,935	0,697
(17b)	0,544	2,776	62,820	1,007
(17c)	0,451	2,815	52,538	0,971
(17d)	-129,47	2,018	-62,673	0,000
(17e)	-40,711	1,904	-60,266	0,007
(17f)	-55,454	1,977	-60,452	0,003
(17g)	0,362	2,389	40,755	0,957
(17h)	0,376	2,257	42,931	0,965
(17i)	0,361	2,282	42,049	0,966
(17j)	0,214	2,742	43,663	0,799
(17k)	0,063	2,503	34,611	0,746
(17l)	0,523	2,530	63,224	1,012
(17m)	-27,378	1,948	-53,790	0,017
(17n)	-129,48	1,733	-62,936	0,000
(17o)	-27,420	1,906	-52,352	0,017
(17p)	0,370	2,215	42,072	0,965
(17q)	0,379	2,119	44,200	0,971
(17r)	0,361	2,135	42,808	0,972

A partir das análises realizadas, foram feitas algumas observações gerais em relação à aromaticidade dos compostos estudados:

1. De acordo com os índices calculados, a maior parte dos compostos NNCS e NSS estudados apresentaram um fraco caráter aromático, comparável principalmente a furano, pirrol e tiofeno.

2. Os compostos da série NOO exibiram um caráter aromático inferior ao dos outros anéis.
3. I_5^* parece superestimar a aromaticidade dos mesoiônicos em relação aos aromáticos de referência e aos demais índices; mesmo compostos como (17a), que se mostrou claramente não-aromático pelos demais índices, apresentou I_5^* superior ao furano.
4. %não-Lewis não demonstrou ser um bom índice de aromaticidade, apresentando valores altos para compostos claramente não-aromáticos, superiores a alguns dos aromáticos de referência.

5.5 Análises Multivariadas

Os valores de diversas propriedades foram obtidos através dos cálculos de otimização, NBO e dos índices de aromaticidade para cada um dos compostos. Com o objetivo de analisar essa matriz de dados foram feitos dois procedimentos quimiométricos: uma análise de clusters e uma análise de componentes principais. As propriedades usadas nessas análises foram:

- Energias dos orbitais de fronteira;
- Energias de estabilização devido à transferência de carga, E_2' e E_2'' ;
- Momento de Dipolo;
- Comprimento das ligações C2-X, C3-X e C2-Z
- Ordem de ligação das ligações C2-X, C3-X e C2-Z
- Índices de aromaticidade: HOMA, % não-Lewis, I_5^* e BO_{\min}

As energias " E_2 " mencionadas são estimativas da interação ligante-antiligante entre orbitais NBO. Elas são calculadas a partir de correções perturbativas de 2ª ordem e são consideradas correções de delocalização das estruturas naturais de Lewis de ordem zero. Os valores de duas transições (do tipo ligante-antiligante) específicas foram selecionados para a análise:

- E_2' : $(C1 - C2) \rightarrow (N - C3)^*$
- E_2'' : $(C1 - C2) \rightarrow (C3 - X)^*$

A análise de clusters foi realizada usando distâncias Euclidianas e o resultado é ilustrado pelo dendograma a seguir.

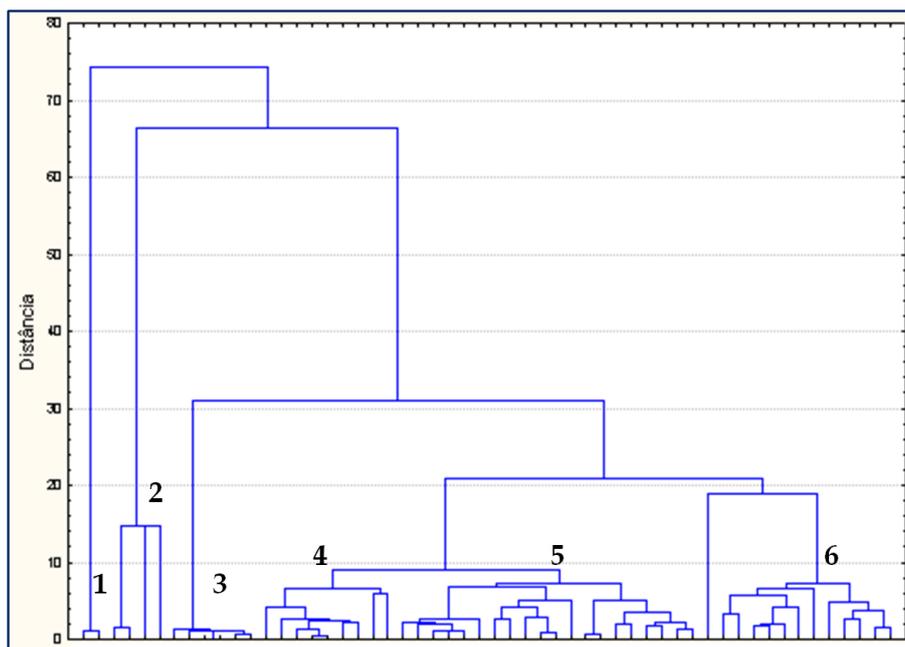


Figura 26 - Dendrograma obtido através da análise hierárquica de clusters

O grupo 1, que está afastado dos demais por uma distância superior à 70 unidades, é formado pelos dois compostos NOO (17d) e (17n) que sofreram não apenas ruptura, como também uma torção no diedro $N - C1 - C2 - Z$. O grupo 2 engloba as outras quatro estruturas NOO cujo anel mesoiônico abriu-se durante a otimização de geometria, mas permaneceram planares. Esse agrupamento dista dos demais entre 60-70 unidades.

Os compostos cíclicos se agruparam num grande cluster que se ramifica a uma distância de 30 unidades. O grupo 3 é formado pelas seis estruturas do tipo NSS que apresentaram apenas uma forma canônica. Os grupos 4 e 5 separam-se de 6 por cerca de 20 unidades. O grupo 4 contém a maior parte dos compostos NOO que permaneceram fechados. Já o grupo 5 é o que aglomerou mais estruturas de anéis diferentes, incluindo as do anel NSS que não estavam no grupo 3 e as três estruturas NOO que não se agruparam nos grupos anteriores. Além disso, cinco compostos do tipo NNCS foram incluídos no grupo 5.

Por fim, o grupo 6 agrupou a maior parte das estruturas NNCS. No entanto, (15h) permaneceu “isolada”, afastando-se dos grupos 4, 5 e 6 em distâncias próximas a 20.

A análise hierárquica de *clusters* agrupou os compostos estudados em diferentes grupos de acordo com os descritores utilizados. Alguns desses grupos possuíam características que já foram observadas nas análises anteriores, de modo que foram prontamente reconhecidos ao inspecionar-se o dendrograma. No entanto, para uma

discussão mais completa, foi feita uma PCA utilizando as mesmas variáveis usadas na análise de clusters.

Observou-se na PCA, que as duas primeiras componentes principais juntas apresentaram uma representatividade de 73% da variância total. Para a PC1, contribuíram principalmente seis variáveis: BO_{\min} , BO_{C2-X} , BO_{C2-Z} , $dist_{C2-X}$, E_{HOMO} , I_5 e HOMA - cada uma tendo um peso de aproximadamente 10%. Já a PC2, teve a participação majoritária de quatro variáveis: E_{LUMO} , E_2' , E_2'' e $dist_{C3-X}$ - as três primeiras contribuindo com 21-25% cada uma, enquanto $dist_{C3-X}$ teve um peso de aproximadamente 10%. O gráfico abaixo mostra a projeção das variáveis no plano formado pelas duas primeiras PCs.

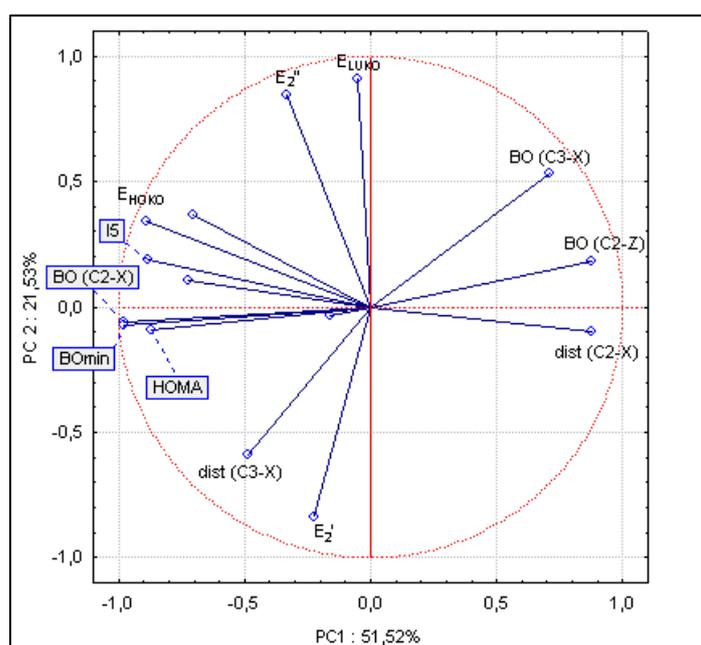


Figura 27 - Projeção das variáveis no plano PC1 x PC2

O gráfico mostra os vetores de cada propriedade calculada, cujas componentes são os pesos dessas variáveis para PC1 e PC2. Por exemplo, o vetor relacionado E_{LUKO} está quase paralelo ao eixo de PC2, mostrando que essa propriedade contribui muito para a segunda componente principal, mas contribui muito pouco para a primeira. As variáveis BO_{\min} e BO_{C2-X} , por outro lado, influenciam muito mais para a primeira componente do que para a segunda.

Adicionalmente, foi construído outro gráfico com a projeção das moléculas no plano definido pelas duas primeiras componentes principais, de modo a agrupar as estruturas com propriedades semelhantes – como mostra a figura abaixo:

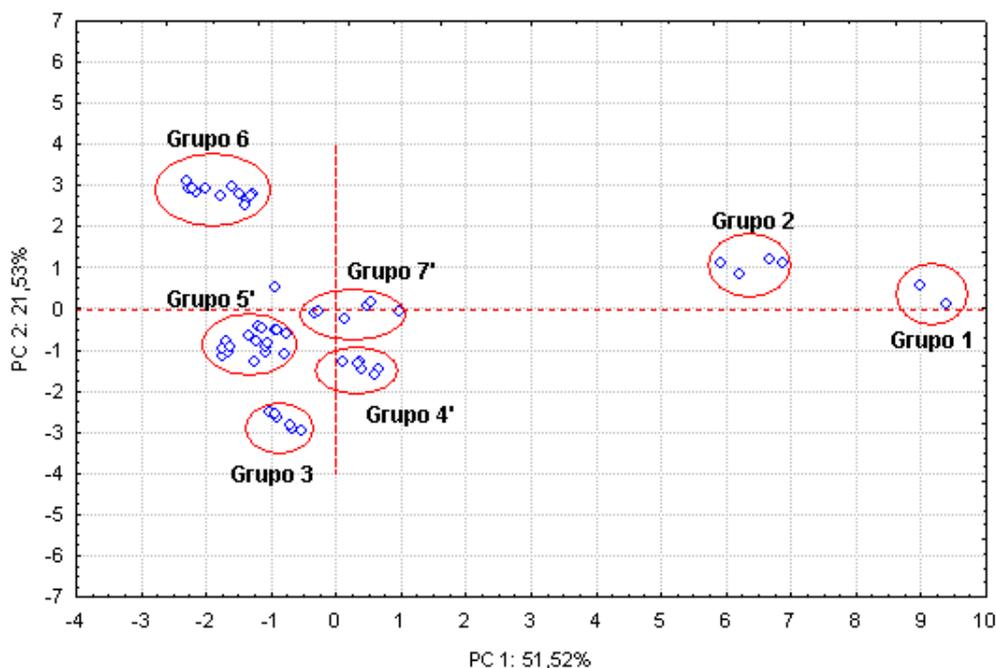


Figura 28 - Projeção das amostras no plano PC1 x PC2

A PCA permitiu identificar grupos de compostos similares aos da análise de clusters. Os grupos 1, 2, 3 e 6 apresentaram os mesmos integrantes da análise anterior, mas os demais grupos (4', 5' e 7') exibiram algumas diferenças.

Nessa nova análise, (17a), (17j) e (17k) “saíram” do grupo 4 e se agruparam com os compostos (17b), (17c) e (17l) - que pertenciam originalmente ao grupo 5. Essas seis estruturas constituíram um novo grupo, denominado 7'. Os remanescentes dos outros dois grupos foram chamados 4' e 5'.

Tanto o grupo 7' quanto 4' são constituídos pelos compostos NOO de cadeia fechada. A principal diferença estrutural entre eles é que no grupo 4', $R_A = CF_3$, enquanto $R = H$ para o grupo 7'. Através do gráfico anterior, percebe-se que esses dois grupos diferem entre si principalmente em relação à PC2; ou seja, as propriedades que contribuem para essa componente principal são as que mais influem na separação desses dois grupos. Analisando os valores de energia do LUKO, percebe-se que em 7' os valores foram positivos e variaram entre 0,009-0,018 u.a., todavia o grupo 4' apresentou valores negativos para essa propriedade, variando de -0,021 a -0,014 u.a. . A energia E_2' de ambos os grupos também se apresentou em intervalos um pouco distintos: 30,7-35,5 kcal/mol (grupo 7') e 34,2-40,6 kcal/mol (grupo 4').

Outra consideração importante é a separação dos compostos NNCS em dois grupos: 5' e 6. Mais uma vez, a PC2 parece governar esse processo, por isso foram analisadas na matriz de dados as variáveis que mais contribuíram para essa

componente principal. As estruturas NNCS do grupo 5' apresentam energias de LUKO negativas, enquanto as do grupo 6 foram positivas. Além disso, no grupo 5' os valores de E_2' estiveram no intervalo de 32-36 kcal/mol e os de E_2'' foram inferiores a 0,5 kcal/mol; enquanto no grupo 6, $E_2' < 0,5$ kcal/mol e $18 < E_2'' < 28$ kcal/mol. Isso mostra que em alguns desses compostos há uma interação preferencial do orbital NBO ligante ($C1 - C2$) com o antiligante ($N - C3$)*, enquanto em outros essa interação se dá com o antiligante ($C3 - X$)*. Essa análise também permitiu identificar porque o composto (15h) manteve-se isolado dos demais, já que tanto E_2' quanto E_2'' foram inferiores a 0,5 kcal/mol.

É importante observar que não foi a PCA em si que dividiu as amostras nos grupos citados. A identificação dos agrupamentos é feita pelo analista através da inspeção do gráfico e da observação dos pesos das propriedades envolvidas. Já a análise de clusters, divide naturalmente as amostras em agrupamentos, no entanto, o critério de clusterização pode variar de acordo com a metodologia adotada. Ainda assim, cabe ao analista a identificação dos clusters que guardam informações químicas relevantes e a classificação deles de acordo com as propriedades utilizadas.

6. Conclusões

Fazendo uso da metodologia de cálculo proposta (funcional M06-2X e conjunto de funções de base cc-pVTZ), foram otimizadas as 54 estruturas estudadas, cálculos de frequência confirmaram tratar-se de geometrias de mínimo.

Os compostos das séries NNCS e NSS mantiveram-se cíclicos na geometria de mínimo de energia. Contudo, seis estruturas da série NOO sofreram ruptura da ligação $C2 - X$ durante a otimização de geometria, dando origem a arranjos acíclicos. Quatro destas mantiveram-se planares, enquanto as outras duas tiveram uma torção no diedro $N - C1 - C2 - Z$. Os seis compostos que apresentaram quebra do anel possuíam F como grupamento atrator de elétrons, indicando que o flúor pode diminuir a estabilidade do anel.

Os orbitais de Kohn-Sham de fronteira calculados mostraram-se delocalizados sobre toda estrutura de cada molécula, em oposição à forma localizada desses orbitais apresentada pela definição de Oliveira et al. (1996). Orbitais de fronteira de três estruturas (uma de cada tipo de anel) foram calculados através do método Hartree-Fock e comparados aos de Kohn-Sham. Os orbitais HOMO e HOKO exibiram formas muito parecidas, porém o LUMO divergiu bastante do seu análogo LUKO - apresentando uma forma mais localizada e condizente com a definição de Oliveira. No entanto, os resultados obtidos neste trabalho sugerem que a definição de mesoiônicos citada não seja suficientemente geral e que ainda pode ser melhorada.

A análise das formas canônicas obtidas pelos cálculos NRT confirma a participação de muitas formas de Lewis nesses compostos, comportamento destacado pelas várias definições de mesoiônicos já propostas. Além disso, a menor estabilidade dos anéis NOO é evidenciada devido às contribuições de formas canônicas acíclicas para os respectivos híbridos de ressonância. Adicionalmente, os compostos NSS cujo grupo atrator de elétrons era o CF_3 apresentaram uma única estrutura de ressonância e, portanto, não poderiam ser classificados como mesoiônicos pelas definições usuais.

É importante notar que as estruturas de ressonância de maior contribuição podem servir de ponto de partida para cálculos multireferência - que são a metodologia de cálculo mais apropriada para tratar esse tipo de compostos.

Cálculos de aromaticidade evidenciaram que algumas das estruturas estudadas teriam um fraco caráter aromático, podendo ser comparadas a furano, tiofeno ou pirrol. Resultados mostraram que o anel NOO teria o menor caráter aromático entre os três

estudados. Além disso, foi evidenciado que % π -Lewis não é um bom índice de aromaticidade, apresentando algumas vezes valores maiores para estruturas acíclicas do que para aromáticas.

As análises multivariadas permitiram classificar os compostos em subgrupos de acordo com a similaridade de suas estruturas e propriedades. Percebeu-se que os substituintes tiveram uma influência tão importante na estrutura eletrônica dos compostos quanto o tipo de anel em si. Dentre estes substituintes, o grupamento R_A influenciou de forma mais significativa as propriedades dos compostos estudados.

7. Perspectivas

As perspectivas para trabalhos futuros englobam estudos complementares aos que foram realizados nessa dissertação; entre estes, inclui-se:

- Calcular os orbitais de fronteira para diferentes séries de compostos mesoiônicos usando métodos distintos, de modo a esclarecer se há uma forma preferencial para esses orbitais e se corroboram a definição recente destes compostos.
- Calcular propriedades de mesoiônicos solvatados, tais como: calor de solvatação, energia livre de solvatação, hiperpolarizabilidade, espectro de ressonância magnética, solvatrocromismo, dentre outras.
- Estudar interações não covalentes em dímeros de mesoiônicos em solução.
- Realizar cálculos multireferência em mesoiônicos de modo a obter uma descrição mais detalhada da estrutura eletrônica destes compostos - atualmente, já há um trabalho em andamento nessa linha de pesquisa em nosso laboratório.

8. Bibliografia

- ADAMS, M. J. 2004** *Chemometrics in Analytical Spectroscopy*. 2ª Edição. Melbourne 2004. (The Royal Society of Chemistry).
- BADAMI, B. V. 2006**. *Resonance*. 2006, p. 40.
- BAERENDS, E. J. e GRITSENKO, O.V. 1997**. *J. Phys. Chem.* 1997, p. 5383.
- BAKER, W. M. A. e OLLIS, W. D. 1957**. *Quart. Rev.* 1957, p.15.
- BAKER, W. M. A., OLLIS, W. D. e POOLE, V. D. 1949**. *J. Chem. Soc.* 1949, p. 307.
- BALABAN, A. T., ONICIU, D. C. e KATRIZKY, A. R. 2004**. *Chem Rev.* 2004, p. 2777.
- BEAN, G. P. 1998**. *J. Org. Chem.* 1998, p. 2497.
- BIRD, C. W. 1992**. *Tetrahedron*. 1992, p. 335.
- BIRD, C. W. 1985**. *Tetrahedron*. 1985, p. 1409.
- CANTILLO, D, et al. 2008**. *Org. Let. Vol.* 2008, p. 1079.
- CAPELLE, K. 2006**. *Braz. J. Phys.* 2006, p. 1318.
- CARAMORI, G. F. e OLIVEIRA, K. T. 2009**. *Quim. Nova*. 2009, p. 1871.
- DENNINGTON, R., KEITH, T. e MILLAM, J. 2009**. *GaussView, Version 5*. Semichem Inc., Shawnee Mission KS, 2009.
- DUNNING Jr., T. H. 1989**. *J. Chem. Phys.* 1989, p. 1007.
- EARL, J. C. e MACKNEY, A. W. 1935**. *J. Chem. Soc.* 1935, p.899.
- FRISCH, M. J., et al.** (Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009).
- GLENDENING, E. D., et al.** NBO 5.0. (Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison, WI, 2001).
- GORDY, W. 1947**. *J. Chem. Phys.* 1947, p. 305.
- HOHENBERG, P. e KOHN, W. 1964**. *Physical Review*. 1964, p. B 864.
- JENSEN, F. 2006**. *Introduction to computational chemistry*. 2ª Edição. Chichester 2006.
- JUG, K. 1983**. *J. Org. Chem.* 1983, p. 1344.
- KATRIZKY, A. R., et al. 1989**. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, p. 7.
- KENDALL, R. A., DUNNING Jr., T. H. and HARRISON, R. J. 1992**. *J. Chem. Phys.* 1992, p. 6796.
- KIWAN, A. M. e WANAS, G. A. 1981**. *J. Chem. Soc. Perkin II*. 1981, p. 1534.

KOHN, W. e SHAM, L. J. 1965. *Physical Review*. 1965, p. A1133.

KRUSZEWSKI, J. e KRYGOWSKI, T. M. 1972. *Tetrahedron Letters*. 1972, p. 3839.

KRYGOWSKI, T. M. e CYRÁSNIKI, M. 1996. *Tetrahedron*. 1996, p. 10255.

LEVINE, I. N. 2000. *Quantum Chemistry*. 5ª Edição. New York 2000.

LURID, M. Q., et al. 1982. *J. Med. Chem.* 1982, p. 1503.

LYRA, B. F., et al. 2010. *J. Braz. Chem. Soc.* 2010, p. 934.

MASUDA, K., ADACHI, J. e NOMURA, K. 1979. *J. Chem. Soc. Perkin I*. 1979, p. 2349.

MASUDA, K., ADACHI, J. e NOMURA, K. 1981. *J. Chem. Soc. Perkin I*. 1981, p. 1033.

MAYER, I. 2003. *Simple Theorems, Proofs, and Derivations in Quantum Chemistry*. New York : Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2003.

MOURA, G. L. C., SIMAS, A. M. e MILLER, J. 1996. *Chem.Phys. Let.* 1996, p. 639.

OLIVEIRA, M. B., et al. 1996. *Phosphorus, Sulfur, Silicon and the Related Elements*. 1996, p. 75.

OLLIS, C. A. e RAMSDEN, W. D. 1976. *Adv. Heterocyclic Chem.* 1976, p. 1.

PADWA, A, et al. 1982. *J. Org. Chem.* 1982, p. 786.

PAULING, L. 1947. *J. Am. Chem. Soc.* 1947, p. 542.

PETERSON, K. A., WOON, D. E. and DUNNING Jr., T. H. 1994. *J. Chem. Phys.* 1994, p. 7410.

PEPELIER, P. 2000. *Atoms in Molecules: An Introduction*. 1ª Edição. Prentice Hall 2000.

POTTS, K. T. 1978. *Lect. Heterocyclic. Chem.* 1978, p.35.

POTTS, K. T. e HUSAIN, S. 1972. *J. Org. Chem.* 1972, p. 2049.

POTTS, K. T. e SORM, M. 1971. *J. Org. Chem.* 1971, p. 8.

POTTS, K. T. e SORM, M. 1972. *J. Org. Chem.* 1972, p. 1422.

POTTS, K. T., BAUM, J. e HOUGHTON, E. 1976. *J. Org. Chem.* 1976, p. 818.

POTTS, K. T., ELLIOTT, A. J. e SORM, M. 1972. *J. Org. Chem.* 1972, p. 3838.

POTTS, K. T., et al. 1977. *J. Org. Chem.* 1977, p. 1633.

POTTS, K. T., et al. 1976. *J. Org. Chem.* 1976, p.1724.

SCHÖNBERG, A. 1938. *J. Chem. Soc.* 1938, p. 824.

SENF-FRIBEIRO, A., et al. 2004. *British Journal of Cancer*. 2004, p. 297.

SIMAS, A. M., MILLER, J. and ATHAYDE-FILHO, P. F. 1998. *Can. J. Chem.* 1998 p. 869.

SOSNOWSKA, N. S. 2001. *J. Org. Chem.* 2001 p. 8737.

StatSoft, Inc. 2007. *STATISTICA (data analysis software system), version 8.0.* 2007.
www.statsoft.com .

SUN, G. and C., NICKLAUS M. 2007. *Theor Chem Acc.* 2007 p. 323.

SZABO, A. and OSTLUND, N. S. 1996. *Modern quantum chemistry: introduction to advanced electronic structure theory.* 1996.

WEINHOLD, F. and LANDIS, C. R. 2005. *Valency and Bonding: A Natural Bond Orbital Donor-Acceptor Perspective.* 2005.

WIECZOREK, W., et al. 2001. *J. Phys. Chem.* 2001, p. 9686.

WILSON, A. K., VAN MOURIK, T. e DUNNING Jr., T. H. 1996. *J. Mol. Struct. (Theochem).* 1996, p. 339.

WOON, D. E. e DUNNING Jr., T. H. 1993. *J. Chem. Phys.* 1993, p. 1358.

ZHAO, Y. e TRUHLAR, D. G. 2008. *Acc. Chem. Res.* 2008, p. 157.

ZHAO, Y. e TRUHLAR, D. G. 2008. *Theor Chem Account.* 2008, p. 215.