

## MECANISMO DE REAÇÕES ALDÓLICAS CATALISADAS POR AMINAS SECUNDÁRIAS DE IMPORTÂNCIA EM ORGANOCATÁLISE

Ellen V. D'Alessandro<sup>1\*</sup>, Josefredo R. Pliego Jr.<sup>2</sup>

1. Estudante de IC do curso de Física, no Departamento de Ciências Naturais da UFSJ
2. Pesquisador do Departamento de Ciências Naturais da UFSJ

### Resumo:

A descoberta da prolina como organocatalisador assimétrico de reações do tipo aldólica nos anos 2000 nos levou a investigar este tipo de catálise. Neste trabalho, estudamos detalhadamente a reação entre acetilacetona e benzaldeído catalisada por piperidina (reação de Knoevenagel), um típico aminocatalisador. O estudo foi feito por métodos de química quântica computacional, e encontramos o caminho completo da reação, capaz de explicar a cinética experimental. A piperidina ativa a reação ao formar o íon imínio com o benzaldeído, o que facilita as etapas de eliminação. O processo via catálise básica tem uma barreira muito alta, sendo viável apenas em altas temperaturas. Com estes resultados, reportamos pela primeira vez o perfil de energia livre completo da reação.

**Palavras-chave:** Organocatálise, Reações Aldólicas, Mecanismo de Reação.

**Apoio financeiro:** CNPQ, Fapemig.

**Trabalho selecionado para a JNIC pela instituição:** Universidade Federal de São João del Rei.

### Introdução:

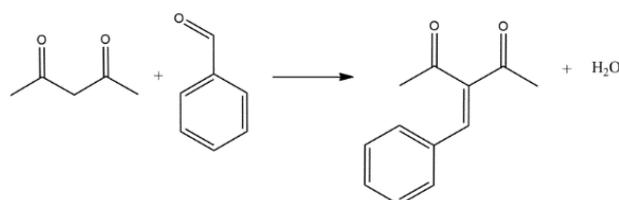
Moléculas como os aminoácidos, das quais as proteínas são constituídas apresentam a propriedade de não se superporem com suas imagens especulares. Essas são chamadas moléculas quirais, ou que possuem quiralidade. Embora ambos os isômeros sejam teoricamente possíveis, os compostos químicos típicos constituintes dos seres vivos se desenvolveram de maneira que a maioria dos aminoácidos geralmente apresenta apenas uma forma quiral.

As abordagens utilizadas em síntese assimétrica contam com auxiliares e reagentes quirais e de catálise assimétrica. Nesta última, um catalisador quiral é utilizado para selecionar e promover um produto também quiral. A grande vantagem de se utilizar um processo catalítico assimétrico é seu rendimento. Podem-se obter milhares de moléculas do produto em forma enantiomericamente pura a partir de uma única molécula do catalisador.

A organocatálise assimétrica tem emergido complementando as transformações catalisadas por metais e acelerando o desenvolvimento de novos métodos para diversificar a gama de moléculas quirais. A sua baixa toxicidade, a simplicidade operacional e a grande variedade de catalisadores da organocatálise faz com que seja um atraente método de síntese. Entre os principais catalisadores orgânicos estão as aminas secundárias, como a prolina que tem interessante habilidade com reações aldólicas assimétricas.

Estudos recentes mostraram que os mecanismos das reações com ciclos catalíticos, utilizando organocatalisadores, são mais complexos do que se imaginava. Ter um conhecimento mais detalhado sobre estes mecanismos e sua cinética pode ser útil no design de novos catalisadores.

Em um projeto anterior, avançamos na exploração do mecanismo deste tipo de reação. Entretanto, várias etapas ainda precisam ser exploradas de forma a se obter uma visão completa da reação. Assim, estudou-se a reação entre benzaldeído e acetilacetona para se detalhar sua cinética de acordo com os catalisadores: piperidina atuando como base, piperidina atuando via íon imínio, e íon metóxido atuando como base.



Esquema 1 – Reação entre Acetilacetona e Benzaldeído catalisada por piperidina.

### Metodologia:

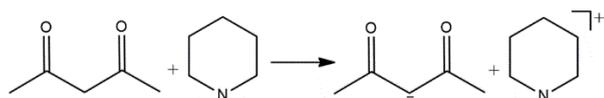
Os cálculos de geometrias e frequências harmônicas foram realizados em nível X3LYP/6-31(+)-G(d) e PCM/X3LYP/6-31(+)-G(d), de forma que o efeito do solvente sobre as geometrias foram incluídos. Para obter energias mais acuradas, foram feitos cálculos da energia nas geometrias otimizadas em níveis X3LYP/TZVPP+diff e M08-HX/TZVPP+diff. O efeito do solvente na energia livre final foi introduzido utilizando o modelo

SMD com densidade eletrônica em nível X3LYP/6-31(+)G(d). Os cálculos foram realizados com o programa GAMESS.

### Resultados e Discussão:

A primeira catálise estudada foi utilizando piperidina atuando como base. A formação dos produtos foi testada calculando-se a energia livre de reação como -4,01 kcal/mol em relação aos reagentes, sendo portanto uma reação espontânea.

O mecanismo será apresentado em etapas. Na primeira ocorre a desprotonação da acetilacetona pela espécie básica catalisadora, mostrada no Esquema 2.



Esquema 2 – Desprotonação da acetilacetona por catalisador básico piperidina.

O cálculo de energia livre da desprotonação foi feito com base na troca de próton da acetilacetona com o fenóxido. A energia livre da reação de troca ( $\Delta G_{\text{total}}$ ) foi calculada como -3,21 kcal/mol (Tabela 1). Sabendo-se que o  $pK_a$  do fenol em metanol é 14,33, calculou-se  $\Delta G_2$  por meio das relações:

$$K_a = e^{(-\Delta G/RT)} \quad e \quad pK_a = -\log(K_a)$$

assim,

$$\Delta G_2 = -pK_{a\text{fenol}} RT / (\log e) \\ \Delta G_2 = -19,55 \text{ kcal/mol}$$

Como  $\Delta G_{\text{total}}$  é a soma de  $\Delta G_1$  e  $\Delta G_2$ , a energia livre de desprotonação da acetilacetona ( $\Delta G_1$ ) é de 16,34 kcal/mol, conseqüentemente seu  $pK_a$  pode ser calculado como 11,98.

Utilizando procedimento semelhante, com as reações parciais de desprotonação, mas dessa vez pela piperidina (cujo  $pK_a$  de sua espécie protonada é 11,07 apresentando  $\Delta G$  de desprotonação de 15,09 kcal/mol), calculou-se uma energia livre para a formação de um intermediário resultado da troca de próton (MSa) de 1,77 kcal/mol.

Após a desprotonação, o enolato atuando como um nucleófilo ataca o benzaldeído, passando por um estado de transição (TS1). A barreira de ativação calculado foi 20,98 kcal/mol, elevando a barreira global a 22,75 kcal/mol. Um estado intermediário (MSb, enolato e benzaldeído) foi localizado, essencialmente alcóxido, que após ser protonado pelo meio gera uma espécie cetó-álcool (MS1) e libera a molécula de piperidina com uma energia 3,97 kcal/mol acima dos reagentes.

A molécula de piperidina volta a interagir como base e arranca do produto formado um hidrogênio, passando por um estado de transição (TS2) com barreira de ativação de 26,33 kcal/mol em relação aos reagentes. Um intermediário par iônico (piperidina protonada e ânion, MSc) é formado e dá origem ao estado de mínimo (MS2). A energia de formação do mínimo MS2 foi calculada pelo processo de troca de próton do MS1 com o fenóxido, depois com a piperidina, 4,31 kcal/mol, ou seja 8,28 kcal/mol acima dos reagentes.

O último estado de transição investigado conta com a liberação do grupo hidroxila do intermediário MS2 para o meio, e a recuperação do catalisador piperidina, gerando enfim o produto MS3 desejado. Nesta reação, ocorre uma dificuldade no cálculo de solvatação do hidróxido por ser um íon com alta densidade de carga. Com o objetivo de se reduzir o erro, fez-se o cálculo da barreira de ativação do estado de transição a partir dos produtos esperados (MS3 e água, mais o catalisador recuperado).

Investigou-se a formação da água a partir do grupo hidroxila do intermediário MS2 e do hidrogênio da piperidina protonada. Para isto, calculou-se a energia livre de troca de próton entre água e piperidina, utilizando reações parciais semelhantes ao Esquema 3, primeiramente com o fenóxido e logo depois com a piperidina. Ou seja, a partir das espécies água e piperidina, calculou-se a energia de troca de próton gerando as espécies piperidina protonada e o radical hidroxila (14,59 kcal/mol). Há, portanto, um estado intermediário (MSd) que está a 14,59 kcal/mol acima dos produtos e 10,58 kcal/mol acima dos reagentes.

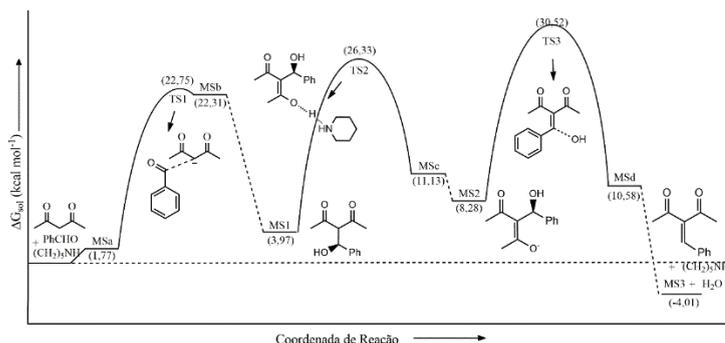
A partir deste estado intermediário calculou-se a barreira de ativação do estado de transição (TS3) que gera o produto MS3 a partir da liberação de hidroxila da espécie MS2. A barreira está 21,83 kcal/mol acima do intermediário, ou seja, 30,52 kcal/mol acima dos reagentes.

Observa-se que a barreira encontrada no último estado de transição está acima do esperado apresentando um valor muito alto. Com este resultado conclui-se que este caminho investigado não é o mecanismo mais favorável à reação.

O segundo mecanismo da reação de benzaldeído e acetilacetona proposto foi utilizando o catalisador piperidina, atuando via formação do íon imínio.

Da mesma forma que anteriormente uma das etapas do mecanismo conta com a troca de próton entre acetilacetona e piperidina. Vários estados de transição foram estudados,

buscando uma menor barreira para a formação do produto MS4.



**Figura 1** – Diagrama de energia livre da reação entre acetilacetona e benzaldeído, catalisada pela base piperidina.

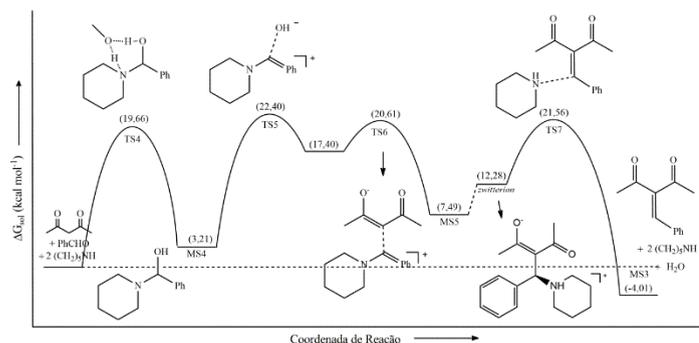
A menor barreira (TS4, 19,56 kcal/mol) foi encontrada com a participação de uma molécula de metanol catalisando a reação.

O próximo passo é a eliminação do grupo hidroxila do produto benzaldeído e piperidina, formando o imínio. O cálculo desta barreira de ativação foi feito por meio das reações de troca com a trimetilamina.

No perfil global de energia a formação do imínio tem energia livre de 17,40 kcal/mol. Para estimar a barreira de ativação do estado de transição acrescenta-se uma barreira 5 kcal/mol, pois a reação inversa é controlada por difusão. Assim o valor estimado para a energia de ativação neste estado de transição (TS5) é 22,40 kcal/mol.

O imínio formado nesta última etapa e o enolato resultante da desprotonação da acetilacetona pela outra molécula de piperidina, formam um par de íons. A combinação entre a piperidina protonada, e hidróxido liberado do MS4, resulta em uma molécula de piperidina e outra de água. O par de íons também é formado, e a passando por um estado de transição (TS6) dá origem ao produto MS5.

O último estado de transição é a eliminação da segunda piperidina da espécie formada MS5. Entre esses dois pontos há uma espécie passa por uma fase chamada *zwitterion*, quando se forma polos relativamente carregados que então dissociarão a molécula.



**Figura 2** – Diagrama de energia livre da reação acetilacetona e benzaldeído, catalisada piperidina atuando via íon imínio.

No terceiro e último mecanismo de reação estudado, utilizou-se o íon metóxido como catalisador.

O mecanismo investigado é basicamente o mesmo que a reação utilizando a piperidina como catalisador básico. Porém, as energias de ativação e reação nas etapas que envolvem o metóxido foram diferentes.

Calculou-se para a desprotonação da acetilacetona pelo metóxido, uma energia de transferência do próton de -11,27 kcal/mol. Assim, a barreira de ativação (TS1) para a formação do mínimo MS1 foi de 9,71 kcal/mol acima dos reagentes. Dois caminhos diferentes, a partir do intermediário MS1 foram investigados: processo semelhante a reação com piperidina, e eliminação direta de uma molécula de água.

Investigando o mecanismo como feito com a piperidina, a base volta a interagir com o produto MS1 arrancando um próton e formando o MS2. Porém neste mecanismo, a barreira de ativação encontrada para esta desprotonação do MS1 pelo metóxido, foi negativa indicando que a troca de próton é uma etapa rápida.

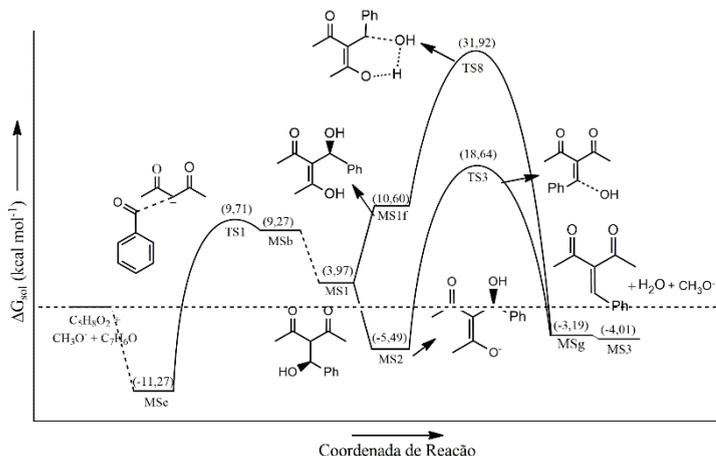
A energia de formação do mínimo MS2 foi calculada também a partir das reações parciais de troca de próton com o fenóxido, depois com o metóxido, -9,46 kcal/mol, ou seja 5,49 kcal/mol abaixo dos reagentes.

A última etapa é a liberação do ânion hidroxila do produto MS2. O mesmo artifício usado para encontrar a última barreira de ativação na reação com piperidina foi feito para o metóxido. Encontrou-se a energia de troca  $\Delta G_t$  de próton entre o hidróxido e o metanol, através do  $\Delta G_{H_2O}$  de formação da água, cujo  $pK_a$  (21,77) foi calculado pelas reações de troca com o fenóxido, e  $\Delta G_{MeOH}$  de formação do metanol, cujo  $pK_a$  (21,17) também foi calculado:

$$\begin{aligned}\Delta G_{H_2O} &= \Delta G_t + \Delta G_{MeOH} \\ \Delta G_t &= 0,82 \text{ kcal/mol}\end{aligned}$$

Dessa maneira esse intermediário (MSg) 0,82 kcal/mol acima do produto final, e 3,19 kcal/mol abaixo dos reagentes. A barreira de ativação (TS3), 21,83 kcal/mol acima deste intermediário, portanto está a 18,64 kcal/mol no perfil de energia final.

Já o segundo caminho proposto é a liberação direta da molécula de água da estrutura de mínimo MS1f um isômero de MS1, como um único estado de transição (TS8). Encontrou-se uma estrutura correspondente a um estado de transição, mas com energia de ativação de 31,92 kcal/mol, barreira esta muito alta.



**Figura 3** – Diagrama de energia livre da reação acetilacetona e benzaldeído, catalisada pelo metóxido.

Vale observar que todos os cálculos foram feitos utilizando certa correção nos valores de pKa de espécies. Na referência 2, os autores fizeram um estudo detalhado sobre o desempenho do metanol na solvatação de espécies. Este estudo permitiu fazer correções nos cálculos de energias livres de trocas de próton solvatadas por metanol, como é o caso das reações propostas no atual trabalho.

No artigo citado propôs-se para a correção na solvatação de fenóis, utilizando o modelo de cálculo SMD, a seguinte expressão para o pKa:

$$pK_a(\text{corrigido}) = 5,691 + 0,6025 \cdot pK_a(X3LYP)$$

### Conclusões:

Quando se observa uma reação química experimentalmente, muitas vezes consegue-se acompanhar sua evolução, formação de intermediários e produtos. Porém, os mecanismos pelos quais tais processos ocorrem geralmente não são fáceis de serem entendidos. Para uma reação, uma gama de mecanismos pode ser proposta, e até mesmo podem descrever o processo. Cabe à análise teórica determinar qual destes mecanismos é o mais favorável ao processo, ou seja, o que apresenta menores barreiras energéticas. Essa busca de uma cinética mais rápida, busca-se catalisadores.

Investigou-se neste trabalho dois catalisadores para a reação entre acetilacetona e benzaldeído: piperidina e metóxido. O primeiro conta com dois modos distintos de atuação: funcionando como catalisador básico e via íon imínio. Observou-se que no mecanismo da piperidina atuando como catalisador básico, uma alta barreira de energia de ativação é encontrada na desidratação para a formação do produto final, o qual é fator determinante para a eliminação desta proposta como possível mecanismo de catálise.

Já no mecanismo em que a piperidina atua formando um íon imínio, o cenário é outro.

As barreiras de energia de ativação nos estados de transição entre espécies são bem menores que no primeiro mecanismo, e estão de acordo com os resultados obtidos experimentalmente.

O mecanismo utilizando o metóxido como catalisador mostra que o mesmo não é muito eficiente. A desprotonação da espécie acetilacetona tem valor tão negativo que abaixa o ponto referencial nos cálculos de energia. Assim, mesmo que pareçam favoráveis as barreiras de ativação nos estados de transição, em relação ao ponto “zero” no perfil global, a segunda barreira de energia está quase 30 kcal/mol dele. Portanto, a cinética deste mecanismo é muito lenta e somente viável a temperaturas de 400 K, requerendo metanol sob pressão, uma vez que ultrapassa seu ponto normal de ebulição. Estes resultados são compatíveis com medidas experimentais e esta parte do trabalho foi recentemente publicado<sup>3</sup>.

As várias tentativas na busca de mecanismos com menores custos energéticos, que descrevam o processo em questão, contribuem para o melhor entendimento e compreensão do problema. Assim, o atual trabalho trouxe contribuições significativas para o estudo de catálise em reações aldólicas.

### Referências bibliográficas

- (1) Pliego, J. R., Jr.; Miguel, E. L. M., Absolute Single-Ion Solvation Free Energy Scale in Methanol Determined by the Lithium Cluster-Continuum Approach. *J. Phys. Chem. B* 2013, 117, 5129–5135;
- (2) Miguel, E. L. M.; Silva, P. L.; Pliego, J. R., Jr., Theoretical Prediction of pKa in Methanol: Testing SM8 and SMD Models for Carboxylic Acids, Phenols, and Amines. *J. Phys. Chem. B* 2014, 118, 5730–5739.
- (3) Dalessandro, E. V.; Collin, H. P.; Valle, M. S.; Pliego, J., Mechanism and Free Energy Profile of Base-Catalyzed Knoevenagel Condensation Reaction. *RSC Advances* 2016. DOI: 10.1039/C6RA10393F