



UFRRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO

INSITUTO DE QUÍMICA

PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**INVESTIGAÇÃO DO MECANISMO DE REAÇÃO DE BIGINELLI
DE DERIVADOS CUMARINICOS**

TATIANE NICOLA TEJERO

Março de 2019



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**INVESTIGAÇÃO DO MECANISMO DE REAÇÃO DE BIGINELLI
DE DERIVADOS CUMARINICOS**

TATIANE NICOLA TEJERO

Sob a orientação do Professor
Glauco Favilla Bauerfeldt

E co-orientação do Professor
Arthur Eugen Kümmerle

Dissertação submetida como
requisito para a obtenção do grau de
Mestra em Química, no Programa
de Pós-Graduação em Química,
Área de Concentração em Química

Seropédica, RJ
Março de 2019

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Biblioteca Central / Seção de Processamento Técnico

Ficha catalográfica elaborada
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

T266i Tejero, Tatiane Nicola, 1993-
Investigação do mecanismo de reação de Biginelli de
derivados cumáricos / Tatiane Nicola Tejero. - 2019.
187 f.: il.

Orientador: Glauco Favilla Bauerfeldt.
Coorientador: Arthur Eugen Kümmerle.
Dissertação (Mestrado). -- Universidade Federal
Rural do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação em
Química, 2019.

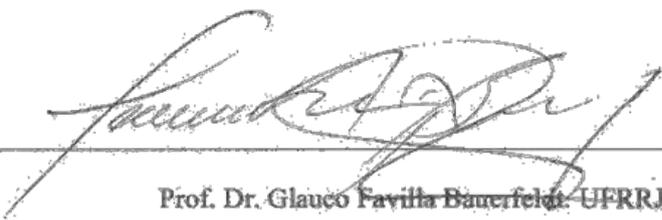
1. Reação de Biginelli. 2. Reação Multicomponentes.
3. Rota de Knoevenagel. I. Bauerfeldt, Glauco
Favilla, 1974-, orient. II. Kümmerle, Arthur Eugen,
1979-, coorient. III Universidade Federal Rural do
Rio de Janeiro. Programa de Pós-Graduação em Química.
IV. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

TATIANE NICOLA TEJERO

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de Mestra em Química, no Programa de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Química.

DISSERTAÇÃO APROVADA EM 13/03/2019



Prof. Dr. Glaucio Favilla Bauerfeldt - UFRRJ

(Orientador)



Prof. Dr. Carlos Mauricio Rabello de Sant'Anna. UFRRJ



Prof. Dr. José Walkimar de Mesquita Carneiro UFF

Agradecimentos

Primeiramente agradeço a Deus por me fornecer o potencial, as oportunidades e a determinação para chegar até aqui.

Agradeço aos meus pais que me ajudaram, principalmente no início, a permanecer no programa.

Agradeço ao meu orientador Glauco Favilla Bauerfeldt por tudo. Não tenho como descrever em palavras tudo que ele fez por mim. Você me apoiou, orientou, ensinou, me fez rir e puxou minha orelha (quando eu merecia), isso sem falar das incontáveis vezes que eu o perturbei com alguma dúvida em relação a algum detalhe do meu projeto. Agradeço todo santo dia pelo momento em que eu decidi entrar nesse laboratório e me tornei membro dessa equipe e acho que sem seu apoio não estaria aqui nesse momento.

Agradeço ao meu co-orientador por confiar que eu desenvolveria um trabalho deste porte e por nos auxiliar.

Agradeço a banca pela oportunidade de avaliar meu trabalho e me transmitir mais conhecimento fazendo assim com que eu cresça e me torne uma profissional ainda melhor.

Agradeço aos meus amigos em principal a Marianne Lima e Gabriel Machado, que me acompanham desde a graduação. Isso sem falar da Elaine Cesar que foi um presentinho que a UFRJ me deu. Vocês fizeram meus dias mais felizes.

Agradeço ao meu namorado Jonini Braga Filho que me acompanhou durante um ano e meio desta etapa da minha vida. Sou grata por todos os momentos em que se fez presente na vida e em todo o apoio que me deu para eu continuar.

Como já mencionei agradeço e muito a oportunidade de trabalhar no LCQ, onde não só tenho ótimos companheiros de laboratórios como também amigos maravilhosos que sempre me deram forças quando eu precisei. Não há companhia melhor que os meninos

para trabalhar. Sei que sempre posso contar com alguém quando preciso e que vocês tornam o laboratório sempre mais divertido. O que seria de mim sem as triviais de biologia do Diego, o Luiz perdendo o creme no aeroporto ou sem o Arnaldo fazendo alguma piada. Agradeço em especial Arnaldo e Diego por volta me cederem processadores e não matarem minhas contas.

Agradeço, por último, à Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro e às pessoas extraordinárias as quais pude conhecer ao longo dos anos em que estou aqui. Vocês me tornaram um ser mais humano, mais compreensivo, mais desconstruído e mais empático, além de tornarem a experiência de morar em Seropédica uma das melhores da minha vida.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

RESUMO

TEJERO, Tatiane Nicola. **Investigação do Mecanismo de Reação de Biginelli de Derivados Cumarínicos**. 2019. 184p. Dissertação (Mestrado em Química). Instituto de Química, Departamento de Química Fundamental, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2019.

As reações multicomponentes receberam grande atenção na síntese orgânica e química medicinal, pois permitem o design de novas moléculas e produtos farmacêuticos, em especial, com grande complexidade estrutural e excelentes rendimentos. Na reação de Biginelli, os reagentes são aldeído, β -cetoéster e ureia ou tiourea levando a dihidropirimidinonas/tionas. A partir das possíveis combinações dos reagentes, podem ser esperadas três vias de reação: a via de Knoevenagel, a via do íon imínio e a via de enamina, sendo a segunda apontada, tanto por trabalhos experimentais como teóricos (com β -cetoésteres aromáticos e alifáticos comuns) como a via de iniciação mais provável. No entanto, se um β -cetoéster derivado de cumarina é usado, a via de Knoevenagel passa a prevalecer. Para entender as diferenças entre essas vias de reação, este trabalho foi proposto visando os cálculos dos possíveis caminhos de reação usando β -cetoéster derivado de cumarina + benzaldeído + ureia e à compreensão da contribuição do núcleo de cumarina presente no β -cetoéster para as mudanças no mecanismo de reação. Os cálculos foram realizados em nível M06-2X/6-31+G(d,p), B3LYP/6-31+G(d,p) e BHandHLYP/6-31+G(d,p), afim de comparar os dados obtidos neste trabalho com dados descritos na literatura. Para descrever o efeito do solvente foi adotado cálculos CPCM e IEFPCM. O caminho que passa pelos pontos estacionários de energias relativas mais baixas é o de Knoevenagel. A barreira calculada para a reação entre o β -cetoéster + benzaldeído (que inicia o canal de Knoevenagel) variam entre 8,76 – 14,84 kcal mol⁻¹ (em relação aos reagentes protonados isolados, essa variação refere-se ao nível de cálculo utilizado). Para a via enamina, a barreira varia entre 27,11 e 33,03 kcal mol⁻¹, (dependendo do nível de calculado utilizado, a via de enamina é iniciada a partir da reação de β -cetoéster + ureia) e para a via do íon imínio a barreira varia entre (dependendo do nível de cálculo observado, e esta via é iniciada pela reação de ureia + benzaldeído). O produto de reação na via de Knoevenagel é também o mais estabilizado (ficando entre -14,74 e -20,44 kcal mol⁻¹, enquanto os produtos nas vias de enamina e do íon imínio 8,76 – 12,16 e -6,74 e -9,13 kcal mol⁻¹, respectivamente). O segundo passo em todas as vias é a desidratação, e as alturas de barreira variam entre 31,12 – 36,13, 32,60 - 36,25 e 28,85 – 31,99 (Knoevenagel, íon imínio e enamina, respectivamente). As etapas finais dizem respeito à adição do terceiro reagente, e os intermediários e estados de transição pertencentes à via de Knoevenagel continuam sendo os pontos estacionários de energias mais baixas. Assim, a via de Knoevenagel é finalmente atribuída como a via de reação mais provável neste mecanismo complexo. Estes resultados se comparam satisfatoriamente com as observações empíricas e demonstram que o núcleo de cumarina presente no β -cetoéster promove a mudança do mecanismo de iniciação do íon imínio para a via de Knoevenagel.

Palavras chave: Reação Multicomponente, Reação Biginelli, intermediário Knoevenagel

ABSTRACT

TEJERO, Tatiane Nicola. **Investigation of the Biginelli Reaction Mechanism**. 2019. 184p. Dissertação (Mestrado em Química). Instituto de Química, Departamento de Química Fundamental, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2019.

Multicomponent reactions (MCR) have received great attention in organic synthesis and medicinal chemistry, since they allow the design of new molecules and pharmaceuticals, in special, with great structural complexity and excellent yields. In the Biginelli reaction, the reactants are an aldehyde, a β -ketoester and urea or thiourea leading to a myriad of dihydropyrimidinones/thiones. From the possible combinations of the reactants, three reaction pathways can be expected: the Knoevenagel pathway, the iminium ion pathway and the enamine pathway, being the second pointed out, from both experimental and theoretical works with common aromatic and aliphatic β -ketoesters, as the most probable initiation route. However, if a coumarin β -ketoester derivative is used, the Knoevenagel pathway seems to prevail. In order to understand the differences between these reaction pathways, this work has been proposed aiming to the calculations of the possible reaction paths in the coumarin β -ketoester + benzaldehyde + urea MCR and to the understanding of the contribution of the coumarin nucleus in the β -ketoester moiety for the changes in the reaction mechanism. Geometry optimizations have been then performed at the Density Functional Theory (DFT) level, adopting the M06-2X, B3LYP and BHandHLYP functionals and the 6-31+G(d,p) basis set. From our calculations, the stationary points with lower relative energies belong to the Knoevenagel reaction path. All reaction pathways are initiated with the formation of an ion-dipole pre-barrier complex, stabilized by 8.76 – 14.84 kcal mol⁻¹ (relative to the isolated protonated reactants). The calculated barrier height for the reaction between the coumarin β -ketoester and benzaldehyde (which initiates the Knoevenagel channel) is -18.10 kcal mol⁻¹ (relative to the isolated protonated reactants). For the enamine and iminium ion pathways, barrier heights are 6.21 kcal mol⁻¹ and -16.27 kcal mol⁻¹, respectively (the enamine pathway is initiated from the coumarin β -ketoester and urea reaction and the iminium ion is initiated from the urea and benzaldehyde reaction). Therefore, the barrier height of the first step in the Knoevenagel pathway is ca. 24 and 2 kcal mol⁻¹ lower than the barrier heights of the first step in the enamine and iminium ion pathways, respectively. The reaction product in the Knoevenagel pathway is also the most stabilized (20.44 kcal mol⁻¹ below the isolated protonated reactants, while the products in the enamine and iminium ion pathways are located, with respect the isolated reactants, at 5.85 and -25.04 kcal mol⁻¹, respectively). The second step in all pathways is the dehydration, and barrier heights are 31.12 and 36.13, 28.85 and 31.99 and 32.60 and 36.25 kcal mol⁻¹ (Knoevenagel, enamine and iminium ion, respectively). The final steps concern the addition of the third reactant, and the intermediates and transition states belonging to the Knoevenagel pathway remain the lowest energy structures. Thus, the Knoevenagel pathway is finally attributed as the lowest energy pathway in this complex mechanism for the coumarin β -ketoester + benzaldehyde + urea MCR. These results satisfactorily compare to the experimental observations and demonstrate that the coumarin nucleus in the β -ketoester moiety promotes the change of the mechanism initiation from the iminium ion to the Knoevenagel pathway.

Keywords: Multicomponent Reaction, Biginelli Reaction, Knoevenagel intermediate

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Resumo das vias preferenciais quando utilizados condições reacionais citadas nos artigos cobertos por esta revisão bibliográfica.....	35
Tabela 2: Valores em angstroms adotados para as cavidades em cada modelo	39
Tabela 3: Valores de energia livre de Gibbs (298 K, em kcal mol ⁻¹) para as reações de tautomeria e protonação dos sistemas isolados.	44
Tabela 4: Energia livre de reação, em kcal mol ⁻¹ , obtidas em nível M06-2X e B3LYP com base 6-31+G(d,p) e considerando diferentes modelos para o efeito do solvente.	45
Tabela 5: Altura das barreiras (kcal mol ⁻¹) até a formação do intermediário Knoevenagel.....	80
Tabela 6: Altura das barreiras (kcal mol ⁻¹) até a formação do intermediário íon imínio.	80
Tabela 7: Altura das barreiras (kcal mol ⁻¹) até a formação do intermediário enamina.	81
Tabela 8: Valores (em kcal.mol ⁻¹) das barreira das etapas da primeira parte da reação de Biginelli.	90
Tabela 9: Valores de energia livre de Gibbs e de energia com correção de ponto zero, em kcal.mol ⁻¹ , dos processos de tautomeria e protonação de β-cetoéster, em fase condensada. Sendo: b = metil, c = etil, d= fenil, e= 2-hidroxifenil, f= 4-hidroxifenil, g=4-nitrofenil e h=2-oxo-2H-piran-3-il.	95
Tabela 10: Resumo das rotas preferenciais utilizando os substituintes da cadeia lateral que foram feitos os cálculos neste trabalho	112

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Reações de multicomponentes descritas na literatura	1
Figura 2: Reação de Biginelli genérica (MARQUES; RUSSOWSKY; FONTOURA, 2010).....	2
Figura 3: Esquema demonstrado os possíveis caminhos da reação de Biginelli (adaptado de SAMEERA; MAEDA; MOROKUMA, 2016)	3
Figura 4: Reação proposta pelo LaDMol-QM	4
Figura 5: Intermediários formados pelas diferentes rotas. (a) intermediário formado pela rota de reação da enamina, (b) intermediário formado pela rota de reação do íon imínio e (c) intermediário formado pela rota do Knoevenagel.....	4
Figura 6: Esquema demonstrando a diferença entre reação multietapas (clássica) e multicomponentes (<i>one pot</i>).....	7
Figura 7: Possibilidade de caminhos criados pela RMC, utilizando o exemplo das misturas de cores	8
Figura 8: Moléculas com atividade biológicas obtidas através da reação de Biginelli (ROGERIO et al., 2016).....	9
Figura 9: Primeira reação de Biginelli realizada em 1891	10
Figura 10: DHPM formada pela reação de Biginelli em 1983 (BIGINELLI, 1893)	11
Figura 11: Estrutura do monastrol	11
Figura 12: Publicações feita ao longo dos anos envolvendo reação de Biginelli	12
Figura 13: Exemplos de compostos substituintes do aldeído utilizado por Biginelli (SILVA, 2011)	13
Figura 14: Possibilidades de substituição da ureia na reação de Biginelli (DA SILVA, 2011). 13	
Figura 15: Compostos β -dicarbonílico possíveis de serem utilizados como reagente na reação de Biginelli (SILVA, 2011).....	14
Figura 16: Exemplos de DHPM derivadas de cumarina (DE SOUZA, 2017).....	15
Figura 17: Representação genérica da via de reação da Enamina	16
Figura 18: Esquema genérico de reação de Biginelli seguindo pela via de reação de Knoevenagel.....	17
Figura 19: Mecanismo genérico representando a via de reação do íon imínio	18
Figura 20: Dependência da reação de Biginelli com o catalisador (Adaptado de CLARK; MACQUARRIE; SHERWOOD, 2013).....	20
Figura 21: Mecanismo passando pela via do íon imínio quando utilizado catalisadores um ácido de Brønsted e um ácido de Lewis (adaptado de CLARK; MACQUARRIE; SHERWOOD, 2013).	21
Figura 22: Influência da catálise na escolha da rota a ser seguida (adaptado de Kappe 2003)..	22
Figura 23: Experimento realizado por Ramos e colaboradores mostrando o efeito da temperatura na reação de Biginelli (RAMOS et al., 2012)	23
Figura 24: Publicações envolvendo descrição de mecanismo da reação de Biginelli ao longo dos anos	24
Figura 25: Representação da reação seguindo pros intermediários sugeridos por Folkers e Johnson em 1933 (ALVIM; DA SILVA JÚNIOR; NETO, 2014).....	25
Figura 26: Mecanismo proposto por Sweets e Fissekis em 1973, sendo IV o intermediario de Knoevenagel (RIBEIRO, 2015)	25
Figura 27: Mecanismo proposto por Kappe para reação de Biginelli baseado nos resultados experimentais (adaptado de KAPPE, 1997)	26

Figura 28: Mecanismo proposto para utilização de ácido de Lewis em meio aprótico (adaptado de CEPANEC <i>et al.</i> , 2007).....	28
Figura 29: Superfície de energia potencial calculada em nível B3LYP/6-31G*, sendo os reagentes (2a) o benzaldeído, (3a) acetoacetato de etila e (4a) a ureia e os pontos de sela possuindo o prefixo TS, e os demais são pontos de mínimos. Valores entre parêntese são referentes aos valores cálculos com modelo de solvatação (DE SOUZA <i>et al.</i> , 2009).....	29
Figura 30: Mecanismo proposto para reação com catalise realizada por ácido de Lewis em presença de liquido iônico (RAMOS <i>et al.</i> , 2012).	31
Figura 31: Caminho de reação proposto por Vitorio e colaboradores (VITORIO <i>et al.</i> , 2015). 33	
Figura 32: Caminho de reação dado pela IRC, representando o passo de desidratação e formação do intermediário Knoevenagel e plotado pelo programa GaussView. Gráfico representa a Energia total (em Hartree, ordenada) pela coordenada de reação (abscissa)	36
Figura 33: Esquema mostrando a ordem com que são usados os métodos citados com os tempos médios de cálculos.....	37
Figura 34: Representação do modelo utilizando cavidade criado pelo PCM (DELGADO, 2017)	39
Figura 35: Reagentes, em suas formas neutras, envolvidos na reação estudada. Sendo a representação a esquerda feita em ChemSketch e a na parte direita da imagem das geometrias otimizadas em nivel M06-2X/6-31+G(d,p).....	41
Figura 36: Tautomeria do β -cetoéster. Geometrias otimizadas em nível M06-2X/6-31+G(d,p)	42
Figura 37: Reação de protonação do β -cetoéster.	43
Figura 38: Reação de protonação do benzaldeído.	43
Figura 39: Primeira etapa na via de Knoevenagel.	48
Figura 40: Ponto de sela referente à primeira etapa da via de Knoevenagel em fase gasosa. ...	49
Figura 41: Complexo íon-dipolo, em fase gasosa.	48
Figura 42: Segunda etapa na via de Knoevenagel: desidratação intramolecular levando ao intermediário Knoevenagel.	49
Figura 43: Ponto de sela PS31a referente a reação de desidratação do 30a resultando no intermediário Knoevenagel (31a).....	50
Figura 44: PS31a observação de outro angulo para uma melhor visão da transferencia do hidrogênio	51
Figura 45: Terceira etapa na via de Knoevenagel: reação de adição entre o intermediário de Knoevenagel e a ureia.	51
Figura 46: Complexo íon-dipolo (c32a) formado pela aproximação do intermediário Knoevenagel e ureia.....	52
Figura 47: Ponto de sela da reação produzido pela segunda adição prosseguindo pela via de Knoevenagel.....	53
Figura 48: Reação de tautomeria.	53
Figura 49: Ponto de sela responsável pela formação do 33a.	54
Figura 50: PS33a visto de outro ângulo.....	54
Figura 51: Reação interna chegando a ciclização e formação do OH.....	55
Figura 52: Ponto de sela PS34a	56
Figura 53: Caminho de reação da desidratação do 34a e formação do componente 35a.....	56
Figura 54: Ponto de sela Ps35a	57
Figura 55: Desprotonação do 35a resultado na DHPM derivada de cumarina.....	57

Figura 56: Primeira reação de adição quando a reação transcorre pela via da enamina.	58
Figura 57: Ponto de sela pelo qual a reação de adição da ureia ao β -cetoéster passa	59
Figura 58: Complexo íon-dipolo formado na primeira reação de adição (em fase gasosa) da via da enamina.	59
Figura 59: Reação de desidratação do 51a.....	60
Figura 60: Ponto de sela da desidratação do 51a.	60
Figura 61: Ponto de sela privilegiando a visão dos átomos envolvidos na desidratação.	61
Figura 62: Reação de desprotonação do 52a gerando o intermediário enamina (53a).....	61
Figura 63: Reação de adição entre o intermediário enamina e benzaldeído protonado.	62
Figura 64: Ponto de sela para a reação $53a + 6a \rightarrow 54a$	63
Figura 65: Complexo íon-dipolo formado pela segunda reação de adição, quando estuda a fase gasosa da via da enamina	63
Figura 66: Desidratação intramolecular responsável pela formação do 55a.....	64
Figura 67: Ponto de sela para a reação $54a \rightarrow 55a$	65
Figura 68: Reação de ciclização formando o produto 56a.	65
Figura 69: Ponto de sela (PS56a) pelo qual passa a ciclização.....	66
Figura 70: Desprotonação do 56a gerando o DHPM esperado.....	67
Figura 71: Primeira reação na via do íon imínio.....	67
Figura 72: Ponto de sela (PS41a) formado na primeira etapa na via íon imínio.	68
Figura 73: Complexo íon-dipolo formado pela aproximação dos reagentes na primeira etapa de reação na via do íon imínio, em fase gasosa.	68
Figura 74: Reação de desidratação gerando o intermediário íon imínio.....	69
Figura 75: Ponto de sela (PS42a) na etapa de desidratação e formação do intermediário 42a. .	69
Figura 76: Segunda reação de adição: íon imínio (42a) + β -cetoéster, em forma enólica (4a).	70
Figura 77: Complexo íon-dipolo (c43a) formado pela reação $42a + 4a$	70
Figura 78: Ponto de sela (PS43a) no caminho de reação $42a + 4a \rightarrow 43a$	71
Figura 79: PS43a no caminho de reação $42a + 4a \rightarrow 43a$	71
Figura 80: Reação de ciclização do 43a formando 44a.	72
Figura 81: Ponto de sela pelo qual passa a reação de ciclização do 43a.....	72
Figura 82: Visualização da ligação que será formado durante o caminho de reação que passa pelo PS44a.....	73
Figura 83: Reação de desidratação intramolecular do 44a resultando no 45a.	73
Figura 84: Ponto de sela responsável pela desidratação do 44a.....	74
Figura 85: Desprotonação de 45a resultando no DHPM esperado.	75
Figura 86: Diagrama de energia com correção de ponto zero usando o funcional M06-2X.	77
Figura 87: Diagrama de energia relativa usando o funcional B3LYP.	78
Figura 88: Diagrama de energia com correção de ponto zero usando o funcional BHandHLYP.	79
Figura 89: Diagrama de energia relativa comparando os funcionais passando pela via de Knoevenagel.....	81
Figura 90: Diagrama de energia relativa comparando os funcionais passando pela via do íon imínio.	82
Figura 91: Diagrama de energia relativa comparando os funcionais passando pela via da enamina.	82

Figura 92: Diagrama de energia da diferença de energia livre de Gibbs quando utilizado diversas bases.	83
Figura 93: Diagrama de energia livre de Gibbs da reação utilizando o método CPCM.	84
Figura 94: Diagrama de energia com correção de ponto zero utilizando o método CPCM.	85
Figura 95: Diagrama de energia livre de reação utilizando o método IEFPCM com raios de Bondi. Pontos estacionários da via de Knoevenagel estão representados em vermelho, os pontos estacionários referentes à via da enamina encontram-se em verde e em preto estão representados os pontos estacionários da via do íon imínio.	86
Figura 96: Diagrama de energia relativa utilizando o método IEFPCM com raios de Bondi. ..	86
Figura 97: Comparação entre os métodos de solvatação quando estudo a via do íon imínio.	87
Figura 98: Diagrama de energia com correção de ponto zero comparando os métodos de solvatação para a via do íon imínio.	87
Figura 99: Comparação entre os métodos de solvatação da via de Knoevenagel.	88
Figura 100: Diagrama de energia relativa comparando os métodos de solvatação para a via de Knoevenagel.	88
Figura 101: Diagrama de energia com correção de ponto zero dos caminhos completo utilizando IEFPCM	91
Figura 102: Diagrama de energia livre de Gibbs da fase condensada dos caminhos completo utilizando IEFPCM	92
Figura 103: Reação genérica com meio reacional e substituintes escolhidos para o estudo da influência que o β -cetoéster traz para a seleção da rota preferencial.	93
Figura 104: Representação genérica dos caminhos de reação até a etapa que será estudada. Sendo a rota A o caminho de Knoevenagel, Rota B o caminho do íon imínio e a Rota C o caminho da enamina.	94
Figura 105: Esquema genérico da reação de adição da via do íon imínio.	96
Figura 106: Esquema genérico da reação de formação do intermediário imínio.	96
Figura 107: Reação de adição do cetoéster ao intermediário imínio.	97
Figura 108: Esquema genérico da primeira adição pela via de Knoevenagel.	98
Figura 109: Reação de desidratação do produto de adição formando o intermediário Knoevenagel.	99
Figura 110: Segunda etapa de reação de adição.	99
Figura 111: Esquema genérico da reação de adição da ureia e β -cetoéster protonado dando início a via da enamina.	101
Figura 112: Esquema da desidratação do produto de adição da via da enamina.	101
Figura 113: Esquema da formação do intermediário enamina.	102
Figura 114: Esquema de reação entre intermediário enamina e benzaldeído protonado formando o segundo produto de adição desta via.	102
Figura 115: Diagrama de energia de reação da reação utilizando R= metil	104
Figura 116: Diagrama de energia com correção de ponto zero da reação de Biginelli utilizando R= metil.	104
Figura 117: Diagrama de energia de reação da reação utilizando R= etil	105
Figura 118: Diagrama de energia com correção de ponto zero da reação de Biginelli utilizando R= etil.	105
Figura 119: Diagrama de energia de reação da reação utilizando R= fenil	106
Figura 120: Diagrama de energia com correção de ponto zero da reação de Biginelli utilizando R= fenil	106

Figura 121: Diagrama de energia de reação da reação utilizando R= 2-hidrofenil.....	107
Figura 122: Diagrama de energia com correção de ponto zero da reação de Biginelli utilizando R= 2-hidrofenil.....	108
Figura 123: Diagrama de energia de reação da reação utilizando R= 4-hidrofenil.....	108
Figura 124: Diagrama de energia com correção de ponto zero da reação de Biginelli utilizando R= 4-hidrofenil.....	109
Figura 125: Diagrama de energia de reação da reação utilizando R= 4-nitrofenil.	109
Figura 126: Diagrama de energia relativa da reação de Biginelli utilizando R=4-nitrofenil... ..	110
Figura 127: Diagrama de energia de reação da reação utilizando R= 2-oxo-2H-piran-3-il.....	111
Figura 128: Diagrama de energia com correção de ponto zero da reação de Biginelli utilizando R= 2-oxo-2H-piran-3-il.....	111
Figura 129: Exemplo do empilhamento π formado em substituintes aromatico. Sendo A (geometria a esquerda) o β -cetoester com substituinte metil e B (geometria a direita) o β -cetoester com substituinte 2-hidrofenil.	113
Figura 130: PS31a, destacando o empilhamento pi formado.....	113
Figura 131: β -cetoésteres escolhidos para realização de testes.....	115

LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

CPCM	Conductor Polarizable Continuum Model
DFT	Density Funcional Theory
DHPM	Diidropirimidin-2-ona
ESI-MS	Espectrometria de Massas com Ionização por <i>Electrospray</i>
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IEFPCM	Integral Equation Formalism Polarizable Continuum Model
IRC	Intrinsic Reaction Coordinate
LI	Liquido Iônico
PCM	Polarizable Continuum Model
PS	Ponto de Sela
RMC	Reações Multicomponentes
RMN	Espectroscopia por Ressonância Magnética Nuclear
RP-HPLC	Reversed Phase- High-Performance Liquid Chromatography

Sumário

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	5
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	6
3.1 REAÇÕES MULTICOMPONENTES	6
3.2 REAÇÃO DE BIGINELLI	10
3.3 VIAS DE REAÇÃO	15
3.3.1 <i>Via de Reação do Enamina</i>	15
3.3.2 <i>Via de Reação de Knoevenagel</i>	16
3.3.3 <i>Via de Reação do Íon Imínio</i>	17
3.4 EFEITO DO SOLVENTE E DO CATALISADOR	18
3.5 PROPOSTAS DE MECANISMOS DE REAÇÃO	23
4. MÉTODOS COMPUTACIONAIS	36
5. RESULTADOS I – CARACTERIZAÇÃO DOS REAGENTES	40
5.1 PROPRIEDADES MOLECULARES	40
6. RESULTADOS II – CARACTERIZAÇÃO DOS INTERMEDIÁRIOS E PROPOSTAS DE CAMINHOS DE REAÇÃO EM FASE GASOSA	47
6.1 VIA DE KNOEVENAGEL	47
6.2 VIA DA ENAMINA	58
6.3 VIA DO ÍON IMÍNIO	67
6.4 COMPARAÇÃO ENTRE FUNCIONAIS E BASES	75
7. RESULTADOS III – MECANISMOS DE REAÇÃO NA FASE CONDENSADA	84
7.1 COMPARAÇÃO ENTRE OS MÉTODOS DE SOLVATAÇÃO	84
7.2 CAMINHOS DE REAÇÃO EM FASE CONDENSADA	89
8. RESULTADOS IV – NATUREZA DO B-CETOÉSTER E REVISÃO DOS MECANISMOS DE REAÇÃO	93
8.1 CARACTERIZAÇÃO DOS B-CETOÉSTERES	95
8.2 DESCRIÇÃO DOS CAMINHOS DE REAÇÃO E SEUS INTERMEDIÁRIOS	96
8.2.1 <i>Rota do íon imínio</i>	96
8.2.2 <i>Rota de Knoevenagel</i>	98
8.2.3 <i>Rota da enamina</i>	100
8.3 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	103
9. CONCLUSÃO	113
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	116
ANEXOS	122
A - Coordenadas cartesianas (em angstroms) e frequências vibracionais (em cm^{-1}) dos pontos de sela e pontos estacionários em fase condensada	123
B - Energia total (Hartree), correção de ponto zero (Hartree) e energia livre de Gibbs (298 K, Hartree) dos pontos de sela e pontos estacionários em fase condensada	170

1. INTRODUÇÃO

Reações de multicomponentes (RMC) são processos em que todos os reagentes necessários são carregados no meio reacional em uma única etapa, sendo o produto obtido através desta mistura que compõe o meio reacional (KAPPE, 2003). Entre as vantagens relatadas para esta técnica, estão boas taxas de rendimento, menor número de etapas de purificação, a possibilidade de formação de diversos compostos e resultando em um produto que apresente todos ou a maior parte dos átomos de carbono envolvidos (BATALHA, 2012; ROGERIO et al., 2016). Esse processo vem sendo muito utilizado na química medicinal por proporcionar a obtenção de um número elevado de novos fármacos variando desde os mais simples heterocíclicos até heteroaromáticos policíclicos que contenham estruturas extremamente complexas (BATALHA, 2012).

Há diversos tipos de reações multicomponentes descritas na literatura, entre elas reação de Strecker, reação de Biginelli, reação de Hantzsch, reação de Mannich, reação de Ugi (BIGINELLI, 1893; MANNICH; KRÖSCHE, 1912; RAMOS, 2012; RIBEIRO, 2015; STRECKER, 1850; UGI et al., 1959). A diferença entre elas são os reagentes utilizados, portanto a escolha de qual reação será utilizada dependerá diretamente do produto que se deseja encontrar como mostrado na **Figura 1**.

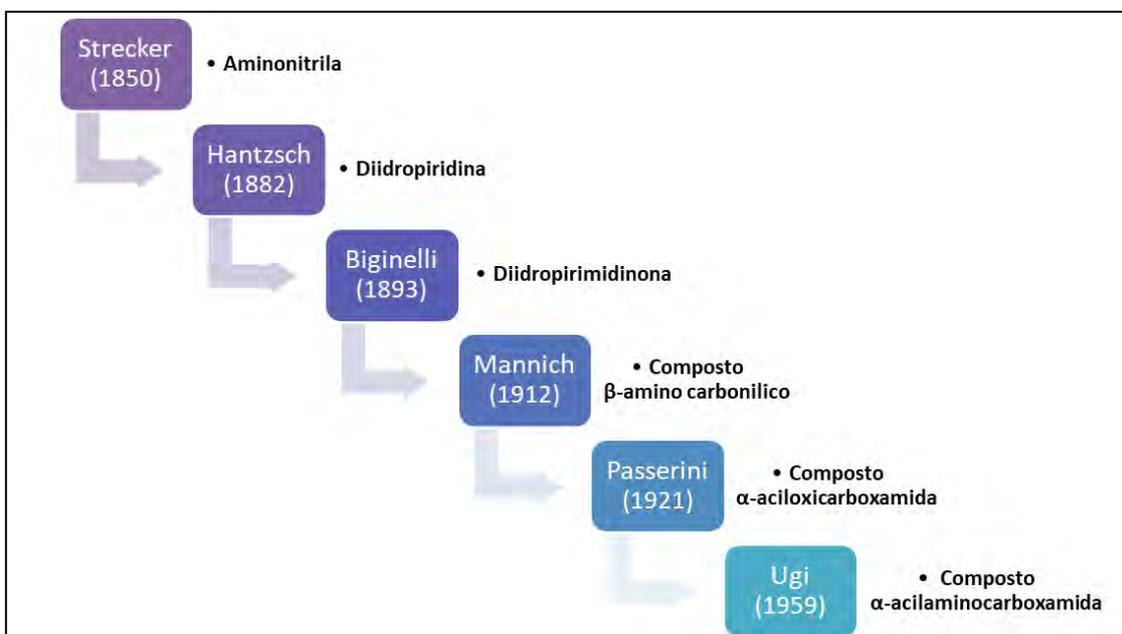


Figura 1: Reações de multicomponentes descritas na literatura

Na reação (ou condensação) de Biginelli são utilizados três reagentes: aldeído, β -cetoéster e a ureia, apresentados de forma genérica na **Figura 2** (BIGINELLI, 1893; MARQUES; RUSSOWSKY; FONTOURA, 2010). Uma vez que a adição dos três reagentes ao meio reacional é feita em uma única etapa, estes compostos poderão reagir por três rotas, dadas as possíveis combinações entre dois dos três reagentes, com a posterior inclusão do terceiro, porém todos os caminhos chegam ao mesmo produto.

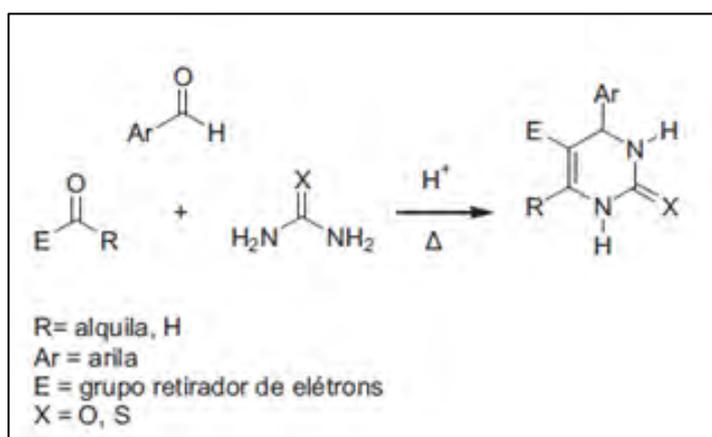


Figura 2: Reação de Biginelli genérica (MARQUES; RUSSOWSKY; FONTOURA, 2010)

Estes caminhos possíveis correspondem à via de Knoevenagel, via da enamina e via do íon imínio. Na via de Knoevenagel os reagentes inicialmente combinados são o aldeído e o β -cetoéster, formando um intermediário que reage com a ureia indo ao produto. Na via da enamina os reagentes iniciais são a ureia e β -cetoéster formando como intermediário uma enamina, que reage com o aldeído formando o produto final. A via do íon imínio é iniciada pela adição de ureia ao aldeído formando o íon imínio, que reage com β -cetoéster gerando o produto final. Estes caminhos são representados na **Figura 3** (SAMEERA; MAEDA; MOROKUMA, 2016).

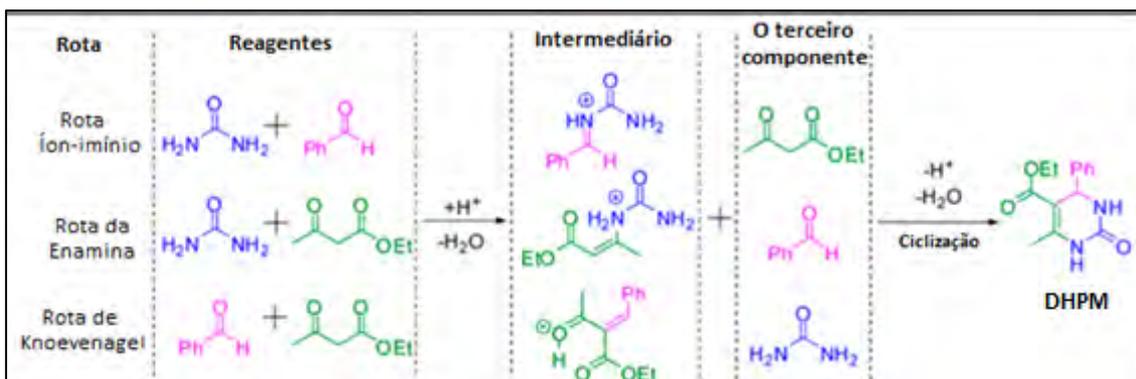


Figura 3: Esquema demonstrado os possíveis caminhos da reação de Biginelli (adaptado de SAMEERA; MAEDA; MOROKUMA, 2016)

Diversos trabalhos relatam que, quando utilizada a catálise ácida (normalmente usando um ácido de Brønsted, porém há relatos de adoção de ácidos de Lewis, com o mesmo comportamento), as vias de Knoevenagel e enamina são as que menos contribuem para o mecanismo de reação (ALVIM et al., 2013, 2014; ALVIM; DA SILVA JÚNIOR; NETO, 2014; CLARK; MACQUARRIE; SHERWOOD, 2013; DE SOUZA et al., 2009; DE SOUZA, 2017; FOLKERS; JOHNSON, 1933; HACK, 2017; KAPPE, 2003, 1997, 2000a; MA et al., 2008; ROGERIO et al., 2016), sendo a contribuição da via de reação do íon imínio para a cinética da reação de cerca de 100% (STRÜBING et al., 2005). Isto também foi evidenciado através dados experimentais, obtidos por técnicas espectroscópicas, e teóricos, obtidos em nível B3LYP/6-31G*, considerando o sistema isolado e a influência do solvente (DE SOUZA et al., 2009), utilizando como reagentes a ureia, acetoacetato de etila e benzaldeído (os mesmo reagentes utilizados por Biginelli em 1893). Os autores mostraram que o caminho de reação do íon imínio é cinético e termodinamicamente favorecido em relação aos outros dois possíveis caminhos.

No Laboratório de Diversidade Molecular e Química Medicinal (LaDMol-QM/UFRRJ) foi proposta a síntese de um novo agente antitumoral usando como reagentes β-cetoéster derivado de cumarina, benzaldeído e ureia (RIBEIRO, 2015; VITORIO et al., 2015). O esquema da reação é apresentado na **Figura 4**.

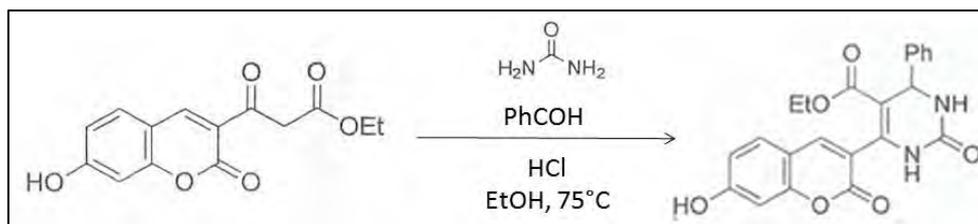


Figura 4: Reação proposta pelo LaDMol-QM

O surpreendente ao utilizar um substituinte cumarínico foi observar a via de Knoevenagel como o caminho de maior contribuição para a formação da diidropirimidinona (RIBEIRO, 2015; VITORIO et al., 2015). Este resultado foi observado a partir da detecção dos intermediários através de métodos espectroscópicos. As estruturas propostas (VITORIO et al., 2015) encontram-se representadas na **Figura 5**.

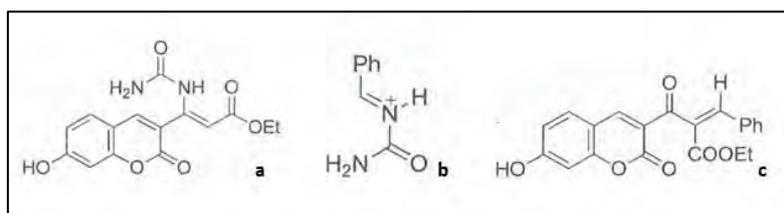


Figura 5: Intermediários formados pelas diferentes rotas. (a) intermediário formado pela rota de reação da enamina, (b) intermediário formado pela rota de reação do íon imínio e (c) intermediário formado pela rota do Knoevenagel.

A Química Teórica tem por objetivo a formação de modelos físico-químicos, de natureza microscópica e fundamental, a partir de uma descrição mecânico-quântica do sistema. Dessa forma, torna-se viável a proposta de mecanismos de reação, previsão de propriedades moleculares e do sistema e a previsão de reatividade. Para entender essa mudança no mecanismo de reação, cálculos teóricos foram planejados para prever parâmetros termodinâmicos e cinéticos para as etapas que foram as vias de enamina, imínio e Knoevenagel do mecanismo de reação de Biginelli, quando se adotam o benzaldeído, a ureia e o β -cetoéster derivado de cumarina como reagentes.

2. OBJETIVOS

Investigar as possíveis rotas no mecanismo da reação de Biginelli através de cálculos teóricos adotando a Teoria de Funcional de Densidade (DFT) e obter a contribuição de cada via para a cinética global da reação.

São objetivos específicos deste trabalho:

- a) o estudo teórico da reação entre benzaldeído, β -cetoéster derivado de cumarina e a ureia, mimetizando o sistema reacional adotado no trabalho experimental de Vitório e colaboradores (2015).
- b) investigar qual a influência que o centro cumarínico exerce nas energias relativas dos pontos estacionários ao longo dos distintos caminhos de reação e, por consequência, na mudança da rota preferencial no mecanismo da reação.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Para a melhor apresentação, este capítulo será dividido em quatro seções, que compreendem os temas principais abordados nesta dissertação: (3.1) Reações Multicomponentes; (3.2) Reação de Biginelli; (3.3) Efeito do solvente e catalisador; (3.4) Propostas de mecanismos. A primeira seção apresenta uma elucidação das reações multicomponentes, quais os tipos existentes e como elas veem ganhando atenção na química. A segunda seção discute uma abordagem sobre a reação em questão, desde sua criação até as atuais modificações realizadas. Na seção (3.3) é descrita a importância na escolha do solvente e do catalisador. E na seção (3.4) é apresentada a trajetória de trabalhos encontrados na literatura que abordam a reação de Biginelli com foco nas investigações dos mecanismos de reação.

3.1 Reações Multicomponentes

As sínteses tradicionais, também chamadas de lineares, transcorrem por meio de uma sequência de reações, que acarretam em aumento de trabalho e trazem a necessidade de processos consecutivos, como isolamento e purificação de intermediários ou do próprio produto, o que acarretam na diminuição do rendimento final (KAPPE, 2000a; VIEIRA, 2005). Já as chamadas reações multicomponentes (RMCs) são processos em que três ou mais substâncias reagem através de processo *one pot* (uma etapa única de reação), em oposição aos métodos tradicionais, em que primeiramente são colocados dois reagentes e após um tempo o restante necessário para obter o produto desejado. As RMCs são normalmente realizadas por método simples, com eficiência sintética e ainda ótima economia atômica já que praticamente todos os átomos dos reagentes são aderidos ao produto. Em geral, bons rendimentos são relatados para tais métodos (MARQUES; BISOL; SÁ, 2012). Utilizando a ideia de um quadro e mistura de cores é possível criar um exemplo pictórico desta incorporação dos átomos em RMCs. Em sínteses lineares, ao se misturar as cores azul e amarelo (reagentes), o resultado é a cor verde, que seria um intermediário. Em seguida, o verde pode ser misturado com a cor vermelha (outro reagente) resultando na cor marrom, que no caso seria o produto final desejado. Porém,

através de uma RMC, é possível chegar à coloração marrom misturando as três cores (três reagentes) ao mesmo tempo como mostrado na **Figura 6**.

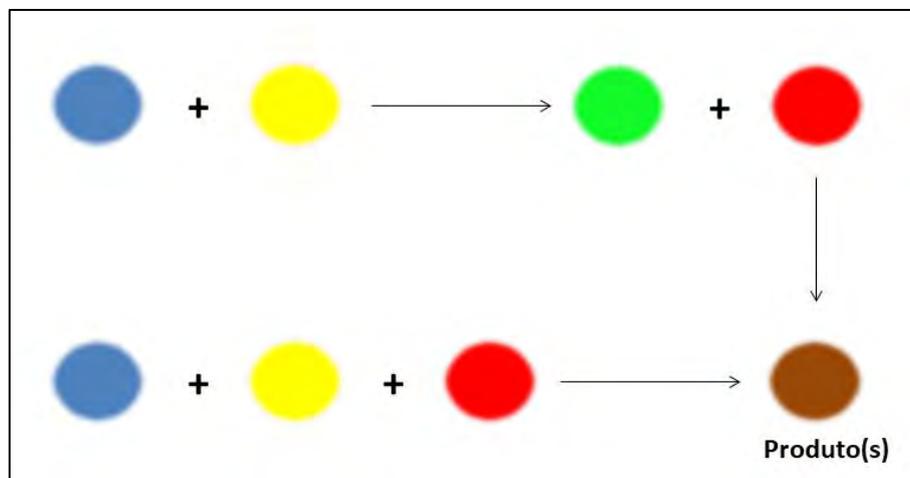


Figura 6: Esquema demonstrando a diferença entre reação multietapas (clássica) e multicomponentes (*one pot*)

Neste processo, o produto final conserva as características estruturais de cada reagente envolvido. As RMC possuem diversas vantagens inclusive quando comparadas com as reações de múltiplas-etapas sendo elas: neste tipo de reação há a formação menor de resíduos, possui uma maior eficiência de síntese, possui menor número de etapas, dispõe de um número menor de processos de purificação, possui capacidade de formar diversos tipos de compostos, contempla uma facilidade operacional que inclui a omissão do isolamento de intermediários, isto fez com que essas reações tivessem grande importância na síntese de diversos tipos de composto sendo destacado a área de desenvolvimento de fármacos (BIENAYMÉ et al., 2000; DE SOUZA, 2017; KAPPE, 2000b; ROGERIO et al., 2016).

Fazendo uma observação em nível molecular é possível notar que estas reações sucedem de maneira bimolecular avançando pelo “princípio dominó”, que na mais é do que a formação de uma espécie reativa (intermediário) diante dos demais componentes ainda presentes no meio reacional, ocorrendo isto até que seja formado o produto final (BATALHA, 2012). Por isso é possível observar mais de uma via resultando em um mesmo produto como mostrado na **Figura 7**.

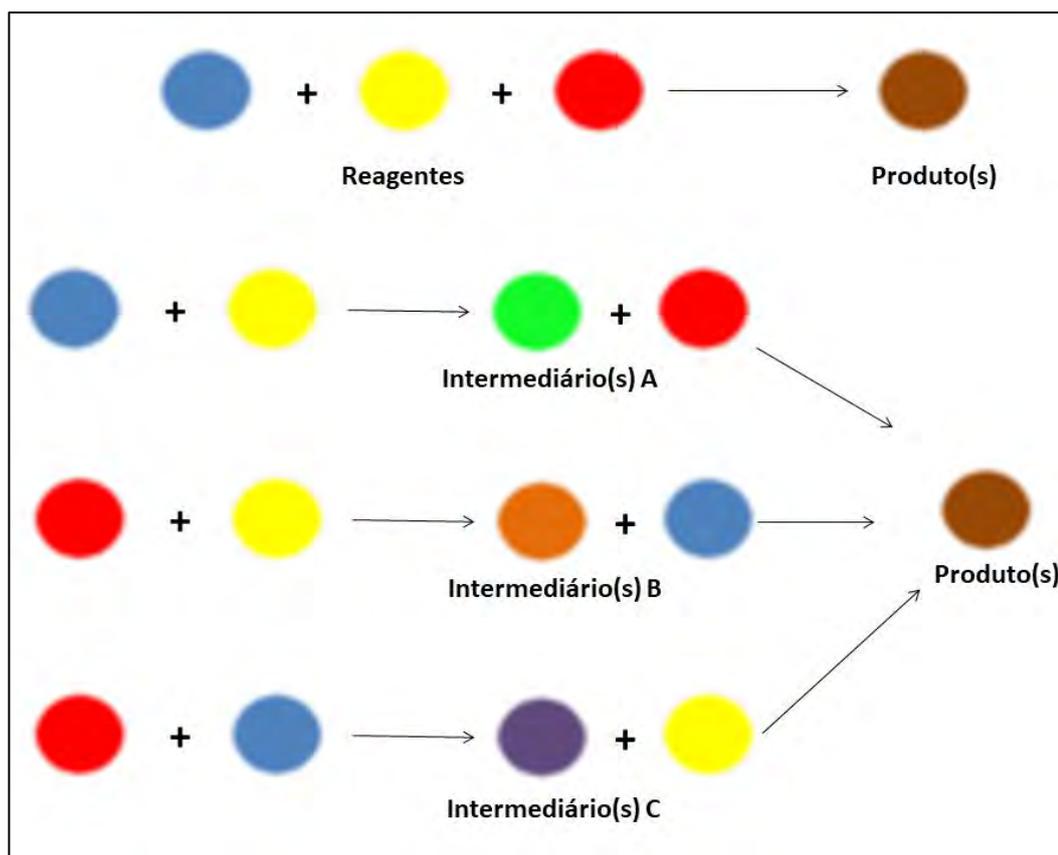


Figura 7: Possibilidade de caminhos criados pela RMC, utilizando o exemplo das misturas de cores

Outra vantagem das RMC, que não é observada em outros processos do tipo dominó, é a variação metódica dos reagentes de forma combinatória, que possibilita a síntese de uma vasta quantidade de substâncias similares de estruturas complexas, e de forma mais convergente do que as sínteses lineares (BATALHA, 2012; ZHU, 2003).

Como dito anteriormente existem diversas reações desse tipo descritas atualmente na literatura, sendo que o que faz com que elas sejam diferentes entre si é a quantidade de reagentes utilizados, sendo três ou mais compostos, e esta escolha depende do tipo de atividade biológica ou química que o produto deve apresentar. A primeira aparição de uma RMC na literatura foi feita em 1850 com a reação de Strecker, continuando surgindo as demais nos anos seguintes, como as reações de Hantzsch em 1882, reação de Biginelli em 1891, reação de Mannich em 1917, reação de Passerini em 1921, reação de Ugi em 1959 e assim por diante fazendo com que esta área tivesse uma boa expansão (BIGINELLI, 1891b; HACK, 2017; HANTZSCH, 1882; MANNICH; KRÖSCHE, 1912;

RIBEIRO, 2015; STRECKER, 1850; UGI et al., 1959) estas reações estão descritas na **Figura 1**.

Apesar de terem sido criadas a partir de 1850, as RMCs permaneceram durante muito tempo sem destaque na área da síntese orgânica, pois os produtos formados não haviam despertado o interesse da indústria. No entanto, ao longo dos últimos 50 anos, isto vem mudando quando foi revelado que, através deste método, diversos compostos com aplicações farmacêuticas e biológicas como anti-inflamatórios, antibióticos, antitumores, inibidores do vírus HIV, entre outros, têm sido eficientemente sintetizados. Alguns exemplos de compostos sintetizados através da reação de Biginelli que possuem essas aplicações estão representados na **Figura 8** (KAPPE, 2000a, 2000b; KAPPE; FABIAN; SEMONES, 1997; KHEDKAR; AUTI, 2014; ROGERIO et al., 2016; SAHER et al., 2016; SILVA et al., 2015).

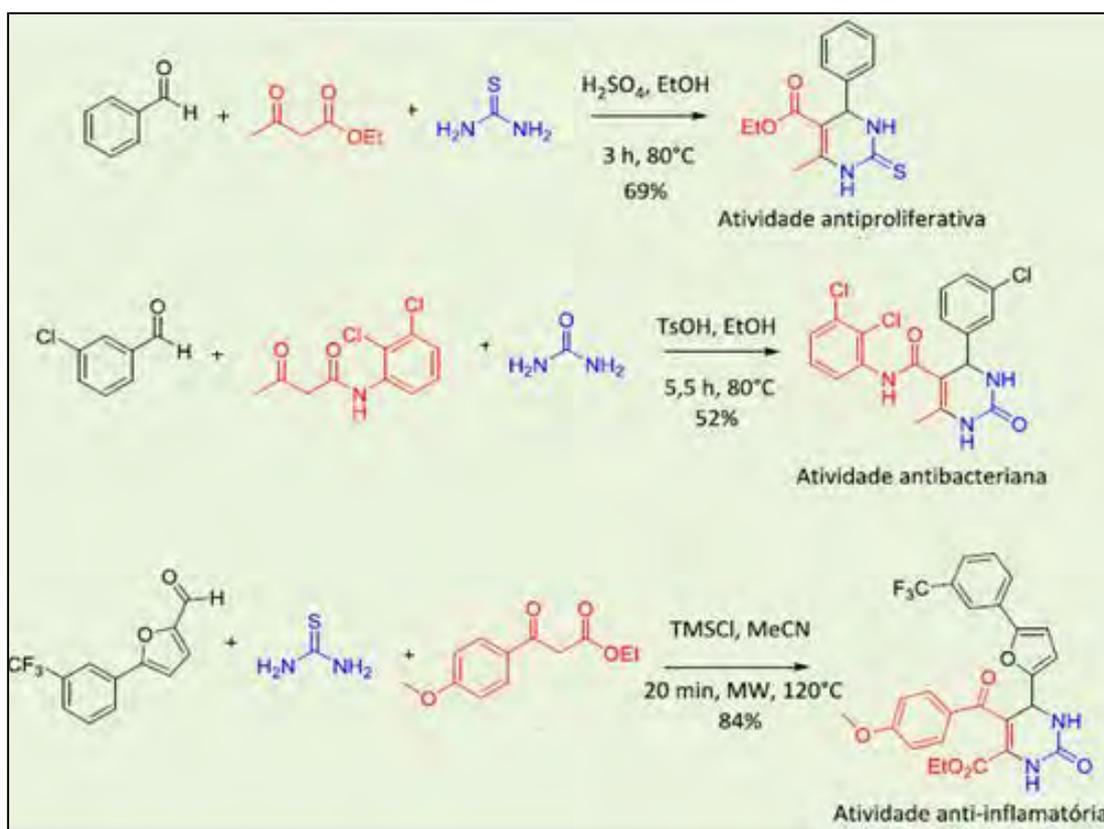


Figura 8: Moléculas com atividade biológicas obtidas através da reação de Biginelli (ROGERIO et al., 2016)

Ao longo dos anos as RMC vêm sofrendo alterações como substituições de um ou mais reagentes por derivados funcionalizados, utilização de diferentes solventes e catalisadores, uso de micro-ondas, entre outras mudanças que fazem com que haja uma amplificação de seus produtos possíveis de serem encontrados por estes métodos assim como uma otimização no processo.

3.2 Reação de Biginelli

A reação de Biginelli é uma RMC envolvendo três componentes e foi descoberta pelo italiano Pietro Biginelli. Em seu primeiro relato (em 1891) os reagentes usados foram salicilaldeído (1), ureia (2) e acetoacetato de etila (3), sendo sugerido que o produto (4) formado apresentava uma estrutura aberta, como mostrada na **Figura 9**. Em um relato posterior (em 1893), utilizando benzaldeído (5), ureia (2) e acetoacetato de etila (3) na presença de um ácido de Brønsted (presença de uma quantidade catalítica de ácido clorídrico), dissolvendo a mistura em etanol e aquecendo até temperatura de refluxo, Biginelli sugeriu que a estrutura do produto (6) é a de um heterociclo, a 3,4-diidropirimidin-2-ona (DHPM) multissubstituída, como visto na **Figura 10** (ALVIM; DA SILVA JÚNIOR; NETO, 2014; BIGINELLI, 1891a, 1891b, 1893; KAPPE, 2000a; ROGERIO et al., 2016). Por isso diversos autores referenciam a reação de Biginelli como criada em 1893 (ALVIM; DA SILVA JÚNIOR; NETO, 2014; KAPPE, 2000a; SILVA, 2011).

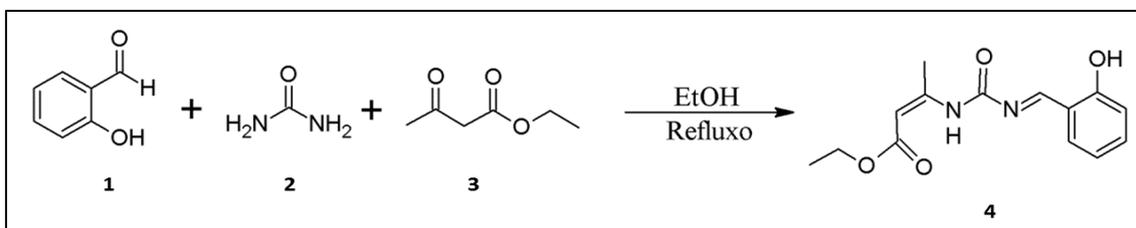


Figura 9: Primeira reação de Biginelli realizada em 1891

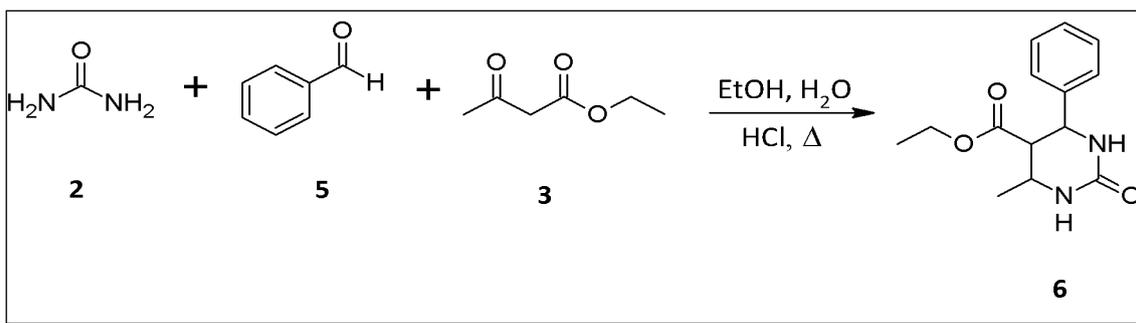


Figura 10: DHPM formada pela reação de Biginelli em 1983 (BIGINELLI, 1893)

Como dito anteriormente as RMCs ganharam maior atenção depois que foram percebidas propriedades biológicas nos produtos formados por essas reações. Na reação de Biginelli, esse destaque se deu nos anos 80 com a descoberta do monastrol (3,4-diidropirimidin-2(1H)-tione, representado na **Figura 11**), composto que possui atividade antimitótica sendo promissor para o tratamento do câncer. A partir disso, diversos estudos visando a obtenção de estruturas similares, que possuíam propriedades semelhantes, foram conduzidos e demais compostos diversas outras propriedades biológicas (DE SOUZA, 2017; GODOI et al., 2005; KAPPE, 2000b).

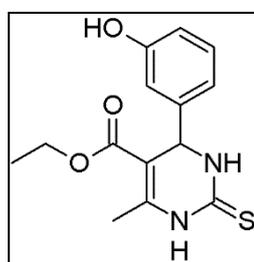


Figura 11: Estrutura do monastrol

A prova indubitável da importância do monastrol para essa reação é o destaque que a mesma passa a ganhar a partir dos anos 2000, como pode ser observado em seu número de publicações obtido a partir da base de dados Scopus (palavras chave: Biginelli reaction, em cinco de novembro de 2018) (**Figura 12**).

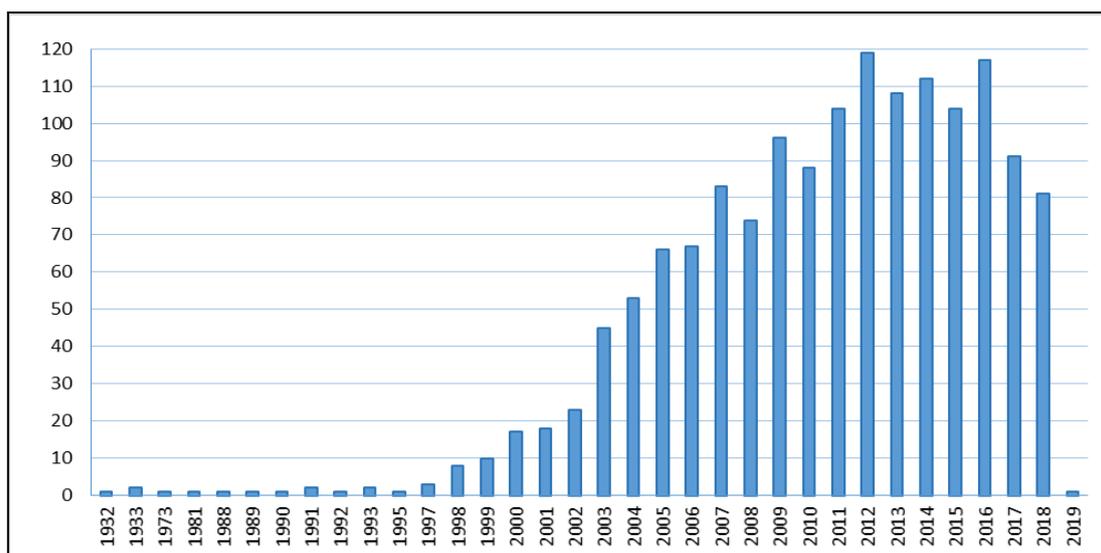


Figura 12: Publicações feita ao longo dos anos envolvendo reação de Biginelli

Diversas modificações vem sendo investigadas nos últimos anos, como a utilização de outros compostos como reagentes, o uso de ácido de Lewis como catalisador, a ausência de solventes, utilização de líquidos iônicos, e o uso de micro-ondas (BATALHA, 2012; KAPPE, 2000a; RAMOS et al., 2012; SRIVASTAVA, 2013). Porém sempre respeitando a formulação genérica que envolve um 1,3-dicarbonílico, aldeído e ureia ou tioureia resultando em uma alta variedade de DHPMs possíveis de serem sintetizadas (MARQUES; RUSSOWSKY; FONTOURA, 2010; SRIVASTAVA, 2013).

O aldeído é o composto que apresenta maior variabilidade possível dentre os componentes envolvidos na reação de Biginelli. A reação de maneira geral funciona melhor com aldeídos aromáticos, sendo possível estes apresentarem substituintes em posições orto, meta ou para (KAPPE, 2003; RIBEIRO, 2015). Frequentemente é observada a formação dos produtos desejados, com bons rendimentos, quando há presença de grupos doadores ou retirados de densidade eletrônica nas posições meta ou para em aldeídos aromáticos. Para aldeídos contendo substituintes volumosos em posição orto, os rendimentos podem ser substancialmente menores. Compostos heterocíclicos, como furano e derivados de anéis piridínicos também podem ser empregados, enquanto que o emprego de aldeídos alifáticos fornece os produtos correspondentes em rendimentos moderados (DE SOUZA et al., 2009; KAPPE, 2003). Exemplos de algumas possibilidades de compostos que podem ser usados estão representados na **Figura 13**.

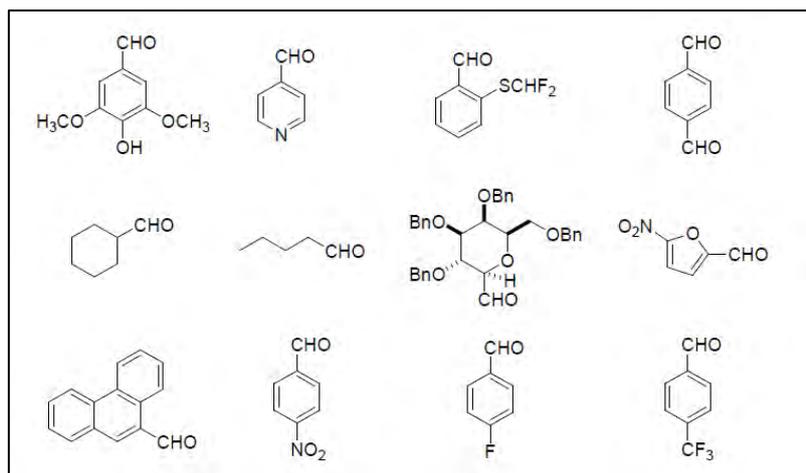


Figura 13: Exemplos de compostos substituintes do aldeído utilizado por Biginelli (SILVA, 2011)

Em oposição ao aldeído, a ureia é o composto que apresenta a menor possibilidade de variação em sua estrutura e esta é usada como substrato na maior parte das reações. A substituição deste componente pode ser feita por ureias substituídas, tiouréias e tiouréias substituídas, sendo estas estruturas apresentadas na **Figura 14** (KAPPE, 2003; DA SILVA, 2011).

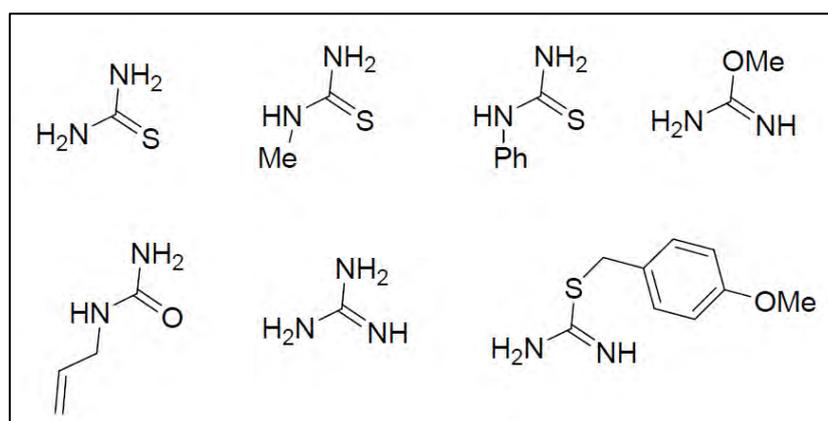


Figura 14: Possibilidades de substituição da ureia na reação de Biginelli (DA SILVA, 2011)

O componente 1,3-dicarbonílico tipicamente escolhido para ser utilizado nesta reação é um acetoacetato de alquila. Porém, estes podem ser trocados por β -ceto-

tioésteres, acetoacetatos substituídos e beta-dicetonas cíclicas e acíclicas ainda resultando rendimentos bons nestas reações. É possível ser feito o emprego de ésteres benzoilaceto, no entanto, estas resultam em baixos rendimentos (KAPPE, 2003; RIBEIRO, 2015; SILVA, 2011). Estas possibilidades de substituições estão ilustradas na **Figura 15**.

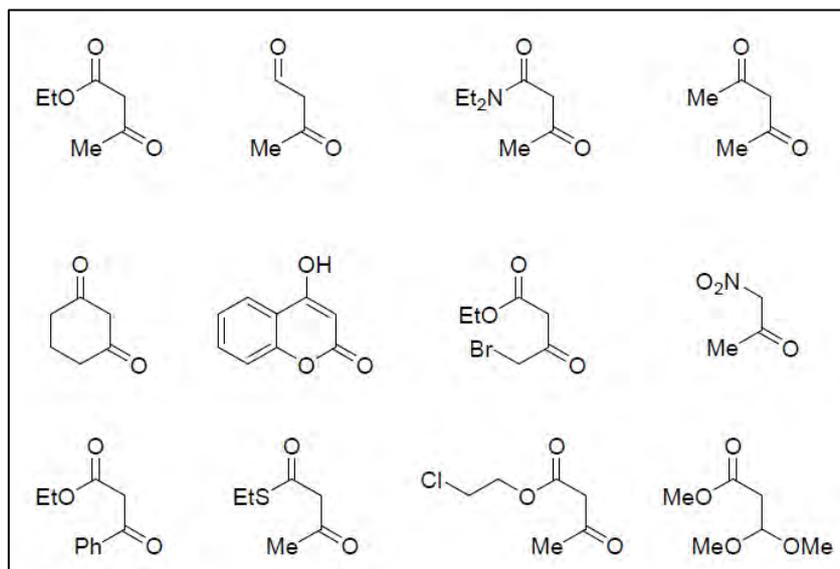


Figura 15: Compostos β -dicarbonílico possíveis de serem utilizados como reagente na reação de Biginelli (SILVA, 2011).

Outra possibilidade de substituição, para criação de moléculas híbridas, é a utilização de compostos derivados de cumarina. Estes derivados formam DHPM que possuem propriedades fluorescentes, (GUGGILAPU et al., 2015; AL-MASOUDI et al., 2016), sendo que algumas podem ser utilizados como sondas de pH (GUGGILAPU et al., 2015; VITORIO et al., 2015; AL-MASOUDI et al., 2016). Na **Figura 16** exemplos de algumas DHPM-cumarina são apresentados (AL-MASOUDI et al., 2016; DE SOUZA, 2017; GUGGILAPU et al., 2015; VITORIO et al., 2015).

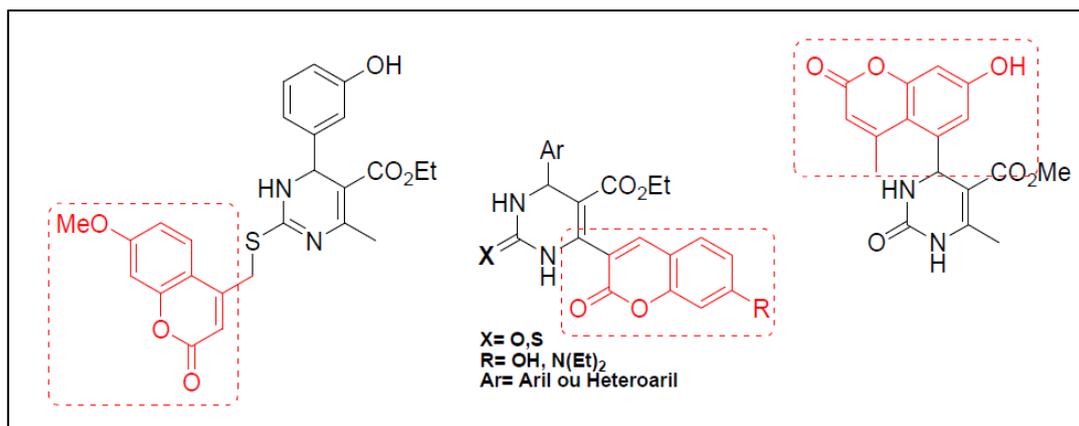


Figura 16: Exemplos de DHPM derivadas de cumarina (DE SOUZA, 2017)

3.3 Vias de Reação

Por haver a adição de múltiplos reagentes em uma única etapa, e por haver a reação do tipo bimolecular que gera um intermediário reativo que reage com o composto restante, a obtenção do produto final pode ser atingida através de diferentes vias de reação possíveis no mecanismo geral, sendo estes mecanismos discutidos desde a criação desta reação até os dias atuais.

Como explicado na introdução, na reação de Biginelli, são aceitas três vias de reação na composição do mecanismo: via de reação da enamina, via de reação do íon imínio e via do Knoevenagel. Estas serão exploradas a seguir.

3.3.1 Via de Reação do Enamina

Nesta via de reação ocorre a reação entre a ureia (1; ou tiourea) e β -cetoéster (2) que, após uma desidratação do produto de condensação, o intermediário enamina (I) é formado. Este reage com o aldeído (3) presente no meio. Após a etapa de desidratação e ciclização, chega-se ao produto (DHPM). Um exemplo genérico dessa via está representado na **Figura 17** (ALVIM; DA SILVA JÚNIOR; NETO, 2014).

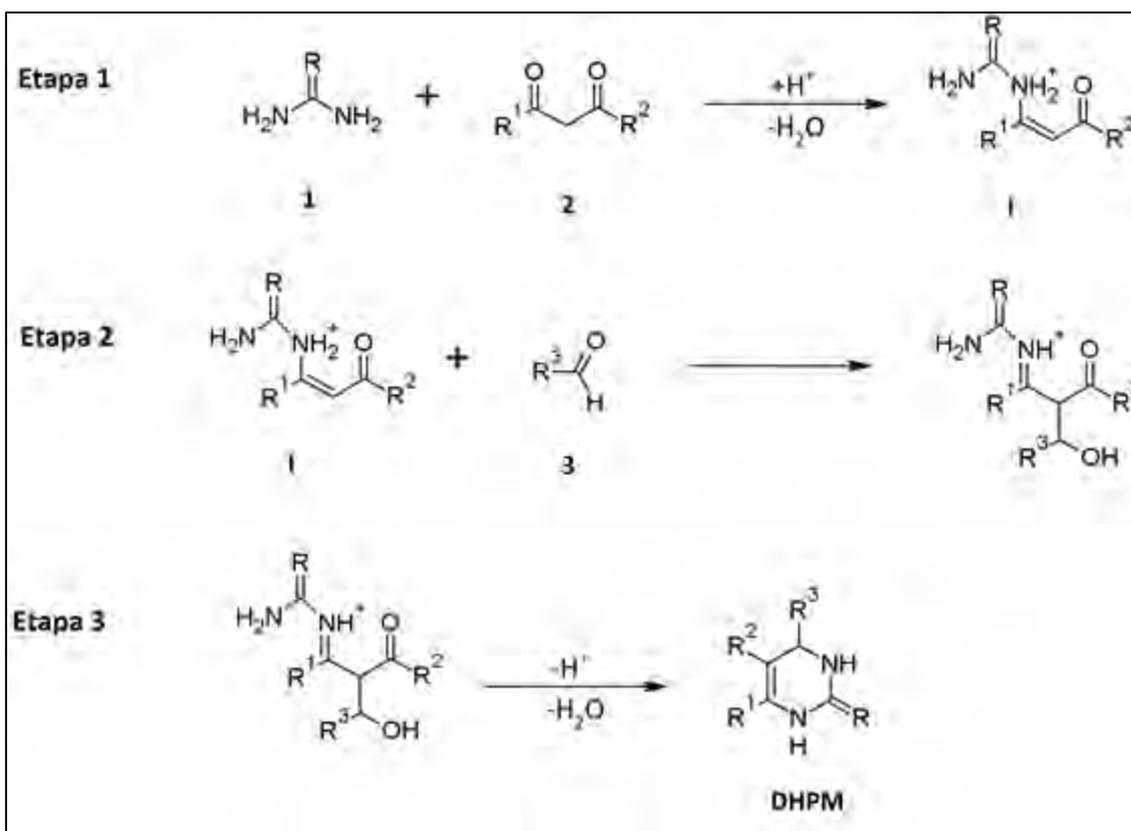


Figura 17: Representação genérica da via de reação da Enamina

Em 1933 esta via foi a primeira a ser sugerida como rota da reação de Biginelli e foi proposta por Folkers e Johnson, que detectaram experimentalmente o intermediário enamina através de combinações binárias dos reagentes sendo que este foi um dos principais intermediários que levaram a DPHM depois de tratado com o reagente restante (a descrição de todos os intermediários propostos pode ser vista mais detalhadamente na seção 3.4).

3.3.2 Via de Reação de Knoevenagel

Esta via a reação se inicia a partir da combinação entre o aldeído (1) e o β -cetoéster (2) via condensação aldólica. O produto de condensação sofre desidratação, formando o intermediário de Knoevenagel (I) que é reativo e se combina com a ureia (3; ou qualquer um dos seus possíveis substituintes). Após etapas de ciclização intramolecular e

desidratação, chega-se ao produto final (DHPM). Este foi o segundo mecanismo a ser proposto, em 1973 por Sweet e Fissekis, a partir de estudos experimentais com benzaldeído, acetoacetato de etila e a ureia (ALVIM; DA SILVA JÚNIOR; NETO, 2014). Este processo está representado de maneira genérica na **Figura 19**.

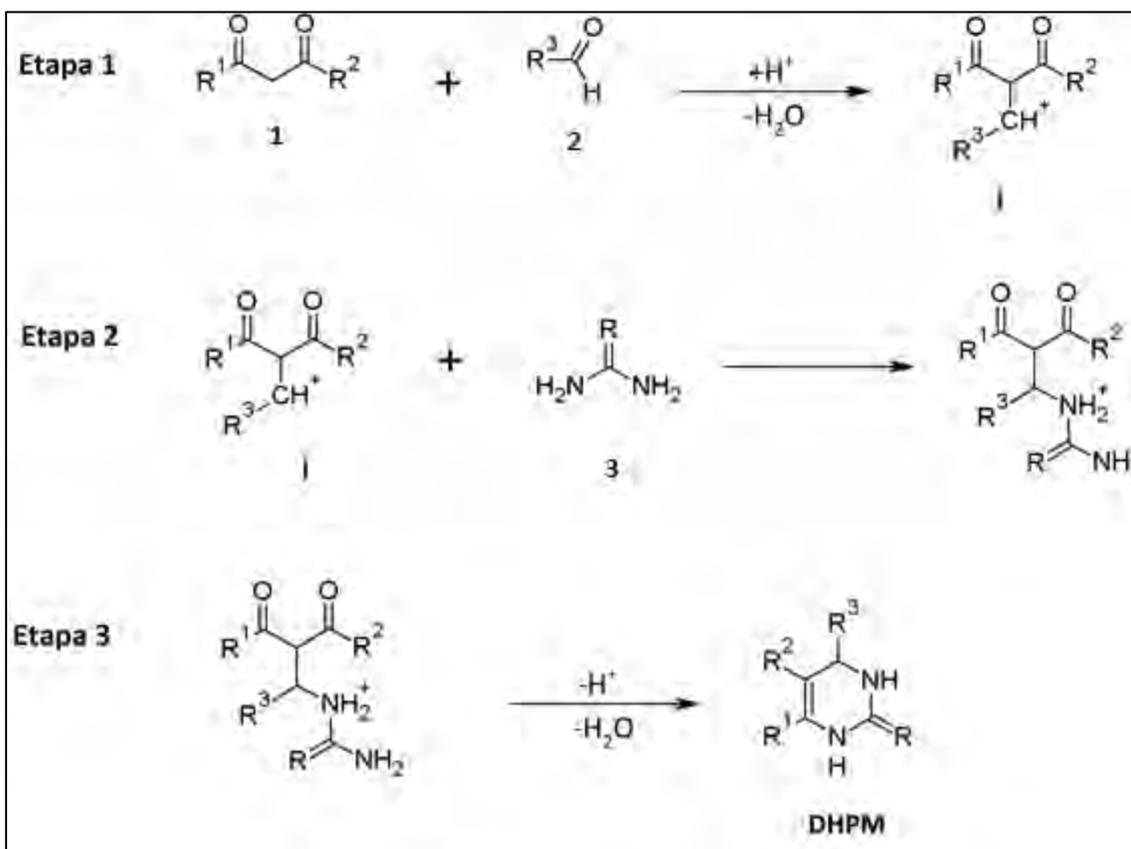


Figura 18: Esquema genérico de reação de Biginelli seguindo pela via de reação de Knoevenagel

3.3.3 Via de Reação do Íon Imínio

Na via de reação do íon imínio a reação se dá pela associação do composto nitrogenado (1) ao aldeído (2) formando um intermediário íon imínio (I) que, após desidratação, reage com o β-cetoéster (3) presente no meio, gerando o Produto (DHPM) após as etapas de desidratação e ciclização intramolecular (ALVIM; DA SILVA JÚNIOR; NETO, 2014). Este mecanismo está representado na **Figura 19**.

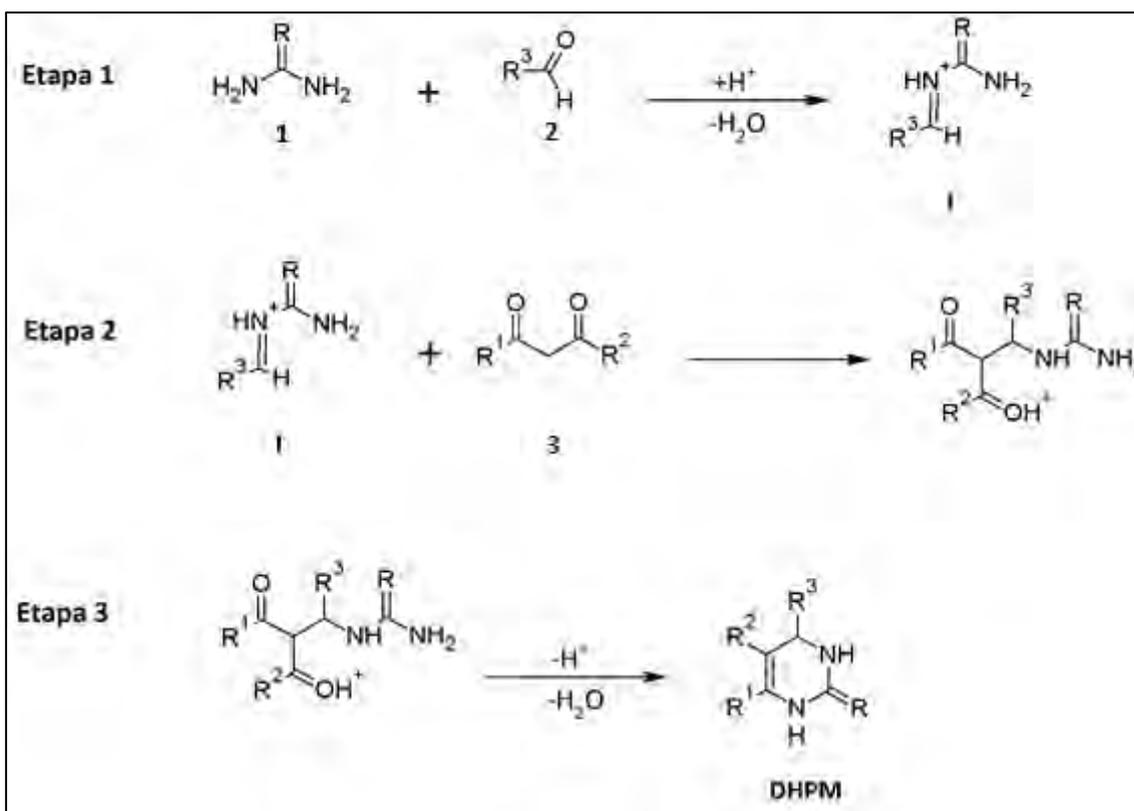


Figura 19: Mecanismo genérico representando a via de reação do íon imínio

A proposta de mecanismo onde haveria formação do íon imínio só foi feita em 1997 por Kappe e é considerada a via preferencial para a formação de DHPMs. Esta proposta foi aceita com base nos dados experimentais da reação entre benzaldeído, acetoacetato de etila e a ureia, obtidos através de RMN e cristalografia de raios-X (KAPPE, 1997; RIBEIRO, 2015; ROGERIO et al., 2016).

3.4 Efeito do solvente e do catalisador

O uso de solventes polares próticos como metanol, etanol e água faz com que estas reações sejam favorecidas, demonstrando uma velocidade de reação maior do que quando são utilizados solventes apolares como o tolueno. Metanol e etanol são os solventes normalmente adotados para as reações de Biginelli, visto que a maioria dos DHPMs são pouco solúveis nestes solutos em temperatura ambiente e sendo somente necessário um processo de filtração para separação. No entanto, já foram relatados bons resultados usando como solvente tetrahydrofurano e acetonitrila (KAPPE, 2000a, 2003). Esse

comportamento é justificado por solventes polares possuírem maior capacidade de solvatação e constantes dielétricas elevadas. Estas condições auxiliam a formação e estabilização de intermediários iônicos, sendo esta estabilização a responsável pelo aumento na atividade do sistema trazendo uma elevação no rendimento final (MEDEIROS, 2006).

A utilização de água como solvente em reações de multicomponentes faz com que estas reações sejam inseridas no campo da Química Verde, visto que este é um solvente viável, não tóxico e ecologicamente correto (BATALHA, 2012). Como nestas reações ocorre o processo de desidratação liberando água no sistema, imaginava-se que usá-la como solvente provocaria um processo de inibição na reação, mas experimentos demonstraram que o uso da água como solvente resulta em rendimentos semelhantes aos observados quando se adotam outros solventes (MEDEIROS, 2006).

A escolha do solvente na reação de Biginelli mostra-se importante visto que este é determinante do estabelecimento do equilíbrio ceto-enólico (o enol é a espécie reativa na maioria das vias de reação) (ALVIM et al., 2014; KAPPE, 2000a). Este equilíbrio pode ocorrer na ausência de solvente, porém isto implicaria em severas restrições na formação do enol (exceto para aldeídos alifáticos, neste caso não houve a produção sequer de traços de produto) (ALVIM et al., 2014). Reações sem solvente vão depender da catálise para a reação ocorrer tendo resultados melhores em líquidos iônicos (CLARK; MACQUARRIE; SHERWOOD, 2013; KAPPE, 2000a; YILDIRIM; KAYA, 2017).

A reação de Biginelli requer uso de catalisadores visto que essa dependência foi demonstrado experimentalmente e está representada na **Figura 20**, sendo geralmente catalisada por um ácido de Brønsted (normalmente ácido clorídrico ou ácido sulfúrico), no entanto também há relatos de reações ocorrendo com ácidos de Lewis como FeCl_2 , CuCl , BF_3OEt_2 , EPZ-10 entre outros, sendo possível observar as diferenças nos mecanismos de reação, catalisadas por diferentes ácidos, na **Figura 21** (CLARK; MACQUARRIE; SHERWOOD, 2013; FOLKERS; HARWOOD; TREAT, 1932; FOLKERS; JOHNSON, 1933; KAPPE, 2003; RIBEIRO, 2015).

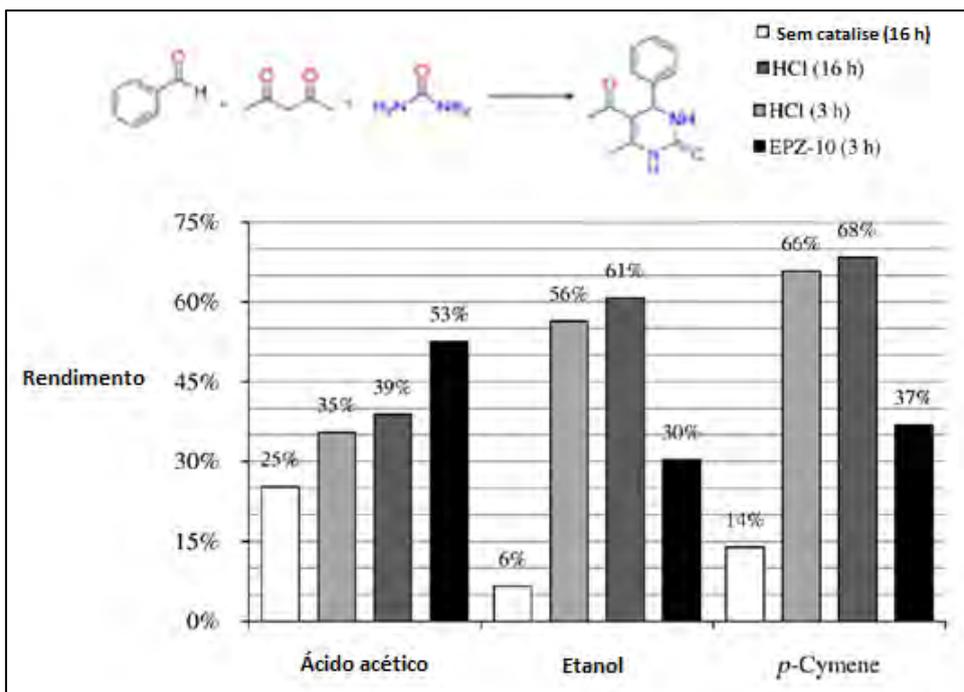


Figura 20: Dependência da reação de Biginelli com o catalisador (Adaptado de CLARK; MACQUARRIE; SHERWOOD, 2013).

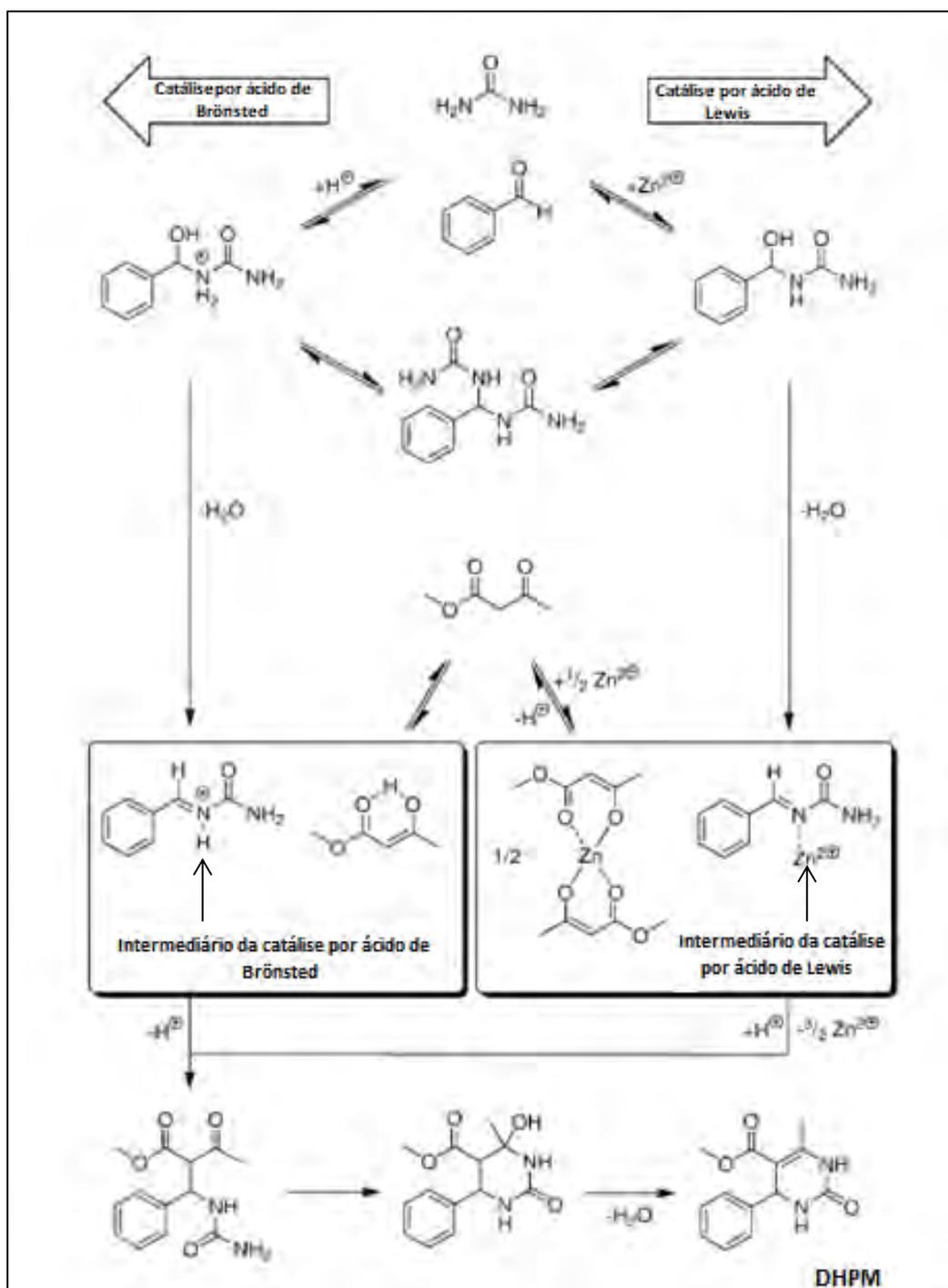


Figura 21: Mecanismo passando pela via do íon imínio quando utilizado catalisadores um ácido de Brønsted e um ácido de Lewis (adaptado de CLARK; MACQUARRIE; SHERWOOD, 2013).

O catalisador, além de promover melhor rendimento com menor tempo de reação, quando combinado com o solvente, determina a escolha da via preferencial da reação estudada (**Figura 22**) (ALVIM et al., 2014). A via que normalmente é observada como preferencial, quando a reação é feita com catálise ácida e solvente prótico, é a do íon

imínio (HACK, 2017; KAPPE, 1993, 1997, 2003). A via de Knoevenagel geralmente é observada com catalisadores básicos e meio prótico (ALVIM; DA SILVA JÚNIOR; NETO, 2014; HACK, 2017; KAPPE, 1997). Para que a rota preferencial seja a da enamina é necessário que o catalisador protone o composto dicarbonílico, ocorrendo na catálise ácida, mas também há relatos de que esta via se torna prioritária na presença de líquidos iônicos como catalisadores (ALVIM; DA SILVA JÚNIOR; NETO, 2014; HACK, 2017; RAMOS et al., 2012).

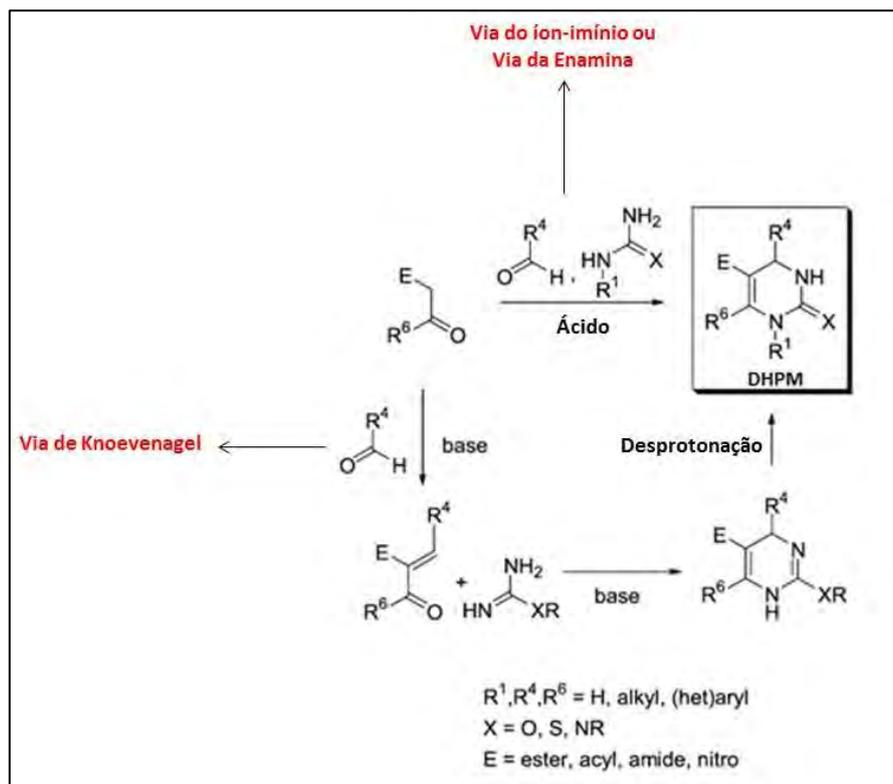


Figura 22: Influência da catálise na escolha da rota a ser seguida (adaptado de Kappe 2003)

Outra condição requerida por esta reação é o uso de aquecimento para que haja a formação inicial do intermediário. Em temperatura ambiente, a reação de Biginelli tende a avançar de maneira muito lenta (KAPPE, 2003). O efeito da temperatura foi demonstrado experimentalmente por Ramos e colaboradores, utilizando como reagentes a ureia, benzaldeído e acetoacetato de etila (mesmos reagentes, mas meio reacional diferente dos usados no trabalho de Souza e colaboradores em 2009 e Biginelli em 1893) e os resultados estão ilustrados na **Figura 23** (RAMOS et al., 2012).

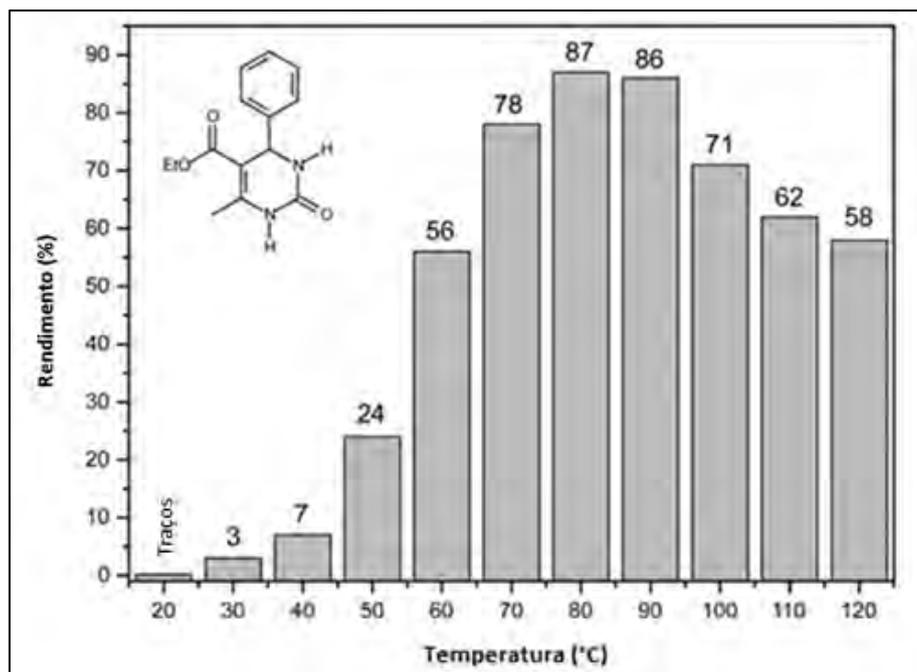


Figura 23: Experimento realizado por Ramos e colaboradores mostrando o efeito da temperatura na reação de Biginelli (RAMOS et al., 2012)

3.5 Propostas de Mecanismos de Reação

Apesar dos inúmeros relatos de sínteses de produtos DHPMs através de reações de Biginelli, existem apenas 116 publicações relatadas envolvendo proposições ou estudos de mecanismo da reação de Biginelli no mesmo intervalo de tempo (pesquisa realizada na base de dados Scopus; palavras chave: *mechanism of biginelli*, em cinco de novembro de 2018) (**Figura 24**). É possível observar que, assim como as publicações de síntese), o estudo do mecanismo desta reação permaneceu sem muito destaque até os anos 2000 (entre os anos de 1933 e 2000 foram publicados somente cinco artigos nos quais o tema principal era o estudo do mecanismo de Biginelli). Logo abaixo será abordado alguns desses artigos onde são discutidas as vias de preferência de cada meio reacional.

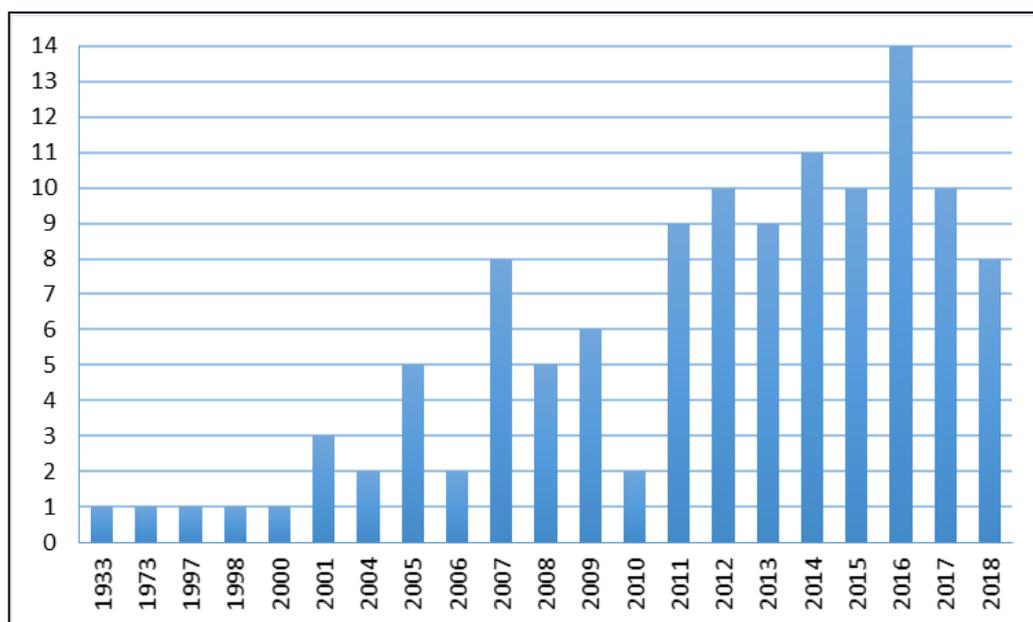


Figura 24: Publicações envolvendo descrição de mecanismo da reação de Biginelli ao longo dos anos

A primeira proposta para um mecanismo para a reação de Biginelli foi feita em 1933 por Folkers e Johnson que demonstraram de maneira experimental, que quando esta reação é feita sob catálise ácida há formação de três intermediários, representados na **Figura 25**. Este experimento foi feito através da combinação dois a dois dos reagentes sendo estas tratadas com o reagente restantes após certo tempo. Com isso foi possível investigar quais intermediários eram formados. O primeiro intermediário é formado pela condensação do benzaldeído com o β -cetoéster (representado por **I**), o intermediário enamina é formado pela condensação entre o β -cetoéster e a ureia (representado por **II**) e o intermediário N,N-benzilidenodiureia é formado através da condensação de duas moléculas de ureia com uma de aldeído representado por **III**, visto que, segundo os autores, apenas os intermediários **II** e **III** resultariam na DHPM com bons rendimentos e o intermediário **I** não reagiria ou teve rendimento muito baixo (ALVIM; DA SILVA JÚNIOR; NETO, 2014; DE SOUZA, 2017; FOLKERS; JOHNSON, 1933)

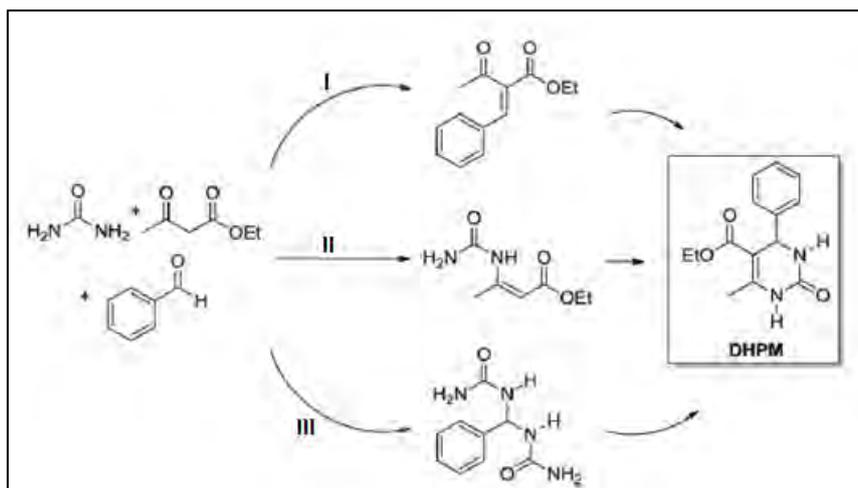


Figura 25: Representação da reação seguindo pros intermediários sugeridos por Folkers e Johnson em 1933 (ALVIM; DA SILVA JÚNIOR; NETO, 2014)

Somente quarenta anos depois que Sweets e Fissekis relataram sua proposta de mecanismo para reação de Biginelli, em 1973. Baseados em resultados experimentais, eles mostraram que utilizando os mesmos compostos em meio ácido seria possível à formação de um íon carbênio produzido pela condensação aldólica entre o β -cetoéster e o aldeído chamado de intermediário de Knoevenagel, que em seguida reage com a ureia gerando a DHPM, como apresentado na **Figura 26** (RIBEIRO, 2015; SWEET; FISSEKIS, 1973).

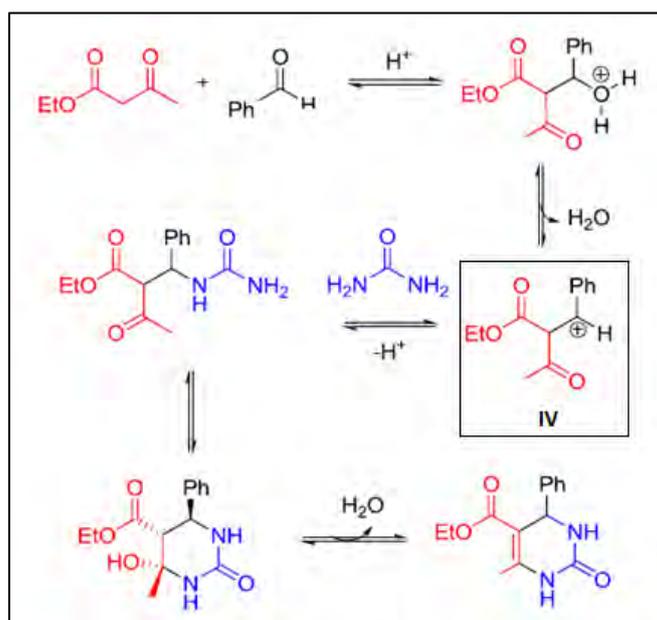


Figura 26: Mecanismo proposto por Sweets e Fissekis em 1973, sendo IV o intermediário de Knoevenagel (RIBEIRO, 2015)

Kappe (1997) introduziu a ideia de que a RMC é iniciada pela via do íon imínio. Em seu estudo experimental, utilizando ureia, benzaldeído e acetoacetato de etila, CH₃OH como solvente e quantidades catalíticas de HCl, demonstraram a formação do intermediário íon imínio (mecanismo demonstrado na **Figura 27**) e também que a adição do benzaldeído a ureia seria a etapa lenta da reação. Neste trabalho também a sugestão de que na presença de acetoacetato de etila, o íon imínio sofre uma reação formando a DHPM, enquanto na ausência deste composto há uma segunda adição de ureia neste intermediário fornecendo o derivado bisureídeo, sendo estas conclusões tomadas com base nos resultados de monitoramento da reação por espectroscopia de RMN (KAPPE, 1997).

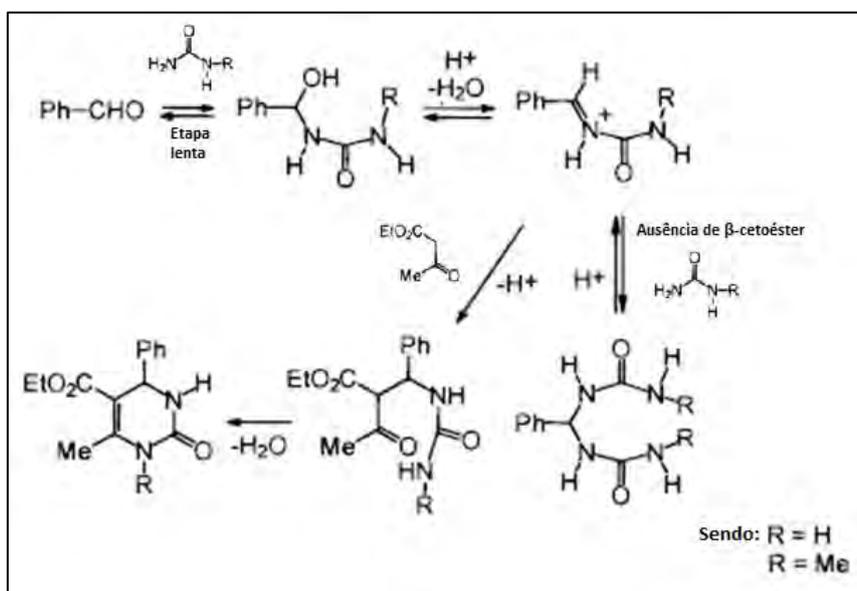


Figura 27: Mecanismo proposto por Kappe para reação de Biginelli baseado nos resultados experimentais (adaptado de KAPPE, 1997)

Não houve indicio de reação entre o benzaldeído e o acetoacetato de etila nas condições em que outras reações de Biginelli prosseguem, também não houve evidência da reação entre ureia e o 1,3-dicarbonílico. Esta conclusão foi baseada nos mesmos resultados espectroscópicos e com isso ele elimina as vias da enamina e de Knoevenagel das possibilidades de iniciação da reação de Biginelli (KAPPE, 1997). Uma explicação para isso seria que o equilíbrio para a formação dos intermediários das vias de Knoevenagel e enamina fica muito deslocado para o lado dos reagentes, e com base na evidência experimental, esses dois caminhos de reação foram descartados. Outra

explicação dada para que a via de Knoevenagel não seja seguida é que neste caso seria preciso que a reação fosse catalisada por uma base, e como normalmente isto não ocorre, Kappe considera como improvável que a reação de Bigineli se inicie com a formação do intermediário íon carbênio, que nada mais é que o intermediário de Knoevenagel (KAPPE, 1997).

Como dito anteriormente (na seção 3.4) o catalisador pode ter influência direta na escolha da rota preferencial da reação e isso foi demonstrado experimentalmente por Cepanec e colaboradores (2007), usando os mesmos reagentes que usados por Kappe (KAPPE, 1997) (benzaldeído, acetoacetato de etila e ureia), mas como catalisador foi utilizado o SbCl_3 (nos outros estudos foram utilizados ácidos de Brønsted como catalisador) e MeCN como solvente (meio aprótico). Para verificação do caminho de preferência nestas condições, os autores misturaram dois a dois os reagentes (benzaldeído + ureia, benzaldeído + acetoacetato de etila e ureia + acetoacetato de etila) e posteriormente adicionado o reagente restante. Foi observado que a mistura de ureia e acetoacetato de etila resultava no intermediário de enamina, que podia inclusive ser isolado e medido através de cromatografia preparativa e quando adicionado o benzaldeído, este reagia com o intermediário gerando o DHPM esperado. As demais combinações não geraram nenhum intermediário nestas condições demonstrando que, neste caso, a formação do intermediário enamina seria a etapa lenta da reação. Este mecanismo é apresentado na **Figura 28**. Com estes resultados há a proposta de que diversas reações de Biginelli que são catalisadas por ácidos de Lewis em solventes apróticos provavelmente seguem a via da enamina (CEPANEC et al., 2007).

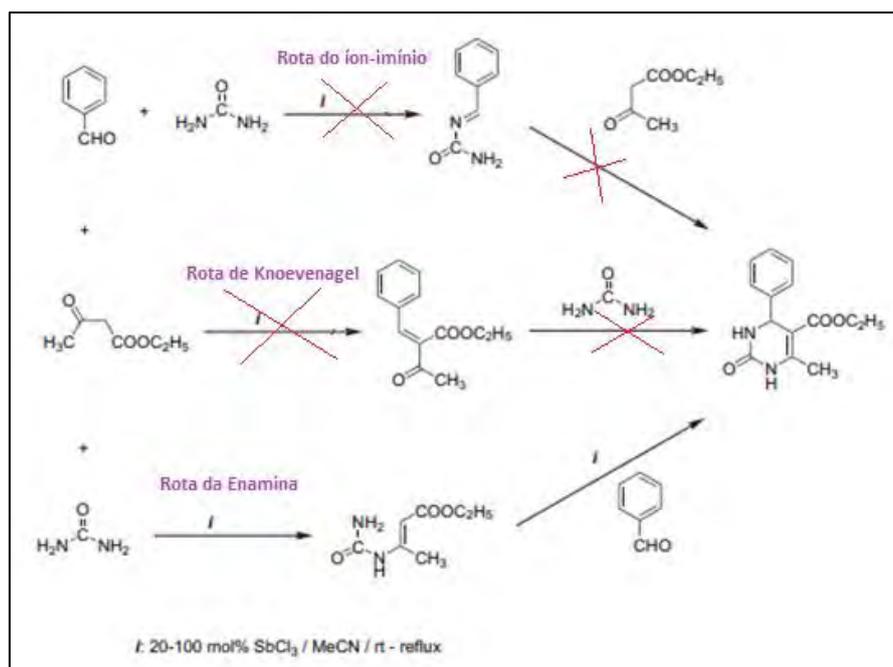


Figura 28: Mecanismo proposto para utilização de ácido de Lewis em meio aprótico (adaptado de CEPANEC *et al.*, 2007)

Ma e colaboradores (2008) realizaram cálculos teóricos em níveis B3LYP/6-31G(d), B3LYP/6-31+G(d,p) e B3LYP/6-31+G(3df,2p), simulando o estudo experimental realizado por Kappe, em 1997. Foram localizados os pontos de mínimos assim como os pontos de sela e caminhos de reação. Apesar de neste trabalho não ser levado em consideração às demais vias, relatadas na literatura como possíveis, o autor afirma que os cálculos realizados demonstram que a etapa lenta desta reação é a reação de adição entre o benzaldeído e a ureia, assim como foi previsto por Kappe (MA *et al.*, 2008).

Em 2009, de Souza e colaboradores reproduziram o experimento de Biginelli usando os mesmos reagentes que a reação original (benzaldeído, acetoacetato de etila e ureia), metanol como solvente e ácido fórmico como catalisador. Baseado em técnicas espectroscópicas (espectrometria de massas com ionização por *electrospray*, ESI-MS), foi observado que nestas condições de reação, o intermediário encontrado majoritariamente é o do íon imínio. Também foi constatado que na ausência de acetoacetato de etila, é possível detectar e caracterizar, além o intermediário de íon imínio, o derivado de bisureídeo protonado. A rota da enamina resulta um intermediário que reverte para reagentes ao percorrer da reação. A mistura de acetoacetato de etila com

ureia, na ausência do benzaldeído, leva ao mesmo produto e nenhum intermediário enamina pode ser detectado. Não há evidência de formação do intermediário de Knoevenagel (apenas quando realizada a reação entre o β -cetoéster e o benzaldeído na ausência de ureia), mas se observa a formação do produto de adição do benzaldeído ao acetoacetato de etila protonado. Neste mesmo trabalho foi desenvolvido um estudo teórico, usando cálculos em nível B3LYP/6-31G*. Neste estudo, comprovou-se que o caminho favorecido tanto pela termodinâmica quanto pela cinética, é a via do íon imínio, seguido pela via da enamina. A via do Knoevenagel possui barreira de ativação muito alta e por isso conclui-se que, dada a evidência da reação entre benzaldeído e acetoacetato de etila, esta deve ser reversível visto que a barreira de energia para reversão é menor do que a barreira de formação do intermediário, representada na **Figura 29** sendo os intermediários os primeiros pontos de mínimos formados (sendo os intermediários [8a+H⁺], 11a e 18a de seus respectivos caminhos) e o produto deve regenerar os reagentes, que entram por fim em outro canal de reação. O efeito de solvente também foi avaliado, para isso foi usado o modelo de solvatação IEFPCM através de cálculos *single point* em nível MP2/6-311++G*, tendo sido observados valores similares aos obtidos nos cálculos do sistema isolado, reforçando a explicação para a ausência do intermediário Knoevenagel no experimento (DE SOUZA et al., 2009).

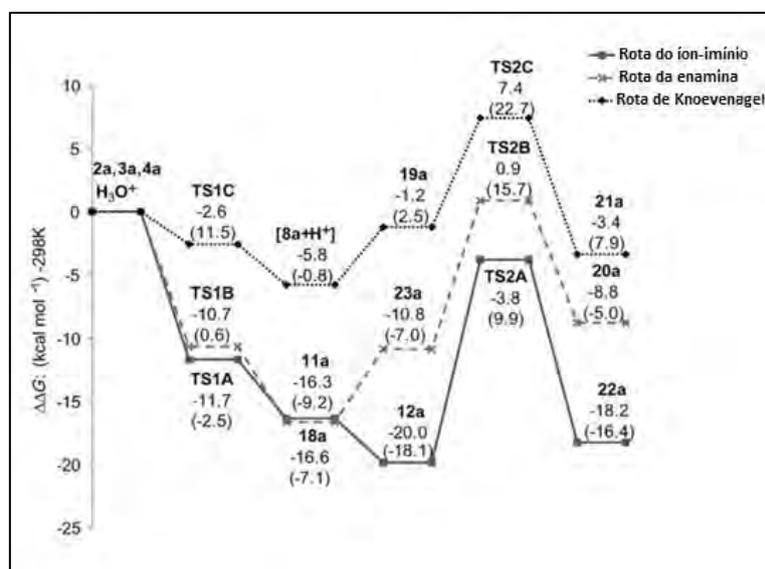


Figura 29: Superfície de energia potencial calculada em nível B3LYP/6-31G*, sendo os reagentes (2a) o benzaldeído, (3a) acetoacetato de etila e (4a) a ureia e os pontos de sela possuindo o prefixo TS, e os demais são pontos de mínimos. Valores entre parêntese são referentes aos valores cálculos com modelo de solvatação (DE SOUZA et al., 2009)

Shen e colaboradores (2010) escolheram explorar uma condição pouco estudada na literatura, a utilização de uma base de Brønsted como catalisador da reação de Biginelli, sendo este relatado como o primeiro trabalho deste tipo na área (SHEN; XU; JI, 2010). Foi escolhido como solvente o etanol e como catalisador a base t-BuOK. Esta escolha foi feita após experimentos utilizando como reagentes 4-clorobenzaldeído, 2-fenilacetofenona e tioureia, com solventes próticos e apróticos (EtOH, MeOH, i-PrOH, THF, CH₂CL₂, CH₃CN, n-hexano e tolueno) e diversas bases (K₂CO₃, LiOH, NaOH, KOH, t-BuOK, piridina, DABCO e DBU) sendo esta combinação (EtOH + t-BuOK) a que mostrou maiores rendimentos. Uma vez estabelecido o meio reacional pelo qual a reação transcorreria, foram utilizados como reagentes diversos aldeídos, 2-fenilacetofenonas substituídas, ureia e tioureia, onde obteve-se rendimentos de moderados a bons (variando de 64% a 97%) na maioria das reações executadas. O menor rendimento foi observado quando utilizado aldeídos alifáticos, este resultou apenas 5% de DHPM esperados e a explicação para isso seria que em presença de bases fortes estes compostos teriam uma facilidade em se autocondensar. Estes resultados mostraram que a reação de Biginelli é viável em catalise básica, ao contrário do esperado, demonstrando mais um meio reacional efetivo para a obtenção de DHPM. Visto que era possível a obtenção de DHPM em meio básico, os autores partiram então para o estudo do impacto que esta alteração de condição reacional poderia gerar na preferência da via reacional predominante. Para isso foi utilizado a combinação de 4-clorobenzaldeído com 2-fenilacetofenona (que formariam o intermediário Knoevenagel) com a posterior adição de ureia ou tioureia. Foi observada uma alta formação de DHPM (rendimento de 96%) quando adicionado tioureia, indicando assim que nesta condição a via preferencial seria de Knoevenagel. Quando foi utilizado ureia, os autores observaram um rendimento de apenas 15%, indicando que esta reação não se propaga de maneira eficiente pela via da enamina. Com este resultado restava realizar testes combinando o 4-clorobenzaldeído com a ureia (gerando o intermediário íon imínio) e a 2-fenilacetofenona com ureia (gerando o intermediário enamina), sendo que o último teste não resultou no intermediário esperado (nem mesmo utilizando a tioureia); sendo assim a via da enamina foi descartada. A combinação 4-clorobenzaldeído com a ureia resultou facilmente no bisureídeo (intermediário, que segundo Kappe, seria localizado na ausência do β-cetoéster e indica que este reage através da via íon imínio) (KAPPE, 1997) e, com posterior adição de 2-fenilacetofenona, a DHPM esperada foi obtida com alto rendimento (SHEN; XU; JI, 2010).

Em seu trabalho, Ramos e colaboradores (2012) questionam se realmente é uma regra que a via enamina seja a via preferencial quando utilizado um ácido de Lewis como catalisador, reexaminando o mecanismo quando ao invés de um meio aprótico é utilizado um líquido iônico (LI). O catalisador utilizado foi CuCl_2 e o LI utilizado foi o hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazólio (BMI:PM6). Baseado em dados espectroscópicos (RMN e ESI-MS(/MS)) foi possível perceber que apesar das condições reacionais, esta reação seguirá pela via do íon imínio assim como as reações catalisadas por ácido de Brönsted. Dados teóricos obtidos em nível B3LYP/6-311G(d,p) confirmaram estes resultados experimentais, demonstrando a formação e estabilização dos intermediários carregados e polares auxiliada pelo efeito do ânion $[\text{PF}_6]^-$, vindo do LI, presente no meio reacional. Com isso foi visto o efeito da LI frente aos reagentes e na formação e estabilização dos intermediários reativos, demonstrando, portanto, características importantes para o catalisador de ácido de Lewis (RAMOS et al., 2012). Proposta de mecanismo para esta reação pode ser visto na **Figura 30**. Nesta imagem é possível observar a função dos reagentes frente a formação e estabilização dos derivados do complexo de cobre (formado pelo LI) e que demonstram serem cruciais para este tipo de reação (RAMOS et al., 2012).

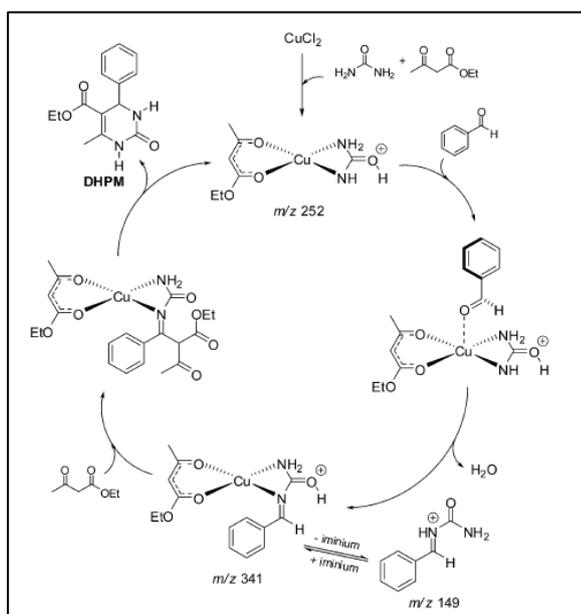


Figura 30: Mecanismo proposto para reação com catalise realizada por ácido de Lewis em presença de líquido iônico (RAMOS et al., 2012).

Alvim e colaboradores (2013) realizaram um estudo para propor o mecanismo da reação, quando utilizado um ácido de Brönsted em conjunto com LI. Os reagentes adotados foram o benzaldeído, ureia e o acetato de etila (os mesmos reagentes que

Kappe, em 1997 e De Souza e colaboradores, em 2009) e como catalisador foi escolhido o heteropoliácido aniônico ($[PW_{12}O_{40}]^{3-}$) e o selecionaram o LI 3-metilimidazólio bis(trifluorometilsulfonil)imida, BMI-NTf₂). Através de dados obtidos por ESI-MS(/MS), a preferência pela via do íon imínio foi verificada, tendo sido identificados todos os intermediários nesta via. Assim como no trabalho de de Souza *et. al* (DE SOUZA et al., 2009), o produto da adição do β-cetoéster com o benzaldeído foi encontrado, porém nenhum outro intermediário que indicaria a via de Knoevenagel foi caracterizado indicando que esta reação seria reversível e que este intermediário voltaria aos reagentes. Este resultado foi confirmado por meio de cálculos em nível B3LYP/6-31+G(d,p) (ALVIM et al., 2013).

Em 2015, Vitorio e colaboradores levantaram a questão da influência que traria para a reação de Biginelli, a adoção do β-cetoéster derivado de cumarina. Primeiramente os autores relatam como sintetizaram este composto, partindo de salicilaldeído e 3-oxopentanodioato de dietila utilizando a reação de condensação de Knoevenagel seguida de uma transesterificação (VITORIO et al., 2015). Os reagentes escolhidos pelo grupo para realização da reação de Biginelli foram o benzaldeído, ureia e o β-cetoéster (3a) descrito anteriormente. O anel cumarínico possui uma sensibilidade a ácidos e bases fortes, por isso a tentativa dos autores em reproduzir a reação clássica (utilizando como catalisador HCl concentrado e etanol como solvente, a 75°C) não resultou em sucesso, pois isto resultou na degradação do anel cumarínico (indicado pela geração de uma solução de tonalidade vermelho intenso). Diante disso foi necessária uma investigação para a escolha de um catalisador que atendesse as necessidades dessa reação, isto é, que levasse à DHPM esperada, sem a deterioração do anel cumarínico. (VITORIO et al., 2015).

Com o decorrer da reação foi observado, através do uso de cromatografia de camada fina, que em todas os experimentos realizados com os ácidos de Lewis, bases de Lewis, reações não catalisadas e ácidos de Brønsted fracos, verificava-se o consumo do β-cetoéster e formação de um composto não detectado. Quando a reação a reação transcorria em presença de ácidos de Brønsted fortes, foram detectadas, através de RP-HPLC, pequenas quantidades deste composto que foram totalmente consumidos pela reação. Este composto foi descrito como sendo um intermediário desta reação, isto foi comprovado quando, com a adição de HCl (12,5 µL), passou-se a detectar o produto esperado e não

houve mais a observação deste componente no meio. Após o isolamento deste composto, foi provado através do uso de RMN, que este se tratava do intermediário de Knoevenagel. Como descrito anteriormente não é comum, dada as condições reacionais utilizadas, que seja esta a via majoritária em uma reação de Biginelli, inclusive sendo descartada por Kappe em seu trabalho (KAPPE, 1997).

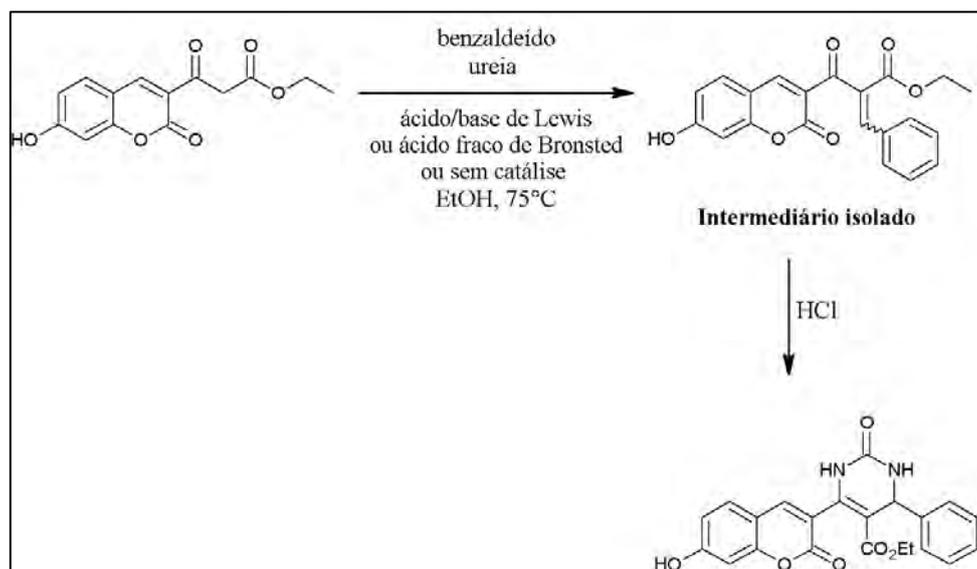


Figura 31: Caminho de reação proposto por Vitorio e colaboradores (VITORIO et al., 2015)

Segundo os autores o fator que pode levar a alteração de rota é justamente o β -cetoéster derivado de cumarina (VITORIO et al., 2015). Deve-se notar que o uso de β -cetoéster derivado de cumarina ainda não havia sido relatado na literatura, que trazia (até então) relatos de utilização de β -cetoésteres alifáticos e aromáticos.

Farhardi e colaboradores (2016) realizaram a RMC utilizando ureia, acetoacetado de etila e diversos aldeído, entre eles o benzaldeído, com o intuito de reproduzir a reação de Biginelli mudando as condições reacionais para verificar o rendimento ao utilizar o liquido iônico $TiCl_3OTf$ como catalisador, a 140°C, sem solvente no meio, com a motivação de eliminar do processo o uso de solventes tóxicos, conseguindo excelentes resultados. Cálculos realizados em nível B3LYP/6-311G, em fase gasosa, indicam que quando usado estas condições reacionais o mecanismo seguido nesta reação é a via de Knoevenagel (FARHADI et al., 2016).

Sameera e colaboradores, realizaram cálculos teóricos para detalhar o mecanismo de vários RMC, dentre eles a reação de Biginelli, descrevendo o mecanismo de reação e os intermediários localizados ao longo dos diferentes canais. Benzaldeído, ureia e acetoacetato de etila foram usados como reagentes na presença de um ácido de Lewis. Todos os pontos estacionários foram encontrados usando o método PCM (usando a constante dielétrica de etanol, para simular o solvente) no nível M06-2X / 6-31 + G (d), concluindo que a rota preferencial é a via de imínio (SAMEERA; MAEDA; MOROKUMA, 2016).

Tabela 1: Resumo das vias preferenciais quando utilizados condições reacionais citadas nos artigos cobertos por esta revisão bibliográfica

Meio ou reagente diferenciado da reação	Via Principal de Reação			Referência
	Knoevenagel	íon imínio	enamina	
Catalise por ácido de Brønsted em solvente prótico (Resultados experimentais e teóricos)		✓		(DE SOUZA et al., 2009; KAPPE, 1997; MA et al., 2008; RAVISHANKARA, 1997; SAMEERA; MAEDA; MOROKUMA, 2016)
Catalise por ácido de Lewis em solvente aprótico (Resultado Experimental)			✓	(CEPANEC et al., 2007)
Catalise por ácido de Brønsted usando como solvente Líquido iônico (Resultados experimentais e teóricos)		✓		(ALVIM et al., 2013)
Catalise por ácido de Lewis usando como solvente Líquido iônico (Resultados experimentais e teóricos)		✓		(RAMOS et al., 2012)
Catalise por líquido iônico sem solvente no meio (Resultados Experimental e Teórico)	✓			(FARHADI et al., 2016)
Utilização de ureia com catalise feita por base de Brønsted em solvente prótico (Resultado experimental)		✓		(SHEN; XU; JI, 2010)
Utilização de tiouréias com catalise básica feita por base de Brønsted solvente prótico (Resultado Experimental)	✓			(SHEN; XU; JI, 2010)
Uso de β -cetoésteres derivados de Cumarina com catalise ácida e meio prótico (Resultado experimental)	✓			(RIBEIRO, 2015; VITORIO et al., 2015)

4. MÉTODOS COMPUTACIONAIS

Foram feitos cálculos de otimização de geometria para a localização dos pontos estacionários (pontos de menor energia e pontos de sela) correspondentes aos reagentes e produtos e estados de transição das diversas etapas no mecanismo de reação proposto. Com isso, propriedades moleculares, incluindo a energias dos diferentes pontos estacionários, foram obtidas.

Uma análise inicial do mecanismo foi realizada utilizando o método semi-empírico PM6. Este método também foi utilizado no trabalho de Saher e colaboradores (SAHER et al., 2016). Neste nível de teoria, foram executados cálculos de otimização de geometrias, frequências vibracionais e caminhos de reação. As frequências vibracionais são calculadas para que o ponto estacionário seja caracterizado, uma vez que pontos de mínima energia devem apresentar apenas frequências vibracionais reais e estados de transição apresentam uma frequência vibracional imaginária única.

Os caminhos de reação foram descritos através de cálculos *IRC* (*Intrinsic Reaction Coordinate*, **Figura 32**) ainda usando o método PM6. O cálculo *IRC* é adotado para obter um conjunto de geometrias que definem e descrevem um caminho de reação (FUKUI, 1981; HRATCHIAN, 2005). Para iniciar esse cálculo é preciso fornecer uma geometria inicial, que é a geometria do ponto de sela, e o caminho pode ser seguido em uma ou ambas as direções a partir desse ponto. Essas direções levam ao(s) seu(s) reagente(s) ou produto(s).

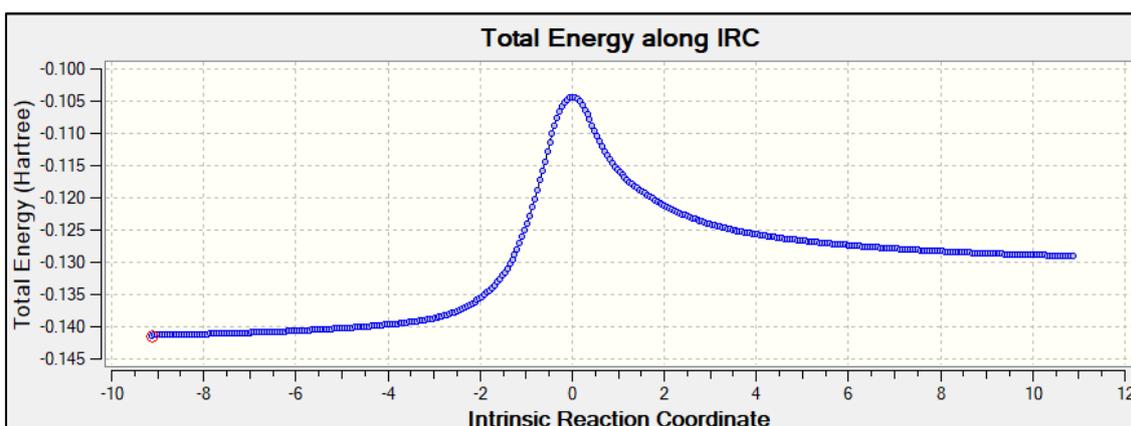


Figura 32: Caminho de reação dado pela IRC, representando o passo de desidratação e formação do intermediário Knoevenagel e plotado pelo programa GaussView. Gráfico representa a Energia total (em Hartree, ordenada) pela coordenada de reação (abscissa)

Apesar de fornecer os resultados em tempo computacional relativamente curto, o método semi-empírico não traz a precisão necessária nos valores de energia para uma análise criteriosa com base nos aspectos termodinâmicos e cinéticos de uma reação. Sendo assim, estendeu-se o estudo a cálculos DFT. De fato, o método PM6 foi escolhido por possuir baixo custo computacional (já que o tempo computacional neste nível de teoria varia de alguns segundos a 30 minutos), por apresentar tendências na superfície de energia potencial parecidas com as obtidas por cálculos DFT e oferecer uma boa geometria inicial para posteriores otimizações de geometria, conduzidas em nível DFT, com isso diminuindo o tempo computacional deste método.

Para a descrição pelo DFT, foram adotados os funcionais M06-2X, BHandBLYP e B3LYP e a base 6-31+G(d,p). Neste nível de cálculo são encontrados os pontos estacionários, pontos de mínimo assim como estados de transição, de todas as etapas dos canais da reação aqui explorados. Não estão sendo realizados cálculos de IRC neste nível visto o alto custo computacional. Através da similaridade das geometrias e demais propriedades moleculares dos pontos estacionários localizados em níveis DFT e PM6, será inferida a similaridade também para os caminhos de reação. A ordem com que é feita a sequência de cálculos assim como o tempo computacional gastos por cada nível de cálculo estão descritos na **Figura 33**.

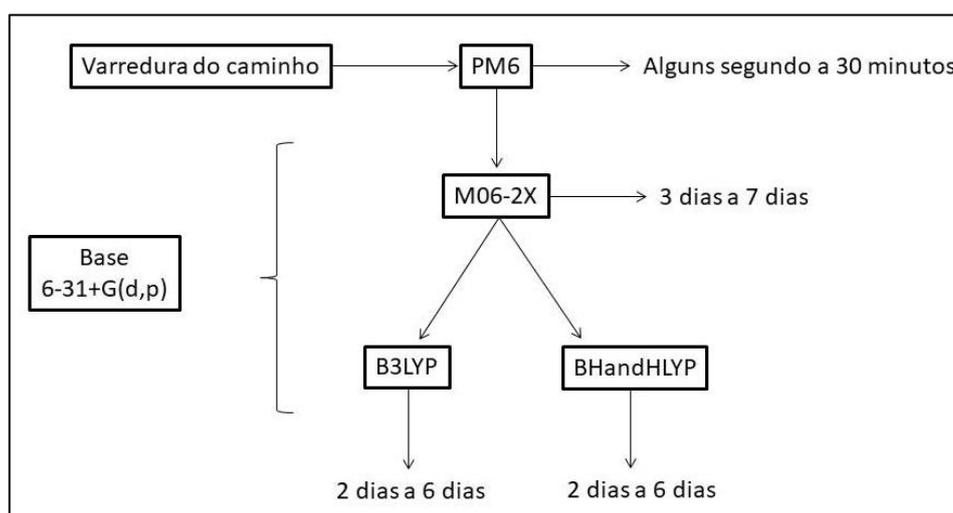


Figura 33: Esquema mostrando a ordem com que são usados os métodos citados com os tempos médios de cálculos.

Encontram-se na literatura relatos que mostram que caminhos de reação de compostos orgânicos são melhor descritos (qualitativo e quantitativamente) pelo funcional M06-2X (CHEON; JACQUEMIN; FLEURAT-LESSARD, 2012; SAMEERA; MAEDA; MOROKUMA, 2016). Porém será testado o funcional B3LYP, sendo este escolhido para uma comparação direta com dados da literatura, uma vez que vários trabalhos foram realizados com este funcional (ALVIM et al., 2013; DE SOUZA et al., 2009; FARHADI et al., 2016; FESENKO; GRIGORIEV; SHUTALEV, 2017; IBRAHIM et al., 2017; KISS; CSÁMPAI; SOHÁR, 2010; LU et al., 2010; MA et al., 2008) e também o BHandHLYP, para a verificar qual deles melhor se adequa a este sistema. Ainda que as geometrias iniciais sejam aquelas otimizadas em nível semi-empírico, os cálculos de otimização de geometrias e frequências vibracionais em níveis DFT levam de um a sete dias, para cada ponto estacionário em computadores com processador Intel® Core i7-2600 CPU @ 3.40GHz x 8 e sistema operacional Linux Ubuntu 16.04. Para realização dos cálculos computacionais foi utilizado o programa Gaussian 09 (FRISCH, 2016) e para visualização dos resultados assim como criação de *input* (arquivos de entrada dos cálculos) foi utilizado o programa GaussView.

Inicialmente, cálculos são realizados para os sistemas isolados. Após isso foram feitos novos cálculos adotando a descrição do solvente como um contínuo polarizado (PCM). As geometrias otimizadas em fase gasosa foram reotimizadas usando os modelos de solvatação, para que possa ser investigada a influência do solvente neste sistema. A escolha pelo PCM foi feita levando em consideração a combinação de boa descrição dos sistemas solvatados assim como seu menor custo computacional (PLIEGO JUNIOR, 2006).

O modelo PCM baseia-se na ideia de que o sistema é formado por cavidade (determinado por parâmetros geométricos referentes a cada átomo envolvido) aproximando o solvente a um contínuo dielétrico reduzindo assim o problema de volume externo a uma cavidade do solvente a um problema de área, como mostrado na **Figura 34** (DELGADO, 2017; LIMA, 2016; OLIVEIRA, 2013). Cada solvente tem sua constante dielétrica (ϵ) definida. Neste trabalho, etanol está sendo usado como solvente, com constante dielétrica igual a 24.8520.

Exemplos de métodos que seguem o modelo do contínuo polarizável são o IEFPCM (*Integral Equation Formalism Polarizable Continuum Model*) e CPCM (*Conductor*

Polarizable Continuum Model) que serão utilizados neste trabalho (GOULART; DA SILVA; WIDMALM, 2017).

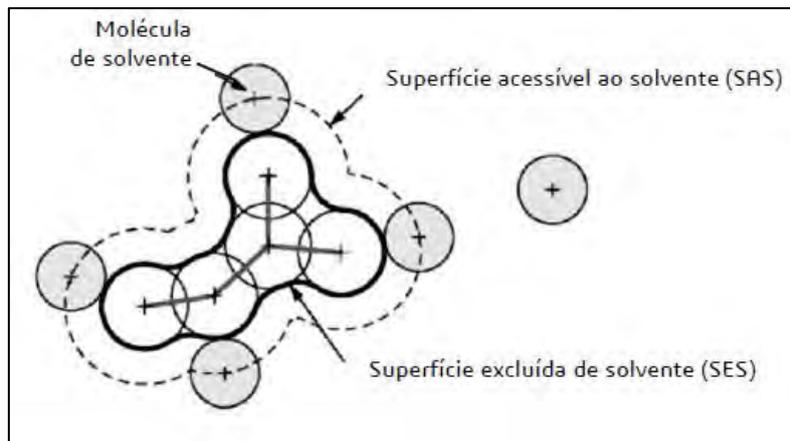


Figura 34: Representação do modelo utilizando cavidade criado pelo PCM (DELGADO, 2017)

Os valores de raios (em angstroms) utilizados para a construção das cavidades escolhidos para este trabalho estão descritos na **Tabela 2**.

Tabela 2: Valores em angstroms adotados para as cavidades em cada modelo

Átomo	R_A (Pauling)*	R_A (Bondi)**
H	1,20	1,20
N	1,50	1,55
O	1,40	1,52
C(ligado a O)	1,50	1,70
CH ₂	1,50	2,00
CH (sp ₂)	1,50	1,90
C (sp ₂)	1,50	1,90

*Valores *default* do programa Gaussian 09

**Valores baseados no trabalho de Goulart e colaboradores (GOULART; DA SILVA; WIDMALM, 2017)

Multiplica-se por um fator de correção, geralmente entre 1,1 a 1,2 os raios de van der Waals para que haja uma suavização das superfícies formadas por esta descrição (OLIVEIRA, 2013). Neste trabalho o fator utilizado quando adotado os raios de Pauling foi de 1,1, fator determinado pelo programa Gaussian 09 de acordo com o input dado, e quando adotado Bondi é multiplicado por 1,2.

5. RESULTADOS I – CARACTERIZAÇÃO DOS REAGENTES

Todas as geometrias dos reagentes envolvidos na reação química que será o objeto de estudo nesta dissertação (ureia, benzaldeído e β -cetoéster derivado de cumarina) foram localizadas primeiramente como sistemas isolados, sendo posteriormente calculado o efeito que o solvente causa nestes compostos. Neste estudo considera-se ainda que os reagentes estejam no meio reacional acidificado por adição de quantidades catalíticas de um ácido prótico forte. Foram feitos cálculos utilizando os funcionais M06-2X, B3LYP e BHandHLYP em conjunto com a base 6-31+G(d,p). O efeito do solvente foi investigado a partir de cálculos CPCM e IEFPCM, para verificação de qual melhor se adequa a este sistema, em níveis M06-2X/6-31+G(d,p) e B3LYP/6-31+G(d,p). Para facilitar a visualização das moléculas e o entendimento das reações que estão sendo relatadas, esta seção contará com representações feitas através do programa ChemSketch, assim como as geometrias otimizadas, visualizadas com o programa GaussView.

5.1 Propriedades Moleculares

O estudo dos caminhos desta reação foi iniciado com a otimização de geometria dos reagentes em sua forma neutra, como mostrado na **Figura 35** sendo a ureia representada por (1a), o benzaldeído representado por (2a) e o β -cetoéster por (3a).

Estas otimizações de geometria foram executadas em todos os níveis de cálculos citados no início do capítulo, tanto como sistemas isolados e com efeito do solvente. Valores de geometrias (como coordenadas cartesianas, em angstroms), frequências vibracionais (cm^{-1}), energia total (hartrees), energia livre de Gibbs (298 K, hartrees) estão apresentados no anexo para a fase condensada.

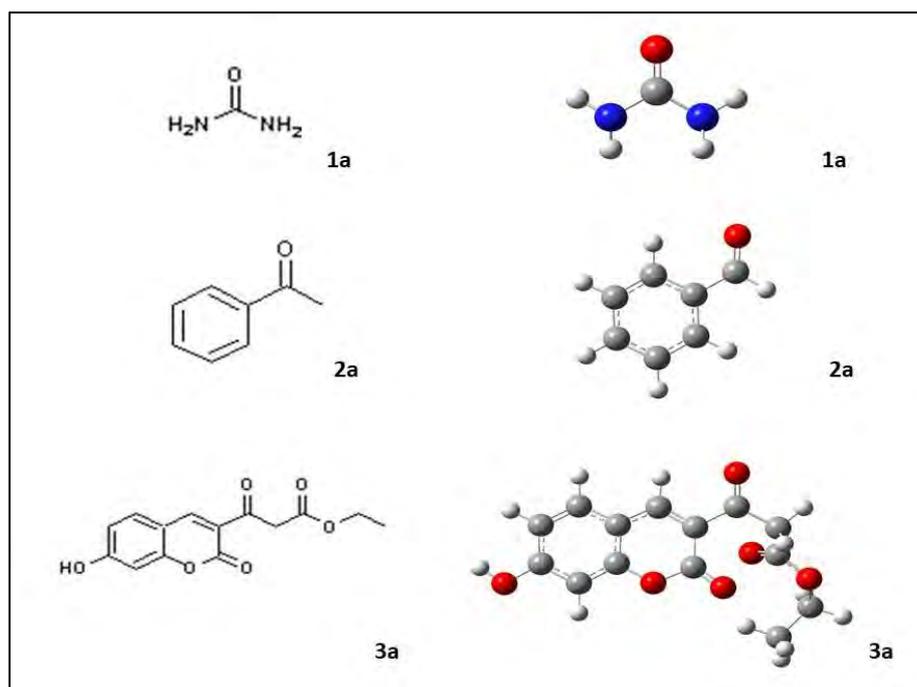


Figura 35: Reagentes, em suas formas neutras, envolvidos na reação estudada. Sendo a representação a esquerda feita em ChemSketch e a na parte direita da imagem das geometrias otimizadas em nível M06-2X/6-31+G(d,p).

Uma visão mais detalhada do problema revela que alguns dos reagentes não se apresentam como espécie única no meio reacional, ou seja, na forma em que estão apresentados na **Figura 35**. O único composto que é esperado apenas na forma neutra, entrando nesta forma em todos os canais de reação é a ureia. O β -cetoéster apresenta-se em três formas possíveis: a forma neutra (3a), a forma enólica (4a, que surge através de um equilíbrio tautomérico com a forma neutra) e a forma protonada do β -cetoéster (5a, que surge através da acidificação do meio com ácido de Brønsted em quantidades catalíticas). Dessa forma, a concentração inicial do β -cetoéster é distribuída nas espécies 3a, 4a e 5a:

$$c_{\beta\text{-cetoéster}} = [3a] + [4a] + [5a] \quad (1)$$

Estas espécies apresentam contribuições distintas na cinética de consumo do β -cetoéster, podendo ser atribuídos coeficientes de velocidade diferentes para cada uma das espécies:

$$\left. \frac{dc_{\beta\text{-cetoéster}}}{dt} \right|_i = \left. \frac{d[3a]}{dt} \right|_i + \left. \frac{d[4a]}{dt} \right|_i + \left. \frac{d[5a]}{dt} \right|_i \quad (2)$$

$$\left. \frac{dc_{\beta\text{-cetoéster}}}{dt} \right|_i = -k_i^{3a}[3a][X]_i - k_i^{4a}[4a][X]_i - k_i^{5a}[5a][X]_i = -(\sum k_i^j c_j)[X]_i \quad (3)$$

Nas equações acima, as derivadas representam a taxa de consumo do β -cetoéster através da via de reação i (i = Knoevenagel, íon imínio ou enamina). Nas leis de velocidade, $[X]_i$ representa a concentração da espécie que reage com o β -cetoéster na via de reação i (X = ureia, para i = enamina; X = benzaldeído, para i = Knoevenagel e X = imínio, para i = imínio) e os coeficientes de velocidade são particulares para cada espécie 3a, 4a e 5a, no canal de reação i . Ainda que estes coeficientes de velocidade não tenham sido estimados neste trabalho, assume-se (a partir da literatura) que as espécies de maior contribuição para a cinética de consumo do β -cetoéster (espécies relacionadas ao maior valor do produto $k_i^j c_j$ ou, simplesmente, espécies reativas do β -cetoéster) são a forma enólica (4a), nas vias do Knoevenagel e íon imínio e a forma protonada (5a), na via da enamina. As geometrias para 4a e 5a estão representados na **Figura 36** e **Figura 37**. O modelo de protonação adotado foi:

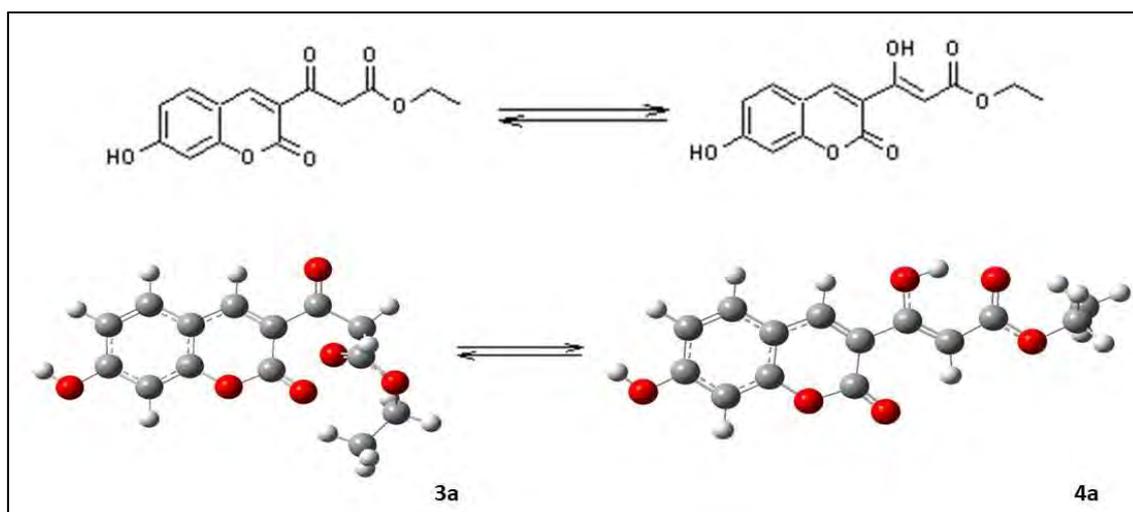
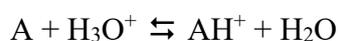


Figura 36: Tautomeria do β -cetoéster. Geometrias otimizadas em nível M06-2X/6-31+G(d,p)

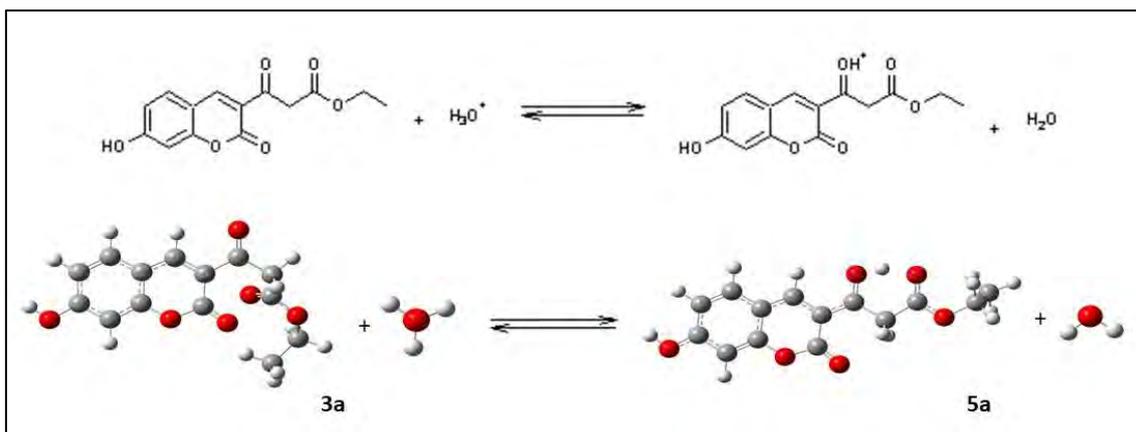


Figura 37: Reação de protonação do β -cetoéster.
Geometrias otimizadas em nível M06-2X/6-31+G(d,p)

De forma semelhante, espera-se que o benzaldeído esteja distribuído entre as espécies neutra (2a) e a forma protonada (6a), sendo esta a espécie reativa em todos os canais. Esta forma representada na **Figura 38**.

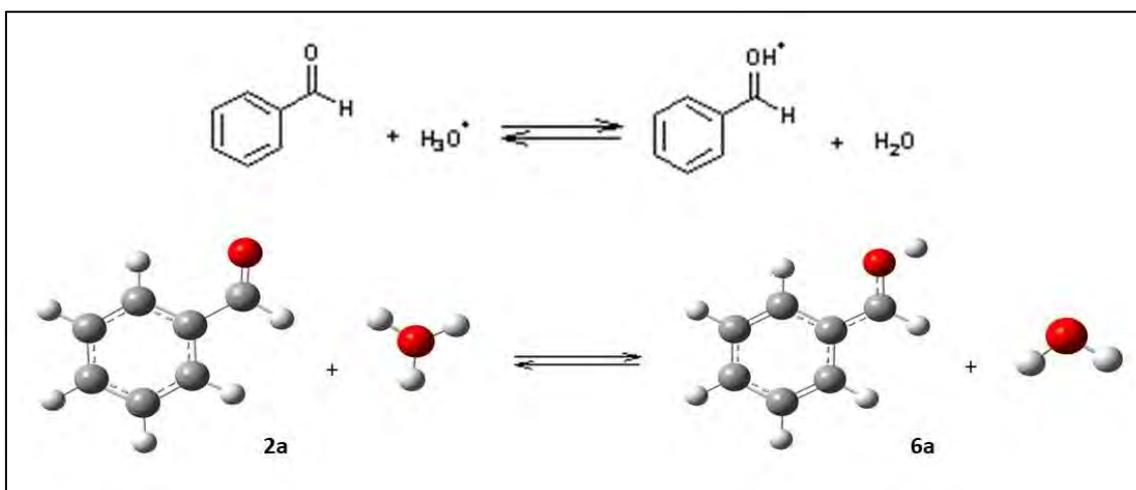


Figura 38: Reação de protonação do benzaldeído.
Geometrias otimizadas em nível M06-2X/6-31+G(d,p)

Usando o modelo de protonação apresentado anteriormente é possível encontrar a energia livre de Gibbs da reação de protonação usando a Equação 4:

$$\Delta G = (G_{AH^+} + G_{H_2O}) - (G_A + G_{H_3O^+}) \quad (4)$$

sendo: A= aldeído ou β -cetoéster na forma neutra

AH⁺ = a espécie protonada

Para encontrar a energia livre de Gibbs envolvida no processo de tautomeria, foi utilizada a **Equação 5**.

$$\Delta G = (G_{enol} - G_{ceto}) \quad (5)$$

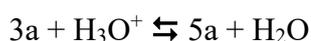
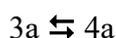
Os valores encontrados através destas equações encontram-se na Tabela 2.

Tabela 3: Valores de energia livre de Gibbs (298 K, em kcal mol⁻¹) para as reações de tautomeria e protonação dos sistemas isolados.

	ΔG° (kcal mol ⁻¹)		
	M06-2X/ 6-31+G(d,p)	B3LYP/ 6-31+G(d,p)	BHandHLYP/ 6-31+G(d,p)
3a → 4a	-1,37	-2,02	-0,62
3a + H₃O⁺ → 5a + H₂O	-53,89	-60,36	-57,51
2a + H₃O⁺ → 6a + H₂O	-32,29	-37,41	-36,17

Observando as diferenças de energia livre de Gibbs para a reação de tautomeria (3a → 4a, sendo: 3a forma de cetona e 4a forma de enol), verifica-se que o enol é a forma mais estável neste equilíbrio. Assim, espera-se um deslocamento deste equilíbrio para a formação de enol.

A protonação (3a + H₃O⁺ → 5a + H₂O, reação de protonação do β-cetoéster) apresenta grande extensão e se pode considerar que a concentração das espécies protonadas esteja limitada pela concentração de H₃O⁺ livre presente no meio, que vem do HCl (sempre limitante, por ter sido adicionado em quantidades catalíticas). Levando em consideração que podem coexistir três espécies relacionadas ao β-cetoéster, temos os equilíbrios:



Considerando que o equilíbrio ceto-enólico é influenciado por dois fatores antagônicos:

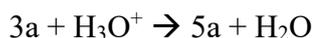
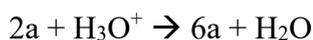
1. Com ΔG negativo, a extensão preferencial é dada para a formação do enol (4a);

2. Com a saída da espécie 3a do meio (dada pela protonação), o equilíbrio tautomérico se desloca para a formação de 3a (privilegiando a protonação).

pode-se realmente esperar a presença das três espécies no meio reacional.

O valor de ΔG° negativo relacionado à protonação do benzaldeído ($2a + H_3O^+ \rightarrow 6a + H_2O$), descrito na Tabela 3, sugere que a protonação apresente grande extensão e que a concentração das espécies protonadas esteja limitada pela concentração de H_3O^+ livre presente no meio, que vem do HCl (sempre limitante, por ter sido adicionado em quantidades catalíticas).

Ainda é importante lembrar que ocorre uma competição pelo H_3O^+ entre o aldeído (2a) e a cetona (3a), mas a maior extensão é vista na protonação da cetona, pois tem o ΔG mais baixo:



Para a investigação do efeito do solvente, este foi tratado como um contínuo polarizado, sendo aplicados os modelos CPCM, utilizando raios de Pauling para a construção das esferas que compõem a cavidade, e o modelo IEFPCM, adotando os raios de Bondi. Foram realizados cálculos de otimização de geometria e frequências vibracionais utilizando estes modelos. Com isso foi possível calcular as diferenças de energia livre nas reações de protonação e tautomeria, sendo relatadas na **Tabela 3**.

Tabela 4: Energia livre de reação, em kcal mol⁻¹, obtidas em nível M06-2X e B3LYP com base 6-31+G(d,p) e considerando diferentes modelos para o efeito do solvente.

	CPCM		IEFPCM	
	M06-2X/ 6-31+G(d,p)	B3LYP/ 6-31+G(d,p)	M06-2X/ 6-31+G(d,p)	B3LYP/ 6-31+G(d,p)
3a → 4a	1,62	0,90	-1,29	-1,47
3a + H₃O⁺ → 5a + H₂O	-15,22	-21,24	-12,50	-17,51
2a + H₃O⁺ → 6a + H₂O	-7,76	-11,85	-4,71	-8,58

Comparando os valores encontrados para as diferenças de energia livre para a reação de tautomeria, através dos modelos de solvatação, pode-se observar que os resultados obtidos com o método IEFPCM sugerem o enol como a espécie mais estável em solução

etanólica. As espécies 3a, 4a e 5a estariam presentes no meio, em equilíbrio, possibilitando o acesso às três vias de reação. O contrário se verifica no resultado CPCM, que sugere que o equilíbrio tautomérico esteja deslocado para a forma cetônica do β -cetoéster. Com esta forma mais disponível no meio reacional, ocorreria a protonação e estariam disponíveis no meio reacional as espécies 3a e 5a, predominantemente. Assim a via da enamina seria privilegiada (uma vez que, neste cenário, a concentração da forma 4a deveria ser muito baixa).

6. RESULTADOS II – CARACTERIZAÇÃO DOS INTERMEDIÁRIOS E PROPOSTAS DE CAMINHOS DE REAÇÃO EM FASE GASOSA

Neste capítulo serão apresentados os intermediários em cada via de reação e discutidos qualitativamente os caminhos de reação. Todas as geometrias que serão mostradas no mecanismo foram otimizadas em nível M06-2X/6-31+G(d,p). Geometrias (em coordenadas cartesianas, em angstroms), frequências vibracionais (em cm^{-1}) e valores de energia total (em hartrees) encontram-se em anexo. Também serão discutidos os resultados obtidos para os diagramas de energia calculados em mais de um nível de teoria em fase gasosa.

6.1 Via de Knoevenagel

Esta via não se inicia pelos reagentes neutros, como citado anteriormente, mas sim através da reação entre tautômero do β -cetoéster com o aldeído protonado gerando um produto de adição sendo esta reação representada pela **Figura 39**. Esta reação de adição passa por um ponto de sela, PS30a, representado na **Figura 40**. A reação ocorre pelo ataque da carbonila protonada ao β -cetoéster (carbono 14, ver a numeração na **Figura 40**). Este ponto de sela apresenta energia relativa menor que a dos reagentes (benzaldeído e β -cetoéster) e sugere-se a formação de complexo íon-dipolo (c30a, **Figura 41**) anterior ao ponto de sela. Portanto o caminho seguido, é: reagentes formam um complexo íon-dipolo e este vai ao produto da reação passando pelo ponto de sela. Em fase condensada esta etapa tem comportamento similar, apresentando a formação de complexo íon-dipolo para esta reação.

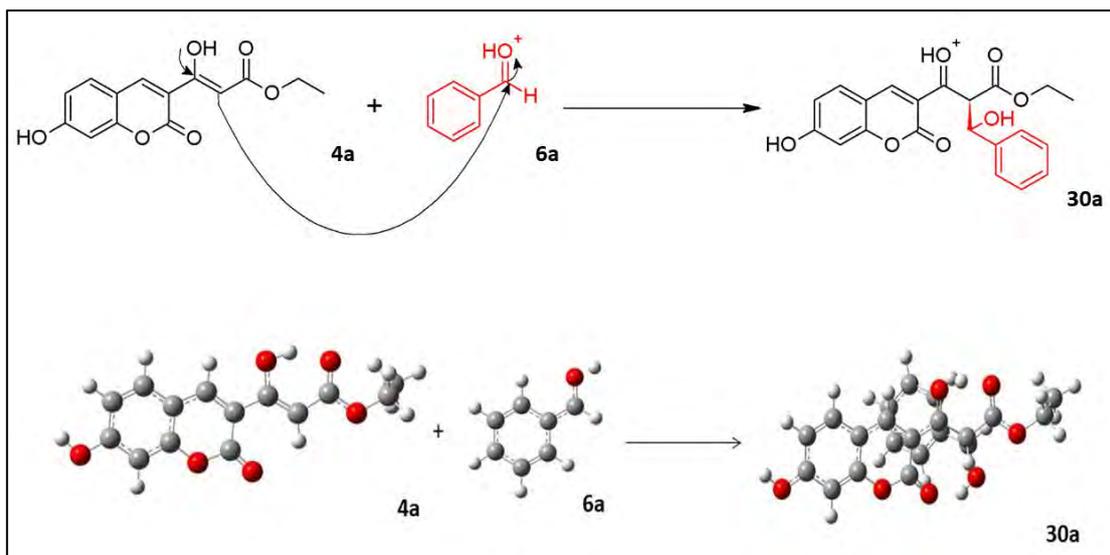


Figura 39: Primeira etapa na via de Knoevenagel.

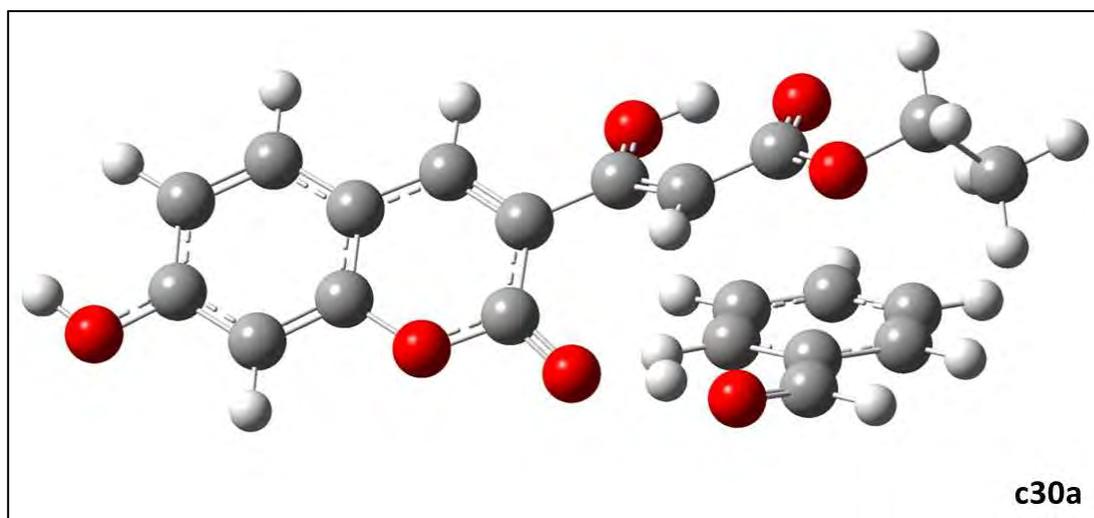


Figura 40: Complexo íon-dipolo, em fase gasosa.

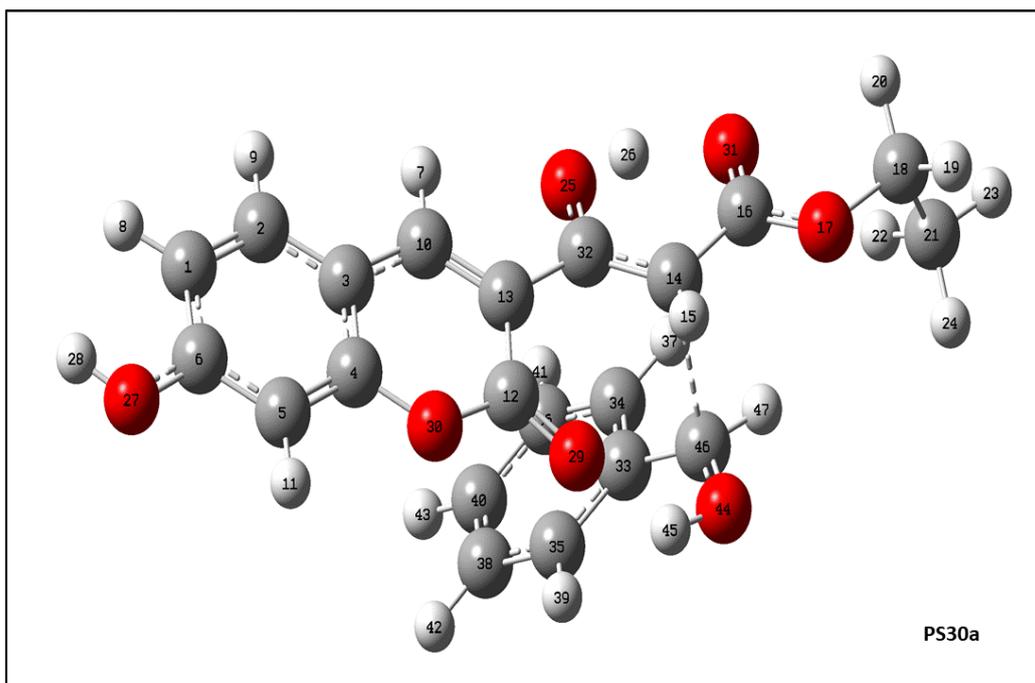


Figura 41: Ponto de sela referente à primeira etapa da via de Knoevenagel em fase gasosa.

Após a adição, o intermediário 30a passa por uma desidratação intramolecular resultando no 31a que também é chamado de intermediário de Knoevenagel, como descrita na **Figura 42**.

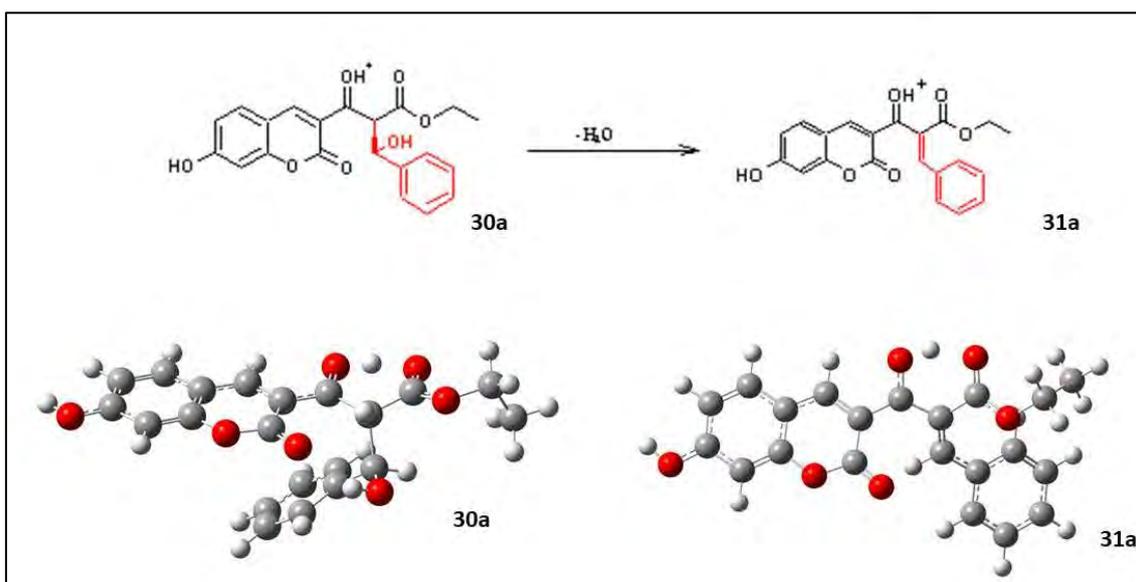


Figura 42: Segunda etapa na via de Knoevenagel: desidratação intramolecular levando ao intermediário Knoevenagel.

A desidratação passa pelo ponto de sela (representado nas **Figura 43** e **Figura 44**). Nesta estrutura é possível visualizar a transferência do hidrogênio (15), ligado ao carbono (14), para o OH (O44 e H45), formando a água. Tentativas de promover a otimização de geometria com participação explícita do solvente para a descrição da transferência do próton intermolecular não foram bem-sucedidas. A reação é representada na **Figura 42**. Outro ponto observado é que este possui energia relativa e energia livre de Gibbs superior ao seu reagente, no caso o 30a, e não há formação de complexo íon-dipolo.

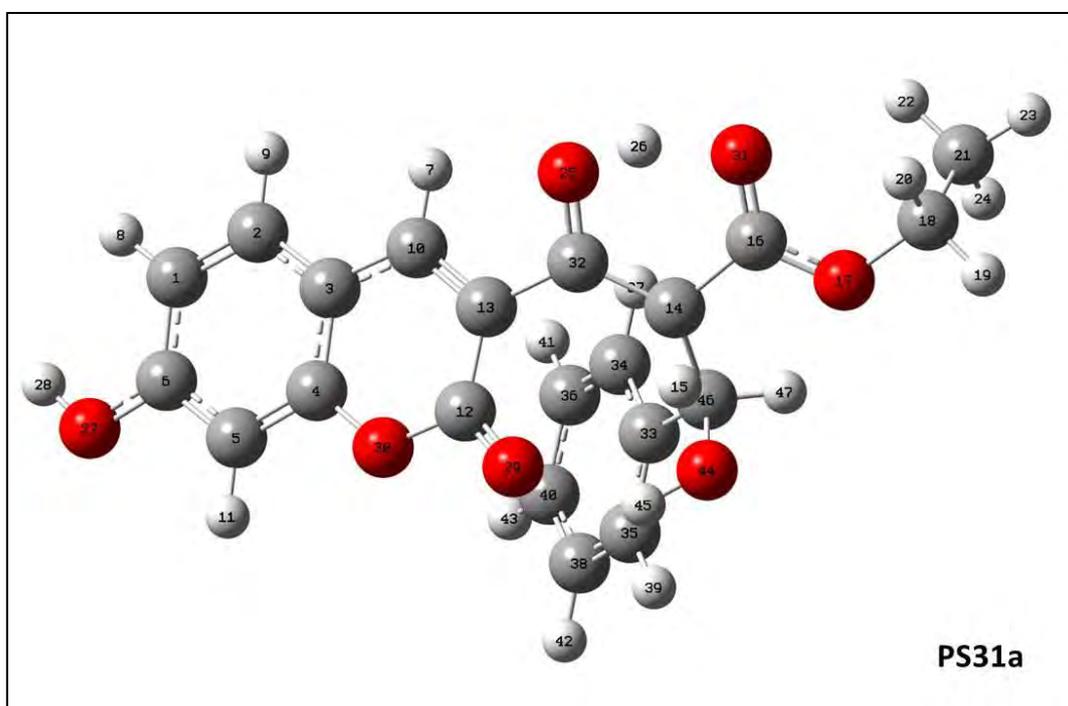


Figura 43: Ponto de sela PS31a referente a reação de desidratação do 30a resultando no intermediário Knoevenagel (31a)

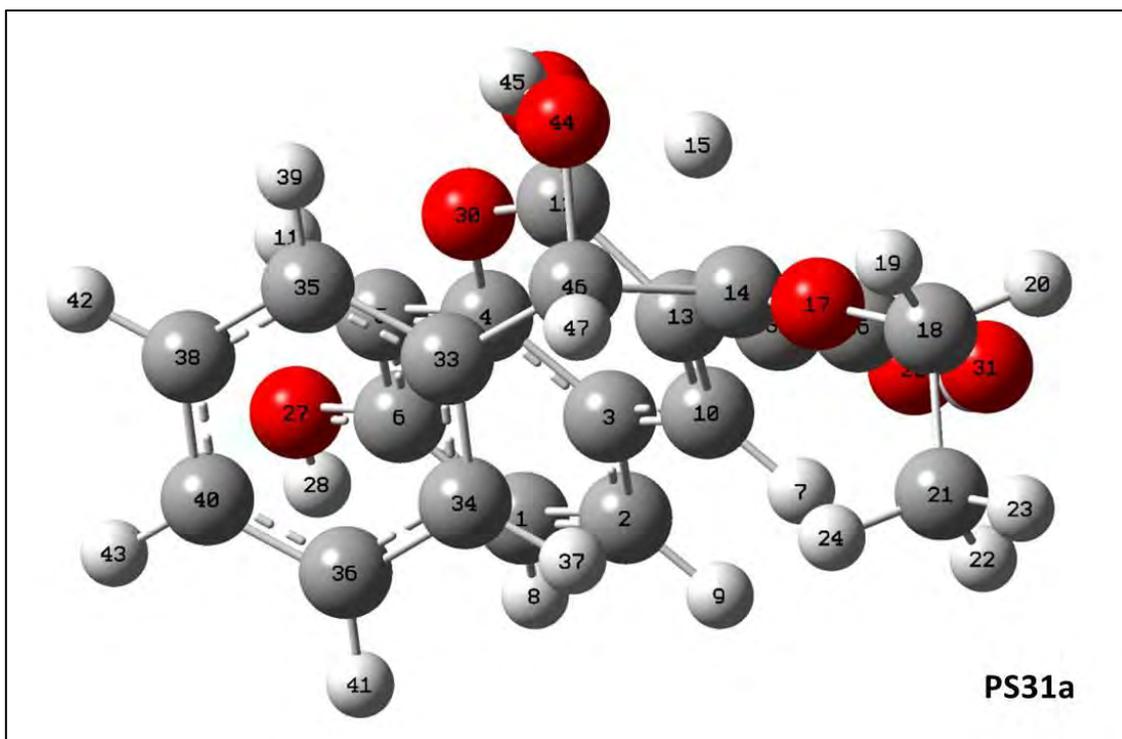


Figura 44: PS31a observação de outro ângulo para uma melhor visão da transferência do hidrogênio

O intermediário de Knoevenagel (31a) reage com a ureia, formando mais um produto de adição, 32a, representado na **Figura 45**.

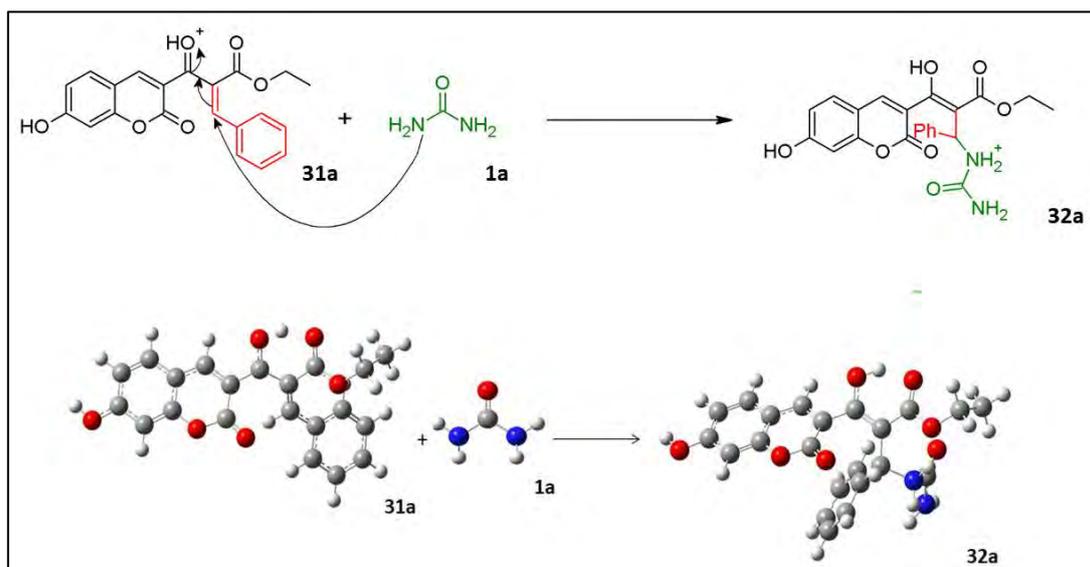


Figura 45: Terceira etapa na via de Knoevenagel: reação de adição entre o intermediário de Knoevenagel e a ureia.

Esta reação passa por um ponto de sela da adição do nitrogênio (46) ao carbono (43). Assim como na primeira reação dessa via, é observado (em fase gasosa) que o ponto de sela de adição apresenta energia relativa menor que os reagentes desta etapa (intermediário de Knoevenagel e ureia) e com isso há a necessidade de assumir a participação de um complexo íon-dipolo (**Figura 46**). O caminho segue de forma semelhante ao descrito anteriormente para a primeira etapa: reagentes formam um complexo íon-dipolo e este desloca-se em sentido do produto de reação (32a), passando por um ponto de sela. Em fase condensada, essa tendência não se verifica e a etapa é assumida como elementar. Isto não é observado nos cálculos utilizando o modelo de solvatação desta reação, pois estes apresentam a energia livre de solvatação do primeiro ponto de sela é maior que a dos reagentes desta etapa.

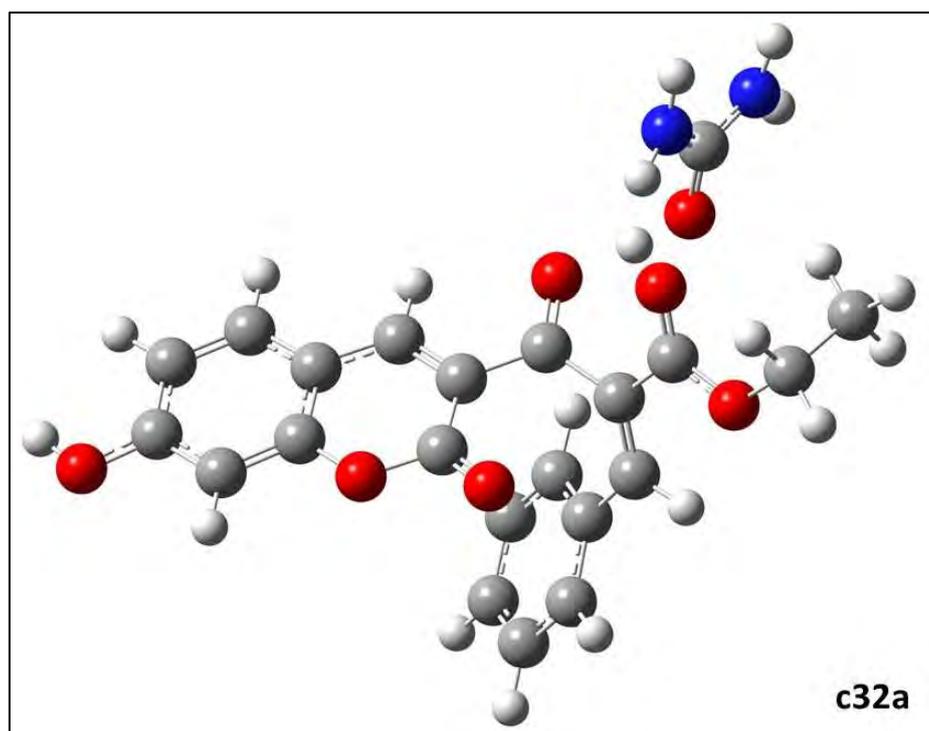


Figura 46: Complexo íon-dipolo (c32a) formado pela aproximação do intermediário Knoevenagel e ureia.

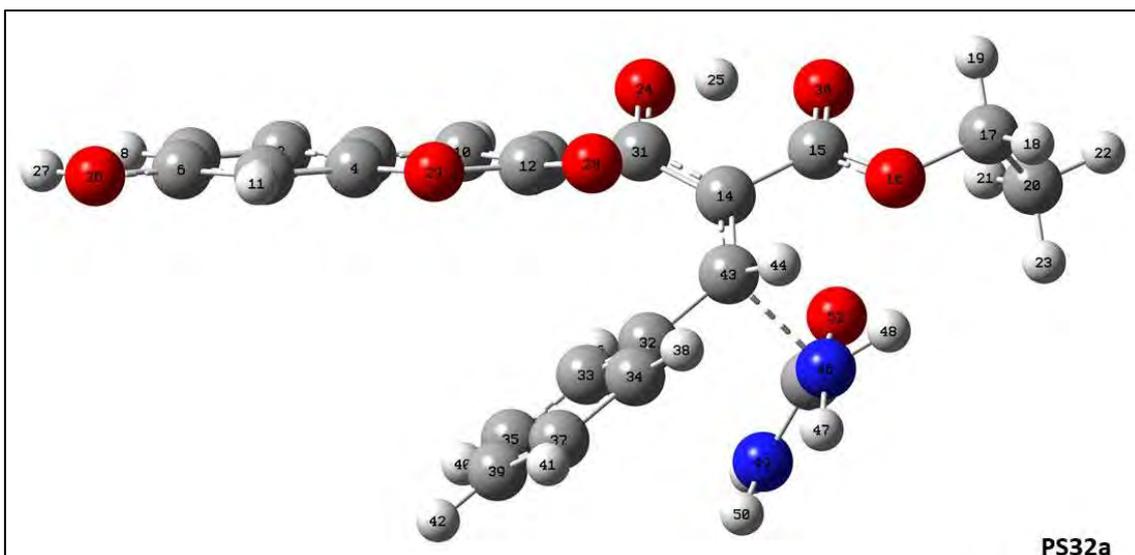


Figura 47: Ponto de sela da reação produzido pela segunda adição prosseguindo pela via de Knoevenagel.

Após isso, ocorre uma reação de tautomeria onde o hidrogênio que está ligado ao oxigênio e o carbono (levando em consideração a numeração da **Figura 47**, seria o hidrogênio 25, o oxigênio 24 e o carbono 14). Reação representada pela **Figura 48** e ponto de sela representado pela **Figura 49** e **Figura 50**.

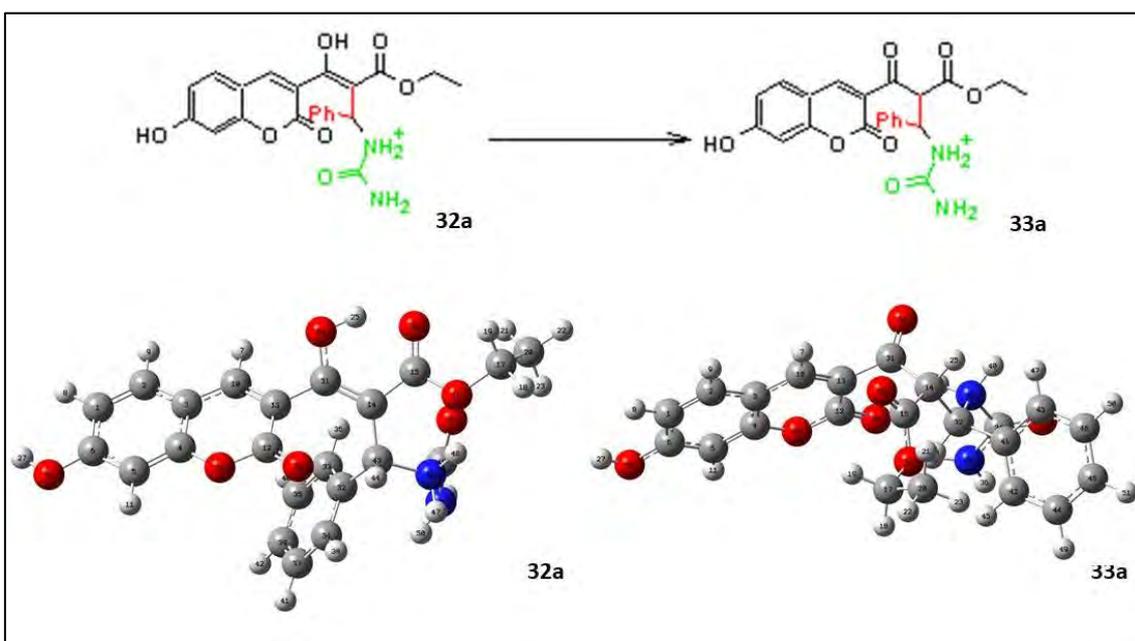


Figura 48: Reação de tautomeria.

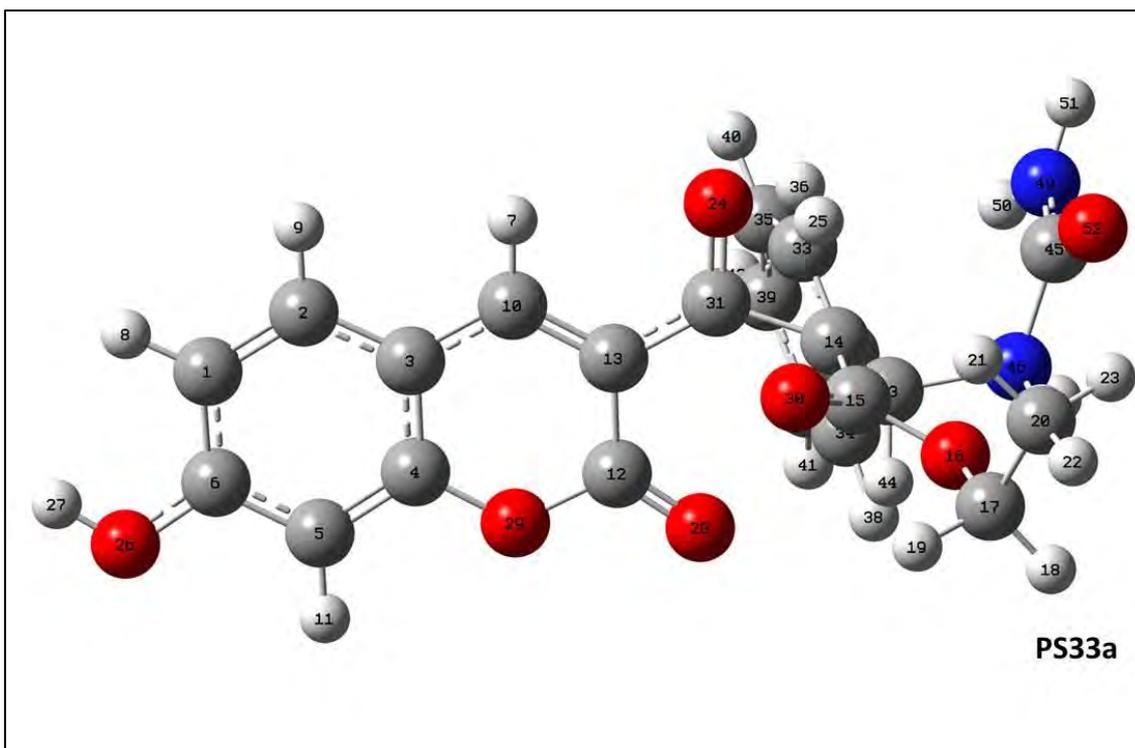


Figura 49: Ponto de sela responsável pela formação do 33a.

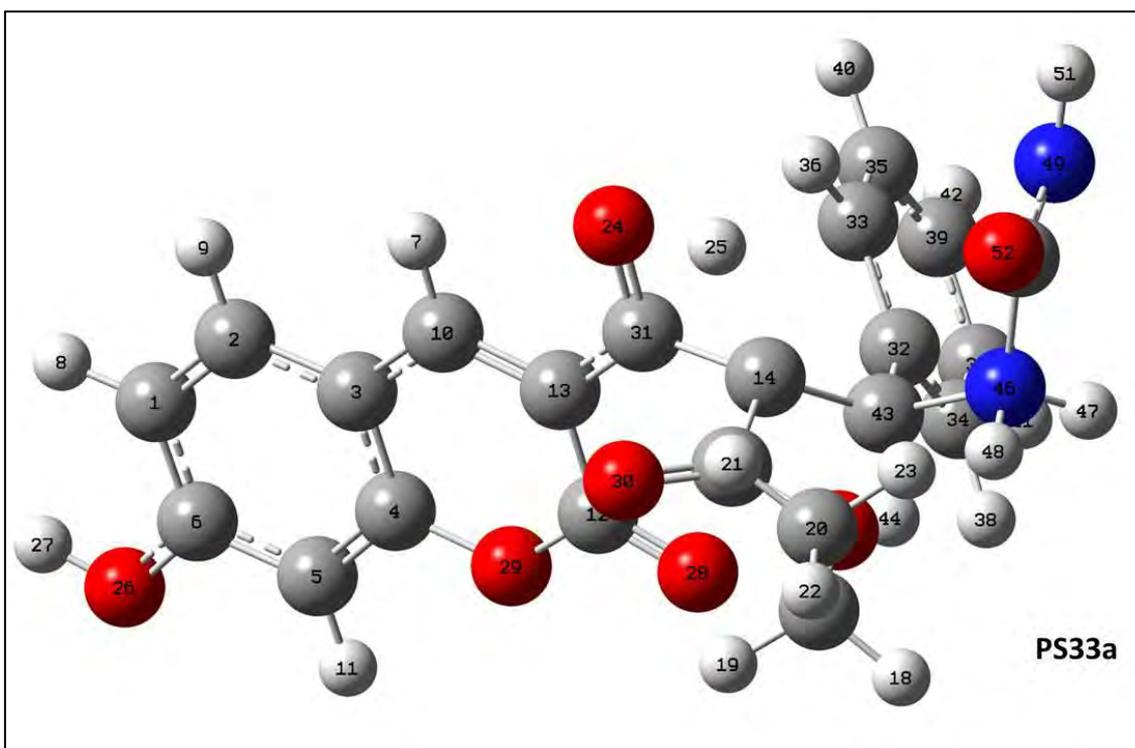


Figura 50: PS33a visto de outro ângulo.

Na **Figura 51** é descrito a reação seguinte, onde o 33a sofre uma rotação com uma tautomeria simultânea. A rotação faz com que o nitrogênio (35) fique já na posição da ciclização e a transferência do hidrogênio ligado ao nitrogênio (35) que acaba por ser transferido para o oxigênio (37) formando assim o grupo OH, sendo 34a o produto desta reação. Seu ponto de sela encontra-se representado na **Figura 52**.

Na etapa seguinte ocorre mais uma desidratação intramolecular, sendo formada pela transferência de um dos hidrogênios ligados ao nitrogênio (39) para o OH, formado na etapa anterior, gerando uma molécula de água e o produto 35a, sendo esta espécie a forma protonada do produto final. O caminho de reação pode ser visto na **Figura 53**. O ponto de sela pela qual este caminho passa encontra-se representado na **Figura 54**.

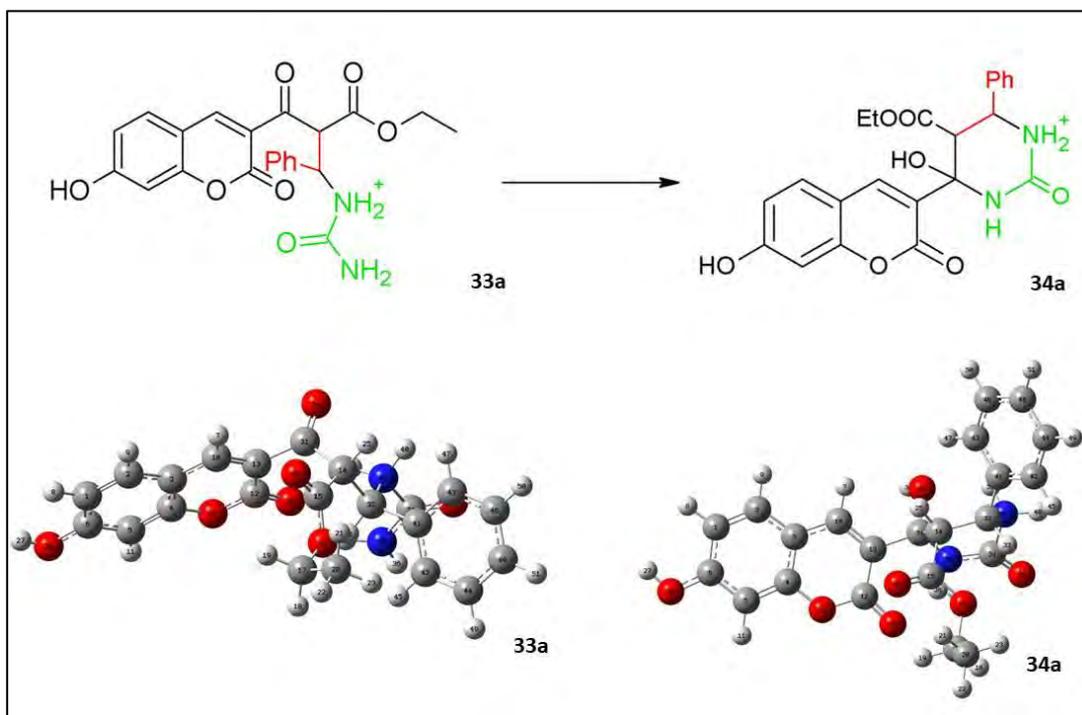


Figura 51: Reação interna chegando a ciclização e formação do OH

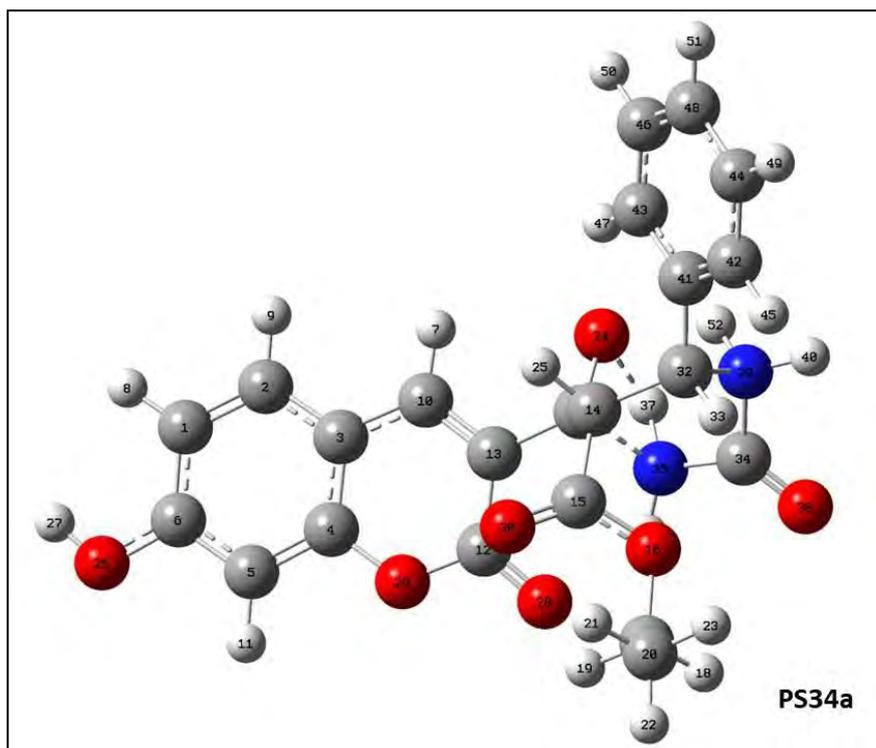


Figura 52: Ponto de sela PS34a

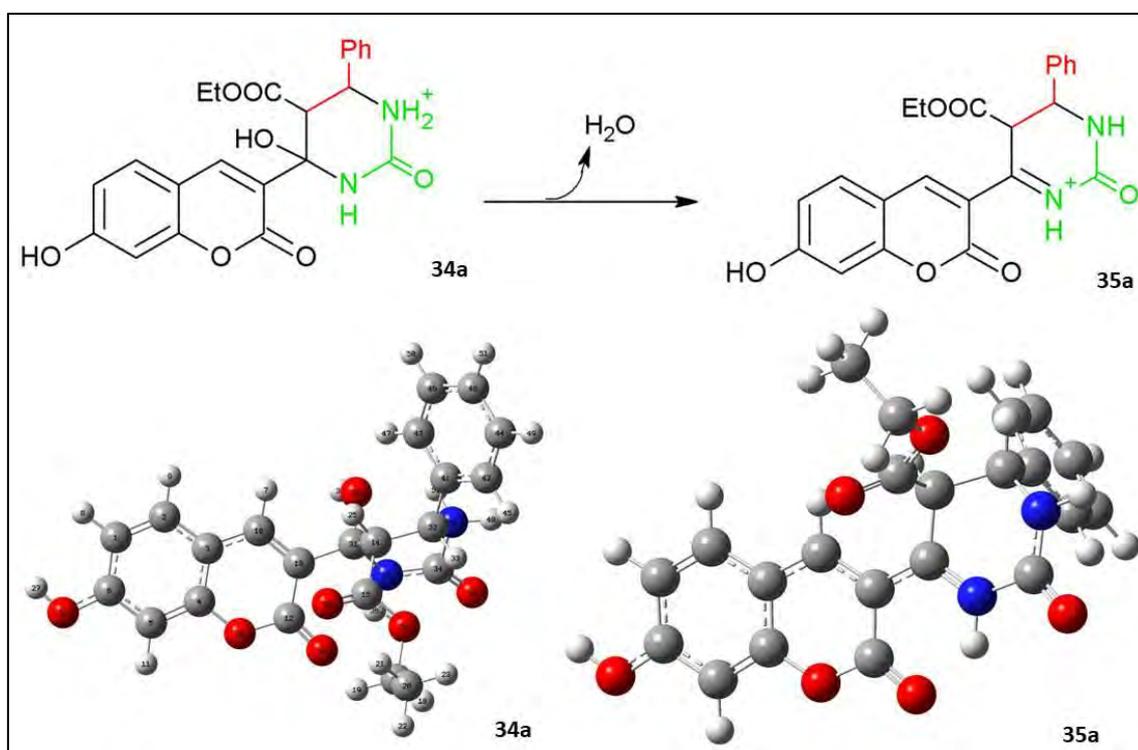


Figura 53: Caminho de reação da desidratação do 34a e formação do componente 35a.

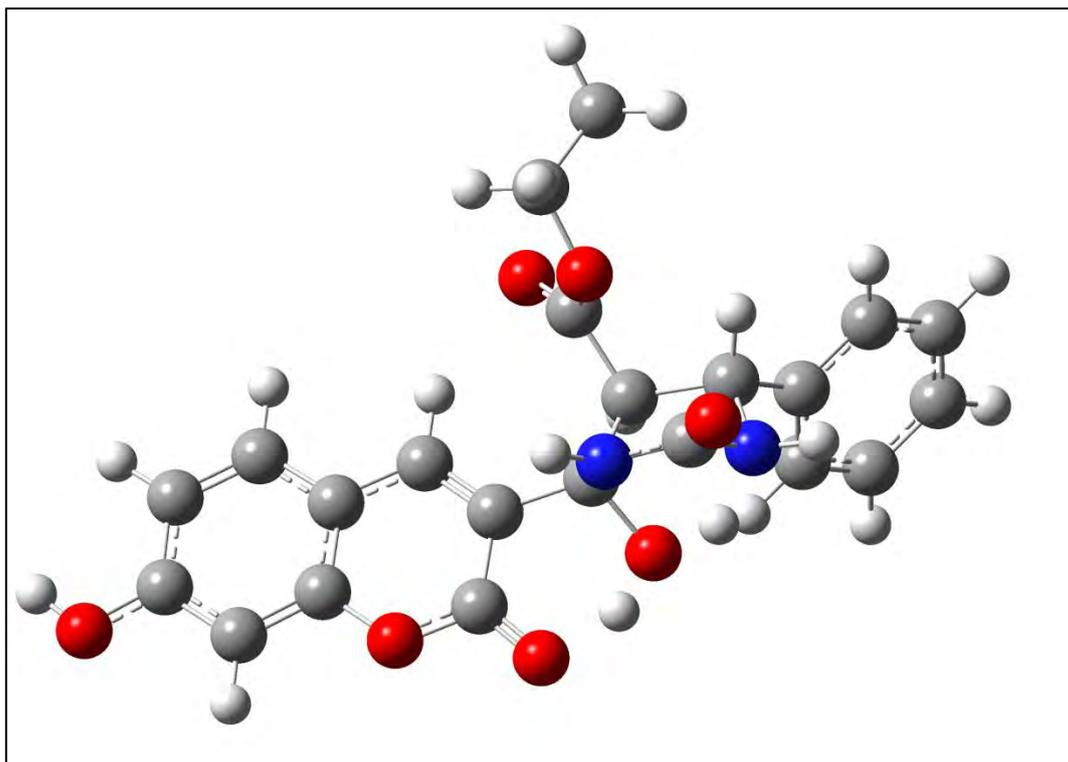


Figura 54: Ponto de sela Ps35a.

E por fim ocorre a desprotonação do 35a chegando ao produto final esperado (36a), reação descrita na **Figura 55**.

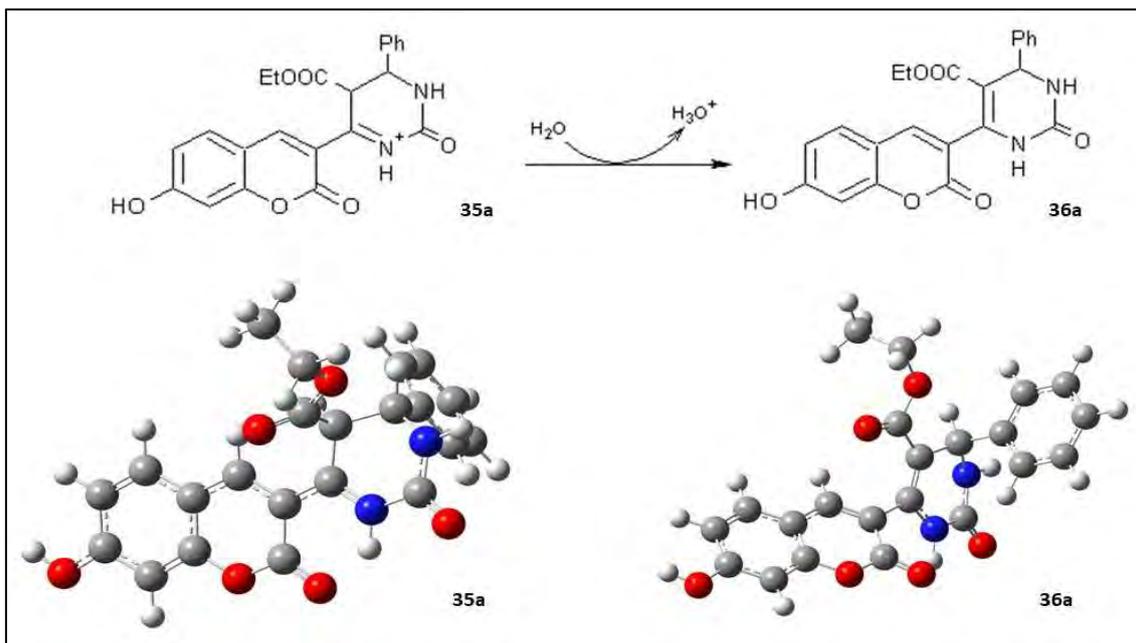


Figura 55: Desprotonação do 35a resultado na DHPM derivada de cumarina.

6.2 Via da Enamina

Esta via se inicia com a reação entre ureia (1a) e o β -cetoéster protonado (5a) gerando o produto de adição nomeado com 51a. Esta reação é descrita na **Figura 56**.

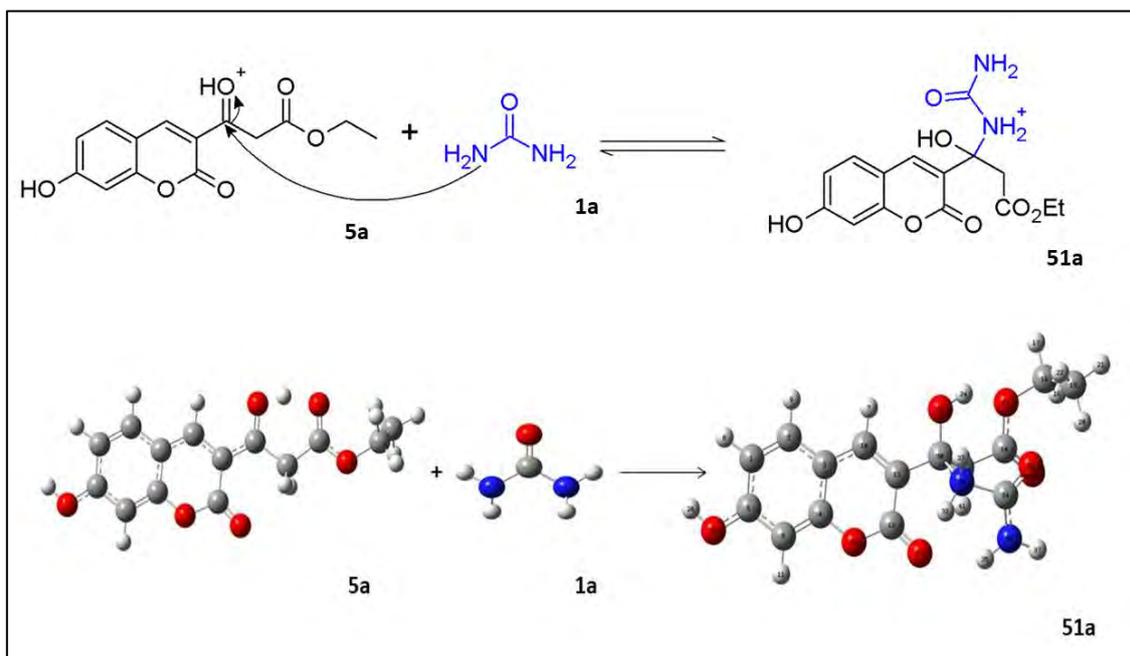


Figura 56: Primeira reação de adição quando a reação transcorre pela via da enamina.

Esta reação de adição entre 5a e 1a passa pelo ponto de sela PS51a formando o produto 51a, e isto é comprovado através de cálculos IRC. A **Figura 58** retrata o PS51a, sendo possível ver a ligação se formando (ligação tracejada) entre o carbono (C30) e o nitrogênio (N31).

Assim como as demais reações de adição, está também apresenta a necessidade de localizar um complexo íon-dipolo (c51a, **Figura 57**), pois o PS51a apresenta energia relativa (assim como energia livre de Gibbs) menor que os reagentes.

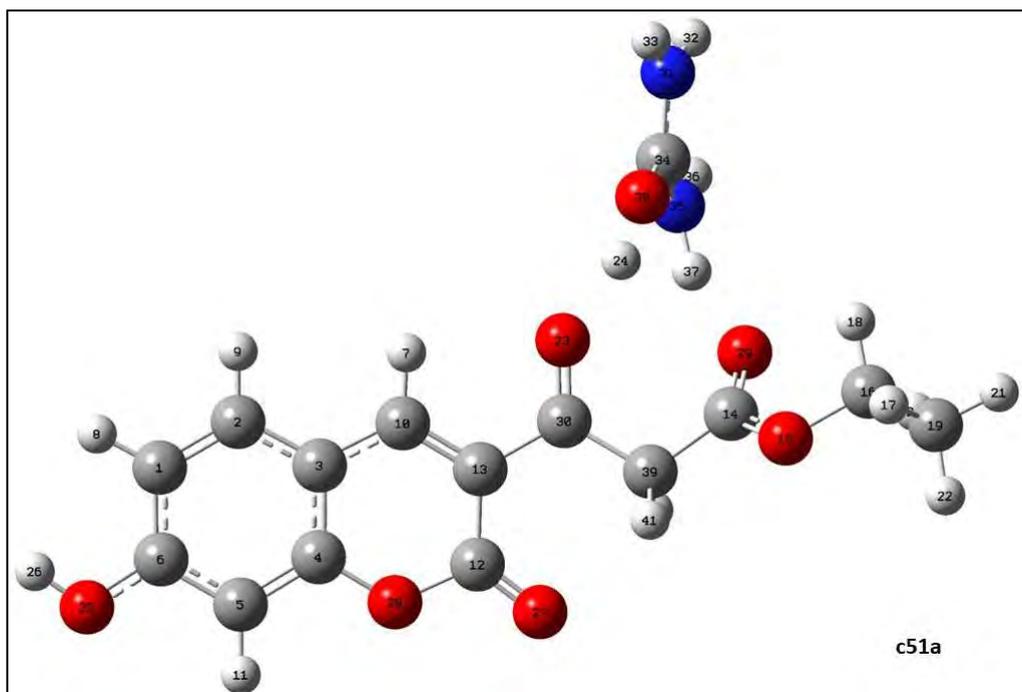


Figura 57: Complexo íon-dipolo formado na primeira reação de adição (em fase gasosa) da via da enamina.

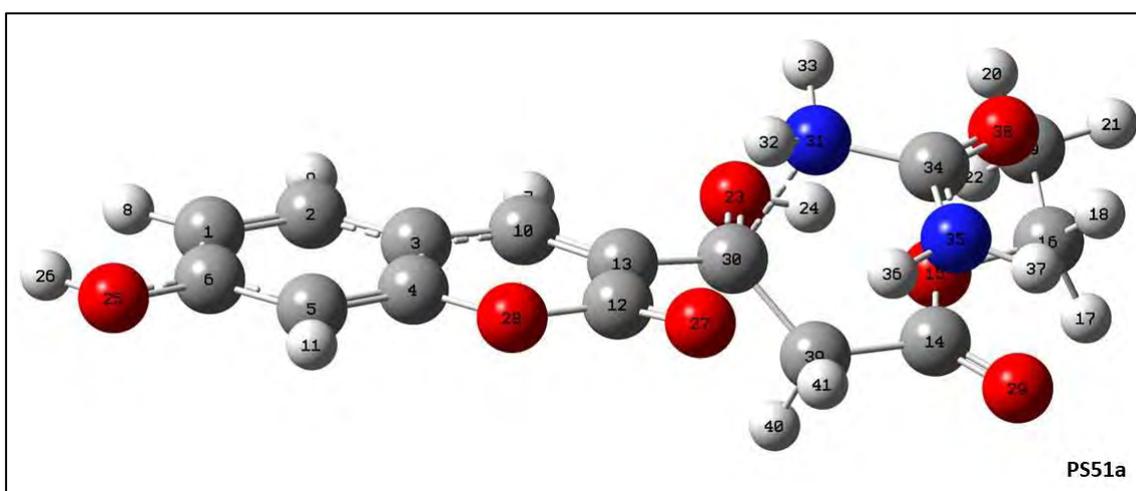


Figura 58: Ponto de sela pelo qual a reação de adição da ureia ao β -cetoéster passa

A etapa seguinte é uma desidratação (**Figura 59**), que ocorre pela transferência do hidrogênio (H33) ligado ao nitrogênio (N31) para a hidroxila (O23 e H24) ligada ao carbono (C30), formando água, que se desprende do ponto de sela formando assim 52a. O ponto de sela, PS52a, pode ser observado na **Figura 60** e **Figura 61**.

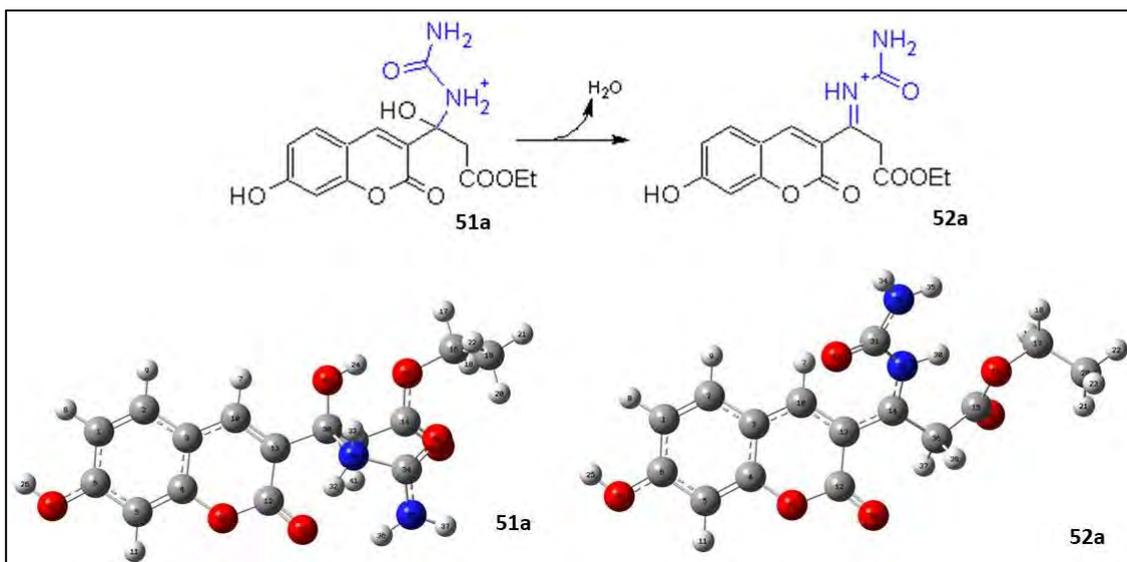


Figura 59: Reação de desidratação do 51a

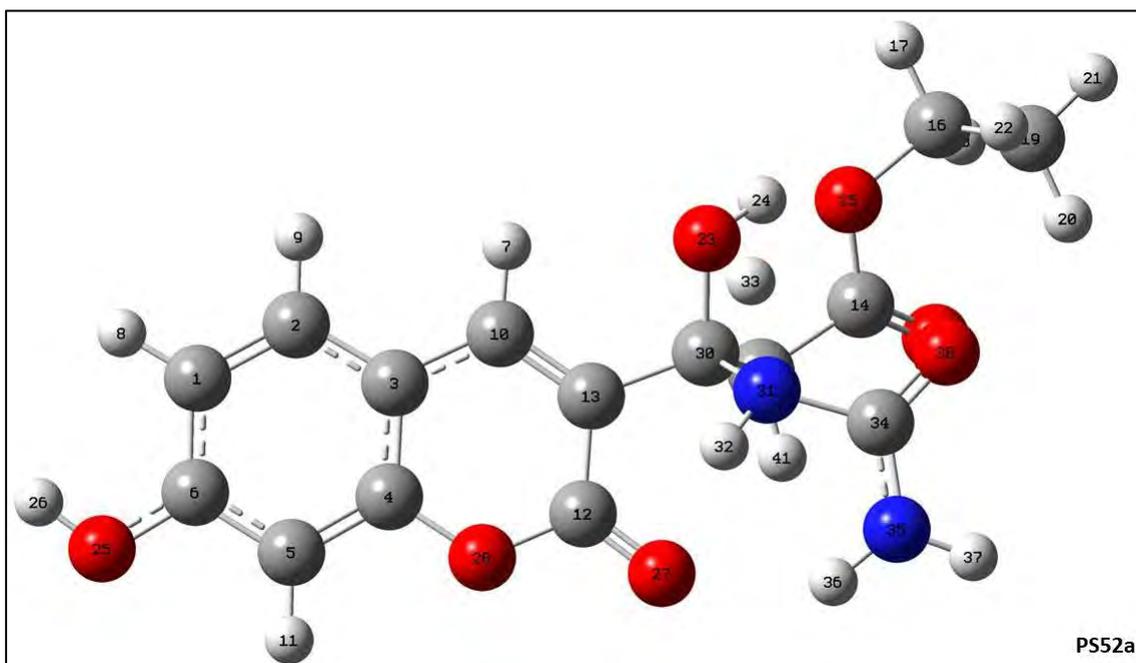


Figura 60: Ponto de sela da desidratação do 51a.

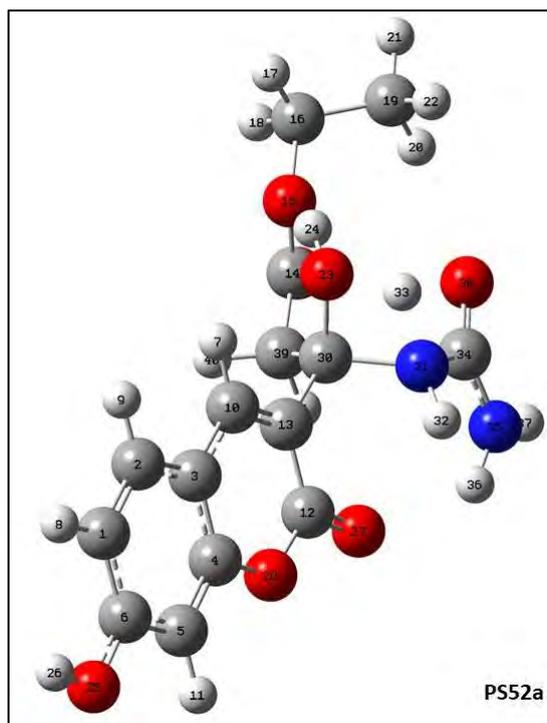


Figura 61: Ponto de sela privilegiando a visão dos átomos envolvidos na desidratação.

O 52a passa por uma desprotonação, onde há a retirada do próton (H38) ligado ao carbono (C36) formando o intermediário enamina (53a). Esta reação, assim como as espécies envolvidas, está representada na **Figura 62**.

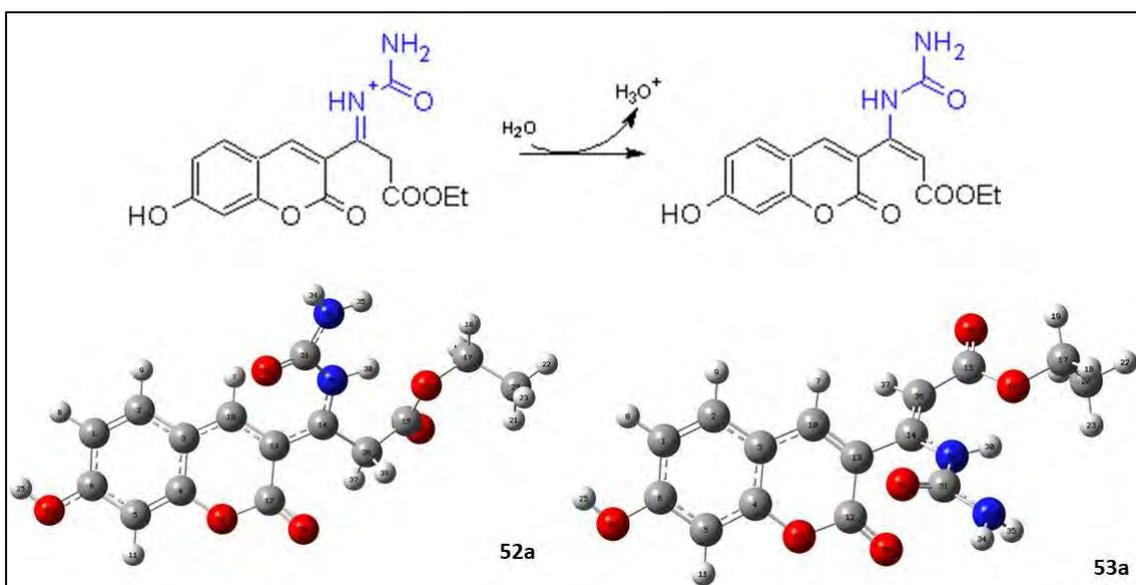


Figura 62: Reação de desprotonação do 52a gerando o intermediário enamina (53a).

Em seguida o intermediário enamina reage com o benzaldeído protonado, gerando assim o produto de adição representado pela espécie 54a. Esta reação está representada na **Figura 63**.

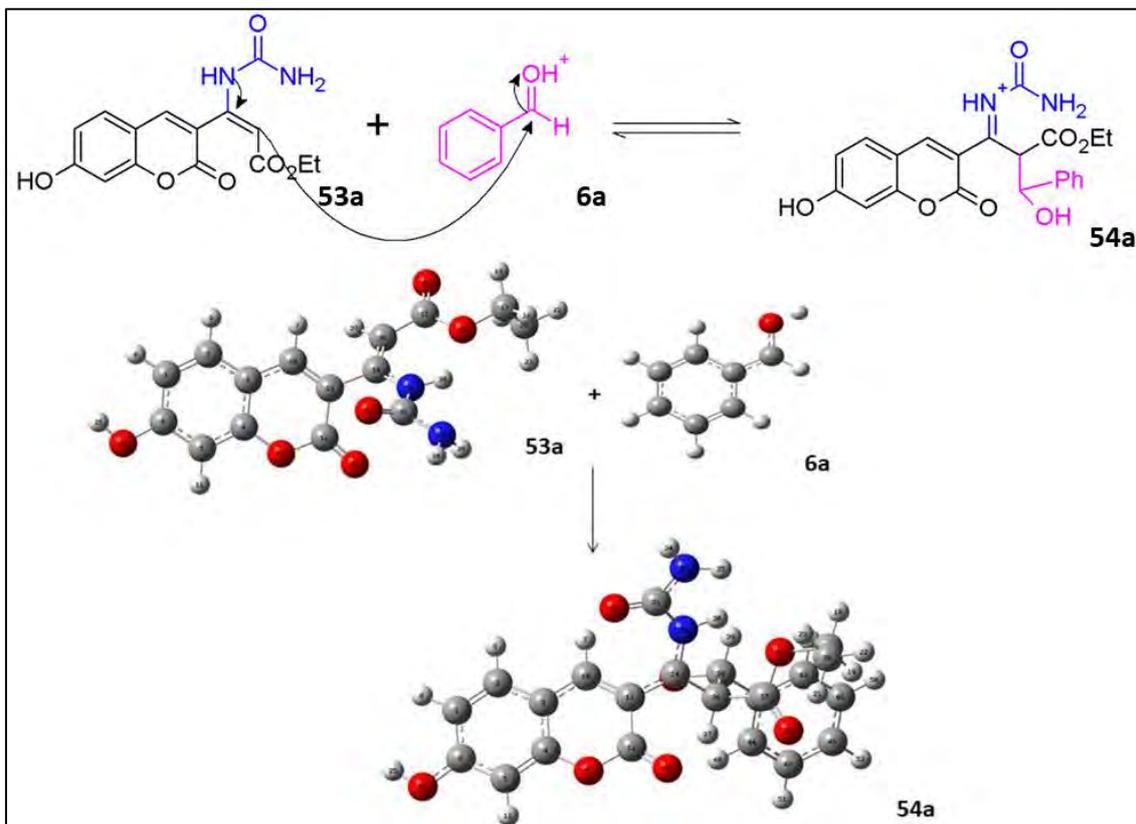


Figura 63: Reação de adição entre o intermediário enamina e benzaldeído protonado.

Em fase gasosa, localiza-se um complexo íon-dipolo (**Figura 64**) prévio ao ponto de sela. Cálculos realizados em fase condensada sugerem que a reação é elementar, assim como descrita na **Figura 63**.

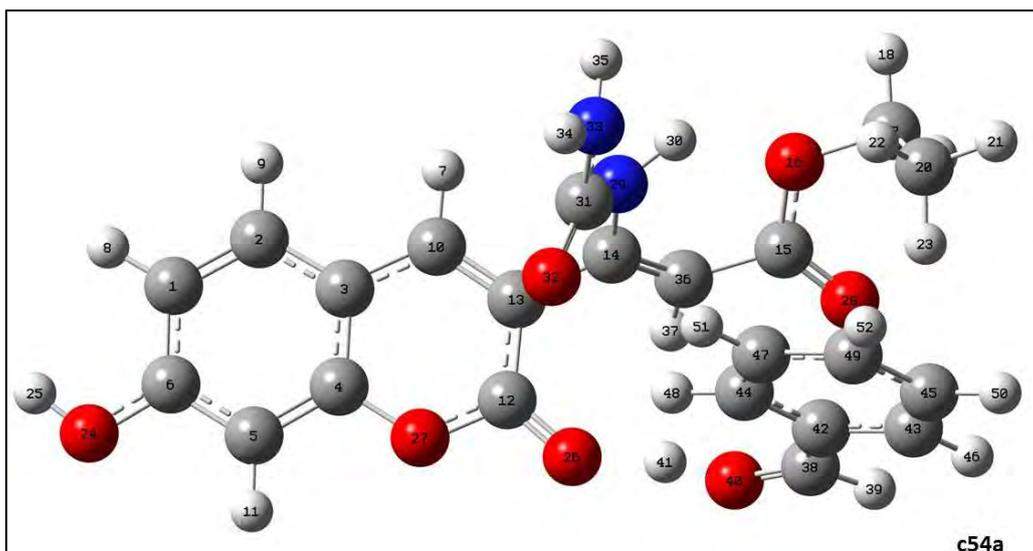


Figura 64: Complexo íon-dípolo formado pela segunda reação de adição, quando estuda a fase gasosa da via da enamina

Na **Figura 65** está apresentado o ponto sela PS54a localizado para a reação $53a + 6a \rightarrow 54a$. É possível ver que a reação ocorre pela interação do carbono (36, presente no intermediário enamina) com o carbono (38, benzaldeído).

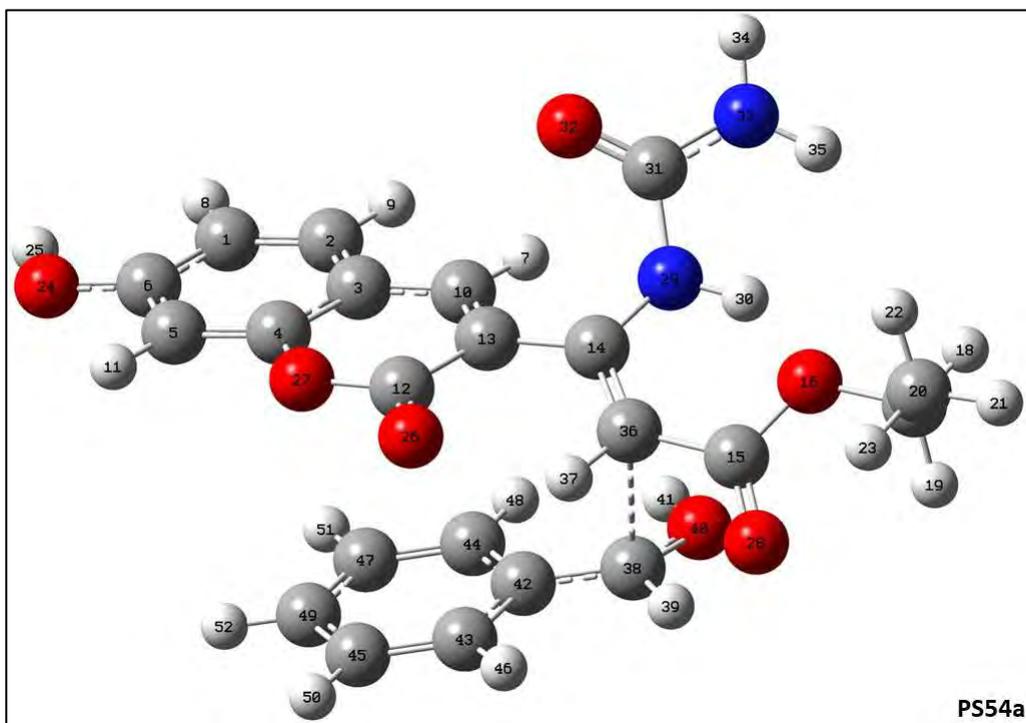


Figura 65: Ponto de sela para a reação $53a + 6a \rightarrow 54a$.

Este produto de adição sofre uma reação de desidratação intramolecular que resulta no próximo intermediário desta via, representado por 55a. Esta etapa está representada na **Figura 66**.

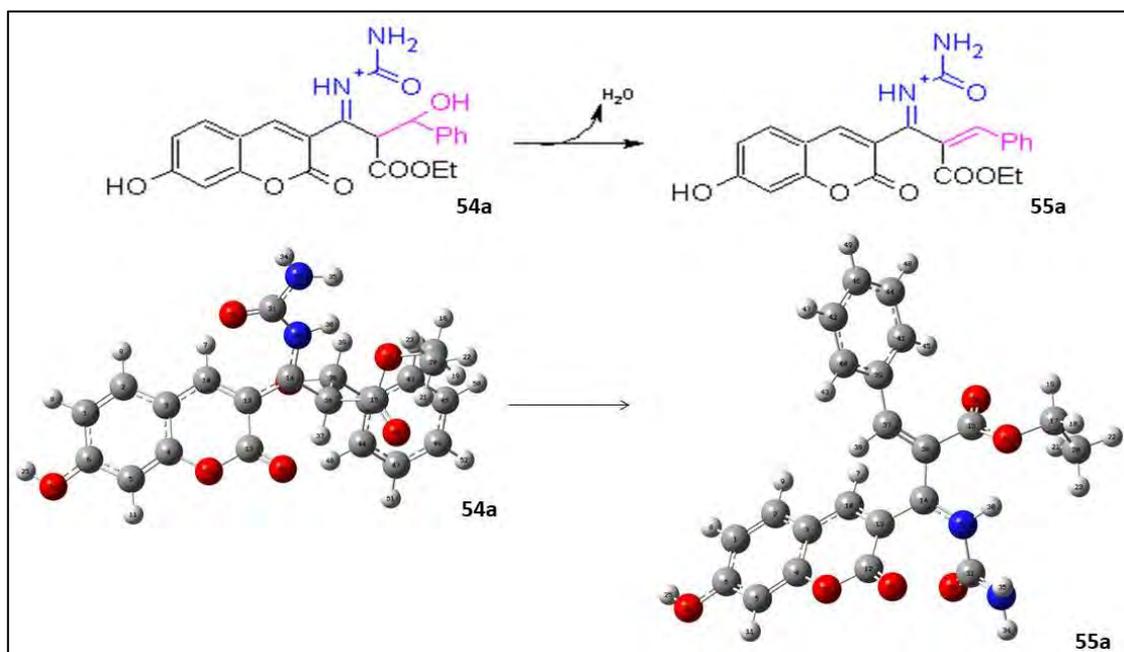


Figura 66: Desidratação intramolecular responsável pela formação do 55a.

O ponto de sela para a reação $54a \rightarrow 55a$, PS55a, está apresentado **Figura 67**, sendo possível observar a transferência do hidrogênio (37, ligado ao C36) para a hidroxila (formada pelo O40 e H41) formando a água que se desprende, formando o produto 55a.

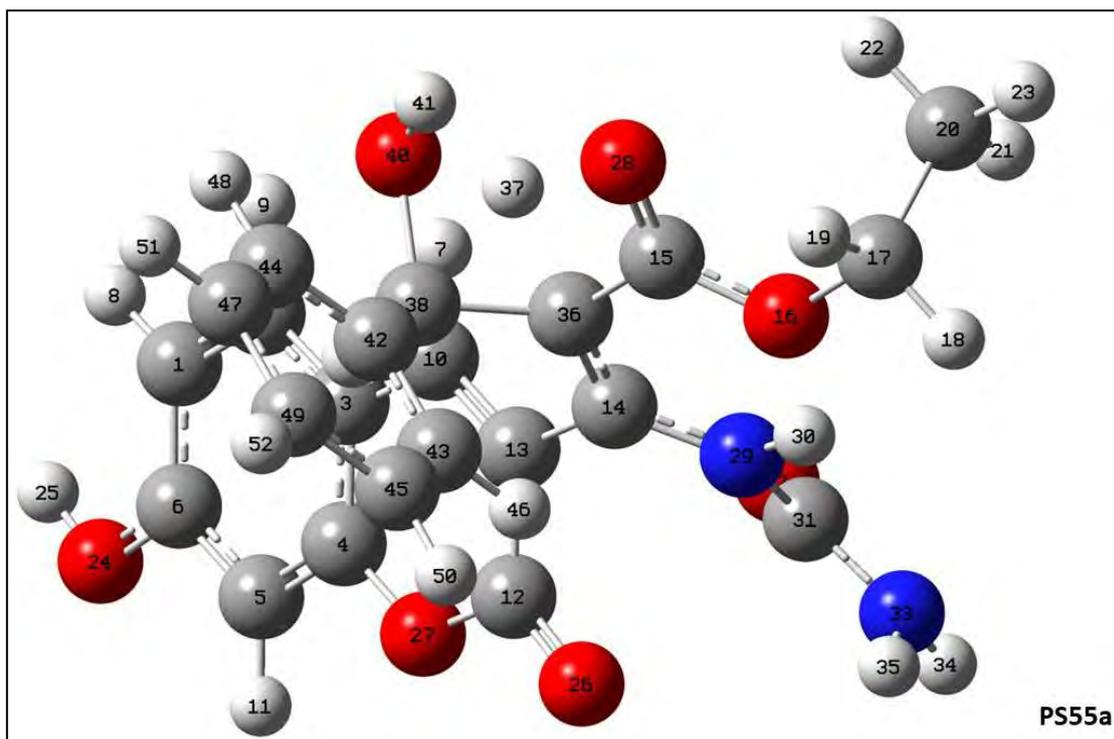


Figura 67: Ponto de sela para a reação 54a → 55a.

O produto 55a então passa por uma ciclização formando o 56a. Esta reação está esquematizada na **Figura 68**.

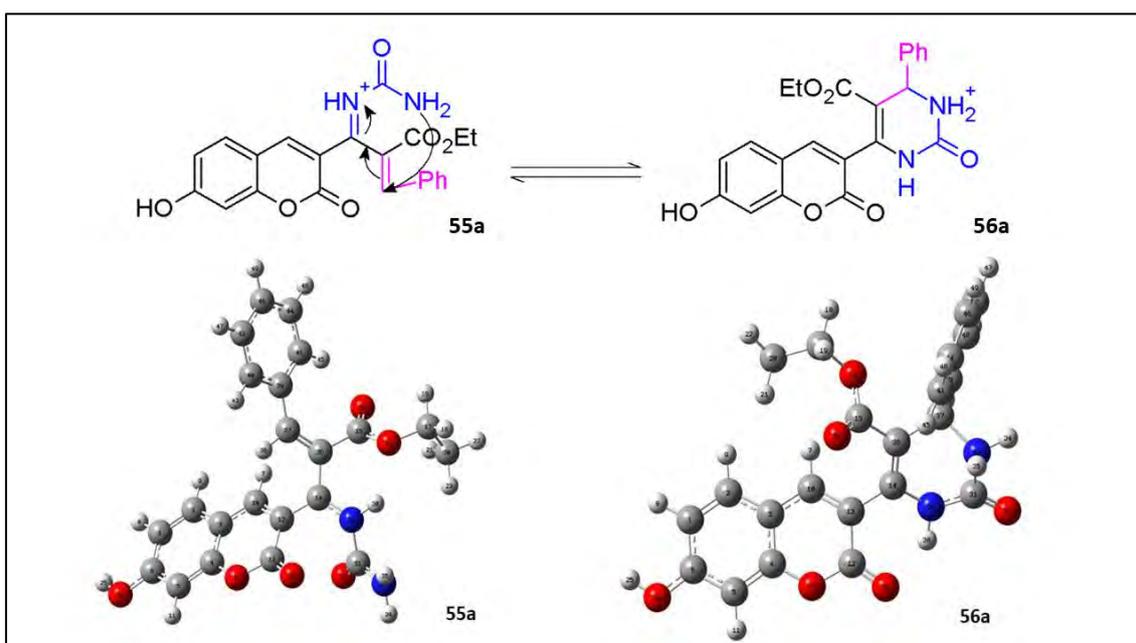


Figura 68: Reação de ciclização formando o produto 56a.

Pela **Figura 69**, que representa o ponto de sela pelo qual esta reação passa, é possível observar melhor como a ciclização ocorre. Esta acontece pela interação no nitrogênio (N38) e o carbono (C37), a ligação que será formada está representada pela ligação tracejada na imagem.

E finalmente chegou ao seu último passo da via de enamina (**Figura 70**), no qual o produto 57a (a DHPM esperada) é gerado a partir da desprotonação.

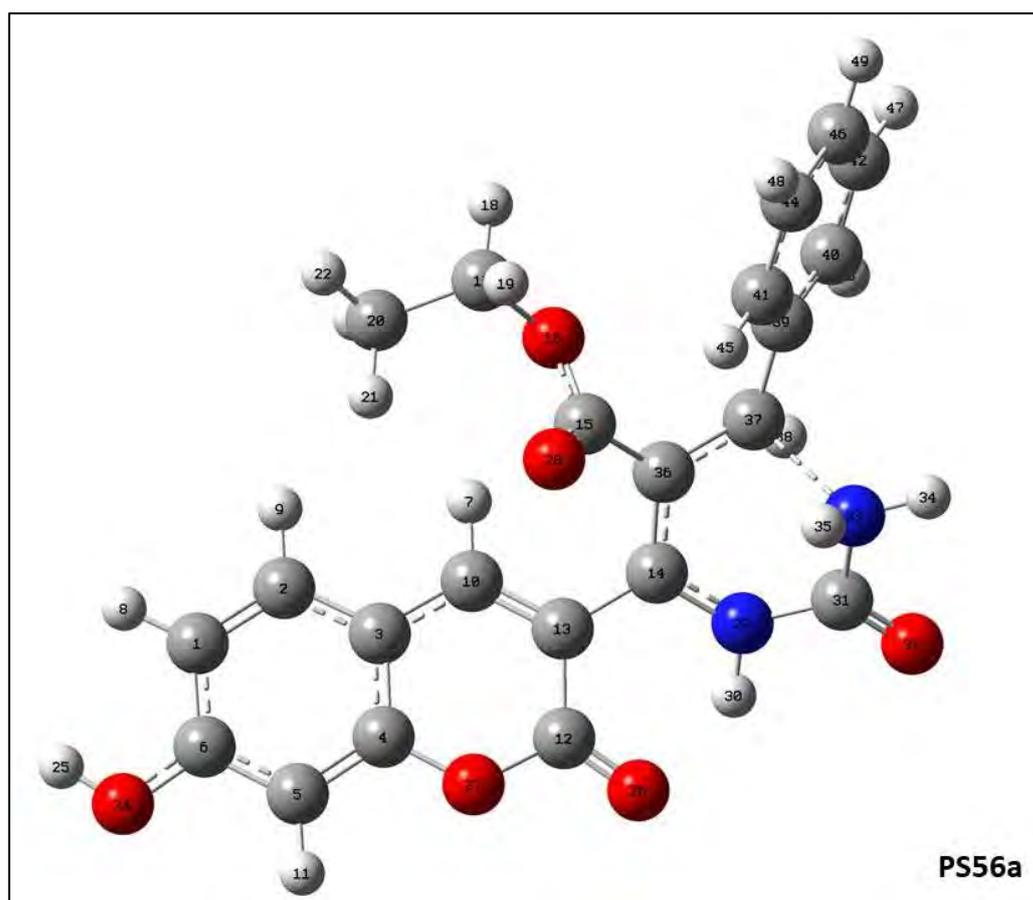


Figura 69: Ponto de sela (PS56a) pelo qual passa a ciclização.

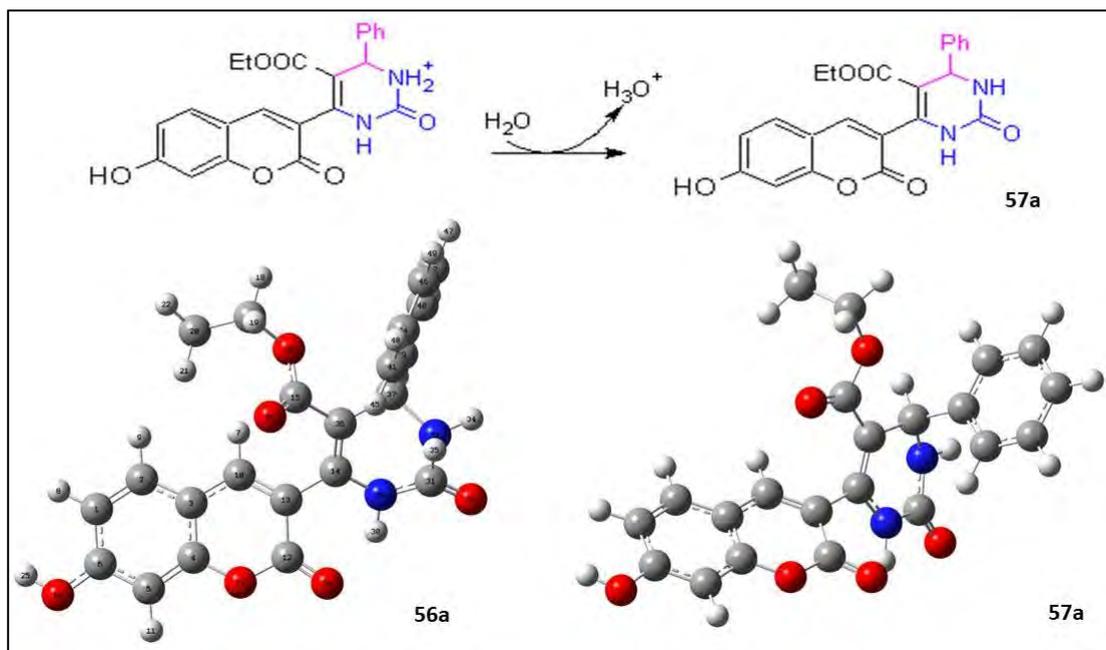


Figura 70: Desprotonação do 56a gerando o DHPM esperado.

6.3 Via do íon imínio

A primeira etapa na via do íon imínio se dá pela reação entre benzaldeído protonado e a ureia, esta reação de adição forma o 41a, sendo descrita na **Figura 71**.

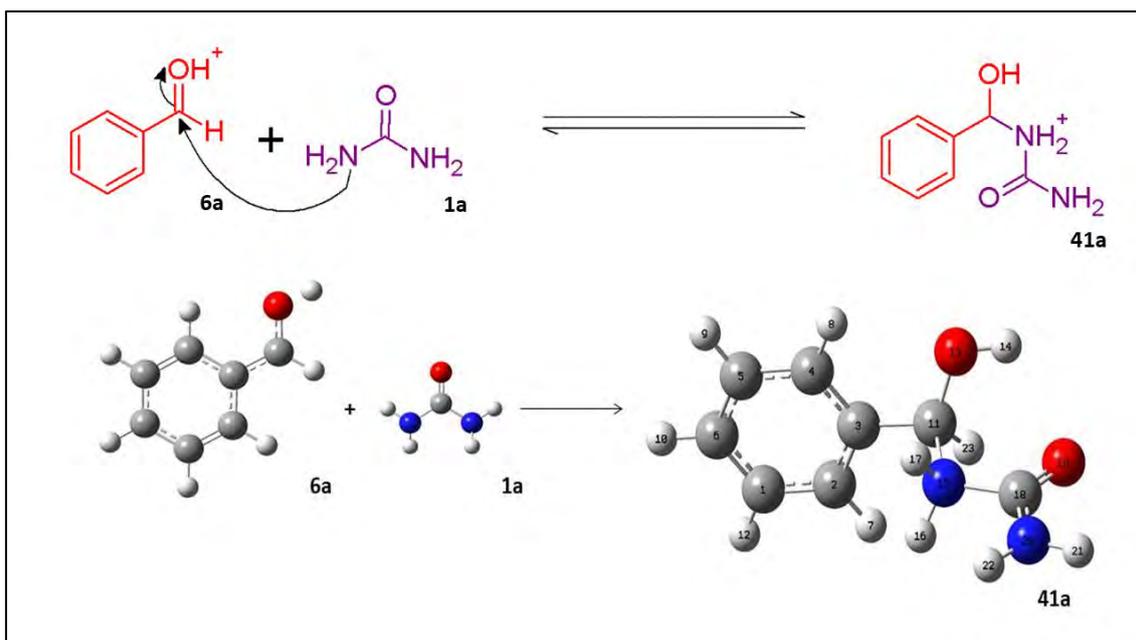


Figura 71: Primeira reação na via do íon imínio.

A **Figura 73** representam o ponto de sela pelo qual esta reação passa (PS41a). A reação de adição ocorre pela interação do carbono (11) e o nitrogênio (15) e assim como nos caminhos descritos anteriormente há a formação do complexo íon-dipolo (**Figura 72**), em fase gasosa, visto que assim como os pontos de sela de adição dos demais caminhos, o PS41a possui energia relativa menor que seus reagentes. Em fase condensada, esta reação se apresenta o mesmo comportamento, isto é, há formação do complexo íon dipolo (c41a).

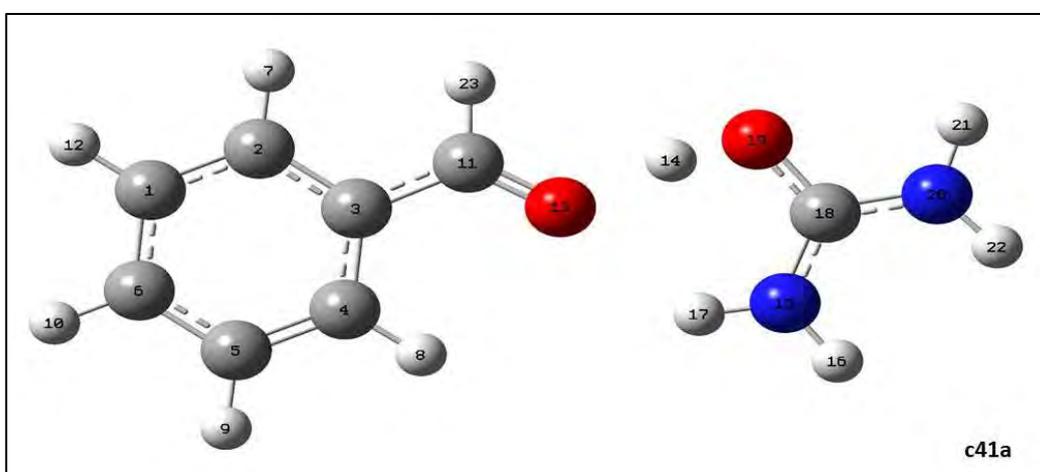


Figura 72: Complexo íon-dipolo formado pela aproximação dos reagentes na primeira etapa de reação na via do íon imínio, em fase gasosa.

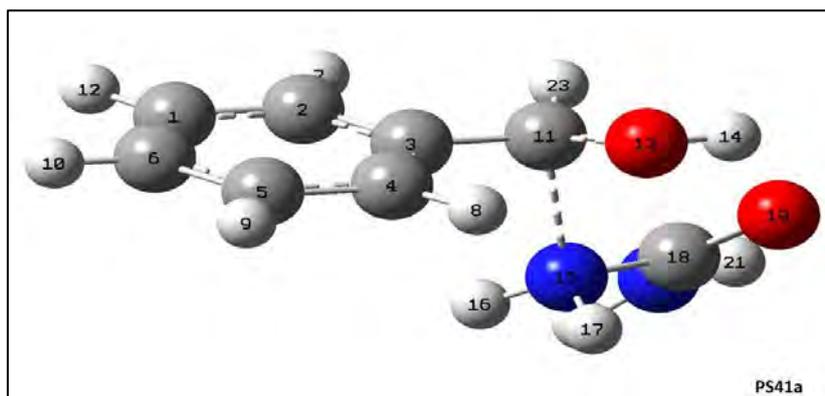


Figura 73: Ponto de sela (PS41a) formado na primeira etapa na via íon imínio.

A etapa seguinte se dá pela desidratação intramolecular do 41a resultando no intermediário íon imínio representado pelo intermediário 42a. Esta reação é descrita na **Figura 74**.

Esta reação ocorre com a transferência do hidrogênio (16, ligado ao nitrogênio (15)) para o OH (O13 e H14), formando água, inicialmente ligada ao carbono (11), que se desprende ao longo do caminho de reação, formando assim o intermediário que dará continuidade ao caminho de reação. Esta reação passa pelo ponto de sela PS42a representado na **Figura 75**.

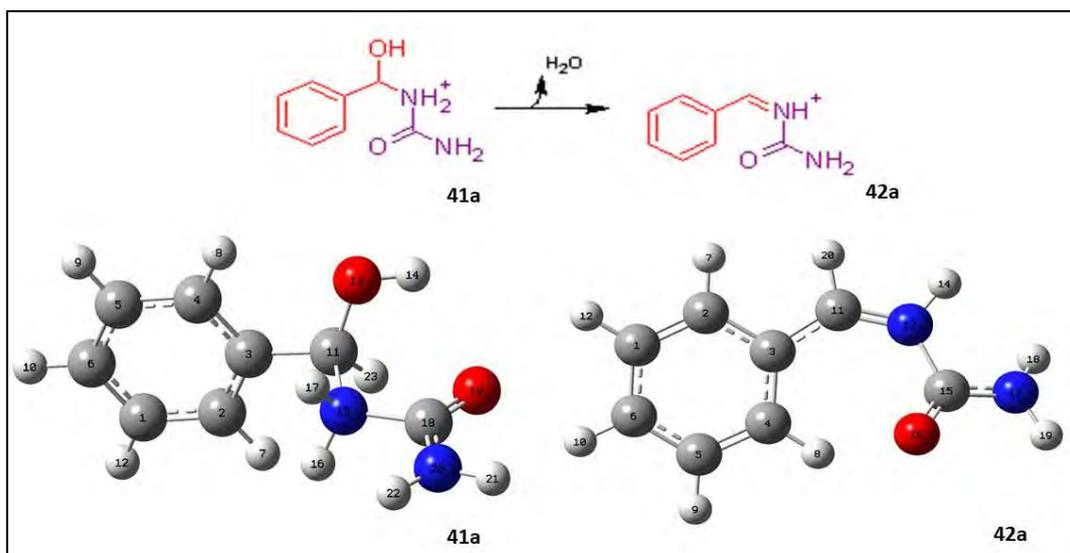


Figura 74: Reação de desidratação gerando o intermediário íon imínio.

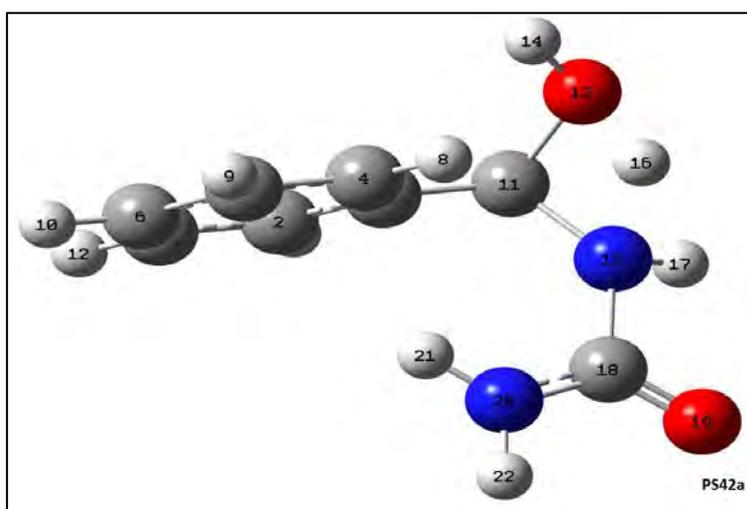


Figura 75: Ponto de sela (PS42a) na etapa de desidratação e formação do intermediário 42a.

A terceira reação nesta via se dá com a adição do intermediário íon imínio ao β -cetoéster, em forma enólica, resultando no produto 43a, representado na **Figura 76**.

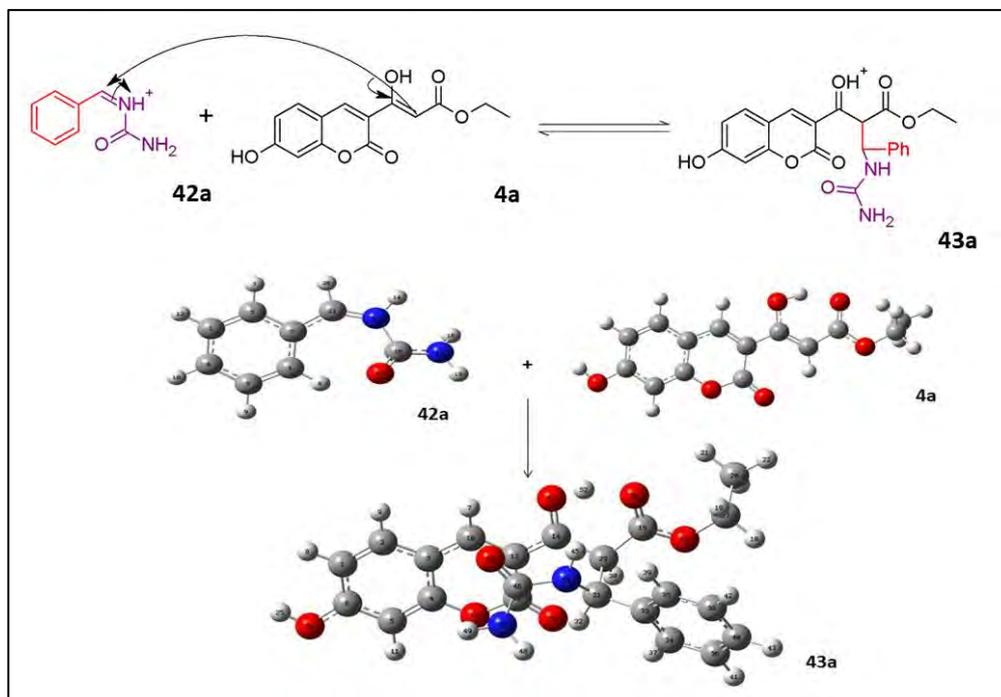


Figura 76: Segunda reação de adição: íon imínio (42a) + β -cetoéster, em forma enólica (4a).

Esta reação, ocorre com participação do complexo íon-dipolo, representado na **Figura 77**.

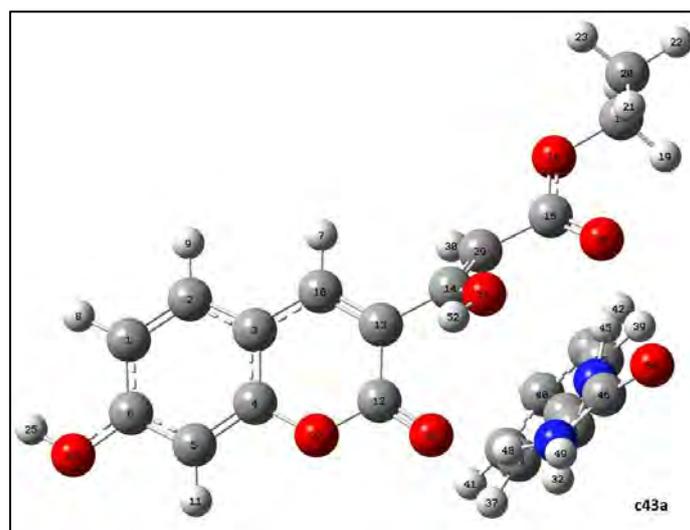


Figura 77: Complexo íon-dipolo (c43a) formado pela reação 42a + 4a.

Na **Figura 78** e na **Figura 79** estão representados o ponto sela PS43a, pelo qual esta reação passa. É possível ver que a reação ocorre pela interação do carbono (31a, presente no intermediário íon imínio) com o carbono (29, β -cetoéster). O PS43a possui energia menor que seus reagentes, em fase gasosa, por isso há a necessidade de encontrar o complexo c43a (**Figura 77**).

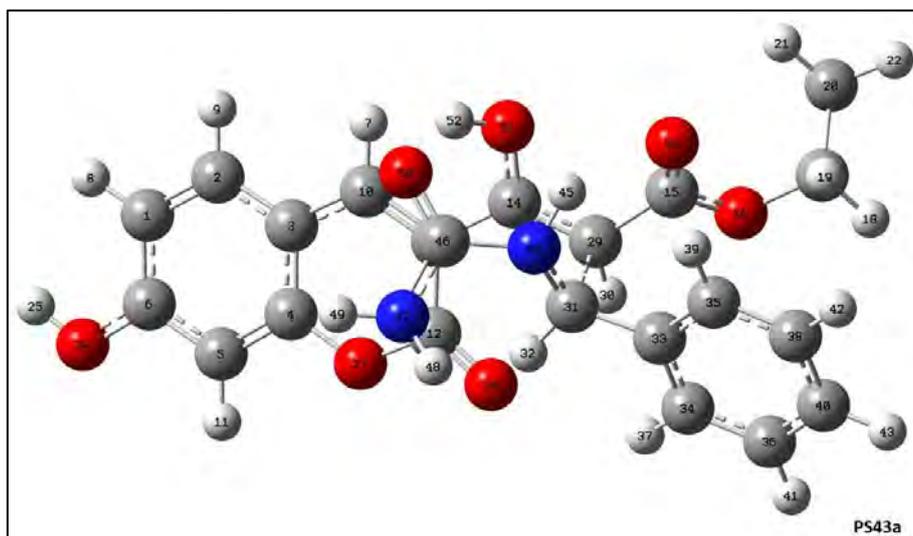


Figura 78: Ponto de sela (PS43a) no caminho de reação $42a + 4a \rightarrow 43a$.

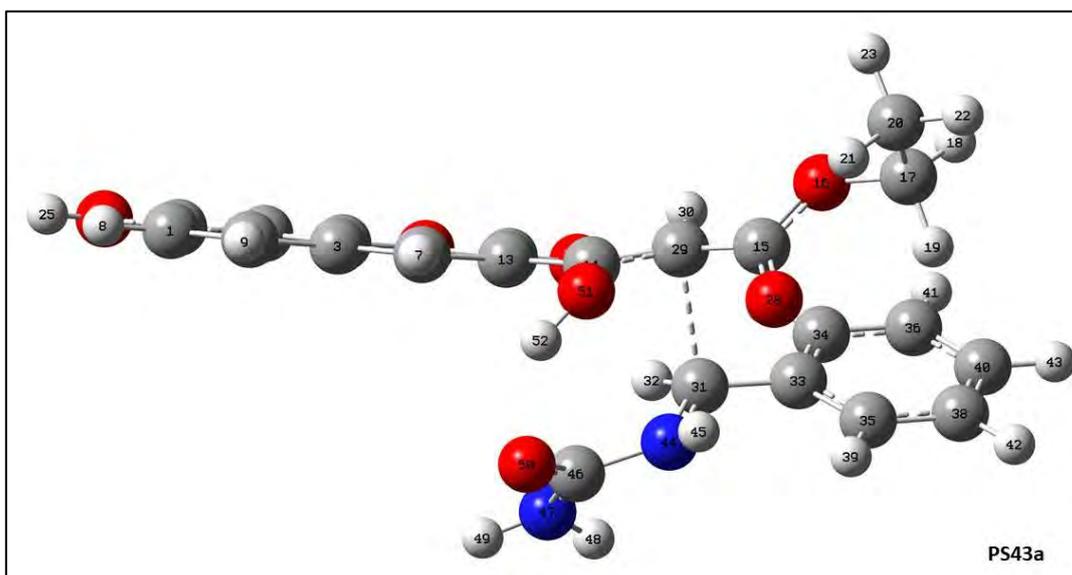


Figura 79: PS43a no caminho de reação $42a + 4a \rightarrow 43a$.

Após a adição, ocorre uma ciclização do intermediário 43a gerando 44a, descrita na **Figura 80**.

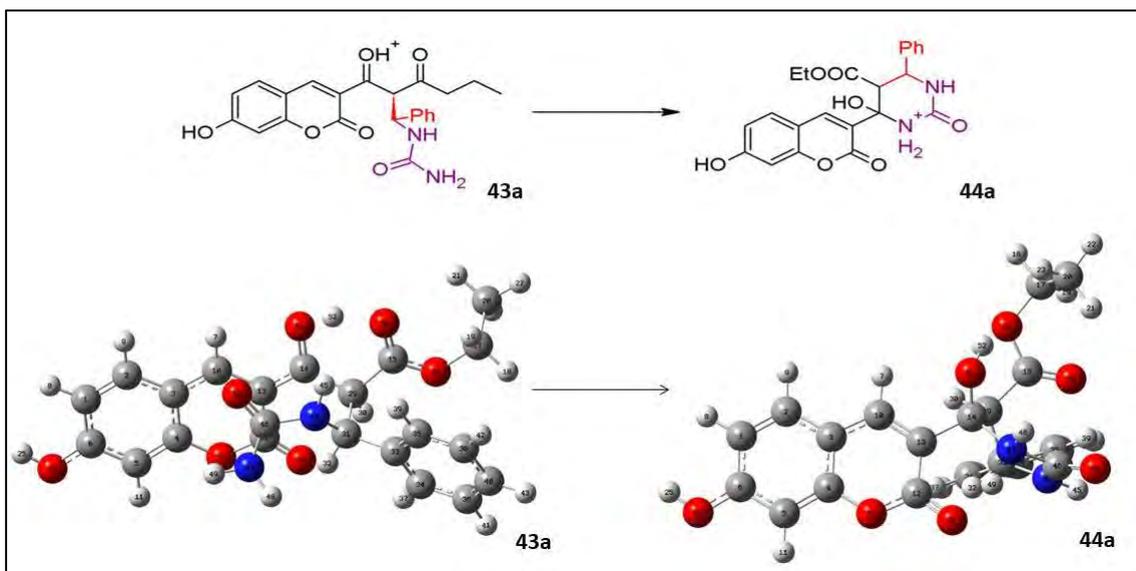


Figura 80: Reação de ciclização do 43a formando 44a.

Esta ciclização ocorre pela interação do nitrogênio (47) e o carbono (14) visualizada de maneira mais clara nas imagens que representam o ponto de sela (**Figura 81 e Figura 82**) localizado neste caminho de reação.

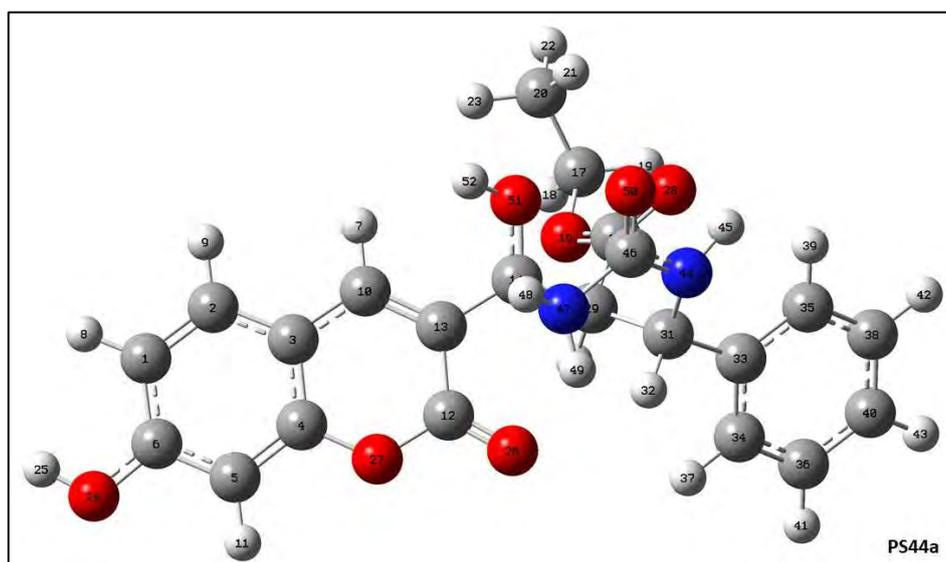


Figura 81: Ponto de sela pelo qual passa a reação de ciclização do 43a

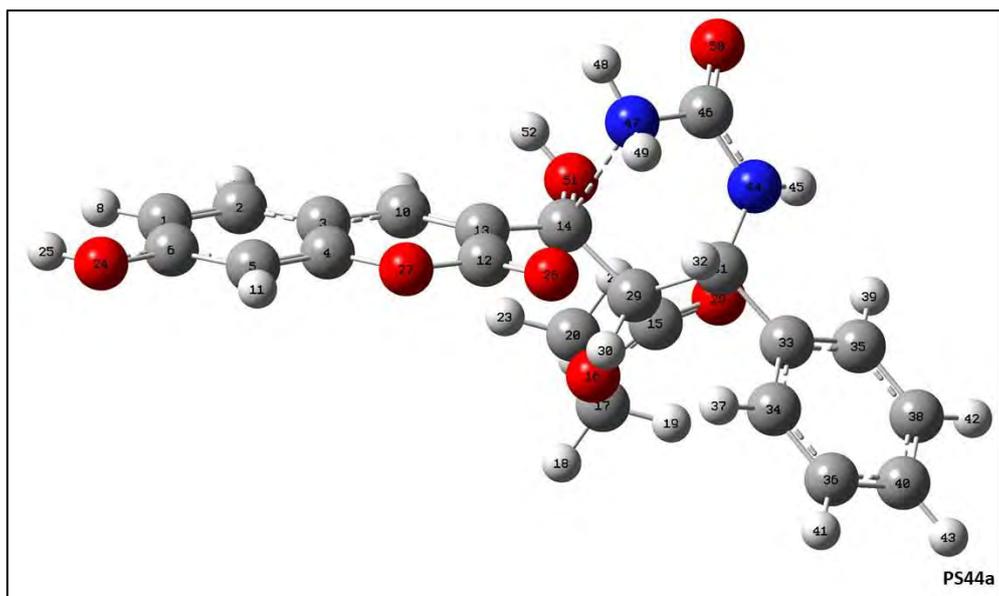


Figura 82: Visualização da ligação que será formado durante o caminho de reação que passa pelo PS44a

A penúltima etapa nesta via é a reação de desidratação responsável pela formação do 45a, reação representada pela **Figura 83**.

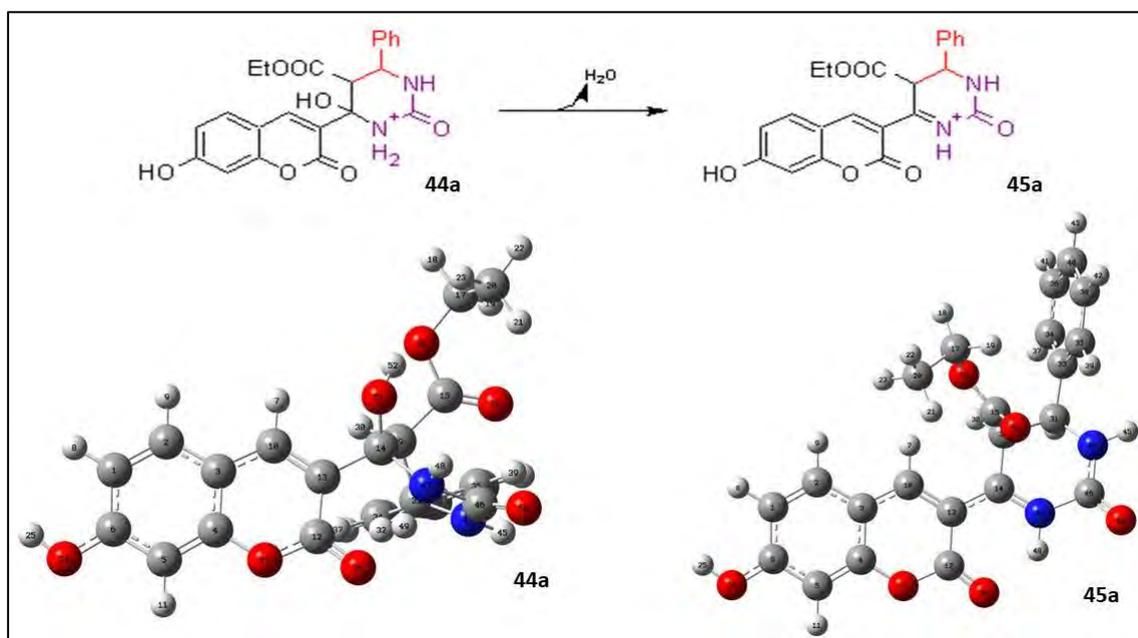


Figura 83: Reação de desidratação intramolecular do 44a resultando no 45a.

Na **Figura 84** é possível ver que esta reação ocorre pela transferência do hidrogênio (48, ligado ao N47) para a hidroxila (formada pelo O51 e H52) formando a água que se desprende, formando 45a.

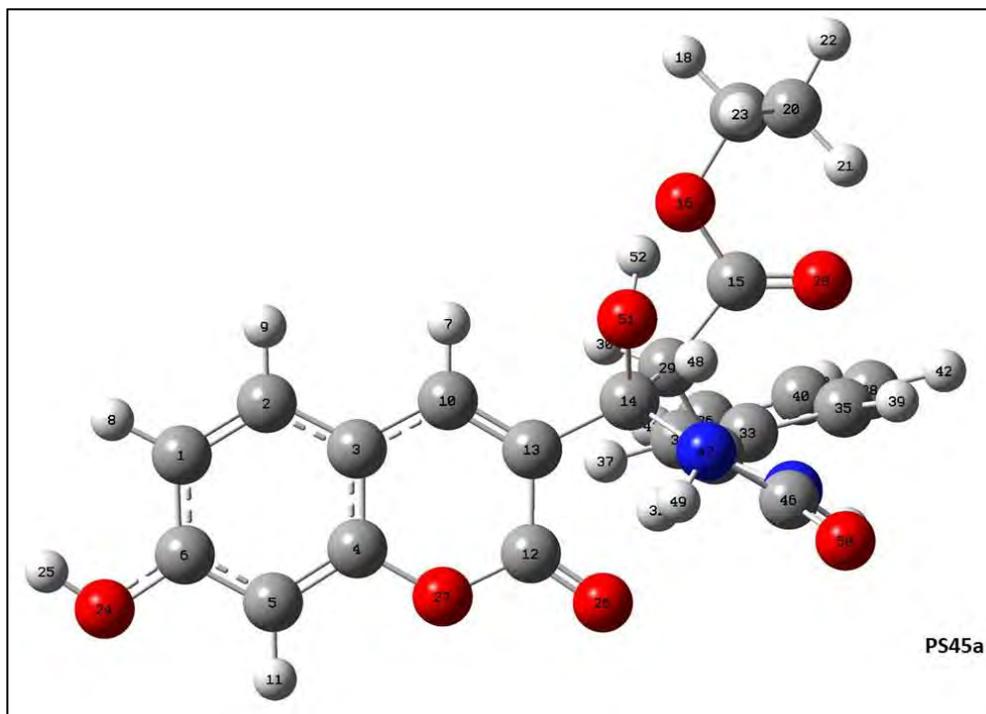


Figura 84: Ponto de sela responsável pela desidratação do 44a

Finalmente o 45a sofre uma desprotonação (**Figura 85**) resultando em 46a, estrutura que representa a DHPM de interesse deste trabalho.

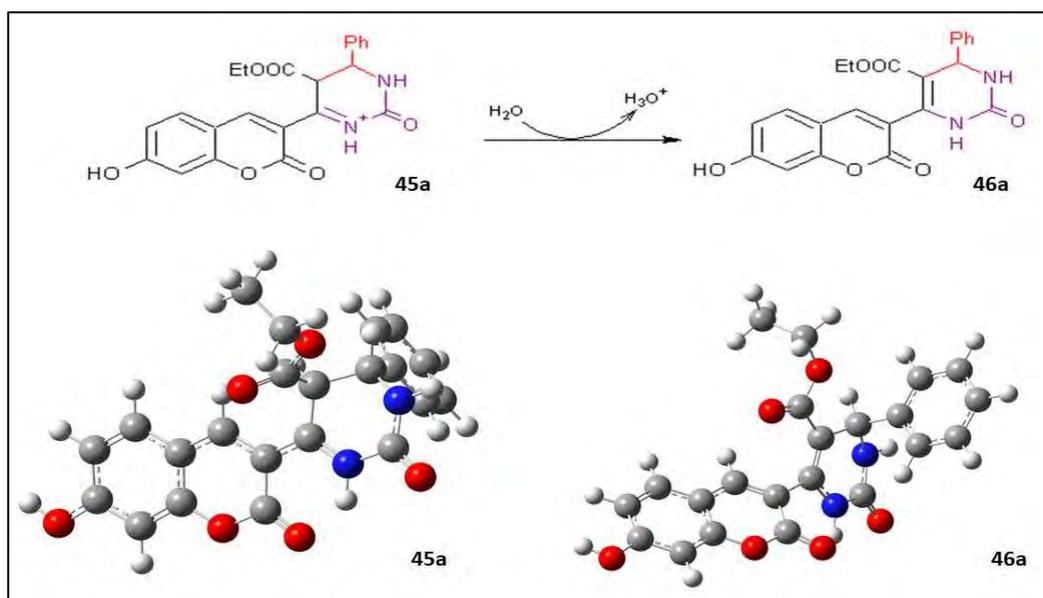


Figura 85: Desprotonação de 45a resultando no DHPM esperado.

6.4 Comparação entre funcionais e bases

Através dos resultados obtidos até o presente momento foi possível realizar análises termodinâmicas dessas vias através de diagramas de energia representados pela **Figura 86**, **Figura 87** e **Figura 88**.

Visto que o zero no eixo das energias relativas de uma reação é atribuído aleatoriamente, neste trabalho foi escolhido como o ponto zero de cada reação os reagentes em suas formas reativas (1a, 4a e 6a para as vias de Knoevenagel e do íon imínio e 1a, 5a e 6a para a via de enamina) ao invés das formas neutras (1a, 2a e 3a). A linha tracejada vertical nos diagramas de energia marca a adição do terceiro componente em todas as vias (adição da ureia ao intermediário Knoevenagel, β -cetoéster ao intermediário íon imínio e benzaldeído ao intermediário enamina).

Apesar de enumeradas de acordo com as vias que eram descritas as estruturas 36a, 46a e 57a representam a mesma estrutura (DHPM objetivo do trabalho experimental). A diferença de energia de reação ($\Delta_r E$) é a mesma para as três vias, variando conforme o nível do cálculo, e equivale a $-8,51 \text{ kcal mol}^{-1}$, $3,39 \text{ kcal mol}^{-1}$ e $0,84 \text{ kcal mol}^{-1}$ em níveis M06-2X/6-31+G(d,p), B3LYP/6-31+G(d,p) e BHandHLYP/6-31+G(d,p), respectivamente. Ainda que a $\Delta_r E$ seja a mesma para as três vias, é possível observar que a estrutura 57a, vinda da via de enamina e as estruturas 36a e 46a, resultado das vias de Knoevenagel e íon imínio, encontram-se separadas nos diagrama e isso se deve ao fato da diferença entre os reagentes usados já que a via da enamina usa o β -cetoéster em sua forma protonada (5a) e enquanto que as vias utilizam o β -cetoéster em forma enólica (4a).

É comum encontrar na literatura apresentação de diagramas de energia com um número reduzido de pontos estacionários. No trabalho realizado por de Souza e colaboradores, por exemplo, encontram-se descritos no diagrama de energia apenas seis pontos estacionários, sendo eles os reagentes, dois pontos de sela e três pontos de mínimo. Na tentativa de reduzir nossa descrição, sem diminuir a qualidade dos dados relatados, foram retirados da via da enamina os pontos PS56a e 56a, pois essa etapa trata apenas de um ciclização.

Cálculos realizados com os funcionais M06-2X e BHandHLYP mostraram boa eficiência na descrição dessa reação. Porém o funcional B3LYP, após diversas tentativas, se mostrou incapaz de encontrar o primeiro ponto de sela da via do íon imínio (PS41a, em azul claro na **Figura 87**), com isso provou-se que este método é ineficaz para descrever esta reação.

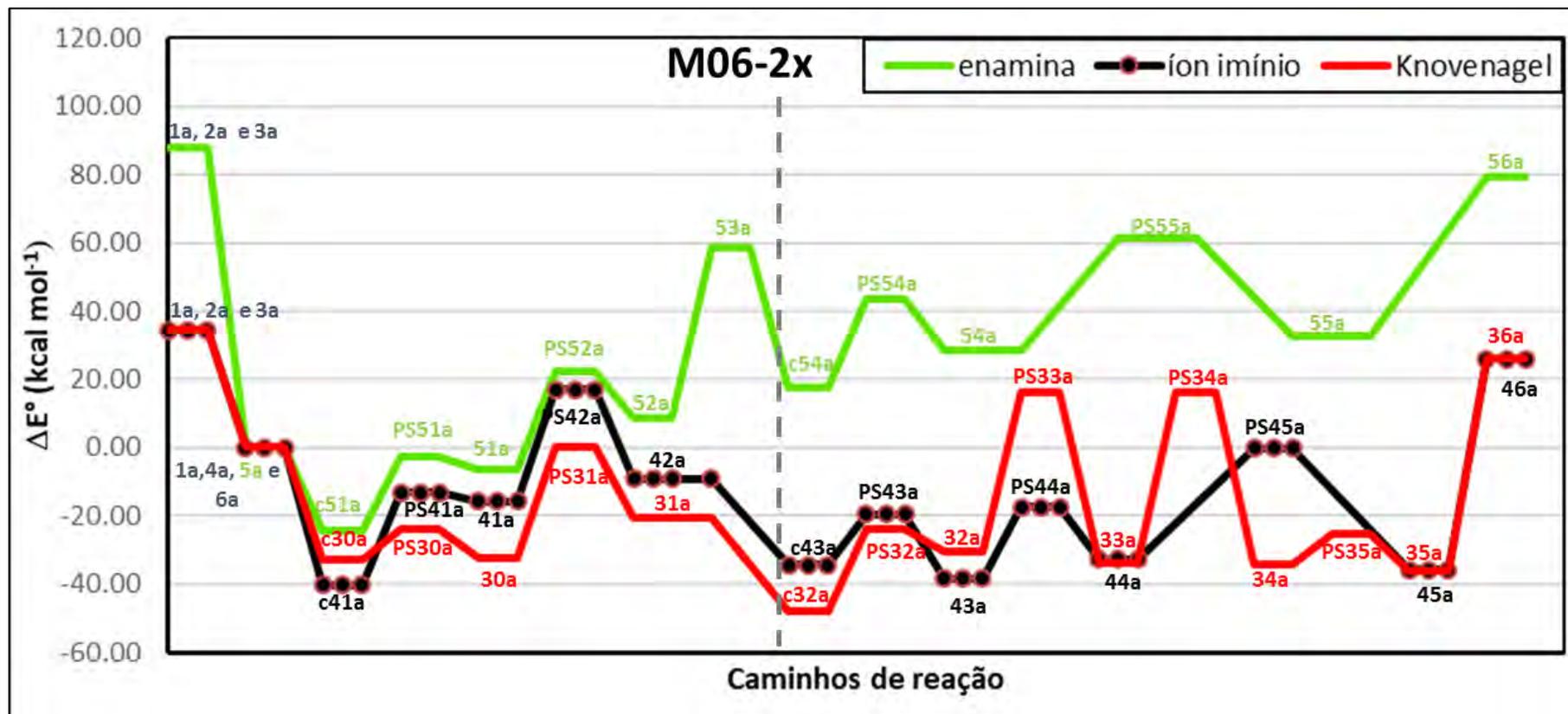


Figura 86: Diagrama de energia com correção de ponto zero usando o funcional M06-2X.

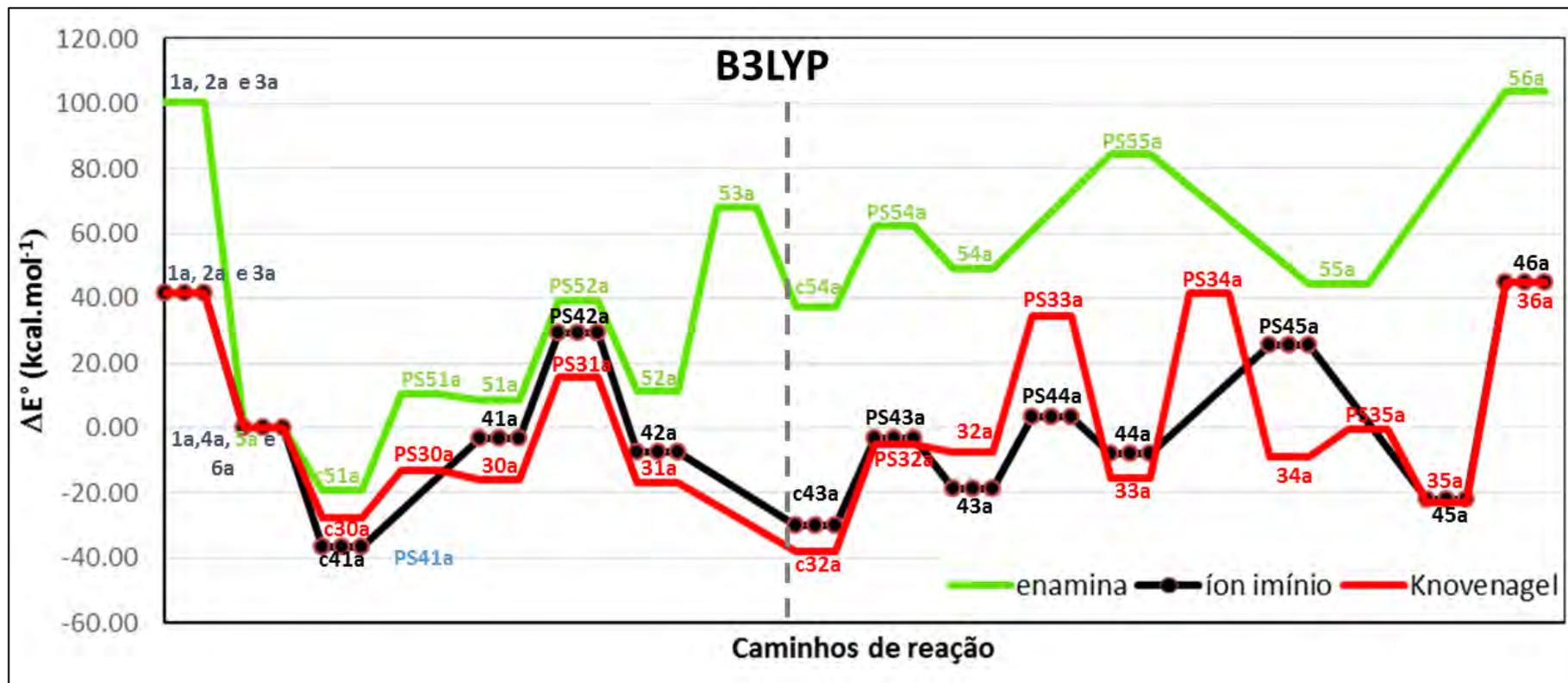


Figura 87: Diagrama de energia relativa usando o funcional B3LYP.

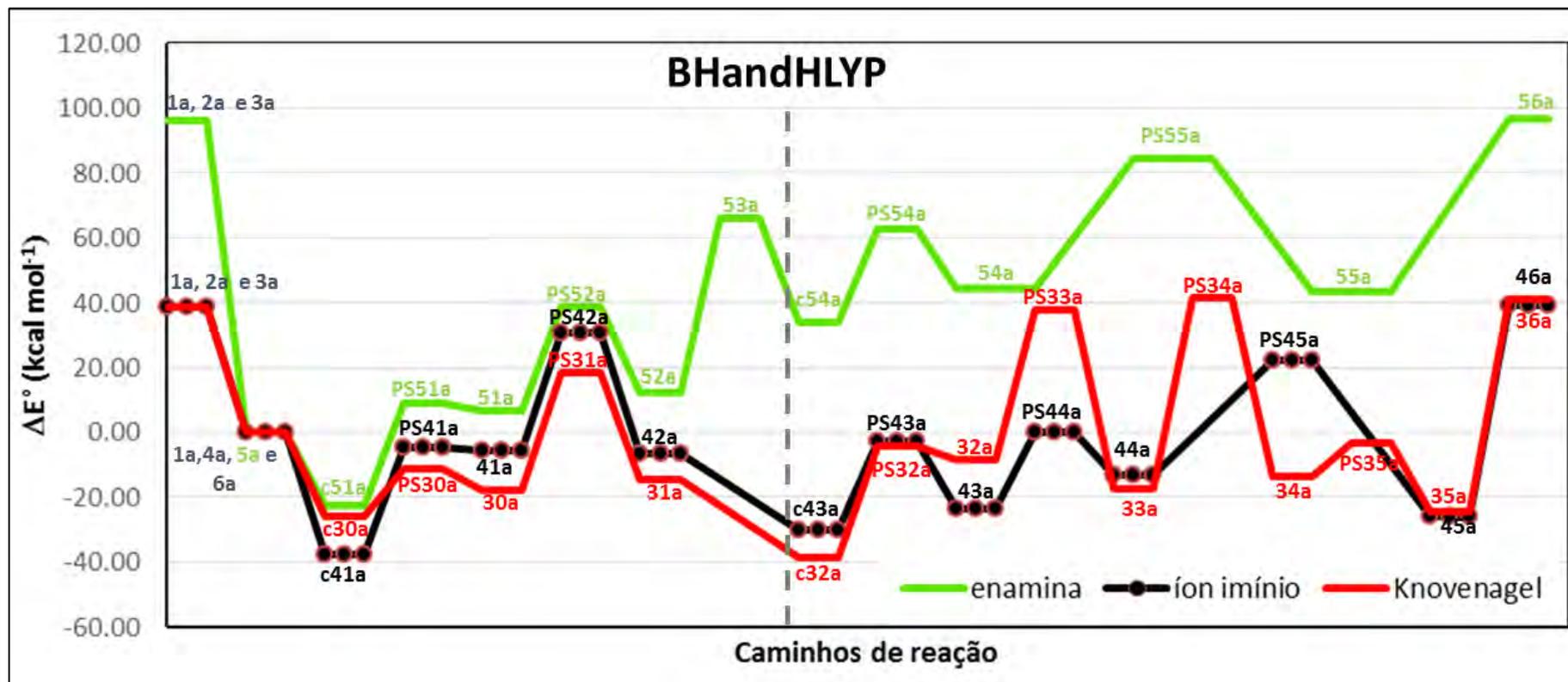


Figura 88: Diagrama de energia com correção de ponto zero usando o funcional BHandHLYP.

Pode ser destacada a alta barreira de energia envolvendo a desprotonação do 52a (barreira entre 52a + H₂O e 53a) que por ser muito endotérmica compromete a competitividade desta via frente às demais vias. O ponto 53a é omitido no diagrama de energia descrito por de Souza e colaboradores (DE SOUZA et al., 2009).

Ao analisar os cálculos em nível M06-2X/6-31+G(d,p), é possível notar que a única via que levaria a formação de seu intermediário seria a via de Knoevenagel pois o ponto de sela responsável pela formação do intermediário Knoevenagel apresenta uma energia relativa equivalente a 0,07 kcal mol⁻¹, sendo que os demais intermediários precisariam de energia para que fosse formado seus intermediários.

Levando em consideração que a reação que leva do complexo íon-dipolo ao produto de adição é reversível e considerando a reação de formação do intermediário de cada via como irreversível, é possível calcular as barreiras pelas quais essas reações passam. Em **Tabela 5**, **Tabela 6** e **Tabela 7** estão descritas essas barreiras, em kcal mol⁻¹, e é possível notar, assim como nos diagramas anteriores, que nos níveis B3LYP e BHandHLYP, seria necessário o fornecimento de energia visto que todos os caminhos requerem mais energia para a formação do produto de adição e este equilíbrio parece estar deslocado no sentido da formação do complexo íon-dipolo. Já os cálculos em nível M06-2X descrevem a formação do produto de adição via Knoevenagel com menor energia que as demais vias.

Tabela 5: Altura das barreiras (kcal mol⁻¹) até a formação do intermediário Knoevenagel.

	M06-2X/ 6-31+G(d,p)	B3LYP/ 6-31+G(d,p)	BHandHLYP/ 6-31+G(d,p)
c30a → 30a	8,76	14,57	14,84
30a → c30a	8,27	2,74	6,77
30a → 31a	32,21	31,12	36,13

Tabela 6: Altura das barreiras (kcal mol⁻¹) até a formação do intermediário íon imínio.

	M06-2X/ 6-31+G(d,p)	B3LYP/ 6-31+G(d,p)	BHandHLYP/ 6-31+G(d,p)
c41a → 41a	27,11	-	33,03
41a → c41a	2,44	-	0,86
41a → 42a	32,79	32,60	36,25

Tabela 7: Altura das barreiras (kcal mol^{-1}) até a formação do intermediário enamina.

	M06-2X/ 6-31+G(d,p)	B3LYP/ 6-31+G(d,p)	BHandHLYP/ 6-31+G(d,p)
c51a \rightarrow 51a	21,75	29,64	31,35
51a \rightarrow c51a	3,77	1,49	2,22
51a \rightarrow 52a	28,85	30,34	31,99

Estes cálculos mostram que a via de Knoevenagel apresenta uma energia relativa abaixo das demais vias pelo menos até a formação do intermediário Knoevenagel, intermediário apontado como forma irreversível pelos experimentos realizados por Vitorio e colaboradores.

Resultados M06-2X, apesar de seguirem a mesma tendência, são distintos dos resultados B3LYP e BHandHLYP (este fato pode ser analisado melhor na **Figura 89**, **Figura 90** e **Figura 91**), sendo que na literatura há uma recomendação para o uso do M06-2X para reações com compostos orgânicos (CHEON; JACQUEMIN; FLEURAT-LESSARD, 2012). Resultados teóricos relatados na literatura são obtidos em sua maioria utilizando o funcional B3LYP e a fim de realizar comparações entre estes resultados e os resultados obtidos neste trabalho, esses cálculos continuaram sendo tratados pelo menos em fase gasosa.

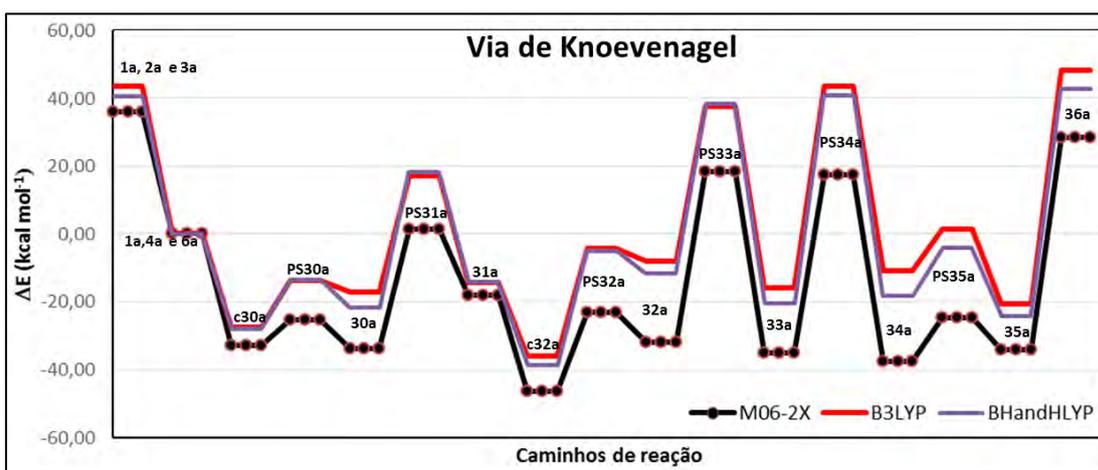


Figura 89: Diagrama de energia relativa comparando os funcionais passando pela via de Knoevenagel.

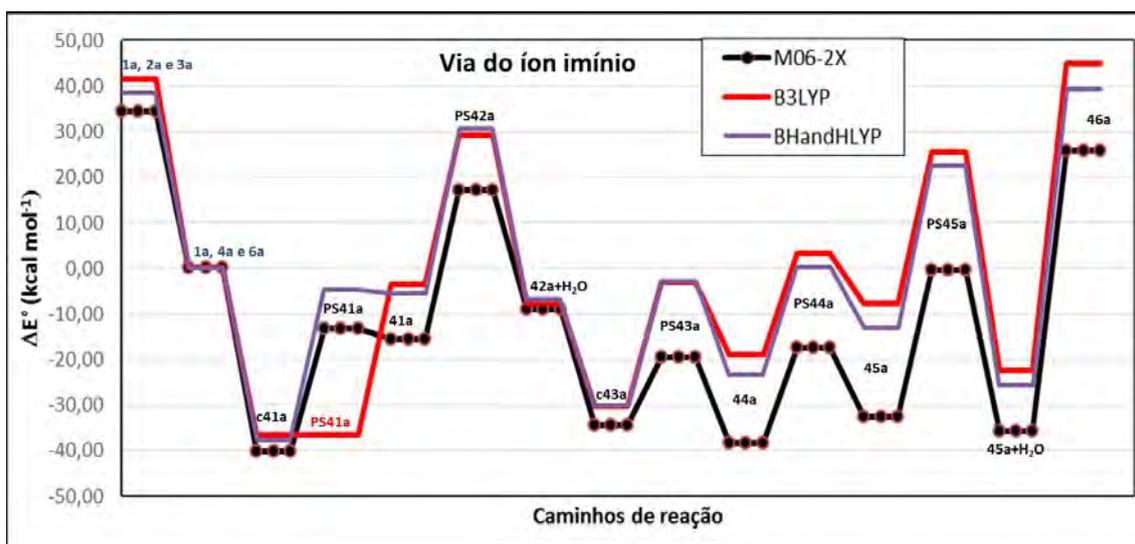


Figura 90: Diagrama de energia relativa comparando os funcionais passando pela via do íon imínio.

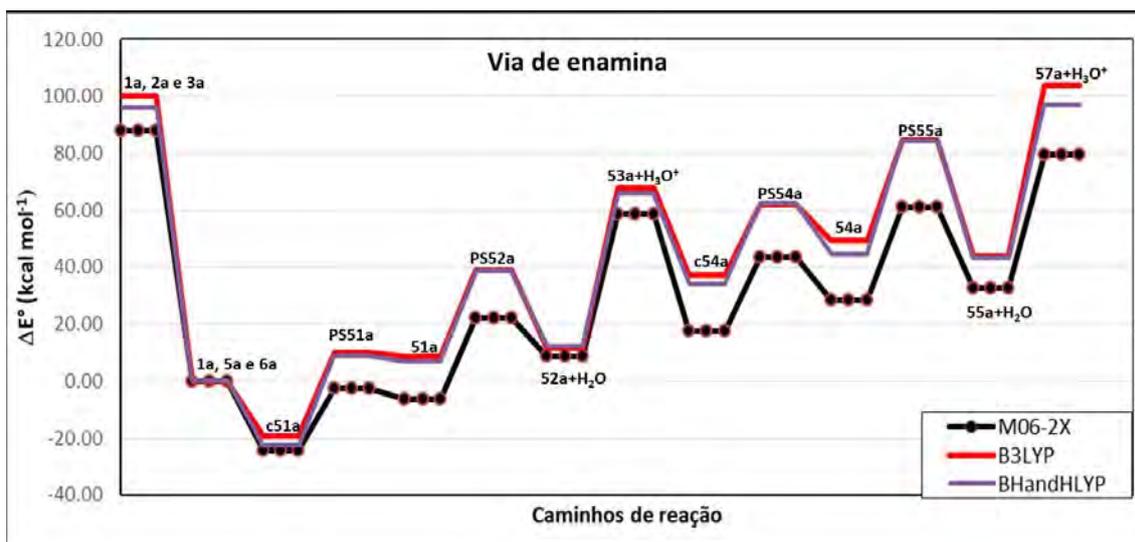


Figura 91: Diagrama de energia relativa comparando os funcionais passando pela via da enamina.

Completado a etapa de teste de funcional, onde o melhor desempenho veio através do funcional M06-2X, levantou-se a dúvida: seria este cálculo sensível a base. Para responder a esta pergunta foram utilizadas quatro bases (6-31G(d), 6-31G+(d), 6-311G+(d,p) e 6-311G+(2d,2p)) além da já utilizada (6-31G+(d,p)) para a reação seguindo pela rota do íon imínio até a reação de formação do intermediário íon imínio (foi escolhida

esta sequência devido ao seu baixo custo computacional). Os resultados dos cálculos combinando o funcional M06-2x com as diferentes bases encontram-se na **Figura 92**.

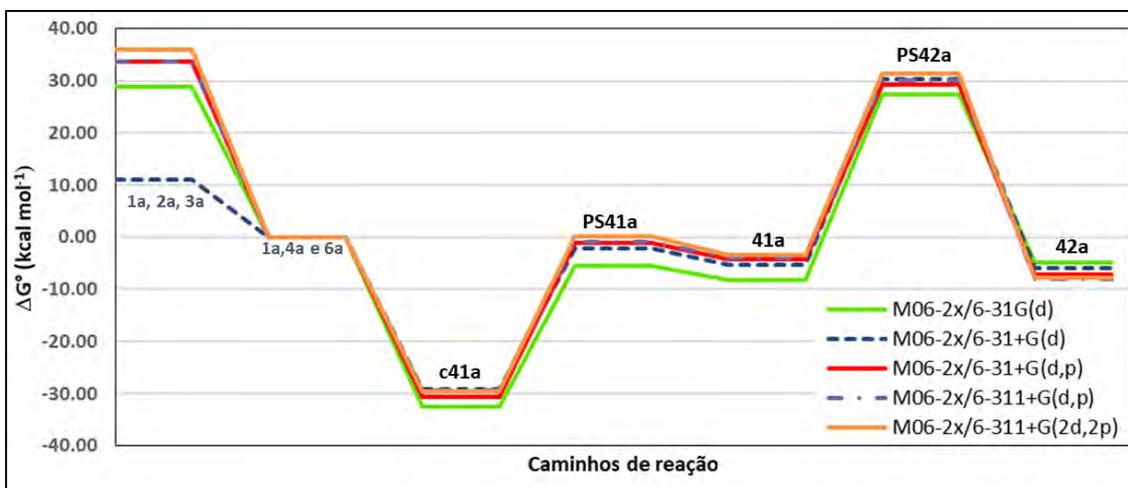


Figura 92: Diagrama de energia da diferença de energia livre de Gibbs quando utilizado diversas bases.

Através do diagrama apresentado na **Figura 92** é possível observar que os resultados são pouco sensíveis à qualidade da base em conjunto com este funcional, considerando o universo de bases adotadas neste estudo (6-31G(d), 6-31+G(d), 6-31+G(d,p), 6-311+G(d,p) e 6-311+G(2d,2p)). A base adotada neste trabalho (6-31+G(d,p)) se encontra no centro da distribuição sendo considerada uma base suficiente pequena (se ajustando ao custo computacional e aos equipamentos disponíveis no laboratório) e de qualidade satisfatória (se compara da aos resultados obtidos com a base de maior qualidade 6-311+G(2d,2p)).

7. RESULTADOS III – MECANISMOS DE REAÇÃO NA FASE CONDENSADA

Neste capítulo serão discutidos os resultados obtidos para os caminhos de reação, considerando o efeito do solvente. Haverá a abordagem de diferentes métodos de solvatação visando determinar qual o método que melhor descreve este sistema. Também será observada qual via de reação passa por um caminho de menor energia, inferindo quais os fatores que influenciam na termodinâmica e cinética desta reação.

7.1 Comparação entre os métodos de solvatação

Para estudar a reação em fase condensada, optou-se pelo método CPCM utilizando como parâmetro de cavidade os raios de Pauling e IEFPCM com os raios de Bondi modificados (valores dos raios especificados na **Tabela 2**).

Foram encontrados pontos de mínimos e de sela até a primeira etapa de desidratação de todas as rotas, sendo os resultados descritos na **Figura 93** e **Figura 94**.

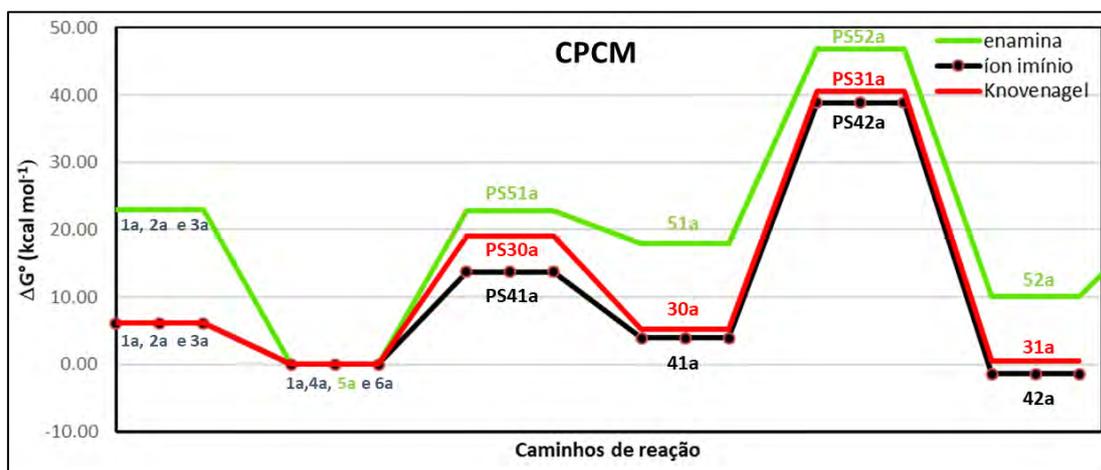


Figura 93: Diagrama de energia livre de Gibbs da reação utilizando o método CPCM.

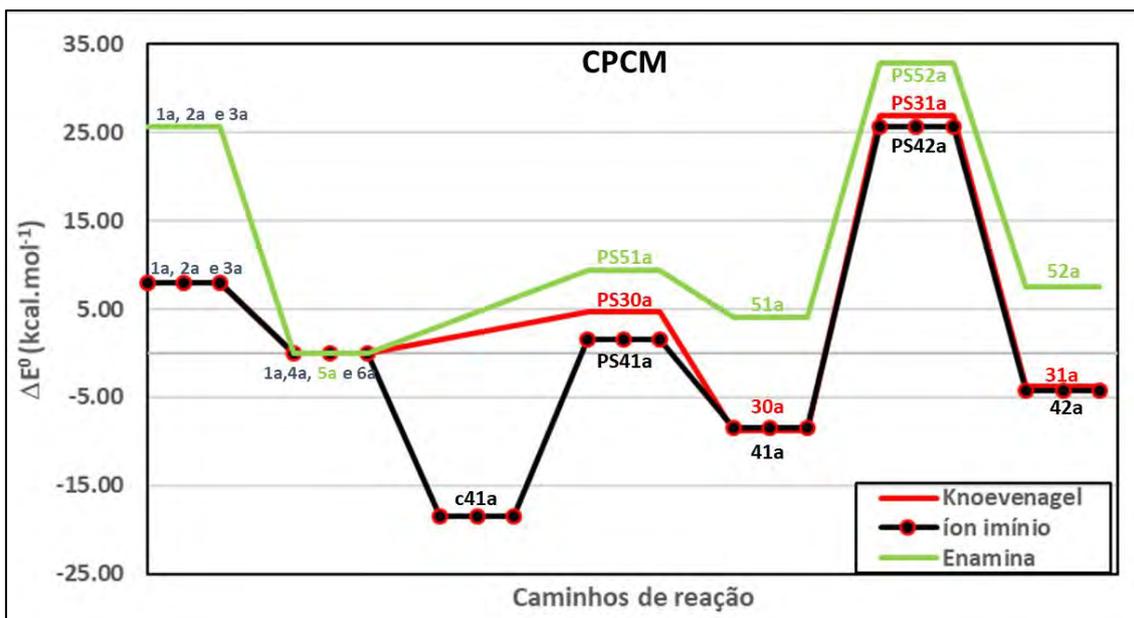


Figura 94: Diagrama de energia com correção de ponto zero utilizando o método CPCM.

Nestes diagramas o ponto inicial de todas as vias são os reagentes em sua forma neutra sendo que o ponto zero é o mesmo para as vias Knoevenagel e íon imínio (ureia, β-cetoéster na forma enólica e benzaldeído protonado) enquanto que a via da enamina utiliza ureia, β-cetoéster protonado e benzaldeído protonado. Este método mostra a via de Knoevenagel com valores levemente mais altos até a formação do intermediário Knoevenagel (31a), indicando uma provável formação de intermediário íon imínio o que não condiz com os resultados experimentais obtidos por Vitorio e colaboradores (VITORIO et al., 2015).

Os resultados dos cálculos realizados com o método IEFPCM, estão representados nas **Figura 95** e **Figura 96**, nele encontra-se a via de Knoevenagel (até a reação intermediário de Knoevenagel com ureia), a via de enamina (até a reação de intermediário de enamina e benzaldeído) e da via do íon imínio (até a reação do intermediário íon imínio com o β-cetoéster). Lembrando que as vias de Knoevenagel e íon imínio ocorrem através das mesmas espécies químicas (ureia, β-cetoéster na forma enólica e benzaldeído protonado) enquanto a via da enamina inicia-se pela reação entre ureia e β-cetoéster na forma protonado e posteriormente benzaldeído protonado.

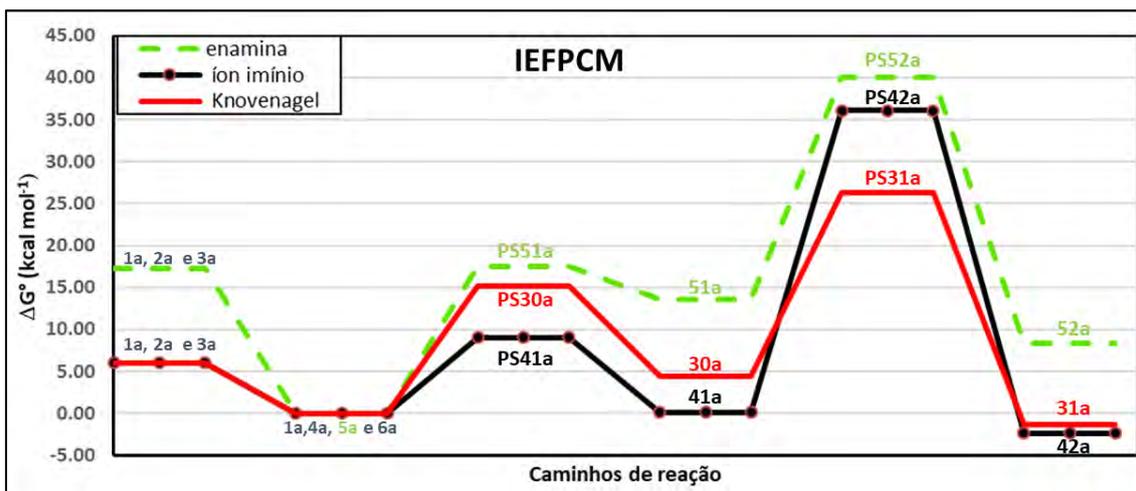


Figura 95: Diagrama de energia livre de reação utilizando o método IEFPCM com raios de Bondi. Pontos estacionários da via de Knoevenagel estão representados em vermelho, os pontos estacionários referentes à via da enamina encontram-se em verde e em preto estão representados os pontos estacionários da via do íon imínio.

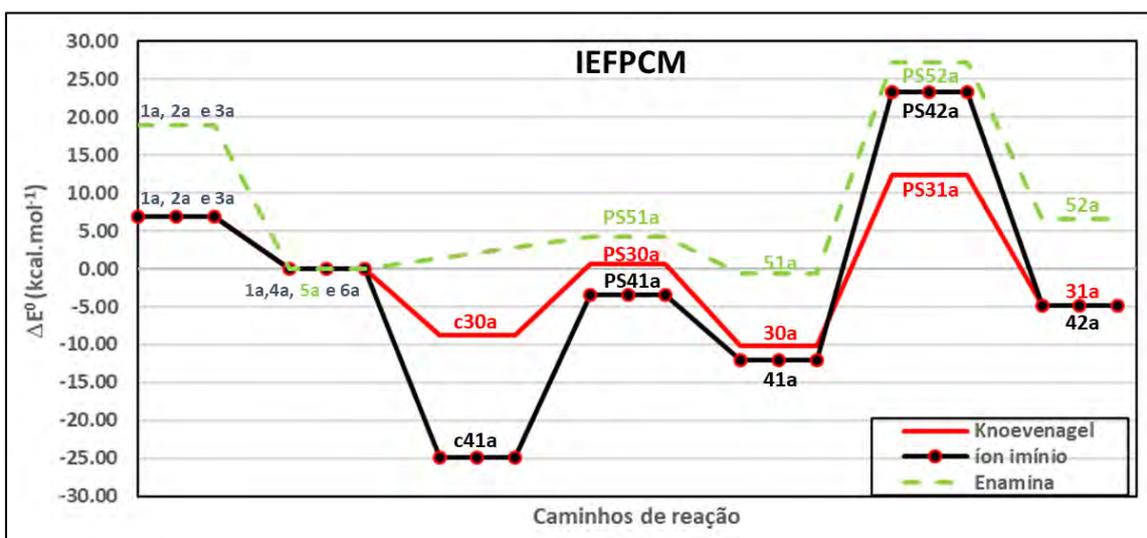


Figura 96: Diagrama de energia relativa utilizando o método IEFPCM com raios de Bondi.

Comparando os métodos teóricos para a solvatação (IEFPCM e CPCM) aplicados às vias de Knoevenagel e do íon imínio (até a formação dos seus respectivos intermediários), é possível observar o comportamento de cada via em cada um dos métodos utilizados. Estes diagramas estão representados nas **Figura 97**, **Figura 98**, **Figura 99** e **Figura 100**. Na **Figura 97** e **Figura 98** são feitas a comparação entre os cálculos realizados em CPCM e IEFPCM na via do íon imínio sendo o primeiro o

diagrama da energia de reação e na segunda o diagrama de energia com correção de ponto zero. Nestes diagramas é possível observar que os resultados obtidos pelos dois métodos não variam significativamente.

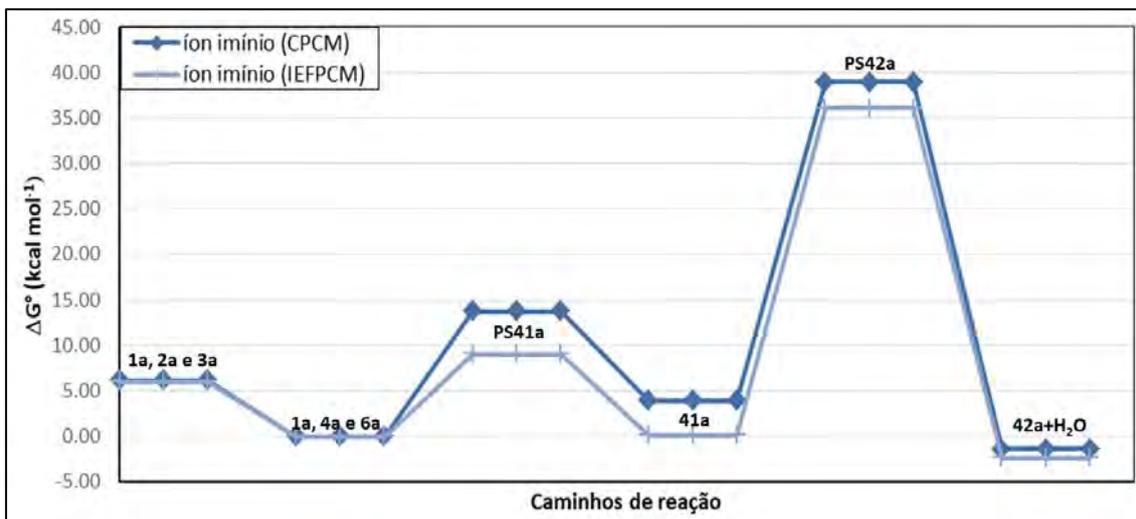


Figura 97: Comparação entre os métodos de solvatação quando estudo a via do íon imínio.

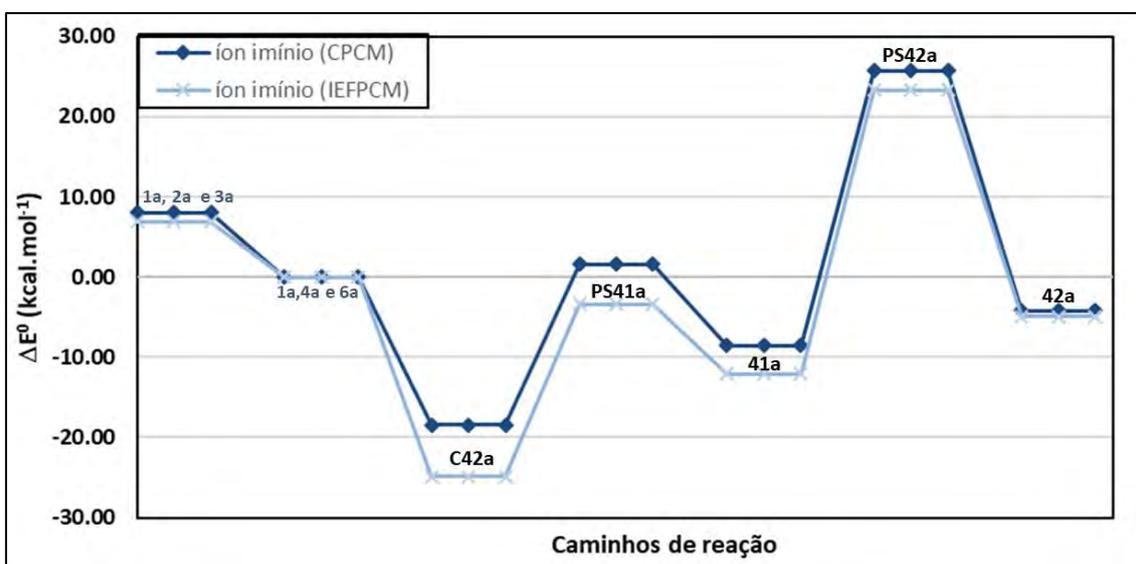


Figura 98: Diagrama de energia com correção de ponto zero comparando os métodos de solvatação para a via do íon imínio.

Quando comparados estes métodos de solvatação para o caminho de Knoevenagel (Figura 99 e Figura 100), este se mostra mais sensível ao modelo de solvatação, em especial no ponto de sela de desidratação resultando no intermediário Knoevenagel. Na

Figura 100 isso fica ainda mais evidente uma vez que pelo método CPCM o ponto de sela de adição apresenta energia maior que seus reagentes enquanto que pelo método IEFPCM este mesmo ponto possui energia menor que os reagentes formando um complexo íon dipolo. E nas duas imagens é possível observar que o método CPCM apresenta uma barreira muito alta para a formação do intermediário Knoevenagel enquanto que o método IEFPCM minimiza esta mesma barreira. Sendo este um fator que mostra que a melhor descrição da fase condensada desse sistema foi feita pelo método IEFPCM.

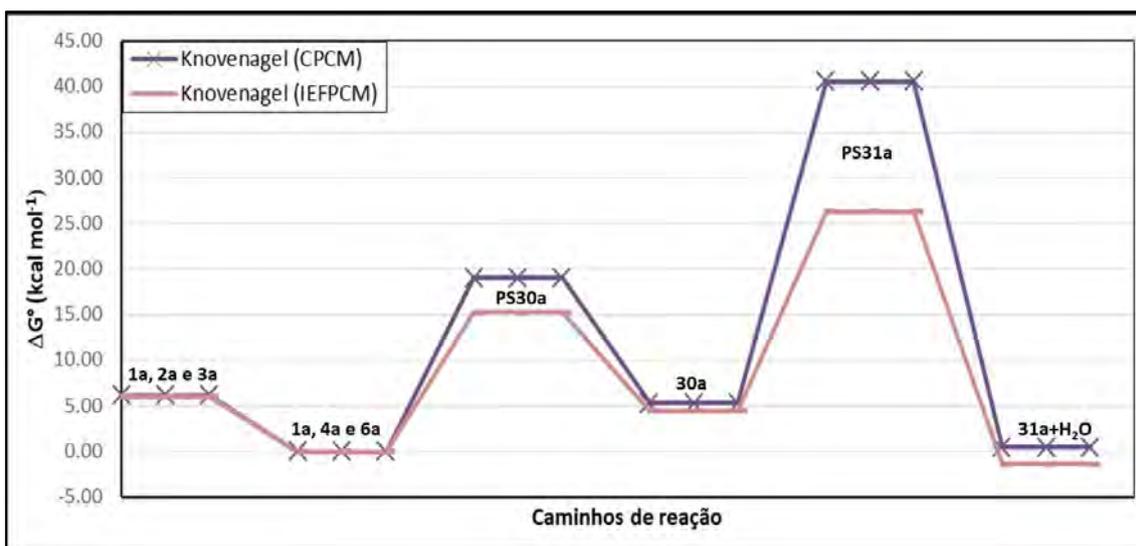


Figura 99: Comparação entre os métodos de solvatação da via de Knoevenagel.

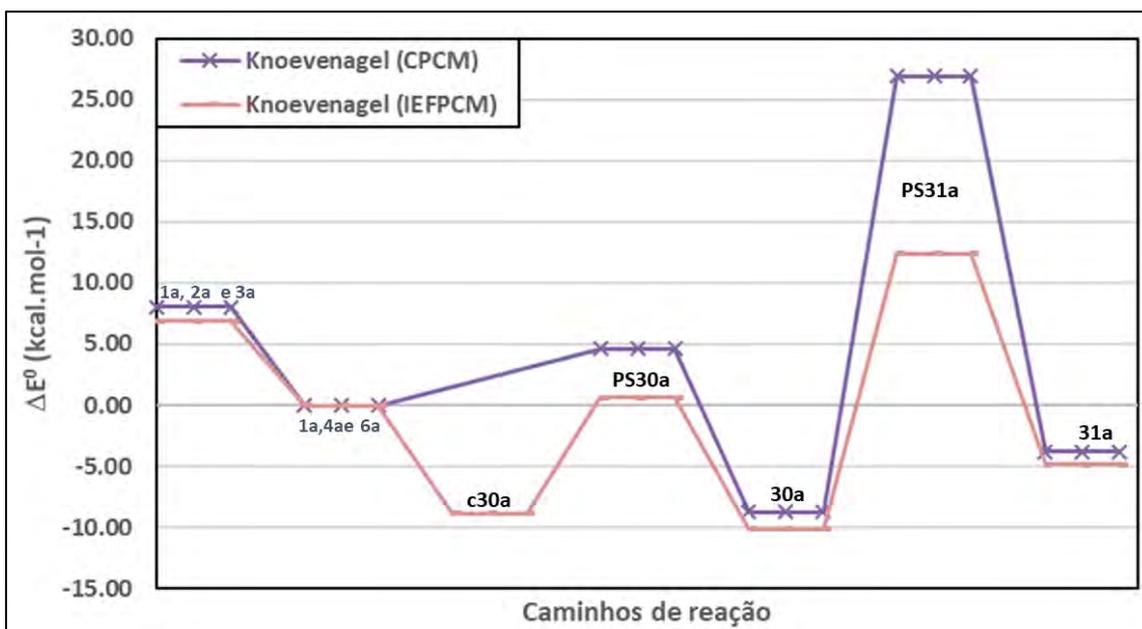


Figura 100: Diagrama de energia relativa comparando os métodos de solvatação para a via de Knoevenagel.

7.2 Caminhos de reação em fase condensada

Uma vez definidos o melhor funcional e o melhor método de solvatação para este tipo de reação foram realizados os cálculos de todos os demais pontos estacionários nas três vias da reação de Biginelli (Knoevenagel, íon imínio e enamina) partindo das geometrias otimizadas em fase gasosa.

Lembrando que o ponto zero de cada reação foi atribuído aos reagentes em suas formas reativas (1a, 4a e 6a para as vias de Knoevenagel e do íon imínio e 1a, 5a e 6a para a via de enamina) ao invés das formas neutras (1a, 2a e 3a). Os diagramas de energia são apresentados na **Figura 101** (em termos da energia, corrigida pela energia de ponto zero) e **Figura 102** (em termos da energia livre de Gibbs). A linha tracejada vertical nos diagramas de energia marca a adição do terceiro componente em todas as vias (adição da ureia ao intermediário Knoevenagel, β -cetoéster ao intermediário íon imínio e benzaldeído ao intermediário enamina).

As alturas das barreiras formadas na primeira parte das vias (reação de adição, desidratação, para as vias de Knoevenagel, íon imínio e enamina, e desprotonação, presente somente para via de enamina) estão descritas **Tabela 8**. A partir destes valores é possível fazer as seguintes observações: A via da enamina utilizando β -cetoéster derivado de cumarina é endotérmica desde a formação do primeiro produto de adição, com barreiras superiores as demais vias e a elevada energia na etapa de formação de seu intermediário (desprotonação do produto da primeira adição desidratado) desfavorece ainda mais esta via. E a competição ocorre entre as vias de Knoevenagel e íon imínio, sendo que a via do íon imínio apresenta barreira de energia menor na primeira etapa (etapa de reação entre o benzaldeído e a ureia) porém esta é uma etapa reversível logo o produto de adição pode retornar aos reagentes. E sendo as barreiras de desidratação do produto de adição (que leva a formação do intermediário) e da segunda adição menores na via de Knoevenagel, esta será a via favorecida. Esta observação não é encontrada em outros trabalhos descritos na literatura.

Tabela 8: Valores (em kcal.mol⁻¹) das barreiras das etapas da primeira parte da reação de Biginelli.

	ΔE^0			ΔG^0		
	íon imínio	Knoevenagel	enamina	íon imínio	Knoevenagel	enamina
Primeira adição	-3.37	0.60	4.21	9.04	15.21	17.47
Desidratação do produto de adição	23.34	12.39	27.22	36.06	26.29	40.04
Desprotonação do produto desidratado*	-	-	16.08	-	-	17.21

*esta etapa é presente somente na via de enamina sendo que não possui ponto de sela.

As barreiras PS33a e PS34a, presentes na segunda parte da reação seguindo pela via de Knoevenagel, são ponto em que há transferência de hidrogênio, por isso estão muito altas. É provável que isto sofra efeito direto do meio, para isto seria necessários cálculos envolvendo o efeito da micro-solvatação, o que traria uma baixa de energia para estas barreiras. Infelizmente, tentativa de localização de pontos de sela envolvendo a participação explícita do solvente não foram bem-sucedidas.

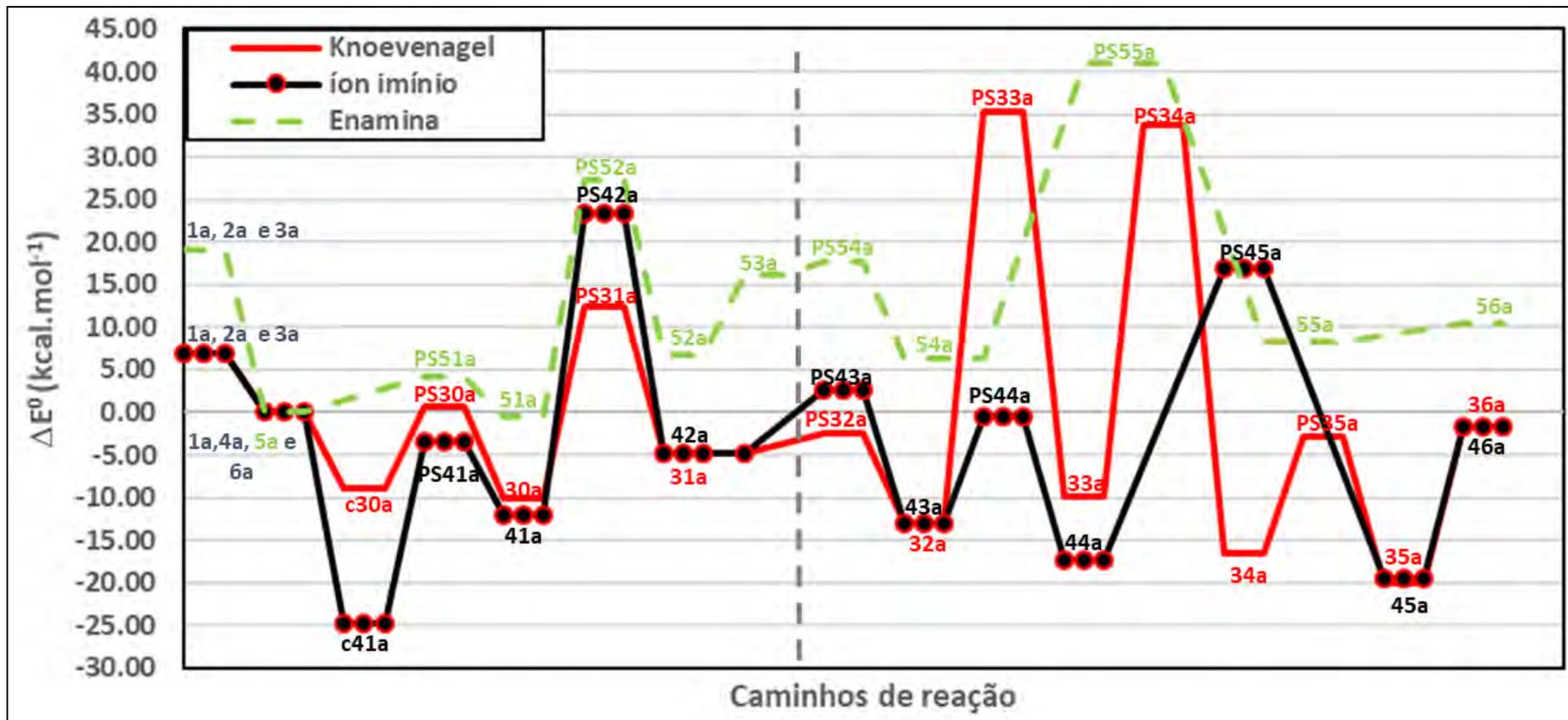


Figura 101: Diagrama de energia com correção de ponto zero dos caminhos completo utilizando IEFPCM

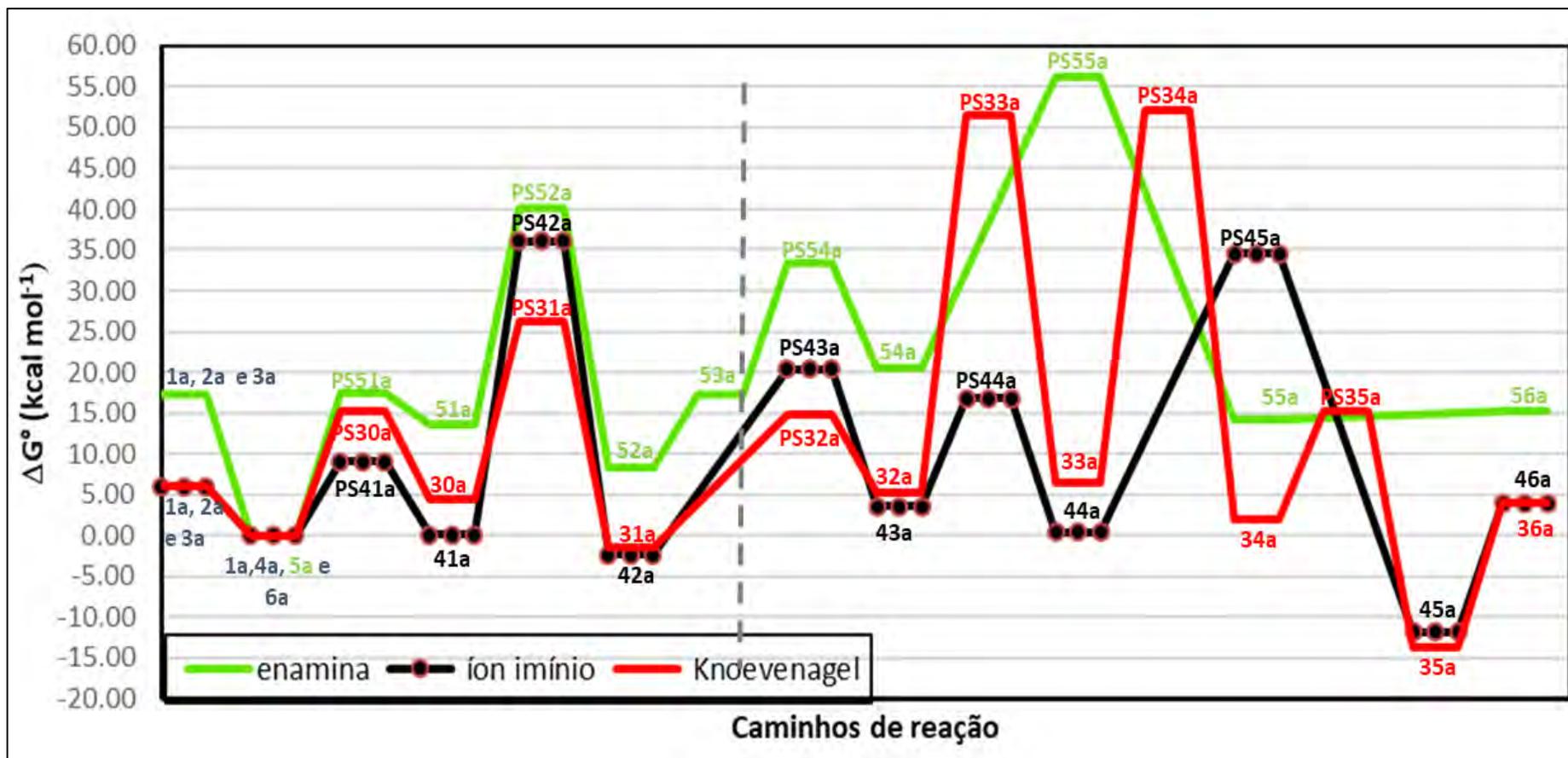


Figura 102: Diagrama de energia livre de Gibbs da fase condensada

8. RESULTADOS IV – NATUREZA DO β -CETOÉSTER E REVISÃO DOS MECANISMOS DE REAÇÃO

Frente à troca de preferência de rota quando utilizado o β -cetoéster derivado de cumarina, levantou-se a necessidade de investigar qual a influência que o grupo cumarínico causa neste sistema, assim como o questionamento: seria apenas este grupo responsável pela mudança na rota ou outros β -cetoésteres também poderiam apresentar este comportamento?

Feita uma revisão na literatura, percebe-se que na maioria dos trabalhos encontrados em que há o estudo teórico da reação de Biginelli, o β -cetoéster escolhido possui cadeia alifática, sendo escolhido o acetoacetato de etila. Então para que houvesse um bom entendimento da influência deste componente em vista aos demais compostos e meio reacional foram escolhidos como substituintes metil (b), etil (c), fenil (d), 2-hidrofênol (e), 4-hidrofênol (f), 4-nitrofênol (g) e 2-oxo-2H-piran-3-il (h). Os substituintes escolhidos para permutar com a cumarina estão representados na **Figura 103**.

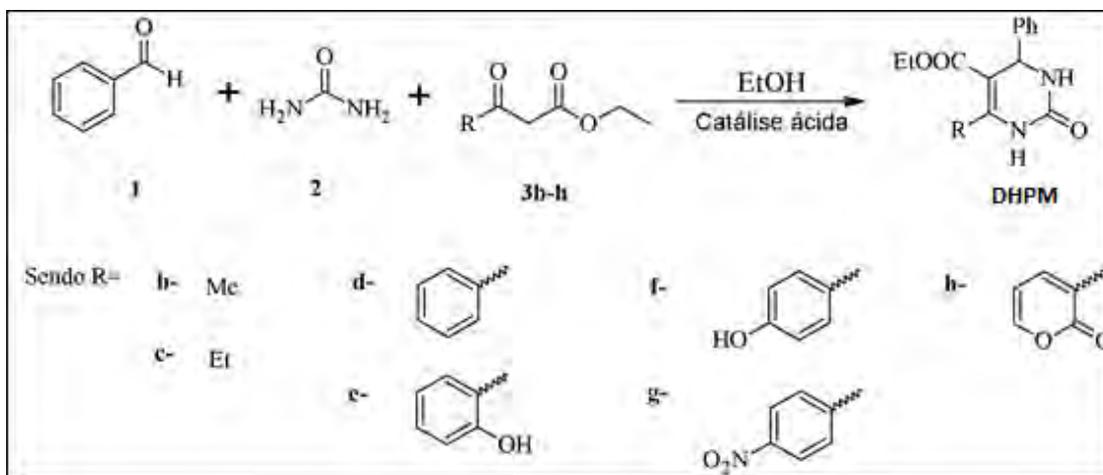


Figura 103: Reação genérica com meio reacional e substituintes escolhidos para o estudo da influência que o β -cetoéster traz para a seleção da rota preferencial.

Estes testes serão realizados nos três caminhos possíveis descritos neste trabalho (rota de Knoevenagel, íon imínio e enamina), no entanto estes testes foram implementados até reação dos intermediários de cada rota com o reagente remanescente (intermediário enamina + benzaldeído protonado, intermediário de Knoevenagel + ureia

e intermediário íon imínio + β -cetoéster). Isto foi estabelecido visto que a etapa lenta da reação de Biginelli é a desidratação do primeiro produto de adição resultando na formação do intermediário de cada rota (KAPPE, 1997). Foram mantidos os demais reagentes, isto é, benzaldeído e ureia, nos mesmos níveis de teoria usados para o estudo da reação com o β -cetoéster derivado de cumarina. As representações destas rotas encontram-se na **Figura 104**.

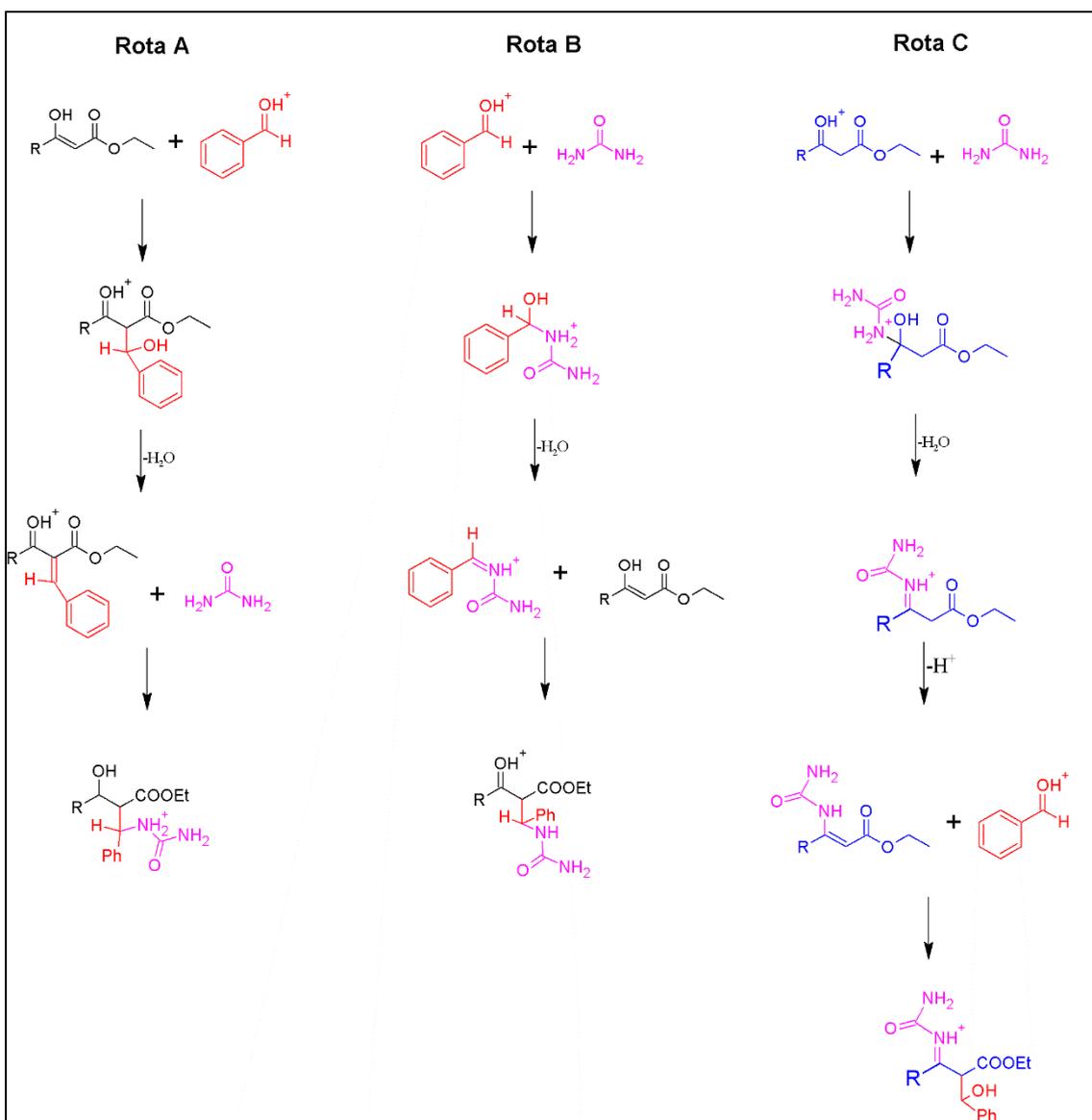


Figura 104: Representação genérica dos caminhos de reação até a etapa que será estudada. Sendo a rota A o caminho de Knoevenagel, Rota B o caminho do íon imínio e a Rota C o caminho da enamina.

Os resultados das otimizações de geometria serão apresentados nos próximos tópicos. Com base nos resultados anteriores, cálculos teóricos foram realizados em nível M06-2X/6-31+G(d,p) visto que os melhores resultados foram previstos por este método. Para a inclusão do efeito do solvente, foi utilizado o método de solvatação IEFPCM com raios de Bondii.

8.1 Caracterização dos β -cetoésteres

Assim como no caso tratado anteriormente (β -cetoéster derivado de cumarina), o β -cetoéster é geralmente representado na forma cetônica (3b-h). No entanto, esta não é a forma reativa para este tipo de reação. Este composto, quando em meio acidificado, sofre um processo de tautomeria, resultando na sua forma enólica (4b-h), e pode também ocorrer na sua forma protonada (5b-h). O primeiro entra nas rotas do íon imínio e Knoevenagel. O β -cetoéster protonado entra na rota da enamina. A quantidade de cetoéster protonado é limitada pela quantidade de ácido presente no meio. Os valores destas reações encontra-se descritos na **Tabela 9**.

Tabela 9: Valores de energia livre de Gibbs e de energia com correção de ponto zero, em kcal.mol⁻¹, dos processos de tautomeria e protonação de β -cetoéster, em fase condensada. Sendo: b = metil, c = etil, d= fenil, e= 2-hidroxifenil, f= 4-hidroxifenil, g=4-nitrofenil e h=2-oxo-2H-piran-3-il.

Tautomeria			Protonação		
	ΔE° (kcal.mol ⁻¹)	ΔG° (kcal.mol ⁻¹)		ΔE° (kcal.mol ⁻¹)	ΔG° (kcal.mol ⁻¹)
3b --> 4b	-6.45	-5.94	3b + H₃O⁺ --> 5b + H₂O	-15.95	-14.75
3c --> 4c	-1.40	-0.25	3c + H₃O⁺ --> 5c + H₂O	-11.00	-9.21
3d --> 4d	-4.13	-3.52	3d + H₃O⁺ --> 5d + H₂O	-14.30	-12.76
3e --> 4e	-1.43	-0.75	3e + H₃O⁺ --> 5e + H₂O	-14.35	-13.29
3f --> 4f	-3.89	-3.19	3f + H₃O⁺ --> 5f + H₂O	-16.26	-14.78
3g --> 4g	-3.91	-3.18	3g + H₃O⁺ --> 5g + H₂O	-10.15	-8.36
3h --> 4h	-2.14	-0.64	3h + H₃O⁺ --> 5h + H₂O	-11.02	-10.45

8.2 Descrição dos caminhos de reação e seus intermediários

8.2.1 Rota do íon imínio

O intermediário do íon imínio é formado da reação entre o benzaldeído e o ureia. Como a reação é catalisada por um ácido Brønsted-Lowry (HCl), o benzaldeído entra nesse canal em sua forma protonada. Ao longo do trajeto da reação, um complexo íon-dipolo (C41a) é formado, estabilizado por $-24,84 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Este complexo forma o intermediário da reação, passando através de um ponto de sela (PS41a) no qual o átomo de nitrogênio da ureia interage com o átomo de carbono (carbonila) do benzaldeído protonado. A altura da barreira é de $21,47 \text{ kcal.mol}^{-1}$, em relação ao complexo íon-dipolo. O produto formado situa-se a $-8,90 \text{ kcal.mol}^{-1}$, abaixo do reagente. Este esquema de reação é apresentado na **Figura 105**.

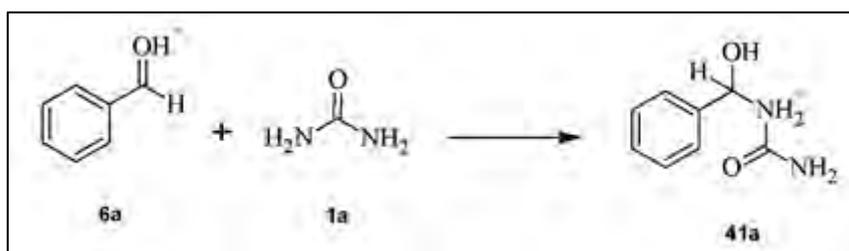


Figura 105: Esquema genérico da reação de adição da via do íon imínio.

O intermediário sofre desidratação formando o íon imínio (42a), que fica a $-28,22 \text{ kcal.mol}^{-1}$, abaixo do reagente. A altura da barreira de desidratação é de $35,41 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Este passo é descrito por Kappe como o passo determinante da taxa na reação de Biginelli. Este esquema de reação é apresentado na **Figura 106**.

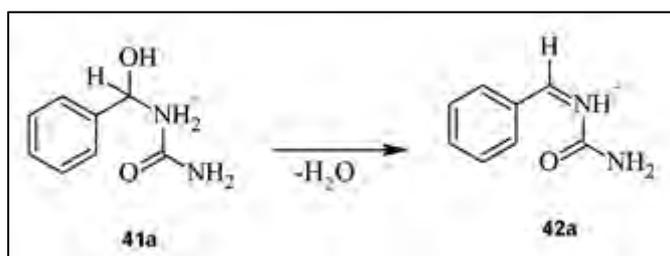


Figura 106: Esquema genérico da reação de formação do intermediário imínio.

Depois que o intermediário imínio é formado, ele reage com o β -cetoéster (em sua forma enólica) passando por um complexo de dipolo-íon, então um ponto de sela, formando o produto de adição. Para os substituintes metil (c43c), fenil (c43d), 2-hidroxifenil (c43e), 4-hidroxifenil (c43f), 4-nitrofenil (c43g) e 2-oxo-2H-piran-3-il (c43h), os complexos íon-dipolo são estabilizados, respectivamente, por: -7,86, -14,42, -13,22, -9,88, -9,63 e -10,96 kcal.mol⁻¹ e as alturas de barreira são 7,59, 8,74, 7,15, 2,21, 6,81 e 7,10 kcal.mol⁻¹, respectivamente, em relação aos complexos íon-dipolo. Para R = etil (43c), o complexo de dipolo não desempenha um papel significativo, uma vez que o reagente passa diretamente pelo ponto de sela, localizado 0,24 kcal.mol⁻¹, respectivamente, acima do reagente, direção dos produtos. O esquema genérico desta etapa é mostrado na **Figura 107**.

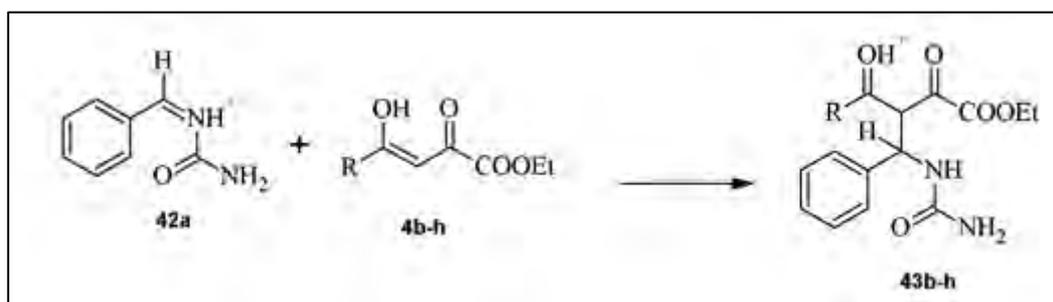


Figura 107: Reação de adição do cetoéster ao intermediário imínio.

Considerando os valores de energia livre de Gibbs a 298 K, a reação ocorre diretamente da adição entre ureia e benzaldeído, passando por um ponto de sela, sem a formação do complexo íon-dipolo. A altura da barreira é de 7,35 kcal.mol⁻¹ em relação ao reagente. O produto de adição sofre desidratação formando o íon imínio (42a), que fica a -2,35 kcal.mol⁻¹ abaixo do reagente e a altura da barreira é de 38,42 kcal.mol⁻¹. A reação entre o intermediário íon imínio e o β -cetoéster (em sua forma enólica), passando pelo ponto de sela (metil, etil, fenil, 2-hidroxifenil, 4-hidroxifenil, 4-nitrofenil e 2-oxo-2H-piran-3-il) e formando o segundo produto de adição (metil (43b), etil (43c), fenil (43d), 2-hidroxifenil (43e) e 4-hidroxifenil (43f)). As alturas de barreira são 13,75, 14,77, 9,78, 9,15, 6,69, 12,01 e 9,71 kcal.mol⁻¹ para os substituintes R = metil (PS43b), etil (PS43c), fenil (PS43d), 2-hidroxifenil (PS43e), 4-hidroxifenil (PS43f), 4-nitrofenil (PS43g) e 2-oxo-2H-piran-3-il (PS43h), acima do reagente.

8.2.2 Rota de Knoevenagel

Semelhante ao caminho do íon do imínio, o benzaldeído participa em sua forma protonada quando o meio de reação é catalisado por ácido. A via Knoevenagel é iniciada pela reação entre o benzaldeído e o β -cetoéster, na sua forma enólica. Com os substituintes 2-hidroxifenil, 4-hidroxifenil e 2-oxo-2H-piran-3-il do β -cetoéster, a reação prossegue via formação de complexos pré-barreira, que formam a reação intermediária passando através de um ponto de sela no qual o átomo de carbono (carbonila) do β -cetoéster interage com o átomo de carbono (carbonila) do benzaldeído protonado. Estes complexos são estabilizados por -18,18, -8,17 e -8,61 kcal mol⁻¹ (2-hidroxifenil (c30e), 4-hidroxifenil (c30f) e 2-oxo-2H-piran-3-il (c30h)) e as alturas de barreira são 15,75, 8,24 e 6,45 kcal.mol⁻¹, em relação aos complexos íon-dipolo (2-hidroxifenil e 2-oxo-2H-piran-3-il, respectivamente). Os outros substituintes reagem sem formação de complexo formando o produto de adição passando através de um ponto de sela. A barreira é de 1,63 kcal.mol⁻¹ do metil, 1.45 kcal.mol⁻¹ do etil, 1.36 kcal.mol⁻¹ do fenil e 4,80 kcal.mol⁻¹ do 4-nitrofenil, em relação aos reagentes. O esquema desta reação é mostrado na **Figura 108**.

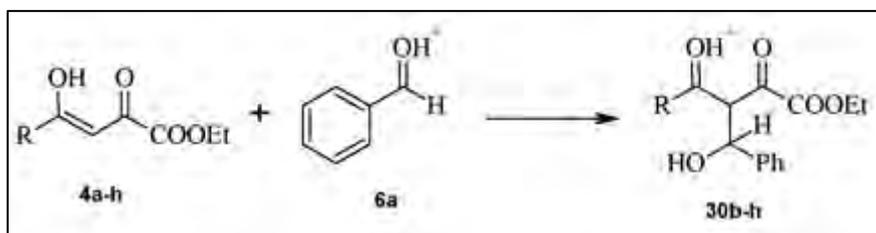


Figura 108: Esquema genérico da primeira adição pela via de Knoevenagel.

O produto de adição sofre desidratação formando o intermediário Knoevenagel, que fica em -30,06, -31.61, - 28.63, -28,35, -35.82, -20,36 e 26,36 kcal.mol⁻¹ (R = metil (K2b), etil (K2c), fenil (K2d), 2-hidroxifenil (K2e), 4-hidroxifenil (K2f), 4-nitrofenil (K2g) e 2-oxo-2H-piran-3-il (K2h), respectivamente). As alturas de barreira de desidratação são (em kcal.mol⁻¹): 34,20 (metil), 35,92 (etil), 28,12 (fenil), 34,48 (2-hidroxifenil), 44,07 (4-hidroxifenil) e 26,83 (4-nitrofenil) e 32,33 (2-oxo-2H-piran-3-il.) Este esquema de reação é apresentado na **Figura 109**.

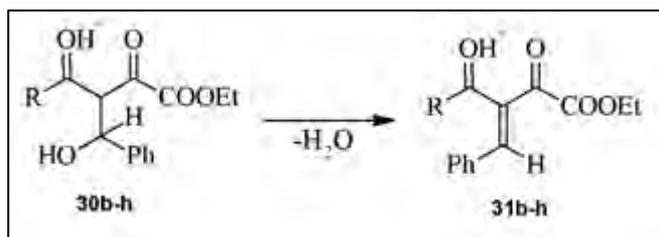


Figura 109: Reação de desidratação do produto de adição formando o intermediário Knoevenagel.

O intermediário Knoevenagel reage com a ureia formando o segundo produto de adição (metil (32b), etil (32c), fenil (32d), 2-hidroxifenil (32e), 4-hidroxifenil (32f), 4-nitrofenil (32g) e 2-oxo-2H-piran-3-il (32h)). Com os substituintes metil, 4-hidroxifenil e 4-nitro fenil do β -cetoéster, a reação prossegue através da formação de complexos pré-barreira. Estes complexos são estabilizados em $-24,13$, $-8,26$ e $-11,59$ kcal.mol⁻¹ e as alturas de barreira são $18,79$, $9,19$ e $10,54$ kcal.mol⁻¹, em relação aos complexos íon-dipolo (metil (c32b), 4-hidroxifenil (c32f) e 4-nitrofenil (c32g)). Os demais substituintes reagem sem formação de complexo formando o produto de adição passando através de um ponto de sela. As alturas de barreira calculadas são (em kcal.mol⁻¹): $6,58$ (etil, PS32c), $7,94$ (fenil, PS32d), $4,31$ (2-hidroxifenil, PS32e) e $2,16$ (2-oxo-2H-piran-3-il, PS32h). O esquema genérico desta etapa é mostrado na **Figura 110**.

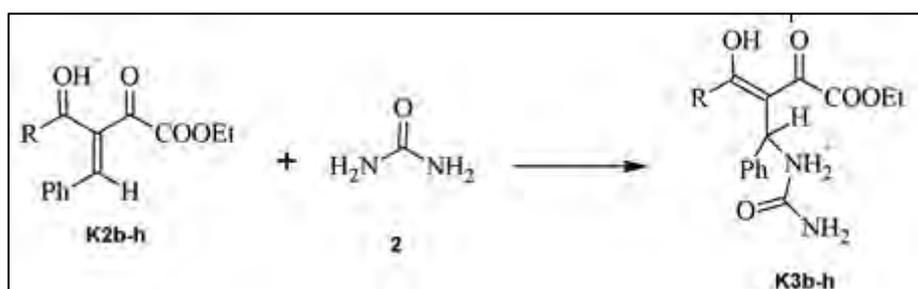


Figura 110: Segunda etapa de reação de adição.

Considerando os valores de energia livre de Gibbs a 298 K, a reação ocorre diretamente da adição entre β -cetoéster (em sua forma enólica) e benzaldeído, passando por um ponto de sela (metil (PS30b), etil (PS30c), fenil (PS30d), 2-hidroxifenil (PS30e), 4-hidroxifenil (PS30f), 4-nitrofenil (PS30g) e 2-oxo-2H-piran-3-il (PS30h)), formando o primeiro produto de adição (metil (30b), etil (30c), fenil (30d), 2-hidroxifenil (30e), 4-hidroxifenil (30f), 4-nitrofenil (30g) e 2-oxo-2H-piran-3-il (30h)) sem a formação do

complexo íon-dipolo. Os valores de altura de barreira 15,22, 15,34, 15,81, 10,89, 14,22, 18,72 e 10,58 kcal.mol⁻¹ sendo respectivamente os substituintes, metil, etil, fenil, 2-hidroxifenil, 4-hidrofenoil, 4-nitrofenil e 2-oxo-2H-piran-3-il, em relação ao reagente. O produto de adição sofre desidratação formando os intermediários Knoevenagel, que se situam respectivamente a -3,63, -3,46, -6,41, -7,39, -0,94, 5,42 e -3,70 kcal.mol⁻¹, para R = metil (31b), etil (31c), fenil (31d), 2-hidroxifenil (31e), 4-hidrofenoil (31f), 4-nitrofenil (31g) e 2-oxo-2H-piran-3-il (31h) abaixo do reagente. A altura da barreira é 34,31, 36,47, 28,79, 35,18, 44,48, 30,94 e 44,48 kcal.mol⁻¹, respectivamente, para R = metil (PS31b), etil (PS31c), fenil (PS31d), 2-hidroxifenil (PS31e), 4-hidrofenoil (PS31f), 4-nitrofenil e 2-oxo-2H-piran-3-il (PS31h). A reação entre o intermediário Knoevenagel e a ureia, passando pelo ponto de sela (metil (PS32b), etil (PS32c), fenil (PS32d), 2-hidroxifenil (PS32e)), 4-hidrofenoil (PS32f), 4-nitrofenil (PS32g) e 2-oxo-2H-piran-3-il (PS32h)) formando o segundo produto de adição (metil (32b), etil (32c), fenil (32d), 2-hidroxifenil (32e), 4-hidrofenoil (32f), 4-nitrofenil (32g) e 2-oxo-2H-piran-3-il (32h))). As alturas de barreira são 15,58, 20,16, 21,61, 17,78, 13,04, 12,12 e 16,23 kcal.mol⁻¹ para R = substituintes metil, etil, fenil, 2-hidroxifenil, 4-hidrofenoil, 4-hidronitro e 2-oxo-2H-piran-3-il, acima do reagente.

8.2.3 Rota da enamina

A via da enamina é iniciada pela reação entre a ureia e o β-cetoéster protonado, formando um complexo íon-dipolo, que reage para produzir o produto de adição. Os complexos íon-dipolo estão localizados -21,15 (R = fenil, c51d), -22,88 (R = 4-nitrofenil, c51e) e -20,36 (R=2-oxo-2H-piran-3-il, c51h) kcalmol⁻¹ abaixo dos reagentes isolados. As alturas de barreira (em relação ao complexo íon-dipolo, em kcal mol⁻¹) são: 22,47, 23,26 e 20,60 (R = fenil (PS51d), 4-nitrofenil (PS51g) e 2-oxo-2H-piran-3-il (PS51h), respectivamente). Os demais substituintes apresentam ponto de sela com energia maior que seus reagentes, com isso não apresentam complexos íon-dipolo. As alturas das barreiras (em relação aos reagentes, em kcal mol⁻¹) são: 2,50, 1,53, 1,35 e 4,21 (R = metil (PS51b), etil (PS51c), 2-hidroxifenil (PS51e) e 4-hidroxifenil (PS51f), respectivamente). Este esquema de reação é apresentado na **Figura 111**.

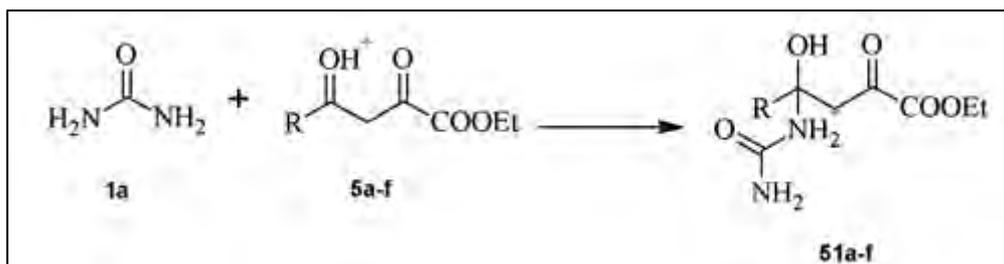


Figura 111: Esquema genérico da reação de adição da ureia e β -cetoéster protonado dando início a via da enamina.

O produto de adição desidrata através de uma altura de barreira de 25,22 (R = metil, (PS52b)), 25,88 (R = etil, (PS52c)), 24,83 (R = fenil, (PS52d)), 26,53 (R = 2-hidroxifenil, (PS52e)), 24,69 (R = 4-hidroxifenil, (PS52f)), 24,51 (R = 4-nitrofenil, (PS52f)) e 28,73 (2-oxo-2H-piran-3-il, (PS52h)) kcal.mol⁻¹. Este esquema reacional é apresentado na **Figura 112**, os produtos de desidratação são representados por metil (52b), etil (52c), fenil (52d), 2-hidroxifenil (52e), 4-hidroxifenil (52f), 4-nitrofenil (52g) e 2-oxo-2H-piran-3-il, (52h).

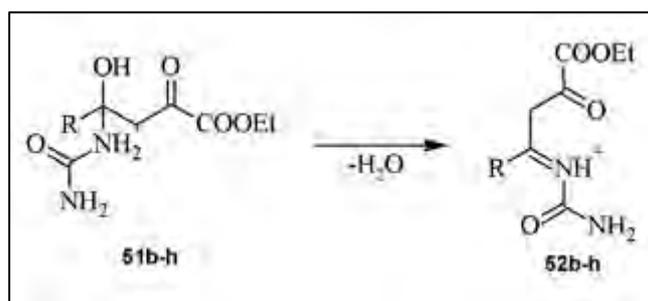


Figura 112: Esquema da desidratação do produto de adição da via da enamina.

A desprotonação do produto de desidratação leva à formação do intermediário enamina (17,94, 18,32, 18,28, 20,69, 20,73, 11,76 e 7,71 kcal.mol⁻¹ para o R= metil (53b), etil (53c), fenil (53d), 2-hidroxifenil (53e), 4-hidroxifenil (53f), 4-nitrofenil (53g) e 2-oxo-2H-piran-3-il, (53h), respectivamente). Este esquema de reação é apresentado na **Figura 113**. Esta etapa requer muita energia, tornando a rota da enamina desfavorável frente aos demais caminhos da reação de Biginelli.

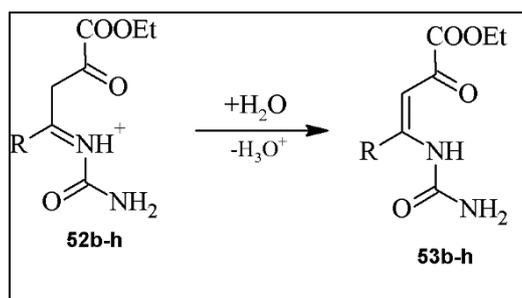


Figura 113: Esquema da formação do intermediário enamina

O próximo passo é a reação entre a intermediária enamina e o benzaldeído protonado, sendo que para R = metil (PS54b), etil (PS54c), fenil (PS54d), 2-hidroxifenil (PS54e), 4-hidroxifenil (PS54f) e 4-nitrofenil (PS54g) ocorre a formação de um complexo íon-dipolo, que reage para produzir o produto de adição. Os complexos íon-dipolo estão localizados -7,90, -11,51, -17,16, -16,80, -16,55 e -14,42 kcal.mol⁻¹, respectivamente. As alturas de barreira são 3,44, 6,04, 12,93, 15,20, 12,51 e 14,06 kcal.mol⁻¹ para o R = metil (PS54b), etil (PS54c), fenil (PS54d), 2-hidroxifenil (PS54e), 4-hidroxifenil (PS54f) e 4-nitrofenil (PS54g). Apenas o substituinte 2-oxo-2H-piran-3-il não apresenta formação de complexo íon-dipolo, formando a barreira 2,14 kcal.mol⁻¹ (PS54h, referente ao reagente). Este esquema reacional é introduzido na **Figura 114**, em que o segundo produto de adição é representado por 54b-h sendo R = metil (54b), etil (54c), fenil (54d), 2-hidroxifenil (54e), 4-hidroxifenil (54f), 4-nitrofenil (54g) e 2-oxo-2H-piran-3-il, (54h).

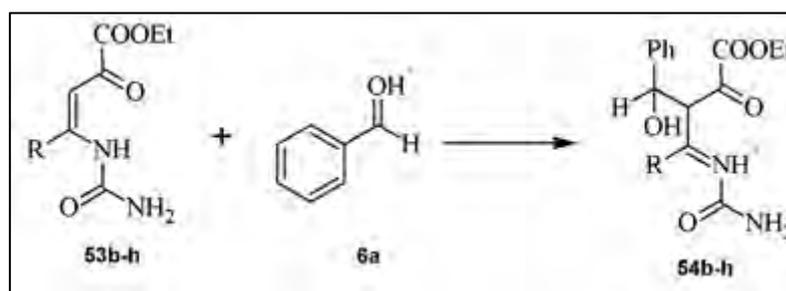


Figura 114: Esquema de reação entre intermediário enamina e benzaldeído protonado formando o segundo produto de adição desta via.

Considerando os valores de energia livre de Gibbs a 298 K, a reação ocorre diretamente da adição entre ureia e β -cetoéster (em sua forma protônica), passando pelo ponto de sela (metil (PS51b), etil (PS51c), fenil (PS51d), 2-hidroxifenil (PS51e), 4-hidroxifenil (PS51f), 4-nitrofenil (PS51g) e 2-oxo-2H-piran-3-il (PS51h)), formando o

primeiro produto de adição (metil (51b), etilo (51c), fenil (51d), 2-hidroxifenil (51e), 4-hidroxifenil (51f), 4-nitrofenil (51g) e 2-oxo-2H-piran-3-il (51h)) sem a formação do complexo íon-dipolo. Os valores da altura de barreira 15,87, 14,70, 14,06, 14,92, 17,38, 13,50 e 14,32 kcal.mol⁻¹ sendo os substituintes R = metil, etil, fenil, 2-hidroxifenil, 4-hidroxifenil, 4-nitrofenil e 2-oxo-2H-piran-3-il, em relação ao reagente. O produto de adição sofre desidratação, que é de -34,02, -34,45, -35,05, -37,06, -39,87, -32,58 e -30,51 kcal.mol⁻¹, respectivamente, para R = metil (52b), etil (52c), fenil (52d), 2-hidroxifenil (52e), 4-hidroxifenil (52f), 4-nitrofenil (52g) e 2-oxo-2H-piran-3-il (52h), abaixo dos respectivos reagentes da etapa. A altura da barreira é 26,70, 24,91, 24,00, 25,67, 23,99, 24,00 e 28,30 kcal.mol⁻¹ respectivamente, para R = metil (PS52b), etil (PS52c), fenil (PS52d), 2-hidroxifenil (PS52e), 4-hidroxifenil (PS52f), 4-nitrofenil (PS52g) e 2-oxo-2H-piran-3-il (PS52h). A desprotonação do produto de desidratação leva a formação do intermediário enamina (17,09, 17,07, 17,23, 18,63, 20,18, 10,26 e 7,29 kcal.mol⁻¹ para o R-metil (53b), etil (53c), fenil (53d), 2-hidroxifenil (53e), 4-hidroxifenil (53f), 4-nitrofenil (53g) e 2-oxo-2H-piran-3-il (53h), respectivamente). A reação entre intermediário enamina e benzaldeído protonado, passando por ponto de sela (metil (PS54b), etil (PS54c), fenil (PS54d), 2-hidroxifenil (PS54e) e 4-hidroxifenil (PS54f)) e formar o segundo produto de adição (metil (54b), etil (54c), fenil (54d), 2-hidroxifenil (54e), 4-hidroxifenil (54f), 4-nitrofenil (54g) e 2-oxo-2H-piran-3-il (54h)). As alturas de barreira são 9,67, 8,92, 10,20, 13,49, 10,59, 14,59 e 16,75 kcal.mol⁻¹ para os substituintes R = metil, etil, fenil, 2-hidroxifenil, 4-hidroxifenil, 4-nitrofenil e 2-oxo-2H-piran-3-il, acima do reagente.

8.3 Discussão dos resultados

Para facilitar a visualização das barreiras formadas em cada via, referente a cada β -cetoéster utilizado neste trabalho, estão descritos os diagramas de energia de reação e de energia com correção de ponto zero desde a **Figura 115** até **Figura 128** sendo que a linha tracejada presente nestas figuras separam a primeira adição da segunda. Os diagramas utilizando o derivado de cumarina não estão representados aqui uma vez que já foram expostos anteriormente.

Para os β -cetoéster com substituintes alifáticos o intermediário formado preferencialmente é o do íon imínio, sendo a via de Knoevenagel uma rota endotérmica, o que dificultaria a preferência por esta via, outro ponto que dificultaria a passagem por esta via é a barreira de desidratação para a formação deste intermediário que é superior as demais. Já a via da enamina se torna desfavorável devido a etapa de formação do intermediário que consiste na desprotonação do produto de adição desidratado. Estes resultados são coerentes com os encontrados na literatura (DE SOUZA et al., 2009; KAPPE, 1997). Isto pode ser observado nas **Figura 115**, **Figura 116**, **Figura 117** e **Figura 118**.

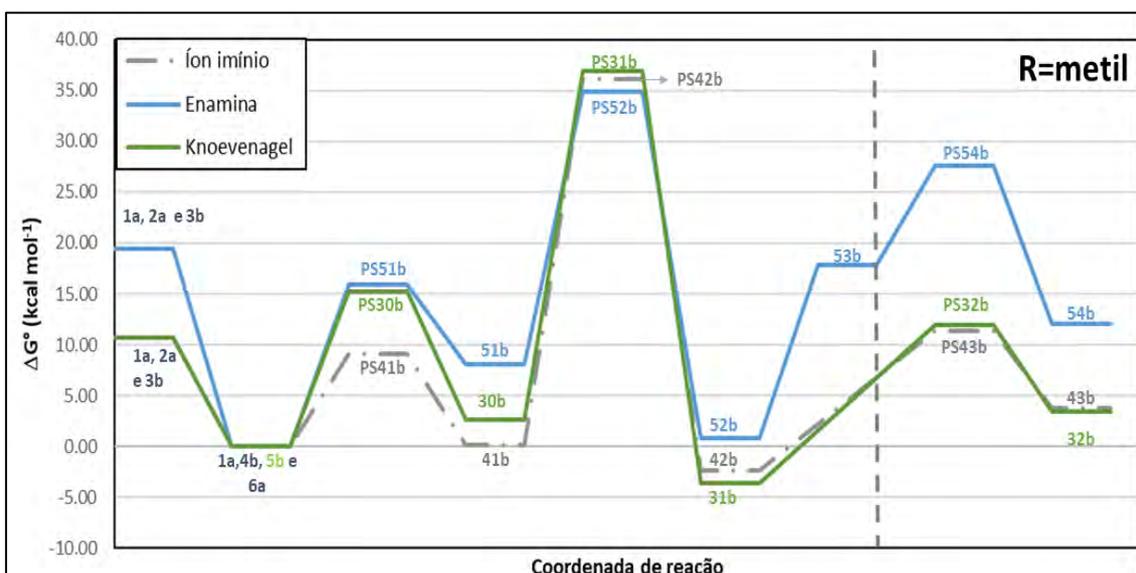


Figura 115: Diagrama de energia de reação da reação utilizando R= metil

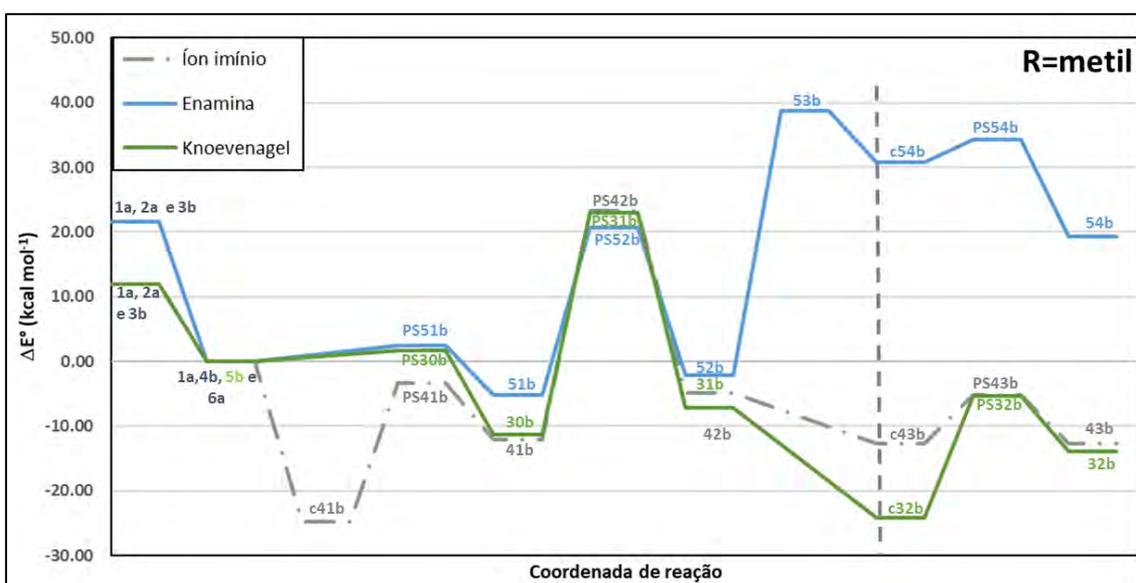


Figura 116: Diagrama de energia com correção de ponto zero da reação de Biginelli utilizando R= metil

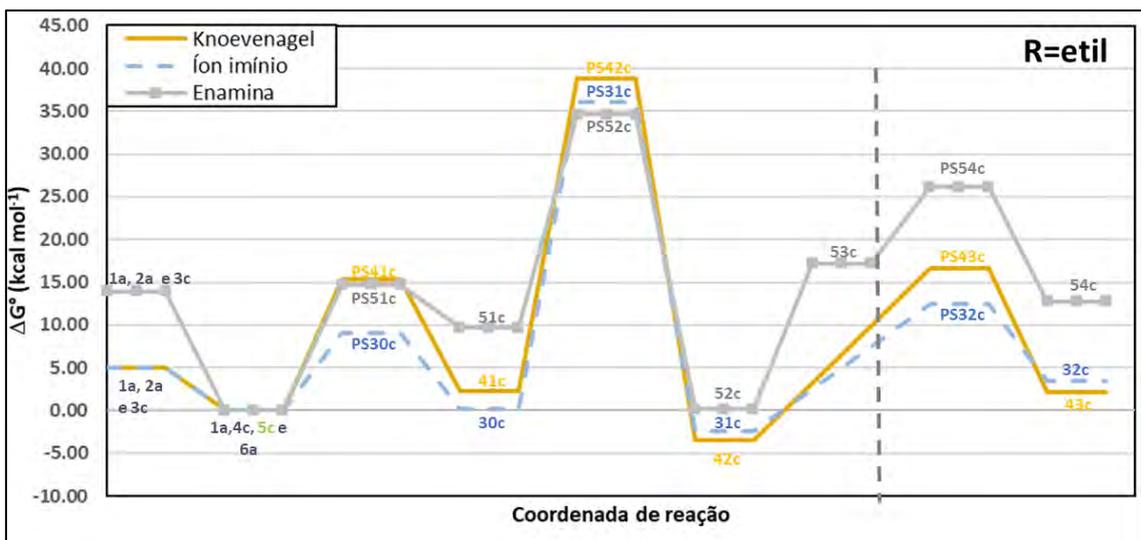


Figura 117: Diagrama de energia de reação da reação utilizando R= etil

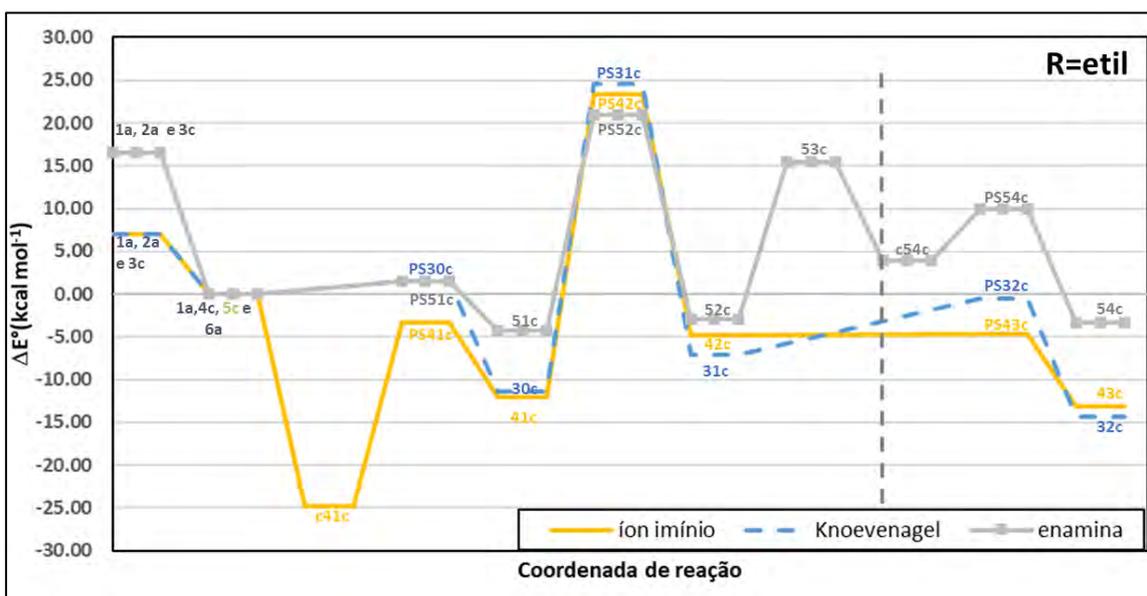


Figura 118: Diagrama de energia com correção de ponto zero da reação de Biginelli utilizando R= etil

Quando usado um substituinte aromático como fenil ocorre uma diminuição na barreira da etapa de formação do intermediário de Knoevenagel sendo essas barreiras menores que as formadas com substituintes alifáticos. O equilíbrio na reação de adição na via de enamina é deslocado para o lado dos reagentes, além disso essa via tem a etapa de desprotonação do produto de adição desidratado que possui alta energia,

desfavorecendo esta via. Os diagramas que mostram este comportamento encontram-se na **Figura 119** e **Figura 120**.

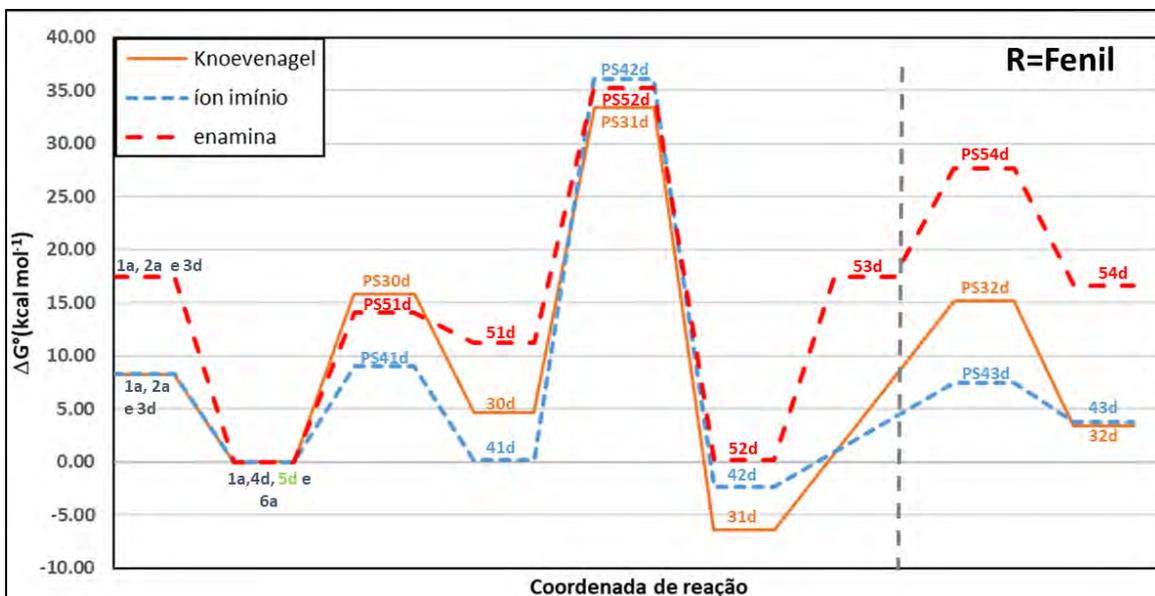


Figura 119: Diagrama de energia de reação da reação utilizando R= fenil

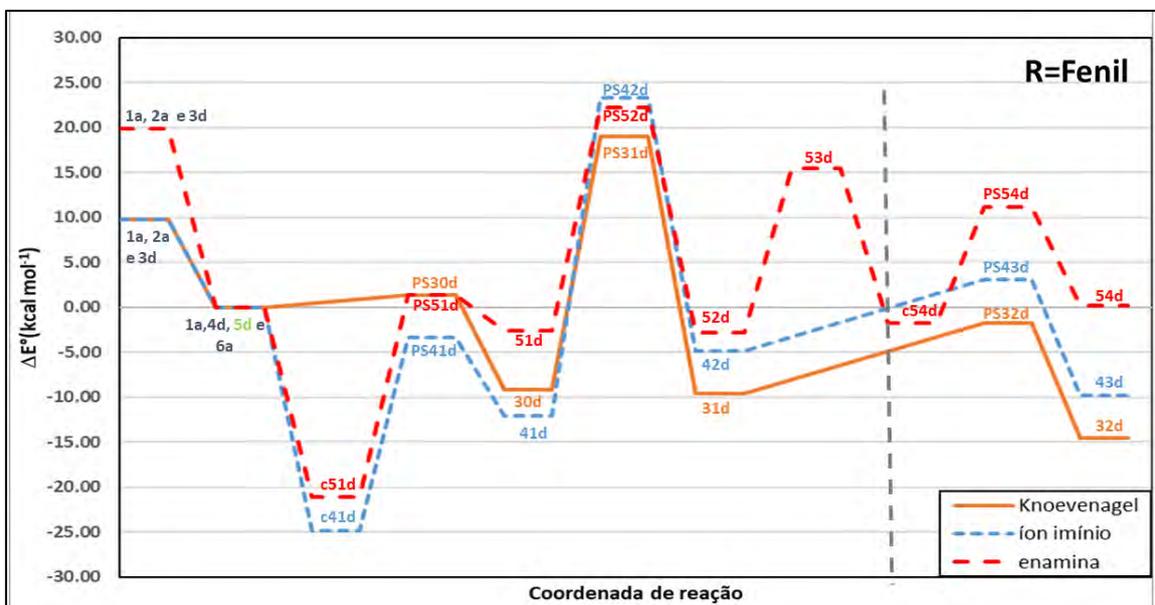


Figura 120: Diagrama de energia com correção de ponto zero da reação de Biginelli utilizando R= fenil

A adição de um grupo doador no carbono 2 de um substituinte aromático trouxe uma diminuição na etapa inicial da via de Knoevenagel, tornado este equilíbrio deslocado para a formação do produto de adição e por ter sua barreira de energia para desidratação menor que a dos demais caminhos é possível que utilizando este β -cetoéster a reação forme intermediários Knoevenagel. A via de enamina apresenta barreiras maiores tanto na etapa da primeira adição (reação entre o β -cetoéster e a ureia) quanto na etapa de formação de seu intermediário (desprotonação do produto de adição) tornando provável que não haja a formação de intermediário enamina quando utilizado estas condições. Diagramas com as barreiras desta reação estão representados na **Figura 121** e **Figura 122**.

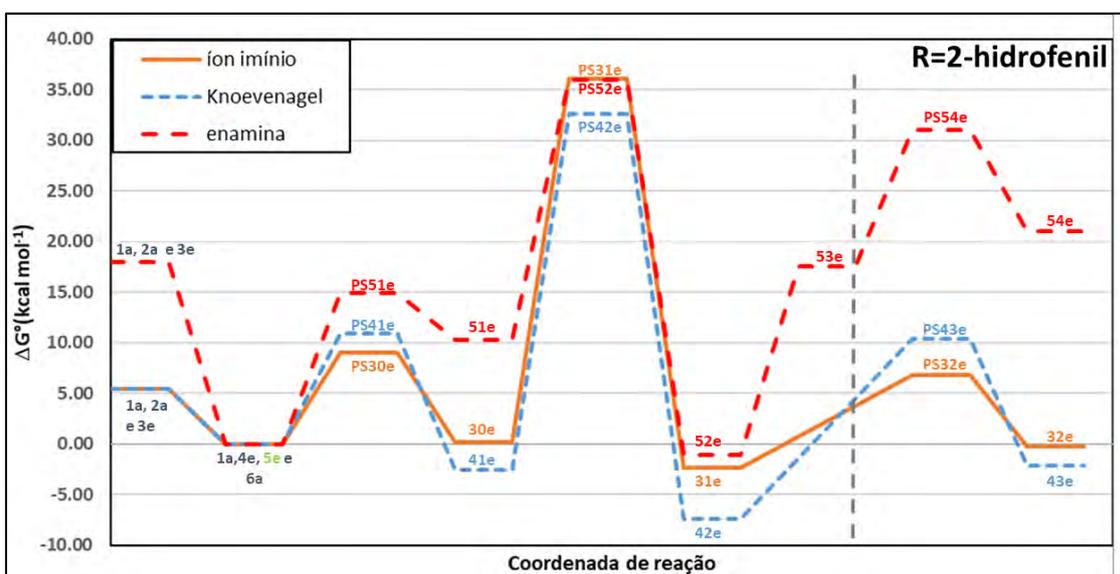


Figura 121: Diagrama de energia de reação da reação utilizando R= 2-hidrofenil

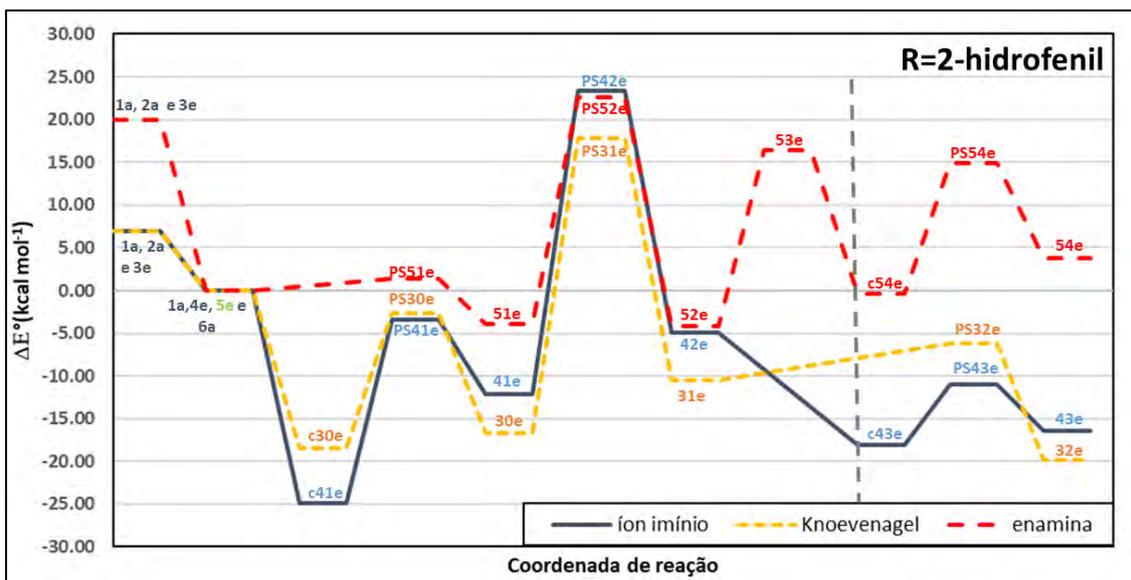


Figura 122: Diagrama de energia com correção de ponto zero da reação de Biginelli utilizando R= 2-hidrofenil

No teste utilizando um β -cetoéster com substituinte aromático com grupo doador no carbono 4 o efeito observado foi outro. Neste caso a via preferencial é a do íon imínio já que foi observado o aumento da barreira da etapa de formação do intermediário Knoevenagel (a barreira da formação de Knoevenagel é $8,56 \text{ kcal.mol}^{-1}$ maior que a barreira da formação do intermediário do íon imínio). Os diagramas desta reação estão representados na **Figura 123** e **Figura 124**.

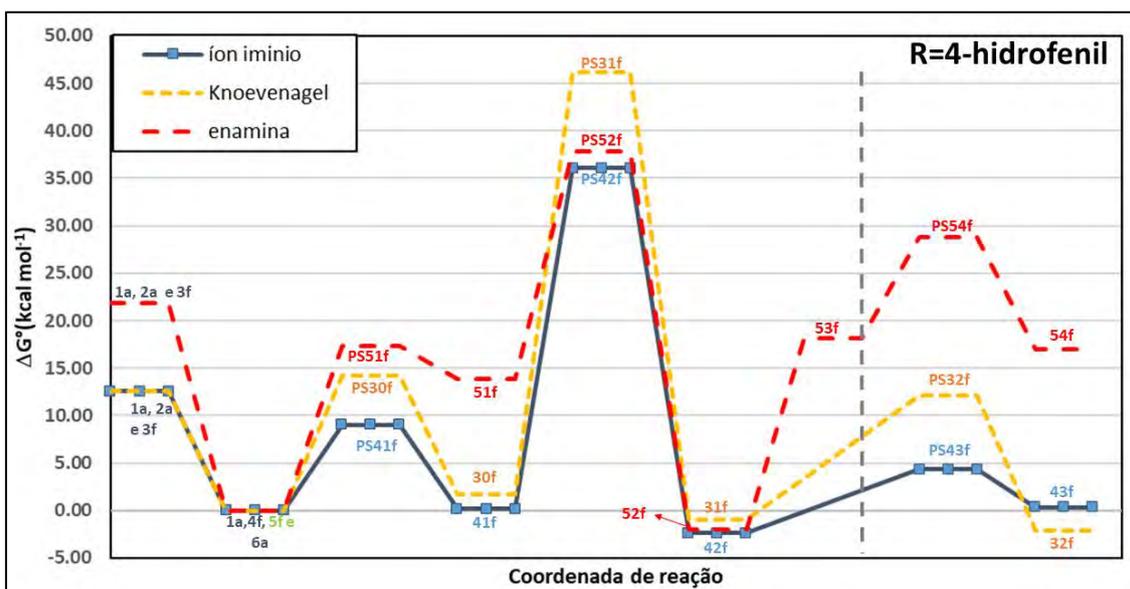


Figura 123: Diagrama de energia de reação da reação utilizando R= 4-hidrofenil

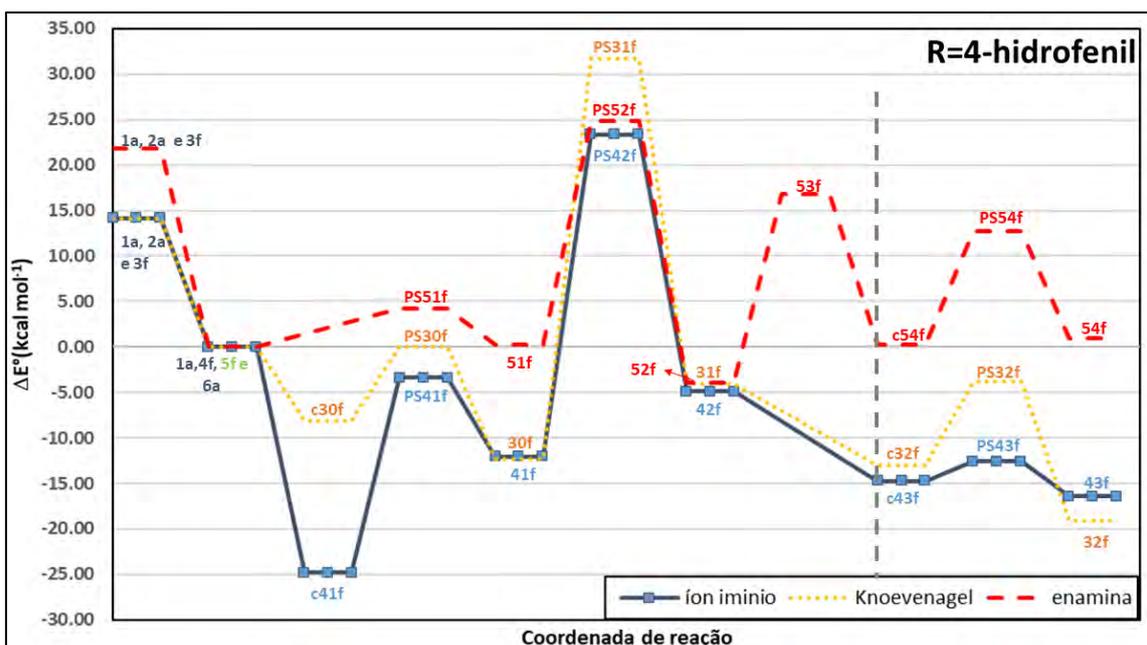


Figura 124: Diagrama de energia com correção de ponto zero da reação de Biginelli utilizando R= 4-hidrofenil.

A utilização de um β-cetoéster aromático com um grupo retirante no carbono 4 mostrou um aumento na energia necessária para a formação do produto de adição, porém há uma diminuição na barreira de desidratação deste produto. No entanto é provável que esta reação prossiga pela via do íon imínio uma vez que este possui energia de reação menor que as demais vias.

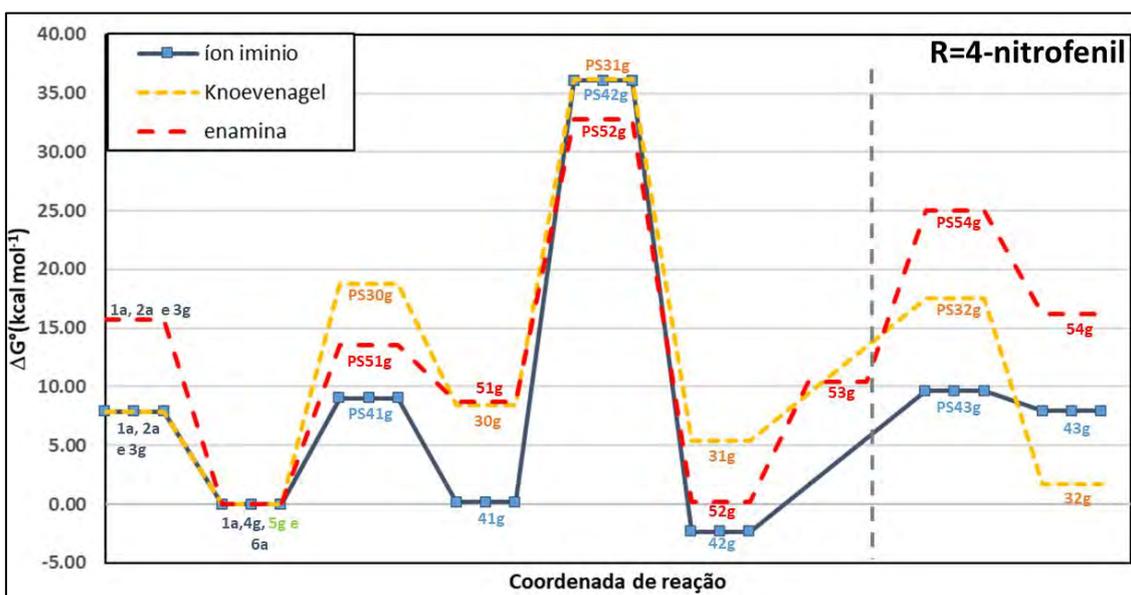


Figura 125: Diagrama de energia de reação da reação utilizando R= 4-nitrofenil.

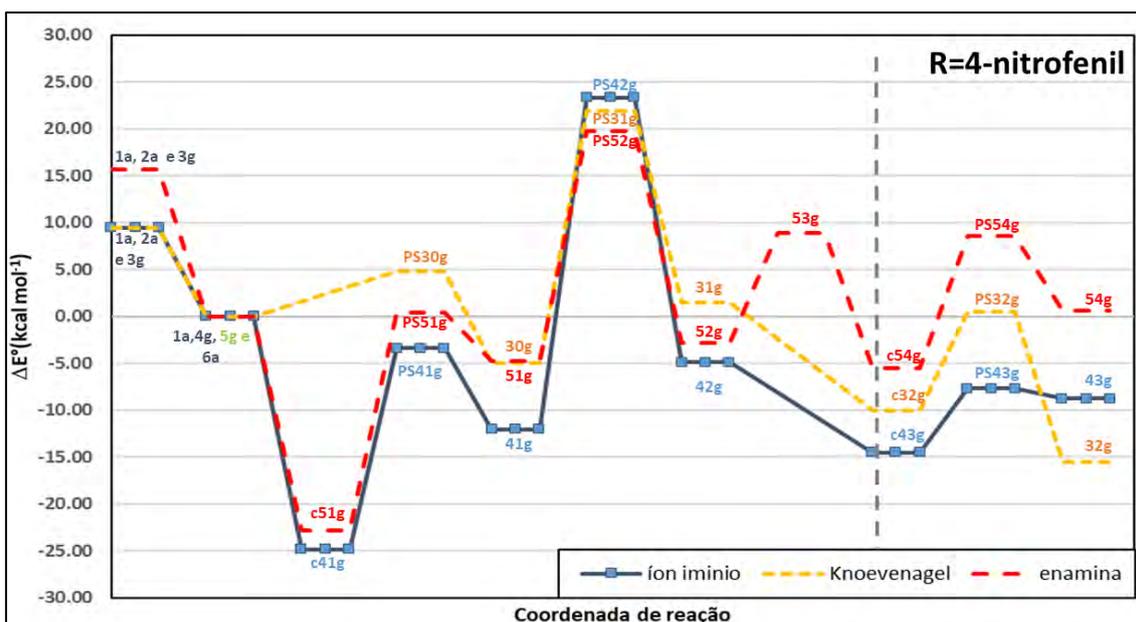


Figura 126: Diagrama de energia relativa da reação de Biginelli utilizando R=4-nitrofenil.

A adição do substituinte 2-oxo-2H-piran-3-il trouxe uma diminuição na etapa inicial da via de Knoevenagel, tornado este equilíbrio deslocado para a formação do produto de adição e sendo a barreira de energia para desidratação menor que a da via do íon imínio, é possível que utilizando este β -cetoéster a reação forme intermediários Knoevenagel. A via de enamina apresenta barreiras mais altas tanto na etapa da primeira adição (reação entre o β -cetoéster e a ureia) quanto na etapa de formação de seu intermediário (desprotonação do produto de adição) tornando provável que não haja a formação de intermediário enamina quando utilizado estas condições. Os diagramas de energia de reação e energia relativa estão representados, respectivamente, na **Figura 127** e **Figura 128**.

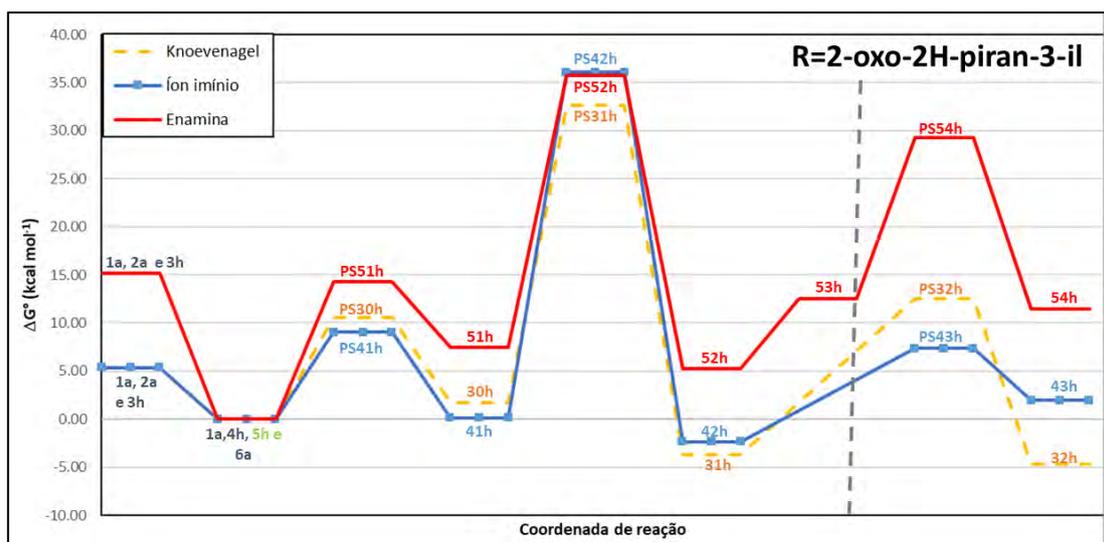


Figura 127: Diagrama de energia de reação da reação utilizando R= 2-oxo-2H-piran-3-il.

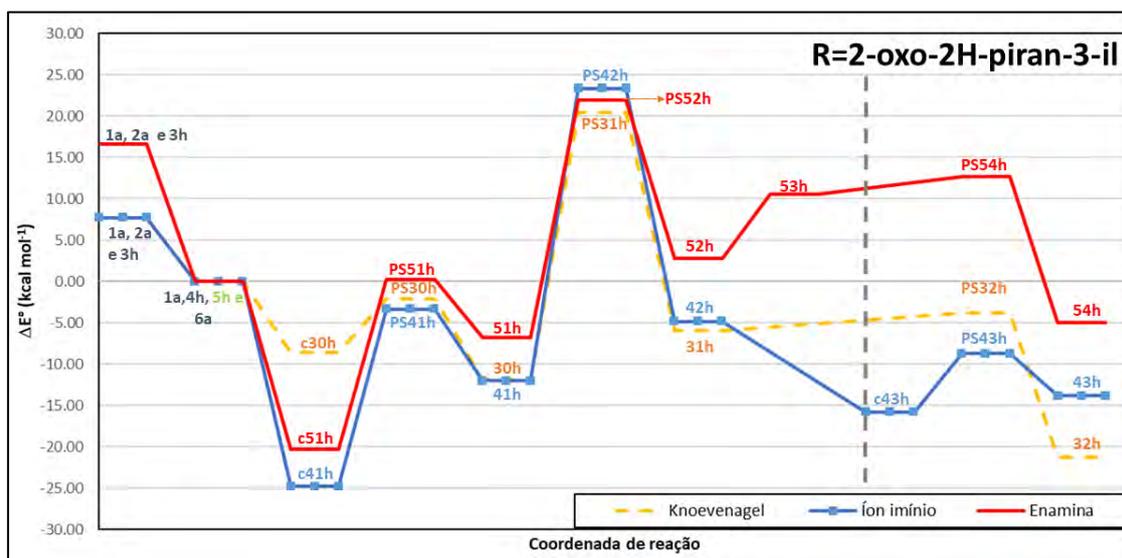


Figura 128: Diagrama de energia com correção de ponto zero da reação de Biginelli utilizando R= 2-oxo-2H-piran-3-il.

Tabela 10: Resumo das rotas preferenciais utilizando os substituintes da cadeia lateral que foram feitos os cálculos neste trabalho

Substituinte da cadeia lateral	Via de Knoevenagel	Via do íon imínio	Via da enamina
Alifáticos		✓	
Aromático	✓	✓	
Aromático com grupo doador no carbono 2	✓	✓	
Aromático com grupo doador no carbono 4		✓	
Aromático com grupo retirante no carbono 4		✓	
Lactona	✓	✓	
Cumarina	✓	✓	

É possível que a diminuição na barreira de energia de desidratação dos produtos de adição da via de Knoevenagel quando utilizado substituintes aromáticos ocorra devido a formação de empilhamento π entre o anel do β -cetoéster e o anel do benzaldeído. A exceção para isto é encontrada em substituintes aromáticos com grupos doadores no carbono 4 como o 4-hidrofenil. Este efeito não é observado em compostos alifáticos o que explicaria na literatura não ter reações que formem intermediário Knoevenagel uma vez que o comum é a utilização desde composto como reagentes. Este comportamento pode ser observado na **Figura 129**.

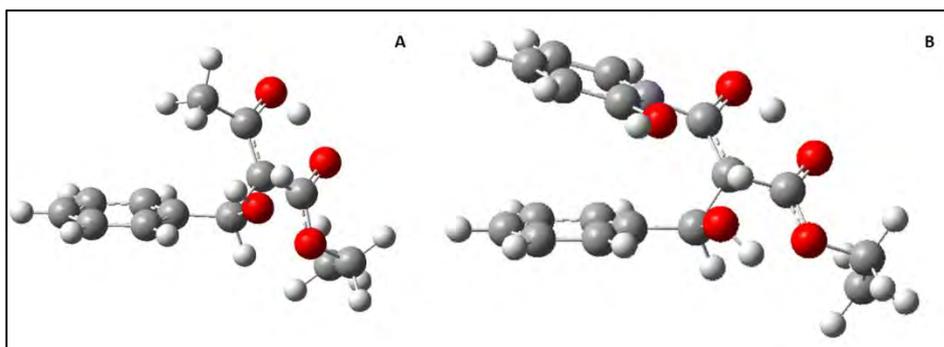


Figura 129: Exemplo do empilhamento π formado em substituintes aromatico. Sendo A (geometria a esquerda) o β -cetoester com substituinte metil e B (geometria a direita) o β -cetoester com substituinte 2-hidrofenil.

Na reação envolvendo o β -cetoéster derivado de cumarina apesar de ter um doador na posição 4 do primeiro anel este não mostrou interferência na formação do intermediário possivelmente por estar fora do local de interação entre o anel do benzaldeído e anel do da cumarina. Ainda é possível que a interação entre o oxigênio ligado a cumarina e o hidroxila do benzaldeído traga estabilidade a esta etapa tornando possível a formação do intermediário Knoevenagel.

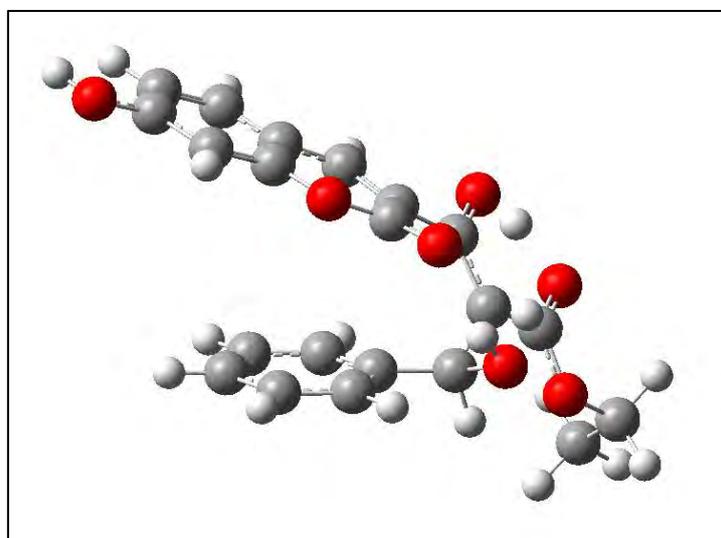


Figura 130: PS31a, destacando o empilhamento pi formado.

9. CONCLUSÃO

Os resultados obtidos a partir do modelo teórico proposto neste trabalho se comparam satisfatoriamente com as observações experimentais de Vitorio e

colaboradores (VITORIO et al., 2015), indicando que o núcleo de cumarina presente no β -cetoéster, utilizado neste trabalho, promove a mudança do mecanismo de iniciação do íon imínio para a via de Knoevenagel, mudança não vista anteriormente na literatura quando utilizado como meio reacional solvente prótico e catálise ácida.

O método DFT mostrou-se apto para descrever esta reação quando utilizado os funcionais M06-2X e BHandHLYP em conjunto com a base 6-31+G(d,p), sendo possível encontrar todos os pontos estacionários propostos. Em especial, o funcional M06-2X mostra-se mais adequado para a descrição teórica destes caminhos de reação assim como já era indicado pela literatura. (CHEON; JACQUEMIN; FLEURAT-LESSARD, 2012). O funcional B3LYP demonstrou não ter a mesma habilidade, visto que neste nível de cálculo não foi possível encontrar um ponto de sela, PS41a, indispensável para a reação visto que este ponto de sela é o responsável pela desidratação do produto de adição levando a formação do intermediário íon-imínio.

Também foi possível determinar o melhor método de solvatação que mostrou ser o IEFPCM usando raios de Bondi, com este método confirmou-se a tendência da presença das três possíveis formas do β -cetoéster (cetona, enol e protonado) assim como uma preferência pela formação do intermediário Knoevenagel em concordância com os resultados experimentais. O método CPCM com raios de Pauling mostra como a via de menor energia sendo a via do íon imínio sendo assim este método não entra em concordância com os resultados experimentais e por isso foi considerada como ineficiente para este sistema.

Neste trabalho foi possível concluir que não apenas o meio reacional, mas a natureza do β -cetoéster também traz influência na formação dos intermediários a serem formados e apesar de sempre haver a possibilidade de formação de intermediário íon imínio também é possível a formação de outros intermediários.

- **Propostas futuras**

Realização de cálculo de com ação do solvente explícito partindo da reação entre benzaldeído, ureia e acetoacetato de etila e posteriormente estender o modelo para os demais β -cetoéster utilizados neste trabalho. Esta sugestão de ordem surgiu, pois houve tentativas deste tipo de cálculo na reação entre o benzaldeído, ureia e β -cetoéster derivado de cumarina, porém não houve sucesso nem tempo para demais tentativas.

Realizar mais testes utilizando reagentes para o β -cetoéster como 6-hidroxi-naftalen-2-il (A) e o naftalen-2-il (B) gerando os compostos representados na **Figura 131**. Estes substituintes foram escolhidos para que seja possível uma análise de qual região da cumarina traria uma estabilidade ao intermediário Knoevenagel que não é apresentado pelas demais reações descritas na literatura nas mesmas condições que usada neste projeto.

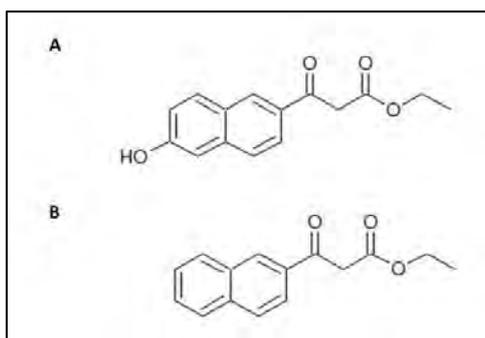


Figura 131: β -cetoésteres escolhidos para realização de testes

Apesar do benzaldeído ser o aldeído mais utilizado para reação de Biginelli seria interessante testar outros aldeídos visto que este também pode trazer alterações para a escolha da via preferencial. E principalmente entender porque reações de Biginelli utilizando aldeídos com substituintes alifáticos diminuem o rendimento ou até mesmo não reagem em certas condições reacionais.

Os cálculos feitos neste trabalho seguiram a temperatura *default*, estabelecida pelo programa G09, 298 kelvin (25°C), porém os experimentos realizados por Vitorio e colaboradores (RIBEIRO, 2015; VITORIO et al., 2015) foram realizados em de cerca 348 kelvin (75°C). Diante disso serão ainda realizados cálculos para investigar as tendências termodinâmicas observadas para estas reações em função da temperatura. Além disso, o cálculo de coeficientes de velocidade e simulações numéricas destas reações são propostos para uma investigação futura.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AL-MASOUDI, N. A.; AL-SALIHI, N. J.; MARICH, Y. A.; MARKUS, T. Synthesis and Fluorescence Properties of new Monastrol Analogs Conjugated Fluorescent Coumarin Scaffolds. **Journal of Fluorescence**, v. 26, p. 31–35, 2016.
- ALVIM, H. G. O.; DA SILVA JÚNIOR, E. N.; NETO, B. A. D. What do we know about multicomponent reactions? Mechanisms and trends for the Biginelli, Hantzsch, Mannich, Passerini and Ugi MCRs. **Royal Society of Chemistry Advances**, v. 4, n. 97, p. 54282–54299, 2014.
- ALVIM, H. G. O.; DE LIMA, T. B.; DE OLIVEIRA, H. C. B.; GOZZO, F. C.; MACEDO, J. L. De; ABDELNUR, P. V.; SILVA, W. A.; NETO, B. A. D. Ionic Liquid Effect over the Biginelli Reaction under Homogeneous and Heterogeneous Catalysis. **Journal of American Chemical Society Catalysis**, v. 3, p. 1420–1430, 2013.
- ALVIM, H. G. O.; LIMA, T. B.; DE OLIVEIRA, A. L.; DE OLIVEIRA, H. C. B.; SILVA, F. M.; GOZZO, F. C.; SOUZA, R. Y.; DA SILVA, W. A.; NETO, B. A. D. Facts, Presumptions, and Myths on the Solvent-Free and Catalyst-Free Biginelli Reaction. What is Catalysis for? **The Journal of Organic Chemistry**, v. 79, n. 8, p. 3383–3397, 2014.
- BATALHA, P. N. Recent Advances in Multicomponent Reactions: A Perspective Between the Years of 2008 and 2011. **Revista Virtual de Química**, v. 4, n. 1, p. 13–45, 2012.
- BIENAYMÉ, H.; HULME, C.; ODDON, G.; SCHMITT, P. Maximizing synthetic efficiency: Multi-component transformations lead the way. **Chemistry - A European Journal**, v. 6, n. 18, p. 3321–3329, 2000.
- BIGINELLI, P. Ueber Aldehyduramide des Acetessigäthers. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft**, v. 24, n. 1, p. 1317–1319, 1 jan. 1891a.
- BIGINELLI, P. Ueber Aldehyduramide des Acetessigäthers. II. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft**, v. 24, n. 2, p. 2962–2967, 1 jul. 1891b.
- BIGINELLI, P. Derivati aldeidureidici degli eteri acetil-ed ossal-acetico. **La Gazzetta chimica italiana**, p. 360–416, 1893.
- CEPANEC, I.; LITVIĆ, M.; FILIPAN-LITVIĆ, M.; GRÜNGOLD, I. Antimony(III) chloride-catalysed Biginelli reaction: a versatile method for the synthesis of dihydropyrimidinones through a different reaction mechanism. **Tetrahedron**, v. 63, n. 48, p. 11822–11827, 2007.
- CHEON, N.; JACQUEMIN, D.; FLEURAT-LESSARD, P. A qualitative failure of B3LYP for

textbook organic reactionsw. **Phys. Chem. Chem. Phys. Phys. Chem. Chem. Phys.**, v. 14, n. 14, p. 7170–7175, 2012.

CLARK, J. H.; MACQUARRIE, D. J.; SHERWOOD, J. The Combined Role of Catalysis and Solvent Effects on the Biginelli Reaction: Improving Efficiency and Sustainability. **Chemistry - A European Journal**, v. 19, n. 16, p. 5174–5182, 15 abr. 2013.

DE SOUZA, R. O. M. A.; DA PENHA, E. T.; MILAGRE, H. M. S.; GARDEN, S. J.; ESTEVES, P. M.; EBERLIN, M. N.; ANTUNES, O. A. C. The Three-Component Biginelli Reaction: A Combined Experimental and Theoretical Mechanistic Investigation. **Chemistry - A European Journal**, v. 15, n. 38, p. 9799–9804, 2009.

DE SOUZA, V. P. **SÍNTESE de dihidropirimidinonas fluorescentes via reação multicomponente de biginelli e estudo fotofísico visando aplicação como sondas moleculares.** 2017. UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, 2017.

DELGADO, G. Y. S. **Estrutura e reatividade de complexos metálicos.** 2017. Universidade Federal de Juiz de Fora, 2017.

FARHADI, A.; NOEI, J.; ALIYARI, R. H.; ALBAKHTIYARI, M.; TAKASSI, M. A. Experimental and theoretical study on a one-pot, three-component route to 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones/thiones $\text{TiCl}_3\text{OTf} \cdot [\text{bmim}]\text{Cl}$. **Research on Chemical Intermediates**, v. 42, n. 2, p. 1401–1409, 2016.

FESENKO, A. A.; GRIGORIEV, M. S.; SHUTALEV, A. D. Nucleophile-Mediated Ring Expansion of 5-Acyl-substituted 4-Mesyloxymethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-ones in the Synthesis of 7-Membered Analogues of Biginelli Compounds and Related Heterocycles. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 82, n. 15, p. 8085–8110, 2017.

FOLKERS, K.; HARWOOD, H. J.; TREAT, B. J. Researches on pyrimidines. CXXX. Synthesis of 2-keto-1,2,3,4-tetrahydropyrimidines. **Journal of the American Chemical Society**, v. 54, n. 9, p. 3751–3758, 1932.

FOLKERS, K.; JOHNSON, T. B. Researches on Pyrimidines. CXXXVI. The Mechanism of Formation of Tetrahydropyrimidines by the Biginelli Reaction. **Journal of the American Chemical Society**, v. 55, n. 9, p. 3784–3791, 1933.

GODOI, M. N.; COSTENARO, H. S.; KRAMER, E.; MACHADO, P. S.; MONTES, M. G.; 'OCA, D. **SÍNTESE DO MONASTROL E NOVOS COMPOSTOS DE BIGINELLI PROMOVIDA POR $\text{In}(\text{OTf})_3$.** **Química Nova Nova**, v. 28, n. 6, p. 1010–1013, 2005.

- GOULART, P. N.; DA SILVA, C. O.; WIDMALM, G. The importance of orientation of exocyclic groups in a naphthoxyloside: A specific rotation calculation study. **Journal of Physical Organic Chemistry**, v. 30, n. 12, p. 1–11, 2017.
- GUGGILAPU, S. D.; PRAJAPTI, S. K.; NAGARSENKAR, A.; LALITA, G.; NAIDU VEGI, G. M.; BABU, B. N. MoO₂Cl₂ catalyzed efficient synthesis of functionalized 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones/thiones and polyhydroquinolines: recyclability, fluorescence and biological studies. **New Journal of Chemistry**, v. 40, n. 1, p. 838–843, 2015.
- HACK, C. R. L. **Síntese de novos organocatalisadores sulfâmicos e aplicação na reação multicomponente de biginelli**. 2017. Universidade Federal do Rio Grande, 2017.
- HANTZSCH, A. Ueber die Synthese pyridinartiger Verbindungen aus Acetessigäther und Aldehydammoniak. **Justus Liebig's Annalen der Chemie**, v. 215, n. 1, p. 1–82, 1882.
- IBRAHIM, M. M.; EL-SHESHTAWY, H. S.; EL-KEMARY, M.; AL-JUAID, S.; YOUSSEF, M.; EL-AZAB, I. H. Synthesis, structure characterization, and anticancer activity of a novel oxygen-bridged tricyclic Biginelli adduct. **Journal of Molecular Structure**, v. 1137, p. 714–719, 2017.
- KAPPE, C. O. 100 Years of the Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis. **Tetrahedron**, v. 49, n. 32, p. 6937–6963, 1993.
- KAPPE, C. O. A reexamination of the mechanism of the Biginelli dihydropyrimidine synthesis. Support for an N - Acyliminium ion intermediate. **Journal of Organic Chemistry**, v. 62, n. 21, p. 7201–7204, 1997.
- KAPPE, C. O. Recent advances in the Biginelli dihydropyrimidine synthesis. New tricks from an old dog. **Research Accounts of Chemical**, v. 33, n. 12, p. 879–888, 2000a.
- KAPPE, C. O. Biologically active dihydropyrimidones of the Biginelli-type--a literature survey. **European journal of medicinal chemistry**, v. 35, p. 1043–1052, 2000b.
- KAPPE, C. O. The Generation of Dihydropyrimidine Libraries Utilizing Biginelli Multicomponent Chemistry. **QSAR & Combinatorial Science**, v. 22, n. 6, p. 630–645, 2003.
- KAPPE, C. O.; FABIAN, W. M. F.; SEMONES, M. A. Conformational analysis of 4-aryl-dihydropyrimidine calcium channel modulators. A comparison of ab initio, semiempirical and X-ray crystallographic studies. **Tetrahedron**, v. 53, n. 8, p. 2803–2816, 1997.
- KHEDKAR, S.; AUTI, P. 1, 4-Dihydropyridines: A Class of Pharmacologically Important Molecules. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 14, n. 3, p. 282–290, fev. 2014.

- KISS, K.; CSÁMPAI, A.; SOHÁR, P. New ferrocenyl-substituted heterocycles. Formation under Biginelli conditions, DFT modelling, and structure determination. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 695, n. 15–16, p. 1852–1857, 2010.
- LIMA, F. B. De. **Modelagem estrutural em solução por métodos contínuos de solvatação**. 2016. Universidade Federal Rural de Pernambuco, 2016.
- LU, N.; CHEN, D.; ZHANG, G.; LIU, Q. Theoretical Investigation on Enantioselective Biginelli Reaction Catalyzed by Natural Tartaric Acid. **International Journal of Quantum Chemistry**, v. 111, n. 9, p. 2031–2038, 2010.
- MA, J. G.; ZHANG, J. M.; JIANG, H. H.; MA, W. Y.; ZHOU, J. H. DFT study on mechanism of the classical Biginelli reaction. **Chinese Chemical Letters**, v. 19, n. 3, p. 375–378, 2008.
- MANNICH, C.; KRÖSCHE, W. Ueber ein Kondensationsprodukt aus Formaldehyd, Ammoniak und Antipyrin. **Archiv der Pharmazie**, v. 250, n. 1, p. 647–667, 1912.
- MARQUES, M. V.; BISOL, T. B.; SÁ, M. M. Reações multicomponentes de biginelli e de mannich nas aulas de química orgânica experimental. Uma abordagem didática de conceitos da química verde. **Quimica Nova**, v. 35, n. 8, p. 1696–1699, 2012.
- MARQUES, M. V.; RUSSOWSKY, D.; FONTOURA, L. A. M. Análise conformacional de compostos de Biginelli com atividade antineoplásica. **Ecletica Quimica**, v. 35, n. 4, p. 33–38, 2010.
- MEDEIROS, M. de A. **Transformação de olefinas alil aromáticas pela seqüência: hidroformilação/ condensação de knoevenagel / hidrogenação**. 2006. Universidade Federal de Minas Gerais, 2006.
- OLIVEIRA, V. P. **Estudo teórico das contribuições energéticas envolvidas na formação dos complexos: [mg(h₂o)_n-base nucleica]₂⁺**. 2013. Universidade de Brasília, 2013.
- PLIEGO JUNIOR, J. R. Modelos contínuos do solvente: Fundamentos. **Quimica Nova**, v. 29, n. 3, p. 535–542, 2006.
- RAMOS, L. M. **Reações de biginelli promovidas por um novo catalisador de ferro ionicamente marcado**. 2012. Universidade de Brasília, 2012.
- RAMOS, L. M.; PONCE DE LEON Y TOBIO, A. Y.; DOS SANTOS, M. R.; DE OLIVEIRA, H. C. B.; GOMES, A. F.; GOZZO, F. C.; DE OLIVEIRA, A. L.; NETO, B. A. D. Mechanistic studies on Lewis acid catalyzed Biginelli reactions in ionic liquids: Evidence for the reactive intermediates and the role of the reagents. **Journal of Organic Chemistry**, v. 77, n. 22, p.

10184–10193, 2012.

RAVISHANKARA, A. R. Heterogeneous and multiphase chemistry in the upper troposphere and the lower stratosphere. **Science**, v. 276, n. May, p. 1058–1065, 1997.

RIBEIRO, F. V. **SÍNTESE de biginelli aplicada ao desenvolvimento de novas cumarino-diidropirimidinonas com potencial uso no diagnóstico e tratamento de cânceres associados à hsp 90**. 2015. Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, 2015.

ROGERIO, K. R.; VITÓRIO, F.; KUMMERLE, A. E.; GRAEBIN, C. S. Reações Multicomponentes: Um breve Histórico e a Versatilidade destas Reações na Síntese de Moléculas Bioativas. **Revista Virtual de Química**, v. 8, n. 6, p. 1934–1962, 2016.

SAHER, L.; MAKHLOUFI-CHEBLI, M.; DERMECHE, L.; BOUTEMEUR-KHEDIS, B.; RABIA, C.; SILVA, A. M. S.; HAMDI, M. Keggin and Dawson-type polyoxometalates as efficient catalysts for the synthesis of 3,4-dihydropyrimidinones: Experimental and theoretical studies. **Tetrahedron Letters**, v. 57, n. 13, p. 1492–1496, 2016.

SAMEERA, W. M. C.; MAEDA, S.; MOROKUMA, K. Computational Catalysis Using the Artificial Force Induced Reaction Method. **Accounts of Chemical Research**, v. 49, n. 4, p. 763–773, 2016.

SHEN, Z.; XU, X.; JI, S. Brønsted Base-Catalyzed One-Pot Three-Component Biginelli-Type Reaction: An Efficient Synthesis of 4, 5, 6-Triaryl-3, 4-dihydropyrimidin-2 (1H)-one and Mechanistic Study. **Journal of Organic Chemistry**, v. 75, n. 4, p. 1162–1167, 2010.

SILVA, D. L. Da. **Reação de biginelli: uso de ácidos p-sulfônico-calix [n] arenos como catalisadores na síntese de 3, 4-diidropirimidinonas de interesse biológico**. 2011. Universidade Federal de Minas Gerais como, 2011.

SILVA, G. C. O.; CORREA, J. R.; RODRIGUES, M. O.; ALVIM, H. G. O.; GUIDO, B. C.; GATTO, C. C.; WANDERLEY, K. A.; FIORAMONTE, M.; GOZZO, F. C.; DE SOUZA, R. O. M. A.; NETO, B. A. D. The Biginelli reaction under batch and continuous flow conditions: catalysis, mechanism and antitumoral activity. **Royal Society of Chemistry Advances**, v. 5, p. 48506–48515, 2015.

SRIVASTAVA, V. An improved protocol for Biginelli reaction. **Green and Sustainable Chemistry**, v. 3, n. 2A, p. 38–40, 2013.

STRECKER, A. Ueber die künstliche Bildung der Milchsäure und einen neuen, dem Glycocoll homologen Körper; **Justus Liebigs Annalen der Chemie**, v. 75, n. 1, p. 27–45, 1850.

STRÜBING, D.; NEUMANN, H.; KLAUS, S.; HÜBNER, S.; BELLER, M. A facile and efficient synthesis of enyne-reaction precursors by multicomponent reactions. **Tetrahedron**, v. 61, n. 48, p. 11333–11344, 2005.

SWEET, F.; FISSEKIS, J. D. On the Synthesis of 3,4-Dihydro-2(1H)-Pyrimidinones and the Mechanism of the Biginelli Reaction. **Journal of the American Chemical Society**, v. 95, n. 26, p. 8741–8749, 1973.

UGI, I.; MEYR, R.; FETZER, U.; STEINBRUCKNER, C. Studies on isonitriles. **Angewandte Chemie**, v. 71, n. 11, p. 386, 7 jun. 1959.

VIEIRA, Y. W. **A reação de diels-alder de p-benzoquinonas em versão multicomponente**. 2005. Universidade Federal de São Carlos, 2005.

VITORIO, F.; PEREIRA, T. M.; CASTRO, R. N.; GUEDES, G. P.; GRAEBIN, C. S.; KUMMERLE, A. E. Synthesis and mechanism of novel fluorescent coumarin-dihydropyrimidinone dyads obtained by the Biginelli multicomponent reaction. **New Journal of Chemistry**, v. 39, p. 2323–2332, 2015.

YILDIRIM, A.; KAYA, Y. Sustainable synthetic approaches using [C16Im][Oxa] as a flexible organocatalyst and DFT studies toward 3,4-dihydropyrimidinones and benzoxazines. **Monatshefte fur Chemie**, v. 148, n. 6, p. 1–10, 2017.

ZHU, J. Recent Developments in the Isonitrile-Based Multicomponent Synthesis of Heterocycles. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 7, p. 1133–1144, 2003.

ANEXOS

A - Coordenadas cartesianas (em angstroms) e frequências vibracionais (em cm^{-1}) dos pontos de sela e pontos estacionários em fase condensada

Neste anexo encontra-se descrito as coordenadas cartesianas (em angstroms) e suas frequências em método IEFPCM//M06-2x/6-31+G(d,p). Correspondendo a seguinte ordem: Reagentes, via de Knoevenagel, via do íon imínio, via da enamina e DHPM (que é a mesma estrutura formada nas três vias)

- **Reagentes**

1a (ureia)

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm^{-1})			
N	1,155389	-0,583042	-0,040937	386,50	427,84	443,03	
H	2,005716	-0,070310	0,132908	489,72	563,67	591,61	
H	1,154110	-1,557502	0,219778	780,65	1006,00	1053,80	
C	-0,000005	0,143581	0,000018	1168,29	1444,21	1621,15	
O	-0,000018	1,378574	-0,000032	1629,34	1728,19	3628,12	
N	-1,155387	-0,583062	0,040991	3633,25	3759,64	3760,07	
H	-2,005722	-0,070353	-0,132883				
H	-1,154087	-1,557533	-0,219684				

2a (benzaldeído)

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm^{-1})			
C	1,729017	1,060886	0,000010	106,94	232,41	254,75	
C	0,355276	1,290285	-0,000010	428,13	445,48	470,59	
C	-0,530580	0,210605	-0,000023	627,28	657,55	706,68	
C	-0,046690	-1,102438	-0,000017	765,35	846,90	878,11	
C	1,323169	-1,329439	0,000000	960,70	19,96	1020,58	
C	2,209501	-0,247885	0,000014	1032,71	56,35	1064,55	
H	-0,036593	2,303433	-0,000012	1118,04	184,64	1194,98	
H	-0,756501	-1,922653	-0,000029	1249,45	345,91	1375,20	
H	1,707730	-2,342745	0,000002	1428,68	506,24	1543,54	
H	3,278865	-0,428917	0,000029	1672,06	693,38	1803,44	
C	-1,984132	0,474762	-0,000045	3038,37	209,36	3213,70	
O	-2,834761	-0,394503	0,000051	3227,13	234,16	3239,22	
H	-2,273003	1,540930	0,000006				
H	2,421746	1,894155	0,000023				

3a (β -cetoéster derivado de cumarina na forma cetona)

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)		
C	4,511946	-0,769362	0,016496	37,66	59,35	67,23
C	3,283683	-1,301532	-0,368616	75,22	108,34	125,85
C	2,161015	-0,497767	-0,256073	145,47	158,76	180,25
C	2,230439	0,820984	0,221943	193,08	256,25	265,92
C	3,487267	1,327019	0,605553	289,06	310,39	314,39
C	4,618854	0,548695	0,503869	339,21	356,83	402,74
H	3,210814	-2,313676	-0,744229	428,72	442,66	449,62
C	1,022575	1,569794	0,264318	463,33	471,37	472,51
H	3,551200	2,342229	0,981327	520,35	576,8	607,09
H	5,588307	0,932456	0,801194	615,7	658,44	660,64
C	-0,166952	1,038353	-0,136511	681,15	723,71	744,72
C	-0,219394	-0,346101	-0,600495	770,16	787,32	824,03
H	1,038199	2,598722	0,612934	836,14	847,82	870,21
O	5,585853	-1,572997	-0,097856	879,64	911,82	963,19
H	6,389165	-1,126948	0,203508	966,63	982,22	994,52
O	0,969493	-1,031164	-0,637080	1008,49	1041,55	1078,35
O	-1,205414	-0,956405	-0,955065	1133,89	1136,64	1174,23
C	-1,375765	1,909858	-0,106220	1178,36	1193,82	1197,69
O	-1,288708	3,052882	0,308292	1234,43	1251,74	1271
C	-2,703789	1,383440	-0,605271	1289,84	1341,16	1347,87
H	-3,416029	2,211318	-0,597417	1364,29	1378,15	1415,9
H	-2,621026	0,987186	-1,618484	1419,28	1437,36	1445,15
C	-3,207435	0,291150	0,306652	1451,13	1495,7	1500,23
O	-2,791108	0,110481	1,431994	1513,38	1515,67	1566,24
O	-4,184098	-0,413761	-0,255313	1628,09	1680,83	1699,38
C	-4,687295	-1,529101	0,512267	1794,94	1807,56	1811,66
H	-5,662947	-1,741528	0,077287	3084,28	3117,39	3130,61
H	-4,811221	-1,209082	1,547900	3168,08	3175,6	3184,55
C	-3,744092	-2,709001	0,399406	3201,26	3225,99	3229,64
H	-4,130975	-3,546065	0,984826	3238,73	3253,41	3857,56
H	-3,648022	-3,025275	-0,640714			
H	-2,755310	-2,438736	0,773946			

4a (β -cetoéster derivado de cumarina na forma enol)

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)		
C	5,172516	-0,043457	0,068831	31,71	62,76	74,56
C	4,181684	-1,021064	0,064740	81,62	106,31	117,35
C	2,858627	-0,608273	0,037209	140,51	153,95	200,80
C	2,495965	0,745200	0,014578	217,87	229,66	273,41
C	3,520995	1,708751	0,020633	280,08	301,15	342,09
C	4,845219	1,326639	0,047288	364,23	367,61	405,26
H	4,435536	-2,072819	0,083327	440,60	450,31	455,61
C	1,106662	1,059239	-0,018700	478,80	480,06	482,89
H	3,252559	2,759452	0,001568	524,17	597,18	654,67
H	5,637709	2,067625	0,050871	659,68	677,70	687,81
C	0,147848	0,089964	-0,031654	724,03	758,56	767,15
C	0,553153	-1,317962	-0,004980	785,98	789,60	831,82
H	0,804951	2,101236	-0,037637	836,88	850,25	851,81
O	6,452053	-0,468744	0,095435	875,99	880,61	891,02
H	7,063970	0,279608	0,094821	926,10	984,34	996,21
O	1,900241	-1,573999	0,032311	1008,85	1009,47	1054,64
O	-0,174384	-2,286195	-0,011556	1102,59	1130,41	1152,23
C	-1,272494	0,474500	-0,080939	1171,26	1181,96	1207,32
O	-1,440028	1,801418	-0,089928	1225,11	1255,32	1266,63
C	-2,328609	-0,386449	-0,126306	1286,60	1325,58	1339,12
H	-2,418003	1,972317	-0,125005	1355,90	1395,47	1402,93
H	-2,177763	-1,452442	-0,123592	1416,16	1424,77	1438,32
C	-3,675411	0,145789	-0,196094	1473,70	1499,20	1509,75
O	-3,952899	1,351764	-0,185409	1520,11	1522,81	1564,76
O	-4,614673	-0,794598	-0,288885	1642,73	1660,63	1692,59
C	-5,984733	-0,347792	-0,362389	1700,91	1722,04	1812,92
H	-6,516438	-1,188173	-0,806440	3090,32	3135,93	3173,11
H	-6,035735	0,511232	-1,032708	3177,55	3200,58	3218,32
C	-6,516909	-0,012874	1,015430	3240,38	3252,53	3257,18
H	-7,565270	0,284097	0,940762	3268,49	3313,47	3870,92
H	-6,449313	-0,880880	1,673808			
H	-5,953601	0,814014	1,450790			

5a (β -cetoéster derivado de cumarina protonado)

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)		
C	5,184268	-0,045594	0,054841	35,13	69,24	76,20
C	4,186467	-1,024242	0,069288	84,23	109,53	115,64
C	2,871935	-0,609306	0,043419	131,39	144,28	190,97
C	2,519974	0,762424	0,003114	200,42	228,58	263,96
C	3,559249	1,727322	-0,010844	280,79	293,20	300,89
C	4,870663	1,336410	0,014790	360,85	379,34	421,78
H	4,440814	-2,075146	0,103031	430,53	452,30	456,66
C	1,163340	1,091703	-0,024229	469,18	476,65	520,99
H	3,294275	2,778193	-0,044641	527,63	588,13	598,09
H	5,673193	2,065401	0,004162	651,33	653,66	669,43
C	0,185209	0,106305	-0,014587	685,90	721,14	755,07
C	0,568508	-1,305571	0,033305	776,49	786,45	827,32
H	0,862768	2,134934	-0,057564	837,91	852,76	867,61
O	6,444997	-0,474736	0,082118	884,86	908,23	952,55
H	7,073985	0,261394	0,071509	976,69	988,84	995,06
O	1,913697	-1,568736	0,058955	1023,92	1030,40	1058,82
O	-0,180369	-2,251525	0,055336	1121,65	1128,23	1164,52
C	-1,186357	0,485350	-0,054960	1174,76	1188,00	1205,59
O	-1,466539	1,730387	-0,078180	1207,84	1220,58	1268,20
H	-2,507636	1,832031	-0,102874	1286,88	1303,81	1335,16
C	-3,677205	0,114199	-0,170675	1337,62	1370,90	1382,05
O	-3,861033	1,331641	-0,142448	1411,52	1418,00	1431,75
O	-4,628934	-0,764958	-0,285914	1462,36	1490,54	1499,90
C	-5,998804	-0,269912	-0,373343	1507,19	1509,95	1526,47
H	-6,540682	-1,099564	-0,821530	1528,53	1542,45	1600,93
H	-6,003273	0,585618	-1,049004	1634,27	1660,96	1692,71
C	-6,518182	0,080324	1,002461	1763,48	1839,39	2436,93
H	-7,558199	0,401333	0,918662	3098,61	3113,19	3146,79
H	-6,476696	-0,788077	1,661473	3148,10	3184,13	3187,64
H	-5,940245	0,896052	1,439233	3219,53	3229,53	3246,44
C	-2,307886	-0,512629	-0,078331	3249,37	3274,14	3846,81
H	-2,252506	-1,139295	0,818764			
H	-2,158113	-1,212591	-0,905875			

6a (benzaldeído protonado)

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)		
C	-1,796614	1,047765	-0,000009	115,02	213,24	258,15
C	-0,436032	1,306407	-0,000002	415,50	442,58	450,52
C	0,472881	0,228036	0,000008	616,07	622,07	671,26
C	0,017218	-1,109563	0,000004	719,58	801,28	835,61
C	-1,341861	-1,351927	-0,000004	871,48	991,03	1016,79
C	-2,241668	-0,276179	-0,000010	1028,76	1051,37	1058,83
H	-0,061158	2,324658	-0,000001	1100,72	1132,10	1183,60
H	0,734926	-1,921888	0,000009	1195,51	1213,22	1303,16
H	-1,715551	-2,367854	-0,000005	1372,45	1405,12	1423,72
H	-3,307536	-0,477004	-0,000016	1505,39	1543,47	1631,54
C	1,851701	0,535503	0,000021	1656,38	1686,58	3231,56
H	2,194500	1,569071	0,000007	3235,34	3245,23	3253,36
H	-2,509828	1,862697	-0,000014	3254,93	3263,13	3756,91
O	2,723961	-0,399054	0,000013			
H	3,642048	-0,076572	0,000003			

H₃O⁺

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)		
O	-0,00030	0,00040	0,00000	700,48	1557,15	1587,39
H	-0,79307	0,56214	0,00000	3695,94	3858,02	3867,79
H	-0,08984	-0,96663	0,00000			
H	0,88321	0,40330	0,00000			

H₂O

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)		
O	0,000000	0,000000	0,120177	1615,66	3875,87	3980,53
H	0,000000	0,765636	-0,464551			
H	0,000000	-0,765636	-0,464551			

- **Via de Knoevenagel**

c30a

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)		
C	5,937782	0,375384	-1,231795	23,98	42,34	51,46
C	4,677562	0,213967	-1,758574	58,97	74,19	81,63
C	3,567685	0,013496	-0,912780	90,05	102,31	118,09
C	3,792866	-0,017435	0,472194	135,09	137,25	141,74
C	5,047687	0,142301	1,031645	147,88	183,67	186,68
C	6,122267	0,342196	0,167570	202,46	221,28	251,04
H	2,033000	-0,175574	-2,433256	264,78	275,89	293,48
H	6,791715	0,532794	-1,880787	307,59	326,69	345,89
H	4,522624	0,237203	-2,831429	356,66	382,95	391,20
C	2,240176	-0,189677	-1,367419	412,11	430,63	432,78
H	5,192871	0,116317	2,103819	454,32	455,75	466,60
C	1,478859	-0,384101	0,926676	472,41	483,24	494,80
C	1,213549	-0,428072	-0,495203	514,79	605,02	619,82
C	-1,030947	-1,507809	-0,397721	640,98	652,71	656,17
H	-0,739427	-2,101010	0,456491	684,05	691,45	700,04
C	-2,385229	-1,619990	-0,907677	724,77	760,10	769,39
O	-3,170813	-2,374116	-0,137427	777,93	786,15	791,31
C	-4,503356	-2,648453	-0,628588	830,29	832,51	850,73
H	-4,785127	-3,574587	-0,130035	854,24	864,30	871,52
H	-4,444078	-2,816118	-1,704581	871,68	875,61	899,15
C	-5,454616	-1,521833	-0,292426	934,17	976,42	988,43
H	-5,144087	-0,595888	-0,781499	994,42	1003,58	1011,92
H	-6,457943	-1,777254	-0,639687	1015,31	1023,46	1037,26
H	-5,499328	-1,367632	0,788617	1045,69	1060,36	1079,43
O	-0,415634	0,009844	-2,113745	1110,52	1130,08	1133,15
H	-1,332221	-0,224792	-2,398455	1154,64	1169,16	1183,58
O	7,330957	0,500432	0,730114	1192,39	1197,30	1206,66
H	8,017449	0,645499	0,063954	1221,59	1228,34	1259,59
O	0,655200	-0,461941	1,845552	1263,72	1269,63	1291,69
O	2,747125	-0,202971	1,328802	1295,59	1330,32	1341,17
O	-2,787948	-1,065009	-1,931605	1352,30	1354,73	1393,99
C	-0,148246	-0,670124	-1,000939	1398,83	1416,79	1424,44
C	-2,813621	0,963620	1,156409	1430,28	1436,32	1443,27
C	-4,107669	1,416665	0,839429	1475,31	1497,78	1499,54
C	-1,681594	1,602969	0,610999	1505,94	1519,95	1525,97
C	-4,272036	2,474142	-0,043233	1538,12	1564,80	1601,50
H	-4,970114	0,935084	1,289079	1641,48	1658,55	1670,93
C	-1,855104	2,658538	-0,264846	1676,59	1684,28	1696,18
H	-0,683232	1,286641	0,891571	1725,23	1742,77	2249,64

Continuação geometria do c30a

	Coordenadas Cartesianas (angstroms)			Frequências (cm ⁻¹)		
C	-3,147234	3,087108	-0,594524	3082,87	3128,59	3165,82
H	-5,264963	2,822094	-0,298313	3172,50	3198,26	3224,29
H	-0,992737	3,154929	-0,691986	3229,35	3231,60	3232,67
H	-3,273473	3,911512	-1,286798	3237,85	3240,68	3241,51
O	-1,697881	-0,761905	2,423702	3250,07	3253,58	3258,41
H	-0,738881	-0,529801	2,043040	3296,85	3402,29	3859,29
C	-2,731835	-0,148757	2,054901			
H	-3,659034	-0,532492	2,482688			

PS30a

	Coordenadas Cartesianas (angstroms)			Frequências (cm ⁻¹)		
C	5,379097	-0,661798	-1,304443	-268,03	28,28	50,36
C	4,073591	-0,650013	-1,731620	65,85	68,43	74,30
C	3,014572	-0,638243	-0,798600	79,26	93,65	116,12
C	3,333324	-0,642988	0,572646	124,63	131,99	148,98
C	4,637988	-0,658768	1,029151	161,06	184,41	204,89
C	5,660302	-0,666633	0,080056	217,70	221,52	239,61
H	1,372791	-0,672482	-2,209022	250,50	278,76	289,81
H	6,197651	-0,670917	-2,015319	312,91	327,52	353,77
H	3,840255	-0,650831	-2,790405	381,04	389,73	407,46
C	1,649857	-0,652343	-1,159384	417,74	447,04	448,97
H	4,860519	-0,663667	2,088031	454,00	468,19	480,14
C	1,019050	-0,608079	1,202678	490,52	504,65	522,60
C	0,659962	-0,673184	-0,207550	572,84	597,23	607,88
C	-1,800973	-1,141091	0,185787	623,44	633,08	654,31
H	-1,601959	-1,618482	1,134319	669,65	694,23	697,04
C	-3,088768	-1,372298	-0,459691	714,69	740,08	762,87
O	-3,989716	-1,912919	0,338762	778,36	787,96	796,15
C	-5,340084	-2,045146	-0,176031	804,47	830,86	838,07
H	-5,786195	-2,815389	0,449912	843,25	857,44	863,20
H	-5,284535	-2,393931	-1,207162	883,77	889,50	908,35
C	-6,070595	-0,724726	-0,059141	932,36	959,25	985,20
H	-5,592473	0,039216	-0,676938	989,32	1001,04	1012,05
H	-7,099933	-0,844669	-0,402093	1013,88	1015,60	1020,23
H	-6,091090	-0,389918	0,980051	1044,80	1063,28	1066,86
O	-0,930049	-0,423478	-1,878470	1104,08	1110,85	1128,66
H	-1,907496	-0,589976	-2,089936	1132,27	1162,03	1183,84
O	6,917823	-0,680007	0,542915	1184,33	1189,42	1206,96
H	7,558495	-0,682191	-0,181994	1208,09	1232,76	1235,14
O	0,246529	-0,509313	2,139535	1262,62	1271,41	1288,90

Continuação da coordenada cartesiana da geometria otimizada em fase condensada do PS30a

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)		
O	2,342721	-0,625672	1,507703	1299,70	1333,83	1342,56
O	-3,334298	-1,026722	-1,622672	1361,83	1364,80	1377,60
C	-0,728541	-0,763468	-0,635182	1398,64	1419,75	1425,81
C	-1,633488	1,773112	0,490036	1436,52	1441,53	1450,03
C	-2,102823	2,165306	-0,773289	1493,80	1493,96	1501,30
C	-0,474502	2,351665	1,028393	1515,03	1519,79	1525,21
C	-1,418670	3,136023	-1,493594	1533,72	1556,86	1558,35
H	-3,001468	1,704718	-1,176354	1602,05	1629,43	1667,69
C	0,200227	3,323597	0,301885	1673,27	1682,91	1693,44
H	-0,107623	2,064519	2,008418	1719,66	1786,97	2918,75
C	-0,269894	3,714276	-0,954447	3088,12	3145,29	3169,54
H	-1,782456	3,445506	-2,465876	3182,06	3211,00	3212,29
H	1,087593	3,786030	0,717036	3225,90	3226,43	3236,25
H	0,259498	4,478745	-1,511247	3241,69	3241,84	3247,57
O	-2,227438	0,430608	2,439878	3251,94	3253,48	3267,19
H	-1,279138	0,430625	2,686156	3282,38	3658,91	3851,21
C	-2,414099	0,771438	1,200191			
H	-3,446220	0,624374	0,881936			

30a

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)		
C	-6,228475	-0,990942	0,469572	29,99	32,43	47,57
C	-5,008722	-1,611936	0,473481	61,73	70,29	81,72
C	-3,820501	-0,867281	0,259514	96,40	103,88	123,12
C	-3,929034	0,527215	0,039600	133,78	150,27	164,75
C	-5,145533	1,174158	0,036542	183,69	191,20	210,37
C	-6,296176	0,408061	0,250901	218,20	230,75	261,37
H	-2,435505	-2,508110	0,386817	265,62	292,05	299,43
H	-7,143065	-1,549780	0,630543	318,61	347,77	389,22
H	-4,930892	-2,680814	0,638842	404,59	422,28	429,27
C	-2,547827	-1,439218	0,229528	441,37	452,84	461,23
H	-5,214732	2,240575	-0,132948	469,97	476,18	478,04
C	-1,552922	0,772245	-0,216653	515,37	524,95	542,96
C	-1,416010	-0,668211	-0,008047	596,21	601,58	625,77
C	1,144178	-0,591054	-0,348443	632,94	652,27	672,32
H	0,982306	0,151930	-1,130359	674,64	704,67	721,88
C	2,248912	-1,528954	-0,770824	722,70	731,80	761,25
O	3,260203	-0,903328	-1,299403	781,83	791,25	800,06
C	4,473391	-1,675308	-1,550276	825,78	851,79	856,00

Continuação da coordenada cartesiana da geometria otimizada em fase condensada do

30a

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)		
H	5,010112	-1,078283	-2,283665	858,77	877,58	880,75
H	4,183043	-2,629945	-1,988172	915,96	917,85	931,37
C	5,244633	-1,837759	-0,260098	957,02	992,89	1001,54
H	4,666436	-2,406158	0,471198	1014,37	1014,81	1017,96
H	6,169611	-2,380886	-0,461113	1031,18	1037,08	1042,95
H	5,499314	-0,862994	0,159012	1069,19	1080,40	1121,77
O	-0,119721	-2,583383	0,074838	1125,02	1130,25	1146,57
H	0,853344	-2,917627	-0,114300	1151,04	1161,76	1178,57
O	-7,456308	1,061019	0,240409	1186,36	1189,98	1198,71
H	-8,207067	0,470615	0,401730	1215,64	1230,35	1238,24
O	-0,657963	1,565225	-0,415798	1263,27	1275,80	1298,49
O	-2,819648	1,277157	-0,183519	1318,43	1326,99	1337,83
O	2,217197	-2,743240	-0,561415	1343,36	1366,97	1369,97
C	-0,148477	-1,316661	-0,089024	1374,03	1405,06	1414,66
C	0,762994	0,119169	2,127028	1430,68	1439,94	1463,65
C	0,683623	-1,104457	2,799707	1480,06	1488,93	1499,73
C	-0,013748	1,191355	2,563309	1500,93	1504,59	1518,33
C	-0,187883	-1,264610	3,872822	1521,15	1545,88	1551,52
H	1,313048	-1,935906	2,490810	1596,45	1632,62	1659,30
C	-0,885100	1,031815	3,640440	1673,19	1695,31	1697,14
H	0,057981	2,154711	2,070872	1759,77	1819,92	2431,28
C	-0,980328	-0,195900	4,291865	3087,08	3105,48	3152,22
H	-0,241417	-2,218218	4,385579	3162,69	3172,63	3178,18
H	-1,484815	1,871797	3,971706	3195,30	3220,68	3221,63
H	-1,659764	-0,317912	5,127214	3228,29	3234,37	3240,60
O	1,995449	1,536695	0,546159	3246,21	3249,93	3256,52
H	1,187711	1,963443	0,220287	3265,46	3801,93	3820,72
C	1,688520	0,234173	0,928206			
H	2,645151	-0,227737	1,196645			

PS31a

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)		
C	4,747397	-1,582906	-1,155712	-1681,56	21,40	34,12
C	3,448482	-2,032373	-1,106346	47,13	55,97	69,02
C	2,508593	-1,423056	-0,246392	76,11	88,28	102,17
C	2,941673	-0,350658	0,557022	116,80	130,15	143,44
C	4,238684	0,126192	0,521598	175,25	184,58	219,62
C	5,140146	-0,496372	-0,342695	220,71	226,97	237,60
H	0,764683	-2,563724	-0,846173	255,66	263,34	294,10

Continuação da coordenada cartesiana da geometria otimizada em fase condensada do PS31a

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)		
H	5,470273	-2,049417	-1,816895	307,92	315,76	374,53
H	3,130801	-2,859943	-1,732461	392,08	412,62	417,52
C	1,138943	-1,776474	-0,196639	430,66	436,66	454,66
H	4,547198	0,956791	1,144979	461,45	462,86	470,53
C	0,769963	-0,072036	1,521436	479,99	496,60	516,66
C	0,265578	-1,076332	0,595463	544,40	562,90	608,56
C	-2,224431	-0,370671	0,508169	626,34	630,90	648,15
H	-2,381487	0,206588	1,755119	652,29	691,52	712,53
C	-3,568302	-0,893254	0,142764	716,27	722,78	743,76
O	-4,507930	0,016334	0,092135	771,62	784,12	788,76
C	-5,862677	-0,414966	-0,231280	812,95	827,36	831,61
H	-6,482739	0,392609	0,154918	848,48	859,29	869,32
H	-6,066257	-1,333628	0,320681	876,34	885,29	900,02
C	-6,021654	-0,590245	-1,726261	955,02	961,55	972,78
H	-5,387420	-1,397736	-2,098137	977,76	1001,86	1005,49
H	-7,062696	-0,841442	-1,944127	1012,18	1017,51	1031,92
H	-5,773557	0,335688	-2,250061	1045,97	1074,09	1108,41
O	-1,448579	-2,583267	0,250272	1123,47	1129,06	1132,76
H	-2,481227	-2,642526	0,065569	1152,78	1171,13	1180,02
O	6,391584	-0,012176	-0,359372	1188,80	1193,93	1211,90
H	6,949646	-0,497213	-0,983088	1223,47	1227,13	1233,72
O	0,122867	0,468776	2,399681	1258,26	1276,20	1290,36
O	2,080438	0,256713	1,422378	1317,18	1325,86	1330,56
O	-3,787054	-2,096468	-0,050322	1346,71	1354,44	1362,59
C	-1,162839	-1,350939	0,467829	1372,66	1401,94	1406,92
C	-0,777481	1,726578	-0,226276	1419,86	1423,70	1440,26
C	-0,250418	1,180108	-1,400325	1446,46	1484,15	1487,46
C	-0,160651	2,837256	0,352354	1493,50	1501,02	1511,56
C	0,908782	1,710734	-1,962325	1515,60	1555,90	1557,72
H	-0,734721	0,328638	-1,872611	1604,32	1632,35	1670,31
C	0,997583	3,369134	-0,213210	1674,83	1693,79	1695,64
H	-0,569284	3,296044	1,247967	1736,13	1752,68	1791,71
C	1,541327	2,800656	-1,363215	2378,31	3079,32	3133,96
H	1,318154	1,269021	-2,865099	3162,44	3170,05	3186,51
H	1,474851	4,224983	0,252254	3198,03	3202,40	3206,45
H	2,450616	3,206598	-1,794352	3218,45	3222,12	3223,61
O	-2,251549	1,501203	1,799960	3226,50	3235,01	3237,06
H	-1,378102	1,570455	2,241435	3253,58	3646,17	3841,88
C	-2,036032	1,149120	0,371630			
H	-2,908819	1,559368	-0,135945			

31a

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)		
C	6,055359	-0,538533	-0,950495	23,69	40,76	44,90
C	4,817579	-1,080113	-1,189941	63,89	66,03	84,28
C	3,678318	-0,601385	-0,502828	97,91	106,13	120,68
C	3,845658	0,444634	0,428053	135,68	161,01	171,26
C	5,079867	1,008438	0,683521	190,84	194,09	206,92
C	6,183833	0,512975	-0,012862	258,76	271,00	276,10
H	2,230791	-1,928644	-1,388927	308,75	312,40	332,81
H	6,933911	-0,900247	-1,472101	358,51	393,83	420,40
H	4,695417	-1,882214	-1,909249	426,94	437,32	451,97
C	2,382040	-1,113374	-0,687561	455,16	461,34	473,36
H	5,193129	1,807632	1,403718	479,94	488,70	512,85
C	1,494815	0,483575	0,964805	519,56	588,92	616,27
C	1,295898	-0,594317	-0,012891	624,80	648,04	662,29
C	-1,298039	-0,660299	0,001464	675,10	697,53	698,62
C	-2,393114	-1,646005	0,236670	726,73	745,13	761,17
O	-3,342122	-1,224528	1,031058	779,01	787,52	790,44
C	-4,456305	-2,128057	1,280103	824,22	838,65	851,44
H	-4,887650	-1,754360	2,205883	867,15	868,58	880,40
H	-4,051666	-3,127594	1,437412	892,65	896,63	951,10
C	-5,441752	-2,084568	0,132616	958,61	989,09	993,14
H	-4,973184	-2,417836	-0,796449	1002,23	1015,28	1017,26
H	-6,274036	-2,755192	0,353997	1019,40	1027,66	1031,56
H	-5,838547	-1,076360	-0,003064	1048,79	1065,25	1093,40
O	0,079780	-2,473399	-0,577753	1122,15	1124,61	1168,07
H	-0,870008	-2,847728	-0,643918	1172,38	1174,24	1193,31
O	7,364662	1,081753	0,250792	1205,79	1212,25	1231,59
H	8,078099	0,677929	-0,263583	1255,51	1275,59	1293,24
O	0,654843	0,994432	1,665347	1309,14	1338,63	1346,46
O	2,781037	0,930043	1,115899	1360,46	1365,78	1377,16
O	-2,345449	-2,781119	-0,237729	1398,26	1410,37	1426,06
C	0,016399	-1,245834	-0,189319	1448,73	1468,64	1488,00
C	-2,697963	1,431037	-0,369331	1496,21	1499,70	1504,46
C	-3,880679	0,867488	-0,879967	1509,84	1518,35	1537,45
C	-2,659693	2,806076	-0,079433	1545,74	1568,75	1616,10
C	-5,011539	1,651359	-1,039384	1637,00	1657,85	1665,23
H	-3,901314	-0,169481	-1,195185	1685,80	1694,77	1749,90
C	-3,800933	3,584956	-0,222754	1827,05	2788,95	3083,72
H	-1,733936	3,248077	0,274305	3151,04	3168,86	3174,38
C	-4,977811	3,005819	-0,695841	3221,51	3222,02	3227,26
H	-5,918314	1,213643	-1,441014	3233,60	3233,94	3234,18
H	-3,771671	4,640282	0,019416	3240,73	3244,66	3247,75
H	-5,866722	3,613522	-0,820386	3251,16	3272,91	3850,25

Continuação da coordenada cartesiana da geometria otimizada em fase condensada do
31a

Coordenadas Cartesianas (angstroms)							
C	-1,472118	0,679706	-0,192416				
H	-0,569316	1,277691	-0,273468				

PS32a

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)		
C	-5,282910	-1,083269	1,596851	-261,92	19,12	36,57
C	-3,964288	-1,459689	1,719440	52,08	60,27	67,56
C	-3,034162	-1,156038	0,706831	73,86	87,27	91,66
C	-3,488409	-0,466652	-0,429734	100,37	108,44	120,28
C	-4,806901	-0,069565	-0,574291	138,67	147,81	156,98
C	-5,702689	-0,386398	0,445512	162,68	177,39	188,13
H	-1,273999	-1,999679	1,653781	201,10	223,78	235,26
H	-6,002299	-1,313571	2,374478	247,39	258,96	278,04
H	-3,623650	-1,993695	2,599868	302,34	316,86	329,75
C	-1,652961	-1,485625	0,774784	352,23	379,49	410,86
H	-5,136493	0,459111	-1,459133	426,45	428,68	435,33
C	-1,306390	-0,501976	-1,444082	447,73	448,92	454,56
C	-0,793857	-1,118958	-0,217020	464,18	481,40	484,93
C	1,729084	-0,684408	-0,502191	501,50	515,24	548,73
C	3,023013	-1,393230	-0,578997	554,48	585,56	599,14
O	3,984414	-0,707947	-1,167624	609,68	624,16	635,50
C	5,300320	-1,322167	-1,225381	656,00	682,19	700,41
H	5,795986	-0,793842	-2,037438	714,38	724,65	727,96
H	5,175910	-2,371483	-1,492571	741,94	765,22	772,92
C	6,018200	-1,146636	0,093888	783,81	795,55	809,92
H	5,483497	-1,654664	0,896302	823,56	838,87	840,73
H	7,025636	-1,558993	0,010001	855,33	880,88	882,64
H	6,098467	-0,087649	0,350236	890,54	898,91	905,46
O	0,816626	-2,657387	0,391064	962,42	971,72	984,62
H	1,825535	-2,847516	0,366791	986,66	1001,78	1004,38
O	-6,978916	0,002674	0,277784	1018,33	1028,31	1040,88
H	-7,528309	-0,267289	1,026654	1040,97	1054,69	1066,79
O	-0,674352	-0,276706	-2,449715	1070,43	1084,92	1110,15
O	-2,635120	-0,179144	-1,452241	1129,55	1130,09	1165,64
O	3,191970	-2,533747	-0,139282	1176,47	1183,14	1190,87
C	0,629515	-1,465166	-0,092271	1192,73	1210,63	1216,95
C	0,611040	1,627898	-0,652816	1234,09	1249,86	1255,11
C	-0,134249	1,638086	0,536838	1285,49	1311,32	1321,63
C	0,318180	2,551805	-1,664795	1337,91	1353,46	1362,37

Continuação da coordenada cartesiana da geometria otimizada em fase condensada do PS32a

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)		
C	-1,187708	2,531326	0,686714	1372,85	1397,55	1410,65
H	0,126292	0,960403	1,342965	1416,26	1431,06	1434,88
C	-0,746672	3,433371	-1,517846	1442,23	1471,67	1481,23
H	0,907155	2,551119	-2,575542	1486,30	1494,13	1512,99
C	-1,499410	3,421218	-0,343708	1514,34	1519,55	1548,57
H	-1,758495	2,541493	1,607443	1561,93	1594,03	1610,40
H	-0,983471	4,132115	-2,311047	1628,62	1633,63	1664,10
H	-2,321804	4,116862	-0,223386	1683,16	1686,20	1703,02
C	1,700964	0,684142	-0,887202	1736,73	1784,72	1819,84
H	2,382720	0,963187	-1,686335	2720,30	3092,60	3145,67
C	3,078983	0,956170	1,687026	3169,73	3200,29	3219,75
N	3,191223	1,559033	0,419989	3223,56	3224,02	3226,67
H	3,064302	2,565892	0,370936	3227,63	3229,08	3236,68
H	4,033127	1,248612	-0,058819	3240,34	3243,58	3247,50
N	2,382536	1,648756	2,604431	3259,63	3540,49	3622,21
H	2,107687	2,610091	2,471397	3652,30	3758,55	3859,63
H	2,278851	1,243803	3,522840			
O	3,526125	-0,173933	1,849420			

32a

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)		
C	-5,837430	-0,383010	1,243589	19,84	38,81	43,14
C	-4,566720	-0,394890	1,760794	47,03	53,99	64,87
C	-3,441390	-0,383260	0,904927	74,82	80,61	97,94
C	-3,656740	-0,357180	-0,491290	102,45	108,90	113,71
C	-4,926890	-0,345870	-1,034230	133,67	141,28	161,42
C	-6,015190	-0,360980	-0,159010	174,24	188,16	206,35
H	-1,911740	-0,451650	2,432521	216,16	230,74	255,75
H	-6,704990	-0,393230	1,892298	258,85	277,37	304,29
H	-4,407250	-0,416900	2,833220	309,63	336,73	357,86
C	-2,113220	-0,416520	1,365447	364,44	397,32	417,02
H	-5,080270	-0,327560	-2,105390	433,16	435,15	446,28
C	-1,296140	-0,371950	-0,960490	459,90	461,23	466,62
C	-1,055740	-0,423360	0,481526	496,04	505,80	519,80
C	1,592863	-0,602450	0,280820	537,16	555,85	571,49
C	1,888901	-1,987230	-0,119670	599,34	608,94	623,36
O	2,928606	-2,049980	-0,978170	626,95	661,30	663,76
C	3,389213	-3,368780	-1,352880	665,94	716,85	726,71
H	3,968026	-3,200940	-2,259970	727,37	737,76	742,36

Continuação da coordenada cartesiana da geometria otimizada em fase condensada do
32a

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)		
H	2,517931	-3,981560	-1,585180	762,72	776,94	791,35
C	4,230483	-3,980250	-0,253430	795,31	812,36	829,14
H	3,633942	-4,126980	0,647863	839,67	846,63	858,10
H	4,608898	-4,950360	-0,581650	868,67	874,54	891,17
H	5,080911	-3,337880	-0,019040	899,34	914,35	966,92
O	0,535011	-0,713050	2,211887	969,85	985,42	989,81
H	1,679815	-0,672500	1,787398	1003,33	1009,34	1016,51
O	-7,232170	-0,353350	-0,714320	1022,55	1046,26	1050,99
H	-7,930670	-0,366880	-0,044600	1066,31	1099,94	1118,76
O	-0,455050	-0,358190	-1,827260	1127,96	1140,36	1152,51
O	-2,608720	-0,341310	-1,355680	1166,62	1178,07	1179,55
O	1,301979	-2,978880	0,279226	1191,81	1202,69	1204,70
C	0,281522	-0,548840	0,974098	1225,07	1233,00	1258,20
C	1,375469	1,837900	-0,482750	1271,49	1284,34	1294,15
C	1,025729	2,342066	0,775587	1299,29	1317,38	1339,45
C	1,136369	2,616612	-1,618900	1346,31	1349,62	1363,35
C	0,453982	3,607643	0,890485	1401,66	1403,23	1407,60
H	1,218564	1,764071	1,674056	1426,80	1430,44	1434,90
C	0,569903	3,882738	-1,503310	1444,83	1454,15	1491,03
H	1,386733	2,221876	-2,599170	1500,94	1503,62	1506,40
C	0,230376	4,380939	-0,246680	1514,80	1534,31	1545,56
H	0,187632	3,987515	1,869811	1567,82	1595,63	1624,35
H	0,386092	4,474152	-2,392640	1651,93	1663,43	1672,27
H	-0,215230	5,364951	-0,153590	1689,92	1695,79	1761,20
C	2,019414	0,483704	-0,677290	1824,52	1830,45	1882,97
H	1,875380	0,184155	-1,718100	1997,44	3092,86	3142,19
C	4,171316	0,662092	0,774388	3153,69	3177,68	3180,07
N	3,562627	0,601111	-0,596630	3205,64	3206,10	3218,94
H	3,874710	1,382562	-1,184270	3229,91	3231,20	3234,28
H	3,930510	-0,27070	-1,003170	3235,56	3250,25	3255,76
N	4,028611	1,841211	1,366473	3256,19	3396,10	3486,44
H	3,586058	2,633011	0,921675	3611,22	3742,13	3835,62
H	4,429127	1,965399	2,285979			
O	4,716097	-0,33273	1,185389			

PS33a

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)		
C	-5,83743	-0,38301	1,243589	-1824,52	19,84	38,81
C	-4,56672	-0,39489	1,760794	43,14	47,03	53,99
C	-3,44139	-0,38326	0,904927	64,87	74,82	80,61
C	-3,65674	-0,35718	-0,49129	97,94	102,45	108,90
C	-4,92689	-0,34587	-1,03423	113,71	133,67	141,28
C	-6,01519	-0,36098	-0,15901	161,42	174,24	188,16
H	-1,91174	-0,45165	2,432521	206,35	216,16	230,74
H	-6,70499	-0,39323	1,892298	255,75	258,85	277,37
H	-4,40725	-0,4169	2,83322	304,29	309,63	336,73
C	-2,11322	-0,41652	1,365447	357,86	364,44	397,32
H	-5,08027	-0,32756	-2,10539	417,02	433,16	435,15
C	-1,29614	-0,37195	-0,96049	446,28	459,90	461,23
C	-1,05574	-0,42336	0,481526	466,62	496,04	505,80
C	1,592863	-0,60245	0,28082	519,80	537,16	555,85
C	1,888901	-1,98723	-0,11967	571,49	599,34	608,94
O	2,928606	-2,04998	-0,97817	623,36	626,95	661,30
C	3,389213	-3,36878	-1,35288	663,76	665,94	716,85
H	3,968026	-3,20094	-2,25997	726,71	727,37	737,76
H	2,517931	-3,98156	-1,58518	742,36	762,72	776,94
C	4,230483	-3,98025	-0,25343	791,35	795,31	812,36
H	3,633942	-4,12698	0,647863	829,14	839,67	846,63
H	4,608898	-4,95036	-0,58165	858,10	868,67	874,54
H	5,080911	-3,33788	-0,01904	891,17	899,34	914,35
O	0,535011	-0,71305	2,211887	966,92	969,85	985,42
H	1,679815	-0,6725	1,787398	989,81	1003,33	1009,34
O	-7,23217	-0,35335	-0,71432	1016,51	1022,55	1046,26
H	-7,93067	-0,36688	-0,0446	1050,99	1066,31	1099,94
O	-0,45505	-0,35819	-1,82726	1118,76	1127,96	1140,36
O	-2,60872	-0,34131	-1,35568	1152,51	1166,62	1178,07
O	1,301979	-2,97888	0,279226	1179,55	1191,81	1202,69
C	0,281522	-0,54884	0,974098	1204,70	1225,07	1233,00
C	1,375469	1,8379	-0,48275	1258,20	1271,49	1284,34
C	1,025729	2,342066	0,775587	1294,15	1299,29	1317,38
C	1,136369	2,616612	-1,6189	1339,45	1346,31	1349,62
C	0,453982	3,607643	0,890485	1363,35	1401,66	1403,23
H	1,218564	1,764071	1,674056	1407,60	1426,80	1430,44
C	0,569903	3,882738	-1,50331	1434,90	1444,83	1454,15
H	1,386733	2,221876	-2,59917	1491,03	1500,94	1503,62
C	0,230376	4,380939	-0,24668	1506,40	1514,80	1534,31
H	0,187632	3,987515	1,869811	1545,56	1567,82	1595,63
H	0,386092	4,474152	-2,39264	1624,35	1651,93	1663,43

Continuação da coordenada cartesiana da geometria otimizada em fase condensada do PS33a

Coordenadas cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)		
H	-0,21523	5,364951	-0,15359	1672,27	1689,92	1695,79
C	2,019414	0,483704	-0,67729	1761,20	1830,45	1882,97
H	1,87538	0,184155	-1,7181	1997,44	3092,86	3142,19
C	4,171316	0,662092	0,774388	3153,69	3177,68	3180,07
N	3,562627	0,601111	-0,59663	3205,64	3206,10	3218,94
H	3,87471	1,382562	-1,18427	3229,91	3231,20	3234,28
H	3,93051	-0,2707	-1,00317	3235,56	3250,25	3255,76
N	4,028611	1,841211	1,366473	3256,19	3396,10	3486,44
H	3,586058	2,633011	0,921675	3611,22	3742,13	3835,62
H	4,429127	1,965399	2,285979			
O	4,716097	-0,33273	1,185389			

33a

Coordenadas cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)		
C	5,934742	0,909038	0,033657	33,34	38,17	40,97
C	4,800244	1,095912	0,792829	47,50	58,28	66,11
C	3,665850	0,287122	0,600593	70,18	83,14	87,47
C	3,727020	-0,713058	-0,382493	98,14	110,85	119,75
C	4,851689	-0,923011	-1,160513	128,40	143,03	152,15
C	5,958328	-0,104978	-0,943885	159,91	191,67	197,57
H	2,384567	1,190753	2,113090	209,59	231,45	237,13
H	6,810320	1,530838	0,183635	280,89	283,39	285,57
H	4,767665	1,870351	1,552157	296,89	315,14	344,29
C	2,457815	0,420537	1,349298	385,64	413,40	429,07
H	4,874418	-1,700785	-1,913762	436,47	444,31	467,38
C	1,505547	-1,432779	0,087632	469,79	474,01	478,82
C	1,410019	-0,406113	1,101821	491,80	496,18	504,02
C	-1,097267	0,309313	1,276849	534,95	536,41	573,97
C	-0,635483	1,673910	0,775729	582,08	598,36	623,61
O	-0,905396	1,887282	-0,498804	628,69	630,42	648,50
C	-0,570112	3,194156	-1,030061	656,94	698,08	708,08
H	-0,536988	3,041249	-2,106927	728,22	736,08	749,37
H	0,419745	3,467104	-0,663017	772,19	787,89	797,36
C	-1,625932	4,201856	-0,629645	807,49	817,12	835,15
H	-1,659853	4,311593	0,455546	838,56	847,76	853,89
H	-1,386750	5,172790	-1,067890	883,59	885,75	898,23
H	-2,607581	3,889444	-0,990869	913,86	954,42	972,33
O	0,065787	-0,868783	2,992924	991,04	996,42	1009,69
H	-1,777804	0,491815	2,114928	1018,24	1020,69	1032,22

Continuação da coordenada cartesiana da geometria otimizada em fase condensada do 33a

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)		
O	7,040801	-0,335226	-1,709665	1038,09	1049,71	1053,10
H	7,762858	0,269101	-1,489537	1073,40	1086,84	1115,34
O	0,604024	-2,225626	-0,171516	1126,37	1138,98	1146,27
O	2,652458	-1,531669	-0,609535	1159,44	1168,84	1180,59
O	-0,043855	2,435894	1,507568	1202,36	1203,55	1216,45
C	0,132634	-0,373777	1,893014	1232,02	1239,28	1255,52
C	-1,814312	-0,516613	0,192942	1264,49	1265,91	1282,56
H	-1,175549	-0,617812	-0,685865	1285,77	1313,04	1323,86
C	-2,731350	-2,806830	-0,301711	1346,40	1349,29	1357,62
N	-1,939567	-3,152938	-1,307717	1365,79	1371,24	1392,70
H	-2,322039	-3,745549	-2,032034	1409,04	1413,58	1421,53
H	-0,940884	-2,969933	-1,294029	1429,85	1434,56	1436,02
O	-3,894352	-3,041559	-0,100631	1493,03	1501,27	1508,19
N	-2,005438	-1,939924	0,703403	1515,81	1516,45	1556,80
H	-2,568508	-1,965358	1,561463	1562,80	1590,68	1626,36
C	-3,153121	0,058732	-0,207546	1647,34	1680,12	1689,69
C	-3,423254	0,274487	-1,559425	1695,81	1700,28	1746,41
C	-4,119064	0,368783	0,751678	1817,24	1849,63	1907,83
C	-4,651248	0,802407	-1,949572	3088,67	3116,29	3136,51
H	-2,665851	0,045931	-2,303163	3173,07	3173,22	3177,93
C	-5,347525	0,894084	0,360051	3204,84	3210,93	3212,43
H	-3,929084	0,203822	1,809027	3213,56	3228,47	3235,67
C	-5,612623	1,114951	-0,990616	3239,59	3239,84	3249,02
H	-4,853194	0,974117	-3,000709	3251,50	3353,21	3496,78
H	-6,094247	1,130818	1,108873	3544,62	3694,78	3842,49
H	-6,567671	1,526594	-1,296076			
H	-1,075633	-2,347577	0,895799			

PS34a

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)		
C	-5,356731	2,334051	0,294050	-1505,40	24,26	38,47
C	-4,021090	2,419171	-0,037791	51,52	61,95	66,93
C	-3,242812	1,258379	-0,189810	87,98	95,54	113,97
C	-3,865618	0,016415	0,002473	114,76	122,71	149,51
C	-5,205613	-0,099807	0,333051	155,56	159,19	182,77
C	-5,947983	1,069424	0,478907	189,76	202,40	213,06
H	-1,338418	2,204127	-0,696053	239,75	246,95	261,80
H	-5,954337	3,230505	0,416216	271,08	293,29	299,94
H	-3,553134	3,386944	-0,180977	331,50	357,58	365,82

Continuação da coordenada cartesiana da geometria otimizada em fase condensada do PS34a

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)		
C	-1,853140	1,263155	-0,521928	400,75	406,43	420,60
H	-5,664701	-1,070014	0,472926	436,16	441,66	452,07
C	-1,837256	-1,171794	-0,454978	461,82	472,88	477,04
C	-1,157855	0,103847	-0,621221	484,24	491,08	516,22
C	1,213027	-0,041235	0,340076	544,90	567,77	585,12
C	0,799153	-1,317828	1,056605	609,37	626,84	641,18
O	1,397226	-2,372720	0,507790	653,49	657,86	703,39
C	0,988311	-3,682489	0,977437	709,86	716,06	724,72
H	1,301100	-4,355377	0,180222	758,27	764,50	784,00
H	-0,100221	-3,678170	1,045650	794,47	804,22	814,11
C	1,653680	-4,012876	2,294919	830,98	832,24	852,53
H	1,341734	-3,312541	3,070826	863,78	869,23	879,52
H	1,364497	-5,019996	2,600858	894,60	897,69	913,10
H	2,740272	-3,981743	2,198282	915,93	943,23	964,84
O	0,688840	1,226685	-1,680401	971,39	976,19	988,92
H	0,982638	0,799359	0,998289	1006,97	1016,93	1028,12
O	-7,248354	0,929717	0,804031	1030,41	1044,75	1047,70
H	-7,681199	1,790353	0,886283	1065,36	1093,54	1096,39
O	-1,315838	-2,263938	-0,607405	1122,72	1123,95	1144,65
O	-3,158679	-1,143179	-0,144972	1159,79	1171,95	1180,36
O	-0,003280	-1,357248	1,957515	1189,20	1206,21	1208,15
C	0,326249	0,170650	-0,917513	1208,82	1236,42	1241,97
C	2,721592	-0,037929	0,008532	1259,11	1271,01	1283,52
H	3,202203	-0,897526	0,477170	1288,39	1308,29	1326,68
C	2,013332	-1,368995	-2,015893	1333,06	1344,64	1348,65
N	0,666878	-0,935075	-2,012860	1359,15	1365,19	1370,43
H	0,013168	-1,714437	-2,156299	1379,67	1404,20	1412,51
H	0,604012	0,107947	-2,578201	1415,60	1431,40	1433,89
O	2,436798	-2,405422	-2,396038	1440,63	1475,56	1493,96
N	2,896975	-0,294161	-1,503865	1506,53	1506,70	1515,38
H	3,868976	-0,546594	-1,715747	1526,52	1547,18	1564,14
C	3,479190	1,216686	0,363158	1569,40	1646,08	1674,05
C	4,723507	1,088694	0,984339	1689,55	1696,84	1702,86
C	2,969355	2,486339	0,072463	1782,70	1845,33	1977,19
C	5,457237	2,224444	1,319488	2107,68	3093,49	3146,06
H	5,114682	0,101725	1,209803	3146,24	3156,39	3179,74
C	3,709725	3,617739	0,403689	3180,82	3207,14	3212,90
H	2,002756	2,580462	-0,415210	3221,00	3222,88	3226,92
C	4,950592	3,488721	1,028022	3232,66	3241,52	3247,66
H	6,419954	2,119326	1,806480	3255,06	3272,86	3320,42

Continuação da coordenada cartesiana da geometria otimizada em fase condensada do PS34a

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)			
H	3,314459	4,601638	0,179696		3461,18	3490,77	3868,60
H	5,520130	4,373453	1,288726				
H	2,649079	0,592967	-1,979264				

34a

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)			
C	-5,289148	2,442618	0,260923		32,44	34,31	44,15
C	-3,943061	2,484716	-0,035282		57,43	69,01	88,06
C	-3,206377	1,298648	-0,198289		91,41	98,42	115,12
C	-3,880290	0,079599	-0,049681		122,06	149,27	161,41
C	-5,230585	0,004813	0,248378		172,17	192,22	195,86
C	-5,932926	1,197829	0,401542		204,1	220,62	247,3
H	-1,276673	2,196197	-0,627696		259,76	270,83	271,51
H	-5,855543	3,358767	0,387032		297,78	305,88	331,91
H	-3,436994	3,437681	-0,147000		356,99	377,74	400,35
C	-1,813708	1,258172	-0,516012		415,07	416,72	434,03
H	-5,725516	-0,951815	0,358551		440,85	455,91	458,09
C	-1,887181	-1,176090	-0,499602		463,46	482,96	486,45
C	-1,160816	0,079684	-0,673801		497,89	519,49	528,27
C	1,200712	-0,039687	0,317620		547,76	554,44	574,79
C	0,725260	-1,246436	1,118653		603,58	609,51	626,95
O	1,319759	-2,366491	0,727728		651,21	656,1	657,94
C	0,812607	-3,603587	1,289082		710,29	721,82	725,72
H	1,142997	-4,364436	0,583765		733,18	745,64	782,43
H	-0,276994	-3,544083	1,277870		786,75	797,89	808,06
C	1,366690	-3,840537	2,676596		818,99	834,41	843,34
H	1,034577	-3,061723	3,364243		855,88	875,51	878,89
H	1,008613	-4,804028	3,044414		893,15	901,14	922,74
H	2,457795	-3,864080	2,657740		940,08	961,25	970,61
O	0,732699	1,283485	-1,551025		982,67	996,8	1008,29
H	0,991180	0,849527	0,914126		1015,66	1018,83	1024,5
O	-7,245005	1,100340	0,691762		1026,07	1047,45	1067,8
H	-7,646484	1,974490	0,788779		1074,68	1096,69	1101,03
O	-1,405292	-2,289202	-0,608413		1127,86	1129,14	1133,53
O	-3,210294	-1,098675	-0,204569		1168,62	1176,69	1177,14
O	-0,138451	-1,171456	1,961547		1195,9	1204,78	1209,8
C	0,331052	0,067270	-0,971347		1233,15	1238,35	1250,67
C	2,708312	-0,113269	-0,023772		1261,15	1278,42	1285,85
H	3,133460	-1,017442	0,413431		1295,27	1312,29	1319,01

Continuação da coordenada cartesiana da geometria otimizada em fase condensada do
34a

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)		
C	1,952549	-1,358895	-2,103295	1332,61	1341,64	1348,01
N	0,675280	-1,039209	-1,866260	1357,04	1365,4	1370,65
H	-0,009449	-1,772570	-2,029790	1389,48	1406,33	1416,86
H	0,256925	1,417217	-2,385986	1420,5	1428,15	1436,09
O	2,418130	-2,300222	-2,685905	1437,31	1492,52	1493,54
N	2,879055	-0,323285	-1,531831	1507,55	1508,59	1519,3
H	3,836111	-0,626089	-1,742761	1523,31	1546,56	1570,16
C	3,542854	1,077676	0,383493	1602,22	1647,84	1674,37
C	4,807495	0,844704	0,928065	1691,53	1697,33	1704,96
C	3,102089	2,390277	0,185268	1787,67	1832,61	1900,99
C	5,632414	1,913698	1,270640	3095,2	3141,21	3160,16
H	5,145558	-0,174744	1,085319	3169,46	3177,75	3185,05
C	3,929817	3,456019	0,527410	3207,89	3214,07	3218,45
H	2,120980	2,576631	-0,239593	3223,72	3225,93	3236,49
C	5,193619	3,220011	1,067619	3236,64	3244,94	3251,18
H	6,610101	1,726598	1,698738	3263,58	3394,63	3485,57
H	3,585789	4,471879	0,374098	3583,37	3811,41	3872,29
H	5,831614	4,055139	1,333988			
H	2,707980	0,575891	-2,005193			

PS35a

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)		
C	-5,42057	0,976685	-1,51652	-821,90	23,74	39,97
C	-4,05518	1,119797	-1,41781	41,10	57,20	64,88
C	-3,29712	0,234545	-0,62771	72,38	75,15	91,99
C	-3,97704	-0,78979	0,047824	104,61	130,79	140,01
C	-5,34747	-0,95569	-0,02477	144,38	172,47	185,82
C	-6,06776	-0,06109	-0,81454	203,16	218,66	232,59
H	-1,37375	1,142714	-0,97984	237,85	260,58	271,20
H	-6,00643	1,654527	-2,12675	288,08	299,99	315,72
H	-3,54638	1,918194	-1,9459	348,68	374,64	395,06
C	-1,88554	0,340565	-0,45736	416,19	426,88	438,40
H	-5,845	-1,75675	0,50599	445,44	457,02	466,33
C	-1,95277	-1,6315	0,954367	468,62	475,77	483,56
C	-1,21684	-0,54031	0,334208	511,61	527,10	537,11
C	1,228218	0,204503	-0,30418	564,45	576,06	607,74
C	0,922678	1,685448	-0,50277	616,38	627,47	648,63
O	1,093752	2,385174	0,609747	654,64	674,34	720,67
C	0,889751	3,819679	0,519837	722,05	725,35	730,86

Continuação da coordenada cartesiana da geometria otimizada em fase condensada do PS35a

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)		
H	0,724978	4,127714	1,550493	754,02	772,17	788,35
H	-0,01172	3,996532	-0,06818	794,99	812,89	817,62
C	2,103472	4,489715	-0,08725	845,88	854,35	859,24
H	2,259222	4,149288	-1,11206	871,57	882,23	890,54
H	1,951154	5,570388	-0,10109	890,90	932,88	947,15
H	2,995395	4,275542	0,504051	960,62	968,53	981,19
O	0,73145	-1,89676	0,645462	993,50	1002,86	1015,50
H	1,142463	-0,27126	-1,28261	1018,92	1025,73	1031,51
O	-7,39762	-0,2389	-0,87586	1035,19	1043,24	1052,28
H	-7,81572	0,423108	-1,44393	1071,79	1082,37	1089,98
O	-1,41514	-2,54028	1,595869	1120,79	1126,59	1135,22
O	-3,27961	-1,68899	0,808676	1171,60	1174,03	1177,53
O	0,579154	2,150101	-1,56651	1180,68	1199,23	1204,29
C	0,255942	-0,50707	0,665777	1220,02	1244,00	1250,65
C	2,677869	0,048751	0,268858	1274,39	1284,30	1296,46
H	3,074272	1,040154	0,502017	1301,75	1310,46	1323,05
C	1,721842	-0,06936	2,530158	1332,97	1346,16	1348,80
N	0,464678	-0,01875	2,013714	1368,28	1369,55	1377,34
H	-0,27033	0,458696	2,519937	1397,39	1407,62	1411,93
H	-0,00378	-2,41659	1,17445	1426,81	1430,28	1441,05
O	2,075778	0,289854	3,627298	1444,55	1479,50	1493,78
N	2,588844	-0,71317	1,571168	1502,77	1507,18	1517,79
H	3,508945	-0,88034	1,976275	1527,06	1537,08	1555,07
C	3,643027	-0,65483	-0,65635	1571,63	1653,18	1675,86
C	4,918897	-0,11421	-0,82559	1688,38	1696,15	1702,79
C	3,30436	-1,84091	-1,31495	1737,46	1823,03	1864,89
C	5,850706	-0,74934	-1,64445	1929,93	2542,84	3090,42
H	5,182633	0,808401	-0,3175	3137,49	3144,87	3170,93
C	4,236371	-2,47526	-2,13097	3175,79	3179,86	3208,35
H	2,314445	-2,27247	-1,19819	3214,44	3219,63	3228,14
C	5,51001	-1,93104	-2,29727	3237,87	3240,54	3256,25
H	6,836467	-0,3176	-1,77272	3260,36	3270,22	3277,96
H	3,965744	-3,39245	-2,64093	3564,39	3663,99	3849,03
H	6,231082	-2,42563	-2,93808			
H	1,738045	-1,73759	1,155116			

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)		
C	-5,068936	0,504998	-1,615537	15,98	22,33	32,60
C	-3,715054	0,702800	-1,566053	49,30	60,07	67,36
C	-2,951817	0,199245	-0,481816	81,21	84,88	108,66
C	-3,626741	-0,504841	0,543278	112,94	115,47	136,92
C	-4,987947	-0,716779	0,515601	162,21	183,72	196,76
C	-5,706876	-0,209689	-0,571115	213,99	237,03	246,78
H	-1,055183	0,894653	-1,168826	260,11	265,60	287,09
H	-5,659106	0,882420	-2,442332	313,15	323,29	362,07
H	-3,205809	1,242169	-2,356722	372,15	388,87	420,00
C	-1,564305	0,346695	-0,383383	432,72	435,79	455,88
H	-5,490049	-1,256851	1,307206	460,23	469,29	495,05
C	-1,594335	-0,868094	1,755866	505,98	518,07	545,40
C	-0,857286	-0,178023	0,690860	549,05	572,29	587,62
C	1,380618	0,658514	-0,270448	611,09	624,90	637,81
C	1,297204	2,182549	-0,063600	656,02	658,07	660,93
O	2,465987	2,776663	-0,196710	699,72	718,16	721,58
C	2,474376	4,226259	-0,085034	749,03	758,58	771,51
H	3,500613	4,460860	0,189753	776,18	789,77	818,59
H	1,801417	4,505685	0,725949	828,45	836,97	858,89
C	2,075926	4,860350	-1,398421	870,78	880,51	889,51
H	1,053971	4,587285	-1,666214	892,01	894,96	922,46
H	2,128102	5,946744	-1,302975	948,23	958,29	976,45
H	2,752666	4,551180	-2,196298	983,17	999,02	1010,65
H	0,926466	0,471319	-1,247233	1014,31	1019,36	1021,96
O	-7,020124	-0,431869	-0,574928	1036,02	1046,52	1069,42
H	-7,448440	-0,049240	-1,354860	1077,76	1118,90	1125,44
O	-1,107751	-1,334141	2,764252	1146,72	1164,46	1171,50
O	-2,939067	-1,000041	1,603074	1172,36	1195,47	1202,28
O	0,244517	2,734028	0,160745	1202,55	1226,39	1236,56
C	0,555829	-0,017950	0,798770	1250,76	1280,41	1296,12
C	2,800742	0,074290	-0,298283	1302,07	1311,36	1323,85
H	3,414348	0,743562	-0,902404	1341,74	1346,12	1352,53
C	2,618366	-0,278882	2,119501	1360,72	1367,71	1375,79
N	1,210917	-0,437033	1,861525	1406,53	1412,56	1421,47
H	0,676260	-0,876528	2,619765	1434,18	1454,32	1479,55
O	3,022115	-0,494486	3,242290	1495,37	1497,17	1500,41
N	3,332903	0,108809	1,054133	1501,96	1516,78	1523,44
H	4,334666	0,164136	1,191572	1545,40	1555,65	1601,04
C	-3,626741	-0,504841	0,543278	112,94	115,47	136,92
C	-4,987947	-0,716779	0,515601	162,21	183,72	196,76
C	-5,706876	-0,209689	-0,571115	213,99	237,03	246,78

Continuação da coordenada cartesiana da geometria otimizada em fase condensada do 35a.

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)		
H	-1,055183	0,894653	-1,168826	260,11	265,60	287,09
H	-5,659106	0,882420	-2,442332	313,15	323,29	362,07
H	-3,205809	1,242169	-2,356722	372,15	388,87	420,00
C	-1,564305	0,346695	-0,383383	432,72	435,79	455,88
H	-5,490049	-1,256851	1,307206	460,23	469,29	495,05
C	-1,594335	-0,868094	1,755866	505,98	518,07	545,40
C	-0,857286	-0,178023	0,690860	549,05	572,29	587,62
C	1,380618	0,658514	-0,270448	611,09	624,90	637,81
C	1,297204	2,182549	-0,063600	656,02	658,07	660,93
O	2,465987	2,776663	-0,196710	699,72	718,16	721,58
C	2,474376	4,226259	-0,085034	749,03	758,58	771,51
H	3,500613	4,460860	0,189753	776,18	789,77	818,59
H	1,801417	4,505685	0,725949	828,45	836,97	858,89
C	2,075926	4,860350	-1,398421	870,78	880,51	889,51
H	1,053971	4,587285	-1,666214	892,01	894,96	922,46
H	2,128102	5,946744	-1,302975	948,23	958,29	976,45
H	2,752666	4,551180	-2,196298	983,17	999,02	1010,65
H	0,926466	0,471319	-1,247233	1014,31	1019,36	1021,96
O	-7,020124	-0,431869	-0,574928	1036,02	1046,52	1069,42
H	-7,448440	-0,049240	-1,354860	1077,76	1118,90	1125,44
O	-1,107751	-1,334141	2,764252	1146,72	1164,46	1171,50
O	-2,939067	-1,000041	1,603074	1172,36	1195,47	1202,28
O	0,244517	2,734028	0,160745	1202,55	1226,39	1236,56
C	0,555829	-0,017950	0,798770	1250,76	1280,41	1296,12
C	2,800742	0,074290	-0,298283	1302,07	1311,36	1323,85
H	3,414348	0,743562	-0,902404	1341,74	1346,12	1352,53
C	2,618366	-0,278882	2,119501	1360,72	1367,71	1375,79
N	1,210917	-0,437033	1,861525	1406,53	1412,56	1421,47
H	0,676260	-0,876528	2,619765	1434,18	1454,32	1479,55
O	3,022115	-0,494486	3,242290	1495,37	1497,17	1500,41
N	3,332903	0,108809	1,054133	1501,96	1516,78	1523,44
H	4,334666	0,164136	1,191572	1545,40	1555,65	1601,04
C	2,811649	-1,314422	-0,927224	1642,99	1661,30	1676,41
C	2,619084	-1,411680	-2,309287	1694,72	1698,60	1811,05
C	2,990192	-2,477009	-0,179340	1821,40	1841,77	3093,64
C	2,597944	-2,654228	-2,933242	3140,67	3145,17	3157,69
H	2,498033	-0,507416	-2,899700	3177,92	3185,69	3199,36
C	2,970734	-3,724066	-0,805824	3214,89	3218,29	3224,65
H	3,166935	-2,427910	0,889942	3234,63	3236,64	3240,50
C	2,770636	-3,815708	-2,179712	3260,95	3262,75	3280,31

Continuação da coordenada cartesiana da geometria otimizada em fase condensada do 35a.

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)			
H	2,451619	-2,716062	-4,005499		3405,78	3629,12	3839,05
H	3,117295	-4,621895	-0,216590				
H	2,757485	-4,785155	-2,665471				

- **Via do íon imínio**

c41a

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)			
C	-4,031517	-0,118194	1,108852		37,83	57,85	75,34
C	-2,711415	-0,450827	1,393208		104,37	127,14	153,66
C	-1,744165	-0,373796	0,385025		177,63	250,43	285,65
C	-2,091189	0,032866	-0,910867		371,85	407,42	415,44
C	-3,410066	0,358387	-1,190462		460,83	477,25	494,60
C	-4,375351	0,285978	-0,180490		530,22	606,00	622,73
H	-2,421929	-0,768982	2,390225		641,81	670,46	697,63
H	-1,323698	0,081274	-1,676029		758,97	778,23	852,10
H	-3,695072	0,669074	-2,188549		883,24	976,30	1018,59
H	-5,405108	0,541446	-0,404988		1019,58	1026,07	1053,86
C	-0,369310	-0,725996	0,717375		1060,57	1063,76	1066,74
H	-4,787380	-0,173665	1,883686		1077,59	1121,55	1143,74
O	0,565343	-0,648163	-0,081430		1185,38	1196,88	1265,57
H	1,951481	-1,054939	0,355636		1350,73	1376,55	1432,92
N	3,174053	0,625480	-0,771755		1456,01	1507,79	1546,47
H	3,753524	1,311469	-1,231650		1601,14	1609,88	1666,92
H	2,178648	0,639119	-0,950314		1681,10	1691,71	1733,64
C	3,695832	-0,315434	0,000859		1750,10	2729,70	3121,05
O	2,939196	-1,203780	0,572644		3214,45	3230,53	3241,14
N	4,993944	-0,401490	0,230140		3243,74	3256,55	3603,77
H	5,330074	-1,123667	0,849878		3633,06	3736,83	3763,55
H	5,654769	0,248314	-0,167771				
H	-0,183110	-1,079033	1,741813				

PS41a

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)		
C	-2,896192	-1,368097	-0,483347	-266,38	59,34	75,41
C	-1,575827	-1,051632	-0,777178	90,90	111,68	186,43
C	-1,047013	0,170187	-0,342246	243,06	262,43	353,17
C	-1,828605	1,073128	0,392747	379,41	406,82	448,43
C	-3,145626	0,748158	0,682465	516,46	527,10	584,09
C	-3,675874	-0,469176	0,245375	607,93	621,72	623,12
H	-0,956560	-1,735932	-1,348109	690,71	699,59	757,69
H	-1,398710	2,013462	0,718966	767,50	790,67	855,56
H	-3,761630	1,437282	1,247324	867,52	940,94	970,36
H	-4,707357	-0,714713	0,472943	976,35	1016,83	1019,06
C	0,322650	0,491911	-0,684659	1051,30	1056,96	1092,32
H	-3,317968	-2,306508	-0,821669	1118,06	1127,94	1188,73
O	0,718807	1,716193	-0,550629	1189,45	1209,91	1256,87
H	1,702471	1,759691	-0,672046	1291,02	1348,25	1375,15
N	1,520477	-0,342037	0,886325	1414,08	1454,24	1504,55
H	1,257834	-1,255834	1,246290	1536,89	1583,85	1619,37
H	1,346752	0,384550	1,578396	1664,70	1672,23	1681,67
C	2,815157	-0,239129	0,319785	1755,36	3223,51	3234,53
O	3,163877	0,841979	-0,167256	3236,14	3245,47	3250,56
N	3,541203	-1,353752	0,264039	3261,90	3399,59	3529,03
H	4,434737	-1,321232	-0,205373	3615,87	3632,17	3748,30
H	3,270043	-2,208592	0,725090			
H	0,865593	-0,160962	-1,368521			

41a

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)		
C	-2,897456	-1,270570	-0,526862	34,42	71,41	93,45
C	-1,567901	-0,967734	-0,807661	117,95	224,54	251,66
C	-0,986388	0,178411	-0,263245	268,64	360,22	387,25
C	-1,730773	1,027809	0,554972	415,63	421,74	489,20
C	-3,062605	0,723832	0,827901	519,44	538,19	569,90
C	-3,644133	-0,424562	0,292301	606,45	628,52	658,25
H	-0,987364	-1,614984	-1,459596	673,68	718,30	773,86
H	-1,272330	1,923621	0,958049	809,60	855,41	876,85
H	-3,646746	1,384733	1,457691	890,11	970,84	998,91
H	-4,681893	-0,655134	0,506346	1017,99	1026,94	1049,54
C	0,461284	0,472284	-0,554457	1063,79	1114,21	1129,44
H	-3,349881	-2,158845	-0,951701	1175,91	1186,64	1198,41
O	0,769942	1,788102	-0,313861	1232,55	1252,65	1295,60

Continuação da coordenada cartesiana da geometria otimizada em fase condensada do 41a.

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)		
H	1,620993	1,995365	-0,728863	1320,04	1357,20	1367,23
N	1,311419	-0,388148	0,406235	1392,10	1406,70	1476,73
H	0,998381	-1,366398	0,369915	1512,00	1551,65	1611,90
H	1,134321	-0,059336	1,365334	1628,43	1681,19	1694,54
C	2,793099	-0,308366	0,095255	1883,66	3165,86	3212,51
O	3,133793	0,382106	-0,834700	3233,34	3237,12	3245,01
N	3,530009	-1,035183	0,918182	3255,67	3409,90	3481,16
H	4,532623	-1,035235	0,785136	3592,30	3720,20	3813,30
H	3,145484	-1,589639	1,670188			
H	0,755579	0,133122	-1,550503			

PS42a

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)		
C	-2,567323	-0,583419	-1,151544	-1605,09	52,07	84,64
C	-1,374111	0,114093	-1,310718	94,59	129,76	229,54
C	-0,690583	0,587362	-0,189728	252,69	309,57	385,07
C	-1,211068	0,381916	1,091933	393,03	420,74	454,38
C	-2,410513	-0,310108	1,243765	486,48	530,81	574,62
C	-3,084769	-0,795910	0,125068	577,62	616,31	627,73
H	-0,971048	0,289397	-2,302832	708,6	720,48	769,26
H	-0,690751	0,732178	1,979268	783,67	821,59	870,41
H	-2,817366	-0,464653	2,235623	905,53	957,25	985,57
H	-4,019553	-1,330479	0,247832	1012,03	1013,63	1018,88
C	0,604948	1,295754	-0,428085	1049,61	1069,39	1082,02
H	-3,094657	-0,950986	-2,023517	1127,45	1129,17	1152,99
O	0,988714	2,236816	0,629361	1184,91	1221,92	1254,95
H	0,312639	2,461658	1,295604	1291,36	1336,36	1377,98
N	1,882687	0,534282	-0,276652	1380,96	1410,87	1459,62
H	1,856204	1,417746	0,764550	1492,98	1508,52	1556,94
H	2,579304	0,880188	-0,939838	1617,17	1679,06	1695,84
C	2,101325	-0,907183	-0,231378	1826,51	2070,5	3205,61
O	3,122294	-1,312640	-0,752590	3211,52	3225,03	3233,4
N	1,204974	-1,650490	0,414148	3244,94	3254,82	3522,1
H	0,387694	-1,282462	0,874962	3619,53	3748,46	3748,8
H	1,384783	-2,642743	0,465824			
H	0,609709	1,832237	-1,375626			

42a

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)		
C	-3,09655	0,602859	0,161512	59,3	63,66	138,89
C	-1,87392	1,256203	0,156745	183,92	234,49	335,02
C	-0,67738	0,534814	-0,0417	382,63	412,1	467,74
C	-0,73222	-0,85449	-0,28213	476,73	535,11	571,97
C	-1,96045	-1,49172	-0,30271	618,53	622,84	681,12
C	-3,13733	-0,77052	-0,07235	721,32	749,76	785,55
H	-1,83129	2,328951	0,314323	802,09	815,73	878,27
H	0,168313	-1,42329	-0,46282	928,8	989,7	1015,08
H	-2,00772	-2,55563	-0,49949	1035,01	1052,06	1061,65
H	-4,09136	-1,28635	-0,08566	1069,24	1141,48	1155,77
C	0,500782	1,355855	-0,06718	1190,55	1216,19	1252,8
H	-4,01042	1,15837	0,330836	1345,69	1356,49	1389,2
N	1,77053	1,056833	-0,06891	1434,13	1502,49	1539,46
H	2,41031	1,843209	-0,16427	1586,35	1636,54	1652,74
C	2,397615	-0,23264	0,215988	1665,02	1694,69	1866,15
O	1,860284	-1,00827	0,973353	3224,96	3228,21	3232,12
N	3,57497	-0,36358	-0,39037	3244,87	3251,04	3274,72
H	3,91959	0,29081	-1,07787	3549,78	3613,89	3747,31
H	4,103917	-1,20766	-0,22068			
H	0,321529	2,427081	-0,12446			

PS43a

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)		
C	-6,213261	1,020265	-0,310891	-365,25	27,43	44,95
C	-5,021083	1,394710	0,261136	58,27	64,34	80,41
C	-3,827180	0,711614	-0,055548	83,93	87,81	99,33
C	-3,893454	-0,357649	-0,967868	105,56	117,94	122,65
C	-5,076576	-0,747704	-1,565114	133,84	147,04	152,54
C	-6,238150	-0,051069	-1,230560	163,40	185,31	201,36
H	-2,509148	1,925545	1,122232	207,16	220,91	247,14
H	-7,134537	1,538266	-0,070140	257,81	267,31	280,15
H	-4,983489	2,217097	0,967102	295,45	321,77	339,55
C	-2,558844	1,060475	0,465659	352,41	367,72	403,38
H	-5,104296	-1,566512	-2,272387	421,02	422,88	431,64
C	-1,536211	-0,779446	-0,789599	432,29	443,87	453,23
C	-1,425395	0,378134	0,105799	470,58	479,30	481,85
C	-0,109946	0,802689	0,568797	509,02	525,41	561,41
C	2,306347	1,313440	0,113960	591,75	599,33	603,16
O	2,996668	1,435318	-1,020236	618,44	628,45	637,47
C	4,297515	2,056671	-0,919117	642,51	661,17	666,46

Continuação da coordenada cartesiana da geometria otimizada em fase condensada do PS43a.

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)		
H	4,839649	1,683184	-1,787392	684,28	703,41	720,47
H	4,778933	1,695028	-0,008255	733,39	761,19	779,77
C	4,177376	3,565821	-0,928389	788,86	790,64	794,07
H	3,606679	3,909676	-0,064113	804,14	834,07	836,12
H	5,173826	4,009781	-0,885089	853,20	870,82	881,61
H	3,686830	3,907992	-1,841293	888,58	894,78	921,20
O	-7,373163	-0,448687	-1,821851	944,48	966,05	980,42
H	-8,124683	0,093528	-1,543970	989,25	991,74	993,33
O	-0,632281	-1,524579	-1,101671	997,68	1019,44	1032,24
O	-2,770494	-1,055092	-1,292547	1052,09	1063,57	1071,84
O	2,693631	1,709885	1,195392	1089,64	1118,17	1128,01
C	1,073100	0,523101	-0,125220	1131,54	1134,63	1152,98
H	0,957577	0,127020	-1,125175	1171,85	1177,87	1183,61
C	1,718389	-1,189239	0,882828	1198,47	1218,73	1231,77
H	0,847881	-1,762432	0,584552	1241,70	1249,95	1252,36
C	2,927659	-1,452510	0,084712	1272,47	1298,11	1322,61
C	2,747347	-2,059556	-1,165152	1342,89	1348,44	1351,88
C	4,208684	-1,089381	0,513857	1366,73	1378,98	1397,08
C	3,844977	-2,304985	-1,979406	1406,87	1410,45	1414,30
H	1,741199	-2,316921	-1,485647	1438,09	1439,40	1490,39
C	5,303338	-1,336277	-0,307160	1493,40	1498,30	1505,24
H	4,363467	-0,607058	1,473850	1511,99	1513,11	1539,46
C	5,122773	-1,942535	-1,550326	1554,66	1570,70	1606,79
H	3,708510	-2,778529	-2,944409	1621,95	1629,76	1669,72
H	6,296816	-1,056348	0,023227	1670,75	1687,86	1698,00
H	5,979895	-2,136262	-2,185107	1799,42	1806,29	1811,68
N	1,822350	-0,872096	2,191429	3081,93	3124,28	3163,13
H	2,638110	-0,359982	2,515284	3173,48	3194,42	3216,18
C	0,763410	-0,839204	3,123363	3220,00	3227,10	3227,51
N	-0,395766	-1,421169	2,719126	3236,62	3244,31	3244,69
H	-0,381317	-2,225790	2,107171	3249,58	3257,69	3263,24
H	-1,104988	-1,460805	3,438945	3279,20	3595,99	3599,80
O	0,924793	-0,270017	4,187081	3714,93	3804,81	3862,01
O	-0,001680	1,484437	1,685176			
H	-0,826918	1,533599	2,194277			

43a

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)		
C	-6,067736	0,816743	0,573622	12,41	28,62	47,02
C	-4,823991	1,322257	0,840290	56,87	60,51	66,15
C	-3,684929	0,841513	0,143512	80,34	87,58	107,12
C	-3,867966	-0,170523	-0,831207	114,29	120,18	129,73
C	-5,110171	-0,697094	-1,111695	135,06	149,51	168,66
C	-6,208628	-0,203631	-0,401015	189,09	193,40	203,85
H	-2,218492	2,064698	1,130104	212,08	248,23	255,31
H	-6,944344	1,177798	1,098747	258,05	282,73	295,68
H	-4,689792	2,097675	1,586147	330,52	337,20	356,94
C	-2,388743	1,305379	0,372735	381,50	408,17	411,64
H	-5,237062	-1,469995	-1,857810	433,17	450,69	456,51
C	-1,520569	-0,252019	-1,338865	460,59	478,86	480,87
C	-1,305057	0,790460	-0,330459	490,41	494,99	518,73
C	0,003145	1,220362	0,021939	533,77	557,48	588,84
C	2,494948	1,363272	-0,147373	600,43	606,50	627,93
O	3,486331	1,115954	-0,952379	638,63	652,90	663,49
C	4,798933	1,635400	-0,592581	676,12	685,67	708,52
H	5,483967	0,941453	-1,077759	712,81	725,64	741,17
H	4,900808	1,547887	0,490802	759,15	780,59	781,01
C	4,963600	3,057154	-1,078486	793,64	813,52	840,87
H	4,249700	3,719396	-0,586988	848,33	855,11	863,58
H	5,973556	3,397716	-0,841243	871,65	886,75	894,96
H	4,826072	3,113697	-2,159271	909,21	932,12	948,81
O	-7,392891	-0,740087	-0,686544	978,66	996,51	1003,16
H	-8,103195	-0,351535	-0,155435	1011,27	1016,37	1020,02
O	-0,676212	-0,784568	-2,019098	1030,80	1037,22	1046,05
O	-2,814107	-0,651379	-1,534338	1061,39	1071,12	1082,92
O	2,552902	2,140173	0,808282	1121,11	1126,80	1131,01
C	1,261370	0,545885	-0,455596	1136,16	1149,61	1174,25
H	1,210098	0,347305	-1,526535	1178,11	1185,72	1201,23
C	1,348827	-0,888930	0,276630	1212,48	1221,34	1227,60
H	0,704855	-1,527744	-0,325958	1264,85	1269,33	1283,11
C	2,767416	-1,403849	0,186101	1302,90	1304,22	1340,17
C	3,178899	-2,007760	-1,002931	1344,03	1351,48	1369,62
C	3,694327	-1,179079	1,204507	1378,63	1398,66	1407,61
C	4,509486	-2,374501	-1,180152	1412,37	1432,36	1439,60
H	2,455631	-2,174320	-1,796301	1464,91	1480,64	1492,13
C	5,028257	-1,542274	1,025018	1497,89	1501,53	1501,78
H	3,391645	-0,717064	2,138765	1517,08	1522,62	1530,39
C	5,438833	-2,131278	-0,168855	1545,81	1555,76	1581,59
H	4,821551	-2,844016	-2,105710	1627,80	1632,24	1655,73
H	5,744695	-1,362900	1,818369	1677,44	1694,56	1696,27

Continuação da coordenada cartesiana da geometria otimizada em fase condensada do 43a.

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)		
H	6,477895	-2,406394	-0,309525	1751,65	1763,91	1833,38
N	0,821497	-0,841372	1,619147	2574,34	3090,83	3136,53
H	1,289297	-0,273425	2,315216	3165,30	3175,59	3181,77
C	-0,467491	-1,168115	1,986682	3199,81	3206,64	3216,94
N	-1,171109	-1,970030	1,123969	3219,58	3222,89	3237,42
H	-0,671222	-2,674466	0,598006	3239,46	3244,38	3259,07
H	-2,043010	-2,299824	1,516262	3265,33	3288,34	3599,22
O	-0,956638	-0,722063	3,021239	3622,57	3713,78	3837,73
O	0,106009	2,161820	0,882996			
H	1,109108	2,331462	1,075855			

PS44a

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)		
C	6,066227	-0,653416	-0,515446	-217,72	27,84	30,73
C	4,863386	-1,210365	-0,159853	37,19	52,55	62,05
C	3,707630	-0,406552	-0,031207	72,58	78,68	87,38
C	3,824607	0,976520	-0,286620	108,77	118,20	133,14
C	5,023333	1,560046	-0,643006	136,02	142,21	152,91
C	6,145284	0,736909	-0,758523	176,67	197,44	223,79
H	2,342545	-1,986024	0,480198	231,96	242,01	265,67
H	6,956191	-1,263848	-0,611956	281,92	284,35	291,15
H	4,785545	-2,275509	0,028462	300,74	335,50	360,00
C	2,439165	-0,914863	0,316626	378,73	401,26	413,73
H	5,092868	2,623361	-0,832590	431,90	445,99	451,24
C	1,494443	1,347004	0,118678	452,39	462,96	481,75
C	1,347260	-0,082714	0,383653	495,12	512,28	518,44
C	0,016262	-0,582390	0,643296	526,21	586,13	594,19
C	-1,943705	-1,361330	-0,580356	601,24	618,17	621,13
O	-1,262269	-1,975784	-1,538311	629,39	636,75	662,61
C	-1,736223	-3,290547	-1,924124	663,87	666,63	686,18
H	-1,281838	-3,465436	-2,897351	719,56	734,02	742,30
H	-2,820585	-3,247852	-2,028278	756,52	764,98	791,21
C	-1,302843	-4,314950	-0,897102	795,29	803,82	840,44
H	-1,748287	-4,099180	0,075600	845,32	856,43	869,41
H	-1,626272	-5,308237	-1,213542	878,37	886,03	899,98
H	-0,215472	-4,318771	-0,799090	911,72	915,58	940,71
O	7,291115	1,328607	-1,108991	965,51	987,41	996,33
H	8,019226	0,693902	-1,171008	1005,08	1016,25	1020,42
O	0,596503	2,157331	0,190234	1024,98	1030,43	1034,01

Continuação da coordenada cartesiana da geometria otimizada em fase condensada do PS44a.

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)		
O	2,738761	1,793012	-0,194530	1046,66	1070,86	1076,52
O	-2,983124	-1,745790	-0,101421	1118,74	1124,98	1127,75
C	-1,201701	-0,099689	-0,125405	1141,96	1162,53	1167,86
H	-0,830928	0,433106	-1,004059	1171,59	1174,18	1196,58
C	-2,175146	0,852005	0,643653	1217,30	1225,76	1237,73
H	-1,616665	1,772223	0,816954	1249,64	1257,81	1272,38
C	-3,354437	1,227113	-0,236033	1286,95	1297,95	1323,66
C	-3,080391	1,918529	-1,420339	1336,28	1339,90	1350,07
C	-4,678248	0,931049	0,084997	1364,32	1371,10	1390,34
C	-4,108324	2,290224	-2,280887	1397,38	1406,92	1427,88
H	-2,054479	2,176776	-1,668735	1434,37	1435,23	1454,36
C	-5,709595	1,307279	-0,775076	1483,00	1488,91	1495,21
H	-4,927382	0,409035	1,000961	1504,78	1509,76	1514,39
C	-5,429657	1,982355	-1,960267	1515,62	1556,37	1562,22
H	-3,877088	2,825698	-3,194539	1621,03	1633,84	1662,28
H	-6,734850	1,069595	-0,514924	1676,12	1696,47	1699,34
H	-6,234919	2,270444	-2,626391	1789,15	1814,49	1840,23
N	-2,558218	0,290806	1,920639	3087,80	3150,83	3152,08
H	-3,316158	-0,382750	1,926091	3159,88	3171,97	3176,44
C	-1,609130	0,042058	2,868452	3214,24	3216,21	3220,86
N	-0,367124	0,620509	2,573061	3221,78	3232,52	3235,25
H	0,315967	0,439939	3,302884	3238,85	3245,82	3252,28
H	-0,353557	1,593000	2,274088	3258,41	3543,64	3612,69
O	-1,771963	-0,696464	3,826963	3651,64	3748,18	3838,91
O	-0,166206	-1,753270	1,179236			
H	0,599983	-2,099310	1,670744			

44a

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)		
C	5,932268	-0,465182	-1,411032	25,22	36,98	41,34
C	4,655413	-0,975025	-1,502200	45,08	70,57	78,73
C	3,683866	-0,653856	-0,536822	95,14	97,82	106,12
C	4,054947	0,191336	0,518351	116,46	132,02	138,69
C	5,327764	0,723896	0,632661	159,19	182,14	194,50
C	6,265026	0,390832	-0,342447	204,19	213,42	248,86
H	2,039633	-1,802514	-1,368461	267,09	271,70	274,38
H	6,681615	-0,710261	-2,154917	279,23	294,19	309,69
H	4,383343	-1,630926	-2,321963	333,03	356,16	370,52
C	2,343759	-1,141549	-0,562899	408,89	428,81	435,24

Continuação da coordenada cartesiana da geometria otimizada em fase condensada do 44a.

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)		
H	5,588723	1,374856	1,457040	439,47	454,10	456,74
C	1,875199	0,059231	1,501185	464,20	468,27	478,09
C	1,452570	-0,796806	0,403667	493,04	497,59	503,06
C	0,031209	-1,329592	0,340289	528,47	569,22	596,07
C	-2,269277	-1,049978	-0,633908	609,95	623,89	627,15
O	-2,851605	-0,589708	-1,717545	637,52	652,66	659,32
C	-4,219482	-1,013064	-1,961602	680,86	697,22	723,75
H	-4,635685	-0,208427	-2,565766	730,69	747,75	776,51
H	-4,732418	-1,049074	-0,998408	787,55	788,51	809,97
C	-4,253750	-2,345339	-2,676553	827,07	836,92	847,89
H	-3,810926	-3,128001	-2,058727	856,50	867,26	882,21
H	-5,290847	-2,614603	-2,885378	891,01	900,67	905,51
H	-3,715173	-2,287582	-3,623574	926,81	956,18	970,75
O	7,495213	0,921979	-0,213071	974,76	978,97	1004,45
H	8,074042	0,641351	-0,935395	1010,83	1016,45	1029,04
O	1,172056	0,387532	2,440554	1032,28	1048,46	1057,27
O	3,153204	0,513814	1,490233	1074,53	1092,79	1123,17
O	-2,722833	-1,918446	0,093808	1125,36	1139,87	1157,03
C	-0,953083	-0,352578	-0,334406	1167,18	1180,38	1181,28
H	-0,497731	-0,020672	-1,270639	1197,63	1213,33	1221,71
C	-1,209773	0,895078	0,543767	1224,05	1238,21	1249,68
H	-0,259597	1,433985	0,636189	1254,74	1266,06	1280,66
C	-2,240432	1,823300	-0,066164	1289,15	1304,46	1310,11
C	-1,817646	2,857261	-0,899225	1328,85	1343,18	1350,27
C	-3,605843	1,623251	0,151595	1366,53	1373,51	1388,67
C	-2,753297	3,682368	-1,520349	1394,78	1413,93	1421,11
H	-0,756273	3,019400	-1,061957	1421,60	1436,24	1458,47
C	-4,540095	2,449017	-0,467200	1462,17	1485,12	1496,20
H	-3,941236	0,811102	0,792171	1499,48	1509,01	1514,82
C	-4,114994	3,478799	-1,305610	1518,32	1554,57	1563,38
H	-2,417443	4,486655	-2,164579	1567,75	1644,15	1678,18
H	-5,598185	2,286040	-0,294939	1691,91	1699,67	1701,41
H	-4,842735	4,124447	-1,783716	1783,51	1788,24	1892,64
N	-1,659487	0,475992	1,869958	3087,46	3101,68	3128,33
H	-2,113893	1,184360	2,437429	3159,30	3170,30	3177,11
C	-1,198139	-0,553251	2,577495	3200,09	3201,59	3218,73
N	-0,506778	-1,619644	1,755571	3220,14	3227,00	3232,76
H	-1,218013	-2,356953	1,638384	3233,30	3237,21	3247,78
H	0,234974	-2,004703	2,353366	3253,46	3381,10	3471,20
O	-1,352984	-0,798206	3,744463	3596,65	3797,44	3853,29
O	0,101806	-2,546698	-0,309658			

Continuação da coordenada cartesiana da geometria otimizada em fase condensada do 44a.

Coordenadas Cartesianas (angstroms)							
H	-0,780386	-2,881710	-0,534730				

PS45a

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)			
C	-5,722607	0,377310	-1,543572	-1610,10	26,65	34,60	
C	-4,454526	0,915751	-1,534043	42,19	53,90	61,97	
C	-3,498298	0,483038	-0,596953	63,89	75,53	83,81	
C	-3,875121	-0,505210	0,325230	97,02	117,45	130,76	
C	-5,142293	-1,061574	0,340488	148,90	156,68	166,82	
C	-6,064628	-0,615879	-0,604477	201,07	209,32	225,78	
H	-1,869784	1,771510	-1,221586	251,49	259,10	263,98	
H	-6,461885	0,710894	-2,262752	274,62	287,24	301,41	
H	-4,179353	1,684024	-2,248523	323,53	343,83	373,52	
C	-2,169338	0,995196	-0,522526	392,20	407,81	429,34	
H	-5,407896	-1,822158	1,063370	434,67	441,43	443,97	
C	-1,714981	-0,490116	1,364359	450,87	459,98	473,86	
C	-1,298273	0,531379	0,409199	491,35	510,90	516,01	
C	0,105410	1,061015	0,514065	530,74	560,34	597,76	
C	2,373054	1,147248	-0,665851	599,90	623,11	627,20	
O	2,012571	2,031127	-1,614846	634,21	653,64	655,51	
C	3,052321	2,931109	-2,099249	681,59	719,54	724,34	
H	2,686159	3,252592	-3,071872	727,48	751,55	764,94	
H	3,962848	2,344929	-2,221501	783,79	788,99	796,54	
C	3,242138	4,086694	-1,143372	804,98	836,55	839,48	
H	3,564719	3,728463	-0,164400	844,85	853,87	873,72	
H	4,010188	4,755669	-1,535496	875,20	890,71	898,26	
H	2,318359	4,659654	-1,034666	920,53	965,81	968,70	
O	-7,287906	-1,175518	-0,572229	978,43	983,53	996,13	
H	-7,853628	-0,818834	-1,270658	1005,03	1014,27	1019,23	
O	-1,010688	-0,945173	2,244538	1026,90	1033,15	1044,00	
O	-2,987531	-0,952339	1,261401	1060,68	1068,90	1074,54	
O	3,473174	1,080671	-0,188391	1119,44	1125,51	1140,66	
C	1,168447	0,278194	-0,291439	1159,19	1172,04	1180,28	
H	0,695026	-0,032309	-1,227301	1182,59	1189,65	1195,76	
C	1,557354	-0,971014	0,514351	1217,83	1221,90	1241,25	
H	0,642226	-1,557910	0,654420	1244,13	1255,47	1263,83	
C	2,548588	-1,860276	-0,212003	1288,15	1302,32	1321,72	
C	2,042651	-2,765790	-1,148024	1329,09	1336,19	1341,79	
C	3,922898	-1,815241	0,025542	1356,76	1372,28	1380,56	

Continuação da coordenada cartesiana da geometria otimizada em fase condensada do PS45a.

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)		
C	2,899311	-3,611138	-1,847070	1393,46	1402,75	1418,31
H	0,971592	-2,814268	-1,323284	1422,80	1426,86	1434,74
C	4,778728	-2,671531	-0,664745	1443,52	1486,07	1486,76
H	2,494877	-4,310791	-2,569461	1566,86	1642,20	1676,97
H	5,844792	-2,632283	-0,471869	1691,61	1698,39	1705,54
H	4,939800	-4,230606	-2,140679	1787,82	1839,65	1875,40
N	2,053149	-0,550149	1,819175	2047,89	3085,23	3125,11
H	2,670234	-1,177796	2,320943	3140,96	3152,16	3167,16
C	1,537230	0,432897	2,566264	3179,25	3207,77	3220,64
N	0,578075	1,301797	1,895701	3221,37	3222,17	3225,33
H	0,701252	2,502088	1,250358	3232,61	3242,05	3245,94
H	-0,197329	1,435850	2,550710	3254,40	3264,00	3480,87
O	1,799998	0,677508	3,724651	3496,87	3621,56	3854,53
O	0,118032	2,497167	0,191900			
H	0,604925	2,715864	-0,638891			

45a

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)		
C	5,061158	-2,078295	-0,990050	26,80	41,48	46,61
C	3,711416	-1,852336	-0,953933	52,18	61,93	83,73
C	3,202783	-0,576891	-0,598714	94,52	104,37	115,40
C	4,126250	0,449308	-0,289322	122,55	124,39	151,70
C	5,488175	0,244962	-0,314559	171,67	198,98	201,71
C	5,953681	-1,025686	-0,667354	209,99	233,25	246,85
H	1,139359	-1,084903	-0,757829	256,56	258,96	284,81
H	5,458507	-3,048549	-1,264356	299,40	321,25	325,97
H	3,012751	-2,645324	-1,196022	353,30	392,28	428,72
C	1,836773	-0,281981	-0,536903	432,82	440,36	448,29
H	6,179144	1,042326	-0,075102	463,64	468,95	495,32
C	2,372807	2,032124	0,103946	508,61	515,96	543,89
C	1,385551	0,985212	-0,193800	560,98	577,61	596,68
C	-0,009474	1,284429	-0,103453	606,57	621,20	625,92
C	-1,373805	-0,459026	0,989289	650,42	663,33	667,31
O	-1,555443	-1,754766	0,809688	725,58	734,87	740,44
C	-2,118160	-2,487922	1,929835	750,05	755,45	780,53
H	-2,548634	-3,374400	1,467280	785,20	789,94	821,32
H	-2,917253	-1,875632	2,354765	832,04	854,59	863,73
C	-1,057568	-2,834637	2,950235	867,87	880,68	883,41

Continuação da coordenada cartesiana da geometria otimizada em fase condensada do 45a.

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)		
H	-0,639399	-1,931858	3,396438	888,82	893,65	922,83
H	-1,507480	-3,435961	3,742818	952,23	973,91	978,96
H	-0,256270	-3,415643	2,490657	984,81	1003,67	1006,28
O	7,273875	-1,193634	-0,687004	1015,82	1021,64	1031,26
H	7,521126	-2,093314	-0,946953	1037,12	1057,10	1067,28
O	2,114953	3,179099	0,399501	1076,20	1116,03	1131,08
O	3,686705	1,689105	0,045706	1144,71	1164,38	1168,36
O	-1,499236	0,143215	2,029798	1180,87	1185,66	1195,89
C	-1,065143	0,238201	-0,338621	1199,06	1214,97	1237,46
H	-0,739362	-0,504597	-1,063344	1238,99	1262,94	1276,88
C	-2,362184	0,881653	-0,896494	1309,57	1314,39	1328,52
H	-2,142864	1,214715	-1,918051	1343,21	1354,92	1358,61
C	-3,485072	-0,131186	-0,932393	1361,13	1374,31	1387,93
C	-3,660353	-0,903812	-2,079867	1402,88	1414,71	1418,96
C	-4,282447	-0,362899	0,190877	1445,37	1451,64	1476,37
C	-4,625500	-1,907418	-2,104547	1493,88	1498,41	1500,67
H	-3,042792	-0,717419	-2,954176	1502,65	1512,74	1522,78
C	-5,245953	-1,367769	0,164808	1543,00	1556,32	1605,67
H	-4,136440	0,226133	1,092534	1643,38	1667,00	1676,62
C	-5,418738	-2,140401	-0,982476	1693,22	1701,09	1814,25
H	-4,764004	-2,498934	-3,002032	1831,45	1849,39	3089,92
H	-5,859547	-1,546752	1,040731	3101,66	3128,90	3174,76
H	-6,173381	-2,919287	-1,003696	3178,88	3185,62	3200,25
N	-2,709799	2,022395	-0,063669	3206,94	3209,33	3218,55
H	-3,675811	2,326181	-0,022629	3226,30	3227,13	3233,79
C	-1,807115	2,875076	0,436181	3236,55	3244,38	3256,39
N	-0,435333	2,473448	0,253560	3410,17	3627,38	3835,42
H	0,259676	3,192341	0,485835			
O	-2,020366	3,923608	1,004681			

- **Via da enamina**

PS51a

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)		
C	-5,236727	-1,489908	-0,368769	-200,55	40,98	50,95
C	-3,909402	-1,843647	-0,370591	65,15	73,50	82,56
C	-2,910787	-0,886748	-0,085401	90,89	116,85	122,16
C	-3,314302	0,432085	0,201234	139,00	143,23	155,06

Continuação da coordenada cartesiana da geometria otimizada em fase condensada do PS51a.

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)		
C	-4,642569	0,810986	0,220569	166,24	175,94	200,69
C	-5,602685	-0,157047	-0,075016	225,45	247,69	264,77
H	-1,194387	-2,191297	-0,259272	285,09	301,80	304,28
H	-6,008598	-2,218168	-0,589792	340,89	357,13	388,27
H	-3,611791	-2,862683	-0,592528	412,92	427,78	429,83
C	-1,528708	-1,176815	-0,063220	432,77	449,04	463,60
H	-4,928876	1,830364	0,443962	472,43	485,87	500,29
C	-1,048034	1,176060	0,438132	519,29	559,09	587,00
C	-0,608330	-0,201129	0,229866	602,08	616,05	651,35
C	3,191373	-0,031939	1,192372	660,97	662,71	664,08
O	3,547092	-1,145770	0,544941	728,41	745,47	765,32
C	4,956083	-1,281943	0,206353	777,75	789,83	806,15
H	5,522348	-1,285118	1,138294	806,99	835,22	852,79
H	5,218513	-0,401535	-0,382695	871,62	890,07	890,70
C	5,102097	-2,567253	-0,567932	925,08	961,15	976,11
H	4,492832	-2,541793	-1,473508	982,42	990,83	992,84
H	6,145427	-2,692444	-0,861585	1020,66	1032,86	1072,70
H	4,808394	-3,425481	0,038037	1092,74	1131,66	1152,19
O	1,116487	-1,686689	-0,192532	1159,84	1172,73	1175,79
H	2,066753	-1,899332	-0,033846	1197,43	1206,46	1223,65
O	-6,882465	0,236824	-0,064350	1251,80	1280,52	1287,67
H	-7,477627	-0,491800	-0,291187	1314,41	1325,06	1329,52
O	-0,322044	2,144644	0,545266	1350,33	1396,39	1411,37
O	-2,388441	1,395499	0,462569	1416,17	1433,56	1436,51
O	3,969176	0,767878	1,643176	1441,56	1474,16	1492,16
C	0,809879	-0,530638	0,299668	1498,90	1509,38	1515,02
N	1,438910	0,778123	-1,396637	1536,99	1562,51	1606,53
H	0,620146	1,342587	-1,608402	1621,04	1632,57	1670,02
H	1,591750	0,074144	-2,114246	1691,64	1782,75	1795,38
C	2,613232	1,543775	-1,193039	1863,28	3073,67	3095,62
N	2,399844	2,723761	-0,590388	3127,73	3176,71	3180,07
H	1,482752	2,980427	-0,247793	3198,44	3212,57	3230,03
H	3,198511	3,288121	-0,343583	3242,31	3244,74	3268,40
O	3,709331	1,085914	-1,494791	3459,77	3548,31	3594,34
C	1,687371	0,105549	1,341910	3651,77	3747,03	3845,59
H	1,407588	-0,388343	2,284041			
H	1,445791	1,160929	1,444664			

51a

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)		
C	-5,195794	-1,564128	-0,210238	36,94	57,18	66,00
C	-3,863426	-1,824063	-0,446932	90,72	99,39	114,27
C	-2,893911	-0,818233	-0,276741	124,00	130,19	136,28
C	-3,324825	0,450389	0,140250	171,26	176,64	194,20
C	-4,656156	0,742038	0,380918	201,76	231,62	249,59
C	-5,590238	-0,276770	0,205851	272,20	293,16	306,55
H	-1,134221	-1,993676	-0,796896	341,56	360,49	367,81
H	-5,942463	-2,339739	-0,337323	400,53	417,40	434,72
H	-3,541984	-2,809778	-0,765391	441,78	449,42	457,71
C	-1,496172	-1,020452	-0,479830	462,36	472,89	489,10
H	-4,964457	1,728760	0,700695	499,23	516,30	558,64
C	-1,094490	1,297452	0,152034	574,80	586,53	596,49
C	-0,617132	-0,009807	-0,263743	622,16	649,42	653,53
C	3,000384	-0,486996	1,151065	659,60	691,04	710,70
O	3,324196	-1,594576	0,474729	721,43	764,15	791,40
C	4,699705	-2,056288	0,572152	795,74	808,67	818,72
H	4,647515	-3,097270	0,258197	842,01	851,39	858,47
H	4,990478	-2,005196	1,621967	880,97	887,02	904,97
C	5,612773	-1,236055	-0,310558	941,43	950,98	989,93
H	5,619947	-0,192963	0,006002	993,64	1007,69	1020,28
H	6,625962	-1,636790	-0,241435	1037,15	1084,03	1135,14
H	5,286469	-1,280020	-1,350541	1138,95	1146,48	1167,99
O	1,121763	-1,376067	-1,057296	1183,70	1207,94	1217,35
H	1,988484	-1,740896	-0,798013	1225,88	1251,35	1256,59
O	-6,876967	0,032277	0,452186	1279,05	1302,71	1314,06
H	-7,452696	-0,732421	0,314981	1339,69	1350,05	1355,43
O	-0,370151	2,269535	0,330058	1363,10	1373,28	1395,66
O	-2,422380	1,460472	0,326778	1414,64	1418,12	1439,12
O	3,766075	0,137198	1,842201	1444,85	1464,33	1486,31
C	0,878388	-0,215374	-0,374252	1497,41	1507,47	1521,20
N	1,419590	0,960745	-1,284999	1523,46	1568,83	1579,11
H	0,711897	1,701725	-1,353746	1626,84	1649,46	1690,90
H	1,555552	0,547441	-2,214982	1702,84	1756,45	1849,20
C	2,727579	1,559085	-0,859964	1892,69	3103,44	3117,16
N	2,558245	2,612061	-0,073343	3150,20	3184,54	3201,06
H	1,635075	2,918478	0,215592	3213,03	3220,22	3231,39
H	3,377358	3,058315	0,317266	3242,31	3254,19	3261,80
O	3,740725	1,016318	-1,228907	3415,99	3501,25	3562,44
C	1,521274	-0,158395	1,023121	3676,25	3705,21	3848,01
H	0,988372	-0,915090	1,607758			
H	1,342701	0,811071	1,486810			

PS52a

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)		
C	-4,979093	-1,685240	-0,615604	-1658,81	27,80	38,46
C	-3,620897	-1,773750	-0,834692	50,19	54,05	79,38
C	-2,747643	-0,786161	-0,345109	101,07	109,82	116,38
C	-3,299379	0,287590	0,370346	131,32	138,83	176,78
C	-4,659246	0,401772	0,604880	197,56	204,88	217,36
C	-5,497136	-0,592317	0,104614	233,39	258,35	266,06
H	-0,880034	-1,637940	-1,079407	283,05	303,90	320,83
H	-5,653412	-2,445602	-0,993033	356,68	375,24	406,00
H	-3,210037	-2,611911	-1,386987	416,22	419,57	427,22
C	-1,329597	-0,817656	-0,528539	432,98	440,06	456,30
H	-5,059952	1,241145	1,158042	468,29	498,15	525,24
C	-1,150770	1,282461	0,714154	565,00	587,00	594,82
C	-0,556175	0,165659	-0,011263	632,04	646,86	651,41
C	3,022127	-0,530327	1,354276	670,83	702,48	721,90
O	3,338868	-1,392089	0,370453	736,17	749,24	792,03
C	4,711016	-1,868384	0,342725	800,90	821,20	822,77
H	4,917013	-2,337587	1,304984	830,44	850,73	869,07
H	5,352193	-0,992215	0,228938	871,42	875,83	894,34
C	4,835573	-2,833101	-0,810600	910,52	966,02	977,07
H	4,604239	-2,345642	-1,759091	982,06	993,62	1004,62
H	5,862882	-3,197659	-0,857586	1015,97	1060,81	1091,41
H	4,172976	-3,689299	-0,676859	1126,80	1149,40	1153,06
O	1,358531	-0,767210	-1,137727	1157,59	1171,47	1183,84
H	2,188291	-1,235453	-0,841809	1189,44	1220,29	1243,74
O	-6,815844	-0,455469	0,343321	1257,24	1278,03	1291,95
H	-7,317345	-1,183646	-0,048429	1304,54	1311,16	1324,19
O	-0,514885	2,213268	1,168508	1351,49	1368,61	1401,06
O	-2,499242	1,279570	0,866079	1415,96	1422,49	1435,62
O	3,758334	-0,270830	2,268959	1446,24	1455,84	1497,10
C	0,946358	0,189113	-0,112108	1499,15	1505,56	1518,07
N	1,364324	1,385440	-0,915085	1532,29	1543,05	1567,60
H	0,580377	1,989640	-1,159337	1647,40	1649,30	1694,96
H	1,593044	0,302344	-1,681116	1714,03	1787,78	1826,02
C	2,573741	2,100926	-0,563565	1866,00	2014,80	3090,00
N	2,532459	3,407712	-0,811332	3100,47	3133,76	3171,38
H	1,717840	3,879216	-1,174605	3180,78	3182,09	3198,58
H	3,376082	3,944182	-0,665726	3224,61	3238,51	3240,38
O	3,519506	1,472857	-0,122427	3253,16	3277,06	3559,76
C	1,595532	-0,035742	1,258826	3611,39	3745,54	3851,33
H	0,981209	-0,788066	1,764929			
H	1,511492	0,887855	1,832182			

52a

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)		
C	-4,768572	1,003971	-0,971820	22,18	40,17	49,13
C	-3,424524	1,279633	-0,974080	50,58	69,39	85,00
C	-2,506917	0,391316	-0,366393	100,11	106,92	114,50
C	-3,003988	-0,789257	0,224960	147,13	162,23	178,71
C	-4,351088	-1,090223	0,236118	191,15	250,61	252,40
C	-5,231333	-0,185088	-0,361266	262,83	281,86	304,07
H	-0,736055	1,516177	-0,799790	314,13	344,13	373,14
H	-5,480029	1,683826	-1,425992	419,28	422,31	439,45
H	-3,046048	2,186229	-1,433466	451,82	455,28	464,98
C	-1,121712	0,622099	-0,320670	473,05	489,38	505,55
H	-4,718580	-1,999832	0,692493	553,30	590,54	613,04
C	-0,798543	-1,522309	0,841553	622,54	652,50	662,05
C	-0,263592	-0,287918	0,259139	667,25	710,44	728,04
C	1,164030	-0,089475	0,234976	738,09	748,10	758,11
C	3,388100	-1,149152	-0,632410	781,96	809,18	818,59
O	4,073334	-0,052710	-0,296493	834,76	852,87	873,32
C	5,387970	0,111995	-0,898717	877,81	886,38	936,53
H	5,584869	1,178984	-0,814933	955,48	974,92	992,52
H	5,312623	-0,168874	-1,949346	1001,05	1019,51	1068,31
C	6,412094	-0,719324	-0,159115	1074,88	1119,63	1126,44
H	6,175053	-1,781249	-0,235986	1146,59	1159,14	1182,95
H	7,396946	-0,550381	-0,598923	1201,60	1211,32	1237,38
H	6,450996	-0,432676	0,893015	1254,50	1294,87	1299,24
O	-6,529589	-0,501323	-0,328062	1318,98	1334,20	1347,58
H	-7,071960	0,175517	-0,757429	1362,81	1393,14	1404,22
O	-0,155096	-2,389907	1,382372	1409,87	1423,56	1430,57
O	-2,157102	-1,681067	0,799815	1449,10	1493,90	1501,97
O	3,786547	-1,987269	-1,400662	1504,33	1515,59	1550,38
N	1,706327	1,105534	0,299262	1558,65	1590,31	1627,48
H	2,718931	1,138828	0,147123	1648,61	1676,56	1694,10
C	1,098998	2,337647	0,801978	1825,18	1852,41	1863,10
O	0,083924	2,317232	1,461125	3082,58	3097,27	3142,02
N	1,824141	3,405621	0,474152	3181,34	3185,09	3210,02
H	1,525543	4,306169	0,821409	3218,71	3233,32	3238,57
H	2,657172	3,358795	-0,093810	3245,63	3259,88	3410,67
C	2,063548	-1,289577	0,099046	3618,06	3750,49	3836,55
H	1,519010	-2,099078	-0,380217			
H	2,281384	-1,630074	1,120732			

53a

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)		
C	-4,769849	-1,610111	-0,774781	31,76	40,01	51,39
C	-3,411738	-1,708029	-1,007260	56,54	72,18	91,57
C	-2,506493	-0,841524	-0,373700	95,77	116,77	137,22
C	-3,023049	0,127470	0,496071	148,72	156,20	186,81
C	-4,381238	0,251618	0,745644	194,65	223,91	234,62
C	-5,251938	-0,625801	0,105754	264,59	268,78	282,25
H	-0,669917	-1,599414	-1,267408	303,54	315,20	363,63
H	-5,465329	-2,284163	-1,262728	405,45	422,61	428,82
H	-3,027477	-2,460093	-1,687850	441,76	450,82	463,31
C	-1,086317	-0,874229	-0,573984	479,10	497,34	535,10
H	-4,754952	1,006478	1,425099	556,96	563,37	599,62
C	-0,831210	0,968520	1,008512	625,84	645,74	655,40
C	-0,272085	0,000562	0,060024	703,12	716,55	733,50
C	1,202416	-0,039521	-0,097703	746,18	758,78	761,32
C	3,245368	-1,552305	-0,041011	775,68	786,56	805,48
O	4,044072	-0,477750	-0,202645	825,75	845,70	859,44
C	5,466220	-0,726229	-0,256914	883,06	888,09	893,21
H	5,876982	0,168182	-0,723218	953,88	976,02	996,25
H	5,639965	-1,588191	-0,902485	998,07	1022,56	1088,73
C	6,029357	-0,946072	1,131789	1108,60	1128,71	1137,36
H	5,584959	-1,831839	1,587305	1164,79	1177,56	1197,84
H	7,109978	-1,090771	1,068768	1199,85	1239,95	1252,33
H	5,835303	-0,078962	1,765716	1281,65	1290,01	1316,90
O	-6,569589	-0,484418	0,374120	1337,90	1350,93	1362,00
H	-7,092939	-1,130821	-0,118207	1402,96	1407,69	1421,26
O	-0,189474	1,729561	1,698313	1430,39	1454,23	1484,20
O	-2,189975	0,992777	1,145056	1498,20	1513,05	1519,97
O	3,686423	-2,686398	0,024945	1533,23	1567,61	1623,91
N	1,869341	1,137341	-0,350210	1653,69	1684,20	1704,00
H	2,879881	1,096702	-0,283378	1715,44	1767,69	1772,33
C	1,285357	2,316794	-0,810360	1810,05	3086,56	3136,75
O	0,126642	2,379666	-1,208305	3170,18	3175,48	3202,29
N	2,130151	3,371339	-0,808098	3222,38	3235,39	3243,93
H	1,777929	4,258065	-1,132634	3268,81	3278,91	3596,27
H	3,032965	3,344769	-0,361290	3639,37	3775,76	3858,32
C	1,820876	-1,240433	0,061768			
H	1,207278	-2,091370	0,324362			

PS54a

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)		
C	4,736263	1,034521	0,552992	-208,92	22,26	40,74
C	3,404676	1,300399	0,777556	47,23	55,54	66,86
C	2,431160	0,961533	-0,183064	72,90	80,31	82,70
C	2,853413	0,337455	-1,367778	85,81	103,27	112,16
C	4,185741	0,055113	-1,617713	119,02	130,49	137,04
C	5,125242	0,408880	-0,650495	150,82	174,29	185,62
H	0,703282	1,520903	0,974708	199,03	208,61	236,72
H	5,487923	1,294116	1,289916	255,63	259,27	275,02
H	3,084053	1,763743	1,704660	285,32	301,41	309,52
C	1,037416	1,102077	0,030669	324,07	358,11	374,90
H	4,490320	-0,433460	-2,534152	390,60	401,51	433,29
C	0,591270	0,083841	-2,150947	439,61	443,71	453,30
C	0,121946	0,663761	-0,887295	456,56	471,45	477,95
C	-1,304651	0,644564	-0,558027	492,08	510,81	517,32
C	-3,517700	-0,655935	-0,763471	546,97	588,25	599,36
O	-4,147906	0,316763	-0,091421	620,45	624,45	637,27
C	-5,544402	0,092634	0,224213	658,71	674,89	677,19
H	-5,741584	0,781890	1,043730	683,01	724,05	737,43
H	-5,646512	-0,935470	0,574671	742,02	757,27	765,97
C	-6,431173	0,368480	-0,970446	772,31	775,16	790,69
H	-6,211478	-0,324794	-1,782912	796,54	809,96	825,46
H	-7,474763	0,240524	-0,674933	830,86	834,79	854,68
H	-6,296265	1,392674	-1,322307	881,13	891,57	896,29
O	6,410053	0,120631	-0,919284	900,22	944,03	965,89
H	6,991669	0,395343	-0,196677	970,92	988,15	992,81
O	-0,096457	-0,284769	-3,075606	996,26	1012,94	1017,36
O	1,947992	-0,029883	-2,312380	1026,04	1052,53	1061,25
O	-4,073804	-1,669574	-1,140605	1091,27	1103,80	1122,18
N	-1,802141	1,590586	0,292260	1131,38	1134,72	1157,42
H	-2,756242	1,410372	0,595761	1173,11	1179,10	1187,74
C	-1,389668	2,947413	0,378207	1198,69	1204,17	1216,40
O	-0,463841	3,404882	-0,270698	1243,86	1251,95	1263,01
N	-2,130328	3,656319	1,249443	1293,10	1302,86	1323,09
H	-1,961414	4,648940	1,304196	1338,82	1349,73	1355,32
H	-2,926740	3,277010	1,737526	1359,37	1380,98	1394,58
C	-2,069177	-0,453043	-0,937354	1410,49	1414,82	1432,60
H	-1,629454	-1,133257	-1,653101	1434,93	1483,10	1487,06
C	-1,658426	-1,917032	0,846395	1488,40	1507,02	1510,16
H	-2,133397	-2,601002	0,146715	1516,40	1521,42	1527,40
O	-2,481041	-1,470660	1,751013	1557,93	1560,91	1598,28
H	-2,060553	-0,923898	2,436446	1626,74	1646,22	1659,26

Continuação da coordenada cartesiana da geometria otimizada em fase condensada do PS54a.

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)		
C	-0,222859	-1,909888	0,972634	1676,40	1678,86	1697,04
C	0,517117	-2,463365	-0,087073	1782,55	1800,69	1813,21
C	0,442402	-1,363068	2,083283	3088,01	3136,88	3168,62
C	1,903290	-2,460879	-0,040924	3181,28	3201,79	3203,33
H	-0,005535	-2,875013	-0,946181	3204,36	3219,02	3220,39
C	1,829863	-1,386720	2,132411	3236,55	3237,08	3242,10
H	-0,101516	-0,935886	2,920103	3248,45	3259,62	3260,19
C	2,559129	-1,920756	1,068270	3287,92	3531,99	3626,25
H	2,473933	-2,870686	-0,865813	3759,33	3783,57	3845,66
H	2,343772	-0,969562	2,990313			
H	3,644020	-1,892938	1,092157			

54a

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)		
C	-5,798980	-0,564362	-1,111768	13,86	18,31	33,88
C	-4,581144	-0,016643	-1,430000	48,43	55,77	60,60
C	-3,524210	-0,018039	-0,492109	69,45	80,34	93,45
C	-3,749033	-0,609377	0,768231	97,79	107,44	115,57
C	-4,964695	-1,167441	1,111591	127,38	135,80	162,66
C	-5,989974	-1,140834	0,164648	168,69	188,55	212,25
H	-2,062263	0,963919	-1,729886	220,68	238,00	254,80
H	-6,614912	-0,561786	-1,825676	264,15	264,49	268,53
H	-4,415533	0,431764	-2,403227	282,15	296,89	301,26
C	-2,251555	0,525836	-0,756347	324,43	344,64	362,29
H	-5,117032	-1,618968	2,083099	404,30	428,34	434,12
C	-1,501326	-0,165009	1,485089	441,00	454,39	465,20
C	-1,248252	0,452061	0,182140	485,44	491,34	504,30
C	0,105403	0,848436	-0,117751	516,75	523,93	554,10
C	2,405368	0,511477	0,954874	562,88	578,16	614,77
O	2,999943	1,456609	0,222607	624,29	634,93	651,20
C	4,202491	2,052577	0,778402	661,05	696,04	705,96
H	4,715040	2,469103	-0,087194	721,93	730,94	745,24
H	4,800410	1,247634	1,208686	750,59	764,50	768,92
C	3,851005	3,109527	1,800441	789,52	801,03	816,39
H	3,320371	2,667273	2,644433	830,15	843,08	852,75
H	4,768151	3,571677	2,170886	865,00	872,46	872,78
H	3,230385	3,886945	1,350978	881,92	919,31	952,76
O	-7,158071	-1,686430	0,523147	960,12	969,37	1000,54
H	-7,806854	-1,637071	-0,193147	1001,51	1006,92	1009,52

Continuação da coordenada cartesiana da geometria otimizada em fase condensada do 54a

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)		
O	-0,708967	-0,236227	2,396075	1017,49	1024,58	1032,28
O	-2,758104	-0,655351	1,698420	1062,18	1073,27	1091,46
O	2,778061	0,140227	2,037609	1107,89	1123,99	1130,65
N	0,422028	1,942031	-0,774309	1138,98	1159,79	1170,87
H	1,417386	2,058213	-0,977525	1179,29	1187,09	1195,86
C	-0,397331	3,130278	-0,993645	1200,44	1206,92	1236,93
O	-1,581276	3,145242	-0,745362	1241,52	1261,10	1272,32
N	0,332522	4,141124	-1,467678	1292,85	1297,02	1314,08
H	-0,139659	5,019860	-1,625427	1324,18	1336,78	1345,44
H	1,331277	4,105146	-1,605447	1361,56	1363,87	1373,19
C	1,231190	-0,104911	0,205679	1381,38	1407,83	1409,83
H	0,845706	-0,915359	0,821745	1419,70	1436,93	1446,70
C	1,737654	-0,719756	-1,136554	1495,60	1503,10	1504,63
H	2,097434	0,091595	-1,781881	1506,88	1515,66	1543,03
O	0,594960	-1,331924	-1,691830	1553,00	1571,49	1586,95
H	0,841998	-1,769175	-2,517597	1630,18	1650,18	1672,72
C	2,876217	-1,676960	-0,870560	1676,14	1693,13	1697,96
C	4,195573	-1,261073	-1,060719	1815,39	1859,27	1866,62
C	2,613714	-2,964117	-0,397541	3087,32	3087,88	3138,54
C	5,248024	-2,131701	-0,785077	3170,48	3180,35	3189,94
H	4,396343	-0,258167	-1,428384	3198,07	3208,31	3210,23
C	3,666100	-3,833927	-0,125433	3217,57	3224,28	3227,00
H	1,585080	-3,280089	-0,256568	3236,41	3255,97	3258,62
C	4,983701	-3,418005	-0,318011	3282,22	3474,35	3620,06
H	6,270687	-1,808618	-0,941085	3750,66	3853,22	3858,49
H	3,459521	-4,834850	0,235600			
H	5,802605	-4,096512	-0,107276			

PS55a

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)		
C	5,120366	-1,000997	-1,922986	-1753,40	19,83	30,47
C	3,813419	-0,570593	-1,979076	38,50	41,63	49,40
C	3,113168	-0,245163	-0,801057	56,30	70,01	87,35
C	3,785123	-0,367675	0,425809	98,95	105,90	115,57
C	5,099569	-0,789973	0,510494	117,83	139,07	143,54
C	5,764782	-1,106414	-0,673538	165,03	175,07	197,64
H	1,260864	0,348349	-1,734847	217,75	235,47	245,37
H	5,660691	-1,254944	-2,828067	252,45	263,94	285,05
H	3,308822	-0,477507	-2,935064	292,46	310,06	325,36

Continuação da coordenada cartesiana da geometria otimizada em fase condensada do PS55a

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)		
C	1,767799	0,218416	-0,781378	357,45	376,52	389,00
H	5,597230	-0,875598	1,468118	416,17	420,64	433,81
C	1,865015	0,371851	1,66429	441,75	445,05	445,80
C	1,152052	0,539162	0,39029	465,14	474,28	479,36
C	-0,220679	1,073572	0,438864	506,13	521,70	563,44
C	-2,666033	0,964828	-0,443451	580,34	589,81	599,93
O	-3,008650	1,909862	0,429285	626,16	628,44	631,14
C	-4,357296	2,449211	0,317573	652,45	660,53	695,30
H	-4,541922	2,890321	1,294892	714,55	717,90	736,16
H	-5,035014	1,611206	0,156427	747,71	762,13	776,01
C	-4,434967	3,470042	-0,794766	784,06	788,55	798,85
H	-4,206539	3,011972	-1,75802	827,40	848,02	852,03
H	-5,449395	3,871428	-0,837378	852,38	859,63	867,40
H	-3,745004	4,295227	-0,612975	888,61	895,97	900,07
O	7,040637	-1,513355	-0,560832	915,93	938,98	951,48
H	7,426738	-1,705169	-1,426442	971,53	988,70	1010,40
O	1,394569	0,573883	2,760194	1010,82	1017,42	1020,29
O	3,148246	-0,075976	1,595951	1029,65	1046,18	1069,45
O	-3,423495	0,520158	-1,283584	1103,08	1118,15	1123,14
N	-0,465677	2,1308	1,196455	1131,82	1168,91	1171,52
H	-1,443437	2,399134	1,312558	1176,70	1182,31	1187,46
C	0,536865	3,003403	1,76133	1201,11	1208,75	1238,92
O	1,636603	3,104722	1,255513	1247,08	1263,51	1280,27
N	0,081178	3,675148	2,820258	1297,03	1301,39	1328,05
H	0,699095	4,336703	3,267089	1332,29	1346,67	1354,27
H	-0,809968	3,479155	3,249628	1360,44	1364,62	1379,31
C	-1,255265	0,468748	-0,350676	1402,69	1408,43	1421,33
H	-0,952894	0,462443	-1,727956	1429,22	1434,09	1471,66
C	-1,137226	-0,971961	-0,842052	1488,74	1493,42	1499,67
H	-0,154016	-1,381562	-0,614799	1510,35	1516,09	1533,42
O	-1,079146	-0,669213	-2,304735	1548,35	1570,10	1598,73
H	-1,994108	-0,657349	-2,655265	1635,11	1643,83	1675,67
C	-2,207431	-1,963395	-0,479643	1687,37	1694,60	1702,85
C	-2,783099	-1,921763	0,790356	1747,78	1795,16	1818,35
C	-2,569476	-2,968204	-1,376703	1839,54	3087,20	3140,80
C	-3,723427	-2,879662	1,159427	3171,72	3179,11	3196,30
H	-2,499379	-1,140623	1,490637	3208,25	3211,91	3216,68
C	-3,515689	-3,921396	-1,006380	3218,43	3221,04	3228,84
H	-2,112051	-3,014293	-2,360089	3229,28	3235,60	3243,23
C	-4,093692	-3,878764	0,260451	3263,48	3476,95	3620,44
H	-4,170480	-2,841098	2,146303	3670,82	3754,19	3853,11

Continuação da coordenada cartesiana da geometria otimizada em fase condensada do PS55a.

Coordenadas Cartesianas (angstroms)							
H	-3,796440	-4,697619	-1,708816				
H	-4,829570	-4,621330	0,547272				

55a

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)		
C	4,638593	-1,928483	-1,563824	28,18	34,41	46,30
C	3,298993	-1,621231	-1,566590	50,85	73,74	77,32
C	2,767535	-0,713750	-0,625406	82,68	98,55	104,50
C	3,642974	-0,133818	0,312646	109,48	124,89	136,50
C	4,993475	-0,424730	0,335462	161,38	174,54	175,87
C	5,486482	-1,326948	-0,608803	198,20	206,78	221,13
H	0,725960	-0,743330	-1,331150	226,57	235,81	262,73
H	5,052836	-2,624639	-2,284178	287,39	290,54	321,80
H	2,631757	-2,067567	-2,295569	328,54	359,56	384,63
C	1,407349	-0,326422	-0,594555	427,43	430,13	441,07
H	5,651653	0,029592	1,064492	444,43	460,65	472,47
C	1,880885	1,158503	1,309815	475,34	484,53	489,97
C	0,961207	0,609579	0,303289	515,55	519,79	562,45
C	-0,419449	1,058086	0,278412	583,17	607,81	612,72
C	-2,693693	0,583879	-0,749985	621,74	628,74	649,67
O	-3,320265	1,586331	-0,134496	661,31	674,41	698,31
C	-4,471121	2,161693	-0,817399	704,75	719,29	731,65
H	-5,025072	2,654532	-0,021323	757,83	772,25	777,91
H	-5,062549	1,340574	-1,223360	786,30	795,06	806,48
C	-4,026476	3,130160	-1,890584	845,12	850,08	857,97
H	-3,456559	2,616348	-2,665991	862,29	874,09	889,04
H	-4,906235	3,582941	-2,351496	895,10	902,37	939,08
H	-3,415332	3,926578	-1,460974	959,37	970,50	1003,91
O	6,799415	-1,591658	-0,563030	1009,39	1012,59	1018,06
H	7,055087	-2,226964	-1,246419	1028,73	1039,93	1041,68
O	1,573136	1,905988	2,206654	1055,67	1073,16	1105,67
O	3,177914	0,742741	1,244733	1126,73	1136,35	1153,42
O	-3,030657	0,109501	-1,807434	1165,47	1178,19	1186,73
N	-0,730055	2,325552	0,489088	1200,86	1216,47	1231,26
H	-1,719975	2,551014	0,589298	1245,50	1258,30	1271,03
C	0,197131	3,437199	0,420074	1277,79	1301,61	1324,58
O	1,207899	3,355136	-0,245882	1339,52	1357,65	1360,11

Continuação da coordenada cartesiana da geometria otimizada em fase condensada do 55a.

	Coordenadas Cartesianas (angstroms)			Frequências (cm ⁻¹)		
N	-0,234107	4,496557	1,103785	1377,68	1393,38	1402,69
H	0,332237	5,332487	1,093614	1425,74	1429,35	1439,92
H	-1,041731	4,465180	1,707697	1443,30	1483,99	1494,65
C	-1,490352	0,105032	0,015054	1498,61	1508,66	1518,03
C	-1,359773	-1,167065	0,491141	1535,28	1545,83	1558,28
H	-0,430237	-1,366863	1,019845	1576,22	1617,01	1645,85
C	-2,271176	-2,299878	0,522863	1654,47	1664,39	1672,16
C	-1,773664	-3,455098	1,156379	1687,31	1695,69	1828,44
C	-3,590262	-2,316376	0,029768	1835,04	1842,60	3084,33
C	-2,557634	-4,593062	1,291139	3147,81	3168,90	3178,46
H	-0,762590	-3,447270	1,550942	3210,30	3215,36	3221,40
C	-4,371384	-3,453676	0,171400	3223,80	3235,23	3241,34
H	-4,014643	-1,454896	-0,465758	3242,13	3242,53	3260,50
C	-3,861267	-4,592273	0,799515	3264,90	3274,09	3503,73
H	-2,156447	-5,472407	1,780270	3634,77	3767,38	3843,45
H	-5,384825	-3,455171	-0,211835			
H	-4,480981	-5,475362	0,903326			

DHPM (36a, 46a e 56a)

	Coordenadas Cartesianas (angstroms)			Frequências (cm ⁻¹)		
C	5,590911	-1,157159	-0,465473	24,46	27,39	37,00
C	4,275076	-1,179279	-0,878446	46,38	55,83	72,18
C	3,350696	-0,241391	-0,386152	85,40	89,79	93,46
C	3,805066	0,715432	0,531983	102,70	110,19	125,42
C	5,121227	0,761600	0,964441	163,03	187,03	197,30
C	6,011254	-0,182582	0,458658	210,08	228,76	245,77
H	1,603761	-0,949536	-1,462791	263,72	270,39	280,60
H	6,304207	-1,880121	-0,844999	307,38	341,85	347,70
H	3,935587	-1,925864	-1,587945	363,73	370,56	402,68
C	1,971101	-0,211969	-0,756637	425,85	428,78	436,38
H	5,449961	1,511734	1,672041	442,68	458,89	470,76
C	1,630221	1,721191	0,687973	475,81	501,77	517,07
C	1,124844	0,711189	-0,236856	537,53	541,82	571,90
C	-1,185907	-0,255139	-0,630575	622,13	626,22	628,23
C	-0,877763	-1,606514	-0,116733	647,37	656,95	670,38
O	-1,961309	-2,394494	-0,205632	687,36	713,49	721,88
C	-1,825494	-3,746140	0,272119	727,84	759,06	762,02
H	-2,845458	-4,055065	0,498822	777,39	782,89	794,36
H	-1,234753	-3,735173	1,188586	811,54	833,24	848,87

Continuação da coordenada cartesiana da geometria otimizada em fase condensada do DHPM.

Coordenadas Cartesianas (angstroms)				Frequências (cm ⁻¹)		
C	-1,196271	-4,630354	-0,785402	851,31	857,92	870,72
H	-1,794315	-4,618826	-1,698576	873,48	884,35	913,20
H	-0,184464	-4,292176	-1,014461	942,54	955,02	996,28
H	-1,143932	-5,658540	-0,420902	999,79	1011,96	1017,61
O	7,287326	-0,113708	0,890851	1019,09	1029,37	1034,33
O	0,974471	2,618863	1,177556	1122,55	1128,16	1156,58
O	2,950253	1,651601	1,033431	1163,69	1172,62	1175,93
O	0,176034	-1,995962	0,352204	1178,52	1204,28	1205,73
C	-0,304993	0,777975	-0,617560	1230,68	1237,15	1245,33
C	-3,566899	0,136148	0,128692	1262,11	1283,99	1302,08
C	-3,273403	1,012964	1,176771	1312,22	1325,55	1333,44
C	-4,759813	-0,584624	0,152123	1355,77	1364,97	1369,79
C	-4,167172	1,166924	2,233519	1386,23	1401,73	1413,21
H	-2,339124	1,569736	1,169419	1421,80	1424,96	1427,65
C	-5,655996	-0,433154	1,209881	1482,36	1486,29	1499,83
H	-4,982240	-1,273443	-0,657849	1503,92	1505,23	1514,30
C	-5,362196	0,446115	2,249853	1522,12	1548,43	1568,44
H	-3,932954	1,848600	3,043566	1647,69	1677,89	1691,21
H	-6,581445	-0,997744	1,220419	1694,51	1707,16	1708,14
H	-6,059038	0,568234	3,071210	1764,80	1786,00	1792,50
C	-2,620604	-0,001398	-1,056677	3091,12	3135,09	3149,84
H	-2,962402	-0,843924	-1,660174	3174,17	3176,69	3199,43
C	-1,883265	2,267519	-1,750146	3201,39	3202,55	3217,14
N	-2,669803	1,179758	-1,921111	3226,86	3233,82	3236,85
H	-3,546735	1,369053	-2,388236	3246,61	3251,16	3258,12
N	-0,724485	2,031315	-1,032351	3641,47	3652,62	3858,22
H	-0,110859	2,826897	-0,916629			
O	-2,116986	3,374918	-2,229099			

B - Energia total (Hartree), correção de ponto zero (Hartree) e energia livre de Gibbs (298 K, Hartree) dos pontos de sela e pontos estacionários em fase condensada

Reação de Biginelli partindo dos reagentes ureia (1a), benzaldeído (2a) e β -cetoéster derivado de cumarina (3a) estudando o efeito do solvente nesta reação.

		Energia (Hartree)	Correção de ponto zero (Hartree)	G° (Hartree)
Reagentes	1a	-225,207	0,064	-225,169
	2a	-345,442	0,111	-345,361
	3a	-991,746	0,245	-991,546
	4a	-991,749	0,246	-991,548
	5a	-992,159	0,257	-991,947
	6a	-345,844	0,125	-345,750
	H₃O⁺	-76,795	0,033	-76,781
	H₂O	-76,404	0,022	-76,400
Via de Knoevenagel	c30a	-1337,606	0,370	-1337,290
	PS30a	-1337,593	0,372	-1337,274
	30a	-1337,610	0,372	-1337,291
	PS31a	-1337,568	0,366	-1337,256
	31a	-1261,191	0,344	-1260,900
	PS32a	-1486,397	0,411	-1486,043
	32a	-1486,419	0,416	-1486,058
	PS33a	-1486,336	0,409	-1485,985
	33a	-1486,414	0,415	-1486,056
	PS34a	-1486,341	0,412	-1485,984
	34a	-1486,427	0,418	-1486,064
	PS35a	-1486,399	0,412	-1486,042
	35a	-1410,019	0,387	-1409,688
	36a	-1409,597	0,374	-1409,279

Continuação da tabela com valores de energia correção de ponto zero e energia livre de Gibbs

		Energia (Hartree)	Correção de ponto zero (Hartree)	G° (Hartree)
Via do íon imínio	c41a	-571,091	0,189	-570,942
	PS41a	-571,059	0,191	-570,905
	41a	-571,076	0,194	-570,919
	PS42a	-571,014	0,189	-570,862
	42a	-494,653	0,166	-494,523
	PS43a	-1486,391	0,412	-1486,034
	43a	-1486,417	0,413	-1486,061
	PS44a	-1486,397	0,414	-1486,040
	44a	-1486,427	0,416	-1486,066
	PS45a	-1486,366	0,411	-1486,012
	45a	-1410,018	0,388	-1409,685
	46a	-1409,597	0,374	-1409,279
Via da enamina	PS51a	-1217,362	0,323	-1217,088
	51a	-1217,375	0,329	-1217,095
	PS52a	-1217,322	0,321	-1217,052
	52a	-1140,948	0,297	-1140,702
	53a	-1140,541	0,284	-1140,307
	PS54a	-1486,384	0,410	-1486,031
	54a	-1486,404	0,413	-1486,052
	PS55a	-1486,344	0,408	-1485,995
	55a	-1409,992	0,386	-1409,662
	56a	-1409,597	0,374	-1409,279