



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE QUÍMICA

**MODELAGEM COMPUTACIONAL DO MECANISMO DE
FORMAÇÃO DE PIRONAS ATRAVÉS DA CICLOADIÇÃO [2+2+2]
CATALISADA POR Ni⁰ COM LIGANTES IPr e IMes**

ERIC LOBATO GRAEF

BRASÍLIA-DF

1º/2019



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE QUÍMICA

**MODELAGEM COMPUTACIONAL DO MECANISMO DE
FORMAÇÃO DE PIRONAS ATRAVÉS DA CICLOADIÇÃO [2+2+2]
CATALISADA POR Ni⁰ COM LIGANTES IPr e IMes**

ERIC LOBATO GRAEF

Trabalho de Conclusão de Curso de Bacharelado em Química apresentado ao Instituto de Química da Universidade de Brasília, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Química.

Orientador: Davi Aleksandro Cardoso Ferreira

BRASÍLIA-DF

1º/2019

Sumário

Introdução	04
Objetivos	09
Revisão Bibliográfica	10
Metodologia	25
Resultados e Discussão	27
Propriedades termodinâmicas e cinéticas do mecanismo B	30
O mecanismo C	34
A regioseletividade do mecanismo B e a etapa determinante da velocidade da reação	36
Análise de aromaticidade dos estados de transição 2-Alfa e C-Alfa	41
Conclusões	45
Referências Bibliográficas	47

Introdução

Cicloadições [2+2+2]

A cicloadição [2+2+2] é uma reação bastante interessante para a síntese orgânica. Trata-se de um processo com uma única etapa sintética que leva à formação de várias ligações carbono-carbono ou carbono-heteroátomo, formando sistema cíclico de seis membros e possíveis circuitos anelares condensados. É muito versátil, mostrando utilidade para a síntese de derivados do benzeno, de piridinas, pironas, dentre várias outros tipos de moléculas. Inclusive, pode ser usado no lugar de processos que envolveriam várias etapas, o que é naturalmente desvantajoso. [1][2][3]

A catálise é um requisito para a aplicabilidade desse tipo de processo. A reação de ciclotrimerização do acetileno foi a primeira cicloadição [2+2+2] a ser estudada [3]. Apesar de ser uma reação muito exotérmica, ela possui alta energia de ativação e não apresenta aplicabilidade sintética imediata (quando não catalisada). Um estudo computacional publicado em 1979 [4] analisa essa transformação e mostra que grande quantidade de energia é necessária para distorcer a estrutura dos reagentes antes que se estabeleçam interações HOMO-LUMO estabilizadoras, de modo que a reação se torna cineticamente desfavorável.

Assim, quando descoberta a possibilidade de realizar essas reações com maior eficiência usando catálise, os estudos sintéticos se desenvolveram levando a uma grande diversificação de possíveis metodologias e aplicações, em muitos casos com complexos organometálicos. [2][5]

Uma das aplicações de reações [2+2+2] é a síntese de pironas pela adição de CO₂ a *monoinos* ou *diinos*. As pironas são moléculas bastante úteis do ponto de vista sintético, podendo ser usadas como dienos em reações de Diels Alder, além de serem um componente bastante comum em produtos naturais [6][7]. Outro fator de interesse dessa aplicação é a inserção de uma molécula de CO₂ em substratos orgânicos.

O CO₂ é a forma mais oxidada do carbono e, portanto, possui grande estabilidade termodinâmica, o que torna complicada a sua ativação. Muitos processos conhecidos empregam substratos altamente reativos ou condições

reacionais severas, mais um motivo pelo qual a síntese de pironas por cicloadição [2+2+2] levanta interesse: é possível realizar essa reação em condições amigáveis. Ademais, o gás carbônico é abundante e não tóxico, características desejáveis para um reagente. [7][8]

Há também grande preocupação a respeito do aumento da concentração do CO₂ na atmosfera devido às consequências trágicas do efeito estufa e o sequestro de carbono é um componente importantíssimo na tentativa de contenção desse processo. Nesse contexto, a procura por atividades que levem à retenção do gás carbônico é favorecida.

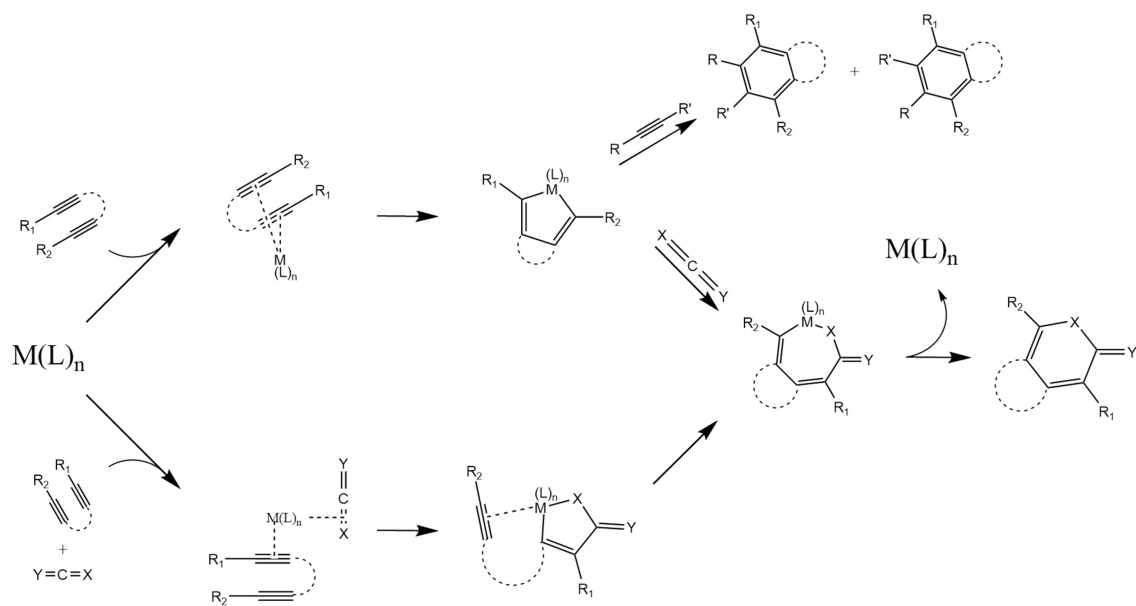
Mecanismo de reação

No que diz respeito ao mecanismo de reação, é de se esperar que hajam algumas variações possíveis, dado que a variedade de sistemas que reagem dessa forma é grande. No entanto, uma proposta genérica pode ser encontrada em artigos de revisão e representa alguns consensos existentes na literatura.

Um consenso é a formação inicial de um intermediário pentagonal a partir da reação entre dois componentes π e o metal, com posterior reação do último componente. Isso naturalmente implica na não existência de uma única etapa concertada que envolva a participação dos três componentes π , o que seria esperado de uma cicloadição. [1][2][3]

Como já mencionado, essa possibilidade foi investigada para a trimerização do acetileno, porém o estudo era a respeito da forma não catalisada da reação [4]. Na literatura não foram encontradas avaliações desse tipo para o caso das cicloadições [2+2+2] catalisadas.

O Esquema 1, encontrado em um artigo de revisão [1], mostra uma representação mecanística geral para essa classe de reações. Essa representação é similar às propostas existentes para o caso específico da síntese de pironas por catálise com Ni⁰. [7]



Esquema 1: representação genérica para o mecanismo de reações de cicloadição [2+2+2] catalisada por metal. [1]

As etapas mais notáveis desse mecanismo são: a formação inicial de um pentaciclo contendo o Ni (adição oxidativa); a subsequente inserção do terceiro componente π ; a eliminação reductiva do Ni, que regenera o catalisador.

Na verdade a reação é chamada de cicloadição, pois gera um produto similar ao que seria gerado numa cicloadição clássica, mas a presença de etapas que lembram adições oxidativas e produzem intermediários organometálicos não é algo característico das reações classicamente denominadas de cicloadições. [9]

Mais adiante serão apresentadas em maiores detalhes, considerações a respeito do mecanismo, baseadas tanto em resultados experimentais quanto computacionais presentes na literatura.

Cabe agora abordar brevemente um outro assunto: a natureza aromática dos estados de transição de reações pericíclicas.

Aromaticidade em estados de transição de reações pericíclicas

A aromaticidade é um conceito bastante interessante, altamente difundido e usado para explicar diversas observações experimentais. Apesar disso e de ser frequentemente associada à deslocalização de nuvens eletrônicas, a aromaticidade não é tão claramente definida, inclusive por não ser uma propriedade que possa ser medida experimentalmente de forma direta. [10][11][12]

Esse aspecto não diminui de forma alguma a importância do conceito, que além de explicar propriedades de estruturas moleculares, tem uma de suas mais interessantes aplicações na descrição da reatividade de alguns sistemas orgânicos.

As chamadas reações pericíclicas são compreendidas teoricamente através de mecanismos concertados, que se dão em uma única etapa na qual as nuvens eletrônicas se reorganizam, proporcionando a formação e clivagem de várias ligações simultaneamente.

Os estados de transição destes mecanismos são considerados aromáticos e esta propriedade é de suma importância na descrição de vários fenômenos observados nesses sistemas. Entende-se que ela seja responsável por uma estabilização dos estados de transição e consequente diminuição das energias de ativação das reações. [9][10]

As regras de Woodward-Hoffmann, por exemplo, são uma expressão da relação entre a aromaticidade dos estados de transição e a reatividade de sistemas pericíclicos [10]. Essas regras formulam uma análise simples, permitindo aos químicos orgânicos fazer previsões qualitativas a respeito de muitas reações.

Existem diferentes abordagens no que diz respeito à determinação quantitativa de aromaticidade.

Uma das maneiras mais tradicionais de averiguar aromaticidade, não apenas de estados de transição, mas também de estruturas estáveis, é a comparação entre dados que se obtêm experimentalmente para aquela estrutura e o que se esperaria obter, com base em observações de outras estruturas não aromáticas.

Por exemplo, a comparação entre os comprimentos de ligação C-C do benzeno e de outros compostos conjugados não aromáticos, revela o efeito da aromaticidade na estrutura do benzeno. Diferenças na variação de entalpia entre reações similares, realizadas com moléculas não aromáticas e aromáticas podem revelar a estabilidade termodinâmica conferida pela aromaticidade. A reação de hidrogenação catalítica é um exemplo disso. [9][10]

No caso dos estados de transição, existem abordagens semelhantes, como a comparação entre energias de ativação observadas e estimativas feitas a partir de dados empíricos.

Essas avaliações nem sempre são adequadas, tendo concedido previsões incorretas em alguns casos. Além disso, não constituem um critério sem ambiguidade e fundamentado em uma teoria física da aromaticidade. [10]

Existem descritores modernos para contabilizar essa propriedade, baseados em teorias que relacionam a aromaticidade com o magnetismo.

A partir de uma ideia inicial de Linus Pauling (1936), desenvolveu-se a teoria de que os elétrons deslocalizados em um sistema aromático dão origem a uma corrente induzida quando o sistema é exposto a um campo magnético externo. É uma ideia que deriva do comportamento de bobinas em sistemas físicos clássicos, porém foi levada adiante a partir do trabalho de Linus e desenvolvida no contexto da química quântica. [10]

Existem vários descritores magnéticos usados no âmbito da química teórica para determinação de aromaticidade. Dentre eles, o NICS (Nucleous Independent Chemical Shift), a susceptibilidade magnética anisotrópica e a corrente anelar magneticamente induzida. [10]

Objetivos

O presente trabalho aborda a reação de cicloadição [2+2+2] catalisada por organo-níquel (0) na forma elaborada por Tekavec *et al.* [6][7]. O objetivo é modelar e analisar, usando os recursos da química quântica computacional, os mecanismos de reação propostos nesses artigos, bem como averiguar a possibilidade de um mecanismo envolvendo etapa concertada [2+2+2].

Objetiva-se também averiguar a aromaticidade de determinados estados de transição (através, principalmente, do cálculo de corrente aromática induzida) e a possível influência de fatores magnetoquímicos na reação.

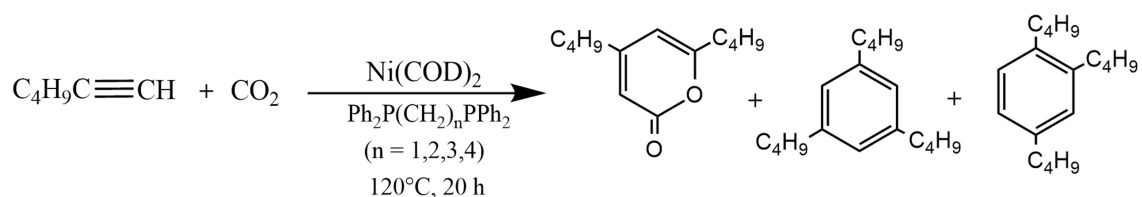
Revisão Bibliográfica

Evidências experimentais a respeito da cicloadição [2+2+2] entre alcinos e CO₂ catalisada por organo-níquel (0)

As reações de formação de pironas por cicloadição com catálise organometálica usando Ni⁰ vêm sendo estudadas desde a década de 1970. Os desenvolvimentos mais recentes na adição de CO₂ a diinos, que são a base da proposta do presente trabalho, foram precedidos por uma longa série de estudos experimentais em sistemas envolvendo cicloadições com catálise por Níquel.

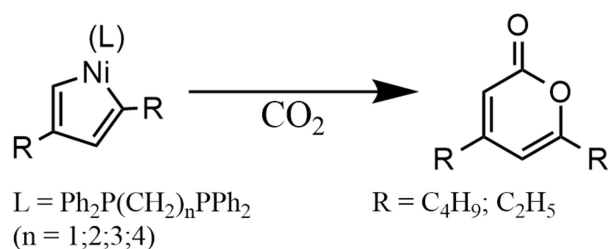
O grupo de pesquisa japonês de Inoue *et al.* é uma das referências pioneiras. Ainda no final da década de 1970 publicaram uma série de artigos na área. No início de um trabalho publicado em 1977 [13], o autor afirma que não havia ainda relatos na literatura a respeito da fixação de CO₂ em compostos orgânicos por catálise organometálica, com exceção de um único artigo [14].

Nesse mesmo trabalho, Inoue *et al.* reportam uma reação entre 1-hexino e CO₂ catalisada por Ni⁰ usando como ligante uma fosfina bidentada. O sistema catalítico é formado *in situ* a partir de Ni(COD)₂ e os produtos registrados foram uma pirona e dois oligômeros possíveis (Esquema 2).



Esquema 2: reação realizada por Inoue *et al.* [13]

É um artigo interessante, pois já apresenta uma proposta mecanística inicial (Esquema 3). O autor imagina a formação de um intermediário pentagonal, proveniente da adição entre dois monoinos e o níquel. A subsequente adição de uma molécula de CO₂ levaria à formação de uma pirona, enquanto que a adição de outro monoino levaria à formação de um oligômero.



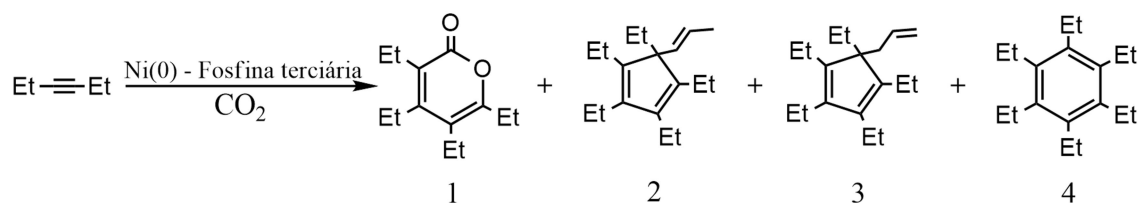
Esquema 3: mecanismo proposto por Inoue *et al.* [13]

Nesse estudo a reação ainda apresentou muito pouca eficiência, com baixos rendimentos dos produtos analisados, apesar de altas taxas de conversão dos reagentes. No caso, houve formação de outros oligômeros que não foram analisados. [13]

Em artigo publicado em 1980 [15], Inoue *et al.* expõem todos os recentes avanços do grupo. Eles testaram o efeito da coordenação de diferentes ligantes fosfínicos (tanto mono quanto bidentados) ao Níquel e averiguaram a obtenção de vários produtos secundários na reação com alguns monoins.

A proposta de mecanismo não foi modificada, no entanto, foram detectados novos produtos secundários que seriam provenientes de outras reações.

As condições reacionais também foram mantidas sem grandes modificações, em geral usando condições reacionais de 120 °C e 20h. Apesar disso, o rendimento da formação de pironas aumentou muito, o que talvez se deva a uma baixa reatividade do 1-hexino (reagente testado no artigo de 1977 [13]) para a formação desse produto.



Esquema 4: principais produtos registrados por Inoue *et al.* nas reações usando fosfinas terciárias como ligantes do sistema catalítico. [15]

Vale ressaltar as considerações feitas com relação aos ligantes fosfínicos (presentes no artigo de 1980) [15]. Primeiramente, foi sugerido que o CO₂ haja como eletrófilo no mecanismo proposto, de modo que ligantes mais básicos favoreceriam a interação do níquel com essa molécula e, conseqüentemente, a sua inserção e a formação de pironas.

No entanto, observou-se que o ligante Ph₂P(CH₂)₂PPh₂ foi mais efetivo na seleção das pironas do que o Me₂P(CH₂)₂PMe₂, apesar de, segundo o autor, o segundo ligante ser mais básico. Ele tentou explicar esse fenômeno considerando que haveria uma competição entre a formação de pironas e de oligômeros e que um ligante com mais impedimento estérico favoreceria a aproximação do CO₂, por ele ser um pouco menor que os monoínos testados.

Enfim, o ligante que apresentou maior eficiência (seletividade e conversão do reagente) na obtenção de pironas foi o Ph₂P(CH₂)₄PPh₂ (dppb), isso foi atribuído ao grande impedimento estérico que ele proporciona e à sua adequada capacidade de coordenação ao níquel. Ainda assim a seletividade não era tão alta (máximo de 60% na reação com 4-octino).

Tabela 1: Rendimentos obtidos por Inoue et al. em função do ligante usado. [15]

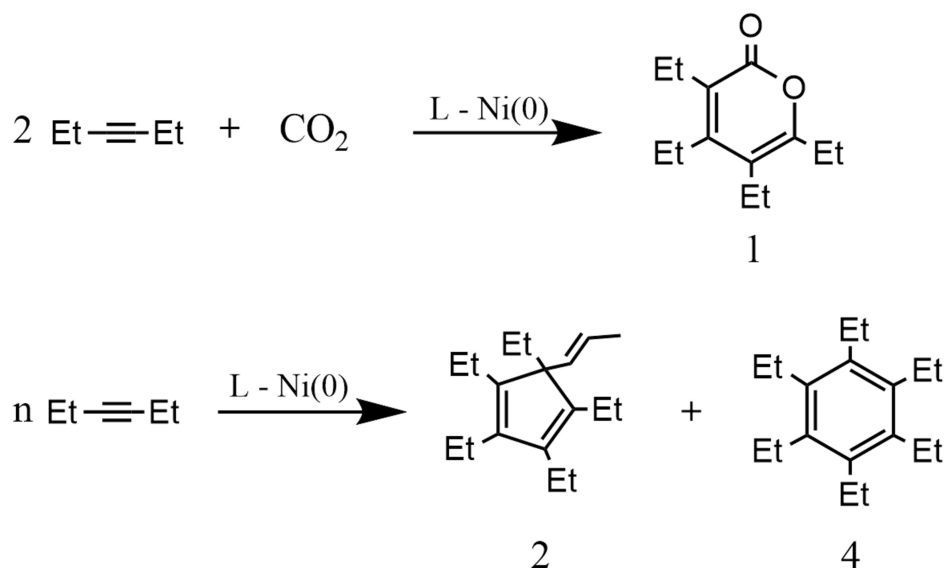
Fosfina	Conversão (%)	Rendimento (%) ^a			
		1	2	3	4
Ph ₂ P(CH ₂) ₄ PPh ₂	96	57	23	2	2
	99 ^b	54	25	4	2
Ph ₂ P(CH ₂) ₂ PPh ₂	82	13	46	6	2
PPh ₃	99	9	66	7	3
Me ₂ P(CH ₂) ₂ PMe ₂	71	1	4	1	Traço

*3-Hexino: 8,8 mmol; Ni(COD)₂: 0,4 mmol; fosfinas bidentadas: 0,8 mmol; PPh₃: 1,6 mmol; benzeno (solvente): 5 mL; CO₂: 50 Kg cm⁻² a 25 °C; 120°C, 20h.
a) Baseado no 3-hexino, contabilizado por cromatografia gasosa.
b) Foram adicionados 0,06 mmol de água.

Nos anos seguintes, muitos resultados experimentais foram obtidos a respeito dessa reação. Os trabalhos de dois grupos de pesquisa se

destacaram, um japonês e outro alemão, respectivamente: Tsuda *et al.* e Walther *et al.*

Walther *et al.* estudaram um sistema muito semelhante aos de Inoue *et al.* e obtiveram resultados aparentemente discordantes [16].



Esquema 5: principais produtos registrados por Walther *et al.* [16]

Esse grupo conseguiu obter maior conversão do reagente usando fosfinas monodentadas em comparação aos testes feitos por Inoue *et al.* com fosfinas bidentadas. Combinando isso com a alta seletividade de alguns dos ligantes, fica evidente o progresso alcançado por Walther *et al.* com relação à eficiência da reação (Tabela 2).

Além disso, foi observado um resultado diferente para o efeito do impedimento estérico dos ligantes, contrário ao que Inoue *et al.* haviam suposto anteriormente. As fosfinas mais impedidas favoreceram a formação de pironas em contraposição a oligômeros [16][17]. Contudo, nesse trabalho, a avaliação dessa tendência é feita de maneira bem mais clara do que no trabalho de Inoue *et al.*

Tabela 2: Rendimentos obtidos por Walther *et al.* em função do ligante usado (numeração referente ao Esquema 5). [16]

Ligante	Conversão (%)	Rendimento, espécie 1 (%)	Rendimento, espécies 2 e 4 (%)
Cy ₃ P ^a	96	29	71
Ph ₂ EtP	95	75	25
PhMe ₂ P	98	92	8
Et ₃ P	100	96	4

*3-Hexino: 45-89 mmol; Ni(COD)₂: 0,8 mmol; ligante: 1,6 mmol; Solvente - THF/acetoneitrila (1:1): 100 mL; CO₂: 1 Mpa a -50°C; 110°C, 16 h.
a) Cy representa ciclohexil.

Ademais, Walther *et al.* mencionaram uma espécie que não havia sido apresentada por Inoue *et al.* Como relatado por Thomas N. Tekavec em uma tese escrita em 2011 [17], eles mencionaram um pentacíclo que seria formado pela adição de uma molécula de CO₂ a um monoino (Figura 1). A partir daí, a inserção de mais um monoino e a eliminação do catalisador levariam à formação das pironas observadas.

De fato, o grupo foi capaz de isolar essa espécie em uma reação usando o ligante bidentado TMEDA (tetrametiletilenodiamina) e elucidar sua estrutura por difração de raios X. Esse resultado foi publicado em 1992. [18]

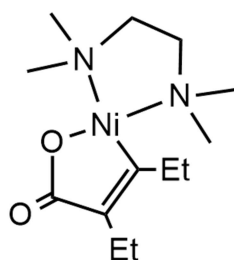


Figura 1: estrutura do intermediário isolado por Walther *et al.* [18]

A partir daí, fica evidente a existência de mais de um caminho possível para a formação das pironas: um deles passando pela formação inicial de um pentacíclo a partir dos monoinos e prosseguindo com a inserção do CO₂; o

outro passando pela formação inicial de um pentaciclo por fixação do CO₂ e prosseguindo com a inserção de um segundo monoino.

Em sua tese [17], Tekavec afirma que não está totalmente claro se apenas um desses mecanismos realmente atua na formação das pironas a partir de monoinos ou se eles são concorrentes.

Essas propostas são importantes, pois foram levadas adiante pela comunidade científica. Em estudos mais recentes sobre a reação entre diinos e CO₂ gerando pironas bicíclicas, são encontrados mecanismos análogos.

Os sistemas com diinos começaram a ser estudados por Tsuda *et al.* no final da década de 1980. Algumas das suas observações mais relevantes serão apresentadas, bem como possíveis interpretações de alguns dados.

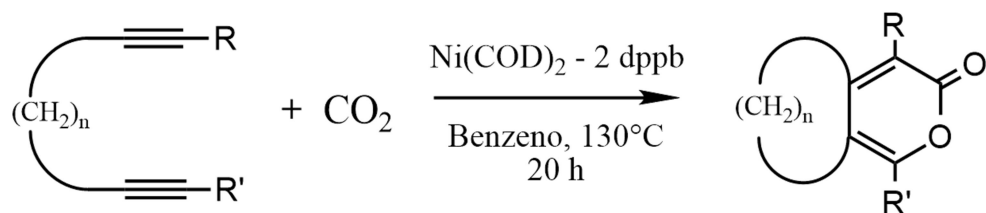
Testando a influência do ligante no rendimento da formação de pironas, o grupo observou que ligantes impedidos e com boa doação eletrônica do tipo tri-sec-alquilfosfinas (PCy₃ e P-sec-Bu₃) foram bastante eficientes, enquanto que tri-n-alquilfosfinas (P-n-Bu₃ e PEt₃) foram menos eficientes. Inclusive, o ligante PCy₃ deu bons resultados tanto a 120 graus quanto à temperatura ambiente [19].

Esse resultado é surpreendente, pois no trabalho de Walther *et al.* o que se observou foi a ineficiência do PCy₃ (frente à obtenção das pironas) e alta eficiência do PEt₃ nas reações com alcinos [16]. Isso talvez seja um indicativo de diferença entre as reatividades de diinos e monoinos, mas as condições reacionais não eram exatamente as mesmas (até mesmo a quantidade de solvente usada pode afetar os resultados, como demonstrado por Tsuda *et al.* no caso do THF) [19]. Outro aspecto importante do trabalho foi a demonstração da possibilidade de realizar essas reações com eficiência à temperatura ambiente.

Também há resultados acerca do efeito dos substituintes nas extremidades dos diinos, retratados na Tabela 3. De acordo com o autor, esses resultados sugerem que a presença de substituintes doadores de densidade eletrônica promove a formação de pironas [20]. Se essa observação estiver correta, tal efeito pode estar associado ao baixo rendimento de pirona observado na reação do 1-hexino, testado anteriormente por Inoue *et al.* [13]

Observa-se também, que os substituintes metil proporcionaram rendimentos menores que os substituintes etil para as pironas [20].

Tabela 3: Rendimentos obtidos por Tsuda et al. em função dos substituintes do reagente. [20]

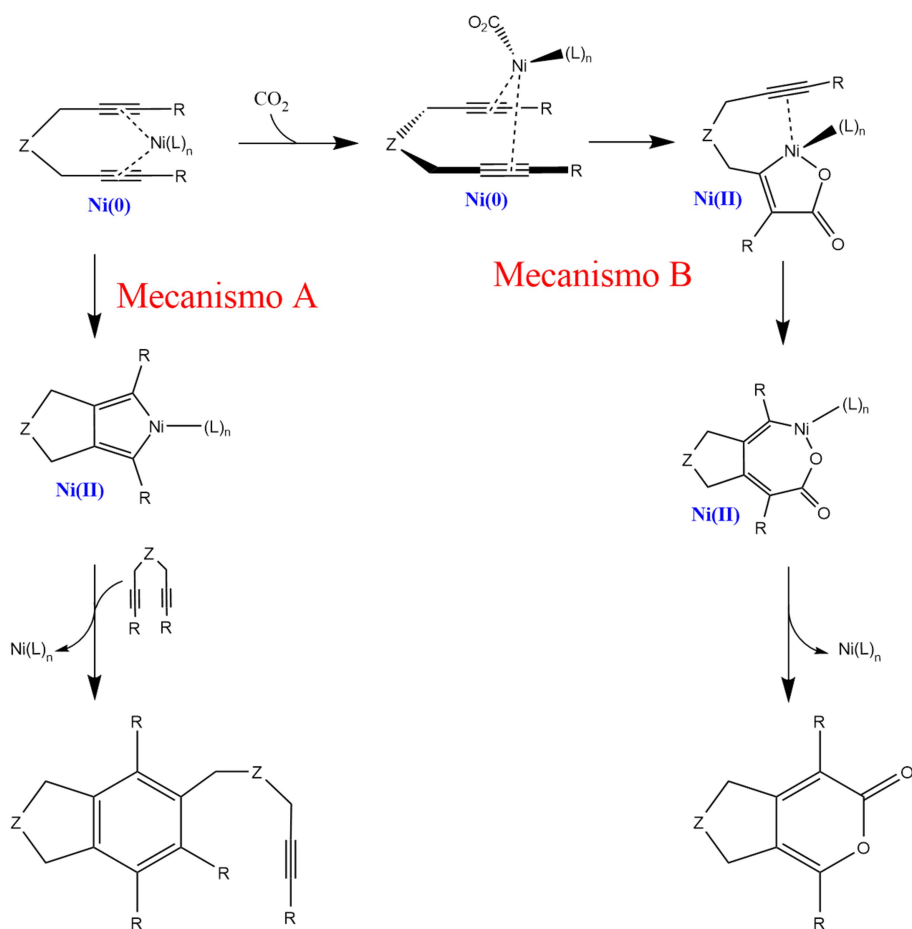


R	R'	n	Rendimento da pirona (%) ^a	R	R'	n	Rendimento da pirona (%) ^a
H	H	4	0	Ph	Ph	4	0
H	<i>i</i> -Pr	4	11; 46 ^b	Me ₃ Si	Me ₃ Si	4	0
Me	Me	4	22; 32 ^b	Et	Et	3	62; 60 ^b
Et	Et	4	34; 45 ^b ; 62 ^{b,c}	Et	Et	5	26; 23 ^b

a) Determinado por cromatografia gasosa.
 b) Usados 10 mL de piridina como solvente.
 c) Reação realizada sob 5 Kg cm⁻² de CO₂.

Ademais, o autor relata que, para cada reagente usado (considerando variações nos substituintes das extremidades ou na cadeia interna), é possível adequar o sistema reacional para obter bons rendimentos das pironas almejadas (em torno de 80%, até mais em alguns casos). Isso pode ser feito variando os ligantes do catalisador e/ou o solvente. [19]

A respeito do mecanismo de reação, a proposta dada por Tsuda *et al.* em 1988 é muito importante por ser a primeira oferecida no contexto das reações com diinos (Esquema 6). O autor reconhece algumas diferenças de reatividade entre os monoinos e os diinos, citando a capacidade de coordenação intramolecular dos últimos [19][20]. Em decorrência disso, a proposta apresentada é análoga às propostas já existentes na literatura, porém, com uma simples adaptação: a ocorrência de adições oxidativas e inserções intramoleculares (quando não envolvendo o CO₂). [19]



Esquema 6: proposta mecanística de Tsuda et al. [19] (a divisão entre mecanismos A e B como indicado não foi adotada por esses autores, mas viria a ser usada por Tekavec et. al. em sistemas parecidos [7]). Em azul é dado NOX do Níquel.

Enfim, vale mencionar que esse grupo de pesquisa registrou a formação de oligômeros em alguns testes, sugerindo que esse fenômeno ocorreria em concorrência com a formação de pironas. [19]

Convém agora pular alguns anos e mencionar os trabalhos mais recentes de Tekavec et al.

No início dos anos 2000, esse grupo de pesquisa fez uma tentativa de otimizar a síntese de pironas a partir de diinos e CO₂ catalisada por Ni⁰, tendo em vista que os métodos de Tsuda et al. ainda requeriam temperaturas altas na maioria dos casos e nem sempre apresentavam bons rendimentos, a depender dos ligantes e dos reagentes. [17]

Em sua tese de 2011 [17], Tekavec descreve o raciocínio que o grupo empregou para decidir a respeito do emprego de dois novos ligantes no sistema em questão, os chamados IMes e IPr.

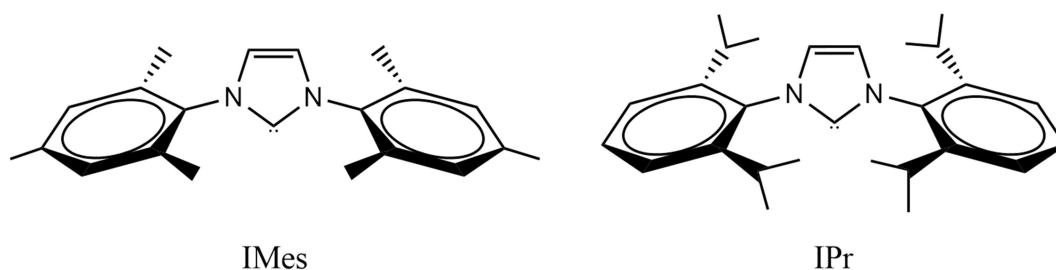


Figura 2: estrutura dos ligantes IMes e IPr, empregados por Tekavec et al.[7][17]

Foi considerado que a alta capacidade de doação de densidade eletrônica dos ligantes facilitaria a ligação do níquel com o CO_2 bem como a eliminação redutiva do sistema catalítico na última etapa dos mecanismos. Além disso, o grande impedimento estérico proporcionado pelos ligantes promoveria mais ainda a eliminação redutiva e também poderia ter um efeito seletivo, favorecendo a formação de pironas em contraposição à formação de oligômeros, pelo fato de o CO_2 ser menos impedido que os componentes π dos diinos. [17]

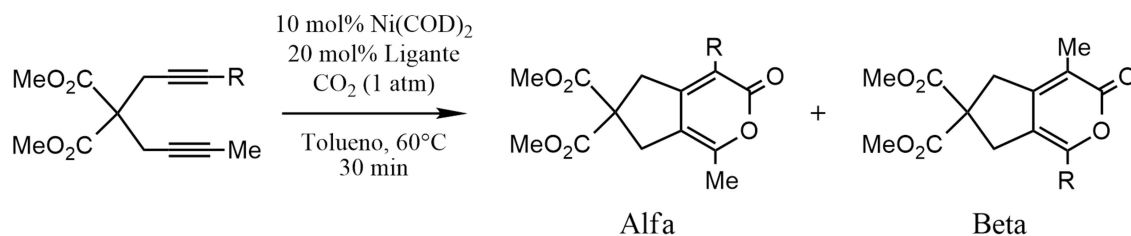
É interessante reparar que as características visadas para os ligantes foram as mesmas já tomadas como favoráveis por Inoue *et al.* muitos anos antes. [15]

O grupo conseguiu obter ótimos resultados com os ligantes apresentados, tanto para diinos simétricos quanto assimétricos. Foram obtidos bons rendimentos para a síntese de pironas bicíclicas usando temperaturas de apenas 60 graus célsius e tempos de reação de apenas 2h: 10 vezes menores que os tempos comumente empregados pelos grupos de pesquisa anteriores. [6][7]

Um dos resultados mais interessantes obtidos é a regioseletividade do processo quando usados diinos assimétricos: o substituinte da extremidade mais impedida dos diinos mostrou preferência para a posição adjacente à da carbonila na estrutura do produto, com o substituinte menor na posição oposta. Esse resultado é demonstrado com clareza na Tabela 4 e aparenta ser

consequência de efeitos estéricos associados aos substituintes. Observa-se que o ligante IPr aumenta a da reação.

Tabela 4: Rendimentos e regioselectividade das reações com diinos assimétricos. [7]



R	Ligante	Alfa:Beta ^a	Rendimento (%) ^b
Et	IMes	53:47	Não determinado
	IPr	62:38	75
<i>i</i> -Pr	IMes	56:44	57
	IPr	80:20	64
<i>t</i> -Bu	IMes	64:36	Não determinado
	IPr	100:0	64
TMS	IMes	100:0	67
	IPr	100:0	83

a) Determinado por cromatografia gasosa e análise de RMN ¹H.

b) Rendimentos isolados (media de duas reações).

Também se tentou investigar o efeito de fatores eletrônicos na seletividade (entre pironas e oligômeros) da reação. O autor menciona que diinos com substituintes elétron-retiradores em uma das extremidades (Ph ou CO₂Me) participaram de reações de oligomerização com maior velocidade e não formaram quantidades razoáveis de pironas. [7]

Essa observação concorda com a ideia apresentada por Tsuda *et al.* [20], de que substituintes elétron-doadores nas extremidades dos alcinos favorecem a formação das pironas.

Além disso, foi relatado que diinos simétricos com substituintes muito grandes não reagiram (não foi observada conversão), as estruturas dos dois casos mencionados são dadas na Figura 9.

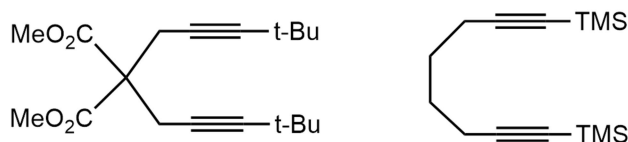


Figura 3: Diinos simétricos que não levaram à formação de pironas nos testes de Tekavec *et al.* [6]

Os mecanismos apresentados por Tekavec *et al.* são essencialmente os mesmos já apresentados por Tsuda *et al.* anteriormente em 1988 e ilustrados no Esquema 6 [19]. Porém, Tekavec admitiu a possibilidade de formação de pironas por ambos os mecanismos.

O autor denomina esses dois caminhos possíveis como mecanismos A e B. A é o mecanismo que passa pela formação inicial de um pentaciclo a partir dos dois componentes π do mesmo diino e pode levar à formação de pironas ou de oligômeros; B é o mecanismo com reação inicial entre um componente π do diino e o CO₂ e que necessariamente forma pironas. Essa denominação há de ser usada no resto do presente trabalho para diferenciar os dois mecanismos.

O autor apresentou explicações para a regioseletividade das pironas sintetizadas considerando cada mecanismo separadamente.

No caso do mecanismo A, ele afirma que, quando a inserção de CO₂ no intermediário pentagonal se dá entre o Ni e o maior substituinte do diino, ela alivia a tensão causada pela proximidade desse substituinte e do sistema catalítico e, por isso, é mais favorável.

No caso do mecanismo B, ele afirma que uma inicial coordenação desfavorável do Ni com a extremidade mais impedida do diino é compensada por uma menor tensão na estrutura do intermediário pentagonal (tensão essa que, no caso oposto, é gerada pela aproximação entre o maior substituinte do diino e o sistema catalítico). Essa configuração leva ao produto majoritário.

O autor expressa preferência pela proposta B para a formação das pironas. Ele menciona que foram realizados monitoramentos por RMN H das reações entre Ni(IPr)₂ e um diino (Figura 4) e entre Ni(IPr)₂ e CO₂. [6]

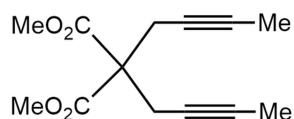


Figura 4: diino usado nas reações monitoradas por RMN H. [6]

Nas condições reacionais de 60°C e 2h, a reação de ciclização catalisada no primeiro sistema foi muito lenta, enquanto que, no segundo sistema, a coordenação entre o CO₂ e Ni(IPr)₂ ocorreu quantitativamente. Com posterior adição do diino ao segundo sistema, a pirona foi formada quantitativamente (novamente 60°C, 2h). [6]

Essas observações indicam que a formação de pironas nesses sistemas deve ocorrer majoritariamente pelo mecanismo B; enquanto que a formação dos oligômeros (cuja ocorrência foi registrada não só pelos grupos anteriores, mas também por Tekavec *et al.* [7]) não se dá através de B, apenas através de A (mais lenta). Assim, caso se considere que somente esses dois mecanismos são possíveis, o cenário mais provável seria o de uma competição entre A e B, com A levando à formação de oligômeros e B levando à formação de pironas.

Cabe aqui apontar que, apesar de se tratar de um sistema comumente referido como cicloadição [2+2+2], nenhum dos autores apontados (no contexto da reação catalisada) mencionou a possibilidade de um mecanismo com uma etapa concertada de cicloadição [2+2+2]. Todos os mecanismos apresentados consideram uma etapa concertada entre dois componentes π e o Ni, seguida da inserção do terceiro componente.

Pode se compreender isso verificando que os mecanismos encontrados na literatura foram inspirados nas antigas propostas para reações com monoinos, como visto no trabalho de Tsuda *et al.* [19]. Por fatores entrópicos, uma etapa concertada [2+2+2] provavelmente seria mais difícil no caso dos monoinos do que no caso dos diinos. Portanto, caso a presença do catalisador possa aliviar as tensões em um estado de transição desse tipo (as tensões mencionadas na referência 4), talvez esse mecanismo seja possível.

Há, por fim, uma observação importante a ser feita a respeito da regioseletividade da reação. Em 1990 Tsuda *et al.* publicaram um artigo [21] no qual é relatada a regioseletividade oposta a aquela que o grupo de

Tekavec observou mais recentemente. Isso é percebido com clareza nos resultados referentes ao uso de dois ligantes: o $\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_4\text{PPh}_2$ (dppb) e o ligante mostrado na Figura 5.

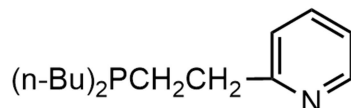
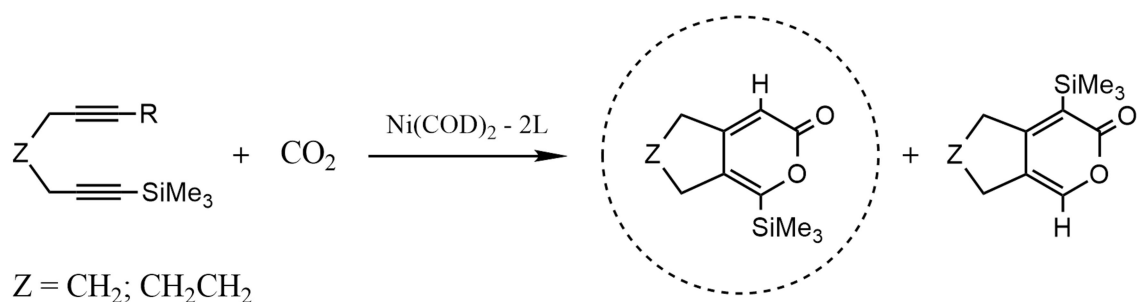


Figura 5: fórmula estrutural do ligante usado por Tsuda et al. [21]

A reação em questão está retratada no Esquema 7 (o produto formado majoritariamente está circulado) e foi realizada usando o solvente tetrahidrofurano (THF).

Tekavec menciona esse resultado em sua tese de 2011 e afirma que, infelizmente, a regioquímica do produto não foi rigorosamente determinada e, portanto, não há como ter certeza que esteja correta. [17]



Esquema 7: Reação que apresentou regioseletividade invertida para determinados ligantes. O produto majoritário está circulado. [21]

Resultados computacionais acerca da cicloadição [2+2+2]

Não foram encontrados artigos teóricos na literatura a respeito da reação montada por Tekavec et al. Existem, no entanto, vários a respeito de outras cicloadições [2+2+2] catalisadas por organometálicos, que podem contribuir para uma discussão mecanística.

O trabalho cujo tema mais se aproxima da reação aqui abordada foi publicado em 2014 [22] e escrito por Yi Zhao e colaboradores. Ele será abordado ao final dessa sessão.

Um importante estudo acerca da trimerização do acetileno catalisada por CpCo foi publicado em 1999 [5]. Como apontado pelos autores, os resultados indicaram que o intermediário heptagonal contendo cobalto não deve ser formado (este seria um intermediário esperado, análogo a um dos retratados no Esquema 6). Haveria uma etapa reacional consistindo de uma cicloadição [4+2] mediada pelo catalisador, substituindo as comumente mencionadas etapas de inserção do terceiro componente π e posterior eliminação redutiva. Inclusive, foi averiguado que a etapa de eliminação redutiva a partir do intermediário heptagonal seria simetricamente proibida.

Esse resultado foi posteriormente suportado pelo estudo de outro grupo de pesquisa, publicado em 2005 [23]. De acordo com os pesquisadores, o caminho mais favorável para a reação passa pela referida etapa de cicloadição [4+2] a partir do intermediário pentagonal. Eles foram adiante e mostraram que os estados fundamentais de alguns intermediários são tripletos. Concluíram que deveria haver alguns pontos de mudança no estado de spin do sistema. Ainda indicaram esses pontos e calcularam as energias envolvidas.

Em 2007, mais um artigo foi publicado acerca da ciclotrimerização do acetileno por catálise com CpCo [24]. Além de darem suporte às descobertas mencionadas acima (inclusive à etapa de cicloadição [4+2]), os autores avaliam mais um mecanismo possível, com algumas variações. Comparam ambos, esclarecendo em que condições cada um prevalece.

O caminho alternativo explorado nesse artigo parte do intermediário pentagonal e requer coordenação entre o Co e um bom doador sigma. Esse mecanismo apresenta diferenças tanto nos estados de transição quanto nos intermediários, passando por um intermediário bicíclico metalado e por uma etapa reacional de cicloadição [4+2] não mediada pelo catalizador.

Num outro trabalho [25], também a respeito da ciclotrimerização do acetileno, mas com um organometálico diferente (CpRuCl), os autores reportam ter encontrado uma série de outros intermediários em seus cálculos (diferentes daqueles mencionados anteriormente). Inclusive, eles identificaram a ocorrência da eliminação catalítica a partir de um intermediário cíclico de oito

átomos. De acordo com eles, nesse caso tal reação não é proibida por simetria devido à assimetria desse intermediário.

Os sistemas estudados nesses artigos não são tão parecidos com o preparado por Tekavec *et. al.*, mas mostram que existem variações possíveis para o mecanismo da cicloadição [2+2+2] a depender da situação.

O trabalho de Zhao *et. al.* [22] é mais relevante para a discussão dos resultados que serão apresentados. Ele aborda um dos casos peculiares relatados em 1990 [21] e ilustrados no Esquema 7.

Foram modelados os mecanismos para a formação de pironas bicíclicas a partir de um dos diinos incluídos no Esquema 7 e usando Ni⁰ com o ligante apresentado na Figura 5 (bidentado). Os resultados indicaram, concordando com os dados experimentais, a preferência cinética pelo produto circulado.

A etapa de inserção do segundo componente π foi identificada como a etapa determinante da velocidade de reação. A regiosseletividade observada foi explicada através da estabilidade dos intermediários desta etapa, sendo devida tanto a efeitos eletrônicos quanto a efeitos de impedimento estérico.

Além disso, foi feita também uma modelagem da parte inicial do mecanismo A (Esquema 6) para o mesmo sistema. Verificou-se que, como já esperado, esse mecanismo é muito menos favorável, devido à alta barreira energética na etapa de adição oxidativa envolvendo as duas triplas do diino.

Esses resultados demonstram a plausibilidade da regiosseletividade invertida (com relação à reportada por Tekavec *et. al.* [7]) e, portanto, são importantes para a discussão.

Metodologia

Os mecanismos B e C (Esquema 8 – Resultados e discussão) foram modelados e analisados (nas duas regioquímica possíveis) com o uso de métodos computacionais de cálculos químico-quânticos.

Todas as estruturas envolvidas nessas quatro rotas foram inicialmente otimizadas a nível de Hartree-Fock (HF) [26] com a função de base LanL2MB. Em seguida, com exceção das estruturas **C-X** (Esquema 8), todas foram reotimizadas através do uso do método ONIOM [27][28][29] para redução do custo computacional.

Por não estarem incluídos nas regiões onde de fato as reações se processam, os grupos CO₂Me do diino e os ciclos ligados aos nitrogênios do ligante IMes foram incluídos na camada baixa e tratados com mecânica molecular, usando o campo de força UFF [30].

Na camada alta (todo o resto do sistema), foi empregada a teoria do funcional de densidade (DFT) [31][32][33][34] com o funcional B3LYP. As funções de base usadas foram: LanL2DZ, apenas para o átomo de níquel e 6-31+G(d,p), para todos os outros átomos. A combinação entre o B3LYP e as duas bases citadas é comumente empregada em pesquisa acadêmica para a otimização de sistemas envolvendo catalise organometálica. [35]

Tentou-se otimizar as estruturas **C-X** também com o método descrito, porém, sem sucesso. Portanto, para as etapas seguintes foram usadas as geometrias obtidas a nível de HF.

Foi realizado o cálculo do espectro vibracional a partir das geometrias previamente otimizadas para obtenção dos dados termodinâmicos de cada estrutura na temperatura de 333,15 K (a temperatura real da reação abordada [7]).

Em todos os estados de transição otimizados (em todos os níveis de teoria) foi averiguada a unicidade do modo vibracional de frequência imaginária. A partir das geometrias otimizadas por HF, foram feitos cálculos de IRC [36] (com o mesmo método e mesma função de base) para assegurar que aqueles eram, de fato, os estados de transição procurados. O mesmo não foi

feito com para as geometrias otimizadas com ONIOM e DFT, devido ao alto custo computacional.

Devido à forma do sistema e à maneira como ele foi modelado, todas as etapas de reação foram consideradas como unimoleculares. As energias de ativação (E_a) foram calculadas usando a Equação 1 [37][38]:

$$E_a = \Delta H^\ddagger + RT \quad (1)$$

Em que ΔH^\ddagger é a variação de entalpia de transição (H do estado de transição – H do reagente), R é a constante dos gases ideais e T é a temperatura.

As constantes de velocidade de reação (k) foram calculadas usando a Equação 2 [37][38]:

$$k = \left(\frac{e * k_b * T}{h} \right) e^{\left(\frac{\Delta S^\ddagger}{R} - \frac{E_a}{RT} \right)} \quad (2)$$

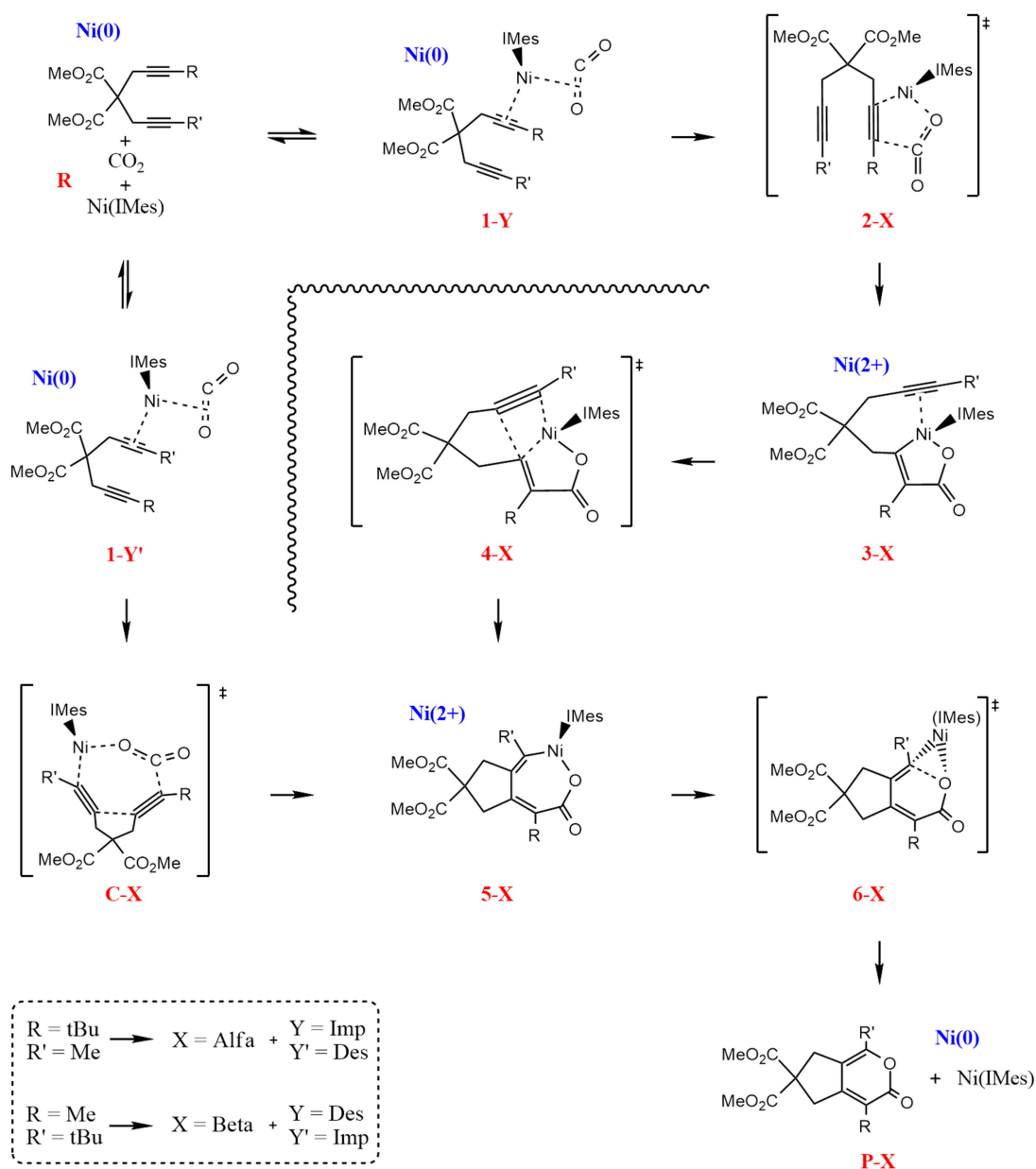
Em que k_b é a constante de Boltzmann, h é a constante de Planck, e é o número de Euler e ΔS^\ddagger é a variação de entropia de transição (S do estado de transição – S do reagente).

Cálculos de fatores de blindagem foram realizados na temperatura de 298,15 K com o emprego do modelo GIAO [39][40][41] para a determinação do índice NICS (*nuclear independent chemical shift*) de aromaticidade e da densidade de corrente magneticamente induzida (J), dada em nano amperes por tesla (nA/T). Para o cálculo de J , foi aplicado o modelo de Solà-Juselius. [42][43]

Todos os cálculos computacionais foram realizados com o programa Gaussian09. [44]

Resultados e Discussão

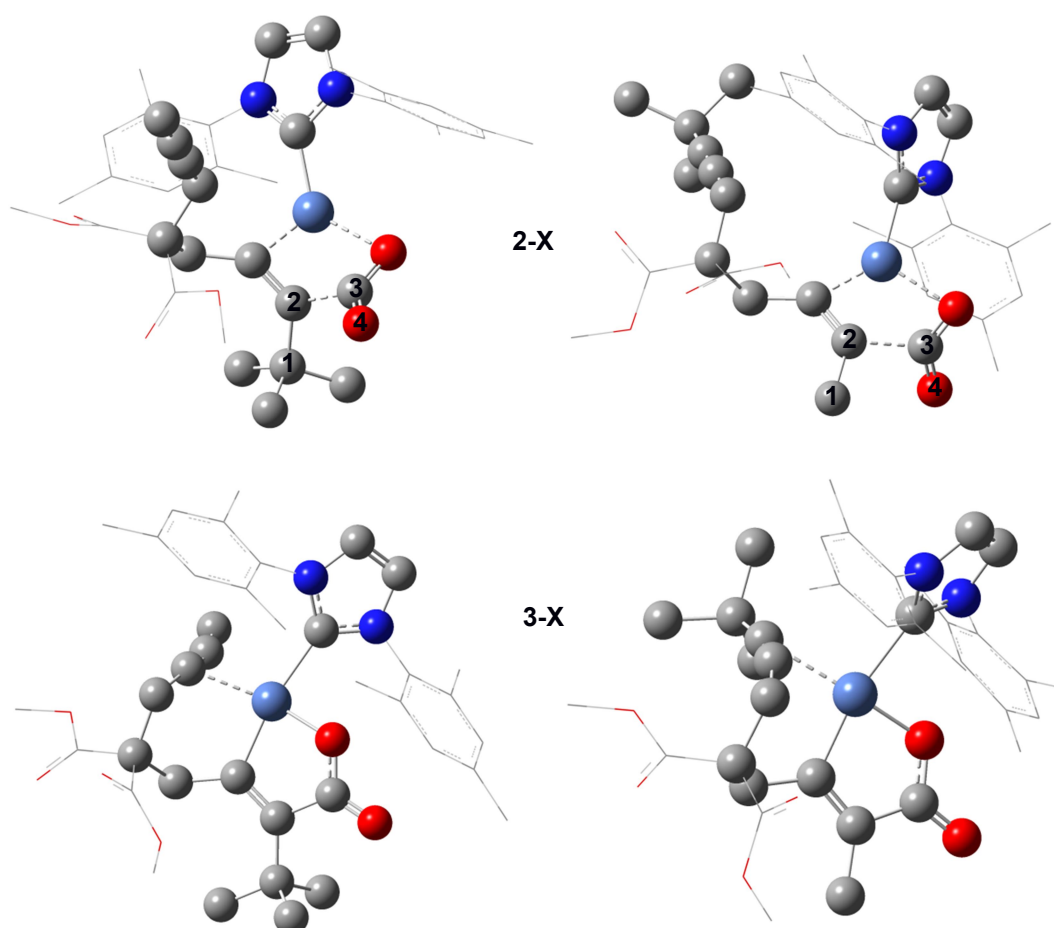
O Esquema 8 será usado como referência para a discussão dos resultados. Nele estão condensados os dois mecanismos de reação estudados nas duas possibilidades de regioquímica, um total de quatro rotas (especificadas na legenda). São representadas todas as estruturas cujas geometrias foram otimizadas e cujas propriedades foram calculadas.

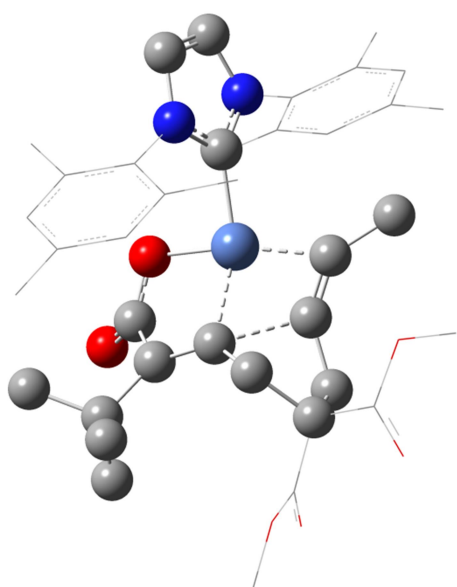


Esquema 8: Mecanismos B e C com todas as estruturas envolvidas em ambas as regioquímicas e a nomenclatura de referência (em vermelho). Em azul é dado o NOX do Ni.

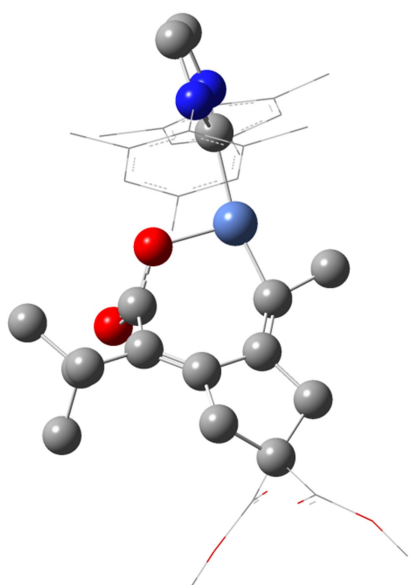
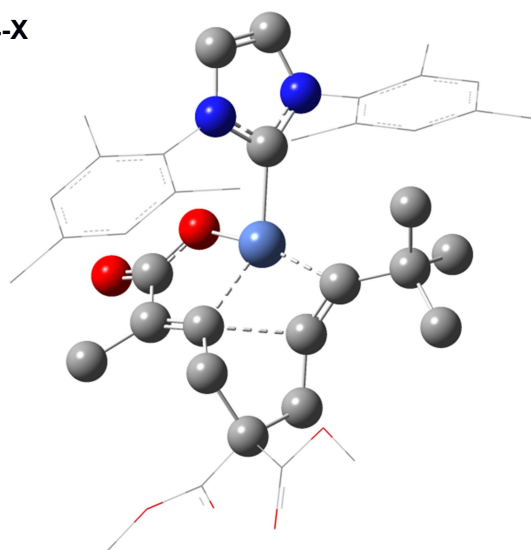
O propósito das representações do Esquema 8 não é fornecer uma ilustração acurada das geometrias obtidas, apenas permitir a clara e rápida identificação das estruturas e de sua posição nos mecanismos, inclusive introduzindo a nomenclatura que será usada durante a discussão.

As estruturas denominadas **R** e **P-X** foram tratadas termodinamicamente como quaisquer outras, porém, elas na verdade são agrupamentos de espécies que foram otimizadas separadamente. **R** é a soma do diino com CO₂ e Ni-IMes, enquanto que **P-X** é a soma da pirona correspondente (alfa ou beta) com Ni-IMes. Por exemplo, a entalpia de **P-Alfa** corresponde ao somatório das entalpias da pirona alfa e do Ni-IMes. Esse raciocínio é adotado para qualquer uma das propriedades termodinâmicas apresentadas.

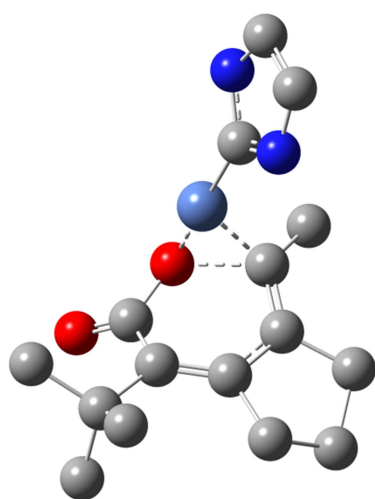
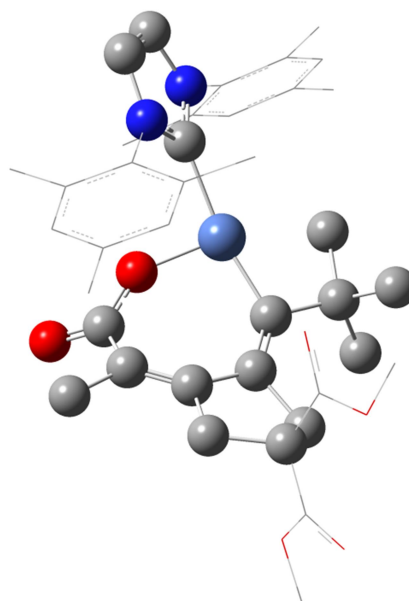




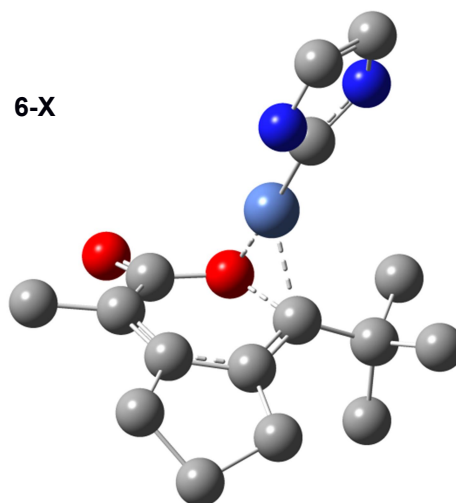
4-X



5-X



6-X



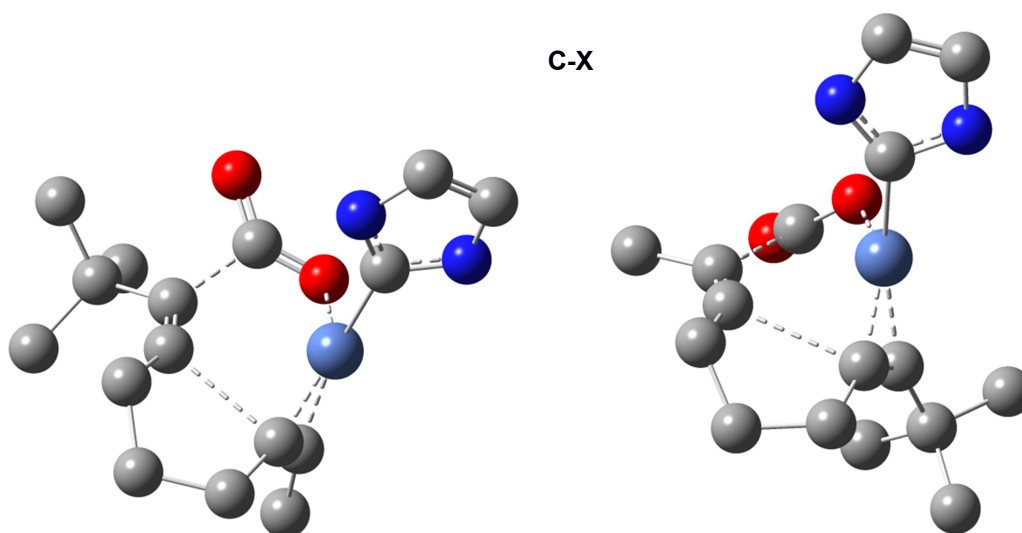


Figura 6: geometria otimizada das estruturas **2-X**, **3-X**, **4-X**, **5-X**, **6-X**, e **C-X** (na ordem). Os hidrogênios não são mostrados e as regiões contidas na camada baixa do ONIOM estão representadas por traços finos (e foram omitidas em **6-X** e **C-X** para facilitar a visualização). A numeração de átomos apresentada nas estruturas **2-X** será usada adiante.

Propriedades termodinâmicas e cinéticas do mecanismo B

A Tabela 5 expõe as variáveis de estado termodinâmicas obtidas para cada uma das estruturas envolvidas no mecanismo B, na temperatura de 333,15 K e sem presença de solvente.

Os valores de determinada variável foram todos subtraídos do valor encontrado para os reagentes (**R**), facilitando a visualização das variações termodinâmicas entre diferentes estruturas.

Tabela 5: Variáveis de estado termodinâmicas dadas em valores relativos para todas as estruturas envolvidas no mecanismo B. Temperatura de 333,15 K e sem presença de solvente.

T (K) = 333,15		R	1-Y	2-X	3-X	4-X	5-X	6-X	P-X
G e H em kJ/mol									
S em JK ⁻¹ mol ⁻¹									
Alfa (X = Alfa) (Y = Imp)	G	0,0	-7,7	95,5	-1,2	63,9	-83,4	-69,6	-92,9
	H	0,0	-139,6	-56,6	-173,3	-115,0	-240,0	-236,8	-184,1
	S	0,0	-395,9	-456,6	-516,5	-537,0	-470,1	-501,9	-273,6
Beta (X = Beta) (Y = Des)	G	0,0	-17,8	66,6	-17,2	43,2	-85,1	-86,4	-116,6
	H	0,0	-153,4	-89,7	-184,5	-138,8	-251,2	-253,5	-205,5
	S	0,0	-407,1	-469,3	-502,1	-546,0	-498,5	-501,5	-267,0

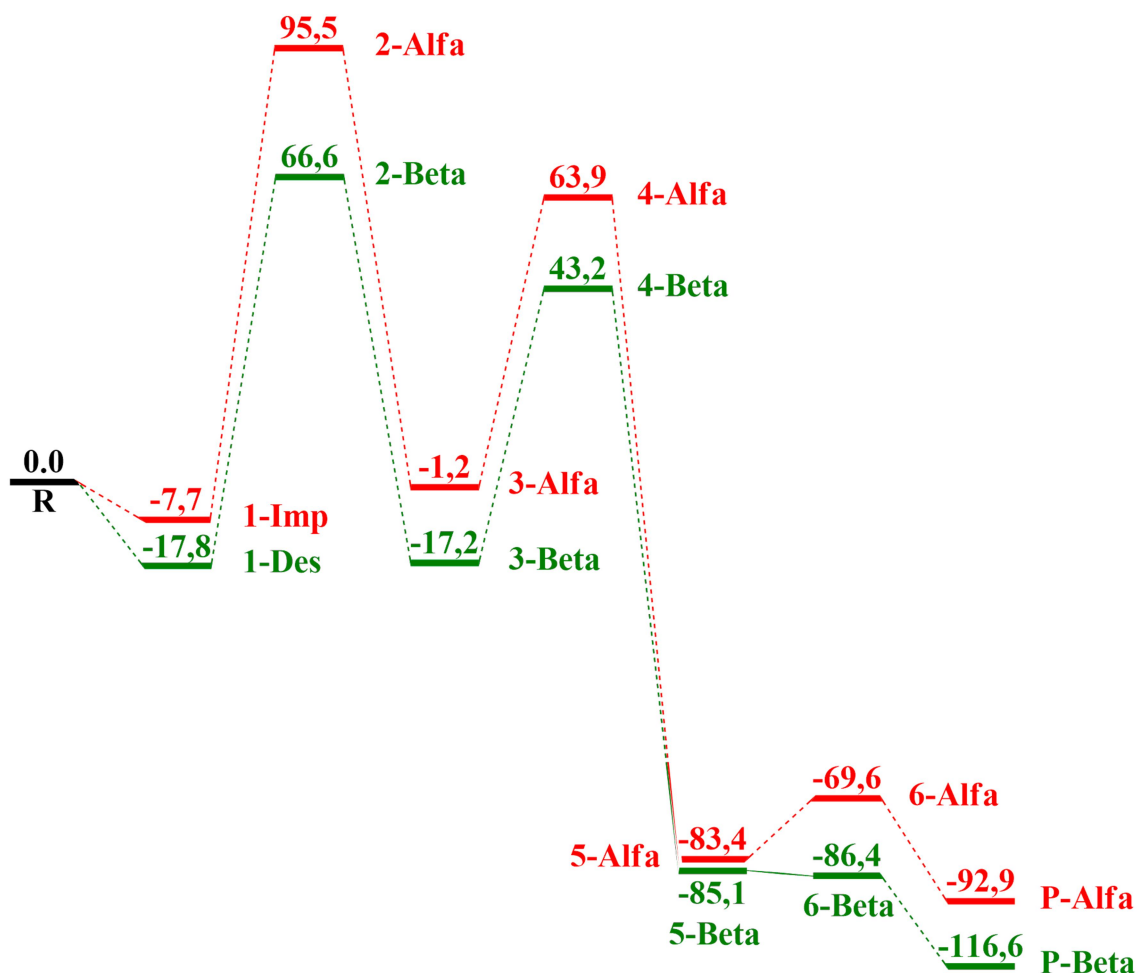
São dadas, na Tabela 6, para cada etapa reacional (novamente sem solvente e na temperatura de 333,15 K), as energias de ativação (calculadas através da Equação 1) e as constantes de velocidade de ida e de volta (calculadas através da Equação 2). São indicados os estados de transição (TS) correspondentes a cada etapa.

Tabela 6: Energias de ativação e constantes de velocidade de ida e volta para as três etapas de reação do mecanismo B. Temperatura de 333,15 K e sem presença de solvente.

T (K) = 333,15		Etapa 1	Etapa 2	Etapa 3
E _a em kJ/mol		(TS: 2-X)	(TS: 4-X)	(TS: 6-X)
k _{ida} ou k _{volta} em s ⁻¹				
Alfa (X = Alfa)	E _a	85,7	61,0	6,0
	k _{ida}	4,6*10 ⁻⁴	4,3*10 ²	4,8*10 ¹⁰
	k _{volta}	4,9*10 ⁻³	5,6*10 ⁻¹¹	1,5*10 ⁹
Beta (X = Beta)	E _a	66,5	48,5	0,5
	k _{ida}	4,0*10 ⁻¹	2,4*10 ³	1,1*10 ¹³
	k _{volta}	5,0*10 ⁻¹	5,4*10 ⁻⁸	1,3*10 ⁸

No Esquema 9 é mostrado o perfil de energia livre de Gibbs para o mecanismo B (temperatura de 333,15 K e sem presença de solvente), tanto para a formação do produto alfa (em vermelho) quanto para a formação do

produto beta (verde). Novamente, os valores são dados em função dos reagentes, cuja energia livre de Gibbs foi fixada em 0.



Esquema 9: Perfil de energia livre de Gibbs para o mecanismo B (rota Alfa em vermelho e Beta em verde). Temperatura de 333,15 K e sem presença de solvente. Os valores mostrados são relativos (dados em função do G dos reagentes).

A partir dos dados apresentados é possível ter uma visão bastante completa acerca da dinâmica da reação

O processo inicial de coordenação é altamente exotérmico, porém, em decorrência da interação entre as várias moléculas envolvidas, diminui drasticamente a entropia do sistema. A energia livre de Gibbs diminui no processo.

A 1ª etapa de reação (adição oxidativa) é exotérmica e promove nova diminuição na entropia do sistema. É a etapa que possui maior barreira de G e maior energia de ativação. Além disso, não promove grande variação em G

(leve aumento), ou seja, o valor em **3-Alfa** e **3-Beta** não é muito diferente do valor em **1-Imp** e **1-Des** respectivamente. Isolada, essa característica poderia indicar a existência de um equilíbrio dinâmico entre essas espécies, porém, tal fenômeno torna-se inviável devido às etapas de reação subsequentes.

A 2ª etapa (inserção) é mais exotérmica que a 1ª e promove leve aumento na entropia do sistema. É responsável pela maior parcela da diminuição de G associada à reação global. Além disso, essa etapa apresenta barreira de G e energia de ativação menores em comparação à 1ª.

A 3ª etapa é endotérmica, mas promove grande aumento na entropia, o que faz com que a variação de G associada seja negativa, apesar de pequena em magnitude quando comparada à da etapa anterior. Possui energia de ativação baixíssima em comparação com as outras etapas (bem como a barreira de G) e, em decorrência disso, sua constante de velocidade associada (k_{ida}) é a maior de todas.

A reação global é exotérmica e, como seria esperado de uma reação que envolve ciclização e fixação de CO₂, apresenta variação de entropia negativa. O saldo é uma diminuição de quase 93 kJ/mol na energia livre de Gibbs do sistema no caso Alfa e quase 117 kJ/mol no caso Beta (Tabela 5).

A cinética da reação pode ser averiguada facilmente a partir dos valores das constantes de velocidade obtidas (Tabela 6). Verifica-se que as ordens de magnitude variam muito de uma etapa para a outra, tornando-se maiores à medida que a reação global avança. Por consequência disso, a 1ª etapa é a mais lenta e pode ser tomada como etapa determinante da velocidade da reação global.

O k_{ida} das etapas 2 e 3 é muito maior que o k_{volta} da 1ª etapa (k_{ida} da 2ª etapa é maior que o k_{volta} da 1ª etapa por 5 ordens de grandeza no caso Alfa e por 4 ordens de grandeza no caso Beta), por isso, é seguro considerar essa etapa de reação como irreversível. Na verdade, é seguro considerar todas as três etapas como irreversíveis, dadas as grandes diferenças de magnitude nas constantes de velocidade e julgando que a reação que leva **P-X** de volta a **5-X** seja muito pouco relevante.

No que diz respeito à comparação entre as rotas Alfa e Beta do mecanismo B, o que se percebe inicialmente é que todas as estruturas associadas à rota Beta possuem menor G do que as estruturas

correspondentes na rota Alfa. Isso não necessariamente significa que a rota Beta seja mais favorável. Porém, as energias de ativação de todas as etapas reacionais também são consideravelmente menores na rota Beta.

Como a 1ª etapa reacional é a etapa determinante da velocidade global, pode-se obter uma previsão teórica aproximada para a regioselectividade da reação a partir da razão entre as constantes k_{ida} da 1ª etapa na rota Alfa e da mesma etapa na rota Beta. Essa razão assume valor muito pequeno, de aproximadamente $1,1 \cdot 10^{-3}$.

O modelo apresentado indica, portanto, não apenas a predominância do produto Beta, mas a formação do produto alfa numa proporção tão pequena a ponto de ser negligenciável do ponto de vista do químico orgânico sintético.

O mecanismo C

Ao se proceder para uma análise do mecanismo C, é importante perceber que ele consiste apenas de um atalho, passando pela estrutura **C-X** ao invés do caminho **2-X**, **3-X** e **4-X**. Há, porém, uma diferença no que diz respeito à regioquímica dos mecanismos. No caso do B, a coordenação inicial entre o Ni e a ligação tripla mais obstruída (**1-Imp**) leva ao produto alfa (**P-Alfa**) enquanto que a coordenação desobstruída (**1-Des**) leva ao produto beta (**P-Beta**). Já no mecanismo C, ocorre o contrário: **1-Des** leva a **P-Alfa** e **1-Imp** leva a **P-Beta**.

A Tabela 7 expõe as variáveis termodinâmicas de todas as estruturas contidas no mecanismo C e em valores relativos (de forma similar a Tabela 5). A Tabela 8 fornece as energias de ativação e as constantes de velocidade para as 2 etapas reacionais envolvidas no mecanismo C.

Tabela 7: Variáveis de estado termodinâmicas dadas em valores relativos para as estruturas presentes no mecanismo C. Temperatura de 333,15 K e sem presença de solvente.

T (K) = 333,15		R	1-Y	C-X	5-X	6-X	P-X
G e H em kJ/mol							
S em JK ⁻¹ mol ⁻¹							
Alfa (X = Alfa) (Y = Des)	G	0,0	-17,8	381,5	-83,4	-69,6	-92,9
	H	0,0	-153,4	127,4	-240,0	-236,8	-184,1
	S	0,0	-407,1	-762,8	-470,1	-501,9	-273,6
Beta (X = Beta) (Y = Imp)	G	0,0	-7,7	311,6	-85,1	-86,4	-116,6
	H	0,0	-139,6	54,7	-251,2	-253,5	-205,5
	S	0,0	-395,9	-771,2	-498,5	-501,5	-267,0

Tabela 8: Energias de ativação e constantes de velocidade de ida e volta para as etapas de reação do mecanismo C. Temperatura de 333,15 K e sem presença de solvente.

T (K) = 333,15		Etapa 1	Etapa 2
E _a em kJ/mol		(TS: C-X)	(TS: 6-X)
k _{ida} ou k _{volta} em s ⁻¹			
Alfa (X = Alfa)	E _a	283,3	5,7
	k _{ida}	1,0*10 ⁻⁵⁵	3,7*10 ¹⁰
	k _{volta}	1,4*10 ⁻⁶⁷	1,3*10 ¹⁰
Beta (X = Beta)	E _a	196,8	0,2
	k _{ida}	1,4*10 ⁻⁴¹	1,1*10 ¹³
	k _{volta}	9,1*10 ⁻⁵⁶	8,8*10 ⁸

A viabilidade de C pode ser averiguada com uma simples comparação entre as constantes de velocidade da 1ª etapa reacional do mesmo (TS: **C-X**) e da 1ª etapa reacional de B, dada na Tabela 6 (ambas são as etapas determinantes de velocidade da reação global).

O resultado é gritante: as constantes k_{ida} obtidas para as estruturas **C-X** são absurdamente pequenas, indicando a extrema inviabilidade dessa rota.

Ainda que as otimizações de **C-Alfa** e **C-Beta** tenham sido realizadas com um método de cálculo diferente e que, devido a isso, a comparação entre os dados referentes a elas e os dados referentes às outras não seja tão adequada, o resultado observado explica o motivo do mecanismo C não ser contemplado na literatura no contexto da cicloadição [2+2+2] catalisada.

O resultado concorda especificamente com o trabalho publicado em 1979 sobre a ciclotrimerização não catalisada do acetileno [4]. Ainda que sejam sistemas diferentes, a inviabilidade das duas reações em temperaturas amenas provavelmente se dá pelos mesmos motivos: o estado de transição associado requer uma distorção muito grande na geometria das estruturas envolvidas.

Conclui-se que as cicloadições [2+2+2] são viáveis a temperaturas amenas em decorrência, exclusivamente, das rotas alternativas possibilitadas pelos catalisadores. Uma autêntica etapa concertada [2+2+2] é inviável, mesmo na presença do catalizador.

A regioseletividade do mecanismo B e a etapa determinante da velocidade da reação

A regioseletividade obtida a partir da análise cinética do mecanismo B claramente difere da encontrada experimentalmente por Tekavec *et. al.* (Tabela 4). É interessante perceber que todos os argumentos dados pelos autores para justificar essa seletividade são refutados pelos dados aqui expostos [7].

De acordo com os autores, o fator definitivo para a regioseletividade do sistema seria uma grande instabilidade das estruturas **3-Beta** e/ou **4-Beta**, nas quais haveria forte repulsão estérica entre o ligante IMes e o grupo t-Bu (o substituinte mais volumoso).

Apesar de passar pela estrutura **1-Imp**, que eles reconhecem como menos estável que a **1-Des**, a rota Alfa seria favorecida nas estruturas **3-X** e **4-X** e, por isso, predominaria (ou seria a única rota possível em alguns casos).

De acordo com os dados aqui expostos, a etapa de adição oxidativa pode ser considerada a etapa determinante da velocidade da reação, e, portanto, as etapas seguintes não possuem influência na determinação da regioseletividade. Além disso, as estruturas **3-X** e **4-X** são mais estáveis na rota Beta do que na Alfa. De fato, o único ponto de concordância entre os

resultados e as considerações de Tekavec *et. al.* é o fato de que a estrutura **1-Des** é mais estável que **1-Imp**, mas isso favorece a formação do produto Beta.

Uma possível explicação para a maior estabilidade das **3-X** e **4-X** na rota Beta em comparação com a Alfa é que não haja tanta repulsão entre o t-Bu e o ligante IMes. A existência de certa liberdade conformacional na estrutura do ligante permite que ele se acomode no espaço e estabilize o sistema. Essa liberdade é ilustrada na Figura 7 e também pode ser percebida na Figura 6.

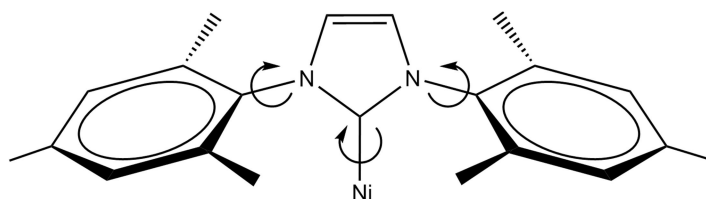


Figura 7: liberdade de movimento na estrutura da espécie Ni-IMes.

Assim, resta assumir que **3-Beta** e **4-Beta** sejam mais estáveis que os análogos Alfa pelo mesmo motivo que **P-Beta** é mais estável que **P-Alfa**. Ou seja, assumir que parte das características estruturais que contribuem para a maior estabilidade de **P-Beta** já estejam presentes em **3-Beta** e **4-Beta**. É provável que a proximidade entre o substituinte Me e a carbonila seja a característica determinante em contrapartida à proximidade entre a carbonila e o grupo t-Bu no caso Alfa.

É possível também justificar a maior estabilidade de **2-Beta** com relação a **2-Alfa** e, por consequência, a regioseletividade obtida para o sistema. No caso Alfa, a presença do substituinte t-Bu nas proximidades do níquel atrapalha a fixação do CO₂, enquanto que, no caso Beta, o substituinte Me proporciona menor impedimento estérico.

Um indicativo desse efeito pode ser obtido pela comparação dos ângulos diedros definidos entre os átomos 1-2 (diino) e 3-4 (CO₂). Esses ângulos são dados na Tabela 9 para **2-Alfa** e **2-Beta** e a numeração dos átomos é referente à Figura 6.

Tabela 9: Ângulo diedro entre os átomos 1-2 e 3-4 nas estruturas **2-X**. Numeração dos átomos referente à Figura 6.

-	Ângulo diedro
2-Alfa	62,3°
2-Beta	54,2°

Um maior valor do ângulo diedro se associa a uma menor planaridade do estado de transição, consequência da repulsão entre o CO₂ e o substituinte t-Bu.

Ainda que os resultados pareçam fazer sentido no contexto em que estão expostos, eles não correspondem ao que se observa experimentalmente. Compreender os motivos disso leva, naturalmente, a uma maior compreensão do sistema real e é, portanto, um objetivo importante.

A falta do solvente na modelagem poderia ser um dos motivos. Inclusive, há grande quantidade de resultados experimentais na literatura explicitando a tremenda influência que alterações no solvente, no sistema catalítico (ligantes) ou na estrutura do diino podem ter sobre esse tipo de sistema. [19][21]

Um dos exemplos mais interessantes é a reação previamente mencionada (Esquema 7) [21], que apresentou regioselectividade invertida com relação à encontrada por Tekavec *et. al.* e sobre a qual cabe um comentário.

A modelagem feita por Zhao *et. al.* do sistema referido [22] revelou que, em contraste com o que foi observado aqui, a etapa determinante de velocidade daquele sistema deve ser a inserção (2º etapa reacional) e não a adição oxidativa.

Os pesquisadores observaram que, ao final da etapa de adição oxidativa, o complexo centrado no níquel adotou geometria quadrado planar (um comportamento bastante conhecido para complexos de metais de transição com configuração eletrônica d⁸, que é o caso do Ni²⁺), o que também pôde ser observado nas estruturas **3-X**.

Porém, no sistema de Zhao, como o ligante empregado era bidentado (Figura 5), foi preciso que o complexo abandonasse essa configuração preferencial para estabelecimento da coordenação com o terceiro componente

π e posterior inserção. O grande aumento de energia associado a esse processo foi contabilizado na energia de ativação da 2ª etapa reacional.

Já no caso aqui estudado, como o ligante IMes é monodentado, as estruturas **3-X** apresentam a estabilidade do complexo quadrado planar e já estão coordenadas ao terceiro componente π , o que facilita a 2ª etapa reacional.

Na verdade, isso levanta um questionamento importantíssimo: a etapa de inserção (TS: **4-X**) do sistema de Tekavec *et. al.* pode ser descrita a partir das estruturas **3-X**, ou para descrever acuradamente a cinética da reação global seria necessário levar em conta outras possibilidades de coordenação para o centro metálico?

De fato, durante as otimizações a nível de HF, foram encontradas estruturas similares às **3-X**, nas quais o Ni aparece coordenado a outras espécies, deixando livre a ligação tripla. A mais estável delas está ilustrada na Figura 8 e envolve coordenação entre o Ni e uma carbonila presente em um dos grupos ester do diino.

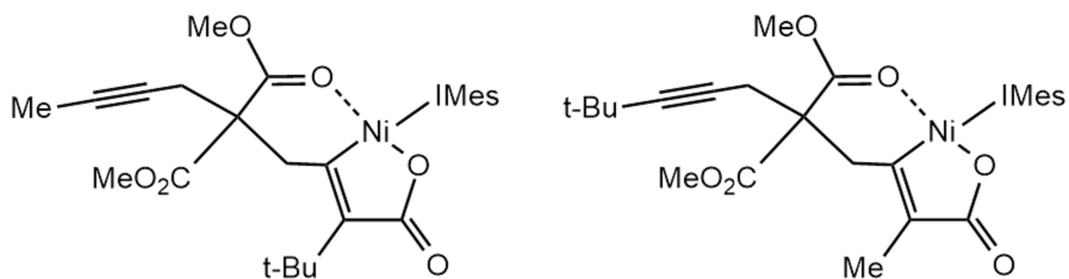


Figura 8: estruturas semelhantes a **3-Alfa** e **3-Beta** (respectivamente) otimizadas a nível de HF.

A escolha de levar os cálculos adiante usando a coordenação com a tripla e sem considerar outras possibilidades provavelmente teve influência drástica nos resultados da modelagem. Dependendo da estabilidade proporcionada pela coordenação com outros grupos, a etapa de inserção se torna a etapa lenta (num comportamento semelhante ao do sistema estudado por Zhao *et. al.* [22]), mudando profundamente a dinâmica do processo e, possivelmente, invertendo a regioselectividade.

Uma breve análise a nível de Hartree-Fock revelou esse comportamento. A Tabela 10 exhibe as energias de ativação e as constantes de velocidade obtidas para as duas primeiras etapas reacionais, sendo que a etapa de inserção foi modificada, possuindo, no lugar das estruturas **3-X**, os análogos com coordenação da carbonila (Figura 8). Os dados dessa tabela não podem ser comparados quantitativamente com os de outras tabelas.

Percebe-se que a segunda etapa se torna a etapa lenta e que o produto Alfa se torna o principal. A razão $k_{ida}(\text{Alfa}) : k_{ida}(\text{Beta})$ vale aproximadamente 57. Ainda não corresponde à proporção experimental, porém, já se tem o produto majoritário correto. A nível de DFT talvez a razão chegue ainda mais perto da proporção experimental.

*Tabela 10: Energias de ativação e constantes de velocidade de ida e volta para as duas primeiras etapas de reação do mecanismo B a nível de HF e na temperatura de 298,15 K. A etapa 2 modificada foi alterada com troca das estruturas **3-X** pelas alternativas (Figura 8).*

T (K) = 298,15		Etapa 1 (TS: 2-X)	Etapa 2 (TS: 4-X)	Etapa 2 modificada (TS: 4-X)
E_a em kJ/mol	k_{ida} ou k_{volta} em s⁻¹			
Hartre-Fock				
Alfa (X = Alfa)	E_a	158,7	150,7	273,2
	k_{ida}	$4,1 \cdot 10^{-23}$	$7,6 \cdot 10^{-15}$	$1,3 \cdot 10^{-37}$
	k_{volta}	$9,9 \cdot 10^{-44}$	$7,7 \cdot 10^{-46}$	$7,7 \cdot 10^{-46}$
Beta (X = Beta)	E_a	101,4	149,5	277,7
	k_{ida}	$8,1 \cdot 10^{-14}$	$6,9 \cdot 10^{-16}$	$2,4 \cdot 10^{-39}$
	k_{volta}	$1,5 \cdot 10^{-40}$	$7,0 \cdot 10^{-40}$	$7,0 \cdot 10^{-40}$

Conclui-se que a não concordância entre os resultados da modelagem a nível de DFT e os resultados experimentais é devida principalmente à ausência das estruturas da Figura 8 entre **2-X** e **3-X**.

Ademais, a hipótese é muito interessante, pois fornece uma explicação para a grande influência que a escolha do ligante, do solvente e inclusive a estrutura do diino podem ter no resultado das reações de cicloadição [2+2+2] catalisadas por Ni.

A presença de espécies que se coordenem ao Ni após a etapa de adição oxidativa pode afetar diretamente a energia de ativação da etapa lenta do processo, provocando alterações na regioselectividade, na eficiência e até mesmo podendo impedir totalmente que a reação ocorra. O efeito não é o mesmo nos casos de ligantes bidentados, pois o próprio ligante ocupa a esfera de coordenação do Ni formando a geometria quadrado planar. Todas essas variáveis contribuem para a gama de resultados experimentais presentes na literatura.

Análise de aromaticidade dos estados de transição 2-Alfa e C-Alfa

As estruturas **2-Alfa** e **C-Alfa** foram escolhidas para a análise de aromaticidade por serem as que apresentam maior semelhança com estados de transição de reações pericíclicas (formação de várias ligações simultaneamente).

A Tabela 11 exibe os valores de NICS(1) e máxima corrente anelar induzida (J_{\max}) encontrados para as duas estruturas. As figuras 9 e 10 mostram os gráficos de corrente anelar induzida em função da distância ao eixo Z, que coincide com o centro do ciclo contido no estado de transição.

Tabela 11: NICS(1) e máxima corrente anelar induzida (nA/T) encontrados para as estruturas 2-Alfa e C-Alfa. Temperatura de 298,15 K.

T (K) = 298,15 NICS em ppm J em nA/T	NICS(1)	J_{\max}
2-Alfa	2,5	7,8
C-Alfa	-3,2	-8,3

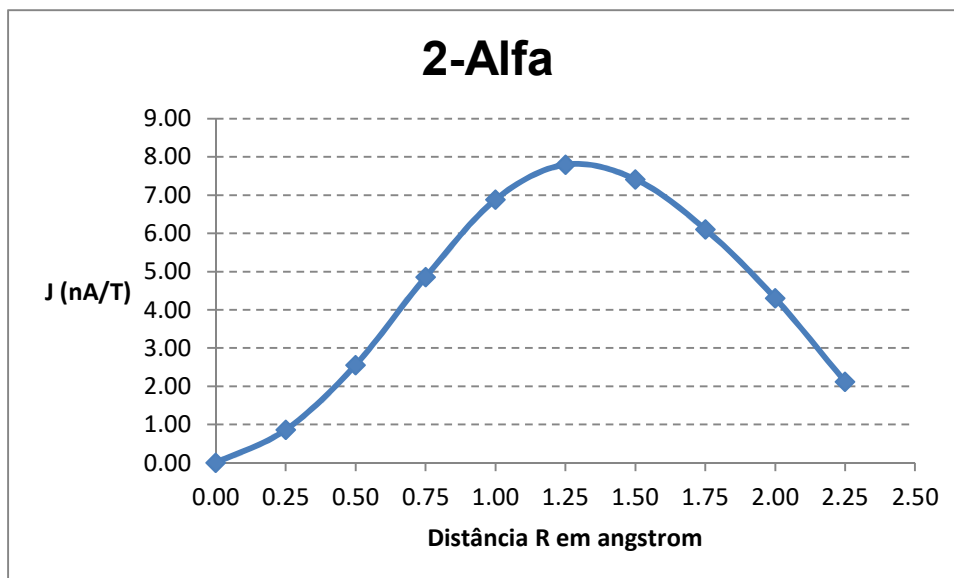


Figura 9: valores de J em função da distância (perpendicular ao eixo Z) entre o ponto de cálculo e o eixo Z . Estrutura **2-Alfa**.

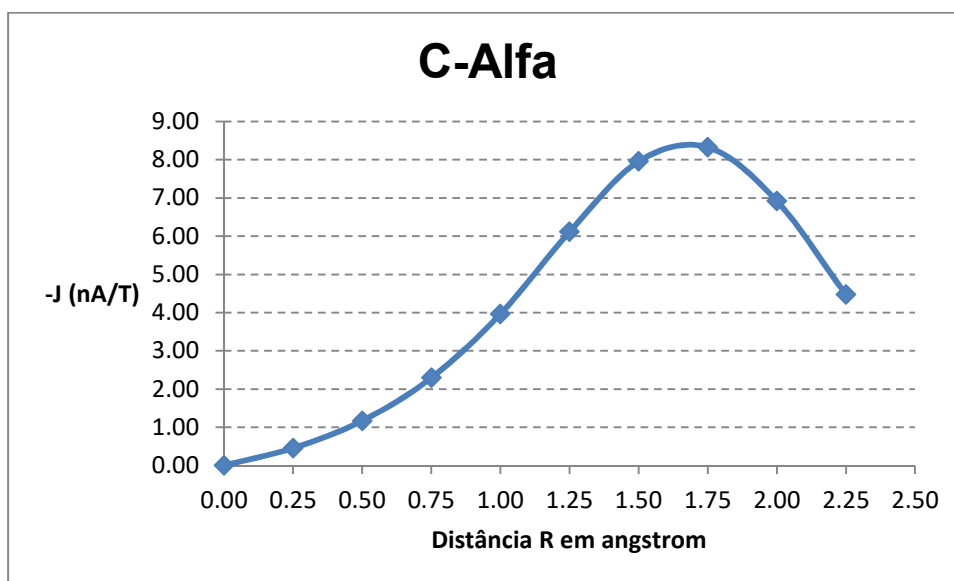


Figura 10: valores de J em função da distância (perpendicular ao eixo Z) entre o ponto de cálculo e o eixo Z . Estrutura **C-Alfa**.

Esses estados de transição não eram exatamente planos, portanto, tentou-se encontrar planos de referência que não contivessem todos os átomos do ciclo, mas que representassem bem a posição dele no espaço. O centro de um plano como esse (ponto 0) é referência para cálculo de NICS(0), mas o NICS(1) é considerado mais eficiente para a análise de aromaticidade

associada ao sistema π , pois ele é menos afetado por densidade eletrônica do sistema sigma [45]. Colocando o eixo Z perpendicular ao plano, o ponto referente ao NICS(1) (ponto 1) é definido percorrendo-se a distância de 1 angstrom no eixo Z a partir do ponto 0.

Os pontos de cálculo da corrente anelar induzida distanciam-se do ponto 1 por somas consecutivas de 0,25 angstrom na direção perpendicular ao eixo Z, passando sobre a região onde está se formando a ligação C-Ni. A Figura 11 mostra a distribuição dos pontos no espaço e a 12 mostra a marcação dos pontos nos inputs de cálculo.

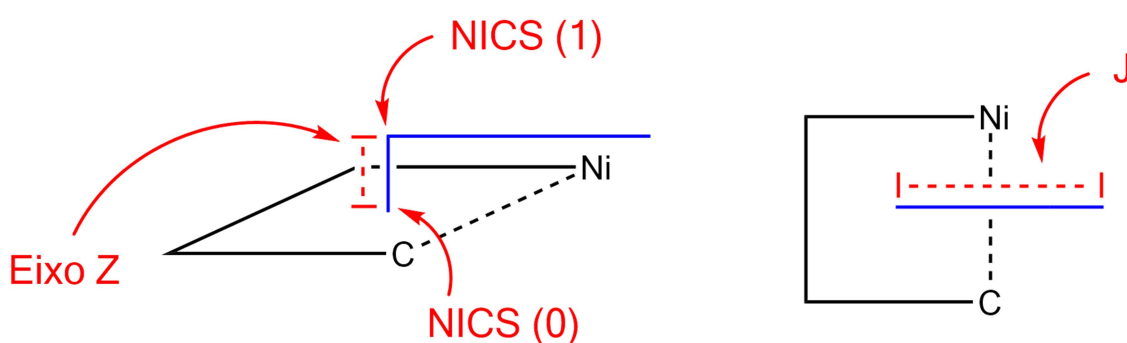


Figura 11: distribuição espacial dos pontos de cálculo de NICS e corrente anelar induzida.

A aromaticidade é associada a valores negativos de NICS(1) ou de corrente anelar induzida e a anti-aromaticidade, a valores positivos [42][43][45]. No caso da estrutura **2-Alfa**, o NICS(1) é positivo e no caso da **C-Alfa** é negativo. Porém, a magnitude dos valores é moderada ou baixa (o valor de NICS(1) para o benzeno, por exemplo, é de -10,6 ppm [45]).

Já os valores obtidos para J_{\max} possuem magnitude bem mais significativa. O J_{\max} encontrado para o benzeno, por exemplo, possui magnitude aproximada de 8 nA/T [43], muito similar ao J_{\max} das duas estruturas apresentadas.

Enfim, o que se espera, como discutido na introdução, é que a aromaticidade seja um fator de estabilidade e a anti-aromaticidade, de instabilidade. Apesar de **2-Alfa** apresentar indicativo de anti-aromaticidade e **C-Alfa** de aromaticidade, foi observado que **C-Alfa** é muito menos estável. Como já discutido previamente, isso se deve ao efeito da alta distorção geométrica da espécie, que é o fator dominante nesse caso.

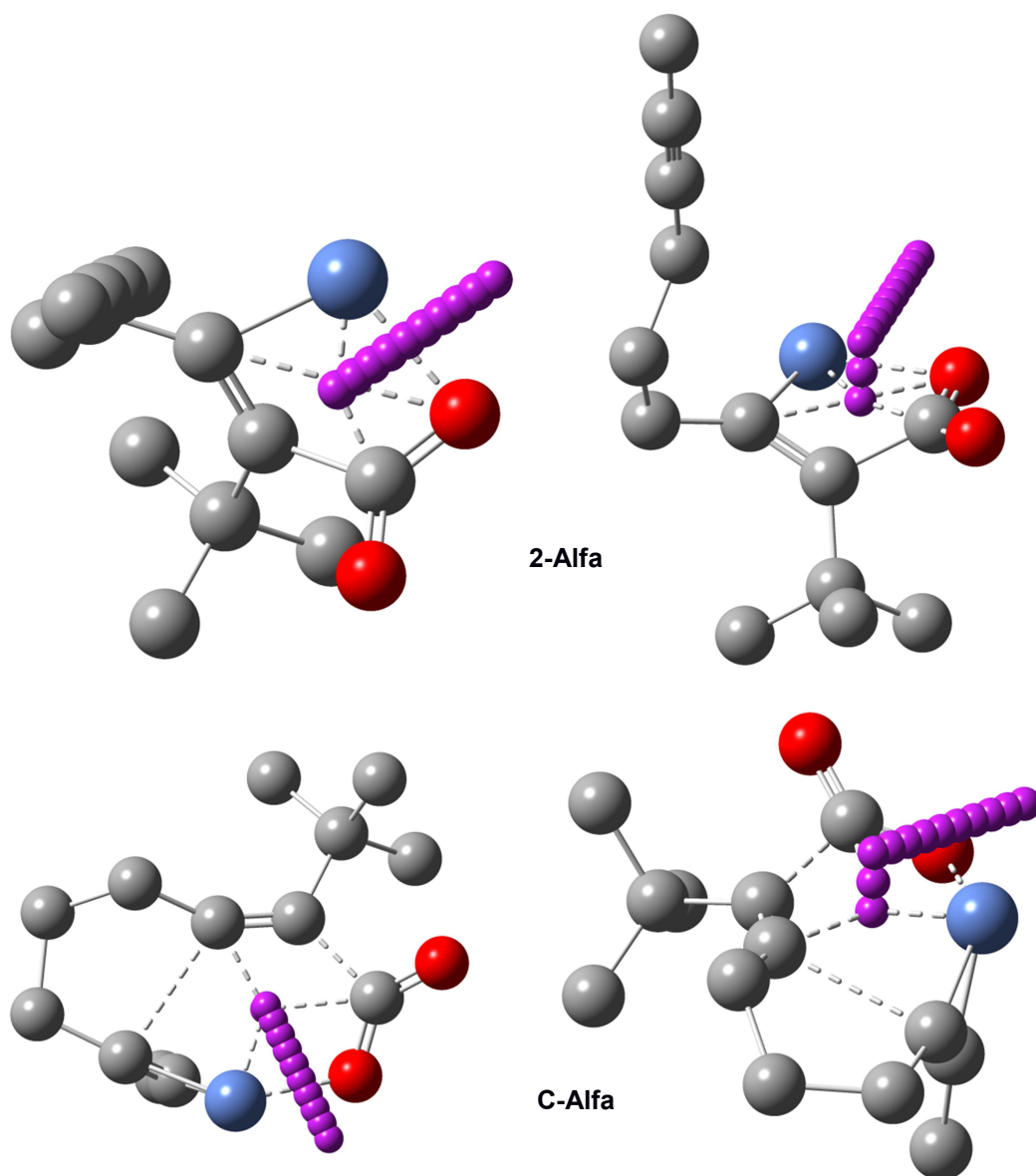


Figura 12: inputs com a marcação dos pontos para cálculo de fatores de blindagem. O ligante IMes, os hidrogênios e a camada baixa do ONIOM foram todos omitidos para facilitar a visualização.

Conclusões

Os mecanismos B (descrito na literatura [7]) e C (proposta alternativa) foram modelados computacionalmente. Os intermediários e estados de transição foram otimizados nos níveis de teoria propostos (ONIOM, B3LYP:UFF) e dados termodinâmicos foram obtidos no mesmo nível de teoria a partir de cálculos de espectro vibracional. A única exceção foi o estado de transição **C-X**, otimizado apenas a nível de HF.

A partir dos dados termodinâmicos, foram estimadas as constantes de velocidade de cada etapa reacional e foi construída uma imagem da dinâmica do processo.

Verificou-se que o mecanismo C é inviável devido a alta energia de ativação associada ao intermediário **C-X**, proveniente de alta tensão estrutural.

Uma análise cinética e termodinâmica do mecanismo B revelou regioselectividade contrária à observada experimentalmente [7], bem como apontou para a etapa de adição oxidativa como etapa lenta do processo.

Através de comparação com um trabalho teórico sobre um sistema semelhante [22], chegou-se a conclusão de que a modelagem do mecanismo B está incompleta e a cinética do sistema não pode ser descrita acuradamente sem a inclusão de estruturas adicionais entre os estados de transição **2-X** e os intermediários **3-X**.

Isso se deve ao fato de que o complexo de Ni^{2+} pode aumentar sua estabilidade através da coordenação com outras espécies ao invés da tripla ligação C-C, o que causa aumento significativo da energia de ativação da segunda etapa reacional fazendo com que ela se torne a etapa lenta e podendo até alterar a regioselectividade. Uma breve análise cinética dessa alternativa a nível de HF confirmou tais previsões (mudança da etapa lenta e inversão da regioselectividade), sustentando a hipótese.

Ademais, as explicações dadas por Tekavec *et. al.* [7] para a regioselectividade da reação não se encaixam nos resultados da modelagem e da análise realizadas. Se a hipótese traçada estiver correta, a seletividade não se deve a diferenças de estabilidade entre **3-Alfa** e **3-Beta** ou **4-Alfa** e **4-Beta**,

mas sim a diferenças de estabilização referentes à formação de um complexo quadrado planar de Ni^{2+} mais estável que **3-X**.

Enfim, uma breve análise de aromaticidade forneceu indicadores (NICS(1) e corrente anelar induzida) que apontam para presença de aromaticidade na estrutura **C-Alfa** e de anti-aromaticidade na estrutura **2-Alfa**. **C-Alfa** é muito instável, mas isso é devido não a fatores magnetoquímicos (já que foi indicada aromaticidade) e sim à deformação estrutural.

Referências Bibliográficas

1. Chopade PR, Louie J (2006) [2+2+2] Cycloaddition Reactions Catalyzed by Transition Metal Complexes. *Adv Synth Catal* 348:2307–2327. <https://doi.org/10.1002/adsc.200600325>
2. Domínguez G, Pérez-Castells J (2011) Recent advances in [2+2+2] cycloaddition reactions. *Chem Soc Rev* 40:3430–3444. <https://doi.org/10.1039/c1cs15029d>
3. Kotha S, Brahmachary E, Lahiri K (2005) Transition Metal Catalyzed [2+2+2] Cycloaddition and Application in Organic Synthesis. *European J Org Chem* 2005:4741–4767. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200500411>
4. Houk KN, Gandour RW, Strozier RW, et al (1979) Barriers to thermally allowed reactions and the elusiveness of neutral homoaromaticity. *J Am Chem Soc* 101:6797–6802. <https://doi.org/10.1021/ja00517a001>
5. Hardesty JH, Koerner JB, Albright TA, Lee G-Y (1999) Theoretical Study of the Acetylene Trimerization with CpCo. *J Am Chem Soc* 121:6055–6067. <https://doi.org/10.1021/ja983098e>
6. Louie J, Gibby JE, Farnworth M V., Tekavec TN (2002) Efficient Nickel-Catalyzed [2 + 2] Cycloaddition of CO₂ and Dienes. *J Am Chem Soc* 124:15188–15189. <https://doi.org/10.1021/ja027438e>
7. Tekavec TN, Arif AM, Louie J (2004) Regioselectivity in nickel(0) catalyzed cycloadditions of carbon dioxide with diynes. *Tetrahedron* 60:7431–7437. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2004.06.025>
8. Liu Q, Wu L, Jackstell R, Beller M (2015) Using carbon dioxide as a building block in organic synthesis. *Nat Commun* 6:5933. <https://doi.org/10.1038/ncomms6933>
9. Clayden J, Greeves N, Warren S; *Organic Chemistry*, second ed., Oxford University Press Inc., New York 2012.
10. Schleyer PVR, Wu JI, Cossío FP, Fernández I (2014) Aromaticity in transition structures. *Chem Soc Rev* 43:4909–4921. <https://doi.org/10.1039/C4CS00012A>
11. Sakai S (2006) Theoretical Study on the Aromaticity of Transition States in Pericyclic Reactions. *J Phys Chem A* 110:6339–6344. <https://doi.org/10.1021/jp0560011>
12. Zhou Z (1992) Measuring aromaticity. *Int Rev Phys Chem* 11:243–261. <https://doi.org/10.1080/01442359209353271>
13. Inoue Y, Itoh Y, Hashimoto H (1977) INCORPORATION OF CARBON DIOXIDE IN ALKYNE OLIGOMERIZATION CATALYZED BY NICKEL(0) COMPLEXES. FORMATION OF SUBSTITUTED 2-PYRONES. *Chem Lett* 6:855–856. <https://doi.org/10.1246/cl.1977.855>
14. Sasaki Y, Inoue Y, Hashimoto H (1976) *J. C. S. Chem. Commun.*, 1976, 605.

15. Inoue Y, Itoh Y, Kazama H, Hashimoto H (1980) Reaction of Dialkyl-substituted Alkynes with Carbon Dioxide Catalyzed by Nickel(0) Complexes. Incorporation of Carbon Dioxide in Alkyne Dimers and Novel Cyclotrimerization of the Alkynes. *Bull Chem Soc Jpn* 53:3329–3333. <https://doi.org/10.1246/bcsj.53.3329>
16. Walther D, Schönberg H, Dinjus E, Sieler J (1987) Aktivierung von Kohlendioxid an Übergangsmetallzentren: Selektive Cooligomerisation mit Hexin(-3) durch das Katalysatorsystem Acetonitril/Trialkylphosphan/Nickel(0) und Struktur eines Nickel(0)-Komplexes mit side-on gebundenem Acetonitril. *J Organomet Chem* 334:377–388. [https://doi.org/10.1016/0022-328X\(87\)80100-6](https://doi.org/10.1016/0022-328X(87)80100-6)
17. Tekavec TN; The Development of Nickel Catalyzed [2+2+2] Cycloadditions and Cycloisomerizations, PhD diss., University of Utah, ProQuest LLC 2011.
18. Walther D, Bräunlich G, Kempe R, Sieler J (1992) Aktivierung von CO₂ an übergangsmetallzentren: Zum ablauf der homogen-katalytischen Bildung von 2-Pyron aus Kohlendioxid und Hex-3-in an Nickel(0)-Fragmenten. *J Organomet Chem* 436:109–119. [https://doi.org/10.1016/0022-328X\(92\)85032-R](https://doi.org/10.1016/0022-328X(92)85032-R)
19. Tsuda T, Morikawa S, Sumiya R, Saegusa T (1988) Nickel(0)-catalyzed cycloaddition of diynes and carbon dioxide to give bicyclic .alpha.-pyrones. *J Org Chem* 53:3140–3145. <https://doi.org/10.1021/jo00249a003>
20. Tsuda T, Sumiya R, Saegusa T (1987) Nickel-Mediated Cycloaddition of Diynes with Carbon Dioxide to Bicyclic α -Pyrones. *Synth Commun* 17:147–154. <https://doi.org/10.1080/00397918708057214>
21. Tsuda T, Morikawa S, Hasegawa N, Saegusa T (1990) Nickel(0)-catalyzed cycloaddition of silyl diynes with carbon dioxide to silyl bicyclic .alpha.-pyrones. *J Org Chem* 55:2978–2981. <https://doi.org/10.1021/jo00296a083>
22. Zhao Y, Liu Y, Bi S, Liu Y (2014) Theoretical investigation on the regioselectivity of Ni(COD)₂-catalyzed [2 + 2 + 2] cycloaddition of unsymmetric diynes and CO₂. *J Organomet Chem* 758:45–54. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2014.02.008>
23. Dahy AA, Suresh CH, Koga N (2005) Theoretical Study of the Formation of a Benzene Cobalt Complex from Cobaltacyclopentadiene and Acetylene. *Bull Chem Soc Jpn* 78:792–803. <https://doi.org/10.1246/bcsj.78.792>
24. Agenet N, Gandon V, Vollhardt KPC, et al (2007) Cobalt-Catalyzed Cyclotrimerization of Alkynes: The Answer to the Puzzle of Parallel Reaction Pathways. *J Am Chem Soc* 129:8860–8871. <https://doi.org/10.1021/ja072208r>
25. Kirchner K, Calhorda MJ, Schmid R, Veiros LF (2003) Mechanism for the Cyclotrimerization of Alkynes and Related Reactions Catalyzed by CpRuCl. *J Am Chem Soc* 125:11721–11729. <https://doi.org/10.1021/ja035137e>
26. Roothaan CCJ (1951) New Developments in Molecular Orbital Theory. *Rev Mod Phys* 23:69–89. <https://doi.org/10.1103/RevModPhys.23.69>

27. Dapprich S, Komáromi I, Byun KS, et al (1999) A new ONIOM implementation in Gaussian98. Part I. The calculation of energies, gradients, vibrational frequencies and electric field derivatives. *J Mol Struct THEOCHEM* 461–462:1–21. [https://doi.org/10.1016/S0166-1280\(98\)00475-8](https://doi.org/10.1016/S0166-1280(98)00475-8)
28. Vreven T, Byun KS, Komáromi I, et al (2006) Combining Quantum Mechanics Methods with Molecular Mechanics Methods in ONIOM. *J Chem Theory Comput* 2:815–826. <https://doi.org/10.1021/ct050289g>
29. Vreven T, Morokuma K, Farkas Ö, et al (2003) Geometry optimization with QM/MM, ONIOM, and other combined methods. I. Microiterations and constraints. *J Comput Chem* 24:760–769. <https://doi.org/10.1002/jcc.10156>
30. Rappe AK, Casewit CJ, Colwell KS, et al (1992) UFF, a full periodic table force field for molecular mechanics and molecular dynamics simulations. *J Am Chem Soc* 114:10024–10035. <https://doi.org/10.1021/ja00051a040>
31. Hohenberg P, Kohn W (1964) Inhomogeneous Electron Gas. *Phys Rev* 136:B864–B871. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.136.B864>
32. Kohn W, Sham LJ (1965) Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Phys Rev* 140:A1133–A1138. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.140.A1133>
33. Parr RG, Yang W; *Density-functional theory of atoms and molecules*, Oxford Univ. Press, Oxford 1989.
34. Salahub DR, Zerner MC (1989) *The Challenge of d and f Electrons*. American Chemical Society, Washington, DC
35. Sperger T, Sanhueza IA, Kalvet I, Schoenebeck F (2015) Computational Studies of Synthetically Relevant Homogeneous Organometallic Catalysis Involving Ni, Pd, Ir, and Rh: An Overview of Commonly Employed DFT Methods and Mechanistic Insights. *Chem Rev* 115:9532–9586. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00163>
36. Fukui K (1981) The path of chemical reactions - the IRC approach. *Acc Chem Res* 14:363–368. <https://doi.org/10.1021/ar00072a001>
37. McQuarrie D, Simon J; *Physical Chemistry, a Molecular Approach*, University Science Books, Sausalito, California 1997.
38. Mulyava MP, Shevchuk VU (1972) Calculation of the preexponential factors of free-radical and molecular reactions based on the principle of bond entropy additivity. *Theor Exp Chem* 5:323–328. <https://doi.org/10.1007/BF00527248>
39. Gauss J (1992) Calculation of NMR chemical shifts at second-order many-body perturbation theory using gauge-including atomic orbitals. *Chem Phys Lett* 191:614–620. [https://doi.org/10.1016/0009-2614\(92\)85598-5](https://doi.org/10.1016/0009-2614(92)85598-5)
40. Gauss J (1993) Effects of electron correlation in the calculation of nuclear magnetic resonance chemical shifts. *J Chem Phys* 99:3629–3643. <https://doi.org/10.1063/1.466161>

41. Gauss J (1995) Accurate Calculation of NMR Chemical Shifts. *Berichte der Bunsengesellschaft für Phys Chemie* 99:1001–1008. <https://doi.org/10.1002/bbpc.199500022>
42. Foroutan-Nejad C, Shahbazian S, Feixas F, et al (2011) A dissected ring current model for assessing magnetic aromaticity: A general approach for both organic and inorganic rings. *J Comput Chem* 32:2422–2431. <https://doi.org/10.1002/jcc.21824>
43. Juse'lius J, Sundholm D (1999) Ab initio determination of the induced ring current in aromatic molecules. *Phys Chem Chem Phys* 1:3429–3435. <https://doi.org/10.1039/a903847g>
44. Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, Scalmani G, Barone V, Mennucci B, Petersson GA, Nakatsuji H, Caricato M, Li X, Hratchian HP, Izmaylov AF, Bloino J, Zheng G, Sonnenberg JL, Hada M, Ehara M, Toyota K, Fukuda R, Hasegawa J, Ishida M, Nakajima T, Honda Y, Kitao O, Nakai H, Vreven T, Montgomery Jr. JA, Peralta JE, Ogliaro F, Bearpark M, Heyd JJ, Brothers E, Kudin KN, Staroverov VN, Keith T, Kobayashi R, Normand J, Raghavachari K, Rendell A, Burant JC, Iyengar SS, Tomasi J, Cossi M, Rega N, Millam JM, Klene M, Knox JE, Cross JB, Bakken V, Adamo C, Jaramillo J, Gomperts R, Stratmann RE, Yazyev O, Austin AJ, Cammi R, Pomelli C, Ochterski JW, Martin RL, Morokuma K, Zakrzewski VG, Voth GA, Salvador P, Dannenberg JJ, Dapprich S, Daniels AD, Farkas O, Foresman JB, Ortiz JV, Cioslowski J, Fox DJ (2013) Gaussian 09, Revision D.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT.
45. Schleyer P von R, Manoharan M, Wang Z, et al (2001) Dissected Nucleus-Independent Chemical Shift Analysis of π -Aromaticity and Antiaromaticity. *Org Lett* 3:2465–2468. <https://doi.org/10.1021/ol016217v>