



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

TESE DE DOUTORADO

**Heterocíclicos Mesoioônicos: Estudo Teórico da
Estabilidade dos Derivados dos Oxazóis
(C_3H_2NO-RY) e Tiazóis (C_3H_2NS-RY),
com $Y = O$ ou S e $R = H, CH_3, NH_2$ ou CN**

ANTONIO JOÃO DA SILVA FILHO



JOÃO PESSOA – PB – Brasil
OUTUBRO / 2020



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

TESE DE DOUTORADO

**Heterocíclicos Mesoioônicos: Estudo Teórico da
Estabilidade dos Derivados dos Oxazóis
(C₃H₂NO-RY) e Tiazóis (C₃H₂NS-RY),
com Y = O ou S e R = H, CH₃, NH₂ ou CN**

ANTONIO JOÃO DA SILVA FILHO

Tese apresentada como
requisito para obtenção do
título de Doutor em Química pela
Universidade Federal da Paraíba.

1º Orientador: Prof. Dr. Otávio L. Santana
2º Orientador(a): Prof.^a Dr.^a Elizete V. do Monte
2º Orientador: Prof. Dr. Silmar A. do Monte

*Bolsista CAPES

JOÃO PESSOA – PB – Brasil
OUTUBRO / 2020

S586h Silva Filho, Antonio João da.

Heterocíclicos mesoiônicos : estudo teórico da estabilidade dos derivados dos oxazóis (C_3H_2NO-RY) e tiazóis (C_3H_2NS-RY), com $Y = O$ ou S e $R = H, CH_3, NH_2$ ou CN / Antonio João da Silva Filho. - João Pessoa, 2020.

130 f. : il.

Orientação: Otávio Luís de Santana.

Coorientação: Elizete Ventura do Monte, Silmar Andrade do Monte.

Tese (Doutorado) - UFPB/CCEN.

1. Química. 2. CASSCF. 3. MR-CISD. 4. Mesoiônicos. 5. Tiazóis. 6. Oxazóis. I. Santana, Otávio Luís de. II. Monte, Elizete Ventura do. III. Monte, Silmar Andrade do. IV. Título.

UFPB/BC

CDU 54(043)

Tese de Doutorado submetida ao Corpo Docente do Programa de Pós-Graduação em Química do Departamento de Química do Centro de Ciências Exatas e da Natureza da Universidade Federal da Paraíba como parte dos requisitos para a obtenção do grau de Doutor em Química.

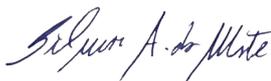
Banca examinadora:



Prof. Dr. Otávio L. Santana
Departamento de Química da UFPB
(Orientador)



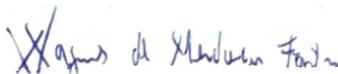
Prof.ª Dr.ª Elizete V. do Monte
Departamento de Química da UFPB
(2ª Orientadora)



Prof. Dr. Silmar Andrade do Monte
Departamento de Química da UFPB
(2º Orientador)



Prof. Dr. Gerd Bruno da Rocha
Departamento de Química da UFPB
(Membro Titular Interno)



Prof. Dr. Wagner de Mendonça Faustino
Departamento de Química da UFPB
(Membro Titular Interno)



Prof. Dr. Italo Curvelo dos Anjos
Departamento de Química da UFMT
(Membro Titular Externo)



Prof. Dr. Railton Barbosa de Andrade
Departamento de Química da UFPB
(Membro Titular Externo)

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus por ter me dado saúde e forças durante minha caminhada no programa de Pós-Graduação em Química. A minha família (mãe, pai, irmãos, irmãs, sobrinhos, sobrinhas e cunhados), que sempre me apoiou e acreditou no meu potencial.

Aos meus orientadores Prof.^a Dr.^a Elizete, Prof. Dr. Otávio e Prof. Dr. Silmar, e ao pós-doutorado Railton, pela paciência, orientação, correções e suporte durante a execução deste trabalho.

A todos os professores que contribuíram na minha formação. Em especial: 4^a Série (Jandira); Ensino Fundamental (Albimah, Alice, Arlene, Douglas, Direnôra, Kléber, Luciano Bonaparte e Paraguaçu); Ensino Médio (Cícero Vieira, Ivanildo e Luciana); Graduação (Arimateia, Conceição, Erick, Germano, Givanildo, Kátia, Socorro Marques, Vandercí e Verônica); Mestrado (Edvan Cirino, Iêda, Gardênia e Regiane) e Doutorado (Cláudio, Gerd, Karen, Júlio e Malta).

Aos amigos de laboratório: Albert, Brenna, Carlos, Daniel Gabriel, Eduardo, Edlânia, Ellem, Ezequiel, Filipe, Gessenildo, Guilherme, Jefferson, Jonathan, Joselito, José Roberto, Mariana, Rodolpho, Thayana, Sayonara, Vanessa, Yane e Mayzza pelos momentos de descontração e apoio na concretização deste trabalho.

Aos amigos da UFPB: Amauri, Arquimedes, Guilherme, Gutembergue, Luzia, Marco Viana, Nagib e Thiago. As pessoas que por algum momento estiveram presentes, me acompanharam e foram fundamentais nessa longa caminhada, entre tantas, gostaria de mencionar: Aline, Erivan, Edson, Evaldo, Gerônimo, Janiel, João Júnior, Lourdes, Máisa e Dr. Rafaela. Enfim, a todos que apoiaram e/ou contribuíram direto ou indiretamente na realização deste trabalho.

RESUMO

Mesoionicos são estruturas heterocíclicas de cinco ou seis membros com uma grande variedade de aplicações, como síntese de outros heterociclos e de complexos de metal de transição, atividade biológica e ótica não-linear. Esta classe de moléculas tem como característica uma alta separação de cargas, o que lhes confere um elevado momento de dipolo. O presente trabalho objetiva elucidar a estabilidade estrutural dos heterocíclicos azóis (1,3-oxazol-5-ona, 1,3-oxazol-5-tiona, 1,3-tiazol-5-ona e 1,3-tiazol-5-tiona) e seus derivados ($R = \text{CH}_3, \text{NH}_2$ e CN). Cálculos DFT, MP2 e CCSD foram realizados com o programa *Gaussian 09*, bem como cálculos CASSCF e MR-CISD no programa *Columbus 7.0*, em todos os casos com o conjunto de funções de base aug-cc-pVDZ. A estabilidade estrutural dos compostos mesoionicos foi investigada a partir da identificação de pontos estacionários (reagente, estado de transição e produto) relativos ao processo de abertura do anel, simulando-se a quebra da ligação entre um carbono e um heteroátomo endocíclico (C-O ou C-S). Os pontos estacionários foram otimizados e caracterizados a partir do cálculo das frequências vibracionais dos modos normais com os métodos DFT, MP2, CCSD e MR-CISD, na base aug-cc-pVDZ. Os resultados CCSD, MR-CISD e MR-CISD+Q indicam que as estruturas com enxofre no anel endocíclico (1,3-tiazol-5-ona e 1,3-tiazol-5-tiona) são mais estáveis que seus tautômeros acíclicos, e os demais resultados, com oxigênio endocíclicos, indicam que as estruturas acíclicas são mais estáveis. Os resultados CCSD comprovam o caráter multiconfiguracional das estruturas ($T_0 > 0,02$), o que justifica a discrepância entre os resultados mono (DFT, MP2 e CCSD) e multideterminantais (MR-CISD e MR-CISD+Q). Os resultados MR-CISD+Q/aug-cc-pVDZ, de grande confiabilidade devido à maior recuperação de correlação eletrônica, preveem que a substituição de um hidrogênio por um metil nos oxazóis aumenta ligeiramente a energia de ativação do processo de abertura do anel, principalmente nas posições três e quatro. O método MCSCF não descreve corretamente os parâmetros estruturais e eletrônicos dos sistemas investigados. A caracterização dos pontos estacionários das estruturas mesoionicas com o método MR-CISD indica que (i) o enxofre endocíclico é bem mais efetivo na estabilização do anel, quando comparado ao oxigênio endocíclico e ao substituinte metil, e (ii) o processo de ciclização destes sistemas pode ocorrer espontaneamente, sem impedimento cinético. Realizou-se um estudo comparativo de funcionais visando reproduzir os resultados obtidos com os métodos *ab initio* para posterior investigação do efeito de substituintes. Os funcionais selecionados no estudo comparativo indicam que os substituintes amina e ciano nos oxazóis tem um efeito mais pronunciado quando estão ligados na posição quatro, aumentando a estabilidade do heterocíclico no processo de isomerização. Também foi realizada a investigação de uma possível relação da instabilidade dos sistemas oxazóis com um caráter dirradicalar a partir do emprego de métodos *ab initio mono* e *multirreferência*, em fase gasosa e em DMSO, considerando três conjuntos de base (6-311+G*, aug-cc-pVDZ e aug-cc-pVTZ) e três metodologias (*gap* HOMO-LUMO, diferença de energia *singleto-tripletto* e caráter dirradicalar y_0). Os resultados indicam que o caráter dirradicalar é inferior, em todos os casos, a 2,5 %. Cálculos de carga NBO e de densidade de carga possibilitam mostrar que os sistemas investigados possuem a separação de carga esperada para sistemas mesoionicos e permitem sugerir que a menor estabilidade dos sistemas oxazóis pode estar relacionada a um efeito puramente eletrostático.

Palavras-Chave: Mesoionicos, estabilidade, multiconfiguracional, CASSCF e MR-CISD.

ABSTRACT

Mesoionics are five or six-membered heterocyclic structures with a wide variety of applications, such as synthesis of other heterocycles, transition metal complexes and biological activity and non-linear optics. This class of molecules has as characteristic a high charges separation, which gives them a high dipole moment. The present work aims to elucidate the structural stability of the azoles heterocyclic (1,3-oxazol-5-one, 1,3-oxazol-5-thione, 1,3-thiazol-5-one and 1,3-thiazol-5-thione) and their derivatives ($R = \text{CH}_3, \text{NH}_2$ e CN). DFT, MP2, and CCSD calculations were performed with the *Gaussian 09* program, as well as CASSCF and MR-CISD calculations in the *Columbus 7.0* program, in all cases with the aug-cc-pVDZ basis set. The structural stability of the mesoionic compounds was investigated from the identification of stationary points (reagent, transition state and product) relative to the ring opening process, simulating the breaking of the bond between a carbon and a heteroatom endocyclic (C-O or C-S). The stationary points were optimized and characterized by the calculation of the vibrational frequencies of the normal modes with DFT, MP2, CCSD, and MR-CISD methods, in the basis aug-cc-pVDZ. The CCSD, MRCISD and MR-CISD+Q results indicate that the sulfur structures in the endocyclic ring (1,3-thiazol-5-one and 1,3-thiazol-5-thione) are more stable than their acyclic tautomers, with oxygen endocyclics, indicate that the acyclic structures are more stable. The CCSD results confirm the multiconfigurational character of the structures ($T_0 > 0.02$), which justifies the discrepancy between mono (DFT and MP2) and multideterminantal (MR-CISD and MR-CISD+Q) results. The MR-CISD+Q/aug-cc-pVDZ results, of great reliability due to the greater recovery of electronic correlation, predicts that the substitution of a hydrogen by a methyl (electron donor group) in the 1,3-oxazol-5-one structure slightly increases the activation energy of the ring opening process, especially in positions three and four. The MCSCF method does not correctly describe the structural and electronic parameters of the investigated systems. The characterization of the stationary points of the mesoionic structures with the MR-CISD method indicates that (i) endocyclic sulfur is much more effective in ring stabilization when compared to endocyclic oxygen and methyl substituent, and (ii) the cyclization process of these systems can occur spontaneously without kinetic impediment. A comparative study of functionals was carried out, aiming to reproduce the results obtained with *ab initio* methods for further investigation of the effect of the substituents. The benchmarking functionals indicate that the amine and cyano substituents on oxazoles have a more pronounced effect when they are linked at position four, increasing the stability of the heterocyclic in the isomerization process. The investigation of a possible relationship between the instability of oxazole systems with a diradical character was also carried out using the *ab initio mono* and *multi-reference* methods, in the gas phase and DMSO, considering three basis sets (6-311+G*, aug-cc-pVDZ, and aug-cc-pVTZ) and three methodologies (HOMO-LUMO gap, singlet-triplet energy difference, and diradical character y_0). The results indicate that the diradical character is inferior, in all cases, to 2.5%. Calculations of NBO charge and charge density made it possible to show that the investigated systems have the expected charge separation for mesoionic systems and suggest that the lower stability of oxazole systems may be related to a purely electrostatic effect.

Keywords: Mesoionics, stability, multiconfiguration, CASSCF, and MR-CISD.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Estruturas mesoiônicas dos compostos <i>sydnona</i> e <i>munchnona</i>	19
Figura 2: Estruturas mesoiônicas dos tipos A e B.....	19
Figura 3: Sexteto de elétrons π e as duas formas de representar os mesoiônicos.....	20
Figura 4: Heterocíclicos azoicos mais simples.....	21
Figura 5: Abertura do anel das <i>sydnonas</i> e <i>munchnonas</i>	22
Figura 6: Estruturas dos oxazóis (P1 e P2) e tiazóis (P3 e P4) modelo e compostos derivados.	22
Figura 7: Alguns métodos computacionais usados na resolução da equação de Schrödinger.	26
Figura 8: Comportamento das funções de base STO e GTO.....	34
Figura 9: Comportamento oscilante dos métodos MPn.....	38
Figura 10: Abertura do anel mesoiônico.....	49
Figura 11: Orbitais do espaço ativo do heterocíclico P1 utilizados no CASSCF.....	51
Figura 12: Orbitais do espaço ativo do isômero acíclico P1 utilizados no CASSCF.....	51
Figura 13: Ilustração dos espaços de orbitais moleculares do método CASSCF.....	52
Figura 14: Curvas de energia potencial da estrutura P1 a nível CASSCF(12,9)/aug-cc-pVDZ.	59
Figura 15: Orbitais do TS da molécula 1,3-oxazol-5-ona obtido com CASSCF.....	60
Figura 16: Energias livres de Gibbs para a reação de isomerização da estrutura P1 com os métodos <i>ab initio</i> MP2, CCSD e MR-CISD (sem e com a correção de Davidson).....	60
Figura 17: Energias livres de Gibbs para a reação de isomerização da estrutura P1 com os métodos <i>ab initio</i> MR-CISD (sem e com a correção de Davidson) e DFT com os funcionais selecionados.....	63
Figura 18: Curvas de energia potencial da estrutura 4M-P1 a nível CASSCF(12,9)/aug-cc-pVDZ.....	64
Figura 19: Energias livres de Gibbs para a reação de isomerização da estrutura 4M-P1 com os métodos <i>ab initio</i> MR-CISD (sem e com a correção de Davidson) e DFT com os funcionais selecionados.....	67
Figura 20: Curvas de energia potencial da estrutura 3M-P1 a nível CASSCF(12,9)/aug-cc-pVDZ.....	68

Figura 21: Energias livres de Gibbs para a reação de isomerização da estrutura 3M-P1 com os métodos <i>ab initio</i> MR-CISD (sem e com a correção de Davidson) e DFT com os funcionais selecionados.....	70
Figura 22: Energias livres de Gibbs para a reação de isomerização da estrutura 2M-P1 com os métodos <i>ab initio</i> MR-CISD (sem e com a correção de Davidson) e DFT com os funcionais selecionados.....	72
Figura 23: Energias livres para a reação de isomerização da estrutura P1 e análogos monossustituídos com metil a nível MR-CISD/aug-cc-pVDZ.....	73
Figura 24: Energias livres para a reação de isomerização da estrutura P1 e análogos monossustituídos com metil a nível MR-CISD+Q/aug-cc-pVDZ.....	73
Figura 25: Energias livres de Gibbs para a reação de isomerização da estrutura monossustituída com amina na posição 4 (4A-P1) a nível DFT/aug-cc-pVDZ.....	74
Figura 26: Energias livres de Gibbs para a reação de isomerização da estrutura monossustituída com amina na posição 3 (3A-P1) a nível DFT/aug-cc-pVDZ.....	75
Figura 27: Energias livres de Gibbs para a reação de isomerização da estrutura monossustituída com ciano na posição 4 (4C-P1) a nível DFT/aug-cc-pVDZ.....	76
Figura 28: Energias livres de Gibbs para a reação de isomerização da estrutura monossustituída com ciano na posição 2 (2C-P1) a nível DFT/aug-cc-pVDZ.....	77
Figura 29: Curvas de energia potencial da estrutura P2 a nível CASSCF(12,9)/aug-cc-pVDZ.....	79
Figura 30: Energias livres de Gibbs para a reação de isomerização da estrutura P2 com os métodos <i>ab initio</i> MP2, CCSD e MR-CISD (sem e com a correção de Davidson).....	81
Figura 31: Energias livres de Gibbs para a reação de isomerização da estrutura P2 com os métodos MR-CISD (sem e com a correção de Davidson) e DFT.....	82
Figura 32: Energias livres de Gibbs para a reação de isomerização da estrutura monossustituída com metil na posição 4 (4M-P2) a nível DFT/aug-cc-pVDZ.....	84
Figura 33: Energias livres de Gibbs para a reação de isomerização da estrutura monossustituída com metil na posição 3 (3M-P2) a nível DFT/aug-cc-pVDZ.....	85
Figura 34: Energias livres de Gibbs para a reação de isomerização da estrutura monossustituída com metil na posição 2 (2M-P2) a nível DFT/aug-cc-pVDZ.....	86
Figura 35: Energias livres de Gibbs para a reação de isomerização da estrutura monossustituída com amina na posição 4 (4A-P2) a nível DFT/aug-cc-pVDZ.....	87
Figura 36: Energias livres de Gibbs para a reação de isomerização da estrutura monossustituída com amina na posição 3 (3A-P2) a nível DFT/aug-cc-pVDZ.....	88
Figura 37: Energias livres de Gibbs para a reação de isomerização da estrutura monossustituída com ciano na posição 4 (4C-P2) a nível DFT/aug-cc-pVDZ.....	89

Figura 38: Energias livres de Gibbs para a reação de isomerização da estrutura monossubstituída com ciano na posição 3 (3C-P2) a nível DFT/aug-cc-pVDZ.....	90
Figura 39: Energias relativas (eletrônica+nuclear e livre de Gibbs) para a reação de isomerização da estrutura P3 com o método <i>ab initio</i> MP2/aug-cc-pVDZ.....	91
Figura 40: Curva de energia potencial da estrutura P3 a nível MR-CISD+Q/aug-cc-pVDZ//MP2/aug-cc-pVDZ.....	92
Figura 41: Curvas de energia potencial da estrutura P4 a nível CASSCF(12,9)/aug-cc-pVDZ.....	94
Figura 42: Energias livres de Gibbs para a reação de isomerização da estrutura P4 com os métodos <i>ab initio</i> MP2, CCSD e MR-CISD (sem e com a correção de Davidson).....	96
Figura 43: Energias livres de Gibbs para a reação de isomerização da estrutura P4 com os métodos <i>ab initio</i> MR-CISD (sem e com a correção de Davidson) e DFT com os funcionais selecionados.....	97
Figura 44: Energias livres de Gibbs para a reação de isomerização da estrutura monossubstituída com amina na posição 4 (4A-P4) a nível DFT/aug-cc-pVDZ.....	99
Figura 45: Energias livres de Gibbs para a reação de isomerização da estrutura monossubstituída com ciano na posição 3 (3C-P4) a nível DFT/aug-cc-pVDZ.....	99
Figura 46: Energias livres de Gibbs para a reação de isomerização da estrutura monossubstituída com ciano posição 2 (2C-P4) a nível DFT/aug-cc-pVDZ.....	100
Figura 47: Separação de carga dos compostos mesoiônicos.....	108
Figura 48: Mapas de potencial eletrostático, calculados no nível MP2/aug-cc-pVDZ.....	110

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Funcionais utilizados no estudo do mecanismo da reação.....	54
Tabela 2: Energia relativas ($\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) entre as estruturas de mínimo da reação de isomerização nos estados <i>singlete</i> e <i>triplete</i> , obtidas com a base aug-cc-pVDZ.....	57
Tabela 3: Transições verticais para reação de isomerização da estrutura P1.....	61
Tabela 4: Valores RMSD (em Å) em relação aos parâmetros estruturais a nível MR-CISD/aug-cc-pVDZ para as estruturas <i>reagente</i> , <i>estado de transição</i> e <i>produto</i> no processo de isomerização de P1.....	62
Tabela 5: Transições verticais para reação de isomerização da estrutura 4M-P1, obtidas com o método MR-CISD/aug-cc-pVDZ.....	65
Tabela 6: Energias relativas (ΔG em $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) entre os pontos estacionários da reação de isomerização da 4M-P1.....	65
Tabela 7: Valores RMSD (em Å) em relação aos parâmetros estruturais a nível MR-CISD/aug-cc-pVDZ para as estruturas <i>reagente</i> , <i>estado de transição</i> e <i>produto</i> no processo de isomerização de 4M-P1.....	66
Tabela 8: Transições verticais para reação de isomerização da estrutura 3M-P1.....	69
Tabela 9: Valores RMSD (em Å) em relação aos parâmetros estruturais a nível MR-CISD/aug-cc-pVDZ para as estruturas <i>reagente</i> , <i>estado de transição</i> e <i>produto</i> no processo de isomerização de 3M-P1.....	69
Tabela 10: Transições verticais para reação de isomerização da estrutura 2M-P1.....	71
Tabela 11: Valores RMSD (em Å) em relação aos parâmetros estruturais a nível MR-CISD/aug-cc-pVDZ para as estruturas <i>reagente</i> , <i>estado de transição</i> e <i>produto</i> no processo de isomerização de 2M-P1.....	71
Tabela 12: Transições verticais para reação de isomerização da estrutura P2.....	80
Tabela 13: Valores RMSD (em Å) em relação aos parâmetros estruturais a nível MR-CISD/aug-cc-pVDZ para as estruturas <i>reagente</i> , <i>estado de transição</i> e <i>produto</i> no processo de isomerização de P2.....	82
Tabela 14: Energias relativas (ΔE em $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) entre os pontos estacionários da reação de isomerização da 4M-P2, obtidas a nível MR-CISD/aug-cc-pVDZ.....	84
Tabela 15: Energias relativas (ΔE em $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) entre os pontos estacionários da reação de isomerização da 3M-P2, obtidas a nível MR-CISD/aug-cc-pVDZ.....	85
Tabela 16: Energias relativas (ΔE em $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) entre os pontos estacionários da reação de isomerização da 2M-P2, obtidas a nível MR-CISD/aug-cc-pVDZ.....	86

Tabela 17: Energias relativas (em kcal·mol ⁻¹) ao isômero de menor energia em função da posição do substituinte para as estruturas derivadas da estrutura P3, obtidas com os funcionais selecionados e conjunto de base aug-cc-pVDZ.....	93
Tabela 18: Transições verticais para reação de isomerização da estrutura P4.....	95
Tabela 19: Valores RMSD (em Å) em relação aos parâmetros estruturais a nível MR-CISD/aug-cc-pVDZ para as estruturas <i>reagente</i> , <i>estado de transição</i> e <i>produto</i> no processo de isomerização de P4.....	97
Tabela 20: Energias relativas (em kcal·mol ⁻¹) ao isômero de menor energia em função da posição do substituinte para as estruturas derivadas da estrutura P4, obtidas com os funcionais selecionados e conjunto de base aug-cc-pVDZ.....	98
Tabela 21: Diferenças de energia HOMO-LUMO (E_{HL}), em eV, para os sistemas investigados.	104
Tabela 22: Diferenças de energia <i>singleto-tripletto</i> (E_{ST}), em eV, para os sistemas investigados.	105
Tabela 23: Valores percentuais de y_0 para os mesoiônicos investigados em fase gasosa e em solvente DMSO.....	106
Tabela 24: Momentos dipolares (μ), em Debye (D), para funções de onda <i>singleto</i> (μ_{1r}) e <i>tripletto</i> (μ_{3u}) (rígida/relaxada), em fase gasosa e em solvente DMSO.....	107
Tabela 25: Cargas NBO nos grupos de átomos exo e endocíclicos. Os valores entre parênteses correspondem às cargas dos átomos exo Y e endo X.....	108
Tabela 26: Energia relativas (kcal·mol ⁻¹) entre as estruturas de mínimo da reação P2 nos estados <i>singleto</i> e <i>tripletto</i> , obtidas com a base aug-cc-pVDZ.....	123
Tabela 27: Energia relativas (kcal·mol ⁻¹) entre as estruturas de mínimo da reação P3 nos estados <i>singleto</i> e <i>tripletto</i> , obtidas com a base aug-cc-pVDZ.....	123
Tabela 28: Energia relativas (kcal·mol ⁻¹) entre as estruturas de mínimo da reação P4 nos estados <i>singleto</i> e <i>tripletto</i> , obtidas com a base aug-cc-pVDZ.....	123

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ACT:** *Reference Active Orbitals;*
- Aug:** *Augmented;*
- AUX:** *Reference Auxiliary Orbitals;*
- CASPT2:** *Complete active space with second order perturbation theory;*
- CASSCF:** *Complete Active Space Self-Consistent-Field;*
- cc-pVTZ:** *Correlation Consistent Polarized Valence Triple-Zeta;*
- CCSD:** *Coupled Cluster singles and doubles;*
- CSFs:** *Configuration State Functions;*
- DFT:** *Density Functional Theory;*
- DH:** *Double Hybrid;*
- DOCC:** *Doubly Occupied;*
- FC:** *Frozen Core;*
- FV:** *Frozen Virtual;*
- G09:** *Gaussian09;*
- GGA:** *Generalized Gradient Approximation;*
- GTO:** *Gaussian Type Orbitals;*
- GV5:** *Gaussview05;*
- HF:** *Hartree-Fock;*
- HGGA:** *Hybrid-GGA;*
- HMGGA:** *Hybrid-Meta-GGA;*
- INT:** *Internal;*
- IUPAC:** *International Union of Pure and Applied Chemistry;*
- KS:** *Kohn-Sham;*
- LCAO:** *Linear Combination of Atomic Orbitals;*
- LDA:** *Local Density Approximation;*
- MCSCF:** *Multi-Configurational Self-Consistent Field;*
- MGGA:** *Meta-GGA;*
- MP2:** *Second order Möller-Plesset Perturbation Theory;*
- MR:** *Multi-reference;*
- MRCI:** *Multireference Configurations Interaction;*
- NBO:** *Natural Bond Orbital;*
- PC:** *Product Compound;*
- QTAIM:** *Quantum Theory of Atoms in Molecules;*

RC: *Reagent Compound;*
RMSD: *Root Mean Square Deviation;*
RS: *Range-Separated;*
SCF: *Self Consistent Field;*
SP: *Single-Point;*
SR: *Single-reference;*
STO: *Slate Type Orbitals;*
TS: *Transition State;*
ZPVE: *Zero Point Vibrational Energy.*

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	5
RESUMO	6
ABSTRACT	7
LISTA DE ILUSTRAÇÕES	8
LISTA DE TABELAS	11
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	13
1. INTRODUÇÃO	18
2. OBJETIVOS	24
2.1 Objetivo Geral	24
2.2 Objetivos Específicos	24
3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	26
3.1 Equação de Schrödinger	26
3.2 O Método Hartree-Fock (HF)	27
3.3 Aproximação de Born-Oppenheimer (ABO)	31
3.4 Conjunto de Funções de Base	33
3.5 Métodos Correlacionados	35
3.5.1 <i>Teoria de Perturbação de Møller-Plesset (MPn)</i>	36
3.5.2 <i>Método Coupled-Cluster (CC)</i>	38
3.5.3 <i>Método Interação de Configurações (CI)</i>	40
3.5.4 <i>Método de Campo Autoconsistente Multiconfiguracional (MCSCF)</i>	42
3.5.5 <i>Teoria do Funcional da Densidade (DFT)</i>	44
4. METODOLOGIA	49
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	57
5.1 ESTUDO DA ESTABILIDADE DE ANÉIS MESOIÔNICOS	57
5.1.1 <i>Estrutura P1 (1,3-oxazol-5-ona)</i>	57
5.1.2 <i>Estrutura P2 (1,3-oxazol-5-tiona)</i>	78
5.1.3 <i>Estrutura P3 (1,3-tiazol-5-ona)</i>	91
5.1.4 <i>Estrutura P4 (1,3-tiazol-5-tiona)</i>	94
5.2 Estudo do Caráter Dirradicalar de Anéis Mesoioônicos (Sistemas-Modelo)	101

6. CONCLUSÃO.....	112
7. PERSPECTIVAS.....	116
8. APÊNDICES.....	117
9. REFERÊNCIAS.....	124

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Os compostos heterocíclicos correspondem a estruturas orgânicas que possuem um ou mais átomos diferentes de carbono no anel, sendo oxigênio, nitrogênio e enxofre os heteroátomos mais comuns.^[1-5] Normalmente os anéis contêm de três a seis membros, o que possibilita obter uma enorme variedade de compostos, uma vez que um carbocíclico, independentemente da sua estrutura e funcionalidade, pode, em princípio, ser convertido em estruturas heterocíclicas análogas, pela substituição de um ou mais átomos de carbono endocíclico.^[6-7]

Dentre um número elevado de substâncias heterocíclicas se enquadram os mesoiônicos, uma classe de moléculas que têm como característica uma alta separação de carga.^[8-9] Apesar da separação de carga positiva e negativa, que confere um elevado momento de dipolo, todas as estruturas de ressonância são neutras e, em geral, estas substâncias orgânicas são solúveis em solventes orgânicos usuais, tais como clorofórmio e dimetilsulfóxido (DMSO).^[2,10] De acordo com a definição da IUPAC, “*os compostos mesoiônicos consistem em heterocíclicos dipolares com cinco e possivelmente seis membros em que tanto a carga positiva quanto a carga negativa se encontram deslocalizadas, para os quais uma estrutura totalmente covalente ou polar não pode ser representada; a carga formal positiva está associada a átomos endocíclicos e a carga formal negativa pode estar associada a átomos endocíclicos ou a heteroátomos exocíclicos (nitrogênio ou calcogênios); esses compostos compreendem uma subclasse das betaínas*”.^[11]

As betaínas são estruturas neutras com separação de cargas e que não podem ser representadas sem cargas formais.^[11] Entre uma enorme variedade desses compostos, destacam-se duas subclasses: *sydnonas* e *munchnonas*.^[8,9,12] A primeira *sydnona* (“Sydney” + “*lactone*”) foi sintetizada na cidade de Sydney em 1935 por Earl e Mackney,^[9,13] e a *munchnona* (“munchen” + “*lactone*”) por Lawson e Miles em 1958 na cidade de Munique.^[3] A Figura 1 apresenta as estruturas da *sydnona* e *munchnona*, respectivamente.

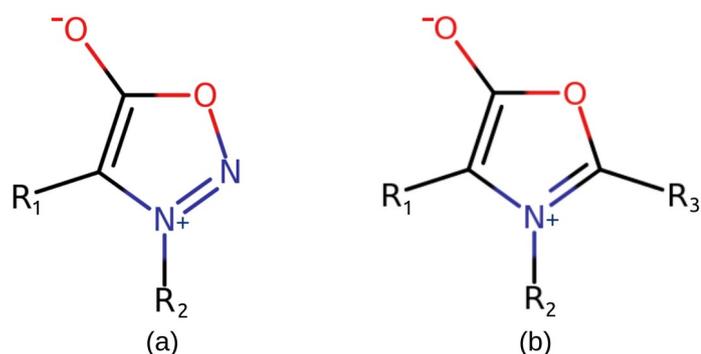


Figura 1: Estruturas mesoiônicas dos compostos *syndnona* e *munchnona*.

A reatividade dos compostos mesoiônicos tornam essas estruturas uma importante ferramenta para síntese de novos compostos, sendo empregado em diversas aplicações, como complexos de metais de transição, atividade biológica, cristais líquidos, agroquímica, eletrônica molecular, inibidores de corrosão e óptica não-linear.^[14-15]

Os mesoiônicos de cinco membros podem ser classificados em dois tipos (A e B), de acordo com a distribuição dos átomos no anel e a forma que eles contribuem para o sistema de elétrons π (Figura 2).^[16-17] As letras simbolizam átomos ou grupos de átomos, e os números representam o número de elétrons π que contribuem para o sistema eletrônico. No tipo “A” os átomos *b*, *d*, *e* e *f* contribuem cada um com um elétron e os átomos *a* e *c* contribuem cada um com dois elétrons, enquanto que no tipo “B” os átomos *a*, *d*, *e* e *f* contribuem cada um com um elétron e os átomos *b* e *c* contribuem com dois elétrons. Os compostos do tipo A são mais estáveis (com possível clivagem da ligação *a-e*) e possuem atividade biológica,^[13,18] enquanto os do tipo B sofrem isomerização entre as suas formas cíclica e acíclica (devido à clivagem da ligação *b-c*).^[19]

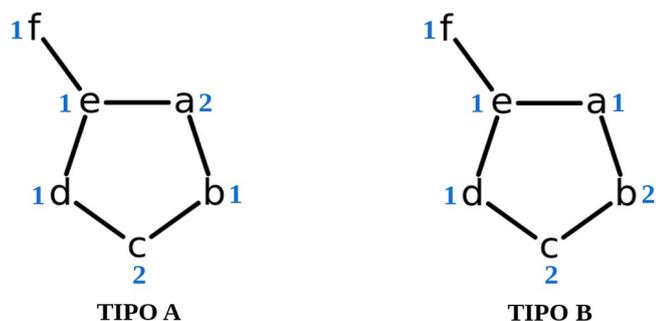


Figura 2: Estruturas mesoiônicas dos tipos A e B.

Há controvérsia envolvendo a questão da aromaticidade dos compostos mesoiônicos. Alguns trabalhos sustentam a ideia de que suas propriedades e reatividades são bem diferentes dos compostos aromáticos,^[8,20-21] enquanto outros justificam a aromaticidade pela teoria clássica do sexteto (seis elétrons π),^[22-24] embora o mesoiônico do tipo A não apresente uma aromaticidade clássica.^[17] Quando o mesoiônico é formado por um anel de cinco membros os orbitais p_z dos átomos endocíclicos contribuem no total com sete elétrons e o orbital p_z do átomo exocíclico contribui com um. Dessa forma, um sexteto de elétrons π será obtido se um dos sete elétrons se emparelhar com o único elétron do átomo exocíclico. Assim, o anel passa a ter caráter aromático com uma carga positiva, equilibrada pela carga negativa do átomo exocíclico. No entanto, alguns autores sugerem que a região com carga negativa também inclua átomos do anel e os grupos que estejam ligados a eles.^[14,16-17] A Figura 3 ilustra o sexteto de elétrons π e as duas formas possíveis de representar os compostos mesoiônicos.

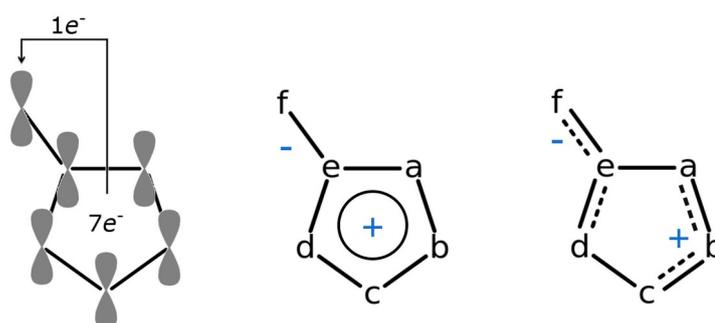


Figura 3: Sexteto de elétrons π e as duas formas de representar os mesoiônicos.

Este comportamento atípico dos mesoiônicos (separação de cargas e critérios de aromaticidade) pode ser estudado utilizando-se métodos de análise da estrutura eletrônica,^[14] tais como *Orbitais Naturais de Ligação* (NBO)^[25-27] e *Teoria Quântica de Átomos em Moléculas* (QTAIM).^[28-30] O anel mesoiônico é composto por uma série de ligações polares com diferentes graus de caráter de ligação dupla, de modo que a concentração de carga pode variar drasticamente no anel, dependendo da natureza dos átomos e dos grupos ligados a eles.^[1,14] Desta forma, o caráter aromático dos mesoiônicos apresenta dependência com os substituintes do anel.

Os heterocíclicos nitrogenados de cinco membros que contém heteroátomos adicionais de oxigênio e/ou enxofre, como as betaínas, pertencem a uma classe de compostos orgânicos denominada *azol*.^[3] Os azóis contêm um átomo de nitrogênio em um sistema análogo ao da piridina, com um par de elétrons solitários no orbital sp^2 que se encontra no plano da molécula e não faz parte do sexteto de elétrons π . Estes heterocíclicos podem conter mais de um átomo de nitrogênio, oxigênio e enxofre, com um par solitário que faz parte do sexteto de elétrons π , ortogonal ao plano da molécula. Consequentemente, a reatividade dos azóis apresenta uma combinação e interação mútua proveniente tanto da piridina quanto dos análogos do pirrol, furano e tiofeno.^[2,31-33] Na Figura 4 estão em destaque os anéis de cinco membros mais simples da classe dos azóis: pirrol, oxazol, tiazol, pirazol, imidazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol e pentazol, respectivamente.^[34]

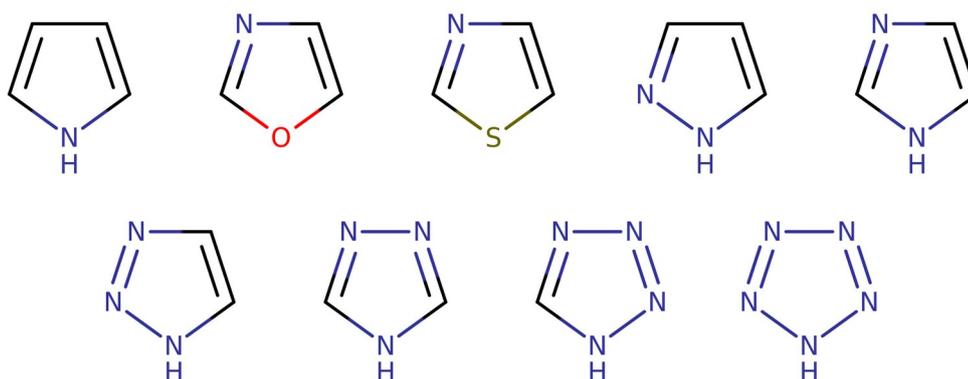


Figura 4: Heterocíclicos azoicos mais simples.

Dentre os heterocíclicos azoicos de cinco membros, as *sydnonas* são estruturas que apresentam algumas características aromáticas e, portanto, são classificadas como pseudoaromáticas.^[9] Esses heterocíclicos são estruturas mesoméricas (estruturas com ressonância) que, em princípio, descartavam a possibilidade de quebra de ligação no anel, mas com os avanços das técnicas de caracterização é possível revelar que uma das ligações do anel mesoiônico tem um comprimento mais alongado. Uma simples influência térmica ou fotoquímica em tais estruturas torna possível quebrar uma das ligações, geralmente a ligação C-O, formando estruturas acíclicas,^[35] como ilustrado na Figura 5. Os tiazóis apresentam maior caráter de aromaticidade, enquanto oxazóis apresentam menor caráter aromático e maior instabilidade.^[2,36] Nos oxazóis a presença de determinados substituintes tem um efeito

impactante sobre as propriedades do anel, de modo que um átomo de flúor exocíclico, por exemplo, pode levar à abertura espontânea do anel, sem impedimento cinético.^[14]

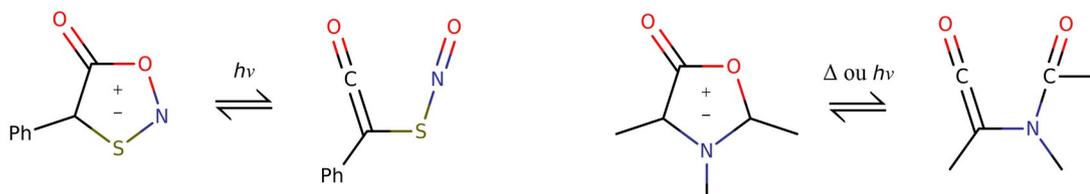


Figura 5: Abertura do anel das *sydnones* e *munchnones*.

A utilização de métodos computacionais que descrevam de forma acurada a correlação eletrônica é fundamental em estudos que envolvem mecanismos de reação, processos de quebra de simetria, no tratamento de sistemas que contém orbitais quase degenerados ou que envolvem o reordenamento de elétrons em camadas parcialmente cheias ou que contém estados com caráter multiconfiguracional.^[37-43] No presente trabalho, buscou-se elucidar a estabilidade do anel mesoiônico, por meio do estudo da reação de isomerização entre as estruturas cíclica e acíclica de sistemas-modelo (C_3H_2NO-RY e C_3H_2NS-RY , com $R=H$) e compostos derivados de oxazóis e tiazóis monossubstituídos (com $R = CH_3, NH_2$ e CN), utilizando, principalmente, o método multirreferência MR-CISD.^[39-45]

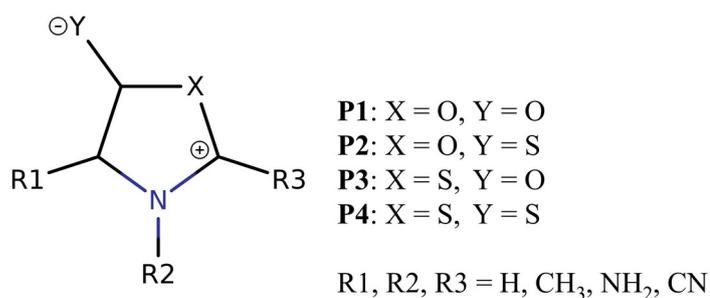


Figura 6: Estruturas dos oxazóis (**P1** e **P2**) e tiazóis (**P3** e **P4**) modelo e compostos derivados.

CAPÍTULO 2

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Estudar a estabilidade dos heterocíclicos azóis 1,3-oxazol-5-ona, 1,3 oxazol-5-tiona, 1,3-tiazol-5-ona e 1,3-tiazol-5-tiona ($R = H$) e seus derivados ($R = CH_3, NH_2$ e CN) nos estados fundamental e excitado a partir de diversos métodos de estrutura eletrônica mono e multirreferência.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Caracterizar as geometrias com os métodos MP2 e CASSCF e verificar as energias relativas *singlete-triplete*;
2. Verificar o caráter *dirradicalar* das estruturas heterocíclicas, por meio das energias relativas *singlete-triplete* e, posteriormente, analisar a ocupação dos orbitais com MR-CISD/aug-cc-pVDZ dos sistemas-modelo;
3. Obter as Superfícies de Energia Potencial (SEP) a nível CCSD e MP2 com a base aug-cc-pVDZ e identificar os pontos estacionários para otimização de geometria e caracterização a partir do cálculo das frequências vibracionais;
4. Encontrar os pontos estacionários das estruturas e suas respectivas curvas de energia potencial, com um conjunto de orbitais que descreva toda a curva a nível CASSCF;
5. Fazer cálculos de otimização e frequência a nível MR-CISD/aug-cc-pVDZ;
6. Adicionar substituintes (CH_3, NH_2 e CN) nos heterocíclicos e verificar seus efeitos na estabilidade do anel;
7. A partir dos resultados dos cálculos de estrutura eletrônica com métodos correlacionados, proceder a busca por uma metodologia com baixo custo computacional que reproduza os parâmetros geométricos, as energias relativas dos pontos estacionários e as transições verticais de forma satisfatória.

CAPÍTULO 3
FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Neste capítulo serão abordados brevemente o formalismo matemático, algumas aproximações e os métodos de estrutura eletrônica que visam resolver a equação de Schrödinger. Será abordado o método HF e sua importância na Química Computacional para construção e desenvolvimento de outros métodos, seja por aproximações e/ou ajustes adicionais (por exemplo, métodos perturbativos) ou melhorando a função de onda pelo acréscimo de determinantes para fornecer resultados mais próximos da solução exata da equação de Schrödinger.^[37-43]

3.1 EQUAÇÃO DE SCHRÖDINGER

A equação Schrödinger tem solução exata apenas para sistemas-modelo simples (tais como oscilador harmônico, rotor rígido e átomos monoelétrônicos). Desta forma, para estudar sistemas multieletrônicos (mesmo um átomo simples com dois elétrons), tendo-se em mente que a complexidade aumenta com o número de elétrons,^[46] faz-se necessária a utilização de ferramentas computacionais aproximadas.^[37-43] Na Figura 7 são apresentados alguns métodos computacionais empregados neste trabalho.

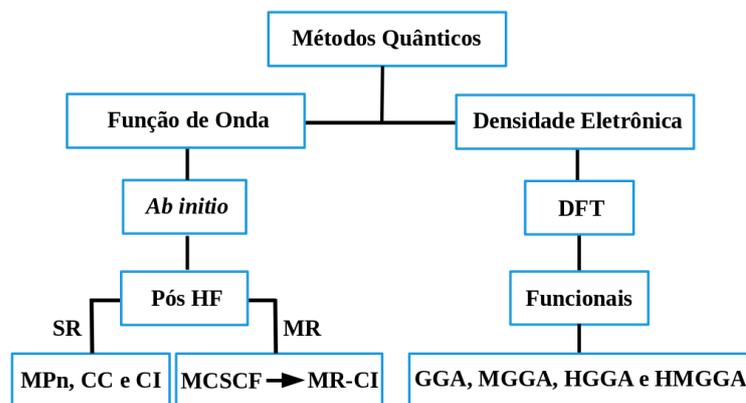


Figura 7: Alguns métodos computacionais usados na resolução da equação de Schrödinger.

Dentre os métodos computacionais para determinação da estrutura eletrônica, destacam-se os baseados na função de onda Ψ , obtida da resolução da equação de Schrödinger.^[37-43,42] Sua forma abreviada independente do tempo é ilustrada na Equação 1.

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

Nesta equação, \hat{H} é o operador Hamiltoniano (o símbolo $\hat{}$ corresponde à notação de um operador), Ψ é a função de onda do sistema multieletrônico e E corresponde à energia total (eletrônica e nuclear) do sistema.^[37-43,47] O operador Hamiltoniano corresponde, respectivamente, à soma dos operadores de energia cinética e energia potencial, de acordo com a Equação 2.

$$\hat{H} = \hat{T} + \hat{V}. \quad (2)$$

Resolver a Equação 1 equivale a encontrar as propriedades contidas no sistema em estudo. No entanto, quando se trata de sistemas multieletrônicos (moléculas ou átomos com mais de um elétron) a equação de Schrödinger não tem solução analítica exata, sendo necessário fazer aproximações.^[47] As aproximações nos cálculos de estrutura eletrônica implicam em erros, como: tratamento incompleto da correlação eletrônica, incompletude do conjunto de funções de bases, efeitos relativísticos e desvios da aproximação de Born-Oppenheimer. Os desvios da aproximação de Born-Oppenheimer são geralmente insignificantes para as moléculas no estado fundamental (exceto em casos que envolvam degenerescência, que ocorre frequentemente em sistemas de camada aberta contendo metais de transição).^[37-43,47]

3.2 O MÉTODO HARTREE-FOCK (HF)

No ano de 1928, Douglas Hartree propôs uma alternativa para tratar átomos multieletrônicos, uma aproximação baseada no modelo de *partículas independentes*.^[46] Seu princípio consiste em uma função de onda total aproximada pelo produto de funções de onda de um elétron, chamada *produto de Hartree*. Esta aproximação exclui o termo de repulsão eletrônica (ordem zero de repulsão) e a equação de Schrödinger passa a ser resolvida analiticamente, considerando que a função de onda total é descrita pelo produto de *funções monoelétrônicas*.^[47] Matematicamente, a função de onda de Hartree para um sistema de N elétrons é dada por:

$$\Psi(1,2,3 \dots n) = \phi_1(1) \phi_2(2) \phi_3(3) \dots \phi_n(n), \quad (3)$$

onde ϕ_i são as funções monoelétrônicas.

O procedimento aplicado por Hartree para encontrar as funções de onda no modelo de partículas independentes foi justificado a partir de argumentos físicos intuitivos. Cada função de onda monoelétrica é normalizada e multiplicada por um harmônico esférico, dado que o caráter hidrogenoide é predominante. No entanto, a função de onda descrita por Hartree desconsidera dois aspectos importantes: a *indistinguilidade dos elétrons* e a *antissimetria das funções de onda multieletrônicas*.^[37-43] A antissimetria, cuja característica é a mudança de sinal da função de onda quando duas partículas trocam de posição, precisa obedecer ao *princípio da exclusão* e ser compatível com a indistinguilidade dos elétrons.

A falta destes dois aspectos no método de Hartree foi corrigida por Pauling, Slater e Fock. Pauling e Slater mostraram que uma função de onda pode ser escrita como um determinante de *spin-orbitais*, dando origem a uma função de onda antissimétrica. O determinante é construído dispondo-se os *spin-orbitais* nas colunas (ou linhas) e os elétrons (mais precisamente, as coordenadas destes) nas linhas (ou colunas). A *antissimetria* surge quando duas coordenadas de dois elétrons são trocadas, o que equivale a trocar duas linhas (ou colunas), levando a troca do sinal do determinante. Como o sinal da função de onda não possui significado físico direto as duas funções são equivalentes (indistinguíveis). A exclusão, por sua vez, surge quando dois *spin-orbitais* idênticos são incluídos no determinante. Neste caso, duas colunas (ou linhas) idênticas no determinante tornam a função identicamente nula (ou seja, nula em todos os pontos do espaço).^[37-43] O determinante implica em outro resultado importante: se duas linhas forem iguais, o que significa dois elétrons de mesmo *spin* na mesma posição espacial, o determinante se anula: ou seja, elétrons com o mesmo *spin* possuem movimentos correlacionados (esta é a chamada “correlação eletrônica de *spin*”; a correlação eletrônica “completa” tem origem na interação de *Coulomb* e não é considerada no determinante). O determinante de Slater é definido como:

$$\Psi = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \phi_1(1) & \phi_2(1) & \dots & \phi_N(1) \\ \phi_1(2) & \phi_2(2) & \dots & \phi_N(2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \phi_1(N) & \phi_2(N) & \dots & \phi_N(N) \end{vmatrix}, \quad (4)$$

sendo $\sqrt{N!}$ a constante de normalização. No determinante de Slater as funções ϕ_i são *spin-orbitais*, obtidos pelo produto de uma função espacial φ_i (orbital) por uma função de *spin* σ_i . Por sua vez, Fock desenvolveu uma forma explícita de um operador (*operador de Fock*):

$$\hat{f}_i = \hat{h}(\varphi_i) + \sum_j [J_j(\varphi_i) - K_j(\varphi_i)], \quad (5)$$

que atua nas funções de onda monoelétrônicas φ_i em uma equação de pseudo-autovalor (pois o operador f_i depende de todos os orbitais moleculares ocupados, os quais são determinados em um processo autoconsistente):^[37-43]

$$\hat{f}_i \varphi_i = \varepsilon_i \varphi_i. \quad (6)$$

A colaboração entre Fock e Slater em 1930 e a realização de cálculos que utilizam funções de onda antissimétricas deram origem ao chamado método de Hartree-Fock (HF). Apesar da colaboração de Slater, a falta de equações explícitas justificam a ausência de seu nome no método HF.^[43] Este método adota um procedimento iterativo, sendo necessário um conjunto inicial de orbitais espaciais para construir operadores de *Coulomb* (J_i) e de *Troca* (K_i), que são utilizados no operador de Fock. O conjunto de orbitais resultantes da primeira iteração é utilizado na etapa seguinte, em um processo denominado de *Ciclo Autoconsistente* (SCF, do inglês *Self-Consistent-Field*). O SCF estará concluído quando os orbitais φ_i empregados na construção dos operadores f_i forem aproximadamente os mesmos obtidos na solução da equação de pseudo-autovalor (Equação 6).^[37-43] Os orbitais oriundos do SCF são otimizados frente a um campo médio *autoconsistente* de elétrons para uma dada configuração eletrônica. Conseqüentemente, grandezas como energia e o próprio orbital têm dependência com o estado quântico, a carga e a multiplicidade, entre outras características.^[37-43]

A importância do método HF para o desenvolvimento da Mecânica Quântica é significativa, apesar de suas limitações, de modo que este é o ponto de partida de diversos métodos de estrutura eletrônica. Suas aproximações se baseiam nas seguintes premissas:

1. Aplicação do determinante de Slater como uma função de onda aproximada para satisfazer o princípio da *antissimetria* e *indistingüibilidade* dos elétrons;
2. Utilização do método variacional para obter uma função de onda que minimize a energia total do sistema, a partir de uma função teste;
3. Substituição das interações instantâneas entre os N elétrons por um campo médio *autoconsistente*, onde cada elétron está sujeito a interação com um potencial médio gerado pelos demais $N-1$ elétrons.

Os avanços no método HF pela colaboração de Hartree, Pauli, Slater e Fock se limitaram ao estudo de átomos. No entanto, Roothaan propôs, para sistemas moleculares, representar os orbitais φ_i do método HF como uma *Combinação Linear de Orbitais Atômicos* (aproximação LCAO, do inglês *Linear Combination of Atomic Orbitals*), representados por um conjunto de funções conhecidas χ_i , denominadas “função de base”.^[38,46] Aplicando o princípio variacional, as equações que descrevem sistemas moleculares derivam dos coeficientes da expansão dos orbitais em termos da proposta de Roothaan. Este tratamento resulta na equação de Hartree-Fock-Roothaan em uma forma matricial:^[42]

$$\mathbf{FC} = \mathbf{ESC}, \quad (7)$$

sendo \mathbf{F} a matriz de Fock, \mathbf{S} a matriz de sobreposição (*overlap*), \mathbf{E} uma matriz diagonal dos autovalores da matriz de Fock (correspondentes às energias dos orbitais moleculares) e \mathbf{C} é a matriz cuja coluna i contém os coeficientes do orbital molecular φ_i de autovalor ε_i .

No método de Hartree-Fock-Roothaan o processo SCF ainda se estabelece de maneira análoga, de acordo com as seguintes etapas:^[37-38]

1. Define-se o conjunto de base $\{\chi_i\}$ a ser empregado no cálculo;
2. Calculam-se as integrais de um e dois elétrons;
3. Estabelece-se um conjunto inicial de orbitais moleculares, representado por uma matriz \mathbf{C} ;
4. Com a matriz \mathbf{C} definida, determina-se a matriz densidade do sistema;
5. Transformam-se as equações de autovalores/autovetores generalizada em $\mathbf{F}'\mathbf{C}' = \mathbf{E}'\mathbf{C}'$;
6. Diagonaliza-se a matriz de Fock, \mathbf{F}' , para obter novos orbitais \mathbf{C}' ;
7. Transforma-se \mathbf{C}' em \mathbf{C} ;
8. Verifica-se a convergência do cálculo, retornando à etapa 4 caso esta não tenha sido atingida;
9. Calculam-se as propriedades do sistema.

No cálculo SCF, os orbitais obtidos são otimizados frente as aproximações introduzidas no método HF, que trata as interações entre os elétrons por um campo médio efetivo. Como consequência, uma pequena parcela dessa energia é negligenciada, denominada

“energia de correlação eletrônica” (E_{Corr}).^[37-38,47] Formalmente, a energia de correlação é definida pela equação:

$$E_{Corr} = E_{Exata} - E_{HF}. \quad (8)$$

Nesta definição a energia exata se refere à calculada com a mesma base por um cálculo pós-SCF não-relativístico de grande acurácia, como, por exemplo, o método de interação de configurações (CI, do inglês *Configuration Interaction*).^[37-38]

3.3 APROXIMAÇÃO DE BORN-OPPENHEIMER (ABO)

Os núcleos de um sistema molecular não são estacionários, pois executam vibrações de pequenas amplitudes sobre as posições de equilíbrio. Contudo, é comum considerar as coordenadas nucleares (quase) fixas.^[43] A aproximação ABO, ao separar o movimento eletrônico do nuclear, possibilita resolver a função de onda eletrônica para um conjunto fixo de coordenadas nucleares: é precisamente isto que introduz o conceito de *geometria molecular*. Caso contrário, o conceito de “nuvens eletrônicas”, o qual carrega o sentido de densidade de probabilidade, seria estendido ao de “nuvem nuclear”, destruindo o conceito de geometria. Note que o conceito de densidade de probabilidade implicou no abandono da visão de “órbitas eletrônicas”, substituindo-as por *orbitais*. A ABO é uma das aproximações utilizadas para simplificar a resolução da equação de Schrödinger.

A aproximação consiste na divisão do Hamiltoniano em duas partes, desacoplando o movimento eletrônico do nuclear. Seu princípio parte da ideia de que a massa dos núcleos (m_N) é bem superior à dos elétrons ($m_e \ll m_N$) e, conseqüentemente, os elétrons se movimentam muito mais rapidamente, rearranjando-se sob coordenadas nucleares aproximadamente fixas.^[37-38,47] A Equação 9 descreve o Hamiltoniano molecular em unidades atômicas, na qual a massa do elétron e o fator $e^2/4\pi\epsilon_0$ não aparecem explicitamente:

$$\hat{H} = - \underbrace{\sum_A \frac{\hbar^2}{2M_A} \nabla_A^2}_{\hat{T}_N} - \underbrace{\sum_i \frac{\hbar^2}{2} \nabla_i^2}_{\hat{T}_e} + \underbrace{\sum_{A<B} \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}}}_{\hat{V}_{NN}} - \underbrace{\sum_A \sum_i \frac{Z_A}{r_{Ai}}}_{\hat{V}_{Ne}} + \underbrace{\sum_{i<j} \frac{1}{r_{ij}}}_{\hat{V}_{ee}}, \quad (9)$$

onde T_N e T_e correspondem aos operadores de energia cinética dos núcleos e dos elétrons, respectivamente, e V_{NN} , V_{Ne} e V_{ee} aos operadores energia potencial de repulsão núcleo-núcleo, atração elétron-núcleo e repulsão elétron-elétron.^[37-38,43,47] O parâmetro Z_A corresponde à carga

nuclear, R_{AB} à distância núcleo-núcleo, r_{Ai} a distância elétron-núcleo e r_{ij} a distância elétron-elétron.

A ABO possibilita escrever a função de onda na seguinte forma:^[37-38]

$$\Psi(\{R_A\}, \{r_i\}) = \psi_N(\{R_A\}) \psi_e(\{R_A\}, \{r_i\}), \quad (10)$$

sendo $\psi_e(\{R_A\}, \{r_i\})$ a parte da função de onda puramente eletrônica, que descreve o movimento eletrônico, dependente parametricamente das coordenadas nucleares ($\{R_A\}$) e explicitamente das coordenadas eletrônicas ($\{r_i\}$). Com esta aproximação é possível remover os termos T_N e V_{NN} do operador Hamiltoniano total (Equação 9), restando exclusivamente a parte eletrônica, conforme a Equação 11:

$$\hat{H}_e = - \sum_i^N \frac{\hbar^2}{2} \nabla_i^2 - \sum_A^M \sum_i^N \frac{Z_A}{r_{Ai}} + \sum_{i<j}^N \frac{1}{r_{ij}}. \quad (11)$$

Nesta aproximação a equação de Schrödinger eletrônica independente do tempo é escrita como:^[46]

$$\hat{H}_e \psi_e(\{R_A\}, \{r_i\}) = E_e(\{R_A\}) \psi_e(\{R_A\}, \{r_i\}). \quad (12)$$

A quantidade $E_e(\{R_A\})$ corresponde à energia eletrônica do sistema, dependente parametricamente das coordenadas nucleares ($\{R_A\}$). Assim, ao considerar constante a energia potencial de repulsão núcleo-núcleo (V_{NN}) e, posteriormente, adicionar esse valor ao operador Hamiltoniano eletrônico, tem-se a energia total do sistema (E_T), sem alterar a autofunção, de modo que:

$$E_T(\{R_A\}) = E_e(\{R_A\}) + V_{NN} = E_e(\{R_A\}) + \sum_{A<B}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}}. \quad (13)$$

Analogamente à parte eletrônica, a equação de Schrödinger também pode ser resolvida para o movimento nuclear. O Hamiltoniano nuclear descreve o movimento dos núcleos no campo médio dos elétrons e pode ser escrito como:^[37-38]

$$\hat{H}_N = \hat{T}_N + \hat{V}_{NN} + E_e = - \sum_A^M \frac{\hbar^2}{2M_A} \nabla_A^2 + E_T(\{r_A\}). \quad (14)$$

De acordo com a equação de Schrödinger nuclear, tem-se:

$$\hat{H}_N \psi_N(\{R_A\}) = E_N \psi_N(\{R_A\}). \quad (15)$$

A solução do problema nuclear (Equação 15) descreve a vibração, a rotação e a translação da molécula, e $E = E_T$ corresponde à ABO para a energia total (Equação 13), que inclui as energias eletrônica, vibracional, rotacional e translacional ($E \gg E_{ele} + E_{vib} + E_{rot} + E_{trs}$). Por sua vez, a função $E_e(\{R_A\})$ corresponde à superfície da energia potencial a partir do movimento nuclear.^[37-38]

3.4 CONJUNTO DE FUNÇÕES DE BASE

A configuração para a realização de um cálculo de estrutura eletrônica começa com a escolha de um conjunto de funções de base, as quais são usadas para representar os orbitais atômicos empregados na construção dos orbitais moleculares (em métodos baseados em função de onda) ou orbitais de Kohn-Sham (no caso da DFT).^[39-43,48] Os orbitais (moleculares ou de Kohn-Sham) são deslocalizados ao longo de toda molécula e são formados a partir de dois critérios fundamentais: simetria apropriada e proximidade energética entre os orbitais atômicos interagentes.^[37-38] A escolha apropriada de um conjunto de funções de base para descrever as propriedades do sistema é um requisito fundamental para o sucesso de um cálculo.

As funções de base podem ser do tipo *Slater* (STO) e do tipo *Gaussiana* (GTO). A principal diferença entre as funções STO e GTO está na dependência da exponencial com a distância radial (r) elétron-núcleo. A função Gaussiana é muito usada em cálculos moleculares e decai com o quadrado da distância (e^{-r^2}). A dependência da parte radial R com a distância r em um orbital atômico χ centrado em um átomo a está ilustrada nas Equações 16 e 17.^[37-38]

$$R_{\text{STO}}(r_a) = Nr_a^{n-1} e^{\xi r_a}, \quad (16)$$

$$R_{\text{GTO}}(r_a) = Nr_a^{n-1} e^{-\xi r_a^2}. \quad (17)$$

A dependência radial das funções STOs fornece a descrição correta da densidade eletrônica nas vizinhanças do núcleo ($r \rightarrow 0$), enquanto as funções GTOs não possuem significado físico no núcleo, pois não descrevem a cúspide no orbital. No entanto, para cálculos de integrais de três ou quatro centros as funções STOs não apresentam solução analítica.^[37-38]

Uma maneira viável para combinar computacionalmente a eficiência das funções GTOs com a correta representação da densidade eletrônica das STOs consiste em aplicar combinações lineares de GTOs de modo a reproduzir uma STO, resultando em diversas funções gaussianas contraídas. Uma única Gaussiana não é capaz de reproduzir uma STO, sendo necessário combinar no mínimo três Gaussianas para descrever o comportamento de uma STO.^[39-43,49] Conforme a Figura 8,^[41] quanto maior a combinação de funções GTOs melhor será a sua descrição.

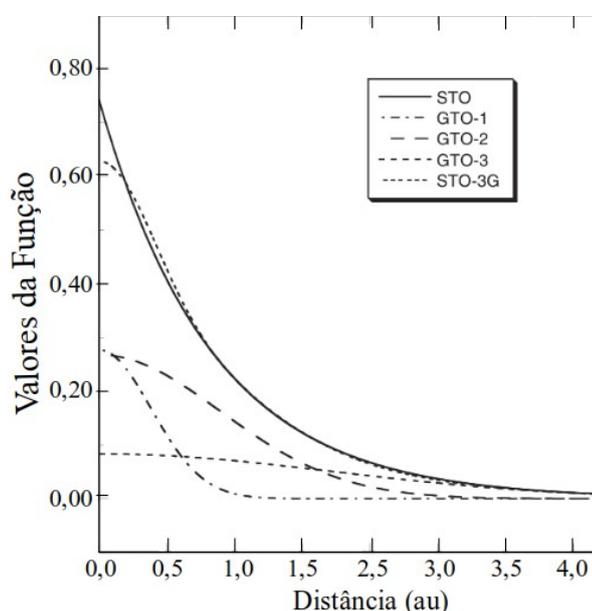


Figura 8: Comportamento das funções de base STO e GTO.

As funções de base podem ser modificadas de modo a descrever a *polarizabilidade* da função de onda, devido aos elétrons mais fracamente ligados (em pares isolados, estruturas aniônicas ou em estados excitados),^[43] utilizando-se uma expoente orbital ξ que descreve um decaimento mais lento com a distância radial. Este tipo de função é denominada “difusa”. Além disso, pode-se modificar as funções de base visando descrever a *polaridade* da função de onda a partir da inclusão de funções com maior momento angular. Este tipo de função é denominada de “polarização”.

Pople e colaboradores desenvolveram uma série de funções que estão ainda hoje entre as mais usadas. A notação desse conjunto de base consiste em: um inteiro que indica o número de funções primitivas contraídas para descrever os orbitais de caroço (orbitais mais

internos) e, após um hífen, números que indicam as quantidades de funções primitivas empregadas para descrever a parte dos orbitais da camada de valência.^[49] Por exemplo, no estudo do caráter dirradicalar, empregou-se a base 6-311+G(d):

- 6 - Seis funções gaussianas contraídas para descrever os orbitais de caroço;
- 3 - Três funções gaussianas expandidas para descrever a parte de valência interna;
- 11 - Funções gaussianas expandidas para descrever a parte de valência externa;
- + - Funções difusas para os átomos C, N, O e S;
- (d) - Inclusão de orbitais “d” para os átomos C, N, O e S.

Uma outra classe de funções de base desenvolvida especificamente para ser empregada nos métodos correlacionados é conhecida como base consistente com a correlação (cc, do inglês “*correlation consistent*”). Desenvolvida por Dunning e colaboradores, esta classe de funções introduziu o conceito de balanço energético para selecionar a composição do conjunto de base e é denotada como cc-pVNZ (*N* representa a valência polarizada – D, T, Q, etc.). Este tipo de funções de base também inclui funções difusas (*augmented*), representada pelo prefixo “*aug*” na notação de base, para tratar sistemas com uma descrição mais acurada de interações que requererem maior alcance da função de onda.^[49]

A qualidade de um cálculo é representada pelo nível de teoria empregada (quanto de correlação de elétrons é incluída) e o tamanho do conjunto de funções de base. Uma notação frequentemente usada foi introduzida por Pople e denota o “método/base” empregado em um cálculo. Geralmente, a geometria é menos sensível ao nível de teoria do que as energias relativas. Assim, é comum otimizar uma estrutura com um nível de cálculo inferior e, posteriormente, efetuar um cálculo *single-point* em um nível mais sofisticado (método₂/base₂// método₁/base₁). O termo método₁/base₁ após (“//”) indica o nível de cálculo na qual a geometria foi otimizada e a parte anterior corresponde a um cálculo mais sofisticado (método₂/base₂) na correção da energia (*single-point*).^[39-43]

3.5 MÉTODOS CORRELACIONADOS

Embora o emprego de funções de base estendidas melhore a descrição da função de onda multieletrônica e, conseqüentemente, a previsão das propriedades moleculares (dentre elas, a energia), há um limite para o método HF. Este limite implica em erros sistemáticos de aproximadamente 1,0 % na energia eletrônica total. Apesar de ser percentualmente um erro

pequeno, em termos absolutos o erro não pode ser desprezado pois é da ordem de muitas propriedades de interesse, tais como afinidade eletrônica e energias de ligação. Este erro resulta da desconsideração do movimento correlacionado dos elétrons, a qual implica na “energia de correlação eletrônica” (Equação 8).^[37-38]

Há diversos métodos que determinam a energia de correlação e são geralmente conhecidos como métodos pós-HF. Entre esses métodos se destacam: MPn (*Perturbation Theory Møller-Plesset*), CC (*Coupled Cluster*), CI (*Configurations Interactions*) e MCSCF (*Multi-Configurational Self-Consistent Field*).

3.5.1 Teoria de Perturbação de Møller-Plesset (MPn)

No ano de 1934, Møller e Plesset propuseram, para sistemas multieletrônicos, um tratamento perturbativo a partir da função de onda HF (função de onda não perturbada). Essa nova abordagem ficou conhecida como *Teoria da Perturbação de Møller-Plesset (Møller-Plesset Perturbation Theory - MPn)*.^[37-38] Nessa teoria os orbitais obtidos no método HF são empregados no determinante de Slater como uma função de referência para o cálculo perturbativo da energia de correlação.^[37-38] No formalismo de Møller-Plesset adicionam-se excitações na função de onda HF como uma correção não-iterativa a partir da divisão do Hamiltoniano em duas partes:

$$\hat{H} = \hat{H}_0 + \lambda \hat{w}, \quad (18)$$

sendo \hat{H}_0 o operador hamiltoniano do sistema não-perturbado e λ um parâmetro de ajuste da perturbação \hat{w} (na teoria $\lambda = 0$ “desliga” a perturbação e $\lambda = 1$ a “liga”).^[37-38] A função de onda não-perturbada Ψ_0 é dada pela equação:

$$\hat{H}_0 \Psi_0 = E_0 \Psi_0. \quad (19)$$

A ideia central da teoria de perturbação MPn consiste na expansão em uma série de Taylor da função de onda:

$$\Psi = \Psi_0 + \lambda \Psi_1 + \lambda^2 \Psi_2 + \lambda^3 \Psi_3 + \dots \lambda^n \Psi_n, \quad (20)$$

e da energia:

$$E = E_0 + \lambda E_1 + \lambda^2 E_2 + \lambda^3 E_3 + \dots \lambda^n E_n, \quad (21)$$

onde Ψ_0 e E_0 são as soluções do problema não-perturbado e Ψ_n e E_n as correções perturbativas de ordem n . O método MPn é construído de tal forma que a energia HF é dada por: $E_{\text{HF}} = E_0 + E_1$, de modo que a energia de correlação eletrônica é obtida a partir da correção perturbativa de 2ª ordem. Ao impor a condição de normalização e agrupar os termos de mesma ordem em λ , obtêm-se:

$$\begin{cases} E_0 = \langle \Psi_0 | \hat{H}_0 | \Psi_0 \rangle, \\ E_1 = \langle \Psi_0 | \hat{w} | \Psi_0 \rangle, \\ E_2 = \langle \Psi_0 | \hat{w} | \Psi_1 \rangle. \end{cases} \quad (22)$$

A expansão da função Ψ_1 e a correção de segunda ordem para a energia E_2 dependem apenas das autofunções conhecidas de \hat{H}_0 . A correção de segunda ordem inclui apenas contribuições de excitações duplas e é dada por:^[39-43]

$$E_2 = \frac{1}{2} \sum_{a < b}^{\text{occ}} \sum_{r < s}^{\text{vir}} \frac{\langle ab | rs \rangle (\langle rs | ab \rangle - \langle sr | ab \rangle)}{(\epsilon_a + \epsilon_b) - (\epsilon_r + \epsilon_s)}, \quad (23)$$

onde os índices a e b se referem a orbitais ocupados, r e s aos orbitais virtuais e ϵ_k a energia dos orbitais moleculares ϕ_k . Dessa forma, a energia corrigida até 2ª ordem (MP2) pode ser escrita como a energia HF ($E_0 + E_1$) somada com a energia de correção de segunda ordem (E_2):^[38]

$$E_{\text{MP2}} = E_0 + E_1 + E_2 = E_{\text{HF}} + E_2. \quad (24)$$

O desenvolvimento de expressões para as correções de energia de ordem superior (MPn > MP2) segue a mesma lógica.

À medida que aumenta a ordem de perturbação, mais excitações são incluídas e, conseqüentemente, maior será a demanda computacional. Para reduzir o custo computacional em cálculos que envolvem perturbação de quarta ordem (MP4) os termos que envolvem as correções de terceira ordem muitas vezes são desconsideradas, dando origem ao método MP4(SDQ) (excitações simples, duplas e quádruplas).^[38] Os resultados obtidos pelo método

MP2 apresentam boa estimativa da energia total em relação à teoria HF. Por outro lado, o método MP3 apresentam resultados piores que o MP2, enquanto que o MP4 volta a prever resultados melhores, como mostra a Figura 9.^[41]

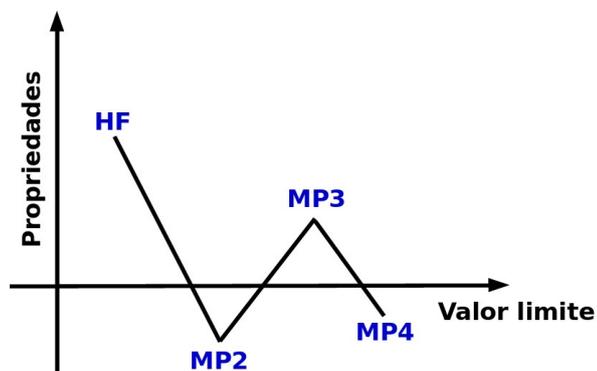


Figura 9: Comportamento oscilante dos métodos MPn.

Embora ainda sejam empregados, os métodos MP3 e particularmente o MP4 têm sido cada vez mais substituídos pelo método *coupled-cluster* (CC, descrito a seguir). Por ser um problema intrínseco do método, a teoria MPn precisa de uma boa função de onda de referência (HF) para fornecer resultados satisfatórios. Diferentemente, o método CC é mais tolerante a qualidade da função de onda, pois os determinantes individualmente excitados permitem que os orbitais moleculares sejam relaxados para descrever o caráter *multiconfiguracional* da função de onda.^[41]

3.5.2 Método Coupled-Cluster (CC)

O método CC foi introduzido em 1958 por Coester e Kümmel para estudar as interações das partículas no núcleo atômico. A abordagem a nível molecular foi desenvolvida apenas nas décadas de 1960 por Čížek, Paldus, Sinanoglu e Nesbet, e em 1970 por Pople, Bartlett e colaboradores.^[38] Este método adiciona todos os tipos de correções (S, D, T, Q, etc.) na função de onda de referência para uma determinada ordem (2, 3, 4, etc.). A ideia central deste método consiste em incluir todas as correções de uma determinada ordem.^[41]

A equação fundamental desta teoria CC é dada por:

$$\Psi_{CC} = e^{\hat{T}} \Psi_0, \quad (25)$$

onde Ψ_{CC} corresponde à função de onda eletrônica molecular exata não-relativística e Ψ_0 a função de onda HF normalizada. O operador e^T pode ser escrito na forma de uma série de Taylor:

$$e^{\hat{T}} = 1 + \hat{T} + \frac{1}{2!} \hat{T}^2 + \frac{1}{3!} \hat{T}^3 + \dots = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{1}{k!} \hat{T}^k, \quad (26)$$

em termos do operador de *cluster* T (sem conexão com energia cinética), definido como:

$$\hat{T} = \hat{T}_1 + \hat{T}_2 + \hat{T}_3 + \dots + \hat{T}_n. \quad (27)$$

A partir das Equações 25 e 27 o operador exponencial da Equação 26 pode ser escrito como:

$$e^{\hat{T}} = 1 + \hat{T}_1 + (\hat{T}_2 + \frac{1}{2!} \hat{T}_1^2) + (\hat{T}_3 + \hat{T}_2 \hat{T}_1 + \frac{1}{3!} \hat{T}_1^3) + \dots \quad (28)$$

O primeiro termo corresponde à referência HF e os demais termos se referem aos estados excitados. O segundo termo corresponde ao operador que gera todas as excitações simples. No primeiro parêntese estão os operadores que geram os estados duplamente excitados, que podem ser considerados de dois tipos: os conectados T_2 e desconectados T_1^2 . No segundo parêntese estão os estados triplamente excitados, com excitações que podem ser puramente triplas (T_3) ou produto de excitações ($T_2 \cdot T_1$ e T_1^3). Para os possíveis estados excitados de quarta ordem, tem-se: uma excitação puramente de quarta ordem (T_4), com quatro elétrons que interagem simultaneamente, ou dois pares de elétrons, um par interagindo e outro não (T_2^2). A função de onda CC em cada nível de excitação contém termos adicionais referentes aos produtos das excitações.^[41]

Exceto em sistemas muito simples, trabalhar com sistemas moleculares que envolvem muitos átomos impossibilita gerar todas as excitações com todos os determinantes excitados (CI completo). Na prática, o operador T_n precisa ser truncado e os termos com pequenas contribuições são desconsiderados. Normalmente o método CC é truncado em excitações simples e duplas, com resultados de energias com boa estimativa da energia total.

[41]

A qualidade da função de onda pode ser quantificada pelo parâmetro T_0 , dado por:

$$T_0 = \frac{1}{\sqrt{N}} |\Psi_0|, \quad (29)$$

onde N é o número de elétrons e $|\Psi_0|$ é a norma do vetor amplitude da função de onda. Quando $T_0 \leq 0,02$ o método fornece resultados confiáveis (próximo do CI completo). No entanto, quando $T_0 > 0,02$ tem-se uma indicação do caráter multiconfiguracional do sistema e, neste caso, deve-se empregar um método *multirreferência*.^[41]

3.5.3 Método Interação de Configurações (CI)

Dentre os métodos pós-Hartree-Fock (HF), o método CI (do inglês *Configurations Interactions*) permite uma excelente estimativa da energia de correlação, sendo aplicável no estudo de pequenas moléculas, seja no estado fundamental ou no excitado.^[37-43] O método CI se baseia no princípio variacional de uma função de onda representada pela combinação linear de determinantes de Slater, sendo a mais importante a função de onda HF (Ψ_{HF}) representando 99 % da função de onda total. A parte equivalente a 1 % corresponde aos demais determinantes que serão formados pelas excitações a partir dos orbitais ocupados.^[37-38] Uma expansão completa CI para um sistema de N elétrons que contém todas as P excitações possíveis (S, D, T, Q, \dots, X)^[39-43] é dada por:

$$\Psi_{\text{CI}} = \left(c_0 + \sum c_a^i P_a^i + \sum c_{ab}^{ij} P_{ab}^{ij} + \sum c_{abc}^{ijk} P_{abc}^{ijk} + \dots \right) \Psi_{\text{HF}}, \quad (30)$$

onde P_a^i denota as excitações simples (S), P_{ab}^{ij} as excitações duplas (D), P_{abc}^{ijk} excitações triplas (T) e X representa todas as excitações possíveis do SCF. Quando o CI trata todas as excitações possíveis, tem-se o CI completo (do inglês *Full CI*) e formalmente com um bom conjunto de função de base representa a melhor função de onda pós-SCF para determinado sistema estudado.^[37,50]

É conveniente que o operador de excitação (P) no SCF seja ortonormal, de modo que S (matriz *overlap*) se torne a matriz de identidade \mathbf{I} , e o problema do autovalor do CI completo tenha sua fórmula simplificada, conforme a Equação 31:

$$\mathbf{HC} = \mathbf{SCE} = \mathbf{CE}, \quad (31)$$

onde os elementos da matriz Hamiltoniana (e Hermitiana) \mathbf{H} são dadas por:

$$H_{ij} = \langle \Phi_i | \hat{H} | \Phi_j \rangle, \quad (32)$$

onde Φ_k é uma CSF (do inglês *Configuration State Functions*, uma combinação linear de determinantes de Slater adaptada à simetria e ao spin). Os coeficientes da expansão são coletados no vetor \mathbf{c} (colunas da matriz \mathbf{C}) e a energia do CI completo no estado fundamental (E_{FCI}) é definida a partir de um conjunto de funções de base específica de tamanho M , usado na obtenção da função de onda de referência (função HF) como o menor autovalor da matriz diagonal de autovalores \mathbf{E} .

O método HF respeita o princípio variacional e sua energia mínima corresponde a uma mistura entre os *spin-orbitais* ocupados e virtuais. Assim, os CSFs de excitações simples não interagem com a função de onda HF (estado fundamental), conforme o *teorema de Brillouin*:^[37,50]

$$\langle \Phi_a^i | \hat{H} | \Phi_0 \rangle = \langle S | \hat{H} | O \rangle = 0. \quad (33)$$

Embora seja grande o número de métodos pós-HF, nenhum método é tão geral e abrangente quanto o método CI. Sua aplicação em sistemas com número pequeno de átomos permite estimar quase toda a energia de correlação, tanto no estado fundamental quanto nos estados excitados.^[37] No entanto, um problema intrínseco dos cálculos CI consiste na sua elevada demanda computacional e truncar o método é uma alternativa para diminuir o número de configurações. Mas, ao usar um conjunto limitado de excitações, o método deixa de ser *consistente no tamanho*. Geralmente o cálculo CI é truncado nos níveis CIS, CISD ou CISDT, com todas as excitações S , D e T .^[50]

No estado fundamental, o efeito da correlação de N elétrons na expansão CI exige orbitais mais difusos e, conseqüentemente, os orbitais da função de onda HF passam a não ser otimizados. Este problema é resolvido de forma significativa usando excitações simples no método CIS ou aplicando qualquer outra função de onda CI mais sofisticada, como CISD.^[50]

A maior parte da energia de correlação é recuperada no nível CISD, enquanto que uma pequena parcela restante exige muito recurso computacional e tempo de cálculo, pois a convergência é bastante lenta. Uma forma viável para estimar as contribuições de excitações quádruplas consiste em um procedimento elaborado por Langhoff e Davidson.^[37-38,41] Sua

estratégia é baseada na contribuição do determinante HF na função de onda CISD e suas energias. A equação de Davidson é dada por:

$$\Delta E_Q = (1 - c_0^2) \Delta E_{\text{CISD}}, \quad (34)$$

sendo ΔE_{CISD} a diferença de energia entre o cálculo CISD e HF e o termo c_0^2 denota o peso da configuração HF na função de onda CISD. Esta aproximação não é consistente no tamanho. [37,41]

Em uma expansão CI o número de parâmetros a serem calculados cresce exponencialmente com o número de elétrons e de orbitais. No entanto, estudar um número específico de orbitais e elétrons em um *espaço ativo* (uma janela específica) diminui consideravelmente o número de configurações. Dessa forma, cálculos CI podem ser realizados com um recurso computacional bem inferior. Há uma série de vantagens conceituais e computacionais com o emprego dessas metodologias. As mais conhecidas são: CASSCF (*Complete Active Space Self-Consistent-Field*) e, geralmente, MCSCF (*Multi-Configurational Self-Consistent Field*). Esta abordagem computacional elimina configurações menos importantes e valoriza a expansão do CI no espaço ativo, gerando todas as excitações possíveis, compatíveis com a simetria do sistema. [37,51]

3.5.4 Método de Campo Autoconsistente Multiconfiguracional (MCSCF)

A função de onda MCSCF é dada pela Equação 35:

$$\Psi_{\text{MCSCF}} = \sum_i c_i \Phi_i, \quad (35)$$

sendo c_i o coeficiente da configuração Φ_i . As *configurações* correspondem às diferentes possibilidades de distribuição dos elétrons entre os orbitais moleculares, enquanto o quadrado do *coeficiente* (denominado *peso*) de cada configuração reflete a participação da configuração na função de onda total. [52] Conceitualmente o MCSCF se assemelha ao método CI, porém tanto os coeficientes c_i quanto os orbitais ϕ_i utilizados na construção dos determinantes Φ_i (CSFs) são otimizados. [41] A construção do espaço de configurações e, principalmente, a solução das equações é o grande desafio do método MCSCF. [51] Nos métodos *multiconfiguracionais*, o espaço que corresponde aos orbitais moleculares é dividido em três

subespaços: *inativo*, *ativo* e *virtual*. Os orbitais pertencentes ao espaço ativo são aqueles que apresentam ocupação maior que zero e menor ou igual a dois.

Diversos tipos de funções de onda podem ser construídos no formalismo MCSCF. Dentre estas variantes, destaca-se o CASSCF, um método que exige a escolha cuidadosa dos *orbitais ativos* (alguns dos quais estão ocupados e outros vazios e que juntos formam o *espaço ativo*) a serem usados na formação de vários determinantes na função de onda CI. A escolha dos orbitais que compõem o espaço ativo é considerada uma etapa árdua e a mais importante para a realização do estudo.^[43] No espaço ativo todas as configurações possíveis são geradas automaticamente (CI completo na janela do CAS), o que confere *consistência* e *extensividade* ao método (o primeiro termo se refere a sistemas não-interagentes, enquanto o segundo a sistemas interagentes).^[41,51] É importante salientar que em estudos de superfícies de reação a extensividade é um parâmetro importante e, neste aspecto, o cálculo CASSCF possibilita uma estimativa acurada da energia em toda a superfície de reação.^[37] A notação CASSCF(n,m) corresponde ao número n de elétrons que serão distribuídos nas diversas configurações possíveis nos m orbitais do espaço ativo. Por exemplo, em um CAS(12,9) há 12 elétrons em uma janela ativa formada por 9 orbitais (no estudo dos mesoiônicos, 6 orbitais duplamente ocupados e 3 orbitais vazios).^[41]

O MCSCF recupera a maior parte da energia de correlação estática (que ocorre entre elétrons que ocupam orbitais moleculares diferentes).^[41] Quando se deseja tratar o efeito da correlação dinâmica (um efeito instantâneo que ocorre entre elétrons que ocupam o mesmo orbital)^[41] pode-se combinar o MCSCF com outros métodos, tais como CI, CASPT2, CC e DFT, entre outros.^[51] Uma extensão do método MCSCF é o CI multirreferência (MR-CI), no qual os determinantes de um cálculo MCSCF, tratados como determinantes de referência, são usados para gerar novos determinantes, promovendo excitações dos elétrons dos orbitais ocupados para os orbitais virtuais. O termo *multirreferência* está relacionado com a função de onda final, formada a partir de múltiplos determinantes de referência.^[43]

Quando se trata de sistemas com muitos átomos, mesmo aplicando estratégias que envolvam apenas um espaço ativo de interesse (como o CASSCF), é inviável empregar métodos de estrutura eletrônica com alto índice de correlação. Ao se considerar a demanda computacional visando comparações em escala, deve-se ter em mente que o custo de um cálculo pelo método DFT (do inglês *Density Functional Theory*) escala com N^3 (onde N

corresponde ao número de elétrons do sistema), e os métodos de estrutura eletrônica pós-HF (*ab initio*) escalonam entre N^5 e N^7 (ou ainda maior). Esta característica da DFT possibilita estudar sistemas maiores e a um custo computacional consideravelmente inferior.^[53]

3.5.5 Teoria do Funcional da Densidade (DFT)

A base da DFT moderna foi estabelecida por dois teoremas fundamentais desenvolvidos por Hohenberg e Kohn (HK) no ano de 1964. A proposta consiste na obtenção de propriedades moleculares a partir da densidade eletrônica $\rho(\mathbf{r})$, que descreve a probabilidade de encontrar os elétrons no espaço real. Assim, a função de onda presente nos métodos *ab initio* é substituída por uma densidade eletrônica como uma variável fundamental. O método é capaz de descrever propriedades termoquímicas, parâmetros cinéticos e constantes espectroscópicas.^[53]

O método é baseado em dois teoremas fundamentais que estabelecem a relação entre a densidade eletrônica e a energia do sistema:^[38,53]

- O primeiro teorema estabelece uma relação unívoca entre potencial externo (potencial eletrostático criado pelos núcleos na geometria determinada) e a densidade eletrônica no estado fundamental. A energia do sistema é dada por um funcional da densidade eletrônica: $E = E[\rho(\mathbf{r})]$;
- O segundo teorema estabelece que a densidade eletrônica do estado fundamental é a que minimiza a energia do sistema. Este teorema é consistente com o princípio variacional. Dessa forma, o procedimento faz uso de uma densidade eletrônica aproximada $\rho'(\mathbf{r})$, cuja integração está relacionada ao número de elétrons do sistema ($\int \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = N$), e o princípio garante que a energia obtida a partir desta densidade será sempre maior, ou no mínimo igual, à energia obtida pela densidade exata: $E_0[\rho'(\mathbf{r})] \geq E_0[\rho(\mathbf{r})]$.

A base fundamental para o uso do método DFT na Química Computacional é a inclusão da aproximação orbital no formalismo da densidade eletrônica. A equação geral de Kohn-Sham (KS) para a energia eletrônica do estado fundamental é descrita pela Equação 36:

$$E[\rho(\vec{r})] = \int \hat{V}^{ext} F(\vec{r}) d(\vec{r}). \quad (36)$$

O termo V^{ext} corresponde ao potencial externo e $F[\rho(\mathbf{r})]$ é o funcional da densidade que independe do potencial externo.^[54] O potencial externo deve ser calculado e a representação analítica para o funcional ainda é um termo desconhecido.

Na teoria de Kohn-Sham a energia cinética é calculada assumindo que os elétrons interagem através do potencial médio, a mesma consideração que é empregada no método HF (que fornece ~99 % da energia correta, o que sugere que a diferença entre a energia cinética exata e a calculada seja, de fato, pequena).^[53-54] A energia cinética restante é absorvida em um termo de troca correlação, e uma expressão geral da energia DFT pode ser escrita como:

$$E_{\text{DFT}}[\rho(\vec{r})] = T[\rho(\vec{r})] + V_{\text{Ne}}[\rho(\vec{r})] + V_{\text{ee}}[\rho(\vec{r})] + V_{\text{xc}}[\rho(\vec{r})]. \quad (37)$$

O termo $T[\rho]$ representa a energia cinética, $V_{\text{Ne}}[\rho]$ é a energia potencial de atração elétron-núcleo, $V_{\text{ee}}[\rho]$ a energia potencial de repulsão elétron-elétron e $V_{\text{xc}}[\rho]$ corresponde ao termo de troca e correlação. Os termos $T[\rho]$, $V_{\text{ne}}[\rho]$ e $V_{\text{ee}}[\rho]$ da Equação 37 são obtidos classicamente e o potencial de troca e correlação $V_{\text{xc}}[\rho]$ é definido como a derivada do funcional da energia de troca e correlação (E_{xc}) em relação à densidade eletrônica, expresso como:

$$V_{\text{xc}} = \frac{\delta E_{\text{xc}}}{\delta \rho(\vec{r})}. \quad (38)$$

A parte desafiadora do método DFT está justamente nos funcionais de troca e correlação. Em contraste aos métodos *ab initio* variacionais, não há uma abordagem sistemática para melhorar as aproximações do funcional de troca e correlação, que é desconhecido no formalismo.^[38,40,53]

Há uma enorme variedade de funcionais empregados na obtenção deste termo de troca e correlação e, por construção, o formalismo da DFT é semelhante ao método HF.^[54] Por exemplo, a densidade $\rho(\mathbf{r})$ é determinada a partir de um conjunto de orbitais, propostos por Walter Kohn e Lu Jeu Sham, escritos como uma combinação linear de orbitais atômicos, e denominados “orbitais de Kohn-Sham” (KS). Os orbitais KS são determinados variacionalmente, sendo otimizados de modo a minimizar a energia do sistema. É importante ressaltar que os orbitais KS não contém o mesmo significado que os orbitais provenientes do método HF.^[38,55]

A primeira sugestão para selecionar a parte desconhecida no termo de troca e correlação consiste na aproximação da densidade local (do inglês *Local Density*

Approximation - LDA). No entanto, com descrições ruins em propriedades como energias de ligação e aspectos termodinâmicos, este funcional não consegue resolver a maioria dos problemas mais complexos de interesse.^[53]

Para obter resultados mais exatos que os obtidos pelo modelo LDA é necessário recorrer a outras aproximações que possam incluir, além da dependência com a densidade eletrônica, a dependência com o seu gradiente. A classe mais básica de funcionais que melhoram a LDA depende da *Aproximação do Gradiente Generalizado* (GGA). Aqui, o funcional de troca e correlação depende do valor e do gradiente da densidade eletrônica:

$$E_{xc} = \int \rho(\vec{r}) \varepsilon_{xc}^{\text{GGA}}(\rho(\vec{r}), \nabla\rho(\vec{r})) d\vec{r}. \quad (39)$$

Ao tornar a densidade de energia dependente do gradiente da densidade, pode-se desconsiderar a falta de homogeneidade local na densidade eletrônica. Diferentemente da LDA, não há um único funcional GGA e suas expressões variam nas restrições que estes cumprem, bem como na quantidade de parâmetros empíricos em sua construção e no número de parâmetros ajustáveis que eles contêm.^[53]

Os funcionais GGA dão bons resultados para a maioria das propriedades. No entanto, não conseguem descrever corretamente as energias de fragmentos que estão envolvidos numa determinada reação química. Nestes casos, é fundamental empregar os funcionais que pertencem a classe dos *meta*-GGA, que apresentam uma maior flexibilidade na densidade da energia cinética e cujo funcional de troca e correlação é dado por:

$$E_{xc} = \int \rho(\vec{r}) \varepsilon_{xc}^{\text{GGA}}(\rho(\vec{r}), \nabla\rho(\vec{r}), \nabla^2\rho(\vec{r}), \tau_{\text{KS}}(\vec{r})) d\vec{r}, \quad (40)$$

onde:

$$\tau_{\text{KS}}(\vec{r}) = -\frac{1}{2} \sum_i |\nabla_i \psi(r)|. \quad (41)$$

A busca por funcionais *meta*-GGA que possam gerar resultados mais satisfatórios para um determinado grupo de moléculas ainda é um desafio para a Química Teórica e áreas afins, com novos funcionais sendo desenvolvidos e implementados nos últimos anos. Os funcionais mais populares desta classe são o TPSS (Tao-Perdew-Staroverov-Scuseria) e a família dos funcionais M06 de Minnesota (como o M06-2X e o M06-L).^[53]

Existe uma outra classe de funcionais denominado híbridos, que implementam uma parte exata de troca proveniente da teoria HF com o de troca e correlação da DFT, os quais envolvem ajustes de parâmetros empíricos. O método HF determina o termo E^X e o termo de troca e correlação E^{XC} pode ser dividido em duas partes, uma que contém somente os termos da DFT e a outra descrita puramente pelo método HF, segundo a Equação 42:

$$E_{\text{Híbrido}}^{XC} = a E_{\text{HF}}^X + (1-a) E_{\text{DFT}}^{XC}. \quad (42)$$

Nos últimos anos o desenvolvimento de novos funcionais para serem aplicados como ferramenta computacional para estudar propriedades moleculares têm crescido exacerbadamente. Essa área crescente de desenvolvimento de novos funcionais para DFT é devida a falta de um funcional universal (um funcional exato), uma limitação intrínseca do próprio método. Assim, é fundamental identificar o problema a ser abordado e, posteriormente, buscar dados referenciais de sistemas análogos que possam servir como ponto de partida, para evitar um número grande de funcionais a serem empregados.^[56]

CAPÍTULO 4

METODOLOGIA

4. METODOLOGIA

Neste capítulo serão abordadas as principais estratégias empregadas, as etapas desenvolvidas e os programas computacionais utilizados para avaliar as propriedades estruturais, eletrônicas e vibracionais das estruturas derivadas dos oxazóis (C_3H_2NO-RY) e tiazóis (C_3H_2NS-RY), com $R = O$ ou S e $Y = CH_3, NH_2$ e CN .

Inicialmente, as estruturas foram desenhadas no programa *Gaussview 05*^[57] e, posteriormente, como etapa preliminar, verificou-se as energias relativas *singleto-triplete* das estruturas (estado fundamental em fase gasosa nas condições padrão do programa): *Reagente* (RC), *Estado de transição* (TS) e *Produto* (PC). Foram realizadas as otimizações de geometria (sem restrições de simetria e com critérios padrão de convergência) e cálculos de frequências no nível MP2/aug-cc-pVDZ^[24] e, uma correção na energia no método composto CASSCF/aug-cc-pVDZ//MP2/aug-cc-pVDZ,^[41,44] empregando os *softwares Gaussian 09*^[58] e *Columbus 7.0*,^[59] respectivamente. As estruturas RC (composto cíclico) e PC (composto acíclico) foram caracterizadas como estruturas de mínima energia a partir da análise de frequências.

Na etapa seguinte, também com o programa *Gaussian*, foram realizados cálculos com os métodos *ab initio* CCSD/aug-cc-pVDZ e MP2/aug-cc-pVDZ. Investigou-se a estabilidade dos sistemas mesoiônicos a partir da realização de *scans* na coordenada referente à abertura do anel (entre o carbono na posição *e* e o heteroátomo endocíclico na posição *a*), como mostrado na Figura 10. De acordo com o reportado na literatura as estruturas estáveis apresentam tautômeros acíclicos.^[35,60-62]

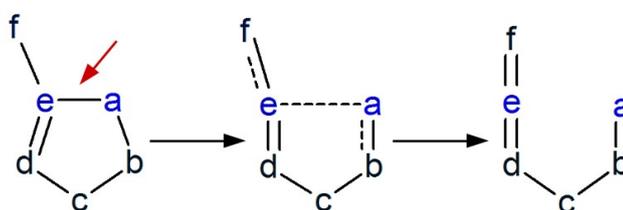


Figura 10: Abertura do anel mesoiônico.

A literatura indica diversos critérios para a realização da escolha dos orbitais do espaço ativo.^[41,44,46,51,63-64] Para o caso específico dos heterociclos mesoiônicos oxazóis e tiazóis a escolha dos orbitais foi baseado nas seguintes premissas:

- Incluir orbitais $2p$ nos elementos do segundo período (C, N e O) e $3p$ para o terceiro período (S);
- Incluir no espaço ativo os pares de orbitais correspondentes ($\pi - \pi^*$ e $\sigma - \sigma^*$);
- Incluir os conjuntos de orbitais relacionados por mesma simetria (todos os orbitais n e não apenas um deles);
- Incluir os orbitais moleculares do tipo n , para descrever excitações $n \rightarrow \sigma^*$ e $n \rightarrow \pi^*$;
- Incluir no espaço ativo os orbitais da ligação $e-a$ (C-O nos oxazóis e C-S nos tiazóis), pois estão envolvidos em processo de quebra e formação de ligação química.

As geometrias obtidas no *scan* com o método MP2 foram impostas simetrias (simetria C_s) e utilizadas no programa *Columbus 7.0* para construir as *superfícies de energia potencial* (SEP) a nível CASSCF/aug-cc-pVDZ (*single-point*).^[41,64] Após uma série de cálculos preliminares encontrou-se o número satisfatório de estados, sendo dois de simetria A' (estado fundamental - $1^1A'$ e excitado - $2^1A'$) e dois de simetria A'' (estados excitados - $1^1A''$ e $2^1A''$), bem como o número de elétrons (12 elétrons) e de orbitais (9 orbitais) envolvidos no CAS, ou seja, CASSCF(12,9). Os orbitais utilizados no espaço ativo foram: os *orbitais ligantes* $\sigma_{(C-Y)}$, $\pi_{(C-C)}$ e $\pi_{(N-C)}$, os orbitais *não-ligantes* $n_{x(Y=O \text{ ou } S)}$ e $n_{y(Y)}$ do átomo exocíclico e $n_{y(Y)}$ do átomo endocíclico e os respectivos orbitais antiligantes $\sigma_{(C-Y)}^*$, $\pi_{(C-C)}^*$ e $\pi_{(N-C)}^*$.

Por exemplo, a estrutura cíclica **P1** (1,3-oxazol-5-ona) contém 22 orbitais duplamente ocupados (DOCC – do inglês *Doubly Occupied*, totalizando 44 elétrons).¹ Dos 22 orbitais, 16 são orbitais internos e compreendem o espaço inativo. Desta forma, espaço ativo foi constituído pelos *orbitais ligantes* $\sigma_{(C-O)}$, $\pi_{(C-N)}$ e $\pi_{(C-O)}$, *orbitais não-ligantes* $n_{x(O)}$, $n_{y(O)}$ e $n_{y(N)}$, e pelos *orbitais antiligantes* $\sigma_{(C-O)}^*$, $\pi_{(C-N)}^*$ e $\pi_{(C-C)}^*$, conforme ilustrado na Figura 11 (imagem geradas com o *software Molden 5.0*).^[65] O subscrito utilizado para descrever cada orbital corresponde ao caráter predominante.

1 Os orbitais selecionados para os demais sistemas são apresentados nos Apêndices deste trabalho.

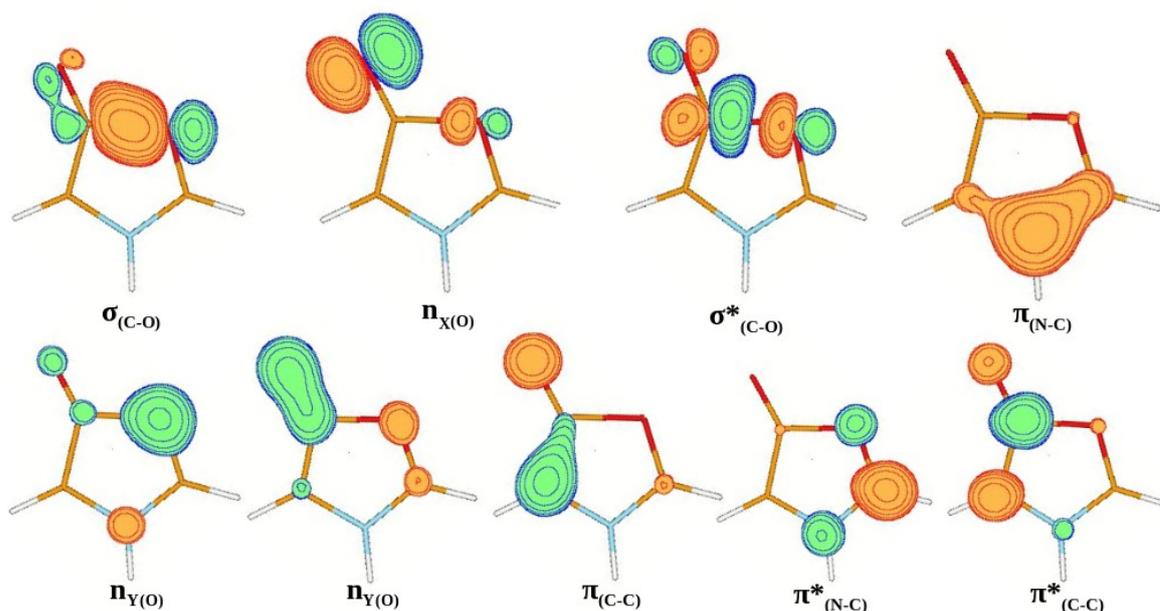


Figura 11: Orbitais do espaço ativo do heterocíclico **P1** utilizados no CASSCF.

A principal mudança nos orbitais no tautômero acíclico (PC) da estrutura **P1** é devida a quebra da ligação C-O (oxigênio endocíclico). O carbono passa a formar um orbital π ligante ($\pi_{(C-O)}$) e um π antiligante ($\pi_{(C-O)}^*$) com o oxigênio exocíclico, e o orbital $\sigma_{(C-O)}$ proveniente do oxigênio endocíclico passa a ter caráter puramente não-ligante $n_{X(O)}$. Os orbitais do tautômero acíclico estão ilustrados na Figura 12.

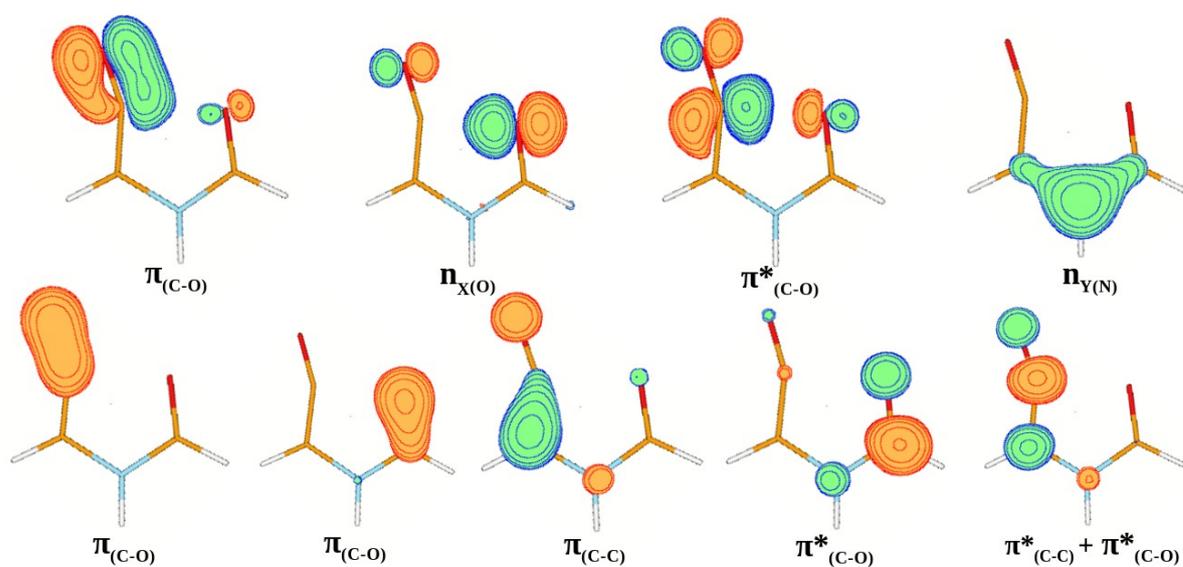


Figura 12: Orbitais do espaço ativo do isômero acíclico **P1** utilizados no CASSCF.

Em um cálculo CASSCF, o espaço de orbitais moleculares pode ser dividido, basicamente, em três subespaços: inativo, ativo e virtual (Figura 13). No entanto, trabalhar com este nível de cálculo, mesmo com moléculas pequenas, pode gerar um espaço de configurações da ordem de centenas de milhões de CSFs,^[45] sendo necessário fazer algumas restrições em relação à ocupação dos orbitais na janela CAS para diminuir o número de configurações e, assim, tornar o cálculo executável. Desta forma, considerou-se: (i) contribuição zero para os orbitais vazios (Frozen Virtual - FV) nos átomos diferentes de hidrogênio (C, N O e S); (ii) orbitais de camada mais interna permanecem duplamente ocupados (Frozen Core – FC); (iii) orbitais moleculares ativos com ocupação entre zero e dois foram incluídos no subespaço ativo (ACT, os quais incluem os ligantes e os orbitais do tipo n com excitações de um elétron por vez); e (iv) os correspondentes orbitais antiligantes ($\sigma_{(C-Y)}^*$, $\pi_{(C-C)}^*$ e $\pi_{(N-C)}^*$) oriundos do subespaço ACT foram colocados no espaço auxiliar (AUX).^[44,59]

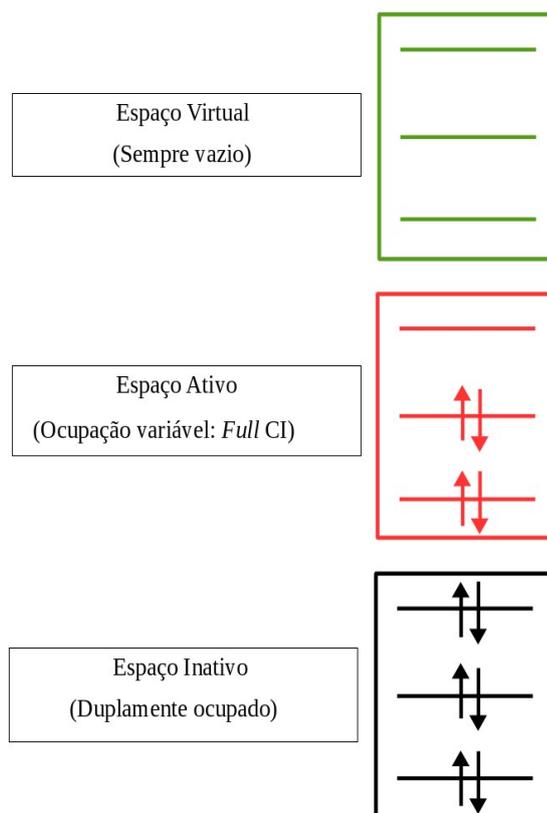


Figura 13: Ilustração dos espaços de orbitais moleculares do método CASSCF.

Estudos de sistemas azoicos (*sydnona* e *munchnona*) e análogos, tanto experimentais^[9,17,24,66-68] quanto computacionais,^[8,15] mostram que estas estruturas são planas (simetria C_s). Essas informações motivaram efetuar o cálculo de otimização de geometria impondo restrições de simetria, baseado em dois aspectos fundamentais: facilitar a obtenção dos orbitais no espaço ativo para mapear os pontos predominantes no mecanismo de reação (RC, TS e PC) e, principalmente, diminuir o custo computacional no método MR-CISD.^[43] A partir da geometria de mínimo, foi realizado cálculo *single-point* (SP) sem simetria (C_1) para encontrar o mesmo conjunto de orbitais da simetria C_s e, posteriormente, realizar o cálculo de frequência no nível MR-CISD/aug-cc-pVDZ.

Após o mapeamento e a caracterização (a partir da análise dos modos normais de vibração) dos pontos estacionários (RC, TS e PC) do mecanismo da reação de abertura do anel mesoiônico com o método MR-CISD, realizou-se o cálculo das energias livres de Gibbs com o programa *ThermoChem*, desenvolvido em nosso laboratório. O programa opera baseado no cálculo das funções de partição (das contribuições translacional, rotacional e vibracional, assumindo as aproximações do rotor rígido, oscilador harmônico e gás ideal), determinadas a nível MR-CISD, a partir das quais são obtidas entalpia e entropia para a determinação da energia livre. As contribuições são calculadas segundo as equações (nas equações a seguir, m é a massa, I momento de inércia e σ_r o número de simetria rotacional molecular; todos os parâmetros necessários para o cálculo são obtidos diretamente dos arquivos de saída do *Columbus*):^{[69-70],2}

2 Assume-se degenerescência 1 para o estado fundamental, o que simplifica a contribuição eletrônica. Embora o programa também trate o caso de átomos e moléculas lineares, as expressões apresentadas são válidas para moléculas não-lineares, como as tratadas no presente trabalho.

Função de Partição		
Translacional	$q_t = \left(\frac{2 \pi m k_B T}{h^2} \right)^{3/2} \frac{k_B T}{p}$	
Rotacional	$q_r = \frac{\pi^{1/2}}{\sigma_r} \left[\frac{T^{3/2}}{(\Theta_{r,x} \Theta_{r,y} \Theta_{r,y})^{1/2}} \right], \Theta_{r,i} = \frac{h^2}{8 \pi^2 I_i k_B}$	
Vibracional	$q_v = \prod_i \frac{e^{-\Theta_{v,i}/2T}}{1 - e^{-\Theta_{v,i}/T}}, \Theta_{v,i} = \frac{h \nu_i}{k_B}$	
Energia		Entropia
Translacional	$E_t = \frac{3}{2} k_B T$	$S_t = k_B \left(\ln q_t + \frac{5}{2} \right)$
Rotacional	$E_r = \frac{3}{2} k_B T$	$S_r = k_B \left(\ln q_r + \frac{3}{2} \right)$
Vibracional	$E_v = k_B \sum_i \Theta_{v,i} \left(\frac{1}{2} + \frac{1}{e^{\Theta_{v,i}/T} - 1} \right)$	$S_v = k_B \sum_i \frac{\Theta_{v,i}/T}{e^{\Theta_{v,i}/T} - 1} - \ln(1 - e^{-\Theta_{v,i}/T})$
Total	$G = H - TS = (E_{MR-CI} + k_B T + E_t + E_r + E_v) - T(S_t + S_r + S_v)$	

Todos os cálculos foram realizados considerando a pressão de 1 atm e temperatura de 298 K, sem utilização de fator de escala para as frequências.

Após a realização dos cálculos multiconfiguracionais, realizou-se um *benchmarking* de funcionais DFT.^[56,71-75] Na Tabela 1 são apresentados os funcionais testados (com a base aug-cc-pVDZ) visando a reprodução dos resultados do método multirreferência de modo a possibilitar expandir os sistemas investigados com a consideração de grupos substituintes (em especial os grupos metil, amina e ciano)

Tabela 1: Funcionais utilizados no estudo do mecanismo da reação.

GGA	MGGA	HGGA	HMGGA	RS	DH
SOGGA11	MN12-L	SOGGA11-X	B1B95	wB97	DSD-PBEP86
HCTH	M06-L	B3PW91	M05-2X	wB97X	B2PLYP
MPW1PW91	BVP86	BHandHLYP	M06-2X	wB97X-D	mPW2PLYPD
---	---	B3LYP	M06-HF	LC-wPBE	---
---	---	X3LYP	TPSSh	CAM-B3LYP	---
---	---	---	---	M11	---
---	---	---	---	HSEH1PBE	---

Na ausência de dados experimentais é fundamental que os métodos de estrutura eletrônica sejam avaliados em relação a métodos mais acurados (no presente caso, o MR-CISD). Nessa perspectiva, os parâmetros estruturais e energéticos obtidos com o métodos *ab*

initio multirreferência e com os funcionais selecionados no *benchmarking* foram comparados. No caso específico dos parâmetros geométricos, observou-se o *desvio quadrático médio* (RMSD, do inglês *Root-Mean-Square Deviation*) em relação ao método de referência MR-CISD. Esta quantidade é frequentemente utilizada para identificar similaridade entre duas coordenadas atômicas sobrepostas (geralmente expressa em *angstroms*), sendo calculada por:

[76-77]

$$RMSD = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n d_i^2}, \quad (43)$$

onde n é a quantidade de pares atômicos equivalentes e d_i a distância entre os dois átomos no i -ésimo par. Quanto mais próximo de zero for o resultado do RMSD menor o desvio entre as duas estruturas. O RMSD pode ser calculado para qualquer tipo de átomo, não apenas para os átomos pesados (átomos diferentes de hidrogênio) de um subconjunto específico de resíduos. No entanto, esta metodologia apresenta uma forte dependência com o número de átomos na molécula. Assim, estruturas com tamanhos diferentes podem dificultar a análise.^[76-78]

CAPÍTULO 5

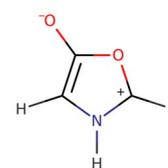
RESULTADOS E DISCUSSÃO

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 ESTUDO DA ESTABILIDADE DE ANÉIS MESOIÔNICOS

Nesta seção serão apresentados os resultados referentes ao estudo da estabilidade dos anéis mesoiônicos 1,3-oxazol-5-ona (**P1**), 1,3-oxazol-5-tiona (**P2**), 1,3-tiazol-5-ona (**P3**), 1,3-tiazol-5-tiona (**P4**) e alguns de seus sistemas derivados.³

5.1.1 Estrutura P1 (1,3-oxazol-5-ona)



As energias relativas (ΔE – energia eletrônica e nuclear) entre os pontos estacionários (nos estados *singlete* e *triplete*) da reação de isomerização estão apresentados na Tabela 2. As estruturas foram otimizadas usando o método MP2/aug-cc-pVDZ nas duas multiplicidades (*singlete* e *triplete*) e, posteriormente, foram realizados os cálculos de frequência para caracterizar as estruturas como de mínimo (RC e PC) e máximo (TS) na coordenada C-O. As geometrias obtidas com a multiplicidade *singlete* foram impostas simetria Cs e, com o programa *Columbus*, foi efetuada uma correção na energia (*single-point*) no nível de cálculo CASSCF/aug-cc-pVDZ//MP2/aug-cc-pVDZ, com um espaço ativo contendo 12 elétrons e 9 orbitais, ou seja, CAS(12,9).

Tabela 2: Energia relativas (kcal·mol⁻¹) entre as estruturas de mínimo da reação de isomerização nos estados *singlete* e *triplete*, obtidas com a base aug-cc-pVDZ.

	MP2/aug-cc-pVDZ		CASSCF//MP2	
	$\Delta E^{(ZPE)}$ ^a		ΔE ^b	
	Singlete	Triplete	Singlete	Triplete
Reagente	0,0	54,7	12,47	71,0
Produto	0,3	39,5	0,0	108,5

^a Energia com a correção do ponto zero (ZPE); ^b *Single-point*.

3 Este estudo resultou na publicação do trabalho: “A multireference configuration interaction study with singles and doubles of some mesoionic rings: reaction and activation free energies for the ring opening reaction”, *Int. J. Quant. Chem.*, 120(23), 1-14 (2020), [doi:10.1002/qua.26391](https://doi.org/10.1002/qua.26391).

Os níveis de teoria MP2/aug-cc-pVDZ e CASSCF/aug-cc-pVDZ//MP2/aug-cc-pVDZ apresentam um *gap* considerável entre as energias relativas *singleto-tripletto* ($39,0 < \text{gap} < 108,5$ em kcal·mol⁻¹), sendo a multiplicidade *singleto* energeticamente mais estável. No entanto, os resultados obtidos com diferentes níveis de teoria apresentam uma importante divergência na estabilidade das estruturas. Os resultados MP2/aug-cc-pVDZ preveem o reagente (sistema cíclico) como um estado de energia ligeiramente menor que o produto (sistema acíclico), enquanto o método composto prevê o oposto, com uma diferença de energia mais significativa.

Neste estudo preliminar, buscou-se investigar a estabilidade da função de onda e os resultados evidenciaram a multiplicidade *singleto* como a função de onda energeticamente mais estável. Além disso, em estudos preliminares, identificou-se que a reação de isomerização ocorre mais favoravelmente na coordenada C-O. Empregou-se o método de estrutura eletrônica MP2, com o conjunto de base aug-cc-pVDZ, realizando-se *scans* na coordenada de reação referente à ligação C-O e, subsequentemente, otimização e cálculo frequências vibracionais para a caracterização dos pontos estacionários.

As geometrias oriundas de cada ponto estacionário da *superfície de energia potencial* (SEP), obtida com o método MP2/aug-cc-pVDZ, foram impostas simetrias (simetria C_s) e, posteriormente, usadas na construção das curvas de energia potencial com o método CASSCF(12,9)/aug-cc-pVDZ. O conjunto de orbitais selecionados para a realização do cálculo CAS variou consistentemente ao longo das curvas obtidas na coordenada de reação selecionada. Após uma série de cálculos preliminares as curvas de energia potencial foram construídas com quatro estados, sendo dois estados de simetria A' e dois de simetria A''. Este número de estados foi importante para selecionar o conjunto de orbitais satisfatórios ao longo de todas as SEPs, os quais variaram de forma consistente ao longo das curvas obtidas na coordenada de reação selecionada, assim como as energias variaram de forma suave, sem discontinuidades, como se pode observar na Figura 14.

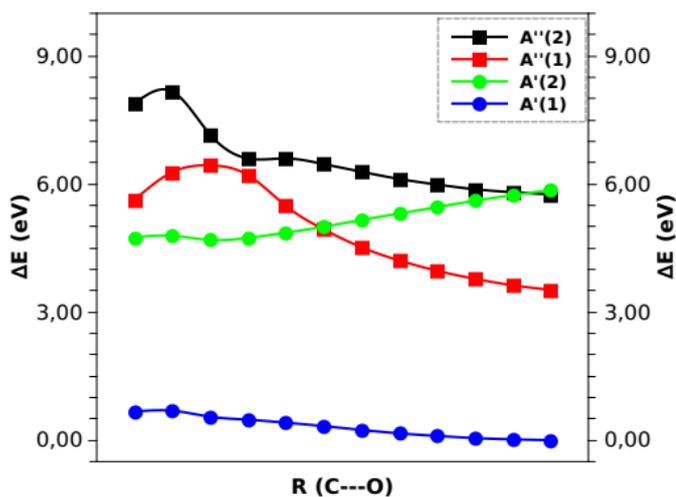


Figura 14: Curvas de energia potencial da estrutura **P1** a nível CASSCF(12,9)/aug-cc-pVDZ.

Como observado nos cálculos preliminares para a verificação da estabilidade da função de onda (*singlete-triplete*), o método CASSCF(12,9)/aug-cc-pVDZ não prevê a existência de uma estrutura cíclica (RC) no estado fundamental. É importante ressaltar que mesmo com uma diferença grande de energia ($> 3,0$ eV) entre o estado fundamental e os estados excitados, é necessário incluí-los. Neste caso específico, acrescentou-se três estados excitados que se cruzam em alguma região específica da curva, de modo que, por questão de consistência e convergência dos orbitais, não é correto adicionar simplesmente um destes. Além disto, os orbitais envolvidos na quebra da ligação C-O são difíceis de caracterizar no estado de transição, não havendo um caráter predominante, sendo necessário apresentar todas as contribuições envolvidas no processo de reação. Na Figura 15 estão os orbitais do estado de transição.

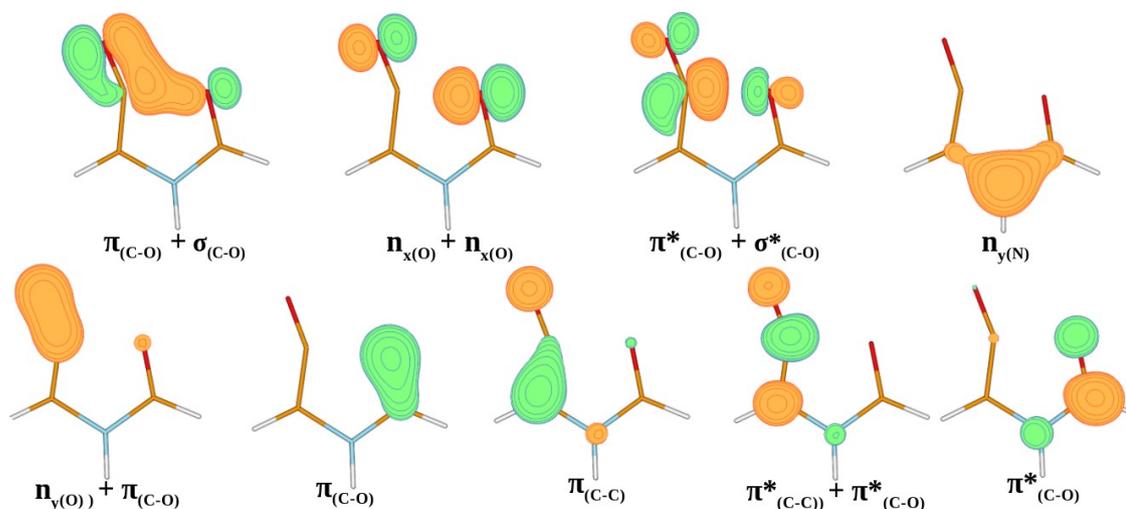


Figura 15: Orbitais do TS da molécula 1,3-oxazol-5-ona obtido com CASSCF.

Embora o método CASSCF/aug-cc-pVDZ não preveja um heterociclo como a estrutura de menor energia, para identificar o sistema termodinamicamente mais favorável é necessário o cálculo da energia livre. As energias livres de Gibbs relativas (ΔG , em relação ao estado de menor energia livre), obtidas com os diferentes métodos empregados (MP2, CCSD e MR-CISD), são apresentadas na Figura 16.

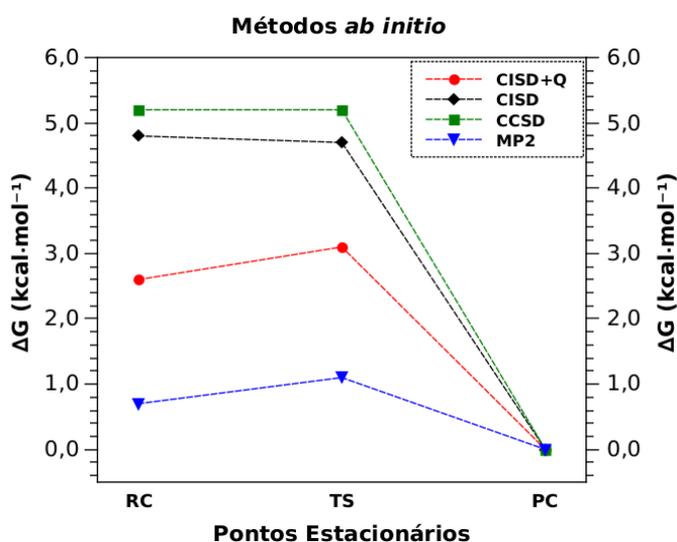


Figura 16: Energias livres de Gibbs para a reação de isomerização da estrutura **P1** com os métodos *ab initio* MP2, CCSD e MR-CISD (sem e com a correção de Davidson).

Os resultados indicam que o sistema termodinamicamente mais favorável é o isômero acíclico, mesmo no caso MP2, no qual os isômeros cíclico e acíclico possuem quase as mesmas energias. Este resultado para a estrutura *1,3-oxazol-5-ona* está em concordância com outros resultados obtidos para *oxazóis (1,2,3,4-oxatriazol e 5-metil-1,2,3,4-oxatriazol)* reportados na literatura, nos quais se prevê uma maior estabilidade do isômero acíclico.^[1] Os resultados também indicam um estado de transição praticamente sem barreira (inferior a 1,0 kcal·mol⁻¹).

Ainda nos pontos estacionários (reagente, estado de transição e produto), otimizados com o método MR-CISD/aug-cc-pVDZ, verificou-se a natureza das excitações verticais, conforme apresentado na Tabela 3.

Tabela 3: Transições verticais para reação de isomerização da estrutura **P1**.

Reagente	Coefficiente ²	Transição Eletrônica ^a
1 ¹ A'	0,79	---
2 ¹ A'	0,76	$\pi_{(C-C)} \rightarrow \pi^*_{(C-N)} + \pi^*_{(C-O)}$
1 ¹ A''	0,86	$n_{x(O)} \rightarrow \pi^*_{(C-N)} + \pi^*_{(C-O)}$
2 ¹ A''	0,78	$n_{x(O)} \rightarrow \pi^*_{(C-C)}$
TS	Coefficiente ²	Transição Eletrônica
1 ¹ A'	0,88	---
2 ¹ A'	0,74	$\pi_{(C-C)} \rightarrow \pi^*_{(C-O)} + \pi^*_{(C-C)}$
1 ¹ A''	0,83	$\pi_{(C-C)} \rightarrow \pi^*_{(C-O)} + \sigma^*_{(C-O)}$
2 ¹ A''	0,82	$n_{x(O)} + n_{x(O)} \rightarrow \pi^*_{(C-O)}$
Produto	Coefficiente ²	Transição Eletrônica
1 ¹ A'	0,88	---
	0,48	$\pi_{(C-C)} \rightarrow \pi^*_{(C-O)}$
2 ¹ A'	0,21	$n_{x(O)} \rightarrow \pi^*_{(C-O)}$
	0,14	$n_{x(O)} \rightarrow \pi^*_{(C-O)} / \pi_{(C-C)} \rightarrow \pi^*_{(C-O)}$
1 ¹ A''	0,85	$\pi_{(C-C)} \rightarrow \pi^*_{(C-O)}$
2 ¹ A''	0,85	$n_{x(O)} \rightarrow \pi^*_{(C-O)}$

^a Vide apêndice.

É notório, na Tabela 3, o caráter multiconfiguracional da estrutura **P1**. No produto (estrutura acíclica) o estado excitado 2¹A' apresenta transições eletrônicas na simetria *a'* e *a''* ($\pi_{(C-C)} \rightarrow \pi^*_{(C-O)}$ e $n_{x(O)} \rightarrow \pi^*_{(C-O)}$), com pesos (quadrado do coeficiente na função de onda) iguais a: 0,48, 0,21 e 0,14. A função de onda de referência possui caráter multideterminantal ($T_0 > 0,02$) e preferencialmente os métodos multirreferência devem ser empregados (MR-CISD).^[41] Esta característica dos compostos mesoiônicos dificulta tratá-los corretamente por métodos de estrutura eletrônica monodeterminantais. Por exemplo, no caso particular dos

imidazóis os “*sítios ativos*” não são separáveis ou independentes por causa do forte caráter aromático (elétrons π) e, assim, seus níveis de excitação são tratados da seguinte maneira: $\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$.^[79]

Os métodos multirreferência correspondem a um excelente nível de teoria e seus resultados podem ser usados para fins de comparação, performance e desempenho na previsão dos pontos estacionários por métodos de estrutura eletrônica com custo computacional inferior. Desta forma, buscou-se mapear o caminho de reação (RC, TS e PC) considerando 26 funcionais DFT (Tabela 1), comparando os resultados com os obtidos com o método de referência, MR-CISD/aug-cc-pVDZ. Os 10 melhores resultados relativos aos parâmetros geométricos são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4: Valores RMSD (em Å) em relação aos parâmetros estruturais a nível MR-CISD/aug-cc-pVDZ para as estruturas *reagente*, *estado de transição* e *produto* no processo de isomerização de **P1**.

	Métodos	Reagente	Est. Trans.	Produto
Ab initio	MP2	0,023	0,061	0,047
	CCSD	0,017	0,019	0,019
MGGA	MN12-L	0,010	0,007	0,023
HGGA	SOGGA11-X	0,007	0,017	0,008
	BHandHLYP	0,007	0,013	0,010
	X3LYP	0,022	0,013	0,027
RS	ω B97	0,010	0,009	0,009
	ω B97X	0,007	0,010	0,011
	ω B97XD	0,006	0,020	0,014
	CAM-B3LYP	0,007	0,019	0,027
DH	DSD-PBEP86	0,020	0,035	0,036
	B2PLYP	0,032	0,019	0,037

É importante salientar que os 5 funcionais em destaque (SOGGA11-X, BHandHLYP, ω B97, ω B97X e ω B97XD) apresentaram resultados para o desvio quadrático médio (RMSD) em relação ao MR-CISD melhores que os obtidos com os métodos *ab initio* MP2 e CCSD. Os valores desta análise foram gerados a partir do *software PyMOI 2.0*.^[80]

A análise dos parâmetros eletrônicos, considerando os 5 funcionais selecionados, é apresentada na Figura 17. Todos os funcionais selecionados indicam a espontaneidade da reação no sentido da estrutura acíclica, o que também é previsto no nível de cálculo MR-CISD+Q.

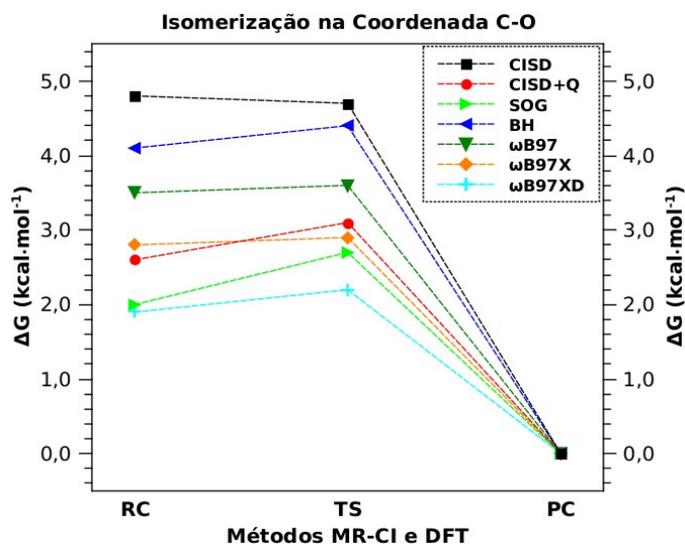
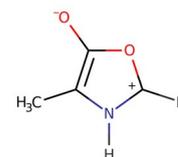


Figura 17: Energias livres de Gibbs para a reação de isomerização da estrutura **P1** com os métodos *ab initio* MR-CISD (sem e com a correção de Davidson) e DFT com os funcionais selecionados.

A seguir será analisada a influência de grupos substituintes na estabilidade do anel mesoiônico, pela troca de um dos hidrogênios por um grupo metil (CH₃), amina (NH₂) ou ciano (CN), resultando na formação de diversos isômeros monossustituídos nas posições dois, três e quatro.

5.1.1.a Estrutura 4M-P1 (4-metil-1,3-oxazol-5-ona)



A estrutura 4-metil-1,3-oxazol-5-ona (**4M-P1**) é a resultante da substituição do hidrogênio do carbono insaturado no composto 1,3-oxazol-5-ona (**P1**) por um grupo metil. A presença do grupo metil pode ter efeito significativo no mecanismo da reação de isomerização dos oxazóis monossustituídos, desencadeando mudanças significativas nos parâmetros estruturais, eletrônicos e vibracionais nos pontos estacionários (RC, TS e PC). A Figura 18 apresenta a curva de energia potencial, na coordenada C-O referentes a abertura do anel mesoiônico, obtida com o método CASSCF(12,9)/aug-cc-pVDZ. Empregou-se a mesma estratégia de quatro estados e o mesmo conjunto de orbitais da estrutura **P1** (1,3-oxazol-5-ona) nos métodos CASSCF e MR-CISD. Como antes, o conjunto de orbitais selecionados para a realização do cálculo CAS variou consistentemente ao longo das curvas obtidas na

coordenada de reação selecionada. Como se pode observar a presença do substituinte metil não alterou o comportamento do estado fundamental, quando comparado à estrutura **P1**.

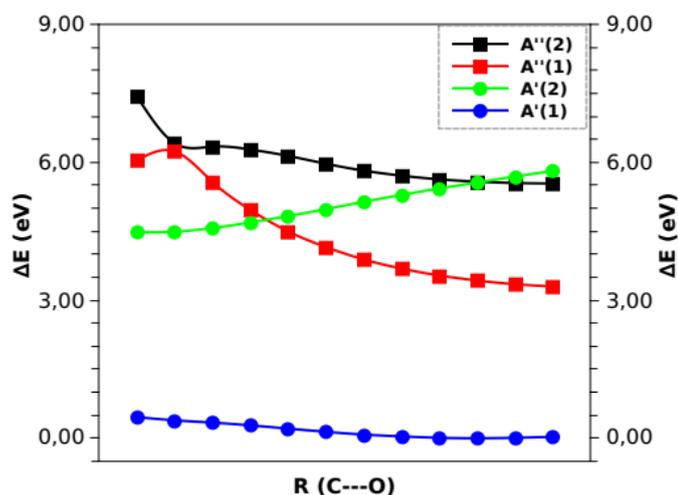


Figura 18: Curvas de energia potencial da estrutura **4M-P1** a nível CASSCF(12,9)/aug-cc-pVDZ.

Embora o método CASSCF não descreva corretamente as energias relativas, sendo necessária a utilização do método MR-CI, é importante para auxiliar na identificação do conjunto de orbitais diretamente envolvidos no mecanismo de reação. As estruturas obtidas com o CASSCF foram reotimizadas com o método MR-CISD no conjunto de base aug-cc-pVDZ. Posteriormente, verificou-se a natureza das excitações verticais, conforme apresentado na Tabela 5.

Tabela 5: Transições verticais para reação de isomerização da estrutura **4M-P1**, obtidas com o método MR-CISD/aug-cc-pVDZ.

Reagente	Coefficiente ²	Transição Eletrônica ^a
1 ¹ A'	0,78	---
2 ¹ A'	0,74	$\pi_{(C-C)} \rightarrow \pi^*_{(C-N)} + \pi^*_{(C-O)}$
1 ¹ A''	0,86	$n_{x(O)} \rightarrow \pi^*_{(C-N)} + \pi^*_{(C-O)}$
2 ¹ A''	0,76	$n_{x(O)} \rightarrow \pi^*_{(C-C)}$
TS	Coefficiente ²	Transição Eletrônica
1 ¹ A'	0,88	---
2 ¹ A'	0,75	$\pi_{(C-C)} \rightarrow \pi^*_{(C-O)} + \pi^*_{(C-N)}$
1 ¹ A''	0,83	$\pi_{(C-C)} \rightarrow \pi^*_{(C-O)} + \sigma^*_{(C-O)}$
2 ¹ A''	0,82	$n_{x(O)} + n_{x(O)} \rightarrow \pi^*_{(C-O)} + \pi^*_{(C-N)}$
Produto	Coefficiente ²	Transição Eletrônica
1 ¹ A'	0,88	---
	0,51	$\pi_{(C-C)} \rightarrow \pi^*_{(C-O)} + \pi^*_{(C-N)^*}$
2 ¹ A'	0,18	$n_{x(O)} \rightarrow \pi^*_{(C-O)}$
	0,14	$n_{x(O)} \rightarrow \pi^*_{(C-O)} / \pi_{(C-C)} \rightarrow \pi^*_{(C-O)} + \pi^*_{(C-N)}$
1 ¹ A''	0,85	$\pi_{(C-C)} \rightarrow \pi^*_{(C-O)}$
2 ¹ A''	0,85	$n_{x(O)} \rightarrow \pi^*_{(C-O)} + \pi^*_{(C-N)}$

^a Vide apêndice.

Os resultados da Tabela 5 mostram que a adição do metil na estrutura 1,3-oxazol-5-ona não influencia significativamente o caráter das transições eletrônicas. No entanto, considerando os resultados obtidos com o método de referência (MR-CISD+Q), o grupo metil aumenta a estabilidade da estrutura cíclica, como mostrado na Tabela 6. O caráter multiconfiguracional justifica os resultados distintos entre os métodos monodeterminantais MP2 e CCSD e o multirreferência MR-CISD.

Tabela 6: Energias relativas (ΔG em kcal·mol⁻¹) entre os pontos estacionários da reação de isomerização da **4M-P1**.

	MP2	CCSD	MR-CISD	MR-CISD+Q
Reagente	0,0	4,2	2,1	0,0
TS	2,1	4,8	4,7	3,1
Produto	1,2	0,0	0,0	0,3

Os resultados dos métodos CCSD e MR-CISD preveem a estrutura acíclica como a energeticamente mais estável, enquanto o resultado MR-CISD+Q (o melhor nível de teoria) prevê que as estruturas cíclica e acíclica são praticamente equivalentes em termos da energia livre reacional. A diferença na estabilidade entre os métodos de maior acurácia (MR-CISD e MR-CISD+Q) são pequenas (aproximadamente de 2,0 kcal·mol⁻¹). Considerando-se os

resultados de referência (MR-CISD+Q/aug-cc-pVDZ), verifica-se que a estrutura **P1** (1,3-oxazol-5-ona) é prevista como tendo seu isômero acíclico mais estável em 2,6 kcal·mol⁻¹ (Figura 17), enquanto a isomerização da estrutura **4M-P1** (4-metil-1,3oxazol-5-ona) apresenta um isômero cíclico mais estável em apenas 0,3 kcal·mol⁻¹ (com uma barreira para a conversão de apenas 3,1 kcal·mol⁻¹).

A respeito do *benchmarking* de funcionais, na Tabela 7 são apresentados os 10 melhores resultados RMSD para os parâmetros estruturais relativos aos pontos estacionários obtidos com os diferentes métodos de estrutura eletrônica (*ab initio* e DFT) em relação ao método MR-CISD/aug-cc-pVDZ.

Tabela 7: Valores RMSD (em Å) em relação aos parâmetros estruturais a nível MR-CISD/aug-cc-pVDZ para as estruturas *reagente*, *estado de transição* e *produto* no processo de isomerização de **4M-P1**.

	Métodos	Reagente	Est. Trans.	Produto
<i>Ab initio</i>	MP2	0,023	0,057	0,040
	CCSD	0,019	0,021	0,020
	CASSCF	0,013	0,020	0,027
HGGA	SOGGA11-X	0,008	0,014	0,013
	BHandHLYP	0,007	0,008	0,007
	X3LYP	0,016	0,026	0,038
	B3LYP	0,019	0,025	0,038
	M06-2X	0,011	0,037	0,007
RS	ωB97	0,010	0,012	0,012
	ωB97X	0,008	0,012	0,015
	ωB97XD	0,007	0,017	0,019
	CAM-B3LYP	0,007	0,025	0,025
DH	mPW2PLYPD	0,016	0,022	0,021

De acordo com os valores de RMSD obtidos com os métodos computacionais apresentados na Tabela 7 os melhores resultados foram obtidos com os funcionais pertencentes as classes HGGA (SOGGA11-X e BHandHLYP) e RS (ωB97, ωB97X e ωB97XD), com desvios menores que os obtidos com os métodos *ab initio* MP2, CCSD e CASSCF.

Como descrito anteriormente para o sistema **P1**, os 5 funcionais em selecionados apresentaram valores de RMSD melhores que os obtidos com os métodos *ab initio* MP2, CCSD e CASSCF. Os funcionais selecionados foram utilizados para a análise dos parâmetros eletrônicos relativos ao sistema **4M-P1**, os quais são apresentados na Figura 19. Todos os

funcionais selecionados indicam a espontaneidade da reação no sentido da estrutura acíclica, o que também é previsto no nível de cálculo MR-CISD (sem a correção de Davidson).

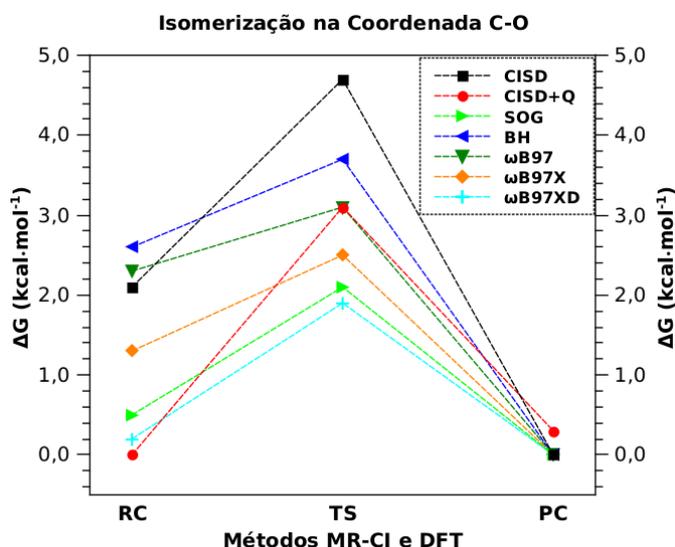
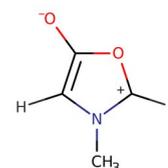


Figura 19: Energias livres de Gibbs para a reação de isomerização da estrutura **4M-P1** com os métodos *ab initio* MR-CISD (sem e com a correção de Davidson) e DFT com os funcionais selecionados.

Os resultados obtidos com os funcionais SOGGA11-X e ω B97XD apresentam valores de energias livres relativas próximos aos do método MR-CISD+Q, principalmente nos pontos estacionários de mínimo (composto cíclico e acíclico).

5.1.1.b Estrutura **3M-P1** (3-metil-1,3-oxazol-5-ona)



A estrutura 3-metil-1,3-oxazol-5-ona (**3M-P1**) é a resultante da substituição do hidrogênio ligado ao nitrogênio no composto 1,3-oxazol-5-ona (**P1**) por um grupo metil. Para este sistema os métodos MP2 e CCSD não foram empregados devido a elevada demanda computacional. Nessa mesma perspectiva, apenas os funcionais previamente selecionados foram empregados.

Na determinação das curvas de energia potencial para a reação de isomerização, obtidas com o método CASSCF/aug-cc-pVDZ, foram aplicadas as mesmas estratégias (quatro

estados) e conjuntos de orbitais das estruturas anteriores. Como antes, o conjunto de orbitais selecionados para a realização do cálculo CASSCF(12,9) variou consistentemente ao longo das curvas obtidas na coordenada de reação selecionada. Os resultados são apresentados na Figura 20.

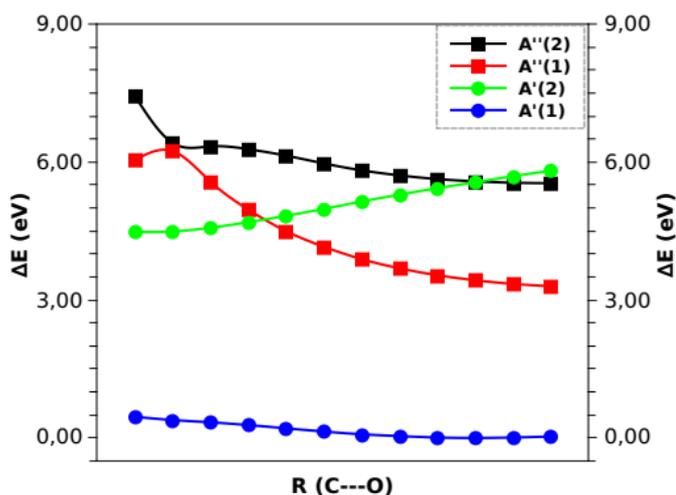


Figura 20: Curvas de energia potencial da estrutura 3M-P1 a nível CASSCF(12,9)/aug-cc-pVDZ.

A curva de energia potencial do estado fundamental não mostra indícios de um estado de transição para a quebra da ligação C-O. No entanto, os pontos estacionários no nível MR-CISD/aug-cc-pVDZ foram caracterizados, a partir dos quais as transições verticais foram determinadas. Os resultados, apresentados na Tabela 8, confirmam o caráter multiconfiguracional das estruturas mesoiônicas e comprovam que o substituinte metil não influencia na natureza das transições.

Na Tabela 9 são apresentados os resultados do RMSD para os parâmetros estruturais relativos aos pontos estacionários obtidos com os funcionais previamente selecionados, calculados em relação ao método MR-CISD/aug-cc-pVDZ. Os funcionais selecionados forneceram bons resultados para os parâmetros geométricos em relação ao método de referência, com custo computacional significativamente inferior.

Tabela 8: Transições verticais para reação de isomerização da estrutura **3M-P1**.

Reagente	Coefficiente ²	Transição Eletrônica ^a
1 ¹ A'	0,78	---
2 ¹ A'	0,76	$\pi_{(C-C)} + n_{y(O)} \rightarrow \pi^*_{(C-N)} + \pi^*_{(C-O)}$
1 ¹ A''	0,84	$n_{x(O)} \rightarrow \pi^*_{(C-N)} + \pi^*_{(C-O)}$
2 ¹ A''	0,85	$\pi_{(C-C)} \rightarrow \sigma^*_{(C-O)}$
TS	Coefficiente ²	Transição Eletrônica
1 ¹ A'	0,89	---
2 ¹ A'	0,73	$\pi_{(C-C)} \rightarrow \pi^*_{(C-O)} + \pi^*_{(C-N)}$
1 ¹ A''	0,84	$\pi_{(C-C)} \rightarrow \pi^*_{(C-O)}$
2 ¹ A''	0,83	$n_{x(O)} \rightarrow \pi^*_{(C-O)} + \pi^*_{(C-N)}$
Produto	Coefficiente ²	Transição Eletrônica
1 ¹ A'	0,89	---
	0,51	$\pi_{(C-C)} \rightarrow \pi^*_{(C-O)}$
2 ¹ A'	0,19	$n_{x(O)} \rightarrow \pi^*_{(C-O)}$
	0,12	$n_{x(O)} \rightarrow \pi^*_{(C-O)} / \pi_{(C-C)} \rightarrow \pi^*_{(C-O)}$
1 ¹ A''	0,85	$\pi_{(C-C)} \rightarrow \pi^*_{(C-O)}$
2 ¹ A''	0,85	$n_{x(O)} \rightarrow \pi^*_{(C-O)}$

^a Vide apêndice.**Tabela 9:** Valores RMSD (em Å) em relação aos parâmetros estruturais a nível MR-CISD/aug-cc-pVDZ para as estruturas *reagente*, *estado de transição* e *produto* no processo de isomerização de **3M-P1**.

	Métodos	Reagente	Est. Trans.	Produto
HGGA	SOGGA11-X	0,008	0,033	0,011
	BHandHLYP	0,009	0,006	0,006
RS	ω B97	0,010	0,015	0,012
	ω B97X	0,007	0,018	0,010
	ω B97XD	0,007	0,038	0,026

Quando comparados aos resultados para os sistemas **P1** (Figura 17) e **4M-P1** (Figura 19), de acordo com os dados apresentados na Figura 21 a presença do metil na posição três no sistema **3M-P1** afeta a estabilidade do sistema cíclico, embora a abertura do anel ainda seja prevista como termodinamicamente favorável e cineticamente menos impedida. Os métodos MR-CISD, BhandHLYP, ω B97 e ω B97X preveem a estrutura acíclica como energeticamente mais estável em menos de 1,0 kcal·mol⁻¹. Dos cinco funcionais utilizados, o ω B97X teve a melhor performance, reproduzindo valores próximos aos do MR-CISD+Q.

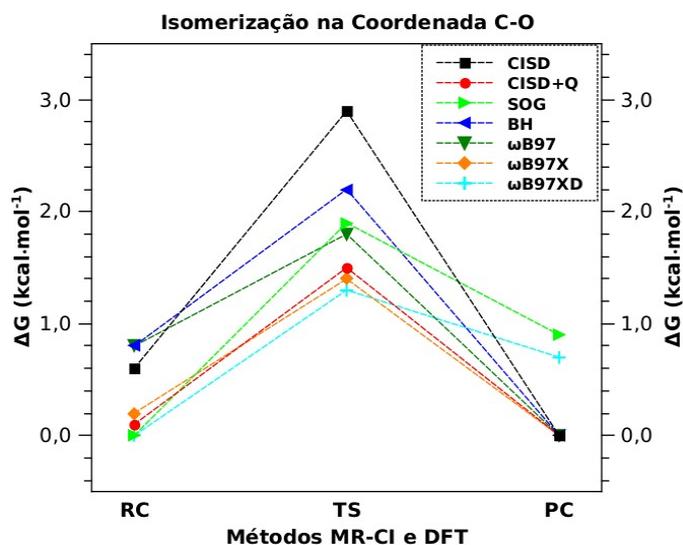
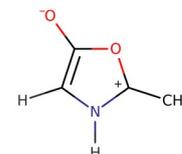


Figura 21: Energias livres de Gibbs para a reação de isomerização da estrutura **3M-P1** com os métodos *ab initio* MR-CISD (sem e com a correção de Davidson) e DFT com os funcionais selecionados.

5.1.1.c Estrutura **2M-P1** (2-metil-1,3-oxazol-5-ona)



Para finalizar os isômeros substituídos com metil, a estrutura 2-metil-1,3-oxazol-5-ona (**2M-P1**) foi investigada com os métodos MR-CISD, SOGGA11-X, BHandHLYP, ω B97, ω B97X e ω B97XD, com o conjunto de base aug-cc-pVDZ. O comportamento das superfícies de energia potencial da estrutura **2M-P1** é bastante similar ao da estrutura **3M-P1** e por isso não são apresentadas nesta seção. O conjunto de orbitais selecionados para a janela do CAS dos isômeros foi utilizado no processo de otimização de geometria e cálculo de frequências dos pontos estacionários com o método MR-CISD. Na Tabela 10 encontra-se as transições verticais extraídas dos pontos estacionários da reação de isomerização da estrutura **2M-P1**, com o método MR-CISD/aug-cc-pVDZ.

Tabela 10: Transições verticais para reação de isomerização da estrutura **2M-P1**.

Reagente	Coefficiente ²	Transição Eletrônica ^a
1 ¹ A'	0,81	---
2 ¹ A'	0,77	$\pi_{(C-C)} \rightarrow \pi^*_{(C-N)} + \pi^*_{(C-O)}$
1 ¹ A''	0,86	$n_{x(O)} \rightarrow \pi^*_{(C-N)} + \pi^*_{(C-O)}$
2 ¹ A''	0,79	$n_{x(O)} \rightarrow \pi^*_{(C-C)}$
TS	0,81	---
1 ¹ A'	0,88	---
2 ¹ A'	0,74	$\pi_{(C-C)} \rightarrow \pi^*_{(C-N)} + \pi^*_{(C-O)}$
1 ¹ A''	0,84	$\pi_{(C-C)} \rightarrow \pi^*_{(C-O)}$
2 ¹ A''	0,82	$n_{x(O)} + n_{x(O)} \rightarrow \pi^*_{(C-O)}$
Produto	Coefficiente ²	Transição Eletrônica
1 ¹ A'	0,88	---
	0,49	$\pi_{(C-C)} \rightarrow \pi^*_{(C-N)} + \pi^*_{(C-O)}$
2 ¹ A'	0,21	$n_{x(O)} \rightarrow \pi^*_{(C-O)}$
	0,13	$\pi_{(C-C)} \rightarrow \pi^*_{(C-O)} / n_{x(O)} \rightarrow \pi^*_{(C-N)} + \pi^*_{(C-O)}$
1 ¹ A''	0,85	$\pi_{(C-C)} \rightarrow \pi^*_{(C-O)}$
2 ¹ A''	0,85	$n_{x(O)} \rightarrow \pi^*_{(C-N)} + \pi^*_{(C-O)}$

^a Vide apêndice.

Os resultados das excitações verticais comprovam que o substituinte metil não influencia na natureza das transições eletrônicas. As estruturas otimizadas a nível MR-CISD/aug-cc-pVDZ foram utilizadas como referência para o cálculo do desvio médio RMSD entre as geometrias obtidas com os funcionais DFT previamente selecionados. Os resultados são apresentados na Tabela 11. De acordo com literatura, considera-se aceitável uma variação RMSD de até 2,0 Å no estudo de macromoléculas, por exemplo, em *docking* molecular.^[81] Como as estruturas investigadas neste trabalho possuem uma quantidade de átomos bem inferior, os valores RMSD devem ser significativamente pequenos para indicar um resultado satisfatório.

Tabela 11: Valores RMSD (em Å) em relação aos parâmetros estruturais a nível MR-CISD/aug-cc-pVDZ para as estruturas *reagente*, *estado de transição* e *produto* no processo de isomerização de **2M-P1**.

	Métodos	Reagente	Est. Trans.	Produto
HGGA	SOGGA11-X	0,007	0,034	0,017
	BHandHLYP	0,008	0,005	0,008
RS	ω B97	0,011	0,012	0,013
	ω B97X	0,007	0,018	0,016
	ω B97XD	0,007	0,043	0,020

Os valores RMSD são consistentes com os obtidos anteriormente com os 5 funcionais selecionados, e as energias livres relativas calculadas para o processo de isomerização são muito próximas dos resultados MR-CISD, como mostrado na Figura 22. É possível observar que o perfil energético para o sistema **2M-P1** é muito similar ao obtido para o sistema **P1** (Figura 17), de modo que o substituinte metil na posição dois favorece a formação da estrutura acíclica.

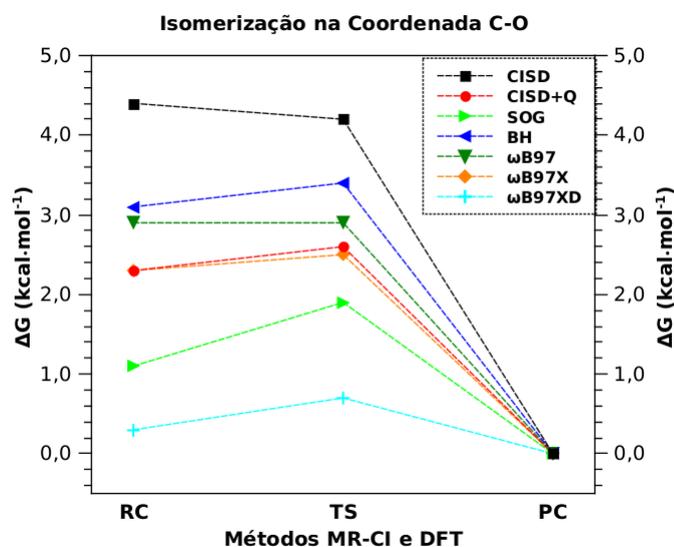


Figura 22: Energias livres de Gibbs para a reação de isomerização da estrutura **2M-P1** com os métodos *ab initio* MR-CISD (sem e com a correção de Davidson) e DFT com os funcionais selecionados.

Para facilitar a análise do que foi obtido neste trabalho até aqui, os resultados MR-CISD (sem e com a correção de Davidson) para o sistema **P1** e seus análogos substituídos foram comparados diretamente, como mostrado nas Figuras 23 e 24. De acordo com os resultados, as maiores barreiras para a abertura do anel mesoiônico são previstas para as estruturas monossustituídas **4M-P1** e **3M-P1** (de apenas $\sim 2,0$ kcal·mol⁻¹), enquanto a estrutura **2M-P1** deve se abrir espontaneamente na coordenada C-O, sem impedimento cinético.

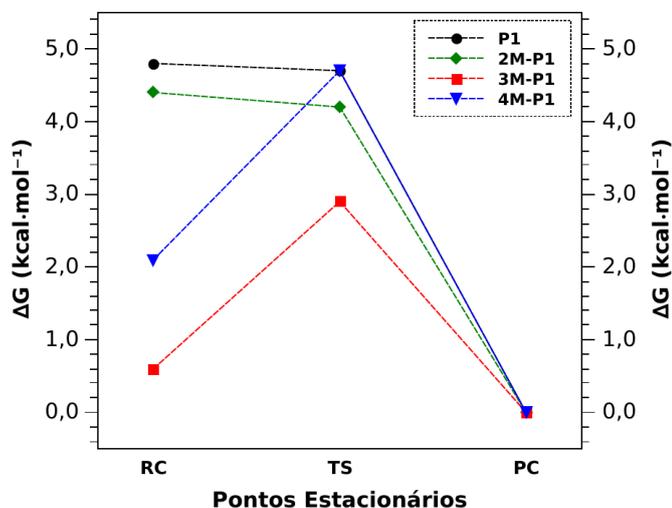


Figura 23: Energias livres para a reação de isomerização da estrutura **P1** e análogos monossustituídos com metil a nível MR-CISD/aug-cc-pVDZ.

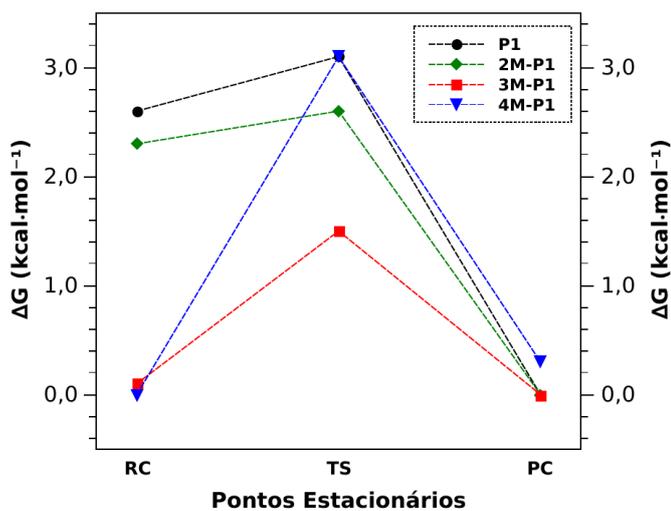


Figura 24: Energias livres para a reação de isomerização da estrutura **P1** e análogos monossustituídos com metil a nível MR-CISD+Q/aug-cc-pVDZ.

5.1.1.d Estrutura 4A-P1 (4-amino-1,3-oxazol-5-ona)



Com o objetivo de aplicar os métodos de estrutura eletrônica com baixa demanda computacional, nessa e nas próximas seções referentes as estruturas **P1** substituídas com os

grupos amina e ciano foram utilizados os funcionais DFT previamente selecionados (SOGGA11-X, BHandHLYP, ω B97, ω B97X e ω B97XD) no processo de *benchmarking*.

Como apresentado nos tópicos anteriores, a presença do grupo metil (ativador fraco) nas posições três e quatro do mesoiônico **P1** teve um pequeno efeito sobre a estabilidade relativa entre as estruturas cíclicas e acíclicas (nos níveis de cálculos MR-CISD e MR-CISD+Q). Nesta perspectiva, buscou-se verificar a estabilidade dos mesoiônicos pela presença de um forte doador π , o grupo amina, na posição 4 (**4A-P1**). Os resultados, obtidos com 3 funcionais selecionados no *benchmarking*, são mostrados na Figura 25 (embora tenha sido possível caracterizar os pontos estacionários do mecanismo com os demais funcionais selecionados, SOGGA11-X e ω B97XD, não se prevê a existência de uma barreira para o processo de isomerização; com o SOGGA11-X a reação é espontânea no sentido do composto acíclico, e com o ω B97XD prevê-se o oposto).

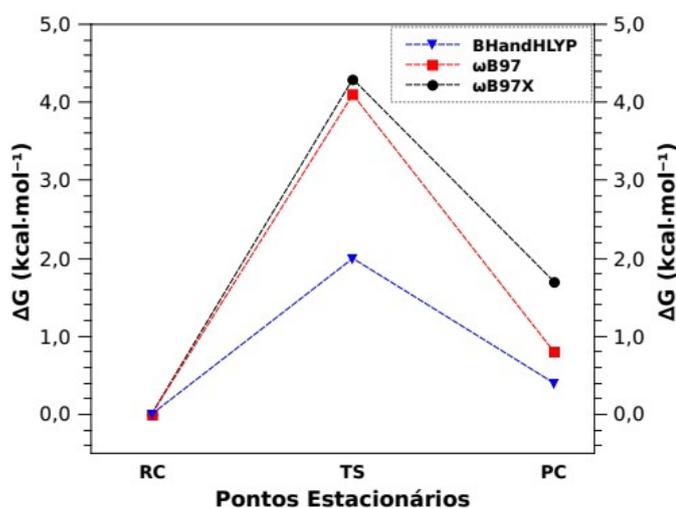
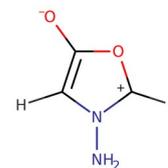


Figura 25: Energias livres de Gibbs para a reação de isomerização da estrutura monossustituída com amina na posição 4 (**4A-P1**) a nível DFT/aug-cc-pVDZ.

De acordo com os resultados obtidos com os funcionais selecionados a amina tem um efeito mais acentuado na estabilidade da estrutura cíclica, havendo uma barreira para a isomerização de apenas 2,0 a 4,0 kcal·mol⁻¹.

5.1.1.e Estrutura 3A-P1 (3-amino-1,3-oxazol-5-ona)



A presença do grupo amina ligado ao nitrogênio no composto 1,3-oxazol-5-ona resulta na estrutura cíclica 3-amino-1,3-oxazol-5-ona (**3A-P1**). Nesta posição a amina não teve uma influência significativa na estabilidade do heterocíclico, como ilustrado na Figura 26.

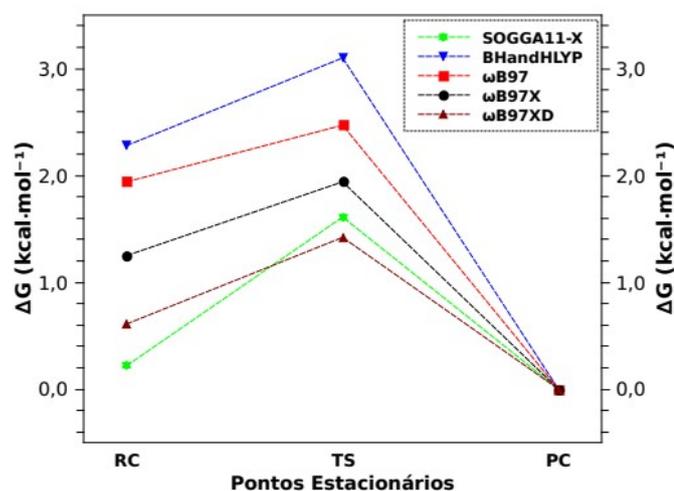


Figura 26: Energias livres de Gibbs para a reação de isomerização da estrutura monossubstituída com amina na posição 3 (**3A-P1**) a nível DFT/aug-cc-pVDZ.

Os resultados obtidos com os funcionais do *benchmarking* indicam que a reação de isomerização na coordenada C-O é espontânea no sentido do composto acíclico, praticamente sem barreira ($\sim 1,0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$), de modo que o grupo amina na posição três não estabiliza o oxazol.

Para finalizar as substituições com o grupo amino, a estrutura 1,3-oxazol-5-ona substituída na posição 2 (**2A-P1**) foi investigada com os funcionais provenientes da calibração com o conjunto de base aug-cc-pVDZ. Os resultados mostram que a estrutura cíclica é instável em relação à acíclica. Nos primeiros ciclos de otimização de geometria ocorre a cisão na ligação C-O.

5.1.1.f Estrutura 4C-P1 (4-ciano-1,3-oxazol-5-ona)



Os mesoiônicos são estruturas que apresentam natureza química semelhante aos compostos aromáticos (pseudoaromático).^[9] Os substituintes metil e amina que são capazes de doar densidade eletrônica ao anel. O metil é um ativador fraco que doa densidade eletrônica ao anel via efeito de hiperconjugação. Os demais substituintes do grupo alquila (etila, propila, etc.) também exibem um efeito doador de elétrons, embora mais fraco (ativadores fracos). Grupos que contêm pares de elétrons, como as aminas, são fortes doadores de elétrons π .^[82] O efeito de um substituinte retirador, como o grupo ciano, também foi investigado. Os resultados obtidos com os funcionais DFT para o sistema substituído com grupo ciano na posição quatro (**4C-P1**) são apresentados na Figura 27.

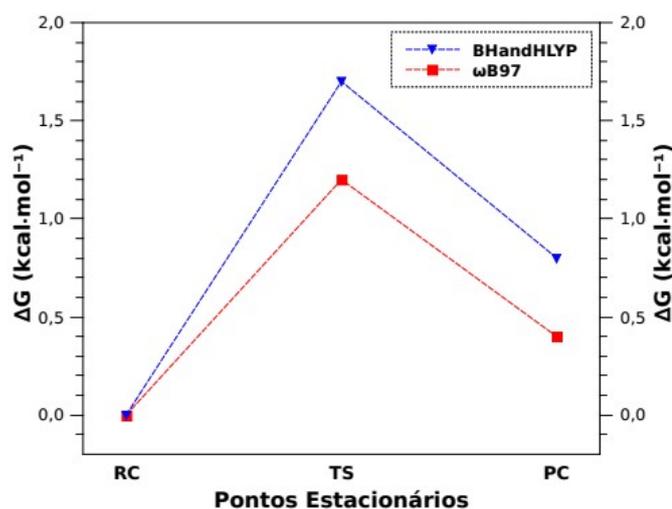
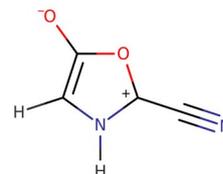


Figura 27: Energias livres de Gibbs para a reação de isomerização da estrutura monossustituída com ciano na posição 4 (**4C-P1**) a nível DFT/aug-cc-pVDZ.

Como apresentado na Figura 27, os pontos estacionários (RC, TS e PC) foram caracterizados com dois funcionais selecionados no *benchmarking*. Os resultados mostram que a estrutura cíclica é energeticamente mais estável. Os demais funcionais (SOGGA11-X, ωB97X e ωB97XD) não preveem a existência de uma estrutura acíclica (a ciclização ocorre espontaneamente nos primeiros ciclos de otimização de geometria do isômero acíclico).

Diferentemente do heterociclo **4C-P1**, o composto 3-ciano-1,3-oxazol-5-ona (**3C-P1**) é instável e só foi caracterizado como acíclico. A estrutura se abre espontaneamente durante a otimização de geometria na coordenada C-O, formando o composto acíclico.

5.1.1.h Estrutura **2C-P1** (2-ciano-1,3-oxazol-5-ona)



Para finalizar as substituições com o grupo ciano, retirador de elétrons, investigou-se a reação de isomerização da estrutura 2-ciano-1,3-oxazol-5ona (**2C-P1**), monossubstituída com ciano na posição dois, empregando-se os funcionais selecionados. Os resultados são apresentados na Figura 28.

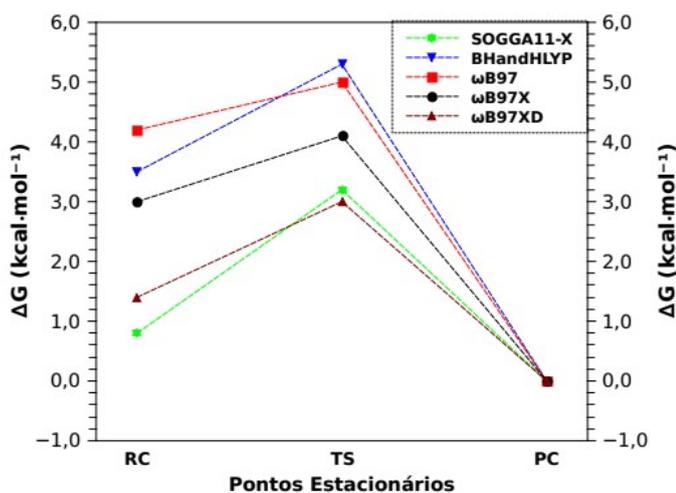


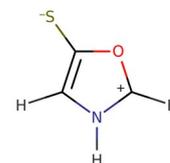
Figura 28: Energias livres de Gibbs para a reação de isomerização da estrutura monossubstituída com ciano na posição 2 (**2C-P1**) a nível DFT/aug-cc-pVDZ.

Os resultados obtidos com os funcionais selecionados evidenciam que o processo de isomerização da estrutura **2C-P1** é espontâneo no sentido do sistema acíclico (entre ~1,0 e ~4,0 kcal·mol⁻¹), com baixo impedimento cinético (menos de 2,5 kcal·mol⁻¹).

Em resumo, para o sistema **P1**:

- Grupos doadores de elétrons (fracos, Figs. 23 e 24, ou fortes, Figs. 25 e 26) nas posições 4 e 3 contribuem para a estabilização do sistema 1,3-oxazol-5-ona (especialmente na posição 4);
- Grupos retiradores de elétrons (Figs. 27 e 28) nas posições 4 e 2 contribuem para a estabilização do sistema 1,3-oxazol-5-ona (especialmente na posição 4).
- Sistemas cíclicos 1,3-oxazol-5-ona estáveis são particularmente favorecidos por modificações na posição 4.

5.1.2 Estrutura P2 (1,3-oxazol-5-tiona)



Como etapa preliminar para verificar a estabilidade da função de onda, os estados estacionários da reação de isomerização (devida à quebra da ligação C-O) do composto 1,3-oxazol-5-tiona (**P2**) foram otimizados e caracterizados, nas multiplicidades *singleto* e *tripleto*, com o método MP2/aug-cc-pVDZ. Posteriormente, a geometria da multiplicidade *singleto* (de menor energia) foi imposta simetria C_s e um cálculo CASSCF(12,9)/aug-cc-pVDZ foi realizado para corrigir a energia. Os resultados obtidos com os métodos MP2 e CASSCF indicam a multiplicidade *singleto* como sendo energeticamente mais estável ($> 35 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, vide Apêndice). As geometrias do *scan* no método MP2 foram usadas na construção das SEPs, a nível CASSCF(12,9), para o estado fundamental e excitados, sendo dois estados de simetria A' e dois de simetria A'' . Este número de estados foi importante para dar consistência às energias e descrever o conjunto de orbitais satisfatoriamente durante a reação de tautomerização. Os resultados são mostrados na Figura 29.

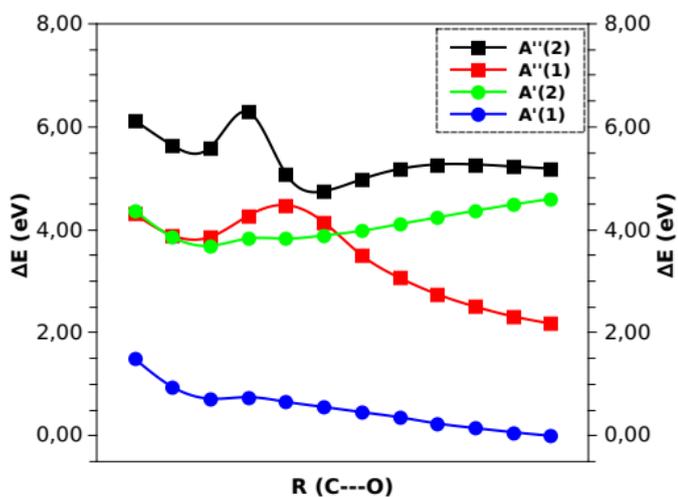


Figura 29: Curvas de energia potencial da estrutura **P2** a nível CASSCF(12,9)/aug-cc-pVDZ.

Como apresentado na Figura 29, a presença de um átomo de enxofre exocíclico no mesoiônico **P2** é suficiente para mostrar, no estado fundamental, os possíveis pontos estacionários, diferentemente da estrutura **P1**. Os orbitais utilizados na construção das SEPs são semelhantes aos da estrutura **P1**, com exceção dos orbitais do átomo de oxigênio exocíclico, que agora são especificamente do átomo de enxofre ($\pi_{(C-S)}$, $\pi^*_{(C-S)}$ e $n_{y(S)}$).

Após a caracterização dos orbitais envolvidos no mecanismo de reação, os pontos estacionários foram otimizados e caracterizados com o método MR-CISD/aug-cc-pVDZ. Na Tabela 12 são descritas as transições verticais envolvidas nos pontos estacionários.

Tabela 12: Transições verticais para reação de isomerização da estrutura **P2**.

Reagente	Coefficiente ²	Transição Eletrônica ^a
1 ¹ A'	0,77	---
2 ¹ A'	0,75	$n_{y(S)} \rightarrow \pi_{(C-N)}^* + \pi_{(C-O)}^*$
1 ¹ A''	0,87	$n_{x(S)} \rightarrow \pi_{(C-N)}^* + \pi_{(C-O)}^*$
2 ¹ A''	0,81	$n_{x(S)} \rightarrow \pi_{(C-C)}^*$
TS	Coefficiente ²	Transição Eletrônica
1 ¹ A'	0,84	---
2 ¹ A'	0,69	$n_{y(S)} \rightarrow \pi_{(C-O)}^*$
	0,13	$n_{x(S)} \rightarrow \sigma_{(C-O)}^*$
1 ¹ A''	0,83	$n_{y(S)} \rightarrow \sigma_{(C-O)}^*$
2 ¹ A''	0,82	$n_{x(S)} \rightarrow \pi_{(C-O)}^*$
Produto	Coefficiente ²	Transição Eletrônica
1 ¹ A'	0,85	---
2 ¹ A'	0,38	$n_{x(S)} + n_{x(O)} \rightarrow \pi_{(C-S)}^*$
	0,26	$n_{y(S)} + \pi_{(C-C)} \rightarrow \pi_{(C-C)}^* + \pi_{(C-O)}^*$
1 ¹ A''	0,86	$n_{y(S)} + \pi_{(C-C)} \rightarrow \pi_{(C-S)}^*$
2 ¹ A''	0,68	$n_{y(S)} + \pi_{(C-C)} \rightarrow \pi_{(C-S)}^*$
	0,11	$n_{x(S)} + n_{x(O)} \rightarrow \pi_{(C-S)}^* / n_{y(S)} + \pi_{(C-C)} \rightarrow \pi_{(C-S)}^*$

^a Vide apêndice.

A cisão da ligação C-O, assim como nas análises das transições verticais nos casos anteriores, aumenta o caráter *multiconfiguracional* da estrutura, como pode ser observado nos pontos estacionários TS (2¹A') e produto (2¹A' e 2¹A''). A variação no peso das configurações está relacionada com a transformação dos orbitais n para σ ou π , com a quebra da ligação. Assim como, os orbitais do tipo n estão envolvidos em todas as transições eletrônicas dos três pontos estacionários (reagente, estado de transição e produto) no mecanismo de isomerização da estrutura **P2**.

Na sequência das análises dos pontos estacionários buscou-se investigar o efeito da presença do enxofre exocíclico na estabilidade do anel mesoiônico. Foram empregados os métodos *ab initio* MP2, CCSD e MR-CISD com o conjunto de funções de base aug-cc-pVDZ. Os resultados são apresentados na Figura 30.

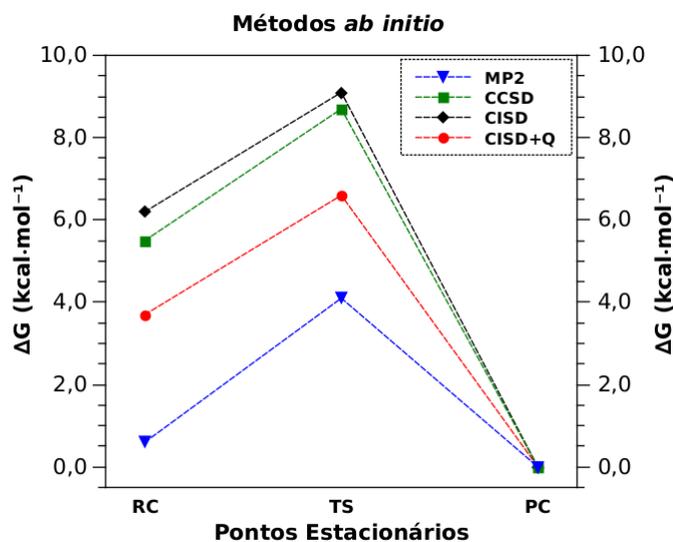


Figura 30: Energias livres de Gibbs para a reação de isomerização da estrutura **P2** com os métodos *ab initio* MP2, CCSD e MR-CISD (sem e com a correção de Davidson).

Os resultados indicam que a reação de tautomerização para a estrutura **P2** apresenta uma energia de ativação superior a $3,0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ nos quatro níveis de cálculo, sendo a reação espontânea no sentido do produto acíclico. No entanto, o método MP2 prevê-se que as estruturas cíclica e acíclica são praticamente equivalentes em termos energéticos (em apenas $0,6 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$). Os resultados CCSD foram os mais próximos dos obtidos como o MR-CISD. Os resultados comprovam que o enxofre exocíclico tem maior efeito na energia de ativação quando comparado a estrutura **P1** com oxigênio exocíclico. Os átomos de oxigênio e enxofre estão no mesmo grupo da tabela periódica e, por terem pares de elétrons livres, são considerados fortes doadores de elétrons π . No entanto, o enxofre, por ser um átomo mais volumoso, a atração eletrostática entre o núcleo e os elétrons de valência diminui (efeito de blindagem), apresentando maior capacidade de doar densidade eletrônica para o anel mesoiônico, o que provoca um aumento na barreira energética da reação de isomerização.

A principal mudança estrutural observada na reação de tautomerização com o sistema **P2** ocorre entre os átomos envolvidos na quebra da ligação C-O. Para identificar quais métodos utilizados conseguem descrever melhor os parâmetros geométricos foram calculados os desvios RMSD para os cinco funcionais previamente selecionados (SOGGA11-X, BHandHLYP, ω B97, ω B97X e ω B97XD), considerando como referência o método MR-CISD/aug-cc-pVDZ. Os resultados são mostrados na Tabela 13.

Tabela 13: Valores RMSD (em Å) em relação aos parâmetros estruturais a nível MR-CISD/aug-cc-pVDZ para as estruturas *reagente*, *estado de transição* e *produto* no processo de isomerização de **P2**.

	Métodos	Reagente	Est. Trans.	Produto
<i>Ab initio</i>	MP2	0,022	0,023	0,035
	CCSD	0,018	0,017	0,015
HGGA	BHandHLYP	0,008	0,008	0,012
	SOGGA11-X	0,007	0,010	0,009
RS	ω B97	0,010	0,010	0,013
	ω B97X	0,008	0,008	0,011
	ω B97XD	0,007	0,010	0,010

Os resultados confirmam que os funcionais selecionados descrevem os parâmetros geométricos próximos aos do MR-CISD, com desvios menores que os obtidos com os métodos *ab initio* MP2 e CCSD. Até este ponto do presente trabalho, os cinco funcionais utilizados têm descrito bem os parâmetros estruturais, eletrônicos e vibracionais dos mesoiônicos estudados.

A análise dos parâmetros eletrônicos, considerando os 5 funcionais selecionados, é apresentada na Figura 31. Os resultados indicam que os funcionais selecionados forneceram resultados satisfatórios quando comparados aos métodos de referência. O funcional BHandHLYP apresentou desempenho semelhante ao método MR-CISD, enquanto os demais (SOGGA11-X, ω B97, ω B97X e ω B97XD) ao MR-CISD+Q. Todos os métodos indicam a espontaneidade da reação no sentido da estrutura acíclica.

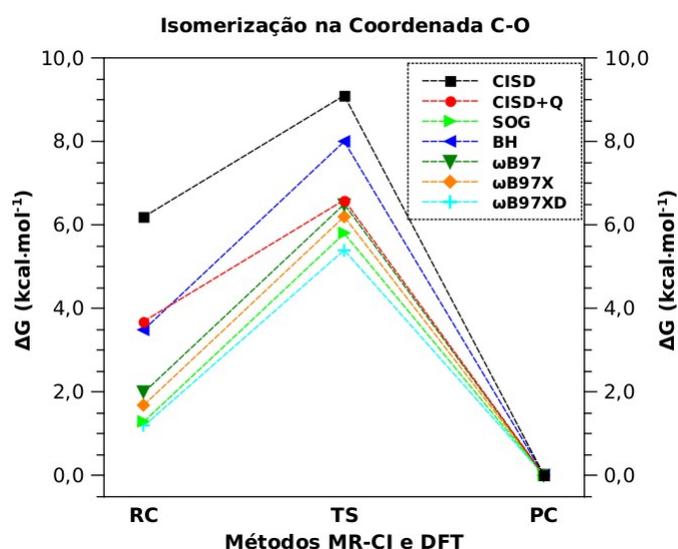
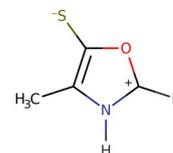


Figura 31: Energias livres de Gibbs para a reação de isomerização da estrutura **P2** com os métodos MR-CISD (sem e com a correção de Davidson) e DFT.

Como visto nas seções anteriores, a estrutura **P1** possui o isômero acíclico como o mais estável. No entanto, devido a efeitos indutivos, a presença de substituintes (especialmente na posição quatro) aumenta a energia do estado de transição e estabiliza o isômero cíclico. Diante desta característica, investigou-se a influência de substituintes na estabilidade de mesoiônicos derivados do composto **P2**. Nas próximas seções serão apresentadas, de forma mais direta e resumida, os resultados referentes as energias relativas (ΔE , eletrônica e nuclear, sem a correção ZPE), obtidas com o método MR-CISD/aug-cc-pVDZ, bem como as energias livres de Gibbs relativas (ΔG), obtidas com o método DFT/aug-cc-pVDZ, empregando-se os funcionais selecionados no processo de *benchmarking* conduzido com o sistema **P1** e alguns de seus derivados. Devido à alta demanda computacional não se executou o cálculo de frequências (necessário para a determinação da energia livre) com o método MR-CISD, bem como cálculos MP2 e CCSD (os quais têm apresentado desempenhos inferiores aos do método DFT com os funcionais previamente selecionados).

5.1.2.a Estrutura 4M-P2 (4-metil-1,3-oxazol-5-tiona)



Os resultados apresentados na Tabela 14 para as energias relativas (ΔE) para o sistema **4M-P2**, obtidas nos níveis MR-CISD e MR-CISD+Q, indicam uma barreira superior a $5,0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ para a reação de isomerização, com estruturas RC e PC próximas em energia (entre $\sim 1,0$ e $\sim 2,0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$). Os pontos estacionários otimizados a nível MR-CISD foram reotimizados e caracterizados com os funcionais selecionados. As energias livres de Gibbs relativas, mostradas na Figura 32, indicam que o metil aumenta ligeiramente a energia do estado de transição em relação à obtida para a estrutura **P2**. Estes resultados são interpretados como um efeito da doação da densidade eletrônica para o heterociclo provida pelo enxofre exocíclico e o substituinte metil na posição quatro, o que, em princípio, pode favorecer o efeito de ressonância, aumentando a estabilidade do anel mesoiônico.

Tabela 14: Energias relativas (ΔE em $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) entre os pontos estacionários da reação de isomerização da **4M-P2**, obtidas a nível MR-CISD/aug-cc-pVDZ.

	ΔE^a		Barreira	
	MR-CISD	MR-CI+Q	MR-CISD	MR-CI+Q
Reagente	2,2	0,0	5,1	5,4
TS	7,3	5,4	---	---
Produto	0,0	0,9	---	---

^aVariação da energia eletrônica e nuclear sem correção ZPE.

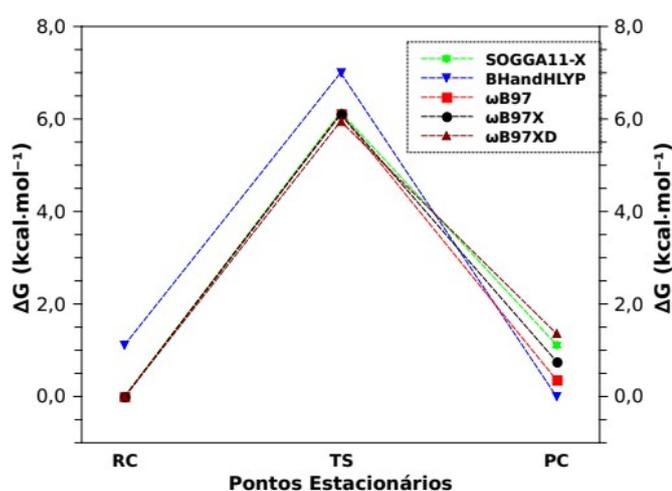
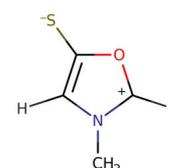


Figura 32: Energias livres de Gibbs para a reação de isomerização da estrutura monossustituída com metil na posição 4 (**4M-P2**) a nível DFT/aug-cc-pVDZ.

5.1.2.b Estrutura **3M-P2** (3-metil-1,3-oxazol-5-tiona)



As energias relativas para o sistema **3M-P2**, obtidas com o método MR-CISD, são apresentadas na Tabela 15. Os resultados indicam que há uma barreira superior a $5,0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ para a abertura do anel mesoiônico, sendo a estrutura cíclica ligeiramente mais estável (entre $0,5$ e $2,4 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$). As energias livres relativas, obtidas com os funcionais previamente selecionados, são mostradas na Figura 33. Os resultados indicam que a presença do substituinte metil na posição três não afeta de forma significativa a energia do estado de transição. No entanto, ocorre uma desestabilização da estrutura acíclica, embora por apenas $\sim 2 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, favorecendo a ciclização espontânea.

Tabela 15: Energias relativas (ΔE em $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) entre os pontos estacionários da reação de isomerização da **3M-P2**, obtidas a nível MR-CISD/aug-cc-pVDZ.

	ΔE^a		Barreira	
	MR-CISD	MR-CI+Q	MR-CISD	MR-CI+Q
Reagente	0,0	0,0		
TS	5,5	5,4	5,5	5,4
Produto	0,5	2,4	---	---

^aVariação da energia eletrônica e nuclear sem correção ZPE.

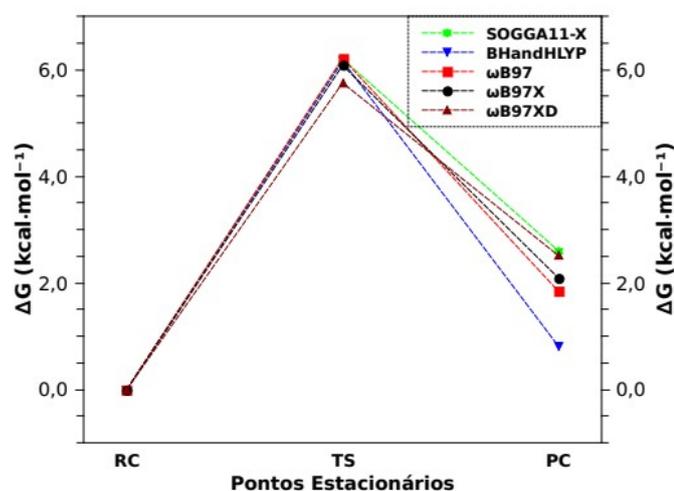
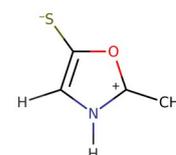


Figura 33: Energias livres de Gibbs para a reação de isomerização da estrutura monossustituída com metil na posição 3 (**3M-P2**) a nível DFT/aug-cc-pVDZ.

5.1.2.c Estrutura **2M-P2** (2-metil-1,3-oxazol-5-tiona)



Para concluir as estruturas monossustituídas com metil, as energias relativas para o sistema **2M-P2**, obtidas com o método MR-CISD, são apresentadas na Tabela 16. Os resultados mostram que as estruturas cíclicas e acíclicas são praticamente equivalentes em energia, com uma barreira superior a $4,0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ no processo de isomerização. As energias livres relativas, obtidas com os funcionais previamente selecionados, são mostradas na Figura 34. Os resultados mostram que a presença do metil aumenta minimamente a estabilidade do heterociclo em relação ao composto **P2**. O resultado BHandHLYP prevê a abertura espontânea do anel (em cerca de $1,5 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$). Os demais funcionais preveem uma

diferença energética desprezível (dentro do erro dos métodos) entre as estruturas cíclica e acíclica.

Tabela 16: Energias relativas (ΔE em kcal·mol⁻¹) entre os pontos estacionários da reação de isomerização da **2M-P2**, obtidas a nível MR-CISD/aug-cc-pVDZ.

	ΔE^a		Barreira	
	MR-CISD	MR-CI+Q	MR-CISD	MR-CI+Q
Reagente	1,5	0,0	4,5	4,8
TS	6,0	4,8	---	---
Produto	0,0	1,3	---	---

^aVarição da energia eletrônica e nuclear sem correção ZPE.

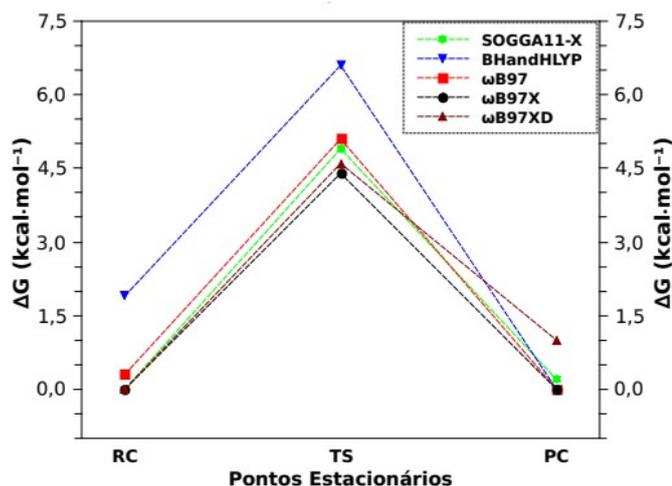
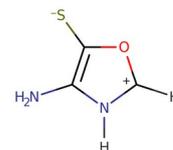


Figura 34: Energias livres de Gibbs para a reação de isomerização da estrutura monossubstituída com metil na posição 2 (**2M-P2**) a nível DFT/aug-cc-pVDZ.

5.1.2.d Estrutura 4A-P2 (4-amino-1,3-oxazol-5-tiona)



As energias livres relativas para o sistema **4A-P2**, obtidas com os funcionais selecionados, são apresentadas na Figura 35.

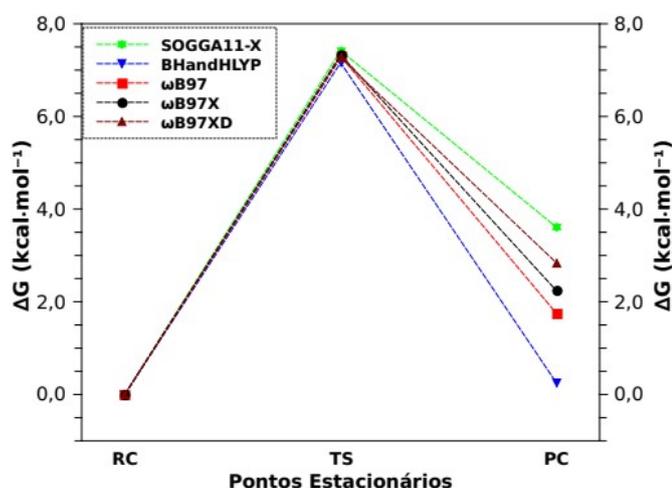
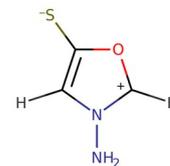


Figura 35: Energias livres de Gibbs para a reação de isomerização da estrutura monossubstituída com amina na posição 4 (**4A-P2**) a nível DFT/aug-cc-pVDZ.

A amina na posição quatro contribui para aumentar a estabilidade da estrutura cíclica (a ciclização é prevista como espontânea, com energia livre entre 0,5 e 3,5 kcal·mol⁻¹) e a barreira da reação de isomerização (em mais de 7,0 kcal·mol⁻¹). Uma explicação para a influência dos substituintes (CH₃ e NH₂) na estabilidade dos heterociclos está na ocorrência de efeitos indutivos. O efeito indutivo ocorre pela diferença de eletronegatividade entre o carbono (*sp*³) da metila e o carbono (*sp*²) do anel mesoiônico, com densidade eletrônica saindo do substituinte em direção ao carbono do anel mesoiônico pela ligação σ . Em geral, o efeito de ressonância predomina sobre o indutivo e este último somente é considerado quando os efeitos de ressonância são desprezíveis.^[83] Portanto, uma maior estabilidade, além de uma maior energia de ativação no mecanismo de formação do tautômero acíclico, pode ser atribuída ao par de elétrons livres presente na amina (um forte doador de elétrons π).

5.1.2.e Estrutura 3A-P2 (3-amino-1,3-oxazol-5-tiona)



As energias livres relativas para o sistema **3A-P2**, obtidas com os funcionais selecionados, são apresentadas na Figura 36.

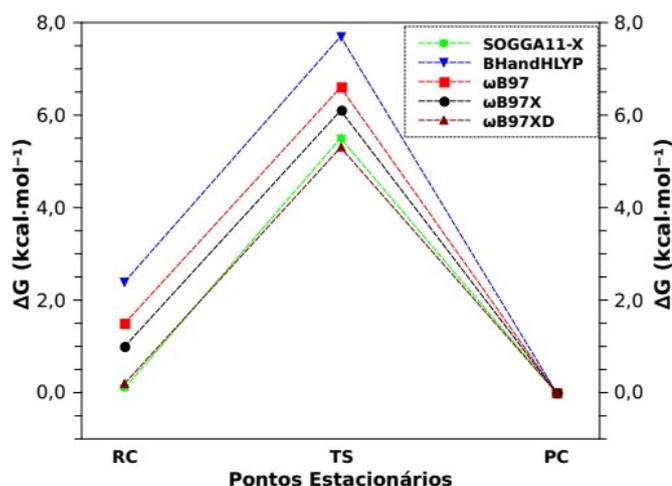
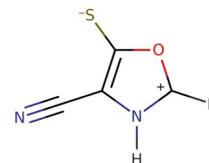


Figura 36: Energias livres de Gibbs para a reação de isomerização da estrutura monossubstituída com amina na posição 3 (**3A-P2**) a nível DFT/aug-cc-pVDZ.

De acordo com os resultados obtidos para o sistema **3A-P2**, a amina na posição três tem pouco efeito sobre as energias relativas, de modo que o perfil energético é bem semelhante ao sistema **P2**. Dessa forma, até este ponto do trabalho verificou-se que a amina na posição quatro, no sistema **4A-P2**, é a que possui o maior efeito na estabilização do sistema **P2**.

Para concluir as estruturas monossubstituídas com amina, procedeu-se a construção do sistema **2A-P2** pela substituição de um hidrogênio na posição dois. Os funcionais selecionados foram empregados, com o conjunto de base aug-cc-pVDZ, visando a determinação dos pontos estacionários referentes à reação de isomerização. No entanto, os resultados a nível da DFT não preveem a existência do heterociclo, uma vez que todos os funcionais empregados levam à abertura do anel durante o processo de otimização da geometria.

5.1.2.f Estrutura 4C-P2 (4-ciano-1,3-oxazol-5-tiona)



As energias livres relativas para o sistema **4C-P2**, obtidas com os funcionais selecionados, são apresentadas na Figura 37.

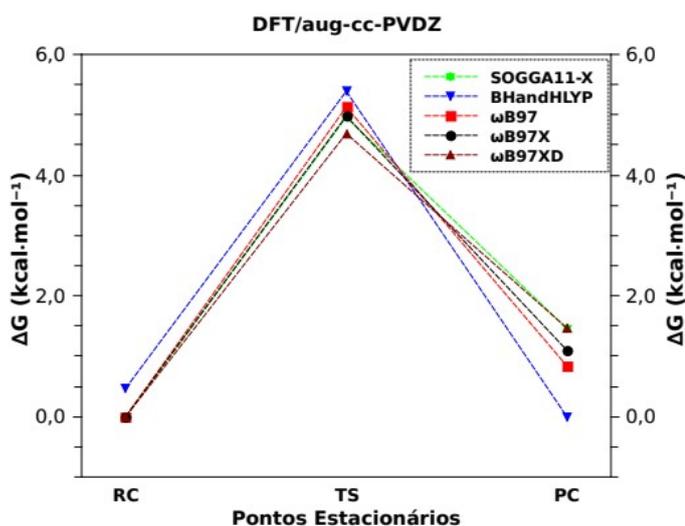
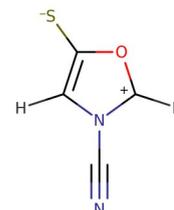


Figura 37: Energias livres de Gibbs para a reação de isomerização da estrutura monossubstituída com ciano na posição 4 (**4C-P2**) a nível DFT/aug-cc-pVDZ.

Com exceção do funcional BHandHLYP, todos os funcionais selecionados preveem que o grupo ciano (um retirador de elétrons) na posição quatro contribui para tornar a estrutura cíclica a mais estável, embora por apenas $\sim 1,0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. As barreiras para a reação de isomerização são estimadas em $\sim 5,0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$.

5.1.2.g Estrutura 3C-P2 (3-Ciano-1,3-oxazol-5-tiona)



As energias livres relativas para o sistema **3C-P2**, obtidas com os funcionais selecionados, são apresentadas na Figura 38.

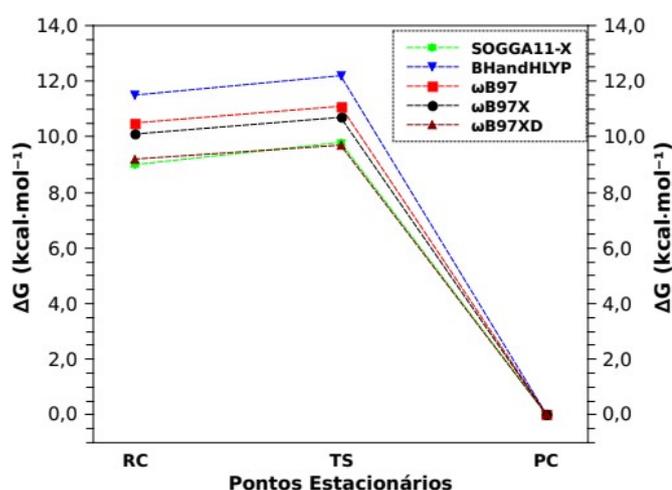
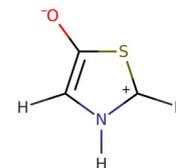


Figura 38: Energias livres de Gibbs para a reação de isomerização da estrutura monossustituída com ciano na posição 3 (**3C-P2**) a nível DFT/aug-cc-pVDZ.

O grupo ciano na posição três, no sistema **3C-P2**, contribui para destabilizar o sistema cíclico, quando comparado ao sistema **P2**, não substituído. De acordo com os resultados apresentados na Figura 38, a reação de isomerização deve ocorrer espontaneamente no sentido da abertura do anel, com energia livre entre ~ 9 e ~ 11 kcal·mol⁻¹, em uma reação praticamente sem barreira (inferior a 1,0 kcal·mol⁻¹). Este resultado é bem semelhante ao observado para a estrutura **P1**, a partir da qual não foi possível obter a estrutura cíclica **3C-P1**.

Em relação a estrutura **P2** substituída com ciano na posição dois (**2C-P1**), não foi possível caracterizar o isômero cíclico, pois a estrutura se abre no processo de otimização. Comportamento similar, quanto à maior estabilidade da estrutura acíclica, foi observado para o sistema **P1**, o que indica que o grupo ciano só estabiliza os oxazóis na posição quatro.

5.1.3 Estrutura P3 (1,3-tiazol-5-ona)



Como estudo preliminar para determinar a estabilidade da função de onda no sistema 1,3-tiazol-5-ona (**P3**), foram caracterizados os pontos estacionários para a abertura do anel mesoiônico na coordenada C-S nas multiplicidades *singleto* e *triplete* com o método MP2/aug-cc-pVDZ. Analogamente aos resultados preliminares nas seções anteriores, a função de onda *singleto* descreve o estado de *spin* de menor energia, nos níveis de cálculos MP2 e CASSCF(12,9)/MP2, ambos com o conjunto de funções de base aug-cc-pVDZ (em mais de 40 kcal·mol⁻¹; vide Apêndice).

Os pontos estacionários obtidos com o método MP2/aug-cc-pVDZ, na multiplicidade *singleto*, mostram que a reação de isomerização na coordenada C-S favorece a formação espontânea de estruturas cíclicas, como mostra a Figura 39.

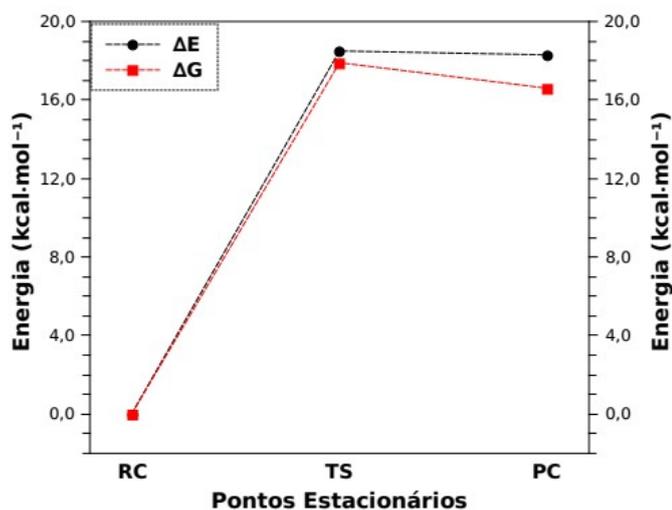


Figura 39: Energias relativas (eletrônica+nuclear e livre de Gibbs) para a reação de isomerização da estrutura **P3** com o método *ab initio* MP2/aug-cc-pVDZ.

Este resultado indica que a presença do enxofre endocíclico aumenta a estabilidade dos compostos azóis cíclicos, sendo necessário uma energia superior a 18,0 kcal·mol⁻¹ (aproximadamente) para ocorrer a reação de tautomerização de abertura do anel mesoiônico na coordenada C-S. Outro aspecto importante obtido com o MP2 está relacionado com a

quebra de simetria: o sistema sai da simetria C_s no estado reagente (cíclico) para C_1 no produto (acíclico).

O grau da aromaticidade dos heterociclos depende do número e dos tipos de heteroátomos, além do tamanho do anel. Para compostos cíclicos com cinco membros, a aromaticidade segue a seguinte ordem: tiofenol > tiazol > pirrol > imidazol > furano > oxazol.^[84] Como os mesoiônicos são estruturas químicas classificadas como pseudoaromáticas,^[9] é condizente que os tiazóis tenham uma maior energia de ativação para abertura do anel, pois apresentem maior estabilidade quando comparados com os oxazóis.

Os métodos CCSD, MR-CISD e os funcionais selecionados do *benchmarking* (SOGGA11-X, BHandHLYP, ω B97, ω B97X e ω B97XD), com a base aug-cc-pVDZ, não possibilitaram descrever a estrutura acíclica. Na otimização de geometria, já nos primeiros ciclos, ocorre a ciclização da estrutura aberta. No entanto, foi obtida uma curva com o método composto MR-CISD+Q/aug-cc-pVDZ//MP2/aug-cc-pVDZ, conforme mostrado na Figura 40.

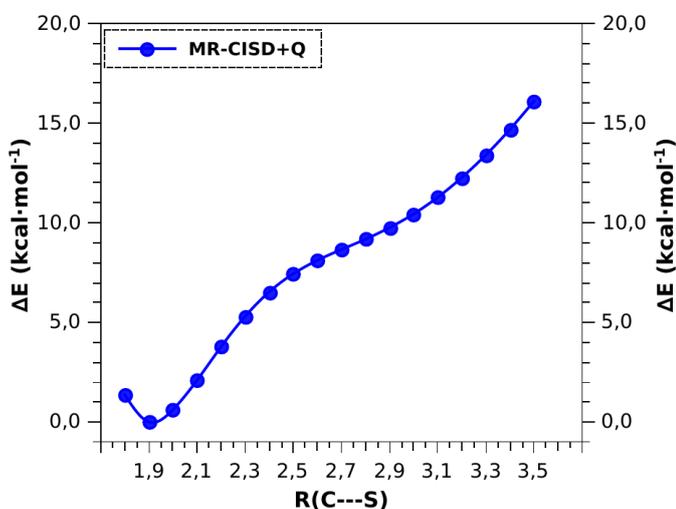


Figura 40: Curva de energia potencial da estrutura **P3** a nível MR-CISD+Q/aug-cc-pVDZ//MP2/aug-cc-pVDZ.

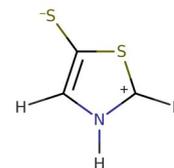
O resultado evidencia que não deve ocorrer a isomerização na coordenada C-S. Com o objetivo de verificar a influência dos substituintes na estabilidade do anel mesoiônico, foram empregados os substituintes metil, amina e ciano, utilizando os funcionais selecionados no *benchmarking*. Os resultados referentes as energias relativas para os diferentes isômeros são apresentados na Tabela 17.

Tabela 17: Energias relativas (em kcal·mol⁻¹) ao isômero de menor energia em função da posição do substituinte para as estruturas derivadas da estrutura **P3**, obtidas com os funcionais selecionados e conjunto de base aug-cc-pVDZ.

Posição	SOGGA11-X	BH&HLYP	ω B97	ω B97X	ω B97XD
Metil					
4	1,9	2,2	2,0	2,0	1,8
3	7,3	6,7	7,0	6,9	6,7
2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Amino					
4	1,1	2,5	1,5	1,6	1,5
3	25,8	27,5	25,7	26,0	26,1
2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Ciano					
4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
3	24,1	24,3	28,8	23,9	23,4
2	4,1	4,9	5,5	5,1	4,5

Diferentemente dos oxazóis (estruturas **P1** e **P2**), que apresentaram uma maior estabilidade do anel mesoiônico com a metila ligada nas posições quatro e três, no tiazol **P3** a metila leva a uma maior estabilidade na posição dois (2-metil-1,3-tiazol-5-ona, **2M-P3**). Em todos os casos não foi possível identificar um tautômero metilado acíclico, o que é um forte indício de que esta estrutura realmente não exista. Analogamente, a amina (forte doador de elétrons π) também favorece a formação de uma estrutura mais estável na posição dois (2-amino-1,3-tiazol-5-ona, **2A-P3**). Assim como nos sistemas metilados, não foi possível identificar um tautômero aminado acíclico, o que sugere que esta estrutura realmente não exista. Quanto ao substituinte ciano, o isômero mais estável é aquele no qual o substituinte se encontra na posição quatro (4-ciano-1,3-tiazol-5-ona, **4C-P3**). Para este conjunto de isômeros, apenas o funcional ω B97 caracterizou os três pontos estacionários na isomerização da estrutura 3-ciano-1,3-tiazol-5-ona (**3C-P3**). No entanto, a energia do estado de transição é mínima (inferior a 1,0 kcal·mol⁻¹) e a reação de isomerização se processa espontaneamente no sentido da ciclização.

5.1.4 Estrutura P4 (1,3-tiazol-5-tiona)



Na abordagem preliminar para identificar a função de onda mais estável no sistema 1,3-tiazol-5-tiona (**P4**) foram empregados os métodos MP2 e CASSCF(12,9)//MP2, ambos com o conjunto de base aug-cc-pVDZ. Determinaram-se os pontos estacionários no nível de teoria MP2 e, posteriormente, foi efetuado uma correção na energia empregando o CASSCF. Os resultados obtidos com MP2 e CASSCF indicam que a função de onda *singlete* é energeticamente mais estável (com uma diferença energética *singlete-triplete* superior a 35,0 kcal·mol⁻¹; vide Apêndice).

Com o método CASSCF(12,9)/aug-cc-pVDZ foram construídas as superfícies de energia potencial para os estados fundamental e excitados, sendo dois estados de simetria A' e dois de simetria A''. Esta quantidade de estados é o número ideal para descrever o conjunto de orbitais ao longo da reação de isomerização na coordenada C-S, assim como para dar consistência as energias. Os resultados obtidos são mostrados na Figura 41.

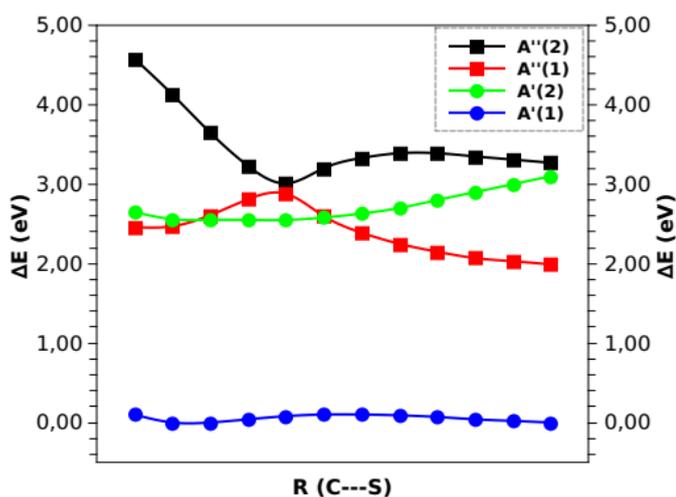


Figura 41: Curvas de energia potencial da estrutura **P4** a nível CASSCF(12,9)/aug-cc-pVDZ.

É perceptivo que a presença do átomo de enxofre nos compostos azoicos têm aumentado a estabilidade do heterocíclico, favorecendo a reação de isomerização no sentido dos compostos cíclicos. Conforme ilustrado na Figura 41, é possível perceber, no estado

fundamental, uma elevação na energia que pode ser caracterizada como um possível ponto estacionário de máximo (estado de transição) que conecta a duas estruturas de mínimo (reagente e produto). Em decorrência da complexidade do sistema não foram realizados cálculos de otimização com o método CASSCF. No entanto, este método foi importante para determinar o conjunto de orbitais durante a quebra da ligação C-S no processo de isomerização.

Para determinar os pontos estacionários empregou-se o método MR-CISD/aug-cc-pVDZ. Na Tabela 18 são apresentadas a natureza das excitações verticais dos pontos estacionários da reação de isomerização na coordenada C-S.

Tabela 18: Transições verticais para reação de isomerização da estrutura **P4**.

Reagente	Coefficiente ²	Transição Eletrônica ^a
1 ¹ A'	0,67	---
	0,22	$n_{y(S)} \rightarrow \pi^*_{(C-N)} + \pi^*_{(C-S)}$
2 ¹ A'	0,65	$n_{y(S)} \rightarrow \pi^*_{(C-N)} + \pi^*_{(C-S)}$
	0,17	---
1 ¹ A''	0,88	$n_{x(S)} \rightarrow \pi^*_{(C-N)} + \pi^*_{(C-S)}$
2 ¹ A''	0,87	$n_{y(S)} \rightarrow \sigma^*_{(C-S)}$
TS	Coefficiente ²	Transição Eletrônica
1 ¹ A'	0,84	---
	0,47	$n_{y(S)} + \pi_{(C-C)} \rightarrow \pi^*_{(C-S)} + \pi^*_{(C-N)}$
2 ¹ A'	0,25	$n_{x(S)} \rightarrow \pi^*_{(C-S)}$
	0,81	$n_{y(S)} + \pi_{(C-C)} \rightarrow \pi^*_{(C-S)}$
2 ¹ A''	0,80	$n_{x(S)} \rightarrow \pi^*_{(C-S)} + \pi^*_{(C-N)}$
Produto	Coefficiente ²	Transição Eletrônica
1 ¹ A'	0,83	---
	0,37	$n_{x(S)} \rightarrow \pi^*_{(C-S)}$
2 ¹ A'	0,29	$n_{y(S)} + \pi_{(C-C)} \rightarrow \pi^*_{(C-S)} + \pi^*_{(C-N)}$
	0,15	$n_{x(S)} \rightarrow \pi^*_{(C-S)} / n_{y(S)} + \pi_{(C-C)} \rightarrow \pi^*_{(C-S)} + \pi^*_{(C-N)}$
1 ¹ A''	0,81	$n_{y(S)} + \pi_{(C-C)} \rightarrow \pi^*_{(C-S)}$
2 ¹ A''	0,82	$n_{x(S)} \rightarrow \pi^*_{(C-S)} + \pi^*_{(C-N)}$

^a Vide apêndice.

Os resultados mostram que as transições eletrônicas na estrutura **P4** são semelhantes aos da estrutura **P1**, com excitações envolvendo principalmente as transições $\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi$ (n do átomo exocíclico). Este tipo de excitações eletrônica também são identificadas em estruturas derivadas dos imidazóis.^[85]

Os parâmetros eletrônicos foram investigados em termos das energias livres relativas dos pontos estacionários para a reação de isomerização utilizando-se os métodos *ab initio* MP2, CCSD e MR-CISD, com o conjunto de funções de base aug-cc-pVDZ. Os resultados são apresentados na Figura 42.

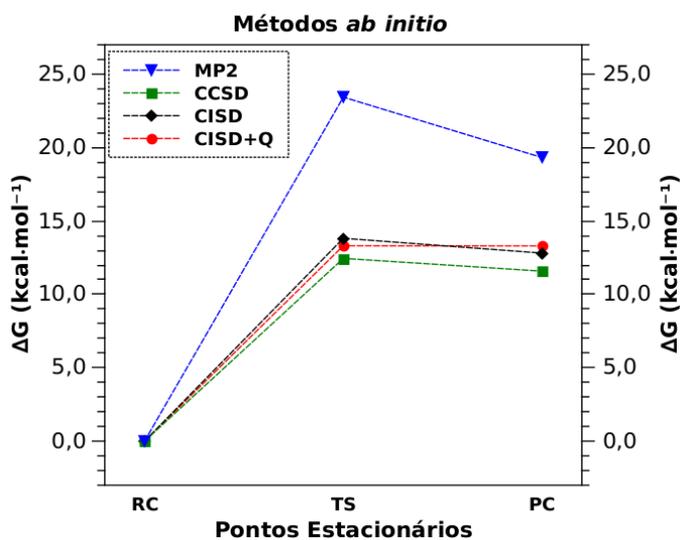


Figura 42: Energias livres de Gibbs para a reação de isomerização da estrutura **P4** com os métodos *ab initio* MP2, CCSD e MR-CISD (sem e com a correção de Davidson).

Assim como verificado para a estrutura **P3**, na estrutura **P4** a presença do enxofre endocíclico aumenta a estabilidade do heterociclo nos diferentes níveis de teoria. De acordo com o método MR-CISD (sem e com a correção de Davidson), é necessária uma energia superior a $13,0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ para ocorrer a tautomerização. O método MP2 superestimou esta energia em relação aos métodos de referência (MR-CISD e MR-CISD+Q), além de quebrar a simetria ao longo da coordenada de reação. Um outro aspecto importante em relação a estrutura **P4** está na caracterização dos três pontos estacionários com os diferentes métodos empregados, uma consequência da presença do átomo de enxofre endo e exocíclico.

Com relação às propriedades estruturais, dos cinco funcionais selecionados apenas dois (ω B97 e ω B97X) foram capazes de caracterizar os pontos estacionários da reação de isomerização, com resultados muito próximos aos do método MR-CISD (sem e com a correção de Davidson). Com os demais funcionais a otimização da estrutura acíclica converge para a estrutura fechada. Para verificar o desempenho dos funcionais na análise dos

parâmetros estruturais foram calculados os desvios RMSD, como apresentados na Tabela 19, tendo como referência os resultados MR-CISD.

Tabela 19: Valores RMSD (em Å) em relação aos parâmetros estruturais a nível MR-CISD/aug-cc-pVDZ para as estruturas *reagente*, *estado de transição* e *produto* no processo de isomerização de **P4**.

	Métodos	Reagente	Est. Trans.	Produto
<i>Ab initio</i>	CCSD	0,021	0,013	0,019
RS	ω B97	0,021	0,012	0,009
	ω B97X	0,017	0,017	0,015

Os valores de RMSD obtidos com os funcionais ω B97 e ω B97X, em relação ao método de referência MR-CISD, confirmaram o bom desempenho destes no tratamento desta classe de moléculas. Como a simetria ao longo da coordenada de reação referente a abertura do anel é quebrada como o método MP2, os valores de RMSD são superiores aos obtidos com os funcionais selecionados, e por esta razão foram suprimidos da Tabela 19.

As energias livres relativas, obtidas com os dois funcionais selecionados e os métodos multirreferência MR-CISD são mostradas na Figura 43.

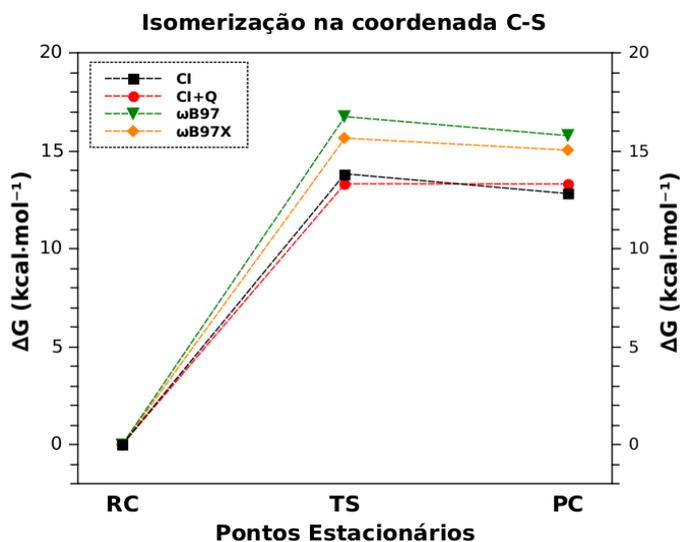


Figura 43: Energias livres de Gibbs para a reação de isomerização da estrutura **P4** com os métodos *ab initio* MR-CISD (sem e com a correção de Davidson) e DFT com os funcionais selecionados.

Os resultados confirmam a boa performance na previsão das energias relativas a partir dos funcionais selecionados. Todos os métodos empregados preveem que a estrutura

cíclica é a mais estável entre ~ 12 e ~ 16 kcal·mol⁻¹, com uma barreira energética entre ~ 13 e ~ 17 kcal·mol⁻¹.

Com o objetivo de verificar a influência dos substituintes na estabilidade do anel na estrutura **P4**, considerando os substituintes metil, amina e ciano, foram empregados os cinco funcionais selecionados no *benchmarking*. Os resultados referentes as energias relativas para os diferentes isômeros são apresentados na Tabela 20.

Tabela 20: Energias relativas (em kcal·mol⁻¹) ao isômero de menor energia em função da posição do substituinte para as estruturas derivadas da estrutura **P4**, obtidas com os funcionais selecionados e conjunto de base aug-cc-pVDZ.

Posição	SOGGA11-X	BH&HLYP	ω B97	ω B97X	ω B97XD
Metil					
4	0,4	0,6	0,1	0,0	0,0
3	7,5	6,8	7,3	7,1	6,4
2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1
Amino					
4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
3	27,4	28,2	27,8	28,0	28,6
2	1,6	0,4	1,2	1,3	2,1
Ciano					
4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
3	23,2	23,2	23,2	23,1	22,8
2	2,6	3,1	4,4	3,9	3,2

Inicialmente, considerando os três isômeros metilados possíveis (**4M-P4**, **3M-P4** e **2M-P4**), similarmente ao observado para a estrutura **P3**, não foi possível caracterizar a existência do isômero acíclico (com exceção da estrutura **2M-P4** com o funcional ω B97, porém com uma barreira de ciclização é inferior a 1,0 kcal·mol⁻¹). Dos heterociclos, o menos estável é o mesoiônico substituído na posição três (**3M-P4**). Este resultado para as estruturas tiazóis **P3** e **P4** substituídas difere do previsto para as oxazóis **P1** e **P2** substituídas, em que se previu os isômeros acíclicos como sendo energeticamente mais estáveis.

Os pontos estacionários das estruturas monossustituídas com amina e ciano foram caracterizadas com três funcionais (BHandHLYP, ω B97 e ω B97X) e conjunto de base aug-cc-pVDZ. No processo de otimização das estruturas acíclicas com os demais funcionais

selecionados ocorre a ciclização. Os resultados das energias livres relativas são apresentados da Figura 44 a 46.

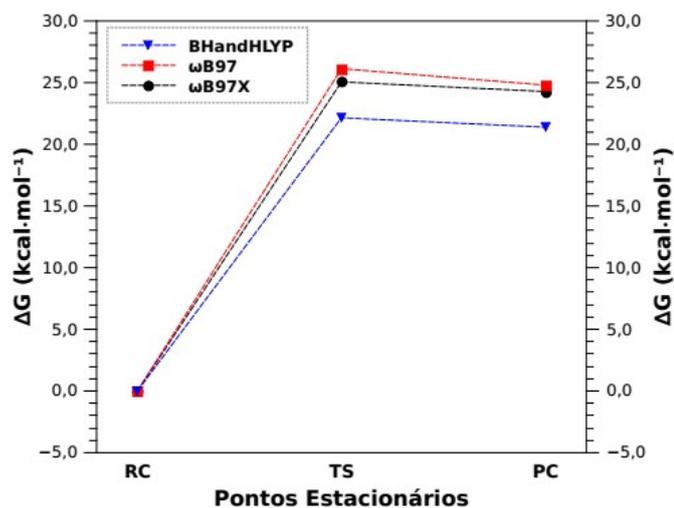


Figura 44: Energias livres de Gibbs para a reação de isomerização da estrutura monossubstituída com amina na posição 4 (4A-P4) a nível DFT/aug-cc-pVDZ.

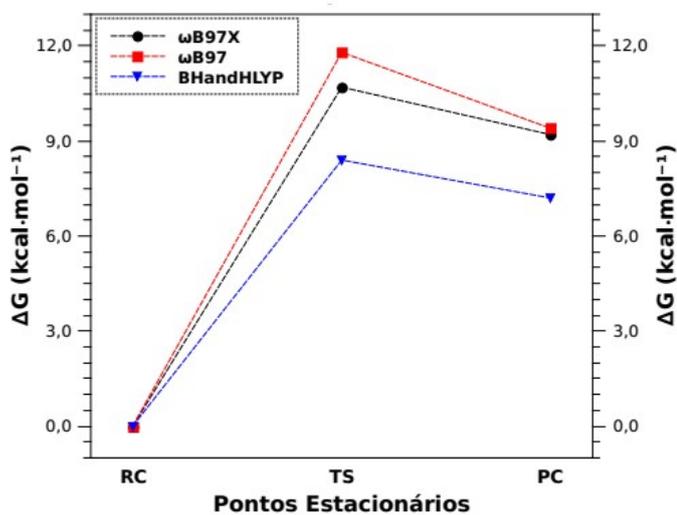


Figura 45: Energias livres de Gibbs para a reação de isomerização da estrutura monossubstituída com ciano na posição 3 (3C-P4) a nível DFT/aug-cc-pVDZ.

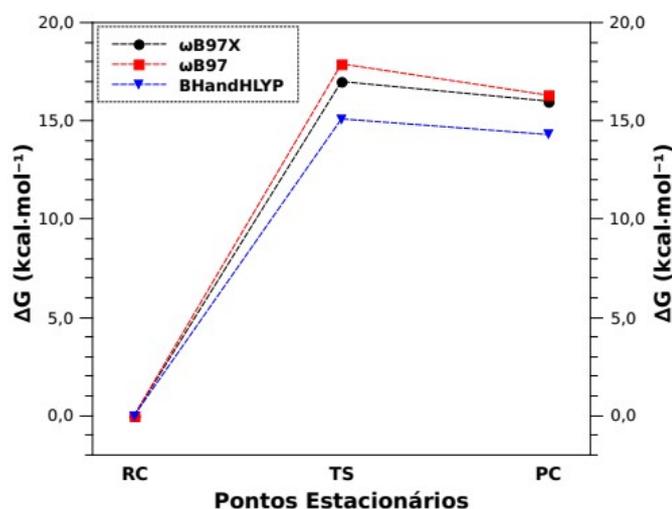


Figura 46: Energias livres de Gibbs para a reação de isomerização da estrutura monossubstituída com ciano posição 2 (**2C-P4**) a nível DFT/aug-cc-pVDZ.

Foi possível caracterizar os pontos estacionários da estrutura monossubstituída com amina na posição quatro (**4A-P4**, Figura 44). Com relação a estrutura **P4** monossubstituída com amina na posição três (**3A-P4**) apenas o funcional ω B97 possibilitou identificar os três pontos estacionários que compõem o mecanismo da reação, com uma barreira de energia inferior a $1,0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ no processo de ciclização. Para a estrutura **P4** monossubstituída com amina na posição dois (**2A-P4**) nenhum dos funcionais prevê a ocorrência da reação de isomerização para formação do composto acíclico. De acordo com os funcionais selecionados, o isômero monossubstituído com amina mais estável é aquele com a amina na posição quatro (**4A-P4**), como apresentado na Tabela 20.

Para concluir o mesoiônico **P4** monossubstituído, verificou-se que a presença do grupo ciano (um forte receptor de elétrons π) na posição quatro resulta apenas na estrutura cíclica (o derivado com ciano mais estável, como apresentado na Tabela 20). No entanto, nas demais posições foi possível caracterizar os pontos estacionários do mecanismo da reação de isomerização com os funcionais BHandHLYP, ω B97 e ω B97X (Figuras 45 e 46). O substituinte ciano na posição três resulta em uma diminuição na energia da barreira por $\sim 4,0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ em relação a estrutura não substituída **P4**. O mecanismo de reação no sentido da ciclização apresenta uma barreira inferior a $2,0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ (com os funcionais BHandHLYP, ω B97 e ω B97X; os demais funcionais não preveem a reação de isomerização

de abertura do anel). O grupo ciano na posição dois (**2C-P4**) não tem um efeito significativo no mecanismo de reação, de modo que praticamente não houve mudança na energia de ativação no mecanismo de reação em relação ao sistema não substituído (**P4**).

5.2 ESTUDO DO CARÁTER DIRRADICALAR DE ANÉIS MESOIÔNICOS (SISTEMAS-MODELO)

Dentre as possíveis estruturas de ressonância dos compostos mesoiônicos há configurações eletrônicas dirradicalares. Estudos teóricos com métodos mono e multirreferência em sistemas contendo enxofre endocíclico indicam que esses sistemas são estáveis.^[19,86] Investigações teóricas similares realizadas com métodos de estrutura eletrônica monorreferência por dos Anjos^[8] e Champagne^[87] indicam que alguns anéis mesoiônicos derivados dos oxazóis são instáveis, formando tautômeros acíclicos, o que pode estar relacionado a um elevado caráter dirradicalar do tautômero cíclico até então não quantificado para essa classe de moléculas.^[88-90]

Em um cálculo multiconfiguracional, o caráter dirradicalar (y) é formalmente definido como duas vezes o peso da configuração de excitação dupla ($y = 2|c_D|^2$, onde c_D é o coeficiente da configuração da dupla excitação do HOMO ao LUMO).^[91-94] No caso de compostos em que o caráter dirradicalar é significativo (como no composto 1,4-dimetileno-ciclohexano),^[95] os orbitais moleculares de fronteira (HOMO e LUMO) devem ser quase degenerados, devendo haver mais de um determinante de peso significativo na descrição da configuração eletrônica.^[96-97] No entanto, embora métodos multirreferência devam ser empregados preferencialmente no tratamento de elétrons fortemente correlacionados,^[98-100] pode-se avaliar o caráter dirradicalar a partir de métodos monorreferência no formalismo irrestrito,^[101] tais como UDFT.^[102,103-107] No formalismo irrestrito o caráter dirradicalar pode ser investigado a partir de três critérios: (i) da diferença entre as energias dos orbitais moleculares de fronteira (HOMO e LUMO),^[108-110] (ii) da diferença de energia entre os estados eletrônicos *singlete-triplete* (vertical e adiabática)^[100,111-112] e (iii) pelos números de ocupação n dos orbitais naturais de fronteira (HONO e LUNO), a partir dos quais o caráter multidirradicalar y_i é definido como:^[91-94,113-118]

$$y_i = 1 - \frac{2T_i}{1 + T_i^2}, \quad T_i = \frac{1}{2}(n_{\text{HONO}-i} - n_{\text{LUNO}+i}), \quad (44)$$

onde T_i é o *overlap* entre os orbitais naturais correspondentes. De acordo com a Equação 44, o caráter dirradicalar pode variar entre 0 (camada fechada, quando $n_{\text{HONO}-i} = 2$ e $n_{\text{LUNO}+i} = 0$) e 1 (100% camada aberta, quando $n_{\text{HONO}-i} = 1$ e $n_{\text{LUNO}+i} = 1$).

O caráter dirradicalar dos sistemas-modelo 1,3-oxazol-5-ona (**P1**), 1,3-oxazol-5-tiona (**P2**), 1,3-tiazol-5-ona (**P3**) e 1,3-tiazol-5-tiona (**P4**) foi investigado com métodos *ab initio* mono (MP2, CCSD QCISD) e multirreferência (MR-CISD). Os sistemas investigados, devido ao seu tamanho, permitem a utilização de um método de maior acurácia (MR-CISD, método de referência deste trabalho), possibilitando a realização de um estudo comparativo entre as previsões realizadas por diferentes métodos de estrutura eletrônica e critérios de análise.⁴ Nesta etapa do trabalho, apenas o caráter dirradicalar mais significativo y_0 (com $i = 0$) foi determinado. No caso de métodos monorreferência o caráter dirradicalar y_0 foi calculado a partir da Equação 44, enquanto com o método multirreferência utilizou-se o peso da configuração de excitação dupla.

Todos os cálculos de estrutura eletrônica monorreferência (MP2, QCISD e CCSD) foram realizados com o programa *Gaussian09*,^[58] utilizando os critérios padrão de convergência, com os conjuntos de funções de base 6-311+G(d) e aug-cc-pVDZ, em fase gasosa e em DMSO. O efeito do solvente foi avaliado com o modelo contínuo de solvatação CPCM,^[119] utilizando modelo topológico (UFF) e método de cavitação (VDW, de *van der Waals*) padrão. Para verificar o efeito da base e a consistência dos resultados nas propriedades investigadas, cálculos MP2 adicionais foram realizados na base aug-cc-pVTZ em fase gasosa para a determinação dos *gaps singleto-tripletto*.

Os mínimos globais foram caracterizados a partir da análise dos modos normais de vibração para as estruturas no estado eletrônico *singleto*. Para as estruturas caracterizadas como cíclicas foram realizados cálculos *single-point* com todos os métodos/bases para o estado *tripletto* restrito. Neste procedimento as estruturas são identificadas como “rígidas” e a diferença de energia associada é chamada de “energia de excitação vertical”. Para verificar o efeito da geometria nas propriedades eletrônicas as estruturas foram reotimizadas no estado *tripletto*, no formalismo irrestrito (UMP2, UQCISD e UCCSD), e os mínimos globais

4 Este estudo resultou na publicação do trabalho: “Diradicalar Character and Ring Stability of Mesoionic Heterocyclic Oxazoles and Thiazoles by Ab Initio Mono and Multi-Reference Methods”, *Molecules*, 25(19), 4524 (2020); doi:10.3390/molecules25194524. No trabalho publicado incluiu-se o método B3LYP devido a uma complementação do trabalho de mestrado “Estudo do Caráter Dirradicalar de Compostos da Classe 1,3-Oxazol e 1,3-Tiazol”, UFPB (2013), os quais não são apresentados aqui por não se tratar do funcional selecionado no processo de *benchmarking*.

caracterizados a partir da análise dos modos normais de vibração. As geometrias otimizadas nos dois estados de multiplicidade (*singlete* e *triplete*) com todos os métodos/bases selecionados são identificadas como “relaxadas”, e a diferença de energia associada é chamada de “adiabática”. Esta estratégia possibilita avaliar o efeito de mudanças estruturais, necessárias para minimizar o custo computacional e, assim, possibilitar expandir o estudo para tratar sistemas maiores.

Cálculos multirreferência MR-CISD foram realizados com o programa *Columbus 7.0*,^[59] com os conjuntos de funções de base 6-311+G(d) e aug-cc-pVDZ. Os heterocíclicos foram caracterizados como pontos estacionários de mínimo na função de onda *singlete*, e cálculos *single-point* foram empregados na multiplicidade *triplete* (energia de excitação vertical). As diferenças de energia *singlete-triplete* foram calculadas incluindo a correção de Davidson (MR-CISD+Q).^[44-45] Os orbitais utilizados no CASSCF(12,9) foram os orbitais *ligantes* ($\sigma_{(C-X)}$, $\pi_{(C-C)}$ e $\pi_{(N-C)}$), os *não-ligantes* ($n_{x(Y)}$ e $n_{y(Y)}$) do átomo exocíclico e $n_{y(X)}$ do átomo endocíclico) e os respectivos *antiligantes* ($\sigma^*_{(C-X)}$, $\pi^*_{(C-C)}$ e $\pi^*_{(N-C)}$).

Os resultados relativos ao primeiro critério utilizado para investigar um possível caráter dirradicalar dos heterociclos investigado são apresentados na Tabela 21. Quanto menor a diferença do *gap* dos orbitais moleculares de fronteira (HOMO e LUMO, E_{HL}) maior o caráter dirradicalar e, conseqüentemente, menor o caráter mesoiônico. Os *gaps* foram determinados a partir dos orbitais moleculares (nível Hartree-Fock) obtidos nos pontos estacionários dos respectivos métodos de estrutura eletrônica, de modo que apenas pequenas diferenças eram esperadas.

Tabela 21: Diferenças de energia HOMO-LUMO (E_{HL}), em eV, para os sistemas investigados.

Método	P1		P2		P3		P4	
	BS1 ^a	BS2 ^b						
Fase Gasosa								
MP2	8,89	8,21	7,94	7,35	8,68	8,15	7,82	7,35
QCISD	8,98	8,31	7,95	7,37	8,78	8,26	7,82	7,37
CCSD	8,95	8,28	7,94	7,36	8,77	8,24	7,81	7,37
	BS3^c	ΔE^d						
MP2	8,09	-0,12	7,23	-0,12	8,04	-0,11	7,23	-0,12
Solvente DMSO								
MP2	9,96	9,09	9,60	8,89	9,63	8,96	9,36	8,82
QCISD	10,06	9,20	9,69	8,99	9,78	9,13	9,50	8,93
CCSD	10,05	9,18	9,69	8,99	9,77	9,11	9,51	8,93

^a BS1: Base 6-311+G(d). ^b BS2: Base aug-cc-pVDZ. ^c BS3: Base aug-cc-pVTZ.

^d ΔE : Variação entre os valores obtidos com a base BS3 e BS2 ($\Delta E = E_{HL}^{BS3} - E_{HL}^{BS2}$).

Conforme apresentado na Tabela 21, o menor *gap* HOMO-LUMO (em destaque) ocorre nos heterociclos 1,3-oxazol-5-tiona (**P2**) e 1,3-tiazol-5-tiona (**P4**) em fase gasosa (aproximadamente 7,9 e 7,4 eV com os conjuntos de base 6-311+G(d) e aug-cc-pVDZ, respectivamente). Estes valores são significativamente altos, o que indica (qualitativamente) um caráter dirradicalar muito pequeno.^[120-121] Em todos os casos o solvente contribui para aumentar o *gap* HOMO-LUMO, sendo este efeito mais significativo do que o associado ao aumento do conjunto de base (os resultados MP2 com a base aug-cc-pVTZ levam a uma redução média de cerca de 0,12 eV em relação aos obtidos com a base aug-cc-pVDZ, enquanto o efeito do solvente é o de aumentar o *gap* em mais de 1,0 eV).

A Tabela 22 apresenta o *gap* de energia *singleto-triplete* (E_{ST}) obtidos a partir das geometrias rígidas (valores triplete nas geometrias *singleto*) e relaxadas (geometrias otimizadas nas duas multiplicidades, exceto com o método MR-CISD). Em todos os casos, os resultados apresentam pouca dependência com o conjunto de base, sendo o estado eletrônico triplete o de maior energia (valores positivos para E_{ST} para as energias de excitação vertical e adiabática).

Tabela 22: Diferenças de energia *singleto-triplete* (E_{ST}), em eV, para os sistemas investigados.

Método	P1		P2		P3		P4	
	BS1 ^a	BS2 ^b						
Vertical / Fase Gasosa								
MP2	3,31	3,31	2,93	2,99	3,05	3,07	2,57	2,66
QCISD	2,83	2,80	2,35	2,36	2,30	2,27	1,81	1,83
CCSD	2,77	2,75	2,33	2,36	2,28	2,26	1,81	1,84
MRCI^c	3,29	3,34	2,86	2,86	2,73	2,74	2,19	2,24
Adiabática / Fase Gasosa								
MP2	2,30	2,38	2,15	2,30	2,53	2,61	2,12	2,26
QCISD	1,68	1,72	1,46	1,53	1,70	1,72	1,37	1,42
CCSD	1,66	1,70	1,45	1,53	1,68	1,71	1,35	1,42
Vertical / Solvente DMSO								
MP2	3,46	3,44	3,40	3,46	3,17	3,16	2,93	3,00
QCISD	3,04	3,00	2,95	2,97	2,56	2,51	2,38	2,39
CCSD	3,03	2,99	2,96	2,50	2,55	2,42	2,40	2,99
Adiabática / Solvente DMSO								
MP2	2,52	2,89	2,60	2,94	2,65	2,82	2,46	2,63
QCISD	2,01	2,34	2,08	2,43	1,96	2,08	1,90	2,03
CCSD	2,00	2,33	2,08	2,44	1,95	2,07	1,91	2,04

^a BS1: Base 6-311+G(d). ^b BS2: Base aug-cc-pVDZ. ^c MRCI: MR-CISD+Q.

De acordo com os dados da Tabela 22, em todos os métodos monorreferência é observada uma redução significativa nos valores de energia E_{ST} com o relaxamento da geometria (geometria reotimizada no estado tripleto). Os métodos MP2 (vertical e adiabático) e MR-CISD+Q (vertical), quando comparados com os demais métodos, apresentam resultados sistematicamente superiores para todas as estruturas. Nas estruturas investigadas a menor diferença energética *singleto-triplete* (em fase gasosa) é observada nos heterociclos 1,3-oxazol-5-tiona (**P2**) e 1,3-tiazol-5-tiona (**P4**), mas com valores significativamente elevados ($E_{ST} > 1,3$ eV) para caracterizar um dirradical (valor bem acima de $k_B T$).^[68,122] Em todos os casos o solvente contribui para aumentar os valores do *gap* E_{ST} .

O caráter dirradicalar dos heterocíclicos mesoiônicos, quantificado pelo parâmetro y_0 , com as estruturas rígidas (na geometria *singleto*) e relaxadas (apenas nos casos monorreferência), está resumido na Tabela 23. Mais uma vez, os resultados são pouco dependente da base. De acordo com este parâmetro, o caráter dirradicalar (no vácuo e em DMSO), a partir dos métodos monorreferência (MP2, QCISD e CCSD), em todo caso, é inferior a 1,0 %, o que sugere a predominância do caráter mesoiônico. Este resultado está de

acordo com o obtido pelo método MR-CISD, para o qual o caráter dirradicalar é inferior 2,5 %.

Tabela 23: Valores percentuais de y_0 para os mesoiônicos investigados em fase gasosa e em solvente DMSO.

Método	P1		P2		P3		P4	
	Rígido	Relax.	Rígido	Relax.	Rígido	Relax.	Rígido	Relax.
6-311+G(d) / Fase Gasosa								
MP2	0,23	0,23	0,24	0,24	0,09	0,35	0,10	0,33
QCISD	0,40	0,40	0,42	0,42	0,20	0,21	0,22	0,54
CCSD	0,32	0,32	0,33	0,33	0,18	0,18	0,20	0,39
MRCI ^a	---b	2,36	---b	1,61	---b	1,87	---b	2,03
aug-cc-pVDZ / Fase Gasosa								
MP2	0,25	0,25	0,26	0,26	0,11	0,37	0,12	0,35
QCISD	0,42	0,42	0,44	0,44	0,22	0,23	0,24	0,56
CCSD	0,34	0,34	0,35	0,35	0,20	0,20	0,22	0,41
MRCI ^a	---b	1,53	---b	1,64	---b	1,67	---b	1,95
6-311+G(d) / Solvente DMSO								
MP2	0,21	0,21	0,21	0,21	0,12	0,27	0,25	0,25
QCISD	0,35	0,35	0,29	0,34	0,26	0,42	0,38	0,38
CCSD	0,29	0,29	0,29	0,29	0,20	0,34	0,33	0,33
aug-cc-pVDZ / Solvente DMSO								
MP2	0,23	0,23	0,24	0,24	0,13	0,29	0,18	0,27
QCISD	0,37	0,37	0,36	0,36	0,25	0,45	0,23	0,41
CCSD	0,31	0,31	0,31	0,31	0,21	0,36	0,21	0,35

^a MRCI: MR-CISD. ^b Para essa propriedade não foi realizado cálculo *single-point* com o MR-CISD.

Até o momento todos os critérios investigados indicam que os heterociclos tem um caráter dirradicalar desprezível e, portanto, a instabilidade dos oxazóis (formação de tautômeros acíclicos) deve ser atribuída a outra propriedade estrutural ainda não identificada. Com o intuito de identificar a causa desta instabilidade a partir da análise de outras propriedades eletrônicas os momentos dipolares dos compostos heterociclos foram determinados em fase gasosa e em solvente DMSO, os quais são apresentados na Tabela 24. Os momentos de dipolo foram determinados a partir das funções de onda do *singlete* restrito (μ_{1r}) e *tripleto* irrestrito (μ_{3u}). Para o caso do tripleto foram consideradas as geometrias rígidas (objetivando identificar o efeito da função de onda utilizada) e relaxadas (otimizada). Em todos os casos o resultado é pouco dependente do conjunto de funções de base.

Tabela 24: Momentos dipolares (μ), em Debye (D), para funções de onda *singlete* (μ_{1r}) e *tripleto* (μ_{3u}) (rígida/relaxada), em fase gasosa e em solvente DMSO.

Método	P1		P2		P3		P4	
	μ_{1r}	μ_{3u}	μ_{1r}	μ_{3u}	μ_{1r}	μ_{3u}	μ_{1r}	μ_{3u}
6-311+G(d) / Fase Gasosa								
MP2	7,31	6,22/5,28	8,86	5,48/4,86	6,51	6,19/5,19	8,08	5,71/4,95
QCISD	7,59	5,42/4,77	9,39	4,20/3,91	6,94	5,22/4,46	8,78	4,41/3,89
CCSD	7,71	5,42/4,98	9,53	4,27/3,91	7,00	5,23/4,59	8,92	4,43/3,84
MRCI ^a	7,48	5,74 ^b	9,38	5,14 ^b	6,70	5,45 ^b	8,39	4,82 ^b
aug-cc-pVDZ / Fase Gasosa								
MP2	6,99	6,03/5,17	8,69	5,47/4,99	6,24	6,13/5,13	7,93	5,78/5,23
QCISD	7,27	5,22/4,86	9,29	4,14/3,93	6,68	5,13/4,40	8,71	4,34/3,97
CCSD	7,39	5,22/4,85	9,41	4,14/3,86	6,73	5,14/4,52	8,83	4,35/3,96
MRCI ^a	7,28	5,48 ^b	9,23	4,82 ^b	6,57	5,41 ^b	8,31	4,60 ^b
6-311+G(d) / Solvente DMSO								
MP2	10,28	10,3/7,02	13,52	13,5/8,47	9,41	9,41/7,33	13,20	13,2/8,30
QCISD	10,61	10,6/6,38	13,98	14,0/5,72	10,03	10,0/6,22	13,93	13,9/5,85
CCSD	10,71	10,7/6,39	14,08	14,1/5,73	10,13	10,1/6,22	14,02	14,0/5,83
aug-cc-pVDZ / Solvente DMSO								
MP2	11,15	7,16/7,29	14,72	5,85/7,51	10,66	7,06/7,03	14,70	6,17/7,48
QCISD	11,23	7,04/7,26	14,91	5,56/6,84	10,89	6,91/6,94	15,00	5,85/6,74
CCSD	11,23	7,04/7,24	14,92	5,56/6,84	10,86	5,56/6,94	15,00	5,85/6,75

^a MRCI: MR-CISD. ^b Para essa propriedade não foi realizado cálculo de otimização no estado *tripleto* com o MR-CISD.

O estado eletrônico de multiplicidade *singlete* contém os maiores momentos dipolares, sendo mais pronunciado com a presença do solvente, o que indica uma maior separação de carga e, conseqüentemente, um caráter mesoiônico elevado.^[9,11] O menor momento de dipolo em fase gasosa foi identificado na estrutura 1,3-tiazol-5-ona (**P3**, em média 6,70 D para μ_{1r} , dentro da faixa característica para compostos mesoiônicos, 5-15 D).^[123] Além disso, o efeito do relaxamento da geometria no estado *tripleto* é o de reduzir sistematicamente o momento de dipolo nos diferentes níveis de teoria. Em geral, os resultados QCISD e CCSD, independente da base, foram os mais próximos dos valores MR-CISD.

Os mesoiônicos são estruturas neutras com grande separação de carga, e cujas cargas formais se localizam em duas regiões bem definidas: uma, de carga negativa (onde se localiza o orbital HOMO), está associada aos átomos exocíclicos, e outra, de carga positiva (onde se localiza o orbital LUMO), associada a átomos endocíclicos (Figura 47).^[20,68,124-126] As cargas nos grupos atômicos exo (átomos 1-4) e endocíclicos (átomos 5-9) foram investigadas e os resultados estão resumidos na Tabela 25, referentes aos particionamento de carga NBO.^[25-27]

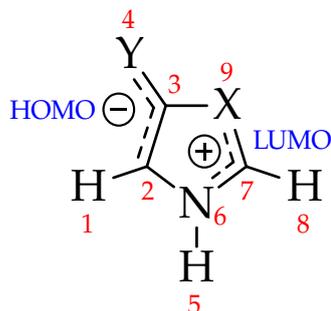


Figura 47: Separação de carga dos compostos mesoiônicos.

Tabela 25: Cargas NBO nos grupos de átomos exo e endocíclicos. Os valores entre parênteses correspondem às cargas dos átomos exo Y e endo X.

Estruturas	Métodos	Átomos Endo	Átomos Exo
6-311+G(d) / Fase Gasosa			
P1	MP2	+0,029 (-0,601)	-0,028 (-0,728)
	QCISD	+0,037 (-0,603)	-0,038 (-0,727)
	CCSD	+0,042 (-0,597)	-0,041 (-0,729)
P2	MP2	+0,095 (-0,542)	-0,095 (-0,300)
	QCISD	+0,116 (-0,538)	-0,116 (-0,320)
	CCSD	+0,114 (-0,538)	-0,114 (-0,321)
P3	MP2	+0,329 (+0,273)	-0,329 (-0,738)
	QCISD	+0,345 (+0,255)	-0,344 (-0,740)
	CCSD	+0,343 (+0,257)	-0,344 (-0,739)
P4	MP2	+0,514 (+0,459)	-0,514 (-0,294)
	QCISD	+0,545 (+0,450)	-0,537 (-0,318)
	CCSD	+0,537 (+0,454)	-0,538 (-0,318)
aug-cc-pVDZ / Fase Gasosa			
P1	MP2	+0,004 (-0,640)	-0,005 (-0,757)
	QCISD	+0,017 (-0,642)	-0,017 (-0,756)
	CCSD	+0,019 (-0,637)	-0,019 (-0,759)
P2	MP2	+0,077 (-0,573)	-0,077 (-0,300)
	QCISD	+0,099 (-0,573)	-0,100 (-0,321)
	CCSD	+0,101 (-0,570)	-0,100 (-0,323)
P3	MP2	+0,318 (+0,275)	-0,317 (-0,761)
	QCISD	+0,336 (+0,256)	-0,335 (-0,764)
	CCSD	+0,335 (+0,259)	-0,334 (-0,762)
P4	MP2	+0,509 (+0,467)	-0,509 (-0,302)
	QCISD	+0,536 (+0,458)	-0,536 (-0,329)
	CCSD	+0,538 (+0,463)	-0,537 (-0,329)

Tabela 25 (cont.): Cargas NBO nos grupos de átomos exo e endocíclicos. Os valores entre parênteses correspondem às cargas dos átomos exo Y e endo X.

aug-cc-pVDZ / Solvente DMSO			
P1	MP2	+0,139 (-0,636)	-0,139 (-0,871)
	QCISD	+0,125 (-0,636)	-0,125 (-0,874)
	CCSD	+0,126 (-0,634)	-0,126 (-0,875)
P2	MP2	+0,215 (-0,575)	-0,215 (-0,513)
	QCISD	+0,226 (-0,576)	-0,226 (-0,527)
	CCSD	+0,227 (-0,575)	-0,227 (-0,529)
P3	MP2	+0,475 (+0,312)	-0,475 (-0,872)
	QCISD	+0,490 (+0,289)	-0,490 (-0,877)
	CCSD	+0,492 (+0,294)	-0,492 (-0,876)
P4	MP2	+0,706 (+0,507)	-0,706 (-0,526)
	QCISD	+0,714 (+0,486)	-0,714 (-0,541)
	CCSD	+0,715 (+0,489)	-0,715 (-0,542)

De acordo com os resultados da Tabela 25, embora todos os sistemas se enquadrem na definição para compostos mesoiônicos,^[9,11] observa-se que os sistemas **P1** e **P2** apresentam cargas negativas menores no grupo atômico exocíclico. Nestes sistemas, parte da carga negativa é deslocada para o átomo de oxigênio endocíclico (posição 9, Figura 4), o que se atribui à sua alta eletronegatividade. Este deslocamento de carga pode ser verificado a partir dos mapas de potencial eletrostático, determinados no nível MP2/aug-cc-pVDZ (Figura 48; resultados similares foram obtidos com os demais métodos e conjunto de base). Deste modo, a alta eletronegatividade do oxigênio nos oxazóis resulta em estruturas que, embora se enquadrem no modelo mesoiônico quanto à separação global de carga, podem ter sua conhecida instabilidade^[8,35,87] relacionada a um efeito puramente eletrostático, de modo que as cargas parciais de mesmo sinal nos átomos Y₄ e O₉ podem enfraquecer a ligação entre os átomos C₃ e O₉. Nos sistemas **P3** e **P4** as cargas parciais nos átomos Y₄ e S₉ possuem sinais opostos, levando ao efeito oposto.

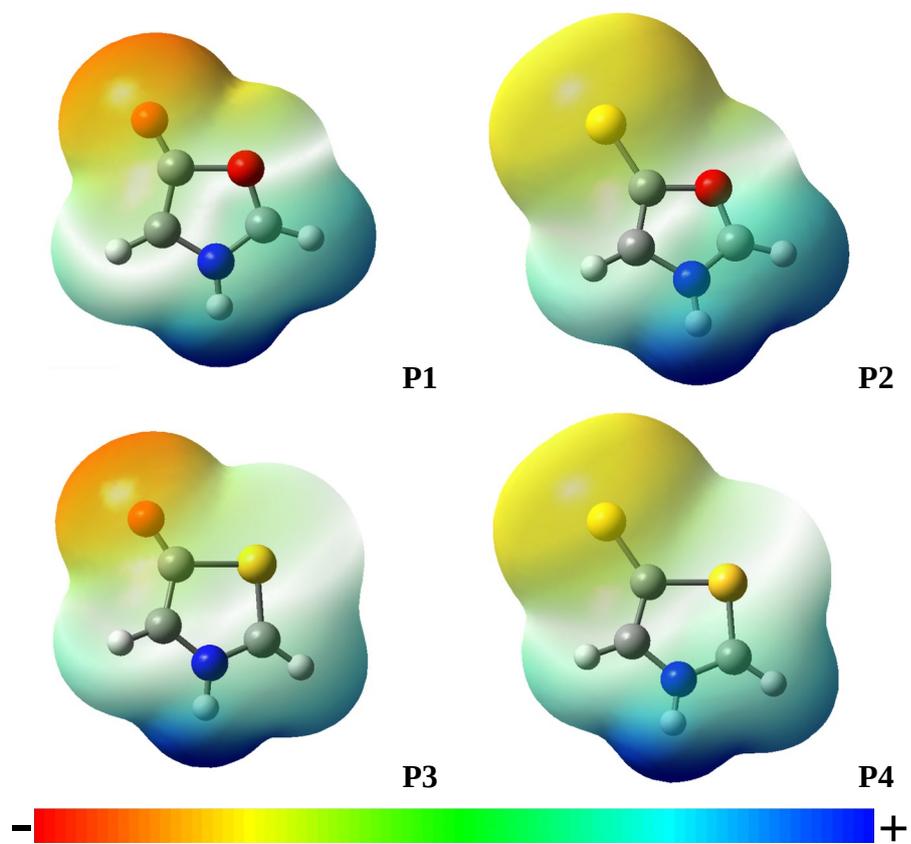


Figura 48: Mapas de potencial eletrostático, calculados no nível MP2/aug-cc-pVDZ.

CAPÍTULO 6
CONCLUSÃO

6. CONCLUSÃO

O estudo prévio para determinar a estabilidade da função de onda, referente as energias relativas *singlete-triplete* com resultados obtidos nos métodos MP2 e CASSCF(12,9)/MP2, com o conjunto de base aug-cc-pVDZ, indicam que a função de onda *singlete* é energeticamente a mais estável para todos os sistemas investigados. Não há evidências de caráter *dirradicalar* nas estruturas dos oxazóis (**P1** e **P2**) e tiazóis (**P3** e **P4**).

Para estrutura **P1** os cálculos realizados nos diferentes níveis de teoria mostram que a reação de isomerização tem uma maior tendência para formar tautômeros acíclicos, praticamente sem impedimento cinético. No entanto, a presença dos substituintes mostra um efeito significativo, especialmente na energia de ativação no processo de isomerização. Os substituintes metil e amina (grupos doadores de elétrons) aumentam a estabilidade do heterociclo preferencialmente quando ligados nas posições quatro e três, enquanto o ciano (um retirador de elétrons) contribui para estabilizar o anel quando nas posições quatro e dois. Em ambos os casos uma maior estabilização ocorre por modificações na posição quatro.

Para estrutura **P2** a presença do átomo de enxofre exocíclico aumenta a energia do estado de transição na reação de isomerização. No entanto, o isômero acíclico continua sendo energeticamente mais estável. Foi observado que os substituintes doadores de elétrons aumentam a estabilidade do heterociclo também nas posições quatro e três, enquanto um grupo retirador de elétrons tende a desestabilizar o anel, principalmente, nas posições três e dois.

Para estrutura **P3**, diferente dos oxazóis estudados, não ocorre reação de isomerização, pois o heterociclo é fortemente estabilizado pela presença do enxofre no anel, não havendo indícios de isomerização. Os resultados também mostram que moléculas com grupos doadores de elétrons têm isômeros mais estáveis quando os substituintes estão na posição dois, enquanto que um grupo retirador de elétrons confere maior estabilidade para a molécula quando na posição quatro.

Para estrutura **P4** os resultados para a reação de isomerização indicam que este heterocíclico é bem mais estável, com uma barreira mínima na energia de ativação no processo de ciclização. A presença do substituinte metil aumenta a estabilidade do anel mesoiônico, impossibilitando a reação de isomerização, sendo **2M-P4** o isômero mais estável.

Os substituintes amina e ciano têm um efeito mais pronunciado quando ligados na posição quatro.

Em geral, os funcionais selecionados no *benchmarking* forneceram resultados para os parâmetros geométricos melhores que os obtidos com os métodos *ab initio* MP2, CCSD e CASSCF (menores valores de RMSD), assim como as energias relativas dos pontos estacionários do mecanismo de reação, quando comparados ao método de referência MR-CISD.

Neste estudo, o método CASSCF não descreveu corretamente os parâmetros estruturais e eletrônicos, um problema possivelmente relacionado a ausência da correlação dinâmica. Os resultados MR-CISD comprovam um caráter *multiconfiguracional* das estruturas e sua utilização se justifica pela discordância com os resultados *monorreferência* (MP2 e CASSCF), no que diz respeito à estabilidade relativa entre os isômeros cíclicos e acíclicos.

A natureza das transições eletrônicas dos mesoiônicos azoicos não foi influenciada pela presença do substituinte metil. Além disso, não foram observadas transições eletrônicas envolvendo o orbital do tipo $n_{y(N)}$ nos heterociclos (oxazóis e tiazóis).

A redução no *gap* entre os orbitais de fronteira HOMO e LUMO implica no aumento do caráter dirradicalar. Embora este critério não seja suficiente para quantificá-lo, é interessante notar que os menores *gaps* observados (heterociclo **P4**, em média de 7,4 eV na fase gasosa e 8,9 eV em DMSO) correspondem a valores muito elevados, sugerindo que estas estruturas não possuem um caráter dirradicalar significativo. Esta mesma conclusão é obtida a partir da análise da diferença de energia *singlete-triplete* (cujos menores valores são superiores a 1,3 eV na fase gasosa e 1,9 eV em DMSO, bem acima dos valores típicos para $k_B T$) e do parâmetro y_0 (determinado a partir dos números de ocupação dos orbitais naturais de fronteira, e cujos valores para todos os sistemas investigados são inferiores 1,0 % nos métodos monorerreferência, tanto em fase gasosa quanto em solvente, e inferior a 2,5 % no método MR-CISD em fase gasosa), indicando que todos os heterociclos investigados possuem um caráter mesoiônico mais pronunciado.

O efeito do solvente DMSO contribui para aumentar sistematicamente o momento de dipolo dos anéis mesoiônicos investigados. No entanto, mesmo no vácuo os valores obtidos para os momentos de dipolo são elevados, consistentes com o esperado para estruturas

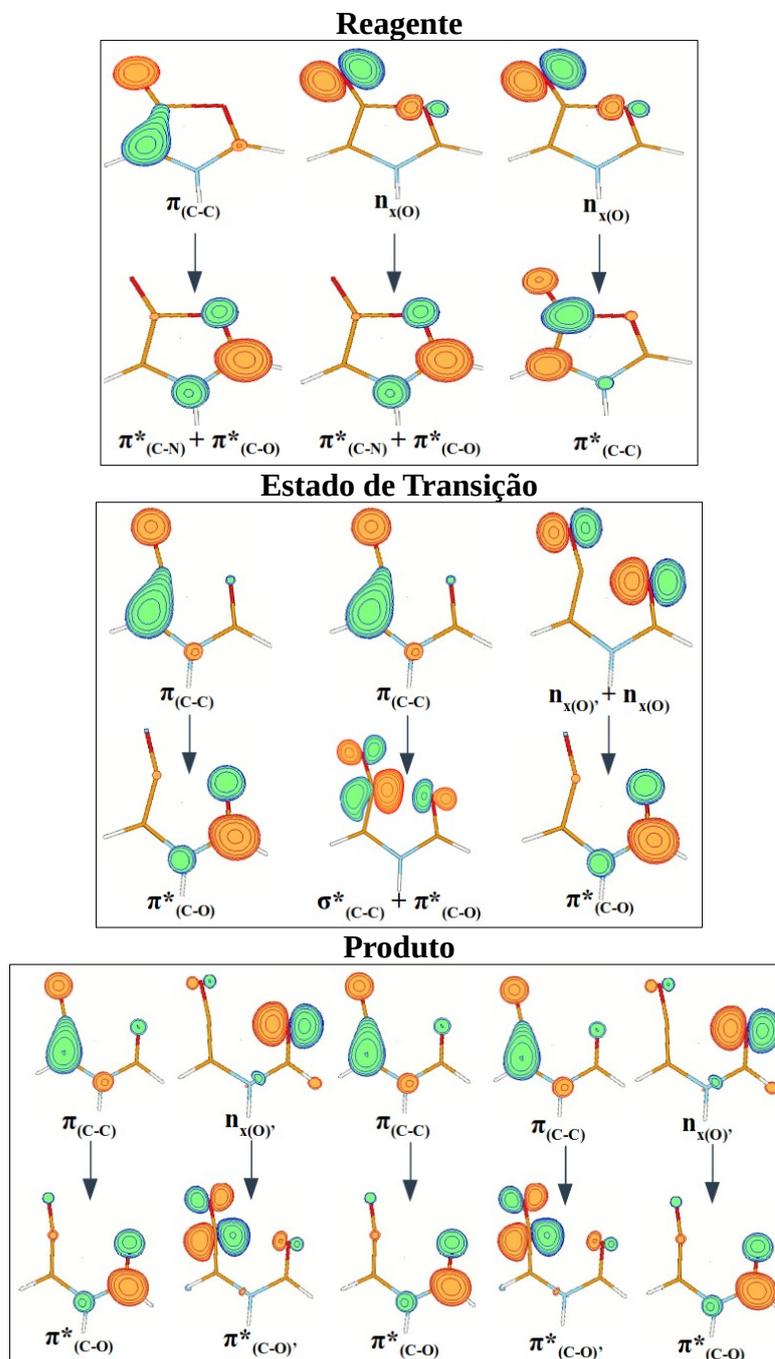
mesoiônicas ($\mu > 5 D$). No entanto, embora a separação de carga seja a esperada para um composto mesoiônico, nos oxazóis (**P1** e **P2**) os átomos endo X e exocíclicos Y possuem cargas parciais de mesmo sinal, o que pode estar relacionado a instabilidade desta classe de heterocíclicos.

CAPÍTULO 7
PERSPECTIVAS

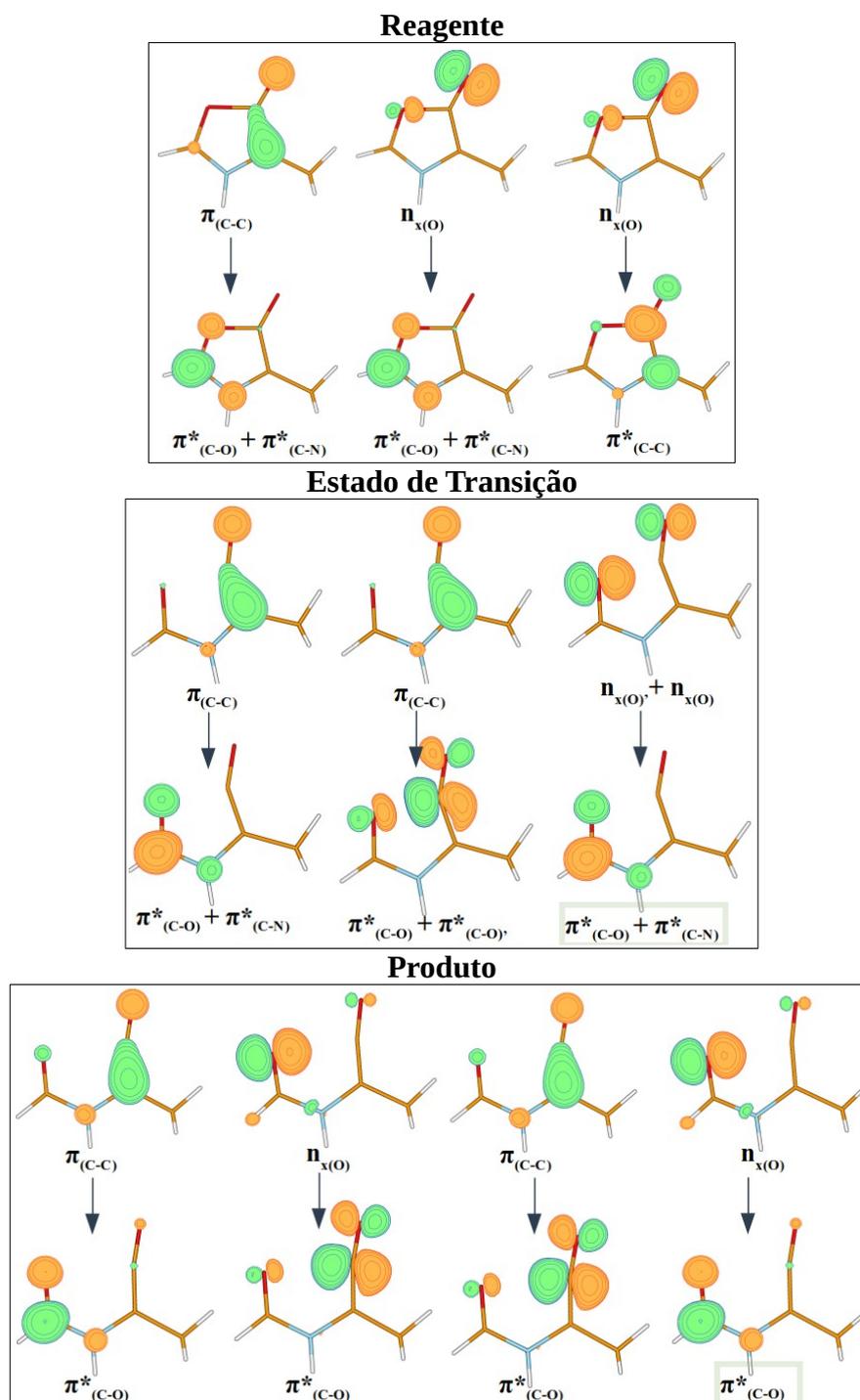
7. PERSPECTIVAS

- Construir as curvas de energia potencial referentes a reação de isomerização com o método CASSCF na base aug-cc-pVTZ;
- Fazer uma correção na energia (*single-point*) dos pontos estacionários da reação com a base aug-cc-pVTZ (MR-CISD+Q/aug-cc-pVTZ//MR-CISD/aug-cc-pVDZ);
- Realizar cálculos compostos do tipo MR-CISD+Q//DFT nos sistemas-modelo (**P1**, **P2**, **P3** e **P4**) e seus derivados, com a base aug-cc-pVTZ, e incluir o efeito do solvente para verificar a transferibilidade dos efeitos identificados no presente trabalho;
- A partir dos funcionais selecionados no *benchmarking*, verificar o efeito do solvente sobre os pontos estacionários do mecanismo da reação;
- Fazer cálculos TD-DFT e comparar as transições eletrônicas com o método MR-CISD;
- Incluir substituintes maiores e verificar sua influência na estabilidade dos heterociclos;
- Estudar outros mesoiônicos da classe dos azóis; por exemplo, substituir o heteroátomo (oxigênio ou enxofre) por nitrogênio e analisar sua influência na estabilidade do anel.

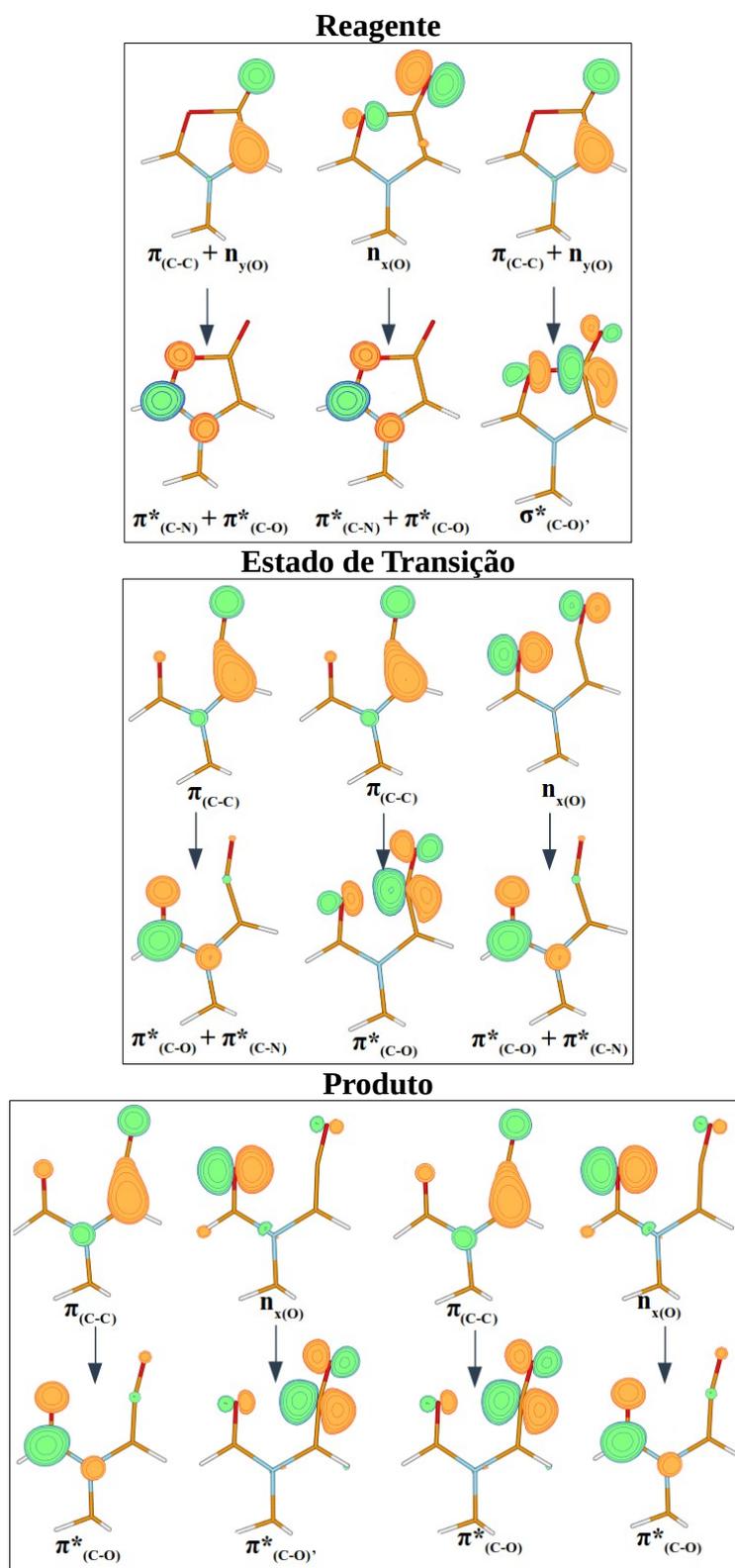
8. APÊNDICES



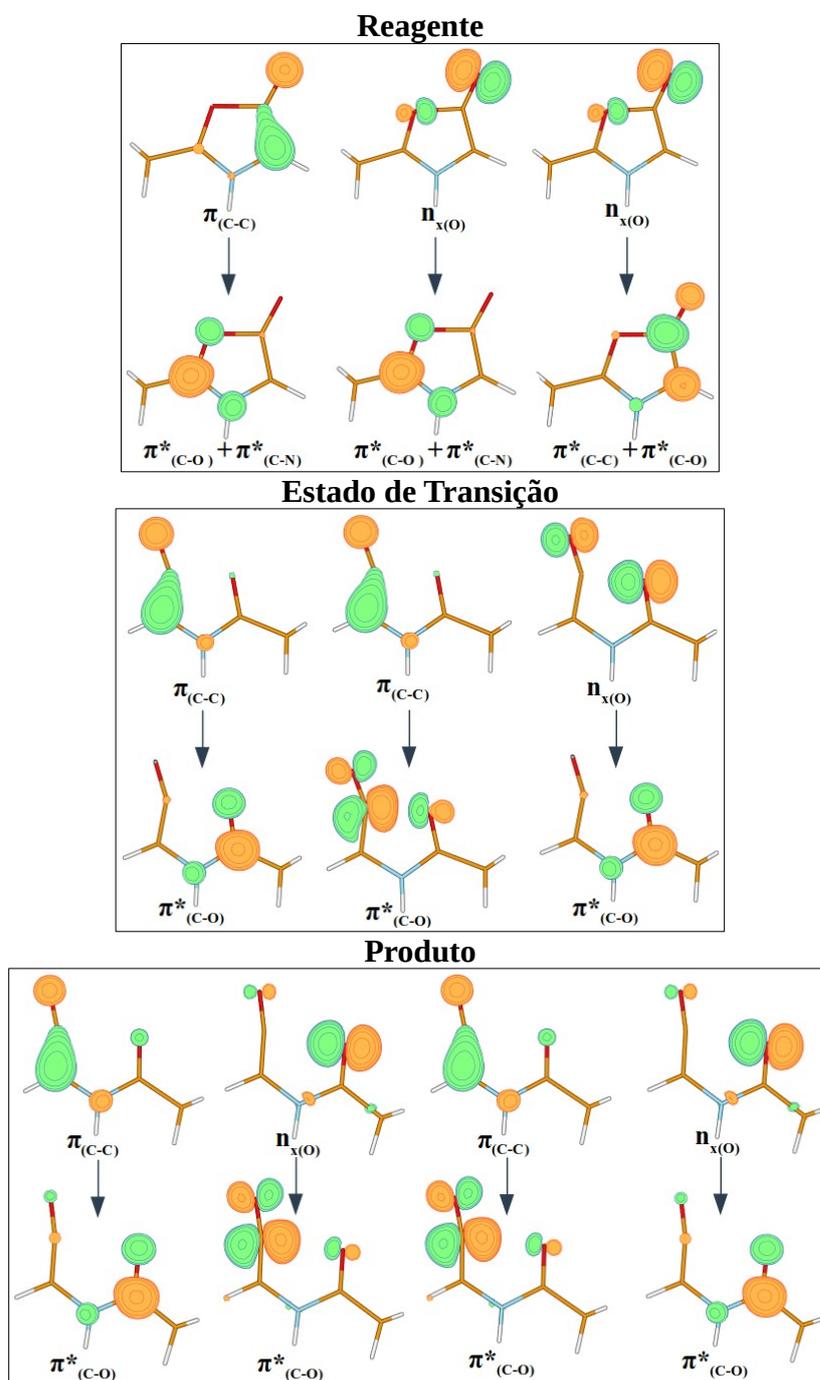
Apêndice 1: Orbitais das transições eletrônicas na isomerização da estrutura **P1**.



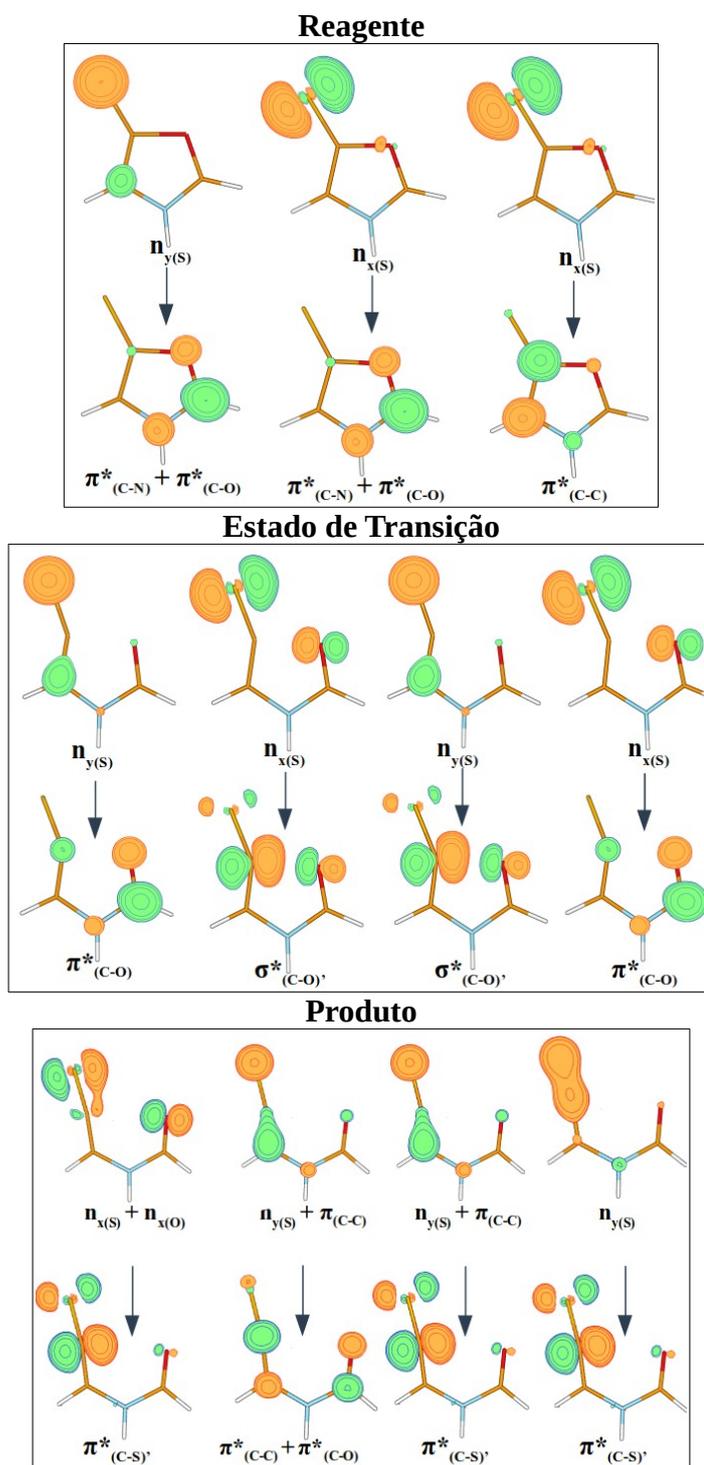
Apêndice 2: Orbitais das transições eletrônicas da reação 4M-P1.



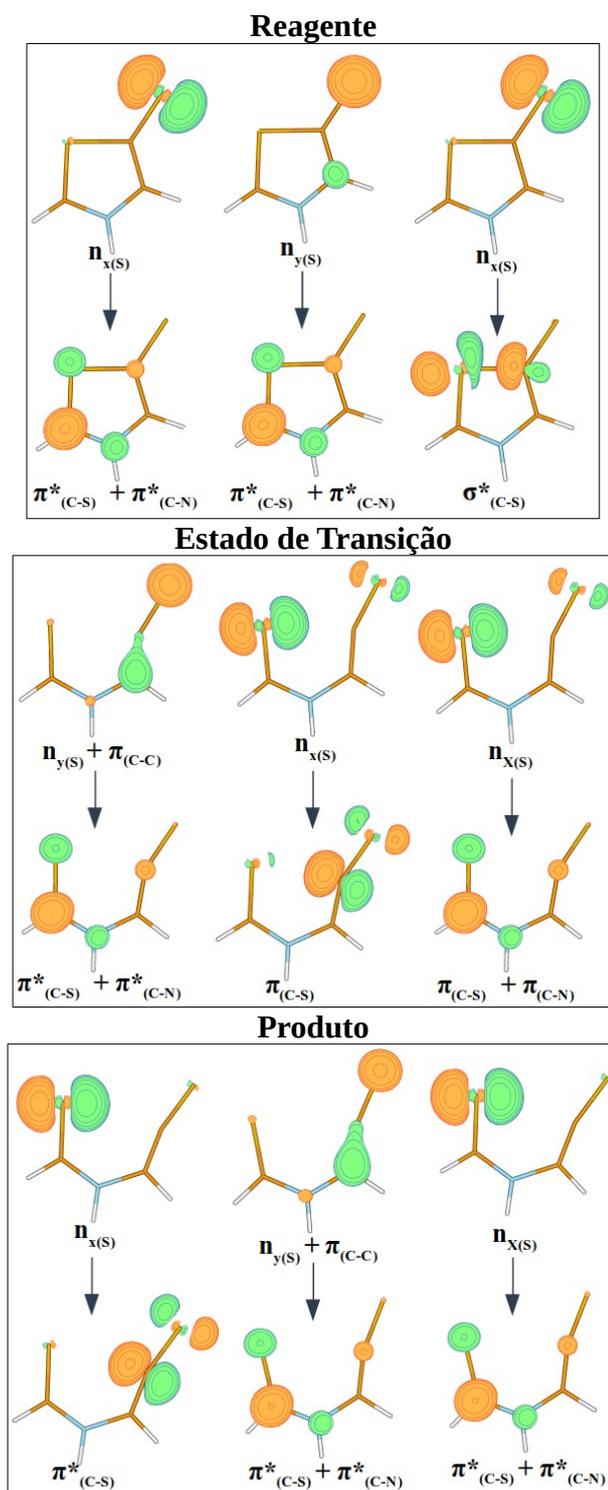
Apêndice 3: Orbitais das transições eletrônicas da reação 3M-P1.



Apêndice 4: Orbitais das transições eletrônicas da reação 2M-P1.



Apêndice 5: Orbitais das transições eletrônicas da reação P2.



Apêndice 6: Orbitais das transições eletrônicas da reação P4.

Tabela 26: Energia relativas ($\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) entre as estruturas de mínimo da reação P_2 nos estados singlete e tripleto, obtidas com a base aug-cc-pVDZ.

Estruturas	MP2/aug-cc-pVDZ	
	$\Delta E^{(ZPVE)}$	
	Singleto	Tripleto
Reagente	0,0	52,3
Produto	0,6	40,4

Tabela 27: Energia relativas ($\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) entre as estruturas de mínimo da reação P_3 nos estados singlete e tripleto, obtidas com a base aug-cc-pVDZ.

Estruturas	MP2/aug-cc-pVDZ	
	$\Delta E^{(ZPVE)}$	
	Singleto	Tripleto
Reagente	0,0	59,6
Produto	18,3	63,9

Tabela 28: Energia relativas ($\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) entre as estruturas de mínimo da reação P_4 nos estados singlete e tripleto, obtidas com a base aug-cc-pVDZ.

Estruturas	MP2/aug-cc-pVDZ	
	$\Delta E^{(ZPVE)}$	
	Singleto	Tripleto
Reagente	0,0	51,7
Produto	20,9	56,6

9. REFERÊNCIAS

- [1] FRASER, W.; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II: A Review of the Literature 1982-1995 (Cap. 5.18: Oxatriazoles)*. Ed. 1ª, Birmingham, UK (2009).
- [2] JOULE, J. A.; MILLS, K.; *Heterocyclic Chemistry*. Ed. 5ª, Nova Jersey, EUA (2010).
- [3] JOULE, J. A.; MILLS, K.; *Heterocyclic Chemistry at a Glance*. Ed. 2ª, Nova Jersey, EUA (2013).
- [4] MARTINS, P. et al.; *Heterocyclic Anticancer Compounds: Recent Advances and the Paradigm Shift Towards the Use of Nanomedicine's Tool Box*. **Molecules**, v. 20(9), p. 16852-16891 (2015).
- [5] KALARIA, P. N.; KARAD, S. C.; RAVAL, D. K.; *A review on diverse heterocyclic compounds as the privileged scaffolds in antimalarial drug discovery*. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 158, p. 917-936 (2018).
- [6] HOTE, S. V.; BHOYAR, S. P.; *Heterocyclic Compound – A Review*. **J. Appl. Chem.**, v. 2014, p. 43-46 (2014).
- [7] HOSSAIN, M.; NANDA, A. K.; *A Review on Heterocyclic: Synthesis and Their Application in Medicinal Chemistry of Imidazole Moiety*. **Sci. J. Chem.**, v. 6(5), p. 83-94 (2018).
- [8] ANJOS, I. C.; VASCONCELLOS, M. L. A.; ROCHA, G. B.; *A DFT and Natural Resonance Theory investigation of the electronic structure of mesoionic compounds*. **Theor. Chem. Acc.**, v. 131(12), p. 1-9 (2012).
- [9] BHOSALE, S. K.; DESHPANDE, S. R.; WAGH, R. D.; *Mesoionic Sydnone Derivatives: An Overview*. **J. Chem. Pharm. Res.**, v. 4, p. 1185-1199 (2012).
- [10] ASIF, M.; *A Review on Pharmacological Potentials of Various Substituted Thiadiazole Analogs*. **Int. J. Curr. Res. Appl. Chem. Eng.**, v. 2, p. 1-26 (2016).
- [11] IUPAC; *Compendium of Chemical Terminology (The "Gold Book")*. Ed. 2ª, Oxford (2014).
- [12] MORIN, M. S. T. et al.; *Modular Mesoionics: Understanding and Controlling Regioselectivity in 1,3-Dipolar Cycloadditions of Münchnone Derivatives*. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 135, p. 17349-17358 (2013).
- [13] ABDUALKADER, A. M.; TAHER, M.; YUSOFF, N. I.; *Mesoionic Sydnone: A Review in their Chemical and Biological Properties*. **Int. J. Pharm. Pharm. Sci.**, v. 9, p. 1-9 (2017).

- [14] ANJOS, I. C.; ROCHA, G. B.; *A topological assessment of the electronic structure of mesoionic compounds.* **J. Comput. Chem.**, v. 36(25), p. 1907-1918 (2015).
- [15] NUNES, C. M. et al.; *The Pyrolysis of Isoxazole Revisited: A New Primary Product and the Pivotal Role of the Vinylnitrene. A Low-Temperature Matrix Isolation and Computational Study.* **J. Am. Chem. Soc.**, v. 133, p. 18911-18923 (2011).
- [16] SCHMIDT, A.; WIECHMANN, S.; FREESE, T.; *Recent advances in neutral and anionic N-heterocyclic carbene - Betaine interconversions. synthesis, characterization, and applications.* **Arkivoc**, v. 1, p. 424-469 (2013).
- [17] MODERHACK, D.; *Mesoionic tetrazoles - Progress since 1980.* **Heterocycles**, v. 92(2), p. 185-233 (2016).
- [18] OLLIS, W. D.; RAMSDEN, C. A.; *Meso-ionic Compounds.* **Adv. Heterocycl. Chem.**, v. 19, p. 1-122 (1976).
- [19] RAMSDEN, C. A.; OZIMINSKI, W. P.; *An ab initio study of the valence tautomerism of type B mesoionic rings.* **Tetrahedron Lett.**, v. 60, p. 150876 (2019).
- [20] OLIVEIRA, M. B. et al.; *Mesoionic 2-N-cycloalkylamino-5-alkyl-1,3-dithiolium-4-thiolates.* **Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.**, v. 108, p. 75-84 (1996).
- [21] SIMAS, A. M.; MILLER, J.; ATHAYDE FILHO, P. F.; *Are Mesoionic Compounds Aromatic?.* **Can. J. Chem.**, v. 76, p. 869-872 (1998).
- [22] BADAMI, B. V.; *Mesoionic Compounds.* **Resonance**, v. 11, p. 40-48 (2006).
- [23] NEIN, Y. I.; MORZHERIN, Y. Y.; *Criteria for aromaticity of mesoionic heterocycles.* **Russ. Chem. Bull.**, v. 61, p. 1111-1116 (2012).
- [24] OZIMINSKI, W. P.; RAMSDEN, C. A.; *A DFT and ab initio study of conjugated and semi-conjugated mesoionic rings and their covalent isomers.* **Tetrahedron**, v. 71, p. 7191-7198 (2015).
- [25] REED, A. E.; WEINSTOCK, R. B.; WEINHOLD, F.; *Natural population analysis.* **J. Chem. Phys.**, v. 83, p. 735-746 (1985).
- [26] WEINHOLD, F.; LANDIS, C. R.; *Natural bond orbitals and extensions of localized bonding concepts.* **Chem. Edu. Res. Pr. Euro.**, v. 2, p. 91-104 (2001).
- [27] WEINHOLD, F.; LANDIS, C. R.; *Discovering Chemistry With Natural Bond Orbitals.* Ed. 1ª, Nova Jersey, EUA (2012).
- [28] BADER, R. F. W.; *Atoms in Molecules.* **Acc. Chem. Res.**, v. 18(1), p. 9-15 (1985).
- [29] BADER, R. F. W.; *Atoms in Molecules. A Quantum Theory.* Ed. 1ª, Oxford (1990).

- [30] BADER, R. F. W.; *A Quantum Theory of Molecular Structure and Its Applications*. **Chem. Rev.**, v. 91(5), p. 893-928 (1991).
- [31] MAIENFISCH, P.; EDMUNDS, A. J. F.; *Advances In Heterocyclic Chemistry. Thiazole and Isothiazole Ring-Containing Compounds in Crop Protection (3^o Cap.)*. Ed. 1^a, Amsterdã, Holanda (2016).
- [32] QUIN, D. L.; TYRELL, J. A.; *Fundamentals Of Heterocyclic Chemistry Importance in Nature and in the Synthesis of Pharmaceuticals (7^o Cap.)*. Ed. 1^a, Nova Jersey, EUA (2010).
- [33] KAKKAR, S.; NARASIMHAN, B.; *A comprehensive review on biological activities of oxazole derivatives*. **BMC Chem.**, v. 13, p. 1-24 (2019).
- [34] MELO, J. O. F. et al.; *Heterociclos 1,2,3-Triazólicos: Histórico, Métodos de Preparação, Aplicações e Atividades Farmacológicas*. **Quím. Nova**, v. 29, p. 569-579 (2006).
- [35] VEEDU, R. N.; KVASKOFF, D; WENTRUP, C.; *Sydnone Photochemistry: Direct Observation of Earl's Bicyclic Lactone Valence Isomers (oxadiazabicyclo[2.1.0] pentanones), Formation of Carbodiimides, Reaction Mechanism, and Photochromism*. **Aust. J. Chem.**, v. 67(3), p. 457-468 (2014).
- [36] MUKHOPADHYAY, A.; JACOB, L.; VENKATARAMANI, S.; *Dehydro-oxazole, Thiazole and Imidazole Radicals: Insights into the Electronic Structure, Stability and Reactivity Aspects*. **Phys. Chem. Chem. Phys.**, v. 19(1), p. 394-407 (2016).
- [37] HOLLAUER, E.; *Química Quântica*. Ed. 1^a, São Paulo (2008).
- [38] LEVINE, I. N.; *Quantum Chemistry*. Ed. 1^a, New York, EUA (2014).
- [39] CRAMER, C. J.; *Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models*. Ed. 1^a, Nova Jersey, EUA (2004).
- [40] ALCÁCER, L.; *Introdução à Química Quântica Computacional*. Ed. 1^a, Lisboa (2007).
- [41] JENSEN, F.; *Introduction to Computational Chemistry*. Ed. 2^a, Nova Jersey, EUA (2007).
- [42] FLORESMAN, J. B.; FRISH, A. E.; *Exploring Chemistry with electronic Structure Methods*. Ed. 3^a, Wallingford-CT, USA (2015).
- [43] LEWARS, E. G.; *Computational Chemistry Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics*. Ed. 3^a, Switzerland (2016).
- [44] ANTOL, I., ECKERT-MAKSIC, M.; LISCHKA, H.; *Ab initio MR-CISD study of gas-phase basicity of formamide in the first excited singlet state*. **J. Phys. Chem. A**, v. 108, p. 10317-10325 (2004).

- [45] LISCHKA, H. et al.; *COLUMBUS - A program system for advanced multireference theory calculations*. **Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.**, v. 1, p. 191-199 (2011).
- [46] ROOS, B. O. et al.; *Multiconfigurational Quantum Chemistry*. Ed. 3ª, New Jersey, EUA (2016).
- [47] ODOH, S. O. et al.; *Quantum-Chemical Characterization of the Properties and Reactivities of Metal-Organic Frameworks*. **Chem. Rev.**, v. 115(12), p. 6051-6111 (2015).
- [48] BURSTEN, B. E.; *Some comments on approximate LCAO molecular orbital theory in organometallic chemistry: Getting more by doing less?*. **Pure & App. Chem.**, v. 63(6), p. 839-844 (1991).
- [49] NAGY, B.; JENSEN, F.; *Basis Sets in Quantum Chemistry. Reviews in Computational Chemistry (3ª Cap.)*. Ed. 1ª, Nova Jersey, EUA (2017).
- [50] CREMER, D.; *From configuration interaction to coupled cluster theory: The quadratic configuration interaction approach*. Ed. 1ª, New Jersey, EUA (2013).
- [51] BORIN, A. C.; ARAÚJO, A. V. S.; *Dicas Sobre a Construção do Espaço Ativo em Cálculos Multiconfiguracional: Um Estudo de Casos*. **Quím. Nova**, v. 38(5), p. 738-748 (2015).
- [52] SANTOS, H. F. et al.; *Escola Brasileira de Estrutura Eletrônica*. Ed. 1ª, São Paulo (2003).
- [53] PARRIL, A. L and LIPKOWITZ, K. B.; *Reviews in Computational Chemistry*. Ed. 1ª, New Jersey, EUA (2016).
- [54] MORGON, N. H.; CUSTODIO, R.; *Teoria do Funcional da Densidade*. **Quím. Nova**, v. 18(1), p. 44-54 (1995).
- [55] BAERENDS, E. J.; GRITSENKO, O. V.; VAN MEER, R.; *The Kohn-Sham gap, the fundamental gap and the optical gap: The physical meaning of occupied and virtual Kohn-Sham orbital energies*. **Phys. Chem. Chem. Phys.**, v. 15, p. 16408-16425 (2013).
- [56] YU, L. J. et al.; *Reaction barrier heights for cycloreversion of heterocyclic rings: An Achilles' heel for DFT and standard ab initio procedures*. **Chem. Phys.**, v. 458, p. 1-8 (2015).
- [57] DENNINGTON, R.; KEITH, T. A.; MILLAM, J. M.; *GaussView 5*. Ed. 5º, Shawnee Mission, KS (2009).
- [58] FRISCH, M. J. et al.; *Gaussian 09, Revision D.01*. Ed. , Wallingford CT (2009).
- [59] LISCHKA, H. et al.; *Columbus, An Ab Initio Electronic Structure Program, Release 7.0*. Ed. 7ª, Vienna, AUT (2017).

- [60] BUROV, O. N. et al.; *Mechanism of thiol-induced nitrogen(II) oxide donation by furoxans: A quantum-chemical study*. **Chem. Heterocycl. Compd.**, v. 51(11-12), p. 951-960 (2015).
- [61] BELEN'KII, L. I.; NESTEROV, I. D.; CHUVYLKIN, N. D.; *Quantum-Chemical Investigation of Azoles 1. Alternative Electrophilic substitution Mechanisms In 1,2 and 1,3-Azoles*. **Chem. Heterocycl. Compd.**, v. 49(11), p. 1739-1751 (2014).
- [62] WAEL, A. Z.; *Theoretical investigation of the effect of substituent on the cyclic-open tautomerism in 5-phenyl-1,2,3,4-oxatriazole: Molecular orbital treatment, DFT calculation*. **Phys Chem Ind J.**, v. 7, p. 43-52 (2012).
- [63] LESZCZYNSKI, J.; *Handbook of Computational Chemistry. 14 Calculation of Excited States: Molecular Photophysics and Photochemistry on Display*. Ed. 1^a, New York, EUA (2012).
- [64] SAPUNAR, M.; *Timescales of N–H bond dissociation in pyrrole: a nonadiabatic dynamics study*. **Phys. Chem. Chem. Phys.**, v. 17, p. 19012-19020 (2015).
- [65] SCHAFTENAAR, G.; NOORDIK, J. H.; *Molden: a pre- and post-processing program for molecular and electronic structures*. **J. Comput. Aided Mol. Des.**, v. 14, p. 123-134 (2000).
- [66] ALBOTA, F.; STANESCU, M. D.; *The State Of Art In Sydnones Chemistry And Applications*. **Rev. Roum. Chim.**, v. 62(10), p. 711-734 (2017).
- [67] MORAIS, S. A. et al.; *A kinetic study of the thermal decomposition of mesoionic compounds within scope of its application in nonlinear optical devices*. **J. Therm. Anal. Calorim.**, v. 97, p. 437-441 (2009).
- [68] BEKER, Wiktor. et al.; *Reactivity Patterns of Imidazole, Oxazole, and Thiazole As Reflected by the Polarization Justified Fukui Functions*. **J. Phys. Chem.**, v. 117, p. 1596-1600 (2013).
- [69] MCQUARRIE, D. A.; *Statistical Mechanics*. Ed. 1^a, New York (1973).
- [70] OCHTERSKI, J. W.; *Thermochemistry in Gaussian*. Ed. 1^a, Wallingford CT (2000).
- [71] CRAMER, C. J.; TRUHLAR, D. G.; *Density functional theory for transition metals and transition metal chemistry*. **Phys. Chem. Chem. Phys.**, v. 11, p. 10757-10816 (2009).
- [72] LA ROCCA, M. V. et al.; *Benchmarking The DFT Methodology For Assessing Antioxidant-Related Properties: Quercetin and Edaravone As Case Studies*. **J. Mol. Model.**, v. 22(250), p. 1-10 (2016).
- [73] KARTON, A.; O'REILLY, R. J.; RADON, L.; *Assessment of Theoretical Procedures for Calculating Barrier Heights for a Diverse Set of Water-Catalyzed Proton-Transfer Reactions*. **J. Phys. Chem.**, v. 116, p. 4211-4221 (2012).

- [74] YU, L. J. et al.; *An assessment of theoretical procedures for π -conjugation stabilisation energies in enones*. **Mol. Phys.**, v. 113, p. 1284-1296 (2014).
- [75] LINDER, M.; BRINCK, B.; *On the method-dependence of transition state asynchronicity in Diels–Alder reactions*. , v. 15, p. 5108-5114 (2013).
- [76] DING, Y. et al.; *Assessing the similarity of ligand binding conformations with the Contact Mode Score*. **Comput. Biol. Chem.**, v. 64, p. 403-413 (2016).
- [77] KUFAREVA, I; ABAGYAN, R.; *Methods of protein structure comparison*. **Methods Mol. Biol.**, v. 857, p. 231-257 (2012).
- [78] SARGSYAN, K.; GRAUFFEL, C.; LIM, C.; *How Molecular Size Impacts RMSD Applications in Molecular Dynamics Simulations*. **J. Chem. Theory Comput.**, v. 13, p. 1518-1524 (2017).
- [79] BERNSTEIN, E. R.; *Advances in Quantum Chemistry: On the Release of Stored Energy from Energetic Materials (Chap. 2)*. Ed. 1^a, Amsterdam, NLD (2014).
- [80] DELANO, W. L.; *The PyMOL Molecular Graphics System*. Ed. 1^a, New York, EUA (2002).
- [81] YUSUF, D. et al.; *An alternative method for the evaluation of docking performance: RSR vs RMSD*. **J. Chem. Inf. Model.**, v. 48(7), p. 1411-1422 (2008).
- [82] KLEIN, D. R.; *Organic Chemistry As A Second Language*. Ed. 1^a, Nova Jersey, EUA (2016).
- [83] PÉREZ, P. et al.; *A condensed-to-atom nucleophilicity index. An application to the director effects on the electrophilic aromatic substitutions*. **J. Mol. Struct. (THEOCHEM)**, v. 895(1–3), p. 86-91 (2009).
- [84] HORNER, K. E.; KARADAKOV, P. B.; *Shielding in and around Oxazole, Imidazole, and Thiazole: How Does the Second Heteroatom Affect Aromaticity and Bonding?*. **J. Org. Chem.**, v. 80(14), p. 7150-7157 (2015).
- [85] PHUKAN, A. K. et al.; *Electronic and Ligand Properties of Annelated Normal and Abnormal (Mesoionic) N-Heterocyclic Carbenes: A Theoretical Study*. **J. Org. Chem.**, v. 78, p. 11032-11039 (2013).
- [86] FABIAN, J.; HESS, B. A.; *Sulfur-containing mesoionic compounds: Theoretical study on structure and properties*. **Int. J. Quant. Chem.**, v. 90, p. 1055-1063 (2002).
- [87] CHAMPAGNE, P. A.; HOUK, K. N.; *Influence of Endo- and Exocyclic Heteroatoms on Stabilities and 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactivities of Mesoionic Azomethine Ylides and Imines*. **J. Org. Chem.**, v. 82, p. 10980-10988 (2017).

- [88] SRINIVAS, K. et al.; *Enhanced diradical nature in oxyallyl derivatives leads to near infra red absorption: a comparative study of the squaraine and croconate dyes using computational techniques.* **J. Phys. Chem. A**, v. 111(17), p. 3378-3386 (2007).
- [89] PRABHAKAR, CH. et al.; *Linear and Nonlinear Optical Properties of Mesoionic Oxyallyl Derivatives: Enhanced Non-Resonant Third Order Optical Nonlinearity in Croconate Dyes.* **J. Phys. Chem. C**, v. 112, p. 13272-13280 (2008).
- [90] ABE, M.; *Diradicals.* **Chem. Rev.**, v. 113, p. 7011-7088 (2013).
- [91] YAMANAKA, S. et al.; *EHF theory of chemical reactions Part 4. UNO CASSCF, UNO CASPT2 and R(U)HF coupled-cluster (CC) wavefunctions.* **J. Mol. Struct.**, v. 310, p. 205-218 (1994).
- [92] NAKANO, M.; CHAMPAGNE, B.; *Theoretical Design of Open-Shell Singlet Molecular Systems for Nonlinear Optics.* **J. Phys. Chem. Lett.**, v. 6, p. 3236-3256 (2015).
- [93] NAKANO, M.; *Excitation Energies and Properties of Open-Shell Singlet Molecules.* Ed. 1^a, (2014).
- [94] SARTO, M. S. et al.; *Graphene Science Handbook: Electrical and Optical Properties.* Ed. 1^a, (2016).
- [95] DANTAS, L. C.; *Estudo do Caráter Dirradicalar de Compostos da Classe 1,3-Oxazol e 1,3-Tiazol. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal da Paraíba. João Pessoa, p. 102 (2013).*
- [96] NAKANO, M. et al.; *Origin of the enhancement of the second hyperpolarizability of singlet diradical systems with intermediate diradical character.* **J. Chem. Phys.**, v. 125, p. 074113-9 (2006).
- [97] NANDA, K. D., KRYLOV, A. I.; *Effect of the diradical character on static polarizabilities and two-photon absorption cross sections: A closer look with spin-flip equation-of-motion coupled-cluster singles and doubles method.* **J. Chem. Phys.**, v. 146(22), p. 224103 (2017).
- [98] CRAWFORD, T. D.; KRAKA, E.; STANTON, J. F.; CREMER, D.; *Problematic p-benzyne: Orbital instabilities, biradical character, and broken symmetry.* **J. Chem. Phys.**, v. 114, p. 10638-10650 (2001).
- [99] BARONE, V., CACELLI, I.; FERRETTI, A.; MONTIC, S.; PRAMPOLINI, G.; *Singlet-triplet energy gap of a diarylnitroxide diradical by an accurate many-body perturbative approach.* **Phys. Chem. Chem. Phys.**, v. 13, p. 4709-4714 (2011).
- [100] DAS, A.; MÜLLER, T.; PLASSER, F.; LISCHKA, H.; *Polyradical Character of Triangular Non-Kekulé Structures, Zethrenes, p-Quinodimethane-Linked Bisphenalenyl, and the Clar Goblet in Comparison: An Extended Multireference Study.* **J. Phys. Chem. A**, v. 120, p. 1625-1636 (2016).

- [101] HOUK, K. N. et al.; *Exploration of pericyclic reaction transition structures by quantum mechanical methods: competing concerted and stepwise mechanisms.* **J. Mol. Struct. (Theochem)**, v. 398-399, p. 169-179 (1997).
- [102] KISHI, R. et al.; *Long-range corrected density functional theory study on static second hyperpolarizabilities of singlet diradical systems.* **J. Chem. Phys.**, v. 19(12), p. 5479-5487 (2013).
- [103] OVCHINNIKOV, A. A.; LABANOWSKI, J. K.; *Simple spin correction of unrestricted density-functional calculation.* **Phys. Rev. A**, v. 53, p. 3946-3952 (1996).
- [104] MARKOVIČ, S.; DURDEVIĆ, J.; JEREMIĆ, S.; GUTMAN, I.; *Diradical character of some fluoranthenes.* **J. Serb. Chem. Soc.**, v. 75, p. 1241-1249 (2010).
- [105] FUKUI, H. et al.; *Enhancement of second hyperpolarizabilities in open-shell singlet slipped-stack dimers composed of square planar nickel complexes involving o-semiquinonato type ligands.* **J. Phys. Chem.**, v. 115, p. 1117-1124 (2011).
- [106] XU, X.; GOZEM, S.; OLIVUCCI, M.; TRUHLAR, D. G.; *Combined self-consistent-field and spin-flip tamm-dancoff density functional approach to potential energy surfaces for photochemistry.* **J. Phys. Chem.**, v. 4, p. 253-258 (2013).
- [107] CANOLA, S.; CASADO, J.; NEGRI, F.; *The double exciton state of conjugated chromophores with strong diradical character: insights from TDDFT calculations.* **Phys. Chem. Chem. Phys.**, v. 20, p. 24227-24238 (2018).
- [108] SALEM, L.; ROWLAND, C.; *The Electronic Properties of Diradicals.* **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 11, p. 92-111 (1972).
- [109] MICHL, J.; BONAČIĆ-KOUTECKÝ, V.; *Biradicals and Biradicaloids: A Unified View.* **Tetrahedron**, v. 44, p. 7559-7585 (1988).
- [110] ICHIMURA, A. S., LAHTI, P. M.; MATLIN, A. R.; *Ab Initio Computational Study of Methano- and Ethano-Bridged Derivatives of Oxyallyl.* **J. Am. Chem. Soc.**, v. 112, p. 2868-2875 (1990).
- [111] KRYLOV, A. I.; *The Quantum Chemistry of Open-Shell Species.* **Rev. Comp. Chem.**, v. 30, p. 151-224 (2017).
- [112] BARONE, V.; CACELLI, I.; FERRETTI, A.; *The role of the multiconfigurational character of nitronyl-nitroxide in the singlet-triplet energy gap of its diradicals.* **Phys. Chem. Chem. Phys.**, v. 20, p. 18547-18555 (2018).
- [113] QIU, Y. Q. et al.; *Computational investigation on redox-switchable nonlinear optical properties of a series of polycyclic p-quinodimethane molecules.* **J. Mol. Model.**, v. 19, p. 5479-5487 (2013).

- [114] RIVERO, P., JIMÉNEZ-HOYOS, C. A.; SCUSERIA, G. E.; *Entanglement and polyradical character of polycyclic aromatic hydrocarbons predicted by projected Hartree-Fock theory.* **J. Phys. Chem. B**, v. 117, p. 12750-12758 (2013).
- [115] RAMOS-CORDOBA, E.; SALVADOR, P.; *Diradical character from the local spin analysis.* **Phys. Chem. Chem. Phys.**, v. 16, p. 9565-9571 (2014).
- [116] MONDAL, A., HATUA, K.; NANDI, P. K.; *Static second hyperpolarizability of twisted ethylene: A comprehensive computational study.* **J. Theor. Comput. Chem.**, v. 14, p. 1-13 (2015).
- [117] GOPALAKRISHNA, T. Y., ZENG, W., LU, X.; WU, J.; *From open-shell singlet diradicaloids to polyradicaloids.* **Chem. Commun.**, v. 54, p. 2186-2199 (2018).
- [118] TOBE, Y.; *Quinodimethanes Incorporated in Non-Benzenoid Aromatic or Antiaromatic Frameworks.* **Top. Curr. Chem. (Z)**, v. 376(12), p. 107-168 (2018).
- [119] COSSI, M.; REGA, N.; SCALMANI, G.; BARONE, V.; *Energies, structures, and electronic properties of molecules in solution with the C-PCM solvation model.* **J. Comput. Chem.**, v. 24(6), p. 669-681 (2003).
- [120] Prabhakar, C. et al.; *Role of the oxyallyl substructure in the Near Infrared (NIR) absorption in symmetrical dye derivatives: A computational study.* **J. Phys. Chem. A**, v. 109, p. 2614-2622 (2005).
- [121] Yesudas, K.; Bhanuprakash, K.; *Origin of near-infrared absorption and large second hyperpolarizability in oxyallyl diradicaloids: A three-state model approach.* , v. 111, p. 1943-1952 (2007).
- [122] Wirz, J.; *Spectroscopic and kinetic investigations of conjugated biradical intermediates.* **Pure Appl. Chem.**, v. 56, p. 1289-1300 (1984).
- [123] Mathieu, S.; Trinquier, G.; *Oxidative addition of carbon dioxide into mesoionics.* **Phys. Chem. Chem. Phys.**, v. 21, p. 5531-5565 (2019).
- [124] Bosco, C. A. C. et al.; *Probing the nuclear susceptibility of mesoionic compounds using two-beam coupling with chirp-controlled pulses.* **Chem. Phys. Lett.**, v. 449, p. 101-106 (2007).
- [125] Fonseca, T. L., de Oliveira, H. C. B.; Castro, M. A.; *Theoretical study of the lowest electronic transitions of sulfur-bearing mesoionic compounds in gas-phase and in dimethyl sulfoxide.* **Chem. Phys. Lett.**, v. 457, p. 119-123 (2008).
- [126] Moura, G. L. C.; Simas, A. M.; *Two-photon absorption cross-sections from electronic structure methods: Mesoionic compounds.* **Chem. Mater.**, v. 20, p. 4142-4155 (2008).