



**UnB**

Instituto de Química

Programa de Pós-Graduação em Química

TESE DE DOUTORADO

# **Magnetoquímica dos Rearranjos de Cope e Claisen**

THIAGO SAMPAIO CASTRO

ORIENTADOR: DAVÍ ALEXSANDRO CARDOSO FERREIRA

Brasília-DF, 2023



**UnB**

Instituto de Química

Programa de Pós-Graduação em Química

# **Magnetoquímica dos Rearranjos de Cope e Claisen**

THIAGO SAMPAIO CASTRO

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação do Instituto de Química da Universidade de Brasília como requisito para obtenção do título de Doutor.

**Orientador:** Daví Alexandro Cardoso Ferreira

Brasília-DF, 2023

***“Em algum lugar, algo incrível está esperando para ser descoberto (Carl Sagan).”***

Brasília-DF, 2023

## Agradecimentos

Esse trabalho é fruto de muito esforço e luta ao longo de muitos anos na busca por ser um profissional melhor. Esse esforço não foi só meu, pois nunca somos sozinhos, mas de todas as pessoas que apoiaram a minha jornada e deram ao menos uma palavra de apoio. Nesse sentido, quero agradecer as contribuições de determinadas pessoas e de instituições que foram essenciais para a execução deste trabalho. Assim gostaria de agradecer especialmente:

- ✓ ao meu orientador, Prof. Dr. Davi Alexsandro, pelos ensinamentos e por compartilhar o seu conhecimento para que este trabalho fosse realizado. Os seus ensinamentos, compreensão e a liberdade dada para a realização desta pesquisa foram fundamentais para o meu desenvolvimento pessoal e profissional;
- ✓ ao meu amor e esposa Priscilla Pereira Peregrino por fazer minha vida mais feliz, pelo carinho e zelo diário, pela amizade, conversas inspiradoras ao longo desses anos e quero dizer que sem o seu apoio e compreensão esse trabalho não seria possível.
- ✓ a minha família pelo carinho, apoio e amor.
- ✓ ao meu amigo Guilherme F. Martins pela amizade, conselhos, debates e pelas correções e contribuições neste trabalho.
- ✓ a Gabriela e Sara pelas conversas, sugestões e pela ajuda na realização deste trabalho.
- ✓ aos Profs. Dra. Tatiane Luciano Balliano, Dr. Atualpa Albert Carmo Braga, Dr. Alex Fabiano Cortez, Dr. José Roberto dos Santos Politi, Dra. Silvia Cláudia Loureiro dias pelo aceite do convite para participar da banca de defesa deste trabalho.
  - ✓ Agradeço ao CNPq e a CAPES, que financiaram minha pesquisa, a Universidade de Brasília e ao Instituto Federal do Tocantins, que tenho imenso carinho e orgulho de fazer parte destas duas instituições e que considero minha segunda casa.
  - ✓ Por fim, o presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001

## Resumo

Os rearranjos do tipo Cope e tipo Claisen (RCC) são rearranjos sigmatrópicos[3,3] termicamente ativados, que ocorrem por meio de estados de transição cíclicos de seis membros. Embora extensivamente investigado por décadas, a magnetoquímica desses rearranjos ainda suscita dúvidas. Diante disso, foi realizado uma investigação, baseada em modelos químico-computacionais, dos aspectos mecanísticos e magnetoquímicos do RCC por meio de métodos baseados na Teoria do Funcional da Densidade, método de conjunto de base completa (CBS-QB3), Teoria Quântica de Átomos em Moléculas, Ordem de Ligação Multicêntrica, Interações Não Covalentes (NCI), GIAO e o método de Calibre incluindo Correntes Magneticamente Induzidas (GIMIC). Verificou-se que os mecanismos RCC são concertados e ocorrem via estados de transição cíclicos de 6 membros aromáticos. As suscetibilidade molar e anisotrópica ( $\chi$ ), NICS(1) e NICSzz exibiram uma boa correlação com a densidade de corrente magneticamente induzida ( $J(\text{nA}\cdot\text{T}^{-1})$ ), mas se mostraram-se insuficientes para estimar a magnitude do caráter aromático desses estados de transição. Dentre os descritores magnéticos e topológicos aplicados neste trabalho,  $J(\text{nA}\cdot\text{T}^{-1})$  mostrou ser uma excelente estratégia para estimar o caráter aromático dos estados de transição envolvidos nos rearranjos investigados. Na comparação entre os rearranjos do tipo Cope (RCO) e tipo Claisen (RCL), ambos na conformação em cadeira, observa-se que o maior caráter aromático está associado à cinética menos favorecida. Para as conformações em cadeiras, o RCL (TS2) apresenta  $J = 8,63 \text{ nA}\cdot\text{T}^{-1}$  enquanto RCO (TS4) apresenta  $J = 10,43 \text{ nA}\cdot\text{T}^{-1}$ . A partir do índice  $J(\text{nA}\cdot\text{T}^{-1})$  foi possível estabelecer a seguinte ordem  $\text{TS4} > \text{TS2} > \text{TS3} > \text{TS1}$  do caráter aromático para estruturas analisadas, com as conformações em barco apresentando altas correntes paramagnéticas que reduzem a corrente total no anel. Esse resultado sugere que não é possível correlacionar diretamente o caráter aromático e a termodinâmica no RCO e RCL, uma vez que os estados de transição mais estáveis não são necessariamente os mais aromáticos.

**Palavras Chaves:** Aromaticidade, Magnetoquímica, Descritores magnéticos de aromaticidade, Densidade de Corrente, Corrente anelar, rearranjos de Cope e Claisen, GIMIC.

## Abstract

Cope and Claisen type rearrangements (CCR) are thermally activated sigmatropic[3,3] rearrangements, which occur through six-membered cyclic transition states. Although extensively investigated for decades, the magnetochemistry of these rearrangements still raises doubts. In light of this, an investigation was conducted, based on chemical-computational models, of the mechanistic and magnetochemical aspects of the CCR using methods based on Density Functional Theory, Complete Basis Set method (CBS-QB3), Quantum Theory of Atoms in Molecules, Multicentre Bond Order, Non-Covalent Interactions (NCI), GIAO and the method of Gauge Including Magnetically Induced Currents (GIMIC). It was found that the CCR mechanisms are concerted and occur via aromatic 6-membered cyclic transition states. The molar and anisotropic susceptibility ( $\chi$ ), NICS(1) and NICS<sub>zz</sub> showed a good correlation with the magnetically induced current density ( $J(\text{nA}\cdot\text{T}^{-1})$ ), but proved to be insufficient to estimate the magnitude of the aromatic character of these transition states. Among the magnetic and topological descriptors applied in this work,  $J(\text{nA}\cdot\text{T}^{-1})$  proved to be an excellent strategy for estimating the aromatic character of the transition states involved in the investigated rearrangements. In the comparison between Cope (COR) and Claisen type rearrangements (CLR), both in the chair conformation, it was observed that the greatest aromatic character is associated with the least favoured kinetics. For the chair conformations, CLR (TS2) has  $J = 8.63 \text{ nA}\cdot\text{T}^{-1}$  while COR (TS4) has  $J = 10.43 \text{ nA}\cdot\text{T}^{-1}$ . From the  $J(\text{nA}\cdot\text{T}^{-1})$  index, it was possible to establish the following order  $\text{TS4} > \text{TS2} > \text{TS3} > \text{TS1}$  of the aromatic character for the analysed structures, with boat conformations displaying high paramagnetic currents that reduce the total current in the ring. This result suggests that it is not possible to directly correlate the aromatic character and the thermodynamics in COR and CLR, as the most stable transition states are not necessarily the most aromatic.

**Keywords:** Aromaticity, Magnetochemistry, Magnetic descriptors of aromaticity, Current Density, Ring current, Cope and Claisen rearrangements, GIMIC.

## Sumário

<b>1. Introdução</b>	<b>1</b>
<b>2. Fundamentação Teórica</b>	<b>5</b>
<b>2.1 Aromaticidade</b>	<b>5</b>
<b>2.2 Critérios de Aromaticidade</b>	<b>9</b>
2.2.1 Critérios Estruturais	9
2.2.2 Critérios Energéticos	11
2.2.3 Critérios Magnéticos	13
2.2.3.1 Susceptibilidade Magnética	13
2.2.3.2 Deslocamento Químico Nuclear Independente (NICS)	15
2.2.3.3 Método de Corrente Induzida Magneticamente Incluindo Medidor (GIMIC)	17
2.2.3.4 Outros Índices de Aromaticidade	20
2.2.3.4.1 Índice de Para-Deslocalização (PDI)	20
2.2.3.4.2 Índice de Elipticidade (EL)	21
2.2.3.4.3 Índice de Shannon (SA)	21
2.2.3.4.4 Índice de Ligação Multicêntrico	22
<b>3. Interações Não-Covalentes (NCI)</b>	<b>23</b>
<b>4. Rearranjos de Cope e Claisen</b>	<b>24</b>
<b>5. Métodos Computacionais</b>	<b>30</b>
<b>6. Detalhes Computacionais</b>	<b>35</b>
<b>7. Resultados e Discussão</b>	<b>37</b>
7.1 Termoquímica dos rearranjos de Cope e Claisen	37
7.2 Propriedades Topológicas	39
7.3 Aromaticidade dos Rearranjos de Cope e Claisen	47
<b>8. Conclusões</b>	<b>55</b>
<b>9. Bibliografia</b>	<b>57</b>

## Lista de Figuras

<b>Figura 1:</b> Esquema geral dos rearranjos do tipo Cope (RCO) e tipo Claisen (RCL).....	1
<b>Figura 2:</b> Estruturas propostas para os estados de transição do RCO. ....	2
<b>Figura 3:</b> Propostas estruturais para o benzeno.....	6
<b>Figura 4:</b> Compostos aromáticos e os tipos aromaticidade que exibem. ....	8
<b>Figura 5:</b> Exemplo de uma reação homodesmótica (adaptada da ref. 53).....	12
<b>Figura 6:</b> Corrente anelar e linhas de força induzidas pelo campo externo $H_0$ no benzeno. ....	14
<b>Figura 7:</b> Disposição dos $B_q$ em função de $R$ ao longo do eixo $z$ . ....	16
<b>Figura 8:</b> Representação esquemática do fluxo de corrente induzida nas direções clássica (diatrópica, no sentido horário) e não clássica (paratrópica, anti-horário) em relação ao campo magnético externo (adaptada da ref. 77)..	17
<b>Figura 9:</b> Representação do plano de integração através de uma ligação particular e perpendicular ao plano molecular do benzeno. ....	19
<b>Figura 10:</b> Representação do módulo com sinal da densidade de corrente. As correntes diatrópicas ( $J_d$ ) são mostradas em azul e as paratrópicas ( $J_p$ ) são mostradas em vermelho. ....	19
<b>Figura 11:</b> Gráfico do gradiente de densidade reduzida versus a densidade eletrônica multiplicada pelo sinal do segundo autovalor Hessiano para o dímero do ácido metanoico (adaptada da ref. 94).....	24
<b>Figura 12:</b> Esquema geral para nomenclatura dos rearranjos sigmatrópicos de ordem [3,3] de Cope e Claisen.....	25
<b>Figura 13:</b> Esquema geral para o RCC e seus estados de transição nas conformações barco e cadeira. ....	26
<b>Figura 14:</b> Equivalência topológica das conformações em cadeira e barco (adaptada da ref. 63).....	27
<b>Figura 15:</b> Diagrama de energia de More-O'Ferrall-Jencks para a natureza variável do rearranjo do tipo Cope (adaptada da ref. 3).....	28
<b>Figura 16:</b> Ilustração da colocação do plano de integração através de uma ligação particular e perpendicular ao plano molecular no RCO.....	35
<b>Figura 17:</b> Coordenadas de reação para o RCL de R1 para pent-4-en-1-al (P1) (esquerda) e RCO de R2 para P2 (direita) através de um estado de transição	



cíclico de seis membros na conformação de barco (vermelho) ou cadeira (verde). .....	37
<b>Figura 18:</b> Coordenada intrínseca de reação (IRC) para o RCL que ocorre através do estado de transição nas conformações do barco (TS1, esquerda) e da cadeira (TS2, direita). .....	38
<b>Figura 19:</b> Coordenada intrínseca de reação (IRC) para o RCO ocorrendo via estado de transição em conformações de barco (TS3, esquerda) e cadeira (TS4, direita). .....	38
<b>Figura 20:</b> Isossuperfícies e gráficos de gradiente de densidade reduzida (RDG, s(a.u)) versus densidade eletrônica ( $\rho$ ) multiplicada pelo sinal do segundo autovalor hessiano ( $\text{sign}(\lambda_2)$ ) para conformações de barco ( <b>TS1</b> ) e cadeira ( <b>TS2</b> ) para o RCL de 3-(viniloxi)-prop-1-eno, respectivamente. ....	40
<b>Figura 21:</b> Isossuperfícies e gráficos de gradiente de densidade reduzida (RDG, s(a.u)) versus densidade eletrônica ( $\rho$ ) multiplicada pelo sinal do segundo autovalor hessiano ( $\text{sign}(\lambda_2)$ ) para conformações de barco ( <b>TS3</b> ) e cadeira ( <b>TS4</b> ) para o RCO do Hexa-1,5-dieno, respectivamente. ....	40
<b>Figura 22:</b> Isossuperfície e gráfico de gradiente de densidade reduzida (RDG, s) versus densidade eletrônica multiplicada pelo sinal do segundo autovalor hessiano para barco (TS1) no RCL, destacando a interação atrativa no $\text{sign}(\lambda_2)\rho \approx -0,026$ . .....	41
<b>Figura 23:</b> Isossuperfície e gráfico de gradiente de densidade reduzida (RDG, s) versus densidade eletrônica multiplicada pelo sinal do segundo autovalor hessiano para barco (TS3) no RCO, destacando a interação atrativa no $\text{sign}(\lambda_2)\rho \approx -0,026$ . .....	42
<b>Figura 24:</b> Estruturas dos estados de transição nas conformações de barco (TS1) e cadeira (TS2) para o RCL e estruturas em barco (TS3) e cadeira (TS4) para o RCO. ....	42
<b>Figura 25:</b> Pontos críticos de ligação para as conformações barco (estruturas 1, 2 e 3) e cadeira (estruturas 4,5 e 6) dos estados de transição envolvidos no RCL. As figuras representam as vistas inferior e lateral, respectivamente, para TS1 e TS2. ....	43
<b>Figura 26:</b> Pontos críticos de ligação para a forma barco (estruturas 1, 2 e 3) e cadeira (estruturas 4,5 e 6) dos estados de transição envolvidos no RCO. As	

figuras representam as vistas inferior e lateral, respectivamente, para TS3 e TS4. .....	44
<b>Figura 27:</b> Classificação das interações a partir dos valores de $\nabla^2\rho$ e H (adaptada da ref. 170).....	46
<b>Figura 28:</b> Estruturas otimizadas para Benzeno (BZ) e estados de transição cíclica de seis membros na conformação do barco ou cadeira para RCL de R1 para P1 (TS1 (barco) e TS2 (cadeira)) e RCO de R2 (TS3 (barco) e TS4 (cadeira)).....	47
<b>Figura 29:</b> Comprimentos de ligação em angstrom (Å) para o anel dos estados de transição TS2 e TS4.....	49
<b>Figura 30:</b> Sonda NICS colocada entre os dois fragmentos de alilo na RCC..	50
<b>Figura 31:</b> Esquema da interação entre C2 e C5 que é mais efetiva na conformação do barco.....	51
<b>Figura 32:</b> Gráficos de módulo assinados de densidade de corrente a um valor isosuperficial de 0,04 a.u para benzeno (BZ) e R1 (TS1 e TS2) e R2 (TS3 e TS4). .....	52

## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1:</b> Propriedades topológicas para conformações de barco (TS1, Figura 22) e cadeira (TS2, Figura 22) dos estados de transição envolvidos no RCL: densidade eletrônica ( $\rho$ , ea03), laplaciano de densidade ( $\nabla^2\rho$ , ea05), elipticidade ( $\epsilon$ ), Densidade de Energia Cremer e Kraka ( $H$ , hartree.ea03) e Densidade de Energia Potencial ( $V$ , hartree.ea03).....	44
<b>Tabela 2:</b> Propriedades topológicas para conformações de barco (TS3, Figura 23) e cadeira (TS4, Figura 23) dos estados de transição envolvidos no RCO: densidade eletrônica ( $\rho$ , ea03), laplaciano de densidade ( $\nabla^2\rho$ , ea05), elipticidade ( $\epsilon$ ), Densidade de Energia Cremer e Kraka ( $H$ , hartree.ea03) e Densidade de Energia Potencial ( $V$ , hartree.ea03).....	45
<b>Tabela 3:</b> Descritores magnéticos para benzeno e os estados de transição cíclico de seis membros na conformação do barco ou da cadeira para o RCL de R1 para P1 – TS1 (barco) e TS2 (cadeira) – e RCO de R2 (barco) e TS4 (cadeira)): NICS <sub>iso</sub> e NICS <sub>zz</sub> a 1,0Å, suscetibilidades magnéticas molares e anisotrópicas ( $\chi$ ) e corrente de anel (J) obtidas com GIMIC.....	48
<b>Tabela 4:</b> Descritores topológicos referentes aos BCPs do benzeno (BZ) e aos estados de transição dos rearranjos de R1 (TS1 e TS2) e R2 (TS3 e TS4): Índice de Deslocamento Multicêntrico (MCI), Índice EL, Índice de Shannon (SA), PDI e corrente de anel (J) obtidos com o GIMIC.....	53

## **Lista de Termos Técnicos e Acrônimos**

RCC – Rearranjos de Cope e Claisen

CBS-QB3 – Conjunto de base completa

TS – Estados de Transição

RCO – Rearranjo de Cope

RCL – Rearranjo de Claisen

NICS – Blindagem Química Independente do Núcleo

QTAIM – Teoria Quântica de Átomos em Moléculas

GIMIC – Corrente magneticamente induzidas que inclui o calibre

HOMA – Modelo do oscilador harmônico de aromaticidade

GIAO – Orbital atômico independente do medidor

PDI – Índice de Para-Deslocalização

EL – Índice de Elipticidade

SA – Índice de Shannon

MCI – Índice de Ligação Multicêntrico

NCI – Interações Não-Covalentes

B3LYP – Funcional de densidade Becke, 3 parâmetros, Lee-Yang-Parr

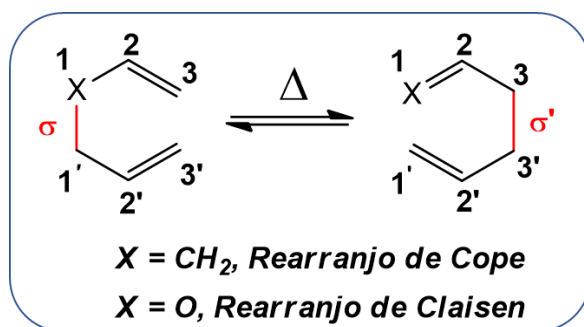
ZPE – Energia do ponto zero

# 1. Introdução

Os rearranjos do tipo Cope e Claisen (RCC) são uma classe particular de reações pericíclicas, denominados de rearranjos sigmatrópicos de ordem [3,3], que ocorrem em 1,5-dienos e éteres alil vinílicos, respectivamente, e têm sido uma maneira eficiente para a síntese de moléculas complexas.

Com grande relevância para a química orgânica sintética, as aplicações do RCC vão desde a síntese de compostos com atividades biológicas, alcaloides, esteroides, terpenos, reações de contrações e expansão de anéis, até reações de conversão de álcoois em cetonas, preparação de lactamas, compostos carbonílicos entre outros.<sup>1-4</sup>

Os rearranjos são ativados termicamente, com a direção determinada pela termodinâmica do processo, e envolvem a quebra de uma ligação  $\sigma$  e a formação de uma nova ligação  $\sigma'$ , com as ligações  $\pi$  sendo reorganizadas nesse processo (Figura 1).

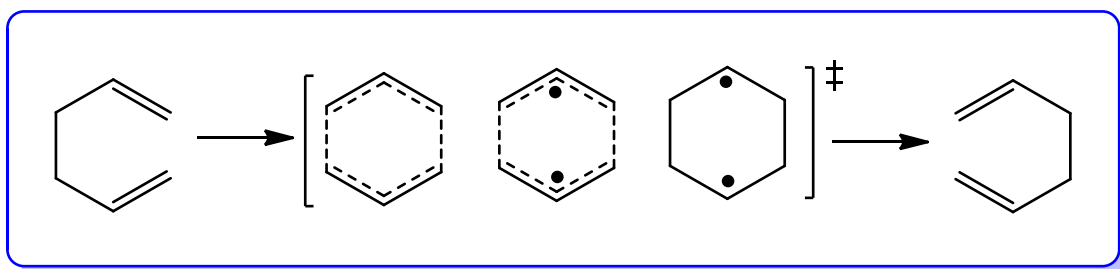


**Figura 1:** Esquema geral dos rearranjos do tipo Cope (RCO) e tipo Claisen (RCL).

A natureza mecanística desses rearranjos foi motivo de intensas investigações, debates e controversas dentro da química. As principais controversas eram se o mecanismo envolvia rotas concertadas ou intermediários radiculares, com a presença de estados de transição (TS) aromáticos ou birradicais.<sup>3,5,6</sup>

No final dos anos 60, após intensas investigações teóricas e experimentais, o RCO acabou sendo descrito como uma reação multifacetada de natureza “camaleônica”,<sup>3,7</sup> com estados de transição aromáticos, par de

radicais alil interagindo e espécies birradicais (Figura 2) em casos de rearranjos substituídos.<sup>8</sup>



**Figura 2:** Estruturas propostas para os estados de transição do RCO.

A compreensão mecanística desses sistemas veio somente com o desenvolvimento da química computacional e dos descritores magnéticos de aromaticidade. Estudos computacionais do RCO, usando a blindagem química independente do núcleo (NICS)<sup>3,5,9</sup> e outros descritores magnéticos, indicaram um mecanismo concertado via um único estado de transição aromático na conformação em cadeira.

As propriedades magnéticas que foram computadas para o RCO indicaram a existência de correntes de anel comparáveis ou até maiores que a de sistemas benzenóides,<sup>5,6</sup> sugerindo que a aromaticidade desempenha um papel importante no mecanismo desses rearranjos.

Esse caráter aromático no RCO maior do que no benzeno não é esperado, uma vez que o benzeno é uma molécula neutra, simétrica, estável e em estado de repouso. Além disso, a possibilidade de mudança de um mecanismo concertado para outro em etapas não pode ser descartada, já que a natureza dos estados de transição podem ser dependentes dos substituintes e das condições específicas da reação.<sup>3</sup>

Em um estudo recente Domingo et al,<sup>10</sup> baseado na Análise Topológica da Densidade Eletrônica (ELF) e Teoria Quântica de Átomos em Moléculas (QTAIM), questiona a aromaticidade do RCO ao sugerir que nos estados de transição desses rearranjos há pelo menos um par de átomos não ligados, o que quebraria a conjugação cíclica exigida para compostos aromáticos.

O estudo sugere que os valores de NICS para o RCO são mais negativos do que o do sistema de referência, benzeno, o que demonstra inconsistência no descritor e que as altas energias de ativação e a ruptura da sincronidade nesses sistemas permitiria descartar um caráter aromático desses rearranjos.<sup>10</sup>

O próprio conceito de aromaticidade é controverso e questionável por muitos químicos. De acordo com Solá,<sup>11,12</sup> apesar de auxiliar no entendimento da estrutura, estabilidade, espectroscopia, propriedades magnéticas e reatividade química de muitos compostos, os descritores devem ser considerados apenas aproximações do problema real de se medir essa grandeza.

O seu uso deve ser feito com cautela, uma vez que alguns desses descritores são úteis para determinadas situações e outras não; ou até mesmo são conflitantes entre si e não são bons o suficiente para fornecer resultados confiáveis, já que pares de elétrons isolados, núcleos de átomos e elétrons  $\sigma$  influenciam as respostas magnéticas obtidas.

O descritor magnético mais utilizado no estudo desses rearranjos tem sido o NICS, proposto por Schleyer em 1968,<sup>5,6,13</sup> que utiliza o valor negativo da blindagem magnética absoluta, computada no centro do anel ou em algum outro ponto de interesse no sistema, como um critério de aromaticidade.

Porém, de acordo com Stanger,<sup>14-16</sup> apesar do NICS ser um dos descritores mais populares, ele tem algumas desvantagens que devem ser consideradas quando utilizado em determinadas moléculas, como sistemas policíclicos ou com empilhamento  $\pi$ , uma vez que os resultados podem ocasionar interpretações exageradas e algumas interpretações equivocadas acerca desses sistemas.

Os estados de transição do RCC consistem em fragmentos alilos interagindo em planos distintos na molécula. Esse acoplamento dos circuitos com deslocalização  $\pi$  em planos distintos pode gerar campos locais que influenciam significativamente os valores de NICS e resultar em valores superestimados, mascarando a real magnitude e influência da aromaticidade nessas estruturas.

Aliado a isso, estimar a aromaticidade de estados de transição é um desafio dentro da química computacional, visto que estas estruturas são inerentemente mais deslocalizadas, o que dificulta associar as respostas magnéticas exclusivamente a aromaticidade.<sup>5,17</sup>

Como a aromaticidade é uma quantidade virtual, com dificuldades inerentes a sua própria definição,<sup>11,12</sup> já que não é uma observável física, a escolha de descritores adequados para estimar as propriedades magnéticas

desses estados de transição pode ter importância fundamental na compreensão da natureza mecanística, reatividade, modelagem e racionalização das propriedades desses sistemas.

A abordagem da corrente magnética induzida que inclui o calibre (GIMIC),<sup>18-21</sup> pode ser uma ferramenta poderosa no estudo desses rearranjos, uma vez que tem sido um dos critérios magnéticos mais moderno e confiável para o estudo e avaliação da aromaticidade de sistemas convencionais e não convencionais como metais de transição,<sup>22</sup> aglomerados de ligações de hidrogênio<sup>23</sup>, estados de transição e outros.<sup>24,25</sup>

O uso da abordagem GIMIC possui algumas vantagens<sup>19-21</sup> importantes em relação aos demais descritores: (i) possibilita a visualização separadamente das contribuições diamagnéticas e paramagnéticas; (ii) permite a integração numérica da força da corrente pela integração do fluxo de corrente ao longo de ligações específicas; (iii) a corrente estimada não tem qualquer referência à origem do medidor quando orbital atômico independente de medidor (GIAOs) são empregados; (iv) os resultados concordam com outros descritores e com dados experimentais; (v) os cálculos de corrente são independentes do nível de teoria, isto é, os valores oscilam pouco a depender do método.

Diante da importância do RCO e RCL na química sintética, além das limitações do índice NICS, e das vantagens da corrente de anel obtidas pelo GIMIC na descrição do caráter aromático de sistemas moleculares convencionais e não-convencionais, esse trabalho tem por objetivo principal explorar o uso dessa metodologia para caracterizar e estimar a magnitude da aromaticidade dos estados de transição do RCO e RCL, em suas conformações cadeira e barco, e comparar com os descritores magnéticos e topológicos de aromaticidade utilizados tradicionalmente.

Para além disso, buscar, a partir dos resultados e critérios magnéticos, regularidades e informações magnetoquímicas que possam se correlacionar com as energias de ativação e com a reatividade em função das correntes induzida em tais estruturas.



## 2. Fundamentação Teórica

Nesse capítulo, será feita uma breve revisão dos principais conceitos e critérios necessários ao entendimento da aromaticidade e, além disso, será discutido os aspectos relacionados aos mecanismos e a termoquímica dos rearranjos de Cope e Claisen.

### 2.1 Aromaticidade

O termo aromaticidade é um conceito complexo e difícil de se definir na química, visto que não há regras ou experimentos que permitam a sua aplicação universal,<sup>26</sup> embora possua relação direta com as propriedades exibidas por compostos cíclicos, orgânicos e inorgânicos, que apresentam conjugação cíclica de elétrons  $\pi$ .<sup>27-29</sup>

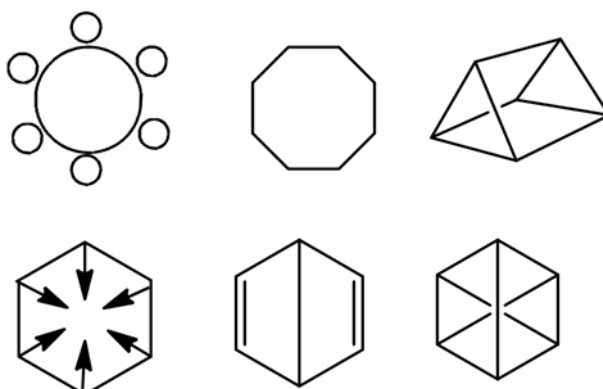
A presença da aromaticidade em determinados compostos resulta em propriedades químicas diferenciadas como estabilidade, propriedades geométricas e espectroscópicas, propriedades magnéticas e reatividade química.<sup>11</sup> É uma propriedade que está presente em milhares de estruturas químicas de grande importância biológica, farmacêutica e industriais, como a aspirina, serotonina, DNA, alcaloides, flavonoides, porfirinas, benzeno, tolueno entre outras.<sup>26,27</sup>

Historicamente, a expressão “aromático” data de 1856 em uma publicação de A. W. Hofmann,<sup>27,30,31</sup> que utiliza o termo para designar características odoríferas comuns a uma série de compostos semelhantes ao ácido benzoico, isto é, o odor agradável foi o primeiro critério usado na classificação das substâncias aromáticas.

Essa definição começa a mudar com a síntese do benzeno, por Faraday em 1825,<sup>31-33</sup> que ao comprimir o gás de petróleo (acetileno), usado na iluminação de Londres, obtém um líquido incolor que foi denominado de “Bicarbureto de Hidrogênio”. Em 1834, Mitscherlich<sup>33,34</sup> ao aquecer em conjunto o ácido benzoico e a cal obtém o benzeno e, além disso, determina a sua fórmula molecular.

A razão entre carbonos e hidrogênios, obtida da fórmula molecular, indicava que o benzeno deveria ser um composto altamente insaturado. A partir daí muitas dúvidas surgiram acerca de qual seria a estrutura molecular desse

composto. Diferentes estruturas foram sugeridas para o benzeno,<sup>32</sup> das quais podemos destacar as com múltiplas ligações, múltiplos anéis e diferentes formas geométricas (Figura 3).



**Figura 3:** Propostas estruturais para o benzeno.

Em 1865, August Kekulé<sup>35,36</sup> propõe que a estrutura molecular do benzeno consistiria em um anel de carbonos com ligações simples e duplas alternadas em equilíbrio dinâmico. A partir daí, os compostos aromáticos passaram a ser correlacionados com as semelhanças estruturais com o benzeno.

Em 1866, Erlenmeyer<sup>32,35</sup> propõe a fórmula molecular do naftaleno e introduz a reatividade química para diferenciar os compostos aromáticos dos não aromáticos. Essas duas proposições levaram as primeiras divergências na classificação e conceituação dos compostos em aromáticos.<sup>32</sup>

De acordo com Erlenmeyer, a reatividade dos aromáticos poderia ser usada para prever a aromaticidade de outros compostos desconhecidos ao passo que para August Kekulé a aromaticidade dos compostos deveria ser baseada em estruturas químicas.<sup>32,35</sup>

Além das divergências, muitas dúvidas ainda restavam acerca das propriedades exibidas pelos aromáticos. O que dava a estabilidade e o comportamento excepcional a esses compostos? Por um longo tempo, a explicação para essa estabilidade foi atribuída a ausência de deformações estruturais no benzeno.

Em 1925, James W. Armit e Robson<sup>32,35-37</sup> propõe que a associação de seis elétrons no benzeno seria o responsável pela estabilidade. Há relatos de que essa proposta tenha sido publicada anteriormente por Crooker (1922) e Armstrong (1890) e, portanto, creditada incorretamente a Armit e Robson<sup>32,36,38</sup>.

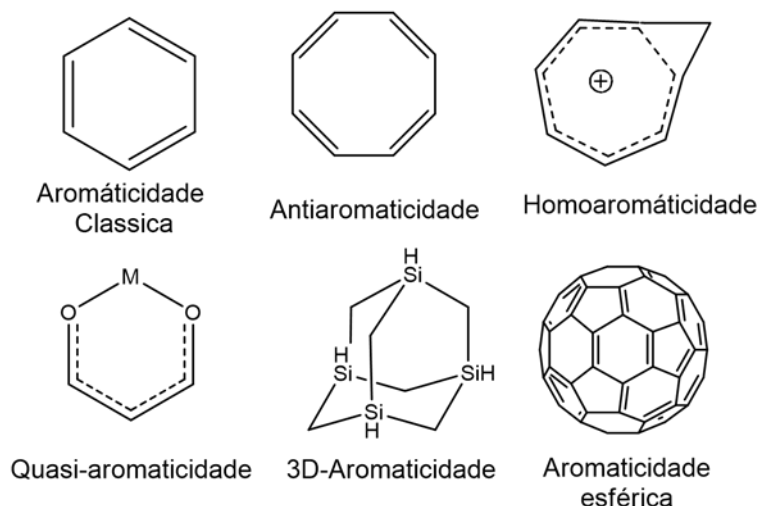
Em 1931, Hückel<sup>32,39,40</sup> ao aplicar a teoria quântica aos elétrons  $\pi$  em moléculas conjugadas conseguiu demonstrar que compostos de anéis monocíclicos planares e conjugação contínua de 6, 10, 14, etc. possuíam estabilização extra e, em razão disso, eram aromáticos. Mais tarde esse resultado ficou conhecido nos livros didáticos como sendo a “regra de Hückel dos  $4n + 2$  elétrons  $\pi$ ”.<sup>32</sup>

O padrão de elétrons  $\pi$ , identificado por Hückel, resulta do fato de os compostos aromáticos serem de camada fechada e da disposição energética dos orbitais moleculares.<sup>33</sup> Moléculas monocíclicas planares que possuem conjugação contínua de  $4n+2$  elétrons  $\pi$  (com  $n$  inteiro) são moléculas aromáticas e as que possuem  $4n$  elétrons  $\pi$  (com  $n \neq 0$ ) são ditas moléculas antiaromáticas.<sup>33,41</sup>

Ao contrário dos compostos aromáticos, que são estabilizados pela deslocalização cíclica de elétrons  $\pi$ , os compostos antiaromáticos são desestabilizados pela deslocalização cíclica de elétrons  $\pi$ , o que resulta em compostos instáveis e bastante reativos.<sup>33,42</sup>

O critério de Hückel passou a ser um dos principais descritores para a previsão da existência da aromaticidade em compostos orgânicos. Porém, o critério é apenas qualitativo e à medida que novas estruturas foram descobertas a aromaticidade passou a não se limitar a compostos orgânicos, mesmo compostos ditos não convencionais – como compostos inorgânicos, óxidos, cluster metálicos e sistemas tridimensionais como os fulerenos – podem apresentar essa propriedade.<sup>27,43–46</sup>

Com as descobertas de novos compostos, houve uma proliferação de novos tipos de aromaticidade. Termos como anti-, pseudo-, homo-, aromaticidade 3D, aromaticidade esférica, aromaticidade  $\sigma$ , aromaticidade de Möbius e outros tipos de aromaticidade tornaram-se comuns em artigos dedicados ao assunto.<sup>8,11,43,46–49</sup> Todos esses adjetivos foram usados para ilustrar as manifestações desta propriedade em compostos com características específicas (Figura 4).



**Figura 4:** Compostos aromáticos e os tipos aromaticidade que exibem.

Isso fez com que o conceito de aromaticidade se tornasse cada vez mais geral e difuso, e até questionável por uma parte da comunidade científica, fazendo com que muitos autores a descrevesse como um exercício de futilidade dos químicos<sup>26,50</sup> e outros sustentassem que o termo fosse removido do uso científico.<sup>35</sup>

Atualmente, é possível encontrar mais de 100 descritores de aromaticidade<sup>26</sup> e ainda assim nenhum fornece uma escala precisa para a classificação dos compostos aromáticos conhecidos. Químicos famosos como o próprio Roald Hoffmann<sup>51</sup> criticam essa abundância de definições, chegando a mencionar que há uma “inflação Hype” de definições que ameaçam o belo conceito de aromaticidade.

De acordo com Solà,<sup>11</sup> as razões para a aromaticidade ser tão questionável seriam: (a) muitos descritores de aromaticidade; (b) aceitação do caráter multidimensional como explicação das contradições encontradas; (c) proliferação e uso indevido do termo aromático; (d) descritores usados para mensurar o caráter aromático são contraditórios entre si e acabam gerando ordens de aromaticidade diferentes para uma mesma série compostos aromáticos.<sup>52</sup>

Essas contradições têm sido um problema para a caracterização da aromaticidade, visto que até que ponto um composto ser mais aromático que outro dependeria da forma como você o define.<sup>29</sup> Apesar das limitações, a aromaticidade pode ser caracterizada por meio de critérios estruturais, energéticos, eletrônicos, magnéticos, topológicos e reatividade.<sup>53</sup>

As recomendações apontadas por Solà<sup>11</sup> para a diminuição dessas controversas seriam: (i) a proposição de novos descritores de aromaticidade deve acontecer somente quando justificado; (ii) evitar usar a justificativa do caráter multidimensional para a aromaticidade como explicação das contradições encontradas; (iii) evitar definir novos tipos de aromaticidade; (iv) usar um grande conjunto de descritores de aromaticidade permite que as conclusões obtidas sejam muito mais confiáveis.

Assim, no final dos anos 60 a maioria dos químicos concordaram que a maior parte dos compostos aromáticos apresentavam:<sup>35,54,55</sup> (i) elétrons cíclicos com deslocalização  $\pi$  (ii) maior estabilidade que seus análogos olefínicos; (iii) comprimentos de ligação intermediários entre aqueles de ligações simples e duplas típicas; (iv) uma corrente de anel induzida por um campo magnético externo, levando a um aumento da suscetibilidade diamagnética e a deslocamentos químicos típicos de prótons exocíclicos em espectros de RMN de  $^1\text{H}$ .

## **2.2 Critérios de Aromaticidade**

Nesta seção, serão abordados alguns dos principais descritores disponíveis na literatura para a classificação e caracterização dos sistemas aromáticos.

### **2.2.1 Critérios Estruturais**

A aromaticidade, pelo critério estrutural, se relaciona com a deslocalização de elétrons em estruturas cíclicas fornecidas a partir dos comprimentos de ligação. O critério estrutural reflete as características geométricas e estruturais que determinadas moléculas possuem ao exibir o fenômeno da aromaticidade e que levam a estabilização do seu sistema  $\pi$  conjugado.<sup>56</sup>

Dados experimentais indicam que o benzeno possui todos os comprimentos das ligações CC iguais a 1,3983Å, um valor intermediário entre uma ligação simples e dupla, enquanto os policíclicos não aromáticos apresentam alternância, entre ligações simples e duplas, dos comprimentos de ligação<sup>54-56</sup>.

O aumento no grau de alternância das ligações pode ser traduzido em reduções do caráter aromático, de acordo com Julg e François,<sup>27,53–55,57</sup> que formularam um dos primeiros descritores para a medida da aromaticidade em compostos orgânicos, o parâmetro  $A_j$ , baseado na variância dos comprimentos de ligação (Equação 1):

$$A_j = 1 - \frac{225}{n} \sum \left(1 - \frac{R_r}{R}\right)^2 \quad (1)$$

em que  $n$  é o número de ligações periféricas CC com valor  $R_r$  e com  $R$  sendo o seu valor médio. O valor de 225 é um fator de normalização para fornecer  $A_j$  igual a 1 para o benzeno e 0 para uma estrutura hipotética de Kekulé com ligações simples e duplas alternadas.<sup>27,53,5854</sup>

Esse modelo teve muitas limitações, principalmente porque só foi aplicável a sistemas homocíclicos. Ainda assim, a proposta de Julg e François<sup>27,57</sup> serviu de referência para a construção de outros descritores de aromaticidade.<sup>27,54</sup>

Das várias propostas que surgiram, vale destacar o modelo do oscilador harmônico de aromaticidade (HOMA),<sup>59</sup> que é um dos descritores de aromaticidade mais reconhecidos na comunidade científica e tem sido usado para mensurar os aspectos estruturais exibidos pelos compostos aromáticos.

O índice HOMA, ao invés de utilizar os comprimentos médios de ligação, considera comprimentos ótimos ou ideais de ligação como referência para o cálculo do índice geométrico (Equação 2).<sup>27,54,55,58</sup>

$$HOMA = 1 - \frac{\alpha}{n} \sum_{i=1}^n (R_{opt} - R_i)^2 \quad (2)$$

em que  $\alpha$  um fator de normalização que garante  $HOMA = 0$  para estruturas hipotéticas de Kekulé (comprimentos de ligação CC semelhantes aos polienos acíclicos) e  $HOMA = 1$  para o benzeno;  $R_{opt} = 1,397$  é a ligação ótima de referência;  $n$  o número de ligações CC incluídas no somatório e  $R_i$  os comprimentos de ligação experimentais ou calculados para o composto estudado.

Quanto maior o índice HOMA, isto é, mais próximo de 1, maior é o caráter aromático do composto. A aplicação do critério fica condicionada ao fornecimento dos seguintes dados:<sup>43</sup> (i) geometria precisa da molécula; (ii) valores otimizados de  $R_{opt}$  para as ligações relevantes; (iii) valores condizentes para constante  $\alpha$ .

A geometria a ser utilizada no cálculo HOMA pode ser obtida pela utilização de técnicas experimentais como difração de raio-x, difração de elétrons em fase gás, espectroscopia de micro-ondas e difração de nêutrons. Além dessas técnicas experimentais, utilizam-se também cálculos computacionais *ab initio* e Teoria do Funcional de Densidade (DFT).<sup>27,55</sup>

## 2.2.2 Critérios Energéticos

Os compostos aromáticos possuem, em razão de seus elétrons  $\pi$  deslocalizados, estabilidade adicional em comparação aos seus análogos cíclicos. O caráter aromático pode ser então correlacionado com a extensão dessa estabilização termodinâmica ou cinética.<sup>27,60</sup>

A estabilização termodinâmica está relacionada com a energia de ressonância (RE), isto é, a energia pela qual o composto aromático é mais estável do que seu análogo olefínico virtual,<sup>48</sup> e a cinética com o comportamento da reação. A energia de ressonância pode ser estimada a partir de dados termoquímicos ou abordagens computacionais,<sup>53,60</sup>

As primeiras medidas experimentais dessas RE foram obtidas das energias de atomização e hidrogenação do benzeno.<sup>48</sup> O procedimento era feito comparando as energias de atomização do benzeno ( $\Delta H_a$ ) com a soma das energias de ligação de uma molécula hipotética construída, em que as ligações CC eram retiradas do etano e eteno, e as ligações CH do etano ou metano, resultando em RE de aproximadamente 36 kcal/mol para o benzeno (equação 3).<sup>48,53,60</sup>

$$RE = -\Delta H_a^0(\text{Benz.}) - [3E(C = C) + 3E(C - C) + 6E(C - H)] \quad (3)$$

Em 1965, Dewar e colaboradores<sup>61-63</sup> demonstraram que as energias de ligação em polienos acíclicos são aditivas. Assim, a energia de ressonância proposta por Dewar (DRE) seria calculada como:

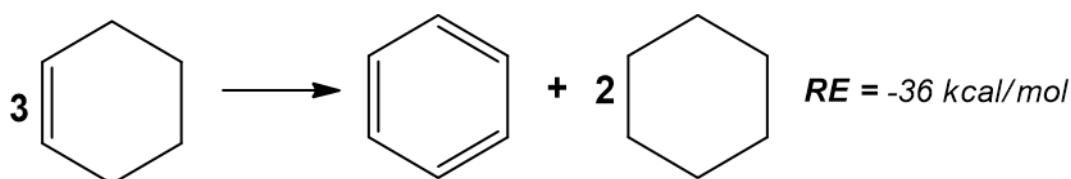
$$E_{DRE} = E_{\pi} - E_{\pi}^{DRE} \quad (4)$$

$$E_{\pi}^{DRE} = \sum_{\text{ligações}} E_{\pi}(\text{Polieno})$$

em que  $E_{\pi}$  é a energia total para o sistema conjugado e  $E_{\pi}^{DRE}$  a energia para o sistema de referência.

Posteriormente, a energia de ressonância foi substituída por energia de estabilização aromática (ASE) e determinada com base em cálculos mais precisos a partir de reações isodésmicas<sup>64,65</sup> ou reações homodesmóticas.<sup>27,56,66</sup>

Uma reação isodésmica<sup>48</sup> é uma reação hipotética em que o número de átomos e de ligações são conservados em ambos os lados da reação. As reações homodesmóticas<sup>64</sup>, caso particular das reações isodésmicas, são definidas como reações virtuais em que o número de átomos e de ligações e os seus estados de hibridização são conservados (Figura 5).



**Figura 5:** Exemplo de uma reação homodesmótica (adaptada da ref. 53).

Mesmo com os avanços proporcionados pelo uso destas reações na determinação da estabilização aromática, que tornou as reações homodesmóticas uma ferramenta importante na medição da aromaticidade, continuou existindo o problema da escolha de uma referência adequada para tais medições.<sup>27,53,60</sup>

A maneira como as reações são definidas e a escolha da referência adequada<sup>6,60</sup> influenciam diretamente nos valores das energias de estabilização. Outra limitação relaciona-se à sua aplicabilidade, uma vez que as reações homodesmóticas fornecem resultados menos confiáveis para os heterocíclicos.<sup>48</sup>

As dificuldades e limitações de estimar as energias de estabilização residem em três fatores:<sup>6,55,60</sup> (i) seleção de uma referência adequada e bem definida; (ii) precisão e exatidão na determinação das energias; (ii) perturbação



nos valores de energias por fatores como deformação e mudanças de hibridização.

## 2.2.3 Critérios Magnéticos

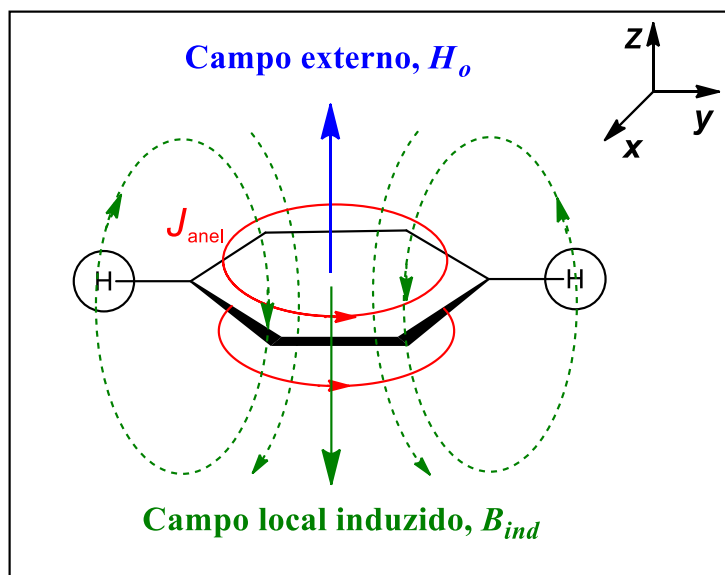
Nesta seção, serão abordados alguns dos descritores magnéticos que recebem relativo destaque em química computacional e que são amplamente difundidos para estimar o caráter aromático dos compostos que exibem essa propriedade.

### 2.2.3.1 Susceptibilidade Magnética

A susceptibilidade magnética ( $\chi$ ) é uma grandeza que descreve o comportamento de uma molécula quando exposta a um campo magnético externo e estima o quanto os elétrons são capazes de induzir um campo magnético a favor ou contra o campo aplicado,<sup>15,17</sup> isto é, mede o grau de magnetização que uma molécula adquire quando exposta a campo magnético externo.

Compostos aromáticos são diamagnéticos e exibem um aumento da susceptibilidade magnética,<sup>15,17,27</sup> chamada de exaltação da susceptibilidade magnética, em comparação aos análogos não aromáticos.

Compostos aromáticos são então reconhecidos por possuírem uma alta susceptibilidade magnética. Assim, a medida da susceptibilidade pode ser utilizada como um descritor de aromaticidade dos compostos, já que está relacionada com a resposta da molécula à aplicação de um campo magnético externo (Figura 6).



**Figura 6:** Corrente anelar e linhas de força induzidas pelo campo externo  $H_o$  no benzeno.

Os compostos aromáticos apresentam uma magnetização contrária ao campo aplicado, o que pode ser caracterizada por uma susceptibilidade negativa, enquanto os sistemas paramagnéticos exibem magnetização a favor do campo externo e são caracterizados por valores positivos de susceptibilidade.<sup>27</sup>

Esse comportamento do tensor magnético frente a aplicação de um campo externo, e que induz uma magnetização molecular, pode ser representado pela seguinte equação:<sup>27,67,68</sup>

$$M = \chi_M H_o \quad (5)$$

em que  $\chi_M$  é a susceptibilidade molar e  $H_o$  o campo externo aplicado. O valor da susceptibilidade molar pode ser calculado a partir da média das três componentes dos tensores ortogonais:<sup>67-69</sup>

$$\chi_M = \frac{\chi_{xx} + \chi_{yy} + \chi_{zz}}{3} \quad (6)$$

em que  $\chi_{xx}$ ,  $\chi_{yy}$  e  $\chi_{zz}$  representam as três componentes nas direções x, y e z, respectivamente. A componente z é considerada, por convenção, o eixo perpendicular ao plano molecular.

A deslocalização cíclica dos elétrons  $\pi$  nos compostos aromáticos ocorre em planos paralelos ao do anel, o que acaba resultando em valores de

susceptibilidade no eixo z maiores que em x e y. É a componente fora do plano que realmente exhibe os efeitos não locais da aromaticidade<sup>70,71</sup>.

A partir desta observação, pode-se definir o conceito de anisotropia magnética ( $\chi_{ani}$ ), usado como um critério de aromaticidade,<sup>27,67,69</sup> como sendo a diferença entre componente z e a média dos outros dois elementos de tensores de susceptibilidade (Eq. 7).

$$\chi_{anis} = \chi_{zz} - \frac{\chi_{xx} + \chi_{yy}}{2} \quad (7)$$

em que  $\chi_{anis}$  é o valor da anisotropia diamagnética. Valores de  $\chi_{anis}$  bastante negativos ( $\chi_{anis} \ll 0$ ) indicam a presença de aromaticidade, enquanto valores positivos sugerem a presença da antiaromaticidade.<sup>27,28,67</sup>

Como os compostos aromáticos exibem magnetização contrária a um campo externo aplicado, o que condiciona valores de susceptibilidade anisotrópicas mais negativos que os previstos para modelos localizados,<sup>27,72</sup> a presença da susceptibilidade anisotrópica é um teste importante de aromaticidade.<sup>27</sup>

Apesar do índice de susceptibilidade anisotrópica ser importante para caracterização dos sistemas aromáticos, este apresenta algumas limitações:<sup>27,35,70,72-74</sup> (i) pode ser aplicado somente a moléculas planares ou quase planares (ii) desaparece para sistemas esféricos; (iii) dependência com o tamanho do anel; (iv) influenciado por contribuições locais de correntes paramagnéticas de ligações  $\sigma$  e  $\pi$ .

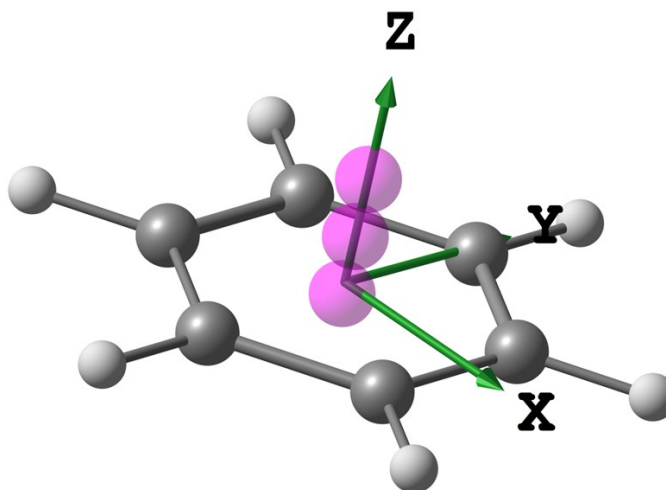
### 2.2.3.2 Deslocamento Químico Nuclear Independente (NICS)

O deslocamento químico nuclear independente (NICS) é um critério magnético com uma abordagem puramente teórica, que foi proposto por Schleyer et al. em 1996.<sup>6,13,15,16,53</sup> O índice NICS utiliza o valor negativo da blindagem magnética absoluta, que é computada em locais de interesse na molécula, como um descritor de aromaticidade.

Mesmo sendo um método virtual, o NICS é um dos descritores de aromaticidade mais populares na literatura, e isso se deve principalmente pela facilidade do cálculo usando softwares comerciais de mecânica quântica, como é o caso do Gaussian 09.

Os valores de NICS podem ser obtidos como o negativo do tensor de blindagem no centro dos anéis, chamado de NICS(0), a 1Å acima do plano do anel chamado de NICS(1) e 1Å abaixo do plano que é chamado de NICS(-1). Valores negativos (NICS<0) revelam a presença de correntes diatrópicas (diamagnéticas) induzidas, que são características dos compostos aromáticos, enquanto os valores positivos (NICS>0) indicam presença da antiaromaticidade<sup>6,27</sup>.

O índice é mapeado no espaço tridimensional, por meio de um átomo fantasma (Bq, *ghost atom*), que pode ser colocado em qualquer ponto R desejado do espaço.<sup>6,16,75,76</sup> As etiquetas (0,1,-1) no NICS se referem a posição R em relação ao plano do anel em que o átomo Bq é colocado (Figura 7).



**Figura 7:** Disposição dos Bq em função de R ao longo do eixo z.

Os átomos fantasmas (Bq) não possuem carga nuclear ou elétrons e são usados apenas como sensores químicos, uma vez que sentem o ambiente magnético e expõe as blindagens naquele ponto específico que está sendo calculado.

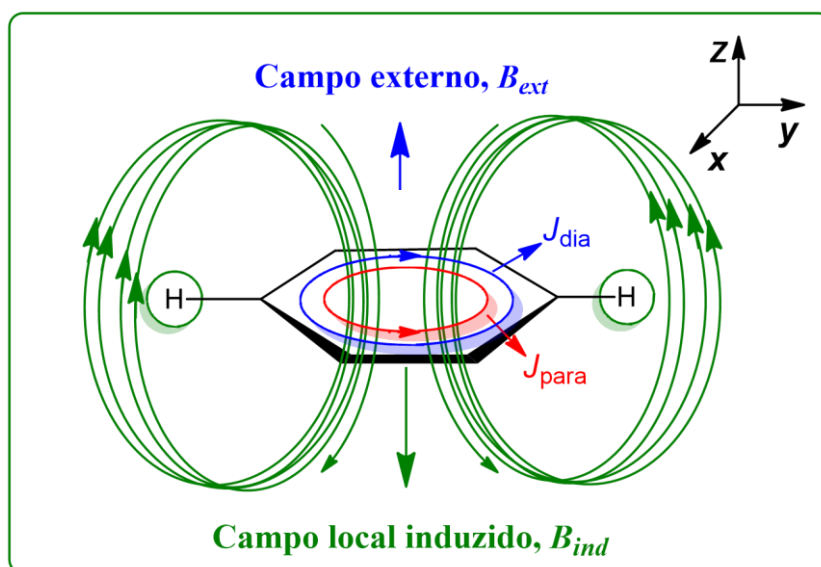
Apesar de ser amplamente utilizado, o critério NICS tem apresentado algumas desvantagens:<sup>14,16,76</sup> (i) dependência com o tamanho do anel, mesmo que em proporções menores do que a susceptibilidade; (ii) os valores computados não dependem apenas do sistema  $\pi$ , mas de outras contribuições locais da blindagem magnética; (iii) possui um único valor numérico que contém todas as informações do sistema, o que pode resultar em uma mudança química cujo o efeito não é devido aos elétrons  $\pi$ ; (iv) é uma propriedade puramente

teórica, que não pode ser medida experimentalmente; (v) sensibilidade ao conjunto de base usado nos cálculos; (vi) em sistemas policíclicos, que podem conter mais de um circuito de corrente induzida, o valor NICS pode representar a soma de muitos campos magnéticos induzidos e (v) falha na descrição de sistemas com empilhamento de anéis aromáticos.

### 2.2.3.3 Método de Corrente Induzida Magneticamente Incluindo Medidor (GIMIC)

Moléculas cíclicas contendo elétrons  $\pi$  conjugados, quando expostas a campos magnéticos externos, dão origem a uma densidade de corrente magneticamente induzida.<sup>21,77</sup>

Isso ocorre porque os elétrons  $\pi$  são forçados a mover-se sobre toda a molécula ou partes dela, o que resulta em correntes induzidas. No entanto, devido aos efeitos quânticos, essa corrente flui em direções clássicas e não clássicas, chamadas de correntes diatrópicas e paratrópicas,<sup>18,20,21,77</sup> respectivamente (Figura 8).



**Figura 8:** Representação esquemática do fluxo de corrente induzida nas direções clássica (diatrópica, no sentido horário) e não clássica (paratrópica, anti-horário) em relação ao campo magnético externo (adaptada da ref. 77).

Essa densidade de corrente magneticamente induzida por um campo externo pode ser correlacionada com as mudanças químicas de ressonância magnética nuclear (NMR) e suscetibilidades magnéticas usando a lei de Biot-Savart.<sup>20,21,77</sup>

Os primeiros cálculos usando a abordagem GIAO (*Gauge Including Atomic Orbital*) para determinar a densidade de correntes induzidas foi introduzida por Jusélius et al.<sup>18,20,21,77</sup> em 2004. O uso do GIAO melhorou a convergência do conjunto de base das propriedades magnéticas calculadas e densidades de corrente.

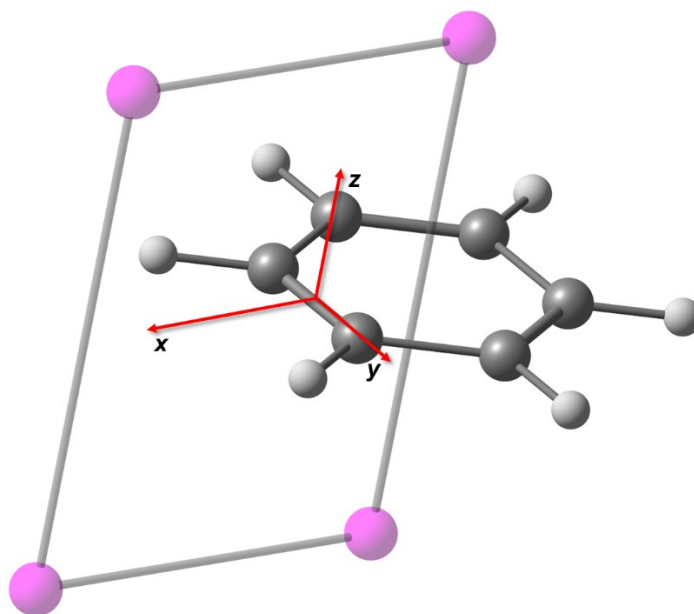
Posteriormente, Fliegl et al.<sup>20,21,77</sup> desenvolveu um modelo para calcular a densidade de corrente induzida chamado método de correntes magneticamente induzidas incluindo calibre (GIMIC). Nessa abordagem, a densidade de corrente é calculada como a resposta de primeira ordem devido ao campo magnético aplicado. A expressão usada no modelo GIMIC para calcular os elementos tensores da suscetibilidade de densidade de corrente é dada por:

$$\left. \frac{\partial J_{\gamma}(\mathbf{r})}{\partial B_{\tau}} \right|_{B_{\tau}=0} = \sum_{\mu\nu} D_{\mu\nu} \frac{\partial \chi_{B_{\tau}}^*(\mathbf{r})}{\partial B_{\tau}} \frac{\partial h(\mathbf{r})}{\partial m_{\gamma}^K} \chi_{\nu}(\mathbf{r}) + \sum_{\mu\nu} D_{\mu\nu} \chi_{\mu}^*(\mathbf{r}) \frac{\partial h(\mathbf{r})}{\partial m_{\gamma}^K} \frac{\partial \chi_{\nu}(\mathbf{r})}{\partial B_{\tau}} + \sum_{\mu\nu} \frac{\partial D_{\mu\nu}}{\partial B_{\tau}} \chi_{\mu}^*(\mathbf{r}) + \frac{\partial h(\mathbf{r})}{\partial m_{\gamma}^K} \chi_{\nu}(\mathbf{r}) - \epsilon_{\gamma\tau\delta} \left[ \sum_{\mu\nu} D_{\mu\nu} \chi_{\mu}^*(\mathbf{r}) \frac{\partial^2 h(\mathbf{r})}{\partial m_{\gamma}^K \partial B_{\delta}} \chi_{\nu}(\mathbf{r}) \right] \quad (8)$$

em que  $D_{\mu\nu}$  e  $\frac{\partial D_{\mu\nu}}{\partial B_{\tau}}$  são as matrizes de densidade e as matrizes de densidade magneticamente perturbadas em base orbital atômica. As derivadas  $\frac{\partial^2 h(\mathbf{r})}{\partial m_{\gamma}^K \partial B_{\delta}}$  e  $\frac{\partial h(\mathbf{r})}{\partial m_{\gamma}^K}$  são o numerador das interações eletrônicas entre as componentes cartesianas do campo magnético externo e os momentos magnéticos nucleares ( $m_{\gamma}^K$ ) e  $\epsilon_{\gamma\tau\delta}$  é o tensor de Levi-Civita.<sup>20,77-80</sup>

O script para o cálculo GIMIC pode ser encontrado para download no GitHub<sup>18,53</sup> e pode ser facilmente utilizado em conjunto com as interfaces de pacotes de programas de química quântica usuais, uma vez que os dados de entrada para o GIMIC são a matriz de densidade e as matrizes de densidade magneticamente perturbadas, que podem ser obtidas de cálculos de estrutura eletrônica e de blindagem magnética nuclear,<sup>20,53,77</sup> respectivamente.

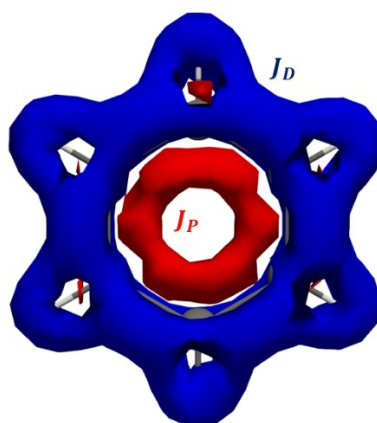
No cálculo GIMIC, a força da suscetibilidade de corrente do anel ou anelar por unidade de campo (nA.T<sup>-1</sup>), também chamada de densidade de corrente magneticamente induzida, é obtida pela integração numérica de um plano bidimensional colocado entre dois atratores e perpendicularmente à direção do fluxo de corrente (Figura 9).



**Figura 9:** Representação do plano de integração através de uma ligação particular e perpendicular ao plano molecular do benzeno.

Uma vez definido em que ponto a ligação e o plano de integração se cruzam, a intensidade da corrente é obtida por meio da integração da corrente que passa pelo plano de integração 2D.<sup>18,77</sup> A intensidade total da corrente é obtida então a partir da soma das contribuições diatrópicas (sinal positivo) e paratrópicas (sinal negativo) da corrente.

A partir de softwares de visualização, como o paraView, e dos outputs obtidos dos cálculos com o GIMIC é possível obter uma imagem mais detalhada do fluxo de corrente e das contribuições separadamente dessas correntes diatrópicas e paratrópicas na molécula estudada (Figura 10).



**Figura 10:** Representação do módulo com sinal da densidade de corrente. As correntes diatrópicas ( $J_d$ ) são mostradas em azul e as paratrópicas ( $J_p$ ) são mostradas em vermelho.

As moléculas aromáticas, do tipo camada fechada, são reconhecidas por sustentarem correntes diatrópicas líquidas, enquanto as moléculas antiaromáticas suportam correntes paratrópicas líquidas quando expostas a um campo magnético externo. No caso das moléculas não aromáticas as magnitudes das correntes diatrópica e paratrópica são iguais, isto é, se cancelam, o que resulta em uma força de corrente de anel próxima de zero.<sup>20,21,77,81</sup>

As vantagens do método GIMIC na avaliação da aromaticidade em sistemas moleculares são:<sup>19-21,81</sup> (i) permite a visualização das contribuições diamagnéticas e paramagnéticas separadamente; (ii) a corrente obtida não tem qualquer referência à origem do medidor quando GIAOs são empregados; (iii) os resultados concordam bem com os dados de outros descritores e com dados experimentais; (iv) os cálculos de densidade de corrente usando GIMIC são independentes do nível de teoria.

### 2.2.3.4 Outros Índices de Aromaticidade

Além dos descritores já citados, a aromaticidade pode ser avaliada por uma lista extensa de outras abordagens:<sup>11,53</sup> Índice de para-deslocalização (PDI), Índice de Flutuação Aromática (FLU), Índice de Elipticidade (EL), Índice de Shannon entre outros.

#### 2.2.3.4.1 Índice de Para-Deslocalização (PDI)

O índice de para-deslocalização (PDI) foi introduzido por Solà e colaboradores<sup>27,82</sup> e é definido como a média de todos os índices de deslocalização (DI) entre os átomos de carbono para-relacionados em um anel de seis membros.<sup>53,83</sup> Dessa forma, o índice PDI é dado por:

$$PDI = \frac{\delta(1,4) + \delta(2,5) + \delta(3,6)}{3} \quad (9)$$

em que  $\delta(1,4)$ ,  $\delta(2,5)$  e  $\delta(3,6)$  são os três índices DI em posições para-relacionadas.

O índice DI deriva da teoria quântica de átomos em moléculas (QTAIM) e pode ser obtido pela integração da densidade de troca e correlação sobre as bacias atômicas de dois átomos A e B.<sup>27</sup> O índice de maneira geral traz uma



ideia do número de elétrons que estão sendo compartilhados entre dois atratores A e B<sup>83</sup>.

#### 2.2.3.4.2 Índice de Elipticidade (EL)

O critério de aromaticidade baseado na elipticidade<sup>53,84</sup> é definido de forma similar ao índice HOMA. O índice EL pode ser calculado da seguinte forma:

$$EL = 1 - \frac{c}{n} \sum \varepsilon_i - \varepsilon_{ref} \quad (10)$$

em que  $\varepsilon_{ref}$  é igual a elipticidade das ligações no benzeno, n o número de ligações CC sobre a qual a soma está sendo executada e  $\varepsilon_i$  a elipticidade da ligação que está sendo avaliada. Dessa forma, quanto mais próximas do benzeno mais aromático seria o sistema, isto é, valores próximos a 1 indicam que as moléculas são aromáticas e 0 antiaromáticas.<sup>84</sup>

#### 2.2.3.4.3 Índice de Shannon (SA)

Outro descritor de aromaticidade recente é o de Shannon.<sup>53</sup> O índice de aromaticidade de Shannon (SA)<sup>85-87</sup> é calculado como a diferença entre a entropia total avaliada para um dado sistema molecular e a entropia máxima esperada, isto é, a entropia ideal para um sistema hipotético ideal completamente aromático. Dessa forma, o índice pode ser obtido por:

$$SA = S_{max} - S_t = \ln(N) - \sum_{i=1}^N (p_i) \ln(p_i) \quad (11)$$

em que N é o número de pontos críticos de ligação (BCP) e  $p_i$  representa a probabilidade normalizada da densidade de elétrons considerada no fragmento aromático.<sup>85,86</sup>

A entropia de Shannon relaciona-se, portanto, com a medida da deslocalização espacial da densidade de elétrons<sup>85,86</sup> e pode fornecer informações importantes sobre as incertezas associadas a essas deslocalizações.

Em sistemas perfeitamente aromáticos, admite-se que os pontos críticos de ligação (BCPs) são equalizados e que entropia para esses sistemas assume o valor máximo. Com isso, o índice de Shannon é uma quantidade que mede o

quanto a entropia de Shannon se desvia do valor ideal para um sistema aromático hipotético e ideal.

Dessa forma, um aumento no índice de Shannon pode ser interpretado como uma diminuição da aromaticidade do composto e aumento da sua antiaromaticidade, ou seja, quanto mais aromático for o composto menor é o valor de SA. Além disso, Noorizadeh e Shakerzadeh<sup>85,86</sup> consideraram que o intervalo de  $0,003 < SA < 0,005$  seria uma fronteira entre compostos aromáticos e antiaromáticos.<sup>53</sup>

#### 2.2.3.4.4 Índice de Ligação Multicêntrico

O uso de índices de ligação de 6 centros para a classificação de aromaticidade foi proposto por Giambiagi et al<sup>88-91</sup> e teve como base o índice multicêntrico, que representa o compartilhamento simultâneo de elétrons entre vários núcleos atômicos. O índice de ligação multicêntrica (MCI) é uma quantidade que mede a extensão da deslocalização de elétrons entre núcleos atômicos e traz a ideia do compartilhamento de elétrons entre todos os átomos do anel.

Na proposição original de Giambiagi et al<sup>88,89</sup> a ligação multicêntrica seria definida por:

$$I_{anel}(A) = \sum_{i_1..i_n} n_{i_1} \dots n_{i_n} S_{i_1 i_2}(A_1) S_{i_2 i_3}(A_2) \dots S_{i_n i_1}(A_n) \quad (12)$$

em que  $S_{ij}(A)$  é a sobreposição dos orbitais moleculares  $i$  e  $j$  no átomo  $A$  e  $n_i$  a ocupação do orbital  $i$ . Assim, quanto maior o compartilhamento simultâneo de elétrons de todos os átomos no anel maior é o valor de  $I_{anel}$ , isto é, mais aromático é o anel.

Com o objetivo de melhorar os valores de  $I_{anel}$  Bultinck et al.<sup>90-93</sup> sugeriram somar todas as contribuições das estruturas possíveis geradas pela permutação da posição de todos os átomos no anel e definiram o índice MCI como sendo:

$$MCI = \frac{1}{2N} \sum_{P(A)} I_{anel}(A) \quad (13)$$

onde  $P(A)$  representa um operador de permutação que troca os rótulos atômicos  $A_1, A_2, \dots, A_N$  para gerar  $N!$  permutações dos elementos na sequência  $A$ . Quanto mais positivo forem os valores de MCI, mais aromáticos seriam os anéis

analisados. O MCI e  $I_{anel}$  por serem dependentes do tamanho do anel não podem ser usados na comparação de anéis com tamanhos diferentes.

### 3. Interações Não-Covalentes (NCI)

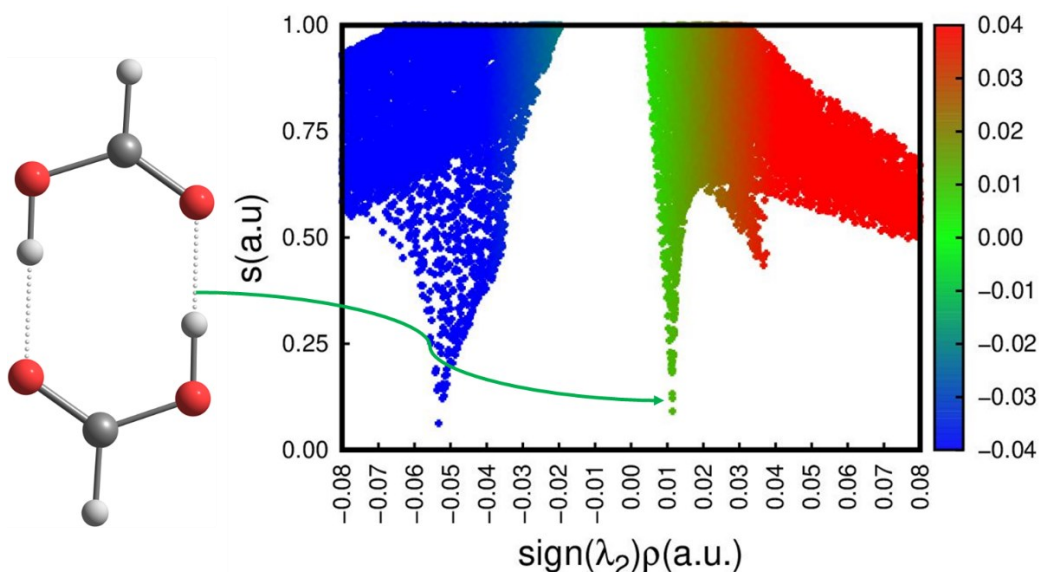
A análise das interações não covalentes (NCI) presentes em uma molécula é uma ferramenta, embasada na densidade eletrônica e suas derivadas, que possibilita a visualização e identificação de interações não-covalentes, como interações de van der Waals, ligações de hidrogênio e choques estéricos.<sup>94-97</sup>

Na análise NCI o gradiente de densidade ( $s(r)$ ) reduzida, que é uma função adimensional usada para descrever o desvio de uma distribuição homogênea de elétrons, é calculado usando a densidade ( $\rho(r)$ ) e sua primeira derivada:

$$s(r) = \frac{1}{2(3\pi^2)^{1/3}} \frac{|\nabla\rho(r)|}{\rho(r)^{4/3}} \quad (14)$$

Se uma interação inter ou intramolecular fraca está presente no sistema, há uma mudança brusca no gradiente reduzido ( $s(r)$ ) entre os átomos interagentes, o que acaba produzindo pontos críticos de densidade entre os fragmentos em interação.

Esses pontos críticos, isto é, pontos de inflexão, podem facilmente observados em um gráfico gradiente de densidade reduzida ( $s(r)$ ) versus a densidade eletrônica multiplicada pelo sinal do segundo autovalor Hessiana (Figura 11).



**Figura 11:** Gráfico do gradiente de densidade reduzida versus a densidade eletrônica multiplicada pelo sinal do segundo autovalor Hessiano para o dímero do ácido metanoico (adaptada da ref. 94).

As interações do tipo dispersivas ocorrem em baixos valores de  $s(\text{a.u.})$  e de  $\rho(r)$ , isto é, são os picos observados nas regiões de baixa densidade e baixo gradiente reduzido, conforme mostrado na Figura 11.

As intensidades das interações dispersivas podem ser avaliadas pelos valores de  $\rho(r)$ , em que quanto mais altos os valores de densidade nos locais das interações mais forte é o tipo de interação. O tipo de interação dispersiva, se é atrativa, van der Waals ou repulsiva, é dado pelo  $\text{sign}(\lambda_2)\rho(r)$ .

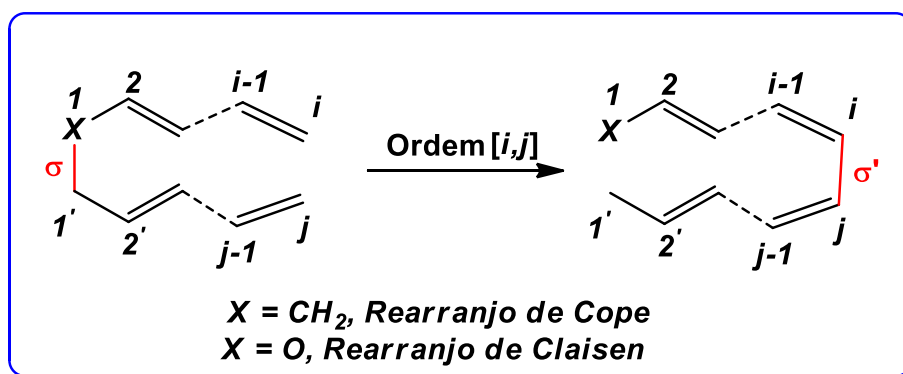
Dessa forma, a análise do sinal do gráfico ajuda a discernir entre diferentes tipos de interações não covalentes, além de fornecer informações sobre sua força. A partir do  $\text{sign}(\lambda_2)\rho$  possível classificar os tipos de interação:  $\text{sign}(\lambda_2)\rho < -0.015$  (interação fortemente atrativa, cor em azul),  $\text{sign}(\lambda_2)\rho \cong 0$  (Interação de van der Waals, cor verde) e  $\text{sign}(\lambda_2)\rho > 0.015$  (choques estéricos, cor vermelha).

#### 4. Rearranjos de Cope e Claisen

Os rearranjos do tipo Cope e Claisen (RCC) são classificados como rearranjos sigmatrópicos de ordem [3,3], que ocorrem tanto em 1,5-dienos quanto éteres alil vinílicos,<sup>1,2</sup> respectivamente, em que uma ligação  $\sigma$  é alterada para outra ligação  $\sigma'$  em uma reação intramolecular não catalisada.

A classificação como sendo de ordem [3,3] tem como base a nomenclatura proposta por Woodward e Hoffman.<sup>198,99</sup> O processo é descrito por

dois números inteiros entre colchetes [i, j] e especifica o número de átomos no fragmento em migração entre a ligação  $\sigma$  quebrada e a nova ligação  $\sigma'$  formada (Figura 12).



**Figura 12:** Esquema geral para nomenclatura dos rearranjos sigmatrópicos de ordem [3,3] de Cope e Claisen (Adaptado da ref. 1).

Os RCC são ativados termicamente, com a direção determinada pela termodinâmica do processo. Geralmente, não necessitam de catalisadores e são altamente estereosseletivos.<sup>1,2</sup> A configuração dos produtos vai depender da orientação do substrato e da presença de grupos substituintes.

No RCO, sem substituintes no substrato, as energias dos produtos e reagentes permanecem inalteradas, uma vez que os tipos e o número de ligações não mudam durante o processo.<sup>100</sup> O rearranjo é descrito como sendo termicamente reversível e a posição deste equilíbrio é governada pela configuração dos grupos presentes nos substratos e da tensão angular dos dois 1,5-dienos em equilíbrio.<sup>1,2,100</sup>

No RCL, o rearranjo também ocorre sob controle termodinâmico, porém, a presença do heteroátomo de oxigênio afeta a estabilidade do produto e a reversibilidade da reação, já que produtos carbonílicos são mais estáveis que os materiais de partida, o que acaba diminuindo a reversibilidade do processo<sup>1</sup>.

A maioria destes rearranjos ocorrem em altas temperaturas, com variações entre 150 e 300°C.<sup>1,2,101</sup> A presença, em seu substrato, de grupos suscetíveis a entrarem em conjugação com as ligações  $\pi$  pode promover uma redução nas energias de ativação dos estados de transição e, conseqüentemente, reduzir a temperatura do rearranjo e mudar o sentido do equilíbrio.<sup>2</sup>

Os estados de transição do RCC podem ocorrer tanto na conformação em barco quanto na conformação em cadeira (Figura 13). De acordo com a

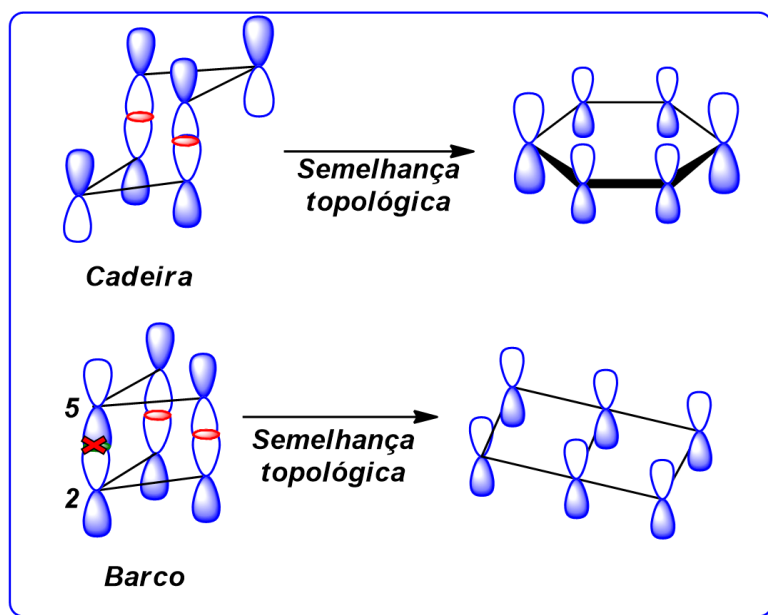
literatura,<sup>2,3,102,103</sup> há uma preferência energética pela conformação em cadeira, que é mais estável termodinamicamente, em comparação a conformação em barco.



**Figura 13:** Esquema geral para o RCC e seus estados de transição nas conformações barco e cadeira.

As diferenças de energia entre as conformações em cadeira e barco são da ordem de 5 a 7 kcal/mol e 6,6 kcal/mol para o RCO e RCL,<sup>3,101,103,104</sup> respectivamente. A diferença de energia entre as conformações pode ser justificada por argumentos topológicos e interações repulsiva entre orbitais secundários.

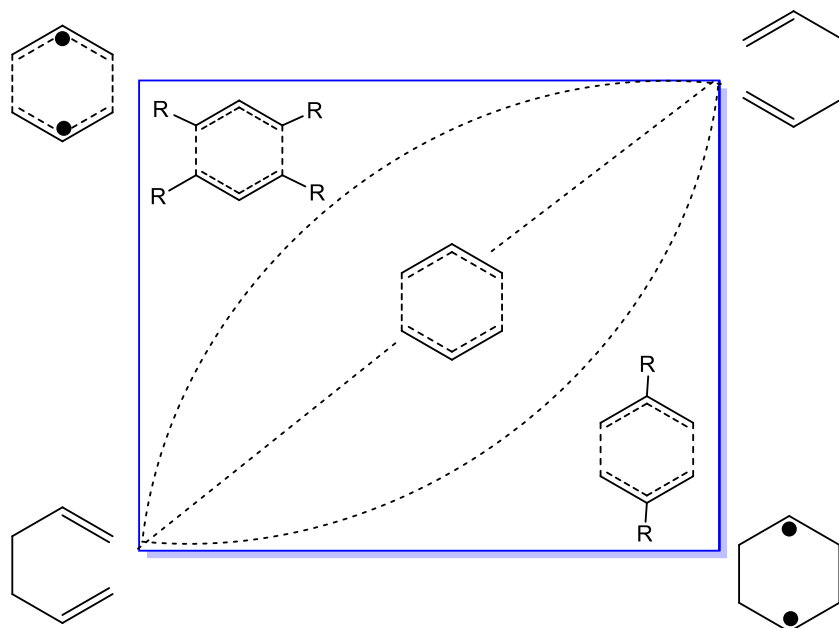
Do ponto de vista topológico, a simetria dos orbitais na cadeira possui semelhanças com a do benzeno,<sup>105,106</sup> ao passo que a presença de interações secundárias no barco proporciona semelhanças com a fusão de dois ciclobutadienos antiaromáticos,<sup>105</sup> que acaba desestabilizando essa conformação. Isso pode ser evidenciado na Figura 14. Além disso, na conformação em barco há também a presença de interação adicional entre C2 e C5 com natureza antiligante que contribui para desestabilização dessa conformação e que não é observada na cadeira.



**Figura 14:** Equivalência topológica das conformações em cadeira e barco (adaptada da ref. 63).

Ao longo da história a natureza mecânica e quais eram as estruturas dos estados de transição dos rearranjos RCO foram motivos de muitas controversas e intensas investigações teóricas e experimentais, a partir da década de 60.<sup>107</sup>

Apesar dos avanços na aceitação de um mecanismo concertado envolvendo esses rearranjos, ainda restavam dúvidas se esses rearranjos poderiam envolver radicais simétricos, birradicais ou intermediários polares. Dewar e Wade<sup>102,107,1083</sup> sugeriram que os rearranjos tinham natureza variável (Figura 15), podendo flutuar entre um mecanismo aromático e um birradical, dependendo do tipo e posição do substituinte no substrato.



**Figura 15:** Diagrama de energia de More-O'Ferrall-Jencks para a natureza variável do rearranjo do tipo Cope (adaptada da ref. 3)

Doering et al.<sup>3,7,109</sup> chegou a propor um modelo “camaleônico” e um “centáurico” para explicar a possibilidade de diferentes estados de transição e a dependência com o padrão de substituinte. De acordo com o modelo camaleônico os substituintes é que orientavam a via mecanística, com o favorecimento de umas das 3 estruturas propostas, enquanto no modelo centáurico, a depender do padrão de substituinte, o TS poderia ser algo entre meio radical e meio radical aliilo.

De acordo com Graulich,<sup>3</sup> essas controversas sobre o mecanismo estimulou uma variedade de estudos teóricos. Cálculos computacionais utilizando o modelo CASPT2N,<sup>110</sup> com a inclusão da correlação eletrônica de todos os elétrons de valência, indicaram a presença de um único estado de transição aromático cíclico.

Cálculos DFT com o funcional B3LYP<sup>9,111</sup> indicaram a presença de estados de transição aromáticos e as energias de ativação obtidas foram bem próximas aos experimentais<sup>3,9</sup> no RCO, isto é, cerca de 33,7 kcal.mol<sup>-1</sup>. O caráter aromático foi amplamente investigado e discutido com base em critérios energéticos, geométricos e magnéticos<sup>5,17,112</sup> e foi verificado que tanto o RCO quanto o RCL exibem susceptibilidades magnéticas aumentadas e NICS<sup>5,17,113,114</sup> da ordem de -25 e -21, respectivamente, característico de compostos aromáticos.



Semelhante ao RCO, quatro mecanismos foram sugeridos para o RCL:<sup>114–116</sup> (i) uma via concertada síncrona com um TS aromático; (ii) mecanismo assíncrono em etapas por meio de um TS semelhante a bis-alil; (iii) uma via assíncrona em etapas por meio de um 1,4-di-il-como TS e (iv) um mecanismo em três etapas.

De acordo com Zelentsov,<sup>114</sup> a estrutura do TS no RCL obedece aos postulados de Zimmerman-Traxler<sup>117</sup>: (i) o TS é um sistema de 6 átomos; (ii) exibe um caráter aromático semelhante ao do benzeno; (iii) preferência pela conformação em cadeira e (iv) a posição equatorial é favorecida quando os substituintes são volumosos.

A maioria das evidências computacionais indicaram uma via reacional com estados de transição com alto caráter aromático,<sup>5,17,114,118</sup> uma vez que foram detectadas propriedades magnéticas exaltadas, como os altos valores de susceptibilidade magnética e do NICS.

Entretanto apesar dos avanços teóricos e experimentais na descrição desses rearranjos, de acordo com Graulich,<sup>3</sup> uma mudança de um mecanismo concertado para um em etapas, dependendo do tipo de substituinte, não pode ser totalmente descartada. Além do mais, de acordo com Brickel,<sup>119</sup> alguns aspectos mecanísticos desses rearranjos ainda carecem de certa caracterização.

Dessa forma, explorar a magnetoquímica dos rearranjos do tipo Cope e Claisen pode fornecer informações importantes para a sua compreensão mecanística e, para além disso, fornecer informações valiosas sobre como a presença de substituintes poderia afetar a termodinâmica e as propriedades magnéticas desses rearranjos.

## 5. Métodos Computacionais

O desenvolvimento dos métodos aproximados, derivados da equação de Schrödinger, vem impulsionando importantes avanços na Química enquanto ciência, desde meados dos anos do século XX.<sup>120–122</sup> Esses avanços aumentaram o caráter preditivo das metodologias computacionais, visto que simulações e cálculos de propriedades eletrônicas puderam ser realizados, o que possibilita a modelagem de moléculas, o design de novos materiais e a otimização de processos.

Historicamente, um dos grandes problemas na aplicação da teoria quântica a sistemas com muitos elétrons era as dificuldades impostas pelo termo de repulsão intereletrônica, que torna a solução da equação computacionalmente inviável a moléculas com muitos elétrons. Diferentes estratégias matemáticas e computacionais têm sido utilizadas para contornar este problema e fornecer resultados que concordem com dados experimentais.

Uma das várias soluções para esse problema foi a proposição das equações autoconsistentes de Hartree-Fock, que serviu como ponto de partida para a grande maioria dos métodos de estrutura eletrônica utilizados atualmente.<sup>123</sup>

Em 1928, Douglas R. Hartree<sup>124</sup> propôs que a função de onda eletrônica total para um dado átomo com  $N$  elétrons, poderia ser escrita como um produto de  $N$  funções de onda de um elétron<sup>125–127</sup> de tal forma que a equação de Schrödinger pudesse ser reescrita na forma de  $N$  equações do tipo:

$$(\hat{t}_i + \sum_{A=1}^N \hat{v}_{Ai}(Ne) + \hat{v}_i(ee))\phi_i = \varepsilon_i\phi_i \quad (15)$$

em que  $\hat{t}_i$  é o operador de energia cinética no  $i$ -ésimo elétron,  $\hat{v}_{Ai}(Ne)$  o operador de atração entre todos os  $N$  núcleos e o  $i$ -ésimo elétron,  $\hat{v}_i(ee)$  o operador de repulsão eletrônica efetivo do  $i$ -ésimo elétron e  $\phi_i$  são as funções orbitais monoelétrônicas que representam o  $i$ -ésimo elétron tendo a energia  $\varepsilon_i$ .

Hartree<sup>125,126</sup> propôs uma expressão para o operador de repulsão eletrônica efetivo  $\hat{v}_i(ee)$ :

$$\hat{v}_i(ee) = \sum_{i \neq j} \int \frac{\phi_i \phi_j}{r_{ij}} d\tau_j \quad (16)$$

em que  $\phi_i$  e  $\phi_j$  são as funções orbitais monoelétrônicas do  $i$ -ésimo e  $j$ -ésimo elétron. A equação 15 pode ser resolvida de forma autoconsistente e usada na obtenção de informações de energia e distribuição eletrônica de um dado sistema atômico.

A proposta de Hartree tem muitas limitações, já que não considera a indistinguibilidade dos elétrons e a antissimetria da função de onda.<sup>125,126</sup> Uma alternativa foi a utilização de determinantes de Slater,<sup>128</sup> sugerida por Vladimir Fock.<sup>125,126,129</sup> Com essas melhorias, o método passou a ser amplamente difundido no estudo de sistemas atômicos, fornecendo excelentes resultados, e servindo de base para novos modelos.

Outra alternativa para a descrição de sistemas com muitos elétrons é a Teoria do Funcional da Densidade (DFT).<sup>130,131</sup> A teoria DFT é também autoconsistente, mas usa a densidade eletrônica  $\rho(r)$  como uma observável mecânico-quântico fundamental para a obtenção das propriedades dos sistemas atômicos.

Em um sistema de  $N$  elétrons, a densidade de probabilidade  $\rho(\mathbf{r})$  de encontrar um elétron na posição  $\mathbf{r}$ , independentemente da posição dos outros  $(N-1)$  elétrons, é definida por:<sup>130,131</sup>

$$\rho(\mathbf{r}) = N \int \psi^*(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2 \dots \mathbf{r}_N) \psi(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2 \dots \mathbf{r}_N) d\mathbf{r}_2 d\mathbf{r}_3 \dots d\mathbf{r}_N \quad (17)$$

Como em todos os sistemas com  $N$  elétrons a interação entre eles é a repulsão coulombiana, então, os potenciais atrativos  $v(\mathbf{r})$  que os núcleos exercem sobre os elétrons é que determina o Hamiltoniano para o sistema molecular.<sup>130,131</sup>

O uso de  $\rho(r)$  ao invés da função de onda na DFT é fundamentada nos teoremas de Hohenberg e Kohn<sup>126,130-132</sup> que afirmam: (i) o potencial externo  $v(\mathbf{r})$  é funcional único da densidade eletrônica  $\rho(\mathbf{r})$  e, como consequência, todas as observáveis do estado fundamental; e (ii) o funcional de energia  $E(\rho)$ , sob um potencial externo  $v(\mathbf{r})$ , é mínimo quando a densidade eletrônica for a do estado fundamental.

Os teoremas (i) e (ii) garantem a existência e unicidade do funcional da densidade eletrônica  $E(\rho)$  e que a energia mínima de um dado sistema molecular pode ser obtida. Do teorema (ii) podemos escrever o funcional de energia  $E(\rho)$ , sob um potencial externo  $v(\mathbf{r})$ , da seguinte forma:

$$E(\rho) = \int v(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r})d\mathbf{r} + F[\rho] \quad (18)$$

em que  $F[\rho]$  é chamado de funcional universal de  $\rho$ , que é independente do potencial externo  $v(\mathbf{r})$ . O grande problema é que o funcional  $F[\rho]$  não é conhecido.

Uma solução para foi a proposta por Kohn e Sham<sup>126,130,131,133</sup> que reescreveram a equação 18 em uma forma que deixasse o termo de repulsão eletrônica explícito e ao mesmo tempo definindo um novo funcional universal  $G[\rho]$  :

$$E(\rho) = G[\rho] + \int v(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r})d\mathbf{r} + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\mathbf{r}_1)\rho(\mathbf{r}_2)}{|\mathbf{r}_1-\mathbf{r}_2|} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \quad (19)$$

em que

$$G[\rho] = T_s[\rho] + E_{XC}[\rho] \quad (20)$$

com  $T_s[\rho]$  sendo o funcional de energia cinética de um sistema de elétrons não interagentes que possui densidade eletrônica  $\rho(\mathbf{r})$ , e  $E_{XC}[\rho]$  é o funcional da Energia de Troca e Correlação que incorpora o termo de interação elétron-elétron não clássica e a parte residual da energia cinética  $T[\rho] - T_s[\rho]$ , em que  $T[\rho]$  é a energia exata do sistema de elétrons que interagem.<sup>126,131,134,135</sup>

De acordo com Kohn e Sham seria possível utilizar um sistema de referência constituído de  $N$  elétrons não interagentes, submetidos a um potencial externo  $v_{ef}(r)$ , que produz uma densidade eletrônica  $\rho(r)$  semelhante à do sistema real. Com isso, é possível obter as seguintes equações de Kohn-Sham:<sup>126,130</sup>

$$\rho(r) = \sum_{i=1}^N |\phi_i(r)|^2 \quad (21)$$

$$\left(\frac{1}{2}\nabla^2 + v_{ef}\right) \phi_i^{KS} = \varepsilon_i \phi_i^{KS} \quad (22)$$

em que  $\phi_i^{KS}$  são os orbitais de Hohn-Sham<sup>126,130,131</sup> de um elétron e  $v_{ef}$  o potencial efetivo que é dado por:

$$v_{ef}(r) = v(\mathbf{r}) + \int \frac{\rho(\mathbf{r}_1)}{|\mathbf{r}_1-\mathbf{r}_2|} d\mathbf{r}_1 + v_{XC}(r) \quad (23)$$

em que  $v_{XC}(r)$  é o potencial de troca-correlação dado por:

$$v_{XC}(r) = \frac{\partial E_{XC}[\rho]}{\partial \rho(r)} \quad (24)$$

O potencial efetivo  $v_{ef}$  depende da densidade eletrônica  $\rho(r)$  que por sua vez depende  $\phi_i^{KS}$ . A solução para esse problema é alcançada de forma autoconsistente, isto é, define-se uma base atômica  $\psi_i$  para construir  $\phi_i(r)$ :

$$\phi_i(r) = \sum C_{ji} \psi_i \quad (25)$$

em que  $C_{ji}$  são coeficientes iniciais. A partir da equação 21 constrói-se uma densidade inicial  $\rho(r)$  e com ela obtém-se o potencial efetivo  $v_{ef}(r)$ . Resolve-se a equação 22 obtendo novas funções  $\phi_i(r)$  e o procedimento é repetido até que a função de entrada seja igual a de saída.<sup>126,130,131</sup>

O funcional de troca e correlação  $E_{XC}[\rho]$  também não é conhecido de forma exata e pode ser obtido por diferentes aproximações. O modelo B3LYP é uma das aproximações mais difundidas na química computacional. Na proposta B3LYP, o funcional de troca e correlação é definido como sendo:<sup>130,136–138</sup>

$$E_{XC}^{B3LYP}[\rho] = (1 - a)E_X^{LDA}[\rho] + aE_X^{EXATO}[\rho] + bE_X^{B88}[\rho] + cE_c^{LYP}[\rho] + (1 - c)E_c^{LDA}[\rho] \quad (26)$$

com  $a = 0,20$ ;  $b = 0,72$  e  $c = 0,81$ . O termo  $E_X^{LDA}$  é a energia de troca obtida por Becke<sup>136</sup>;  $E_X^{B88}$  a energia de Troca com limite assintótico correto tal como obtida por Becke<sup>137</sup>;  $E_c^{LYP}$  à energia de correlação obtida por Lee, Yang e Parr<sup>138</sup> e  $E_c^{LDA}$  é a Energia de Correlação na LDA.<sup>139,140</sup>

De acordo com Duarte,<sup>126</sup> há um consenso entre pesquisadores de que esses funcionais sejam adequados para o cálculo de determinadas propriedades moleculares, no entanto, é improvável que haja um funcional de troca e correlação universal.

O cuidado a ser tomado é na escolha e utilização dos funcionais usados na DFT, que deve ser orientado em função das propriedades que se deseja calcular, como é o caso das propriedades magnéticas que tem sido bem descrita pelo funcional B3LYP.<sup>6,73,141–143</sup>

A teoria do funcional da densidade tem oferecido um excelente custo/benefício no estudo de sistemas moleculares,<sup>139</sup> uma vez que apresenta uma precisão razoável na descrição de muitas propriedades,<sup>3,126,131</sup> é bastante flexível na aplicação de diversos sistemas e possui um custo computacional menor que outros métodos mais modernos.

Nos cálculos em química computacional, tem-se que a descrição de uma propriedade química será mais precisa, *a priori*, quanto mais o cálculo se aproxima do nível full-CI e mais completo for o conjunto de funções de bases utilizados.<sup>134</sup> O método de conjunto de base completa (CBS-QB3)<sup>144</sup> tem sido uma boa alternativa na descrição quântica de determinados sistemas moleculares.

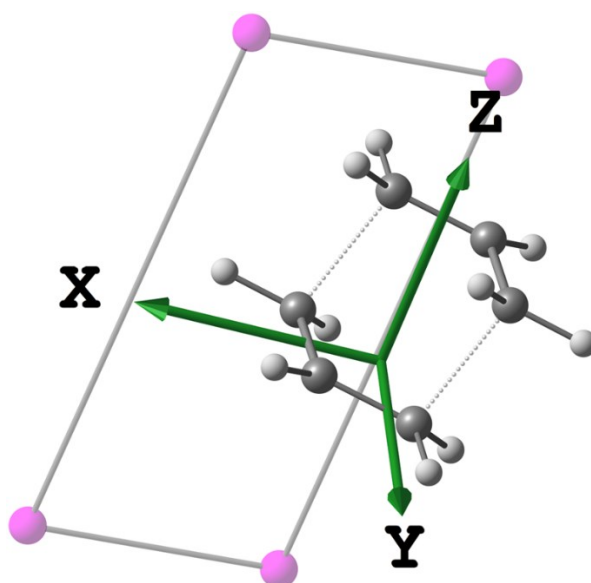
A ideia principal do método CBS-QB3 é utilizar níveis de cálculos diferentes na obtenção das propriedades quânticas dos sistemas. A otimização e obtenção da energia do ponto zero (ZPE) das estruturas são realizadas por meio do modelo B3LYP e, posteriormente, são executados cálculos de *single point* a nível CCSD (T), MP4 e MP2 para obtenção da energia na geometria de equilíbrio.<sup>134</sup>

O método tem se mostrado uma alternativa bastante confiável na obtenção das geometrias, parâmetros termodinâmicos e eletrônicos dos sistemas estudados.<sup>145</sup> Além do mais, o método tem sido aplicado com bastante acurácia no estudo de mecanismos de reações e obtenção de propriedades destes sistemas.<sup>134,146,147</sup>

## 6. Detalhes Computacionais

As geometrias de todos os sistemas foram totalmente otimizadas usando o método do conjunto de base completa (CBS-QB3),<sup>144,148</sup> devido a boa relação entre qualidade de resultados e custo computacional. As propriedades magnéticas foram obtidas com o nível de teoria funcional híbrido B3LYP<sup>137,138</sup> e o conjunto de bases aug-cc-pVTZ<sup>149</sup> com a abordagem GIAO,<sup>78</sup> devido a boa descrição das propriedades magnéticas verificadas na literatura.<sup>150,151</sup>

As intensidades de correntes magnéticas induzidas que inclui o calibre (GIMIC) foram calculadas usando o código GIMIC<sup>18,19,77</sup> e as parcelas de módulos assinados foram obtidas do ParaView5.9.1.<sup>152</sup> Para a integração numérica da densidade de corrente, um plano de integração foi colocado perpendicularmente ao plano molecular, através de uma determinada ligação de interesse, com cerca de 5 bohr acima e abaixo do plano do anel, conforme ilustrado Figura 16.



**Figura 16:** Ilustração da colocação do plano de integração através de uma ligação particular e perpendicular ao plano molecular no RCO.

A visualização do fluxo de corrente para os estados de transição no espaço tridimensional foi escolhida de tal forma que a parte azul representasse o módulo da corrente diatrópica, com valor de isossuperfície de 0,05, e a parte em vermelho o módulo da corrente paratrópica com valor de isossuperfície de -0,05 (Figura 10).

As propriedades topológicas, como índice de deslocalização multicêntrico (MCI), índice de para-deslocalização (PDI), elipticidade e índice de aromaticidade de Shannon, foram obtidas a partir da análise baseada na Teoria Quântica de Átomos em Moléculas (QTAIM)<sup>153,154</sup> implementada nos pacotes AIMAll,<sup>155</sup> e Multiwfn.<sup>156</sup> As interações não covalentes (NCI)<sup>95,157,158</sup> das estruturas foram obtidas a partir do pacote implementado no NCIPLOT.<sup>94,95,97</sup>

As otimizações e os resultados de RMN discutidos neste artigo foram calculados usando o pacote Gaussian09<sup>159</sup> e visualizados usando o ChemCraft<sup>160</sup>. Todos os cálculos realizados consideram a correção da ZPE. As geometrias do estado de transição foram determinadas utilizando o algoritmo de Berny<sup>161</sup> implementado em Gaussian09. Todas as geometrias do estado de transição foram confirmadas por cálculos de IRC, usando a combinação B3LYP/aug-cc-pVTZ.

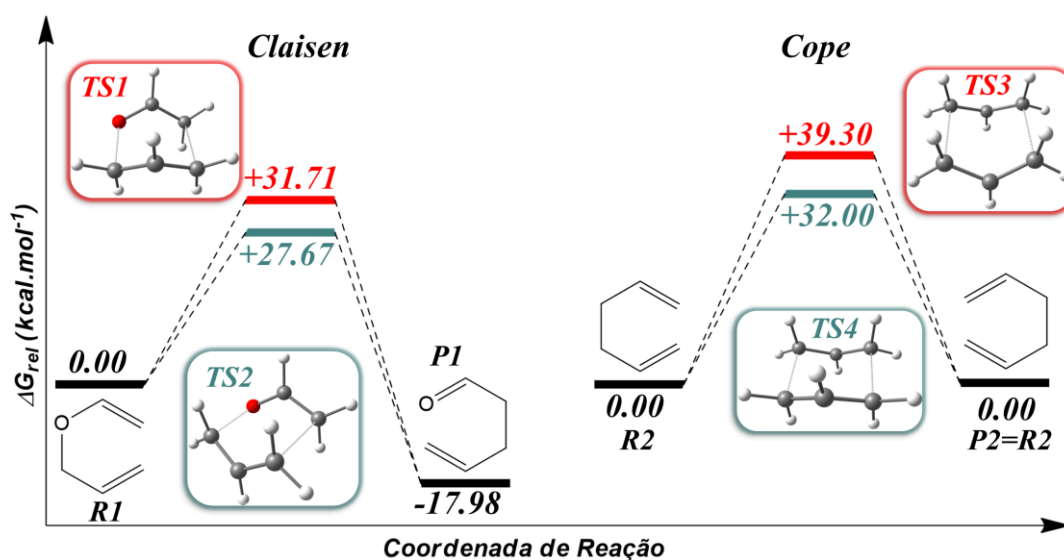
O índice de aromaticidade EL baseia-se na avaliação da variação da elipticidade para uma referência (benzeno) e foi calculado através da equação proposta por Dominikowska e Palusiak<sup>84</sup> com o parâmetro  $c = 10,6428$ , calculado com o nível teórico B3LYP/aug-cc-pVTZ.



## 7. Resultados e Discussão

### 7.1 Termoquímica dos rearranjos de Cope e Claisen

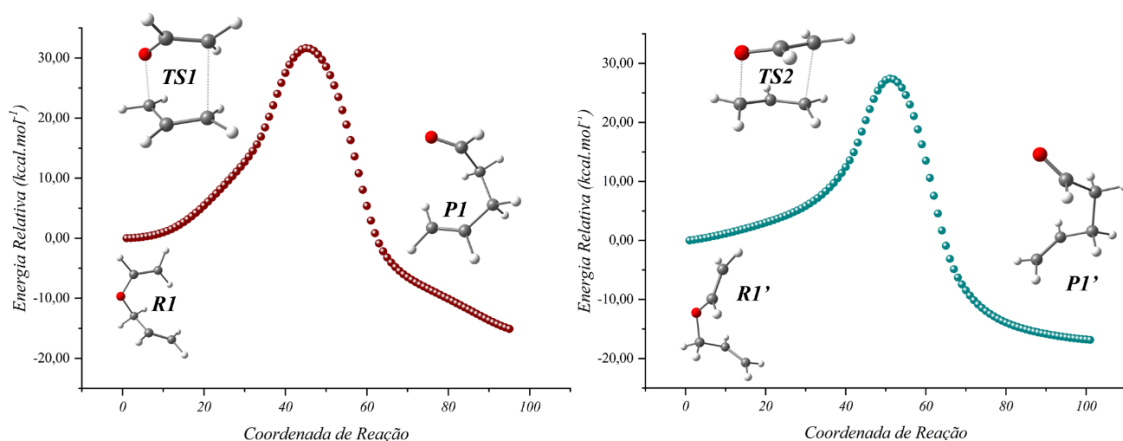
As coordenadas de reação para o rearranjo do tipo Claisen (RCL) do 3-(viniloxi)-prop-1-eno (R1, Figura 17) produzindo o pent-4-en-1-al (P1) e o rearranjo do tipo Cope (RCO) de hexa-1,5-dieno (R2, Figura 17), respectivamente, foram exploradas a partir de cálculos de otimização no nível de teoria CBS-QB3.



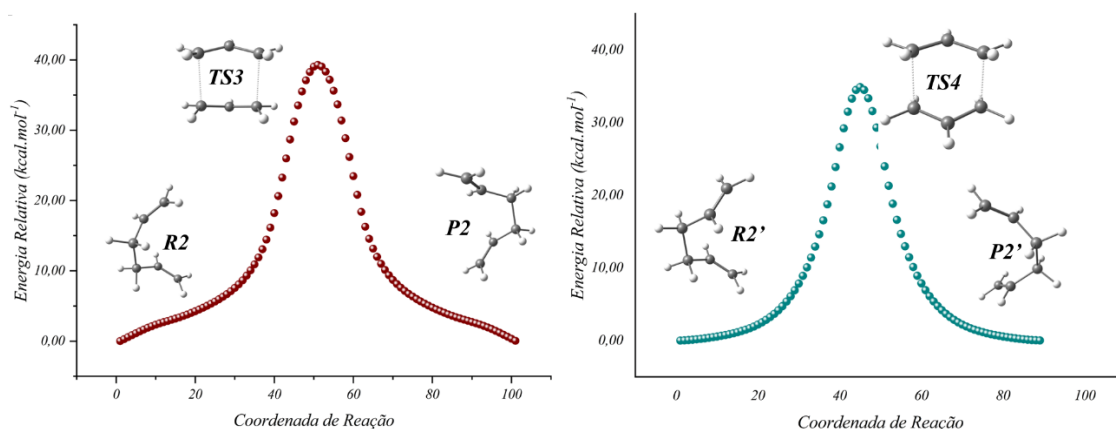
**Figura 17:** Coordenadas de reação para o RCL de R1 para pent-4-en-1-al (P1) (esquerda) e RCO de R2 para P2 (direita) através de um estado de transição cíclico de seis membros na conformação de barco (vermelho) ou cadeira (verde).

O que se pode verificar da coordenada de reação é que o rearranjo de R1 para P1 no RCL e o rearranjo de R2 para P2 no RCO ocorre por meio de um único estado de transição cíclico de 6 membros com duas conformações possíveis, isto é, TS1 na conformação em barco e TS2 na conformação em cadeira, para o RCL, e TS3 na conformação em barco e TS4 em cadeira para o RCO.

Todas as geometrias dos estados de transição para o RCO e RCL foram verificadas por meio de cálculos de IRC (Figuras 18 e 19) por meio da combinação B3LYP/aug-cc-pVTZ.



**Figura 18:** Coordenada intrínseca de reação (IRC) para o RCL que ocorre através do estado de transição nas conformações do barco (TS1, esquerda) e da cadeira (TS2, direita).



**Figura 19:** Coordenada intrínseca de reação (IRC) para o RCO ocorrendo via estado de transição em conformações de barco (TS3, esquerda) e cadeira (TS4, direita).

O perfil energético do RCC concorda com os dados descritos na literatura<sup>3,162</sup> e confirma a preferência energética por estados de transição (TS) na conformação em cadeira, em ambos os rearranjos. A presença do oxigênio no rearranjo do RCL reduz a energia de ativação do rearranjo, isto é,  $\Delta G = 27,67 \text{ kcal.mol}^{-1}$  e  $\Delta G = 31,71 \text{ kcal.mol}^{-1}$  para as formas cadeira e barco, respectivamente, em comparação com o RCO com  $\Delta G = 32,00 \text{ kcal.mol}^{-1}$  e  $\Delta G = 39,30 \text{ kcal.mol}^{-1}$  para as conformações de cadeira e barco, respectivamente.

A presença da ligação carbonílica (C=O) no produto P1 no RCL resulta em uma estabilização energética de  $\Delta\Delta G = -17,98 \text{ kcal.mol}^{-1}$  em comparação

ao R1, o que sugere uma redução na reversibilidade desse rearranjo na comparação com o RCO.

De acordo com a literatura, seriam os efeitos eletrônicos e estéricos presentes em tais estruturas o responsável pelas diferenças energéticas observadas entre TS1 e TS2 ( $\Delta\Delta G = 4,04 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ) para o RCL e entre TS3 e TS4 ( $\Delta\Delta G = 7,30 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ) para o RCO.

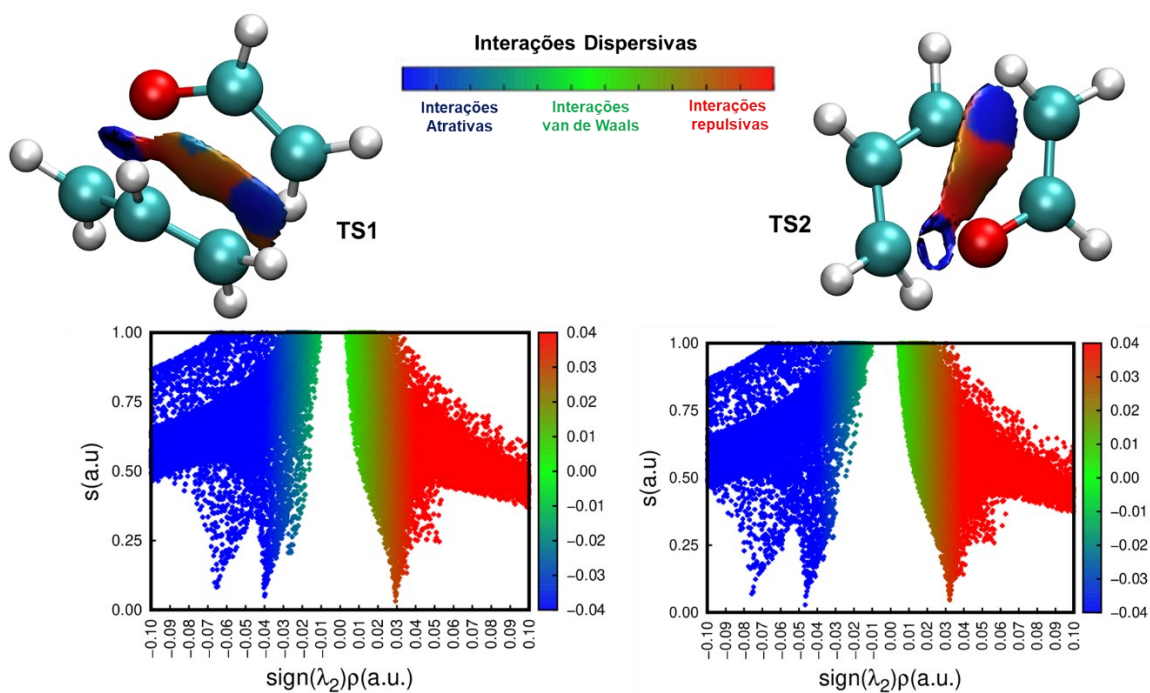
Assim, para avaliar as contribuições das interações que estabilizam e desestabilizam as conformações barco e cadeira no RCL e RCO foram realizadas análises topológicas baseada na QTAIM<sup>153,154</sup> e implementadas nos pacotes AIMAll<sup>155</sup> e Multiwfn.<sup>156</sup> A análise das interações não covalentes (NCI) foi realizada com o pacote implementado no NCIPLOT.<sup>94,95,97,158,163</sup>

## 7.2 Propriedades Topológicas

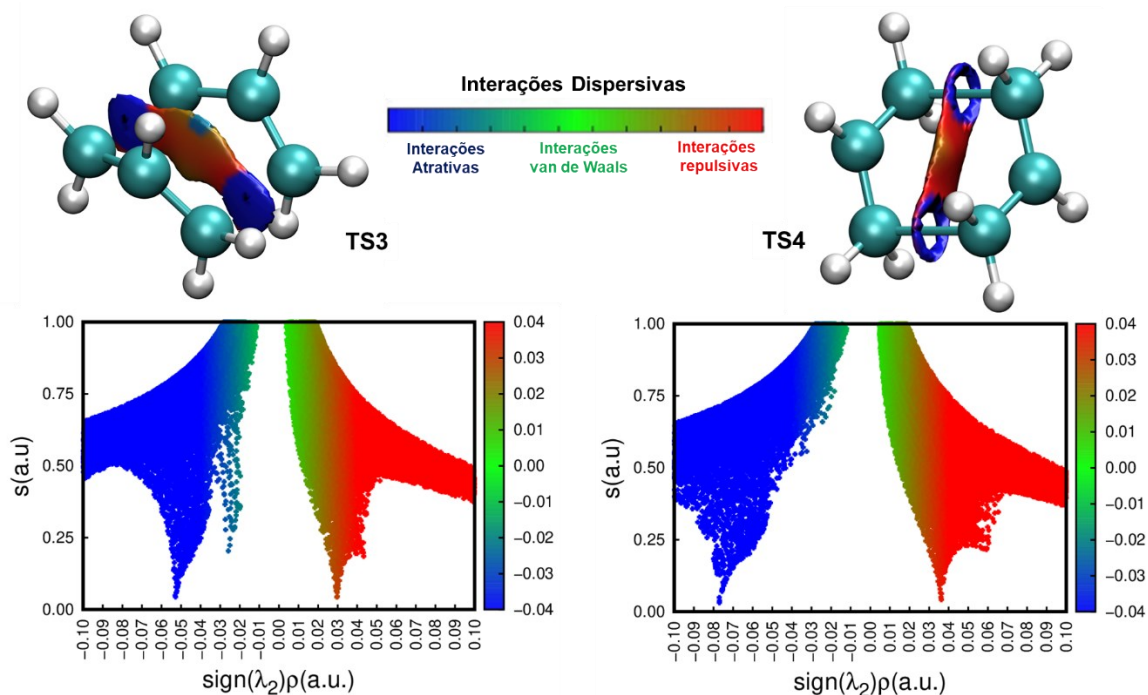
A magnitude das interações atrativas e repulsivas presentes nas conformações barco e cadeira para o RCL e RCO foram obtidas a partir das análises NCI, por meio dos gráficos 3D de isossuperfícies e  $s(a.u)$  versus  $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ .

As interações dispersivas são descritas por valores de baixa densidade eletrônica ( $\rho$ , em  $a.u.$ ) e baixo gradiente reduzido ( $s$ , em  $a.u.$ ) nos pontos críticos. Os gráficos de NCI devem ser examinados em regiões de baixo gradiente reduzido e em regiões com decaimento exponencial, isto é, em regiões com picos de baixo gradiente.<sup>95,163</sup>

Dessa forma, para facilitar a interpretação dos gráficos NCI, o seguinte esquema de cores foi usado: vermelho indica fortes interações estéricas ( $\text{sign}(\lambda_2)\rho(a.u) \gg 0,015$ ); azul indica fortes interações atrativas ( $\text{sign}(\lambda_2)\rho(a.u) \ll -0,015$ ) e verde interações fracas de van der Waals (com  $\text{sign}(\lambda_2)\rho(a.u) \approx 0$ ).<sup>21,94-96,163</sup> A seguir apresentaremos os gráficos NCI para as geometrias de estado de transição para os RCL e RCO (Figuras 20 e 21).



**Figura 20:** Isossuperfícies e gráficos de gradiente de densidade reduzida (RDG,  $s(\text{a.u.})$ ) versus densidade eletrônica ( $\rho$ ) multiplicada pelo sinal do segundo autovalor hessiano ( $\text{sign}(\lambda_2)$ ) para conformações de barco (**TS1**) e cadeira (**TS2**) para o RCL de 3-(viniloxi)-prop-1-eno, respectivamente.

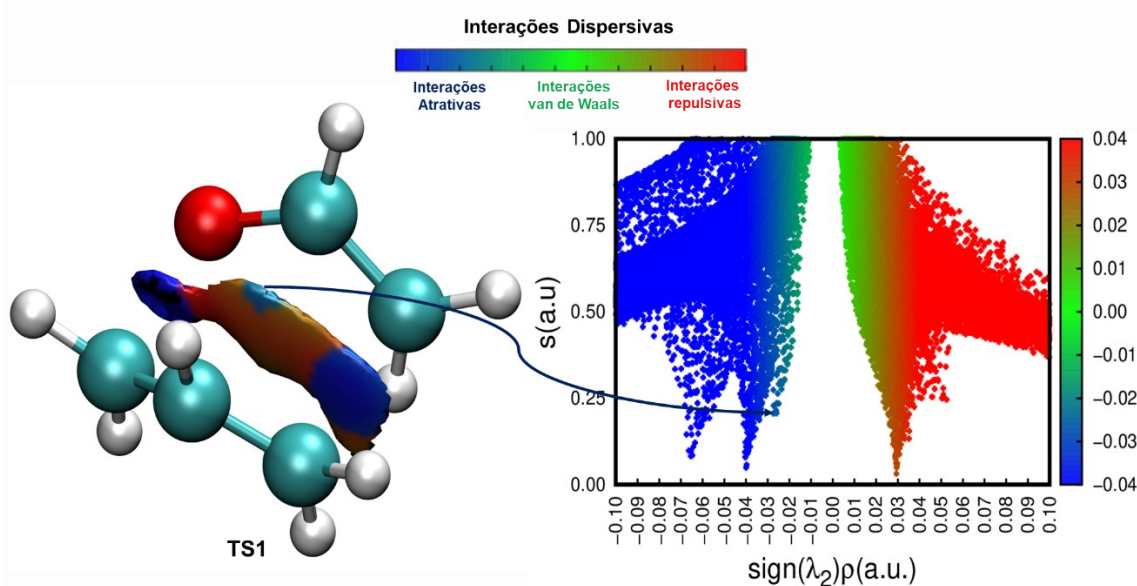


**Figura 21:** Isossuperfícies e gráficos de gradiente de densidade reduzida (RDG,  $s(\text{a.u.})$ ) versus densidade eletrônica ( $\rho$ ) multiplicada pelo sinal do segundo autovalor hessiano ( $\text{sign}(\lambda_2)$ ) para conformações de barco (**TS3**) e cadeira (**TS4**) para o RCO do Hexa-1,5-dieno, respectivamente.

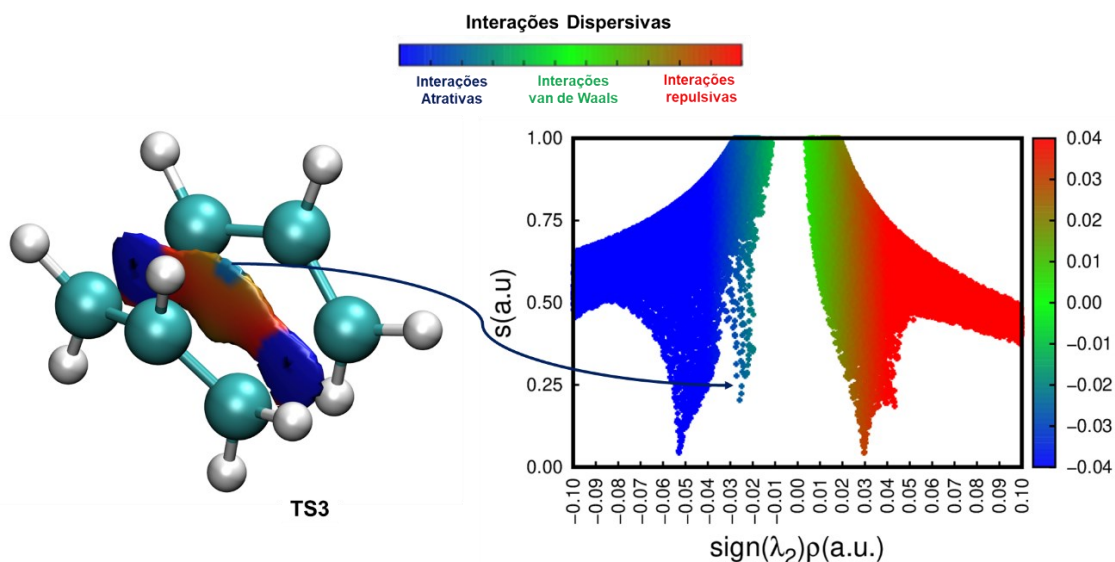
Em ambos os estados de transição no RCC, é possível verificar a presença de fortes interações atrativas (azul) e repulsivas (vermelhas). Essas interações dispersivas foram verificadas nas conformações em barco e cadeira em valores de:  $\text{sign}(\lambda_2)\rho \approx -0,065$ ;  $-0,04$ ;  $-0,028$ ;  $0,029$  para TS1,  $\text{sign}(\lambda_2)\rho \approx -0,076$ ;  $-0,048$ ;  $0,032$  para TS2,  $\text{sign}(\lambda_2)\rho \approx -0,054$ ;  $-0,026$ ,  $0,030$  para TS3 e  $\text{sign}(\lambda_2)\rho \approx -0,078$ ;  $0,036$  para TS4.

As interações repulsivas foram verificadas valores de:  $\text{sign}(\lambda_2)\rho \approx 0,029$  para TS1,  $\text{sign}(\lambda_2)\rho \approx 0,032$  para TS2,  $\text{sign}(\lambda_2)\rho \approx 0,030$  para TS3 e  $\text{sign}(\lambda_2)\rho \approx 0,036$  para TS4. Por outro lado, as interações atrativas foram verificadas nas conformações de barco e cadeira em valores de:  $\text{sign}(\lambda_2)\rho \approx -0,065$ ;  $-0,04$ ;  $-0,028$  para TS1,  $\text{sign}(\lambda_2)\rho \approx -0,076$ ;  $-0,048$  para TS2,  $\text{sign}(\lambda_2)\rho \approx -0,054$ ;  $-0,026$  para TS3 e  $\text{sign}(\lambda_2)\rho \approx -0,078$  para TS4.

O que se pode notar é que há a presença de interações atrativas em  $\text{sign}(\lambda_2)\rho \approx -0,026$  para TS1 e  $\text{sign}(\lambda_2)\rho \approx -0,026$  para TS3, e verificadas nas isossuperfícies (Figura 20 e 21, destacadas nas Figuras 22 e 23), e que não foram observadas em TS2 e TS4.

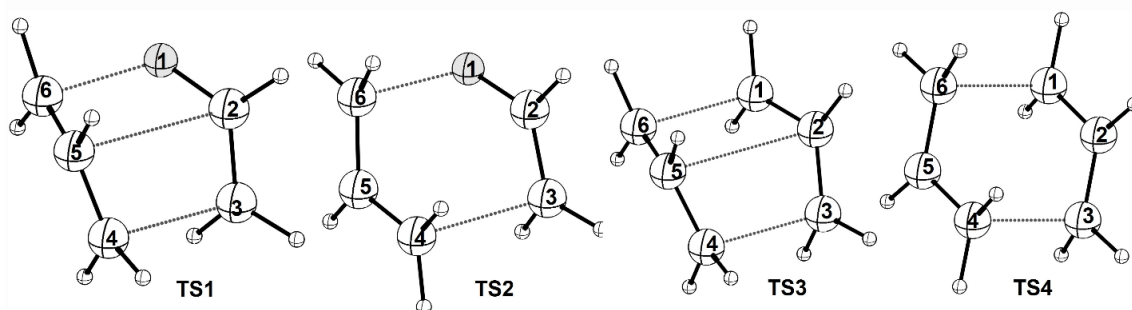


**Figura 22:** Isossuperfície e gráfico de gradiente de densidade reduzida (RDG,  $s$ ) versus densidade eletrônica multiplicada pelo sinal do segundo autovalor hessiano para barco (TS1) no RCL, destacando a interação atrativa no  $\text{sign}(\lambda_2)\rho \approx -0,026$ .



**Figura 23:** Isossuperfície e gráfico de gradiente de densidade reduzida (RDG,  $s$ ) versus densidade eletrônica multiplicada pelo sinal do segundo autovalor hessiano para barco (TS3) no RCO, destacando a interação atrativa no  $sign(\lambda_2)\rho \approx -0,026$ .

Os resultados indicam que os fragmentos alilos nas conformações em barco estão mais acomodados que na cadeira, e apontam para a presença de uma interação transanular entre C2 e C5 (com NCI destacados nas Figuras 22 e 23 e átomos destacados na Figura 24), que poderia reduzir a energia do sistema, conforme já relatado na literatura.<sup>63</sup>



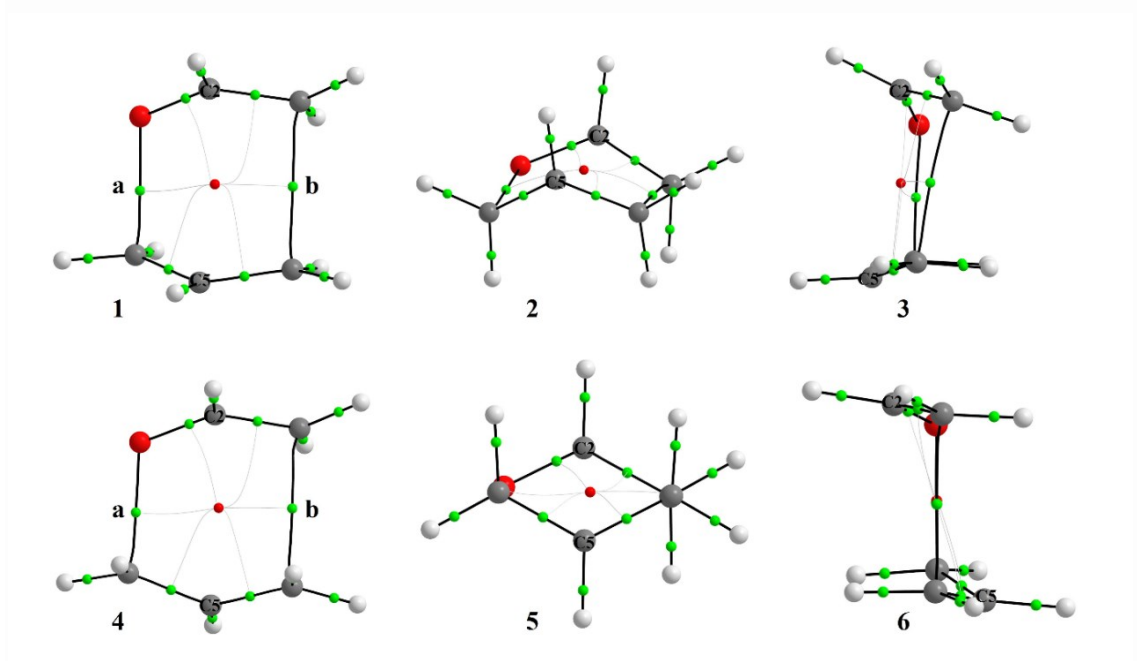
**Figura 24:** Estruturas dos estados de transição nas conformações de barco (TS1) e cadeira (TS2) para o RCL e estruturas em barco (TS3) e cadeira (TS4) para o RCO.

A análise dos gráficos NCI (Figuras 20 e 21) indica que as interações repulsivas em tais estruturas podem não ser tão determinantes na explicação das diferenças energéticas entre TS1 e TS2 ( $\Delta\Delta G = 4,04 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ) para o RCL e entre TS3 e TS4 ( $\Delta\Delta G = 7,30 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ) para o RCO.

Os gráficos NCI indicam que as interações repulsivas são menos intensas nas formas barco que cadeira. Isso pode ser verificado a partir dos valores de  $sign(\lambda_2)\rho$  na região dessas interações repulsivas

( $\text{sign}(\lambda_2)\rho(\text{a.u.}) \gg 0,015$ ), isto é,  $\text{sign}(\lambda_2)\rho \approx 0,029$  para TS1,  $\text{sign}(\lambda_2)\rho \approx 0,032$  para TS2,  $\text{sign}(\lambda_2)\rho \approx 0,030$  para TS3 e  $\text{sign}(\lambda_2)\rho \approx 0,036$  para TS4.

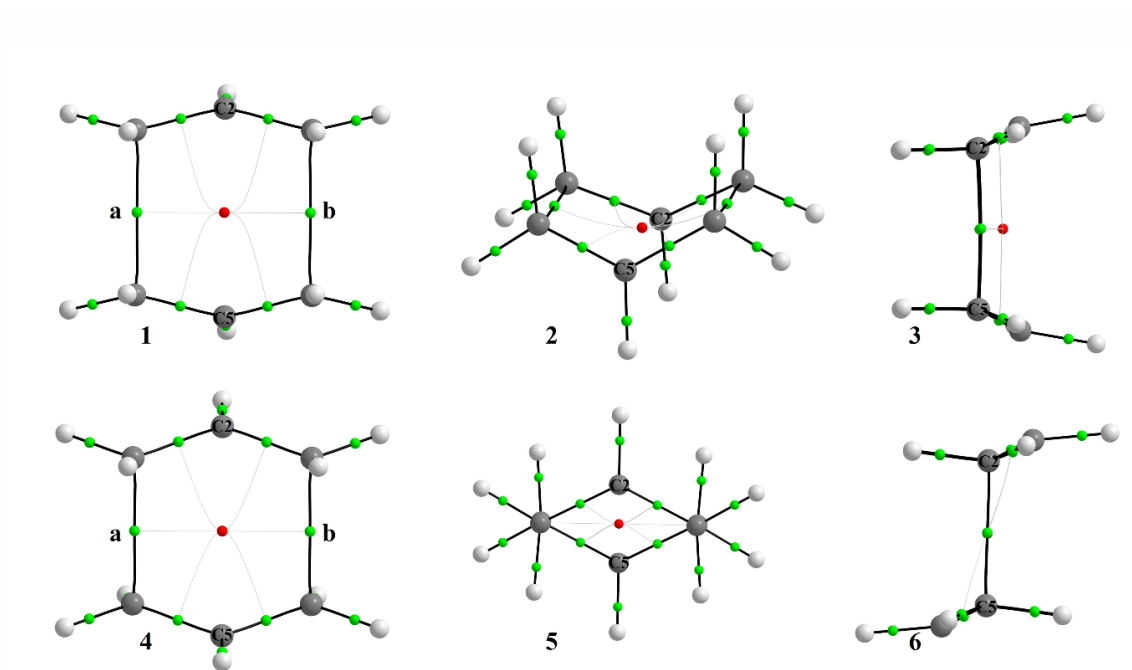
Análises topológicas foram realizadas afim de se verificar a natureza cíclica dos estados de transição no RCC. A existência de caminhos de ligação contendo pontos críticos de ligação (BCP) em todos os estados de transição, conforme pode ser observado através dos pontos **a** e **b** que conecta os fragmentos alilos (Figuras 25 e 26), confirma a natureza cíclica desses estados de transição para o RCO e RCL.



**Figura 25:** Pontos críticos de ligação para as conformações barco (estruturas 1, 2 e 3) e cadeira (estruturas 4,5 e 6) dos estados de transição envolvidos no RCL. As figuras representam as vistas inferior e lateral, respectivamente, para TS1 e TS2.

**Tabela 1:** Propriedades topológicas para conformações de barco (TS1, Figura 22) e cadeira (TS2, Figura 22) dos estados de transição envolvidos no RCL: densidade eletrônica ( $\rho, e/a_0^3$ ), laplaciano de densidade ( $\nabla^2\rho, e/a_0^5$ ), elipticidade ( $\epsilon$ ), Densidade de Energia Cremer e Kraka ( $H, hartree.e/a_0^3$ ) e Densidade de Energia Potencial ( $V, hartree.e/a_0^3$ ).

TS1					
BCP	$\rho$	$\nabla^2\rho$	$\epsilon$	V	H
a	0.358858	-0.464325	0.065188	-1.062575	-0.589328
b	0.035346	+0.039087	0.349756	-0.018202	-0.004215
TS2					
BCP	$\rho$	$\nabla^2\rho$	$\epsilon$	V	H
a	0.078803	+0.115905	0.102690	-0.065056	-0.018040
b	0.041854	+0.043140	0.121862	-0.022629	-0.005922



**Figura 26:** Pontos críticos de ligação para a forma barco (estruturas 1, 2 e 3) e cadeira (estruturas 4,5 e 6) dos estados de transição envolvidos no RCO. As figuras representam as vistas inferior e lateral, respectivamente, para TS3 e TS4.



**Tabela 2:** Propriedades topológicas para conformações de barco (TS3, Figura 23) e cadeira (TS4, Figura 23) dos estados de transição envolvidos no RCO: densidade eletrônica ( $\rho, e/a_0^3$ ), laplaciano de densidade ( $\nabla^2\rho, e/a_0^5$ ), elipticidade ( $\epsilon$ ), Densidade de Energia Cremer e Kraka ( $H, hartree.e/a_0^3$ ) e Densidade de Energia Potencial ( $V, hartree.e/a_0^3$ ).

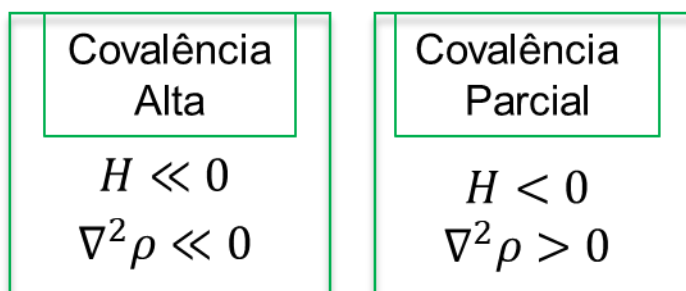
TS3					
BCP	$\rho$	$\nabla^2\rho$	$\epsilon$	V	H
a	0.050371	+0.037446	0.134763	-0.027130	-0.008884
b	0.050313	+0.037537	0.135329	-0.027112	-0.008864
TS4					
BCP	$\rho$	$\nabla^2\rho$	$\epsilon$	V	H
a	0.078334	+0.030489	0.020580	-0.046779	-0.019578
b	0.078333	+0.030440	0.020705	-0.046768	-0.019579

A topologia da densidade eletrônica e as propriedades topológicas (Tabelas 1 e 2) dos pontos críticos de ligação (BCP) podem ser usadas para identificar a natureza da ligação. As propriedades topológicas de um BCP quando avaliadas em conjunto, e não de forma isolada, podem fornecer informações importantes acerca da natureza e magnitude das interações entre dois atratores.

Antes de destacar a natureza das interações apresentadas nas Tabelas 1 e 2, precisamos destacar uma peculiaridade que envolve o uso de laplacianas de densidade eletrônica na descrição da natureza das interações entre átomos.

Cremer e Kraka<sup>164,165</sup> estudando a molécula de CO obtiveram  $\nabla^2\rho > 0$  para as ligações covalentes duplas e triplas, o que sugere que apenas o sinal seja positivo ou negativo da Laplaciana não é uma condição suficiente para classificar a covalencia ou não<sup>164,166,167</sup> de uma interação, isto é, outros descritores topológicos podem e devem ser aplicados em conjunto para a interpretação adequada de um determinado ponto crítico de ligação.

A densidade de energia Cremer e Kraka (H)<sup>164,165</sup> em conjunto com valores e sinais da Laplaciana  $\nabla^2\rho$  pode ser usada na descrição da natureza química de uma ligação. De acordo com esses autores<sup>164,165</sup> uma interação poderia ser classificada como covalente mesmo que apresente um valor positivo de  $\nabla^2\rho$ , mas deve ter valores de H negativos (Figura 27).



**Figura 27:** Classificação das interações a partir dos valores de  $\nabla^2 \rho$  e  $H$  (adaptada da ref. 170).

Dos dados topológicos para os BCPs **a** e **b** (Tabelas 1 e 2) é possível verificar que as densidades energia  $H$  e  $V$  são negativas, o que indica covalência na interação entre os fragmentos alilos. Porém, os valores de  $\nabla^2 \rho$  positivos sugere interações de camadas fechadas.<sup>164,168</sup>

Sendo assim, para qualquer que seja o sistema onde  $H < 0$  e  $\nabla^2 \rho > 0$  há um indicativo de que a interação em análise é parcialmente covalente.<sup>164,168</sup> Esse caracter ambíguo é esperado no RCO e RCL, uma vez que os pontos críticos **a** e **b** estão associados a uma região de quebra e formação de ligação simultaneamente.

Os valores de  $H = -0,589328$  no TS1 e  $H = -0,018040$  para TS2 em conjunto com os valores de  $\nabla^2 \rho = -0,46325$  para o TS1 e  $\nabla^2 \rho = +0,115905$  para o TS2 no ponto crítico **a** indica redução na covalência com a mudança da forma barco para cadeira, enquanto os valores no ponto **b** indica um pequeno aumento da covalência nessa região no RCL.

Os valores de elipticidade ( $\epsilon$ ),  $\rho$ ,  $H$  e  $V$  nos pontos críticos **a** e **b** passam a ser mais homogêneos com a mudança do barco (TS1) para a forma cadeira (TS2) no RCL, o que indica uma distribuição de densidade eletrônica mais homogênea quando a estrutura assume a conformação cadeira.

Os valores de  $\epsilon$ ,  $\rho$ ,  $\nabla^2 \rho$ ,  $H$  e  $V$  sugere que o processo de quebra e formação de novas ligações  $\sigma$  é mais homogêneo no RCO que no RCL. Mais uma vez, este perfil topológico é esperado para o RCO por se tratar de um sistema sem heteroátomos na cadeia cíclica em transição. Isso pode ser observado nas propriedades topológicas dos BCPs no RCO que são mais uniformes que no RCL. Esse resultado é esperado, porque a presença de oxigênio no RCL diminui consideravelmente a homogeneidade da molécula.

No caso do RCO há uma diminuição de  $H$ , isto é, valores mais negativos, enquanto  $\nabla^2\rho$  se torna menos positivo com a mudança da conformação em barco para cadeira, o que indica aumento na covalência das interações. Além disso, a redução da elipticidade de 0.134763 no TS3 para 0.020580 no TS4 sugere que as ligações passam a ser menos difusas e mais simétricas na conformação em cadeira.

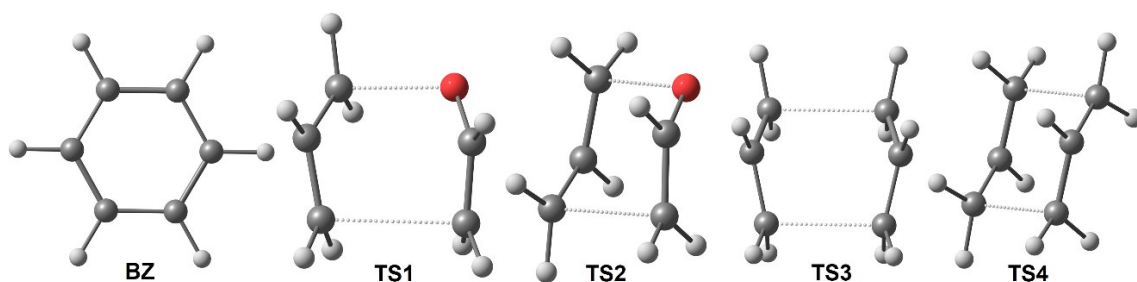
Os valores de  $\rho$ ,  $H$  e  $V$  indicaram covalência parcial entre os fragmentos alilos nas conformações barco e cadeira, porém, com características difusas, indicado pelo aumento nos valores da laplaciana  $\nabla^2\rho$  e  $\epsilon$ .

Assim, as propriedades topológicas indicaram estados de transição síncronos, com distribuição de densidade eletrônica mais homogênea em suas conformações em cadeira. Isto sugere que a deslocalização  $\pi$  é mais homogênea nas conformações cadeira, em ambos os rearranjos, porém, mais efetiva no RCO em comparação ao RCL.

A partir desses resultados é possível conjecturar que os estados de transição do RCO e RCL podem exibir a aromaticidade, porém, com as conformações em cadeira sendo mais aromáticas que a barco e com o RCO sendo mais aromático que o RCL.

### 7.3 Aromaticidade dos Rearranjos de Cope e Claisen

Para investigar a aromaticidade das estruturas de transição dos RCC, cálculos de índices magnéticos (Tabela 3) e análises topológicas (Tabela 4) foram realizados para o benzeno (referência) e para os estados de transição do RCO e RCL em suas formas barco e cadeira. Todas as estruturas investigadas são representadas na Figura 28, com suas respectivas propriedades magnéticas mostradas na Tabela 3.



**Figura 28:** Estruturas otimizadas para Benzeno (BZ) e estados de transição cíclica de seis membros na conformação do barco ou cadeira para RCL de R1 para P1 (TS1 (barco) e TS2 (cadeira)) e RCO de R2 (TS3 (barco) e TS4 (cadeira)).

**Tabela 3:** Descritores magnéticos para benzeno e os estados de transição cíclico de seis membros na conformação do barco ou da cadeira para o RCL de R1 para P1 – TS1 (barco) e TS2 (cadeira) – e RCO de R2 (barco) e TS4 (cadeira)): NICS<sub>iso</sub> e NICS<sub>zz</sub> a 1,0Å, suscetibilidades magnéticas molares e anisotrópicas ( $\chi$ ) e corrente de anel (J) obtidas com GIMIC.

Estrutura	$\chi_M^a$	$\chi_{ani}^a$	NICS(1)	NICS <sub>zz</sub> (1Å)	J (nA.T <sup>-1</sup> )		
					Diam.	Para	Total
<b>BZ</b>	-55.84	-64.77	-9.86	-29.77	16.85	-4.93	11.93
<b>TS1</b>	-60.49	-2.18	-15.81	-9.00	18.79	-15.59	3.18
<b>TS2</b>	-57.21	-35.99	-21.29	-29.56	15.19	-6.56	8.63
<b>TS3</b>	-74.26	+5.90	-19.54	-11.54	20.10	-13.41	6.69
<b>TS4</b>	-75.92	-24.41	-23.18	-35.09	15.82	-5.39	10.43

*a-valores medidos em cgs-ppm*

De acordo com os descritores magnéticos da Tabela 3 os estados de transição do RCL (TS1 e TS2) e RCO (TS3 e TS4) são reconhecidamente aromáticos. Os valores negativos do NICS e susceptibilidades ( $\chi_M$  e  $\chi_{ani}$ ) sugerem a presença de correntes diatrópicas de anel nesses TS, o que é característico de sistemas aromáticos, enquanto que os valores positivos indicaria a presença de correntes paratrópicas.

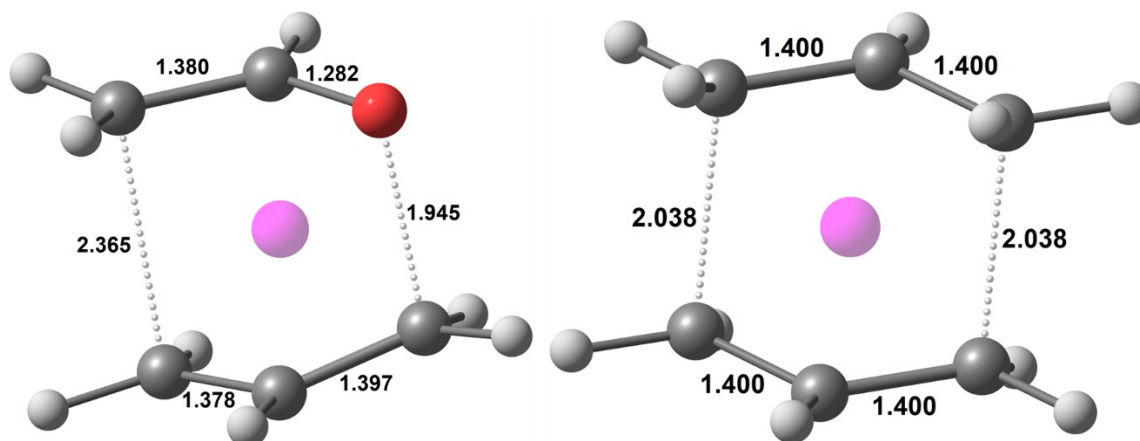
O que se pode verificar é que os descritores magnéticos ( $\chi_M$ ;  $\chi_{ani}$ ; NICS e J) apresentam boa correlação qualitativa entre si, exceto a suscetibilidade magnética anisotrópica ( $\chi_{ani}$ ) no TS3 (+5,90), e indicam estados de transição aromáticos.

As susceptibilidades magnéticas molar ( $\chi_M$ ) e o índice NICS(1) mostraram-se insuficientes para estimar as magnitudes do caráter aromático dos estados de transição no RCO e RCL. Os valores de  $\chi_M$  para TS1, TS2, TS3 e TS4 são inferiores a -55,8 ( $\chi_M$  para benzeno), isto é, mais negativos, e os valores de NICS(1) para os estados de transição RCO e RCL sendo inferiores a -9,9 (NICS(1) para benzeno).

Esse resultado indica que os estados de transição no RCO e RCL são mais aromáticos que o benzeno; uma molécula neutra, estável e em estado de repouso. Em contradição, os valores de suscetibilidade anisotrópica ( $\chi_{ani}$ ) para o benzeno de  $\chi_{ani} = -64,8$  indicam que os TS no RCL e RCO são menos aromáticos que o benzeno.

Os valores de  $\chi_{ani}$  para TS2 ( $\chi_{ani} = -35,9$ ) e TS4 ( $\chi_{ani} = -24,41$ ) indicam que o TS2 é mais aromático que o TS4, o que diverge dos demais descritores magnéticos e topológicos. A presença de oxigênio na estrutura do

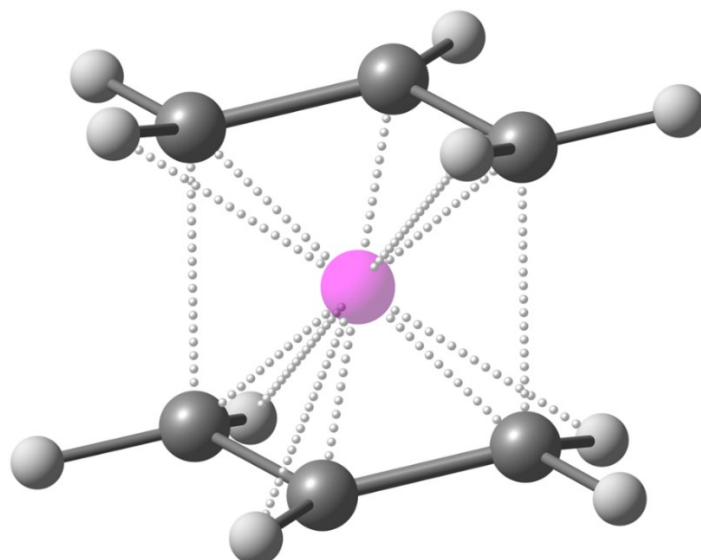
TS2 diminui a sua homogeneidade, isto pode ser verificado nas ligações mais assimétricas no RCL que no RCO (Figura 29), o que quebra a simetria da deslocalização  $\pi$  e reduz o seu caráter aromático na comparação com RCO.



**Figura 29:** Comprimentos de ligação em angstrom (Å) para o anel dos estados de transição TS2 e TS4.

No caso do  $NICS_{zz}$  os valores mostraram consistência no sinal com os demais descritores e uma melhora significativa nos resultados para as formas em barco:  $NICS_{zz} = -9,00$  para TS1 e  $NICS_{zz} = -11,54$  para TS3, em relação a  $NICS_{zz} = -29,77$  para o BZ. Apesar da melhora, os resultados das formas em cadeira foram superestimados e indicam que o TS4 ( $NICS_{zz} = -35,09$ ) é mais aromático que o benzeno.

Estes resultados podem ser explicados pela natureza concertada dos estados de transição do RCC. A interação entre fragmentos de alilo em diferentes planos nos estados de transição cíclicos de seis membros (Figura 30), pode resultar em acoplamentos magnéticos entre as diferentes regiões da estrutura TS.



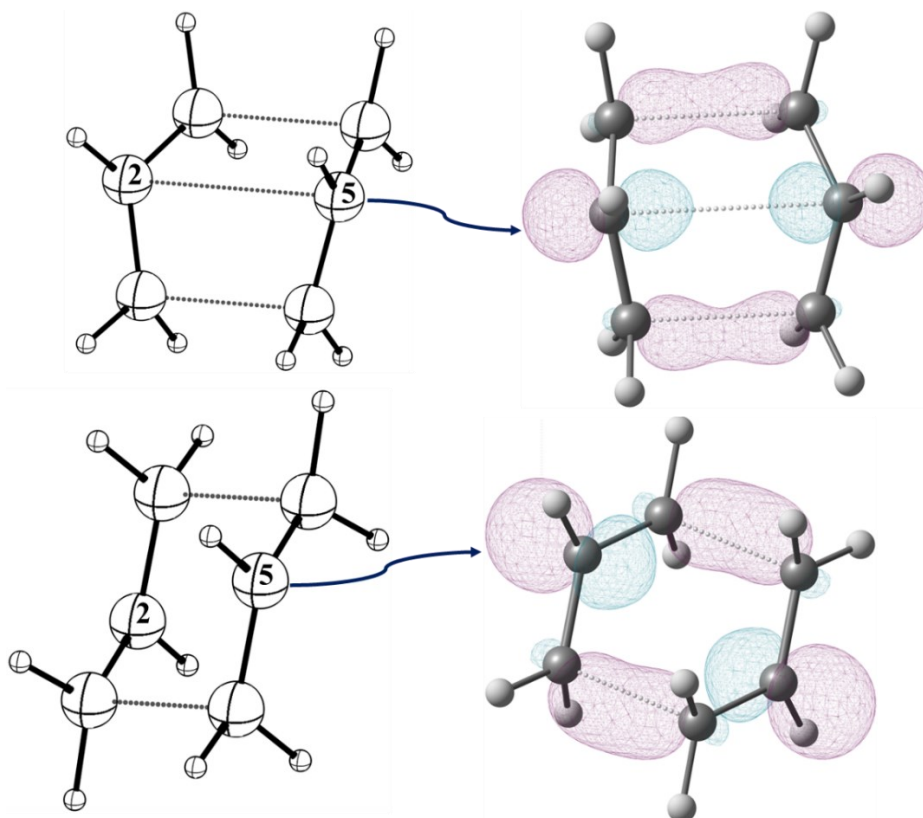
**Figura 30:** Sonda NICS colocada entre os dois fragmentos de alilo na RCC.

Esses acoplamentos magnéticos, em conjunto com as contribuições locais  $\sigma$  da blindagem das ligações CC e CH, devem influenciar fortemente os valores de NICS e suscetibilidades magnéticas, levando a interpretações errôneas de aromaticidade.

Em comparação com os demais descritores magnéticos avaliados, as correntes anelares ( $J(\text{nA.T}^{-1})$ ) apresentam resultados consistentes para mensurar a aromaticidade dos estados de transição. A densidade de corrente total no anel é a soma das contribuições diatrópicas (positiva) e paratrópicas (negativa) e resultados positivos indicam TS aromáticos e os negativo antiaromáticos.

Os valores de corrente anelar no TS1 ( $3,18 \text{ nA.T}^{-1}$ ) e TS2 ( $8,63 \text{ nA.T}^{-1}$ ) para o RCL e TS3 ( $6,69 \text{ nA.T}^{-1}$ ) e TS4 ( $10,43 \text{ nA.T}^{-1}$ ) para o RCO indicam que os estados de transição do RCO apresentam um maior caráter aromático que os do RCL. Tais resultados corroboram a afirmação de que a presença do heteroátomo de oxigênio no RCL prejudica a deslocalização  $\pi$  no estado de transição e reduz a sua aromaticidade.

Além disso, as conformações em cadeira (TS2 e TS4) tem maior caráter aromático que as formas barco (TS1 e TS3). Esse resultado concorda os descritos da literatura,<sup>63</sup> visto que a interação C2 e C5 (Figura 31), na conformação barco, ocasiona uma semelhança topológica com uma fusão de dois ciclobutadienos,<sup>63</sup> que desestabiliza essa estrutura,<sup>169</sup> reduzindo a sua aromaticidade.



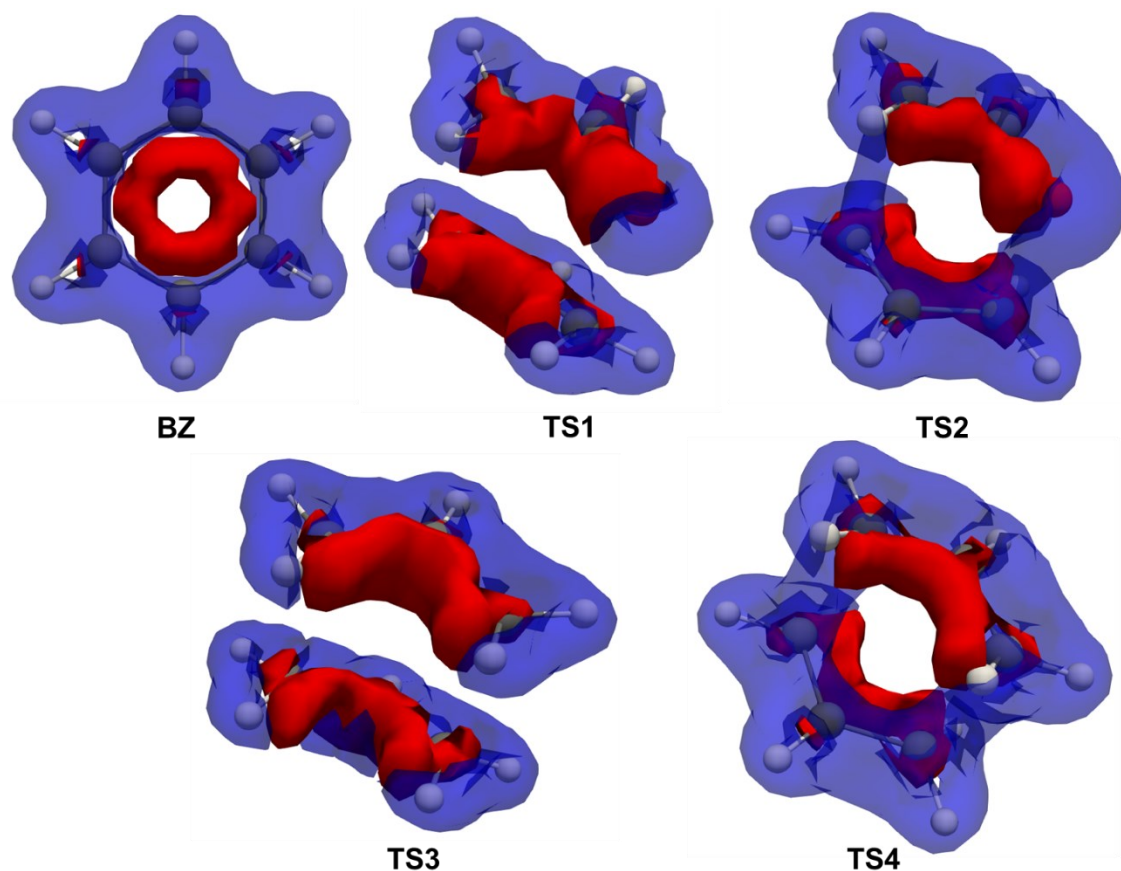
**Figura 31:** Esquema da interação entre C2 e C5 que é mais efetiva na conformação do barco.

Verifica-se da Tabela 3 que a presença da interação entre C2 e C5 aumenta consideravelmente a paratropicidade das conformações barco (TS1 com  $-15,59 \text{ nA.T}^{-1}$  e TS3 com  $-13,41 \text{ nA.T}^{-1}$ ) na comparação com as formas em cadeira (TS2 com  $-6,56 \text{ nA.T}^{-1}$  e TS4 com  $-5,39 \text{ nA.T}^{-1}$ ). A presença de oxigênio na estrutura ocasiona mudança no ambiente químico e aumenta a paratropicidade dos TS no RCL em relação ao RCO.

Tais resultados demonstram a consistência do índice de corrente anelar para mensurar a aromaticidade dos TS no RCC. Apesar dos estados de transição RCC serem inerentemente deslocalizados,<sup>5,17</sup> o benzeno é uma estrutura altamente ordenada e simétrica (planar com comprimentos de ligação equalizados) do que os TS no RCO e RCL, o que lhe permite uma sobreposição mais efetiva de orbitais  $\pi$  e, conseqüentemente, um caráter mais aromático do que nesses TS.

Foi possível verificar, a partir das isossuperfícies dos módulos assinados da densidade de corrente (Figura 32), que os estados de transição nas conformações em barco (TS1 e TS3) apresentam comportamento diferente das

conformação cadeira (TS2 e TS4) em relação às correntes paratrópicas e diatrópicas no anel.



**Figura 32:** Gráficos de módulo assinados de densidade de corrente a um valor isossuperficial de 0,04 a.u para benzeno (BZ) e R1 (TS1 e TS2) e R2 (TS3 e TS4).

Nessas isossuperfícies, as correntes nas regiões dentro do anel (vermelho) são de natureza paratrópica (negativa), enquanto na periferia dos estados de transição (azul), a corrente é diatrópica (positiva). Verificou-se, analisando esses gráficos, que o comportamento da corrente do anel nas conformações de cadeiras (TS2 e TS4) é semelhante ao dos sistemas benzenóides.

Por fim, o caráter aromático dos estados de transição RCL e RCO foi avaliado por meio de análises topológicas. Os resultados dessas análises são apresentados na Tabela 4.



**Tabela 4:** Descritores topológicos referentes aos BCPs do benzeno (BZ) e aos estados de transição dos rearranjos de R1 (TS1 e TS2) e R2 (TS3 e TS4): Índice de Deslocamento Multicêntrico (MCI), Índice EL, Índice de Shannon (SA), PDI e corrente de anel (J) obtidos com o GIMIC.

<i>Estruturas</i>	<i>MCI</i>	<i>EL</i>	<i>SA</i>	<i>PDI</i>	<i>J (nA.T<sup>-1</sup>)</i>		
					<i>Diam.</i>	<i>Para</i>	<i>Total</i>
<b>BZ</b>	0,0193	1,0000	0.0000	0,10550	16,85	-4,93	11,93
<b>TS1</b>	0,0117	0,1203	0,0952	0,10087	18,79	-15,59	3,18
<b>TS2</b>	0,0128	0,2846	0.1820	0,09309	15,19	-6,56	8,63
<b>TS3</b>	0,0147	0,7299	0,1962	0,10437	20,10	-13,41	6,69
<b>TS4</b>	0,0141	0,3859	0.1349	0,09549	15,82	-5,39	10,43

Os descritores topológicos (Tabela 4) também indicaram uma boa correlação com os resultados da corrente anelar (*J*) na comparação com o benzeno e confirmaram-no como sendo mais aromático do que os estados de transição RCC.

Os valores do índice de deslocalização multicêntrico (MCI) para TS2 (0,0128) e TS4 (0,0141) estão de acordo com a ordem de aromaticidade estabelecida pela corrente anelar (*J*). Embora o índice MCI seja uma ferramenta poderosa no estudo de processos concertados,<sup>170</sup> ele não é capaz de descrever corretamente o caráter aromático do TS3 indicando-o mais aromático do que o TS4.

Além disso, o MCI não permite as separações individuais das contribuições paratrópicas e diatrópicas, o que é uma desvantagem em comparação com a corrente anelar (*J*), e apresenta a limitação de não poder ser aplicado na comparação entre estruturas com diferentes números de átomos em seus anéis.

O índice EL subestima a aromaticidade para o TS2 (0,2846) e TS4 (0,3859) indicando que essas estruturas são três vezes menos aromáticas que o benzeno (1,000), o que é contrário ao indicado pelos demais descritores. Além disso, o índice EL superestima os valores para o TS3, indicando-o como sendo duas vezes mais aromático que o TS4 no RCO.

O índice de Shannon (SA) expressou a mesma ordem de aromaticidade que o índice de corrente anelar, exceto para o TS1 (0,0952), apesar de os

valores estarem fora do intervalo estabelecido por Noorizadeh e Shakerzadeh<sup>86</sup> ( $0,003 < SA < 0,005$ ) como limite entre aromáticos e antiaromáticos.

Esse comportamento é resultado de deslocalizações eletrônicas inerentemente mais altas nos RCC, devido a própria natureza cíclica desses estados de transição, conforme já relatado. Essas deslocalizações podem levar a altos valores do índice de Shannon para as estruturas TS, uma vez que a entropia de Shannon está correlacionada com a medida de deslocalização espacial da densidade eletrônica.

Por outro lado, os valores do índice de para-deslocalização (PDI) não estão de acordo com os dos demais descritores, já que indicam que as formas barco tem maior caráter aromático que a cadeira. Além disso, o índice PDI permite apenas a avaliação da aromaticidade entre grupos de moléculas semelhantes, o que limita a sua aplicação.

Mesmo com todas as limitações descritas, os descritores topológicos (MCI, Shannon, EL e PDI) corroboram com a ordem de aromaticidade estabelecida pela corrente do anel para as conformações em cadeira ( $BZ > TS4 > TS2$ ) e indicam a robustez do índice J para estimar a aromaticidade de sistemas não convencionais, como é o caso dos estados de transição do RCC.

Os dados de corrente do anel indicam que só é possível correlacionar aromaticidade e termodinâmica quando se examina estruturas para o mesmo rearranjo, uma vez que possuem a mesma quantidade e os mesmo tipos de átomos no anel. Isso pode ser observado no RCO e RCL, em que as conformações em cadeira são mais aromáticas e mais estáveis, em relação ao mesmo rearranjo, que a forma barco.

Quando rearranjos distintos são comparados, como é o caso da comparação entre RCO e RCL, não é possível estabelecer uma correlação direta entre a aromaticidade e a estabilidade termodinâmica dos estados de transição. Por exemplo, o TS2, que apresenta menor energia de ativação que o TS4, é menos aromático que o TS4. Isso indica que, apesar da natureza concertada e aromática dessas estruturas, outros fatores eletrônicos e estruturais têm uma grande influência nas barreiras de ativação desses rearranjos.

Dentre todos os descritores avaliados, verificou-se que os resultados colocaram a corrente anelar (J) obtida pelo GIMIC como o método mais consistente e confiável para descrever o caráter aromático dos estados de

transição do RCC, além de proporcionar bons recursos visuais para a análise e visualização separadas de correntes diatrópicas e paratrópicas nos mesmos sistemas moleculares.

## 8. Conclusões

Neste trabalho, a aromaticidade dos estados de transição de seis membros para o RCC foi investigada por meio de descritores topológicos e magnéticos, dentre os quais se destacou a determinação das correntes anelares obtidas a partir do modelo GIMIC.

O estudo desses rearranjos demonstrou que o mecanismo RCC é concertado com estados de transição cíclicos de 6 membros que apresentam alto caráter de aromaticidade. O caráter aromático dos estados de transição é determinante para a estabilidade da conformação do TS mais estável, isto é, para um mesmo tipo de rearranjo (RCO ou RCL) a conformação mais estável é também a mais aromática, o que pode afetar a estereosseletividade desse tipo de rearranjo.

Verificou-se que os sinais de suscetibilidade molar e anisotrópica ( $\chi$ ), NICS(1) e NICSzz apresentaram boa correlação com  $J$  ( $\text{nA}\cdot\text{T}^{-1}$ ). Porém, esses índices mostram-se insuficientes para estimar a magnitude da aromaticidade nos estados de transição RCC. A natureza concertada envolvendo dois fragmentos de alilo interagindo em diferentes planos pode resultar em acoplamentos magnéticos entre as diferentes regiões dos estados de transição. Esse comportamento pode influenciar os valores do NICS e levar a conclusões controversas e equivocadas sobre as magnitudes da aromaticidade nesses sistemas.

Descritores topológicos, como os índices MCI, Shannon, elipticidade ( $\epsilon$ ) e PDI, mostraram limitações estruturais na análise da aromaticidade para as geometrias de estados de transição apresentadas neste estudo. Seus resultados só podem ser comparados entre grupos de moléculas que são semelhantes em geometria, conectividade e composição atômica, o que limita sua aplicação a outros sistemas. Apesar das limitações, esses descritores confirmam que a ordem de aromaticidade para a conformação em cadeira é  $\text{BZ} > \text{TS4} > \text{TS2}$ .

Dos descritores magnéticos e topológicos aplicados neste trabalho, a corrente de anel ( $J$ ) demonstrou ser o descritor mais adequado, robusto e

consistente na quantificação teórica do caráter aromático dessas estruturas. Os resultados para a corrente do anel estabeleceram a seguinte ordem de aromaticidade  $BZ > TS4 > TS2 > TS3 > TS1$  e indicaram a presença de fortes correntes paramagnéticas nas conformações do barco que reduzem a corrente total no anel.

Além disso, os dados sugerem que não é possível estabelecer uma correlação direta entre aromaticidade e estabilidade termodinâmica entre rearranjos RCO e RCL. É, portanto, possível (apenas) comparar estados aromáticos quando se examina estruturas dentro do mesmo rearranjo, visto que os TS mais estáveis não são necessariamente os mais aromáticos.

## 9. Bibliografia

- (1) Freitas Filho, J. R.; Freitas, J. C. R.; de Freitas, J. J. R.; de Sousa Mata, M. M.; Santos, C. S.; Almeida, C. L. A.; Avelino, R. A. Rearranjos de Claisen Mais Usados Em Síntese Orgânica: Uma Revisão. *Revista Virtual de Química* **2017**, *9* (4).
- (2) Freitas Filho, J. R.; Freitas, J. C. R.; de Freitas, J. J. R.; Custódio, A. C.; Santos, J. A. M.; da Silva, J. F. Avanços Recentes Do Rearranjo de Cope Em Síntese Orgânica. *Revista Virtual de Química* **2019**, *11* (3).
- (3) Graulich, N. The Cope Rearrangement—the First Born of a Great Family. **2011**, *1* (2), 172–190. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/wcms.17>.
- (4) Huang, G.; Dong, Y. Application of Cope Rearrangement in Synthesis. *Synth Commun* **2019**, *49* (22), 3101–3111. <https://doi.org/10.1080/00397911.2019.1657460>.
- (5) Jiao, H.; Schleyer, P. von R. Aromaticity of Pericyclic Reaction Transition Structures: Magnetic Evidence. **1998**, *11* (8–9), 655–662. [https://doi.org/https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1395\(199808/09\)11:8/9<655::AID-POC66>3.0.CO;2-U](https://doi.org/https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1395(199808/09)11:8/9<655::AID-POC66>3.0.CO;2-U).
- (6) Chen, Z.; Wannere, C. S.; Corminboeuf, C.; Puchta, R.; Schleyer, P. von R. Nucleus-Independent Chemical Shifts (NICS) as an Aromaticity Criterion. *Chem Rev* **2005**, *105* (10), 3842–3888.
- (7) Doering, W. von E.; Wang, Y. CryptoCope Rearrangement of 1,3-Dicyano-5-Phenyl-4,4-D2-Hexa-2,5-Diene. Chameleonic or Centauric? *J Am Chem Soc* **1999**, *121* (47), 10967–10975. <https://doi.org/10.1021/ja992137z>.
- (8) Williams, R. V. Homoaromaticity. *Chem Rev* **2001**, *101* (5), 1185–1204.
- (9) Jiao, H.; von Ragué Schleyer, P. The Cope Rearrangement Transition Structure Is Not Diradicaloid, but Is It Aromatic? **1995**, *34* (3), 334–337. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/anie.199503341>.
- (10) Domingo, L. R.; Ríos-Gutiérrez, M.; Chamorro, E.; Pérez, P. Aromaticity in Pericyclic Transition State Structures? A Critical Rationalisation Based on the Topological Analysis of Electron Density. *ChemistrySelect* **2016**, *1* (18). <https://doi.org/10.1002/slct.201601384>.
- (11) Solà, M. Why Aromaticity Is a Suspicious Concept? Why? *Front Chem* **2017**, *5* (MAR). <https://doi.org/10.3389/FCHEM.2017.00022/FULL>.

- (12) Solà, M.; Feixas, F.; Jiménez-Halla, J. O. C.; Matito, E.; Poater, J. A Critical Assessment of the Performance of Magnetic and Electronic Indices of Aromaticity. **2010**, 2 (2), 1156–1179.
- (13) Schleyer, P. von R.; Maerker, C.; Dransfeld, A.; Jiao, H.; van Eikema Hommes, N. J. R. Nucleus-Independent Chemical Shifts: A Simple and Efficient Aromaticity Probe. *J Am Chem Soc* **1996**, 118 (26), 6317–6318.
- (14) Gershoni-Poranne, R.; Stanger, A. The NICS-XY-Scan: Identification of Local and Global Ring Currents in Multi-Ring Systems. *Chemistry - A European Journal* **2014**, 20 (19). <https://doi.org/10.1002/chem.201304307>.
- (15) Gershoni-Poranne, R.; Stanger, A. Magnetic Criteria of Aromaticity. *Chem Soc Rev* **2015**, 44 (18), 6597–6615. <https://doi.org/10.1039/C5CS00114E>.
- (16) Gershoni-Poranne, R.; Stanger, A. 4 - NICS—Nucleus-Independent Chemical Shift. In *Aromaticity*; Fernandez, I., Ed.; Elsevier, 2021; pp 99–154. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822723-7.00004-2>.
- (17) von Ragué Schleyer, P.; Wu, J. I.; Cossío, F. P.; Fernández, I. Aromaticity in Transition Structures. *Chem Soc Rev* **2014**, 43 (14), 4909–4921.
- (18) Taubert, S.; Sundholm, D.; Jusélius, J. Calculation of Spin-Current Densities Using Gauge-Including Atomic Orbitals. *J Chem Phys* **2011**, 134 (5), 054123-054123–12. <https://doi.org/10.1063/1.3549567>.
- (19) Fliegl, H.; Sundholm, D.; Taubert, S.; Jusélius, J.; Klopper, W. Magnetically Induced Current Densities in Aromatic, Antiaromatic, Homoaromatic, and Nonaromatic Hydrocarbons. *J Phys Chem A* **2009**, 113 (30), 8668–8676. <https://doi.org/10.1021/jp9029776>.
- (20) Fliegl, H.; Jusélius, J.; Sundholm, D. Gauge-Origin Independent Calculations of the Anisotropy of the Magnetically Induced Current Densities. *J Phys Chem A* **2016**, 120 (28), 5658–5664. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.6b03950>.
- (21) Patra, S. G.; Mandal, N. Aromaticity of N-Heterocyclic Carbene and Its Analogues: Magnetically Induced Ring Current Perspective. *Int J Quantum Chem* **2020**, 120 (9). <https://doi.org/10.1002/qua.26152>.
- (22) Valiev, R. R.; Kurten, T.; Valiulina, L. I.; Ketkov, S. Yu.; Cherepanov, V. N.; Dimitrova, M.; Sundholm, D. Magnetically Induced Ring Currents in Metallocenothiaporphyrins. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2022**, 24 (3), 1666–1674. <https://doi.org/10.1039/D1CP04779E>.

- (23) Lin, Y.-C.; Sundholm, D.; Jusélius, J. On the Aromaticity of the Planar Hydrogen-Bonded (HF)<sub>3</sub> Trimer. *J Chem Theory Comput* **2006**, *2* (3), 761–764. <https://doi.org/10.1021/ct050297x>.
- (24) Orozco-Ic, M.; Dimitrova, M.; Barroso, J.; Sundholm, D.; Merino, G. Magnetically Induced Ring-Current Strengths of Planar and Nonplanar Molecules: New Insights from the Pseudo- $\pi$  Model. *Journal of Physical Chemistry A* **2021**, *125* (26). <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.1c03555>.
- (25) Wirz, L. N.; Dimitrova, M.; Fliegl, H.; Sundholm, D. Magnetically Induced Ring-Current Strengths in Möbius Twisted Annulenes. *Journal of Physical Chemistry Letters* **2018**, *9* (7). <https://doi.org/10.1021/acs.jpcllett.8b00440>.
- (26) KRÄMER, K. The Search for the Grand Unification of Aromaticity. *Chemistry World*. 2021. <https://www.chemistryworld.com/features/the-search-for-the-grand-unification-of-aromaticity/4013915.article?s=08>.
- (27) Caramori, G. F.; Oliveira, K. T. de. Aromaticidade: Evolução Histórica Do Conceito e Critérios Quantitativos. *Quim Nova* **2009**, *32* (7), 1871–1884.
- (28) von Schleyer, P. R.; Jiao, H. %J P.; Chemistry, A. What Is Aromaticity? **1996**, *68* (2), 209–218.
- (29) BALL, P. What Is Aromaticity? *Chemistry World*. 2021. <https://www.chemistryworld.com/opinion/what-is-aromaticity/4013931.article>.
- (30) Hofmann, A. W. On Insolinic Acid. [Abstract]. *Proceedings of the Royal Society of London* **1856**, *8*, 1–3.
- (31) Merino, G.; Solà, M. Celebrating the 150th Anniversary of the Kekulé Benzene Structure. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2016**, *18* (17), 11587–11588.
- (32) Balaban, A. T.; Schleyer, P. v R.; Rzepa, H. S. Crocker, Not Armit and Robinson, Begat the Six Aromatic Electrons. *Chem Rev* **2005**, *105* (10), 3436–3447. <https://doi.org/10.1021/cr0300946>.
- (33) Carey, F. A. Química Orgânica, Vol. 1, 7 Edição. *AMGH Editora Ltda, Porto Alegre* **2011**, 589.
- (34) Mitscherlich, E. Ueber Das Benzol Und Die Säuren Der Oel-und Talgarten. *Annalen der Pharmacie* **1834**, *9* (1), 39–48.

- (35) Neus, J. Book: Aromatizität: Geschichte Und Mathematische Analyse Eines Fundamentalen Chemischen Begriffs (HYLE Studies in History and Philosophy of Chemistry, No. 2). *Hyle* **2002**, 8 (S2), 1–179.
- (36) Kikuchi, S. A History of the Structural Theory of Benzene-The Aromatic Sextet Rule and Huckel's Rule. *J Chem Educ* **1997**, 74 (2), 194.
- (37) Armit, J. W.; Robinson, R. CCXI.—Polynuclear Heterocyclic Aromatic Types. Part II. Some Anhydronium Bases. *Journal of the Chemical Society, Transactions* **1925**, 127, 1604–1618.
- (38) Crocker, E. C. APPLICATION OF THE OCTET THEORY TO SINGLE-RING AROMATIC COMPOUNDS. *J Am Chem Soc* **1922**, 44 (8), 1618–1630. <https://doi.org/10.1021/ja01429a002>.
- (39) Balaban, A. T. Is Aromaticity Outmoded? *Pure and applied chemistry* **1980**, 52 (6), 1409–1429.
- (40) Heilbronner, E. Hückel Molecular Orbitals of Möbius-Type Conformations of Annulenes. *Tetrahedron Lett* **1964**, 5 (29), 1923–1928.
- (41) Solomons, T. W. G.; Fryhle, C. B. *Química Orgánica. Volume 1*; Grupo Gen-LTC, 2000.
- (42) Vollhardt, P.; Schore, N. E. *Química Orgânica-: Estrutura e Função*; Bookman Editora, 2013.
- (43) Tshipis, C. A. DFT Study of “All-Metal” Aromatic Compounds. *Coord Chem Rev* **2005**, 249 (24), 2740–2762. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ccr.2005.01.031>.
- (44) CORMINBOEUF Paul von Ragué; KING R. Bruce., C. S. Aromaticity of Tri- and Tetranuclear Metal–Carbonyl Clusters Based on Magnetic Criteria. *Chemistry–A European Journal* **2007**, 13 (3), 978–984.
- (45) Firme, C. L.; Antunes, O. A. C.; Esteves, P. M. Electronic Nature of the Aromatic Adamantanediyl Ions and Its Analogues. *J Braz Chem Soc* **2008**, 19 (1), 140–149.
- (46) Bühl, M.; Hirsch, A. Spherical Aromaticity of Fullerenes. *Chem Rev* **2001**, 101 (5), 1153–1184.
- (47) Hirsch, A.; Chen, Z.; Jiao, H. Spherical Aromaticity in Ih Symmetrical Fullerenes: The  $2(N+1)2$  Rule. *Angewandte Chemie International Edition* **2000**, 39 (21), 3915–3917.



- (48) Krygowski, T. M.; Szatyłowicz, H. Aromaticity: What Does It Mean? *ChemTexts* **2015**, *1* (3), 12.
- (49) Boldyrev, A. I.; Wang, L.-S. Beyond Organic Chemistry: Aromaticity in Atomic Clusters. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2016**, *18* (17), 11589–11605.
- (50) Binsch, G. Aromaticity — An Exercise in Chemical Futility? *Naturwissenschaften* **1973**, *60* (8), 369–374. <https://doi.org/10.1007/BF00602510>.
- (51) Hoffmann, R. The Many Guises of Aromaticity. *J American Scientist* **2015**, *103* (1), 18.
- (52) Poater, J.; García-Cruz, I.; Illas, F.; Solà, M. Discrepancy between Common Local Aromaticity Measures in a Series of Carbazole Derivatives. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2004**, *6* (2), 314–318. <https://doi.org/10.1039/B309965B>.
- (53) Fernandez, I. *Aromaticity: Modern Computational Methods and Applications*; Elsevier Science, 2021.
- (54) Krygowski, T. M.; Cyrański, M. K. Structural Aspects of Aromaticity. *Chem Rev* **2001**, *101* (5), 1385–1420. <https://doi.org/10.1021/cr990326u>.
- (55) Krygowski, T. M.; Cyranski, M. K.; Czarnocki, Z.; Häfelinger, G.; Katritzky, A. R. Aromaticity: A Theoretical Concept of Immense Practical Importance. *Tetrahedron* **2000**, *13* (56), 1783–1796.
- (56) Glukhovtsev, M. Aromaticity Today: Energetic and Structural Criteria. *J Chem Educ* **1997**, *74* (1), 132. <https://doi.org/10.1021/ed074p132>.
- (57) Julg, A.; François, P. Recherches Sur La Géométrie de Quelques Hydrocarbures Non-Alternants: Son Influence Sur Les Énergies de Transition, Une Nouvelle Définition de l'aromaticité. *Theor Chim Acta* **1967**, *8* (3). <https://doi.org/10.1007/BF00527311>.
- (58) Ostrowski, S.; Dobrowolski, J. C. What Does the HOMA Index Really Measure? *RSC Adv* **2014**, *4* (83), 44158–44161. <https://doi.org/10.1039/C4RA06652A>.
- (59) Kruszewski, J.; Krygowski, T. M. Definition of Aromaticity Basing on the Harmonic Oscillator Model. *Tetrahedron Lett* **1972**, *13* (36). [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)94175-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)94175-9).

- (60) Solà, M.; Boldyrev, A. I.; Cyrański, M. K.; Krygowski, T. M.; Merino, G. Aromaticity and Antiaromaticity: Concepts and Applications. **2022**.
- (61) Baird, N. C. Dewar Resonance Energy. *J Chem Educ* **1971**, *48* (8), 509. <https://doi.org/10.1021/ed048p509>.
- (62) Schaad, L. J.; Hess, B. A. Dewar Resonance Energy. *Chem Rev* **2001**, *101* (5), 1465–1476. <https://doi.org/10.1021/cr9903609>.
- (63) Dewar, M. J. S. A Molecular Orbital Theory of Organic Chemistry—VIII: Aromaticity and Electrocyclic Reactions. *Tetrahedron* **1966**, *22*, 75–92. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)82171-2](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)82171-2).
- (64) George, P.; Trachtman, M.; Bock, C. W.; Brett, A. M. Homodesmotic Reactions for the Assessment of Stabilization Energies in Benzenoid and Other Conjugated Cyclic Hydrocarbons. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **1976**, No. 11, 1222–1227. <https://doi.org/10.1039/P29760001222>.
- (65) Alonso, M.; Herradón, B. Aromaticidad: Un Contexto Histórico Con Relevancia Actual. *Anales de Química de la RSEQ, ISSN 1575-3417, ISSN-e 2792-5250, N.º. 3, 2010, págs. 173-182* **2010**, *106* (3).
- (66) George, P.; Trachtman, M.; Bock, C. W.; Brett, A. M. An Alternative Approach to the Problem of Assessing Stabilization Energies in Cyclic Conjugated Hydrocarbons. *Theor Chim Acta* **1975**, *38* (2). <https://doi.org/10.1007/BF00581469>.
- (67) Gomes, J.; Mallion, R. B. Aromaticity and Ring Currents. *Chem Rev* **2001**, *101* (5), 1349–1384.
- (68) Dauben Jr, H. J.; Wilson, J. D.; Laity, J. L. Diamagnetic Susceptibility Exaltation as a Criterion of Aromaticity. *J Am Chem Soc* **1968**, *90* (3), 811–813.
- (69) de Proft, F.; Geerlings, P. Conceptual and Computational DFT in the Study of Aromaticity. *Chem Rev* **2001**, *101* (5), 1451–1464. <https://doi.org/10.1021/cr9903205>.
- (70) Schmalz, T. G.; Norris, C. L.; Flygare, W. H. Localized Magnetic Susceptibility Anisotropies. *J Am Chem Soc* **1973**, *95* (24), 7961–7967.
- (71) SCHMALZ, T. G. et al. Magnetic Susceptibility, Electron Delocalization and Aromaticity. *Tetrahedron Lett* **1974**, *15* (33), 2885–2888.
- (72) Chattaraj, P. K. *Aromaticity and Metal Clusters*; CRC Press, 2010.

- (73) Foroutan-Nejad, C.; Shahbazian, S.; Feixas, F.; Rashidi-Ranjbar, P.; Solà, M. A Dissected Ring Current Model for Assessing Magnetic Aromaticity: A General Approach for Both Organic and Inorganic Rings. *J Comput Chem* **2011**, *32* (11), 2422–2431.
- (74) SCHMALZ, T. G. et al. Magnetic Susceptibility, Electron Delocalization and Aromaticity. *Tetrahedron Lett* **1974**, *15* (33), 2885–2888.
- (75) Stanger, A. What Is... Aromaticity: A Critique of the Concept of Aromaticity—Can It Really Be Defined? *Chemical Communications* **2009**, No. 15, 1939–1947. <https://doi.org/10.1039/B816811C>.
- (76) Stanger, A. NICS – Past and Present. *European J Org Chem* **2020**, *2020* (21), 3120–3127. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/ejoc.201901829>.
- (77) Sundholm, D.; Fliegl, H.; Berger, R. J. F. Calculations of Magnetically Induced Current Densities: Theory and Applications. *Wiley Interdiscip Rev Comput Mol Sci* **2016**, *6* (6), 639–678. <https://doi.org/10.1002/wcms.1270>.
- (78) Wolinski, K.; Hinton, J. F.; Pulay, P. Efficient Implementation of the Gauge-Independent Atomic Orbital Method for NMR Chemical Shift Calculations. *J Am Chem Soc* **1990**, *112* (23). <https://doi.org/10.1021/ja00179a005>.
- (79) Gauss, J. Calculation of NMR Chemical Shifts at Second-Order Many-Body Perturbation Theory Using Gauge-Including Atomic Orbitals. *Chem Phys Lett* **1992**, *191* (6), 614–620. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0009-2614\(92\)85598-5](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0009-2614(92)85598-5).
- (80) Gauss, J. Effects of Electron Correlation in the Calculation of Nuclear Magnetic Resonance Chemical Shifts. *J Chem Phys* **1993**, *99* (5), 3629–3643. <https://doi.org/10.1063/1.466161>.
- (81) Taubert, S.; Sundholm, D.; Jusélius, J. Calculation of Spin-Current Densities Using Gauge-Including Atomic Orbitals. *Journal of Chemical Physics* **2011**, *134* (5). <https://doi.org/10.1063/1.3549567>.
- (82) Güell, M.; Matito, E.; Luis, J. M.; Poater, J.; Solà, M. Analysis of Electron Delocalization in Aromatic Systems: Individual Molecular Orbital Contributions to Para-Delocalization Indexes (PDI). *Journal of Physical Chemistry A* **2006**, *110* (40). <https://doi.org/10.1021/jp0631329>.
- (83) Poater, J.; Fradera, X.; Duran, M.; Solà, M. The Delocalization Index as an Electronic Aromaticity Criterion: Application to a Series of Planar Polycyclic

- Aromatic Hydrocarbons. **2003**, **9** (2), 400–406.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1002/chem.200390041>.
- (84) Dominikowska, J.; Palusiak, M. EL: The New Aromaticity Measure Based on One-Electron Density Function. *Struct Chem* **2012**, **23** (4), 1173–1183.  
<https://doi.org/10.1007/s11224-011-9941-6>.
- (85) Noorizadeh, S.; Shakerzadeh, E. Aromaticity Study on Tria-, Penta- and Hepta-Fulvene Derivatives. *Comput Theor Chem* **2011**, **964** (1), 141–147.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.comptc.2010.12.012>.
- (86) Noorizadeh, S.; Shakerzadeh, E. Shannon Entropy as a New Measure of Aromaticity, Shannon Aromaticity. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2010**, **12** (18), 4742–4749. <https://doi.org/10.1039/B916509F>.
- (87) Karabıyık, H.; Sevinçek, R.; Karabıyık, H. Supramolecular Aromaticity. *J Mol Struct* **2014**, **1064**, 135–149.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2014.02.010>.
- (88) Giambiagi, M.; de Giambiagi, M. S.; Mundim, K. C. Definition of a Multicenter Bond Index. *Struct Chem* **1990**, **1** (5).  
<https://doi.org/10.1007/BF00671228>.
- (89) Giambiagi, M.; de Giambiagi, M. S.; dos Santos Silva, C. D.; de Figueiredo, A. P. Multicenter Bond Indices as a Measure of Aromaticity. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2000**, **2** (15), 3381–3392.  
<https://doi.org/10.1039/B002009P>.
- (90) Roy, D. R.; Bultinck, P.; Subramanian, V.; Chattaraj, P. K. Bonding, Reactivity and Aromaticity in the Light of the Multicenter Indices. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* **2008**, **854** (1), 35–39.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.theochem.2007.12.042>.
- (91) Solà, M.; Feixas, F.; Jiménez-Halla, J. O. C.; Matito, E.; Poater, J. A Critical Assessment of the Performance of Magnetic and Electronic Indices of Aromaticity. *Symmetry*. 2010. <https://doi.org/10.3390/sym2021156>.
- (92) Heyndrickx, W.; Salvador, P.; Bultinck, P.; Solà, M.; Matito, E. Performance of 3D-Space-Based Atoms-in-Molecules Methods for Electronic Delocalization Aromaticity Indices. *J Comput Chem* **2011**, **32** (3), 386–395.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jcc.21621>.
- (93) Bultinck, P.; Ponec, R.; Van Damme, S. Multicenter Bond Indices as a New Measure of Aromaticity in Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. *J Phys Org*

- Chem* **2005**, *18* (8), 706–718.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1002/poc.922>.
- (94) Contreras-García, J.; Johnson, E. R.; Keinan, S.; Chaudret, R.; Piquemal, J. P.; Beratan, D. N.; Yang, W. NCIPLOT: A Program for Plotting Noncovalent Interaction Regions. *J Chem Theory Comput* **2011**, *7* (3).  
<https://doi.org/10.1021/ct100641a>.
- (95) Laplaza, R.; Peccati, F.; Arias-Olivares, D.; Contreras-García, J. 14 Visualizing Non-Covalent Interactions with NCIPLOT; Grabowsky, S., Ed.; De Gruyter, 2021; pp 353–378.  
<https://doi.org/doi:10.1515/9783110660074-014>.
- (96) Boto, R. A.; Peccati, F.; Laplaza, R.; Quan, C.; Carbone, A.; Piquemal, J. P.; Maday, Y.; Contreras-García, J. NCIPLOT4: Fast, Robust, and Quantitative Analysis of Noncovalent Interactions. *J Chem Theory Comput* **2020**, *16* (7). <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.0c00063>.
- (97) Boto, R.; Peccati, F.; Laplaza, R.; quan, chaoyu; Carbone, A.; Piquemal, J.-P.; Maday, Y.; Contreras-García, J. NCIPLOT4: A New Step Towards a Fast Quantification of Noncovalent Interactions. ChemRxiv 2020.  
<https://doi.org/10.26434/chemrxiv.9831536.v2>.
- (98) Woodward, R. B.; Hoffmann, R. Selection Rules for Sigmatropic Reactions. *J Am Chem Soc* **1965**, *87* (11), 2511–2513.
- (99) Woodward, R. B.; Hoffmann, R. The Conservation of Orbital Symmetry. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1969**, *8* (11), 781–853. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/anie.196907811>.
- (100) Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry: Part B: Reaction and Synthesis*; Springer Science & Business Media, 2007.
- (101) Lutz, R. P. Catalysis of the Cope and Claisen Rearrangements. *Chem Rev* **1984**, *84* (3), 205–247. <https://doi.org/10.1021/cr00061a001>.
- (102) Dewar, M. J. S.; Wade Jr, L. E. %J J. of the A. C. S. A Study of the Mechanism of the Cope Rearrangement. **1977**, *99* (13), 4417–4424.
- (103) Vance, R. L.; Rondan, N. G.; Houk, K. N.; Jensen, F.; Borden, W. T.; Komornicki, A.; Wimmer, E. Transition Structures for the Claisen Rearrangement. *J Am Chem Soc* **1988**, *110* (7), 2314–2315.

- (104) Goldstein, M. J.; Benzon, M. S. Boat and Chair Transition States of 1,5-Hexadiene. *J Am Chem Soc* **1972**, *94* (20), 7147–7149. <https://doi.org/10.1021/ja00775a046>.
- (105) Nguyen, A. Q.; Anh, N. T.; Nguyễn, T. A. *Frontier Orbitals: A Practical Manual*; John Wiley & Sons, 2007.
- (106) Dewar, M. J. S.; De Llano, C. Ground States of Conjugated Molecules. XI. Improved Treatment of Hydrocarbons. *J Am Chem Soc* **1969**, *91* (4), 789–795.
- (107) Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry Part A: Structure and Mechanisms*; 2007. <https://doi.org/10.1021/ed065pA139.2>.
- (108) Dewar, M. J. S.; Wade, L. E. %J J. of the A. C. S. Possible Role of 1, 4-Cyclohexylene Intermediates in Cope Rearrangements. **1973**, *95* (1), 290–291.
- (109) Doering, W. von E.; Birladeanu, L.; Sarma, K.; Teles, J. H.; Klaerner, F. G.; Gehrke, J.-S. Perturbation of the Degenerate, Concerted Cope Rearrangement by Two Phenyl Groups in Active Positions of (E)-1,4-Diphenylhexa-1,5-Diene. Acceleration by High Pressure as Criterion of Cyclic Transition States. *J Am Chem Soc* **1994**, *116* (10), 4289–4297. <https://doi.org/10.1021/ja00089a018>.
- (110) Hrovat, D. A.; Morokuma, K.; Borden, W. T. %J J. of the A. C. S. The Cope Rearrangement Revisited Again. Results of Ab Initio Calculations beyond the CASSCF Level. **1994**, *116* (3), 1072–1076.
- (111) Wiest, O.; Black, K. A.; Houk, K. N. Density Functional Theory Isotope Effects and Activation Energies for the Cope and Claisen Rearrangements. *J Am Chem Soc* **1994**, *116* (22), 10336–10337. <https://doi.org/10.1021/ja00101a078>.
- (112) Jiao, H.; Nagelkerke, R.; Kurtz, H. A.; Williams, R. V.; Borden, W. T.; Schleyer, P. von R. Annelated Semibullvalenes: A Theoretical Study of How They “Cope” with Strain. *J Am Chem Soc* **1997**, *119* (25), 5921–5929. <https://doi.org/10.1021/ja963165+>.
- (113) Rzepa, H. S. The Aromaticity of Pericyclic Reaction Transition States. *J Chem Educ* **2007**, *84* (9). <https://doi.org/10.1021/ed084p1535>.
- (114) Zelentsov, S.; Hessel, V.; Shahbazali, E.; Noël, T. The Claisen Rearrangement – Part 1: Mechanisms and Transition States, Revisited with

- Quantum Mechanical Calculations and Ultrashort Pulse Spectroscopy. *ChemBioEng Reviews*. 2014. <https://doi.org/10.1002/cben.201400021>.
- (115) Iwakura, I.; Kaneko, Y.; Hayashi, S.; Yabushita, A.; Kobayashi, T. The Reaction Mechanism of Claisen Rearrangement Obtained by Transition State Spectroscopy and Single Direct-Dynamics Trajectory. **2013**, *18* (2), 1995–2004.
- (116) Meyer, M. P.; DelMonte, A. J.; Singleton, D. A. Reinvestigation of the Isotope Effects for the Claisen and Aromatic Claisen Rearrangements: The Nature of the Claisen Transition States. *J Am Chem Soc* **1999**, *121* (47), 10865–10874. <https://doi.org/10.1021/ja992372h>.
- (117) Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D. The Stereochemistry of the Ivanov and Reformatsky Reactions. I. *J Am Chem Soc* **1957**, *79* (8), 1920–1923. <https://doi.org/10.1021/ja01565a041>.
- (118) Yang, J. *Six-Membered Transition States in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, 2008.
- (119) Brickel, S.; Meuwly, M. Molecular Determinants for Rate Acceleration in the Claisen Rearrangement Reaction. *J Phys Chem B* **2019**, *123* (2), 448–456. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.8b11059>.
- (120) Hargittai, I. Walter Kohn Centennial—Nobel Laureate for Density Functional Theory. *Struct Chem* **2023**. <https://doi.org/10.1007/s11224-023-02147-7>.
- (121) The Royal Swedish Academy of Sciences. The Nobel Prize in Chemistry 2013 (Press Release). *PRESSMEDDELANDE Press release* **2013**.
- (122) Samhita, L.; Varshney, U. The Ribosome and the 2009 Nobel Prize in Chemistry. *Resonance* **2010**, *15* (6). <https://doi.org/10.1007/s12045-010-0059-8>.
- (123) Custodio, R. %J Q. N. Uma Forma Simplificada de Deduzir as Equações de Hartree e Hartree-Fock. **2015**, *38*, 995–1001.
- (124) Hartree, D. R. The Wave Mechanics of an Atom with a Non-Coulomb Central Field. Part I. Theory and Methods. *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society* **1928**, *24* (1), 89–110. <https://doi.org/10.1017/S0305004100011919>.
- (125) Custodio, R.; Morgon, N. H. Método LCAO. *Revista Chemkeys* **2018**, *0* (3), 1–8. <https://doi.org/10.20396/chemkeys.v0i3.9639>.

- (126) Castro, M. A.; Canuto, S.; Morgon, N. H.; Coutinho N H Morgon e K Coutinho Editora Livraris da Física São Paulo, K. %J E. Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular. **2007**.
- (127) Do Monte, S. A.; Ventura, E. A Importância Do Método de Hartree No Ensino de Química Quântica. *Quim Nova* **2011**, *34* (3). <https://doi.org/10.1590/S0100-40422011000300028>.
- (128) Slater, J. C. The Theory of Complex Spectra. *Physical Review* **1929**, *34* (10). <https://doi.org/10.1103/PhysRev.34.1293>.
- (129) Fock, V. Näherungsmethode Zur Lösung Des Quantenmechanischen Mehrkörperproblems. *Zeitschrift für Physik* **1930**, *61* (1), 126–148. <https://doi.org/10.1007/BF01340294>.
- (130) Pedroza, A. C. Teoria Do Funcional Da Densidade Uma Possivel Solucao Para o Problema de Muitos Eletrons Da Mecanica Quantica. *Physicae Organum* **2016**, *2*.
- (131) Morgon, N. H.; Custodio, R. %J Q. N. Teoria Do Funcional de Densidade. **1995**, *18* (1), 44–55.
- (132) Hohenberg, P.; Kohn, W. Inhomogeneous Electron Gas. *Physical Review* **1964**, *136* (3B), B864–B871. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.136.B864>.
- (133) Kohn, W.; Sham, L. J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Physical Review* **1965**, *140* (4A), A1133–A1138. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.140.A1133>.
- (134) Lima, J. C. B. de; Morgon, N. H. Comparação Entre Métodos Compostos No Cálculo de Afinidades Por Próton e Elétron Em Sistemas Moleculares %J Química Nova. **2010**, *33*, 195–202.
- (135) Duarte, H. A. Índices de Reatividade Química a Partir Da Teoria Do Funcional de Densidade: Formalismo e Perspectivas. *Quim Nova* **2001**, *24* (4). <https://doi.org/10.1590/s0100-40422001000400011>.
- (136) Becke, A. D. Density-Functional Exchange-Energy Approximation with Correct Asymptotic Behavior. *Phys Rev A (Coll Park)* **1988**, *38* (6), 3098–3100. <https://doi.org/10.1103/PhysRevA.38.3098>.
- (137) Becke, A. D. Density-Functional Thermochemistry. III. The Role of Exact Exchange. *J Chem Phys* **1993**, *98* (7). <https://doi.org/10.1063/1.464913>.
- (138) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. Development of the Colle-Salvetti Correlation-Energy Formula into a Functional of the Electron Density.

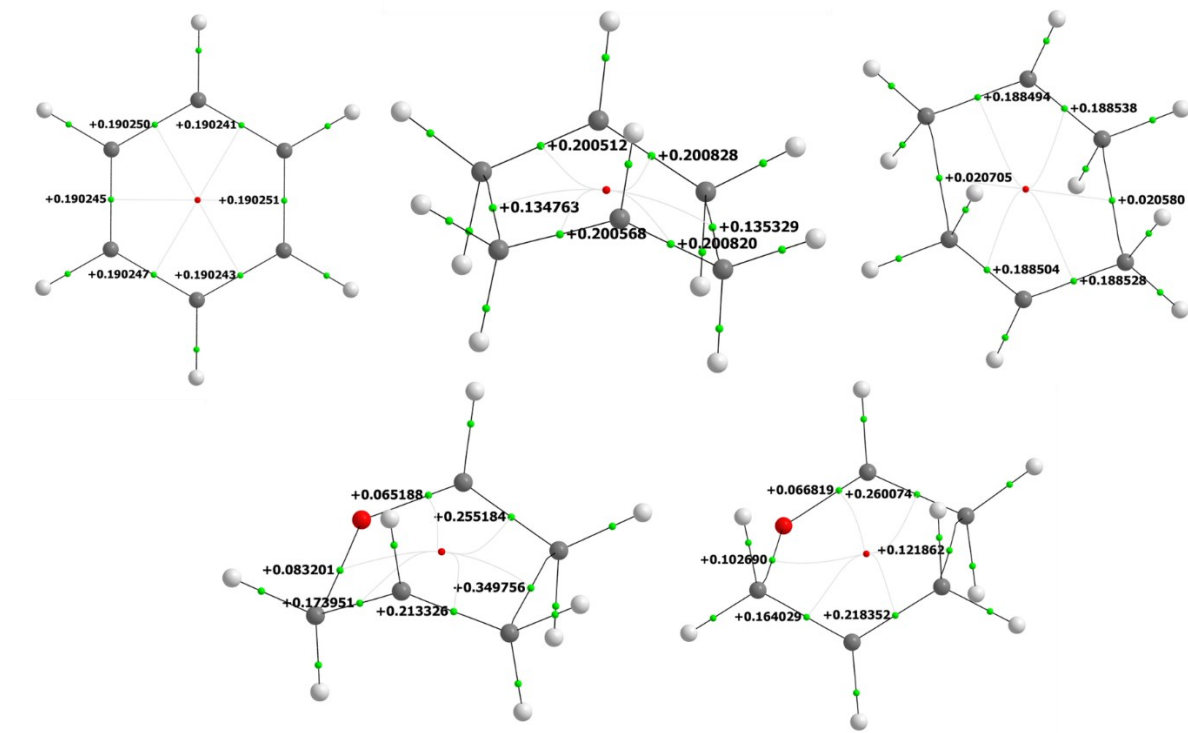


- Phys Rev B Condens Matter* **1988**, *37* (2), 785–789.  
<https://doi.org/10.1103/physrevb.37.785>.
- (139) Cohen, A. J.; Mori-Sánchez, P.; Yang, W. Challenges for Density Functional Theory. *Chemical Reviews*. 2012.  
<https://doi.org/10.1021/cr200107z>.
- (140) Blanchard, P.; Brüning, E. Density Functional Theory of Atoms and Molecules. In *Progress in Mathematical Physics*; 2015; Vol. 69.  
[https://doi.org/10.1007/978-3-319-14045-2\\_37](https://doi.org/10.1007/978-3-319-14045-2_37).
- (141) ZAHEDI, E. et al. A DFT Study of NBO and NICS Analysis of the Allylic Rearrangements (the Claisen and Thio-Claisen Rearrangements) of 3-(Vinyloxy) Prop-1-Ene and Allyl Vinyl Sulfide. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* **2010**, *186* (1), 159–170.
- (142) ZAHEDI Safa; KELEY Vahid., E. A.-A. NBO and NICS Analysis of the Allylic Rearrangements (the Cope and 3-Aza-Cope Rearrangements) of Hexa-1, 5-Diene and N-Vinylprop-2-En-1-Amine: A DFT Study. *Central European Journal of Chemistry* **2010**, *8* (5), 1097–1104.
- (143) Fallah-Bagher-Shaidaei, H.; Wannere, C. S.; Corminboeuf, C.; Puchta, R.; Schleyer, P. v R. Which NICS Aromaticity Index for Planar  $\pi$  Rings Is Best? *Org Lett* **2006**, *8* (5), 863–866.
- (144) Montgomery, J. A.; Frisch, M. J.; Ochterski, J. W.; Petersson, G. A. A Complete Basis Set Model Chemistry. VI. Use of Density Functional Geometries and Frequencies. *Journal of Chemical Physics* **1999**, *110* (2–12). <https://doi.org/10.1063/1.477924>.
- (145) Pokon, E. K.; Liptak, M. D.; Feldgus, S.; Shields, G. C. Comparison of CBS-QB3, CBS-APNO, and G3 Predictions of Gas Phase Deprotonation Data. *Journal of Physical Chemistry A* **2001**, *105* (45).  
<https://doi.org/10.1021/jp012920p>.
- (146) Aguilera-Iparraguirre, J.; Curran, H. J.; Klopper, W.; Simmie, J. M. Accurate Benchmark Calculation of the Reaction Barrier Height for Hydrogen Abstraction by the Hydroperoxyl Radical from Methane. Implications for  $C_nH_{2n+2}$  Where  $n = 2 \rightarrow 4$ . *J Phys Chem A* **2008**, *112* (30), 7047–7054.  
<https://doi.org/10.1021/jp8012464>.
- (147) Krenske, E. H.; Burns, J. M.; McGeary, R. P. Claisen Rearrangements of Benzyl Vinyl Ethers: Theoretical Investigation of Mechanism, Substituent

- Effects, and Regioselectivity. *Org Biomol Chem* **2017**, *15* (37), 7887–7893. <https://doi.org/10.1039/C7OB01666B>.
- (148) Montgomery, J. A.; Frisch, M. J.; Ochterski, J. W.; Petersson, G. A. A Complete Basis Set Model Chemistry. VII. Use of the Minimum Population Localization Method. *J Chem Phys* **2000**, *112* (15), 6532–6542. <https://doi.org/10.1063/1.481224>.
- (149) Woon, D. E.; Dunning, T. H. Gaussian Basis Sets for Use in Correlated Molecular Calculations. III. The Atoms Aluminum through Argon. *J Chem Phys* **1993**, *98* (2), 1358–1371. <https://doi.org/10.1063/1.464303>.
- (150) Gajda, Ł.; Kupka, T.; Broda, M. A.; Leszczyńska, M.; Ejsmont, K. Method and Basis Set Dependence of the NICS Indexes of Aromaticity for Benzene. *Magnetic Resonance in Chemistry* **2018**, *56* (4), 265–275. <https://doi.org/10.1002/mrc.4690>.
- (151) Kupka, T. Theory and Computation of Nuclear Shielding. *Nuclear Magnetic Resonance*. 2021. <https://doi.org/10.1039/9781788010665-00001>.
- (152) Ahrens, J.; Geveci, B.; Law, C. Paraview: An End-User Tool for Large Data Visualization. *The visualization handbook* **2005**, 717 (8).
- (153) Bader, R. F. W.; Bader, R. F. *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*; Clarendon Press, 1990.
- (154) Bader, R. F. W. A Quantum Theory of Molecular Structure and Its Applications. *Chem Rev* **1991**, *91* (5), 893–928. <https://doi.org/10.1021/cr00005a013>.
- (155) Keith, T. AIMAll, Version 19.10.12. **2019**.
- (156) Lu, T.; Chen, F. %J J. of computational chemistry. Multiwfn: A Multifunctional Wavefunction Analyzer. **2012**, *33* (5), 580–592.
- (157) Pastorczak, E.; Corminboeuf, C. Perspective: Found in Translation: Quantum Chemical Tools for Grasping Non-Covalent Interactions. *J Chem Phys* **2017**, *146* (12), 120901. <https://doi.org/10.1063/1.4978951>.
- (158) Contreras-García, J.; Boto, R. A.; Izquierdo-Ruiz, F.; Reva, I.; Woller, T.; Alonso, M. A Benchmark for the Non-Covalent Interaction (NCI) Index Or... Is It Really All in the Geometry? *Theor Chem Acc* **2016**, *135* (10), 242. <https://doi.org/10.1007/s00214-016-1977-7>.
- (159) Frisch USA 25p, A. %J W. Gaussian 09W Reference. **2009**.
- (160) Adrienko, G. A. ChemCraft, V. 1.8. **2015**.

- (161) Schlegel, H. B. Optimization of Equilibrium Geometries and Transition Structures. *J Comput Chem* **1982**, *3* (2), 214–218. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jcc.540030212>.
- (162) Wiest, O.; Montiel, D. C.; Houk, K. N. Quantum Mechanical Methods and the Interpretation and Prediction of Pericyclic Reaction Mechanisms. *Journal of Physical Chemistry A*. 1997. <https://doi.org/10.1021/jp9717610>.
- (163) Johnson, E. R.; Keinan, S.; Mori-Sánchez, P.; Contreras-García, J.; Cohen, A. J.; Yang, W. Revealing Noncovalent Interactions. *J Am Chem Soc* **2010**, *132* (18), 6498–6506. <https://doi.org/10.1021/ja100936w>.
- (164) Grabowski, S. J. What Is the Covalency of Hydrogen Bonding? *Chemical Reviews*. 2011. <https://doi.org/10.1021/cr800346f>.
- (165) Cremer, D.; Kraka, E. A Description of the Chemical Bond in Terms of Local Properties of Electron Density and Energy. *CROATICA CHEMICA ACTA CCACAA* **1984**, *57* (6).
- (166) Jenkins, S.; Morrison, I. The Chemical Character of the Intermolecular Bonds of Seven Phases of Ice as Revealed by Ab Initio Calculation of Electron Densities. *Chem Phys Lett* **2000**, *317* (1–2). [https://doi.org/10.1016/S0009-2614\(99\)01306-8](https://doi.org/10.1016/S0009-2614(99)01306-8).
- (167) Arnold, W. D.; Oldfield, E. The Chemical Nature of Hydrogen Bonding in Proteins via NMR: J-Couplings, Chemical Shifts, and AIM Theory. *J Am Chem Soc* **2000**, *122* (51). <https://doi.org/10.1021/ja0025705>.
- (168) Sławomir, J.; Andrzej Sokalski, W.; Dyguda, E.; Leszczyński, J. Quantitative Classification of Covalent and Noncovalent H-Bonds. *Journal of Physical Chemistry B* **2006**, *110* (13). <https://doi.org/10.1021/jp0600817>.
- (169) Mandal, D. K. Chapter 4 - Perturbation Theory and Organic Reactions. In *Stereochemistry and Organic Reactions*; Mandal, D. K., Ed.; Academic Press, 2021; pp 215–246. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-824092-2.00004-6>.
- (170) Mandado, M.; González-Moa, M. J.; Mosquera, R. A. Characterization of Pericyclic Reactions Using Multicenter Electron Delocalization Analysis. *ChemPhysChem* **2007**, *8* (5), 696–702. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/cphc.200600682>.

## Anexo I- Valores de Elipticidade para os BCPs





# Aromaticity of Cope and Claisen rearrangements

Thiago S. Castro<sup>1,2</sup> · Guilherme F. Martins<sup>1</sup> · Sara F. de Alcântara Morais<sup>1,3</sup> · Davi A. C. Ferreira<sup>1</sup>

Received: 31 January 2023 / Accepted: 23 March 2023

© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2023

## Abstract

Claisen and Cope rearrangements are [3,3]-sigmatropic rearrangements thermally activated that occur through six-membered transition states. Although extensively investigated for decades, little is known about the magnetochemistry of these rearrangements. In view of this, we carried out an investigation based on chemical-computational models through methods based on Density Functional Theory, QTAIM, Multicenter Bond Order, NCI, GIAO, and GIMIC. We demonstrated that CCR mechanisms are concerted in which the 6-membered cyclic transition states present high aromaticity character. The molar and anisotropic susceptibility, NICS(1), and NICSzz signals were verified to have a good correlation with  $J$  (nA T<sup>-1</sup>). However, these indices demonstrated insufficient to evaluate the magnitudes of aromaticity in these transition states. Among the magnetic and topological descriptors applied in this work, the magnetically induced current density ( $J$ ) proved, this to be an excellent strategy for theoretically estimative of the aromaticity of the transition states involved in the investigated rearrangements. Among the rearrangements with chair conformation, it was noted that the higher aromaticity is associated with the less favoured kinetics. For chair conformations, Claisen rearrangement (TS2) presents  $J=8.63$  nA T<sup>-1</sup> and Cope (TS4) presents  $J=10.43$  nA T<sup>-1</sup>. However, the following order of aromaticity TS4 > TS2 > TS3 > TS1, with high paramagnetic currents in the boat conformations reducing the total current in the ring, suggests that it is not possible to establish a direct correlation between aromaticity and the kinetics of the Cope and Claisen rearrangements, since the most stable transition estate geometries are not necessarily the most aromatic.

**Keywords** Claisen and cope rearrangements · Ring current · NCI · Aromaticity · QTAIM · NICS · GIMIC · DFT

## 1 Introduction

According to the Woodward–Hoffmann rules [1], the Cope [2] and Claisen [3] rearrangements (CCR) are [3, 3] sigmatropic rearrangements that involve 1,5-dienes and allyl vinyl ethers. In these rearrangements, a  $\sigma$  bond is changed to another  $\sigma'$  bond in an uncatalyzed intramolecular reaction. They provide a useful method for the formation of carbon–carbon bonds and are of fundamental importance

in the organic synthesis of natural products, among other applications [4, 5].

These rearrangements are thermally activated, generally do not require catalysts, and are highly stereoselective. In these reactions, the direction of equilibrium is determined by the thermodynamics of the process. The activation energy of the process can be affected by the type of substituent and the angular tension present in the substrates, which can favour the reactants or products [6]. The characterization of the CCR mechanism has been the subject of intense discussion since its discovery. The main controversies were whether the mechanism involved a concerted route or radical intermediates. Beyond that, which intermediates/transition states would be present depending on the nature and position of the substituents: (i) an interacting allyl radical pair, (ii) an aromatic species, or (iii) a 1,4-cyclohexane diol diradical [7–9].

Theoretical investigations have suggested that the Cope rearrangement (COR) of 1,5-hexadiene is concerted and occurs through a single aromatic transition state in the chair conformation [7]. The existence of highly aromatic transition

✉ Davi A. C. Ferreira  
quantum\_foton@hotmail.com; dacf@unb.br

<sup>1</sup> Instituto de Química, Laboratório de Dinâmica e Reatividade Molecular, Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro, Asa Norte, Brasília, DF CEP 70910-900, Brazil

<sup>2</sup> Instituto Federal do Tocantins - Campus Gurupi, Gurupi, TO CEP: 77410-470, Brazil

<sup>3</sup> Departamento de Química Fundamental, Instituto de Química, Universidade de São Paulo, Av. Prof. Lineu Prestes, 748, São Paulo, SP 05508-000, Brazil

**DECLARAÇÃO DE ORIGINALIDADE DE DISSERTAÇÃO DE Mestrado OU TESE DE DOUTORADO**

Declaro que a presente dissertação/tese é original, elaborada especialmente para este fim, não tendo sido apresentada para obtenção de qualquer título e que identifique e cito devidamente todas as autoras e todos os autores que contribuíram para o trabalho, bem como as contribuições oriundas de outras publicações de minha autoria.

Declaro estar ciente de que a cópia ou o plágio podem gerar responsabilidade civil, criminal e disciplinar, consistindo em grave violação à ética acadêmica.

Brasília, (dia) de (mês) de (ano).

Assinatura do/a discente: Thiago Sampaio Castro

Programa: Programa de Pós-graduação em Química

Nome completo: Thiago Sampaio Castro

Título do Trabalho: Magnetoquímica dos Rearranjos de Cope e Claisen

Nível: ( ) Mestrado  Doutorado

Orientador/a: Davi alexsandro Cardoso Ferreira