



Universidade Estadual de Campinas

Instituto de Química

TESE DE DOUTORADO

***Síntese, Estrutura, Reatividade e Propriedades de
Íons Convencionais, Distônicos e Não-Clássicos na
Fase Gasosa: Aplicações da Espectrometria de
Massas Pentaquadrupolar***

Fábio Cesar Gozzo

Orientador: Prof. Dr. Marcos N. Eberlin

**UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA
UNICAMP**

6749a Gozzo, Fábio Cesar
Síntese, estrutura, reatividade e propriedades de íons convencionais, distônicos e não-clássicos na fase gasosa: aplicações da espectrometria de massas pentaquadrupolar / Fábio César Gozzo. -- Campinas, SP: [s.n], 2000.

Orientador: Marcos Nogueira Eberlin.

Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.

1. Espectrometria de massas. 2. Íons.
3. Fase gasosa. I. Eberlin, Marcos Nogueira.
II. Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química. III. Título.

UNIDADE IB
Nº CHAMADA T/UNICAMP
6749a
V EX
TOMBO BC/ 49108
PROC 16-837102
C DX
PREÇO R\$ 11,00
DATA 17/05/02
Nº CPD V/V

CM00167351-1

BIB ID 240110

UNICAMP
BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA

“Warun ist so dunkel, Mondenkind”, fragte er.
“Der Anfang ist immer dunkel”.

“Porque é tão escuro, Mondenkind”, perguntou ele.
“O começo é sempre escuro”.

“Mondenkind”, flüsterte er, “ist das nun das Ende?”.
“Nein”, antwortet sie, “es ist nur der Anfang”.

“Mondenkind”, sussurrou ele, “é este então o fim?”
“Não”, respondeu ela, “é apenas o começo”.

A História Sem Fim, de Michael Ende.

Dedico esta tese à Carla pelo amor,
carinho e apoio durante todos estes
anos e por me mostrar que não há
limites para a felicidade nesta vida.

Agradecimentos

- À Deus, que tudo torna possível;
- Ao Marcos, pela orientação, motivação e, acima de tudo, por ser um amigo antes de orientador;
- À minha mãe Romilda e meu irmão Marcos, pelo apoio em todos esses anos;
- Aos amigos do Laboratório Thomson (Beto, Eduardo, Anita, Regina, Lilian, Aline, Renato, Rosana, Alessandra, Ane), pela amizade e contribuições dadas à este trabalho;
- Aos professores Rogério Custódio e Nelson Morgon, pelas grandes ajudas nas realizações dos cálculos teóricos;
- Ao professor Pedro Vazquez, pelo interesse e incentivo nos aspectos computacionais;
- Ao Cidão e a Zelinda pelo apoio na operação dos equipamentos de GC/MS e alta-resolução;
- À FAPESP, pela bolsa de Doutorado;
- Ao Instituto de Química da UNICAMP

Resumo

Síntese, Estrutura, Reatividade e Propriedades de Íons Convencionais, Distônicos e Não-Clássicos na Fase Gasosa: Aplicações da Espectrometria de Massas Pentaquadrupolar

Autor: Fábio Cesar Gozzo

Orientador: Prof. Dr. Marcos Nogueira Eberlin

A espectrometria de massas pentaquadrupolar, aliada à cálculos teóricos é utilizada na síntese, elucidação estrutural, na análise da reatividade intrínseca e na obtenção de dados termodinâmicos de íons na fase gasosa.

No primeiro capítulo, os 1-Aza- e 2-Aza-1,3-butadienos foram gerados em suas formas protonadas e suas estabilidades na fase gasosa confirmada por experimentos de espectrometria de massas sequenciais. Uma vez estabelecida a formação dos azabutadienos protonados, suas reatividades frente à vários dienófilos foram avaliadas através de reações íon/molécula. A formação de adutos foi verificada para todas as reações estudadas, sendo as estruturas desses elucidadas por cálculos teóricos.

No segundo capítulo, potencial reatividade do íon SF_3^+ como um agente de fluoração eletrofílico foi estudada através de reações íon/molécula com compostos heteroaromáticos de cinco membros. Produtos de transferência de F^+ foram observados para todos os heteroaromáticos empregados, levando à formação dos respectivos heterocíclicos monofluorados em suas formas protonadas. A reação dos produtos de transferência de F^+ com uma base levou à síntese formal de furanos, tiofenos e pirróis monofluorados. Estas reações representam primeiras sínteses dos flúor-furanos e do flúor-pirrol.

No terceiro capítulo, experimentos de MS sequencial são utilizados para demonstrar a existência de um forte caráter hetarino nos íons 2-piridil e 2-pirimidil, que são isoeletrônicos com o σ -benzino. Reações íon/moléculas específicas e dados de geometria, ordem de ligação e análise de orbitais confirmam o caráter hetarino há muito tempo antecipado para estas espécies.

No quarto capítulo, reações entre o íon distônico $\text{H}_2\text{C}^+-\text{O}-\text{CH}_2\cdot$ e o 1-adamantil-fosfacetileno ($1\text{-Ad-C}\equiv\text{P}$) levou à formação de um produto de transferência de CH_2^+ , o $1\text{-Ad-C}^+=\text{P}-\text{CH}_2\cdot$. A análise da estrutura deste íon revela que ele consiste de um radical fosfoalílico e um carbocátion não-clássico. É descrito, portanto, a primeira formação de um cátion radicalar distônico não-clássico.

No quinto capítulo, a extensão do efeito cinético isotópico na afinidade por prótons de várias moléculas foi medido. Efeitos isotópicos primários e secundários de ^2H , ^{37}Cl , ^{15}N e ^{18}O foram obtidos usando-se experimentos de espectrometria de massas e o método cinético e os valores experimentais foram comparados aos valores teóricos de energia vibracional do ponto zero (ZPE).

Abstract

Synthesis, Structure, Reactivity and Properties of Conventional, Distonic and Non-Classical Ions in the Gas Phase: Applications of the Pentaquadrupolar Mass Spectrometry

Author: Fábio Cesar Gozzo

Adviser: Prof. Dr. Marcos Nogueira Eberlin

The pentaquadrupolar mass spectrometric (MS) experiments along with theoretical calculations are used in the synthesis, structural elucidation, reactivity analysis and to obtain thermodynamical properties of gaseous ions and neutral compounds.

In the first chapter, the protonated 1-aza- and 2-aza-1,3-butadienes were generated and their gas phase stability confirmed by sequential MS² experiments. Once the stability of the protonated azabutadienes was established, their reactivity toward neutral dienophiles were studied using ion/molecule experiments. Adducts were formed in reactions with all the dienophiles, and their structures elucidated by ab initio calculations.

In the second chapter, the potential reactivity of SF₃⁺ ions as an electrophilic fluorinating agent was evaluated via ion/molecule reactions with five-membered heterocycles. F⁺ transfer products were observed, and they correspond to the respective fluoro-heterocycle in their protonated forms. Further reactions of the F⁺ transfer products with a stronger base lead to the formal synthesis of the monofluoro furans, thiophenes and pyrrols. These reactions represent the first synthesis of fluoro-furans and fluoro-pyrrol.

In the third chapter, sequential MS experiments were used to demonstrate the pronounced hetaryne character of 2-pyridil and 2-pyrimidil cations, species isoelectronic to *o*-benzyne. Ion/molecule reactions specific to aryne structures and theoretical data

such as geometry, bond orders and orbitals corroborate the long anticipated hetaryne character for the 2-pyridil and 2-pyrimidil cations.

In the fourth chapter, ion/molecule reactions between the distonic ion $\text{H}_2\text{C}^+-\text{O}-\text{CH}_2^-$ and the 1-adamantyl-phosphacetylene (1-Ad-C $\equiv$ P) were studied and found to form the 1-Ad-C $^+=\text{P}-\text{CH}_2^-$ distonic cation. This product ion is a novel phosphalilic radical, and the first non-classical distonic ion.

In the fifth chapter, the extension of the kinetic isotope effect on the H^+ and Cl^+ affinities were measured. Primary and secondary isotope effects of ^2H , ^{37}Cl , ^{15}N and ^{18}O were measured by using MS^3 and the kinetic method and compared to theoretical zero point vibrational energy (ZPE) values.

CURRICULUM VITAE

1- DADOS PESSOAIS

Nome: Fábio Cesar Gozzo

Filiação: José Sidney Gozzo e Romilda Tereza Garbozza

Data de Nascimento: 18 de Setembro de 1972

Local: Piracicaba, SP - Brasil

Estado Civil: Casado

RG: 22.850.542-2 **Orgão Emissor:** Secretaria da Segurança Pública de São Paulo

Data de Emissão: 28/09/2000

CIC: 110.060.168-64

Endereço Profissional: Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química CP 6154
13083-970 Campinas, SP Fone 019-3788.3049

Endereço Residencial: Rua Pedro Vieira da Silva, 415 – Apto D24 - Campinas, SP 13080-570
Fone: 019-3209.0305

Email: fabio@iqm.unicamp.br

2- EDUCAÇÃO PRIMÁRIA, SECUNDÁRIA E SUPERIOR

2.1- Primeiro Grau

Escola Estadual "Comendador Luciano Guidotti" Piracicaba, SP
1980-1983

Escola Estadual "Dr. Jorge Coury" Piracicaba, SP
1984-1987

2.2- Segundo Grau (Técnico Profissionalizante)

Curso Técnico em Química
Colégio "Cidade de Piracicaba" Piracicaba, SP
1988-1990

2.3- Curso Superior de Graduação

Bacharelado em Química
Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP
Campinas, SP 1991-1994
Disciplinas Cursadas e Notas: Veja Histórico escolar em anexo

2.4- Curso de Pós-Graduação

2.4.1- Mestrado

Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP

Campinas, SP 1995-1996

Disciplinas Cursadas e Conceitos: Veja Histórico em anexo

Orientador: Prof. Dr. Marcos N. Eberlin

Tese: "***Estudo da Formação, Estabilidade e Reatividade de Íons na Fase Gasosa por Espectrometria de Massas e Cálculos Teóricos de Orbitais Moleculares***"

2.4.2- Doutorado

Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP

Campinas, SP 1997-2000

Disciplinas Cursadas e Conceitos: Veja Histórico em anexo

Orientador: Prof. Dr. Marcos N. Eberlin

Tese: "***Síntese, Estrutura, Reatividade e Propriedades Físico-Químicas de Íons Convencionais, Distônicos e Não-Clássicos na Fase Gasosa: Aplicações da Espectrometria de Massas Pentaquadrupolar***"

2.4.3 – Estágio no Exterior

"Laboratório Aston" de Espectrometria de Massas da Universidade de Purdue

West Lafayette, IN, EUA

Supervisor: Prof. Dr. R. Graham Cooks ("Henry B. Hass Distinguished Professor of Chemistry"),

Abril a Agosto de 2000

Projetos Desenvolvidos:

- 1) ***Determinação Enantiomérica Quantitativa de Drogas Quirais por Espectrometria de Massas Sequencial com Ionização por Eletrospray***
- 2) ***Estudo de Complexos Supramoleculares Auto-Organizados de Aminoácidos por Espectrometria de Massas Sequencial com Ionização por Eletrospray***

3- FORMAÇÃO PROFISSIONAL

3.1- Analista Químico

Copersucar - Centro de Pesquisa e Desenvolvimento, Piracicaba, SP
10/1989 a 11/1990

4- RELATÓRIO DAS ATIVIDADES CIENTÍFICAS

4.1- Bolsas

- 4.1.1- **Bolsa de Iniciação Científica** do "Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico" - CNPq, 1983
- 4.1.2- **Bolsa de Iniciação Científica** da "Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo" - FAPESP, 1982-83
- 4.1.3- **Bolsa de Mestrado** do "Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico" - CNPq, 1983
- 4.1.4- **Bolsa de Doutorado** da "Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo" - FAPESP, 1982-83
- 4.1.5- **Bolsa de Pós-Doutorado** da "Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo" - FAPESP, 1982-83

4.2- Sociedades Científicas

- 4.2.1- Membro da Sociedade Brasileira de Química - SBQ.
- 4.2.2- Membro da "The American Society for Mass Spectrometry" - ASMS.

4.3- Participação em Congressos Científicos

- 4.3.1- *16ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*, Caxambú, MG Maio **1993**
- 4.3.2- *VII Simpósio da Sociedade Brasileira de Química Teórica*, Caxambú, MG Novembro **1993**.
- 4.3.3- *17ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*, Caxambú, MG Maio **1994**
- 4.3.4- *18ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*- Caxambú, MG Maio **1995**.

- 4.3.5- *19ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*, Poços de Caldas, MG Maio **1996**.
- 4.3.6- *IX SBQT - Congresso da Sociedade Brasileira de Química Teórica*, Caxambú, Novembro de **1997**
- 4.3.7- *46th ASMS Conference on Mass spectrometry and Allied Topics*, Orlando - USA Maio **1998**.
- 4.3.8- *48th ASMS Conference on Mass spectrometry and Allied Topics*, Long Beach - USA Junho **2000**.

5- TRABALHOS PUBLICADOS

5.1- Trabalhos em Anais de Congressos.

- 5.1.1- F. C. Gozzo, M. N. Eberlin "An Experimental and Theoretical Study on the Existence of the $H_3C-S+=O$ Ion as a Stable Gas Phase Species" **Proceedings of the 41th American Society for Mass Spectrometry Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics** 974, **1993**;
- 5.1.2- F. C. Gozzo, M. N. Eberlin "The Ionized Methylene Transfer of the Distonic Radical Cation $.CH_2-O-CH_2+$ to Heterocyclic Compounds" **Proceedings of the 42nd ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics**, 1102, **1994**;
- 5.1.3- S. S. Yang, G. Chen, P. Wong, S. Ma, R. G. Cooks, F. C. Gozzo, M. N. Eberlin "Polyatomic Cation Affinities of Pyridines Determined by the Kinetic Method" **Proceedings of the 43nd ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics**, 56 **1995**;
- 5.1.4- L. A. B. Moraes, F. C. Gozzo, M. N. Eberlin, P. Vainiotalo "A Gas-Phase Structurally Diagnostic Ion-Molecule Reaction for 1,3-O,O- and 1,3-O,S-Heterocycles" **Proceedings of the 44nd ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics**, 453, **1996**;
- 5.1.5- P. Wong, S. Ma, R. G. Cooks, M. N. Eberlin, F. C. Gozzo "Agostic and Steric Effects on Atomic and Polyatomic Cation Affinities of Pyridines" **Proceedings of the 44nd ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics**, 107, **1996**;
- 5.1.6- F. C. Gozzo, M. A. Mendes, R. Sparrapan, M. N. Eberlin "Ortho Aza-Benzynium Ions: Chemical Reactivity and Stability in the Gas Phase" **Proceedings of the 46th ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics**, 853, **1998**;
- 5.1.7- F. C. Gozzo, R. Sparrapan, M. A. Mendes, M. Carvalho, C. Kascheres, M. N. Eberlin "Locating the Charge Site in Heteroaromatic Cations"

Proceedings of the 46th ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics, 851, 1998;

- 5.1.8- L. A. B. Moraes, F. C. Gozzo, M. Carvalho, M. A. Mendes, R. Sparrapan, M. N. Eberlin "Ion/Molecule Reactions and Pentaquadrupole (QqQqQ) Mass Spectrometry" **Advances in Mass Spectrometry**, 14, 1998.
- 5.1.9- Fábio C. Gozzo, Luiz Alberto B. Moraes, Kenneth K. Laali, Marcos N. Eberlin "The First Nonclassical Distonic Ion" **Proceedings of the 48th ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics, 2000;**

5.2- Trabalhos em Periódicos Internacionais

- 5.2.1- F. C. Gozzo, M. N. Eberlin "The Isomers of Ionized Dimethyl Sulfoxide (C₆H₆OS⁺) and their CH₃SO⁺ Fragments. An ab initio and Multiple-Stage Mass Spectrometric (MSn) Study", *J. Mass Spectrom.* **1995**, 30, 1553;
- 5.2.2- F. C. Gozzo, M. N. Eberlin "The Ionized Methylene Transfer from the Distonic Radical Cation .CH₂-O-CH₂⁺ to Heterocyclic Compounds. A Pentaquadrupole Mass Spectrometric Study" *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **1995**, 6, 554;
- 5.2.3- S. S. Yang, G. Chen, S. Ma, R. G. Cooks, F. C. Gozzo, M. N. Eberlin "Relative Carbonyl Isocyanate Cation [OCNCO⁺] Affinities of Pyridines Determined by the Kinetic Method Using Multiple-Stage (MS₃) Spectrometry", *J. Mass Spectrom.* **1995**, 30, 807;
- 5.2.4- A. E. P. M. Sorrilha, Fábio C. Gozzo, R. S. Pimpim, M. N. Eberlin, "Multiple Stage Pentaquadrupole Mass Spectrometry for Generation and Characterization of Gas-Phase Ionic Species. The case of the PyC₂H₅⁺ Isomers " , *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **1996**, 7, 1126.
- 5.2.5- F. C. Gozzo, A. E. P. M. Sorrilha, M. N. Eberlin "The Generation, Stability Dissociation and Ion/Molecule Chemistry of Sulfinyl Cations in the Gas Phase". *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1996**, 587.
- 5.2.6- V. F. Juliano, F. C. Gozzo, M. N. Eberlin, C. Kascheres, C. L. Lago "Fast Multidimensional Mass Scans in a High Transmission Pentaquadrupole Mass Spectrometer" *Anal. Chem.* **1996**, 68, 1328.
- 5.2.7- M. N. Eberlin, A. E. P. Sorrilha, F. C. Gozzo, R. Sparrapan, "Novel [3+2] Cycloaddition of the Ionized Carbonyl Ylide .CH₂-O-CH₂⁺ with Carbonyl Compounds in the Gas Phase" *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 3550;
- 5.2.8- Wong, P. S. H.; Ma, S.; Yang, S. S.; Cooks, R. G.; Gozzo, F. C.; Eberlin, M. N. "Sulfur Trifluoride Cation (SF₃⁺) Affinities of Pyridines Determined by the Kinetic Method: Stereoelectronic Effects in the Gas Phase" *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **1997**, 8, 68;

- 5.2.9- L. A. B. Moraes, F. C. Gozzo, M. N. Eberlin, P. Vainiotalo "Transacetalization with Acylium Ions: A Structurally Diagnostic Ion-Molecule Reaction for Cyclic Acetals and Ketals in the Gas Phase" *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 5096;
- 5.2.10- S. Ma, P. Wong, R. G. Cooks, F. C. Gozzo, M. N. Eberlin, "Stereo-electronic Effects in Phosphorous Dichloride Cation/Pyridine Complexes", *Int. J. Mass Spectrom Ion. Processes*, **1997**, *163*, 89.
- 5.2.11- M. Carvalho, F. C. Gozzo, M. A. Mendes, R. Sparrapan, C. Kascheres, M. N. Eberlin, "Locating the Charge Site in Heteroaromatic Cations" *Chem. Eur. J.*, **1998**, *4*, 1161.
- 5.2.12- R. Augusti, F. C. Gozzo, M. N. Eberlin "The Simplest Azabutadienes in Their N-Protonated Forms: Generation, Stability and Cycloaddition Reactivity in the Gas Phase" *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4889.
- 5.2.13- F. Wang, S. Ma, P. Wong, R. G. Cooks, F. C. Gozzo, M. N. Eberlin, "Gas Phase Agostic Bonding in Pyridine SiF_n^+ ($n=1,3$) Cluster Ions Investigated by the Kinetic Method" *Int. J. Mass Spectrom. Ion Proc.* **1998**, *179/180*, 195.
- 5.2.14- F. Wang, W. A. Tao, F. C. Gozzo, M. N. Eberlin, R. G. Cooks "Synthesis of B- and P-Heterocycles by Reactions of Cyclic Acetals and Ketals with Borinium and Phosphonium Ions" *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3213;
- 5.2.15- F. C. Gozzo, M. N. Eberlin "2-Pyridyl and 2-Pyrimidyl Cations: Stable Ortho Hetaryinium Ions in the Gas Phase" *J. Org. Chem.* **1999**, *34*, 670.
- 5.2.16- F. C. Gozzo, L. A. B. Moraes, , M. N. Eberlin "The First NonClassical Distonic Ion" *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 7776.
- 5.2.17- F. C. Gozzo, D. R. Ifa, M. N. Eberlin "Gaseous SF_3^+ , An Efficient Electrophilic Monofluorinating Agent for Five-Membered Heteroaromatic Compounds" *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3920.
- 5.2.18- Jeff W. Denault, Feng Wang, R. Graham Cooks, Fábio C. Gozzo, Marcos N. Eberlin "Structural Characterization of Clusters Formed from Alkyl Nitriles and the Methyl Cation " *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 11290.

6- TRABALHOS APRESENTADOS EM CONGRESSOS :

6.1 – Em Congressos Nacionais:

- 6.1.1- F. C. Gozzo e M. N. Eberlin "Elucidación Estructural de Íons Através de Reações Íon/Molécula na Fase Gasosa. Íons Acílio e seus Análogos de Enxôfre e Silício" na **Reunião da Sociedade Brasileira de Química**, maio 1993, Caxambú, MG;

- 6.1.2- F. C. Gozzo e M. N. Eberlin *"An Experimental and Theoretical Study on the Existence of the $H_3C-S=O^+$ Ion as a Stable Gas Phase Species"* na **"The 41th American Society for Mass Spectrometry Conference on mass Spectrometry and Allied Topics"** San Francisco, CA (USA), 1993;
- 6.1.3- F. C. Gozzo e M. N. Eberlin *"Um Estudo Teórico e Experimental Sobre os Processos de Isomerização e Fragmentação do Dimetil Sulfóxido Ionizado e seu Fragmento CH_3OS^+ "* no **VII Simpósio Brasileiro de Química Teórica**, Resumo 114, Caxambú, MG 21-24 Novembro de 1993.
- 6.1.4- M. N. Eberlin e F. C. Gozzo *"Um Estudo Teórico e Experimental Sobre as Estabilidades de Relativas de Íons Distônicos e Seus Isômeros de Estrutura Convencional"* no **VII Simpósio Brasileiro de Química Teórica**, Resumo 113, Caxambú, MG 21-24 Novembro de 1993.
- 6.1.5- Ana Elisa P.M. Sorriha, Fábio C. Gozzo e Marcos N. Eberlin *"Reações de Cicloadição Diels-Alder Polar $[4+2^+]$ com Compostos Heterodienos Estudadas por Espectrometria de Massas de Estágios Múltiplos (MS^2 e MS^3)"* na **17ª Reunião da Sociedade Brasileira de Química**, Caxambú, MG maio de 1994, Resumo QO-161;
- 6.1.6- Fábio C. Gozzo e Marcos N. Eberlin *"A Reação de Transferência de Metileno Ionizado do Íon Distônico $CH_2-O-CH_2^+$ para compostos Heterocíclicos Estudada por Espectrometria de Massas de Estágios Múltiplos (MS^2 e MS^3)"* na **17ª Reunião da Sociedade Brasileira de Química**, Caxambú, MG maio de 1994, Resumo QO-160;
- 6.1.7- Fábio Cesar Gozzo, Ana Elisa P.M. Sorriha e Marcos N. Eberlin *"A Química dos Cátions Sulfinila ($R-S^+=O$) na Fase Gasosa Estudada por Espectrometria de Massas Sequencial (MS^2 e MS^3)"* na **18ª Reunião da Sociedade Brasileira de Química**, Caxambú, MG maio de 1995, Resumo QO-041;
- 6.1.8- Fábio Cesar Gozzo e Marcos N. Eberlin *"Cicloadições Polares Diels-Alder $[4+2^+]$ De Íons $R-S^+=O$ Na Fase Gasosa"* na **18ª Reunião da Sociedade Brasileira de Química**, Caxambú, MG maio de 1995, Resumo QO-093;
- 6.1.9- Ana Elisa P. M. Sorriha, Fábio C. Gozzo, Regina S. Pimpim e Marcos N. Eberlin *"Reações Íon/Molécula Em Fase Gasosa do Íon Distônico $CH_2-O-CH_2^+$ com Benzeno e Anisol Realizadas Em Um Espectrômetro de Massas Pentaquadrupolar"* na **18ª Reunião da Sociedade Brasileira de Química**, Caxambú, MG maio de 1995, Resumo QO-144;
- 6.1.10- Isabel P.P. Ferreira, Ana Elisa P.M. Sorriha, Fábio C. Gozzo, Regina S. Pimpim e Marcos N. Eberlin *"Espectros de Massas Tridimensionais do Tipo MS^3 e suas Aplicações no Estudo da Química de Íons na Fase*

- Gasosa*” na **18ª Reunião da Sociedade Brasileira de Química**, Caxambú, MG maio de 1995, Resumo QO-159;
- 6.1.11- Luiz Alberto B. Moraes, Fábio C. Gozzo, Marcos N. Eberlin e Pirjo Vainiotalo.
A Reação de Adição de Oxirano. Sua Aplicação na Caracterização de Compostos Heterocíclicos 1,3-Substituídos. na **19ª Reunião da Sociedade Brasileira de Química**, Poços de Caldas, MG maio de 1996;
- 6.1.12- Fábio C. Gozzo, Marcos N. Eberlin, Shuguang Ma, Philip S. H. Wong, R. G. Cooks “*Afinidades de Piridinas por $SiCl_4^+$, SF_3^+ e PCl_2^+ Medidas Através de Experimentos MS^2 . Primeiras Evidências de Efeitos Agósticos na Fase Gasosa*” na **19ª Reunião da Sociedade Brasileira de Química**, Poços de Caldas, MG maio de 1996;
- 6.1.13- Fábio C. Gozzo e Marcos N. Eberlin “*Estudo da Estabilidade de Cátions Heterocíclicos Aromáticos na Fase Gasosa*” na **19ª Reunião da Sociedade Brasileira de Química**, Poços de Caldas, MG maio de 1996;
- 6.1.14- Isabel P. P. Ferreira, Fábio C. Gozzo, Marcos N. Eberlin, José Carlos Nogueira, Cristiano Santos “*Estudos dos Mecanismos de Corrosão do Gás SF_6 Por Espectrometria de Massas de Estágios Múltiplos*” na **19ª Reunião da Sociedade Brasileira de Química**, Poços de Caldas, MG maio de 1996;
- 6.1.15- Valmir F. Juliano, Fábio C. Gozzo, Marcos N. Eberlin, Concetta Kascherese Claudimir L. do Lago “*Varredura MS^2 do Tipo Ganho Neutro/Perda Neutra Consecutiva em um Espectrômetro de Massas Pentaquadrupolar*” na **19ª Reunião da Sociedade Brasileira de Química**, Poços de Caldas, MG maio de 1996;
- 6.1.16- F. C. Gozzo e Marcos N. Eberlin “*Estudo de Cátions Heteril Através de Cálculos Teóricos Ab Initio ao Nível CBS-Q*” na **20ª Reunião da Sociedade Brasileira de Química**, Poços de Caldas, MG 24 a 27
- 6.1.17- Rodinei Augusti, Fábio C. Gozzo, Luiz A. B. Moraes, Regina Sparrapan e Marcos N. Eberlin “*Cicloadições Diels-Alder Polares $[4+2^*]$ de 1-Aza e 2-Aza-1,3-Butadienos Protonados na Fase Gasosa*” **IX SBQT - Simpósio Brasileiro de Química Teórica**- Caxambú - 16 a 19 de Novembro de 1997, P204, p. 228.
- 6.1.18- Fábio Cesar Gozzo, Ana Elisa P. M. Sorrilha e Marcos N. Eberlin “*Classificação de Cátions Radicais como Distônicos ou Convencionais com Base nas Densidades de Carga e Spin*” **IX SBQT - Simpósio Brasileiro de Química Teórica**- Caxambú - 16 a 19 de Novembro de 1997, P227, p. 301.
- 6.1.19- Fábio Cesar Gozzo, Marcos N. Eberlin, Philip Wong e R. G. Cooks “*Cálculos Ab Initio de Afinidades de Piridinas por Cátions na Fase*

Gasosa IX SBQT - Simpósio Brasileiro de Química Teórica-Caxambú - 16 a 19 de Novembro de 1997, P279, p. 303.

- 6.1.20- V. Rioli, C. Shida, F. C. Gozzo, P. C. Almeida, M. N. Eberlin, S. Schreier, E. S. Ferro "Identificação de Novos Substratos e Inibidores Peptídicos das Endopeptidases EC3.4.24.15 e EC3.4.24.16" XVII Reunião Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental, Salvador – BA agosto de 2002
- 6.1.21- Sérgio Antonio Fernandes, Fábio Cesar Gozzo, Denise Cristina Rodrigues, Marcos Nogueira Eberlin, Anita Jocelyne Marsaioli "Rearranjo de Claisen: um Estudo Combinando Experimentos de RMN e Cálculos Teóricos" 25ª Reunião da Sociedade Brasileira de Química, Poços de Caldas, MG maio de 2002

6.2- Trabalhos Apresentados em Congressos Internacionais :

- 6.2.1- F. C. Gozzo, M. N. Eberlin "The Ionized Methylene Transfer of the Distonic radical cation $\cdot\text{CH}_2\text{-O-CH}_2^+$ to Heterocyclic Compounds" na 42nd ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics, Chicago, USA maio de 1994;
- 6.2.2- A. E. P. M. Sorilha, F.C. Gozzo e M.N. Eberlin "Polar $[4+2^*]$ Diels-Alder Cycloaddition Reactions of Heterodienes. An On-line Multiple Stage (MS^2 and MS^3) Mass Spectrometric Study" na "The 13th International Mass Spectrometry Conference" Budapeste, Hungria - Agosto de 1994.
- 6.2.3- S. S. Yang, G. Chen, P. Wong, S. Ma, R. G. Cooks, F. C. Gozzo, M. N. Eberlin "Polyatomic Cation Affinities of Pyridines Determined by the Kinetic Method" 43rd ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics, Atlanta, 1995;
- 6.2.4- L. A. B. Moraes, Fábio C. Gozzo, Eberlin, M.N. "A Gas-Phase Structurally Diagnostic Ion-Molecule Reaction for 1,3-O,O- and 1,3-O,S-Heterocycles" "The 44nd ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics, Portland - USA, Maio 12-16, TPA35, 1996;
- 6.2.5- P. Wong, S. Ma, R. G. Cooks, M. N. Eberlin, F. C. Gozzo "Agostic and Steric Effects on Atomic and Polyatomic Cation Affinities of Pyridines " "The 44nd ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics ", Portland - USA, Maio 12-16, MPC53, 1996;
- 6.2.6- F. C. Gozzo, M. A. Mendes, R. Sparrapan, M. N. Eberlin "Ortho Aza-Benzynium Ions: Chemical Reactivity and Stability in the Gas Phase" "46th ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics", Orlando, Flórida Maio de 1998;

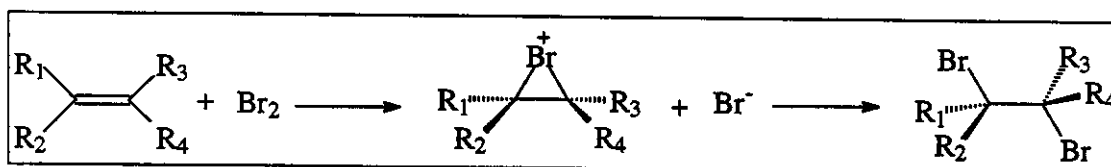
- 6.2.7- F. C. Gozzo, R. Sparrapan, M. A. Mendes, M. Carvalho, C. Kascheres, M. N. Eberlin *"Locating the Charge Site in Heteroaromatic Cations"* **"46th ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics"**, Orlando, Flórida Maio 1998;
- 6.2.8- Fábio C. Gozzo, Luiz Alberto B. Moraes, Kenneth K. Laali, Marcos N. Eberlin *"The First Nonclassical Distonic Ion"* **48th ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics**, Long Beach, USA, junho de 2000;

INTRODUÇÃO

GERAL

A IMPORTÂNCIA DOS ÍONS

As espécies iônicas desempenham um papel fundamental em química, participando em reações como reagentes, produtos e intermediários. Na química inorgânica, por exemplo, a grande maioria dos reagentes se encontra na forma de íons, tais como os cátions metálicos e seus respectivos contra-ânions, os ácidos e as bases ionizadas.^[1] Propriedades físico-químicas como a força iônica, o potencial zeta e a condutividade estão intimamente ligadas às características e quantidades dos íons presentes em uma solução.^[2] Na química orgânica, os reagentes e produtos são normalmente moléculas neutras, mas as espécies iônicas frequentemente desempenham um papel fundamental como intermediários nos vários passos de uma reação, e estes intermediários iônicos determinam muitas vezes as propriedades da reação.^[3] Um é a reação de bromação de alcenos: os reagentes e o produto são moléculas neutras, mas a reação se processa através de um íon cíclico bromônio (Esquema 1).



Esquema 1: Mecanismo de reação da bromação de alcenos mostrando a formação do intermediário iônico bromônio

Nas reações de bromação, o produto terá uma estereoquímica específica devido à estrutura cíclica do íon intermediário. A velocidade da reação é determinada, principalmente, pelo grau de interação entre o íon bromônio e o solvente: quanto mais forte a interação, menor a energia do intermediário e mais rápida a reação.

Assim como os íons bromônios nas reações de bromação, outros intermediários iônicos ditam as características de reação, tais como a estereoquímica, a velocidade e a formação de produtos secundários.^[4] O conhecimento da estrutura, reatividade e propriedades físico-químicas de íons são, portanto, de grande relevância em química.

Soluções, porém, dificultam estudos detalhados de espécies iônicas devido ao curto tempo de vida destas espécies no meio condensado e à interferência do solvente. Além disso, o meio condensado impede, muitas vezes, a formação de outros íons com reatividades potencialmente interessantes. Tem-se ainda que os dados obtidos por estudos em solução são sempre referentes ao conjunto íon/solvente, sendo impossível conhecer, isoladamente, a reatividade intrínseca dos íons e o efeito de solvatação: conhece-se apenas as propriedades resultantes dessa associação.

A ESPECTROMETRIA DE MASSAS COMO FERRAMENTA

A espectrometria de massas (MS) é a técnica instrumental mais apropriada para a investigação da estrutura e reatividade de íons, e a medida de suas propriedades físico-químicas. O ambiente de alto vácuo proporcionado pelos espectrômetros de massas apresenta-se ideal para estes estudos pois, nestas condições, as espécies iônicas estão isoladas e podem, assim, apresentar longos tempos de vida. Os diversos tipos de ionização disponíveis hoje nos espectrômetros de massas^[5] permitem também a geração de uma ampla variedade de íons, muitos ainda não observados em fase condensada e, portanto, ainda não estudados. Quando se utilizam espectrômetros de massas de estágios múltiplos,^[6] como os triplo e penta quadrupólos, os "ion-traps" e os ICR's, torna-se possível a realização de experimentos de MS sequencial (MSⁿ). Os íons gerados na fase gasosa podem ser isolados e em seguida reagidos com moléculas neutras, processo este denominado de reação íon/molécula (IM). Alternativamente, estes íons podem ser colididos com um gás inerte, induzindo assim sua fragmentação: este processo é conhecido como dissociação induzida por colisão (CID). Estes experimentos podem ser utilizados na elucidação estrutural,^[7] no estudo da reatividade^[8] e na obtenção das propriedades físico-químicas dos íons.^[9]

Vários instrumentos de MS sequencial se aplicam ao estudo de reações íon/molécula, e entre eles se destacam os ICR's, íon-traps e os multiquadrupolares. Na categoria dos multiquadrupolares, os equipamentos pentaquadrupolares^[10] têm a

vantagem de permitir três estágios de análise de m/z , proporcionando, assim, experimentos MS^3 sequenciais no espaço. Nestes experimentos, os três primeiros quadrupólos são utilizados para a realização da reação, enquanto os dois últimos podem servir para uma segunda reação com os íons produto ou a dissociação destes induzida por colisão (CID). Nestes instrumentos, portanto, todas as etapas de um estudo de reatividade são realizadas: purificação e seleção do reagente, reação, separação dos produtos de reação e, por fim, a análise estrutural desses por MS.^[11]

AS REAÇÕES ÍON/MOLÉCULA

A primeira observação de uma reação íon/molécula ocorreu nos primórdios da espectrometria de massas, quando Dempster observou a formação de um íon de m/z 3 no espectro de H_2 .^[12] Tal dado foi interpretado como evidência de uma reação do H^+ , gerado pela dissociação de H_2^+ , com uma molécula neutra de H_2 gerando H_3^+ . A reação de transferência de H^+ viria, mais tarde, a ser utilizada na aplicação mais comum das reações íon/molécula em espectrometria de massas: a ionização química (CI).^[13] Em CI, um gás reagente é ionizado por elétrons (EI) e, após uma série de reações íon/molécula, uma ou mais espécies reagem com o analito transferindo H^+ . Apesar de se utilizar tradicionalmente reagentes capazes de transferir H^+ como metano, isobutano e amônia, vários outros reagentes de ionização química têm sido utilizados nos últimos anos, como acetona, dimetiléter, trimetilborato e 2-metóxi-etanol.^[14] Esses novos gases ionizantes em CI têm mostrado várias aplicações. Um exemplo é a ionização química do *orto*, *meta* e *para*-metóxi-fenol feita com dimetiléter que forma um íon $(M+13)^+$, cuja dissociação permite a diferenciação dos três isômeros, enquanto que os metóxi-fenóis protonados se dissociam de forma idêntica.^[15]

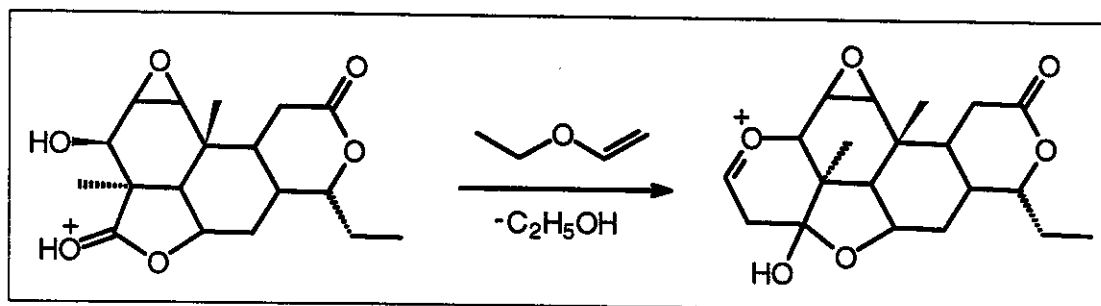
As reações íon/molécula realizadas na fonte de ionização durante uma ionização química ocorrem, porém, sem um controle das espécies reagentes e das condições da reação. O desenvolvimento de espectrômetros de massas sequenciais com câmaras de colisão permitiu a realização de reações íon/molécula com íons pré-selecionados e sob

condições controladas de pressão e energia de colisão. Nesses instrumentos, íons são gerados a partir de uma das várias técnicas de ionização disponíveis em MS e a seleção do íon de interesse é feita pelo primeiro analisador de razão m/z . Posteriormente, esse íon pode ser reagido com um composto neutro introduzido na câmara de colisão, sendo os produtos formados analisados por um segundo analisador de razão m/z . Os estudos de reações íon/molécula tiveram um grande impulso com o desenvolvimento desses instrumentos sequenciais, sendo que hoje essas reações são empregadas em vários campos da química, e alguns exemplos são apresentados a seguir.

Reações de troca de H por D entre proteínas multicarregadas e reagentes deuterados, tais como D_2O , ND_3 e CD_3OD , têm sido empregadas para determinar o número de hidrogênios ativos em proteínas. Esse número também é correlacionado com a estrutura terciária da proteína em seus vários estados de carga: um número menor de hidrogênios ativos indica que a proteína se encontra enovelada.^[16]

A distinção de estereoisômeros, área considerada por muitos como a última barreira da espectrometria de massas, tornou-se possível através de reações íon/molécula com íons ou moléculas neutras quirais. Enantiômeros de amino-ácidos, por exemplo, foram diferenciados através de reações íon/molécula com álcool L-amílico.^[17] Amino álcoois quirais também foram empregados em reações íon/molécula para a diferenciação de mentóis quirais.^[18]

As reações íon/molécula também têm sido empregadas na determinação de arranjos estruturais específicos: a reação de compostos hidróxi-carbônicos com etil vinil éter forma um produto de vinilação somente quando a carbonila e o grupo hidróxi estão adjacentes, permitindo a diferenciação de β -hidróxi-cetonas de seus isômeros (Esquema 2).^[19]



Esquema 2: Reações de diagnóstico estrutural do etil vinil éter com β -hidróxi-cetonas protonadas

A quantificação de aminoácidos específicos também tem sido realizada através de reações íon/molécula. Oligopeptídeos multicarregados gerados por eletrospray, quando reagidos com HI, incorporam as moléculas do ácido em número igual ao de seus grupos argininas, histidinas e lisinas, somado ao número de nitrogênios terminais, fornecendo assim dados importantes sobre a estrutura da proteína de interesse.^[20]

A identificação da posição da carga na estrutura dos íons por reações íon/molécula pode também ser uma estratégia alternativa para a identificação da posição inicial do substituinte, permitindo assim a diferenciação de isômeros. Partindo deste princípio, reações de transacetaliação com cátions 2-, 3- e 4-piridil foram utilizadas para a diferenciação de 2-, 3- e 4-piridinas.^[21]

TERMOQUÍMICA DOS PROCESSOS COLISIONAIS

Embora muitos conceitos físico-químicos clássicos empregados em solução sejam válidos também na fase gasosa, algumas peculiaridades distinguem as reações íon/molécula das reações em fase condensada.

Na fase gasosa, os experimentos são realizados sob pressão reduzida e em um curto espaço de tempo, condições que não possibilitam o estabelecimento de equilíbrio. As reações íon/molécula são, portanto, controladas pelos seus aspectos cinéticos. Outra diferença se observa no diagrama de energia potencial (DEP) de reações íon/molécula. Na Figura 1a é mostrado o DEP de reação na fase condensada e na Figura 1b o DEP de uma reação na fase gasosa, ambas exotérmicas.

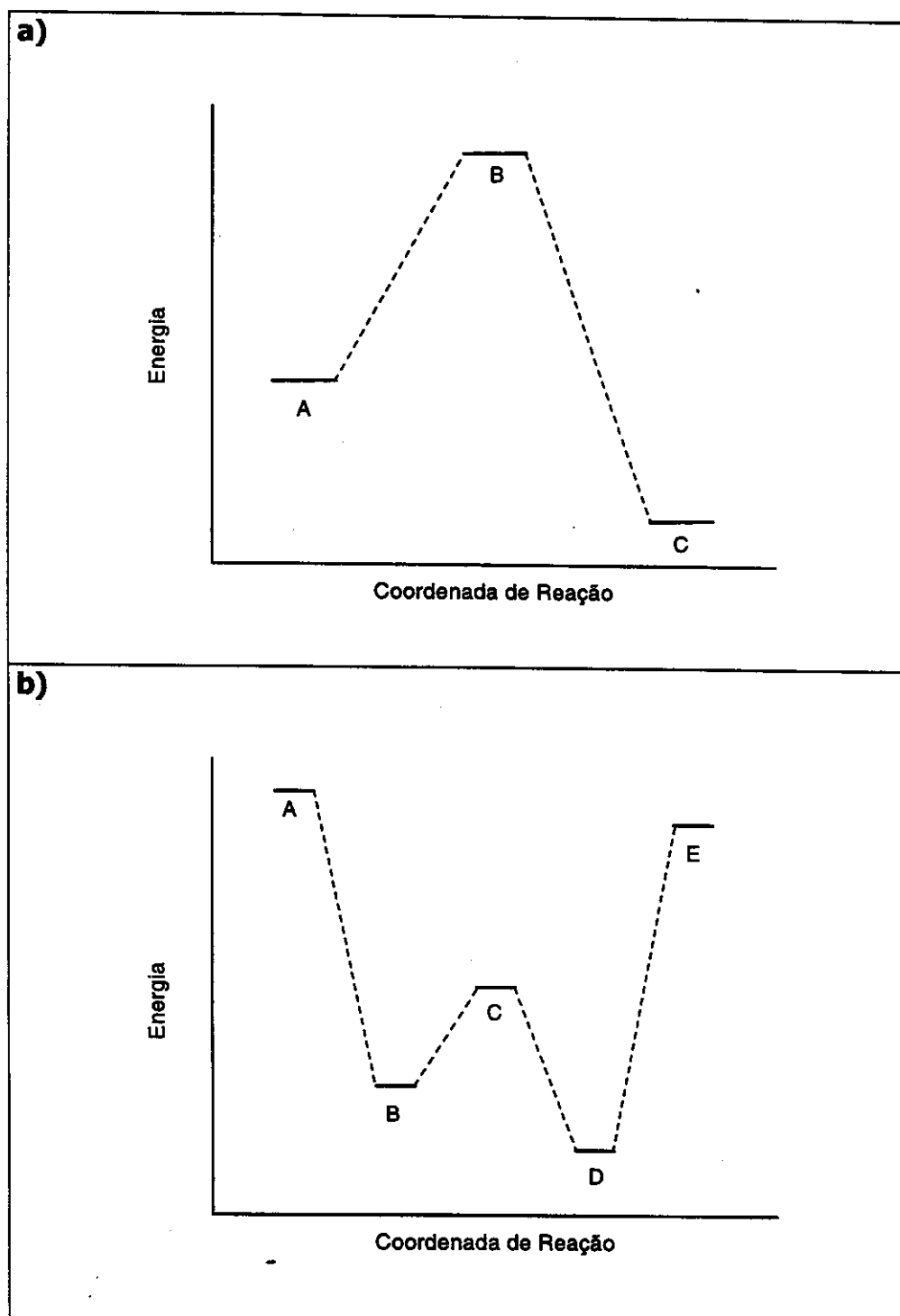


Figura 1: Diagramas de energia potencial (DEP) para uma reação exotérmica na fase condensada (a) e na fase gasosa (b).

Na Figura 1a, o patamar A representa a energia dos reagentes que, através de um estado de transição (B), se transformam nos produtos (C). Já na Figura 1b, A representa a energia dos reagentes isolados, enquanto que B representa a energia do complexo íon/molécula, mais estável devido às forças de atração intermoleculares. Uma vez formado o complexo íon/molécula, a reação prossegue através de um estado de transição (C) levando aos produtos (D). Esses produtos, por sua vez, podem se separar com aumento de energia (E). Este diagrama observado na fase gasosa é conhecido como duplo poço de potencial.^[22] A diferença entre os DEPs de reações em solução e em fase gasosa é causada pelo efeito do solvente. Em solução, a energia dos reagentes já se encontra minimizada pelas interações com o solvente. Desse modo, a aproximação das moléculas dos reagentes não resulta em estabilização adicional. Já nas reações íon/molécula na fase gasosa, os reagentes se encontram isolados e, ao se aproximar o íon de uma molécula neutra, as interações intermoleculares tornam o complexo íon/molécula mais estável que as duas espécies isoladas.

O DEP na fase gasosa para uma reação genérica $A + B^+ \rightarrow C + D^+$ pode ter duas situações possíveis (Figura 2). No DEP mostrado na Figura 2a, a soma das energias dos reagentes A e B^+ é suficiente para que a reação se complete, ou seja, a energia inicial do sistema é superior à do estado de transição (TS) e, portanto, a reação deve prosseguir até os reagentes ($C + D^+$). Já a reação com o DEP da Figura 2b não deve ocorrer, pois a energia dos reagentes ($A + B^+$) é inferior à do estado de transição (TS). Esta reação só ocorrerá quando os reagentes possuírem uma energia interna que supere a energia do estado de transição.

Em quadrupólos, embora condições de equilíbrio não sejam alcançadas, transferências de energia ocorrem durante as colisões. Nos experimentos de CID, as colisões de alta energia fazem com que íons adquiram energia interna suficiente para se dissociar, processo este geralmente endotérmico. Em uma reação íon/molécula essas transferências de energia podem ditar o resultado final de uma reação.

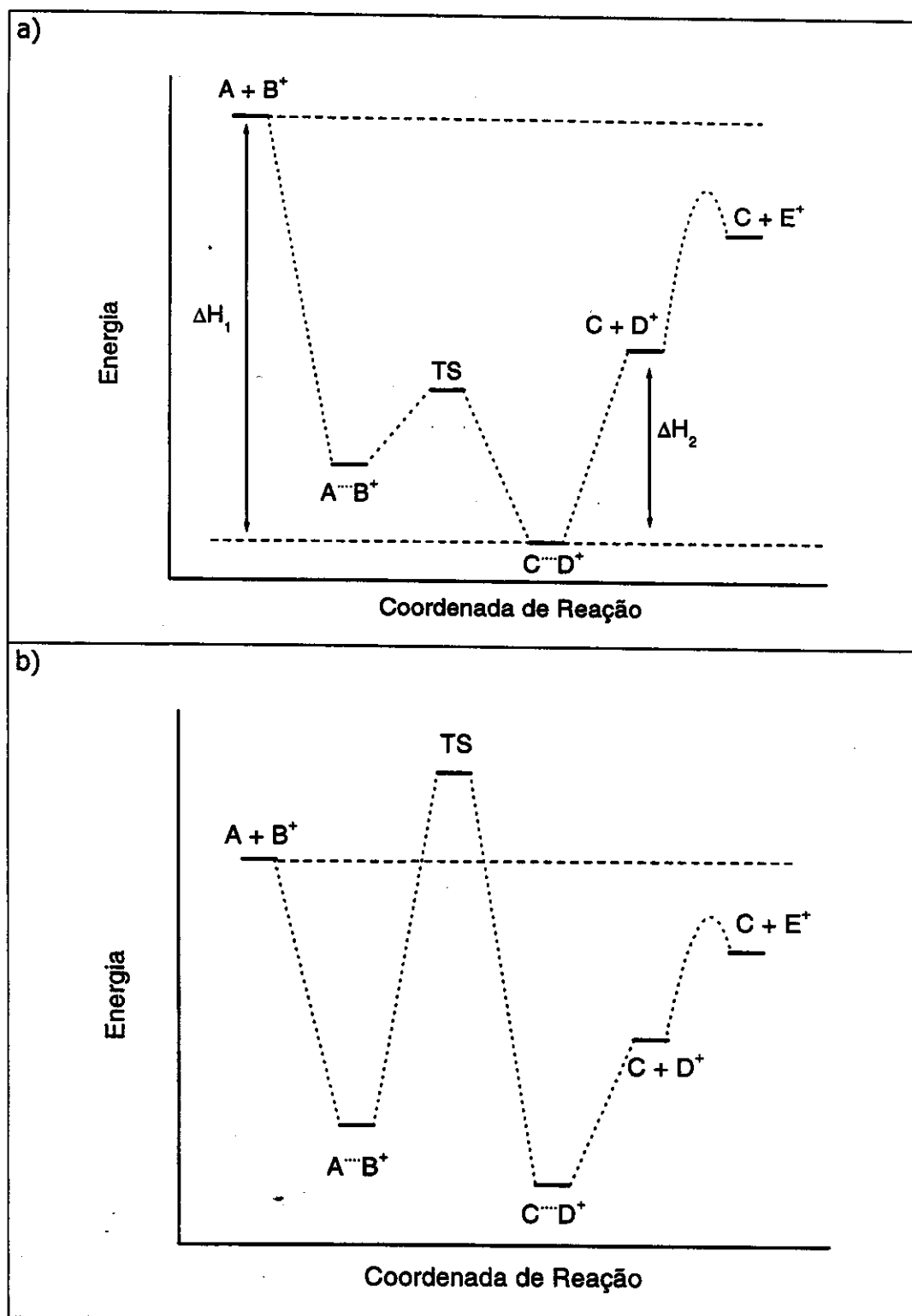


Figura 2: Possíveis perfis de um diagrama de energia potencial na fase gasosa

Considere novamente a reação com o DEP da Figura 2a. Uma vez formados os produtos C e D^+ , a energia correspondente à entalpia da reação, $\Delta H_1 - \Delta H_2$, será particionada entre as espécies C e D^+ . Posteriormente, uma eventual isomerização de D^+ para E^+ só seria possível se a energia interna de D^+ fosse maior que a energia de ativação da isomerização para E^+ . Além disso, se essa isomerização for relativamente lenta (alta energia de ativação), os íons D^+ recém formados podem colidir a baixas energias com as moléculas neutras de A transferindo parte de sua energia interna, e assim, impossibilitando sua isomerização. Alternativamente, a energia interna do íon D^+ também pode ser dissipada através de emissões radioativas. Estes processos são denominados de resfriamento do íon. Portanto, a eventual isomerização de D^+ para E^+ dependente, entre outros fatores, da energia interna de D^+ , da pressão de B dentro do quadrupólo de colisão e da velocidade da isomerização de D^+ para E^+ .

Em suma, as reações em fase gasosa são normalmente reações rápidas e exotérmicas. A energia interna dos produtos, resultado da exotermicidade da reação, pode ser utilizada em processos de isomerização/reação posteriores. Tais processos, no entanto, podem ser impedidos pelo resfriamento dos produtos por colisão ou emissão radioativa.

OS CÁLCULOS TEÓRICOS

Outra importante ferramenta nos estudos da reatividade, estrutura e propriedades de íons são os cálculos de orbitais moleculares. Através da resolução de equações da mecânica quântica,^[23] várias propriedades podem ser calculadas para, em princípio, qualquer espécie química. Um dos dados mais importantes fornecidos por esses cálculos é a energia eletrônica. Através dessas energias, os diagramas de energia potencial podem ser calculados de forma a se obter uma visão geral do processo químico em questão. Adicionalmente, várias outras propriedades úteis podem ser obtidas para as espécies calculadas, como a geometria de equilíbrio, frequências de

vibração, energia vibracional do ponto zero, momentos de multipólo, distribuição de carga e spin, entre outras.

Ao se realizar um cálculo *ab initio*, o modelo teórico considera a espécie isolada no espaço, livre de qualquer interferência do meio (embora hajam métodos para a simulação do efeito de solvente ou de campo elétrico). Desse modo, os dados obtidos correspondem aos de uma molécula em vácuo absoluto, condição semelhante à dos experimentos realizados em espectrômetros de massas. Desse modo, espera-se que os dados dos cálculos teóricos consigam modelar os resultados experimentais em fase gasosa com uma precisão maior do que a obtida para experimentos em fase condensada.

OBJETIVOS

Neste trabalho, pretendeu-se explorar a potencialidade dos experimentos MS^2 e MS^3 realizados em um espectrômetro de massas pentaquadrupolar e de cálculos teóricos para estudar as estruturas, reatividades e propriedades físico-químicas de íons na fase gasosa. Esses estudos foram divididos em cinco partes.

No primeiro capítulo, objetivamos estudar a formação, estabilidade e a reatividade dos íons 1-aza-1,3-butadieno e 2-aza-1,3-butadieno protonados. Procuramos primeiro analisar a formação desses íons a partir de seus respectivos precursores. Ao estabelecermos que os azabutadienos protonados constituem espécies estáveis na fase gasosa, decidimos estudar a reatividade destes frente a vários dienófilos e analisar as estruturas dos produtos observados com o auxílio de cálculos teóricos.

No segundo capítulo, procuramos estudar as reações dos íons SF_3^+ frente a vários compostos heteroaromáticos de cinco membros visando sua potencial aplicação como um agente de fluoração eletrofílico. Tal reatividade poderia levar à formação de heterocíclicos fluorados na sua forma protonada, e em alguns casos, a primeira fluoração seletiva e controlada.

No terceiro capítulo, procuramos evidenciar, utilizando experimentos de MS sequencial, o caráter heterarino de cátions piridil, pirimidil e seus análogos de cinco membros. Embora já antecipado, nenhuma evidência experimental ou teórica havia sido apresentada sobre a existência de tais espécies. Cálculos ab initio também foram usados na investigação estrutural dos íons em questão.

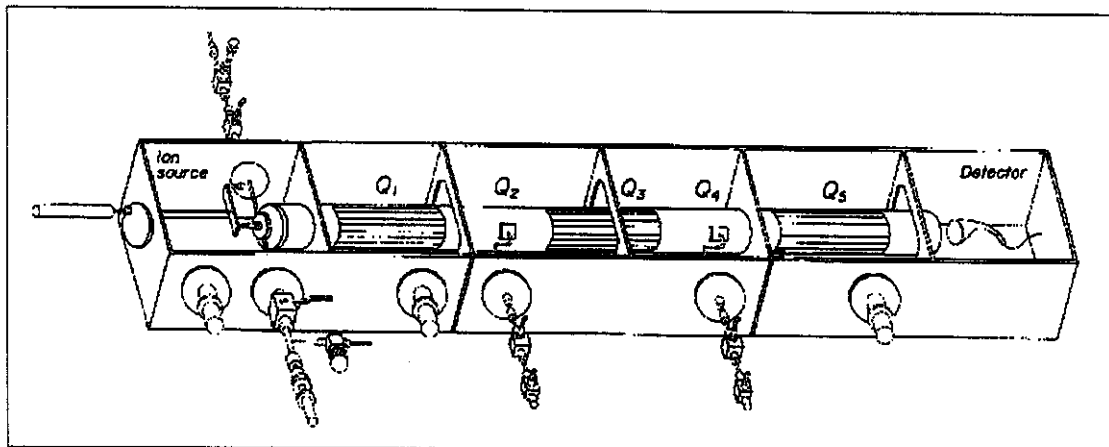
No quarto capítulo, objetivou-se estudar a reatividade dos análogos de fósforo das nitrilas, os fosfalcinos ($R-C\equiv P$), procurando formar, por reações de transferências de metileno ionizado (CH_2^+), íons $R-C\equiv P^+-CH_2\cdot$ correspondes aos ilídeos de fósforo ionizados, ou seja, íons distônicos inéditos.

No quinto e último capítulo, investigou-se a utilização do método cinético e experimentos MS^3 na medida de efeitos isotópicos primários e secundários na afinidade de moléculas neutras por H^+ e Cl^+ . A utilização de isotopômeros no método cinético é

ideal, e sua alta sensibilidade, associada à seletividade dos experimentos MS³, torna a técnica muito apropriada para medidas de efeito isotópicos.

**PARTE
EXPERIMENTAL**

Os experimentos foram realizados em um espectrômetro de massas pentaquadrupolar Extrel^[10] cujo esquema é mostrado abaixo:

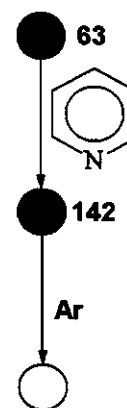


Este instrumento consiste de uma fonte de ionização, três quadrupólos de varredura (Q1, Q2 e Q3), dois quadrupólos de colisão "rf-only" (Q2 e Q4) e um detector. Em um experimento de duplo estágio (MS^2), os íons formados na fonte por ionização por elétrons (EI) ou por ionização química (CI), são selecionados por Q1 através da sua operação em modo de filtro de massa. Nesse modo, os potenciais aplicados nos pólos fazem com que somente um íon de razão massa/carga (m/z) específica consiga atravessar o quadrupólo. O íon assim selecionado colide à uma energia próxima de zero eV com um gás neutro introduzido em Q2 e os produtos dessa reação são analisado por Q5 que opera no modo de varredura, enquanto Q3 é operado no modo "rf-only", ou seja, não efetuando análise da razão m/z .

Em um experimento de triplo estágio (MS^3), um dos produtos da reação realizada em Q2 é selecionado por Q3, operado agora no modo de filtro de massa, e levado à colisão com um gás inerte (argônio) introduzido em Q4 com energia de colisão de 10-15 eV, processo denominado de dissociação induzida por colisão (CID).

As pressões utilizadas do reagente neutro e do argônio, medidas por um sensor localizado fora do quadrupólo, foram tipicamente da ordem de 10^{-5} Torr.

A notação usada para representar os experimentos é aquela introduzida por Cooks e colaboradores.^[24], exemplificada no diagrama a seguir. Os círculos cheios representam os quadrupólos de varredura operando no modo de filtro de massa, onde a massa que está sendo selecionada é mostrada ao lado do círculo. Círculos vazados representam quadrupólos de varredura operando no modo de varredura de massas. As setas entre os círculos representam os quadrupólos de colisão e os gases neutros introduzidos nessas câmaras são mostrados ao lado. Neste exemplo, um íon de m/z 63 é selecionado pelo primeiro quadrupólo e reagido com piridina em Q2. O produto da reação de m/z 142 é selecionado por Q3 e dissociado por colisão com argônio em Q4. O quinto quadrupólo é operado no modo de varredura para a obtenção do espectro de massas. Outros detalhes sobre o funcionamento e operação de pentaquadrupólos são discutidos em recentes artigo.^[10]



Os cálculos teóricos foram realizados através dos programas Gaussian 94 e 98^[25] e maiores detalhes serão fornecidos nos respectivos capítulos.

RESULTADOS
E
DISCUSSÃO

CAPÍTULO 1

REAÇÕES DE CÁTIOS AZABUTADIENOS PROTONADOS FRENTE À
DIENÓFILOS^[26]

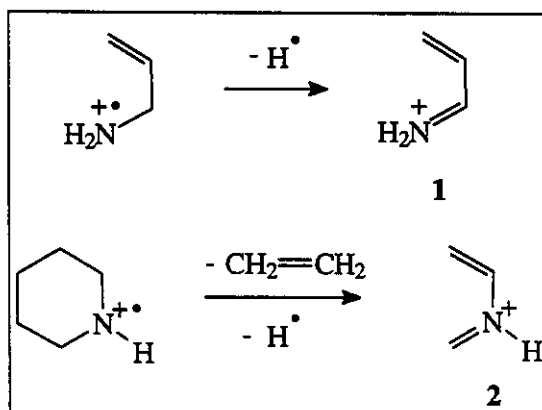
INTRODUÇÃO

Cicloadições são reações de importância destacada e de grande uso sintético na química em solução.^[27] Cicloadições polares,^[28] isto é, aquelas onde cátions (M^+) ou ânions (M^-) participam, têm sido usadas com sucesso em muitas estratégias sintéticas. Cátions radicalares ($M^{\cdot+}$) gerados em solução participam em reações de cicloadição polar do tipo "hole catalized",^[29] que geralmente apresentam uma barreira de ativação menor quando comparada às reações entre compostos neutros, permitindo inclusive reações proibidas por simetrias de orbitais.^[29e]

Na fase gasosa, reações de cicloadições têm sido investigadas sistematicamente para várias espécies iônicas^[30] através de técnicas de espectrometria de massas de estágios múltiplos. Exemplos destes estudos por espectrometria de massas pentaquadrupolar incluem as reações 1,3-dipolares entre o ílideo de carbonila ionizado mais simples, o íon $^+H_2C-O-CH_2$, e compostos carbonílicos têm sido observadas.^[31] Cicloadições $[4 + 2^+]$ com dienos conjugados foram observadas para os íons acílio ($R-C\equiv O^+$),^[32a] tioacílio ($R-C\equiv S^+$),^[32a] nitrílio ($RC\equiv N^+CH_3$)^[32b] e sulfônio ($RS^+=CH_2$).^[32c]

Azabutadienos neutros e análogos, geralmente sob catálise ácida, ou azabutadienos complexados com cátions, reagem em solução com vários dienófilos neutros em reações de cicloadição Diels-Alder $[4 + 2]$ e $[4^+ + 2]$, respectivamente, e essas reações têm sido usadas em etapas chaves em várias sínteses de heterocíclicos.^[33] Os azabutadienos protonados são, provavelmente, as espécies chaves nessas cicloadições em soluções ácidas ou, alternativamente, bons modelos para o estudo dos azabutadienos cationizados.

Mecanismos de dissociações simples^[34] sugerem que as formas N-protonadas dos azabutadienos mais simples, isto é, o 1-aza-1,3-butadieno (**1**) e o 2-aza-1,3-butadieno (**2**) são geradas na fase gasosa pela dissociação dos íons moleculares da alilamina e piperidina respectivamente (Esquema 3).



Esquema 3: Formação dos azabutadienos protonados **1** e **2** a partir da dissociação dos íons moleculares da alilamina e piperidina

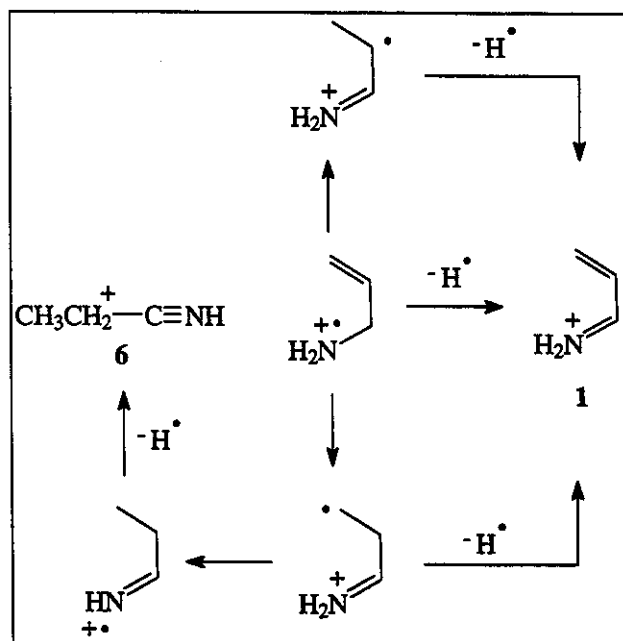
Portanto, se **1** e **2** são realmente formados como espécies estáveis na fase gasosa, experimentos de MS^n podem ser aplicados para estudar suas reatividades intrínsecas na fase gasosa. Além disso, reatividades características poderiam ser aplicadas na distinção de **1** e **2** sugerindo, portanto, um método de diagnóstico estrutural para seus homólogos maiores e derivados, uma vez que **1** e **2** são indistinguíveis em experimentos de CID.

O objetivo deste trabalho é, portanto, estudar a formação, estabilidade e reatividade dos azabutadienos protonados frente a dienófilos na fase gasosa.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Como mencionado, a dissociação por EI dos íons moleculares da alilamina e piperidina deve gerar os íons 1-aza-1,3-butadieno (**1**) e 2-aza-1,3-butadieno (**2**) protonados,^[34] respectivamente, ambos de m/z 56. No entanto, uma isomerização precedente à dissociação poderia levar à formação de outras estruturas isoméricas. Para a piperidina, estudos de alta resolução, marcação isotópica e dissociação meta-estável^[34a,35] têm corroborado o mecanismo de dissociação direta e, portanto, a formação do íon **2**.

O caso da alilamina é mais complexo pois podem ocorrer uma série de rearranjos por transferências de hidrogênio (Esquema 4).

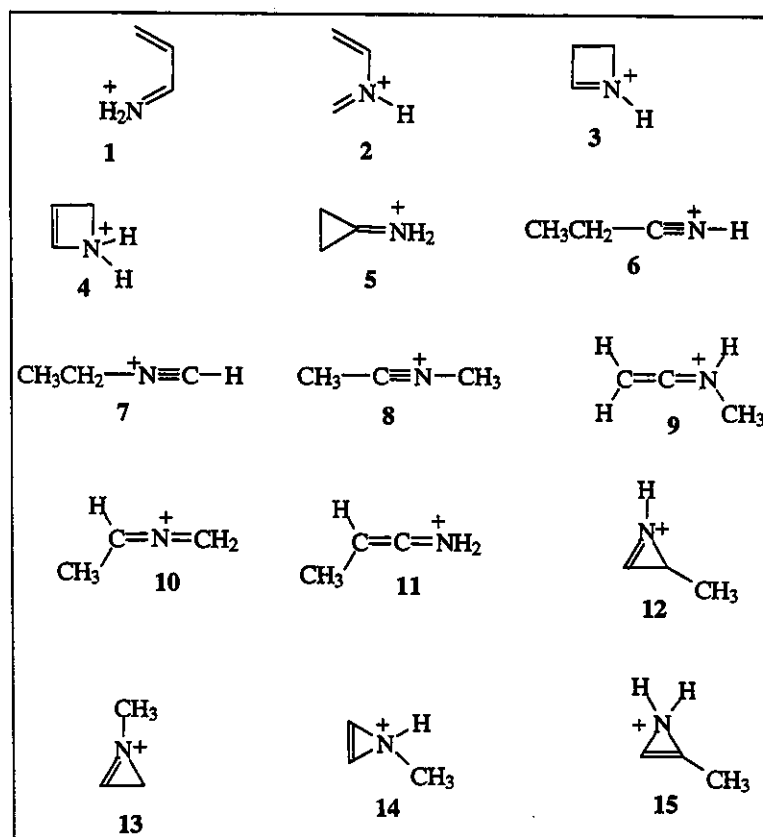


Esquema 4: Possíveis mecanismos de isomerização do íon molecular da alilamina

A isomerização da alilamina ionizada para os dois íons distônicos $\text{CH}_3\text{C}^+\text{HCH}=\text{NH}_2^+$ e $^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{NH}_2^+$ não deve, no entanto, alterar a estrutura do fragmento de m/z 56, uma vez que ambos devem perder $\text{H}^\cdot$ formando o íon **1** (Esquema 4). A perda de $\text{H}^\cdot$ a partir do íon imínio $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{NH}^\cdot+$ deve formar outro isômero, o íon **6**. A formação deste, porém, é descartada pela sua reatividade frente ao isopreno. O íon autêntico **6**, formado pela protonação da propionitrila, reage com isopreno exclusivamente por transferência de próton,^[32b] enquanto que o íon de m/z 56 da alilamina é muito menos reativo, formando um único aduto de intensidade moderada.^[32b]

Uma vez formados, os íons **1** e **2** poderiam eventualmente se isomerizar para outras estruturas $C_3H_6N^+$ possivelmente mais estáveis.^[36] É necessário, portanto, analisarmos a estabilidade desses íons na fase gasosa. Para isso, cálculos ab initio ao nível G2^[37] foram realizados para as 15 estruturas isoméricas mais prováveis de fórmula

$C_3H_6N^+$ (Esquema 5 e Tabela 1). No nível G2, o íon **1** é o isômero mais estável, enquanto que o íon **2** é o quarto mais estável, com uma energia 12.8 kcal/mol acima de **1**.



Esquema 5: Possíveis isômeros de fórmula $C_3H_6N^+$

Tabela 1: Energia total e relativa dos isômeros $C_3H_6N^+$

Íon	Energia G2 (hartree)	Energia Relativa (kcal/mol)
1	-172.05712	Zero
2	-172.03674	12.8
3	-172.03505	13.8
4	-172.01971	23.5
5	-172.02237	21.8
6	-172.04231	9.3
7	-172.02887	17.7
8	-172.05543	1.1
9	-171.94382	71.1
10	-171.97686	50.4
11	instável	--
12	-171.98661	44.2
13	-171.98717	43.9
14	-171.99807	37.1
15	-171.99481	39.1

O íon **11** não é estável ao nível G2 e os íons **3-5** e **12-15** possuem uma energia maior que **1** e **2**. Portanto, as isomerizações endotérmicas para essas estruturas podem ser excluídas. Somente os íons **6** e **8** são mais estáveis que **2** e, portanto, a isomerização de **2** para essas estruturas deve ser avaliada. A formação de **6** a partir de **2**, no entanto, pode ser descartada devido as suas diferentes reatividades anteriormente discutidas. Já a isomerização **2** → **8** deve apresentar uma energia de ativação bastante alta uma vez que tal processo passa por intermediários de alta energia, como o $CH_2=CH-N^+-CH_3$,^[36] fazendo com que a formação de **8** só ocorra em condições bastante energéticas.

Portanto, os cálculos G2 sugerem que os íons **1** e **2** são termodinâmica e cineticamente estáveis na fase gasosa, isto é, eles se encontram em poços de potenciais que impedem a sua isomerização em condições pouco energéticas.

Uma vez caracterizada a formação e a estabilidade dos íons **1** e **2**, reações íon/molécula desses íons com vários alcenos, cetonas, nitrilas e sulfóxidos foram realizados (Tabela 2).

Em geral, duas reações competitivas ocorrem: (i) formação de aduto e (ii) transferência de próton e a subsequente formação do dímero ligado por próton do reagente neutro. Descreve-se a seguir as reatividades dos cátions **1** e **2** para os vários dienófilos empregados.

Alcenos – Tanto **1** como **2** são praticamente inertes frente aos alcenos “não ativados” etileno e ciclohexeno (Tabela 2). No entanto, a ativação da dupla ligação por grupos ciano e acetil favorece a formação de aduto de **1** e **2** com acrilonitrila e metil vinil éter.

Reatividades bastante distintas dos íons **1** e **2** foram observadas nas reações com estireno e isopreno. O íon **2** é bastante reativo frente ao estireno, formando exclusivamente um intenso aduto (m/z 160, Figura 3b). Já o íon **1** reage, sob as mesmas condições, de forma limitada com o estireno, sendo que muitos dos íons reagentes sobrevivem às colisões (Figura 3a). O aduto de m/z 160 e o íon correspondente à perda de 29u deste (m/z 131) são observados com baixa abundância. Resultados semelhantes foram observados em reações com isopreno (Tabela 2).

Tabela 2: Produtos iônicos das reações de **1** e **2** com vários dienófilos neutros

<i>m/z</i> (Abundância Relativa)					
Neutro	Íon	Aduto	Neutro Protonado	Dímero de Próton	Outros Produtos
CH ₂ =CH ₂	1	-	-	-	-
	2	-	-	-	-
Ciclohexeno	1	-	-	-	-
	2	-	-	-	-
CH ₂ =CH-Ph	1	160 (37)	-	-	131 (100)
	2	160(100)	-	-	-
CH ₂ =C(CH ₃)CH=CH ₂	1	124(15)	81(100)	-	-
	2	124(100)	81(8)	-	-
CH ₂ =CH-C(=O)-CH ₃	1	126(100)	71 (2)	141 (47)	-
	2	126 (82)	71(3)	141 (100)	-
CH ₂ =CH-C≡N	1	109(100)	-	107 (31)	-
	2	109(100)	-	107(53)	-
CH ₂ =CH-O-CH ₃	1	128(36), 82(32)	-	-	101 (100)
	2	82(100)	-	-	101 (22)
CH ₃ -C≡N	1	97(100)	42(1)	83(27)	-
	2	97(100)	42(9)	83(65)	-
(CH ₃) ₂ -C=O	1	114(100)	59(2)	117(64)	-
	2	114(100)	59(5)	117(52)	-
CH ₃ -C(=O)-CH ₂ F	1	132 (100)	-	153 (12)	-
	2	132 (100)	-	153 (10)	-
CH ₃ O-C(=O)-CH ₃	1	130(100)	-	149(6)	-
	2	130(100)	-	149(8)	-
(CH ₃ O) ₂ -C=O	1	146(100)	91(1)	181(26)	-
	2	146(100)	91(13)	181(22)	-
CH ₃ -C(=O)-Cl	1	-	-	-	43(100)
	2	-	-	-	43(100)
(CH ₃) ₂ -S=O	1	134(95)	79(2)	157(100)	-
	2	134(1)	79(13)	157(100)	-
Cl ₂ -S=O	1	-	-	-	83(100), 85(33)
	2	-	-	-	83(100), 85(33)

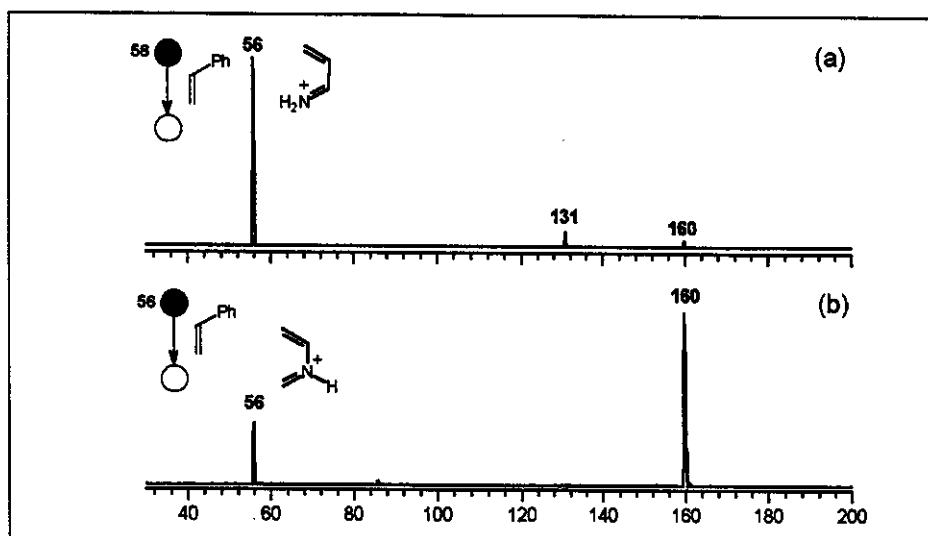


Figura 3: Espectro de duplo estágio (MS^2) dos produtos da reação dos íons **1** e **2** (m/z 56) com estireno. O íon de m/z 160 corresponde ao produto de cicloadição [$4^+ + 2$]

Em reações com etil vinil éter, os íons **1** e **2** também mostraram uma reatividade bastante distinta. Nas reações com o íon **2** (Figura 4b), nenhum aduto intacto é observado e um íon de m/z 82 correspondente à perda de etanol do aduto é o produto mais intenso. Reações do íon **1** com etil vinil éter (Figura 4a) ocorrem, novamente, de forma limitada. O aduto intacto (m/z 128) e o fragmento de perda de etanol (m/z 82) apresentam baixa intensidade, enquanto que o produto secundário de transferência de próton (m/z 101) predomina.

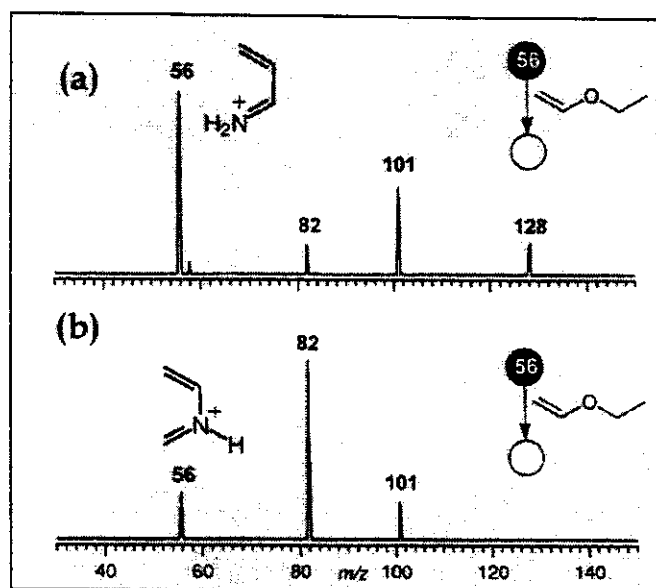
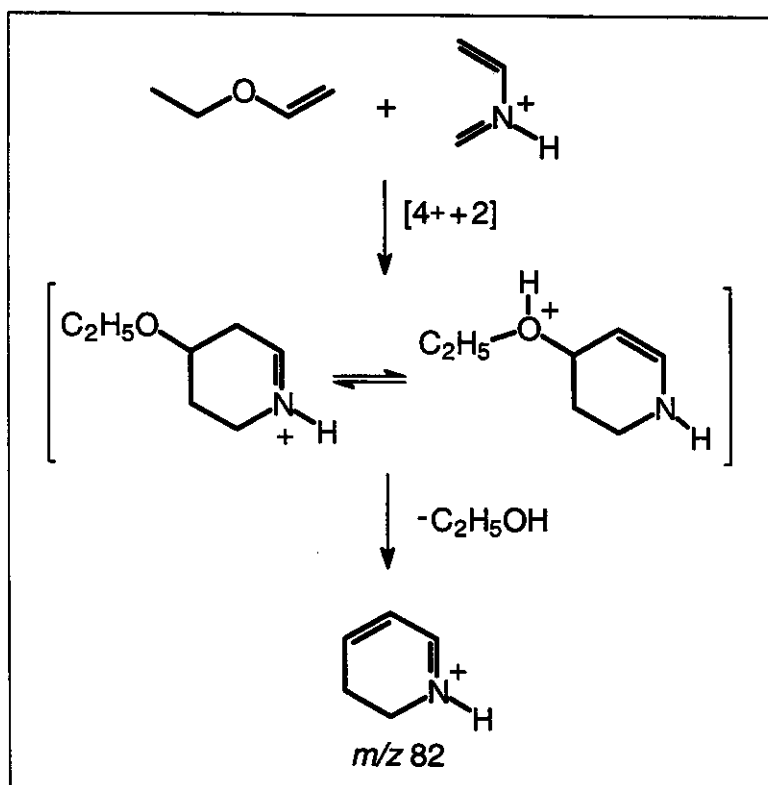


Figura 4: Espectros MS^2 de produtos da reação de **1** (a) e **2** (b) com etil vinil éter

No caso particular da reação de **2** com etil vinil éter, são obtidas evidências experimentais para a cicloadição polar $[4^+ + 2]$. A formação do íon de m/z 82, resultante da rápida perda de etanol a partir do aduto recém formado, é facilmente explicada se assumirmos que ocorre uma cicloadição (Esquema 6).



Esquema 6: Mecanismo de perda de etanol a partir do cicloaduto formado pela reação de **2** com etil vinil éter

Experimentos de MS^3 mostram que o íon de m/z 82 é bastante resistente à fragmentação, um comportamento condizente com a sua esperada estrutura cíclica, estabilizada por ressonância (Esquema 6). A marcante diferença na reatividade de **1** e **2** com etil vinil éter, assim como a perda de etanol a partir do cicloaduto de **2**, mostram que esta reação apresenta um grande potencial para o diagnóstico estrutural tanto de vinil éteres como de azabutadienos protonados, como verificado recentemente.^[38]

Nitrilas – Duas nitrilas foram estudadas: a acrilonitrila (já discutida anteriormente) e a acetonitrila, que reage extensivamente por formação de aduto com **1** e com **2** (Tabela 2). O íon **1** apresenta uma reatividade ligeiramente superior quando se compara a intensidade dos adutos com o produto de transferência de próton.

Cetonas e Ésteres – Adutos e produtos de transferência de próton são formados nas reações de **1** e **2** com cetonas e ésteres (Tabela 2). A acetona reage por

transferência de próton e formação de aduto, enquanto que os adutos predominam na reação com fluoroacetona, acetato de metila e dimetilcarbonato. Nenhum aduto é observado em reações com cloreto de acetila.

Sulfóxidos – As diferenças na reatividade química de **1** e **2** com DMSO são marcantes. Enquanto **1** (Figura 5a) forma um aduto abundante de m/z 134, **2** reage predominantemente por transferência de próton (m/z 79 e 157, Figura 5b). Reações de **1** e **2** com cloreto de tionila, em analogia às reações com cloreto de acila, produz somente SOCl^+ de m/z 83 como produto minoritário.

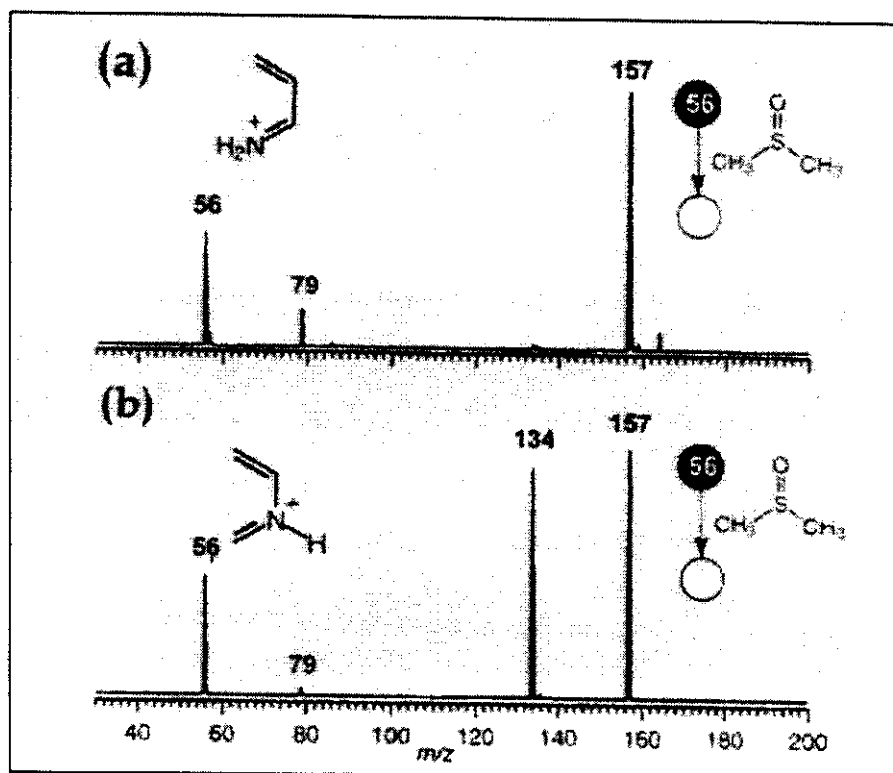
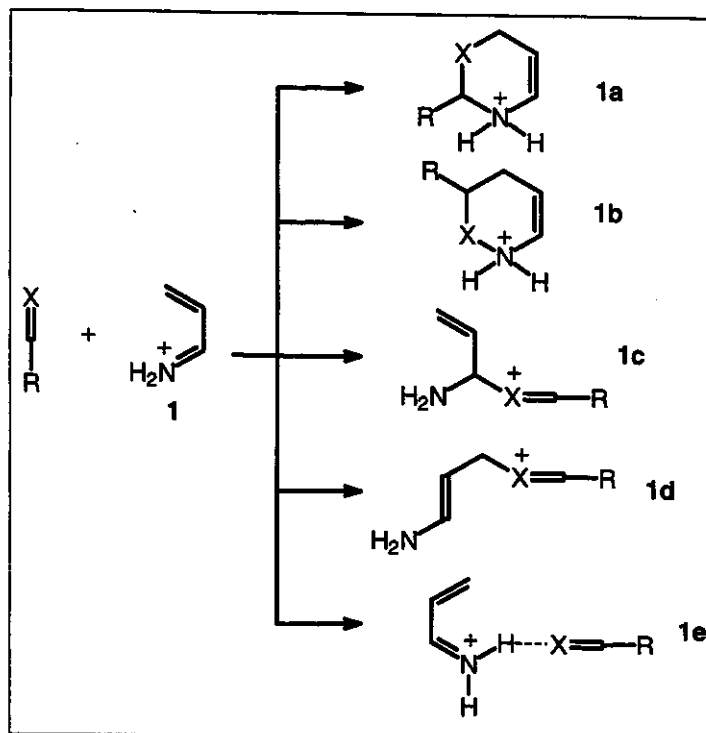
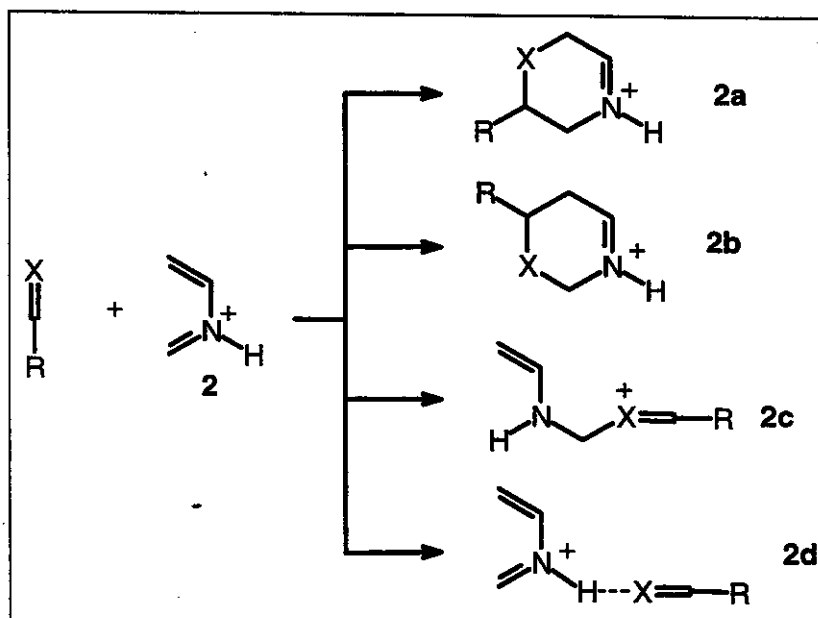


Figura 5: Espectros MS^2 de produtos da reação de **1** (a) e **2** (b) com dimetil sulfóxido

Como mostrado nos esquemas 7 e 8 para um reagente neutro de estrutura geral R-C=X , os adutos observados podem representar várias estruturas diferentes. Estas são os dois cicloadutos orto (**1a** e **1b**) e para (**1b** e **2b**), o produto de adição nucleofílica simples (**1c,d** e **2c**) e os complexos ligados por ligação de hidrogênio (**1e** e **2d**).

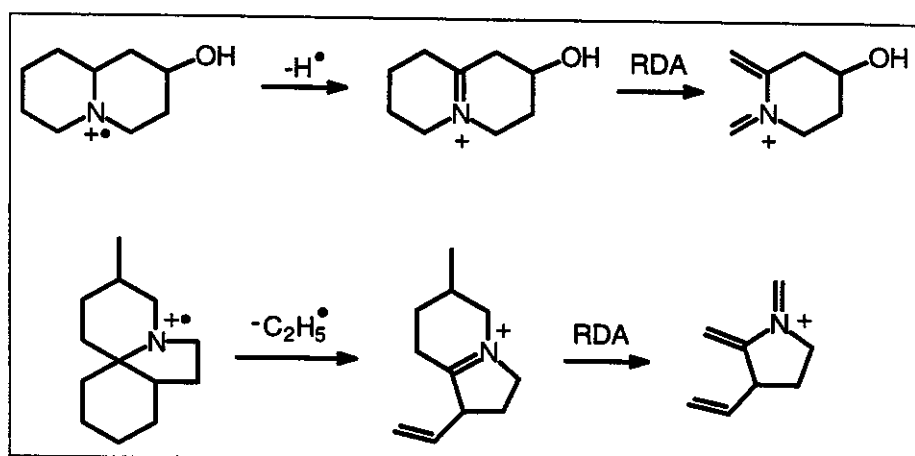


Esquema 7: Possíveis estruturas dos adutos formados nas reações entre o íon **1** e os vários dienófilos



Esquema 8: Possíveis estruturas dos adutos formados nas reações entre o íon **2** e os vários dienófilos

Para se determinar a estrutura dos adutos observados nas reações íon/molécula, experimentos de dissociação induzida por colisão (CID) a 15 eV com argônio foram realizados. Porém, os adutos formados se dissociam por perda do reagente neutro, regenerando o íon original. Esta dissociação não fornece, portanto, evidências em favor de algum dos produtos possíveis. Essa ambiguidade acontece porque a dissociação por retro-adição é o comportamento esperado tanto para os produtos de ciclização como os de adição simples. Muitos cicloadutos de azabutadienos protonados, formados pela dissociação de alcalóides e outros heterocíclicos de nitrogênio, fragmentam extensivamente por retro Diels-Alder^[39] como mostrado no Esquema 9 para a 2-hidroxiquinolizidina^[40] e um heterocíclico relacionado com alcalóides de eritrina.^[41]



Esquema 9: Mecanismos de dissociação da 2-hidroxiquinolizidina e um heterocíclico relacionado com alcalóides de eritrina

A dissociação dos adutos levando à regeneração de **1** e **2** também é consistente com a formação de complexos íon/molécula, uma vez que os azabutadienos neutros têm uma afinidade por próton maior que os dienófilos empregados (ver discussão adiante). Assim, os azabutadienos protonados serão favorecidos na dissociação dos complexos íon/molécula.

Considerando-se a informação estrutural limitada resultante dos experimentos de CID, cálculos *ab initio* ao nível MP2/6-31G(d,p)//6-31G(d,p) foram realizados (Tabela 3).

Tabela 3 : Energias totais (hartree) e relativas (aos reagentes iniciais em kcal/mol) calculadas ao nível MP2/6-31G(d,p)//6-31G(d,p)

Dienófilo Neutro	Reagentes (1+Neutro)	1a	1b	1c	1d	1e	Reagentes (2+Neutro)	2a	2b	2c	2d
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-O-CH=CH}_2$	-403.57302 zero	403.64702 -46.4	403.64899 -47.7	403.59517 -13.9 instável	403.59322 -12.7 instável	403.60517 -20.2 ^a	-403.54963 zero	-403.66230 -70.7	-403.66207 -70.6	-403.58146 -20.0	-403.58522 -22.3 ^a
$\text{CH}_2=\text{CH-CN}$	-342.18365 zero	342.22522 -26.1	342.23564 -32.6	-	-	342.21873 -22.0 ^c	-342.16026 zero	-342.25343 -58.5	-342.25415 -58.9	instável	-342.19931 -24.5 ^c
$\text{CH}_2=\text{CH-COCH}_3$	-402.39902 zero	402.47451 -47.4 ^d	-	-	-	402.43555 -22.9 ^d	-402.37563 zero ^d	-402.48463 -68.4	-	-	-402.41508 -24.8 ^e
$\text{CH}_2=\text{CH-Ph}$	-480.54543 zero	480.58094 -22.3	-	instável	480.54789 -1.5	-	-480.52341	-	-480.59440 -44.5	-480.51078 +7.9	-
$\text{CH}_3\text{-C(=O)-CH}_3$	-364.43316 zero	364.46581 -20.5	364.40575 -17.2	instável	364.43810 -0.9	364.47264 -24.8	-364.40977 zero	-364.47118 -38.5	-364.47261 -41.7	instável	-364.45198 -26.5
$\text{CH}_3\text{FC(=O)CH}_3$	-463.43306 zero	463.46573 -20.5	-	-	-	463.47652 -27.3	-463.40967 zero	-	-463.47253 -39.4	-	-463.45677 -29.5
$\text{CH}_3\text{O-C(=O)-CH}_3$	-439.46837 zero	439.48915 -13.0	-	-	-	439.51500 -29.3	-439.44498 zero	-	-439.50022 -34.7	-	-439.49901 -33.9
$\text{CH}_3\text{O-C(=O)-OCH}_3$	-514.51310 zero	514.51880 -3.6	514.45643 +35.6	instável	514.50339 +6.1	514.53363 -12.9	-514.48971 zero	-514.52007 -19.1	-514.52426 -21.7	instável	-514.53755 -30.0
CH_3CN	-304.22440 zero	304.23114 -4.2 instável	304.21437 +6.3 instável	instável	304.23005 -3.5	304.25951 -22.0	-304.20101 zero	-304.24891 -30.1	-304.25423 -33.4	-304.22756 -16.7	-304.23988 -24.4
$(\text{CH}_3)_2\text{S=O}$	-724.02606 zero	-	-	724.06312 -23.3	724.06204 -22.6	724.07412 -30.2	-724.00267 zero	-724.01160 +5.6	instável	-724.05223 -31.1	-724.05835 -34.9

Os cálculos mostram que os cicloadutos $[4^+ + 2]$ de **1** e **2** com os alcenos ativados ($\text{CH}_2=\text{CHCN}$, $\text{CH}_2=\text{CHCOCH}_3$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}=\text{CH}_2$ e $\text{CH}_2=\text{CHPh}$) são os produtos termodinamicamente mais estáveis. Para o etil vinil éter, cujas evidências experimentais apontam para a formação de cicloaduto, as reações de cicloadição são -47.7 (**1**) e -70.7 (**2**) kcal/mol exotérmicas, enquanto que o segundo processo mais favorecido termodinamicamente – a formação de complexos íon/molécula – é consideravelmente menos exotérmicos (-20.2 e -22.3 , respectivamente). Além disso, a dissociação por perda de etanol a partir de **2a** (Esquema 6) é endotérmica por apenas 23.3 kcal/mol, sendo o processo resultante ainda exotérmico por -47.1 kcal/mol (Figura 6). Portanto, a alta exotermicidade da reação de vinilação explica a rápida dissociação por perda de etanol do cicloaduto de **2** com etil vinil éter.

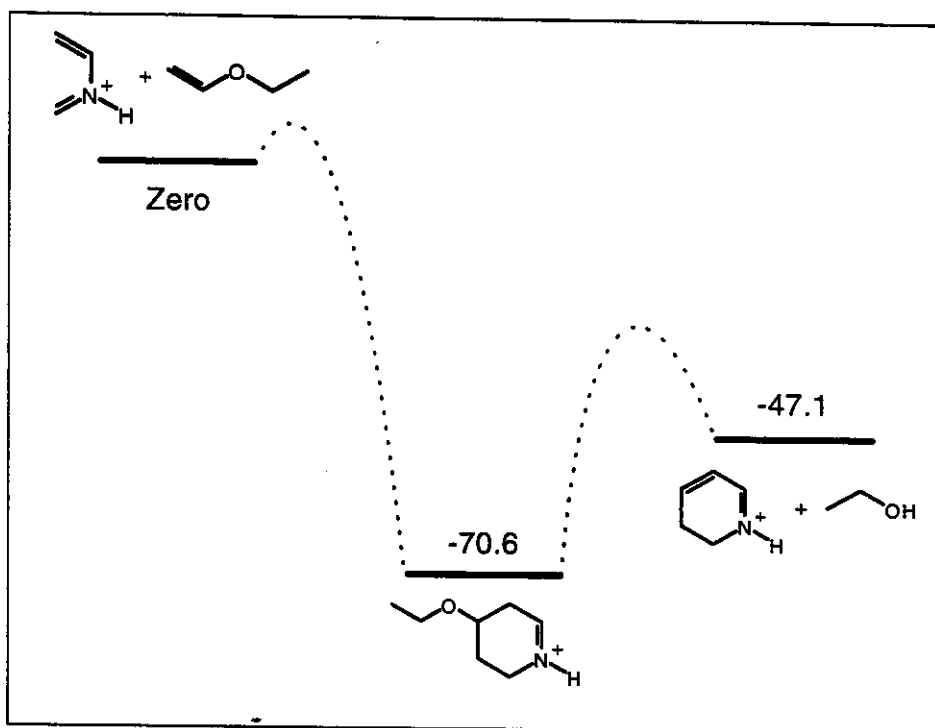


Figura 6: Diagrama de energia potencial para a reação do 2-azabutadieno protonado e etil vinil éter

Os resultados dos cálculos para as reações com os dois ésteres e DMSO (dienófilos pobres em solução) são também claros. As energias relativas (Tabela 3)

sugerem que os complexos íon/moléculas são formados nas reações de ésteres e DMSO com **1** e **2**, pois estes constituem os produtos termodinamicamente mais favorecidos. Os cálculos mostram que estes complexos são fracamente ligados, resultado da afinidade protônica muito maior dos azabutadienos, que também dirige a fragmentação exclusiva desses complexos para **1** e **2**. Cálculos ao nível G2 predizem uma afinidade protônica para o 1-aza-1,3-butadieno e 2-aza-1,3-butadieno de 218.5 e 211.5 kcal/mol,^[42] respectivamente, valores consideravelmente mais altos que os dos compostos neutros empregados.^[43]

Para as cetonas (acetona e fluoroacetona) e acetonitrila, os cálculos sugerem que o complexo íon/molécula **1e** seja formado para **1** enquanto que para **2** os produtos mais estáveis são os cicloadutos **2a,b** (Tabela 3). No entanto, as diferenças em exotermicidade das reações competitivas são pequenas, na faixa de 5-10 kcal/mol. Essas pequenas diferenças de energia estão dentro do erro dos cálculos, especialmente se considerarmos que nem o ZPE nem os erros de sobreposição de bases (BSSE)^[44] foram estimados.

CONCLUSÕES

As formas N-protonadas dos dois azabutadienos mais simples, isto é, o 1-aza-1,3-butadieno (**1**) e o 2-aza-1,3-butadieno (**2**) são facilmente acessíveis, além de cinética e termodinamicamente estáveis na fase gasosa. Os íons **1** e **2** são caracterizados pelas suas reatividades distintas com estireno, isopreno, etilviniléter e DMSO, o que contrasta com seus comportamentos indistinguíveis em dissociações induzidas por colisão. Enquanto **1** e **2** são inertes em reações com etileno e ciclohexeno, **2** reage por formação de aduto com alcenos ativados por grupos tanto doadores como retiradores. De acordo com os cálculos ab initio, esses adutos constituem cicloadutos formados através de cicloadições ou ciclizações.

Complexos fracamente ligados, espécies comuns na fase gasosa,^[45] são formados em reações de **1** e **2** com ésteres e de **2** com DMSO. Adutos abundantes são formados nas reações de **1** e **2** com cetonas e nitrilas, mas a natureza desses adutos – cicloadutos, complexos íon/molécula ou produtos de adição simples – não pôde ser determinada pelos dados experimentais e teóricos obtidos.

O cicloaduto formado na reação entre o etil vinil éter e **2** é instável e se dissocia rapidamente por perda de etanol formando um produto intenso de m/z 82 correspondente à adição de C_2H_2 . Esta nova e eficiente reação de vinilação mostra grande no diagnóstico estrutural tanto de azabutadienos protonados como de enol éteres.

Capítulo 2

Monofluoração de Compostos Heteroaromáticos de Cinco
Membros [46]

INTRODUÇÃO

Compostos organofluorados são relativamente inertes, com alta resistência térmica e mecânica. Apresentam ainda apresentam inúmeras aplicações, tais como lubrificantes, revestimentos, propelentes, refrigerantes, solventes, extintores de fogo, anestésicos, drogas, substitutos sanguíneos, corantes, cristais líquidos, surfactantes e compostos agroquímicos.^[47] Compostos fluorados são importantes também no desenvolvimento de novas drogas, pois mostram maior eficácia terapêutica e melhor atividade farmacológica. A fluoração de compostos orgânicos muda drasticamente as suas propriedades; aumenta-se a estabilidade térmica e oxidativa, altera-se os efeitos eletrônicos e aumenta-se a lipofilicidade, além do flúor mimetizar o hidrogênio em termos estéricos.^[48]

A perfluoração de compostos orgânicos (substituição completa de C-H por C-F) é geralmente de simples execução, mas a monofluoração seletiva e controlada, especialmente para substituições regio e estereoseletivas, é uma tarefa geralmente muito difícil. Muitos agentes fluorantes são muito vigorosos, e a perda de HF a partir dos intermediários é muito fácil e exotérmica.^[49]

Agentes de fluoração funcionam como fontes nucleofílicas (F^-) ou eletrofílicas (F^+) de flúor. Agentes nucleofílicos como os fluoretos de metais alcalinos, fluoretos de tetralquilamônio, hidrofluoreto de polipiridínio, tetrafluoreto de enxofre e dietilamino-trifluoreto de enxofre (DAST) são conhecidos e empregados há bastante tempo.^[50] Já os agentes de fluoração eletrofílicos têm sido desenvolvidos mais recentemente.^[51] Promovendo o ataque eletrofílico em centros ricos em elétrons, eles oferecem uma alternativa quando outras fontes de flúor falham. Flúor, o elemento mais eletronegativo, tende a não se comportar como um eletrófilo, porém vários agentes de fluoração eletrofílicos têm sido desenvolvidos retirando-se carga negativa do flúor por efeitos indutivos ou colocando-se ótimos grupos abandonadores adjacentes ao flúor, ou ainda pela combinação destas duas estratégias.^[51] Hipofluoretos de acetila (CF_3COOF), CF_3OF

e CaSO_4F e compostos com ligações N-F como N-fluorpiridínio, N-fluorperfluorpiridina e dihidro-N-fluor-2-piridona são agentes de fluoração eletrofílicos típicos.^[51] O gás F_2 , apesar de sua alta reatividade, toxicidade e tendência de reagir como um radical, também têm sido usado como um bom agente de fluoração eletrofílico.^[52]

Mesmo não sendo uma tarefa fácil, métodos de monofluoração seletiva têm sido desenvolvidos para a maioria das classes de compostos orgânicos incluindo os alcanos, álcoois, cetonas, anéis benzênicos, haletos e aminas.^[53] A fluoração de anéis aromáticos de cinco membros, no entanto, tem sido muito mais difícil de realizar. A síntese de apenas alguns compostos heteroaromáticos de cinco membros sob condições controladas tem sido realizada por duas vias principais: (i) ciclização de dienos e dienófilos fluorados e (ii) fluoração direta do anel. Alguns 3-fluorpirróis, 3-fluorhidróxi-pirróis, 3-fluorfuranos e 2-fluortiofenos têm sido sintetizados por ciclização de dienos fluorados.^[54] A fluoração direta do anel aromático, uma rota sintética mais simples e conveniente é, no entanto, muito menos seletiva e forma, geralmente, compostos perfluorados, compostos hidro/dihidro ou ambos. A monofluoração controlada é ainda mais difícil e somente em poucos casos foram sintetizados compostos heteroaromáticos de cinco membros monofluorados. Usando CsF , Lemaire e colaboradores^[55] sintetizaram 3-fluoro-tiofeno a partir de 2-bromo-3-cloro-tiofeno. Usando F_2 diluído em He, Fornarini e colaboradores^[56] realizaram a monofluoração em baixos rendimentos (0.7-6.2%) de N-metilpirrol, de tiofeno e alguns de seus derivados alquilados. Vários furanos e pirrol, no entanto, quando submetidos à mesma reação de fluoração, não formaram produtos monofluorados. Nenhuma síntese de furanos e pirrol fluorados é descrita na literatura.

Na fase gasosa, a formação de vários agentes potenciais de fluoração eletrofílicos potenciais é facilmente realizada. Estas espécies têm sido testadas^[57] e a transferência F^+ observada em alguns casos. Dillard e Troster^[57a] realizaram a primeira fluoração eletrofílica (transferência de F^+) na fase gasosa. Eles usaram SF_5^+ para transferir F^+ para NH_3 e várias aminas, e íons R_nNSF_m^+ foram formados após a eliminação simples e dupla de HF. Bohme e colaboradores^[57b] também observaram a transferência de F^+

para S_2F_{10} . Mais recentemente, Cipollini e colaboradores^[57c] mostraram que flúor ionizado (F_2^+) transfere F^+ para argônio, CO e N_2 e Grandinetti e colaboradores^[57d,e] usaram íons NF_2^+ para ativar CO via fluoração iônica, usando subsequentemente o íon produto altamente eletrofílico FCO^+ para promover carbonilações inéditas de ligações C-H inertes em benzeno e tolueno e de ligações N-H em NH_3 . Sparrapan e colaboradores^[57f] reagiram íons SF_n^+ ($n=1-5$) com O_2 , CO, CO_2 , H_2O , N_2O e com benzeno, acetonitrila e piridina,^[57g] mas transferências de F^+ não foram observadas. Ao contrário, o íon SF^+ reage com O_2 e N_2O por abstração de O formando FSO^+ e com benzeno por troca de H por SF^+ , ocorrendo assim, a funcionalização da ligação inerte C-H do benzeno formando fluoreto de benzenosulfonila ionizado ($C_6H_5-SF^+$).^[57g] Wong e colaboradores^[57h] reagiram SF_3^+ com várias piridinas e mas transferências de F^+ não foram observadas. Ao contrário, adutos de piridina e SF_3^+ e dímeros foram formados em grande abundância.

Observa-se, porém, que o íon SF_3^+ apresenta uma energia de eliminação de F^+ relativamente baixa (176 kcal/mol)^[58] e deve ser, de acordo com uma recente escala de poder oxidativo,^[59] um agente de fluoração em potencial.

Neste trabalho, explorou-se portanto a potencial reatividade dos íons SF_3^+ frente à vários compostos heterocíclicos aromáticos de cinco membros.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

A Figura 7 exemplifica para o 2-metilfurano (Figura 7a), 2-metiltiofeno (Figura 7b) e N-metilpirrol (Figura 7c), o espectro de produtos da reação do íon SF_3^+ com os compostos heteroaromáticos (M). Estes espectros mostram somente a formação de dois principais produtos de reações competitivas (Esquema 10): (i) abstração de elétron que gera M^+ e (ii) transferência de F^+ que gera MF^+ .

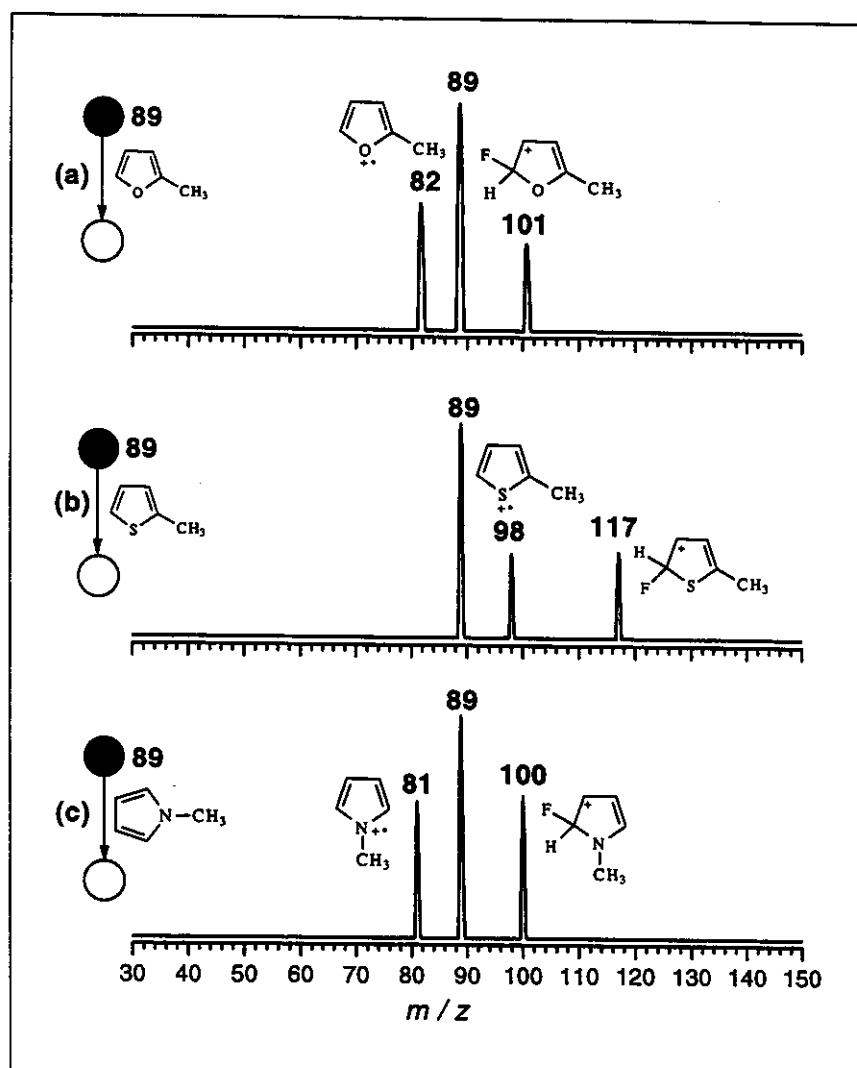
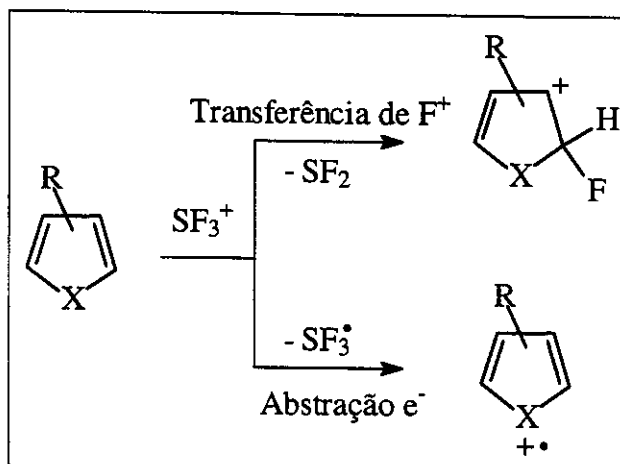


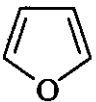
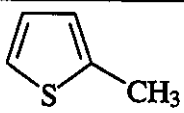
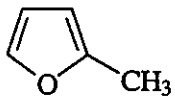
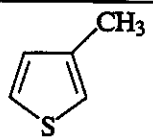
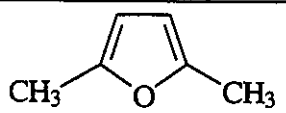
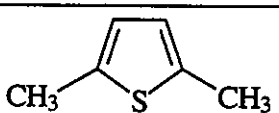
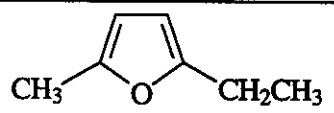
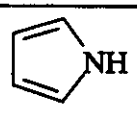
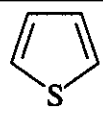
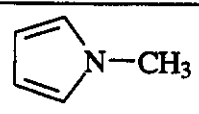
Figura 7: Espectros MS^2 de produtos da reação de SF_3^+ (m/z 89) com 2-metilfurano (a), 2-metiltiofeno (b) e N-metil pirrol (c)



Esquema 10: Produtos de reação entre o íon SF_3^+ e compostos heteroaromáticos de cinco membros

A Tabela 4 resume os espectros obtidos pela reação de SF_3^+ com todos os compostos heteroaromáticos estudados, assim como os valores de potencial de ionização (PI) destes compostos. A Tabela 4 mostra, pela listagem da razão da intensidades $(MF^+)/ (M^+)$, a reatividade relativa dos compostos heterocíclicos (M) nessas reações competitivas.

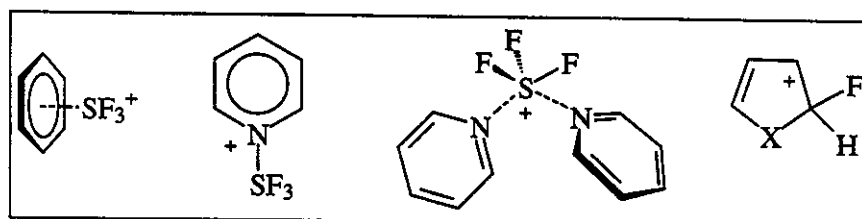
Tabela 4: Razão dos produtos de transferência de F^+ e abstração de elétron (MF^+/M^+) e potencial de ionização (PI) dos compostos heterocíclicos

Composto	Razão F^+/M^+	PI (eV)	Composto	Razão F^+/M^+	PI (eV)
	0,81	8,90		1,04	8,61
	0,69	8,38		0,91	8,84
	0,58	7,80		0,97	8,10
	0,21			0,10	8,02
	0,68	8,85		1,05	7,94

A substituição de H por grupos alquila no furano, tiofeno e pirrol resulta em uma maior densidade eletrônica na nuvem π , levando, portanto, à uma maior nucleofilicidade e uma menor energia de ionização (PI) (Tabela 4), favorecendo tanto a reação de abstração de elétrons como a de transferência de F^+ . Para o furano, a razão $(MF^+)/ (M^+)$ diminui de 0,81 para 0,21 quando da substituição por grupos alquila. Portanto, a substituição de H por grupos alquila em furanos favorece preferencialmente a abstração de elétrons (M^+) para os furanos. Já para os tiofenos, a substituição de H por grupos alquila favorece preferencialmente a reação de transferência de F^+ e a razão $(MF^+)/ (M^+)$ aumenta de 0,68 para próximo de 1,0. De todos os compostos heteroaromáticos investigados, o pirrol é o que apresenta a menor energia de ionização e, conseqüentemente, o maior rendimento do produto de abstração de elétrons com uma razão $(MF^+)/ (M^+)$ de 0.10. Porém, para o N-metilpirrol, apesar de sua energia de

ionização ser ainda menor que a do pirrol, a reação de transferência de F^+ é substancialmente favorecida e a razão $(MF^+)/ (M^+)$ aumenta para 1.05. Em solução, a mesma tendência foi observada: usando F_2 diluído em He, Fornarini^[56] conseguiu fluorar N-metilpirrol mas não o pirrol.

Os íons SF_3^+ apresentam uma reatividade drasticamente diferente com benzeno, piridina e compostos heteroaromáticos de cinco membros. O SF_3^+ não transfere F^+ nem para o benzeno nem para a piridina. Ele reage com benzeno por complexação π formando um aduto fracamente ligado (Esquema 11).^[57g] Com piridina, o SF_3^+ forma um aduto de adição no nitrogênio e esse aduto reage posteriormente com uma segunda molécula de piridina para formar um dímero fracamente ligado (Esquema 11).^[57g] No entanto, como mostram os resultados deste trabalho, o SF_3^+ não forma adutos com heteroaromáticos de cinco membros, mas reage por abstração de elétrons e, o mais interessante, por fluoração eletrofílica formando o respectivo composto monofluorado na sua forma protonada (Esquema 11).



Esquema 11: Produtos de reação do SF_3^+ com benzeno, piridina e compostos heteroaromáticos de cinco membros

Para entendermos essa mudança drástica na reatividade do SF_3^+ , cálculos ab initio ao nível Becke3LYP/6-311++G(d,p) permitiram elaborar os diagramas de energia potencial das reações do SF_3^+ com benzeno, piridina e furano (Figura 8).

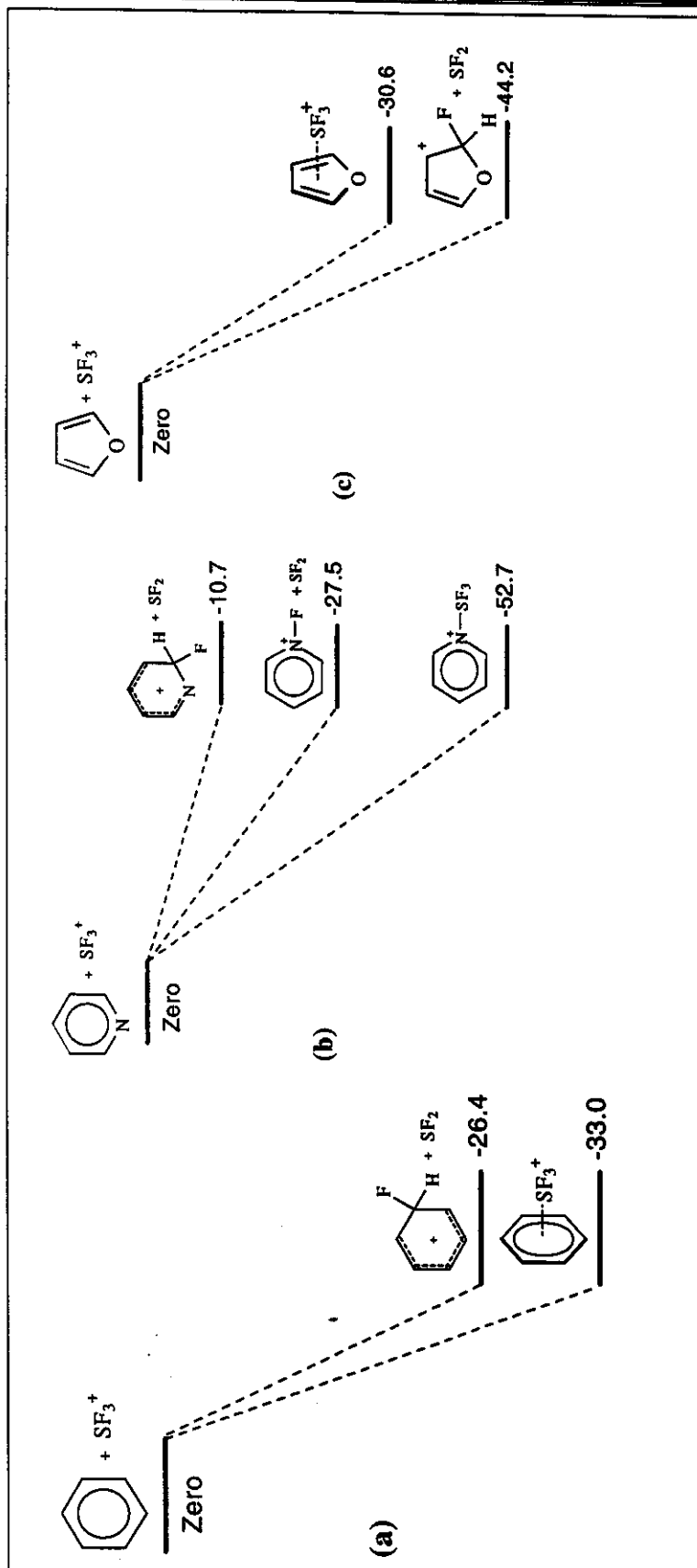
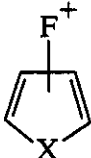
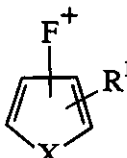
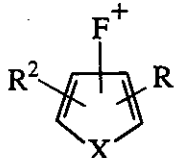


Figura 8: Diagrama de energia potencial para as reações do SF_3^+ com benzeno, piridina e furano calculadas ao nível Becke3LYP/6-311++G(d,p). As energias totais em hartrees são: benzeno: -232.31124, (benzeno + F)⁺: -331.85033, (benzeno + SF_3)⁺: -929.76015, piridina: -248.35121, N-F⁺ piridina: -347.89211, C2-F⁺ piridina: -347.86538, (piridina + SF_3)⁺: -945.83179, furano: -230.08784, (furano + F)⁺: -329.65531, (furano + SF_3)⁺: -927.53325, SF_2 : -597.89946, SF_3^+ : -697.39655.

Para o benzeno (Figura 8a), tanto a complexação do SF_3^+ quanto a transferência de F^+ são bastante exotérmicas, mas a complexação é mais exotérmica e termodinamicamente favorecida. Similarmente para a piridina (Figura 8b), a coordenação no nitrogênio do SF_3^+ e a transferência de F^+ tanto para o anel como para o nitrogênio são exotérmicas, mas a coordenação do SF_3^+ no nitrogênio é mais favorecida e bem mais exotérmica. Nenhum complexo de coordenação π estável foi encontrado para a piridina. Para o furano (Figura 8c), tanto a formação do complexo de coordenação π (o complexo de coordenação no oxigênio não é estável) como a transferência de F^+ para o anel são exotérmicas, mas a transferência de F^+ se torna muito mais favorecida.

Cálculos ab initio ao nível MP2/6-311G(d,p)//6-311G(d,p) foram também usados para se investigar a regioseletividade da transferência de F^+ e a Tabela 5 mostra as energias totais e relativas de todos os possíveis produtos de transferência de F^+ . Como tem sido demonstrado também em vários estudos de adição eletrofílica de compostos heteroaromáticos de cinco membros em solução,^[60] os carbonos orto C2 e C5 são os sítios mais favorecidos para a adição de F^+ na fase gasosa.

Tabela 5: Energias totais e relativas dos isômeros dos produtos de transferência de F^+

Estrutura	X	R^1, R^2	Posição do Flúor	Energia Total (hartrees)	Energia Relativa (kcal/mol)
	O		1-	-328.52085	127.2
			2-	-328.72355	0
			3-	-328.69047	20.8
	S		1-	-651.27564	32.7
			2-	-651.32780	0
			3-	-651.31358	8.9
	NH		1-	-308.78804	69.0
			2-	-308.89806	0
			3-	-308.88109	10.7
	O	2-CH ₃	2-	-367.91184	5.3
			3-	-367.89057	18.6
			4-	-367.87884	26.0
			5-	-367.92028	0
	S	2-CH ₃	2-	-690.51130	3.8
			3-	-690.49948	11.3
			4-	-690.49604	13.4
			5-	-690.51742	0
		3-CH ₃	2-	-690.51509	0
			3-	-690.49643	11.7
			4-	-690.49783	10.8
			5-	-690.50938	3.6
		NCH ₃	2-	-348.07354	0
			3-	-348.05794	9.8
	O	2-CH ₃ , 5-CH ₃	2-	-407.10764	0
			3-	-407.07792	18.7
		2-C ₂ H ₅ , 5-CH ₃	2-	-446.27877	0
			3-	-446.24816	19.2
	S	2-CH ₃ , 5-CH ₃	4-	-446.24963	18.3
			5-	-446.27833	0.3
			2-	-729.70116	0
			3-	-729.68723	8.7

Experimentos de dissociação induzida por colisão (CID) também foram utilizados na elucidação estrutural dos produtos de transferência de F^+ (Tabela 6). Na Figura 9 estão exemplificados os espectros de CID para os produtos MF^+ do metilfurano, metiltiofeno e N-metilpirrol. Cabe ressaltar aqui que esses representam os primeiros dados espectrométricos do 2-fluorpirrol e dos quatro fluorfuranos em suas formas protonadas.

Tabela 6: Razões m/z e intensidade relativa (em parênteses) dos fragmentos iônicos obtidos nos espectros de CID MS^3 dos produtos de transferência de F^+ para os heterocíclicos de cinco membros.

Íon Produto (m/z)	Perda Neutra				
	HF	CX	CX + HF	H ₂ X	Outros
87	nenhum	59(100)	nenhum	nenhum	nenhum
101	81(4)	73(100)	53(53)	nenhum	nenhum
115	95(92)	87(31)	81(100)	nenhum	nenhum
129	109(34)	101(17)	81(100)	111(17)	73(100), 86(24)
103	nenhum	59(100)	53(15)	nenhum	nenhum
117	97(21)	73(83)	53(15)	83(100)	nenhum
117	97(29)	73(49)	nenhum	83(100)	nenhum
131	111(22)	87(14)	67 (7)	97 (100)	nenhum
86	nenhum	59(100)	nenhum	nenhum	nenhum
100	80(14)	59(100)	nenhum	nenhum	85(7), 55(21)

Como esperado para cátions de camada fechada, os fluor-heterocíclicos protonados se dissociam principalmente por perda de moléculas neutras. A perda de CX (X=O, S, NH e NCH₃) é favorecida e observada para todos os produtos (Tabela 6 e Figura 9). Assumindo uma fluoração no carbono C2 (e/ou C5) como esperado e

sugerido pelos cálculos ab initio, a perda de CX pode ser racionalizada pelos caminhos mostrados no Esquema 12, gerando cátions alílicos estabilizados por ressonância.

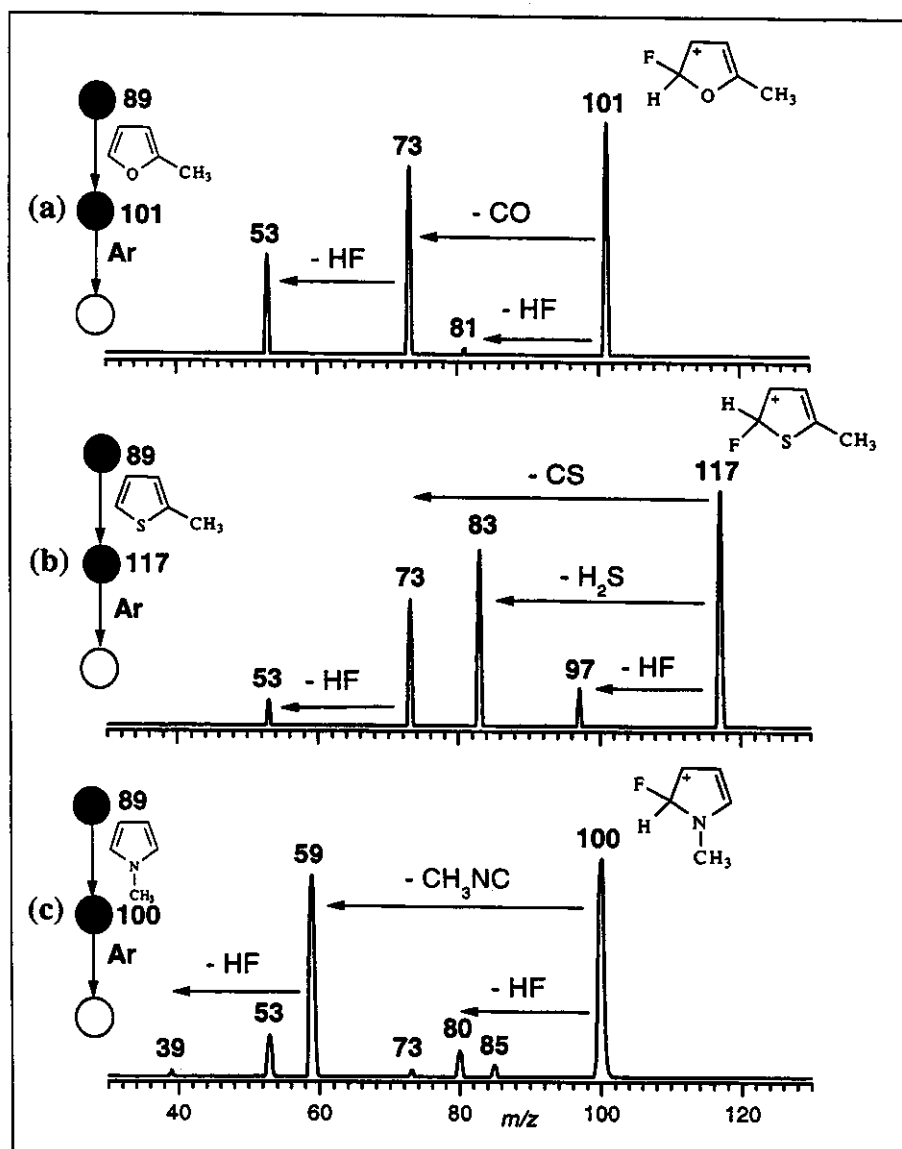
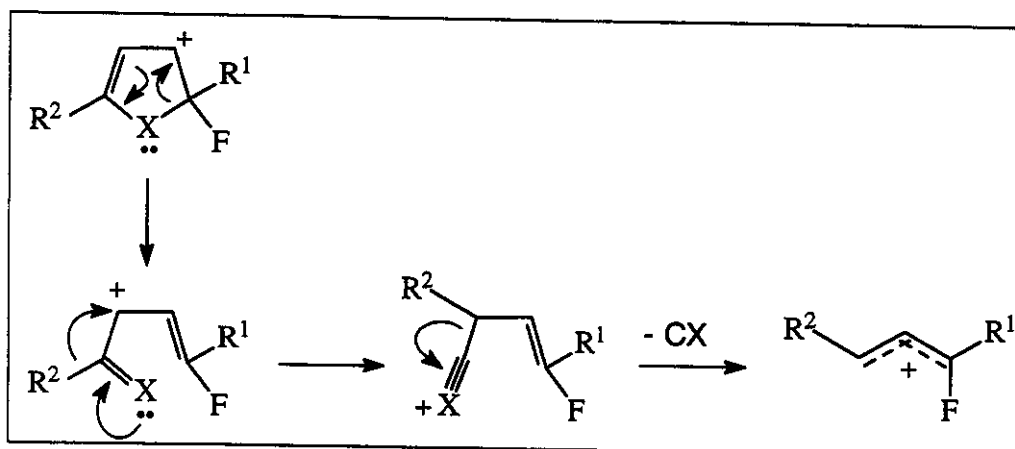
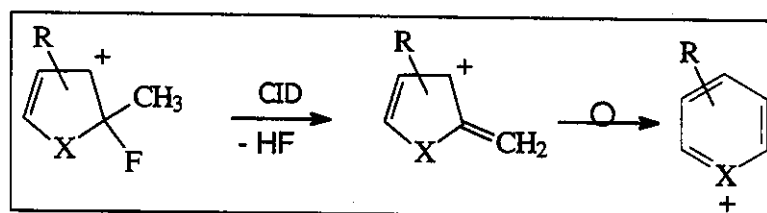


Figura 9: Espectros de CID dos produtos de transferência de F^+ do 2-metilfurano, 2-metiltiofeno e N-metilpirrol



Esquema 12: Mecanismo de dissociação dos produtos de transferência de F^+ por perda de uma molécula neutra de CX ($X=O, S, NH, NCH_3$)

A perda de CX seguida de HF somente é observada para os compostos contendo um grupo alquil, enquanto que a perda de HF também ocorre diretamente a partir do produto de transferência de F^+ . A perda de HF envolve, provavelmente, um H dos grupos alquil e no Esquema 13 propomos um mecanismo para essa perda. A rápida expansão do anel, um mecanismo amplamente aceito,^[61] deve ocorrer após a perda de HF gerando íons heteroaromáticos estáveis: pirílio, tiopirílio ou piridina protonada.

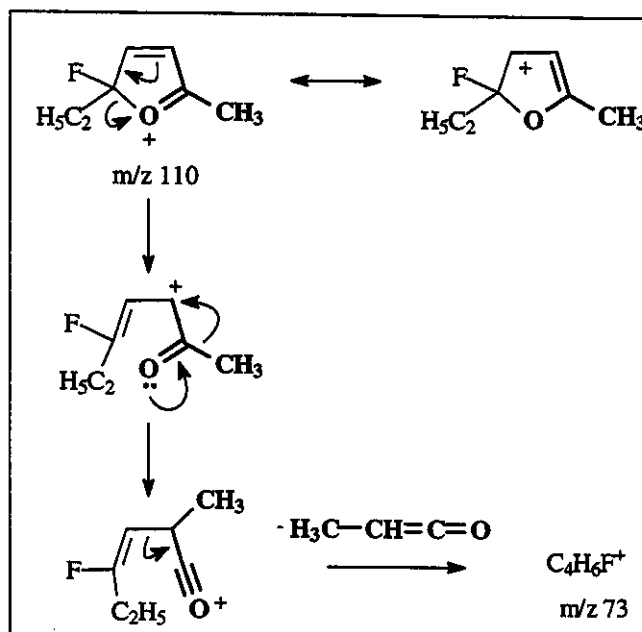


Esquema 13: Mecanismo de dissociação por perda de HF gerando íons aromáticos

Para os produtos de transferência de F^+ dos tiofenos substituídos (m/z 117 e 131), a perda de H_2S é o principal caminho de dissociação e a ausência de tal fragmentação para o fluortiofeno protonado sugere a participação dos grupos alquil na formação de H_2S .

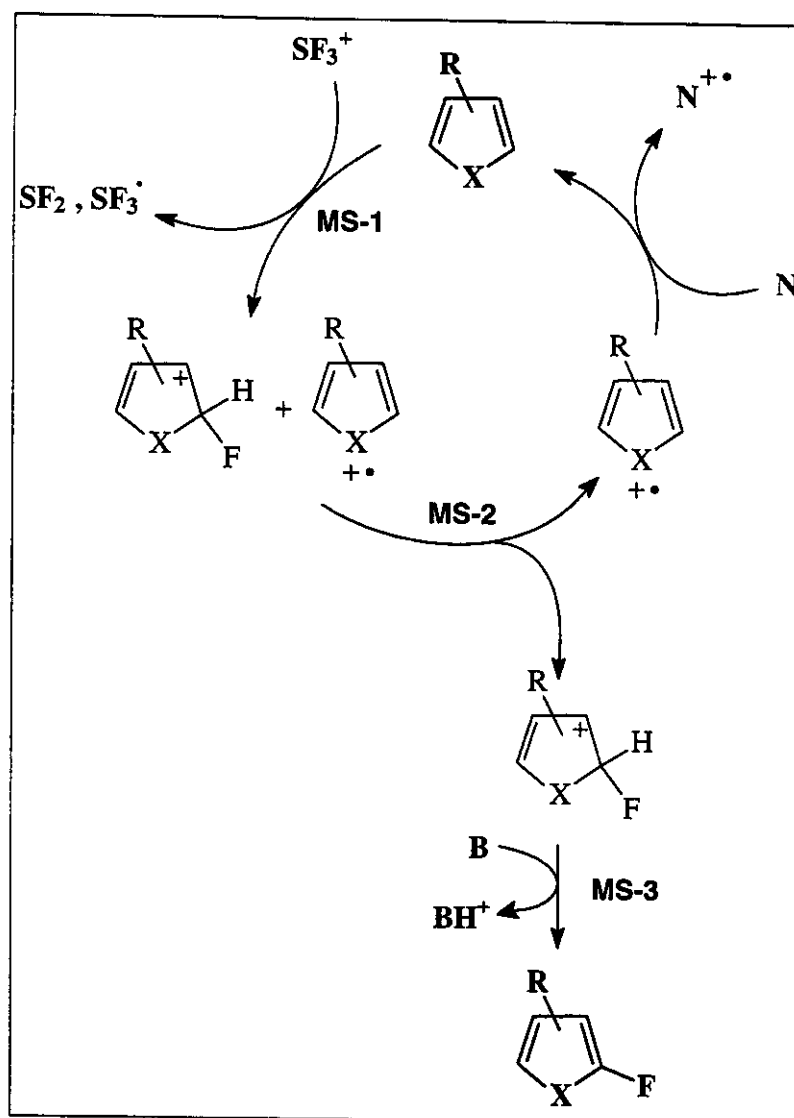
Particularmente para o 2-etil-5metil-fluorofurano protonado (m/z 129) o espectro de CID mostra um fragmento adicional de m/z 73 (Tabela 6) correspondente à perda de

uma molécula neutra de C_3H_4O . Como mostrado no Esquema 14, essa dissociação pode ser facilmente racionalizada assumindo que a adição de F^+ ocorre no C2, como sugerido pelos cálculos.



Esquema 14: Mecanismo de dissociação do produto de transferência de F^+ para o 2-etil-5metil-furano gerando o íon de m/z 73

Como a transferência de F^+ forma os heterocíclicos monofluorados nas suas formas protonadas, suas desprotonações através de uma segunda reação íon/molécula com uma base mais forte devem levar à síntese formal dos heterocíclicos fluorados neutros. Tais reações ainda representariam a primeira síntese do 2-fluorpirrol e dos quatro fluorfuranos. Como mostrado também no Esquema 15, as moléculas heterocíclicas ionizadas, formadas de modo competitivo pela abstração de elétrons, podem, em princípio, ser isoladas e re-neutralizadas por transferência de elétrons e recicladas na câmara de reação com SF_3^+ de modo a se obter o máximo rendimento possível para a fluoracão.



Esquema 15: Ciclo de reações da síntese dos heterocíclicos monofluorados neutros

Experimentos MS^3 foram, então, realizados para testar parcialmente o ciclo mostrado no Esquema 13 e para realizar a síntese do heterocíclico fluorado neutro. As etapas testando o ciclo de desprotonação são mostradas para o monofluortiofeno na Figura 10.

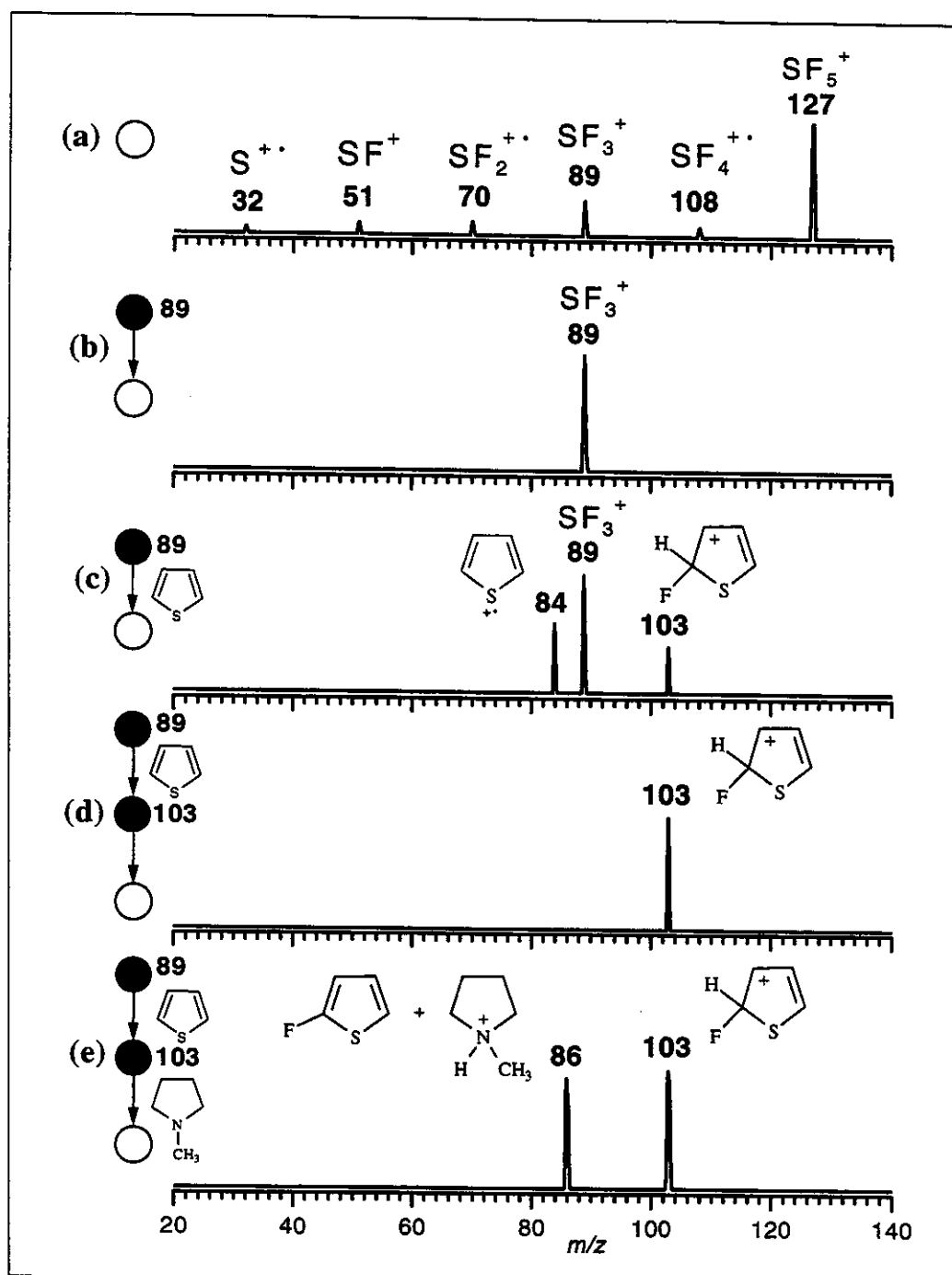


Figura 10: Espectros de massa resultante usados para testar parcialmente o ciclo mostrado no Esquema 15. (a) Geração dos íons SF_n^+ por EI do SF_6 ; (b) Seleção do íon SF_3^+ de m/z 89; (c) Reação do SF_3^+ com tiofeno gerando os produtos de abstração de elétron (m/z 84) e transferência de F^+ (m/z 103); (d) Seleção do produto de transferência de F^+ de m/z 103; (e) Reação do íon de m/z 103 com N-metilpirrolidina formado o produto de transferência de próton (m/z 86) e o produto final desejado: o 2-flúor-tiofeno.

Os íons SF_n^+ ($n=0-5$) são formados pela ionização por EI a 70 eV do SF_6 (Figura 10a); O reagente desejado é selecionado por massa em Q1 (Figura 10b) e em seguida reagido com tiofeno em Q2 gerando o fluortiofeno protonado de m/z 103 (Figura 10c); este íon é então selecionado em Q3 (Figura 10d) e reagido com N-metil pirrolidina em Q4 gerando a N-metil pirrolidina protonada de m/z 86 e o 2-fluortiofeno neutro desejado (Figura 10e). Experimentos similares foram realizados com sucesso para os outros flúor heterocíclicos protonados.

CONCLUSÃO

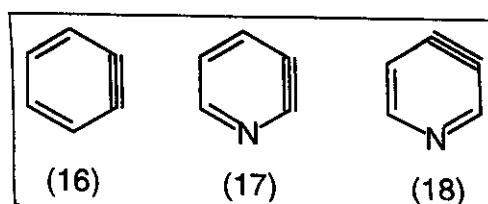
Em reações na fase gasosa, íons SF_3^+ transferem F^+ para compostos heterocíclicos de cinco membros. Os flúor heterocíclicos protonados então formados podem ser eficientemente desprotonados por uma segunda reação íon/molécula com uma base mais forte. Portanto, a substituição de ligações C-H por C-F é realizada e o SF_3^+ se mostra como um agente brando de fluoração na fase gasosa para compostos heterocíclicos aromáticos de cinco membros.

CAPÍTULO 3

**CÁTIONS PIRIDIL E PIRIMIDIL COMO ESPÉCIES ESTÁVEIS NA FASE
GASOSA**

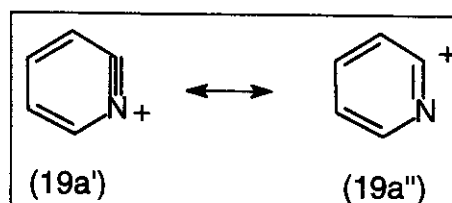
INTRODUÇÃO

O σ -benzino (**16**, Esquema 16), um intermediário chave em várias reações de compostos aromáticos, é o anel mais simples e comum.^[63] A descoberta do σ -benzino^[64] fez surgir o questionamento sobre a existência dos heteroarinos (hetarinos) e de como eles poderiam ser formados por manipulação química.^[65] Vários estudos têm estabelecido que hetarinos realmente existem: dois σ -azabenzinos neutros, isto é, o 2,3-piridino (**17**) e o 3,4-piridino (**18**) (Esquema 16) têm sido detectados e interceptados por várias reações características com intermediários reativos, particularmente em reações de substituição nucleofílica com haletos heteroaromáticos.^[65]



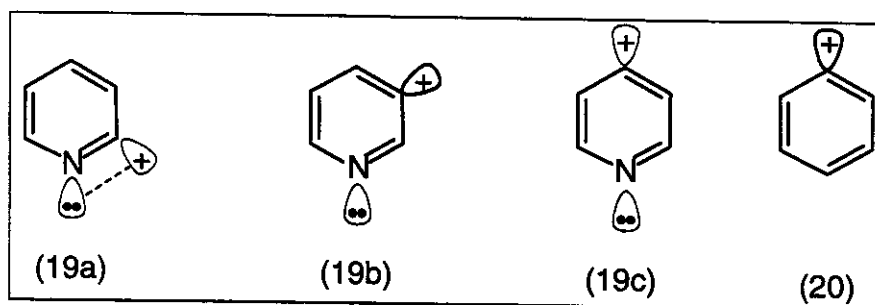
Esquema 16: Estruturas do σ -benzino (**16**), 2,3-piridino (**17**) e 3,4-piridino (**18**)

A substituição de um carbono desidrogenado do σ -benzino por um átomo de nitrogênio resulta no cátion 1-aza- σ -benzino **19a**, isto é, o cátion mesomérico 2-piridil **19a'**/**19a''** (Esquema 17). O íon **19a**, que é isoeletrônico com o σ -benzino, é uma espécie comum que participa como intermediário reativo em várias reações em fase condensada.^[66]



Esquema 17: Estruturas mesoméricas para o íon 2-piridil (**19**)

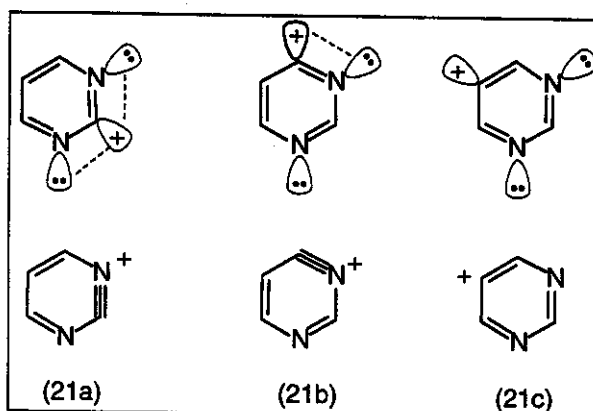
Tanto **19a'** quanto **19a''** são estruturas aromáticas de seis elétrons π , mas Kaufmann^[65a] usou a estabilidade relativamente maior do *o*-benzino (**16**), comparado ao do cátion fenila **20** (*o*-benzino protonado, Esquema 18), para prever a maior contribuição da forma mesomérica **19a'**. Em **19a'**, ao contrário de **19a''**, todos os átomos possuem octetos completos, conferindo assim, uma grande estabilidade. Além disso, em **19a**, o orbital cheio sp^2 do nitrogênio e o orbital vazio sp^2 do carbono estão adjacentes e coplanar. Portanto, a sobreposição dos orbitais é facilitada resultando em um orbital delocalizado que provavelmente aumenta a ordem de ligação N^+-C , favorecendo assim a estrutura **19a'**.



Esquema 18: Estruturas dos íons isômeros 2-piridil (**19a**), 3-piridil (**19b**) e 4-piridil (**19c**) e do cátion fenila (**20**)

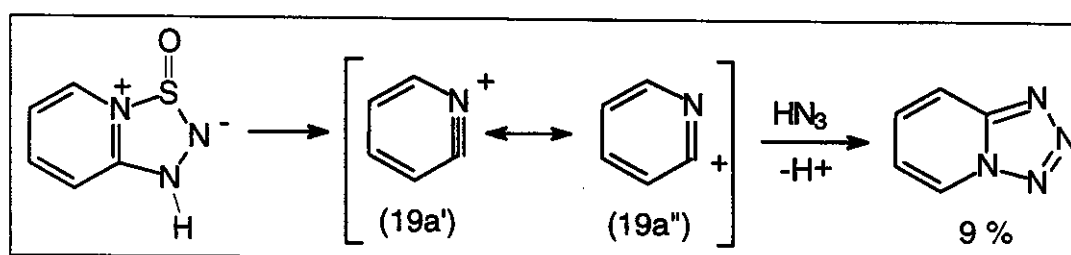
Os isômeros de posição e não conjugados **19b** e **19c** são isoeletrônicos com o *m*- e *p*-benzino, respectivamente. Portanto, eles podem ser chamados de íons *m*- e *p*-hetarinos. No entanto, nenhuma sobreposição de orbitais é esperada para **19b** e **19c**, que devem mostrar um caráter de carbocátion aromático e um comportamento químico similar ao do cátion fenila (**20**).

Uma sobreposição de orbitais também pode ser esperada para os íons 1,3- (**21a**) e 1,5-diazabenzênios (**21b**, Esquema 19). Desse modo, esses íons também devem mostrar uma estrutura e um comportamento *o*-hetarino pronunciados. Novamente, a sobreposição de orbitais não é possível para **21c**, e esse isômero não conjugado deve mostrar um comportamento de um carbocátion aromático.



Esquema 19: Estruturas dos cátions 2-pirimidil (**21a**), 3-pirimidil (**21b**) e 4-pirimidil (**21c**)

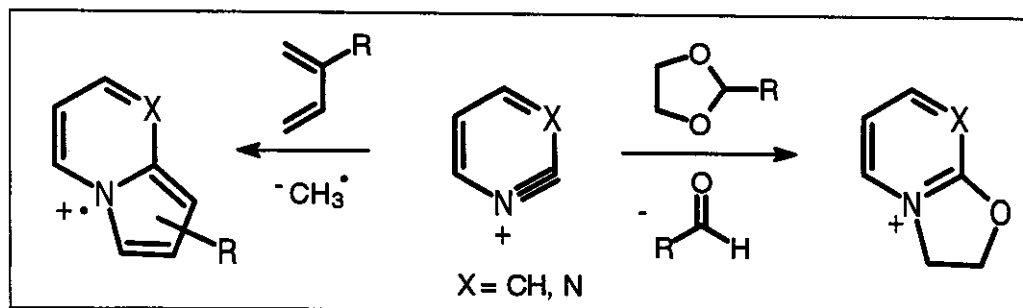
Embora longamente antecipado,^[67] nenhuma evidência experimental ou teórica conclusiva foi fornecida para a existência do caráter hetarino de **19a** (Esquema 16). Kaufmann e Marhan^[66b] interceptaram **19a** através de uma ciclização 1,3 com HN_3 , isolando tetrazolopiridina (Esquema 20), o que foi tido como uma indicativa de **19a'**. O rendimento foi, no entanto, muito baixo (9%). Bunnet e Singh^[66c] testaram o caráter arino de **19a** gerando-o na presença de antraceno e furano, dois dienos que reagem rapidamente por cicloadições de Diels-Alder com *o*-benzino.^[68] O íon **19a**, no entanto, não reagiu com antraceno de modo a formar cicloadutos.



Esquema 20: Formação da tetrazolopiridina através da geração *in-situ* dos cátions 2-piridil

Na fase gasosa, os íons isoméricos **19a-c** e **21a-c** são facilmente formados pela dissociação dos íons moleculares de, por exemplo, halopiridinas e halopirimidinas. Trabalhos anteriores^[21, 69] mostraram que os cátions 2-piridil (**19a**) e 2-pirimidil (**21a**) apresentam um comportamento químico distinto na fase gasosa. Tanto **19a** quanto

21a reagem extensivamente com dienos conjugados e cetais cíclicos por reações de anelação (Esquema 21), enquanto que seus isômeros mostram uma reatividade típica de carbocátions aromáticos, isto é, eles reagem principalmente por transferência de próton e abstração de H^- de modo análogo ao cátion fenila (**20**). No entanto, ambas as reações de anelação ocorrem, provavelmente, por etapas que não podem ser tidas como uma evidência nem a favor e nem contra a estrutura hetarina dos íons **19a** e **20a**.



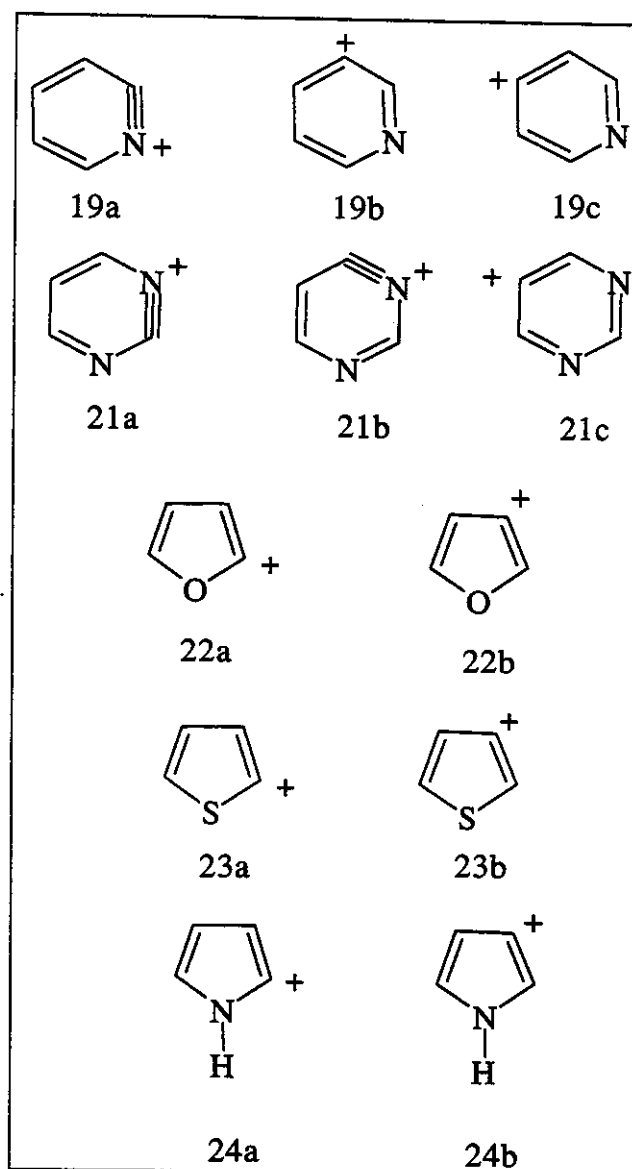
Esquema 21: Reações de anelação observadas para os cátions 2-piridil e 2-pirimidil

Neste trabalho, os cátions 2-piridil, 2-pirimidil e seus análogos de cinco membros foram gerados e suas estruturas foram estudas por experimentos de espectrometria de massas de múltiplo estágio assim como por cálculos ab initio. Esses estudos visam obter informações sobre o caráter hetarinos dos íons sob estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

A Tabela 7 compara os valores de energias relativas dos cátions **21-24** (Esquema 22) obtidas pelos cálculos ab initio ao nível CBS-Q^[70] enquanto que a Figura 11 mostra as respectivas estruturas otimizadas. Um maior caráter *o*-hetarino das estruturas **19a**, **21a** e **21b** seria sugerido pelos cálculos se eles mostrassem tanto uma ligação N^+-C

consideravelmente mais curta (portanto uma maior ordem de ligação) quanto energias relativamente menores do que as dos isômeros não conjugados.



Esquema 22: Estruturas dos íons 19-27

Tabela 7: Energias total (CBS-Q) e relativa dos íons hetarinos

Íon	Energia (hartree)	Energia Relativa (kcal/mol)
19a	-246.87383	0
19b	-246.84536	17.9
19c	-246.83730	22.9
TS_{19a-19b}	-246.74525	62.8
21a	-262.90487	9.1
21b	-262.90716	7.6
21c	-262.86306	35.2
21d	-262.91930	0
22a	-228.60087	0
22b	-228.59874	1.3
23a	-551.24413	8.7
23b	-551.25810	0
24a	-208.76774	2.3
24b	-208.77154	0

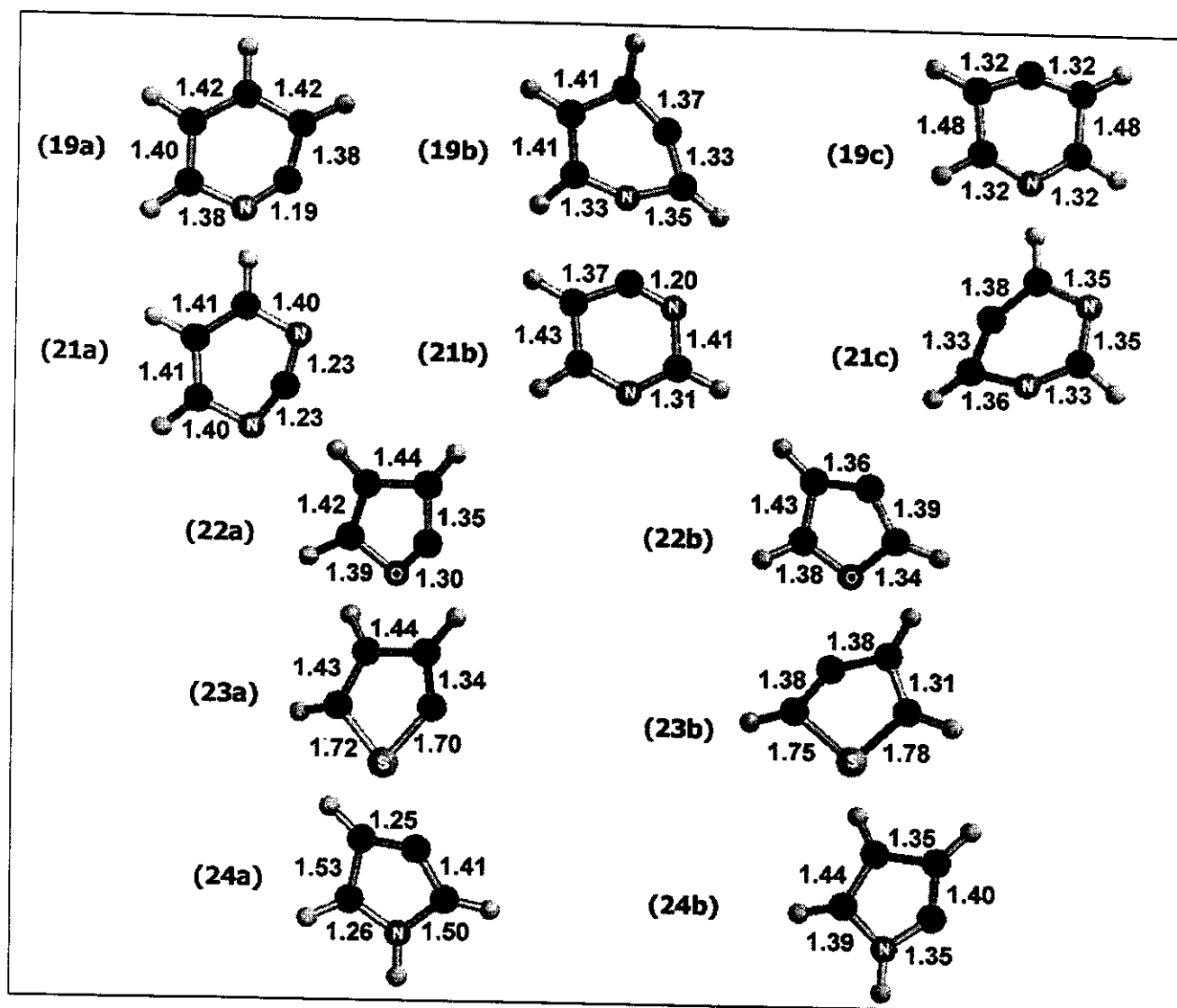


Figura 11: Geometrias otimizadas dos cátions **19-24** no nível CBS-Q

Realmente, a estabilidade extra antecipada para **19a**, **21a** e **21b** é nítida no nível CBS-Q. O íon **19a** é 17.9 e 22.9 kcal/mol mais estável que **19b** e **19c**, respectivamente (Tabela 7). Portanto, a extensão da estabilização extra causada pela sobreposição dos orbitais excede o efeito oposto de desestabilização causado pela presença de um átomo eletronegativo (N) adjacente a uma carga positiva (C^+).

Os íons **21a** e **21b** são ainda mais estabilizados pela sobreposição dos orbitais. Estes possuem energias eletrônicas similares que se encontram 26.4 e 27.8 kcal/mol

(Tabela 7) abaixo do isômero não conjugado **21c**, respectivamente. Portanto em **21a**, a presença de um segundo átomo de nitrogênio adjacente ao carbono positivo não resulta em uma estabilização extra em relação a **21b**, provavelmente devido ao efeito desestabilizador dos nitrogênios adjacentes ao carbono positivo.

As ligações N-C "sem cargas" de **19a**, **21a** e **21b** (Figura 11) são ligeiramente mais longas (1.38-1.41 Å) que a ligação N-C na piridina neutra (1.34 Å). No entanto, as ligações "carregadas" N-C⁺ são consideravelmente mais curtas (1.19-1.23 Å), com comprimentos de ligação muito próxima a uma ligação C≡N (1.17 Å). Portanto, as ligações N-C⁺ de **19a**, **21a** e **21b** são cerca de 0.11-0.15 Å mais curtas que uma ligação N-C aromática normal. Este efeito de encurtamento de ligação, resultante da sobreposição dos orbitais, é muito mais pronunciado que o observado para o *o*-benzino, cuja ligação C≡C é 0.05 Å mais curta que uma ligação C-C aromática normal.^[71]

As ordens de ligação para a ligação N-C⁺ também caracterizam as estruturas *o*-hetarinos de **19a**, **21a** e **21b**. Enquanto que uma ligação N-C aromática tem uma ordem de ligação de 1.5, as ligações N-C⁺ de **19a**, **21a** e **21b** apresentam ordens de ligações substancialmente maiores (2.04, 1.81 e 2.06, respectivamente).

A sobreposição de orbitais em **19a**, **21a** e **21b** também é evidente quando seus orbitais são comparados com os da piridina neutra. No 12º orbital da piridina neutra (Figura 12), os lobos internos e externos geram um orbital molecular (OM) simétrico e contínuo que contribuem significativamente para as ligações σ do anel. No entanto, nos OM's correspondentes dos íons *o*-hetrinos **19a** e **21a** (Figura 12), a sobreposição bastante efetiva dos lobos externos dos orbitais atômicos do nitrogênio e do carbono removem a simetria, resultando numa grande densidade eletrônica entre os dois átomos, caracterizando a formação de uma ligação σ estabilizadora. Orbitais similares também foram observados para **21a**.

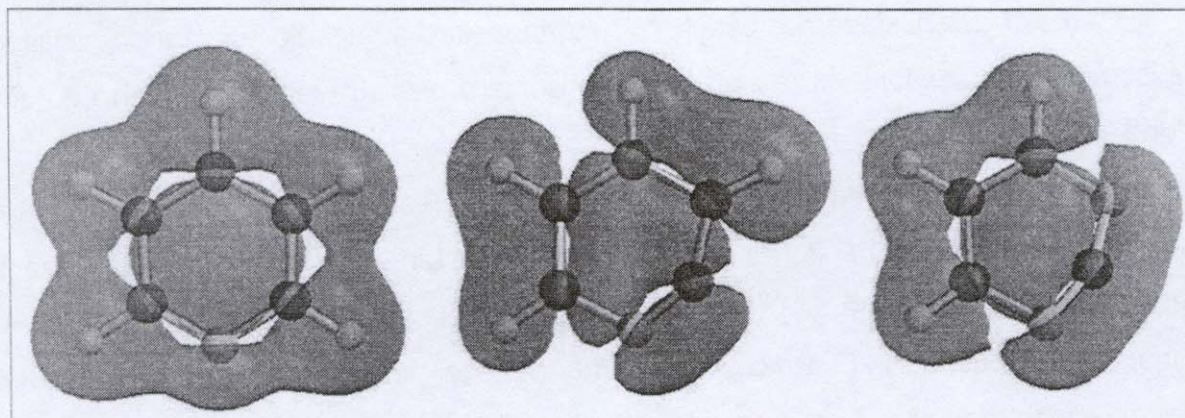
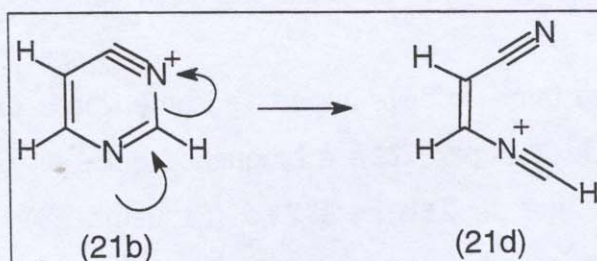


Figura 12: Décimo segundo orbital da piridina neutra, cátion 2-piridil (**19a**) e cátion 2-pirimidil (**21a**)

Embora **21b** mostre uma estrutura *o*-hetarina característica, com uma energia parecida com **21a**, os experimentos de reações íon/molécula de **21b** com dienos conjugados e acetais cíclicos,^[21] mostram que **21b** não reage por anelação como observado para **21a** (Esquema 21). Em experimentos de CID, **21b** apresenta uma dissociação diferenciada por perda exclusiva de HCN.^[21] A estrutura de **21b** permite que uma abertura de anel seja induzida pelo sítio positivo, levando à formação do isômero **21d** (Esquema 23). Uma abertura de anel similar para **21a** e **21c** é pouco provável, pois envolveria a formação de cátions vinílicos e nitrênios mais energéticos.^[21] Os cálculos CBS-Q mostram que a abertura de anel para **21b** é 7.2 kcal/mol exotérmica (Tabela 7), levando à formação de um isômero acíclico (**21d**) que é o mais estável entre os quatro isômeros $C_4H_3N_2^+$ aqui investigados.



Esquema 23: Mecanismo de abertura de anel da isomerização de **21b** para **21d**

A maior estabilidade dos cátions *o*-hetarinos abre a questão sobre a possibilidade da isomerização dos íons *meta* e *para* para o isômero *orto* através de um rearranjo de H ("ring walking").^[72] Para avaliarmos essa possibilidade, o estado de transição para a isomerização **19b** → **19a** (TS_{19b-19a}) foi calculado, e este mostrou ser 62.8 kcal/mol mais energético que **19b**. Portanto, uma barreira bastante alta impede a isomerização de **19b** para **19a** (Figura 13). O limiar de dissociação de **19b** por perda de HCN, no entanto, se encontra 13.1 kcal/mol acima da energia do estado de transição de transferência de H. Desse modo, a isomerização pode ocorrer para íons vibracionalmente excitados. Reações com dienos conjugados e acetais cíclicos sugerem, no entanto, que essa isomerização ocorre apenas em uma pequena extensão.

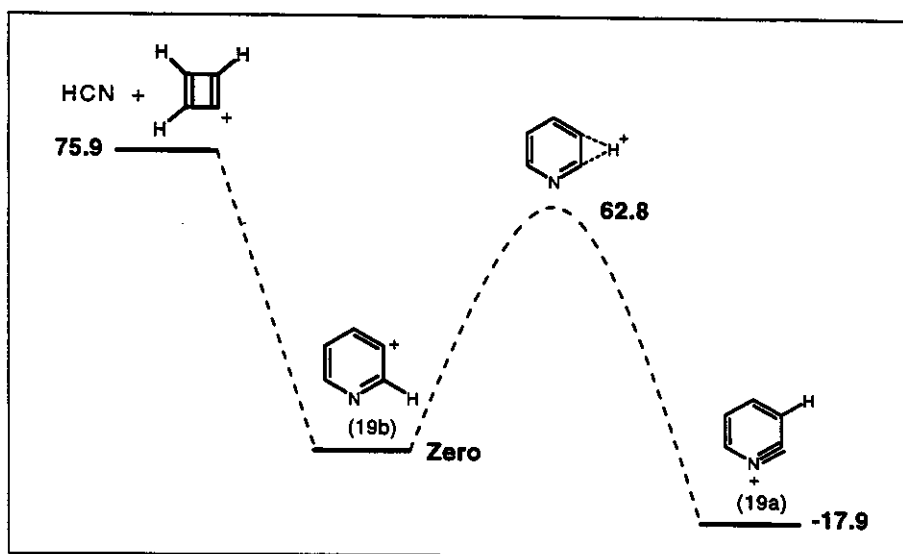
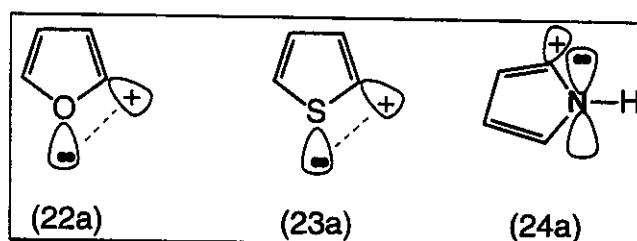


Figura 13: Diagrama de energia potencial para a isomerização de **19b** para **19a**

Uma barreira alta também deve impedir a isomerização de **21c** para **21b**. Além disso, a isomerização de **21b** para **21a** é bloqueada pelos nitrogênios 1,3 e impedida pela fácil abertura de anel de **21b** para **21d** (Esquema 23). Nas reações dos íons isoméricos **21** com dienos conjugados e acetais cíclicos,^[21,69] **21c** e **21b** mostram uma reatividade que exclui qualquer contribuição de **21a**, ou seja, nenhuma isomerização para **21a** ocorre.

A possibilidade da existência de estruturas hetaínas para os cátions de compostos heteroaromáticos de cinco membros também foi investigada. Para os cátions 2-furanil (**22a**) e 2-tiofenil (**23a**), o orbital sp^2 coplanar do oxigênio e enxofre pode sobrepor ao orbital vazio sp^2 do carbono adjacente (Esquema 24).



Esquema 24: Estruturas dos cátions **22a**, **23a** e **24a**

Portanto, **22a** e **23a** podem também, em princípio, apresentar um caráter hetaíno. Para o cátion 2-pirroil (**24a**), porém, tal sobreposição de orbitais não é esperada: o par de elétrons do átomo de nitrogênio participa da nuvem π aromática e está ortogonal ao orbital sp^2 vazio do carbono adjacente.

Para **22a** (Figura 11), a estrutura otimizada indica que a sobreposição de orbitais ocorre com uma eficiência moderada. A ligação $O-C^+$ (1.30 Å) é ligeiramente mais curta que uma ligação $O-C$ do furano neutro (1.38 Å). A sobreposição de orbitais, no entanto, não acarreta em uma estabilização da energia, uma vez que **22a** é somente 1.3 kcal/mol mais estável que **22b** (Tabela 7). Para **22a**, o forte efeito desestabilizante do oxigênio eletronegativo adjacente à carga positiva muito provavelmente cancela a estabilização conferida pela sobreposição moderada de orbitais.

Para **23a** (Figura 11), os comprimentos de ligação $S-C/S-C^+$ sugerem que nenhuma sobreposição de orbitais efetiva acontece. Para **24a**, a ligação $N-C^+$ (1.50 Å) é consideravelmente mais longa que a ligação $N-C$ (1.26 Å), que resulta da ausência de uma sobreposição de orbitais e do forte efeito desestabilizante do nitrogênio eletronegativo adjacente à carga positiva. Sem a sobreposição efetiva de orbitais, os

cátions **23a** e **24a** são ligeiramente menos estáveis que seus respectivos isômeros **23b** e **24b** (Tabela 7).

A maior estabilidade dos cátions *o*-hetarinos também foi verificada experimentalmente através de experimentos de "resfriamento" seguido de dissociação induzida por colisão (Figuras 14 e 15).

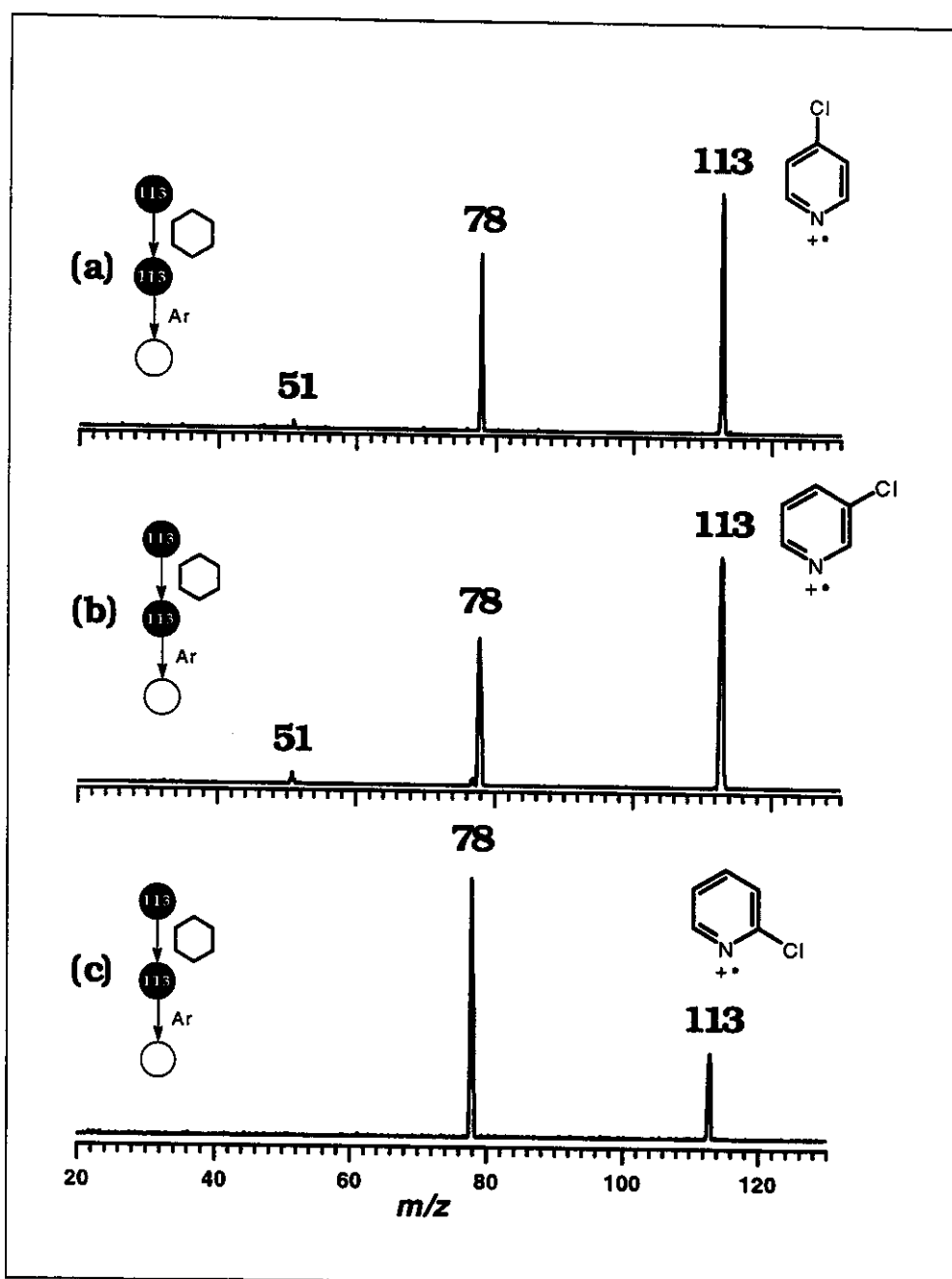


Figura 14: Espectros de CID MS³ dos cátions 2-, 3- e 4-pirimidil após o resfriamento com ciclohexano

O precursor isomérico (cloro piridinas e pirimidinas ionizadas) foi gerado por EI a 70 eV e selecionado por Q1. Para minimizar o efeito de uma possível energia interna, colisões com ciclohexano a energias próximas de zero eV foram realizadas

("resfriamento"). Os íons sobreviventes dessa colisão foram então dissociados por CID com argônio em Q4 a 15 eV. Tanto a 4-cloropiridina (Figura 14a) quanto a 3-cloropiridina (Figura 14b) se dissociam por perda de cloro gerando os íons **19c** e **19b** com abundâncias moderadas e bastante similares. Já a 2-cloropiridina (Figura 14c) se dissocia de forma extensa para formar **19a**.

A 2-cloropirimidina ionizada se dissocia única e exclusivamente por perda de cloro para formar **21a** de forma extensa (Figura 15a), enquanto que a 5-bromopirimidina se dissocia por duas perdas consecutivas de HCN, além da perda de bromo (Figura 15b).

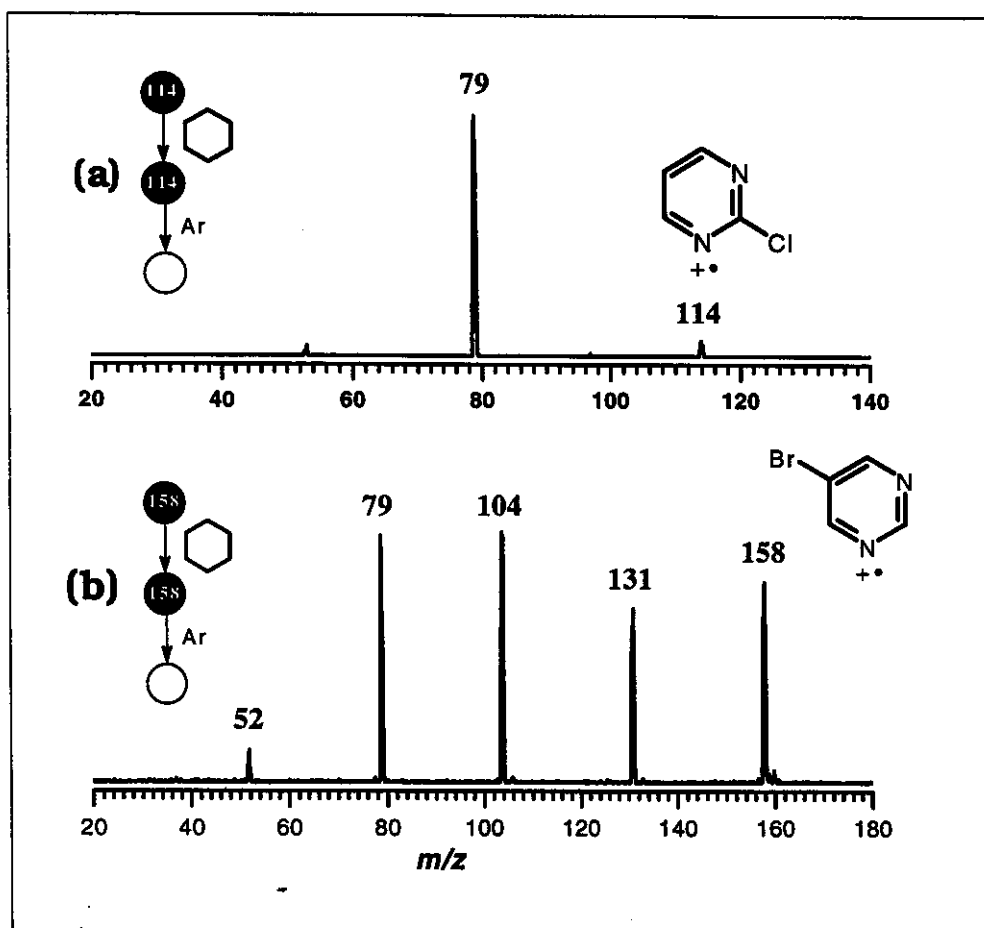


Figura 15: Espectros de CID MS³ dos íons moleculares da 2-cloro-pirimidina e da 5-bromo-pirimidina após o resfriamento com ciclohexano

Para que a análise dos resultados experimentais de dissociação anteriormente mostrados sejam válidos, deve-se assumir que a energia dos precursores não é substancialmente afetada pela localização do átomo de halogênio. Tal suposição é bastante razoável uma vez que cálculos ab initio mostram uma diferença em torno de 3.2 kcal/mol para as cloro piridinas.^[73] Os resultados dos experimentos de MS³, portanto, corroboram a existência de estruturas com pronunciado caráter *o*-hetarino.

CONCLUSÃO

Os cátions 2-piridil (**19a**) e 2-pirimidil (**21a**) são espécies estáveis na fase gasosa, na qual ambas mostram uma estrutura com um pronunciado caráter *o*-hetarino. O orbital sp² ocupado do nitrogênio tanto de **19a** quanto de **21a** se sobrepõe de maneira eficiente com o orbital sp² vazio e coplanar do carbono positivo adjacente. Tal interação resulta na delocalização da carga positiva, no aumento da ordem de ligação da ligação N-C⁺, no encurtamento da ligação N-C⁺ e estabiliza os íons *o*-hetarino **19a** e **21a** de 18-28 kcal/mol quando comparados com seus isômeros não conjugados. O íon 4-pirimidil (**21b**) também demonstra uma estrutura *o*-hetarino e uma substancial delocalização de elétrons, mas tanto os cálculos teóricos quanto seu comportamento químico sugerem que o íon sofra uma isomerização por abertura de anel para formar o isômero **21d** mais estável.

Capítulo 4

O Primeiro Cátion Radicalar
Distônico Não-Clássico^[6]

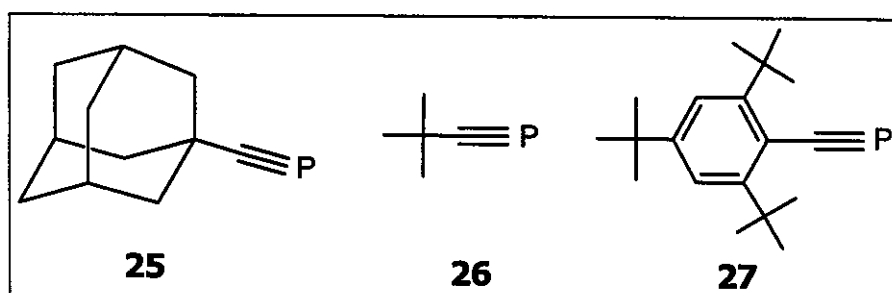
INTRODUÇÃO

Moléculas formadas por múltiplas ligações de carbono com fósforo e seus congêneros mais pesados foram, por um longo tempo, considerados inexistentes. Tentativas sem sucesso de sintetizar compostos com grupos funcionais $C=P$ e $C\equiv P$ foram racionalizadas pela regra da dupla ligação^[74] que, através de argumentos termodinâmicos, tais como uma fraca interação $p\pi-p\pi$ e grandes distâncias interatômicas, excluía compostos organofosforados com grupos funcionais $C=P$ e $C\equiv P$. Porém, nos últimos anos, uma variedade de fosfoalcenos ($RR^1-C=PR^2$) e fosfoalcinos ($R-C\equiv P$) têm sido sintetizados e esses compostos têm feito uma rápida transição de espécies elusivas à membros bem conhecidos e respeitados da família de compostos de fósforo de baixa coordenação, com amplas aplicações sintéticas como blocos construtores em química orgânica, inorgânica e organometálica.^[75]

Assim como os fosfalcenos e fosfalcinos, os íons distônicos,^[76,77] espécies quimicamente fascinantes que possuem os sítios radicalares e de carga separados espacial ou eletronicamente, também sofreram uma rápida transição de espécies elusivas a membros bem conhecidos da família dos íons na fase gasosa e em solução, apresentando uma reatividade rica em ambas as fases.^[78]

O ílide de carbonila mais simples $H_2C=O^+-CH_2^-$ é, até agora, desconhecido,^[79] mas a sua forma ionizada e distônica, $H_2C^+-O-CH_2^-$, é estável e facilmente acessível na fase gasosa. Por exemplo, o óxido de etileno ionizado isomeriza-se rapidamente pela abertura de anel na ligação C-C formando o íon mais estável $H_2C^+-O-CH_2^-$.^[80] A reatividade intrínseca do $H_2C^+-O-CH_2^-$ tem sido extensivamente estudada na fase gasosa^[81] e, como esperado pela sua habilidade potencial de coordenação 1,3, $H_2C^+-O-CH_2^-$ sofre reações de cicloadição 1,3-dipolar com cetonas,^[31] α -dicetonas e cloretos de acila.^[81k] Transferências líquidas de CH^+ e CH_2^+ são, no entanto, as reações mais comuns de $H_2C^+-O-CH_2^-$: com nitrilas, os íons distônicos $R-C\equiv N^+-CH_2^-$ são formados com grande abundância. Uma vez que fosfoalcinos ($R-C\equiv P$) são formalmente análogos de

fósforo das nitrilas, é esperado que os fosfoalcinos reajam com $\text{H}_2\text{C}^+-\text{O}-\text{CH}_2\cdot$ formando os íons distônicos de fósforo $\text{R}-\text{C}=\text{P}^+-\text{CH}_2\cdot$ através de uma transferência de CH_2^+ . Neste trabalho, a reação de transferência de CH_2^+ foi estudada para o 1-Adamantil- (**25**), o tert-butil- (**26**) e o 2,4,6-trimetil-fenil-fosfoalcino (supermesitil-fosfoalcino **27**, Esquema 25).



Esquema 25: Estrutura dos fosfoalcinos utilizados nas reações com o íon $\text{H}_2\text{C}^+-\text{O}-\text{CH}_2\cdot$

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os fosfoalcinos foram submetidos à ionização química (CI) com óxido de etileno como gás reagente, gerando um conjunto de produtos de intensidade variável, onde se destacam principalmente os fosfoalcinos protonados e ionizados e seus fragmentos. O 1-adamantil-fosfoacetileno (**25**) apresentou, porém, uma reatividade diferenciada, formando um produto adicional de intensidade moderada de m/z 192, correspondente ao produto de transferência de CH_2^+ . O íon distônico inédito $1\text{-Ad}-\text{C}=\text{P}-\text{CH}_2^+$ (**28**) deve, portanto, ter sido formado nestas condições.

A formação do suposto íon **28** envolve a reação do reagente neutro **25** e o íon $\text{H}_2\text{C}^+-\text{O}-\text{CH}_2\cdot$. A possível formação de **28** através do $1\text{-Ad}-\text{C}\equiv\text{P}$ ionizado e do óxido de etileno neutro foi descartada pelos experimentos de MS^2 onde o íon molecular de **25** foi reagido em Q2 com óxido de etileno, não sendo observado nenhum produto de m/z 192.

A reação de abstração de $\text{CH}_3\text{S}^\cdot$ (ou $\text{CH}_3\text{Se}^\cdot$) a partir de CH_3SSCH_3 (ou $\text{CH}_3\text{SeSeCH}_3$) tem sido utilizada extensivamente como uma eficiente reação íon/molécula para diagnóstico estrutural de íons distônicos:^[82] ela caracteriza espécies contendo sítios radiculares separados espacial^[82] ou eletronicamente.^[78g] Reações de abstração de brometo e iodeto, assim como de $\text{C}_3\text{H}_5^\cdot$, a partir de seus respectivos haletos de alila têm servido também como reações para diagnóstico estrutural de íons distônicos.^[83] Portanto, para testar o caráter distônico de íon produto de m/z 192, reações com dimetilsulfeto e brometo de alila foram realizados (Figura 16).

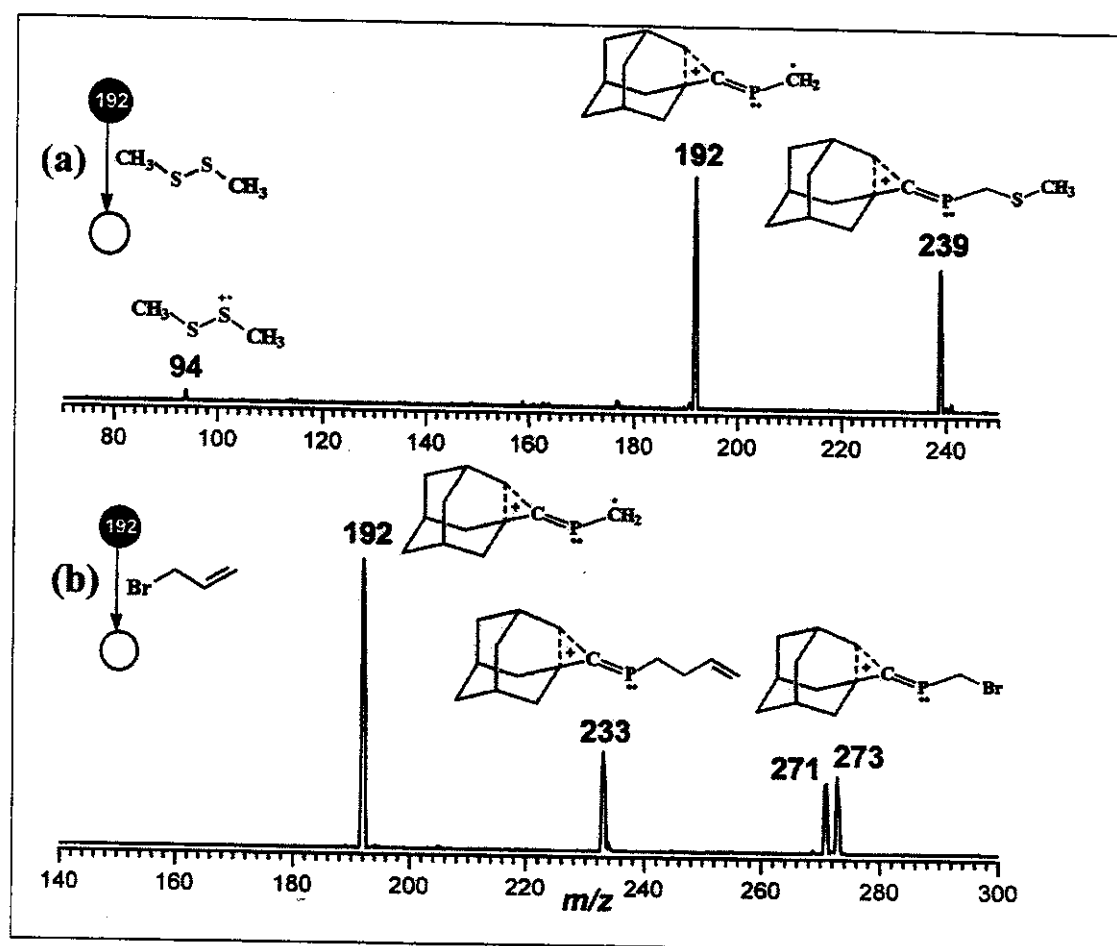
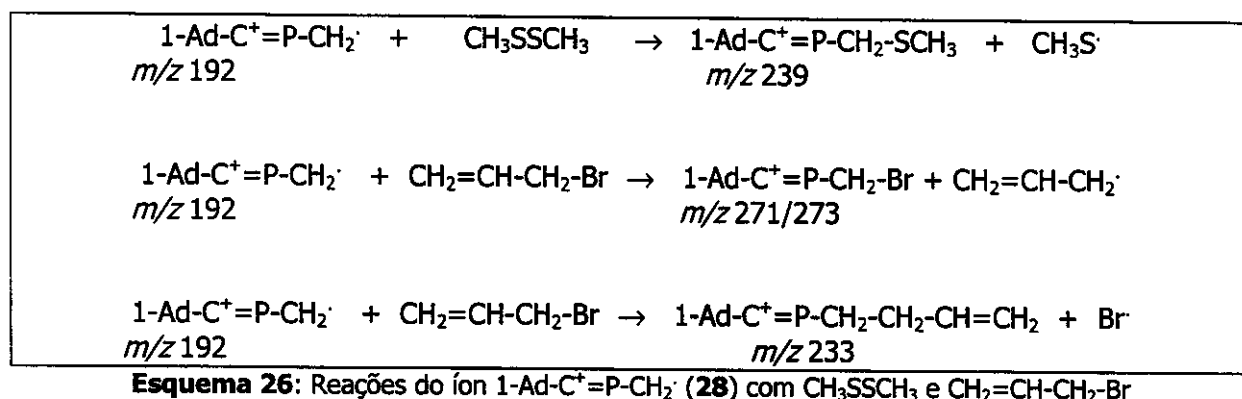


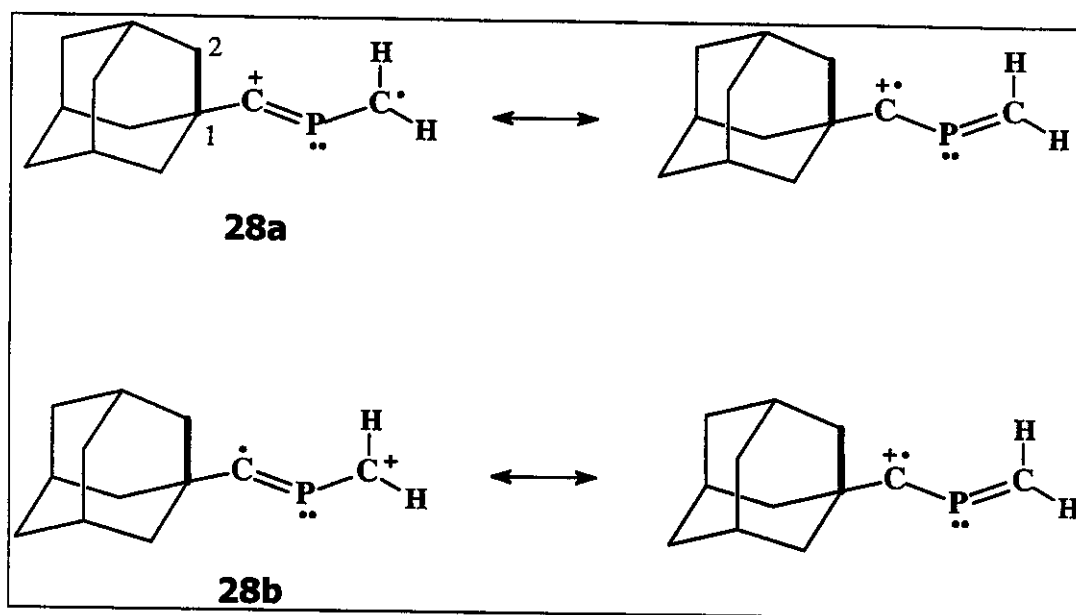
Figura 16: Espectro de produtos MS^2 do íon 28 com CH_3SSCH_3 (a) e $\text{Br-CH}_2\text{CH=CH}_2$

Como mostra o espectro de produtos correspondente (Figura 16), o 1-Ad-C=P⁺-CH₂[·] (**28**) reage pouco com CH₃SSCH₃ por transferência de elétron (reatividade característica de íons radicalares convencionais) formando o íon CH₃SSCH₃⁺ de *m/z* 94, mas reage de forma abundante por abstração de CH₃S[·] (Esquema 26) formando um produto de *m/z* 239 (Figura 16a). Nas reações com brometo de alila (Figura 16b), ambos os produtos de abstração de brometo (*m/z* 271/273) e C₃H₅ (*m/z* 233) são formados (Esquema 26). O caráter distônico do suposto íon radicalar **28** é, portanto, evidente.



Os experimentos de CID do íon **28** à 15 eV com argônio indicam que este é bastante resistente à dissociação, mostrando fragmentos de intensidades muito baixas correspondentes à perda de H[·] (*m/z* 191), CH₃[·] (*m/z* 177), C₂H₄ (*m/z* 164) e C₃H₇[·] (*m/z* 149).

Como mostra o Esquema 27, o íon **28** pode se representados por dois estados eletrônicos: **28a** e **28b**.



Esquema 27: Possíveis representações do íon distônico 28

Ambos os estados devem ser estabilizados por ressonância, uma vez que **28a** pode ser visto como um radical fosfoalílico e **28b** como um cátion fosfoalílico. Portanto, para **28a** o orbital do grupo CH₂ que contém o elétron desemparelhado é coplanar com a ligação C=P e ortogonal ao orbital vazio do carbono positivo. Para **28b**, o orbital do grupo CH₂ que carrega a carga positiva é coplanar com a ligação C=P e ortogonal ao orbital do carbono contendo o elétron desemparelhado.

A Figura 17 mostra as geometrias otimizadas ao nível Becke3LYP/6-311G(d,p) para o íon **28**.

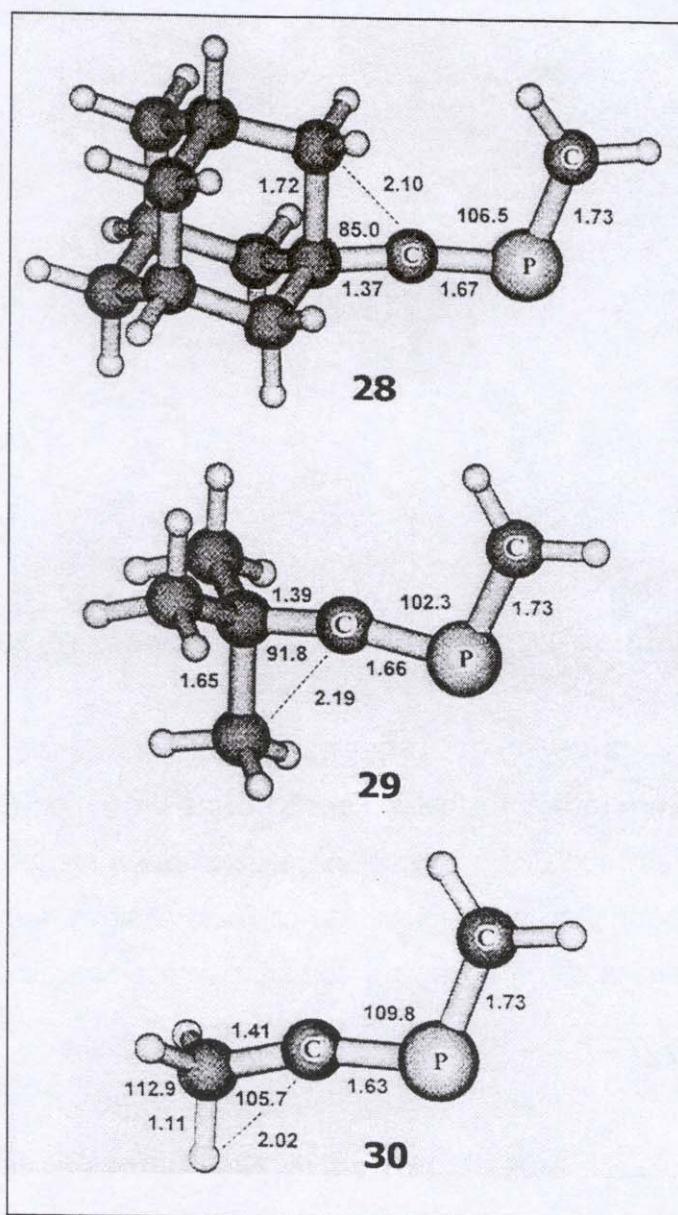


Figura 17: Geometrias otimizadas dos íons **28**, **29** e **30**

Para comparação, a Figura 17 também mostra as geometrias otimizadas dos íons $t\text{-But-C}^+=\text{P-CH}_2\cdot$ (**29**) e $\text{CH}_3\text{-C}=\text{P}^+\text{-CH}_2\cdot$ (**30**). Ao contrário de seus íons distônicos análogos de nitrogênio $\text{R-C}\equiv\text{N-CH}_2\cdot$, para os quais os cálculos ab initio predizem uma estrutura linear (ângulo CNC de 180°), o íon distônico de fósforo apresenta um ângulo CPC de 106.5° . Este ângulo implica em um par de elétrons não ligante no fósforo. A predominância do estado eletrônico do radical fosfoalílico **28a** também é evidente: para

CPCH₂ (carga, densidade de spin); C (-0.10, +0.57e); P (0.62, -0.25e); CCH₂ (-0.05, +0.67e). Como esperado principalmente devido aos efeitos indutivos, a carga positiva em **28** está concentrada no fósforo; como esperado para um radical fosfoalílico, o radical está delocalizado principalmente sobre o grupo metileno terminal e o carbono alílico. Os cálculos de MCSCF [CAS(3,3)]^[84] predizem uma distribuição de cargas mais compatível com **28a** (e com o caráter não-clássico, ver adiante): C₂H₂ (+0.06), C₁ (+0.28), C (-0.02), P (+0.22), CH₂ (+0.12).

Os cálculos Becke3LYP/6-311G(d,p) são, no entanto, limitados a apenas uma configuração eletrônica, sendo que o estado fundamental e os estados eletrônicos excitados não são testados simultaneamente. Os cálculos de SCF multiconfiguracional (MCSCF) consideram vários estados eletrônicos simultaneamente e, quando aplicados a **28**, eles revelaram que para o estado eletrônico com um coeficiente de 0.96 para a configuração do estado fundamental, o HOMO que carrega o elétron desemparelhado é ortogonal ao plano CPC (Figura 18). Portanto, o estado fundamental de **28** é caracterizado pelo estado do radical fosfoalílico representado por **28a**.

Outra característica interessante que surge da geometria otimizada de **28** refere-se a alguns comprimentos de ligação e ângulos: enquanto todas as ligações C-C (1.55 Å) e ângulos CCC (109.5°) estão próximos do esperado para o grupo adamantil saturado, a ligação C₁C₂ (marcada em negrito nas estruturas de **28a** e **28b** no Esquema 24) é substancialmente mais longa (1.72 Å) e o ângulo C₂C₁C(P) é substancialmente menor (85.0°). Uma ligação CC alongada e um ângulo CCC fechado para carbonos saturados sugerem uma estabilização da carga positiva em **28** por delocalização dos elétrons σ, resultando em uma estrutura de um carbocátion não-clássico.^[85] Portanto, **28** é um íon distônico estabilizado tanto pelo radical fosfoalílico como pelo caráter não clássico (Esquema 28).

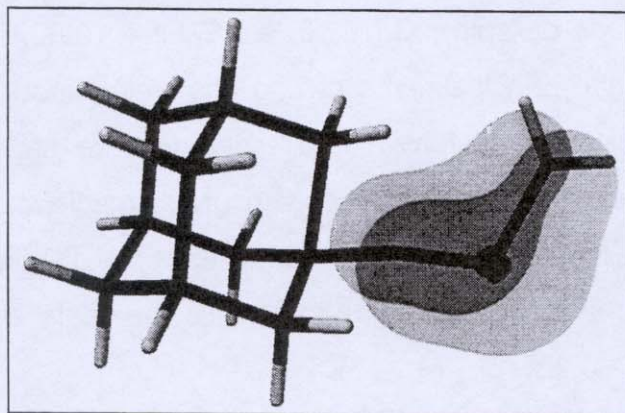
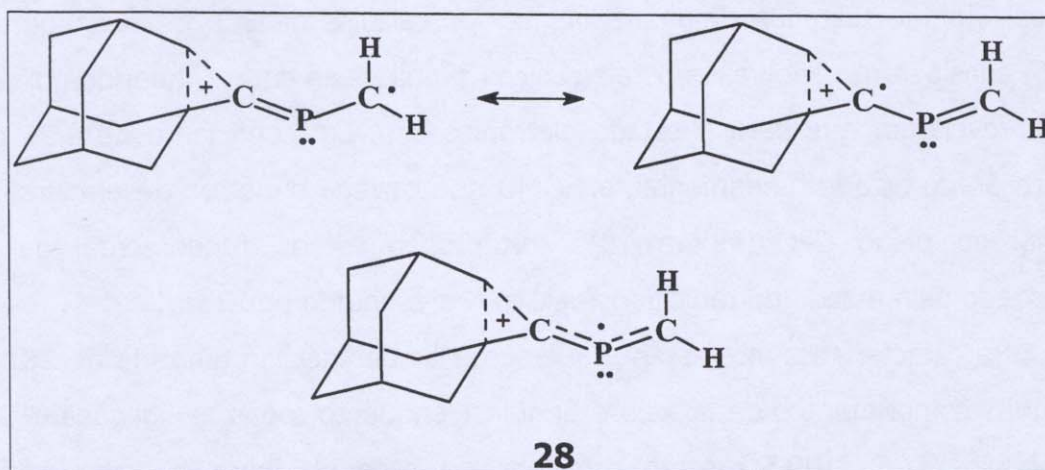


Figura 18: Homo do estado fundamental do íon **28** predito pelos cálculos CAS(3,3)



Esquema 28: O íon distônico fosfoalílico, não-clássico **28**

Carbocátions não clássicos provocaram a expansão do conceito de ligação além das ligações clássicas de dois centros e dois elétrons, e a carga é delocalizada por elétrons σ para formar ligações de 3 centros e dois elétrons. A estrutura não-clássica do íon **28** é similar a de outros cátions não-clássicos, particularmente a do cátion 2-adamantil. Carbocátions não-clássicos distônicos, no entanto, representam uma estrutura inédita.

Para se racionalizar as tendências de reatividade observadas, as entalpias das reações de transferência de CH_2^+ a partir de $\text{H}_2\text{C}^+-\text{O}-\text{CH}_2^{\cdot}$ para $\text{R}-\text{C}\equiv\text{P}$, levando à formação de $\text{CH}_3-\text{C}^+=\text{P}-\text{CH}_2^{\cdot}$, $\text{t-But}-\text{C}^+=\text{P}-\text{CH}_2^{\cdot}$, $1\text{Ad}-\text{C}^+=\text{P}-\text{CH}_2^{\cdot}$, e $\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}^+=\text{P}-\text{CH}_2^{\cdot}$

(Esquema 29), foram estimadas por cálculos Becke3LYP/6-311G(d,p) (Tabela 8). Para comparar dois íons modelos análogos de nitrogênio e fósforo, a entalpia da transferência de CH_2^+ para a acetonitrila também foi calculada.

Tabela 8: Energias eletrônicas obtidas pelos cálculos ab initio ao nível Becke3LYP/6-311G(d,p)

Espécie	Energia (hartree)	Espécie	Energia (hartree)
$\text{CH}_3\text{-C}\equiv\text{N}$	-132.79333	$\text{CH}_3\text{-C}\equiv\text{N}^+\text{-CH}_2\cdot$	-171.78077
$\text{CH}_3\text{-C}\equiv\text{P}$	-419.37166	$\text{CH}_3\text{-C}^+=\text{P-CH}_2\cdot$	-458.31472
$\text{Bu}^t\text{-C}\equiv\text{P}$	-537.34531	$\text{Bu}^t\text{-C}^+=\text{P-CH}_2\cdot$	-576.30299
1-Ad-C $\equiv$ P	-769.66524	1-Ad-C $^+=$ P-CH $_2\cdot$	-808.63583
$\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}\equiv\text{P}$	-611.15642	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}^+=\text{P-CH}_2\cdot$	-650.13808
CH_2O	-114.53634	$^+\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\cdot$	-153.48816

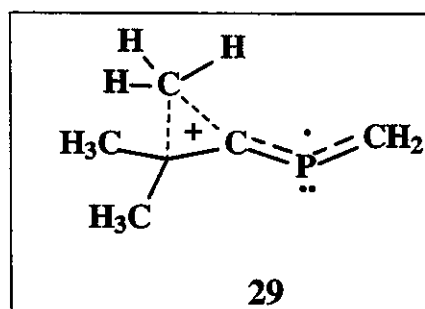
$\text{CH}_3\text{-C}\equiv\text{N} + ^+\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\cdot \rightarrow \text{CH}_3\text{-C}\equiv\text{N}^+\text{-CH}_2\cdot + \text{CH}_2\text{O}$	$\Delta H = -22.4 \text{ kcal/mol}$
$\text{CH}_3\text{-C}\equiv\text{P} + ^+\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\cdot \rightarrow \text{CH}_3\text{-C}^+=\text{P-CH}_2\cdot + \text{CH}_2\text{O}$	$\Delta H = +5.5 \text{ kcal/mol}$
$\text{Bu}^t\text{-C}\equiv\text{P} + ^+\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\cdot \rightarrow \text{Bu}^t\text{-C}^+=\text{P-CH}_2\cdot + \text{CH}_2\text{O}$	$\Delta H = -3.7 \text{ kcal/mol}$
$1\text{-Ad-C}\equiv\text{P} + ^+\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\cdot \rightarrow 1\text{-Ad-C}^+=\text{P-CH}_2\cdot + \text{CH}_2\text{O}$	$\Delta H = -11.8 \text{ kcal/mol}$
$\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}\equiv\text{P} + ^+\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\cdot \rightarrow \text{C}_6\text{H}_5\text{-C}^+=\text{P-CH}_2\cdot + \text{CH}_2\text{O}$	$\Delta H = -18.7 \text{ kcal/mol}$

Esquema 29: Entalpia das reações de transferência de CH_2^+ calculadas por Becke3LYP/6-311G(d,p)

Para a acetonitrila, a transferência de CH_2^+ formando $\text{CH}_3\text{-C}\equiv\text{N}^+\text{-CH}_2\cdot$ é consideravelmente exotérmica (-22.4 kcal/mol, Esquema 29), mas para o fosfalcino análogo a reação é endotérmica (+5.5 kcal/mol). A geometria e a distribuição eletrônica de $\text{CH}_3\text{-C}^+=\text{P-CH}_2\cdot$ (**30**) revela uma característica de radical fosfoalílico, mas um caráter não clássico apenas tênue, provavelmente insuficiente para tornar a formação de **30** termodinamicamente favorável a partir de $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{P}$, ou seja, uma das ligações CH é

levemente alongada (1.11 Å) e o ângulo HCC(P) é levemente reduzido (105.7°) (Figura 17). As entalpias das reações dos análogos $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{N}$ e $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{P}$ são úteis na racionalização da pronta reatividade das nitrilas nas transferências de CH_2^+ .^[81], enquanto que os fosfalcinos parecem ser, em princípio, menos reativos ou inertes frente à mesma reação.

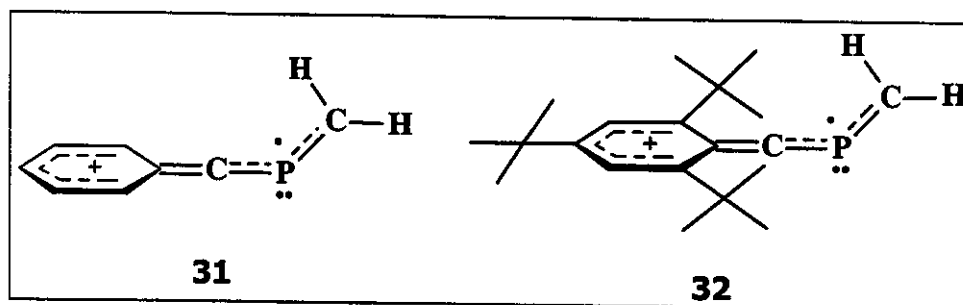
A transferência de CH_2^+ para $\text{CH}_3\text{-C}\equiv\text{P}$ é endotérmica, portanto desfavorável termodinamicamente, mas para o $\text{t-But-C}\equiv\text{P}$ (-3.7 kcal/mol) e o $\text{1-Ad-C}\equiv\text{P}$ (-11.8 kcal/mol), a reação passa a ser pouco ou substancialmente exotérmica. O favorecimento da transferência de CH_2^+ para o $\text{1-Ad-C}\equiv\text{P}$ é facilmente racionalizado pela estabilização do $\text{1-Ad-C}^+=\text{P-CH}_2\cdot$ causada pelo caráter fosfoalílico e carbocátion não-clássico. Similarmente, a estrutura otimizada também revela para o íon distônico $\text{t-But-C}^+=\text{P-CH}_2\cdot$ (Figura 17) um considerável caráter não clássico (Esquema 30): a ligação C1C2 é alongada (1.65 Å) e o ângulo C2C1C(P)) é reduzido (91.8°). A formação do íon distônico $\text{t-But-C}^+=\text{P-CH}_2\cdot$ é, no entanto, pouco exotérmica (-3.7 kcal/mol) e é provável que ele não seja formado a partir de $\text{t-But-C}\equiv\text{P}$ devido a reações competitivas mais favoráveis nas condições de CI empregadas.



Esquema 30: Representação da estrutura distônica não-clássica do íon $\text{t-But-C}\equiv\text{P-CH}_2\cdot$

Devido também ao pronunciado caráter de radical fosfoalílico do íon distônico modelo $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}^+=\text{P-CH}_2\cdot$ (**31**) e ao efeito de delocalização clássica da carga pelo anel (Esquema 31), a transferência de CH_2^+ para o fenilfosfacetileno é termodinamicamente favorecida por -18.7 kcal/mol. O supermesitil fosfacetileno análogo **27**, no entanto, não

reage formando o íon distônico correspondente **32**. Provavelmente, a transferência de $\text{CH}_2^{+\cdot}$ para **27** é impedida pelos volumosos grupos t-butila localizados em torno do grupo $\text{C}\equiv\text{P}$ (Esquema 31).



Esquema 31: Estrutura dos íons distônicos **31** e **32**

CONCLUSÃO

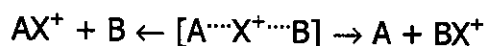
O íon distônico $\text{H}_2\text{C}^{+\cdot}-\text{O}-\text{CH}_2\cdot$ transfere $\text{CH}_2^{+\cdot}$ para o 1-adamantilfosfacetileno, 1-Ad-C $\equiv$ P, na fase gasosa formando 1-Ad-C $^{+\cdot}=\text{P}-\text{CH}_2\cdot$. Este íon apresenta uma pronunciada reatividade característica de íons distônicos e é melhor representado por uma estrutura que engloba um radical fosfalílico que estabiliza seu sítio radicalar e um carbocátion não clássico que estabiliza a carga positiva. Esta interessante estrutura e reatividade caracterizam o íon 1-Ad-C $^{+\cdot}=\text{P}-\text{CH}_2\cdot$, o primeiro íon distônico não-clássico.

Capítulo 5

**Efeitos Isotópicos em Afinidades de Compostos Neutros
por Cátions**

INTRODUÇÃO

Cooks e Kuger,^[86] em 1977, introduziram um procedimento inovador^[87] para a medida de afinidade de moléculas neutras por íons na fase gasosa: o método cinético.^[88] Este método propõe que as afinidades das moléculas neutras por íons, assim como outras propriedades termodinâmicas, possam ser medidas monitorando-se a dissociação competitiva de clusters fracamente ligados de forma simétrica ao íon de interesse (Esquema 32). Desde então, o método tem sido utilizado extensivamente, e sua aplicabilidade demonstrada através da medida de várias propriedades termodinâmicas chaves de íons e moléculas. O método apresenta uma grande flexibilidade, facilidade de uso e é capaz de medir diferenças pequenas de afinidade ($\sim 0,01$ kcal/mol),^[88] tendo sido aplicado para medir afinidades por próton e outros íons,^[89] acidez,^[90] afinidade eletrônica,^[91] efeitos estéricos,^[92] efeitos agósticos,^[93] potenciais de ionização,^[94] mudanças de entropia^[95] e, mais recentemente, quiralidade.^[96]



Esquema 32: Caminhos de dissociação competitivos para um dímero AX^+ B

O método cinético de Cooks é baseado numa relação simples^[87b] entre as intensidades dos produtos competitivos (AX^+) e (BX^+) e a diferença de energia entre esses caminhos que levam à suas formações:

$$\ln(I_A/I_B) = \Delta(\Delta G)/RT_{\text{eff}} \quad \text{Equação 1}$$

onde I_A e I_B são as intensidades dos produtos iônicos AX^+ e BX^+ , R é a constante de Boltzman, T_{eff} é a temperatura efetiva^[97] e $\Delta(\Delta G)$ é a diferença de energia livre entre os dois caminhos de dissociação. Se considerarmos que a variação de entropia entre os

dois caminhos de dissociação é nula, então podemos dizer que $\Delta(\Delta G) = \Delta(\Delta H)$ e, neste caso, $\Delta(\Delta H)$ corresponde agora à diferença de afinidade das moléculas A e B pelo íon X^+ .

Portanto, para que o método forneça dados precisos, é necessário que as moléculas neutras tenham estruturas e propriedades químicas semelhantes (idealmente as mesmas). Isotopômeros possuem tais similaridades e constituem, portanto, as moléculas mais apropriadas para se medir afinidades pelo método cinético, sendo que os respectivos valores de $\Delta(\Delta H)$ obtidos refletirão seus efeitos isotópicos cinéticos (kie).

Os kie's afetam as velocidades das reações íon/molécula dando, assim, acesso a importantes informações sobre as estruturas das moléculas neutras, dos íons e seus mecanismos de reações na fase gasosa.^[98]

Cooks e Nourse^[99] foram os primeiros a usar o método cinético para medir kie's na afinidade por prótons (PA). Para a pentanona/pentanona-d₂, um kie secundário inverso ($I_H/I_D = 0,7$) foi obtido e atribuído às diferenças da energia vibracional do ponto zero, $\Delta(\Delta ZPE)$, associada com a substituição isotópica. Mais tarde, Bierbaum e colaboradores^[100] também usaram o método cinético para comparar a acidez do etanol e de alguns de seus isotopômeros deuterados, empregando os valores de $\Delta(\Delta ZPE)$ obtidos por cálculos ab initio para explicar a ordem de acidez obtida: $CH_3CH_2OH > CD_3CH_2OH > CH_3CD_2OH > CD_3CD_2OH$.

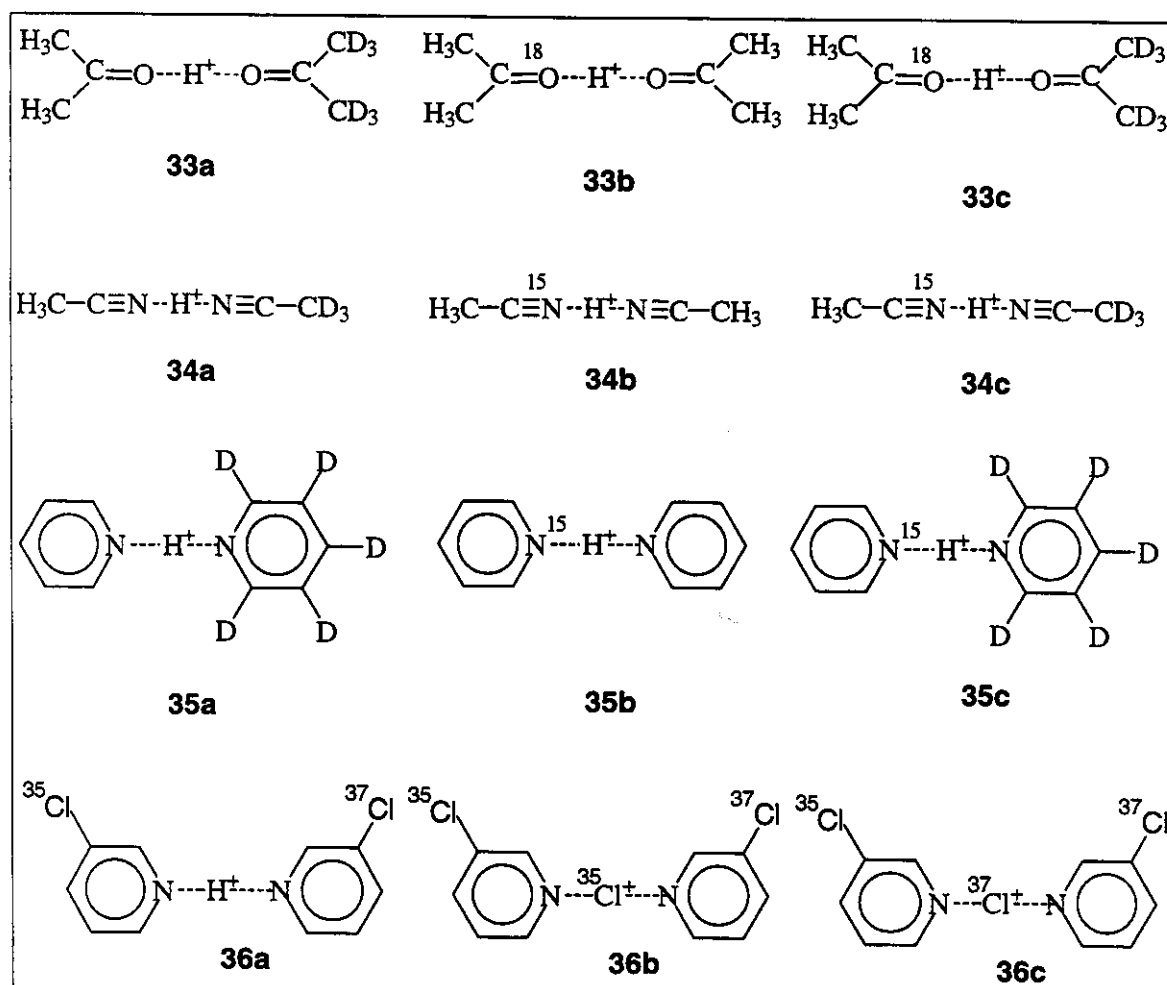
O'Hair e colaboradores^[101] foram os primeiros a investigar um efeito isotópico primário pelo método cinético. Usando dímeros de glicinas isotopômeras, eles encontraram uma afinidade por próton (PA) da glicina-¹⁵N ($211,7 \pm 0,1$ kcal/mol) que era 0,1 kcal/mol maior que a da glicina ($211,6$ kcal/mol), mostrando um efeito isotópico inverso. O'Hair também usou os valores de $\Delta(\Delta ZPE)$ de cálculos ab initio para explicar os resultados obtidos.

Neste trabalho, o método cinético foi utilizado para medir efeitos cinéticos isotópicos primários e secundários nas afinidades por próton (H^+/D^+) e íons clorônios ($^{35}Cl^+ / ^{37}Cl^+$). Combinando a alta sensibilidade do método cinético com os experimentos

de espectrometria de massas pentaquadrupolar, os k 's foram medidos de forma precisa. Também, pela primeira vez, o método cinético foi utilizado para se medir o efeito isotópico primário do íon central (H^+/D^+ e $^{35}Cl^+/^{37}Cl^+$). Os valores de ZPE dos cálculos ab initio obtidos ao nível Becke3LYP/6-311++G(2df,2p) foram comparados aos valores experimentais.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

O Esquema 33 mostra os dímeros de isotopômeros utilizados neste estudo e a Tabela 9 resume os valores de afinidade obtidos experimentalmente.



Esquema 33: Dímeros de isotopômeros utilizados nas medidas de efeito isotópico cinético

Para os dímeros **33b**, **33c**, **34b**, **34c**, **35b**, **35c** e **36b** os isótopos estão diretamente envolvidos nas ligações que se rompem durante a dissociação do dímero e, portanto, estamos medindo um kie primário. Já efeitos isotópicos secundários operam nos dímeros **33a**, **33c**, **34a**, **34c**, **35a**, **35c**, **36a**, **36b** e **36c**. Assim, tanto efeitos primários quanto secundários estão presentes em **33c**, **34c**, **35c**, **36b** e **36c**.

Tabela 6: Razão entre as intensidades dos produtos de dissociação e Δ afinidade calculada

Íon Central	A / A'	$I_A / I_{A'}$	$\Delta Af. (kcal/mol)$
H⁺	$(CH_3)_2C=O / (CD_3)_2C=O$	1.17	0.19
	$(CH_3)_2C=O / (CD_3)_2C=^{18}O$	0.98	-0.02
	$CH_3-C\equiv N / CD_3-C\equiv N$	1.32	0.34
	$CH_3-C\equiv N / CH_3-C\equiv^{15}N$	0.97	-0.04
	C_5H_5N / C_5D_5N	0.79	-0.08
	$C_5H_5N / C_5H_5^{15}N$	0.97	-0.12
	$^{35}ClC_5H_4N / ^{37}ClC_5H_4N$	0.95	-0.26
D⁺	$(CH_3)_2C=O / (CD_3)_2C=O$	1.07	0.08
	$CH_3-C\equiv N / CD_3-C\equiv N$	1.28	0.02
	C_5H_5N / C_5D_5N	0.77	-0.10
³⁵Cl⁺	$^{35}ClC_5H_4N / ^{37}ClC_5H_4N$	0.88	-0.20
³⁷Cl⁺	$^{35}ClC_5H_4N / ^{37}ClC_5H_4N$	0.86	-0.18

Afinidade por prótons

Acetona: A Figura 19 compara os espectros de CID a 15 eV dos dímeros de H⁺ **33a**, **33b** e **33c** (Esquema 33) formados por auto-CI das misturas isotopoméricas de $(CH_3)_2C=O/(CD_3)_2C=O$, $(CH_3)_2C=O/(CH_3)_2C=^{18}O$ e $(CD_3)_2C=O/(CH_3)_2C=^{18}O$.

A acetona-d6 (Figura 19a) mostra uma PA mais baixa que a acetona, portanto um kie normal ($I_H/I_D = 1,17$). A acetona-¹⁸O mostra, no entanto, uma PA ligeiramente maior que a acetona, acarretando em um kie inverso ($I_H/I_D = 0,98$). Como esperado pela soma dos efeitos isotópicos normal e inverso anteriormente mostrados, a PA da $(CH_3)_2C=^{18}O$ é consideravelmente maior que a da $(CD_3)_2C=O$ ($I_H/I_D = 0,84$, Figura 19c). Esses resultados mostram, portanto, a ordem final de PA das acetonas e seus isotopômeros: $(CH_3)_2C=^{18}O > (CH_3)_2C=O > (CD_3)_2C=O$. É importante ressaltar aqui que os experimentos de MS sequencial no espaço permite que todos os dímeros sejam formados, selecionados e dissociados sob condições praticamente idênticas. Assim, mesmo razões de intensidade pequenas como 0,98 devem ser confiáveis. Tal confiabilidade é indicada pela relação quantitativa entre as três razões: $I_H/I_D (1,17) \times I_D/I^{18}O (0,84) = I_H/I^{18}O (0,98)$.

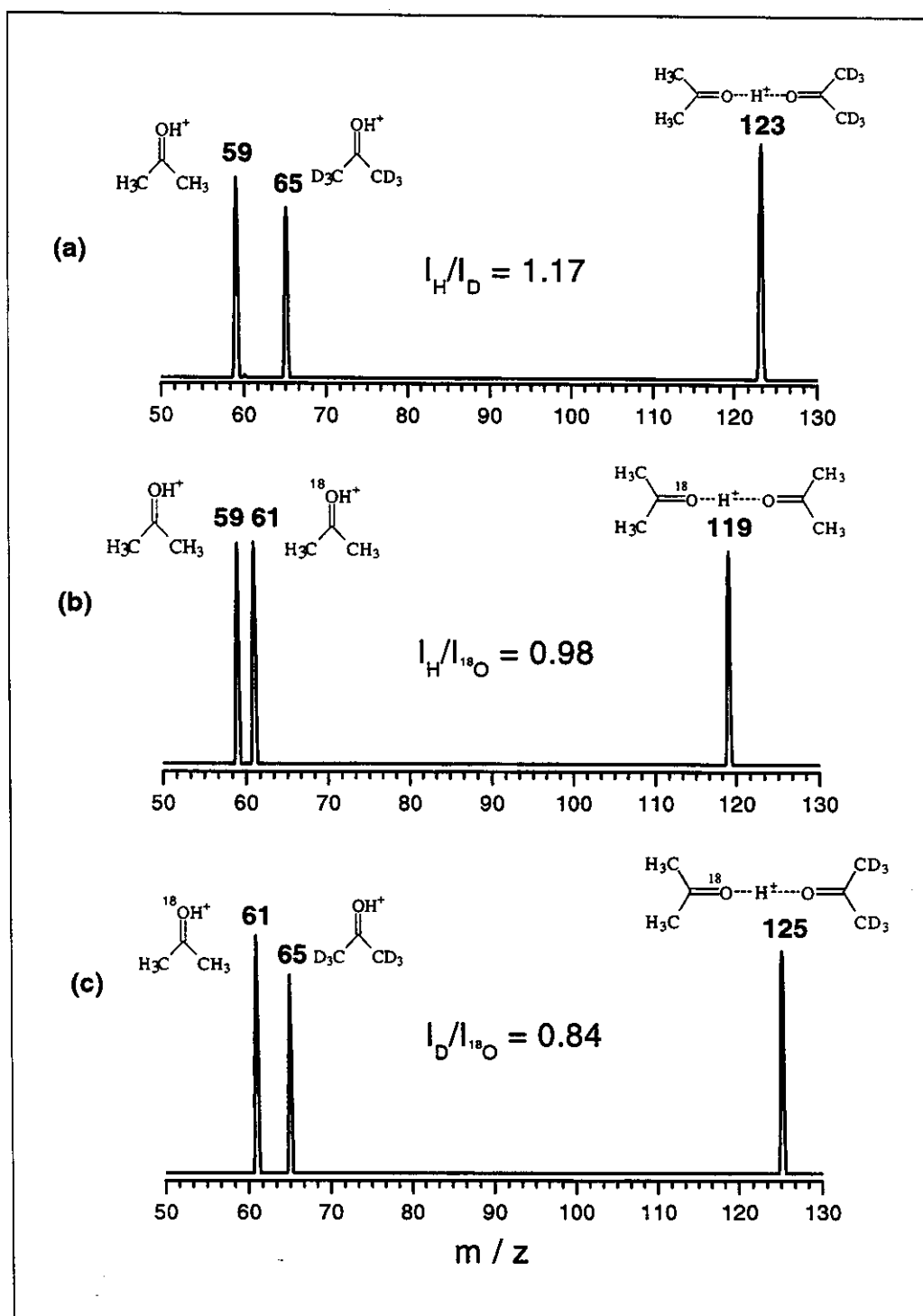


Figura 19: Espectros de CID dos dímeros 33a, 33b e 33c

Acetonitrila: Auto-CI das misturas isotopoméricas $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{N}/\text{CD}_3\text{C}\equiv\text{N}$, $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{N}/\text{CH}_3\text{C}\equiv^{15}\text{N}$ e $\text{CD}_3\text{C}\equiv\text{N}/\text{CH}_3\text{C}\equiv^{15}\text{N}$ formam os dímeros de H^+ **34a**, **34b** e **34c**, e a Figura 20 compara seus espectros de CID a 15 eV.

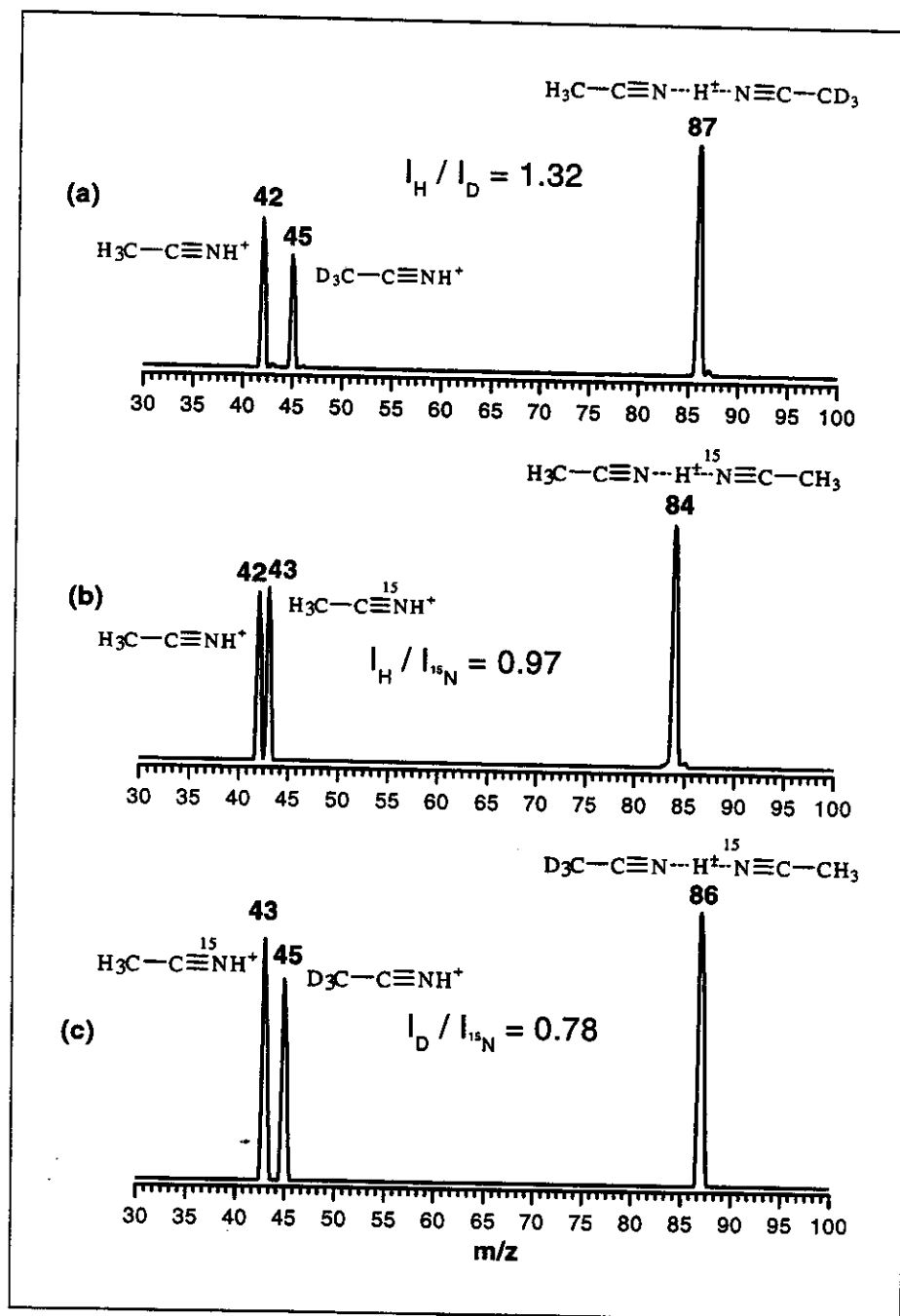
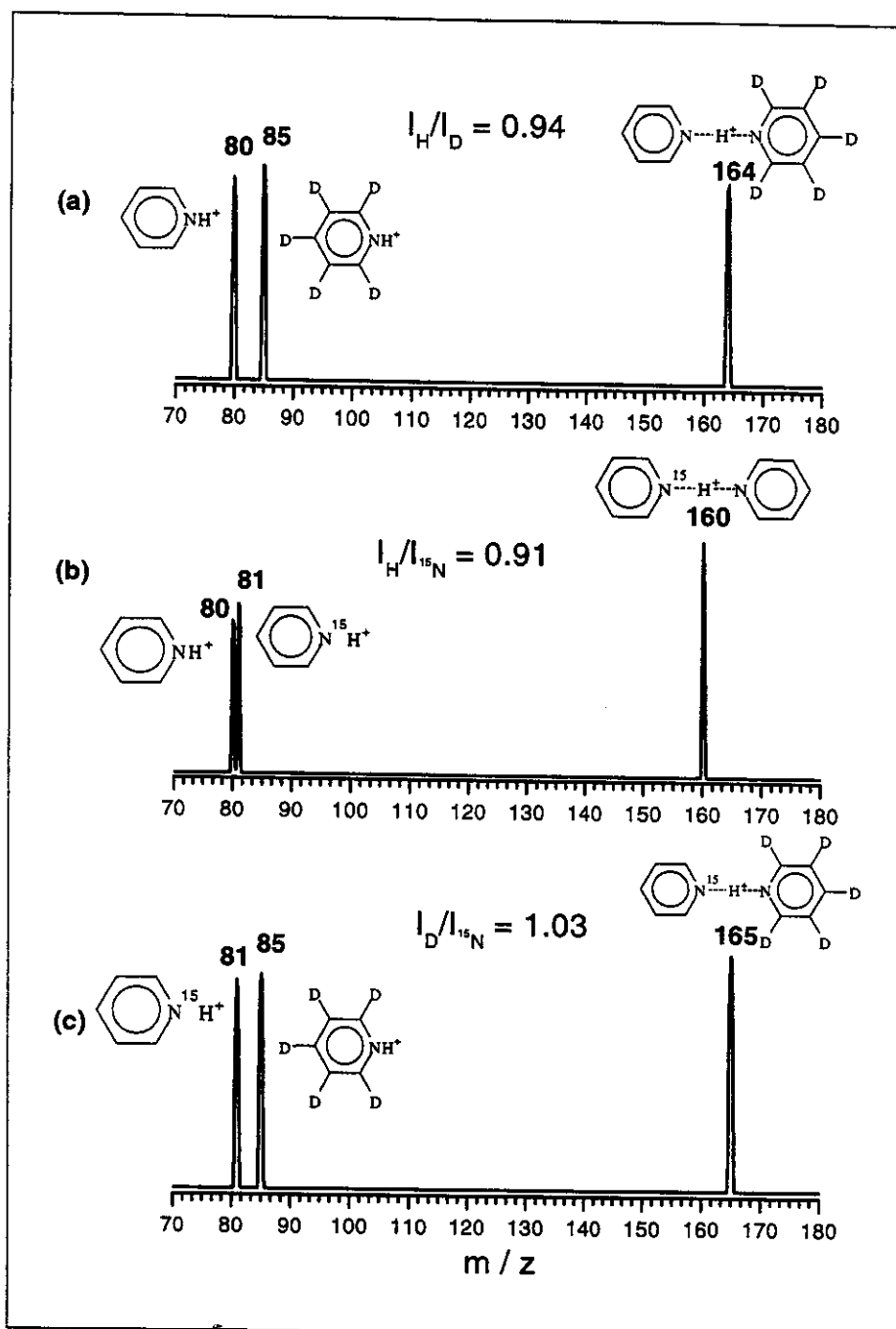


Figura 20: Espectros de CID dos dímeros **34a**, **34b** e **34c**

Como observado para a acetona, $\text{CD}_3\text{C}\equiv\text{N}$ mostra uma PA menor que $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{N}$ ^[102] ($I_{\text{H}}/I_{\text{D}} = 1,32$, Figura 20a) enquanto que a $\text{CH}_3\text{C}\equiv^{15}\text{N}$ mostra uma afinidade maior ($I_{\text{H}}/I^{15}_{\text{N}} = 0,97$). Novamente, como esperado pela soma dos efeitos anteriores, a PA da $\text{CH}_3\text{C}\equiv^{15}\text{N}$ é consideravelmente maior que a da $\text{CD}_3\text{C}\equiv\text{N}$ ($I_{\text{D}}/I^{15}_{\text{N}} = 0,78$, Figura 20b). Portanto, a ordem de PA para a acetonitrila e seus isotopômeros é: $\text{CH}_3\text{C}\equiv^{15}\text{N} > \text{CH}_3\text{C}\equiv\text{N} > \text{CD}_3\text{C}\equiv\text{N}$.

Piridina: A Figura 21 compara os espectros de CID a 15 eV dos dímeros **35a**, **35b** e **35c** formados por auto-CI das misturas isotopoméricas piridina/piridina-d5, piridina/piridina-¹⁵N e piridina-d5/piridina-¹⁵N. A piridina-d5 se comporta de modo diferente, quando comparada com a acetona-d6 e a acetonitrila-d3: a piridina-d5 apresenta uma PA maior que a da piridina e, portanto, um kie secundário inverso ($I_{\text{H}}/I_{\text{D}} = 0,94$). A piridina-¹⁵N, no entanto, se comporta de modo similar à acetona-¹⁸O e à acetonitrila-¹⁵N: sua PA é maior que a da piridina, mostrando um kie primário inverso ($I_{\text{H}}/I^{15}_{\text{N}} = 0,97$). Como tanto a piridina-d5 quanto a piridina-¹⁵N apresentam um kie inverso, essas forças tendem a se cancelar em **35c** (Figura 21c), fazendo com que elas apresentem PA muito próximas ($I_{\text{D}}/I^{15}_{\text{N}} = 1,03$). Portanto, a ordem de PA para as piridinas é: piridina-d5 > piridina-¹⁵N > piridina.

**Figura 21:** Espectros de CID dos dímeros 35a, 35b e 35c

Kie's Secundários de ^{35}Cl e ^{37}Cl na Afinidade de H^+ e Cl^+

Todos os trabalhos realizados sobre efeitos isotópicos em afinidades de moléculas neutras têm medido somente kie's da afinidade por prótons usando isotopômeros contendo deutério. Portanto, a extensão do kie secundário para outros isótopos é desconhecida. Desse modo, medidas foram realizadas para avaliar o kie secundário dos átomos de cloro ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) na afinidade por prótons e íons clorônio ($^{35}\text{Cl}^+ / ^{37}\text{Cl}^+$).

Afinidades por H^+ : a auto-CI da 3-cloropiridina forma três dímeros isotopoméricos: $[\text{}^{35}\text{ClPy}\cdots\text{H}^+\cdots\text{Py}^{35}\text{Cl}]$, $[\text{}^{37}\text{ClPy}\cdots\text{H}^+\cdots\text{Py}^{37}\text{Cl}]$ e $[\text{}^{35}\text{ClPy}\cdots\text{H}^+\cdots\text{Py}^{37}\text{Cl}]$ (**36a**). O espectro de dissociação do dímero assimétrico **36a** apresenta os dois fragmentos esperados: as duas cloropiridinas protonadas de m/z 114 e 116. A maior intensidade do íon de m/z 116 mostra que a afinidade do isotopômero mais pesado, a 3- ^{37}Cl -piridina, é maior do que a 3- ^{35}Cl -piridina, indicando um kie secundário inverso ($I^{35}_{\text{Cl}}/I^{37}_{\text{Cl}} = 0.95$).

$^{35}\text{Cl}^+ / ^{37}\text{Cl}^+$: Reações dos íons selecionados $^{35}\text{Cl}-\text{C}\equiv\text{O}^+$ e $^{37}\text{Cl}-\text{C}\equiv\text{O}^+$ com a 3-cloropiridina^[103] formam os dímeros isotopômeros **36b** $[\text{}^{35}\text{Cl}-\text{Py}\cdots\text{}^{35}\text{Cl}^+\cdots\text{Py}^{37}\text{Cl}]$ e **36c** $[\text{}^{35}\text{Cl}-\text{Py}\cdots\text{}^{37}\text{Cl}^+\cdots\text{Py}^{37}\text{Cl}]$. Tais dímeros foram selecionados por Q3, dissociados em Q4 por colisões com Ar a 15 eV e o espectro MS³ sequencial de produto foi adquirido pela varredura de Q5 (Figura 22). Ressalta-se aqui que a aplicação de experimentos MS³ permite que se elimine a interferência dos dímeros isóbaros indesejados $[\text{}^{35}\text{Cl}-\text{Py}\cdots\text{}^{37}\text{Cl}^+\cdots\text{Py}^{35}\text{Cl}]$ e $[\text{}^{37}\text{Cl}-\text{Py}\cdots\text{}^{35}\text{Cl}^+\cdots\text{Py}^{37}\text{Cl}]$.

O espectro da Figura 22a revela um kie secundário inverso para os isotopômeros de cloro na afinidade de $^{35}\text{Cl}^+$, isto é, $I^{35}_{\text{Cl}} / I^{37}_{\text{Cl}} (^{35}\text{Cl}^+) = 0,88$. Para a afinidade por $^{37}\text{Cl}^+$ (Figura 22b), o kie secundário é ainda maior: $I^{35}_{\text{Cl}} / I^{37}_{\text{Cl}} (^{37}\text{Cl}^+) = 0,86$. Portanto, quanto mais pesado o íon central maior o kie secundário dos isotopômeros da 3-Cl-piridina. Os kie's de cloro observados aqui são comparáveis àqueles presentes na fragmentação de compostos aromáticos clorados.^[104]

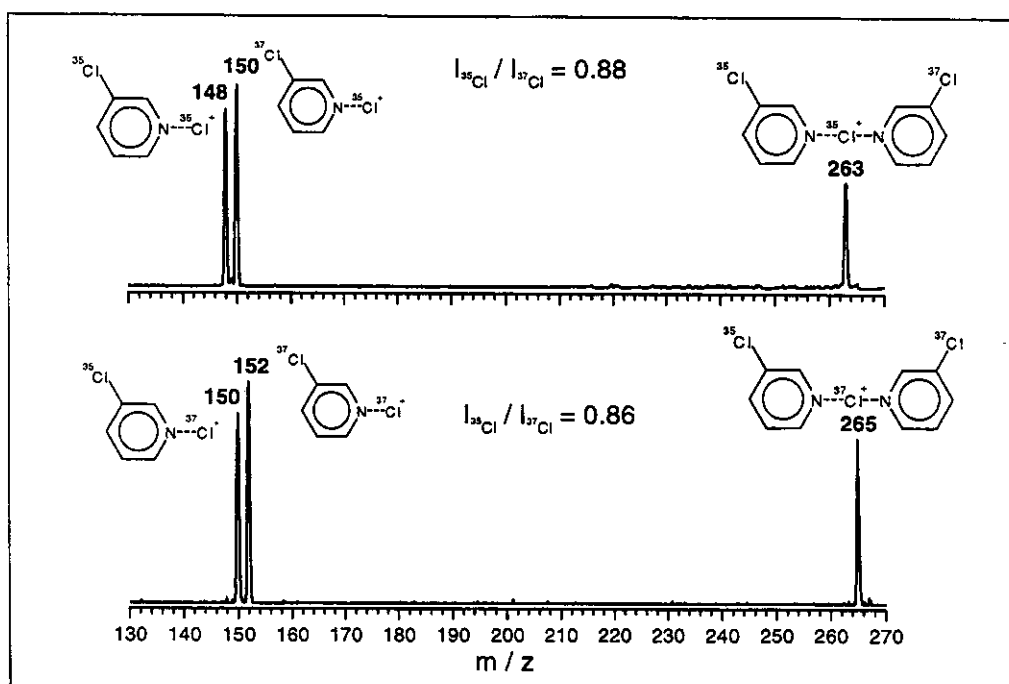


Figura 22: Espectros de CID dos dímeros **36b** e **36c**

Kie's primários do íon central: H^+/D^+ e $^{35}Cl^+/^{37}Cl^+$

Os efeitos cinéticos isotópicos primários no íon central também foram, pela primeira vez, medidos usando-se o método cinético para dois pares: H^+/D^+ e $^{35}Cl^+/^{37}Cl^+$.

H^+/D^+ : Auto-CI de misturas isotopoméricas de acetona/acetona- d_6 , acetonitrila/acetonitrila- d_3 e piridina/piridina- d_5 geram dímeros ligados tanto por H^+ quanto D^+ . A Figura 23 ilustra os produtos de dissociação de um par de dímeros H^+/D^+ . Neste experimento, Q1 teve sua resolução diminuída para permitir a passagem tanto do dímero de H^+ quanto do de D^+ . Esses dímeros foram colididos com argônio em Q4 e Q5 foi varrido para se obter o espectro de dissociação de ambos os dímeros. Tal configuração experimental permite a dissociação dos dímeros sob as mesmas condições. A substituição de H^+ por D^+ como íons centrais aumenta a diferença de afinidade dos dois isotopômeros de piridina, isto é, $I_H/I_D (H^+) = 0,94$ versus $I_H/I_D (D^+) = 0,92$. Portanto um $\Delta k_{ie} = +0,02$.

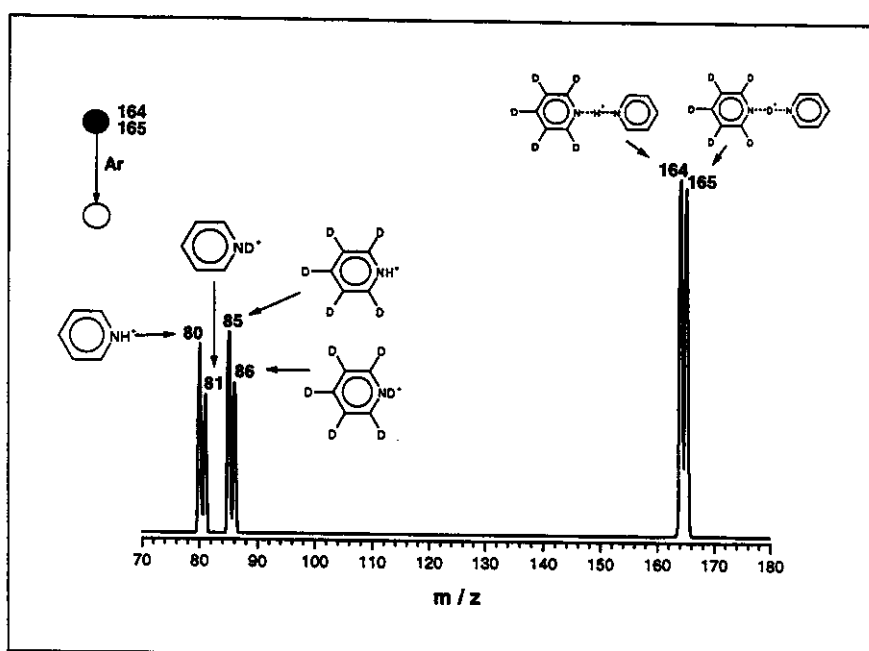


Figura 23: Espectro das dissociações simultâneas dos dímeros ligados por H^+/D^+ da piridina e piridina- d_5

Para acetona/acetona- d_6 e acetonitrila/acetonitrila- d_3 , no entanto, tendências inversas são observadas (Tabela 9). A substituição de H^+ por D^+ como íon central diminui consideravelmente as diferenças de afinidade. Para a acetona, $I_H/I_D (H^+) = 1,17$ versus $I_H/I_D (D^+) = 1,07$ com $\Delta kie = +0,10$. Para a acetonitrila, $I_H/I_D (H^+) = 1,32$ versus $I_H/I_D (D^+) = 1,02$ com $\Delta kie = +0,30$.

$^{35}Cl^+ / ^{37}Cl^+$: Se os espectros na Figura 22 não são analisados individualmente, mas comparados entre si, é possível medir o kie primário do íon clorônio central. Similarmente ao observado para os pares de dímeros ligados por H^+/D^+ , quando $^{35}Cl^+$ é substituído por $^{37}Cl^+$, a diferença de afinidade dos isotopômeros de cloropiridina aumenta ligeiramente, isto é, $I^{35}_{Cl} / I^{37}_{Cl} (^{35}Cl^+) = 0,88$ versus $I^{35}_{Cl} / I^{37}_{Cl} (^{37}Cl^+) = 0,86$ com $\Delta kie = +0,02$.

Diferença de Afinidades Absolutas

A partir das razões dos fragmentos iônicos, as diferenças de afinidades entre as espécies neutras podem ser obtida pela Equação 1 se a temperatura efetiva (T_{eff}) é conhecida. McLuckey e colaboradores^[105] demonstraram que em condições de colisões múltiplas, a T_{eff} de dímeros de prótons aumenta linearmente com a energia de colisão. A 5 eV, $T_{\text{eff}} = 544$ K e a 35 eV, $T_{\text{eff}} = 757$. Uma extrapolação desses valores para a energia de dissociação empregada de 15 eV nos fornece um valor para a T_{eff} de 615 K. A tabela 9 mostra os valores de diferença de afinidades calculadas usando-se $T_{\text{eff}} = 615$ K. Este valor da temperatura efetiva é certamente uma estimativa simples, porém imprecisões no valor de T_{eff} teria pouco efeito no valor final das afinidades relativas. Por exemplo, um erro de 50% no valor de T_{eff} resultaria em um erro de somente 0,01 kcal/mol no valor final das afinidades relativas.

Cálculos Ab Initio

Para as duas dissociações competitivas possíveis para os dímeros iônicos, as mudanças na energia vibracional do ponto zero (ΔZPE), associadas com a substituição isotópica, têm sido usadas para racionalizar a natureza, normal ou inversa, dos kie's observados. Para verificar a validade de tal abordagem para os sistemas aqui estudados, ΔZPE 's das duas dissociações foram estimados por cálculos ab initio ao nível Becke3LYP/6-311++G(2df,2p) (Tabelas 10 e 11). As diferenças apresentadas são resultado apenas das variações de ZPE, uma vez que as energias eletrônicas dos isotopômeros são idênticas.

Uma concordância qualitativa é observada quando as previsões dos ΔZPE 's são comparadas com os kie's obtidos experimentalmente. Por exemplo, o maior valor de ΔZPE para a dissociação $\text{CH}_3\text{CN} + \text{CD}_3\text{CNH}^+$ (0,081) quando comparado com a dissociação competitiva $\text{CH}_3\text{CNH}^+ + \text{CD}_3\text{CN}$ (zero) prevê corretamente um kie secundário normal para a acetonitrila-d3, ao mesmo tempo que uma ordem inversa dos valores de ΔZPE prevê corretamente o kie inverso da piridina-d5 (Tabela 9). Para a

natureza do kie para $^{35/37}\text{Cl}^+$ como íon central, os valores de ΔZPE não fornecem nenhuma indicação, pois os cálculos não possuem precisão suficiente para diferenciar os ZPE's dos íons isobáricos $^{35}\text{ClC}_5\text{H}_4\text{N}-^{37}\text{Cl}^+$ e $^{37}\text{ClC}_5\text{H}_4\text{N}-^{35}\text{Cl}^+$.

Tabela 10: Valores de ZPE (multiplicados por 0.9608)^[106] dos isotopômeros neutros e suas formas protonadas e cloradas obtidos pelos cálculos ab initio ao nível Becke3LYP/6-311++G(2df,2p)

Espécie	ZPE	Espécie	ZPE
CH_3CN	0.043425	$\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$	0.085067
CD_3CN	0.034352	$\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$	0.069324
$\text{CH}_3\text{C}^{15}\text{N}$	0.043328	$\text{C}_5\text{H}_5^{15}\text{N}$	0.084925
CH_3CNH^+	0.053663	$\text{C}_5\text{H}_5\text{NH}^+$	0.098782
CD_3CNH^+	0.044720	$\text{C}_5\text{D}_5\text{NH}^+$	0.082848
$\text{CH}_3\text{C}^{15}\text{NH}^+$	0.053539	$\text{C}_5\text{H}_5^{15}\text{NH}^+$	0.098614
CH_3CND^+	0.050854	$\text{C}_5\text{H}_5\text{ND}^+$	0.095320
CD_3CND^+	0.041909	$\text{C}_5\text{D}_5\text{ND}^+$	0.079381
$\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$	0.079696	$^{35}\text{ClC}_5\text{H}_4\text{N}$	0.075954
$\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$	0.061627	$^{37}\text{Cl}-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$	0.075927
$\text{C}_3\text{H}_6^{18}\text{O}$	0.079543	$^{35}\text{ClC}_5\text{H}_4\text{N}-^{35}\text{Cl}^+$	0.078862
$\text{C}_3\text{H}_6\text{OH}^+$	0.091617	$^{37}\text{ClC}_5\text{H}_4\text{N}-^{35}\text{Cl}^+$	0.078832
$\text{C}_3\text{D}_6\text{OH}^+$	0.073615	$^{35}\text{ClC}_5\text{H}_4\text{N}-^{37}\text{Cl}^+$	0.078832
$\text{C}_3\text{H}_6^{18}\text{OH}^+$	0.091444	$^{37}\text{ClC}_5\text{H}_4\text{N}-^{37}\text{Cl}^+$	0.078802
$\text{C}_2\text{H}_6\text{OD}^+$	0.088281		
$\text{C}_2\text{D}_6\text{OD}^+$	0.070276		

Tabela 11: Somatório dos valores de ZPE e Δ ZPE para as possíveis dissociações dos dímeros estudados.

Produtos de Dissociação	ΣZPE (hartrees)	ΔZPE (Kcal/mol)
$\text{CH}_3\text{CN} + \text{CD}_3\text{CNH}^+$	0,088145	0.081
$\text{CD}_3\text{CN} + \text{CH}_3\text{CNH}^+$	0,088015	0
$\text{CH}_3\text{CN} + \text{CH}_3\text{C}^{15}\text{NH}^+$	0,096964	0
$\text{CH}_3\text{C}^{15}\text{N} + \text{CH}_3\text{CNH}^+$	0,096991	0.017
$\text{CH}_3\text{CN} + \text{CD}_3\text{CND}^+$	0,085334	0.080
$\text{CD}_3\text{CN} + \text{CH}_3\text{CND}^+$	0,085206	0
$\text{C}_3\text{H}_6\text{O} + \text{C}_3\text{D}_6\text{OH}^+$	0,153311	0.042
$\text{C}_3\text{D}_6\text{O} + \text{C}_3\text{H}_6\text{OH}^+$	0,153244	0
$\text{C}_3\text{H}_6\text{O} + \text{C}_3\text{H}_6^{18}\text{OH}^+$	0,17114	0
$\text{C}_3\text{H}_6^{18}\text{O} + \text{C}_3\text{H}_6\text{OH}^+$	0,17116	0.013
$\text{C}_3\text{H}_6\text{O} + \text{C}_3\text{D}_6\text{OD}^+$	0,149972	0.040
$\text{C}_3\text{D}_6\text{O} + \text{C}_3\text{H}_6\text{OD}^+$	0,149908	0
$\text{C}_5\text{H}_5\text{N} + \text{C}_5\text{D}_5\text{NH}^+$	0.167915	0
$\text{C}_5\text{D}_5\text{N} + \text{C}_5\text{H}_5\text{NH}^+$	0.168106	0.120
$\text{C}_5\text{H}_5\text{N} + \text{C}_5\text{H}_5^{15}\text{NH}^+$	0.183681	0
$\text{C}_5\text{H}_5^{15}\text{N} + \text{C}_5\text{H}_5\text{NH}^+$	0.183707	0.016
$\text{C}_5\text{H}_5\text{N} + \text{C}_5\text{D}_5\text{ND}^+$	0.164448	0
$\text{C}_5\text{D}_5\text{N} + \text{C}_5\text{H}_5\text{ND}^+$	0.164644	0.123
$^{35}\text{ClC}_5\text{H}_4\text{N} + ^{37}\text{ClC}_5\text{H}_4\text{N}-^{35}\text{Cl}^+$	0,154786	0
$^{37}\text{ClC}_5\text{H}_4\text{N} + ^{35}\text{ClC}_5\text{H}_4\text{N}-^{35}\text{Cl}^+$	0,154789	0.002
$^{35}\text{ClC}_5\text{H}_4\text{N} + ^{37}\text{ClC}_5\text{H}_4\text{N}-^{37}\text{Cl}^+$	0,154756	0
$^{37}\text{ClC}_5\text{H}_4\text{N} + ^{35}\text{ClC}_5\text{H}_4\text{N}-^{37}\text{Cl}^+$	0,154759	0.002

CONCLUSÃO

Combinando-se a alta sensibilidade do método cinético na medida de diferenças pequenas de afinidades por íons com experimentos de espectrometria de massas sequenciais no espaço apropriados, valores de kie para diversas afinidades de moléculas neutras por íons puderam ser medidos. O uso de dímeros isotopoméricos $[A \cdots H^+ \cdots A'] / [A \cdots D^+ \cdots A']$ e $[A \cdots ^{35}Cl^+ \cdots A'] / [A \cdots ^{37}Cl^+ \cdots A']$ permitiram a primeira aplicação do método cinético na medida de efeitos isotópicos primários no íon central, assim como na do kie secundário de $^{35/37}Cl$. Valores de ΔZPE estimados por cálculos ab initio ao nível Becke3LYP/6-311++G(2df,2p) predizem corretamente a natureza, normal ou inversa, dos kie's observados.

CONCLUSÕES

Neste trabalho, empregou-se a técnica de espectrometria de massas pentaquadrupolar no estudo de reações íon/molécula. A realização de experimentos sequenciais MS^2 e MS^3 , aliado ao dados teóricos obtidos por cálculos ab initio, permitiu a utilização de reações íon/molécula no estudo da síntese, estrutura, reatividade e propriedades físico-químicas de íons e moléculas neutras.

Estas reações foram exploradas com diversos objetivos mostrando a sua potencialidade. Nos capítulos 1 e 2, a reatividade dos íons azabutadienos protonados e SF_3^+ foram exploradas. Os resultados mostram desde a reatividade intrínseca dos azabutadienos protonados mais simples até a síntese inédita de compostos heteroaromáticos de cinco membros monofluorados. Nos capítulos 3 e 4, a estrutura molecular de íons hetarinos e do primeiro íon distônico não-clássico é revelada através de experimentos de CID, reações íon/molécula e cálculos ab initio. E finalmente no capítulo 5, os experimentos de espectrometria de massas sequencial são utilizados na obtenção de dados termodinâmicos de várias moléculas: O efeito cinético isotópico primário e secundário em afinidades de moléculas neutras por cátions é avaliada de forma simples e precisa.

REFERÊNCIAS

- 1- Shriver, D. F; Atkins, P. W.; Langford, C. H., *Inorganic Chemistry*, 2ª edição, Oxford University Press, Oxford, Inglaterra, **1994**.
- 2- Atkins, P. W., *Physical Chemistry*, 4ª edição, Oxford University Press, Oxford, Inglaterra, **1992**.
- 3- Orgânica
- 4- Badea, F.; *Reaction Mechanics in Organic Chemistry*, Tunbridge Wells :Abacus, **1977**
- 5- Metodos de ionizacao
- 6- Bush, K. L.; Glish, G. L.; McLuckey, S. A., *Mass Spectrometry/Mass Spectrometry Techniques and Applications of Tandem Mass Spectrometry*, VCH Publishers Inc., New York, **1988**
- 7- Brodbetl, J. Anal. Chem., 1997, elucidacao estrutural
- 8- reatividade
- 9- (a) Rodgers, M. T.; Armentrout, P. B.; *Mass spectrom. Rev.*, **2000**, 19, 215 (b) R. G. Cooks, J. T. Koskinen, P. D. Thomas, *Mass Spectrom. Rev.*, **1999**, 34, 85
- 10- Juliano, V. F. ; Gozzo, F. C.; Eberlin, M. N.; Kascheres, C.; Lago, C. L. *Anal. Chem.* **1996**, 68, 1328.
- 11- Eberlin, M. N.; *Mass Spectrom. Rev.*, **1997**, 16, 113
- 12- Dempster, A. J. Phil. Mag., 1916, 31, 438
- 13- Harrison, A. G. *Chemical Ionization Mass Spectrometry*, CRC Press, Boca Raton, **1983**
- 14- (a) Vairamani, M.; Mirza, U. A.; Srinivas, R.; *Mass Spectrom. Reviews*, **1990**, 9, 235. (b) Burrows, E; *Mass Spectrom. Rev.*, **1995**, 14, 107. (c) Alvarez, E. J.; Brodbelt, J. S.; *J. Mass. Spectrom.*, **1995**, 30, 635
- 15- Donovan, T.; Brodbelt, J.; *Org. Mass. Spectrom.*, **1992**, 27, 9
- 16- (a) Valentine, S. J.; Clemmer, D. E.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 3558. (b) Kaltashov, I. A.; Doroshenko, V. M., Cotter, R. J.; *Proteins: Structure, Function and Genetics*, **1997**, 28, 53.
- 17- Summing, H.; Yaozu, C.; Longfei, J.; Shuman, X.; *Org. Mass. Spectrom.*, **1986**, 21, 7.

- 18- Tabet, J. C.; *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 3413.
- 19- Kenttamaa, H.; Cooks, R. G.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 4122.
- 20- Stephenson, Jr., J. L.; McLuckey, S. A.; *Anal. Chem.*, **1997**, *69*, 281.
- 21- Carvalho M.; Gozzo F. C.; Mendes M. A.; Sparrapan R.; Kascheres C.; Eberlin M. N.; *Chem. Eur. J.*, **1998**, *7*, 1161
- 22- Brauman, J. I.; *J. Mass Spectrom.*, **1995**, *30*, 1649.
- 23- Szabo, A.; Ostlund N. S.; *Modern Quantum Chemistry*, Dover Publications Inc., **1989**.
- 24- Schwartz, J. C.; Wade, A. P.; Enke, C. G.; Cooks, R. G.; *Anal. Chem.*, **1990**, *62*, 1809.
- 25- Gaussian 98, Revision A.6., Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Zakrzewski, V. G.; Montgomery, Jr., J. A.; Stratmann, R. E.; Burant, J. C.; Dapprich, S.; Millam, J. M.; Daniels, A. D.; Kudin, K. N.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Tomasi, J.; Barone, V.; Cossi, M.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Pomelli, C.; Adamo, C.; Clifford, S.; Ochterski, J.; Petersson, G. A.; Ayala, P. Y.; Cui, Q.; Morokuma, K.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K. J. B.; Foresman, J.; Cioslowski, J. V.; Ortiz, B.; Stefanov, B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Gonzalez, C.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andres, J. L.; Gonzalez, C.; Head-Gordon, M.; Replogle, E. S.; Pople, J. A., Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 1998.
- 26- Augusti, R.; Gozzo, F. C.; Moraes, L. A. B.; Sparrapan, R.; Eberlin, M. N.; *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 4889.
- 27- Schoffstall, A. M.; Padwa, A. in *Advances in Cycloaddition*, Curran, D. P. ed. JAI Press, Greenwich, **1990**, *2*, 1.
- 28- (a) Schmidt, R. R. *Angew. Chem. Int. Edit. English* **1973**, *12*, 212. (b) Boger, D. L., Weinreb, S. N. in *Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis*, Wasserman, H.H. Ed., Academic Press, New York, **1987**. (c) Gassman, P. G.; Singleton, D. A.; Wilwerding, J. J.; Chavan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2182.
- 29- (a) Kim, T.; Pye, R. J.; Bauld, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6285. (b) Bellville, D. J.; Wirth, D. D.; Bauld, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 718. (c) Mattay, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 825. (d) Bauld, N. L. *Adv. Electron Transfer*

- Chem.* **1992**, 2,1. (e) Schmittl, M.; Burghart, A. *Ang. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2550.
- 30- (a) Castle, L. W.; Gross, M. L. *Org. Mass Spectrom.* **1989**, 24, 637. (b) Groenewold, G. S.; Chess, E. K.; Gross, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 539. (c) Bowers, M. T.; Elleman, D. D.; O'Malley, R. M.; Jennings, K. R. *J. Phys. Chem.* **1970**, 74, 2583. (d) Van Tilborg, M. W. E. M.; Van Doorn, R.; Nibbering, N. M. M. *Org. Mass Spectrom.* **1980**, 15, 152. (e) Shay, B. J.; Eberlin, M. N.; Cooks, R. G.; Wesdemiotis, C. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **1992**, 3, 518. (f) Dass, C. *Mass Spectrom. Rev.* **1990**, 9,1.
- 31- Eberlin, M. N.; Sorrilha, A. E. P. M. ; Gozzo, F. C.; Sparrapan, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 3550.
- 32- (a) Eberlin, M. N.; Cooks, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9226; (b) Eberlin, M. N.; Morgon, N. H.; Yang, S. S.; Shay, B. J.; Cooks, R. G. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **1994**, 6, 1. (c) Basheer, M. M.; Sparrapan, R.; Eberlin, M. N.; Riveros, J. M., submitted for publication.
- 33- (a) Barluenga, J.; Aznar, F.; Fustero, S.; Tomás, M. *Pure & Appl. Chem.* **1990**, 62, 1957. (b) Knoelker, H.-J., Baum, G.; Gonser, P. *Tetrahedron lett.* **1995**, 36, 8194. (c) Beifuss, U.; Ledderhose, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 2137.
- 34- (a) Budzikiewicz, H.; Djerassi, C.; Williams, D. H. "Interpretation of Mass Spectra of Organic Compounds" Holden-Day Inc., San Francisco, **1964**. (b) Porter, Q. N. "Mass Spectrometry of Heterocyclic Compounds", Taylor, E. C.; Weissberger, A., Eds.; Wiley, New York, **1985**.
- 35- (a) Duffield, A. M.; Budzikiewicz, H.; Williams, D. H.; Djerassi, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 810.
- 36- (a) Bouchoux, G.; Flament, J. P.; Hopilliard, Y.; Tortajada, J.; Flammang, R.; Maquestiau, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 5560. (b) Wincel, H.; Fokkens, R. H.; Niberring, N. M. M. *Int. J. Mass Spectrom. Ion Proc.* **1989**, 91, 339. (c) Bouchoux, G.; Nguyen, M. T.; Longevialle, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10000.
- 37- L. A. Curtis, K. Raghavachari, J. A. Pople *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 1293.
- 38- Meurer, E. C.; Eberlin, M. N.; Submetido à publicação.
- 39- Turecek, F.; Hanus, V. *Mass Spectrom. Rev.* **1984**, 3, 85
- 40- Hussain, M.; Robertson, J. S.; Watson, T. R. *Org. Mass Spectrom.* **1970**, 4, 109.
- 41- Migron, Y.; Bergmann, E. D. *Org. Mass Spectrom.* **1977**, 12, 500.

- 42- As energias eletrônicas G2 para o 1-aza e 2-aza-1,3-butadieno são 171.70883 e – 171.69968, respectivamente.
- 43- Lias, S. G.; Bartmess, J. E.; Liebman, J. F.; Holmes, J. L.; Levin, R. D.; Mallard, W. G. *J. Phys. Chem. Ref. Data* **1988**, *17*, Supp. 1.
- 44- Boys, S. F.; Bernardi, F. *Mol. Phys.* **1970**, *19*, 553.
- 45- Longevialle, P. *Mass Spectrom. Rev.* **1992**, *11*, 157.
- 46- Gozzo, F. C.; Ifa, D. R.; Eberlin, M. N.; *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 3920
- 47- (a) Liebman, J. F.; Greenberg, A.; Dolbier, W. R., *Fluorine Containing Molecules: Structure, Reactivity, Synthesis and Applications*, VCH, New York, 1988; (b) Walker, S. B. *Fluorine Compounds as Agrochemicals*, Fluorochem Limited, Glossop, 1989; (c) Banks, R. E., *Organofluorine Chemicals and Their Industrial Applications*, Ellis Horwood, Chinchester, 1979.
- 48- Kirk, K. L. in *Biochemistry of the Elements Series*, Frieden, E. (Ed.), Vol 9B, Plenum Press, New York, 1991.
- 49- Rozen, S.; *Acc. Chem. Res.*, **1996**, *29*, 243.
- 50- Wilkinson, J. A.; *Chem Rev*, **1992**, *92*, 505
- 51- (a) Cartwright, M. M.; Woolf, A. A. *J. Fluorine Chem.*, **1984**, *25*, 263; (b) Cartwright, M. M.; Woolf, A. A. *J. Fluorine Chem.*, **1981**, *19*, 10; (c) Chrite, K. O. *J. Fluorine Chem.*, **1984**, *25*, 269; (d) Chrite, K. O. *J. Fluorine Chem.*, **1983**, *22*, 519.
- 52- (a) Rozen, S.; Gal, C. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 449; (b) Rozen, S.; Gal, C. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 2803.
- 53- (a) Hewitt, C. D.; Silvester, M. J. *Aldrichimica Acta*, **1988**, *21*, 3; (b) Moissan, J. *Fluorine Chem.*, **1986**, 33; (c) Olah, G. A.; Welch, J. T.; Vankar, Y. D.; Nojima, M.; Kerekes, I. Olah, J. A. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3872; (d) Mascaretti, O., *Aldrichimica Acta*, **1993**, *26*, 47; and references therein.
- 54- (a) Burger, K.; Helmreich, B. *Heterocycles*, **1994**, *39*, 819; (b) Qiu, Z.; Burton, D. J. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 4319. (c) Sham, H. L.; Betebenner, D. A. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1991**, 1135; (d) Shi., G.; Sclosser, M. *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 1445.
- 55- Kassmi, A. E.; Fache, F.; Lemaire, M. *Synth. Comm.*, **1994**, *24*, 95.
- 56- Cerichelli, G.; Crestoni, M. E.; Fornarini, S. *Gazz. Chim. Ital.*, **1990**, *120*, 749.

- 57- (a) Dillard, J. G.; Troester, J. H. *J. Phys. Chem.* **1975**, *79*, 2455; (b) Javahery, G.; Becker, H.; Korobov, M. V.; Farber, M.; Cooper, D.; Bohme, D. K. *Int. J. Mass Spectrom. Ion Proc.* **1994**, *133*, 73; (c) Cipollini, R.; Crestoni, M. E.; Fornarini, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 9499; (d) Grandinetti F.; Pepi, F.; Ricci, A. *Chem. Eur. J.*, **1996**, *2*, 495; (e) Aschi, M.; Grandinetti, F. Vinciguerra, V. *Chem. Eur. J.*, **1998**, *4*, 2366; (f) Sparrapan, R.; Mendes, M. A.; Ferreira, I. P. P.; Eberlin, M. N.; Santos, C.; Nogueira, J. C. *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 5189; (g) Sparrapan R.; Mendes, M. A.; Eberlin, M. N. *Int. J. Mass Spectrom. Ion Proc.*, **1999**, *182/183*, 369. (h) Wong, P. S. K.; Ma, S.; Yang, S. S.; Cooks, R. G.; Gozzo, F. C.; Eberlin, M. N. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **1997**, *8*, 68.
- 58- A energia de 176 kcal/mol para a energia de eliminação de F^+ ($SF_3^+ \rightarrow SF_2 + F^+$) foi calculada por cálculos ab initio ao nível Becke3LYP/6-311++G(d,p).
- 59- Christe, K. O.; Dixon, D. A.; *J. Am. Chem Soc.* **1992**, *114*, 2978.
- 60- (a) Bosshard, P.; Eugster, C. H. in *Adv. Heteroc. Chem.*, Katritzky, A. R.; Boulton, A. J. (Eds.), Vol. 7, p. 377, Academic Press, 1966, New York; (b) Gronowitz, S. in *Adv. Heteroc. Chem.*, Katritzky, A. R. (Ed.), Vol. 2, p.1, Academic Press, 1963, New York; (c) Alan Jones, R. in *Adv. Heteroc. Chem.*, Katritzky, A. R.; Boulton, A. J. (Eds.), Vol. 11, p. 384, Academic Press, 1970, New York.
- 61- Health, T. G.; Allison, J.; Watson, J. T.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *2*, 270.
- 62- Gozzo, F. C. Eberlin, M. N.; *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 2188
- 63- (a) Heaney, H.; *Chem. Rev.* **1962**, *62*, 81. (b) Hoffman, R. W.; *Dehydrobenzyne and Cycloalkynes*, Academic Press, New York, **1967**. (c) Borden, W. T.; "Diradicals" Wiley, New York, **1982**. (d) Nash, J. J.; Squires, R. R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11872.
- 64- Roberts, J. D.; Semenov, D. A.; Simmons Jr., H. E.; Carlsmith, L.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 601.
- 65- (a) Kauffmann, T.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1965**, *4*, 543. (b) Den Hertog, H. J.; Van Der Plas, H. C.; *Heterocycl. Chem.* **1965**, *4*, 121. (c) Kauffmann, T.; Wirthwein, R.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 20.
- 66- (a) Ohkura, K.; Seki, K.-I.; Terashima, M.; Kanaoka, Y.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3433. (b) Kauffmann, T.; Marhan, H.; *Chem. Ber.* **1963**, *96*, 2519. (c) Bunnett, J. F.; Singh, P.; *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4567
- 67- (a) Lewis, E. S.; Copper, J. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *i*, 3847. (b) Kauffmann, T.; Boettcher, F. P.; *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 949.

- 68- (a) Wittig, G.; Pohmer, L.; *Angew. Chem.* **1955**, *67*, 348. (b) Friedman, L.; Logullo, F. M.; *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3089.
- 69- (a) Sparrapan R.; Mendes M. A.; Carvalho M.; Eberlin M. N.; *Chem. Eur. J.*, **2000**, *2*, 321 (b) Moraes, L. A. B.; Gozzo, F. C.; Eberlin, M. N. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5096.
- 70- Ochterski, J. W.; Peterson, G. A.; Montgomery Jr., J. A. *J. Chem. Phys.* **1996**, *104*, 2598.
- 71- Laing, J. W.; Berry, R. S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 660.
- 72- Gallup, G. A.; Steinheider, D.; Gross, M. L.; *Int. J. Mass Spectrom. Ion Proc.* **1976**, *22*, 185.
- 73- As energias G2MP2 das piridinas ionizadas (em hartrees) são: 2-cloro (-705.30167), 3-cloro (-705.30462), e 4-cloro (-705.30693).
- 74- Schmidt, M. W.; Truong, P.N.; Gordon, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5217.
- 75- (a) Weber, L. in *Advances in Organometallic Chemistry* **1997**, Academic Press, New York. (b) Appel, R.; Knoll, F. *Adv. Inorg. Chem.* **1989**, *33*, 259. (c) Regitz, M. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 191. (d) Nixon, J.F. *Chem. Rev.* **1998**, *88*, 1327; (e) For more recent reviews see also: *Carbocyclic and Heterocyclic Cage Compounds and Their Building Blocks: Synthesis, Structure, Mechanism and Theory*, Laali, K. K. (Ed.), JAI Press Inc., Stamford-Connecticut, 1999.
- 76- (a) Yates, B. F.; Bouma, W. J.; Radom, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5805; (b) Radom, L.; Bouma, W. J.; Nobes, R. H. *Pure & Appl. Chem.* **1984**, *56*, 1831; (c) Yates, B. F.; Bouma, W. J.; Radom, L. *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 6225.
- 77- (a) Hammerum, S.; *Mass Spectrom. Rev.*, **1988**, *7*, 123. (b) Bouchoux, G. *Mass Spectrom. Rev.*, **1988**, *7*, 203. (c) Stirk, K. M.; Kiminkinen, M. L. K.; Kenttämää, H. I. *Chem. Rev.*, **1992**, *92*, 1649.
- 78- Para uma revisão sobre íons distônicos em fase condensada, veja 77a. Para exemplos da química na fase gasosa veja 77. Para exemplos mais recentes veja: (a) Yu, S. J.; Holliman, C. L.; Rempel, D. L.; Gross, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9676; (b) Wesdemiotis, C.; Polce, M. J. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **1996**, *10*, 235; (c) Thoen, K. K.; Smith, R. L.; Nousiainen, J. J.; Nelson, E. D.; Kenttämää, H. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8669; (d) Flammang, R.; Gerbaux, P.; Nguyen, M. T.; Salpin, J. -Y.; Bouchoux, G. *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 861; (e) Chou, P. K.; Thoen, K. K.; Kenttämää, H. I. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4470; (f) Moraes, L. A. B.; Eberlin, M. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11136; (g) Thissen, R.; Mourgues, P.; Audier, H. E. *Eur.*

- Mass Spectrom.* **1998**, *4*, 79; (h) Moraes, L. A. B.; Eberlin, M. N. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2000**, *11*, 00.
- 79- Doyle, M. P. In *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Hegedus, L. S., Ed.; Pergamon Press: New York, 1995; Vol. 12, Chapter 5.2.
- 80- (a) Corderman, R. R.; LeBreton, P. R.; Buttrill, S. E.; Williamson, A. D.; Beauchamp, J. L.; *J. Chem. Phys.* **1976**, *65*, 4929; (b) van Velzen, P. N. T.; van der Hart, W. J.; *Chem. Phys. Lett.* **1981**, *83*, 55; (c) Nobes, R. H.; Bouma, W. J.; MacLeod, J. K.; Radom, L.; *Chem. Phys. Lett.* **1987**, *135*, 78.
- 81- (a) Blair, A. S.; Harrison, A. G. *Can J. Chem.* **1973**, *51*, 1645; (b) Bouma, W. J.; MacLeod, J. K.; Radom, L. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, 724; (c) Bouma, W. J.; MacLeod, J. K.; Radom, L. *Adv. Mass Spectrom.* **1979**, *8A*, 178; (d) Rusli, R. D.; Schwarz, H.; *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 535; (e) de Koster, C. G.; van Houte, J. J.; van Thuijl, J. *Int. J. Mass Spectrom. Ion Proc.* **1995**, *141*, 1; (f) Yu, S. J.; Gross, M. L.; Fountain, K. R. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **1993**, *4*, 117; (g) van Amsterdam, M. W.; Zappey, H.; Ingemann, S.; Nibbering, N. M. M. *Org. Mass Spectrom.* **1993**, *28*, 30; (h) Gozzo, F. C.; Eberlin, M. N. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **1995**, *6*, 554; (i) Sorrilha, A. E. P. M.; Gozzo, F. C.; Pimpim, R. S.; Eberlin, M. N. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **1996**, *7*, 1126; (j) Eberlin, M. N., Sorrilha, A. E. P. M.; Gozzo, F. C.; Pimpim, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3550; (k) Gozzo, F. C., Meurer, E.; Eberlin, M. N., submetido à publicação.
- 82- (a) Stirk, K. M.; Orlowski, J. C.; Leeck, D. T.; Kenttämää, H. I.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8604; (b) Beasley, B.J.; Smith, R.L.; Kenttämää, H.I.; *J. Mass Spectrom.* **1995**, *30*, 384.
- 83- Smith, R. L.; Thoen, K. K.; Stirk, K. M.; Kenttämää, H. I.; *Int. J. Mass Spectrom. Ion Processes* **1997**, *165*, 315.
- 84- (a) Hegarty, D.; Robb, M. A.; *Mol. Phys.* **1979**, *38*, 1795. (b) Eade, H. E.; Robb, M. A.; *Chem. Phys. Lett.* **1981**, *83*, 362. (c) Yamamoto, N.; Vreven, T.; Robb, M. A.; Frisch, M. J.; Schlegel, H. B.; *Chem. Phys. Lett.* **1996**, *250*, 373.
- 85- Um carbocátion é não-clássico se ele não pode ser adequadamente descrito um um estrutura de lewis única. Veja: (a) Brown, H. C., with comments by Schleyer, P. v. R. *The Nonclassical Ion Problem*; Plenum: New York, 1977; (b) Roberts, J. D.; Mazur, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 3542.
- 86- R. G. Cooks, T. L. Kruger, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1279.
- 87- (a) P. B. Armentrout, *J. Mass Spectrom.* **1999**, *34*, 74. (b) R. G. Cooks, J. T. Koskinen, P. D. Thomas, *J. Mass Spectrom.* **1999**, *34*, 85.

- 88- (a) R. G. Cooks, J. S. Patrick, T. Kotiaho, S. A. McLuckey, *Mass Spectrom. Rev.*, **1994**, *13*, 287. (b) R. G. Cooks, P. S. H. Wong, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 379.
- 89- (a) S. G. Ma, P. Wong, P.; R. G. Cooks, F. C. Gozzo, M. N. Eberlin, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Process* **1997**, *163*, 89. (b) P. S. H. Wong, S. G. Ma, S. S. Yang, R. G. Cooks, F. C. Gozzo, M. N. Eberlin, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **1997**, *8*, 68. (c) P. S. H. Wong, S. G. Ma, F. Wang, R. G. Cooks, *J. Organ. Chem.* **1997**, *539*, 131. (d) K. Schroeter, R. Wesendrup, H. Schwarz, H. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 565. (e) D. Stöckigt, J. Hrusák, H. Schwarz, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Proc.* **1995**, *149/150*, 1.
- 90- (a) L. G. Wright, S. A. McLuckey, R. G. Cooks, K. V. Wood, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Proc.* **1982**, *42*, 115. (b) S. A. McLuckey, D. Cameron; R. G. Cooks, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1313. (c) G. Boand, R. Houriet, T. J. Gaumann, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2203. (d) S. G. Ma, F. Wang, R. G. Cooks, R. G. *J. Mass Spectrom.* **1998**, *33*, 943.
- 91- (a) D. J. Burinsky, E. K. Fukuda, J. E. Campana, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2770. (b) G. Chen, R. G. Cooks, E. Corpuz, L. T. Scott *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **1996**, *7*, 619.
- 92- (a) M. N. Eberlin, T. Kotiaho, B. J. Shay, S. S. Yang, R. G. Cooks, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 2457. (b) S. S. Yang, G. D. Chen, S. G. Ma, R. G. Cooks, F. C. Gozzo, M. N. Eberlin, *J. Mass Spectrom.* **1995**, *30*, 807.
- 93- (a) S. S. Yang, P. Wong, S. G. Ma, R. G. Cooks, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **1996**, *7*, 198. (b) F. Wang, S. G. Ma, P. Wong, R. G. Cooks, F. C. Gozzo, M. N. Eberlin, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Proc.* **1998**, *180*, 195.
- 94- (a) S. S. Yang, P. Wong, S. G. Ma, R. G. Cooks, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **1996**, *7*, 198. (b) F. Wang, S. G. Ma, P. Wong, R. G. Cooks, F. C. Gozzo, M. N. Eberlin, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Proc.* **1998**, *180*, 195.
- 95- (a) H. X. Cheng, Z. C. Wu, C. Fenselau, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4844. (b) B. A. Cerda, C. Wesdemiotis, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11884. (a) B. A. Cerda, S. Hoyau, G. Ohanesian, C. Wesdemiotis, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2437.
- 96- (a) W. A. Tao, D. Zhang, F. Wang, P. D. Thomas, R. G. Cooks, *J. Am. Chem. Soc.* *submitted*. (b) W. Shen, P. S. H. Wong, R. G. Cooks, *Rapid. Commun. Mass Spectrom.* **1997**, *11*, 71. (c) J. Guo, J. Wu, G. Siuzdak, M. G. Finn, *Angew. Chem. in press*. (d) K. Vékey, G. Czira, *Anal. Chem.* **1997**, *69*, 1700.
- 97- L. Drahos, K. Vékey, *J. Mass Spectrom.* **1999**, *34*, 79.
- 98- P. J. Derrick, *Mass Spectrom. Rev.* **1982**, *2*, 285.

-
- 99- B. D. Nourse, R. G. Cooks, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Proc.*, **1991**, *106*, 249.
- 100- T. T. Dang, E. L. Motell, M. J. Travers, E. P. Clifford, G. B. Ellison, C. H. DePuy, V. M. Bierbaum, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Proc.*, **1993**, *123*, 171.
- 101- R. A. J. O'Hair, S. Gronert, T. D. Williams, *Org. Mass Spectrom.*, **1994**, *29*, 151.
- 102- Um resultado similar tem sido mostrado para o dímero de próton da acetonitrila/acetonitrila-d₃, veja (d) K. Norman, T. B. McMahon, *Int. J. Mass Spectrom.* **1999**, *182/183*, 381.
- 103- (a) T. Kotiaho, B. J. Shay, R. G. Cooks, Eberlin, M. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1004. (b) M. N. Eberlin, T. Kotiaho, B. J. Shay, S. S. Yang, R. G. Cooks, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2457.
- 104- D. Zakett, R. G. A. Flynn, R. G. Cooks, *J. Phys. Chem.*, **1978**, *82*, 2359.
- 105- S. A. McLuckey, R. G. Cooks, J. E. Fulford, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Proc.* **1983**, *52*, 165.
- 106- A. P. Scott, L. Radom, *J. Phys. Chem.*, **1996**, *100*, 16502.