



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
UNIDADE ACADÊMICA DE SERRA TALHADA
CURSO DE LICENCIATURA EM QUÍMICA

MIGUEL ARCANJO FARIAS LEÃO BRASIL DE MEDEIROS

**ESTUDO COMPUTACIONAL DOS MECANISMOS DE FORMAÇÃO DO
PÚRPURA DE RUHEMANN**

SERRA TALHADA – PE

JULHO, 2019

MIGUEL ARCANJO FARIAS LEÃO BRASIL DE MEDEIROS

**ESTUDO COMPUTACIONAL DOS MECANISMOS DE FORMAÇÃO DO
PÚRPURA DE RUHEMANN**

Monografia submetida à coordenação do curso de Licenciatura em Química, como requisito para a obtenção do título de licenciado em Química. Área de Físico-química. Orientador: Prof. Dr. Eduardo Castro Aguiar.

SERRA TALHADA – PE

JULHO, 2019

Dados Internacionais de Catalogação na
Publicação Universidade Federal Rural de
Pernambuco Sistema Integrado de Bibliotecas
Gerada automaticamente, mediante os dados fornecidos
pelo(a) autor(a)

M488e Medeiros, Miguel Arcanjo Farias Leão Brasil de
Estudo Computacional dos Mecanismos de Formação do Púrpura de Ruhemann /
Miguel Arcanjo Farias Leão Brasil de Medeiros. - 2019.
51 f. : il.

Orientador: Eduardo de Castro
Aguiar. Inclui referências.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal Rural
de Pernambuco, Licenciatura em Química, Serra Talhada, 2020.

1. Ninidrina. 2. DFT. 3. Púrpura de Ruhemann. I. Aguiar, Eduardo de Castro,
orient. II. Título

CDD 540

MIGUEL ARCANJO FARIAS LEÃO BRASIL DE MEDEITOS

ESTUDO COMPUTACIONAL DOS MECANISMOS DE FORMAÇÃO DO PÚRPURA DE RUHEMANN

Monografia submetida à coordenação do curso de Licenciatura em Química, como requisito para a obtenção do título de licenciado em Química. Área de Físico-química. Orientador: Prof. Dr. Eduardo Castro Aguiar.

APROVADO EM: 16/07/1019

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. EDUARDO DE CASTRO AGUIAR
(ORIENTADOR)

Prof. Dr. TÚLIO RICARDO COUTO DE LIMA SOUZA
(BANCA EXAMINADORA)

Profa. Dra. ROBERTA PEREIRA DIAS
(BANCA EXAMINADORA)

À minha mãe Brasil, a meus avós maternos Fortunato Leão e Zefinha Leão que sempre estiveram do meu lado e a minha pet Lissa que já me fez companhia nas madrugadas de estudo.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de iniciar estas breves palavras agradecendo a Deus por ter colocado cada uma dessas pessoas em minha vida. Cada um citado tem importância na construção de minha vida acadêmica.

Minha mãe Brasil, a senhora é a mulher mais importante da minha vida, sei que cada puxão de orelha tem um motivo que servirá para meu futuro, TE AMO!

Os meus tios Vicente de Paulo, Isabel Cristina, Domingos Sávio, Washington Brasil, Fábio Moreno agradeço cada incentivo e preocupação comigo.

Meus primos Rommel Leão por todo apoio em diversos momentos, oportunidades que me ofertou isso nunca será esquecido e Pedro Paulo por ser um grande amigo de infância, infelizmente a distância nos afastou, mas fostes meu irmão!

Meus avós maternos Fortunato Leão e Zefinha Leão quem tenho muita saudade, espero nunca os decepcionar.

Eduardo de Castro ao senhor eu devo muito respeito e admiração como profissional que é, e ainda mais como pessoa, quero desde já me desculpar por ter sido relaxado em diversos momentos e quero agradecer por nunca desistir de mim.

Aos amigos em especial quero agradecer a Luana Russana por ser amiga verdadeira e incentivadora de quase todo esse processo acadêmico, ao amigo Gustavo Amorim sou teu fã mano, você é ímpar. E o meu melhor amigo de infância Matheus Queiroz agradeço por sua amizade e irmandade.

Aos amigos que a universidade me presenteou: Gerlânia Rodrigues, Jhulie Xavier, Danilo Moraes, Emanuel Vagner vulgo "Ceará", José Cleuton, Mário Sérgio, Renata Andrade, Bruna Tenório, Larissa Jorge, Amanda, Paulo Amorim, John Victor, Suene Alcântara, Lucas Mateus, Ledjane Oliveira, Thamila Meneses, Marcelo Igor, e entre outros que não estão citados, mas são especiais. Sem dúvidas que os que não estão citados aqui, meras palavras não são capazes de expressar o carinho que tenho por vocês.

Um abraço todo especial a todos os funcionários da instituição UAST, sempre foram de agir com extrema educação e dedicação para manter o melhor para os todos.

Aos Amigos Cicero Lopes, Seu Fernando, Seu Nogueira e Marcelo seres de grande experiência e que nossas conversas pude aprender muita coisa com cada um de vocês.

Meus alunos de monitoria das disciplinas de Química Inorgânica B que durante 2 anos pude aprender com cada um de vocês. Os alunos de Química Biológica do curso de Pesca, contem sempre comigo, cada um de vocês são importantes para minha formação como professor, espero ter correspondido a altura que vocês todos merecem.

Aos professores que contribuíram para minha formação acadêmica: Andréa Monteiro, Suely Câmara, Elaine Cristina, Flávia Vieira, Sueny Freitas, Marcelo Batista, Luciano Fraga, Túlio Couto, Carina Morais, Renato Augusto, João Tenório, Antônio Carlos, Edvaldo Nóbrega, Bruno Leite, Carlos André, Virgínia Cavalcanti, Cíntia Beatriz, Tony Apolinário, Rossana Pragana e Bruna Herculano um enorme carinho e gratidão por tudo que foi me ofertado através do conhecimento de vocês.

Um agradecimento todo especial ao GQTC-UFPE por disponibilizar os recursos computacionais que deram o pontapé inicial deste trabalho, ao GEPEQ por todas as reuniões que contribuíram na formação em outras áreas da química.

Ao LASC-UAST imenso carinho por ter tido a oportunidade de chamá-lo de lar, sob a orientação de Eduardo Castro foi onde aprendi tudo que sei a respeito da química teórica computacional, desejo manter este vínculo que foi tão importante.

RESUMO

A Ninidrina frequentemente é empregada para identificação de impressões digitais latentes (IDL) em cenas de crimes por meio do pigmento Roxo de Ruhemann (RR). Esta reação acontece devido à liberação de diversos aminoácidos pela glândula écrina, cujo canal excretor está diretamente em poros da pele. Utilizada como revelador de IDL pela primeira vez no ano de 1954, a ninidrina tornou-se um reagente popular para a detecção de impressões digitais em superfícies porosas. A literatura reporta três diferentes propostas de mecanismos, não havendo um consenso. O único trabalho computacional que aborda os mecanismos, não leva em consideração a importância das correções térmicas indispensáveis para dar suporte às próprias conclusões. Neste sentido, este trabalho faz um empenho computacional, para descrever a termodinâmica dos mecanismos de McCaldin, Lamothe e Friedman, e fornecer uma melhor compreensão e dos caminhos mais favoráveis energeticamente. Os valores de variação de energia total (ΔE) e dos parâmetros termodinâmicos $\Delta_r G$, $\Delta_r H$ e $\Delta_r S$ das etapas presentes nos mecanismos de McCaldin, Lamothe e Friedman, foram calculados ao nível B3LYP e função de base 6-31++G(d,p) e comparados com os valores de ΔE obtidos na literatura, com ao nível de cálculo *ab initio* HF/6-31G*. É importante citar que os resultados HF e B3LYP do atual trabalho concordam em algumas etapas e discorda em outras, o que pode ser atribuído o uso de um método correlacionado B3LYP, e uma função mais completa 6-31++G(d,p). Neste sentido, os resultados obtidos neste trabalho, proporcionam uma maior confiabilidade por motivos das descrições mais completa das moléculas orgânicas presentes nos mecanismos. Mesmo assim, todos os níveis concordam ao indicar que, na etapa de formação do RR, em que a desidratação de um intermediário amina conhecido por amina de Strecker reagirá com outra molécula de ninidrina para a formação do produto desejado, sendo a etapa mais energética. Notamos também que o intermediário amina pode ser consumido para formar um outro subproduto, presente nos mecanismos de McCaldin, Lamothe e Friedman. Nos três casos o aumento da temperatura favorece o caminho de formação do RR. Os mecanismos mostraram-se endotérmicos (+34,41 kJ/mol) e exergônicos (-94,69 kJ/mol) nos níveis de cálculo utilizado neste trabalho, concordando com as observações experimentais.

Palavras-chave: Ninidrina, DFT, Roxo de Ruhemann, Mecanismo de reação.

ABSTRACT

Ninhydrin is often used to identify latent fingerprints (IDL) in crime scenes using Ruhemann's Purple pigment (RR) formation. This reaction occurs due to the several amino acids released by the eccrine gland whose excretory channel is directly into the pores of the skin. Ninhydrin was applied as IDL developer agent for the first time in 1954, since then it has become a popular reagent for the detection of fingerprints on porous surfaces. The literature reports three different proposals for mechanisms and there is no consensus about the preferential reaction route. The only computational work that addresses attention the mechanisms does not consider the importance of the thermal corrections that are indispensable to support its conclusions. In this sense, this work makes a computational effort in order to describe the thermodynamics of the mechanisms of McCaldin, Lamothe and Friedman to provide a better understanding of the reaction route. The values of total energy variation (ΔE) and the thermodynamic parameters $\Delta_r G$, $\Delta_r H$ and $\Delta_r S$ of the steps present in the McCaldin, Lamothe and Friedman mechanisms were calculated with B3LYP hybrid functional and base function 6-31++G(d,p) and compared to the ΔE values obtained in the literature at ab initio HF/6-31G* calculation level. It is important to mention that both HF and B3LYP results of the present work agree in some steps and disagree in others, which can be attributed to the use of a correlated B3LYP method and larger basis function 6-31++G(d,p). In this sense, the results obtained in this work provide greater reliability because of the more complete descriptions of the organic molecules present in the mechanisms. The calculation indicates that RP formation step, the dehydration of an amine intermediate known as Strecker amine will react with another ninhydrin molecule to form the desired product, the step being more energetic. We also note that the amine intermediate can be consumed to form another by-product, present in the mechanisms of McCaldin, Lamothe, and Friedman. In all three cases, the increase in temperature favors the path of RR formation. The mechanisms were endothermic (+34.41 kJ/mol) and exergonic (-94.69 kJ/mol) at the calculation levels used in this work, in agreement with the experimental observations

Keywords: Ninhydrin, DFT, Ruhemann's Purple, reaction mechanism.

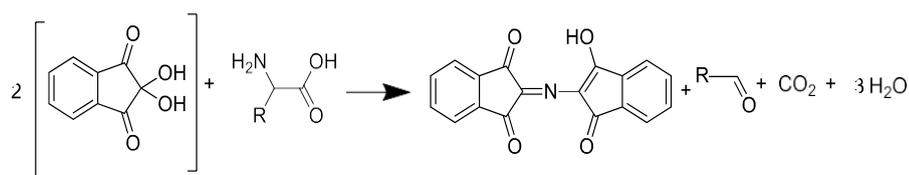
Sumário

Sumário.....	9
1. INTRODUÇÃO.....	8
2. OBJETIVO.....	11
2.1. OBJETIVO GERAL.....	11
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	11
3. REFERENCIAL TEÓRICO.....	12
3.1 MECANISMO DE McCALDIN 1960.....	12
3.2 MECANISMO DE LAMOTHE 1972.....	15
3.3 MECANISMO DE FRIEDMANN 1972.....	18
3.3 MÉTODOS COMPUTACIONAIS.....	22
3.4.1 MÉTODO DE HARTREE-FOCK.....	23
3.4.2 MÉTODO DE DFT (TEORIA DO FUNCIONAL DA DENSIDADE).....	24
4. PROCEDIMENTO COMPUTACIONAL.....	25
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	27
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	44
REFERÊNCIAS.....	46

1. INTRODUÇÃO

A ninidrina (2,2-dihidroxi-indano-1,3-diona) é um composto colorimétrico utilizado para identificação de aminoácidos, proteínas e peptídeos (VIEIRA, 1995. YEMM, 1955) pela formação de um composto com coloração característica conhecido por Roxo de Ruhemann (RR) (RUHEMANN, 1910), conforme mostra o Esquema 1. Frequentemente, esta reação é empregada para identificação de impressões digitais latentes (IDL) em cenas de crimes, devido aos diversos aminoácidos liberados pelas glândulas écrinas. O uso da ninidrina como agente revelador de IDL, foi relatado pela primeira vez no ano de 1954 e, desde então, tornou-se uma técnica popular para a detecção de impressões digitais em superfícies porosas (CHAMPOD, 2004).

Esquema 1: Reação global do mecanismo da ninidrina com aminoácidos.



Fonte: Arquivo pessoal.

A ninidrina é um reagente para caracterizar a presença de aminoácidos sem especificação, com isso, reage da mesma forma com qualquer aminoácido no meio reacional resultando no produto RR. Com isso, quanto mais aminoácidos no meio investigado melhor será a revelação, que é o objetivo forense ao final da reação. A técnica de revelação de IDL aplicada consiste em pulverizar uma solução de ninidrina sobre a superfície a ser investigada. Após algum tempo, em temperatura ambiente, a ninidrina é convertida em RR e as impressões digitais estão naquele meio tornam-se visíveis a olho nu. Este processo pode ser acelerado pelo aumento da temperatura. Joullie relata que os melhores rendimentos ocorrem entre 70°C a 100°C (JOULLIE 1991).

Outros estudos reportam melhorias na fotoemissão do RR quando coordenado à metais, tais como zinco, cádmio, mercúrio, európio entre outros. Menzel e

colaboradores (ALAOUI, 1996) sintetizaram complexos octaédricos de RR com cloreto de európio e com cloreto de térbio, e citaram um aumento na emissão intensidade do íon lantanídeo quando complexado com RR, mas não expuseram dados referente a estrutura destes complexos. Em estudos computacionais atuais, efetuados por Carneiro Neto e colaboradores (2018), mostraram por meio de estabilidade energética e propriedades de espectroscópicas como aceitáveis estruturas responsáveis pelas propriedades luminescentes os complexos de $[\text{EuRP}_2(\text{OH}_2)\text{Cl}_2]^-$ e/ou $[\text{EuRP}_2\text{Cl}_2]^-$.

Além da aplicação forense e de reveladora de aminoácidos em cromatografia de camada delgada, no ano de 2003, Fukuda (FAKUDA, 2003) elaborou um estudo com ninidrina para determinar a quantidade de ácido siálico livre ou ligado ao glicomacropéptido - GMP da K-caseína para caracterizar fraude de adição de soro de queijo ao leite fluido, técnica efetuada utilizando espectrometria na região do visível em 470 nm.

Apesar comum e bastante utilizada, a reação da ninidrina com aminoácidos (Esquema 1) não teve seu mecanismo absolutamente elucidado, havendo algumas propostas na literatura desde seu primeiro relato em 1910 (Ruhemann, 1910). As propostas mais recentes são aquelas sugeridas por McCaldin (1960), Lamothe (1972) e Friedman (1974), sendo esta última a mais aceita.

Esta reação ocorre quando aminas livres (aminoácido e peptídeos) presente no meio reagem com a ninidrina. O ataque do nitrogênio ao carbono alfa às duas carbonilas é feito por uma $\text{S}_{\text{N}}2$. Seguindo a reação, encontramos similaridade ao que Maillard relata na reação de um aminoácido ou proteína com um carboidrato redutor (MAILLARD, 1912). Neste caso, a etapa é uma degradação do tipo Strecker, reação de desidratação e eliminação de CO_2 para formação de um aldeído com um carbono a menos do que o aminoácido inicial e uma amina primária, conhecida por amina de Strecker. Esta, por sua vez, reage com outra ninidrina e dará seguimento a formação do RR.

A definição de um mecanismo de reação depende da caracterização de todas as suas etapas, inclusive seus intermediários e estados de transição. Isto é feito

pelo isolamento de intermediários para elucidar produtos e reagentes das etapas individuais e por estudos cinéticos para estimar parâmetros de velocidade de reação e energias de ativação. No entanto, o tempo de meia vida de algumas espécies, a complexidade do mecanismo e o quantitativo de suas etapas torna esse trabalho experimental, muitas vezes, impraticável (NETZ e ORTEGA, 2012). Neste sentido, ferramentas computacionais têm sido utilizadas para estimar os parâmetros termodinâmicos e cinéticos dos mecanismos reacionais de modo fornecer uma visão microscópica dos processos macroscópicos.

No século passado, diversas metodologias e técnicas para aquisição de parâmetros moleculares aplicando a química quântica em sistemas multieletrônicos foram desenvolvidos. Hoje, parâmetros como a energia total de um sistema, frequências vibracionais, deslocamentos químicos, análises conformacionais, potencial eletrostático e cargas atômicas, por exemplo, podem auxiliar na resolução da estrutura e das propriedades químicas de componentes estáveis da reação (reagentes, produtos e intermediários) e de possíveis estados de transição para um dado caminho de reação. Além de ajudarem na obtenção de correlações entre as entalpias de reação e a temperatura, efeitos isotópicos e energias de dissociação (SCHLEGEL, 1989).

Dessa forma, o intuito deste trabalho foi avaliar os parâmetros termodinâmicos das propostas de mecanismo de McCaldin, Lamothe e Friedman para a formação do RR com o uso de métodos computacionais de estrutura eletrônica.

2. OBJETIVO

2.1. OBJETIVO GERAL

Estudar por métodos computacionais os perfis termodinâmicos dos mecanismos de McCaldin, Lamothe e Friedmand publicados nos anos de 1960, 1972 e 1974, respectivamente, para a reação entre a ninidrina e a alanina visando o entendimento das principais etapas da formação do composto Roxo de Ruhemann.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

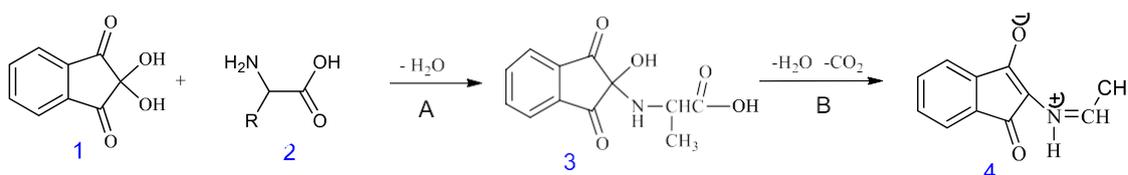
- Caracterizar as etapas utilizando parâmetros variação: Entalpia (Δ_rH), energia livre de Gibbs (Δ_rG) e entropia (Δ_rS);
- Identificar as etapas mais importantes;
- Avaliar e comparar termodinamicamente as principais etapas dos mecanismos de McCaldin, Lamothe e Friedman;
- Comparar com resultados publicados na literatura;
- Fornecer uma melhor compreensão da reação de formação do composto Roxo de Ruhemann.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 MECANISMO DE McCALDIN 1960

O Esquema 2 mostra as etapas iniciais da proposta publicada por McCaldin no ano de 1960. A primeira etapa **A** (Esquema 2) ocorre com o ataque do aminoácido **2** à ninidrina **1**, havendo a perda de uma molécula de água, formando um intermediário **3**, no qual a ligação entre C–N é a característica mais evidente. Logo após, segue a etapa **B** (Esquema 2), onde **3** sofrerá desidratação e descarboxilação, formando assim o intermediário zwitteriônico **4**. Este esquema acontece de forma similar ao relatado para a degradação de Strecker, uma componente da reação de Maillard (FINOT, 2005).

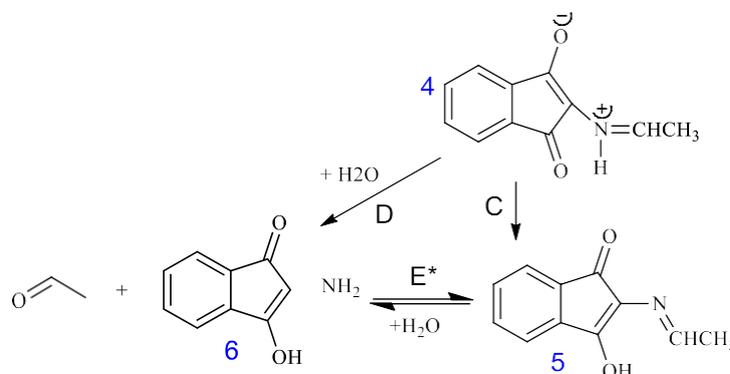
Esquema 2: Reações iniciais do mecanismo da ninidrina com a alanina



Fonte: Arquivo pessoal.

A partir deste intermediário zwitteriônico **4**, segundo o autor, a rota pode seguir por duas etapas diferentes para chegar ao mesmo intermediário **6**: pela etapa **C**, através de um rearranjo **5** e posterior hidrólise etapa **E***; ou pela etapa **D**, diretamente pela hidrólise. Ambos os caminhos resultam na formação de aldeído e da amina de Strecker, como mostra o Esquema 3.

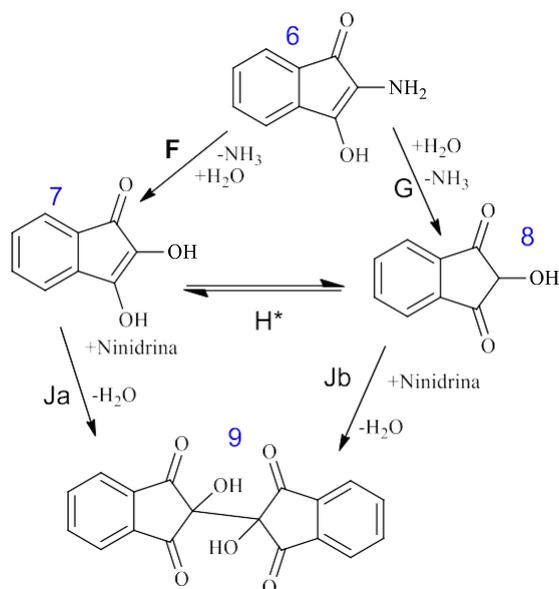
Esquema 3: Reações para formação do intermediário principal



Fonte: Arquivo pessoal.

A amina de Strecker é uma componente crucial no mecanismo para a formação do produto desejado, RR, e do subproduto indesejável da reação: a hidridantina. A partir desta amina o mecanismo se bifurca havendo competição para formação da hidridantina, caso a amina sofra hidrólise (Esquema 4), ou do RR, caso a amina reaja com outra molécula de ninidrina (Esquema 5).

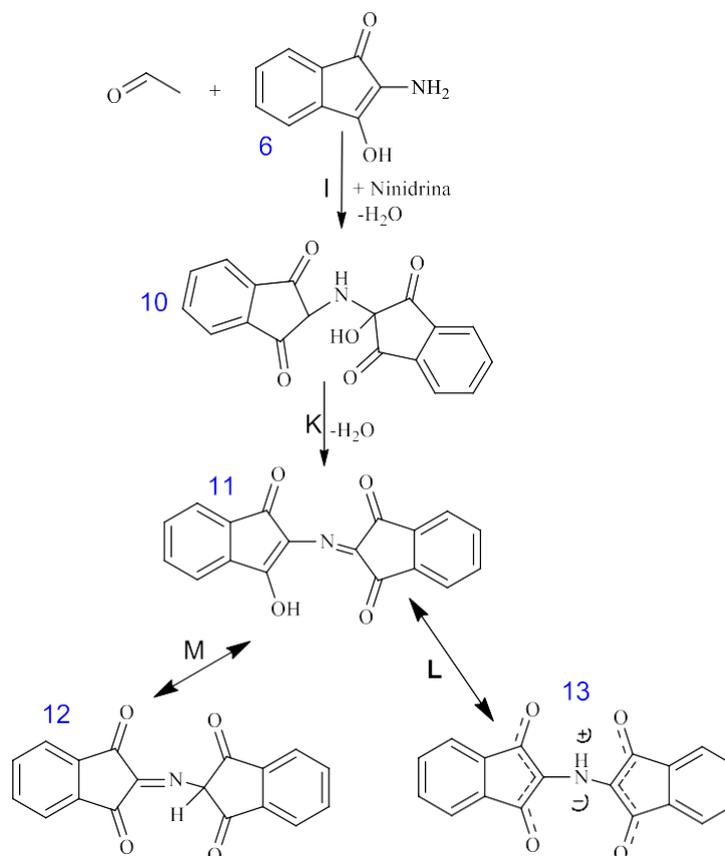
Esquema 4: Esquema para formação da hidridantina



Fonte: Arquivo pessoal

A formação da hidridantina ocorre, inicialmente, com perda do grupo amina de **6**, etapas **F** ou **G**, formando os intermediários **7** e **8**, conectados por um equilíbrio ceto-enólico (**H**), e posterior reação com ninidrina (etapas **Ja** e **Jb**), como mostra o esquema 4.

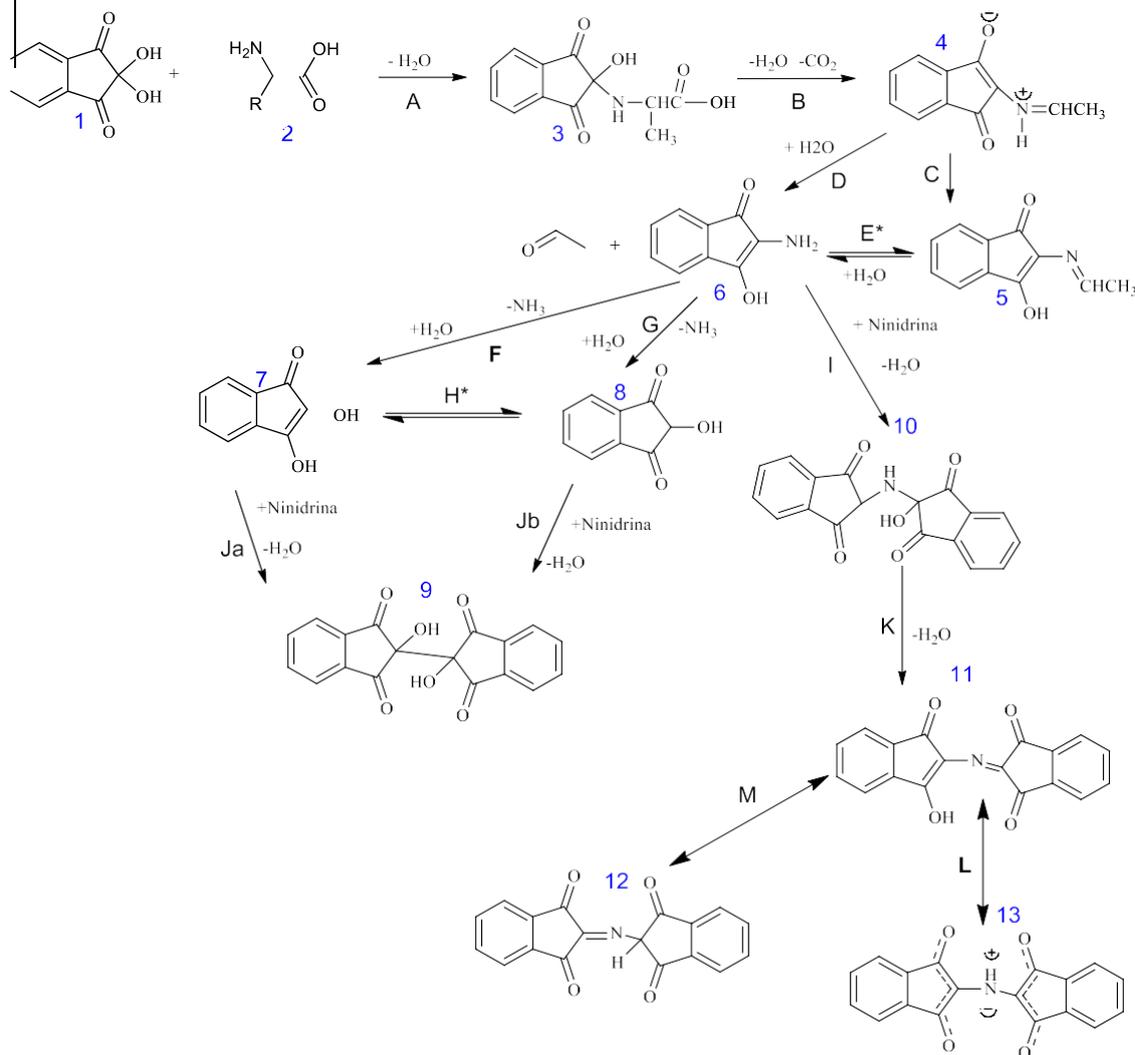
Esquema 5: Formação do RR



Fonte: Arquivo pessoal.

Por sua vez, a reação de **6** com a ninidrina (etapa I) e a perda de uma molécula de água leva ao intermediário (**10**) que sofrerá desidratação formando a estrutura protonada do RR, a qual apresenta as espécies **12** e **13** como seus híbridos de ressonância.

O esquema 6 apresenta a visão geral do mecanismo proposto por McCaldin no ano de 1960.

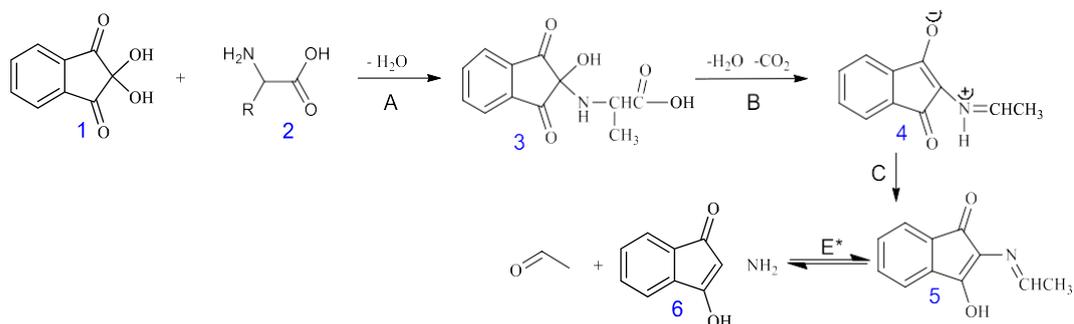
Esquema 6: Mecanismo completo proposto por McCaldin no ano de 1960

Fonte: Arquivo pessoal.

3.2 MECANISMO DE LAMOTHE 1972

Lamothe (1972) incorporou algumas poucas alterações quando no mecanismo que foi proposto por McCaldin (1960). Em linhas gerais, a rota é a mesma com pequenas alterações nos intermediários. Portanto, iremos destacar as diferenças entre os mecanismos. O Esquema 7 mostra as etapas de formação da amina de Strecker (6).

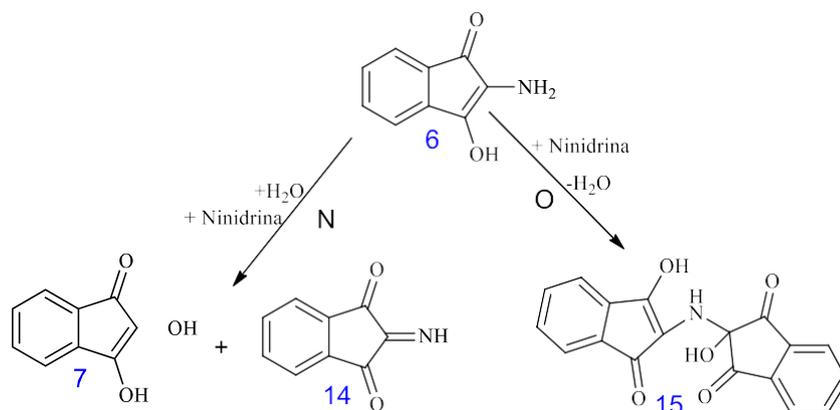
Esquema 7: Etapas iniciais do mecanismo de Lamothe



Fonte: Arquivo pessoal.

A formação do intermediário **6**, por Lamothe, não seguirá pela etapa **D**, como foi previsto por McCaldin (1960). Seguindo o mecanismo, o intermediário **6** apresentará a mesma de competição para formação dos produtos da reação descrita para McCaldin, mas tendo alterações tanto para formação da hidridantina quanto do RR, como mostra o Esquema 8 abaixo.

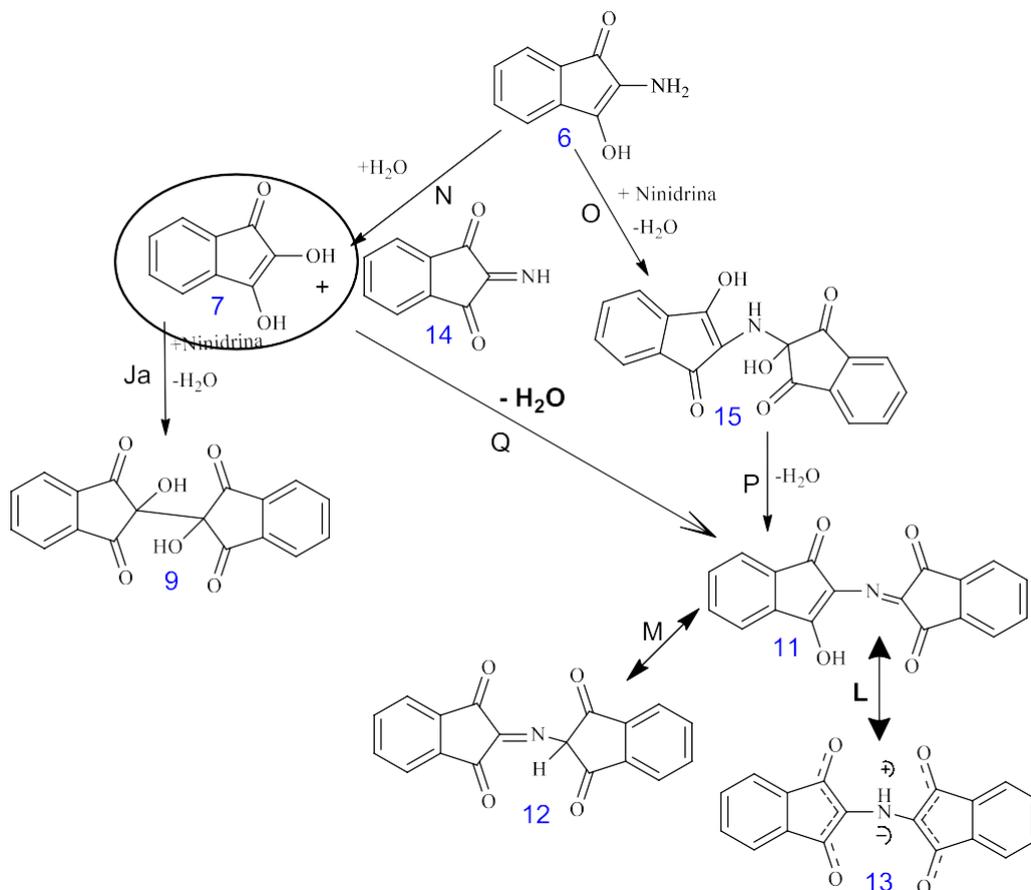
Esquema 8: Etapas de competição



Fonte: Arquivo pessoal.

Outra diferença característica do mecanismo de Lamothe são os intermediários **14** e **15** que são formados a partir da amina de Strecker, quando comparamos com o mecanismo que foi proposto por McCaldin, observamos essas diferenças. A etapa **N** para obtenção dos intermediários **7** e **14** podemos observar que este passo segue com a presença de uma ninidrina e formação de uma nova amina que é considerada apenas neste mecanismo. A formação **O** do intermediário **15** é apenas um rearranjo de hidrogênio que Lamothe considera antes da formação do RR.

Esquema 9: Etapas de formação da hidridantina e do RR.

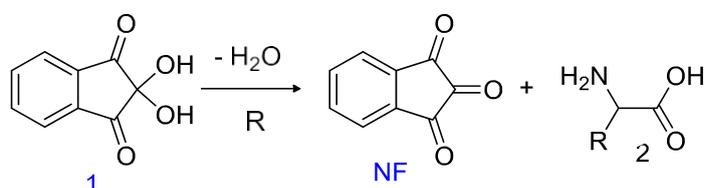


Fonte: Arquivo pessoal.

Lamothe, considerou duas novas etapas **N** e **O** que formam intermediários diferentes dos propostos por McCaldin, as estruturas **7**, **14** e **15**, estando apenas **7** (em destaque) presente no mecanismo de McCaldin. Além disto, a rota de Lamothe considera que a hidridantina é formada pela etapa **Ja**, reação do enol com uma molécula de ninidrina, desconsiderando o tautômero cetona.

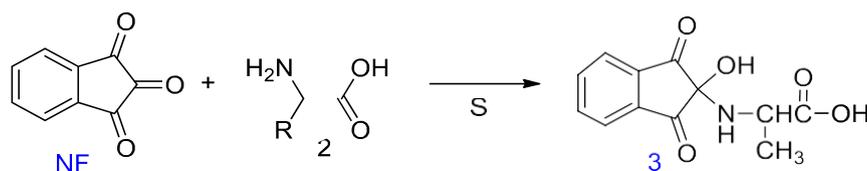
O autor deste mecanismo considera, também, uma competição entre as etapas formadoras de RR e hidridantina. Os intermediários **7** e **14** reagem para forma RR, conforme a etapa **Q** ou **7** pode reagir com outra unidade de ninidrina e formar o subproduto hidridantina (etapa **Ja**).

A formação do RR a partir da amina **6** segue pela etapa **O**, onde há a formação do intermediário **15**, que sofre desidratação (etapa **P**) de maneira similar à etapa **K** proposta por McCaldin no momento da formação do RR.

Esquema 11: etapa inicial do mecanismo de Friedman e Sigel

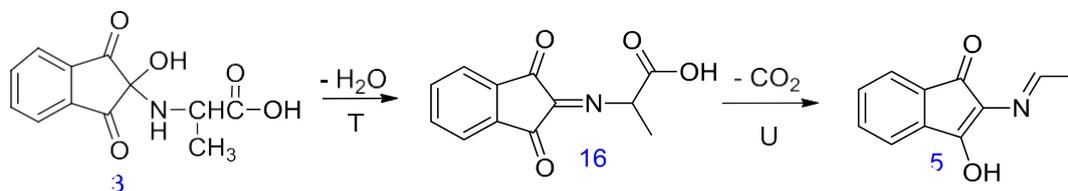
Fonte: Arquivo pessoal.

Após ataque do aminoácido à NF, forma-se a ligação C-N (etapa **S**) presente no intermediário **3**, como mostra o Esquema 12. Esta estrutura (**3**) também é reportada nos mecanismos de McCaldin (1960) e Lamothe (1972). No entanto, para Friedman e Sigel, as etapas seguintes não são iguais às relatadas pelos outros autores.

Esquema 12: Etapa de ataque do aminoácido a NF

Fonte: Arquivo pessoal.

O intermediário **3** sofre desidratação (etapa **T**) para formar o composto **16** que, por sua vez, sofre descarboxilação (etapa **U**) resultando em **5**, mesmo intermediário produto da etapa **C** de McCaldin e Lamothe. A formação de **5** é mostrada no Esquema 13.

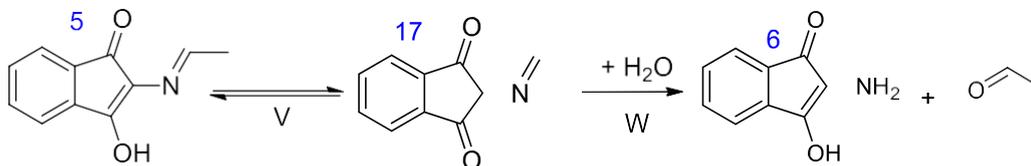
Esquema 13: Reação de desidratação e posteriormente descarboxilação

Fonte: Arquivo pessoal.

Após etapa **U**, o intermediário **5** passa por um rearranjo (etapa **V**), saindo de uma estrutura enólica para cetônica. Esta etapa caracteriza a formação do composto **17**, presente apenas neste mecanismo. Este composto sofrerá hidrólise

(etapa **W**) para formar a amina de Strecker (**6**) e o aldeído resultante desta degradação, conforme mostra o Esquema 14.

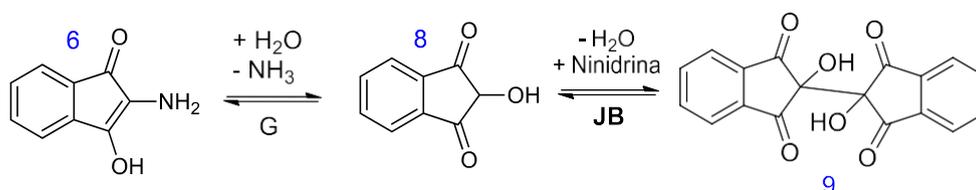
Esquema 14: Etapas de rearranjo para formação da amina de Strecker.



Fonte: Arquivo pessoal.

A partir de **6**, Friedman relata a mesma competição apresentada por McCaldin para a formação de RR ou hidridantina e uma simplificação de etapas similar ao que Lamothe propôs. Deste modo, a hidridantina é produzida pela liberação hidrolítica de amônia (etapa **G**) seguida da adição de uma unidade de ninidrina (etapa **Jb**), como mostra o Esquema 15. É interessante ressaltar que somente Friedman e Sigel consideram as etapas **G** e **Jb** como equilíbrios. Esta modificação foi devido à observação da conversão da hidridantina em RR no meio reacional (LAMOTHE, 1973).

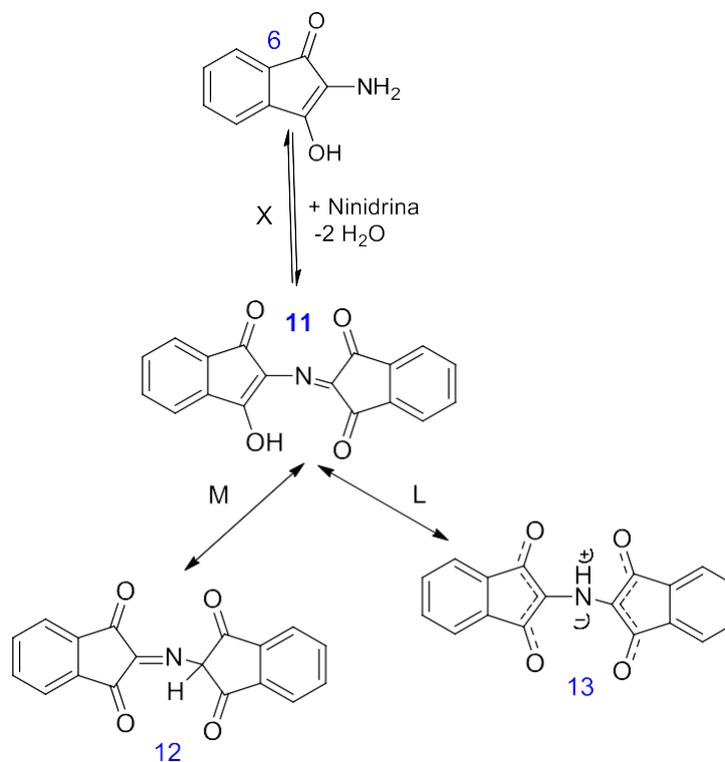
Esquema 15: Reação de formação da hidridantina.



Fonte: Arquivo pessoal.

A formação do RR, segundo Friedman e Sigel, acontece em uma única etapa (**X**), diferente do que foi proposto por McCaldin (1960) e Lamothe (1972). Estes autores relatam a formação de um intermediário, **10** (McCaldin) e **15** (Lamothe), para a produção de RR. O Esquema 16 apresenta a rota de síntese para RR a partir de **6**.

Esquema 16: Etapa para formação do RR segundo Friedman



Fonte: Arquivo pessoal.

As mudanças propostas por Friedman, tornam o mecanismo dele muito intrigante, já que praticamente, as outras rotas são quase que desconsideradas, a presença principalmente da primeira etapa deste mecanismo é um excelente início de investigação. O Esquema 17 mostra o mecanismo completo para melhor entendimento do que foi relatado e para comparação com os outros dois discutidos anteriormente.

teórica consegue obter um espaço cada vez mais amplo, e isso podemos ter uma maior contribuição para novas pesquisas dentro da área da química. Recentemente, a química computacional consegue apresentar resultados eficientes e com confiabilidade, o que contribui expressivamente para as melhorias nas investigações dos fenômenos químicos (ORTOLAN, 2014).

Essas tendências na evolução da química computacional, desenvolveram diversos métodos de estrutura eletrônica baseados na resolução da equação de Schrödinger para sistemas atômicos e moleculares (MORGON; COUTINHO, 2007).

$$\hat{H}\Psi = E\Psi$$

Equação 1

Onde o \hat{H} significa o operador hamiltoniano, E é a energia total que está relacionada com o operador hamiltoniano e por fim, o Ψ representando uma função de onda. (ORTOLAN, 2014)

Em meio a diversos métodos computacionais disponíveis, daremos destaque ao método de Hartree-Fock (HF) e de DFT.

3.4.1 MÉTODO DE HARTREE-FOCK

Este método é o precursor de diversos outros métodos, o HF é um dos mais utilizados em química computacional e serve como ponto de partida para outros métodos (MORGON; COUTINHO, 2007).

Ele se caracteriza como um método de primeiros princípios (*ab initio*) e por utilizar aproximações para determinação da função de onda e a energia de determinado problema com muitos elétrons no estado fundamental, ou seja, o método HF tem como princípio a combinação do princípio variacional com a ideia que a função de onda seria um determinante de Slater, construída a partir de um conjunto de orbitais ortogonais (MORGON; COUTINHO, 2007).

O surgimento do método de HF se deu no início da década de 1920, e em 1927, um ano após a publicação da equação de Schrödinger, Douglas Hartree propôs um tratamento diferente para átomos envolvendo muitos elétrons (MORGON; COUTINHO, 2007). Sua proposta teve como base a utilização do método

variacional para um Hamiltoniano de vários elétrons, representando a função de onda de N elétrons como o produto de N funções de onda para cada elétron individual, essa proposta ficou conhecida como produto de Hartree.

Outras aproximações são importante no método de HF, como a de Born-Oppenheimer que permite desacoplar o movimento eletrônico do nuclear e a aproximação do campo autoconsistente que substitui o termo de interação elétron-elétron, o qual não propicia uma solução exata da Equação de Schrödinger, por uma interação entre um elétron e o campo médio formado pelos elétrons restantes, desprezando efeitos de correlação eletrônica (MORGON; COUTINHO, 2007).

3.4.2 MÉTODO DE DFT (TEORIA DO FUNCIONAL DA DENSIDADE)

A utilização do método de correlação eletrônica através da Teoria do Funcional da Densidade (DFT), que é comprovada através dos teoremas de Hohenberg e Kohn (HOHENBERG, 1964). O emprego da metodologia do DFT foi promovido devido a possibilidade de estudar moléculas de tamanho razoável, com precisão aceitável e relativamente de baixo custo para operar tais cálculos.

O DFT utiliza a densidade eletrônica como sua variável principal, onde toda a energia do sistema fica na dependência deste funcional. Outras propriedades da química podem ser descritas de tal maneira, como por exemplo: potencial química, eletronegatividade, maciez e dureza (ácidos e bases duros e macios de Pearson), potencial de ionização, afinidade eletrônica e a reatividade de Fukui (AGUIAR, 2008).

O primeiro teorema que Hohenberg e Kohn formularam indica que o potencial externo (termo Hamiltoniano que se refere a atração elétron-núcleo) é um funcional único, além de uma constante aditiva. Definindo assim, que a densidade eletrônica resolve o potencial externo e o número de elétrons, resolvendo o Hamiltoniano do sistema. Já o segundo teorema é proposto quando há qualquer aproximação da densidade eletrônica, a energia total será consecutivamente igual ou maior que a energia exata do sistema (AGUIAR, 2008).

4. PROCEDIMENTO COMPUTACIONAL

As moléculas presentes nos mecanismos de McCaldin, Lamothe e Friedman, Esquemas 6, 10 e 17, respectivamente, tiveram suas geometrias completamente otimizadas sem restrição de simetria e suas frequências harmônicas foram calculadas para a obtenção dos seus parâmetros termodinâmicos, à 298,15 K e 1 bar.

Todas as propriedades foram computadas com o funcional híbrido B3LYP (BECKE, 1993), o conjunto de funções de base de Pople 6-31++G(d,p) e, para comparação com os dados presentes na literatura (PETRACO, 2006), ao nível *ab initio* HF/6-31G*. Todos os cálculos foram realizados no programa Gaussian 09 (FRISCH et al., 2009) alocado no Laboratório de Química Teórica e Computacional da UFPE. Foram utilizados os critérios padrão de convergência do programa.

O valor de entropia para cada espécie foi calculado de acordo com a Equação 2, combinando a energia livre de Gibbs (G), a entalpia (H) e a temperatura (T).

$$S = \frac{G - H}{T} \quad \text{Equação 2}$$

Cada uma das etapas dos mecanismos foi tratada como reações isoladas e a variação dos parâmetros termodinâmicos nas etapas foi calculado conforme a Equação 3, onde P representa a propriedade em questão: energia total, energia livre, entalpia ou entropia. Os índices i e j representam as propriedades dos produtos e reagentes, respectivamente. O índice indicativo de variação na reação (r) foi suprimido para simplificar a notação da variação de entalpia, entropia e energia livre.

$$\Delta P = \sum_{\text{produtos}} P_i - \sum_{\text{reagentes}} P_j \quad \text{Equação 3}$$

As energias totais apresentadas ao nível B3LYP/6-31++G(d,p) incluem a correção de ponto zero (ZPE) (SZABO e OSTLUND, 1989) que considera a contribuição da energia vibracional do nível fundamental de todos os modos normais, conforme mostra a Equação 4, abaixo.

$$\text{ZPE} = \sum \left(n + \frac{1}{2}\right) h\nu$$

Equação 4

Aqui h é a constante de Planck, ν é a frequência do modo vibracional e n é um número inteiro que representa o nível vibracional do modo ν , para o nível fundamental $n = 0$.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os valores de variação de energia total (ΔE) e de parâmetros termodinâmicos (ΔG , ΔH e $\Delta_r S$) das etapas presentes nos mecanismos de McCaldin, Lamothe e Friedman, ao nível B3LYP/6-31++G(d,p) obtido neste trabalho, são apresentados nas Tabelas 1, 2 e 3, respectivamente, assim como o valor de ΔE obtido por Petraco (2006) ao nível HF/6-31G*. Para efeitos de comparação, apresentamos também os nossos resultados obtidos com HF/6-31G*.

Todos os mecanismos estudados partem dos mesmos reagentes e geram os mesmos produtos, assim, os valores dos parâmetros termodinâmicos da reação global deve ter o mesmo valor para as três rotas de formação avaliadas. A variação global da energia livre de Gibbs teve valor $-94,69 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, indicando a espontaneidade desta reação cuja principal força motriz é o grande aumento de entropia, calculado em $+433,01 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$. Isto confere uma boa sensibilidade a variações de temperatura. A reação global se mostrou endotérmica, com valor de entalpia igual a $+34,41 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. Esses resultados computacionais corroboram os dados experimentais reportados por Joullie, Thompson e Nemeroff (1991) que mostram maior rendimento para a formação do RR em 100°C em comparação à reação realizada em 30°C e os estudos de Kabir-ud-Din, Bano, M., & Khan, I. A. (2003).

A Tabela 1 mostra os resultados calculados para o mecanismo de McCaldin (1960), comparando os cálculos HF/6-31G* e a literatura (PETRACO, 2006), ao mesmo nível, é possível perceber discrepâncias no ΔE de todas as etapas, inclusive com inversão de sinal para **C** e **M** e para as etapas **A**, **B**, **C**, **D** e **M**, quando comparado com B3LYP/6-31++G(d,p). Estas diferenças podem ter origens diversas, dentre elas pode-se citar cálculos realizados em diferentes conformações, uma vez que várias destas moléculas apresentam grande número de graus de liberdade rotacionais, pode-se citar, também, estruturas fora de sua geometria de equilíbrio, uma vez que Petraco (2006) não efetuou cálculos de frequências harmônicas para verificação da geometria de equilíbrio.

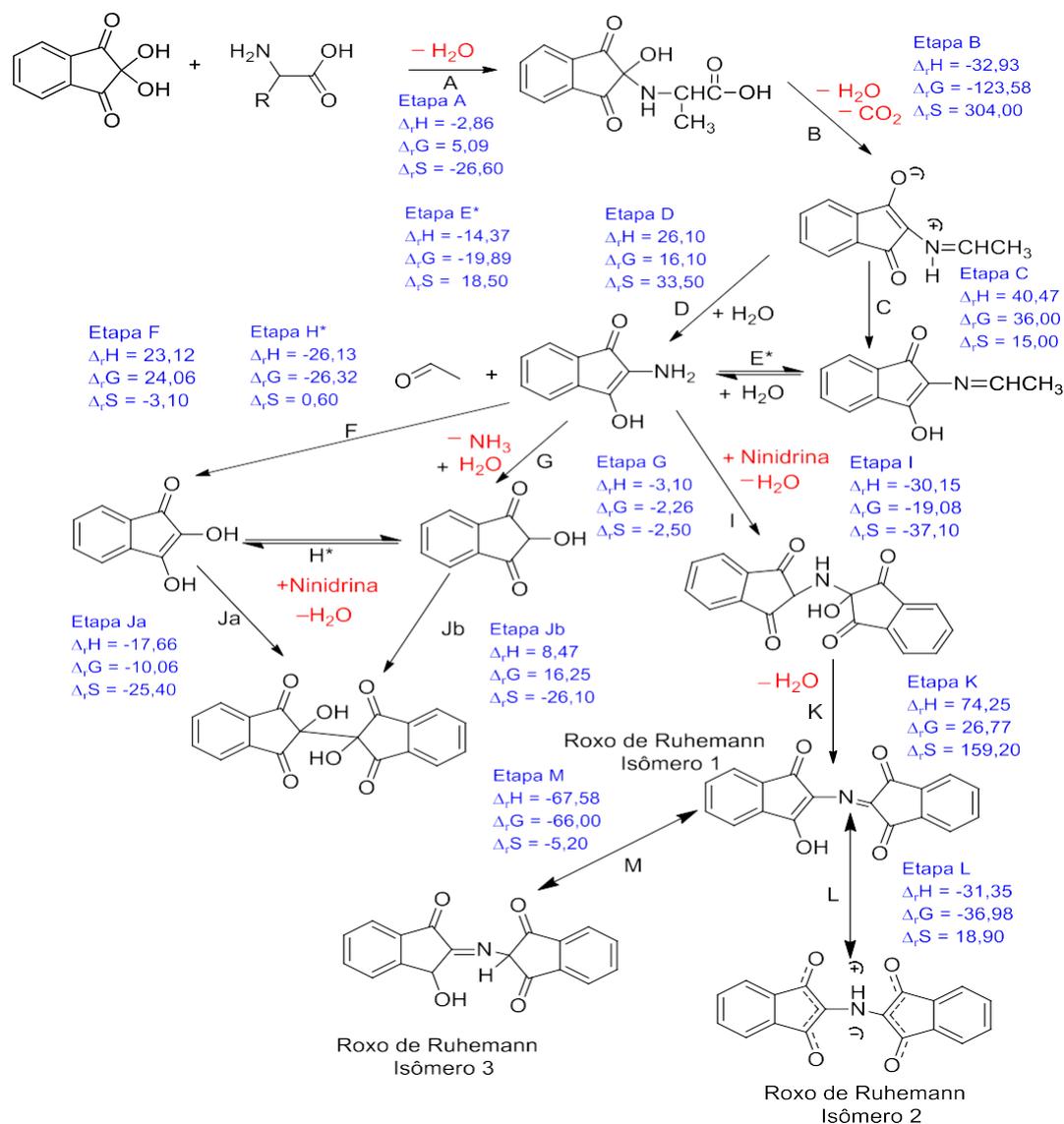
Tabela 1. Variação de energia total (ΔE), entalpia (ΔH), energia livre de Gibbs (ΔG), em $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ e entropia (ΔS), em $\text{J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$, para o mecanismo de McCaldin. Valores calculados com B3LYP/6-31++G(d,p) a 298,15 K e 1 bar exceto de ΔE^2 calculado com HF/6-31G*.

Etapa	ΔE^1	ΔE^2	$\Delta E(\text{ZPE})$	ΔH	ΔG	ΔS
A	29,62	12,01	-7,05	-2,86	5,09	-26,68
B	9,28	48,96	-40,83	-32,93	-123,58	304,05
C	-18,19	19,42	38,92	40,47	36,00	15,01
D	-39,94	-15,51	27,64	26,10	16,10	33,52
E	-21,75	-34,93	-11,28	-14,37	-19,89	18,52
F	14,65	11,16	24,16	23,12	24,06	-3,13
G	-36,64	-61,07	-1,26	-3,01	-2,26	-2,51
H	-51,29	-72,23	-25,43	-26,13	-26,32	0,63
I	-35,22	-59,65	-32,87	-30,15	-19,08	-37,13
Ja	-45,61	-36,89	-22,46	-17,66	-10,06	-25,48
Jb	5,68	35,33	2,96	8,47	16,25	-26,10
K	121,07	161,11	67,46	74,25	26,77	159,25
L	-40,50	-80,88	-31,16	-31,35	-36,98	18,91
M	11,94	-28,09	-66,59	-67,58	-66,00	-5,27
Global	84,81	146,91	14,34	34,41	-94,69	433,01

¹Petraco 2006; ²Este trabalho.

Fonte: arquivo pessoal

Esquema 18: Mecanismo de McCaldin com resultados de entalpia. Entropia e energia livre de Gibbs entalpia (ΔH), energia livre de Gibbs (ΔG), em $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ e entropia (ΔS), em $\text{J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$, para o mecanismo de McCaldin. Valores calculados com B3LYP/6-31++G(d,p) a 298,15 K.



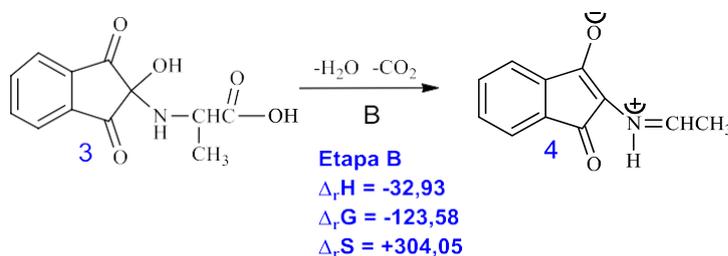
Fonte: Arquivo pessoal.

Aqui é importante citar que os resultados HF e B3LYP do atual trabalho concordam em diversas etapas do mecanismo de McCaldin, exceto nas etapas **A**, **B** e **D**, o que pode ser atribuído à melhor descrição da estrutura eletrônica das moléculas pelo uso de um método correlacionado (B3LYP), uma função de onda mais completa (6-31++G(d,p)) e consideração das contribuições térmicas de

correção de ZPE. Neste sentido, os resultados obtidos neste trabalho apresentam uma maior confiabilidade em razão da descrição mais completa das moléculas orgânicas presentes nos mecanismos. Mesmo assim, todos os níveis concordam indicando **K**, desidratação de um intermediário amina para a formação do RR, como a etapa mais energética.

Há possibilidade de fazer boas comparações entre os mecanismos de McCaldin e Lamothe, pois estes mecanismos têm muitas etapas semelhantes, ao contrário do mecanismo proposto por Friedman, o qual será discutido de forma mais isolada. Nos dois primeiros mecanismos, as etapas iniciais (**A** e **B**) são idênticas, nelas há liberação de água e gás carbônico em um processo parecido com uma degradação tipo Strecker, sendo a etapa **B** a mais exergônica dos mecanismos, $\Delta G = -123,58$ $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ com B3LYP, como mostra o Esquema 19. Isto é observado devido, majoritariamente, à componente entrópica, $\Delta S = +304,05$ $\text{J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$, o que confere uma alta sensibilidade desta etapa com a variação de temperatura. Este resultado está coerente com a literatura, visto que esta degradação está presente no início da reação de Maillard, a qual apresenta grande sensibilidade a variação de temperatura (FINOT, 2005), tornando-se mais espontânea com o aumento da temperatura. A partir da Tabela 1 é possível observar que esta etapa é a principal responsável pela espontaneidade da reação global.

Esquema 19: Etapa B de formação do zwitterion (4) presente nos mecanismos de McCaldin e Lamothe. Variação de energia total (ΔE), entalpia (ΔH), energia livre de Gibbs (ΔG), em $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ e entropia (ΔS), em $\text{J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$. Valores calculados com B3LYP/6-31++G(d,p) a 298,15 K.



Fonte: Arquivo pessoal.

A Tabela 2 abaixo mostra os valores dos parâmetros calculados para o mecanismo de Lamothe.

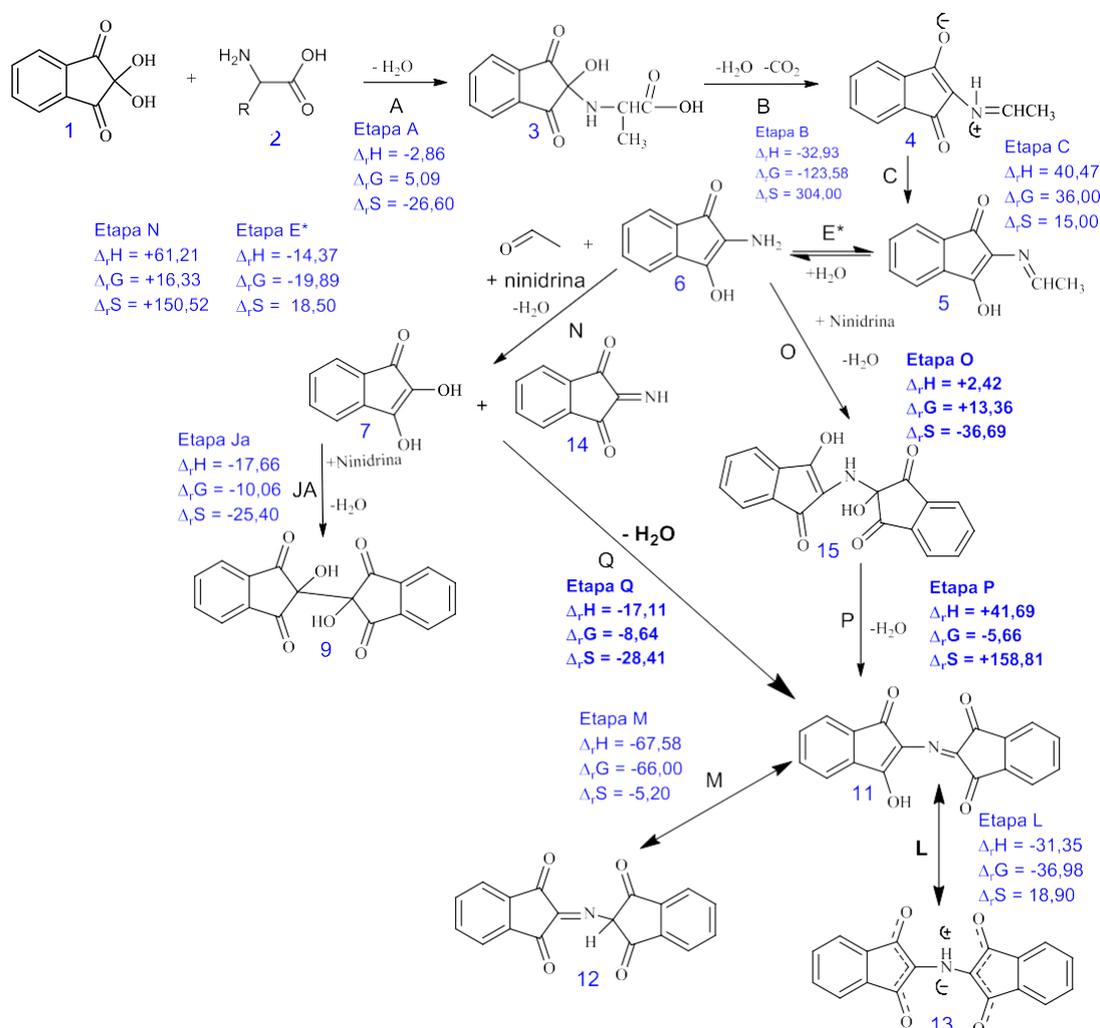
Tabela 2. Variação de energia total (ΔE), entalpia (ΔH), energia livre de Gibbs (ΔG), em $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ e entropia (ΔS), em $\text{J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$, para o mecanismo de Lamothe. Valores calculados com B3LYP/6-31++G(d,p) a 298,15 K.

Etapa	ΔE^1	ΔE^2	$\Delta E(\text{ZPE})$	ΔH	ΔG	ΔS
A	29,62	12,01	-7,05	-2,86	5,09	-26,68
B	9,28	48,96	-40,83	-32,93	-123,58	304,05
C	-18,19	19,42	38,92	40,47	36,00	15,01
E	-21,75	-34,93	-11,28	-14,37	-19,89	18,52
O	36,07	11,63	-1,46	2,42	13,36	-36,69
P	49,79	89,83	36,05	41,69	-5,66	158,81
L	-40,50	-80,88	-31,16	-31,35	-36,98	18,91
M	11,94	-28,09	-66,59	-67,58	-66,00	-5,27
N	17,63	22,68	56,60	61,21	16,33	150,52
Ja	-45,61	-36,89	-22,46	-17,66	-10,06	-25,48
Q	16,37	11,90	-22,01	-17,11	-8,64	-28,41
Global	84,81	146,91	14,34	34,41	-94,69	433,01

¹Petraco 2006; ² Este trabalho.

Fonte: arquivo pessoal.

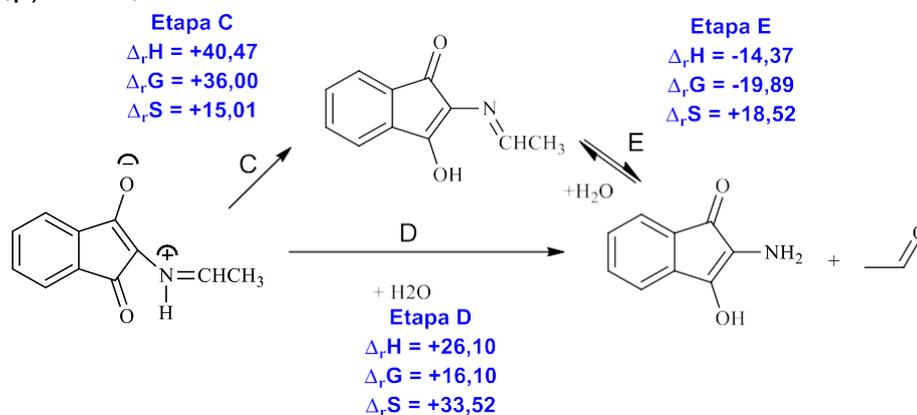
Esquema 20: Mecanismo de Lamothé com resultados de entalpia, entropia e energia livre de Gibbs. Entropia e energia livre de Gibbs entalpia (ΔH), energia livre de Gibbs (ΔG), em $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ e entropia (ΔS), em $\text{J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$, para os mecanismos de McCaldin. Valores calculados com B3LYP/6-31++G(d,p) a 298,15 K.



Fonte: Arquivo pessoal.

Os três mecanismos estudados relatam importância da estrutura **6**, a amina de Strecker na formação do RR, destacando a importância de estudar a sua rota. No entanto, os resultados termodinâmicos não permitem definir o caminho de formação da de **6**, a partir do zwitterion formado na etapa **B**, uma vez que as propriedades termodinâmicas estudadas são funções de estado e, portanto, independem do caminho seguido. Assim, para a resolução do caminho de formação da amina **6**, é necessário um estudo cinético das etapas **C**, **D** e **E** (Esquema 20) para avaliação das suas energias de ativação (etapa **D** presente apenas para McCaldin).

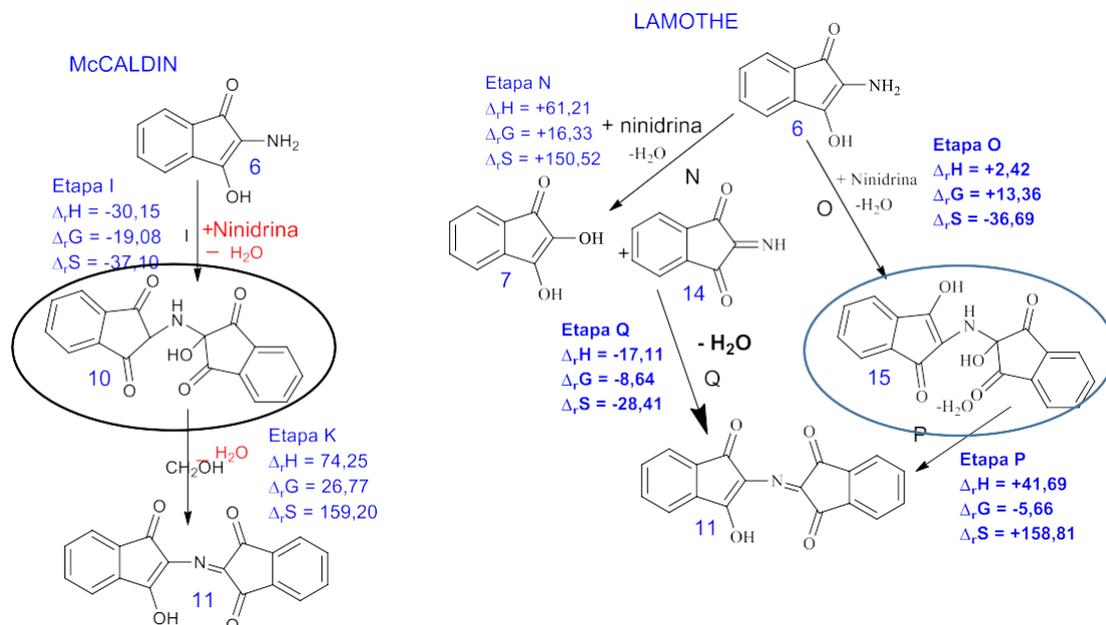
Esquema 21: Etapas presentes nos mecanismos de McCaldin (C, D e E) e Lamothe (C e E) para a formação da amina **6**. Entalpia (ΔH), energia livre de Gibbs (ΔG), em $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ e entropia (ΔS), em $\text{J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$. Valores calculados com B3LYP/6-31++G(d,p) a 298,15 K.



Fonte: Arquivo pessoal.

O roxo de Ruhemann é formado a partir da reação da amina **6** com outra molécula de ninidrina (etapa **I** de McCaldin; e **O** ou **N** seguida da **Q** ou **P** para Lamothe) formando, inicialmente, um intermediário **10** na etapa **I** de McCaldin ou os intermediários **15** pela etapa **O** ou **7** e **14** pelo seguimento da etapa **N** e posteriormente etapa **Q** para formar o RR, e como mostra o esquema 22.

Esquema 22: Etapas para formação do RR mecanismo de McCaldin e Lamothe. Entalpia (ΔH), energia livre de Gibbs (ΔG), em $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ e entropia (ΔS), em $\text{J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$, para os mecanismos de McCaldin e Lamothe. Valores calculados com B3LYP/6-31++G(d,p) a 298,15 K.



Fonte: Arquivo pessoal.

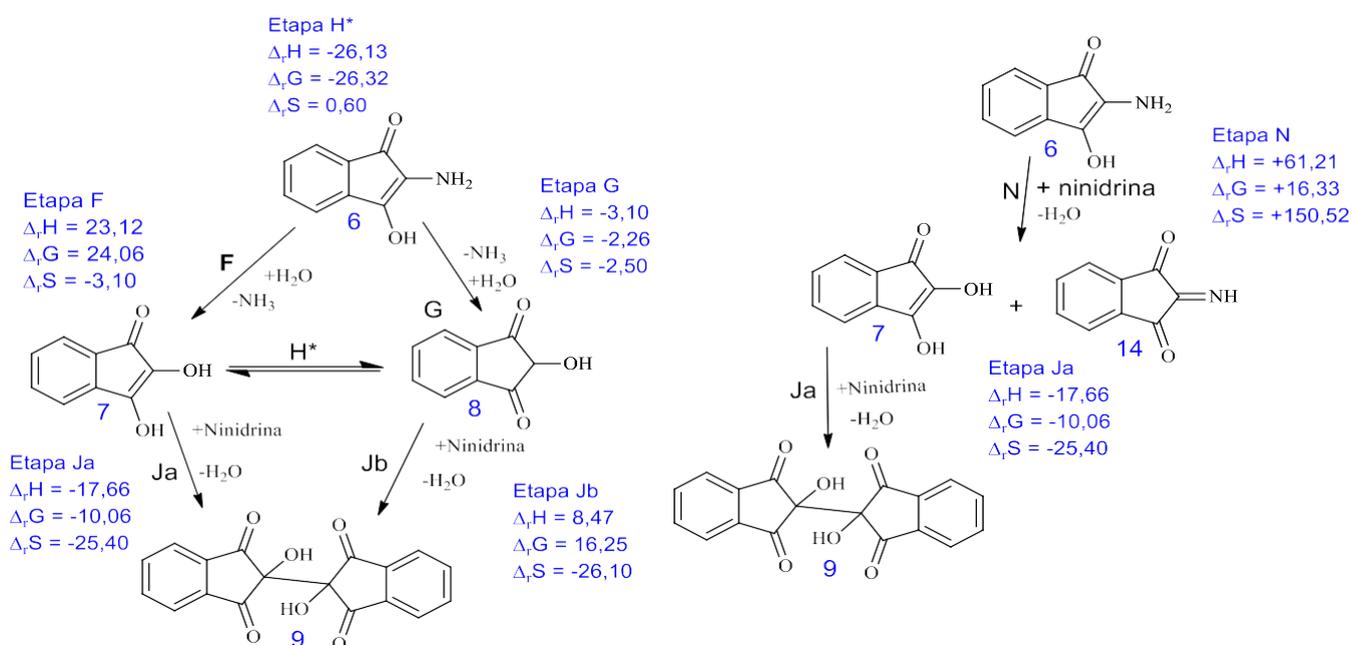
No Esquema acima são destacados os intermediários **10** e **15**, que podem se apresentar na forma cetônica (para McCaldin) ou enólica (para Lamothe). O isômero cetônico se apresentou mais estável do que o enólico em $-59,65 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ao nível HF/6-31G* para as moléculas obtidas neste trabalho. Os dados reportados por Petraco (2006) apresentaram uma variação no valor, mas concordam na estabilidade do produto cetônico. Deste modo, termodinamicamente, a formação do intermediário cetônico é mais favorável como relatado no mecanismo de McCaldin e sugerido, com base na energia total, por Petraco (2006). No entanto, um estudo cinético também se mostra importante para avaliar as barreiras de ativação para as etapas **I**, **N** e **O**.

O consumo da amina **6** também está relacionado à formação do subproduto hidridantina pelas etapas **F**, **G**, **H** e **Ja** e **Jb** no mecanismo de McCaldin, ou pelas etapas **N** e **Ja** no mecanismo de Lamothe, sendo uma rota levemente endotérmica e endergônica, com $\Delta H = +5,46 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ e $\Delta G = +13,99 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ ao nível B3LYP. No mecanismo de McCaldin, as etapas **F** e **G** geram os dois tautômeros da 2,3-diol-indenona. O equilíbrio ceto-enólico é mostrado na etapa **H** (esquema 23), no

qual o composto dicetônico é favorecido em $-26,13 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ na entalpia e $-26,32 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ na energia livre. Deste modo, termodinamicamente, a etapa **G** será preferencial à **F**.

Lamothe não considerou este equilíbrio em seu mecanismo, mas a formação de **7** e **14** pela etapa **N**, sofrendo uma desidratação e posteriormente uma adição de uma molécula de ninidrina. A formação da hidridantina depende de uma competição entre as etapas **Ja** e **Q**, onde pela primeira é gerada a hidridantina com a adição de uma molécula de ninidrina e desidratação da estrutura final, como mostra o Esquema 21.

Esquema 23: Etapas para formação da Hidridantina. Entalpia (ΔH), energia livre de Gibbs (ΔG), em $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ e entropia (ΔS), em $\text{J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$, para os mecanismos de McCaldin e Lamothe. Valores calculados com B3LYP/6-31++G(d,p) a 298,15 K.



Fonte: Arquivo pessoal.

Em ambos os mecanismos, notamos que amina **6** pode ser consumida para formar o RR ou a hidridantina, havendo competição nas suas etapas iniciais, **I** e **G**, em McCaldin, e **O** e **N**, em Lamothe. No primeiro mecanismo, o aumento da temperatura favorece o caminho de formação do RR, sendo, a etapa **I** mais exotérmica e exergônica que a **G**. Nestas duas, a variação de entropia se apresentou negativa, assim a diminuição da temperatura irá favorecer a

espontaneidade delas, principalmente da etapa **I**, uma vez que sua entropia é quase 15 vezes mais negativa, como mostra o Esquema 24.

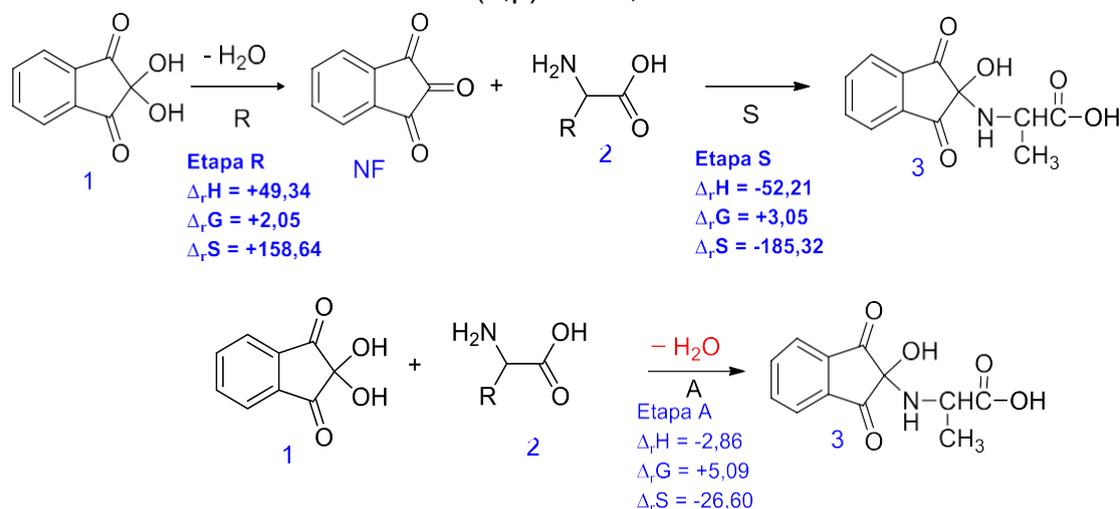
Está mesma tendência de controle de temperatura é vista para o mecanismo de Lamothe (Esquema 23), as etapas **O** e **N** são endergônicas e endotérmicas, mas esta última é muito mais sensível à temperatura por possuir variação de entropia aproximadamente 4 vezes maior que a primeira e de sinal contrário $+150,52 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ e $-36,69 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ para as etapas **O** e **N** respectivamente.

Além disso, a etapa **N** caráter endotérmico mais forte que a etapa **O**, $+61,21 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ e $+2,42 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ respectivamente, então a diminuição de temperatura favorece entalpia e entropicamente a etapa de formação do RR. Estes resultados concordam com a literatura, indicando que o aumento da temperatura favorece a formação do RR em comparação à hidridantina (Joullie, Thompson e Nemeroff (1991) e Kabir-ud-Din e colaboradores (2002)). Esta observação pode sugerir que o controle da formação de RR tenha um caráter termodinâmico maior do que o cinético.

Como foi comentado anteriormente, o mecanismo proposto por Friedman (1974) difere bastante dos outros já discutidos, sendo difícil fazer comparações tão diretas como as apresentadas para McCaldin e Lamothe. Logo, para melhor compreensão, a discussão isolada da rota de Friedman é a que segue.

Começando pelas etapas iniciais (Esquema 24), o autor considera uma desidratação da ninidrina (etapa **R**) para formar uma estrutura tricetônica (NF). Nossos cálculos mostram que esta etapa é endotérmica, levemente endergônica e é a segunda maior variação positiva de entropia do mecanismo, sendo superada apenas pela etapa **T**.

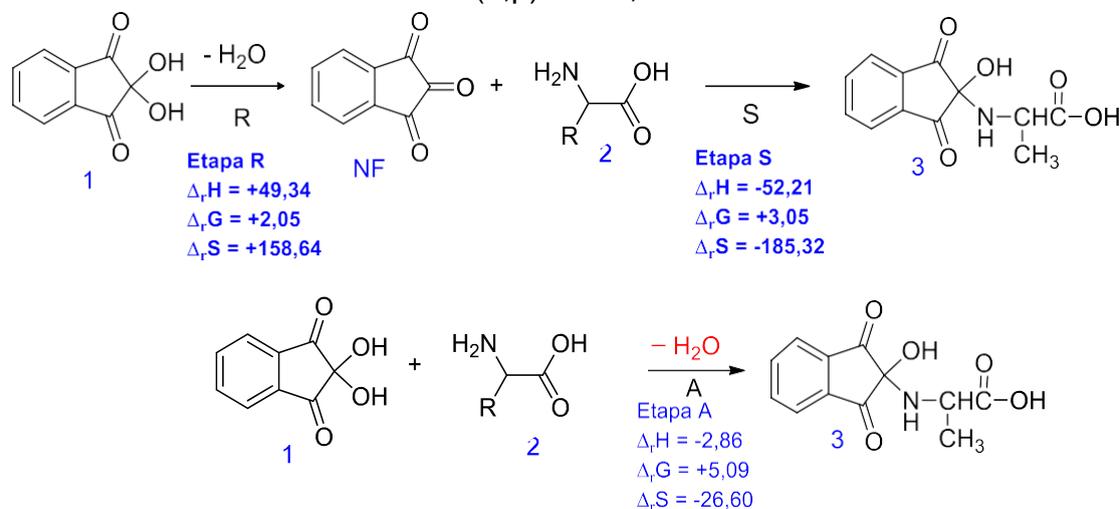
Esquema 24: etapas iniciais do mecanismo de Friedman (1974). Entropia e energia livre de Gibbs entalpia (ΔH), energia livre de Gibbs (ΔG), em $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ e entropia (ΔS), em $\text{J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$, para o mecanismo de McCaldin. Valores calculados com B3LYP/6-31++G(d,p) a 298,15 K.



Fonte: Arquivo pessoal.

Nas etapas iniciais (Esquema 25), o autor considera uma desidratação da ninidrina (etapa **R**) para formar uma estrutura tricetônica (**NF**), sendo uma consideração razoável, visto que a reação ocorre em meio ácido e temperaturas moderadas. Nossos cálculos mostram que esta etapa é endotérmica, levemente endergônica e é a segunda maior variação positiva de entropia do mecanismo, sendo superada apenas pela etapa **T**, como mostra a Tabela 3.

Esquema 25: etapas iniciais do mecanismo de Friedman (1974). Entropia e energia livre de Gibbs entalpia (ΔH), energia livre de Gibbs (ΔG), em $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ e entropia (ΔS), em $\text{J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$, para o mecanismo de McCaldin. Valores calculados com B3LYP/6-31++G(d,p) a 298,15 K.



Fonte: Arquivo pessoal.

Com a formação da NF os resultados obtidos inicialmente em Friedman, são ligeiramente melhores quando comparamos a etapa **S** de Friedman com a etapa **A** que acontece nos mecanismos de McCaldin e Lamothe, maiores observações ficam no ΔH e ΔS , onde obtivemos as maiores diferenças. Com a desidratação da ninidrina, Friedman relata que a formação da estrutura tricetônica facilita o ataque por parte da amina do aminoácido. Termodinamicamente não há diferença entre os três mecanismos para a formação de **3** a partir de **1**, sendo importante a avaliação cinética destas etapas.

Para esta reação, nossos cálculos de energia total diferem daqueles relatados por Petraco em 2006, mesmo utilizando o mesmo nível de teoria. Essas diferenças podem estar relacionadas à diferentes conformações, critérios de convergência ou, até mesmo, erros na construção das espécies. Aqui é importante notar que Petraco (2006) não calcula as frequências harmônicas em suas estruturas, de modo que não há confiança de suas energias corresponderem à mínimos na curva de energia potencial. Os valores de energia e parâmetros termodinâmicos para as etapas do mecanismo de Friedman podem ser conferidos na Tabela 3.

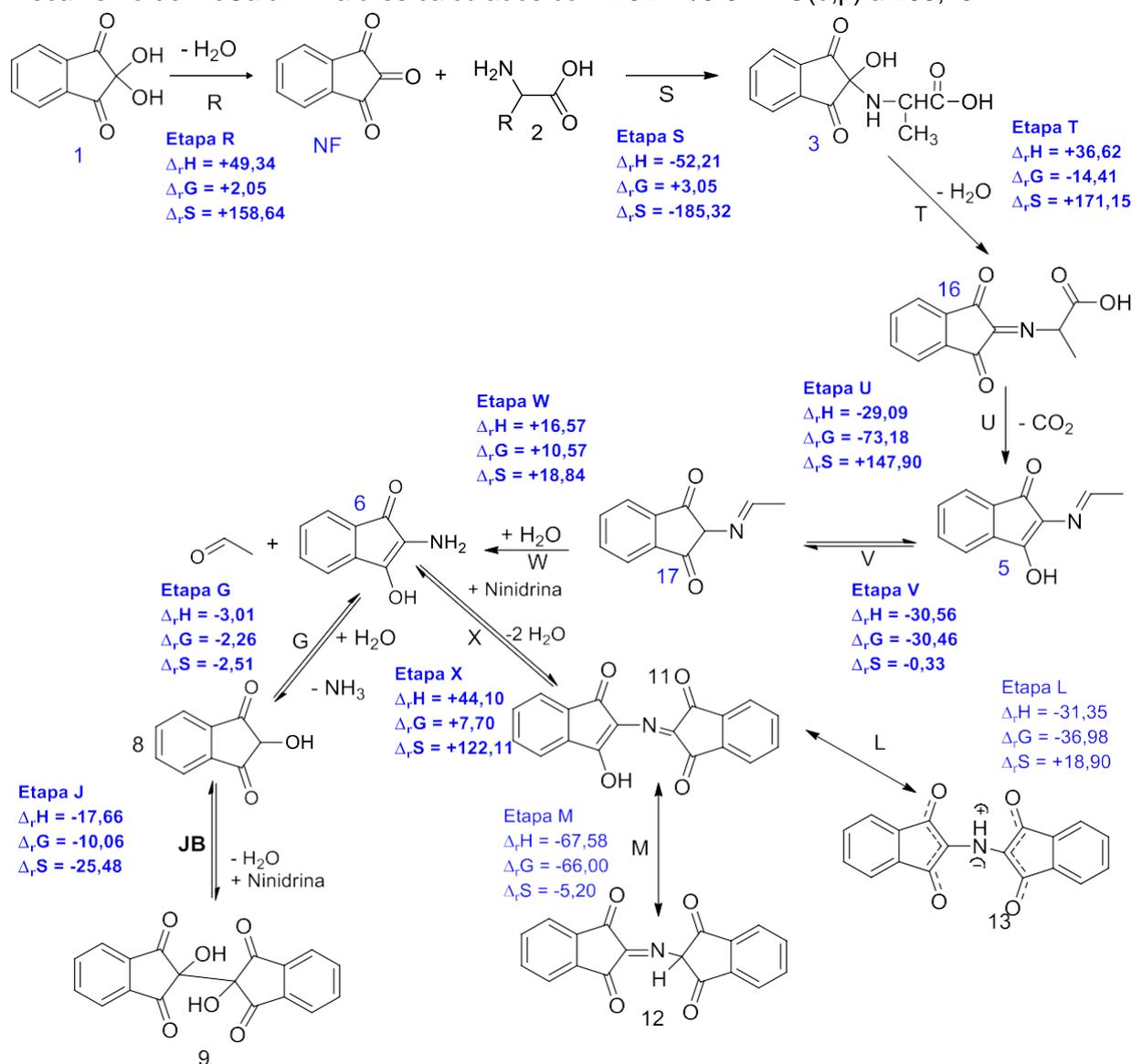
Tabela 3. Variação de energia total (ΔE), entalpia (ΔH), energia livre de Gibbs (ΔG), em $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ e entropia (ΔS), em $\text{J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$, para o mecanismo de McCaldin. Valores calculados com B3LYP/6-31++G(d,p) a 298,15 K e 1 bar exceto de ΔE^2 calculado com HF/6-31G*.

Etapa	ΔE^1	ΔE^2	$\Delta E(\text{ZPE})$	ΔH	ΔG	ΔS
R	+17,95	+75,10	+43,60	+49,34	+2,05	+158,64
S	-10,87	-45,49	-50,65	-52,21	+3,05	-185,32
T	+9,21	+38,53	+30,34	+36,62	-14,41	+171,15
U	-11,34	-47,45	-32,25	-29,09	-73,18	+147,90
V	-8,19	-34,26	-29,53	-30,56	-30,46	-0,33
W	+2,99	+12,51	+18,25	+16,19	+10,57	+18,84
G	-8,76	-36,64	-1,26	-3,01	-2,26	-2,51
Jb	+1,36	+5,68	-25,43	+8,47	+16,25	-26,10
X	+20,52	+85,86	+34,59	+44,10	+7,70	+122,11
L	-9,68	-40,50	-31,16	-31,35	-36,98	+18,91
M	+2,85	+11,95	-66,59	-67,58	-66,00	-5,27
Global	+84,81	+146,91	+14,34	+34,41	-94,69	+433,01

¹Petraco 2006; ² Este trabalho.

Fonte: arquivo pessoal.

Esquema 26: mecanismo proposto por Friedman em 1974. Entropia e energia livre de Gibbs entalpia (ΔH), energia livre de Gibbs (ΔG), em $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ e entropia (ΔS), em $\text{J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$, para os mecanismo de McCaldin. Valores calculados com B3LYP/6-31++G(d,p) a 298,15 K.

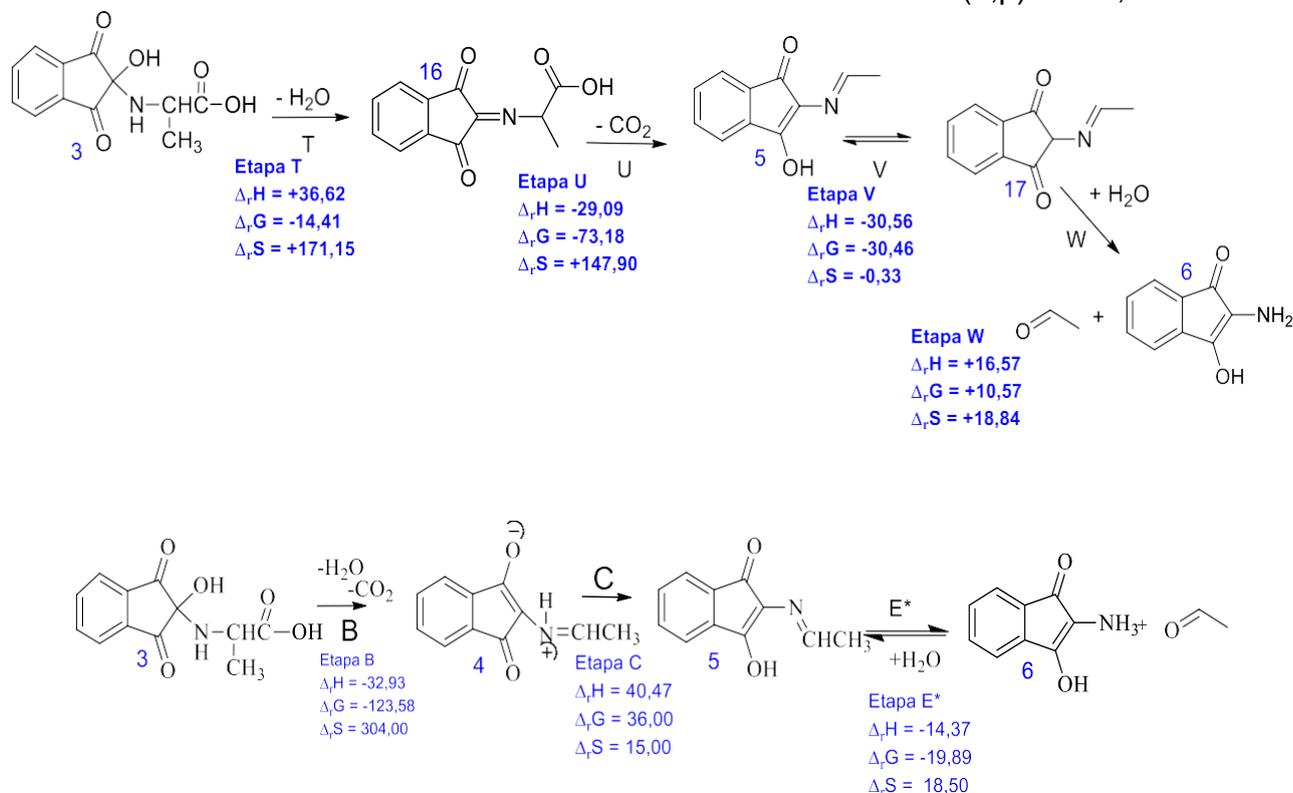


Fonte: Arquivo pessoal.

As etapas seguintes **T**, **U**, **V** e **W** diferem das etapas de formação dos outros mecanismos (**B**, **C**, **D** e **E**). Segundo Friedman, após a formação da ligação C-N em uma etapa irá desidratar e formar o intermediário **16** e para depois decompor em CO_2 e no intermediário **5**, o qual está presente em todos mecanismos e é o precursor da amina de Strecker (**6**). Nesta degradação, quando relatada por McCaldin e Lamothe, foi considerado a formação de uma estrutura zwitteriônica (**4**)

em etapa única. Tal molécula não foi considerada por Friedman, como mostra o recorte dos mecanismos no esquema 27 a seguir.

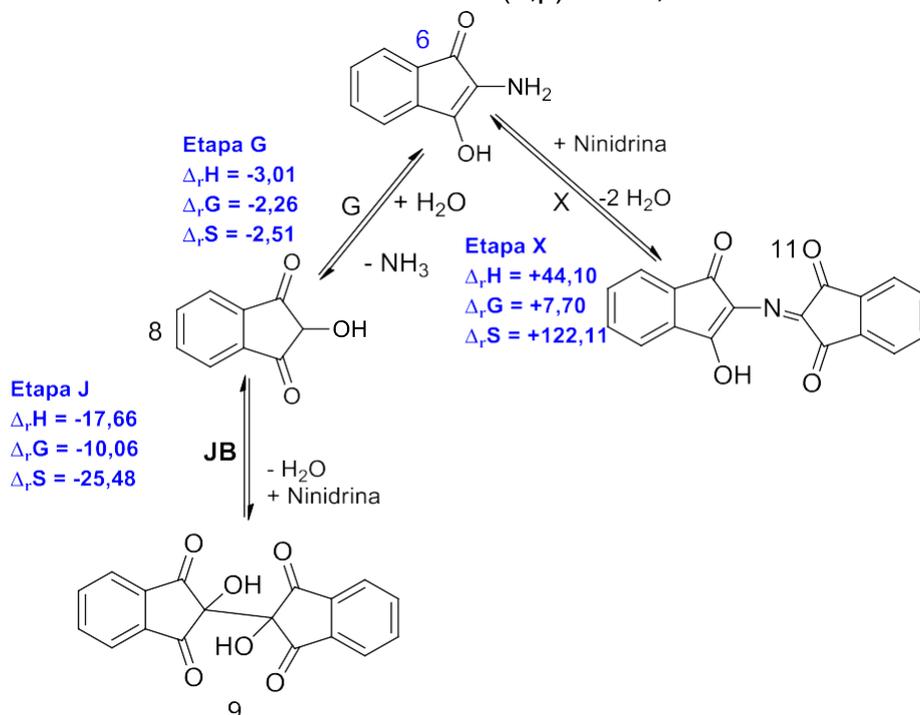
Esquema 27: Etapas para formação da Amina. Entropia e energia livre de Gibbs entalpia (ΔH), energia livre de Gibbs (ΔG), em $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ e entropia (ΔS), em $\text{J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$, para o mecanismo de McCaldin. Valores calculados com B3LYP/6-31++G(d,p) a 298,15 K.



Fonte: Arquivo pessoal.

Para Friedman, é necessário a formação de um intermediário (17), pela etapa V, antes de formar a amina 6. Chegando ao composto 6 é onde temos uma das principais etapas deste mecanismo e dos outros. Para Friedman a amina 6 pode seguir pela rota G, assim como sugeriu McCaldin, ou então pela etapa X que foi uma observação do autor. Esta competição (esquema 28) pode ser regulada pela temperatura ao avaliarmos os valores das entalpias e entropias, pela etapa G por ser exotérmica a necessidade da reação liberar calor ao meio e pela X entalpia é muito endotérmica, em números, esta etapa fica apenas atrás da etapa R, na qual temos o maior valor de entalpia. Deste modo, quanto maior for a temperatura em que este sistema esteja, mais favorável será a formação do produto desejado. Este resultado está de acordo com o relato experimental de maiores rendimentos e velocidades de formação do RR em temperaturas mais elevadas.

Esquema 28: Reação de competição para formação da hidridantina e o RR. Entropia e energia livre de Gibbs entalpia (ΔH), energia livre de Gibbs (ΔG), em $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ e entropia (ΔS), em $\text{J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$, para os mecanismo de McCaldin. Valores calculados com B3LYP/6-31++G(d,p) a 298,15 K.



Fonte: Arquivo pessoal.

Com a descrição completa dos três mecanismos, podemos observar etapas cruciais para formação do RR, a rota proposta por Friedman partindo da sua 1ª etapa (R) até a formação da amina temos a energia livre de Gibbs altamente favorável, segundo nossos cálculos obtivemos ΔG : $-102,38 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ e valores para entalpia em ΔH : $+21,23 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, isso nos confere que o mecanismo é bem favorável ao aumento de temperatura, relação que foi observada por Joulie (1991) e por Kabir-ud-Din (2003). O mecanismo completo de Friedman é apresentado no Esquema 29, juntamente com os parâmetros termodinâmicos das etapas.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os mecanismos mostraram-se endotérmicos e exergônicos nos níveis de cálculo empregados neste trabalho, concordando com as observações experimentais (FRIEDMAN,1966; JOULLIE 1991). A inclusão de correlação eletrônica se mostrou importante para o estudo computacional do mecanismo de formação do Roxo de Ruhemann descrevendo mais completamente o sistema orgânico e com grande número de elétrons deslocalizados.

Todos os mecanismos são factíveis termodinamicamente, havendo competição entre a formação de tautômeros ceto-enólicos para os mecanismos de McCaldin e Lamothe, no mecanismo de McCaldin, onde as reações tendem a se proceder com o isômero mais energético, e para o mecanismo de Friedman etapas relevantes como a inicial, e a desconsideração de um intermediário prévio antes da formação do RR, são etapas que necessitam de uma atenção futura com o cálculo do estado de transição.

O favorecimento da formação de RR ou hidridantina pode ser realizado pelo controle da temperatura, onde seu abaixamento direciona a reação para o caminho de produção de RR e o seu aumento leva para a produção do subproduto indesejado, esse fato foi acompanhado nos 3 mecanismos, já que esta formação de RR ou hidridantina parte do mesmo intermediário, que é a amina de Strecker. Em todos os casos, os valores da termodinâmica foram sensíveis a variação térmica.

É possível separar os mecanismos em etapas genéricas: 1. Inicialização (reação envolvendo 1 e 2 para formação de 3); 2. Formação da amina de Strecker (6); 3. Competição RR-Hidridantina. Havendo a necessidade do estudo cinético, em especial da etapa de inicialização para definição da importância ou não da espécie tricetona (NF); e da competição RR-hidridantina para melhor avaliação das condições para proporcionar a maior formação de RR, que é o produto desejado desta reação.

Em perspectivas futuras, o estudo cinético das principais ou por completo de todas etapas para podermos definir com precisão e exatidão por qual rota este

mecanismo irá ocorrer, com a possibilidade de fazermos algumas sugestões, que será analisado no decorrer desta próxima etapa.

REFERÊNCIAS

- AGUIAR, E. C. **Estudo Teórico da Maleimida, seus Dímeros e Trímeros.** 2008, 100 f. Dissertação de Mestrado – Departamento de Química Fundamental, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2008.
- ALAOUI, I. M. MENZEL, E. R. **Substituent effects on luminescence enhancement in europium and terbium Ruhemann's purple complexes.** *Forensic Sci. Int.* v. 77, p. 3–11, 1996
- ALCAMI, M.; MÓ, O.; YÁÑEZ, M.; **Mass Spectrom.** Rev. 2001, 20, 195.
- CACACE, F.; **Pure Appl. Chem.** 1997, 69, 227.
- CARNEIRO NETO, A. N. ET AL. **Theoretical study of geometric and spectroscopic properties of Eu(III) complexes with Ruhemann's Purple ligands.** *J. of Luminescence*, v. 201, p. 451–459, 2018.
- CHAMPOD, C., LENNARD, C., MARGOT, P., & STOILOVIC, M. (2004). **Fingerprints and Other Ridge Skin Impressions.** *Igarss 2014* (Vol. 9). CRC Press.
- D. BECKE, **Density-functional thermochemistry.** III. The role of exact exchange," *J. Chem. Phys.*, 98 (1993) 5648-52.
- FINOT, P. A., **Historical perspective of the Maillard reaction in food science.** *Ann NY Acad Sci.* 2005; 1043:1-8.
- FRIEDMAN, M.; SIGEL, C. W. **A Kinetic Study of the Ninhydrin Reaction.** *Biochemistry*, 1966.
- FRIEDMAN, M.; WILLIAMS L. D. **Stoichiometry of Formation of Ruhemann's Purple in the Ninhydrin Reaction** 1974, *Bioorganic Chemistry*.
- FRISCH, M. J., TRUCKS, G. W., SCHLEGEL, H. B., SCUSERIA, G. E., ROBB, M. A., CHEESEMAN, J. R., Pople, J. A. (2009). **G09. In Gaussian 09 (Revision D.2), Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA.**

FUKUDA, S. P., **Estudo da correlação entre o metodo da ninidrina acida e a cromatografia liquida de alta eficiencia para a dosagem de glicomacropéptideo e caseinomacropéptideo em leite.** 2003.

HASE, W. L.; Koch, W.; **Int. J. Mass Spectrom.** 2000, 201.

JOULLIE, M. M., THOMPSON, T. R., NEMEROFF, N. H. (1991). **Ninhydrin and Ninhydrin Analogs. Syntheses and Applications.** *Tetrahedron*, 47(42), 8791–8830.

Kabir-ud-Din, Bano, M., & Khan, I. A. **Kinetics and mechanism of theninhydrin reaction with DL-methionine in the absence and the presence of organic solvents.** *Indian Journal of Chemistry - Section B Organic and Medicinal Chemistry*, 42(5), 1132–1136. (2003).

LENNARD, C.J.; MARGOT, P.A.; STOILOVIC, M.; WARRENER, R.N. **Synthesis and evaluation of ninhydrin analogues as reagents for the development of latent fingerprints on paper surfaces.** *J Forensic Sci Soc.* 1988

LENNARD, C.J.; MARGOT, P.A.; STOILOVIC, M.; WARRENER, R.N. **Synthesis and evaluation of ninhydrin analogues as reagents for the development of latent fingerprints on paper surfaces.** *J Forensic Sci Soc*, 1988.

LAMOTHE, P.J.; McCORMICK, P.G. **Influence of acidity on the reaction of ninhydrin with amino acids.** *Anal Chemical*, 1972.

LAMOTHE, Paul J.; MCCORMICK, Patrick G. **Role of hydrindantin in the determination of amino acids using ninhydrin.** *Analytical chemistry*, v. 45, n. 11, p. 1906-1911, 1973.

MAILLARD, L. C. **Action of amino acids on sugars. Formation of melanoidins in a methodical way.** *Compte-Rendu de l'Academie des Sciences*, v. 154, p. 66-68, 1912.

McCALDIN, D. J. **Chem. Rev.** 1960, 60, 39;

NETZ, Paulo A.; ORTEGA, George G. **Fundamentos de físico-química: uma abordagem conceitual para as ciências farmacêuticas.** ArtMed Editora, 2014.

PETRACO, N. D. K.; PRONI, G.; JACKIW, J. J.; SAPSE, A.-M. M. *J. Forensic Sci.* 2006, 51, 1267;

RANDOM, L.; **Organic Mass Spectrom.** 1991, 26, 359.

RUHEMANN, S. **Triketohydrindene hydrate.** *J Chem Soc, Trans*, 1910, p.2025-2031.

RUHEMANN, S. **Cyclic di- and tri-ketones.** *J Chem Soc, Trans.* 1910, p.1438-1449.

SCHLEGEL, H. B. **Em New Theoretical Concepts for Understanding Organic Chemistry Reactions;** Bertrán, J., ed.; *Kluwer Academic Pubs*: Netherlands, 1989, p. 33-35.

SZABO, A., OSTLUND, N. S. **Em: Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory.** 1^a ed.; *McGraw-Hill*: New York, 1989, p. 193.

THOMPSON, S. E.; PARTHASARATHY, S.; **Materials Today.** 2006, 9, 20; Sealy, C.; *Nano Today* 2006, 1, 20.

VIEIRA, C. F. **Determinação espectrofotométrica de aspartame em produtos dietéticos usando ninidrina como reagente.** *Quim Nova*, 1995.

YEMM, E.W.; COCKING, E.C.; RICKETTS, R.E.; **The determination of amino-acids with ninhydrin.** *Analyst*, 1955.