

Artigo

Novas Perspectivas sobre o Papel dos Orbitais Moleculares de Fronteira no Estudo Da Reatividade Química: Uma Revisão**Pereira, D. H.; La Porta, F. A.; Santiago, R. T.; Garcia, D. R.; Ramalho, T. C.****Rev. Virtual Quim.*, 2016, 8 (2), 425-453. Data de publicação na Web: 20 de março de 2016<http://rvq.sbq.org.br>**New Perspectives on the Role of Frontier Molecular Orbitals in the Study of Chemical Reactivity: A Review**

Abstract: Molecular orbitals play a crucial role in the understanding of the chemical reactivity at the atomic level and are important descriptors for the rationalization of various chemical reactions. In this context, the molecular orbital concept stated by Fukui refers to the use of the frontier electron density, HOMO e LUMO, for predicting the most reactive position on chemical species: HOMO (highest occupied molecular orbital energy) and LUMO (unoccupied molecular orbital of lowest energy). However, the HOMO-LUMO approach has some limitations, and other concepts are needed to complement the HOMO-LUMO arguments. New perspectives on the chemical reactivity of organic and inorganic compounds can, easily, be rationalized in terms of the composition and location of the frontier molecular orbitals. Thus, in this review, we have analyzed our recent efforts to investigate the role of the Frontier Effective-for-Reaction Molecular, so-called FERMO, which emerged more recently as a powerful tool to describe the breaking and formation of new chemical bonds and, thus open new possibilities to better understand the mechanistic aspects that govern chemical reactivity of atoms and molecules.

Keywords: FMO; FERMO; HOMO-LUMO; theoretical calculations and reactivity.

Resumo

Orbitais moleculares tem um papel crucial no entendimento da reatividade química em nível atômico, e são importantes descritores para a racionalização de várias reações químicas. Neste contexto, o conceito de orbital de fronteira introduzido por Fukui, refere-se ao uso da densidade eletrônica dos orbitais de fronteira, HOMO e LUMO, para prever a posição mais reativa sobre espécies químicas: HOMO (Orbital Molecular Ocupado de maior energia) e LUMO (Orbital Molecular desocupado de menor energia). No entanto, a abordagem HOMO-LUMO tem algumas limitações e outros conceitos são necessários para complementar os argumentos HOMO e LUMO. Novas perspectivas podem ser facilmente racionalizadas em relação à concepção da reatividade química de compostos orgânicos e inorgânicos, com base na composição e localização dos orbitais moleculares de fronteira. Assim, nesta revisão, analisamos os esforços recentes no sentido de investigar o papel do orbital molecular de fronteira efetivo para a reação, chamado de FERMO, que emergiu mais recentemente como uma poderosa ferramenta para descrever a quebra e formação de novas ligações químicas e, assim, abrir novas possibilidades para melhor compreender os aspectos mecanicistas que governam a reatividade química de moléculas.

Palavras-chave: FMO; FERMO; HOMO-LUMO; cálculos teóricos e reatividade.

* Universidade Federal de Lavras, Departamento de Química, CEP 37200-000, Lavras-MG, Brasil.

✉ teo@dqi.ufla.br

DOI: [10.5935/1984-6835.20160032](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20160032)

Novas Perspectivas sobre o Papel dos Orbitais Moleculares de Fronteira no Estudo Da Reatividade Química: Uma Revisão

Douglas Henrique Pereira,^{a,b} Felipe A. La Porta,^c Regis Tadeu Santiago,^d
Danielle R. Garcia,^e Teodorico C. Ramalho^{b,*}

^a Universidade Federal do Tocantins, Departamento de Ciências Exatas e Biotecnológicas, Campus de Gurupi, CEP 77410-530, Gurupi-TO, Brasil.

^b Universidade Federal de Lavras, Departamento de Química, CEP 37200-000, Lavras-MG, Brasil.

^c Universidade Estadual Paulista, Departamento de Físico-Química, CEP 14801-970, Araraquara-SP, Brasil.

^d Universidade de São Paulo, Instituto de Química de São Carlos, Departamento de Físico-Química, CEP 13560-970, São Carlos-SP, Brasil.

^e Instituto Militar de Engenharia, Seção de Engenharia Química, CEP 22290-270, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

* teo@dqi.ufla.br

Recebido em 20 de março de 2016. Aceito para publicação em 20 de março de 2016

1. Introdução
2. Teoria dos Orbitais Moleculares de Fronteira
3. Conceito do Orbital Reativo Localizado
4. Conceito do Orbital Híbrido Reativo
5. A Tríade catalítica
6. O Orbital Molecular de Fronteira Efetivo para a Reação (FERMO)
 - 6.1. Comportamento ácido-base
 - 6.2. Complexos orgânicos e inorgânicos
 - 6.3. Reações Pericíclicas
 - 6.4. Sistemas Biológicos
7. Conclusão

1. Introdução

O famoso químico Gilberto N. Lewis, no

ano de 1916, com uma intuição brilhante estabeleceu alguns fundamentos do que se sabe hoje sobre a ligação química.^{1,2} Segundo Lewis, a reatividade era devido à disponibilidade de elétrons, sendo que a

diferença de propriedades que as substâncias apresentavam estavam diretamente correlacionadas à mobilidade dos elétrons da molécula.

Por outro lado, a mecânica quântica surgiu um pouco depois dos trabalhos pioneiros de Lewis e passou a ter também um papel fundamental neste estudo.³⁻⁹ Durante certo tempo, depois da proposta de Schrödinger, em 1926, uma interpretação física precisa para a função de onda (Ψ) desafiou os primeiros aficionados da mecânica quântica. Coube a Max Born mostrar, poucos meses depois, que o quadrado de Ψ apresentava um significado físico preciso. De acordo com Born, $|\Psi|^2$ para uma localização (x, y, z), em particular, exprime a probabilidade de se encontrar um elétron nesta posição do espaço. Esta região de probabilidade gera, por exemplo, a forma dos familiares orbitais atômicos s, p, d e f.⁹⁻¹¹ Como a importância dos pares de elétrons para a reatividade química das moléculas já tinha sido abordada anteriormente por Lewis e colaboradores, os orbitais moleculares rapidamente despertaram um grande

interesse em toda a comunidade científica, pois, agora, os mesmos poderiam ser calculados por métodos aproximados de mecânica quântica apresentando, desta forma, um entendimento mais quantitativo. Portanto, para os químicos em geral, uma grande utilidade dos orbitais atômicos está relacionada à compreensão de como os átomos se combinam formando moléculas.¹²

O grande interesse científico no assunto pode ser facilmente comprovado pelo número expressivo de publicações que trata do tema (Figura 1), uma simples consulta no *ISI Web of Knowledge*¹³ utilizando como palavra chave *molecular orbital* permite evidenciar a importância desse tema nos últimos anos. Neste aspecto, é inegável a importância dos orbitais moleculares para a química. Entender o porquê das reações seguirem um caminho ou outro possibilita um maior planejamento e controle dos fenômenos em um nível mais fundamental. Desta forma, os orbitais moleculares são importantes descritores para a reatividade dos compostos, pois as reações químicas são governadas por elétrons.

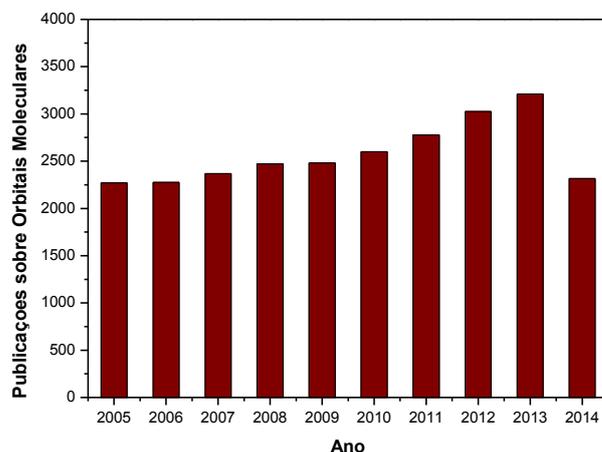


Figura 1. A importância dos orbitais moleculares nos últimos anos até outubro de 2014

A compreensão sobre os processos que envolvem a quebra e formação de novas ligações químicas é fundamental para a racionalização dos diferentes mecanismos de reação e representa um dos desafios que ainda intriga e gera muitas discussões. Além

disso, a compreensão destes processos depende também de um melhor entendimento sobre natureza das ligações químicas. É importante salientar que desde os trabalhos iniciais de Linus Pauling, o conceito de ligação química vem mudando

substancialmente ao longo destes anos.^{14,15} Desta forma, questões relacionadas à ligação química e orbitais moleculares estão sempre na vanguarda das pesquisas em Químicas.

Quando um conceito é sólido o suficiente, previsões podem ser feitas e testadas, o que irá fatalmente levar ao surgimento de novas descobertas. Portanto, os orbitais moleculares ainda apresentam um grande desafio para os químicos e ainda guardam alguns segredos que podem hoje em dia contribuir de forma significativa para o avanço em todas as fronteiras da química. Desta forma, na tentativa de entender as reações químicas, os pesquisadores voltam suas atenções para a análise dos orbitais moleculares.¹⁶⁻²³

2. Teoria dos Orbitais Moleculares de Fronteira

A interpretação HOMO-LUMO (**HOMO**: Orbital Molecular Ocupado de maior energia; **LUMO**: Orbital Molecular desocupado de menor energia) para a reatividade surgiu com um grupo de japoneses, tendo a frente Kenichi Fukui, que pesquisava sobre a reatividade de compostos aromáticos.¹⁶ A grande diferença entre os trabalhos anteriores e o destes japoneses foi à atenção que os últimos deram aos orbitais moleculares. Ao invés de interpretar apenas a energia ou realizar análises populacionais, eles analisaram a densidade eletrônica em cada átomo dos orbitais de fronteira. Fukui e seus colaboradores perceberam que a densidade eletrônica do orbital molecular ocupado de maior energia, ou simplesmente HOMO, era importantíssima para a reatividade desses compostos.

A densidade eletrônica do HOMO foi a estratégia usada por Fukui e seu grupo para prever corretamente quais átomos de carbono seriam o sítio reacional para uma série de substituições eletrofílicas em hidrocarbonetos aromáticos. Desta forma, não demorou muito tempo para que o

conceito de elétrons de fronteira se tornasse mais amplo e transformasse na Teoria dos Orbitais de Fronteira (FMO).¹⁷ Com uma série de postulados intuitivos, eles geraram as regras para as reações entre os orbitais de fronteira. Assim como Lewis colocou o par de elétrons como parte determinante de inúmeras reações, o grupo de Fukui estabeleceu que certas reações, como as reações entre ácidos e bases de Lewis, seriam governadas pelos orbitais de fronteira. Era como se o par de elétrons de Lewis ocupasse o orbital de fronteira de Fukui. Os dois conceitos eram igualmente simples e poderosos na interpretação das reações químicas. A partir desse momento, os orbitais moleculares assumiram um papel determinante na química e a visão HOMO-LUMO passou a ser aplicada em diversas reações com grande sucesso.^{17,18}

Mas foi na solução de alguns mistérios, tal como previsão da estereoquímica de reações eletrocíclicas, que confirmaram os orbitais moleculares como os grandes governantes da reatividade dos diversos compostos. Dois químicos muito talentosos, cada um com a própria experiência, explicaram o comportamento intrigante das reações pericíclicas. Em 1965, Hoffmann e Woodward,¹¹⁻¹⁴ desenvolveram a teoria de conservação da simetria dos orbitais para explicar a relação entre a estrutura e a configuração dos substratos e a configuração da formação do produto em condições térmicas e/ou fotoquímicas, nas quais ocorrem as reações.¹⁹⁻²³

Neste trabalho, o movimento disrotatório é observado para processos térmicos (Figura 2 (a)) para a formação do ciclohexadieno a partir do hexatrieno, enquanto que o movimento conrotatório é observado para os processos fotoquímicos (Figura 2 (b)). O mistério para a exclusividade de um ou outro tipo de movimento em função do processo envolvido estava intimamente relacionado com a simetria do HOMO. Nesse sentido, a formação da nova ligação química envolve a sobreposição de diferentes fases dos orbitais e o movimento conrotatório ou disrotatório é

apenas um resultado dos orbitais buscando uma sobreposição construtiva, que em outras palavras, seria a sobreposição de fases iguais. Outro aspecto importante sobre a contribuição do trabalho de Hoffmann e Woodward é que eles conseguiram obter resultados extremamente úteis para a

compreensão de aspectos fundamentais da química envolvida. Os cálculos foram feitos usando a Teoria Estendida de Hückel. Desta forma, o conceito de conservação da simetria dos orbitais moleculares é parte determinante de muitas reações químicas.

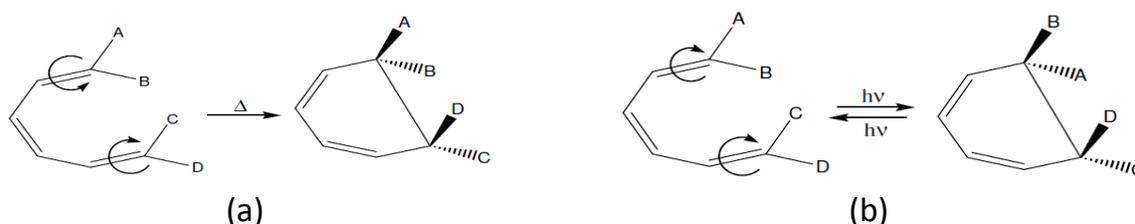


Figura 2. Conversão térmica e fotoquímica do hexatrieno ao ciclohexadieno. (a) Movimento disrotatório e (b) Movimento conrotatório (adaptado de WOODWARD, 1965a)

No decorrer dos anos, os químicos têm desenvolvido vários processos, no quais a simetria de orbitais moleculares é responsável por controlar o curso da reação.²⁴⁻³² O reconhecimento do impacto que os orbitais moleculares trouxe à ciência aconteceu em 1981 quando Kenichi Fukui e Roald Hoffmann foram laureados com o Prêmio Nobel de Química. Pode-se dizer que nessa época vivia-se a era do HOMO-LUMO, e os orbitais moleculares já haviam sido aceitos como parte determinante de reações químicas e consagrado aqueles que iniciaram o estudo do tema. No entanto, apesar do grande sucesso, o argumento HOMO-LUMO não era uma unanimidade. Alguns se perguntavam se realmente apenas dois orbitais seriam responsáveis pela reatividade das moléculas. Seria, então, tudo dependente apenas do HOMO e do LUMO? Fukui expôs essa preocupação em um artigo que escreveu em comemoração ao seu Prêmio Nobel.¹⁸

Segundo Fukui, o HOMO ou o LUMO podem não ser adequados para uma dada reação, mas segundo ele, certamente o próximo orbital ou qualquer orbital que tem energia muito próxima do HOMO ou do LUMO poderia ser usado.¹⁸ Como exemplo de seu argumento, Fukui citou o caso da protonação da piridina. Na piridina o HOMO é claramente um orbital do sistema π do anel piridínico. Como o hidrogênio se liga ao par de elétrons do nitrogênio, o HOMO não teria ligação nenhuma com esta reação na piridina. O orbital envolvido na reação seria o terceiro HOMO (ou HOMO -2), que tem de fato a característica do par de elétrons não ligante do nitrogênio. Na Figura 3, estão representados os orbitais moleculares para a piridina. Assim como podemos observar, o argumento HOMO-LUMO tem certas limitações, deixando desta forma uma abertura para o surgimento de novas teorias.

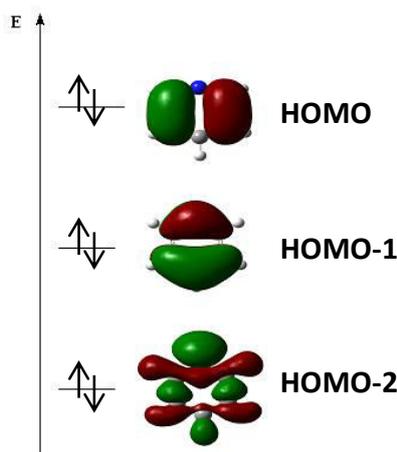


Figura 3. Forma dos orbitais moleculares da piridina

3. Conceito do Orbital Reativo Localizado

Uma das mais intrigantes teorias envolvendo orbitais moleculares foi desenvolvida por Hiroshi Fujimoto, que trabalhou com Fukui.³²⁻³⁵ O principal argumento de Fujimoto foi que os orbitais moleculares eram por demais deslocalizados e por isso era difícil tratar de certas reações que eram exclusivamente locais. Sua estratégia foi recombinar alguns orbitais moleculares escolhidos de acordo com certo critério, e localizá-los ao máximo no sítio de reação. O procedimento foi chamado de Orbital Reativo Localizado (LRO, Localized Reactive Orbital).³³⁻³⁵

4. Conceito do Orbital Híbrido Reativo

O mesmo tipo de argumento usado por Fujimoto, de que orbitais localizados seriam melhores para descrever a reatividade das moléculas, foi usado por Hirao e Ohwada para formularem o conceito de Orbital Híbrido Reativo (RHO, Reactive Hybrid Orbital).³⁶⁻³⁹ Assim de acordo com estes autores, quando o orbital doador de elétron Φ_{oc} é representado por uma combinação linear de orbitais moleculares canônicos como mostrado na equação 2:

$$\phi_{oc} = \left(\sum_i^{oc} d_i \psi_i \right) / \left(\sum_i^{oc} d_i^2 \right)^{1/2} \quad (2)$$

O nível de energia pode ser identificado de acordo com a equação 3:

$$\lambda_{oc} = \left(\sum_i^{oc} d_i^2 \varepsilon_i \right) / \left(\sum_i^{oc} d_i^2 \right) \quad (3)$$

Em que ϵ_i é o nível de energia dos OM (Orbitais moleculares) canônicos ψ obtidos pela resolução da equação de Hartree-Fock-

Roothaan. O orbital Φ_{oc} é representado pela combinação linear dos orbitais atômicos (equação 4):

$$\phi_{oc} = \sum_{\mu} C_{\mu} \chi_{\mu} \quad (4)$$

São extraídos apenas os termos contendo os OAs (Orbitais atômicos) no átomo do

centro da reação (denominado de A) da equação 4.

$$\phi'_{oc} = \sum_{\mu \in A} C_{\mu} \chi_{\mu} \quad (5)$$

E se define as funções similares para a densidade de fronteira F e um índice ρ ,

respectivamente na equação 6 e 7.

$$f_{oc} = \langle \phi_{oc} | \phi'_{oc} \rangle \quad (6)$$

e

$$\rho_{oc} = -f_{oc} / \lambda_{oc} \quad (7)$$

O valor de $2F$ corresponde ao elétron no orbital Φ_{oc} para o átomo A e a fórmula de F é similar a super deslocabilidade baseada na aproximação de Hückel. Obtêm-se Di da equação 2, o qual é dado pelo máximo do valor ρ minimizado por $1/\rho$ pelo método Davidon-Fletcher-Powell. O orbital Φ_{oc} representado pela equação 2 com a otimização do valor de Di é especificamente chamado de RHO.

5. A Tríade catalítica

Recentemente, Vianello e colaboradores introduziram a fórmula da *Triad*,⁴⁰ que utiliza também os conceitos de orbitais moleculares de fronteira, com a diferença de que tais cálculos são baseados em uma equação que possui três termos (equação 8):

$$PA(A^-)_{\alpha} = -IE(A^-)_n^{Koop} + E(ei)_{rex}^{(n)} + (BAE)_{\alpha} + 313.6 Kcal / mol \quad (8)$$

Em que $PA(A^-)_{\alpha}$ descreve a protonação da base conjugada e $-IE(A^-)_n^{Koop}$ determina a energia de ionização do ânion

calculada pela densidade eletrônica aproximada. Como a ionização não é um súbito evento ($H + A \rightarrow H-A$), é necessário uma reorganização do sistema, o que resulta no termo de energia de relaxação, que é

dada pela equação 9:

$$E(ei)_{rex}^{(n)} \quad (9)$$

Uma vez que se tem $-IE(A^-)_1^{ad}$, ad é a primeira energia adiabática de ionização. O termo $(BAE)_\alpha$ é o efeito da associação de energia entre o hidrogênio e um radical cátion. Assim, a proposta de Vianello *et al.* possui um termo relacionado à energia de ionização, outro a energia de relaxação e um terceiro termo relacionado a energia de associação entre os primeiros. Esta metodologia é atualmente bastante utilizada na descrição global de processos de desprotonação.⁴⁰⁻⁴²

6. O Orbital Molecular de Fronteira Efetivo para a Reação (FERMO)

Assim, diante das limitações dos argumentos HOMO-LUMO e das novas abordagens propostas na literatura para se entender a reatividade química, é preciso se avançar no papel dos orbitais moleculares na química, e com isso surge uma nova ideia: FERMO (Orbital Molecular de Fronteira Efetivo para a Reação), proposto recentemente por Da Silva e Ramalho.⁴³⁻⁴⁵ O conceito FERMO surge de uma dose de intuição, junto com critérios de composição e localização para determinar corretamente o orbital molecular de fronteira que regula reações químicas. Esta metodologia pode ser entendida como um complemento ao argumento HOMO – LUMO, assim o HOMO só será o orbital que governa a reação se cumprir os requisitos para ser o FERMO.

Nos últimos anos, este conceito tem chamado bastante atenção e vem sendo

aplicado com sucesso na descrição do comportamento ácido-base, em complexos orgânicos e inorgânicos, em reações pericíclicas e no estudo de sistemas biológicos (veja a Figura 4).⁴³⁻⁵³ Nesse sentido, este trabalho de revisão tem como objetivo uma descrição quantitativa e compreensão detalhada do FERMO no entendimento da reatividade química. A discussão apresentada a seguir é dividida em cinco seções. A primeira seção descreve o comportamento ácido-base para algumas importantes classes de compostos comumente utilizados em química orgânica. Na segunda seção, nós apresentamos os resultados obtidos para o entendimento de alguns compostos orgânicos e inorgânicos. A terceira seção apresenta uma investigação detalhada sobre a reatividade e seletividade de reações pericíclicas. A quarta seção é dedicada ao estudo de sistemas biológicos. Finalmente, nossas principais conclusões são resumidas na quinta seção.

Apesar dos grandes avanços recentes no entendimento do papel dos orbitais moleculares no estudo da reatividade química, ainda não é fácil encontrar na literatura um texto que seja didático, bem fundamentado e crítico com base na perspectiva da ideia do FERMO. Assim, este fato pode ser considerado como a nossa motivação em preparar este estudo de revisão, que visa apresentar as ideias básicas deste conceito assim como algumas de suas aplicações em diferentes áreas da química. Esperamos que este estudo possa ser útil para o público em geral e que possa suprir o leitor em especial os estudantes e investigadores que tenham interesse na compreensão deste modelo.



Figura 4. Algumas aplicações do conceito FERMO estudadas

6.1 Comportamento ácido-base:

A transferência de prótons é um dos mais importantes processos de transformação de moléculas orgânicas. Desta forma, conhecer a acidez dos compostos orgânicos em vários solventes é fundamental para o estudo de mecanismos de reação em química orgânica.⁵⁴ Neste contexto, Da Silva e Ramalho⁴³⁻⁴⁴ em seus trabalhos demonstraram que os orbitais responsáveis pelas reações ácido e base de uma série de

fenóis e alcoóis, em muitos casos, podem não ser racionalizada a luz do argumento HOMO-LUMO. Neste mesmo trabalho observa-se que o orbital que melhor descreve este comportamento para essas classes de compostos não é o HOMO (Figura 5), mas sim o orbital P_xP_y , que é o FERMO para esta reação em cada molécula, conforme ilustrado na Figura 6. Nesse sentido, podemos observar que o conceito FERMO analisa cada forma e composição atômica dos orbitais moleculares para determinar qual destes orbitais será o orbital que descreve a reação.

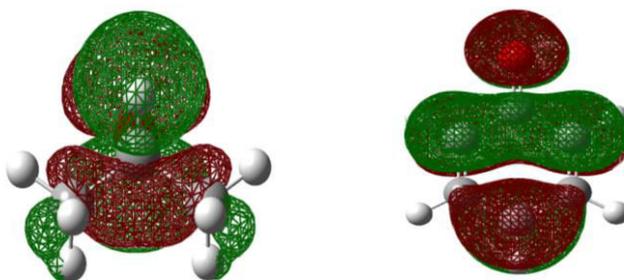


Figura 5. Orbitais HOMOs para as moléculas de isopropóxido e fenóxido

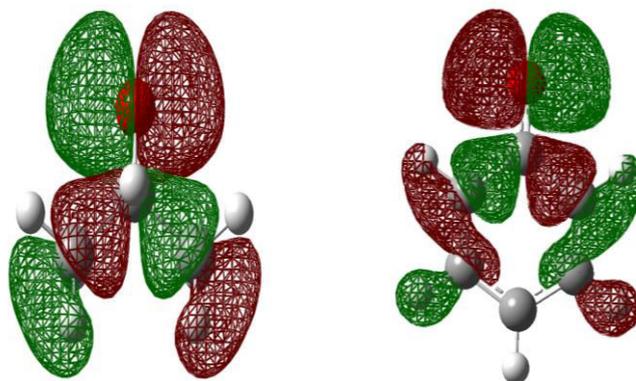


Figura 6. Orbitais P_xP_y para as moléculas de isopropóxido fenóxido

Os orbitais das Figuras 5 e 6 indicam que nem sempre os orbitais HOMO-LUMO são os responsáveis por todas as reações químicas, assim como já havia sido citado anterior por Fukui.¹⁶ Um outro aspecto importante sobre o emprego do conceito FERMO é que tanto os orbitais Hartree-Fock (HF) quanto os orbitais Kohn-Sham (KS) conduzem às mesmas conclusões sobre a reatividade química. Isto traz-nos novamente para a discussão sobre a validade da interpretação dos orbitais KS. Nas Figuras 7 e 8 estão duas representações dos orbitais HF e KS para as moléculas p-ciano-fenóxido e p-metil-fenóxido.⁴⁶ Além disso, com base nestes resultados podemos observar que ambas metodologias de cálculo utilizadas, HF e DFT, apontam para o mesmo orbital molecular como sendo o FERMO. Este conceito é muito intuitivo e apresenta a mesma forma do orbital molecular para um mesmo sítio ativo ou classe de composto.

É importante ter em mente que apesar do sentido físico e químico de alguns orbitais virtuais serem muito dependentes do método de cálculo utilizado, a variação na barreira de energia HOMO-LUMO ou FERMO-LUMO pode ser usada como um índice de reatividade. Por exemplo, seguindo o

princípio de Pearson, as moléculas moles têm menor valor de energia para a barreira HOMO-LUMO quando comparados com sítios duros. Desta forma, a energia HOMO-LUMO pode ser utilizada.

Assim, mais uma vez ao se olhar para a forma do orbital molecular, com base nos critérios de composição e localização, o problema do HOMO pode ser melhor compreendido. Estes resultados revelam claramente as relações fundamentais entre a natureza da ligação química e as contribuições específicas de um orbital molecular, em especial, chamado de FERMO.

Recentemente, o conceito FERMO foi aplicado com sucesso na descrição do comportamento ácido-base para uma série de aminas (Figura 9).⁴⁷ Sabe-se que as aminas têm grande importância e um papel de destaque na química orgânica, estando sua basicidade diretamente relacionada com a disponibilidade dos pares de elétrons. Neste contexto, os orbitais moleculares e suas propriedades, como energia e simetria são muito importantes para se entender melhor sua reatividade e representam um passo fundamental para o planejamento racional de algumas importantes rotas de síntese.

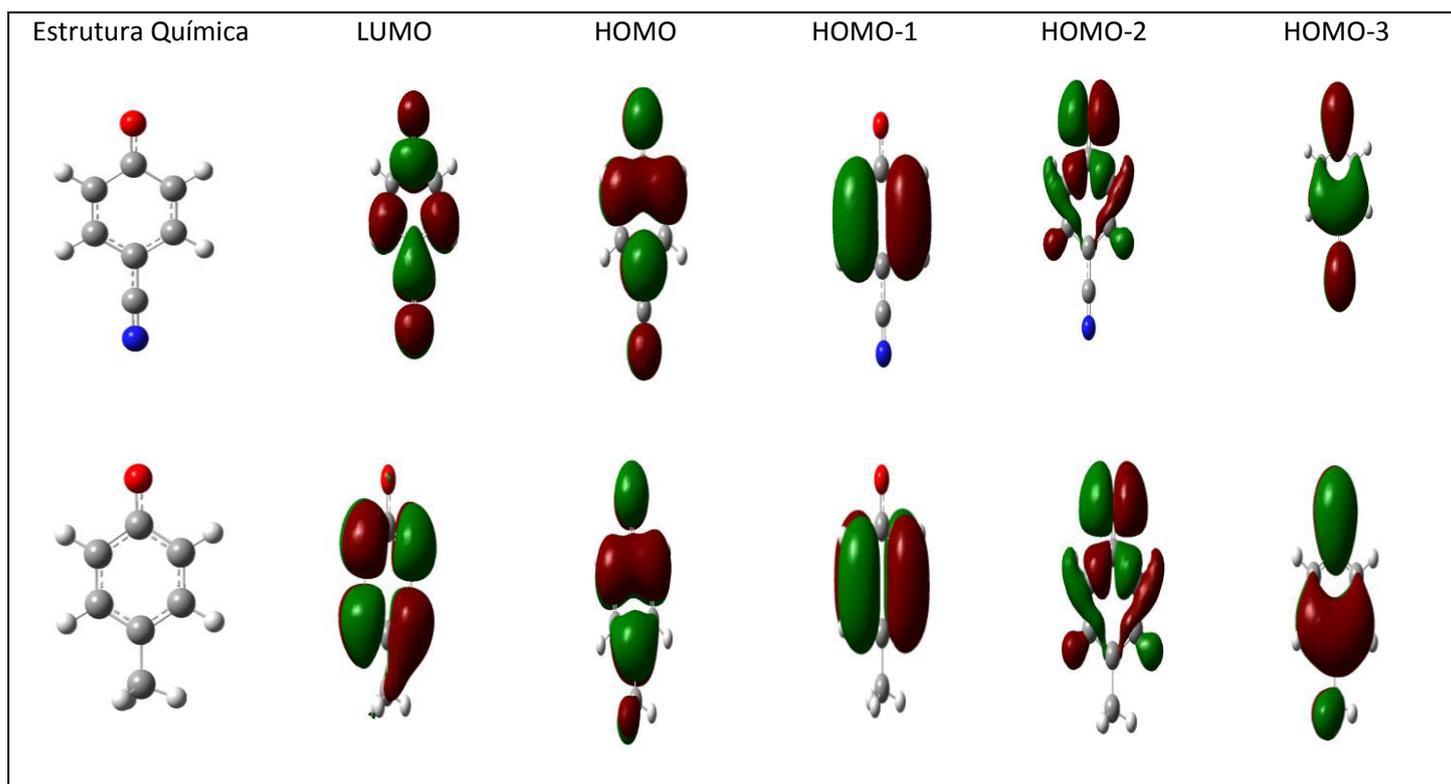


Figura 7. Representação dos orbitais moleculares para as bases conjugadas do para-ciano-fenóxido e o para-metil-fenóxido em nível MP2

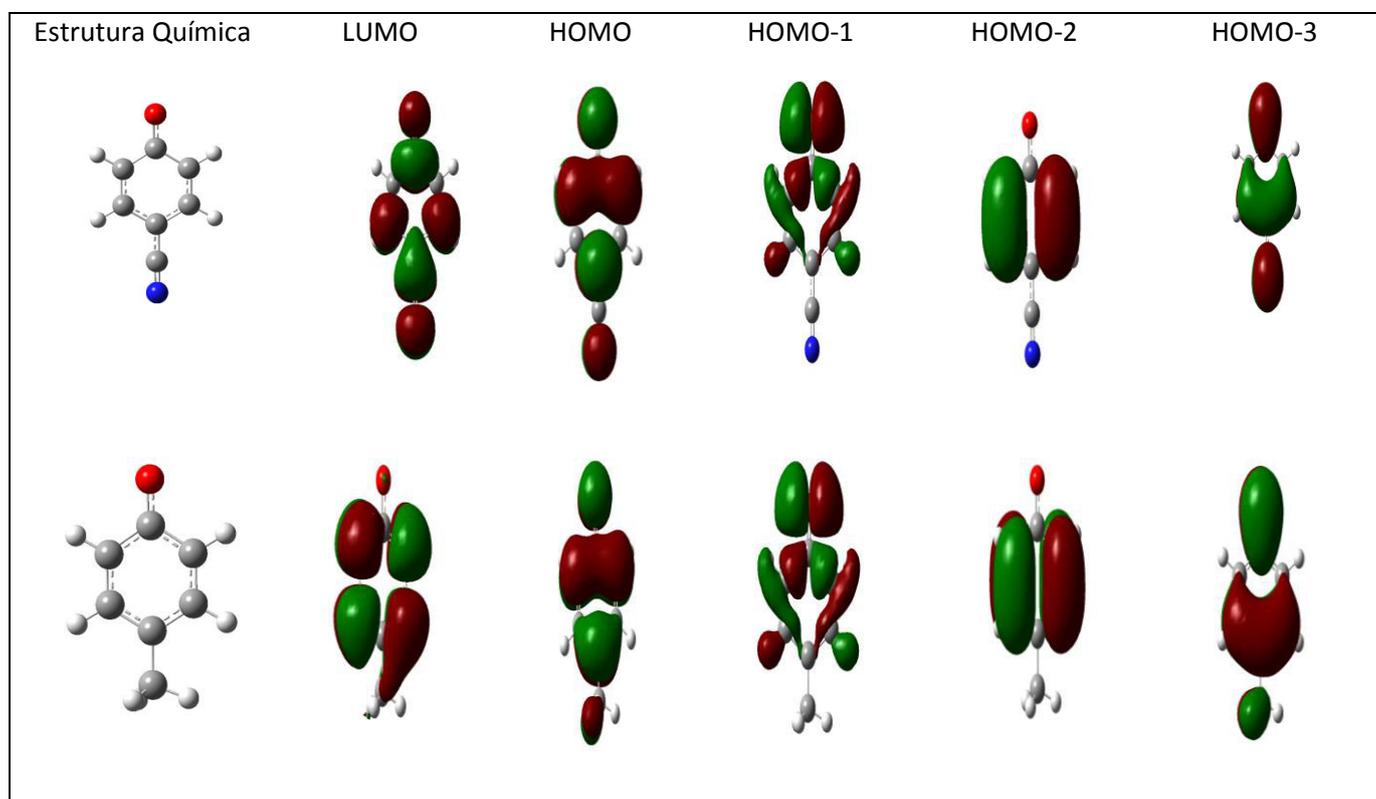


Figura 8. Representação dos orbitais moleculares para as bases conjugadas do para-ciano-fenóxido e para-metil-fenóxido em nível DFT

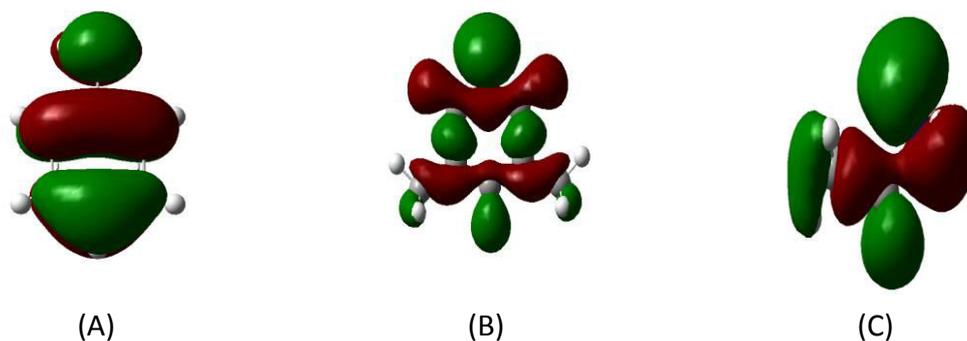


Figura 9. Forma do FERMO para as aminas (A) aromáticas, (B) heterocíclicas e (C) alifáticas

Além disso, outra importante contribuição deste trabalho foi à utilização da quimiometria, que por meio de uma análise exploratória usando PCA, e de regressão, usando PLS, em conjunto com a ideia do FERMO permitiu uma análise mais detalhada dos dados. Assim, nesta descrição quantitativa baseada em métodos quimiométricos e cálculos *ab initio*, foi possível classificar os compostos em aminas alifáticas, aromáticas e heterocíclicas, bem

como correlacionar as energias de orbitais de fronteira com os valores pK_b (Figura 10). Para este estudo, foi constatado que a energia do FERMO apresenta uma melhor correlação com as constantes de basicidade e acidez quando comparados à energia do HOMO. Além disso, este trabalho mostra que o funcional B3LYP produz bons resultados para a descrição do comportamento ácido-base, quando se utiliza o conceito FERMO no estudo de compostos orgânicos.

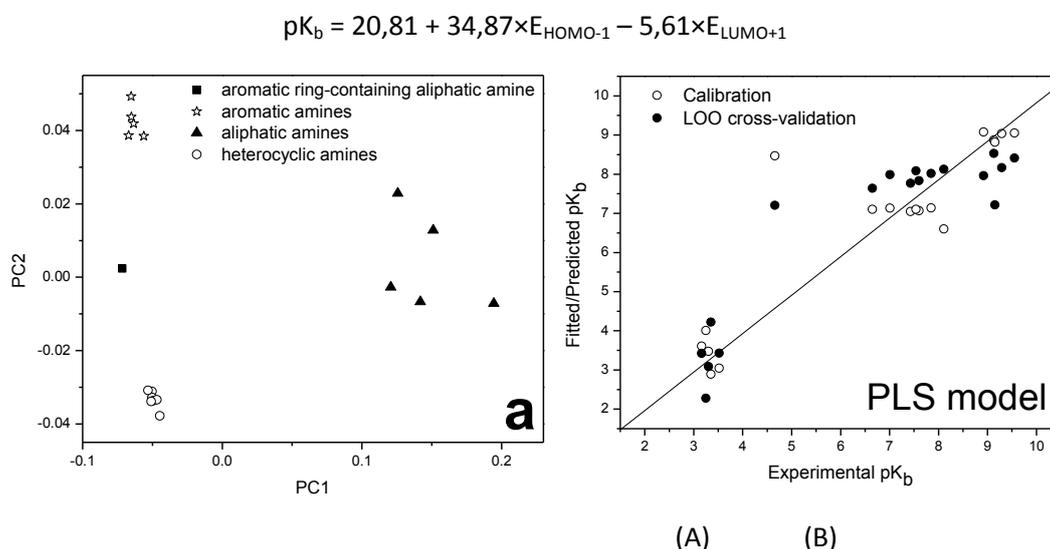


Figura 10. (A) PCA e (B) modelo PLS

Nesta mesma linha de raciocínio, o conceito FERMO foi aplicado com grande sucesso na descrição do comportamento

ácido-base para uma série de fosfinas.⁴⁸ As energias do HOMO- n e LUMO+ n ($n = 0$ a 4) foram obtidos a partir dos cálculos a nível

MP2, a matriz como linhas m (fosfinas) pelas colunas n (energia do MOs fronteira). Vale ressaltar que estes resultados podem ser utilizados para investigar o efeito do solvente em ácido/base, utilizando parâmetros de cálculos teóricos das energias dos orbitais. Ao analisar mais profundamente a localização do

orbital e composição, pode-se observar que há um orbital molecular com grande contribuição para o fósforo (Tabela 1). Assim, este orbital, o qual está apresentado na Figura 11, pode descrever melhor o comportamento ácido-base.

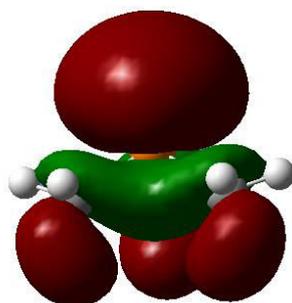


Figura 11. Forma do FERMO para as fosfinas

Tabela 1. Contribuição do fósforo (%) e energia orbital para fosfinas estudada usando MP2/6-311g (d, p) em solução

	Compostos	Contribuição (%)	Fermo (Hartree)
1	$\begin{array}{c} \text{Me}-\text{P}-\text{Me} \\ \\ \text{Me} \end{array}$	81,25	-0,33033
2	$\begin{array}{c} \text{Et}-\text{P}-\text{Et} \\ \\ \text{Et} \end{array}$	80,87	-0,32203
3	$\begin{array}{c} \text{Me}-\text{P}-\text{Me} \\ \\ \text{Et} \end{array}$	81,62	-0,32574
4	$\begin{array}{c} \text{Et}-\text{P}-\text{Et} \\ \\ \text{Me} \end{array}$	81,17	-0,32392
5	$\begin{array}{c} \text{Ph}-\text{P}-\text{Ph} \\ \\ \text{Me} \end{array}$	64,96	-0,30515
6	$\begin{array}{c} \text{Et}-\text{P}-\text{Et} \\ \\ \text{Ph} \end{array}$	71,68	-0,29692
7	$\begin{array}{c} \text{Ph}-\text{P}-\text{Ph} \\ \\ \text{Et} \end{array}$	67,90	-0,29729
8	$\begin{array}{c} \text{Ph}-\text{P}-\text{Ph} \\ \\ \text{H} \end{array}$	53,90	-0,31453
9	$\begin{array}{c} \text{Me}-\text{P}-\text{Me} \\ \\ \text{Ph} \end{array}$	81,38	-0,33617

6.2 Complexos orgânicos e inorgânicos

O conceito FERMO e o princípio de dureza e moleza de Pearson foram empregados com sucesso a quatro ligantes ambidentados (estes podem ligar-se ao metal de duas maneiras distintas). Neste trabalho, Da Silva e Ramalho⁴⁵ seguindo o princípio de Pearson, que afirma que moléculas moles têm menor valor de energia para a barreira HOMO-LUMO quando comparados com sítios duros, a luz do FERMO, pode-se observar que os sítios de reação mole em uma molécula terá uma menor barreira de energia FERMO-LUMO do que os mais duros. Claramente, a barreira de energia HOMO-LUMO não pode

descrever a diferença de dureza entre os dois sítios de ligação na mesma molécula. Assim, uma molécula pode ter tantos FERMOs quantos sítios de reação tiverem, e que, neste caso, poderia ser o HOMO ou qualquer outro orbital molecular de fronteira.

Para este estudo, os autores utilizaram como ligantes ambidentados: SCN^- , NO_2^- , $\text{CH}_3\text{COCH}_2^-$ e o dimetilsulfóxido (DMSO). Estes ligantes foram escolhidos devido a grande quantidade de trabalhos teóricos e experimentais relatados na literatura. Desta forma, com base na localização e composição dos orbitais moleculares foi possível encontrar a forma do FERMO para estes ligantes (Figura 12 e 13).

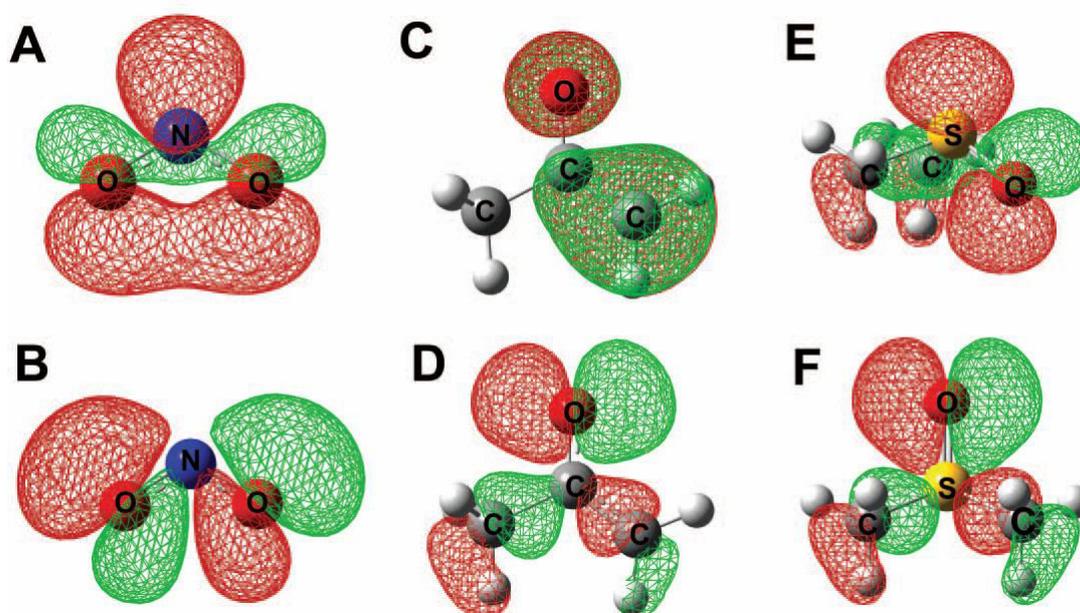


Figura 12. A forma do FERMO para NO_2^- , $\text{CH}_3\text{COCH}_2^-$ e DMSO. (A) NO_2^- nitrogênio-FERMO; (B) NO_2^- oxigênio-FERMO; (C) $\text{CH}_3\text{COCH}_2^-$ carbono-FERMO; (D) $\text{CH}_3\text{COCH}_2^-$ oxigênio-FERMO; (E) DMSO sulfúrico-FERMO e (F) DMSO oxigênio-FERMO. (adaptado DA SILVA, 2006)⁴³

Os resultados obtidos com a utilização do conceito FERMO explicam também o ângulo da formação da ligação, devido que a orientação adequada dos orbitais é

necessária na formação de uma nova ligação. Todos os resultados deste trabalho estão de acordo com resultados experimentais de raio-X.

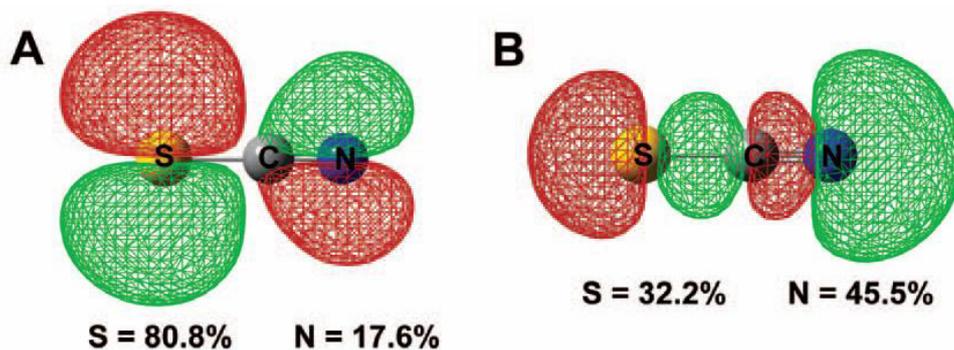


Figura 13. FERMOs para o SCN-ânion nível HF. (A) O enxofre FERMO e (B) o nitrogênio FERMO

Outro estudo interessante envolve a aplicação do conceito FERMO para descrever o princípio de dureza e moleza de Pearson para quatro ligantes tridentados (devido que

estes podem ligar-se ao metal de 3 maneiras distintas). A forma dos orbitais de fronteira que governam a reação destes ligantes está apresentada na Figura 14.⁵¹

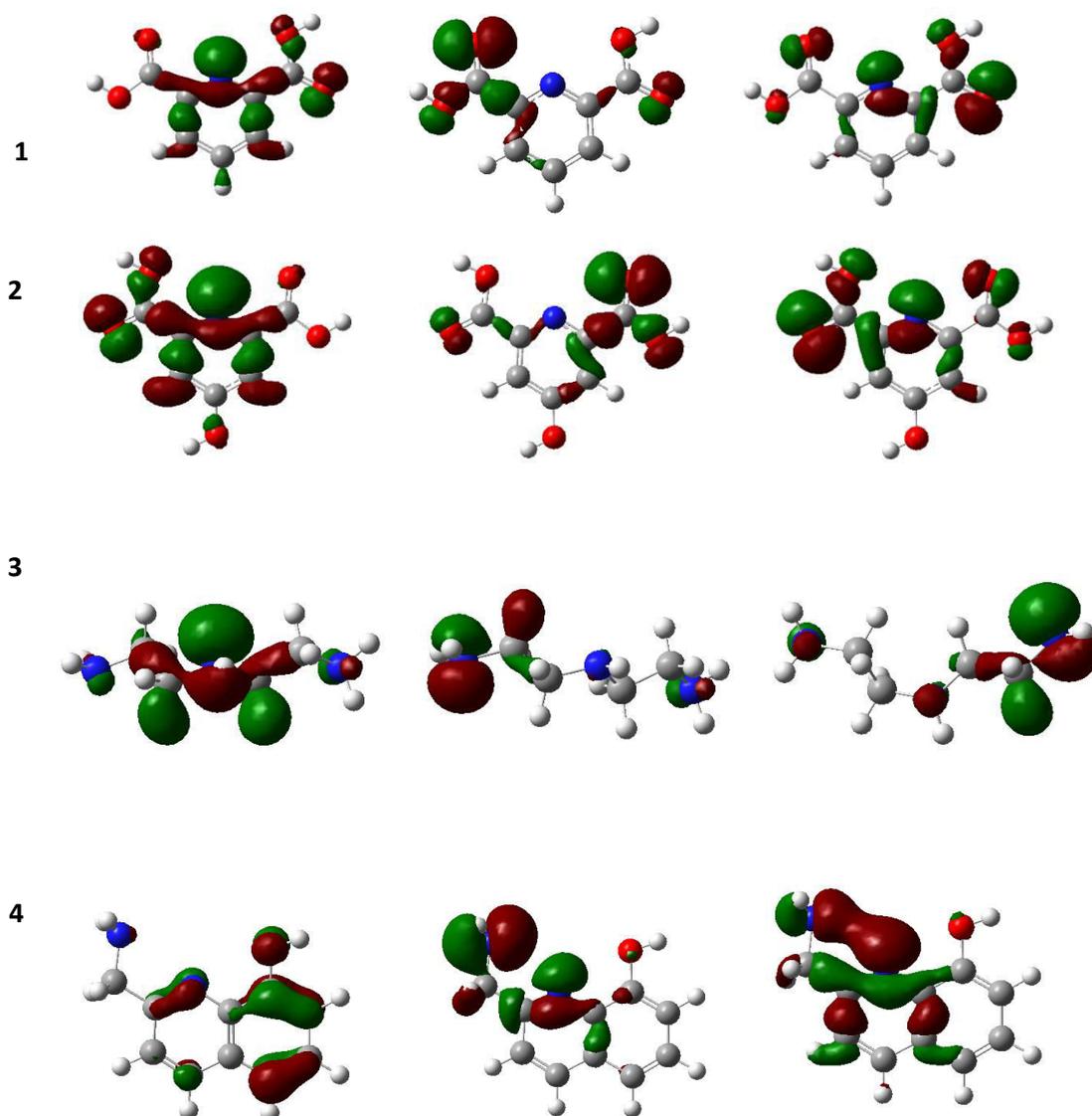


Figura 14. Forma do FERMO para os ligantes tridentados estudados

A complexação de íons metálicos com o ácido piridinocarboxílico 2-6 (PDC), que é representado pelo composto **1** na Figura 14, tem sido extensivamente estudada,⁵⁵⁻⁵⁹ pois o PDC é um agente quelante muito versátil, que pode agir como um ligante bidentado, tridentado ou ponte de ligação com diferentes íons metálicos.^{53,60} Além disso, o PDC também apresenta outras características importantes, tais como baixa toxicidade e a sua atividade diversificada biológica estando presente em muitos produtos naturais, tais como produto de degradação oxidativa de vitaminas, coenzimas e alcaloides.^{61,62} Desta maneira, realizamos estudos de reatividade química entre íon Fe e o ligante PDC a luz do conceito FERMO.

Os resultados teóricos indicam que a ligação química entre o oxigênio e o átomo de ferro no complexo de Fe-PDC é predominantemente eletrostática e uma variação pequena ao longo do diedro C-N-N-C é favorecido (Figura 15).⁵³ O uso de complexos de ferro em catálise tem sido apontado como vantajoso por alguns autores, considerando-se a estabilização do ferro em uma faixa mais ampla de pH em relação ao íon livre em solução. Outra vantagem é que a maioria dos agentes quelantes são produtos naturais que são facilmente degradados por microrganismos. Esta constatação torna este complexo organometálico um material interessante para aplicações catalíticas.

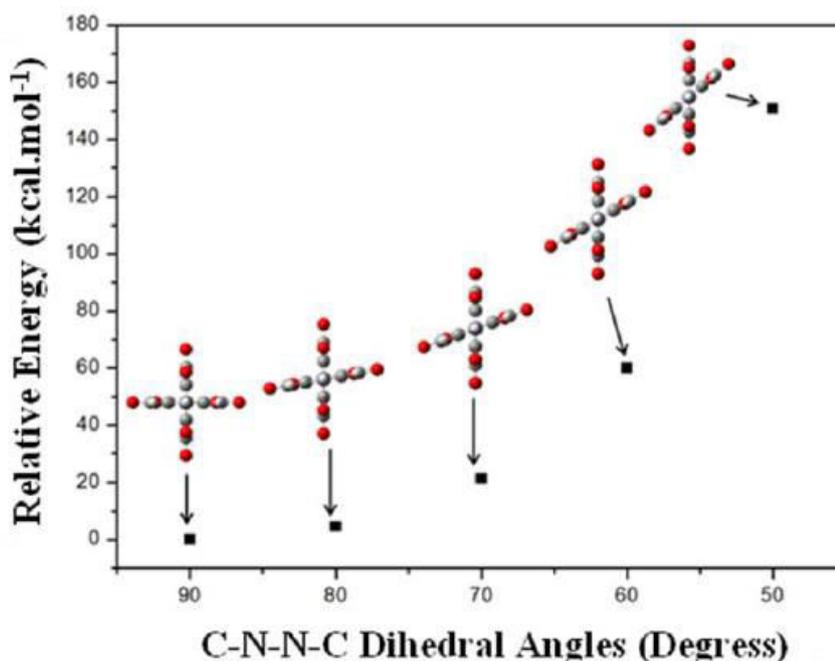


Figura 15. Superfície de energia potencial para estrutura do complexo Fe-PDC

A maioria dos complexos de Fe^{3+} com ligantes tridentados também é octaédrica, e o complexo com d^9 de configuração pode gerar a distorção Jahn-Teller. Essa observação está em muito bom acordo com estudos experimentais.⁶³

A modelagem molecular de complexos de metais de transição é complicada devido aos

orbitais d parcialmente preenchidos dos íons metálicos que são responsáveis pelas estruturas e multiplicidade de compostos de coordenação com uma grande variedade de números de coordenação e geometrias possíveis. Neste caso, a geometria de coordenação de um composto de coordenação apresenta sempre uma relação

entre o tamanho e a estrutura eletrônica do íon metálico, e do tipo, tamanho, geometria e rigidez dos ligantes coordenados. Assim, a estrutura de um composto de coordenação é fortemente influenciada pela estrutura de ligante.^{64,65}

Em um recente estudo⁵² sobre reações de desidrogenação do metano com íons nióbio (Nb^+ e Nb^{2+}), o conceito FERMO foi utilizado para avaliar o processo de transferência de carga nos mecanismos de reação envolvidos.

Neste trabalho, foi possível observar que o FERMO do íon Nb^{2+} possui maior contribuição dos átomos de C e Nb além de ter menor energia do que o FERMO do íon Nb^+ (Figura 16). Isto pode ser evidenciado através de um fator que corresponde à variação entre os valores de energia do FERMO para o precursor molecular (PM) e o estado de transição (TS1) em cada um dos casos, conforme equação abaixo:

$$\Delta E_{\text{FERMO}} = |E_{\text{FERMO}}(\text{MP}) - E_{\text{FERMO}}(\text{TS1})| \quad (10)$$

Os valores obtidos foram de 0,0343 u.a. e 0,00424 u.a. para o Nb^+ e Nb^{2+} , respectivamente. Estes valores apresentaram uma boa correlação em relação aos valores de energia livre de Gibbs. Por fim, vale destacar que os resultados desta análise por

orbitais moleculares estão em acordo com outras análises também realizadas durante o estudo envolvendo partes estruturais, energéticas e no estudo dos mecanismos de desidrogenação.⁵²

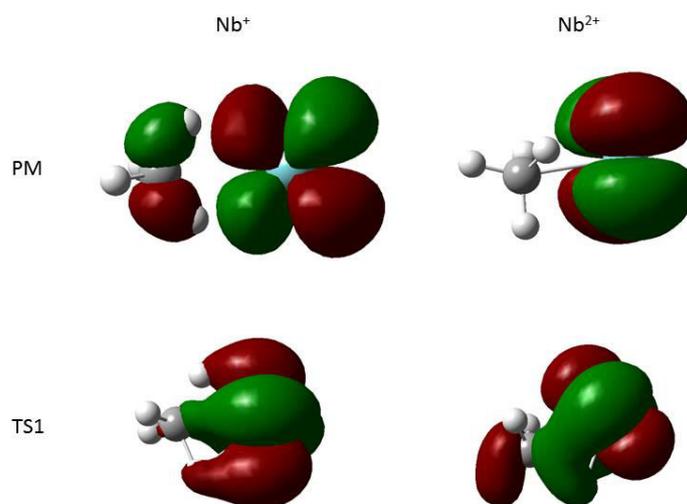


Figura 16. FERMO para os precursores moleculares e estado de transição dos mecanismos estudados⁵²

6.3. Reações pericíclicas

Um outro assunto que merece destaque é o estudo de reações pericíclicas, as quais podem ser definidas como uma reorganização concertada de ligações químicas, através de um arranjo cíclico de átomos continuamente interligados.¹⁰ Nesse

processo, a reação ocorre através de um estado de transição conjugado e o número de átomos no arranjo cíclico é usualmente seis, podendo conter outros números.^{10,23} Os principais tipos de reações pericíclicas são: reações eletrocíclicas, reações de cicloadição, reações de rearranjo sigmatrópico, reações queletrópicas e as reações do tipo “Ene”.

Em particular, as reações de cicloadição podem ser consideradas como uma das mais importantes e de grande interesse em química orgânica sintética. Em uma reação de cicloadição, duas moléculas diferentes, que contêm ligações π , reagem formando uma molécula cíclica pelo rearranjo dos elétrons π , além de duas novas ligações σ . Esta interação de dois sistemas π diferentes normalmente é intermolecular. As reações de cicloadição são classificadas de acordo com o número elétrons π que interagem na reação, sendo contados somente os elétrons π que participam do rearranjo eletrônico.^{24,26,31,49,65-68}

As reações de cicloadição do tipo cicloadição 1,3-dipolar se processam por um mecanismo concertado do tipo [3+2].^{49,68} Sua grande importância está relacionada com a facilidade da formação de compostos heterocíclicos de cinco membros. Através das energias dos orbitais moleculares de cada composto, podemos também calcular

algumas propriedades globais, o que nos fornece uma ideia sobre suas reatividades. De uma maneira geral, a diferença de energia entre os reagentes e produtos não é muito alta nas reações de cicloadição 1,3-dipolar e as energias de ativação também não costumam ser elevadas.²³ Isto permite que estas reações se processem na temperatura ambiente. Assim, o argumento HOMO-LUMO descreve muito bem as reações pericíclicas.

Recentemente em um trabalho de La Porta e colaboradores,⁴⁹ o conceito FERMO foi aplicado com sucesso no estudo de quatro reações de cicloadição 1,3-dipolar, ilustradas na Figura 17. Inicialmente, cálculos teóricos foram feitos para obter o mínimo de energia dos sistemas estudados (A, B, C e D); esses cálculos foram realizados para as moléculas totalmente relaxadas na fase gás. Os substituintes H, CH₃, CF₃, e Ph foram escolhidos a fim de abordar a influência de grupos pequenos e grandes, bem como a retirada de elétrons e doando nos reagentes.

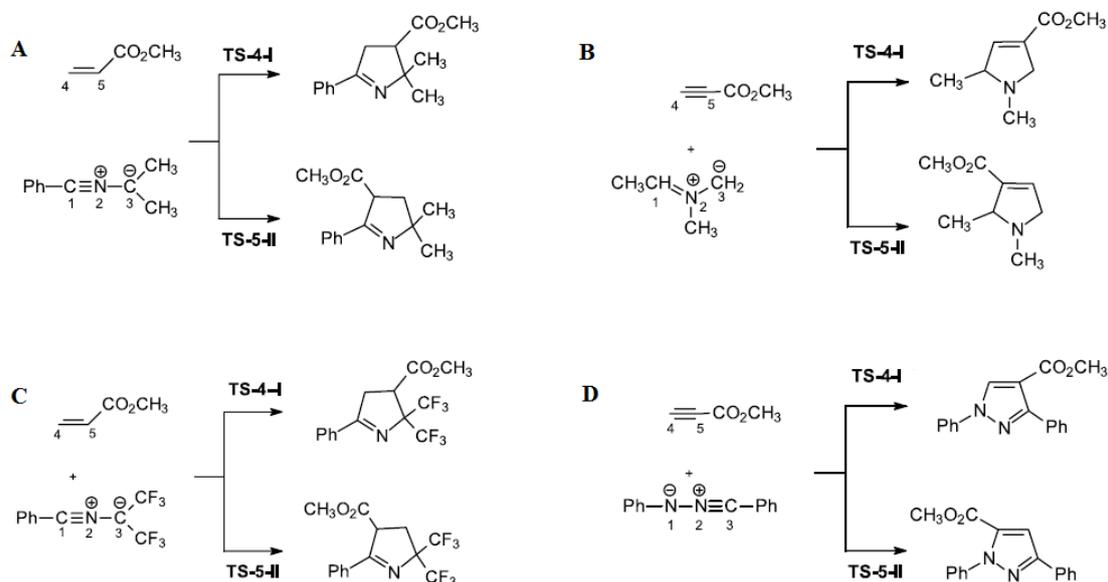


Figura 17. Reação estudada

Através de cálculos simples foi possível identificar o orbital molecular efetivo para a reação para todos os casos estudados. Baseado na composição e localização dos orbitais moleculares, o FERMO foi

identificado como o HOMO para as reações A, B e C, enquanto que na reação D o FERMO é um orbital diferente do HOMO, mas com energia muito próxima (Figura 18).

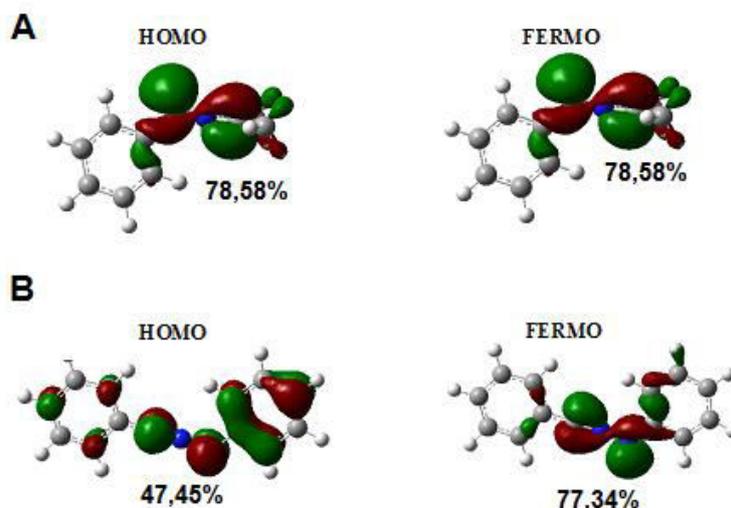


Figura 17. A forma do HOMO (à esquerda) e do FERMO (à direita) e suas respectivas contribuições em (A) para a reação estudada no sistema A e (B) para a reação estudada no sistema D

A reatividade química pode ser descrita em termos de forças de longo alcance através do potencial eletrostático.⁶⁹⁻⁷¹ A transferência de carga (ΔQ) envolvida nas reações pode ser calculada conforme a equação 11 e esquema

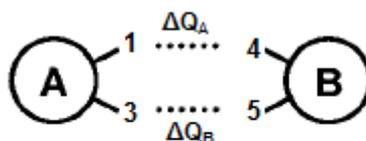
$$\Delta Q = \sum \Delta Q_{AB} (C \rightarrow AB) - \sum \Delta Q_C \quad (11)$$

Considera-se a carga transferida do átomo C para a espécie AB, $\Delta Q_{AB} (C \rightarrow AB)$ é o somatório das cargas pontuais dos átomos A

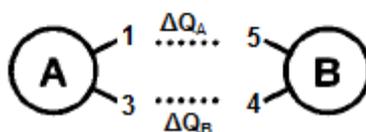
1. De maneira geral, a transferência de carga ocorre através da interação entre orbitais ligantes da molécula doadora de carga e o antiligante da espécie doadora de próton.

e B, que representam o sítio ativo desta molécula isolada AB, ΔQ_C .⁷¹

Caminho I



Caminho II



Esquema 1. Sistema de transferência de cargas estudado

É importante salientar que existem inúmeros métodos que descrevem a distribuição eletrônica molecular em termos de cargas atômicas, como por exemplo, a análise populacional de Mülliken, o modelo dipolar GAPT, a partição molecular AIM e as cargas CHELPG.^{70,71} Neste contexto, tem uma quantidade apreciável de trabalhos relatados na literatura que aplicam estas metodologias no estudo do fenômeno de transferência de carga e energia de estabilização intermolecular.⁶⁹⁻⁷³

Além disso, neste trabalho propomos à utilização da diferença entre o somatório da transferência de carga no sistema em módulo como um novo índice de reatividade Δ_{FERMO} , conforme descrito na equação 12. Este novo índice de reatividade nos permite obter informações apropriadas sobre as propriedades termodinâmicas destas reações exibindo uma boa correlação principalmente com os valores de energia livre e quanto menor o seu valor, mais efetivo é a transferência de carga no sistema, devido uma maior interação entre os orbitais.

$$\Delta_{\text{FERMO}} = \sum |\Delta Q_A - \Delta Q_B| \quad (12)$$

Entretanto, para calcular este parâmetro eletrônico, utiliza-se frequentemente da implementação e interpretação das cargas pontuais. Uma explicação apropriada sobre a concentração de cargas atômicas nos doadores pode ser demonstrada por meio da transferência de carga CHELPG e pelos

resultados do índice Δ_{FERMO} , que explica muito bem a regioselectividade destas reações (Tabela 3). Uma análise qualitativa da transferência de cargas nos permite obter *insights* importantes sobre o mecanismo das reações de cicloadição 1,3-Dipolar.^{68,74}

Tabela 3. Valores das transferências de cargas (ΔQ) obtidas pelo método CHELPG e o índice Δ_{FERMO} obtidos para as reações estudadas

Modelo	ΔQ^{CHELPG}		Δ_{FERMO}	
	4-regioisomero	5-regioisomero	4-regioisomero	5-regioisomero
A (i)	0,178	0,125	0,03	0,04
(ii)	0,211	0,166	-	-
B (i)	0,106	0,142	0,13	0,02
(ii)	0,238	0,165	-	-
C (i)	0,022	0,008	0,11	0,17
(ii)	0,128	0,176	-	-
D (i)	0,473	0,509	0,28	0,40
(ii)	0,190	0,110	-	-

* (i) ΔQ_A ; (ii) ΔQ_B

Outra importante contribuição do trabalho de La Porta e colaboradores foi a utilização do método de dinâmica molecular direta ADMP para os cálculos. Os resultados

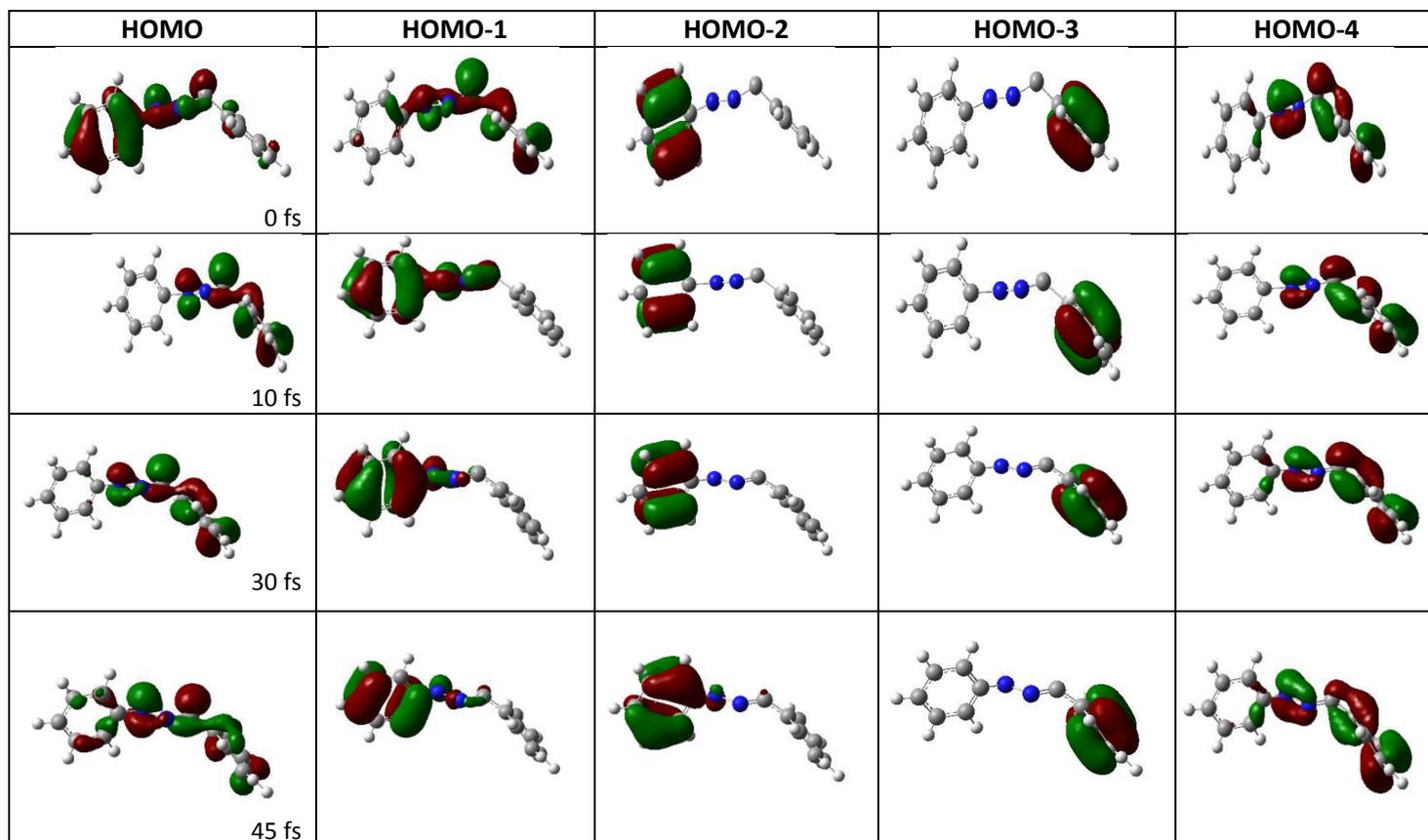
obtidos pela dinâmica, por sua vez, fornecem explicações detalhadas a nível molecular dos fenômenos observados experimentalmente e são extremamente úteis para a compreensão

de aspectos fundamentais da química. Além disso, a forma dos orbitais moleculares de fronteira foi acompanhada para as conformações obtidas ao longo da dinâmica e podemos evidenciar que o mecanismo da reação ocorre através de um processo

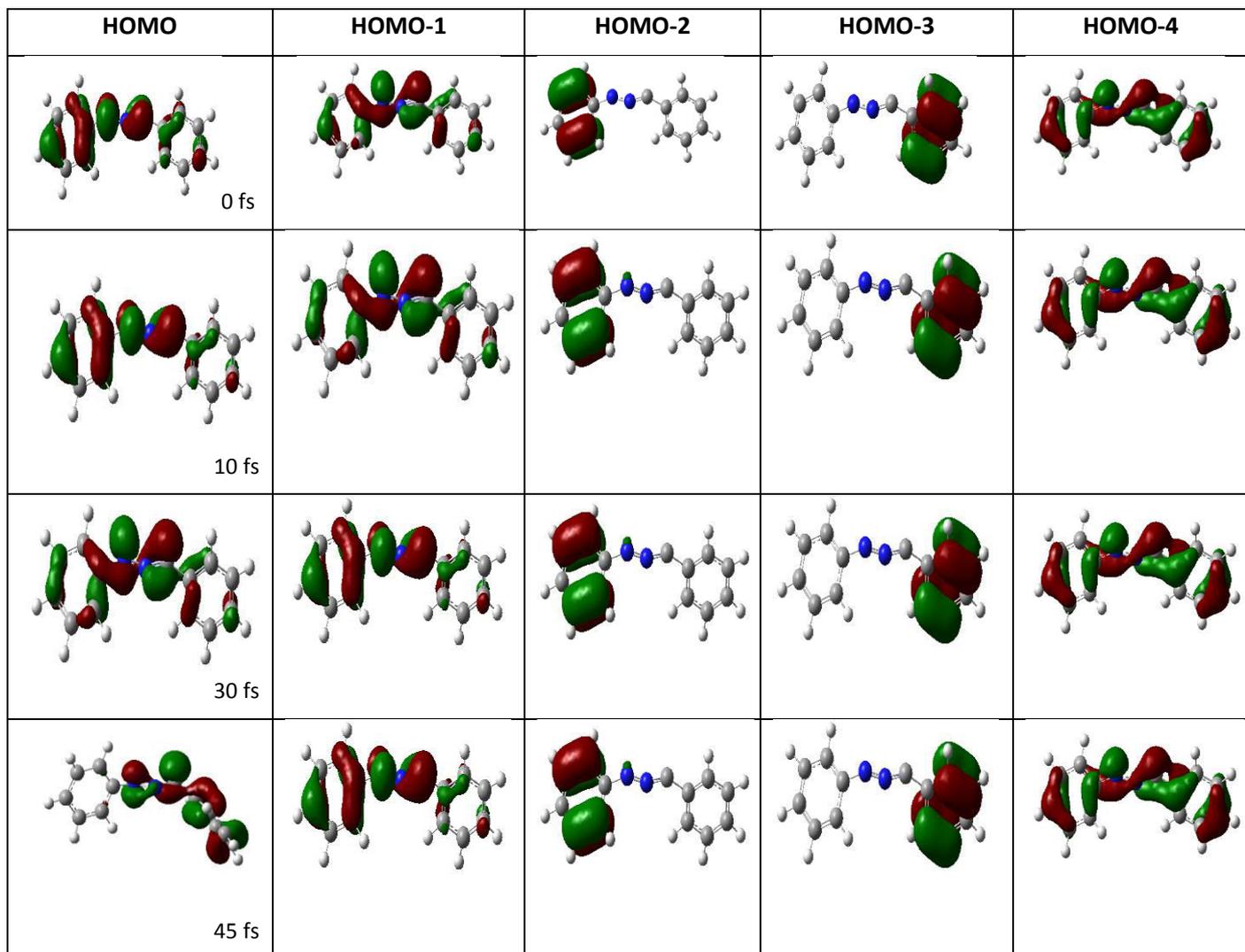
concertado (Figura 18). E notável ainda que todas estas trajetórias envolvem um caminho de reação concertado. Na Tabela 4, a contribuição atômica dos orbitais de fronteira é apresentada ao longo do caminho da reação mapeado.

Tabela 4. Contribuição, em porcentagem, dos orbitais de fronteira das estruturas típicas das trajetórias para a formação dos produtos da reação estudada D

Orbitais Moleculares	% Contribuição FERMO							
	4-regioisômero				5-regioisômero			
	0fs	10fs	30fs	45fs	0fs	10fs	30fs	45fs
HOMO	40,13	60,41	55,05	63,23	57,22	58,16	59,17	73,84
HOMO-1	55,28	47,23	24,61	19,93	63,82	67,11	35,70	0,18
HOMO-2	0,02	0,25	0,26	9,18	0,15	3,55	0,40	14,79
HOMO-3	0,14	0,26	0,44	0,95	0,02	0,06	0,90	0,73



(a)



(b)

Figura 18. Representação dos orbitais moleculares de fronteira ao longo do caminho de reação em (a) formação do 4-regioisomero e (b) 5-regioisomero para a reação D estudada

Nestes resultados, evidenciamos que o orbital molecular responsável por descrever a reação estudada D, o FERMO, passa a ser o orbital ocupado de maior energia (Figura 17). Acreditamos que o orbital molecular efetivo para a reação seja o orbital molecular de fronteira que tenha os elétrons com maior energia cinética. Este fato explica o aumento da energia do orbital FERMO, o qual está de acordo com o Teorema do Virial.⁷⁵

Um outro fator interessante que podemos observar é que a forma do orbital molecular

efetivo para a reação (FERMO) se mantém ao longo da reação. Desta forma, o conceito FERMO remove as limitações do argumento HOMO-LUMO e das novas abordagens propostas na literatura e pode ser considerado como uma ferramenta poderosa e inovadora no estudo do papel dos orbitais moleculares de fronteira.

6.4 Sistemas biológicos

Os compostos aromáticos heterocíclicos apresentam uma grande importância para química medicinal devido a sua atividade biológica, sendo principalmente utilizados como anticâncer, antibacteriano, antidepressivos, antiinflamatórios, herbicidas e entre outras aplicações.⁷⁶⁻⁸¹ Há também compostos que possuem uma ótima atividade antitumoral,⁸³⁻⁸⁷ diversos que catalisam reações de descarboxilação e condensação⁸⁸⁻⁹¹ e outros que são utilizados no combate ao vírus HIV.⁹² Além disso, estes compostos são muitas vezes utilizados como precursores de inúmeras reações em síntese orgânica.

Arrang et al.⁹³ descobriram receptores de histamina H₃ em 1983. Estudos recentes mostraram que no cérebro humano receptores de H₃ são localizados nas áreas de cognição, no hipocampo. Nessas regiões estão associados o neurotransmissor histamina com outras aminas sintetizadas pelo organismo humano. Investigando o papel do neurotransmissor histamina, verificou-se que ela inibe sua própria liberação e síntese na região central do sistema nervoso (CNS), através da interação com receptores de H₃. Por esse motivo, consideráveis esforços tem sido dedicados no desenvolvimento de antagonistas potentes e não imidazodólicos do receptor H₃, pertencente à classe das G-proteínas, devido sua potencial aplicação terapêuticas em distúrbios do sistema nervoso central, tais como déficit de memória e aprendizagem, Alzheimer, epilepsia, desordens do sono e obesidade.^{50,94-96}

Mais recentemente, Da Costa e Trsic⁵⁰ avaliaram para um conjunto de 28 compostos antagonistas do receptor H₃ quais parâmetros teóricos, em conjunto, apresentam correlação significativa com a afinidade ligante ao receptor H₃ (pK_i), com o intuito de auxiliar no planejamento de antagonistas H₃ potentes. Neste trabalho, eles utilizaram a energia do FERMO juntamente com os descritores de

reatividade como dureza e moleza, eletronegatividade, índice de eletrofilicidade, potencial químico (estes descritores citados foram calculados substituindo as energias dos orbitais HOMO pela energia do FERMO), e outros descritores como o momento de dipolo, polarizabilidade, hiperpolarizabilidade, volume molecular, carga do átomo N¹ (átomo de nitrogênio do anel piperidínico) e densidade de carga no átomo N¹ no orbital FERMO ($\Sigma_{(\text{FERMO})} C_i^2$), para a análise de descritores que influenciam os valores de afinidade ligante.

Assim, na análise estatística para correlação com valores de pK_i, a energia do FERMO se correlacionou muito melhor com esses valores experimentais do que o uso das energias dos orbitais HOMO e LUMO. Nesta pesquisa, os autores comprovaram que quatro descritores eletrônicos, sendo um deles a energia do FERMO, foram considerados mais apropriados para produzir uma previsão satisfatória para os valores teóricos de pK_i. Para a análise de descritores que influenciam os valores de afinidade de ligação, observou-se que as energias do FERMO comportaram-se de forma mais pertinente para a descrição de afinidade ligante ao H₃ do que as energias do HOMO. Com isso, este resultado sugere que a energia do FERMO é um importante descritor a ser levado em consideração em estudos quantitativos da relação estrutura-atividade.

A ideia do FERMO utiliza cálculos baseados na Teoria dos Orbitais Moleculares (TOM) e interpreta esses dados com a Teoria da Ligação de Valência (TLV).⁴³⁻⁴⁵ Na TOM, os elétrons em uma molécula ocupam orbitais deslocalizados obtidos a partir da combinação linear de orbitais atômicos. Contudo, deve-se ter em mente que a abordagem TLV é bastante útil para analisar a reatividade de enzimática,^{97,98} fotoquímica,^{98,99} dinâmica química⁹⁹ e as teorias de condutividade onde a representação localizada é indispensável.

7. Conclusão

Portanto, a forma dos orbitais moleculares e a sua composição atômica são um indicativo muito importante para descobrir os orbitais adequados para todas as reações. Assim, neste presente trabalho de revisão procuramos apresentar de forma sistemática os avanços mais recentes no estudo da reatividade química com base no entendimento profundo das propriedades físicas do orbital molecular de fronteira efetivo para a reação, o FERMO. Desta forma, podemos notar que a ideia do FERMO é um conceito inovador e recentemente foi identificado como bastante promissor no estudo da importância dos orbitais moleculares no estudo da reatividade química, e que vem sendo aplicado com grande sucesso na descrição do comportamento ácido-base, em complexos orgânicos e inorgânicos, em reações pericíclicas e no estudo de sistemas biológicos.

Nesse sentido, em resumo, o conceito FERMO é intuitivo e se baseia em cálculos simples, surgindo como uma poderosa ferramenta que procura descrever a quebra ou a formação de ligações químicas. Em particular, uma molécula pode ter tantos FERMOs, quanto sítio de reação tiver. Os resultados obtidos utilizando os cálculos de dinâmica molecular direta reforçam a ideia do conceito FERMO, levando a novas perspectivas sobre o papel dos orbitais de fronteira. Essas evidências sugerem que o orbital molecular que descreve a reação e responsável pela formação da ligação, tem os elétrons com maior energia cinética.

Outro fator interessante que podemos observar é que a forma do FERMO se mantém ao longo do curso da reação. Esta evidencia ajuda a reforçar a ideia deste conceito permite obtermos insights sobre o orbital responsável por descrever à reação. Desta forma, o conceito FERMO remove as limitações do argumento HOMO-LUMO e das novas abordagens propostas na literatura e

pode ser considerado como uma ferramenta poderosa e inovadora no estudo do papel dos orbitais moleculares de fronteira.

Talvez os orbitais moleculares guardem mais alguns segredos que ainda precisam ser descobertos. Compreender o comportamento dos orbitais moleculares é fundamental para compreender melhor a química. Portanto estas investigações levam a novas perspectivas e novas ideias sobre reatividade das moléculas.

Agradecimentos

Os autores agradecem as agências de fomento FAPEMIG, CAPES e CNPq pelo apoio financeiro para a pesquisa e bolsas concedidas.

Referências Bibliográficas

- ¹ Lewis, G. N. Valence and tautomerism. *Journal of the American Chemical Society* **1913**, *35*, 1448. [CrossRef]
- ² Lewis, G. N. The atom and the molecule. *Journal American Chemical Society* **1916**, *38*, 762. [CrossRef]
- ³ Morgon, N.H.; Custodio, R. Teoria do funcional de densidade. *Química Nova* **1995**, *18*, 44. [Link]
- ⁴ Jensen, F.; *Introduction to Computational Chemistry*. 2a. ed., West Sussex John Wiley & Sons Ltda, 1999.
- ⁵ Schrödinger, E. "Quantizierung als Eigenwertproblem (Erste Mitteilung)" ("Quantisation as a Problem of Proper Values. Part I."). *Annalen der Physik*, **1926**, *79*, 361. [CrossRef]
- ⁶ Allinger, N. L.; Johnson, C. R.; *Química Orgânica*. 2a. ed., Ltc-as, 1976.
- ⁷ Atkins, P. W.; Friedman, R. S. *Molecular Quantum Mechanics*. 3a. ed., Oxford: Oxford University Press, 1997.
- ⁸ Hoffmann, R.; Shaik, S.; Hiberty, P. C. A conversation on VB vs MO Theory: a never-

ending rivalry? *Accounts of Chemical Research* **2003**, *36*, 750. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

⁹ Atkins, P. W.; Jones, Loretta. *Princípios de química: questionando a vida moderna e o meio ambiente*. 3a. ed., Porto Alegre: Bookman, 2006.

¹⁰ Solomons, T. W. G.; Fryhle, C. B.; *Química Orgânica*, 8a. ed., John Willey & Sons, 2004.

¹¹ Rauk, A. *Orbital Interaction Theory of Organic Chemistry*. 2a. ed., Wiley-Interscience: New York, 2001.

¹² Da Silva, R. R; *Dissertação de Mestrado*, Instituto Militar de Engenharia, 2006.

¹³ Is Web of Knowledge; Acessado em: 15 Outubro 2014. [[Link](#)]

¹⁴ Pauling, L. The nature of the chemical bond. Application of results obtained from the quantum mechanics and from a theory of paramagnetic susceptibility to the structure of molecules. *Journal of the American Chemical Society* **1931**, *53*, 1367. [[CrossRef](#)]

¹⁵ Pauling, L. The nature of the chemical bond and the structure of molecules and crystals; an introduction to modern structural chemistry, (3d ed.) Cornell University Press, Ithaca, New York 1960.

¹⁶ Fukui, K.; Yonezawa, T.; Shingu, H. A molecular orbital theory of reactivity in aromatic hydrocarbons. *The Journal of Chemical Physics* **1952**, *20*, 722. [[CrossRef](#)]

¹⁷ Fukui, K.; Yonezawa, T.; Nagata, C.; Shingu, H. Molecular orbital theory of orientation in aromatic, heteroaromatic, and other conjugated molecules. *The Journal of Chemical Physics* **1954**, *22*, 1433. [[CrossRef](#)]

¹⁸ Fukui, K. The role of frontier orbitals in chemical-reactions (Nobel Lecture). *Angewandte Chemie International Edition* **1982**, *21*, 801. [[CrossRef](#)]

¹⁹ Hoffmann, R.; Woodward, R. B. Selection rules for concerted cycloadditions reactions. *Journal of the American Chemical Society* **1965a**, *87*, 2046. [[CrossRef](#)]

²⁰ Hoffmann, R.; Woodward, R. B. Orbital symmetries and *endo-exo* relationships in concerted cycloaddition reactions. *Journal of the American Chemical Society* **1965b**, *87*, 4388. [[CrossRef](#)]

²¹ Hoffmann, R.; Woodward, R. B. Orbital symmetries and orientation effects in a sigmatropic reaction. *Journal of the American Chemical Society* **1965c**, *87*, 4389. [[CrossRef](#)]

²² Hoffmann, R.; Woodward, R. B. Selection rules for sigmatropic reactions. *Journal of the American Chemical Society* **1965b**, *87*, 2511. [[Link](#)]

²³ Bruice, P. Y.; *Química Orgânica*, 4a. ed., Pearson Prentice Hall: São Paulo, 2006.

²⁴ Rhyman, L.; Abdallah, H. H.; Jhaumeer-Laulloo, S.; Domingo, L. R.; Joule, J. A.; Ramasami, P. 1,3-Dipolar cycloaddition of 1*H*-pyrazinium-3-olate and *N*1- and *C*-methyl substituted pyrazinium-3-olates with methyl acrylate: a density functional theory study. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 8383. [[CrossRef](#)]

²⁵ Klopman, G. Chemical reactivity and the concept of charge- and frontier-controlled reactions. *Journal of the American Chemical Society* **1968**, *90*, 223. [[CrossRef](#)]

²⁶ Domingo, L. R.; Arno, M.; Andres, J. An understanding of molecular mechanism of domino cycloadditions - density-functional theory study of the reaction between hexafluorobut-2-yne and *n,n'*-dipyrrylmethane. *Journal of the American Chemical Society* **1998**, *120*, 1617. [[CrossRef](#)]

²⁷ Dewar, M. J. S. Aromatic (Huckel) and antiaromatic (antiHuckel) transition states. *Angewandte Chemie International Edition* **1971**, *10*, 761. [[CrossRef](#)]

²⁸ Pearson, R. G. Symmetry rules of chemical reaction. *Computers & Mathematics with Applications* **1976**, *12*, 229. [[CrossRef](#)]

²⁹ Berski, S.; Andres, J.; Silvi, B.; Domingo, L. R. New findings on the Diels-Alder reactions. An analysis based on the bonding evolution theory. *The Journal of Physical Chemistry A* **2006**, *110*, 13939. [[CrossRef](#)]

³⁰ Birney, D. M.; Houk, K. N. Transition structures of the Lewis acid-catalyzed Diels-Alder reaction of butadiene with acrolein. The origins of selectivity. *Journal of the American Chemical Society* **1990**, *112*, 4127. [[CrossRef](#)]

³¹ Polo, V.; Andres, J.; Castillo, R.; Berski, S.; Silvi, B. Understanding the molecular mechanism of the 1,3-Dipolar cycloaddition between fulminic acid and acetylene in terms

- of the electron localization function and catastrophe theory. *Chemistry - A European Journal* **2004**, *10*, 5165. [CrossRef]
- ³² Correia, C. R. D.; Costa, P. R. R.; Ferreira, V. F. Vinte e cinco anos de reações, estratégias e metodologias em química orgânica. *Química Nova* **2002**, *25*, 82. [CrossRef]
- ³³ Fujimoto, H.; Mizutani, Y.; Iwase, K. An aspect of substituents and peripheral structures in chemical reactivities of molecules. *The Journal of Physical Chemistry* **1986**, *90*, 2768. [CrossRef]
- ³⁴ Fujimoto, H. Paired interacting orbitals: a way of looking at chemical interactions. *Accounts of Chemical Research* **1987**, *20*, 448. [CrossRef]
- ³⁵ Fujimoto, H.; Satoh, S. Orbital interactions and chemical hardness. *The Journal of Physical Chemistry* **1994**, *98*, 1436. [CrossRef]
- ³⁶ Hirao, H.; Ohwada, T. Theoretical study of reactivities in electrophilic aromatic substitution reactions: reactive hybrid orbital analysis. *The Journal of Physical Chemistry A* **2003**, *107*, 2875. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁷ Hirao, H.; Ohwada, T. Theoretical revisit of regioselectivities of Diels-Alder reactions: orbital-based reevaluation of multicentered reactivity in terms of reactive hybrid orbitals. *The Journal of Physical Chemistry A* **2006**, *109*, 816. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁸ Nakamura, S.; Hidrao, H.; Ohwada, T. Rationale for the Acidity of Meldrum's Acid. Consistent Relation of C-H Acidities to the Properties of Localized Reactive Orbital. *The Journal of Organic Chemistry* **2006**, *69*, 4309. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁹ Ohwada, T.; Hidrao, H.; Ohwada, T. A. Theoretical analysis of Lewis basicity based on local electron-donating ability. Origin of basic strength of cyclic amines. *The Journal of Organic Chemistry* **2004**, *69*, 7486. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴⁰ Vianello, R.; Maksić, Z. B. Triadic analysis of substituent effects-gas-phase acidity of para-substituted phenols. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3402. [CrossRef]
- ⁴¹ Vianello, R.; Peran, N.; Maksić, Z. B. Hydride affinities of substituted alkenes: their prediction by Density Functional calculations and rationalisation by triadic formula. *European Journal Organic Chemistry* **2007**, *3*, 526. [CrossRef]
- ⁴² Vianello, R.; Peran, N.; Maksić, Z. B. Hydride affinities of some substituted alkynes: prediction by DFT calculations and rationalization by triadic formula. *The Journal of Physical Chemistry A* **2006**, *110*, 12870. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴³ Da Silva, R. R.; Ramalho, T. C.; Santos, J. M.; Figueroa-Villar, J. D. On the limits of Highest-Occupied Molecular Orbital driven reactions: The Frontier Effective-for-Reaction Molecular Orbital concept. *The Journal of Physical Chemistry A* **2006**, *110*, 1031. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴⁴ Da Silva, R. R.; Ramalho, T. C.; Santos, J. M. Reply to "Comment on the paper 'On the Limits of Highest-Occupied Molecular Orbital driven reactions: The Frontier Effective-for-Reaction Molecular Orbital concept'". *The Journal of Physical Chemistry A* **2006**, *110*, 10653. [CrossRef]
- ⁴⁵ Da Silva, R. R.; Ramalho, T. C.; Santos, J. M.; Figueroa-Villar, J. D. Concerning the FERMO concept and Pearson's hard and soft acid-base principle. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2006**, *17*, 223. [CrossRef]
- ⁴⁶ Ramalho, T. C.; Henrique, D. Understanding the substituent effect on the acidity of alcohols and para-substituted phenols. *Molecular Simulation* **2009**, *35*, 1269. [CrossRef]
- ⁴⁷ La Porta, F. A.; Santiago, R. T.; Ramalho, T. C.; Freitas, M. P.; da Cunha, E. F. F. The role of the frontier orbitals in acid-base chemistry of organic amines probed by ab initio and chemometric techniques. *International Journal Quantum Chemistry* **2010**, *110*, 2015. [CrossRef]
- ⁴⁸ Santiago, R. T.; La Porta, F. A.; Rocha, M. V. J.; Ramalho, T. C.; Freitas, M. P.; da Cunha, E. F. F. Description of the Acid/Base Behavior of Organic Phosphines Using ab initio and Chemometric Approaches. *Letters in Organic Chemistry* **2010**, *7*, 552. [CrossRef]
- ⁴⁹ La Porta, F. A.; Ramalho, T. C.; Santiago, R. T.; Rocha, M. V. J.; da Cunha, E. F. F. Orbital signatures as a descriptor of regioselectivity and chemical reactivity: The role of the frontier orbitals on 1,3-Dipolar cycloadditions

- The Journal of Physical Chemistry A* **2011**, *115*, 824. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵⁰ Da Costa, E. B.; Trsic, M. A quantum chemical study on a set of non-imidazole H3 antihistamine molecules. *Journal of Molecular Graphics and Modelling* **2010**, *28*, 657. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵¹ La Porta, F. L.; Giacoppo, J. O. S.; Ramalho, T. C.; Guerreiro, M. C. Computational insights into the role of the frontier orbital in the chemistry of tridentate ligands. *American Journal of Chemistry* **2012**, *2*, 255. [CrossRef]
- ⁵² de Almeida, K. J.; Ramalho, T. C.; Neto, J. L.; Santiago, R. T.; Felicissimo, V. C.; Duarte, H. A. Methane Dehydrogenation by Niobium Ions: A First-Principles Study of the Gas-Phase Catalytic Reactions. *Organometallics* **2013**, *32*, 989. [CrossRef]
- ⁵³ La Porta, F. A.; Ramos, P. H.; Resende, E. C.; Guerreiro, M. C.; Giacoppo, J. O. S.; Ramalho, T. C.; Sambrano, J. R.; Andrés, J.; Longo, E. *Inorganica Chimica Acta* **2014**, *416*, 200. [CrossRef]
- ⁵⁴ Li, J.; Fu, Y.; Liu, L.; Guo, Q. First-principle predictions of basicity of organic amines and phosphines in acetonitrile. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11801. [CrossRef]
- ⁵⁵ Gonzalez-Baro, A. C.; Castellano, E. E.; Piro, O. E.; Parajon-Costa, B. S. Synthesis, crystal structure and spectroscopic characterization of a novel bis (oxo-bridged) dinuclear vanadium(V)-dipicolinic acid complex. *Polyhedron* **2005**, *24*, 49. [CrossRef]
- ⁵⁶ Laine, P.; Gourdon, A.; Launay, J. P. Chemistry of Iron with dipicolinic acid. 1. Mononuclear complexes of Iron(II) or Iron(III). *Inorganic Chemistry* **1995**, *34*, 5129. [CrossRef]
- ⁵⁷ Chatterjee, M.; Maji, M.; Ghosh, S.; Mak, T. C. W. Studies of V(III) complexes with selected α -N-heterocyclic carboxylato NO donor ligands: structure of a new seven-coordinated pentagonal bipyramidal complex containing picolinato ligands. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions* **1998**, *21*, 3641. [CrossRef]
- ⁵⁸ Wang, X. L.; Chao, H.; Li, H.; Hong, X. L.; Ji, L. N.; Li, X. Y. Synthesis, crystal structure and DNA cleavage activities of copper(II) complexes with asymmetric tridentate ligands. *Journal Inorganic Biochemistry* **2004**, *98*, 423. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵⁹ Lima, P. P.; Malta, O. L.; Alves, S. Estudo espectroscópico de complexos de Eu^{3+} , Tb^{3+} e Gd^{3+} com ligantes derivados de ácidos dicarboxílicos. *Química Nova* **2005**, *28*, 805. [CrossRef]
- ⁶⁰ Hseu, J. F.; Chen, J. J.; Chuang, C. C.; Wei, H. H.; Cheng, M. C.; Wang, Y.; Yao, Y. D. Crystal structure, magnetic property and Mössbauer spectra of bis(pyridine-2,6-dicarboxylato) iron(III) dihydrate. *Inorganica Chimica Acta* **1991**, *184*, 1. [CrossRef]
- ⁶¹ Khan, S.; Nami, S. A. A.; Siddiqi, K. S.; Husain, E.; Naseem, M. Synthesis and characterization of transition metal 2,6-pyridinedicarboxylic acid derivatives, interactions of Cu(II) and Ni(II) complexes with DNA *in vitro*. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **2009**, *72*, 421. [CrossRef] [PubMed]
- ⁶² Crans, D. C.; Yang, L. Q.; Jakusch, T.; Kiss, T. Aqueous chemistry of ammonium (dipicolinato)oxovanadate(V): the first organic vanadium(V) insulin-mimetic compound. *Inorganic Chemistry* **2000**, *39*, 4409. [CrossRef]
- ⁶³ Daniele, P. G.; DeStefano, C.; Prenesti, E.; Sammartano, S. Copper(II) complexes of N-(phosphonomethyl)glycine in aqueous solution: a thermodynamic and spectrophotometric study. *Talanta* **1997**, *45*, 425. [CrossRef]
- ⁶⁴ Comba, P.; Hambley, T. W.; Martin, B.; *Molecular Modeling of Inorganic Compounds*, 3a. ed., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2009 [CrossRef]
- ⁶⁵ Nakamura, E.; Yamago, S. Thermal reactions of dipolar trimethylenemethane species. *Accounts of chemical research* **2002**, *35*, 867. [CrossRef] [PubMed]
- ⁶⁶ Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. Asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition reactions. *Chemical Reviews* **1998**, *98*, 863. [CrossRef] [PubMed]
- ⁶⁷ Ess, D. H.; Houk, K. N. Theory of 1,3-dipolar cycloadditions: distortion/interaction and frontier molecular orbital models. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130*, 10187. [CrossRef] [PubMed]
- ⁶⁸ Aurell, M. J.; Domingo, L. R.; Pérez, P.; Contreras, R. A theoretical study on the

- regioselectivity of 1,3-dipolar cycloadditions using DFT-based reactivity indexes. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11503. [CrossRef]
- ⁶⁹ Marcus, R. A. Electron transfer reactions in chemistry. Theory and experiment. *Reviews of Modern Physics* **1993**, *65*, 599. [CrossRef]
- ⁷⁰ Oliveira, B. G.; Araújo, R. C. M. U. Relação entre transferência de carga e as interações intermoleculares em complexos de hidrogênio heterocíclico. *Química Nova* **2007**, *30*, 791. [CrossRef]
- ⁷¹ Williams, D. E.; Lipkowitz, K. B.; Boyd, D. B. Net Atomic Charge and Multipole Models for the ab Initio Molecular Electric Potential in Reviews in Computational Chemistry; Lipkowitz, K. B.; Boyd, D. B.; Wiley-VCH 1991, 2, cap.6.
- ⁷² Cormanich, R. A.; Freitas, M. P. A theoretical view on the conformer stabilization of butane. *The Journal Organic Chemistry* **2009**, *74*, 8384. [CrossRef] [PubMed]
- ⁷³ Oliveira, B. G. Structure, energy, vibrational spectrum, and Bader's analysis of $\pi\cdots\text{H}$ hydrogen bonds and $\text{H}(-\delta)\cdots\text{H}(+\delta)$ dihydrogen bonds. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2013**, *15*, 37. [CrossRef]
- ⁷⁴ Sáez, J. A.; Arnó, M.; Domingo, L. R. A DFT study for the regioselective 1,3-dipolar cycloadditions of nitrile *N*-oxides toward alkynylboronates. *Tetrahedron* **2003**, *53*, 9167. [CrossRef]
- ⁷⁵ Georgescu, V.; Gerard, C. On the virial theorem in Quantum Mechanics. *Communications in Mathematical Physics* **1999**, *208*, 275. [CrossRef]
- ⁷⁶ Vicini, P.; Geronikaki, A.; Incerti, M.; Busonera, B.; Poni, G.; Cabras, C. A., La Colla, P. Synthesis and biological evaluation of benzo[*d*]isothiazole, benzothiazole and thiazole Schiff bases. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2003**, *11*, 4785. [CrossRef]
- ⁷⁷ Maccioni, E.; Cardia, M. C.; Bonsignore, L.; Plumitallo, A.; Pellerano, M. L.; De Logu, A. Synthesis and anti-microbial activity of isothiosemicarbazones and cyclic analogues. *Il Farmaco* **2002**, *57*, 809. [CrossRef]
- ⁷⁸ Holla, B. S.; Malini, K. V.; Rao, B. S.; Sarojini, B. F.; Kumari, N. S. Synthesis of some new 2,4-disubstituted thiazoles as possible antibacterial and anti-inflammatory agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2003**, *38*, 313. [Link]
- ⁷⁹ Funakoshi, T.; Chaki, S.; Kawahima, N.; Suzuki, Y.; Yoshikawa, R.; Kumagai, T.; Nazakato, A.; Kameo, K.; Goto, M.; Okuyama, S. *In vitro* and *in vivo* pharmacological profile of 5-{2-[4-(6-fluoro-1H-indole-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl}-4-(4-fluorophenyl) thiazole-2-carboxylic acid amide (NRA0562), a novel and putative atypical antipsychotic. *Life Sciences* **2002**, *71*, 1371. [CrossRef]
- ⁸⁰ Harmet, J. J.; Veronique, R.; Dolo, C.; Charnet, C.; Spinnewyn, B.; Cornet, S.; Rolland, A.; Marin, J. G.; Bigg, D.; Chabrier, P. E. Phenolic thiazoles as novel orally-active neuroprotective agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2004**, *14*, 157. [CrossRef]
- ⁸¹ Ingelman, S. M.; Simi, A.; Tindberg, N. Treatment of disorders mediated by p38 MAP kinase, e.g., inflammation or neurological disorders, using a thiazole derivative such as 5-(2-chloroethyl)-4-methylthiazole. WO 0135959, 2001. (CA 134:361399).
- ⁸² Laber, B.; Usunow, G.; Wiecko, E.; Franke, W.; Franke, H.; Kohn, A. Inhibition of *Narcissus pseudonarcissus* Phytoene Desaturase by Herbicidal 3-Trifluoromethyl-1,1'-biphenyl Derivatives. *Pesticide Biochemistry and Physiology* **1999**, *63*, 173. [CrossRef]
- ⁸³ Kamath, K.; Jordan, M. A. Suppression of microtubule dynamics by epothilone B is associated with mitotic arrest. *Cancer Research* **2003**, *18*, 6026. [PubMed]
- ⁸⁴ Storer, R. I.; Takemoto, T.; Jackson, P. S.; Ley, S. V. A total synthesis of epothilones using solid-supported reagents and scavengers. *Angewandte Chemie International Edition* **2003**, *22*, 2521. [CrossRef] [PubMed]
- ⁸⁵ Nicolau, K. C.; Roschangar, F.; Vourloumis, D. Chemical biology of epothilones. *Angewandte Chemie International Edition* **1998**, *37*, 2014. [CrossRef]
- ⁸⁶ Balog, A.; Meng, D.; Kamenecka, T.; Bertinato, P.; Su, D. S.; Sorenson, E.; Danishefsky, S. J. Total Synthesis of (-)

- Epothilone A. *Angewandte Chemie International Edition* **1996**, *35*, 2801. [CrossRef]
- ⁸⁷ Care, D. E. Biosynthesis Meets Bioinformatics. *Science* **2000**, *287*, 818; [CrossRef]
- ⁸⁸ Svergun, D. I.; Petoukhov, M. V.; Koch, M. H.; Konig, S. Crystal versus solution structures of thiamine diphosphate-dependent enzymes. *The Journal of Biological Chemistry* **2000**, *287*, 818. [CrossRef]
- ⁸⁹ Leonardi, R.; Fairhurst, S. A.; Kriek, M.; Lowe, D. J.; Roach, P. L. Thiamine biosynthesis in *Escherichia coli*: isolation and initial characterisation of the ThiGH complex. *FEBS Letters* **2003**, *539*, 95. [CrossRef]
- ⁹⁰ Park, Y. H.; Dorrestein, P. C.; Zhai, H.; Kinsland, C.; McLafferty, F. W.; Begley, T. P. Biosynthesis of the thiazole moiety of thiamin pyrophosphate (vitamin B1). *Biochemistry* **2003**, *42*, 12430. [CrossRef] [PubMed]
- ⁹¹ Meenick, K.; Sprinz, K. J.; Reddick, J. J.; Kinsland, C.; Begley, T. P. An efficient enzymatic synthesis of thiamin pyrophosphate. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2003**, *13*, 4139. [CrossRef]
- ⁹² De Souza, M. V. N.; De Almeida, M. V. Drogas anti-VIH: passado, presente e perspectivas futuras. *Química Nova* **2003**, *26*, 366. [CrossRef]
- ⁹³ Arrang, J. M.; Garbarg, M.; Schwartz, J. C. Auto-inhibition of brain histamine release mediated by a novel class (H₃) of histamine receptor. *Nature* **1983**, *302*, 832. [CrossRef] [PubMed]
- ⁹⁴ Martinez-Mir, M. I.; Pollard, H.; Moreau, J.; Arrang, J. M.; Ruat, M.; Traiffort, E.; Schwartz, J. C.; Palacios, J. M. Three histamine receptors (H1, H2 and H3) visualized in the brain of human and non-human primates. *Brain Research* **1990**, *526*, 322. [CrossRef]
- ⁹⁵ Haas, H.; Panula, P. The role of histamine and the tuberomamillary nucleus in the nervous system. *Nature Reviews Neuroscience* **2003**, *4*, 121. [CrossRef] [PubMed]
- ⁹⁶ Arrang, J. M.; Garbarg, M.; Schwartz, J. C. Autoregulation of histamine release in brain by presynaptic H₃-receptors. *Neuroscience* **1985**, *15*, 553. [CrossRef]
- ⁹⁷ Nakamura, H.; Truhlar, D. G. The direct calculation of diabatic states based on configurational uniformity. *The Journal Chemical Physics* **2001**, *115*, 10353. [CrossRef]
- ⁹⁸ Truhlar, D. G. Valence bond theory for chemical dynamics. *Journal of Computational Chemistry* **2007**, *28*, 73. [CrossRef] [PubMed]
- ⁹⁹ Brynda, M.; Gagliardi, L.; Widmark, P. O.; Power, P. P.; Ross, B. O. A quantum chemical study of the quintuple bond between two chromium centers in [PhCrCrPh]: trans-bent versus linear geometry. *Angewandte Chemie International Edition* **2006**, *45*, 3804. [CrossRef] [PubMed]