

AVALIAÇÃO DE DIFERENTES SOLVENTES NA PREFERÊNCIA CONFORMACIONAL DE *CIS*-1-HALO-2-FLUORCICLOEXANOS POR MEIO DE CÁLCULOS TEÓRICOS.

Lucas Makoto Tanaka dos Santos (PIBIC/FA/Uem), Vinícius Martinelli (PG), Ernani Abicht Basso (Orientador), e-mail: ra972744@uem.br.

Universidade Estadual de Maringá / Centro de Ciências Exatas/Maringá, PR.

1.06.01.01-5 ESTRUTURA, CONFORMAÇÃO E ESTEREOQUÍMICA

Palavras-chave: Análise conformacional, cálculo teórico, cicloexanos

Resumo

Derivados de cicloexanos proporcionaram um grande avanço nas pesquisas de análise conformacional de anéis de seis membros. Tomando isso como base, este trabalho visa analisar a preferência conformacional de *cis*-1-halo-2-fluorcicloexanos em diferentes solventes por meio de cálculos de teóricos baseados na teoria da mecânica quântica. Foi possível perceber que em compostos onde o halogênio é o cloro a conformação predominante é a qual o flúor se encontra em axial e o cloro em equatorial, já para o composto de bromo, a conformação predominante é a que o flúor está em equatorial e o bromo em axial e não houve muita influência no equilíbrio conformacional de acordo com variação da polaridade do solvente em ambos os casos.

Introdução

Cicloexanos são moléculas que podem assumir diferentes conformações por conta da troca entre as duas cadeiras. A conformação cadeira é a mais estável e preferencial, por promover uma menor tensão torcional e angular na molécula. Apesar disso, a presença de substituintes no anel faz com que passe a coexistir em equilíbrio uma mistura de confôrmeros do composto. (CLAYDEN, 2014)

Neste equilíbrio, existe uma troca rápida e dinâmica entre os isômeros do cicloexano, fazendo com que os grupos substituintes mudem entre as posições axial e equatorial. O foco do trabalho são os cicloexanos *cis*-1,2-disubstituídos, onde, obrigatoriamente, um dos substituintes ocupa a posição equatorial enquanto outro se encontra na posição axial (figura 1). Isso afeta o equilíbrio influenciando em uma competição de efeitos, estabilizantes ou não, de acordo com o substituinte. (CLAYDEN, 2014)

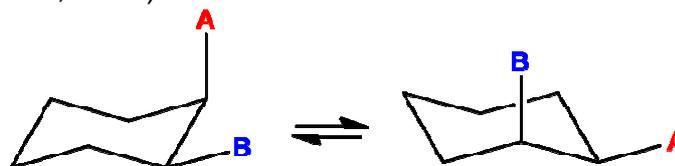


Figura 1. Mudança nas orientações axial/equatorial dos átomos A e B no equilíbrio conformacional em derivados de cicloexano *cis*-1,2-substituídos

Os cálculos de mecânica quântica são usados para que seja possível entender os efeitos estereoeletrônicos, causados tanto pelos substituintes quanto pelo meio de solvatação em que a molécula se encontra. Existem diferentes métodos de realização dos cálculos computacionais. O mais comum é o Hartree-Fock (HF), que calcula separadamente as funções de onda para cada elétron, sem considerar as correlações eletrônicas entre eles. Outro método existente é o que se baseia na DFT (do inglês *Density Functional Theory*), como o PB86, B3LYP e o M06-2X, que assume que a energia pode ser determinada a partir da densidade eletrônica, proveniente da função de onda. (BCHRACH, 2014)

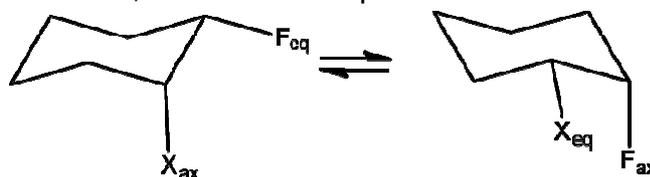
Esses métodos são aliados à conjuntos de bases, que se tratam das funções utilizadas para descrever a forma dos orbitais eletrônicos. Com o auxílio de um modelo de solvatação que leva em consideração as constantes dielétricas dos solventes, é possível determinar os efeitos dos solventes no equilíbrio conformacional das moléculas. (BCHRACH, 2014)

Em derivados de cicloexano, a posição e natureza dos substituintes tem grande importância na preferência conformacional, já que interações intra e intermoleculares como as repulsões *syn*-1,3-diaxiais. Neste trabalho, de acordo com o já relatado na literatura em sistemas semelhantes, nos *cis*-1-halo-2-fluorocicloexanos (figura 2) pode haver competição entre os efeitos que estabilizam as moléculas. Além disso, o meio no qual a molécula é submetida interfere diretamente no equilíbrio conformacional, visto que a polaridade do solvente e o momento dipolo dos confôrmeros já foram descritos como determinantes na preferência conformacional. (ALABUGIN & ZEIDAN, 2002)

Sendo assim, o objetivo do trabalho é de realizar o estudo teórico por meio de cálculos computacionais de mecânica molecular, acerca do *cis*-1-cloro-2-fluorcicloexano e *cis*-1-bromo-2-fluorcicloexano, de modo a calcular e analisar as energias destas estruturas em fase gasosa e na presença de solventes, avaliando então sua preferência conformacional.

Materiais e métodos

Foi utilizado o pacote de programas *Gaussian 09*, juntamente com a interface gráfica *GView* em ambiente Linux. Primeiramente, foi construído as estruturas com as seguintes conformações: **ae**, onde o X (Cl e Br) se encontrava em axial e o F em equatorial; bem como a **ea**, com o X em equatorial e o F em Axial.



X = Bromo ou Cloro

Figura 2. Confôrmeros **ae** (esquerda) e **ea** (direita) para os *cis*-1-halo-2-fluorcicloexano

As estruturas foram submetidas à cálculo de otimização de geometria, juntamente com o cálculo de frequência vibracional em fase gasosa utilizando o método M06-2X aliado à base aug-cc-pVTZ. Depois foram otimizadas novamente, dessa vez utilizando o modelo de solvatação SMD no mesmo nível de teoria,

avaliando as estruturas na presença de diferentes solventes escolhidos de acordo com sua polaridade. Dentre estes estão o diclorometano (CH_2Cl_2), tetracloreto de carbono (CCl_4), clorofórmio (CHCl_3), N,N-dimetilformamida (DMF), acetona, etanol (EtOH), dimetilsulfóxido (DMSO) e metanol (MetOH). Todos os cálculos foram realizados utilizando a versão 4.0.1.2 do pacote de programas de química computacional ORCA no mesmo nível de teoria,

Resultados e Discussão

Dos arquivos fornecidos ao final dos cálculos, os dados de energia relativa da geometria mais estável de cada composto foram selecionados e estão tabelados a seguir na forma de diferença de energia entre as duas conformações e a porcentagem populacional delas.

Tabela 1. Energia relativa (kcal/mol), porcentagem populacional (P) e momento dipolo (Debye) em fase gasosa das estruturas estudadas.

| Confômero | ΔE | P (%) | Mom. dipolo |
|---|------------|-------|-------------|
| $\text{Cl}_{\text{eq}}\text{-F}_{\text{ax}}$ (ea) | 0,000 | 56,0 | 3,33 |
| $\text{Cl}_{\text{ax}}\text{-F}_{\text{eq}}$ (ae) | 0,142 | 44,0 | 3,31 |
| $\text{Br}_{\text{eq}}\text{-F}_{\text{ax}}$ (ea) | 0,000 | 98,0 | 3,14 |
| $\text{Br}_{\text{ax}}\text{-F}_{\text{eq}}$ (ae) | 2,310 | 2,0 | 3,00 |

Dos cálculos considerando a fase gasosa, ambos compostos têm preferência para a conformação em que o flúor se encontra na posição axial (**ea**), sendo mais acentuada e predominante no composto onde o bromo é o substituinte. Isso pode ser explicado devido ao tamanho dos átomos, já que o flúor é menor que os outros halogênios, causando menor repulsão do tipo *syn*-1,3-diaxial entre os demais átomos de hidrogênio e estabilizando a conformação.

Tabela 2. Energia relativa (kcal/mol) e porcentagem populacional (P) em diferentes solventes das estruturas estudadas.

| Solvente | ϵ | Cloro | | Bromo | |
|--------------------------|------------|------------------------|-------|------------------------|-------|
| | | ΔE_{ae} | % ea | ΔE_{ae} | % ae |
| CCl_4 | 2,23 | 0,2593 | 60,77 | -0,0877 | 53,70 |
| CHCl_3 | 4,71 | 0,2625 | 60,90 | -0,1003 | 54,22 |
| CH_2Cl_2 | 8,93 | 0,2577 | 60,71 | -0,1391 | 55,84 |
| Acetona | 20,49 | 0,2563 | 60,65 | -0,1575 | 56,61 |
| EtOH | 24,85 | 0,2603 | 60,81 | -0,1537 | 56,45 |
| MetOH | 32,61 | 0,2573 | 60,69 | -0,1619 | 56,79 |
| DMF | 37,22 | 0,2567 | 60,67 | -0,1598 | 56,70 |
| DMSO | 46,83 | 0,2498 | 60,39 | -0,1704 | 57,14 |

A partir do momento em que se considera o efeito que diferentes solventes têm sobre a preferência conformacional dos compostos, é possível perceber que há um pequeno aumento da população do confômero **ea**, de 56% em fase gasosa (Tabela 1) para aproximadamente 61% em solução (Tabela 2), no composto de cloro. O efeito que o solvente emprega nesse caso é muito sutil, mesmo existindo a possibilidade de ligação de hidrogênio entre o flúor com os solventes, tal como o

metanol, não houve uma alteração significativa no equilíbrio conformacional, se comparado com solventes que não realizam interações desse tipo com o composto, como o CCl_4 .

Já para o composto de bromo, ocorreu uma inversão na preferência conformacional na fase gasosa (Tabela 1) em relação àquela determinada em solução (Tabela 2) que passa a ter o confôrmero **ae** como majoritário. Quando analisamos os dados em solução, não se observou tanta influência na população dos isômeros, apesar de haver um leve aumento de cerca de 3,5% na população do confôrmero **ae** a medida que aumenta a polaridade do solvente, sendo menos evidente quando o halogênio substituinte é o cloro, que foi cerca de apenas 0,5%, implicando que o efeito determinante na preferência conformacional de *cis*-1-halo-2-fluorcicloexanos não tem relação com a solvatação.

Isso se explica pelo fato de que o substituinte que se encontra na posição equatorial está mais disponível para interagir eletrostaticamente com o solvente e quanto mais polarizado for essa interação, mais efetivamente acontece. Isso justifica a preferência do composto de bromo pelo confôrmero **ae**. (BASSO, 2011) A ligação carbono-bromo é maior que a ligação carbono-flúor e o flúor é mais eletronegativo que o bromo, sendo assim, o momento dipolo da molécula se concentra próximo ao átomo de flúor, favorecendo a interação com o solvente. No composto de cloro, quando este se encontra em axial, a repulsão *syn*-1,3-diaxial é maior, se comparado ao bromo, pois o tamanho da ligação carbono-cloro é menor, por isso, é preferível a conformação em que o flúor se encontra em axial (**ea**), mesmo que haja boa interação entre o flúor em equatorial e o solvente.

Conclusões

Foi possível realizar os cálculos de química teórica e constatar que a conformação preferencial para o *cis*-1-cloro-2-fluorcicloexano é a que o flúor se encontra na posição axial tanto em fase gasosa, quando solvatado. Já o *cis*-1-bromo-2-fluorcicloexano sofre uma inversão de conformação. Em fase gasosa o flúor prefere a posição axial, enquanto que na presença de solventes, a conformação com o flúor em equatorial passa a ser a preferida.

Agradecimentos

CNPq, Fundação Araucária, UEM e Grupo ECO-DM

Referências

Clayden, J., Greeves, N., Warren, S. & Wothers, P. **Organic Chemistry**. Oxford Oxford University Press, 2012.

Alabugin, I. V & Zeidan, T. A. Stereoelectronic Effects and General Trends in Hyperconjugative Acceptor Ability of σ Bonds. **Journal of the American Chemical Society**. v. 124, n. 12, p. 3175-3185, 2002.

Bchrach, S. M. **Computational Organic Chemistry**. Computational Organic Chemistry. John Wiley & Sons, Inc., 2014.

Basso, E. A, Abiko, L. A, Gauze, G. F, Pontes, R. M. *Conformational Analysis of cis-2-Halocyclohexanols; Solvent Effects by NMR and Theoretical Calculations*. **Journal of Organic Chemistry**. v. 76, n. 1, p.145-153, 2011.