

Análise Conformacional de *cis*-2-halocicloexanóis por RMND e Cálculos Computacionais.

Layara Akemi Abiko* (IC), Ernani Abicht Basso (PQ), Gisele de Freitas Gauze (PQ).

Universidade Estadual de Maringá - Avenida Colombo, 5790, Zona 07, Maringá - PR CEP 87020-900, *layara_a@hotmail.com

Palavras Chave: *cis*-2-halocicloexanóis, conformêros, RMND, cálculos teóricos.

Introdução

Estudos de análise conformacional são de grande relevância e possuem uma vasta aplicação, entre as quais destacam-se o entendimento de interações específicas droga-receptor e o planejamento racional de fármacos.¹

Derivados do cicloexano estão presentes em um grande número de moléculas naturais e sintéticas, e são bons modelos para investigar os fatores que governam o equilíbrio conformacional. Desta forma, uma grande variedade de trabalhos foi desenvolvida, focando os efeitos clássicos (estéricos e eletrônicos) presentes em sistemas como os cicloexanos 1,2-dissubstituídos, entretanto, apenas o isômero *trans* destes compostos foi alvo dos estudos.²

A falta de trabalhos envolvendo o equilíbrio conformacional nos isômeros *cis* de cicloexanóis monossustituídos motivou-nos a realizar este estudo, no qual utilizamos cálculos teóricos e ressonância magnética nuclear dinâmica (RMND) para investigar o comportamento conformacional de *cis*-2-halocicloexanóis (Figura 1).

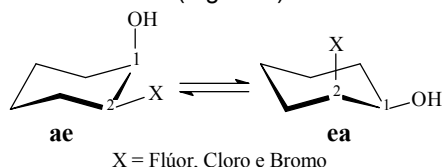


Figura 1. Equilíbrio conformacional dos *cis*-2-halocicloexanóis.

Resultados e Discussão

Os compostos foram sintetizados por meio de reduções estereosseletivas com K-selectride das cetonas correspondentes e caracterizados com auxílio de espectros de RMN de ¹H e de ¹³C além de técnicas de correlações como COSY e HSQC.

Os experimentos de RMND, foram realizados em CD₃OD, (CD₃)₂CO e CD₂Cl₂ a temperatura ambiente, no ponto de coalescência e no ponto de máxima separação dos sinais de cada conformêro. Neste último, os sinais de cada conformêro foram integrados, fornecendo a população de cada um deles no equilíbrio (Tabela 1). Para todos os compostos, o conformêro mais estável é aquele na qual o halogênio ocupa a posição axial (**ea**).

De forma a elucidar quais os efeitos que determinam esta preferência conformacional, foram realizados cálculos teóricos utilizando o pacote de programas GAUSSIAN 03 e NBO 5.0.

Para cada conformêro dos compostos em estudo, realizou-se cálculos de scan [B3LYP/6-311++G(d,p)] e otimização em diferentes níveis de teoria. Estes

não reproduziram a tendência experimental, entretanto, ao avaliar a influência do solvente no sistema a partir de cálculos de solvatação (PCM), a preferência conformacional seguiu a mesma tendência determinada a partir dos experimentos de RMND.

Tabela 1. População conformacional dos compostos em estudo, obtida por RMND e Cálculos Teóricos.

Método ↓	Composto →	F		Cl		Br	
		ae	ea	ae	ea	ae	ea
RMND	CD ₂ Cl ₂	27	73	37	63	38	62
	(CD ₃) ₂ CO	32	68	39	61	35	65
	CD ₃ OD	24	76	31	69	30	70
Otimização (vácuo)	1	50	50	73	27	74	26
	2	53	47	70	30	75	25
	3	53	47	84	16	90	10
Solvatação	CH ₂ Cl ₂	36	64	9	91	14	86
	Acetona	35	65	15	85	22	78
	MeOH	35	65	15	85	34	66

1- B3LYP/6-311++G(d,p) 2- B3LYP/6-311++G(d,p) 3- MP2/6-311++G(d,p)

Por meio de cálculos de NBO ("natural bond orbitals") observou-se que o efeito hiperconjugativo relativo principalmente às interações $\sigma_{C1-H1a} \rightarrow \sigma_{C2-X}^*$ e $\sigma_{C3-H3a} \rightarrow \sigma_{C2-X}^*$ determina a preferência pelo conformêro **ea**, pelo fato de estas doações eletrônicas serem mais efetivas que as interações correspondentes presentes no conformêro **ae** ($\sigma_{C1-C6} \rightarrow \sigma_{C2-X}^*$ e $\sigma_{C3-C4} \rightarrow \sigma_{C2-X}^*$).

A análise dos experimentos de RMND demonstra que o equilíbrio conformacional não é modificado significativamente com o aumento do volume do halogênio substituinte. Além disso, tanto os resultados experimentais quanto os cálculos de solvatação indicam que o equilíbrio não é sensível à variação na polaridade dos solventes.

Conclusões

O estudo do equilíbrio conformacional dos *cis*-2-halocicloexanóis por meio da RMND apontou o conformêro **ea** como sendo o mais estável. O resultado obtido a partir de cálculos computacionais considerando as moléculas no vácuo foi discrepante em relação ao experimental, porém ao considerar os efeitos de solvente, a tendência experimental foi reproduzida. Cálculos de NBO indicam que esta preferência conformacional é justificada pelas interações hiperconjugativas.

Agradecimentos

CNPq, DQI/UEM, ECO^{DM}.

¹ Harrold, M. W, *Am. J. Pharmaceut. Educ.* **1996**, 60, 192-197.

² Freitas, M. P.; Tormena, C. F.; Rittner, R.; Abraham R. J, *J. Phys. Org. Chem.* **2003**, 16, 27-33.