

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA APLICADA

MARIANA NEGRELLI

ANÁLISE CONFORMACIONAL DO *CIS* E *TRANS* 2-
HIDROXICICLOEXANOCARBOXILATO DE ETILA

PONTA GROSSA
2011

MARIANA NEGRELLI

ANÁLISE CONFORMACIONAL DO *CIS* E *TRANS*
2-HIDROXICICLOEXANOCARBOXILATO DE ETILA

Dissertação apresentada para a obtenção
do título de Mestre em Química Aplicada
no Programa de Pós-Graduação em
Química Aplicada da Universidade
Estadual de Ponta Grossa.

Orientadora: Profa. Dra. Barbara C. Fiorin

PONTA GROSSA
2011

Ficha Catalográfica Elaborada pelo Setor Tratamento da Informação BICEN/UEPG

N385a Negrelli, Mariana
 Análise conformacional do *Cis* e *Trans* 2-
 hidroxícicloexanocarboxilato de etila / Mariana Negrelli. Ponta Grossa,
 2011.
 72f.
 Dissertação (Mestrado em Química Aplicada) – Universidade
 Estadual de Ponta Grossa .
 Orientadora: Profa. Dra. Barbara C. Fiorin

 1.Hidroxícicloexanocarboxilato de etila. 2. Análise conformacional.
 3. Cálculos teóricos. 4. RMN e IV. I. Fiorin, Barbara C. II. T.

CDD: 540

TERMO DE APROVAÇÃO

MARIANA NEGRELLI

“ANÁLISE CONFORMACIONAL DO CIS E TRANS 2-HIDROXICICLOEXANOCARBOXILATO DE ETILA”

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Química Aplicada da Universidade Estadual de Ponta Grossa, pela seguinte banca examinadora.

Orientadora:


Prof.^a Dr.^a Bárbara Celânia Fiorin
UEPG/PR


Prof. Dr. Alexandre Camilo Junior
UEPG/PR


Profa. Dra. Gisele de Freitas Gauze
UEM/PR

Ponta Grossa, 25 de fevereiro de 2011.

Ao meu amado esposo Juliano.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus, Pai, Amigo, Companheiro de jornada, sem Ti nada sou e nada posso.

Ao meu querido esposo Juliano, grande incentivador, por nunca me deixar desaminar, por estar ao meu lado nos momentos felizes e naqueles tristes, nas crises de choro (que não foram poucas), mesmo quando eu não podia lhe dar atenção. Pelos almoços, louças lavadas e tantas idas e vindas ao campus. Obrigada por me “aguentar”, eu sei que não foi fácil. Por todo amor, carinho e dedicação. Amo você!

Aos meus pais, por me guiarem na direção do conhecimento, sem vocês não sou nada.

A querida “Prof” Barbara, que me acompanha desde os primeiros passos no caminho científico. Sem dúvida você é um exemplo a se seguir. Obrigada por todos os ensinamentos.

Ao professor Ernani A. Basso, por conceder o uso do laboratório, pelos espectros de RMN e pelas valiosas discussões.

Ao pessoal do laboratório 31, que me acolheram e me auxiliaram nos dias que passei na UEM, vocês são maravilhosos.

Aos meus queridos amigos do Mosteiro da Ressurreição, suas orações foram muito importantes.

As minhas amigas, desculpem minha ausência, eu sei que vocês entendem.

A CAPES, pela bolsa de mestrado.

“Quero, um dia, dizer às pessoas que nada foi em vão...

Que o amor existe,

que vale a pena se doar às amizades e às pessoas,

que a vida é bela sim,

e que eu sempre dei o melhor de mim...

E que valeu a pena!!”

.

Mário Quintana

RESUMO

Análise conformacional do cis e trans 2-hidroxícicloexanocarboxilato de etila

Neste trabalho é apresentado o estudo conformacional do *cis/trans*-2-hidroxícicloexanocarboxilato de etila. Para tanto, foram realizadas análises a partir de dados obtidos pelos cálculos teóricos *ab initio* e pelas espectroscopias de ressonância magnética nuclear (constantes de acoplamento $^3J_{HH}$) e na região do infravermelho (estiramento da carbonila).

Foram realizados cálculos para a molécula isolada bem como cálculos com rotinas de solvatação, para avaliar a preferência conformacional em diferentes meios. Com o auxílio de mapas de potencial eletrostático, foi possível observar os principais centros negativos onde estão localizados os sítios reativos envolvidos em sínteses orgânicas. Pelos cálculos de NBO, foi analisado como as interações afetam a estabilidade de cada conformação.

Os compostos *cis/trans*-2-hidroxícicloexanocarboxilato de etila apresentaram cada um, dois confôrmeros preferenciais, os quais foram observados tanto pelos cálculos teóricos como por IV. A espectroscopia de RMN foi muito útil, pois com o emprego da mesma foi possível caracterizar o confôrmero majoritário de cada equilíbrio.

Palavras-chave: 2-hidroxícicloexanocarboxilato de etila, análise conformacional, cálculos teóricos, RMN e IV.

ABSTRACT

Conformational analysis of cis and trans ethyl-2-hydroxycyclohexanecarboxylate

This work describes the conformational analysis of *cis/trans* ethyl-2-hydroxycyclohexanecarboxylate. For this, were analyzed data obtained by *ab initio* theoretical calculations, the nuclear magnetic resonance spectroscopy (coupling constants $^3J_{HH}$) and infrared (carbonyl stretch).

Were performed calculations for the isolated molecule and calculations with solvation routines to assess the conformational preference in different ways. With the aid of maps of electrostatic potential, was possible to observe the main negative centers where are located the reactive sites involved in organic synthesis. According to the calculations of NBO was analyzed how interactions affect the stability of each conformation.

The compounds *cis/trans* ethyl-2-hydroxycyclohexanecarboxylate presented each, two preferred conformers, which were observed by both theoretical calculations and IR. The NMR spectroscopy was very useful because with the use of the same was possible to characterize the majority conformer of each equilibrium.

Keywords: ethyl-2-hydroxycyclohexanecarboxylate, conformational analysis, theoretical calculations, NMR and IR.

Lista de Figuras

Figura 1: Giro em torno de uma ligação simples.....	14
Figura 2: Conformações para o cicloexano, (a) conformação cadeira e (b) conformação barco.....	14
Figura 3: Hidrogênios axiais e equatoriais do cicloexano.....	15
Figura 4: Oscilação da cadeira no 1,4-dimetil-cicloexano.....	16
Figura 5: Interconversão da cadeira no 1-etil-4-metilcicloexano.....	16
Figura 6: Estrutura geral dos ésteres <i>cis</i> - β -hidroxicíclicos.....	17
Figura 7: Alguns Intermediários para a síntese do trinem.....	18
Figura 8: Estrutura do HCE.....	18
Figura 9: <i>Cis</i> e <i>trans</i> 2-hidroxícicloexanocarboxilato de etila.....	19
Figura 10: Principais metabólitos da dipirona e seus respectivos mapas de potencial eletrostático em kcal/mol, (1) 4-MAA; (2) 4-AA; (3) 4-FAA e (4) 4-AAA.....	20
Figura 11: Molécula de formaldeído imersa em uma cavidade de esferas sobrepostas. Solvatação pelo contínuo dielétrico.....	23
Figura 12: Potenciais eletrostáticos calculados sobre a superfície molecular, para a fluorometano, clorometano, bromometano e iodometano.....	24
Figura 13: Acoplamento vicinal via três ligações.....	27
Figura 14: Sobreposição lateral que transfere informações de spin de uma ligação C-H para outra.....	27
Figura 15: Dependência do ângulo diedro entre as ligações C-H adjacentes.....	28
Figura 16: Relação geral de Karplus: dependência de <i>J</i> em função do ângulo diedro.....	29
Figura 17: Acoplamentos vicinais em derivados do cicloexano.....	29
Figura 18: Equilíbrio Conformacional para 2-X-cicloexanonas.....	30
Figura 19: <i>Cis</i> e <i>trans</i> 4- <i>terc</i> -butilcicloexanol.....	31
Figura 20: Bandas de estiramento da carbonila obtidos experimentalmente, na região do fundamental (a) e primeiro overtone (b) dos rotâmeros <i>cis</i> e <i>gauche</i> do <i>p</i> -Metóxi- α -fluoroacetofenona em CCl ₄	32
Figura 21: Ângulos diedros avaliados.....	34
Figura 22: Rota para obtenção do <i>trans</i> 2-hidroxícicloexanocarboxilato de etila.....	36
Figura 23: Confômeros <i>cis</i> -ae e <i>cis</i> -ea do 2-hidroxícicloexanocarboxilato de etila	37
Figura 24: Superfície de Energia Potencial do ângulo diedro H-C-C=O para o <i>cis</i> -ae em nível de teoria HF/6-311G.....	38
Figura 25: Superfícies de Energia Potencial do segundo scan para o <i>cis</i> -ae em nível de teoria HF/6-311G.....	39
Figura 26: Estruturas envolvidas no equilíbrio conformacional do <i>cis</i> -2-hidroxícicloexanocarboxilato de etila.....	42
Figura 27: Interações diaxiais - 1,3 para os confômeros <i>cis</i> -ea e <i>cis</i> -ae.....	42

Figura 28: Mapas de potencial eletrostático para o conformero <i>cis</i> -ea.....	44
Figura 29: Mapas de potencial eletrostático para o conformero <i>cis</i> -ae.....	45
Figura 30: Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz para o <i>cis</i> -HCE em CDCl_3 , com expansão para o sinal do hidrogênio 1 e respectivas constantes de acoplamento em Hz.	48
Figura 31: Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz para o <i>cis</i> -HCE em acetona- d_6 , com expansão para o sinal do hidrogênio 1 e respectivas constantes de acoplamento em Hz.	49
Figura 32: Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz para o <i>cis</i> -HCE em DMSO, com expansão para o sinal do hidrogênio 1 e respectivas constantes de acoplamento em Hz.	50
Figura 33: Conformeros <i>cis</i> -ea e <i>cis</i> -ae.....	51
Figura 34: Banda de absorção do estiramento da carbonila no espectro de IV do <i>cis</i> -HCE em: a) CCl_4 , b) CHCl_3 e c) CH_2Cl_2	53
Figura 35: Conformeros <i>trans</i> -ee e <i>trans</i> -aa do 2-hidroxícicloexanocarboxilato de etila...	54
Figura 36: Superfície de Energia Potencial do ângulo diedro H-C-C=O para o <i>trans</i> -ee em nível de teoria HF/6-311G.....	55
Figura 37: Estrutura envolvida no equilíbrio conformacional do <i>trans</i> -2-hidroxícicloexanocarboxilato de etila.....	57
Figura 38: Projeção de Newman para os conformeros do <i>trans</i> -HCE com as interações diaxiais - 1,3 presentes no <i>trans</i> -aa.....	57
Figura 39: Mapas de potencial eletrostático para o conformero <i>trans</i> -ee.....	59
Figura 40: Mapas de potencial eletrostático para o conformero <i>trans</i> -aa.....	60
Figura 41: Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz para o <i>trans</i> -HCE em CDCl_3 , com expansão para o sinal do hidrogênio 1 e respectivas constantes de acoplamento em Hz.	62
Figura 42: Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz para o <i>trans</i> -HCE em acetona- d_6 , com expansão para o sinal do hidrogênio 1 e respectivas constantes de acoplamento em Hz.	63
Figura 43: Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz para o <i>trans</i> -HCE em DMSO, com expansão para o sinal do hidrogênio 1 e respectivas constantes de acoplamento em Hz.	64
Figura 44: Conformeros <i>trans</i> -ee e <i>trans</i> -aa.....	65
Figura 45: Banda de absorção do estiramento da carbonila no espectro de IV do <i>trans</i> -HCE em: a) CCl_4 , b) CHCl_3 e c) CH_2Cl_2	66
Figura 46: Equilíbrios conformacionais para o <i>cis</i> e <i>trans</i> HCE.....	68

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Dados estruturais, energia (E) e momento de dipolo (μ) calculados para o <i>cis</i> -ea e <i>cis</i> -ae para a molécula isolada, em nível B3LYP/cc-pVDZ.....	41
Tabela 2: População dos confôrmeros <i>cis</i> -ea e <i>cis</i> -ae incluindo o efeito do solvente em %.....	43
Tabela 3: Interações hiperconjugativas (kcal/mol) obtidas com os cálculos de NBO em nível de teoria B3LYP/cc-pVDZ para o <i>cis</i> -HCE.....	46
Tabela 4: Constantes de acoplamento experimentais (Hz).....	51
Tabela 5: Números de onda experimentais referentes ao estiramento da carbonila para o <i>cis</i> -HCE.....	53
Tabela 6: Dados estruturais, energia (E) e momento de dipolo (μ) calculados para o <i>trans</i> -ee e <i>trans</i> -aa no vácuo, em nível B3LYP/cc-pVDZ.....	56
Tabela 7: População dos confôrmeros <i>trans</i> -ee e <i>trans</i> -aa incluindo o efeito do solvente.....	58
Tabela 8: Interações hiperconjugativas (kcal/mol) obtidas com os cálculos de NBO em nível de teoria B3LYP/cc-pVDZ para o <i>trans</i> -HCE.....	61
Tabela 9: Constantes de acoplamento experimentais (Hz).....	65
Tabela 10: Números de onda experimentais e calculados, referentes ao estiramento da carbonila para o <i>trans</i> -HCE.....	67

LISTA DE SIGLAS

<i>cis</i> -ae	Grupo éster está na posição axial e a hidroxila na equatorial
<i>cis</i> -ea	Grupo éster na posição equatorial e a hidroxila na posição axial
DFT	teoria do funcional de densidade, do inglês “density funtional theory”
HCE	2-hidroxícicloexanocarboxilato de etila
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
$^3J_{HH}$	Constante de acoplamento via três ligações
MPE	Mapa de potencial eletrostático
NBO	Orbital Natural de Ligação, do inglês “Natural Bond Orbital”
PCM	Modelo do contínuo polarizável, do inglês “polarized continuum model”
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
<i>trans</i> -ee	Grupo éster e a hidroxila na posição equatorial
<i>trans</i> -aa	Grupo éster e a hidroxila na posição axial.
TRINEM	Carbapenemo Tricíclico, do inglês “Tricyclic Carbapenems”
ZPE	Energia do ponto zero, do inglês “zero-point energy”

Sumário

1	INTRODUÇÃO	
1.1	JUSTIFICATIVA.....	13
1.2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	13
1.2.1	Análise Conformacional de derivados Cicloexânicos.....	13
1.2.2	Cálculos Teóricos.....	20
1.2.3	Orbital Natural de Ligação.....	25
1.2.4	Espectroscopia De Ressonância Magnética Nuclear na Análise Conformacional.....	26
1.2.4.1	Acoplamento spin-spin $^3J_{H,H}$	27
1.2.5	Espectroscopia na região do Infravermelho (IV).....	31
2	OBJETIVOS	
2.1	OBJETIVOS GERAIS.....	33
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	33
3	MATERIAIS E MÉTODOS	
3.1	PARTE COMPUTACIONAL.....	34
3.2	OBTENÇÃO DOS COMPOSTOS.....	35
3.3	EXPERIMENTOS DE RMN.....	36
3.4	EXPERIMENTOS NA REGIÃO DO IV	36
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	
4.1	<i>CIS</i> -2-HIDROXICICLOEXANOCARBOXILATO DE ETILA.....	37
4.1.1	Cálculos Teóricos.....	37
4.1.2	Mapas de Potencial Eletrostático.....	44
4.1.3	Cálculos de NBO.....	46
4.1.4	Experimentos de RMN.....	47
4.1.5	Experimentos no Infravermelho.....	52
4.2	<i>TRANS</i> -2-HIDROXICICLOEXANOCARBOXILATO DE ETILA.....	54
4.2.1	Cálculos Teóricos.....	54
4.2.2	Mapas de Potencial Eletrostático.....	59
4.2.3	Cálculos de NBO.....	61
4.2.4	Experimentos de RMN.....	61
4.2.5	Experimentos no Infravermelho.....	65
5	CONCLUSÃO	68
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	70

1. INTRODUÇÃO

1.1 JUSTIFICATIVA

O composto 2-hidroxícicloexanocarboxilato de etila (HCE) é um importante intermediário farmacêutico devido a seu estereoisomerismo, isto é, devido ao arranjo que seus átomos podem adotar no espaço. A grande importância deste composto e a ausência de estudos envolvendo o mesmo despertou o interesse em estudar suas propriedades estruturais através da geometria e suas interações com o meio (solvente) utilizando cálculo teórico associado a diferentes técnicas experimentais.

Através da análise conformacional é possível encontrar as geometrias mais estáveis presentes no equilíbrio conformacional e quais os fatores que afetam a estabilidade desses confôrmeros, permitindo uma maior compreensão de sua estereoquímica.

1.2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.2.1 Análise Conformacional de Derivados Cicloexânicos

A energia total das moléculas está diretamente relacionada com a sua geometria. Diversos aspectos da geometria molecular podem ser reconhecidos, e as consequências energéticas podem ser atribuídas a características estruturais específicas. Entre os fatores que contribuem para a energia total e influenciam a geometria molecular estão as repulsões de pares de elétrons não ligantes, a tensão do anel em sistemas cíclicos, a tensão torcional resultante do emparelhamento de ligações e a desestabilização resultante da distorção de comprimentos de ligação ou de ângulos de ligação dos valores ideais [1].

A análise conformacional é a interpretação das propriedades dos compostos em termos de suas conformações, cujos grupos giram em torno de uma ligação simples (Figura 1). Os aspectos que devem ser destacados são a determinação das

estruturas geométricas moleculares, incluindo as energias relativas dos confôrmeros, e as tentativas de determinar as principais forças que controlam a estabilidade conformacional relativa [2]. Uma molécula pode assumir inúmeras conformações, porém nem todas possuem a mesma estabilidade. A conformação mais estável é aquela que apresenta a menor energia potencial.

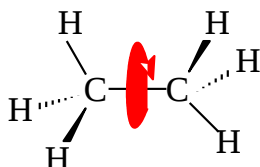


Figura 1: Giro em torno de uma ligação simples.

Dos cicloalcanos, o cicloexano é o que apresenta a estrutura mais estável. A molécula do cicloexano não é planar. A conformação mais estável do anel do cicloexano é a conformação cadeira (Figura 2a), onde os ângulos das ligações carbono-carbono de $109,5^\circ$ e por isso não há tensão angular (provocada pela expansão ou compressão dos ângulos de ligação) nem tensão torcional (provocada pela interação de ligações sobre átomos vizinhos). O cicloexano também pode assumir a conformação barco (Figura 2b) e esta ocorre pela rotação parcial em torno das ligações carbono-carbono do anel. A conformação barco também não possui tensão angular, porém possui tensão torcional fazendo com que ela tenha energia consideravelmente mais elevada que a conformação cadeira [1].

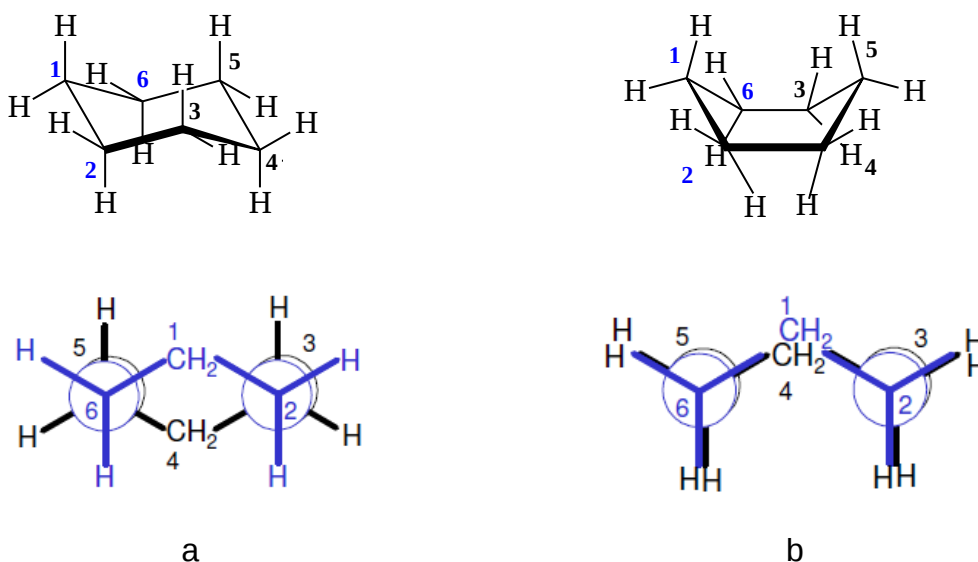


Figura 2: Conformações para o cicloexano, (a) conformação cadeira e (b) conformação barco.

Neste caso, em temperatura ambiente, as energias térmicas das moléculas são suficientemente grandes para provocarem em cada segundo cerca de um milhão de conversões. Em virtude da sua maior estabilidade, mais de 99% das moléculas estão, num certo instante, na conformação cadeira [1].

Os anéis de seis membros estão entre as moléculas orgânicas mais importantes encontrados na natureza, por isso recebem grande atenção [3-5]. A análise dos cicloexanos forneceu a base para a estereoquímica moderna, cujo principal objetivo é a determinação da geometria molecular, as energias dos confômeros e a tentativa de determinar as principais forças que controlam a estabilidade conformacional relativa. As investigações dos fatores que determinam as preferências conformacionais de substituintes nestes compostos têm enriquecido a nossa compreensão de como fragmentos orgânicos se comportam quando se unem em um único composto.

Ao observar a conformação cadeira do cicloexano (Figura 3), podemos ver que os átomos de hidrogênio podem ocupar duas posições diferentes chamadas de equatorial e axial. Os hidrogênios equatoriais recebem este nome por estarem no plano definido pelo anel de átomos de carbono e os axiais estão orientados numa direção perpendicular ao plano médio do anel [1,5].

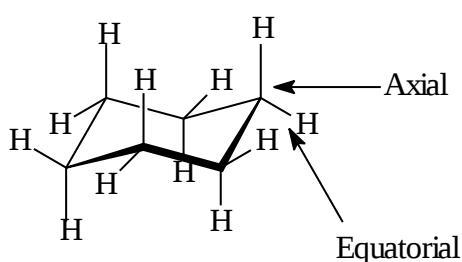


Figura 3: Hidrogênios axiais e equatoriais do cicloexano.

A molécula do cicloexano oscila rapidamente entre duas conformações equivalentes da cadeira e quando o anel oscila, todas as ligações que eram axiais se tornam equatoriais e vice-versa (Figura 4).

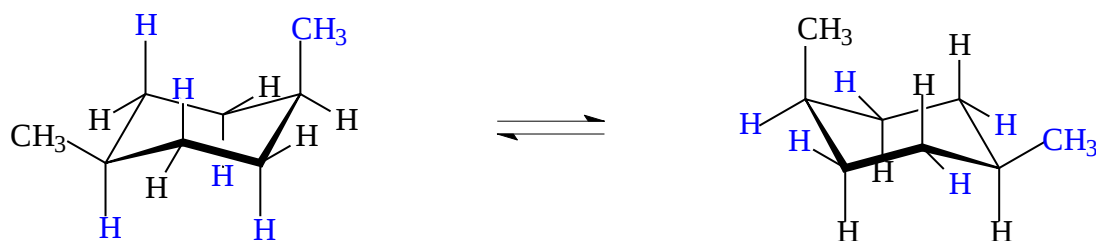


Figura 4: Oscilação da cadeira no 1,4-dimetil-cicloexano.

Quando o átomo de hidrogênio é substituído por outro átomo ou grupo, a conformação mais estável dependerá das interações que este substituinte terá com os hidrogênios ligados aos átomos de carbono vizinhos (Figura 5). A conformação em derivados do cicloexano, na qual dois substituintes podem ocupar as posições axial ou equatorial, é um dos mais importantes tópicos de estudos de estereoquímica relativa a compostos cíclicos [1-3].

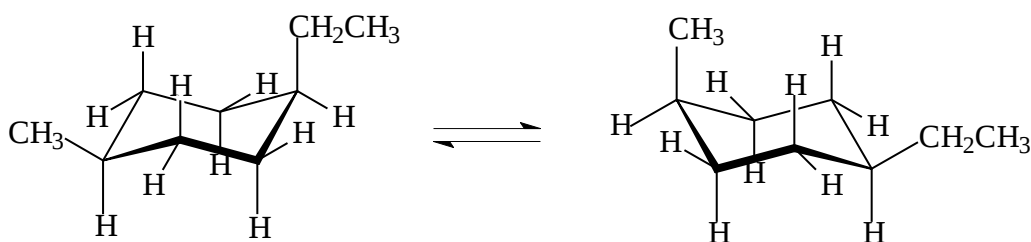


Figura 5: Interconversão da cadeira no 1-etil-4-metilcicloexano.

Cedran e colaboradores investigaram o equilíbrio conformacional dos compostos 2-metóxi, 2-metiltio e 2-metilselenocicloexil-*N,N*-dimetilcarbamato com o auxílio de cálculos teóricos. Neste trabalho determinou-se as preferências conformacionais destes compostos que foram confirmadas com o auxílio da espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).

Os ésteres *cis*- β -hidroxicíclicos (Figura 6) estereoisomericamente puros são importantes intermediários farmacêuticos quirais, para a síntese de antibióticos macrolídeos e carbapenemos, inibidores da enzima quimiotripsina, inibidores HIV protease bem como para a síntese de produtos naturais [7].



Figura 6: Estrutura geral dos ésteres *cis*-β-hidroxicíclicos.

Estes compostos são especialmente interessantes, pois possuem centros estereogênicos vizinhos. Entre eles, compostos com substituintes na posição α são os mais interessantes, desde que sejam moléculas bifuncionais. Porém, até o momento são de difícil obtenção e novas metodologias para a preparação destes ainda são necessárias [8].

Como a utilização de compostos β-hidroxicíclicos é muito abrangente, muitos são os grupos de pesquisa interessados em desenvolver novas classes de compostos relacionados a estes que possuam atividade biológica [9,10]

Kanno et al. [11] estudaram intermediários versáteis para a síntese do trinem (do inglês “Tricyclic Carbapenems”, Figura 7) uma nova classe de antibióticos sintéticos. Para a síntese destes antibióticos é de extrema importância a estereoquímica do composto, pois a atividade biológica do trinem é influenciada pelo arranjo estereoquímico de parte do anel cicloexila.

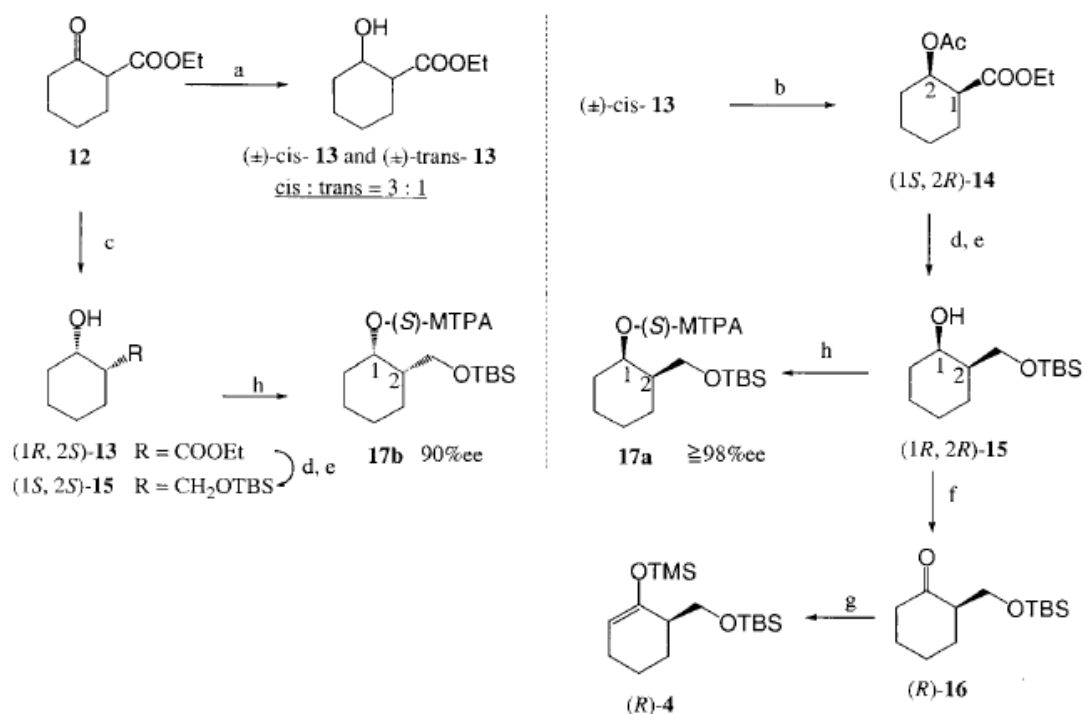


Figura 7: Alguns Intermediários para a síntese do trinem. Reagentes: (a) NaBH₄, MeOH, 69%; (b) THF (c) fermento biológico, 78%; (d) LAH/THF; (e) TBSCl, Et₃N, DMAP/CH₂Cl₂; (f) PDC/CH₂Cl₂; (g) LHMDs, TNSCl/THF, -78 °C, (h) (R)-MTPA-Cl, 4-DMAP/CH₂-Cl₂ [11].

Dentre os compostos β-hidroxicíclicos o 2-hidroxiciclohexanocarboxilato de etila (Figura 8) é utilizado como intermediário na síntese de fármacos. Um exemplo é o trabalho realizado por Seebach e colaboradores que estudaram uma forma de produzir 2-hidroxiciclohexanocarboxilato de etila e a partir deste outros compostos altamente seletivos [12].

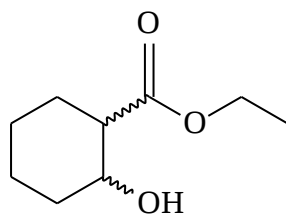


Figura 8: Estrutura do HCE.

O presente projeto visa analisar confôrmeros dos compostos *cis* e *trans* 2-hidroxícicloexanocarboxilato de etila (Figura 9) durante a interconversão da porção cicloexânica. Para isso faremos uso de cálculos teóricos, bem como a utilização das espectroscopias de ressonância magnética nuclear e na região do Infravermelho (IV).

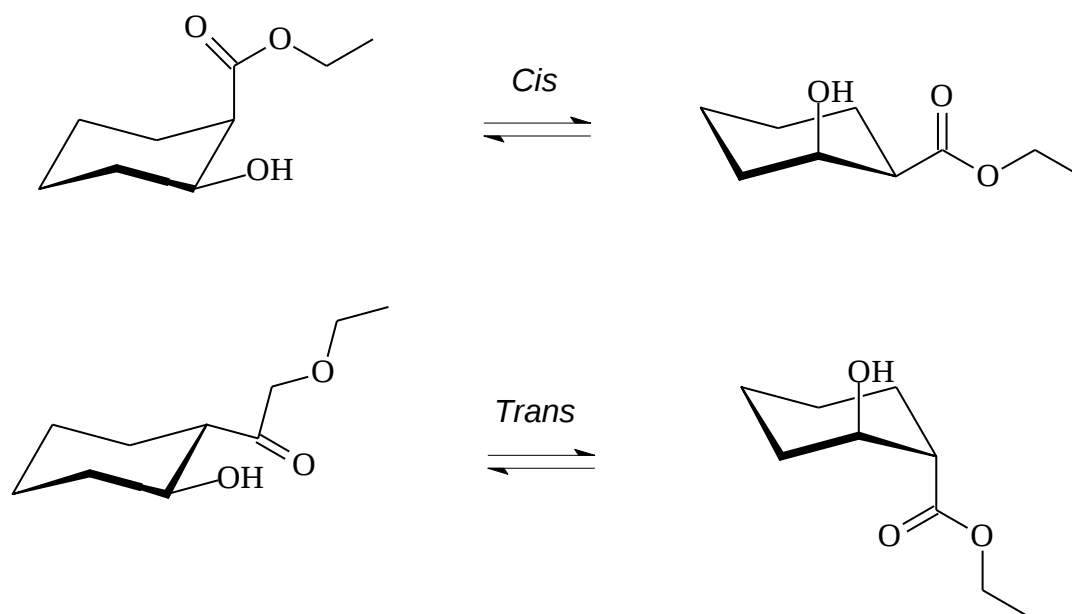


Figura 9: *Cis* e *trans* 2-hidroxícicloexanocarboxilato de etila.

1.2.2 Cálculos Teóricos

Uma ferramenta que vem sendo muito empregada para auxiliar estudos de equilíbrios conformacionais é a utilização de cálculos teóricos, que são realizados com metodologias próprias, em geral implementadas em diferentes softwares, para avaliação das estruturas tridimensionais.

Como exemplo, pode-se citar um estudo teórico envolvendo alguns metabólitos da dipirona (Figura10) [13]. Neste trabalho, através de cálculos teóricos foram determinadas as conformações mais estáveis dos metabólitos desta droga, as regiões de maior densidade eletrônica dos mesmos e os efeitos que isso pode causar na relação estrutura-atividade, esclarecendo o porquê de somente dois dos quatro principais metabólitos da dipirona possuírem uma maior atividade farmacológica.

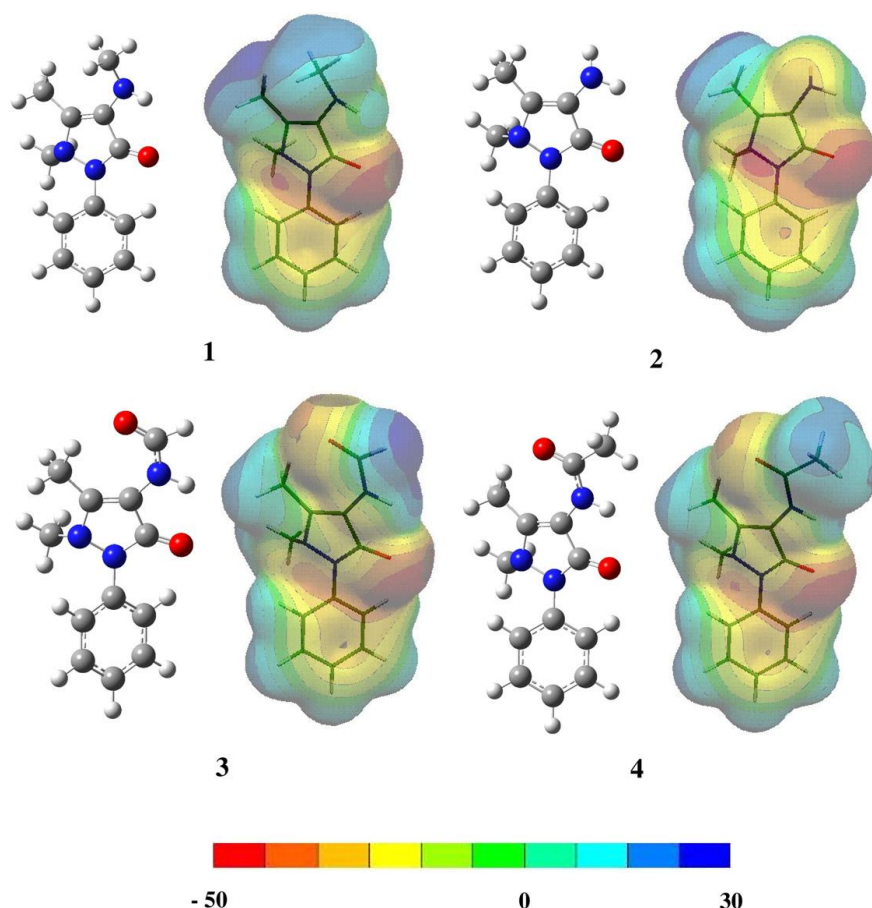


Figura 10: Principais metabólitos da dipirona e seus respectivos mapas de potencial eletrostático em kcal/mol, (1) 4-MAA; (2) 4-AA; (3) 4-FAA e (4) 4- AAA.

Os métodos de estudo de estrutura eletrônica empregam as leis da mecânica quântica para descrever as propriedades físico-químicas mais variadas das moléculas, utilizando para tanto uma descrição criteriosa sobre os elétrons de uma molécula, sua interação e seus efeitos nas ligações químicas e na construção de orbitais moleculares. A equação de Schrödinger (Equação 1) é a base para quase todos os métodos de química computacional

$$H\Psi=E\Psi \quad (1)$$

onde H é o operador Hamiltoniano e Ψ é a função de onda. Exceto para átomos hidrogenóides, a solução exata da equação de Schrödinger não é computacionalmente possível. Métodos de estrutura eletrônica são caracterizados pelas várias aproximações matemáticas para sua solução.

Os cálculos de estrutura eletrônica podem ser classificados como: *ab initio* ou semi-empíricos [14-17].

Os métodos semi-empíricos usam parâmetros derivados de dados experimentais para efetuar os cálculos. Tais parâmetros são adicionados para prever certas informações que são aproximadas ou completamente omitidas. A vantagem dos cálculos semi-empíricos é que são muito mais rápidos quando comparados aos cálculos *ab initio*, porém seus resultados podem não ser exatos e algumas propriedades podem ser preditas erroneamente se comparados aos métodos *ab initio* [15-17].

Nas últimas décadas, com o forte desenvolvimento dos cálculos de estrutura eletrônica *ab initio*, tornou-se possível investigar uma série de propriedades moleculares de interesse para o químico, entre elas, destacamos estrutura molecular, análise conformacional, espectros vibracionais e eletrônicos, interações intermoleculares, reatividade química e mecanismos de reações químicas [15].

O termo “*ab initio*” provém do latim e significa “a partir do início”. Esta denominação é dada a cálculos que são diretamente derivados de princípios teóricos, neste método as aproximações são apenas matemáticas, não utilizando nenhum parâmetro calibrado a partir de dados experimentais, eles são baseados somente nas leis da mecânica quântica e nos valores de um pequeno número de constantes físicas: velocidade da luz, as massas e as cargas dos elétrons e do núcleo e na constante de Planck. Métodos *ab initio* dão previsões quantitativas de alta qualidade para uma ampla faixa de sistemas [14-17].

Um método chamado de *ab initio* alternativo, assim denominado por David Young, por ser parecido em alguns aspectos com os *ab initio*, o qual vem sendo amplamente empregado é o método da teoria do funcional de densidade (DFT, do inglês “density functional theory”), no qual a energia total é expressa em termos de função de onda da densidade eletrônica total. Este método tornou-se muito popular nos últimos anos. Esta teoria foi desenvolvida mais recentemente em relação a outros métodos *ab initio* [15].

Do método DFT, o mais utilizado atualmente, é o Funcional tri-parametrizado do tipo Becke, que usa funcionais de correlação desenvolvidos por Lee, Yang e Parr [16], o B3LYP. A teoria B3LYP leva em consideração as aproximações para correlações eletrônicas. Apresenta sobre os métodos tradicionais semi-empíricos e *ab initio*, ganho em velocidade computacional e espaço em memória. Além disso, em contraste com métodos semi-empíricos, o hamiltoniano na DFT é bem definido e suas características não são alteradas por aproximações no procedimento computacional. Assim, esse método tem sido utilizado no estudo de grandes sistemas moleculares, descrevendo realisticamente sistemas orgânicos, inorgânicos, metálicos e semicondutores.

Junto com o método emprega-se o conjunto de funções de base, desta maneira definimos um nível de teoria (método + funções de base). Um conjunto de base é um conjunto de funções usadas para descrever a forma dos orbitais de um átomo. Estas funções são utilizadas para descrever os orbitais moleculares, os quais são formados como uma combinação linear dos orbitais atômicos. Na prática, a escolha do tamanho das funções de bases e do método empregado é determinada através de um balanço entre precisão dos resultados e custo computacional [15].

Para o presente estudo, utilizaremos o método DFT (B3LYP), faremos uso de funções de bases mais sofisticadas, como a cc-pVDZ empregada nas otimizações das estruturas deste trabalho, com isso o B3LYP pode fornecer geometrias iguais ou melhores do que outros métodos.

No estudo de equilíbrios conformacionais, são de maior interesse propriedades como a energia total molecular e momento de dipolo. É possível a construção de superfícies de energia, que permitem a identificação das conformações mais estáveis de determinado composto. Além disso, os valores de momento de dipolo das estruturas no vácuo podem ser utilizados para se ter idéia do comportamento em solução.

Os cálculos de otimização de geometrias são realizados para a molécula isolada, entretanto estes também podem ser conduzidos na presença de um solvente visto que a maior parte dos experimentos em laboratório é feita em solução. A simulação de sistemas em solução pode ser desempenhada por vários métodos, dentre os quais pode-se citar o modelo do contínuo polarizável (PCM, do inglês “polarized continuum model”) desenvolvido por Tomasi e col. [18]. O PCM é frequentemente o método de solvatação mais utilizado, esta técnica utiliza uma integração numérica sobre a densidade de carga do soluto, considerando uma cavidade definida como uma região esférica centrada em cada átomo. Para obtenção do potencial eletrostático gerado pelo dielétrico, é utilizado o método das cargas aparentes de superfície onde a interação do solvente (dielétrico) com o soluto pode ser representada através das cargas sobre a superfície da cavidade molecular (Figura 11). Além disso, nas fronteiras da cavidade situa-se um elevado número de cargas pontuais que se adequam, durante os cálculos, de forma a melhor reproduzir o campo de resposta do solvente induzido pelo soluto [16,19].

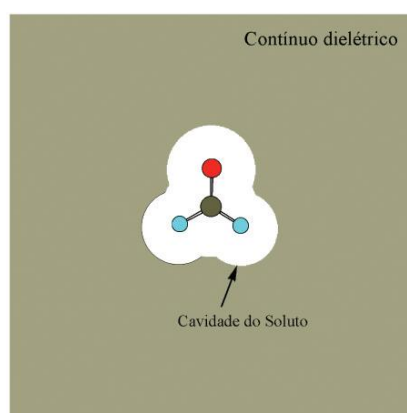


Figura 11: Molécula de formaldeído imersa em uma cavidade de esferas sobrepostas. Solvatação pelo contínuo dielétrico.

Outros dados teóricos que também podem ser obtidos são os mapas de potencial eletrostático (MPE) que possuem uma considerável importância, pois enfatizam os padrões de polaridade em grupos orgânicos funcionais, servem como significado para racionalizar tendências em estruturas moleculares, estabilidade, reatividade química, seletividade e até o presente momento, constituem a mais comum e importante ferramenta dentre os modelos gráficos.

O potencial eletrostático, ϵp , é definido como a energia de interação de um ponto de carga positiva localizada em um ponto p com o núcleo e os elétrons da molécula [20]. Na Figura 12 estão demonstrados os mapas de potenciais eletrostáticos do fluorometano, clorometano, bromometano e iodometano. Os átomos de flúor são os menores e os átomos de iodo são os maiores. Consequentemente, o comprimento de ligação carbono-halogênio aumenta e a força de ligação carbono-halogênio diminui. Os mapas de potencial eletrostático para os quatro haletos de metila ilustram a tendência na polaridade, o comprimento da ligação C-X e o tamanho do átomo de halogênio à medida que seguimos com a substituição do flúor até o iodo. O fluorometano é altamente polar e tem o menor comprimento de ligação C-X e a ligação C-X é a mais forte. O iodometano é o menos polar e tem o comprimento de ligação C-X mais longo e a ligação C-X mais fraca [21].

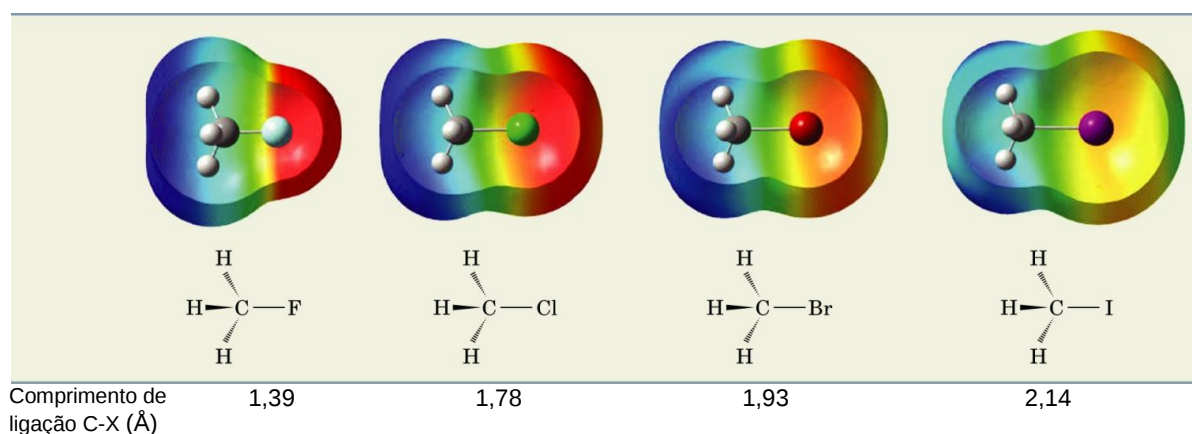


Figura 12. Potenciais eletrostáticos calculados sobre a superfície molecular, para a fluorometano, clorometano, bromometano e iodometano. Faixa de cores, em kcal/mol: Vermelho, mais negativo que -60; Laranja, entre -40 e -50; Amarelo escuro, entre -35 e -45; Amarelo claro, entre -20 e -30; Verde claro, entre -10 e -15; Verde escuro, entre 0 e -10; Azul claro, entre 20 e 30; Azul escuro, mais positivo que 40 [21].

Nas regiões onde ϵp é positivo (azul), prevalece o efeito do núcleo concentrado sobre os elétrons dispersos. Na maioria das moléculas ocorrem rearranjos de carga eletrônica que acompanham a formação das mesmas, produzindo normalmente uma ou mais regiões de potencial negativo (vermelho) relatado, por exemplo, como pares de elétrons livres ou elétrons π de moléculas insaturadas [20, 22].

1.2.3 Orbital Natural de Ligação (NBO)

A análise por NBO (do inglês “Natural Bond Orbital”) originou-se como uma ferramenta para o estudo dos efeitos de hibridação e de covalência em funções de onda poliatômicas. O NBO para uma ligação σ localizada entre átomos A e B é formado diretamente dos orbitais híbridos naturais, que por sua vez são compostos por um conjunto de orbitais atômicos de camada de valência (NAOs) otimizados a partir das funções de ondas escolhidas. Assim, a análise dos NBOs preenchidos σ_{AB} das “estruturas naturais de Lewis” são bem adaptadas para descrever efeitos covalentes nas moléculas [17].

Entretanto, a transformação para NBO também leva a orbitais que estão desocupados na estrutura formal de Lewis e que, portanto, podem ser usados para descrever efeitos não-covalentes. O mais importante destes são os antiligantes σ^* AB que surgem do mesmo conjunto de híbridos atômicos da camada de valência que se juntam para formar as funções ligantes σ_{AB} . Os antiligantes representam camadas de valência potencialmente não usadas, continuação de parte das valências atômicas que são oficialmente insaturadas pela formação de ligação covalente. Pequenas ocupâncias destes antiligantes correspondem, na teoria Hartree-Fock, a mudança irreduzível da imagem idealizada de Lewis e, portanto, as pequenas correções não-covalentes na imagem das ligações covalentes localizadas.

A energia associada aos antiligantes pode ser numericamente mensurada subtraindo estes orbitais do conjunto de bases e recalculando a energia total para determinar o abaixamento da energia variacional associada. Os símbolos “ σ ” e “ σ^* ” são usados em uma forma geral para se referir aos orbitais preenchidos e vazios, respectivamente, das estruturas formais de Lewis, assim como “ n ” é usado para pares isolados [17].

1.2.4 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear na Análise Conformacional.

A espectroscopia de ressonância magnética nuclear vem sendo utilizada desde 1963 no estudo de equilíbrios conformacionais. Em 1964, Garbisch e colaboradores utilizou a espectroscopia de RMN para determinar as proporções dos confôrmeros da 2-bromocicloexanona [23].

As relações entre os parâmetros experimentais de RMN e a estrutura molecular são bem definidas para cada conformação instantânea. Porém, os parâmetros de RMN experimentais são médias no tempo tomadas num grande número de moléculas que sofrem interconversões entre todas as conformações populacionais [24].

As populações dos rotâmeros podem ser variadas por mudanças na temperatura ou na permissividade do solvente, sendo possível obter valores para as diferenças de energia livre (ΔG_0) dos rotâmeros, bem como para os seus deslocamentos químicos individuais e constantes de acoplamento [24].

Considerando o isomerismo rotacional sobre uma única ligação, onde a interconversão entre os rotâmeros é muito rápida, a constante de acoplamento (J) observada no espectro de RMN será representada como uma média ponderada pela contribuição de cada rotâmero, conforme mostrado na equação 2 [24].

$$\langle J \rangle_i = \sum n_i J_i \quad (2)$$

onde n_i é a fração molar de cada isômero e J_i a constante de acoplamento individual.

O valor observado da $\langle J \rangle$ é influenciado tanto pela temperatura como pela permissividade do meio. É possível avaliar a preferência conformacional estudando a dependência das constantes de acoplamento com a temperatura ou com o meio, para isso basta realizar experimentos de RMN a temperaturas variadas em um mesmo solvente ou fixar a temperatura e utilizar solventes de diferente polaridade [24].

1.2.4.1 Acoplamento spin-spin $^3J_{HH}$

O acoplamento na espectroscopia de RMN ocorre devido à tendência do elétron ligante emparelhar seu *spin* com o *spin* do hidrogênio mais próximo. Os acoplamentos H-C-C-H são chamados de acoplamentos vicinais porque os hidrogênios estão em átomos de carbono vizinhos. Ocorrem via três ligações (Figura 13) e a constante de acoplamento é representada por $^3J_{HH}$ (25).

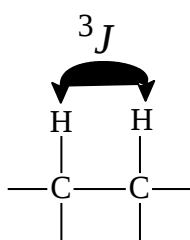


Figura 13: Acoplamento vicinal via três ligações.

O fator que determina a constante de acoplamento é a interação de *spin* entre os elétrons de duas ligações C-H adjacentes. Quando uma ligação σ C-C é ortogonal com as ligações σ C-H, não há sobreposições entre os orbitais e os elétrons não interagem fortemente no sistema de ligações σ . O que ocorre é uma pequena sobreposição lateral que transfere informações de *spin* de uma ligação C-H para outra (Figura 14) [25].

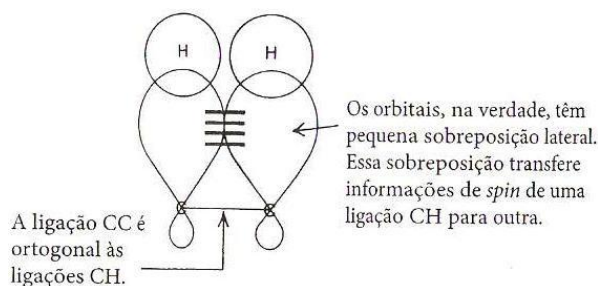


Figura 14: Sobreposição lateral que transfere informações de *spin* de uma ligação C-H para outra [25].

A constante de acoplamento vicinal, $^3J_{HH}$, mede a magnitude de separação e é o espaçamento em hertz entre os picos dos multipletos. A constante de

acoplamento entre duas ligações C-H adjacentes depende diretamente do ângulo diedro, ϕ , entre essas duas ligações (Figura 15).

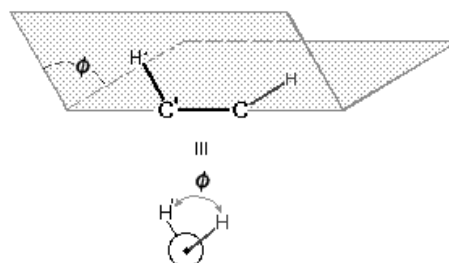


Figura 15: Dependência do ângulo diedro entre as ligações C-H adjacentes.

Em 1953, Karplus iniciou estudos sobre a dependência angular de acoplamentos $^3J_{HH}$ como evidência stereoquímica para o estudo conformacional e desenvolveu uma equação (Equação 3) que se adequou bem aos dados experimentais apresentados na Figura 16 [27, 28]. A relação de Karplus sofreu várias outras correções à medida que novos fatores de influência foram sendo descobertos, incluindo outros tipos de acoplamentos e outros efeitos, como eletronegatividade dos substituintes, ângulos de ligação, interações de transferência de cargas, dentre outros [26].

$$^3J_{HH} = A_1 \cos^2 \phi + B_1 \cos \phi + C_1 \quad (3)$$

onde ϕ é o ângulo diedro e A_1 , B_1 e C_1 são parâmetros empíricos.

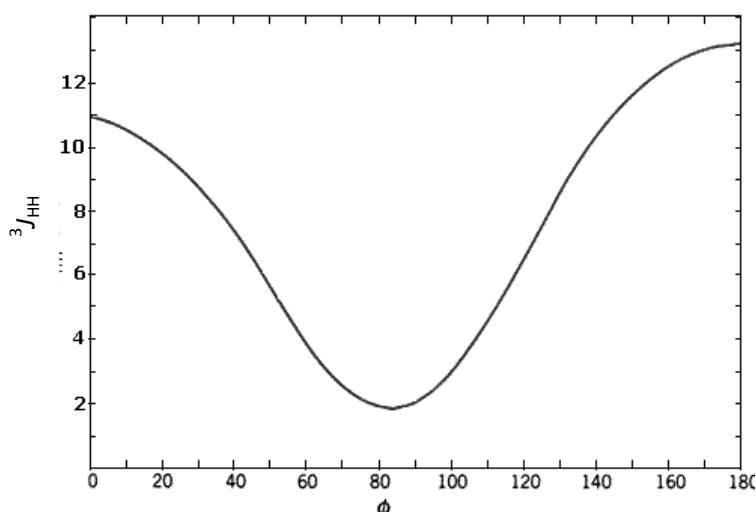


Figura 16. Relação geral de Karplus: dependência de J em função do ângulo diedro.

Quando duas ligações σ C-H adjacentes são ortogonais ($\Phi = 90^\circ$, perpendiculares), deve ocorrer uma sobreposição orbital mínima, com pouca ou nenhuma interação de *spins* entre os elétrons nesses orbitais, $^3J_{HH}$ é aproximadamente zero, pois a informação do spin não é transmitida. Quando as duas ligações são paralelas ($\Phi = 0^\circ$) ou antiparalelas ($\Phi = 180^\circ$) a constante de acoplamento deve apresentar valores máximos [25].

As conformações dos derivados do cicloexano são bons exemplos que podem ser aplicados a relação de Karplus. Na molécula apresentada na Figura 17, o grupo mais volumoso tende a assumir uma posição equatorial. A constante de acoplamento entre dois hidrogênios axiais (J_{aa}) é normalmente de 10 a 14 Hz ($\Phi = 180^\circ$), já para a interação entre um hidrogênio axial e um hidrogênio equatorial J_{ae} é, em geral de 2 a 6 Hz ($\Phi = 60^\circ$). A interação diequatorial tem $J_{ee} = 2$ a 5 Hz ($\Phi = 60^\circ$).

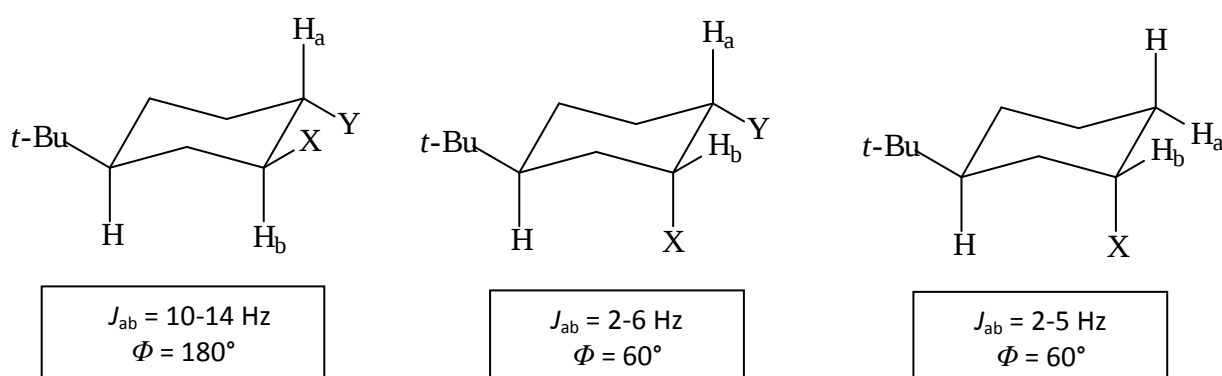
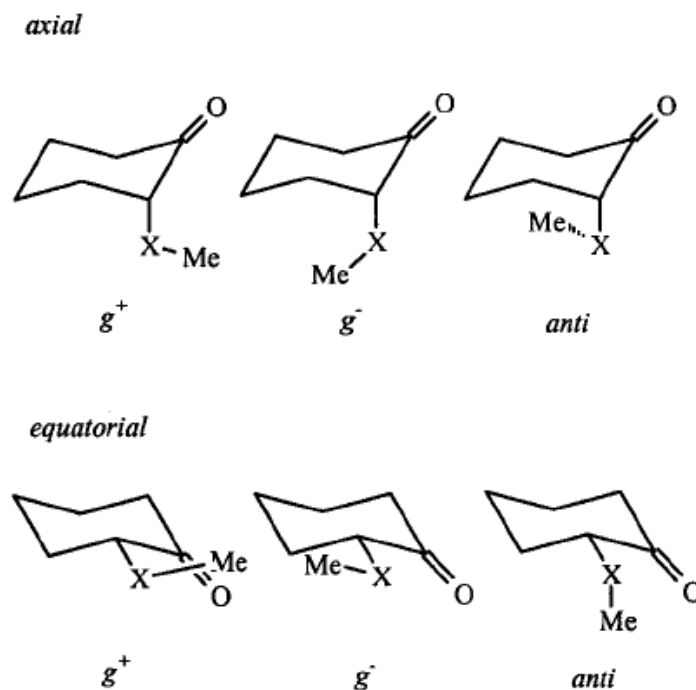


Figura 17: Acoplamentos vicinais em derivados do cicloexano.

Freitas et al. [29] estudaram o equilíbrio conformacional de algumas cicloexanonas (Figura 18), em diferentes solventes através da medida do acoplamento $^3J_{HH}$.



X= (1) NMe₂, (2) OMe, (3) SMe e (4) SeMe

Figura 18: Equilíbrio Conformacional para 2-X-cicloexanonas.

Neste trabalho foi determinado que a forma axial do composto **1** é mais estável que a sua forma equatorial, já em **2-4** o oposto é observado. Os valores da constante de acoplamento $^3J_{H_2H_3}$ (H-2 e H-3 trans) em **1** diminui com o aumento da polaridade do solvente, enquanto de **2-4** aumenta com o aumento da polaridade do solvente. Isto ocorre devido ao ângulo diedro entre H-2 e H-3_{ax} na conformação axial, que é cerca de 60° (menor J), e no confôrmero equatorial é cerca de 180° (maior J). Os outros acoplamentos $^3J_{H-2ax,H-3eq}$ (H-2 e H-3 cis) são uma média entre $^3J_{H-2ax,H-3eq}$ e $^3J_{H-2eq,H-3ax}$ que são similares em magnitude e, portanto, não variam de forma tão significativa com o solvente como o acoplamento $^3J_{H-2,H-3}$ (H-2 e H-3 trans), que variam entre $^3J_{H-2eq,H-3eq}$ e $^3J_{H-2ax,H-3ax}$.

1.2.5 Espectroscopia Na Região Do Infravermelho (IV)

A espectroscopia na região do infravermelho (IV) vem sendo utilizada no estudo de equilíbrios conformacionais desde 1958, onde Pickering sugeriu um método alternativo para o estudo do *cis* e *trans* 4-*terc*-butilcicloexanol (Figura 19), já que as ligações axiais e equatoriais diferem na frequência do estiramento [30].

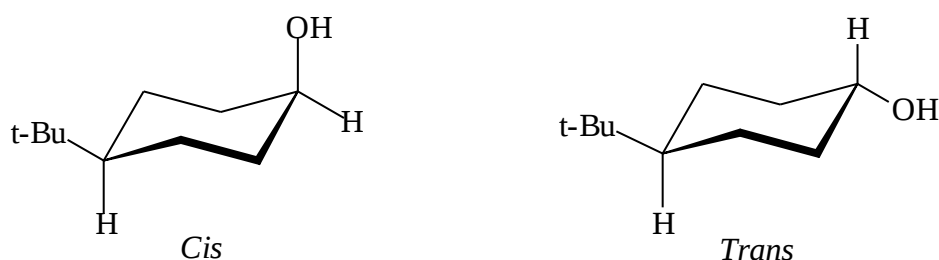


Figura 19: *Cis* e *trans* 4-*terc*-butilcicloexanol.

A energia total de uma molécula é a soma das energias translacional, eletrônica, vibracional e rotacional. As três últimas destas formas de energia podem ser consideradas quantizadas e qualquer transição entre dois estados de energia na molécula será associado com uma absorção ou emissão de radiação de onda (equação 4):

$$\lambda = (E'_f - E''_i) / hc \quad (4)$$

onde E'_f e E''_i são os dois estados de energia envolvidos na transição, c é a velocidade da luz e h é a constante de Planck.

Mudanças de energia entre estados eletrônicos ocorrem em comprimentos de onda na região visível ou ultravioleta, enquanto transições entre estados vibracionais dão origem a bandas na região do infravermelho. O espectro da radiação emitida ou absorvida por uma molécula é conhecido como um espectro de bandas [31].

Fiorin et al. [32] estudaram o isomerismo rotacional em α -fluoroacetofenonas e o comportamento em solução foi estimado através da espectroscopia na região do IV (Figura 20).

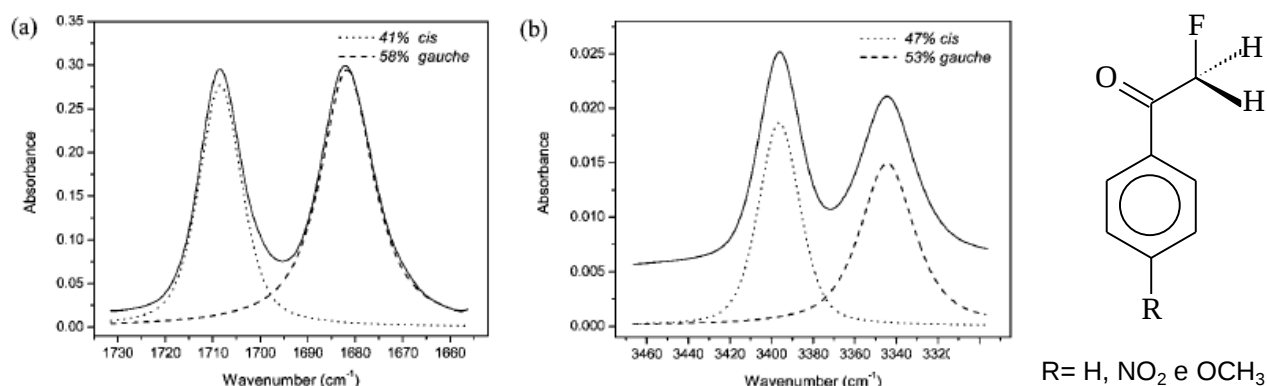


Figura 20: Bandas de estiramento da carbonila obtidos experimentalmente, na região do fundamental (a) e primeiro overtone (b) dos rotâmeros *cis* e *gauche* do *p*-Metóxi- α -fluoroacetofenona em CCl_4 .

Através da análise da banda do estiramento da carbonila tanto na região do fundamental como na região do primeiro overtone, observou-se duas bandas, o que confirmou a presença de dois rotâmeros presentes no equilíbrio conformacional e mostrou que os cálculos teóricos estavam de acordo com os dados obtidos experimentalmente. Também foi possível observar a tendência do equilíbrio com a mudança na polaridade do meio.

Utilizaremos a espectroscopia na região do IV como uma das ferramentas complementares para avaliar a preferência entre os confôrmeros.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS

O objetivo principal do presente trabalho foi realizar uma investigação sobre a estrutura tridimensional dos isômeros *cis* e *trans* do 2-hidroxíciclohexanocarboxilato de etila (Figura 6), um composto muito utilizado como intermediário na síntese de fármacos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Utilização de cálculos teóricos para encontrar as estruturas mais estáveis presentes no equilíbrio conformacional e suas populações no vácuo e em solução, bem como investigar os efeitos que estabilizam ou desestabilizam as conformações envolvidas no equilíbrio.
- Obtenção do isômero *trans* conforme procedimento descrito na literatura [11]. O composto *cis* foi obtido comercialmente.
- Uso da espectroscopia de RMN para confirmar o comportamento das moléculas empregando as constantes de acoplamento, visto que quando uma molécula possui isomerismo rotacional, as conformações estáveis apresentam alguns núcleos com ambientes químicos diferentes, consequentemente as constantes de acoplamento são afetadas como resultado das mudanças dos comprimentos e ângulos de ligação. Estes resultados serão confrontados com os dados obtidos teoricamente.
- Utilização da espectroscopia na região do IV para avaliação da banda de estiramento da carbonila, pois confôrmeros diferentes apresentam comprimentos de onda próximos, mas distintos, sendo possível quantificar os confôrmeros presentes no equilíbrio conformacional e a tendência das populações de tais confôrmeros com a mudança do meio.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 PARTE COMPUTACIONAL

A metodologia aplicada no presente trabalho para definir as preferências conformacionais destes compostos está descrita a seguir.

Os cálculos foram realizados utilizando o pacote de programas Gaussian 03 [33]. As superfícies de energia potencial dos compostos foram obtidas com o nível de teoria HF/6-311G. Estas superfícies de energia foram obtidas a partir de um cálculo que combina o giro de um ângulo diedro com um cálculo de energia da geometria, este tipo de procedimento é convencionalmente chamado de *scan*. Os ângulos diedros escolhidos estão demonstrados na Figura 21, sendo girados a cada dez graus obtendo-se a energia daquela geometria, desta forma foi possível a construção de gráficos de energia *versus* ângulo diedro. Os scans foram feitos separadamente para cada ângulo diedro.

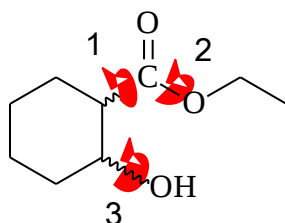


Figura 21: Ângulos diedros avaliados.

A análise destas superfícies nos permitiu revelar quais foram as geometrias de menor energia, ou seja, as mais estáveis. Em busca da confirmação das formas de menor energia, foram realizados cálculos de otimização e frequência, com o nível de teoria B3LYP/cc-pVDZ. As otimizações são necessárias para que as estruturas mais estáveis da superfície de energia potencial se convertam às geometrias de menor valor energético possível. Para todos os valores de energia dos confôrmeros realizou-se a correção da energia do ponto zero (ZPE, do inglês “zero-point energy”), devido a vibrações moleculares de baixa energia que não são consideradas no cálculo de otimização. Esta correção foi realizada com o cálculo de frequência, que além do ZPE, foi capaz de caracterizar a geometria como um “real” ponto de mínimo através da inexistência de frequências imaginárias.

Com a atribuição das estruturas envolvidas no equilíbrio conformacional do composto foi investigado seu comportamento em solução, realizando cálculos de otimização com rotinas de solvatação utilizando o modelo PCM e nível de teoria B3LYP/cc-pVDZ. Os cálculos de NBO foram realizados com o nível de teoria B3LYP/cc-pVDZ.

Em seguida, foram feitos cálculos para determinação dos mapas de potencial eletrostático (MPE), que demonstraram quais eram as regiões de maior e menor densidade eletrônica. As superfícies dos MPE foram visualizadas pelo programa MOLEKEL versão 5.3 [34].

3.2 OBTENÇÃO DOS COMPOSTOS

O composto *cis*-2-hidroxícicloexanocarboxilato de etila foi obtido comercialmente.

O isômero *trans* foi sintetizado através da redução do 2-oxocicloexanocarboxilato de etila com boroidreto de sódio em metanol a -40°C [11], conforme demonstrado na Figura 22. A mistura foi agitada por três horas mantendo-se a mesma temperatura com banho de acetona/ $\text{N}_2(\text{l})$. Em seguida, a mistura reacional foi neutralizada com ácido acético e a solução evaporada sob vácuo. O resíduo foi extraído com acetato de etila (4x200mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução saturada de carbonato de sódio, secos com sulfato de sódio e rotaevaporados. O rendimento da reação foi de 76,5%.

Esta síntese gerou a mistura de isômeros *cis/trans* na proporção 80:20. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna de sílica gel e o eluente utilizado foi Hexano-EtOAc, 3:1. Após algumas eluições por coluna cromatográfica chegou-se a uma proporção *cis/trans* de 12:88. Esta foi a mistura empregada nas análises de RMN e IV para a avaliação do comportamento do isômero *trans* frente a diferentes solventes.

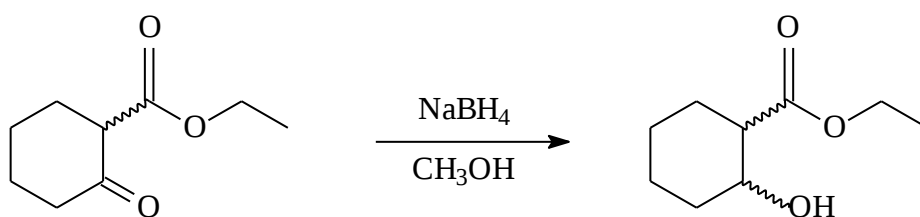


Figura 22: Rota para obtenção do *trans* 2-hidroxícicloexanocarboxilato de etila (HCE).

3.3 EXPERIMENTOS DE RMN

Foram obtidos espectros de RMN de hidrogênio em um espectrômetro Varian Mercury plus BB operando a 300,059 MHz para o núcleo de hidrogênio. A aquisição dos espectros foi realizada utilizando solventes deuterados de polaridade variada, como: clorofórmio, acetona e dimetilsulfóxido. Condições típicas para os espectros de próton: 48 aquisições, janela espectral de 3000Hz com um número de pontos de dados na aquisição de 32k e preenchimento de zero a 128k para obter uma resolução digital de 0,04Hz.

O equipamento encontra-se alocado na Universidade Estadual de Maringá.

4.4 EXPERIMENTOS NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO

Os espectros de IV para observação da banda de estiramento da carbonila foram adquiridos em um espectrômetro Shimadzu Prestige 21. Foram utilizados os solventes: tetracloreto de carbono, clorofórmio e diclorometano. Os espectros foram obtidos usando uma cela de NaCl com espaçamento de 0,5 mm na região do fundamental.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estudo da preferência conformacional do *cis* e *trans* 2-hidroxícicloexanocarboxilato de etila foi realizado por meio de cálculos teóricos e análise pelas espectroscopias por RMN e IV. Os resultados serão apresentados e discutidos em seções separadas, primeiro para o *cis*-HCE e na sequência para o *trans*-HCE.

4.1 C/S-2-HIDROXICICLOEXANOCARBOXILATO DE ETILA

4.1.1 Cálculos Teóricos

O estudo teórico do composto *cis*-2-hidroxícicloexanocarboxilato de etila, demonstrado na Figura 23, foi iniciado através dos cálculos de scan. Primeiramente foram selecionados os ângulos diedros demonstrados na Figura 21, os quais foram investigados com a construção de superfícies de energia potencial. As siglas *cis*-**ae** e *cis*-**ea** são em relação ao posicionamento do grupo éster e do grupo hidroxila, **ae** quando o grupo éster está na posição axial e a hidroxila na equatorial e **ea** para o grupo éster na posição equatorial e a hidroxila na posição axial.

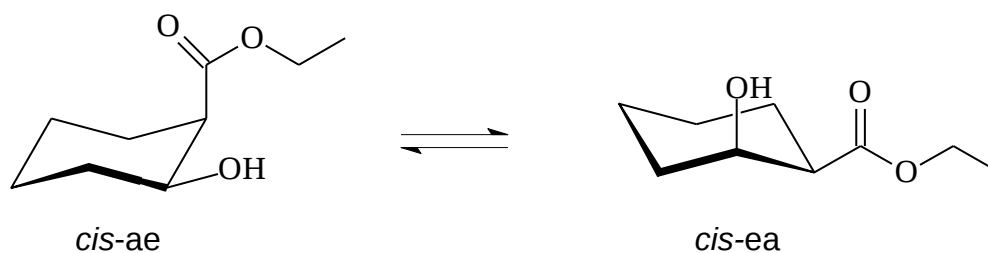


Figura 23: Confômeros *cis*-ae e *cis*-ea do 2-hidroxiciclohexanocarboxilato de etila.

Para o isômero *cis*-ae o giro do ângulo diedro H-C-C=O (Fig. 21, diedro 1) resultou em um gráfico com cinco pontos de mínimo (Figura 24).

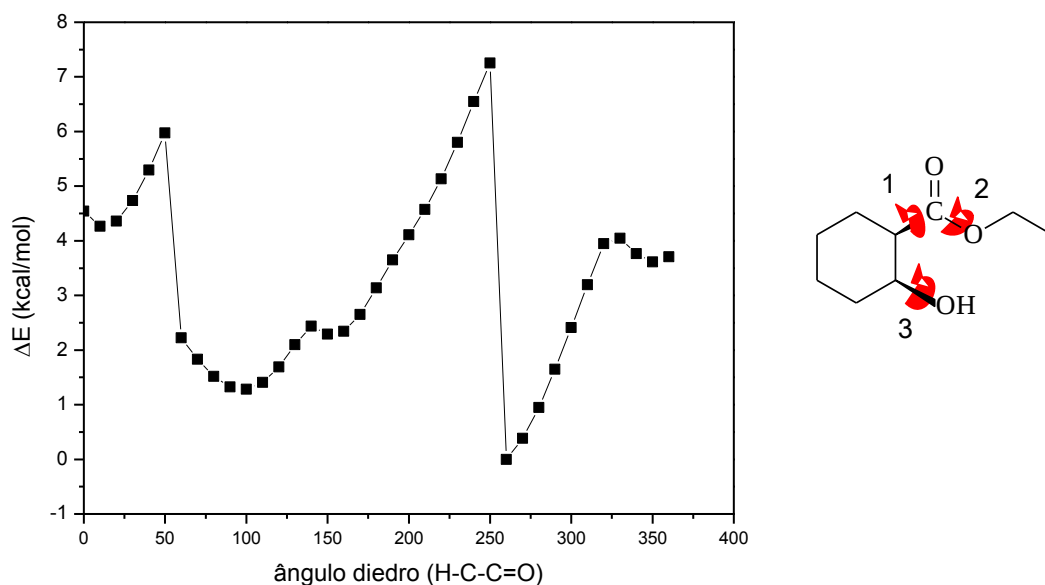
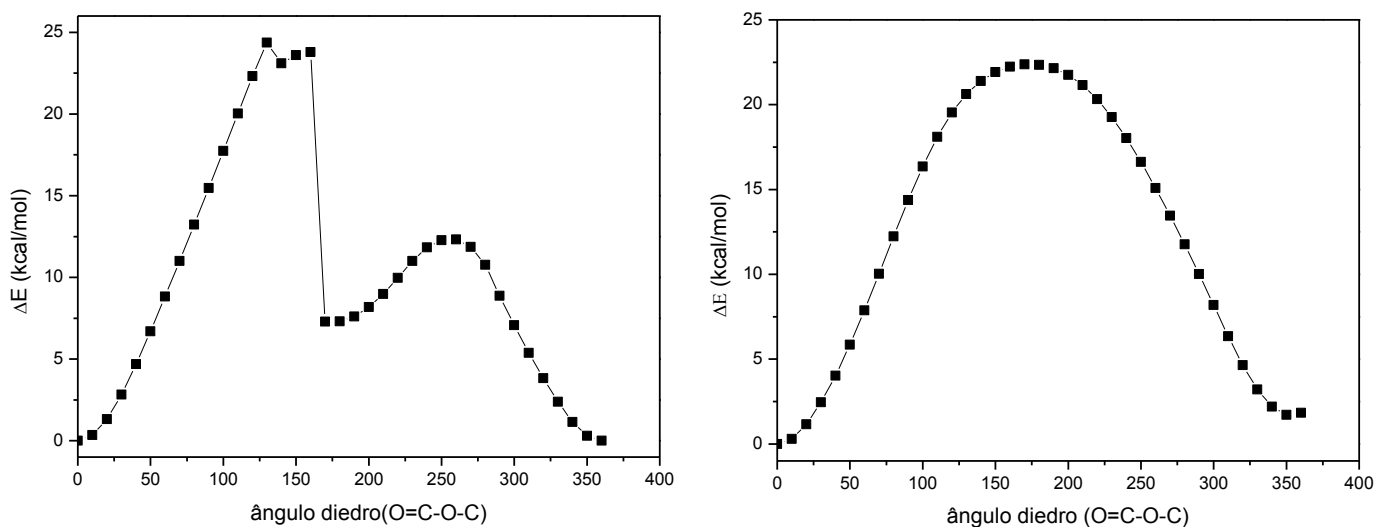


Figura 24: Superfície de Energia Potencial do ângulo diedro H-C-C=O para o *cis-ae* em nível de teoria HF/6-311G.

Os cinco mínimos de energia foram selecionados para o segundo cálculo de scan, desta vez o ângulo diedro girado foi o O=C-O-C (Fig. 21, diedro 2). Obteve-se cinco superfícies de energia potencial (Figura 25) na qual foram selecionados doze pontos de mínimo e estes submetidos a um terceiro cálculo de scan. O ângulo diedro escolhido para este cálculo foi H-O-C-H (Fig. 23, diedro 3).



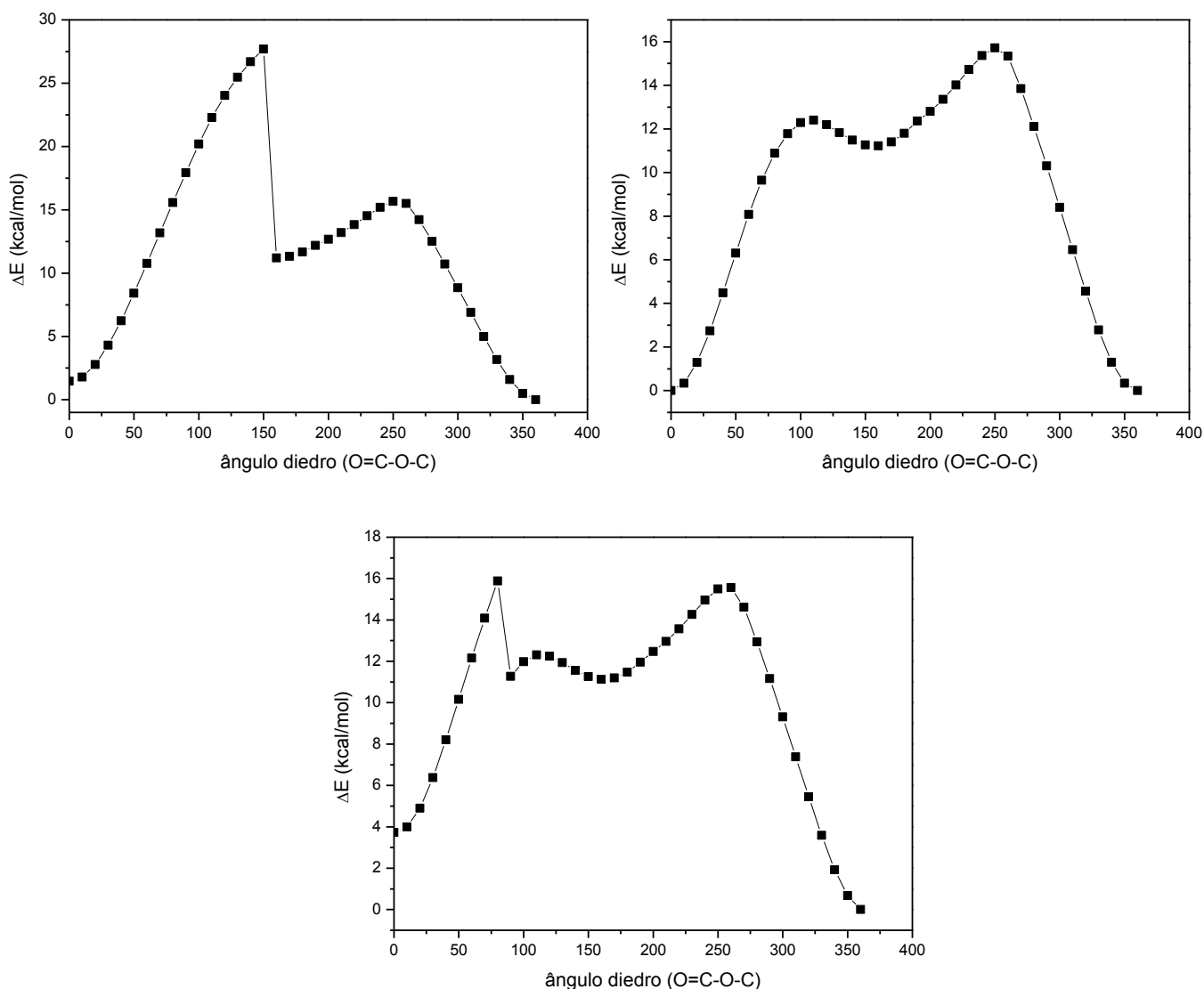


Figura 25: Superfícies de Energia Potencial do segundo scan para o *cis*-ae em nível de teoria HF/6-311G.

Os gráficos do último ângulo diedro investigado não serão apresentados, pois apresentam um perfil parecido com os anteriores.

Entretanto, ao final dos cálculos de scan, chegou-se a quatorze geometrias com as quais foram realizados cálculos de otimização e frequência para a molécula isolada. Dos quatorze confôrmeros, doze foram eliminados por apresentarem uma diferença de energia superior a 2kcal/mol em relação à estrutura mais estável presente no equilíbrio, visto que acima deste valor de energia o confôrmero

praticamente não é encontrado. O valor de energia obtido para o confômero mais estável do *cis*-ae foi -578,072481 Hartrees.

Para o isômero **ea** (Figura 23) do *cis*-2-hidroxícicloexanocarboxilato de etila foram escolhidos os mesmos ângulos diedros do isômero *cis*-ae. O giro do ângulo diedro H-C-C=O (Fig. 21, diedro 1) resultou em um gráfico com três pontos de mínimo. Foram realizados novos cálculos de scan com esses mínimos de energia, sendo o ângulo diedro selecionado o O=C-O-C (Fig. 21, diedro 2). Os pontos de mínimo encontrados foram novamente submetidos a cálculos de scan com o ângulo diedro H-O-C-H (Fig. 21, diedro 3).

Foram obtidas nove geometrias mais estáveis na investigação do último diedro, as quais foram submetidas a cálculos de otimização e frequência. Dos nove confômeros otimizados, sete foram eliminados por apresentarem uma diferença de energia superior a 2kcal/mol em relação à estrutura mais estável presente no equilíbrio. Para o rotâmero mais estável do *cis*-ea o valor de energia encontrado foi de -578,074847 Hartrees.

Para as análises seguintes, foram empregados apenas o rotâmero mais estável do *cis*-ae e do *cis*-ea. As populações de cada um foram determinadas utilizando as equações demonstradas a seguir. A diferença de energia entre os compostos de maior energia e o composto de menor energia é a energia relativa. Os dados estruturais bem como os valores de energia do *cis*-ea e do *cis*-ae estão apresentados na Tabela 1.

$$n_{ae} + n_{ea} = 1$$

$$\Delta E_{rel} = E_{ae} - E_{ea}$$

$$K = n_{ae}/n_{ea} = \exp^{(-\Delta E/RT)}$$

Onde:

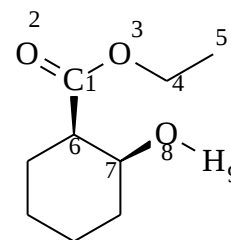
ΔE = Diferença de energia relativa entre os confômeros;

K= constante de equilíbrio;

n= fração molar.

Tabela 1: Dados estruturais, energia (E) e momento de dipolo (μ) calculados para o *cis*-ea e *cis*-ae para a molécula isolada, em nível B3LYP/cc-pVDZ.

Parâmetro	<i>cis</i> -ea	<i>cis</i> -ae
r (C=O)	1,220	1,220
r (C ₁ -O ₃)	1,345	1,345
r (C ₁ -C ₆)	1,516	1,526
r (C ₆ -C ₇)	1,549	1,550
r (C ₇ -O ₈)	1,420	1,414
r (C ₈ -H ₉)	0,975	0,974
< O=C ₁ -O ₃	122,7	122,2
< O=C ₁ -C ₆	125,3	125,2
< C ₁ -C ₆ -C ₇	111,2	111,5
< C ₆ -C ₇ -O ₈	111,4	112,7
< C ₇ -O ₈ -H ₉	105,2	105,2
Φ O ₈ -C ₇ -C ₆ -C ₁	59,81	-55,87
Φ O=C ₁ -C ₆ -C ₇	-22,81	17,50
Φ C ₆ -C ₇ -O ₈ -H ₉	-55,05	56,29
E (hartrees)	-578,074847	-578,072481
E _{rel} (kcal/mol)	0,00	1,48
População (%)	92,5	7,5
μ (Debyes)	3,08	3,43



As populações dos conformêros *cis*-ea e *cis*-ae no equilíbrio (molécula isolada) correspondem a 92,5% e 7,5%, respectivamente. As duas geometrias estão apresentadas na Figura 26.

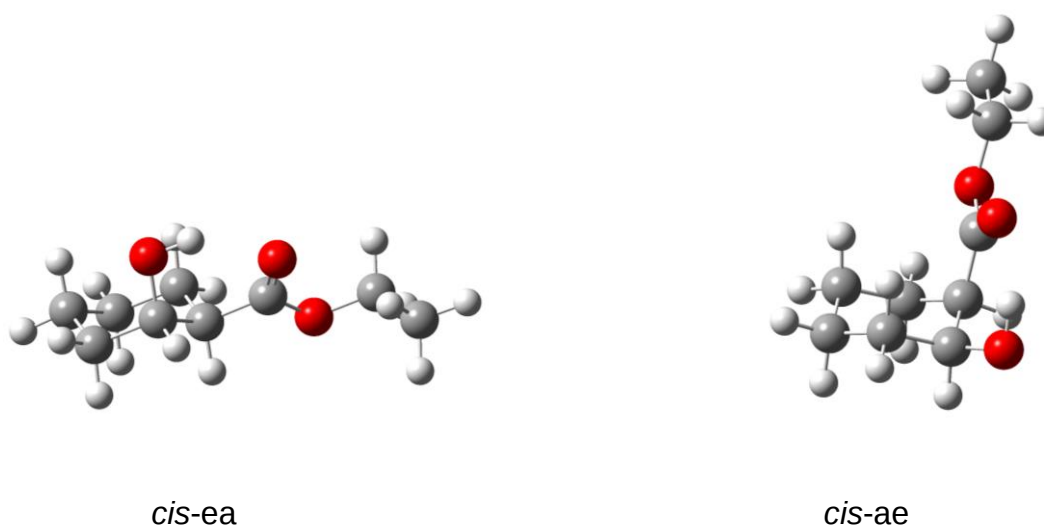


Figura 26: Estruturas envolvidas no equilíbrio conformacional do *cis*-2-hidroxícicloexanocarboxilato de etila.

Tanto o confômero *cis*-ea quanto o *cis*-ae apresentam interação 1,3 diaxial (Figura 27), porém grupos substituintes mais volumosos como o etiléster ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$) no *cis*-ae causam maiores diferenças de energia entre as conformações, devido as repulsões serem mais significativas, dessa forma o confômero *cis*-ea tem uma interação diaxial-1,3 ligeiramente menor e, portanto, é favorecido no equilíbrio conformacional.

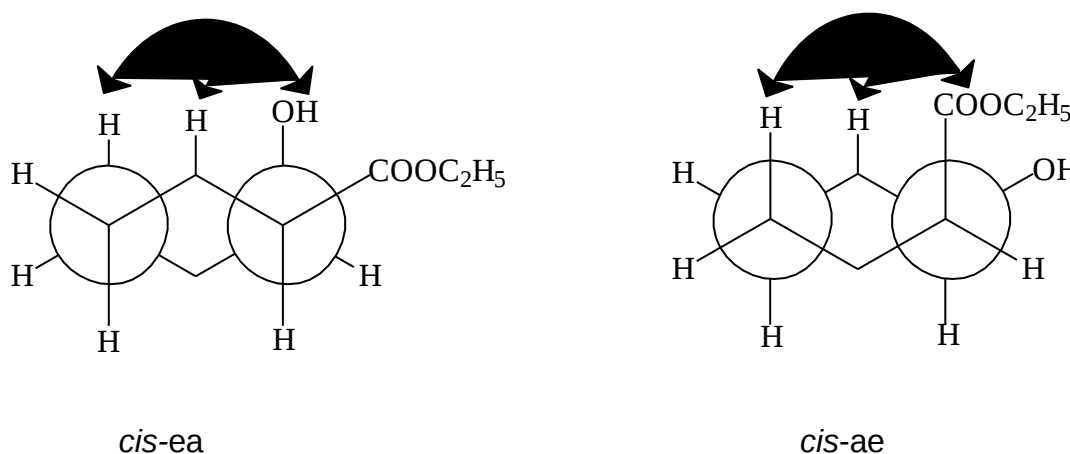


Figura 27: Interações diaxiais -1,3 para os confômeros *cis*-ea e *cis*-ae.

Posteriormente, foram realizados cálculos de otimização incluindo o efeito do solvente com os confômeros mais estáveis presentes no equilíbrio conformacional do *cis*-2-hidroxícicloexanocarboxilato de etila, sendo os solventes escolhidos clorofórmio, acetona e dimetilsufóxido. Os novos valores de população estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2: População dos confôrmers *cis*-ea e *cis*-ae incluindo o efeito do solvente em %.

Solvente	População <i>cis</i>-ea	População <i>cis</i>-ae
CHCl ₃	86,7	13,3
Acetona	86,1	13,9
DMSO	86,1	13,9

O confômero *cis*-ea apresentou um leve decréscimo de sua população com o aumento da polaridade do meio (CHCl₃ 86,7%; acetona 86,1% e DMSO 86,1%), entretanto continuou como preferencial. Embora o *cis*-ae ainda seja o confômero minoritário, o aumento de sua população com o aumento da polaridade do meio pode ser justificado em termos do momento de dipolo, pois o *cis*-ae possui um μ igual a 3,43D, enquanto o *cis*-ea 3,08D.

Conforme observado na Figura 26, o *cis*-ea é a forma que apresenta o grupo mais volumoso na posição equatorial, o que confere maior estabilidade a esta conformação.

4.1.2 Mapas de Potencial Eletrostático

Através dos MPEs é possível ter uma melhor compreensão sobre a estabilidade dos conformêros. Algumas conformações prevalecem mais do que outras e isto pode estar relacionada com a densidade de carga distribuída sobre a molécula bem como a presença de sítios reativos (região particularmente carregada de uma molécula). A partir desses dados é possível caracterizar, por exemplo, repulsões eletrônicas ou ligações de hidrogênio intramoleculares. As regiões de densidade positiva são representadas pela cor azul e as regiões de densidade negativa são representadas pela cor vermelha. Os mapas de potencial eletrostáticos dos conformêros *cis*-ea e *cis*-ae estão apresentados nas Figuras 28 e 29, respectivamente.

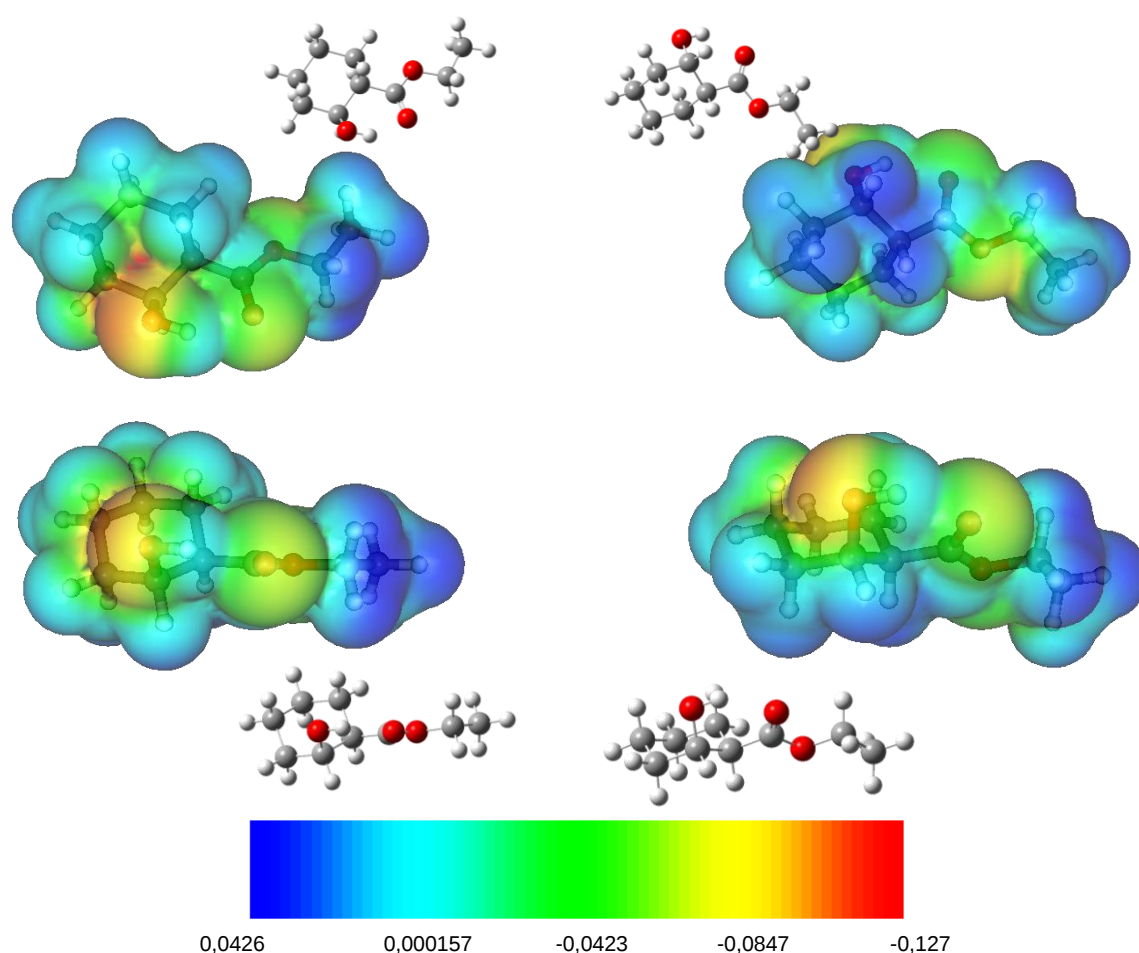


Figura 28: Mapas de potencial eletrostático para o conformêro *cis*-ea.

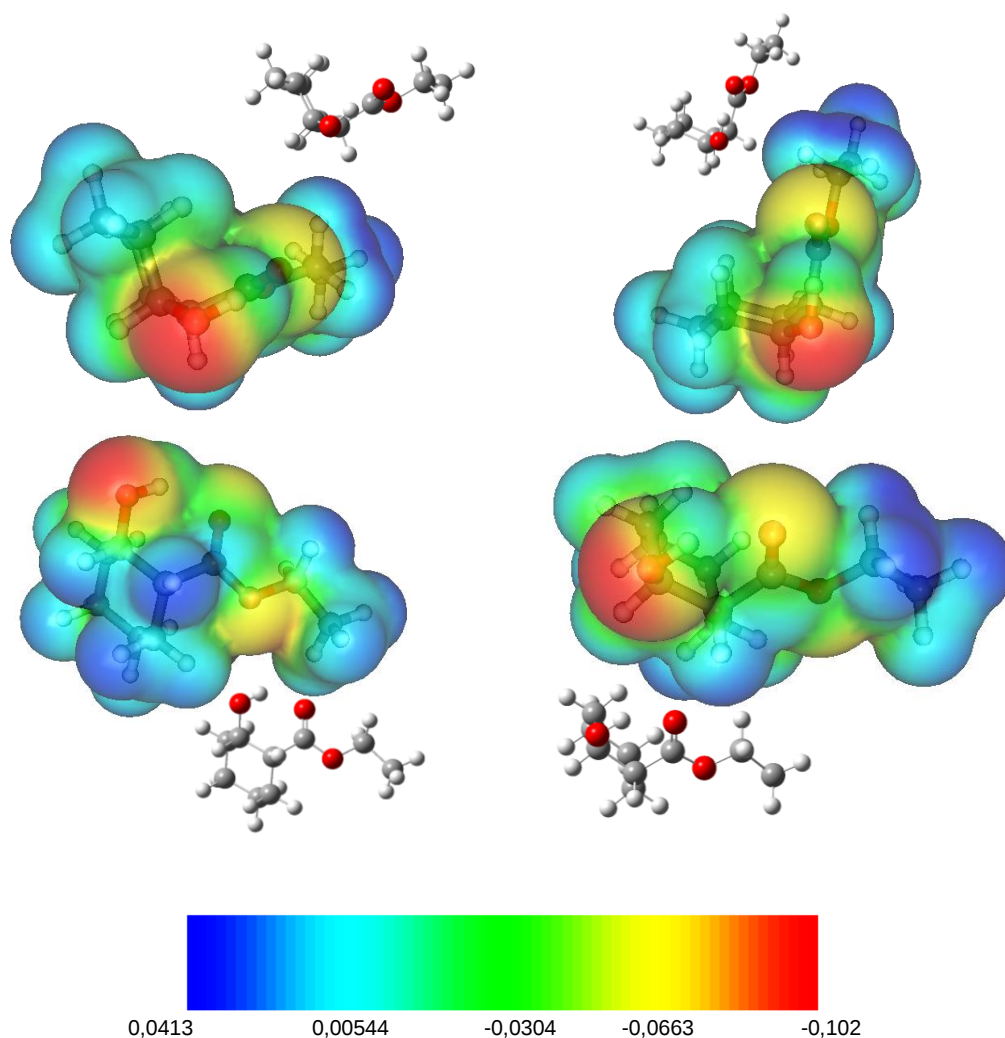


Figura 29: Mapas de potencial eletrostático para o conformero *cis-ae*.

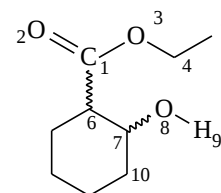
Através dos MPEs das duas conformações é possível observar sítios de potencial negativo que incluem átomos eletronegativos como o oxigênio e seus grupos vizinhos, bem como sítios de potencial positivo, localizados ao redor dos átomos de hidrogênio. Os principais centros negativos incluem os oxigênios da hidroxila e do grupo éster, sendo estes os principais sítios reativos envolvidos em sínteses orgânicas.

4.1.3 Cálculos de NBO

Os cálculos de NBO fornecem informações sobre uma grande variedade de interações que podem ocorrer entre orbitais individualmente. A Tabela 3 mostra as principais interações que ocorrem entre os orbitais doadores e receptores dos confôrmeros do *cis*-HCE.

Tabela 3: Interações hiperconjugativas (kcal/mol) obtidas com os cálculos de NBO em nível de teoria B3LYP/cc-pVDZ para o *cis*-HCE.

Orbitais Envolvidos		<i>cis</i> -ea	<i>cis</i> -ae
n_{O2}	σ^*_{C6-C1}	15,00	15,42
n_{O2}	σ^*_{C1-O3}	31,07	31,17
n_{O3}	σ^*_{C1-O2}	7,46	7,22
n_{O3}	σ^*_{C1-O2}	49,69	49,41
n_{O8}	σ^*_{C6-C7}	6,56	6,63
n_{O8}	σ^*_{C7-C10}	0,87	7,38
n_{O8}	σ^*_{C7-H}	7,21	1,80
TOTAL		117,86	119,03



Dentre as interações entre os orbitais observados, as mais energéticas são as que envolvem os pares de elétrons não ligantes dos oxigênios 2 e 3 com os orbitais antiligantes do C-O, ou seja, $n_{O2} \rightarrow \sigma^*_{C1-O3}$ e $n_{O3} \rightarrow \sigma^*_{C1-O2}$. O maior valor, considerando a somatória das interações encontradas nos cálculos de NBO, para o confôrmero *cis*-ae (119,03 kcal/mol) torna-o mais estável em relação ao confôrmero *cis*-ea (117,86 kcal/mol). Neste caso, a interação diaxial-1,3 colabora para a menor estabilidade do confôrmero *cis*-ae, conforme já demonstrado anteriormente na Figura 27, ou seja, o efeito estérico domina a preferência conformacional do *cis*-HCE.

4.1.4 Experimentos de RMN

Efeito do solvente

Para avaliação do efeito do solvente foram obtidos espectros de RMN de ^1H em solventes de polaridade variada sendo eles clorofórmio, acetona e dimetilsulfóxido. A análise dos espectros nos três solventes mostrou que o sinal do hidrogênio 1 apresenta a forma de um duplo duplo dubleto como pode ser observado nas Figuras 30-32.

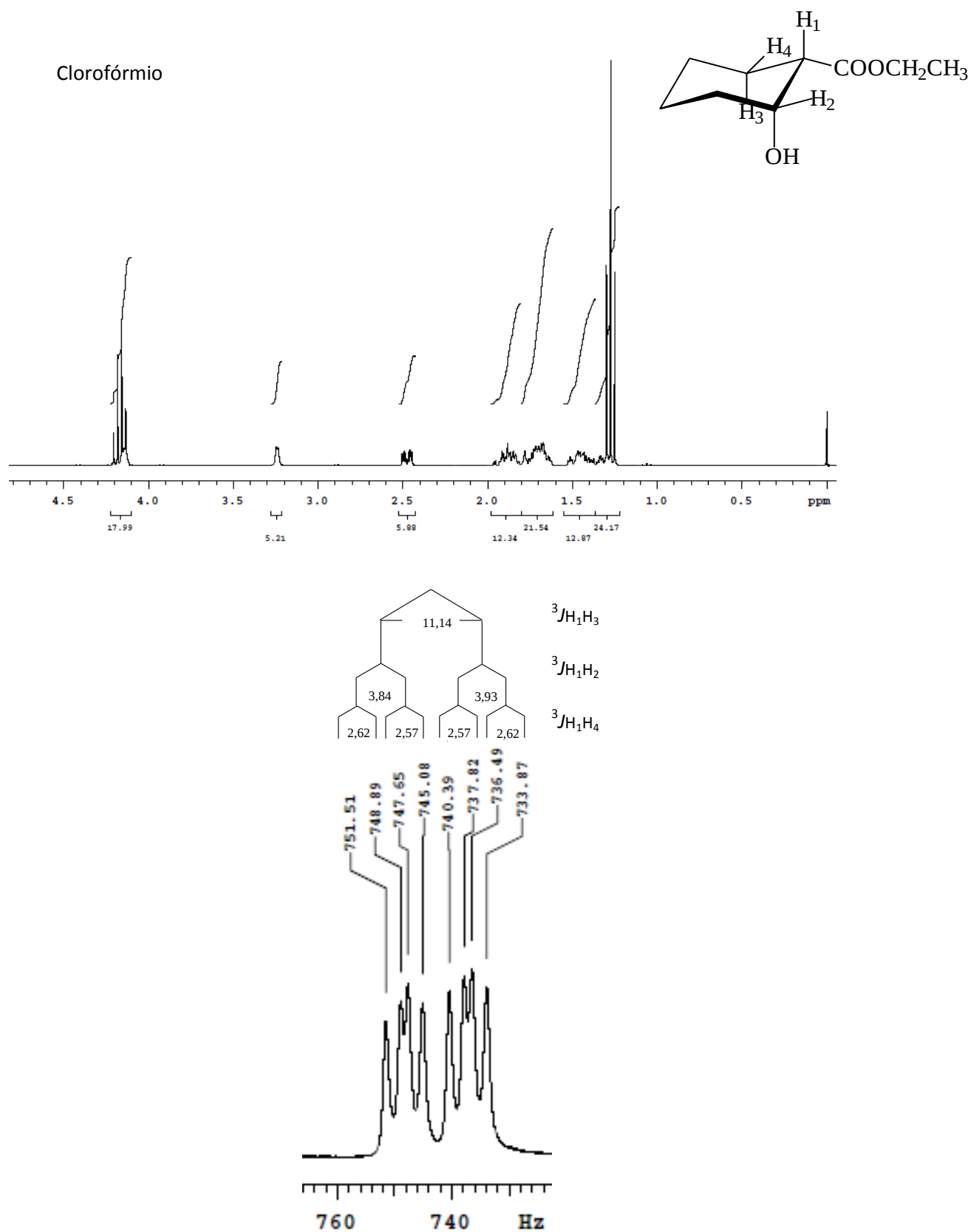


Figura 30: Espectro de RMN de ¹H a 300 MHz para o *cis*-HCE em CDCl₃, com expansão para o sinal do hidrogênio 1 e respectivas constantes de acoplamento em Hz.

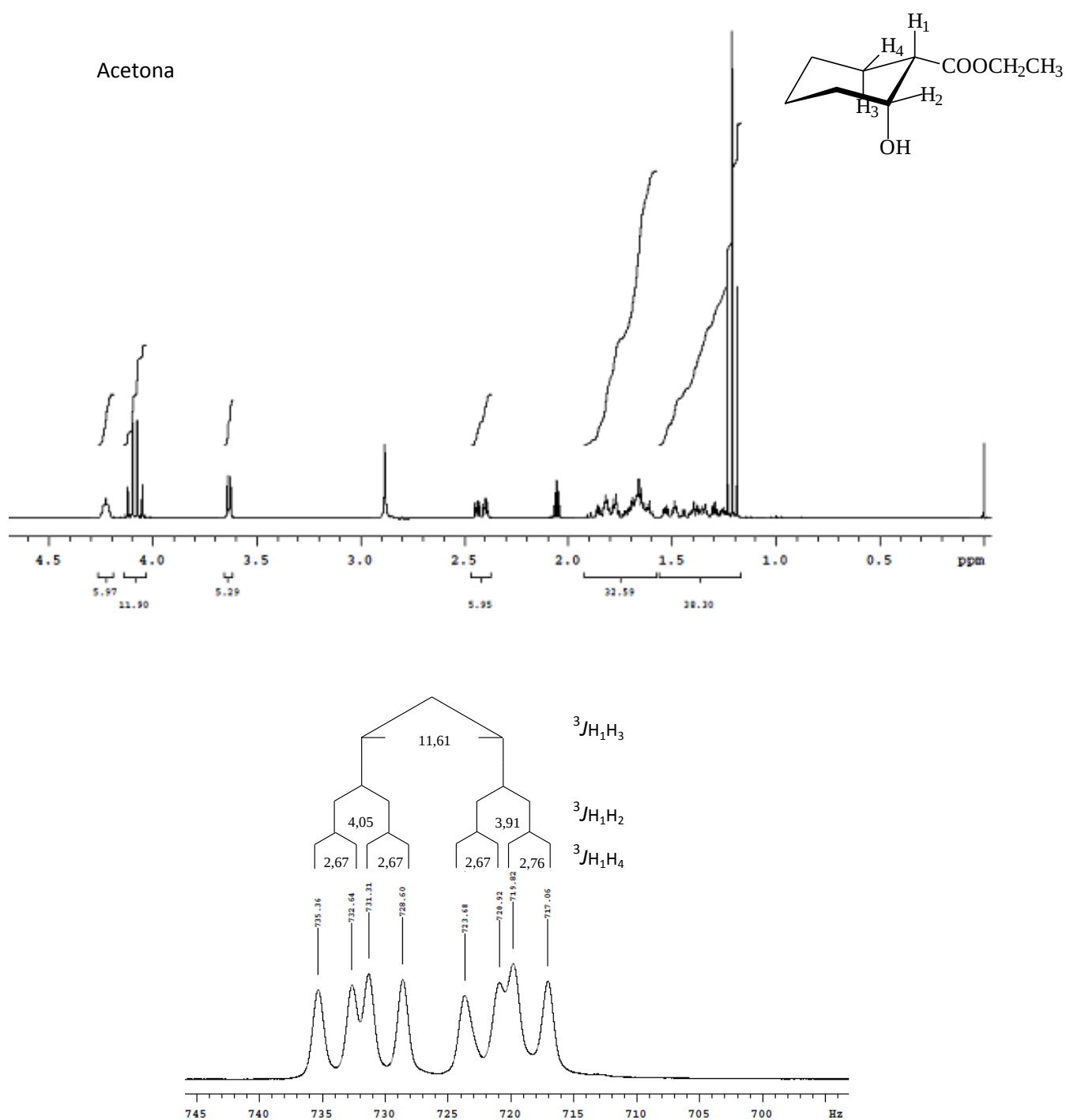


Figura 31: Espectro de RMN de ¹H a 300 MHz para o *cis*-HCE em acetona-d₆, com expansão para o sinal do hidrogênio 1 e respectivas constantes de acoplamento em Hz.

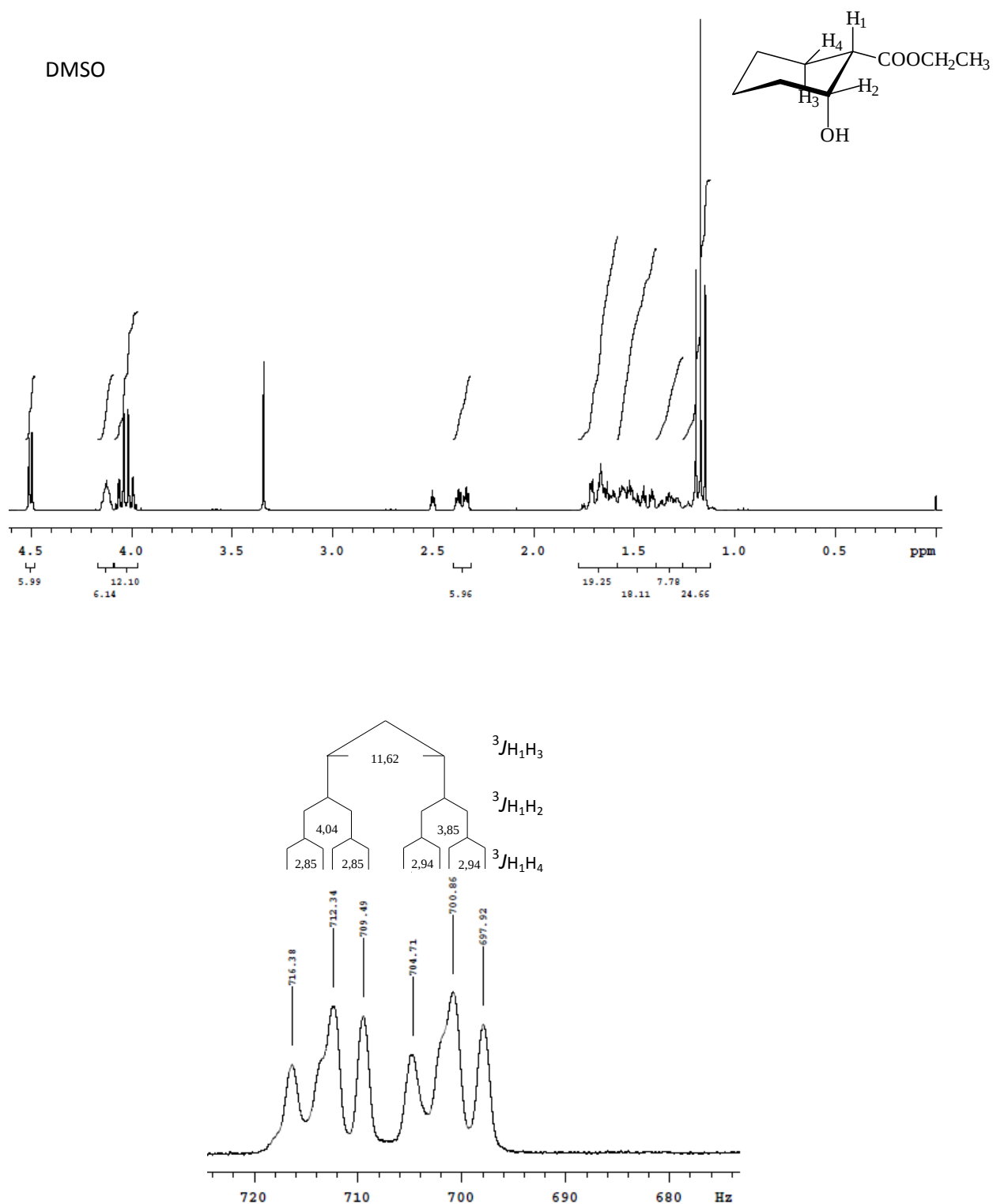


Figura 32: Espectro de RMN de ¹H a 300 MHz para o *cis*-HCE em DMSO, com expansão para o sinal do hidrogênio 1 e respectivas constantes de acoplamento em Hz.

Na RMN as constantes de acoplamento observadas para este tipo de sistema são uma média ponderada entre os confôrmeros envolvidos no equilíbrio, neste caso as geometrias referentes ao *cis*-ea e *cis*-ae. A forma *cis*-ea é a única que apresenta acoplamento entre hidrogênios axiais (Figura 33), e os valores esperados para este acoplamento podem variar de 10 a 14Hz. Os valores obtidos para $^3J_{H1H3}$ evidenciam que o confôrmero majoritário visto pela RMN é o mesmo encontrado nos cálculos, pois estes valores são elevados coincidindo com os valores para forma *cis*-ea, já que acoplamentos axial-equatorial (ax-eq) ou equatorial-equatorial (eq-eq) apresentam magnitudes bem inferiores (ax-eq: 2-6Hz e eq-eq: 2-5Hz). Os valores das constantes de acoplamento estão demonstrados na Tabela a seguir.

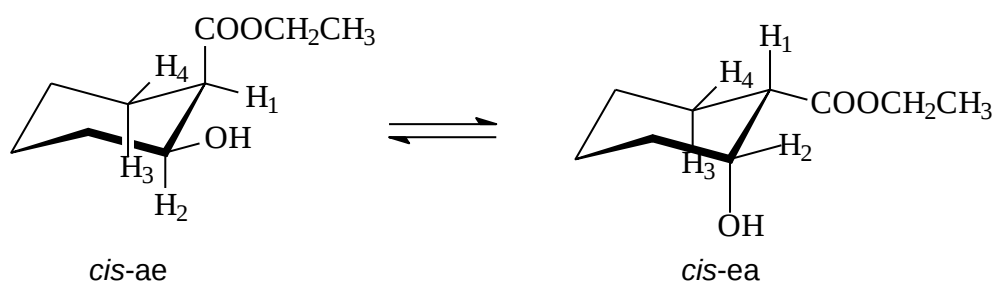


Figura 33: Confôrmeros *cis*-ea e *cis*-ae.

Tabela 4: Constantes de acoplamento experimentais (Hz) para o *cis*-HCE.

SOLVENTE	$^3J_{H1H3}$	$^3J_{H1H2}$	$^3J_{H1H4}$
CHCl ₃	11,1	3,9	2,6
Acetona-d ₆	11,6	4,0	2,7
DMSO	11,6	4,0	2,9

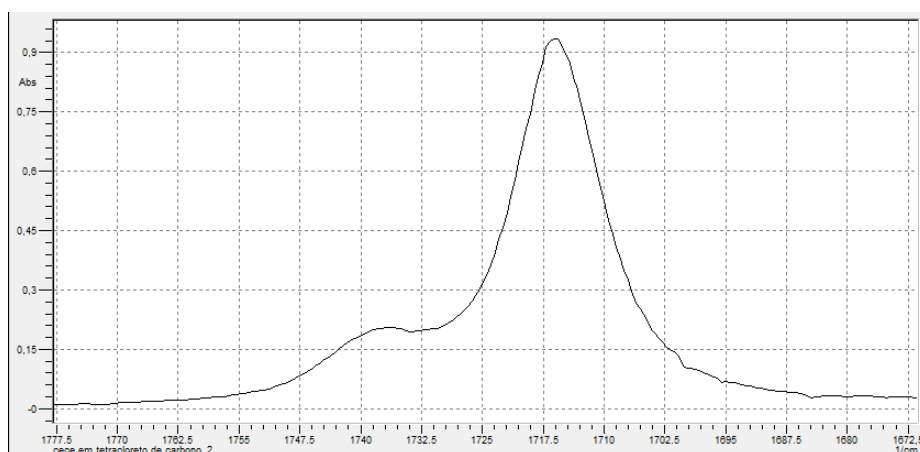
Com o aumento da polaridade do meio há também um aumento nos valores das constantes de acoplamento. Como a constante de acoplamento depende diretamente do ângulo diedro entre duas ligações é possível observar que com o aumento da polaridade há também uma variação nas populações dos confôrmeros.

Como os dados teóricos e experimentais por RMN corroboraram, será empregado mais uma técnica experimental para confrontar com os dados obtidos até o momento. Esta técnica será abordada na seção seguinte.

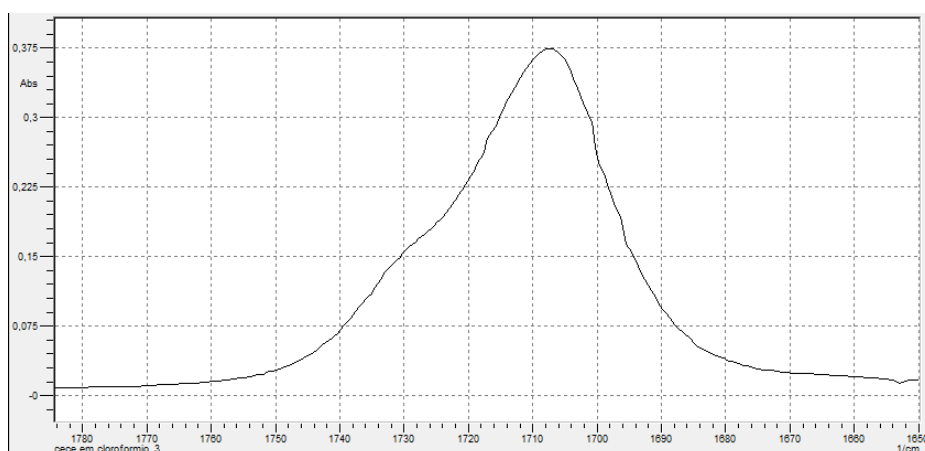
4.1.5 Experimentos no Infravermelho

Para avaliar o comportamento do *cis*-HCE frente a diferentes meios foram obtidos espectros de infravermelho em solventes de polaridade variada como tetracloreto de carbono, clorofórmio e diclorometano. É possível observar em todos os espectros, na região de absorção do estiramento da carbonila ($\sim 1.700\text{ cm}^{-1}$), a presença de duas bandas, algumas vezes bem evidentes e outras com aspecto de um ombro ao lado da banda mais intensa (Figura 34). A visualização destas duas bandas caracteriza a presença de dois confôrmers, resultado semelhante ao encontrado pelos cálculos de otimização tanto para a molécula isolada quanto em solução.

(a)



(b)



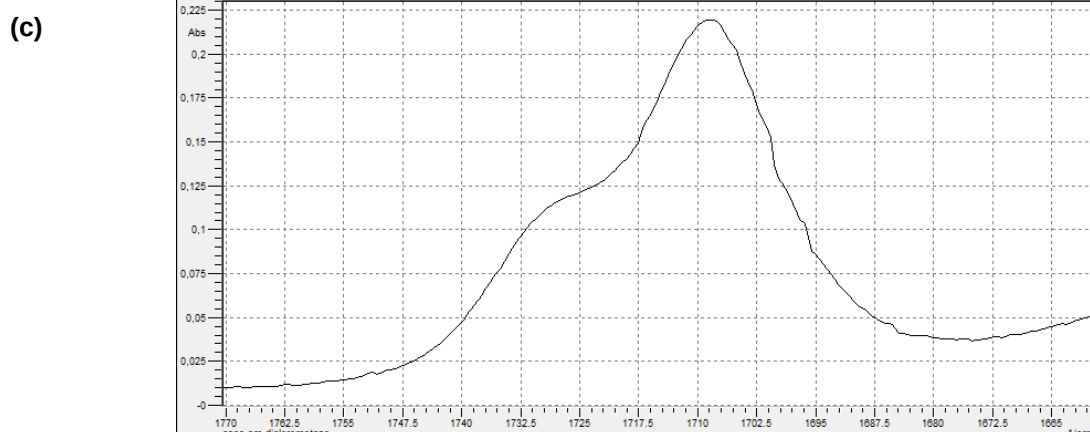


Figura 34: Bandas de absorção do estiramento da carbonila no espectro de IV do *cis*-HCE em: **a)** CCl_4 , **b)** CHCl_3 e **c)** CH_2Cl_2 .

Pela análise, observa-se que a banda em frequência mais baixa foi a mais intensa nos três espectros, isto evidencia que independente do meio em que o composto seja estudado, o confômero majoritário é sempre o mesmo, podendo sofrer alguma variação, entretanto, pequena.

Os valores do número de onda (ν) referentes ao estiramento da carbonila para cada confômero foram coletados dos cálculos de frequência, mas não foram empregados aqui, pois os valores são extremamente próximos (1767,29 *cis*-ea e 1762,40 *cis*-ae). Esta proximidade é consequência da pequena diferença entre os momentos de dipolo para cada confômero já apresentados na Tabela 1. Desta forma, como nos cálculos de solvatação o *cis*-ea manteve-se como majoritário, admitimos para esta análise que ele apresentou o estiramento da carbonila na banda de menor número de onda, como está descrito na Tabela a seguir.

Tabela 5: Números de onda experimentais referentes ao estiramento da carbonila para o *cis*-HCE.

Confômero	$\nu_{\text{exp}} (\text{cm}^{-1})$		
	CCl_4	CHCl_3	CH_2Cl_2
<i>cis</i>-ae	1736,91	1730,64	1728,23
<i>cis</i>-ea	1716,18	1707,50	1708,46

4.2 TRANS-2-HIDROXICICLOEXANOCARBOXILATO DE ETILA

4.2.1 Cálculos Teóricos

O estudo teórico do composto *trans*-HCE, demonstrado na Figura 35, assim como o *cis*-2-hidroxícicloexanocarboxilato de etila, foi iniciado através dos cálculos de scan. Primeiramente foram selecionados os ângulos diedros demonstrados na Figura 21, os quais foram investigados através da construção de superfícies de energia potencial (Figura 36). As siglas *trans-ee* e *trans-aa* são em relação ao posicionamento do grupo éster e da hidroxila, **ee** para o grupo éster e a hidroxila na posição equatorial e **aa** para o grupo éster e a hidroxila na posição axial.

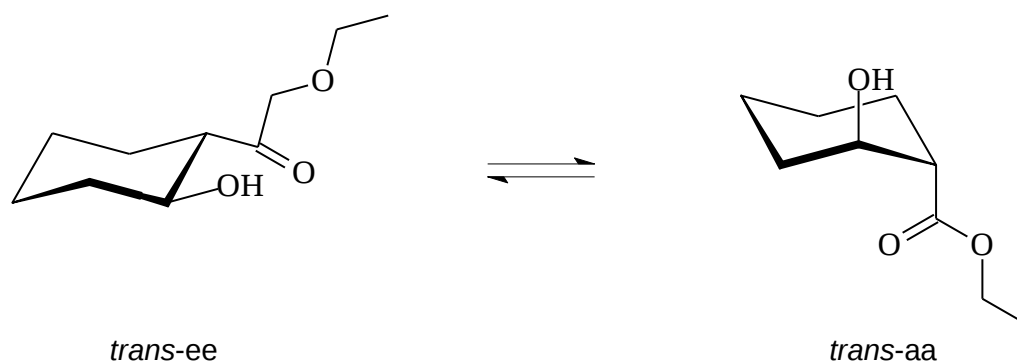


Figura 35: Confômeros *trans-ee* e *trans-aa* do 2-hidroxícicloexanocarboxilato de etila.

Para o isômero *trans-ee* o giro do ângulo diedro H-C-C=O (Fig. 21, diedro 1) resultou em um gráfico com três pontos de mínimo (Figura 36).

Os três mínimos de energia foram selecionados para o segundo cálculo de scan, desta vez o ângulo diedro girado foi o O=C-O-C (Fig. 21, diedro 2). Foram obtidos três superfícies de energia potencial na qual foram selecionados quatro pontos de mínimo e estes submetidos a um terceiro cálculo de scan. O ângulo diedro escolhido para este cálculo foi H-O-C-H (Fig. 21, diedro 3).

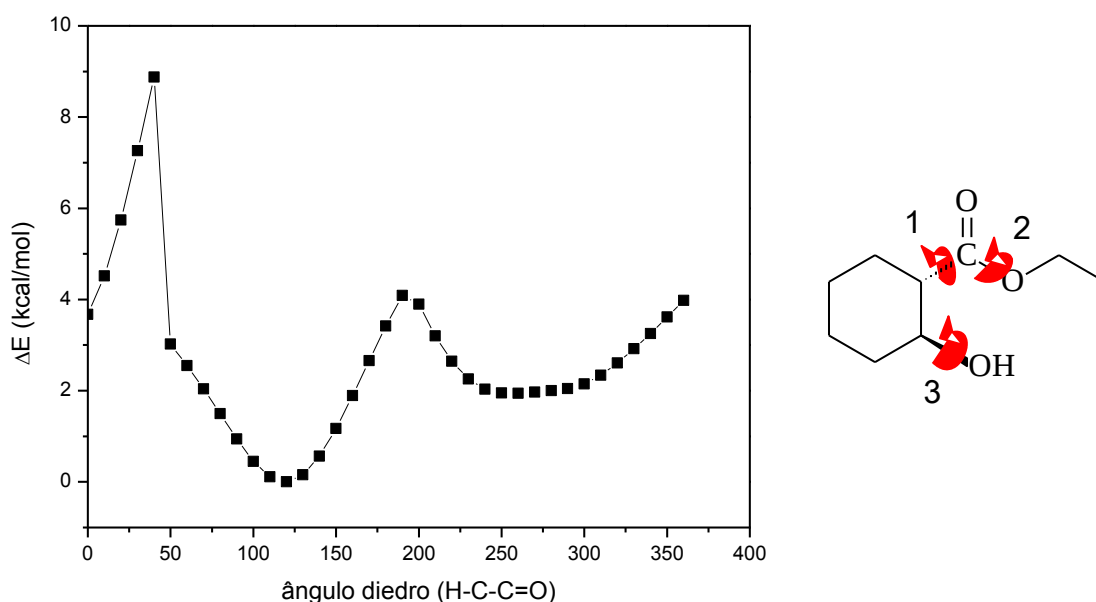


Figura 36: Superfície de Energia Potencial do ângulo diedro H-C-C=O para o *trans-ee* em nível de teoria HF/6-311G.

Ao final dos cálculos de scan, chegou-se a seis geometrias com as quais foram realizados cálculos de otimização e frequência para a molécula isolada. Dos seis rotâmeros, quatro foram eliminados por apresentarem uma diferença de energia superior a 2kcal/mol em relação à estrutura mais estável presente no equilíbrio. O valor de energia obtido para o rotâmero mais estável do *trans-ee* foi -578,074547 Hartrees.

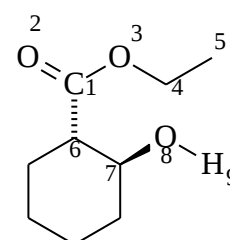
Para o confômero **aa** do *trans*-2-hidroxícicloexanocarboxilato de etila foram escolhidos os mesmos ângulos diedros do isômero *trans-ee*. O giro do ângulo diedro H-C-C=O (Fig. 21, diedro 1) resultou em um gráfico com três pontos de mínimo. Foi realizado um novo cálculo de scan com esses mínimos de energia, o ângulo diedro selecionado foi o O=C-O-C (Fig. 21, diedro 2), resultando em quatro pontos de mínimo. Os pontos de mínimo encontrados foram novamente submetidos a cálculos de scan com o ângulo diedro H-O-C-H (Fig. 21, diedro 3).

Foram obtidas sete geometrias mais estáveis na investigação do último diedro, as quais foram submetidas a cálculos de otimização e frequência. Dos sete rotâmeros otimizados, quatro foram eliminados por apresentarem uma diferença de energia superior a 2kcal/mol em relação à estrutura mais estável presente no equilíbrio. Para o rotâmero mais estável *trans-aa* o valor de energia encontrado foi

de -578,068323 Hartrees. Os dados estruturais bem como os valores de energia estão apresentados na Tabela 6.

Tabela 6: Dados estruturais, energia (E) e momento de dipolo (μ) calculados para o *trans-ee* e *trans-aa* no vácuo, em nível B3LYP/cc-pVDZ.

Parâmetro	<i>trans-ee</i>	<i>trans-aa</i>
r (C=O)	1,220	1,213
r (C ₁ -O ₃)	1,345	1,353
r (C ₁ -C ₆)	1,522	1,522
r (C ₆ -C ₇)	1,547	1,539
r (C ₇ -O ₈)	1,415	1,434
r (C ₈ -H ₉)	0,974	0,968
< O=C ₁ -O ₃	122,4	122,8
< O=C ₁ -C ₆	125,0	126,1
< C ₁ -C ₆ -C ₇	110,7	111,4
< C ₆ -C ₇ -O ₈	112,0	104,8
< C ₇ -O ₈ -H ₉	105,1	107,4
ϕ O ₈ -C ₇ -C ₆ -C ₁	59,08	163,9
ϕ O=C ₁ -C ₆ -C ₇	-15,37	2,252
ϕ C ₆ -C ₇ -O ₈ -H ₉	-58,37	177,5
E (hartrees)	-578,074547	-578,068323
E _{rel} (kcal/mol)	0,00	3,9
População (%)	99,9	0,1
μ (Debyes)	3,29	0,67



A diferença de energia entre os dois rotâmeros mais estáveis do *trans-ee* e *trans-aa* foi de 3,9kcal/mol, ou seja, o *trans-ee* (Figura 37) representa 99,9% do equilíbrio conformacional do *trans*-2-hidroxíciclohexanocarboxilato de etila para a molécula isolada.

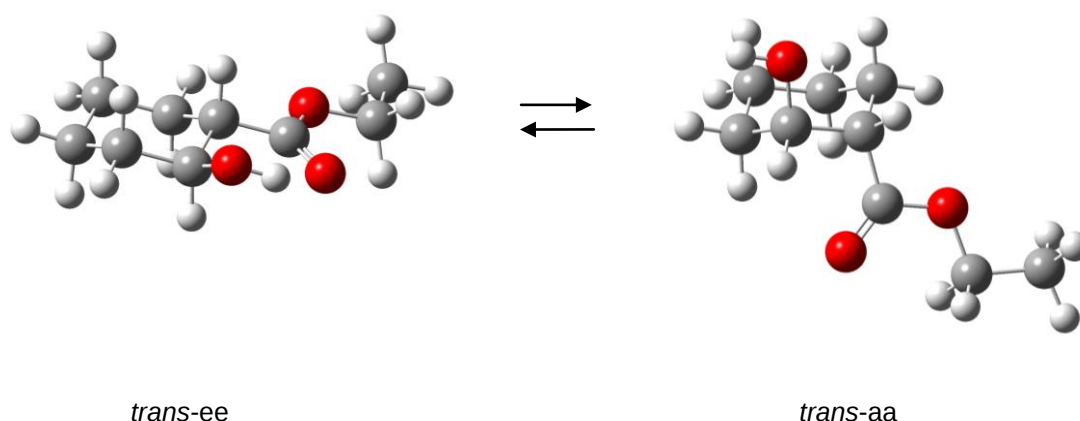


Figura 37: Estruturas envolvidas no equilíbrio conformacional do *trans*-2-hidroxíciclohexanocarboxilato de etila.

Apenas o conformero *trans-aa* apresenta interações diaxiais-1,3 (Figura 38), o que promove uma maior energia para esta conformação em relação ao conformero *trans-ee* que não apresenta este tipo de interação, sendo este favorecido no equilíbrio conformacional.

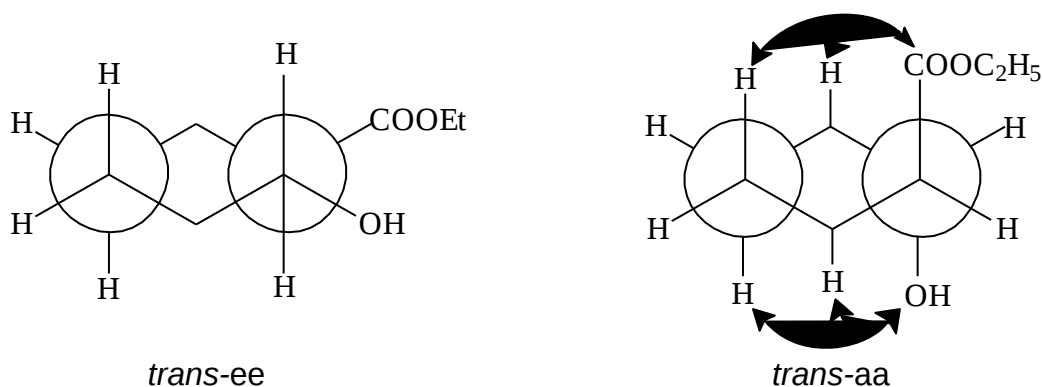


Figura 38: Projeção de Newman para os conformeros do *trans*-HCE com as interações diaxiais-1,3 presentes no *trans-aa*.

Foram realizados cálculos de otimização incluindo o efeito do solvente com os conformeros mais estáveis presentes no equilíbrio conformacional do *trans*-2-hidroxíciclohexanocarboxilato de etila, sendo os solventes escolhidos clorofórmio, acetona e dimetilsufóxido. Os novos valores de população estão apresentados na Tabela 7.

Tabela 7: População dos confômeros *trans-ee* e *trans-aa* incluindo o efeito do solvente.

Solvente	População <i>trans-ee</i> (%)	População <i>trans-aa</i> (%)
CHCl ₃	99,9	0,1
Acetona	95,4	4,6
DMSO	94,2	5,8

Com o aumento da polaridade do meio, de clorofórmio para dimetilsulfóxido houve um aumento da população do confômero *trans-aa*, porém o confômero *trans-ee* continuou sendo majoritário no equilíbrio conformacional, o que demonstra que o posicionamento dos grupos mais volumosos na equatorial governa a estabilidade entre os confômeros envolvidos no equilíbrio. Neste caso o momento de dipolo não explica a variação da população com a mudança da polaridade, visto que o confômero *cis-ae* apresenta o menor μ (0,67D).

4.2.2 Mapas de Potencial Eletrostático

Os mapas de potencial eletrostáticos dos conformêros *trans-ee* e *trans-aa* estão apresentadas nas Figuras 39 e 40.

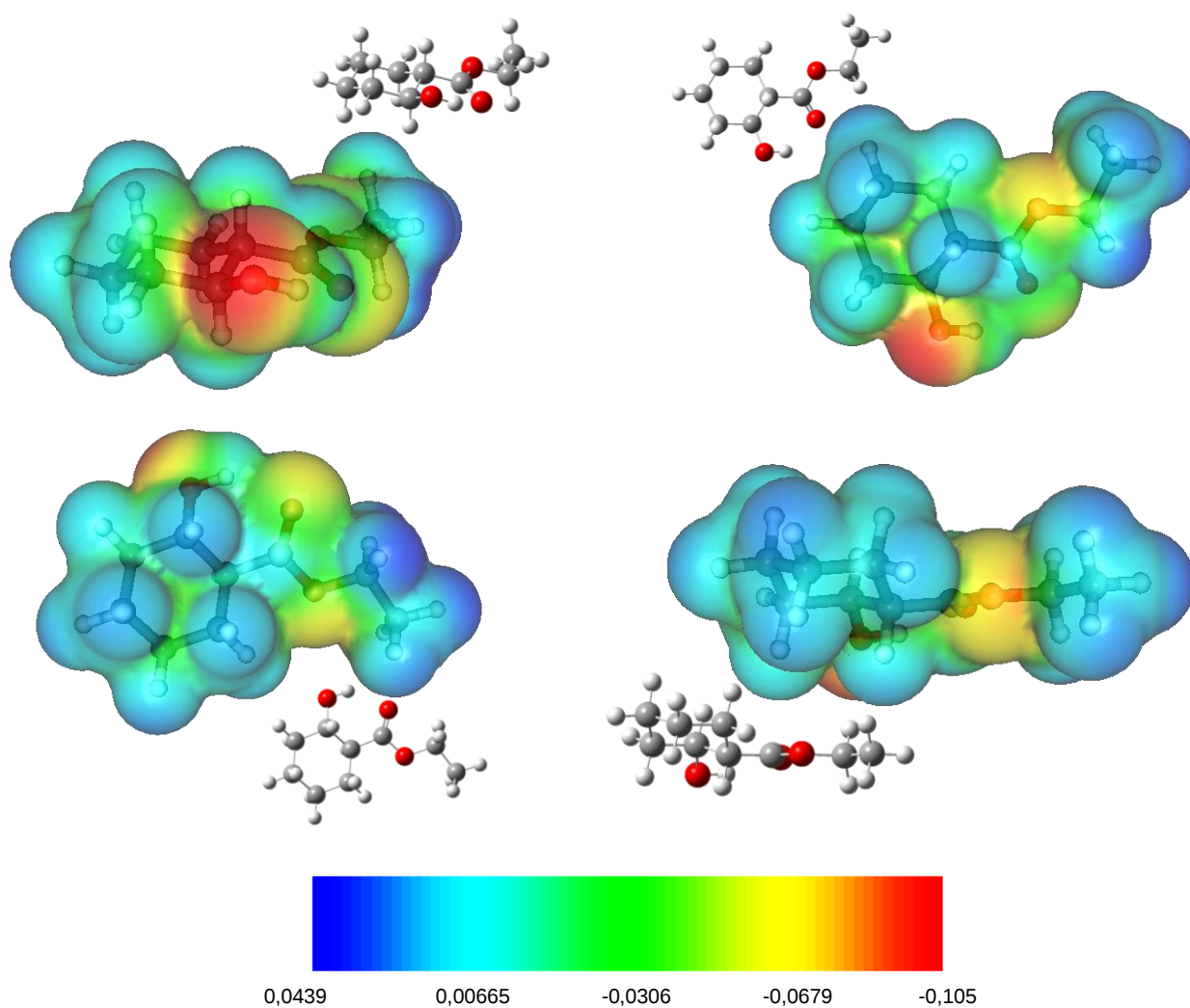


Figura 39: Mapas de potencial eletrostático para o conformêro *trans-ee*.

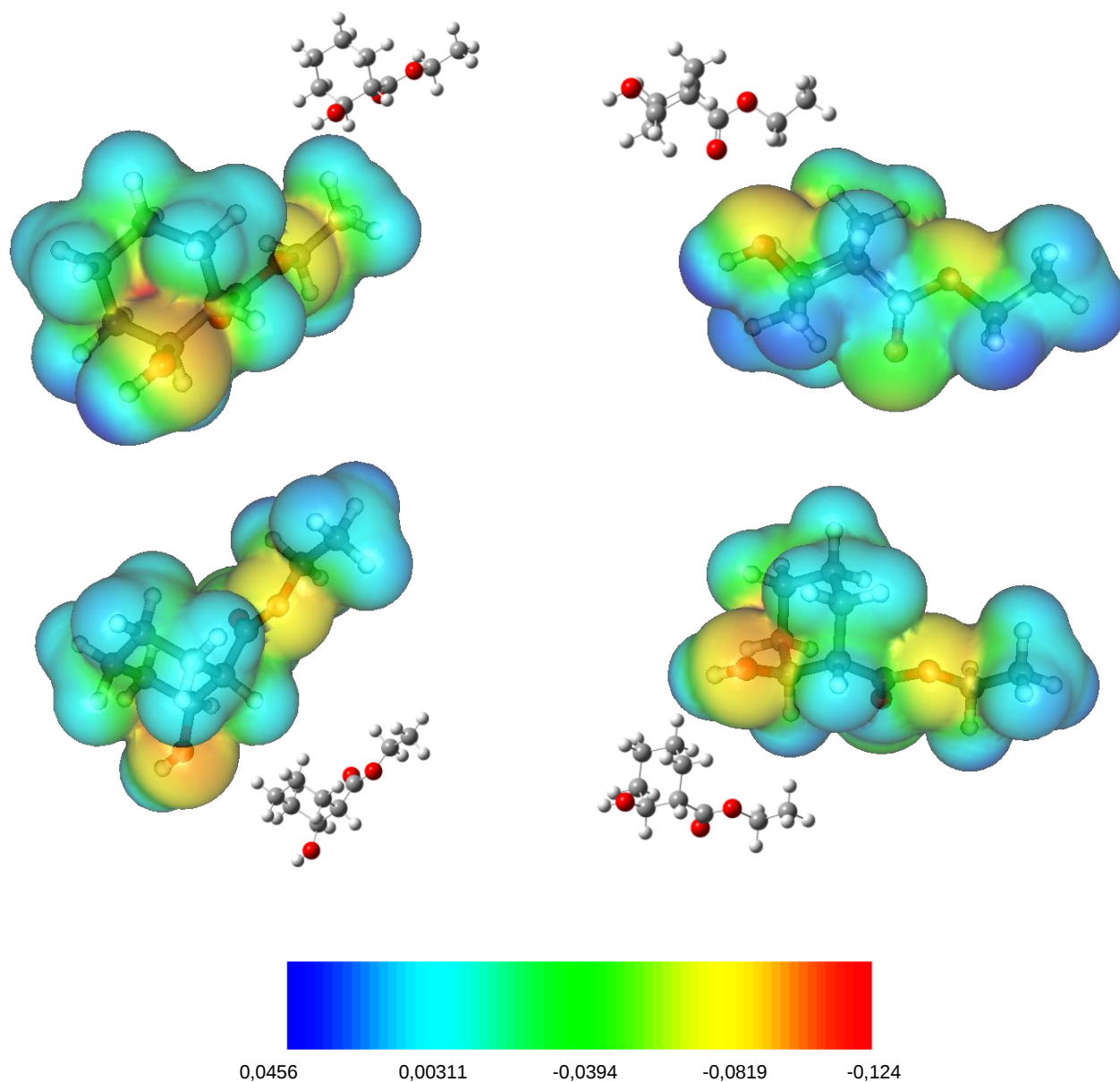


Figura 40: Mapas de potencial eletrostático para o conformero *trans*-aa.

Assim como para os *cis*-HCE, é possível observar sítios de potencial negativo que incluem átomos eletronegativos como o oxigênio e seus grupos vizinhos, bem como sítios de potencial positivo, localizados ao redor dos átomos de hidrogênio. Os principais centros negativos incluem os oxigênios da hidroxila e do grupo éster.

4.2.3 Cálculos de NBO

Foram realizados cálculos de NBO para os conformêros do *trans*-HCE. Na Tabela 8 estão contidas as principais interações que ocorrem entre os orbitais doadores e receptores do *trans*-ee e do *trans*-aa.

Tabela 8: Interações hiperconjugativas (kcal/mol) obtidas com os cálculos de NBO em nível de teoria B3LYP/cc-pVDZ para o *trans*-HCE.

Orbitais Envolvidos		<i>trans</i> -ee	<i>trans</i> -aa
<i>n</i> _{O2}	σ* _{O8-H9}	5,15	-
<i>n</i> _{O2}	σ* _{C1-C6}	15,44	17,59
<i>n</i> _{O2}	σ* _{C1-O3}	31,09	32,41
<i>n</i> _{O3}	σ* _{C1-O2}	7,26	7,14
<i>n</i> _{O3}	σ* _{C1-O2}	49,92	47,44
<i>n</i> _{O8}	σ* _{C6-C7}	7,29	0,82
<i>n</i> _{O8}	σ* _{C7 C10}	0,90	5,54
TOTAL		117,05	110,94

O conformêro *trans*-ee apresenta o maior valor de interações estabilizantes (117,05kcal/mol), considerando a somatória das interações encontradas nos cálculos de NBO, em relação ao conformêro *trans*-aa (110,94kcal/mol), o que o torna mais estável. Além dessas interações, o *trans*-ee não faz interações diaxiais-1,3, caso que ocorre com o *trans*-aa que possui os dois grupos volumosos (hidroxila e éster) na axial, como este efeito desestabiliza a estrutura, o *trans*-aa é menos estável que o ee. Desta maneira, tanto as interações diaxiais-1,3 como o menor número de interações hiperconjugativas colaboram para a menor estabilidade do conformêro *trans*-aa no equilíbrio conformacional do *trans*-HCE.

4.2.4 Experimentos de RMN

Também foi avaliado o efeito do solvente para os conformêros do *trans*-HCE, para isso foram obtidos espectros de RMN de ¹H em solventes de polaridade variada - clorofórmio, acetona e dimetilsulfóxido. A análise dos espectros nos três

solventes mostrou que o sinal do hidrogênio 1 apresenta a forma de um duplo duplo dubleto como pode ser observado nas Figuras 41-43.

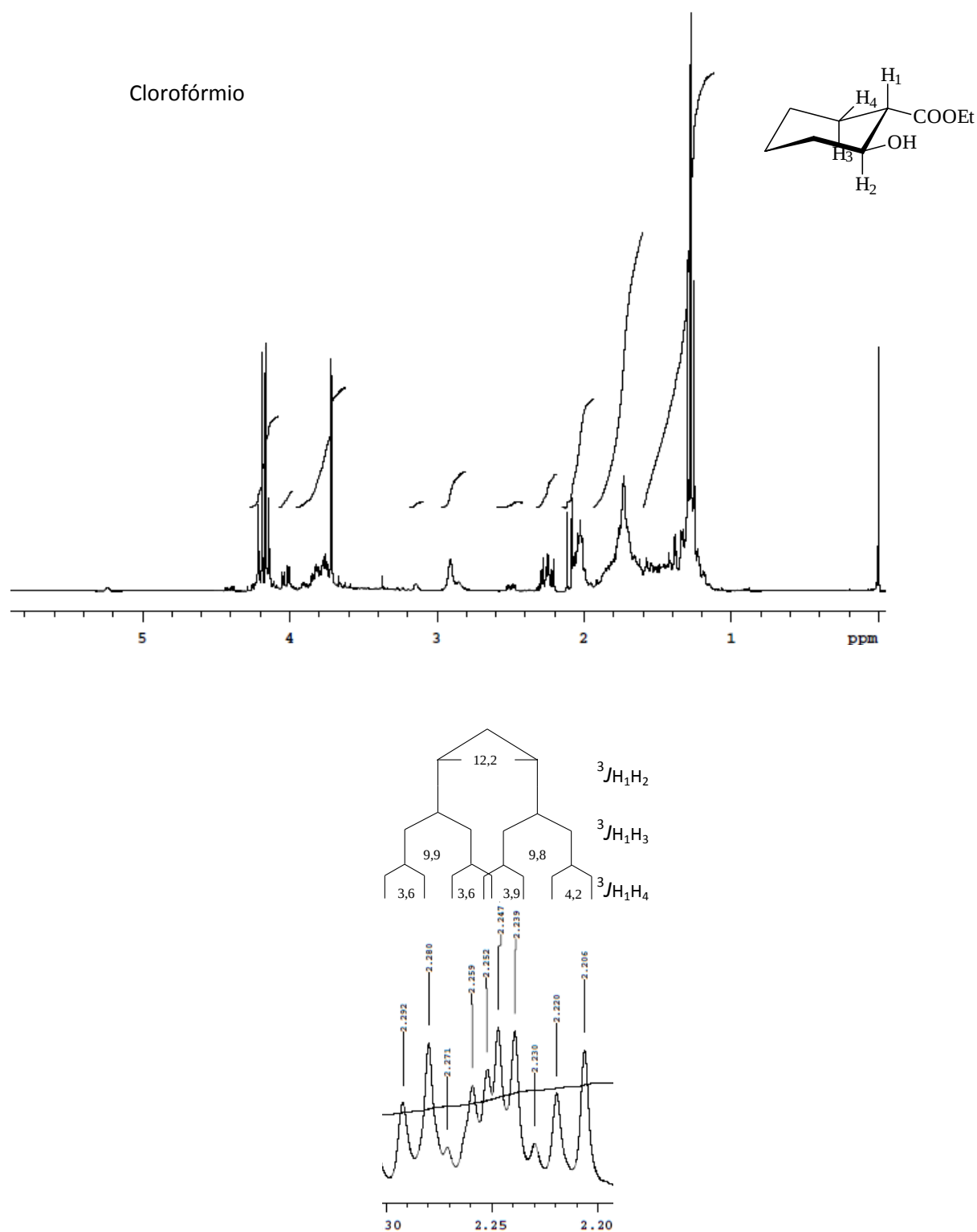


Figura 41: Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz para o *trans*-HCE em CDCl_3 , com expansão para o sinal do hidrogênio 1 e respectivas constantes de acoplamento em Hz.

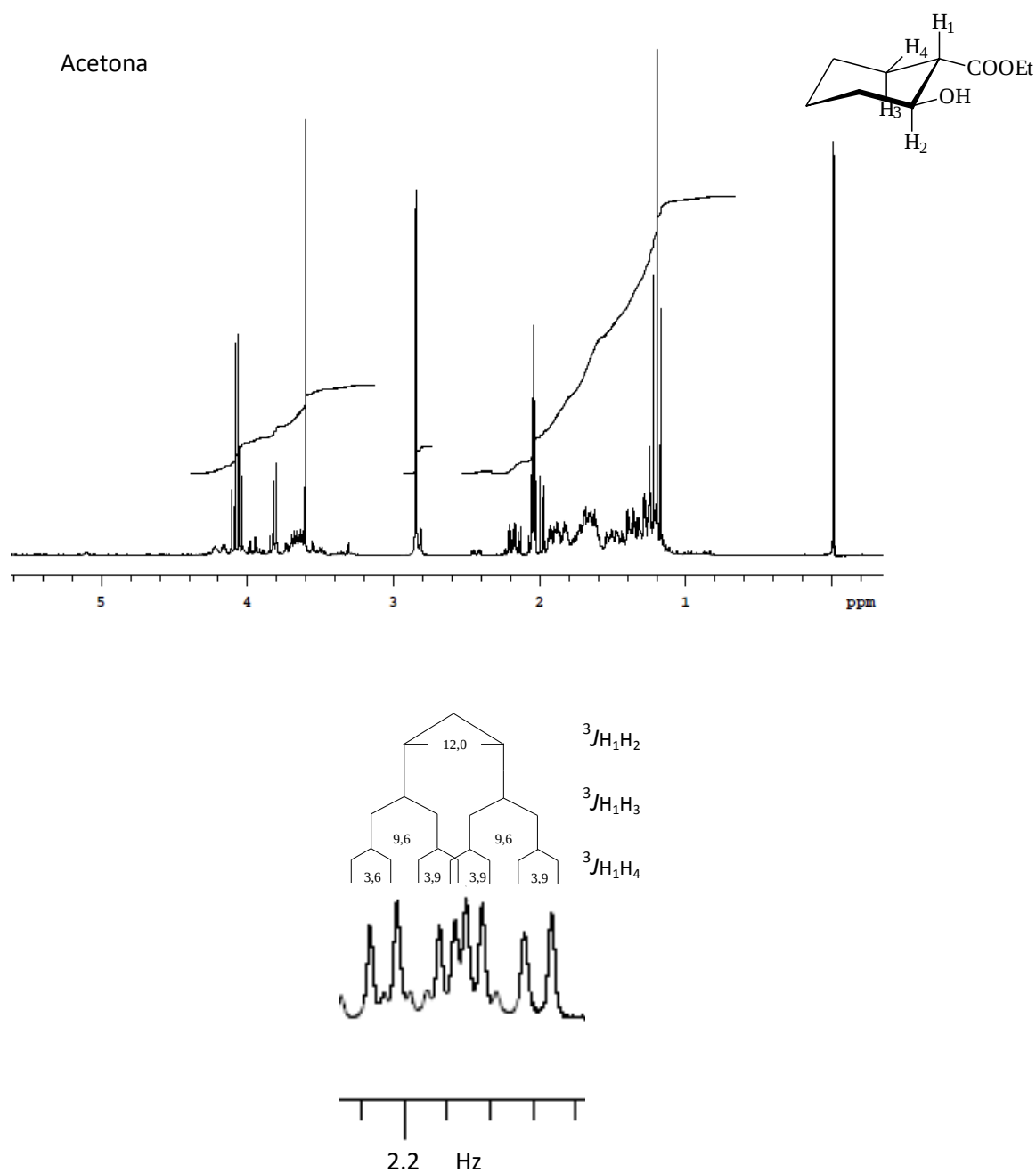


Figura 42: Espectro de RMN de ¹H a 300 MHz para o *trans*-HCE em acetona-d₆, com expansão para o sinal do hidrogênio 1 e respectivas constantes de acoplamento em Hz.

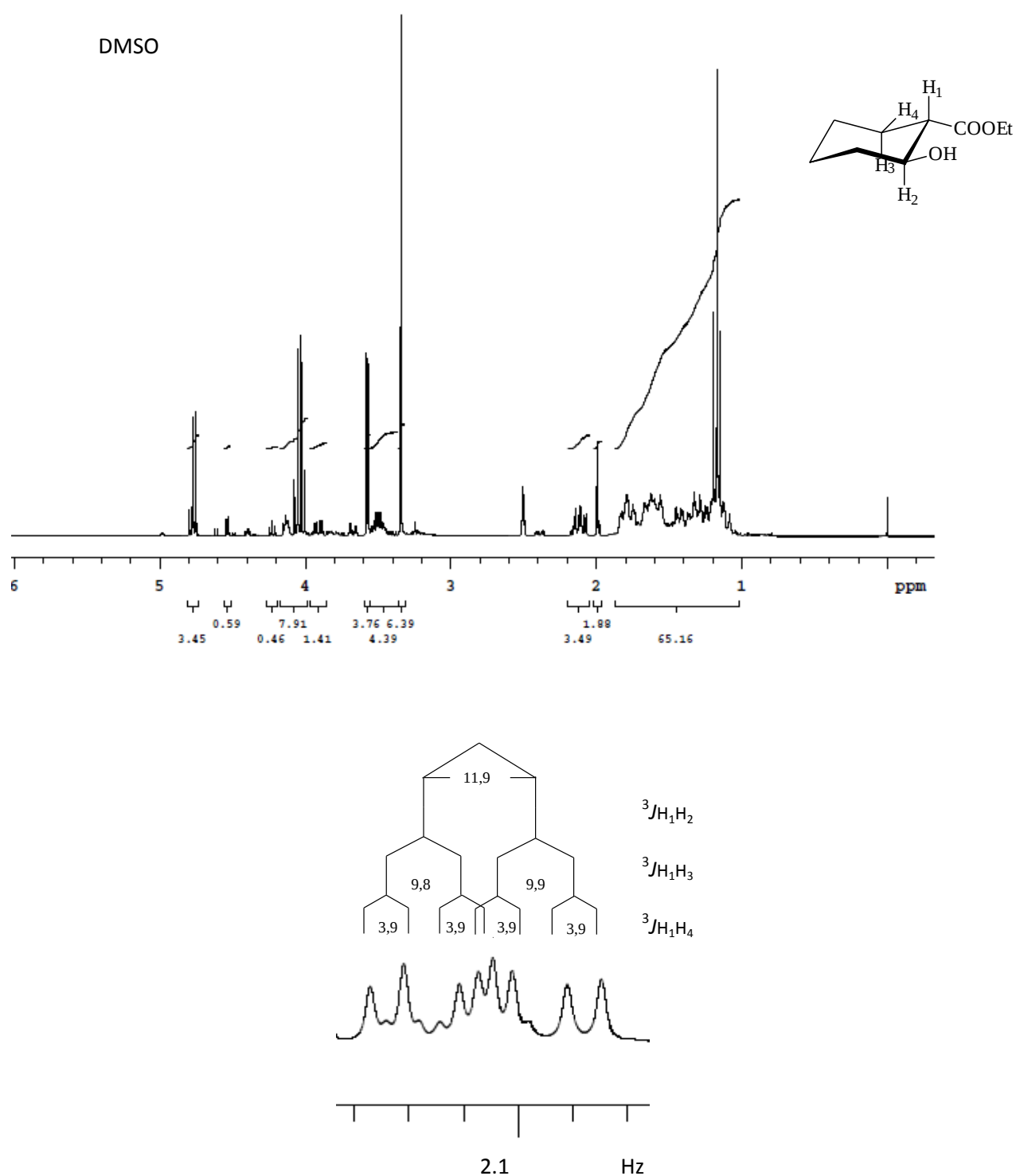


Figura 43: Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz para o *trans*-HCE em DMSO, com expansão para o sinal do hidrogênio 1 e respectivas constantes de acoplamento em Hz.

A forma *trans-ee* é a única que apresenta acoplamento axial-axial envolvendo o hidrogênio 1 como pode ser observado na estrutura da Figura 44. Os valores obtidos para as constantes $^3J_{H1H2}$, $^3J_{H1H3}$ e $^3J_{H1H4}$ evidenciam que o confômero majoritário visto pela RMN é o mesmo encontrado nos cálculos, pois os valores das duas primeiras constantes são elevados coincidindo com os valores para forma *trans-ee*. Na Tabela 9 estão demonstrados os valores das constantes de acoplamento citadas anteriormente.

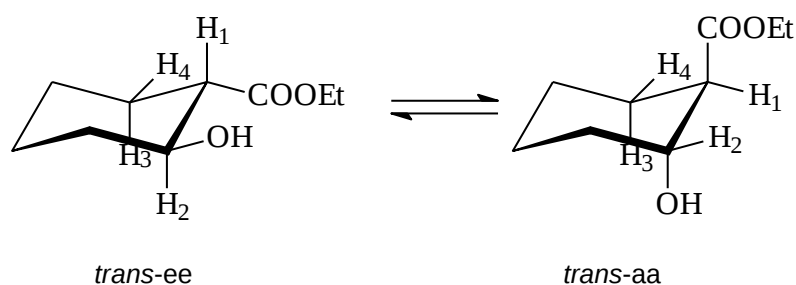


Figura 44: Confômeros *trans-ee* e *trans-aa*.

Tabela 9: Constantes de acoplamento experimentais (Hz) para o *trans*-HCE.

SOLVENTE	$^3J_{H1H2}$	$^3J_{H1H3}$	$^3J_{H1H4}$
CHCl ₃	12,2	9,9	3,8
Acetona-d ₆	12,0	9,9	3,9
DMSO	11,9	9,9	3,8

4.2.5 Experimentos no Infravermelho

De modo semelhante ao estudo do isômero *cis*, foram obtidos espectros na região do infravermelho em solventes de polaridade variada (tetracloreto de carbono, clorofórmio e diclorometano) para o isômero *trans*, os quais estão apresentados na Figura 45.

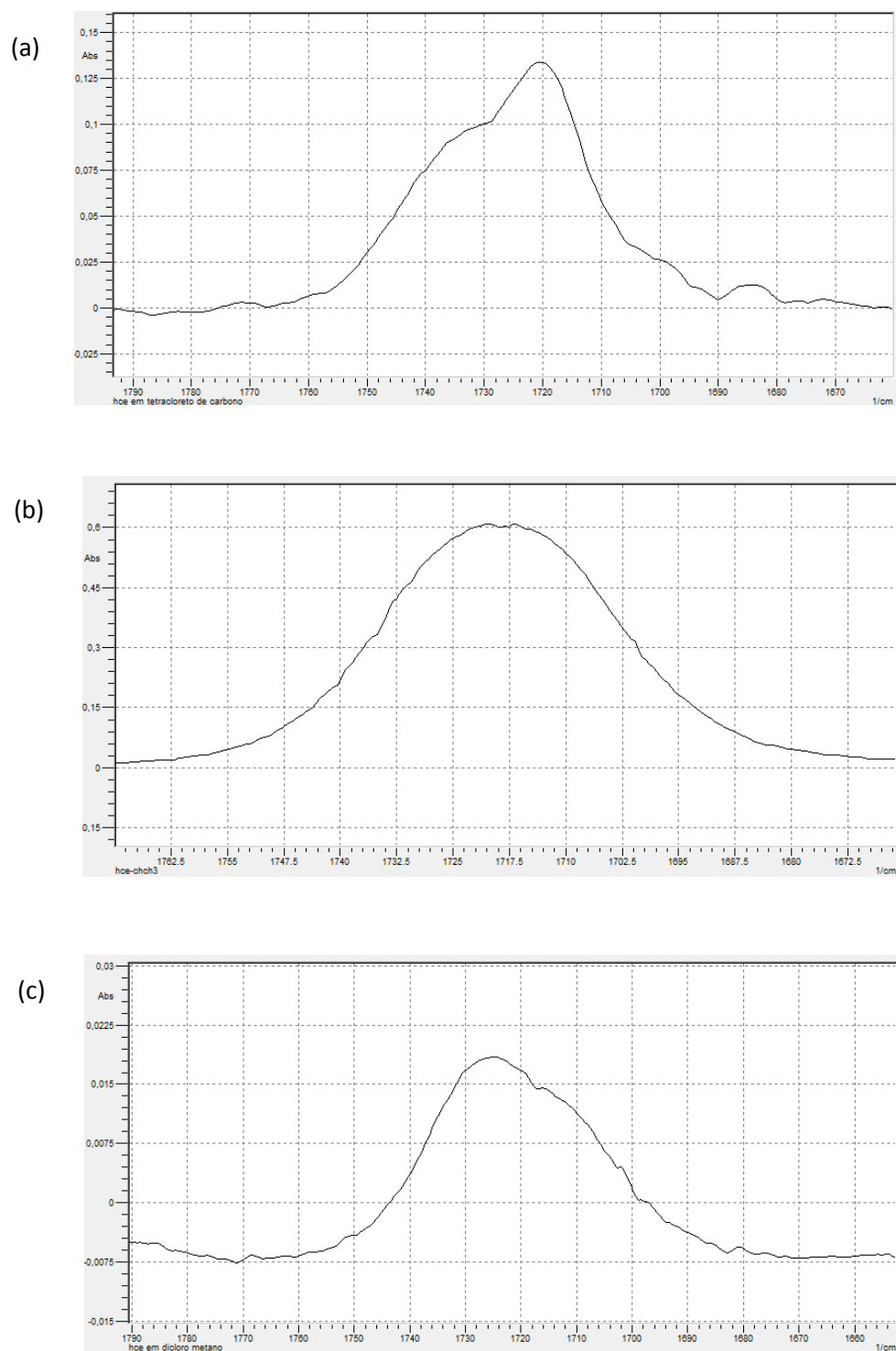


Figura 45: Banda de absorção do estiramento da carbonila no espectro de IV do *trans*-HCE em: **a)** CCl_4 , **b)** CHCl_3 e **c)** CH_2Cl_2 .

Os valores de número de onda (ν) referentes ao estiramento da carbonila para cada confômero foram coletados dos cálculos de frequência e encontram-se na Tabela a seguir, bem como os dados obtidos experimentalmente.

Tabela 10: Números de onda experimentais e calculados, referentes ao estiramento da carbonila para o *trans*-HCE.

Confômero	$\nu_{\text{exp}} (\text{cm}^{-1})$			Calculado
	CCl_4	CHCl_3	CH_2Cl_2	vácuo
<i>trans-ee</i>	1720,52	1720,04	1725,06	1766,18
<i>trans-aa</i>	1735,96	-	-	1792,46

Observa-se no espectro em solução de clorofórmio a presença de apenas uma banda, isto evidencia que apenas um confômero está presente, como foi verificado pelos cálculos de solvatação.

Os espectros em solução de tetracloreto de carbono e diclorometano apresentaram uma banda assimétrica, o que caracteriza a presença de duas bandas, as quais representam cada uma, um confômero. No caso do espectro em tetracloreto, a banda em frequência mais baixa e mais intensa pode ser representada pelo confômero *trans-ee*, que é o majoritário, isso é coerente com os valores de frequência encontrados no estudo teórico (Tabela 10). O espectro em diclorometano apresentou um ombro (banda menos intensa) em frequência mais baixa ($1713,8 \text{ cm}^{-1}$), o que não é coerente com os dados teóricos, entretanto, como o composto *trans*-HCE não estava totalmente puro, pode ser que a presença do *cis*-HCE, neste caso, possa ter interferido.

5. CONCLUSÃO

O estudo se mostrou bastante coerente quanto à determinação das conformações do *cis/trans*-2-hidroxíciclohexanocarboxilato de etila. Os dados teóricos mostraram-se satisfatórios quando comparados aos dados experimentais obtidos pela espectroscopia de RMN e IV.

O equilíbrio conformacional dos *cis*-HCE apresentou dois confôrmers, sendo o mais estável representado por 92,5% da população para a molécula isolada e um leve decréscimo com o aumento da polaridade do meio (CHCl_3 86,7%; acetona 86,1% e DMSO 86,1%). O *trans*-HCE também teve seu equilíbrio representado por dois confôrmers, mas neste caso a população do majoritário foi de 99,9% para a molécula isolada e diminuição do confômero mais estável com a mudança da polaridade do meio (CHCl_3 99,9%; acetona 95,4% e DMSO 94,2%). As geometrias envolvidas em cada equilíbrio conformacional estão demonstradas na Figura 46.

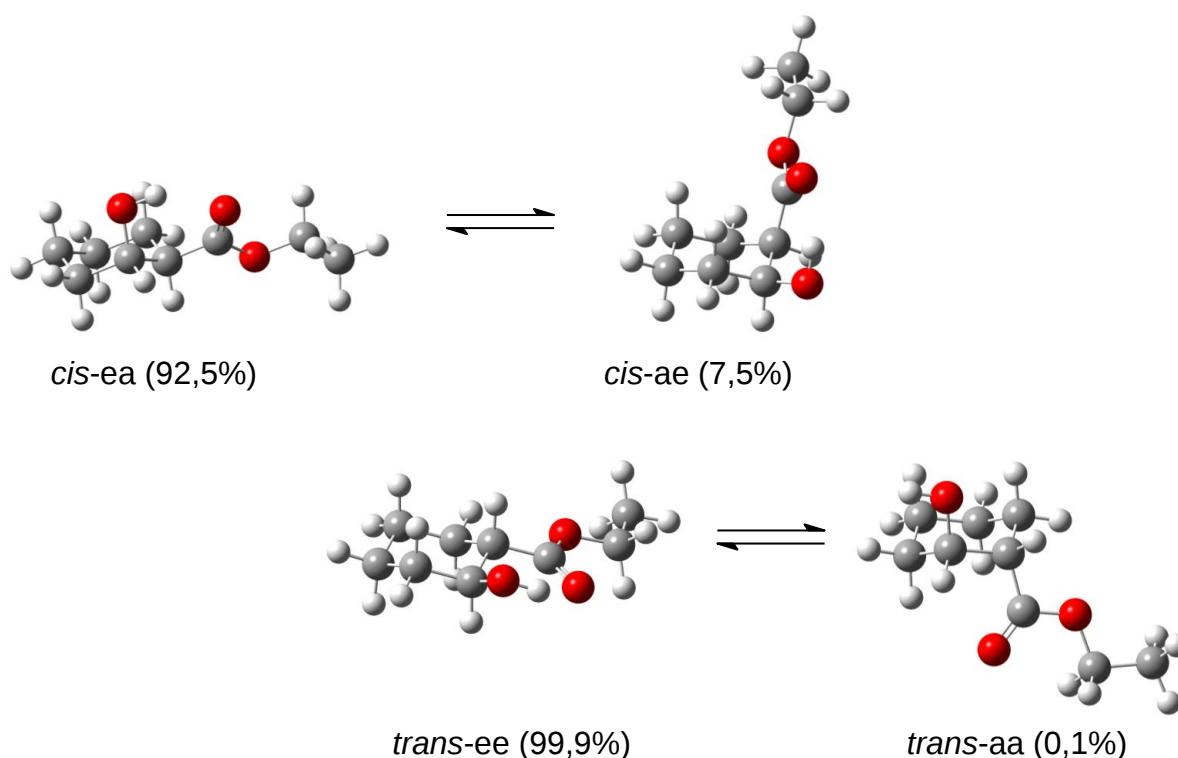


Figura 46: Equilíbrios conformacionais para o *cis* e *trans* HCE.

Os cálculos de NBO foram úteis para o entendimento dos efeitos que governam os equilíbrios. O confômero *cis*-ae apresentou uma maior contribuição das interações hiperconjugativas entre os orbitais (119,03 kcal/mol), o que torná-o mais estável em relação ao confômero *cis*-ea (117,86 kcal/mol). Tanto o *cis*-ea quanto o *cis*-ae fazem interação diaxial-1,3, porém o confômero *cis*-ae, apresenta o grupo mais volumoso na axial, o que colabora para a sua menor estabilidade e rege o equilíbrio conformacional do *cis*-HCE. Para o confômero *trans*-ee, a análise por NBO demonstrou o maior número de interações estabilizantes o que explica a sua preferência conformacional. Além disso, o *trans*-ee não apresenta interações diaxiais-1,3, fato que ocorre com o *trans*-aa, que possui os dois grupos fazendo interações deste tipo, pois ambos estão na axial.

Através dos MPEs foi possível observar os centros negativos que incluem os oxigênios da hidroxila e do grupo éster, sendo estes os principais sítios reativos envolvidos em sínteses orgânicas.

Os dados obtidos pela espectroscopia de RMN foram úteis para tentar verificar a mudança das populações com a variação do solvente. Foi possível observar a maior predominância dos confômeros mais estáveis tanto do *cis* quanto do *trans*-HCE através dos valores das constantes de acoplamento.

Com a espectroscopia na região do infravermelho verificou-se a presença de dois confômeros para o *cis*-HCE e o majoritário foi o mesmo encontrado nos cálculos e por RMN. Já no caso do composto *trans*, em solução de clorofórmio os resultados foram coerentes com os dados teóricos, ou seja, observou-se a presença de apenas um confômero. Foram encontradas duas bandas em tetracloreto de carbono e diclorometano, entretanto apenas no primeiro solvente o confômero majoritário foi coerente com os dados teóricos obtidos anteriormente, nestes casos os dados não são conclusivos, pois a presença do composto *cis* pode influenciar na interpretação dos resultados.

Em vista do apresentado até agora, os resultados obtidos demonstraram-se satisfatórios e na maioria concordantes, em trabalhos futuros será possível acrescentar a este estudo, experimentos de RMN a baixas temperaturas, na tentativa de comprovar, com o uso de mais uma técnica os dados apresentados aqui.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CAREY, F. A.; **Organic Chemistry**, McGraw Hill, 2001
2. BOCCA, C. C.; BASSO, E. A.; FIORIN, B. C.; TORMENA, C. F.; SANTOS, F. P. **J. Phys. Chem. A**, v. 110, p. 9438-9442, 2006.
3. M.P. FREITAS, C.F. TORMENA, P.R. OLIVEIRA, R. RITTNER. **Journal of Molecular Structure (Theochem)**, v. 589–590, p. 147-151, 2002.
4. M.P. FREITAS, C.F. TORMENA, C. LUÍZAR, M. M. C. FERREIRA, R. RITTNER. **Journal of Molecular Structure (Theochem)**, v. 618, p. 219-224, 2002.
5. BASSO, E. A.; KAISER, C.; RITTNER, R.; LAMBERT, J. B.; **J. Org. Chem**, v. 58, p. 7865-7869, 1993.
6. CEDRAN, J. C.; SANTOS, F. P.; BASSO, E. A.; TORMENA, C. F.; **J. Phys. Chem. A**, v.111, p. 11701, 2007.
7. Bohn, M.; LEPPCHEN, K.; KATZBERG, M.; LANG, A.; STEINGROEWER, J.; WEBER, J.; BLEY, T.; BERTAU, M. **Org. Biomol. Chem.** V. 5, p. 3456–3463, 2007.
8. LEVY, L. M.; DEHLI, J. R.; GOTOR, V.; **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 14, p. 2053–2058, 2003.
9. Fraga, C. A. M.; *et al.* **Tetrahedron**, v. 60, p. 2745–2755, 2004.
10. Camerini, R.; *et al.* **Tetrahedron Letters**, V. 37, p. 2467-2470, 1996.
11. KANNO, O.; KAWAMOTO, I.; **Tetrahedron**, v. 56, p. 5639-5648, 2000.
12. HERRADON, B. ; SEEBACH, D. ; **Helvetica Chimica Acta**; v. 72, p. 690, 1989.
13. BOCCA, C. C.; BASSO, E. A. e MOSQUETTA, R. **Journal of Molecular Structure: THEOCHEM**, v.815, p.75–81, 2007.
14. FORESMAN, J. B.; FRISH, A. **Exploring Chemistry with Eletronic Structure methods**, 2^a ed, USA 1993.
15. YOUNG, D. **Computacional Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real World Problems**; John-Wiley Et Sons, New York, NY, 2001.
16. FORESMAN, J. B.; FRISH, E.; **Exploring Chemistry with Eletronic Structure Methods**, 2^a ed, Gaussian Inc, 1996.
17. Reed, A. E.; Curtiss, L. A.; Weinhold, F. **Chem. Rev.** p. 88, v. 899, 1988.
Cramer, C. J. **Essentials of Computacional Chemistry**, John Wiley & Sons, England, 2002.

18. ABRAHAM, R. J.; TORMENA, C. F.; RITTNER, R.; **J Chem. Soc. Perkin 2**, p.1663, 1999.
19. Pliego, J. R. J. **Química Nova**, v. 29, n. 3, p. 535-542, 2006.
20. SCROCCO, E. ; TOMASI, J. ; **In Topics in Current Chemistry** ; v.42, p.95, 1973.
21. Solomons, G. T. W.; **Fryhle, C.** Química Orgânica, volume 1, Editora: LTC, 8 ed. 2005.
22. TOMASI, J.B.; SCROCCO, E.; MIERTUS, S.; **Chem. Phys.**; v.55, p.117, 1981.
23. GARBISCH, E. J.; Edgar, W.; **J. Amer. Chem. Soc.**; v. 86, p.1780–1782, 1964.
24. LADD, J. A.; WARDALE, H. W.; **In Internal Rotation in Molecules**, Capítulo 5; London UK, 1975.
25. Pavia, D. L.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S.; Vyvyan, J. R. **Introdução a Espectroscopia**, 4 ed, 2010.
26. CONTRERAS, R. H.; PERALTA, J. E. **Prog. Nucl. Magn. Reson. Spec.**; v. 37, p. 321–425, 2000.
27. KARPLUS, M.; **J. Chem. Phys.**, v. 30, p. 11, 1959.
28. KARPLUS, M. **J. Am. Chem. Soc.**; v. 85, p. 2870, 1963.
29. FREITAS, M. P.; TORMENA, C. F.; GARCIA, J. C.; RITTNER, R.; ABRAHAM, R. J.; BASSO, E. A.; SANTOS, F. P.; CEDRAN, J. C.; **J. Phys. Org. Chem**; v. 16, p. 833–838, 2003.
30. PICKERING, R. A. ; PRICE, C. C. ; **J. Amer. Chem. Soc.** ; v.20, p.4931, 1958.
31. PARK, P. J. D.; PETHRICK, R. A.; THOMAS, B. H.; **In Internal Rotation in Molecules**, Capítulo 4; London UK, 1975.
32. FIORIN, B. C.; BASSO, E. A.; TORMENA, C. F.; RITTNER, R.; ABRAHAM, R. J.; **J. Phys. Chem. A**, v. 113, p. 2906–2913, 2009.
33. **Gaussian 03**, Revision C.02, FRISCH, M. J.; TRUCKS, G. W.; SCHLEGEL, H. B.; SCUSERIA, G. E.; ROBB, M. A.; CHEESEMAN, J. R.; MONTGOMERY, JR., J. A.; VREVEN, T.; KUDIN, K. N.; BURANT, J. C.; MILLAM, J. M.; IYENGAR, S. S.; TOMASI, J.; BARONE, V.; MENNUCCI, B.; COSSI, M.; SCALMANI, G.; REGA, N.; PETERSSON, G. A.; NAKATSUJI, H.; HADA, M.; EHARA, M.; TOYOTA, K.; FUKUDA, R.; HASEGAWA, J.; ISHIDA, M.; NAKAJIMA, T.; HONDA, Y.; KITAO, O.; NAKAI, H.; KLENE, M.; LI, X.; KNOX, J. E.; HRATCHIAN, H. P.; CROSS, J. B.; BAKKEN, V.; ADAMO, C.; JARAMILLO, J.; GOMPERTS, R.; STRATMANN, R. E.; YAZYEV, O.; AUSTIN, A. J.; CAMMI, R.; POMELLI, C.; OCHTERSKI, J. W.; AYALA, P. Y.; MOROKUMA, K.; VOTH, G. A.; SALVADOR, P.; DANNENBERG, J. J.; ZAKRZEWSKI, V. G.; DAPPRICH, S.; DANIELS, A. D.; STRAIN, M. C.; FARKAS, O.;

MALICK, D. K.; RABUCK, A. D.; RAGHAVACHARI, K.; FORESMAN, J. B.; ORTIZ, J. V.; CUI, Q.; BABOUL, A. G.; CLIFFORD, S.; CIOŚLOWSKI, J.; STEFANOV, B. B.; LIU, G.; LIASHENKO, A.; PISKORZ, P.; KOMAROMI, I.; MARTIN, R. L.; FOX, D. J.; KEITH, T.; AL-LAHAM, M. A.; PENG, C. Y.; NANAYAKKARA, A.; CHALLACOMBE, M.; GILL, P. M. W.; JOHNSON, B.; CHEN, W.; WONG, M. W.; GONZALEZ, C.; AND POPLE, J. A.; Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.

34. Molekel 5.3.0, P.FLÜKIGER, H. P. LÜTHI, S. PORTMANN, J. WEBER, Swiss National Supercomputing Centre CSCS, Manno (Switzerland) 2008.