

# INTERAÇÕES SOLUTO-SOLVENTE E SEUS EFEITOS NA ESTABILIDADE CONFORMACIONAL DE CIS- E TRANS-3-HALO-2-METOXI-TETRAIDROPIRANOS (HALO = I, Br e Cl)

**Palavras-chave:** RMN, conformacional, solvente

**Autores(as):**

Juliana Vieira Guaste Martins - IQ, Unicamp

**Coorientador:** Kennedy Daniel de Carvalho Santos - IQ, Unicamp

**Orientador:** Prof. Dr. Cláudio Francisco Tormena - IQ, Unicamp

## 1. INTRODUÇÃO

O entendimento da estabilidade molecular é importante na química, no caso de prever ataques nucleofílicos ou compreender formação de produtos com geometrias específicas, por exemplo. Assim colaborando para tal discussão, em 1950, Edward-Lemieux ressaltaram a preferência conformacional da hidroxila em carboidratos deduzindo o chamado efeito anomérico (EA), interação orbitalar envolvendo pares não ligantes do oxigênio e sigma-antiligante C–O, que justificaria sua preferência conformacional.<sup>1</sup> Posteriormente, em 1959, o químico Martin Karplus demonstrou que o acoplamento vicinal ( $^3J_{HH}$ ) medido por espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) não dependia apenas do ângulo diedro ( $\varphi$ ) entre as ligações C–H, mas também de variáveis como comprimento de ligação, caráter eletrofílico de substituintes, etc.<sup>2</sup>

Dessa forma, experimentos envolvendo a análise da preferência conformacional de anéis de pirano e derivados foi intensificada ao decorrer dos anos<sup>3</sup>, prolongando o debate no meio científico sob as razões nas quais substituintes adotavam posições *axiais* ou *equatoriais* no espaço. Assim, termos como efeitos hiperconjugativos e estereoeletrônicos no geral foram mais empregados por pesquisadores visando a interpretação química da disposição conformacional de substituintes em moléculas e as relacionando com constantes  $^3J$  observadas em experimentos de RMN, também considerando a influência do meio químico, como a interação soluto-solvente, na magnitude do acoplamento.<sup>4</sup>

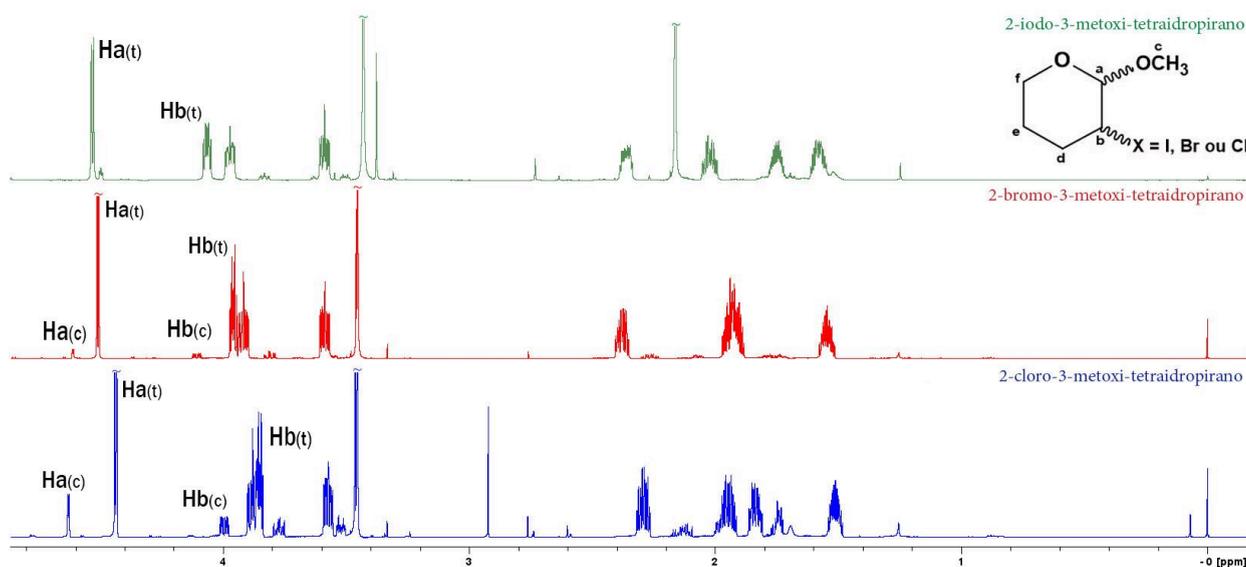
## 2. METODOLOGIA

O projeto em questão abordou dois processos em paralelo: experimental e teórico. O primeiro consistiu na síntese das haloidrinas metoxiladas a partir da reação entre *N*-halosuccinimida e 3,4-diidro-2H-pirano (numa razão 1,1:1) em uma solução contendo 8:2 MeOH:Acetona (30 mL), em agitação a 0°C por 30 minutos e posteriormente 1 hora em temperatura ambiente.<sup>5</sup> O tratamento seguiu com adição de 25 mL de H<sub>2</sub>O para solubilização da succinimida, três lavagens com 25 mL de éter de petróleo e secagem com sulfato de sódio

(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Não necessitou de separação por coluna cromatográfica. Após filtração e evaporação do solvente, amostras para análises de RMN foram preparadas em tubos de 5 mm contendo CDCl<sub>3</sub> e/ou DMSO-d<sub>6</sub> e analisadas nos equipamentos Bruker Avance III 400 MHz e Bruker Avance NEO 600 MHz para o núcleo de hidrogênio. Foram obtidos experimentos RMN 1D de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}, TOCSY-Seletivo, assim como 2D COSY e HSQC. A metodologia teórica consistiu em otimização de geometria e cálculo de frequência, assim como cálculos de *J* pelo software Gaussian16<sup>6</sup>, utilizando DFT<sup>7</sup> (*Density Functional Theory*) pelos funcionais B3LYP e PBE0, juntamente ao conjunto de base LANL2DZ para as três halodrininas, bem como solvatação implícita PCM<sup>8</sup> (Polarizable Continuum Model) em CHCl<sub>3</sub> e DMSO.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

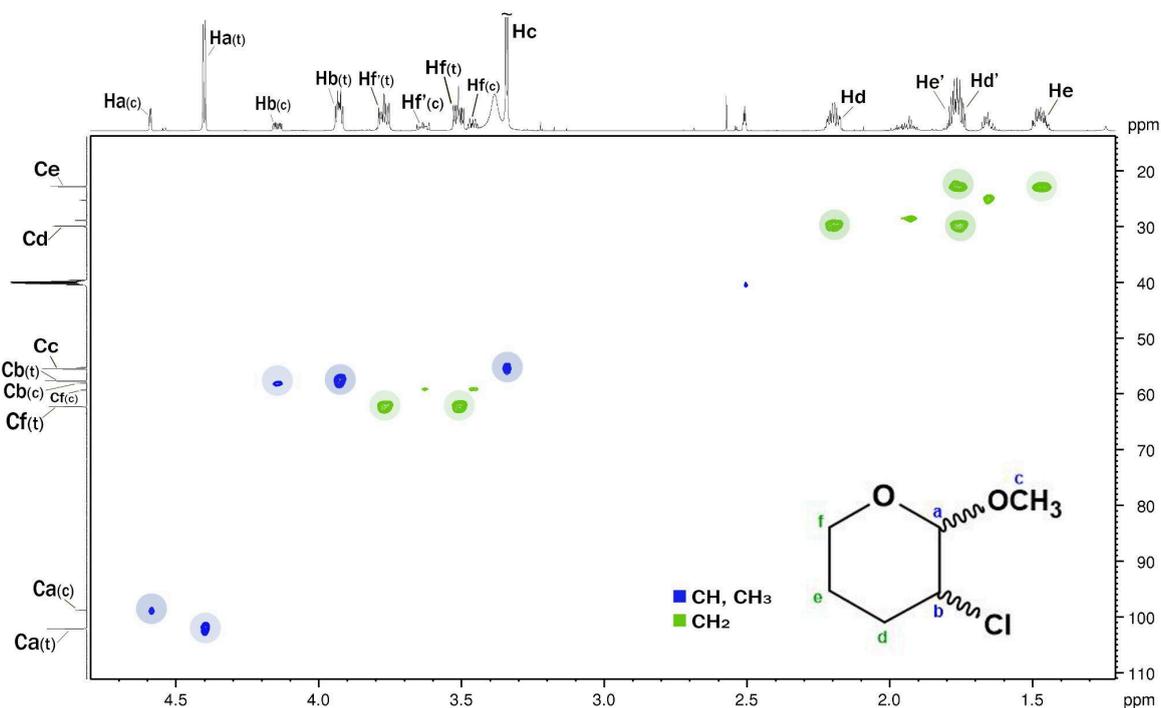
Inicialmente, foi necessário a diminuição da proporção de Acetona e secagem com pequena quantidade de MgSO<sub>4</sub>, bem como o aumento de MeOH no meio reacional com a finalidade de se formar maior quantidade de produto metoxilado. Obtendo espectros com melhor resolução dos sinais de interesse, foi possível a caracterização das moléculas do projeto, considerando que a reação implementada permite a formação dos isômeros *cis* (c), no qual os dois substituintes X = halo e -OMe estão do mesmo lado do anel, ou *trans* (t), no qual estes estão em lados opostos do anel, sendo ambos detectáveis em RMN. A Figura I apresenta os três espectros de RMN de <sup>1</sup>H das halodrininas metoxiladas obtidos a partir da metodologia experimental.



**Figura I.** Expansão dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub>, obtido a 600 MHz para as halodrininas sintetizadas.

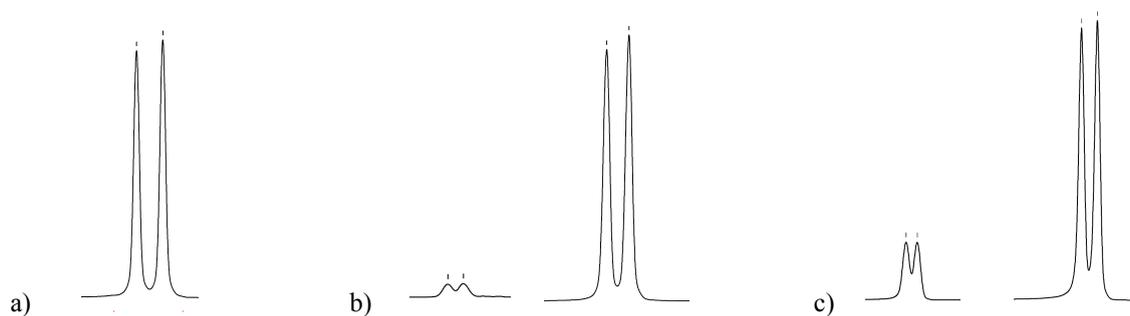
Experimentos de RMN 2D também foram obtidos e permitem a obtenção de novas informações sobre a estrutura molecular, como HSQC<sup>9</sup> (Heteronuclear Single Quantum Correlation) no qual permite a correlação entre núcleo de carbono (<sup>13</sup>C) e hidrogênio (<sup>1</sup>H) diretamente ligados. A Figura II abaixo apresenta o espectro de HSQC para a clorodrina metoxilada que apresentou as correlações previstas entre cada ligação C–H. Resultados

similares foram obtidos para as duas outras halodrinas, possibilitando a caracterização das moléculas de interesse.

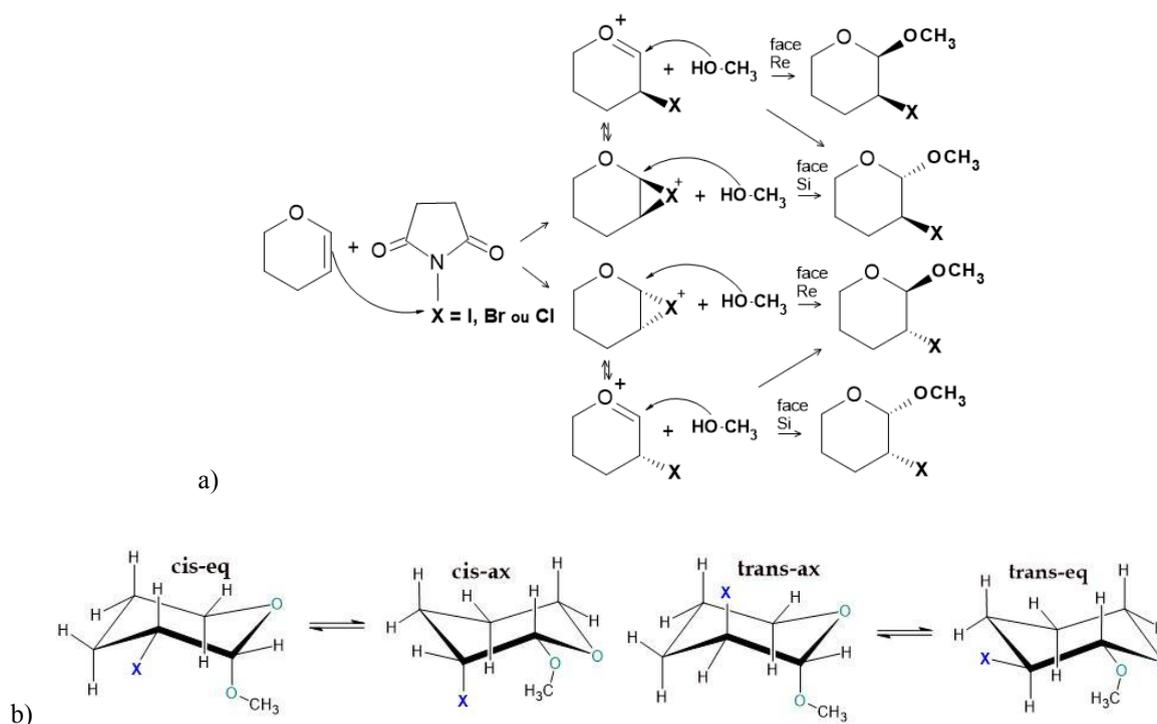


**Figura II.** Espectro de RMN HSQC obtido em DMSO a 600 MHz para os isômeros *cis* (c) e *trans* (t) da 3-cloro-2-metoxi-tetraidropirano.

Uma vez que ambos os isômeros são detectados por esse tipo de espectroscopia, pode-se estipular a proporção entre eles pela integração dos sinais Ha para os isômeros *cis* e *trans* (dupletes de 4,3 a 4,6 ppm) no espectro de RMN. Percebe-se que quanto maior o raio atômico do halogênio, menor é a formação do composto *cis*, sendo assim, tal efeito pode ser justificado pelo mecanismo da reação. A Figura III indica os sinais para cada hidrogênio ligado ao carbono anomérico (Ca), enquanto a Figura IV apresenta os possíveis mecanismos da reação para a formação dos dois isômeros (*cis* e *trans*) e os quatro confôrmeros correspondentes.



**Figura III.** Ampliação dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  obtido a 600 MHz para os sinais de Ha das halodrinas e proporções dos isômeros *cis* e *trans*. a) halo = Iodo, *trans* = 100%; b) halo = Bromo, *cis* (4,612 ppm) = 5,7% e *trans* (4,510 ppm) = 94,3%; c) halo = Cloro, *cis* (4,630 ppm) = 18,4% e *trans* (4,437 ppm) = 81,6%.



**Figura IV.** a) Possibilidade de ataques na reação de formação das halodrinas. b) Equilíbrio dos confôrmeros *cis* e *trans*.

O ataque da dupla ao halogênio da *N*-halosuccinimida leva a formação do íon halônio (iodônio, bromônio ou clorônio), o qual pode sofrer ataques do metanol pelo lado oposto ao halogênio, levando a formação do isômero *trans*. O átomo de oxigênio do pirano, pode também fazer a abertura do íon halônio e formação de uma carbonila carregada positivamente. Assim, o carbono da carbonila carregada pode sofrer ataque do mesmo lado do halogênio levando a formação dos isômeros *cis*, ou do lado oposto ao halogênio levando a formação do isômero *trans*. A proporção entre os isômeros *cis* e *trans* é ditada pelo tamanho do halogênio envolvido, ou seja, quanto maior o halogênio menor a probabilidade do ataque do metanol ocorrer do mesmo lado do halogênio, por isso no caso do iodo observa-se praticamente 100% do isômero *trans* (Figura III).<sup>10</sup>

Adicionalmente, os valores de  $^3J_{\text{HH}}$  medidos experimentalmente foram utilizados neste projeto com a finalidade de conhecer a orientação dos hidrogênios ligados aos carbonos substituídos e com isso avaliar a posição preferencial *axial* ou *equatorial* que se encontram os substituintes  $X = \text{I, Br ou Cl}$  e  $\text{OMe}$ . Paralelamente, cálculos teóricos foram realizados a fim de obter os acoplamentos vicinais e avaliar o método aplicado que descreveu o comportamento experimental observado. Na Tabela I, seguem os acoplamentos teórico e experimental  $^3J_{\text{HaHb}}$ , sendo considerado para o cálculo a população de Boltzmann de cada confôrmero, assim como os acoplamentos de cada geometria, conforme a equação (I):

$$^3J_{\text{HH}(\text{total})} = ^3J_{\text{cf1}} \cdot n_{\text{cf1}} + ^3J_{\text{cf2}} \cdot n_{\text{cf2}} \quad (\text{I})$$

Tabela I. Valores de acoplamento calculados pela equação (I) considerando populações de cada confôrmero, e valores de acoplamento experimentais medidos em RMN de  $^1\text{H}$ .

		$J_{\text{HaHb}} \text{ calc. (Hz)}$		$J_{\text{HaHb}} \text{ exp. (Hz)}$	
		$J = J_{\text{cf1.n1}} + J_{\text{cf2.n2}}$			
		CDCl <sub>3</sub>	DMSO	CDCl <sub>3</sub>	DMSO
Iodoidrina	<i>cis</i>	3,2	3,1	-	-
	<i>trans</i>	2,9	4,3	5,5	6
Bromoidrina	<i>cis</i>	3,2	3,1	2,9	2,7
	<i>trans</i>	2	3,3	4,7	5,1
Cloroidrina	<i>cis</i>	3,3	2	2,9	2,8
	<i>trans</i>	3,2	2,7	4,2	4,6

É possível reparar que o método em questão, cujo funcional selecionado foi PBE0 juntamente à função de base LANL2DZ, não apresentou resultados convergentes aos valores experimentais, assim não descrevendo de modo satisfatório estes acoplamentos. Deste modo, é proposto que uma etapa adicional seja implementada ao método, como uma busca conformacional anterior ao cálculo de  $J$ , para que se represente melhor a propriedade e considere possíveis geometrias descartadas nos cálculos, também sendo conveniente testar um novo conjunto de base, como def2TZVP, que já descreve bem os átomos envolvidos neste projeto de acordo com a literatura.<sup>6</sup>

#### 4. CONCLUSÃO

O método experimental obteve sucesso na formação das moléculas de interesse, porém o método teórico necessita da inclusão de busca conformacional e mudança de conjunto de base a fim de considerar outras geometrias para o cálculo da constante de acoplamento  $^3J_{\text{HH}}$  e assim descrever melhor os valores medidos pelo RMN.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. J. Edward. Stability of Glycosides to Acid Hydrolysis, *Chem. Ind.*, **1955**, 1102–1104.
2. M. Karplus. *Journal of Chemical Physics*, **1959**, 30, 1, 11–15.
3. I. V. Alabugin, L. Kuhn, N. V. Krivoshchapov, P. Mehaffy, M. G. Medvedev. *Chem. Soc. Rev.*, **2021**, 50, 10212–10252.
4. P. R. de Oliveira, R. Rittner, P. G. Guerrero Jr., P. R. Batista, G. J. Costa. *Quim. Nova*, **2023**, 46, 8, 771–777.
5. A. L. J. Beckwith, P. J. Duggan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1992**, 2, 10, 1777.
6. Gaussian 16, Revisão C.01. *Gaussian, Inc.*, Wallingford CT, **2016**.
7. W. Kohn, A. D. Becke, R. G. Parr. *J. Phys. Chem.* **1996**, 100, 31, 12974–12980.
8. J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi. *Chem. Rev.*, **2005**, 105, 2999–3093.
9. G. Bodenhausen, D. J. Ruben. *Elsevier BV*, **1980**, 69, 1, 185.
10. T. M. Barbosa. **2014**. 120 p. DOI: 10.47749/T/Unicamp2014.935770.