

ASPECTOS ESTÉREOS E ELETRÔNICOS NA ESTABILIZAÇÃO E NA REATIVIDADE DE DIÓIS GEMINAIS E A SUA APLICAÇÃO

Palavras-Chave: DIÓIS GEMINAIS, HIDRATOS DE CARBONILA, QUÍMICA COMPUTACIONAL

Autores:

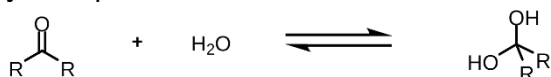
LUIS OTAVIO FERNANDES SCHANTZ, IQ, UNICAMP

Prof. Dr. NELSON HENRIQUE MORGON (orientador), IQ, UNICAMP

Prof. Dr. PAULO CESAR MUNIZ DE LACERDA MIRANDA (coorientador), IQ, UNICAMP

INTRODUÇÃO

Dióis geminais são moléculas que apresentam dois grupos funcionais -OH ligados a um mesmo carbono. Também são chamados de hidratos de carbonila por existirem em equilíbrio com seus respectivos aldeídos ou cetonas em soluções aquosas.



Composto carbonilado

Hidrato de carbonila

Figura 1 – Equilíbrio diól-carbonílico

Essa categoria de moléculas está presente em importantes processos biológicos, como a hidrólise da celulose e a inibição de enzimas. Tendo em vista a relevância desse “grupo funcional”, este projeto visa o aprofundamento do entendimento de sua estabilidade e reatividade, perante seu equilíbrio com sua forma carbonilada, em diferentes classes de moléculas.

Para esse fim, será aplicada a química computacional como metodologia adotada, com base na abordagem de Philippe Hiberty e colaboradores em seus estudos quanto à origem da “Regra de Saytzeff”,^[1] cujo artigo servirá de referência para este estudo. Assim, serão utilizados métodos ab initio de ligação de valência para a realização de cálculos energéticos para a determinação de constantes de equilíbrio e a discussão de parâmetros como hiperconjugação, hibridização, ressonância, efeitos estéricos, etc.

Uma melhor compreensão de como tais fatores afetam o equilíbrio dos hidratos de

carbonila permite o desenvolvimento de novas pesquisas em diversas áreas, como produção de energia de fontes renováveis^[2-5], inibição de proteases virais^[6-8], estudo da química pré-biótica^[9-13] e compreensão de mecanismos de reações orgânicas (Cannizzaro; Stetter; Condensação benzoínica),^[14-16] entre outras.

METODOLOGIA

O programa a ser utilizado para a realização de todos os cálculos computacionais é o *Gaussian 09*, e serão adotados o nível teórico G3 e o método RHF, com o conjunto de bases cc-pVDZ.

A primeira etapa a ser feita é a validação e a reprodução dos cálculos realizados no artigo de referência. Para isso, serão feitos testes de cálculos energéticos de átomos e moléculas simples, cujos valores obtidos serão comparados com valores experimentais.^[17] Sendo assim, serão calculadas as entalpias de formação, em fase gasosa, dos átomos, neutros, de hidrogênio, carbono, nitrogênio e oxigênio e das moléculas de água, metano e amônia, a serem obtidas a partir de cálculos envolvendo a energia de atomização molecular e o calor de formação dos átomos a 0 K e correções de entalpia molecular e atômica.^[18, 19]

Em seguida, será feita uma tentativa de obtenção dos mesmos valores energéticos encontrados na tabela 1 do artigo de referência, a fim de reproduzir a metodologia utilizada por Hiberty e sua equipe.

Terminada a validação, serão abordados, deste momento em diante, grupos de moléculas

escolhidas para representar uma ampla variedade de compostos carbonilados e suas respectivas formas hidratadas.

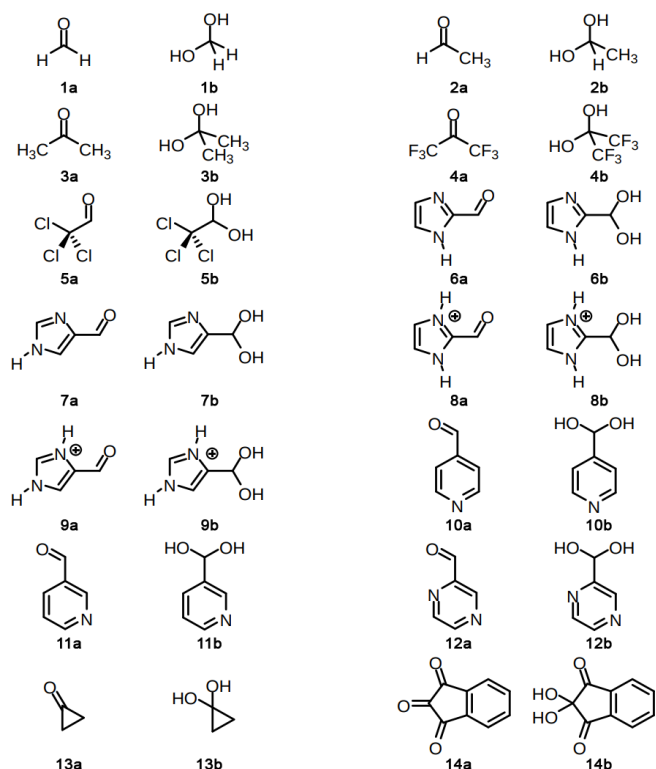


Figura 2 – Carbonilas estudadas, seus dióis geminais conjugados e seus respectivos identificadores

Primeiramente, devem ser realizados cálculos de otimização de geometria para cada molécula. As geometrias otimizadas serão, então, utilizadas para os cálculos energéticos dos compostos analisados. Tendo em vista a

participação de uma molécula de água no equilíbrio diól-carbônico, apresentado na Figura 1, será necessário considerar os valores energéticos da água nesta etapa, os quais, convenientemente, já terão sido calculados durante a validação.

A partir dos valores de energia livre de Gibbs a serem encontrados com os cálculos energéticos, poderão ser obtidos os valores das constantes de equilíbrio das reações de cada par diol-carbonila utilizando-se a seguinte equação:

$$\Delta G^\theta = -RT \ln k$$

Equação 1 – Relação entre energia livre e constante de equilíbrio

na qual ΔG^θ é a variação padrão da energia livre de Gibbs, R é a constante universal dos gases, T é a temperatura e k é a constante de equilíbrio.

Por fim, a interpretação dos valores de k obtidos permitirá obter-se um maior conhecimento científico quanto aos fatores estabilizantes e de reatividade dos dióis geminais.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

São apresentados na tabela a seguir os valores experimentais e calculados, aproximados, da entalpia de formação dos átomos e moléculas utilizados para a validação:

Entalpia de formação	H	C	N	O	H ₂ O	CH ₄	NH ₃
$\Delta_f H^\circ_{\text{gas}} \text{ Exp (kcal/mol)}$	52.103	171.290	112.970	59.555	-57.798	-17.889	-10.980
$\Delta_f H^\circ_{\text{gas}} \text{ G3 (kcal/mol)}$	52.103	171.209	112.973	59.429	-58.059	-18.149	-10.152
$\Delta \Delta_f H^\circ_{\text{gas}} \text{ (kcal/mol)}$	1.1E-05	8.1E-02	3.0E-03	1.3E-01	2.6E-01	2.6E-01	8.3E-01

Tabela 1 – Valores de entalpia de formação para os átomos e moléculas escolhidos

Como os valores calculados diferem em menos de 1 kcal/mol dos valores experimentais, os cálculos realizados podem ser considerados satisfatórios e condizentes.

A seguir encontram-se os resultados obtidos para os cálculos visando a reprodução dos dados da tabela 1 do artigo de referência:

Alceno	$\Delta \Delta H_f$ [kcal/mol] (Exp., 298 K) ^[17]	$\Delta \Delta H_f$ [kcal/mol] (G3, 298 K)	ΔE [kcal/mol] (G3, 0 K)	ΔE [kcal/mol] (RHF, 0 K)
but-2-eno	0	0	0	0
but-1-eno ^[a]	2.43	2.73	2.51	3.71
but-1-eno ^[b]	2.43	2.60	2.42	3.02
metil-but-2-eno	0	0	0	0
2-metil-but-1-eno ^[a]	1.53	1.74	0.96	0.98
2-metil-but-1-eno ^(c)	1.53	2.01	1.20	1.05

Tabela 2 – Entalpias e energias relativas de isômeros de alcenos
[a] Conformação Cs. [b] Conformação gauche

Os valores apresentados também são suficientemente próximos dos esperados. Desta maneira, é possível considerar o método utilizado como válido, e prosseguir com a sua utilização para os dióis geminais e para as carbonilas. Vale ressaltar que adiante serão utilizados apenas os valores obtidos com o nível teórico G3, visto que a inclusão dos valores obtidos com o nível RHF ocasionaria em redundâncias.

Nas tabelas seguintes encontram-se os valores calculados de entalpia de formação, energia eletrônica e energia livre de cada molécula abordada e suas diferenças:

Molécula	ΔH_f [kcal/mol] (G3, 298 K)	E [kcal/mol] (G3, 0 K)	G [kJ/mol] (G3, 298 K)
1a	-27.18	-7.18E+04	-3.00E+05
1b	-90.74	-1.20E+05	-5.01E+05
2a	-40.99	-9.65E+04	-4.04E+05
2b	-105.07	-1.44E+05	-6.04E+05
3a	-52.56	-1.21E+05	-5.07E+05
3b	-116.18	-1.69E+05	-7.07E+05
4a	-342.84	-4.95E+05	-2.07E+06
4b	-416.37	-5.43E+05	-2.27E+06
5a	-49.21	-9.61E+05	-4.02E+06
5b	-116.73	-1.01E+06	-4.22E+06
6a	7.14	-2.13E+05	-8.91E+05
6b	-60.96	-2.61E+05	-1.09E+06
7a	5.10	-2.13E+05	-8.91E+05
7b	-57.23	-2.61E+05	-1.09E+06
8a	152.00	-2.13E+05	-8.92E+05
8b	77.42	-2.61E+05	-1.09E+06
9a	149.54	-2.13E+05	-8.92E+05
9b	79.29	-2.61E+05	-1.09E+06

Grupo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
k	1.0E-3	1.5E-3	2.0E-5	3.2E+3	2.6E-1	2.4E-1	1.5E-5	1.9E+4	8.1E+0	1.8E-6	3.9E-8	1.3E-1	1.8E+4	2.6E+1

Tabela 5 – Constantes de equilíbrio de cada grupo analisado (decrecidos dos valores da molécula de água)

Analisando as constantes de equilíbrio, observa-se que apenas nos grupos 4, 8, 9, 13 e 14 a forma de diol geminal predomina sobre a forma carbonilada. A partir dessa informação e da análise da diferença entre as constantes de grupos similares entre si, é possível, em um primeiro momento, criar hipóteses preliminares sobre a maneira com que diferentes fatores, eletrônicos e estéreo, afetam esses equilíbrios.

10a	6.31	-2.27E+05	-9.49E+05
10b	-54.57	-2.75E+05	-1.15E+06
11a	4.71	-2.27E+05	-9.49E+05
11b	-54.11	-2.75E+05	-1.15E+06
12a	25.21	-2.37E+05	-9.91E+05
12b	-42.52	-2.85E+05	-1.19E+06
13a	4.66	-1.20E+05	-5.03E+05
13b	-70.51	-1.68E+05	-7.04E+05
14a	-49.03	-3.58E+05	-1.50E+06
14b	-119.73	-4.06E+05	-1.70E+06

Tabela 3 – Valores energéticos de cada molécula analisada

Grupo	$\Delta\Delta H_r$ [kcal/mol] (G3, 298 K)	ΔE [kcal/mol] (G3, 0 K)	ΔG [kJ/mol] (G3, 298 K)
1	-5.50	-10.31	-3.79
2	-6.02	-11.14	-1.71
3	-5.57	-9.60	-0.85
4	-15.47	-18.23	-13.17
5	-9.46	-13.72	-9.00
6	-10.04	-13.84	-8.33
7	-4.27	-7.91	-1.02
8	-16.52	-20.06	-15.99
9	-12.19	-15.85	-10.00
10	-2.82	-6.47	-2.25
11	-0.76	-4.18	-0.08
12	-9.67	-13.34	-5.71
13	-17.11	-21.00	-15.05
14	-12.64	-15.74	-9.00

Tabela 4 – Diferenças energéticas de cada grupo analisado (decrecidos dos valores da molécula de água)

A partir dos valores de energia livre de Gibbs calculados, foram obtidas as constantes de equilíbrio para a reação de formação dos hidratos de carbonila, encontradas a seguir:

Começando com uma comparação entre os grupos 1 e 2, nota-se que a proporção de diol geminal para carbonila é levemente maior no grupo 2 que no grupo 1. Isso pode se dever a uma contribuição hiperconjugativa desestabilizante entre os orbitais moleculares da carbonila e das ligações C–H. Analisando a diferença com o grupo 3, é possível supor que um maior efeito estereo proveniente dos grupos metila seja responsável

pelo deslocamento do equilíbrio para a forma carbonilada. Por sua vez, a predominância do hidrato de carbonila no equilíbrio do grupo 4 provavelmente se deve ao efeito indutivo causado pelos átomos de flúor, altamente eletronegativos, também podendo ser causada por uma intensificação do efeito de hiperconjugação. Em comparação, no grupo 5 domina a forma carbonilada, o que pode ser causado pela menor influência de efeitos estéreos, indutivos e hiperconjugativos.

Analisando, agora, os grupos 6, 7, 8 e 9, padrões muito interessantes ficam aparentes. Mais especificamente, a maior proporção de dióis geminais nos grupos 8 e 9 sobre os grupos 6 e 7 são indicadores de um possível comportamento carbenólico^[20], responsável por essa forte estabilização. Além disso, essa maior proporção também é observada no grupos 6 e 8 em relação aos grupos 7 e 9, respectivamente. Neste caso, dado que a diferença estrutural entre esses pares é a posição do átomo de nitrogênio no anel, tal estabilização pode ser estudada através da análise das estruturas de ressonância dessas moléculas.

De maneira similar, a relação entre os grupos 10 e 11 também pode ser devido a efeitos de ressonância. A comparação do grupo 12 com os grupos 10 e 11 revela uma diferença de entre cinco e sete ordens de grandeza entre suas constantes de equilíbrio, a favor da forma de hidrato de carbonila. A explicação para tal diferença, muito significativa, também pode ser buscada na análise de efeitos de ressonância e indutivos, tendo em vista o nitrogênio adicional no anel.

O resultado obtido para o grupo 13 possibilita uma discussão diferente. A mudança na hibridização do carbono carbonilado de sp^2 para sp^3 alivia a tensão de Bayer observada no anel da ciclopropanona, o que justifica o predomínio de sua forma hidratada.

Por fim, a tendência observada no grupo 14 pode ser analisada de acordo com a

eletronegatividade de suas moléculas e de seus orbitais LUMO.

CONCLUSÕES

Mediante os dados obtidos, fica evidente o potencial da abordagem adotada para o estudo da estabilidade e da reatividade dos dióis geminais. A metodologia computacional provou-se uma ferramenta versátil, capaz de elucidar questões para as quais, como neste caso, a prática experimental pode ser insuficiente.

A análise dos resultados encontrados, em especial das constantes de equilíbrio em conjunto com a comparação entre os grupos escolhidos, permite uma ampla interpretação de diversos fatores, estabilizantes e desestabilizantes. Dessa forma, tornam-se necessários estudos adicionais sobre os efeitos desses fatores sobre o equilíbrio diól-carbonílico, de maneira específica, individualizada e quantitativa.

Além disso, é de grande interesse a busca, em laboratório, por valores experimentais que comprovem os dados calculados, assim garantindo a confiabilidade das tendências encontradas.

De tal maneira, com o aprofundamento das discussões introduzidas e com o desenvolvimento do conhecimento acadêmico sobre esta classe de moléculas, será possível identificar os fatores determinantes para a estabilização dos dióis geminais e seus padrões de reatividade, permitindo a sua abordagem de maneira ampla e confiável e sua aplicação em importantes ramos científicos.

BIBLIOGRAFIA

- [1] BRAIDA, Benoit; PRANA, Vinca; HIBERTY, Philippe C. The physical origin of Saytzeff's rule. **Angewandte Chemie**, v. 121, n. 31, p. 5834-5838, 2009.
- [2] PAYNE, Christina M. et al. Fungal cellulases. **Chemical reviews**, v. 115, n. 3, p. 1308-1448, 2015.
- [3] BODACHIVSKYI, Iurii et al. Dissolution of cellulose: are ionic liquids innocent or noninnocent solvents?. **ACS Sustainable**

- Chemistry & Engineering**, v. 8, n. 27, p. 10142-10150, 2020.
- [4] CHEN, Lifang et al. Advances of Ionic Liquids and Deep Eutectic Solvents in Green Processes of Biomass-Derived 5-Hydroxymethylfurfural. **ChemSusChem**, v. 15, n. 13, p. e202102635, 2022.
- [5] WAHLSTRÖM, R. M.; SUURNÄKKI, Anna. Enzymatic hydrolysis of lignocellulosic polysaccharides in the presence of ionic liquids. **Green Chemistry**, v. 17, n. 2, p. 694-714, 2015.
- [6] ZHANG, Xiaozhou et al. A mechanistic study on the inhibition of α -chymotrypsin by a macrocyclic peptidomimetic aldehyde. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 14, n. 29, p. 6970-6978, 2016.
- [7] KRZEMINSKA, Agnieszka; MOLINER, Vicent; SWIDEREK, Katarzyna. Dynamic and electrostatic effects on the reaction catalyzed by HIV-1 protease. **Journal of the American Chemical Society**, v. 138, n. 50, p. 16283-16298, 2016.
- [8] DAS, Amit et al. X-ray snapshot of HIV-1 protease in action: observation of tetrahedral intermediate and short ionic hydrogen bond SIHB with catalytic aspartate. **Journal of the American Chemical Society**, v. 132, n. 18, p. 6366-6373, 2010.
- [9] ZHU, Cheng et al. Synthesis of methanediol [CH₂ (OH)₂]: The simplest geminal diol. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 119, n. 1, p. e2111938119, 2022.
- [10] ZHU, Cheng et al. Exploitation of synchrotron radiation photoionization mass spectrometry in the analysis of complex organics in interstellar model ices. **The Journal of Physical Chemistry Letters**, v. 13, n. 30, p. 6875-6882, 2022.
- [11] INABA, Satoshi. Primary formation path of formaldehyde in hydrothermal vents. **Origins of Life and Evolution of Biospheres**, v. 48, n. 1, p. 1-22, 2018.
- [12] CLEAVES II, H. James. The prebiotic geochemistry of formaldehyde. **Precambrian Research**, v. 164, n. 3-4, p. 111-118, 2008.
- [13] SAIMOTO, Hiroyuki; SHIGEMASA, Yoshihiro. Recent Aspects of the Formose Reaction. **Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan**, v. 50, n. 8, p. 703-712, 1992.
- [14] PAUL, Mathias et al. Keto-enol thermodynamics of Breslow intermediates. **Journal of the American Chemical Society**, v. 138, n. 15, p. 5044-5051, 2016.
- [15] BORTOLINI, Olga et al. Formation, oxidation, and fate of the breslow intermediate in the n-heterocyclic carbene-catalyzed aerobic oxidation of aldehydes. **The Journal of organic chemistry**, v. 82, n. 1, p. 302-312, 2017.
- [16] GREENZAID, P. Reversible addition of hydroxide to substituted benzaldehydes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 38, n. 18, p. 3164-3167, 1973.
- [17] LINSTORM, P. NIST chemistry webbook, NIST standard reference database number 69. **J. Phys. Chem. Ref. Data, Monograph**, v. 9, p. 1-1951, 1998.
- [18] CURTISS, Larry A. et al. Assessment of Gaussian-2 and density functional theories for the computation of enthalpies of formation. **The Journal of Chemical Physics**, v. 106, n. 3, p. 1063-1079, 1997.
- [19] LEAL, Regis Casimiro et al. Determination of the standard enthalpy of formation of iodine compounds through the G2 and G3 (MP2)//B3-SBK theories. **Journal of Molecular Modeling**, v. 28, n. 9, p. 246, 2022.
- [20] HOPKINSON, Matthew N. et al. An overview of N-heterocyclic carbenes. **Nature**, v. 510, n. 7506, p. 485-496, 2014.