



Universidade Estadual de Campinas

Instituto de Química

Laboratório de Físico-Química Orgânica

Estabilidade de Carbocátions não Clássicos

Aluno: Renan Freitas Gimenez (RA: 186472)

Orientador: Prof. Dr. Cláudio F. Tormena

Período de trabalho: 23/07/2019 – 30/09/2020

Outubro de 2020 - Campinas, SP

1. Introdução

Epóxidos são importantes intermediários em síntese orgânica, particularmente devido à abertura nucleofílica que leva à formação de um sistema 1,2-difuncionalizado.^{1,2} O produto 1,2-dissubstituído, na maioria das vezes, possui relação *trans* entre o nucleófilo e o oxigênio. Porém pode ocorrer inversão da estereoquímica quando a reação é realizada em meio ácido, o que é comum na formação de halodrinas^{3,4,5,6,7} utilizando ácidos halogenídricos (HX, X = F, Cl, Br, I). A inversão ocorre via mecanismo S_N1, devido à formação de um carbocátion intermediário⁸, sendo este posteriormente atacado pelo nucleófilo presente no meio reacional². Entretanto, a formação deste carbocátion tem sido motivo de controvérsia na literatura⁹, entre eles a abertura do anel do epóxido de α -pineno em meio ácido. O presente estudo visa identificar as halodrinhas formadas a partir dessa reação através de espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e determinar através de cálculos teóricos as estruturas e energias dos produtos, bem como de seus estados de transição, para assim propor um mecanismo.

2. Metodologia

As halodrinhas estudadas neste trabalho foram sintetizadas de acordo com procedimentos descritos na literatura⁶. Para a abertura do epóxido em meio ácido realizou-se as seguintes etapas: adicionou-se 30 mL de HCl 36% em uma solução de α -pineno (0,01 mol – 2 mL) em 100 mL de CH₂Cl₂. Agitou-se por 15 minutos à temperatura ambiente e neutralizou-se a mistura com solução saturada de NaHCO₃. Na sequência extraiu-se a fase orgânica com diclorometano, a qual foi seca com Na₂SO₄ e filtrada, e por fim retirou-se o solvente orgânico com auxílio de um rotaevaporador. A purificação do produto foi feita em coluna cromatográfica com sílica de 70-230 mesh, utilizando eluente hexano/acetato de etila variando suas proporções entre hexano puro, 9:1, 8:2 e

acetato de etila puro. Posteriormente realizou-se a mesma reação descrita acima em diferentes temperaturas e utilizando o como solvente CHCl_3 .

Os cálculos mecânico-quânticos de otimização geométrica e de energias para os estados de transição encontrados, bem como para seus reagentes e produtos foram realizados através do programa Gaussian 16 instalados nos computadores existentes em nosso laboratório. Foram empregados os funcionais híbridos B3LYP, M062X, MPW1PW91, e funcionais híbridos com correção de dispersão B3LYP-D3 com o conjunto de função base 6-31+G(d,p). Os cálculos também foram realizados utilizando os mesmos funcionais citados, com a adição do wB97XD, juntamente com a base cc-pVTZ. Os estados de transição foram confirmados pelos cálculos de IRC (*Intrinsic Reaction Coordinate*) nos mesmos níveis de teoria. Os efeitos do solvente também foram considerados de modo implícito pelo método SMD (*Solvation Model based on Density*).

3. Resultados e Discussão

3.1 Caracterização dos produtos por RMN

A reação de abertura do epóxido de α -pineno com HCl levou à formação de duas haloidrinas e dois aldeídos, entretanto apenas foi possível purificar as haloidrinas, pois os aldeídos se degradaram na coluna cromatográfica. Os espectros de RMN 1D e 2D foram analisados e com isso caracterizou-se e atribui-se os sinais de ambas haloidrinas, indicadas nas Figuras 1 e 2. Os hidrogênios foram nomeados como: endo (n), exo (x), syn (s) e anti (a), seguindo as normas da IUPAC.

Haloidrina 1

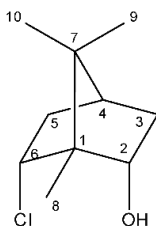


Figura 1. Estrutura da haloidrina 1.

Haloidrina-1: “6-Cloro-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]heptan-2-ol”. **RMN ^1H (400MHz)** CD_2Cl_2 (δ ppm): 4,40 (1H, ddd, H6x, $^3J_{\text{H6xH5x}} = 10,92$ Hz, $^3J_{\text{H6xH5n}} = 4,77$ Hz, $^4J_{\text{H6xH2x}} = 2,37$ Hz); 4,13 (1H, ddd, H2x, $^3J_{\text{H2xH3x}} = 10,66$ Hz, $^3J_{\text{H2xH3n}} = 4,81$ Hz) 2,65 (1H, dddd, H5x, $^2J_{\text{H5xH5n}} = 14,04$ Hz, $^3J_{\text{H5xH4}} = 4,49$, $^4J_{\text{H5xH3x}} = 3,38$ Hz); 2,48 (1H, dddd, H3x, $^2J_{\text{H3xH3n}} = 13,62$ Hz, $^3J_{\text{H3xH4}} = 5,06$); 1,78 (1H, t, H4); 1,69 (1H, dd, H5n); 1,24 (1H, dd, H3n); 1,04 (3H, s, H8); 0,91 (3H, s, H9); 0,87 (3H, s, H10). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz)** CD_2Cl_2 (δ ppm): 79,94 (C2); 67,63 (C6); 51,74 (C1); 49,50 (C7); 43,63 (C4); 41,01 (C5); 39,96 (C3); 20,28 (C9/C10); 20,23 (C9/C10); 11,78 (C8).

Haloidrina 2

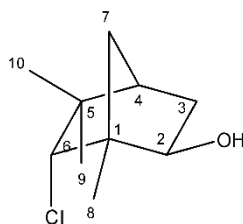


Figura 2. Estrutura da haloidrina 2

Haloidrina-2: “6-Cloro-1,5,5-trimetilbicyclo[2.2.1]heptan-2-ol”. **RMN ^1H (400MHz)** CDCl_3 (δ ppm): 4,02 (1H, ddd, H2n, $^3J_{\text{H2nH3n}} = 7,20$ Hz, $^3J_{\text{H2nH3x}} = 3,68$ Hz, $^4J_{\text{H2nH7s}} = 1,60$ Hz); 3,67 (1H, s, H6x); 2,31 (1H, dddd, H3n, $^2J_{\text{H3nH3x}} = 13,48$ Hz, $^4J_{\text{H3nH7a}} = 2,69$ Hz, $^3J_{\text{H3nH4}} = 0,76$ Hz); 1,78 (1H, m, H4); 1,60-1,50 (1H, m, H7s); 1,45 (1H, ddt, H7a, $^2J_{\text{H7aH7s}} = 10,75$ Hz, $^3J_{\text{H7aH4}} = 1,52$ Hz); 1,22 (1H, ddd, H3x, $^3J_{\text{H3x4}} = 4,29$ Hz); 1,16 (3H,s, H8); 1,07 (3H,s, H10); 0,94 (3H,s, H9). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz)** CDCl_3 (δ ppm): 77,09 (C6); 69,76 (C2); 54,60 (C1); 46,64 (C4); 40,19 (C5); 38,23 (C3); 38,12 (C7); 30,63 (C10); 23,45 (C9); 15,01 (C8).

As Figuras 3 e 4 correspondem aos espectros de RMN ^1H da haloidrina 1 e haloidrina 2, respectivamente. No primeiro observa-se um padrão *ddd* para o sinal em 4,40 ppm, referente ao hidrogênio H6x acoplado com outros 3 hidrogênios (H2x, H5x, H5n), fato este, que não é observado na haloidrina 2, no qual o hidrogênio H6x apresenta-se como um singlete em 3,67 ppm. Isto deve-se ao fato do carbono C5 ser um carbono quaternário e não haver uma relação em W com o carbono C2 para a transmissão do acoplamento com o hidrogênio 2n.

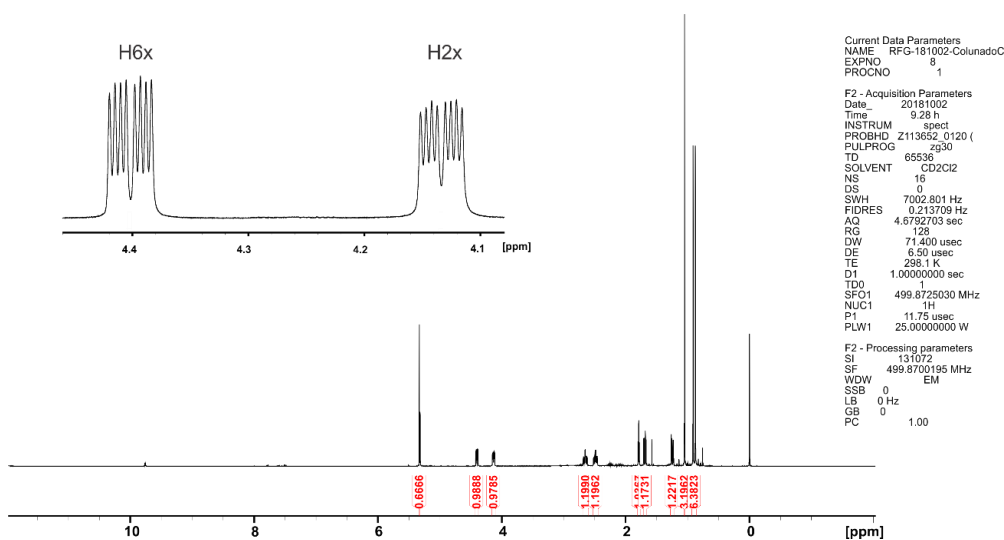


Figura 3. Espectro de RMN ^1H da haloidrina 1 em CD_2Cl_2 a 500 MHz.

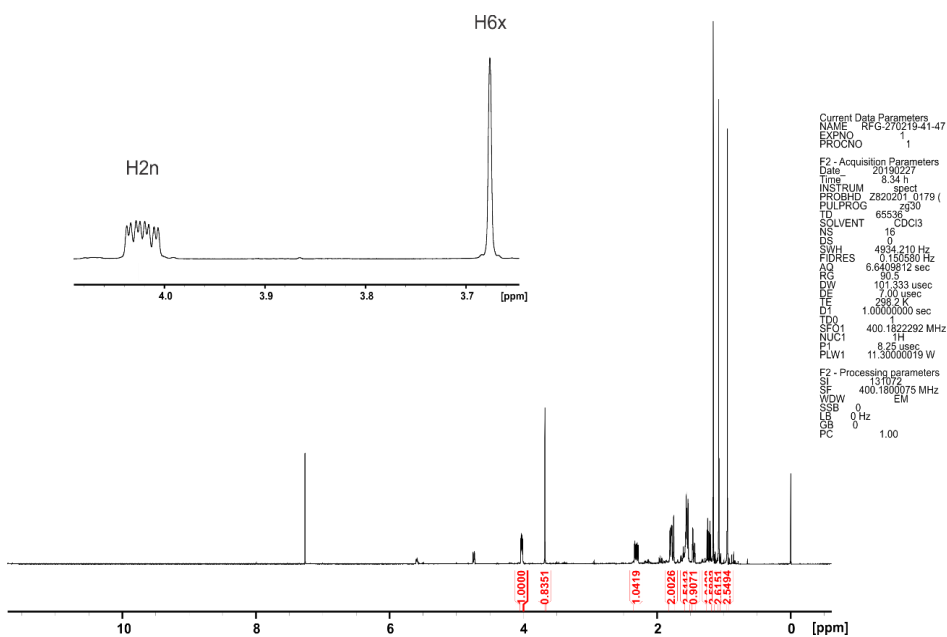


Figura 4. Espectro de RMN ^1H da haloidrina 2 em CDCl_3 a 400 MHz.

3.2 Cálculos Teóricos

Partindo de um carbocátion intermediário descrito na literatura^{10,11} calculou-se o estado de transição para a formação das duas halodrinas e com isso foi possível realizar o IRC (Intrinsic Reaction Coordinate) das mesmas. Tanto o produto, como o reagente e o estado de transição foram otimizados e pode-se construir um gráfico de energia relativa, que é apresentado na Figura 5. Através dele observa-se que a formação da halodrina **1** (caminho reacional em vermelho) possui uma menor barreira energética do que da halodrina **2** (caminho reacional em azul), apesar da última ser mais estável. Isto corrobora com o observado experimentalmente ao variar a temperatura, onde a halodrina **1** foi favorecida em uma temperatura menor, indicando ser o produto cinético e a halodrina **2** o termodinâmico. Através da distribuição de Boltzmann encontrou-se a proporção de 67:33 para a halodrina 1, utilizando a energia de Gibbs do estado de transição obtida com o nível de teoria MPW1PW91/cc-pVTZ. E pelo espectro de RMN de ¹H do bruto reacional, constatou-se o uma proporção semelhante de razão 65:35 para a halodrina **1**. Assim, a Figura 6 abaixo apresenta o mecanismo proposto por este trabalho.

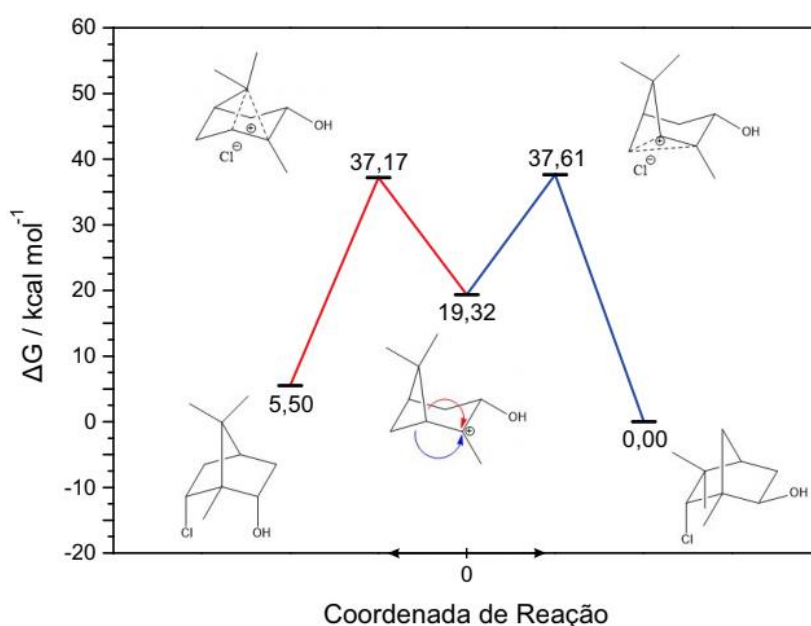


Figura 5. Caminho reacional para a formação da halodrina **1** (vermelho) e halodrina **2** (azul) calculado com o nível de teoria MPW1PW91/cc-pVTZ.

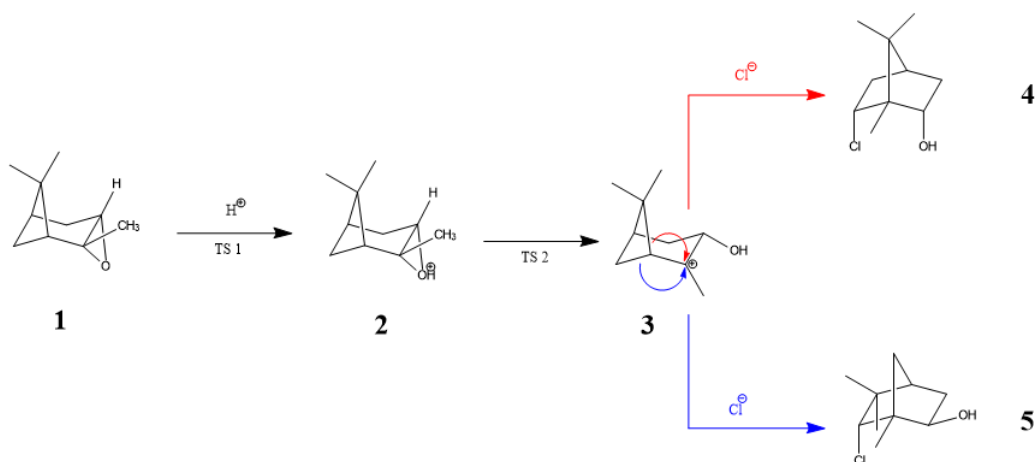


Figura 6. Mecanismo proposto para a abertura do epóxido de α -pineno em meio ácido.

4. Conclusão

Através das análises dos espectros de RMN de ^1H , ^{13}C , HSQC, COSY e NOESY das haloidrinas purificadas e do bruto reacional em diferentes condições experimentais em conjunto com os resultados dos cálculos teóricos determinou-se que a haloidrina **1** é o produto cinético da reação, enquanto que a haloidrina **2** é o produto termodinâmico. Também foi proposto que o mecanismo correto de abertura do óxido de α -pineno em meio ácido, com subsequente rearranjo do carbocátion não clássico.

5. Bibliografia

- ¹ M. B. Smith, J. March's Advanced Organic Chemistry, 5th Ed., John Wiley & Sons p. 521 (2001).
- ² J. G. Smith, *Synthesis* **8**, 629 (1984).
- ³ N. Yoneda, *Tetrahedron*, **47**, 5329 (1991).
- ⁴ M. Shimizu, H. Yoshioka, *Tetrahedron Lett*, **29**, 4101 (1988).
- ⁵ C. Bonini, G. Righi, *Syntheses* **8**, 225 (1994).
- ⁶ M. Chini, P. Crotti, C. Gardelli, F. Macchia, *Tetrahedron*, **48**, 3805 (1992).
- ⁷ C. Sarangi, N. B. Das, B. Nanda, A. Nayak, R. P. Sharma, *J. Chem. Res. (S)* **5**, 180 (1997).
- ⁸ K. B. Wiberg, P. R. Rablen, *J. Org. Chem.*, **85** (18), 11741-11749 (2020).
- ⁹ G. Carr, G. Dosanjh, A. P. Millar, D. Whittaker, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **7**, 1419 (1994).
- ¹⁰ L.C. King, H. Faber, *J. Org. Chem.*, **26**, 326 (1961).
- ¹¹ M.P. Hartshorn, D.N. Kirk, A.F.A. Wallis. *J. Chem. Soc.*, 5494 (1964).