



XXXI Congresso de  
Iniciação Científica  
----- Unicamp



Universidade Estadual de Campinas

Instituto de Química

Departamento de Química Orgânica

Projeto de Iniciação Científica

*Síntese e preferência conformacional de  
3-flúor-2-alcóxi-tetraidropirano*

**Palavras-chave:** RMN, flúor, estabilidade conformacional

**Aluna: Miriandiéle Aparecida da Silva**

**Orientador: Prof. Dr. Cláudio F. Tormena**

**Campinas – 2023**

Para o presente projeto foi proposto a síntese, caracterização e o estudo da estabilidade conformacional dos compostos 3-flúor-2-alcóxi-tetraidropiranos, sendo os grupos alcóxi metila, etila, isopropila e terc-butila. Dentre eles, somente terc-butila não foi realizado o estudo da estabilidade conformacional. Os estudos foram realizados através da espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e  $^{19}\text{F}$ , apoiadas por cálculos teóricos da estrutura eletrônica. Foram realizadas sínteses dos compostos propostos e após a sua purificação foram obtidos os espectros de RMN para caracterização dos compostos e medidas dos acoplamentos  $^n\text{J}_{\text{HH}}$  e  $^n\text{J}_{\text{FH}}$ . Foi empregado funcionais híbridos B3LYP, M06-2X e funcional com correção de dispersão  $\omega\text{B97XD}$ , para os cálculos teóricos, e utilizado funções de base do tipo aug-cc-pVTZ e sua versão aug-cc-pVTZ-J para cálculos das constantes de acoplamento. Para os compostos 3-flúor-2-alcóxi-tetraidropiranos foi realizado, também, um estudo da estrutura eletrônica dos confôrmeros mais estáveis através das análises de NBO e NCI, para, assim, avaliar as interações estereoeletrônicas dos substituintes na preferência conformacional.

A preferência conformacional para muitos derivados do cicloexano tem sido estudada nos últimos 20 anos,<sup>1</sup> tendo sido observado que a conformação adquirida por uma determinada molécula é função direta dos efeitos estéricos e estereoeletrônicos<sup>2,3,4</sup> presentes na molécula em questão. No fundo esses dois efeitos ainda não são bem compreendidos na sua totalidade e muitas controvérsias são encontradas na literatura, mesmo para sistemas simples.<sup>5</sup> Para exemplificar podemos citar os estudos conformacionais do etano e butano,<sup>5</sup> e a origem do efeito anomérico, onde não se chegou até o momento a um consenso sobre qual a real origem da maior estabilidade da conformação axial do substituinte ligado ao carbono anomérico.<sup>6</sup>

Dentre os derivados contendo anéis de seis membros, anéis de pirano substituídos são modelos estruturais importantes,<sup>7</sup> pois estão presentes na glicose, sacarose, maltose, dentre outros carboidratos.<sup>8</sup> Dentre os derivados do pirano um estudo para o

---

<sup>1</sup>) C. F. Tormena, *Prog. NMR Spect.* **96**, 73 (2016)

<sup>2</sup>) M.P. Freitas, C.F. Tormena, R. Rittner, *J. Mol. Struct.*, **570**, 175 (2001).

<sup>3</sup>) M.P. Freitas, C.F. Tormena, R. Rittner, R.J. Abraham, *J. Mol. Struct.*, **734**, 211 (2004).

<sup>4</sup>) M.P. Freitas, R. Rittner, C.F. Tormena, R.J. Abraham, *Spectrochim. Acta A*, **61**, 1771 (2005).

<sup>5</sup>) a) V. Pophristic, L. Goodman, *Nature*, **411**, 565 (2001); F.M. Bickelhaupt, E.J. Baerends, *Angew. Chem. Inter. Ed.* **42**, 4183 (2003); c) F.M. Bickelhaupt, E. J. Baerends, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **42**, 4183 (2003); d) L. Goodman, H. Gu, V. Pophristic, *J. Phys. Chem. A*, **109**, 1223 (2005); e) Y. Mo, J. Gao, *Acc. Chem. Res.*, **40**, 113 (2007); f) S. Liu, N. Govind, *J. Phys. Chem. A*, **112**, 6690 (2008); g) R.A. Cormanich, M.P. Freitas, *J. Org. Chem.*, **74**, 8384 (2009).

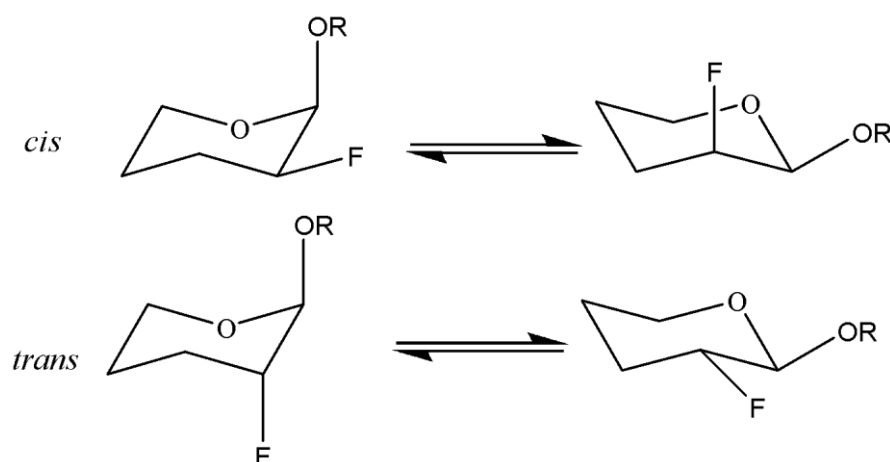
<sup>6</sup>) a) E.J. Cocinero, P. Çarçabal, T.D. Vaden, J.P. Simons, B.G. Davis, *Nature*, **469**, 76 (2011); b) Y. Huang, A-G. Zhong, Q. Yang, S. Liu, *J. Chem. Phys.*, **134**, 84103 (2011); c) Y. Mo, *Nature Chem.*, **2**, 666 (2010).

<sup>7</sup>) K.M. Demkiw, C.T. Hu, K.A. Woerpel, *J. Org. Chem.* <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c00148> (2022)

<sup>8</sup>) J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, 2001.

3-hidroxi-tetraidropirano<sup>9</sup> demonstrou que a conformação axial é mais estável na fase isolada e em solventes apolares, sendo essa conformação estabilizada por ligação de hidrogênio intramolecular. Em derivados do trans-3-halo-2-hidroxitetraidropiranos,<sup>10</sup> estruturalmente mais complexos que o 3-hidroxi-tetraidropirano, estudos demonstraram que a conformação diaxial é mais estável na fase isolada enquanto em solução a conformação diequatorial passa a ser mais estável. Os dados experimentais e teóricos sugerem que o efeito anomérico não é fator decisivo para a estabilidade conformacional.

Diante do exposto, o presente projeto tem como objetivo o estudo conformacional dos derivados cis- e trans-3-flúor-2-alcóxi-tetraidropiranos (Figura 1) para avaliar o efeito do átomo de flúor e dos grupos OR na estabilidade conformacional desses compostos.



**Figura 1.** Derivados cis- e trans-3-fluor-2-alcóxi-tetraidropirano (R = metila, etila, isopropila e terc-butila).

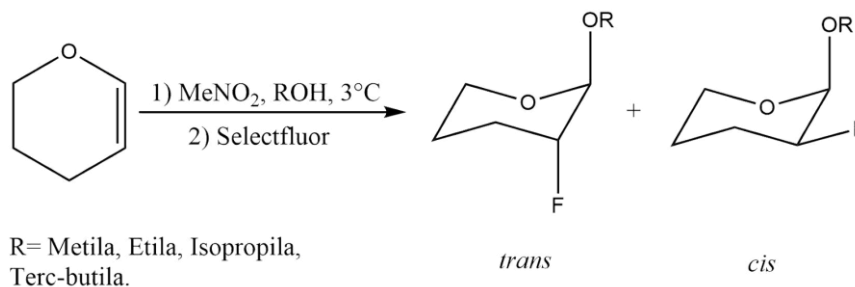
Para atingir os objetivos foi empregada a técnica espectroscópica de Ressonância Magnética Nuclear de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C e <sup>19</sup>F bem como cálculos teóricos com a teoria DFT, juntamente com a análise NBO e NCI, e as sínteses dos compostos (Esquema 1) foram realizadas de acordo com os procedimentos descritos na literatura<sup>11</sup>, onde após extraídos e purificados,

<sup>9</sup>) D. C. Solha, T. M. Barbosa, R. V. Viesser, R. Rittner, C. F. Tormena, *J. Phys. Chem. A* **118**, 2794–2800 (2014)

<sup>10</sup>) T. M. Barbosa, R. V. Viesser, R. J. Abraham, R. Rittner, C. F. Tormena, *RSC Adv.* **5**, 35412 (2015)

<sup>11</sup>) a) T. Umemoto, S. Fukami, G. Tomizawa, K. Harasawa, K. Kawada, K. Tomita, *J. Am. Chem. Soc.* **112**, 8563 (1990); b) I. Fokt, S. Szymanski, S. Skora, M. Cybulski, T. Madden, W. Priebe, *Carbohydr. Res.* **344** 1464 (2009); c) P.T. Nyffeler, S. G. Durón, M.D. Burkart, S.P. Vincent, C.-H. Wong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **44**, 192 (2005); d) S.P. Vincent, M.D. Burkart, C.-Y. Tsai, Z. Zhang, C.-H. Wong, *J. Org. Chem.* **64**, 5264 (1999).

através de uma coluna cromatográfica de sílica, foi adquirido um líquido de cor amarelada. Importante destacar que não foi possível separar por coluna os compostos *cis* e *trans*.



**Esquema 1.** Síntese dos derivados *cis*- e *trans*-3-fluor-2-alcóxi-tetraidropirano empregando Selectfluor™ em nitrometano.

Para os espectros de RMN foram obtidos  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ , COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  e  $^1\text{H}$ - $^{19}\text{F}$ , HSQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ , NOESY, HOESY  $^1\text{H}$ - $^{19}\text{F}$ , PSYCHEDELIC e IPAP-FESTA para caracterização dos compostos sintetizados e medidas dos acoplamentos homonucleares  $^nJ_{\text{HH}}$  e heteronucleares  $^nJ_{\text{CF}}$  e  $^nJ_{\text{FH}}$ . Com o valor do acoplamento  $^3J_{\text{HH}}$  experimental, bem como os valores dos acoplamentos  $^3J_{\text{HH}}$  para cada confômero individual obtido teoricamente é possível determinar a população dos confômeros em solução.

Para os cálculos teóricos foram realizadas buscas conformacionais empregando mecânica molecular com o programa Spartan18. Os confômeros com energias menores que 5 kcal mol $^{-1}$  tiveram suas geometrias e energias otimizadas através do programa Gaussian16<sup>12</sup>, bem como análise populacional NBO<sup>13</sup> (*Natural Bond Orbital*). Foram utilizados funcionais B3LYP, M06-2X,  $\omega$ B97XD com o conjunto de bases aug-cc-pVTZ<sup>14</sup> para obtenção das energias e geometrias, bases aug-cc-pVTZ-J 15 para cálculos de acoplamento e bases cc-pVTZ<sup>13</sup> para análise populacional do tipo NBO e NCI.

Todos os cálculos do projeto foram realizados nos computadores disponíveis em nosso laboratório, adquiridos com recursos FAPESP.

<sup>12</sup>) M.J. Frisch, *et al*, Gaussian 16 Revision C.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.

<sup>13</sup>) NBO 7.0. E. D. Glendening, J. K. Badenhoop, A. E. Reed, J. E. Carpenter, J. A. Bohmann, C. M. Morales, P. Karafiloglou, C. R. Landis, and F. Weinhold, Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison (2018).

<sup>14</sup>) Woon, D.E., Dunning, T.H., *J. Chem. Phys.* **98**, 1358 (1993).