



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ

CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS

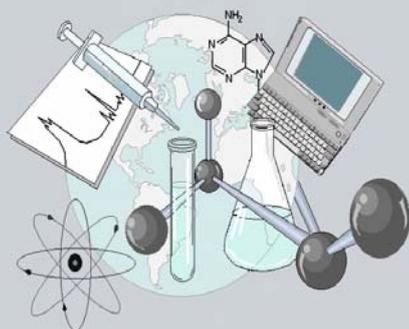
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

ESTUDO TEÓRICO-EXPERIMENTAL DO ESTADO DE TRANSIÇÃO DA
REDUÇÃO DE CICLOEXANONAS-2-MONOSSUBSTITUÍDAS, COM HIDRETOS
METÁLICOS (LiAlH₄ e NaBH₄)

Tese apresentada por
Cleverson Cassero Bocca ao
Programa de Pós-Graduação em
Química do Departamento de
Química do Centro de Ciências
Exatas da Universidade Estadual de
Maringá como parte dos requisitos
para a obtenção do título de Doutor
em Ciências.

EE
CC



Centro de
Ciências Exatas

MARINGÁ, Março/2008

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
(Biblioteca Central - UEM, Maringá – PR., Brasil)

B664e Bocca, Cleverson Cassero
 Estudo teórico-experimental do estado de
transição da redução de ciloexanonas 2-
monossubstituídas, com hidretos metálicos (LiAlH₄ e
NaBH₄) / Cleverson Cassero Bocca . -- Maringá :
[s.n.], 2008.
 141 f. : figs., tabs.

 Orientador : Prof. Dr. Ernani Abicht Basso.
 Tese (doutorado) - Universidade Estadual de
Maringá. Programa de Pós-graduação em Química, 2008.

 1. Redução de ciloexanonas 2-monossubstituídas -
Estudo teórico-experimental. 2. Cálculos
computacionais - Química orgânica. 3. Redução com
hidretos metálicos. I. Universidade Estadual de
Maringá. Programa de Pós-graduação em Química. II.
Título.

CDD 21.ed. 547.23

*“Posso ter defeitos, viver ansioso e ficar irritado algumas vezes, mas não esqueço de que
minha vida é a maior empresa do mundo. E que posso evitar que ela vá à falência.
Ser feliz é reconhecer que vale a pena viver, apesar de todos os desafios, incompreensões e
períodos de crise.
Ser feliz é deixar de ser vítima dos problemas e se tornar um autor da própria história.
É atravessar desertos fora de si, mas ser capaz de encontrar um oásis no
recôndito da sua alma.
É agradecer a Deus a cada manhã pelo milagre da vida.
Ser feliz é não ter medo dos próprios sentimentos.
É saber falar de si mesmo.
É ter coragem para ouvir um não. É ter segurança para
receber uma crítica, mesmo que injusta.
Pedras no caminho?
Guardo todas, um dia vou construir um castelo...”*

Fernando Pessoa

*À todos que me incentivaram direta ou indiretamente nesta jornada.
À todos que com fé, amor e perseverança transpõem seus obstáculos.
Principalmente à meus pais José Dorival e Maria de Lourdes,
minhas irmãs Ana Paula e Meire Helen
e à meu amado e inseparável amigo, Jesus Cristo!*

Dedico esta tese.

AGRADECIMENTOS

- Ao Prof. Ernani Abicht Basso pela orientação e principalmente pela amizade e constante apoio nas horas difíceis.
- À Rosângela Basso pela amizade.
- Aos amigos Willian e Maria Helena, pelos momentos de total “relax” e gargalhadas.
- Aos meus queridos colegas, Rodrigo, Franciele, Jaime, Francisco, Anelise, Lilian, André, Ivânia, Ana, Frimel, Claudemir e Cristina.
- À família Ceron Basso pelo apoio, principalmente ao Marcelo pela amizade especial.
- Ao grupo ECO^{DM} pela amizade e apoio, principalmente à Layara pela ajuda.
- Às minhas queridas amigas Gisele e Bárbara pela amizade sincera e constante apoio.
- À toda minha família, avós, tios e primos.
- Ao Departamento de Química da UEM, em especial ao corpo docente da pós-graduação pelos ensinamentos e apoio.
- À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelos auxílios concedidos.

“Para os crentes, Deus está no princípio das coisas.

Para os cientistas, no final de toda reflexão.”

Max Planck

ÍNDICE

1. Introdução.....	02
2. Objetivos	02
3. Fundamentação Teórica	04
3. 1. Estereosseletividade π -facial em reduções de cicloexanonas com hidretos metálicos.....	04
3. 2. Cálculos de Estrutura Eletrônica.....	08
3. 3. NBO (Natural Bond Orbitals).....	13
3. 4. Modelos Gráficos.....	14
4. Parte Experimental.....	18
4. 1. Compostos de enxofre	18
4. 2. Compostos de selênio.....	20
4. 3. Compostos de oxigênio.....	22
4. 4. Compostos alquilados.....	23
4. 5. Compostos halogenados.....	26
4. 6. Experimentos de RMN.....	29
4. 7. Métodos Computacionais.....	30
5. Resultados e Discussão.....	32
5. 1. Introdução.....	32
5. 2. Agentes Redutores.....	32
5. 3. Equilíbrio Conformacional nas Cetonas de Partida	33
5. 4. Estados de Transição (ETs).....	33
5. 5. Estereosseletividade π -facial das cetonas 2-X-monossustituídas.....	35
5. 5. 1. 2-metiltio (1), 2-metóxi (2) e 2-metilseleniocicloexanonas (3).....	35
5. 5. 2. 2-metil (4) e 2-iso-propilcicloexanonas (5).....	59
5. 5. 3. 2-flúor (6), 2-cloro (7) e 2-bromocicloexanonas (8).....	74
6. Conclusões.....	100
7. Referências.....	103
Anexo I: Espectros de RMN.....	109
Anexo II: Artigo.....	141

ABSTRACT

Transition state (TS) structures for the reduction of the 2-X cyclohexanones series with LiAlH₄ (X = SMe, OMe, SeMe, Me and *iso*-propyl) and NaBH₄ (X = F, Cl and Br), were optimized by density functional theory (B3LYP/6-31G(d,p)). Four transition state structures corresponding to the axial and equatorial reductor attacks on the carbonyl π -plane and also the way that it is complexes with the carbonyl oxygen were located for each ketone conformer. Electronic potential maps (EPM) and natural bond orbitals (NBO) analysis were used to investigate the electronic effect of the substituent group on the stabilization of transition states (TSs). Furthermore, it was analyzed the uneven carbonyl orbital distribution in LUMO (π^*). The observed results to the 2-X-monosubstituted cyclohexanones series, for X = SMe, OMe e SeMe, are in disagreement between energetic preference and the TSs tension, showing the Li---X interaction as the main factor responsible for the energetic preference. The ketone conformational equilibrium showed to be determinant in the TSs formation and the products ratio. For X = methyl and *iso*-propyl series, the conformational equilibrium as well torsional tension present in the TS, were responsible for the stereoselectivity, once the Li---X interaction was not observed. The obtained results from halogenated compounds (X = F, Cl e Br) were similar between F and Cl, mainly in torsional tension and energetic balance between some TSs, which are responsible for the stereoselectivity. The brominated ketone reduction was different from F and Cl derivatives, presenting in some ETs the Li---X interaction. This effect together with torsional tension in the TSs and ketone conformational equilibrium are responsible for the stereoselectivity.

In general, reduction stereoselectivity of the 2-X-monosubstituted ketones series showed to be dependent on both ketone conformational ratio, substituent nature and reaction transition state.

RESUMO

Estruturas dos estados de transição (ET) da redução de uma série de 2-X-cicloexanonas com LiAlH₄ (X = SMe, OMe, SeMe, Me and *i*-Pr) e NaBH₄ (X = F, Cl and Br), foram otimizadas utilizando a teoria do funcional de densidade (B3LYP/6-31G(d,p)). Para cada confômero do reagente, foram localizados quatro estruturas do estado de transição, as quais correspondem ao ataque do redutor nas faces axial e equatorial do plano π -carbonílico e a forma com que a molécula do redutor se complexa à mesma. Mapas de potencial eletrostático (MPE) e análises envolvendo a teoria dos orbitais naturais de ligação (NBO) foram utilizados para investigar os efeitos eletrônicos do grupo substituinte na estabilização dos estados de transição (ETs). Em adição, foi analisado a inequivalência na distribuição do orbital LUMO (π^*) sobre o grupo carbonílico.

Os resultados mostraram que para a série das cicloexanonas 2-X-monossustituídas, onde X = SMe, OMe e SeMe, o favorecimento energético dos estados de transição (ET) está em discordância com a preferência tensional, sendo o fator complexação intramolecular (Li---X) o grande responsável pelo mesmo. O equilíbrio conformacional do reagente mostrou ser determinante na formação dos ETs e na razão de produtos. Para a série que possui X = Me e *i*-Pr, tanto o equilíbrio conformacional do reagente quanto a tensão torcional presentes nos ETs foram responsáveis na estereosseleção, uma vez que o fator complexação (Li---X) não foi observado. Os resultados obtidos para os compostos halogenados (X = F, Cl e Br) apresentaram semelhanças entre F e Cl principalmente nos quesitos tensão torcional e balanço energético entre alguns ETs, os quais são responsáveis pela estereosseleção. A redução da cetona bromada diferenciou-se dos dois casos anteriores por apresentar a interação Li---X em alguns de seus ETs, sendo este efeito, juntamente com a tensão torcional presente nos ETs e o equilíbrio conformacional do reagente, responsáveis pela estereosseleção.

De um modo geral a estereosseletividade observada na redução da série de cetonas 2-x-monossustituídas mostrou ser dependente da razão conformacional da cetona, da natureza do grupo substituínte e dos estados de transição gerados pela reação de redução.

Introdução e Objetivos

1. Introdução

Ao analisarmos os produtos da reação da 2-metilciclohexanona com LiAlH_4 , notamos um fato interessante, a integração dos sinais de RMN de ^1H (Figura 1c - Anexo I) referentes aos isômeros nos mostrava uma proporção de 80/20 na percentagem dos isômeros *cis/trans*, respectivamente (medições realizadas antes e depois do processo de destilação). Este fato nos chamou a atenção devido à inversão na quantidade do produto teoricamente mais estável (*trans*-20%). Baseados em experimentos descritos na literatura (redução da 4-*tert*-butilciclohexanona) e de outros derivados produzidos em nosso laboratório, esperávamos que a redução da 2-metilciclohexanona seguisse a mesma tendência, dando como produto majoritário o isômero *trans*, na maioria dos casos mais estável devido a efeitos estéricos.

2. Objetivos

Estudar por meio de cálculos computacionais a reação de redução de uma série de ciclohexanonas 2-monossustituídas, com hidretos metálicos (LiAlH_4 e NaBH_4), de forma a esclarecer os fatores envolvidos na estereosseleção dos produtos, levando-se em consideração tanto os dados conformacionais (experimentais) dos reagentes quanto a formação de estados de transição (ETs) no decorrer da reação.

Fundamentação Teórica

3. Fundamentação Teórica

3.1 - Estereosseletividade π -facial em reduções de cicloexanonas com hidretos metálicos.

As adições nucleofílicas em compostos carbonílicos têm sido bastante estudadas, principalmente no que diz respeito à redução com hidretos metálicos, como LiAlH_4 e NaBH_4 e a estereoquímica envolvida neste tipo de reação. Na década de 60 Eliel e colaboradores [1] verificaram o alto grau de estereosseletividade π -facial obtido na redução de cetonas, o qual originava mais de um isômero (álcool), sendo um deles majoritário. Neste trabalho a 4-*terc*-butilcicloexanona foi reduzida por LiAlH_4 , resultando na formação de dois isômeros, *cis* e *trans*-4-*terc*-butilcicloexanol (Figura 1), sendo o produto majoritário, o álcool equatorial (*trans*, 91%), originado do ataque à face axial da carbonila. Os autores concluíram que a estabilidade dos produtos não poderia justificar esta razão, visto que, na mistura o isômero mais estável (*trans*) predomina em 70%.

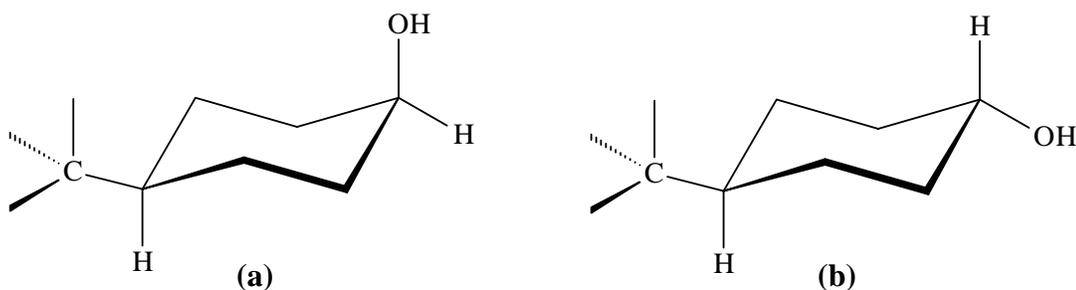


Figura 1. Produtos da redução da 4-*terc*-butilcicloexanona com LiAlH_4 , (a) isômero *cis* e (b) isômero *trans*.

Asbhy e Boone [2], realizando estudos cinéticos sobre redução da mesitil fenil cetona, verificaram que, variando o cátion do redutor metálico, a velocidade de transferência de hidreto era aumentada ou diminuída, dependendo do cátion. Esta observação foi explicada na capacidade de coordenação do cátion com o oxigênio carbonílico no estado de transição (ET); quanto mais forte for a

coordenação maior será a velocidade de transferência, mostrando que o cátion tem papel importante neste tipo de reação.

Um modelo interessante que explica a estabilização do estado de transição foi proposto por Felkin e Anh [3], o qual se baseia na estabilização do ET pela ligação alílica anti-periplanar, considerando o mesmo de caráter elétron-doador, ou seja, ocorre estabilização por doação de elétrons da ligação σ em formação para os orbitais σ^* da ligação vicinal (Figura 2a). Estes autores também justificam a estereosseletividade observada baseando-se no fator tensão torsional no estado de transição. Um modelo semelhante, porém de efeito contrário, foi proposto por Cieplak [4, 5], onde a estabilização do ET ocorre também por efeitos eletrônicos, envolvendo os orbitais das ligações vicinais e os orbitais da ligação C-H em formação. Este modelo é baseado em duas previsões. A primeira é que a estabilização do estado de transição pode ocorrer por doação eletrônica de um orbital σ anti-periplanar para um orbital σ^* da ligação em formação (Figura 2b). A segunda previsão é a habilidade de elétron-doação de algumas ligações comuns, em ordem: C-S > C-H > C-C > C-N > C-O. No ET para adição axial à cicloexanona, existem duas ligações C-H anti-periplanar, enquanto no estado de transição para a adição equatorial, existem duas ligações C-C anti-periplanar. Como foi postulado que a ligação C-H é melhor doadora de elétrons que a ligação C-C, a adição axial seria favorecida. Ambos os efeitos favorecem a adição de hidreto à face axial da carbonila.

Wu e colaboradores [6], investigando os efeitos do substituinte na geometria e estereosseletividade da redução da cicloexanona, verificaram que, substituintes elétron-captadores nas posições C3 ou C4 podem aumentar a proporção da adição axial à carbonila devido a dois efeitos: i) ao encurtamento da ligação C-C vicinal, provavelmente por efeitos hiperconjugativos que acarretam um achatamento no anel cicloexânico; ii) e ao ângulo diedro $H_{eq}\text{-C2-C=O}$, que varia, por exemplo, de 3° na cicloexanona para 5° na 4-*eq*-fluorcicloexanona, causado pelo efeito da eletronegatividade do átomo de flúor.

Quanto maior este ângulo, menor a tensão torsional para a transferência axial de hidreto.

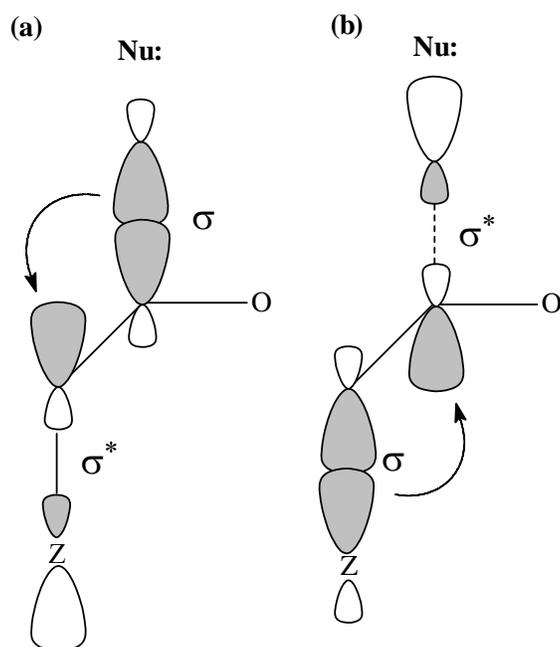


Figura 2. Representação dos modelos de Felkin-Anh(a) e Cieplak(b), tendo o LiH como nucleófilo

Park e colaboradores [7] demonstraram que, em reduções assimétricas com NaBH₄ utilizando uma série de cetonas pró-quirais na presença de β -ciclodextrinas ou seus derivados, a enantiosseletividade facial é altamente dependente da temperatura reacional e da estrutura cetona-complexo (Hidreto metálico + β -ciclodextrinas).

A distorção dos orbitais LUMO da carbonila causada pela interação hyperconjugativa com as ligações vicinais foi objeto de investigação para Frenking et al [8]. Eles mostraram que o lóbulo do LUMO é maior na face axial da carbonila, assim há maior possibilidade de sobreposição dos orbitais HOMO do nucleófilo com orbitais LUMO da carbonila na referida face.

Um novo modelo muito interessante, foi proposto no final da década de 90 por Tomoda [9, 10, 11, 12, 13], o qual denomina-se Extensão Exterior dos

Orbitais de Fronteira (EFOE-Exterior Frontier Orbital Extension), e tem como base análises tridimensionais do espaço além da superfície de Van der Waals na molécula do substrato, assumindo que o volume exterior próximo a um centro de reação deveria conter informações estéricas do substrato, sendo este espaço o acesso do reagente em direção do centro de reação. O volume exterior é calculado para as duas faces do plano π separadamente (Figura 3). Em muitos casos o termo EFOE poderia prever corretamente a estereosseletividade [14].

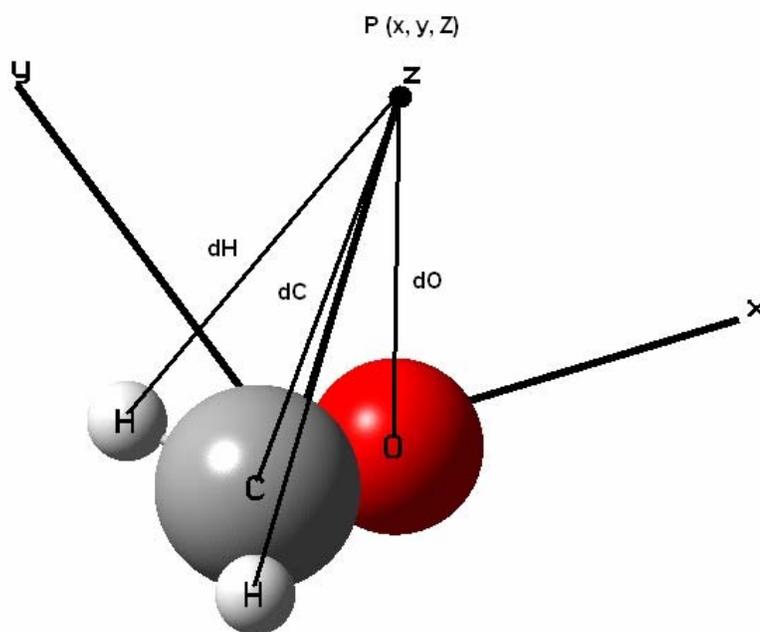


Figura 3. Plano π dividido no espaço.

Estudando o mecanismo da redução da cicloexanona com LiAlH_4 Luibrand *et al.* [15] observaram que os ETs (Figura 4) onde o íon hidreto está sendo adicionado na face axial da carbonila [(1) e (2)] predominavam energeticamente sobre a adição na face equatorial [(1') e (2')], sendo a complexação bidentada (1) a preferida. Estas observações foram justificadas levando-se em conta fatores tais como tensão torsional, deformação no anel cicloexânico e estabilização por fatores eletrônicos.

Em termos de produtos, os estados de transição de menor energia [(1) e (2)] levam ao produto (álcool) que contém o grupo hidroxila na posição equatorial, enquanto que os outros dois levam ao produto que contém o grupo na posição axial. A percentagem calculada para o produto majoritário foi de 93%, concordando com o valor experimental de 91% do álcool *trans* (redução da 4-*tert*-butilcicloexanona).

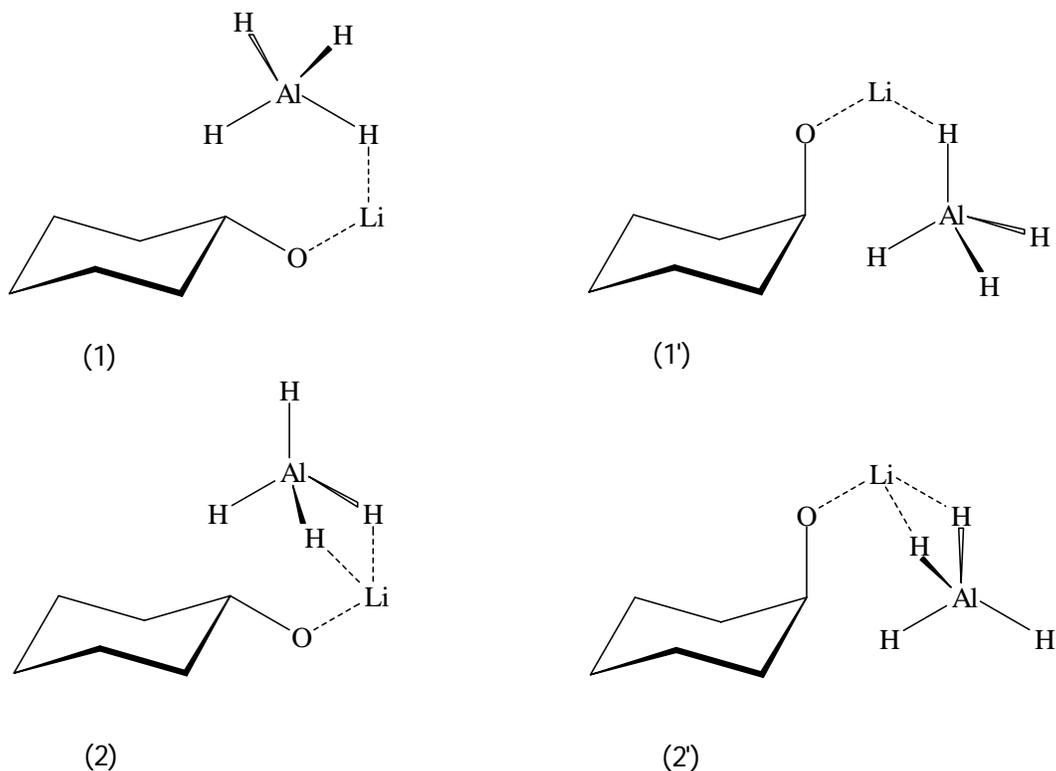


Figura 4. ETs bidentados axial (1), equatorial (1') e tridentados axial (2), equatorial (2'); da redução da cicloexanona com LiAlH_4 [15].

3.2 - Cálculos de Estrutura Eletrônica

Após o desenvolvimento da teoria quântica iniciada por Max Plank, Einstein entre outros, e posteriormente desenvolvida por Schrödinger, Heisemberg e Dirac, crescentes avanços vem sendo observados nas áreas onde ela é empregada, principalmente no que diz respeito à química computacional. A

Equação (1), postulada por Schrödinger [16] e independente do tempo, foi de fundamental importância por fornecer subsídios necessários à investigação de sistemas microscópicos, outrora considerados incógnitas, para muitos cientistas.

$$\hat{H}\psi = E\psi \quad (1)$$

Na equação acima, H representa o operador Hamiltoniano, o qual opera sobre uma função matemática, a função de onda ψ , onde E representa a energia do sistema. Em uma linguagem matemática, uma equação como esta é denominada de auto-equação, sendo ψ denominada de auto-função e E de auto-valor. A função de onda ψ é uma função da coordenada dos elétrons em relação ao núcleo. Como o próprio nome diz, ela descreve o elétron como uma onda, sendo uma descrição probabilística do comportamento do mesmo.

A equação de Schrodinger pode ser resolvida analiticamente apenas para sistema de uma ou duas partículas. No caso de moléculas, todas as funções de onda são aproximadas, algumas mais do que outras. É importante salientar que a partir da função de onda ψ é possível obter, em princípio, toda a informação física de um determinado sistema. Baseada nesta teoria surge a química computacional, onde recentemente um número crescente de adeptos vêm se apoiando. Este aumento foi facilitado pelo desenvolvimento de programas, que facilitam a aplicação da teoria.

Agora definiremos dois termos, muito importantes neste contexto, química teórica e química computacional. A primeira pode ser definida como uma descrição matemática da química. Já o termo química computacional é geralmente utilizado quando um método matemático é suficientemente bem desenvolvido, podendo ser automatizado para implementação em um computador (teoria quântica).

Cálculos computacionais realizados para uma molécula simples [17], podem fornecer informações sobre a geometria mais estável, comprimentos de

ligação e ângulos diedros. Barreiras de rotação interna sobre uma ligação simples, frequências vibracionais, distribuição eletrônica, potenciais de ionização, afinidades eletrônicas, momentos de dipolo, constantes de acoplamento, dentre outras. Os cálculos computacionais se subdividem em vários modelos, dentre eles iremos focar os cálculos semi-empíricos, *ab initio*, e os cálculos baseados na teoria do funcional de densidade (TFD).

Cálculos semi-empíricos: Nos cálculos semi-empíricos, certas informações são aproximadas ou completamente omitidas. Para corrigir os erros introduzidos pela omissão de parte do cálculo, este método é parametrizado, ou seja, dados experimentais são adicionados ao cálculo substituindo algumas integrais que foram excluídas. 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. Cálculos semi-empíricos são mais utilizados na descrição da química orgânica, onde existe apenas alguns elementos utilizados extensivamente, e onde as moléculas possuem um tamanho considerável. Os métodos semi-empíricos mais utilizados são: HÜCKEL, CNDO, MINDO, AM1 e PM3, dentre outros.

Cálculos ab initio: O termo *ab initio* é originário do latim e significa "do início". Este modelo é aplicado aos cálculos que são derivados diretamente de princípios teóricos, os quais, não incluem parâmetros experimentais. As aproximações realizadas são usualmente aproximações matemáticas, utilizando uma forma funcional simples ou encontrando uma solução aproximada para a equação diferencial. O método *ab initio* mais comum é o chamado Hartree-Fock (HF). Uma vantagem deste método é que a equação de Schrödinger para n -elétrons é dividida em n -equações de um elétron. Cada equação de um elétron é resolvida para fornecer a função de onda do referido elétron, chamada de orbital, e uma energia, chamada de energia orbital. Os orbitais descrevem o comportamento de um elétron no campo médio de todos os outros elétrons. Uma das limitações dos cálculos HF é que não incluem a correlação eletrônica. Isto

significa que este método leva em conta o efeito médio da repulsão eletrônica, onde as funções de onda de cada elétron são independentes.

Teoria do Funcional de Densidade (TFD): A TFD tornou-se ao longo dos anos muito popular. É mais recente que os métodos *ab initio*, e produz resultados mais precisos em determinados casos, por levar em conta as correlações eletrônicas.

Tanto neste método, como no de HF, a energia de uma determinada molécula pode ser obtida da função de onda originária da densidade eletrônica, a qual é expressa como uma combinação linear de funções de base, matematicamente similar aos orbitais HF.

A precisão e exatidão dos resultados fornecidos pelos cálculos de TFD podem ser de pobres a muito bons, dependendo da escolha do conjunto de base e do funcional de densidade. O método mais utilizado nos dias de hoje, para cálculos moleculares é um funcional híbrido denominado B3LYP. Isto é devido à precisão e exatidão dos resultados obtidos por este método em uma larga faixa de compostos, particularmente em moléculas orgânicas.

Acima foram descritos alguns métodos utilizados na performance de um cálculo computacional, porém para criarmos um nível de teoria, ou seja, um conjunto completo de informações para a execução de um cálculo é necessário um conjunto de base [18], o qual será descrito a seguir.

Conjunto de Bases: Nos cálculos computacionais um conjunto de base é um conjunto de funções matemáticas utilizadas para representar os orbitais moleculares. A teoria dos orbitais moleculares (TOM) descreve os orbitais moleculares como combinações lineares de orbitais atômicos:

$$\psi_i = \sum_{\mu=1}^N c_{\mu i} \phi_{\mu} \quad (2)$$

Em que ψ_i representa o i -ésimo orbital molecular, $c_{\mu i}$ são os coeficientes da combinação linear, ϕ_{μ} o μ -ésimo orbital atômico, e N o número de orbitais

atômicos. Orbitais atômicos são soluções da equação de Hartree-Fock para um determinado átomo, podemos citar como exemplo as funções de onda para um simples elétron no átomo. Mais tarde o termo orbital atômico foi substituído por “função de base”. Existem vários conjuntos de base, cada um com uma característica diferente de representar os orbitais. Podemos fazer uma analogia com uma aquarela de cores, existem algumas cores básicas que podem ser combinadas de diversas maneiras. Assim são os conjuntos de base, possuem algumas funções definidas (gaussianas) que podem ser combinadas de maneira diferente para representar um orbital. Existem varias notações descritas na literatura para representar um conjunto de base, as mais conhecidas são as bases de Pople [19-22], as quais são representadas por um conjunto de números, como exemplos temos: STO-3G, 6-21G, 6-31G, 6-31G*, 6-31+G*, 6-311G, 6-311+G**, dentre outras possíveis combinações. No caso do conjunto 6-31G, o numero 6 indica que existem uma função de base do tipo s consistindo de seis funções gaussianas, já o número 31 indica que existem duas funções de base do tipo s e p consistindo de três e uma funções gaussianas respectivamente. As notações (+) e (*) são utilizadas quando queremos adicionar aos cálculos, funções difusas e de polarização, respectivamente, as quais geralmente são acrescentadas com o objetivo de produzirem maior flexibilidade na função de onda e melhores resultados para as propriedades calculadas [16]. Um outro conjunto de bases que vem sendo muito utilizado são os desenvolvidos por Dunning [23] (ex. aug-cc-pVDZ). Estes conjuntos são compactos, convergem sistematicamente e são muito bem definidos com respeito ao aumento de tamanho e precisão [24, 25].

Munidos destas informações, podemos montar um nível de teoria (método e conjunto de bases) para realizarmos um determinado cálculo. Dependendo do tipo de molécula a ser analisada, existe a possibilidade de aplicarmos diferentes níveis de teoria, cada qual com sua característica particular. É importante salientar que à medida que melhoramos o nível de teoria geralmente aumentamos a precisão e exatidão de um cálculo, mas em contrapartida aumentamos também o tempo necessário para concluir o cálculo. Algumas vezes

um nível de teoria médio reproduz suficientemente bem um dado experimental, não necessitando de um método de correlação e de um conjunto de bases grande.

3.3 - NBO (Natural Bond Orbitals)

Uma outra técnica em cálculos computacionais, além das citadas até o momento, é a investigação dos orbitais naturais de ligação [26] (do inglês "NBO-Natural Bond Orbitals"), os quais podem fornecer dados importantes a respeito dos efeitos eletrônicos envolvidos em um sistema, como por exemplo, efeitos hiperconjugativos. Os NBOs são orbitais localizados na molécula, ou seja, orbitais existentes entre determinadas ligações diferentemente dos orbitais moleculares, os quais se estendem por toda molécula. A análise dos dados fornecidos pelos cálculos de NBO é centrada no caráter doador-receptor existente entre os diversos tipos de orbitais: sigma ligante (σ), sigma anti-ligante (σ^*), pi ligante (π), pi anti-ligante (π^*), pares de elétrons livres (NL), além de outros de menor importância tais como os orbitais de Rydberg (RY) e os orbitais que envolvem elétrons mais internos (CR). As interações doador-receptor podem ocorrer via orbitais localizados entre átomos ligados (do inglês "Through Bond" [27]), Figura 5a, ou entre orbitais localizados em átomos não ligados (do inglês "Through Space"), Figura 5b.

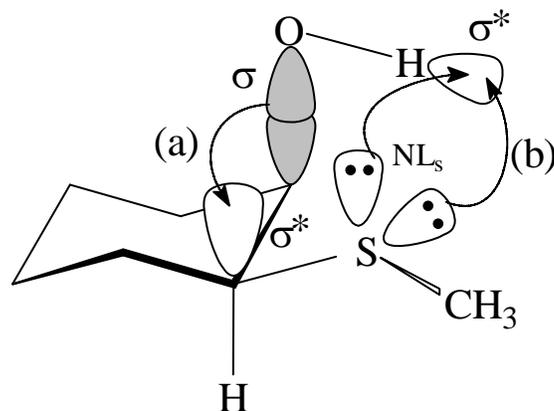


Figura 5. Interações eletrônicas via orbitais: (a) transferência via ligação $\sigma_{C-O} \rightarrow \sigma^*_{C-H}$ ("through Bond"), (b) transferência via espaço $NL_S \rightarrow \sigma^*_{O-H}$ ("Through Space")

A grande vantagem deste método é a possibilidade de investigar as interações existentes entre os orbitais (ex. ligações de hidrogênio, complexações, estabilização eletrônica, etc). A descrição da estrutura molecular pela teoria NBO assemelha-se muito à descrição de Lewis (estruturas com ligações por pares de elétrons e pares de elétrons não ligantes). Desta forma fica mais fácil estudar efeitos eletrônicos por este método do que pelo método dos orbitais moleculares. Para um maior entendimento, a Figura 6 contém a representação dos orbitais sigma ligante (σ) e anti-ligante (σ^*) da ligação C-N na metilamina, calculados no programa Gaussian 03 (HF/6-21G).

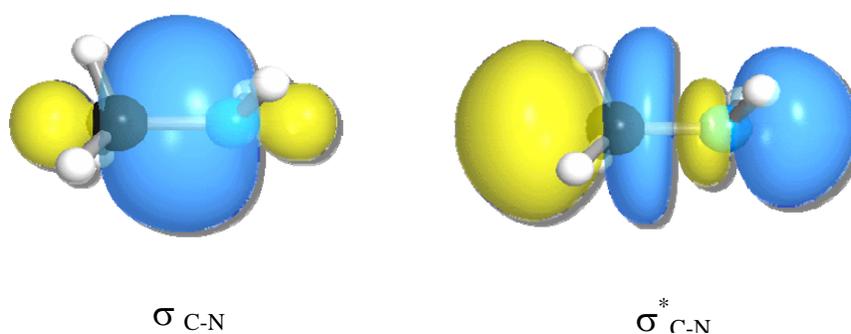


Figura 6. Representação tridimensional dos orbitais $\sigma_{\text{C-N}}$ e $\sigma^*_{\text{C-N}}$ na molécula de metilamina

Esta metodologia tem sido empregada com sucesso numa grande variedade de trabalhos publicados nos últimos anos [28-31].

3.4 - Modelos Gráficos

Modelos gráficos [32], em particular, mapas de potencial eletrostático, possuem um considerável valor, não somente como um significado para racionalizar tendências em estruturas moleculares, estabilidade, reatividade química e seletividade, mas também como ferramentas, com as quais, concluímos investigações químicas. O potencial eletrostático, ε_p , 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.

$$\varepsilon_p = \sum_A^{\text{nucleo}} \frac{Z_A}{R_{Ap}} - \sum_{\mu}^{\text{funções}} \sum_{\nu}^{\text{de base}} P_{\mu\nu} \int \frac{\phi_{\mu}(\mathbf{r})\phi_{\nu}(\mathbf{r})}{r_p} d\mathbf{r} \quad (3)$$

O primeiro termo da Equação (3) é um somatório sobre o núcleo A. Os Z_s são os números atômicos e R_{Ap} são as distâncias entre o núcleo e o ponto de carga. O segundo termo da equação é composto de somatórios sobre as funções de base, ϕ . P é a matriz de densidade e as integrais refletem interações Coulômbicas entre os elétrons e o ponto de carga, onde r_p é a distância que separa os elétrons e o ponto de carga. Nas regiões onde ε_p é positivo, 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 relatado, por exemplo, como pares de elétrons livres ou elétrons π de moléculas insaturadas [33, 34]. Cada região como estas descritas, possuem um ou mais locais de mínimos (ex: o mais negativo dos valores negativos). Pathak e Gadre [35] mostraram que não existe outro valor máximo para o potencial do que aquele associado com o núcleo. Na Figura 7 estão demonstrados os mapas de potenciais eletrostáticos para a anilina, benzeno e nitrobenzeno.

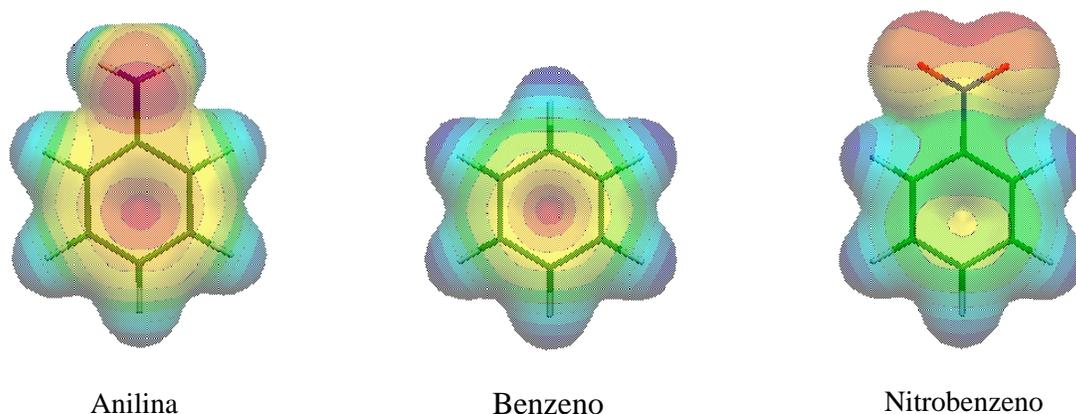


Figura 7. Potenciais eletrostáticos calculados sobre a superfície molecular, para a anilina benzeno e nitrobenzeno. Faixa de cores, em kcal/mol: Vermelho, mais negativo que -60; Laranja, entre -40 e -50; Amarelo escuro, entre -35 e -45; Amarelo claro, entre -20 e -30; Verde claro, entre -10 e -15; Verde escuro, entre 0 e -10; Azul claro, entre 20 e 30; Azul escuro, mais positivo que 40.

Neste caso os mapas de potencial mostram claramente o efeito do grupo doador e do grupo retirador de densidade eletrônica do anel benzênico. No benzeno observamos regiões de potencial negativo que diminuem do centro às extremidades, condizentes com os elétrons do sistema π . Quando o grupo $-\text{NH}_2$ está presente no anel observamos um aumento no potencial (mais negativo), isto é devido ao caráter ativador do referido grupo ao anel benzênico, ou seja, da possibilidade de transferência de densidade eletrônica ao sistema π . No caso do nitrobenzeno a situação se inverte. Por apresentar caráter elétron-captor o grupo $-\text{NO}_2$ retira densidade eletrônica do anel benzênico, fato evidenciado na diminuição dos valores de potenciais observados em relação ao benzeno.

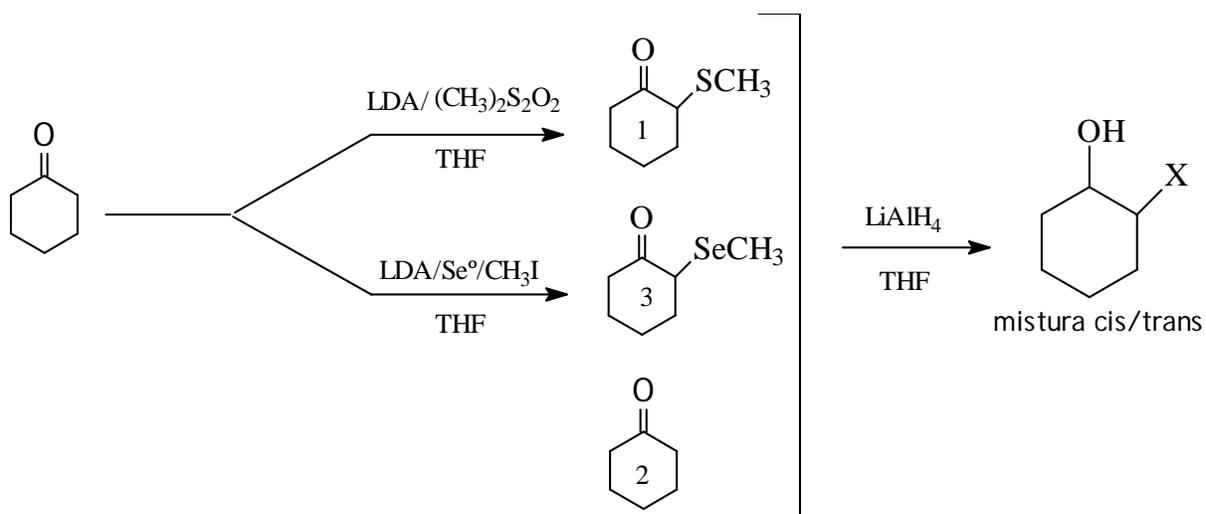
Os mapas de potencial eletrostático, até o presente momento, constituem a mais comum e mais importante ferramenta dentre os modelos gráficos (mapas de LUMO, de potencial de ionização, potencial de polarização, dentre outros). É importante enfatizar que ε_p é uma propriedade física real, e observável, o qual pode ser determinado experimentalmente, por técnicas de difração de raios X [36], assim como computacionalmente.

Uma aplicação fundamental do potencial eletrostático é a análise de interações não covalentes [34, 37-44], as quais são largamente reconhecidas como de natureza eletrostática. Em algumas aplicações do ε_p , o objetivo foi deduzir padrões positivos e negativos de potenciais que promovem interações, por exemplo, entre uma droga e um receptor.

Parte Experimental

4 - Parte Experimental

Abaixo encontram-se listados todos os procedimentos experimentais realizados no decorrer do presente trabalho acompanhados de um esquema geral para obtenção dos compostos de cada grupo em estudo (Esquema 1-3). Os solventes utilizados foram previamente tratados, bem como alguns reagentes específicos, de acordo com procedimentos descritos na literatura (destilação a vácuo, secagem sob Na⁰, estocagem em peneira molecular e atmosfera inerte, dentre outros procedimentos descritos [45, 46]).



Esquema 1. Esquema geral para obtenção dos compostos 1-3.

4.1 - Compostos de enxofre.

a) Preparação do Metanotiosulfonato de metila [47]

Em um balão de 500 mL, equipado com agitador magnético e funil de adição, misturou-se 90 mL (1 mol) de dissulfeto de dimetila e 300 mL de ácido

acético glacial. Abaixou-se a temperatura para 0°C (banho de gelo), adicionando-se em seguida 205 mL (6,7 mol) de peróxido de hidrogênio a 30% (adição realizada em 3h). Terminada a adição, permitiu-se que a temperatura atingisse 20°C. Após a estabilização da mesma, manteve-se a agitação por mais 30 min. Destilou-se então o ácido acético, extraindo posteriormente o produto com diclorometano. A fase orgânica foi seca sob sulfato de sódio anidro e, após a filtração, removeu-se o solvente em evaporador rotatório, em seguida destilou-se o produto bruto em coluna de Vigreux, obtendo-se 80g (63%), de um líquido incolor de cheiro muito desagradável, referente a uma fração média de p.e. 81-83°C/1,2 mmHg (lit. [48] 119°C/20 mmHg).

b) Preparação da 2-metiltiocicloexanona [49]

Em um balão de 250 mL, previamente flambado e sob atmosfera de nitrogênio, equipado com agitador magnético, termômetro de álcool e septo de borracha, dissolveu-se 10 ml (70mmol) de diisopropilamina em 100 mL de tetraidrofurano (ambos secos sob Na⁰ e estocados sob peneira molecular). A esta solução, a -15°C (banho de EtOH/N₂(liq)), foram adicionados 50 mL (70 mmol) de uma solução 1,5mol/L de *n*-butillítio em hexano. Decorridos 20 min, mantendo-se a temperatura a -15°C, adicionou-se 7,3 mL (70 mmol) de cicloexanona (previamente destilada e estocada sob peneira molecular). Após 30 min de reação abaixou-se a temperatura para -40°C, seguida da adição lenta de 7,3 mL (70 mmol) de metanotiosulfonato de metila. Manteve-se a mistura sob agitação a -40°C por 2h. Decorrido este tempo retirou-se o banho de EtOH/N₂(liq) e permitiu-se que o sistema atingisse a temperatura ambiente. A mistura reacional foi então vertida sobre 100 mL de uma solução de bicarbonato de sódio a 3% e posteriormente extraiu-se o produto com éter etílico (3 X de 30 mL). A fase etérea foi lavada com água (3 x de 30 mL), seca com sulfato de sódio anidro e, após filtração do secante, o solvente foi removido em evaporador rotatório. O

produto obtido foi destilado em coluna de Vigreux, obtendo-se 6,5g (64%) de um líquido levemente esverdeado, referente a uma fração média de p.e. 59°C/1,5 mmHg, e estocado sob peneira molecular (lit. [48] 45°/10 mmHg).

c) Preparação do 2-metiltiocicloexanol [50]

Em um balão de 125 mL, previamente flambado, sob atmosfera de nitrogênio e agitação magnética, foram dispersos 1,32g (35 mmol) de hidreto de lítio e alumínio em 65 mL de THF seco. Em seguida, foram adicionados lentamente, 5g (35 mmol) de 2-metiltiocicloexanona (previamente preparada), mantendo-se o sistema em agitação contínua por 45 h à temperatura ambiente. Decorrido este período, adicionou-se, lentamente, água até a formação de um precipitado de coloração branca. Extraiu-se o composto com éter etílico (3 x de 30mL). A fase etérea foi seca com sulfato de sódio anidro e, após filtração do secante, o solvente foi removido em evaporador rotatório. O produto foi destilado em coluna de Vigreux, obtendo-se 2,8g (56%) de um líquido incolor, referente a uma fração média de p.e 85-90°C/1 mmHg.

4.2 - Compostos de selênio

a) Preparação da 2-metilselenocicloexanona [51]

Em um balão de 250 mL com três bocas, previamente flambado, sob atmosfera de nitrogênio, equipado com agitador magnético, termômetro de álcool e septo de borracha dissolveu-se 6,4 mL (46 mmol) de diisopropilamina seca em 100 mL de THF seco. À solução, a -15°C (banho de EtOH/N₂(liq)), adicionou-se 30 ml (46 mmol) de uma solução 1,5 M de *n*-butil-lítio em hexano. Decorridos 15 min, abaixou-se a temperatura para -40°C (banho de EtOH/N₂(liq)),

e adicionou-se 4,8 mL (46 mmol) de cicloexanona. Após 20 min de reação adicionou-se 21,2 mL (122 mmol) de hexametilfosforamida (HMPA) e 3,6 g de selênio em pó aumentando-se a temperatura para -20°C , mantendo-se assim por 1 h. Após este tempo, permitiu-se que a temperatura atingisse -15°C , tornou-se a abaixa-la para -20°C e então adicionou-se 5,8 mL (46 mmol) de iodeto de metila, mantendo-se a agitação por mais 5 min. Interrompeu-se a agitação e adicionou-se 8,0 mL de uma solução saturada de cloreto de amônio.

A mistura reacional foi diluída em éter e lavada com uma solução de ácido clorídrico a 1% (2 x 30 ml), com uma solução de bicarbonato de sódio a 3% (2 x 30 mL) e, finalmente, com água (2 x 30 mL). A fase etérea foi seca com sulfato de sódio anidro e após filtragem do secante, o solvente foi removido no evaporador rotatório.

Tentativas de purificar o produto por destilação, ocasionaram a decomposição do mesmo. A purificação foi possível somente por eluição em coluna de sílica com hexano/éter (7/3). Obteve-se assim 4,5 g (55%) de um líquido amarelo com cheiro desagradável muito forte.

b) Preparação da 2-metilselenocicloexanol

Em um balão de 125 mL, previamente flambado, sob atmosfera de nitrogênio e agitação magnética, foram dispersos 0,5g (11 mmol) de LiAlH_4 em 65 mL de THF seco. Em seguida, foram adicionados lentamente, 2g (11 mmol) de 2-metilselenocicloexanona, mantendo-se o sistema em agitação contínua por 45 horas à temperatura ambiente. Decorrido este período, adicionou-se, lentamente, água até a formação de um sal de coloração branca. Extraíu-se o composto com éter etílico (3 x de 30mL). A fase etérea foi seca com sulfato de sódio anidro e, após filtragem do secante, o solvente foi removido em evaporador rotatório. O produto foi destilado em coluna de Vigreux, obtendo-se

1,3g (65%) de um líquido amarelado de cheiro desagradável, referente a uma fração média de p.e. 80-90⁰C/1 mmHg.

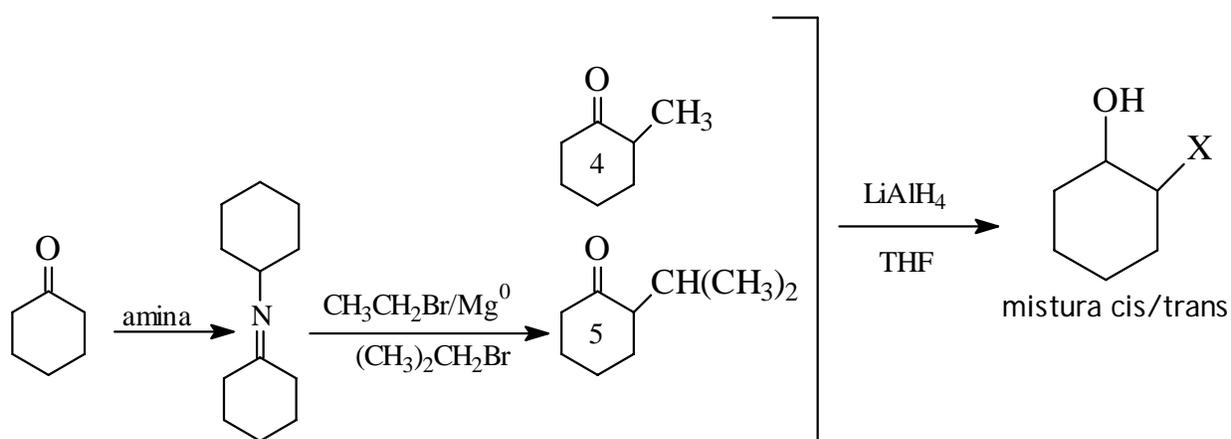
4.3 - Compostos de oxigênio

a) 2-metóxicicloexanona

De procedência comercial (Aldrich), destilada em coluna de Vigreux, fornecendo uma fração média de p.e. 45-48⁰C a 2 mmHg (lit. [52] 77-78⁰C/13 mmHg).

b) Preparação do 2-metóxicicloexanol

Em um balão de 250 mL, previamente flambado, sob atmosfera de nitrogênio e com agitação magnética, foram dissolvidos 2,60g (62 mmol) de LiAlH₄ em 125 mL de THF seco. Em seguida, foram adicionados lentamente, 8,0g (62 mmol) de 2-metoxicicloexanona, mantendo-se o sistema em agitação contínua por 45 h à temperatura ambiente. Decorrido este período, adicionou-se, lentamente, água até a formação de um sal de coloração branca. Extraiu-se o composto com éter etílico (3 x 30mL). A fase etérea foi seca com sulfato de sódio anidro e, após filtragem do secante, o solvente foi removido em evaporador rotatório. O produto foi destilado em coluna de Vigreux, obtendo-se 4,5g (75%) referente a uma fração média de p.e 60-65⁰C/5 mmHg (lit [53] 185⁰C/760 mmHg).



Esquema 2. Esquema geral para obtenção dos compostos 4-5.

4.4 - Compostos alquilados

a) 2-metilcicloexanona

De procedência comercial (Aldrich), destilada em coluna de Vigreux, fornecendo uma fração média de p.e. 60-64°C a 10 mmHg (lit.[53] 162-163°C/760mmHg).

b) Preparação do 2-metilcicloexanol

Em um balão de 250 mL, previamente flambado, sob atmosfera de nitrogênio e com agitação magnética, foram dissolvidos 2,1g (54,0 mmol) de LiAlH_4 em 125 mL de THF seco. Em seguida, foram adicionados lentamente, 6,0g (54,0 mmol) de 2-metilcicloexanona, mantendo-se o sistema em agitação

contínua por 45 h à temperatura ambiente. Decorrido este período, adicionou-se, lentamente, água até a formação de um sal de coloração branca. Extraíu-se o composto com éter etílico (3 X 30mL). A fase etérea foi seca com sulfato de sódio anidro e, após filtragem do secante, o solvente foi removido em evaporador rotatório. O produto foi destilado em coluna de Vigreux, obtendo-se 4,6g (76%) referente a uma fração média de p.e 90-91⁰C/5,0 mmHg (lit. [53] 163-166⁰C/760 mmHg).

c) Preparação da N-cicloexilidenocicloexanamina [54]

Em um balão de 100 mL, equipado com agitador magnético, colocou-se 2,00 g (20,4 mmol) de cicloexanona, 40 mL de benzeno e 2,02 g (20,4 mmol) de cicloexilamina. O balão contendo a mistura reacional foi acoplado a um separador de água contínua (Dean- Stark), e este a um condensador de refluxo, sendo que a mistura reacional foi mantida sob agitação e em refluxo por 24 horas. Decorrido este prazo, evaporou-se o solvente, e destilou-se o resíduo em coluna de Vigreux, obtendo-se 3,2 g (87%) referente a uma fração média de p.e 100⁰C/5,0 mmHg.

d) preparação da 2-isopropilcicloexanona

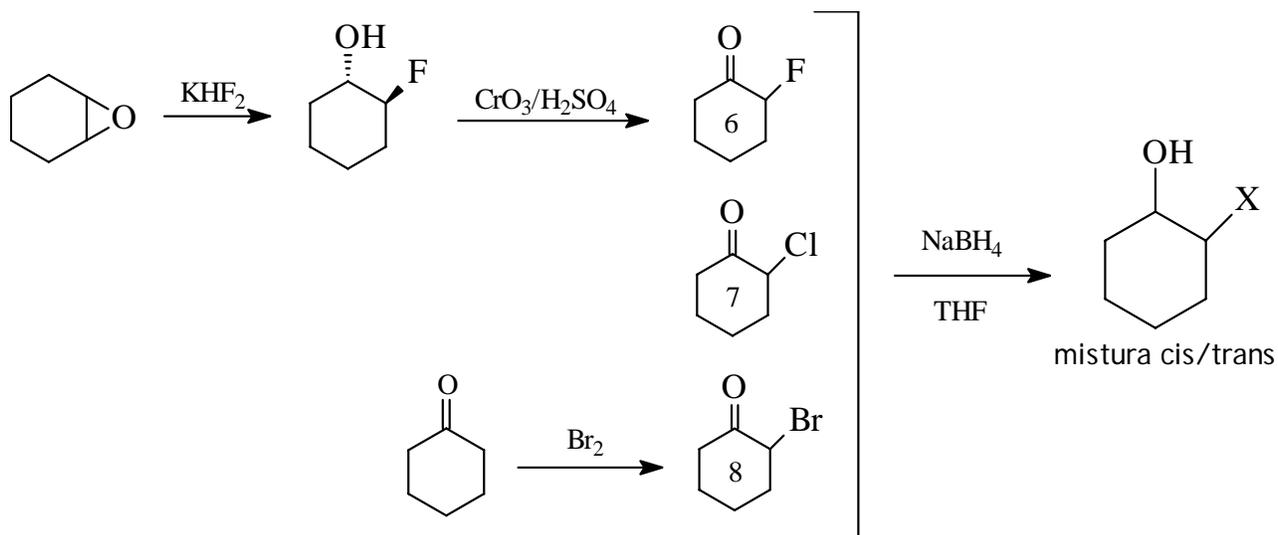
Em um balão de 100 mL sob atmosfera de nitrogênio, equipado com condensador de refluxo, funil de adição e agitação magnética, contendo 15 mL de tetraidrofurano anidro adicionou-se 0,09 mL (1,2mmol) de bromo-etano e 0,45 g (18,5mmol) de magnésio (turnings). À esta mistura, sob agitação e refluxo adicionou-se gota a gota 1,2 mL (15,5mmol) de bromo-etano dissolvido em 45 mL de tetraidrofurano anidro. Terminada a adição, a mistura reacional foi mantida em refluxo por 30 minutos adicionais, adicionou-se, então, 3 g (16,7mmol) de N-cicloexilidenocicloexanamina mantendo-se o refluxo por mais 60 minutos.

Terminado o tempo de reação, retirou-se o aquecimento, permitindo-se que a mistura atingisse a temperatura ambiente, para então adicionar 1,53 mL (16,7mmol) de 2-bromopropano. Novamente a mistura foi aquecida a temperatura de refluxo e mantida nessas condições por 15 horas. Decorrido este prazo, o meio reacional foi resfriado até a temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se uma solução tampão de 0,9 g de acetato de sódio, 1,8 mL de ácido acético glacial, e 1,8 mL de água destilada. Após a adição, a mistura foi aquecida até que atingisse temperatura de refluxo e mantida assim por 4 horas. Em seguida, reduziu-se a temperatura para 0°C (banho de gelo), mantendo-se assim por 15 minutos, posteriormente filtrou-se o sólido formado lavando-o com diclorometano. O filtrado foi evaporado em evaporador rotatório, o resíduo remanescente foi diluído em diclorometano e filtrado em sílica, originando um líquido de cor escura.

O composto foi purificado por eluição em coluna de sílica flash (230-400 mesh), inicialmente com hexano puro, e posteriormente com uma mistura de hexano e éter 9,5:0,5 , resultando em 0,617g (20%) de um líquido amarelo.

e) Preparação do 2-isopropilcicloexanol

Em um balão de 100 mL, previamente flambado, sob atmosfera de nitrogênio e com agitação magnética, foram dissolvidos 0,15g (3,95 mmol) de LiAlH_4 em 40 mL de tetraidrofurano seco. Em seguida, foram adicionados lentamente, 0,5g (3,57 mmol) de 2-isopropilcicloexanona, mantendo-se o sistema em agitação contínua por 45 h à temperatura ambiente. Decorrido este período, adicionou-se água destilada, lentamente, até a formação de um sal de coloração cinza. Extraiu-se o composto com éter etílico (3 x 15mL). A fase etérea foi seca com sulfato de sódio anidro e, após filtragem do secante, o solvente foi removido em evaporador rotatório. O produto foi filtrado em coluna de sílica e Na_2SO_4 anidro utilizando éter etílico como solvente.



Esquema 3. Esquema geral para obtenção dos compostos 6-8.

4.5 - Compostos halogenados

a) Preparação da 2-fluorcicloexanona [55]

Para a síntese da 2-fluorcicloexanona, foi inicialmente sintetizado o *trans*-2-fluorcicloexanol, sendo este posteriormente oxidado à cetona.

Em um balão de 50 mL, equipado com agitador magnético, condensador de refluxo adaptado com tubo secante (CaCl₂), foram adicionados 10,0 mL (98,8 mmol) de óxido de cicloexeno, 10,0 g de hidrogênio fluoreto de potássio (128 mmol) e 20,0 mL de dietileno glicol. A mistura reacional foi aquecida ao refluxo, mantendo-se por 1 hora sob agitação. Decorrido este, a mistura reacional foi filtrada, destilando-se em seguida o produto bruto em coluna de Vigreux, obtendo-se 5,2 g (34%), de um líquido amarelo, referente a uma fração média de p.e. 72-75°C/17 mmHg (lit. [55] 68-69°C/14 mmHg).

A etapa seguinte consistiu na oxidação do trans-2-fluorcicloexanol. Em um balão de 50 mL, equipado com agitador magnético, termômetro e funil de adição, misturou-se 4,2 g (35,1 mmol) de 2-fluorcicloexanol em 40 mL de acetona isenta de álcool isopropílico. No funil de adição dissolveu-se 4,2 g (42 mmol) de óxido de cromo VI em 8,3 mL de água destilada e 3,3 mL de ácido sulfúrico concentrado (solução 5,5 M). Sob agitação e mantendo-se a temperatura abaixo dos 35°C, adicionou-se gota a gota o reagente oxidante (funil de adição) sobre o conteúdo do balão. Terminada a adição, deixou-se que a reação atingisse a temperatura ambiente.

Posteriormente, adicionou-se álcool isopropílico até que a solução obtivesse uma coloração esverdeada, filtrou-se o sólido formado. O resíduo remanescente foi dissolvido em diclorometano lavando-se posteriormente a solução com água destilada (3 x 15mL). A solução orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, depois de filtrada a solução o solvente foi removido em evaporador rotatório, resultando em 2,3g (56%) de um líquido amarelo.

b) Preparação do 2-fluorcicloexanol

Em um balão de 100 mL, previamente flambado, sob atmosfera de nitrogênio e com agitação magnética, foram dissolvidos 1,0g (26 mmol) de NaBH₄ em 50 mL de THF seco. Em seguida, foram adicionados lentamente, 2,7g (26 mmol) de 2-fluorcicloexanona, mantendo-se o sistema em agitação contínua por 45 horas à temperatura ambiente. Decorrido este período, adicionou-se lentamente uma solução de HCl a 3%, até a formação de um sal de coloração branca. Extraiu-se o composto com éter etílico (3 x 30mL). A fase etérea foi seca com sulfato de sódio anidro e, após filtragem do secante, o solvente foi removido em evaporador rotatório, resultando em 1,7g (53%) de um líquido amarelo.

c) 2-clorocicloexanona

De procedência comercial (Aldrich), destilada em coluna de Vigreux, fornecendo uma fração média de p.e. 60-64°C a 10 mmHg. (lit [48] 90-91°C/14 mmHg).

d) Preparação do 2-clorocicloexanol

Em um balão de 125 mL, previamente flambado, sob atmosfera de nitrogênio e com agitação magnética, foram dissolvidos 2,0 g (15 mmol) de NaBH₄ em 65 mL de THF seco. Em seguida, foram adicionados lentamente, 3,0g (20 mmol) de 2-clorocicloexanona, mantendo-se o sistema em agitação contínua por 45 h à temperatura ambiente. Decorrido este período, adicionou-se lentamente uma solução de HCl a 1%, até a formação de um sal de coloração branca. Extraiu-se o composto com éter etílico (3 x 30mL). A fase etérea foi seca com sulfato de sódio anidro e, após filtragem do secante, o solvente foi removido em evaporador rotatório. O produto foi destilado em coluna de Vigreux, obtendo-se 1,1g (55%) referente a uma fração média de p.e 75°C 8 mmHg.

c) Preparação da 2-bromocicloexanona [56]

Em um balão de 2 bocas de 50 mL, equipado com condensador de refluxo, agitador magnético e funil de adição, colocou-se 3,1 mL (30 mmol) de cicloexanona destilada e 10 mL de água. A mistura foi resfriada em banho de gelo (0-5°C), sob agitação, e 1,5 mL (30 mmol) de bromo molecular (Br₂) foram gotejados lentamente (aproximadamente 30 min.). Terminada a adição, retirou-se o banho de gelo, mantendo-se a agitação até a mistura descorar (com evolução de HBr; 30-60 min.). O produto foi então extraído com éter (3 x 10 mL) e a solução etérea lavada com água gelada (2 x 10 mL), solução de bicarbonato

de sódio à 3% (2 x 10 mL) e novamente água gelada. Secou-se a solução etérea com sulfato de sódio anidro, removendo-se o solvente em seguida, no evaporador rotatório. O produto foi então destilado em coluna de Vigreux, obtendo-se 3,1g (58%) de um líquido incolor de p.e. 45°C/0,5 mmHg (lit. [57] 83°C/6 mmHg). O produto foi estocado a baixa temperatura (-15°C) e protegido da luz, a fim de evitar a decomposição do mesmo.

d) Preparação do 2-bromocicloexanol

Em um balão de 125 mL, previamente flambado, sob atmosfera de nitrogênio e com agitação magnética, foram dissolvidos 3,8g (20 mmol) de NaBH₄ em 65 mL de THF seco. Em seguida, foram adicionados lentamente, 3,0g (20 mmol) de 2-bromocicloexanona, mantendo-se o sistema em agitação contínua por 45 h à temperatura ambiente. Decorrido este período, adicionou-se lentamente uma solução de HCl a 1%, até a formação de um sal de coloração branca. Extraiu-se o composto com éter etílico (3 x 30mL). A fase etérea foi seca com sulfato de sódio anidro e, após filtragem do secante, o solvente foi removido em evaporador rotatório. O produto foi destilado em coluna de Vigreux, obtendo-se 1,8g (47%) referente a uma fração média de p.e 50-55°C/2 mmHg.

4.6 - Experimentos de RMN

Todos os compostos foram caracterizados através da RMN de ¹H e de ¹³C (Anexo 1). Os espectros foram obtidos em um espectrômetro Varian, modelo Mercury Plus BB operando a 300,059 MHz para o núcleo de hidrogênio e 75,457 MHz para o núcleo de carbono. Para tal utilizou-se soluções de concentração em torno de 20 mg.cm⁻³ em CDCl₃, com a temperatura da probe em torno de 25°C

utilizando Me₄Si como referência interna, sob condições típicas do ¹H (janela espectral em torno de 4000 Hz e número de pontos de dados igual a 32k, zero filled de 128k para obtenção de uma resolução digital de 0,03 Hz).

A quantificação dos isômeros *cis* e *trans* nos produtos (alcoois) foi feita com base na integração dos sinais relativos aos hidrogênios H₁ e H₂ (este quando possível), visto que os sinais dos mesmos absorvem em regiões livres de sobreposição por outros sinais.

4.7 - Métodos Computacionais

As estruturas de estado de transição (ET) para a reação de redução dos compostos 1-5 com LiAlH₄ e 6-8 com NaBH₄ foram otimizadas utilizando a teoria do funcional de densidade (TFD) através do nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p). Todos os pontos estacionários foram totalmente otimizados e caracterizados pelo cálculo de frequência vibracional, o qual fornece também as energias das vibrações do ponto-zero (ZPE). Todos os ETs foram caracterizados possuindo somente uma frequência imaginária. Todos os cálculos foram realizados por meio do pacote de programas Gaussian98 [58]. Para os cálculos dos mapas de potenciais eletrostáticos (MPE) [33] utilizamos o nível de teoria HF/6-31 G(d), o qual é considerado suficiente para este tipo de investigação [59]. Os mapas foram gerados com o programa Molekel [60,61]. Os cálculos envolvendo a teoria dos orbitais naturais de ligação (NBO) foram realizados através do nível de teoria B3LYP/6-31++G(d,p) e gerados por meio do programa Molden [62].

Resultados e Discussão

5 - Resultados e Discussão

5.1 - Introdução

Para uma melhor análise e compreensão dos resultados a discussão será iniciada com a apresentação dos agentes redutores e dos ETs formados no processo de redução. Posteriormente os compostos serão divididos em grupos, levando-se em conta a periodicidade química. Dentro de cada grupo abordaremos o comportamento energético-torcional seguido de uma análise ampla dos processos eletrônicos envolvidos na estereosseleção.

5.2 - Agentes Redutores

Para os cálculos de otimização dos ETs, levamos em consideração a existência de dois isômeros (Figura 8) tanto para a molécula de LiAlH_4 [15], quanto para a molécula de NaBH_4 (calculado a B3LYP/6-31G(d,p)); o isômero bidentado, no qual o átomo de lítio (sódio) está coordenado a dois átomos de hidrogênio e o isômero tridentado, no qual o átomo de lítio (sódio) se coordena a três átomos de hidrogênio.

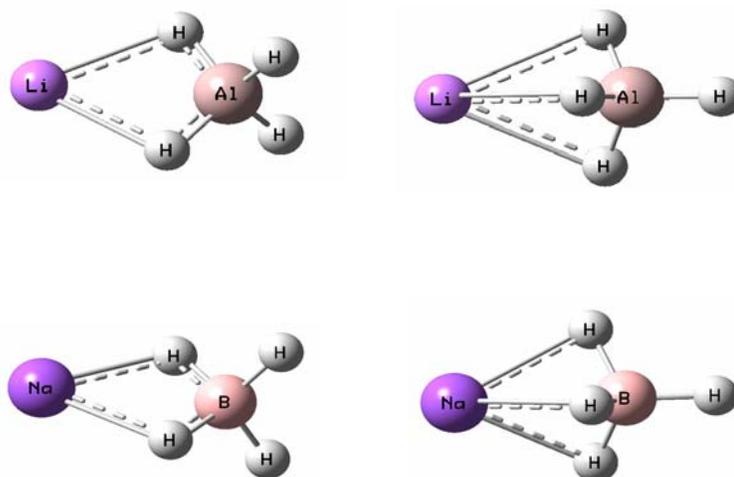


Figura 8. Isômeros das moléculas de LiAlH_4 e NaBH_4 .

Baseados em estudos sobre complexação de cátions metálicos [2, 63], consideramos como etapa inicial da reação a complexação do cátion (Li e Na) do agente redutor com o oxigênio carbonílico das cetonas investigadas.

5.3 - Equilíbrio Conformacional nas Cetonas de Partida

Utilizando o método de Eliel [64], Basso e colaboradores [65] realizaram estudos referentes às percentagens de cada conformero no equilíbrio de algumas cetonas 2-monossustituídas (Figura 9).

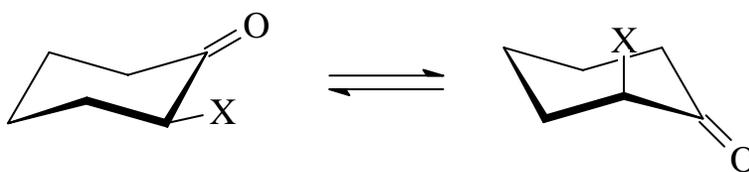


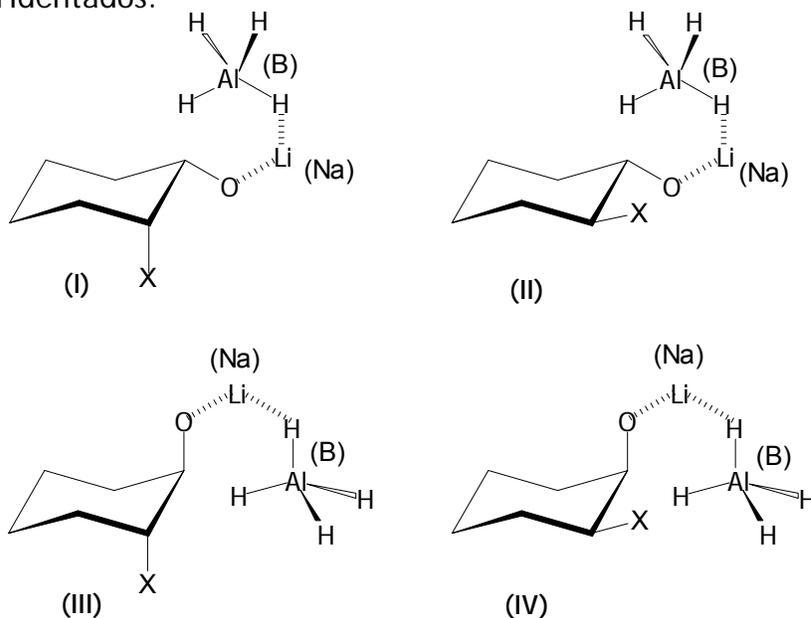
Figura 9. Equilíbrio conformacional de cetonas 2-monossustituídas (X= F, Cl, Br, I, MeO, MeS, Me₂N, MeSe, Me)

Para esta série de cicloexanonas 2-monossustituídas eles observaram em CDCl₃, uma forte predominância do conformero axial quando X= MeSe (92%), I (88%), MeS (85%) e Br (71%), uma leve predominância do conformero equatorial quando X= Cl (55%), Me₂N (56%), e uma forte predominância do conformero equatorial quando, MeO (72%), Me (78%), F (83%). Para os cálculos envolvendo a formação dos estados de transição, levaremos em consideração os resultados acima mencionados, os quais não deverão levar a erros, pois as percentagens dos conformeros no equilíbrio não deverão diferir muito das observadas em CDCl₃, uma vez que as reações de redução que realizamos foram em THF, o qual possui constante dielétrica próxima ao do CDCl₃ (CDCl₃=4,8; THF=7,6 [66]).

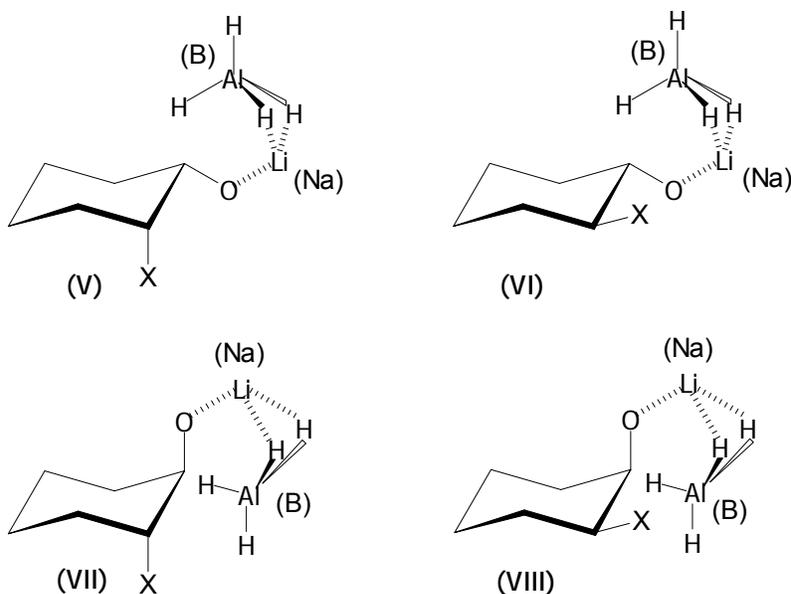
5.4 - Estados de Transição (ETs)

Os estados de transição (ETs) serão baseados no estudo realizado por Luibrand *et al.* [15] com a cicloexanona. Eles serão denominados por ETs-

bidentados [(I), (II), (III), (IV)] e ETs-tridentados [(V), (VI), (VII), (VIII)], devido à forma de complexação presente em cada isômero do LiAlH₄ e do NaBH₄, mencionada anteriormente. Nos Esquemas 2 e 3 estão apresentadas as estruturas dos ETs-bi e tridentados.



Esquema 2. Estados de transição bidentados para a redução de 2-X-cicloexanonas (X= CH₃^{*}, *i*-Pr^{*}, OCH₃^{*}, SCH₃^{*}, SeCH₃^{*}, Cl^(d,p), Br^(d,p) e F^(d,p), com ^{*}LiAlH₄ e ^(d,p)NaBH₄)



Esquema 3. Estados de transição tridentados para a redução de 2-X-cicloexanonas (X= CH₃^{*}, *i*-Pr^{*}, OCH₃^{*}, SCH₃^{*}, SeCH₃^{*}, Cl^{**}, Br^{**} e F^{**} com ^{*}LiAlH₄ e ^{**}NaBH₄).

5.5 - Estereosseletividade π -facial das cetonas 2-X-monossustituídas.

5.5.1 - 2-metilíio (1), 2-metóxi (2) e 2-metilseleniocicloexanonas (3).

2-metilíiocicloexanona (1)

Na Tabela 1 estão compilados os dados referentes a alguns parâmetros estruturais dos ETs da redução de (1), tais como comprimento de ligação (Å) e ângulo diedro (graus).

Tabela 1. Parâmetros estruturais dos ETs bi e tridentados, para a transferência de hidreto na face axial/equatorial dos confôrmeros de (1) (calculados a B3LYP/6-31G(d,p)).

Parâmetros	ETs Bidentados			
	I	II	III	IV
$E_{rel.}^a$	7,5	1,0	9,0	0,0
$C-H_{NU}^b$	1,70	1,73	1,73	1,70
$O-C-C-H_{eq}^c$	41,8	44,5	38,2	35,4
$C_6-C_1-C_2-C_3^d$	38,9	39,5	62,9	61,1
	ETs Tridentados			
	V	VI	VII	VIII
$E_{rel.}^a$	9,5	1,5	10,9	0,0
$C-H_{NU}^b$	1,54	1,67	1,71	1,64
$O-C-C-H_{eq}^c$	46,1	42,6	38,0	37,6
$C_6-C_1-C_2-C_3^d$	41,0	42,8	60,6	59,8

^a Energia relativa (kcal/mol) ^bDistância do carbono carbonílico ao hidreto em Å; ^{c, d} Ângulo diedro em graus.

De acordo com os dados contidos na Tabela 1, os estados de transição bidentados onde o hidreto é transferido na face equatorial da carbonila (III e IV), possuem uma maior tensão torcional, quando comparados com os estados de transição bidentados, onde a transferência ocorre na face axial (I e II). Esta afirmação é baseada nos ângulos diedros $O-C-C-H_{eq}$ e $C_6-C_1-C_2-C_3$ (Figura 10).

Quanto maior o ângulo diedro (ϕ_1) entre os átomos O-C-C-H_{eq}, menor a tensão no estado de transição, ou seja, a medida que este ângulo aumenta menos eclipsadas ficam as referidas ligações.

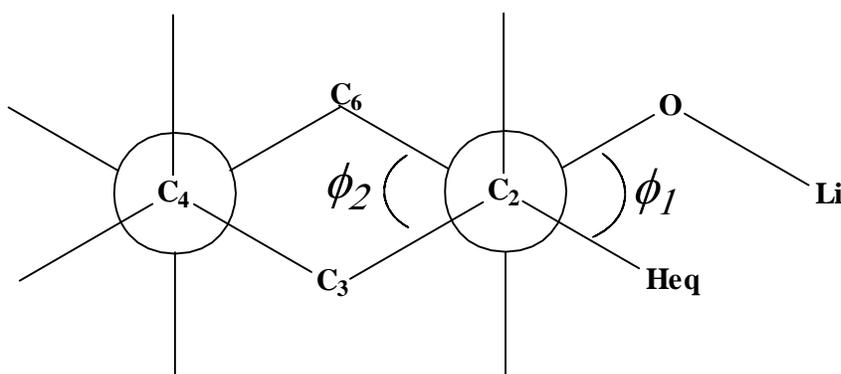


Figura 10. Ângulos diedro ϕ_1 e ϕ_2 , calculados nos ETs da redução de (1).

Um maior valor para o ângulo diedro (ϕ_2) entre os átomos C₆-C₁-C₂-C₃, acarreta uma maior tensão, visto que leva o anel cicloexânico a um estado de compressão. Nos conformêros da 2-metiltiocicloexanona ϕ_2 vale 49,8° (axial) e 53,8° (equatorial) (B3LYP/6-31G(d,p)). De acordo com os valores da Tabela 1, nos ETs bidentados com transferência de hidreto na axial (I e II) ϕ_2 diminui para 38,9° e 39,5°, respectivamente. Já nos ETs bidentados com transferência na equatorial (III e IV) ϕ_2 aumenta para 62,9° e 61,1°, respectivamente. A análise destes ângulos mostram uma menor tensão para os ETs bidentados com transferência de hidreto na axial comparado com os ETs bidentados com transferência na equatorial. Para os estados de transição tridentados observou-se o mesmo comportamento sendo os que possuem transferência na equatorial mais tensionados que os que possuem transferência na axial.

A deformação do anel foi observada pela média entre os ângulos C₁-C₂-C₃ e C₁-C₆-C₅. Para os ETs bidentados onde ocorre transferência de hidreto na posição, axial, os valores destes ângulos são 114,2° (-SCH₃-axial) e 115,0° (-SCH₃-equatorial), enquanto que para os bidentados onde a transferência de hidreto ocorre na posição equatorial eles valem 105,8° e 107,5°, respectivamente.

Quando comparamos estes valores com os dos conformeros da 2-metiltiocicloexanona ($111,1^{\circ}$ para o axial e $110,4^{\circ}$ para o equatorial), percebemos que o anel cicloexânico sofre um achatamento (Figura 11a) nos ETs bidentados com transferência axial (maior valor), enquanto que nos bidentados com transferência equatorial uma compressão (Figura 11b) (menor valor), é importante salientarmos que o achatamento no anel cicloexânico causa um aumento na preferência do ataque axial [15], pois força um maior emparelhamento dos orbitais $\pi^*_{C=O}$ com os orbitais σ vicinais (C-H - ataque axial e C-C - ataque equatorial).

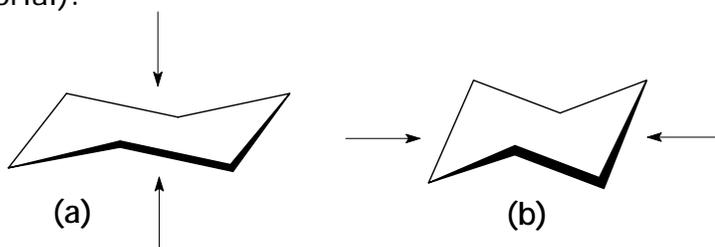


Figura 11. Distorção do anel cicloexânico observado para: **(a)** ETs com transferência de hidreto na face axial; **(b)** ETs com transferência de hidreto na face equatorial.

Ao analisarmos os ETs tridentados notamos o mesmo comportamento, sendo o anel cicloexânico achatado nos ETs tridentados com ataque de hidreto na posição axial ($113,8^{\circ}$ e $114,4^{\circ}$) e comprimido nos ETs tridentados com ataque de hidreto na posição equatorial ($106,2^{\circ}$ e $107,8^{\circ}$). Uma compressão no anel acarreta uma maior tensão entre as ligações, levando a um estado energético desfavorável para os caminhos de reação onde este fato é observado.

De acordo com os dados estruturais discutidos acima vimos que o ataque de hidreto na face axial da carbonila seria favorecido para todos os ETs, visto que é menos tensionado. Os cálculos de otimização dos ETs da redução de (1) mostraram que a estrutura de menor energia para a complexação bidentada é a IV (transferência de hidreto equatorial e o substituinte na equatorial). Para os ETs da complexação tridentada o caminho de menor energia observado foi o VIII (transferência de hidreto equatorial e o substituinte na equatorial). É interessante notar, que os ETs de menor energia, estão relacionados com o

confômero da cetona de partida que apresenta o grupo $-SCH_3$ na posição equatorial, desfavorecido percentualmente no equilíbrio (15%).

Quando analisamos as duas estruturas de menor energia, referentes às duas formas de complexação, não há uma concordância com os parâmetros estruturais observados, visto que os ETs favorecidos energeticamente se enquadram em uma situação de elevada tensão torsional. Em uma análise prévia podemos considerar que os modelos baseados em estabilização do ET por caráter eletrônico das ligações vicinais e tensão torsional, como os propostos por Felkin-Anh [3] e Cieplak [4, 5], não são aplicáveis com sucesso na explicação deste fato, levando-nos a crer na existência de um outro tipo de efeito, mais importante que os relacionados simplesmente à tensão.

Na redução da cicloexanona investigada por Luibrand [15], um dos argumentos utilizados para justificar a preferência do ataque de hidreto na face axial da carbonila, está centrada no reagente (cetona). Baseados nos estudos realizados por Frenking *et al.* [8], propuseram que o lóbulo do orbital LUMO sofria uma distorção (aumento de volume) na face axial. A explicação foi dada com base nos possíveis efeitos eletrônicos existentes entre os orbitais ligantes das ligações vicinais e o orbital LUMO da carbonila. Com base nesta proposição realizamos cálculos utilizando a Teoria dos Orbitais de Fronteira (TOM), a fim de confirmarmos ou não a presença deste efeito nas cetonas investigadas. Como demonstrado na Figura 12 o orbital LUMO da carbonila dos confôrmeros de (1) sofre uma distorção acentuada em direção a face axial (setas), sendo mais volumoso espacialmente, enquanto que na face equatorial possui em volume relativamente menor, concordando com o modelo citado por Luibrand [15].

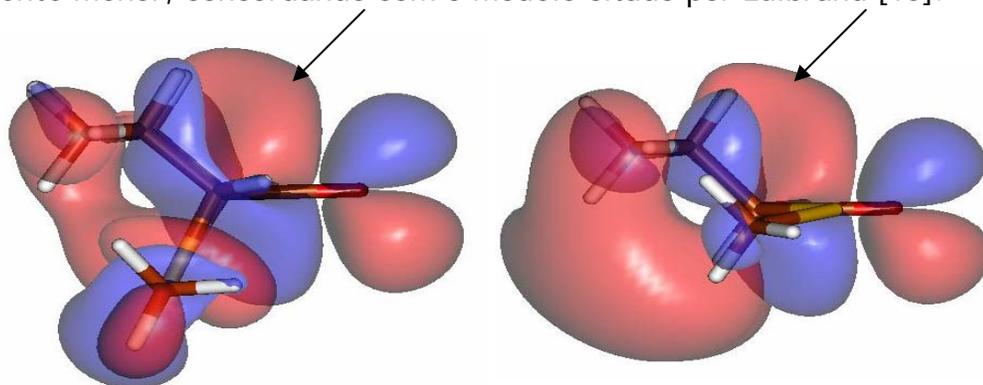


Figura 12. Representação do orbital LUMO dos confôrmeros axial e equatorial de (1), respectivamente, calculados com o nível de teoria B3LYP/6-31++G(d,p). As linhas de contorno correspondentes à densidade eletrônica, compreendem valores entre 0,020 e 0,16 unidades atômicas.

Teoricamente a probabilidade de sobreposição dos orbitais HOMO do nucleófilo e LUMO da carbonila seria muito maior no lado em que o LUMO se apresenta estendido. Este comportamento é devido provavelmente ao efeito hiperconjugativo entre a carbonila e as ligações vicinais (C-S e C-H). Para confirmarmos ou não a existência deste efeito, realizamos cálculos de NBO para cada conformero da cetona, analisando principalmente as interações entre o orbital π^* da carbonila e os orbitais σ das ligações vicinais; por meio destes cálculos obtivemos as interações entre o lóbulo superior e o lóbulo inferior do sistema π^* carbonílico. Na Tabela 2 estão compilados os dados referentes ao tipo de interação investigada.

Tabela 2. Efeito periplanar observado nos conformeros de (1), utilizando o método NBO (Natural Bond orbitals), (calculado a B3LYP/6-31++G(d,p)).

NBO doador	NBO aceptor	E (kcal/mol)
2-ax-metiltiocicloexanona		
Lóbulo inferior		
$\sigma_{C2-SCH3}$	$\pi^*_{C=O}$	4,83
σ_{C6-Hax}	$\pi^*_{C=O}$	5,88
Lóbulo superior		
σ_{C2-C3}	$\pi^*_{C=O}$	1,66
σ_{C5-C6}	$\pi^*_{C=O}$	2,28
σ_{C2-Heq}	$\pi^*_{C=O}$	0,19
σ_{C6-Heq}	$\pi^*_{C=O}$	0,10
2-eq-metiltiocicloexanona		
Lóbulo inferior		
σ_{C2-Hax}	$\pi^*_{C=O}$	4,60
σ_{C6-Hax}	$\pi^*_{C=O}$	5,15
Lóbulo superior		
σ_{C2-C3}	$\pi^*_{C=O}$	2,72
σ_{C5-C6}	$\pi^*_{C=O}$	2,63
$\sigma_{C2-SCH3}$	$\pi^*_{C=O}$	-
σ_{C6-Heq}	$\pi^*_{C=O}$	0,10

Através destes dados observa-se que o lóbulo inferior do orbital π^* recebe uma maior densidade eletrônica oriunda das ligações σ vicinais, este fato fica evidente pelos valores energéticos calculados. Para o confômero axial a diferença é de 6,48 kcal/mol e para o confômero equatorial a diferença é de 4,30 kcal/mol. Como consequência de uma maior densidade eletrônica no lóbulo inferior da carbonila o orbital molecular LUMO sofrerá uma diminuição nesta face em relação ao lóbulo superior, além do orbital molecular HOMO do nucleófilo encontrar uma maior repulsão eletrônica nesta face visto que a densidade eletrônica é maior. Assim o lóbulo superior da carbonila será mais susceptível ao ataque nucleofílico, confirmando assim a proposição de Luibrand [15].

É importante esclarecer que para ocorrer hiperconjugação é necessário um emparelhamento de orbitais, entre doador e receptor, assim no caso do confômero axial os orbitais da ligação C-S estão emparelhados com os orbitais da carbonila, já para o caso do confômero equatorial apenas ligação C-H proporcionam esta condição.

Para a redução da cicloexanona a inequivalência dos lóbulos orbitais, juntamente com fatores torcionais no ET se ajustam ao comportamento energético calculado e ao estereosseletivo observado, sendo estes praticamente responsáveis pela razão isomérica. No caso de (1), não podemos concluir *a priori*, que a inequivalência dos orbitais LUMO são responsáveis pela seletividade, uma vez que os ETs de menor energia possuem a sobreposição de orbitais nucleófilo-eletrófilo na face da carbonila onde o LUMO se encontra com o menor volume.

Analisando os efeitos até aqui investigados, e comparando-os com os da redução da cicloexanona, observamos que o grupo substituinte poderá ter papel fundamental na estabilização dos ETs, não da maneira que Felkin-Anh e Cieplak propuseram, mas de uma maneira que estabilize os ETs deixando os fatores, outrora importantes à estereoseleção (estéricos e torcionais), em segundo plano. De posse das estruturas otimizadas, percebemos que nos ETs onde o grupo $-SCH_3$ se apresenta na posição equatorial ocorre um deslocamento do átomo de lítio em

direção ao átomo de enxofre, fato não observado quando o mesmo se apresenta na posição axial. Duas questões surgiram frente a esta observação: Existe a possibilidade de ocorrer algum tipo de interação entre estes dois átomos? Se existir, poderia ser o diferencial pela maior estabilização nestes ETs?

Com o intuito de esclarecermos tais questões, realizamos estudos envolvendo modelos gráficos, os quais foram representados por mapas de potenciais eletrostáticos. Este tipo de análise tem aplicabilidade em potencial em nosso trabalho, visto que nos permite investigar a distribuição eletrônica no ET, bem como possíveis interações não covalentes existentes na molécula em questão. Também devemos salientar que cálculos realizados com o intuito de investigar o potencial eletrostático fornecem dados tão confiáveis quanto os dados obtidos experimentalmente por difração de raios X, como já comentado na fundamentação teórica [37]. Nas Figuras 13 e 14 estão representados os mapas de potenciais eletrostáticos para os ETs bi e tridentados.

Para os ETs bidentados (Figura 13) observamos regiões de potencial negativo, que compreendem os átomos eletronegativos e suas vizinhanças, e regiões de potencial positivo, principalmente nas vizinhanças do átomo de lítio.

Fica evidente que nos ETs onde o grupo $-SCH_3$ apresenta-se na posição equatorial, o átomo de Lítio se encontra também coordenado ao átomo de enxofre (esferas tangentes), isto é possível devido a proximidade dos dois átomos (cerca de 3,5 Å) e à diferença de potencial existente entre eles, em torno de -30 para o enxofre (devido aos pares de elétrons livres) e superior a 120 para o átomo de lítio (eletropositividade). É importante salientar que esta interação é de caráter eletrostático. Nos ETs onde o referido grupo está na posição axial a distância entre o átomo de enxofre e o lítio é maior (cerca de 4,5 Å), impossibilitando a interação. Para os ETs tridentados (Figura 14) o mesmo fato é observado. Afirmamos isto baseados na Equação 3 (pg. 13) , onde é mostrado que o potencial ε_p é inversamente proporcional à distância entre o núcleo e o ponto de carga R_{Ap} ,

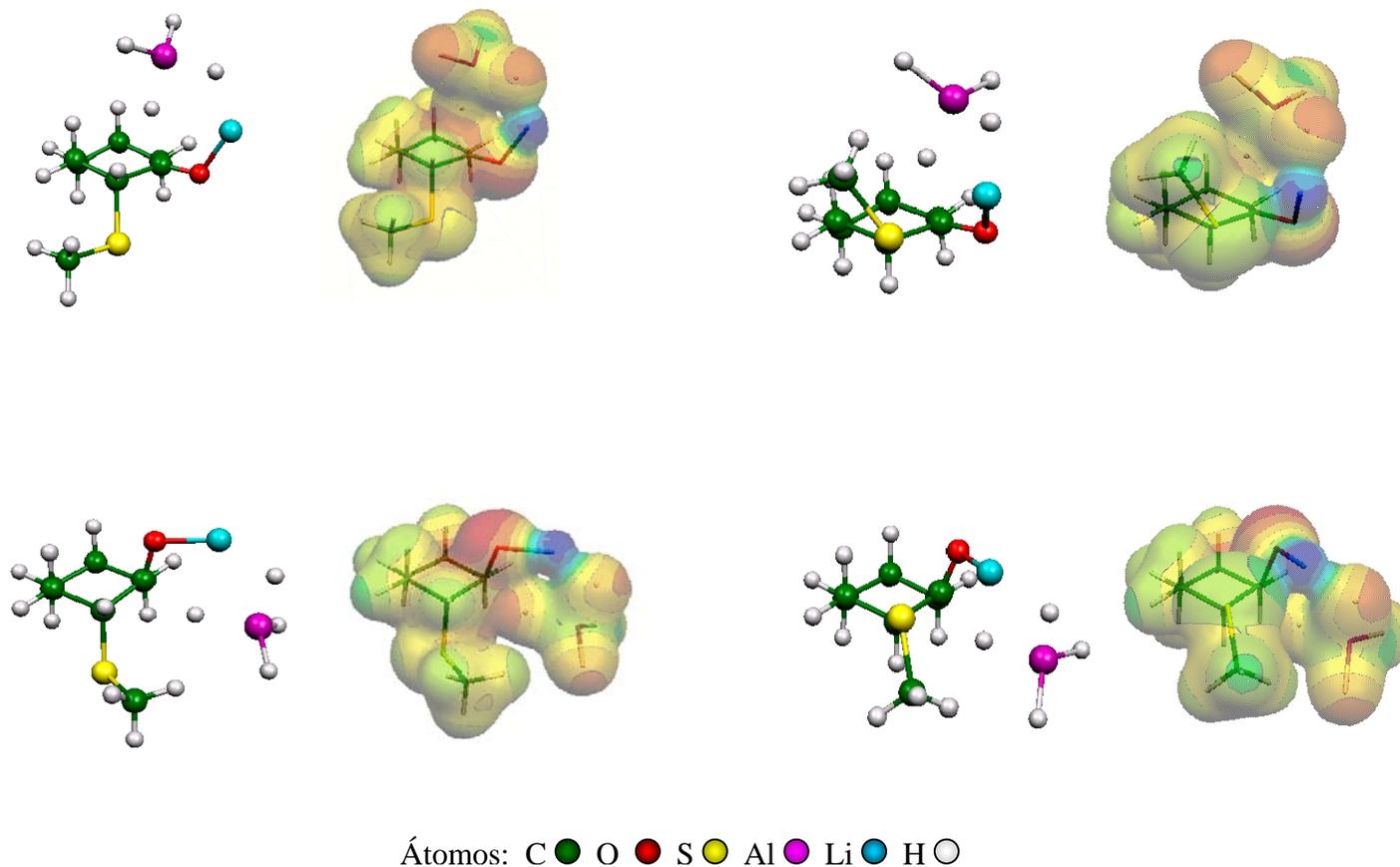
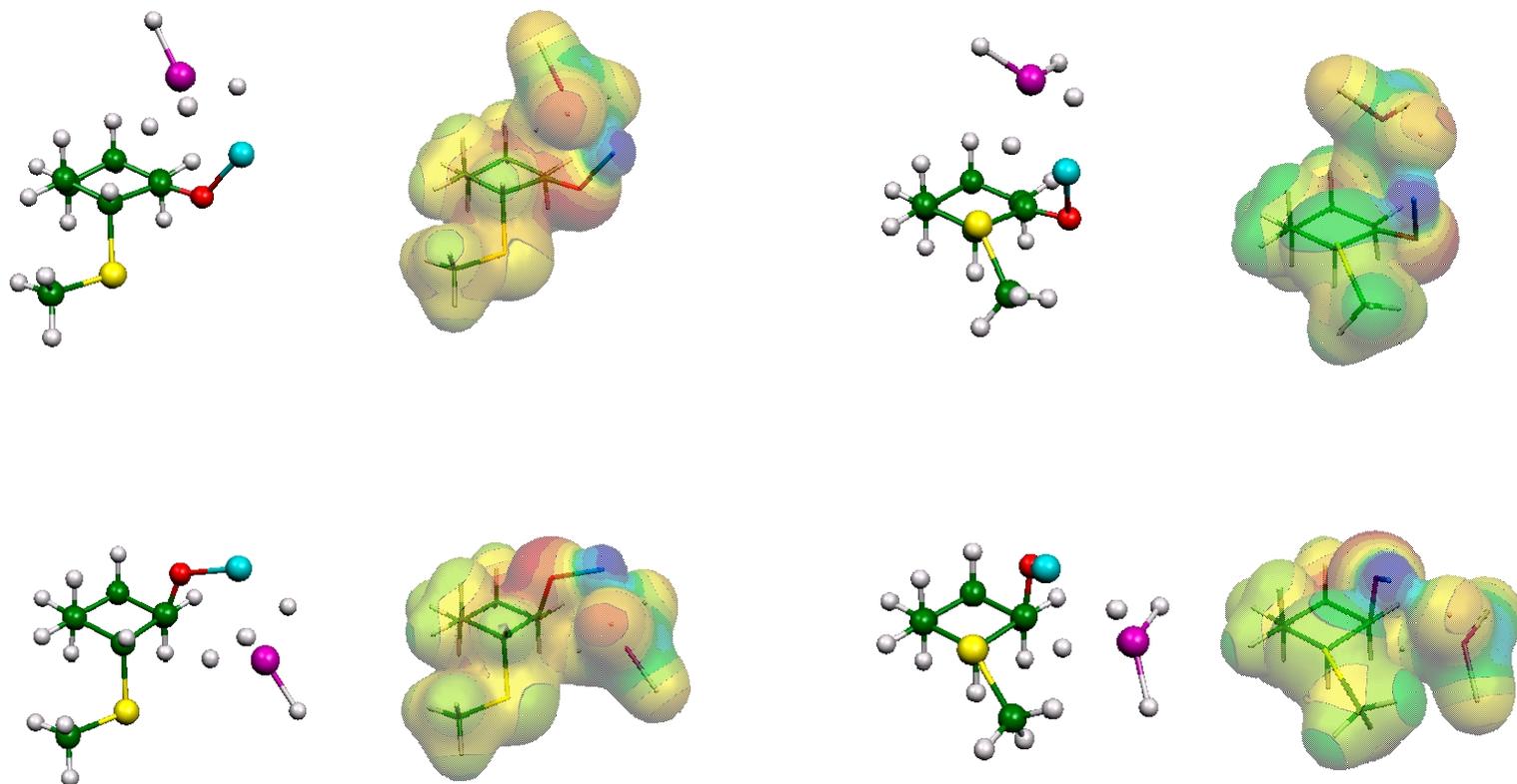


Figura 13. Potenciais eletrostáticos calculados sobre a superfície molecular (valor da isodensidade igual a 0,01 a.u.), para os ETs bidentados de(1). Faixa de cores, em kcal/mol: Vermelho, mais negativo que -60; Laranja, entre -40 e -50; Amarelo escuro, entre -25 e -45; Amarelo claro, entre 0 e 10; Verde claro, entre 15 e 30; Verde escuro, entre 40 e 50; Azul claro, entre 90 e 100; Azul escuro, mais positivo que 120.



Átomos: C ● O ● S ● Al ● Li ● H ○

Figura 14. Potenciais eletrostáticos calculados sobre a superfície molecular (valor da isodensidade igual a 0,01 a.u.), para os ETs tridentados de(1). Faixa de cores, em kcal/mol: Vermelho, mais negativo que -60; Laranja, entre -40 e -50; Amarelo escuro, entre -25 e -45; Amarelo claro, entre 0 e 10; Verde claro, entre 15 e 30; Verde escuro, entre 40 e 50; Azul claro, entre 90 e 100; Azul escuro, mais positivo que 120.

à medida que um aumenta o outro diminui, por outras palavras quanto maior o potencial eletrostático entre dois átomos mais forte será a referida interação.

Baseando-se nestas análises podemos afirmar que é este tipo de interação que proporciona uma diminuição da energia do sistema, tornando estes ETs favorecidos em relação aos ETs onde o fato não é observado.

De posse dos resultados obtidos computacionalmente (energia, otimização de geometria, cálculo de frequência, cálculo de potenciais, cálculos de orbitais, etc...), conseguimos distinguir dentre os diversos ETs possíveis quais os mais favorecidos, ou seja aqueles que realmente darão contribuição à estereosseleção observada experimentalmente. Os ETs mais estáveis energeticamente estão relacionados ao confôrmero da cetona que esta presente em 15% no equilíbrio (substituente equatorial [60]), logo darão menor contribuição a razão dos produtos. Mesmo assim o álcool *cis* será majoritário uma vez que, tanto o ET bidentado com transferência de hidreto na equatorial (IV) quanto o ET tridentado equivalente (VIII), são os mais favorecidos energeticamente, em relação aos ETs que levam ao produto *trans* (II e VI). No confôrmero de maior predominância (substituente axial) os ETs favoráveis também levam ao produto *cis* (I e V), enquanto que o produto *trans* é formado em menor quantidade, visto que seus ETs (III e VII) são os mais energéticos. Somando-se os produtos originários dos ETs de cada confôrmero, fica claro a predominância do produto *cis* em relação ao *trans*, concordando com os experimentos realizados em nossos laboratórios onde observamos a razão *cis* /*trans* (80/20).

Em seguida, apresentaremos um resumo esquemático (Figura 15) de toda a discussão apresentada, correlacionando o equilíbrio conformacional do reagente, a formação dos ETs, bem como a contribuição de cada um deles na formação percentual dos produtos na mistura isomérica.

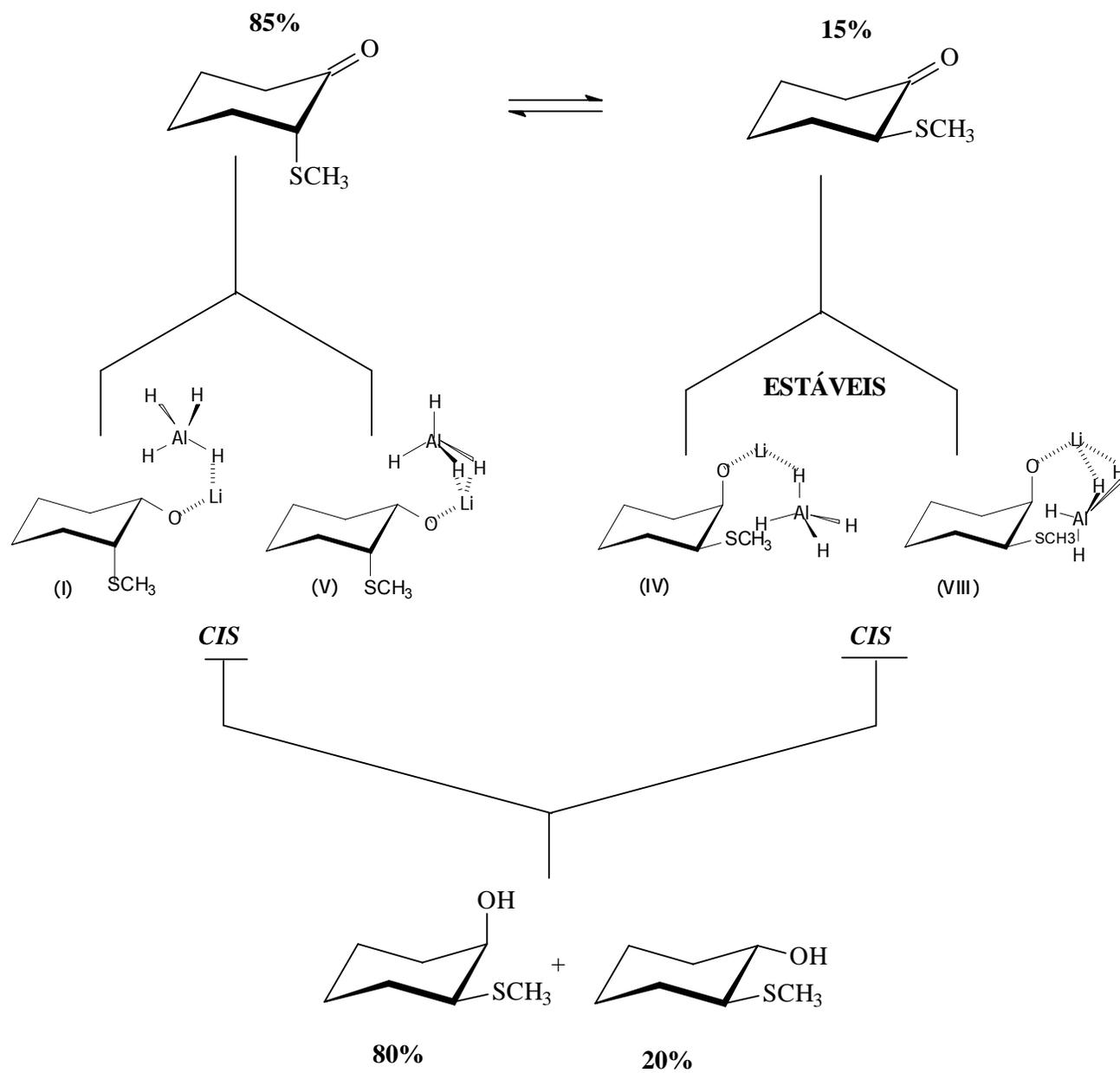


Figura 15. Resumo esquemático da formação percentual dos produtos na reação de redução de (1).

2-metóxicicloexanona (2)

Para a redução de (2) e (3), foram otimizadas as mesmas estruturas de ET da redução de (1). As energias relativas para a redução de (2) estão compiladas na Tabela 3, juntamente com os parâmetros estruturais.

De acordo com os dados da Tabela 3 observamos o mesmo comportamento torcional observado nos ETs da redução de (1), sendo os ETs onde o hidreto é transferido na face axial menos tencionados que os ETs onde a transferência ocorre na face equatorial. A análise da distorção do anel também mostrou um comportamento análogo ao da redução de (1), com o anel comprimido no ataque equatorial e achatado no ataque axial, quando

Tabela 3. Parâmetros estruturais dos ETs bi e tridentados, para a transferência de hidreto na face axial/equatorial dos confômeros de (2) (calculados a B3LYP/6-31G(d,p)).

	ETs Bidentados			
	I	II	III	IV
E_{rel}^a	12,3	0,56	11,8	0,0
$C-H_{NU}^b$	1,73	1,74	1,71	1,71
$O-C-C-H_{eq}^c$	40,8	41,9	37,2	34,1
$C_6-C_1-C_2-C_3^d$	41,1	41,7	65,1	61,1
$C_1C_2C_3/C_1C_6C_5^e$	114,3	114,5	105,9	107,8
	ETs Tridentados			
	V	VI	VII	VIII
E_{rel}^a	10,0	0,52	11,6	0,0
$C-H_{NU}^b$	1,57	1,74	1,73	1,71
$O-C-C-H_{eq}^c$	45,3	41,9	39,1	34,1
$C_6-C_1-C_2-C_3^d$	43,5	41,8	65,1	61,1
$C_1C_2C_3/C_1C_6C_5^e$	113,4	114,5	105,8	107,8

^a Energia relativa (kcal/mol) ^bDistância do carbono carbonílico ao hidreto em Å; ^{c, d} Ângulo diedro em graus; ^e Média dos ângulos formados entre os referidos átomos

comparamos com os valores calculados (B3LYP/6-31G(d,p)) para os confômeros da 2-metóxicicloexanona, axial $C_1C_2C_3/C_1C_6C_5=109,6$ e equatorial $C_1C_2C_3/C_1C_6C_5=110,8$. As duas estruturas de menor energia, correspondentes aos ETs bi e

tridentados são as que possuem transferência de hidreto na face equatorial da carbonila, no conformero com substituinte equatorial da cetona. Estas observações também contrastam com os dados torcionais, que predizem uma maior estabilidade para transferência de hidreto na face axial da carbonila, visto que a tensão torcional nestes ETs são menores. A análise do orbital LUMO dos conformeros da cetona (Figura 16) também mostram um maior volume para o lóbulo na face axial da carbonila (setas), sugerindo a preferência ao ataque nucleofílico. Porém, como no caso de (1) também são contrastantes com a preferência energética.

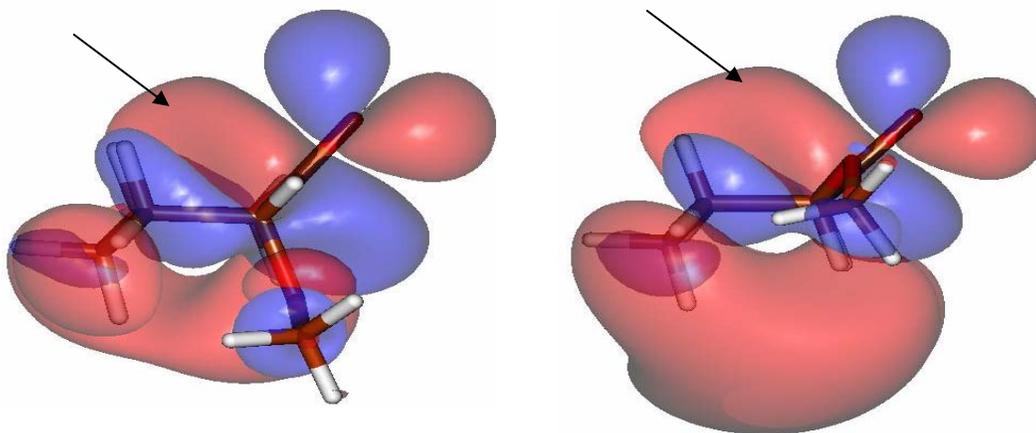


Figura 16. Representação do orbital LUMO dos conformeros axial e equatorial de (2), respectivamente, calculados com o nível de teoria B3LYP/6-31++G(d,p). As linhas de contorno correspondentes à densidade eletrônica, compreendem valores entre 0,020 e 0,16 unidades atômicas.

Com relação à inequivalência dos lóbulos orbitais, podemos notar (Figura 15) que no conformero axial a diferença entre os lóbulos é muito pequena quando comparado ao conformero equatorial. Isto se deve ao maior caráter elétron-doador da ligação C-H (σ_{C-H}), em relação à ligação C-O (σ_{C-O}), as quais participam do efeito hiperconjugativo com $\pi_{C=O}^*$. Este fato também pode ser observado na análise das energias de interação realizadas com o método NBO (Tabela 4), que mostra uma energia menor para a interação destes orbitais quando comparados aos orbitais da ligação C-H.

Frente aos resultados fica evidente que fatores torcionais e fatores que envolvam sobreposição de orbitais não são suficientes, como no caso da redução de (1), para justificar a preferência do ataque nucleofílico na carbonila destas cetonas.

Tabela 4. Efeito periplanar observado nos confôrmeros de (2), utilizando o método NBO (Natural Bond orbitals), (calculado a B3LYP/6-31++G(d,p)).

NBO doador	NBO aceptor	E (kcal/mol)
2-ax-metóxicicloexanona		
Lóbulo inferior		
$\sigma_{C2-OCH3}$	$\pi_{C=O}^*$	1,72
σ_{C6-Hax}	$\pi_{C=O}^*$	5,45
Lóbulo superior		
σ_{C2-C3}	$\pi_{C=O}^*$	2,10
σ_{C5-C6}	$\pi_{C=O}^*$	2,85
σ_{C2-Heq}	$\pi_{C=O}^*$	-
σ_{C6-Heq}	$\pi_{C=O}^*$	-
2-eq-metóxicicloexanona		
Lóbulo inferior		
σ_{C2-Hax}	$\pi_{C=O}^*$	4,86
σ_{C6-Hax}	$\pi_{C=O}^*$	5,19
Lóbulo superior		
σ_{C2-C3}	$\pi_{C=O}^*$	2,45
σ_{C5-C6}	$\pi_{C=O}^*$	2,42
$\sigma_{C2-OCH3}$	$\pi_{C=O}^*$	-
σ_{C6-Heq}	$\pi_{C=O}^*$	-

Foi justamente nas análises dos mapas de potencial eletrostático que encontramos as justificativas da preferência energética dos ETs das referidas cetonas. Nos mapas dos ETs da redução de (2), observamos que nos confôrmeros equatoriais (Figura 17) ocorria o mesmo tipo de interação observada para os ETs da redução de (1), entre o átomo de lítio e agora o átomo de oxigênio. É interessante notar que os mapas dos ETs bidentados (a e b) são idênticos aos

mapas dos ETs tridentados (a' e b'), tanto na geometria quanto nos valores dos potenciais na molécula. Isto nos indica que neste caso existem apenas dois ETs, ao invés de quatro, a diferença de energia entre a e a' e b e b' é praticamente zero. Já para os ETs do confômero axial este fato não é observado, prevalecendo a estabilidade do ataque axial sobre o equatorial. Os ETs onde os complexos Li-substituínte são observados são mais estabilizados na ordem O>S>Se (se houver). Esta observação é verdadeira uma vez que o oxigênio é um átomo menor e mais eletronegativo, concentrando mais a carga negativa, isto acarreta uma atração mais efetiva entre o referido átomo e o ponto de carga positiva (Li), fazendo com que a complexação seja mais forte, conseqüentemente haverá uma diminuição da energia do sistema. Já para os outros dois casos o fator polarizabilidade têm grande significado, fazendo com que a complexação fique mais fraca, refletindo no valor da energia do sistema. Realizando uma análise geral, os ETs energeticamente mais estáveis, contrariando o caso de (1), estão relacionados com o confômero da cetona que se apresenta em maior proporção no equilíbrio (substituínte equatorial 72%) [60]. Por esta razão haverá um aumento na proporção de produto trans (33%), comparado com (1), pois as contribuições dos ETs bidentados e tridentados com substituínte na equatorial (na verdade apenas bidentados), que estão dentro dos ETs menos energéticos, serão maiores (principalmente II e VI). Mesmo assim a percentagem de produto *cis* será superior (67%), visto que seus ETs são os mais favorecidos energeticamente (IV e VIII). Neste caso a complexação Li-OCH₃, é responsável direta pela estereosseleção, dando contribuição direta à percentagem dos produtos. Os dados teóricos, como no caso da redução de (1), também estão de acordo com os dados experimentais. O resumo esquemático de toda a discussão apresentada, correlacionando o equilíbrio conformacional do reagente, a formação dos ETs, bem como a contribuição de cada um deles na formação percentual dos produtos na mistura isomérica está apresentado na Figura 18.

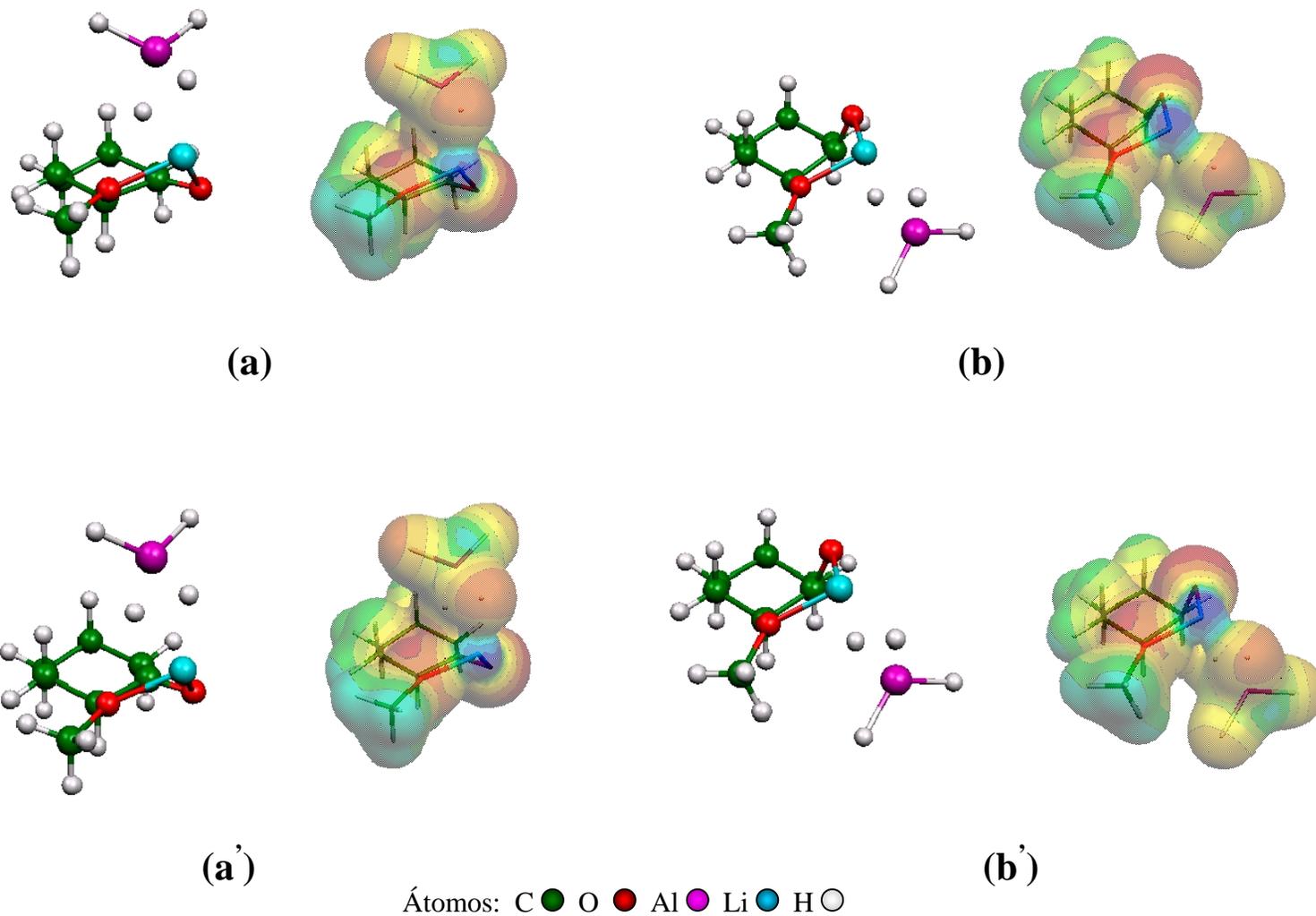


Fig 17. Potenciais eletrostáticos calculados sobre a superfície molecular (valor da isodensidade igual a 0,01 a.u.), para os ETs bidentados axial(a) e equatorial (b), tridentados axial (a') e equatorial (b'), do conformero equatorial da redução de (2). Faixa de cores, em kcal/mol: Vermelho, mais negativo que -60; Laranja, entre -40 e -50; Amarelo escuro, entre -25 e -45; Amarelo claro, entre 0 e 10; Verde claro, entre 15 e 30; Verde escuro, entre 40 e 50; Azul claro, entre 90 e 100; Azul escuro, mais positivo que 120.

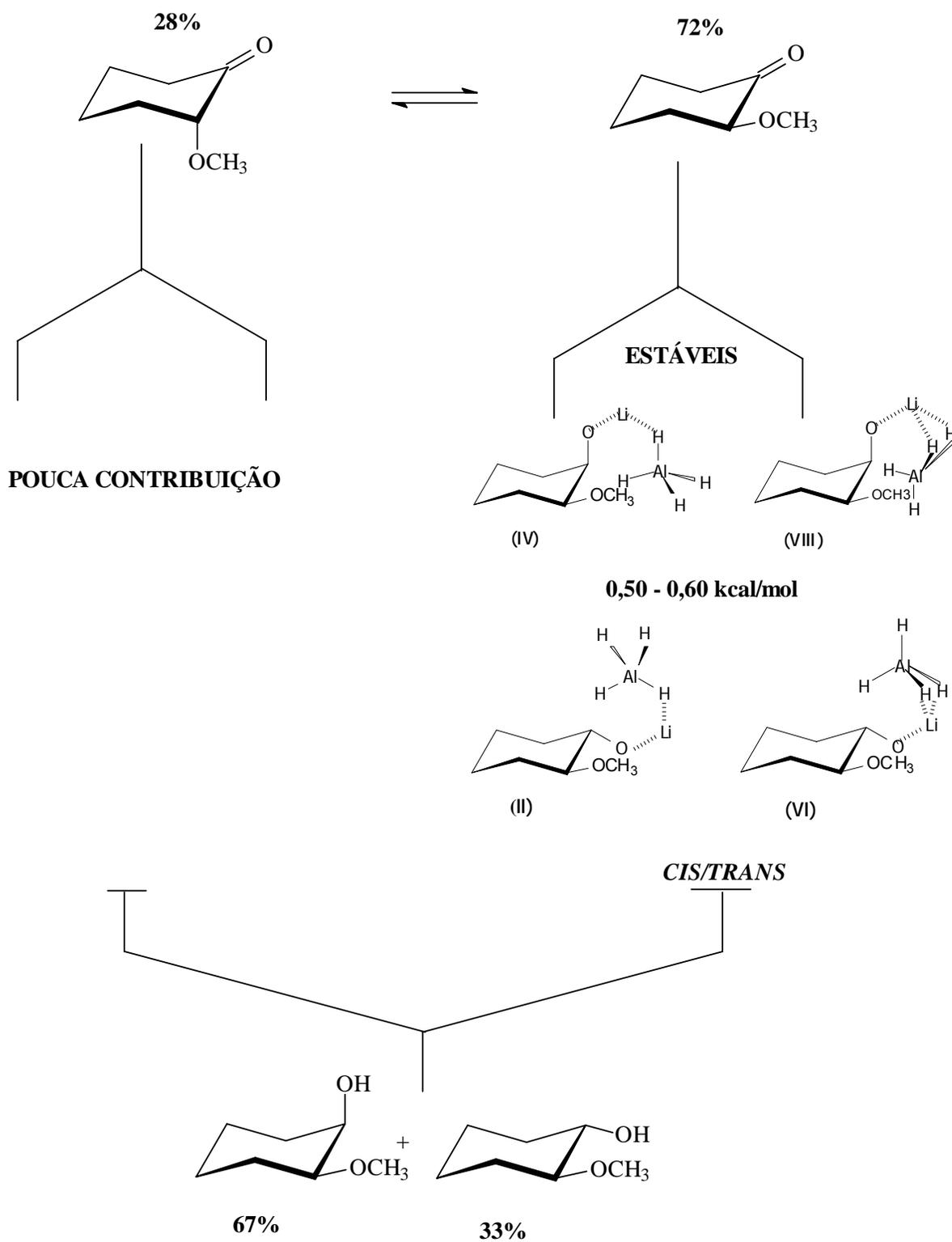


Figura 18. Resumo esquemático da formação percentual dos produtos na reação de redução de (2).

2-metilseleniocicloexanona (3)

A mesma linha de raciocínio foi utilizada nas análises da redução de (3). Os dados estruturais estão apresentados na Tabela 5. Os parâmetros torcionais seguem as mesmas tendências dos dois casos anteriores.

Com relação às energias, os ETs bidentados passam a ter duas estruturas com diferença de energia muito pequena (II e IV), contrariando os dois casos investigados anteriormente.

Na Figura 19 estão representados os orbitais LUMO dos confôrmeros de (3). Para o confôrmero com substituínte axial observamos o aumento do lóbulo do LUMO na face axial, juntamente com o alongamento do outro lóbulo em direção à ligação C-Se, como também observado para o caso do confôrmero de (1), evidenciando uma possível transferência eletrônica das referidas ligações (σ_{C-S} e σ_{C-Se}) para os orbitais $\pi_{C=O}^*$ (efeito hiperconjugativo).

Tabela 5. Parâmetros estruturais dos ETs bi e tridentados, para a transferência de hidreto na face axial/equatorial dos confôrmeros de (3) (calculados a B3LYP/6-31G(d,p)).

	ETs Bidentados			
	I	II	III	IV
E_{rel}^a	13,1	0,054	12,4	0,00
C-H _{NU} ^b	1,73	1,70	1,77	1,68
O-C-C-H _{eq} ^c	45,4	45,2	32,0	35,7
C ₆ -C ₁ -C ₂ -C ₃ ^d	36,5	39,5	61,8	60,8
C ₁ C ₂ C ₃ /C ₁ C ₆ C ₅ ^e	114,6	115,3	106,9	107,7
	ETs Tridentados			
	V	VI	VII	VIII
E_{rel}^a	12,7	0,00	13,4	0,950
C-H _{NU} ^b	1,48	1,66	1,71	1,68
O-C-C-H _{eq} ^c	45,5	43,2	32,5	35,7
C ₆ -C ₁ -C ₂ -C ₃ ^d	45,2	42,2	57,3	60,8
C ₁ C ₂ C ₃ /C ₁ C ₆ C ₅ ^e	113,8	114,7	108,0	107,7

^a Energia relativa (kcal/mol) ^bDistância do carbono carbonílico ao hidreto em Å; ^{c, d} Ângulo diedro em graus; ^e Média dos ângulos formados entre os referidos átomos

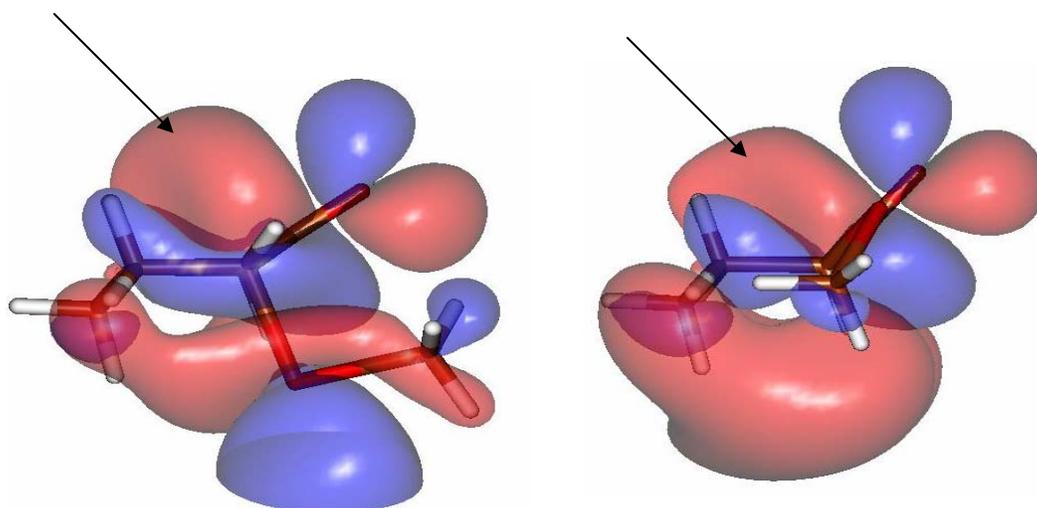


Figura 19. Representação do orbital LUMO dos conformeros axial e equatorial de (3), respectivamente, calculados com o nível de teoria B3LYP/6-31++G(d,p). As linhas de contorno correspondentes à densidade eletrônica compreendem valores entre 0,020 e 0,16 unidades atômicas.

As energias de interação dos orbitais estão compiladas na Tabela 6. É importante observarmos a energia de interação entre os orbitais σ_{C-Se} e $\pi^*_{C=O}$ (8,31 kcal/mol), ou seja um valor maior para o mesmo tipo de interação quando comparado com σ_{C-S} (4,83 kcal/mol) e σ_{C-O} (1,72 kcal/mol), isso demonstra claramente que o fator polarizabilidade tem papel importante neste tipo de efeito.

Tabela 6. Efeito periplanar observado nos conformeros da 2-metilseleniocicloexanona, utilizando o método NBO (Natural Bond orbitals), (calculado a B3LYP/6-31++G(d,P)).

NBO doador	NBO aceptor	E (kcal/mol)
2-ax-metilseleniocicloexanona		
Lóbulo inferior		
$\sigma_{C2-SeCH3}$	$\pi^*_{C=O}$	8,31
σ_{C6-Hax}	$\pi^*_{C=O}$	7,18
Lóbulo superior		
σ_{C2-C3}	$\pi^*_{C=O}$	0,83
σ_{C5-C6}	$\pi^*_{C=O}$	1,16
σ_{C2-Heq}	$\pi^*_{C=O}$	0,36
σ_{C6-Heq}	$\pi^*_{C=O}$	0,46

2-eq-metilseleniocicloexanona

Lóbulo inferior		
σ_{C2-Hax}	$\pi_{C=O}^*$	4,70
σ_{C6-Hax}	$\pi_{C=O}^*$	5,30
Lóbulo superior		
σ_{C2-C3}	$\pi_{C=O}^*$	2,68
σ_{C5-C6}	$\pi_{C=O}^*$	2,64
$\sigma_{C2-SeCH3}$	$\pi_{C=O}^*$	-
σ_{C6-Heq}	$\pi_{C=O}^*$	-

Ao investigarmos os mapas de potencial também observamos a existência de interações entre o átomo de lítio e o substituinte (Se), quando o mesmo se apresenta na equatorial (Figura 20). É interessante notar que (b) e (b') são praticamente os mesmos ETs como no caso de (2), já (a) e (a') diferem nas regiões de potencial. Como no caso dos ETs da redução de (1) com substituinte na equatorial, observamos que esta mudança está relacionada com a posição espacial do grupo substituinte. Quando o grupo substituinte se apresenta na mesma posição, tanto para os ETs bi e tridentados com transferência de hidreto axiais quanto para os ETs bi e tridentados com transferência equatoriais estes ETs passam a ser equivalentes (mesma energia), não havendo separação entre os mesmos. Este fato não é observado nos ETs onde o grupo substituinte se apresenta na posição axial, pois os mesmos não apresentam a complexação característica dos ETs onde o grupo substituinte se apresenta na posição equatorial. Com relação às percentagens de produto, haverá uma maior percentagem de álcool *cis*, visto que o confômero axial da cetona de partida predomina no equilíbrio em 92% [60], e os ETs que geram o produto *cis* são favorecidos torcionalmente (I e V). Esta afirmação concorda com as observações experimentais onde a razão de produto *cis/trans* está em torno de 85/15. A proporção de isômero *trans* se origina majoritariamente dos ETs do confômero equatorial da cetona, principalmente através do ET II e VI visto que estes são mais estáveis energeticamente. Na redução desta cetona como no caso de (1) a

estereosseletividade é ditada pelos ETs desfavorecidos energeticamente, visto que estes são originários do confôrmero majoritário (confôrmero axial) no equilíbrio conformacional da cetona. O resumo esquemático de toda a discussão apresentada, correlacionando o equilíbrio conformacional do reagente, a formação dos ETs, bem como a contribuição de cada um deles na formação percentual dos produtos na mistura isomérica está apresentado na Figura 21.

Além dos valores obtidos através dos cálculos de NBO para o efeito periplanar, obtivemos também duas interações hiperconjugativas importantes presente nos ETs para os compostos (1), (2) e (3) (Tabela 7), i) a que caracteriza o ET ($\sigma_{\text{Al-H}}$ com $\pi_{\text{C=O}}^*$), ii) a interação do substituinte com o átomo de lítio (LP_x com LP_{Li}^*). A primeira está relacionada à transferência do íon hidreto para o sistema carbonílico e a segunda está relacionada à interação entre os pares de elétrons do substituinte e o orbital anti-ligante do átomo de lítio.

Para verificarmos o quão importante são as interações hiperconjugativas (through-bond e through-space) realizamos um cálculo no qual excluímos todas as interações via orbitais existentes na molécula, obtendo assim a energia de deleção (Tabela 7). Quanto menor for a energia de deleção (valor mais negativo) maior será a estabilidade das moléculas sem a existência das referidas interações. Para todos os casos, quando deletamos as interações, observou-se a inversão na estabilidade dos ETs. Para a redução de (1), os ETs I e V tornaram-se mais estáveis energeticamente. Para a redução de (2), os ETs II e VI tornaram-se favorecidos energeticamente e na redução de (3) apenas os ETs bidentados sofreram inversão na preferência energética, sendo o ET III favorecido.

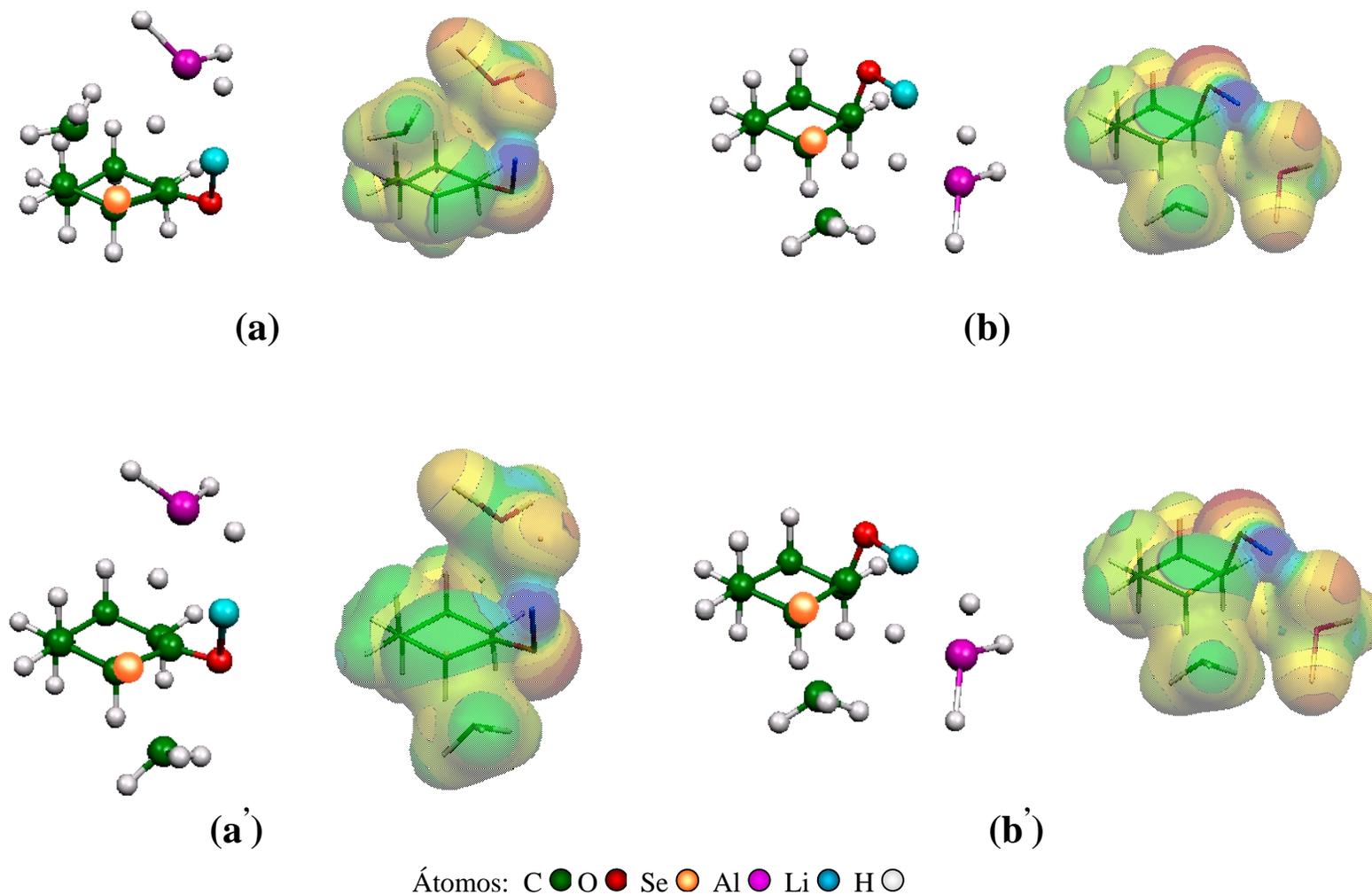


Fig 20. Potenciais eletrostáticos calculados sobre a superfície molecular (valor da isodensidade igual a 0,01 a.u.), para os ETs bidentados axial(a) e equatorial (b), tridentados axial (a') e equatorial (b'), do conformero equatorial da redução de (3). Faixa de cores, em kcal/mol: Vermelho, mais negativo que -60; Laranja, entre -40 e -50; Amarelo escuro, entre -25 e -45; Amarelo claro, entre 0 e 10; Verde claro, entre 15 e 30; Verde escuro, entre 40 e 50; Azul claro, entre 90 e 100; Azul escuro, mais positivo que 120.

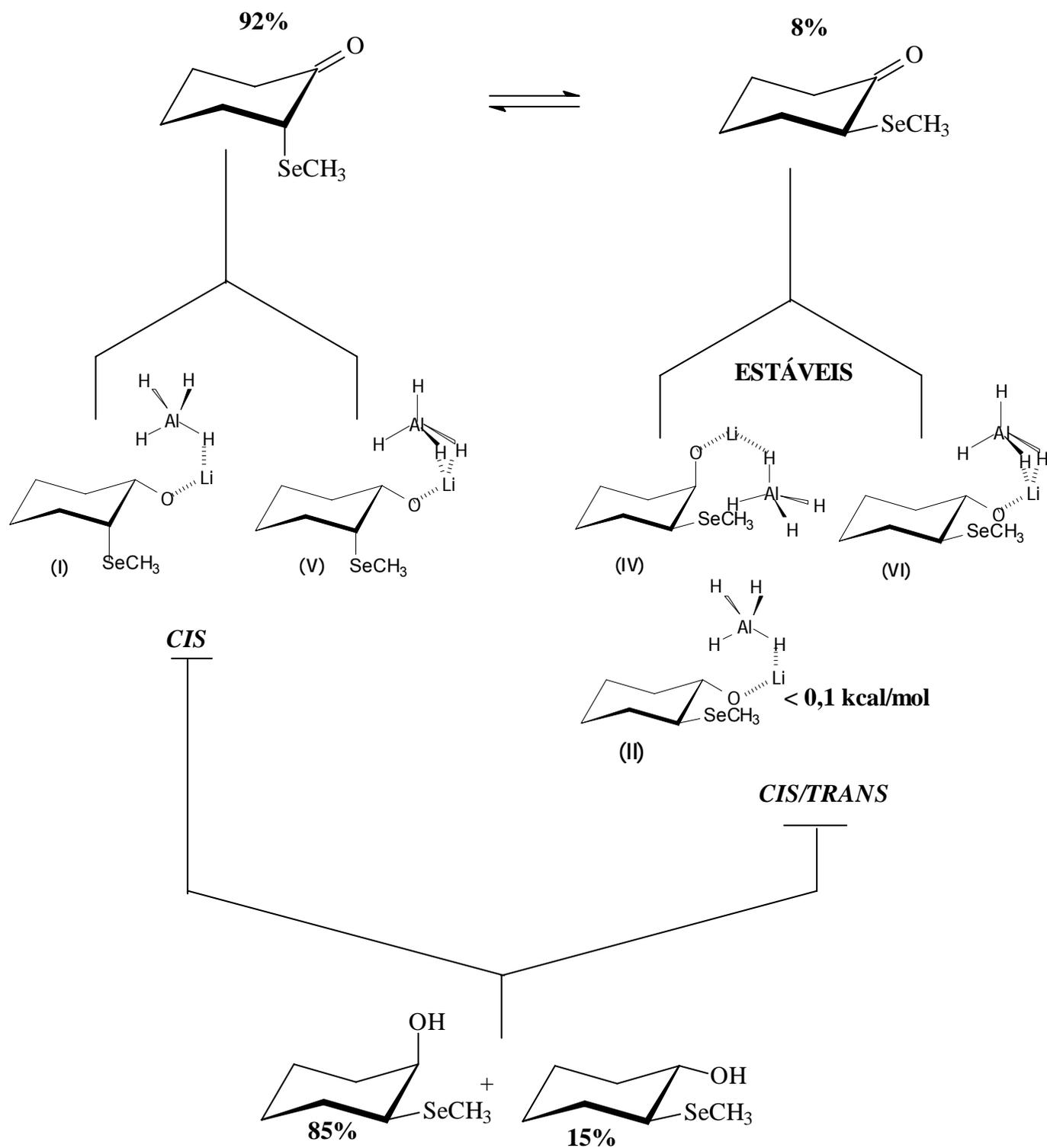


Figura 21. Resumo esquemático da formação percentual dos produtos na reação de redução de (3).

Tabela 7. Energias de interação via orbitais (kcal/mol) e de deleção (Hartrees), obtidas pelo método NBO (B3LYP/6-31++G(d,p)) para os ETs bi e tridentados da reação de redução dos compostos (1), (2) e (3) com LiAlH₄.

NBO doador	NBO	Energia		
		(1)	(2)	(3)
(I)				
$\sigma_{\text{Al-H}}$	$\pi_{\text{C=O}}^*$	53,7	47,0	49,4
LP_x	LP_{Li}^*	-	-	-
Energia de deleção		-991.885351275	-666.982638661	-2968.191856262
(II)				
$\sigma_{\text{Al-H}}$	$\pi_{\text{C=O}}^*$	48,1	45,6	54,6
LP_x	LP_{Li}^*	16,7	10,4	25,2
Energia de deleção		-991.582067861	-667.097665783	-2967.561890573
(III)				
$\sigma_{\text{Al-H}}$	$\pi_{\text{C=O}}^*$	43,7	52,1	41,5
LP_x	LP_{Li}^*	-	-	-
Energia de deleção		-991.385628220	-667.070449377	-2968.345131050
(IV)				
$\sigma_{\text{Al-H}}$	$\pi_{\text{C=O}}^*$	56,1	52,3	60,5
LP_x	LP_{Li}^*	17,4	10,4	25,8
Energia de deleção		-989.860106155	-664.954657800	-2966.232739706
(V)				
$\sigma_{\text{Al-H}}$	$\pi_{\text{C=O}}^*$	41,1	36,9	47,0
LP_x	LP_{Li}^*	-	-	-
Energia de deleção		-991.767040596	-666.925236947	-2967.838347788
(VI)				
$\sigma_{\text{Al-H}}$	$\pi_{\text{C=O}}^*$	32,1	46,2	33,4
LP_x	LP_{Li}^*	15,7	10,4	24,6
Energia de deleção		-990.625992452	-667.364119185	-2968.903976800
(VII)				
$\sigma_{\text{Al-H}}$	$\pi_{\text{C=O}}^*$	53,5	51,6	23,9
LP_x	LP_{Li}^*	-	-	-
Energia de deleção		-991.373430924	-666.603120711	-2967.922146697
(VIII)				
$\sigma_{\text{Al-H}}$	$\pi_{\text{C=O}}^*$	43,4	52,3	60,5
LP_x	LP_{Li}^*	15,2	10,4	25,8
Energia de deleção		-991.241196942	-666.833511908	-2965.686022302

5.5.2 - 2-metil (4) e 2-*iso*-propilcicloexanonas (5).2- metilcicloexanona (4)

O principal objetivo na análise da redução das cetonas 2-alkil-substituídas foi justamente a ausência de pares de elétrons livres no substituinte, de forma que o fator complexação no ET fica suprimido enquanto que outros fatores, como estéricos, podem ser melhor investigados. Todas as análises foram realizadas de forma análoga ao do tópico anterior (5.4.1), afim de obtermos dados comparativos.

Como passo inicial procederemos a análise estrutural dos ET. A Tabela 8 contém os parâmetros estruturais bem como a energia para cada ET para a redução de (4) com LiAlH₄

Tabela 8. Parâmetros estruturais dos ETs bi e tridentados, para a transferência de hidreto na face axial/equatorial dos confôrmeros de (4) (calculados a B3LYP/6-31G(d,p)).

Parâmetros	ETs Bidentados			
	I	II	III	IV
E _{rel.} ^a	2,05	0,00	4,10	0,97
C-H _{NU} ^b	1,66	1,67	1,80	1,65
O-C-C-H _{eq} ^c	43,2	43,2	37,9	36,7
C ₆ -C ₁ -C ₂ -C ₃ ^d	39,7	40,8	61,6	60,9
C ₁ C ₂ C ₃ /C ₁ C ₆ C ₅ ^e	112,8	113,0	104,5	106,1
ETs Tridentados				
	V	VI	VII	VIII
E _{rel.} ^a	1,85	0,00	3,34	0,95
C-H _{NU} ^b	1,51	1,53	1,59	1,53
O-C-C-H _{eq} ^c	46,4	45,9	41,2	41,1
C ₆ -C ₁ -C ₂ -C ₃ ^d	42,3	43,7	61,3	60,3
C ₁ C ₂ C ₃ /C ₁ C ₆ C ₅ ^e	114,4	112,7	104,9	106,6

^a Energia relativa (kcal/mol) ^bDistância do carbono carbonílico ao hidreto em Å; ^{c, d} Ângulo diedro em graus; ^e Média dos ângulos formados entre os referidos átomos

Os dados torcionais seguiram a mesma tendência observada nos ETs da redução de (1)-(3), sendo o ataque axial à carbonila menos tensionado que o

ataque equatorial, tanto pra os ET bidentados quanto tridentados (valores calculados (B3LYP/6-31G(d,p)) para o confômero axial da 2-metilciclohexanona $C_1C_2C_3/C_1C_6C_5=111,2$ e confômero equatorial $C_1C_2C_3/C_1C_6C_5=109,8$). A estrutura de menor energia para a complexação bidentada é a II (transferência de hidreto axial com o substituinte na equatorial). Para os ETs da complexação tridentada o caminho de menor energia observado foi o VI (transferência de hidreto axial e o substituinte na equatorial), ou seja nos ETs da redução de (4), os valores torcionais estão em concordância com a preferência energética, ao contrário do observado para os compostos (1), (2) e (3), onde os ETs mais estáveis estavam relacionados com as estruturas que apresentavam elevada tensão torcional.

Os ETs favoráveis energeticamente estão relacionados com o confômero equatorial da cetona, o qual representa 78% [60] no equilíbrio conformacional da mesma. Sendo assim deveríamos esperar como produto majoritário o isômero *trans* o qual é gerado através destes ETs. Analisando a integração dos sinais de RMN de ¹H observamos a proporção de 68% para o isômero *trans*, ratificando assim o observado teoricamente. Apenas estes dados nos fornecem subsídios necessários para explicarmos a preferência do isômero *trans*. Porém, cabe-nos agora avaliar a questão da inequivalência do LUMO. Na Figura 22 encontra-se os contornos de LUMO para os confômeros de (4). Notamos que tanto o confômero axial como equatorial da cetona possui o lóbulo superior aumentado (setas) em relação ao inferior, como já observado para as cetonas anteriormente investigadas. Sendo assim a inequivalência dos orbitais também opera no sentido do favorecimento energético. A investigação por meio dos MPE (Figuras 23 e 24) nos mostraram que nenhuma interação intramolecular se faz presente nos ETs, fato já esperado uma vez que não existem pares de elétrons livres no substituinte. No caso dos ETs desta redução podemos diferenciar bem entre ETs bi e tridentados, diferentemente para o caso dos ETs discutidos na seção (5.4.1) que devido a complexação do átomo de lítio com o átomo eletronegativo do substituinte, os ET tridentados se convertiam à bidentados.

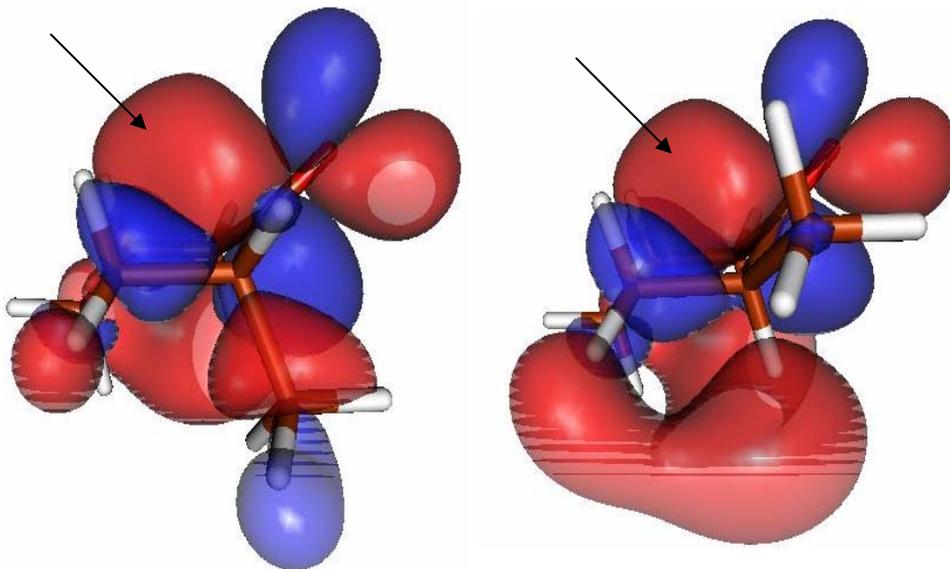
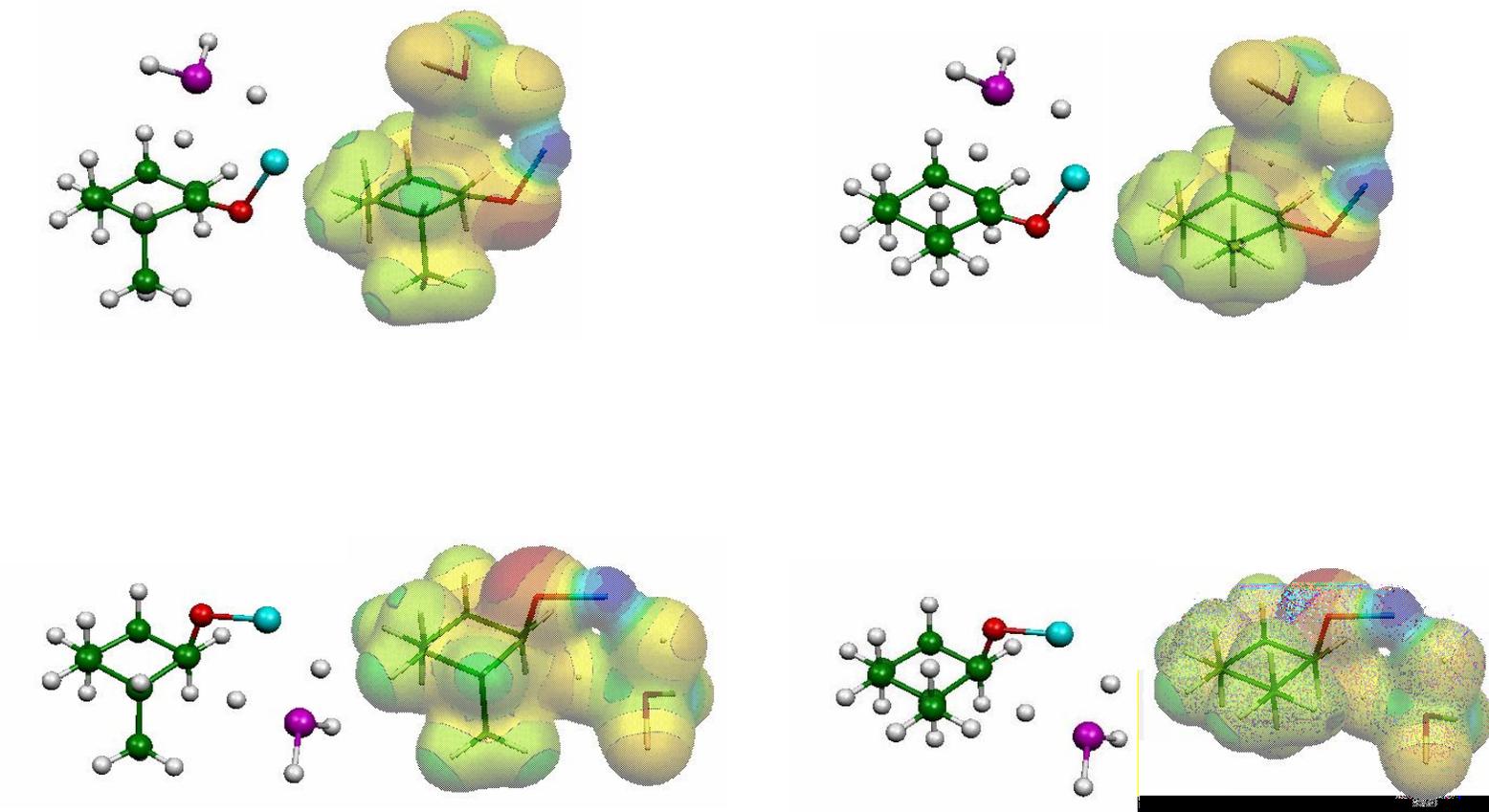


Figura 22. Representação do orbital LUMO dos conformeros axial e equatorial de (4), respectivamente, calculados com o nível de teoria B3LYP/6-31++G(d,p). As linhas de contorno correspondentes à densidade eletrônica compreendem valores entre 0,020 e 0,16 unidades atômicas.

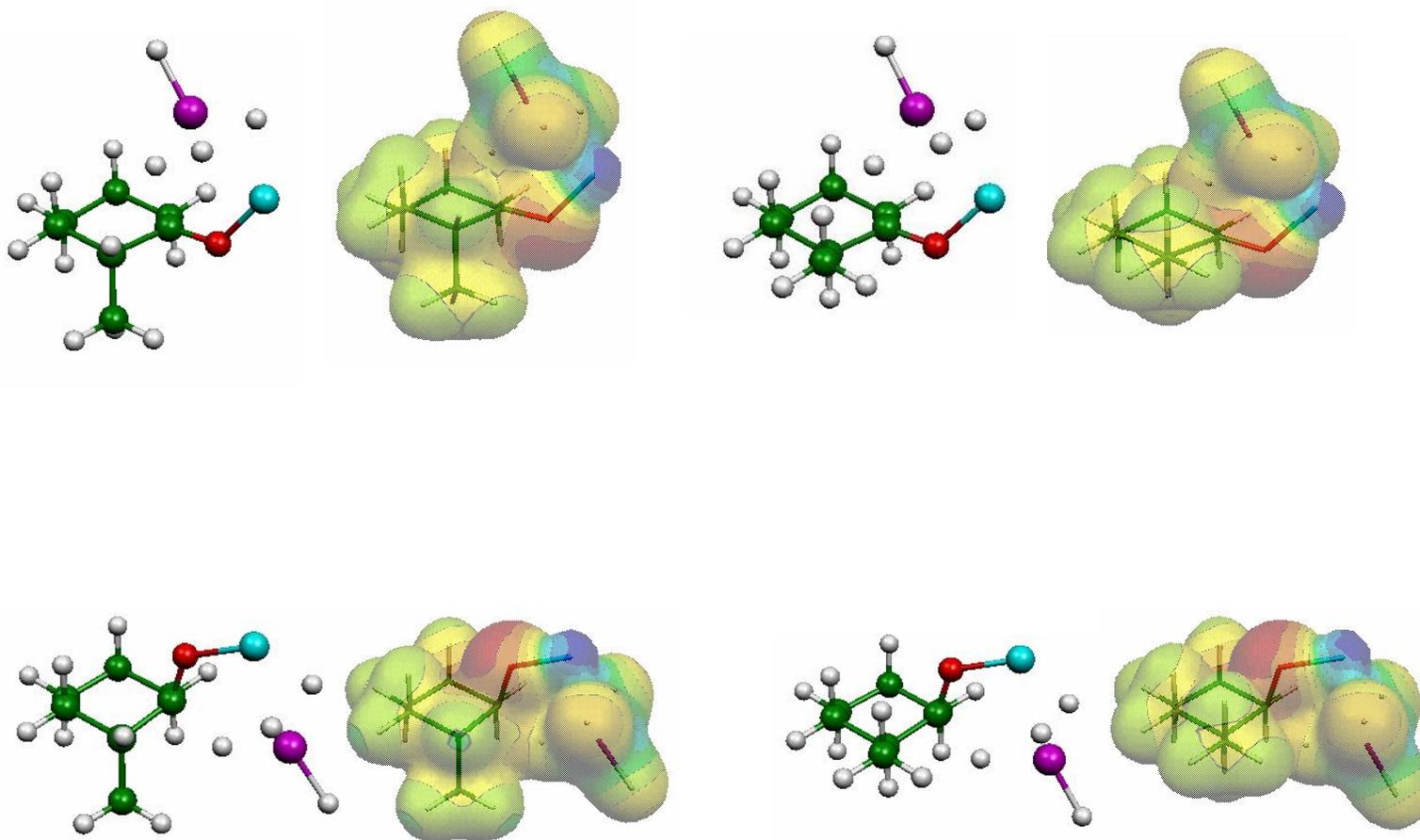
Realizando uma análise geral dos fatores acima investigados, podemos notar que todos concordam com a preferência energética calculada. Para este caso, tanto o modelo de Felkin-Anh [3] e Cieplak [4, 5] quanto o de Frenking et al. [8] são perfeitamente aplicáveis na estereoseleção da redução de (4). Na Tabela 9 estão compilados os valores energéticos das interações via orbitais que estão envolvidos na inequivalência do LUMO. De acordo com os dados da Tabela 9 o lóbulo superior do LUMO recebe menor densidade eletrônica que o lóbulo inferior para ambos os conformeros, isso fica evidente pela diferença de energia de interação entre eles, 5,20 e 6,25 kcal/mol para o conformero axial e equatorial, respectivamente. Como consequência um aumento no referido lóbulo é observado, além de que o HOMO do nucleófilo teria um acesso menos repulsivo onde a densidade eletrônica fosse menor.

O resumo esquemático de toda a discussão apresentada, correlacionando o equilíbrio conformacional do reagente, a formação dos ETs, bem como a contribuição de cada um deles na formação percentual dos produtos na mistura isomérica está apresentado na Figura 25.



Átomos: C ● O ● Al ● Li ● H ○

Figura 23. Potenciais eletrostáticos calculados sobre a superfície molecular (valor da isodensidade igual a 0,01 a.u.), para os ETs bidentados de (4). Faixa de cores, em kcal/mol: Vermelho, mais negativo que -70; Laranja, entre -40 e -50; Amarelo escuro, entre -25 e -40; Amarelo claro, entre 0 e 10; Verde claro, entre 15 e 30; Verde escuro, entre 30 e 40; Azul claro, entre 40 e 50; Azul escuro, mais positivo que 60.



Átomos: C ● O ● Al ● Li ● H ○

Figura 24. Potenciais eletrostáticos calculados sobre a superfície molecular (valor da isodensidade igual a 0,01 a.u.), para os ETs tridentados de (4). Faixa de cores, em kcal/mol: Vermelho, mais negativo que -70; Laranja, entre -40 e -50; Amarelo escuro, entre -25 e -40; Amarelo claro, entre 0 e 10; Verde claro, entre 15 e 30; Verde escuro, entre 30 e 40; Azul claro, entre 40 e 50; Azul escuro, mais positivo que 60.

Tabela 9. Efeito periplanar observado nos confôrmeros de (4), utilizando o método NBO (Natural Bond orbitals), (calculado a B3LYP/6-31++G(d,P)).

NBO doador	NBO aceptor	E (kcal/mol)
2-ax-metilcicloexanona		
Lóbulo inferior		
σ_{C2-CH3}	$\pi_{C=O}^*$	3,63
σ_{C6-Hax}	$\pi_{C=O}^*$	5,80
Lóbulo superior		
σ_{C2-C3}	$\pi_{C=O}^*$	1,61
σ_{C5-C6}	$\pi_{C=O}^*$	1,99
σ_{C2-Heq}	$\pi_{C=O}^*$	0,44
σ_{C6-Heq}	$\pi_{C=O}^*$	0,19
2-eq-metilcicloexanona		
Lóbulo inferior		
σ_{C2-Hax}	$\pi_{C=O}^*$	5,54
σ_{C6-Hax}	$\pi_{C=O}^*$	5,48
Lóbulo superior		
σ_{C2-C3}	$\pi_{C=O}^*$	2,44
σ_{C5-C6}	$\pi_{C=O}^*$	2,33
σ_{C2-CH3}	$\pi_{C=O}^*$	-
σ_{C6-Heq}	$\pi_{C=O}^*$	-

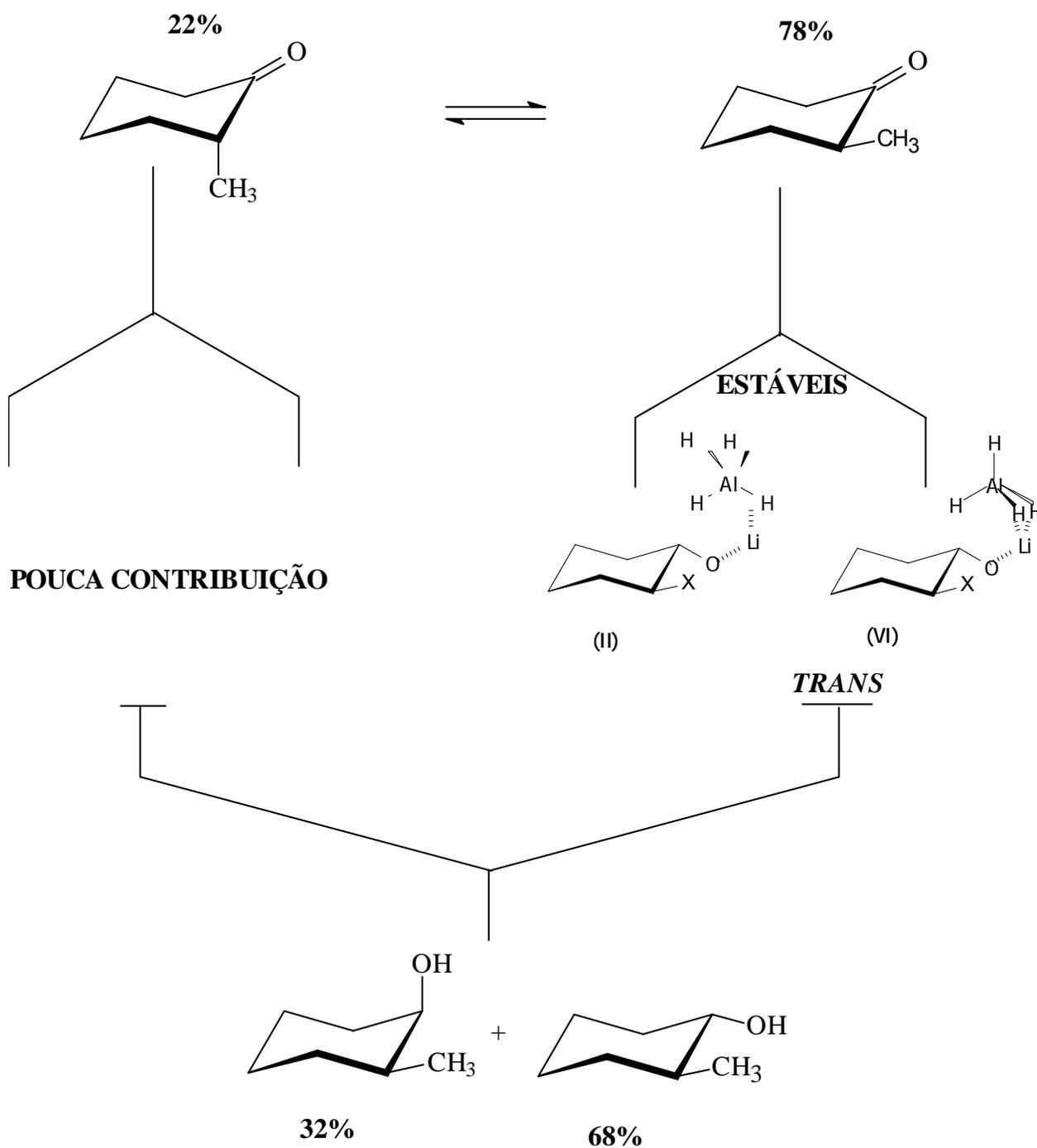


Figura 25. Resumo esquemático da formação percentual dos produtos na reação de redução de (4).

2-iso-propilcicloexanona (5)

Além da ausência dos pares de elétrons livres no substituínte um outro fator foi investigado nos ETs, o volume do grupo substituínte. A análise da redução da 2-iso-propilcicloexanona (5) nos forneceu subsídios suficientes para avaliarmos como o fator estérico está relacionado com os respectivos ETs, principalmente avaliando de forma comparativa com os dados obtidos com a redução de (4). Os Dados energéticos e estruturais estão demonstrados na Tabela 10. Os dados estruturais seguiram o mesmo padrão dos casos estudados anteriormente, sendo os ETs com transferência de hidreto na face axial da carbonila favorecidos torcionalmente tanto para os bi quanto para os tridentados (valores calculados (B3LYP/6-31G(d,p)) para o confômero axial da 2-iso-propilcicloexanona $C_1C_2C_3/C_1C_6C_5=109,2$ e para o confômero equatorial $C_1C_2C_3/C_1C_6C_5=111,2$).

Tabela 10. Parâmetros estruturais dos ETs bi e tridentados, para a transferência de hidreto na face axial/equatorial dos confômeros da 2-iso-propilcicloexanona. (calculados a B3LYP/6-31G(d,p)).

Parâmetros	ETs Bidentados			
	I	II	III	IV
$E_{rel.}^a$	1,45	0,00	5,32	1,28
$C-H_{NU}^b$	1,63	1,65	1,69	1,65
$O-C-C-H_{eq}^c$	41,2	41,3	40,1	37,8
$C_6-C_1-C_2-C_3^d$	44,5	42,5	60,4	57,8
$C_1C_2C_3/C_1C_6C_5^e$	114,8	114,8	102,5	107,7
ETs Tridentados				
	V	VI	VII	VIII
$E_{rel.}^a$	1,54	0,00	4,74	0,23
$C-H_{NU}^b$	1,49	1,54	1,06	1,52
$O-C-C-H_{eq}^c$	44,3	45,5	42,4	40,0
$C_6-C_1-C_2-C_3^d$	46,4	46,0	60,2	60,5
$C_1C_2C_3/C_1C_6C_5^e$	110,1	112,3	103,4	106,6

^a Energia relativa (kcal/mol) ^bDistância do carbono carbonílico ao hidreto em Å; ^{c, d} Ângulo diedro em graus; ^e Média dos ângulos formados entre os referidos átomos

Com relação aos valores energéticos, os ET mais estáveis (II e VI), como no caso de (4) levam a formação do isômero *trans*, porém não podemos descartar a contribuição do ET VIII, pois difere apenas em 0,23 kcal/mol do ET VI, contudo este ET leva à formação do isômero *cis*.

No equilíbrio conformacional da cetona a população dos confôrmers é deslocada no sentido do confômero equatorial 96% (calculado-B3LYP/6-31g(d,p)). Como os ETs energeticamente mais estáveis (II e VI), estão relacionados com o confômero presente em maior proporção no equilíbrio, espera-se que o isômero *trans* seja formado em maior proporção na mistura de produtos. Analizando os dados de RMN, observamos que realmente o isômero *trans* predomina em 62% da mistura. O isômero *cis* será formado majoritariamente através do ET VIII. Como no caso da redução de (4) o modelo baseado em tensão torcional pode ser bem aplicado para justificar a estereosseleção na redução de (5).

Na Figura 26 encontra-se os contornos de LUMO para os confôrmers de (5), podemos notar que tanto o confômero axial como equatorial de cetona possui o lóbulo superior aumentado (setas) em relação ao inferior, como já observado para as cetonas anteriormente investigadas. Sendo assim, a inequivalência dos orbitais também como no caso de (4) opera no sentido do favorecimento energético (Tabela 11), mostrando uma energia de interação maior para o lóbulo inferior para ambos os confôrmers.

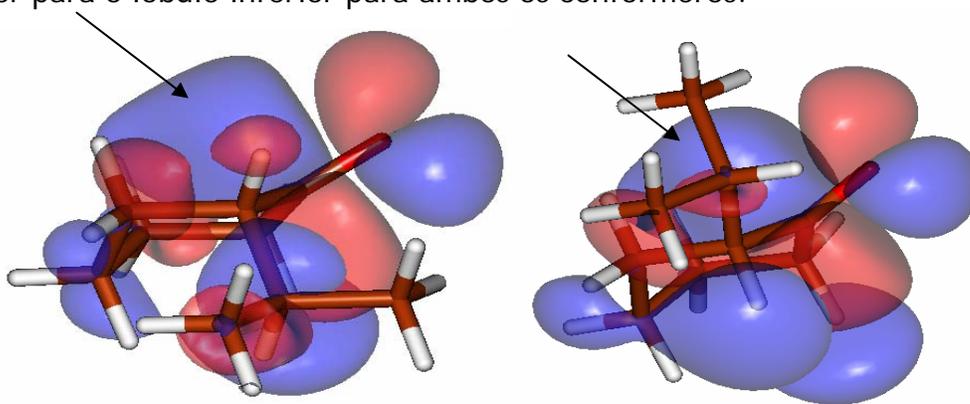
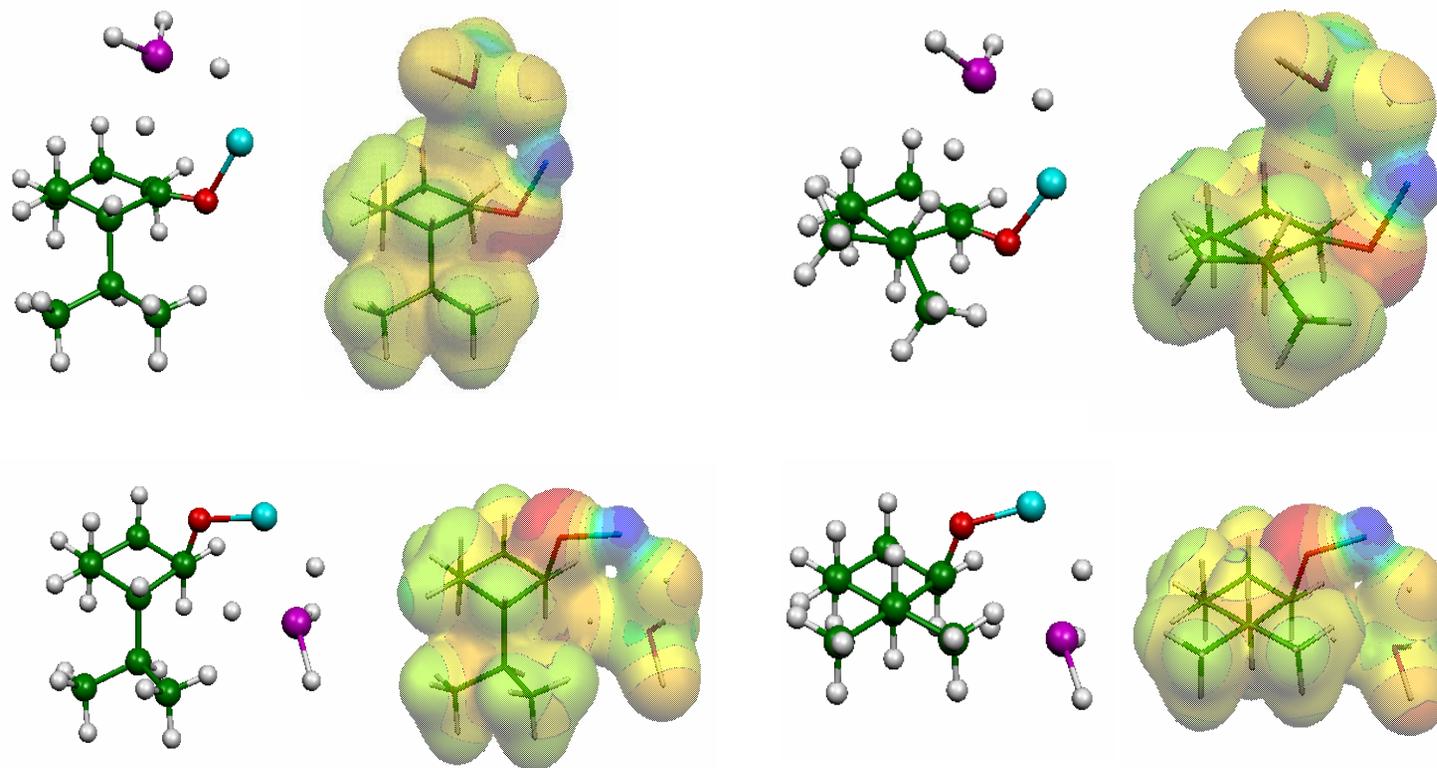


Figura 26. Representação do orbital LUMO dos confôrmers de (5), calculados com o nível de teoria B3LYP/6-31++G(d,p). As linhas de contorno correspondentes à densidade eletrônica compreendem valores entre 0,020 e 0,16 unidades atômicas.

Tabela 11. Efeito periplanar observado nos conformeros de (5), utilizando o método NBO (Natural Bond orbitals), (calculado a B3LYP/6-31++G(d,P)).

NBO doador	NBO acceptor	E (kcal/mol)
2-ax- <i>iso</i> -propilcicloexanona		
Lóbulo inferior		
$\sigma_{C2-Ci-Pr}$	$\pi^*_{C=O}$	5,65
σ_{C6-Hax}	$\pi^*_{C=O}$	8,06
Lóbulo superior		
σ_{C2-C3}	$\pi^*_{C=O}$	1,62
σ_{C5-C6}	$\pi^*_{C=O}$	1,74
σ_{C2-Heq}	$\pi^*_{C=O}$	0,86
σ_{C6-Heq}	$\pi^*_{C=O}$	1,10
2-eq- <i>iso</i> -propilcicloexanona		
Lóbulo inferior		
σ_{C2-Hax}	$\pi^*_{C=O}$	7,24
σ_{C6-Hax}	$\pi^*_{C=O}$	7,52
Lóbulo superior		
σ_{C2-C3}	$\pi^*_{C=O}$	2,15
σ_{C5-C6}	$\pi^*_{C=O}$	2,59
$\sigma_{C2-Ci-Pr}$	$\pi^*_{C=O}$	-
σ_{C6-Heq}	$\pi^*_{C=O}$	0,80

A investigação por meio dos MPE (Figuras 27 e 28) nos mostraram que nenhuma interação intramolecular se faz presente nos ETs, fato também esperado como no caso de (4), uma vez que não existem pares de elétrons livres no substituínte. No caso dos ETs desta redução podemos diferenciar bem entre ETs bi e tridentados, diferentemente para o caso dos ETs discutidos na seção (5.4.1) que devido a complexação do átomo de lítio com o átomo eletronegativo do substituínte, os ET tridentados se convertiam à bidentados.



Átomos: C ● O ● Al ● Li ● H ○

Figura 27. Potenciais eletrostáticos calculados sobre a superfície molecular (valor da isodensidade igual a 0,01 a.u.), para os ETs bidentados de (5). Faixa de cores, em kcal/mol: Vermelho, mais negativo que -70; Laranja, entre -40 e -50; Amarelo escuro, entre -25 e -40; Amarelo claro, entre 0 e 10; Verde claro, entre 15 e 30; Verde escuro, entre 30 e 40; Azul claro, entre 40 e 50; Azul escuro, mais positivo que 60.

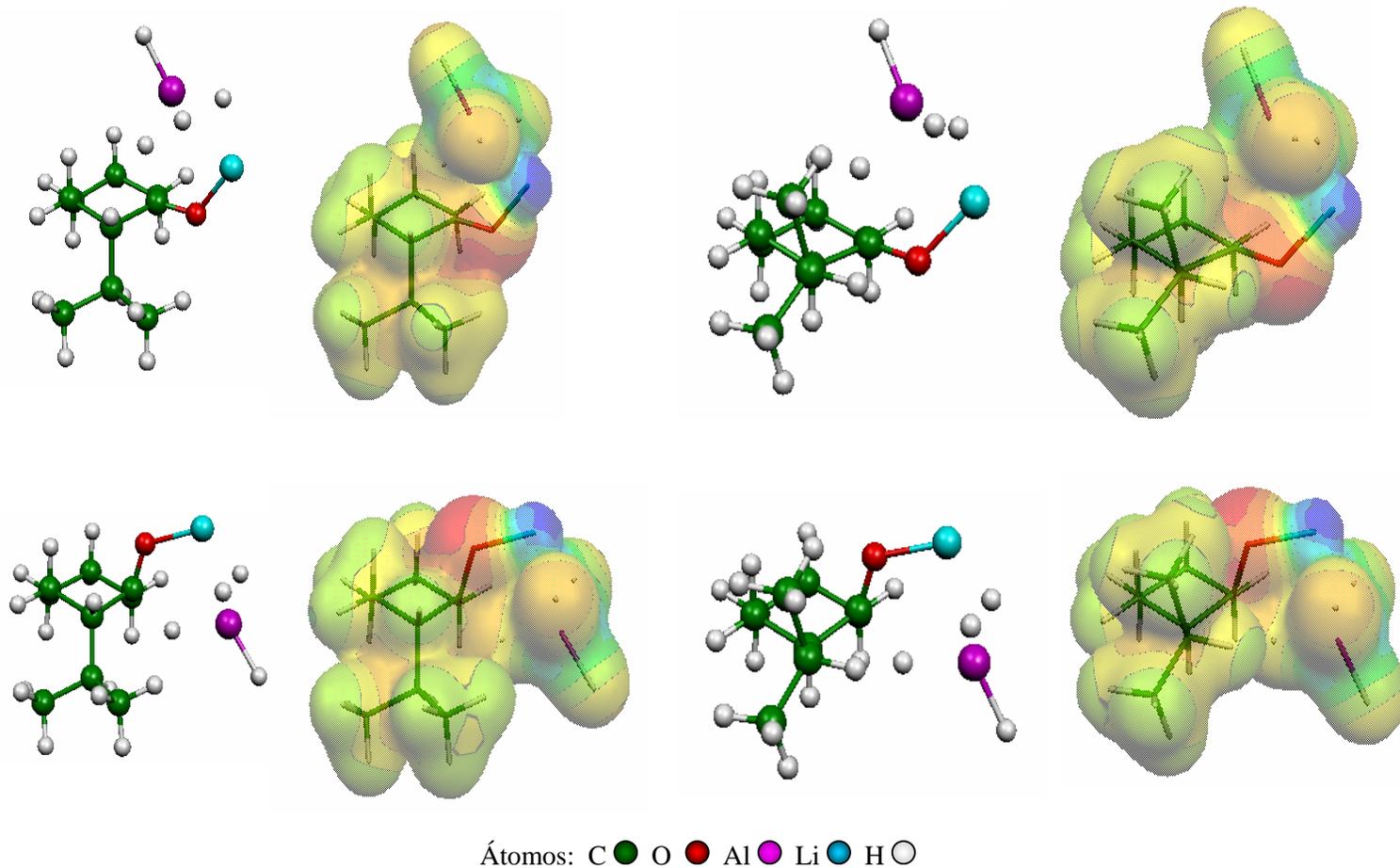


Figura 28. Potenciais eletrostáticos calculados sobre a superfície molecular (valor da isodensidade igual a 0,01 a.u.), para os ETs tridentados de (5). Faixa de cores, em kcal/mol: Vermelho, mais negativo que -70; Laranja, entre -40 e -50; Amarelo escuro, entre -25 e -40; Amarelo claro, entre 0 e 10; Verde claro, entre 15 e 30; Verde escuro, entre 30 e 40; Azul claro, entre 40 e 50; Azul escuro, mais positivo que 60.

O resumo esquemático de toda a discussão apresentada, correlacionando o equilíbrio conformacional do reagente, a formação dos ETs, bem como a contribuição de cada um deles na formação percentual dos produtos na mistura isomérica está apresentado na Figura 29.

Como nos casos anteriores analisamos as contribuições hiperconjugativas totais na estabilidade dos ETs. Para tal procedemos o cálculo de exclusão de todas as possíveis interações via orbitais. Na tabela 12 estão contidas as energias dos ETs sem as referidas interações, bem como algumas interações importantes que caracterizam o ET. De acordo com os dados da Tabela 12, os ETs III e VII adquirem maior estabilidade quando removemos as interações hiperconjugativas, tanto para os ETs da redução de (4) quanto para os de (5), contrariando a ordem de estabilidade observada antes da remoção, onde os ETs II e VI são os mais estáveis, para ambos os casos. Estes dados demonstram que as interações hiperconjugativas tem papel importante na estabilização dos ETs.

Por fim, o efeito estérico não teve influência nos ETs da redução de (5) uma vez que a preferência energética observada é a mesma comparada aos ETs da redução de (4). A maior proporção de isômero *cis* comparado com a redução de (4) é devido ao favorecimento do ET VIII. Para a redução dos compostos alquil-substituídos o equilíbrio conformacional da cetona e os fatores torcionais são responsáveis diretamente na estereosseleção observada.

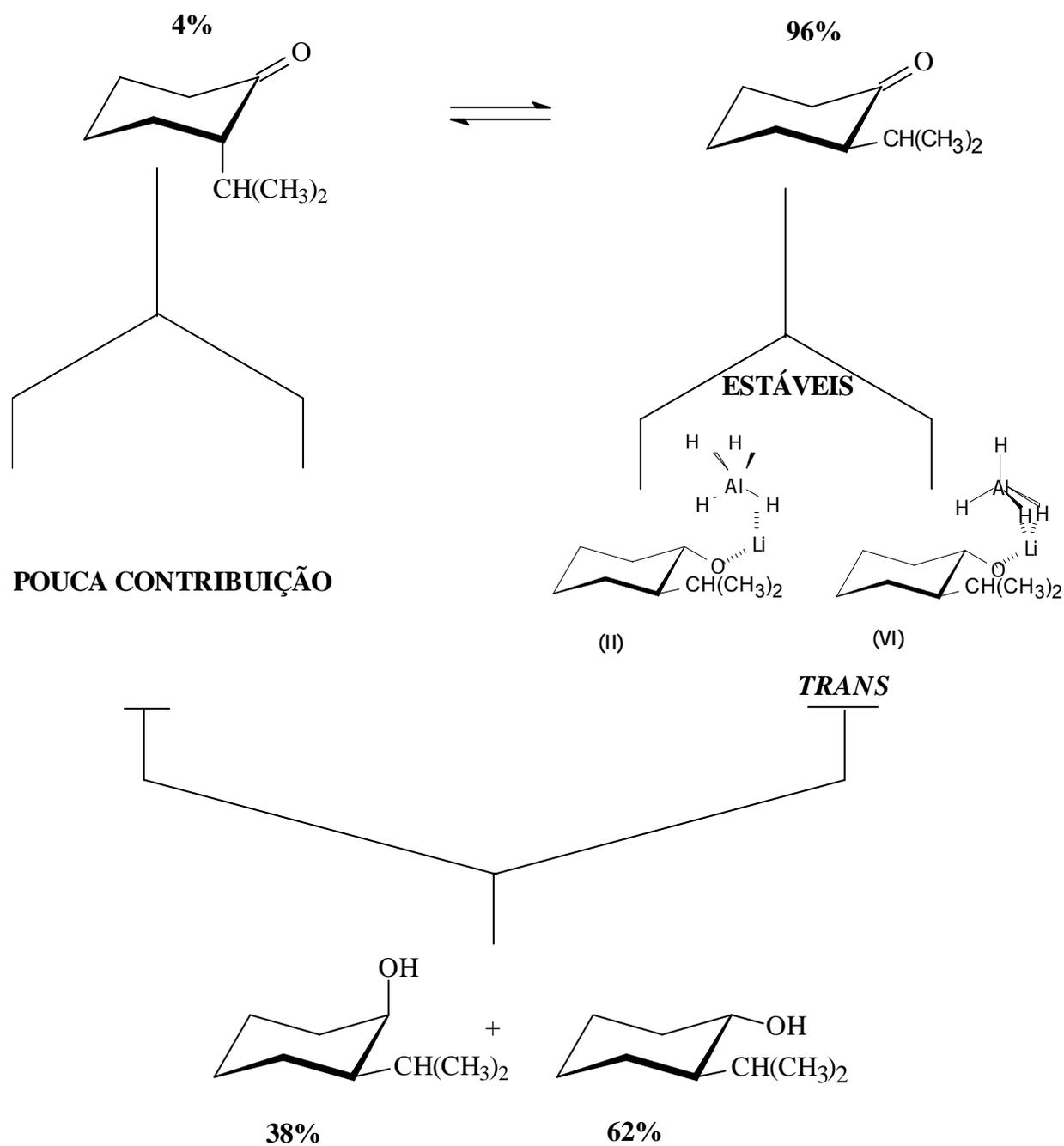


Figura 29. Resumo esquemático da formação percentual dos produtos na reação de redução de (5).

Tabela 12. Energias de interação via orbitais (kcal/mol) e de deleção (Hartrees), obtidas pelo método NBO (B3LYP/6-31++G(d,p)) para os ETs bi e tridentados da reação de redução dos compostos (4) e (5) com LiAlH₄.

NBO doador	NBO acceptor	energia	
		(4)	(5)
(I)			
σ_{Al-H}^-	$\pi_{C=O}^*$	31,6	35,4
LP _x	LP _{Li} [*]	-	-
Energia de deleção		-600.934452374	-675.866534541
(II)			
σ_{Al-H}^-	$\pi_{C=O}^*$	33,4	33,3
LP _x	LP _{Li} [*]	-	-
Energia de deleção		-600.932614033	-675.869272114
(III)			
σ_{Al-H}^-	$\pi_{C=O}^*$	33,5	30,2
LP _x	LP _{Li} [*]	-	-
Energia de deleção		-600.937883086	-675.871166189
(IV)			
σ_{Al-H}^-	$\pi_{C=O}^*$	36,4	44,1
LP _x	LP _{Li} [*]	-	-
Energia de deleção		-600.934928233	-667.595655189
(V)			
σ_{Al-H}^-	$\pi_{C=O}^*$	43,2	45,4
LP _x	LP _{Li} [*]	-	-
Energia de deleção		-600.917615489	-666.687939632
(VI)			
σ_{Al-H}^-	$\pi_{C=O}^*$	38,9	37,1
LP _x	LP _{Li} [*]	-	-
Energia de deleção		-600.916392397	-675.849189063
(VII)			
σ_{Al-H}^-	$\pi_{C=O}^*$	36,2	32,3
LP _x	LP _{Li} [*]	-	-
Energia de deleção		-600.929438649	-675.864247501
(VIII)			
σ_{Al-H}^-	$\pi_{C=O}^*$	39,8	42,3
LP _x	LP _{Li} [*]	-	-
Energia de deleção		-600.920287976	-675.852308490

5.5.3 - 2-flúor (6), 2-cloro (7) e 2-bromocicloexanonas (8).

O principal objetivo da análise da redução das cetonas 2-halosubstituídas foi o fator eletronegatividade e polarizabilidade presente nos ETs. Diferentemente dos casos analisados anteriormente estes substituintes possuem uma maior eletronegatividade na ordem $F > Cl > Br$ e nuvem eletrônica com crescente polarizabilidade $F < Cl < Br$.

2-flúorcicloexanona (6)

Como etapa inicial procederemos a análise dos parâmetros estruturais da reação de redução das cetonas 2-halossubstituídas com $NaBH_4$. É importante esclarecermos que utilizamos o redutor $NaBH_4$ ao invés do $LiAlH_4$ devido a ineficácia do último frente a redução estereosseletiva destes compostos. Isto se deve provavelmente ao forte caráter redutor do $LiAlH_4$ que ao invés de se coordenar à carbonila, coordena-se ao átomo do halogênio, posteriormente formando sais de lítio estáveis e cicloexanol.

Na Tabela 13 estão compilados os dados energéticos e torcionais da redução da 2-fluorcicloexanona com $NaBH_4$. Podemos notar que, de acordo com os outros casos até agora apresentados, os parâmetros torcionais apresentados na Tabela, favorecem a aproximação e ataque do agente redutor na face axial da carbonila, onde a tensão é menor quando comparado á face equatorial. A análise da distorção do anel nos ETs também mostrou um comportamento análogo aos compostos anteriormente investigados, com o anel comprimido no ataque equatorial (menor valor) e achatado no ataque axial (maior valor), quando comparamos com os ângulos calculados (B3LYP/6-31G(d,p)) para os confômeros da 2-fluorcicloexanona, axial $C_1C_2C_3/C_1C_6C_5=109,8$ e equatorial $C_1C_2C_3/C_1C_6C_5=110,6$.

A análise energética mostrou os ETs II e V sendo os mais estáveis para os ETs bi e tridentados, respectivamente. Cada um destes ETs mais estáveis gera

um isômero diferente, porém a diferença energética para os ETs I, VI e VII é menor que 0,5 kcal/mol, sendo assim estes cinco ETs contribuirão na razão final dos produtos.

Tabela 13. Parâmetros estruturais dos ETs bi e tridentados, para a transferência de hidreto na face axial/equatorial dos conformeros da 2-fluorcicloexanona (calculados a B3LYP/6-31G(d,p)).

Parâmetros	ETs Bidentados			
	I	II	III	IV
$E_{rel.}^a$	0,48	0,0	2,68	2,78
$C-H_{NU}^b$	1,67	1,65	1,64	1,65
$O-C-C-H_{eq}^c$	44,1	44,1	36,0	36,0
$C_6-C_1-C_2-C_3^d$	39,9	39,9	60,8	60,8
$C_1C_2C_3/C_1C_6C_5^e$	114,8	114,8	107,7	107,7
Parâmetros	ETs Tridentados			
	V	VI	VII	VIII
$E_{rel.}^a$	0,0	0,25	0,37	2,56
$C-H_{NU}^b$	1,50	1,50	1,57	1,57
$O-C-C-H_{eq}^c$	47,2	47,2	38,3	39,8
$C_6-C_1-C_2-C_3^d$	42,8	42,8	61,1	61,2
$C_1C_2C_3/C_1C_6C_5^e$	114,3	114,3	107,6	107,6

^a Energia relativa (kcal/mol) ^bDistância do carbono carbonílico ao hidreto em Å; ^{c, d} Ângulo diedro em graus; ^e Média dos ângulos formados entre os referidos átomos

No equilíbrio conformacional da cetona de partida o conformero equatorial predomina em 83% [60], sendo assim os ETs formados neste conformero darão maior contribuição na formação dos produtos. Mas, como os cinco ETs estarão contribuindo na reação, haverá um balanço entre percentagem de ETs formados por conformero e estabilidade dos mesmos, concluindo então, que a proporção de produtos formados deverá estar próxima de 50% para cada isômero. Ao analisarmos os espectros de RMN dos produtos constatamos que realmente a percentagem de isômeros *cis/trans* é próxima a 50%.

A redução da 2-fluorcicloexanona com NaBH₄ concorda com os modelos clássicos de tensão torcional pois os quatro ETs estáveis estão relacionados com a transferência de hidreto na face axial da carbonila (menor tensão). A contribuição dos ETs na razão dos produtos é devido ao balanço entre

percentagem de confôrmeros na cetona de partida e estabilidade dos ETs formados. Somente estas análises seriam suficientes como no caso da redução da 2-metilcicloexanona (4) com LiAlH_4 , para explicar o comportamento estereosseletivo observado. Procederemos agora a análise das propriedades eletrônicas envolvidas nesta reação.

A Figura 30 mostra o orbital molecular LUMO para ambos os confôrmeros de (6).

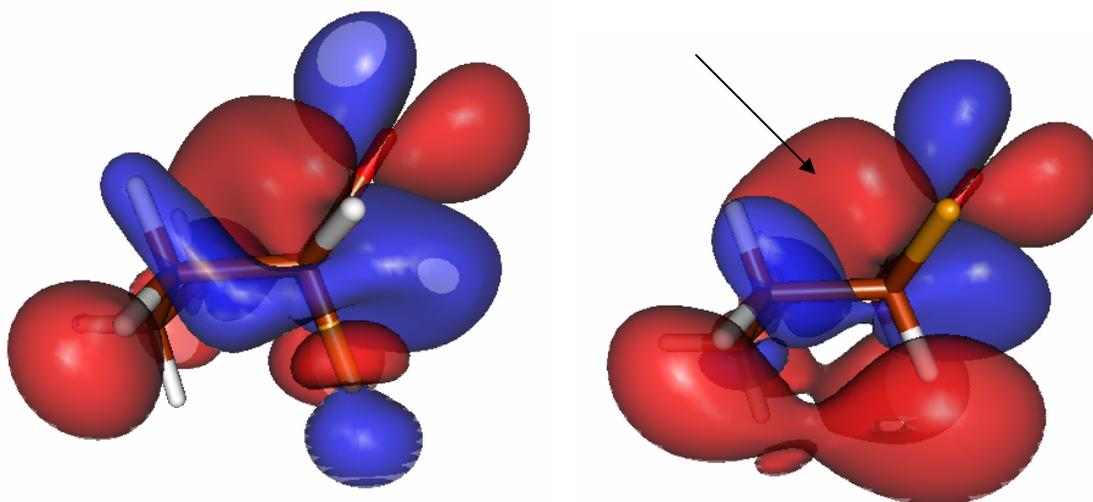


Figura 30. Representação do orbital LUMO dos confôrmeros de (6), calculados com o nível de teoria B3LYP/6-31++G(d,p). As linhas de contorno correspondentes à densidade eletrônica, compreendem valores entre 0,020 e 0,16 unidades atômicas.

Podemos notar que apenas o confôrmero equatorial apresenta o LUMO aumentado na face axial da carbonila (seta), isso é devido principalmente ao maior carácter eletrôn-doador do orbital $\sigma_{\text{C-H}}$ para o orbital $\pi_{\text{C=O}}^*$ comparado com o orbital $\sigma_{\text{C-F}}$. Este fato pode ser confirmado pelas energias de interação entre os orbitais, compiladas na Tabela 14. O lóbulo inferior do LUMO recebe uma maior densidade eletrônica (11,4 kcal/mol) no confôrmero axial quando comparado ao mesmo lóbulo no confôrmero equatorial (16,9 kcal/mol). Apesar de não estar evidente a diferença nos lóbulos do confôrmero axial a diferença energética entre os referidos lóbulos é de 6,03 kcal/mol, ou seja existe uma diferença

energética significativa favorecendo o ataque de hidreto na face axial (menor densidade eletrônica), em ambos confôrmeros.

Tabela 14. Efeito periplanar observado nos confôrmeros de (6), utilizando o método NBO (Natural Bond orbitals), (calculado a B3LYP/6-31++G(d,P)).

NBO doador	NBO acceptor	E (kcal/mol)
2-ax-flúorcicloexanona		
Lóbulo inferior		
σ_{C2-F}	$\pi^*_{C=O}$	1,70
σ_{C6-Hax}	$\pi^*_{C=O}$	9,67
Lóbulo superior		
σ_{C2-C3}	$\pi^*_{C=O}$	2,29
σ_{C5-C6}	$\pi^*_{C=O}$	3,05
σ_{C2-Heq}	$\pi^*_{C=O}$	-
σ_{C6-Heq}	$\pi^*_{C=O}$	-
2-eq-flúorcicloexanona		
Lóbulo inferior		
σ_{C2-Hax}	$\pi^*_{C=O}$	7,89
σ_{C6-Hax}	$\pi^*_{C=O}$	9,03
Lóbulo superior		
σ_{C2-C3}	$\pi^*_{C=O}$	3,23
σ_{C5-C6}	$\pi^*_{C=O}$	2,85
σ_{C2-F}	$\pi^*_{C=O}$	-
σ_{C6-Heq}	$\pi^*_{C=O}$	-

Os MPE (Figuras 31 e 32) mostraram não existir nenhum tipo de interação espacial entre o substituinte e a molécula do redutor nos ETs. Apesar do átomo de flúor ser bastante eletronegativo, é um átomo pequeno que possui sua carga concentrada, ou seja a disponibilidade da núvem eletrônica fica muito limitada dificultando em muito uma interação via espaço. Esta fato é agravado ainda mais pela maior distância entre os referidos grupos (Na e F) e pela interação repulsiva entre os hidretos e o átomo de flúor.

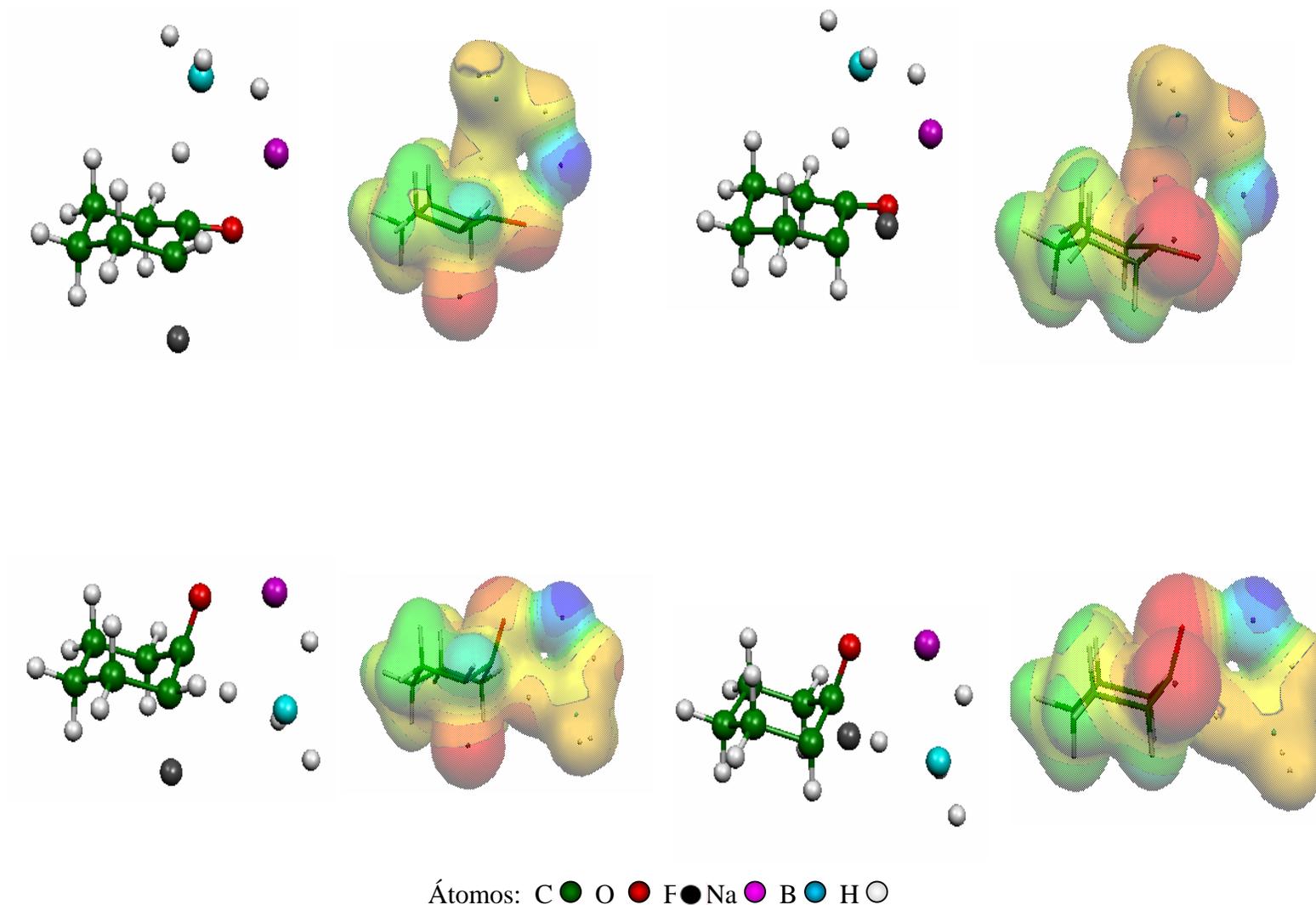


Figura 31. Potenciais eletrostáticos calculados sobre a superfície molecular (valor da isodensidade igual a 0,01 a.u.), para os ETs bidentados de (6). Faixa de cores, em kcal/mol: Vermelho, mais negativo que -90; Laranja, entre -60 e -40; Amarelo escuro, entre -30 e -20; Amarelo claro, entre -10 e 10; Verde claro, entre 15 e 30; Verde escuro, entre 40 e 50; Azul claro, entre 90 e 100; Azul escuro, mais positivo que 140.

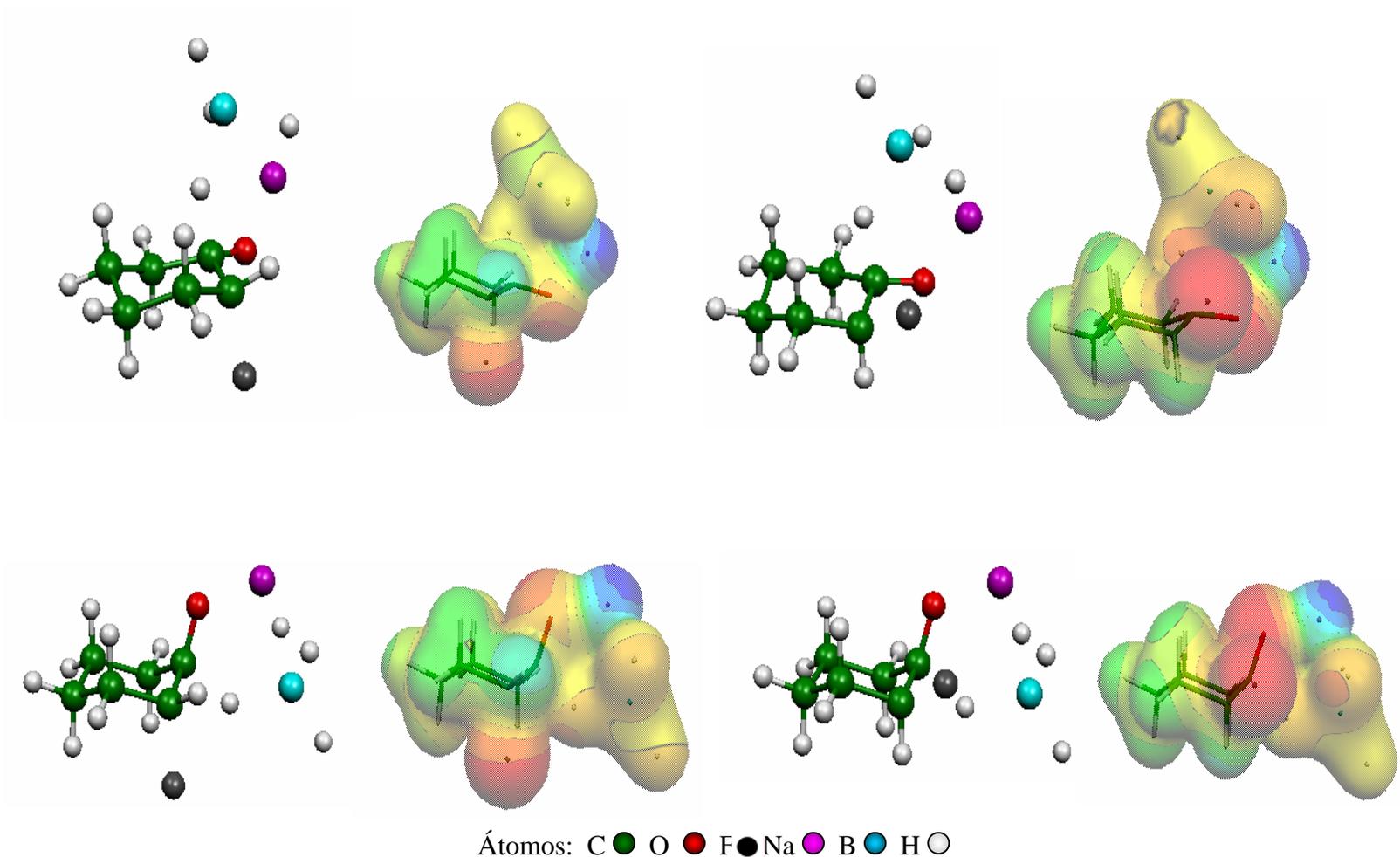


Figura 32. Potenciais eletrostáticos calculados sobre a superfície molecular (valor da isodensidade igual a 0,01 a.u.), para os ETs tridentados de (6). Faixa de cores, em kcal/mol: Vermelho, mais negativo que -90; Laranja, entre -60 e -40; Amarelo escuro, entre -30 e -20; Amarelo claro, entre -10 e 10; Verde claro, entre 15 e 30; Verde escuro, entre 40 e 50; Azul claro, entre 90 e 100; Azul escuro, mais positivo que 140.

O resumo esquemático de toda a discussão apresentada, correlacionando o equilíbrio conformacional do reagente, a formação dos ETs, bem como a contribuição de cada um deles na formação percentual dos produtos na mistura isomérica está apresentado na Figura 33.

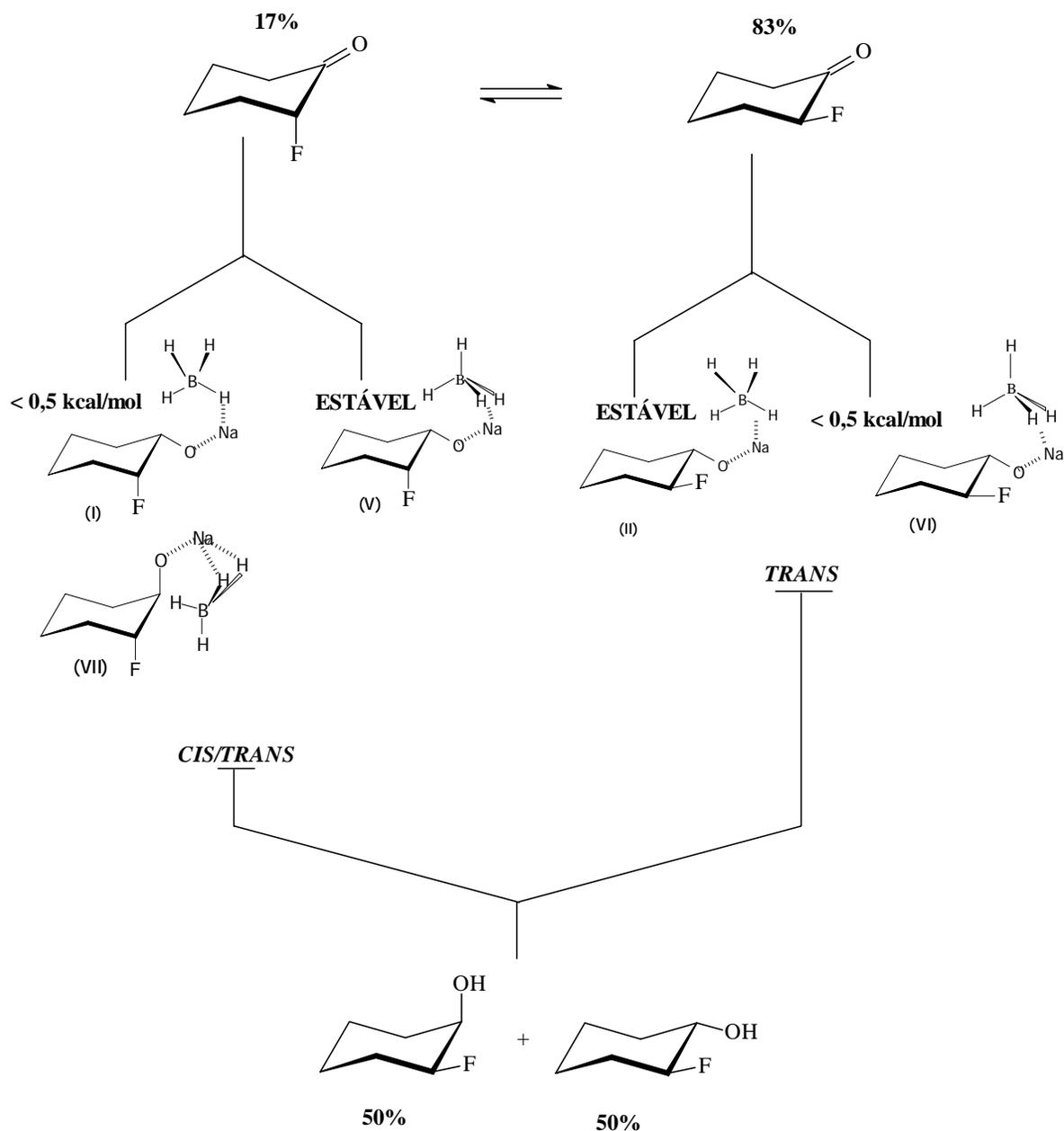


Figura 33. Resumo esquemático da formação percentual dos produtos na reação de redução de (6).

2-clorocicloexanona (7)

Na Tabela 15 estão compilados os dados energéticos e estruturais da redução da 2-clorocicloexanona (7) com NaBH₄.

Tabela 15. Parâmetros estruturais dos ETs bi e tridentados, para a transferência de hidreto na face axial/equatorial dos confôrmeros de (7). (calculados a B3LYP/6-31G(d,p)).

Parâmetros	ETs Bidentados			
	I	II	III	IV
E _{rel.} ^a	0,22	0,21	4,10	0,00
C-H _{NU} ^b	1,67	1,67	1,65	1,65
O-C-C-H _{eq} ^c	44,1	44,1	36,0	36,0
C ₆ -C ₁ -C ₂ -C ₃ ^d	39,9	39,9	60,8	60,8
C ₁ C ₂ C ₃ /C ₁ C ₆ C ₅ ^e	114,8	114,7	107,7	107,7
	V	VI	VII	VIII
E _{rel.} ^a	0,00	1,41	1,93	0,54
C-H _{NU} ^b	1,50	1,50	1,57	1,57
O-C-C-H _{eq} ^c	47,2	47,2	39,8	39,8
C ₆ -C ₁ -C ₂ -C ₃ ^d	42,8	42,8	61,2	61,2
C ₁ C ₂ C ₃ /C ₁ C ₆ C ₅ ^e	114,3	114,3	107,6	107,6

^a Energia relativa (kcal/mol) ^bDistância do carbono carbonílico ao hidreto em Å; ^{c, d} Ângulo diedro em graus; ^e Média dos ângulos formados entre os referidos átomos

De acordo com a Tabela 15 todos os dados torcionais favorecem o ataque de hidreto na face axial da carbonila, visto que a tensão torcional é menor. A análise da distorção do anel cicloexânico também favorece o ataque axial, quando comparamos com os valores calculados (B3LYP/6-31G(d,p)) para o confôrmero axial C₁C₂C₃/C₁C₆C₅=109,8 e para confôrmero equatorial C₁C₂C₃/C₁C₆C₅= 110,6 da 2-clorocicloexanona.

A análise energética mostrou os ETs IV (apesar de possuir ataque de hidreto na equatorial) para os bidentados e V para os tridentados como os mais estáveis. Porém a diferença de energia entre os ETs I e II dos bidentados é menor que 0,25 kcal/mol, deste modo estes ETs também darão contribuição na

formação dos produtos, sendo os mesmos coerentes com o favorecimento torcional (ataque de hidreto na face axial da carbonila). Teoricamente deveríamos esperar uma maior proporção de isômero *cis*, uma vez que os ETs I, IV e V levam à formação do mesmo, por outro lado, para a formação do isômero *trans* o ET II é que daria a maior contribuição. Com relação as percentagens dos confôrmeros no equilíbrio conformacional da cetona de partida, o confôrmero que apresenta o átomo de cloro na posição equatorial predomina em 55% [60]. Devido a “quase” igualdade percentual no equilíbrio conformacional, ambos os confôrmeros contribuirão na formação dos ETs, sendo a pequena diferença energética entre eles, o principal diferencial.

Atravéz das análises de RMN, observamos uma predominância do isômero *cis* em 68%. Este resultado está em perfeita concordância com as análises teóricas (energéticas e torcionais).

A investigação da inequivalência do LUMO (Figura 34), mostrou para os dois confôrmeros da cetona, o lóbulo superior aumentado em relação ao inferior (setas), ratificando assim a preferência do ataque de hidreto à face axial da carbonila.

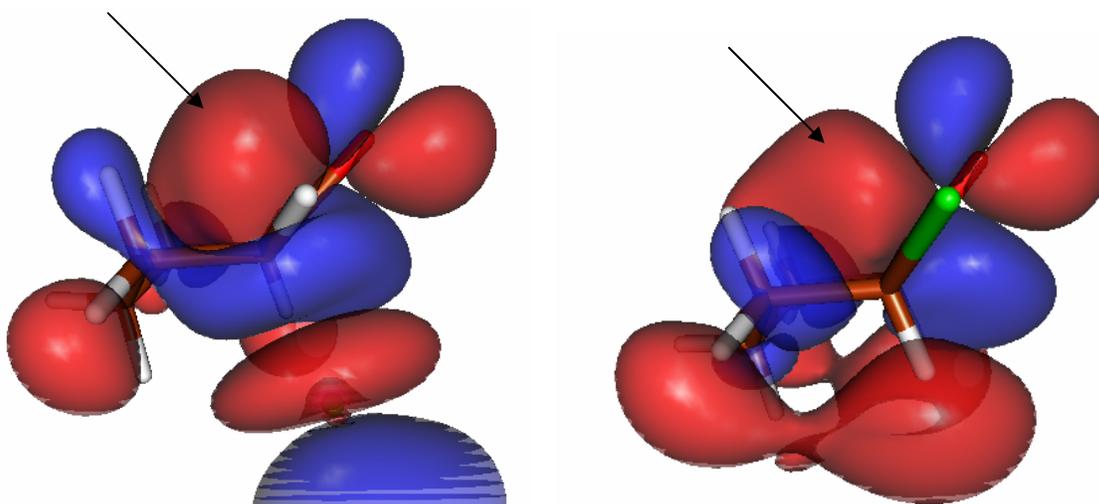


Figura 34. Representação do orbital LUMO dos confôrmeros de (7), calculados com o nível de teoria B3LYP/6-31++G(d,p). As linhas de contorno correspondentes à densidade eletrônica, compreendem valores entre 0,020 e 0,16 unidades atômicas.

No confômero axial da 2-clorocicloexanona (7) observou-se uma inequivalência (não observada no derivado fluorado (6), provavelmente devido ao átomo de cloro ser menos eletronegativo que o átomo de flúor, de forma que o orbital σ_{C-Cl} teria uma maior facilidade em transferir carga para o orbital $\pi^*_{C=O}$ do que o orbital σ_{C-F} .

A Tabela 16 mostra as energias de interação via orbitais provenientes do efeito periplanar.

Tabela 16. Efeito periplanar observado nos confômeros de (7), utilizando o método NBO (Natural Bond orbitals), (calculados a B3LYP/6-31++G(d,p)).

NBO doador	NBO acceptor	E (kcal/mol)
2-ax-clorocicloexanona		
Lóbulo inferior		
σ_{C2-Cl}	$\pi^*_{C=O}$	5,44
σ_{C6-Hax}	$\pi^*_{C=O}$	10,1
Lóbulo superior		
σ_{C2-C3}	$\pi^*_{C=O}$	1,62
σ_{C5-C6}	$\pi^*_{C=O}$	2,43
σ_{C2-Heq}	$\pi^*_{C=O}$	-
σ_{C6-Heq}	$\pi^*_{C=O}$	-
2-eq-clorocicloexanona		
Lóbulo inferior		
σ_{C2-Hax}	$\pi^*_{C=O}$	7,71
σ_{C6-Hax}	$\pi^*_{C=O}$	8,82
Lóbulo superior		
σ_{C2-C3}	$\pi^*_{C=O}$	2,89
σ_{C5-C6}	$\pi^*_{C=O}$	2,87
σ_{C2-Cl}	$\pi^*_{C=O}$	-
σ_{C6-Heq}	$\pi^*_{C=O}$	-

Os dados da Tabela acima demonstram claramente uma maior energia de interação no lóbulo inferior para ambos os confômeros, acarretando uma diminuição no lóbulo do LUMO e um aumento na densidade eletrônica na face equatorial da carbonila. Em relação a preferência energética do ET IV (ataque

equatorial de hidreto), não podemos concluir, a priori, que algum efeito adicional poderia estar contribuindo para preferência energética, visto que a diferença para os ETs I e II é menor que 0,25 kcal/mol, sendo assim praticamente estes tres ETs coexistirão contribuindo na percentagem de produto formado. Podemos concluir então que a preferência energética praticamente concorda com os fatores tencionais para os ETs bidentados.

A análise dos MPE (Figuras 35 e 36), como no caso de (6), não mostraram nenhuma interação espacial intramolecular que proporcionasse uma estabilização adicional a algum ET. Sendo assim os modelos baseados em tensão torcional e estabilização periplanar podem ser utilizados com sucesso para justificar a estereosseletividade da redução de (7).

O resumo esquemático de toda a discussão apresentada, correlacionando o equilíbrio conformacional do reagente, a formação dos ETs, bem como a contribuição de cada um deles na formação percentual dos produtos na mistura isomérica está apresentado na Figura 37.

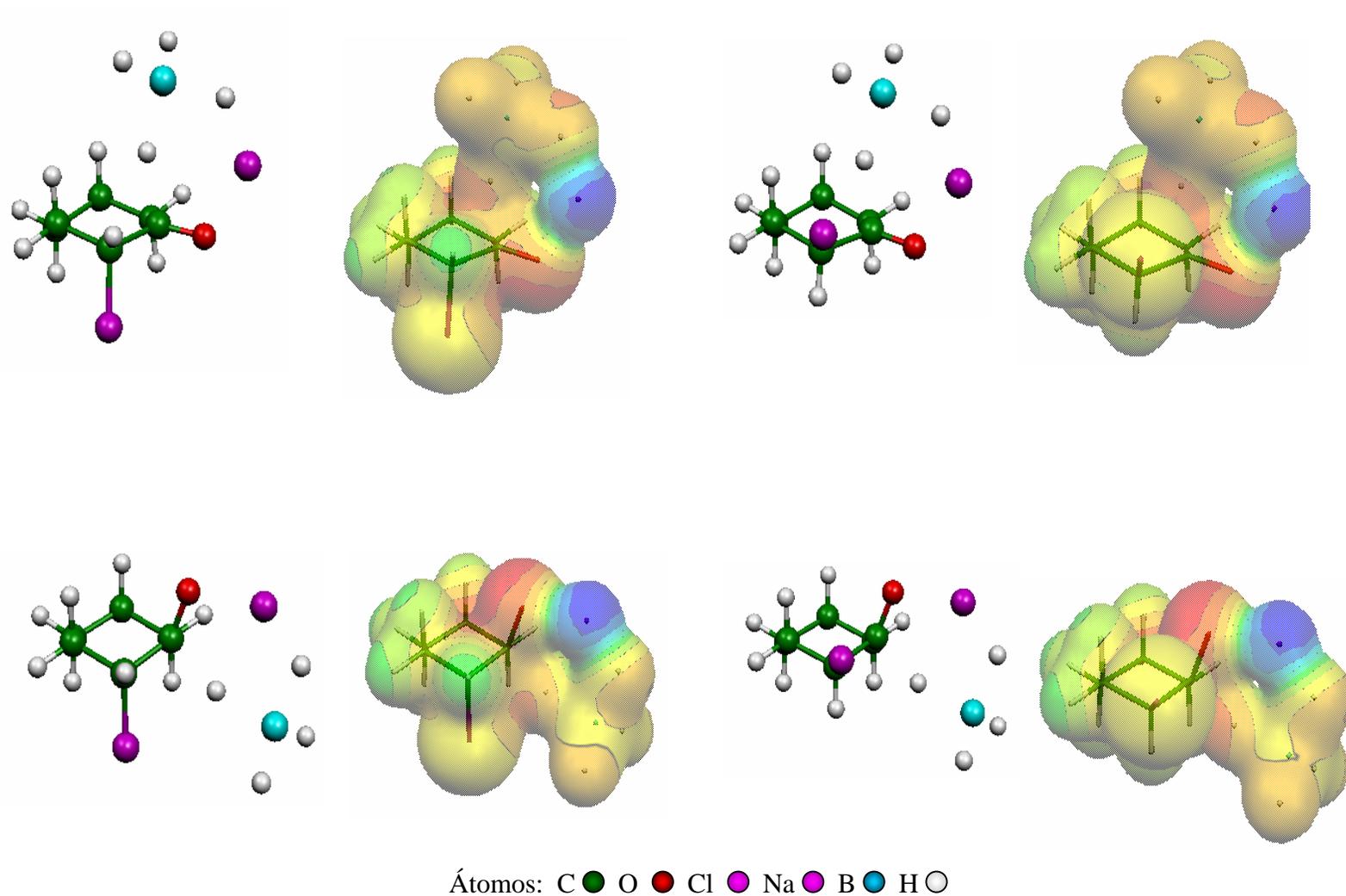
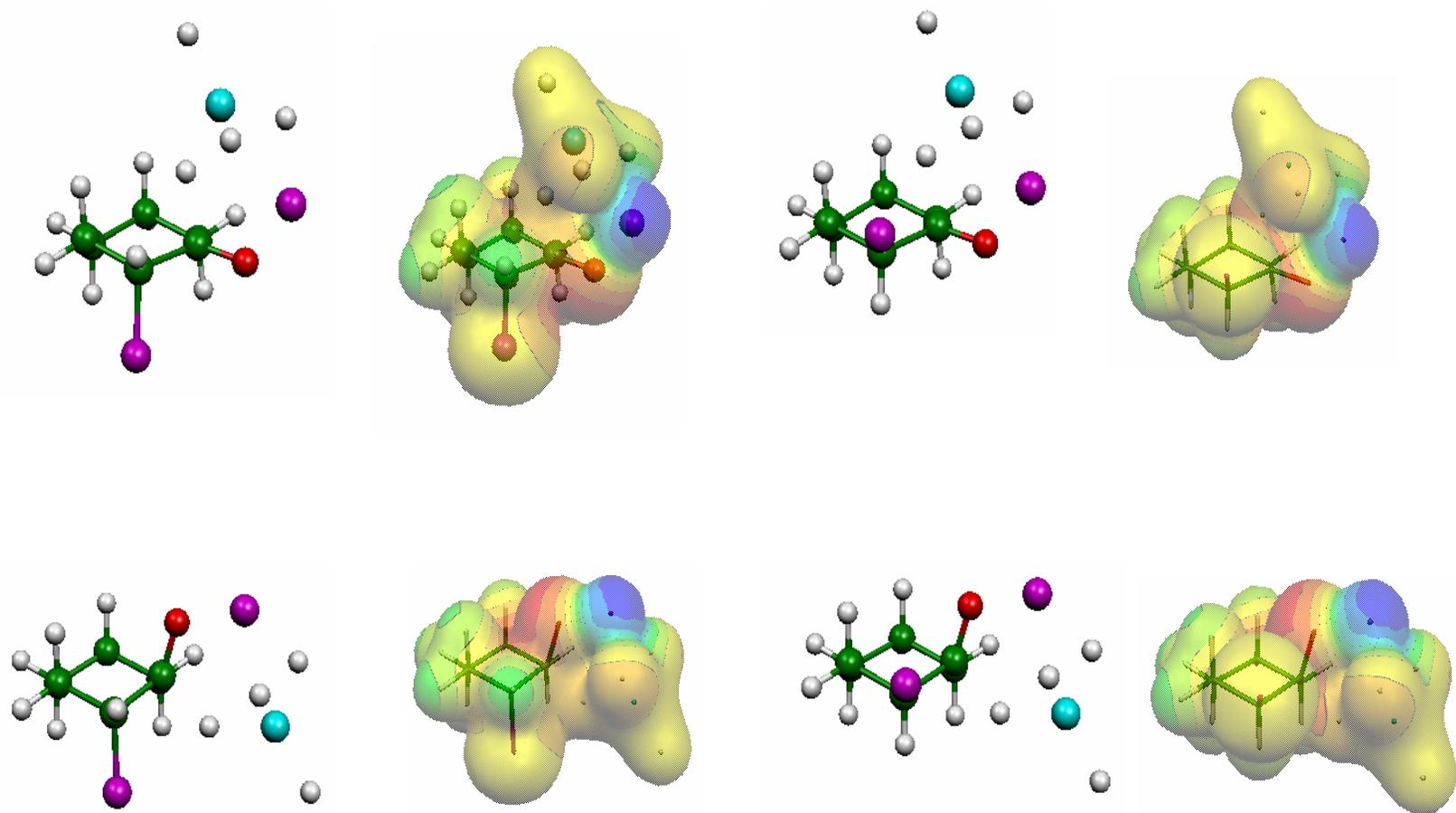


Figura 35. Potenciais eletrostáticos calculados sobre a superfície molecular (valor da isodensidade igual a 0,01 a.u.), para os ETs bidentados de (7). Faixa de cores, em kcal/mol: Vermelho, mais negativo que -90; Laranja, entre -60 e -40; Amarelo escuro, entre -30 e -20; Amarelo claro, entre -10 e 10; Verde claro, entre 15 e 30; Verde escuro, entre 40 e 50; Azul claro, entre 90 e 100; Azul escuro, mais positivo que 140.



Átomos: C ● O ● Cl ● Na ● B ● H ○

Figura 36. Potenciais eletrostáticos calculados sobre a superfície molecular (valor da isodensidade igual a 0,01 a.u.), para os ETs tridentados de (7). Faixa de cores, em kcal/mol: Vermelho, mais negativo que -90; Laranja, entre -60 e -40; Amarelo escuro, entre -30 e -20; Amarelo claro, entre -10 e 10; Verde claro, entre 15 e 30; Verde escuro, entre 40 e 50; Azul claro, entre 90 e 100; Azul escuro, mais positivo que 140.

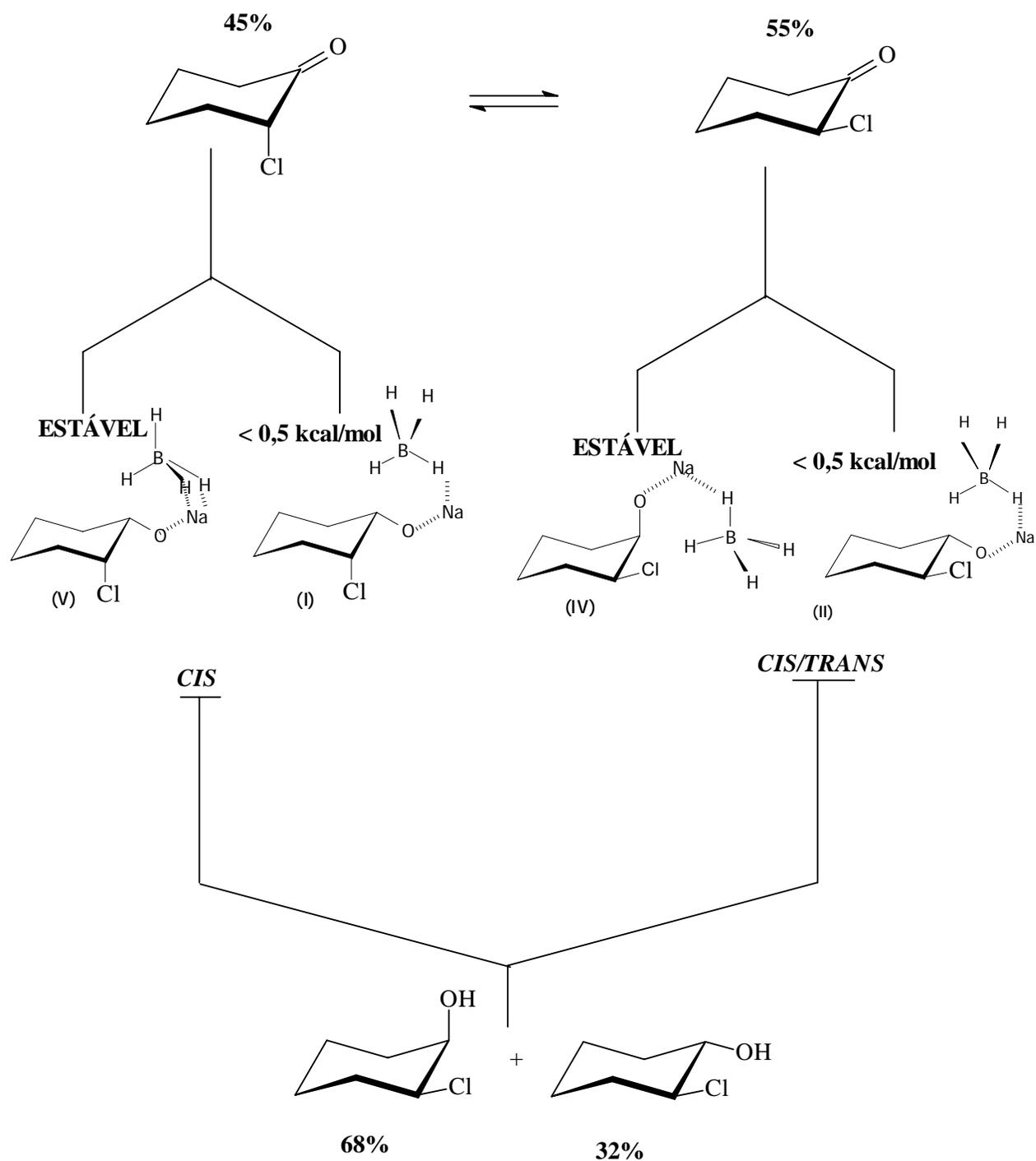


Figura 37. Resumo esquemático da formação percentual dos produtos na reação de redução de (7).

2-bromocicloexanona (8)

Dentre os substituintes halogênicos até agora investigados o bromo é o que possui menor eletronegatividade e maior polarizabilidade.

Os dados energéticos e torcionais estão contidos na Tabela 17. De acordo com os dados torcionais, os ETs gerados pelo ataque de hidreto na face axial da carbonila são favorecidos por serem menos tensionados. A análise da distorção do anel cicloexânico também favorece o ataque axial quando comparamos aos valores calculados (B3LYP/6-31G(d,p)) do confômero axial da 2-bromocicloexanona $C_1C_2C_3/C_1C_6C_5=111,4$ e do confômero equatorial $C_1C_2C_3/C_1C_6C_5=110,0$. Os valores energéticos estão de acordo com o comportamento torcional mostrando os ETs II (bidentado) e VI (tridentado) como os mais estáveis. Ao contrário dos ETs gerados pela redução de (6) e (7), neste caso a diferença de energia dos ETs mais estáveis em comparação com os demais supera 1,25 kcal/mol. Com relação a percentagem conformacional da cetona de partida, observa-se uma predominância do confômero axial em 71% [60], porém os ETs mais estáveis são formados no confômero equatorial, o qual é desfavorecido no equilíbrio (equatorial 29%). Deste modo deveríamos esperar uma predominância do isômero *cis*, visto que apesar de possuir seus ETs desfavorecidos energeticamente, os mesmos são formados no confômero de maior predominância no equilíbrio (axial 71%).

Analizando os dados fornecidos pela RMN observamos que realmente o isômero *cis* predomina em 90% da mistura isomérica, recebendo menor contribuição dos ETs IV e VIII (confômero equatorial (29%)) e maior contribuição dos ETs I e V (confômero axial 71%), apesar de serem desfavorecidos energeticamente. A pequena percentagem de produto *trans* formado e gerado principalmente pelos ETs II e VI (confômero equatorial 29%).

Tabela 17. Parâmetros estruturais dos ETs bi e tridentados, para a transferência de hidreto na face axial/equatorial dos confôrmeros de (8). (calculados a B3LYP/6-31G(d,p)).

Parâmetros	ETs Bidentados			
	I	II	III	IV
$E_{rel.}^a$	10,8	0,00	10,9	1,25
$C-H_{NU}^b$	1,76	1,80	1,78	1,82
$O-C-C-H_{eq}^c$	41,3	40,4	34,8	31,2
$C_6-C_1-C_2-C_3^d$	35,4	42,8	61,4	62,7
$C_1C_2C_3/C_1C_6C_5^e$	115,8	115,9	106,7	108,7
Parâmetros	ETs Bidentados			
	V	VI	VII	VIII
$E_{rel.}^a$	10,4	0,00	10,9	1,99
$C-H_{NU}^b$	1,57	1,80	1,82	1,82
$O-C-C-H_{eq}^c$	45,4	40,3	36,2	31,2
$C_6-C_1-C_2-C_3^d$	39,2	42,8	61,4	62,7
$C_1C_2C_3/C_1C_6C_5^e$	115,3	115,9	106,4	108,7

^a Energia relativa (kcal/mol) ^bDistância do carbono carbonílico ao hidreto em Å; ^{c, d} Ângulo diedro em graus; ^e Média dos ângulos formados entre os referidos átomos

Pelos dados até aqui apresentados, observamos que o comportamento energético está de acordo com o comportamento torcional, uma vez que ambos favorecem a transferência de hidreto na face axial da carbonila, mas não fica claro a razão pela qual os ETs formados no confôrmero presente em menor percentagem no equilíbrio conformacional é favorecido energeticamente. Desta forma optamos por uma análise dos fatores eletrônicos envolvidos nos ETs.

Primeiramente observamos a inequivalência (setas) do LUMO (Figura 38), que está de acordo com a preferência torcional, favorecendo a transferência de hidreto na face axial da carbonila.

Na Tabela 18 estão compilados os dados energéticos provenientes do efeito periplanar para (8). Como observado para os casos anteriores o lóbulo inferior recebe uma maior densidade eletrônica, acarretando uma diminuição do referido lóbulo. É interessante notar que a interação entre o orbital $\sigma_{C-halogenio}$ com o orbital $\pi_{C=O}^*$ aumenta na ordem $F < Cl < Br$, ratificando o melhor caráter eletrôn doador da ligação C-Br em relação aos demais halogênios. Devido a maior polarizabilidade do átomo de bromo poderíamos esperar alguma interação intramolecular como discutido no tópico 5.4.1.

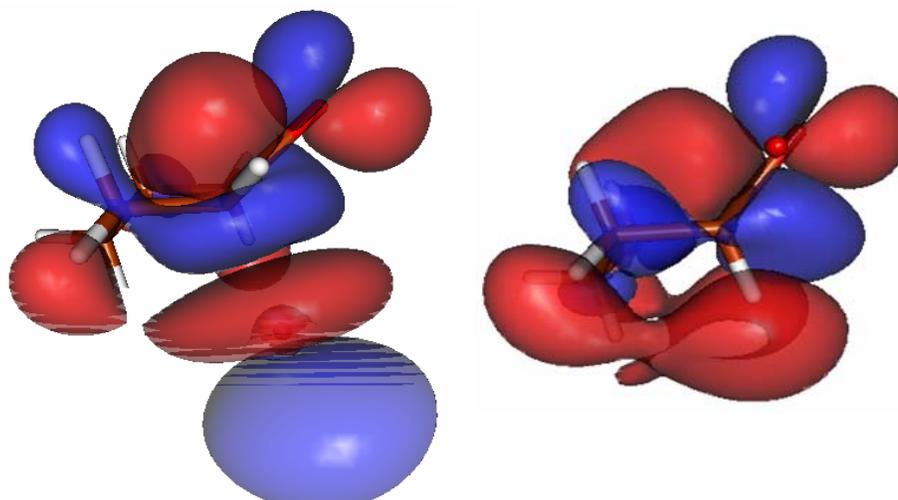


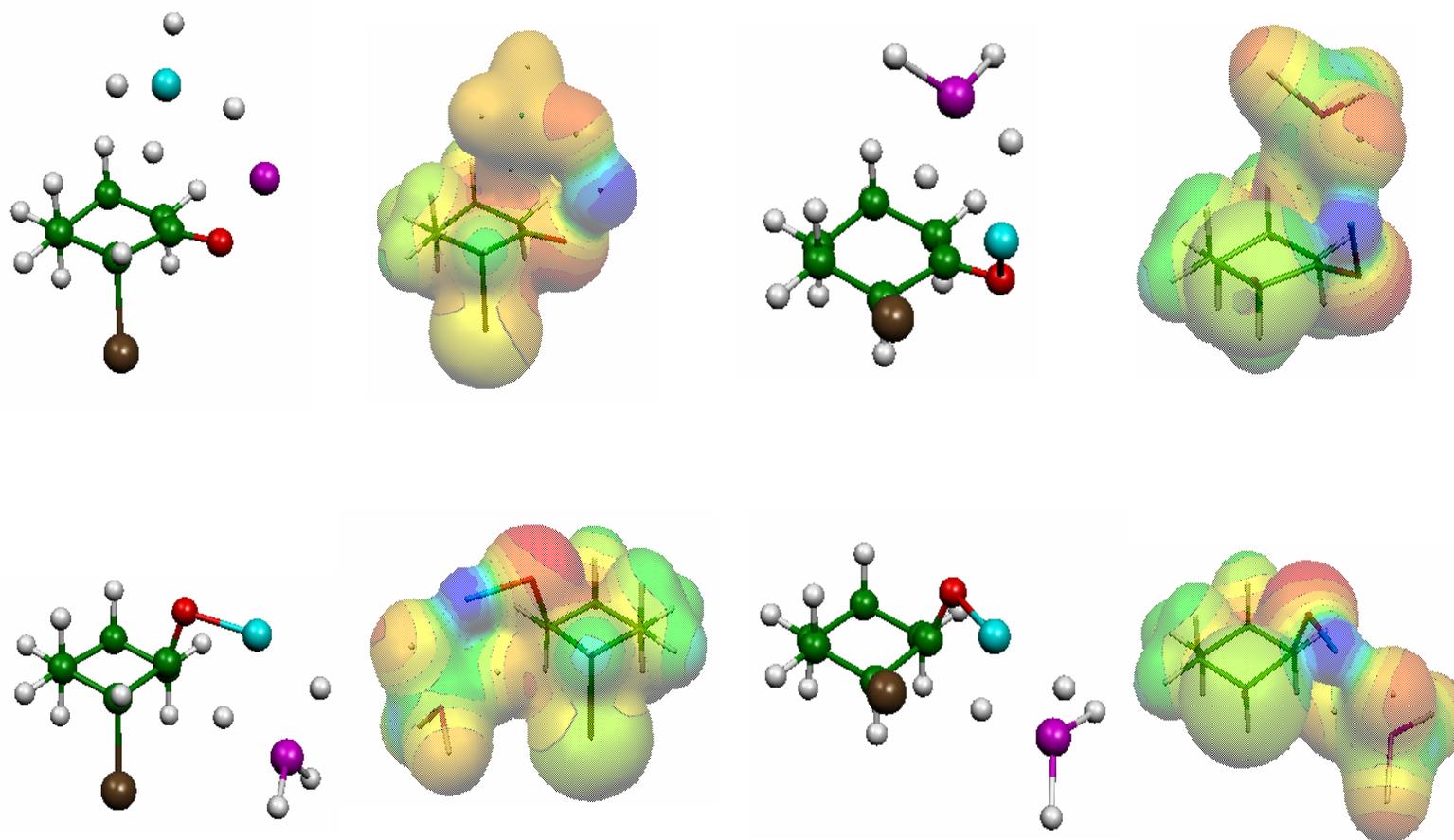
Figura 38. Representação do orbital LUMO dos conformeros de (8), calculados com o nível de teoria B3LYP/6-31++G(d,p). As linhas de contorno correspondentes à densidade eletrônica, compreendem valores entre 0,020 e 0,16 unidades atômicas.

Tabela 18. Efeito periplanar observado nos conformeros de (8), utilizando o método NBO (Natural Bond orbitals), (calculados a B3LYP/6-31++G(d,p)).

NBO doador	NBO aceptor	E (kcal/mol)
2-ax-bromocicloexanona		
Lóbulo inferior		
σ_{C2-Br}	$\pi_{C=O}^*$	7,45
σ_{C6-Hax}	$\pi_{C=O}^*$	10,2
Lóbulo superior		
σ_{C2-C3}	$\pi_{C=O}^*$	1,54
σ_{C5-C6}	$\pi_{C=O}^*$	2,31
σ_{C2-Heq}	$\pi_{C=O}^*$	0,51
σ_{C6-Heq}	$\pi_{C=O}^*$	-
2-eq-bromocicloexanona		
Lóbulo inferior		
σ_{C2-Hax}	$\pi_{C=O}^*$	7,68
σ_{C6-Hax}	$\pi_{C=O}^*$	8,69
Lóbulo superior		
σ_{C2-C3}	$\pi_{C=O}^*$	3,09
σ_{C5-C6}	$\pi_{C=O}^*$	2,96
σ_{C2-Br}	$\pi_{C=O}^*$	-
σ_{C6-Heq}	$\pi_{C=O}^*$	-

Observando os MPE (Figuras 39 e 40), vimos que realmente nos ETs II e VI o átomo de bromo está complexado ao átomo de sódio do complexo redutor-cetona. Esta interação é a mesma que observamos nos ETs da redução de (1)-(3), sendo responsável pelo favorecimento energético dos mesmos. A mesma interação é observada para os ETs IV e VIII, porém há um acréscimo de energia comparado aos anteriores devido principalmente à componente torcional, visto que os mesmos apresentam transferência de hidreto na face equatorial da carbonila.

O resumo esquemático de toda a discussão apresentada, correlacionando o equilíbrio conformacional do reagente, a formação dos ETs, bem como a contribuição de cada um deles na formação percentual dos produtos na mistura isomérica está apresentado na Figura 41.



Átomos: C ● Br ● O ● Na ● B ● H ○

Figura 39. Potenciais eletrostáticos calculados sobre a superfície molecular (valor da isodensidade igual a 0,01 a.u.), para os ETs bidentados de (8). Faixa de cores, em kcal/mol: Vermelho, mais negativo que -90; Laranja, entre -60 e -40; Amarelo escuro, entre -30 e -20; Amarelo claro, entre -10 e 10; Verde claro, entre 15 e 30; Verde escuro, entre 40 e 50; Azul claro, entre 90 e 100; Azul escuro, mais positivo que 140.

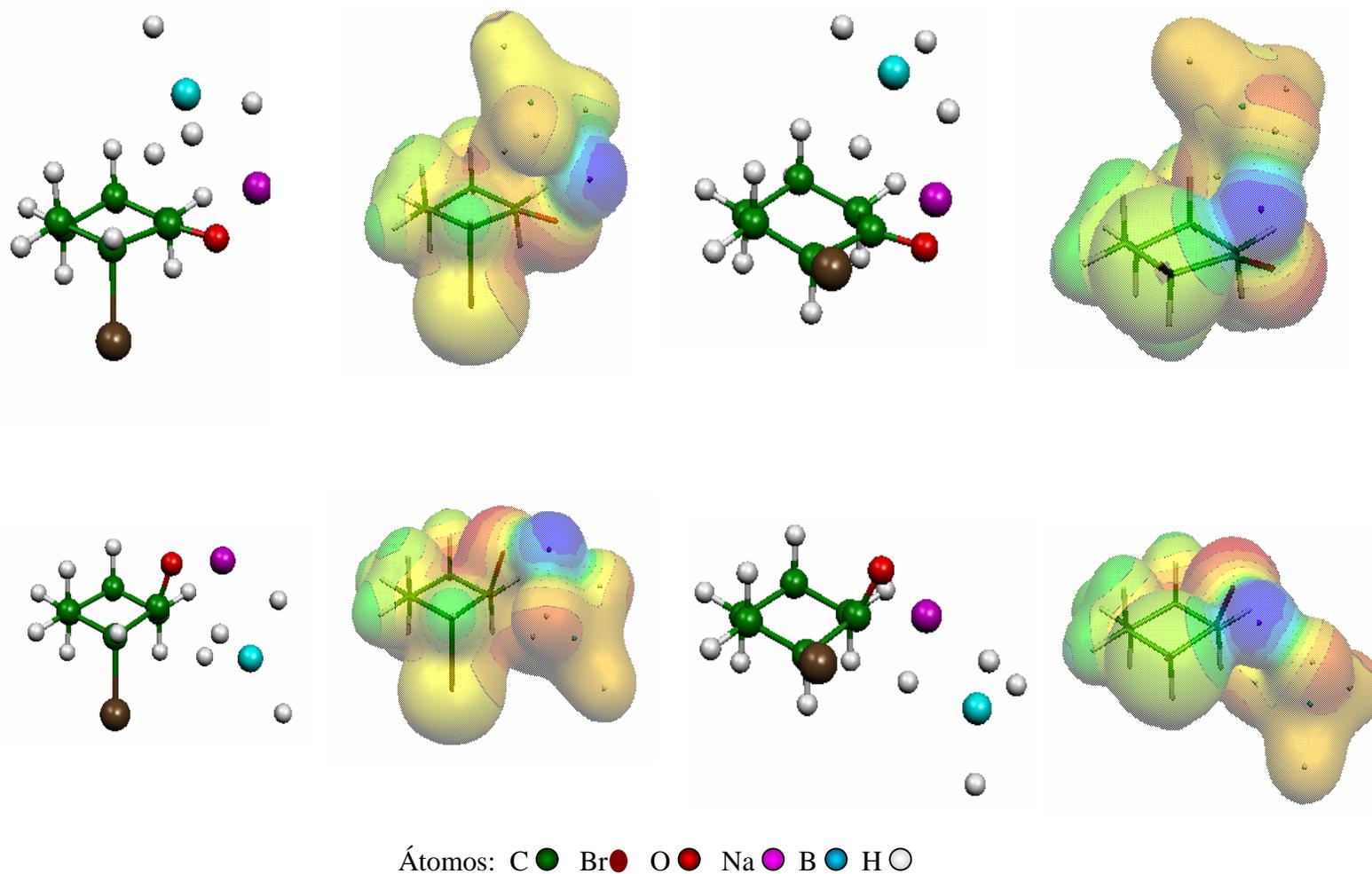


Figura 40. Potenciais eletrostáticos calculados sobre a superfície molecular (valor da isodensidade igual a 0,01 a.u.), para os ETs tridentados de (8). Faixa de cores, em kcal/mol: Vermelho, mais negativo que -90; Laranja, entre -60 e -40; Amarelo escuro, entre -30 e -20; Amarelo claro, entre -10 e 10; Verde claro, entre 15 e 30; Verde escuro, entre 40 e 50; Azul claro, entre 90 e 100; Azul escuro, mais positivo que 140.

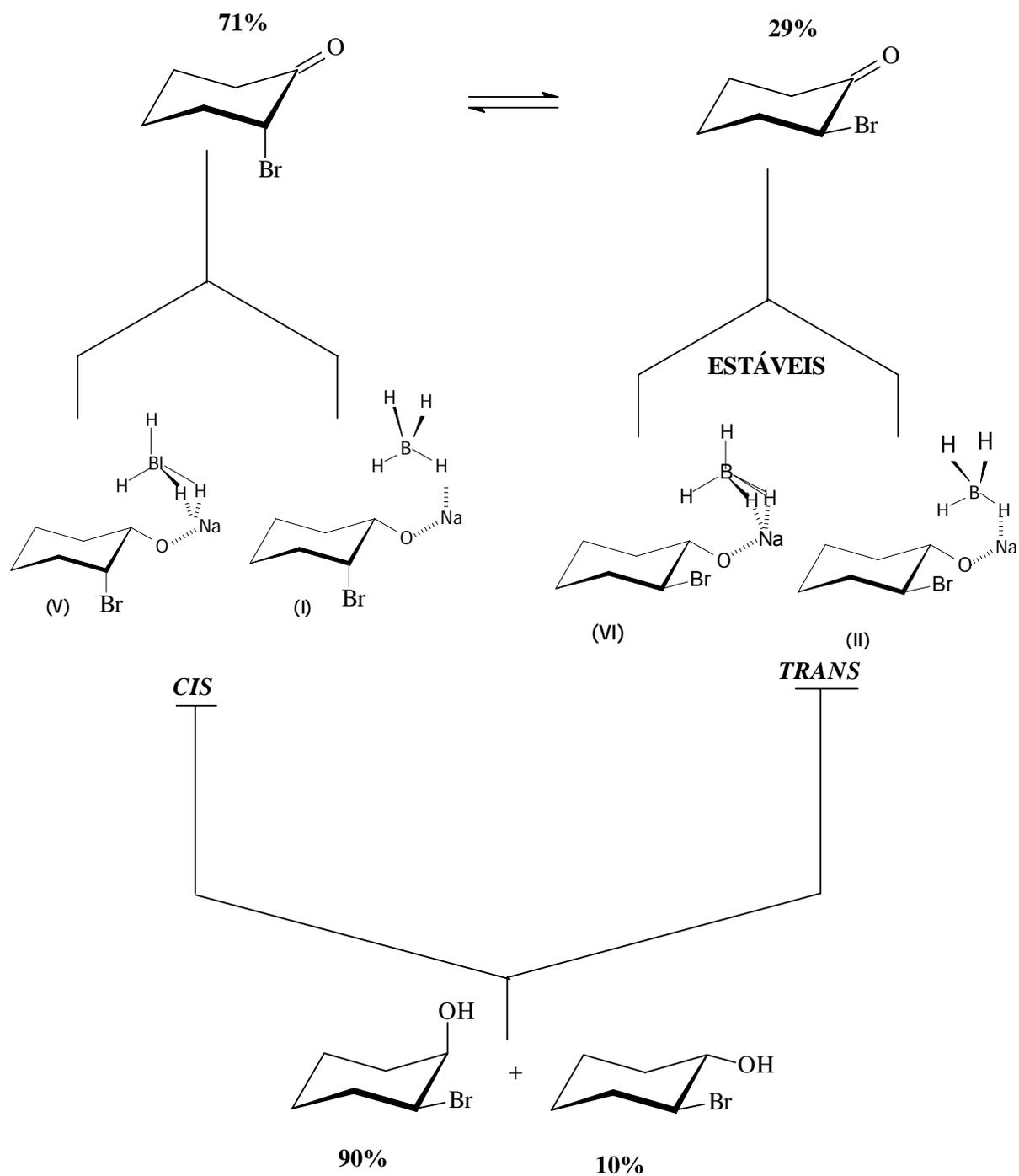


Figura 41. Resumo esquemático da formação percentual dos produtos na reação de redução de (8).

Analizamos também a contribuição das interações hiperconjugativas no favorecimento energético dos ETs presentes na redução de (6)-(8), bem como as principais interações que caracterizam os ET. Os dados estão compilados na Tabela 19. De acordo com os dados contidos na Tabela os ETs da redução de (6) não sofrem inversão significativa na preferência energética quando removemos todas as interações hiperconjugativas presentes. No caso dos ETs bidentados formados na redução de (7) observamos a inversão de estabilidade $IV > II > I$ para $I > II > IV$, favorecendo ainda mais a transferência de hidreto na axial. O mesmo ocorre nos ET Tridentados onde a ordem muda de $V > VIII$ para $VI > V$ (ambos com transferência de hidreto na axial). Nos ETs formados na redução de (8) ocorre a inversão energética em ambos, bi e tridentados, porém o isômero trans continuaria sendo o produto preferencial. Podemos concluir, a priori, que os efeitos hiperconjugativos são fatores secundários no processo de favorecimento energético nos ETs da redução dos referidos compostos halogenados, sendo os fatores torcionais os principais.

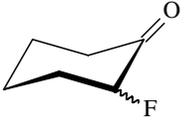
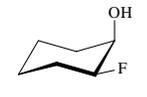
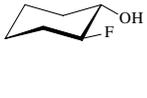
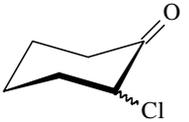
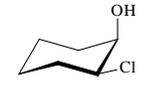
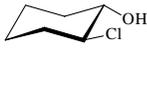
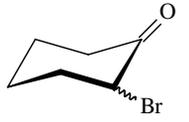
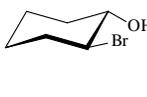
Para um melhor entendimento de todos os resultados teóricos-experimentais obtidos da redução dos compostos (1)-(8), os mesmos foram sintetizados e compilados na Tabela 20. A referida tabela correlaciona a percentagem de confôrmeros de cada cetona, razão de produtos formados e os principais fatores envolvidos na estereoseleção.

Tabela 19. Energias de interação via orbitais (kcal/mol) e de deleção (Hartrees), obtidas pelo método NBO (B3LYP/6-31++G(d,p)) para os ETs bi e tridentados da reação de redução dos compostos (6), (7) e (8) com NaBH₄.

NBO doador	NBO acceptor	Energia		
		(6)	(7)	(8)
(I)				
σ_{Al-H}^-	$\pi_{C=O}^*$	98,7	95,5	63,9
LP _x	LP _{Na} [*]	-	-	-
Energia de deleção		-594.505522237	-954.578271565	-3064.928104307
(II)				
σ_{Al-H}^-	$\pi_{C=O}^*$	102,3	98,9	63,8
LP _x	LP _{Na} [*]	-	-	30,0
Energia de deleção		-594.501391624	-954.577699579	-3116.771529169
(III)				
σ_{Al-H}^-	$\pi_{C=O}^*$	105,1	107,3	65,5
LP _x	LP _{Na} [*]	-	-	-
Energia de deleção		-594.483306184	-954.554855764	-3117.862548925
(IV)				
σ_{Al-H}^-	$\pi_{C=O}^*$	112,0	109,7	61,5
LP _x	LP _{Na} [*]	-	-	28,8
Energia de deleção		-594.489146053	-954.569695276	-3116.956669935
(V)				
σ_{Al-H}^-	$\pi_{C=O}^*$	100,9	99,7	70,2
LP _x	LP _{Na} [*]	-	-	-
Energia de deleção		-594.302646865	-954.370255965	-3018.272881411
(VI)				
σ_{Al-H}^-	$\pi_{C=O}^*$	103,2	106,8	68,5
LP _x	LP _{Na} [*]	-	-	29,6
Energia de deleção		-594.310392611	-954.375564611	-3064.889221947
(VII)				
σ_{Al-H}^-	$\pi_{C=O}^*$	98,7	104,3	65,9
LP _x	LP _{Na} [*]	-	-	-
Energia de deleção		-586.480933331	-950.043383301	-3064.915817070
(VIII)				
σ_{Al-H}^-	$\pi_{C=O}^*$	101,8	97,4	67,7
LP _x	LP _{Na} [*]	-	-	28,7
Energia de deleção		-586.300303994	-949.898388300	-3064.899919468

Tabela 20. Síntese dos resultados teóricos-experimentais obtidos através da redução de (1)-(8).

Cetona	% no equilíbrio ^a		Preferência ao ataque axial no plano π -carbonílico devido aos fatores tensionais	Preferência energética e torcional concordantes	Complexação M(Li/Na)-Z no ET	Produtos	% produtos ^b (experimental)		Efeito(s) determinante(s) na formação dos produtos
	ax	eq					<i>cis</i>	<i>trans</i>	
	85	15	sim	não	sim	 	80	20	1°-equilíbrio conformacional da cetona gerando diferentes ETs. 2°- complexação metal-subst. No ET.
	28	72	sim	não	sim	 	67	33	1°-equilíbrio conformacional da cetona gerando diferentes ETs. 2°- complexação metal-subst. No ET.
	92	8	sim	não	sim	 	85	15	1°-equilíbrio conformacional da cetona gerando diferentes ETs. 2°- complexação metal-subst. No ET.
	22	78	sim	sim	não	 	32	68	1°-equilíbrio conformacional da cetona gerando diferentes ETs. 2°- tensão torcional nos ETs.
	4	96	sim	sim	não	 	38	62	1°-equilíbrio conformacional da cetona gerando diferentes ETs. 2°- tensão torcional nos ETs.

Cetona	% no equilíbrio ^a		Preferência ao ataque axial no plano π -carbonílico devido aos fatores tensionais	Preferência energética e torcional concordantes	Complexação M(Li/Na)-Z No ET	Produtos	% produtos ^b (experimental)		Efeito(s) determinante(s) na formação dos produtos
	ax	eq					<i>cis</i>	<i>trans</i>	
	17	83	sim	sim	não	 	50	50	1º-equilíbrio conformacional da cetona gerando diferentes ETs. 2º- tensão torcional nos ETs. 3º- balanço energético entre vários ETs formados.
	45	55	sim	Sim	não	 	68	32	1º- tensão torcional nos ETs. 2º- balanço energético entre vários ETs formados.
	71	29	sim	sim	sim	 	90	10	1º-equilíbrio conformacional da cetona gerando diferentes ETs. 2º- complexação metal-subst. no ET. 3º- tensão torcional nos ETs.

^a Percentagens dos conformêros medidos em CDCl₃ [60].

^b Percentagens dos produtos da redução com LiAlH₄ (NaBH₄) em THF.

Conclusões

6. Conclusões

Os compostos, na sua maioria, foram sintetizados com bons rendimentos sendo posteriormente caracterizados por meio da RMN de ^1H e de ^{13}C .

Os cálculos computacionais foram aplicados com êxito ao modelo do ET apresentado na literatura para a reação de redução da cicloexanona com LiAlH_4 . A existência de ETs distintos para este tipo de reação mostrou ser eficaz na previsão da estereosseletividade da reação de redução. O mecanismo proposto para a redução com LiAlH_4 foi aplicado com sucesso nas reações com o NaBH_4 , sendo este último inédito na literatura. Tanto fatores tensionais como energéticos nos ETs foram avaliados teoricamente esclarecendo a importância dos mesmos na razão dos produtos formados. Modelos clássicos baseados em fatores tensionais na estabilização dos ETs, propostos por Felkin-Anh e Cieplak, foram insuficientes na previsão da estereosseletividade na redução de alguns compostos. Fatores eletrônicos envolvendo interações entre orbitais e potenciais eletrostáticos foram decisivos na compreensão da preferência energética de determinados ETs em relação a outros, visto que para alguns compostos a preferência energética contrastou com a tensional.

O equilíbrio conformacional da cetona de partida bem como o isomerismo presente na molécula do redutor mostraram ser de fundamental importância para a formação dos ETs e consequente razão de produtos, pois cada conformero do reagente interage com cada isômero do redutor levando à formação de oito estruturas de ET para cada composto. A natureza do grupo substituinte também mostrou ter papel importante na preferência energética dos ETs, visto que cada um deles apresenta características próprias, gerando diferentes efeitos na estabilização dos ETs.

Assim, a realização deste trabalho mostrou que a estereosseletividade desta série de cicloexanonas 2-monossustituídas frente a um redutor metálico (LiAlH_4 e NaBH_4) é dependente do equilíbrio conformacional do reagente e da

natureza do grupo substituínte, os quais proporcionarão condições diferenciadas na formação dos ETs e na conseqüente razão dos produtos.

Referências

7. Referências

- [1] (a) Eliel, E. L.; Senda, Y. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 2411. (b) Eliel E. L.; Rerick, M. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 1367.
- [2] Ashby, E. C.; Boone, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 5524.
- [3] a) Cherest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2199; b) Anh, N. T.; Eisenstein, O. *Nouv. J. Chim.* **1977**, *1*, 61.
- [4] Cieplak, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4550.
- [5] Cieplak, A. S.; Tait, B.; Johnson, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8447.
- [6] Wu, Y. D.; Tucker, J. A.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5018.
- [7] Park, K. K.; Sim, W. J.; Park, J. W. *Journal of Inclusion Phenomena and Molecular Recognition in Chemistry* **1997**, *27*, 41,
- [8] Frenking, G.; Köhler, K. F.; Reetz, M. T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1146.
- [9] Tomoda, S.; Senju, T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3871.
- [10] Tomoda, S.; Senju, T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 5303.
- [11] Tomoda, S.; Senju, T. *Chem. Commun.* **1999**, 423.
- [12] Tomoda, S.; Senju, T. *Chem. Commun.* **1999**, 621.

[13] Tomoda, S.; Senju, T.; Kawamura, M.; Ikeda, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5396.

[14] Tomoda, S. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1243.

[15] Luibrand, R. T.; Taigounov, I. R.; Toigounov A. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7254.

[16] Young, D. *Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real World Problems*. John-Wiley & Sons, New York, NY **2001**.

[17] Grant, G. H.; Richards, W. G. *Computational Chemistry*. Ed. Oxford University Press Inc. New York, **1995**.

[18] <http://www.ccl.net/cca/documents/basis-sets/basis.html>. Acessado em 18/05/2004 às 13h. e 35 min.

[19] Hehre, W. J.; Stewart, R. F.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1969**, *51*, 2657

[20] Binkley, J. S.; Pople, J. A.; Hehre, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 939.

[21] Ditchfield, R.; Hehre, W. J.; Pople, A. J. *J. Chem. Phys.* **1971**, *54*, 724.

[22] McLean, A. D.; Chandler, G. S. *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 5639.

[23] Dunning, T. H. Jr. *J. Chem. Phys.* **1989**, *90*, 2.

[24] Peterson, K. A.; Woon D. E.; Dunning, T. H. Jr. *J. Chem. Phys.* **1994**, *100*, 10.

[25] D. E. Woon; T. H. Dunning Jr. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1358.

[26] Weinhold, F.; Landis, C. R. *Chemistry Education: Research and Practice in Europe*. Vol 2, No. 2. 2001.

[27] Weinhold, F.; Landis, C. R. *Valency and Bonding. A Natural Bond Orbital Donor-Acceptor Perspective*. Cambridge University Press. Cambridge, 2005.

[28] Bocca, C. C.; Pontes, R. M.; Basso, E. A. *J.Mol. Struc.-THEOCHEM*. 2004, 710, 105.

[29] Bocca, C. C.; Düsman, L. T.; Basso, E. A.; Sarragiotto M. H. *Journal of Molecular Structure*. 2005, 754, 45.

[30] Bocca C. C.; Gauze, G. F.; Basso, E. A. *Chem. Phys. Letters*. 2005, 413, 434.

[31] Bocca C. C.; Fiorin, B. C.; Basso, E. A.; Santos, F. P.; Tormena, C. F. *Journal Phys. Chem. A*, 2006, 110, 9100.

[32] Hehre, W. J. *A Guide to Molecular Mechanics and Quantum Chemical Calculations*. Wavefunction, Inc., Irvine, CA, USA. 2003.

[33] Scrocco, E.; Tomasi, J. *In Topics in Current Chemistry*, Vol. 42; Springer-Verlag: Berlin, 1973.

[34] Politzer, P.; Daiker, K. C. *In the Force Concept in Chemistry*; Deb, B. M., ED.; Van Nostrand Reinhold: New York, Chap. 6. 1981.

[35] Pathak, R. K.; Grade, S. R. *J. Chem. Phys*. 1990, 93, 1770.

[36] Politzer, P.; Truhlar, D. G. *Eds. Chemical Application of Atomic and Molecular Electrostatic Potentials*; Plenum Press: New York, 1981.

[37] Scrocco, E.; Tomasi, J. *Adv. Quantum Chem* 1978, 11, 115.

[38] Politzer, P.; Murray, J. S. *In Reviews in Computational Chemistry*, Vol. 2; Lipkowitz, K. B.; Boyd, D. B., Eds.; VCH Publishers: New York, Chap. 7. 1991.

[39] Weinstein, H.; Osman, R.; Green, J. P.; Topiol, S. *In Chemical Applications of Atomic and Molecular Electrostatic Potentials*; Politzer, P.; Truhlar, D. G., Eds.; Plenum Press: New York, Chap. 14. 1981.

[40] Politzer, P.; Laurence, P. R.; Jayasuriya, K. *Env. Health Persp.* 1985, 61, 191.

[41] Politzer, P.; Murray, J. S. *In Theoretical Biochemistry and Molecular Biophysics: A Comprehensive Survey*, Vol. 2; Beveridge, D. L.; Lavery, R., Eds.; Adenine Press: Schenectady, NY, Chap. 13. 1990.

[42] Murray, J. S.; Paulsen, K.; Politzer, P. *Proc. Indian Acad. Sci. (Chem Sci)* 1994, 106, 267.

[43] Naray-Szabo, G.; Ferenczy, G. G. *Chem. Rev.* 1995, 95, 829.

[44] Murray, J. S.; Politzer, P. *In Molecular Orbital Calculations for Biological Systems*; Shapes, A. M., Ed. Oxford University Press: New York, Chap. 3. 1998.

[45] Perrin, D.D; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R. *Purification of Laboratory Chemistry*. Pergamon Press, Oxford. 1983.

- [46] Vogel, A. I. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*. Longman Scientific & Technical, 5 Ed., New York. 1994.
- [47] Schneider, H. J.; Hoppen, V.; *Tetrahedron Lett.*, 1974, 7, 579.
- [48] Newkome, G. R.; Fishel, D. L. *J. Org. Chem.* 1966, 31, 677.
- [49] Scholz, D. *Synthesis.*, 1983, 944.
- [50] Bernard, C.; Maurette, M. T.; Latters, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1976, 145.
- [51] Liotta, D.; Zima, G.; Barnum, C.; Saindane, M. *Tetrahedron Lett.*, 1980, 21, 3643.
- [52] Holland, M. A. G. L. "*Dissertação de Mestrado*", USP, 1984.
- [53] Catálogo Aldrich 2005-2006.
- [54] a) Malosh, C. F.; Ready, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* 2004. 126(33), 10240. b) White, J. D.; Gupta, D. N. *J. Amer. Chem. Soc.* 1968. 6171.
- [55] Wittig, G.; Mayer, U. *Ber.* 1963. 335.
- [56] Allinger, J.; Allinger, N. L. *Tetrahedron.* 1958, 2, 64.
- [57] Mousseron, M.; Jullian, J.; Jolchine, Y. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1976, 19, 145.
- [58] Frisch, M.J. et al. *GAUSSIAN 98*, Revision A.11.2, Gaussian Inc., Pittsburgh, PA, 2001.
- [59] Politzer, P.; Murray, J.S.; Concha, M.C. *Int. J. Quantum Chem.* 2002, 88, 19.

[60] Flükiger, P.; Lüthi, H.P.; Portmann, S.; Weber, J. MOLEKEL 4.3, Swiss Center for Scientific Computing, Manno (Switzerland), 2000-2002.

[61] Portmann, S.; Lüthi H. P. MOLEKEL: *An Interactive Molecular Graphics Tool*. CHIMIA, 2000, 54, 766.

[62] Schaftenaar G.; Noordik, J.H. *J. Comput. Aid. Mol. Design*. 2000, 14, 123.

[63] Yadav, V. K.; Jeyaraj, D. A.; Balamurugan, R. *Tetrahedron*. 2000, 56, 7581.

[64] a) Eliel, E. L.; Allinger, N. L.; Angyal, S. J.; Morrison, G. A. *Conformational Analysis*; Interscience: New York, NY, 1965. b) Eliel, E. L. *Chem. Ind.* 1959, 568.

[65] Basso, E. A.; Lambert, J. B.; Kaiser, C.; Rittner, R. *J.Org. Chem.* 1993, 58, 7865.

[66] Lide, D. R. *CRC Handbook of Chemistry and Physics*. CRC Press, Inc. 74th Edition, 1993-1994.

Anexo - I
Espectros de RMN

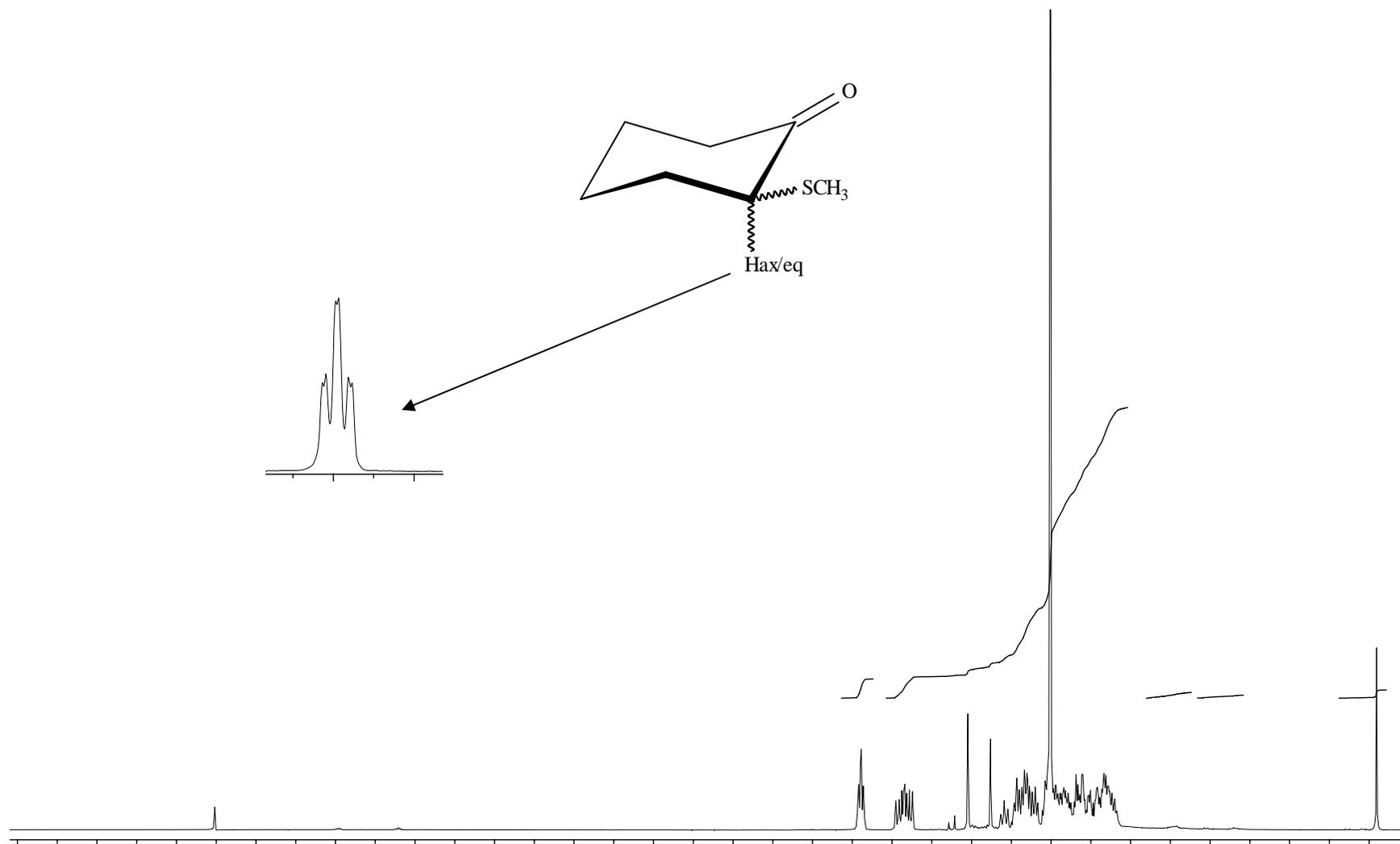


Figura 1a. Espectro de RMN de ¹H a 300 MHz da 2-metiltiocicloexanona em CDCl₃.

3.2
ppm

3.1

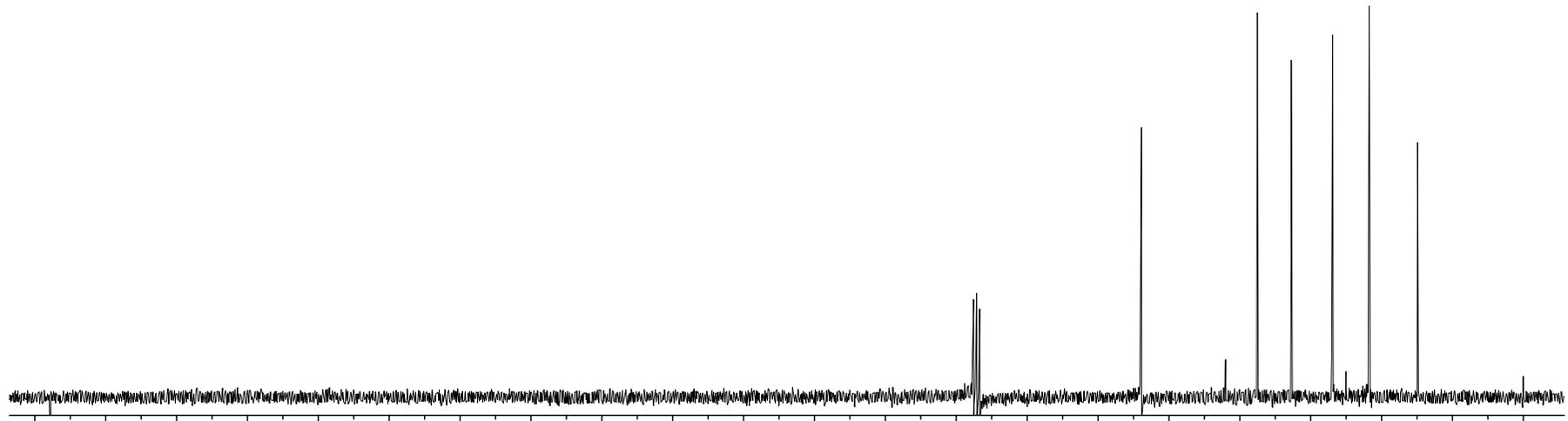


Figura 1b. Espectro de RMN de ¹³C a 75 MHz da 2-metiltiocicloexanona em CDCl₃.

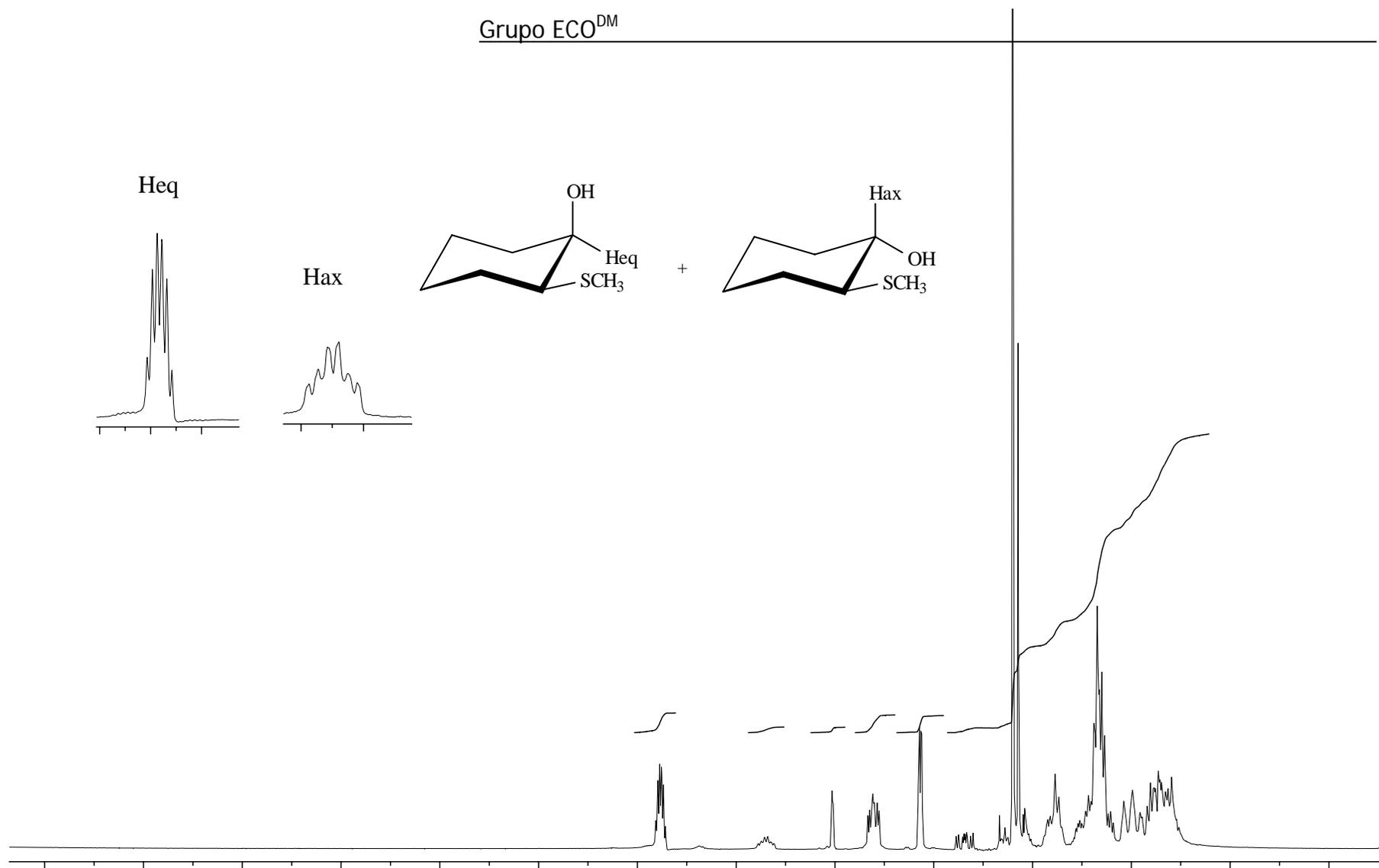


Figura 4.10 Espectro de RMN de ¹H a 300 MHz de 2-metilciclohexanol em CDCl₃.
 4.0 ppm 3.9 ppm 3.8 ppm 3.4 ppm 3.3 ppm

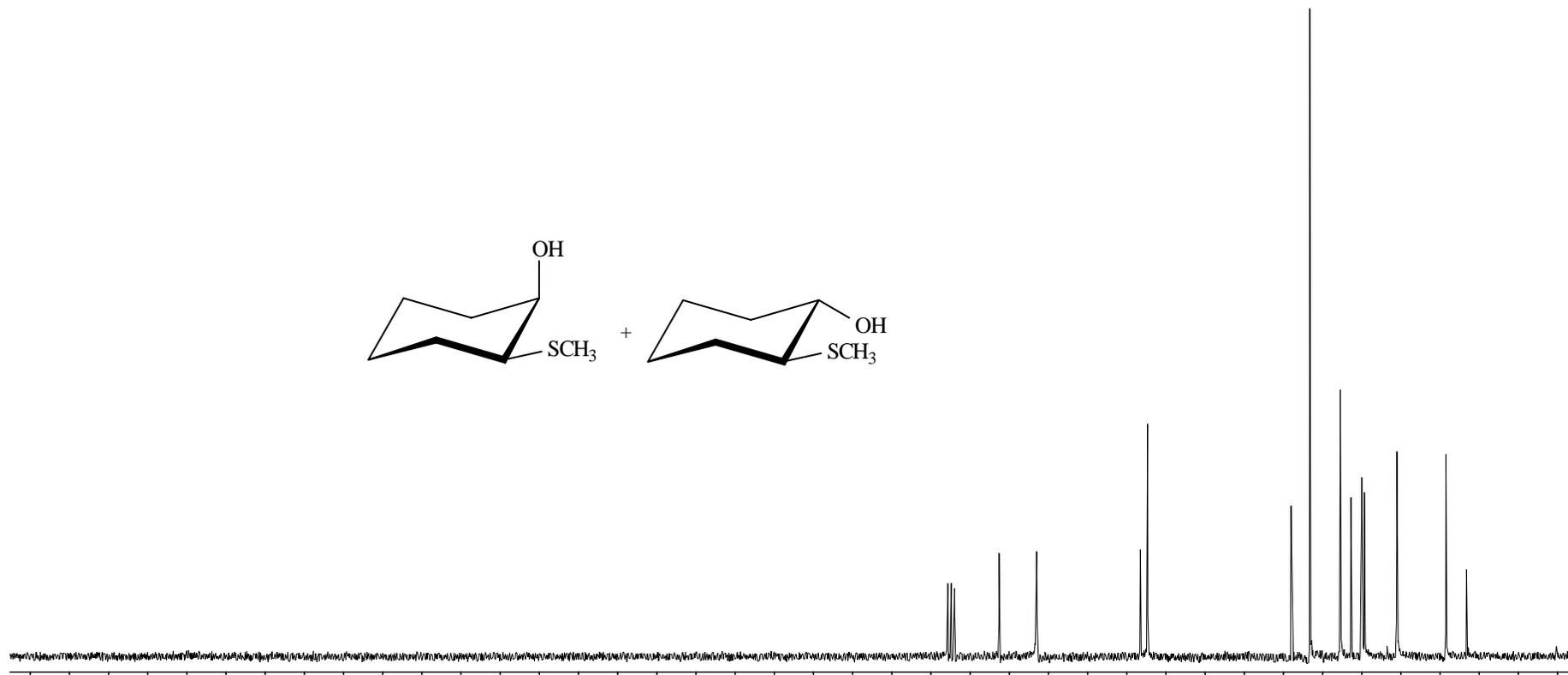


Figura 1d. Espectro de RMN de ¹³C a 75 MHz do 2-metiltiocicloexanol em CDCl₃.

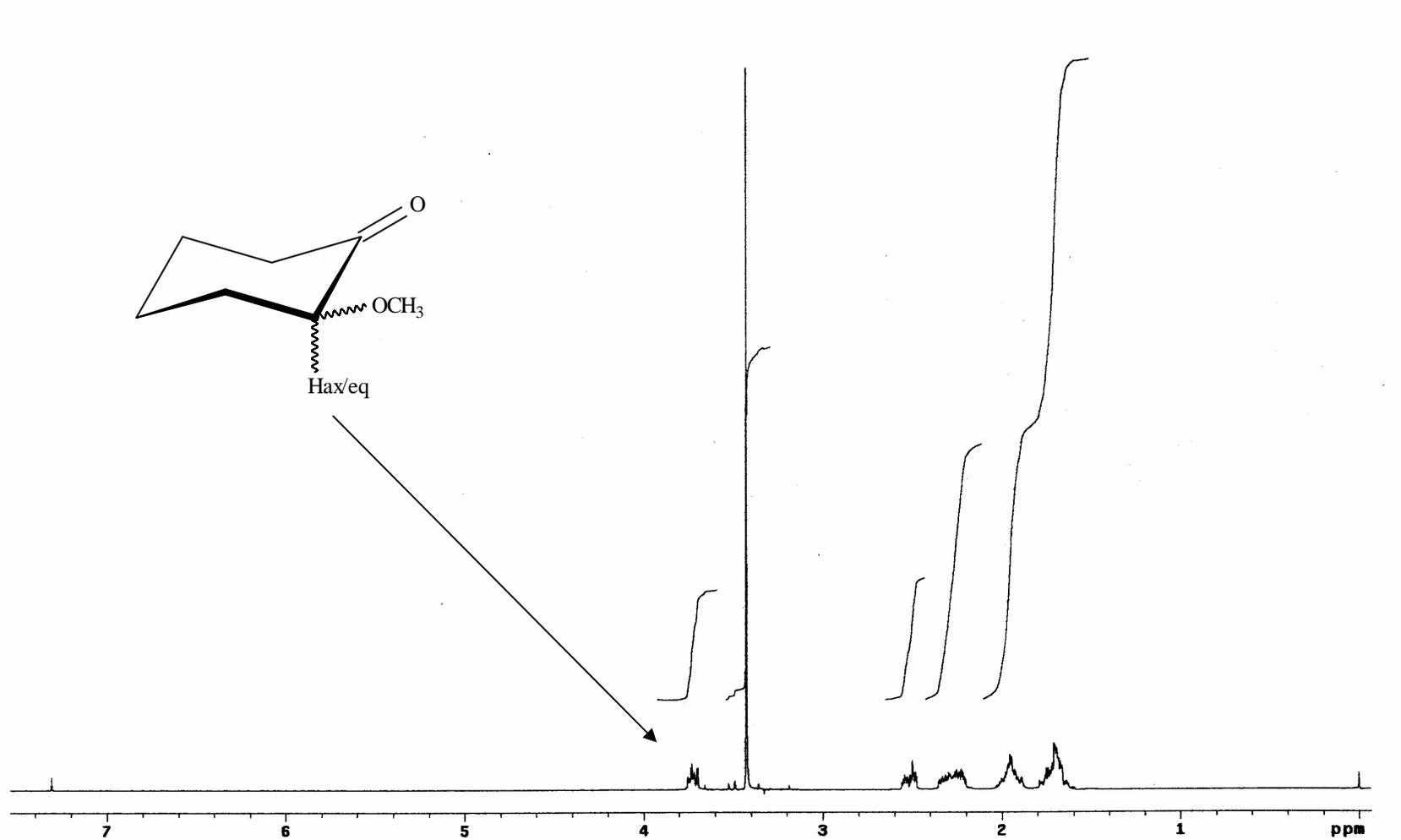


Figura 2a. Espectro de RMN de ¹H a 300 MHz da 2-metóxicicloexanona em CDCl₃.

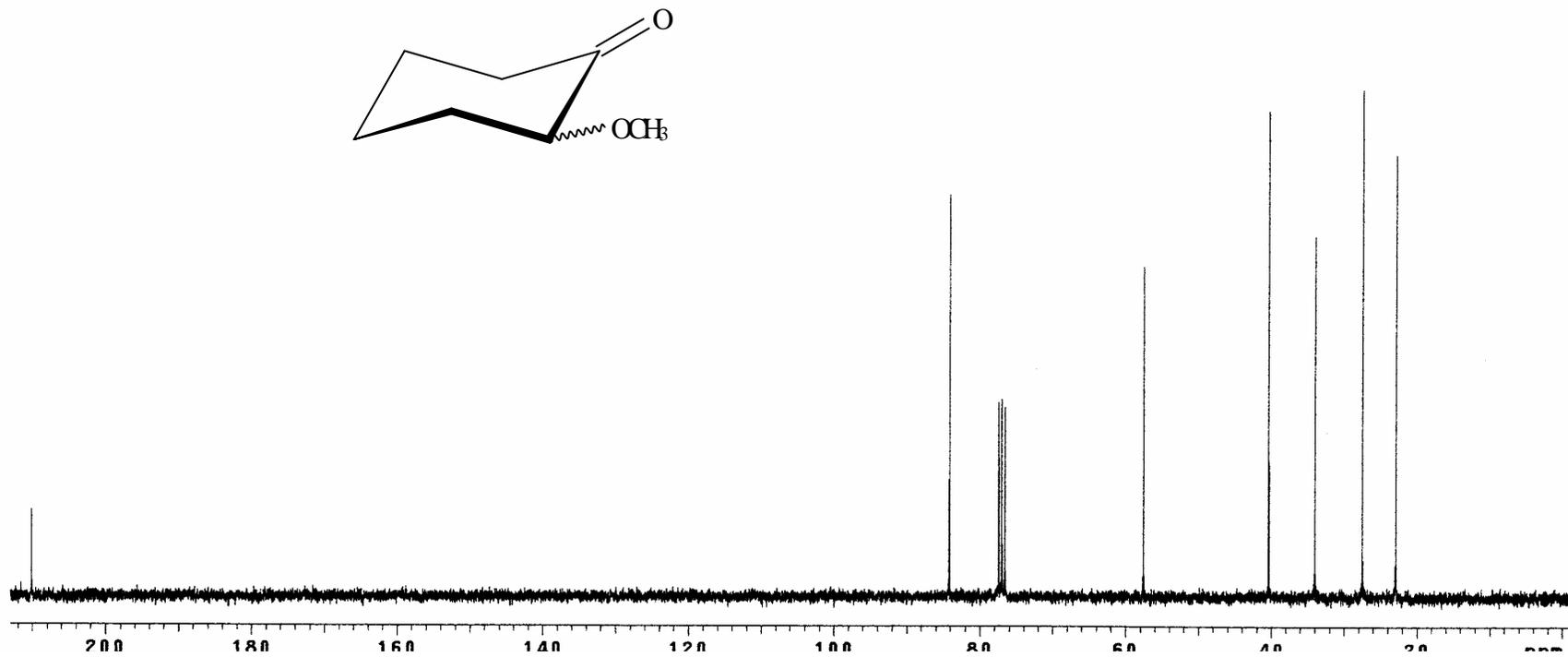


Figura 2b. Espectro de RMN de ¹³C a 75 MHz da 2-metóxicicloexanona em CDCl₃.

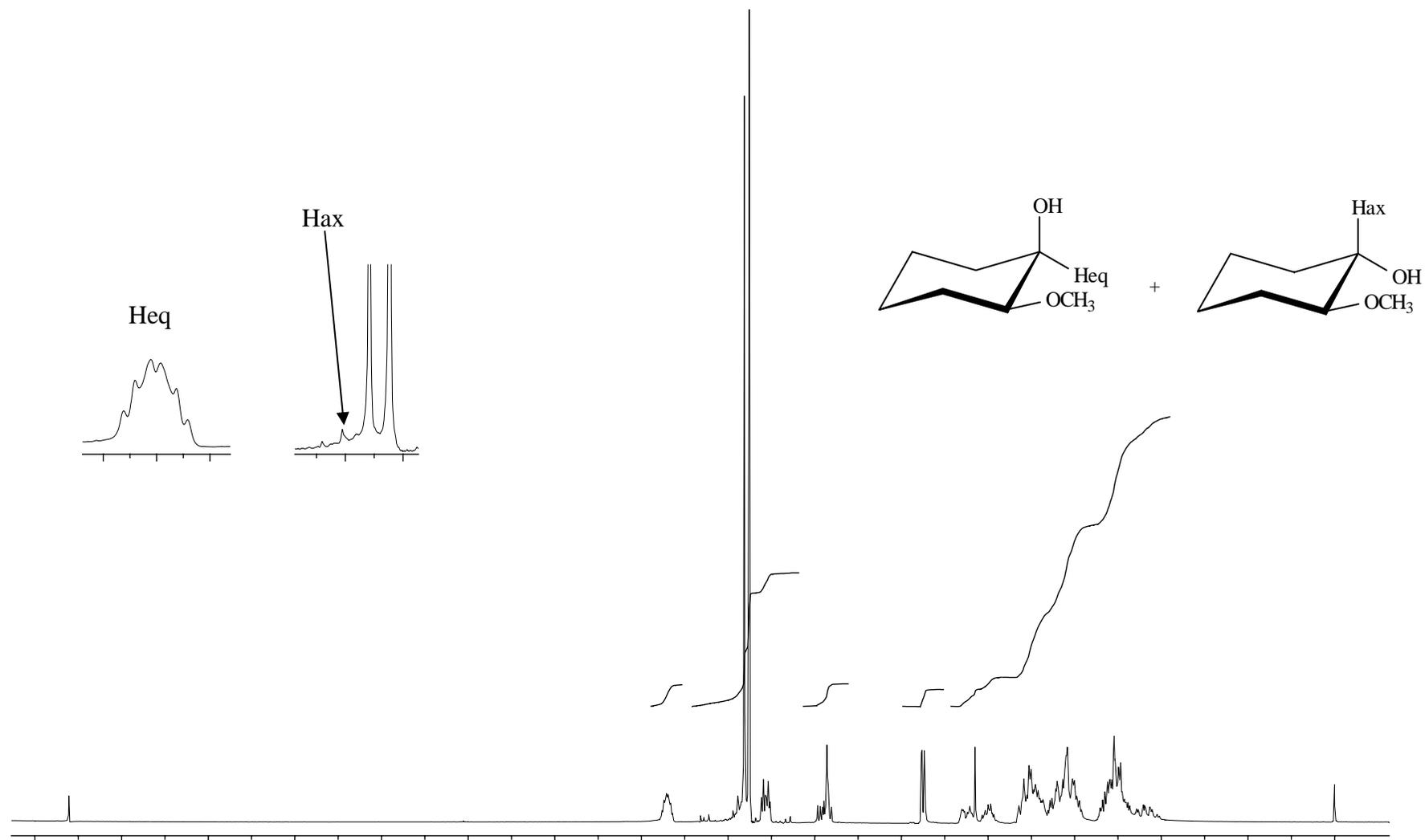


Figura 2c. Espectro de RMN de ¹H a 300 MHz do 2-metóxicicloexanol em CDCl₃.

3.85
ppm

3.44 3.36
ppm

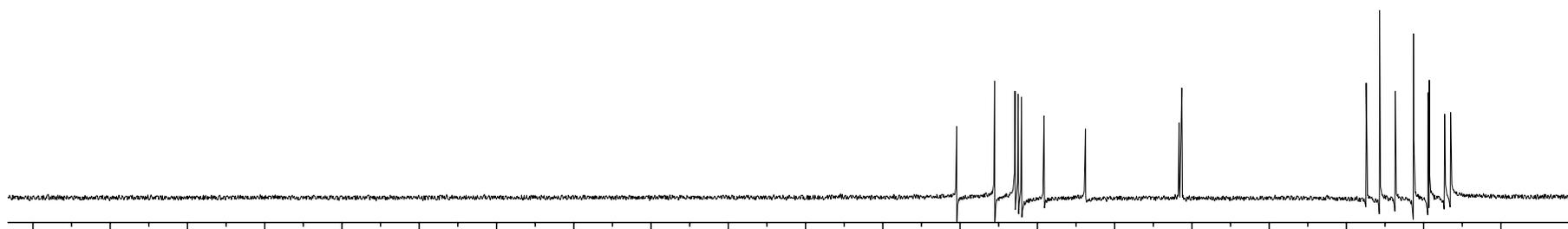
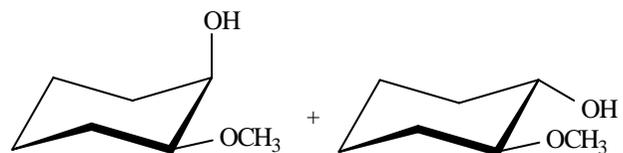


Figura 2d. Espectro de RMN de ¹³C a 75 MHz do 2-metóxicicloexanol em CDCl₃.

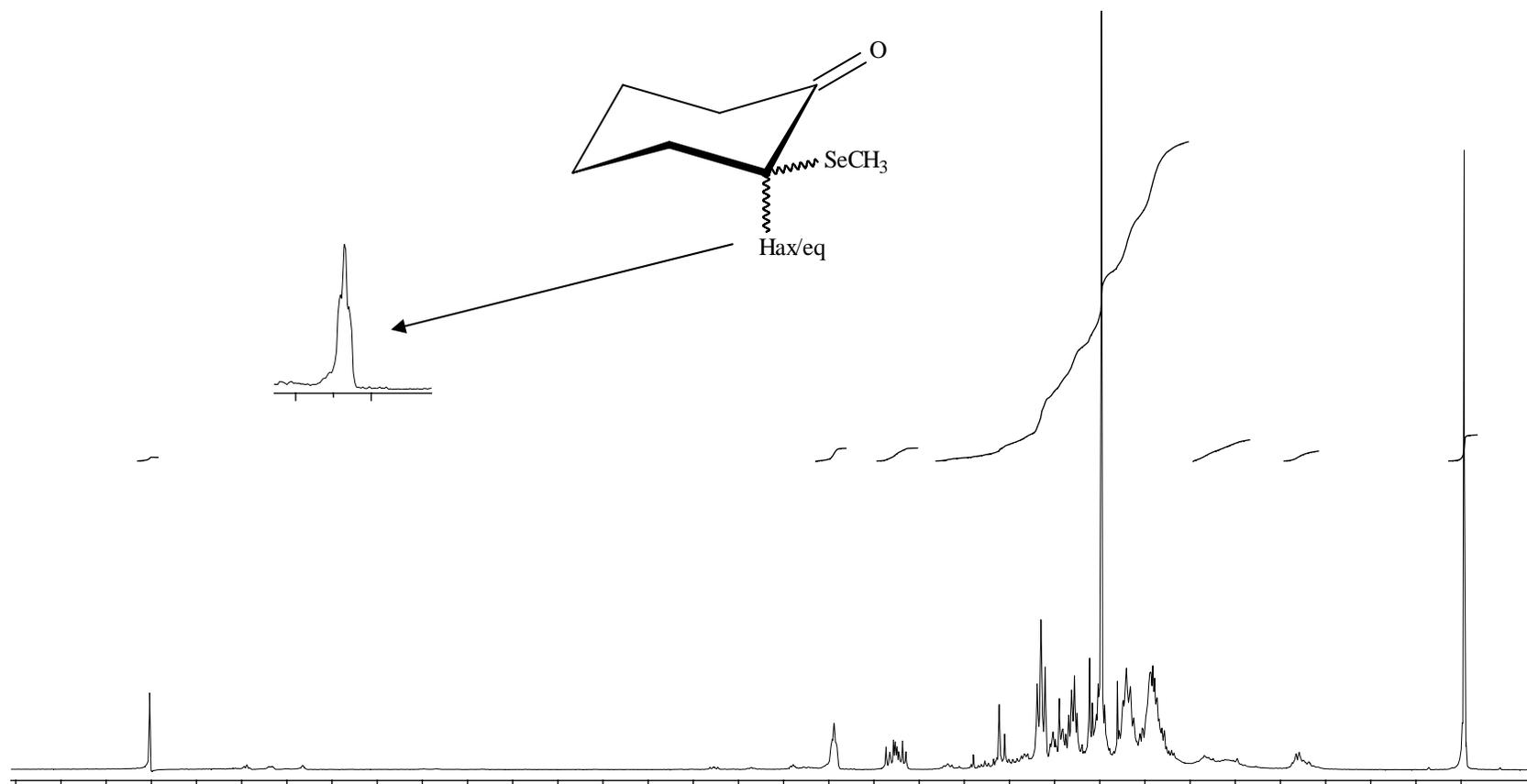


Figura 3a. Espectro de RMN de ¹H a 300 MHz da 2-metilseleniocicloexanona em CDCl₃.

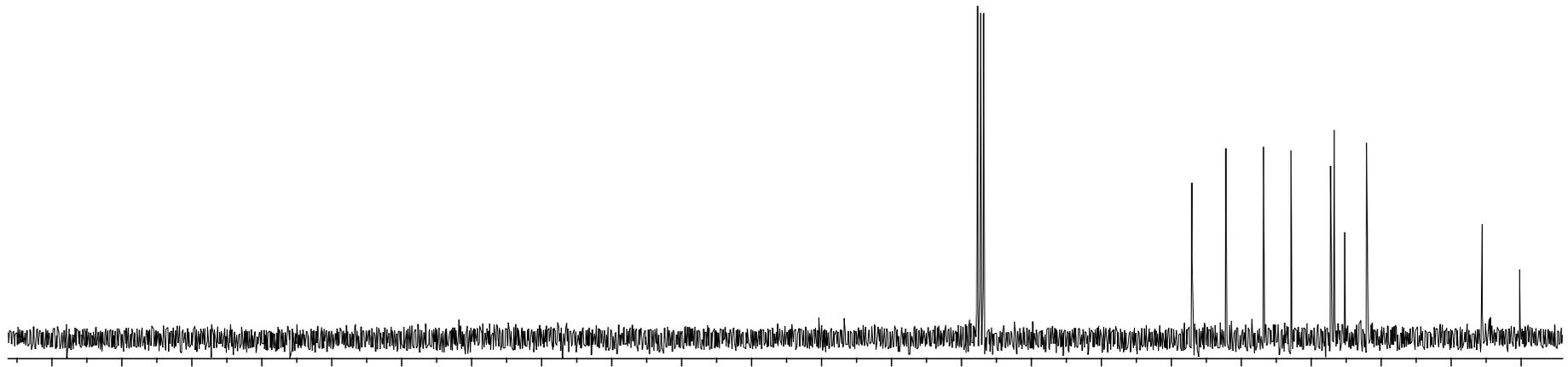
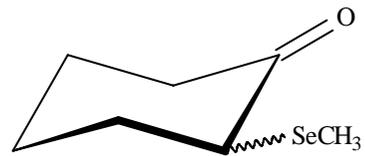


Figura 3b. Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz da 2-metilseleniocicloexanona em CDCl_3 .

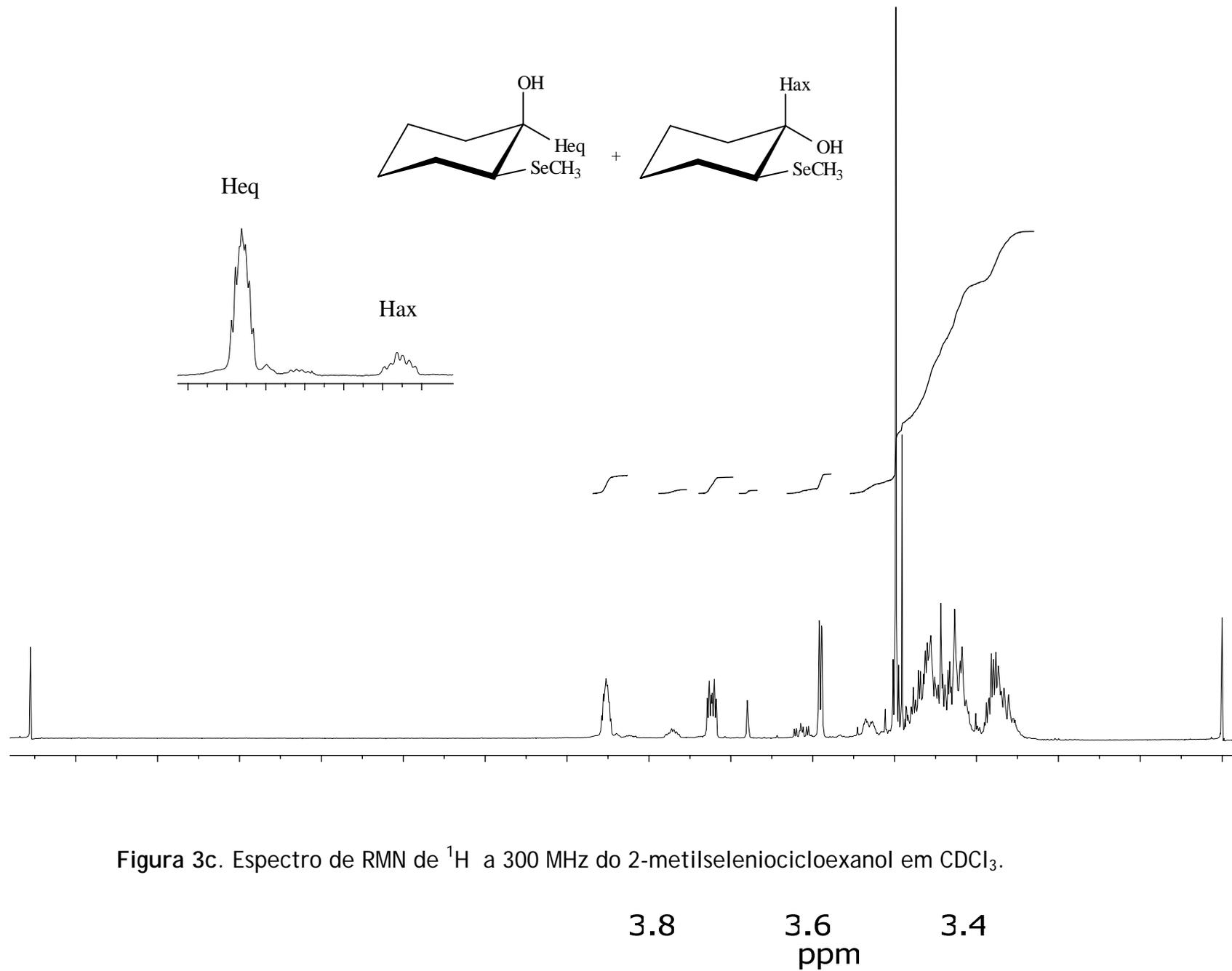


Figura 3c. Espectro de RMN de ¹H a 300 MHz do 2-metilseleniocicloexanol em CDCl₃.

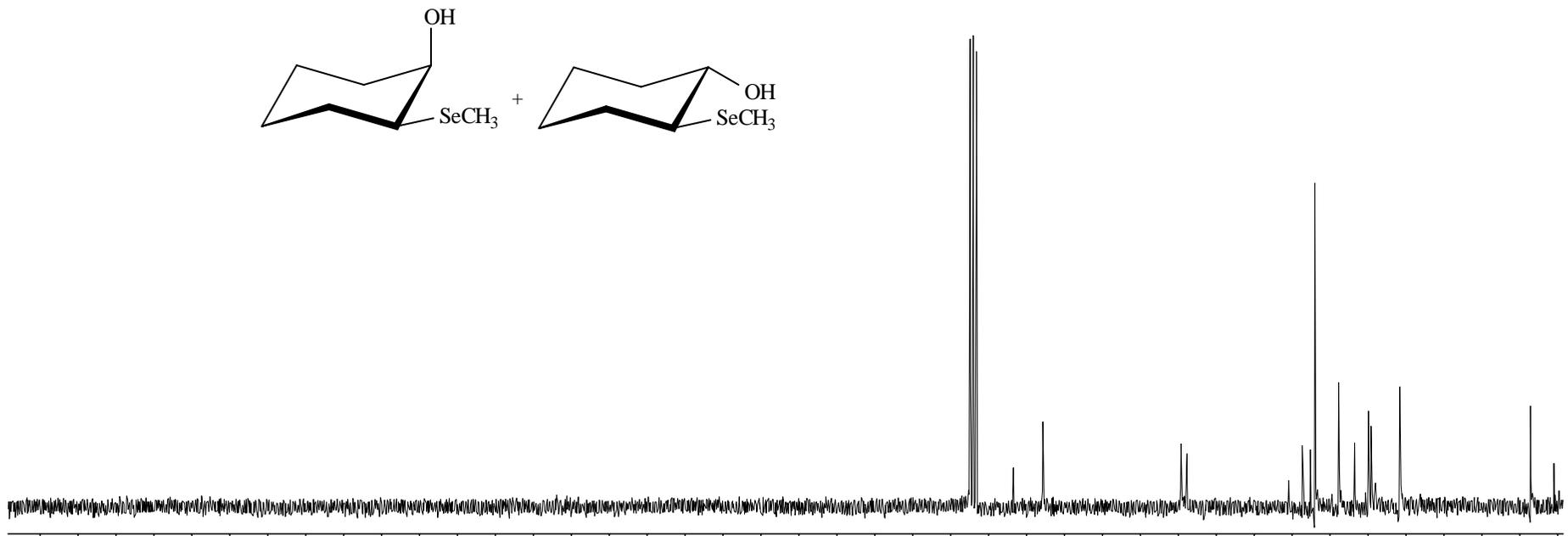


Figura 3d. Espectro de RMN de ¹³C a 75 MHz do 2-metilseleniocicloexanol em CDCl₃.

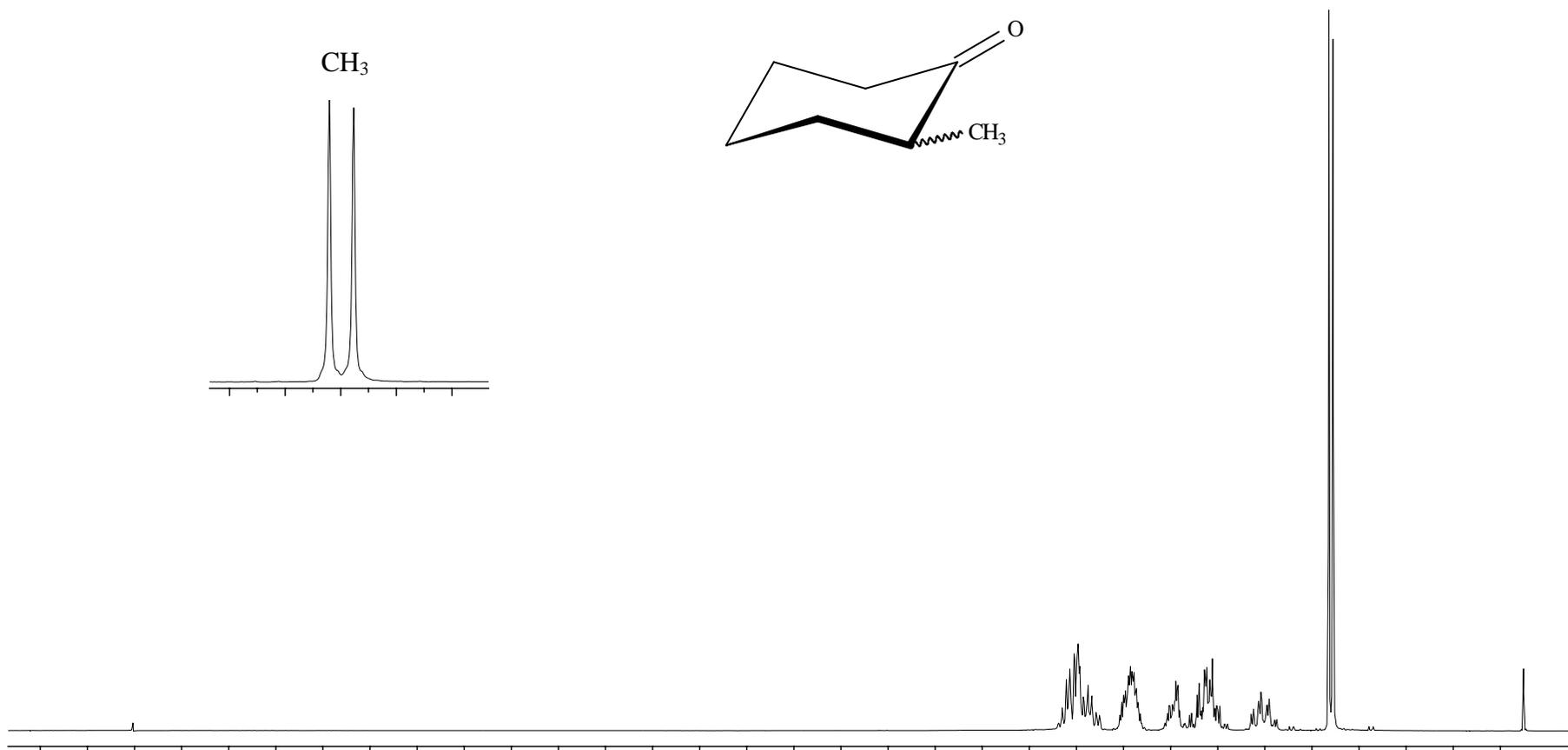


Figura 4a. Espectro de RMN de ¹H a 300 MHz da 2-metilcicloexanona em CDCl₃.

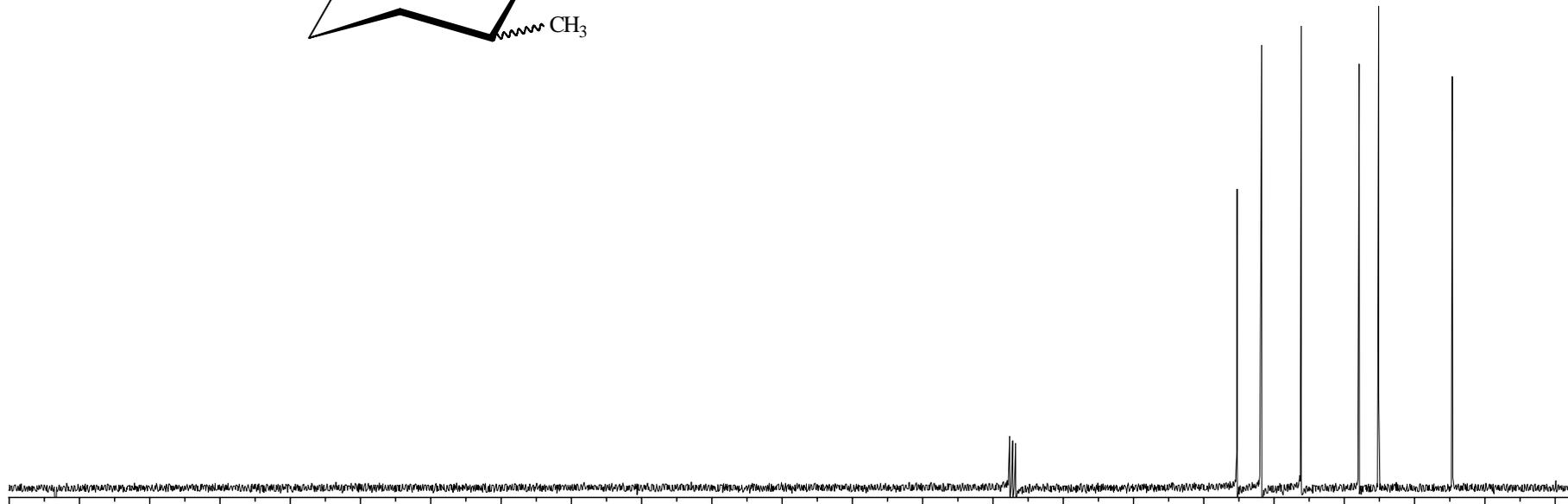
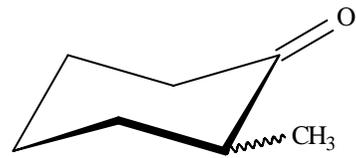


Figura 4b. Espectro de RMN de ¹³C a 75 MHz da 2-metilcicloexanona em CDCl₃.

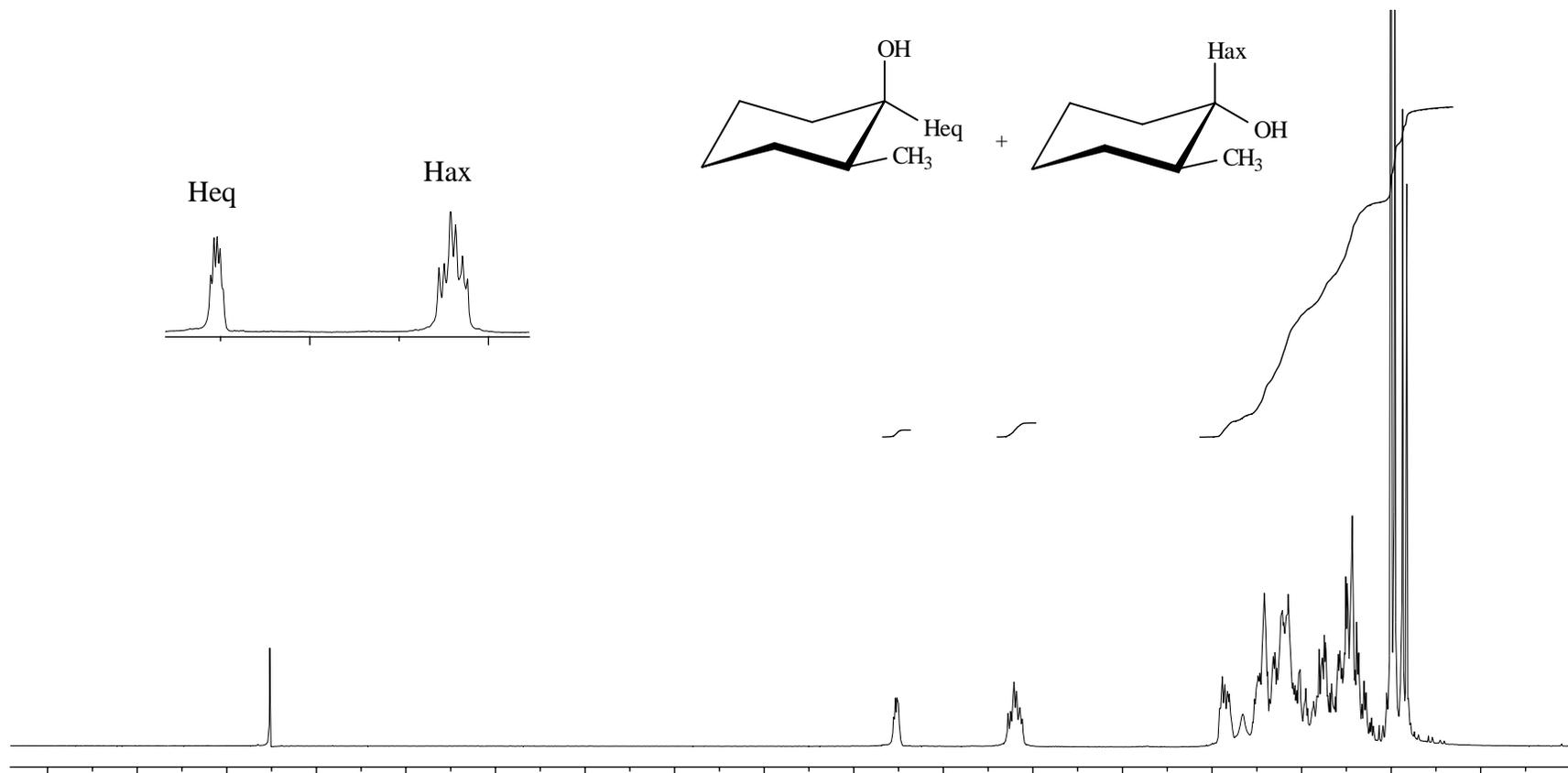


Figura 4c. Espectro de RMN de ¹H a 300 MHz do 2-metilcicloexanol em CDCl₃.

3.5
ppm

3.0

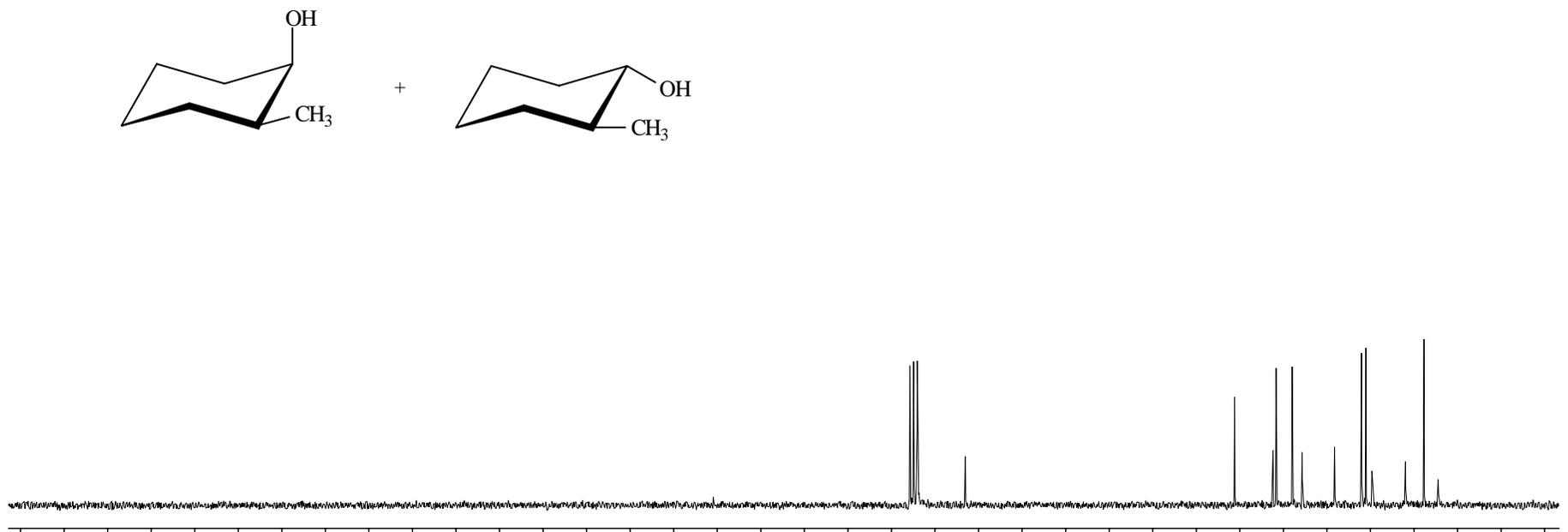


Figura 4d. Espectro de RMN de ¹³C a 75 MHz do 2-metilcicloexanol em CDCl₃.

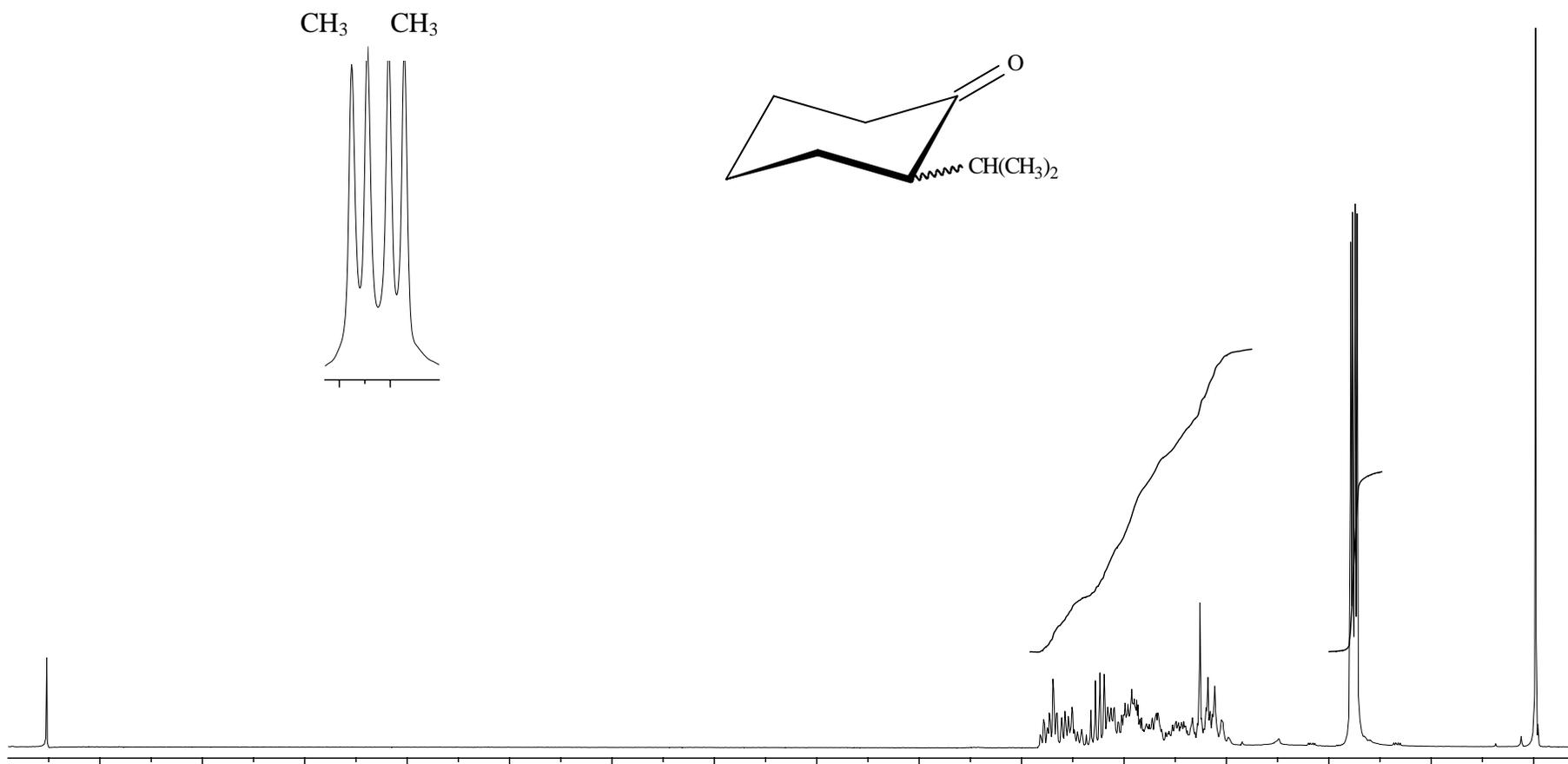


Figura 5a. Espectro de RMN de ¹H a 300 MHz da 2-iso-propilciclohexanona em CDCl₃.

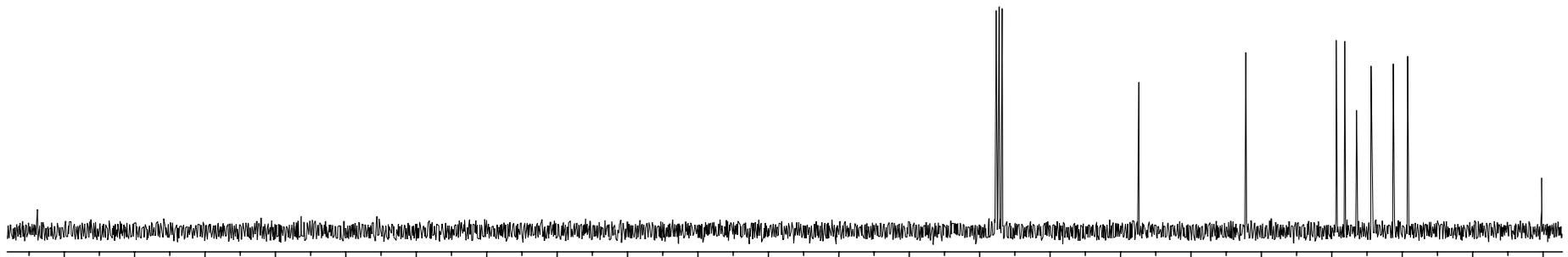
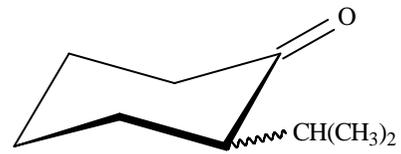


Figura 5b. Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz da iso-propilciclohexanona em CDCl_3 .

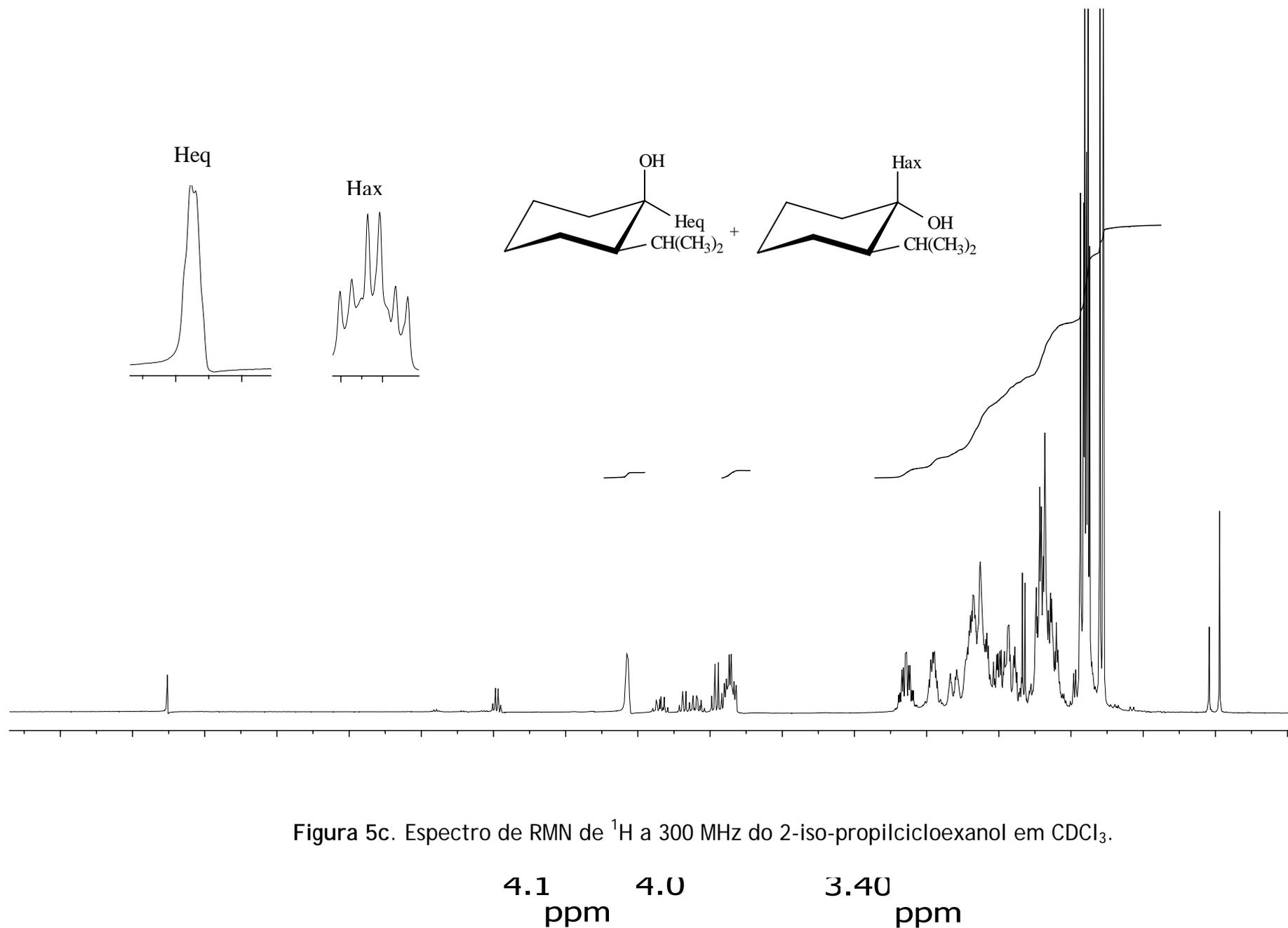


Figura 5c. Espectro de RMN de ¹H a 300 MHz do 2-iso-propilcicloexanol em CDCl₃.

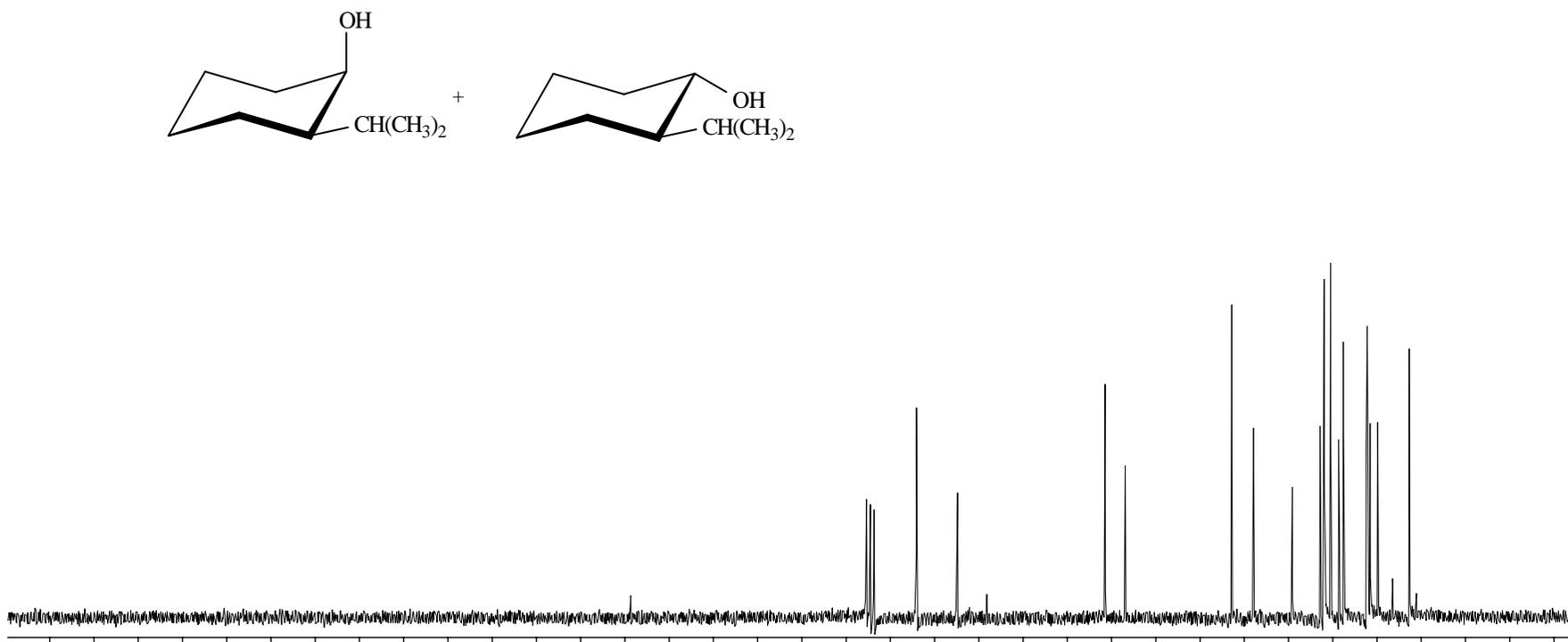


Figura 5d. Espectro de RMN de ¹³C a 75 MHz do 2-iso-propilcicloexanol em CDCl₃.

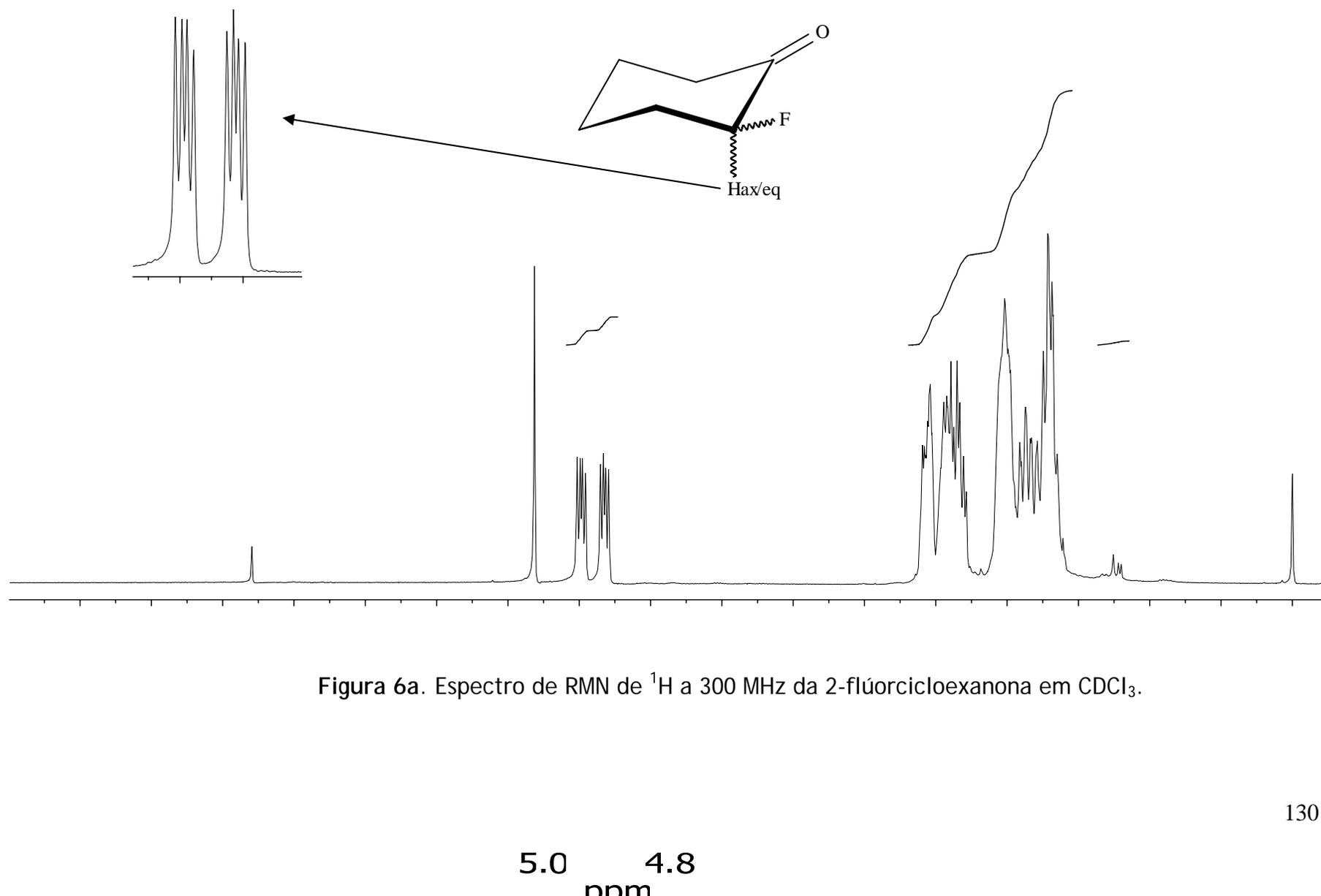


Figura 6a. Espectro de RMN de ¹H a 300 MHz da 2-flúorcicloexanona em CDCl₃.

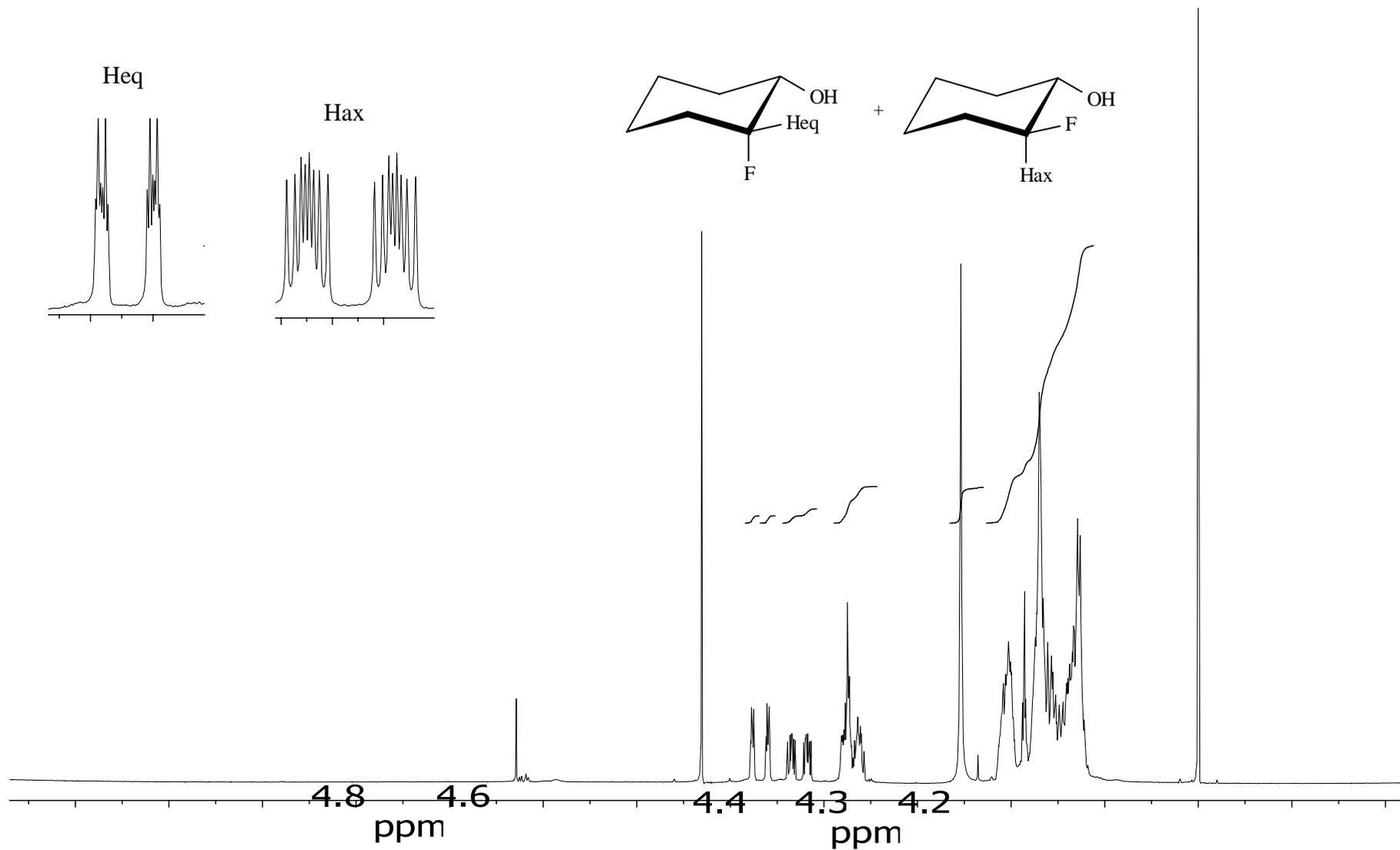


Figura 6b. Espectro de RMN de ¹H a 300 MHz do 2-flúorcicloexanol em CDCl₃.

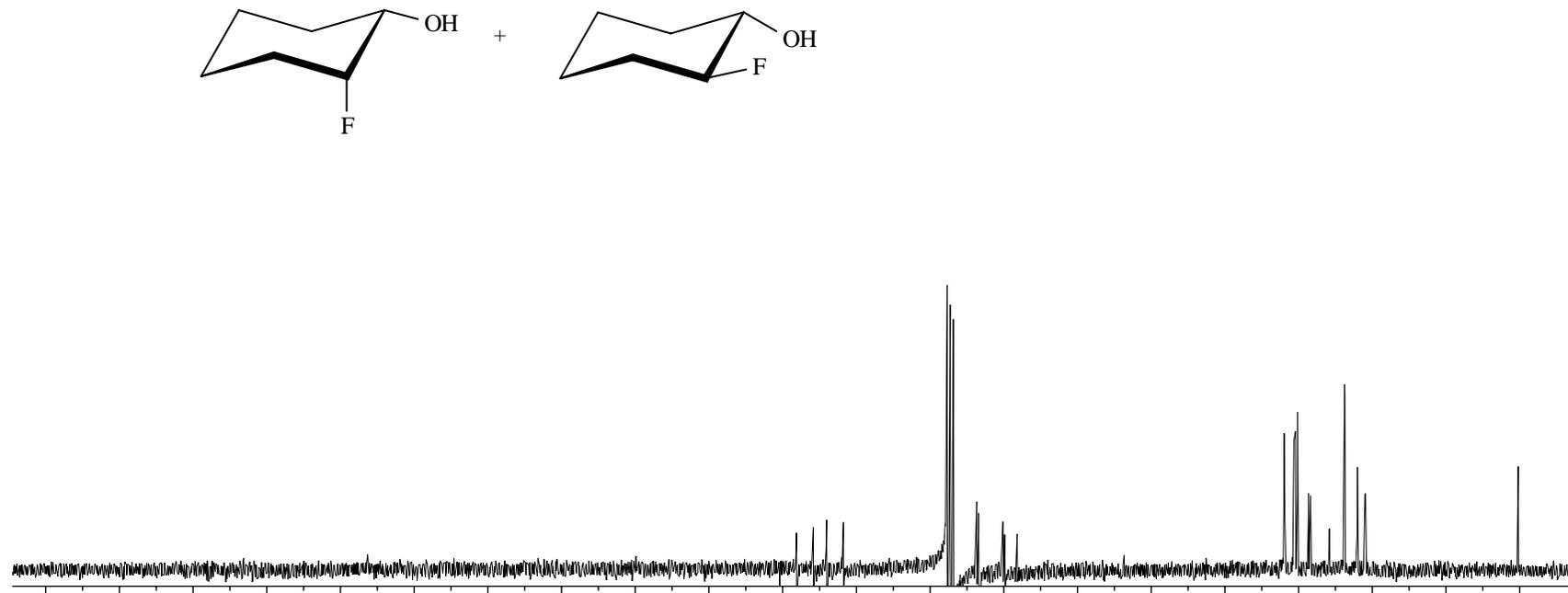


Figura 6c. Espectro de RMN de ¹³C a 75 MHz do 2-Flúorcicloexanol em CDCl₃.

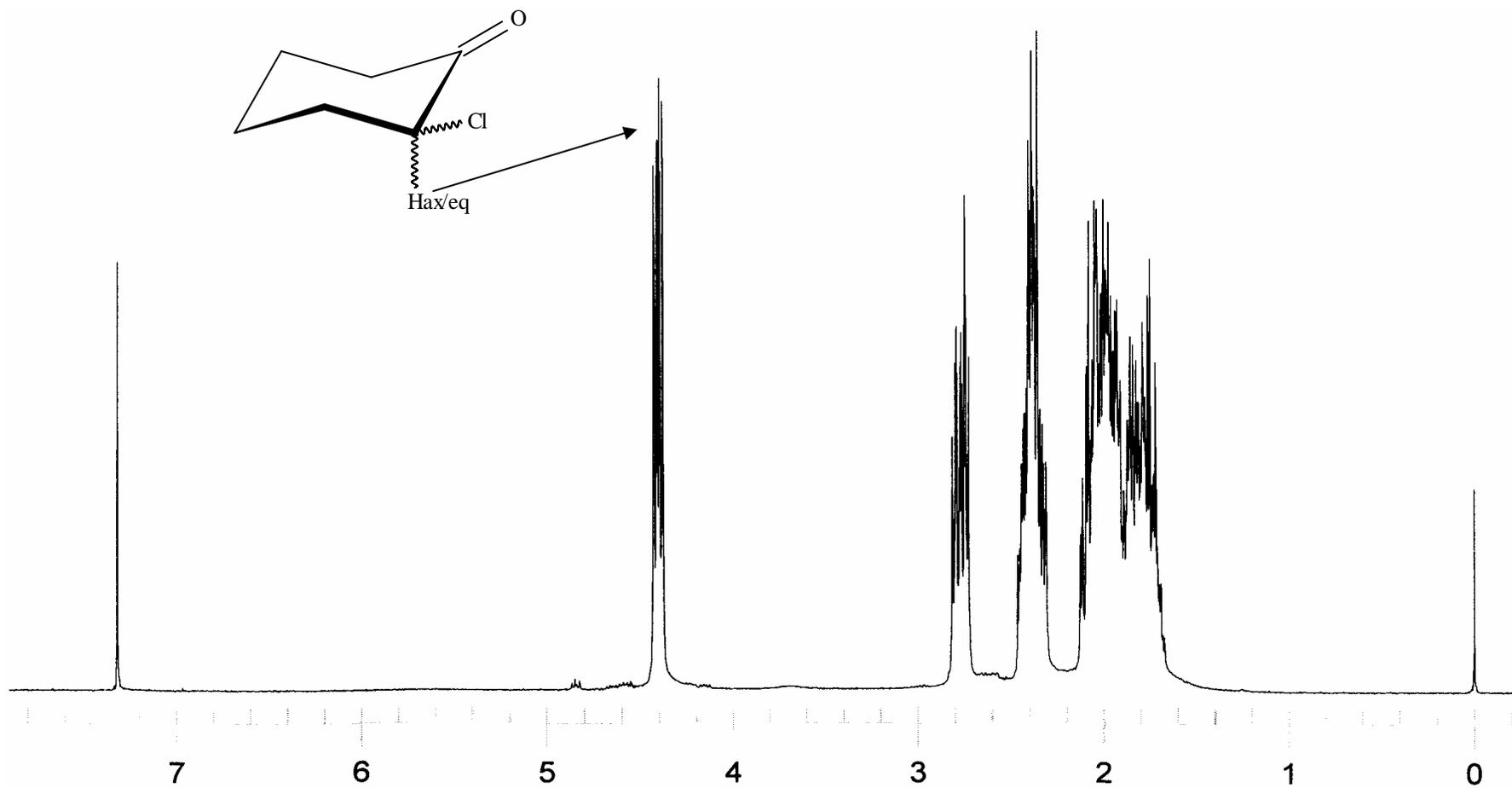


Figura 7a. Espectro de RMN de ¹H a 300 MHz da 2-clorociclohexanona em CDCl₃.

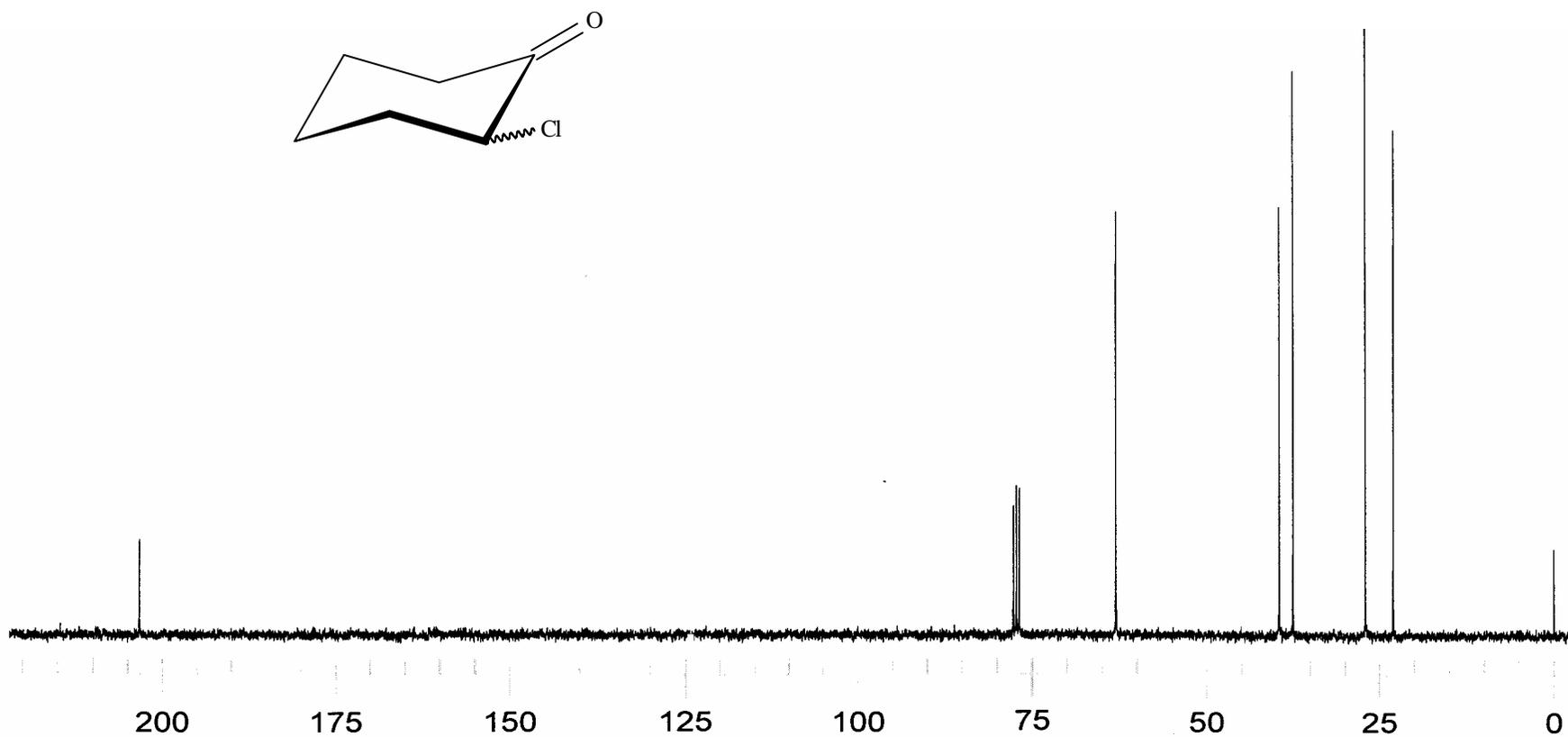


Figura 7b. Espectro de RMN de ¹³C a 75 MHz da 2-clorociclohexanona em CDCl₃.

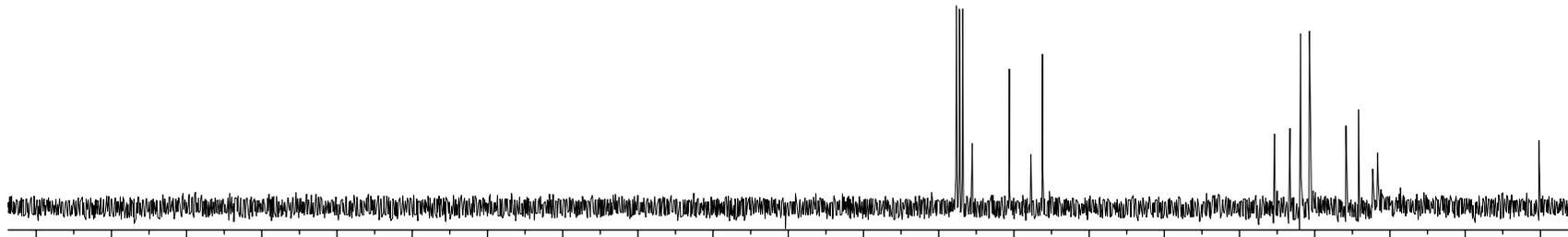


Figura 7d. Espectro de RMN de ¹³C a 75 MHz do 2-clorocicloexanol em CDCl₃.

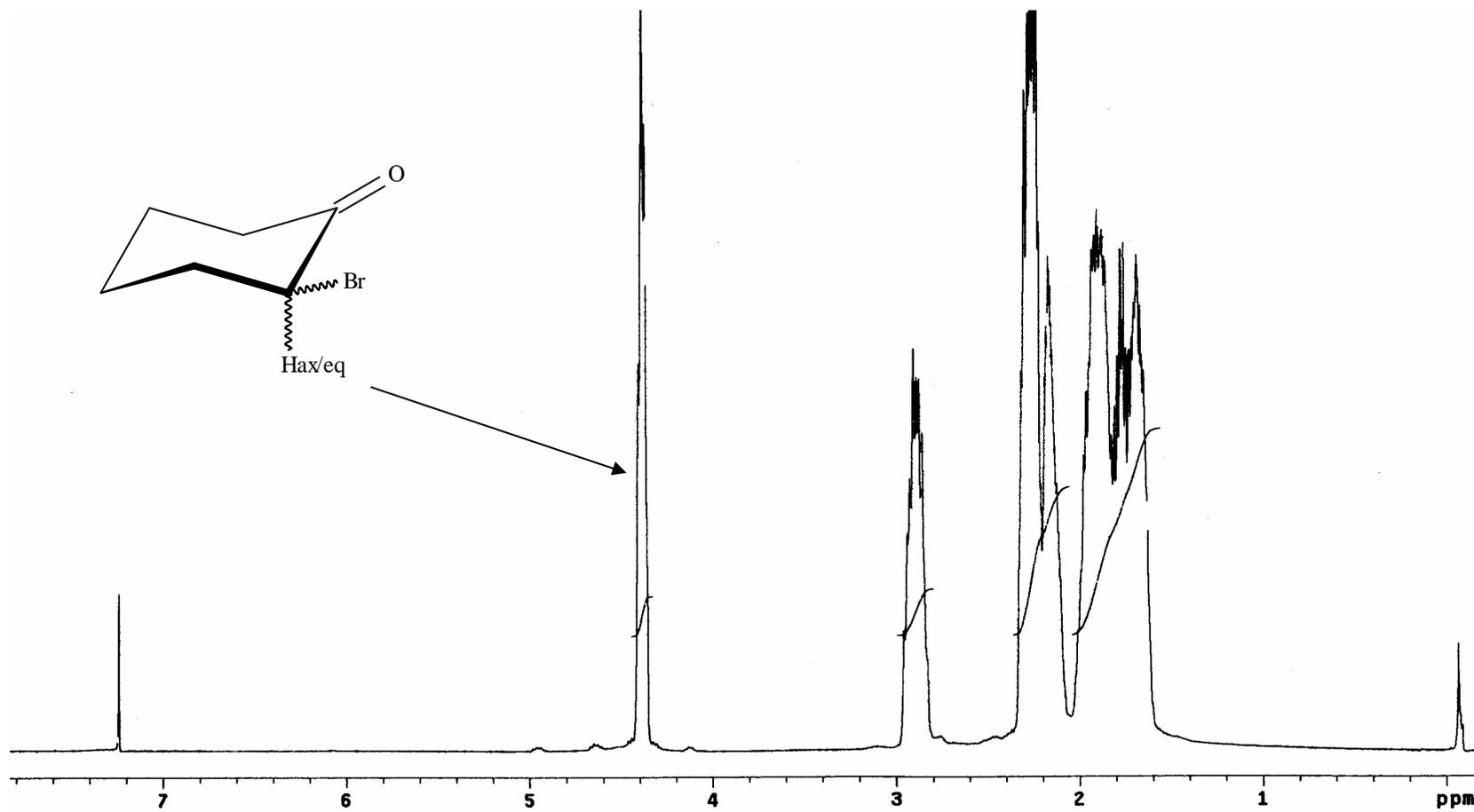


Figura 8a. Espectro de RMN de ¹H a 300 MHz da 2-bromocicloexanona em CDCl₃.

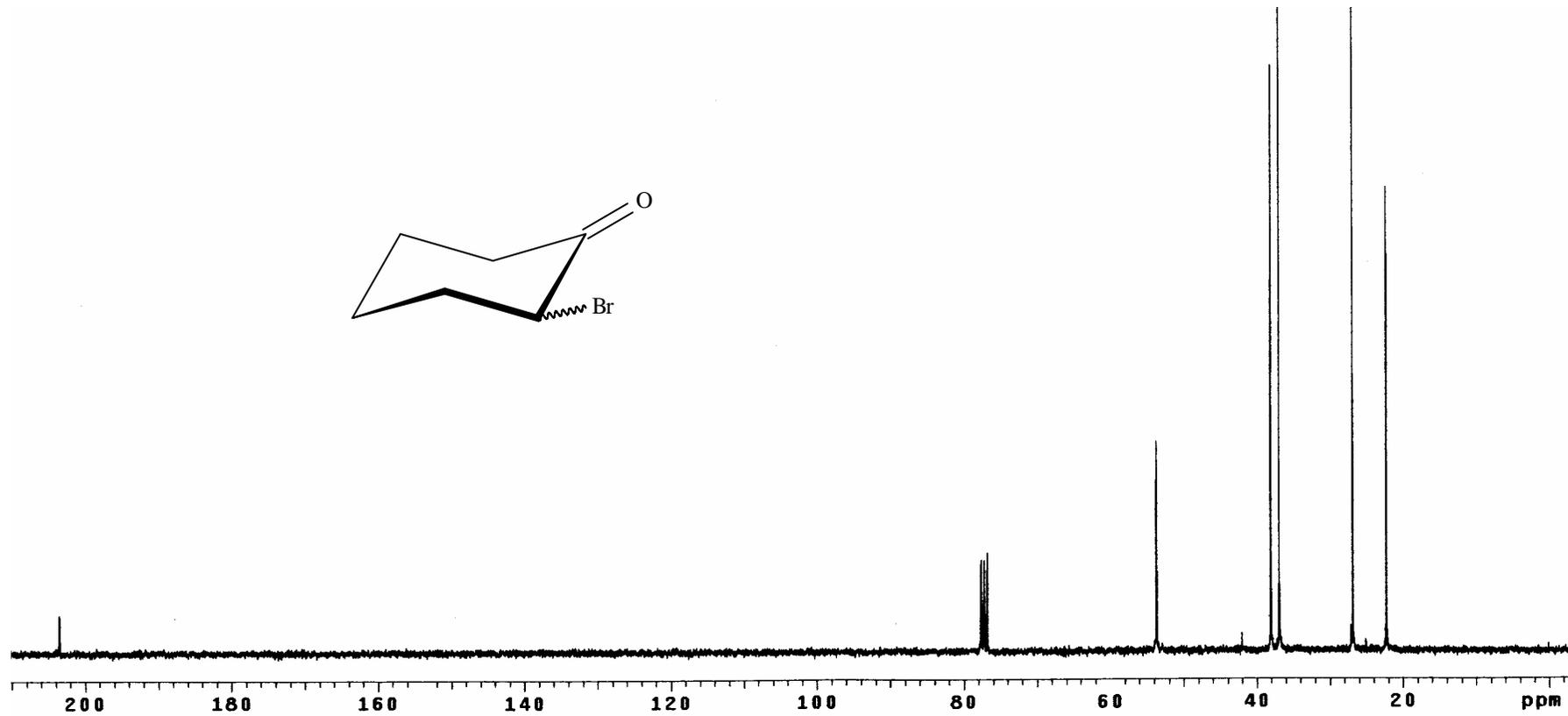


Figura 8b. Espectro de RMN de ¹³C a 75 MHz da 2-bromocicloexanona em CDCl₃.

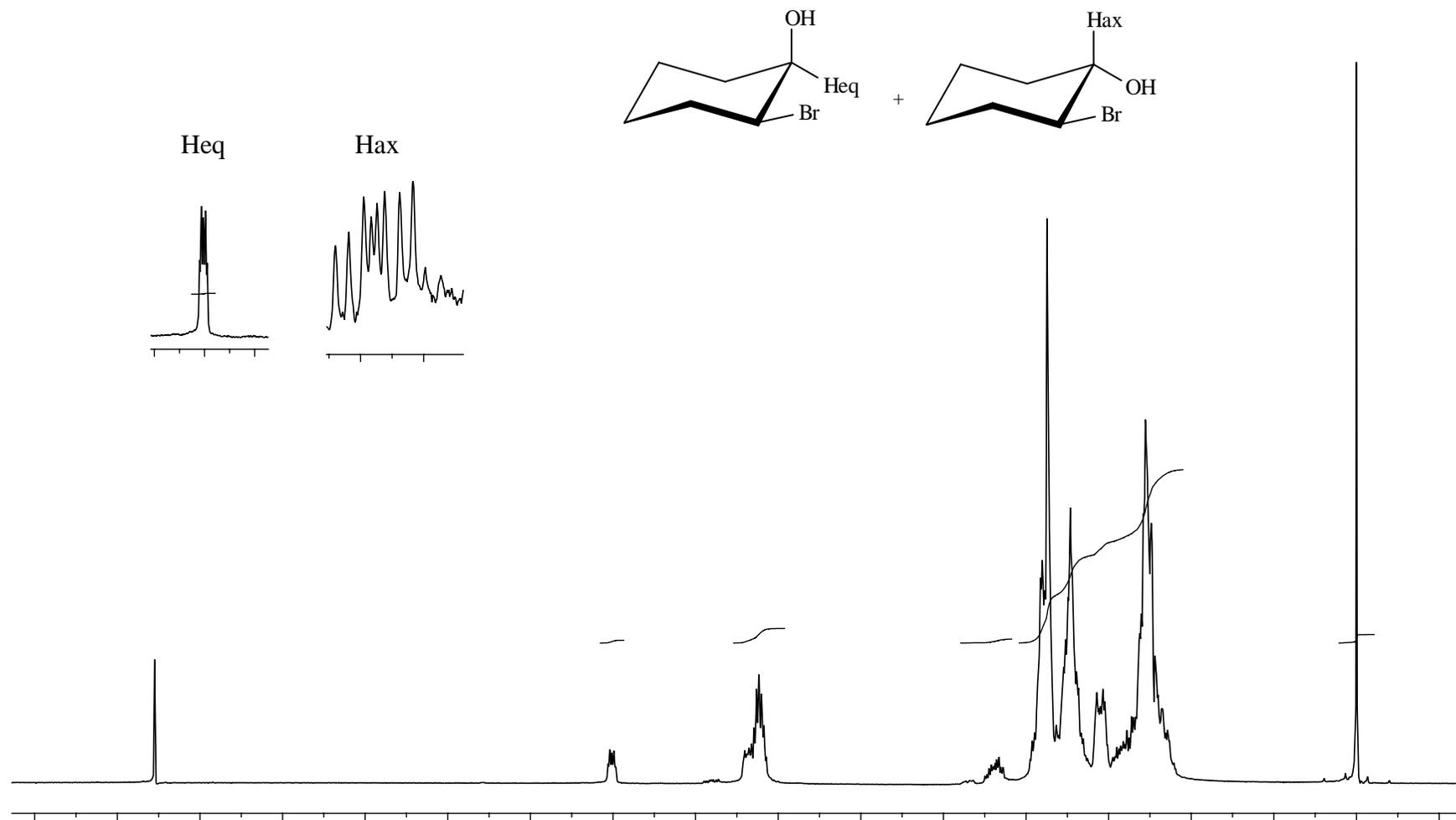


Figura 8c. Espectro de RMN de ¹H a 300 MHz do 2-bromocicloexanol em CDCl₃.
 4.2 ppm 3.92 ppm 3.89 ppm

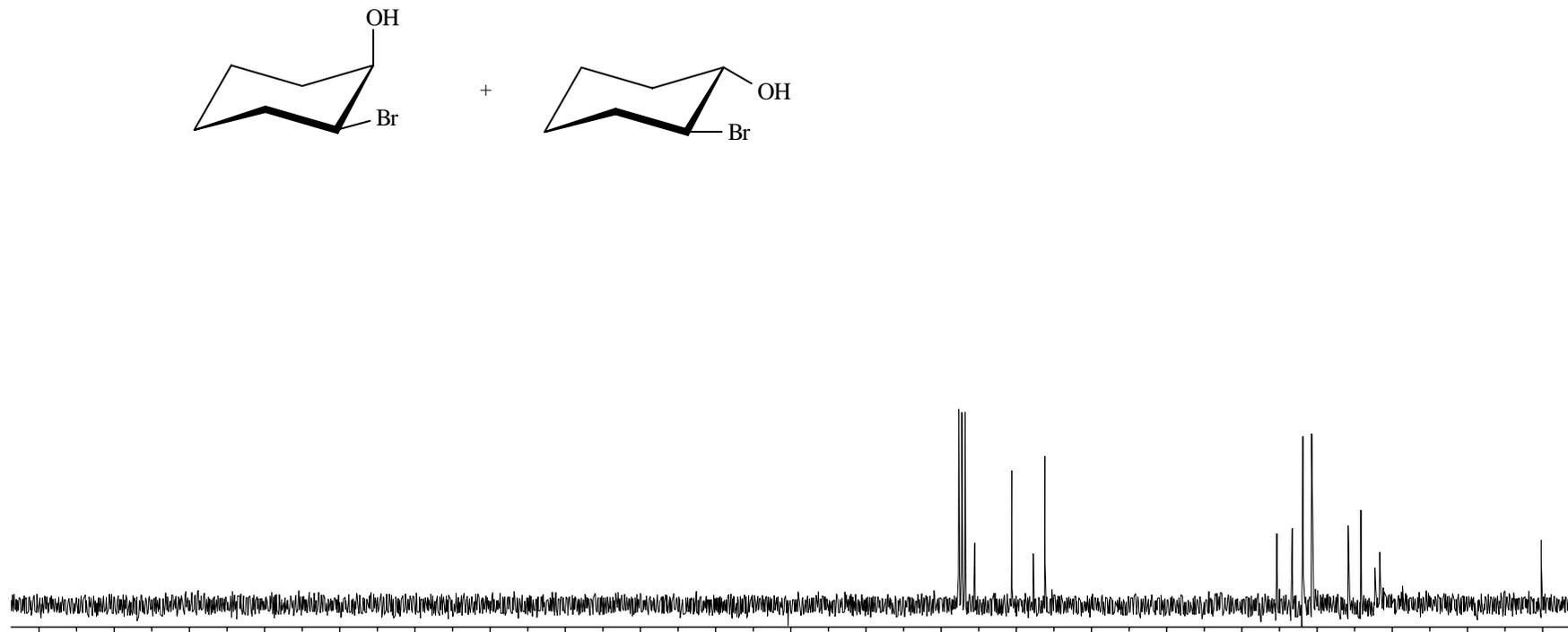


Figura 8d. Espectro de RMN de ¹³C a 75 MHz do 2-bromocicloexanol em CDCl₃.

Anexo - II
Artigo

Substituent effects on the reduction of 2-OMe, 2-SMe and 2-SeMe cyclohexanones by LiAlH_4 : An investigation of conformational equilibrium and transition states

Cleverson C. Bocca, Gisele F. Gauze, Ernani A. Basso *

Departamento de Química, Universidade Estadual de Maringá, Av. Colombo, 5790, 87020-900 Maringá, Paraná, Brazil

Received 18 March 2005; in final form 25 July 2005

Available online 30 August 2005

Abstract

Transition state (TS) structures for the reduction of 2-methoxy, 2-methylthio, and 2-methylselenocyclohexanone by LiAlH_4 were optimized by density functional theory (B3LYP/6-31G(d,p)). Four transition state structures corresponding to the axial and equatorial attacks by LiAlH_4 were located for each ketone conformer. Electronic potential maps were used to investigate the electronic effect of the substituent group on the stabilization of transition states (TS). Furthermore, it was analyzed the uneven carbonyl orbital distribution in LUMO (π^*). Reduction stereoselectivity showed to be dependent on both ketone conformational ratio and reaction transition state.

© 2005 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Nucleophilic additions to carbonylic compounds by using metallic hydrides and the stereochemistry involved have been extensively studied. In the 1960s, Eliel and co-workers [1,2] verified a high degree of π -facial stereoselectivity in the reduction of ketones with the production of two different isomers. In those works, the reduction of 4-*tert*-butylcyclohexanone with LiAlH_4 resulted in a mixture of two isomers, the respective *cis* and *trans* alcohols. The equatorial alcohol (*trans*, 91%) originated from the axial face attack of the carbonyl group. However, it was concluded that the stability of the products could not justify this high yield as the more stable alcohol in the mixture in equilibrium had a ratio of 2.4:1.

Ashby and Boone [3] accomplished kinetic studies on the reduction of mesityl phenyl ketone and verified that the hydride transference rate varies with the reducing metallic cation used. This dependence is related to the

capacity of coordination of the cation with the carbonylic oxygen in transition state (TS), e.g., the strongest coordinated cation will induce a faster hydride transference. An interesting and classical model proposed by Cieplak [4,5] (Fig. 1a) assumes an incipient-bond (a chemical bond in the process of formation) deficient in electron and emphasizes the importance of an opposite antiperiplanar conjugation; in this case stabilization occurs by conjugative effect between σ^* of the incipient-bond and an occupied vicinal antiperiplanar-bond in the transition state. Indeed, another classical model proposed by Felkin and Anh [6,7] (Fig. 1b) assumes an electron-rich transition state. This model emphasizes the torsional strain of the cyclohexanone ring moiety to gain an optimum antiperiplanar hyperconjugative stabilization between the incipient-bond and a vacant vicinal antiperiplanar-bond orbital (σ^*) in the transition state. Both models predict the carbonyl axial attack as favorable.

The distortion of the LUMO orbital under carbonylic carbon caused by the interaction with the vicinal bonds was investigated by Frenking et al. [8]. They showed that

* Corresponding author. Fax: +55 44 263 5784.
E-mail address: eabasso@uem.br (E.A. Basso).

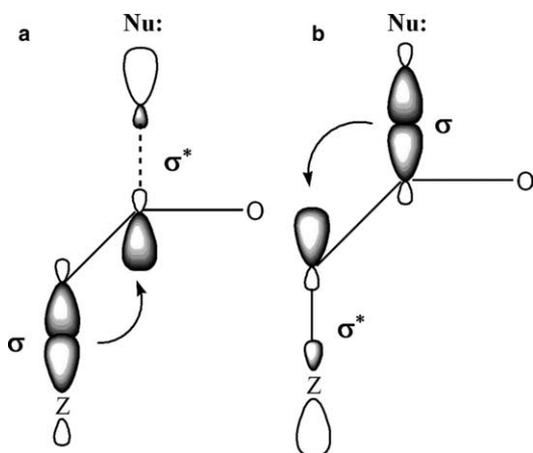


Fig. 1. Mechanisms of antiperiplanar hyperconjugation effect in conventional transition state models: (a) Cieplak; (b) Felkin-Anh.

the LUMO carbonyl lobe is larger on the axial face than on the equatorial face. As a result, a better overlapping of the HOMO orbital of the nucleophile with the LUMO orbital of the carbonyl carbon on the axial side occurs. However, a new model has been proposed by Tomoda [9–13]. His proposal, the Exterior Frontier Orbital Extension Model (EFOE), is based on three-dimensional space analysis besides the Van der Waals surface for the substrate molecule. Assuming that the external volume close to the reaction center contains steric information on the substrate, it allows us to evaluate the way that the reagent gains access to the reaction centers. The external volume is calculated for the two faces of the π planes separately. In many cases, the EFOE term itself predicts the stereoselectivity correctly [14].

On analyzing the reduction of cyclohexanone with LiAlH_4 , Luibrand et al. [15] observed that the lowest energy TS is the one whose hydride ion is added to the axial face of the carbonyl group. This observation was justified by considering aspects such as torsional strain deformation in the cyclohexanic ring and the stabilization by electronic factors. The lowest energy TS leads to a product with the hydroxyl group in the equatorial position (93%), which is in agreement with the experimental value of 91% (*trans*-4-*tert*-butylcyclohexanol).

The analysis of the reaction products of the reduction of 2-methoxy (1), 2-methylthio (2) and 2-methylselenocyclohexanone (3) with LiAlH_4 (Fig. 2) revealed that the *cis* isomer was predominant. This result is contrary to our expectations, the preference for the most stable

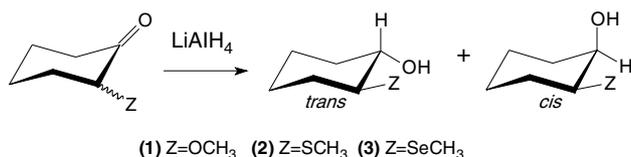


Fig. 2. Reduction reaction of 2-Z-cyclohexanone with LiAlH_4 .

trans isomer. Considering the results of the reduction of 4-*tert*-butylcyclohexanone, the same tendency should be expected for the reduction of ketones (1), (2) and (3), leading to the most stable *trans* alcohol product. All the facts involved in this inversion were investigated through theoretical calculation.

2. Computational methods

The transition state (TS) structures for the reaction of LiAlH_4 with 2-methoxy (1), 2-methylthio (2) and 2-methylselenocyclohexanone (3) were optimized using density functional theory. B3LYP hybrid functional, which was used throughout this work, consists of the non-local exchange functional of Becke's three-parameter set [16] and the non-local correlation functional of Lee et al. [17]. The 6-31G(d,p) basis set was used in these calculations. Stationary points were fully optimized and characterized by vibrational frequency calculations, which also provided zero-point vibrational energies (ZPE). All transition states were characterized with only one imaginary frequency. All calculations were performed with GAUSSIAN 98 package [18]. For calculations of the electrostatic potential maps [19], it was used the HF/6-31G(d) level of theory, which is considered enough for this type of investigation [20]. The maps were plotted with the MOLEKEL program [21,22]. Natural Bond Orbital (NBO) calculations were performed by using B3LYP/6-31++G(d,p) as the outline of the LUMO orbital, which was generated with the MOLDEN program [23].

3. Results and discussion

Initially, TS structures for the axial and equatorial additions of lithium aluminium hydride (LAH) were optimized with the 6-31G(d,p) basis set. The TSs were established considering the conformational equilibrium in the substrate molecule [24] and the existence of two LAH molecule isomers [15], a bidentate structure (lithium coordinated to two hydrogens), and a tridentate structure (lithium coordinated to three hydrogens). The possible TS structures for the reduction of these ketones are shown in Fig. 3.

The first aspect analyzed was the TS torsional strain. Table 1 presents TS structural parameters along with the relative energies (ZPE corrected B3LYP/6-31G (d,p)). The analysis the dihedral angle formed by atoms $\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6-\text{H}_{\text{eq}}(\phi_1)$ and $\text{C}_6-\text{C}_1-\text{C}_2-\text{C}_3(\phi_2)$ reveals that the TS of both the bidentate and the tridentate is less strained when the hydride ion is added to the axial face of the carbonyl group than when it is added to the equatorial face. An increase in ϕ_1 decreases the torsional strain in TS as the ϕ_1 bonds are less eclipsed. However,

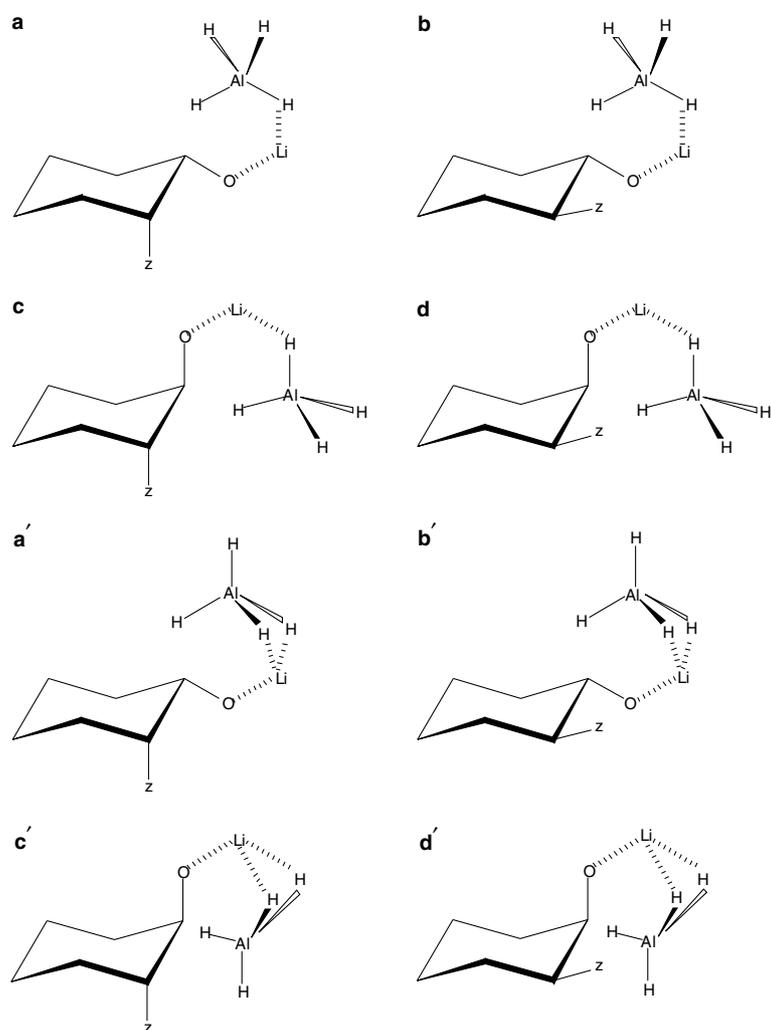


Fig. 3. LiAlH_4 -2-Z-cyclohexanones transition states. $Z=(\text{OCH}_3, \text{SCH}_3 \text{ and } \text{SeCH}_3)$.

Table 1
Structural parameters of bi and tridentate transition states (TS) for axial/equatorial hydride transfer to 2-Z-cyclohexanones

Parameter	OCH_3				SCH_3				SeCH_3			
	TS bidentates				TS bidentates				TS bidentates			
	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>c</i>	<i>d</i>
$E_{\text{rel}}^{\text{a}}$	11.5	0.27	11.1	0.0	7.1	0.21	8.6	0.0	12.6	0.1	12.4	0.0
$\text{O}-\text{C}-\text{C}-\text{H}_{\text{eq}}^{\text{b}}$	40.8	41.9	37.2	34.1	41.8	44.5	38.2	35.4	45.4	45.2	32.0	35.7
$\text{C}_6-\text{C}_1-\text{C}_2-\text{C}_3^{\text{b}}$	41.1	41.7	65.1	61.1	38.9	39.5	62.9	61.1	36.5	39.5	61.8	60.8
	TS tridentates				TS tridentates				TS tridentates			
	<i>a'</i>	<i>b'</i>	<i>c'</i>	<i>d'</i>	<i>a'</i>	<i>b'</i>	<i>c'</i>	<i>d'</i>	<i>a'</i>	<i>b'</i>	<i>c'</i>	<i>d'</i>
$E_{\text{rel}}^{\text{a}}$	9.6	0.28	11.2	0.0	8.4	0.4	9.5	0.0	12.8	0.0	13.8	1.0
$\text{O}-\text{C}-\text{C}-\text{H}_{\text{eq}}^{\text{b}}$	45.3	41.9	39.1	34.1	46.1	42.6	38.0	37.6	45.5	43.2	32.5	35.7
$\text{C}_6-\text{C}_1-\text{C}_2-\text{C}_3^{\text{b}}$	43.5	41.8	65.1	61.1	41.0	42.8	60.6	59.8	45.2	42.2	57.3	60.8

^a Relative energy in kcal/mol.

^b Dihedral angle in degrees.

an increase in ϕ_2 causes an increased strain, while the cyclohexanic ring becomes more puckered. For instance, this angle in the axial conformer of compound (**2**) is 49.8° and is distorted to 38.9° and 62.9° in bidentate

TSs (**a**) and (**c**), respectively (Fig. 3). The same trend is observed for tridentate TSs.

According to the structural parameters, axial hydride attack is favored for all TSs. Nevertheless, the analysis

the energies in Table 1 shows that the TS added with a hydride ion in the equatorial face is the most stable. This observation shows that other factors are involved in the energy preference.

Based on Frenking's [8] study on uneven orbital distribution in LUMO (π^*) of carbonyl, we decided to investigate whether this effect would contribute to the energy preference or not. Fig. 4 shows the outline of the LUMO orbital calculated through B3LYP/6-31++G(d,p) for compound (2). It is noticed that there is an uneven orbital distribution and that the axial lobe is larger than the equatorial one. Similar results were also observed for compounds (1) and (3). As proposed by Frenking, this unequivalence is caused by an interaction with the allylic C–H, and in our case with C–Z too. NBO calculations (Table 2) proved the extension of this effect. This results show a large interaction energy between the σ periplanar orbital donors with the $\pi_{\text{C=O}}^*$ acceptor orbital. In the case of the equatorial conformer, only C–H bonds contribute to this effect and the interac-

tion energies do not change significantly (4.46–5.77 kcal/mol). Now, for the axial conformer, the C–Z bond also contributes to this effect. It is interesting to note that the change from Z=OCH₃ to Z=SCH₃ and Z=SeCH₃, results in an increase in the interaction orbital energy (1.69, 4.76 and 8.20 kcal/mol, respectively) in agreement with the electron-donating character of the C–Z bond. However, this result does not explain the energetic preference either.

Comparing the current results to those of Luibrand et al. [15] for the reduction of cyclohexanone, it is observed that the substituent group bounded to C₂ might have an important influence on the stabilization of TS in a way other than that proposed by either Cieplak [4,5] and Felkin-Anh [6,7].

Many researchers have also used graphic models, in especial, electrostatic potential maps (EPM). This study has also investigated several parameters related to electronic density, stability, reactivity, and selectivity. The electrostatic potential ε_p is defined as being the energy of interaction of a positive point charge with the nuclei and the electrons of a molecule [19].

$$\varepsilon_p = \sum_A \frac{Z_A}{R_{Ap}} - \sum_{\mu} \sum_{\nu} P_{\mu\nu} \int \frac{\phi_{\mu}(r)\phi_{\nu}(r)}{r_p} dr.$$

The first summation is that of nucleus A. Z are the atomic numbers and R_{Ap} are the distances between the nuclei and the point charge. The second part of the summations is of basis functions ϕ . P is the density matrix, and the integrals reflect Coulombic interactions between the electrons and the point charge, where r_p is the distance between them. Positive potential values reflect nucleus predominance, while negative values represent rearrangements of electronic charges and lone pairs of electrons.

The fundamental application of this study is the analysis of non-covalent interactions [25–28], mainly by investigating the electronic distribution in the molecule. Thus, it was used EPM [19] to look into a possible electronic effect of the substituent group on TS stabilization. Fig. 5 shows EPM for bidentate and tridentate TSs (the same structures in Fig. 3) for compound (2). Through these maps, it can be observed negative potential sites that include electronegative atoms and their neighborhoods and positive potential sites, mainly in lithium atom neighborhoods. It becomes clear in the TS that when the –SCH₃ group is in equatorial position, the lithium atom is also coordinated within the sulfur atom. This coordination is not observed when the –SCH₃ group is in axial position. The tridentate TS and both bidentate and tridentate TSs for the other compounds investigated in this work followed the same trends. However, it is important to clarify that the larger the electronegativity of the substituent group is, the larger the potential difference between the referred atoms is.

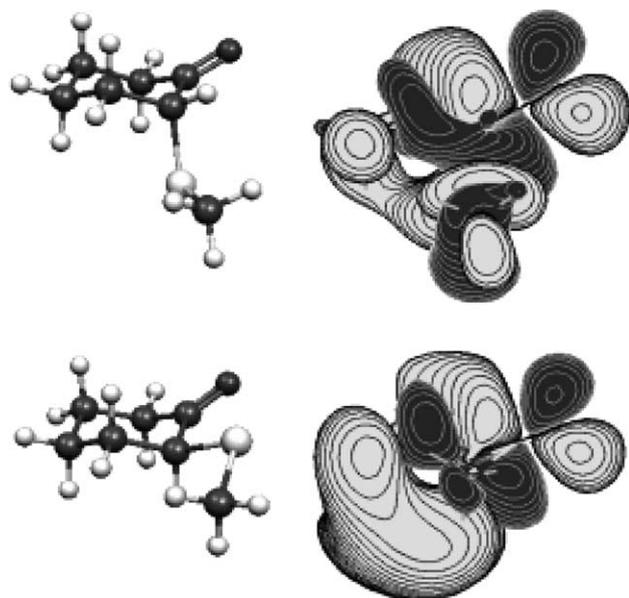


Fig. 4. Plot of LUMO orbitals for ketone (2) conformers. The contour lines correspond to electron densities from 0.015 to 0.16 atomic units.

Table 2
Antiperiplanar effects from B3LYP/6-31++G(d,p) on NBO basis for 2-Z-cyclohexanones

NBO donating	NBO acceptor	E (kcal/mol)		
		OCH ₃	SCH ₃	SeCH ₃
<i>2-ax-Z-cyclohexanone</i>				
$\sigma_{\text{C2-Z}}$	$\pi_{\text{C=O}}^*$	1.69	4.76	8.20
$\sigma_{\text{C6-Hax}}$	$\pi_{\text{C=O}}^*$	5.34	5.78	6.96
<i>2-eq-Z-cyclohexanone</i>				
$\sigma_{\text{C2-Hax}}$	$\pi_{\text{C=O}}^*$	4.75	4.46	5.21
$\sigma_{\text{C6-Hax}}$	$\pi_{\text{C=O}}^*$	5.07	5.02	5.77

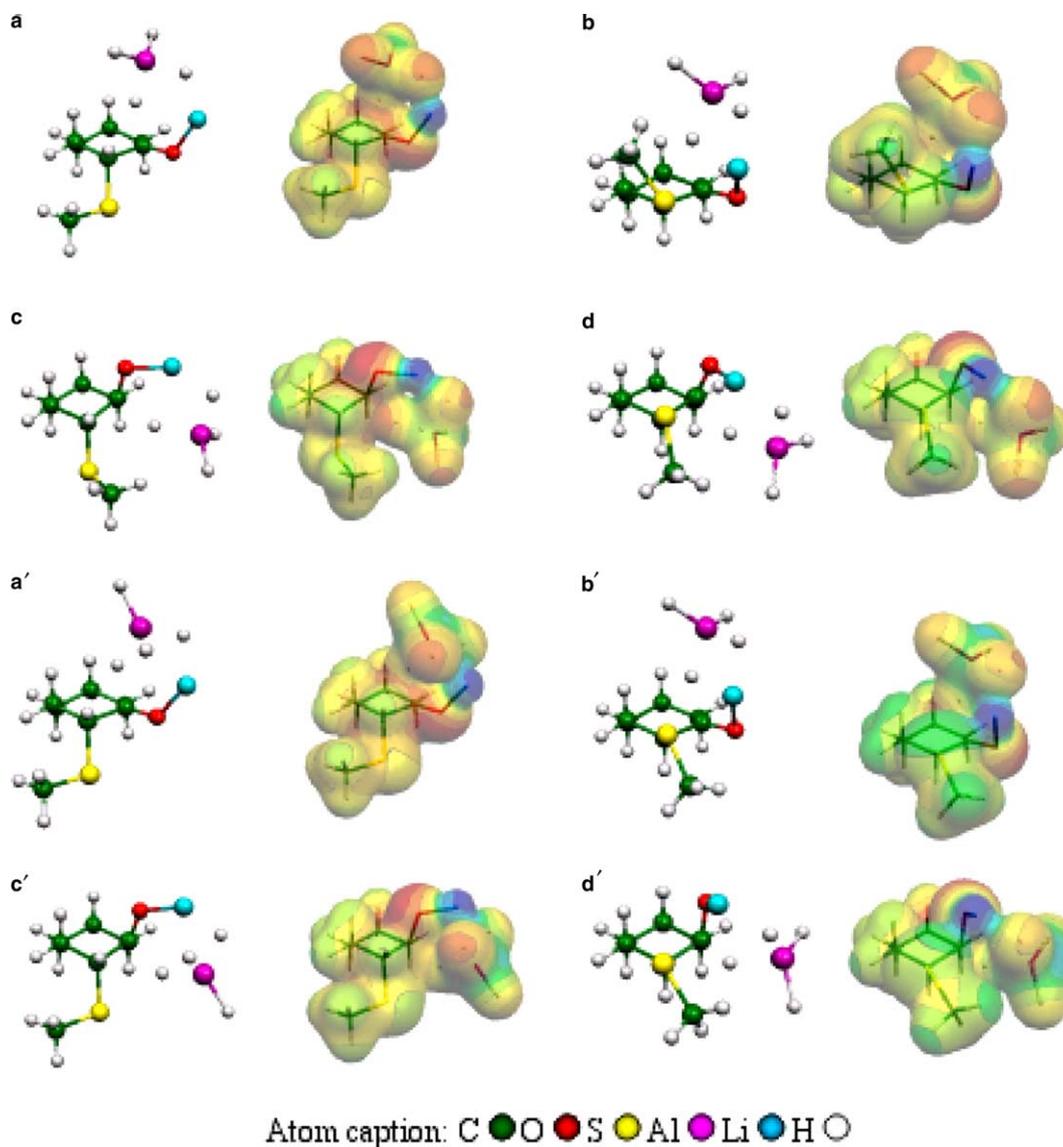


Fig. 5. Calculated electrostatic potentials on the molecular surface of bidentate (*a*, *b*, *c*, *d*) and tridentate (*a'*, *b'*, *c'*, *d'*) TSs for the reduction of **(2)**. Color ranges, in kcal/mol: blue, more positive than 120; green, between 30 and 50; yellow, between -30 and 10 ; red more negative than -50 . (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

Thus, the strength of the Li–Z interaction is in the order $\text{OCH}_3 > \text{SCH}_3 > \text{SeCH}_3$, which can be proved by the average distance among the referred atoms (1.96, 2.52 and 2.55 Å, respectively).

With regards to these results, it may be concluded that this interaction is responsible for the decrease in the system energy. The TS that presented this behavior (equatorial $-Z$) is more stable than the TS that did not.

Complexation ($-\text{O} \cdots \text{Li} \cdots \text{Z}-$) in TS is responsible for stereoselectivity only in the reduction of compound **(1)**. This means that TS further contributes to the determination of the product ratio due to the ketone equatorial conformer, which is predominant in this equilibrium, 78% [29]. Nevertheless, for compounds **(2)** and **(3)**, the axial conformer predominates in the equilibrium, 80%

and 95% [29], respectively. Thus, it is the TS formed in these conformers that will make a further contribution, although they are not energetically favored. Comparing bi- and tridentate TS energies, it was observed that tridentate TS (Fig. 3a'–d') are favored only in the reduction of compounds **(1)** and **(3)**. For compound **(2)**, tridentate-TS is favored only in the equatorial conformer (Fig. 3b',d'). Bidentate TS predominates in the axial conformer (Fig. 3a,c).

The *cis* isomer is predominant in the product ratios in all cases (reduction of **(1)**, **(2)**, and **(3)**) as the TS that produces this isomer is favored both in the equatorial and the axial conformers of these ketones. Nevertheless, the *trans* isomer is formed predominantly from the equatorial conformer TS of the ketones. It can be

noticed that there is a correlation between the percentages of equatorial conformer and of isomers in the products. Thus, when the conformer percentage increases in the equilibrium, it is observed an increase in the amount of *trans* products from the reduction of (1), (2) and (3), (15%, 20% and 33%, respectively).

4. Conclusion

The transition states for the reduction of 2-methoxy, 2-methylthio, and 2-methylselenocyclohexanone were optimized using the B3LYP/6-31G(d,p) level of theory. Considering the existence of bi- and tridentate LiAlH₄ isomers, it was located four possible transition state structures for each conformer from the substrate. Reduction stereoselectivity showed to be dependent on both the conformational ratio of the ketones and the reaction transition state (TS), whose complexation with the substituents plays an important role.

Acknowledgements

The authors thank Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) for the scholarships of C.C. Bocca and G.F. Gauze, and Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp, Grant: 00/07692-5) for the financial support. We also acknowledge the use of the computer facilities of Centro Nacional de Processamento de Alto Desempenho (CENAPAD-SP).

References

- [1] E.L. Eliel, Y. Senda, *Tetrahedron* 26 (1970) 2411.
- [2] E.L. Eliel, M.N. Rerick, *J. Am. Chem. Soc.* 82 (1960) 1367.
- [3] E.C. Ashby, J.R. Boone, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 5524.
- [4] A.S. Cieplak, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 4550.
- [5] A.S. Cieplak, B. Tait, C.R. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 8447.
- [6] M. Cherest, H. Felkin, N. Prudent, *Tetrahedron Lett.* (1968) 2199.
- [7] N.T. Anh, O. Eisenstein, *Nouv. J. Chim.* 1 (1977) 61.
- [8] G. Frenking, K.F. Köhler, M.T. Reetz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 30 (1991) 1146.
- [9] S. Tomoda, T. Senju, *Tetrahedron* 55 (1999) 3871.
- [10] S. Tomoda, T. Senju, *Tetrahedron* 55 (1999) 5303.
- [11] S. Tomoda, T. Senju, *Chem. Commun.* (1999) 423.
- [12] S. Tomoda, T. Senju, *Chem. Commun.* (1999) 621.
- [13] S. Tomoda, T. Senju, M. Kawamura, T.J. Ikeda, *Org. Chem.* 64 (1999) 5396.
- [14] S. Tomoda, *Chem. Rev.* 99 (1999) 1243.
- [15] R.T. Luibrand, I.R. Taigounov, A.A. Toigounov, *J. Org. Chem.* 66 (2001) 7254.
- [16] A.D.J. Becke, *Chem. Phys.* 98 (1993) 5648.
- [17] C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, *Phys. Rev. B* 37 (1988) 785.
- [18] M.J. Frisch et al., *GAUSSIAN 98*, Revision A.11.2, Gaussian Inc., Pittsburgh, PA, 2001.
- [19] W.J. Hehre, *A Guide to Molecular Mechanics and Quantum Chemical Calculations*, Wavefunction, Inc., Irvine, CA, USA, 2003 (Chapter 4 and 19).
- [20] P. Politzer, J.S. Murray, M.C. Concha, *Int. J. Quantum Chem.* 88 (2002) 19.
- [21] P. Flükiger, H.P. Lüthi, S. Portmann, J. Weber, *MOLEKEL* 4.3, Swiss Center for Scientific Computing, Manno (Switzerland), 2000–2002.
- [22] Stefan Portmann, Hans Peter Lüthi. *MOLEKEL: An Interactive Molecular Graphics Tool*. *CHIMIA*, 54, 766, 2000.
- [23] G. Schaftenaar, J.H. Noordik, *J. Comput. Aid. Mol. Design* 14 (2000) 123.
- [24] J.B. Lambert, E.A. Basso, C. Kaiser, R. Rittner, *J. Org. Chem.* 58 (1993) 7865.
- [25] P. Politzer, K.C. Daiker, in: B.M. Deb (Ed.), *In the Force Concept in Chemistry*, Van Nostrand Reinhold, New York, 1981 (Chapter 6).
- [26] P. Politzer, J.S. Murray, in: K.B. Lipkowitz, D.B. Boyd (Eds.), *Reviews in Computational Chemistry*, vol. 2, VCH Publishers, New York, 1991 (Chapter 7).
- [27] G. Naray-Szabo, G.G. Ferenczy, *Chem. Rev.* 95 (1995) 829.
- [28] J.S. Murray, P. Politzer, in: A.M. Shaples (Ed.), *Molecular Orbital Calculations for Biological Systems*, Oxford University Press, New York, 1998 (Chapter 3).
- [29] M.P. Freritas, C.F. Tormena, J.C. Garcia, R. Rittner, R.J. Abraham, E.A. Basso, F.P. Santos, J.C. Cedran, *J. Phys. Org. Chem.* 16 (2003) 833.