



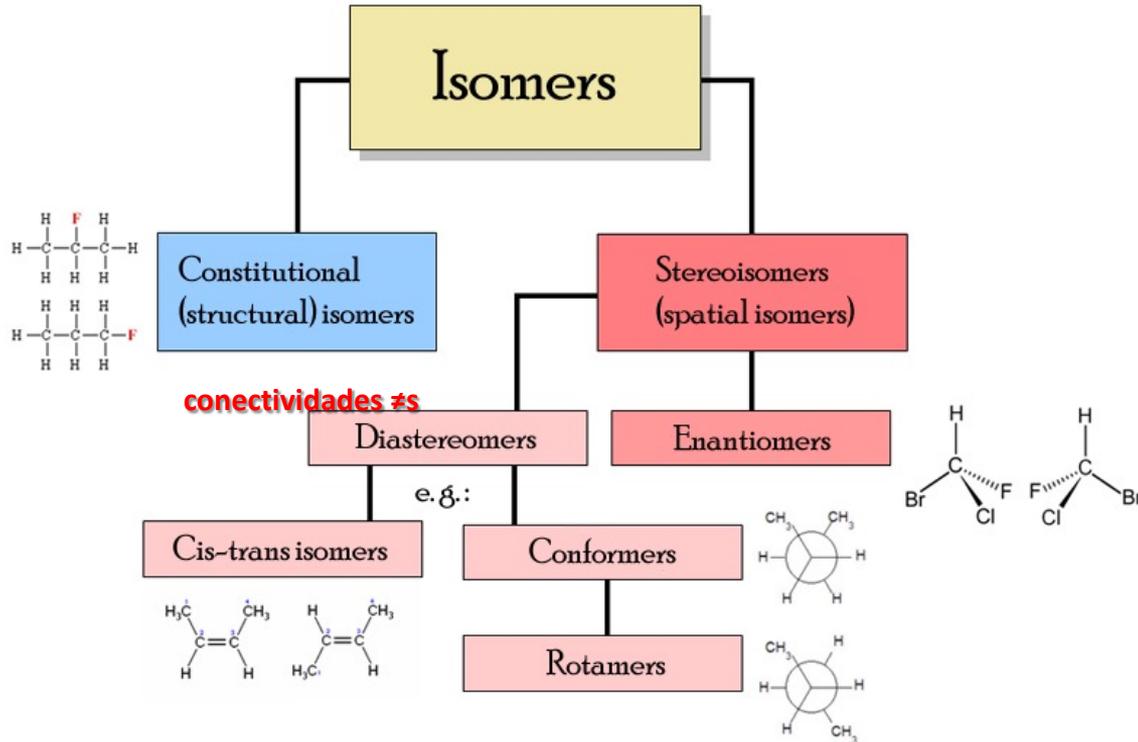
**Instituto de Química – USP**

**QFL 0450**

**Química Geral e Orgânica para Biomedicina**

**Análise Conformacional**

# Isômeros

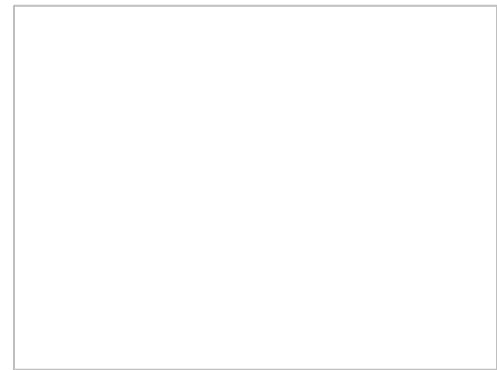


Fonte: Wikipedia



## Considerações Gerais

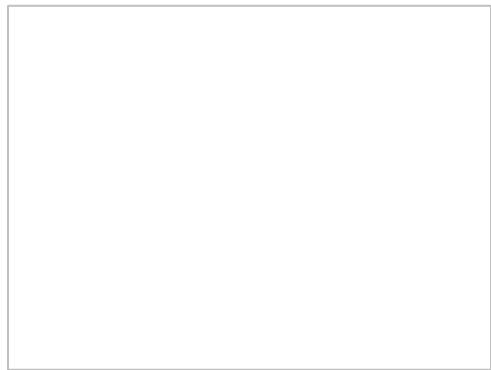
- A análise conformacional, como definido pela IUPAC, é “a avaliação das energias relativas (ou estabilidades termodinâmicas), reatividades e propriedades físicas das **conformações alternativas de uma entidade molecular**” i.e. o estudo das propriedades de uma molécula em função de suas possíveis geometrias.
- Qualquer possível geometria de uma dada molécula é chamada **conformação**.
- Uma conformação estável é chamada de **confômero**.





# Considerações Gerais

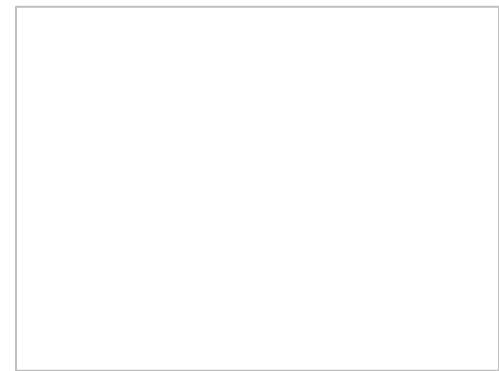
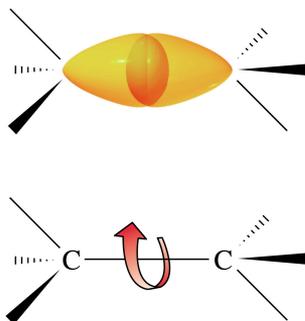
- Objetivo principal: entender como forças intramoleculares tornam alguns arranjos espaciais mais favoráveis energeticamente do que outros.
- Lembrar sempre: moléculas orgânicas são **objetos tridimensionais**.
- Em solução e a temperatura ambiente, todas as ligações de um molécula estão em constante rotação. A chance que duas moléculas tenham a mesma forma em um dado momento é muito pequena.





# Ligações Sigma e Rotação de Ligação

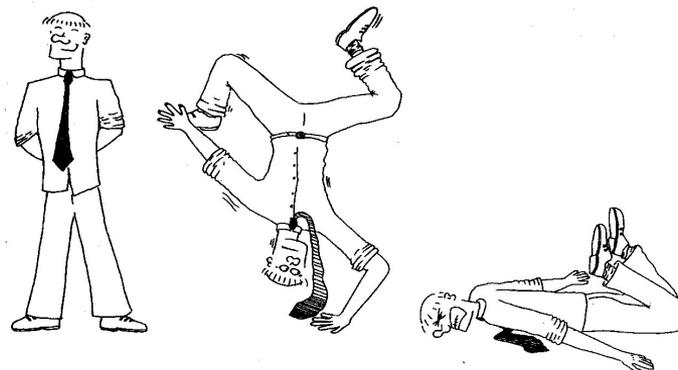
- i) Grupos ligados por apenas uma ligação sigma podem sofrer rotações em torno daquela ligação.
- ii) Qualquer arranjo tridimensional de átomos que resulta da rotação em torno de uma ligação simples é chamado de **conformação**.
- iii) Uma análise da variação de energia que a molécula sofre com grupos girando sobre uma ligação simples é chamada de **análise conformacional**.



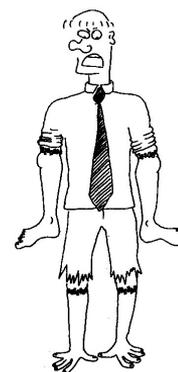


# Conformação vs. Configuração

**Conformações:** estruturas que podem ser interconvertidas por uma simples rotação de uma ligação simples.



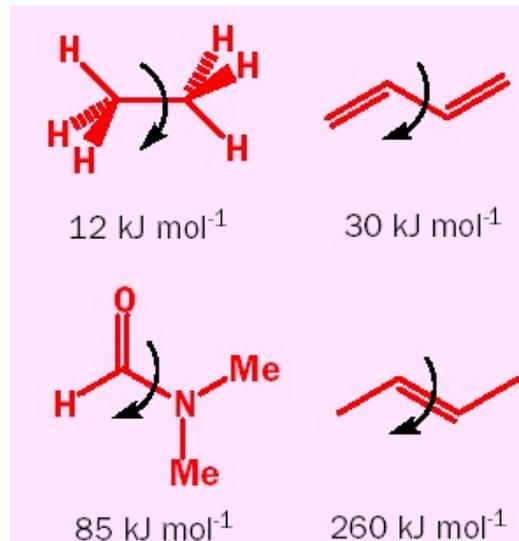
**Configurações:** estruturas que podem ser interconvertidas somente quebrando uma ou mais ligações covalentes são estereoisômeros. Estereoisômeros têm configurações diferentes.



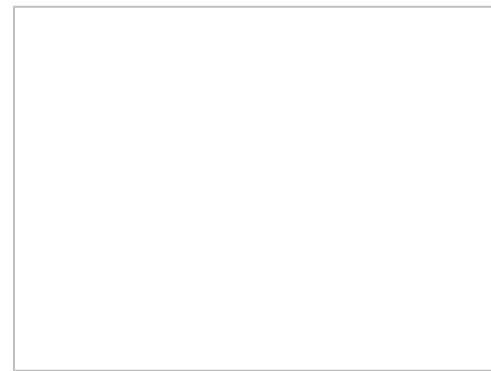


# Barreiras de Rotação

Uma barreira energética acima de 100 kJ/mol (24 kcal/mol) faz com que a interconversão de duas conformações seja lenta o bastante para que os compostos existam como substâncias diferentes.



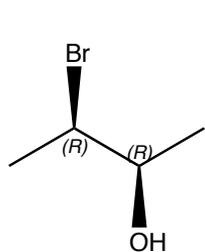
Uma barreira energética de 55 kJ/mol (13 kcal/mol) a 25°C é necessária para que duas conformações diferentes levem a sinais de RMN distintos.



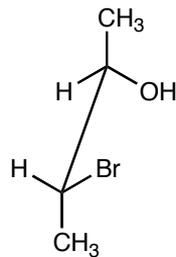


# Representação

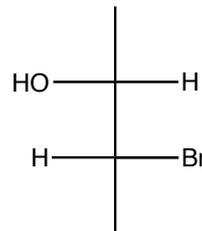
A estereoquímica de uma molécula pode ser representada de diversas formas



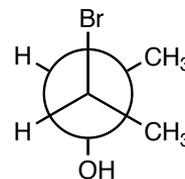
zigue-zague (Natta)



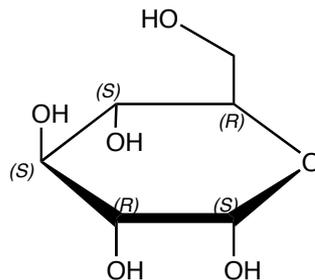
cela de cavalo



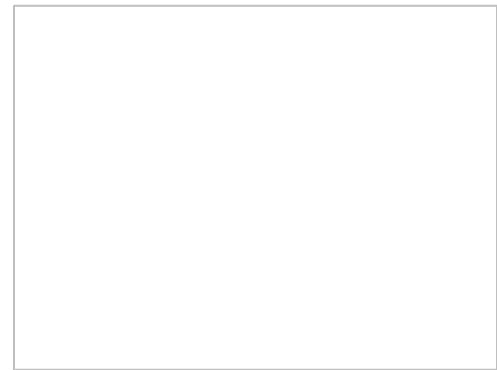
Fisher



Newman

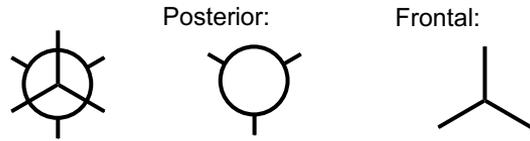


Haworth

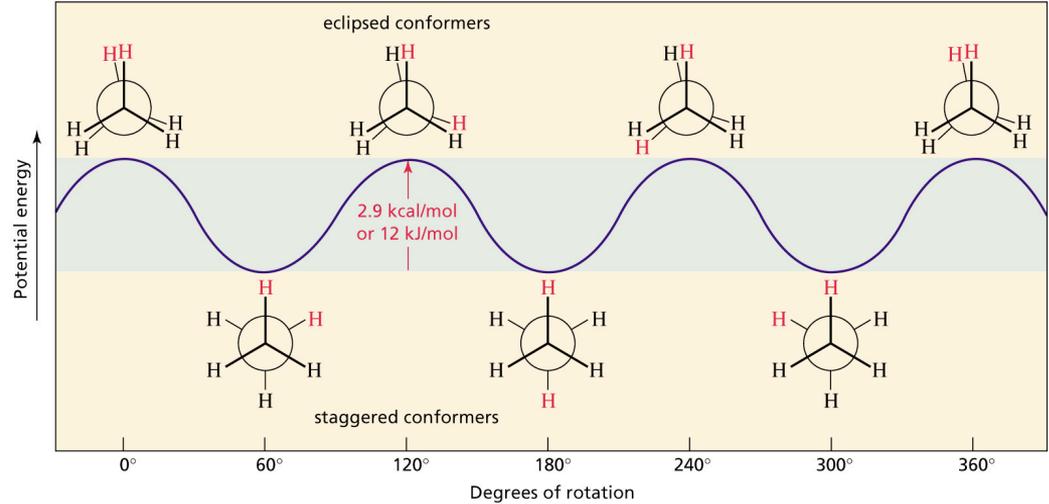
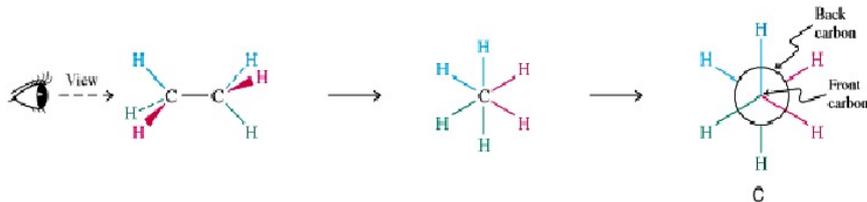
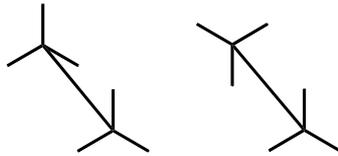


# Representação

## Projeção de Newman



## Projeção Cavalete

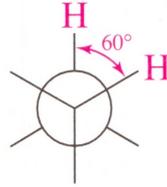




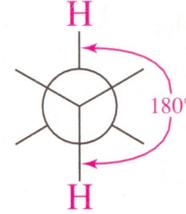
# Representação



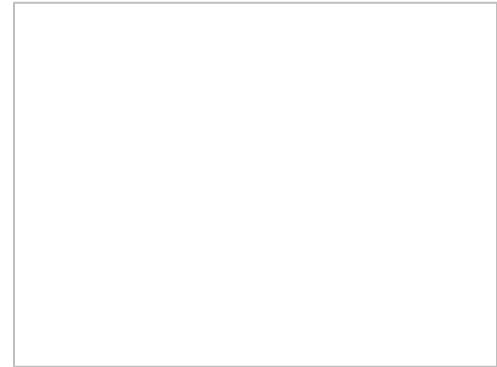
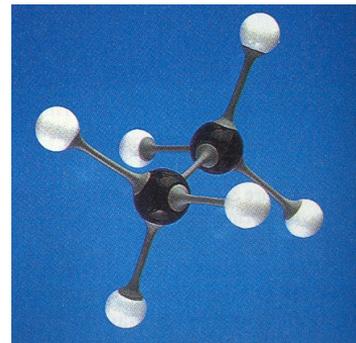
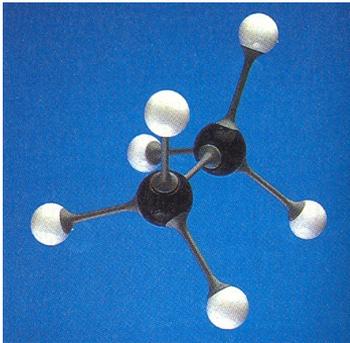
Torsion angle =  $0^\circ$   
eclipsado



Torsion angle =  $60^\circ$   
alternado  
(gauche)



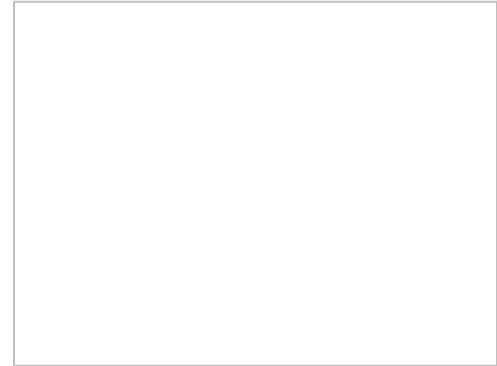
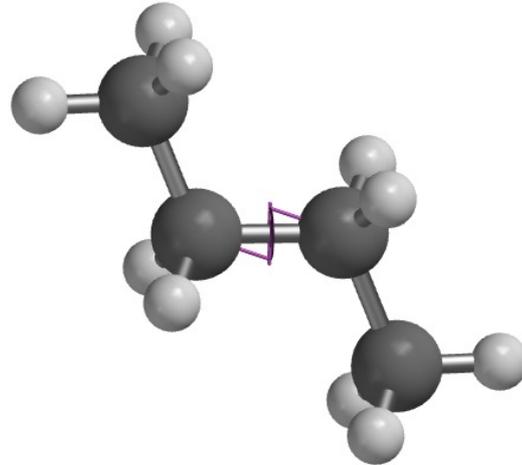
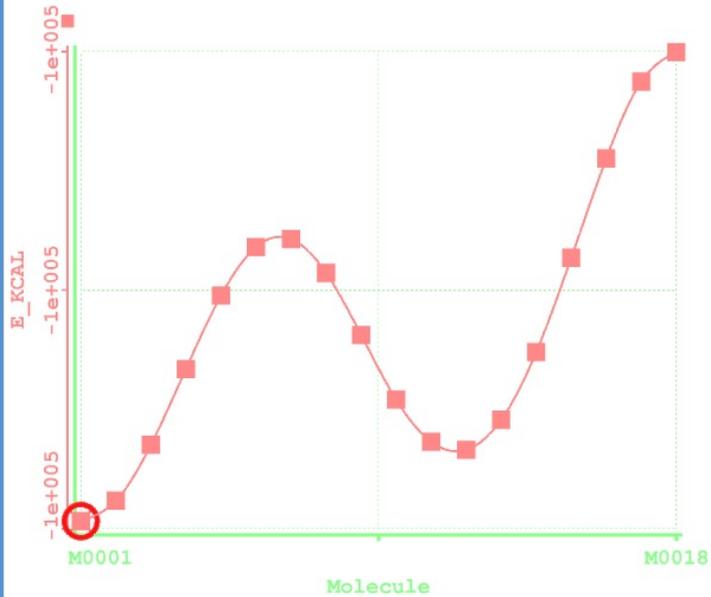
Torsion angle =  $180^\circ$   
anti





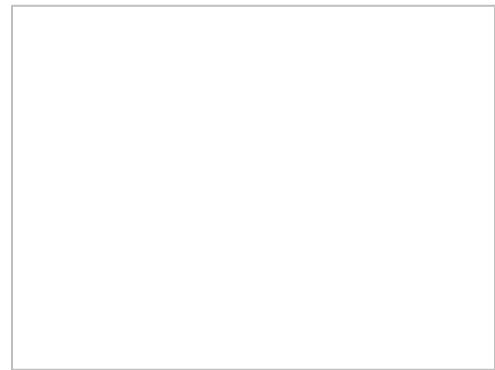
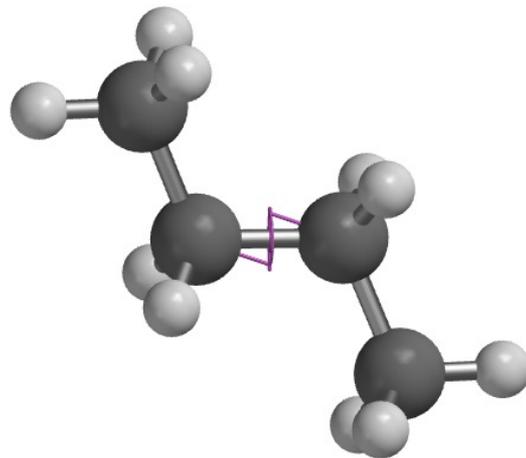
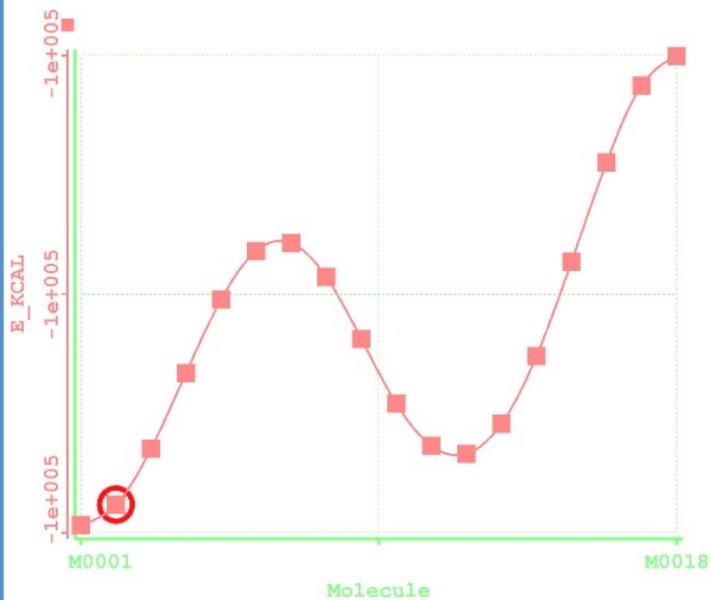
# Conformações do n-butano

## Energia Potencial da Rotação





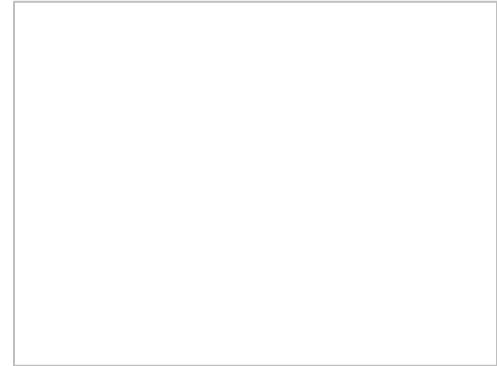
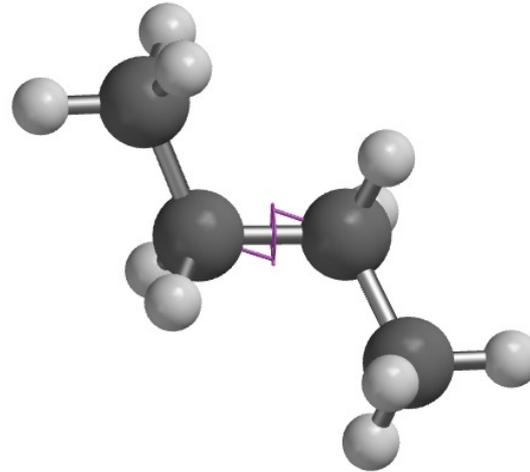
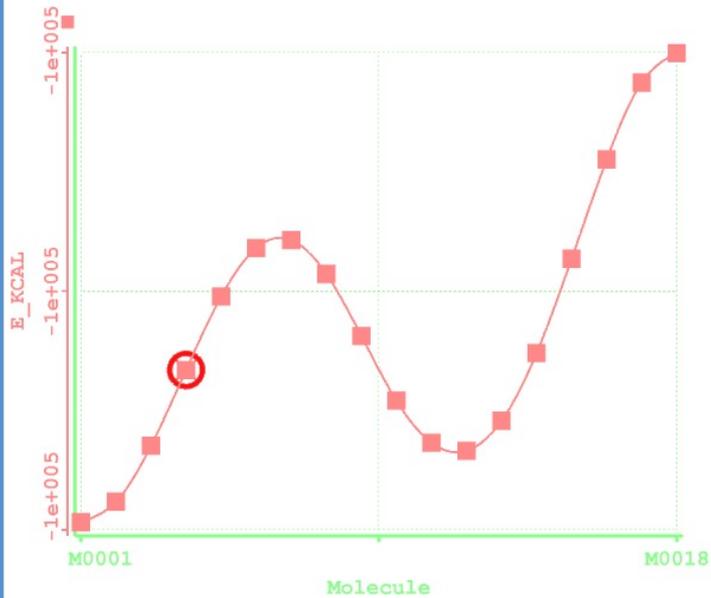
# Conformações do n-butano





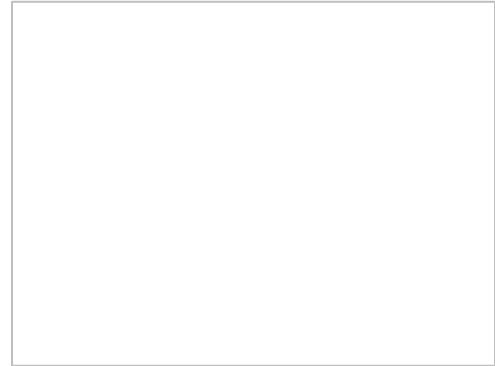
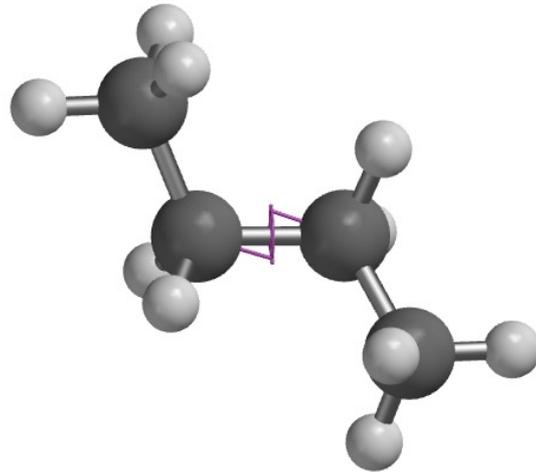
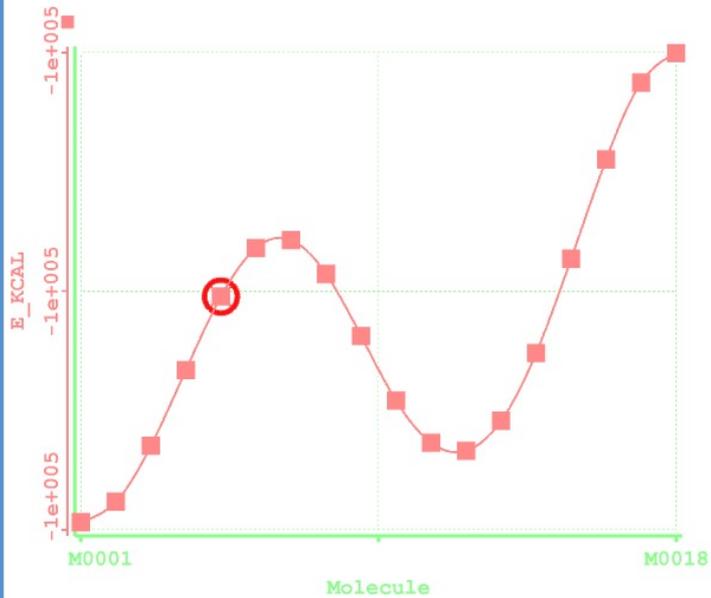


# Conformações do n-butano



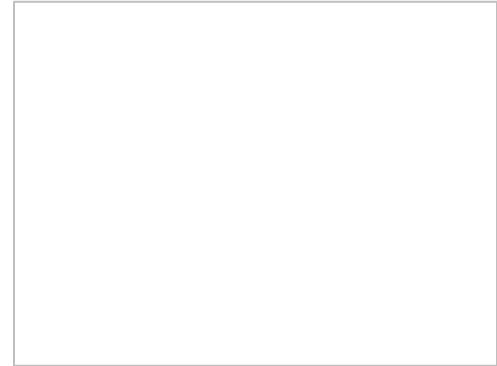
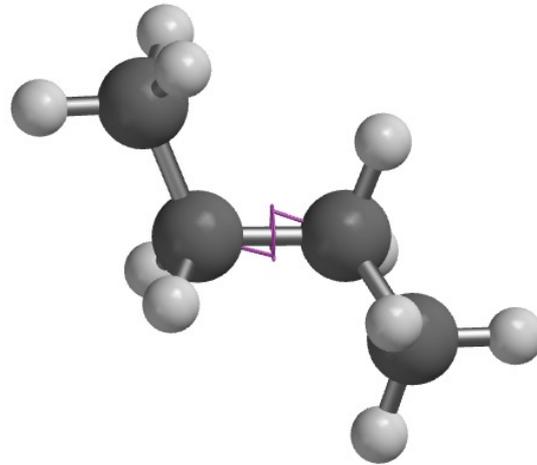
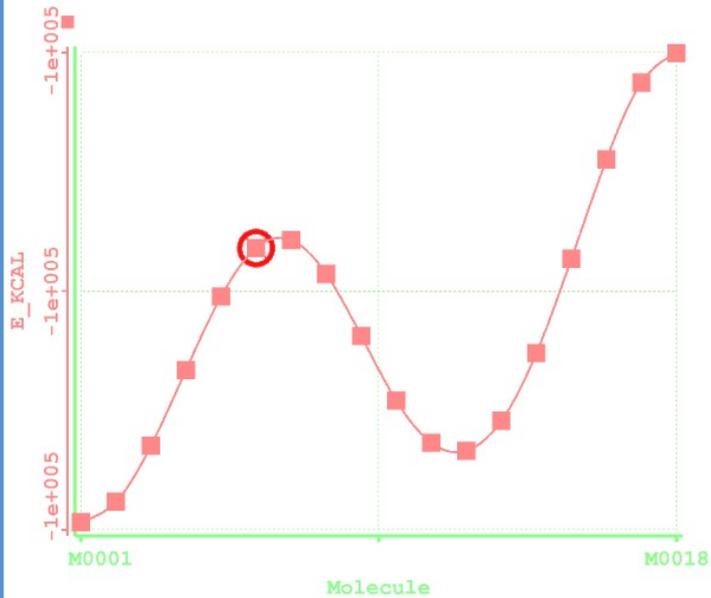


# Conformações do n-butano

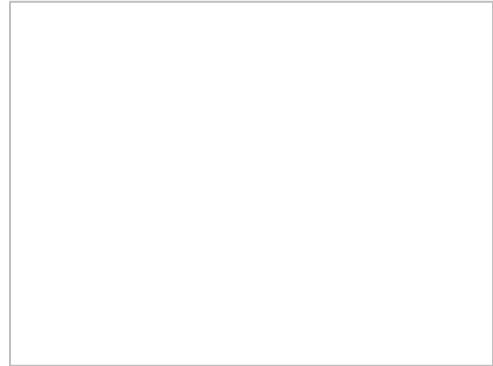
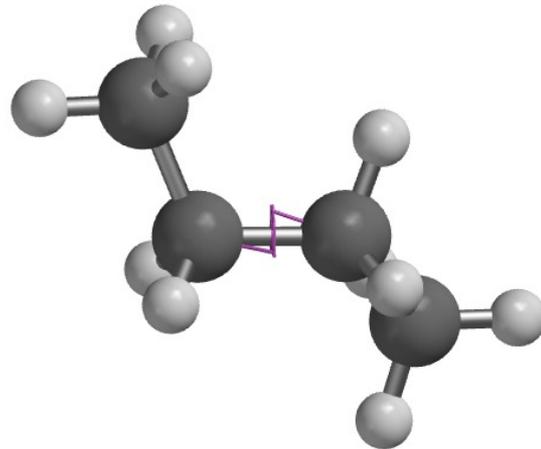
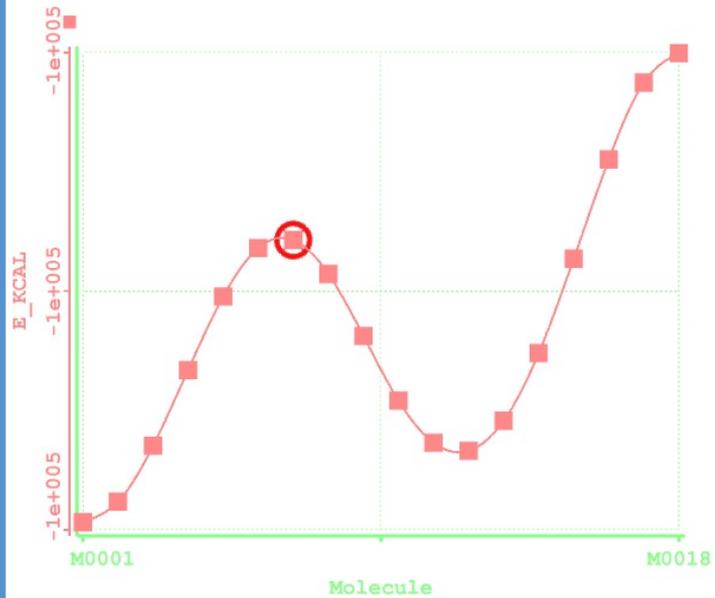




# Conformações do n-butano

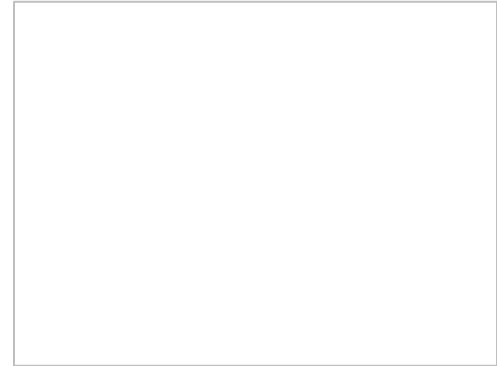
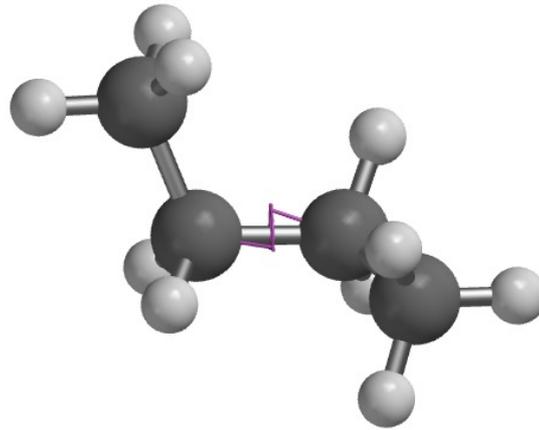
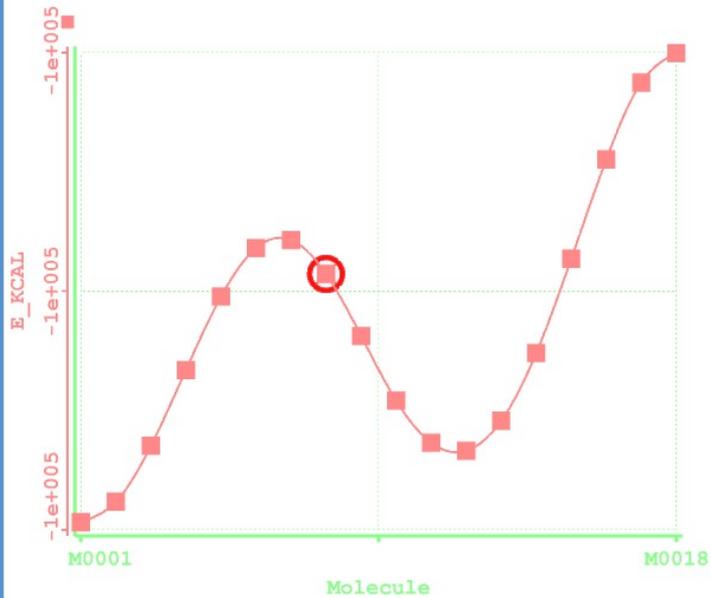


# Conformações do n-butano



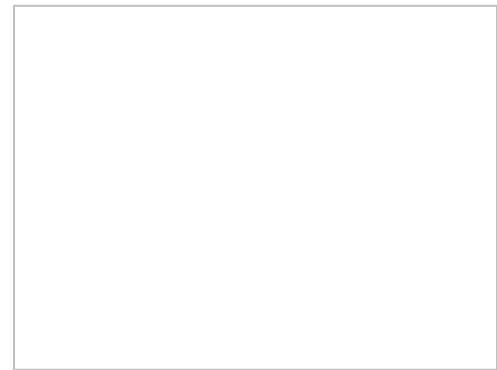
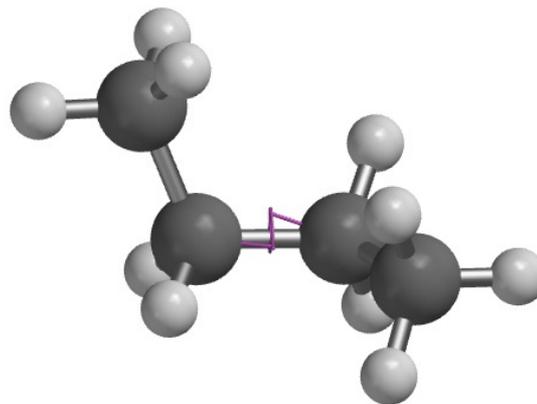
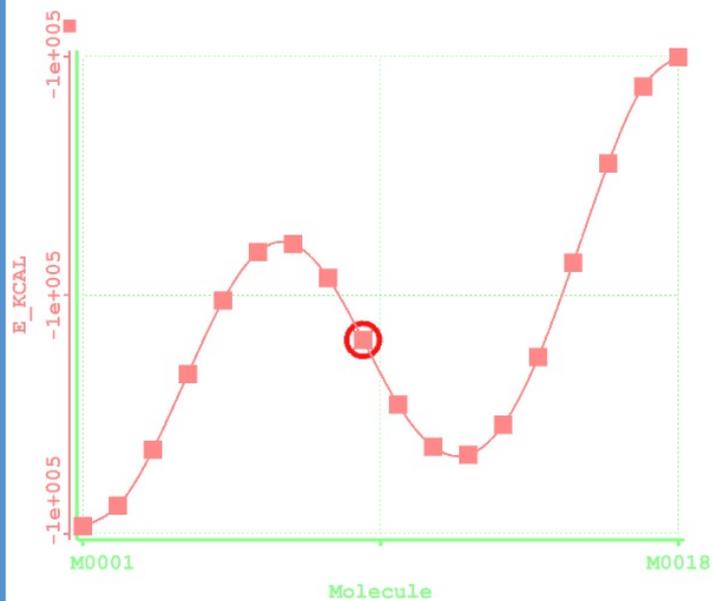


# Conformações do n-butano



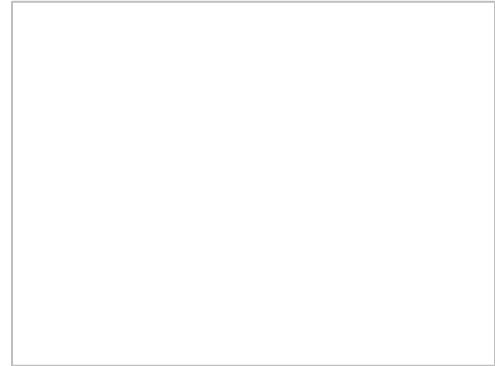
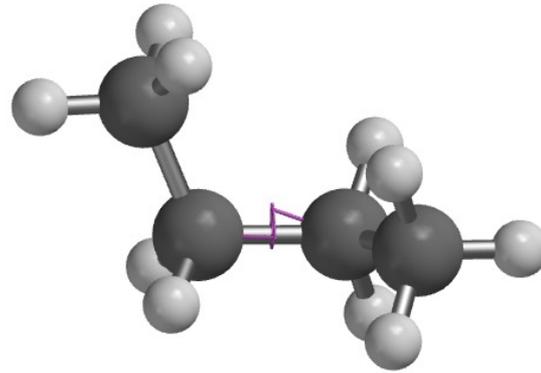
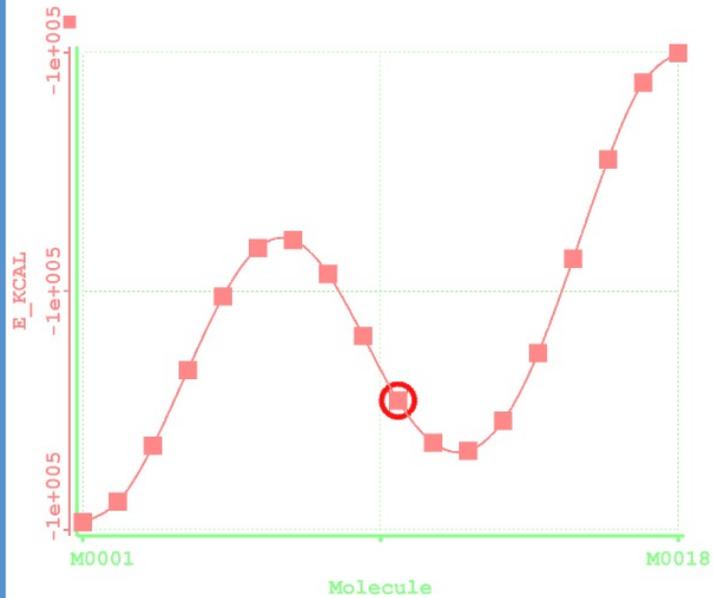


# Conformações do n-butano





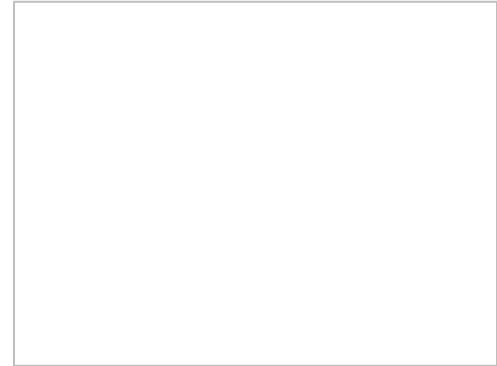
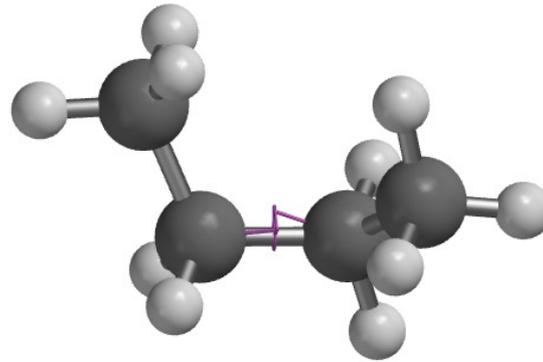
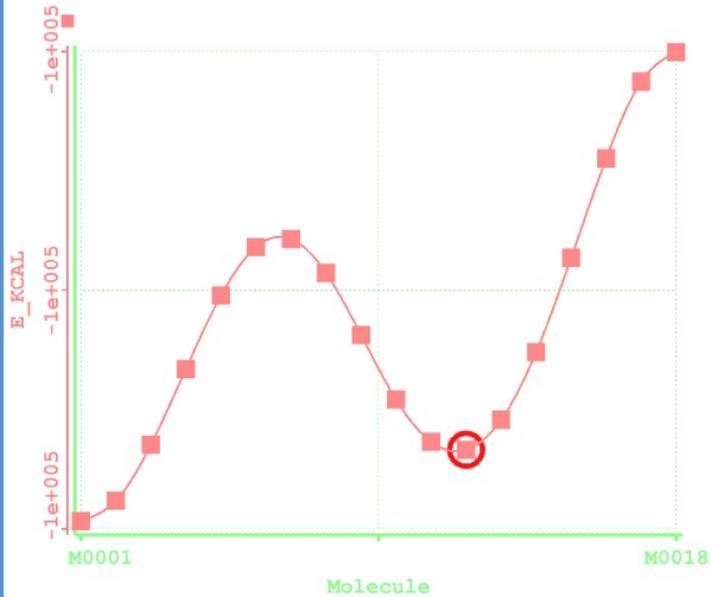
# Conformações do n-butano





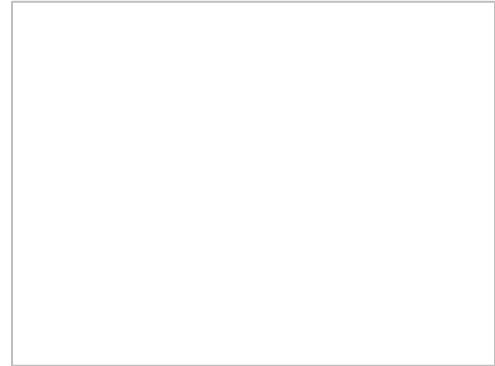
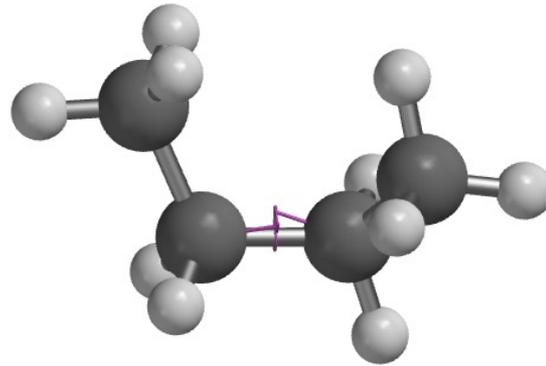
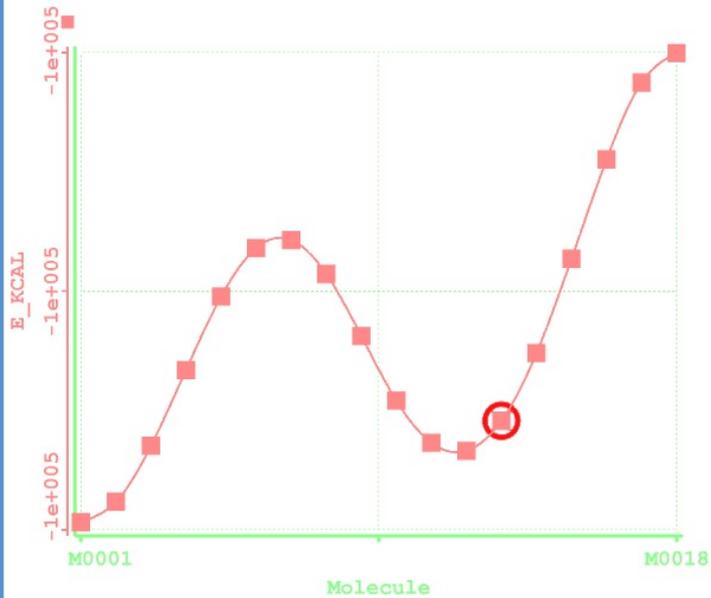


# Conformações do n-butano



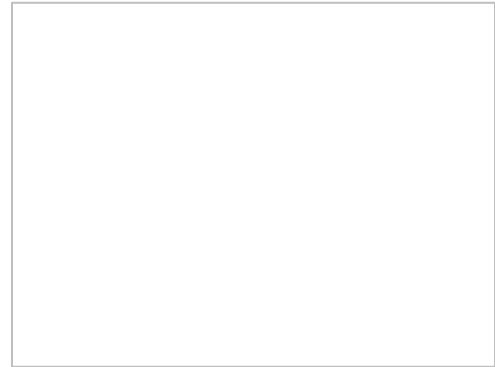
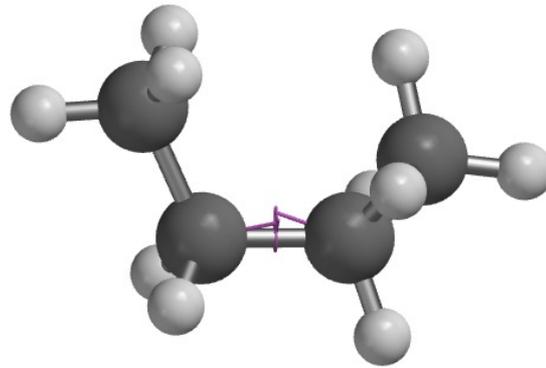
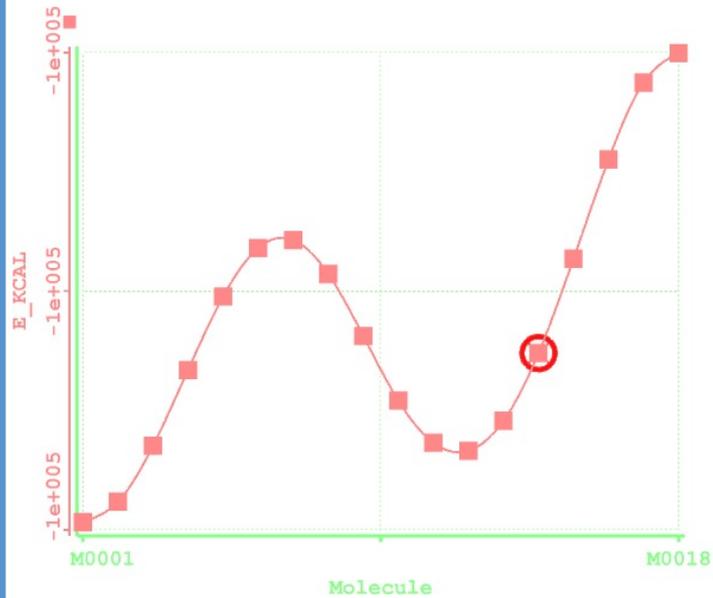


# Conformações do n-butano



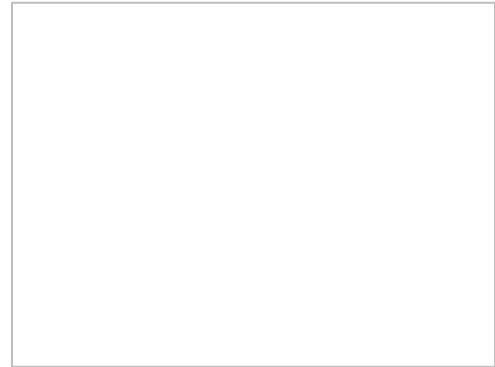
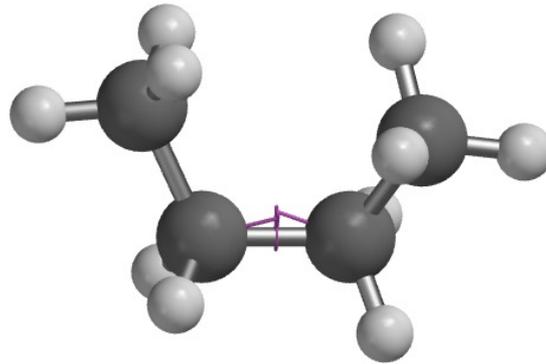
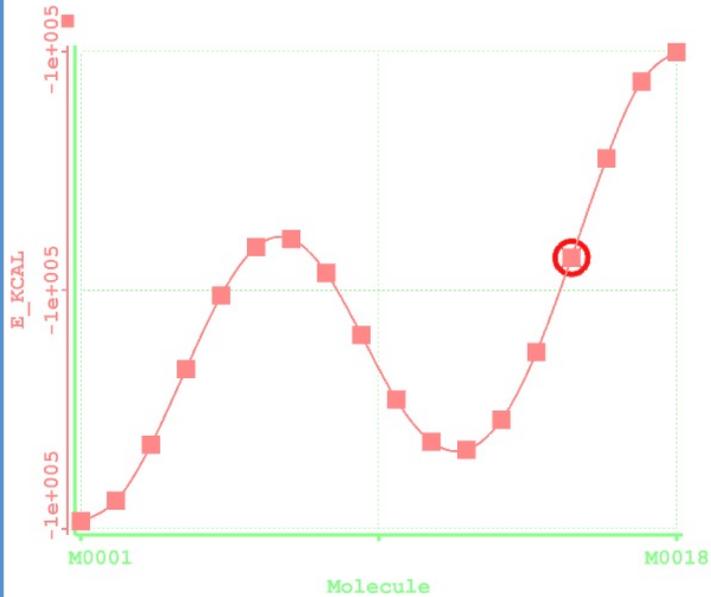


# Conformações do n-butano



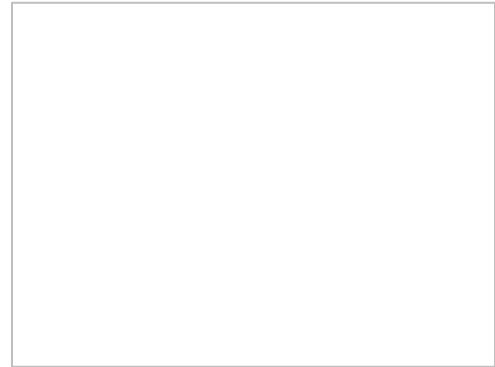
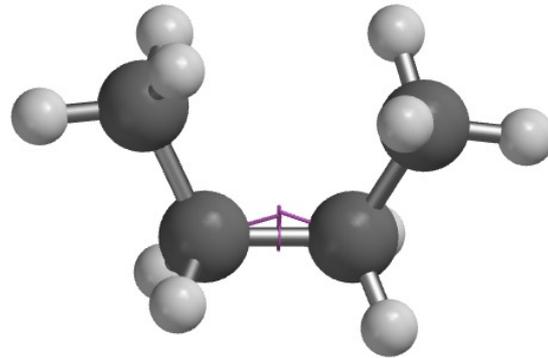
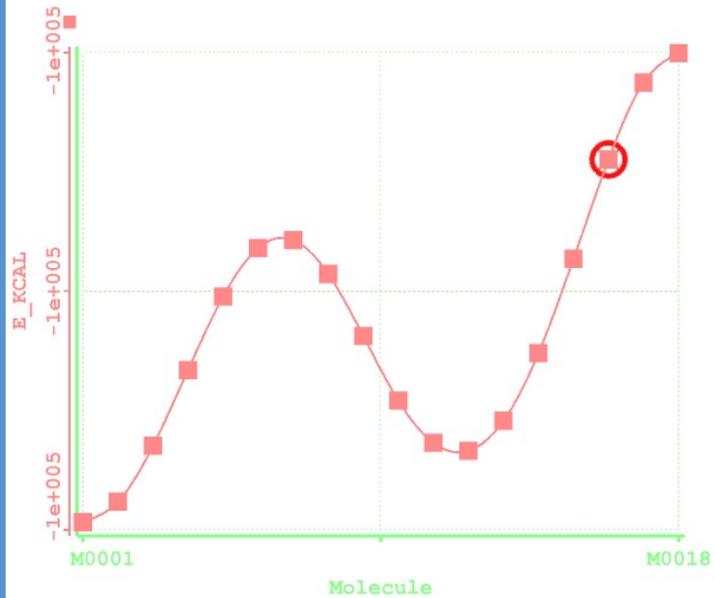


# Conformações do n-butano



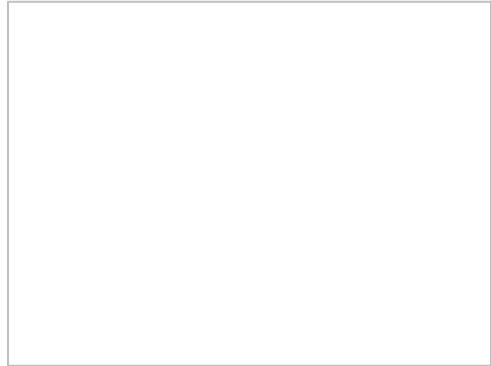
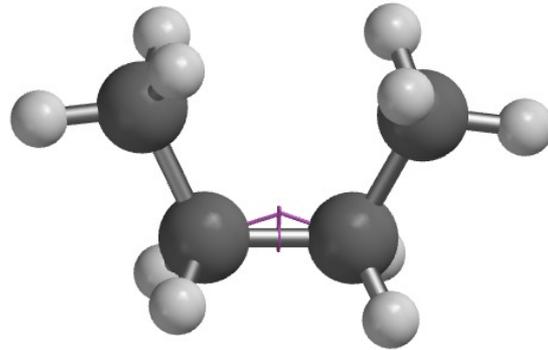
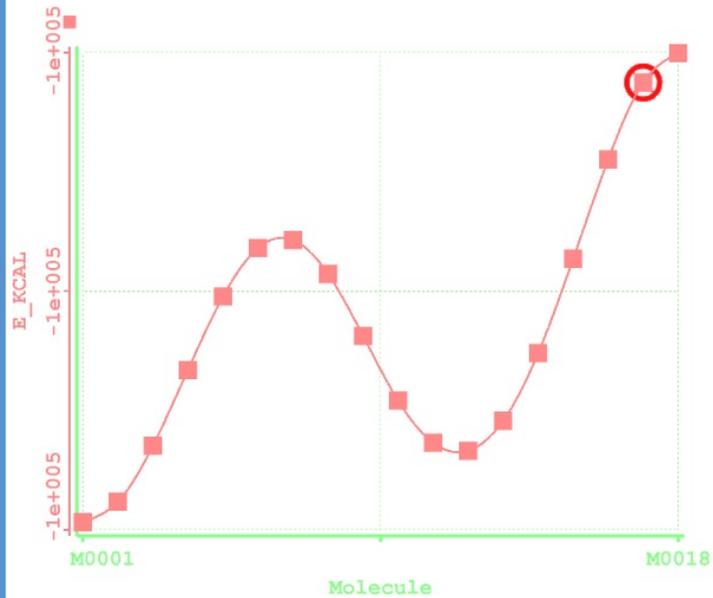


# Conformações do n-butano



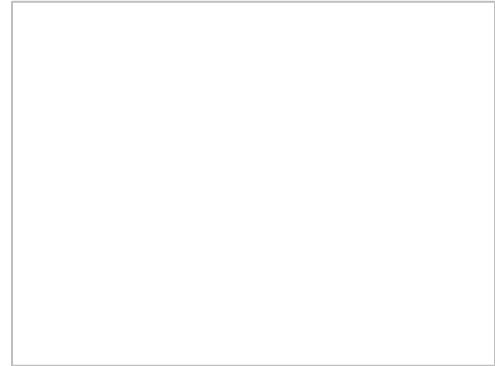
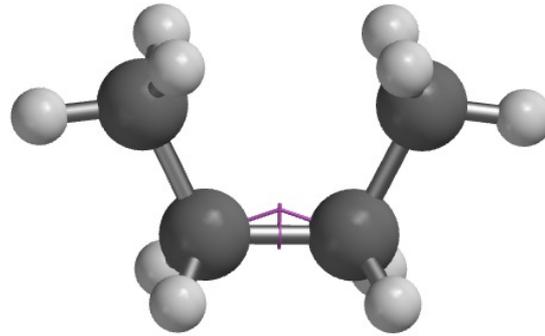
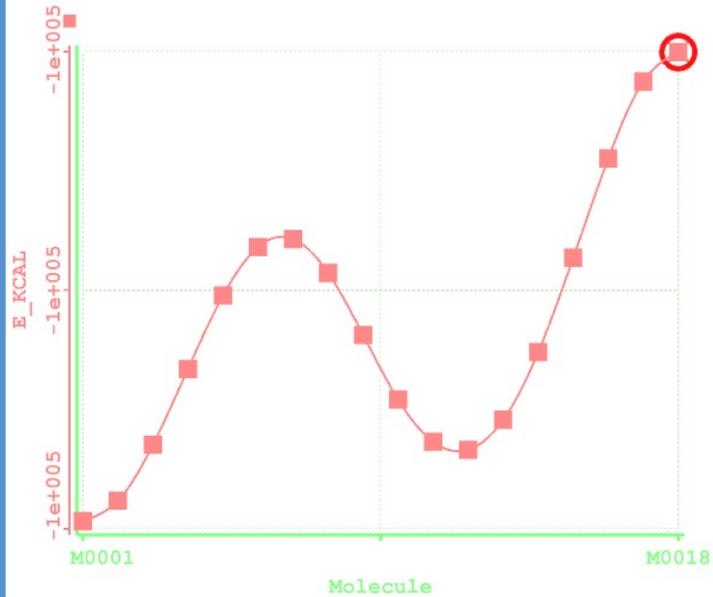


# Conformações do n-butano

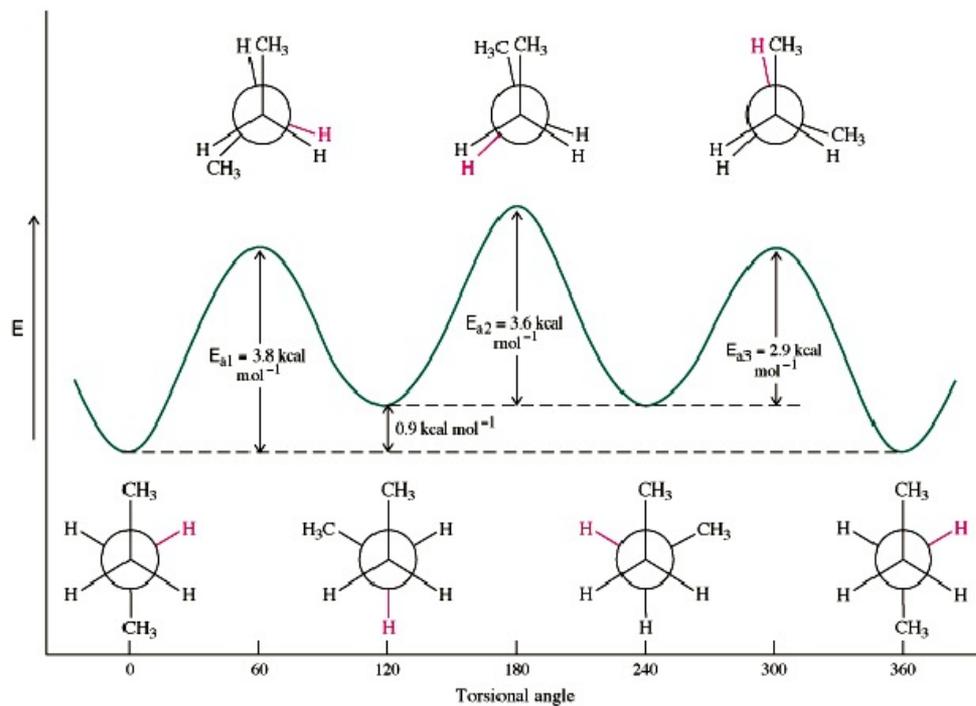




# Conformações do n-butano



# Conformações do n-butano



25°C: 72% anti e 28% gauche

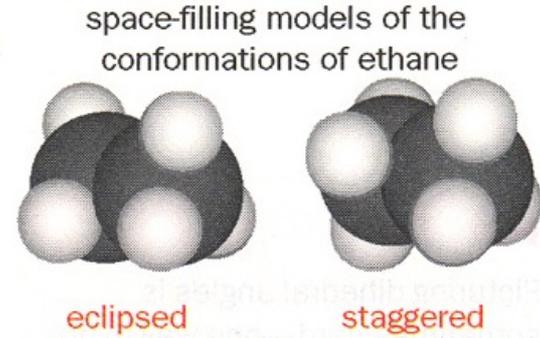
Velocidade a 25°C:  $2 \cdot 10^9 \text{ s}^{-1}$



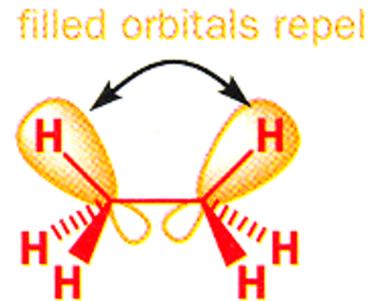
# Estabilidade de Confôrmeros

Dois motivos para a menor estabilidade da conformação eclipsada quando comparada com a alternada. O segundo é o mais importante.

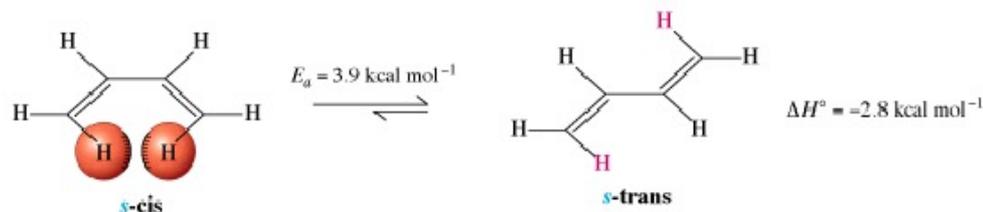
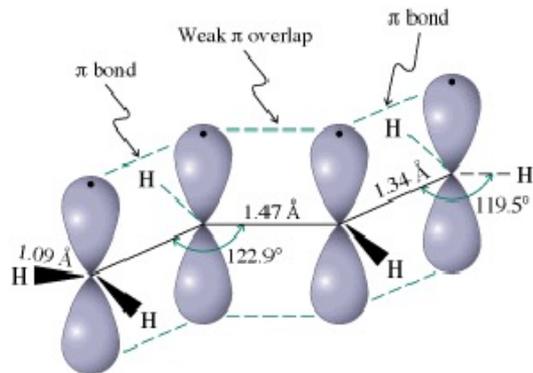
i) Interação estérica:



ii) Repulsão entre os orbitais preenchidos:

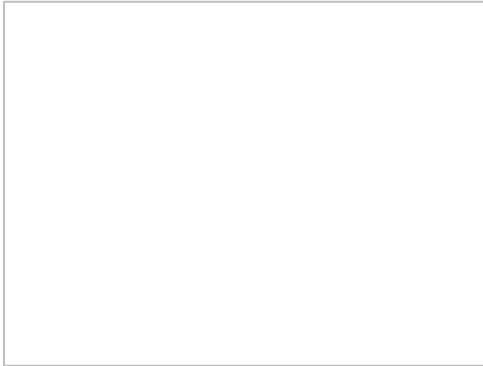


# Análise Conformacional - Dienos



A forma *s* acima está associado com single, pois é a rotação de uma ligação simples

A conjugação confere uma estabilidade extra ao sistema polinsaturado. A energia de ressonância para butadienos é de 4 kcal/mol





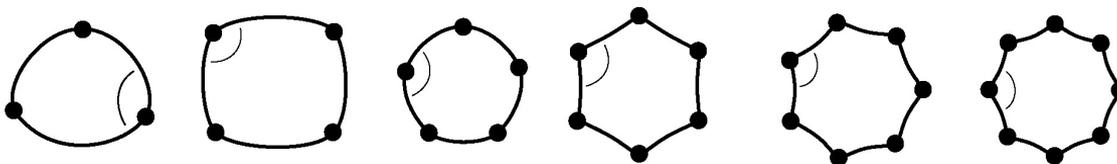
# Estabilidade de Cicloalcanos

## Teoria de Tensão de Anel de Baeyer (1885)

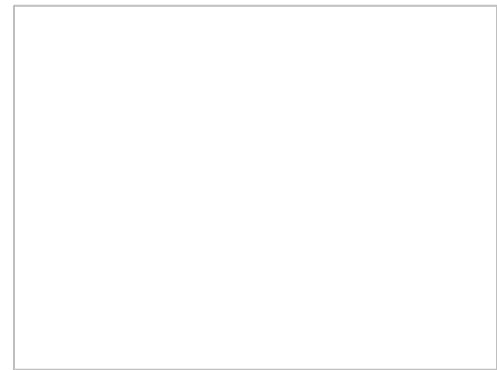
- Anéis são planares e a tensão simplesmente reflete um desvio do ângulo tetraédrico.
- Qual deveria ser o anel menos tenso de acordo com esta teoria?
- Isso está de acordo com os dados experimentais?

Number of atoms in ring	Internal angle in planar ring	109.5°—internal angle <sup>a</sup>
3	60°	49.5°
4	90°	19.5°
5	108°	1.5°
6	120°	-10.5°
7	128.5°	-19°
8	135°	-25.5°

<sup>a</sup> A measure of strain per carbon atom.



all internal angles 109.5°





# Estabilidade de Cicloalcanos

- O cicloalcano mais estável é o cicloexano.
- Incremento regular de 157,4 kcal mol<sup>-1</sup> por cada grupo CH<sub>2</sub> adicional.
- Assim, para cicloalcanos (cuja fórmula geral é (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> esperaríamos que  $\Delta H^\circ = - (n \times 157,4) \text{ kcal mol}^{-1}$

## Calor de Combustão

O calor de combustão de um composto é a variação de entalpia na oxidação completa do composto, ou seja, a energia liberada.

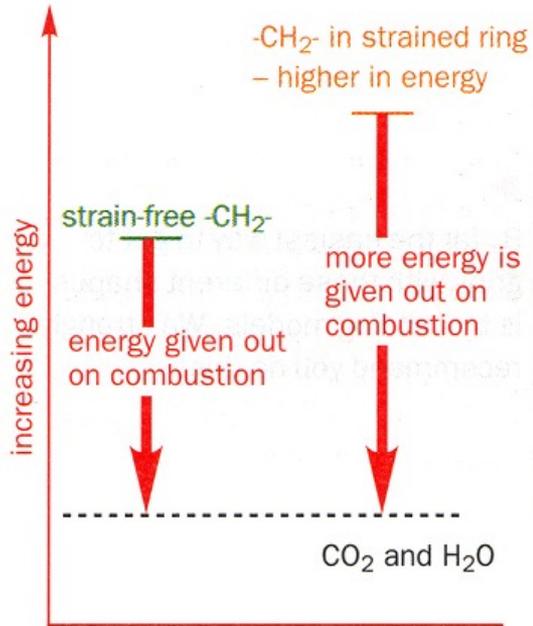
### $\Delta H^\circ_{\text{comb}}$ Values for the Series of Straight-Chain Alkanes

CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> (gas)	-530.6	} -156.8	kcal mol <sup>-1</sup>
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> (gas)	-687.4		
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> (gas)	-845.2		



# Estabilidade de Cicloalcanos

Em cicloalcanos tensionados, mais energia é liberada por unidade de  $-CH_2-$ :



# Estabilidade de Cicloalcanos

Em cicloalcanos tensionados, mais energia é liberada por unidade de  $-\text{CH}_2-$ :

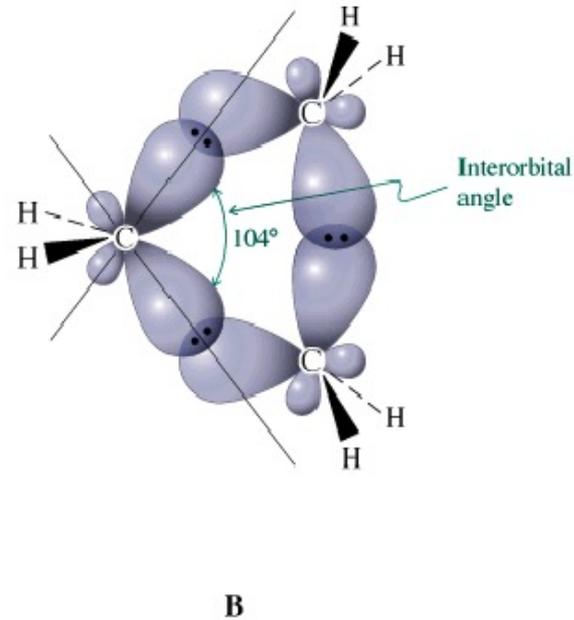
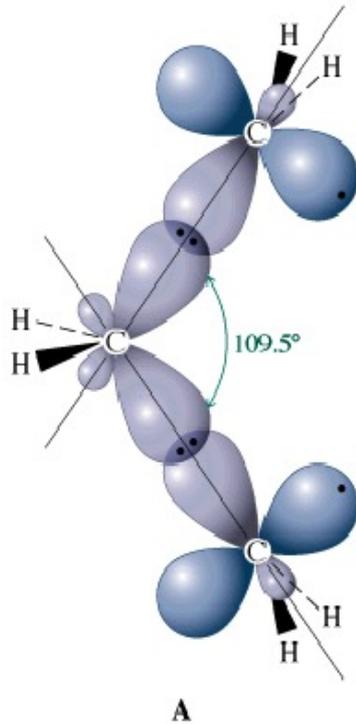
Ring size (C)	$\Delta H_{\text{comb}}^{\circ}$ (calculated)	$\Delta H_{\text{comb}}^{\circ}$ (experimental)	Total strain	Strain per $\text{CH}_2$ group
3	-472.2	-499.8	27.6	9.2
4	-629.6	-655.9	26.3	6.6
5	-787.0	-793.5	6.5	1.3
6	-944.4	-944.5	0.1	0.0
7	-1101.8	-1108.2	6.4	0.9
8	-1259.2	-1269.2	10.0	1.3
9	-1416.6	-1429.5	12.9	1.4
10	-1574.0	-1586.0	14.0	1.4
11	-1731.4	-1742.4	11.0	1.1
12	-1888.8	-1891.2	2.4	0.2
14	-2203.6	-2203.6	0.0	0.0

*Note:* The calculated numbers are based on the value of  $-157.4 \text{ kcal mol}^{-1}$  for a  $\text{CH}_2$  group.



# Estabilidade de Cicloalcanos

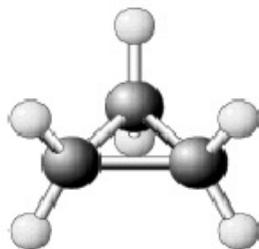
## Tensão de Anel no Ciclopropano



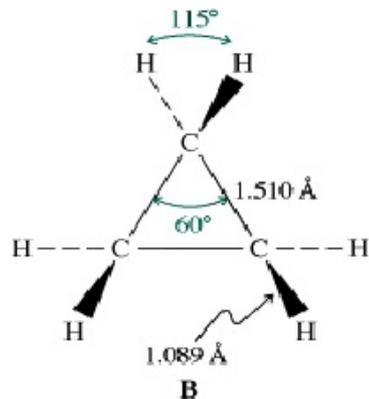


# Estabilidade de Cicloalcanos

## Tensão de Anel no Ciclopropano

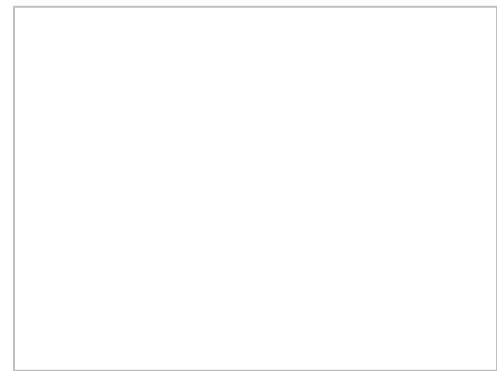


A



Tensão angular: Energia necessária para distorcer os carbonos tetraédricos de modo a permitir a sobreposição dos orbitais. Não é possível uma sobreposição dos orbitais  $sp^3$  dos átomos de carbono de maneira tão eficiente quanto em outros alcanos.

Tensão torsional: hidrogênios eclipsados.





# Estabilidade de Cicloalcanos

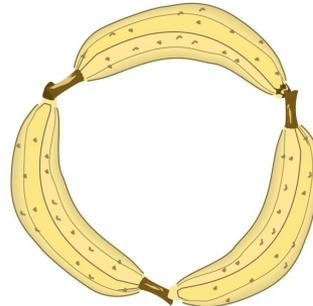
## Tensão de Anel no Ciclopropano



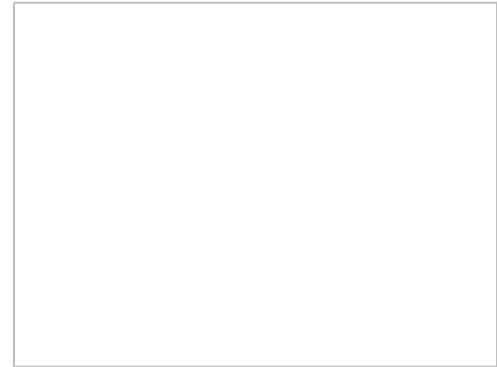
good overlap  
strong bond  
(a)



poor overlap  
weak bond  
(b)



banana bonds

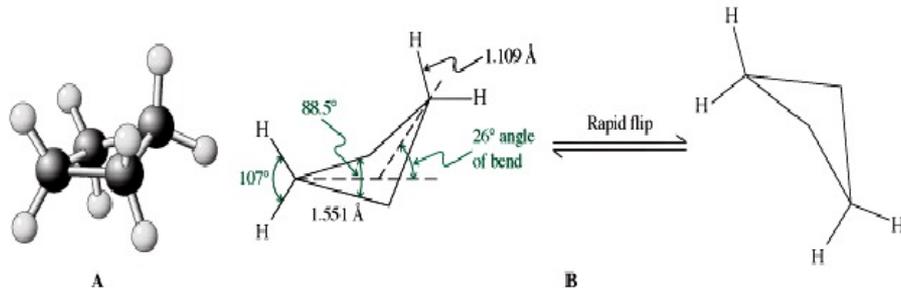




# Estabilidade de Cicloalcanos

## Tensão de Anel no Ciclobutano

- Ciclobutano possui tensão de anel como o ciclopropano.
- No ciclobutano, a distorção da planaridade diminui a tensão torsional com relação ao ciclopropano.
- Tensão angular também é menor do que no ciclopropano.
- Ligação covalente C-C no ciclobutano:  $63 \text{ kcal mol}^{-1}$ .

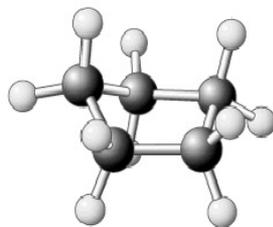




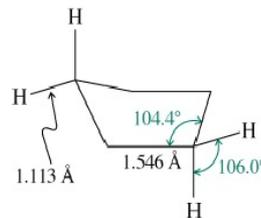
# Estabilidade de Cicloalcanos

## Tensão de Anel no Ciclopentano

- A tensão de anel no ciclopentano é menor do que no ciclopropano e no ciclobutano.
- No ciclopentano, a conformação mais estável é a envelope.



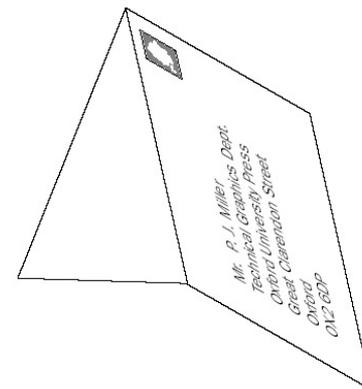
A



B



"open envelope"  
conformation of  
cyclopentane



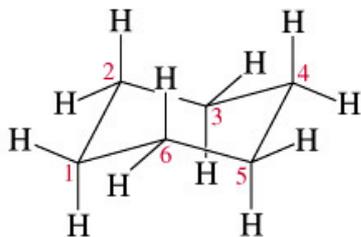
Mr. P. J. Miller  
Technical Graphics Dept.  
Oxford University Press  
Great Clarendon Street  
Oxford  
OX2 6DP

- A conformação tipo envelope diminui a tensão torsional.
- A planaridade iria introduzir considerável tensão torsional, pois todos os 10 átomos de hidrogênio estariam eclipsados.

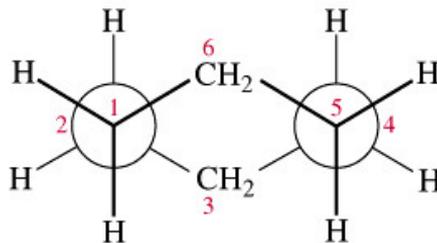


# Estabilidade de Cicloalcanos

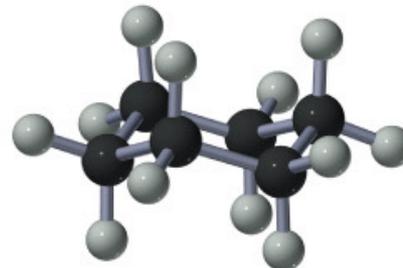
## Tensão de Anel no Cicloexano



conformação cadeira



projeção de Newman



modelo bola-palito

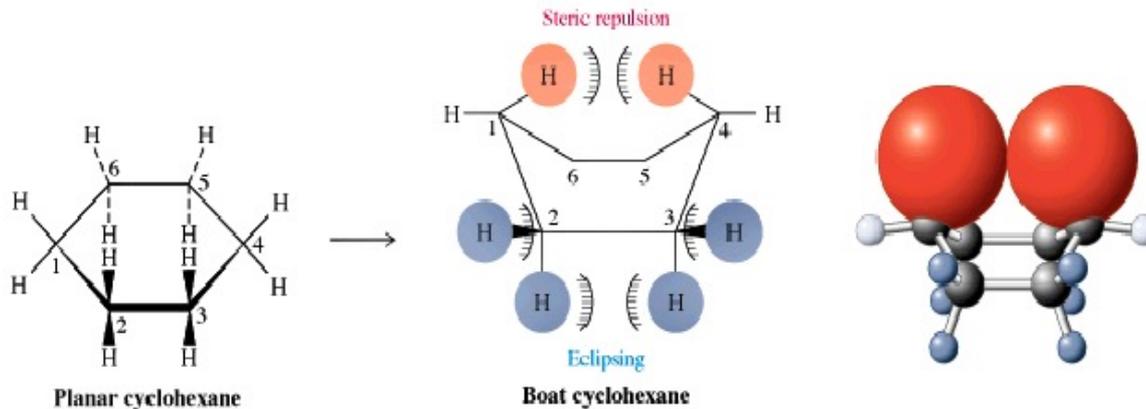
A conformação cadeira do cicloexano é  
livre de tensão angular e torsional

<https://youtu.be/YzYpWKffSVc>



# Estabilidade de Cicloalcanos

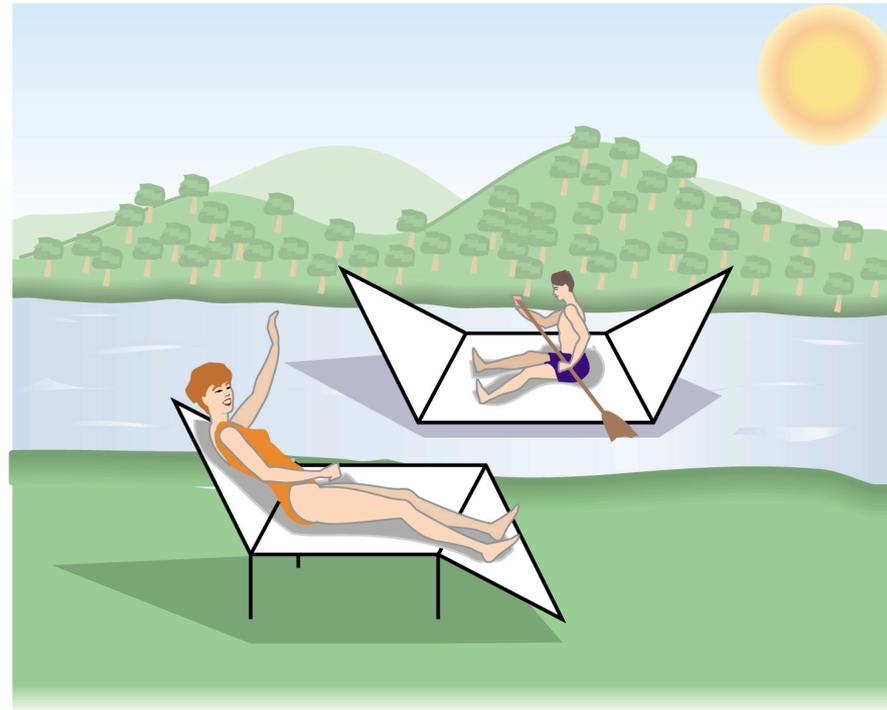
## Tensão de Anel no Cicloexano



A conformação barco do cicloexano é livre de tensão angular, mas tem tensão torsional, por isso tem energia maior do que a cadeira



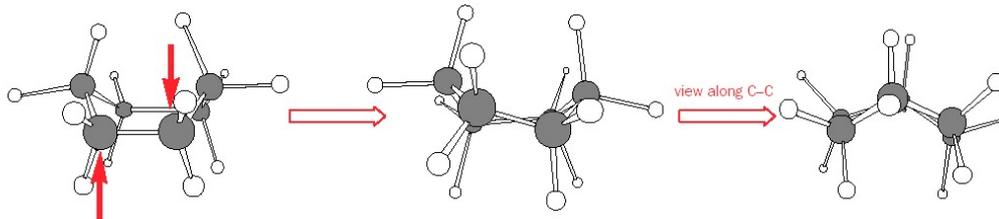
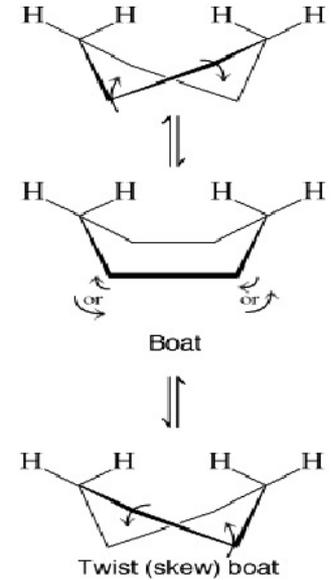
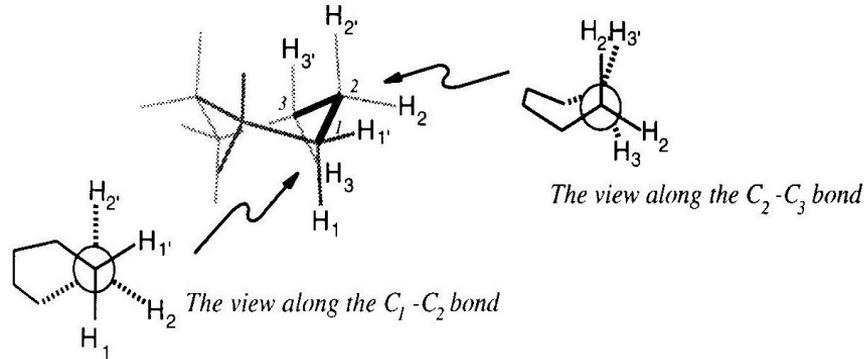
# Cicloexanos



# Estabilidade de Cicloalcanos

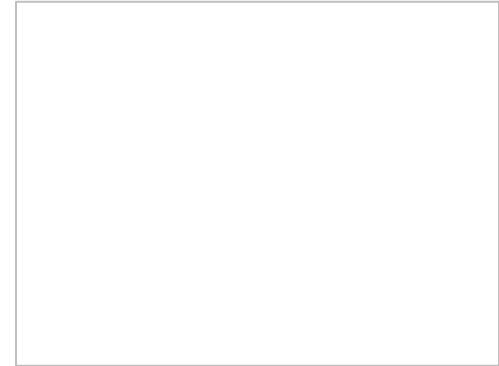
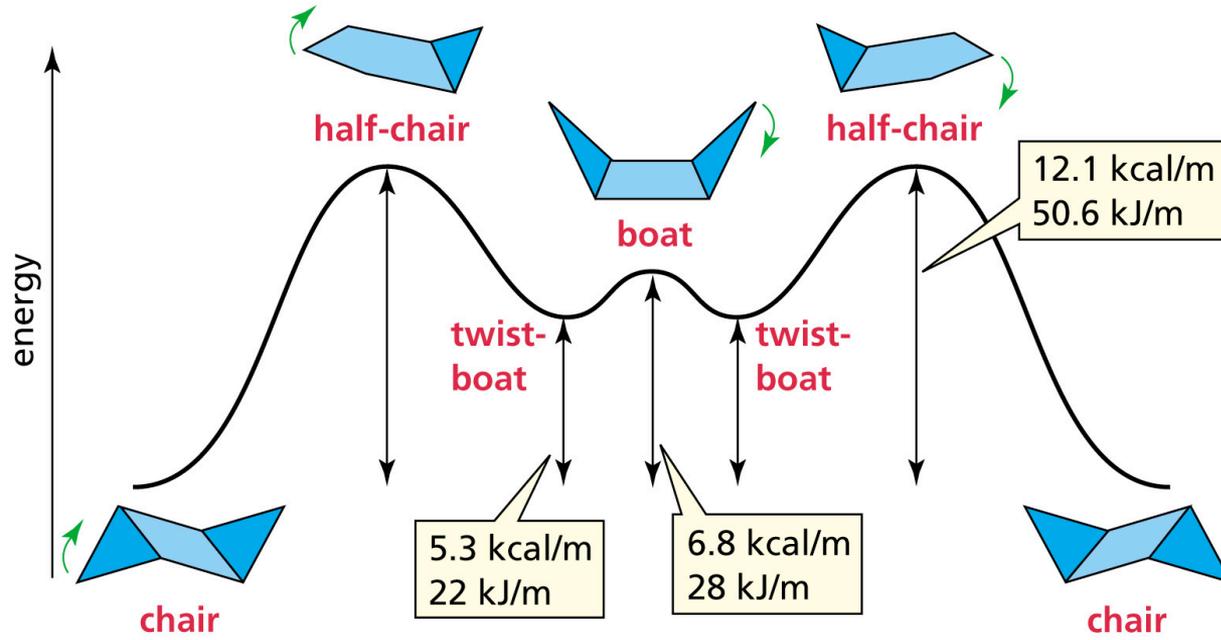
## Tensão de Anel no Cicloexano

Conformação **barco torcido** é mais estável do que a barco (em cerca 4 kJ/mol), já que a tensão torsional é menor.



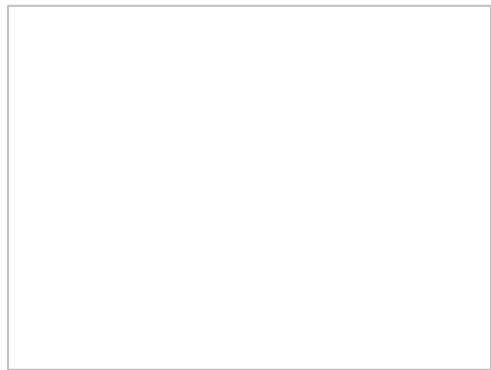
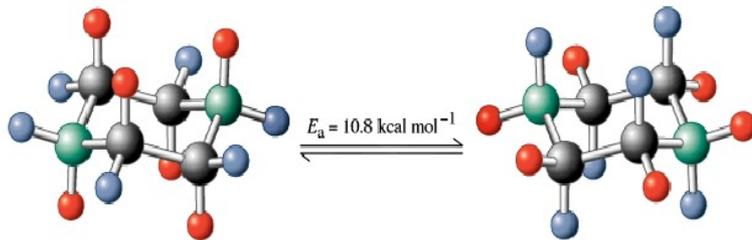
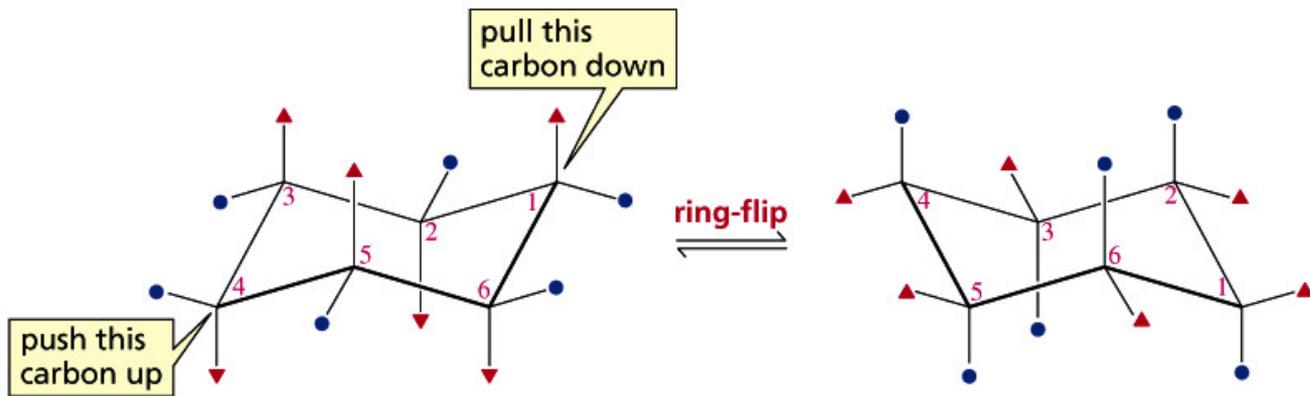


# Cicloexanos



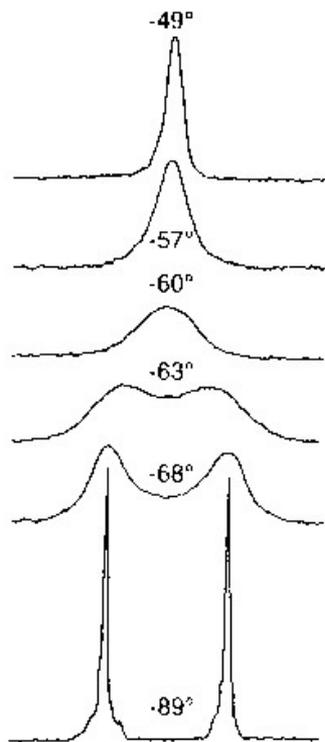


# Inversão do Anel no Cicloexano



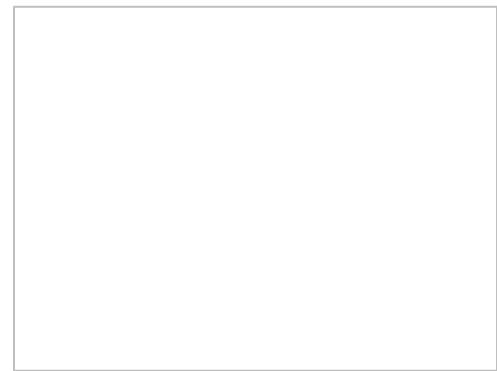


# Inversão do Anel no Cicloexano



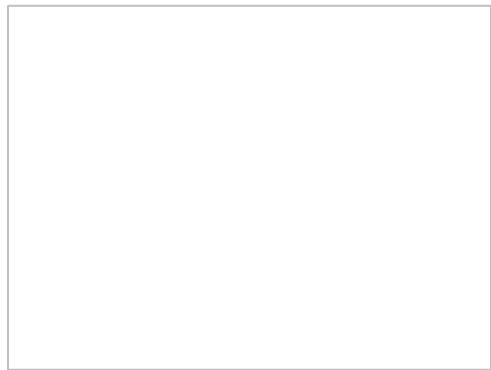
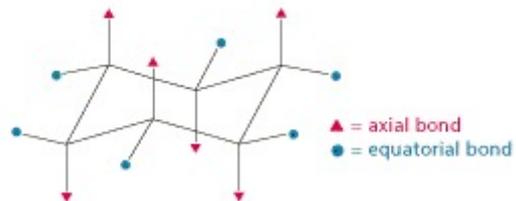
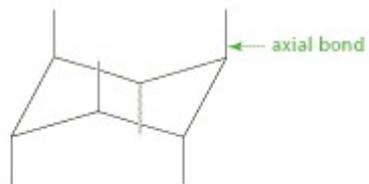
Cicloexano: um único sinal no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (25,2 ppm) e também um único sinal no de  $^1\text{H}$  (1,40 ppm).

$-90^\circ\text{C}$ : dois sinais em  $^1\text{H}$  RMN.



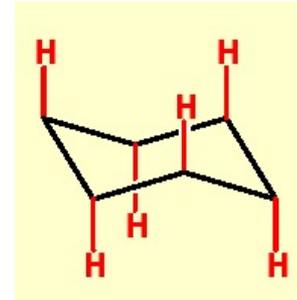
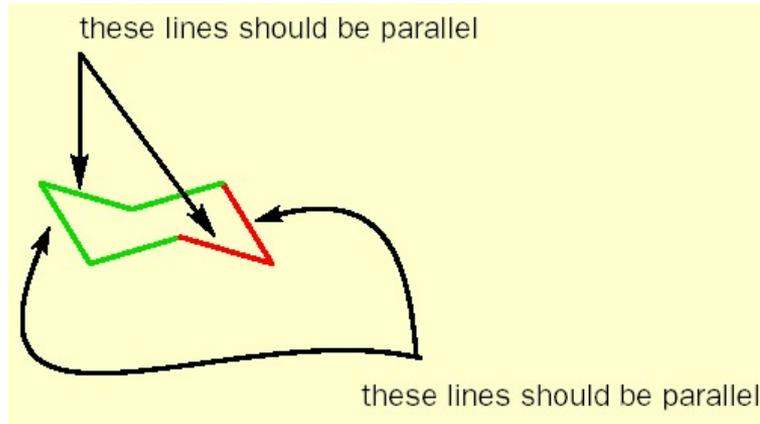
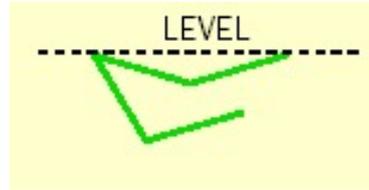


# Desenhando Cicloexano Cadeira





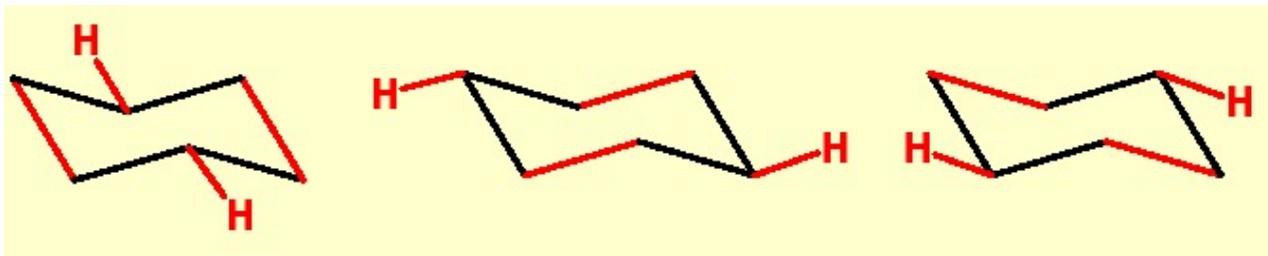
# Desenhando Cicloexano Cadeira



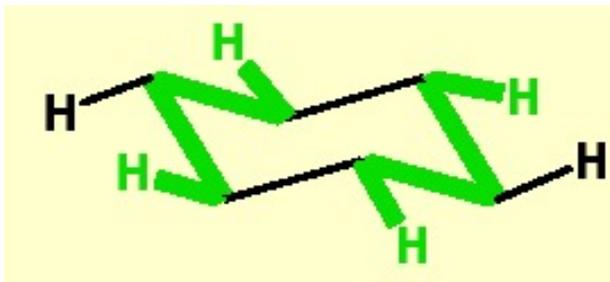


# Desenhando Cicloexano Cadeira

Ligações em vermelho em paralelo:



Notar o W e o M:



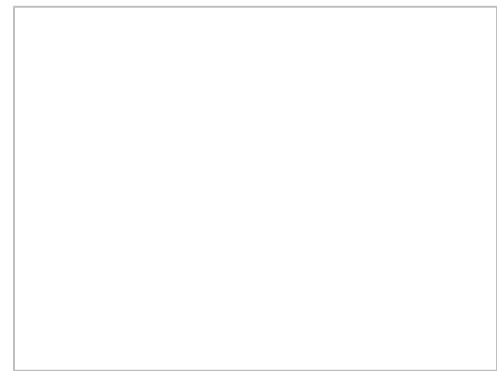
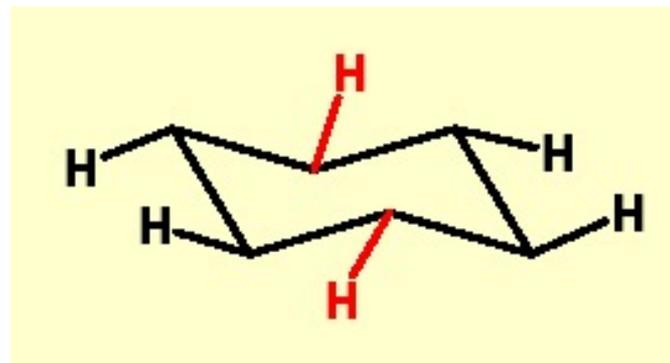
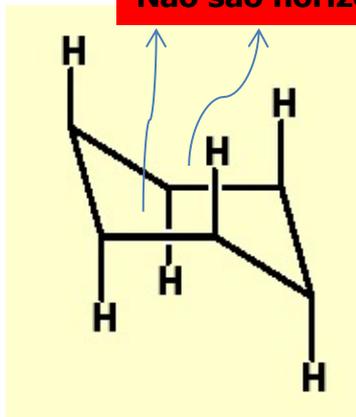
<https://youtu.be/56O0RXPkhmU>



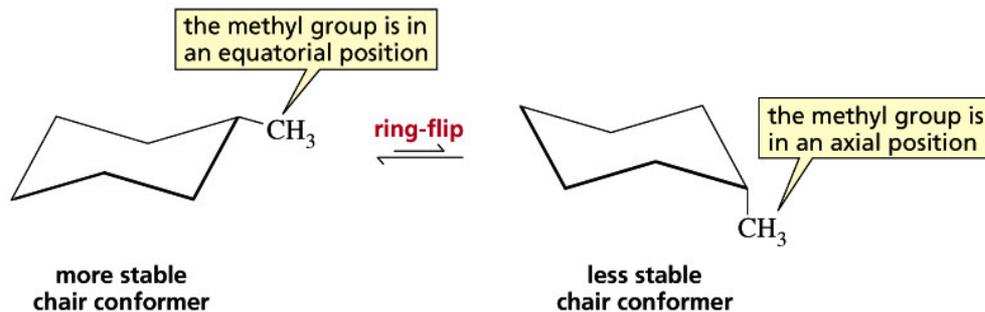
# Desenhando Cicloexano Cadeira

COMO NÃO DESENHAR!!

Não são horizontais!



# Conformações de Cicloexanos Substituídos

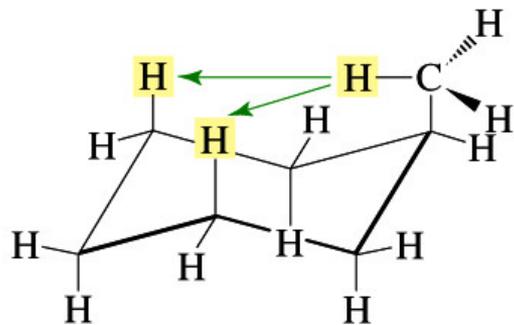


A conformação com o grupo metila em equatorial é cerca de 1,7 kcal/mol mais estável do que aquela com a metila em axial.

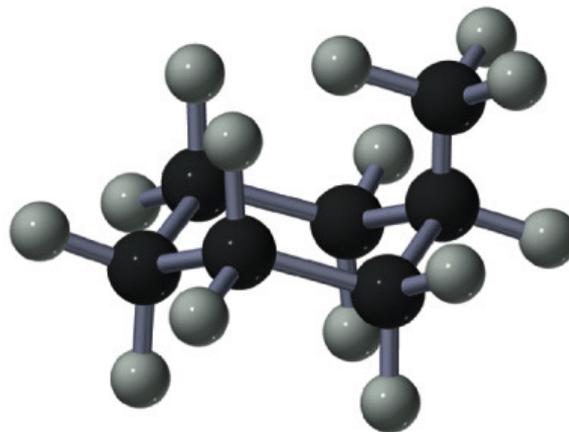


# Conformações de Cicloexanos Substituídos

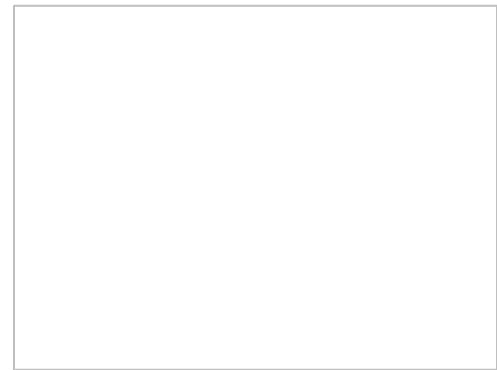
Tensão estérica 1,3-diaxial



**1,3-diaxial interactions**



**ball-and-stick model**



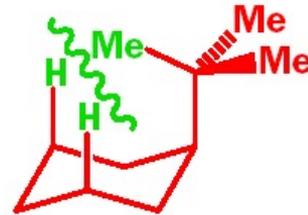
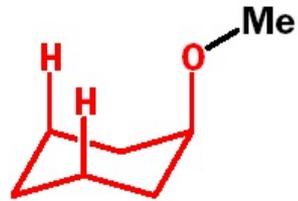
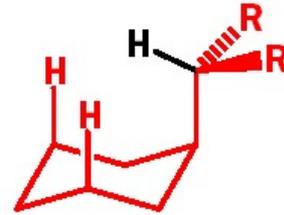
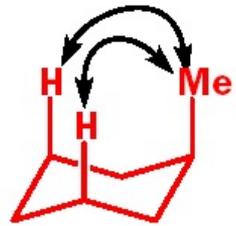
# Conformações de Cicloexanos Substituídos



$$K = \frac{\text{concentration of equatorial conformer}}{\text{concentration of axial conformer}}$$

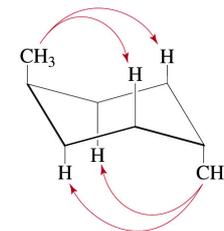
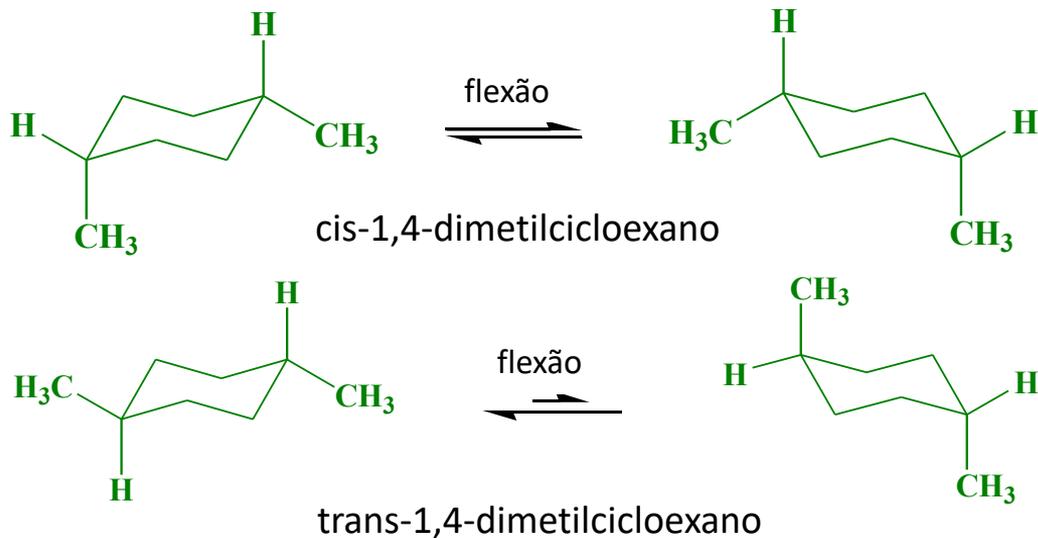
X	Equilibrium constant, $K$	Energy difference between axial and equatorial conformers, $\text{kJ mol}^{-1}$	% with substituent equatorial
H	1	0	50
Me	19	7.3	95
Et	20	7.5	95
<i>i</i> Pr	42	9.3	98
<i>t</i> Bu	>3000	>20	>99.9
OMe	2.7	2.5	73
Ph	110	11.7	99

# Conformações de Cicloexanos Substituídos





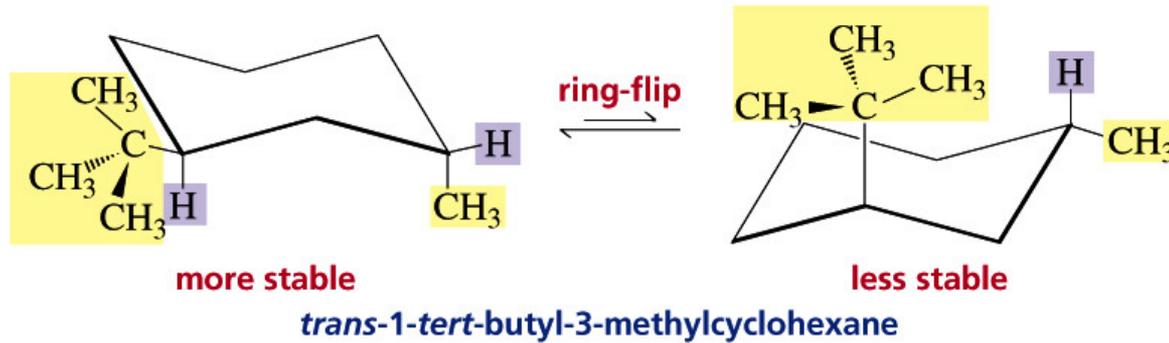
# Conformações de Cicloexanos Dissubstituídos



This chair conformer has four 1,3-diaxial interactions.

Composto	Isômero cis	Isômero trans
1,2-	a,e ou e,a	e,e ou a,a
1,3-	e,e ou a,a	a,e ou e,a
1,4-	a,e ou e,a	e,e ou a,a

# Conformações de Cicloexanos Dissubstituídos



Obs.: a presença de um grupo volumosos como *t*-butila em um cicloexano faz com que o equilíbrio seja deslocado para a formação do isômero onde o grupo fica em equatorial.