

Estudo Termodinâmico e Cinético da Formação de Modelos Químicos Derivados de Adamantano para a Interação com Ciclodextrinas

Selma F. Bazan, Clara H. S. Braga, Frederico B. de Sousa & Juliana F. Lopes

Introdução

Complexos de inclusão são objetos de estudos da química supramolecular, sendo que uma das moléculas mais estudadas para criar estes sistemas são as ciclodextrinas (CDs). A partir da formação de um composto de inclusão é possível, por exemplo, modular a liberação de um fármaco.¹ Também é possível aperfeiçoar a eficiência e diminuir os efeitos colaterais já apresentados pelo fármaco, quando incluídos na cavidade das CDs.² O adamantano (Ad) é uma molécula que quando interage com ciclodextrinas, produz complexos de estabilidade alta,³ isso faz com que seja possível modificar a cadeia lateral desta molécula e estudar a estabilidade de diferentes complexos de inclusão modelos.² Diante disso, pretendia-se realizar os estudos termodinâmicos de equilíbrio entre os complexos de inclusão, formados por ciclodextrinas e os modelos de adamantano, porém a dificuldade experimental na síntese de tais derivados de adamantano exigiu a mudança no foco do objetivo inicial. As reações a serem estudadas seguem na Figura 1 e 2:

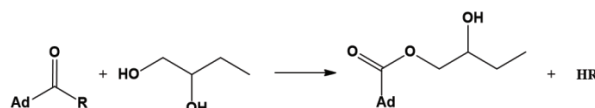


Figura 1. Primeira reação de esterificação (R = OH ou Cl)

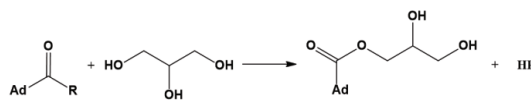


Figura 2. Primeira reação de esterificação (R = OH ou Cl)

Os cálculos com a reação do Modelo 1, (R = OH) apresentaram resultados termodinâmicos e cinéticos insatisfatórios ($\Delta G > 0$ ou próximo de 0 e $\Delta G^\ddagger > 50$ kcal/mol), o que foi observado experimentalmente, mesmo na presença de catalisadores como as carbodiimidias, esses resultados já foram apresentados em outro trabalho. Assim, os resultados que serão apresentados neste trabalho referem-se apenas ao estudo termodinâmico e

cinético das reações do Modelo 2 ($R = Cl$), que tem como produtos as espécies a serem incluídas na cavidade da ciclodextrina.

Metodologia

Todos os cálculos foram realizados utilizando o programa Gaussian 09. Realizando otimização de geometria e análise vibracional com o nível de teoria DFT (M062x), funções de base 6-31g(d,p) para todos os átomos. Realizaram-se cálculos com o efeito do solvente utilizando o modelo contínuo (SMD). A obtenção dos derivados de Ad como descrito na Figura 1 foi realizada de acordo com metodologia adaptada da literatura, pela reação do derivado ácido do Ad com cloreto de tionila, para formação cloreto de do Ad e posterior reação em solvente anidro (CH_2Cl_2) com o álcool da para obtenção do éster, Figura 1.⁴

Resultados e Discussão

Com o objetivo de estudar a estabilidade termodinâmica e cinética das reações em questão, cálculos foram realizados (reação Figura 1) para reagentes e produtos intermediários e isolados, como mostrado na Figura 3:

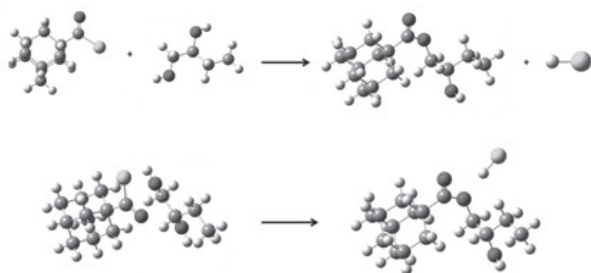


Figura 3. Estruturas otimizadas dos reagentes e produtos isolados e intermediários.

Também foi possível encontrar o estado de transição com o efeito do solvente da primeira reação. Sua estrutura apresenta-se na Figura 4 e a respectiva coordenada intrínseca da reação (IRC) é apresentada na Figura 5:

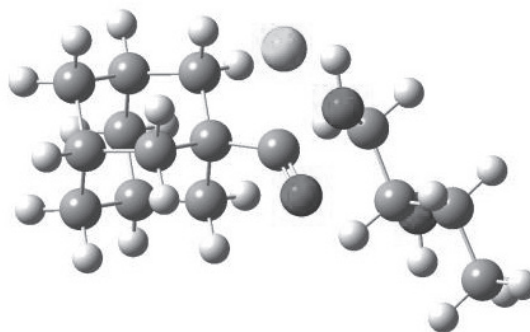


Figura 4. Estado de transição da primeira reação (M062x/SMD/196,12i)

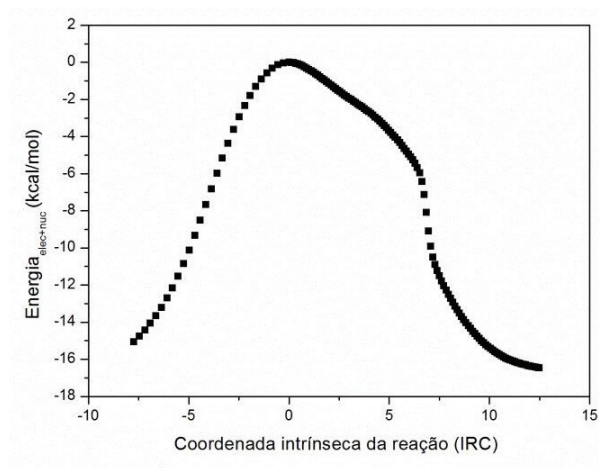


Figura 5. Gráfico da coordenada intrínseca da reação (IRC) para a primeira reação

Os cálculos foram iniciados com o efeito do solvente (água), pois as tentativas em fase gás não possibilitaram caracterizar o estado de transição. Porém após obter a estrutura em solução aquosa, os cálculos em fase gás foram feitos, tomando como a base a estrutura do estado de transição com solvente, assim como com o solvente utilizado na parte experimental (diclorometano).

Na Tabela 1 apresentam-se os resultados termodinâmicos e cinéticos obtidos:

Tabela 1. Dados termodinâmicos e cinéticos dos cálculos descritos anteriormente (kcal/mol):

	ΔG	ΔH	$T\Delta S$	ΔG^\ddagger
FG – isolados	-1,16	-3,55	-2,38	29,70
FG – intermediários	-2,32	-3,44	-1,12	27,27
SMD (H ₂ O) – isolados	-1,38	-4,10	-2,71	25,59
SMD (H ₂ O) – intermediários	-4,10	-3,95	0,16	19,67
SMD (CH ₂ Cl ₂) – Isolados	-2,43	-3,66	-1,22	24,16
SMD (CH ₂ Cl ₂) – Intermediários	-2,70	-2,68	0,02	21,56

FG – fase gasosa / SMD – modelo de solvente

Com os resultados obtidos pode-se esperar uma reação espontânea com energia de ativação relativamente baixa. Comparando a energia livre de Gibbs com as reações realizadas para a hidroxila, tem-se os dados termodinâmicos apresentados na Tabela 2 e cinéticos na Tabela 3:

Tabela 2. Dados termodinâmicos para as duas reações (kcal/mol):

	ΔG (R = OH)	ΔG (R = Cl)
FG – Isolados	-0,04	-1,16
FG – Intermediários	6,44	-2,32

Tabela 3. Dados cinéticos para as duas reações (kcal/mol)

	ΔG^\ddagger (R=OH)	ΔG^\ddagger (R=Cl)
FG – Isolados	66,89	29,70
FG – Intermediários	73,30	27,27

A reação referente ao Modelo 2 mostrou-se possivelmente espontânea, tanto para a reação considerando as moléculas isoladas e intermediários, o que não é visto para a reação referente ao Modelo 1. Isso pode ser explicado pelo fato de que o cloro é um grupo abandonador melhor do que a hidroxila, já que o cloro comporta melhor a carga negativa (mais

esférico). Observa-se também uma energia de ativação relativamente baixa para o Modelo 2 e alta para o Modelo 1, pode-se afirmar, portanto, que a reação é cineticamente favorável somente para o Modelo 2.

Os resultados experimentais por espectroscopia de absorção na região do infravermelho (FTIR-ATR) indicaram que a formação do cloreto do ácido e sua posterior esterificação com o butano-1,2,diol foram viáveis através da metodologia utilizada. As principais evidências são as variações nos estiramentos C=O ($V_{C=O}$ Ad-COOH 1687, Ad-COCl 1785 e Ad-COOR 1724 cm^{-1}). Para o cloreto do ácido é observado o estiramento V_{C-Cl} em 749 cm^{-1} e para o produto da esterificação com o butano-1,2,diol são verificados os V_{C-O} em 1224 e o V_{C-O-C} em 1070 cm^{-1} . Mais ainda, não são observados os V_{OH} em 3600 e 1049 cm^{-1} referentes ao diol, o que sugere a esterificação nas duas hidroxilas, primária e secundária, Figura 6.

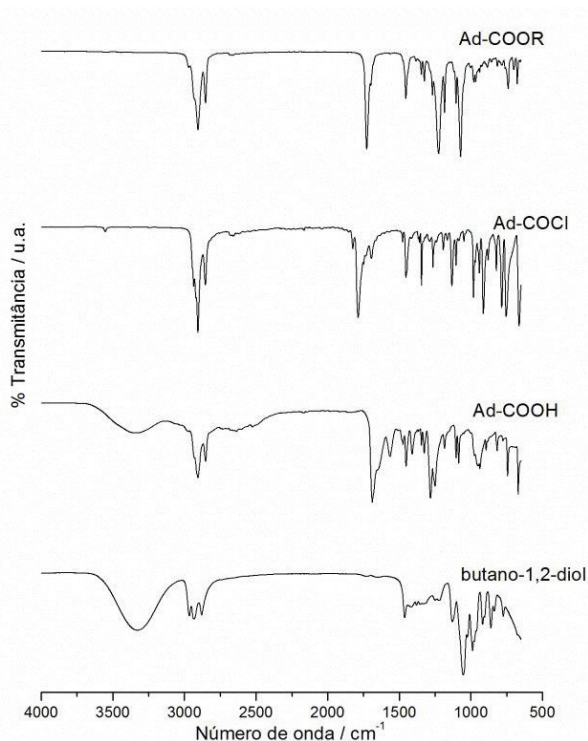


Figura 6. FTIR-ATR dos reagentes utilizados e produto obtido.

Realizando os cálculos para a segunda reação de esterificação (Figura 2), sendo $R = Cl$, foi possível encontrar o estado de transição, apresentado na Figura 7, e seu respectivo gráfico de IRC na Figura 8.

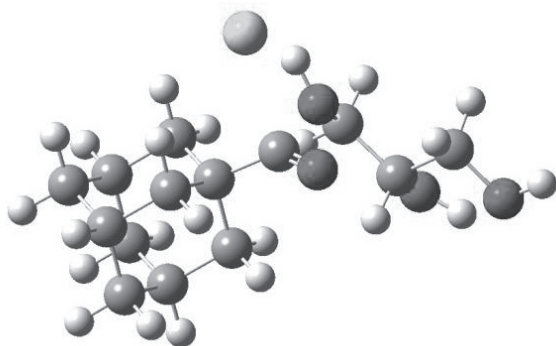


Figura 7. Estado de transição da segunda reação (M062x/SMD/289,39i)

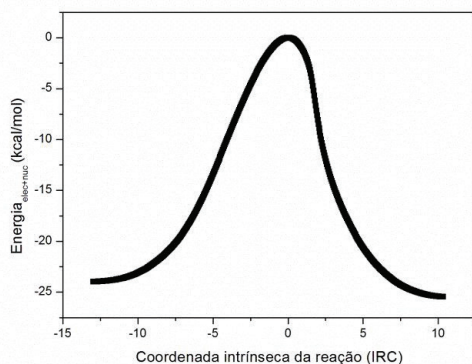


Figura 8. Gráfico da coordenada intrínseca da reação (IRC) para a segunda reação.

Espera-se concluir todos os cálculos para cada um dos modelos descritos, para que se possa realizar o estudo termodinâmico de equilíbrio entre a ciclodextrina e os modelos de adamantano.

Conclusão

É possível concluir que a reação descrita pelo Modelo 2 tem dados termodinâmicos favoráveis a uma reação espontânea e dados cinéticos relativamente baixos para

que a reação ocorra. Comparando os resultados entre os modelos, com o cloro (Modelo 2), têm-se melhores resultados, sendo, portanto preferíveis para os estudos que serão realizados com as ciclodextrinas.

Agradecimentos

Os autores agradecem o suporte oferecido pela CNPq, FAPEMIG e RQ-MG.

1. D. Thassu, et al. *Nanoparticulate Drug Delivery Systems*. 1ª ed. New York: Informa HealthCare, **2007**.
2. F. B. De Sousa, et al. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 14, 1934, (**2012**).
3. D. Harries, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 127, 2184, (**2005**).
4. T. Liu, et al. *ACS Macro Lett.*, 4, 357, (**2015**).

Selma Fabiana Bazan¹, Clara H. S. Braga², Frederico B. De Sousa² & Juliana Fedoce Lopes¹

¹ Universidade Federal de Itajubá, LaQC – Laboratório de Química Computacional, Av. BPS nº1303, Bairro: Pinheirinho, 37500-903, Itajubá, MG, Brasil;

² Universidade Federal de Itajubá, LSPS – Laboratório de Sistemas Poliméricos e Supramoleculares, Av. BPS nº1303, Bairro: Pinheirinho, 37500-903, Itajubá, MG, Brasil

*E-mail: sfbazan@hotmail.com -