

Estudo termodinâmico e cinético da formação de modelos químicos derivados de adamantano para a interação com ciclodextrinas

Selma Fabiana Bazan¹ (IC), Clara H. S. Braga² (IC), Frederico B. De Sousa² (PQ) Juliana Fedoce Lopes¹ (PQ)

¹ Universidade Federal de Itajubá, LaQC – Laboratório de Química Computacional, Av. BPS n°1303, Bairro: Pinheirinho, 37500-903, Itajubá, MG, Brasil; sfbazan@hotmail.com -

^b Universidade Federal de Itajubá, LSPS – Laboratório de Sistemas Poliméricos e Supramoleculares, Av. BPS n°1303, Bairro: Pinheirinho, 37500-903, Itajubá, MG, Brasil

Palavras-chave: Adamantano, Complexos de Inclusão.

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**:

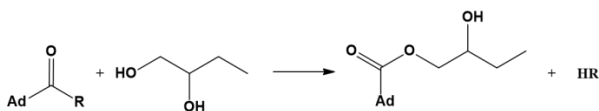


Figura 1. Primeira reação de esterificação (R = OH ou Cl)

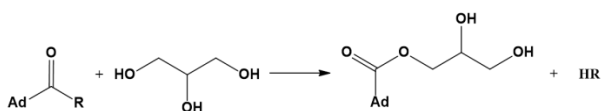


Figura 2. Segunda reação de esterificação (R = OH ou Cl)

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 carbodiimidas. Assim, o objetivo principal é realizar um 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 de 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**:

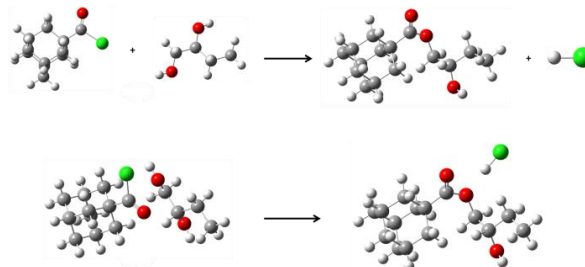


Figura 3. Estruturas otimizadas dos reagentes e produtos isolados e intermediários.

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**:

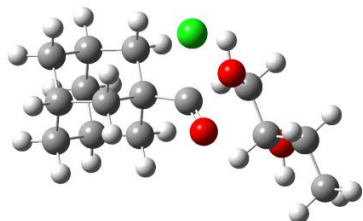


Figura 4. Estado de transição da primeira reação (M062x/SMD/196,12i)

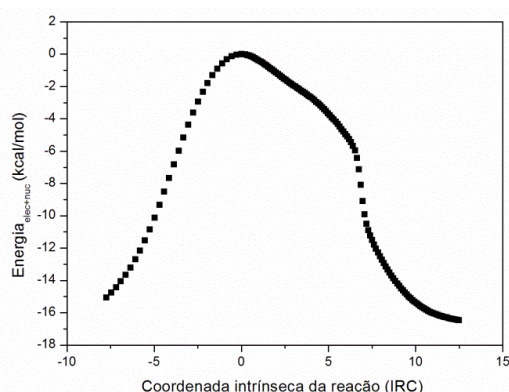


Figura 5. Gráfico da coordenada intrínseca da reação (IRC) para a primeira reação

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	TAS	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 butan-1,2,diol foram viáveis através da metodologia utilizada. As principais evidências são as variações nos estiramentos C=O ($\nu_{C=O}$ Ad-COOH 1687, Ad-COCl 1785 e Ad-COOR 1724 cm^{-1}). Para o cloreto do ácido é observado o estiramento ν_{C-Cl} em 749 cm^{-1} e para o produto da esterificação com o butan-1,2,diol são verificados os $\nu_{C=O}$ em 1224 e o ν_{C-O-C} em 1070 cm^{-1} . Mais ainda, não são observados os ν_{OH} em 3600 e 1049 cm^{-1} referentes ao diol, o que sugere a esterificação nas duas hidroxilas, primária e secundária, **Figura 6**.

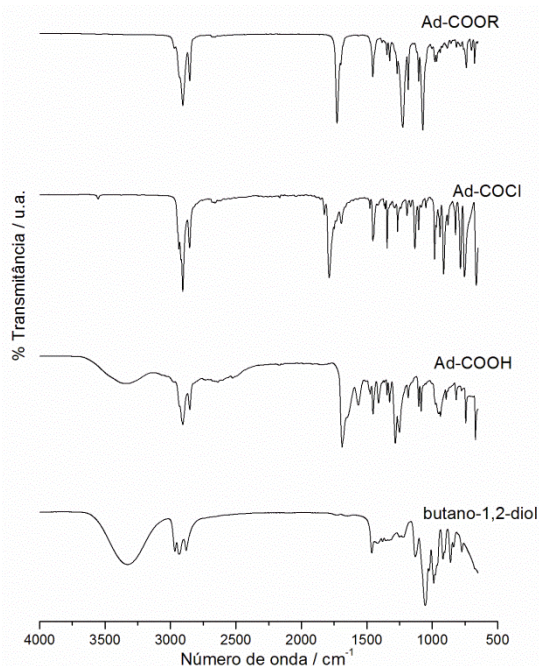


Figura 6. FTIR-ATR dos reagentes utilizados e produto obtido.

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**.

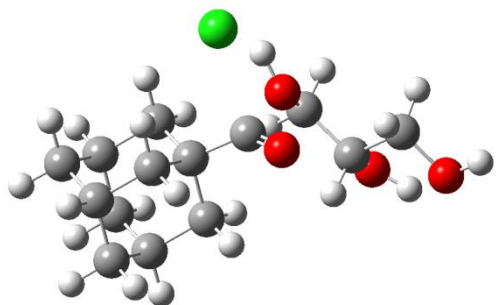


Figura 7. Estado de transição da segunda reação (M062x/SMD/289,39i)

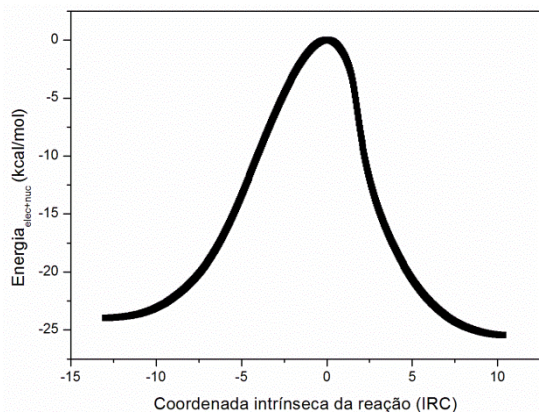


Figura 8. Gráfico da coordenada intrínseca da reação (IRC) para a segunda reação.

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. 1^a 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).