



TÂNIA APARECIDA DE OLIVEIRA FONSECA

**ANÁLISE CONFORMACIONAL E ESTUDO DE
INTERAÇÕES INTRAMOLECULARES EM
DERIVADOS DO FLAVONOL**

LAVRAS - MG

2012

TÂNIA APARECIDA DE OLIVEIRA FONSECA

**ANÁLISE CONFORMACIONAL E ESTUDO DE INTERAÇÕES
INTRAMOLECULARES EM DERIVADOS DO FLAVONOL**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-graduação em Agroquímica, área de concentração em Agroquímica e Agrobioquímica, para a obtenção do título de Mestre.

Orientador

Dr. Matheus Puggina Freitas

LAVRAS - MG

2012

**Ficha Catalográfica Preparada pela Divisão de Processos Técnicos da
Biblioteca da UFLA**

Fonseca, Tânia Aparecida de Oliveira.

Análise conformacional e estudo de interações intramoleculares em derivados do flavonol / Tânia Aparecida de Oliveira Fonseca. – Lavras : UFLA, 2012.

79 p. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Lavras, 2012.

Orientador: Matheus Puggina de Freitas.

Bibliografia.

1. 2'-Haloflavonóis. 2. Ligação de hidrogênio. 3. Flavonoides. I. Universidade Federal de Lavras. II. Título.

CDD – 547.63

TÂNIA APARECIDA DE OLIVEIRA FONSECA

**ANÁLISE CONFORMACIONAL E ESTUDO DE INTERAÇÕES
INTRAMOLECULARES EM DERIVADOS DO FLAVONOL**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-graduação em Agroquímica, área de concentração em Agroquímica e Agrobioquímica, para a obtenção do título de Mestre.

APROVADA em 08 de fevereiro de 2012.

Dr. Cláudio Francisco Tormena UNICAMP

Dr. Roberto Rittner Neto UNICAMP

Dr. Matheus Puggina Freitas
Orientador

LAVRAS - MG

2012

AGRADECIMENTOS

A Deus, que esteve sempre presente, iluminando o meu caminho e tornando possível a realização deste grande sonho, o Mestrado.

Aos meus filhos, Lucas e Liziane e meu genro, Ricardo, pelo incentivo em todos os momentos.

Ao meu esposo, Alan, pelo amor, compreensão e apoio.

À minha amiga Lília, pelo companheirismo e por sempre me animar nos momentos difíceis.

Aos companheiros de viagem, em especial meu pai, David, que tornaram esta caminhada mais fácil e prazerosa.

A todos os amigos do Grupo de Química Computacional, em especial Juliana, Karina, Daiane, Marilua, Fátima, Regis, Josué e Daniel, pela preciosa ajuda durante a realização deste trabalho.

Ao professor Matheus Puggina Freitas, pela orientação, paciência, amizade, dedicação e seus ensinamentos, que foram de grande importância na realização deste trabalho e de meu crescimento profissional.

Ao professor Teodorico de Castro Ramalho, que acreditou na minha capacidade para realizar este trabalho e esteve presente em cada etapa desta conquista.

Aos professores Cláudio Tormena, Roberto Rittner e Rodrigo Cormanich, pela relevante contribuição para a realização deste trabalho.

Aos professores do Departamento de Química da UFLA, pelos ensinamentos transmitidos e harmoniosa convivência.

À Universidade Federal de Lavras, pela oportunidade concedida para realização do mestrado.

RESUMO

Os flavonoides fazem parte de um grupo particular de metabólitos secundários, os compostos fenólicos. Eles ocorrem em todas as partes de plantas como uma mistura complexa de diferentes componentes e têm sido amplamente estudados por seus potenciais benefícios à saúde humana. O estudo das interações intramoleculares e das conformações preferenciais dos derivados desses compostos é importante para um melhor entendimento de suas atividades biológicas. No presente trabalho contemplou-se o estudo teórico dessas interações, dividido em duas partes: análise conformacional de 2'-haloflavonóis e estudo do comportamento da constante de acoplamento $^1J_{F,H(O)}$ para o derivado fluorado, em função da ligação de hidrogênio intramolecular $OH\cdots F$. O isomerismo conformacional de 2'-haloflavonóis é uma função da rotação dos ângulos de torção α ($H-O-C-C(=O)$) e β ($C(X)-C-C-C(OH)$) e a estabilidade dos confôrmeros é dependente das interações intramoleculares envolvidas. Além de ligação de hidrogênio, outras interações intramoleculares não ligantes, como $X\cdots O$, são operantes. Essas interações envolvendo halogênios (X) como aceptores de elétrons são menos comuns do que aquelas envolvendo oxigênio e nitrogênio. A análise conformacional de 2'-haloflavonóis como compostos protótipos foi estudada por meio de cálculos teóricos, utilizando-se métodos DFT e análises NBO e QTAIM. Neste trabalho, observou-se que a ligação de hidrogênio intramolecular $C=O\cdots H-O$ é a força que determina o equilíbrio conformacional de 2'-haloflavonóis, mas a interação não ligante $C-X\cdots O-C$ e ligações de hidrogênio secundárias também operam. O acoplamento $^1J_{F,H(O)}$ para o 2'-fluorflavonol descreve a ligação de hidrogênio $F\cdots H-O$ para o 2'-flúor-flavonol. Esta interação foi considerada o principal mecanismo de transmissão para tal acoplamento, sugerindo o uso de $^1J_{F,H(O)}$ para o estudo de interações desse tipo em biomoléculas semelhantes ao 2'-flúor-flavonol.

Palavras-chave: 2'-Haloflavonóis. Análise conformacional. Interações intramoleculares. Ligação de hidrogênio.

ABSTRACT

Flavonols are part of a particular group of secondary metabolites, the phenolic compounds. They appear along the whole plant as a complex mixture of different components and have been widely studied due to their potential benefits for the human health. The study of the intramolecular interactions and preferable conformations in flavonol derivatives is an important task to better understand their biological activities. The present work reports the study of these interactions, and is divided into two parts: the conformational analysis of 2'-haloflavonols and the study about the behavior of the $^1J_{F,H(O)}$ coupling constant as a function of the OH \cdots F intramolecular hydrogen bond. The conformational isomerism of 2'-haloflavonols is dependent on the rotation about the α (H-O-C-C(=O)) and β (C(X)-C-C-C(OH)) torsional angles, and the conformer stabilities are dependent on the intramolecular interactions involved. In addition to hydrogen bond, other intramolecular non-bonding interactions are operating, such as the attractive X \cdots O interaction. These interactions involving halogens (X) as electron acceptors are less common than those involving oxygen and nitrogen. Conformational analysis of 2'-haloflavonols as prototype compounds was carried out using theoretical calculations, by using DFT methods together with NBO and QTAIM analyses. The C=O \cdots H-O intramolecular hydrogen bond was found to be the determining factor ruling the conformational isomerism of 2'-haloflavonols, but C-X \cdots O-C non-bonding interactions and secondary hydrogen bonds are also operating. The $^1J_{F,H(O)}$ coupling constant for 2'-fluoroflavonol describes the F \cdots H-O hydrogen bond very well. Therefore, this interaction was assumed to be the main transmission pathway for such a coupling, suggesting the use of $^1J_{F,H(O)}$ to study interactions like this for biomolecules similar to 2'-fluoroflavonol.

Keywords: 2'-Haloflavonols. Conformational analysis. Intramolecular interactions. Hydrogen bond.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Estrutura básica dos flavonoides.....	14
Figura 2	Algumas classes importantes de flavonoides.....	16
Figura 3	Estrutura da ligação de hidrogênio intramolecular	20
Figura 4	Descrição da interação hiperconjugativa $\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{C-H}$	28
Figure 5	Possíveis explicações para o efeito anomérico em tetra- hidropiranos substituídos: (a) interação hiperconjugativa $n_O \rightarrow \sigma^*_{CX}$; (b) repulsão dipolar na conformação equatorial; (c) efeito exoanomérico $n_{O(H)} \rightarrow \sigma^*_{CO}$	29
Figura 6	Efeito gauche em etanos 1,2 dissustituídos.....	30
Figura 7	Diagrama de interação de orbitais do grupo carbonila	31
Figura 8	Ângulos diedros estudados no composto flavonol.....	47
Figura 9	Estrutura do flavonol - modelo de bolas e varetas	50
Figura 10	Estruturas estáveis pra flavonol (X = H) e 2'-haloflavonóis (X = Cl, Br, F).....	54
Figura 11	Confôrmeros estáveis e interações intramoleculares obtidas por QTAIM em 2'-haloflavonóis.....	55
Figura 12	Contribuição hiperconjugativa $n_F \rightarrow \sigma^*_{OH}$ para a ligação de hidrogênio no derivado C do 2'-flúor-flavonol	64

LISTA GRÁFICOS

Gráfico 1	Hipersuperfície de energia potencial para o flavonol.....	51
Gráfico 2	Hipersuperfície de energia potencial para o 2'-cloroflavonol.....	51
Gráfico 3	Hipersuperfície de energia potencial para o 2'-bromoflavonol.....	52
Gráfico 4	Hipersuperfície de energia potencial para o 2'-flúor-flavonol.....	52
Gráfico 5	Contribuições dos termos FC, SD, PSO e DSO para o acoplamento $^1J_{F,H(O)}$	66
Gráfico 6	Dependência entre energia conformacional e interação hiperconjugativa ao girar o ângulo diedro H-O-C-C(=O) do confômero C do 2'-flúor-flavonol. (a) Energia relativa e interação $n_F \rightarrow \sigma^*_{O-H}$; (b) Energia relativa e interação $n_{O(=C)} \rightarrow \sigma^*_{O-H}$	66
Gráfico 7	Comparação entre dependência angular [H-O-C-C(=O)] de $^1J_{F,H(O)}$ e da interação $n_F \rightarrow \sigma^*_{OH}$	67
Gráfico 8	Constante de acoplamento $^1J_{F,H(O)}$ e $^1J_{C,F}$ em função da rotação do ângulo diedro H-O-C-C(=O).....	68

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Energia conformacional (kcal mol^{-1}), parâmetros geométricos (ângulos de torção α e β em graus e distância C–X, em angstroms) e algumas interações hiperconjugativas obtidas por análise NBO para os 2'-haloflavonóis.....	56
Tabela 2	Parâmetros QTAIM ^a obtidos pela interação de átomos selecionados	57
Tabela 3	Parâmetros de QTAIM para hidrogênio envolvido em LH e halogênios envolvidos em ligação de halogênio	58
Tabela 4	Constantes de acoplamento (Hz) $^1J_{\text{F,H(O)}}$ e $^1J_{\text{C,F}}$, e as contribuições dos termos FC, SD, PSO e DSO, para os conformeros estáveis do 2'-flúor-flavonol	62
Tabela 5	Porcentagem de caráter s dos pares de elétrons solitários do flúor em 2'-fluoroflavonol	63

LISTA DE SIGLAS

AM1	Do inglês <i>Austin model 1</i>
DFT	Do inglês <i>density funtional theory</i>
NBO	Do inglês <i>natural bond orbita</i>
QTAIM	Do inglês <i>quantun theory of atoms in molecules</i>
1J	Constante de acoplamento escalar
PM3	Do inglês <i>parametric method 3</i>
HCA	Do inglês <i>hierarchial cluster analysis</i>
FT-IR	Espectroscopia no infravermelho
MM	Mecânica molecular
LH	Ligação de hidrogênio
RMN	Ressonância magnética nuclear
TLV	Teoria de ligação de valência
OM	Orbital molecular
HOMO	Orbital molecular ocupado de mais alta energia
LUMO	Orbital molecular não ocupado
HF	Hartree-Fock
AO	Orbital atômico
STO	Orbital tipo Slater
MNDO	Do inglês <i>modified neglect of diatomic overlap</i>
MINDO/3	Do inglês <i>modified INDO 3</i>
NDDO	Do inglês <i>neglect of diatomic overlap</i>
SAM 1	Do inglês “ <i>semi-ab initio model 1</i> ”
MINDO/d	Do inglês <i>modified INDO</i> , incluindo orbital d
NAO	Orbital atômico natural
NHO	Orbital híbrido natural
NLMO	Orbital molecular localizado natural
DSO	Diamagnético spin-órbita
PSO	Paramagnético spin-órbita
FC	Contato de Fermi
SD	Spin dipolar
BCP	Ponto crítico de ligação
BP	Caminho de ligação
PES	Superfície de energia potencial

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	REFERENCIAL TEÓRICO	14
2.1	Flavonoides	14
2.2	Análise conformacional de flavonoides	18
2.3	Principais interações intramoleculares	21
2.3.1	Efeitos estereoeletrônicos	21
2.3.1.1	Efeito estérico	22
2.3.1.2	Efeito eletrostático.....	22
2.3.1.3	Ligação de hidrogênio (LH)	23
2.3.1.4	Ligação de halogênio (interação não ligante O...X)	24
2.3.1.5	Efeito de hiperconjugação	25
2.3.1.6	Efeito anomérico	28
2.3.1.7	Efeito gauche	29
2.3.1.8	Efeitos em sistemas carbonílicos	30
2.3.1.9	Efeito π -stacking	32
2.4	Métodos computacionais	33
2.4.1	O método Hartree-Fock.....	34
2.4.2	Métodos semiempíricos.....	36
2.4.3	Teoria funcional de densidade (DFT).....	37
2.4.4	Orbitais naturais de ligação (NBO)	39
2.4.5	Ressonância magnética nuclear (RMN)	41
2.4.6	QTAIM.....	43
2	OBJETIVOS.....	46
3	METODOLOGIA	47
4.1	Cálculo das superfícies de energia potencial	47
4.2	Otimização das estruturas.....	48
4.3	Cálculos NBO	48
4.4	Cálculos QTAIM	48
4.5	Cálculo da constante de acoplamento	48
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES	50
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	70
	REFERÊNCIAS	72

1 INTRODUÇÃO

Uma molécula pode sofrer rotações em torno de uma ligação simples, apresentando várias conformações, o que é muito comum em compostos orgânicos. A análise conformacional compreende o estudo das variações de energia envolvidas nos arranjos moleculares originados destas rotações. Cada estrutura é chamada de confômero.

As várias conformações de uma molécula apresentam energias e estabilidades diferentes, de acordo com essas rotações e o ângulo diedro da ligação. Em geral, uma molécula terá maior estabilidade quando o ângulo diedro entre as ligações carbono-carbono for de 180° e os grupos ligados aos carbonos da extremidade de uma ligação carbono-carbono estiverem o mais afastados possível (SOLOMONS; FRYHLE, 2009).

Muitos estudos vêm sendo realizados, por químicos e bioquímicos, acerca das preferências conformacionais de moléculas. Este interesse está relacionado com a influência da estereoquímica na reatividade de moléculas em certas reações. Quando avaliadas as porcentagens e a energia das conformações, é possível fazer previsões mais detalhadas sobre a reatividade e estereoquímica em reações, bem como a interação possível com sítios ativos de outras moléculas (SMITH et al., 2007).

Os cálculos teóricos computacionais permitem a investigação das conformações e interações intramoleculares presentes em sistemas modelos, desde os mais simples, como etano e butano, até compostos mais complexos, como proteínas, tornando-se importantes para a compreensão dos efeitos que influenciam a estabilidade conformacional de moléculas. A escolha do método computacional de cálculo e do conjunto de funções de bases adequado é extremamente importante para alcançar o resultado final, seja em termos de precisão ou de tempo de cálculo.

Os flavonoides são compostos fenólicos que apresentam isomerismo conformacional. Essa classe de compostos está amplamente distribuída no reino vegetal, sendo encontrada em todas as partes de plantas como uma mistura complexa de diferentes componentes. Como metabólitos secundários, têm sido amplamente estudados por seus potenciais benéficos à saúde humana. Na literatura há relatos das propriedades antioxidante, anticancerígena, antialérgica, anti-inflamatória e anti-HIV, dentre outras. O estudo das interações intramoleculares e das conformações preferenciais dos derivados do flavonol é, portanto, importante para um melhor entendimento de sua atividade em relação a outros sistemas.

Dentre as interações intramoleculares que governam a estabilidade de confôrmeros, incluem-se as ligações de hidrogênio (DUARTE; FREITAS, 2009). Neste trabalho, esta interação foi estudada em 2'-haloflavonóis, em que um hidrogênio do anel B do flavonol é substituído por um halogênio (X = F, Cl e Br). Este estudo constitui um meio proposto para avaliar a dependência da conformação com substituinte X e a ligação de hidrogênio $\text{OH}\cdots\text{X}$. Outros efeitos como, por exemplo, interações atrativas não ligantes $\text{O}\cdots\text{X}$, também foram avaliados.

Neste trabalho, foram utilizados cálculos semiempíricos *Austin Model 1*, ou AM1, para identificação dos confôrmeros mais estáveis, otimização dos mínimos de energia utilizando cálculos de *density functional theory* (DFT), cálculos *natural bond orbital* (NBO) para análise dos efeitos hiperconjugativos, *quantum theory of atoms in molecules* (QTAIM) e cálculos da constante de acoplamento ${}^1J_{\text{F}\cdots\text{H}(\text{O})}$ para o derivado fluorado.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Flavonoides

Os flavonoides fazem parte de um grupo particular de metabólitos secundários. São derivados fenólicos ocorrendo em todas as partes de plantas como uma mistura complexa de diferentes componentes. Esses compostos são formados nas plantas a partir de aminoácidos aromáticos, fenilamina e tirosina, em conjunto com unidades de acetato. Sua estrutura é composta por substituintes hidroxila e anéis aromáticos ligados por uma ligação de três carbonos, exibindo uma configuração base C6-C3-C6 (Figura1) (TSIMOGIANNIS et al., 2007).

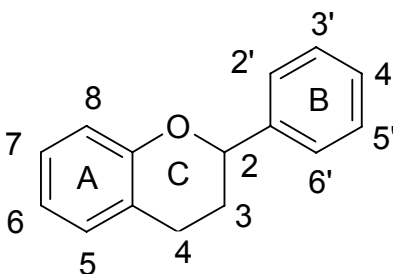


Figura 1 Estrutura básica dos flavonoides

Os metabólitos secundários são compostos orgânicos produzidos pelos vegetais e que não têm função direta nos processos de crescimento e desenvolvimento. Os metabólitos secundários, os quais incluem terpenos, compostos fenólicos e compostos nitrogenados, são restritos a uma espécie vegetal ou a um grupo de espécies relacionadas, enquanto os metabólitos primários (aminoácidos, nucleotídeos, açúcares e lipídeos) são encontrados em todo vegetal (FERREIRA; OLIVEIRA; SANTOS, 2008).

Flavonoides têm sido amplamente estudados por seus potenciais benéficos à saúde humana bem como por suas propriedades anti-inflamatórias, descritas por vários autores. No nível molecular, os efeitos dos flavonoides sobre as enzimas têm sido intensamente estudados e mostram que estes metabólitos podem afetar profundamente a fisiologia celular. Estudos realizados com base na identificação da actina como proteína alvo mostram que os flavonóis produzem impacto sobre o equilíbrio conformacional e a estabilidade estrutural da actina (BÖHL et al., 2009). Eles têm sido caracterizados também por suas propriedades antioxidantes, anticancerígenas e antialérgicas. Consistem, principalmente, de flavonóis, flavonas, catequinas e flavononas (Figura 2) e podem ser encontrados em vários tipos de alimentos (THOKUSOGLU et al., 2003), como frutas, sementes, casca de árvores, raízes, talos, flores e seus produtos de preparação, como chás e vinhos (NIJVELDT et al., 2001).

Os flavonoides de várias plantas são, geralmente, isolados como misturas e, em seguida, testados como antioxidantes. O isolamento e a identificação de cada composto, assim como a correlação de suas estruturas para a atividade observada, é, muitas vezes, difícil, devido às semelhanças de suas estruturas e polaridades.

Notáveis avanços recentes têm sido feitos em relação à análise e à identificação de flavonoides, devido à combinação de técnicas como cromatografia e espectrometria de massas. Diagnóstico específico de fragmentos dos anéis A e B foram detectados, enquanto a identificação de flavonoides desconhecidos pode basear-se, adicionalmente, em seus espectros de UV-Vis e sua correlação com os compostos padrões.

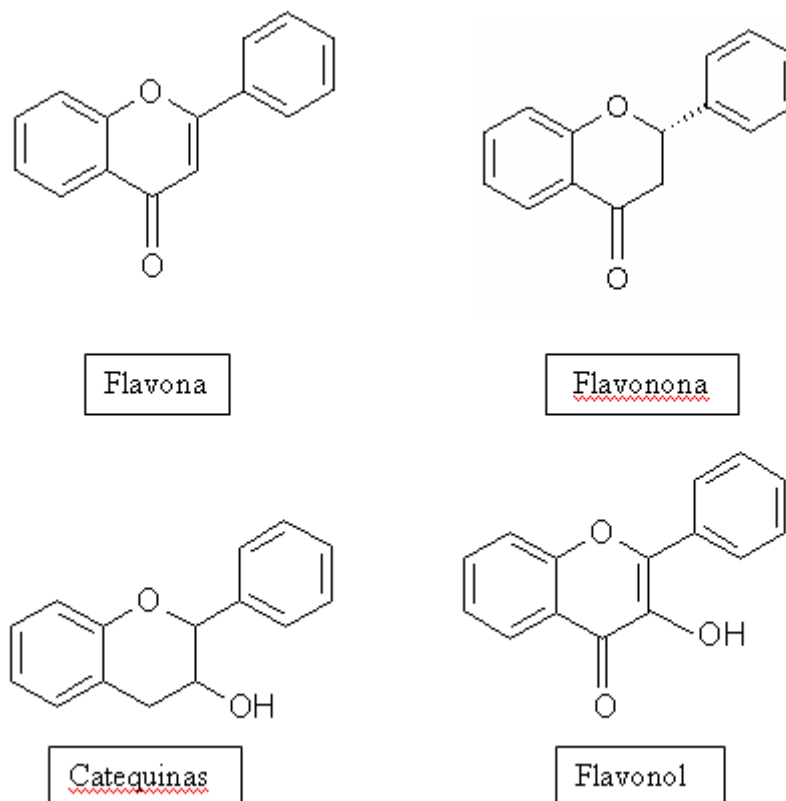


Figura 2 Algumas classes importantes de flavonoides

Os espectros UV-Vis típicos de flavonoides incluem duas bandas de absorção. A banda A encontra-se no 310-350 nm, para flavonas, enquanto para flavonóis está entre 350-385 nm. A banda B, encontrada em 250-290 nm, é a mesma em todos os subgrupos dos flavonoides. Em flavanonas e diidroflavonóis, banda A é, muitas vezes, reduzida a 300-330 nm e a banda B, em intervalo de 227-295 nm, sendo o pico principal. Por conseguinte, esses dois subgrupos não podem ser distinguidos pela análise de UV-Vis simples (TSIMOGIANNIS et al., 2007).

Muitos fatores influenciam a atividade biológica dos compostos de natureza fenólica, em especial a posição da substituição e o número de grupos hidroxila (OH), as propriedades de outros substituintes e a possibilidade de formação de ligação de hidrogênio. A posição de substituição da hidroxila no anel fenólico, considerada em relação a uma posição fixa, influencia diretamente a atividade antioxidante. Compostos contendo hidroxila em posição *para* (posição 4') são mais ativos do que aqueles em posição *orto* ou *meta* (posições 2' e 3', respectivamente) (PANNALA et al., 2001).

Tsimogiannis et al. (2007) relatam que a atividade antioxidante dos flavonoides foi estudada em substratos lipídicos, bem como em relação à saúde humana, em particular quanto a retardar o envelhecimento das células e na proteção contra algumas doenças, como as cardiovasculares ou as coronarianas, e câncer. A conclusão do trabalho aponta para uma relação entre a atividade antioxidante dos flavonoides e a sua estrutura.

Mantas et al. (2000) realizaram um estudo teórico das propriedades estruturais e conformacionais de 20 flavonoides com atividade anti HIV. Os dados quânticos obtidos demonstraram que os compostos flavonas, flavonóis, flavononas e benzo- γ -pirona apresentam padrões típicos para esta atividade.

A atividade anti HIV também foi estudada por Alves et al. (1999) por meio do método semiempírico PM3. Vinte e um flavonoides foram classificados pelo método HCA (agrupamento hierárquico), de acordo com seu grau de atividade anti-HIV. Os resultados mostraram que as energias dos orbitais antiligantes estão relacionadas com maior atividade anti-HIV, o que chama a atenção para a importância dos efeitos hiperconjugativos sobre a estabilidade dos compostos derivados do flavonol.

Asteracea¹ foi estudado a partir da botânica e química. Como os flavonoides têm ampla diversidade estrutural e têm sido isolados em grande escala a partir de espécies da família Asteracea, eles têm se mostrado bons marcadores taxonômicos para a Asteracea. Mais de 800 compostos com ocorrências de flavonoides foram analisados em um sistema computacional para fins quimiotaxonômicos. Apesar de existirem algumas controvérsias sobre o uso dos flavonóis para resolver problemas taxonômicos, os resultados dos trabalhos de Emerenciano et al. (2001), realizado por meio de dados computacionais, além de demonstrar que os flavonóis exibem coerência com as classificações de Asteraceae, mostram que eles também são uma ferramenta poderosa para lidar com esse tipo de marcador químico.

O trabalho de Emerenciano et al. (2001) mostra também que é possível o desenvolvimento de um programa de arquivamento de dados e que cálculos de parâmetros evolutivos e apresentação dos resultados compõem um protocolo que pode ser simplesmente adaptado para as famílias de outras plantas.

Apesar de os flavonoides apresentarem um vasto leque de atividades biológicas, a sua atividade antioxidante tem despertado um interesse particular. Em vários estudos tem sido demonstrado que eles podem atuar em processos oxidativos *in vivo* (HEIM; TAGLIAFERRO; BOBILYA, 2002).

2.2 Análise conformacional de flavonoides

A análise conformacional estuda as variações de energia associadas com uma molécula sofrendo rotação em torno de uma ligação simples. Nos compostos orgânicos, os grupos ligados por uma ligação sigma podem sofrer rotação em torno desta ligação, formando vários arranjos moleculares

¹ Asteraceae é uma família botânica com um grande número de espécies representantes, entre os quais estão a alface, o girassol, o crisântemo e a margarida, dentre outros.

temporários chamados de conformações. Cada estrutura é chamada de confômero. As várias conformações de uma molécula apresentam energias e estabilidades diferentes, de acordo com essas rotações e o ângulo diedro da ligação. Em geral, uma molécula terá maior estabilidade quando o ângulo diedro entre as ligações carbono-carbono for 180° e os grupos ligados aos carbonos da extremidade de uma ligação carbono-carbono estiverem o mais afastados possível (SOLOMONS; FRYHLE, 2009).

O estudo sobre as preferências conformacionais vem abrangendo interesses de químicos e bioquímicos, principalmente sobre a reatividade e a estereoquímica de muitas reações e interações com sítios ativos. Se a porcentagem de cada conformação puder ser calculada, previsões mais detalhadas sobre a reatividade e a estereoquímica poderão ser feitas (SMITH et al., 2007).

Há muito tempo, a literatura mostra interesse considerável na química dos flavonoides e podem ser encontrados relatos de trabalhos realizados com as várias classes desses compostos, devido à sua importância como metabólitos secundários bioativos. O estudo das relações estrutura-atividade de um composto-protótipo e seus análogos auxilia na determinação de quais partes da molécula são responsáveis pela atividade biológica (THOMAS, 2000).

Cornard, Vrielynck e Merlin (1995) estudaram as estruturas moleculares de 3-hidroxiavona e 3-metoxiavona, utilizando espectroscopia no infravermelho (FT-IR) e cálculos de mecânica molecular (MM) e semiempíricos (AM 1) para a determinação das geometrias. Os ângulos diedros onde estão os grupos substituintes (OH e CH_3) sofreram rotação e foram analisados em relação ao restante da molécula. Os resultados apontam para a formação de ligação de hidrogênio intramolecular entre o oxigênio da carbonila e o hidrogênio da hidroxila, tanto no estado cristalino quanto na molécula isolada. Porém, observa-

se que as forças de Van der Waals são mais significativas que a ligação de hidrogênio (Figura 3).

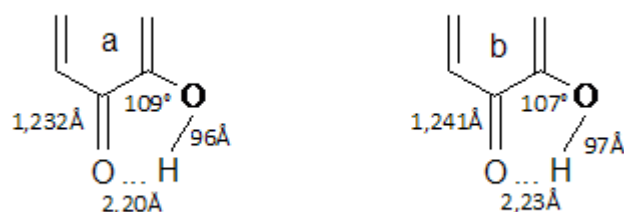


Figura 3 Estrutura da ligação de hidrogênio intramolecular
(a: forma cristalina; b: molécula isolada)

Segundo Mantas et al. (2000), em geral, as flavonas e flavanonas com o anel fenila B não substituído ou monosubstituído exibem confôrmeros com estruturas energeticamente iguais, enquanto flavonóis e benzo- γ -pironas apresentam diferentes propriedades conformacionais. Pelo método *hierarchical cluster analysis*, ou HCA, os compostos estudados foram classificados em três grupos, de acordo com as suas constantes de equilíbrio conformacional. Os resultados obtidos permitiram propor uma relação muito boa entre as constantes de equilíbrio conformacional desses compostos e as características estruturais de seus confôrmeros.

Muitos estudos investigativos sobre a atividade antioxidante de flavonoides têm sido realizados, porém, poucos foram, de fato, quantitativos. Segundo estudos realizados por Farkas, Jakus e Héberger (2004), a atividade antioxidante dos flavonoides depende do número e da posição dos grupos hidroxila na molécula. A presença de insaturação no anel C da molécula também indica um aumento da capacidade antioxidante. Esse trabalho foi realizado teoricamente, com um grupo de 21 flavonoides. Os cálculos foram realizados aplicando-se parâmetros como calor de formação, energia molecular de orbitais

ocupados e desocupados e posição dos grupos OH para descrição da atividade radicalar de flavonoides e outros compostos fenólicos. Os modelos foram desenvolvidos para a descrição de dados existentes, com o objetivo de construir modelos quantitativos para descrição e previsão de atividade antioxidante dos compostos flavonoides e sua classificação biológica.

Böhl et al. (2009), ao realizarem estudos com isoflavona e flavona e abordando padrões de hidroxilação, observaram a forte prevalência de interações hidrofóbicas entre flavonoides e, provavelmente, o sítio da tetrametilrodamina vinculado da actina. A rigidez das estruturas do anel flavonoide é, provavelmente, um dos fatores que afetam as transições conformacionais na actina por um mecanismo de encaixe induzido, o que levou a efeito inibitório ou estimulatório sobre as funções de actina. Ele relata também que os efeitos obtidos *in vitro* têm sido raramente verificado *in vivo* e que os mecanismos moleculares pelos quais os flavonoides agem *in vivo* são geralmente desconhecidos e produzem um conjunto complexo de reações difíceis de prever.

2.3 Principais interações intramoleculares

O estudo das interações intramoleculares e das conformações preferenciais de uma molécula constitui um meio importante para melhor entendimento de sua atividade em relação a outros sistemas. Os efeitos estereoeletrônicos regem essas interações

2.3.1 Efeitos estereoeletrônicos

Os efeitos denominados estereoeletrônicos podem implicar em atrações repulsivas ou atrativas e ocorrem devido à interação entre orbitais moleculares ou entre pares de elétrons solitários e um orbital molecular não ocupado.

Alguns efeitos estereoeletrônicos têm mostrado ser de grande importância para o estudo das conformações das moléculas.

2.3.1.1 Efeito estérico

Compreender o efeito estérico é fundamental para a química, a bioquímica e a farmacologia, sendo esse efeito quase universal e tendo o poder de afetar as taxas e as energias da maioria das reações químicas, influenciando a estrutura, a dinâmica e a função das moléculas (LIU; GOVIND, 2008).

Cada átomo em uma molécula ocupa um lugar no espaço. Se os átomos estão muito próximos uns dos outros, há um custo associado de energia, devido à sobreposição de nuvens eletrônicas. A disposição dos átomos na molécula tem interferência direta na estabilidade dos confôrmeros.

2.3.1.2 Efeito eletrostático

As forças de atração eletrostáticas são aquelas resultantes das interações entre dois dipolos e/ou íons de cargas opostas, cuja magnitude é diretamente dependente da constante dielétrica do meio e da distância entre as cargas (FRAGA, 2001).

É possível identificar os efeitos das interações entre os orbitais mais externos que descrevem a distribuição eletrônica quando os orbitais mais internos e as cargas nucleares são ignorados. Quando uma molécula, ou parte dela, está carregada, as interações coulômbicas ou eletrostáticas são dominantes. A energia de interação eletrostática de cada centro, i e j , com cargas q_i e q_j , respectivamente, separadas por uma distância R_{ij} por meio de uma constante dielétrica ϵ_m , é mensurada utilizando-se a Equação 1 (RAUK, 2001).

$$E^{\text{eletrostática}} = \frac{q_i q_j}{R_{ij} \epsilon_m} \quad (1)$$

As moléculas de uma substância sólida ou líquida mantêm-se unidas por meio da atração existente entre elas. Quanto maior a força de atração, maior será a coesão entre as moléculas (OLIVEIRA; ARAÚJO, 2007).

2.3.1.3 Ligação de hidrogênio (LH)

A origem dessas interações está relacionada com a atração eletrostática entre o hidrogênio da hidroxila, carregado positivamente, com um elemento muito eletronegativo, como nitrogênio, oxigênio e, até mesmo, bromo ou cloro. Um fator que também pode interferir no sistema é a interação entre os elétrons não ligantes do elemento eletronegativo e o orbital antiligante da hidroxila (DUARTE; FREITAS, 2009).

As interações que envolvem ligação LH presentes em vários compostos, como o flavonol, são mais fracas do que interações iônicas e ligações covalentes, porém, tem profundo efeito sobre as propriedades químicas e físicas dos compostos (RAUK, 2001). Essas interações podem ser classificadas como LH intermolecular, sendo responsáveis pela organização de agregados moleculares e LH intramolecular, sendo encontrada como fator governante do isomerismo conformacional de muitos compostos (DUARTE; FREITAS, 2009).

Em estudos realizados por meio de cálculos teóricos foi demonstrado que a LH intramolecular é de origem eletrostática e hiperconjugativa, e também responsável pelo equilíbrio conformacional de alguns compostos (DUARTE; FREITAS, 2009).

Apesar de os aspectos teóricos em relação à LH serem relevantes, ela é muito utilizada no campo experimental, devido às muitas técnicas experimentais

utilizadas para seu estudo e às muitas implicações e aplicações práticas em bioquímica, química e ciência dos materiais (GILLI; GILLI, 2009).

Em estudos realizados com o composto *trans*-2-bromocicloexanol foi demonstrado que as interações intramoleculares são relevantes para explicar muitas propriedades químicas e biológicas dos compostos. Os resultados deste estudo foram confirmados por meio de espectroscopia no infravermelho (DUARTE; FREITAS, 2009).

A LH é uma interação mais fraca que a ligação covalente e é influenciada pela estrutura molecular, e a sua presença em compostos orgânicos pode ser confirmada por métodos de cristalografia e espectroscopia de RMN. Sendo a ligação de hidrogênio fraca, é necessário observar a estrutura molecular e escolher técnicas típicas disponíveis para estudo de compostos orgânicos (TAKEMURA et al., 2009).

2.3.1.4 Ligação de halogênio (interação não ligante O...X)

Átomos de halogênio (F, Cl, Br e I) podem ser encontrados nas extremidades de moléculas orgânicas. Por esta razão, eles estão numa posição ideal para se envolver em interações intra e intermoleculares. Foi previsto, por meio de estudos teóricos, que a distribuição da densidade de elétrons em torno de átomos de halogênio forma uma elipsoide alongada na direção perpendicular ao eixo da ligação covalente. Uma clara tendência de aumento do potencial eletropositivo desenvolve, ao longo da ligação covalente, sobre o eixo, um aumento da polarização do halogênio. Resultados experimentais confirmam a distribuição anisotrópica² e provam o caráter anfótero dos halogênios, ou seja,

² Anisotrópica- *s.f.* -*Fís.* O contrário do isotropia. Um corpo é anisotrópico em relação a uma propriedade quando esta propriedade tem valores diferentes segundo a direção considerada.

quando o halogênio é doador de elétrons (base de Lewis), produz interações em direção perpendicular ao eixo da ligação covalente e, quando o halogênio é receptor de elétrons (ácido de Lewis), produz interações ao longo do eixo da ligação. As interações não covalentes envolvendo este subconjunto de átomos, em que o átomo de halogênio atua como um grupo eletrofilico e interage com sítio de elétrons da molécula normalmente, é referido como ligação de halogênio. Cálculos teóricos computacionais confirmam esse tipo de interação (KARPFEN, 2007).

Originalmente, o termo ligação de halogênio foi introduzido para complexos de dihalogênios XY em interação com bases de Lewis. Mais tarde, foi sugerida uma definição para esta interação, seguindo a analogia para o caso da ligação de hidrogênio. Assim, qualquer arranjo molecular não covalente A–X...B, em que X é um átomo de halogênio, está incluído na definição. As características estruturais e espectroscópicas da ligação de halogênio têm muito em comum com a ligação de hidrogênio (KARPFEN, 2007).

De acordo com Clark et al. (2006), a ligação de halogênio é um termo geralmente entendido como uma interação não covalente de um átomo de halogênio X com uma molécula com sítio negativo, como um par de elétrons isolado de uma base de Lewis ou outros. Nesses casos, X pode ser um átomo de cloro, bromo ou iodo, mas não são comuns com átomos de flúor. Essas interações ocorrem, normalmente, com átomos de cloro de acordo com R–X...:B, sendo :B uma base de Lewis e a ligação R–X–B apresenta ângulo de próximo de 180°. Sua força aumenta na ordem cloro < bromo < iodo.

2.3.1.5 Efeito de hiperconjugação

O termo hiperconjugação, também conhecido como efeito Baker-Nathan, foi utilizado, pela primeira vez, por Baker e Nathan (1935). Eles

utilizaram o termo para explicar a lei da velocidade de reação em uma série de reações entre a piridina e o brometo de benzila substituído com grupos alquila na posição 4, pois os resultados não podiam ser explicados por efeitos clássicos. Este novo conceito foi utilizado a partir de 1940.

Interações entre os orbitais eletrônicos de estabilização em moléculas podem ser descritos por meio de três efeitos onipresentes: hiperconjugação, conjugação e σ -conjugação. Cada um desses efeitos descreve as consequências de deslocalização eletrônica e pode ser expressa como a diferença entre a localização perfeita da estrutura de Lewis do sistema e a molécula real (ALABUGIN; GIOMORE; PETERSSON, 2011).

A separação de σ -conjugação, hiperconjugação e conjugação em três efeitos diferentes é baseada em uma decisão arbitrária para tratar orbitais σ e π em bases diferentes.

De acordo com a IUPAC, hiperconjugação é definida como uma interação entre orbitais σ e π . Mais tarde, o termo também foi estendido para interações análogas envolvendo um orbital p, por exemplo, $\text{NH}_2\text{-Ph}$. A interação de ligações π com pares de elétrons solitários começa a confundir a linha de separação entre hiperconjugação e conjugação porque pares de elétrons solitários são frequentemente hibridizados e têm significativo caráter s (ALABUGIN et al., 2007).

Diante deste impasse sobre a definição correta dos termos ‘hiperconjugação e σ -conjugação’, Mulliken sugere o uso dos termos ‘conjugação de segunda ordem, ou hiperconjugação de primeira ordem’, para interações $\sigma - \pi$ e ‘conjugação de terceira ordem, ou hiperconjugação de segunda ordem’, para interações σ - σ . Na literatura moderna, σ -conjugação é frequentemente referida como hiperconjugação (ALABUGIN; GIOMORE; PETERSSON, 2011).

Segundo a teoria de ligação de valência (TLV), a hiperconjugação surge da presença de estruturas de ressonância. Na teoria dos orbitais moleculares (O.M.), a hiperconjugação é comumente descrita como a interação entre os orbitais moleculares, em que um deles corresponde a uma ligação σ . Para que a interação se estabeleça, geralmente, o orbital ocupado de maior energia (HOMO) transfere densidade eletrônica para o orbital vacante de menor energia (LUMO) (ALABUGIN; GIOMORE; PETERSSON, 2011).

A conformação de uma molécula é, geralmente, determinada pelas interações entre os ligantes que formam a molécula; além da repulsão estérica (principalmente interação de troca de Pauli) entre os ligantes, as forças de estabilização entre os orbitais nas moléculas (conjugação e hiperconjugação) desempenham papel importante na conformação mais estável (SONG et al., 2005).

Interações hiperconjugativas dois-elétrons/dois-orbitais são importantes para o entendimento das propriedades moleculares e reatividade. Estas interações de deslocalização causam mudanças entre a estrutura idealizada de Lewis e as estruturas de moléculas reais na distribuição de densidade eletrônica, energias de O.M., espectroscopia no IV e propriedades em RMN. Os efeitos das interações hiperconjugativas podem ser explicitados usando parametrização de mecanismos moleculares para descrever exatamente as propriedades de ligações covalentes (Figura 4). Estas interações podem influenciar o equilíbrio conformacional, modificar reatividade e determinar seletividade. Efeitos hiperconjugativos são propostos por também serem componentes importantes de interações intermoleculares nos estados fundamental e de transição (ALABUGIN, 2000).

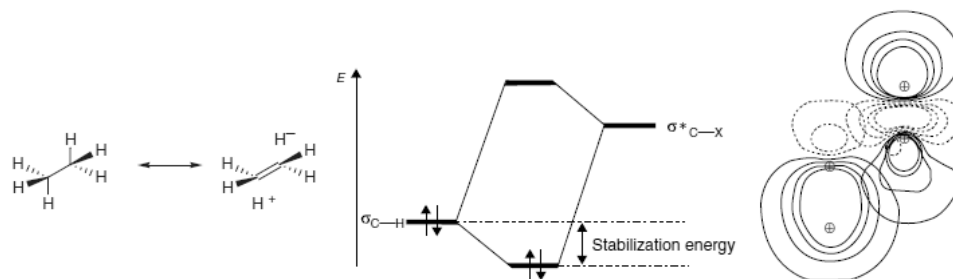


Figura 4 Descrição da interação hiperconjugativa $\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{C-X}$
 Fonte: Alabugin, Giomere e Petersson (2011)

2.3.1.6 Efeito anomérico

O efeito anomérico pode ser definido como a preferência de substituintes eletronegativos (X) no carbono anomérico (C-1), na conformação cadeira de monossacarídeos ocupando a posição *axial* (α -anomérico), em vez da posição *equatorial* (β -anomérico), o que seria esperado a partir das considerações estéricas (ELIEL, 1972). Esta definição tem sido estendida aos sistemas acíclicos, heterocíclicos e outros. A origem deste efeito, que foi observado pela primeira vez por Edward (1955), tem sido atribuída à hiperconjugação antiperiplanar $n_O \rightarrow \sigma^*_{CX}$ (Figura 5a) (KIRBY, 1983). No entanto, essa interpretação tem sido refutada por causa do comportamento conformacional de compostos polares, em que a forma equatorial é favorecida. Mo (2010) reforçou esta descoberta e desenvolveu uma evidência computacional baseada na teoria da ligação de valência (TLV), em que as interações eletrostáticas (Figura 5b), não hiperconjugativas, são responsáveis pelo efeito anomérico. Huang et al. (2011) também afirmaram que o efeito anomérico não é ditado por hiperconjugação. Por outro lado, Concinerio et al. (2011) propuseram que a transferência de elétrons do par solitário do oxigênio axial ligado ao C-1

para o orbital antiperiplanar σ^*_{CO} determina o efeito anomérico exocíclico em metil D-galactose (Figura 5c), favorecendo o modelo de hiperconjugação. Portanto, não há um consenso sobre as principais origens do efeito anomérico.

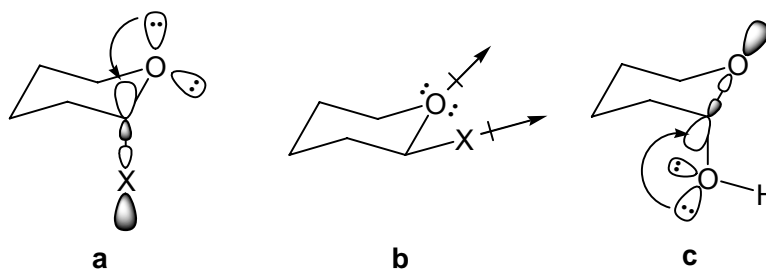


Figure 5 Possíveis explicações para o efeito anomérico em tetra-hidropiranos substituídos: (a) interação hiperconjugativa $n_O \rightarrow \sigma^*_{CX}$; (b) repulsão dipolar na conformação equatorial; (c) efeito exoanomérico $n_{O(H)} \rightarrow \sigma^*_{CO}$

2.3.1.7 Efeito gauche

O efeito *gauche*, ou “efeito *gauche* do fluoreto”, é a preferência pela conformação *gauche* (ou *synclinal*) em etanos 1,2-dissubstituídos (do tipo X-C-C-Y), em que X e Y são, geralmente, grupos eletronegativos (Figura 6) (SOUZA; FREITAS; RITTNER, 2008). Apesar de X e Y serem, geralmente, F e O, a escolha do segundo substituinte (Y) é bastante ampla em fluoroetanos (X = F) (BUISSONNEAUD et al., 2010). O efeito *gauche* pode ter origem baseada na interação hiperconjugativa e estereoeletrônica, como também pode ser baseado em interações eletrostáticas dipolo-dipolo ou carga-dipolo.

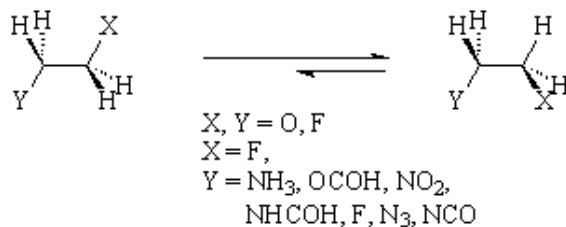


Figura 6 Efeito *gauche* em etanos 1,2 dissustituídos
 Fonte: Alabugin, Giomore e Petersson (2011)

De forma similar, considerando as interações hiperconjugativas, o efeito *gauche* ocorre devido à sobreposição entre orbitais preenchidos e antiligantes, sendo a orientação anti mais eficiente.

2.3.1.8 Efeitos em sistemas carbonílicos

O grupo carbonila é um importante grupo funcional em química orgânica e uma de suas características está na capacidade de sofrer tanto adições nucleofílicas quanto eletrofílica, tendo profunda consequência sobre os grupos vizinhos.

Por meio da construção de diagramas de interações dos orbitais é possível identificar informações sobre estes efeitos, uma vez que são descritas as ligações existentes em uma molécula a partir da interação de orbitais de fragmentos dessa molécula. O diagrama de interação entre os orbitais do grupo carbonila é mostrado na Figura 7 (RAUK, 2001).

O grupo carbonila, C=O, por envolver átomos de eletronegatividades bastante distintas e, portanto, possuir uma nuvem π polarizada, é susceptível a interagir com eletrófilos (por exemplo, próton, em reações de catálise ácida) ou nucleófilos (por ataque ao carbono carbonílico). Devido à baixa energia do

orbital $\pi^*_{C=O}$, compostos carbonílicos comumente estabelecem interações hiperconjugativas, em que ocorre transferência de carga de orbitais preenchidos para o orbital $\pi^*_{C=O}$, desde que haja simetria adequada para tal interação. Um exemplo clássico desse tipo de interação foi reportado por Coelho, Freitas e Ramalho (2008), para cetonas e tioacetonas α -halogenadas, em que a estabilidade conformacional dependia da interação $\sigma_{C-X} \rightarrow \pi^*_{C=O/S}$.

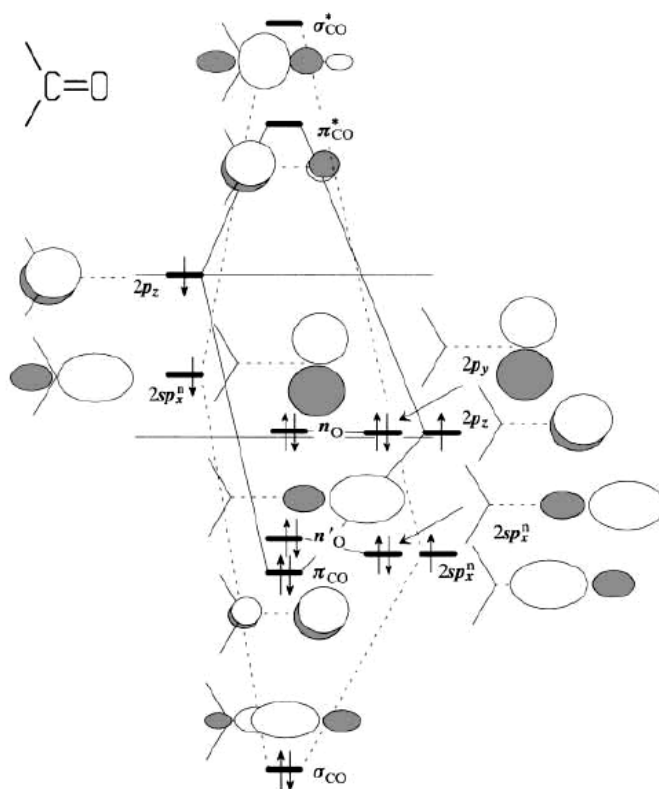


Figura 7 Diagrama de interação de orbitais do grupo carbonila
Fonte: Rauk (2001)

2.3.1.9 Efeito π -stacking

O efeito π -stacking é um tipo especial de interação não covalente, responsável pela formação de um complexo de transferência de carga entre um sistema π rico em elétrons e um sistema π pobre em elétrons, levando à estabilidade do dímero (PETITJEAN; KHOURY; LEHN, 2004).

Essas interações não covalentes, também chamadas de interações π - π stacking, juntamente com a ligação de hidrogênio, têm papel importante na determinação de estruturas e propriedades de sistemas moleculares na biologia, na química e na ciência dos materiais (CAPIM, 2009).

As interações entre grupos aromáticos estão entre as mais importantes e menos compreendidas das interações não covalentes, sendo consideradas relevantes em sistemas biológicos e outras áreas, tal como a descoberta de drogas na área farmacêutica, visto que a maioria dos agentes medicinais contém substituintes aromáticos que são responsáveis pela atividade medicinal do medicamento (CASTONGUAY; RAPPE; CESEWIT, 1991).

O benzeno e os anéis de piridina são as partes básicas que constituem a maioria das biomoléculas e drogas. As interações atrativas intermoleculares também são responsáveis pela agregação macromolecular, em que a atividade medicinal da droga depende do reconhecimento da molécula pelo sistema biológico. Por exemplo, acredita-se que a atividade anticâncer das drogas amsacrina e dautomicina deve estar relacionada com a inter-relação de drogas dentro da sequência de DNA, em que as interações π -stacking entre os anéis aromáticos, geralmente, tomam o lugar de pares de bases (BARONE et al., 2008).

Os estudos sobre pequenas moléculas aromáticas têm particular importância para a melhor compreensão das interações π -stacking entre as grandes moléculas aromáticas. Cálculos *ab initio* têm se mostrado úteis para

estudar as interações entre moléculas aromáticas, mas requerem elevada capacidade de processamento. Então, têm sido relatada, na literatura, a utilização de outros cálculos computacionais. As forças de dispersão, as repulsões de troca de curto alcance e correlação eletrônica são os fatores essenciais para a avaliação global de interações π -stacking de moléculas (CAPIM, 2009).

2.4 Métodos computacionais

O estudo teórico conformacional de moléculas avançou juntamente com o desenvolvimento dos computadores. Para estudar as energias envolvidas nas várias conformações de uma molécula são necessários cálculos teóricos extensos, problema que tem sido resolvido com o desenvolvimento da química computacional. Esta importante ferramenta permite, através de programas computacionais, esboçar a estrutura de moléculas, otimizar e calcular energias de conformações, bem como identificar conformações mais estáveis, simular a interação entre uma molécula e o sítio ativo de uma enzima, dentre muitos outros recursos.

Ao realizar os cálculos de energia do sistema e posição dos núcleos de átomos em moléculas com muitos elétrons, o computador apresenta-se como ferramenta importante na análise conformacional de compostos.

Atualmente, existe um grande número de métodos computacionais, porém, eles dividem-se em três grupos principais: métodos *ab initio*, semiempíricos e mecânica molecular. Na verdade, com base na teoria do funcional de densidade, DFT tem sido incluído como um quarto grupo e é baseado na estrutura eletrônica.

2.4.1 O método Hartree-Fock

O primeiro método que utilizou procedimento numérico para cálculos de estrutura eletrônica foi o método Hartree. Ele representa o pontapé inicial dos principais métodos *ab initio*, pois foi o precursor do método Hartree-Fock que, por meio do método variacional à função de onda, dada na forma de determinante de Slater, deduziu as equações de Hartree-Fock (HF) (MONTE; VENTURA, 2011).

Os métodos de cálculo da estrutura eletrônica da matéria (átomos, moléculas e sólidos iônicos) baseiam-se, em geral, no conceito de orbitais. A teoria dos orbitais pressupõe que os elétrons se movem independentemente uns dos outros no campo dos núcleos considerados fixos. Esta afirmação constitui a aproximação de Born-Oppenheimer. Os elétrons se movem também em um campo médio, referente às interações com outros elétrons. A estrutura eletrônica é descrita em termos de um conjunto de orbitais ocupados e não ocupados, descrevendo funções monoelétrônicas (ALCÁCER, 2001).

Nos métodos de Hartree-Fock, define-se uma função de onda polieletrônica, ψ , para os estados estacionários, que pode ser calculada, a princípio, pela resolução da equação de Schrödinger:

$$\hat{H} \psi = E \psi \quad (2)$$

em que \hat{H} é o operador hamiltoniano que contém os termos de energia cinética dos elétrons, a atração entre os elétrons e o(s) núcleo(s), as interações entre os vários elétrons e, no caso de moléculas, a repulsão entre os núcleos. A equação de Schrödinger está sujeita a duas restrições importantes: a função de onda ψ tem que ser normalizável e tem de ser antissimétrica com respeito à permuta de

quaisquer dois elétrons, porque os elétrons são férmions. Na teoria de HF, fazem-se várias aproximações que permitem que os sistemas de muitos elétrons possam ser descritos como a soma de N sistemas de um elétron que se move num campo gerado pelos núcleos estacionários e num campo médio resultante da distribuição espacial de todos os outros elétrons. Na teoria de HF, a função de onda em si não é observável, sendo sua interpretação física possível em termos do quadrado de seu módulo (equação (3)).

$$|\Psi(x_1, x_2, \dots, x_N)|^2 = dx_1 dx_2 \dots dx_N \quad (3)$$

O módulo representa a probabilidade de encontrar N elétrons no elemento de volume $d_T = dx_1 dx_2 \dots dx_N$ (ALCÁCER, 2001).

A base principal do método Hartree-Fock é a forma como os elétrons são tratados, ou seja, um elétron percebe o outro como sendo um potencial médio. A equação (4) mostra como a interação entre dois elétrons (1 e 2) pode ser mensurada.

$$V_{12} = \frac{Q_1}{4\pi\epsilon_0} \int \frac{\rho_2(\vec{r}_2)}{|\vec{r}_2 - \vec{r}_1|} d\vec{r}_2 \quad (4)$$

em que Q_1 é a carga pontual do elétron 1, ρ_2 a distribuição de carga do elétron 2 e r_1 e r_2 são as posições dos elétrons 1 e 2, respectivamente.

Em 1951, Slater deu uma nova interpretação para o cálculo do potencial médio, considerando a interação do elétron 1 com o núcleo, como pode ser mostrado na equação (5) (ABREU, 2004).

$$V_1(r_1, \theta_1, \phi_1) = \sum_{j=2}^n e^{-2} \int \frac{|s_j(\vec{r}_j)|^2}{|\vec{r}_j - \vec{r}_1|} d\vec{r}_j - \frac{Z_A e^{-2}}{r_1} \quad (5)$$

2.4.2 Métodos semiempíricos

Os métodos semiempíricos correspondem a uma classe de métodos computacionais especialmente adaptados ao cálculo de energias de ligação e baseiam-se na escolha de parâmetros que permitem calcular a energia de correlação. Contemplam os elétrons de valência e usam, em geral, bases mínimas de orbitais atômicos (OA) s e p do tipo STO (Slater), com expoentes determinados por parametrização. Têm como suporte as teorias de Dewar, nas quais a parametrização é feita de modo a dar valores corretos para as entalpias de formação padrão (em fase gasosa). São selecionados conjuntos de átomos que pertençam a moléculas (constituídas só por esses átomos), cujas entalpias de formação-padrão, geometria molecular e momento dipolar sejam conhecidos experimentalmente. A escolha do melhor conjunto de parâmetros é feita por minimização dos erros nos cálculos das entalpias de formação, geometria e momento dipolar (ALCÁCER, 2001).

Dentre os mais comuns destes métodos, destacam-se:

- a) *modified* INDO, versão 3 (MINDO/3), baseia-se na aproximação de INDO. Os métodos restantes citados baseiam-se na aproximação de (NDDO);
- b) *modified neglect of diatomic overlap* (MNDO);
- c) *Austin Model 1* (AM1), nome associado à Universidade de Austin, Texas;
- d) *parametric method 3* (PM3);
- e) *semi-ab initio* model 1 (SAM1);
- f) *modified* INDO (MINDO/d), incluindo orbitais d .

Neste trabalho, foi utilizado o método AM1 para a determinação de estruturas moleculares que correspondem aos mínimos de energia (confôrmeros estáveis) dos 2'-haloflavonóis.

Cálculos AM1 são da categoria semiempíricos e estão relacionados com os orbitais moleculares do composto químico. Foram desenvolvidos na Universidade de Austin, no Texas (motivo do nome *Austin Model 1*) e envolvem os elétrons de valência dos átomos da molécula (SANT'ANNA, 2002).

2.4.3 Teoria funcional de densidade (DFT)

Entre os principais objetivos da Química Quântica estão explicar a natureza das ligações químicas e prever propriedades moleculares, quantitativa e qualitativamente. O método DFT surge como uma alternativa aos tradicionais métodos *ab initio* e semiempíricos no estudo das propriedades do estado fundamental de sistemas moleculares. A grande vantagem desse método está na diminuição da demanda computacional em relação aos métodos *ab initio*.

Considerando um sistema com n funções, DFT aumenta na ordem de n^3 , enquanto, para os métodos Hetree-Fock, aumenta n^4 ou n^5 , para técnicas de interação de configuração. Em relação aos métodos semiempíricos, DFT tem um hamiltoniano bem definido e não necessita de parâmetros para ser ajustado ou determinado empiricamente, razão pela qual alguns autores considerarem este método, em parte, *ab initio*. Assim, ele é particularmente útil no estudo de grandes sistemas moleculares e tem sido empregado para estudos de sistemas moleculares em diversas áreas, como pesquisas farmacêuticas, agroquímicas e biotecnológicas; na ciência de materiais e polímeros; em pesquisas com complexos organometálicos; aglomerados

típicos em catálise; em eletroquímica; em microeletrônica e muitos outros campos da ciência (MORGON; CUSTÓDIO, 1994).

A entidade básica da DFT é a densidade eletrônica ($\rho(r)$), que descreve a distribuição de carga na molécula e deve ser adotada como o “observável” mecânico-quântico, possibilitando a formulação de um conceito mais acessível, em termos de química descritiva.

Em termos genéricos, o método DFT se apresenta como dois postulados básicos:

(I) *a função de onda do estado fundamental e todas as propriedades deste estado são funcionais da densidade eletrônica - $\rho(r)$* ;

(II) *a energia do estado fundamental de um sistema multieletrônico sob um dado potencial eletrônico externo $v(r)$ pode ser escrita como*

$$E_v[\rho(r)] = \int v(r) \rho(r) d(r) + F[\rho] \quad (6)$$

em que F é denominado de funcional universal de ρ , que independe do potencial externo $v(r)$ (MORGON; CUSTÓDIO, 1994).

A obtenção de um funcional que conecte precisamente a densidade eletrônica à energia não é conhecida, sendo necessária uma série de aproximações que deram origem aos diversos métodos baseados na teoria DFT (PARR; YANG, 1989).

Um dos métodos mais utilizados nos estudos de análise conformacional, de acordo com o estudo de diversos artigos da área, é o método do funcional híbrido, que contém, em sua formulação, funcionais de troca e correlação, que incluem uma contribuição vinda do método Hartree-Fock. Como referência, pode-se citar um dos funcionais híbridos mais utilizados em cálculo de DFT, que é o funcional B3LYP (BECKE, 1988; LEE; YANG; PARR, 1988), que inclui um termo de troca desenvolvido por

Becke (B) e um termo de correlação desenvolvido por Lee, Yang e Parr (1988) (LYP). Inclui ainda três parâmetros empíricos, escolhidos para otimizar sua performance, indicado pelo número 3.

Os funcionais da energia de troca e correlação são modelados utilizando-se considerações teóricas do comportamento da densidade em várias situações extremas e, frequentemente, algum parâmetro empírico é introduzido (PEREIRA, 2009).

Atualmente, milhares de artigos têm sido publicados explorando a aplicabilidade do método DFT e o crescente aumento da popularidade se deve a, principalmente, dois fatores: (a) a possibilidade de estudar sistemas moleculares com elevado número de átomos a um custo computacional relativamente menor em relação aos métodos *ab initio* tradicionais e (b) a confiabilidade nos resultados obtidos (MORGON; CUSTÓDIO, 1994).

2.4.4 Orbitais naturais de ligação (NBO)

A análise NBO (do inglês *natural bond orbital*) compreende uma sequência de transformações a partir dos conjuntos de bases do *input* para vários conjuntos de bases localizados que são formados de orbitais atômicos naturais (NAOs), orbitais híbridos (NHOs), orbitais de ligação (NBOs) e orbitais moleculares localizados (NLMOs).

$$\textit{Input basis} \rightarrow \text{NAOs} \rightarrow \text{NHOs} \rightarrow \text{NBOs} \rightarrow \text{NLMOs}$$

Os conjuntos localizados podem ser transformados para orbitais naturais deslocalizados (NOs) ou retornar para orbitais moleculares canônicos (MOs). Os cálculos de NBO são realizados por meio das etapas descritas e podem ser adicionados a uma variedade de pacotes estruturais eletrônicos *ab initio* e

semiempíricos, como Gaussian, GAMESS, MOPAC, AMPAC, etc. (WEINHOLD; LANDI, 2005).

A maioria das análises dos orbitais naturais de ligação (NBO) é realizada utilizando-se os métodos DFT/ B3LYP no programa NBO 3.1, que se encontra implantado no pacote Gaussian 03 e realiza a análise de uma função de onda molecular de vários elétrons em termos de pares de elétrons ligantes localizados (PEREIRA, 2009).

Cada etapa do processo envolve um conjunto ortogonal que mede o espaço completo do conjunto de bases do *input* e pode ser usado para gerar a exata representação da função de onda e das propriedades calculadas no sistema. O NBO para uma ligação σ localizada entre os átomos A e B (σ_{AB}) é formado diretamente dos orbitais híbridos ortogonais h_A e h_B (orbitais naturais híbridos, NHOs),

$$\sigma_{AB} = c_A \cdot h_A + c_B \cdot h_B \quad (7)$$

Estes orbitais híbridos são formados por um conjunto de orbitais atômicos de valência efetivos (NAOs) otimizados por uma função de onda escolhida. A principal característica de tais funções naturais localizadas é a exigência de ortonormalidade e máxima ocupação, conduzindo a expressões compactas para propriedades atômicas e de ligação. Funções de onda *ab initio* transformadas na forma NBO se mostram em boa concordância com conceitos de estrutura química de Lewis, hibridização e polarização, e estão adaptadas para descrever os efeitos de covalência entre as moléculas.

A transformação geral para NBO também leva aos orbitais não ocupados na estrutura formal de Lewis, que podem ser utilizados para descrever efeitos de não covalência. Os mais importantes desses orbitais não ocupados são os antiligantes σ_{AB}^* ,

$$\sigma_{AB}^* = c_A \cdot h_A - c_B \cdot h_B \quad (8)$$

que se originam do mesmo conjunto de orbitais híbridos de valência descritos para funções ligantes (σ_{AB}) (WEINHOLD, 2005).

2.4.5 Ressonância magnética nuclear (RMN)

A espectrometria de ressonância magnética nuclear (RMN) é uma ferramenta de grande utilidade para a determinação de estruturas moleculares, apresentando uma forma de absorção espectrométrica parecida com IV ou UV. Em condições apropriadas e sob a ação de um campo magnético, uma amostra pode absorver radiação na região da radiofrequência (RF). Um gráfico das frequências dos picos de absorção versus intensidade constitui o espectro de RMN (SILVERSTEIN, 2005).

A propriedade de interesse na RMN é o spin nuclear (I), sendo que todo núcleo transporta uma carga. Em alguns núcleos, esta carga processa no eixo nuclear e a movimentação da carga gera um dipolo magnético ao longo desse eixo. O momento angular da carga girando pode ser descrito em termos do número quântico spin nuclear, que apresenta valores de 0, 1/2, 1, 3/2, etc. Em termos de mecânica quântica, o spin nuclear determina o número de orientações que um núcleo pode assumir na presença de um campo magnético. A magnitude intrínseca do dipolo gerado é expressa em termos de momento magnético dipolar, μ . Os núcleos com spin fracionário (múltiplos de 1/2) têm número de massa par e número atômico par ou ímpar (por exemplo, ^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{19}F e ^{31}P). Núcleos com $I \geq 1$ apresentam momento quadrupolar elétrico o que, em alguns casos, causa alargamento tão grande nos sinais que a análise espectroscópica torna-se impraticável. Portanto, os núcleos mais adequados para

estudos de RMN são aqueles com $I = 1/2$. Núcleos de ^1H e ^{13}C são os núcleos mais utilizados em espectrometria de RMN.

Os dois parâmetros fundamentais da RMN são o deslocamento químico (δ) e a constante de acoplamento (J). Enquanto δ relaciona-se com o ambiente químico de um átomo e é sensível ao meio (por exemplo, solvente), a constante de acoplamento J refere-se à multiplicidade de um sinal e dá ideia da conectividade entre os átomos de uma molécula. A análise conjunta desses dois parâmetros é uma ferramenta poderosa para elucidação estrutural (ABRAHAM; FISHER; LOFTUS, 1997).

A constante de acoplamento é dependente da distância (escalar e/ou espacial) entre os núcleos que se acoplam e essa informação no acoplamento escalar é transmitida através dos elétrons das ligações. Frequentemente, J varia com a orientação das ligações químicas e isso, quase sempre, tem origem orbitalar (SILVERSTEIN, 2005).

O acoplamento spin-spin pode ser descrito como o acoplamento indireto de spins nucleares através dos elétrons de ligação. Isto ocorre porque há uma tendência para um elétron de ligação emparelhar seu spin com o spin de um próton mais próximo. O spin do elétron de ligação, sendo assim influenciado, afetará o spin de outros elétrons e assim por diante, através do próximo próton.

Prótons dos átomos diretamente ligados a um átomo de oxigênio, nitrogênio ou enxofre diferem daqueles ligados a um átomo de carbono, pois estão sujeitos à formação de ligação de hidrogênio. A LH intermolecular diminui a densidade eletrônica em volta do próton, movendo o pico do próton para frequências mais altas. Já a LH intramolecular é menos afetada pelo ambiente. Este fato aponta para a espectroscopia de RMN como uma poderosa ferramenta para o estudo da LH.

O ^{19}F tem spin nuclear $1/2$, então, o acoplamento HF e o acoplamento HH obedece às mesmas regras. Em geral, a constante de acoplamento para HF

cobre um intervalo maior que aqueles para HH. Núcleos de ^{19}F são tão sensíveis como prótons e podem ser facilmente observados em frequência e campo magnético apropriados (SILVERSTEIN, 2005).

A constante de acoplamento é a soma de quatro contribuições: o valor médio do operador diamagnético spin-órbita (DSO) e as outras três contribuições de segunda ordem envolvendo o contato de Fermi (FC), o spin-dipolar (SD) e o operador paramagnético spin-órbita (PSO) (HELGAKER; WATSON; HANDY, 2000).

A análise de RMN pode ser utilizada para a identificação de compostos orgânicos obtidos de síntese ou naturais, podendo também ser analisada teoricamente por meio de métodos computacionais.

2.4.6 QTAIM

O modelo AIM, atualmente chamado de teoria quântica de átomos em moléculas e cuja sigla agora é QTAIM, constitui um método fundamentado no reconhecimento da participação da densidade eletrônica na compreensão de observações experimentais e ajuda na compreensão de conceitos como estrutura química, reatividade e topologia da distribuição eletrônica. Tem sido aplicada para interpretar calores de reação e tensão angular de cicloalcanos, constante de acidez de ácidos orgânicos, investigação de ligação de hidrogênio e ligação de halogênio (MATTA; CASTILHO; BOYD, 2005).

Os multipolos observados segundo a QTAIM vêm sendo utilizados com sucesso para descrever propriedades elétricas de sistemas moleculares, tais como momentos de dipolo e intensidades vibracionais no infravermelho. Neste caso, permite propor um modelo de partição em termos de contribuições de carga-fluxo de dipolo (HAIDUKE, 2011).

A metodologia QTAIM foi desenvolvida por Bader (1990) e tem se mostrado uma ferramenta eficiente para identificar e caracterizar interações de natureza intra e/ou intermolecular e também no estudo atômico elementar do comportamento de átomos quando formam ligações covalentes (OLIVEIRA; CARVALHO; RAMOS, 2009).

Qualquer informação relevante referente a um sistema, de acordo com a mecânica quântica, é contida em uma função de estado observável ψ , pela qual o valor de uma propriedade física é obtido por intermédio da ação de um operador matemático, como, por exemplo, o hermitiano linear ou o hamiltoniano.

De acordo com os conceitos mecânico-quânticos da metodologia QTAIM, as propriedades observáveis de um sistema químico estão contidas em sua densidade eletrônica molecular, $\rho(\mathbf{r})$. Mesmo sendo utilizada em métodos como DFT, a densidade eletrônica é também considerada um parâmetro físico químico bastante polêmico, devido à inexistência de uma expressão analítica clara que a descreva e que possa ser usada na interpretação da concentração de carga. A equação (9) proposta por Hirshfeld é:

$$\rho(\mathbf{r}) = \int \rho_A(\mathbf{r}) \ln \left(\frac{\rho_A(\mathbf{r})}{\rho_A^0(\mathbf{r})} \right) + \int \rho_B(\mathbf{r}) \ln \left(\frac{\rho_B(\mathbf{r})}{\rho_B^0(\mathbf{r})} \right) \quad (9)$$

Considerando o contato entre dois átomos A e B, mostra que a densidade eletrônica na ligação química, $\rho(\mathbf{r})$, pode ser estimada por meio da relação entre as densidades eletrônicas de A e B, quando isoladas ($\rho(\mathbf{r})A^\circ$ e $\rho(\mathbf{r})B^\circ$) e após a formação da molécula A–B ($\rho(\mathbf{r})A$ e $\rho(\mathbf{r})B$). Em se tratando de QTAIM, a densidade eletrônica é usada como observável mecânico-quântico para a execução de integrações numéricas, em que o vetor do gradiente $\nabla\rho(\mathbf{r})$ é a condição básica para se determinar a topologia molecular. Considerando os átomos como sistemas de camada aberta (Ω) e restringindo condições de

contorno na superfície molecular $S_{(\Omega, r)}$, Bader (1998) utilizou estes argumentos para mostrar que o fluxo de densidade de carga $\rho(r)$ é nulo em qualquer ponto da superfície. Como consequência, o gradiente $\nabla\rho(r)$ é perpendicular a um vetor unitário (n) em cada ponto (r) da densidade eletrônica $S_{(\Omega, r)}$ (equação 10)

$$\nabla \rho(r) \cdot n(r) = 0 \quad (10)$$

Todas as trajetórias dos vetores gradientes da densidade eletrônica, por serem grandezas vetoriais, possuem direção e sentido. Na prática, as trajetórias de $\nabla\rho(r)$ são bem definidas por um ponto específico no espaço, denominado atrator, que é considerado o núcleo do sistema molecular. Quando as trajetórias do gradiente da densidade eletrônica se organizam para descrever um sistema químico, não o fazem em qualquer ponto, mas em um localizado entre dois atratores. Estes pontos são chamados de pontos críticos de ligação (BCP – *bond critical point*). Duas trajetórias $\nabla\rho(r)$ são formadas a partir de um único BCP são chamadas de linhas de ligação (BP – *bond path*). Quando há interação entre dois atratores por algum BP, admite-se que está se formando uma ligação química (OLIVEIRA; CARVALHO; RAMOS, 2009).

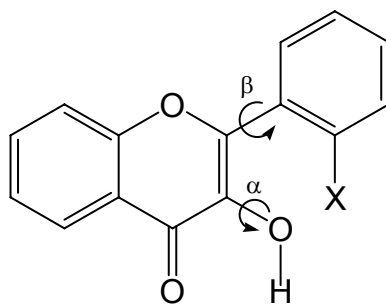
QTAIM proporciona uma simples e eficiente descrição mecânico-quântica de como um átomo se localiza e se comporta em uma ligação química.

2 OBJETIVOS

Este trabalho foi realizado com os objetivos de estudar teoricamente as interações intramoleculares em derivados halogenados do flavonol e avaliar a dependência da conformação com substituinte X e a ligação de hidrogênio OH \cdots X, bem como outras interações atrativas não ligantes O \cdots X. Contempla, também, o estudo do comportamento da constante de acoplamento $^1J_{F,H(O)}$ para o derivado fluorado em função da ligação de hidrogênio intramolecular OH \cdots F.

3 METODOLOGIA

A análise conformacional e o estudo das interações intramoleculares em derivados do flavonol foram realizados teoricamente, contemplando a análise gráfica e energética, e avaliando as conformações de interesse em função da rotação dos ângulos diedros H-O-C-C (α) e (X)C-C-C-C(OH) (β) (Figura 8). As etapas mostradas a seguir descrevem a metodologia utilizada para alcançar os objetivos do trabalho.



X = H, F, Cl e Br

Figura 8 Ângulos diedros estudados no composto flavonol

4.1 Cálculo das superfícies de energia potencial

O cálculo das superfícies de energia potencial 3D (energia $\times \alpha \times \beta$) foi realizado em nível semiempírico AM1, em que α e β são, respectivamente, os ângulos de rotação H-O-C-C(=O) e (HO)C-C-C-C(X), estimada a cada 10°. Para a execução dos cálculos de energia desta etapa foi utilizado o pacote de programas computacionais Gaussian 09 W (FRISCH et al., 2009).

4.2 Otimização das estruturas

Os mínimos de energia das hipersuperfícies tiveram suas geometrias otimizadas utilizando-se o método DFT em nível B3LYP/6-311++g(d,p), inserido pacote do programa Gaussian 09W (FRISCH et al., 2009).

4.3 Cálculos NBO

As energias de deslocalização eletrônica foram obtidas utilizando-se o programa *Natural bond orbital* (NBO) (GLENDENING et al., 2009) em nível B3LYP/aug-cc-pVDZ, incluindo deleção dos orbitais antiligantes e de Rydberg. Este procedimento foi realizado para os confôrmers otimizados para avaliar a contribuição hiperconjugativa da ligação de hidrogênio, bem como das demais interações de transferência eletrônica, sobre as estruturas do flavonol e 2'-haloflavonóis.

4.4 Cálculos QTAIM

Para avaliar o caráter eletrostático e covalente das interações intramoleculares operantes nos confôrmers otimizados do flavonol e seus derivados halogenados, foram realizados cálculos *Quantum theory of atoms in molecules* (QTAIM), utilizando o programa AIMAll (KEITH, 2011).

4.5 Cálculo da constante de acoplamento

A constante de acoplamento $^1J_{(O)H,F}$ foi determinada para os confôrmers do 2'-flúor-flavonol e, para o confôrmere contendo o grupo hidroxila voltado para o átomo de flúor, uma varredura da referida constante de acoplamento em

função da rotação do ângulo diedro H-O-C-C(=O), em passos de 30°, foi realizada. A determinação desta constante de acoplamento pode contribuir para avaliar experimentalmente o equilíbrio conformacional dos derivados fluorados quando estes forem, eventualmente, sintetizados. Os cálculos da constante de acoplamento *spin-spin* (SSCC) foram obtidos como uma soma de contribuições dos termos contato de Fermi (FC), spin-dipolar (SD), spin-órbita diamagnético e paramagnético (DSO e PSO, respectivamente), usando o método B3LYP com base EPR-III para os átomos de F e H e cc-pVDZ para C e O. Os cálculos foram efetuados utilizando o pacote de programas Gaussian09 (FRISCH et al., 2009).

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Na primeira etapa do trabalho, a molécula de flavonol foi esboçada no modelo de "bolas e varetas", utilizando o programa GaussView (Figura 9). Por meio do método semiempírico AM1, foram calculadas as energias dos confôrmeros originados da rotação em torno dos ângulos diedros H-O-C-C(=O) (α) e (X)C-C-C-C(OH) (β) e construídas as hipersuperfícies de energia potencial para o flavonol e seus derivados halogenados (Cl, Br e F) (Gráficos 1, 2, 3 e 4, respectivamente). As áreas mais escuras dos gráficos apontam para as conformações de energia mais baixa, chamadas, a partir de agora, de mínimos de energia.

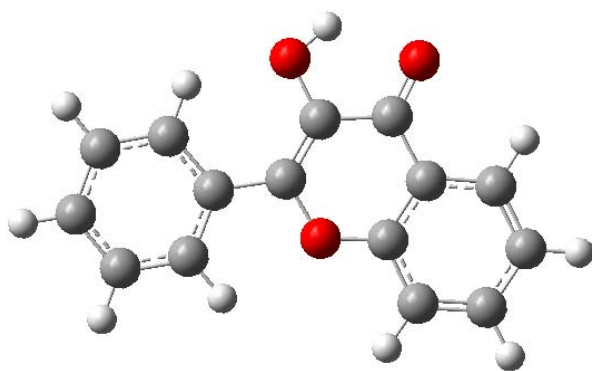


Figura 9 Estrutura do flavonol - modelo de bolas e varetas

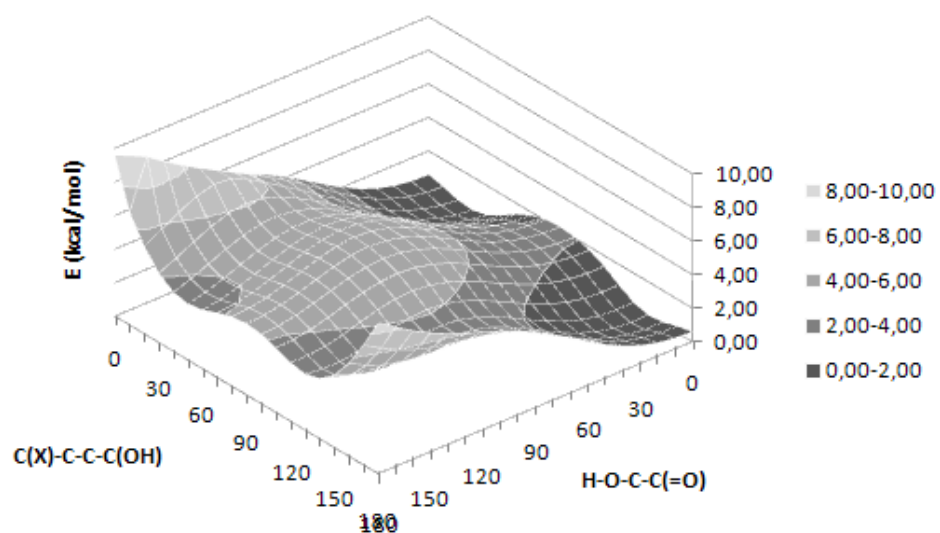


Gráfico 1 Hipersuperfície de energia potencial para o flavonol

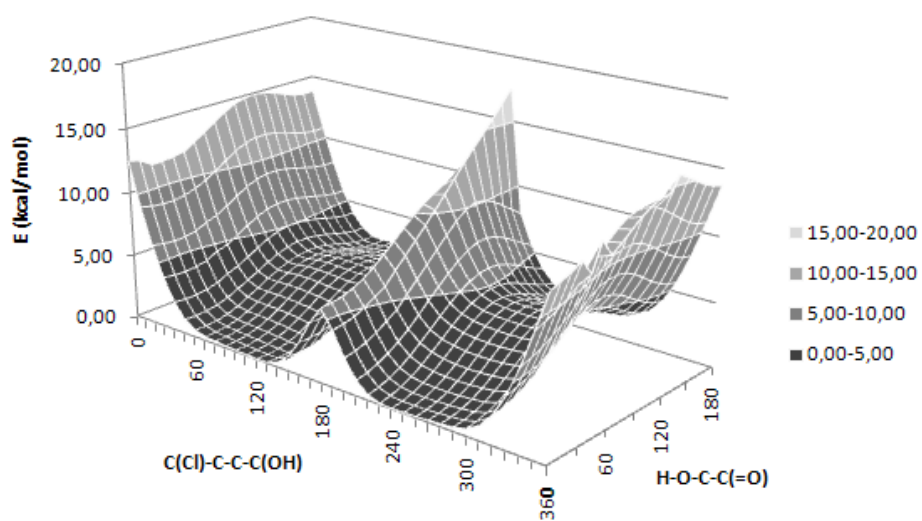


Gráfico 2 Hipersuperfície de energia potencial para o 2^o-cloroflavonol

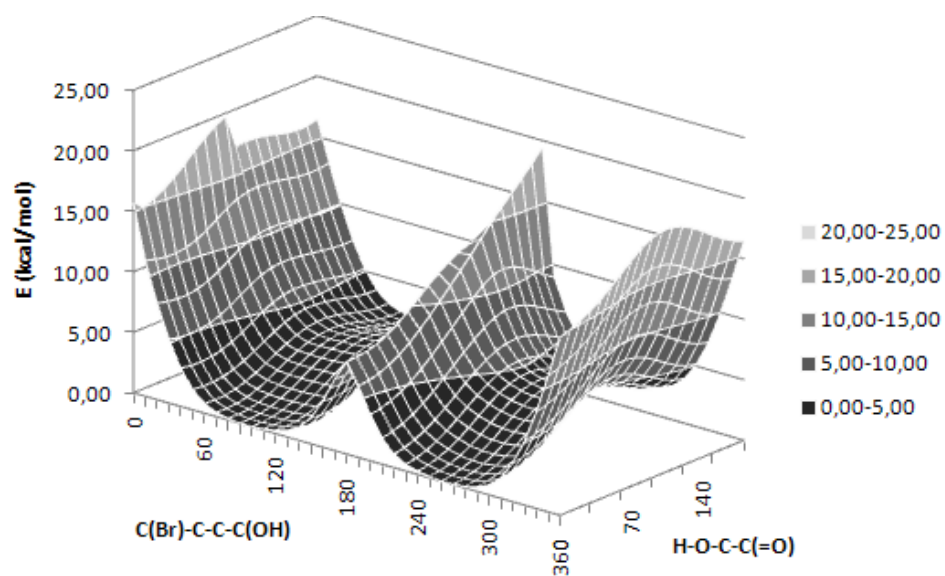


Gráfico 3 Hipersuperfície de energia potencial para o 2'-bromoflavonol

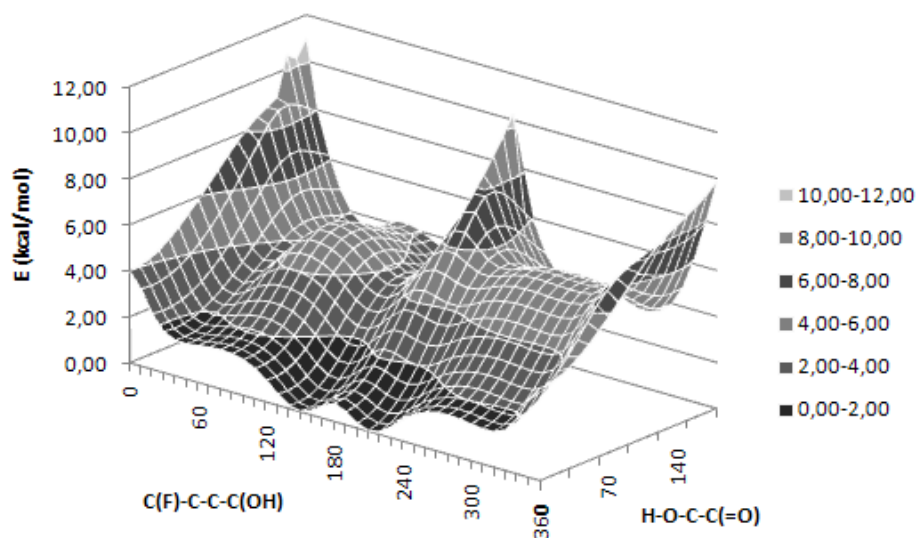


Gráfico 4 Hipersuperfície de energia potencial para o 2'-flúor-flavonol

As conformações mais estáveis foram otimizadas, sendo encontrados dois mínimos de energia para o flavonol ($X = H$) e para os derivados clorado ($X = Cl$) e bromado ($X = Br$). Para o derivado fluorado ($X = F$), foram encontrados quatro mínimos de energia. As estruturas mais estáveis são mostradas na Figura 10.

A conformação mais estável do flavonol (confômero A) apresenta o hidrogênio da hidroxila direcionado para o oxigênio da carbonila, estabelecendo uma ligação de hidrogênio intramolecular como interação estabilizante dessa conformação, além de uma interação fraca não ligante $C=O\dots H-C$ (Figura 11). Análise NBO (GLENDENING et al., 2009) em nível B3LYP/aug-cc-pVDZ mostra que a contribuição hiperconjugativa para a interação $n_{(C=O)}\rightarrow\sigma^*_{OH}$ é 6,9 kcal mol⁻¹, enquanto os dados de QTAIM (BADER, 1990) confirmam o estabelecimento de ligação de hidrogênio intramolecular como uma interação eletrostática estável (Tabelas 1 e 2).

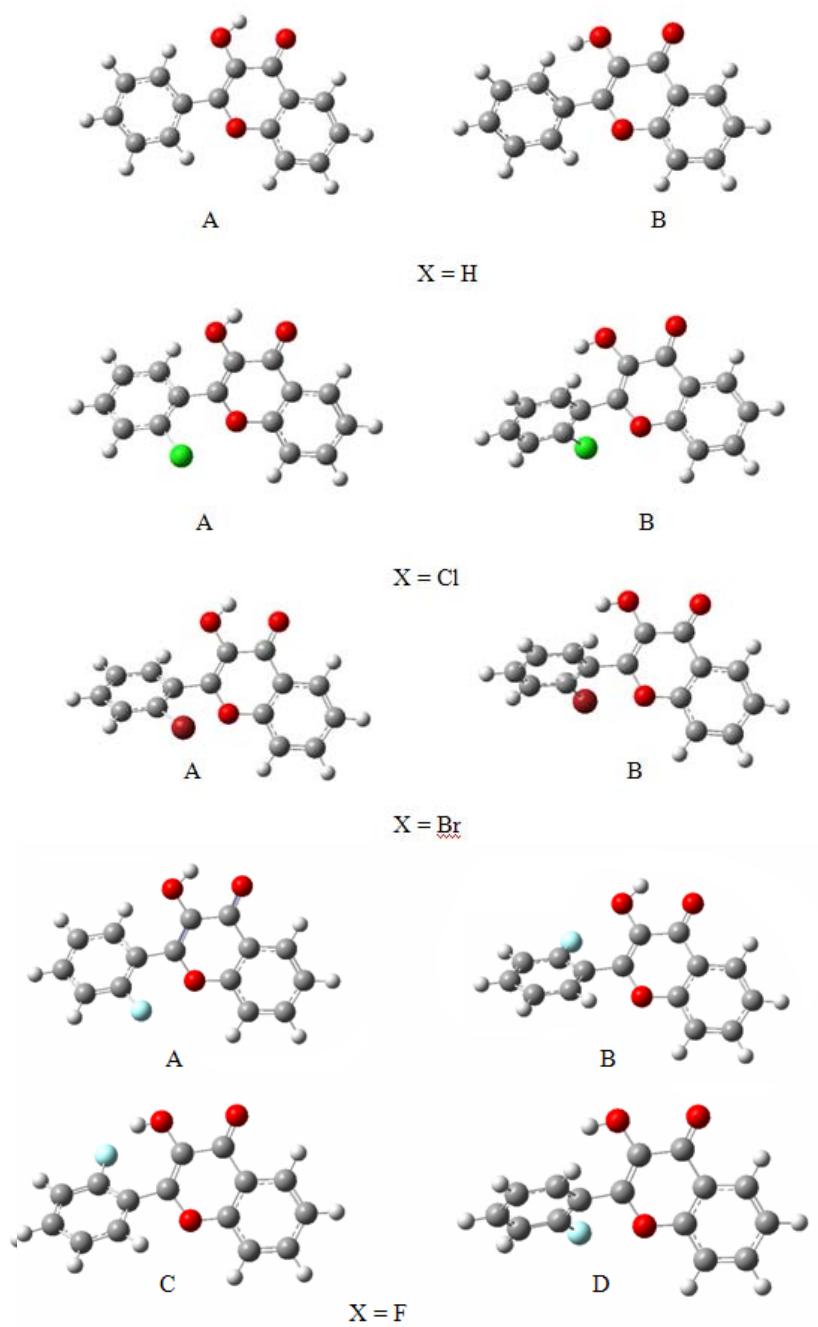


Figura 10 Estruturas estáveis pra flavonol (X = H) e 2'-haloflavonóis (X = Cl, Br, F)

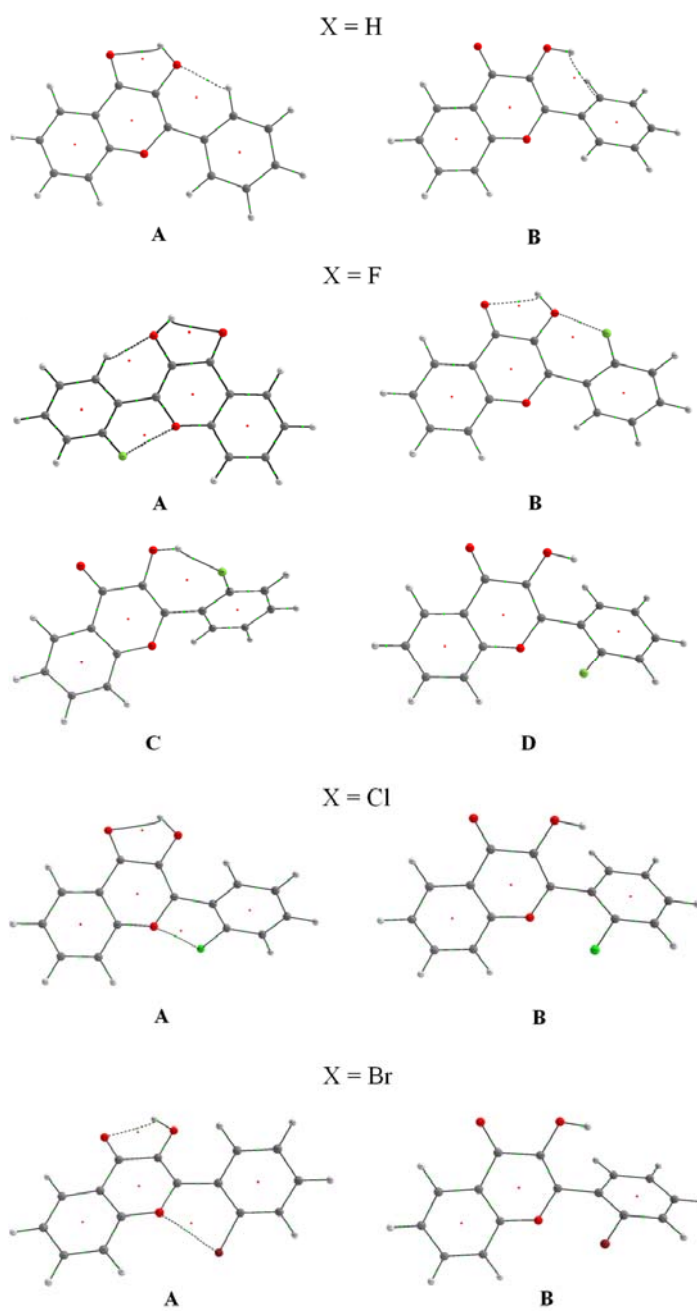


Figura 11 Confôrmeros estáveis e interações intramoleculares obtidas por QTAIM em 2'-haloflavonóis

Tabela 1 Energia conformacional (kcal mol^{-1}), parâmetros geométricos (ângulos de torção α e β em graus e distância C–X, em angstroms) e algumas interações hiperconjugativas obtidas por análise NBO para os 2'-haloflavonóis

X	Conf	E_{rel}	α	β	$d_{\text{C-X}}$	$n_{\text{O(=C)}/\sigma^*_{\text{OH}}}$	$n_{\text{X}/\sigma^*_{\text{OH}}}$	$n_{\text{X}/\pi^*_{\text{C1C2+C1C6}}}$
H	A	0	0,0	0,0	1,08	0,8+6,1	-	-
	B	9,7	168,5	315,4	1,08	-	-	-
F	A	0	1,1	220,0	1,35	0,6+5,0	-	19,2+6,0
	B	0,6	2,0	49,3	1,35	0,5+4,4	-	19,7+6,4
	C	7,9	150,7	43,0	1,37	-	1,1+2,6+ 4,6	15,7+6,3
	D	8,5	172,9	121,4	1,35	-	-	19,7+6,3
Cl	A	0	0,9	232,0	1,76	0,6+4,6	-	13,0+3,3
	B	7,9	174,8	114,0	1,75	-	-	5,0+13,0
Br	A	0	0,9	234,0	1,92	0,5+4,6	-	10,2+2,4
	B	7,8	175,5	110,7	1,91	-	-	4,0+10,1

O QTAIM (BADER, 1990; KOCH; POPELIER, 1995) é uma metodologia rigorosa interpretativa de densidade de elétrons que é, muitas vezes, aplicada para prever e analisar ambas as interações, convencional e não usual, como as interações intramoleculares. As ligações químicas podem ser caracterizadas com os vários descritores da base de QTAIM (GRABOWSKI, 2011). Em especial, Koch e Popelier (1995) descrevem alguns critérios que são úteis para detectar e caracterizar as ligações de hidrogênio (LH), como empregado neste trabalho. A energia total dos elétrons (H_c) no ponto crítico (BCP) da LH (ROZAS; ALKORTA; ELGUERO, 2000), bem como a relação $|V_c|/G_c$ (ESPINOSA et al., 2002) (V_c = energia potencial e G_c = valores de energia cinética nos pontos críticos), também é útil para avaliar o caráter covalente das LH.

De acordo com os dados da Tabela 2, tanto o laplaciano da densidade eletrônica ($\nabla^2\rho$) quanto a energia total H_c são positivos no BCP da LH, enquanto a relação $|V_c|/G_c$ é menor do que 1 para as LH, indicando o caráter eletrostático de tais interações, exceto para a interação (C=O)O...H(O) em 2'-flúor-flavonol A, que é ligeiramente covalente e, portanto, mais forte que os

restantes. Além disso, ao considerar os critérios de Koch e Popelier (1995), as LH descritas na Figura 11 e na Tabela 2 são reais e estáveis, exceto para a interação C...H(O) do flavonol **B**, como pode ser confirmado na Tabela 3. Os valores em negrito correspondem aos átomos de referência, ou seja, átomos de hidrogênio que têm menor $q(H)$, $E(H)$, $M_1(H)$ e $V(H)$, que se refere à LH estável estabelecida.

Tabela 2 Parâmetros QTAIM^a obtidos pela interação de átomos selecionados

X (confômero)	ρ_{BCP}	$\nabla^2\rho_{\text{BCP}}$	V_c	G_c	H_c	$ V_c /G_c$
H (A)						
(C=)O...H(O)	0,028	0,108	-0,023	0,025	0,002	0,924
(C=)O...H(C)	0,018	0,074	-0,012	0,015	0,003	0,806
H (B)						
C...H(O)	0,013	0,045	-0,001	0,001	0,000	0,810
F (A)						
(C=)O...H(O)	0,027	0,091	-0,023	0,023	0,000	1,003
(H)O...H(C)	0,010	0,041	-0,007	0,009	0,002	0,820
(C)O(C)...F	0,012	0,054	-0,011	-0,012	0,001	0,913
F (B)						
(C=)O...H(O)	0,025	0,099	-0,020	0,022	0,002	0,892
(H)O...F	0,010	0,042	-0,009	0,010	0,001	0,906
F (C)						
F...H(O)	0,028	0,102	-0,025	0,025	0,000	0,981
Cl (A)						
(C=)O...H(O)	0,025	0,099	-0,020	0,022	0,002	0,898
(C)O(C)...Cl	0,011	0,043	-0,008	0,009	0,002	0,828
Br (A)						
(C=)O...H(O)	0,025	0,099	-0,020	0,022	0,002	0,897
(C)O(C)...Br	0,010	0,038	-0,007	0,008	0,001	0,849

^a ρ_{BCP} = densidade eletrônica no BCP; $\nabla^2\rho_{\text{BCP}}$ = laplaciano da densidade eletrônica no BCP

O 2'-flúor-flavonol apresenta quatro confômeros estáveis, sendo que aqueles com o hidrogênio da hidroxila direcionado para o oxigênio da carbonila (**A** e **B**) são significativamente mais estáveis do que os outros dois confômeros (Tabela 1). Claramente, a LH intramolecular OH...O=C desempenha um papel determinante para o isomerismo conformacional do 2'-flúor-flavonol, como

confirmado pelos resultados NBO ($n_{O(=C)} \rightarrow \sigma_{OH}^* \geq 5$ kcal mol⁻¹) e cálculos QTAIM (Tabelas 1 e 2).

Tabela 3 Parâmetros de QTAIM para hidrogênio envolvido em LH e halogênios envolvidos em ligação de halogênio

X (Confôrmere)	$q(\Omega)$	$E(\Omega)$	$M_1(\Omega)$	$V(\Omega)$
H (A)				
H(O)	+0,601	-0,356	0,145	17,921
H(C)	+0,082	-0,599	0,113	39,732
H (B)				
H(O)	+0,567	-0,379	0,165	21,108
H(C)	+0,045	-0,606	0,134	46,738
F (A)				
H(O)	+0,620	-0,331	0,151	17,809
H(C)	+0,043	-0,605	0,121	44,374
F (B)				
H(O)	+0,599	-0,358	0,148	18,626
F (C)				
H(O)	+0,623	-0,341	0,131	14,335
F (D)				
H(O)	+0,567	-0,379	0,165	21,744
H(C)	+0,047	-0,604	0,134	47,458
Cl (A)				
H(O)	+0,598	-0,358	0,148	18,584
Cl (B)				
H(O)	+0,567	-0,379	0,165	22,029
Br (A)				
H(O)	+0,598	-0,358	0,148	18,584
Br (B)				
H(O)	+0,567	-0,379	0,165	22,029

A forma mais estável do 2'-flúor-flavonol (**A**, Figura 11) tem o oxigênio da hidroxila afastado do átomo de flúor ligado ao anel aromático adjacente e, de acordo com dados de QTAIM, estabelece duas outras interações: ligação de hidrogênio H-O...H fraca e interações não-ligantes F...O. A formação da interação não ligante F...O no confôrmere **A**, tendo flúor como acceptor de elétrons, é, supostamente, devido à carga atômica negativa parcial no átomo de oxigênio do éter e uma carga atômica menos negativa no átomo de flúor (as cargas negativa, de acordo com QTAIM, são -0,619 para F e -1,075 para O). O

confôrmero **B**, em que o flúor está próximo do oxigênio da hidroxila, é calculado ser $0,5 \text{ kcal mol}^{-1}$ menos estável do que **A**.

De acordo com o senso clássico, essa diferença de energia pode ser atribuída à repulsão dipolar entre as ligações polares. Porém, cálculos QTAIM indicam que a interação entre flúor e oxigênio é atrativa, sugerindo o estabelecimento de interação não ligante $F\cdots O$ de magnitude semelhante à encontrada na conformação **A** (ver densidade eletrônica junto com os valores de BCP e os valores do laplaciano da densidade eletrônica na Tabela 2). Neste caso, o átomo de flúor é o aceptor de elétrons (QTAIM: carga atômica de $-0,620$ para o F contra $-1,093$ para o oxigênio da hidroxila), o que não é tão incomum como indicado nos livros clássicos sobre substituição eletrofílica aromática, uma vez que pode aparecer a estrutura de ressonância com uma contribuição $C=F^+$ para o intermediário da reação (ROSENTHAL; SCHUSTER, 2003). Isso é mostrado pelos cálculos de NBO, que indicam uma interação responsável por esta ressonância ($n_F \rightarrow \pi^*_{C1C2}$) de cerca de 20 kcal mol^{-1} (Tabela 1). Portanto, a diferença de estabilidade entre **A** e **B** pode ser estimada ser devido à ligação de hidrogênio fraca $H-O\cdots HC$, juntamente com o leve caráter covalente da interação $C=O\cdots H-O$ em **A**.

Além disso, a conformação **C** é prevista ser mais estável do que a **D** por $0,7 \text{ kcal mol}^{-1}$. Novamente, a diferença básica entre elas é a orientação do átomo de flúor, em que **C** realiza LH intramolecular $O-H\cdots F-C$, de acordo com a deslocalização eletrônica obtida por NBO (soma das interações $n_F \rightarrow \sigma^*_{OH} = 8,2 \text{ kcal mol}^{-1}$), bem como pelos resultados de QTAIM (Tabelas 1 e 2). Essas interações atrativas não são observadas para **D** por meio de cálculos de QTAIM; portanto, a diferença de energia entre **C** e **D** pode ser devido à LH intramolecular $O-H\cdots F-C$. Além disso, o grande comprimento de ligação C-X e menor deslocalização eletrônica $n_F \rightarrow \pi^*_{CC}$ em **C** do que nos demais confôrmeros (Tabela 1) fornecem evidências de que os pares de elétrons isolados em **C** estão

envolvidos em LH intramolecular O-H...F-C, ao invés de contribuir para a estrutura de ressonância com C=F⁺. Ligação de hidrogênio envolvendo flúor como aceptor de prótons quando ligado a carbono é incomum (DUNITZ; TAYLOR, 2004), mas, neste trabalho, essa interação mostrou ser de importância secundária, não desprezível, para o isomerismo conformacional do 2'-flúor-flavonol.

O comportamento conformacional dos derivados de cloro e bromo é bastante semelhante, dada a diferença de energia entre os dois confômeros estáveis e seus parâmetros geométricos (Tabela 1). De acordo com cálculos QTAIM, o confômero **A** de ambos os 2'-haloflavonóis apresenta LH intramolecular C=O...H-O e, em menor extensão, uma interação não ligante C-X...O-C, enquanto a conformação **B**, na qual o halogênio não está direcionado para o oxigênio da carbonila, não exibe qualquer interação atrativa, como os outros confômeros. Novamente, o isomerismo conformacional do 2'-cloro e do 2'-bromoflavonol é governado por LH intramolecular C=O...H-O (observar a energia de hiperconjugação $n_{O(C)} \rightarrow \sigma^*_{OH}$ obtida por NBO e densidade eletrônica C=O/HO e seu laplaciano obtidos por QTAIM nas Tabelas 1 e 2), mas a interação não ligante C-X...O-C também opera em **A**. A interação não ligante C-X...O-C em derivados de cloro e bromo é esperada ser inferior à do 2'-flúor-flavonol, devido à menor energia de deslocalização n_X/π^*_{CC} , indicando uma contribuição de C=Cl⁺ e C=Br⁺ menos significativa para as estruturas de ressonância. Também, tanto LH quanto a interação não-ligante C-X...O(H)-C são impossíveis de ocorrer para os derivados de cloro e bromo, uma vez que as estruturas otimizadas **A** e **B** não apresentam os halogênios direcionados para o grupo OH.

As interações mais relevantes presentes nos 2'-haloflavonóis foram as LH intramoleculares, inclusive envolvendo o átomo de F em um dos confômeros do 2'-flúor-flavonol. O ¹⁹F é um núcleo magneticamente ativo com

spin $\frac{1}{2}$ e, portanto, pode ser usado em RMN. A constante de acoplamento entre ^{19}F e um hidrogênio da hidroxila pode ser útil para analisar interações intramoleculares, tal como ligação de hidrogênio $\text{F}\cdots\text{H}-\text{O}$. Isto tem sido relatado para 4-bromo-2-flúor-fenol (ALKORTA; ELGUERO; DENISOV, 2008; ROWBOTHAM; SMITH; SCHEFER, 1975), mas este composto, assim como o próprio 2-flúor-fenol, foi recentemente reanalisado e o então chamado acoplamento $^{n\text{TS}}J_{\text{FH}}$ foi assumido ser devido a interações de troca oriundas da sobreposição de nuvens eletrônicas, em vez de ligação de hidrogênio (CORMANICH et al., 2011). Neste caso, e também para 2-flúor-etanol (SOUZA; FREITAS, 2011), a análise NBO foi valiosa e precisa ao omitir a existência de LH com base na hiperconjugação $n_{\text{F}} \rightarrow \sigma^*_{\text{OH}}$. Assim, tal aproximação, juntamente com cálculos da constante de acoplamento *spin-spin* (SSCC), é útil para analisar o acoplamento $^{1\text{h}}J_{\text{F,H(O)}}$, talvez como sonda, para identificar LH intramolecular $\text{F}\cdots\text{H}-\text{O}$ em possíveis moléculas fluoradas bioativas.

Cálculos de SSCC foram realizados para o confômero **C** (Figura 10) do 2'-fluorflavonol, que exhibe LH $\text{F}\cdots\text{H}-\text{O}$, em função da rotação em torno do ângulo diedro H-O-C-C, estimados a cada 30° , no nível B3LYP/6-31g(d,p).

A LH $\text{F}\cdots\text{H}-\text{O}$ em **C** foi confirmada por cálculos QTAIM e NBO. De acordo com o último, a contribuição hiperconjugativa para a referida LH (interação $n_{\text{F}} \rightarrow \sigma^*_{\text{OH}}$) tem valor acima de 8 kcal mol^{-1} (Figura 12). Assim, espera-se que a mesma seja suficientemente forte para ser monitorada pela constante de acoplamento $^{1\text{h}}J_{\text{F,H(O)}}$, enquanto as respectivas constantes de acoplamentos para os confômeros restantes deverão ser aproximadamente nulas, conforme indicado na Tabela 4.

Tabela 4 Constantes de acoplamento (Hz) $^1J_{F,H(O)}$ e $^1J_{C,F}$, e as contribuições dos termos FC, SD, PSO e DSO, para os confôrmeros estáveis do 2'-flúorflavonol

Confôrmero	FC	SD	PSO	DSO	J Total
$^1J_{(O)H,F}$					
A	1,81	0,03	0,32	-0,80	1,36
B	-0,06	-0,04	0,67	-0,95	-0,39
C	-34,17	2,24	-5,59	4,81	-32,71
D	-0,04	0,02	0,07	0,25	0,30
$^1J_{C,F}$					
A	-283,3	4,3	-10,8	1,1	-288,7
B	-285,5	4,9	-7,7	1,1	-287,1
C	-279,0	8,3	2,2	1,1	-267,4
D	-283,2	4,7	-9,6	1,1	-287,1

O termo FC (contato de Fermi), que domina o acoplamento $^1J_{F,H(O)}$ em 2'-flúorflavonol, e que pode ser confirmado pelos dados da Tabela 4, é transmitido principalmente pelos elétrons de caroço, ou seja, aqueles que têm maior porcentagem de caráter s; orbitais não-ligantes envolvidos em LH têm caráter s mais elevado. Os pares de elétrons isolados do flúor (LP_F) estão envolvidos na transferência de carga para o orbital σ^*_{OH} e, por conseguinte, a porcentagem de caráter s destes pares livres deve indicar o estabelecimento de $LH F \cdots HO$ e, conseqüentemente, o mecanismo para $^1J_{F,H(O)}$ em 2'-flúorflavonol.

De acordo com dados da Tabela 5, que apresenta a porcentagem de caráter s para os confôrmeros mais estáveis do 2'-flúorflavonol, observa-se que $LP_F(1)$ tem maior porcentagem de caráter s que $LP_F(2)$ e $LP_F(3)$, uma vez que o mesmo orienta-se ao longo do eixo da ligação C-F. Ao comparar $LP_F(1)$ de todos os confôrmeros do 2'-flúorflavonol, nota-se que **C** apresenta menor % de caráter s, indicando que a compressão de nuvens eletrônicas entre OH e $LP_F(1)$ predomina sobre a força atrativa da LH. Por outro lado, $LP_F(2)$ e $LP_F(3)$ em **C**

apresentam porcentagem de caráter s maior que em **A**, **B** e **D**. Possivelmente, a porcentagem de caráter s em $LP_F(3)$ é somente ligeiramente maior devido à competição entre a compressão estérica $F...O$ e a importante energia de interação $n_{F(3)} \rightarrow \sigma^*OH$. Em 2'-fluorflavonol, a compressão estérica $LP_F... \sigma_{OH}$ parece contribuir para o acoplamento ${}^1J_{F,H(O)}$, uma vez que a porcentagem de caráter s total de LP_F em **C** é maior que nos conformeros restantes. Em suma, a contribuição estérica é sobreposta especialmente pela forte hiperconjugação $n_{F(2)} \rightarrow \sigma^*OH$, uma vez que a dependência angular em ${}^1J_{F,H(O)}$ é dependente da hiperconjugação. Isso pode ser confirmado pela contribuição global de porcentagem de caráter s para os pares de elétrons solitários [especialmente de $LP_F(2)$], indicando que as interações atrativas prevalecem sobre as repulsivas.

Tabela 5 Porcentagem de caráter s dos pares de elétrons solitários do flúor em 2'-fluorflavonol

Conformer	$LP_F(1)$	$LP_F(2)$	$LP_F(3)$
A	69,10	0,01	0,01
B	69,22	0,04	0,01
C	66,11	3,05	0,57
D	69,19	0,01	0,00

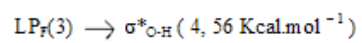
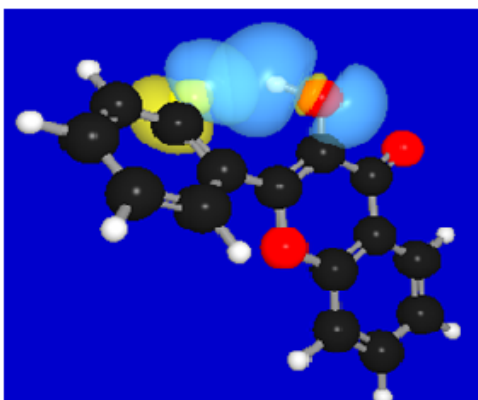
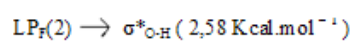
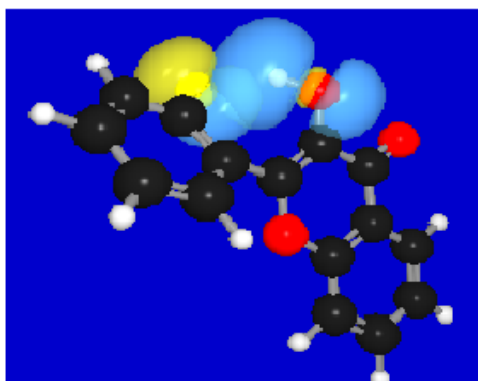
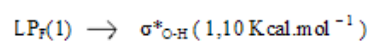
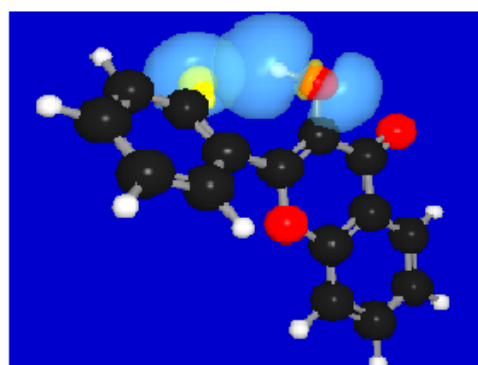


Figura 12 Contribuição hiperconjugativa $n_F \rightarrow \sigma^*_{OH}$ para a ligação de hidrogênio no derivado C do 2'-flúor-flavonol

Um significativo acoplamento ${}^1J_{F,H(O)}$, com importante contribuição do termo FC, é identificado para o ângulo de torção H-O-C-C(=O) em torno de 140° no confôrmero C (Gráfico 5). Este ângulo é referente àquele em que o hidrogênio da hidroxila está direcionado para o átomo de flúor, de modo a estabelecer a ligação de hidrogênio. Esta orientação não corresponde ao mínimo global da superfície de energia potencial (PES) durante a rotação do ângulo diedro H-O-C-C(OH) para a conformação C e o perfil de tal PES também não se correlaciona com a natureza quântica da LH F...H-O, ou seja, com a interação $n_F \rightarrow \sigma^*_{OH}$ (Gráfico 6a).

Uma melhor correlação é encontrada entre a dependência angular da energia conformacional e a interação $n_{O(=C)} \rightarrow \sigma^*_{OH}$ ($R^2 = 0,80$, Gráfico 6b). Assim, a geometria em que o hidrogênio da hidroxila encontra-se direcionado para o oxigênio da carbonila, ângulo diedro H-O-C-C(=O) de aproximadamente 0° , é mais estável e, portanto, a LH C=O...H-O deve ser o efeito dominante da estabilização do confôrmero, em vez da LH F...H-O. No entanto, o acoplamento ${}^1J_{F,H(O)}$ pode ser descrito pela LH F...H-O ($R^2 = 0,98$, Gráfico 7). Portanto, este acoplamento através do espaço pode ser descrito como ${}^1hJ_{F,H(O)}$ e pode ser útil como sonda para estudo de LH intramolecular F...H-O em, por exemplo, biomoléculas fluoradas. É importante ressaltar que essa sugestão não pode ser generalizada para todos os compostos organofluorados capazes de aproximar um hidrogênio hidroxílico de um átomo de flúor, uma vez que, por exemplo, compostos modelo como 2-flúor-etanol (SOUZA; FREITAS, 2011) e 2-flúor-fenol (CORMANICH et al., 2011) não exibem LH intramolecular. Contudo, é bem conhecido que estruturas flexíveis podem aproximar aceptores e doadores de elétrons, possibilitando o estabelecimento de ligação de hidrogênio intramolecular, especialmente quando tal interação permitir a formação de um anel de seis ou mais membros (NUDELMAN; ALVARO, 2011).

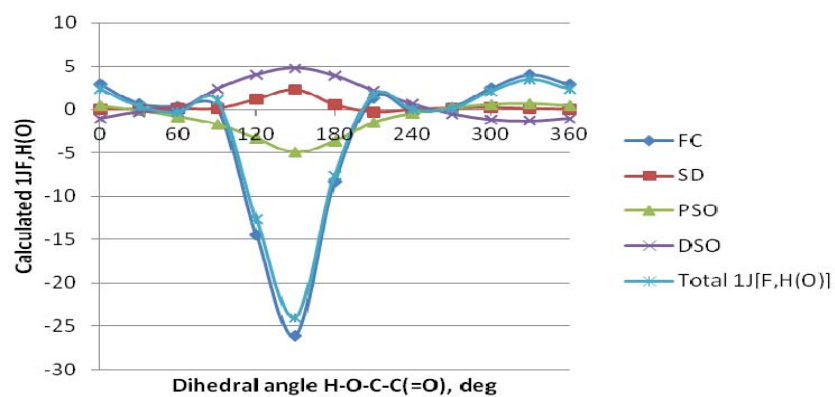


Gráfico 5 Contribuições dos termos FC, SD, PSO e DSO para o acoplamento $^1J_{F,H(O)}$.

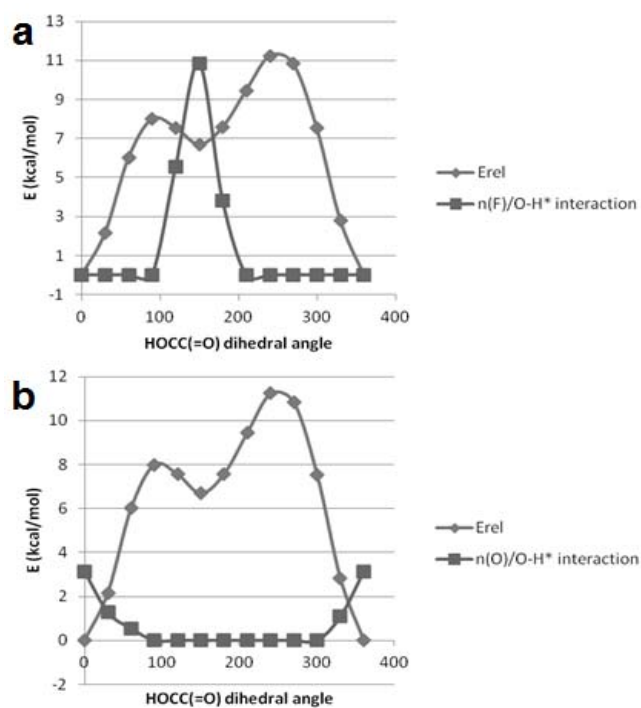


Gráfico 6 Dependência entre energia conformacional e interação hiperconjugativa ao girar o ângulo diedro H-O-C-C(=O) do conformero C do 2'-flúor-flavonol. (a) Energia relativa e interação $n_F \rightarrow \sigma^*_{O-H}$; (b) Energia relativa e interação $n_{O(=C)} \rightarrow \sigma^*_{O-H}$

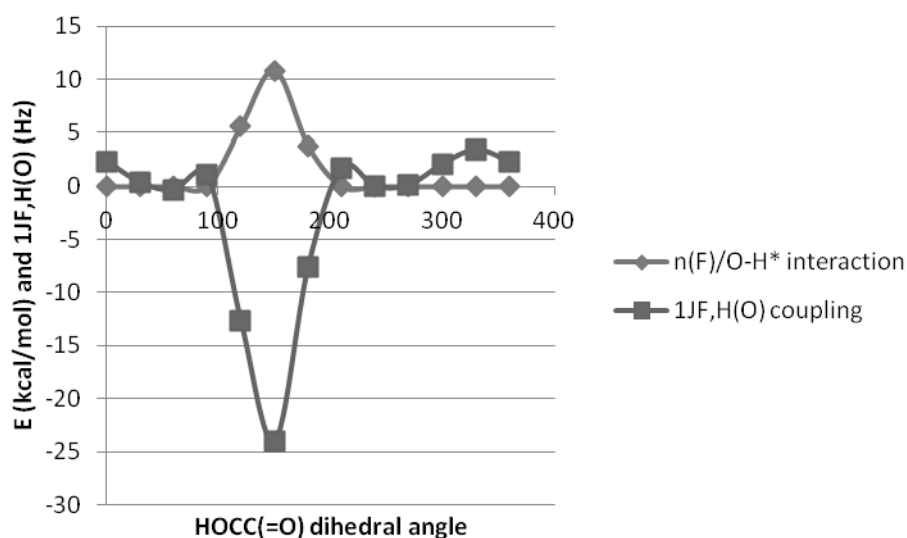


Gráfico 7 Comparação entre dependência angular [H-O-C-C(=O)] de $^1J_{F,H(O)}$ e da interação $n_F \rightarrow \sigma^*_{OH}$

A LH $F \cdots H-O$, uma interação atrativa, tem mostrado aumentar a porcentagem do caráter s do orbital n_F , afetando $^1J_{C,F}$. Portanto, a dependência angular de $^1J_{C,F}$ também pode ser uma sonda para a ocorrência de ligação de hidrogênio, bem como para ratificar o caminho do acoplamento $^1h_{F,H(O)}$. A partir do gráfico 8, o valor de $^1J_{C,F}$ aumenta quando a LH $F \cdots O-H$ é formada, ao contrário do comportamento observado em $^1J_{F,H(O)}$, portanto, há uma razoável correlação linear entre $^1J_{F,H(O)}$ e $^1J_{C,F}$ ($R^2 = 0,73$). Todos os termos que contribuem para $^1J_{C,F}$, exceto DSO, foram fortemente afetados pela LH $F \cdots H-O$, com ênfase para o termo PSO. Isso está de acordo com resultados encontrados para 4-*terc*-butil-2-flúor-cicloexanois (ANIZELLI et al., 2011), em que a contribuição de PSO para $^1J_{C,F}$ e $^2J_{C,F}$ é afetada pela LH intramolecular $F \cdots H-O$, devido ao aumento da porcentagem do caráter s do orbital n_F , como um resultado de interações atrativas envolvendo esses orbitais (como a LH $F \cdots H-O$). Interações repulsivas diminuiriam a porcentagem do caráter s. Como resultado da interação $F \cdots H-O$, $^1J_{C,F}$ é maior no conformero **C**, quando comparado com

os outros confôrmeros (Tabela 4). Assim, juntamente com o comportamento de $^1J_{F,H(O)}$, o acoplamento $^1J_{C,F}$ é descrito pela LH F...H-O em 2'-flúor-flavonol, a qual foi encontrada como o mecanismo de transmissão do acoplamento $^1J_{F,H(O)}$, ao invés da simples proximidade de nuvens eletrônicas, como é o caso do 2-flúor-fenol.

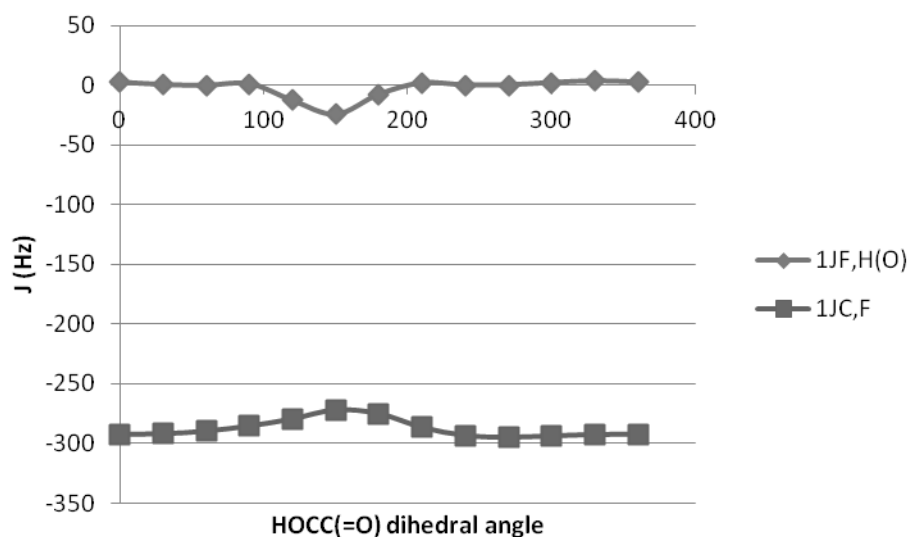


Gráfico 8 Constante de acoplamento $^1J_{F,H(O)}$ e $^1J_{C,F}$ em função da rotação do ângulo diedro H-O-C-C(=O)

Excluindo algumas poucas exceções, moléculas rígidas e aquelas flexíveis capazes de formar anéis de seis (ou mais) membros quando da aproximação de doadores e aceptores de hidrogênio, têm potencial de estabelecerem ligação de hidrogênio intramolecular. A identificação do acoplamento $^1J_{F,H(O)}$ em sistemas desse tipo, como o 2'-flúor-flavonol, fornece informações valiosas sobre a geometria dessas moléculas, por exemplo, para confirmar que moléculas de interesse biológico adotam uma determinada conformação, em que o hidrogênio hidroxílico se encontra voltado para o átomo de flúor (presença do acoplamento $^1J_{F,H(O)}$) ou não (ausência do acoplamento

$^1J_{F,H(O)}$). Além disso, a magnitude de tal acoplamento é, geralmente, dependente da força da LH intramolecular, sugerindo a importância de sua contribuição para a estabilidade conformacional. Por exemplo, a constante de acoplamento $^{1TS}J_{F,H(O)}$ no 2-flúor-fenol, que ocorre devido à simples sobreposição de nuvens eletrônicas (e não à LH intramolecular), é cerca de 5Hz (CORMANICH et al., 2011). O valor calculado para o acoplamento $^1J_{F,H(O)}$ no confôrmere C do 2'-flúor-flavonol é de, aproximadamente, 30 Hz.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ligações de hidrogênio intermoleculares são interações responsáveis pela arquitetura e organização de agregados moleculares (BEIJER et al., 1998) e também interações ligante-receptor que regem a bioatividade de compostos (PINHEIRO et al., 2008). Ligações de hidrogênio intramoleculares, por outro lado, têm demonstrado ser fatores governantes da preferência conformacional de moléculas (DUARTE; FREITAS, 2009).

Ligações de hidrogênio envolvendo halogênios são menos comuns do que aquelas envolvendo oxigênio ou nitrogênio como aceptores de elétrons, enquanto átomos flúor ligados covalentemente ao carbono dificilmente participam de LH (DUNITZ; TAYLOR, 2004). Ainda mais incomuns são as interações não-ligantes $F\cdots O$. Embora não totalmente esclarecidas, interações não-ligantes, bem como muitas outras interações incomuns de longa distância envolvendo átomos de halogênios, são encontradas em vários sistemas moleculares na literatura (MALLORY; MALLORY; BAKER, 1990; MATTA; CASTILHO; BOYD, 2005). Tais interações fracas são mais presentes do que se pode imaginar e podem determinar estruturas de cristais (ZORDAN; BRAMMER; SHERWOOD, 2005), ligação entre biomoléculas (METRANGOLO; RESNATI, 2008) e, possivelmente, ser as principais forças na determinação das preferências conformacionais em alguns sistemas moleculares.

Neste trabalho, observou-se que LH intramolecular é a força que dita o equilíbrio conformacional de 2'-haloflavonóis, mas a interação não-ligante $C-X\cdots O-C$ ($X =$ halogênio) também está operante. Outras ligações de hidrogênio intramoleculares estão presentes no 2'-flúor-flavonol, particularmente a interação $C-F\cdots H-O$. De fato, uma possível estrutura de ressonância, devido à interação $C-X\cdots O-C$ em posição *orto* em um anel benzênico conjugado com uma cetona α, β -

insaturada, supostamente favorece a contribuição $C=X^+$ e, portanto, permite estabelecer uma interação não-ligante $C-X\cdots O-C$, além de LH intramolecular, especialmente para o derivado fluorado. Assim, os resultados deste trabalho sugerem que interações não-ligantes $C-X\cdots O-C$ podem ser uma força governante da conformação de moléculas bioativas.

O acoplamento espacial em 2'-flúor-flavonol foi computacionalmente analisado neste trabalho e a ligação de hidrogênio foi encontrada como sendo o principal mecanismo de transmissão para este acoplamento; contudo, não deve ser considerada o principal efeito que governa o equilíbrio conformacional desse composto.

REFERÊNCIAS

- ABRAHAM, R. J.; FISHER, J.; LOFTUS, P. **Introduction to NMR spectroscopy**. Chichester: J. Wiley, 1997. 286 p.
- ABREU, H. A. **Estudos de sistemas químicos aplicando-se a Teoria do Funcional de Densidade**. 2004. 357 f. Tese (Doutorado em Química) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2004.
- ALABUGIN, I. V. Stereoelectronic interactions in cyclohexane, 1,3-dioxane, 1,3-oxathiane and 1,3-dithiane: w-effect, $s_{C-X} \ll s_{C-H}^*$ interactions, anomeric effect: what is really important? **Journal of Organic Chemistry**, Washington, v. 65, n. 2, p. 3910-3919, Apr. 2000.
- ALABUGIN, I. V. et al. Substituted anilines: the tug-of-war between pyramidalization and resonance inside and outside of crystal cavities. **Journal of Molecular Structure**, Amsterdam, v. 27, p. 813-821, Mar. 2007.
- ALABIGIN, I. V.; GILMORE, K. M.; PETERSON, P. W. Hyperconjugation. **Computational Molecular Science**, New York, v. 1, p. 109-141, Feb. 2011.
- ALCÁCER, L. **Introdução à química quântica computacional**. Lisboa: IST, 2001. 304 p.
- ALKORTA, I.; ELGUERO, J.; DENISOV, G. S. A review with comprehensive data on experimental indirect scalar NMR spin-spin coupling constants across hydrogen bonds. **Magnetic Resonance in Chemistry**, Chichester, v. 46, p. 599-624, Mar. 2008.
- ALVES, C. N. et al. A quantum chemical and statistical study of flavonoid compounds with anti-HIV activity. **Journal of Molecular Structure**, Amsterdam, v. 491, p. 123-131, Mar. 1999.
- ANIZELLI, P. R. et al. Effect of electronic interactions on NMR $^1J_{CF}$ and $^2J_{CF}$ couplings in *cis*- and *trans*-4-*t*-Butyl-2-fluorocyclohexanones and their alcohol derivatives. **Journal of Physical Chemistry A**, Washington, v. 115, p. 5684-5692, Nov. 2011.

BADER, R. F. W. **Atoms in molecules: a quantum theory**. Oxford: Clarendon, 1990. 248 p.

_____. Bond path: a universal indicator of bonded interactions. **Journal of Physical Chemistry A**, Washington, v. 102, p. 7314-7323, Aug. 1998.

BAKER, W. J.; NATHAN, W. S. The mechanism of aromatic side-chain reactions with special reference to the polar effects of substituents: part V, the polar effects of alkyl groups. **Journal of the Chemical Society**, London, v. 102, p. 1844-1847, Oct. 1935.

BARONE, G. et al. Intercalation of daunomycin into stacked DNA base pairs: DFT study of an anticancer drug. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, New York, v. 26, n. 4, p. 115-130, Aug. 2008.

BECKE, A. D. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. **Physical Review A**, New York, v. 38, n. 3, p. 3098-3100, Mar. 1988.

BEIJER, F. H. et al. Strong dimerization of ureidopyrimidones via quadrupole hydrogen bonding. **Journal of American Chemical Society**, Chicago, v. 120, p. 6761-6769, June 1998.

BÖHL, M. et al. Flavonoids affect actin functions in cytoplasm and nucleus. **Biophysical Journal**, New York, v. 93, p. 2767-2780, Oct. 2009.

BUISSONNEAUD, D. Y.; MOURIK, T. O. van; O'HAGAN, D. A DFT study on the origin of the fluorine gauche effect in substituted fluoroethanes. **Tetrahedron**, Oxford, v. 6, p. 2196-2202, Dec. 2010.

CAPIM, S. L. **Estudo teórico e experimental sobre o efeito π - π Stacking intramolecular no equilíbrio conformacional do acrilato de 8-fenilmetila**. 2009. 108 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal da Paraíba, Areia, 2009.

CASTONGUAY, L. A.; RAPPE, A. K.; CESEWIT, C. J. π stacking and the platinum-catalyzed asymmetric hydroformylation reaction: a molecular modeling study. **Journal of the American Chemical Society**, Easton, v. 113, p. 7177-7183, Sept. 1991.

CLARK, T. et al. Halogen bonding: the σ -role. **Journal of Molecular Modeling**, Washington, v. 13, p. 291-296, Aug. 2006.

COELHO, J. V.; FREITAS, M. P.; RAMALHO, T. C. The role of carbonyl and thiocarbonyl groups in the conformational isomerism of haloacetones and halothioacetones. **Structural Chemistry**, Deerfield Beach, v. 19, p. 671-677, June 2008.

CONCINERO, E. J. et al. Sensing the anomeric effect in solvent-free environment. **Nature**, London, v. 469, p. 76-79, Jan. 2011.

CORMANICH, R. A. et al. (1h) J(FH) coupling in 2-fluorophenol revisited: is intramolecular hydrogen bond responsible for this long-range coupling? **Magnetic Resonance in Chemistry**, Chichester, 2011. In press.

CORNARD, J. P.; VRIELYNCK, L.; MERLIN, J. C. Structural end vibrational study of 3-hydroxyflavone and 3-methoxyflavone. **Spectrochimica Acta A**, London, v. 51, p. 913-923, Feb. 1995.

DUARTE, C. J.; FREITAS, M. P. Hydrogen bonding and stereoelectronic effects in the conformational isomerism of trans-2-bromocyclohexanol. **Journal of Molecular Structure**, Amsterdam, v. 930, p. 135-139, July 2009.

DUNITZ, J. D.; TAYLOR, R. Organic fluorine: odd man out. **ChemBioChem**, Weinheim, v. 5, p. 614-621, Apr. 2004.

EDWARD, J. T. Stability of lycosides to acid hydrolysis: a conformational analysis. **Chemistry & Industry**, London, v. 36, p. 1102-1104, 1955.

ELIEL, E. L. Conformational analysis in heterocyclic systems: recent results and applications. **Angewandte Chemie**, Weinheim, v. 11, p. 739-750, 1972.

EMERENCIANO, V. P. et al. Flavonoids as chemotaxonomic markers for Asteraceae. **Biochemical Systematics and Ecology**, Oxford, v. 29, p. 947-957, Oct. 2001.

ESPINOSA, E. et al. From weak to strong interactions: a comprehensive analysis of the topological and energetic properties of the electron density distribution involving X-H...F-Y systems. **Journal of Chemical Physics**, New York, v. 117, p. 5529-5542, Jan. 2002.

FARKAS, O.; JAKUS, J.; HÉBERGER, K. Quantitative structure: antioxidant activity relationships of flavonoid compounds. **Molecules**, Basel, v. 9, p. 1079-1088, May 2004.

FERREIRA, M. M. M.; OLIVEIRA, A. H. C.; SANTOS, N. S. Flavonas e flsvonóides: novas descobertas sobre a estrutura química e função biológica. **Revista Agroambiente Online**, Boa Vista, v. 2, p. 57-60, jul. 2008.

FRAGA, C. A. M. Razões da atividade biológica: interações micro e biomacro moléculas. **Química Nova**, São Paulo, v. 24, n. 3, p. 33-42, maio/jun. 2001.

FRISCH, M. et al. **Gaussian 09**: revision A.02. Wallingford: CT, 2009. Software.

GILLI, G.; GILLI, P. **The nature of the hydrogen bond**: outline of a comprehensive hydrogen bond theory. New York: Oxford University, 2009. 315 p.

GLENDENING, E. D. et al. **NBO**. Version 5.0. Wallingford: CT, 2009. Software.

GRABOWSKI, S. J. What is the covalency of hydrogen bonding? **Chemical Reviews**, Washington, v. 111, p. 2597-2625, Feb. 2011.

HAIDUKE, R. L. A. **Employment of multipoles from the quantum theory of atoms in molecules and kinetic studies in systems found in the interstellar medium**. São Carlos: USP, 2011.

HEIM, K. E.; TAGLIAFERRO, A. R.; BOBILYA, D. Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism e struture-activity relationships. **The Journal of Nutricional Biochemistry**, New York, v. 13, p. 572-584, Oct. 2002.

HELGAKER, T.; WATSON, M.; HANDY, N. C. Analytical calculation of nuclear magnetic resonance indirect spin-spin coupling constants at the generalized gradient approximation and hybrid levels of density-functional theory. **Journal of Chemical Physics**, New York, v. 113, p. 9402-9409, Sept. 2000.

HUANG, Y. et al. Origin of anomeric effect: a density functional steric analysis. **Journal of Chemical Physics**, New York, v. 134, p. 84103-0-84103-9, Feb. 2011.

KARPFEN, A. Theoretical characterization of the trends in halogen bonding. In: _____. **Halogen Bonding**. Vienna: Springer, 2007. p. 2-14.

KEITH, T. A. **AIMAll**. Version 11.04.03. Disponível em: <aim.tkgristmil.com>. Acesso em: 10 dez. 2011.

KIRBY, A. J. **The anomeric effect and related stereoelectronic effects at oxigen**. New York: Springer-Verlag, 1983. 200 p.

KOCH, U.; POPELIER, P. L. A. Characterization of C-H-O hydrogen bonds on the basis of the charge density. **Journal of Physical Chemistry**, Washington, v. 99, p. 9747-9751, June 1995.

LEE, C.; YANG, W.; PARR, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. **Physical Review**, New York, v. 37, n. 8, p. 785-789, Aug. 1988.

LIU, S. B.; GOVIND, N. Toward understanding the nature of internal rotation barriers with a new energy partition scheme: ethane and *n*-Butane. **Journal of Physical Chemistry A**, Washington, v. 112, p. 6690-6699, July 2008.

LIU, T. et al. Theoretical study on the anomeric effect in carbene compound XC:CH₂F (X = CH₃, NH₂, OH). **Journal of Molecular Structure**, Amsterdam, v. 951, p. 82-88, Apr. 2010.

MALLORY, F. B.; MALLORY, C. W.; BAKER, M. B. Nuclear spin-spin coupling via nonbonded interactions: 6., fluorine-fluorine coupling through an intervening phenyl group. **Journal of the American Chemical Society**, Easton, v. 112, n. 7, p. 2577-2581, Mar. 1990.

MANTAS, A. et al. Structural analysis of flavonoids with anti-HIV activity. **Journal of Molecular Structure**, Amsterdam, v. 504, p. 171-179, June 2000.

MATTA, C. F.; CASTILHO, N.; BOYD, R. J. Characterization of a closed-shell fluorine-fluorine bonding interaction in aromatic compounds on the basis of the electron density. **Journal of Physical Chemistry A**, Washington, v. 109, p. 3669-368, Mar. 2005.

METRANGOLO, P.; RESNATI, G. Chemistry: halogen versus hydrogen. **Science**, New York, v. 321, p. 918-919, Aug. 2008.

- MO, Y. Computational evidence that hyperconjugative interactions are not responsible for the anomeric effect. **Nature Chemistry**, London, v. 2, n. 8, p. 666-671, July 2010.
- MONTE, S. A.; VENTURA, E. A importância do método Hartree no ensino de química. **Química Nova**, São Paulo, v. 34, n. 3, p. 527-534, mar. 2011.
- MORGON, N.; CUSTÓDIO, R. Teoria do funcional de densidade. **Química Nova**, São Paulo, v. 18, n. 4, p. 44-55, jul./ago. 1994.
- NIJVELDT, R. J. et al. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. **American Journal of Clinical Nutrition**, New York, v. 74, p. 418-425, Oct. 2001.
- NUDELMAN, N. S.; ALVARO, C. E. S. Inter and intramolecular hydrogen bonds in polyamines: variable-concentration $^1\text{H-NMR}$ studies. **Journal of Physical Organic Chemistry**, Washington, v. 24, p. 1067-1071, Nov. 2011.
- OLIVEIRA, B. G.; ARAÚJO, R. C. M. U. de. Relação entre transferência de carga e as interações intermoleculares em complexos de hidrogênio heterocíclicos. **Química Nova**, São Paulo, v. 30, n. 4, p. 791-796, jul./ago. 2007.
- OLIVEIRA, B. G. et al. Uma comprovação químico-quântica sobre a formação de ligações de hidrogênio e interações secundárias em sistemas heterocíclicos intermoleculares. **The Electronic Journal of Chemistry**, Valparaíso, v. 1, p. 167-182, Mar. 2009.
- PANNALA, A. S. et al. Flavonoid B-ring chemistry and antioxidant activity: fast reaction kinetics. **Biochemistry and Biophysical Research Communications**, Orlando, v. 282, p. 1161-1168, Apr. 2001.
- PARR, R. G.; YANG, W. **Density functional theory**. Oxford: Oxford University, 1989. 325 p.
- PEREIRA, A. M. **Estudo Ab initio e DFT das nitrosaminas**. 2008. 99 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal da Paraíba, Areia, 2009.

PETITJEAN, A. R. G.; KHOURY, N. K.; LEHN, J. M. Dynamic devices shape switching and substrate binding in ion-controlled nanomechanical molecular tweezers. **Journal of the American Chemical Society**, Easton, v. 126, p. 6637-6647, May 2004.

PINHEIRO, J. R. et al. Novel anti-HIV cyclotriazadisulfonamide derivatives as modeled by ligand- and receptor-based approaches. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, Oxford, v. 35, p. 1683-1690, Feb. 2008.

RAUK, A. **Orbital interaction theory of organic chemistry**. 2nd ed. New York: Wiley, 2001. 327 p.

ROSENTHAL, J.; SCHUSTER, D. I. The anomalous reactivity of fluorobenzene in electrophilic aromatic substitution and related phenomena. **Journal of Chemical Education**, Easton, v. 80, p. 679-690, June 2003.

ROWBOTHAM, J. B.; SMITH, M.; SCHEFER, T. Stereospecific spin-spin coupling between hydroxyl protons and ¹⁹F nuclei in *o*-, *m*- and *p*-Fluorophenol derivatives: through-space interactions via the hydrogen bond. **Canadian Journal of Chemistry**, Ottawa, v. 53, p. 986-987, 1975.

ROZAS, I.; ALKORTA, I.; ELGUERO, J. Behavior of ylides containing N, O, and C atoms as hydrogen bond acceptors. **Journal of the American Chemical Society**, Easton, v. 122, p. 11154-11161, Nov. 2000.

SANT'ANNA, C. M. R. Glossário de termos usados no planejamento de fármacos: recomendações da IUPAC para 1997. **Química Nova**, São Paulo, v. 25, n. 3, p. 505-512, maio/jun. 2002.

SILVERSTEIN, R. M. **Spectrometric identification of organic compounds**. New York: J. Wiley, 2005. 512 p.

SMITH, J. et al. Structural basis for activity of the RSK-specific inhibitor, SLO 101. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, Oxford, v. 15, n. 14, p. 5018-5034, July 2007.

SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B. **Química orgânica**. 9. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2009. 675 p.

SONG, L. et al. Steric strain versus hyperconjugative stabilization in ethane congeners. **Journal of Physical Chemistry A**, Washington, v. 109, p. 2310-2316, Feb. 2005.

SOUZA, F. R.; FREITAS, M. P. Conformational analysis and intramolecular interactions in 2-haloethanols and their methyl ethers. **Journal of Molecular Structure. Computational and Theoretical Chemistry**, Amsterdam, v. 964, n. 1, p. 155-159, 2011.

SOUZA, F. R.; FREITAS, M. P.; RITTNER, R. On the stereoelectronic effects governing the rotational isomerism of 1,2-di-haloethanes. **Journal of Molecular Structure**, Amsterdam, v. 863, p. 137-140, Aug. 2008.

TAKEMURA, H. et al. The intramolecular C-F...HO hydrogen bond of 2-fluorophenyldiphenylmethanol. **New Journal of Chemistry**, Paris, v. 33, n. 9, p. 2004-2006, Sept. 2009.

THOMAS, G. **Medicinal chemistry: an introduction**. Chichester: Wiley, 2000. 48 p.

TSIMOGIANNIS, D. et al. Characterization of flavonoid subgroups and hydroxy substitution by HPLC-MS/MS. **Molecules**, Basel, v. 12, p. 593-606, Mar. 2007.

WEINHOLD, F.; LANDI, C. **Valency and bonding: a natural bond orbital donor: acceptor perspective**. Cambridge: University of Cambridge, 2005. 749 p.

ZORDAN, F.; BRAMMER, L.; SHERWOOD, P. Supramolecular chemistry of halogens: complementary features of inorganic (M-X) and organic (C-X) halogens applied to M-X center dot center dot center dot X'-C halogen bond formation. **Journal of the American Chemical Society**, Easton, v. 127, n. 16, p. 5979-5989, Apr. 2005.