



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ

CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS

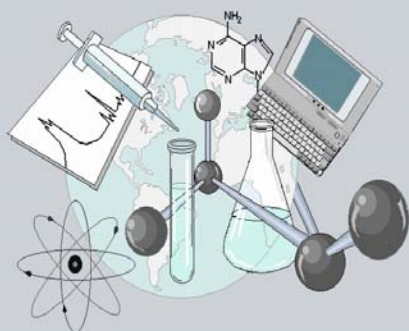
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**ESTUDO POR ESPECTROSCOPIA DE RMN E CÁLCULOS
TEÓRICOS DE DERIVADOS DA NORCÂNFORA E DE DITIANOS**

Tese apresentada por
Gisele de Freitas Gauze ao
Programa de Pós-Graduação em
Química do Departamento de
Química do Centro de Ciências
Exatas da Universidade Estadual de
Maringá como parte dos requisitos
para a obtenção do título de Doutora
em Ciências.

CEE



Centro de
Ciências Exatas

MARINGÁ, ABRIL/2008

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

G278e Gauze, Gisele de Freitas
Estudo por espectroscopia de RMN e cálculos teóricos de derivados da norcânfora e de ditianos / Gisele de Freitas Gauze. -- Maringá : [s.n.], 2008. 115 f.

Orientador : Prof. Dr. Ernani Abicht Basso.
Co-orientador : Prof. Dr. Cláudio Francisco Tormena.

Tese(doutorado) - Universidade Estadual de Maringá, Programa de Pós-Graduação em Química, 2008.

1. Espectroscopia de RMN. 2. Deslocamento químico. 3. Constante de acoplamento. 4. Cálculos teóricos. 5. Interações de orbitais. 6. Ditianos. 7. Norcânfora. 8. CHARGE. 9. Gaussian03. I. Universidade Estadual de Maringá. Programa de Pós-Graduação em Química. II. Título.



Universidade Estadual de Maringá
Centro de Ciências Exatas
Departamento de Química
Programa de Pós-Graduação em Química

Tese de Doutorado

ESTUDO POR ESPECTROSCOPIA DE RMN E CÁLCULOS TEÓRICOS DE DERIVADOS DA NORCÂNFORA E DE DITIANOS



Orientada: Gisele de Freitas Gauze

Orientador: Ernani Abicht Basso

Co-Orientador: Cláudio Francisco Tormena

Maringá - 2008

*Sonhe com aquilo que você quiser.
Seja o que você quer ser,
porque você possui apenas uma vida
e nela só se tem uma chance
de fazer aquilo que se quer.*

*Tenha felicidade bastante para fazê-la doce.
Dificuldades para fazê-la forte.
Tristeza para fazê-la humana.
E esperança suficiente para fazê-la feliz.*

*As pessoas mais felizes
não têm as melhores coisas.
Elas sabem fazer o melhor
das oportunidades que aparecem
em seus caminhos.*

*A felicidade aparece para aqueles que choram.
Para aqueles que se machucam.
Para aqueles que buscam e tentam sempre.
E para aqueles que reconhecem
a importância das pessoas que passam por suas vidas.*

*O futuro mais brilhante
é baseado num passado intensamente vivido.
A vida é curta, mas as emoções que podemos deixar
duram uma eternidade.*

Clarice Lispector

*Ao meu eterno amor Marcelo,
que me dá todos os dias
um motivo para sorrir.
Á meus pais e meu irmão,
a quem devo todas as riquezas
que ninguém pode me tirar.
Dedico esta Tese.*

Obrigada por existirem!

AGRADECIMENTOS

- Agradeço primeiramente a Deus por estar sempre ao meu lado.
- Lindo, obrigada por todo amor, carinho, pelo companheirismo e cumplicidade, por me fazer feliz e me dar forças para chegar até aqui. Te amo
- Ao Prof. Ernani A. Basso, por todos os ensinamentos que me ajudaram a crescer como pesquisadora e como pessoa, e principalmente por sua amizade e apoio constante.
- Ao Prof. Cláudio F. Tormena pela solicitude constante na co-orientação deste trabalho.
- Ao Prof. Raymond J. Abraham pela colaboração neste trabalho, principalmente na concessão do programa CHARGE.
- A todos os integrantes do grupo ECO^{DM}, pelo convívio, parcerias e gargalhadas, cada um ao seu modo me ajudou a crescer um pouco. Em especial ao Rodrigo pelas lições de cálculo nos primeiros tempos.
- Aos meus amigos do coração Barbara e Cleverson que estiveram sempre presentes nesta caminhada. Vocês serão sempre muito especiais para mim.
- A toda a turma do Bloco 31 pelas conversas nos momentos de descontração. Especialmente a Lílian e a Anelise pela amizade.
- Aos professores do DQI, particularmente a Florângela e ao Noboru Hioka pelos ensinamentos e momentos partilhados enquanto integrantes do grupo PET.
- Aos meus queridos Ney e Lúcia e as pequenas Júlia e Luiza pelo carinho, apoio e momentos felizes proporcionados.
- A minha Avó Maria José pela constante preocupação comigo e com meu trabalho.
- A todos os meus amigos, pelo apoio consciente e inconsciente, impossível de listá-los aqui.
- A Ana Barelli pelos seus deliciosos quitutes e principalmente pelos conselhos e pela amizade adquirida ao longo desses anos. Lembrarei de você sempre com muito carinho.
- A Ivânia pela aquisição dos espectros de RMN e ao Frimel pela prestatividade na manutenção dos equipamentos do laboratório.
- A CAPES pela bolsa de doutorado

RESUMO

Estudo por Espectroscopia de RMN e Cálculos Teóricos de Derivados da Norcânfora e de Ditanos

Palavras-chave: deslocamento químico, constante de acoplamento, cálculos teóricos, interações de orbitais.

O presente trabalho reporta o estudo dos principais parâmetros da espectroscopia de RMN em derivados da norcânfora e de ditianos.

Na primeira parte estão apresentados e discutidos os resultados da síntese, separação e purificação dos compostos 3-*exo*-hidroxinorcânfora e 3-*exo* e 3-*endo*-metiltio e metilselenonorcânforas, bem como a completa atribuição dos sinais de RMN de ^1H e ^{13}C . As estruturas dos compostos caracterizados foram otimizadas pelo método B3LYP, baseado na Teoria do Funcional de Densidade (TFD). Os deslocamentos químicos de ^1H observados foram comparados com os valores calculados pelo programa CHARGE e também com os calculados pelo programa Gaussian em diversos níveis de teoria. Os resultados obtidos foram concordantes com os experimentais, sendo que os deslocamentos químicos calculados com a versão parametrizada do programa CHARGE (CHARGE8) mostraram maior exatidão que a versão anterior (CHARGE7), principalmente para os prótons próximos aos grupos funcionais. Estes dados ilustram a utilidade do programa CHARGE para a atribuição de deslocamentos químicos e também como uma ferramenta na elucidação de estruturas químicas.

A segunda parte desta tese refere-se ao estudo da influência das oxidações dos átomos de enxofre e, conseqüentemente, das interações de orbitais nas constantes de acoplamento $^2J_{\text{HH}}$ e $^1J_{\text{CH}}$ de sulfóxidos e sulfonas do 1,3 e 1,4-ditanos. Além disso, também foram determinados os fatores que governam o equilíbrio conformacional desses compostos.

Os cálculos de otimização de geometrias foram realizados em nível MP2/cc-pVDZ. As preferências conformacionais e as interações de orbitais foram analisadas utilizando dados de ressonância magnética nuclear a baixa temperatura e cálculos teóricos através da teoria NBO. A preferência conformacional para os sulfóxidos e sulfonas do 1,3-ditiano e 1,4-ditiano é determinada pelo balanço entre dois fatores, delocalização eletrônica (atrativa) e interação estérica (repulsiva).

Os valores de constantes de acoplamento foram calculados por diferentes métodos (B3LYP, B971 e PBE/PBE), através do programa Gaussian 03. Cálculos baseados na teoria NBO também foram utilizados para determinar a influência das interações de orbitais sobre as constantes de acoplamento. As interações hiperconjugativas exercem uma grande influência nas magnitudes das constantes de acoplamento $^2J_{HH}$ e $^1J_{CH}$ e podem ser utilizadas para explicar os diferentes valores de acoplamento existentes em um sistema molecular.

ABSTRACT

NMR Spectroscopy Study and Theoretical Calculations of Norcamphor and Dithiane Derivatives

Keywords: chemical shifts, coupling constants, theoretical calculations, orbital interactions

The present work reports the study of the main parameters of NMR spectroscopy in norcamphor and dithiane derivatives.

In the first part the results of synthesis, separation and purification of 3-*exo*-hydroxynorcamphor e 3-*exo* e 3-*endo*-metil e metilselenonorcamphoras are being presented as well as the complete assignment of ^1H and ^{13}C NMR signals. The compounds structures were optimized through Density Functional Theory (DFT), by B3LYP method. The observed ^1H chemical shifts were compared with the corresponding calculated value using the CHARGE and Gaussian programs. Good agreement between the experimental and both sets of calculated values was observed, with the version parameterized of CHARGE program being more accurate, mainly for the protons in around of the functional groups. This data illustrates the utility of CHARGE program for the chemical shifts assignment and also as a tool for the elucidation of chemical structures.

The second part of this work reports the study of sulfur oxidation influence on $^2J_{\text{HH}}$ e $^1J_{\text{CH}}$ coupling constants and consequently, of the orbital interactions, in 1,3 and 1,4-dithiane sulfoxides and sulfones. In addition, were analyzed the factors governing the conformational behavior of these compounds.

The compounds geometries were optimized at the MP2/cc-pVDZ level. The conformational equilibrium and the orbital interactions were analyzed using experimental NMR data and theoretical calculations by NBO theory. The conformational preference for the 1,3 and 1,4-dithiane sulfoxides and sulfones are determined by balance between two factors, delocalization interaction (attractive) and steric interaction (repulsive).

The coupling constants were calculated with the Gaussian 03 program, using distinct methods (B3LYP, B971 and PBEPBE). The NBO calculations were used to determine the effects of orbital interactions on coupling constants. The results showed that the hyperconjugative interactions have a great influence on $^2J_{\text{HH}}$ e $^1J_{\text{CH}}$ coupling constants values and can be used to explain the different coupling values in a molecular system.

ÍNDICE

Abreviaturas e Símbolos	i
Considerações Gerais.....	ii

CAPÍTULO I. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

1.1. Ressonância Magnética Nuclear	02
1.1.1. Deslocamento Químico	03
1.1.2. Constantes de Acoplamento	04
1.2. Ressonância Magnética Nuclear Dinâmica	07
1.3. Espectroscopia de RMN e Cálculos Computacionais	09
1.3.1. Cálculos de Deslocamento Químico	10
1.3.2. Cálculos de Constantes de Acoplamento	11
1.4. Métodos de Estrutura Eletrônica	13
1.4.1. Conjunto de Funções de Bases	14
1.5. Teoria dos Orbitais Naturais de Ligação (NBO)	15
Referências Bibliográficas	18

CAPÍTULO II. NORCÂNFORAS

2.1. Introdução	21
2.1.1. Estudos de RMN de ^1H e de ^{13}C de Norcânforas e Análogos Estruturais	22
2.1.2. Cálculos de Deslocamento Químico de Hidrogênio	22
2.2. Objetivos	25
2.3. Parte Experimental	26
2.3.1. Preparação e purificação dos compostos	26
2.3.2. Cromatografia Líquida de Alta Eficiência Preparativa (CLAEP)	31
2.3.3. Experimentos de RMN	31
2.3.4. Cálculos Teóricos	32
2.4. Resultados e Discussão	33
2.4.1. Obtenção dos Compostos.....	33
2.4.2. Atribuição dos Sinais de RMN de ^1H e de ^{13}C	35
2.4.2.1. Análise espectral para 3- <i>exo</i> -hidroxinorcânfora, 3- <i>exo</i> -metiltionorcânfora e 3- <i>exo</i> -metilselenonorcânfora	37
2.4.2.2. Análise espectral para 3- <i>endo</i> -metiltionorcânfora e 3- <i>endo</i> -metilselenonorcânfora	39
2.4.3. Cálculos de Deslocamento Químico de RMN de ^1H	42
2.5. Conclusões	49
Referências Bibliográficas	50

CAPÍTULO III. DITIANOS

3.1. Introdução	53
3.1.1. Análise Conformacional	55
3.1.2. Efeito Perlin	56
3.1.3. Efeitos Hiperconjugativos sobre a Constante de Acoplamento Spin-Spin $^1J_{CH}$..	58
3.2. Objetivos	60
3.3. Parte Experimental	61
3.3.1. Preparação e purificação dos compostos	61
3.3.2. Experimentos de RMN	64
3.3.3. Cálculos Teóricos	64
3.4. Resultados e Discussão	66
3.4.1. Obtenção dos Compostos	66
3.4.2. Análise Conformacional	70
3.4.2.1. Preferência Conformacional para 1,3-ditiano-1-óxido	72
3.4.2.2. Preferência Conformacional para 1,4-ditiano-1-óxido	74
3.4.2.3. Preferência Conformacional para outros Sulfóxidos e Sulfonas	76
3.4.3. Constantes de Acoplamento	78
3.4.3.1. Constante de Acoplamento Geminal - $^2J_{HH}$	78
3.4.3.2. Constante de Acoplamento a Longa Distância - $^4J_{HH}$	79
3.4.3.3. Constante de Acoplamento a uma Ligação - $^1J_{CH}$	80
3.5. Conclusões	86
Referências Bibliográficas	87
Anexos A. Modelos de Output e Tabelas	90
Anexos B. Espectros de RMN - Norcânforas	96
Anexos C. Espectros de RMN - Ditianos	116

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

HF	Hartree-Fock
B3LYP	Método de três parâmetros de Becke com funcional de correlação de Lee, Yang e Parr
TFD	Teoria do Funcional de Densidade
MP2	Correlação eletrônica de Moller-Plesset de segunda ordem
GIAO	<i>Gauge Including Atomic Orbital</i>
CSGT	<i>Continuous Set of Gauge Transformations</i>
STO	Orbitais Tipo Slater (<i>Slater Typer Orbitals</i>)
SCS	<i>Substituent-induced Chemical Shift</i>
RMND	Ressonância Magnética Nuclear Dinâmica
FC	Contato de Fermi (<i>Fermi Contact</i>)
DSO	Diamagnético Spin-Órbita
PSO	Paramagnético Spin-Órbita
SD	Spin Dipolar
CLAEP	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência Preparativa
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
gCOSY	<i>Gradiente Correlation Spectroscopy</i>
gHSQC	<i>Gradiente Heteronuclear Single Quantum Coherence</i>
TMS	Tetrametilsilano
EPN	Efeito Perlin Normal
EPR	Efeito Perlin Reverso
$^1J_{\text{CH}}$	Constante de acoplamento a uma ligação carbono-hidrogênio
$^2J_{\text{HH}}$	Constante de acoplamento geminal hidrogênio-hidrogênio
ϕ	Ângulo diedro
LMO	Orbitais Moleculares Localizados (<i>Localized Molecular Orbital</i>)
Hartree	Unidade de energia, 1 Hartree = 627,51 kcal/mol

CONSIDERAÇÕES GERAIS

O trabalho desenvolvido nesta tese envolve os principais parâmetros da espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear, especificamente a medida da qualidade dos cálculos de deslocamentos químicos e constantes de acoplamento e sua comparação com os dados experimentais.

No entanto, o presente trabalho divide-se em duas partes distintas, tanto no que diz respeito à classe de compostos utilizada como também em relação ao parâmetro investigado. A primeira parte trata do estudo do deslocamento químico de norcânforas 3-substituídas e a segunda se refere à análise das constantes de acoplamentos em sulfóxidos e sulfonas de 1,3 e 1,4-ditianos.

Dessa forma, para facilitar a leitura e a compreensão do texto, esta tese encontra-se organizada da seguinte maneira. No Capítulo I denominado “Fundamentação Teórica” abordamos alguns conceitos gerais, necessários à compreensão do trabalho como um todo. No Capítulo II apresentamos o estudo das norcânforas, onde tivemos como objetivos a síntese dos compostos, o isolamento dos isômeros e a posterior atribuição inequívoca de todos os sinais de RMN de ^1H e ^{13}C , bem como a determinação de todos os acoplamentos observáveis ($^nJ_{\text{H,H}}$). Os dados de RMN obtidos foram comparados aos calculados pelos programas Gaussian e CHARGE, a fim de se testar a aplicabilidade dos métodos *ab initio* e *semi-empíricos* respectivamente. Posteriormente estes dados também foram utilizados na parametrização do programa CHARGE. Além disso, foram avaliados os efeitos empíricos dos substituintes nos deslocamentos químicos e sua eventual dependência dos mecanismos de transmissão eletrônicos e estéricos.

No Capítulo III consta o estudo sobre os ditianos, que teve como principais objetivos, além da síntese dos compostos, a investigação da influência das oxidações do átomo de enxofre na constante de acoplamento $^1J_{\text{CH}}$ e a avaliação das interações de orbitais presentes nestes sistemas. Além disso, foram determinados os fatores que governam o equilíbrio conformacional destes compostos.

Cada capítulo possui uma numeração própria de tabelas, figuras e também de compostos. Além disso, as referências bibliográficas estão divididas por capítulo e encontram-se no final de cada um deles.

Capítulo I

Fundamentação Teórica

CAPÍTULO I. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Neste Capítulo abordaremos alguns conceitos da espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear, principalmente em relação ao deslocamento químico, a constante de acoplamento e a RMN Dinâmica.

Descreveremos também os conceitos básicos relativos aos cálculos computacionais, incluindo uma breve introdução acerca dos métodos de estrutura eletrônica e da teoria dos orbitais naturais de ligação. No decorrer deste relato explicitaremos a importância destes cálculos no desenvolvimento deste trabalho.

1.1. Ressonância Magnética Nuclear

A espectroscopia de RMN é reconhecidamente a técnica mais importante para a investigação a nível molecular, permitindo obter informação estrutural e dinâmica para qualquer estado da matéria. Em particular é um método decisivo na determinação de estruturas tridimensionais de moléculas no estado líquido. Ocupa, igualmente, um lugar de destaque no campo da análise qualitativa e quantitativa, desde componentes em produtos alimentares, por exemplo, a fluidos biológicos e metabólitos em tecidos e órgãos de seres vivos intactos, de um modo não invasivo e não destrutivo.¹ A caracterização sinal de RMN da água em diferentes tecidos (juntamente com o desenvolvimento acelerado da computação) permitiu, também, o desenvolvimento espetacular do domínio da imagem por ressonância magnética, hoje uma das técnicas imageológicas fundamentais em medicina e noutras áreas.¹

As informações mais importantes para a química orgânica estrutural são obtidas principalmente através de dois parâmetros da RMN, o deslocamento químico e a constante de acoplamento.

1.1.1 Deslocamento Químico

O deslocamento químico é, talvez, o mais importante parâmetro na espectroscopia de RMN, sendo este associado à densidade eletrônica ao redor do núcleo. Embora este tópico possa ser encontrado com facilidade em uma grande variedade de livros texto,¹⁻⁵ abordaremos aqui algumas considerações mais relevantes.

O deslocamento químico δ_i , é expresso em partes por milhão (ppm), sendo definido de acordo com a Equação (1.1), na qual ν_i é a frequência de ressonância do núcleo i , ν_r é a frequência da substância de referência (usualmente o tetrametilsilano - TMS) e ν_0 é a frequência do aparelho de RMN, todas medidas em Hz.

$$\delta_i = \frac{(\nu_i - \nu_r)}{\nu_0} 10^6 \quad (1.1)$$

O campo magnético necessário para a condição de ressonância (B_i) numa determinada frequência irradiada, não é exatamente igual ao campo magnético aplicado B_0 , mas é dado pela Equação (1.2), sendo σ_i a constante de blindagem que caracteriza cada núcleo.

$$B_i = B_0 (1 - \sigma_i) \quad (1.2)$$

Desse modo, os núcleos só absorvem em frequências diferentes porque possuem constantes de blindagem diferentes. A Equação (1.3) relaciona estes dois parâmetros, onde γ é a razão giromagnética e B_0 o campo magnético aplicado, que são constantes para um dado equipamento.

$$\nu_i = \frac{\gamma}{2\pi} B_0 (1 - \sigma_i) \quad (1.3)$$

A constante de blindagem é resultante de várias contribuições que modificam a estrutura eletrônica, e de uma forma geral pode ser expressa como:

$$\sigma_i = \sigma_d + \sigma_p + \sigma_N \quad (1.4)$$

Nesta equação σ_d representa a contribuição diamagnética local, σ_p a paramagnética local e σ_N as contribuições não locais como, anisotropia magnética,

campo elétrico, efeitos eletrônicos, interações estéricas e intermoleculares (tais como efeito do solvente).

Quando em uma molécula o átomo de hidrogênio é substituído por um outro átomo ou grupo de átomos, ocorre uma mudança na densidade eletrônica, principalmente no átomo diretamente ligado ao substituinte, e também nos átomos mais distantes. Essa mudança é responsável pela proteção ou desproteção dos núcleos na espectroscopia de RMN. A influência do substituinte no deslocamento químico (SCS, do inglês *substituted chemical shift*) de qualquer hidrogênio é definida pela Equação (1.5), na qual $\delta(RX)$ é o deslocamento químico do hidrogênio com a influência do substituinte e $\delta(RH)$ é o deslocamento químico do hidrogênio sem a influência do substituinte.

$$SCS = \delta(RX) - \delta(RH) \quad (1.5)$$

O SCS depende de várias propriedades do substituinte tais como, eletronegatividade, número de pares de elétrons livres (responsáveis pelo efeito indutivo), carga nuclear efetiva das camadas eletrônicas, o número quântico principal entre outras. Vários efeitos são correlacionados ao SCS, sendo que os mais importantes são: efeito indutivo, mesomérico, anisotrópico, efeito da corrente de anel e efeito do campo elétrico.^{2,6}

1.1.2 Constantes de Acoplamento

O acoplamento nuclear indireto spin-spin (J) entre dois núcleos magneticamente ativos é transmitido através dos elétrons das ligações e, portanto, é chamado de interação acoplada de elétrons. O acoplamento entre dois núcleos depende da distribuição de elétrons em uma ligação ou em uma cadeia de ligações que conecta esses núcleos, e assim, descreve indiretamente a situação das ligações de uma molécula sobre investigação.⁴

A participação dos elétrons envolvidos no acoplamento spin-spin pode ser representada de forma vetorial, de acordo com o modelo de Dirac. Este modelo fundamenta-se em três princípios: o primeiro é a maior estabilidade do sistema elétron-elétron quando o spin eletrônico é antiparalelo ao spin nuclear, que está de acordo com o termo de contato de Fermi. O segundo é o princípio de exclusão de Pauli, que força os elétrons que ocupam um mesmo orbital a orientarem seus spins antiparalelamente. O terceiro é a regra de Hund, que indica que os elétrons de um mesmo átomo que ocupam

orbitais ligantes diferentes devem apresentar spins paralelos na situação de menor energia. Considerando estes conceitos, o acoplamento entre dois núcleos com um número variável de ligações químicas entre eles está apresentado na Figura 1.1.⁵ De acordo com a orientação relativa dos spins nucleares, o estado de menor energia corresponde aos spins antiparalelos quando o número de ligações for ímpar (Figura 1.1a), neste caso por convenção, se diz que o acoplamento é positivo. Já para os núcleos separados por um número par de ligações, o estado de menor energia corresponde aos dois spins nucleares paralelos, ou seja, com acoplamento negativo (Figura 1.1b).

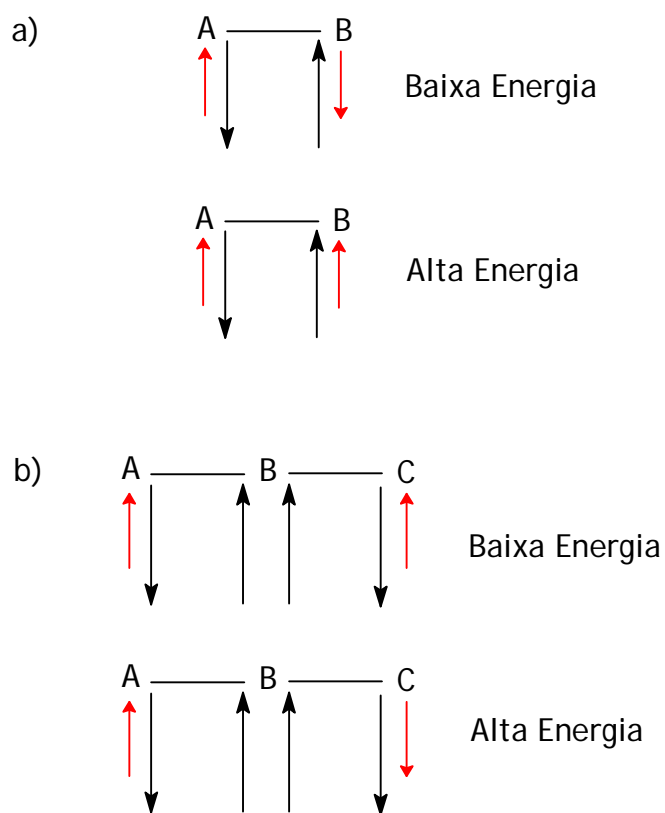


Figura 1.1. Orientação relativa dos spins nucleares nos estados de baixa e alta energia. Spins nucleares em vermelho e spins eletrônicos em preto.⁵

Evidentemente, o número de elétrons envolvidos no processo é fundamental na transferência de informação e varia de acordo com o número e a ordem das ligações que separam os núcleos acoplados. Estes dois aspectos devem ser considerados separadamente, pois de certa forma são antagônicos. Por um lado, quanto mais ligações separam os dois núcleos acoplados, maior é a possibilidade das informações serem

perdas no processo, o que leva a uma diminuição de J . Dessa forma, nJ normalmente diminui quando o número de ligações n aumenta. Por outro lado, o aumento do número de elétrons dos núcleos acoplados em função do aumento na ordem das ligações leva ao aumento na magnitude da constante de acoplamento. É como se vários canais de transferência de informação núcleo-núcleo trabalhassem em paralelo, garantindo que a informação seja passada com eficiência.

A magnitude da constante de acoplamento pode ser afetada por inúmeros outros fatores, como por exemplo, os comprimentos ou ângulos de ligação, a conformação e configuração molecular, a orientação dos substituintes ou dos pares de elétrons livres, a hibridização e a eletronegatividade dos átomos acoplados, dos átomos ligados aos núcleos acoplados e dos núcleos que participam das ligações por onde se transfere a informação, etc.

Várias relações entre fatores estruturais e conformacionais de uma molécula têm sido estabelecidas nas últimas cinco décadas. A mais conhecida delas é a curva de Karplus (Figura 1.2), que correlaciona o valor do acoplamento vicinal ${}^3J(H,H)$ entre os núcleos de hidrogênio em um fragmento molecular $H-C-C-H$ ao ângulo diedro entre esses átomos.⁴

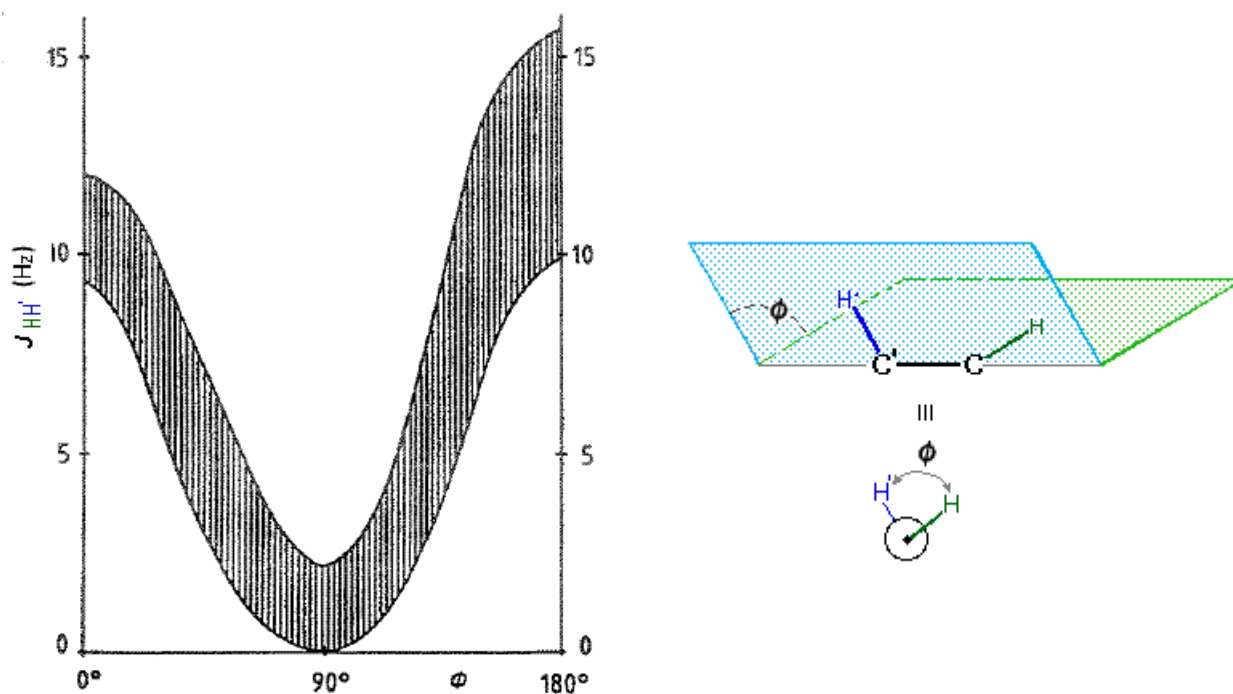


Figura 1.2. Curva de Karplus

1.2 Ressonância Magnética Nuclear Dinâmica

Os sinais dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C são extremamente sensíveis aos processos de mudanças químicas (trocas nas vizinhanças dos núcleos).¹ Por esta razão a espectroscopia de RMN pode ser usada para o estudo de processos dinâmicos, como por exemplo o equilíbrio conformacional.

Na RMN dinâmica (RMND) os efeitos destes processos de permuta química, onde os núcleos magnéticos sofrem alterações de seus ambientes químicos e, portanto magnéticos, alteram o perfil dos sinais, sua intensidade e largura, dependendo da rapidez com que os mesmos ocorrem. Por exemplo, na RMN de ^1H , os sinais são afetados para velocidades entre 10^{-1} e 10^3 Hz, enquanto que os sinais de ^{13}C sofrem modificações entre 10 e 5×10^3 Hz.¹

À temperatura ambiente, a interconversão entre confôrmeros é geralmente rápida em relação à escala de tempo de detecção da espectroscopia de RMN, sendo que o deslocamento químico e a constante de acoplamento são resultantes do somatório da contribuição de cada uma das conformações no equilíbrio. As Equações (1.6) e (1.7) representam um sistema em equilíbrio entre dois confôrmeros, **A** e **B**, onde n_A e n_B são as populações dos confôrmeros.

$$\delta_{\text{obs}} = n_A \delta_A + n_B \delta_B \quad (1.6)$$

$$J_{\text{obs}} = n_A J_A + n_B J_B \quad (1.7)$$

Para alguns compostos, a temperaturas mais baixas a interconversão torna-se lenta o suficiente, de forma que as conformações podem ser observadas individualmente.

A Figura 1.3 mostra um exemplo de inversão do anel para um derivado do 2,4-benzoditiepino.⁷ O espectro de ^1H a 25°C consiste somente de singletes, indicando a rápida inversão do anel insaturado de sete membros, que causa uma aparente equivalência do par de grupos metila geminal e dos protons metilênicos de C-1 e C-5. O congelamento do processo intramolecular dinâmico, quando a temperatura é reduzida (-61°C), permite distinguir os sinais referentes a cada um dos confôrmeros.

Através da integração, pode-se medir diretamente a área dos sinais de cada um dos confôrmeros (**A** e **B**) e a razão das áreas desses sinais originam o valor de K e consequentemente ΔG através das Equações (1.8) e (1.9).

$$K = n_B / n_A \quad n_A + n_B = 1 \quad (1.8)$$

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K \quad (1.9)$$

Tanto a RMN de ^1H como a de ^{13}C podem ser utilizadas para este propósito. Embora a maioria dos estudos de efeito da temperatura no equilíbrio conformacional seja feito com a RMN de ^1H , este núcleo apresenta duas desvantagens em relação ao carbono.³ Primeiro, o espectro de hidrogênio apresenta diversos acoplamentos spin-spin que muitas vezes estão sobrepostos, dificultando a atribuição e integração dos sinais. Segundo, a diferença entre os deslocamentos químicos dos hidrogênios em ambientes químicos similares é muito pequena. Isto faz com que seja necessário temperaturas muito baixas para alcançar a coalescência. Assim o experimento é frequentemente limitado, devido a problemas de solubilidade e de congelamento do solvente. Esses problemas são usualmente minimizados pela RMN de ^{13}C , pois o espectro é obtido em condições de desacoplamento, não ocorrendo a formação de multipletos e evitando-se a sobreposição de sinais. Além disso, como as constantes de blindagem de ^{13}C são bastante sensíveis a pequenas mudanças estruturais, a diferença de deslocamentos químicos exibida em um espectro de ^{13}C é geralmente maior que para um espectro de ^1H correspondente.

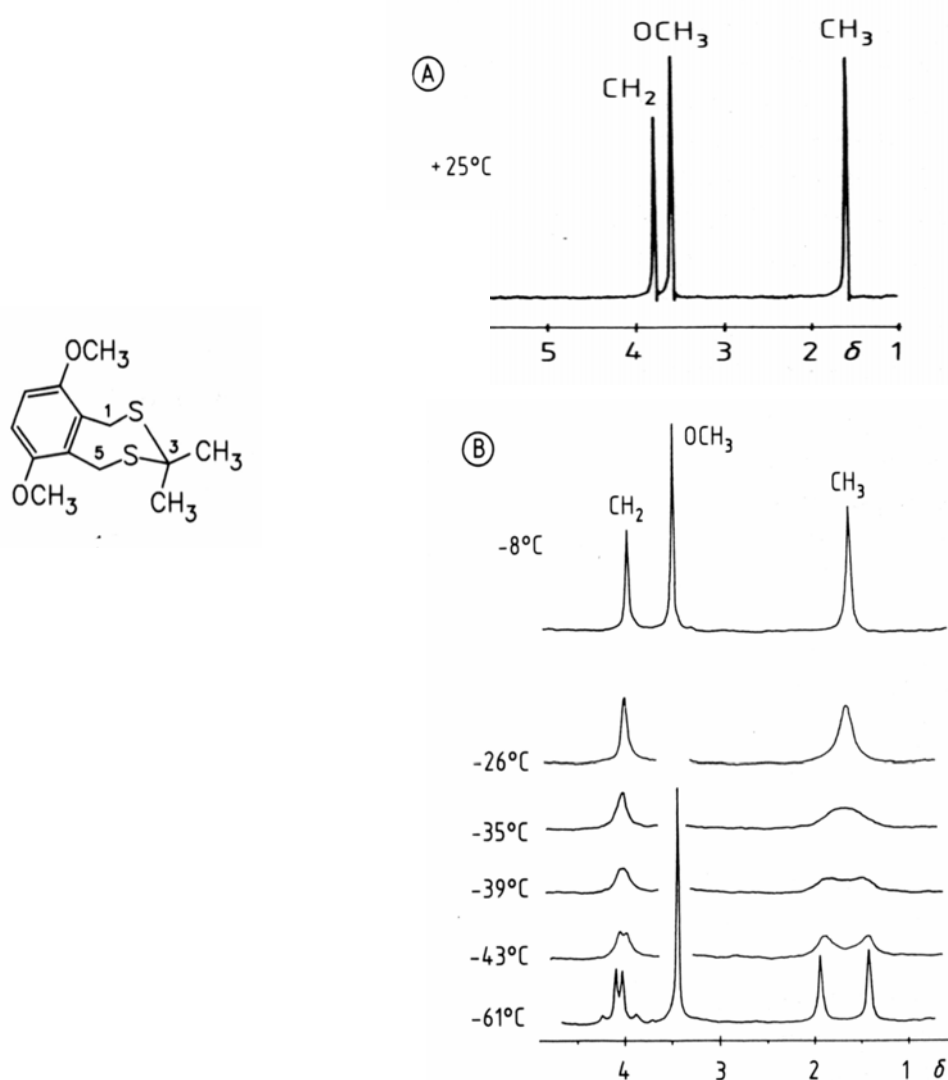


Figura 1.3. Espectro de ^1H a 100 MHz de um derivado do 2,4-benzoditiepino: a) Espectro a 25°C em CS_2 /piridina; b) Espectro em diversas temperaturas em CS_2 /piridina.⁸

1.3 Espectroscopia de RMN e Cálculos Computacionais

Atualmente quando um novo composto é sintetizado, uma das primeiras análises a ser feita é a determinação do espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C . Devido à alta sensibilidade dos dois principais parâmetros da espectroscopia de RMN (deslocamento químico e constante de acoplamento) em relação à estrutura e aos fatores conformacionais das moléculas, dados espectrais de RMN fornecem um caminho muito útil e relativamente simples para a determinação estrutural de novos compostos. Somente depois das primeiras investigações em RMN terem sido feitas, é que normalmente decidimos se outros métodos tais como raio-X, difração de elétrons ou espectroscopia de microondas deverão ser realizados ou se uma detalhada caracterização espectroscópica, termoquímica, etc. é necessária. Contudo, todas essas investigações adicionais requerem, na maior parte dos casos, muito mais tempo e esforços que as medidas de RMN.

As informações que um espectro de RMN nos fornece podem ser complementadas com o auxílio de cálculos teóricos dos parâmetros de RMN.^{8,9} Isto é feito quando para alguma dada estrutura os deslocamentos químicos e as constantes de acoplamento spin-spin são calculadas e comparadas com os dados de RMN experimentais existentes. Se os dois conjuntos de dados de RMN são concordantes, o composto em questão tem uma grande probabilidade de possuir a estrutura molecular usada nos cálculos e assim, este é positivamente identificado.

A importância dos cálculos de parâmetros de RMN foi reconhecida muito cedo, contudo somente na década de 80, tornaram-se disponíveis programas de química quântica implementados com rotinas de cálculos de blindagens magnéticas e deslocamentos químicos. De importância equivalente para a elucidação estrutural via espectroscopia de RMN são as constantes de acoplamento observadas ou calculadas. Valores e sinais de uma constante de acoplamento são diretamente correlacionados aos padrões de ligações e conectividade dos núcleos acoplados e assim a diversas relações entre fatores estruturais e conformacionais de uma molécula.

1.3.1 Cálculos de Deslocamento Químico

Se a estrutura eletrônica exata da molécula pudesse ser calculada, em princípio, cálculos de química quântica poderiam ser capazes de prever o deslocamento químico para qualquer núcleo. Realmente as primeiras tentativas de calcular a blindagem magnética nuclear foram feitas antes do fenômeno da RMN ter sido observado.¹⁰ Nestes cálculos somente um termo foi incluído para descrever a blindagem de um núcleo, o termo diamagnético.¹¹ Este termo descreve o campo magnético produzido pelo movimento dos elétrons em torno do núcleo, na presença de um campo magnético aplicado. Contudo, isto é verdade apenas para núcleos com simetria esférica ou cilíndrica.¹² A descoberta do deslocamento químico claramente sugeriu que outros efeitos locais adicionais influenciam a blindagem magnética de um núcleo na molécula. De fato, como é de nosso conhecimento, outros fatores devem afetar a distribuição dos elétrons ao redor do núcleo. Ramsey propôs que um termo adicional, o termo paramagnético, deveria ser incluído. Este termo foi introduzido para levar em conta a habilidade de um campo aplicado forçar os elétrons a circularem através da molécula fazendo o uso de orbitais que são desocupados no estado fundamental.^{11,12} Como descrito anteriormente, a soma de todas as contribuições que modificam a estrutura eletrônica é conhecida como *constante de blindagem*.

A constante de blindagem descreve a diferença entre o campo magnético percebido pelo núcleo e o campo magnético aplicado. Assim para descrever a blindagem magnética e calcular o deslocamento químico, é preciso levar em conta como o campo magnético externo aplicado modifica a estrutura eletrônica e assim o campo magnético percebido pelo núcleo.

Os modelos para cálculo e previsão dos deslocamentos químicos podem ser divididos em duas classes. Aqueles que calculam o deslocamento químico baseado em propriedades físicas (*ab initio* e semi-empíricos) e aqueles que usam o deslocamento químico de livrarias ou banco de dados (empíricos).

O uso de métodos empíricos tem sido empregado principalmente para prever deslocamentos químicos de ¹³C. Este método possui a vantagem de ser possível adicionar dados experimentais ao banco de dados para melhorar as previsões. No entanto, devido aos hidrogênios serem mais sensíveis às interações intra e intermoleculares, os deslocamentos químicos calculados nestes casos, são muitas vezes incoerentes.¹³

Em oposição a esse tratamento surgiram os métodos semi-empíricos de cálculos de deslocamento químico. Um desses métodos, o CHARGE, conduziu a valores concordantes aos experimentais, o que encorajou o seu aperfeiçoamento. Assim, as

versões devidamente parametrizadas, têm sido aplicadas com sucesso na determinação dos deslocamentos químicos de ^1H de uma ampla classe de compostos.¹⁴

Os cálculos *ab initio*, baseados na estrutura eletrônica e na química quântica, são modelos mais sofisticados que em grande parte dos casos fornece resultados satisfatórios. Contudo, estes métodos demandam um grande gasto computacional e tem sua aplicação restrita a moléculas pequenas. No Capítulo II trataremos mais detalhes sobre as principais diferenças e aplicações desses dois últimos métodos.

1.3.2 Cálculos de Constante de Acoplamento

Cálculos de química quântica de constantes de acoplamento podem aumentar substancialmente o entendimento do mecanismo de transmissão do acoplamento spin-spin e assim aumentar a importância do acoplamento na descrição estrutural e conformacional de moléculas. Obter precisão em cálculos de constante de acoplamento é uma tarefa mais complexa que nos cálculos de deslocamento químico. Isto se deve primeiramente ao fato de que na teoria não relativística de Ramsey¹⁵ são quatro as contribuições que descrevem o valor teórico da constante de acoplamento escalar spin-spin: o termo diamagnético spin-órbita (DSO), o paramagnético spin-órbita (PSO), o spin dipolar (SD) e o termo de contato de Fermi (FC).¹⁶

$$J_{AB} = {}^{\text{FC}}J_{AB} + {}^{\text{SD}}J_{AB} + {}^{\text{DSO}}J_{AB} + {}^{\text{PSO}}J_{AB} \quad (1.10)$$

Nos primeiros cálculos *ab initio* de constantes de acoplamento nuclear indireta spin-spin a contribuição do operador contato de Fermi, foi descrita como sendo dominante. Aplicações recentes têm mostrado que o tamanho da contribuição depende fortemente da molécula em estudo e que a princípio nenhum dos termos pode ser descartado, o que aumenta a necessidade de maiores esforços computacionais. Um segundo fato é que os termos FC e SD envolvem perturbações em estado excitado tripleto, o que requer uma descrição flexível da estrutura eletrônica molecular. E finalmente, para que um cálculo descreva com precisão o termo FC é necessário que descreva com precisão a densidade eletrônica próxima do núcleo atômico (elétrons nos orbitais s). Por estes motivos, o cálculo da constante de acoplamento para sistemas moleculares grandes ainda é um desafio para a química computacional.

Ramsey¹⁵ mostrou que a constante de acoplamento escalar spin-spin pode ser expressa como a segunda derivada da energia eletrônica e as seguintes expressões para as

quatro contribuições podem, portanto, serem derivadas no formalismo das funções de onda pela teoria de perturbação de segunda-ordem:¹⁶

$$J_{KL}^{DSO} = \frac{1}{3} \frac{\gamma_K \gamma_L}{h} \sum_{\alpha=x,y,z} \left\langle \psi_0 \left| \left(\mathcal{O}_{KL}^{DSO} \right)_{\alpha\alpha} \right| \psi_0 \right\rangle \quad (1.11)$$

$$J_{KL}^A = \frac{2}{3} \frac{\gamma_K \gamma_L}{h} \sum_{\alpha=x,y,z} \sum_{n \neq 0} \frac{\left\langle \psi_0 \left| \left(\mathcal{O}_K^A \right)_{\alpha} \right| \psi_n \right\rangle \left\langle \psi_n \left| \left(\mathcal{O}_L^A \right)_{\alpha} \right| \psi_0 \right\rangle}{E_0 - E_n} \quad (1.12)$$

A letra A indica os termos FC, SD ou PSO e \mathcal{O}_{KL}^{DSO} e \mathcal{O}_K^A os operadores para cada termo, que são definidos como:

$$\left(\mathcal{O}_{KL}^{DSO} \right)_{\alpha\alpha} = \left(\frac{\mu_0}{4\pi} \right)^2 \frac{e^2 \eta^2}{m_e} \sum_i \frac{\mathbf{p}_{iL} \cdot \mathbf{p}_{iK} - (\mathbf{p}_{iL})_{\alpha} (\mathbf{p}_{iK})_{\alpha}}{|\mathbf{r}_{iK}|^3 |\mathbf{r}_{iL}|^3} \quad (1.13)$$

$$\left(\mathcal{O}_K^{PSO} \right)_{\alpha} = \frac{\mu_0}{4\pi} \frac{e\eta}{m_e} \sum_i \frac{(\mathbf{l}_{iK})_{\alpha}}{|\mathbf{r}_{iK}|^3} \quad (1.14)$$

$$\left(\mathcal{O}_K^{FC} \right)_{\alpha} = \frac{\mu_0}{4\pi} \frac{4\pi g_e e\eta}{3m_e} \sum_i (\mathbf{s}_i)_{\alpha} \delta(\mathbf{r}_{iK}) \quad (1.15)$$

$$\left(\mathcal{O}_K^{SD} \right)_{\alpha} = \frac{\mu_0}{4\pi} \frac{g_e e\eta}{2m_e} \sum_i \frac{3(\mathbf{s}_i \cdot \mathbf{p}_{iK})(\mathbf{p}_{iK})_{\alpha} - \mathbf{p}_{iK}^2 (\mathbf{s}_i)_{\alpha}}{|\mathbf{r}_{iK}|^5} \quad (1.16)$$

A razão magnetogírica dos núcleos K é γ_K ; $\mathbf{p}_{iK} = \mathbf{p}_i - \mathbf{K}_K$ é a diferença do vetor posição do elétron i e o núcleo K ; \mathbf{s}_i é o operador de spin do elétron i e $\mathbf{l}_{iK} = \mathbf{l}_i(\mathbf{K}_K)$ é o operador momento angular orbital do elétron i com respeito a posição do núcleo K (unidade SI) e δ é a função delta de Dirac.

Os três termos FC, DSO e PSO, envolvem a somatória sobre todos os estados excitados da molécula, por outro lado, o termo diamagnético orbital (DSO) corresponde aos valores médios do estado fundamental, embora também seja possível expressá-lo como a soma sobre os estados (*“sum-over-states”*). O estado excitado ψ_n no termo paramagnético orbital (PSO) apresenta a mesma simetria de spin do estado fundamental, porém, o estado eletrônico excitado ψ_n nos termos FC e SD são estados tripletes para uma molécula em um estado fundamental singlete, devido ao aparecimento do operador de spin dos elétrons.¹⁷

Os termos FC e SD representam a interação do spin nuclear com os spins dos elétrons em torno do núcleo, ao passo que as contribuições orbitais paramagnética (PSO) e diamagnética (DSO) descrevem a interação do spin nuclear com o momento angular orbital dos elétrons.¹⁸

1.4 Métodos de Estrutura Eletrônica

Prever propriedades moleculares quantitativamente ou tendências qualitativas estão entre os principais objetivos dos cálculos teóricos aplicados a sistemas químicos.¹⁹ A princípio, qualquer propriedade observável da molécula pode ser calculada. É possível determinar a geometria molecular mais estável, frequências vibracionais, propriedades termodinâmicas e espectroscópicas.

Os métodos de estrutura eletrônica²⁰⁻²² empregam as leis da mecânica quântica, ao invés das leis da física clássica, para descrever as propriedades físico-químicas das moléculas, utilizando para isto, uma descrição criteriosa dos elétrons na molécula, sua interação e seus efeitos nas ligações químicas e na construção de orbitais atômicos e moleculares. Esses métodos podem ser subdivididos em métodos semi-empíricos, *ab initio* e os métodos híbridos baseados na Teoria do Funcional de Densidade (TFD).

Os métodos *semi-empíricos* utilizam parâmetros derivados de dados experimentais no cálculo das propriedades moleculares e não levam em consideração as correlações eletrônicas. Estes métodos costumam ser muito rápidos, mas em alguns casos os resultados obtidos teoricamente podem ser bastante discrepantes dos experimentais.²⁰ Alguns exemplos de métodos semi-empíricos são: MNDO, AM1 e PM3.

Por outro lado os métodos *ab initio*, como o próprio nome já diz, partem do início, não utilizam qualquer parâmetro experimental, utilizam somente os valores da velocidade da luz, massa e carga do elétron e dos núcleos e a constante de Planck. Dentre esses métodos, o mais utilizado atualmente é o método de Hartree-Fock^{19,20,22} (HF) que produz um modelo razoável para um grande número de sistemas moleculares. Mas, assim como os métodos semi-empíricos, não inclui um tratamento dos efeitos da correlação eletrônica.

Para suprir essa limitação um grande número de métodos têm sido desenvolvidos, dentre os quais podemos destacar a teoria da perturbação de segunda ordem de Møller-Plesset²³ (MP2). Esse método fornece resultados bem mais precisos, principalmente em relação às geometrias moleculares e energias. Porém a teoria MP2 necessita de recursos computacionais bem mais sofisticados e requer um maior tempo de máquina.

Existe ainda uma terceira classe de métodos de estrutura eletrônica, os métodos baseados na Teoria do Funcional de Densidade (TFD).^{20,21,24-26} Esta teoria trata da descrição mecânica quântica de sistemas atômicos e moleculares em termos da densidade eletrônica, sendo que todas as propriedades são funcionais dessa densidade, incluindo a energia cinética e a energia de repulsão elétron-elétron. No início da década de 90, Becke²⁴ percebeu que haveria vantagens em mesclar os métodos de Hartree-Fock e TFD, o que deu origem aos métodos híbridos. O mais popular deles nos dias de hoje é o B3LYP, sigla que identifica o uso do funcional de troca-correlação de Becke no qual está incluído o funcional de correlação desenvolvido por Lee, Yang e Parr.²⁷ Este método tem sido amplamente empregado por fornecer resultados, na maioria das vezes, mais precisos do que a teoria HF e com um tempo de processamento bem menor do que o MP2.

1.4.1 Conjunto de Funções de Bases

Para que um cálculo possa ser executado é necessário, além da escolha do método, a especificação de um *conjunto de funções de base*.^{20-22,26} As funções de base são representações matemáticas dos orbitais moleculares e podem ser interpretadas como a restrição do elétron em uma região específica do espaço. Funções de base maiores impõem menores restrições ao espaço ocupado pelos elétrons, aumentando a precisão da forma dos orbitais moleculares. Desse modo, aumentando-se as funções de base espera-se obter resultados mais satisfatórios, mas em contrapartida o tempo de cálculo também é aumentado.

Nos primeiros tempos da química computacional adotou-se o chamado conjunto de bases mínimo (STO - *Slater Type Orbitals*), composto apenas por orbitais atômicos do átomo livre. No entanto, atualmente, utilizam-se os conjuntos de funções de bases com "valência dividida" que melhora a flexibilidade das bases, permitindo que os orbitais atômicos se expandam ou se contraíam. Por exemplo, a função de base de Pople 3-21G, representa cada orbital interno por uma combinação de três Gaussianas primitivas, e cada orbital de valência é representado por dois grupos de funções, um formado por duas Gaussianas primitivas e o outro por apenas uma. As bases de Pople podem ser modificadas pela adição de funções de polarização, denotadas por uma letra entre parêntesis ou por asteriscos: 3-21G(d,p) ou 3-21G**, indicam o uso da base 3-21G com a inclusão de funções do tipo *p* no hidrogênio e do tipo *d* nos átomos pesados. As funções de polarização auxiliam na descrição das distorções da nuvem eletrônica em ambiente

molecular e são fundamentais na correta descrição das ligações químicas e ângulos de ligação.

Há sistemas químicos cuja descrição em regiões distantes do núcleo merece ser considerada com mais cautela, como é o caso dos ânions ou dos átomos com pares isolados. Para estes sistemas é necessária a adição de funções difusas, identificadas pelo símbolo "+". Assim, a base 3-21++G(d,p), possui todos os atributos anteriores e ainda funções difusas nos átomos pesados e no hidrogênio.

Além do conjunto de bases de Pople existem as bases de Dunning,²⁸ que são denominadas de conjuntos de bases consistentes de correlação. Estas bases fornecem soluções cada vez mais exatas da equação eletrônica de Schrodinger, de acordo com o aumento de tamanho dos conjuntos. O menor conjunto da família fornece uma descrição semi-qualitativa da estrutura eletrônica das moléculas, similares àquela fornecida por muitos conjuntos de bases existentes, mas com a vantagem de que é o primeiro membro de uma família de conjuntos de base com propriedades bem definidas de convergência.

O menor conjunto de base é o cc-pVDZ (*consistent correlation polarized valence double zeta*), e é formado por orbitais atômicos HF 1s, 2s e 2p, mais funções Gaussianas primitivas simples s, p e d. A notação "cc-p" significa conjunto de bases com consistente de correlação polarizado. Assim como as bases de Pople, este conjunto de bases também pode ser melhorado pela adição de funções de polarização, denotada neste caso por "aug". Assim, a base aug-cc-pVDZ, possui funções difusas adicionais que devem ser usadas em moléculas com pares de elétrons livres, para se levar em conta a natureza relativamente difusa desses elétrons.

Finalmente, a combinação de um método com um conjunto de funções de bases, constitui um *nível de teoria* como exemplo, HF/6-31G e B3LYP/aug-cc-pVTZ. Na prática, a escolha do tamanho das funções de base e do método empregado é determinada através de um balanço entre precisão dos resultados e do custo computacional.

1.5 Teoria dos Orbitais Naturais de Ligação (NBO)

A análise dos orbitais naturais de ligação (NBO, do inglês "*natural bond orbitals*") transforma os orbitais moleculares canônicos deslocalizados em orbitais localizados, os quais se aproximam do conceito de ligação química. O orbital natural de ligação é formado a partir de orbitais naturais híbridos. Para uma ligação σ localizada entre os átomos A e B, o NBO é:

$$\sigma_{AB} = C_A h_A + C_B h_B \quad (1.17)$$

onde h_A e h_B são híbridos naturais centrados nos átomos A e B. Os NBOs correspondem, de forma muito próxima, à representação de ligações localizadas e pares isolados como as unidades básicas da estrutura molecular, de forma que é possível interpretar convenientemente as funções de onda *ab initio* em termos dos conceitos clássicos de estrutura de Lewis pela transformação destas funções para NBO.²⁹ No processo de construção dos NBOs, formam-se também orbitais não ocupados que podem ser usados para descrever efeitos de não-covalência. Os mais importantes desses orbitais não ocupados são os antiligantes (ex. σ^*_{AB}).

A teoria NBO fornece também ferramentas para analisar transferências de cargas de orbitais ligantes para antiligantes, bem como as implicações energéticas associadas a esse processo. Estas interações entre orbitais ocupados e vazios representam o desvio das moléculas a partir da estrutura de Lewis e podem ser usadas como medida da delocalização.

A figura abaixo descreve a interação de um orbital ocupado σ com um orbital desocupado σ^* para fornecer a *energia perturbacional de segunda ordem*, $\Delta E^{(2)}_{i,j}$

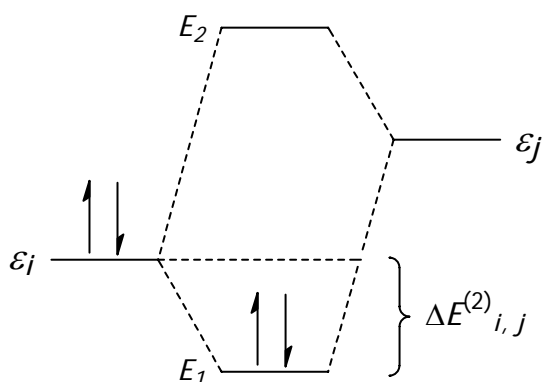


Figura 1.4. Interação hiperconjugativa doador-receptor, envolvendo um orbital ocupado i e um orbital desocupado j .

Para cada NBO doador (i) e receptor (j), a energia de estabilização $\Delta E^{(2)}_{i,j}$ associada com a deslocalização $i \rightarrow j$ é estimada segundo a expressão

$$\Delta E^{(2)}_{i,j} = q_i \frac{F(i, j)^2}{\epsilon_j - \epsilon_i} \quad (1.18)$$

onde q_i é a ocupação do orbital doador, ϵ_i e ϵ_j são as energias dos orbitais i e j e $F(i, j)$ é o elemento fora da diagonal da matriz de Fock.³⁰

É possível avaliar ainda interações não-ligantes por meio da teoria NBO. As interações de que essa teoria trata são de natureza quântica e derivam do princípio de exclusão de Pauli, sendo por isso referidas como “interações de Pauli” ou “energia de troca”. Quando dois orbitais são ortogonais, sua integral de sobreposição é nula, ao contrário de orbitais não ortogonais. Badenhop e Weighold³¹ propuseram então que o custo energético da ortogonalização de orbitais poderia ser utilizado para determinar a energia de troca do sistema. Esta energia possui caráter desestabilizador sendo vista fisicamente como uma espécie de “pressão quântica” que tende a manter os elétrons separados.³² Portanto pode-se calcular a energia de troca para duas moléculas, no caso, dois confôrmeros e compará-las, de forma que aquele que possuir o maior valor será desestabilizado por esse tipo de interação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gil, V. M. S.; Geraldês, C. F. G. C. *Ressonância Magnética Nuclear- Fundamentos, métodos e aplicações*; Fundação Calouste Gulbenkian: Lisboa, 1987.
 2. Breitmaier, E.; Voelter, W. *Carbon-13 NMR Spectroscopy*, 2 ed.; VCH, Weinheim, 1987.
 3. Wehrli, F. W.; Marchand, A. P.; Wehrli, S. *Interpretation of ¹³C NMR spectra*, 2 ed.; John Wiley & Sons: New York, 1988.
 4. Hore, P. J. *Nuclear Magnetic Resonance*; Oxford Science Publication: New York, 1995.
 5. Villar, J. D. F. *Fundamentos e Aplicações da Ressonância Magnética Nuclear, Aspectos Quânticos da Ressonância Magnética Nuclear*; AUREMN: Rio de Janeiro, 2000; Vol. 2.
 6. Duddeck, H. *Top. Stereochem.* **1986**, *16*, 219.
 7. Friebolin, H. *One- and Two- Dimensional NMR Spectroscopy*, 2 ed.; VHC: New York, 1993.
 8. Cremer, D.; Olsson, L.; F., R.; Kraka, E. *Isr. J. Chem.* **1993**, *33*, 369.
 9. Helgaker, M.; Jaszunski, M.; Ruud, K. *Chem. Rev.* **1998**, *99*, 293.
 10. Becker, E. D.; Fisk, C. L.; Khetrpal, C. L. *Encyclopedia of Nuclear Magnetic Resonance*; John Wiley and Sons: New York, 1995.
 11. Ramsey, N. F. *Phys. Rev.* **1950**, *78*, 699.
 12. Atkins, P. W. *Physical Chemistry*; Oxford University Press: Oxford, 1998.
 13. Tomasi, J.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Cappelli, C.; Corni, S. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2002**, *4*, 5697.
 14. Abraham, R. J. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1999**, *35*, 85.
 15. Ramsey, N. F. *Phys. Rev.* **1953**, *91*, 303.
 16. Helgaker, M.; Jaszunski, M.; Ruud, K. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 293.
 17. Krivdin, L. B.; Sauer, S. P. A.; Peralta, J. E.; Contreras, R. H. *Magn. Reson. Chem.* **2002**, *40*, 187.
 18. Provasi, P. F.; Aucar, G. A.; Sauer, S. P. A. *J. Chem. Phys.* **2001**, *115*, 1324.
 19. Morgon, N. H.; Custódio, R. *Quim. Nova* **1995**, *18*, 1.
 20. Foresman, J. B.; Frish, Æ. *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*, 2ª ed.; Gaussian Inc: Pitsburg, 1996.
-

-
21. Young, D. *Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real World Problems*; John Wiley: New York, 2001.
 22. Grant, C. D.; Richards, W. G. *Computational Chemistry*; Oxford University Press Inc.: New York, 1995.
 23. Moller, C.; Plesset, M. S. *Phys. Rev.* **1936**, *46*, 618.
 24. Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1372.
 25. Kohn, W.; Becke, A. D.; Parr, R. G. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 12974.
 26. Freitas, L. C. G. *Quim. Nova* **1999**, *22*, 293.
 27. Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785.
 28. Dunning, T. H. *J. Chem. Phys.* **1989**, *90*, 1007.
 29. Minkin, V. I. *Pure. Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1919.
 30. Weinhold, F. *J. Chem. Educ* **1999**, *76*, 1474.
 31. Badenhop, J. K.; Weinhold, F. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1988**, *1988*, 41.
 32. Pophristic, V.; Goodman, L. *Nature* **2001**, *411*, 565.
-

Capítulo II

Norcânforas

CAPÍTULO II. NORCÂNFORAS

2.1 INTRODUÇÃO

A influência do grupo carbonila nos deslocamentos químicos de hidrogênios vizinhos tem sido de grande interesse desde o início da Ressonância Magnética Nuclear, tendo como um exemplo clássico, a desblindagem do próton aldeídico. Este efeito foi explicado como uma consequência da anisotropia da carbonila e a descrição desta anisotropia feita por Jackman¹ é uma das mais bem conhecidas ilustrações na espectroscopia de RMN. A questão de uma apropriada descrição da anisotropia da carbonila foi recentemente revista por Abraham.²

A grande importância de se determinar o efeito dos substituintes no deslocamento químico de ^1H e de ^{13}C está associada ao crescente desenvolvimento que os cálculos computacionais tiveram nos últimos anos, tanto no que diz respeito à determinação estrutural dos compostos, como nos diferentes modelos computacionais empregados na previsão dos deslocamentos químicos. A locomotiva de tal desenvolvimento tem sido as grandes indústrias farmacêuticas, onde são produzidos centenas de espectros por dia que precisam ser interpretados através de um método dinâmico e relativamente preciso sem demandar dias de análise.

Muitos trabalhos têm sido realizados envolvendo o efeito do grupo carbonila no deslocamento químico de ^1H e também sobre o aprimoramento dos cálculos teóricos para previsão destes deslocamentos.³⁻⁷ A maior parte dessas investigações considera somente cetonas alifáticas, obtendo-se assim a anisotropia para o grupo carbonila isolado. Contudo, a presença de um substituinte α a carbonila causa mudanças em sua densidade eletrônica podendo levar a efeitos anômalos nos deslocamentos químicos.⁸

Derivados da cânfora são compostos muito utilizados no estudo de deslocamentos químicos de ^1H , já que a geometria rígida permite-nos isolar o efeito do substituinte em diferentes posições. Soma-se a isto o fato de que todos os hidrogênios são magneticamente não equivalentes e desta forma apresentam espectros razoavelmente bem resolvidos em aparelhos de médio e alto campo.

Seguindo o mesmo raciocínio, as norcânforas ou norbornanonas seriam modelos ainda melhores já que não possuem os três grupos metila ligados aos carbonos C-1 e C-7, e assim não apresentam uma interação estérica adicional com os hidrogênios desse esqueleto e também com o substituinte ligado ao C-3.

2.1.1 Estudos de RMN de ^1H e de ^{13}C de Norcânforas e Análogos Estruturais

Devidos as suas características de estrutura rígida a norcânfora, assim como a cânfora e seus derivados, são considerados modelos ideais para estudos de estrutura molecular, constantes de acoplamento e principalmente avaliação dos efeitos dos substituintes nos deslocamentos químicos de RMN de ^1H e de ^{13}C .

O primeiro trabalho significativo de atribuição completa dos sinais de RMN de ^1H da norbornanona (ou norcânfora) foi feito por Marshall e Walter,⁹ utilizando vários derivados deuterados. Uma série de estudos posteriores, efetuados com equipamentos de alto campo e incluindo cálculos teóricos de geometria, sobre norbornano¹⁰ e diversos *exo*- e *endo*- derivados de bornanos e norbornanos,¹¹⁻¹³ foram realizados numa tentativa de interpretar os valores de SCS (deslocamento químico induzido pelo substituinte, do inglês “substituent-induced chemical shift”) em função dos efeitos estéricos e eletrônicos.

Um importante trabalho a respeito da RMN de ^{13}C foi publicado por Grutzner e col.¹² onde são discutidos os dados espectroscópicos de vários *exo* e *endo* derivados do norbornano em termos de efeitos estéricos e indutivos dos substituintes. Em outro trabalho, Kaiser e col.^{14,15} determinaram os deslocamentos químicos de RMN de ^1H para α -halocânforas e também os correspondentes deslocamentos químicos de ^{13}C para uma série de cânforas α -substituídas. Em um trabalho mais recente, uma investigação teórica sobre a influência do efeito estérico nos deslocamentos químicos de ^1H , foi realizada para uma série de haloderivados da cânfora e da norcânfora.¹⁶

2.1.2 Cálculos de Deslocamento Químico de Hidrogênio

A espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear encontra-se em um elevado estágio de desenvolvimento, pois a partir da criação de sequências de pulsos n-dimensionais e da inserção de gradientes de campo, tornou-se possível utilizar esta técnica para elucidação de problemas complexos, tais como a determinação da estrutura de proteínas e de polímeros. Apesar de todo esse progresso em relação a determinação experimental, obter precisão nos cálculos de deslocamento químico de ^1H , ainda é um desafio para pesquisadores da área.

A partir do desenvolvimento dos métodos computacionais de estrutura eletrônica, surgiram métodos de cálculos teóricos para a determinação das propriedades magnéticas de moléculas, como tensores de blindagem e conseqüentemente de deslocamentos químicos. Podemos destacar alguns métodos, como o CSGT (“Contínuos Set of Gauge Transformations”)¹⁷ e o GIAO (“Gauge Including Atomic Orbital”),¹⁸ sendo que este último tem sido o mais empregado atualmente. Nota-se que os resultados obtidos a partir dos cálculos de deslocamento químico pelo método GIAO são melhores para átomos pesados, como ¹³C e ³¹P. Já para o núcleo de ¹H, esses resultados são muito sensíveis à geometria e ao conjunto de bases aplicado.¹⁹ Uma investigação feita por Lampert e col.²⁰ para derivados do fenol e do benzaldeído (15 compostos) levaram a desvios de aproximadamente 0,5 a 1,0 ppm dependendo do conjunto de bases empregado. Contudo, esse método tem sido utilizado para calcular o deslocamento químico de ¹H em diferentes classes de compostos orgânicos.²¹⁻²³

Além dos métodos *ab initio*, existem os métodos *semi-empíricos*, como o utilizado pelo programa CHARGE, para cálculos de deslocamento químico de hidrogênio. Este método foi desenvolvido inicialmente para calcular cargas atômicas parciais. Mais tarde observou-se, que estes dados apresentavam boas correlações com os valores de deslocamentos químicos no caso do núcleo de ¹H para vários alcanos.¹⁰ No entanto, existem outras contribuições que determinam o deslocamento químico do ¹H, como anisotropia magnética, efeitos de campos elétricos, efeito estérico, etc. Assim novas versões desse programa foram sendo desenvolvidas para que essas contribuições pudessem ser incluídas.

Atualmente o programa CHARGE tem mostrado ótimos resultados para variadas classes de compostos orgânicos,^{13,24-26} incluindo compostos insaturados, carbonílicos, aromáticos, halogenados, etc. Além disso, os deslocamentos químicos de ¹H para norbornanos e cânforas, foram obtidos através do programa CHARGE e mostraram uma ótima concordância com os resultados experimentais.^{7,13}

O deslocamento químico de um determinado hidrogênio no programa CHARGE é dado pela equação abaixo:

$$\delta_{\text{total}} = \delta_{\text{charge}} + \delta_{\text{steric}} + \delta_{\text{anis}} + \delta_{\text{el}} + \delta_{\pi} \quad (2.1)$$

sendo:

δ_{total} : deslocamento químico do respectivo hidrogênio;

δ_{charge} : deslocamento químico proveniente da carga atômica parcial no respectivo hidrogênio;

δ_{steric} : deslocamento químico proveniente de efeitos estéricos sobre o respectivo hidrogênio;

δ_{anis} : deslocamento químico proveniente do efeito de anisotropia (duplas, triplas ligações, etc.) sobre o respectivo hidrogênio;

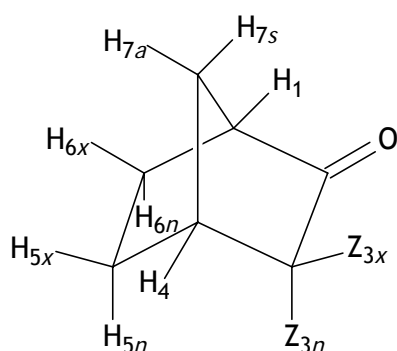
δ_{el} : deslocamento químico proveniente de campos elétricos sobre o respectivo hidrogênio;

δ_{π} : deslocamento químico proveniente de efeitos de elétrons π sobre o respectivo hidrogênio.

Para cada termo desta equação existem rotinas de cálculos que nos fornecem o deslocamento químico parcial, proveniente de cada efeito relevante na determinação do valor total dos deslocamentos químicos de hidrogênio. Uma descrição detalhada da teoria relativa ao programa CHARGE pode ser encontrada em uma série de trabalhos específicos.^{2,13,27}

2.2 OBJETIVOS

Nesta parte do trabalho temos como objetivos sintetizar as norcânforas 3-substituídas (Figura 2.1) e caracterizar os isômeros atribuindo todos os sinais dos seus espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C . Objetiva-se também determinar todos os acoplamentos observáveis ($^nJ_{\text{H,H}}$), utilizando os recursos de recentes sequências de pulsos em 1D e 2D. Os dados de deslocamento químico de ^1H obtidos serão comparados aos calculados pelos programas Gaussian e CHARGE, a fim de se testar a aplicabilidade dos métodos *ab initio* e *semi-empíricos* frente ao cálculo de deslocamentos químicos em moléculas dissustituídas de cadeia carbônica rígida. Além disso, avaliaremos os efeitos empíricos dos substituintes nos deslocamentos químicos e sua eventual dependência dos mecanismos de transmissão eletrônicos e estéricos.



Compostos	Z _{3x}	Z _{3n}
N1	H	H
N2	OH	H
N3	SCH ₃	H
N4	H	SCH ₃
N5	SeCH ₃	H
N6	H	SeCH ₃

Figura 2.1. Estrutura básica das norcânforas 3-substituídas. As posições dos hidrogênios podem ser exo (x), endo (n), syn (s) ou anti (a).

Os resultados deste trabalho deverão ser utilizados na parametrização do programa CHARGE. A grande maioria dos estudos até agora realizados com este programa envolve apenas um tipo de substituinte (cetona, halogênios, aminas, etc.). Recentemente tem-se expandido os estudos² de forma a incluir mais de um substituinte na estrutura dos compostos sob investigação e tornar o programa mais abrangente e aplicável principalmente na área de produtos naturais.

2.3 PARTE EXPERIMENTAL

2.3.1 Preparação e purificação dos compostos

- Diisopropilamina

Obtida comercialmente, refluxada na presença de sódio metálico sob atmosfera de N₂ e então deslilada. Foi estocada em atmosfera de N₂ com peneira molecular.

- Hexametilfosforamida (HMPA)

Obtida comercialmente e destilada em coluna de Vigreux sob pressão reduzida p.e. 80°C/1,5 mmHg (lit.²⁸ 68-70°C/1 mmHg). O destilado foi estocado sob peneira molecular.

- Ácido *m*-cloroperbenzóico (*m*-CPBA)

Obtido comercialmente com pureza de 70-75%, tendo como principais impurezas água e ácido *m*-clorobenzóico. Para eliminar estas impurezas foi tratado com solução tampão de acordo com o seguinte procedimento:

Dissolveu-se 2,16 g (15,0 mmol) de fosfato de sódio dibásico dihidratado (Na₂HPO₄·2H₂O) e 0,59 g (4,3 mmol) de fosfato de potássio monobásico em 500 mL de água destilada. Adicionou-se a 250 mL da solução anterior, 12,5 g de ácido *m*-cloroperbenzóico, agitou-se por 30 min e então a solução foi filtrada em funil de Büchner. Em seguida, adicionou-se outros 250 mL da solução tampão, agitou-se por mais 30 min e filtrou-se novamente. O sólido foi dissolvido em diclorometano, seco sob sulfato de sódio anidro e o solvente removido sob vácuo, fornecendo o *m*-CPBA purificado (95-100%) que foi seco sobre pressão reduzida por aproximadamente 12 h, rendendo 7,5 g de um sólido branco.

- Metanotiosulfonato de metila²⁹

Em um balão de duas bocas de 500 mL, equipado com agitador magnético e funil de adição, foram adicionados 45 mL (0,5 mol) de dissulfeto de dimetila e 150 mL de ácido acético glacial. Resfriou-se o sistema reacional a 0°C e adicionou-se lentamente (3 horas) 102 mL (3,5 mols) de peróxido de hidrogênio 30%. Terminada a adição permitiu-se que a temperatura atingisse 20°C, mantendo-se sob agitação por mais 30 minutos. O ácido acético foi destilado e o produto extraído com diclorometano. A fase orgânica foi seca sob sulfato de sódio anidro e o solvente removido em evaporador rotatório. O produto foi destilado em coluna de Vigreux, obtendo-se 31,5 g, rendimento de 50%, referente a uma fração de p.e. 81- 83°C/1,2 mmHg.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,32 (s, 3H); 2,71 (s, 3H). RMN de ¹³C (300 MHz, CDCl₃): 48,8; 18,3.

- 2-trimetilsiloxinorcânfora (N7)³⁰

Em um balão de duas bocas de 100 mL, previamente flambado, provido de agitador magnético, sob atmosfera de nitrogênio, dissolveu-se 5,0 mL (35,7 mmol) de diisopropilamina em 50 mL de THF seco. Sob agitação e a -10°C foram adicionados 26,5 mL (39,7 mmol) de uma solução 1,5 M de *n*-butilítio em hexano, deixando-se reagir por 15 minutos. A seguir, adicionou-se uma solução de 3,93 g (35,7 mmol) de norcânfora em 10 mL de THF seco. Após a formação do enolato (aprox. 45 min), o meio reacional foi resfriado a -65°C e adicionou-se lentamente 4,53 mL (35,7 mmol) de clorotrimetilsilano. Ao término da adição, deixou-se a temperatura subir naturalmente a 25-30°C (aprox. 30 min). Após 1 h de reação adicionou-se cerca de 100 mL de clorofórmio e a mistura foi extraída com uma solução aquosa de NaHCO₃ 5% seguido de extração com água. A fase orgânica foi seca na presença de sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado em evaporador rotatório vácuo. O resíduo líquido foi destilado em pressão reduzida, recolhendo-se 3,97 g (61%) referente a uma fração incolor de p.e. 45°C/2,0 mmHg.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 4,69 (d, H-3x); 2,76 (m, H-4); 2,55 (m, H-1); 1,67 (m, H-5x); 1,63 (m, H-6x); 1,47 (m, H-7s); 1,25 (m, H-6n); 1,15 (m, H-5n); 1,03 (m, H-7a) e 0,19 (s, (CH₃)₃). RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 161,3 (C-2); 105,6 (C-3); 47,2 (C-7); 45,6 (C-1); 41,1 (C-4); 27,9 (C-5); 24,7 (C-6); 0,16 ((CH₃)₃).

-
- 3-*exo*-hidroxinorcânfora (N2)³¹

10 Tentativa

Em um balão de duas bocas de 250 mL, equipado com agitador magnético, sob atmosfera de nitrogênio, preparou-se uma suspensão contendo 2,40 g (13,2 mmol, 95%) de ácido *m*-cloroperbenzóico (*m*-CPBA) em 60 mL de diclorometano. Sobre esta suspensão foi adicionado vagarosamente 2,00 g (11,0 mmol) de 2-trimetilsiloxinorcânfora diluído em 15 mL de hexano. A solução foi mantida sob agitação em temperatura ambiente por 1 h. Após este período, a mistura reacional foi resfriada a -20°C e mantida sob agitação por 15 min. O precipitado (excesso de ácido *m*-cloroperbenzóico e ácido *m*-clorobenzóico) foi removido por filtração a vácuo, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em 30 mL de éter e agitado com 15 mL de uma solução aquosa de hidróxido de sódio 15% por um período de 2 h. A fase aquosa foi separada e a fase orgânica foi lavada com água, seca sob sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido em evaporador rotatório. Obtêve-se um óleo amarelo que consistia basicamente de norcânfora e uma pequena quantidade de N2.

20 Tentativa

Em um balão de duas bocas de 250 mL, equipado com agitador magnético, sob atmosfera de nitrogênio, preparou-se uma suspensão contendo 3,20 g (19,5 mmol, 95%) de *m*-CPBA e 6,6 g (0,78 mmol) de NaHCO₃ em 100 mL de pentano. Deixou-se a mistura sob agitação por 10 min. a temperatura ambiente e então resfriou-se a -25°C. Uma solução de 3,23 g (17,7 mmol) de 2-trimetilsiloxinorcânfora em 15 mL de pentano foi rapidamente adicionada mantendo-se a agitação e a temperatura por 6 h. O precipitado foi filtrado e o resíduo cuidadosamente lavado com éter etílico frio. Em seguida testou-se o filtrado com KI para detectar a presença do *m*-CPBA e então o solvente orgânico foi evaporado sobre pressão reduzida. Preparou-se 100 mL de uma solução saturada de K₂CO₃, diluiu-se ao dobro do volume e agitou-se vigorosamente o resíduo com esta solução por 10-12 h a temperatura ambiente, ocorrendo a formação de um precipitado branco (dímero). A mistura reacional foi cuidadosamente extraída com 10 porções de 30 mL de diclorometano. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e evaporou-se em rotavapor, obtendo-se 892 mg de uma pasta branca referente à mistura de monômero e do dímero que solidificou em 3-5 dias a temperatura ambiente. O dímero foi

recristalizado a partir de grandes quantidades de clorofórmio seco. Para obtenção de N2, aqueceu-se o dímero a 170-175°C (p.f. 168-170°C) sob atmosfera de nitrogênio, resfriou-se a 100-120°C e sublimou-se a 15 mmHg, rendendo 356 mg (16%) do composto puro.

- 3-*exo*-metiltionorcânfora (N3)³²

Em um balão de três bocas, previamente flambado, sob atmosfera de nitrogênio, provido de agitador magnético, dissolveu-se 8,0 mL (57 mmols) de diisopropilamina em cerca de 80 mL de THF seco. Posteriormente, o balão reacional foi resfriado a -15°C (banho de nitrogênio líquido/etanol) e foram adicionados 40,7 mL (61 mmols) de uma solução 1,5 M de *n*-butilítio em hexano, deixando-se reagir por 15 minutos. Em seguida, adicionou-se uma solução de 6,28 g (57 mmols) de norcânfora em 25 mL de THF seco, mantendo-se a mesma temperatura. Após 1 hora de reação, reduziu-se a temperatura para -40°C e transferiu-se lentamente 5,9 mL (57 mmols) de metanotiosulfonato de metila (previamente preparado), mantendo-se a agitação e a temperatura por 3 horas. Terminada a reação, retirou-se o banho frio e deixou-se a temperatura subir lentamente, até atingir 25-30°C. Verteu-se a mistura reacional sobre 50 mL de uma solução gelada de NaHCO₃ 3% e extraiu-se com éter etílico (3 x 30mL). A fase etérea foi lavada com água (3 x 15 mL), seca com sulfato de sódio anidro e o solvente removido em evaporador rotatório. O produto obtido (mistura dos isômeros *exo*/*endo* - 70/30) foi destilado em coluna de Vigreux, obtendo-se 4,21 g (47%) de um líquido incolor de p.e. 86°C/1,6 mmHg.

- 3-*exo*-metilselenonorcânfora (N5)³³

Em um balão de três bocas, previamente flambado, sob atmosfera de nitrogênio, provido de agitador magnético, dissolveu-se 5 mL (36 mmols) de diisopropilamina em cerca de 50 mL de THF seco. Posteriormente, o balão reacional foi resfriado a -15°C (banho de nitrogênio líquido/etanol) e foram adicionados 26,5 mL (40 mmols) de uma solução 1,5 mol/L de *n*-butilítio em hexano, deixando-se reagir por 15 minutos. Em seguida, adicionou-se uma solução de 3,93 g (36 mmols) de norcânfora em 15 mL de THF seco, mantendo-se a mesma temperatura. Após 30 minutos de reação, adicionou-se 16,5 mL (95 mmols) de hexametilfosforamida destilada (HMPA) e 2,82 g (36 mmols) de selênio em pó, mantendo a mistura a -20°C por 1 hora. Decorrido este tempo, adicionou-se 4,5 mL

(72 mmols) de iodeto de metila (-20°C), deixando-se reagir por 10 minutos. Interrompeu-se a reação com a adição de 5 mL de uma solução saturada de NH₄Cl. Esta mistura foi extraída com éter etílico (3 x 30 mL), a fase etérea lavada em seguida com uma solução de HCl 1% (2 x 20 mL), com uma solução de NaHCO₃ 3% (2 x 20 mL) e finalmente com água destilada (2 x 20 mL). Secou-se a fase etérea com sulfato de sódio anidro, removendo-se o solvente em evaporador rotatório. O líquido amarelo (mistura dos isômeros *exo/endo* - 80/20) obtido foi purificado por cromatografia em coluna “flash”, utilizando hexano:éter (9:1) obtendo-se 1,60 g (22%) do produto desejado.

- 3-*endo*-metiltionorcânfora (N4) e 3-*endo*-metilselenonorcânfora (N6)³⁴

Em um balão de três bocas, equipado com condensador de refluxo e agitador magnético, adicionou-se 2,0 g (12,8 mmols) de 3-*exo*-metiltionorcânfora ou 2,0 g (9,8 mmol) de 3-*exo*-metilselenonorcânfora e 10,0 mL de etanol absoluto. Após a dissolução do composto, adicionou-se 1,0 mL de uma solução 5% de etóxido de sódio em etanol, mantendo-se a mistura sob refluxo (aproximadamente 70°C) por 30 minutos. Após o resfriamento do sistema, adicionou-se 10 mL de água destilada e neutralizou-se a mistura com uma solução de HCl 5%. A suspensão formada foi extraída com éter etílico (3 x 20 mL) e a fase orgânica seca sob sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido em evaporador rotatório e o líquido amarelo resultante analisado por CG-EM. A mistura obtida foi separada por CLAEP, conforme descrito no item 3.2, sendo que para o caso dos derivados -SeMe, foi necessária uma purificação prévia por cromatografia em coluna flash, com eluição de hexano:éter (9:1) para separação do subproduto formado (norcânfora).

3-*endo*-metiltionorcânfora - CG-EM: t.r. = 13,68 min e t.r. = 14,15 min para *exo* e *endo* respectivamente. Proporção de aproximadamente 50:50. Rendimento bruto: 59%.

3-*endo*-metilselenonorcânfora - CG-EM: t.r. = 17,11 min e t.r. = 17,35 min para *exo* e *endo* respectivamente. Proporção de aproximadamente 60:40. Rendimento bruto: 46%

2.3.2 Cromatografia Líquida de Alta Eficiência Preparativa (CLAEP)

As separações foram realizadas em uma Estação de Trabalho Cromatográfica Star contendo: bomba de pistão recíprocante com três vias modelo ProStar 240, injetor automático Varian modelo ProStar 410 com alça de amostragem de 20 μL , coluna cromatográfica C-18 (Varian) e detector espectrofotométrico com arranjo de fotodiodo modelo Pro-Star 350 com programa Polyview.

O método utilizado foi desenvolvido após várias tentativas, a fim de se conseguir os melhores resultados possíveis, isto é, uma maior pureza dos compostos isolados, em um menor tempo e com um menor gasto de solvente. Desse modo os compostos foram separados após várias injeções de amostra, coletando-se em frascos separados as frações correspondentes aos picos observados. As condições utilizadas foram:

- fase móvel: MeOH:H₂O 50:50 (v/v)
- vazão da fase móvel: 4,5 mL.min⁻¹
- amostragem: dissolução de 100 mg do composto em 2 mL de metanol
- aplicação: 100 μL
- comprimento de onda do detector (λ): 286 nm para a mistura de compostos de enxofre e 216 nm para a mistura de compostos de selênio.

Após as frações referentes aos picos terem sido obtidas, evaporou-se o metanol em evaporador rotatório, extraiu-se o composto da água residual com éter etílico, secou-se sob sulfato de sódio anidro, removeu-se o solvente em evaporador rotatório e obtêve-se os compostos isolados.

2.3.3 Experimentos de RMN

Os espectros de RMN de ¹H e de ¹³C foram obtidos em um espectrômetro Varian Mercury plus BB 300 e Bruker DRX 500, este último com gradiente de campo, operando a 300,06 e 500,13 MHz para ¹H e 75,46 e 125,77 MHz para ¹³C, respectivamente. As soluções foram preparadas a partir da diluição de 20 mg de amostra em 0,7 mL de CDCl₃ e a temperatura da probe foi mantida a 25°C. Condições típicas para obtenção dos espectros de ¹H de ¹³C encontram-se anexados no final deste trabalho (Anexo B, pg 97). A interpretação dos dados foi realizada com o auxílio da técnica DEPT135 e dos mapas de contorno COSY e HSQC.

2.3.4 Cálculos teóricos

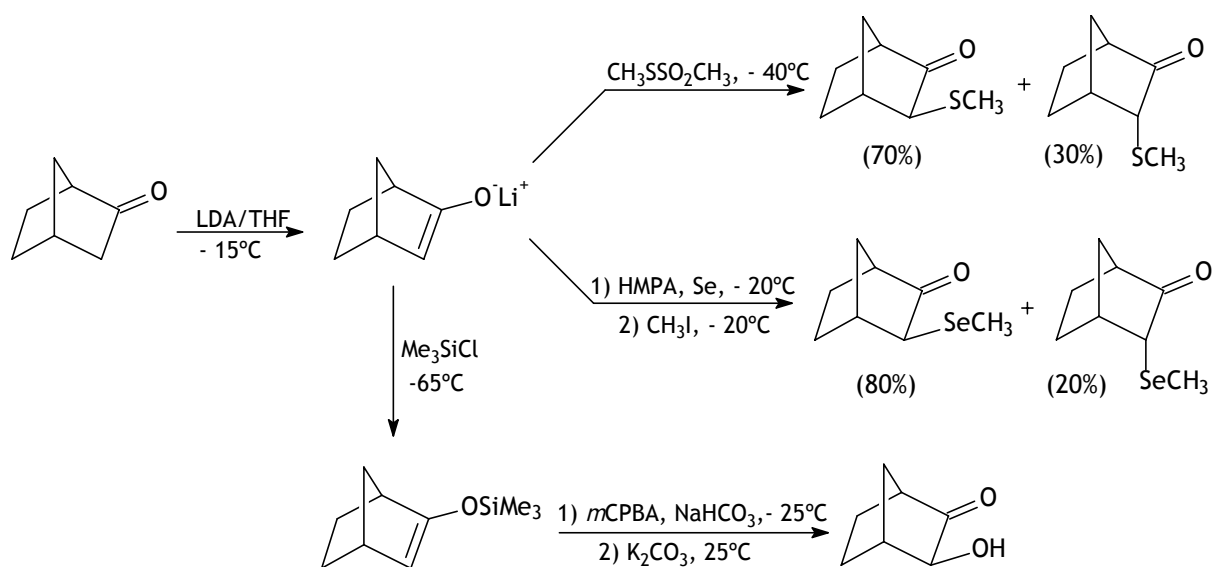
Os cálculos teóricos foram realizados utilizando o pacote de Programas Gaussian 03.³⁵ Para todos os compostos, foram obtidas superfícies de energia potencial, em nível de teoria B3LYP/6-31G(d), a fim de se determinar a orientação preferencial do grupo substituinte. As geometrias dos compostos foram otimizadas em B3LYP/6-311+G(d,p) e caracterizadas como pontos de mínimo de energia por meio de cálculos de frequências vibracionais. As estruturas obtidas foram submetidas a cálculos de deslocamento químico utilizando os métodos HF e B3LYP combinados com diversos conjuntos de funções de base, como 6-31G, 6-311G(d,p) e 6-311++G(d,p). Os deslocamentos químicos foram referenciados ao metano (minimizados e calculados da mesma maneira) e convertidos ao TMS usando o deslocamento químico experimental do metano ($\delta = 0,23$ ppm).

Foram utilizadas duas versões diferentes do programa CHARGE (CHARGE7 e CHARGE8) para realizar os cálculos de deslocamento químico. Para que as geometrias obtidas pelo programa Gaussian 03 pudessem ser utilizadas como arquivos de entrada do CHARGE, estas foram convertidas para formato MOPAC. O programa CHARGE pode ser executado pelo MS-DOS em qualquer PC comum. Este programa foi cedido pelo professor Raymond Abraham da Universidade de Liverpool e está disponível como parte do NMRPredict,³⁶ um software de modelagem de deslocamentos químicos de ^1H e de ^{13}C .

2.4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

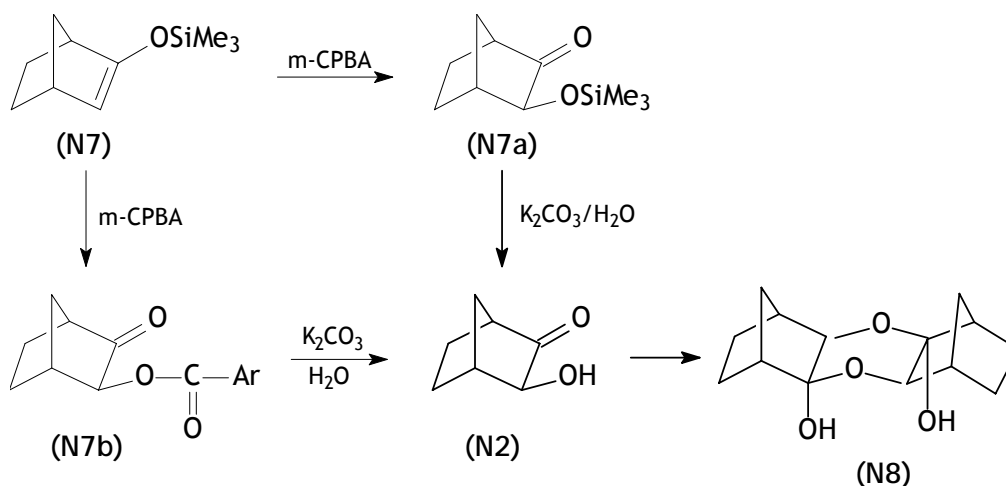
2.4.1 Obtenção dos compostos

Genericamente, os compostos de interesse foram sintetizados por reações de adição eletrofílica à forma enólica da norcânfora, pela preparação “in situ” por ação de uma base (N3-N6) ou pela fixação como derivado sililênolico (N2), de acordo com o Esquema 2.1.



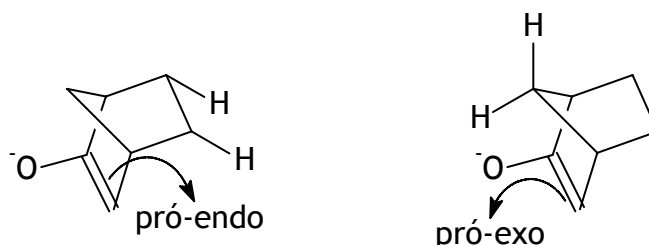
Esquema 2.1. Rota de síntese dos derivados da norcânfora

O composto N2 foi o que apresentou maior dificuldade para a obtenção. Primeiramente tentamos realizar a síntese através da oxidação do silil enol éter com *m*-CBPA sob condições padrão (diclorometano, 25°C). Contudo essas condições levaram a formação de pequenas quantidades do produto desejado (N2) junto com grandes quantidades do reagente de partida (N1), devido à clivagem de N8 pelo ácido *m*-clorobenzóico (Esquema 2.2).³⁷ Para minimizar estes problemas algumas modificações foram feitas,³¹ tais como uso de solvente apolar (ex. pentano), temperatura mais baixa (-25°C) e adição de NaHCO₃ para neutralizar o ácido formado. Desse modo todo material de partida foi consumido e transformado em dois produtos (N7a e N7b) que após reagirem com uma solução saturada de K₂CO₃ foram convertidos em N2 e N8. O composto N2 pode ser obtido pela fusão de N8 a 170-175°C e sequente sublimação do monômero a 100°C/15mmHg.



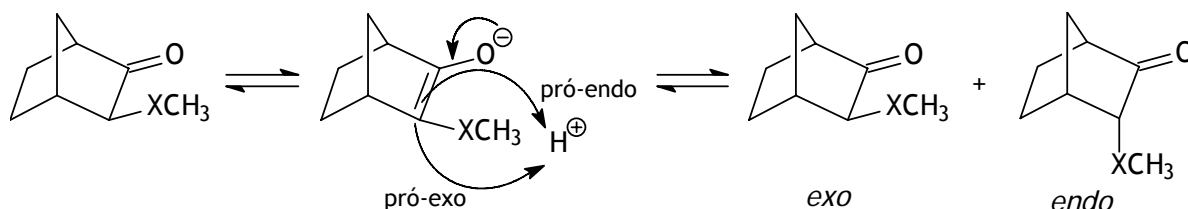
Esquema 2.2. Caminho da reação para síntese da 3-*exo*-hidroxinorcânfora (N2).

Para síntese da 3-*exo*-metiltionorcânfora optou-se por um procedimento bastante utilizado em nosso laboratório para a preparação de cetonas α -metiltiossubstituídas, o método de metiltioação de cetonas cíclicas de Scholz.³² A análise de cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG-EM) mostrou a formação do produto desejado na proporção de 70:30 para os isômeros *exo:endo* respectivamente. O favorecimento da formação do isômero *exo* se deve a preferência do grupo substituinte pela face menos impedida da norcânfora. O composto pode ser facilmente purificado por destilação em coluna de Vigreux.



O composto 3-*exo*-metilselenonorcânfora também foi sintetizado a partir do enolato da norcânfora, por um procedimento análogo ao utilizado na síntese do composto N3. Esperava-se que neste caso houvesse um aumento na estereosseletividade da reação, pelo fato do átomo de selênio ser mais volumoso que o átomo de enxofre e assim aumentar o impedimento estérico em relação a face pró-endo. A análise por CG-EM, indicou a formação do composto de interesse com proporção 80:20 para os isômeros *exo:endo*, confirmando o que era esperado. O produto formado é extremamente sensível ao aquecimento não sendo possível realizar a purificação por destilação, devido à decomposição do mesmo. Dessa forma este foi purificado por cromatografia em coluna flash.

A preparação dos isômeros *endo* (N4 e N6) pode ser facilmente realizada através da reação de epimerização da norcânfora 3-*exo*-substituída com etóxido de sódio em etanol. Desse modo induz-se a formação do enol, uma vez que para restituir a cetona, o próton pode entrar por qualquer face enantiotópica da dupla ligação formada, fazendo com que a cetona perca sua pureza enantiomérica.



O próximo passo foi separar a mistura de diastereoisômeros obtida, os quais possuem polaridades muito próximas, tornando praticamente impossível a separação por cromatografia clássica. Assim, após inúmeras tentativas frustradas de conseguir a separação através da cromatografia clássica, optou-se por utilizar a cromatografia líquida de alta eficiência.

2.4.2 Atribuição dos Sinais de RMN de ¹H e de ¹³C

Conforme mencionado anteriormente, os compostos foram analisados por RMN de ¹H e de ¹³C. Para a completa atribuição dos sinais fez-se necessário o uso de técnicas de 1D e 2D e de equipamentos de alto campo, devido a grande quantidade de acoplamentos de pequena magnitude nos espectros de RMN de ¹H, aliada à proximidade dos valores de deslocamentos químicos de alguns hidrogênios, que caracterizam os sistemas de segunda ordem, os quais são de difícil interpretação.

Nas Tabelas 2.1 e 2.2, estão compilados todos os dados de deslocamentos químicos de ¹H e de ¹³C para os compostos analisados. Os espectros de RMN de ¹H, de ¹³C e DEPT135 e os mapas de contorno gCOSY e gHSQC estão anexados no final deste trabalho.

Tabela 2.1. Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm)^a para norcânforas 3-substituídas.

H	Substituinte					
	H	OH <i>exo</i>	SMe <i>exo</i>	SMe <i>endo</i>	SeMe <i>exo</i>	SeMe <i>endo</i>
1	2,59	2,60	2,67	2,68	2,68	2,69
3 _x	2,06	-	-	3,20	-	3,47
3 _n	1,84	3,52	2,72	-	3,02	-
4	2,67	2,56	2,53	2,76	2,57	2,74
5 _x	1,80	1,81	1,88	1,63	1,88	1,53
5 _n	1,44	1,42	1,50	1,95	1,48	1,90
6 _x	1,81	1,83	1,86	1,86	1,82	1,85
6 _n	1,52	1,50	1,55	1,52	1,56	1,68
7 _s	1,73	2,17	2,20	1,77	2,18	1,82
7 _a	1,56	1,57	1,48	1,71	1,50	1,76
CH ₃	-	-	2,25	2,22	2,18	2,13

^aEm CDCl₃, relativo ao TMS.

Tabela 2.2. Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm)^a para norcânforas 3-substituídas.

C	Substituinte					
	H	OH <i>exo</i>	SMe <i>exo</i>	SMe <i>endo</i>	SeMe <i>exo</i>	SeMe <i>endo</i>
1	49,9	48,1	49,0	50,1	49,6	49,8
2	218,2	217,5	213,8	214,9	214,8	215,6
3	45,4	75,7	53,6	57,3	46,2	50,3
4	35,5	41,5	41,5	40,1	42,1	40,6
5	27,3	24,3	27,1	21,9	27,7	23,8
6	24,3	23,5	24,8	25,2	24,7	24,9
7	37,8	34,3	35,5	36,5	36,4	37,4
CH ₃	-	-	15,2	15,4	5,2	4,5

^aEm CDCl₃, relativo ao TMS.

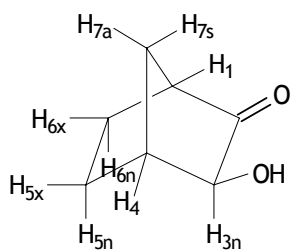
A discussão dos dados obtidos para 3-*exo*-hidroxinorcânfora (N2), 3-*exo*-metiltionorcânfora (N3) e 3-*exo*-metilselenonorcânfora (N5) será feita em conjunto, bem como para os compostos 3-*endo*-metiltionorcânfora (N4) e 3-*endo*-metilselenonorcânfora (N6), devido à semelhança dos efeitos observados. Na discussão será dada uma maior atenção aos espectros de ^1H , em virtude de sua maior complexidade. Os valores de deslocamentos químicos obtidos para a norcânfora foram concordantes com os disponíveis na literatura,^{13,38} e estão compilados na Tabela 2.3 juntamente com a multiplicidade dos sinais observados e constantes de acoplamento.

Tabela 2.3. Parâmetros espectrais e respectiva atribuição dos sinais de RMN de ^1H para a norcânfora (N1). (Anexo B - Figuras B.1 a B.3)

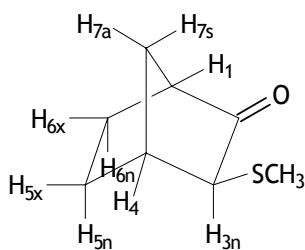
^1H	δ (ppm) ^a	Mult.	J (Hz)	Atribuição
1	2,59	d	3,2	$^3J(\text{H}_1-\text{H}_{6x})$
3 _x	2,06	dd	18,0; 4,5	$^2J(\text{H}_{3x}-\text{H}_{3n}); ^3J(\text{H}_{3x}-\text{H}_4)$
3 _n	1,84	dd	18,0; 4,5	$^2J(\text{H}_{3n}-\text{H}_{3x}); ^3J(\text{H}_{3n}-\text{H}_4)$
4	2,67	sl	-	-
5 _x	1,80	m	-	-
5 _n	1,44	m	-	-
6 _x	1,81	m	-	-
6 _n	1,52	dd	8,5; 2,1	$^2J(\text{H}_{6n}-\text{H}_{6x}); ^3J(\text{H}_{6n}-\text{H}_{5n})$
7 _s	1,73	ddd	10,2; 1,7; 1,7	$^2J(\text{H}_{7s}-\text{H}_{7a}); ^3J(\text{H}_{7s}-\text{H}_1); ^4J(\text{H}_{7s}-\text{H}_{5n})$
7 _a	1,56	d	10,2	$^2J(\text{H}_{7a}-\text{H}_{7s})$

^a Em CDCl_3 , relativo ao TMS.

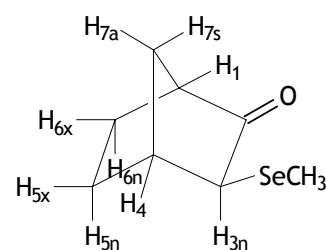
2.4.2.1 Análise espectral para 3-*exo*-hidroxinorcânfora, 3-*exo*-metiltionorcânfora e 3-*exo*-metilselenonorcânfora.



(N2)



(N3)



(N5)

Os valores de deslocamento químico, a multiplicidade dos sinais observados, bem como as constantes de acoplamento previamente medidas e sua atribuição, para 3-*exo*-hidroxinorcânfora (N2), 3-*exo*-metiltionorcânfora (N3) e 3-*exo*-metilselenonorcânfora (N5), estão compilados nas Tabelas 2.4, 2.5 e 2.6 respectivamente.

Tabela 2.4. Parâmetros espectrais e respectiva atribuição dos sinais de RMN de ^1H para 3-*exo*-hidroxinorcânfora (N2). (Anexo B - Figuras B.4 a B.6)

^1H	δ (ppm) ^a	Mult.	J (Hz)	Atribuição
1	2,60	sl	-	-
3 _x	-	-	-	-
3 _n	3,52	sl	-	-
4	2,56	d	2,1	$^3J(\text{H}_4-\text{H}_{3n})$
5 _x	1,81	m	-	-
5 _n	1,42	m	-	-
6 _x	1,83	m	-	-
6 _n	1,50	m	-	-
7 _s	2,17	m	-	-
7 _a	1,57	m	-	-

^a Em CDCl_3 , relativo ao TMS

Tabela 2.5. Parâmetros espectrais e respectiva atribuição dos sinais de RMN de ^1H para 3-*exo*-metiltionorcânfora (N3). (Anexo B - Figuras B.7 a B.9)

^1H	δ (ppm) ^a	Mult.	J (Hz)	Atribuição
1	2,67	d	3,4	$^3J(\text{H}_1-\text{H}_{6x})$
3 _x	-	-	-	-
3 _n	2,72	d	2,8	$^4J(\text{H}_3-\text{H}_{7a})$
4	2,53	sl	-	-
5 _x	1,88	m	-	-
5 _n	1,50	m	-	-
6 _x	1,86	m	-	-
6 _n	1,55	ddd	11,5; 2,8; 2,6	$^2J(\text{H}_{6n}-\text{H}_{6x}); ^3J(\text{H}_{6n}-\text{H}_{5x}); ^4J(\text{H}_{6n}-\text{H}_{7s})$
7 _s	2,20	m	-	-
7 _a	1,48	m	-	-
CH ₃	2,25	s	-	-

^a Em CDCl₃, relativo ao TMS.

Tabela 2.6. Parâmetros espectrais e respectiva atribuição dos sinais de RMN de ^1H para 3-*exo*-metilselenonorcânfora (N5). (Anexo B - Figuras B.13 a B.15)

^1H	δ (ppm) ^a	Mult.	J (Hz)	Atribuição
1	2,68	d	3,4	$^3J(\text{H}_1-\text{H}_{6x})$
3 _x	-	-	-	-
3 _n	3,02	d	3,2	$^4J(\text{H}_3-\text{H}_{7a})$
4	2,57	sl	-	-
5 _x	1,88	m	-	-
5 _n	1,48	m	-	-
6 _x	1,82	m	-	-
6 _n	1,56	m	-	-
7 _s	2,17	m	-	-
7 _a	1,50	d	10,7	$^2J(\text{H}_{7a}-\text{H}_{7s})$
CH ₃	2,18	s	-	-

^a Em CDCl₃, relativo ao TMS

Para a elucidação completa dos sinais de RMN de ^1H e de ^{13}C todos os espectros foram analisados em conjunto (DEPT135, gCOSY, gHSQC). Desse modo, através do espectro DEPT notou-se quais eram os carbonos metínicos e quais os metilênicos e, posteriormente com o auxílio do gHSQC os hidrogênios e carbonos das posições 1, 4 e 3_n. Atribuiu-se o hidrogênio mais desprotegido ao H-3_n, em virtude dos efeitos causados (indutivo retirador de elétrons) pelos substituintes ligados ao carbono. Assim pelo gHSQC, atribuiu-se o respectivo carbono. Os dois carbonos metínicos restantes foram de fácil atribuição, uma vez que, como no caso da norcânfora, C-1 sofre o efeito α da carbonila, sendo portanto mais desblindado que C-4. Pelo mapa de contorno gHSQC pôde-se atribuir H-1 e H-4 com facilidade. Notou-se, no entanto, que para os derivados -OH e -SCH₃ o C-3 mostrou-se mais desblindado que C-1, mas no caso do derivado -SeCH₃ a ordem desses

dois carbonos foi inversa. Isto ocorre, pois o átomo de selênio possui uma nuvem eletrônica bastante polarizável, ocasionando a blindagem do C-3. Outro fato interessante ocorre com o deslocamento químico de H-3_n, que é 0,30 ppm maior para o composto N5 em relação ao N3. Esta desblindagem está provavelmente relacionada ao efeito hiperconjugativo que é mais pronunciado no derivado com substituinte -SeCH₃.

Para o composto N3 notou-se uma forte correlação, no mapa de contorno gCOSY (Figura B.9a), entre o sinal de H-3_n e o sinal em 1,48 ppm. Atribuiu-se este sinal ao hidrogênio 7_a em virtude do acoplamento entre estes hidrogênios em ⁴J_{H-H}, uma vez que estes se localizam em posição “W” (Figura 2.2), que corresponde a uma posição onde os hidrogênios apresentam valores de acoplamento escalar relativamente alto para um sistema alcânico separado por quatro ligações. Assim pelo gHSQC (Figura B.9b), atribuiu-se o sinal de C-7 e em seguida o sinal de H-7_s. Este último apresenta-se mais desblindado que o H-7_a pela influência da anisotropia da carbonila, que é bastante significativa neste caso, sendo desblindado também em relação à norcânfora (0,51 ppm) em virtude do efeito do campo elétrico associado ao substituinte. As atribuições dos sinais das posições 5 e 6 foram feitas através do mapa de contorno gCOSY, onde notou-se uma forte correlação entre H-4 e H-5_x e entre H-1 e H-6_x. Dessa forma atribuiu-se esses hidrogênios e pelo gHSQC os C-5 e C-6 respectivamente. Como no caso da norcânfora o C-6 mostrou-se mais protegido que C-5 devido ao efeito γ - *trans* do oxigênio carbonílico.

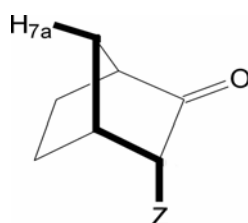
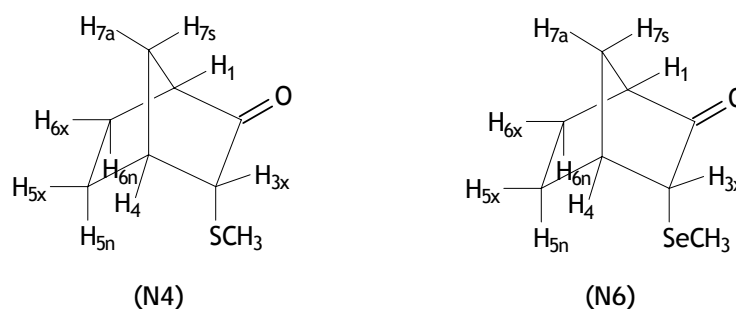


Figura 2.2. Arranjo em “W” entre H-7_a e o hidrogênio/substituinte na posição 3_n

2.4.2.2 Análise espectral para 3-*endo*-metiltionorcânfora e 3-*endo*-metilselenonorcânfora.



Os valores de deslocamento químico, a multiplicidade dos sinais observados, bem como as constantes de acoplamento previamente medidas e sua atribuição, para a 3-*endo*-metiltionorcânfora (N4) e 3-*endo*-metilselenonorcânfora (N6), estão compilados nas Tabelas 2.7 e 2.8 respectivamente. A interpretação dos espectros obtidos seguiu a mesma estratégia das interpretações anteriores, todos os espectros foram utilizados conjuntamente, partindo-se de pontos iniciais perfeitamente conhecidos, como o sinal referente à H-3x e ao C-1.

Tabela 2.7. Parâmetros espectrais e respectiva atribuição dos sinais de RMN de ^1H para 3-*endo*-metiltionorcânfora (N4). (Anexo B - Figuras B.10 a B.12)

^1H	δ (ppm) ^a	Mult.	J (Hz)	Atribuição
1	2,68	d	4,8	$^3J(\text{H}_1-\text{H}_{6x})$
3 _x	3,20	d	3,9	$^3J(\text{H}_{3x}-\text{H}_4)$
3 _n	-	-	-	-
4	2,76	sl	-	-
5 _x	1,63	m	-	-
5 _n	1,95	m	-	-
6 _x	1,86	m	-	-
6 _n	1,52	m	m	-
7 _s	1,77	d	10,7	$^2J(\text{H}_{7s}-\text{H}_{7a})$
7 _a	1,71	d	10,7	$^2J(\text{H}_{7a}-\text{H}_{7s})$
CH ₃	2,22	s	-	-

^a Em CDCl₃, relativo ao TMS.

Tabela 2.8. Parâmetros espectrais e respectiva atribuição dos sinais de RMN de ^1H para 3-*endo*-metilselenonorcânfora (N6). (Anexo B - Figuras B.16 a B.18)

^1H	δ (ppm) ^a	Mult.	J (Hz)	Atribuição
1	2,69	d	4,8	$^3J(\text{H}_1-\text{H}_{6x})$
3 _x	3,47	d	4,2	$^3J(\text{H}_{3x}-\text{H}_4)$
3 _n	-	-	-	-
4	2,74	sl	-	-
5 _x	1,53	m	-	-
5 _n	1,90	m	-	-
6 _x	1,85	m	-	-
6 _n	1,68	m	-	-
7 _s	1,82	d	10,6	$^2J(\text{H}_{7s}-\text{H}_{7a})$
7 _a	1,76	d	10,3	$^2J(\text{H}_{7a}-\text{H}_{7s})$
CH ₃	2,13	s	-	-

^a Em CDCl₃, relativo ao TMS.

Através do espectro DEPT atribuíram-se os carbonos metínicos e metilênicos. Sabendo-se que o H-3x refere-se ao sinal mais desblindado do espectro de hidrogênio, assinalou-se o respectivo carbono pelo gHSQC. Assim como para os isômeros *exo*, os dois

carbonos metínicos restantes foram de fácil atribuição, uma vez que C-1 sofre o efeito α da carbonila sendo, portanto, mais desblindado que C-4. Pelo mapa de contorno gHSQC pode-se atribuir H-1 e H-4 com facilidade.

Outro fato interessante foi a desproteção causada em H-7a, que fez com que o sinal referente a este hidrogênio estivesse muito próximo do sinal de H-7s. Mesmo com a proximidade dos sinais atribuiu-se H-7s como sendo o mais desprotegido em virtude do efeito da anisotropia da carbonila sobre este próton. O aumento no deslocamento químico de H-7a nos compostos *endo* pode ser explicado através do arranjo em “W” (Figura 2.2) entre este hidrogênio e o grupo substituinte na posição 3, que favorece a interação entre esses dois núcleos

Assim como na interpretação anterior as atribuições dos sinais dos hidrogênios das posições 5 e 6 foram as mais complicadas, sendo feitas através do mapa de contorno gCOSY, onde notou-se uma forte correlação entre H-1 e H-6x. Desse modo atribuiu-se o C-6 pelo gHSQC que se mostrou mais deslocado que o C-5, ao contrário do que ocorreu nos compostos *exo*. Essa inversão é causada pela interação entre o substituinte e os hidrogênios *endo*, que leva a uma “compressão” da densidade eletrônica sobre o C-5 protegendo-o. Pelo gHSQC atribuiu-se o H-6n. Os últimos hidrogênios a serem atribuídos foram o H-5n e o H-5x, com o primeiro mostrando-se mais desprotegido. Esta atribuição foi feita considerando-se o forte efeito estérico, aliado ao efeito do campo elétrico, causado pelo substituinte na posição 3-*endo*, que faz com que este seja mais desprotegido.

Os dados completos dos efeitos dos substituintes nos deslocamentos químicos de ^1H para todas as norcânforas 3-substituídas estudadas estão compilados na Tabela 2.9. Estes efeitos foram determinados a partir da Equação (2.2), onde SCS é o efeito do substituinte, enquanto $\delta(\text{RX})$ e $\delta(\text{RH})$ são os deslocamentos químicos do hidrogênio considerado na cetona substituída e não substituída (norcânfora) respectivamente.

$$\text{SCS} = \delta(\text{RX}) - \delta(\text{RH}) \quad (2.2)$$

Pode-se notar que enquanto alguns hidrogênios (H-1, H-4, H-6n e H-6x) apresentam quase o mesmo deslocamento químico da norcânfora (N1), outros são consideravelmente afetados pelos substituintes. Esses hidrogênios são desblindados em relação a N1 ou a partir de um conjunto (*endo* ou *exo*) em relação ao outro. Assim, para os derivados *endo*, H-5n é desblindado em relação N1 por $\sim 0,5$ ppm. Para H-7a há um efeito de desblindagem de $\sim 0,2$ ppm para os derivados *endo*, enquanto que no caso dos derivados *exo* isto ocorre para H-7s ($\sim 0,45$ ppm). De um modo geral esses efeitos são quase os mesmos, independente do substituinte. Contudo para os deslocamentos

químicos de H-3_x e H-3_n, que são altamente afetados pelo substituinte, a desblindagem é maior para o substituinte mais eletronegativo (OH) e aumenta com a polarizabilidade do átomo.

Tabela 2.9. Efeitos dos substituintes (SCS)^a nos deslocamentos químicos de ¹H de norcânforas 3-substituídas (ppm)^b

Átomo	Substituintes					
	<i>endo</i>			<i>exo</i>		
	H ^c	SMe	SeMe	OH	SMe	SeMe
1	2,59	0,09	0,10	0,01	0,08	0,09
3 _x	2,06	1,14	1,41	-	-	-
3 _n	1,84	-	-	1,68	0,88	1,18
4	2,67	0,09	0,07	-0,11	-0,14	-0,10
5 _x	1,80	-0,17	-0,27	0,01	0,08	0,08
5 _n	1,44	0,51	0,46	-0,02	0,06	0,04
6 _x	1,81	0,05	0,04	0,02	0,05	0,01
6 _n	1,52	0,00	0,16	-0,02	0,03	0,04
7 _s	1,73	0,04	0,09	0,44	0,47	0,45
7 _a	1,56	0,15	0,20	0,01	-0,08	-0,06
CH ₃ ^d	-	2,22	2,13	-	2,25	2,17

^a SCS = $\delta(\text{RX}) - \delta(\text{RH})$; ^b Em CDCl₃ relativo ao TMS; ^c δ para a norcânfora

^d δ para os hidrogênios do substituinte metil

2.4.3 Cálculos de Deslocamento Químico de RMN de ¹H

Para que os valores de deslocamentos químicos calculados pelos programas Gaussian e CHARGE sejam confiáveis, é necessário que a geometria utilizada se aproxime ao máximo da geometria real da molécula. Assim foi necessário, antes da otimização final, a construção de superfícies de energia potencial para os compostos em estudo. Os gráficos estão apresentados na Figura 2.3, juntamente com as populações referentes a cada confômero.

É importante observar que a curva de energia potencial para o composto N2 (Figura 2.3a) apresenta dois mínimos de energia. No entanto, a diferença de energia entre eles é maior que 5 kcal/mol, sendo atribuída a estabilização ocasionada pela ligação de hidrogênio, entre o hidrogênio hidroxílico do substituinte e o oxigênio carbonílico, existente no rotâmero de menor energia.

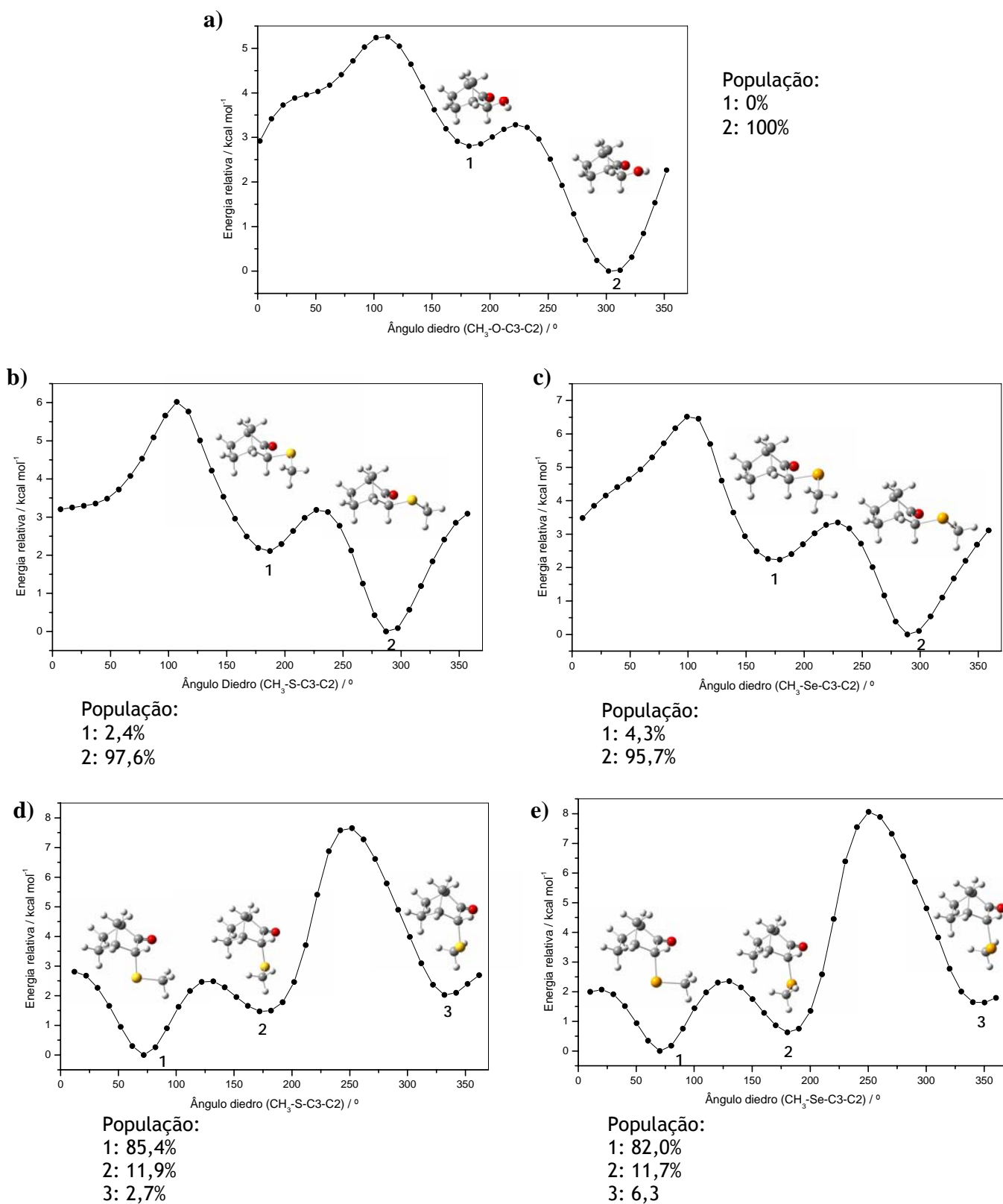


Figura 2.3. Superfície de energia potencial para norcânforas 3-substituídas em nível B3LYP/6-31G (d):
a) 3-*exo*-hidroxinorcânfora, b) 3-*exo*-metioninorcânfora, c) 3-*exo*-metioseleninorcânfora
d) 3-*endo*-metioninorcânfora e e) 3-*endo*-metioseleninorcânfora

Na Tabela 2.10, estão apresentados os dados de geometria molecular, obtidos a partir da otimização em nível B3LYP/6-311+G(d,p), para os confôrmeros mais estáveis dos compostos estudados. Estão citados apenas distâncias interatômicas, ângulos de ligação e ângulos diedro relevantes para esta classe de compostos.

Tabela 2.10. Dados estruturais relevantes para os confôrmeros mais estáveis dos compostos estudados obtidos em nível B3LYP/6-311+G(d,p).

Parâmetros	OH	SMe		SeMe	
	<i>exo</i>	<i>exo</i>	<i>endo</i>	<i>exo</i>	<i>endo</i>
r(C ₃ -Z)	1,422	1,828	1,835	1,999	1,987
r(C ₂ -O)	1,206	1,206	1,205	1,207	1,206
∠(H _{3x/3n} -C ₃ -Z)	110,91	108,00	107,40	106,71	105,92
φ (Z-C ₃ -C ₂ -O)	57,58	67,88	-51,52	68,92	-52,21
φ (H _{3x/3n} -C ₃ -C ₂ -O)	-65,08	-62,53	68,45	-49,81	65,88
φ (C ₂ -C ₃ -Z-CH ₃) ^a	-47,97	-70,31	71,86	-67,92	71,19

r - distância interatômica em Å; ∠ - ângulo de ligação em graus; φ - ângulo diedro em graus

^a Para o composto N2 o ângulo diedro é C₂-C₃-Z-H

Uma vez obtidas as geometrias otimizadas, calculou-se os deslocamentos químicos dos compostos anteriormente citados pelos programas Gaussian 03 e CHARGE.

No programa Gaussian 03 foi utilizado o método GIAO para calcular os tensores de blindagem isotrópicos (σ) (Anexo A.1). Esses tensores de blindagem foram então referidos a um padrão (no caso o metano) e convertidos ao TMS usando o deslocamento químico experimental do metano, através das seguintes relações:

$$\delta^{\text{exp}}(^1\text{H})_{\text{metano}} = \sigma(^1\text{H})_{\text{TMS}} - \sigma(^1\text{H})_{\text{metano}} \quad (2.3)$$

$$\delta(^1\text{H})_i = \sigma(^1\text{H})_{\text{TMS}} - \sigma(^1\text{H})_i \quad (2.4)$$

Estes cálculos foram realizados usando uma variedade de conjuntos de bases e metodologias (como descrito na Seção 2.2.4) a fim de avaliar qual nível de teoria melhor se aplica a esta classe de compostos.

Já o programa CHARGE fornece os valores de deslocamento químico diretamente no arquivo de saída (Anexo A.2), juntamente com as cargas atômicas parciais de cada átomo no composto.

Em ambos os programas, os deslocamentos químicos de ¹H para cada composto foram obtidos através da média ponderada dos deslocamentos químicos dos confôrmeros, sendo que foram excluídos dos cálculos aqueles que representaram menos de 3% da população, pois não causam mudanças significativas nos valores de deslocamentos

químicos. Na Tabela 2.11 são apresentados os deslocamentos químicos de ^1H calculados com o método GIAO e com o programa CHARGE, juntamente com os valores experimentais e o erro médio quadrático (r.m.s, “root mean square”) entre os valores calculados e o experimental. Nesta Tabela estão compilados apenas os melhores resultados obtidos a partir de cada programa, sendo que os demais dados, obtidos com os diferentes níveis de teoria para o Gaussian e com a versão CHARGE7 do programa CHARGE são mostrados no Anexo A, nas Tabelas A.1 a A.5.

A análise dos dados das Tabelas A.1 a A.5 mostra que o aumento no conjunto de bases utilizado nos cálculos (ex: 6-31G \rightarrow 6-311++G(d,p)) forneceu melhores resultados apenas para o método B3LYP. Isto demonstra que nem sempre um número maior de funções de bases implica em uma melhora nos resultados. Para os derivados de selênio, nos cálculos com o método B3LYP, o aumento de funções de valência (6-31 \rightarrow 6-311) é extremamente importante causando uma grande melhora nos resultados. Isto ocorre, devido à nuvem eletrônica do átomo de selênio ser mais polarizável que a dos átomos de enxofre e de oxigênio, necessitando de um número maior de funções e consequentemente sendo melhor descrita por uma função de valência mais aprimorada.

Para auxiliar a análise dos resultados foram construídos gráficos (Figura 2.4) com os melhores conjuntos de dados de deslocamentos químicos de ^1H , obtidos para os diferentes métodos, contra os dados experimentais. Os deslocamentos químicos calculados são referentes aos métodos HF/6-21G, B3LYP/6-311++G(d,p) e ao CHARGE8 (versão já parametrizada para esta classe de compostos).

Pode-se notar que, de um modo geral, os valores de deslocamento químico obtidos com o método HF mostram-se desblindados em relação ao experimental, ao contrário do método B3LYP que produz hidrogênios mais blindados que os respectivos valores experimentais. Apesar deste fato, ambos os métodos apresentaram valores próximos ao experimental, sendo que o método HF forneceu os melhores resultados em termos de r.m.s. No entanto, um problema observado com este método, é que o mesmo não prediz a ordem correta dos deslocamentos químicos de alguns hidrogênios, tais como H-1, H-3x, H-3n, H-4, H-7a e H-7s, fato este já observado em outros estudos.³⁹ Desse modo, o método B3LYP é o mais indicado para auxiliar na interpretação de um espectro, pois este prevê corretamente a tendência geral dos hidrogênios que estão sob efeito dos substituintes.

Tabela 2.11. Deslocamentos químicos de ^1H (ppm) observados em CDCl_3 e calculados no vácuo para norcânforas 3-substituídas.

Substituinte		H-1	H-3 _{n,x}	H-4	H-5 _x	H-5 _n	H-6 _x	H-6 _n	H-7 _s	H-7 _a	CH ₃	r.m.s
OH <i>exo</i>	CDCl ₃	2,60	3,52	2,56	1,81	1,42	1,83	1,50	2,17	1,57	-	-
	CHARGE ^a	2,70	3,55	2,50	1,92	1,48	1,88	1,79	2,08	1,62		0,12
	GIAO ^b	2,29	3,40	2,42	1,77	1,30	1,74	1,41	2,14	1,41		0,14
SMe <i>exo</i>	CDCl ₃	2,67	2,72	2,53	1,88	1,50	1,86	1,55	2,20	1,48	2,25	-
	CHARGE	2,74	2,95	2,92	1,89	1,40	1,82	1,62	2,29	1,59	2,12	0,16
	GIAO	2,41	2,26	2,28	1,82	1,37	1,73	1,42	2,24	1,42	2,22	0,21
SeMe <i>exo</i>	CDCl ₃	2,68	3,02	2,57	1,88	1,48	1,82	1,56	2,18	1,50	2,17	-
	CHARGE	2,74	3,08	2,58	1,87	1,41	1,80	1,61	2,04	1,59	2,24	0,07
	GIAO	2,47	2,51	2,29	1,85	1,39	1,73	1,44	2,21	1,26	2,11	0,22
SMe <i>endo</i>	CDCl ₃	2,68	3,20	2,76	1,63	1,95	1,86	1,52	1,77	1,71	2,22	-
	CHARGE	2,66	3,66	2,97	1,74	2,05	1,80	1,74	1,82	1,71	2,13	0,12
	GIAO	2,34	2,65	2,53	1,52	1,95	1,78	1,65	1,55	1,51	2,29	0,23
SeMe <i>endo</i>	CDCl ₃	2,69	3,47	2,74	1,53	1,90	1,85	1,68	1,82	1,76	2,13	-
	CHARGE	2,73	3,41	2,94	1,75	1,95	1,78	1,74	1,85	1,74	2,05	0,11
	GIAO	2,37	2,94	2,53	1,55	1,80	1,77	1,67	1,60	1,55	2,15	0,22

^a calculado com a versão parametrizada, CHARGE8^b calculado em B3LYP/6-311++G(d,p)

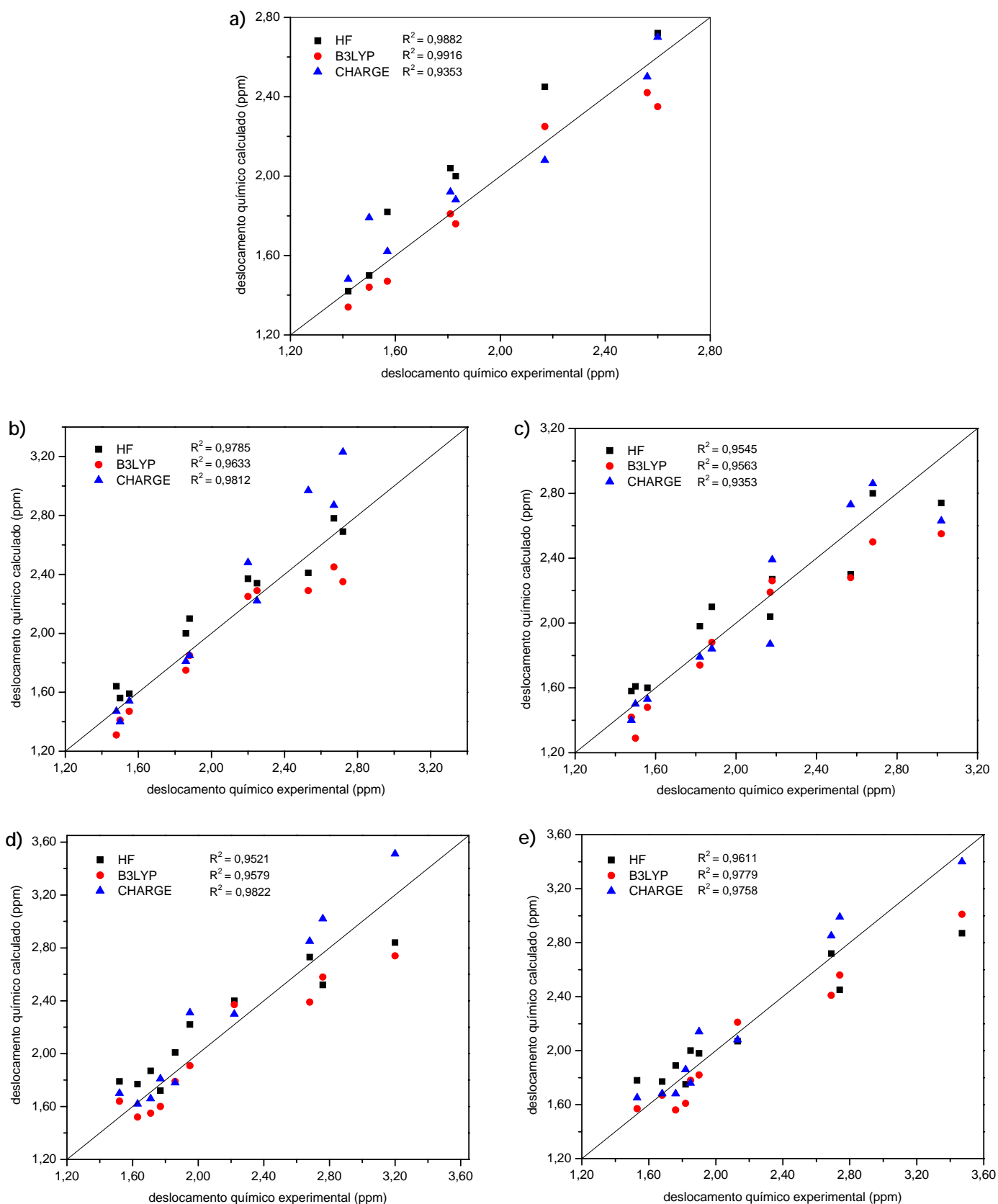


Figura 2.4. Melhor conjunto de dados de deslocamentos químicos de ^1H obtidos para os diferentes métodos vs dados experimentais:

- a) 3-*exo*-hidroxinorcânfora; b) 3-*exo*-metiotionorcânfora; c) 3-*exo*-metioselenonorcânfora;
 d) 3-*endo*-metiotionorcânfora e e) 3-*endo*-metioselenonorcânfora.

Há uma ótima concordância entre os dados experimentais e os dados obtidos por ambas as versões do programa CHARGE, sendo que uma grande melhora na previsão é notada para a versão CHARGE8, que foi parametrizada para cetonas α -substituídas. A grande maioria dos deslocamentos apresentou desvios abaixo de 0,1 ppm, conforme pode ser visto na Tabela 2.11 e nos gráficos, onde o coeficiente de correlação foi o menor para a maioria dos casos. Somente em alguns casos, como exemplo para os hidrogênios 3-*endo* e 3-*exo* nos derivados SMe, os desvios foram maiores que 0,2 ppm. Nesta situação pode-se afirmar que o programa ainda não interpreta de maneira eficiente o efeito de dois grupos funcionais muito próximos, uma vez que os valores de deslocamento químico calculado são superestimados em relação ao experimental.

Os resultados obtidos pelos métodos *ab initio* e *semi-empírico* foram satisfatórios, sendo que ambos podem ser utilizados para esta classe de compostos, pois para propósitos práticos, tais como para auxiliar na interpretação de um espectro ou prevê-lo, uma absoluta concordância entre os deslocamentos químicos calculados e experimentais tem importância secundária. É essencial, contudo, que detalhes dos padrões espectrais, como a sequência correta dos deslocamentos químicos seja determinada, que compostos similares possam ser distinguidos ou que tendências sistemáticas de uma família de compostos sejam corretamente reproduzidas.

No entanto, assim como observado em trabalhos anteriores,²⁰ a qualidade dos resultados obtidos através dos cálculos de deslocamento químico de ^1H pelo método GIAO, é extremamente dependente do nível de teoria utilizado. Dessa forma, dependendo da acuracidade desejada dos cálculos é importante realizar a otimização do nível de teoria. Esta otimização, por exemplo, para uma determinada classe de compostos, pode ser realizada pelo aumento sistemático do conjunto de bases e do método, até o ponto em que este aumento não forneça melhores resultados ou através da técnica de planejamento fatorial.⁴⁰

Devemos considerar que os cálculos executados com o programa CHARGE levam segundos para serem processados o que favorece sua aplicabilidade em relação ao programa Gaussian, onde o tempo de máquina pode variar entre 1 a 5 horas, de acordo com o nível de teoria utilizado.

2.5 CONCLUSÕES

Os objetivos propostos foram atingidos satisfatoriamente, uma vez que foram sintetizados, isolados e caracterizados os compostos 3-*exo*-hidroxinorcânfora, 3-*exo*-metiltionorcânfora, 3-*exo*-metilselenonorcânfora, 3-*endo*-metiltionorcânfora e 3-*endo*-metilselenonorcânfora, sendo apenas o primeiro conhecido na literatura. Todos os sinais de RMN de ^1H e ^{13}C foram atribuídos. Os deslocamentos químicos de ^1H observados foram comparados aos calculados pelos programas Gaussian e CHARGE, a fim de se testar a aplicabilidade dos métodos *ab initio* e *semi-empíricos* respectivamente. Estes dados foram compilados em um artigo publicado no *Journal of Physical Organic Chemistry*.⁴¹

Para o programa Gaussian 03 foram utilizadas várias combinações de métodos e conjunto de bases nos cálculos, sendo que os resultados mais próximos dos valores experimentais foram obtidos com HF/6-31G e B3LYP/6-311++G(d,p). Notou-se que o método HF não reproduz corretamente a sequência de deslocamentos químicos de alguns hidrogênios dos compostos. Desse modo, o método B3LYP é mais indicado para auxiliar na interpretação de um espectro, pois este prevê corretamente a tendência geral dos hidrogênios que estão sob efeito dos substituintes.

Os deslocamentos químicos obtidos com o programa CHARGE7 foram concordantes com o experimental, porém os hidrogênios localizados nas proximidades dos dois grupos funcionais apresentaram maiores desvios. Esta versão foi parametrizada e após correção na rotina de efeitos estéricos o programa CHARGE8 forneceu resultados extremamente satisfatórios.

Os resultados obtidos neste trabalho nos levam a acreditar que o programa CHARGE, é uma ferramenta bastante útil e prática para previsão de deslocamentos químicos de hidrogênio de várias classes de compostos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jackman, L. M.; Sternhell, S. *Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry*, 2nd ed.; Pergamon: Braunschweig, 1959.
 2. Abraham, R. J.; Mobli, M.; Smith, R. J. *Mag. Reson. Chem.* 2003, 41, 26.
 3. ApSimon, J. W.; Demarco, P. V.; Mathieson, D. W.; Croug, W. G.; Karim, A.; Saunders, L.; Whalley, W. B. *Tetrahedron* 1970, 26, 119.
 4. Homer, J.; Callaghan, D. *J. Chem. Soc. A* 1968, 439.
 5. Toyne, K. J. *Tetrahedron* 1973, 29, 3889.
 6. Schneider, H. J.; Buchheit, U.; Becker, N.; Shimidt, G.; Siehl, U. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 7027.
 7. Abraham, R. J.; Ainger, N. J. *J. Chem. Soc. Perk. Trans. 2* 1999, 441.
 8. Olivato, P. R.; Rittner, R. *Rev. Heteroatom Chem.* 1996, 15, 115.
 9. Marshall, T. W.; Walter, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 6358.
 10. Abraham, J. R.; Fisher, J. *Magn. Reson. Chem.* 1985, 23, 856.
 11. Abraham, J. R.; Barlow, A. P.; Rowan, A. E. *Magn. Reson. Chem.* 1989, 27, 1074.
 12. Gruntzer, J. B.; Jautelat, M.; Dence, J. B.; Smith, R. A.; Roberts, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92, 7107.
 13. Abraham, J. R. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Chem.* 1999, 35, 85.
 14. Kaiser, C. R.; Rittner, R.; Basso, E. A. *Mag. Reson. Chem.* 1994, 32, 503.
 15. Kaiser, C. R.; Rittner, R.; Basso, E. A. *Magn. Reson. Chem.* 1997, 35, 609.
 16. Yoneda, J. D.; Seidl, P. R.; Leal, K. Z.; Campos, M. G.; Rittner, R. *J. Mol. Struct. (Theochem)* 2006, 767, 29.
 17. Keith, T. A.; Bader, R. F. W. *Chem. Phys. Lett.* 1993, 210, 223.
 18. Helgaker, T.; Jaszunski, M.; Ruud, K. *Chem. Rev.* 1999, 99, 293.
 19. Pulay, P.; Hinton, J. F. *Encyclopedia of Nuclear Magnetic Resonance*; Wiley: New York, 1995.
 20. Lampert, H.; Mikenda, W.; Karpfen, A.; Kählig, H. *J. Phys. Chem. A*, 1997, 101, 9610.
 21. Wiitala, K. W.; Al-Rashid, Z. F.; Dvornikovs, V. *J. Phys. Org. Chem.* 2007, 20, 345.
 22. Colombo, D.; Ferraboshi, P.; Ronchetti, F.; Toma, L. *Magn. Reson. Chem.* 2002, 40, 581.
-

-
23. Alkorta, I. *Struct. Chem.* 2003, 14, 377.
 24. Abraham, R. J.; L., G.; Warne, M. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2* 1998.
 25. Abraham, R. J.; Bardsley, B.; Mobli, M.; Smith, R. J. *Mag. Reson. Chem.* 2005, 43, 3.
 26. Abraham, R. J.; Byrne, J. J.; Griffiths, L.; Perez, M. *Mag. Reson. Chem.* 2006, 44, 491.
 27. Abraham, J. R.; Ainger, N. J. *J. Chem. Soc. Perk. Trans. 2* 1999, 441.
 28. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R. *Purification of Laboratory Chemicals*; Pergamond Press: Oxford, 1983.
 29. Schneider, J. H.; Hoppen, V. *Tetrahedron Lett.* 1974, 7, 579.
 30. House, H. O.; Czuka, L. J.; Gall, M.; Olmstead, H. D. *J. Org. Chem.* 1969, 34, 2324.
 31. Jauch, J. *Tetrahedron* 1994, 50, 12903.
 32. Scholz, D. *Syntesis*, 1983, 944.
 33. Liotta, D.; Zima, G.; Barnum, C.; Saindane, M. *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 3643.
 34. Kaiser, C. R. *Estudos de RMN de ¹H e de ¹³C de Derivados da 1,7,7-trimetil[2.2.1]bicycloheptano-2-ona 3-substituída*. Tese de Doutorado; Unicamp: Campinas, 1992.
 35. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Jr, J. A. M.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; G. Liu; Liashenko; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. *GAUSSIAN 03W (Revision 8.02)*; Gaussian, Inc.: Pittsburgh PA, 2003.
 36. NMRPredict; <http://www.modgrah.co.uk>, Modgraph Consultants Ltd. 1, Oakland View, OaklandsWelwyn, Herts, AL6, ORJ, UK.
 37. Creary, X.; Rollin, A. J. *J. Org. Chem.* 1977, 26, 4226.
 38. Rittner, R. *Ressonância Magnética Nuclear de Cetonas - Monossobstituídas*. Tese de Livre Docência; Unicamp, 1983.
 39. Koch, R.; Wiedel, B.; Wentrup, C. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 2* 1997, 1851.
 40. Gauze, G. F.; Pontes, R. M.; Basso, E. A. *J. Mol. Struct. (Theochem)* 2004, 712, 91.
 41. Gauze, G. F.; Basso, E. A.; Campos, M. G.; Rittner, R.; Abraham, J. R. *J. Phys. Org. Chem.* 2006, 19, 376.
-

Capítulo III

Ditianos

CAPÍTULO III. DITIANOS

3.1 INTRODUÇÃO

O conceito de hiperconjugação foi introduzido há muitos anos atrás por Mulliken¹ e desde então tem sido usado para explicar fenômenos fundamentais, como o efeito atrativo gauche² e o efeito anomérico.^{3,4} No entanto, poucos livros de química orgânica discutem esse conceito com a mesma intensidade e freqüência que as interações estéricas e eletrostáticas, quando explicam a reatividade química ou o comportamento conformacional de moléculas orgânicas.

Atualmente, interações hiperconjugativas têm sido reconhecida como um dos fatores determinantes na estabilidade de uma determinada conformação. Um exemplo disso pode ser visto em três recentes trabalhos publicados em revistas de importante circulação,⁵⁻⁷ os quais investigaram a barreira rotacional para a molécula do etano. Foi verificado que a maior estabilidade da conformação alternada em relação à eclipsada, não se deve as interações estéricas na forma eclipsada como é relatado nos livros textos, mas sim as interações hiperconjugativas presentes na forma alternada. Em um desses trabalhos⁵ o autor menciona a seguinte frase: "*What are the forces that control the twisting and folding of molecules into complex shapes? Don't look for the answers in your organic chemistry textbook.*" Esta frase nos dá uma idéia da importância das interações hiperconjugativas na determinação da estabilidade conformacional.

A magnitude das interações hiperconjugativas depende: (a) da habilidade de doação eletrônica dos orbitais ocupados (ligantes ou não-ligantes); (b) da habilidade de recepção eletrônica dos orbitais antiligantes; (c) da diferença de energia entre os orbitais ocupados e vazios; (d) da força da sobreposição entre os orbitais doadores e receptores e (e) da hibridização do par de elétrons livre no caso do orbital não-ligante. Estas interações delocalizantes refletem a diferença entre uma estrutura de Lewis idealizada e a molécula real, afetando a distribuição de densidade eletrônica,⁸ energias do orbital molecular, frequências de IV⁹ e parâmetros de RMN.¹⁰⁻¹² Como mencionado acima, estas interações influenciam no equilíbrio conformacional,¹³ modificam reatividade¹⁴⁻¹⁶ e determinam seletividade.¹⁷

Sabe-se que as interações hiperconjugativas também podem afetar a constante de acoplamento, por exemplo, a influência da orientação dos pares de elétrons não ligantes no acoplamento $^1J_{CH}$, que é conhecida a mais de 40 anos¹⁸ e que desde então tem sido avaliada em diversos trabalhos.¹⁹⁻²³

Dois estudos realizados por Juaristi e colaboradores^{24,25} em 1,3-ditanos e 1,3-dioxanos confirmaram as observações feitas por Perlin e Casu,²⁶ de que as constantes de acoplamento $^1J_{CH}$ são muito sensíveis a orientação entre o par de elétrons do átomo de enxofre e de oxigênio e a ligação C-H adjacente, pois são observados dois valores para o acoplamento $^1J_{CH}$, um para o H na posição *axial* e outro para o H na *equatorial* (Figura 3.1). O acoplamento experimental $^1J_{C_2H_{ax}}=154,2$ Hz é maior do que o $^1J_{C_2H_{eq}}=146,2$ Hz para o 1,3-ditiano, enquanto que para o 1,3-dioxano um comportamento inverso foi observado, o acoplamento $^1J_{C_2H_{ax}}=158,6$ Hz é menor do que o $^1J_{C_2H_{eq}}=167,5$ Hz.

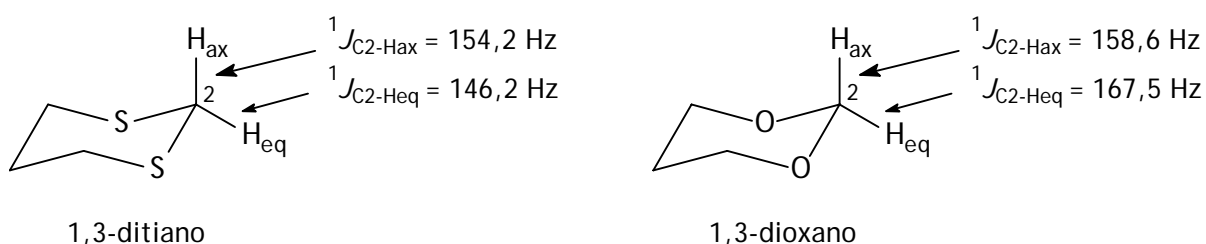


Figura 3.1. Estruturas e constantes de acoplamento $^1J_{CH}$ do 1,3-ditiano e 1,3-dioxano.

Os autores explicaram este comportamento através das diferentes interações de orbitais nos dois sistemas o que leva a uma maior ou menor densidade eletrônica sobre a ligação C_2-H_{ax} ou C_2-H_{eq} ^{24,25} e conseqüentemente a um maior ou menor acoplamento. Estudos posteriores^{15,16} utilizando cálculos de NBO, mostraram que os dois sistemas apresentam interações entre os orbitais $\sigma_{C-X} \rightarrow \sigma^*_{C_2H}$ e entre os orbitais $n_X \rightarrow \sigma^*_{C_2H}$, sendo que a importância dessas interações depende do sistema molecular. No caso do 1,3-dioxano a interação preferencial é $n_O \rightarrow \sigma^*_{C_2H_{ax}}$, enquanto para o 1,3-ditiano é entre o $\sigma_{C-S} \rightarrow \sigma^*_{C_2H_{eq}}$. Recentemente, estudos mostraram que o acoplamento geminal ($^2J_{HH}$)¹⁰⁻¹² também é sensível aos efeitos estereoeletrônicos e portanto pode ser utilizado como ferramenta para o estudo da influência dos pares de elétrons do heteroátomo no acoplamento.

3.1.1 Análise Conformacional

É bem conhecido que as propriedades observadas de um sistema em equilíbrio conformacional, correspondem a média ponderada dos conformêros individuais, caso a escala de tempo de observação do experimento seja superior a escala de interconversão dos conformêros.²⁷

Diversas ferramentas podem ser utilizadas em análise conformacional,²⁸ como a espectroscopia de RMN, infravermelho, microondas e fotoeletrônica, cada uma com suas peculiaridades, vantagens e desvantagens. Além disso, a aplicação de cálculos teóricos tem se tornado imprescindível na complementariedade dos resultados espectroscópicos, podendo prever geometrias, interações e preferências conformacionais de maneira cada vez mais exata.

A análise conformacional em sistemas de anéis contendo o átomo de enxofre continua atraindo atenção, não somente por estes heterocíclis apresentarem um interessante contraste aos sistemas carbocíclicos, mas também devido à extensiva ocorrência desses heterocíclis de enxofre na natureza, além de seu enorme potencial sintético. A bem estabelecida preferência da maior parte dos substituintes ocuparem a posição equatorial em um anel cicloexânico,²⁹ é ocasionalmente reversa em heterocíclis substituídos. O exemplo mais conhecido é o efeito anomérico,³⁰ um efeito estereoeletrônico que descreve a tendência de um substituinte eletronegativo adjacente a um heteroátomo em um anel cicloexânico, assumir preferencialmente a posição axial.

Poucos anos depois deste efeito conformacional ter sido descoberto, Johnson e Martin^{31,32} mostraram que o grupo sulfóxido (S=O) também adota um arranjo axial na molécula de tiano-1-óxido (Figura 3.2a). Em 1975, Khan e col.³³ estudando a preferência conformacional do grupo sulfóxido na presença de outro grupo sulfóxido ou sulfito na posição 3 (Figura 3.2b), observaram que a preferência pela posição axial não ocorria nestes sistemas.

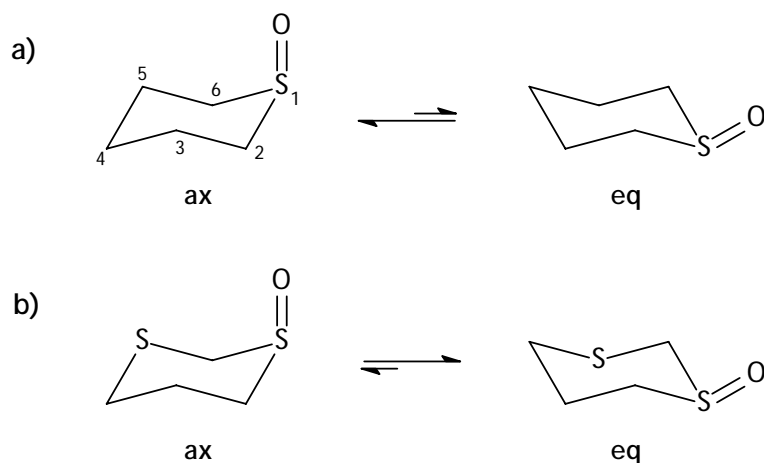


Figura 3.2. Equilíbrio conformacional para (a) tiano-1-óxido e (b) 1,3-ditiano-1-óxido.

Juaristi e Guzmán³⁴ determinaram a preferência conformacional de 1,3-ditiano-1-óxido e 1,4-ditiano-1-óxido por ressonância magnética nuclear e concluíram que o grupo sulfóxido prefere em 84% a posição equatorial (Figura 3.2b) no 1,3 ditiano-1-óxido enquanto que o confômero axial domina o equilíbrio conformacional do 1,4-ditiano-1-óxido. Além desses trabalhos, outros estudos conformacionais de ditianos substituídos³⁵ e ditianos-S-óxidos^{36,37} foram realizados, no entanto, em nenhum deles foram determinados os fatores que governam o comportamento conformacional nestes heterociclos por procedimentos teóricos.

3.1.2 Efeito Perlin

Em 1957, F. Bohlmann fez a importante observação que as ligações C-H antiperiplanar (app) a um par de elétrons livre de um nitrogênio vicinal em aminas conformacionalmente definidas, apresentam freqüências características de estiramento no infravermelho (agora conhecida como “bandas de Bohlmann”).³⁸ Estudos computacionais subsequentes com a metilamina indicaram que a ligação C-H_{app} é realmente maior e mais fraca que as ligações C-H_{gauche},^{39,40} e esta observação tem sido interpretada como sendo conseqüência da interação hiperconjugativa $n_N \rightarrow \sigma^*_{C-H_{app}}$ (Figura 3.3).

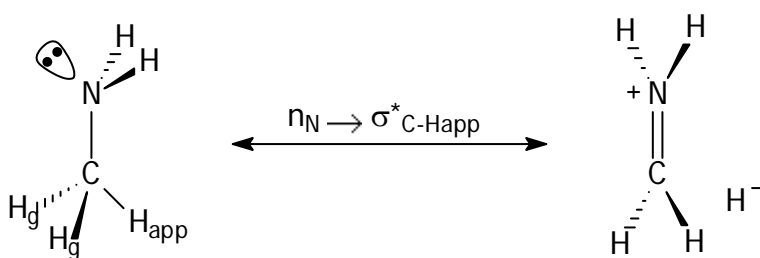


Figura 3.3. Interação hiperconjugativa $n_N \rightarrow \sigma^*_{C-H_{app}}$ para a metilamina

Neste sentido, Perlin e Casu²⁶ observaram que a magnitude da constante de acoplamento $^1J_{CH}$ para uma ligação C-H axial, adjacente a um oxigênio ou nitrogênio em um anel de seis membros, é menor por 8-18 Hz em relação a $^1J_{CH}$ na ligação equatorial correspondente, $^1J_{C-Heq} > ^1J_{C-Hax}$ (Figura 3.4a). Este fato tem sido denominado de efeito Perlin “normal” (EPN) que é definido pela equação, $\Delta^1J_{C-H} = ^1J_{C-Heq} - ^1J_{C-Hax} > 0$, e é usualmente interpretado em termos de uma interação $n_X \rightarrow \sigma^*_{C-Hax}$ ($X = O$ e N) entre o par

de elétrons livre do oxigênio ou nitrogênio e a ligação axial (antiperiplanar) adjacente C-H_{ax},^{41,42} (Figura 3.4b) a qual é conseqüentemente enfraquecida resultando em uma diminuição na constante de acoplamento. Em contraste a esta situação, compostos análogos contendo enxofre, tais como 1,3-ditianos, têm apresentado⁴³ comportamento oposto: $^1J_{C-Heq} < ^1J_{C-Hax}$ (Figura 3.4c), que agora representa um efeito Perlin "reverso" (EPR) que é definido como, $\Delta^1J_{CH} = ^1J_{C-Heq} - ^1J_{C-Hax} < 0$. Esta inversão na magnitude relativa das constantes de acoplamento em 1,3-ditianos foi explicada por Wolfe et al.^{44,45} como resultado da interação dominante $\sigma_{C-S} \rightarrow \sigma^*_{C-Heq}$, preferível a $n_S \rightarrow \sigma^*_{C-Hax}$ (Figura 3.4d).

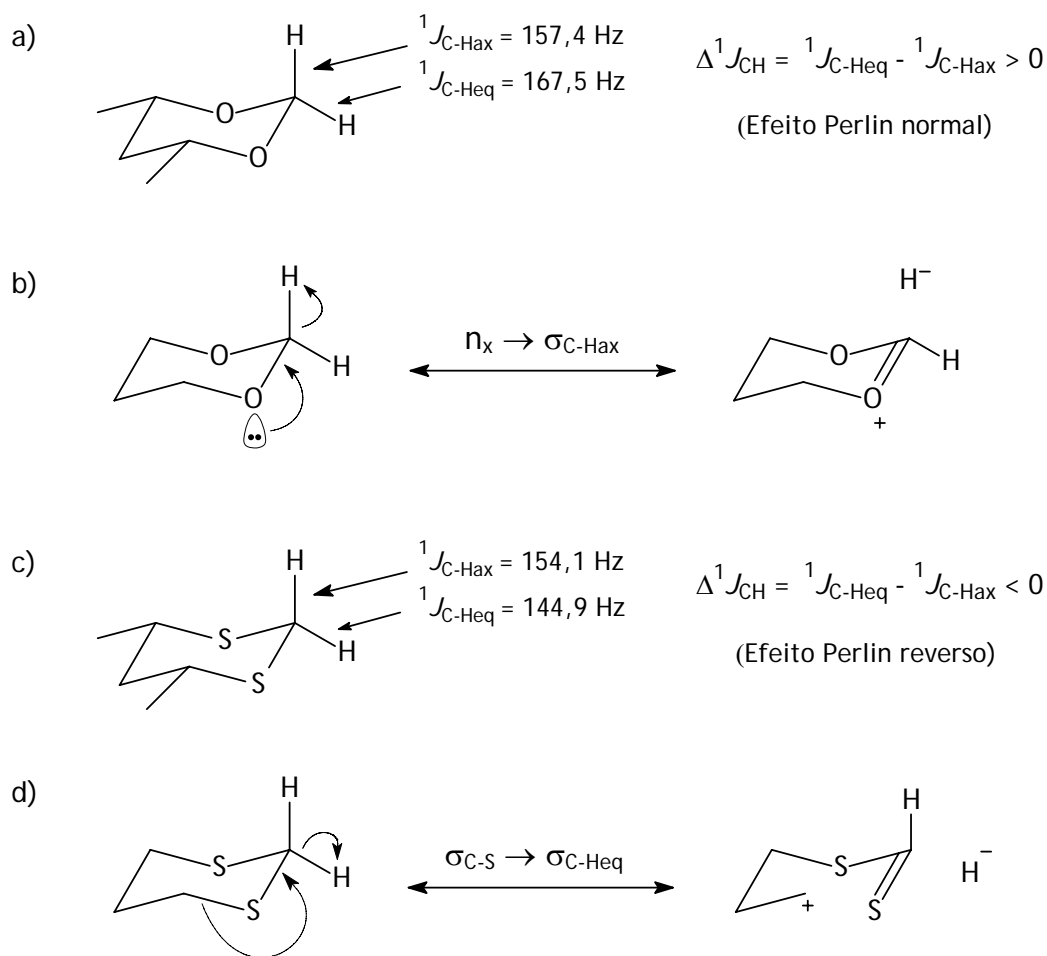


Figura 3.4. Efeito Perlin normal em 1,3-dioxanos (a,b) e efeito Perlin reverso em 1,3-ditianos (c,d).

Alguns trabalhos também têm investigado o efeito Perlin em sulfóxidos e sulfonas cíclicas.^{46,47} Sabe-se que o orbital σ_{C-SO_2} da sulfona não é um doador tão efetivo quanto o orbital σ_{C-S} do ditiano e que uma interação hiperconjugativa do tipo $\sigma_{C-Hax} \rightarrow \sigma^*_{S=O}$ deveria ocasionar um efeito Perlin normal (Figura 3.5).

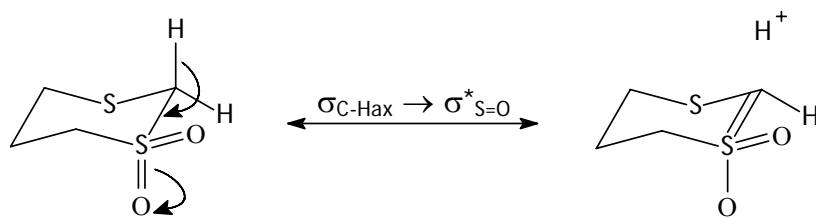


Figura 3.5. Interação estereoeletrônica dominante em sulfonas.

Um efeito Perlin normal foi observado em 1,4-tiasilanos oxidados (Fig. 3.6a e 3.6b)⁴⁶ a partir de dados experimentais das constantes de acoplamento $^1J_{C6-H}$ e também em tiano-1,1-dioxido e 1,3-ditiano-1,1-dioxido (Fig. 3.6c e 3.6d respectivamente)⁴⁷ utilizando cálculos teóricos de $^1J_{CH}$. Este resultado foi atribuído a interação hiperconjugativa dominante $\sigma_{C-Hax} \rightarrow \sigma^*_{S=O}$ que enfraquece a ligação C-H axial e diminui o acoplamento.

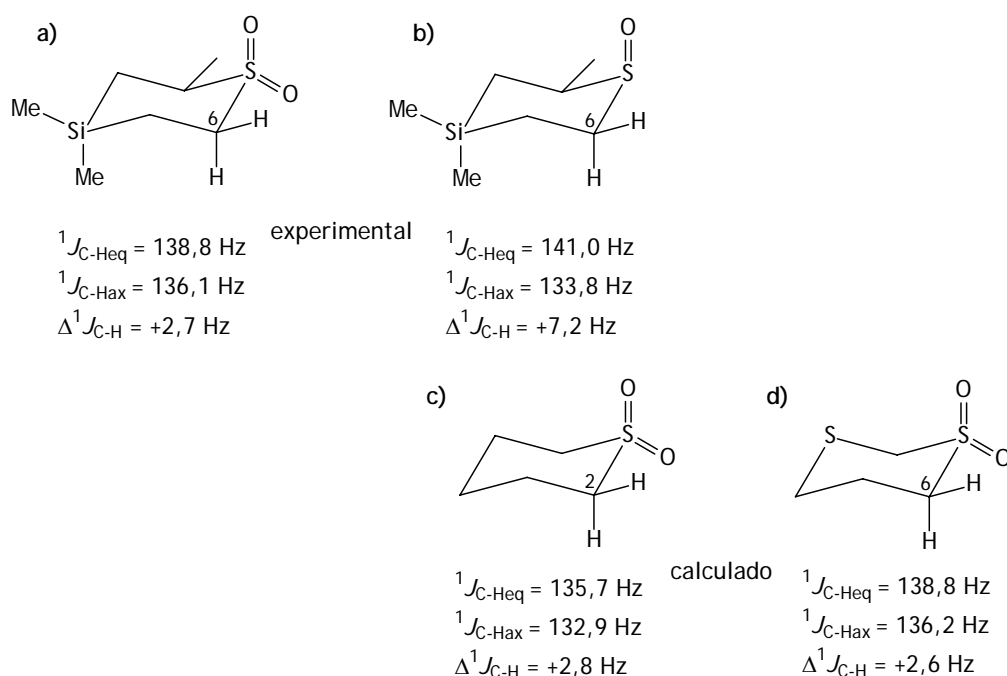


Figura 3.6. Efeito Perlin normal em sulfóxidos e sulfonas com uma ligação S=O axial ($\Delta^1J_{C-H} = ^1J_{C-Heq} - ^1J_{C-Hax}$).

3.1.3 Efeitos Hiperconjugativos sobre a Constante de Acoplamento Spin-Spin $^1J_{CH}$

Como vimos na seção 1.3.2, a constante de acoplamento indireta spin-spin é composta por quatro termos, como já citados, contato de Fermi (FC), spin-dipolar (SD), diamagnético spin-órbita (DSO) e o paramagnético spin-órbita (PSO).

É conhecido que para o acoplamento $^1J_{C-H}$, o termo contato de Fermi é dominante e segundo a teoria LMO (“Localized Molecular Orbital”)⁴⁸ o acoplamento é dado pela soma de duas contribuições, de acordo com a Equação 3.1.

$$^1J_{C-H} = \mathcal{J}^b - \mathcal{J}^{ob} \quad (3.1)$$

onde \mathcal{J}^b representa a “contribuição da ligação” e \mathcal{J}^{ob} representa a “contribuição de outras ligações”. Para o acoplamento $^1J_{C-H}$, a contribuição \mathcal{J}^b é positiva enquanto a contribuição \mathcal{J}^{ob} é negativa, tendo o primeiro um valor muito maior que o segundo.

As interações eletrônicas que afetam o termo \mathcal{J}^b (Figura 3.7) são: (A) interações hiperconjugativas que doam densidade eletrônica para o orbital antiligante σ^*_{C-H} , onde a ligação C-H contém os núcleos acoplados; (B) interações hiperconjugativas que retiram densidade eletrônica do orbital ligante σ_{C-H} que contém os núcleos acoplados. Por outro lado, interações que afetam a contribuição \mathcal{J}^{ob} são: (C) interações hiperconjugativas a partir de qualquer um dos orbitais ligantes (σ_{C-X} , σ_{C-Y} , σ_{C-Z}) que correspondem a “outras ligações” (i.e., ligações envolvendo somente o núcleo acoplado de carbono, mas que não contém o hidrogênio acoplado). É importante ressaltar que, pela teoria PMO, os orbitais antiligantes das “outras ligações” não afetam o termo \mathcal{J}^{ob} , pois possuem uma alta energia o que impossibilita a interação.

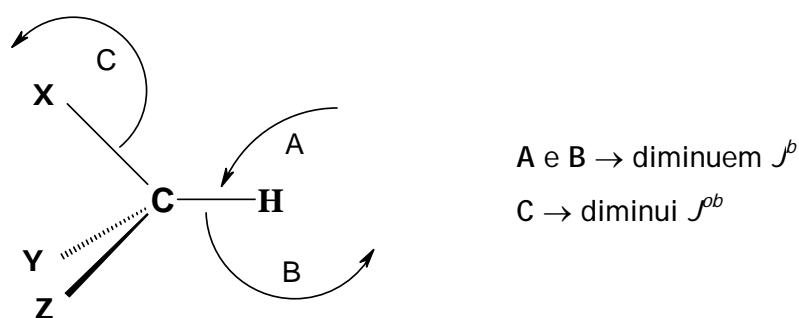


Figura 3.7. Representação esquemática das contribuições \mathcal{J}^b e \mathcal{J}^{ob}

As considerações acima são úteis para estudar um conjunto de compostos modelo e foram utilizadas recentemente em uma análise qualitativa/semi-quantitativa da influência das interações hiperconjugativas sobre a constante de acoplamento $^1J_{C-H}$.⁴⁹

3.2 OBJETIVOS

Os objetivos da segunda parte deste trabalho são investigar a influência das oxidações dos átomos de enxofre nas constantes de acoplamento $^2J_{HH}$ e $^1J_{CH}$ e avaliar quais interações de orbitais estão presentes neste sistema. Dessa forma, selecionamos uma série de sulfóxidos e sulfonas de 1,3 e 1,4-ditianos que serão objetos deste estudo, conforme demonstrado na Figura 3.8. Como parte deste estudo, e igualmente relevante para nossas conclusões, também devemos determinar os fatores que governam o equilíbrio conformacional desses compostos.

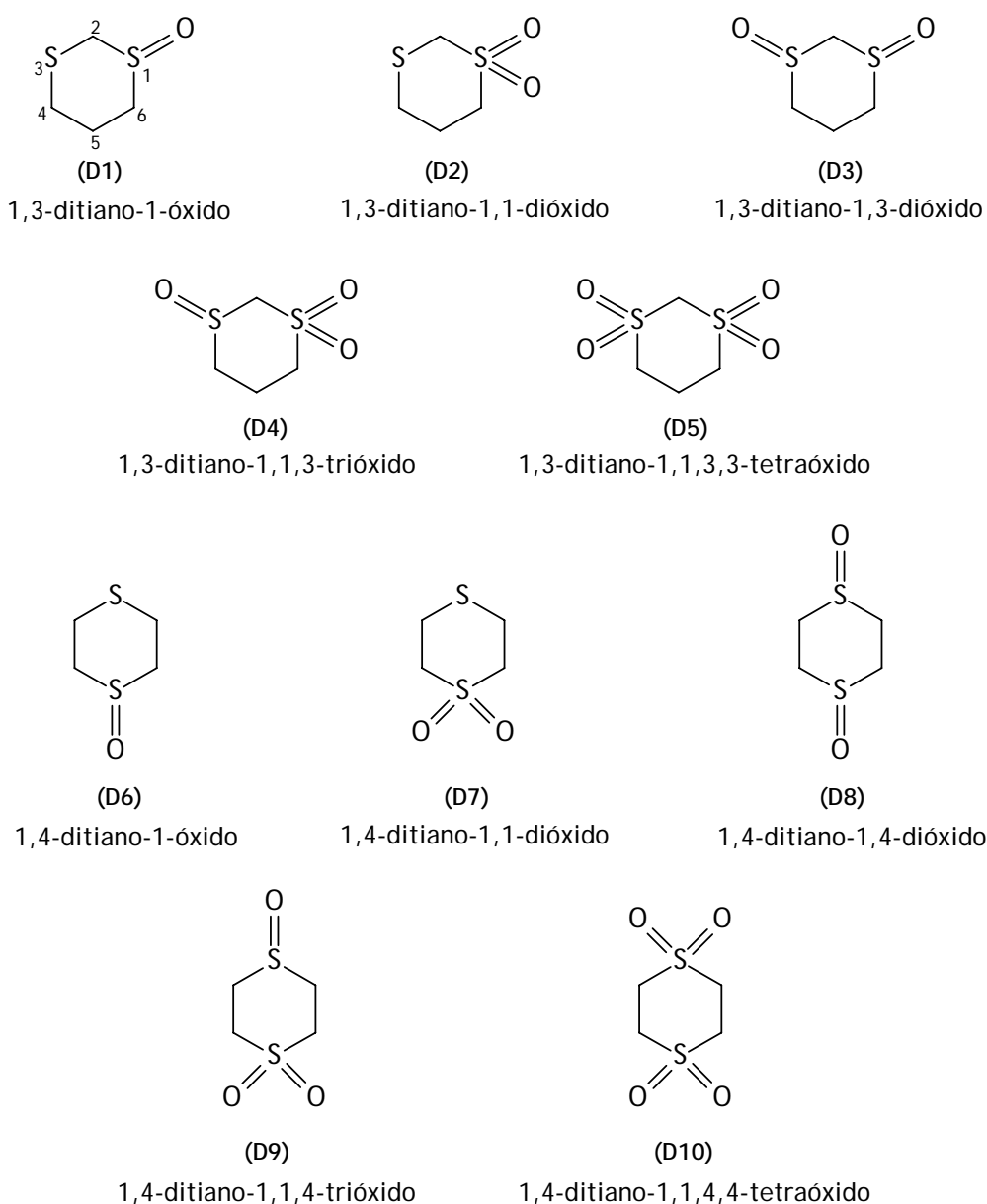


Figura 3.8. Compostos estudados.

3.3 PARTE EXPERIMENTAL

3.3.1 Preparação e purificação dos compostos

- **Ácido *m*-cloroperbenzóico (*m*-CPBA)**

Obtido comercialmente e purificado de acordo com o procedimento descrito no Capítulo II, seção 2.2.1.

- **1,3-ditiano-1-óxido (D1) e 1,4-ditiano-1-óxido (D6)⁵⁰**

Em um balão de três bocas de 125 mL, equipado com funil de adição e agitador magnético, contendo uma solução resfriada a 20°C de ditiano (500 mg, 4,17 mmol) em 30 mL de metanol foi adicionado uma 10 mL de solução aquosa de metaperiodato de sódio (0,92 g, 4,30 mmol) a uma taxa de adição (aprox. 30 min) para manter a temperatura ao redor de 20°C. Após o término da adição, manteve-se a agitação e o resfriamento por mais 30 min. A mistura reacional foi então filtrada para remover o iodato de sódio formado e a solução resultante evaporada em rotaevaporador. O concentrado de aspecto leitoso foi diluído em 50 mL de água, extraído com clorofórmio (3 x 25 mL), seco sob Na₂SO₄, filtrado e evaporado, fornecendo 465 mg (82%) de um sólido branco com p.f 86-87°C (lit.⁵⁰ 87-88°C). Este procedimento também foi utilizado para obtenção do 1,4-ditiano-1-óxido, partindo-se do 1,4-ditiano. Neste caso obtêve-se 338 mg (60%) do sulfóxido cristalino com p.f 125-127°C (lit.⁵¹ 119-122°C).

- **1,3-ditiano-1,1-dióxido (D2) e 1,4-ditiano-1,1-dióxido (D7)⁵²**

Em um balão de três bocas de 50 mL, equipado com funil de adição e agitador magnético, carregado com 200 mg (1,47 mmol) de 1,3-ditiano-1-óxido, 500 mg de sulfato de magnésio e 15 mL de acetona, foi resfriado a -30°C com banho de N_{2(liq)}/etanol. A esta solução foi adicionado vagarosamente 155,7 mg de permanganato de potássio dissolvidos em 25 mL de acetona. Depois de completada a adição, a mistura reacional foi mantida a

-30°C por mais 90 min e então o banho foi retirado e deixou-se a temperatura subir naturalmente. Um excesso de metabissulfito de sódio (Na₂S₂O₅) foi adicionado e a mistura deixada sob agitação por alguns minutos. A solução foi filtrada e evaporada em evaporador rotatório. O 1,3-ditiano-1,1-dióxido foi recristalizado em diclorometano/éter rendendo 40 mg (18%) de um sólido cristalino puro com p.f. 139-140°C (lit.³³ 139-140°C). Este procedimento também foi utilizado para obtenção do 1,4-ditiano-1,1-dióxido, partindo-se do 1,4-ditiano-1-óxido. Neste caso, o produto foi purificado por cromatografia em coluna flash (4:1 diclorometano/acetato de etila), obtendo-se 99 mg (39%) do composto puro com p.f. 184-183°C.

- ***trans*-1,3-ditiano-1,3-dióxido (D3t) e 1,3-ditiano-1,1,3-trióxido (D4)**⁵³

Em um balão de 125 mL, equipado com agitador magnético, foi suspenso 1,3-ditiano (2,0 g, 16,7 mmol) em 50 mL de metanol e 5 mL de água. Em seguida adicionou-se metaperiodato de sódio (9,2 g, 43,1 mmol) e a suspensão foi deixada sob agitação a temperatura ambiente por 96 h. Decorrido este tempo foi adicionado sulfeto de dimetila (1,2 mL, 16,7 mmol) mantendo-se a agitação por mais 30 min. Os solventes foram evaporados sob pressão reduzida. O sólido branco resultante foi filtrado através de uma pequena camada de sílica gel com acetona/etanol (5:1) como eluente, rendendo 1,7 g da mistura de isômeros *cis* e *trans* juntamente com o reagente de partida. Esta mistura foi separada por cromatografia em coluna flash usando acetona como eluente. Foram obtidos 287 mg (11%) do 1,3-ditiano-1,1,3-trióxido com p.f. 197-198°C, sendo o isômero *trans* posteriormente eluído com metanol, obtendo-se 500 mg (20%) do composto puro com p.f. 171-172°C (lit.⁵³ 170-172°C).

- ***cis*-1,3-ditiano-1,3-dióxido (D3c)**⁵⁴

Em um balão de 125 mL, equipado com agitador magnético contendo 1,6 g (11,7 mmol) de 1,3-ditiano-1-óxido (D1) em 50 mL de diclorometano a 0°C, foi adicionado vagarosamente (aprox. 30 min) ácido *m*-cloroperbenzóico 90% (2,1 g, 11,7 mmol) dissolvido em 30 mL de diclorometano. A mistura foi mantida sob agitação por 4 h e então deixada em repouso por 48 h a 0°C. Decorrido este tempo, o solvente foi completamente removido e o sólido lavado com 200 mL de éter etílico. O espectro de RMN de ¹H em DMSO-*d*₆ indicou a presença de uma mistura de *cis* e *trans*-1,3-ditiano-1,3-

dióxido e 1,3-ditiano-1,1,3-trióxido. Após três recristalizações em etanol, o composto *trans* (90 mg) solúvel foi separado dos demais. A mistura dos compostos D3c e D4 foi separada por cromatografia em coluna flash usando clorofórmio/metanol (9:1) como eluente, rendendo 82 mg do composto D4 e 44 mg (2,5%) do *cis* dióxido D3c com p.f. 216-217°C (lit.³³ 215-216°C)

- **1,3-ditiano-1,1,3,3-tetraóxido (D5)⁵⁵**

Em um balão de 125 mL, contendo uma solução de 1,3-ditiano (2,0 g, 16,7 mmol) e dióxido de selênio (3,7 g, 33,3 mmol) em 59 mL de metanol foi adicionado vagarosamente e sob agitação, peróxido de hidrogênio 30% (17 mL, 166,7 mmol). Durante a adição do peróxido o sistema foi mantido a 15°C. A mistura permaneceu sob agitação a temperatura ambiente (25°C) por 5 horas. Decorrido este tempo, adicionou-se 70 mL de água a mistura reacional e extraiu-se a fase aquosa com clorofórmio (3 x 50 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e evaporou-se em evaporador rotatório, obtendo-se 70 mg (23%) da sulfona pura com p.f. 256-258°C.

- **1,4-ditiano-1,4-dióxido (D8)⁵²**

Em um balão de três bocas de 50 mL, equipado com funil de adição, agitador magnético e atmosfera de nitrogênio, carregado com uma solução de 300 mg (2,5 mmol) de 1,4-ditiano em 10 mL de clorofórmio mantida a -20°C em banho de N_{2(liq)}/etanol, foi adicionado vagarosamente 1,0 g (5,5 mmol) de ácido *m*-cloroperbenzóico 90% em 8 mL de clorofórmio. A solução foi deixada sob agitação por 1,5 h e então permitida aquecer a 20°C, sendo mantida nesta temperatura por mais 2 h. Decorrido este tempo borbulhou-se amônia anidra na mistura reacional, ocorrendo a formação de um precipitado branco (*m*-clorobenzoato de amônia). A mistura foi então filtrada, tratada uma segunda vez com amônia. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para dar 1,4-ditiano-1,4-dióxido como um sólido branco. O composto foi recristalizado a partir de 90% de etanol/água, rendendo 68,4 mg (27%) de um sólido branco com p.f. 251-252°C (lit.⁵² 261-262°C)

3.3.2 Experimentos de RMN

Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C a temperatura ambiente foram obtidos em um espectrômetro Varian Mercury-Plus operando a 300,06 MHz para ^1H e 75,4 MHz para ^{13}C . A aquisição dos espectros foi realizada utilizando soluções de 10 mg de amostra em 0,7 mL de CDCl_3 ou $\text{DMSO-}d_6$ com a temperatura da probe mantida a 25°C e referência interna o tetrametilsilano (TMS).

Já os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C a baixa temperatura foram obtidos em um equipamento Bruker DPX operando a 300,13 MHz para ^1H e 75,4 MHz para ^{13}C . Para obtenção dos espectros foram preparadas soluções de 10 mg de amostra em 0,7 mL de CD_2Cl_2 com temperatura da probe de -70°C usando o TMS como referência interna. Condições típicas para obtenção dos espectros de ^1H de ^{13}C encontram-se anexados no final deste trabalho (Anexo C, pg 117).

Os mapas de contorno g-HSQC acoplado foram obtidos em um equipamento Bruker Avance II⁺ 300 operando na frequência de 300,25 MHz para ^1H e 75,5 MHz para ^{13}C . Os mapas de contorno foram obtidos selecionando alguns parâmetros na aquisição e no processamento para fornecer a melhor resolução digital possível. Os parâmetros utilizados encontram-se em anexo (Anexo C, pg 127).

3.3.3 Cálculos Teóricos

As conformações mais estáveis (axial e equatorial) de todos os compostos em estudo foram otimizadas aplicando a teoria de perturbação de segunda ordem MP2⁵⁶ empregando o conjunto de bases aug-cc-pVDZ^{57,58} através do programa Gaussian 03.⁵⁹ O conjunto de bases de Dunning, aug-cc-pVDZ, foi escolhido para uma correta descrição dos átomos de oxigênio e enxofre, pois este conjunto de bases inclui funções difusas adicionais (prefixo aug-), que são usadas para levar em conta a natureza relativamente difusa dos pares de elétrons livres. As geometrias otimizadas foram submetidas a cálculos de frequências vibracionais para caracterizá-las como pontos estacionários ou não, e para obtenção da energia de correção do ponto zero.

A estrutura eletrônica dos compostos foi estudada usando análises dos orbitais naturais de ligação (NBO, do inglês "natural bond orbital"). As energias de delocalização foram calculadas em nível HF/aug-cc-pVDZ e B3LYP/aug-cc-pVDZ usando as geometrias

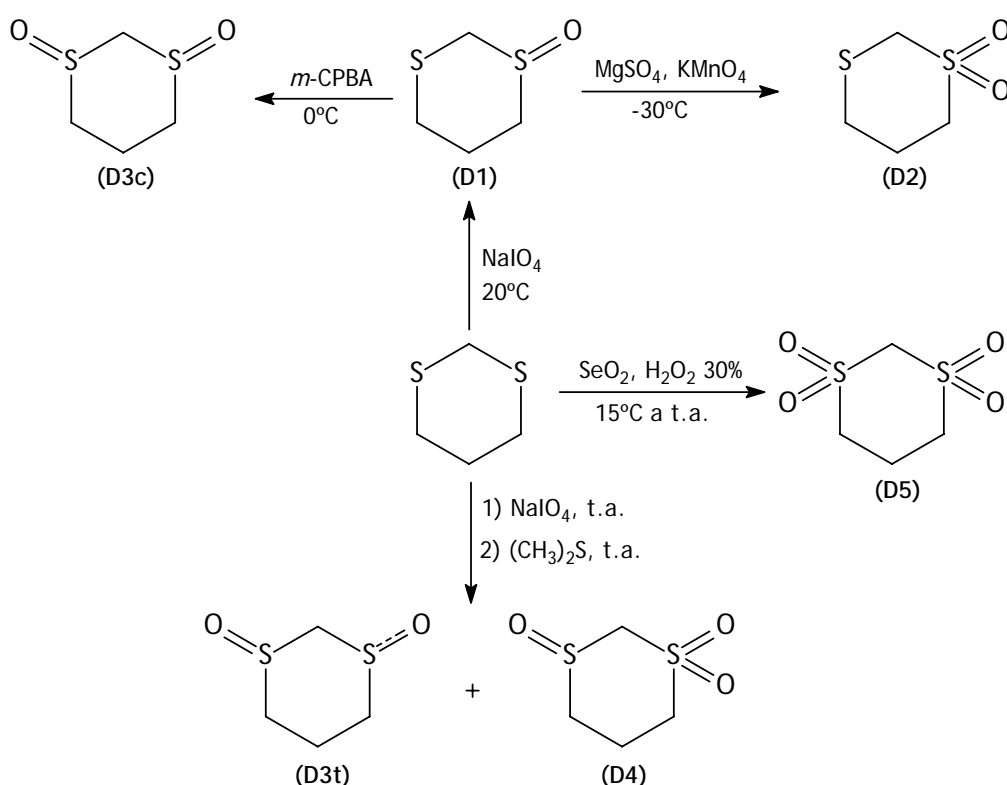
otimizadas. A repulsão estérica foi quantificada pela análise estérica natural, calculada pelo módulo NBO 5.0,⁶⁰ implementado no programa Gamess.⁶¹

As constantes de acoplamento calculadas foram obtidas através do programa Gaussian 03 com diferentes tipos de funcionais B3LYP, B971 e PBEPBE. Nestes cálculos utilizamos bases geminadas, isto é, bases diferentes para os átomos - EPR-III para C e H e cc-pVTZ para O e S. É importante ressaltar que as constantes de acoplamento calculadas em nível B3LYP/EPR-III estão muito próximas dos valores de convergência para o conjunto de bases.⁶²

3.4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.4.1 Obtenção dos compostos

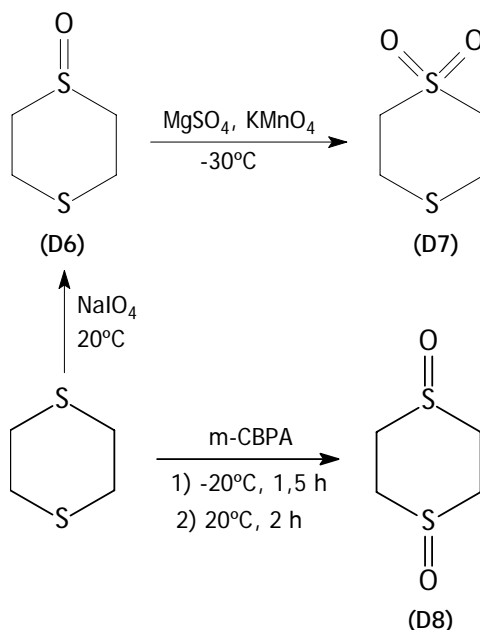
Dentre os dez compostos apresentados na Introdução deste capítulo, apenas **D9** e **D10** não puderam ser obtidos e os oito primeiros foram preparados pela oxidação dos correspondentes sulfetos ou sulfóxidos usando uma variedade de agentes oxidantes, de acordo com os Esquemas 3.1 e 3.2.



Esquema 3.1. Síntese dos sulfóxidos e sulfonas do 1,3-ditiano

Inúmeros métodos têm sido desenvolvidos para transformação de sulfetos em sulfóxidos, utilizando reagentes como ácido nítrico, peróxido de hidrogênio, ácido crômico, perácidos, dióxido de selênio entre outros. Para a síntese dos compostos **D1** e **D6** optou-se pela oxidação do respectivo sulfeto com metaperiodato de sódio. Este reagente possui certas vantagens em relação aos demais agentes oxidantes: a oxidação excessiva é evitada; a reação é realizada em condições brandas; o reagente é facilmente disponível, seguro e de fácil manipulação; são obtidos bons rendimentos.

As sulfonas **D2** e **D7** foram preparadas pela oxidação seletiva dos respectivos sulfóxidos com permanganato de potássio na presença de sulfato de magnésio.



Esquema 3.2. Síntese dos sulfóxidos e sulfonas do 1,4-ditiano

A obtenção e caracterização dos isômeros *cis* e *trans*-1,3-ditiano-1,3-dióxido (**D3c** e **D3t**) e do trióxido **D4** foi a que nos causou mais dificuldades. Segundo a literatura⁵³ os compostos **D3c** e **D3t** poderiam ser preparados pela reação do 1,3-ditiano com metaperiodato de sódio. No entanto, quando realizamos a caracterização dos produtos formados por RMN de ^1H e ^{13}C e GCMS, observamos que os produtos obtidos eram o dióxido **D3t** e o trióxido **D4** (Esquema 3.1). Desse modo, para a preparação de **D3c** foi necessária a utilização de outro procedimento, no qual reagiu-se ácido *m*-cloroperbenzóico com 1,3-ditiano-1-óxido. A reação com perácidos não é seletiva ocorrendo também a formação dos compostos **D3t** e **D4**.

É importante salientar que a oxidação do 1,3-ditiano com *m*-CPBA, e também com diversos outros oxidantes,⁵³ sempre leva a uma preponderância do diastereoisômero *trans*. O mecanismo da oxidação por peróxidos geralmente aceito, envolve o ataque nucleofílico do enxofre ao átomo de oxigênio eletrofílico do peróxido. Para analisar a estereoquímica da reação é necessário considerarmos os dois conformeros do monóxido **D1a** e **D1e** (Fig. 3.9). Em **D1a**, ambos pares de elétrons livres devem ser menos reativos que os pares de elétrons do **D1e**. O par de elétrons axial possui repulsão dipolo-dipolo com o grupo sulfóxido axial e o par de elétrons equatorial pode estar envolvido em uma estabilização anomérica, reduzindo assim sua nucleofilicidade. Considerando **D1e**, novamente o par de elétrons equatorial pode estar envolvido em uma estabilização anomérica reduzindo sua

nucleofilidade e isto leva ao ataque do peróxido ao par de elétrons axial. Estes fatores podem ser responsáveis pela formação preferencial do isômero *trans* D3t.

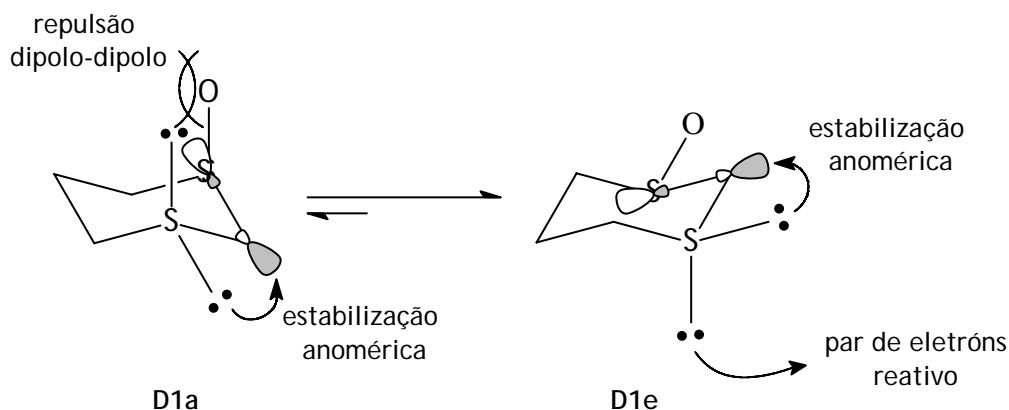


Figura 3.9. Representação das interações envolvidas na estereoquímica da reação.

A sulfona D5 pode ser obtida pela oxidação exaustiva do 1,3-ditiano em solução de metanol com excesso de peróxido de hidrogênio e dióxido de selênio. A proporção molar dos reagentes utilizada foi de 1:2:10 de sulfeto, dióxido de selênio e peróxido, respectivamente. Esse é um método limpo e eficiente para oxidação de sulfetos a sulfonas. Essa mesma metodologia também pode ser utilizada para oxidar sulfetos a sulfóxidos, utilizando uma proporção de 1:1:1 dos reagentes.

Para obtenção dos sulfóxidos e sulfonas da série do 1,4-ditiano (Esquema 3.2), foram adotados procedimentos análogos aos utilizados para a série do 1,3-ditiano, conforme descrito na Seção 3.2. No caso do composto D8, o mesmo agente oxidante (*m*-CPBA) foi utilizado, alterando-se apenas as condições da reação, que neste caso foi realizada a uma temperatura mais baixa e em um menor tempo. Nesta reação apenas o isômero *trans* foi obtido.

Nas Tabelas 3.1 e 3.2 estão apresentados os dados de deslocamento químico de ^{13}C e ^1H respectivamente, dos compostos que foram sintetizados.

Tabela 3.1. Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm)^a dos derivados dos ditianos.

Átomo	Compostos								
	D1 ^b	D2 ^b	D3c ^c	D3t ^c	D4 ^c	D5 ^c	D6 ^b	D7 ^b	D8 ^b
C-2	50,6	51,4	62,5	61,7	65,3	70,1	47,1	54,2	34,3
C-3	28,5	27,8	47,7	47,6	47,5	50,0	-	-	-
C-4	-	-	-	-	-	-	19,0	27,8	34,3
C-5	27,4	29,1	10,3	15,0	16,5	50,0	19,0	27,8	34,3
C-6	53,1	53,1	47,7	47,6	50,2	17,5	47,1	54,2	34,3

^a relativo ao TMS; ^b CDCl₃; ^c DMSO-*d*₆

Tabela 3.2. Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm)^a e multiplicidade dos sinais dos dos compostos estudados.

Compostos	H-2ax	H-2eq	H-3ax	H-3eq	H-4ax	H-4eq	H-5ax	H-5eq	H-6ax	H-6eq
D1 ^b	3,65 (d)	4,02 (dd)	2,65-2,47 (m)	2,65-2,47 (m)	-	-	2,23 (m)	2,51 (m)	2,65 (ddd)	3,34 (m)
D2 ^b	3,92 (t)	3,92 (t)	2,72 (m)	2,72 (m)	-	-	2,61 (m)	2,61 (m)	3,13 (m)	3,13 (m)
D3t ^c	4,35 (s)	4,35 (s)	2,96 (m)	3,21 (m)	-	-	2,37 (tt)	2,37 (tt)	2,96 (m)	3,21 (m)
D3c ^c	4,16 (d)	4,54 (dt)	2,96 (ddd)	3,25 (m)	-	-	1,61 (m)	2,57 (m)	2,96 (ddd)	3,25 (m)
D4 ^c	4,58 (dd)	4,92 (dt)	2,99 (ddd)	3,31-3,20 (m)	-	-	2,04 (m)	2,56 (m)	3,31-3,20 (m)	3,31-3,20 (m)
D5 ^c	5,25 (s)	5,25 (s)	3,38 (t)	3,38 (t)	-	-	2,26 (m)	2,26 (m)	3,38 (t)	3,38 (t)
D6 ^b	3,60 (ddd)	2,54 (m)	-	-	3,14 (m)	3,03 (dd)	3,14 (m)	3,03 (dd)	3,60 (ddd)	2,54 (m)
D7 ^b	3,26 (m)	3,26 (m)	-	-	3,16 (m)	3,16 (m)	3,16 (m)	3,16 (m)	3,26 (m)	3,26 (m)
D8 ^b	3,57 (d)	2,92 (d)	-	-	3,57 (d)	2,92 (d)	3,57 (d)	2,92 (d)	3,57 (d)	2,92 (d)

^a relativo ao TMS; ^b CDCl₃; ^c DMSO-*d*₆

3.4.2 Análise Conformacional

Devido a problemas com a solubilidade dos compostos, somente foi possível realizar os experimentos de RMND para os monóxidos **D1** e **D6**, que são os menos polares da série e assim permanecem solúveis em diclorometano mesmo a baixas temperaturas. Tentamos exaustivamente encontrar um solvente no qual os compostos fossem solúveis a baixas temperaturas, no entanto o ponto de congelamento dos solventes limitaram nossas opções e não sendo encontrado nenhum solvente adequado.

Assim, abordaremos detalhadamente os resultados referentes ao estudo do equilíbrio conformacional de **D1** e **D6**, os quais já publicamos na literatura.⁶³

As geometrias e energias para os confôrmeros *axial* e *equatorial* do 1,3-ditiano-1-óxido e 1,4-ditiano-1-óxido foram otimizadas em nível MP2/aug-cc-pVDZ. Os parâmetros geométricos obtidos a partir do cálculo estão apresentados na Tabela 3.3.

Tabela 3.3. Parâmetros estruturais para os confôrmeros *axial* e *equatorial* do 1,3-ditiano-1-óxido (**D1**) e 1,4-ditiano-1-óxido (**D6**) calculados em MP2/aug-cc-pVDZ.

Parâmetros	D1a	D1e	D6a	D6e
r(S ₁ =O ₇)	1,540	1,544	1,549	1,543
r(S ₁ -C ₂)	1,857	1,843	1,845	1,837
r(S ₁ -C ₆)	1,844	1,841	1,845	1,837
r(C ₂ -S ₃) ^a	1,808	1,815	1,518	1,522
r(C ₂ -H _{2ax})	1,105	1,104	1,103	1,102
r(C ₆ -H _{6ax})	1,105	1,104	1,103	1,102
r(S ₃ -C ₄) ^a	1,832	1,831	1,831	1,829
∠(S ₁ -C ₂ -S ₃) ^b	114,6	111,7	111,4	112,0
∠(C ₂ -S ₁ -C ₆)	95,5	94,8	97,3	96,1
∠(C ₂ -S ₃ -C ₄) ^b	98,0	97,8	112,7	113,1
E (hartrees)	-1027,106378	-1027,108765	-1027,111329	-1027,107108
E _{rel} (kcal mol ⁻¹)	1,50	0,00	0,00	2,65
μ (D)	5,23	4,95	3,35	3,92
População (%)	7,6	92,4	98,8	1,2

^a Para o composto 2 os comprimentos de ligação são C₂-C₃ e C₃-S₄;

^b e os ângulos de ligação são S₁-C₂-C₃ e C₂-C₃-S₄

De acordo com a Tabela 3.3, o 1,3-ditiano-1-óxido (**D1**) é mais estável na conformação *equatorial* (**D1e** na Fig. 3.10) por 1,50 kcal mol⁻¹. Por outro lado, o 1,4-ditiano-1-óxido (**D6**) adota preferencialmente a conformação *axial* (**D6a** na Fig. 3.10) a qual é 2,65 kcal mol⁻¹ mais estável que a conformação *equatorial*. Estas diferenças de energia podem ser expressas em termos da população dos confôrmeros em equilíbrio e são determinadas através das equações abaixo:

$$n_{ax} + n_{eq} = 1$$

$$\Delta E = E_{ax} - E_{eq}$$

$$K = \frac{n_{ax}}{n_{eq}} = \exp\left(\frac{-\Delta E}{RT}\right)$$

nas quais n_{ax} e n_{eq} são as frações molares de cada conformero no equilíbrio, ΔE é a diferença de energia entre os conformeros, R é a constante universal dos gases, T a temperatura e K a constante de equilíbrio. As populações calculadas dos conformeros *axial* para os compostos **D1** e **D6** são 7,6% e 98,8%, respectivamente. Estes dados estão de acordo como os resultados obtidos pela integração dos sinais nos espectros de RMN de ^1H , adquiridos à temperatura abaixo da temperatura de coalescência (Fig. 3.11) e que demonstraram valores de 9% e 96% para o conformero *axial* de **D1** e **D6** respectivamente.

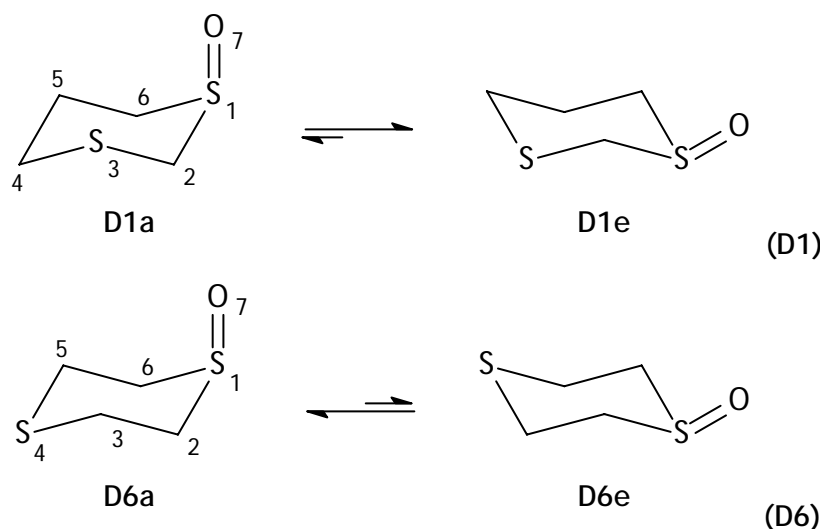


Figura 3.10. Equilíbrio conformacional para 1,3-ditiano-1-óxido (**D1**) e 1,4-ditiano-1-óxido (**D6**).

Preferências conformacionais são usualmente explicadas pelo balanço entre dois efeitos, chamados delocalização eletrônica (atrativa) e interação estérica (repulsiva). A análise de NBO^{64,65} pode ser utilizada para quantificar a delocalização eletrônica e verificar a importância relativa destas interações na estabilidade conformacional. Embora HF/6-31G(d,p) seja o nível de teoria indicado para estudos sobre efeitos hiperconjugativos, nós decidimos avaliar a influência da correlação eletrônica usando a teoria do funcional de densidade (TFD).

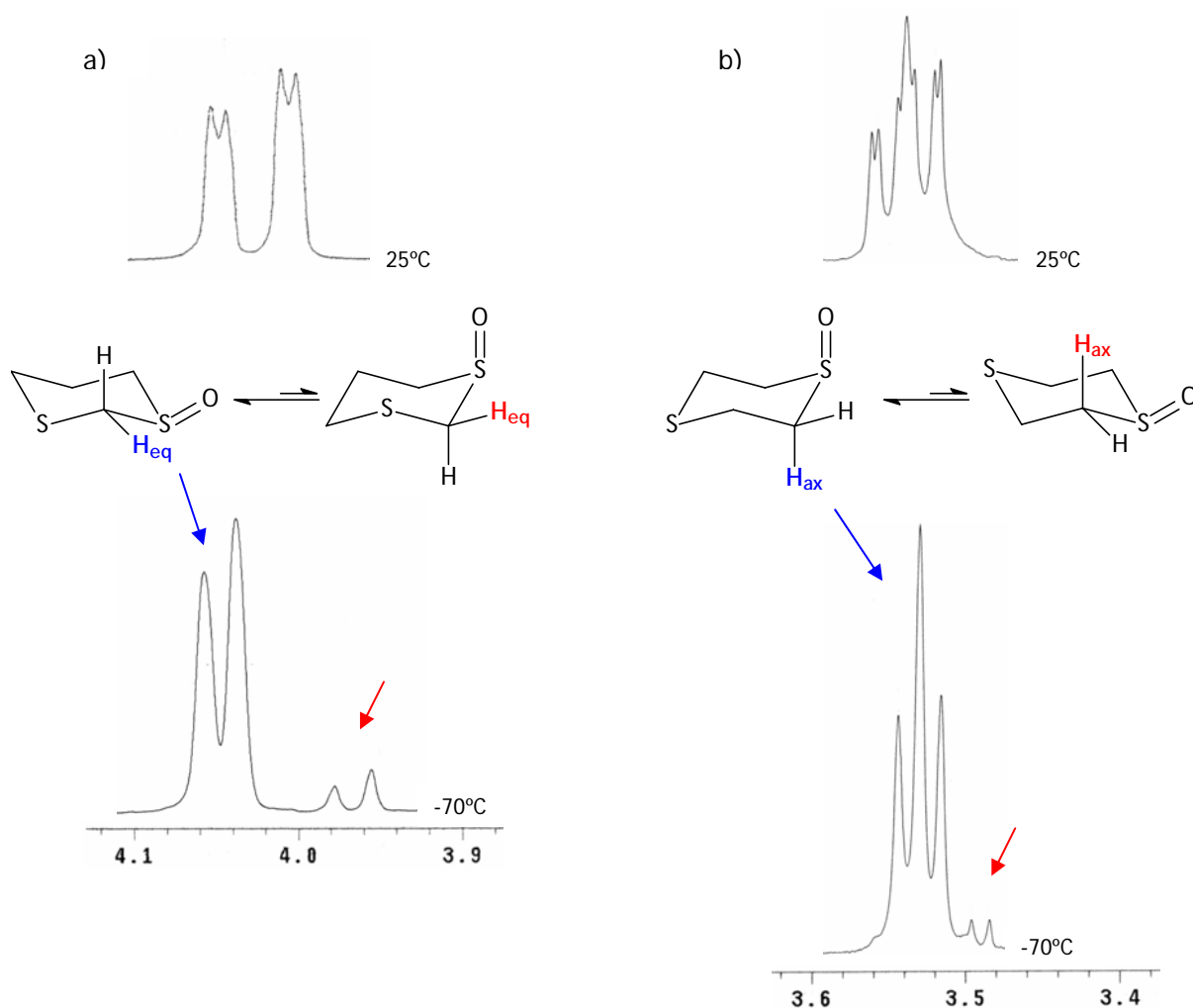


Figura 3.11. Espectro de ^1H a 300 MHz em CD_2Cl_2 : a) 1,3-ditiano-1-óxido e b) 1,4-ditiano-1-óxido.

3.4.2.1 Preferência conformacional para 1,3-ditiano-1-óxido

De acordo com os dados de NBO presentes na Tabela 3.4, podemos observar que o uso do nível de teoria B3LYP/aug-cc-pVDZ fornece energias de delocalização consideravelmente mais baixas que o método HF. Contudo ambos os métodos demonstram que, as interações de orbitais para o conformero *axial* são mais energéticas do que para o conformero *equatorial*. Se a preferência conformacional para D1 fosse determinada pela delocalização eletrônica, nós deveríamos esperar que o conformero *axial* fosse majoritário.

Tabela 3.4. Principais interações de delocalização (kcal mol⁻¹) calculadas pelos métodos HF e B3LYP aplicando o conjunto de bases aug-cc-pVDZ para os conformeros *axial* e *equatorial* do 1,3-ditiano-1-óxido.

Interação de orbital	HF	B3LYP	Interação de orbital	HF	B3LYP
	D1a			D1e	
$n_{S_1} \rightarrow \sigma^*_{C_2-S_3}$	4,79	3,69	$n_{S_1} \rightarrow \sigma^*_{C_2-H_{2ax}}$	2,56	1,85
$n_{S_1} \rightarrow \sigma^*_{C_5-C_6}$	3,24	2,48	$n_{S_1} \rightarrow \sigma^*_{C_6-H_{6ax}}$	2,50	1,78
$\sigma_{S_1-O_7} \rightarrow \sigma^*_{C_2-H_{2ax}}$	0,67	0,52	$\sigma_{S_1-O_7} \rightarrow \sigma^*_{C_2-S_3}$	1,30	1,06
$\sigma_{S_1-O_7} \rightarrow \sigma^*_{C_6-H_{6ax}}$	0,85	0,65	$\sigma_{S_1-O_7} \rightarrow \sigma^*_{C_5-C_6}$	1,27	1,04
$\sigma_{C_2-H_{2ax}} \rightarrow \sigma^*_{S_1-O_7}$	2,08	1,89	$\sigma_{C_2-S_3} \rightarrow \sigma^*_{S_1-O_7}$	1,65	1,51
$\sigma_{C_6-H_{6ax}} \rightarrow \sigma^*_{S_1-O_7}$	2,15	1,92	$\sigma_{C_5-C_6} \rightarrow \sigma^*_{S_1-O_7}$	0,91	0,86

Desse modo, nós julgamos que a maior energia de D1a em relação à D1e é atribuída a interação repulsiva entre os pares de elétrons livres do átomo de enxofre e do átomo de oxigênio no grupo S=O *axial*. Para comprovar a ocorrência destas interações de natureza eletrostática - repulsão eletrônica e nuclear - foram comparados os ângulos de ligação S₁-C₂-S₃ (Tabela 3.3) nos conformeros *axial* e *equatorial*. O ângulo de ligação para D1a é maior (114,6°) que para D1e (111,7°) a fim de diminuir a interação repulsiva entre os pares de elétrons livres. Para visualizar esta interação os pares de elétrons livres dos átomos de enxofre e oxigênio foram gerados a partir da análise de NBO (Fig. 3.12). Pode-se notar que os pares de elétrons livres estão muito próximos um do outro na forma *axial*, o que ocasiona uma grande repulsão estérica entre eles, aumentando a energia desta conformação em relação à forma *equatorial*.

Para avaliar quantitativamente a repulsão estérica foi utilizada a análise estérica natural (NSA, do inglês "natural steric analysis"). A soma das energias de repulsão entre os pares de elétrons livres do enxofre e do oxigênio para a forma *axial* (D1a) é 13,25 kcal mol⁻¹, enquanto que para a forma *equatorial* (D1e) é 11,03 kcal mol⁻¹, levando a uma diferença de energia repulsiva de 2,22 kcal mol⁻¹. Esta alta diferença de energia é responsável pela estabilidade do conformero *equatorial* para o D1.

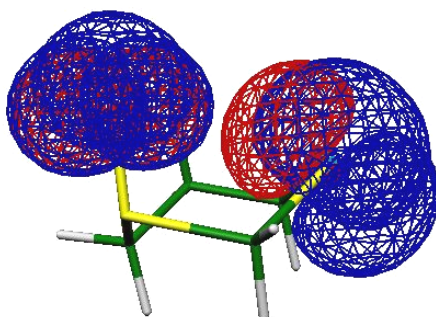


Figura 3.12. Interação repulsiva entre os pares de elétrons livres dos átomos de enxofre e oxigênio na conformação *axial* do 1,3-ditiano-1-óxido.

3.4.2.2 Preferência conformacional para 1,4-ditiano-1-óxido

A preferência conformacional para o composto **D6** é oposta a de **D1**. Enquanto para **D1** a forma *equatorial* é a mais estável, para **D6** a forma mais estável é a *axial*. Esta preferência pode ser verificada observando os dados da Tabela 3.5, que mostram energias de interação mais altas para a conformação *axial*. A interação de orbital estabilizante $n_{S_1} \rightarrow \sigma^*_{C_2-C_3}$ (Tabela 3.5 e Fig. 3.13) parece ser a mais importante para explicar a preferência pelo conformero *axial* em **D6**.

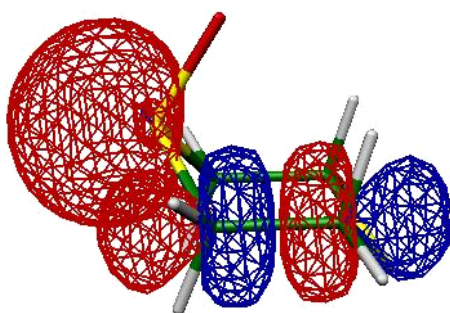


Figura 3.13. Interação de orbitais $n_{S_1} \rightarrow \sigma^*_{C_2-C_3}$ para o conformero *axial* do 1,4-ditiano-1-óxido.

Para verificar esta suposição esta interação foi excluída no conformero *axial*, bem como a interação similar $\sigma_{S_1-O_7} \rightarrow \sigma^*_{C_2-C_3}$ no conformero *equatorial* (Fig. 3.13) e então um novo valor de energia para cada conformero foi obtido. A energia de 'deleção' (energia obtida após a exclusão das interações) é $-1028,866387 \text{ Hartrees}$ para o conformero *axial* e $-1028,866691 \text{ Hartrees}$ para o conformero *equatorial*. De acordo com estes dados, a 'deleção' destas interações muda a preferência conformacional de **D6**, tornando o grupo S=O mais estável na posição *equatorial*. Nós também excluimos um segundo par de interações $\sigma_{S_1-O_7} \rightarrow \sigma^*_{C_2-H_{2ax}}$ e $n_{S_1} \rightarrow \sigma^*_{C_2-H_{2ax}}$ (Fig. 3.14) para os conformeros *axial* e *equatorial*, respectivamente. Os resultados mostram que a preferência da conformação *axial* permanece e observou-se o mesmo resultado quando a interação $\sigma_{C_2-H_{2ax}} \rightarrow \sigma^*_{S_1-O_7}$ foi deletada. Assim, fica evidente que a estabilização obtida a partir da interação hiperconjugativa $n_{S_1} \rightarrow \sigma^*_{C_2-C_3}$ controla o equilíbrio conformacional do 1,4-ditiano-1-óxido.

Tabela 3.5. Principais interações de delocalização (kcal mol⁻¹) calculadas pelos métodos HF e B3LYP aplicando o conjunto de bases aug-cc-pVDZ para os conformêros *axial* e *equatorial* do 1,4-ditiano-1-óxido.

Interação de orbital	HF	B3LYP	Interação de orbital	HF	B3LYP
	D6a			D6e	
$n_{S_1} \rightarrow \sigma^*_{C_2-C_3}$	3,06	2,33	$n_{S_1} \rightarrow \sigma^*_{C_2-H_{2ax}}$	2,80	2,02
$n_{S_1} \rightarrow \sigma^*_{C_5-C_6}$	3,06	2,33	$n_{S_1} \rightarrow \sigma^*_{C_6-H_{6ax}}$	2,80	2,02
$\sigma_{S_1-O_7} \rightarrow \sigma^*_{C_2-H_{2ax}}$	0,87	0,67	$\sigma_{S_1-O_7} \rightarrow \sigma^*_{C_2-C_3}$	1,10	0,89
$\sigma_{S_1-O_7} \rightarrow \sigma^*_{C_6-H_{6ax}}$	0,87	0,67	$\sigma_{S_1-O_7} \rightarrow \sigma^*_{C_5-C_6}$	1,10	0,89
$\sigma_{C_2-H_{2ax}} \rightarrow \sigma^*_{S_1-O_7}$	2,07	1,87	$\sigma_{C_2-C_3} \rightarrow \sigma^*_{S_1-O_7}$	1,05	1,00
$\sigma_{C_6-H_{6ax}} \rightarrow \sigma^*_{S_1-O_7}$	2,07	1,87	$\sigma_{C_5-C_6} \rightarrow \sigma^*_{S_1-O_7}$	1,05	1,00

De maneira similar a análise feita anteriormente para o composto D1, também avaliamos quantitativamente a repulsão estérica para D6. A soma das energias de repulsão entre os pares de elétrons livres do enxofre e do oxigênio, para a forma *axial* (D6a) é 12,05 kcal mol⁻¹, enquanto que a energia destas interações para D6e é 11,48 kcal mol⁻¹, levando a uma diferença de energia repulsiva entre D6a e D6e de somente 0,58 kcal mol⁻¹. Esta pequena diferença de energia nos permite sugerir que o efeito que determina a preferência conformacional para o composto D6, é a energia de delocalização (interações de orbitais).

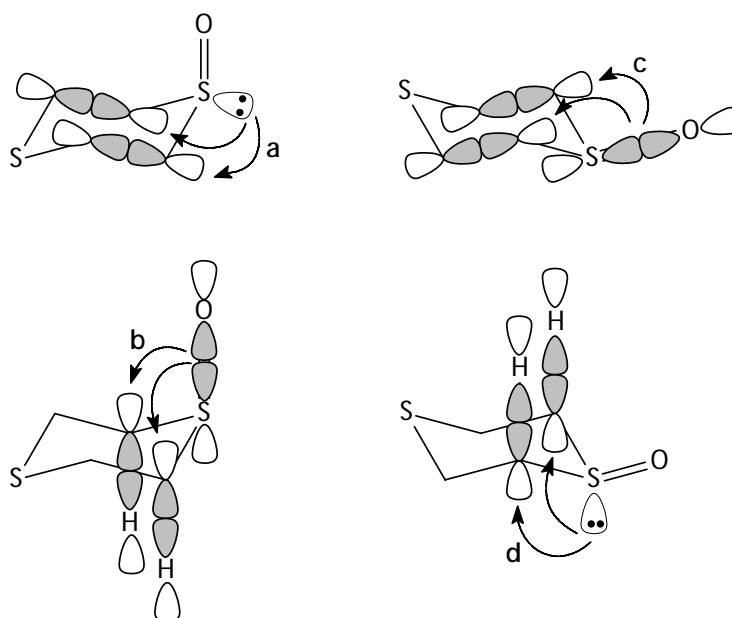


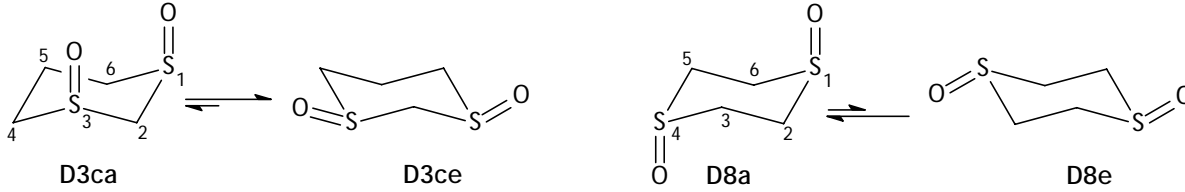
Figura 3.14. Representação das interações de orbitais nos conformêros *axial* e *equatorial* do 1,4-ditiano-1-óxido. a) $n_{S_1} \rightarrow \sigma^*_{C_2-C_3}$; b) $\sigma_{S_1-O_7} \rightarrow \sigma^*_{C_2-H_{2ax}}$; c) $\sigma_{S_1-O_7} \rightarrow \sigma^*_{C_2-C_3}$ e d) $n_{S_1} \rightarrow \sigma^*_{C_2-H_{2ax}}$

3.4.2.3 Preferência conformacional para outros sulfóxidos e sulfonas

Conforme discutido nos itens 5.1.1 e 5.1.2, as populações dos confômeros axial e equatorial calculados para os compostos D1 e D6 foram concordantes com os valores obtidos experimentalmente. Dessa forma, apesar do equilíbrio conformacional dos demais sulfóxidos e sulfonas não ter sido determinada experimentalmente, iremos considerar os valores calculados.

Os dióxidos (D2 e D7), o *trans*-1,3-dióxido (D3t) e os tetraóxidos (D5 e D10) também apresentam inversão no anel, ambos os confômeros são idênticos. Por outro lado, o *cis*-1,3-dióxido (D3c), o *trans*-1,4-dióxido (D8) e os trióxidos (D4 e D9) existem como dois confômeros. A população conformacional e os parâmetros estruturais obtidos teoricamente para estes compostos, podem ser visualizados nas Tabelas 3.6 e 3.7.

Tabela 3.6. Parâmetros estruturais para os confômeros *axial* e *equatorial* do *cis*-1,3-ditiano-1,3-dióxido (D3c) e *trans*-1,4-ditiano-1,4-dióxido (D4) calculados em MP2/aug-cc-pVDZ.

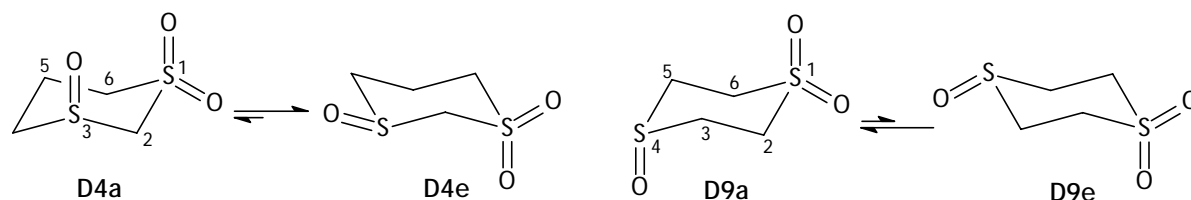


Parâmetros	D3ca	D3ce	D8a	D8e
r(S ₁ =O ₇)	1,534	1,541	1,551	1,541
r(S ₁ -C ₂)	1,853	1,843	1,844	1,841
r(S ₁ -C ₆)	1,841	1,837	1,844	1,841
r(C ₂ -H _{2ax})	1,107	1,104	1,104	1,104
r(C ₂ -H _{2eq})	1,103	1,102	1,101	1,102
∠(S ₁ -C ₂ -S ₃) ^b	121,8	113,8	110,5	112,4
∠(C ₂ -S ₁ -C ₆)	97,1	94,7	95,7	95,1
∠(C ₄ -C ₅ -C ₆) ^b	111,8	113,7	110,5	112,4
E (hartrees)	-1102,119104	-1102,123578	-1102,138695	-1102,126298
E _{rel} (kcal mol ⁻¹)	2,80	0,00	0,00	7,80
μ (D)	7,93	5,47	0,00	0,00
População (%)	0,9	99,1	100,0	0,0

Analisando os dados da Tabela 3.6 observamos que o confômero equatorial domina o equilíbrio conformacional do composto D3c. Este resultado é previsível, pois neste caso existe uma interação repulsiva entre os pares de elétrons livres dos átomos de oxigênio dos dois grupos S=O *axial*. Para comprovar a ocorrência destas interações de natureza eletrostática - repulsão eletrônica e nuclear - foram comparados os ângulos de ligação S₁-C₂-S₃ (Tabela 3.6) nos confômeros *axial* e *equatorial*. O ângulo de ligação para

D3ca é maior (117,6°) que para D3ce (112,7°) a fim de diminuir a interação repulsiva entre os pares de elétrons livres.

Tabela 3.7. Parâmetros estruturais para os conformêros *axial* e *equatorial* do 1,3-ditiano-1,1,3-trióxido (D4) e 1,4-ditiano-1,1,4-trióxido calculados (D9) em MP2/aug-cc-pVDZ.



Parâmetros	D4a	D4e	D9a	D9e
$r(\text{S}_3=\text{O}_9)$	1,533	1,540	1,548	1,541
$r(\text{S}_1-\text{C}_2)$	1,822	1,812	1,809	1,841
$r(\text{S}_1-\text{C}_6)$	1,808	1,807	1,809	1,841
$r(\text{C}_2-\text{H}_{2ax})$	1,103	1,103	1,102	1,104
$r(\text{C}_2-\text{H}_{2eq})$	1,103	1,102	1,102	1,102
$\angle(\text{S}_1-\text{C}_2-\text{S}_3)^b$	117,6	112,7	110,4	112,4
$\angle(\text{C}_2-\text{S}_1-\text{C}_6)$	102,8	901,8	101,3	95,1
$\angle(\text{C}_4-\text{C}_5-\text{C}_6)^b$	112,0	113,2	111,0	112,4
E (hartrees)	-1177,176354	-1177,179891	-1177,191112	-1177,183589
E_{rel} (kcal mol ⁻¹)	2,22	0,00	0,00	4,72
μ (D)	7,39	5,50	3,95	2,90
População (%)	2,3	97,7	100,0	0,0

Por outro lado, o conformêro equatorial domina o equilíbrio de D8 (Tabela 3.6). Esta preferência pode ser explicada, pois analogamente ao monóxido D6, existe uma forte interação de orbital estabilizante entre o par de elétrons livres do enxofre e o orbital sigma antiligante da ligação C-C antiperiplanar ($n_s \rightarrow \sigma^*_{C-C}$). Neste caso, ao invés de duas interações deste tipo, existem quatro devido a possibilidade de doação adicional a partir do par de elétrons livre do enxofre na posição 4.

Uma análise similar pode ser realizada para os trióxidos D4 e D9. No entanto, para não nos tornarmos prolixos diremos que, de um modo geral, a preferência conformacional para os sulfóxidos do 1,3-ditiano é determinada pela interação repulsiva entre os pares de elétrons livres dos átomos de enxofre e oxigênio que desestabilizam a forma axial. Por outro lado, a preferência conformacional para os sulfóxidos do 1,4-ditiano é determinada pela forte interação de orbital $n_s \rightarrow \sigma^*_{C-C}$ que estabiliza o conformêro axial.

3.4.3 Constantes de Acoplamento

3.4.3.1 Constante de Acoplamento Geminal - ${}^2J_{HH}$

A partir dos experimentos a baixa temperatura também foram determinadas as constantes de acoplamento ${}^2J_{HH}$, dos hidrogênios ligados ao C-2, para os dois confômeros dos compostos D1 e D6. Estes dados estão listados na Tabela 3.8, juntamente com os valores calculados.

Tabela 3.8. Acoplamentos ${}^2J_{H_{2ax}H_{2eq}}$ (Hz) experimentais e calculados e ocupação eletrônica para 1,3-ditiano-1-óxido (D1) e 1,4-ditiano-1-óxido (D6).

Parâmetros	D1a	D1e	D6a	D6e
${}^2J_{H_{2ax}H_{2eq}}$ (exp.)	-14,3	-12,3	-13,8	-11,4
${}^2J_{H_{2ax}H_{2eq}}$ (calc.)	-13,0	-12,4	-12,8	-12,0
$\sigma^*_{C_2-H_{2ax}}$	0,0291	0,0316	0,0164	0,0204

Os valores calculados dos quatro termos (FC, SD, PSO e DSO) que compõem a constante de acoplamento ${}^2J_{HH}$ são mostrados na Tabela 3.9. Podemos notar que este acoplamento é dominado pelo termo contato de Fermi (FC), sendo que os termos PSO e DSO são pequenos e quase se cancelam e a contribuição SD é ainda menor e praticamente não varia.

Tabela 3.9. Quatro termos que descrevem o valor teórico da constante de acoplamento ${}^2J_{HH}$ para 1,3-ditiano-1-óxido e 1,4-ditiano-1-óxido.

Compostos	f^C	f^D	f^{PSO}	f^{DSO}
D1a	-14,2	0,37	2,30	-1,54
D1e	-13,5	0,36	2,23	-1,48
D6a	-13,7	0,34	2,28	-1,71
D6e	-12,9	0,34	2,18	-1,59

Para ambos os compostos o acoplamento ${}^2J_{H_{2ax}H_{2eq}}$ para o confômero *equatorial* é maior (mais positivo) do que para o *axial* (Tabela 3.8). O acoplamento geminal (${}^2J_{HH}$) sofre influência dos efeitos hiperconjugativos e um aumento positivo nesta constante de acoplamento é provocado pelas interações que adicionam cargas nos orbitais antiligantes, nesse caso entre os elétrons n de orbitais não-ligantes do enxofre e os orbitais $\sigma^*_{C_2-H_{2ax}}$. Sabe-se também que o termo contato de Fermi depende dos elétrons nos orbitais s, ou seja, quanto maior a população de elétrons nos orbitais antiligantes

(neste caso $\sigma_{C_2-H_{2ax}}^*$), mais positiva será a constante de acoplamento.⁶⁶ Assim a análise de NBO para o composto D1 (Tabela 3.8) mostrou que a forma *equatorial* possui uma maior população eletrônica no orbital antiligante da ligação C₂-H_{ax} do que a forma *axial*. A maior população do orbital $\sigma_{C_2-H_{2ax}}^*$ para o conformero *equatorial* se deve à energia da interação $n_{S_1} \rightarrow \sigma_{C_2-H_{2ax}}^* = 1,85 \text{ kcal mol}^{-1}$ (Tabela 3.4) que é maior que a interação equivalente para a forma axial $\sigma_{S_1-O_7} \rightarrow \sigma_{C_2-H_{2ax}}^* = 0,52 \text{ kcal mol}^{-1}$. Além disso, existe no conformero *axial* uma interação reversa entre $\sigma_{C_2-H_{2ax}} \rightarrow \sigma_{S_1-O_7}^* = 1,89 \text{ kcal mol}^{-1}$ que diminui a população do orbital $\sigma_{C_2-H_{2ax}}^*$. De maneira análoga, para o composto D6, a maior população do orbital $\sigma_{C_2-H_{2ax}}^*$ para D6e se deve a energia da interação $n_{S_1} \rightarrow \sigma_{C_2-H_{2ax}}^* = 2,02 \text{ kcal mol}^{-1}$ (Tabela 3.5) que é maior que a interação equivalente para D6a, $\sigma_{S_1-O_7} \rightarrow \sigma_{C_2-H_{2ax}}^* = 0,67 \text{ kcal mol}^{-1}$. Novamente existe na forma *axial* uma interação reversa entre $\sigma_{C_2-H_{2ax}} \rightarrow \sigma_{S_1-O_7}^* = 1,87 \text{ kcal mol}^{-1}$ que diminui a população do orbital $\sigma_{C_2-H_{2ax}}^*$ para 0,0164.

De um modo geral, o aumento positivo no valor do acoplamento geminal para o conformero *equatorial* em relação ao *axial*, é provocado basicamente pelas interações que adicionam carga nos orbitais antiligantes, $n_{S_1} \rightarrow \sigma_{C_2-H_{2ax}}^*$.

3.4.3.2 Constante de Acoplamento a Longa Distância - $^4J_{HH}$

As análises dos espectros de RMN de ¹H (Anexo C) mostraram que os padrões de acoplamentos à longa distância ($^4J_{HH}$) dependem do estado de oxidação dos átomos de enxofre nas moléculas estudadas nessa tese. Na Tabela 3.10 são apresentados alguns valores experimentais e teóricos para o acoplamento $^4J_{HH}$. Os dados calculados, assim como a análise dos mapas de contorno g-COSY, mostram que estes compostos apresentam um acoplamento entre os hidrogênios H_{2eq} e H_{4eq}/H_{6eq}, devido ao arranjo em "W" que favorece o acoplamento entre hidrogênios separados por quatro ligações (Figura 3.14a).

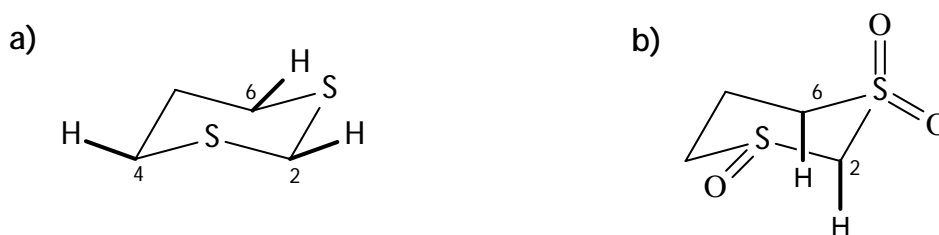


Figura 3.14. Arranjo entre os hidrogênios no acoplamento a longa distância $^4J_{HH}$

Tabela 3.10. Acoplamentos a longa distância ($^4J_{HH}$) calculados e experimentais.^a

4J	D1a	D1e	D3e	D4e
H _{2ax} H _{6ax}	1,20	0,31 (0)	0,24 (0)	1,09 (1,50)
H _{2ax} H _{4ax}	0,25	0,24 (0)	0,24 (0)	0,32 (0)
H _{2eq} H _{6eq}	2,04	2,45 (2,85)	2,23 (2,10)	2,77 (2,10)
H _{2eq} H _{4eq}	1,69	0,80 (0)	2,23 (2,10)	2,06 (2,10)

^a valores experimentais entre parênteses

Além disso, também foi observado um acoplamento entre os hidrogênios axiais H_{2ax} e H_{6ax} para o composto D4e. No entanto estes hidrogênios não possuem orientação favorável para o acoplamento a longa distância (Figura 3.14b). Neste caso, esta observação pode ser explicada em termos do efeito das interações hiperconjugativas no caminho do acoplamento. Quando o grupo S=O está na posição axial, ocorre a interação a partir do orbital ligante $\sigma_{S=O} \rightarrow \sigma^*_{C-Hax}$ assim como a interação inversa $\sigma_{C-Hax} \rightarrow \sigma^*_{S=O}$. A presença deste conjunto de interações promove a delocalização eletrônica e favorece a transmissão do acoplamento. Esta conclusão pode ser corroborada pelos valores de acoplamento calculados para D1a e D1e que mostram a presença do acoplamento $^4J_{H2axH6ax}$ apenas para o conformero que apresenta o grupo S=O na posição axial.

3.4.3.3 Constante de Acoplamento a uma Ligação - $^1J_{CH}$

Os valores das constantes de acoplamento $^1J_{CH}$ foram calculados com diferentes tipos de funcionais a fim de se observar qual deles fornece um resultado mais próximo ao experimental. Estes dados, juntamente com os valores experimentais estão compilados na Tabela 3.11 e 3.12, sendo que todos os quatro termos isotrópicos estão incluídos, embora eles não estejam explicitados. Em todos os casos o termo de contato de Fermi (FC) é dominante; os demais termos são notavelmente menores e cobrem as seguintes faixas, SD ($0,4 \pm 0,06$)Hz; PSO de 0,2 a 0,6 Hz; DSO de 1,0 a 1,3 Hz.

Os valores experimentais foram obtidos a partir dos experimentos de g-HSQC acoplado e nos casos em que existe apenas uma conformação estável a temperatura ambiente, foi possível a determinação dos acoplamentos $^1J_{C2Hax}$ e $^1J_{C2Heq}$ individualmente. Esses experimentos permitiram medir o acoplamento através da projeção 1D (ex. Anexo C. 20) do mapa de contorno 2D (ex. Anexo C.19). Para os demais compostos o valor obtido é uma média dos acoplamentos axial e equatorial.

Tabela 3.11. Constantes de acoplamento $^1J_{CH}$ calculadas e experimentais para os sulfóxidos e sulfonas do 1,3-ditiano (bases, EPR-III para C e H e cc-pVTZ para S e O).

	$^1J_{C2Hax}$			$^1J_{C2Heq}$			$^1J_{C2Hax}$	$^1J_{C2Heq}$
	B3LYP	B971	PBEPBE	B3LYP	B971	PBEPBE	experimental	
13DT^a	162,0	156,4	148,0	151,4	146,8	137,6	154,2	146,2
D1a	154,5	149,0	139,4	155,5	150,1	141,7	-	
D1e	162,6	156,4	146,7	156,9	151,7	142,9	152,5	151,7
D2^b	160,5	154,5	145,4	155,1	149,6	140,8	148,1	
D3ca	144,4	139,2	129,6	159,3	153,4	145,4	-	
D3ce	162,0	155,6	145,6	160,0	154,2	145,8	152,0	147,0
D3t^b	154,4	148,5	138,6	159,9	154,1	145,7	148,9	
D4a	152,3	146,5	137,4	159,7	153,6	145,3	-	
D4e	159,8	153,4	144,2	160,4	154,3	146,1	149,7	147,5
D5^b	158,9	152,6	143,9	159,3	152,9	144,5	147,1	

^a Dados da ref. 23

^b Valores médios do acoplamento $^1J_{C2Hax}$ e $^1J_{C2Heq}$.

Tabela 3.12. Constantes de acoplamento $^1J_{CH}$ calculadas e experimentais para os sulfóxidos e sulfonas do 1,4-ditiano (bases, EPR-III para C e H e cc-pVDZ para S e O).

	$^1J_{C2Hax}$			$^1J_{C2Heq}$			$^1J_{C2Hax}$	$^1J_{C2Heq}$
	B3LYP	B971	PBEPBE	B3LYP	B971	PBEPBE	experimental	
14DT	150,0	145,1	135,8	140,1	136,1	126,7	139,8	
D6a^a	146,6	141,5	132,3	144,5	140,0	131,1	144,0	140,7
D6e	153,5	147,9	138,7	145,2	140,7	131,7	-	
D7^a	150,6	145,2	136,3	144,9	140,1	131,1	142,0	
D8a^a	150,9	145,1	135,5	149,5	144,8	136,4	146,0	
D8e	149,7	144,3	135,2	149,6	144,7	135,8	-	
D9a	153,8	147,8	138,6	149,8	144,7	136,3	-	
D9e	147,3	142,1	133,4	149,7	144,5	135,7	-	
D10	154,0	148,2	139,2	149,5	144,3	135,3	-	

^a Valores médios do acoplamento $^1J_{C2Hax}$ e $^1J_{C2Heq}$.

Podemos observar que, de um modo geral, as tendências experimentais são bem reproduzidas por todos os métodos, sendo que o funcional B971 forneceu valores mais próximos aos dados experimentais. Esses resultados são superestimados por aproximadamente 2 a 7 Hz, uma tendência observada anteriormente em outros trabalhos.^{20,49} Contudo, como os acoplamentos calculados seguem as tendências

experimentais, podemos considerar isto como uma evidência de que as interações que definem estas tendências, estão sendo bem consideradas pelos níveis de teoria usados neste trabalho.

A Tabela 3.13 reúne os dados calculados para os acoplamentos a uma ligação $^1J_{C2H}$ juntamente com alguns parâmetros obtidos a partir dos cálculos de NBO para todos os derivados do 1,3-ditiano.

Tabela 3.13. Constantes de acoplamento calculadas (Hz), ocupação eletrônica e porcentagem de caracteres para sulfóxidos e sulfonas do 1,3-ditiano.

Parâmetro	13DT	D1a	D1e	D2	D3a	D3e	D3ae	D4a	D4e	D5
$^1J_{C2Hax}$	162,0	154,5	162,6	160,5	144,4	162,0	154,4	152,3	159,8	158,9
$^1J_{C2Heq}$	151,4	155,5	156,9	155,1	159,3	160,0	159,9	159,7	160,4	159,3
$\Delta^1J_{C2H}^a$	-10,6	1,0	-5,7	-5,4	14,9	-1,8	5,5	7,4	0,6	0,4
σ_{C2-Hax}^*	0,028	0,026	0,027	0,024	0,015	0,023	0,019	0,015	0,019	0,015
σ_{C2-Heq}^*	0,011	0,012	0,012	0,010	0,011	0,011	0,012	0,010	0,010	0,007
σ_{C2-Hax}^b	-7,4	-13,2	-8,0	-14,9	-20,4	-8,7	-13,8	-20,4	-15,2	-20,9
σ_{C2-Heq}^b	-13,8	-13,4	-13,7	-16,3	-13,9	-14,0	-13,0	-15,9	-15,7	-17,9
$\Sigma\sigma_{C2-S1,S3,Heq}^c$	-39,5	-45,9	-50,2	-65,7	-54,5	-59,5	-54,3	-71,8	-72,9	-86,2
$\Sigma\sigma_{C2-S1,S3,Hax}^c$	-33,0	-45,8	-44,5	-64,3	-61,0	-54,1	-55,1	76,4	-72,3	-89,2
% s C_2-H_{ax}	27,3	27,7	28,4	28,1	27,2	29,0	28,5	28,1	28,9	28,6
% s C_2-H_{eq}	25,8	26,5	26,7	27,0	26,9	27,4	27,4	27,6	27,9	28,1
$r(C_2-H_{ax})$	1,103	1,105	1,104	1,103	1,107	1,104	1,105	1,104	1,103	1,101
$r(C_2-H_{eq})$	1,101	1,102	1,101	1,102	1,103	1,102	1,102	1,103	1,102	1,103

^a $\Delta^1J_{C2H} = ^1J_{C2Heq} - ^1J_{C2Hax}$

^b ocupâncias das ligações calculadas da seguinte forma: (ocupância da ligação - 2) x 1000.

^c contribuição de "outras ligações" (ocupância da ligação - 6) x 1000

Podemos notar que as oxidações do átomo de enxofre exercem uma grande influência sobre as constantes de acoplamento $^1J_{CH}$, quando comparamos os acoplamentos em 1,3-ditiano (13DT), 1,3-ditiano-1,1-dióxido (D2) e 1,3-ditiano-1,1,3,3-tetraóxido (D5). O grande valor de EPR ($\Delta^1J_{C2H} = -10,6$ Hz) encontrado para o 13DT diminui significativamente em D2 ($\Delta^1J_{C2H} = -5,4$ Hz) e praticamente desaparece em D5. Esta observação pode ser explicada em termos da perda, na sulfona D2, de uma das duas interações $\sigma_{C-S} \rightarrow \sigma_{C2-Heq}^*$ que enfraquecem a ligação C-H equatorial em 13DT e simultaneamente pela participação da delocalização $\sigma_{C2-Hax} \rightarrow \sigma_{S-Oax}^*$, que enfraquece a ligação C-H axial em D2. Já para a sulfona D5 ocorre a perda das duas interações $\sigma_{C-S} \rightarrow$

$\sigma_{C_2-Heq}^*$, sendo, portanto a ligação C-H equatorial mais forte que em 13DT e consequentemente aumentando o valor deste acoplamento.

Assim como mencionado anteriormente para o acoplamento geminal, quanto maior a população de elétrons nos orbitais antiligantes no caminho do acoplamento e quanto maior o caráter s do carbono da ligação C-H, maior será a constante de acoplamento $^1J_{CH}$. Em uma análise mais detalhada dos dados contidos na Tabela 3.8 observamos que todos os confôrmeros com o grupo S=O na equatorial seguem o comportamento esperado, ou seja, nestes casos a constante de acoplamento $^1J_{C_2H_{ax}}$ é maior do que $^1J_{C_2H_{eq}}$ (efeito Perlin reverso) devido a maior ocupação do orbital antiligante C-H axial e ao maior caráter s do carbono desta ligação em relação à ligação C-H equatorial.

Porém no caso dos confôrmeros axiais (S=O na axial) observamos que o comportamento é o inverso do esperado, a constante de acoplamento axial (exemplo em 3aa $^1J_{C_2H_{ax}}=144,4$) é menor do que a constante de acoplamento equatorial (em 3aa $^1J_{C_2H_{eq}}=159,3$). Este comportamento não pode ser explicado pelas populações eletrônicas dos orbitais antiligantes e nem pelas porcentagens de caráter s nos carbonos das ligações consideradas, que mostram uma maior quantidade de elétrons presentes na ligação C₂-H_{ax} e também maior porcentagem de caráter s no carbono desta ligação em relação à ligação C₂-H_{eq} (Tabela 3.8).

De modo a encontrarmos um parâmetro geral que determine a magnitude desses acoplamentos, aplicamos o modelo qualitativo/semi-quantitativo desenvolvido por Contreras e col.⁴⁸ que considera o efeito de outras ligações sobre a constante de acoplamento $^1J_{CH}$.

Neste modelo as ocupâncias dos NBO são parâmetros considerados relevantes para estimar a importância das diferentes interações hiperconjugativas que envolvem um orbital ligante ou um antiligante, que devem afetar o valor do acoplamento a uma ligação $^1J_{CH}$, conforme explicado no item 3.1.3. Deve ser considerado ainda, que neste caso, tais ocupâncias podem ser mais significativas que parâmetros individuais de interações hiperconjugativas, desde que elas envolvem, por exemplo, todas as interações a partir de "outras ligações" (σ_{C_2-H} , $\sigma_{C_2-S_1}$ e $\sigma_{C_2-S_3}$) independente do orbital receptor antiligante.

Na Tabela 3.12 também estão reunidos as ocupâncias relevantes ao estudo qualitativo do comportamento das contribuições J^l (ligante σ_{C_2-H} e antiligante $\sigma_{C_2-H}^*$) e J^{ob} ($\Sigma\sigma_{C_2-H}$, $\sigma_{C_2-S_1}$ e $\sigma_{C_2-S_3}$). As ocupâncias das ligações são dadas como a diferença entre

o valor atual calculado e a ocupação "ideal" de um orbital ligante (2,000). Para todas as ocupâncias somente três casas decimais são mantidas e são dadas em unidades de 10^{-3} .

Aplicando o modelo proposto por Contreras e col.⁴⁸ para os dados da Tabela 3.12, podemos utilizar tanto as contribuições de "ligação" como de "outras ligações" para explicar os valores experimentais dos acoplamentos $^1J_{CH}$ nos diferentes compostos estudados.

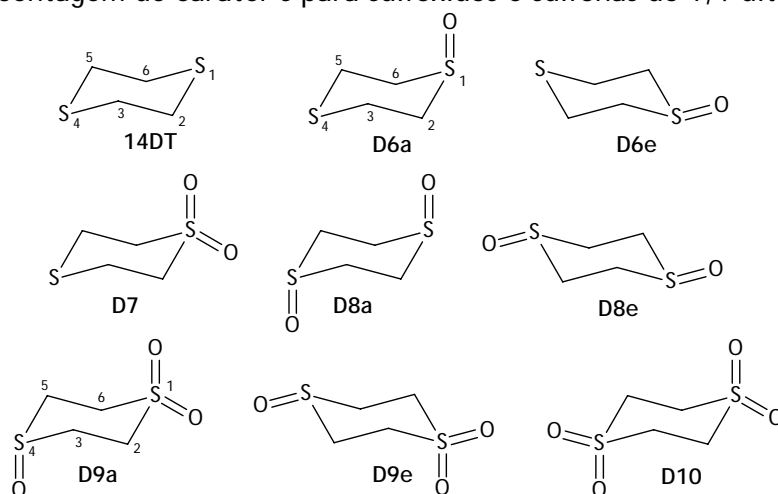
Primeiramente, analisaremos as contribuições de "ligação" envolvendo a ocupância do orbital ligante σ_{C2-H} no caminho do acoplamento. Quanto mais negativo o valor da ocupação do orbital ligante, menos elétrons estão sobre a ligação C-H e, portanto, menos efetiva será a transmissão do acoplamento, pois é conhecido que a transmissão do acoplamento nuclear spin-spin depende da densidade eletrônica entre os núcleos que se acoplam, principalmente para aqueles acoplamentos governados pelo contato de Fermi.

Da mesma forma, quando analisamos as contribuições de "outras ligações" J^{ob} observamos que quanto mais negativo (Tabela 3.12) for a ocupância dos orbitais ligantes, envolvendo somente o núcleo de carbono no caminho do acoplamento, menor será a contribuição de "outras ligações". Portanto, como a mesma é negativa (Eq. 3.1) maior será o valor do acoplamento observado.

Na Tabela 3.14 estão reunidos os dados calculados dos acoplamentos a uma ligação $^1J_{C2H}$ para todos os derivados do 1,4-ditiano, juntamente com alguns parâmetros de NBO relevantes ao estudo. De forma semelhante à série de compostos do 1,3-ditiano, as constantes de acoplamento a uma ligação para os sulfóxidos e sulfonas do 1,4-ditiano também podem ser explicadas pelas contribuições de "ligação" e também de "outras ligações".

As análises utilizadas estão em concordância com os dados de constante de acoplamento o que nos permite dizer que o modelo proposto pôde ser aplicado satisfatoriamente para ambas as séries de compostos. Devemos ressaltar que esse é um modelo qualitativo/semi-quantitativo, ou seja, para pequenas variações nos valores de J o modelo pode não apresentar resultados satisfatórios.

Tabela 3.14. Constantes de acoplamento calculadas (Hz), ocupação eletrônica e porcentagem de caráter s para sulfóxidos e sulfonas do 1,4-ditiano.



Parâmetro	14DT	D6a	D6e	D7	D8a	D8e	D9a	D9e	D10
$^1J_{C2Hax}$	150,0	146,6	153,5	150,6	150,9	149,7	153,8	147,3	154,0
$^1J_{C2Heq}$	140,1	144,5	145,2	144,9	149,5	149,6	149,8	149,7	149,5
$\Delta^1J_{C2H}^a$	-9,9	-2,1	-8,3	-5,7	-1,4	-0,1	-4,0	2,4	-4,5
σ_{C2-Hax}^*	0,023	0,018	0,020	0,016	0,019	0,020	0,018	0,016	0,015
σ_{C2-Heq}^*	0,015	0,016	0,015	0,014	0,014	0,014	0,012	0,012	0,013
σ_{C2-Hax}^b	-13,1	-18,5	-14,2	-20,4	-20,7	-15,4	-22,8	-21,0	-21,4
σ_{C2-Heq}^b	-23,1	-21,8	-22,7	-25,3	-21,2	-21,9	-24,9	-24,7	-24,9
$\Sigma\sigma_{C2-S1,S3,Heq}^c$	-48,4	-52,9	-56,6	-72,0	-54,3	-60,0	-72,8	-75,7	-78,5
$\Sigma\sigma_{C2-S1,S3,Hax}^c$	-38,5	-49,5	-48,1	-67,2	-53,8	-53,5	-70,8	-72,0	-75,1
$r(C_2-H_{ax})$	1,102	1,103	1,102	1,101	1,104	1,104	1,102	1,102	1,101
$r(C_2-H_{eq})$	1,103	1,103	1,103	1,103	1,101	1,102	1,102	1,102	1,102

^a $\Delta^1J_{C2H} = ^1J_{C2Heq} - ^1J_{C2Hax}$

^b ocupâncias das ligações calculadas da seguinte forma: (ocupância da ligação - 2) x 1000.

^c contribuição de "outras ligações" (ocupância da ligação - 6) x 1000

3.5 CONCLUSÕES

O equilíbrio conformacional dos sulfóxidos e sulfonas do 1,3-ditiano e 1,4-ditiano é controlado pelo balanço entre dois fatores, delocalização eletrônica e interação estérica. A estabilização adquirida a partir da interação hiperconjugativa $n_S \rightarrow \sigma_{C-C}^*$ controla o equilíbrio conformacional do 1,4-ditiano-1-óxido, assim como dos demais compostos desta série. Por outro lado, o equilíbrio conformacional do 1,3-ditiano-1-óxido e de seus análogos é regido pelas interações repulsivas de natureza eletrostática entre os átomos de enxofre e oxigênio do grupo sulfóxido na posição *axial*.

A análise do acoplamento $^2J_{HH}$ para o 1,3 e 1,4-ditiano-1-óxido mostrou que o aumento positivo no valor do acoplamento geminal para o confômero *equatorial* em relação ao *axial*, é provocado basicamente pelas interações que adicionam carga nos orbitais antiligantes, $n_{S_1} \rightarrow \sigma_{C_2-H_{2ax}}^*$.

Os confômeros com o grupo S=O na posição equatorial apresentam um efeito Perlin reverso, devido a maior ocupação do orbital antiligante C-H axial e ao maior caráter s do carbono desta ligação em relação a ligação C-H equatorial.

O modelo qualitativo/semi-quantitativo que leva em conta as contribuições de "ligação" assim como de "outras ligações" para explicar os valores experimentais dos acoplamentos $^1J_{CH}$, pôde ser bem aplicado para ambas as séries de compostos estudados.

Os resultados obtidos neste trabalho nos permitem concluir que as constantes de acoplamento $^2J_{HH}$ e $^1J_{CH}$ podem ser utilizadas para estudos das interações estereoeletrônicas existentes em um sistema molecular.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mulliken, R. S. *J. Chem. Phys.* **1939**, *7*, 339.
 2. Juaristi, E.; Cuevas, G. *The Anomeric Effect*; CRC Press: Boca Raton, 1995.
 3. Juaristi, E. *Introduction to Stereochemistry and Conformational Analysis*; Wiley: New York, 1991.
 4. Kirby, J. *The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen*; Springer-Verlag: Berlin, 1983.
 5. Weinhold, F. *Nature* **2001**, *411*, 539.
 6. Pophristic, V.; Goodman, L. *Nature* **2001**, *411*, 565.
 7. Schreiner, P. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3579.
 8. Hetenyi, T.; Martinek, A.; Lazar, L.; Zalan, Z.; Fulop, F. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5705.
 9. Tormena, C. F.; Freitas, M. P.; Rittner, R.; Abraham, R. J. *J. Phys. Chem.* **2004**, *108*, 5161.
 10. Tormena, C. F.; Rittner, R.; Contreras, R. H.; Peralta, J. E. *J. Phys. Chem.* **2004**, *108*, 7762.
 11. Anderson, J. E.; Cai, J.; Davies, A. G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2* **1997**, 2633.
 12. Cuevas, G.; Juaristi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13088.
 13. Ribeiro, D. S.; Rittner, R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6780.
 14. Sauer, S. P. A. *Int. J. Mol. Sci.* **2003**, *4*, 62.
 15. Alabugin, I. V. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3910.
 16. Alabugin, I. V.; Zeidan, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3175.
 17. Beckwith, A. L. J.; Duggan, P. J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6919.
 18. Zaccari, D. G.; Snyder, J. P.; Peralta, J. E.; Taurian, O. E.; Contreras, R. H.; Barone, V. *Mol. Phys.* **2002**, 705.
 19. Contreras, R. H.; Peralta, J. E. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2000**, *37*, 321.
 20. Contreras, R. H.; Peralta, J. E.; Giribet, C. G.; Azua, M. C. R. d.; Facelli, J. C. *Ann. Rep. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2000**, *41*, 55.
 21. Contreras, R. H.; Facelli, J. C. *Ann. Rep. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1993**, *27*, 255.
 22. Kowalewski, J. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1977**, *11*, 1.
-

-
23. Kowalewski, J. *Ann. Rep. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1982**, *12*, 81.
 24. Cuevas, G.; Juaristi, E.; Vela, A. *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 932.
 25. Juaristi, E.; Cuevas, G.; Vela, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5796.
 26. Perlin, A. S.; Casu, B. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 2921.
 27. Abraham, R. J.; Bretschneider, E. *Internal Rotation in Molecules*; John Wiley & Sons, 1974.
 28. Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, N. L. *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley: New York, 1997.
 29. Hirsch, J. A. *Top. Stereochem.* **1967**, *1*, 199.
 30. Lemieux, R. U.; Kullnig, R. K.; Bernstein, H. J.; Schneider, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *80*, 6098.
 31. Johnson, C. R.; McCants, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2935.
 32. Martin, J. C.; Uebel, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2936.
 33. Khan, S. A.; Lambert, J. B.; Hernandez, O.; Carey, F. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *97*, 1468.
 34. Juaristi, E.; Guzmán, J. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1477.
 35. Eliel, E. L. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1503.
 36. Carey, F. A.; Dailey, O. D.; Hernandez, O. *J. Org. Chem* **1976**, *41*, 3979.
 37. Bulman Page, P. C.; Slawin, A. M. Z.; Westwood, D.; Williams, D. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1989**, *185*, 1158.
 38. Bohlmann, F. *Angew. Chem* **1957**, *69*, 641.
 39. Bernardi, F.; Schlegel, H. B.; Wolfe, S. *J. Mol. Struct.* **1976**, *35*, 149.
 40. Thomas, H. D.; Chen, K.; Allinger, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5887.
 41. David, S. *Anomeric Effect: Origin and Consequences*; Szarek, W. A., Horton, D., Eds.; American Chemical Society Symposium Series: Washington, DC, 1979.
 42. Juaristi, E. C., G. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5019.
 43. Bailey, W. F.; Rivera, A. D.; Rossi, K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5621.
 44. Wolfe, S.; Pinto, B. M.; Varma, V.; Leung, R. Y. N. *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 1051.
 45. Wolfe, S.; Kim, C. K. *Can. J. Chem.* **1991**, *69*, 1408.
 46. Shainyan, B. A.; Ushakov, E. N.; Suslova, E. N. *J. Sulfur. Chem.* **2006**, *27*, 3.
-

-
47. Notario, M. V.; Roux, G.; Cuevas, G.; Cardenas, V.; Leyva, V.; Juaristi, E. *J. Phys. Chem.* **2006**, *110*, 7703.
 48. Contreras, R. H.; Ruiz de Azua, M. C.; Giribet, C. G.; Aucar, G. A.; Lobayan de Bonczok, R. *J. Mol. Struct. Theochem* **1993**, 249.
 49. Contreras, R. H.; Esteban, A. L.; Díez, E.; Della, E. W.; Lochert, I. J.; Santos, F. P.; Tormena, C. F. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 4266.
 50. Carlson, R. M.; Helquist, P. M. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2596.
 51. Roush, P. B.; Musker, W. K. *J. Org. Chem* **1978**, *43*, 4295.
 52. Clennan, E. L.; Wang, D.; Yang, K.; Hodgson, D. J.; Oki, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*.
 53. Aggarwal, V. K.; Davies, I. W.; Franklin, R. J.; Maddock, J.; Mahon, M. F.; Molloy, K. C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1991**, 662.
 54. Miranda Jr, P.; Zukerman-Schpector, J.; Isolani, P. C.; Vicentini, G.; Zinner, L. B. *J. Alloys. Comp.* **2001**, *323-324*, 13.
 55. Drabowicz, J.; Lyzwa, P.; Mikolajczyk, M. *Phosphorus and Sulfur* **1983**, *17*, 169.
 56. Frisch, M. J.; Head-Gordon, M.; Pople, J. A. *Chem. Phys. Lett.* **1990**, *166*, 275.
 57. Dunning, T. H. *J. Chem. Phys.* **1989**, *90*, 1007.
 58. Woon, D. E.; Dunning, T. H. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1358.
 59. Frisch, M. J.; et.al. *GAUSSIAN 03W (Revision 8.02)*; Gaussian, Inc.: Pittsburgh PA, 2003.
 60. Glendening, E. D.; Badenhoop, J. K.; Reed, A. E.; Carpenter, J. E.; Bohmann, J. A.; Morales, C. M.; Weinhold, F. NBO 5.0; Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin: Madison, 2001.
 61. Schmidt, M. W.; Baldridge, K. K.; Boatz, J. A.; Elbert, S. T.; Gordon, M. S.; Jensen, J. H.; Koseki, S.; Matsunaga, N.; Nguyen, K. A.; Su, S. J.; Windus, T. L.; Dupuis, M.; Montgomery, J. A. *J. Comp. Chem.* **1993**, *14*, 1347.
 62. Peralta, J. E.; Scuseria, G. E.; Cheeseman, J. R.; Frisch, M. J. *Chem. Phys. Lett.* **2003**, *375*, 452.
 63. Gauze, G. F.; Tormena, R.; Basso, E. A.; Tormena, C. F. *Chem. Phys. Lett.* **2006**, *426*, 176.
 64. Weinhold, F. *In The Encyclopedia of Computational Chemistry; Schleyer*; John Wiley & Sons: Chichester, U.K., 1988.
 65. Weinhold, F.; Landis, C. R. *Valency and Bonding. A Natural Bond Orbital Donor Acceptor Perspective*; Cambridge University Press: Cambridge, 2005.
 66. Provasi, P. F.; Aucar, G. A.; Sauer, S. P. A. *J. Chem. Phys.* **2001**, *115*, 1324.
-

Anexo A

Modelos de *output* dos Programas Gaussian e CHARGE

Tabelas de Deslocamento Químico

```
# B3LYP/6-311++G(d,p)nmr=giao
```

```
SCF GIAO Magnetic shielding tensor (ppm):
```

```
1 C Isotropic = 121.7003 Anisotropy = 30.3314
  XX= 129.1315 YX= 8.6572 ZX= 0.5382
  XY= 0.5841 YY= 131.0333 ZY= 23.6826
  XZ= -4.7385 YZ= 14.5922 ZZ= 104.9362
  Eigenvalues: 94.3557 128.8240 141.9213
2 C Isotropic = -41.7023 Anisotropy = 172.4126
  XX= -100.8638 YX= 9.4922 ZX= -26.9590
  XY= 12.3625 YY= -70.2090 ZY= 64.0330
  XZ= -27.2767 YZ= 54.0992 ZZ= 45.9659
  Eigenvalues: -120.0083 -78.3381 73.2394
3 C Isotropic = 136.7228 Anisotropy = 20.4007
  XX= 142.9088 YX= -15.8543 ZX= 3.3021
  XY= -2.1884 YY= 138.2841 ZY= -6.1658
  XZ= -0.7563 YZ= -0.2139 ZZ= 128.9755
  Eigenvalues: 127.7287 132.1164 150.3233
4 H Isotropic = 28.6071 Anisotropy = 4.4586
  XX= 30.6286 YX= -1.0172 ZX= 0.3262
  XY= -2.1430 YY= 23.7538 ZY= -1.3658
  XZ= -1.0545 YZ= 0.3036 ZZ= 31.4390
  Eigenvalues: 23.3639 30.8780 31.5795
9 H Isotropic = 29.5497 Anisotropy = 8.6208
  XX= 27.5653 YX= -1.2527 ZX= 0.2562
  XY= -0.4406 YY= 35.2004 ZY= -0.1286
  XZ= 0.5228 YZ= -0.1643 ZZ= 25.8833
  Eigenvalues: 25.7973 27.5548 35.2969
12 H Isotropic = 30.6299 Anisotropy = 9.6314
  XX= 27.5827 YX= -0.2251 ZX= 1.3269
  XY= -0.7470 YY= 28.0270 ZY= 1.6111
  XZ= 1.8919 YZ= 2.7851 ZZ= 36.2799
  Eigenvalues: 26.5660 28.2729 37.0508
13 H Isotropic = 30.1584 Anisotropy = 10.2146
  XX= 34.5334 YX= 4.3389 ZX= 0.8127
  XY= 3.5644 YY= 30.1891 ZY= 0.8147
  XZ= 0.7317 YZ= 0.6833 ZZ= 25.7527
  Eigenvalues: 25.6269 27.8800 36.9681
14 H Isotropic = 29.6144 Anisotropy = 7.8243
  XX= 27.2284 YX= -0.9022 ZX= -0.1565
  XY= 1.0065 YY= 32.5244 ZY= 2.8819
  XZ= 0.9868 YZ= 4.3742 ZZ= 29.0905
  Eigenvalues: 26.6199 27.3928 34.8306
15 H Isotropic = 29.7224 Anisotropy = 8.9706
  XX= 29.3032 YX= -1.9132 ZX= 3.9401
  XY= -1.2451 YY= 26.2385 ZY= -0.8524
  XZ= 2.5441 YZ= -1.5203 ZZ= 33.6256
  Eigenvalues: 25.5650 27.8994 35.7029
16 H Isotropic = 30.4937 Anisotropy = 9.5318
  XX= 30.6486 YX= 1.4290 ZX= -4.4143
  XY= 0.8732 YY= 27.5342 ZY= -1.3310
  XZ= -4.0928 YZ= -1.8847 ZZ= 33.2982
  Eigenvalues: 27.1129 27.5199 36.8482
17 H Isotropic = 30.5300 Anisotropy = 10.3002
  XX= 26.9853 YX= -0.7171 ZX= 1.6197
  XY= -1.5712 YY= 32.7480 ZY= -4.4744
  XZ= 2.1471 YZ= -4.8107 ZZ= 31.8565
  Eigenvalues: 26.2802 27.9129 37.3968
18 H Isotropic = 30.2074 Anisotropy = 10.2403
  XX= 34.9329 YX= -3.5014 ZX= -1.1580
  XY= -3.7601 YY= 29.4930 ZY= 1.4973
```

Anexo A.1. Exemplo de *output* do programa Gaussian.

EXO

NUMBER OF ATOMS 19

NUMBER OF CHARGES ADDED 0

BOND FORMED BETWEEN ATOMS 3 AND 8 BL= 1.548

BOND FORMED BETWEEN ATOMS 6 AND 11 BL= 1.563

UNPARAMETRISED GSEF ATOM SEQUENCE 19 5 1 2

ATOM TYPES 1 8 6 55

AROMATIC SYSTEM No	1	2	ATOMS AND	2	ELECTRONS	ATOM No	2	10					
No	HSTER	CSTER	COSTER	XSTER	CCSTER	CANIS	XANIS	XOANIS	CHEF	CXEF	RINGCT	PSHIFT	
4	-0.266	0.175	0.000	0.000	0.000	-0.271	0.000	0.000	-0.196	0.000	0.000	0.000	
9	-0.019	0.000	0.007	0.000	0.000	0.000	0.000	0.249	-0.091	0.195	0.000	0.000	
12	-0.221	0.093	0.010	0.021	0.000	-0.266	0.000	0.143	-0.149	0.140	0.000	0.000	
13	-0.125	0.032	0.004	0.009	0.000	-0.042	0.000	0.175	-0.115	0.125	0.000	0.000	
14	-0.026	0.000	0.000	0.015	0.000	0.000	0.000	0.000	-0.118	0.000	0.000	0.000	
15	-0.045	0.000	0.033	0.210	0.000	-0.404	0.000	0.110	-0.127	0.246	0.000	0.000	
16	-0.215	0.000	0.008	0.020	0.000	-0.380	0.000	0.227	-0.190	0.189	0.000	0.000	
17	-0.049	0.165	0.044	0.008	0.000	-0.261	0.000	-0.090	-0.102	0.238	0.000	0.000	
18	-0.117	0.058	0.009	0.004	0.000	-0.042	0.000	0.142	-0.115	0.162	0.000	0.000	
19	0.000	0.061	0.220	0.000	0.000	-0.031	0.000	-0.393	-0.066	0.392	0.000	0.000	

GEOMETRY (Z-MATRIX)

NO	AN	BL	ALPHA	BETA	CHARGE	PIEXS	SHIFT
1	6	0	0.0000	0	0.0000	0	0.0315
2	55	1	1.5542	0	0.0000	0	0.1577
3	6	1	1.5350	2	101.5355	0	-0.0473
4	1	1	1.0984	2	111.2904	3	120.3446
5	8	1	1.4220	2	109.0304	3	-117.0001
6	6	3	1.5464	1	107.5079	2	71.8198
7	6	2	1.5189	1	106.1986	3	-0.3328
8	6	7	1.5500	2	99.6747	1	35.0042
9	1	3	1.0895	1	112.8620	2	-160.3715
10	60	2	1.2062	1	124.2959	3	174.5741
11	6	7	1.5570	2	106.4427	1	-70.1390
12	1	6	1.0929	3	112.1614	1	49.7607
13	1	6	1.0918	3	110.5223	1	169.3583
14	1	7	1.0884	2	113.3949	1	162.1691
15	1	8	1.0911	7	113.5213	2	62.6782
16	1	8	1.0925	7	112.5157	2	-172.5036
17	1	11	1.0920	7	112.2667	2	-52.4120
18	1	11	1.0921	7	109.3310	2	-171.3155
19	1	5	0.9651	1	106.8144	2	-47.9732

DIPOLE MOMENT = 1.930 DEBYES COMPONENTS X 1.663 Y -0.897 Z -0.39

Anexo A.2. Exemplo de *output* do Programa CHARGE

Tabela A.1. Deslocamentos químicos de ^1H (ppm) observados em CDCl_3 e calculados no vácuo para 3-*exo*-hidroxinorcânfora (N2)

^1H	Gaussian/HF ^a			Gaussian/B3LYP ^a			CHARGE7	CHARGE8	Exp.
	6-31G	6-311G(d,p)	6-311++G(d,p)	6-31G	6-311G(d,p)	6-311++G(d,p)	6-311+G(d,p) ^b		
1	2,72	2,51	2,30	2,15	2,29	2,35	2,85	2,70	2,60
3 _n	3,62	3,33	3,05	3,45	3,41	3,36	4,20	3,55	3,52
4	2,83	2,51	2,26	2,39	2,42	2,42	2,76	2,50	2,56
5 _x	2,04	1,82	1,61	1,75	1,77	1,81	1,88	1,92	1,81
5 _n	1,42	1,35	1,15	1,25	1,30	1,34	1,49	1,48	1,42
6 _x	2,00	1,75	1,53	1,78	1,74	1,76	1,87	1,88	1,83
6 _n	1,50	1,43	1,23	1,33	1,41	1,44	1,73	1,79	1,50
7 _s	2,45	2,05	1,92	2,27	2,14	2,25	2,17	2,08	2,17
7 _a	1,82	1,50	1,33	1,50	1,41	1,47	1,52	1,62	1,57
rms	0,18	0,09	0,28	0,18	0,14	0,12	0,25	0,12	

Tabela A.2. Deslocamentos químicos de ^1H (ppm) observados em CDCl_3 e calculados no vácuo para 3-*exo*-metiltionorcânfora (N3)

^1H	Gaussian/HF ^a			Gaussian/B3LYP ^a			CHARGE7	CHARGE8	Exp.
	6-31G	6-311G(d,p)	6-311++G(d,p)	6-31G	6-311G(d,p)	6-311++G(d,p)	6-311+G(d,p) ^b		
1	2,78	2,58	2,37	2,29	2,41	2,45	2,87	2,74	2,67
3 _n	2,69	2,32	2,18	2,46	2,26	2,35	3,23	2,95	2,72
4	2,41	2,28	2,05	2,15	2,28	2,29	2,97	2,92	2,53
5 _x	2,10	1,84	1,62	1,86	1,83	1,85	1,85	1,89	1,88
5 _n	1,56	1,43	1,24	1,36	1,37	1,41	1,40	1,40	1,50
6 _x	2,00	1,74	1,51	1,79	1,73	1,75	1,81	1,82	1,86
6 _n	1,59	1,47	1,28	1,41	1,42	1,47	1,54	1,62	1,55
7 _s	2,37	2,12	1,94	2,23	2,24	2,25	2,48	2,29	2,20
7 _a	1,64	1,36	1,17	1,37	1,28	1,31	1,47	1,59	1,48
CH ₃	2,34	2,35	2,19	2,03	2,22	2,29	2,22	2,12	2,25
rms	0,13	0,17	0,33	0,22	0,21	0,18	0,24	0,16	

^a estruturas otimizadas em B3LYP/6-311+G(d,p); ^b conjunto de base utilizado na otimização da estrutura em nível B3LYP

Tabela A.3. Deslocamentos químicos de ^1H (ppm) observados em CDCl_3 e calculados no vácuo para 3-*endo*-metiltionorcânfora (N4)

^1H	Gaussian/HF ^a			Gaussian/B3LYP ^a			CHARGE7	CHARGE8	Exp.
	6-31G	6-311G(d,p)	6-311++G(d,p)	6-31G	6-311G(d,p)	6-311++G(d,p)	6-311+G(d,p) ^b		
1	2,73	2,52	2,33	2,23	2,34	2,39	2,85	2,66	2,68
3 _x	2,84	2,45	2,27	2,82	2,64	2,74	3,51	3,66	3,20
4	2,52	2,46	2,25	2,33	2,52	2,58	3,02	2,97	2,76
5 _x	1,77	1,55	1,36	1,52	1,51	1,52	1,62	1,74	1,63
5 _n	2,22	1,97	1,65	2,00	1,95	1,91	2,31	2,05	1,95
6 _x	2,01	1,76	1,53	1,84	1,78	1,79	1,78	1,80	1,86
6 _n	1,79	1,66	1,45	1,64	1,65	1,64	1,70	1,74	1,52
7 _s	1,72	1,50	1,42	1,54	1,55	1,60	1,81	1,82	1,77
7 _a	1,87	1,56	1,36	1,60	1,51	1,55	1,66	1,71	1,71
CH ₃	2,40	2,42	2,31	2,09	2,29	2,37	2,30	2,13	2,22
rms	0,21	0,28	0,41	0,24	0,24	0,20	0,19	0,12	

Tabela A.4. Deslocamentos químicos de ^1H (ppm) observados em CDCl_3 e calculados no vácuo para 3-*exo*-metilselenonorcânfora (N5)

^1H	Gaussian/HF ^a			Gaussian/B3LYP ^a			CHARGE7	CHARGE8	Exp.
	6-31G	6-311G(d,p)	6-311++G(d,p)	6-31G	6-311G(d,p)	6-311++G(d,p)	6-311+G(d,p) ^b		
1	2,80	2,63	2,41	2,32	2,47	2,50	2,86	2,74	2,68
3 _n	2,74	2,55	2,38	2,48	2,51	2,55	2,63	3,08	3,02
4	2,30	2,26	2,04	2,08	2,29	2,28	2,73	2,58	2,57
5 _x	2,10	1,86	1,64	1,86	1,85	1,88	1,84	1,87	1,88
5 _n	1,58	1,46	1,24	1,38	1,39	1,42	1,40	1,41	1,48
6 _x	1,98	1,76	1,52	1,77	1,73	1,74	1,79	1,80	1,82
6 _n	1,60	1,51	1,3	1,41	1,44	1,48	1,53	1,61	1,56
7 _s	2,27	2,09	1,91	2,16	2,22	2,26	2,39	2,04	2,18
7 _a	1,61	1,34	1,16	1,33	1,26	1,29	1,50	1,59	1,50
CH ₃	2,04	2,27	2,11	1,72	2,11	2,19	1,87	2,24	2,17
rms	0,17	0,19	0,35	0,31	0,22	0,20	0,19	0,07	

^a estruturas otimizadas em B3LYP/6-311+G(d,p); ^b conjunto de base utilizado na otimização da estrutura em nível B3LYP

Tabela A.5. Deslocamentos químicos de ^1H (ppm) observados em CDCl_3 e calculados no vácuo para 3-*endo*-metilselenonorcânfora (N6)

^1H	Gaussian/HF ^a			Gaussian/B3LYP ^a			CHARGE7	CHARGE8	Exp.
	6-31G	6-311G(d,p)	6-311++G(d,p)	6-31G	6-311G(d,p)	6-311++G(d,p)	6-311+G(d,p) ^a		
1	2,72	2,56	2,35	2,22	2,37	2,41	2,85	2,73	2,69
3 _x	2,87	2,70	2,53	2,87	2,94	3,01	3,40	3,41	3,47
4	2,45	2,47	2,27	2,26	2,53	2,56	2,99	2,94	2,74
5 _x	1,78	1,59	1,37	1,54	1,55	1,57	1,65	1,75	1,53
5 _n	1,98	1,79	1,59	1,81	1,80	1,82	2,14	1,95	1,90
6 _x	2,00	1,77	1,54	1,81	1,77	1,78	1,76	1,78	1,85
6 _n	1,77	1,67	1,44	1,64	1,66	1,67	1,68	1,74	1,68
7 _s	1,75	1,56	1,38	1,56	1,60	1,61	1,86	1,85	1,82
7 _a	1,89	1,61	1,43	1,61	1,55	1,56	1,68	1,74	1,76
CH ₃	2,07	2,30	2,13	1,75	2,15	2,21	2,08	2,05	2,13
rms	0,24	0,28	0,40	0,32	0,22	0,20	0,14	0,11	

^a estruturas otimizadas em B3LYP/6-311+G(d,p); ^b conjunto de base utilizado na otimização da estrutura em nível B3LYP

Anexo B

Espectros de RMN

Norcânforas

Tabela B.1. Condições típicas utilizadas na obtenção dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C para as norcânforas 3-substituídas.

Parâmetros	Varian 300		Bruker 500	
	^1H	^{13}C	^1H	^{13}C
Janela espectral (Hz)	3000	20000	3000	30000
Número de pontos de dados (K)	32	32	32	128
Número de repetições	16	512	16	512
Preenchimento do zero (K)	128	512	128	512
Tempo de Aquisição (s)	3,640	0,868	7,200	1,042
Alargamento da linha (Hz)	0,3	1,0	0,3	1,0

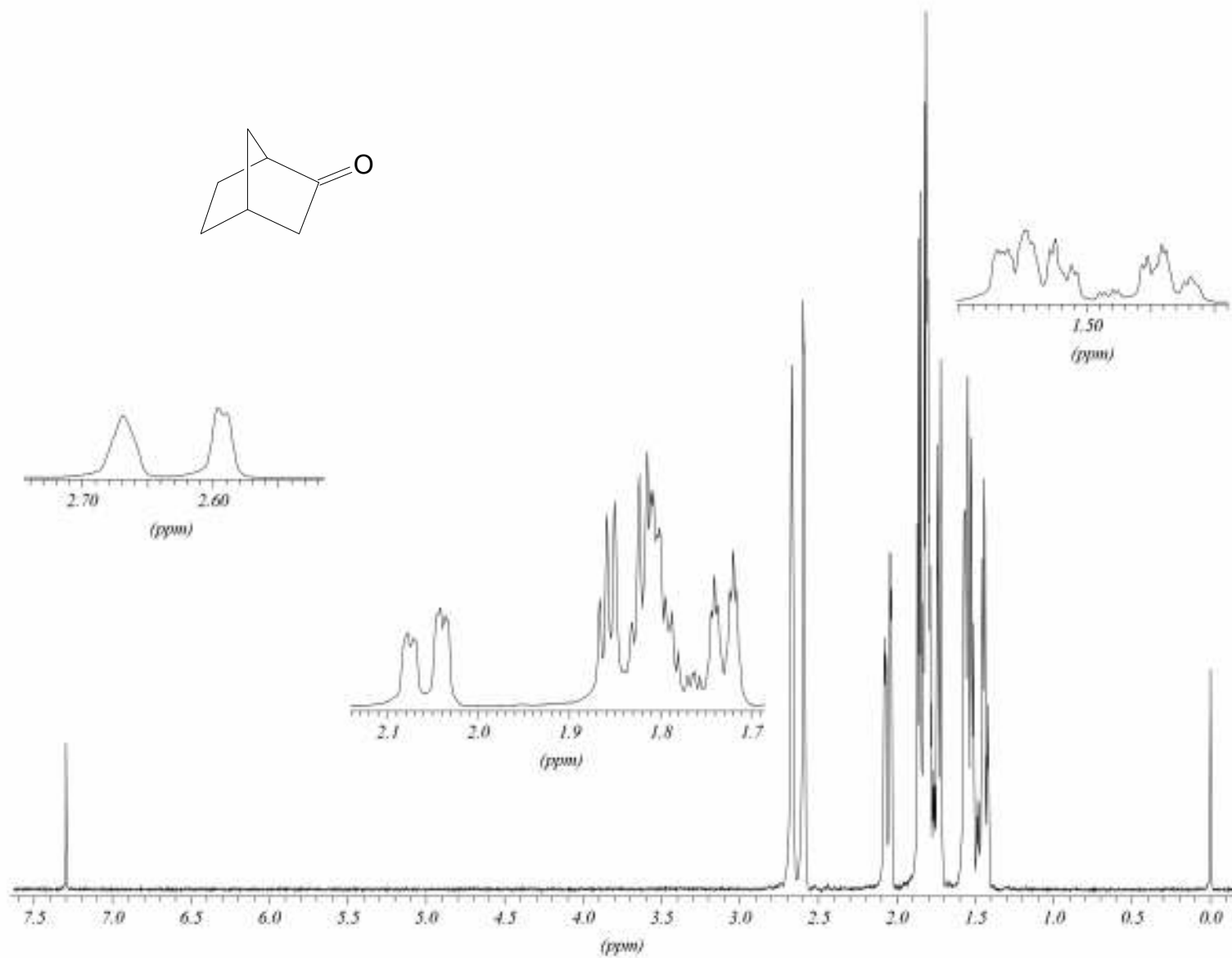


Figura B.1. Espectro de RMN de ^1H a 500 MHz da norcânfora em CDCl_3 .

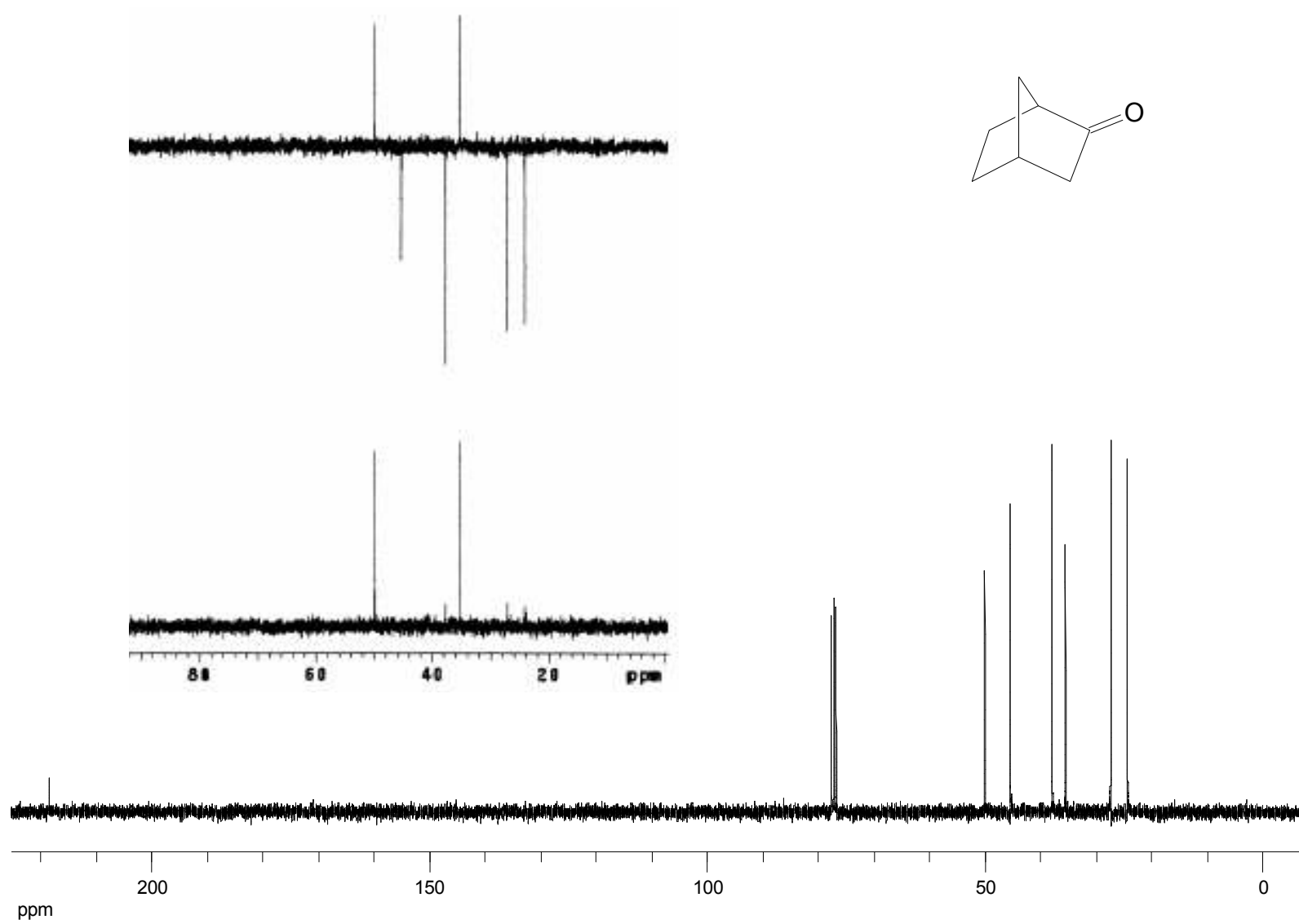


Figura B.2. Espectro de RMN de ^{13}C a 125 MHz e DEPT da norcânfora em CDCl_3

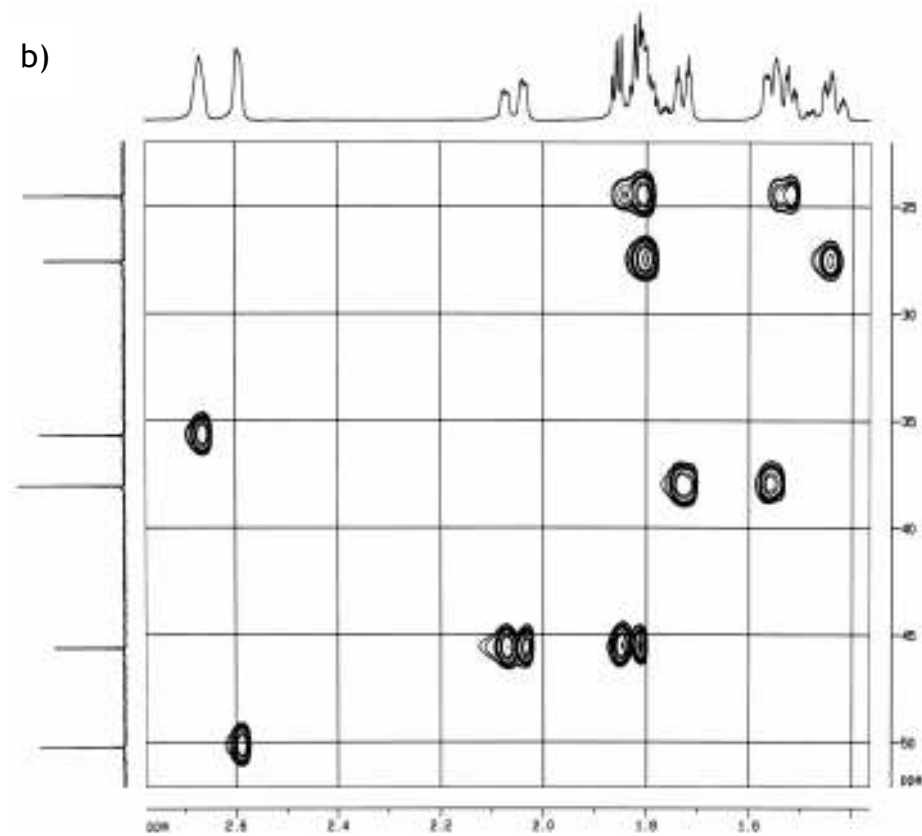
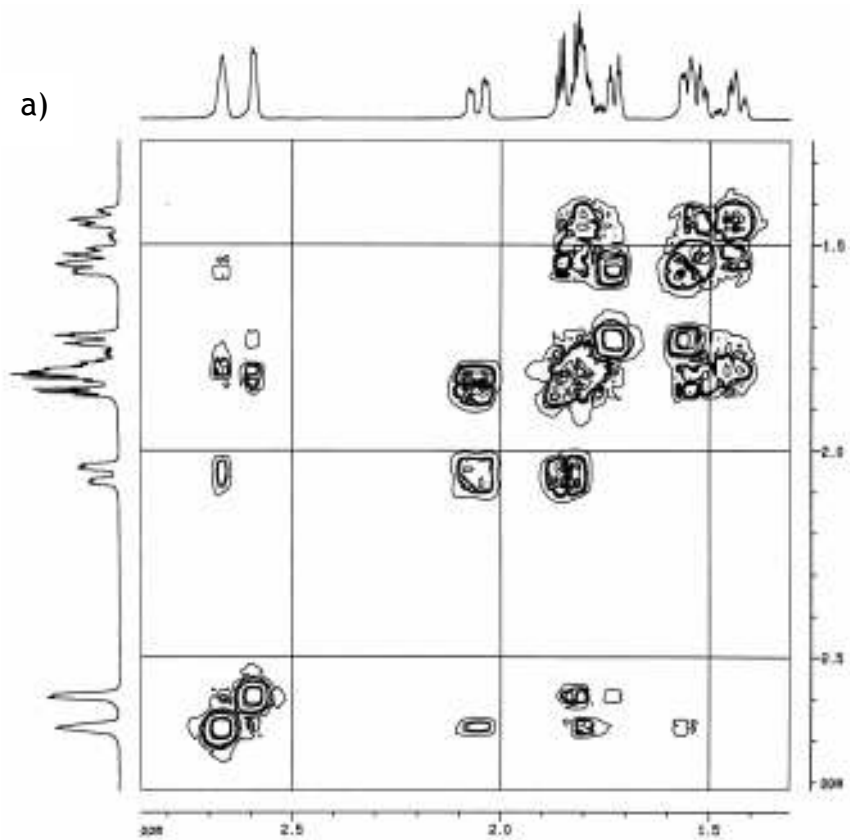


Figura B.3. Mapa de contorno (a) gCOSY e (b) gHSQC da norcânfora.

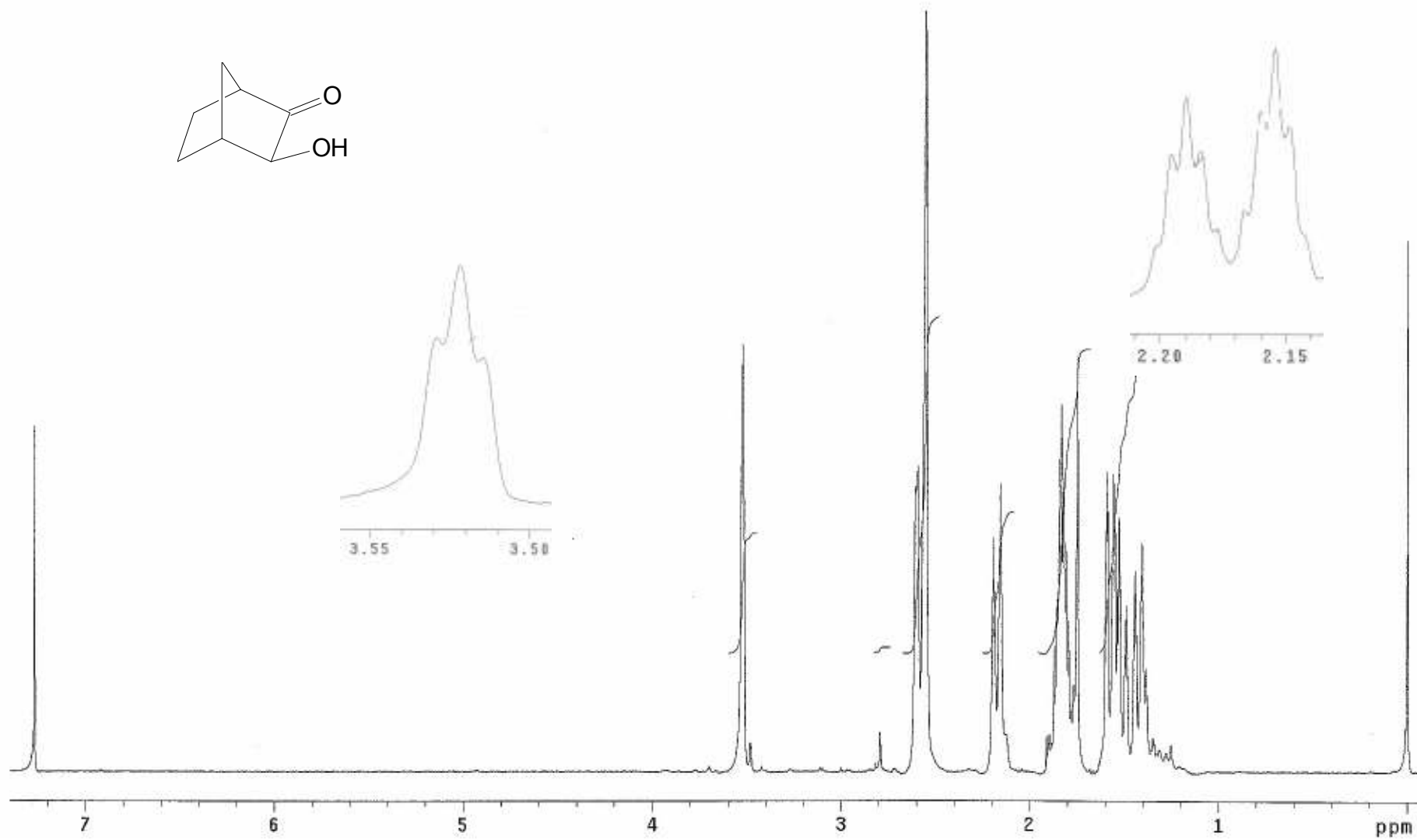


Figura B.4. Espectro de RMN de ¹H a 300 MHz do composto 3-exo-hidroxinorcânfora em CDCl₃.

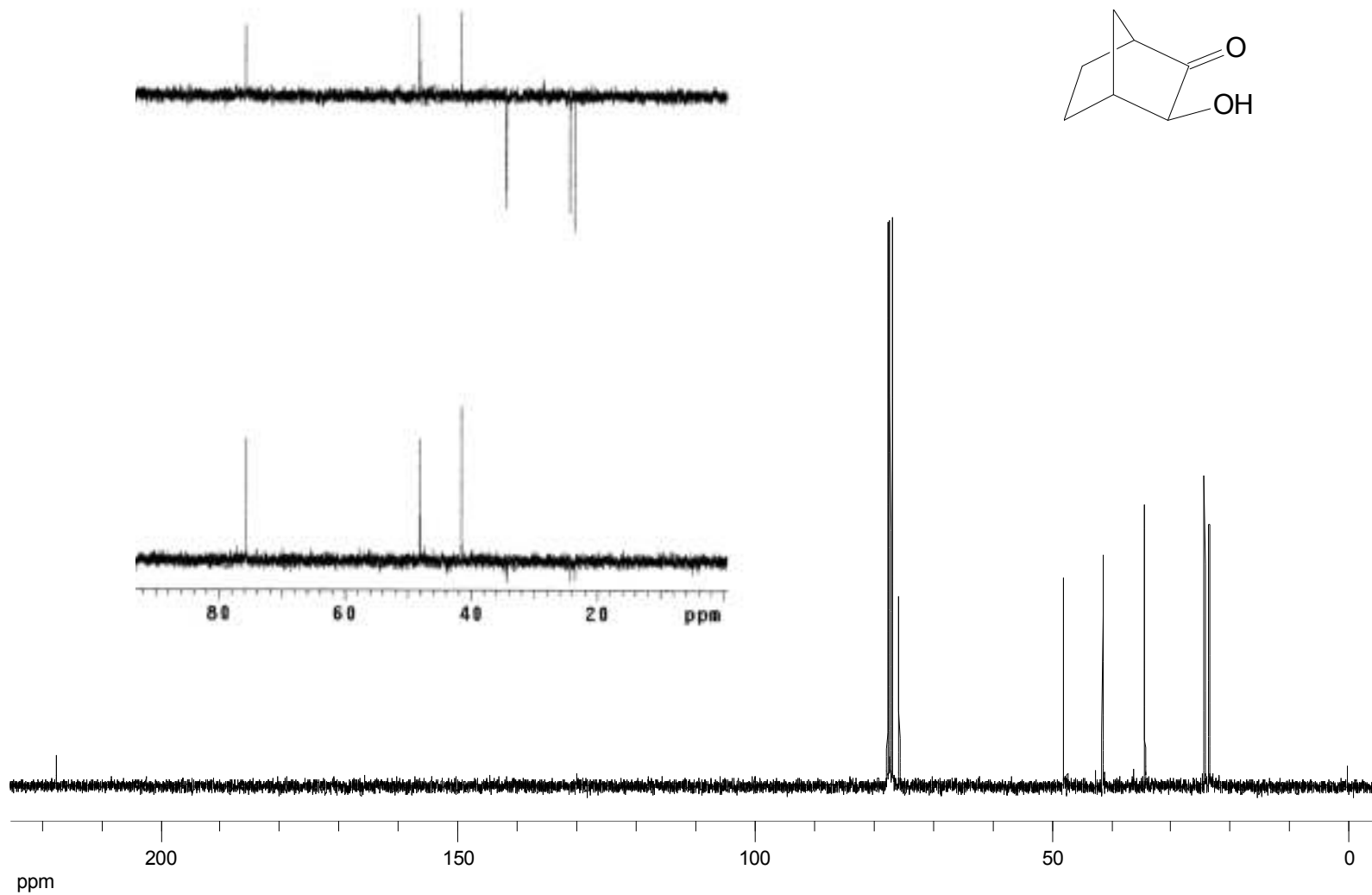


Figura B.5. Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz do composto 3-*exo*-hidronorcânfora em CDCl_3 .

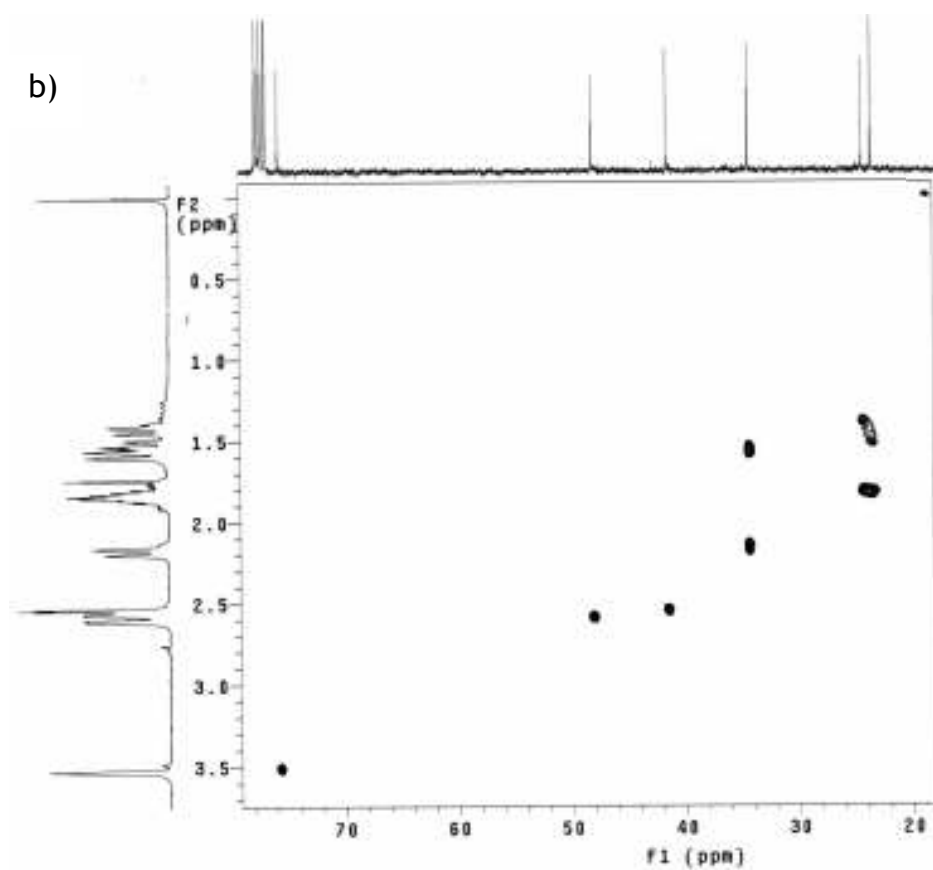
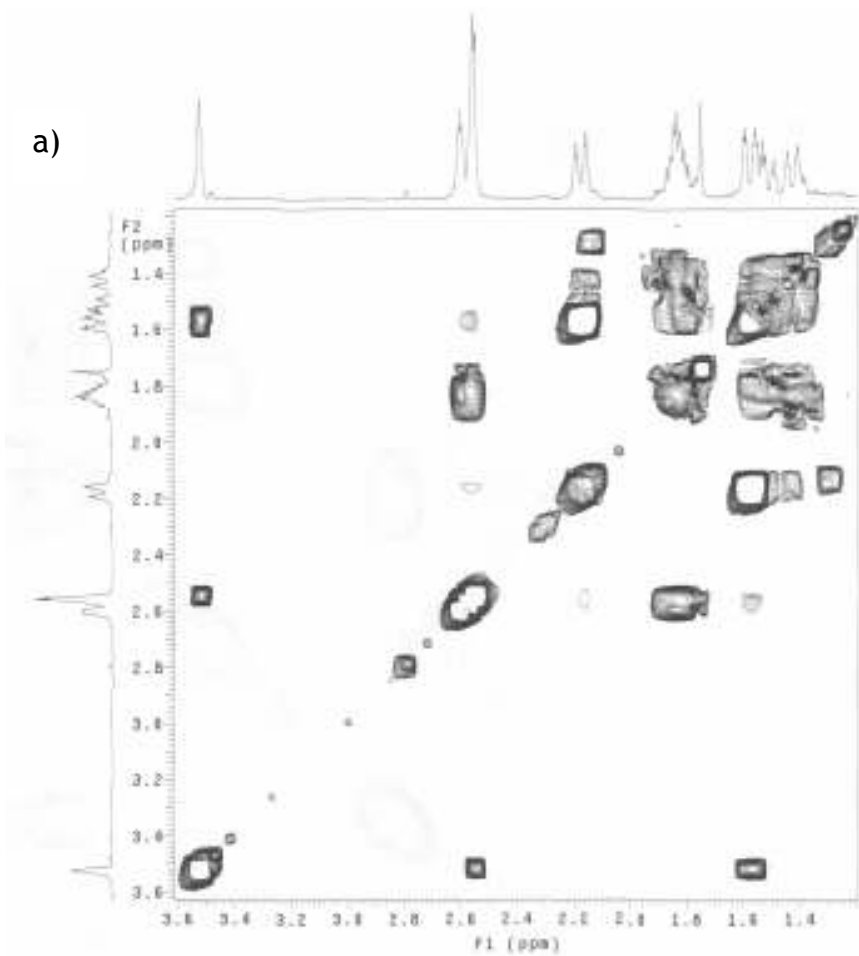


Figura B.6. Mapa de contorno (a) COSY e (b) HSQC do composto 3-exo-hidroxinorcânfora.

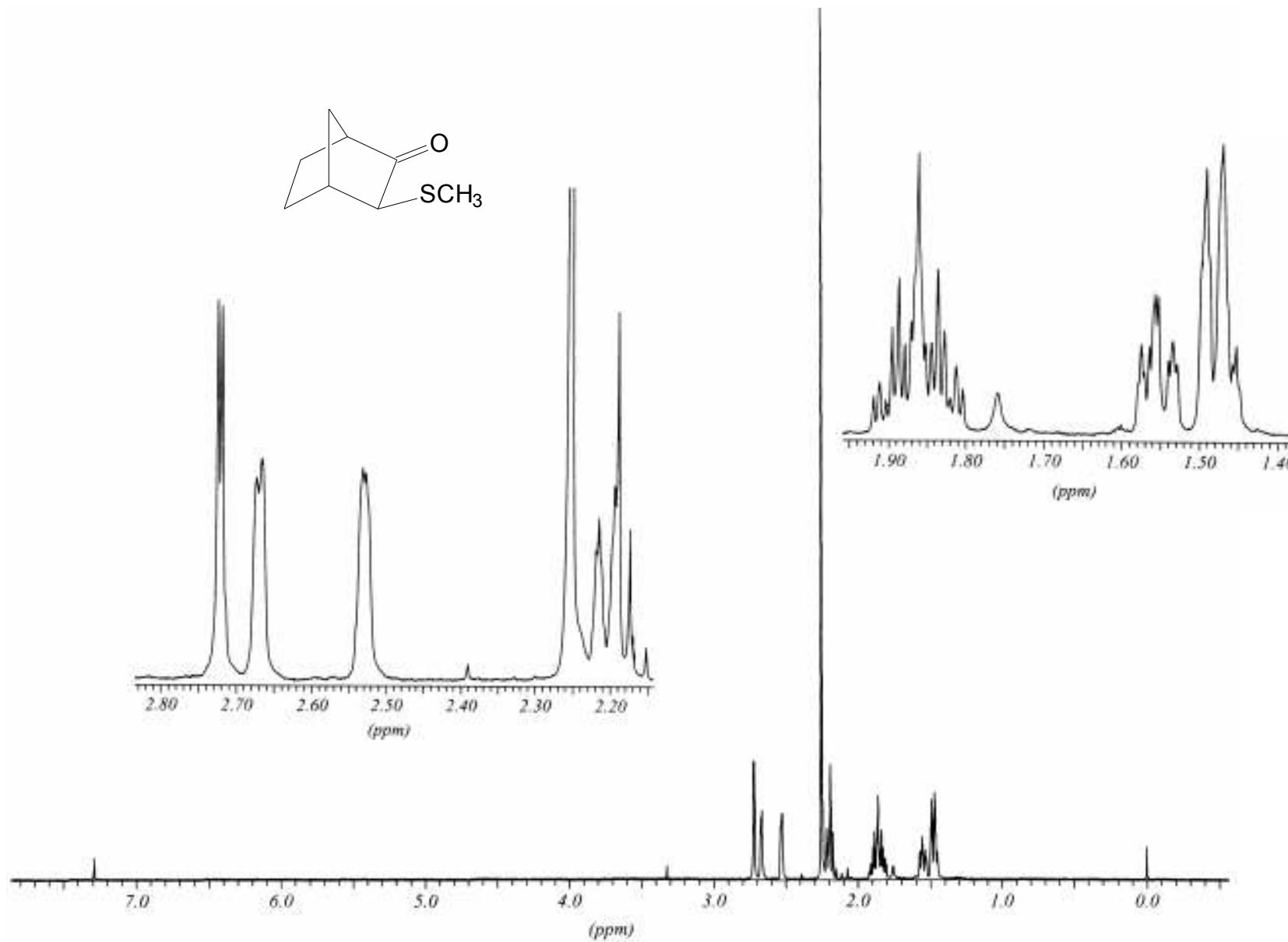


Figura B.7. Espectro de RMN de ^1H a 500 MHz do composto 3-*exo*-metiltiononorcânfora em CDCl_3 .

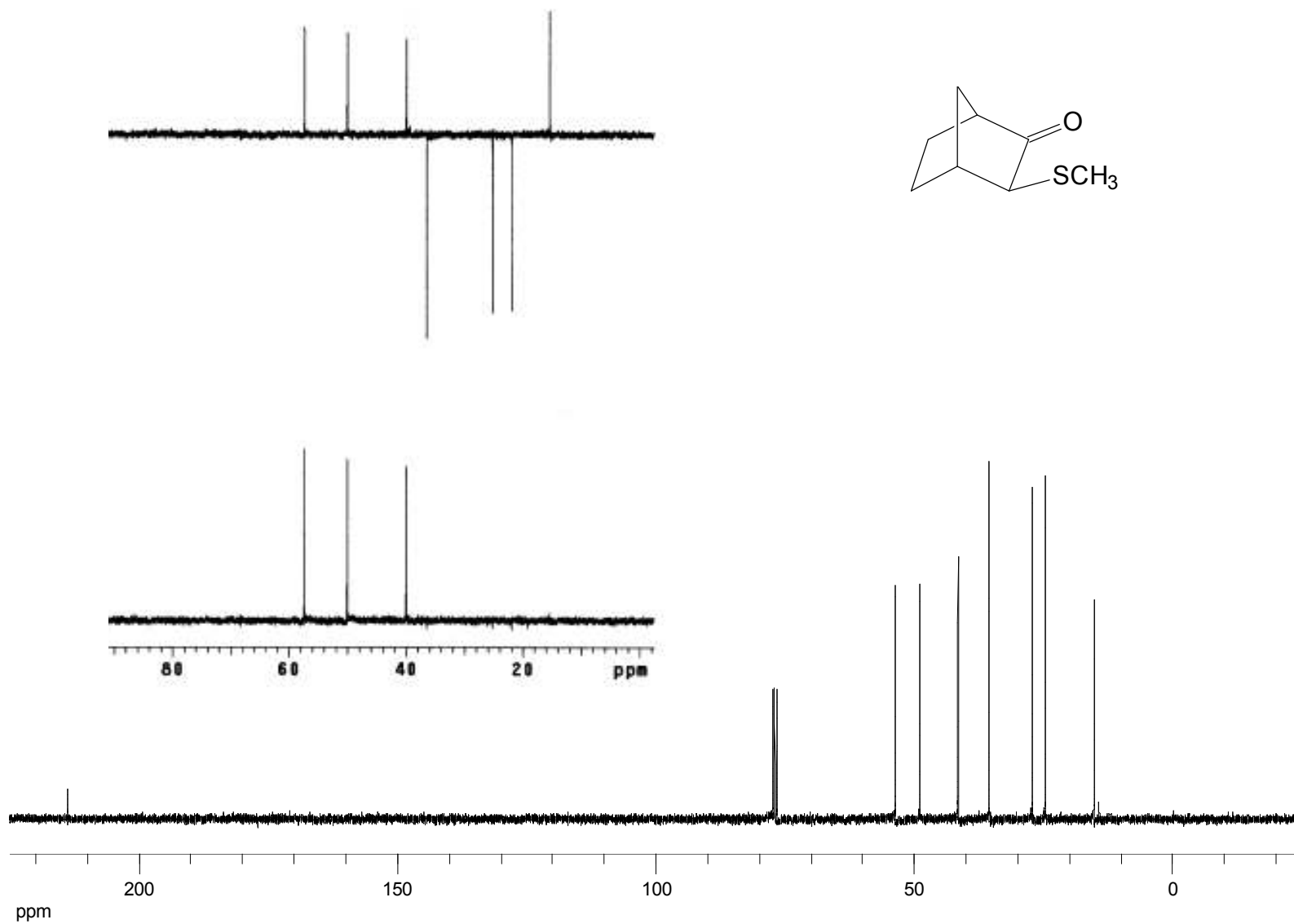


Figura B.8. Espectro de RMN de ^{13}C a 125 MHz e DEPT do composto 3-exo-metiltionorcânfora em CDCl_3 .

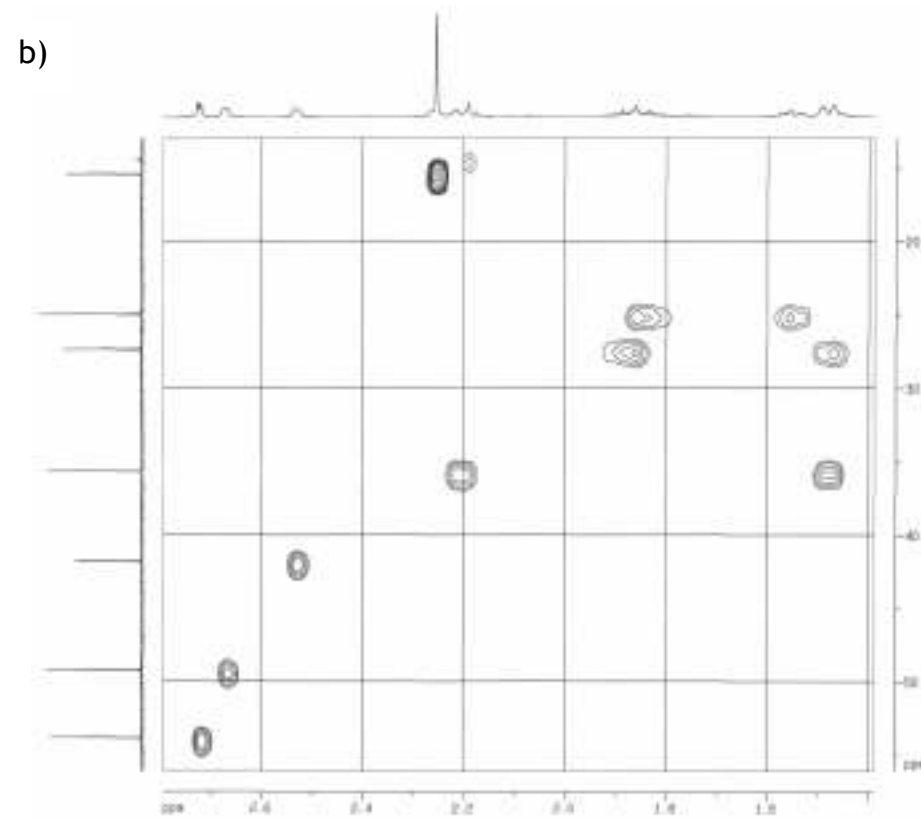
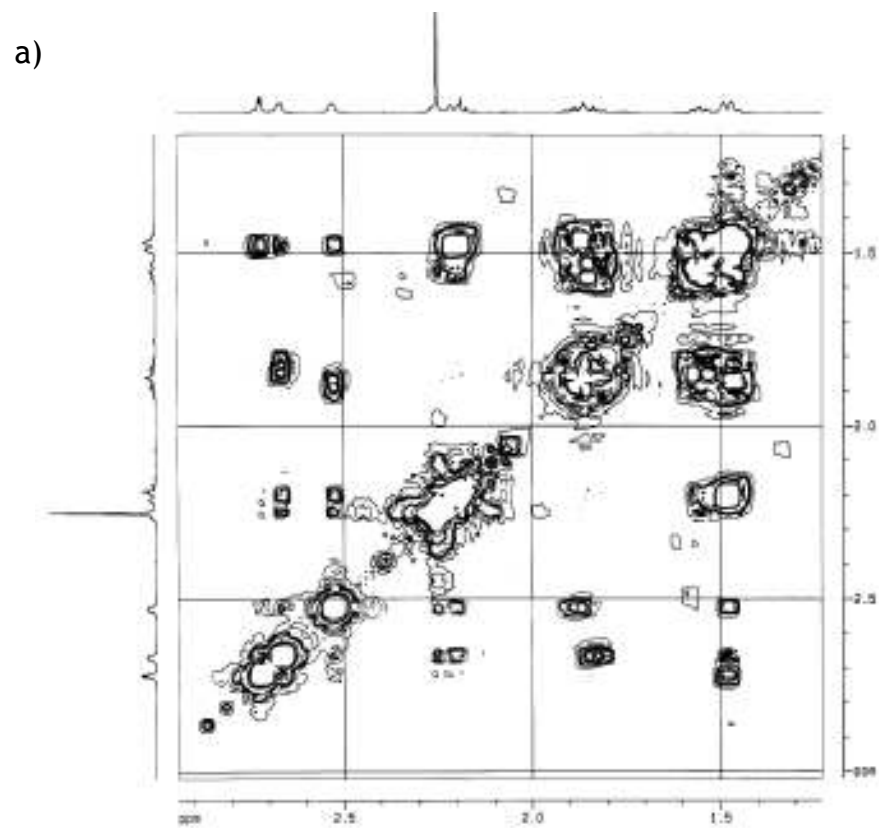


Figura B.9. Mapa de contorno (a) gCOSY e (b) gHSQC do composto 3-*exo*-metiltionorcânfora.

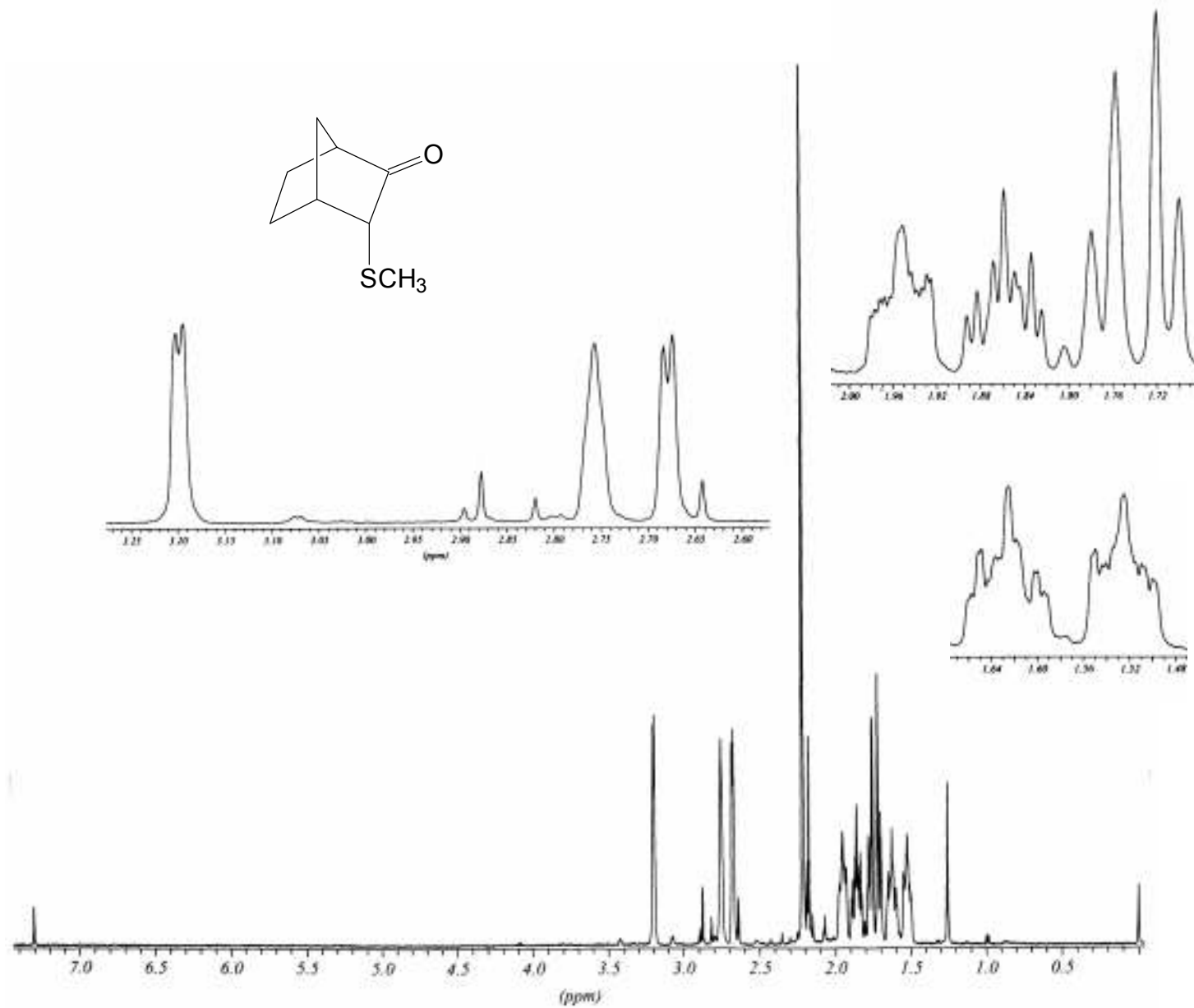


Figura B.10. Espectro de RMN de ^1H a 500 MHz do composto 3-*endo*-metiltionorcânfora em CDCl_3 .

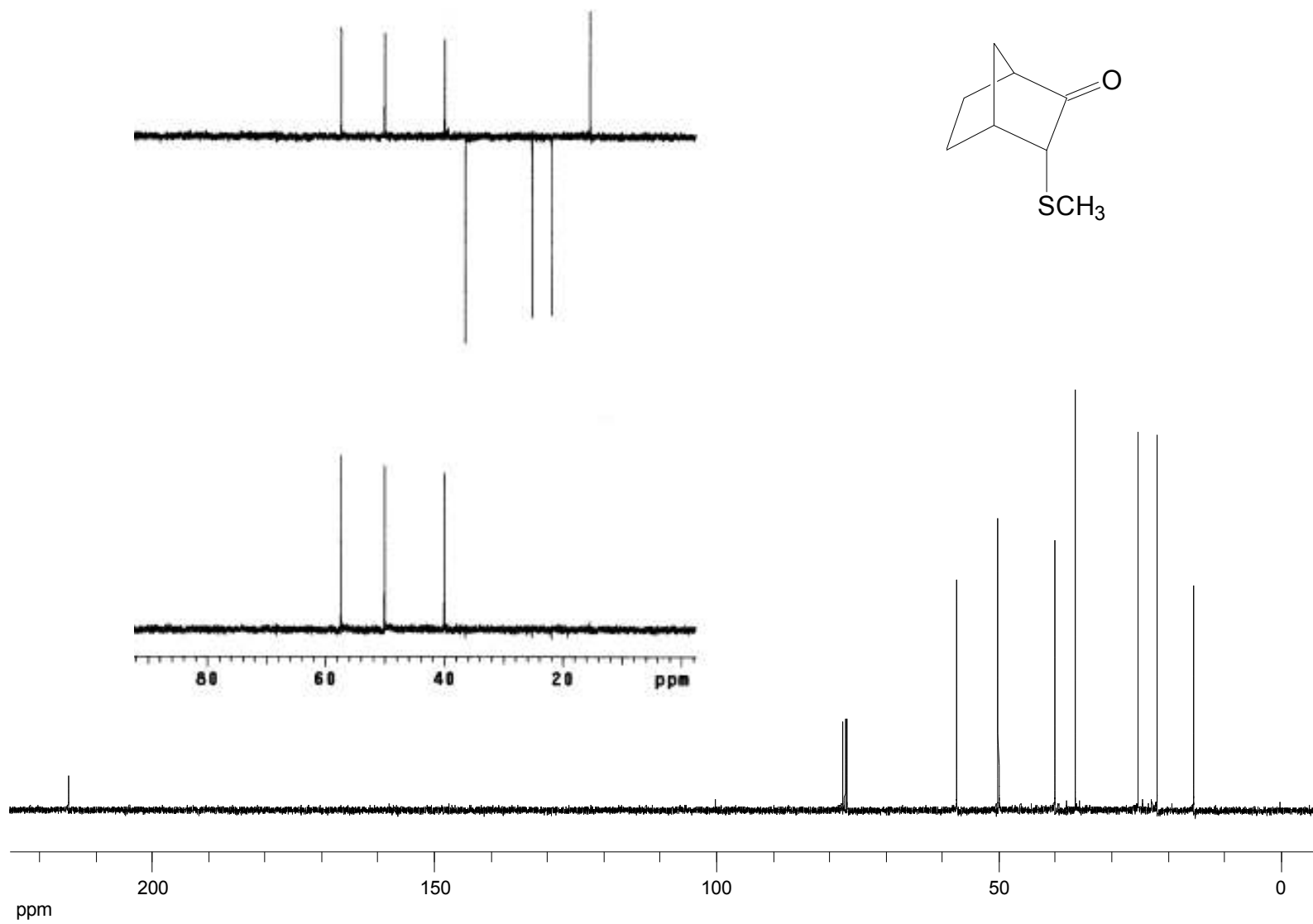


Figura B.11. Espectro de RMN de ^{13}C a 125 MHz e DEPT do composto 3-*endo*-metiltionorcânfora em CDCl_3 .

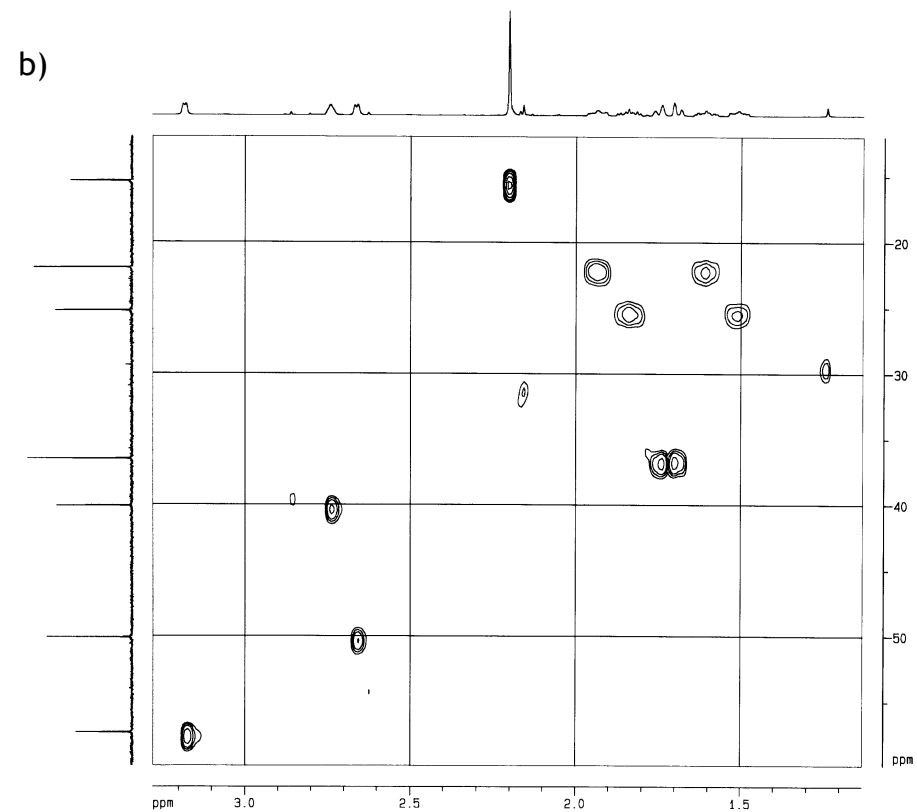
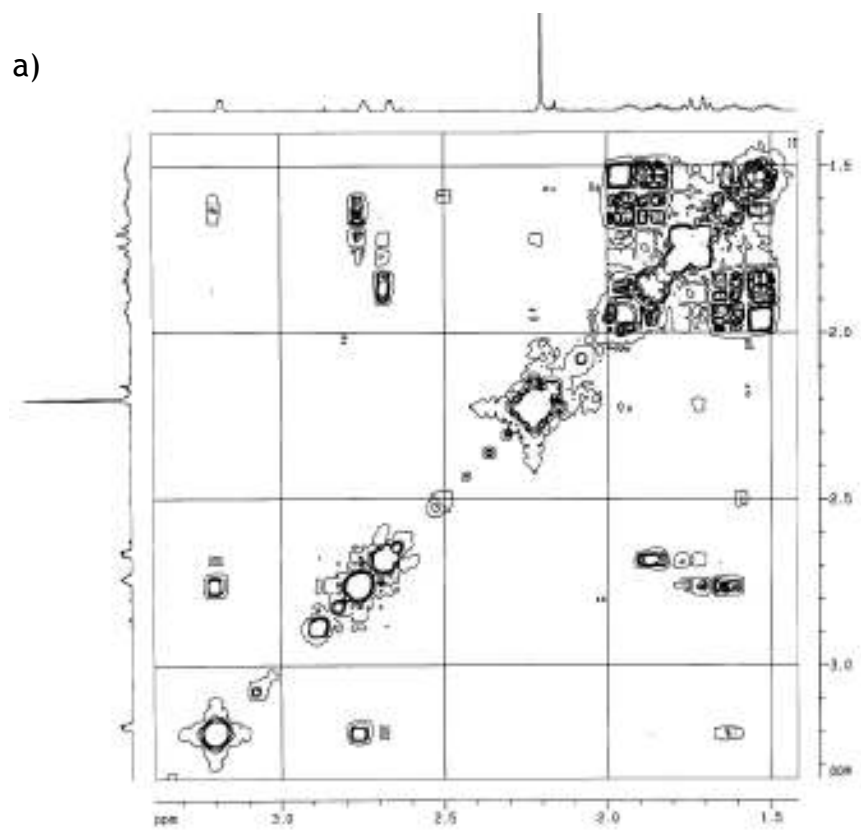


Figura B.12. Mapa de contorno (a) gCOSY e (b) gHSQC do composto 3-*endo*-metiltionorcânfora.

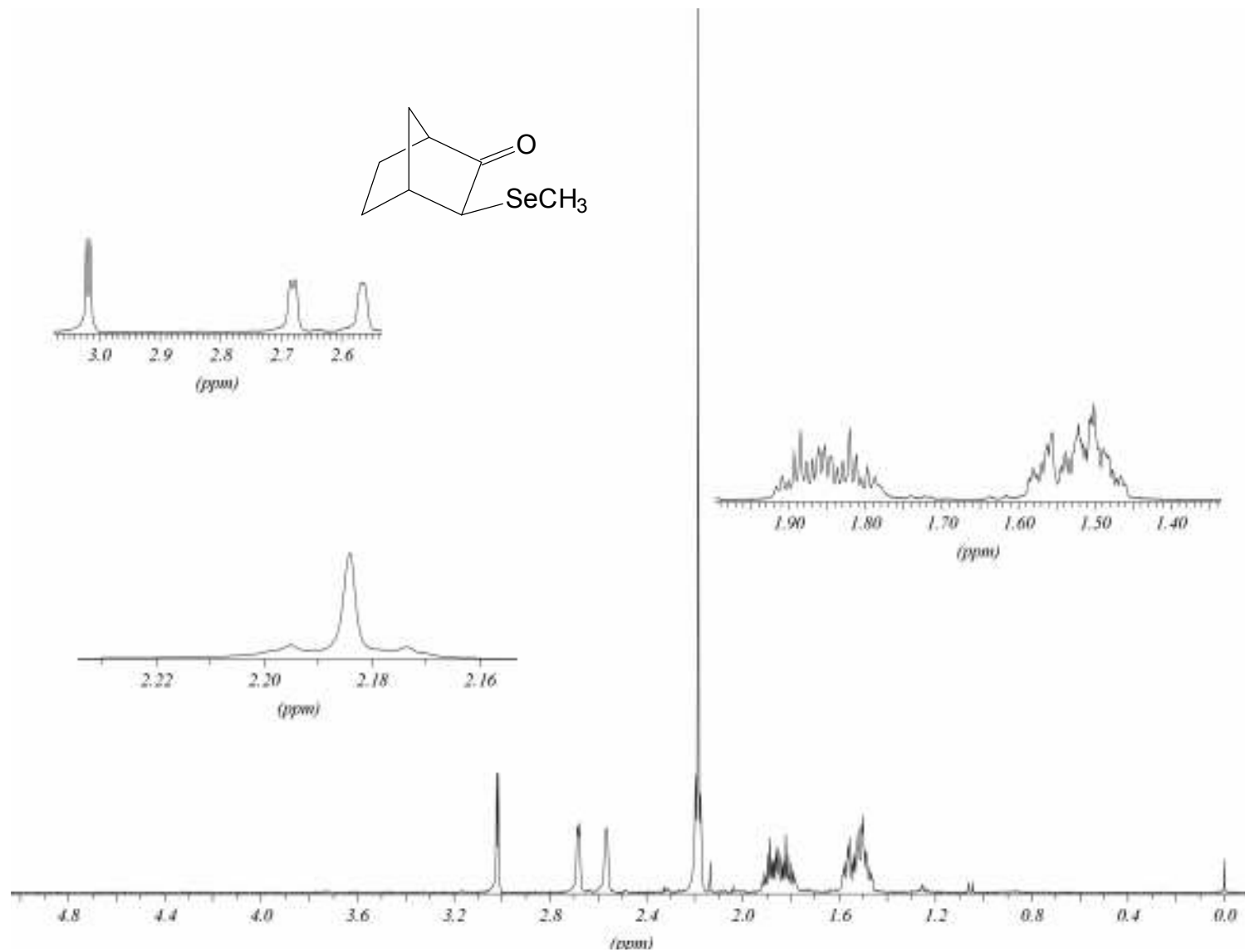


Figura B.13. Espectro de RMN de ^1H a 500 MHz do composto 3-*exo*-metilselenonorcânfora em CDCl_3 .

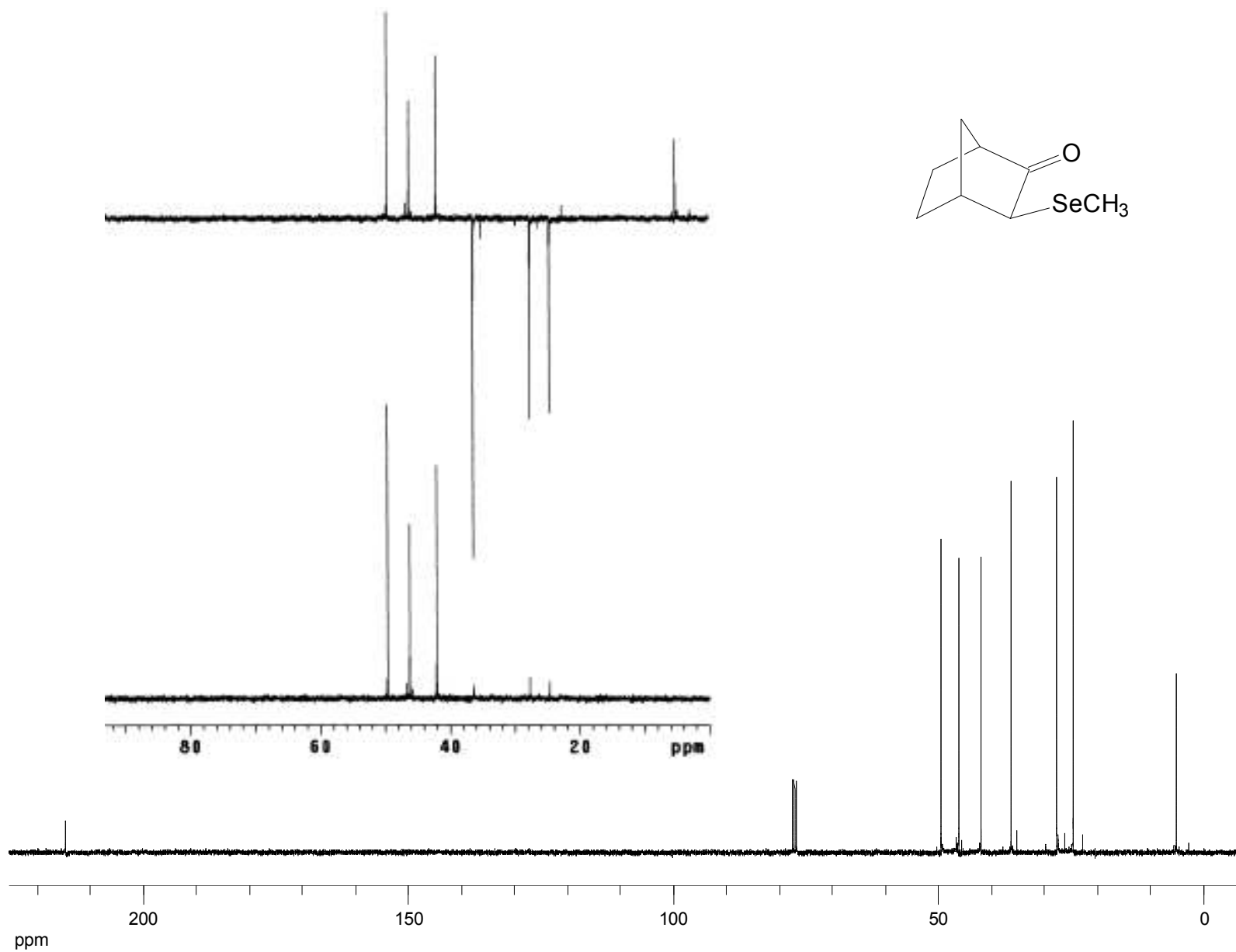


Figura B.14. Espectro de RMN de ^{13}C a 125 MHz e DEPT do composto 3-*exo*-metilselenonorcânfora em CDCl_3 .

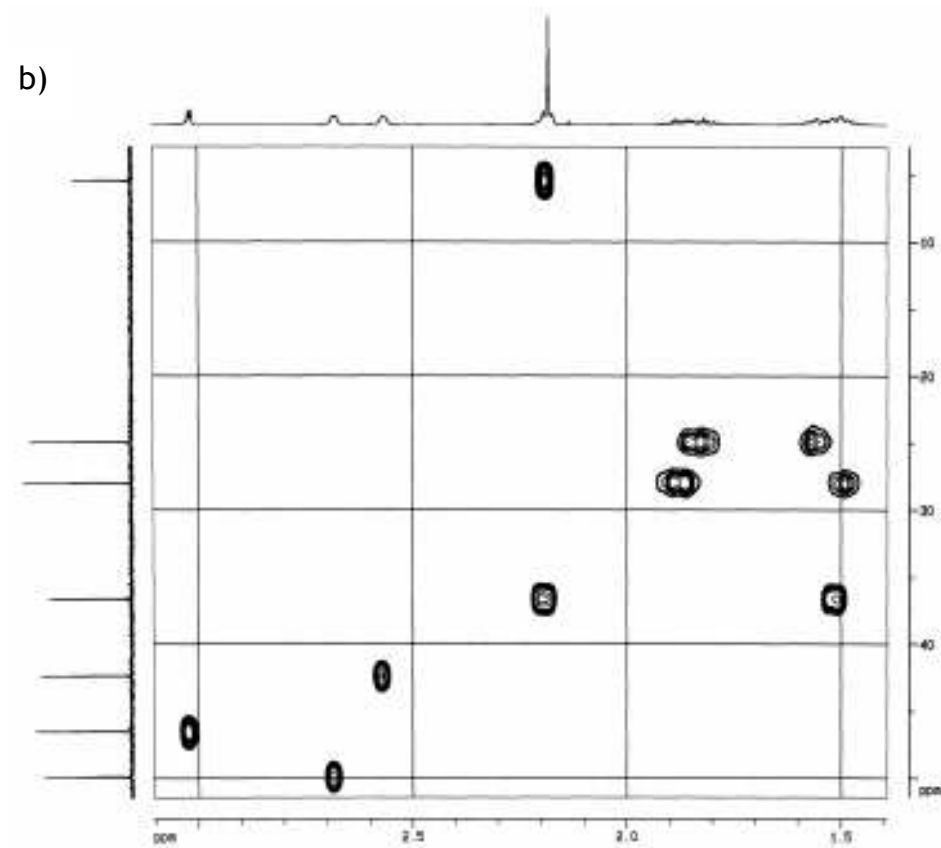
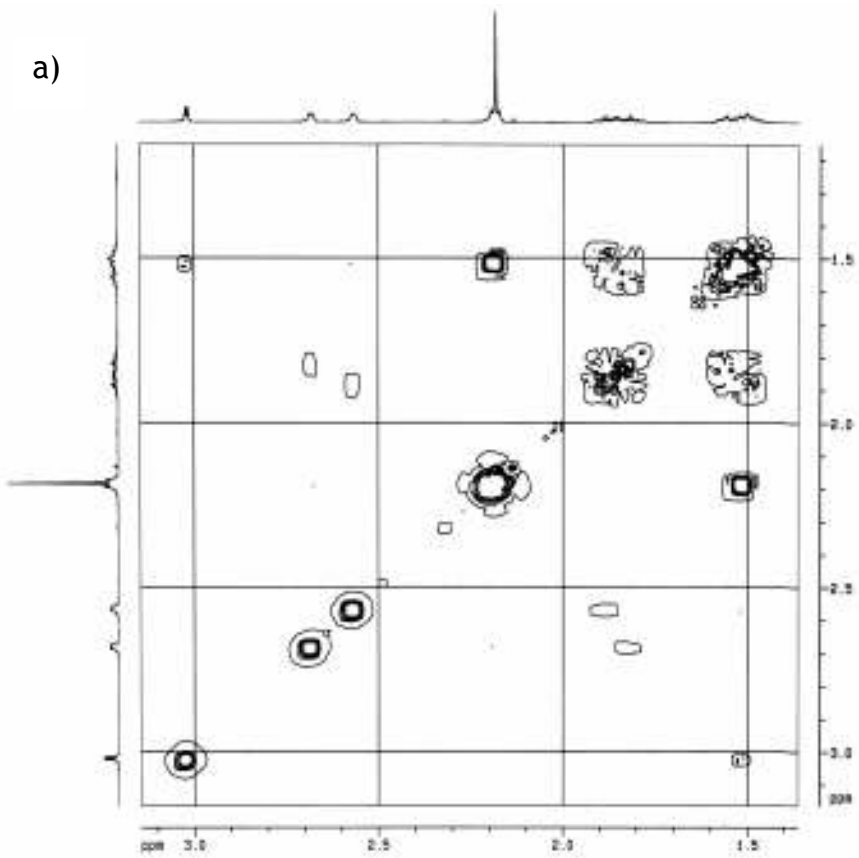


Figura B.15. Mapa de contorno gCOSY e gHSQC do composto 3-*exo*-metilselenonorcânfora.

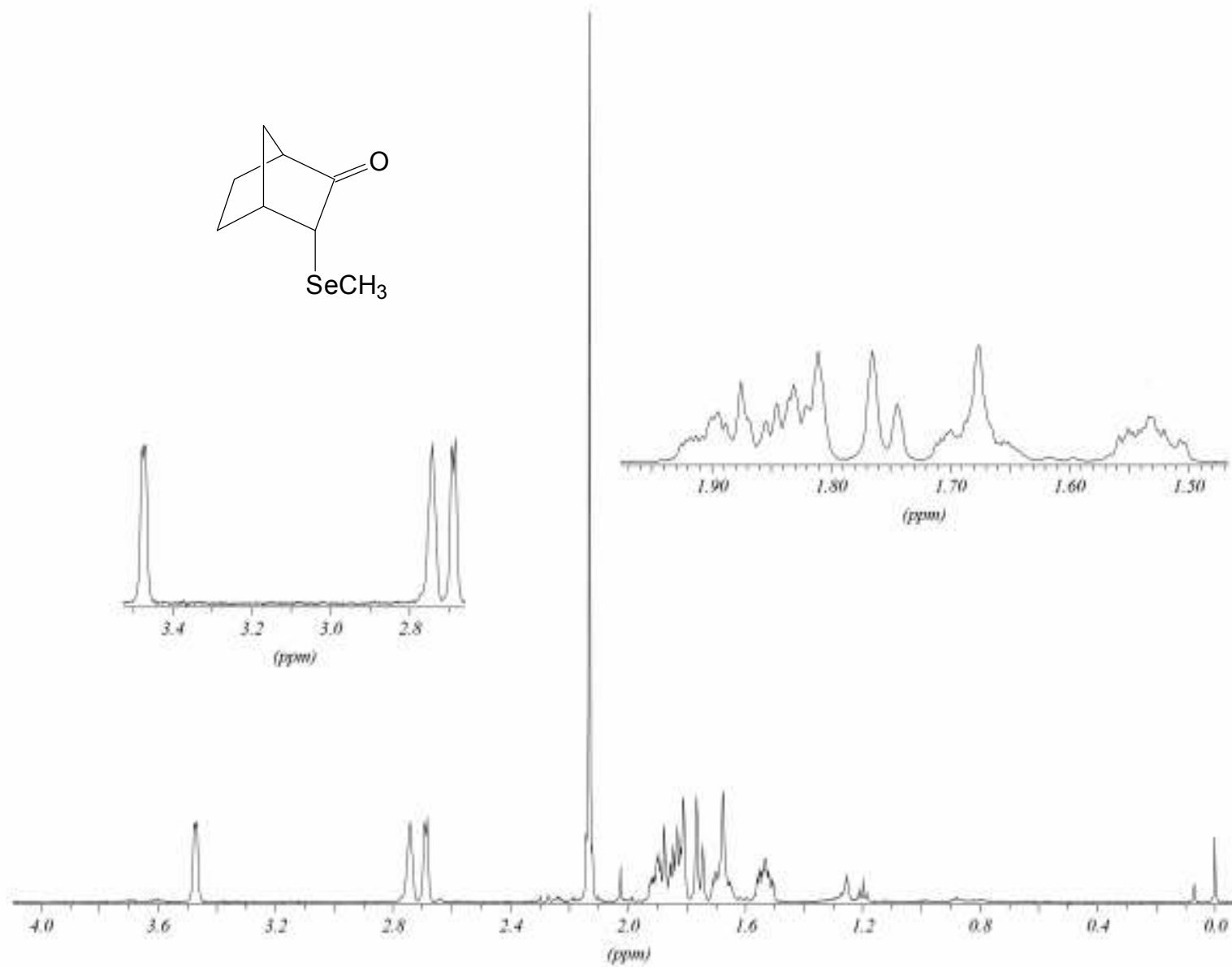


Figura B.16. Espectro de RMN de ¹H a 500 MHz do composto 3-*endo*-metilselenonorcânfora em CDCl₃.

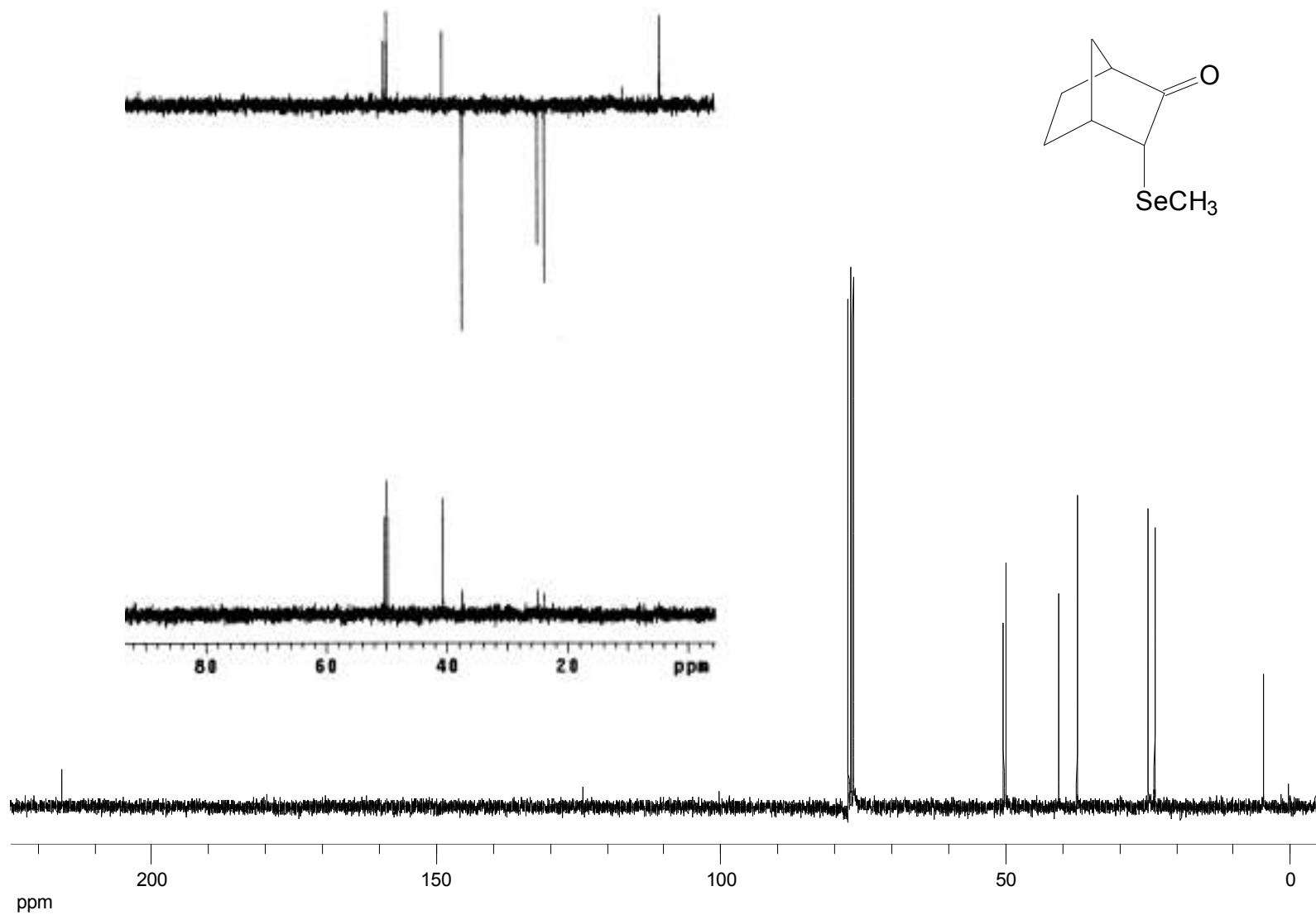


Figura B.17. Espectro de RMN de ^{13}C a 125 MHz e DEPT do composto 3-*endo*-metilselenonorcânfora em CDCl_3 .

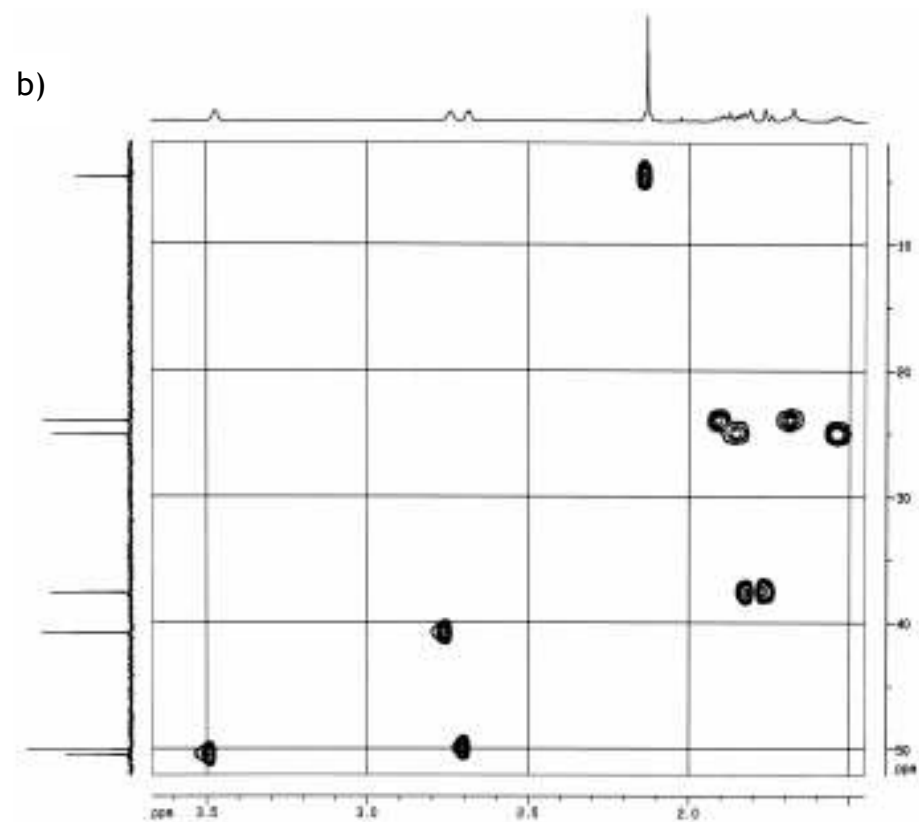
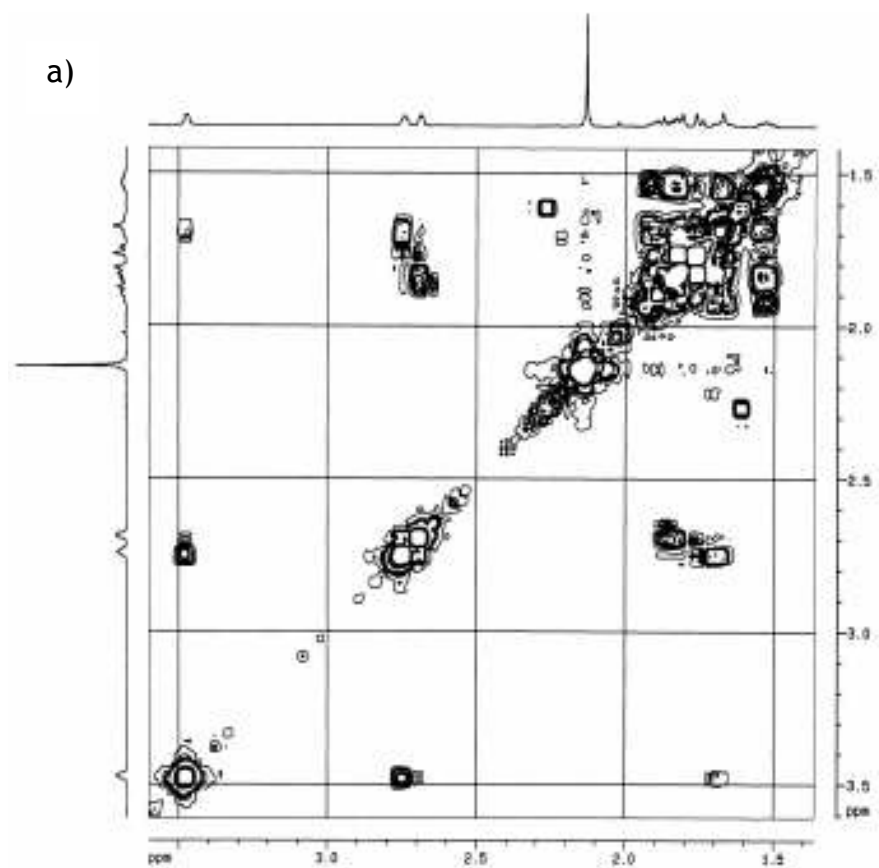


Figura B.18 Mapa de contorno (a) gCOSY e (b) gHMQC do composto 3-*endo*-metilselenonorcânfora.

Anexo C

Espectros de RMN

Ditianos

Tabela C.1. Condições típicas utilizadas na obtenção dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C para os sulfóxidos e sulfonas do 1,3 e 1,4-ditiano.

Parâmetros	Varian 300		Bruker 500	
	^1H	^{13}C	^1H	^{13}C
Janela espectral (Hz)	4500	20000	3500	20000
Número de pontos de dados (K)	32	32	64	32
Número de repetições	32	128	48	48
Tempo de Aquisição (s)	3,640	0,868	4,820	1,042
Alargamento da linha (Hz)	0,3	1,0	0,3	1,0

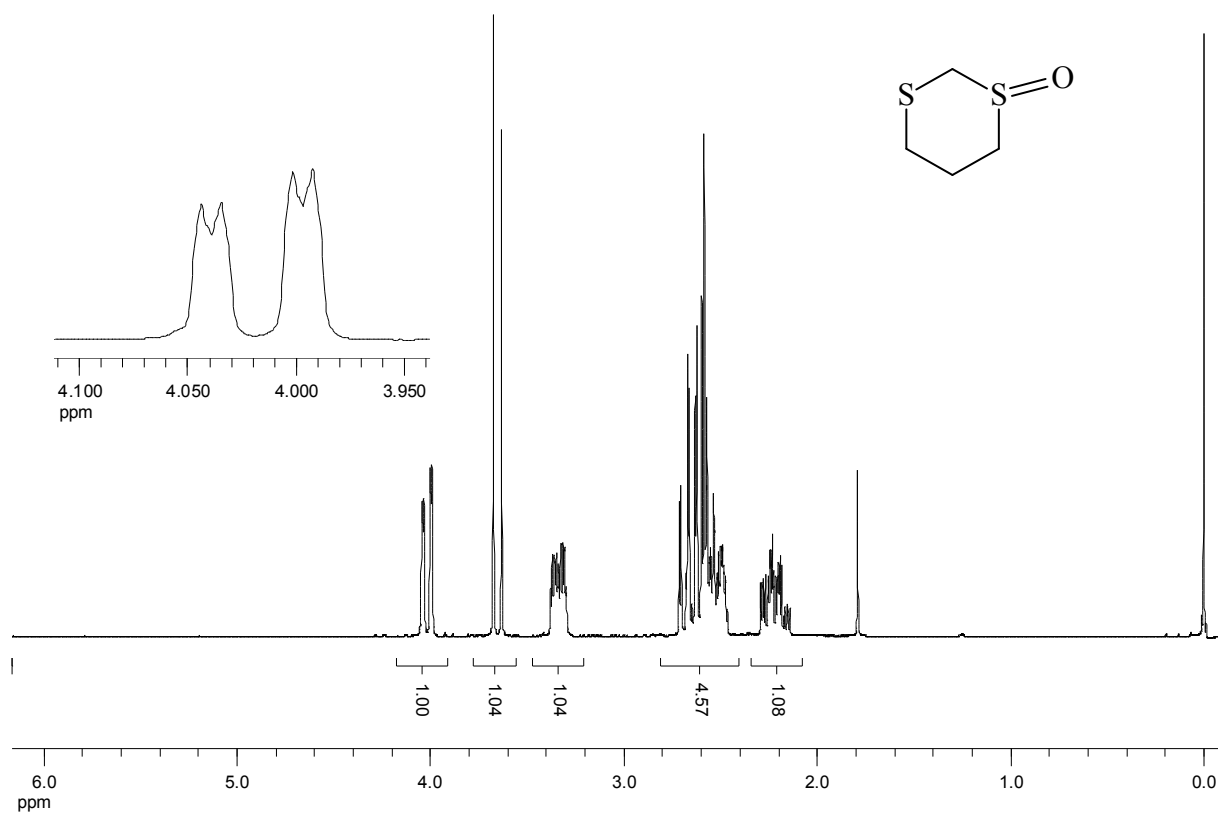


Figura C.1. Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz do composto 1,3-ditiano-1-óxido em CDCl_3 .

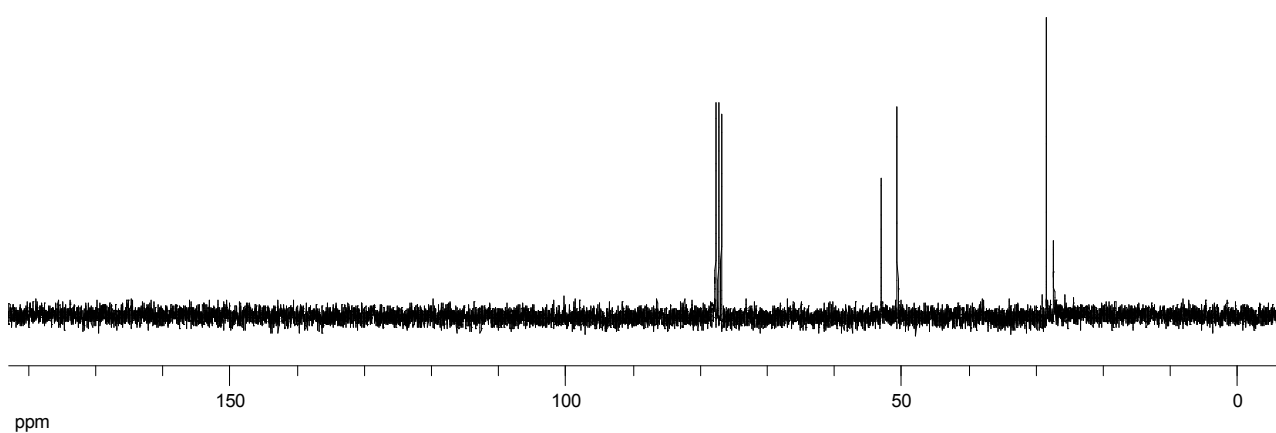


Figura C.2. Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz do composto 1,3-ditiano-1-óxido em CDCl_3 .

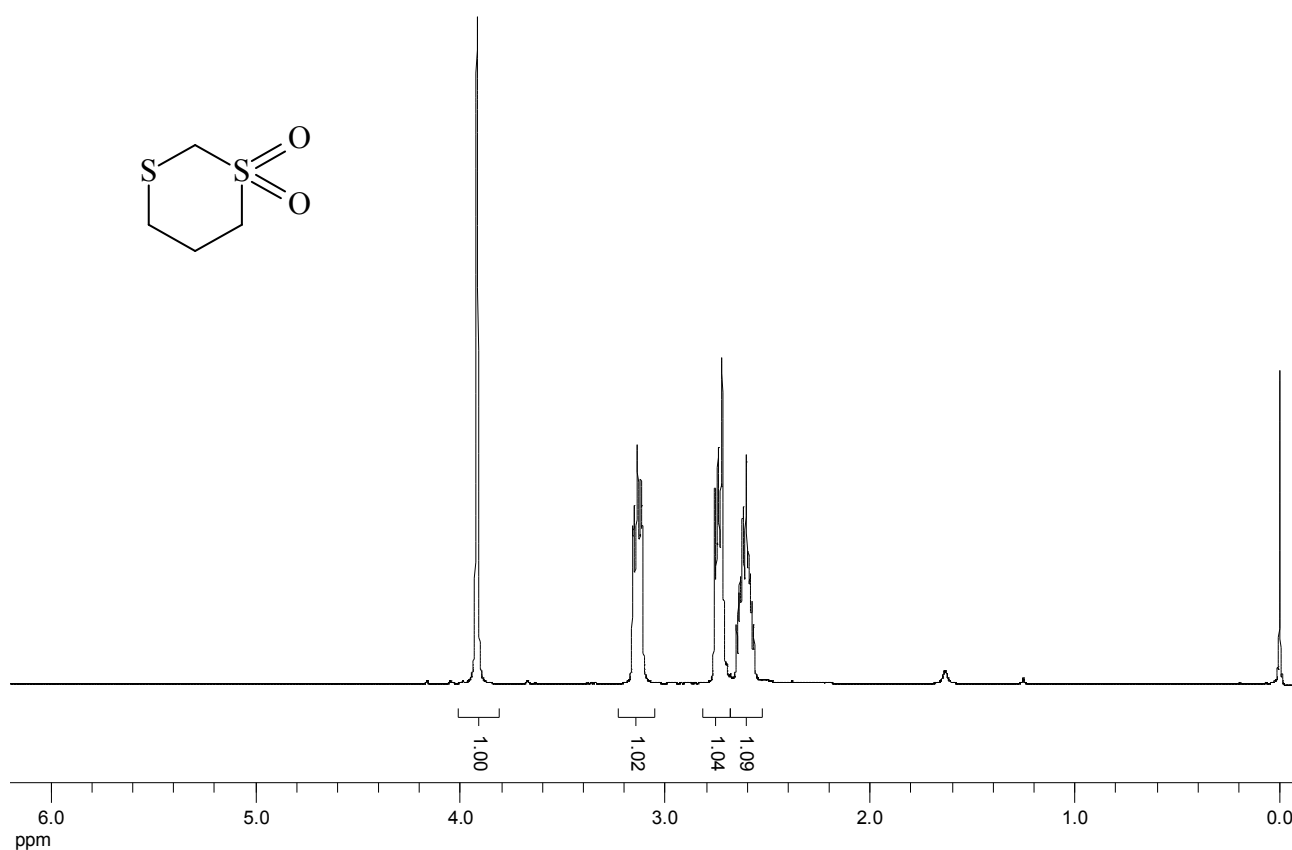


Figura C.3. Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz do composto 1,3-ditiano-1,1-dióxido em CDCl_3 .

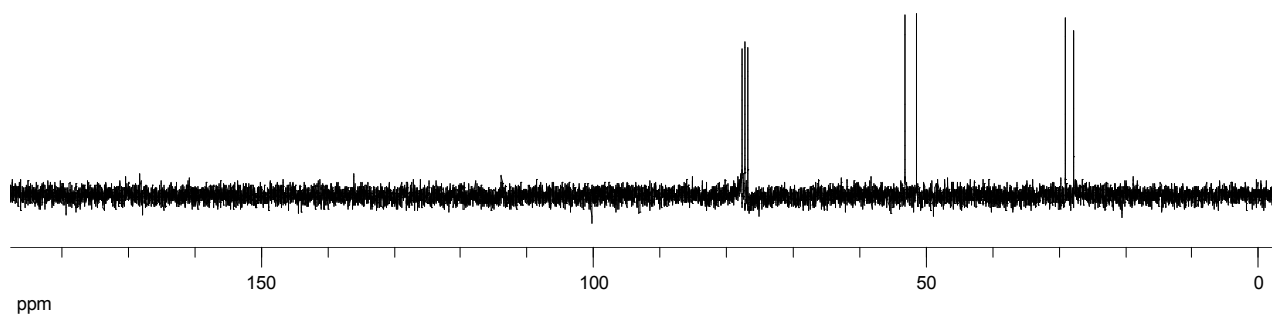


Figura C.4. Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz do composto 1,3-ditiano-1,1-dióxido em CDCl_3 .

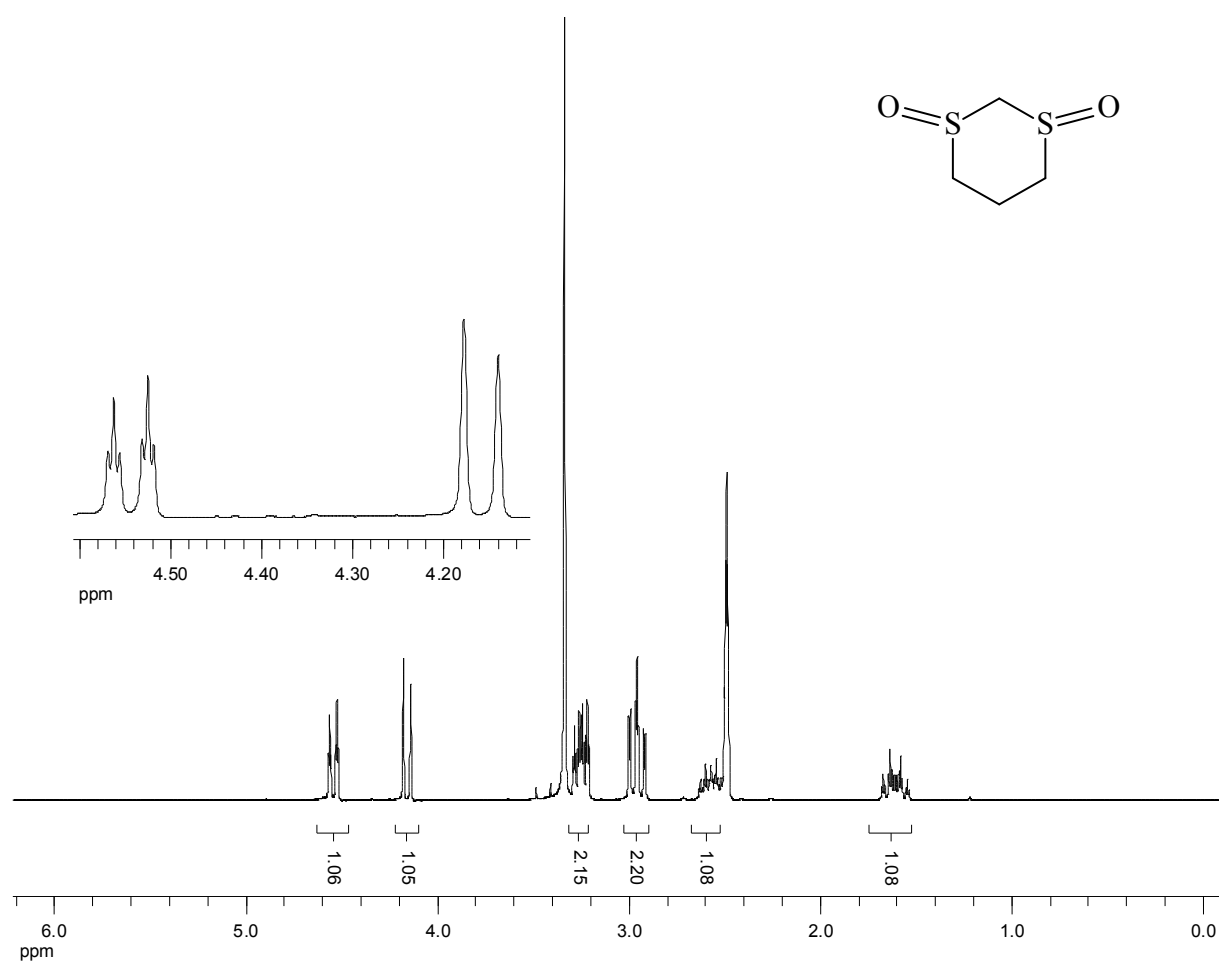


Figura C.5. Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz do composto *cis*-1,3-ditiano-1,3-dióxido em $\text{DMSO-}d_6$.

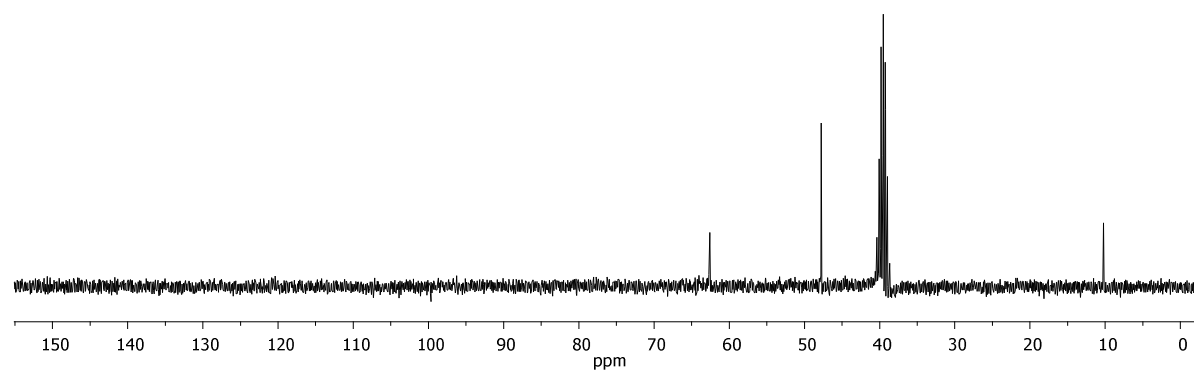


Figura C.6. Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz do composto *cis*-1,3-ditiano-1,3-dióxido em $\text{DMSO-}d_6$.

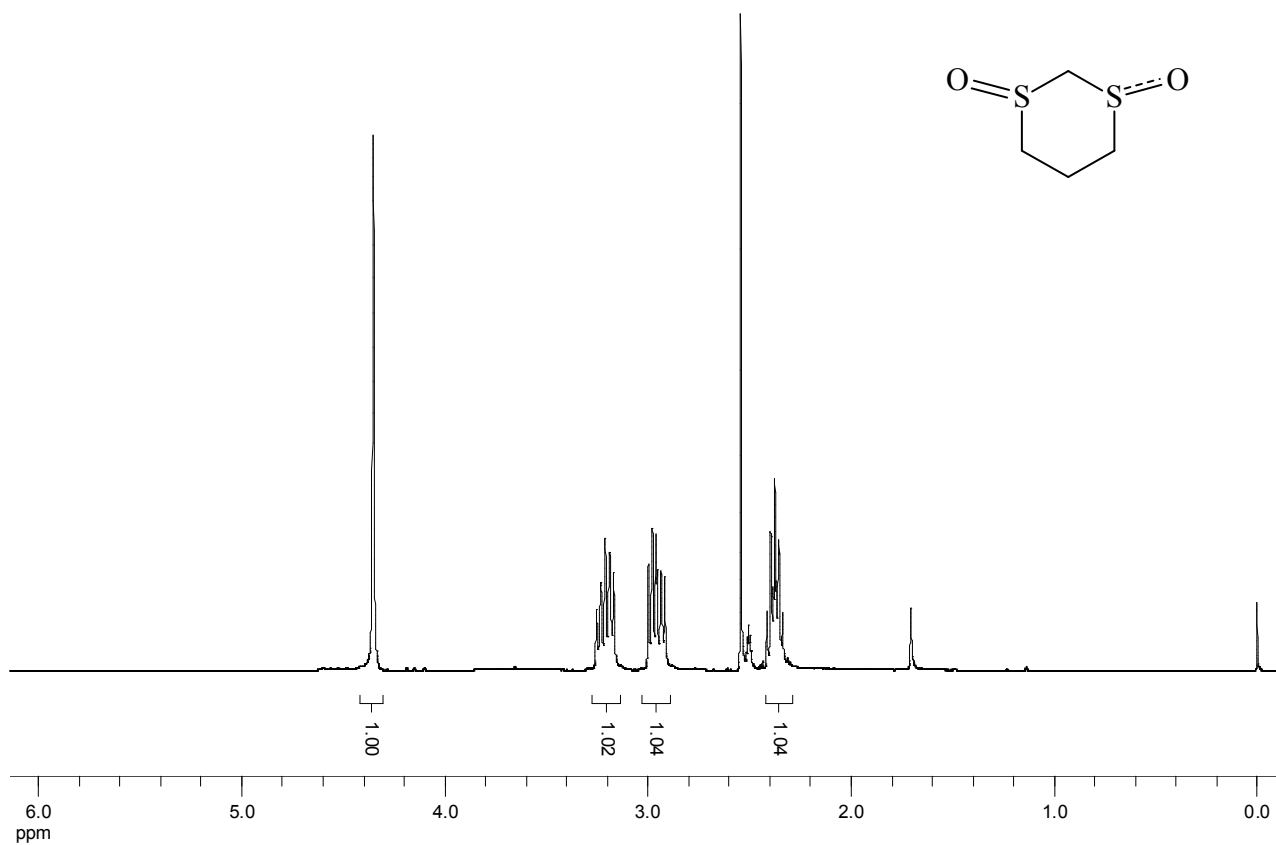


Figura C.7. Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz do composto *trans*-1,3-ditiano-1,3-dióxido em $\text{DMSO-}d_6$.

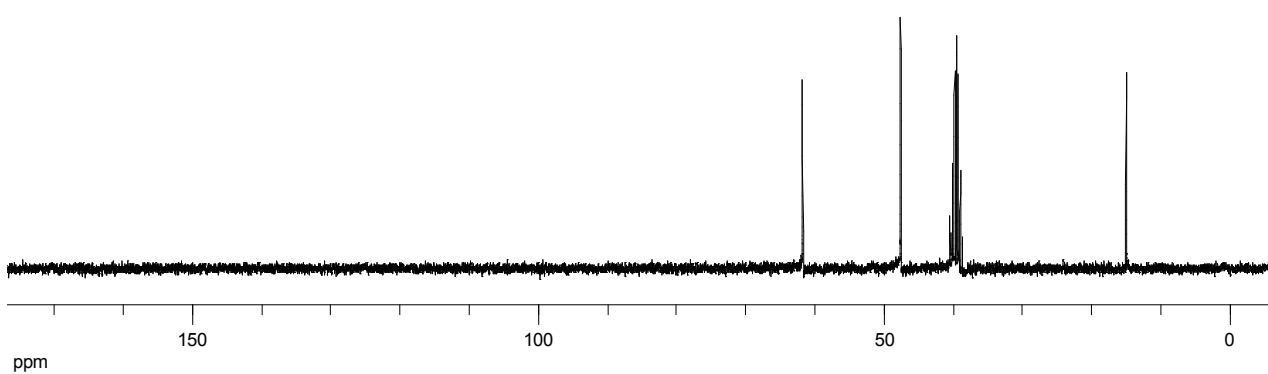


Figura C.8. Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz do composto *trans*-1,3-ditiano-1,3-dióxido em $\text{DMSO-}d_6$.

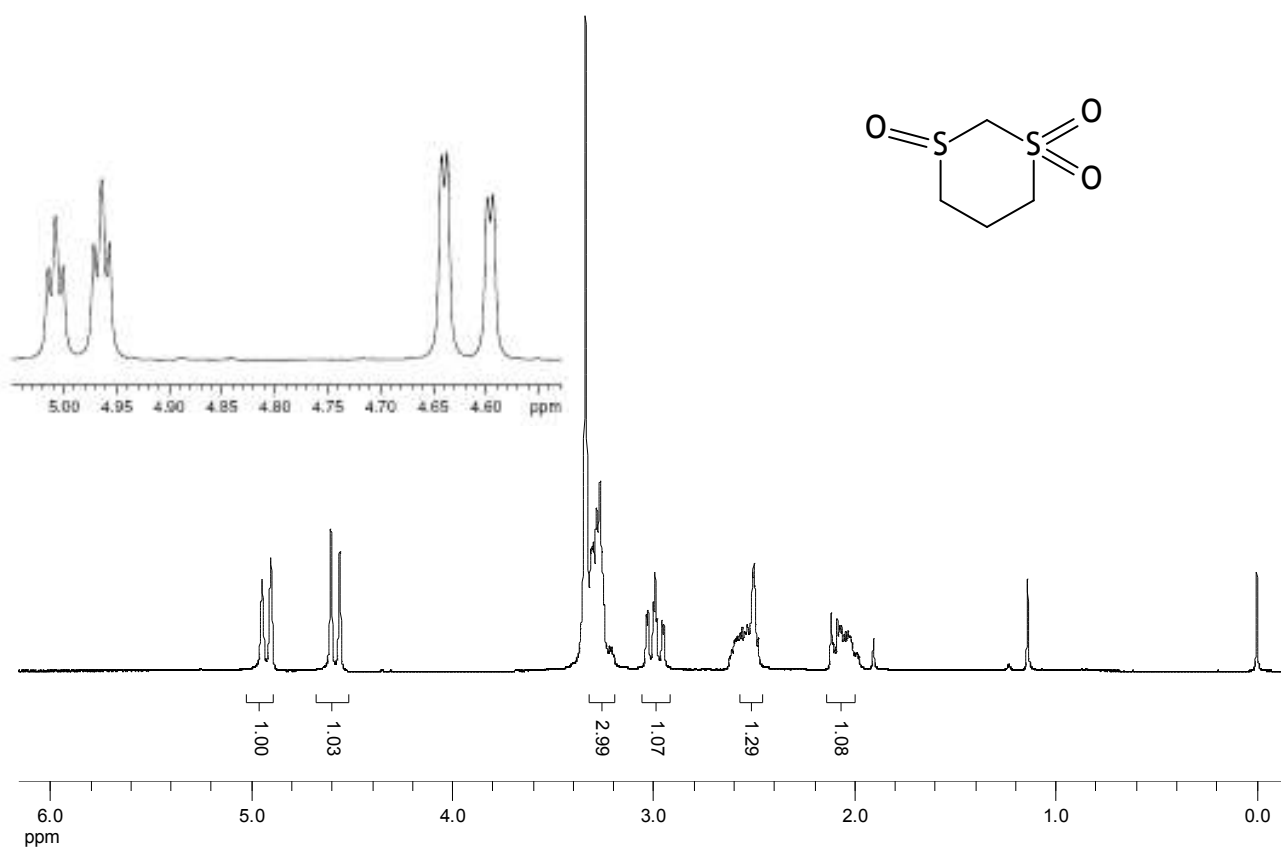


Figura C.9. Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz do composto 1,3-ditiano-1,1,3-trióxido em $\text{DMSO-}d_6$.

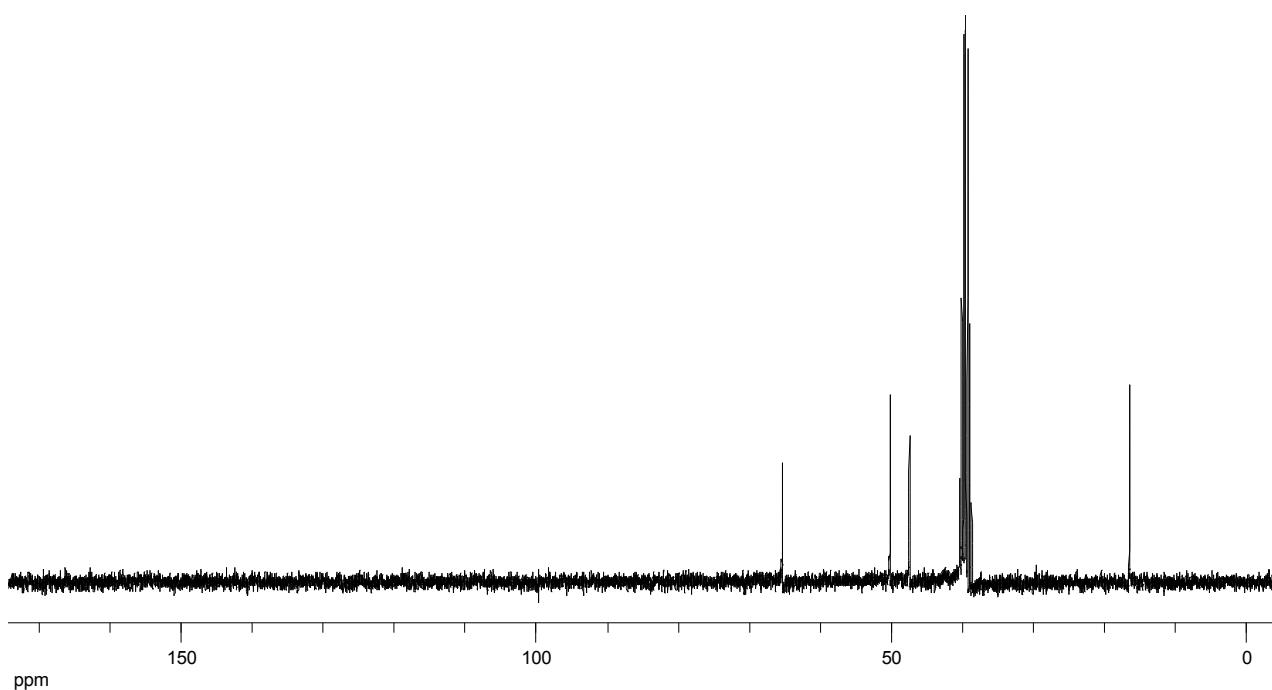


Figura C.10. Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz do composto 1,3-ditiano-1,1,3-trióxido em $\text{DMSO-}d_6$.

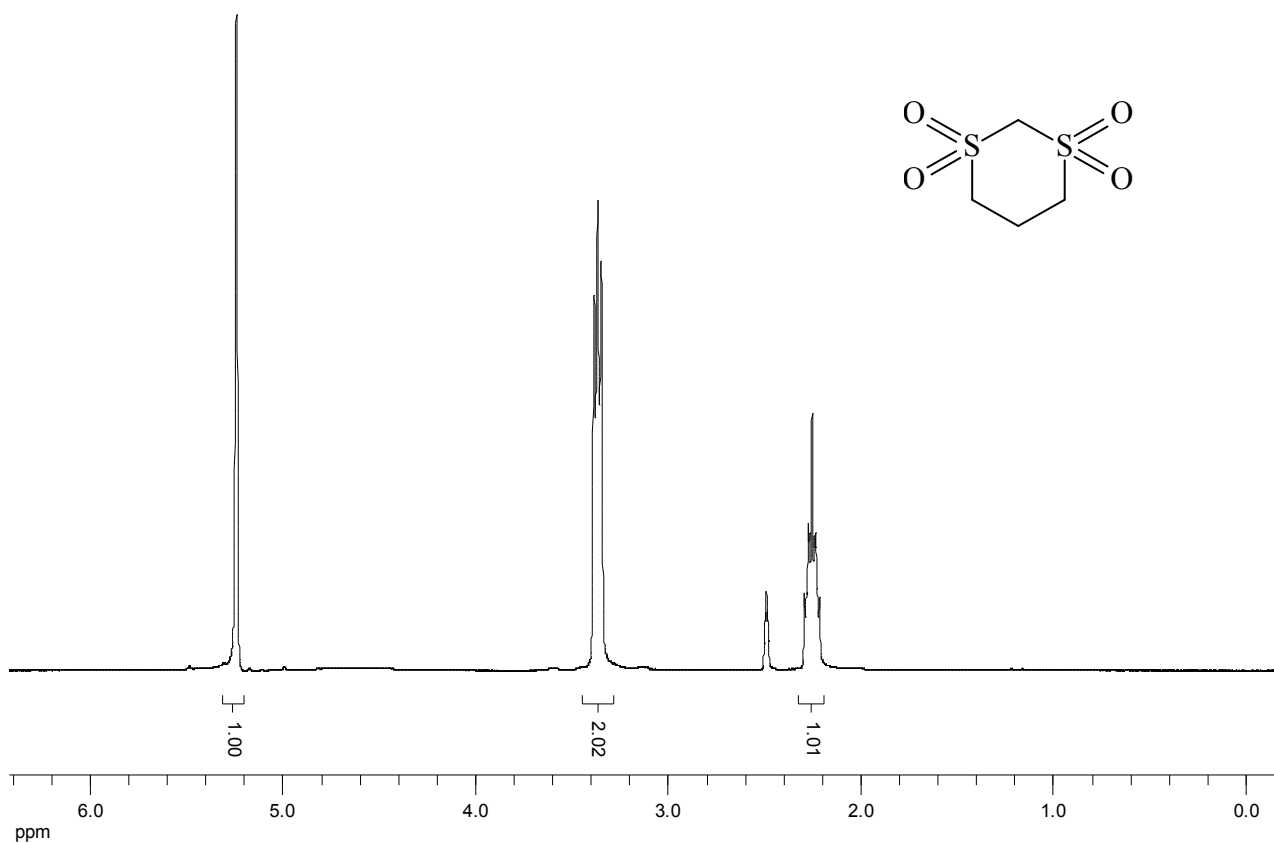


Figura C.11. Espectro de RMN de ^1H a 300MHz do composto 1,3-ditiano-1,1,3,3-tetraóxido em $\text{DMSO-}d_6$.

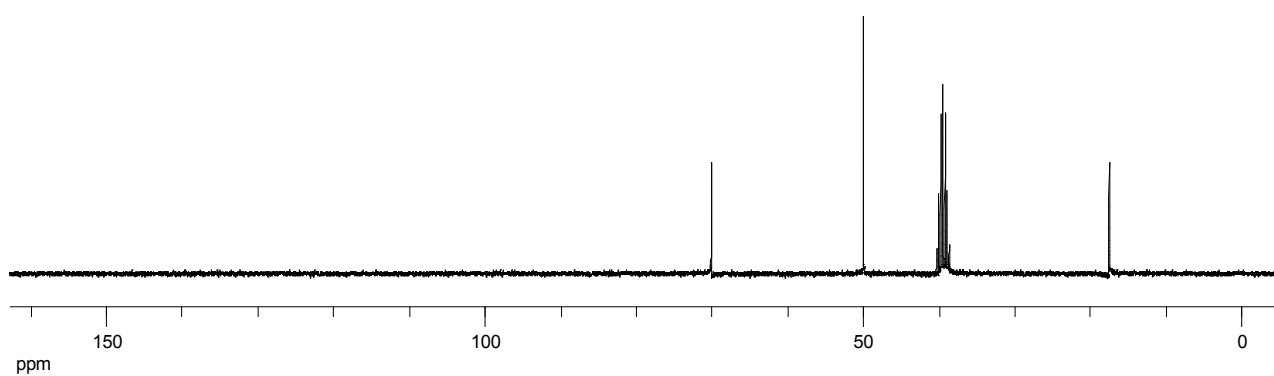


Figura C.12. Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz do composto 1,3-ditiano-1,1,3,3-tetraóxido em $\text{DMSO-}d_6$.

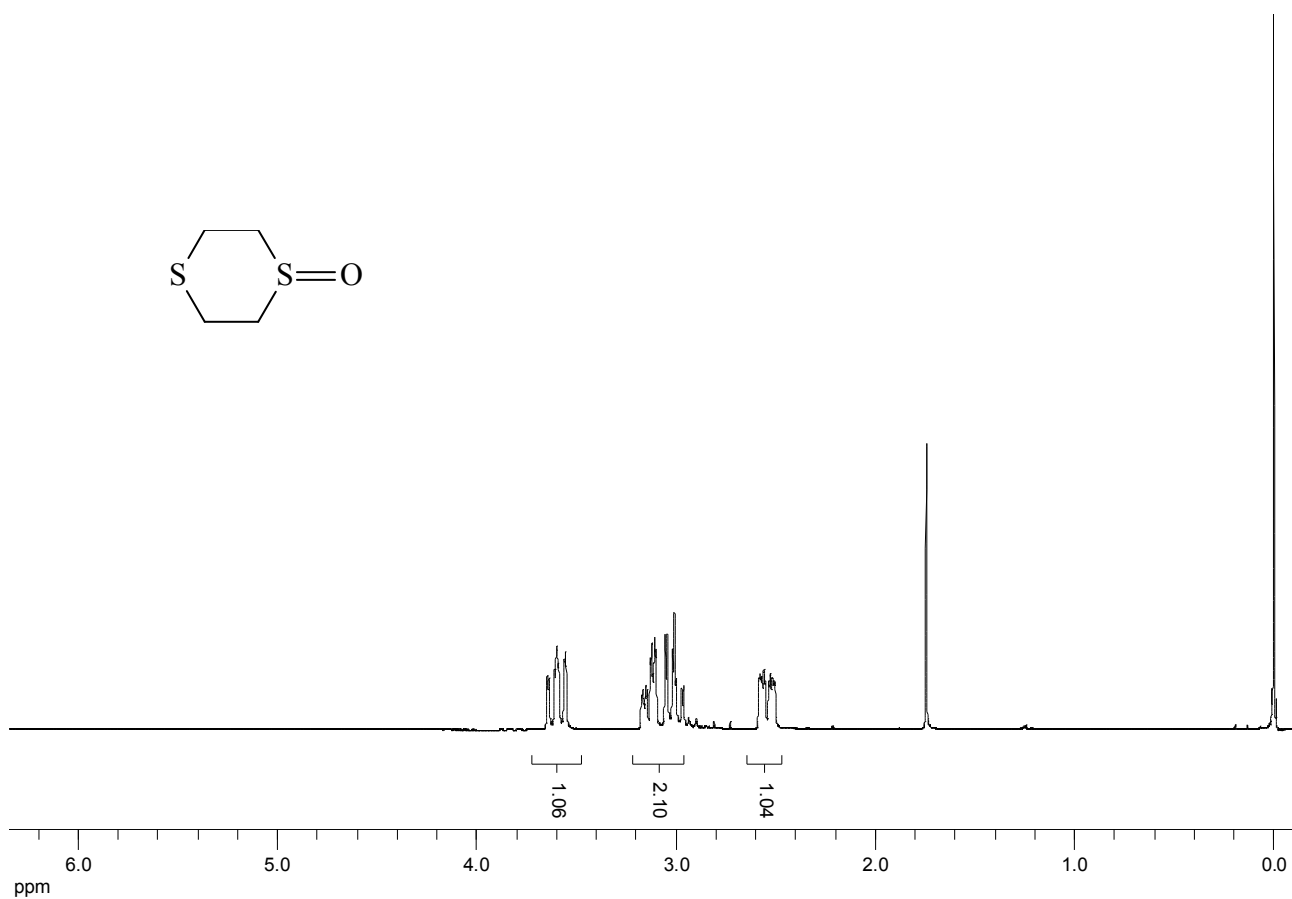


Figura C.13. Espectro de RMN de ¹H a 300 MHz do composto 1,4-ditiano-1-óxido em CDCl₃.

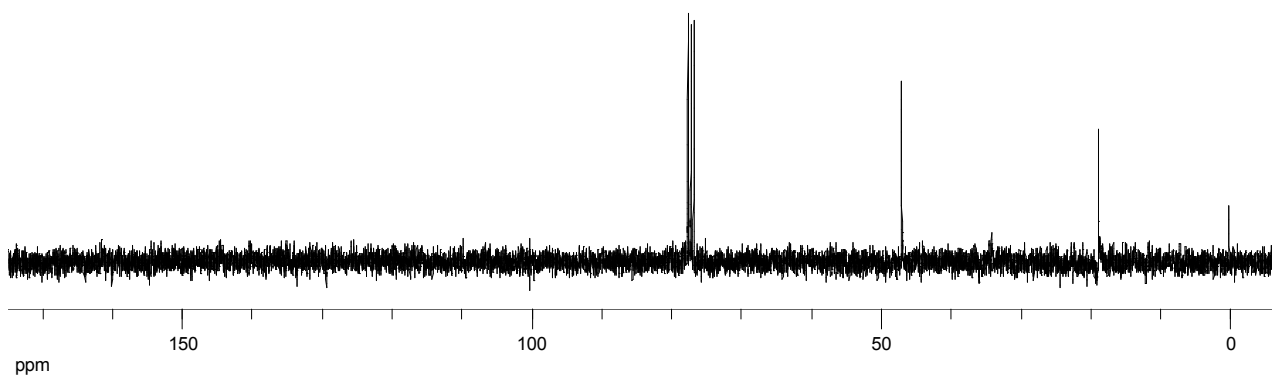


Figura C.14. Espectro de RMN de ¹³C a 75 MHz do composto 1,4-ditiano-1-óxido em CDCl₃.

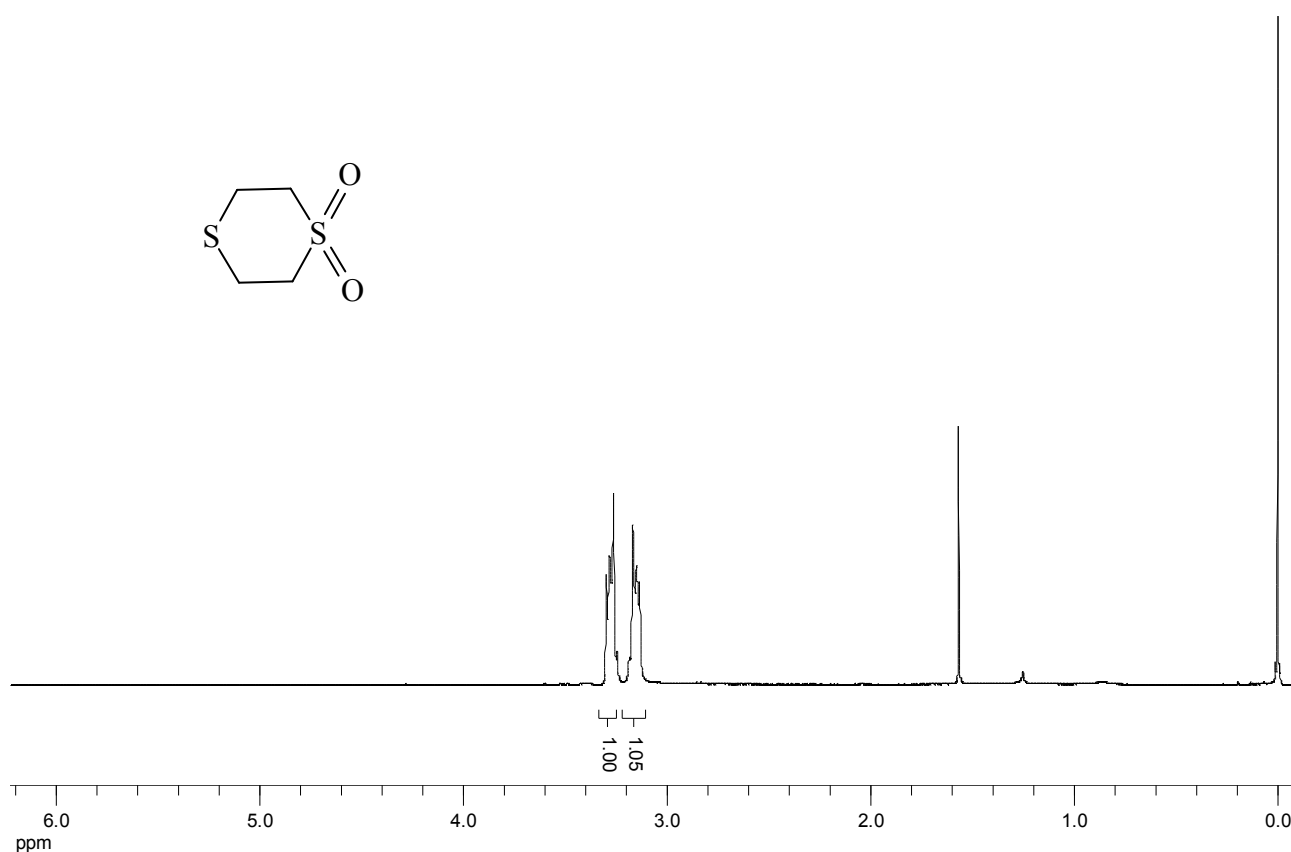


Figura C.15. Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz do composto 1,4-ditiano-1,1-dióxido em CDCl_3 .

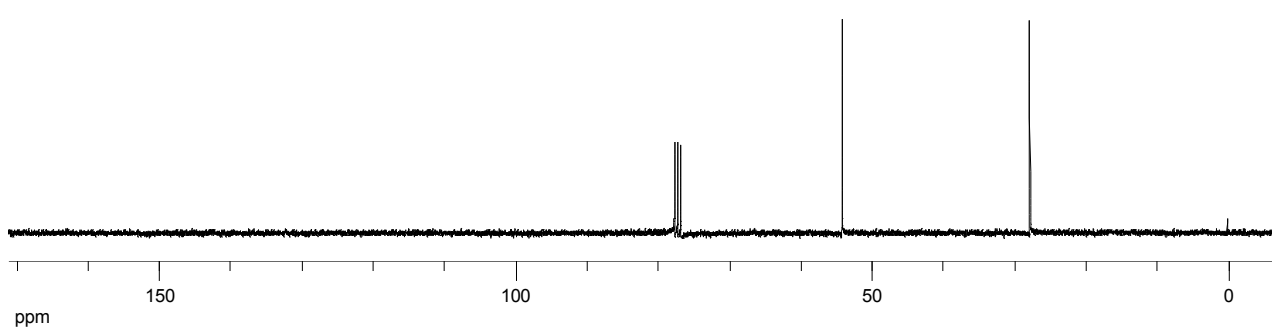


Figura C.16. Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz do composto 1,4-ditiano-1,1-dióxido em CDCl_3 .

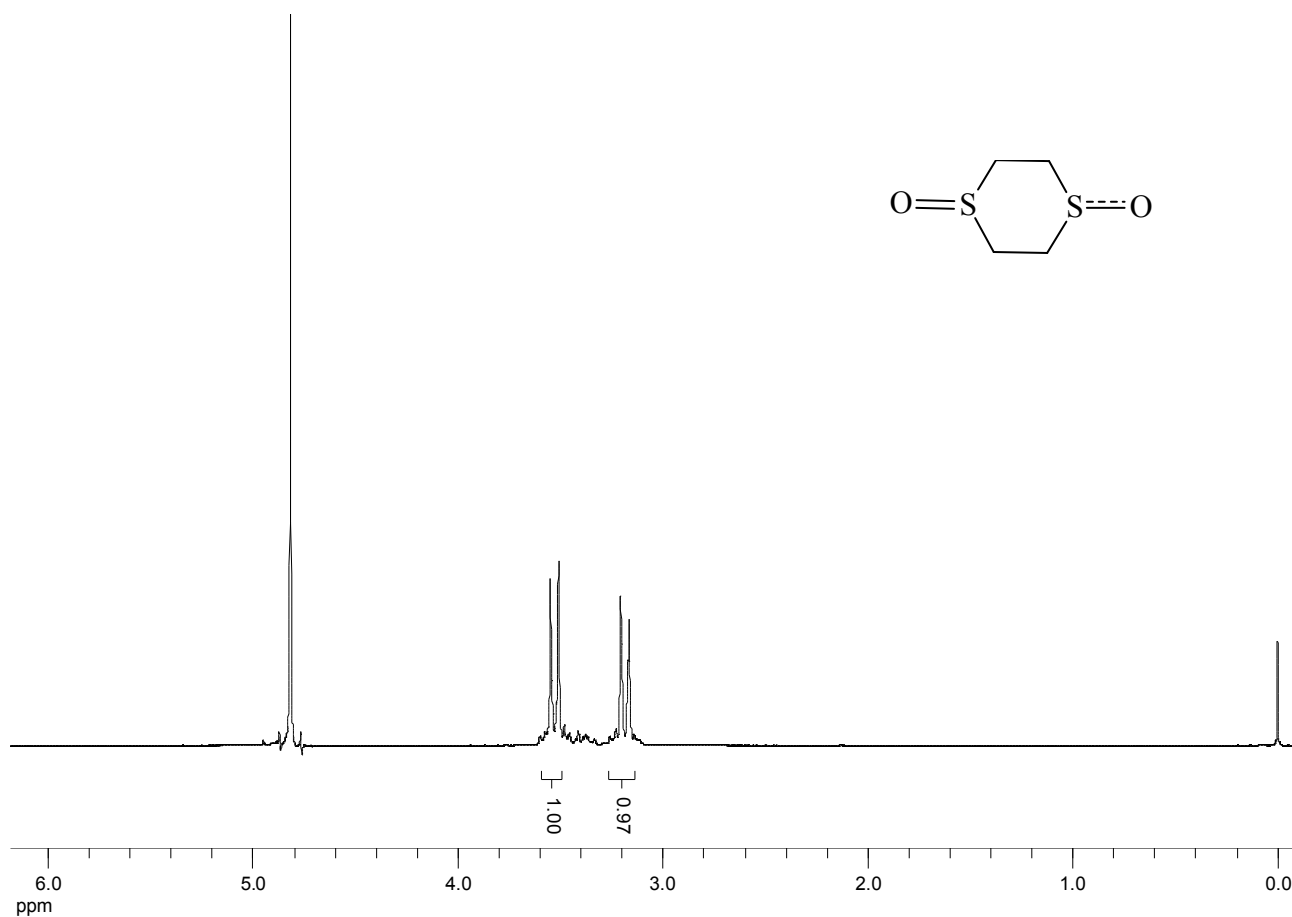


Figura C.17. Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz do composto 1,4-ditiano-1,4-dióxido em CDCl_3 .

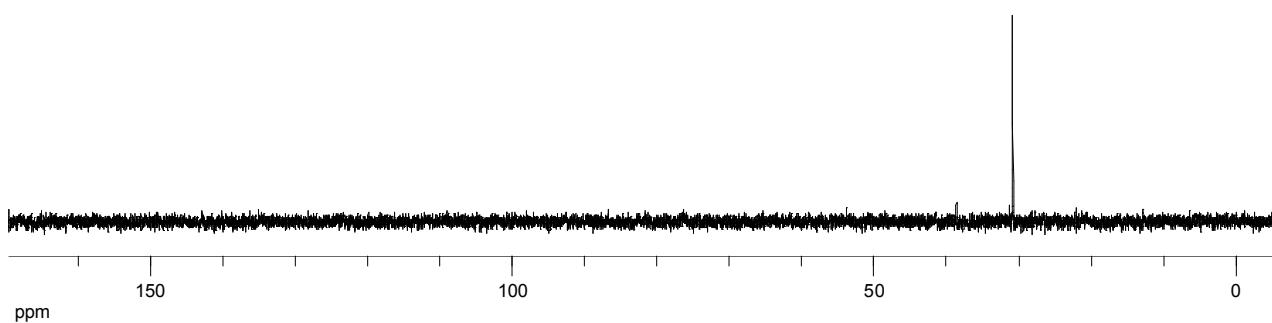


Figura C.18. Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz do composto 1,4-ditiano-1,4-dióxido em CDCl_3 .

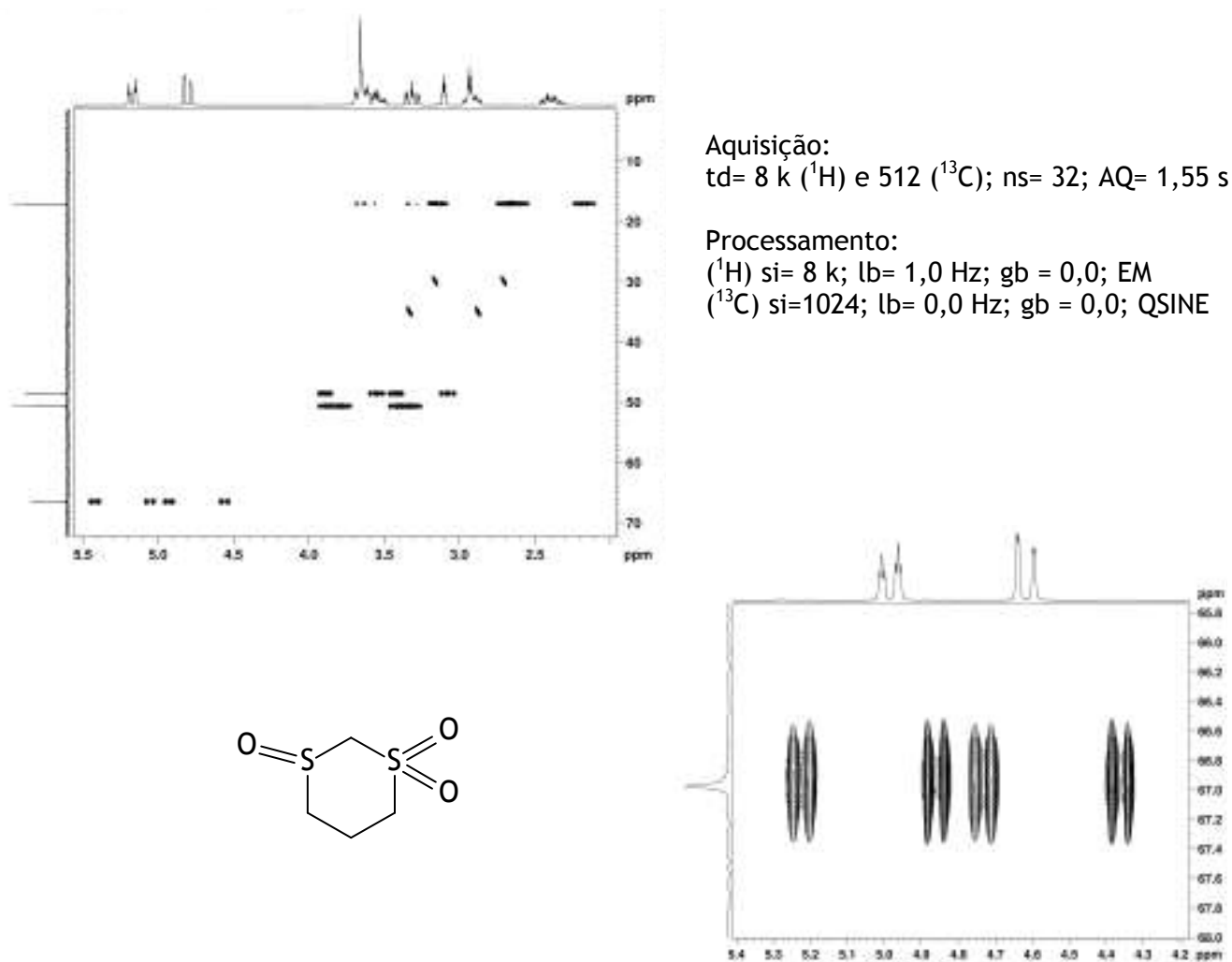


Figura C.19. Mapa de contorno g-HSQC acoplado para o 1,3-ditiano-1,1,3-trióxido em dimetilformamida- d_7 .

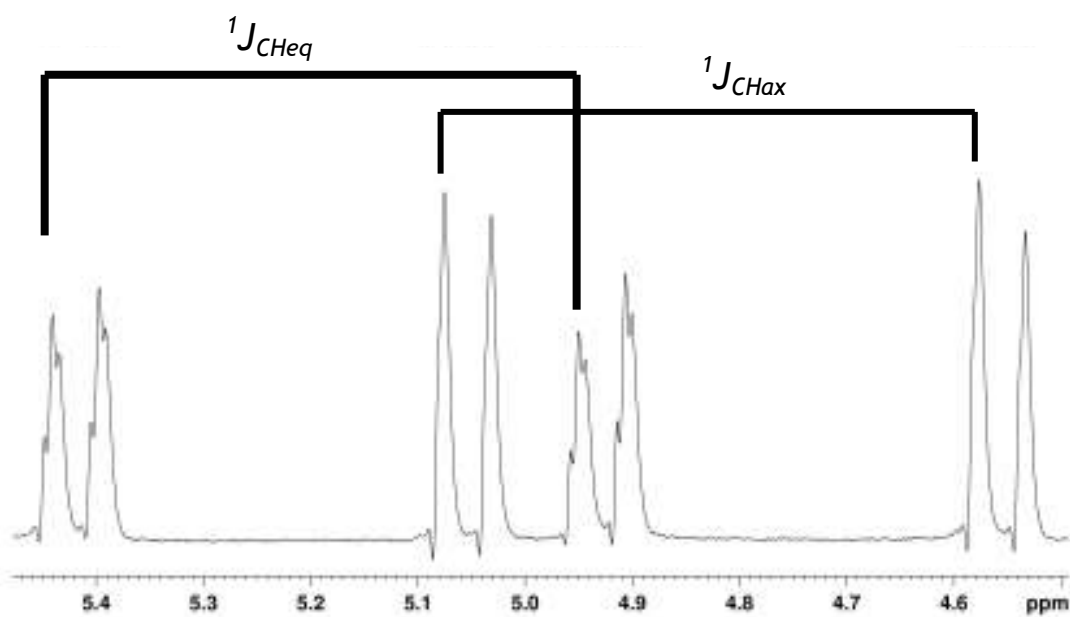


Figura C.20. Projeção 1D do mapa de contorno g-HSQC para o sinal de carbono em 67,0 ppm para o 1,3-ditiano-1,1,3-trióxido.