



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ

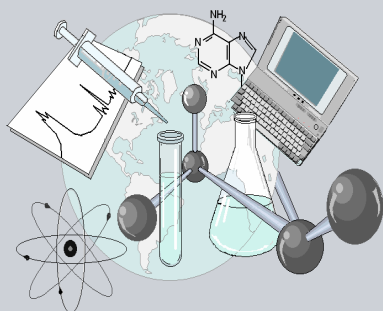
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**“Análise conformacional de 3-halo-derivados da 2-pirrolidiona
por espectroscopia de ressonância magnética nuclear
e cálculos de estrutura eletrônica”**

Dissertação apresentada por
Ulisses Zonta de Melo 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
Mestre em Química



**Centro de
Ciências Exatas**

MARINGÁ, MARÇO/2014

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

M528a Melo, Ulisses Zonta de
Análise conformacional de 3-halo-derivados da 2-
pirrolidinona por espectroscopia de ressonância
magnética nuclear e cálculos de estrutura eletrônica
/ Ulisses Zonta de Melo. -- Maringá, 2014.
122 f. : il., figs., tabs.

Orientador: Prof. Dr. Ernani Abicht Basso.
Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de
Maringá, Centro de Ciências Exatas, Programa de Pós-
Graduação em Química, 2014.

1. Análise conformacional. 2. Espectroscopia de
ressonância magnética nuclear. 3. Cálculos de
estrutura eletrônica. 4. Efeito de solvente. 5.
Deslocalização eletrônica. 6. 2-pirrolidinona. I.
Basso, Ernani Abicht, orient. II. Universidade
Estadual de Maringá. Centro de Ciências Exatas.
Programa de Pós-Graduação em Química. III. Título.

CDD 21.ed. 547.1



Universidade Estadual de Maringá

Centro de Ciências Exatas
Departamento de Química
Programa de Pós-Graduação em Química

Este é o exemplar definitivo da Dissertação apresentada por **Ulisses Zonta de Melo**, perante a Comissão Julgadora do Programa de Pós-Graduação em Química em 21 de março de 2014.

COMISSÃO JULGADORA:

Prof. Dr. Ernani Abicht Basso
Presidente - DQI/UEM

Prof. Dr. Rodrigo Meneghetti Pontes
Membro - DQI/UEM

Prof. Dr. Emerson Meyer
Membro - DQI/UEM



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



*Análise conformacional de 3-halo-derivados da
2-pirrolidinona por espectroscopia de ressonância magnética
nuclear e cálculos de estrutura eletrônica*

– *Dissertação de Mestrado* –

Ulisses Zonta de Melo

Mestrando

Prof. Dr. Ernani Abicht Basso

Orientador

Maringá, março de 2014

“C'est le temps que tu a perdu pour ta rose qui fait ta rose si important.”

– Antoine de Saint-Exupéry –

*À minha família,
especialmente aos meus pais,
pela educação, compreensão, generosidade, incentivo e incondicional apoio,
dedico esta dissertação.*

Meus sinceros agradecimentos

Ao Prof. Ernani Abicht Basso, pela orientação desde os primeiros passos na iniciação científica e no mestrado;

À Prof^ª. Gisele de Freitas Gauze, ao Prof. Rodrigo Meneghetti Pontes e à Prof^ª. Fernanda Andreia Rosa, pela orientação, embora não oficial, mas mesmo assim de enorme importância;

Ao Prof. Roberto Rittner, pelo apoio ao Grupo ECO^{DM};

Ao Prof. Emersom Meyer, pelo grande auxílio na síntese dos compostos;

Ao Prof. Eduardo Pilau, pelas análises de MS/MS;

Ao Thiago Rozada, pela fundamental ajuda sempre que necessário e pela valiosa contribuição a este trabalho;

Aos meus grandes amigos pela amizade e constante apoio;

À todos alunos do grupo ECO^{DM} pelo agradável convívio, especialmente ao Raí e Danilo, pelo auxílio durante a parte experimental;

À Ivânia e Ana, por todas as inúmeras análises de RMN;

Aos professores e servidores do Programa de Pós-graduação em Química;

Ao Departamento de Química da Universidade Estadual de Maringá;

À CAPES, pela bolsa concedida;

E a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho e que colaboraram com o meu desenvolvimento científico.

Resumo

Análise conformacional de 3-halo-derivados da 2-pirrolidinona por espectroscopia de ressonância magnética nuclear e cálculos de estrutura eletrônica

– *Ulisses Zonta de Melo* –

Dissertação de mestrado

Palavras-chave: análise conformacional, espectroscopia de ressonância magnética nuclear, cálculos de estrutura eletrônica, efeito de solvente, deslocalização eletrônica, 2-pirrolidinona

Nosso trabalho consistiu na análise conformacional de derivados da 2-pirrolidinona, uma γ -butirolactama, e seu análogo *N*-metilado, ambos α -halossustituídos. Para tal, fizemos uso de seus espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e cálculos teóricos de estrutura eletrônica. Os compostos foram sintetizados por métodos usuais, já descritos na literatura, e devidamente caracterizados por seus espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C . O estudo do equilíbrio conformacional foi desenvolvido associando valores de constantes de acoplamento $^3J_{\text{HH}}$ com dados obtidos dos cálculos de estrutura eletrônica. O anel de cinco membros assume a conformação envelope, devido ao plano formado pela ligação $\text{O}=\text{C}-\text{N}-\text{H}(\text{R})$, cabendo a C4 a “aba do envelope”. Na mudança de uma conformação para outra, essa “aba” alterna-se ora acima, ora abaixo do plano amídico. O halogênio α -carbonílico assume duas posições: *pseudo*-axial e *pseudo*-equatorial. Em fase gasosa, os cálculos indicaram que o confôrmero *pseudo*-axial é mais estável, sendo que essa preferência se torna mais expressiva quando se desce na família dos halogênios. Análises dos orbitais naturais de ligação mostraram que a deslocalização eletrônica é significativa apenas nos iodo-derivados. Nos demais, a repulsão eletrostática oxigênio-halogênio dirige o equilíbrio conformacional. Quando tratamos do modelo solvatado, tem-se que a população do confôrmero *pseudo*-equatorial aumenta com o aumento da permissividade relativa do solvente. Essa variação é forte nos flúor-derivados, chegando à inversão da preferência. Nos cloro-derivados, as duas populações se tornam mais próximas em metanol e acetonitrila. Para os bromo- e iodo-derivados há apenas um leve aumento na porcentagem do confôrmero *pseudo*-equatorial. Isso se deve ao momento de dipolo da conformação: a com o halogênio na posição *pseudo*-equatorial tem maior momento de dipolo, logo é estabilizada em meios mais polares. O equilíbrio conformacional da série não metilada mostrou-se mais sensível à variação do solvente.

Abstract

Conformational analysis of 2-pyrrolidone 3-halo-derivatives by nuclear magnetic resonance spectroscopy and electronic structure calculations

– Ulisses Zonta de Melo –

Master's thesis

Keywords: conformational analysis, nuclear magnetic resonance spectroscopy, electronic structure calculations, solvent effect, electronic delocalization, 2-pyrrolidinone.

This study deals with the conformational analysis of 2-pyrrolidone, a γ -butyrolactam, and its analogue *N*-methylated, both 3-halo-substituted. To achieve this purpose, we used nuclear magnetic resonance spectroscopy and electronic structure calculations. The compounds were synthesized by usual procedures, already described in the literature, and were properly characterized by its ^1H and ^{13}C NMR spectra. The study concerning the conformational equilibria was developed associating *spin-spin* coupling constants $^3J_{\text{HH}}$ with the data provided by the theoretical calculations. The five membered ring assumes the "envelope" conformation, due to the plane formed by the amide bond $\text{O}=\text{C}-\text{N}-\text{H}(\text{R})$, thus the 4C stands in the "envelope flap", moving above and down of the amide plane. Thereby, the α -carbonic hydrogen assumes two positions: *pseudo-axial* e *pseudo-equatorial*. In the gas phase, the theoretical calculations point out the *pseudo-axial* conformer as the most stable one. This preference becomes greater when we go down the halogens' family. Natural bond orbital analysis shows that the electronic delocalization is weighty only for the iodine-derivatives. To the others compounds, the oxygen-halogen electrostatic repulsion is driving the conformational equilibria. When the solvent effect was considered, the *pseudo-equatorial* conformer's population grows up with the increase on the solvent relative permittivity. This variation is large in the fluorine-derivatives, causing the inversion of the conformational preference. In the chlorine-derivatives, the *pseudo-equatorial* conformers population equals the *pseudo-axial* one in methanol and acetonitrile. For bromine and iodine derivatives, there is only a slight decrease in the *pseudo-axial* conformers population. This is a result of the conformation's dipole moment: the *pseudo-equatorial* one is more polar, so it's stabilized in high polarity solvents.

Índice

1. Introdução	1
1.1 Análise conformacional de anéis de cinco membros	1
1.2 γ -Lactamas	3
2. Objetivo	5
3. Fundamentação teórica	6
3.1 Métodos de estrutura eletrônica	6
3.1.1 Métodos <i>ab-initio</i>	6
3.1.2. Métodos semi-empíricos	7
3.1.3 Teoria do funcional de densidade	7
3.1.4 Conjunto de funções de base	8
3.1.5 Teoria dos orbitais naturais de ligação	9
3.1.6 Modelos de solvatação	9
3.2 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear	11
4. Parte experimental	14
4.1 Tratamento dos solventes e reagentes utilizados	14
4.1 Síntese dos derivados 1b – 1e	14
4.3 Síntese dos derivados 2b – 2e	16
4.4 Espectrometria de massas	18
4.5 Análises de RMN de ^1H e ^{13}C	18
4.6 Cálculos de estrutura eletrônica	18
5. Resultados e discussão	20
5.1 Síntese	20
5.2 Espectroscopia de RMN	21
5.2 Cálculos de estrutura eletrônica	30
5.2.1 Otimização da geometria molecular e determinação do equilíbrio conformacional	30
5.2.2. Análise dos orbitais naturais de ligação	36
5.4 Associação das medidas de RMN com os dados calculados	42
6. Conclusões	52
7. Referências	53
Anexo I. Dados de RMN nos diferentes solventes	56
Anexo II. Coordenadas cartesianas das estruturas	61
Anexo III. Espectros de RMN	64

Índice de Figuras

Figura 1. a) clorociclopentano; b) metilciclopentano equatorial; c) metilciclopentano axial	2
Figura 2. Estrutura geral dos compostos em estudo.	5
Figura 3. Definição da cavidade molecular no modelo IPCM para a DMF.	11
Figura 4. Expansão do espectro RMN de ¹ H (clorofórmio- <i>d</i> , 300 MHz) para o sinal do H3 para a 3-flúor- <i>N</i> -metil-2-pirrolidinona (2b) (esquerda) e 3-cloro- <i>N</i> -metil-2-pirrolidinona (2c) (direita).	26
Figura 5. Efeito da irradiação seletiva sobre o espectro de RMN de ¹ H (clorofórmio- <i>d</i> , 300 MHz) para o derivado 2b .	27
Figura 6. Efeito da irradiação seletiva em 2,92 ppm (NMe) sobre o espectro de RMN de ¹ H (clorofórmio- <i>d</i> , 300 MHz) para o derivado 2c .	28
Figura 7. Simulação do sinal do H3 para o derivado 2b . A linha preta contínua representa o espectro observado e a região cinza sombreada, o sinal simulado. O terceiro nível do acoplamento do quarteto de 0,45 Hz foi omitido para o sinal ficasse mais claro; nota-se, contudo, que a base do sinal observado é mais larga em virtude deste acoplamento.	28
Figura 8. Simulação do sinal do H3 para o derivado 2c . A linha preta contínua representa o espectro observado e a região cinza sombreada, o sinal simulado.	29
Figura 9. Efeito da irradiação seletiva em 7,25 ppm (NH) sobre o espectro de RMN de ¹ H (clorofórmio- <i>d</i> , 300 MHz) para o derivado 1c .	30
Figura 10. A esquerda, híbridos de ressonância para a 2-pirrolidinona; a direita, ilustração do plano amídico.	31
Figura 11. Equilíbrio conformacional para derivado 1c	31
Figura 12. Gráfico de variação de K em função da permissividade relativa do meio (fase gasosa $\epsilon = 1,0$; Tetracloreto de carbono $\epsilon = 2,22$; clorofórmio $\epsilon = 4,90$; acetona $\epsilon = 20,70$; metanol $\epsilon = 32,63$ e acetonitrila $\epsilon = 36,64$) calculada em M06-2X/6-311++G(3df,3pd) (LanL2DZ-ECP para I).	32
Figura 13. Representação dos NBOs σ_{C-X} (inf.) e $\pi^*_{C=O}$ (sup.) para os confôrmeros <i>p</i> -eq (esq.) e <i>p</i> -ax (dir.).	38
Figura 14. Sobreposição dos espectros de RMN de ¹ H a 300 MHz para o derivado 2c em (1) tetracloreto de carbono, (2) clorofórmio- <i>d</i> , (3) acetona- <i>d</i> 6, (4) metanol- <i>d</i> 4 e (5) acetonitrila- <i>d</i> 3.	44
Figura 15. Variação do ângulo diedro $\theta(H10-C3-C4-H9)$ nos confôrmeros <i>p</i> -ax e <i>p</i> -eq.	43
Figura 16. Gráfico da fração molar do confôrmero <i>p</i> -ax do derivado 2b em função da permissividade relativa do meio (Tetracloreto de carbono $\epsilon = 2,22$; clorofórmio $\epsilon = 4,90$; acetona $\epsilon = 20,70$; metanol $\epsilon = 32,63$ e acetonitrila $\epsilon = 36,64$). População calculada em MP2/aug-cc-pVDZ.	51

Índice de Tabelas

Tabela 1. Quantidade obtida (mg), rendimento (%), aspecto, ponto de fusão (°C), metodologia de purificação e espectros anexos para os compostos sintetizados. 20

Tabela 2. Valores de deslocamento químico (em ppm) para os compostos da primeira série. 22

Tabela 3. Valores de deslocamento químico (em ppm) para os compostos da segunda série. 23

Tabela 4. Constantes de acoplamento (Hz) para os compostos da primeira série. 24

Tabela 5. Constantes de acoplamento (Hz) para os compostos da segunda série. 25

Tabela 6. Momento de dipolo (Debye), diferença de energia (kJ mol⁻¹), diferença de energia livre de Gibbs (kJ mol⁻¹), e constante de equilíbrio conformacional calculados em **M06-2X/6-311++G(3df,3pd)** (LanL2DZ-ECP para I) para os derivados **1b** a **2e** em fase gasosa e em solução. 33

Tabela 7. Momento de dipolo (Debye), diferença de energia (kJ mol⁻¹), diferença de energia livre de Gibbs (kJ mol⁻¹), e constante de equilíbrio conformacional calculados em **M06-2X/aug-cc-pVDZ** (LanL2DZ-ECP para I) para os derivados **1b** a **2e** em fase gasosa e em solução. 34

Tabela 8. Momento de dipolo (Debye), variação de energia livre de Gibbs em fase gasosa (kJ mol⁻¹), diferença de energia (kJ mol⁻¹) e constante de equilíbrio conformacional baseada na energia total (K^e) calculados em **MP2/6-311++G(3df,3pd)** (LanL2DZ-ECP para I) para os derivados **1b** a **2e** em fase gasosa e em solução. 35

Tabela 9. Momento de dipolo (Debye), variação de energia livre de Gibbs em fase gasosa (kJ mol⁻¹), diferença de energia (kJ mol⁻¹) e constante de equilíbrio conformacional baseada na energia total calculados em **MP2/aug-cc-pVDZ** (LanL2DZ-ECP para I) para os derivados **1b** a **2e** em fase gasosa e em solução. 36

Tabela 10. Principais interações hiperconjugativas com influência sobre o equilíbrio conformacional. E_{ij} é a energia relativa à interação especificamente, em kJ mol⁻¹, $E_i - E_j$ é a diferença de energia entre os orbitais envolvidos (em unidades arbitrárias) e $F_{(ij)}$ é o *overlap* entre os orbitais. Calculados em **M06-2X/6-311++G(3df,3pd)** (LanL2DZ-ECP para I). 37

Tabela 11. Variação da energia (kJ mol⁻¹) e da constante de equilíbrio conformacional quando se deleta o orbital $\pi^*_{C=O}$. Calculados em **M06-2X/6-311++G(3df,3pd)** (LanL2DZ-ECP para I). 39

Tabela 12. Variação da energia de deleção (em kJ mol⁻¹) e da constante de equilíbrio conformacional quando se aplica a deleção total; e energia total de troca estérica e sua variação entre os conformeros (em kJ mol⁻¹). Calculados em **M06-2X/6-311++G(3df,3pd)** (LanL2DZ-ECP para I). 40

Tabela 13. Raio O–X (em Angströms), valores de energia eletrostática e energia total (kJ mol ⁻¹), calculados em MMFF94.	41
Tabela 14. Constante de acoplamento $^3J_{\text{H3H4}}$ e ângulo diedro $\theta(\text{H10-C3-C4-H9})$ (em graus) calculadas em mPW1PW91/EPR-III/6-311++g(3df,3pd) sobre as estruturas otimizadas em M06-2X/6-311++g(3df,3pd).	45
Tabela 15. Constante de acoplamento $^3J_{\text{H3H4}}$ (em Hertz), fração molar e constante de equilíbrio conformacional experimental e calculada em M06-2X/6-311++g(3df,3pd).	44
Tabela 16. Constante de acoplamento $^3J_{\text{H3H4}}$ (em Hertz), fração molar e constante de equilíbrio conformacional experimental e calculada em M06-2X/aug-cc-pVDZ.	45
Tabela 17. Constante de acoplamento $^3J_{\text{H3H4}}$ (em Hertz), fração molar e constante de equilíbrio conformacional experimental e calculada em MP2/6-311++G(3df,3pd).	46
Tabela 18. Constante de acoplamento $^3J_{\text{H3H4}}$ (em Hertz), fração molar e constante de equilíbrio conformacional experimental e calculada em MP2/aug-cc-pVDZ.	47

Abreviações e símbolos

Obs.: Algumas abreviações serão mantidas no idioma original por serem tradicionalmente usadas sem tradução.

COSY	$^1\text{H} \times ^1\text{H}$ <i>Correlation Spectroscopy</i> (Espectroscopia de correlação $^1\text{H} \times ^1\text{H}$)
d	Dupleto
dd	Duplo dupleto
ddd	duplo duplo dupleto
dddd	Duplo duplo duplo dupleto
ddddd	Duplo duplo duplo duplo dupleto
ddq	Duplo dupleto de quartetos
DMSO	Dimetilsulfóxido
FTIR	<i>Fourier transformed infrared</i> (espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier)
HF	Método de Hartree-Fock
HSQC	<i>Heteronuclear single quantum correlation</i> (correlação heteronuclear de <i>single quantum</i>)
Hz	Hertz
IV	Infravermelho
J	Constante de acoplamento <i>spin-spin</i>
K	Constante de equilíbrio conformacional
K^e	Aproximação da constante de equilíbrio conformacional baseada na energia
LDA	<i>Lithium diisopropylamide</i> (Diisopropilamideto de lítio)
m	multiplete
MP2	Método da teoria de perturbação de segunda ordem de Moller-Plesset
NFSi	<i>N</i> -fluorbenzenossulfonimida
NHP	2-pirrolidinona
NMP	<i>N</i> -metil-2-pirrolidinona
NBO	<i>Natural Bond Orbital</i> (orbital natural de ligação)
ppm	Partes por milhão
RMN	Ressonância magnética nuclear
sl	Simpleto largo
TFD	Teoria do funcional de densidade
THF	Tetraidrofurano
u.a.	Unidade atômica
$\alpha_{p\text{-ax}}$	Fração molar do conformero <i>p-ax</i>
$\alpha_{p\text{-eq}}$	Fração molar do conformero <i>p-eq</i>
ΔE	Variação de energia
ΔG	Variação de energia livre de Gibbs
ϵ	Permissividade relativa

1. Introdução

1.1 Análise conformacional de anéis de cinco membros

Os anéis de cinco membros são, juntamente com os de seis, provavelmente os blocos mais importantes presentes na estrutura molecular de compostos orgânicos naturais e sintéticos,[1] com as mais variadas aplicações. Nestes compostos, a estereoquímica exerce influência direta sobre suas propriedades, de modo que o estudo de sua estrutura tridimensional faz-se necessário para a compreensão geral de suas características, como por exemplo a reatividade e/ou afinidade por uma enzima, bem como para elucidação de mecanismos reacionais e planejamento e aprimoramento de metodologias sintéticas. Além disso, estes estudos são de grande importância para o planejamento racional de fármacos,[2] uma vez que fatores que agem sobre moléculas pequenas são, em princípio, análogos aos que regem macromoléculas com importância biológica.

Nesse contexto, a análise conformacional pode ser definida como o processo de relacionar conformações e/ou seu equilíbrio às propriedades de um sistema molecular.[3] Estudos dos equilíbrios conformacionais de compostos alifáticos e alicíclicos α -heterossubstituídos foram amplamente revistos por Eliel e Wilen,[1] e por Olivato e Rittner.[4] Os métodos utilizados foram a espectroscopia no infravermelho, no ultravioleta e de RMN e, em alguns casos, a espectroscopia fotoeletrônica. Recentemente, novas metodologias utilizando essas técnicas têm surgido, bem como ferramentas teóricas, com o intuito de refinar os resultados já existentes e investigar o comportamento de novos sistemas moleculares. Com o advento da mecânica quântica, os métodos teóricos vêm sendo incrivelmente aprimorados e atualmente exercem grande importância na química estrutural.

No caso dos anéis de cinco membros, os ciclopentanos, o número de estudos existentes na literatura é muito pequeno frente aos outros anéis. Basta lembrar que no livro clássico de Eliel, [1] enquanto são dedicadas cerca de 60 páginas aos anéis de seis membros, os de cinco membros ocupam apenas 4 páginas. Entretanto, é importante salientar que compostos contendo anéis de cinco membros estão presentes na constituição de vários produtos naturais e derivados sintéticos, tais como: esteróides, prostaglandinas, açúcares e nucleotídeos.[5]

As razões para esta discrepância são bem conhecidas. A maior barreira energética para interconversão do cicloexano em relação ao ciclopentano facilita o seu estudo, ao passo que a flexibilidade do ciclopentano, com sua rápida interconversão (*pseudo*-rotação) entre os muitos confôrmeros, têm dificultado a determinação dos equilíbrios conformacionais de seus derivados. [1,6]

Entretanto, alguns estudos de ciclopentanos substituídos têm sido relatados, via espectroscopia no infravermelho[7] e micro-ondas,[8] para o clorociclopentano, mostrando que o átomo de cloro prefere a posição *pseudo*-axial na aba do envelope (Figura 1a), em concordância com cálculos de mecânica molecular. Já no caso do metilciclopentano os resultados são conflitantes, uma vez que cálculos de mecânica molecular mostraram a conformação envelope com o grupo metila na posição *pseudo*-equatorial (Figura 1b) na aba do envelope, como a mais estável. Contudo, resultados subsequentes por meio de deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C sugeriram que a conformação mais estável tem o grupo metila na posição *pseudo*-axial.[9] Controvérsias semelhantes existem para os derivados com dois grupos metila. Eliel salienta que uma simplificação substancial tem sido feita na literatura ao se admitir que o anel é um envelope ou meia cadeira.[1]

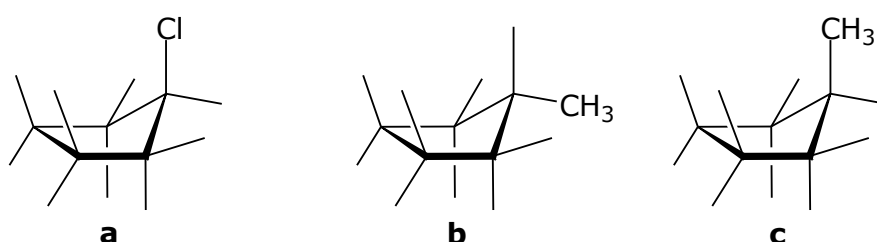


Figura 1. a) clorociclopentano; b) metilciclopentano equatorial; c) metilciclopentano axial

Estudos recentes com *trans*-2-halociclopentanóis[10] utilizando as constantes de acoplamento $^3J_{\text{HH}}$ e cálculos teóricos mostraram que eles apresentam equilíbrios conformacionais entre os confôrmeros diaxiais e diequatoriais com ligeira predominância do confôrmero diequatorial (~60%) para os três compostos, sendo que essa proporção não sofre variações com a permissividade relativa do meio. Esse comportamento foi explicado pela ocorrência de interações de orbitais envolvendo $\sigma_{\text{C-C}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-O}}$, $\sigma_{\text{C-C}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-X}}$, e $\sigma_{\text{C-H}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-H}}$.

Em um outro estudo com 2-halociclopentanonas[11] Martins *et al.* determinaram, via cálculos de estrutura eletrônica, que o anel ciclopentanônico encontra-se na conformação meia-cadeira (*half-chair*; C_2), não sendo observada a conformação envelope (C_s). O confôrmero com o halogênio na posição *pseudo*-axial é majoritário no composto isolado, isto é, em fase gasosa; sendo o bromo-derivado com maior diferença de energia ($\Delta E = 0,85 \text{ kcal mol}^{-1}$ no nível de teoria B3LYP/6-311++G(2df,2p)). Os autores destacam que os equilíbrios são dependentes do solvente. No caso do cloro-derivado, por exemplo, há um aumento na população do confôrmero *pseudo*-equatorial quando se passa de CCl_4 a DMSO (de 70% para 88%). Essa variação é justificada com base nos momentos de dipolo, pois, sendo o confôrmero *pseudo*-equatorial mais polar, este tende a ter maior estabilidade em meios com permissividade relativa elevada.

No caso da γ -butirolactama não substituída (2-pirrolidinona) já existem dados de RMN e infravermelho em um banco de dados,[12] mas os espectros de RMN apresentam apenas dados de deslocamentos químicos e os multipletos dos espectros de ^1H não estão resolvidos. Mas, cabe salientar que no caso de γ -lactamas α -substituídas não foi encontrado na literatura nenhum estudo de análise conformacional.

1.2 γ -Lactamas

As lactamas são amidas cíclicas,[13] usualmente formadas pela reação intramolecular de um grupo amino e um derivado de ácido carboxílico. É um grupo funcional presente em várias moléculas de importância química e biológica. Existem alguns exemplos clássicos destes compostos, em cuja síntese total a etapa de formação da lactama ganha destaque, por exemplo, na síntese da estricnina por Woodward, em 1954, e da penicilina V, por Sheehan, em 1957. É importante destacar, no caso da penicilina V, que a reação de lactamização levou ao desenvolvimento de uma metodologia branda para formação de amidas: a reação de um ácido carboxílico com uma amina em água a temperatura ambiente na presença de DCC (*N,N'*-dicicloexilcarbodiimida).[14]

Embora derivados de lactamas apresentem grande importância em sistemas biológicos, γ -butirolactamas simples tem sido pouco estudadas. Por outro lado β -lactamas foram objetos de um maior número de estudos.[15] A síntese de algumas β - e γ -lactamas, não substituídas por halogênios, foi descrita por Chatterjee *et al.* e caracterizadas através da análise elementar e espectros no infravermelho já em 1967.[16] Um único estudo preliminar envolvendo o uso de reagentes de deslocamento lantanídicos com a própria γ -butirolactama e com o seu *N*-metil-derivado, entre outros compostos, foi realizado por Rackham e Chitty.[17]

Em 1994, Boudreault *et al.* publicaram a síntese e estudo conformacional de algumas δ -lactamas substituídas análogas a alcaloides,[18] no qual os autores determinaram as relações entre os substituintes nos carbonos 5 e 6 com base em dados de RMN de ^1H e ^{13}C e cristalografia de raios-X. No isômero *trans*, (obtido majoritariamente pela rota sintética adotada) a conformação com substituinte em C5 na posição axial é majoritária em solução e em fase sólida, porém, a inserção de um substituinte em C3 *cis* a C5, faz com que essa preferência seja invertida devido a repulsão estérica.

Em um trabalho de 2009, Ariza-Castolo *et al.*, analisando dados de constantes de acoplamento e de deslocamento químico de ^1H e ^{13}C de *N*-aril ε -lactamas substituídas com grupos alquila, concluíram que conformações com o grupo arila ortogonal ao plano do anel de sete

membros são favorecidas. Os grupos alquila, como esperado, encontram-se majoritariamente em posição *pseudo-equatorial*. [19]

Recentemente, um único estudo teórico e experimental sobre o efeito do solvente nos espectros de lactonas e lactamas (incluindo a γ -butirolactama não substituída) foi realizado por Esseffar *et al.*, [20] porém os autores não apresentam os dados de deslocamentos dos hidrogênios e carbonos dos compostos estudados, mas apenas os dados relativos aos espectros em cicloexano e os diversos valores relativos nos demais solventes. Outro trabalho envolvendo cálculos teóricos e dados de RMN de *N*-metil- γ -butirolactamas também acaba de ser publicado, porém com um grupo fenila no carbono-4, bem como outras lactamas bicíclicas mais complexas. [21]

2. Objetivo

Estudar os equilíbrios conformacionais de 2-haloderivados da 2-pirrolidinona (γ -butirolactama) (Figura 2) por espectroscopia de ressonância magnética nuclear e cálculos de estrutura eletrônica.

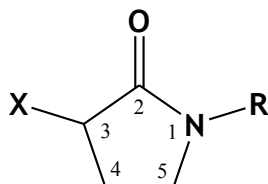


Figura 2. Estrutura geral dos compostos em estudo.

R = H (**1**) e CH₃ (**2**); **X** = H (**a**), F (**b**), Cl (**c**), Br (**d**) e I (**e**).

Partindo das lactamas comerciais **1a** e **2a**, sintetizar, via reações de halogenação no carbono α -carbonílico, os compostos **1b** a **1e** e **2b** a **2e**. Caracterizar os produtos obtidos via espectroscopia de RMN de ¹H e ¹³C. Realizar os estudos espectroscópicos bem como os cálculos de estrutura eletrônica para determinar detalhadamente os possíveis equilíbrios conformacionais existentes bem como os fatores estéreo-eletrônicos que influenciam tais equilíbrios.

3. Fundamentação teórica

3.1 Métodos de estrutura eletrônica

Grandes avanços na descrição microscópica de sistemas atômicos e moleculares têm sido alcançados devido ao desenvolvimento da mecânica quântica, iniciada no século passado com o trabalho de grandes cientistas, como Schrödinger, Einstein, Dirac, Plank, Heisenberg e outros. [22] Os métodos de estrutura eletrônica baseiam-se nessa teoria para descrever criteriosamente o comportamento de núcleos e, principalmente, dos elétrons nas espécies químicas.[23] Essa descrição abrange tanto a localização da densidade eletrônica quanto suas interações e efeitos sobre os orbitais atômicos e moleculares.

Fundamentando-se nessa descrição, pode-se obter informações sobre a geometria mais estável, comprimentos de ligação, ângulos diedros, barreiras de rotação interna, frequências vibracionais, distribuição eletrônica, potencial de ionização, afinidades eletrônicas, momentos de dipolo, propriedades termodinâmicas e espectroscópicas, entre outras.

Para tal propósito, vários métodos foram desenvolvidos. Os mais importantes podem ser classificados em três grandes grupos: *ab-initio*, semi-empíricos e os métodos baseados na teoria do funcional de densidade (TFD).

3.1.1 Métodos *ab-initio*

Como o próprio nome já diz, os métodos *ab-initio* são derivados inteiramente de princípios teóricos. Todas as informações necessárias são calculadas com base em apenas algumas constantes físicas fundamentais, tais como massa e carga do elétron, massa e carga dos núcleos envolvidos, velocidade da luz e a constante de Plank. Um método *ab-initio* bastante empregado é o de Hartree-Fock (HF).[24] Nesse método, a equação de Schrödinger para sistemas com n -elétrons é separada em n equações para um elétron e cada equação monoelétrica é resolvida individualmente. Desse modo, cada função é tratada como independente e as coordenadas de um elétron são dadas somente em relação ao núcleo. Um dado elétron só interage com o campo médio dos outros elétrons, ou seja, não são consideradas as interações instantâneas entre os elétrons. De uma maneira simplificada, poderíamos dizer que um elétron não “enxerga” cada um dos demais, apenas uma média de todos eles, ou seja, eles não estão correlacionados.

Entretanto, existem métodos *ab-initio* mais sofisticados que não têm essa limitação. Tais métodos consideram os efeitos de correlação eletrônica, isto é, cada elétron passa a interagir individualmente com os outros elétrons do sistema, e não mais com o campo médio. Um método *ab-initio* normalmente utilizado é a teoria de perturbação de segunda ordem de Møller-Plesset

(MP2),[25] que parte do resultado em HF e sobre ele realiza a correção para os efeitos de correlação eletrônica sob a forma de uma perturbação de segunda ordem sobre as funções de onda. A perturbação de segunda ordem é a mais utilizada, porém correções de ordens superiores também são aplicáveis.

Os dois métodos citados têm suas desvantagens: o resultado de um cálculo em HF pode ser bastante divergente do valor real (na maioria dos casos por não considerar a correlação eletrônica), porém apresenta um baixo custo de máquina (isto é, não são precisos recursos computacionais sofisticados para executá-lo). Já o MP2 considera a correlação eletrônica, porém seu custo de máquina é bastante elevado se comparado ao HF.

3.1.2 Métodos semi-empíricos

Os métodos semi-empíricos normalmente apresentam um custo computacional bastante reduzido, porém têm uma desvantagem: esses cálculos são parametrizados, ou seja, algumas aproximações matemáticas são corrigidas pela introdução de valores experimentais. Isso gera, em alguns casos, valores não exatos e algumas propriedades podem ser preditas erroneamente. [23] Esses métodos encontram aplicação em moléculas orgânicas com cadeia relativamente longa, já que se consegue um ganho no tempo de máquina.

3.1.3 Teoria do funcional de densidade

Em linhas gerais, a ideia da TFD é expressar a energia de um sistema em termos de sua densidade eletrônica, $E = E[\rho(\mathbf{r})]$. Como a densidade eletrônica é uma função das coordenadas espaciais, diz-se que a energia é um “funcional” da densidade eletrônica. O tratamento matemático empregado é similar ao da teoria de Hartree-Fock, uma combinação linear de funções de base para a energia.

Um grande salto na descrição das propriedades moleculares foi alcançado ao aliar a teoria do funcional de densidade com o método de Hartree-Fock, originando os chamados métodos híbridos. Um método híbrido bastante utilizado é o B3LYP, sigla que representa o uso do funcional de troca e correlação de Becke com a inclusão do funcional de correlação desenvolvido por Lee, Yang e Parr. [26] Por utilizar alguns parâmetros empíricos, o método B3LYP não é considerado um método *ab-initio*. Nesse ponto cabe uma observação: não são todos os métodos TFD que são híbridos ou parametrizados, logo, poderíamos chamá-los de *ab-initio*. Contudo, parâmetros empíricos estão presentes nos mais utilizados e, portanto, a TFD é considerada uma classe à parte de métodos de estrutura eletrônica.

Uma grande vantagem da TFD que fez com se tornasse bastante popular nos últimos anos é

seu tempo de máquina aliado a resultados satisfatórios. Isso se dá por que o tempo de escala para os cálculos DFT aumentam linearmente com o nível de teoria, em oposição aos *ab-initio*, que apresentam uma relação exponencial.

Uma série novos funcionais vêm sendo desenvolvida nos últimos anos por Zhao e Truhlar, [27–29] os métodos “M” (M05, M06, M06-2X, M06-HF, M06-L etc). Esses métodos tem se mostrado melhores que o tradicional B3LYP e tem destacada aplicabilidade em cálculos de energia conformacional, termoquímica, parâmetros espectroscópicos, cinéticos e interações não-covalentes. [27]

3.1.4 Conjunto de funções de base

A expressão conjunto de funções de base, em química teórica, representa o conjunto de funções empregadas para a representação matemática dos orbitais moleculares.[30]

Essas funções podem ser interpretadas como a restrição do elétron em uma determinada região do espaço tridimensional. Um método deve ser aliado à uma função de base para compor um nível de teoria, e assim executar um certo cálculo sobre um sistema molecular.

A função de base deve representar os orbitais dos elementos químicos envolvidos. Por exemplo, se o sistema contém um átomo de enxofre ou um halogênio, a função de base deve descrever corretamente os orbitais tipo *s*, *p* e *d*, assim como pares de elétrons livres.

Nos primórdios da química computacional, o conjunto de bases utilizado era mínimo, composto apenas por orbitais atômicos do átomo livre. Com o desenvolvimento de novas teorias e aprimoramento dos métodos, foi introduzido o uso de conjunto de bases com valência dividida, que melhora a flexibilidade das bases, permitindo que os orbitais se adequem melhor as condições do sistema molecular, por expansão ou contração.

Um detalhe significativo das funções de base é a possibilidade de aprimorá-las pela introdução de funções de polarização, bem como a inclusão de funções tipo *p* no hidrogênio e do tipo *d* e *f* nos átomos mais pesados.

As funções de polarização auxiliam na descrição das distorções da nuvem eletrônica e são fundamentais na descrição de ligações químicas e interações com pares de elétrons livres (como as ligações de hidrogênio). Além disso, há sistemas em que é fundamental a descrição de regiões mais afastadas no núcleo. Para isso, adicionam-se funções de difusão nos átomos pesados, e, se necessário, no hidrogênio.[31]

Por exemplo, a base 6-31G utiliza seis gaussianas primitivas para representar cada orbital interno e divide cada orbital de valência em dois grupos, sendo agora de 3 e de 1 gaussianas primitivas. Pode-se acrescentar as mencionadas funções de polarização. Neste caso, 6-31G(d,p)

indica, além do já mencionado, a inclusão de funções tipo p no hidrogênio e d nos átomos pesados. Se se faz necessário funções de difusão, adiciona-se ao símbolo da base um sinal +, para difusão nos átomos pesados, e quando adiciona-se também ao hidrogênio, tem-se o símbolo ++.[22]

3.1.5 Teoria dos orbitais naturais de ligação

A análise dos orbitais naturais de ligação (NBO, do inglês, *natural bond orbital*) é uma ferramenta bastante utilizada para avaliar efeitos eletrônicos, como a deslocalização eletrônica. [32] Os NBO 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 de conceitos clássicos de estruturas de Lewis pela transformação destas funções para a forma de NBO.[30]

Quando se trata de métodos de estrutura eletrônica aplicados a análise conformacional, o efeito estérico quântico pode ser avaliado por um parâmetro chamado energia de troca,[33] a partir de um cálculo análogo ao dos NBO. Esse parâmetro é útil, por exemplo, na avaliação das clássicas repulsões estéricas 1,3-diaxiais, amplamente citadas em livros de química orgânica.

Essa energia é um parâmetro puramente quântico que poderia ser entendida, em termos de interações não-ligantes, como uma espécie de “pressão quântica”. Ela tende a fazer com que os elétrons fiquem separados[34] e, portanto, possui um caráter desestabilizador sobre o sistema. Se comparamos duas conformações moleculares, a que possuir menor energia de troca tende a ser favorecida energeticamente em relação à outra. Se estas duas conformações estiverem em equilíbrio, esse fator deve ser considerado ao analisar a constante para tal equilíbrio.

Uma análise de NBO é realizada examinando-se as possíveis interações entre um NBO *tipo-Lewis* “preenchido” (doador) e NBO *não-Lewis* “vazio” (receptor), e estimando sua importância energética por teoria de perturbação de segunda ordem. Uma vez que essas interações levam a perda de ocupância partindo do NBO localizado da estrutura de Lewis idealizada indo para o orbital *não-Lewis* vazio (e assim, foge da descrição idealizada da estrutura de Lewis), elas são referidas como correções de deslocalizações para a descrição de ordem zero da estrutura idealizada de Lewis. Para cada NBO doador (i) e receptor (j), a energia de estabilização $E(2)$ associada com a deslocalização $i \rightarrow j$ é estimada como:

$$E(2) = \Delta E_{ij} = q_i \frac{F(i,j)^2}{\varepsilon_j - \varepsilon_i}$$

onde q_i é a ocupância do orbital doador, ε_i , ε_j são os elementos diagonais (energia do orbital) e $F(i,j)$ é o elemento “*off-diagonal NBO*” da matriz de Fock (*overlap*).[35]

Para corroborar a importância da deslocalização eletrônica sobre um sistema, pode-se calcular sua energia excluindo-se uma, algumas ou todas interações. Esse cálculo fornece a energia de deleção, que é um parâmetro puramente teórico baseado na “exclusão” dos orbitais anti-ligantes, então a energia calculada refere-se a uma estrutura de Lewis idealizada, com todos os orbitais ligantes duplamente ocupados. A impossibilidade de deslocalização eletrônica leva a um sistema sem a estabilização causada pelas interações hiperconjugativas. Assim, a diferença entre a energia original e a de deleção fornece um parâmetro quantitativo para balancear o efeito da hiperconjugação sobre a estabilidade de uma conformação.

3.1.6 Modelos de solvatação

Uma vez que a grande maioria dos processos químicos e biológicos ocorre em solução, é preciso, também, descrever as propriedades moleculares em fase condensada. Existem dois principais tipos de modelos para estudar o efeito do solvente sobre uma molécula: os métodos contínuos e os métodos explícitos.

Nos métodos contínuos não há a presença direta da molécula de solvente: ele é tratado como um contínuo e é representado por parâmetros como a sua constante dielétrica. Como não se considera a estrutura molecular do solvente, interações fortes e significativas como as ligações de hidrogênio podem não ser devidamente representadas.

Os métodos contínuos de solvatação mais simples consideram o soluto como uma esfera e são baseados simplesmente na interação do dipolo do soluto com o campo elétrico do solvente. Os métodos um pouco mais sofisticados possuem uma descrição mais realista da forma da molécula e de como esta interage com o solvente. Num dos modelos mais utilizados atualmente, o PCM (*Polarizable Continuum Model*),[22] o soluto é colocado em uma cavidade molecular definida pela junção de um conjunto de esferas de tamanhos diferentes, fora da qual localiza-se o contínuo caracterizado pelo solvente em questão. O modelo IPCM (*Isodensity Polarizable Continuum Model*) melhora a descrição da cavidade do soluto com o uso de superfície de isodensidade, isto é, a superfície da cavidade é construída de modo a representar a densidade eletrônica do soluto, [22] como pode ser observado na Figura 3.

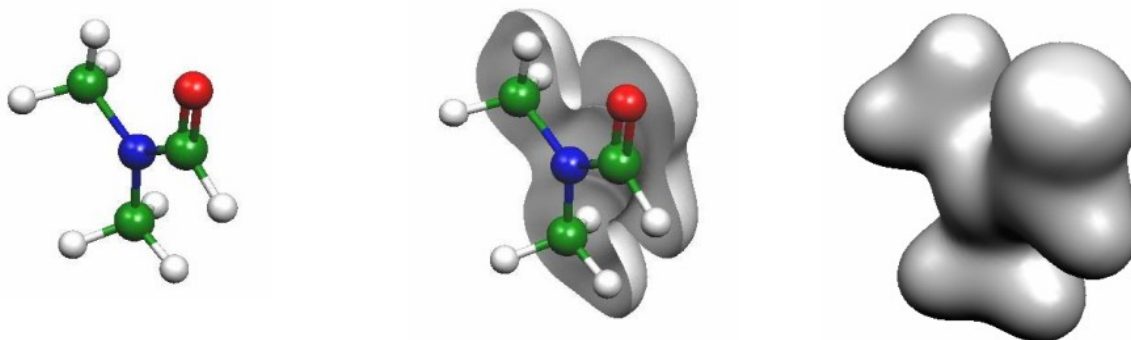


Figura 3. Definição da cavidade molecular no modelo IPCM para a dimetilformamida. (Créditos da imagem: Pontes, R. M., Barreiras rotacionais em sistemas amídicos. Estudo experimental e teórico de congêneres de carbamatos e ureias; Tese de doutorado; Universidade Estadual de Maringá; 2006)

3.2 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

Quando se trata de determinação estrutural a nível molecular, principalmente de compostos orgânicos, a espectroscopia de ressonância magnética nuclear, RMN, fornece informações extremamente significantes. Dentre os parâmetros que podem ser avaliados por RMN, dois são de suma importância para análise conformacional: o deslocamento químico e a constante de acoplamento.

O deslocamento químico está associado com a densidade eletrônica ao redor de um determinado átomo. Várias propriedades dos substituintes podem influenciar no deslocamento químico, tais como: eletronegatividade, pares de elétrons livres, carga nuclear efetiva das camadas eletrônicas, número quântico principal etc.

O acoplamento nuclear *spin-spin* é uma interação entre dois núcleos, transmitida através de ligações químicas, que depende da distribuição dos elétrons na cadeia de ligações que conecta tais núcleos e, assim, descreve indiretamente a situação das ligações de uma molécula sob investigação. [31] Conseqüentemente, o valor da constante de acoplamento é afetada por fatores como comprimentos ou ângulos de ligação, conformação e configuração molecular, orientação dos substituintes e dos pares de elétrons livres, hibridização e eletronegatividade dos núcleos acoplados, etc.

A constante de acoplamento possui dependência estereoquímica, o que a torna um parâmetro ainda mais atraente para análise conformacional. Como se trata de uma interação de orbitais, quando estes estão periplanares ou anti-periplanares (isto é, o ângulo diedro entre eles é 0° ou 180°),

a transmissão de informação é máxima, resultando em um maior valor para a constante de acoplamento. Já quando se encontram perpendiculares, a transmissão de informação é mínima, conseqüentemente, a constante apresenta valores diminutos. Para o acoplamento ${}^3J_{\text{HH}}$, essa condição foi descrita por Karplus, considerando a transmissão de informação H–C–C–H, originando um gráfico conhecido com *curva de Karplus*. [13] Essa condição é amplamente utilizada para determinação do equilíbrio conformacional. [11,18,36–38]

Todas essas propriedades acima permitem uma completa elucidação da estrutura tridimensional de um sistema molecular bem como a compreensão de como, por exemplo, o solvente e a temperatura afetam a estrutura molecular.

Um ponto que merece destaque quando se trata de RMN aplicada à análise conformacional é o estudo de processos dinâmicos. Como os núcleos de ${}^1\text{H}$ e de ${}^{13}\text{C}$ (principais núcleos em cadeias orgânicas) são sensíveis à mudanças na vizinhança química a espectroscopia de RMN pode ser usada para estudar processo dinâmicos, como o equilíbrio conformacional. Em um espectro de ${}^1\text{H}$ de uma molécula que se encontra em equilíbrio de duas ou mais conformações, os parâmetros medidos são uma média dos parâmetros de cada conformação, ponderada pela sua população. Por exemplo, em um derivado de cicloexano ou ciclopentano, à temperatura ambiente, os sinais observados correspondem à uma média do sinal de um determinado hidrogênio em axial com seu sinal quando em posição equatorial, sendo que o deslocamento químico e a constante de acoplamento são resultantes do somatório da contribuição de cada uma das conformações no equilíbrio. Uma vez que tais sinais têm perfis diferentes, observa-se um único sinal que é diferente da contribuição de cada um. Isso se deve ao fato de que o intervalo de tempo para a mudança de conformação é menor que o detectável por um espectrômetro de RMN.

A escala de tempo para a interconversão é dependente da temperatura, logo, em temperaturas baixas, tem-se que a interconversão pode ficar lenta o suficiente para que todas as formas contribuintes possam ser detectadas individualmente, podendo, assim, serem quantificadas e estudadas separadamente. Para alguns derivados de cicloexano 1,2-dissubstituídos essa temperatura é da ordem de -80°C . [39]

As informações que um espectro de RMN fornece podem ser complementadas com o auxílio de cálculos teóricos dos parâmetros de RMN. [31] Isso além de ser um grande auxílio na elucidação estrutural, é uma poderosa ferramenta no estudo de processos dinâmicos, como o equilíbrio conformacional. Como dito anteriormente, se, em dadas condições, uma molécula se encontra em equilíbrio conformacional, o espectro observado corresponderá às propriedades médias de cada conformação ponderada pela sua população. Há casos que a técnica de RMN a baixas temperaturas não pode ser aplicada devido, principalmente, a problemas de solubilidade e/ou quando a

temperatura de separação dos sinais é muito baixa, o que torna o experimento tecnicamente inviável. Nessas situações, podemos nos valer das informações que os cálculos teóricos nos fornecem: em vez de medir, por exemplo, as constantes de acoplamento de cada confômero, estas podem ser calculadas e, então, confrontadas como o valor médio experimental. Assim, uma medida aproximada da população de cada conformação pode ser obtida.

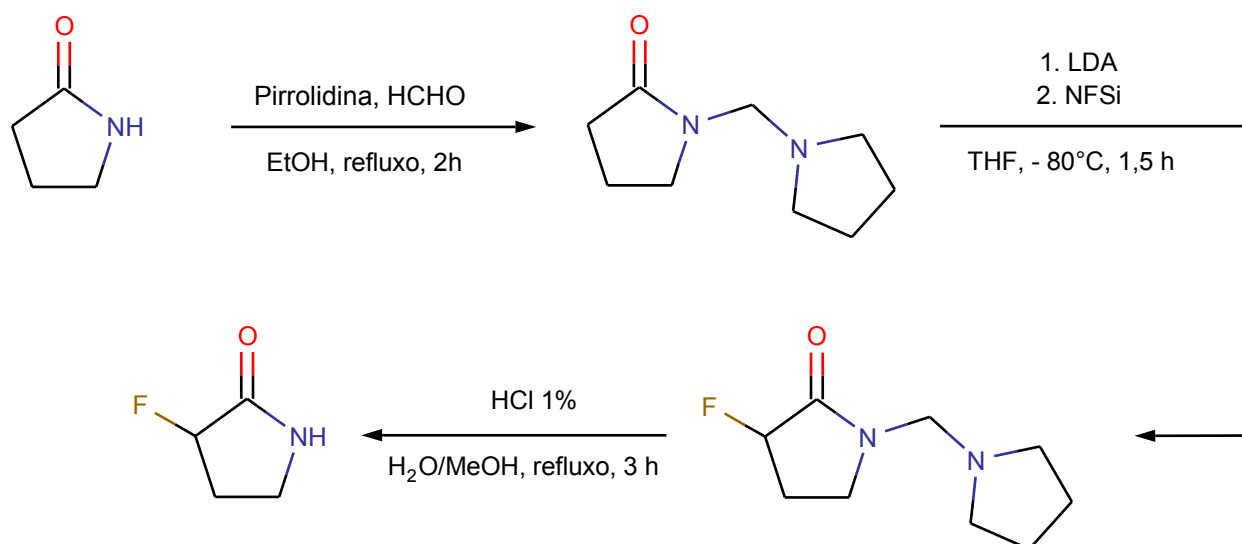
4. Parte Experimental

4.1 Tratamento dos solventes e reagentes utilizados

Os solventes e reagentes utilizados nas reações, colunas cromatográficas e análises espectroscópicas foram adquiridos em grau PA e, quando necessário, purificados de acordo com precedimentos descritos na literatura.[40]

4.2 Síntese dos derivados **1b** – **1e**

A metodologia sintética que forneceu resultados mais satisfatórios consiste em reagir o enolato de lítio da amida em questão com os reagentes de halogenação (*N*-fluorbenzenosulfonimida (NFSi), cloreto de mesila, bromo e iodo).[41] Para reagir a 2-pirrolidinona com LDA, procedeu-se inicialmente a proteção do NH amídico via formação do *N*-pirrolidinilmetil derivado.[42] No Esquema 1, apresentamos a rota sintética para obtenção dos compostos, usando como exemplo o flúor-derivado. Os demais foram obtidos analogamente, substituindo-se apenas o reagente de halogenação. Uma tabela contendo os resultados e propriedades dos produtos obtidos encontra-se no item 5.1 (Tabela 1).



Esquema 1. Rota sintética para obtenção da 3-flúor-2-pirrolidinona (**1b**).

***N*-pirrolidinimetil-2-pirrolidinona (3)**: em um balão de duas bocas de 125 mL, equipado com agitação magnética e condensador de refluxo, foram adicionados 30 mL de etanol, 4 mL de pirrolidina (48 mmol), 3,6 mL de 2-pirrolidinona (48 mmol) e 4,8 mL de solução aquosa a 37 % de formaldeído (48 mmol). O sistema foi aquecido a temperatura de refluxo por 2h.[43] O solvente foi então removido a vácuo e o produto bruto foi destilado em coluna de Vigreux (100°C/1,1 mmHg). Obteve-se 4,75 g (59 %) de um líquido incolor. RMN ¹H (300 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 4,06 (s, 2H), 3,49 (dd, *J* = 7,4, 6,7 Hz, 2H), 2,63 – 2,51 (m, 4H), 2,39 (dd, *J* = 8,6, 7,5 Hz, 2H), 2,08 – 1,93 (m, 2H), 1,81 – 1,70 (m, 4H). RMN ¹³C (75 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 175,73, 62,30, 51,80, 47,68, 31,44, 23,75, 18,30.

3-flúor-*N*-pirrolidinimetil-2-pirrolidinona (1b): em um balão de três bocas de 125 mL, previamente flambado e sob atmosfera inerte, equipado com agitação magnética e septo de borracha, foram adicionados 30 mL de THF anidro e 0,47 mL (3,3 mmol) de diisopropilamina anidra. Essa mistura foi resfriada a -15°C (banho de acetona e nitrogênio líquido) e então adicionou-se 2,06 mL (3,3 mmol) de uma solução de 1,6 mol L⁻¹ de *n*-butil-lítio em hexano. Permitiu-se a formação do LDA por cerca de 15 min e a reação teve sua temperatura abaixada para -80°C. Em seguida, adicionou-se 0,48 g (3 mmol) de *N*-pirrolidinimetil-2-pirrolidinona. Após 30 min a -80°C, adicionou-se gota a gota uma solução de 2,11 g (6 mmol) de NFSi em cerca de 20 mL de THF anidro. Terminada a adição, manteve-se a reação a -80°C por mais 1 h. A reação foi terminada pela adição de 10 mL de uma solução saturada de cloreto de amônio. Separou-se a fase orgânica e extraiu-se a fase aquosa com acetato de etila (4 x 30 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com 50 mL de uma solução saturada de cloreto de sódio e em seguida com 50 mL de água destilada. A fase orgânica foi então seca sob sulfato de magnésio anidro e concentrada sob vácuo em rotaevaporador. Obteve-se 0,98 g de um líquido bastante viscoso. Confirmou-se a halogenação via espectroscopia de RMN de ¹H, e então o produto bruto foi submetido à reação de desproteção via hidrólise ácida.

3-flúor-2-pirrolidinona (1b): em um balão de duas bocas, equipado com condensador de refluxo e agitação magnética, foram adicionados 5 mL de metanol, 25 mL de uma solução de ácido clorídrico ~ 1% e 0,98 g do produto bruto da síntese da 3-fluor-*N*-pirrolidinimetil-2-pirrolidinona. Manteve-se a mistura reacional em refluxo por 3 horas. Ao término deste período, o metanol foi parcialmente removido no rotaevaporador e a fase aquosa remanescente foi extraída exaustivamente com clorofórmio. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente removido no rotaevaporador. Obteve-se 0,21 g um líquido viscoso. O produto foi então eluído em coluna

cromatográfica clássica com sílica gel 60 como fase estacionária e utilizando éter etílico – clorofórmio – etanol 4:5:1 como fase móvel isocrática. O sólido obtido foi então recristalizado em tetracloreto de carbono, fornecendo 12 mg de um sólido branco, contendo a 3-flúor-2-pirrolidinona com algumas impurezas não identificadas e subprodutos aromáticos, originados da NFSi. RMN ¹H (300 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 5,05 (ddd, *J* = 52,5, 7,7, 6,2 Hz, 1H), 3,57 – 3,46 (m, 1H), 3,43 – 3,32 (m, 1H), 2,67 – 2,46 (m, 1H), 2,44 – 2,18 (m, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 86,8, 38,8, 38,7, 28,6, 28,3. MS/MS (**1b** + H⁺) 103,9 m/z.

Os derivados **3-cloro-2-pirrolidinona (2c)** e **3-iodo-2-pirrolidinona (2e)** foram obtidos analogamente. No caso da **3-bromo-2-pirrolidinona (2d)** inverteu-se a ordem de adição dos reagentes: a mistura reacional contendo o enolato de lítio foi transferida via cânula sobre a solução de bromo.

3-cloro-2-pirrolidinona (1c): RMN ¹H (300 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7.27 (sl, 1H), 4,35 (dd, *J* = 7,6, 5,0 Hz, 1H), 3,58 (dddd, *J* = 10,0, 7,5, 5,9, 0,9 Hz, 1H), 3,41 (dddd, *J* = 10,0, 7,6, 4,6, 1,1 Hz, 1H), 2,67 (dddd, *J* = 13,9, 7,6, 5,9 Hz, 1H), 2,34 (dddd, *J* = 13,9, 7,4, 5,1, 4,6, 0,5 Hz, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 174,18, 54,38, 40,25, 32,35. MS/MS (**1c** + H⁺) 119,8 m/z.

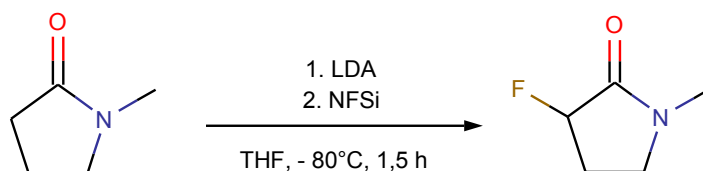
3-bromo-2-pirrolidinona (1d): RMN ¹H (300 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 6.93 (sl, 1H), δ 4.36 (ddd, *J* = 7.3, 3.2, 0.3 Hz, 1H), 3.58 (dddd, *J* = 10.0, 7.4, 6.7, 0.6 Hz, 1H), 3.41 (dddd, *J* = 10.0, 7.8, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 2.70 (dddd, *J* = 14.6, 7.7, 7.3 Hz, 1H), 2.41 (dddd, *J* = 14.4, 6.8, 3.0, 0.7 Hz, 1H). RMN ¹³C (75 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 174.42, 43.18, 40.60, 32.73. MS/MS (**1d** + H⁺) 163,9 m/z; 165,9 m/z (M+2).

3-iodo-2-pirrolidinona (1e): RMN ¹H (300 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,02 (bs, 1H), 4,48 (dd, *J* = 7,3, 2,3 Hz, 1H), 3,46 (dddd, *J* = 10,1, 8,2, 6,3, 0,6 Hz, 1H), 3,32 (dddd, *J* = 10,0, 7,7, 2,1, 1,5 Hz, 1H), 2,61 (dddd, *J* = 14,5, 8,2, 7,5 Hz, 1H), 2,35 (dddd, *J* = 14,5, 6,3, 2,3, 0,9 Hz, 1H). RMN ¹³C (75 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 176,45, 41,23, 34,35, 18,31. MS/MS (**1e** + H⁺) 211,9 m/z.

4.3 Síntese dos derivados **2b** – **2e**

A *N*-metil-2-pirrolidinona foi submetida às reações de halogenação análogas à descrita para o derivado **1b** no tópico anterior (Esquema 2). O produto bruto de todas as reações para essa série foi eluído em coluna cromatográfica clássica utilizando éter etílico – etanol 5:1 como fase móvel para

remoção das impurezas majoritárias. A fração contendo o composto alvo em melhores condições foi então eluída novamente em coluna cromatográfica clássica utilizando éter etílico – clorofórmio em gradiente crescente de polaridade. Os derivados **2c** – **2e** foram obtidos em bom grau de pureza. O derivado **2b**, contudo, não pôde ser separado do substrato.



Esquema 2. Rota sintética para obtenção da 3-flúor-*N*-metil-2-pirrolidinona (**2b**).

3-flúor-*N*-metil-2-pirrolidinona (2b): RMN ^1H (300 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 5,07 (ddddq, $J = 52,8, 7,8, 5,7, 0,8$ Hz, 1H), 3,50 (dddd, $J = 9,7, 8,7, 4,0, 0,8$ Hz, 1H), 3,43 – 3,27 (m, 1H), 2,92 (dd, $J = 1,5, 0,5$ Hz, 3H), 2,61 – 2,38 (m, 1H), 2,22 (dddd, $J = 27,4, 14,2, 8,7, 5,8$ Hz, 1H), RMN ^{13}C (75 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 169,24, 90,05, 87,63, 45,86, 45,81, 30,06, 29,64, 26,21, 25,93. MS/MS (**1e** + H^+) 117,9 m/z.

3-cloro-*N*-metil-2-pirrolidinona (2c): RMN ^1H (300 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 4,39 (ddq, $J = 7,7, 4,4, 0,5$ Hz, 1H), 3,57 (ddd, $J = 9,9, 7,5, 6,1$ Hz, 1H), 3,36 (ddd, $J = 9,9, 7,9, 4,2$ Hz, 1H), 2,93 (sl, 3H), 2,59 (dddd, $J = 14,0, 7,8, 6,2$ Hz, 1H), 2,26 (dddd, $J = 14,0, 7,5, 4,3$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (75 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 170,20, 54,76, 46,86, 30,38, 29,67. MS/MS (**1e** + H^+) 134,0 m/z.

3-bromo-*N*-metil-2-pirrolidinona (2d): RMN ^1H (300 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 4,43 (ddq, $J = 7,4, 2,8, 0,5$ Hz, 1H), 3,58 (ddd, $J = 10,0, 7,2$ Hz, 1H), 3,34 (ddd, $J = 10,0, 8,0, 2,7$ Hz, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,62 (dddd, $J = 14,7, 7,9, 7,4$ Hz, 1H), 2,34 (dddd, $J = 14,5, 6,9, 2,7$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 170,81, 47,49, 44,10, 30,58, 30,27. MS/MS (**2d** + H^+) 178,0 m/z; 180,0 m/z (M+2).

3-iodo-*N*-metil-2-pirrolidinona (2e): ^1H RMN (300 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 4,55 (ddq, $J = 7,4, 2,1, 0,5$ Hz, 1H), 3,45 (dddd, $J = 10,2, 8,3, 6,5, 0,5$ Hz, 1H), 3,24 (ddd, $J = 10,0, 7,9, 2,0$ Hz, 1H), 2,86 (sl, 3H), 2,53 (dddd, $J = 14,6, 7,9, 7,4$ Hz, 1H), 2,28 (dddd, $J = 14,5, 6,5, 2,1$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (75 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 172,48, 47,92, 31,62, 30,71, 19,24. MS/MS (**2e** + H^+) 225,9 m/z.

4.4 Espectrometria de massas

Utilizou-se um espectrômetro de massas Micromass Quattro Micro API, com fonte de ionização *electrospray* em modo positivo. As amostras foram injetadas em solução de metanol a $1 \mu\text{mol L}^{-1}$ com 0,1 % (v/v) de ácido fórmico para protonação.

4.5 Análises de RMN de ^1H e ^{13}C

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram obtidos em um espectrômetro Varian, modelo Mercury Plus BB, operando a 300 MHz para o núcleo de ^1H e 75 MHz para o de ^{13}C . Utilizou-se cerca de 10 mg de amostra em cerca de 0,6 mL de solvente (tetracloreto de carbono, clorofórmio-*d*, diclorometano-*d*₂, acetona-*d*₆, metanol-*d*₄ e acetonitrila-*d*₃) utilizando tetrametilsilano como referência interna. Todas as análises em tetracloreto de carbono foram realizadas utilizando tubo de inserção contendo clorofórmio-*d* para ajuste de *lock*. A *probe* foi mantida a temperatura ambiente ($\sim 25^\circ\text{C}$), e, para os espectros de ^1H , a janela espectral foi de cerca de 4000 Hz e o número de pontos real igual a 32k, resultando em uma resolução digital de 0,12 Hz/ponto. Para os espectros de ^{13}C , a janela espectral foi de cerca de 18115 Hz.

4.6 Cálculos de estrutura eletrônica

Os cálculos de estrutura eletrônica foram realizados com o pacote de programas Gaussian 09, revisão B.01 (Gaussian Inc., Wallingford CT, 2010).[44] As otimizações de geometria foram realizadas utilizando o funcional de densidade M06-2X[27] aliado aos conjuntos de funções de base de Pople 6-311++G(3df,3pd),[45] e de Dunning aug-cc-pVDZ,[46] sendo que para o átomo de iodo foi empregado especificamente a função de base mista LanL2DZ-ECP.[47] Além da otimização em fase gasosa, todos os confôrmeros também foram otimizados na presença de solvente (tetracloreto de carbono, clorofórmio, acetona, acetonitrila e metanol) no nível de teoria M06-2X/6-311++G(3df,3pd) utilizando o modelo IEF-PCM[48] e a descrição da cavidade molecular pelos raios de Bondi, que considera explicitamente os hidrogênios. Todas as estruturas otimizadas foram submetidas ao cálculo de frequência para caracterizá-las como pontos estacionários ou estados de transição, para obtenção das propriedades termodinâmicas e energia de correção do ponto zero e simulação das frequências de absorção no infravermelho.

Além dos cálculos empregando a teoria do funcional de densidade, foi aplicado o método *ab-initio* da teoria de perturbação de segunda ordem de Möller-Plesset,[49] combinado às bases 6-

311+G(3df,3pd) e aug-cc-pVDZ, para a otimização e frequência em fase gasosa e para o cálculo da energia na presença do solvente.

Todos os cálculos de otimização foram realizados com critérios de convergência mais restritos, pelo uso das *keywords Tight*, para o campo auto-consistente, e *Ultrafine*, que aumenta a precisão da grade de integração numérica.

Os valores das constantes de acoplamento foram calculados utilizando o método mPW1PW91 com a base EPR-III (para C e H), 6-311++G(3df,3pd) (para N, O, F, Cl e Br) e LanL2DZ-ECP (para I).[50,51] Utilizou-se, para isso, as estruturas otimizadas em M06-2X/6-311++G(3df,3pd), em fase gasosa.

Os cálculos envolvendo a teoria dos orbitais naturais de ligação foram realizados a partir das estruturas otimizadas em fase gasosa empregando-se o nível de teoria M06-2X/6-311++G(3fd,3pd) através do módulo NBO 5.9[52] presente no Gaussian 09.

Cálculos de mecânica molecular utilizando o método MMFF94,[53] foram realizados no programa Avogadro 1.0.3.[54]

5. Resultados e discussão

5.1 Síntese

Os derivados foram obtidos pela metodologia descrita e a purificação por cromatografia em coluna clássica e recristalização foi bem sucedida, exceto para os flúor-derivados, embora o rendimento global tenha sido baixo. Esse fato se justifica pela grande quantidade de subprodutos gerados, tanto na síntese como nas reações de proteção/desproteção. Por isso foi necessário mais de uma purificação por cromatografia em coluna clássica para cada amostra, e ainda assim os derivados **1b** – **1e** tiveram que ser recristalizados antes das análises finais. A proteção do NH amídico foi eficaz, no entanto, as reações de proteção/desproteção contribuem para os baixos rendimentos.

Para os compostos da série **2**, a proteção não é necessária e a halogenação foi feita diretamente no enolato de lítio. Para **2b**, embora a halogenação ocorra, não conseguiu-se separar o composto desejado do substrato por coluna cromatográfica. Os derivados de bromo só foram obtidos com sucesso quando a ordem de adição dos reagentes foi alterada: passou-se a adicionar o enolato de lítio sobre a solução de bromo. A inversão da ordem de adição faz com que não haja enolato em excesso, de modo que este não possa atuar como base, evitando reações paralelas.

Sobre os flúor-derivados, dadas as características da amostra e do produto, várias metodologias disponíveis no laboratório para purificação deste composto foram testadas, porém, nenhuma delas foi bem sucedida: o derivado **1b** continuou com impurezas e subprodutos, e o **2b** com o substrato. Os compostos foram então submetidos às análises por espectroscopia de ^1H e ^{13}C nessas condições. Na Tabela 1, tem-se um resumo das características dos compostos obtidos.

Tabela 1. Quantidade obtida (mg), rendimento (%), aspecto, ponto de fusão ($^{\circ}\text{C}$), metodologia de purificação e espectros anexos para os compostos sintetizados.

		Quantidade	Rend.	Aspecto	Ponto de fusão	Met. de purificação	Espectros anexos
NHP							
1b	F	12	n/d	Sólido branco	n/d ^b	CC/Precipitação ^a	1 – 6
1c	Cl	540	14	Sólido branco	77	CC/Precipitação	7 – 14
1d	Br	42	12	Sólido branco	76	CC/Precipitação	15 – 20
1e	I	230	18	Sólido amarelado	87	CC/Precipitação	21 – 27
NMP							
2b	F	120	n/d	Líquido amarelado	n/a ^c	CC	28 – 36
2c	Cl	850	18	Líquido amarelado	n/a	CC	37 – 43
2d	Br	48	12	Líquido avermelhado	n/a	CC	44 – 51
2e	I	623	25	Líquido marrom	n/a	CC	52 – 58

(a) CC: cromatografia em coluna; (b) n/d: não determinada; (c) n/a: não aplicável.

5.2 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

Inicialmente, os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram usados para elucidação estrutural dos compostos. Seguem os dados espectroscópicos para os compostos sintetizados. Os espectros de ^1H e ^{13}C e os mapas de contornos COSY e gHSQC em clorofórmio-*d* encontram-se em anexo. Nos demais solventes (tetracloreto de carbono (apenas para série 2, já que os compostos da série 1 não são solúveis em tetracloreto de carbono), acetona-*d*6, metanol-*d*4 e acetonitrila-*d*3) tem-se a sobreposição das expansões. Os valores de deslocamento químico e constantes de acoplamento encontram-se nas Tabelas 2, 3, 4 e 5 que seguem.

Tabela 2. Valores de deslocamento químico (em ppm) para os compostos da primeira série.

		CDCl ₃	(CD ₃) ₂ CO	CD ₃ OD	CD ₃ CN
3-fluor-2-pirrolidinona (1b)	C2	- ^a	- ^b	- ^b	- ^b
	C3	86,8	- ^b	- ^b	- ^b
	C4	28,4	- ^b	- ^b	- ^b
	C5	38,7	- ^b	- ^b	- ^b
	H3	5,05	4,99	5,06	4,98
	H4'	2,57	2,59	2,57	2,52
	H4	2,31	2,18	2,21	2,20
	H5'	3,51	3,42	3,43	3,35
	H5	3,38	3,34	3,29	3,25
	NH	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c
3-cloro-2-pirrolidinona (1c)	C2	174,2	173,1	175,85	173,53
	C3	54,4	55,9	56,08	56,03
	C4	32,4	33,1	33,23	32,99
	C5	40,3	40,2	41,02	40,29
	H3	4,35	4,4	4,43	4,34
	H4'	2,67	2,71	2,69	2,63
	H4	2,34	2,24	2,26	2,21
	H5'	3,58	3,49	3,49	3,41
	H5	3,41	3,39	3,38	3,29
	NH	7,27	7,20	- ^c	6,38
3-bromo-2-pirrolidinona (1d)	C2	174,4	173,5	- ^a	174,09
	C3	43,2	45,8	45,32	45,83
	C4	32,7	33,8	33,85	33,57
	C5	40,6	40,8	41,66	40,93
	H3	4,36	4,4	4,44	4,36
	H4'	2,70	2,74	2,71	2,66
	H4	2,41	2,33	2,35	2,3
	H5'	3,58	3,48	3,5	3,4
	H5	3,41	3,39	3,37	3,3
	NH	6,93	7,15	- ^c	6,37
3-iodo-2-pirrolidinona (1e)	C2	176,5	- ^a	178,72	176,06
	C3	18,3	21,2	19,66	21,14
	C4	34,4	35,4	35,55	35,2
	C5	41,2	41,4	42,23	41,56
	H3	4,48	4,5	4,53	4,45
	H4'	2,61	2,61	2,58	2,54
	H4	2,35	2,28	2,28	2,25
	H5'	3,46	3,34 ^a	3,37	3,29
	H5	3,32	3,34 ^a	3,28 ^a	3,21
	NH	7,02	7,05	- ^c	6,31

(a) Em alguns casos, o sinal da carbonila não pode ser distinguido do ruído. (b) Não realizou-se análise de ¹³C para 1b em vários solventes por falta de amostra. (c) O sinal do NH não é observado.

Tabela 3. Valores de deslocamento químico (em ppm) para os compostos da segunda série.

		CCl ₄	CDCl ₃	(CD ₃) ₂ CO	CD ₃ OD	CD ₃ CN
3-flúor-N-metil-2-pirrolidinona (2b)	C2	167,65	169,2	169,56	- ^a	- ^a
	C3	87,64	88,8	90,08	90,55	90,56
	C4	25,94	26,1	26,79	26,98	26,75
	C5	45,17	45,8	45,87	46,91	46,12
	C(Me)	29,25	29,9	29,66	28	29,85
	H3	4,86	5,07	5,02	5,1	5,02
	H4'	2,41	3,50	2,51	2,52	2,45
	H4	2,13	2,22	2,06	2,15	2,07
	H5'	3,45	3,50	3,46	3,5	3,4
	H5	3,31	3,35	3,35	3,4	3,26
H(Me)	2,85	2,92	2,81	2,88	2,8	
3-cloro-N-metil-2-pirrolidinona (2c)	C2	168,5	170,2	- ^a	172,66	170,55
	C3	55,93	54,9	56,31	55,47	56,59
	C4	29,61	29,7	30,59	30,49	30,39
	C5	46,17	46,9	47,07	48,09	47,25
	C(Me)	29,82	30,4	30,2	30,73	30,39
	H3	4,2	4,39	4,45	4,51	4,41
	H4'	2,54	2,59	2,65	2,64	2,58
	H4	2,19	2,26	2,15	2,2	2,13
	H5'	3,52	3,57	3,51	3,56	3,45
	H5	3,3	3,36	3,4	3,43	3,32
H(Me)	2,86	2,93	2,82	2,9	2,8	
3-bromo-N-metil-2-pirrolidinona (2d)	C2	168,68	170,8	- ^a	171,107	170,06
	C3	46,59	47,5	46,68	47,9	46,89
	C4	29,92	44,1	29,3	30,5	29,49
	C5	42,97	30,3	45,17	46,41	45,38
	C(Me)	30,14	30,6	30,08	30,9	29,9
	H3	4,35	4,43	4,47	4,54	4,45
	H4'	2,69	3,58	2,67	2,67	2,61
	H4	2,36	3,34	2,24	2,29	2,23
	H5'	3,61	3,58	3,5	3,57	3,47
	H5	3,37	3,34	3,37	3,41	3,31
H(Me)	2,94	2,92	2,79	2,88	2,8	
3-iodo-N-metil-2-pirrolidinona (2e)	C2	170,6	172,5	172,35	175,2	172,83
	C3	18,89	19,2	21,45	19,91	21,65
	C4	30,23	30,7	30,57	30,81	30,68
	C5	47,24	47,9	48,33	49,26	48,47
	C(Me)	31,53	31,6	32,59	32,75	32,33
	H3	4,43	4,54	4,56	4,63	4,55
	H4'	2,56	2,53	2,57	2,55	3,35
	H4	2,24	2,28	2,22	2,24	3,22
	H5'	3,41	3,45	3,38	3,43	2,45
	H5	3,23	3,24	3,3	3,3	2,2
H(Me)	2,81	2,85	2,76	2,81	2,74	

(a) Em alguns casos, o sinal da carbonila não pode ser distinguido do ruído.

Tabela 4. Constantes de acoplamento (Hz) para os compostos da primeira série.

	${}^nJ_{\text{HaHb}}$		CDCl ₃	(CD ₃) ₂ CO	CD ₃ OD	CD ₃ CN
	n	Ha Hb				
3-fluor-2-pirrolidinona (1b)	2	H3 F	52,05	53,14	52,98	53,05
	3	H3 H4'	7,65	7,63	7,80	7,75
	3	H3 H4	6,18	6,18	6,48	6,49
	3	H4 F	- ^a	27,24	27,39	- ^a
	2	H4 H4'	- ^a	13,71	13,72	- ^a
	3	H4 H5'	- ^a	8,52	8,68	- ^a
	3	H4 H5	- ^a	6,39	6,60	- ^a
	3	H5' H5	- ^a	- ^a	10,21	- ^a
	3	H5' H4'	- ^a	- ^a	3,54	- ^a
3-cloro-2-pirrolidinona (1c)	3	H3 H4'	7,59	7,48	7,60	7,59
	3	H3 H4	5,00	4,83	4,86	5,11
	2	H5' H5	10,01	9,80	10,13	9,87
	3	H5' H4	7,45	7,27	7,43	7,45
	3	H5' H4'	5,88	5,99	5,60	5,73
	3	H5' NH	0,86	0,83	- ^b	1,13
	3	H5 H4	4,64	4,64	4,73	4,80
	3	H5 H4'	7,60	7,50	7,61	7,52
	3	H5 NH	1,09	1,16	- ^b	1,13
3-bromo-2-pirrolidinona (1d)	2	H4' H4	13,90	13,84	13,92	13,91
	4	H4 NH	0,51	0,44	- ^b	0,44
	3	H3 H4'	7,32	7,14	7,24	7,22
	3	H3 H4	3,16	3,06	2,95	3,26
	2	H5' H5	9,99	9,89	10,33	- ^a
	3	H5' H4	6,73	6,48	6,68	6,73
	3	H5' H4'	7,34	7,25	7,45	7,23
	3	H5' NH	1,33	0,62	- ^b	- ^a
	3	H5 H4	2,95	3,03	2,85	3,16
3-iodo-2-pirrolidinona (1e)	3	H5 H4'	7,73	7,65	7,79	7,72
	3	H5 NH	1,33	- ^a	- ^b	- ^a
	2	H4' H4	14,50	14,47	14,55	14,47
	4	H4 NH	0,73	0,56	- ^b	0,60
	3	H3 H4'	7,34	7,23	7,31	7,30
	3	H3 H4	2,34	2,38	2,13	2,49
	2	H5' H5	10,12	- ^a	10,40	10,10
	3	H5' H4	8,21	- ^a	6,12	6,20
	3	H5' H4'	6,32	- ^a	8,35	8,10
3	H5' NH	0,56	- ^a	- ^b	0,60	
3	H5 H4	2,14	- ^a	2,10	2,40	
3	H5 H4'	7,70	- ^a	7,78	7,66	
3	H5 NH	1,48	- ^a	- ^b	1,50	
2	H4' H4	14,46	14,49	14,58	14,59	
4	H4 NH	0,88	0,70	- ^b	0,79	

(a) o sinal é um multipeto, de modo que algumas constantes de acoplamento não puderam ser medidas. (b) O sinal do NH não é observado em metanol-*d*4.

Tabela 5. Constantes de acoplamento (Hz) para os compostos da segunda série.

	${}^nJ_{\text{HaHb}}$		CCl_4	CDCl_3	$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$	CD_3OD	CD_3CN	
	n	Ha						Hb
3-fluor-N-metil-2-pirrolidinona (2b)	2	H3	F	52,92	52,84	53,39	53,20	53,37
	3	H3	H4'	7,58	7,80	7,89	7,97	8,00
	3	H3	H4	5,03	5,65	5,83	6,09	6,05
	4	H3	H5'	0,84	0,78	0,70	0,50	0,70
	5	H3	Me	0,49	0,45	0,46	0,50	0,59
	2	H5	H5'	9,40	9,66	9,53	9,48	9,74
	3	H5'	H4	8,41	8,70	8,71	8,56	8,97
	3	H5'	H4'	4,53	3,97	3,77	3,24	3,55
	3	H4'	F	19,82	17,71	16,96	15,40	15,59
	3	H4'	H4	13,95	13,66	13,79	13,80	13,80
	3	H4'	H5	4,45	3,90	3,77	3,50	3,53
	3	H4	F	- ^a	27,43	- ^a	- ^a	- ^a
	3	H4	H5	- ^a	5,84	- ^a	- ^a	- ^a
	3-cloro-N-metil-2-pirrolidinona (2c)	3	H3	H4	3,72	4,39	4,87	4,91
3		H3	H4'	7,48	7,71	7,72	7,92	7,84
5		H3	Me	0,43	0,53	0,54	0,63	0,56
2		H5'	H5	9,55	9,92	9,78	10,10	9,90
3		H5'	H4	7,23	7,54	7,64	7,78	7,81
3		H5'	H4'	6,62	6,15	5,66	5,63	5,42
3		H5	H4	7,90	7,87	7,82	7,80	7,72
3		H5	H4'	3,65	4,16	4,85	4,75	4,95
2		H4'	H4	13,98	14,00	13,85	13,95	13,93
3-bromo-N-metil-2-pirrolidinona (2d)	3	H3	H4	2,46	2,80	3,25	3,15	3,49
	3	H3	H4'	7,18	7,36	7,40	7,52	7,54
	5	H3	Me	0,46	0,53	0,51	0,59	0,52
	2	H5'	H5	9,62	10,02	9,91	10,26	10,03
	3	H5'	H4	6,66	6,89	6,98	7,07	6,95
	3	H5'	H4'	7,71	7,41	6,98	7,13	6,84
	3	H5	H4	7,92	7,95	7,86	7,96	7,89
	3	H5	H4'	2,38	2,67	3,15	3,03	3,28
	2	H4'	H4	14,28	14,68	14,40	14,54	14,48
3-iodo-N-metil-2-pirrolidinona (2e)	3	H3	H4	2,10	2,15	2,61	2,23	2,68
	3	H3	H4'	7,31	7,37	7,46	7,48	7,50
	5	H3	Me	0,43	0,53	0,53	0,51	0,55
	2	H5'	H5	9,87	10,10	10,04	10,41	10,21
	3	H5'	H4	6,40	6,54	6,45	6,57	6,69
	3	H5'	H4'	8,22	8,28	7,81	8,15	7,74
	3	H5	H4	1,96	2,04	2,54	2,10	2,52
	3	H5	H4'	7,82	7,86	7,76	8,06	7,82
	2	H4'	H4	14,36	14,54	14,48	14,59	14,58

(a) o sinal é um multipeto, de modo que algumas constantes de acoplamento não puderam ser medidas.

Cada hidrogênio resultou em um sinal diferente no espectro, ou seja, todos eles são química e magneticamente não-equivalentes. Conseqüentemente, o espectro apresenta um conjunto de acoplamentos relativamente complexo.

O sinal que mais se destaca é o do H3, apresentando-se como um duplo duplete (ou duplo duplo duplete, no caso dos flúor-derivados devido ao acoplamento $^2J_{HF}$) para os derivados da série **1**. Mas, analisando-se detalhadamente este sinal para os derivados da segunda série, nota-se que acoplamentos menores também existem. A Figura 4 mostra um exemplo desse sinal para os derivados **2b** e **2c**.

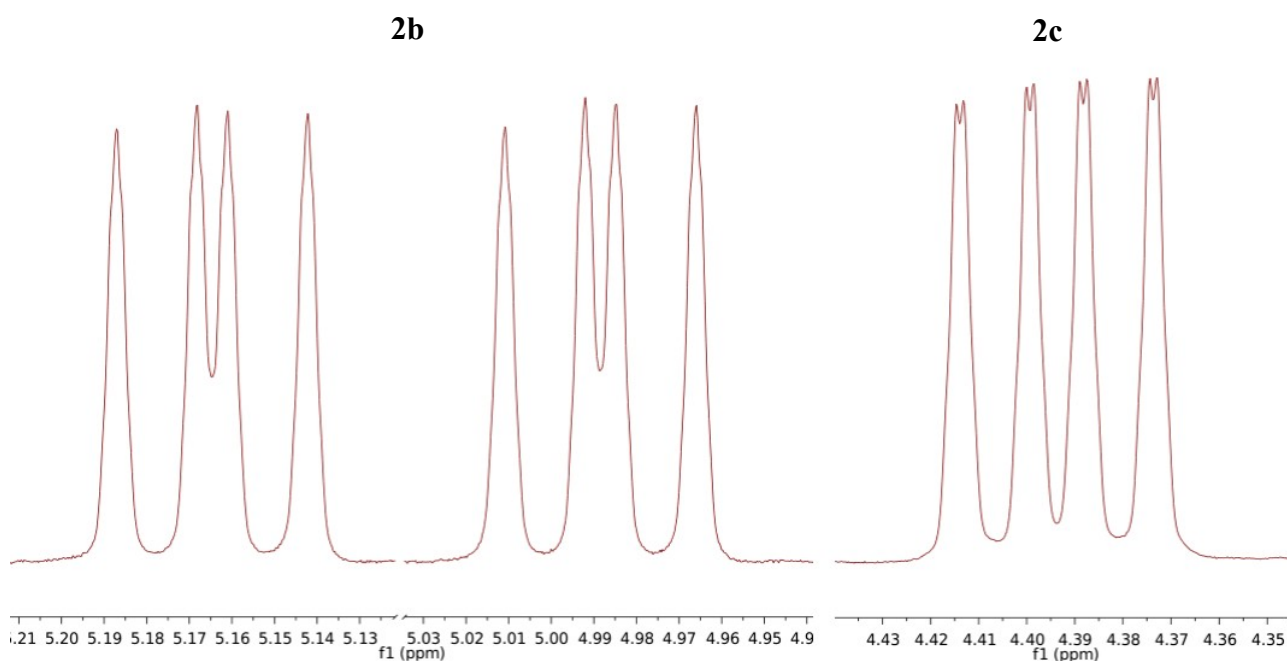


Figura 4. Expansão do espectro RMN de 1H (clorofórmio-*d*, 300 MHz) para o sinal do H3 para a 3-flúor-*N*-metil-2-pirrolidinona (**2b**) (esquerda) e 3-cloro-*N*-metil-2-pirrolidinona (**2c**) (direita).

Pode-se observar que ambos os sinais apresentam desdobramentos menores, resultantes de acoplamentos a longa distância. No caso do derivado **2b**, os sinais apresentam o perfil de um quinteto. Neste caso, como um quinteto é impossível de existir (já que não se tem 4 hidrogênios equivalentes) resta a possibilidade de se tratar de um duplete de quartetos. Este hidrogênio só pode resultar em um quarteto se acoplar com a metila, um $^5J_{HH}$. O duplo quarteto se origina então, de mais um acoplamento a longa distância, com valor da constante próximo ao do quinteto.

Para provar essa hipótese, realizamos um experimento de irradiação seletiva (técnica de desacoplamento). Neste caso, um hidrogênio de interesse é irradiado durante o todo tempo de aquisição do espectro. Conseqüentemente, ele não acopla com os demais.

No caso de **2b**, a irradiação sobre a metila (2,92 ppm) fez com que o sinal se transformasse em um simpleto largo, podendo se tratar de um duplete não resolvido. Observando os demais sinais do espectro, notou-se que o sinal do H5' (3,50 ppm) apresentava desdobramentos da mesma ordem de grandeza, podendo ser um $^4J_{H_3H_5'}$, um acoplamento em W. Irradiando-se em 3,50 ppm, o sinal de H3 mostrou-se como um duplo duplo duplete de quartetos (Figura 5). A largura de linha à meia altura, inicialmente de 1,9 Hz, passa a 1,8 Hz com a irradiação de H5', e a 0,7 Hz com a irradiação da metila. A Figura 5 mostra as expansões espectros com as respectivas irradiações sobre **2b**.

O espectro de **2c** apresenta uma situação semelhante: observa-se um duplo duplete de quartetos. Irradiando-se a metila (2,92 ppm), nota-se que o sinal de **2c** passa a ser um duplo duplete característico, com uma largura de linha de 0,4 Hz a meia altura, contra 1,9 Hz antes da irradiação, como ilustra a Figura 6. Em anexo, encontram-se os espectros irradiados completos (Anexos 34 e 35).

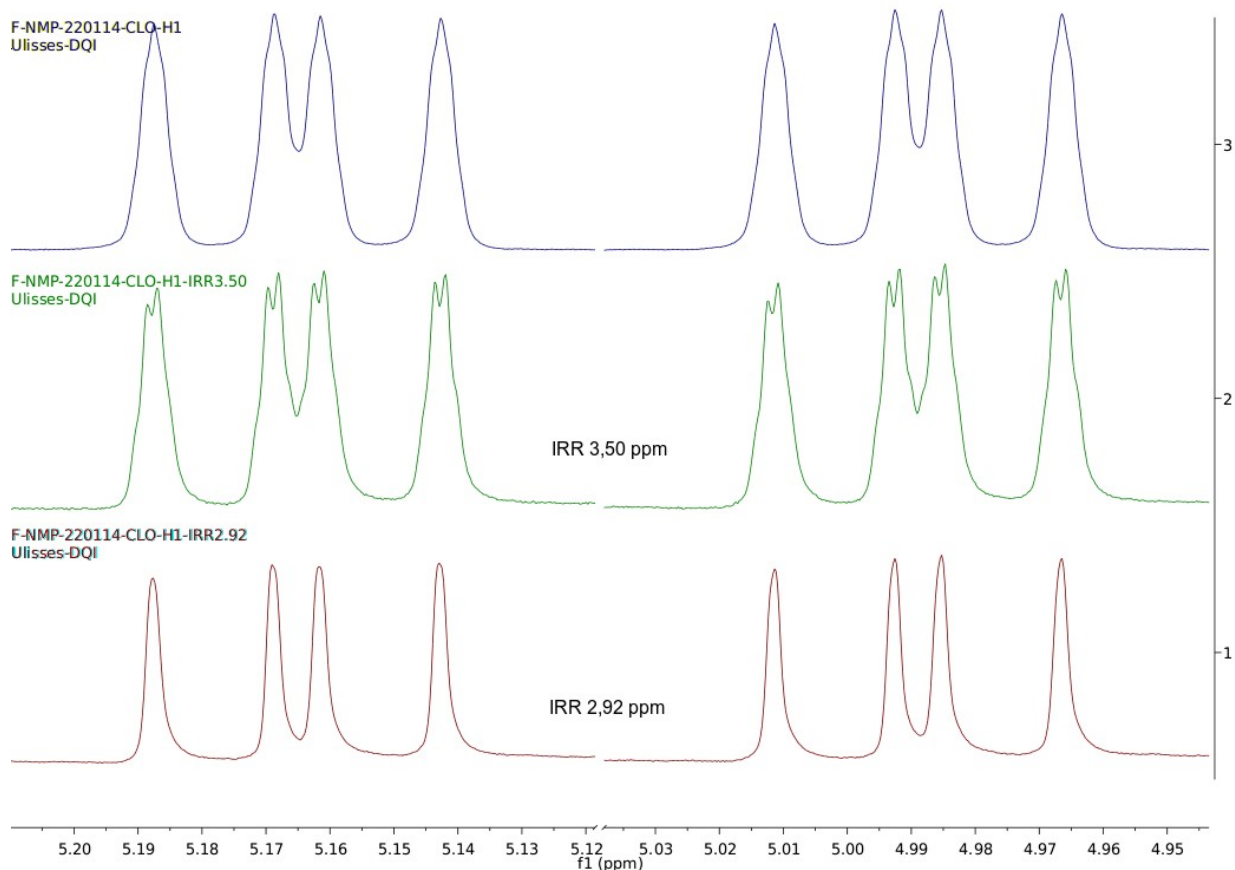


Figura 5. Efeito da irradiação seletiva sobre o espectro de RMN de ^1H (clorofórmio-*d*, 300 MHz) para o derivado **2b**.

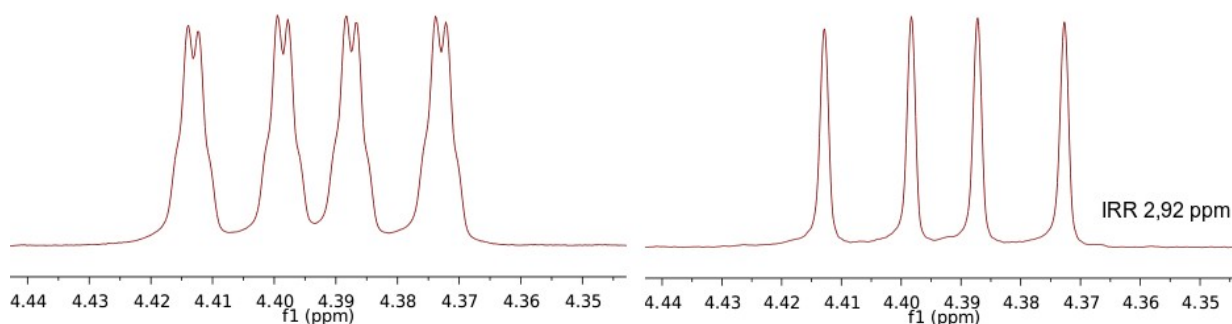


Figura 6. Efeito da irradiação seletiva em 2,92 ppm (NMe) sobre o espectro de RMN de ^1H (clorofórmio- d , 300 MHz) para o derivado **2c**.

Partindo deste pressuposto, realizamos as medidas das constantes de acoplamento. Para **2b**, tem-se que H3: δ 5,07 (ddddq, $J = 52,8, 7,8, 5,7, 0,8, 0,4$ Hz). E para **2c**, H3: δ 4,39 (ddq, $J = 7,7, 4,4, 0,5$ Hz). Com estes valores, pudemos fazer a simulação destes sinais, como mostra a Figura 7 para **2b** e 8 para **2c**. Esse padrão de acoplamentos também é observado nos demais compostos da série **2**.

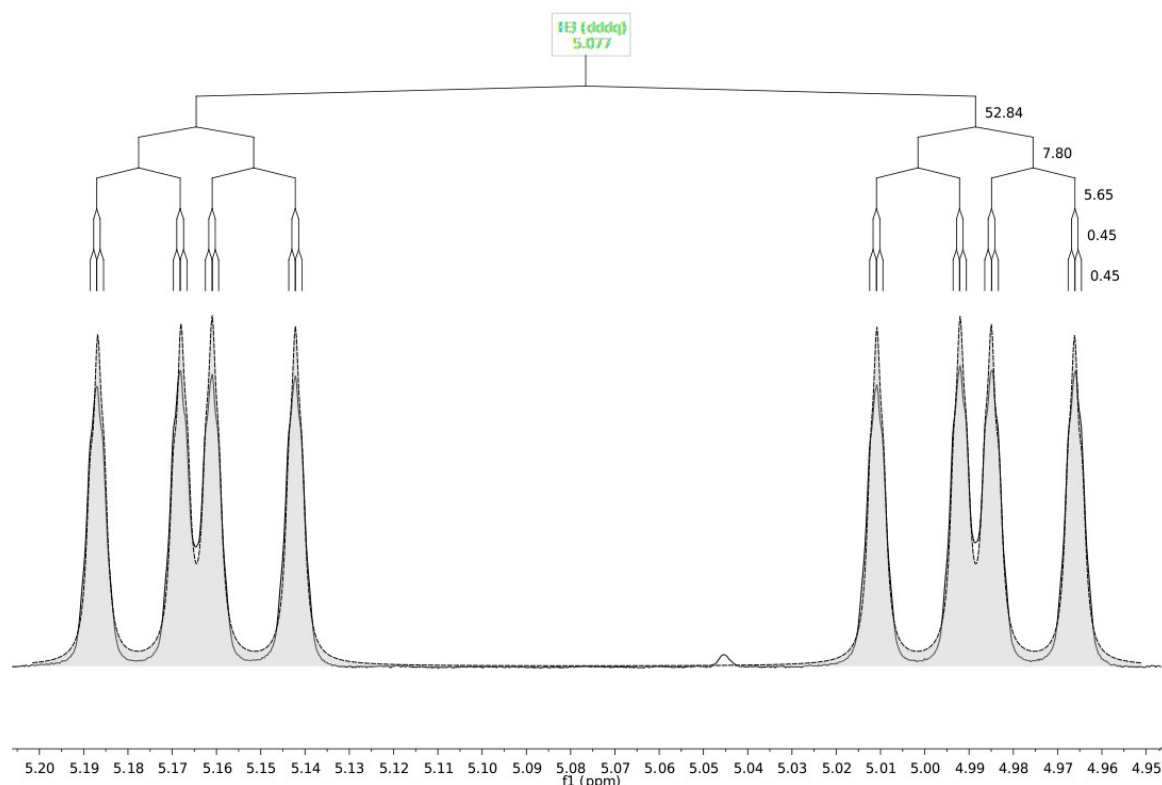


Figura 7. Simulação do sinal do H3 para o derivado **2b**. A linha preta contínua representa o espectro observado e a região cinza sombreada, o sinal simulado. O terceiro nível do acoplamento do quarteto de 0,45 Hz foi omitido para o sinal ficasse mais claro; nota-se, contudo, que a base do sinal observado é mais larga em virtude deste acoplamento.

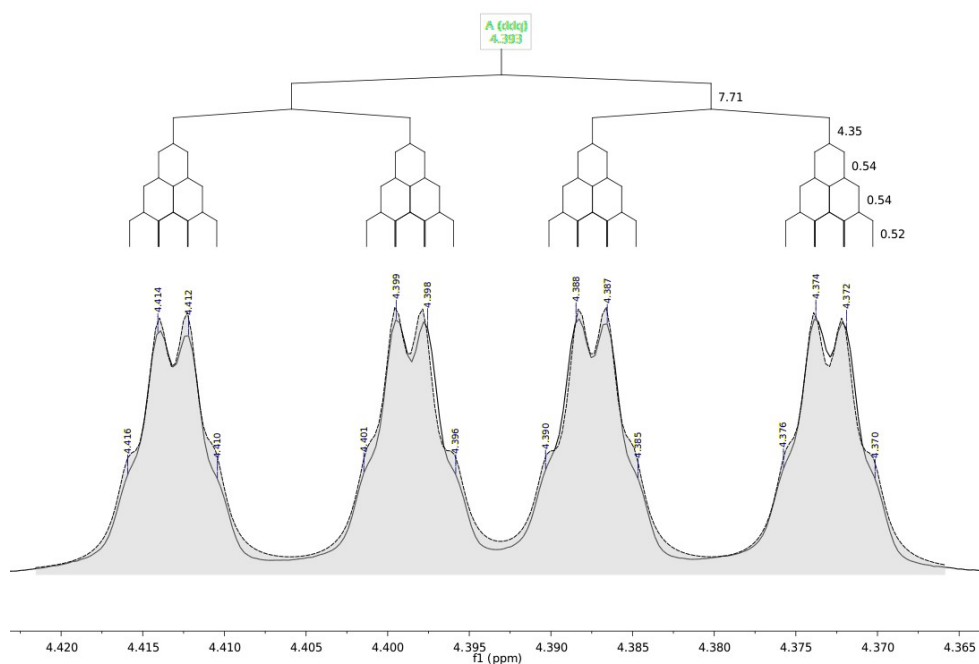


Figura 8. Simulação do sinal do H3 para o derivado **2c**. A linha preta contínua representa o espectro observado e a região cinza sombreada, o sinal simulado.

Na série **1**, chama a atenção que o H3 não se desdobra além do duplo duplete (ou duplo duplo duplete, para o flúor-derivado): não há ${}^4J_{\text{H3NH}}$. Contudo, os sinais do hidrogênios H5' (3,57 ppm), H5 (3,41 ppm) e H4 (2,34 ppm) apresentaram acoplamentos com constantes próximas a 1 Hz ou menores. Pressupondo que se tratava do acoplamento com o NH, realizou a irradiação seletiva sobre este hidrogênio (7,25 ppm). O resultado foi o desaparecimento deste desdobramento, como ilustra a Figura 9.

Este experimento nitidamente comprova a hipótese acima. Tem-se dois acoplamentos a três ligações e um a quatro. As constantes para **1c** em clorofórmio-*d* são ${}^3J_{\text{NHH5}'} = 0,86$ Hz, ${}^3J_{\text{NHH5}} = 1,09$ Hz e ${}^4J_{\text{NHH4}} = 0,51$ Hz. Este acoplamento foi observado nos derivados **1d** (${}^3J_{\text{NHH5}'} = 0,64$ Hz, ${}^3J_{\text{NHH5}} = 1,33$ Hz e ${}^4J_{\text{NHH4}} = 0,73$) e **1e** (${}^3J_{\text{NHH5}'} = 0,56$ Hz, ${}^3J_{\text{NHH5}} = 1,48$ Hz e ${}^4J_{\text{NHH4}} = 0,88$). Tais valores não mostram variação significativa quando alterou-se o solvente. O flúor-derivado não foi isolado com a pureza necessária para que pudéssemos avaliar tais acoplamentos.

Salvo os casos mencionados, todos os hidrogênios para os oito compostos, apresentaram ${}^3J_{\text{HH}}$, como normalmente esperado. Avaliando os valores das constantes de acoplamento de todos os compostos nos solventes avaliados, apenas a constante ${}^3J_{\text{H3H4}}$ mostrou variação significativa com a variação do solvente. Esse parâmetro será discutido, no tópico 5.4, associado ao equilíbrio conformacional.

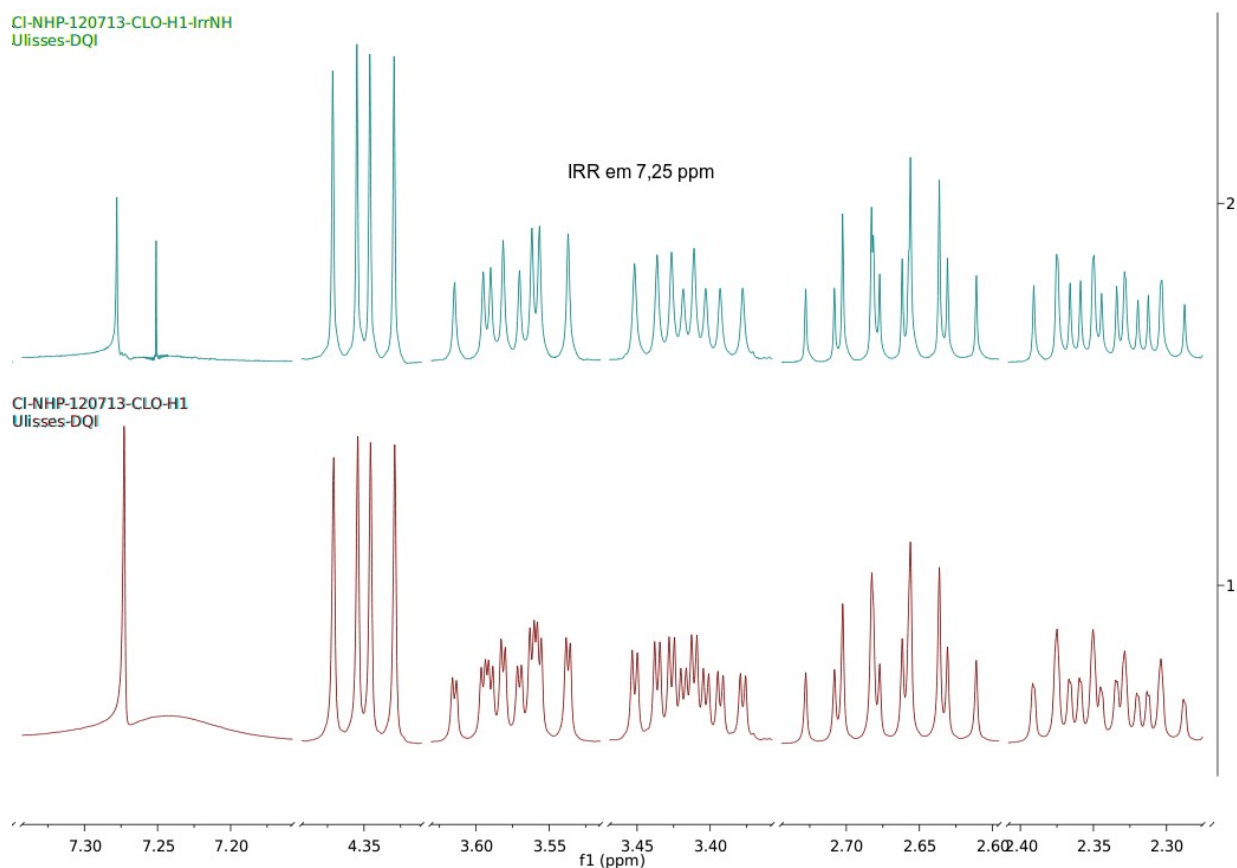


Figura 9. Efeito da irradiação seletiva em 7,25 ppm (NH) sobre o espectro de RMN de ^1H (clorofórmio- d , 300 MHz) para o derivado **1c**.

5.3 Cálculos de estrutura eletrônica

5.3.1 Otimização da geometria molecular e determinação do equilíbrio conformacional

Partindo das já conhecidas conformações para a ciclopentanona,[1] a meia-cadeira (C_2) e envelope (C_s), e nelas substituindo um átomo de carbono α -carbonílico por um de nitrogênio, pode-se determinar que, diferentemente da ciclopentanona, a 2-pirrolidinona possui uma única conformação estável, a envelope. A ligação amídica $\text{O}=\text{C}-\text{N}-\text{R}(\text{H})$ e seus híbridos de ressonância forçam a existência de um plano envolvendo C3 e C5 (Figura 10), assim a alternância entre as conformações se dá pela *pseudo*-rotação das ligações C3-C4 e C4-C5.

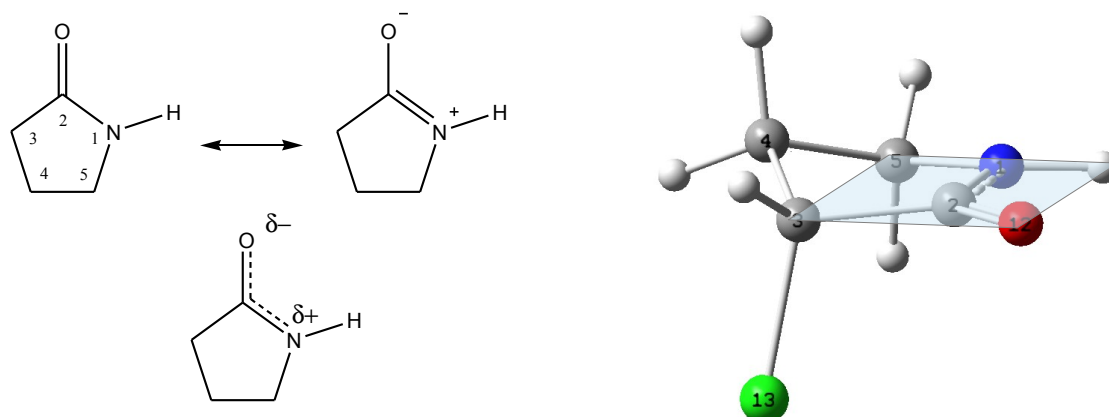


Figura 10. A esquerda, híbridos de ressonância para a 2-pirrolidinona; a direita, ilustração do plano amídico.

As lactamas deste trabalho, portanto, encontram-se na forma de duas conformações em equilíbrio, uma vez que C4 se comporta como a “aba do envelope”, ora pra baixo, ora para cima do plano amídico, com ângulo diedro N–C2–C3–C4 próximo a 21°. Assim, o halogênio α -carbonílico pode ocupar duas posições: *pseudo*-axial (simbolizada por *p-ax*) e *pseudo*-equatorial (simbolizada por *p-eq*), como mostra a Figura 11.

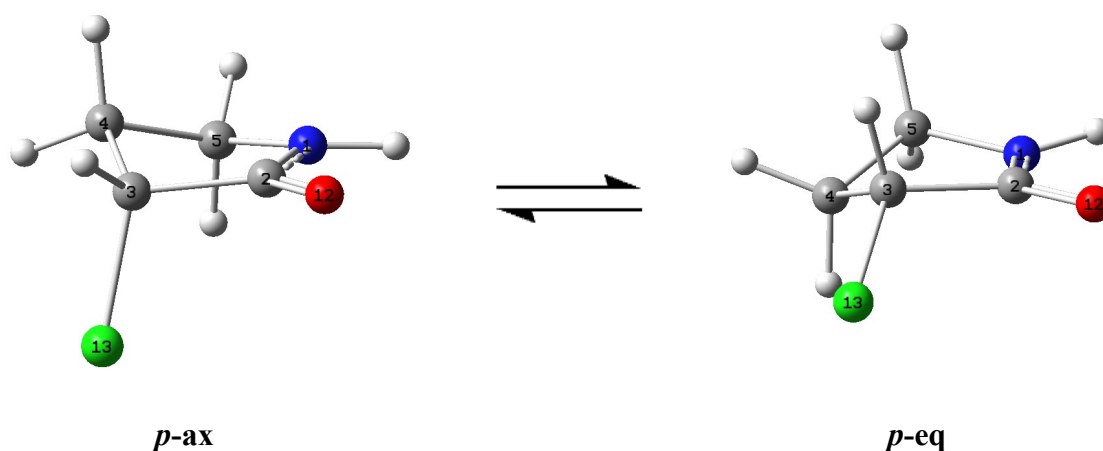


Figura 11. Equilíbrio conformacional para derivado 1c.

Cada conformação foi submetida aos cálculos de otimização e frequência em fase gasosa no nível de teoria M06-2X/6-311++G(3df,3pd) e M06-2X/aug-cc-pVDZ, e também utilizando o modelo contínuo de solvatação IEF-PCM, nos mesmos níveis de teoria. Para cada valor de energia aplicou-se a correção do ponto zero e a correção térmica para a energia livre de Gibbs. Com base na variação de energia livre, calculou-se a constante K para o equilíbrio conformacional $p\text{-ax} \leftrightarrow p\text{-eq}$ pela equação 1, sendo $R = 8,31447 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$; $T = 298,15 \text{ K}$ e $K = \alpha_{p\text{-eq}} / \alpha_{p\text{-ax}}$.

$$\Delta G = -RT \ln K \quad (1)$$

Estes dados encontram-se compilados nas Tabelas 6 e 7. Para a energia relativa, definiu-se o conformêro *p*-ax como zero.

De acordo com os dados da Tabela 6 pode-se inferir que, em fase gasosa, o equilíbrio conformacional é deslocado para o conformêro *p*-ax, sendo que essa preferência se torna mais expressiva quando se desce na família dos halogênios (de F para I).

Quando se considera a presença do solvente, a preferência pelo *p*-ax diminui, sendo que para os derivados fluorados há inversão dessa preferência: tem-se que o *p*-eq é favorecido em solventes com maior permissividade relativa. Nos compostos clorados, também há um aumento na população do conformêro *p*-eq, sendo que em metanol e acetonitrila as populações dos dois conformêros são bastante próximas.

Nos derivados de bromo e iodo, o conformêro *p*-ax continua majoritário, mas a diferença de energia diminui com o aumento da permissividade relativa do solvente. Essa tendência pode ser melhor visualizada por meio de um gráfico da constante de equilíbrio conformacional em função da permissividade relativa do meio (Figura 12).

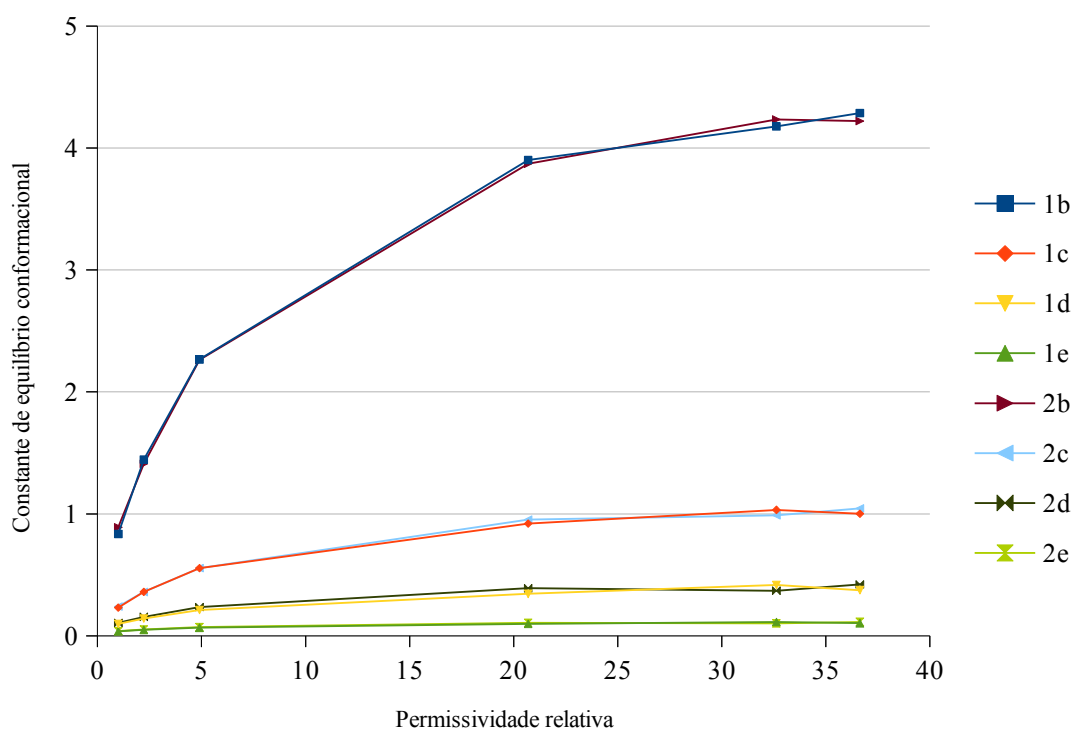


Figura 12. Gráfico de variação de K em função da permissividade relativa do meio (fase gasosa $\epsilon = 1,0$; Tetracloreto de carbono $\epsilon = 2,22$; clorofórmio $\epsilon = 4,90$; acetona $\epsilon = 20,70$; metanol $\epsilon = 32,63$ e acetonitrila $\epsilon = 36,64$) calculada em M06-2X/6-311++G(3df,3pd) (LanL2DZ-ECP para I).

Tabela 6. Momento de dipolo (Debye), diferença de energia (kJ mol⁻¹), diferença de energia livre de Gibbs (kJ mol⁻¹), e constante de equilíbrio conformacional calculados em **M06-2X/6-311++G(3df,3pd)** (LanL2DZ-ECP para I) para os derivados **1b** à **2e** em fase gasosa e em solução.

			Fase gasosa			Tetracloroeto de carbono			Clorofórmio			Acetona			Metanol			Acetonitrila			
			μ	ΔE	ΔG	K	ΔE	ΔG	K	ΔE	ΔG	K	ΔE	ΔG	K	ΔE	ΔG	K	ΔE	ΔG	K
NHP																					
1b	F	<i>p</i> -ax	4,70	0,00	0,00	0,86	0,00	0,00	1,38	0,00	0,00	2,00	0,00	0,00	3,28	0,00	0,00	3,33	0,00	0,00	3,59
		<i>p</i> -eq	5,41	0,45	0,37		-0,91	-0,80		-2,03	-1,72		-3,37	-2,95		-3,54	-2,98		-3,61	-3,17	
1c	Cl	<i>p</i> -ax	4,61	0,00	0,00	0,27	0,00	0,00	0,42	0,00	0,00	0,61	0,00	0,00	0,94	0,00	0,00	1,02	0,00	0,00	1,01
		<i>p</i> -eq	5,29	3,64	3,24		2,53	2,18		1,46	1,25		0,21	0,16		-0,08	-0,06		0,00	-0,02	
1d	Br	<i>p</i> -ax	4,59	0,00	0,00	0,12	0,00	0,00	0,17	0,00	0,00	0,24	0,00	0,00	0,37	0,00	0,00	0,40	0,00	0,00	0,40
		<i>p</i> -eq	5,24	5,76	5,18		4,85	4,46		3,85	3,56		2,65	2,46		2,17	2,28		2,44	2,25	
1e	I	<i>p</i> -ax	4,42	0,00	0,00	0,05	0,00	0,00	0,07	0,00	0,00	0,09	0,00	0,00	0,12	0,00	0,00	0,13	0,00	0,00	0,13
		<i>p</i> -eq	4,90	8,18	7,35		7,48	6,70		6,73	6,05		5,78	5,21		5,41	4,96		5,62	5,06	
NMP																					
2b	F	<i>p</i> -ax	4,65	0,00	0,00	0,89	0,00	0,00	1,26	0,00	0,00	1,89	0,00	0,00	3,00	0,00	0,00	3,43	0,00	0,00	3,25
		<i>p</i> -eq	5,32	0,29	0,29		-0,85	-0,58		-2,02	-1,58		-3,36	-2,73		-3,58	-3,05		-3,57	-2,92	
2c	Cl	<i>p</i> -ax	4,57	0,00	0,00	0,28	0,00	0,00	0,39	0,00	0,00	0,55	0,00	0,00	0,91	0,00	0,00	0,96	0,00	0,00	1,00
		<i>p</i> -eq	5,23	3,54	3,15		2,54	2,36		1,46	1,48		0,12	0,23		0,03	0,09		-0,11	0,00	
2d	Br	<i>p</i> -ax	4,54	0,00	0,00	0,13	0,00	0,00	0,19	0,00	0,00	0,29	0,00	0,00	0,47	0,00	0,00	0,50	0,00	0,00	0,50
		<i>p</i> -eq	5,19	5,57	5,14		4,62	4,16		3,58	3,10		2,34	1,89		2,47	1,73		2,14	1,71	
2e	I	<i>p</i> -ax	4,35	0,00	0,00	0,05	0,00	0,00	0,06	0,00	0,00	0,08	0,00	0,00	0,13	0,00	0,00	0,13	0,00	0,00	0,14
		<i>p</i> -eq	4,84	8,06	7,45		7,36	6,82		6,57	6,14		5,56	5,15		5,64	5,10		5,39	4,95	

Tabela 7. Momento de dipolo (Debye), diferença de energia (kJ mol⁻¹), diferença de energia livre de Gibbs (kJ mol⁻¹), e constante de equilíbrio conformacional calculados em **M06-2X/aug-cc-pVDZ** (LanL2DZ-ECP para I) para os derivados **1b** à **2e** em fase gasosa e em solução.

			Fase gasosa				Tetracloroeto de carbono			Clorofórmio			Acetona			Metanol			Acetonitrila		
			μ	ΔE	ΔG	K	ΔE	ΔG	K	ΔE	ΔG	K	ΔE	ΔG	K	ΔE	ΔG	K	ΔE	ΔG	K
NHP																					
1b	F	<i>p</i> -ax	4,75	0,00	0,00	0,64	0,00	0,00	0,96	0,00	0,00	1,34	0,00	0,00	2,18	0,00	0,00	2,35	0,00	0,00	2,37
		<i>p</i> -eq	5,46	1,37	1,10		-0,07	0,09		-1,41	-0,73		-2,83	-1,93		-3,03	-2,11		-3,06	-2,14	
1c	Cl	<i>p</i> -ax	4,69	0,00	0,00	0,22	0,00	0,00	0,33	0,00	0,00	0,48	0,00	0,00	0,77	0,00	0,00	0,82	0,00	0,00	0,83
		<i>p</i> -eq	5,38	4,41	3,72		3,14	2,77		1,90	1,80		0,49	0,66		0,29	0,49		0,26	0,46	
1d	Br	<i>p</i> -ax	4,65	0,00	0,00	0,12	0,00	0,00	0,15	0,00	0,00	0,22	0,00	0,00	0,34	0,00	0,00	0,40	0,00	0,00	0,37
		<i>p</i> -eq	5,32	6,25	5,36		5,11	4,65		3,99	3,81		2,68	2,68		2,49	2,25		2,47	2,47	
1e	I	<i>p</i> -ax	4,48	0,00	0,00	0,06	0,00	0,00	0,08	0,00	0,00	0,10	0,00	0,00	0,14	0,00	0,00	0,15	0,00	0,00	0,15
		<i>p</i> -eq	4,98	8,06	6,83		7,31	6,24		6,43	5,65		5,35	4,89		5,19	4,76		5,17	4,75	
NMP																					
2b	F	<i>p</i> -ax	4,70	0,00	0,00	0,69	0,00	0,00	0,93	0,00	0,00	1,36	0,00	0,00	2,10	0,00	0,00	2,24	0,00	0,00	2,26
		<i>p</i> -eq	5,36	1,26	0,90		-0,05	0,18		-1,28	-0,77		-2,62	-1,84		-2,80	-2,00		-2,83	-2,02	
2c	Cl	<i>p</i> -ax	4,65	0,00	0,00	0,23	0,00	0,00	0,33	0,00	0,00	0,48	0,00	0,00	0,80	0,00	0,00	0,87	0,00	0,00	0,80
		<i>p</i> -eq	5,31	4,23	3,63		3,08	2,77		1,90	1,80		0,49	0,54		0,29	0,34		0,26	0,54	
2d	Br	<i>p</i> -ax	4,61	0,00	0,00	0,12	0,00	0,00	0,18	0,00	0,00	0,27	0,00	0,00	0,44	0,00	0,00	0,47	0,00	0,00	0,43
		<i>p</i> -eq	5,26	6,06	5,21		5,05	4,28		3,99	3,25		2,71	2,02		2,52	1,88		2,50	2,10	
2e	I	<i>p</i> -ax	4,42	0,00	0,00	0,06	0,00	0,00	0,08	0,00	0,00	0,10	0,00	0,00	0,15	0,00	0,00	0,16	0,00	0,00	0,16
		<i>p</i> -eq	4,92	7,88	6,83		7,11	6,30		6,25	5,75		5,23	4,76		5,08	4,56		5,06	4,53	

Os dados da Tabela 7 são concordantes com a tendência observada na Tabela 6, ou seja, os dois conjuntos de funções de base apontam para a mesma direção. Contudo, nota-se que os valores de K são mais próximos nos derivados de iodo que nos de flúor.

Cálculos *ab-initio* realizados para os derivados em fase gasosa no método MP2 com as duas bases anteriormente citadas também são concordantes em tendência. Estes dados encontram-se nas Tabelas 8 e 9. A diferença entre as bases 6-311++G(3df,3pd) e aug-cc-pVDZ, citada no parágrafo anterior, para os flúor-derivados também foi observada.

Tabela 8. Momento de dipolo (Debye), variação de energia livre de Gibbs em fase gasosa (kJ mol^{-1}), diferença de energia (kJ mol^{-1}) e constante de equilíbrio conformacional baseada na energia total (K^e) calculados em MP2/6-311++G(3df,3pd) (LanL2DZ-ECP para I) para os derivados **1b** à **2e** em fase gasosa e em solução.

			Fase gasosa			Tetracloroeto de carbono		Clorofórmio		Acetona		Metanol		Acetonitrila	
			μ	ΔG	K	ΔE	K^e	ΔE	K^e	ΔE	K^e	ΔE	K^e	ΔE	K^e
NHP															
1b	F	<i>p-ax</i>	5,04	0,00	0,48	0,00	0,83	0,00	1,48	0,00	2,81	0,00	3,07	0,00	3,11
		<i>p-eq</i>	5,88	1,81	0,47	0,47	0,83	-0,98	1,48	-2,56	2,81	-2,78	3,07	-2,81	3,11
1c	Cl	<i>p-ax</i>	4,92	0,00	0,18	0,00	0,22	0,00	0,37	0,00	0,66	0,00	0,71	0,00	0,72
		<i>p-eq</i>	5,67	4,31	3,73	3,73	0,22	2,49	0,37	1,05	0,66	0,84	0,71	0,81	0,72
1d	Br	<i>p-ax</i>	4,90	0,00	0,10	0,00	0,11	0,00	0,17	0,00	0,28	0,00	0,30	0,00	0,31
		<i>p-eq</i>	5,62	5,81	5,51	5,51	0,11	4,42	0,17	3,12	0,28	3,01	0,30	2,90	0,31
1e	I	<i>p-ax</i>	4,77	0,00	0,09	0,00	0,12	0,00	0,15	0,00	0,21	0,00	0,22	0,00	0,22
		<i>p-eq</i>	5,30	5,91	5,33	5,33	0,12	4,70	0,15	3,89	0,21	3,78	0,22	3,76	0,22
NMP															
2b	F	<i>p-ax</i>	4,95	0,00	0,48	0,00	0,80	0,00	1,39	0,00	2,58	0,00	2,82	0,00	2,86
		<i>p-eq</i>	5,74	1,84	0,54	0,54	0,80	-0,81	1,39	-2,35	2,58	-2,57	2,82	-2,60	2,86
2c	Cl	<i>p-ax</i>	4,82	0,00	0,17	0,00	0,20	0,00	0,33	0,00	0,60	0,00	0,65	0,00	0,66
		<i>p-eq</i>	5,55	4,44	3,93	3,93	0,20	2,72	0,33	1,27	0,60	1,06	0,65	1,03	0,66
2d	Br	<i>p-ax</i>	4,80	0,00	0,09	0,00	0,09	0,00	0,14	0,00	0,24	0,00	0,26	0,00	0,26
		<i>p-eq</i>	5,51	5,99	5,86	5,86	0,09	4,81	0,14	3,51	0,24	3,32	0,26	3,29	0,26
2e	I	<i>p-ax</i>	4,00	0,00	0,07	0,00	0,08	0,00	0,11	0,00	0,15	0,00	0,15	0,00	0,16
		<i>p-eq</i>	4,63	6,77	6,20	6,20	0,08	5,56	0,11	4,74	0,15	4,62	0,15	4,60	0,16

Tabela 9. Momento de dipolo (Debye), variação de energia livre de Gibbs em fase gasosa (kJ mol^{-1}), diferença de energia (kJ mol^{-1}) e constante de equilíbrio conformacional baseada na energia total calculados em MP2/aug-cc-pVDZ (LanL2DZ-ECP para I) para os derivados **1b** à **2e** em fase gasosa e em solução.

			Fase gasosa		Tetracloroeto de carbono		Clorofórmio		Acetona		Metanol		Acetonitrila		
			μ	ΔG	K	ΔE	K^e	ΔE	K^e	ΔE	K^e	ΔE	K^e	ΔE	K^e
NHP															
1b	F	<i>p</i> -ax	5,16	0,00	0,29	0,00	0,54	0,00	0,97	0,00	1,85	0,00	2,03	0,00	2,05
		<i>p</i> -eq	6,01	3,03		1,53		0,08		-1,52		-1,75		-1,78	
1c	Cl	<i>p</i> -ax	5,04	0,00	0,14	0,00	0,20	0,00	0,33	0,00	0,60	0,00	0,65	0,00	0,66
		<i>p</i> -eq	5,82	4,82		4,05		2,76		1,27		1,05		1,02	
1d	Br	<i>p</i> -ax	4,99	0,00	0,08	0,00	0,09	0,00	0,15	0,00	0,26	0,00	0,29	0,00	0,29
		<i>p</i> -eq	5,74	6,32		5,84		4,68		3,31		3,11		3,08	
1e	I	<i>p</i> -ax	4,83	0,00	0,11	0,00	0,12	0,00	0,16	0,00	0,24	0,00	0,25	0,00	0,25
		<i>p</i> -eq	5,39	5,54		5,22		4,50		3,58		3,44		3,42	
NMP															
2b	F	<i>p</i> -ax	5,07	0,00	0,30	0,00	0,50	0,00	0,88	0,00	1,65	0,00	1,80	0,00	1,83
		<i>p</i> -eq	5,87	3,02		1,70		0,33		-1,24		-1,46		-1,50	
2c	Cl	<i>p</i> -ax	4,95	0,00	0,13	0,00	0,17	0,00	0,29	0,00	0,53	0,00	0,58	0,00	0,59
		<i>p</i> -eq	5,70	5,01		4,33		3,08		1,57		1,35		1,32	
2d	Br	<i>p</i> -ax	4,89	0,00	0,07	0,00	0,08	0,00	0,12	0,00	0,21	0,00	0,23	0,00	0,23
		<i>p</i> -eq	5,62	6,68		6,31		5,22		3,86		3,66		3,63	
2e	I	<i>p</i> -ax	4,70	0,00	0,07	0,00	0,08	0,00	0,11	0,00	0,16	0,00	0,16	0,00	0,17
		<i>p</i> -eq	5,26	6,64		6,22		5,51		4,61		4,49		4,47	

5.3.2 Análise dos orbitais naturais de ligação

Tem sido sugerido que a interação orbital $\eta_X \rightarrow \pi^*_{C=O}$ é importante na preferência conformacional de 2-halocicloexanonas[1,55,56] e que o *overlap* destes orbitais é maior conforme aumenta o volume do halogênio e quão próximos em energia estão os orbitais η_X e $\pi^*_{C=O}$. Para as cicloexanonas essa interação é maior para o confôrmero axial do que para o equatorial e aumenta na ordem $F < Cl < Br < I$, assim como a diferença de energia axial – equatorial, que na fase vapor é de 0,45; 1,05; 1,50 e 1,90 kcal mol^{-1} para F, Cl, Br e I respectivamente.[57] Um estudo realizado por Rozada *et. al.*[58] em 2012 mostra que para 2-haloderivados da cicloheptanona, além da interação

supracitada, a deslocalização $\sigma_{C-X} \rightarrow \pi^*_{C=O}$ também apresenta uma importância crucial no equilíbrio conformacional destes compostos.

Contudo, um estudo realizado por Rozada *et al.*,[59] recém submetido para publicação, afirma que a interação $\sigma_{C\alpha-H} \rightarrow \pi^*_{C=O}$ também deve ser atentamente estudada. E, mais que isso, esse trabalho deixa evidente a importância de considerar as outras formas de interações intramoleculares, como a repulsão estérica, energia de troca e repulsão eletrostática, algumas vezes desprezados em estudos envolvendo orbitais naturais de ligação.

A Tabela 10 apresenta os valores da energia de estabilização para as interações supracitadas, bem como a diferença de energia ($E_i - E_j$) entre os orbitais e o elemento da matriz de Fock (relacionado com o *overlap* entre os orbitais) ($F_{(i;j)}$) entre eles.

Tabela 10. Principais interações hiperconjugativas com influência sobre o equilíbrio conformacional. E_{ij} em kJ mol^{-1} , $E_i - E_j$ em unidades atômicas. Calculados em M06-2X/6-311++G(3df,3pd) (LanL2DZ-ECP para I).

		$\sigma_{C-X} \rightarrow \pi^*_{C=O}$			$\sigma_{C-H} \rightarrow \pi^*_{C=O}$			$\eta_X \rightarrow \pi^*_{C=O}$			
		Eij	$E_i - E_j$	$F_{(i;j)}$	Eij	$E_i - E_j$	$F_{(i;j)}$	Eij	$E_i - E_j$	$F_{(i;j)}$	
NHP											
1b	F	<i>p-ax</i>	6,93	1,12	0,041	4,96	0,68	0,027	7,35	0,57	0,030
		<i>p-eq</i>	1,64	1,15	0,020	24,74	0,67	0,060	- ^a	- ^a	- ^a
1c	Cl	<i>p-ax</i>	17,85	0,81	0,056	6,93	0,68	0,032	8,86	0,45	0,029
		<i>p-eq</i>	4,07	0,83	0,027	25,33	0,67	0,061	- ^a	- ^a	- ^a
1d	Br	<i>p-ax</i>	23,60	0,74	0,061	7,22	0,69	0,033	8,19	0,43	0,027
		<i>p-eq</i>	5,84	0,76	0,031	25,41	0,68	0,061	- ^a	- ^a	- ^a
1e	I	<i>p-ax</i>	36,20	0,60	0,068	7,73	0,70	0,034	6,64	0,39	0,024
		<i>p-eq</i>	10,75	0,61	0,037	25,37	0,68	0,061	- ^a	- ^a	- ^a
NMP											
2b	F	<i>p-ax</i>	7,06	1,12	0,042	5,12	0,68	0,028	7,31	0,57	0,030
		<i>p-eq</i>	1,68	1,15	0,021	25,20	0,67	0,061	- ^a	- ^a	- ^a
2c	Cl	<i>p-ax</i>	18,27	0,80	0,057	6,97	0,68	0,032	8,74	0,45	0,029
		<i>p-eq</i>	4,28	0,83	0,028	25,96	0,67	0,062	- ^a	- ^a	- ^a
2d	Br	<i>p-ax</i>	24,19	0,74	0,062	7,10	0,69	0,033	8,11	0,43	0,028
		<i>p-eq</i>	6,13	0,75	0,032	25,96	0,67	0,062	- ^a	- ^a	- ^a
2e	I	<i>p-ax</i>	36,37	0,60	0,069	7,52	0,70	0,034	6,51	0,39	0,024
		<i>p-eq</i>	11,13	0,60	0,038	25,66	0,68	0,061	- ^a	- ^a	- ^a

(a) interação menor que 2,1 kJ mol^{-1} .

Nota-se que a hiperconjugação $\sigma_{C-X} \rightarrow \pi^*_{C=O}$ é nitidamente mais forte no confômero *p-ax* e essa preferência cresce à medida que se desce na família dos halogênios, de F \rightarrow I. A preferência *p-ax* sobre *p-eq* pode ser entendida comparando o *overlap*: no *p-ax* a sobreposição é quase o dobro do valor relativo ao *p-eq*. Esse aspecto pode ser visualizado na Figura 13, que mostra uma representação de tais orbitais. Uma vez que o *overlap* máximo se dá quando os orbitais estão periplanares ou antiperiplanares, fica claro por que este parâmetro favorece o confômero *p-ax*.

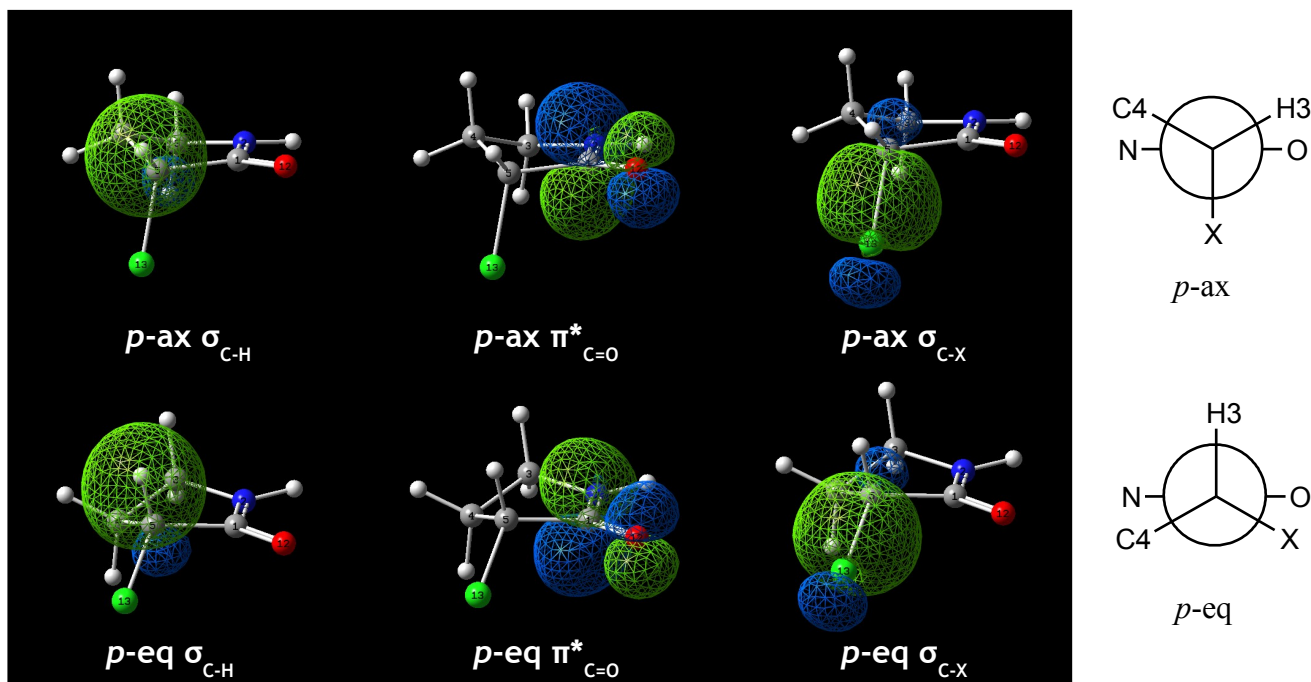


Figura 13. Representação dos NBOs σ_{C-X} e $\pi^*_{C=O}$ para os confômeros *p-eq* e *p-ax*. À direita, representação de Newman para ligação C3–C2.

Outro parâmetro relevante é a diferença de energia entre os orbitais envolvidos na deslocalização eletrônica ($E_i - E_j$): quanto menor a diferença, mais efetiva é a doação de densidade eletrônica. Isso explica a tendência observada na família dos halogênios: enquanto a diferença energética entre os orbitais σ_{C-X} e $\pi^*_{C=O}$ nos flúor-derivados 1,15 u.a. (unidade atômica, ou Hartree), para os derivados de iodo ela gira em torno de 0,60 u.a..

Por outro lado, a doação $\sigma_{C-H} \rightarrow \pi^*_{C=O}$ é mais significativa no confômero *p-eq*, sofrendo pequena variação quando se varia o halogênio, provavelmente essa pequena mudança está relacionada com a eletronegatividade do substituinte. Como na interação anterior, o ângulo diedro H–C–C=O favorece o confômero *p-eq*. A diferença de energia entre os orbitais, naturalmente, é praticamente constante. Outra interação que mostrou-se significativa sobre o equilíbrio conformacional é $\eta_X \rightarrow \pi^*_{C=O}$, também favorecendo o confômero *p-ax*, sendo menor que 2,1 kJ

mol⁻¹ no *p*-eq em todos os casos.

O balanço entre essas interações vai de encontro com a tendência observada nos cálculos: a preferência pelo conformêro *p*-eq é maior nos flúor-derivados, nos quais a interação $\sigma_{C-H} \rightarrow \pi^*_{C=O}$ é mais intensa que a $\sigma_{C-X} \rightarrow \pi^*_{C=O}$, e esta situação é inversa nos iodo-derivados, que tem a preferência pelo *p*-ax mais acentuada.

Para confirmar a importância das interações citadas realizou-se o cálculo de deleção específica. Neste caso, deletou-se o orbital $\pi^*_{C=O}$, isto é, a ocupância deste orbital anti-ligante foi forçadamente tratada como zero, logo, não existe a possibilidade de qualquer deslocalização para esse orbital. Os dados de variação de energia, juntamente com as respectivas constantes de equilíbrio conformacional, estão compilados na Tabela 11.

Tabela 11. Variação da energia (kJ mol⁻¹) e da constante de equilíbrio conformacional quando se deleta o orbital $\pi^*_{C=O}$. Calculados em M06-2X/6-311++G(3df,3pd) (LanL2DZ-ECP para I).

			Antes da deleção		Deleção $\pi^*_{C=O}$	
			ΔE	K	ΔE	K
NHP						
1b	F	<i>p</i> -ax	0,00	0,83	0,00	0,57
		<i>p</i> -eq	0,45		1,37	
1c	Cl	<i>p</i> -ax	0,00	0,23	5,78	10,28
		<i>p</i> -eq	3,64		0,00	
1d	Br	<i>p</i> -ax	0,00	0,10	6,91	16,24
		<i>p</i> -eq	5,76		0,00	
1e	I	<i>p</i> -ax	0,00	0,04	1,93	2,18
		<i>p</i> -eq	8,18		0,00	
NMP						
2b	F	<i>p</i> -ax	0,00	0,89	0,00	0,91
		<i>p</i> -eq	0,29		0,24	
2c	Cl	<i>p</i> -ax	0,00	0,24	6,38	13,12
		<i>p</i> -eq	3,54		0,00	
2d	Br	<i>p</i> -ax	0,00	0,11	6,98	16,72
		<i>p</i> -eq	5,57		0,00	
2e	I	<i>p</i> -ax	0,00	0,04	1,20	1,62
		<i>p</i> -eq	8,06		0,00	

Pode-se observar que, quando se deleta o $\pi^*_{C=O}$ há inversão da preferência conformacional para todos os derivados, exceto os fluorados. Já era esperado que o efeito sobre **1b** e **2b** fosse reduzido (no caso, a deleção chegou a favorecer ainda mais o *p*-ax) devido às interações envolvendo o flúor serem menos intensas, pois sendo o flúor muito eletronegativo, a doação de densidade eletrônica tende a ser menor. Como as deslocalizações da Tabela 10 não são mais possíveis, o

confômero *p*-eq torna-se majoritário. Isso deixa claro a relevância das interações envolvendo o $\pi^*_{C=O}$, como as já citadas $\sigma_{C-X} \rightarrow \pi^*_{C=O}$, $\sigma_{C-H} \rightarrow \pi^*_{C=O}$ e $\eta_X \rightarrow \pi^*_{C=O}$, e outras menos significativas, na estabilidade relativa do confômero *p*-ax.

Contudo, embora a tendência seja concordante, somente essas interações não são suficientes para o completo entendimento do equilíbrio conformacional destes compostos. Não foi encontrada outra interação cuja variação de energia pudesse ser associada à alternância entre as conformações.

Tabela 12. Variação da energia de deleção (kJ mol^{-1}) e da constante de equilíbrio conformacional quando se aplica a deleção total; e energia total de troca estérica e sua variação entre os confômeros (em kJ mol^{-1}). Calculados em M06-2X/6-311++G(3df,3pd) (LanL2DZ-ECP para I).

			Deleção total				Energia total de troca estérica	
			E ^(a)	ΔE ^(b)	K	$\Delta E(\text{hip})$ ^(c)	E	ΔE
NHP								
1b	F	<i>p</i> -ax	-1011168,45	0,00	0,00	1891,75	391,09	4,25
		<i>p</i> -eq	-1011128,40	40,04		1931,44	386,84	0,00
1c	Cl	<i>p</i> -ax	-1957304,16	0,00	0,00	1887,70	418,76	3,26
		<i>p</i> -eq	-1957284,99	19,18		1902,84	415,5	0,00
1d	Br	<i>p</i> -ax	-7507554,39	0,00	0,04	1869,72	425,44	2,59
		<i>p</i> -eq	-7507546,68	7,71		1871,13	422,85	0,00
1e	I	<i>p</i> -ax	-778873,91	6,47	13,60	1827,24	408,27	6,60
		<i>p</i> -eq	-778880,38	0,00		1812,27	401,67	0,00
NMP								
2b	F	<i>p</i> -ax	-1114094,43	0,00	0,00	2160,59	463,41	3,38
		<i>p</i> -eq	-1114058,13	36,30		2196,57	460,03	0,00
2c	Cl	<i>p</i> -ax	-2060232,75	0,00	0,00	2153,37	485,97	4,23
		<i>p</i> -eq	-2060216,41	16,33		2166,03	481,74	0,00
2d	Br	<i>p</i> -ax	-7610482,37	0,00	0,14	2136,09	495,67	5,23
		<i>p</i> -eq	-7610477,41	4,96		2134,80	490,44	0,00
2e	I	<i>p</i> -ax	-881800,80	8,42	29,87	2094,85	478,81	8,39
		<i>p</i> -eq	-881809,22	0,00		2077,54	470,42	0,00

(a) Energia após deleção: energia da conformação sem a deslocalização eletrônica; (b) Variação de energia entre as duas conformações sem a deslocalização eletrônica; (c) Mudança de energia que corresponde à deslocalização eletrônica.

Uma maneira de qualificar a importância da deslocalização sobre uma conformação como um todo é realizar o cálculo da deleção total, do qual se obtém a energia de deleção. Na Tabela 12, este parâmetro encontra-se compilado, juntamente com a diferença de energia entre *p*-ax e *p*-eq sem as interações deslocalizações eletrônicas.

Assim como as interações de orbitais possuem um caráter estabilizador, devido a deslocalização eletrônica, interações desestabilizadoras também existem e são igualmente importantes na análise conformacional. Na Tabela 12, também estão compilados os valores de energia total de troca estérica, um parâmetro que permite avaliar a repulsão entre nuvens eletrônicas.

Quando se aplica a deleção total, pode se observar que a preferência pelo *p*-ax é fortemente acentuada para os flúor-derivados, e segue decrescendo nos cloro- e bromo-derivados, chegando, à inversão nos iodo-derivados. Isso nos leva a crer que a hiperconjugação só exerce influência significativa nos derivados de iodo.

Tabela 13. Raio O–X (em Angströms), valores de energia eletrostática e energia total (kJ mol⁻¹), calculados em MMFF94.

			r_{O-X}	Energia eletrostática			Energia total	
				EE _{O-X} ^(a)	EE _{TOTAL} ^(b)	Δ EE _{TOTAL}	E (c)	Δ E
NHP								
1b	F	<i>p</i> -ax	3,097	65,47	-16,74	0,00	32,67	0,00
		<i>p</i> -eq	2,914	69,56	-11,32	5,43	34,42	1,75
1c	Cl	<i>p</i> -ax	3,363	51,42	-38,90	0,00	11,72	0,00
		<i>p</i> -eq	3,173	54,50	-34,59	4,31	17,28	5,56
1d	Br	<i>p</i> -ax	3,473	39,49	-58,64	0,00	-6,04	0,00
		<i>p</i> -eq	3,284	41,76	-55,46	3,18	1,28	7,31
1e	I	<i>p</i> -ax	3,627	31,24	-72,23	0,00	-14,76	0,00
		<i>p</i> -eq	3,439	32,94	-69,97	2,27	-11,38	3,39
NMP								
2b	F	<i>p</i> -ax	3,089	65,63	-4,05	0,00	52,90	0,00
		<i>p</i> -eq	2,918	69,48	0,42	4,47	54,08	1,18
2c	Cl	<i>p</i> -ax	3,355	51,53	-25,37	0,00	32,10	0,00
		<i>p</i> -eq	3,173	54,49	-21,67	3,70	37,70	5,60
2d	Br	<i>p</i> -ax	3,466	39,57	-43,83	0,00	15,37	0,00
		<i>p</i> -eq	3,282	41,78	-41,03	2,81	22,89	7,51
2e	I	<i>p</i> -ax	3,619	31,31	-56,58	0,00	7,49	0,00
		<i>p</i> -eq	3,437	32,96	-54,47	2,11	11,52	4,03

(a) energia eletrostática referente a interação repulsiva oxigênio-halogênio; (b) energia eletrostática total da conformação; (c) energia total calculada pelo método de mecânica molecular MMFF94.

Observando os dados de energia de troca estérica podemos ver que o confôrmero *p*-eq tem menores indicadores que o *p*-ax, sendo, portando, a conformação *p*-eq favorecida no que tange a questões estéricas.

Então, o que dirige os flúor, cloro e bromo-derivados à preferência pelo *p*-ax?

Um outro parâmetro que deve ser avaliado é a energia de repulsão eletrostática, cujos valores encontram-se compilados na Tabela 13. Tais cálculos foram realizados com o método de mecânica molecular MMFF94.[53]

A Tabela 13 mostra que os dados de energia eletrostática concordam com o observado nos cálculos de otimização. Em todos os derivados, o confômero *p*-ax sofre menos repulsão eletrostática. Podemos verificar isso tanto pelo parâmetro EE_{O-X} , que aponta maior repulsão O–X no *p*-eq, quanto pelo EE_{TOTAL} , que revela que o confômero *p*-eq, no geral, é desestabilizado por interações eletrostáticas.

Analisando os dados de energia total, percebemos que esse parâmetro também indica a conformação *p*-ax como mais estável. Porém, o ΔE é maior para os iodo-derivados que para os flúor-derivados, tendência oposta ao que mostram os cálculos *ab-initio* e DFT. Acontece que os métodos de mecânica molecular não consideram a deslocalização eletrônica. E, como observou-se nos cálculos de deleção, este efeito é mais pronunciado nos derivados de iodo. Assim, podemos dizer, qualitativamente, que um efeito compensa o outro. Seguindo de $F \rightarrow I$, tem-se um aumento da influência da deslocalização eletrônica, e no sentido oposto, o efeito predominante é a repulsão eletrostática.

Apesar de os dados serem concordantes em tendência, existem algumas discordâncias numéricas. Por exemplo, a variação de energia de deleção para o derivado **1b** é de 40,04 kJ mol⁻¹ e esse parâmetro é “compensado” pela repulsão eletrostática favorecendo o confômero *p*-ax com 5,43 kJ mol⁻¹. Aparentemente esses 5,43 kJ mol⁻¹ não seriam suficientes para compensar os 40,04 kJ mol⁻¹ da deslocalização eletrônica. Acontece que não estamos fazendo uma decomposição da diferença de energia obtida pelos cálculos de otimização em seus vários componentes, mas sim aplicando diferentes métodos independentes para explicar uma tendência observada. Logo, a concordância numérica, neste caso, não é relevante.

5.4 Associação das medidas de RMN com os dados calculados

Como o valor da constante de acoplamento *spin-spin* é fortemente dependente da geometria molecular, essa medida pode fornecer informações valiosas sobre o equilíbrio conformacional. Especialmente no caso de um $^3J_{HH}$, o ângulo diedro entre os hidrogênios é um parâmetro com extrema relevância.

No equilíbrio entre **A** e **B**, J_A e J_B são os valores de J para esses confômeros. Então, teremos:

$$J_{\text{observado}} = \alpha_A J_A + \alpha_B J_B \quad (3)$$

onde α_A e α_B são as frações molares dos confôrmeros **A** e **B** respectivamente. O valor observado para J_{AB} corresponde a uma média ponderada pelo equilíbrio conformacional pois, nesta classe de compostos, a temperatura ambiente, a interconversão entre os confôrmeros é muito rápida, ocorrendo várias vezes durante uma simples medida, tal é escala de tempo da técnica experimental.

Com os métodos de estrutura eletrônica, podemos calcular as constantes de acoplamento para cada um dos confôrmeros, e assim, com a equação acima, estimar a fração molar de cada conformação.[1,57,60–63] Variando o solvente da análise de RMN de ^1H , podemos avaliar como a permissividade relativa do meio age sobre o equilíbrio conformacional.

Podemos observar na Figura 14 algumas regiões do espectro de RMN de ^1H para o derivado **2c** em diferentes solventes. Nota-se que há variações tanto no deslocamento químico quanto nas constantes de acoplamento. A variação do solvente gera essas mudanças devido à, majoritariamente, o efeito sobre o equilíbrio conformacional e sobre a distribuição de densidade eletrônica. Este último está íntima e diretamente relacionado com o deslocamento químico, logo o solvente o altera por essas duas vias (equilíbrio conformacional e distribuição de densidade eletrônica). Contudo, ele não afeta diretamente as constantes de acoplamento: o efeito sobre elas é reflexo da influência sobre o equilíbrio conformacional. Conseqüentemente, essas constantes fornecem bons dados para estudos estruturais.

A variação de constante de acoplamento que mais chama atenção é do hidrogênio α -carbonílico, na região de 4,2 ~ 4,5 ppm.

Nestes compostos, a variação da constante de acoplamento $^3J_{\text{H}_3\text{H}_4}$ pode ser associada diretamente à interconversão entre as duas conformações, como ilustra a Figura 15.

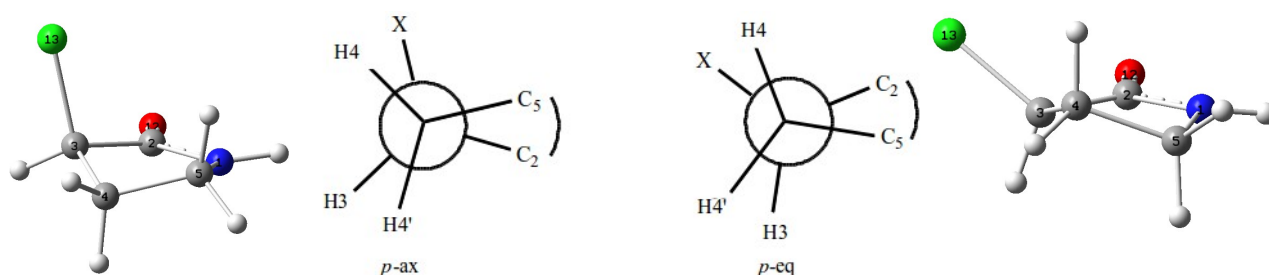


Figura 15. Variação do ângulo diedro $\theta(\text{H}_3\text{-C}_3\text{-C}_4\text{-H}_4)$ nos confôrmeros *p*-ax e *p*-eq.

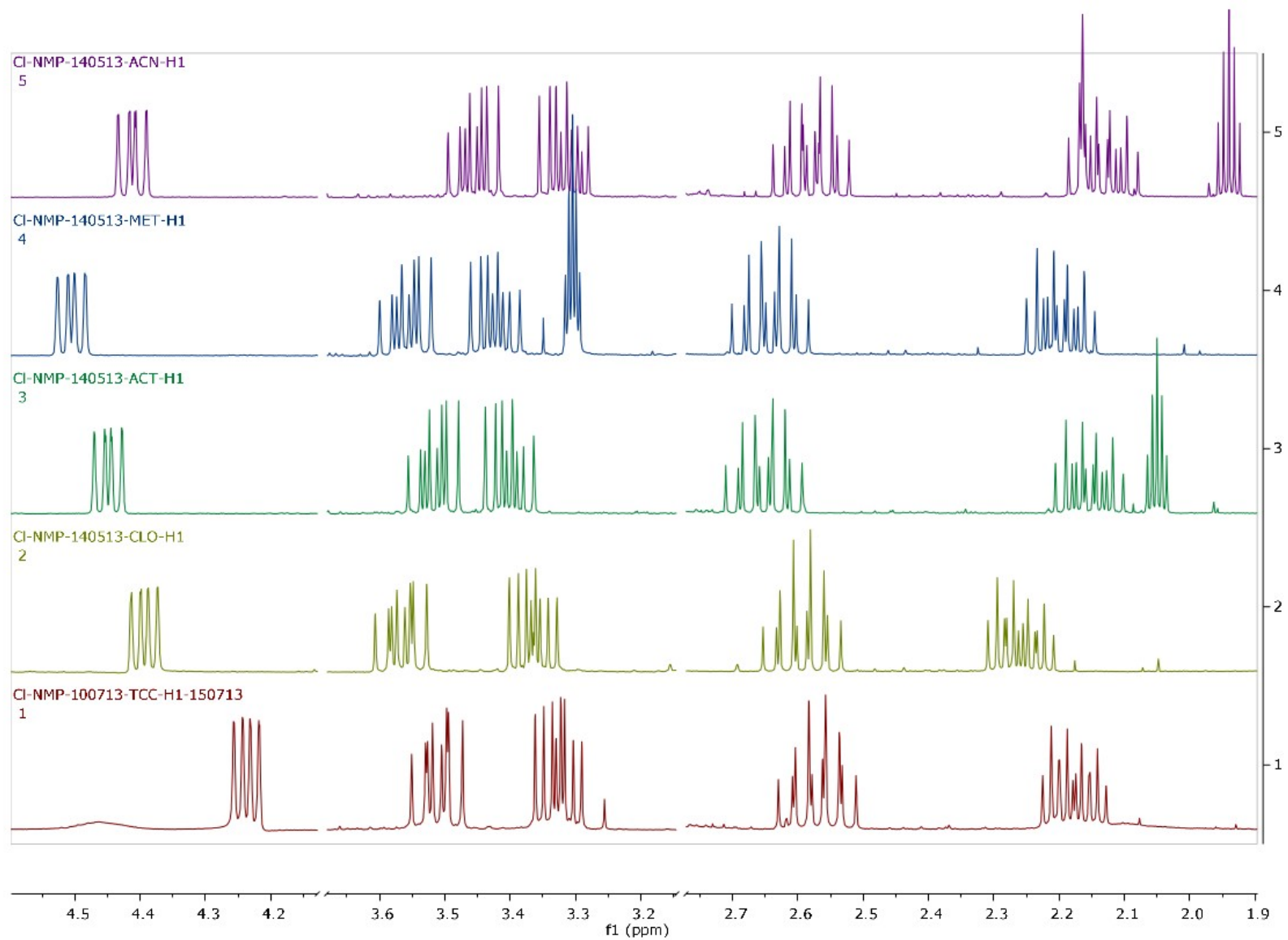


Figura 14. Sobreposição dos espectros de RMN de ¹H a 300 MHz para o derivado **2c** em (1) tetracloreto de carbono, (2) clorofórmio-*d*, (3) acetona-*d*₆, (4) metanol-*d*₄ e (5) acetonitrila-*d*₃.

O valor calculado para a constante de acoplamento ${}^3J_{\text{H3H4}}$ foi calculado pelo método mPW1PW91 com as bases EPR-III para carbono e hidrogênio, 6-311++g(3df,3pd) para oxigênio, nitrogênio, flúor, cloro e bromo e LanL2DZ-ECP para iodo, sobre as estruturas otimizadas em M06-2X/6-311++g(3df,3pd). A inclusão de um modelo de solvatação não afetou de maneira significativa os valores calculados: estes apresentam variações de, no máximo, 0,02 Hz do valor em fase gasosa. Logo, esse foi adotado como padrão. Seguem os dados e os ângulos diedros $\theta(\text{H3-C3-C4-H4})$ na Tabela 14.

Tabela 14. Constante de acoplamento ${}^3J_{\text{H3H4}}$ (em Hertz) e ângulo diedro $\theta(\text{H3-C3-C4-H4})$ (em graus) calculadas em mPW1PW91/EPR-III/6-311++g(3df,3pd) sobre as estruturas otimizadas em M06-2X/6-311++g(3df,3pd).

		<i>p</i> -ax		<i>p</i> -eq				<i>p</i> -ax		<i>p</i> -eq	
		${}^3J_{\text{H3H4}}$	θ	${}^3J_{\text{H3H4}}$	θ			${}^3J_{\text{H3H4}}$	θ	${}^3J_{\text{H3H4}}$	θ
NHP						NMP					
1b	F	0,31	85,1	10,46	156,9	2b	F	0,22	86,5	9,99	154,9
1c	Cl	0,45	84,0	11,85	158,3	2c	Cl	0,43	85,0	11,05	156,6
1d	Br	0,73	83,0	12,22	157,1	2d	Br	0,72	83,1	11,70	155,3
1e	I	0,42	82,3	12,10	155,2	2e	I	0,40	82,9	11,06	153,5

Com base nos valores calculados e medidos para ${}^3J_{\text{H3H4}}$, e utilizando na Equação (3) os valores de K calculados nos níveis de teoria adotados, podemos estimar a fração molar de cada conformação. Nas Tabelas 15, 16, 17 e 18 seguintes estão compilados tais valores. Tomou-se por base o valor de K calculado em M06-2X/6-311++g(3df,3pd) na Tabela 15, em M06-2X/aug-cc-pVDZ na Tabela 16, em MP2/6-311++g(3df,3pd) na Tabela 17 e em MP2/aug-cc-pVDZ na Tabela 18. Em todas elas segue o valor experimental e o desvio médio absoluto (DMA).

Tabela 15. Constante de acoplamento $^3J_{\text{H3H4}}$ (em Hertz), fração molar e constante de equilíbrio conformacional experimental e calculada em **M06-2X/6-311++g(3df,3pd)**.

	Solvente	$^3J_{\text{H3H4}}$			$\alpha_{p\text{-ax}}$			K		
		Exp. ^(a)	Calc. ^(b)	$ \Delta $ ^(c)	Exp. ^(d)	Calc. ^(e)	$ \Delta $ ^(c)	Exp. ^(f)	Calc. ^(g)	$ \Delta $ ^(c)
F-NHP (1b)	Clorofórmio- <i>d</i>	6,18	7,08	0,90	0,43	0,33	0,10	1,31	2,00	0,69
	Acetona- <i>d6</i>	6,18	8,09	1,91	0,43	0,23	0,20	1,31	3,28	1,97
	Metanol- <i>d4</i>	6,48	8,12	1,64	0,40	0,23	0,17	1,48	3,33	1,85
	Acetonitrila- <i>d3</i>	6,49	8,25	1,76	0,40	0,22	0,19	1,48	3,59	2,11
Cl-NHP (1c)	Clorofórmio- <i>d</i>	4,96	4,77	0,19	0,60	0,62	0,02	0,66	0,61	0,05
	Acetona- <i>d6</i>	4,83	5,97	1,14	0,61	0,52	0,10	0,63	0,94	0,31
	Metanol- <i>d4</i>	4,86	6,21	1,35	0,61	0,50	0,12	0,64	1,02	0,38
	Acetonitrila- <i>d3</i>	5,11	6,18	1,07	0,59	0,50	0,09	0,70	1,01	0,31
Br-NHP (1d)	Clorofórmio- <i>d</i>	3,18	2,95	0,23	0,79	0,81	0,02	0,27	0,24	0,03
	Acetona- <i>d6</i>	3,06	3,83	0,77	0,80	0,73	0,07	0,26	0,37	0,11
	Metanol- <i>d4</i>	2,95	4,01	1,06	0,81	0,71	0,09	0,24	0,40	0,16
	Acetonitrila- <i>d3</i>	3,26	4,01	0,75	0,78	0,71	0,06	0,28	0,40	0,12
I-NHP (1e)	Clorofórmio- <i>d</i>	2,34	1,38	0,96	0,83	0,92	0,08	0,20	0,09	0,11
	Acetona- <i>d6</i>	2,38	1,67	0,71	0,83	0,89	0,06	0,20	0,12	0,08
	Metanol- <i>d4</i>	2,13	1,76	0,37	0,85	0,88	0,03	0,17	0,13	0,04
	Acetonitrila- <i>d3</i>	2,49	1,76	0,73	0,82	0,88	0,06	0,22	0,13	0,09
F-NMP (2b)	Tetracloroeto de carbono	5,03	5,68	0,65	0,51	0,44	0,07	0,96	1,26	0,30
	Clorofórmio- <i>d</i>	5,65	6,60	0,95	0,45	0,35	0,10	1,24	1,89	0,65
	Acetona- <i>d6</i>	5,83	7,54	1,71	0,43	0,25	0,18	1,34	3,00	1,66
	Metanol- <i>d4</i>	6,09	7,78	1,69	0,40	0,23	0,17	1,50	3,43	1,93
	Acetonitrila- <i>d3</i>	6,05	7,68	1,63	0,40	0,24	0,17	1,47	3,25	1,78
Cl-NMP (2c)	Tetracloroeto de carbono	3,72	3,54	0,18	0,70	0,72	0,02	0,43	0,39	0,04
	Clorofórmio- <i>d</i>	4,39	4,36	0,03	0,64	0,65	0,01	0,56	0,55	0,01
	Acetona- <i>d6</i>	4,87	5,70	0,83	0,60	0,52	0,07	0,68	0,91	0,23
	Metanol- <i>d4</i>	4,91	5,85	0,94	0,59	0,51	0,08	0,69	0,96	0,27
	Acetonitrila- <i>d3</i>	5,14	5,97	0,83	0,57	0,50	0,07	0,75	1,00	0,25
Br-NMP (2d)	Tetracloroeto de carbono	2,44	2,47	0,03	0,84	0,84	0,00	0,19	0,19	0,00
	Clorofórmio- <i>d</i>	2,81	3,19	0,38	0,81	0,78	0,03	0,24	0,29	0,05
	Acetona- <i>d6</i>	3,27	4,23	0,96	0,77	0,68	0,09	0,30	0,47	0,17
	Metanol- <i>d4</i>	3,15	4,38	1,23	0,78	0,67	0,11	0,28	0,50	0,22
	Acetonitrila- <i>d3</i>	3,46	4,38	0,92	0,75	0,67	0,08	0,33	0,50	0,17
I-NMP (2e)	Tetracloroeto de carbono	2,10	0,93	1,17	0,85	0,95	0,10	0,18	0,05	0,13
	Clorofórmio- <i>d</i>	2,15	1,03	1,12	0,84	0,94	0,10	0,19	0,06	0,13
	Acetona- <i>d6</i>	2,61	1,23	1,38	0,80	0,93	0,12	0,25	0,08	0,17
	Metanol- <i>d4</i>	2,23	1,69	0,54	0,84	0,88	0,05	0,20	0,13	0,07
	Acetonitrila- <i>d3</i>	2,68	1,78	0,90	0,80	0,88	0,08	0,26	0,14	0,12
DMA				0,93			0,09			0,47

(a) Constante de acoplamento observada; (b) Constante de acoplamento calculada pela eq. 3, baseando-se nos valores de fração molar e constantes calculadas em M06-2X/6-311++G(3df,3pd); (c) Desvio absoluto ($\Delta = \text{Exp.} - \text{Calc.}$); (d) fração molar calculada pela eq. 3, utilizando os valor observado de J e as contantes calculadas para cada confôrmere; (e) fração molar calculada com base na constante de equilíbrio conformacional obtida pelos cálculos teóricos; (f) constante de equilíbrio conformacional baseadas nas frações molares do item (d); (g) constante de equilíbrio conformacional calculada em M06-2X/6-311++G(3df,3pd).

Tabela 16. Constante de acoplamento ${}^3J_{\text{H3H4}}$ (em Hertz), fração molar e constante de equilíbrio conformacional experimental e calculada em **M06-2X/aug-cc-pVDZ**.

	Solvente	${}^3J_{\text{H3H4}}$			$\alpha_{p\text{-ax}}$			K		
		Exp. ^(a)	Calc. ^(b)	$ \Delta $ ^(c)	Exp. ^(d)	Calc. ^(e)	$ \Delta $ ^(c)	Exp. ^(f)	Calc. ^(g)	Exp. ^(a)
F-NHP (1b)	Clorofórmio- <i>d</i>	6,18	6,45	0,27	0,43	0,40	0,04	1,31	1,53	0,22
	Acetona- <i>d6</i>	6,18	7,66	1,48	0,43	0,28	0,16	1,31	2,63	1,32
	Metanol- <i>d4</i>	6,48	7,83	1,35	0,40	0,26	0,14	1,48	2,86	1,38
	Acetonitrila- <i>d3</i>	6,49	7,85	1,36	0,40	0,26	0,15	1,48	2,89	1,41
Cl-NHP (1c)	Clorofórmio- <i>d</i>	4,96	3,99	0,97	0,60	0,69	0,09	0,66	0,45	0,21
	Acetona- <i>d6</i>	4,83	5,37	0,54	0,61	0,57	0,05	0,63	0,76	0,13
	Metanol- <i>d4</i>	4,86	5,59	0,73	0,61	0,55	0,06	0,64	0,82	0,18
	Acetonitrila- <i>d3</i>	5,11	5,62	0,51	0,59	0,55	0,04	0,70	0,83	0,13
Br-NHP (1d)	Clorofórmio- <i>d</i>	3,18	2,65	0,54	0,79	0,83	0,05	0,27	0,20	0,07
	Acetona- <i>d6</i>	3,06	3,52	0,46	0,80	0,76	0,04	0,26	0,32	0,06
	Metanol- <i>d4</i>	2,95	3,71	0,76	0,81	0,74	0,07	0,24	0,35	0,11
	Acetonitrila- <i>d3</i>	3,26	3,71	0,45	0,78	0,74	0,04	0,28	0,35	0,07
I-NHP (1e)	Clorofórmio- <i>d</i>	2,34	1,28	1,06	0,83	0,93	0,09	0,20	0,08	0,12
	Acetona- <i>d6</i>	2,38	1,67	0,71	0,83	0,89	0,06	0,20	0,12	0,08
	Metanol- <i>d4</i>	2,13	1,67	0,46	0,85	0,89	0,04	0,17	0,12	0,05
	Acetonitrila- <i>d3</i>	2,49	1,67	0,82	0,82	0,89	0,07	0,22	0,12	0,10
F-NMP (2b)	Tetracloro de carbono	5,03	5,12	0,09	0,51	0,50	0,01	0,96	1,00	0,04
	Clorofórmio- <i>d</i>	5,65	6,20	0,55	0,45	0,39	0,06	1,24	1,58	0,34
	Acetona- <i>d6</i>	5,83	7,30	1,47	0,43	0,27	0,15	1,34	2,64	1,30
	Metanol- <i>d4</i>	6,09	7,44	1,35	0,40	0,26	0,14	1,50	2,84	1,34
	Acetonitrila- <i>d3</i>	6,05	7,46	1,41	0,40	0,26	0,15	1,47	2,87	1,40
Cl-NMP (2c)	Tetracloro de carbono	3,72	2,98	0,74	0,70	0,77	0,07	0,43	0,30	0,13
	Clorofórmio- <i>d</i>	4,39	3,97	0,42	0,64	0,68	0,04	0,56	0,47	0,09
	Acetona- <i>d6</i>	4,87	5,35	0,48	0,60	0,56	0,04	0,68	0,80	0,12
	Metanol- <i>d4</i>	4,91	5,58	0,67	0,59	0,53	0,06	0,69	0,87	0,18
	Acetonitrila- <i>d3</i>	5,14	5,61	0,47	0,57	0,53	0,04	0,75	0,88	0,13
Br-NMP (2d)	Tetracloro de carbono	2,44	2,07	0,37	0,84	0,88	0,03	0,19	0,14	0,05
	Clorofórmio- <i>d</i>	2,81	2,70	0,11	0,81	0,82	0,01	0,24	0,22	0,02
	Acetona- <i>d6</i>	3,27	3,63	0,36	0,77	0,74	0,03	0,30	0,36	0,06
	Metanol- <i>d4</i>	3,15	3,80	0,65	0,78	0,72	0,06	0,28	0,39	0,11
	Acetonitrila- <i>d3</i>	3,46	3,80	0,34	0,75	0,72	0,03	0,33	0,39	0,06
I-NMP (2e)	Tetracloro de carbono	2,10	1,03	1,07	0,85	0,94	0,10	0,18	0,06	0,12
	Clorofórmio- <i>d</i>	2,15	1,23	0,92	0,84	0,93	0,08	0,19	0,08	0,11
	Acetona- <i>d6</i>	2,61	1,69	0,92	0,80	0,88	0,08	0,25	0,13	0,12
	Metanol- <i>d4</i>	2,23	1,69	0,54	0,84	0,88	0,05	0,20	0,13	0,07
	Acetonitrila- <i>d3</i>	2,68	1,78	0,90	0,80	0,88	0,08	0,26	0,14	0,12
DMA				0,73			0,07			0,32

(a) Constante de acoplamento observada; (b) Constante de acoplamento calculada pela eq. 3, baseando-se nos valores de fração molar e constantes calculadas em M06-2X/aug-cc-pVDZ; (c) Desvio absoluto ($\Delta = \text{Exp.} - \text{Calc.}$); (d) fração molar calculada pela eq. 3, utilizando os valor observado de J e as contantes calculadas para cada confômero; (e) fração molar calculada com base na constante de equilíbrio conformacional obtida pelos cálculos teóricos; (f) constante de equilíbrio conformacional baseadas nas frações molares do item (d); (g) constante de equilíbrio conformacional calculada em M06-2X/aug-cc-pVDZ .

Tabela 17. Constante de acoplamento ${}^3J_{\text{H3H4}}$ (em Hertz), fração molar e constante de equilíbrio conformacional experimental e calculada em MP2/6-311++G(3df,3pd).

	Solvente	${}^3J_{\text{H3H4}}$			$\alpha_{p\text{-ax}}$			K		
		Exp. ^(a)	Calc. ^(b)	$ \Delta $ ^(c)	Exp. ^(d)	Calc. ^(e)	$ \Delta $ ^(c)	Exp. ^(f)	Calc. ^(g)	Exp. ^(a)
F-NHP (1b)	Clorofórmio- <i>d</i>	6,18	6,37	0,19	0,43	0,40	0,03	1,31	1,48	0,17
	Acetona- <i>d6</i>	6,18	7,80	1,62	0,43	0,26	0,17	1,31	2,81	1,50
	Metanol- <i>d4</i>	6,48	7,97	1,49	0,40	0,25	0,16	1,48	3,07	1,59
	Acetonitrila- <i>d3</i>	6,49	7,99	1,50	0,40	0,24	0,16	1,48	3,11	1,63
Cl-NHP (1c)	Clorofórmio- <i>d</i>	4,96	3,53	1,43	0,60	0,73	0,13	0,66	0,37	0,29
	Acetona- <i>d6</i>	4,83	4,98	0,15	0,61	0,60	0,01	0,63	0,66	0,03
	Metanol- <i>d4</i>	4,86	5,18	0,32	0,61	0,58	0,03	0,64	0,71	0,07
	Acetonitrila- <i>d3</i>	5,11	5,22	0,11	0,59	0,58	0,01	0,70	0,72	0,02
Br-NHP (1d)	Clorofórmio- <i>d</i>	3,18	2,40	0,78	0,79	0,85	0,07	0,27	0,17	0,10
	Acetona- <i>d6</i>	3,06	3,24	0,18	0,80	0,78	0,02	0,26	0,28	0,02
	Metanol- <i>d4</i>	2,95	3,38	0,43	0,81	0,77	0,04	0,24	0,30	0,06
	Acetonitrila- <i>d3</i>	3,26	3,45	0,19	0,78	0,76	0,02	0,28	0,31	0,03
I-NHP (1e)	Clorofórmio- <i>d</i>	2,34	1,94	0,40	0,83	0,87	0,04	0,20	0,15	0,05
	Acetona- <i>d6</i>	2,38	2,45	0,07	0,83	0,83	0,00	0,20	0,21	0,01
	Metanol- <i>d4</i>	2,13	2,52	0,39	0,85	0,82	0,03	0,17	0,22	0,05
	Acetonitrila- <i>d3</i>	2,49	2,52	0,03	0,82	0,82	0,00	0,22	0,22	0,00
F-NMP (2b)	Tetracloroeto de carbono	5,03	4,58	0,45	0,51	0,56	0,05	0,96	0,80	0,16
	Clorofórmio- <i>d</i>	5,65	5,90	0,25	0,45	0,42	0,03	1,24	1,39	0,15
	Acetona- <i>d6</i>	5,83	7,25	1,42	0,43	0,28	0,15	1,34	2,58	1,24
	Metanol- <i>d4</i>	6,09	7,43	1,34	0,40	0,26	0,14	1,50	2,82	1,32
	Acetonitrila- <i>d3</i>	6,05	7,45	1,40	0,40	0,26	0,15	1,47	2,86	1,39
Cl-NMP (2c)	Tetracloroeto de carbono	3,72	2,28	1,45	0,70	0,83	0,13	0,43	0,20	0,23
	Clorofórmio- <i>d</i>	4,39	3,18	1,21	0,64	0,75	0,11	0,56	0,33	0,23
	Acetona- <i>d6</i>	4,87	4,58	0,29	0,60	0,63	0,03	0,68	0,60	0,08
	Metanol- <i>d4</i>	4,91	4,79	0,12	0,59	0,61	0,01	0,69	0,65	0,04
	Acetonitrila- <i>d3</i>	5,14	4,83	0,31	0,57	0,60	0,03	0,75	0,66	0,09
Br-NMP (2d)	Tetracloroeto de carbono	2,44	1,63	0,81	0,84	0,92	0,07	0,19	0,09	0,10
	Clorofórmio- <i>d</i>	2,81	2,07	0,74	0,81	0,88	0,07	0,24	0,14	0,10
	Acetona- <i>d6</i>	3,27	2,85	0,42	0,77	0,81	0,04	0,30	0,24	0,06
	Metanol- <i>d4</i>	3,15	2,99	0,16	0,78	0,79	0,01	0,28	0,26	0,02
	Acetonitrila- <i>d3</i>	3,46	2,99	0,47	0,75	0,79	0,04	0,33	0,26	0,07
I-NMP (2e)	Tetracloroeto de carbono	2,10	1,23	0,87	0,85	0,93	0,08	0,18	0,08	0,10
	Clorofórmio- <i>d</i>	2,15	1,51	0,64	0,84	0,90	0,06	0,19	0,11	0,08
	Acetona- <i>d6</i>	2,61	1,86	0,75	0,80	0,87	0,07	0,25	0,15	0,10
	Metanol- <i>d4</i>	2,23	1,86	0,37	0,84	0,87	0,03	0,20	0,15	0,05
	Acetonitrila- <i>d3</i>	2,68	1,94	0,74	0,80	0,86	0,07	0,26	0,16	0,10
DMA				0,65			0,06			0,31

(a) Constante de acoplamento observada; (b) Constante de acoplamento calculada pela eq. 3, baseando-se nos valores de fração molar e constantes calculadas em MP2/6-311++G(3df,3pd); (c) Desvio absoluto ($\Delta = \text{Exp.} - \text{Calc.}$); (d) fração molar calculada pela eq. 3, utilizando os valor observado de J e as contantes calculadas para cada confômero; (e) fração molar calculada com base na constante de equilíbrio conformacional obtida pelos cálculos teóricos; (f) constante de equilíbrio conformacional baseadas nas frações molares do item (d); (g) constante de equilíbrio conformacional calculada em MP2/6-311++G(3df,3pd).

Tabela 18. Constante de acoplamento ${}^3J_{\text{H3H4}}$ (em Hertz), fração molar e constante de equilíbrio conformacional experimental e calculada em MP2/aug-cc-pVDZ.

	Solvente	${}^3J_{\text{H3H4}}$			$\alpha_{p\text{-ax}}$			K		
		Exp. ^(a)	Calc. ^(b)	$ \Delta $ ^(c)	Exp. ^(d)	Calc. ^(e)	$ \Delta $ ^(c)	Exp. ^(f)	Calc. ^(g)	Exp. ^(a)
F-NHP (1b)	Clorofórmio- <i>d</i>	6,18	5,31	0,87	0,43	0,51	0,07	1,31	0,97	0,34
	Acetona- <i>d6</i>	6,18	6,90	0,72	0,43	0,35	0,08	1,31	1,85	0,54
	Metanol- <i>d4</i>	6,48	7,11	0,63	0,40	0,33	0,07	1,48	2,03	0,55
	Acetonitrila- <i>d3</i>	6,49	7,13	0,64	0,40	0,33	0,08	1,48	2,05	0,57
Cl-NHP (1c)	Clorofórmio- <i>d</i>	4,96	3,28	1,68	0,60	0,75	0,15	0,66	0,33	0,33
	Acetona- <i>d6</i>	4,83	4,73	0,11	0,61	0,63	0,01	0,63	0,60	0,03
	Metanol- <i>d4</i>	4,86	4,94	0,08	0,61	0,61	0,01	0,64	0,65	0,01
	Acetonitrila- <i>d3</i>	5,11	4,98	0,13	0,59	0,60	0,01	0,70	0,66	0,04
Br-NHP (1d)	Clorofórmio- <i>d</i>	3,18	2,23	0,95	0,79	0,87	0,08	0,27	0,15	0,12
	Acetona- <i>d6</i>	3,06	3,10	0,04	0,80	0,79	0,00	0,26	0,26	0,00
	Metanol- <i>d4</i>	2,95	3,31	0,36	0,81	0,78	0,03	0,24	0,29	0,05
	Acetonitrila- <i>d3</i>	3,26	3,31	0,05	0,78	0,78	0,00	0,28	0,29	0,01
I-NHP (1e)	Clorofórmio- <i>d</i>	2,34	2,03	0,31	0,83	0,86	0,03	0,20	0,16	0,04
	Acetona- <i>d6</i>	2,38	2,68	0,30	0,83	0,81	0,02	0,20	0,24	0,04
	Metanol- <i>d4</i>	2,13	2,75	0,62	0,85	0,80	0,05	0,17	0,25	0,08
	Acetonitrila- <i>d3</i>	2,49	2,75	0,26	0,82	0,80	0,02	0,22	0,25	0,03
F-NMP (2b)	Tetracloroeto de carbono	5,03	3,50	1,53	0,51	0,67	0,16	0,96	0,50	0,46
	Clorofórmio- <i>d</i>	5,65	4,79	0,86	0,45	0,53	0,09	1,24	0,88	0,36
	Acetona- <i>d6</i>	5,83	6,30	0,47	0,43	0,38	0,05	1,34	1,65	0,31
	Metanol- <i>d4</i>	6,09	6,49	0,40	0,40	0,36	0,04	1,50	1,80	0,30
	Acetonitrila- <i>d3</i>	6,05	6,53	0,48	0,40	0,35	0,05	1,47	1,83	0,36
Cl-NMP (2c)	Tetracloroeto de carbono	3,72	2,04	1,68	0,70	0,85	0,15	0,43	0,17	0,26
	Clorofórmio- <i>d</i>	4,39	2,92	1,47	0,64	0,78	0,14	0,56	0,29	0,27
	Acetona- <i>d6</i>	4,87	4,26	0,61	0,60	0,65	0,06	0,68	0,53	0,15
	Metanol- <i>d4</i>	4,91	4,49	0,42	0,59	0,63	0,04	0,69	0,58	0,11
	Acetonitrila- <i>d3</i>	5,14	4,54	0,60	0,57	0,63	0,06	0,75	0,59	0,16
Br-NMP (2d)	Tetracloroeto de carbono	2,44	1,53	0,91	0,84	0,93	0,08	0,19	0,08	0,11
	Clorofórmio- <i>d</i>	2,81	1,90	0,91	0,81	0,89	0,08	0,24	0,12	0,12
	Acetona- <i>d6</i>	3,27	2,63	0,64	0,77	0,83	0,06	0,30	0,21	0,09
	Metanol- <i>d4</i>	3,15	2,77	0,38	0,78	0,81	0,03	0,28	0,23	0,05
	Acetonitrila- <i>d3</i>	3,46	2,77	0,69	0,75	0,81	0,06	0,33	0,23	0,10
I-NMP (2e)	Tetracloroeto de carbono	2,10	1,23	0,87	0,85	0,93	0,08	0,18	0,08	0,10
	Clorofórmio- <i>d</i>	2,15	1,51	0,64	0,84	0,90	0,06	0,19	0,11	0,08
	Acetona- <i>d6</i>	2,61	1,94	0,67	0,80	0,86	0,06	0,25	0,16	0,09
	Metanol- <i>d4</i>	2,23	1,94	0,29	0,84	0,86	0,03	0,20	0,16	0,04
	Acetonitrila- <i>d3</i>	2,68	2,03	0,65	0,80	0,85	0,06	0,26	0,17	0,09
DMA				0,64			0,06			0,18

(a) Constante de acoplamento observada; (b) Constante de acoplamento calculada pela eq. 3, baseando-se nos valores de fração molar e constantes calculadas em MP2/aug-cc-pVDZ; (c) Desvio absoluto ($\Delta = \text{Exp.} - \text{Calc.}$); (d) fração molar calculada pela eq. 3, utilizando os valor observado de J e as contantes calculadas para cada conformero; (e) fração molar calculada com base na constante de equilíbrio conformacional obtida pelos cálculos teóricos; (f) constante de equilíbrio conformacional baseadas nas frações molares do item (d); (g) constante de equilíbrio conformacional calculada em MP2/aug-cc-pVDZ .

Esta associação de dados confirma a tendência observada nos cálculos de estrutura eletrônica: o confôrmero *p*-ax é majoritário em meios menos polares, sendo que essa preferência decresce com o aumento da permissividade relativa do solvente. Isso é mais expressivo nos flúor- e cloroderivados que nos bromo- e iododerivados. (Tabelas 6 a 9).

Nota-se que os valores calculados com base na constante de acoplamento e os obtidos pelos cálculos de estrutura eletrônica não coincidem numericamente. Isso era esperado, já que o modelo empregado é relativamente simples, mas mesmo assim, a concordância entre as técnicas foi bastante satisfatória.

Dos níveis de teoria empregados, o método *ab-initio* MP2 apresentou menor desvio médio absoluto que o M06-2X. Quanto à base, o uso da aug-cc-pVDZ resultou em um desvio menor que a 6-311++G(3df,3pd). Portanto, o melhor nível de teoria foi MP2/aug-cc-pVDZ. Nessa condição, o maior desvio foi de 1,68 Hz, para a contante de acoplamento dos cloro-derivados em tetracloreto de carbono, correlacionado com um desvio de 0,16 na fração molar e 0,26 na constante de equilíbrio. Os valores que seguem nesta discussão são os obtidos neste nível.

Foi observado apenas uma ligeira divergência com relação ao confôrmero mais estável: para ambos os flúor-derivados em clorofórmio foi observada uma população um pouco menor que a calculada para o confôrmero *p*-ax, e isso levou a inversão da preferência, já que a população calculada é de 51% e 53% para os derivados **1b** e **2b**, respectivamente, e a observada é 43% e 45%.

Também para os flúor-derivados, observa-se uma variação de população menos acentuada do que expressam os cálculos teóricos. Para **2b**, por exemplo, a variação observada é de 51% para 40%, indo de tetracloreto de carbono para acetonitrila, enquanto os cálculos apontam essa mesma variação como sendo de 67% para 35%.

Embora o equilíbrio conformacional do derivado **1c** tenha se mostrado menos sensível ao solvente (por ambos os métodos) que seu correspondente **2c**, neste último tem-se um bom exemplo da variação da população em função da permissividade relativa do meio: em tetracloreto de carbono a população observada do confôrmero *p*-ax é de 70%, decaindo para 57% em acetonitrila. Essa foi igualmente registrada pelos cálculos, que apontam essa variação como sendo de 85% para 63%. Essa variação está ilustrada no gráfico da Figura 16.

Em geral, observou-se melhor concordância nos solventes de maior permissividade relativa e para os derivados de bromo e iodo, nos quais o maior desvio foi de 0,91 na constante de acoplamento.

Com relação às duas séries, os cálculos apontam que os derivados metilados são mais sensíveis ao solvente, chegando à uma variação de 0,32 na fração molar do confôrmero *p*-ax, enquanto que nos não-metilados essa variação é de 0,18. Os dados observados também apresentam

essa tendência, contudo, a variação é menos intensa. No derivado **2c** ela é da ordem de 0,13, frente à 0,22 indicado pelos cálculos de estrutura eletrônica.

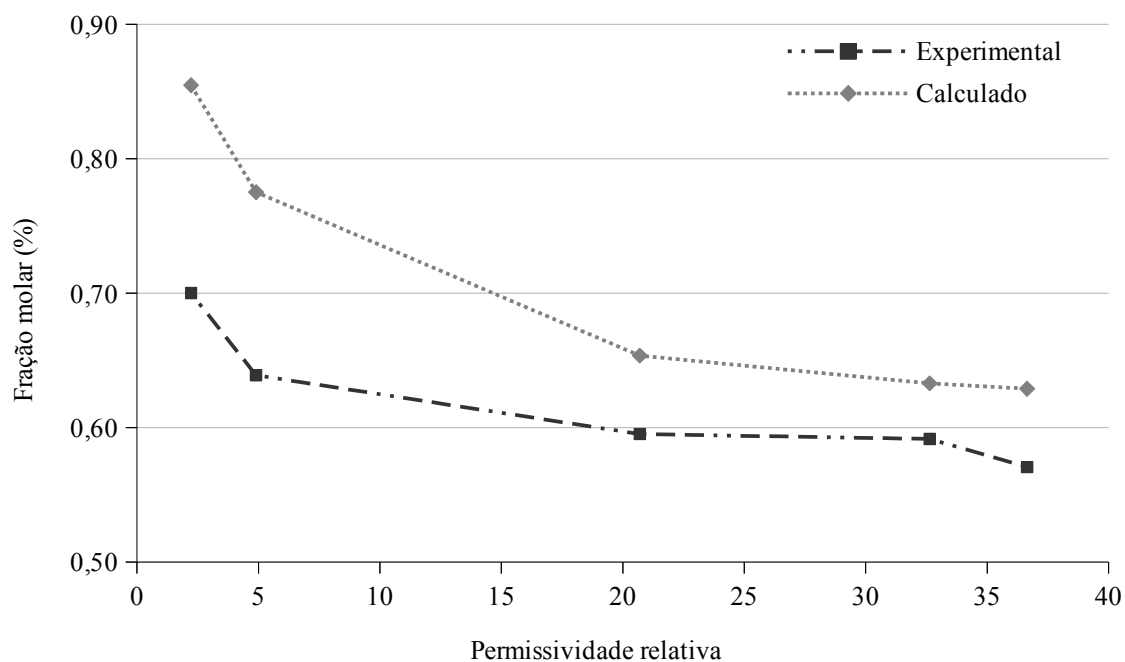


Figura 16. Gráfico da fração molar do conformero *p*-ax do derivado **2b** em função da permissividade relativa do meio (Tetracloroeto de carbono $\epsilon = 2,22$; clorofórmio $\epsilon = 4,90$; acetona $\epsilon = 20,70$; metanol $\epsilon = 32,63$ e acetonitrila $\epsilon = 36,64$). População calculada em MP2/aug-cc-pVDZ.

6. Conclusões

Os derivados de cloro, bromo e iodo foram isolados e devidamente caracterizados pelos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C . As análises foram realizadas para os flúor-derivados, porém estas amostras não puderam ser devidamente purificadas.

Os cálculos de estrutura eletrônica foram aplicados com êxito. Os diferentes níveis apresentam concordância em relação ao confômero mais estável: em fase gasosa o confômero *p*-ax é majoritário para todos os substituintes, sendo que sua população nos iodo-derivados é mais expressiva que nos flúor-derivados.

Esta tendência pode ser explicada considerando um balanço entre repulsão eletrostática e deslocalização eletrônica. A primeira favorece o confômero *p*-ax, e é mais forte nos flúor-derivados. Esse derivado teria sua preferência conformacional invertida caso a deslocalização fosse imperativa. Como a repulsão eletrostática O – F é forte no confômero *p*-eq, o *p*-ax é favorecido. Já nos iodo-derivados, a deslocalização eletrônica exerce maior influência sobre a estabilidade relativa do confômero *p*-ax: as interações hiperconjugativas favorecendo esse confômero são energeticamente mais favoráveis. Soma-se a isso o fato desta mesma conformação sofrer menos com a repulsão eletrostática.

Quanto tratamos da estrutura solvatada, nota-se que há variação na preferência conformacional. A medida que aumenta-se a permissividade relativa do solvente o confômero *p*-eq torna-se progressivamente mais estável, principalmente para os flúor- e cloro-derivados, nos quais se observa a inversão da população. Os derivados de bromo e iodo não sofrem uma variação tão expressiva. Essa tendência vai de acordo com o momento de dipolo de cada conformação: o *p*-eq, mais polar, é mais estável em solvente com elevada permissividade relativa. Pode-se inferir, neste caso, que as interações com o solvente tornam-se mais significativas que a repulsão eletrostática.

Embora os derivados de iodo apresentem a mesma relação entre os momentos de dipolo, estes sofrem mais influência da deslocalização eletrônica, que é menos afetada pela variação do solvente que as forças eletrostáticas, conseqüentemente, tem-se apenas um ligeiro aumento na percentagem do confômero *p*-eq.

7. Referências

- [1] E.L. Eliel, S.H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley Interscience, New York, 1994.
- [2] M.W. Harrold, *Am. J. Pharm. Educ.* 60 (1996) 192.
- [3] C. Carey, R.J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry A*, 5 ed., Wiley, New York, 2007.
- [4] P.R. Olivato, R. Rittner, *Rev. Heteroatom. Chem.* 15 (1996) 115.
- [5] M.A. Biamonte, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* 81 (1998) 695.
- [6] B. Fuchs, *Top. Stereochem.* 10 (1978) 1.
- [7] H.J. Gase, C. Altona, C. Romers, *Tetrahedron* 23 (1967) 439.
- [8] R. Loyd, S.N. Marthur, M.D. Harmony, *J. Mol. Struct.* 72 (1978) 359.
- [9] J.D. Roberts, M. Christl, H.J. Reich, *J. Am. Chem. Soc.* 93 (1971) 3463.
- [10] C.F. Tormena, F.P. Dos Santos, A.C. Neto, R. Rittner, F. Yoshinaga, J.C.T. Temistocles, *J. Phys. Chem. A* 111 (2007) 295.
- [11] C.R. Martins, L.C. Ducati, C.F. Tormena, R. Rittner, *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.* 72 (2009) 1089.
- [12] N.I. of A.S. and T. AIST, (n.d.).
- [13] M. Orchin, R.S. Macomber, A.R. Pinhas, R.M. Wilson, *The Vocabulary and Concepts of Organic Chemistry*, 2^a ed., Wiley Interscience, New Jersey, 2005.
- [14] K.C. Nicolaou, E.J. Sorensen, *Classics in Total Syntheses*, VHC, New York, 1996.
- [15] A.K. Bose, M.S. Manhas, P.R. Srinivasan, H.P.S. Chawla, B. Dayal, D.A. Foley, *Org. Magn. Reson.* 8 (1976) 151.
- [16] B.G. Chatterjee, V. Venkateswara Rao, S.K. Roy, H.P.S. Chawla, *Tetrahedron* 23 (1967) 493.
- [17] D.M. Rackham, C.J. Chitty, *Spectrosc. Lett.* 14 (1981) 249.
- [18] N. Boudreault, R. G. Ball, C. Bayly, M. A. Bernstein, Y. Leblanc, *Tetrahedron* 50 (1994) 7947.
- [19] R. Montalvo-González, A. Ariza-Castolo, *Magn. Reson. Chem.* 47 (2009) 1013.
- [20] N. Faska, A. Auhmani, M. Esseffar, J.L.M. Abboud, *J. Phys. Org. Chem.* 24 (2011) 1209.
- [21] R.B. Nazarski, B. Pasternak, S. Leśniak, *Tetrahedron* 67 (2011) 6901.
- [22] R.M. Pontes, *Barreiras Rotacionais Em Sistemas Amídicos. Estudo Experimental E Teórico de Congêneros de Carbamatos E Uréias*, Universidade Estadual de Maringá, 2006.
- [23] J.B. Foresman, Æ. Frisch, *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*, 2nd edition, Gaussin Inc., Pitsburg, 1996.
- [24] N. Morgon, R. Custodio, *Quim. Nova* 18 (1995) 44.
- [25] C. Møller, M.S. Plesset, *Phys. Rev.* 46 (1934) 618.
- [26] C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, *Phys. Rev. B* 37 (1988) 785.
- [27] Y. Zhao, D.G. Truhlar, *Acc. Chem. Res.* 41 (2008) 157.
- [28] Y. Zhao, D.G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* 120 (2007) 215.

- [29] Y. Zhao, N.E. Schultz, D.G. Truhlar, *J. Chem. Theory Comput.* 2 (2006) 364.
- [30] V.I. Minkin, ed., *Glossary of Terms Used in Theoretical Chemistry, IUPAC Recommendations*, 71st ed., 1999.
- [31] G.F. Gauze, *Estudo Por Espectroscopia de RMN E Cálculos Teóricos de Derivados Da Norcânfora E Ditianos*, Universidade Estadual de Maringá, 2008.
- [32] J.K. Badenhop, F. Weinhold, *J. Chem. Phys.* 107 (1997) 5406.
- [33] J.E. Carpenter, F. Weinhold, *J. Mol. Struct. THEOCHEM* 169 (1988) 41.
- [34] V. Pophristic, L. Goodman, *Nature* 411 (2001) 565.
- [35] F. Weinhold, *Discovering Chemistry with Natural Bond Orbitals*, 1st ed., John Wiley & Sons, New Jersey, 2012.
- [36] M. Mobli, A. Almond, *Org. Biomol. Chem.* 5 (2007) 2243.
- [37] C.B. Barnett, K.J. Naidoo, *J. Phys. Chem. B* 112 (2008) 15450.
- [38] R. A Nkansah, Y. Liu, O.J. Alley, J.B. Gerken, M.D. Drake, J.D. Roberts, *J. Org. Chem.* 74 (2009) 2344.
- [39] E.A. Basso, L.A. Abiko, G.F. Gauze, R.M. Pontes, *J. Org. Chem.* (2010) 6369.
- [40] D.D. Perrin, W.L.F. Armarego, D.R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, Oxford, 1983.
- [41] M.J. Beard, J.H. Bailey, D.T. Cherry, M.G. Moloney, S.B. Shim, K.A. Statham, M.J. Bamford, R. Brian Lamont, *Tetrahedron* 52 (1996) 3719.
- [42] P.G.M. Wuts, T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed., John Wiley & Sons, 2007.
- [43] A. Hamlet, T. Durst, *Can. J. Chem.* 61 (1983) 411.
- [44] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, J.A. Montgomery, J.T. Vreven, K.N. Kudin, J.C. Burant, J.M. Millam, S.S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J.E. Knox, H.P. Hratchian, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, P.Y. Ayala, K. Morokuma, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, V.G. Zakrzewski, S. Dapprich, A.D. Daniels, M.C. Strain, D.K. Farkas, O. Malick, A.D. Rabuck, K. Raghavachari, J.B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A.G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B.B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R.L. Martin, D.J. Fox, T. Keith, M.A. Al-Laham, C.Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P.M.W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M.W. Wong, C. Gonzalez, J.A. Pople, (2004).
- [45] R. Krishnan, J.S. Binkley, R. Seeger, J.A. Pople, *J. Chem. Phys.* 72 (1980) 650.
- [46] T.H. Dunning, *J. Chem. Phys.* 90 (1989) 1007.
- [47] P.J. Hay, W.R. Wadt, *J. Chem. Phys.* 82 (1985) 270.
- [48] E. Cancès, B. Mennucci, J. Tomasi, *J. Chem. Phys.* 107 (1997) 3032.
- [49] M. Head-Gordon, J.A. Pople, M.J. Frisch, *Chem. Phys. Lett.* 153 (1988) 503.
- [50] W.E. Richter, R.M. Pontes, L. A Abiko, G.F. Gauze, E. A. Basso, *Comput. Theor. Chem.* 1001 (2012) 7.

- [51] W.E. Richter, T.C. Rozada, E. A. Basso, R.M. Pontes, G.F. Gauze, *Comput. Theor. Chem.* 964 (2011) 116.
- [52] E.D. Glendening, J.K. Badenhoop, A.E. Reed, J.E. Carpenter, J.A. Bohmann, C.M. Morales, F. Weinhold, (2001).
- [53] T.A. Halgren, *J. Comput. Chem.* 17 (1996) 490.
- [54] M.D. Hanwell, D.E. Curtis, D.C. Lonie, T. Vandermeersch, E. Zurek, G.R. Hutchison, *J. Cheminform.* 4 (2012) 17.
- [55] O. Eisenstein, N.T. Anh, Y. Jean, A. Devaquet, J. Cantacuzène, L. Salem, *Tetrahedron* 30 (1974) 1717.
- [56] E. A. Basso, C. Kaiser, R. Rittner, J.B. Lambert, *J. Org. Chem.* 58 (1993) 7865.
- [57] F. Yoshinaga, C.F. Tormena, M.P. Freitas, R. Rittner, R.J. Abraham, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* (2002) 1494.
- [58] T.C. Rozada, G.F. Gauze, D.C. Favaro, R. Rittner, E. A. Basso, *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.* 94 (2012) 277.
- [59] T.C. Rozada, G.F. Gauze, F.A. Rosa, D.C. Favaro, R. Rittner, R.M. Pontes, E.A. Basso, (2014) Submetido para publicação.
- [60] R.J. Abraham, C.F. Tormena, R. Rittner, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* (2001) 815.
- [61] C.F. Tormena, R. Rittner, R.J. Abraham, E.A. Basso, R.M. Pontes, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* (2000) 2054.
- [62] M.P. Freitas, R. Rittner, C.F. Tormena, R.J. Abraham, *J. Phys. Org. Chem.* 14 (2001) 317.
- [63] C.F. Tormena, R. Rittner, R.J. Abraham, *J. Phys. Org. Chem.* 15 (2002) 211.

— Anexo I —

Dados de RMN de ^1H e ^{13}C nos diferentes solventes

3-flúor-2-pirrolidinona

RMN de ^1H (300 MHz, Acetona- d_6) δ 4,99 (ddd, $J = 53,1, 7,6, 6,2$ Hz, 1H), 3,50 – 3,25 (m), 2,77 – 2,44 (m), 2,18 (dddt, $J = 27,2, 13,7, 8,5, 6,4$ Hz, 1H).

RMN de ^1H (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,07 (ddd, $J = 53,0, 7,8, 6,5$ Hz, 1H), 3,43 (dddd, $J = 10,2, 8,7, 3,5, 0,8$ Hz, 1H), 3,38 – 3,24 (m, 14H), 2,69 – 2,47 (m, 3H), 2,21 (dddt, $J = 27,4, 13,7, 8,7, 6,6$ Hz, 1H).

RMN de ^1H (300 MHz, Acetonitrila- d_3) δ 4,98 (ddd, $J = 53,0, 7,8, 6,5$ Hz, 1H), 3,42 – 3,27 (m, 1H), 3,29 – 3,16 (m, 3H), 2,65 – 2,40 (m, 3H), 2,33 – 2,05 (m, 5H).

3-cloro-2-pirrolidinona

RMN de ^1H (300 MHz, Acetona- d_6) δ 7,20 (sl, 1H), δ 4,39 (dd, $J = 7,5, 4,8$ Hz, 1H), 3,49 (dddd, $J = 9,8, 7,3, 6,0, 0,8$ Hz, 1H), 3,39 (dddd, $J = 9,8, 7,5, 4,6, 1,2$ Hz, 1H), 2,71 (dtd, $J = 13,8, 7,5, 6,0$ Hz, 1H), 2,24 (ddtd, $J = 13,8, 7,3, 4,7, 0,4$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (75 MHz, Acetona- d_6) δ 173,07, 55,85, 40,19, 33,13.

RMN de ^1H (300 MHz, Metanol- d_4) δ 4,43 (dd, $J = 7,6, 4,9$ Hz, 1H), 3,49 (ddd, $J = 10,1, 7,4, 5,9$ Hz, 1H), 3,38 (ddd, $J = 10,1, 7,6, 4,6$ Hz, 1H), 2,69 (dtd, $J = 13,9, 7,6, 5,9$ Hz, 1H), 2,26 (ddt, $J = 13,9, 7,4, 4,7$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (75 MHz, Metanol- d_4) δ 175,85, 56,08, 41,02, 33,23.

RMN de ^1H (300 MHz, Acetonitrila- d_3) δ 6,38 (sl, 1H), δ 4,34 (dd, $J = 7,6, 5,1$ Hz, 1H), 3,41 (dddd, $J = 9,9, 7,4, 5,7, 0,9$ Hz, 1H), 3,29 (dddd, $J = 9,9, 7,5, 4,8, 1,1$ Hz, 1H), 2,63 (dddd, $J = 13,9, 7,5, 5,7$ Hz, 1H), 2,21 (dddd, $J = 13,9, 7,5, 4,8, 0,4$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (75 MHz, Acetonitrila- d_3) δ 173,53, 56,03, 40,29, 32,99.

3-bromo-2-pirrolidinona

RMN de ^1H (300 MHz, Acetona- d_6) δ 7,15 (sl, 1H), δ 4,41 (dd, $J = 7,1, 3,1$ Hz, 1H), 3,48 (dddd, $J = 9,9, 7,3, 6,5, 0,6$ Hz, 1H), 3,42 – 3,36 (m, 1H), 2,74 (ddt, $J = 14,5, 7,7, 7,2$ Hz, 1H), 2,33 (ddtd, $J = 14,4, 6,6, 3,0, 0,6$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (75 MHz, Acetona- d_6) δ 173,45, 45,79, 40,79, 33,76.

RMN de ^1H (300 MHz, Metanol- d_4) δ 4,44 (dd, $J = 7,2, 3,0$ Hz, 1H), 3,50 (ddd, $J = 10,3, 7,5, 6,7$ Hz, 1H), 3,37 (ddd, $J = 10,4, 7,8, 2,8$ Hz, 1H), 2,71 (ddt, $J = 14,6, 7,8, 7,3$ Hz, 1H), 2,35 (ddt, $J = 14,5, 6,7, 2,9$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (75 MHz, Metanol- d_4) δ 45,32, 41,66, 33,85.

RMN de ^1H (300 MHz, Acetonitrila- d_3) δ 6,37 (sl, 1H), δ 4,36 (ddd, $J = 7,2, 3,3, 0,4$ Hz, 1H), 3,49 – 3,33 (m, 1H), 3,36 – 3,22 (m, 1H), 2,66 (ddt, $J = 14,5, 7,7, 7,2$ Hz, 1H), 2,30 (ddtd, $J = 14,5, 6,7, 3,2, 0,6$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (75 MHz, Acetonitrila- d_3) δ 174,09, 45,83, 40,93, 33,57.

3-iodo-2-pirrolidinona

RMN de ^1H (300 MHz, Acetona- d_6) δ 7,05 (sl, 1H), δ 4,49 (dd, $J = 7,2, 2,4$ Hz, 1H), 3,41 – 3,26 (m, 3H), 2,61 (ddt, $J = 14,8, 8,1, 7,4$ Hz, 1H), 2,28 (ddtd, $J = 14,5, 5,8, 2,4, 0,7$ Hz, 2H). RMN de ^{13}C (75 MHz, Acetona- d_6) δ 41,42, 35,40, 21,19.

RMN de ^1H (300 MHz, Metanol- d_4) δ 4,53 (dd, $J = 7,3, 2,1$ Hz, 1H), 3,37 (ddd, $J = 10,4, 8,4, 6,2$ Hz, 1H), 3,32 – 3,24 (m, 4H), 2,58 (dddd, $J = 14,6, 8,4, 7,8, 7,3$ Hz, 1H), 2,28 (ddt, $J = 14,6, 6,1, 2,1$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (75 MHz, Metanol- d_4) δ 178,72, 42,23, 35,55, 19,66.

RMN de ^1H (300 MHz, Acetonitrila- d_3) δ 6,31 (sl, 1H), δ 4,45 (ddd, $J = 7,3, 2,5, 0,4$ Hz, 1H), 3,29 (dddd, $J = 10,1, 8,1, 6,2, 0,6$ Hz, 1H), 3,21 (dddd, $J = 10,1, 7,7, 2,4, 1,5$ Hz, 1H), 2,54 (dddd, $J = 14,6, 8,1, 7,3$ Hz, 1H), 2,25 (ddtd, $J = 14,6, 6,2, 2,4, 0,8$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (75 MHz, Acetonitrila- d_3) δ 176,06, 41,56, 35,20, 21,14.

3-flúor-*N*-metil-2-pirrolidinona

RMN de ^1H (300 MHz, Tetracloroeto de carbono) δ 4,86 (ddd, $J = 52,9, 7,6, 5,0, 0,8$ Hz, 1H), 3,45 (dddd, $J = 9,4, 8,4, 4,5, 0,8$ Hz, 1H), 3,37 – 3,24 (m, 4H), δ 2,85 (dd, $J = 1,5, 0,5$ Hz, 1H), 2,41 (ddtd, $J = 19,8, 14,0, 7,7, 4,5$ Hz, 1H), 2,19 – 2,04 (m, 2H). RMN de ^{13}C (75 MHz, Tetracloroeto de carbono/Clorofórmio-*d*) δ 167,56, 87,64, 25,94, 45,17, 29,25.

RMN de ^1H (300 MHz, Acetona-*d*6) δ 5,03 (ddd, $J = 53,4, 7,9, 5,8, 0,7$ Hz, 1H), 3,47 (dddd, $J = 9,5, 8,7, 3,8, 0,7$ Hz, 1H), δ 2,81 (dd, $J = 1,6, 0,5$ Hz, 1H), 2,51 (ddtd, $J = 16,7, 13,8, 7,7, 3,8$ Hz, 1H), 2,13 – 1,89 (m, 4H). RMN de ^{13}C (75 MHz, Acetona-*d*6) δ 169,56, 90,08, 26,79, 45,87, 29,66.

RMN de ^1H (300 MHz, Metanol-*d*4) δ 5,10 (dddh, $J = 53,2, 8,0, 6,1, 0,5$ Hz, 1H), 3,50 (ddd, $J = 9,5, 8,6, 3,5$ Hz, 0H), δ 2,88 (dd, $J = 1,6, 0,6$ Hz, 1H), 2,52 (ddtd, $J = 15,4, 13,8, 7,8, 3,5$ Hz, 1H), 2,25 – 2,10 (m, 1H), 2,09 – 1,97 (m, 2H). RMN de ^{13}C (75 MHz, Metanol-*d*4) δ 90,55, 26,98, 46,91. 28,00.

RMN de ^1H (300 MHz, Acetonitrila-*d*3) δ 5,02 (ddd, $J = 53,4, 8,0, 6,0, 0,7$ Hz, 1H), 3,40 (dddd, $J = 9,7, 9,0, 3,6, 0,7$ Hz, 1H), δ 2,80 (dd, $J = 1,6, 0,6$ Hz, 1H), 2,46 (ddtd, $J = 15,6, 13,8, 7,8, 3,5$ Hz, 1H), 2,19 – 1,95 (m, 1H). RMN de ^{13}C (75 MHz, Acetonitrila-*d*3) δ 90,56, 26,75, 46,12, 29,85.

3-cloro-*N*-metil-2-pirrolidinona

RMN de ^1H (300 MHz, Tetracloroeto de carbono) δ 4,21 (ddq, $J = 7,5, 3,7, 0,4$ Hz, 1H), 3,52 (ddd, $J = 9,6, 7,2, 6,6$ Hz, 1H), 3,30 (ddd, $J = 9,6, 7,9, 3,7$ Hz, 1H), 2,86 (bs, 3H), 2,55 (dddd, $J = 14,0, 7,9, 7,5, 6,6$ Hz, 1H), 2,19 (dddd, $J = 13,8, 7,3, 3,7$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (75 MHz, Tetracloroeto de carbono/Clorofórmio-*d*) δ 168,50, 53,93, 46,17, 29,82, 29,61.

RMN de ^1H (300 MHz, Acetona-*d*6) δ 4,45 (ddq, $J = 7,7, 4,9, 0,5$ Hz, 1H), 3,52 (ddd, $J = 9,8, 7,6, 5,7$ Hz, 1H), 3,40 (ddd, $J = 10,0, 7,8, 4,8$ Hz, 1H), 2,82 (bs, 3H), 2,65 (dddd, $J = 13,9, 7,7, 5,7$ Hz, 1H), 2,15 (dddd, $J = 13,9, 7,6, 4,8$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (75 MHz, Acetona-*d*6) δ 56,31, 47,07, 30,59.

RMN de ^1H (300 MHz, Metanol- d_4) δ 4,51 (ddq, $J = 7,9, 4,9, 0,6$ Hz, 1H), 3,57 (ddd, $J = 10,1, 7,8, 5,6$ Hz, 1H), 3,43 (ddd, $J = 10,1, 7,8, 4,7$ Hz, 1H), 2,90 (bs, 3H), 2,65 (dddd, $J = 13,9, 7,8, 5,6$ Hz, 1H), 2,20 (dddd, $J = 14,0, 7,8, 4,8$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (75 MHz, Metanol- d_4) δ 172,66, 56,47, 48,09, 30,73, 30,49.

RMN de ^1H (300 MHz, Acetonitrila- d_3) δ 4,41 (ddq, $J = 7,8, 5,1, 0,6$ Hz, 1H), 3,46 (ddd, $J = 9,9, 7,8, 5,4$ Hz, 1H), 3,32 (ddd, $J = 9,9, 7,7, 4,9$ Hz, 1H), 2,80 (bs, 3H), 2,58 (dddd, $J = 13,9, 7,8, 5,4$ Hz, 1H), 2,13 (dddd, $J = 13,9, 7,8, 5,0$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (75 MHz, Acetonitrila- d_3) δ 170,55, 56,59, 47,25, 30,39.

3-bromo-*N*-metil-2-pirrolidinona

RMN de ^1H (300 MHz, Tetracloreto de carbono) δ 4,35 (ddq, $J = 7,2, 2,5, 0,5$ Hz, 1H), 3,61 (ddd, $J = 9,6, 7,7, 6,7$ Hz, 1H), 3,37 (ddd, $J = 9,6, 7,9, 2,4$ Hz, 1H), 3,03 – 2,89 (m, 3H), 2,69 (dtd, $J = 14,3, 7,8, 7,2$ Hz, 1H), 2,36 (ddt, $J = 14,3, 6,7, 2,5$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (75 MHz, Tetracloreto de carbono/Clorofórmio- d) δ 168,68, 46,59, 42,97, 30,14, 29,92.

RMN de ^1H (300 MHz, Acetona- d_6) δ 4,47 (ddd, $J = 7,4, 3,3, 0,5$ Hz, 1H), 3,50 (dt, $J = 9,9, 7,0$ Hz, 1H), 3,37 (ddd, $J = 9,9, 7,9, 3,2$ Hz, 2H), 2,79 (d, $J = 0,5$ Hz, 4H), 2,67 (dddd, $J = 14,4, 7,9, 7,0$ Hz, 1H), 2,24 (ddt, $J = 14,4, 6,9, 3,2$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (75 MHz, Acetona- d_6) δ 46,68, 45,17, 30,08, 29,30.

RMN de ^1H (300 MHz, Metanol- d_4) δ 4,54 (ddq, $J = 7,5, 3,2, 0,6$ Hz, 1H), 3,57 (dtt, $J = 10,3, 7,1, 0,4$ Hz, 1H), 3,41 (ddd, $J = 10,3, 8,0, 3,0$ Hz, 1H), 2,88 (s, 2H), 2,67 (dddd, $J = 14,6, 7,9, 7,1$ Hz, 1H), 2,29 (ddt, $J = 14,5, 7,1, 3,1$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (75 MHz, Metanol- d_4) δ 171,07, 47,90, 46,41, 30,90, 30,50.

RMN de ^1H (300 MHz, Acetonitrila- d_3) δ 4,45 (ddq, $J = 7,5, 3,5, 0,5$ Hz, 1H), 3,47 (dt, $J = 10,0, 7,0$ Hz, 1H), 3,31 (ddd, $J = 10,0, 7,9, 3,3$ Hz, 1H), 2,80 (d, $J = 0,5$ Hz, 3H), 2,61 (dtd, $J = 14,5, 7,7, 6,8$ Hz, 1H), 2,23 (ddt, $J = 14,5, 6,9, 3,4$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (75 MHz, Acetonitrila- d_3) δ 170,06, 46,89, 45,38, 29,90, 29,49.

3-iodo-*N*-metil-2-pirrolidinona

RMN de ^1H (300 MHz, Tetracloreto de carbono) δ 4,43 (ddq, $J = 7,3, 2,1, 0,4$ Hz, 1H), 3,41 (dddd, $J = 9,9, 8,2, 6,4, 0,4$ Hz, 1H), 3,23 (ddd, $J = 9,8, 7,8, 2,0$ Hz, 1H), 2,81 (bs, 3H), 2,56 (dddd, $J = 14,4, 7,8, 7,3$ Hz, 1H), 2,24 (dddd, $J = 14,4, 6,4, 2,0$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (75 MHz, Tetracloreto de carbono/Clorofórmio-*d*) δ 170,60, 47,24, 31,53, 30,23, 18,89.

RMN de ^1H (300 MHz, Acetona-*d*6) δ 4,59 (ddq, $J = 7,5, 2,6, 0,5$ Hz, 1H), 3,39 (ddd, $J = 10,0, 7,8, 6,5$ Hz, 1H), 3,31 (ddd, $J = 10,1, 7,8, 2,5$ Hz, 1H), 2,76 (bs, 3H), 2,57 (dddd, $J = 14,5, 7,7$ Hz, 1H), 2,23 (dddd, $J = 14,5, 6,5, 2,6$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (75 MHz, Acetona-*d*6) δ 172,35, 48,33, 32,59, 30,57, 21,45.

RMN de ^1H (300 MHz, Metanol-*d*4) δ 4,63 (ddq, $J = 7,5, 2,2, 0,5$ Hz, 1H), 3,44 (dddd, $J = 10,4, 8,1, 6,6, 0,5$ Hz, 1H), 3,31 (ddd, $J = 11,4, 8,1, 2,1$ Hz, 1H), 2,81 (bs, 3H), 2,55 (dddd, $J = 14,6, 8,0, 7,5$ Hz, 1H), 2,24 (dddd, $J = 14,6, 6,6, 2,2$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (75 MHz, Metanol-*d*4) δ 175,20, 49,26, 32,75, 30,81, 19,91.

RMN de ^1H (300 MHz, Acetonitrila-*d*3) δ 4,55 (ddq, $J = 7,5, 2,7, 0,5$ Hz, 1H), 3,35 (dddd, $J = 10,2, 7,7, 6,7, 0,4$ Hz, 1H), 3,23 (ddd, $J = 10,2, 7,8, 2,5$ Hz, 1H), 2,74 (bs, 3H), 2,50 (dddd, $J = 14,6, 7,7$ Hz, 1H), 2,20 (dddd, $J = 14,6, 6,7, 2,6$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (75 MHz, Acetonitrila-*d*3) δ 172,83, 48,47, 32,33, 30,68, 21,65.

— Anexo II —

**Coordenadas cartesianas das estruturas otimizadas
em M06-2X/6-311++G(3df,3pd) em fase gasosa.**

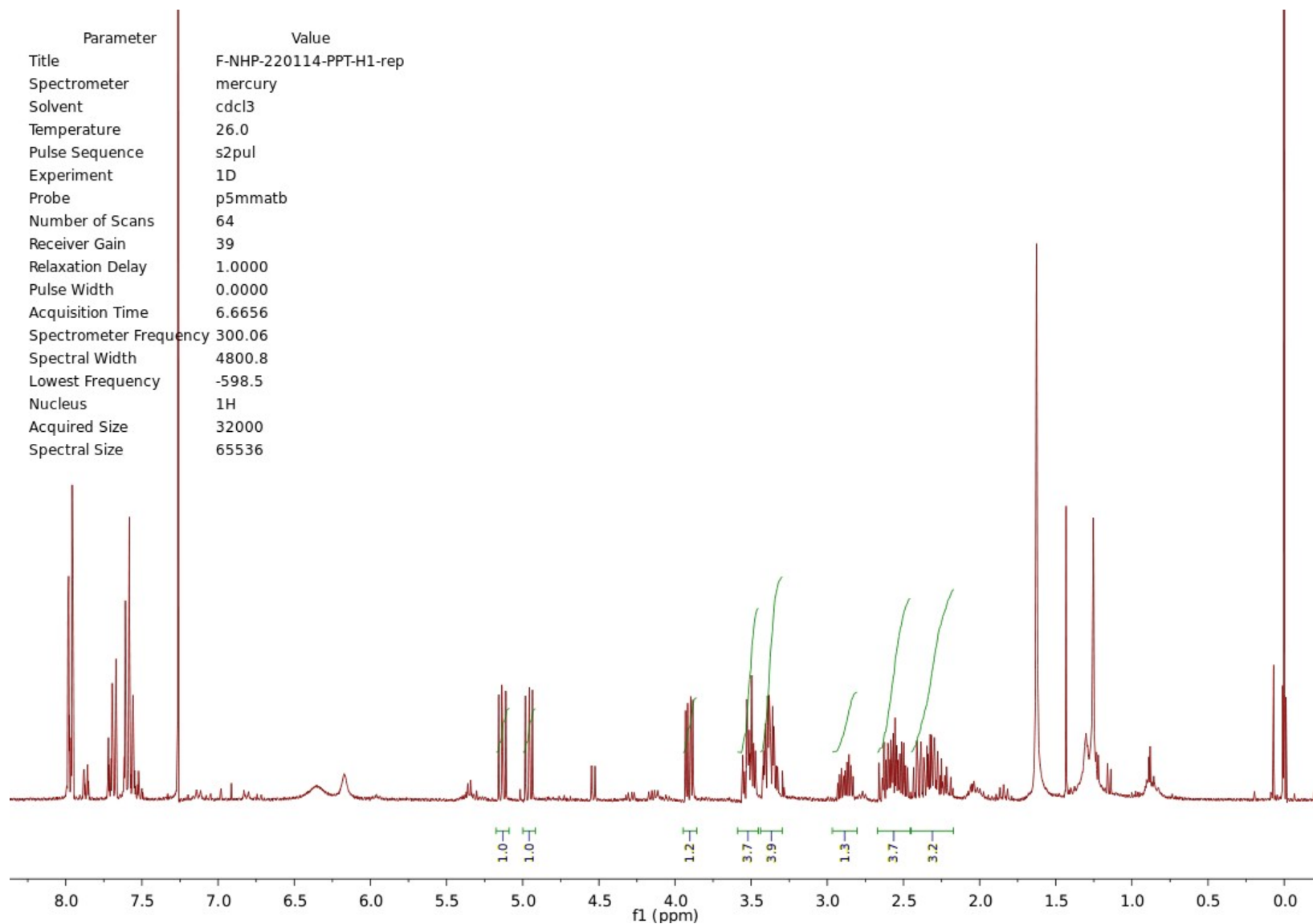
3-flúor-2-pirrolidinona – confômero <i>p</i> -ax				H	-0.33691000	-2.37351200	0.50524300
C	-0.90671800	-0.30256800	0.12976200	H	-0.19600800	-1.64254000	-1.10028100
N	-0.09626200	-1.33112100	-0.23763600	H	0.42137200	-0.30528800	1.55271500
C	1.31803400	-1.00322900	-0.29103200	H	-2.44155100	1.17133600	-0.35175500
C	1.38720000	0.25079500	0.59566800	O	-0.04232600	2.08328000	0.02660500
C	0.02321000	0.88726700	0.42339700	Cl	2.02082200	-0.25517200	-0.13727400
H	1.92445000	-1.81675200	0.09994100	3-bromo-2-pirrolidinona – confômero <i>p</i> -ax			
H	1.63827700	-0.78661000	-1.31123300	C	-1.12465500	0.90944400	0.13242000
H	1.51265100	-0.04333100	1.63668900	N	-1.95512700	0.10427700	-0.58590700
H	2.18796600	0.93057700	0.31913500	C	-1.63322400	-1.30948900	-0.51923100
H	-0.32798500	1.48429600	1.26018800	C	-0.82746100	-1.38381300	0.78496300
H	-0.49071000	-2.17328300	-0.62320800	C	-0.14983600	-0.02628800	0.85331800
O	-2.10837400	-0.30444900	0.18751800	H	-2.53313600	-1.91828800	-0.48018500
F	0.01842400	1.68499400	-0.70722000	H	-1.02928900	-1.62296800	-1.37326100
3-flúor-2-pirrolidinona – confômero <i>p</i> -eq				H	-1.51528500	-1.46046700	1.62821000
C	0.37591600	0.83383000	0.04990900	H	-0.13527100	-2.21872600	0.81516300
N	-0.95080400	1.07276800	-0.13183500	H	0.10651900	0.33301900	1.84094200
C	-1.80603800	-0.08837100	0.04300300	H	-2.58167800	0.50657500	-1.26310100
C	-0.81461700	-1.25172000	-0.11297800	O	-1.14813700	2.10976000	0.19415200
C	0.49401000	-0.65989500	0.38264900	Br	1.51343400	-0.01046500	-0.17509900
H	-2.27211300	-0.09550400	1.03061400	3-bromo-2-pirrolidinona – confômero <i>p</i> -eq			
H	-2.59251300	-0.11575400	-0.70735700	C	-1.02047700	0.94651300	0.06992500
H	-1.12293000	-2.14470500	0.42161100	N	-2.23452000	0.42457800	-0.26123900
H	-0.68934600	-1.49239800	-1.16811600	C	-2.36797200	-1.00170700	-0.02583800
H	0.61453800	-0.75934500	1.46428500	C	-0.90220300	-1.46390300	-0.02409100
H	-1.29303000	2.01368800	-0.23448500	C	-0.16471700	-0.24632800	0.51508300
O	1.27721600	1.62609200	-0.01359600	H	-2.85065800	-1.20550300	0.93276900
F	1.58863000	-1.21412900	-0.21671500	H	-2.94569900	-1.48007900	-0.81300800
3-cloro-2-pirrolidinona – confômero <i>p</i> -ax				H	-0.73904200	-2.35879400	0.56840100
C	-0.63364800	0.91156900	0.13762900	H	-0.58007300	-1.65413000	-1.04591300
N	-1.54454200	0.11187100	-0.48099500	H	-0.12736200	-0.23624100	-1.60241900
C	-1.22445500	-1.30401300	-0.45280300	H	-3.01399900	1.03991500	-0.42667400
C	-0.26995100	-1.38376900	0.74689700	O	-0.70301400	2.10426100	0.05224700
C	0.42081300	-0.03052300	0.73447600	Br	1.66442300	-0.09482100	-0.07479400
H	-2.11696900	-1.90755900	-0.30727100	3-iodo-2-pirrolidinona – confômero <i>p</i> -ax			
H	-0.72923200	-1.62021300	-1.37287500	C	-1.50819900	0.90951800	0.12358300
H	-0.85130200	-1.46293300	1.66571700	N	-2.29895600	0.10749300	-0.64417800
H	0.42256400	-2.21738900	0.69071200	C	-1.98388700	-1.30622100	-0.56049100
H	0.77964400	0.32399600	1.69251900	C	-1.26599400	-1.38415500	0.79326200
H	-2.24523100	0.51764900	-1.07890400	C	-0.59109400	-0.02774600	0.90521000
O	-0.64113200	2.11180600	0.20148900	H	-2.88417800	-1.91525600	-0.58324400
Cl	1.81910700	-0.02768700	-0.38423700	H	-1.32340400	-1.61821400	-1.37298700
3-cloro-2-pirrolidinona – confômero <i>p</i> -eq				H	-2.01010100	-1.45581700	1.58874200
C	-0.43718400	0.95006500	0.06084400	H	-0.58744800	-2.22707800	0.86960000
N	-1.69591300	0.50942200	-0.21304100	H	-0.38643600	0.33374000	1.90354600
C	-1.90358700	-0.91108800	0.00311500	H	-2.87809300	0.51355000	-1.36012600
C	-0.46976900	-1.45815000	-0.06305300	O	-1.53619600	2.11063500	0.18278800
C	0.36195500	-0.29753200	0.46516200	I	1.33107500	-0.00786500	-0.10505600
H	-2.35886300	-1.10500700	0.97702300				
H	-2.54049900	-1.33902800	-0.76724800				

3-iodo-2-pirrolidinona – confôrmero <i>p</i> -eq				H	-1.29433200	2.15758000	0.45678900
C	-1.44528500	0.94059900	0.07585200	H	-1.41280500	-0.34899100	1.60521200
N	-2.63592700	0.40215200	-0.31383800	O	0.58256400	-1.90956400	0.59988300
C	-2.77229400	-1.01913400	-0.05298100	Cl	-2.01845600	-0.30771500	-0.66300800
C	-1.30450000	-1.47218500	0.01522000	C	2.53493100	-0.18427400	-0.62331500
C	-0.59167600	-0.23776300	0.55149100	H	3.33463500	0.41928100	-0.19430500
H	-3.29065100	-1.20481700	0.89068700	H	2.71294700	-1.23274900	-0.40170600
H	-3.31629900	-1.51773400	-0.85157300	H	2.52861100	-0.04173600	-1.70582100
H	-1.15996600	-2.35053600	0.63673700	3-cloro- <i>N</i> -metil-2-pirrolidinona – confôrmero <i>p</i> -eq			
H	-0.95050300	-1.69362100	-0.98924900	C	0.30099800	-0.70902500	0.15291400
H	-0.56191200	-0.21099200	1.63806700	N	1.40912800	0.04164300	-0.08610600
H	-3.41543900	1.01188100	-0.49963300	C	1.20267800	1.46782700	0.06706500
O	-1.15315500	2.10589300	0.08005500	C	-0.31974500	1.61155900	-0.05526500
I	1.45385000	-0.05595300	-0.05294500	C	-0.82872100	0.27743400	0.47119700
3-flúor- <i>N</i> -metil-2-pirrolidinona – confôrmero <i>p</i> -ax				H	1.56945300	1.81180700	1.03947300
C	0.15896700	0.79249600	-0.25563600	H	1.73518800	2.01760500	-0.70848400
N	0.94920400	-0.28741000	-0.02404300	H	-0.71380900	2.46405700	0.48929400
C	0.22450600	-1.53678800	0.10695000	H	-0.59637400	1.70449200	-1.10359800
C	-1.13005400	-1.21744100	-0.54085300	H	-0.95501000	0.28881600	1.55282400
C	-1.28465100	0.27438400	-0.32682900	O	0.23090500	-1.91088800	0.15700900
H	0.75362700	-2.33884200	-0.40705800	Cl	-2.37637600	-0.23143100	-0.21398500
H	0.11941100	-1.81519200	1.15888600	C	2.72398000	-0.53166400	-0.22156200
H	-1.08496600	-1.42226900	-1.60922400	H	3.34465300	-0.29194100	0.64435500
H	-1.95775400	-1.77250800	-0.10880600	H	2.61526200	-1.60990200	-0.29686800
H	-1.87132600	0.79918800	-1.07556600	H	3.21276700	-0.15178400	-1.11868500
O	0.51046500	1.94287700	-0.34945500	3-bromo- <i>N</i> -metil-2-pirrolidinona – confôrmero <i>p</i> -ax			
F	-1.85743300	0.51389000	0.91044300	C	0.86278000	-0.68841900	0.54175900
C	2.34931400	-0.17647600	0.29633400	N	1.73084200	0.11750800	-0.12571900
H	2.65019200	0.85542500	0.13851600	C	1.26485300	1.48039900	-0.28512200
H	2.53050700	-0.44840300	1.33798900	C	0.20990700	1.60569100	0.81951500
H	2.94056900	-0.83060200	-0.34457500	C	-0.32099700	0.18930100	0.94910100
3-flúor- <i>N</i> -metil-2-pirrolidinona – confôrmero <i>p</i> -eq				H	2.08663100	2.18405300	-0.15746900
C	0.04436300	-0.75699300	0.09870600	H	0.83042600	1.62988800	-1.27817100
N	1.04958600	0.14549700	-0.04373000	H	0.69919300	1.87145400	1.75739900
C	0.62787900	1.52625800	0.08937100	H	-0.55816300	2.34025000	0.60133300
C	-0.89198300	1.45042700	-0.10916500	H	-0.72386300	-0.08660900	1.91443900
C	-1.23247900	0.04760800	0.36360700	O	0.99156900	-1.86636100	0.76347700
H	0.89017500	1.91972300	1.07618900	Br	-1.74830600	-0.15410500	-0.34537900
H	1.11576600	2.14871900	-0.66040400	C	2.87099500	-0.39410300	-0.84285400
H	-1.42884100	2.23274200	0.41818500	H	3.77078600	0.15902900	-0.57410700
H	-1.13130400	1.50815400	-1.17018600	H	2.99507600	-1.43992000	-0.57651700
H	-1.44621200	0.00507100	1.43433400	H	2.71692300	-0.31335300	-1.92083700
O	0.13511400	-1.95803700	0.05836600	3-bromo- <i>N</i> -metil-2-pirrolidinona – confôrmero <i>p</i> -eq			
F	-2.30119600	-0.48846400	-0.29849900	C	0.81458600	-0.68647700	0.19587400
C	2.43734300	-0.22968200	-0.12881400	N	1.94771300	0.00095900	-0.11086200
H	2.98472200	0.10143000	0.75589800	C	1.82994700	1.43687400	0.04508700
H	2.48883000	-1.31271200	-0.19878900	C	0.31331400	1.66685800	-0.00828100
H	2.89887400	0.21315500	-1.01178100	C	-0.24311000	0.36391300	0.54682000
3-cloro- <i>N</i> -metil-2-pirrolidinona – confôrmero <i>p</i> -ax				H	2.25984500	1.76067000	0.99846100
C	0.38615800	-0.73183300	0.43458700	H	2.35618800	1.95429500	-0.75647900
N	1.26391900	0.18364900	-0.05308100	H	-0.00624000	2.53966400	0.55270100
C	0.70853500	1.51483600	-0.19598100	H	-0.00175200	1.78056800	-1.04337800
C	-0.49936200	1.47840900	0.74725900	H	-0.34158600	0.38409500	1.62998600
C	-0.91973100	0.01912500	0.71428200	O	0.68639600	-1.88317000	0.22943500
H	1.44041000	2.26795600	0.09393700	Br	-1.99013000	-0.10627900	-0.12486900
H	0.40944500	1.70293300	-1.23121100	C	3.22284500	-0.64597600	-0.28977000
H	-0.17629400	1.72028400	1.75976200	H	3.88575400	-0.44127100	0.55368400

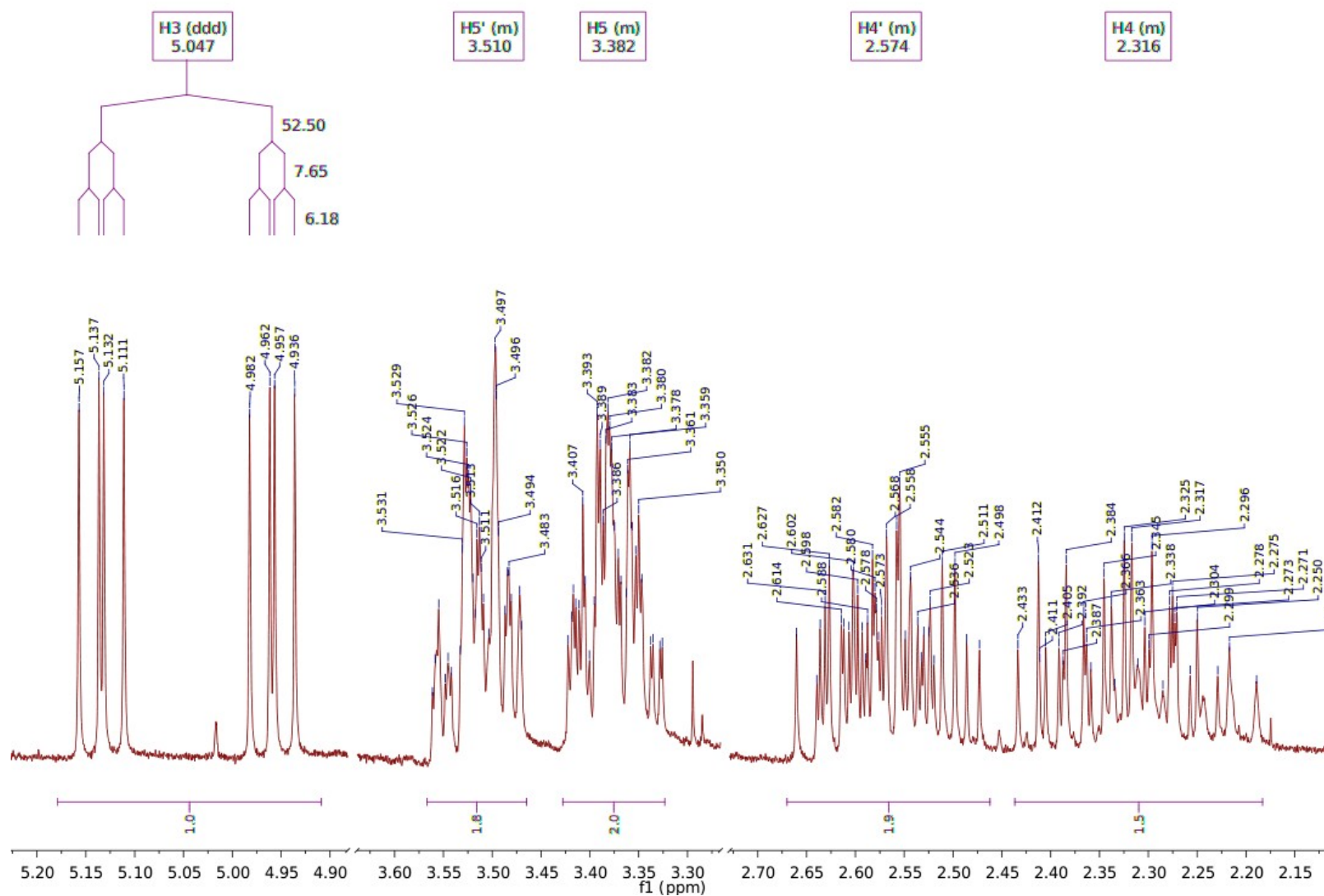
H	3.05121100	-1.71639400	-0.35827300
H	3.70047400	-0.29437400	-1.20412300
3-iodo- <i>N</i> -metil-2-pirrolidinona – confôrmero <i>p</i> -ax			
C	1.26232400	-0.66179400	0.59196800
N	2.10742400	0.07683600	-0.17814800
C	1.68005900	1.44789500	-0.36744900
C	0.73058300	1.66830900	0.81434700
C	0.15867000	0.28220100	1.05398600
H	2.53435900	2.12350800	-0.34802900
H	1.16406400	1.56659200	-1.32572600
H	1.31122000	1.95031600	1.69443700
H	-0.01679300	2.43222500	0.62809700
H	-0.18309900	0.06215800	2.05595300
O	1.36698000	-1.83384700	0.85720600
I	-1.56072700	-0.09996400	-0.21888600
C	3.15882000	-0.51656100	-0.96410600
H	4.09926900	0.01036100	-0.80399400
H	3.26644700	-1.55247300	-0.65532400
H	2.91253100	-0.48197800	-2.02754900

3-iodo- <i>N</i> -metil-2-pirrolidinona – confôrmero <i>p</i> -eq			
C	1.23592400	-0.67492400	0.22870400
N	2.37182200	-0.02160700	-0.14118900
C	2.30660100	1.41640700	0.02254100
C	0.79643900	1.69393100	0.03229400
C	0.21939400	0.40424700	0.59941500
H	2.78563800	1.72217200	0.95848500
H	2.81508800	1.92016000	-0.79892300
H	0.52809900	2.57064700	0.61379800
H	0.45010500	1.83521900	-0.98884100
H	0.13120800	0.42364700	1.68277600
O	1.08845000	-1.86871700	0.29551600
I	-1.75321500	-0.06611600	-0.09114500
C	3.62222600	-0.70691800	-0.34986400
H	4.08835000	-0.36836700	-1.27489900
H	4.31087600	-0.52319800	0.47792600
H	3.41714500	-1.77162700	-0.41400800

— Anexo III —
Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C

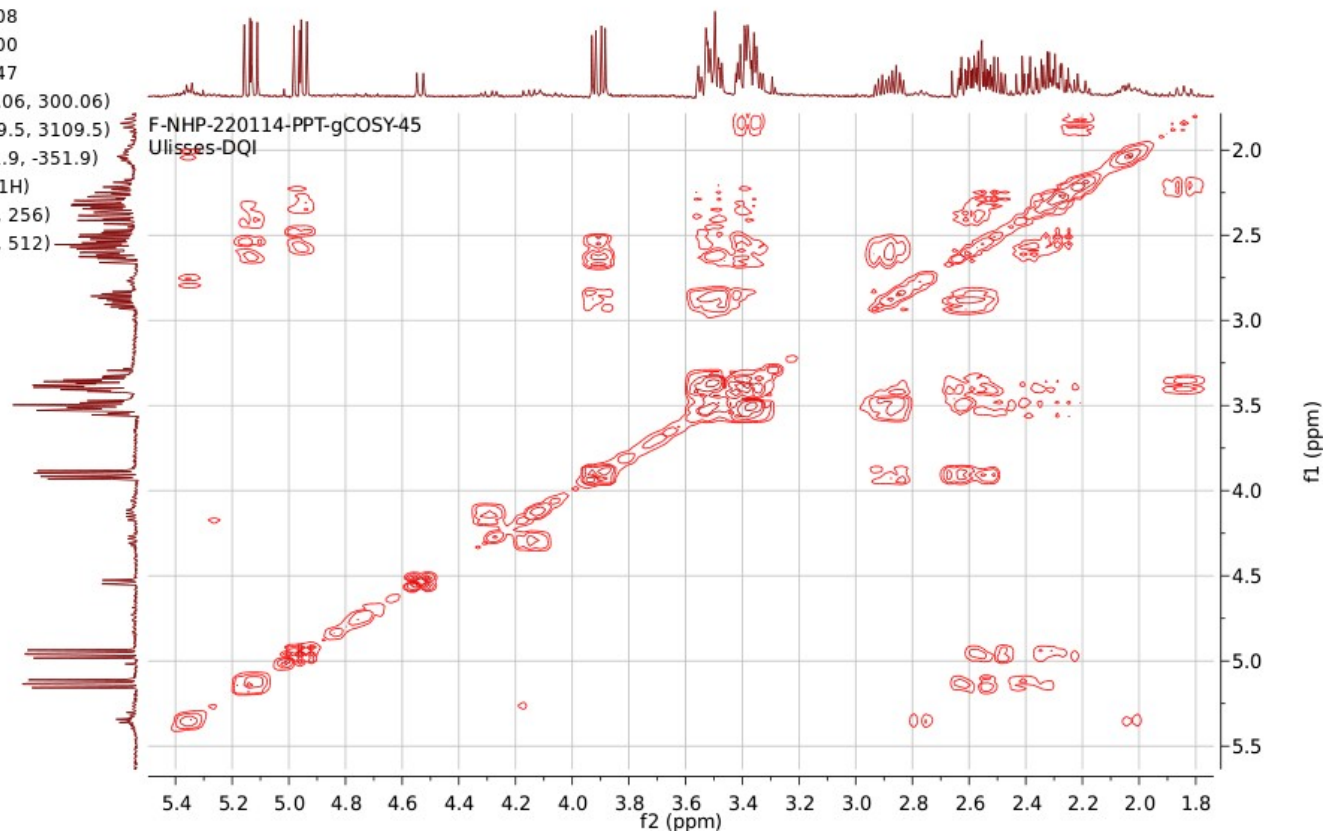


Anexo 1. Espectro de RMN de ¹H (clorofórmio-*d*, 300 MHz) para a 3-flúor-2-pirrolidinona (**1b**).

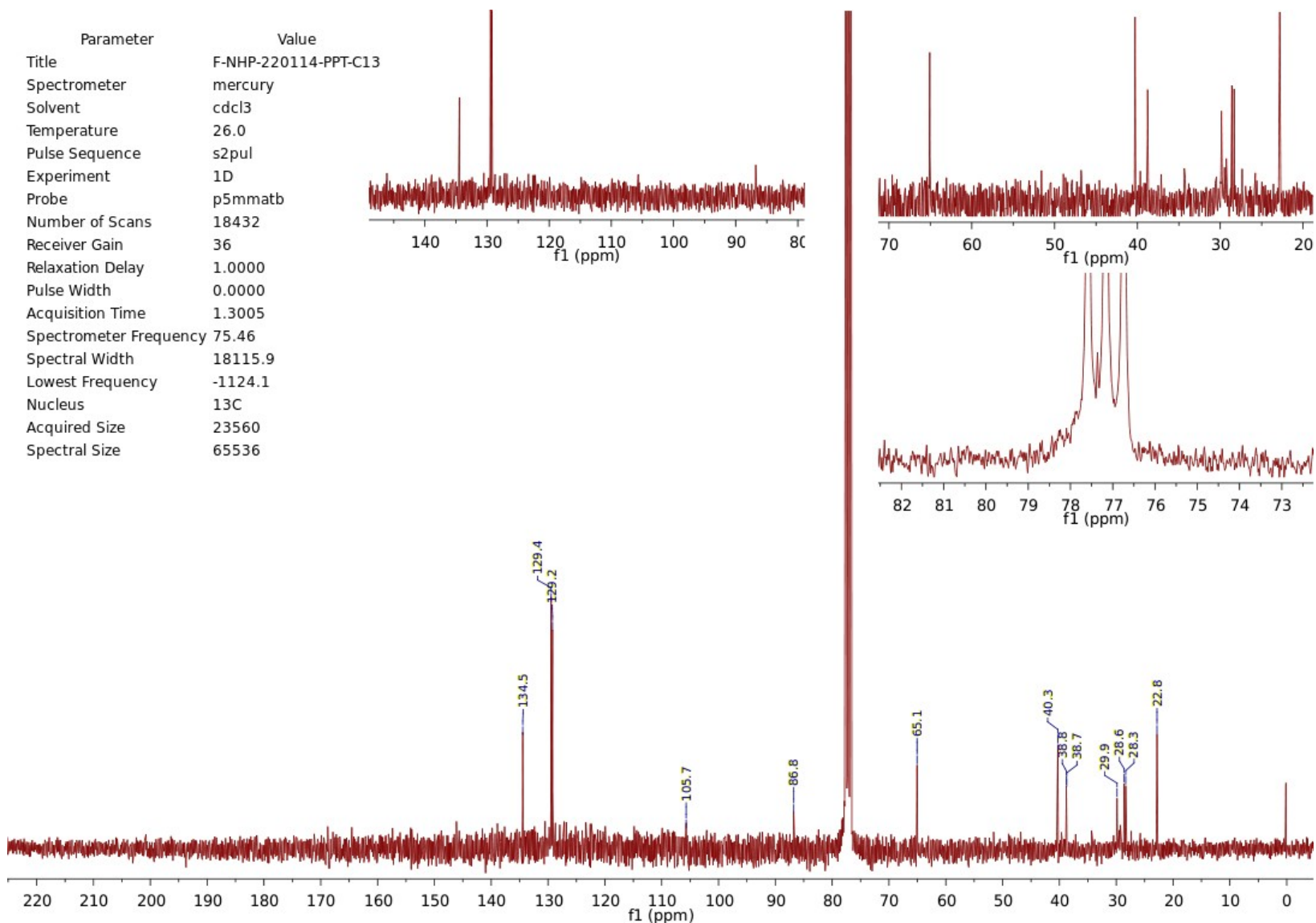


Anexo 2. Expansões de espectro de RMN de ^1H (clorofórmio- d , 300 MHz) para a 3-flúor-2-pirrolidinona (**1b**).

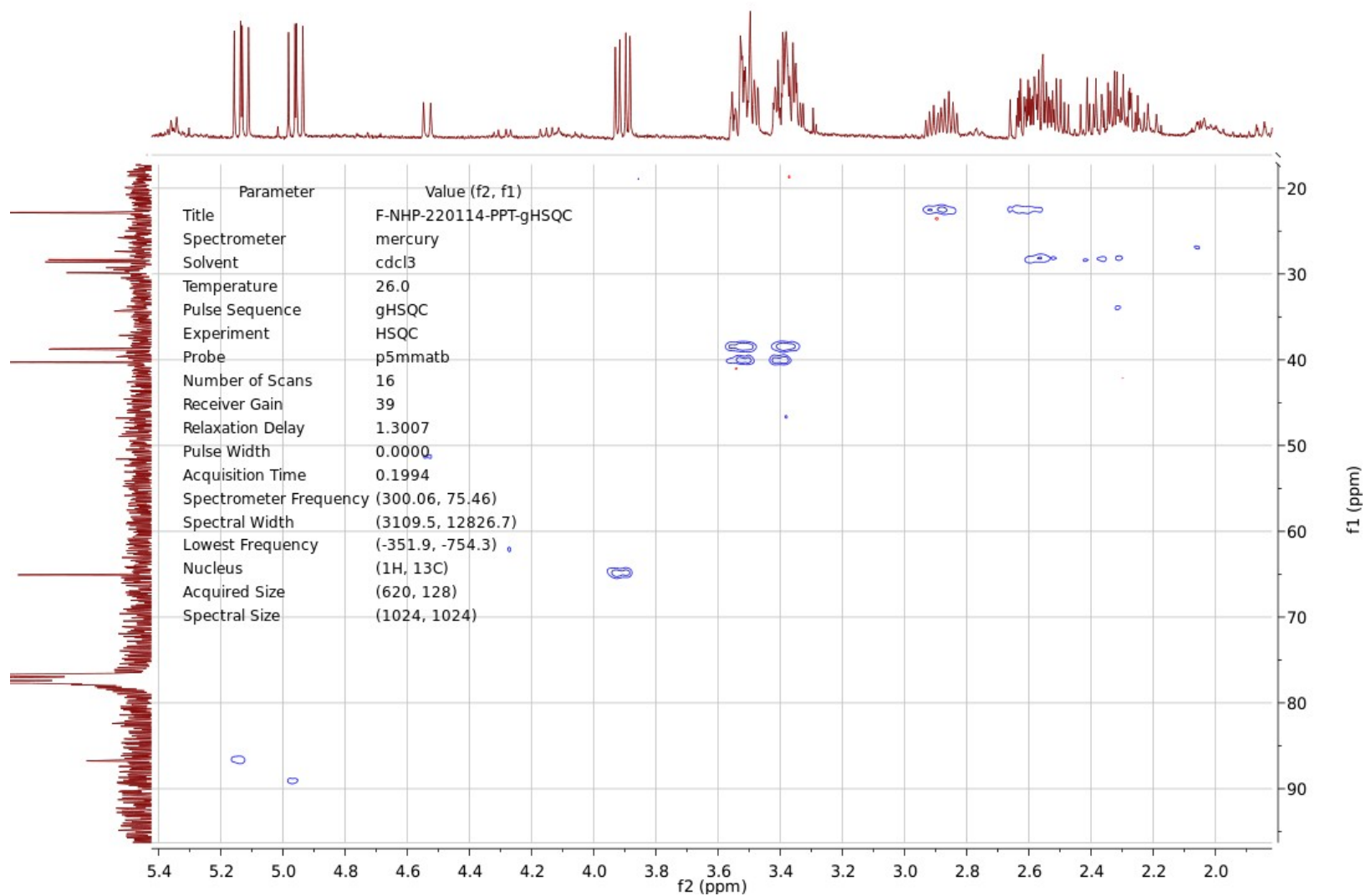
Parameter	Value (f2, f1)
Title	F-NHP-220114-PPT-gCOSY-45
Spectrometer	mercury
Solvent	cdcl3
Temperature	26.0
Pulse Sequence	gCOSY
Experiment	COSY
Probe	p5mmatb
Number of Scans	8
Receiver Gain	39
Relaxation Delay	1.3008
Pulse Width	4.4000
Acquisition Time	0.1647
Spectrometer Frequency	(300.06, 300.06)
Spectral Width	(3109.5, 3109.5)
Lowest Frequency	(-351.9, -351.9)
Nucleus	(1H, 1H)
Acquired Size	(512, 256)
Spectral Size	(512, 512)



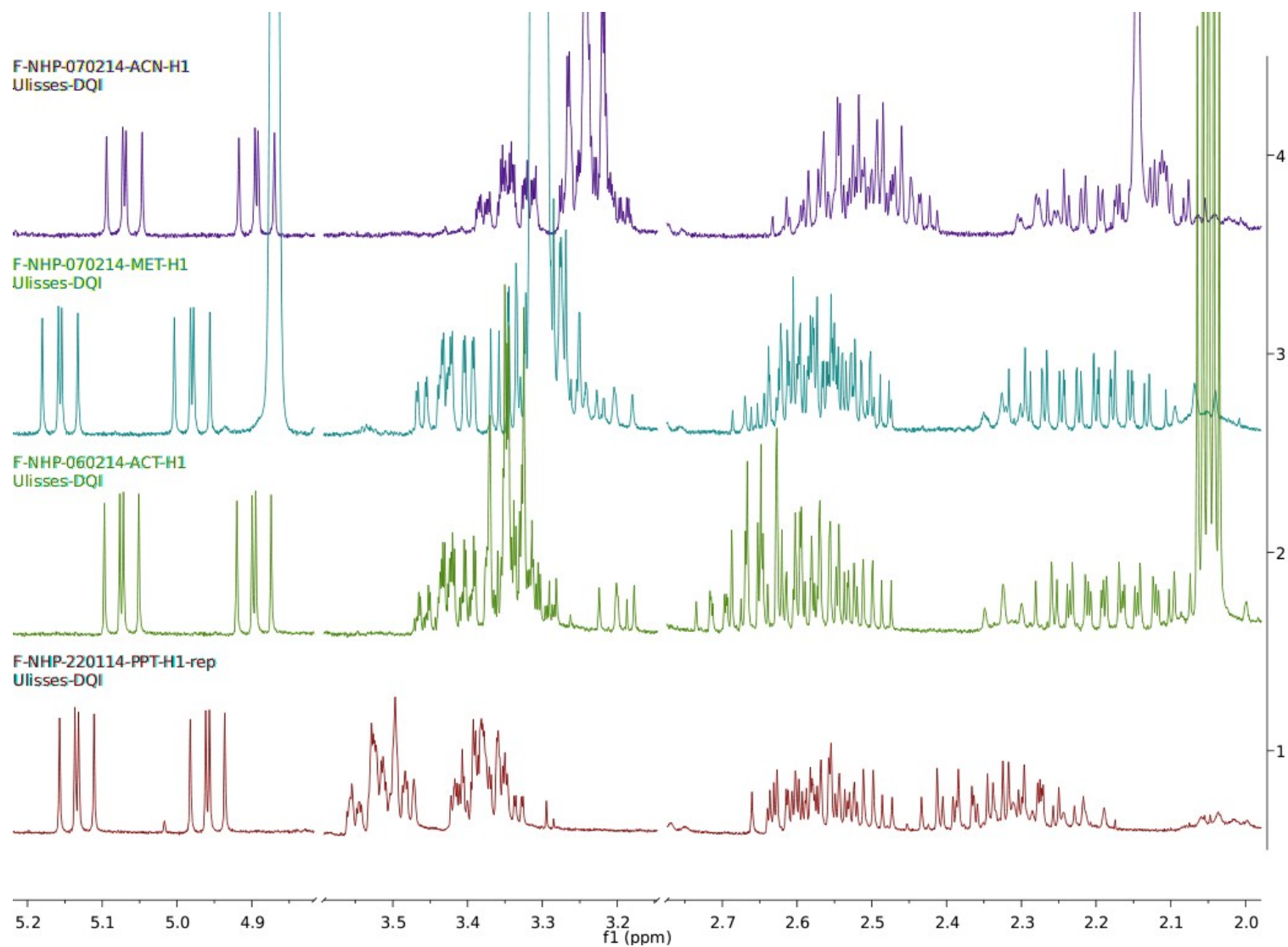
Anexo 3. Mapa de contornos COSY (clorofórmio-*d*, 300 MHz) para a 3-flúor-2-pirrolidinona (**1b**).



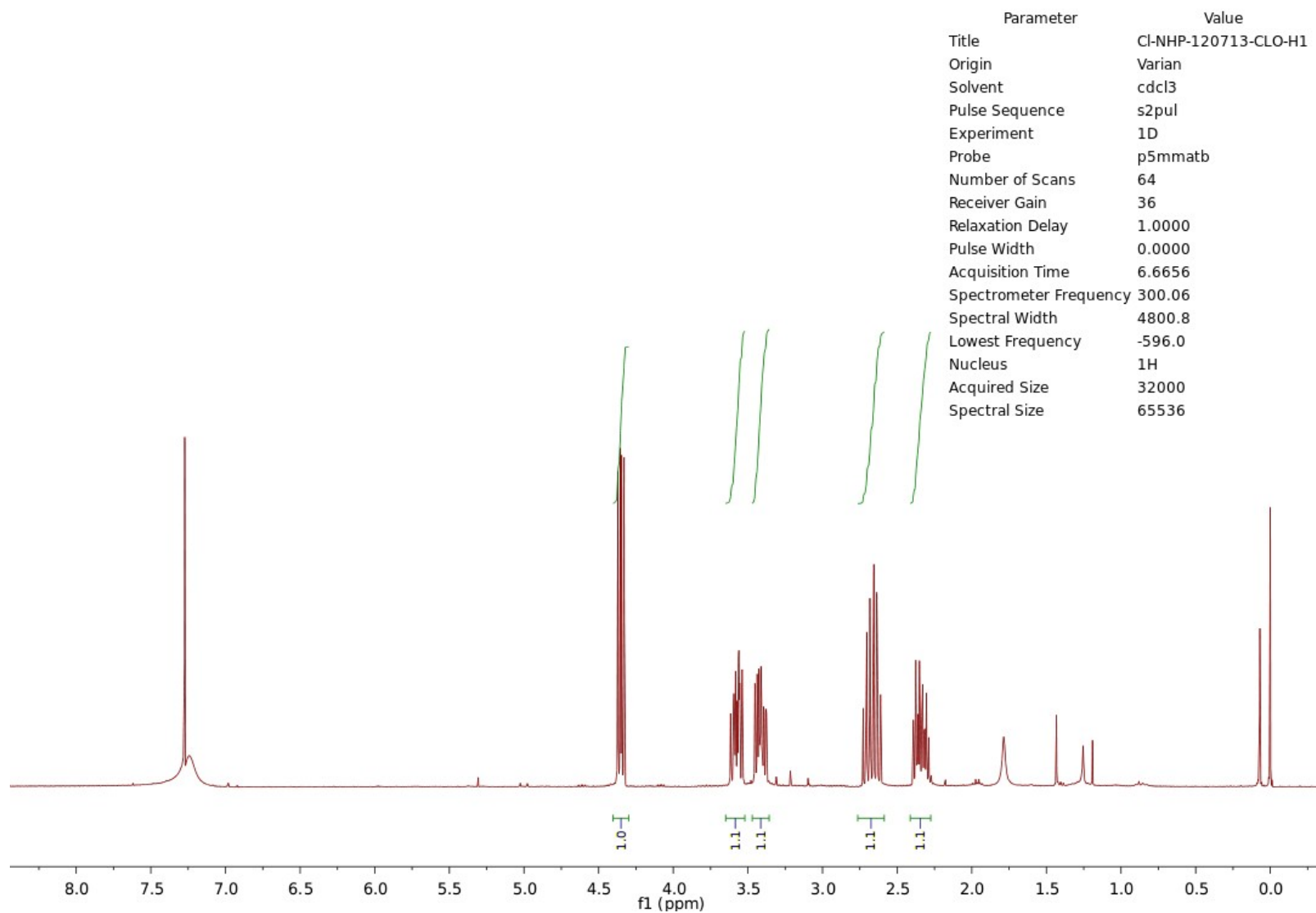
Anexo 4. Espectro de RMN de ¹³C (clorofórmio-*d*, 75 MHz) para a 3-flúor-2-pirrolidinona (**1b**), com expansões.



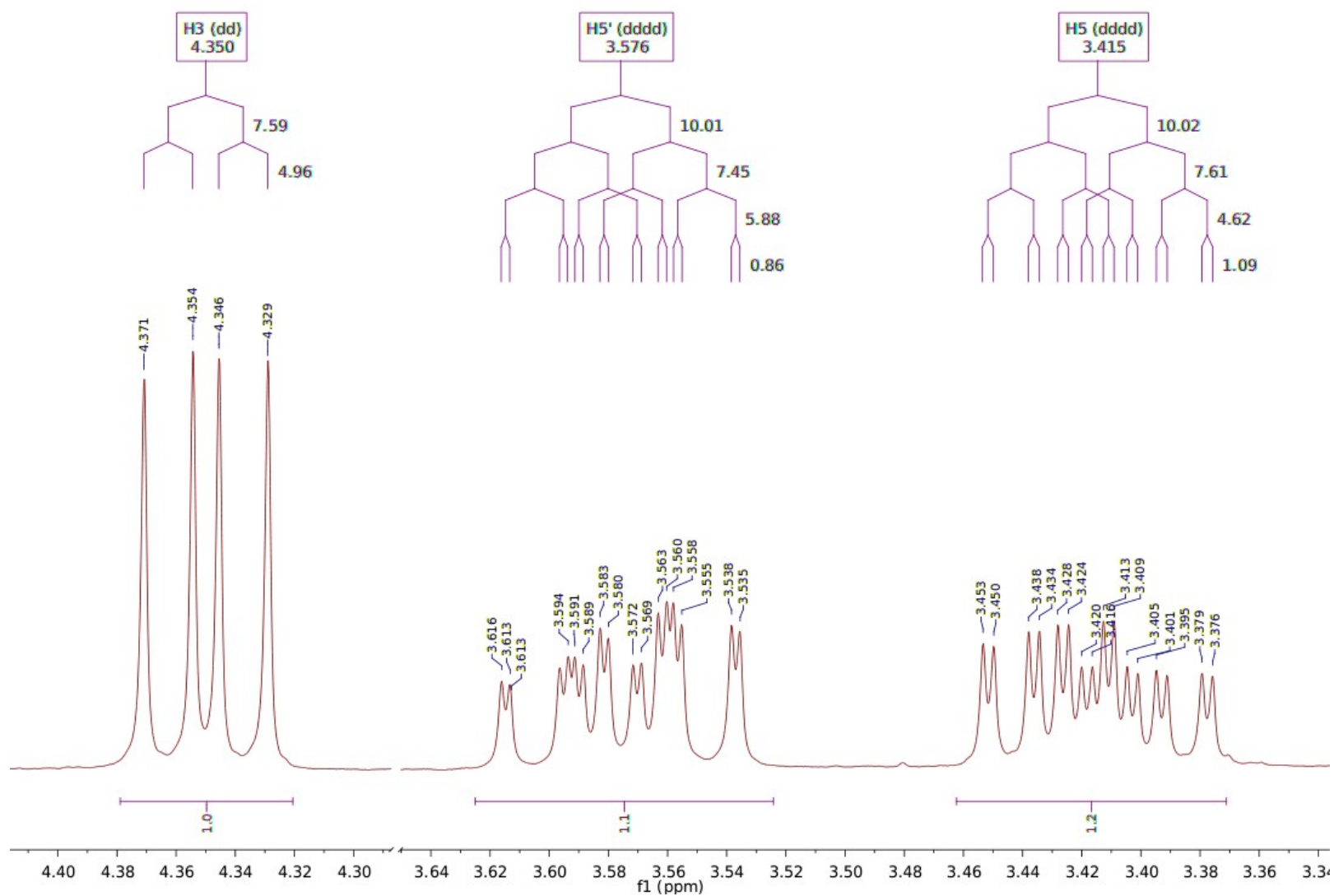
Anexo 5. Mapa de contornos gHSQC (clorofórmio-*d*, 300 MHz) para a 3-flúor-2-pirrolidinona (**1b**).



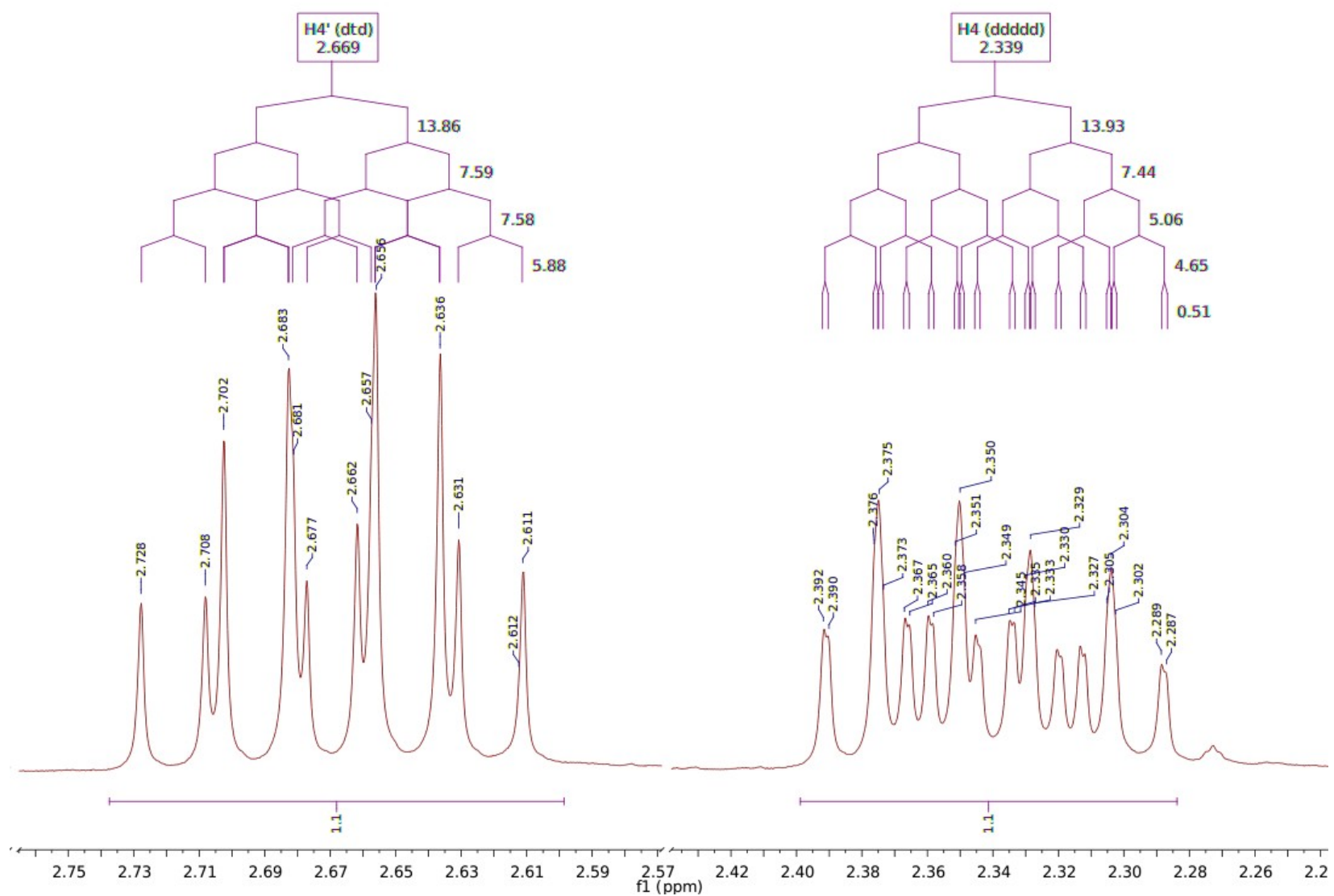
Anexo 6. Expansões dos espectros de RMN de ¹H (300 MHz) para a 3-flúor-2-pirrolidinona (**1b**) em clorofórmio-*d* (1), acetona-*d*6 (2), metanol-*d*4 (3) e acetonitrila-*d*3 (4).



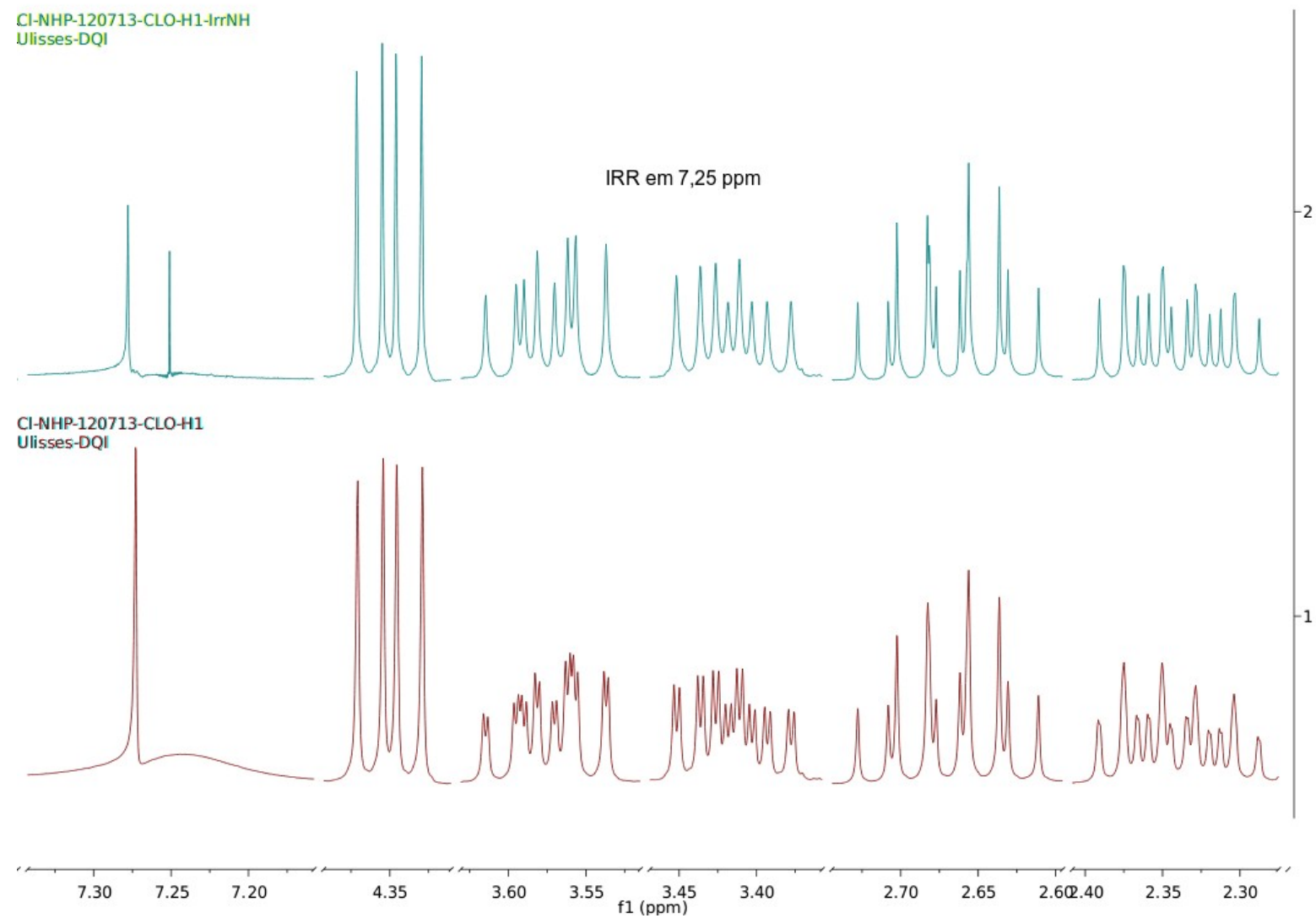
Anexo 7. Espectro de RMN de ¹H (clorofórmio-*d*, 300 MHz) para a 3-cloro-2-pirrolidinona (**1c**).



Anexo 8. Expansões do espectro de RMN de ^1H (clorofórmio-*d*, 300 MHz) para a 3-cloro-2-pirrolidinona (**1c**).

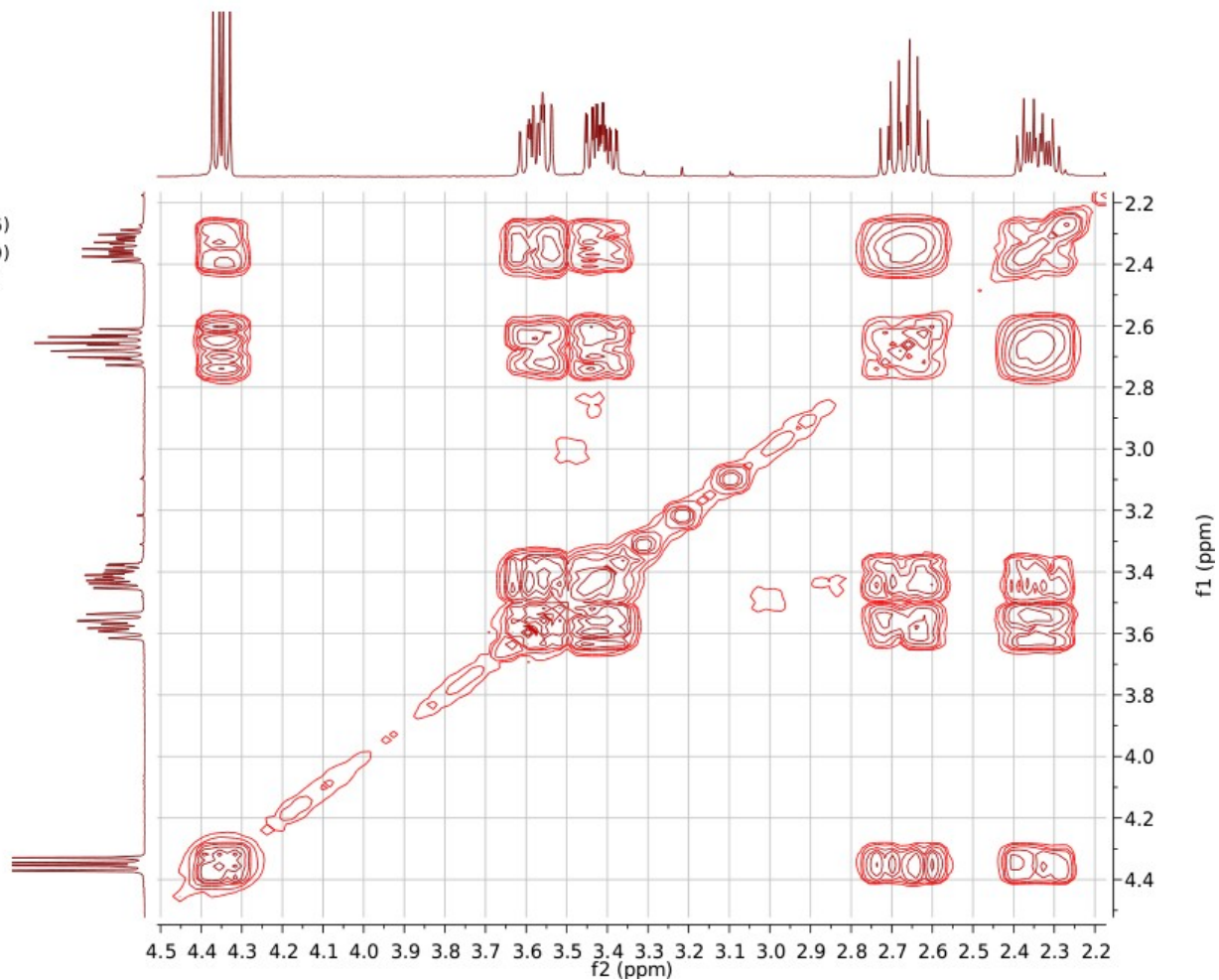


Anexo 9. Expansões do espectro de RMN de ^1H (clorofórmio- d , 300 MHz) para a 3-cloro-2-pirrolidinona (1c).



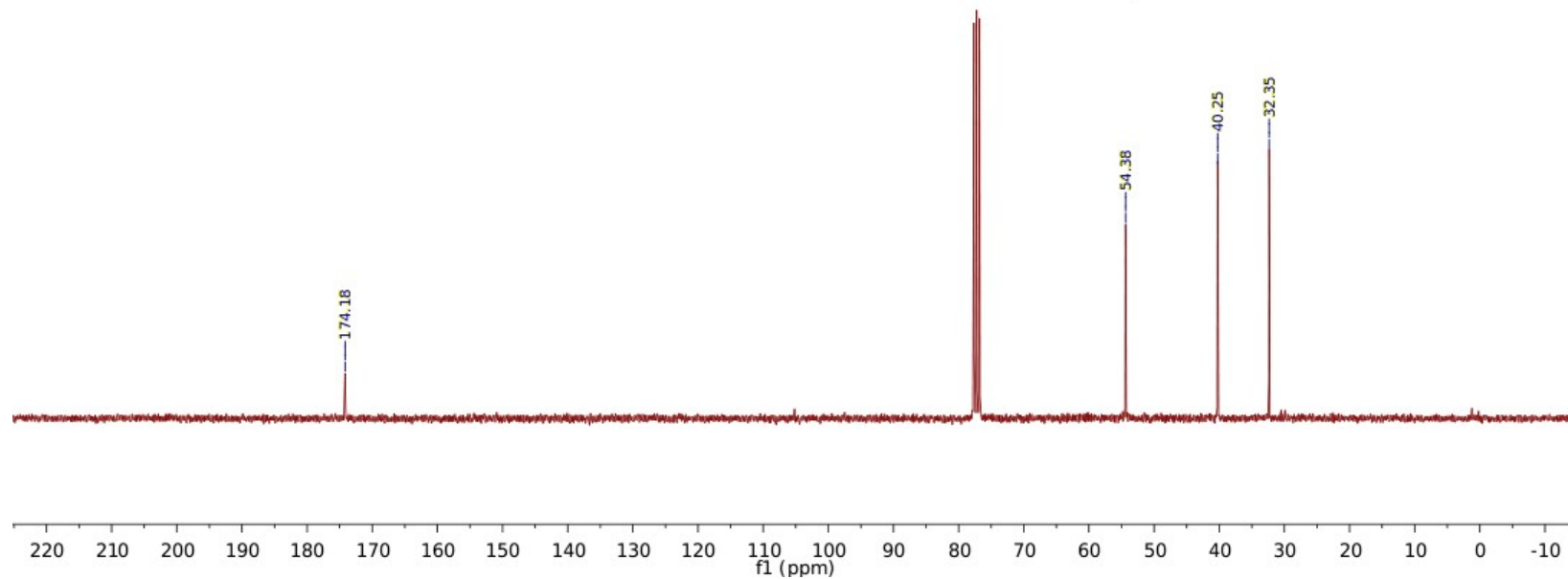
Anexo 10. Efeito da irradiação em 7,25 ppm (NH) sobre o espectro de RMN de ^1H (clorofórmio-d, 300 MHz) para a 3-cloro-2-pirrolidinona (**1c**).

Parameter	Value (f2, f1)
Title	Cl-NHP-120713-CLO-gCOSY-45
Origin	Varian
Solvent	cdcl3
Pulse Sequence	gCOSY
Experiment	COSY
Probe	p5mmatb
Number of Scans	4
Receiver Gain	36
Relaxation Delay	1.3008
Pulse Width	4.4000
Acquisition Time	0.1710
Spectrometer Frequency	(300.06, 300.06)
Spectral Width	(2994.9, 2994.9)
Lowest Frequency	(-372.0, -371.4)
Nucleus	(1H, 1H)
Acquired Size	(512, 256)
Spectral Size	(512, 512)

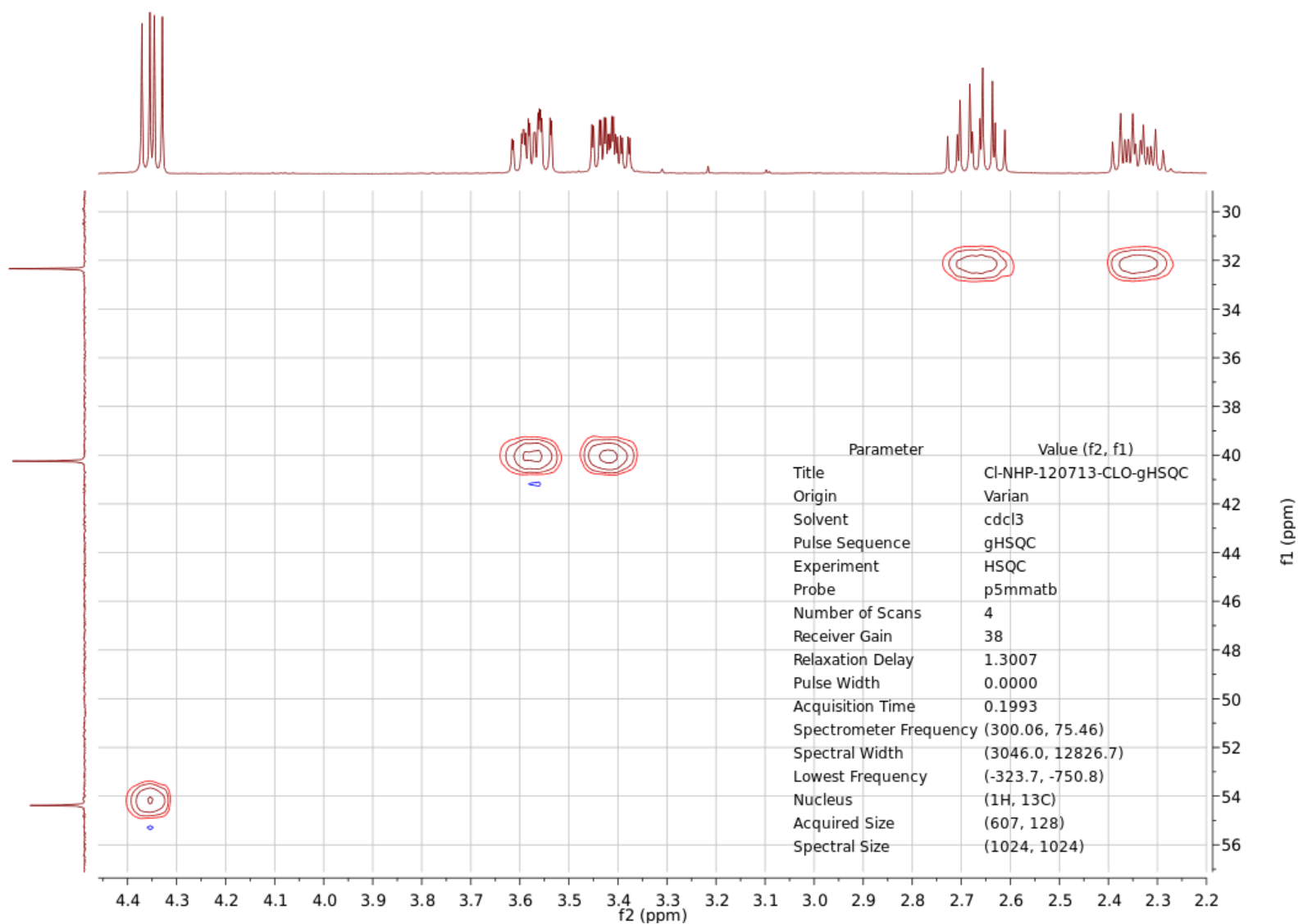


Anexo 11. Mapa de contornos COSY (clorofórmio-*d*, 300 MHz) para a 3-cloro-2-pirrolidinona (**1c**).

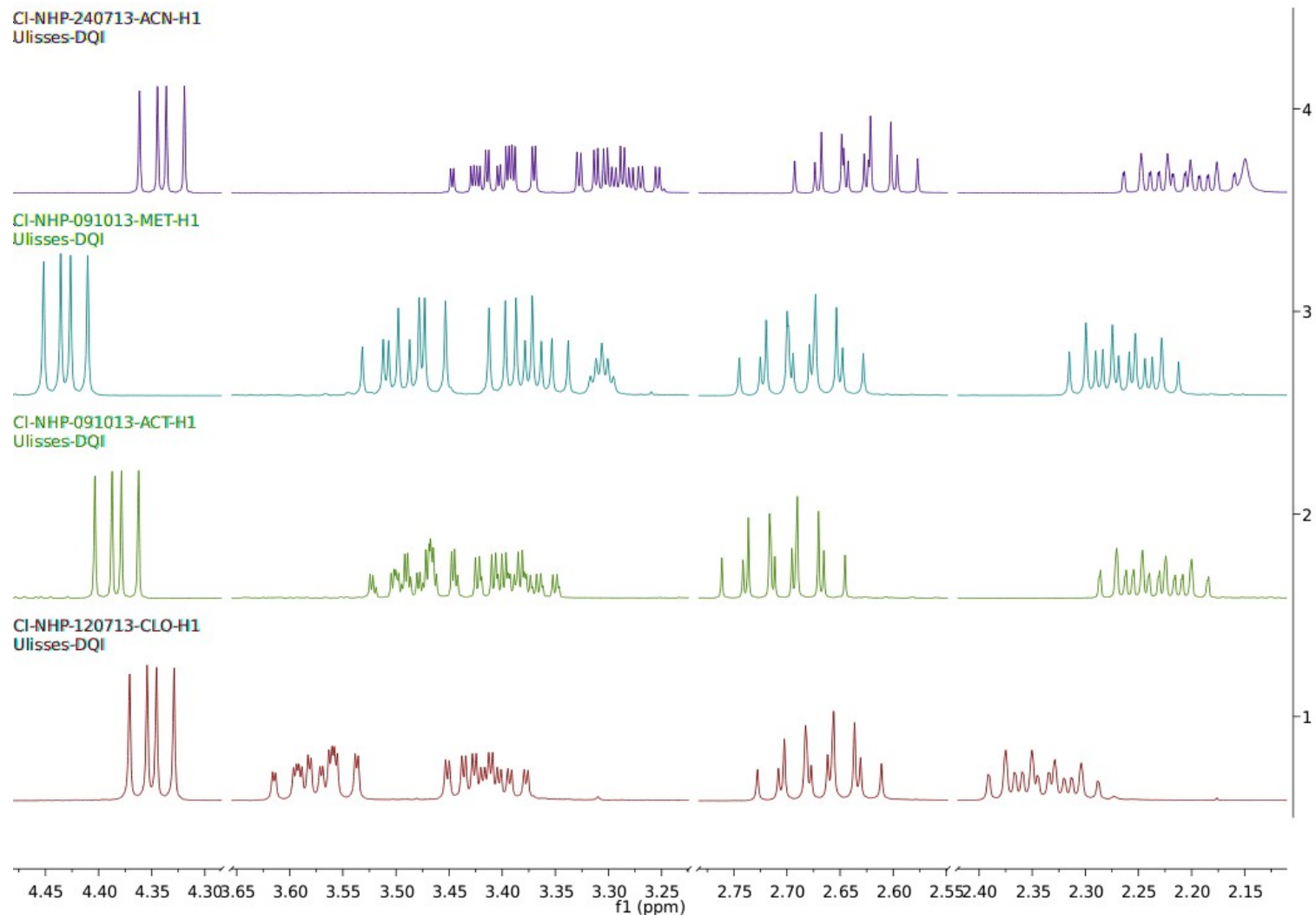
Parameter	Value
Title	Cl-NHP-120713-CLO-C13
Origin	Varian
Solvent	cdcl3
Pulse Sequence	s2pul
Experiment	1D
Probe	p5mmatb
Number of Scans	3072
Receiver Gain	36
Relaxation Delay	1.0000
Pulse Width	0.0000
Acquisition Time	1.3005
Spectrometer Frequency	75.46
Spectral Width	18115.9
Lowest Frequency	-1120.8
Nucleus	13C
Acquired Size	23560
Spectral Size	65536



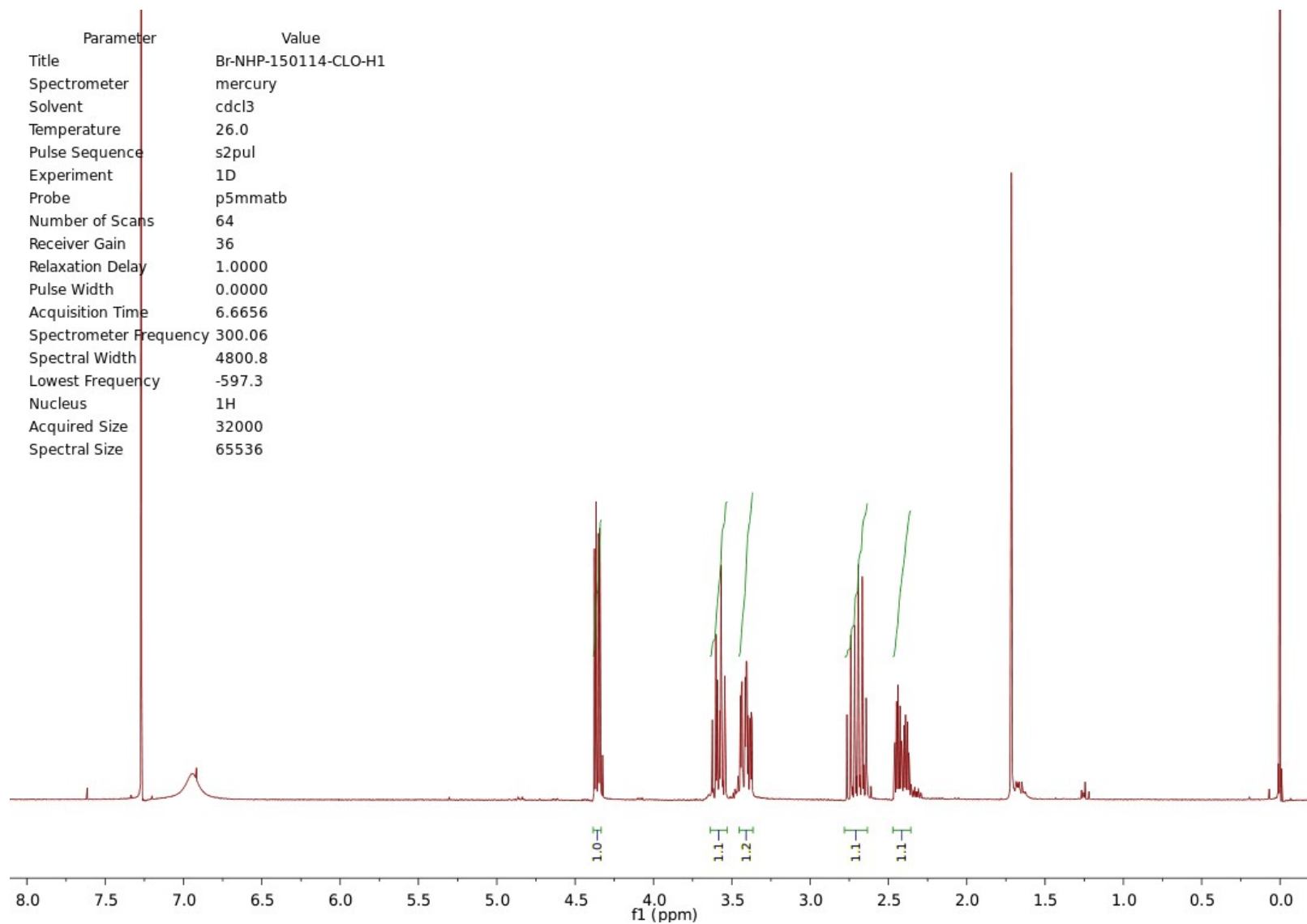
Anexo 12. Espectro de RMN de ¹³C (clorofórmio-*d*, 75 MHz) para a 3-cloro-2-pirrolidinona (**1c**).



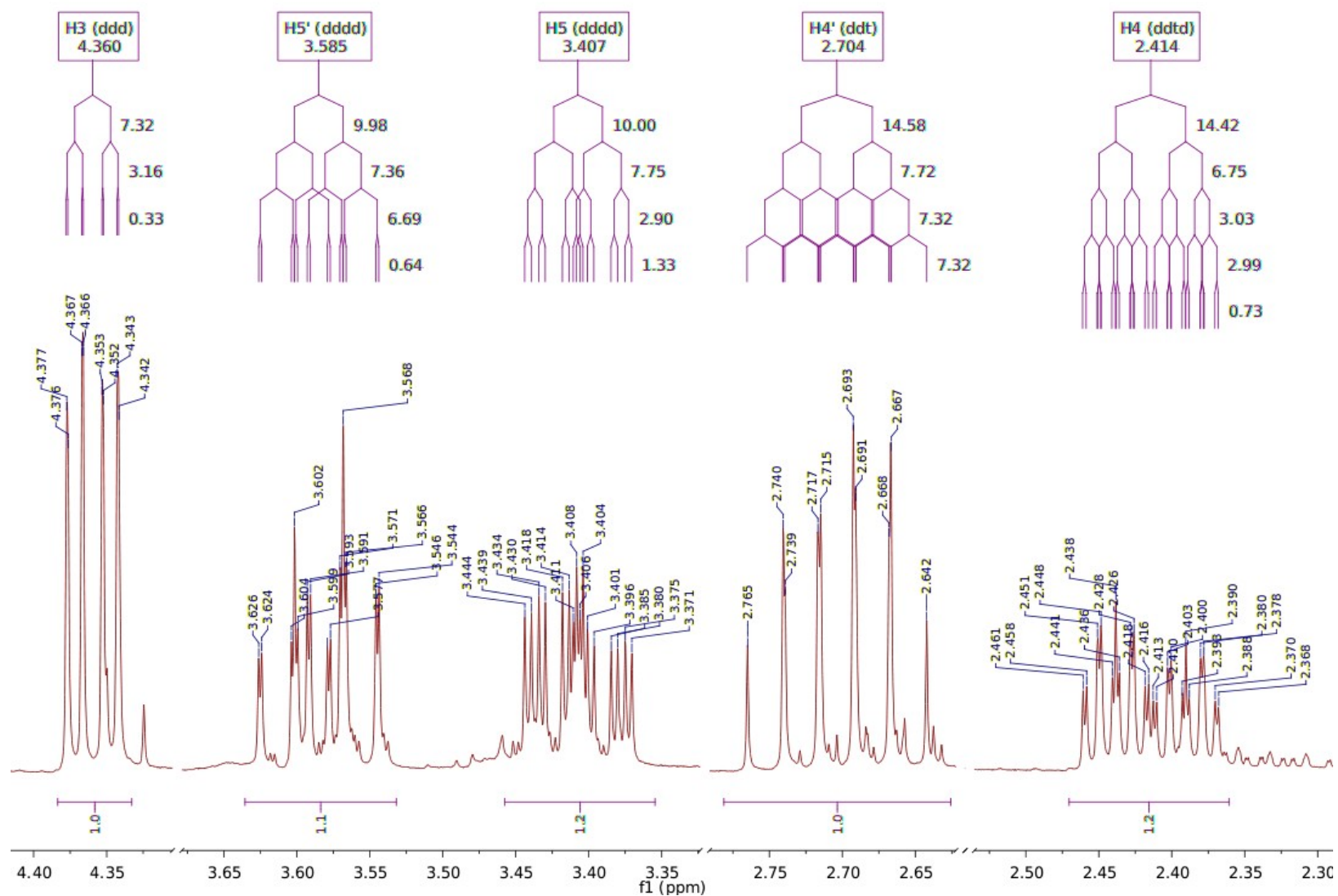
Anexo 13. Mapa de contornos gHSQC (clorofórmio-*d*, 300 MHz) para a 3-cloro-2-pirrolidinona (**1c**).



Anexo 14. Expansões dos espectros de RMN de ^1H (300 MHz) para a 3-cloro-2-pirrolidinona (**1c**) em clorofórmio- d (1), acetona- d_6 (2), metanol- d_4 (3) e acetonitrila- d_3 (4).

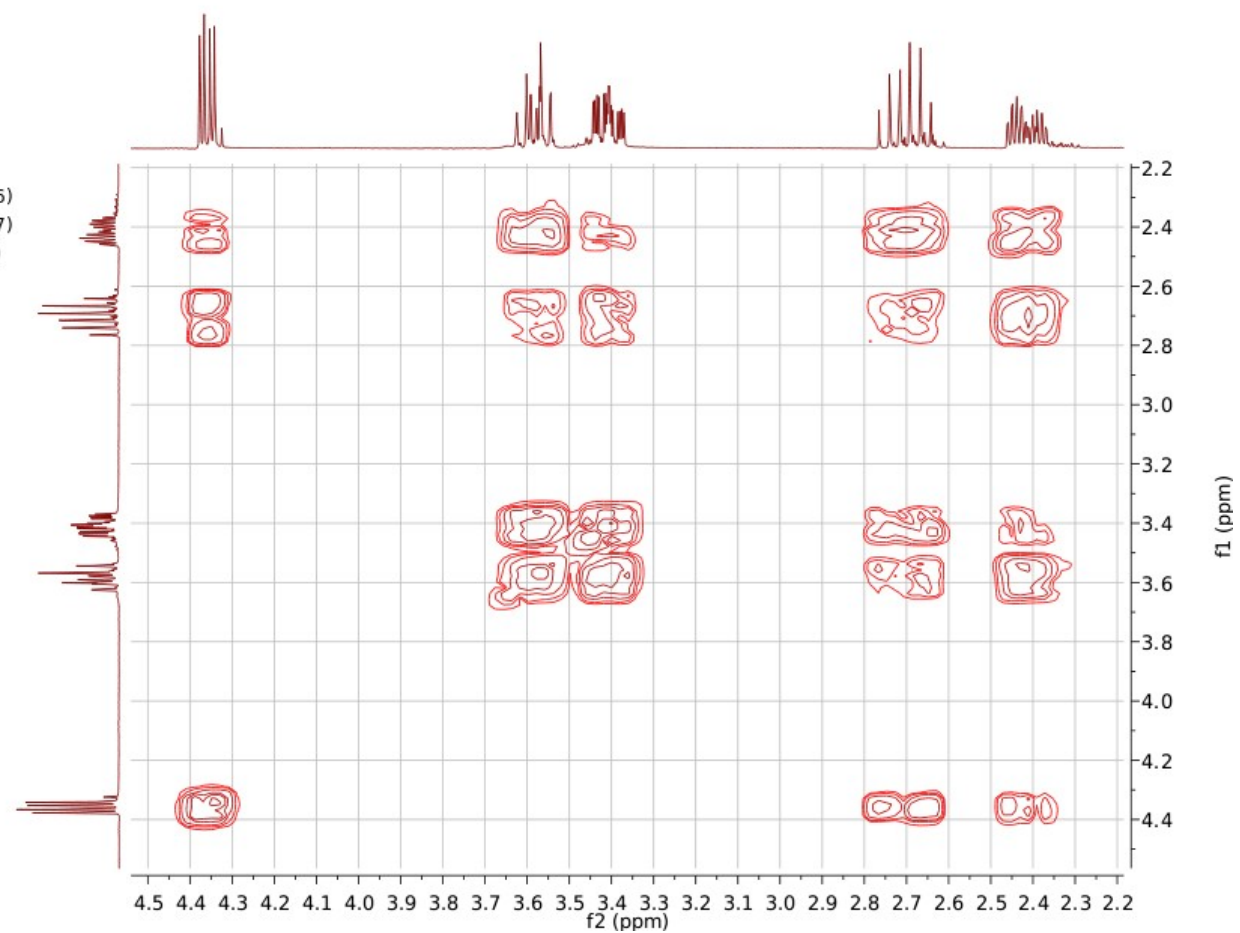


Anexo 15. Espectro de RMN de ¹H (clorofórmio-*d*, 300 MHz) para a 3-bromo-2-pirrolidinona (**1d**).



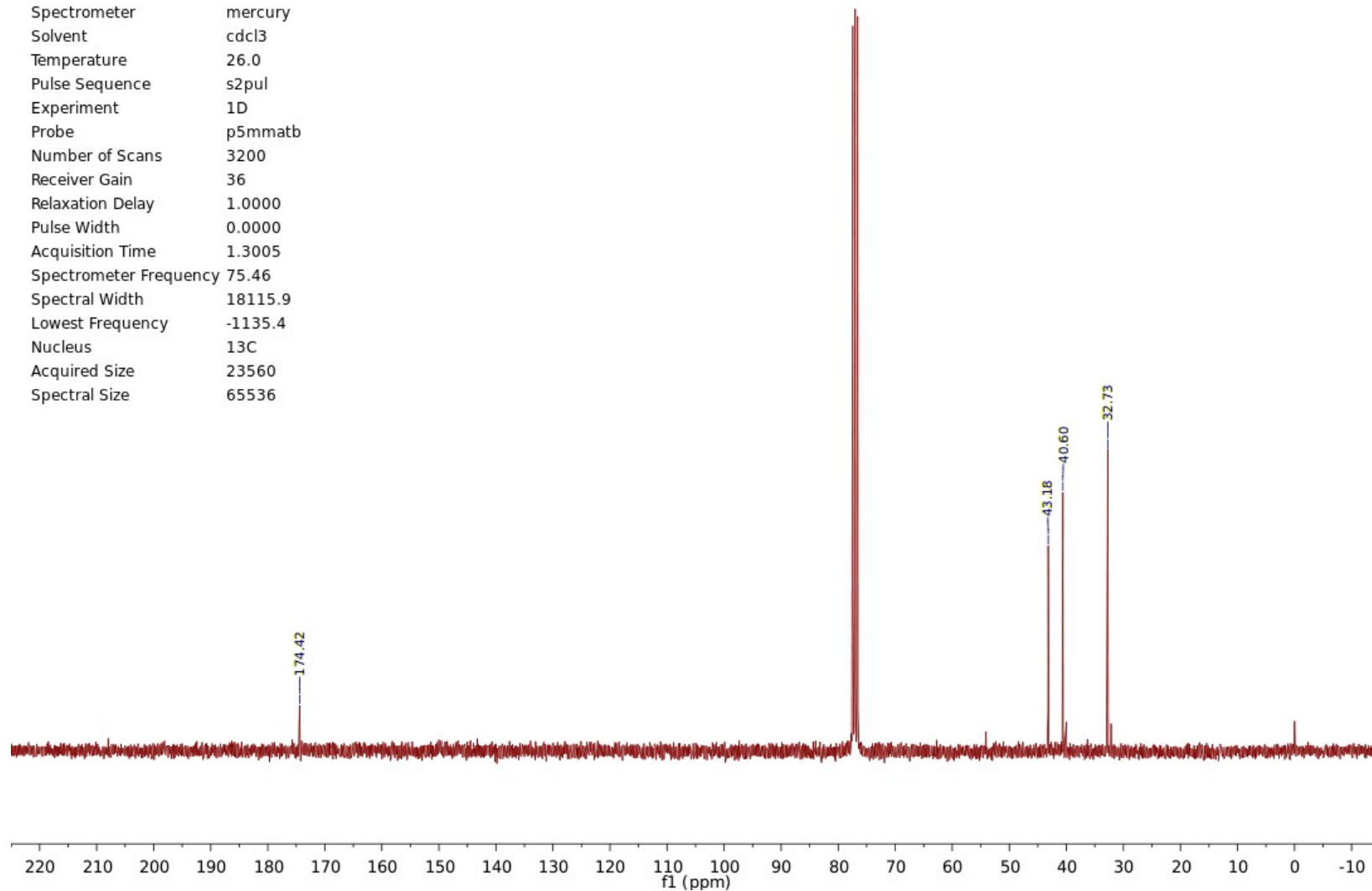
Anexo 16. Expansões do espectro de RMN de ^1H (clorofórmio- d , 300 MHz) para a 3-bromo-2-pirrolidinona (**1d**).

Parameter	Value (f2, f1)
Title	Br-NHP-150114-CLO-gCOSY-45
Spectrometer	mercury
Solvent	cdcl3
Temperature	26.0
Pulse Sequence	gCOSY
Experiment	COSY
Probe	p5mmatb
Number of Scans	4
Receiver Gain	36
Relaxation Delay	1.3008
Pulse Width	4.4000
Acquisition Time	0.1686
Spectrometer Frequency	(300.06, 300.06)
Spectral Width	(3037.7, 3037.7)
Lowest Frequency	(-374.2, -374.2)
Nucleus	(1H, 1H)
Acquired Size	(512, 256)
Spectral Size	(512, 512)

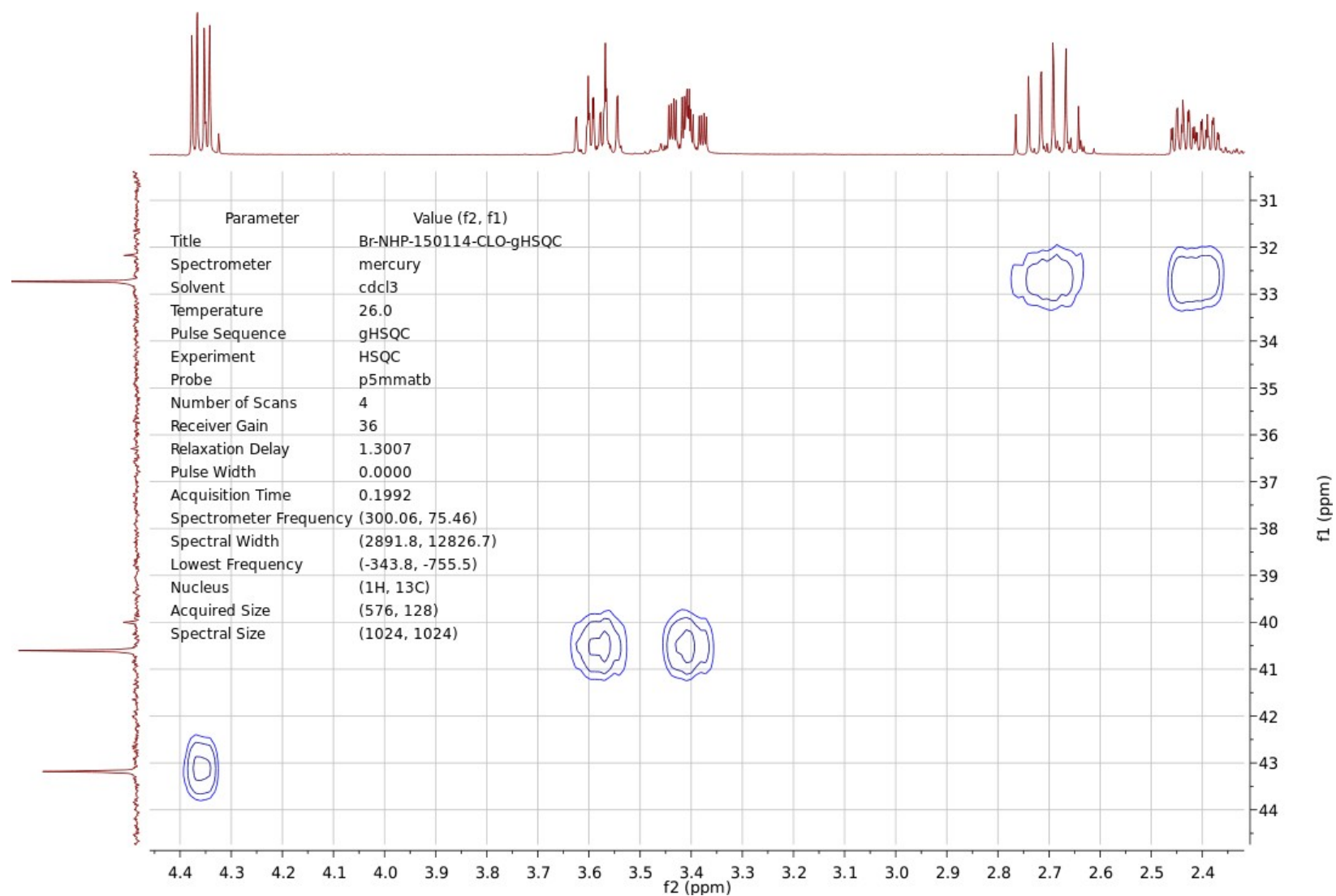


Anexo 17. Mapa de contornos COSY (clorofórmio-*d*, 300 MHz) para a 3-bromo-2-pirrolidinona (**1d**).

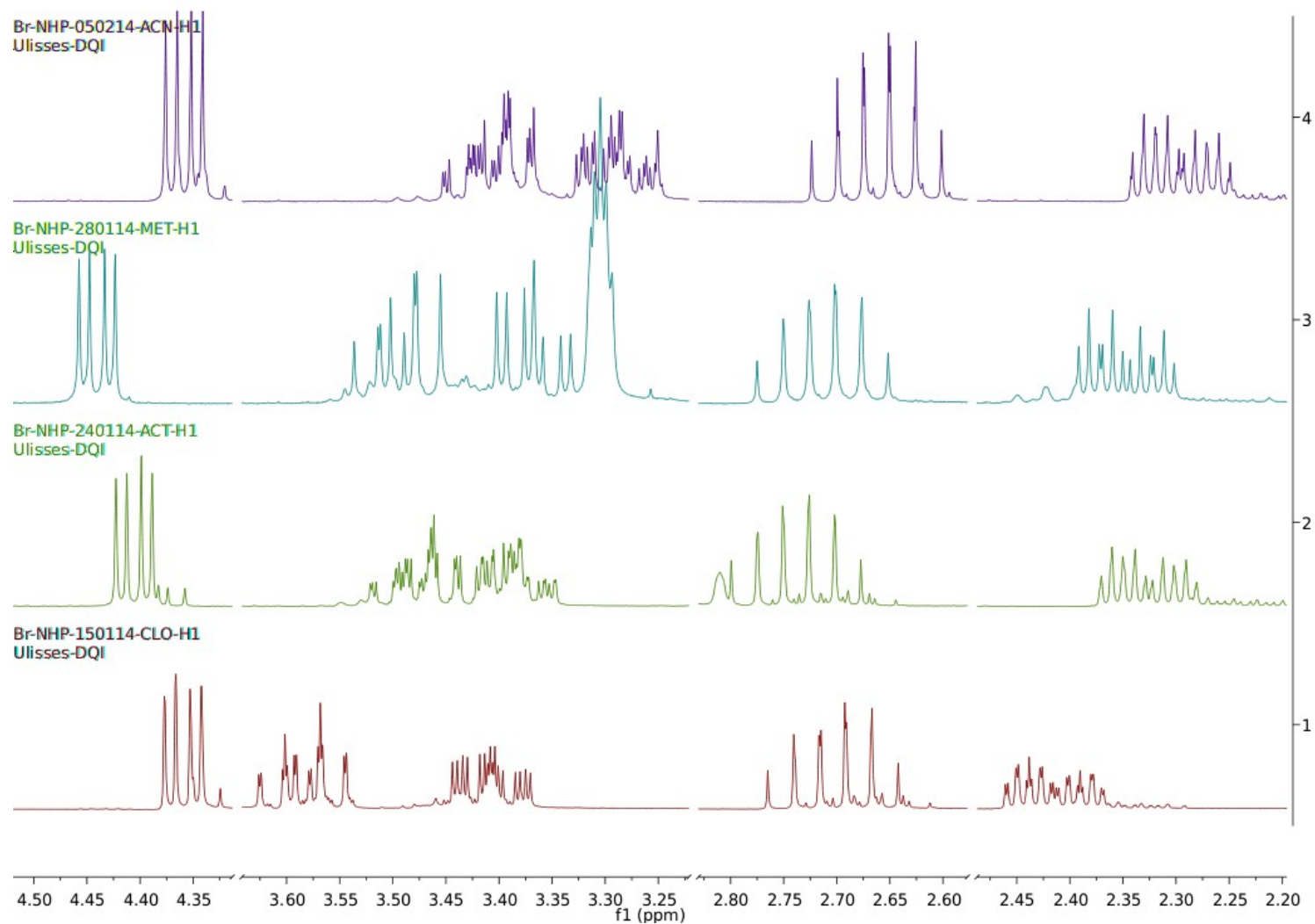
Parameter	Value
Title	Br-NHP-150114-CLO-C13
Spectrometer	mercury
Solvent	cdcl3
Temperature	26.0
Pulse Sequence	s2pul
Experiment	1D
Probe	p5mmatb
Number of Scans	3200
Receiver Gain	36
Relaxation Delay	1.0000
Pulse Width	0.0000
Acquisition Time	1.3005
Spectrometer Frequency	75.46
Spectral Width	18115.9
Lowest Frequency	-1135.4
Nucleus	13C
Acquired Size	23560
Spectral Size	65536



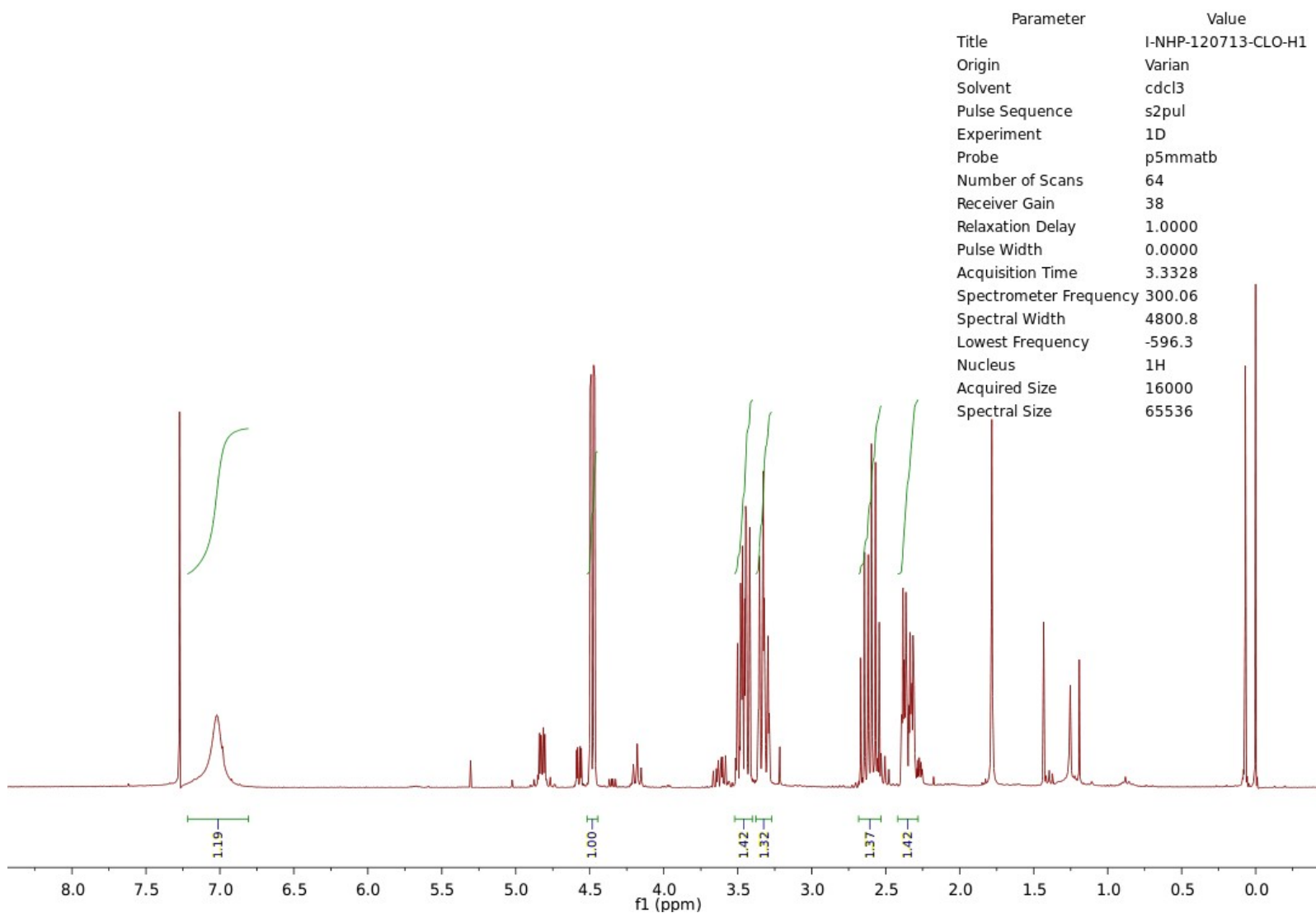
Anexo 18. Espectro de RMN de ¹³C (clorofórmio-*d*, 75 MHz) para a 3-bromo-2-pirrolidinona (**1d**).



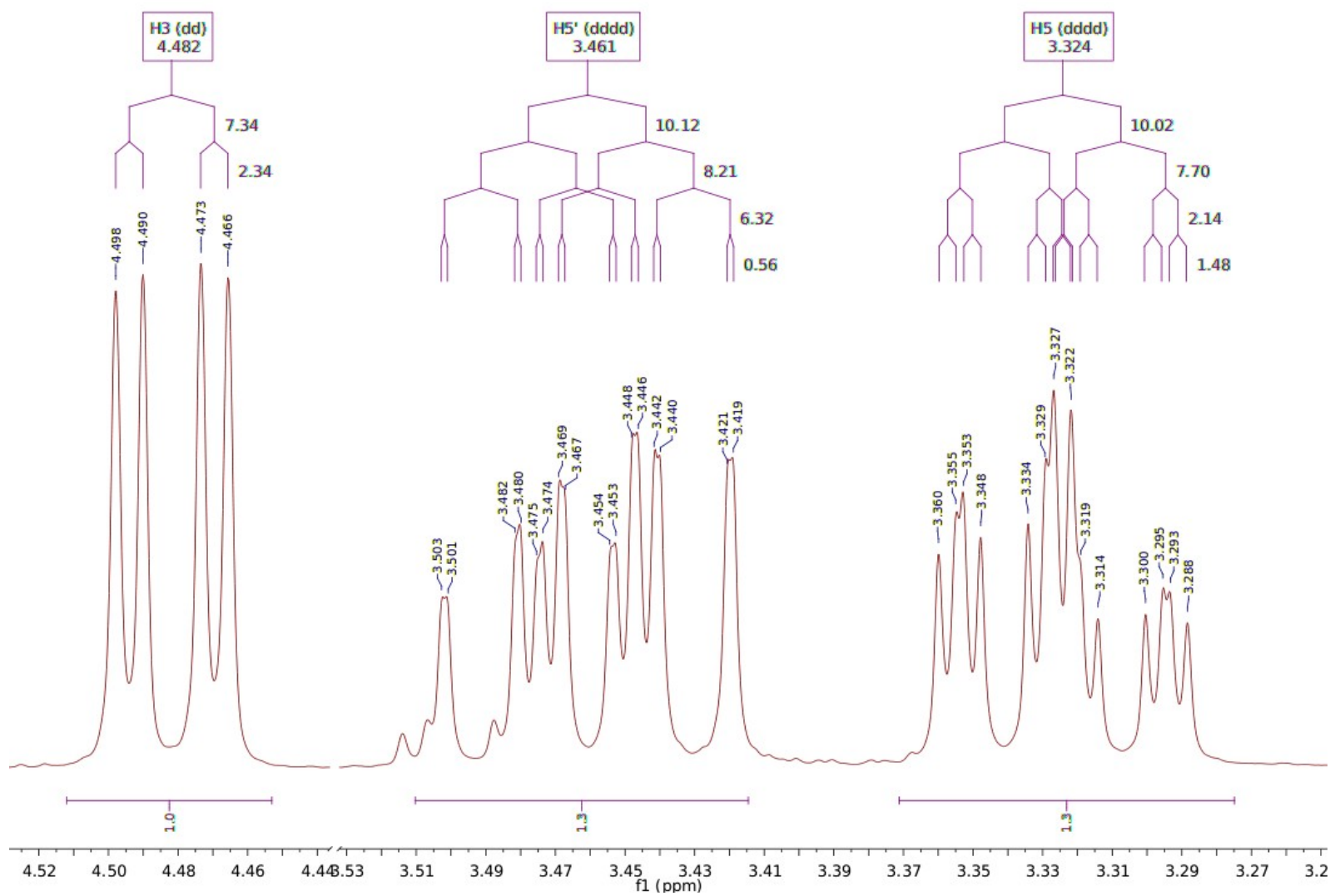
Anexo 19. Mapa de contornos gHSQC (clorofórmio-*d*, 300 MHz) para a 3-bromo-2-pirrolidinona (**1d**)..



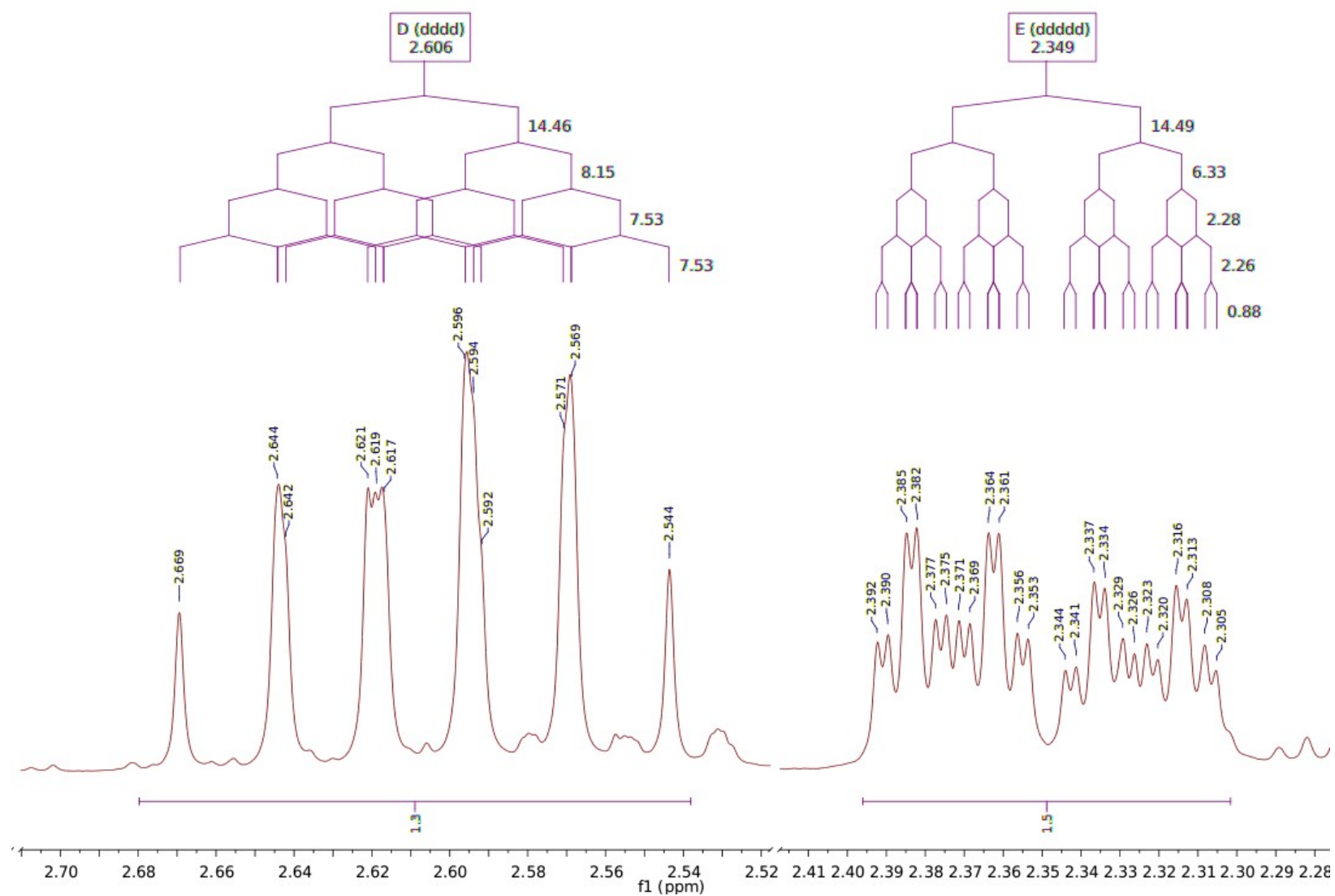
Anexo 20. Expansões dos espectros de RMN de ¹H (300 MHz) para a 3-bromo-2-pirrolidinona (**1d**) em clorofórmio-*d* (1), acetona-*d*₆ (2), metanol-*d*₄ (3) e acetonitrila-*d*₃ (4).



Anexo 21. Espectro de RMN de ¹H (clorofórmio-*d*, 300 MHz) para a 3-iodo-2-pirrolidinona (**1e**).

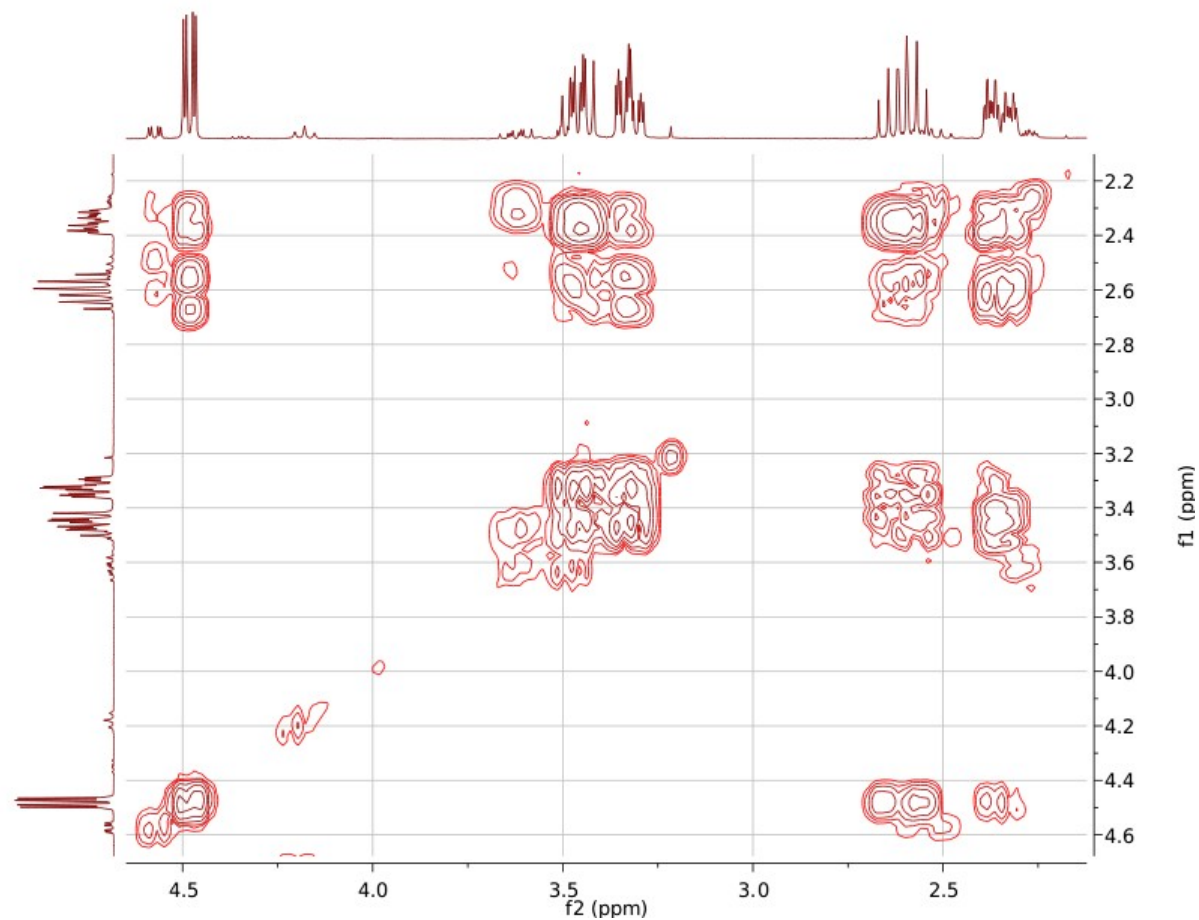


Anexo 22. Expansões do espectro de RMN de ^1H (clorofórmio- d , 300 MHz) para a 3-iodo-2-pirrolidinona (**1e**).

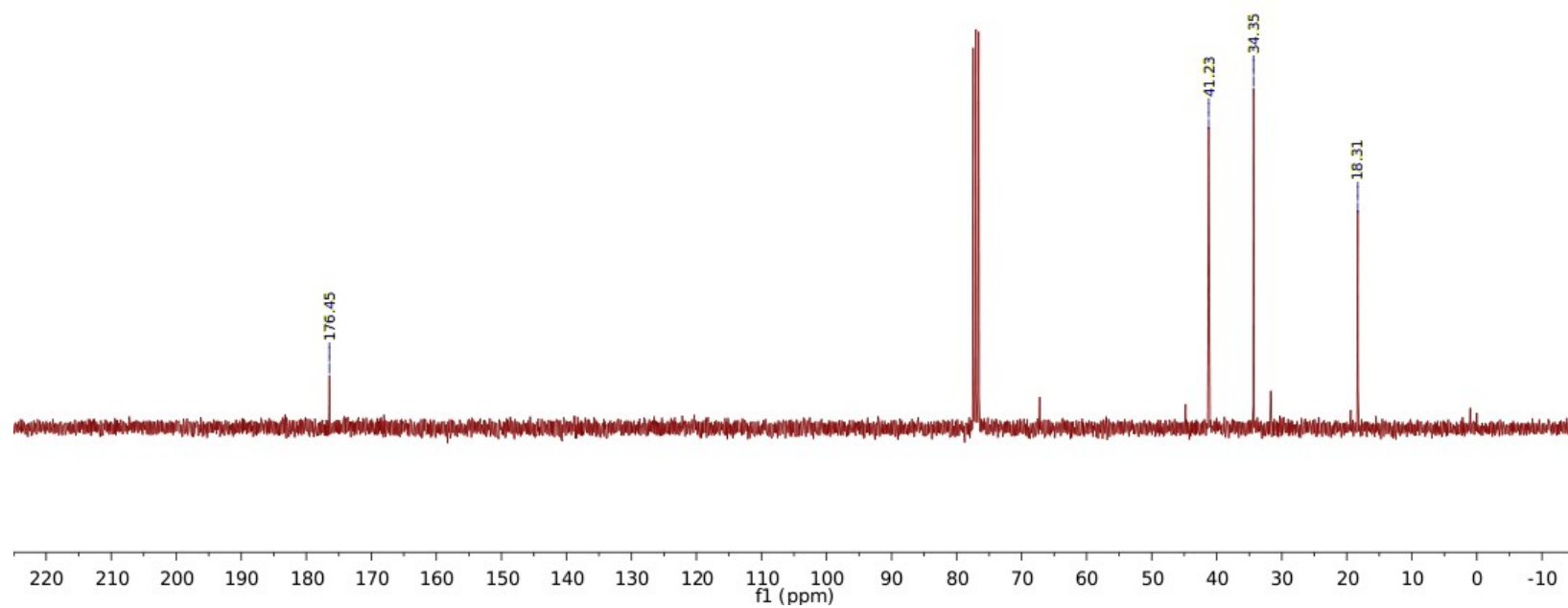


Anexo 23. Expansões do espectro de RMN de ^1H (clorofórmio- d , 300 MHz) para a 3-iodo-2-pirrolidinona (**1e**).

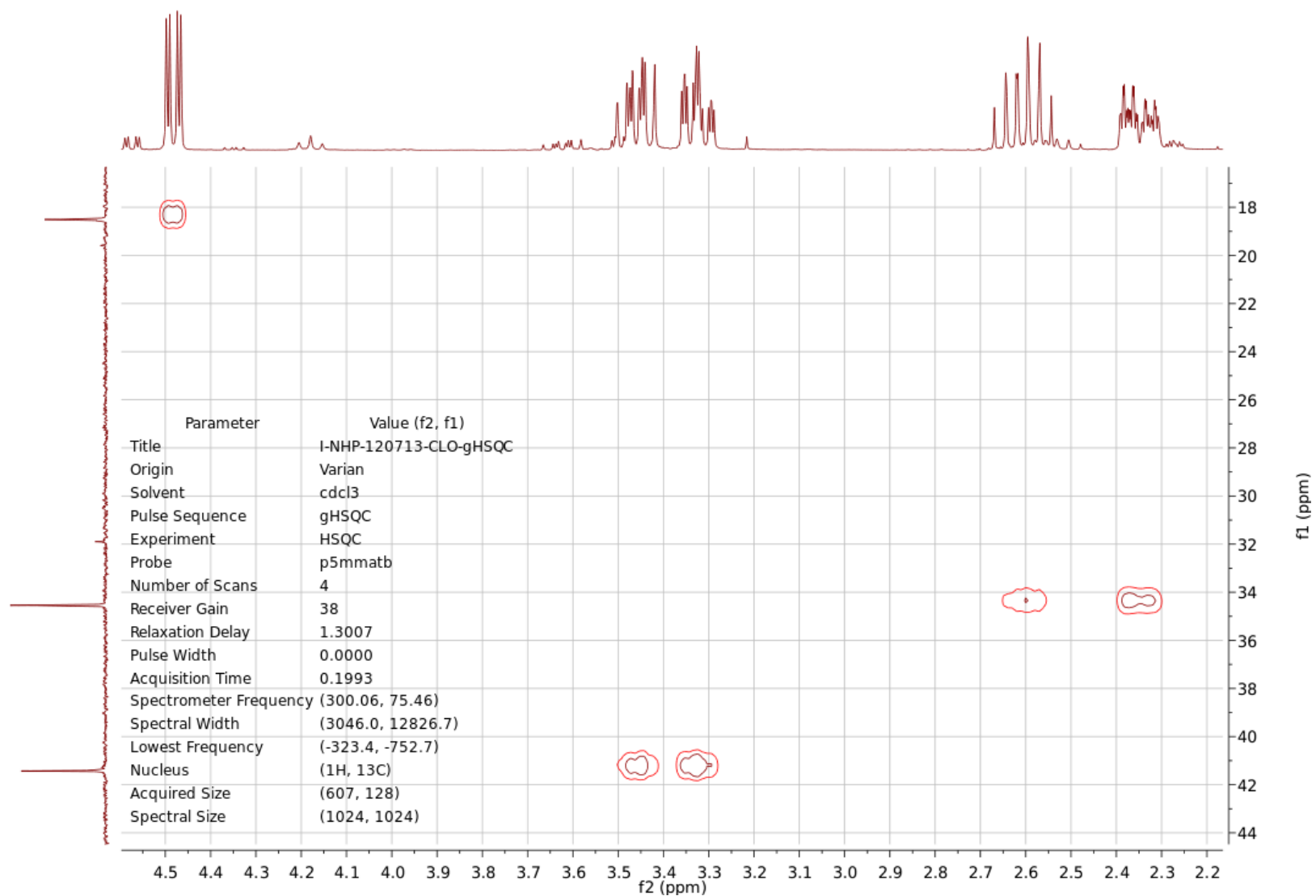
Parameter	Value (f2, f1)
Title	I-NHP-120713-CLO-gCOSY45
Origin	Varian
Solvent	cdcl3
Pulse Sequence	gCOSY
Experiment	COSY
Probe	p5mmatb
Number of Scans	4
Receiver Gain	36
Relaxation Delay	1.3008
Pulse Width	4.4000
Acquisition Time	0.1710
Spectrometer Frequency	(300.06, 300.06)
Spectral Width	(2994.9, 2994.9)
Lowest Frequency	(-372.6, -372.3)
Nucleus	(1H, 1H)
Acquired Size	(512, 256)
Spectral Size	(512, 512)



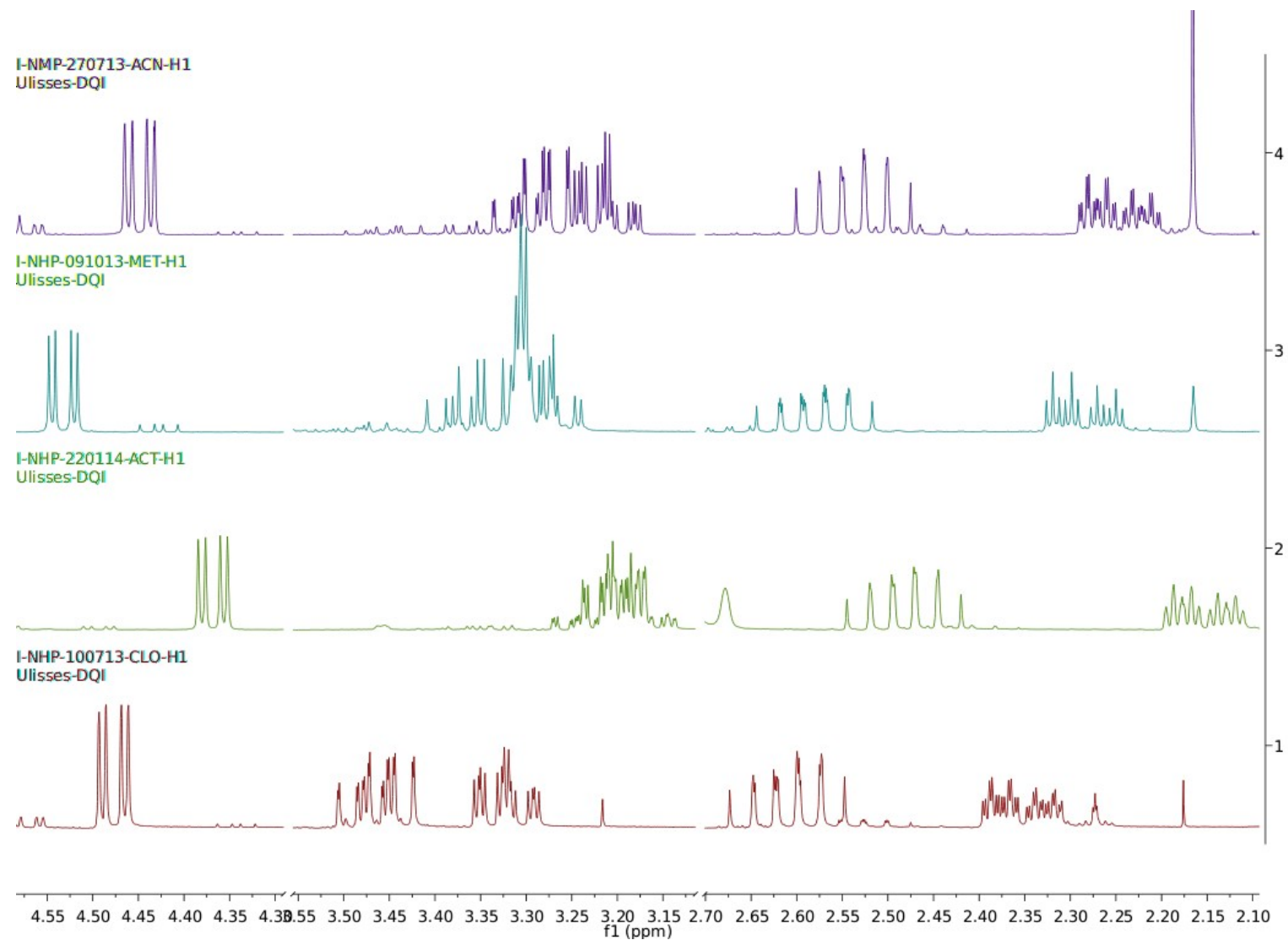
Anexo 24. Mapa de contornos COSY (clorofórmio-*d*, 300 MHz) para a 3-iodo-2-pirrolidinona (**1e**).



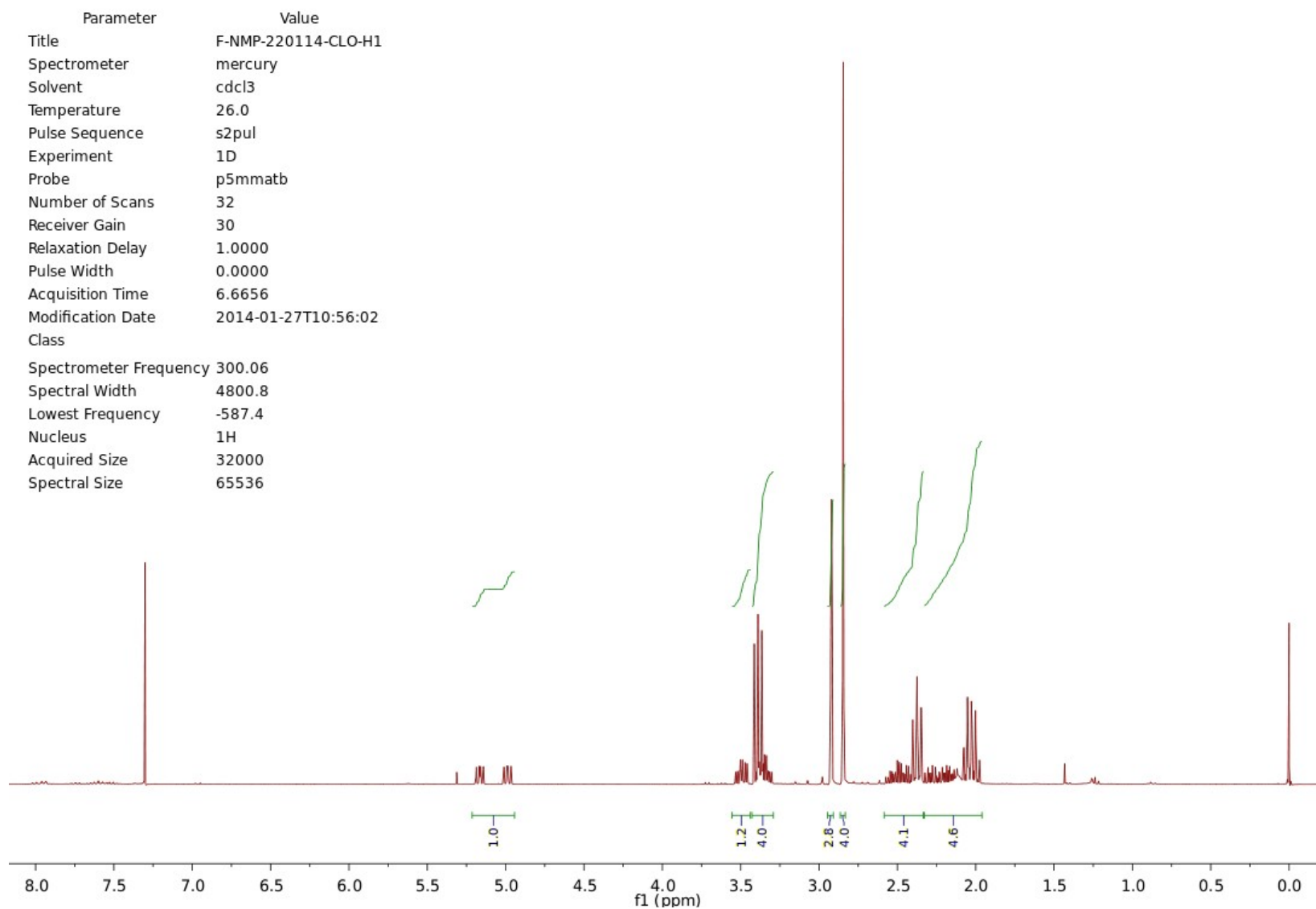
Anexo 25. Espectro de RMN de ^{13}C (clorofórmio-*d*, 75 MHz) para a 3-iodo-2-pirrolidinona (**1e**).



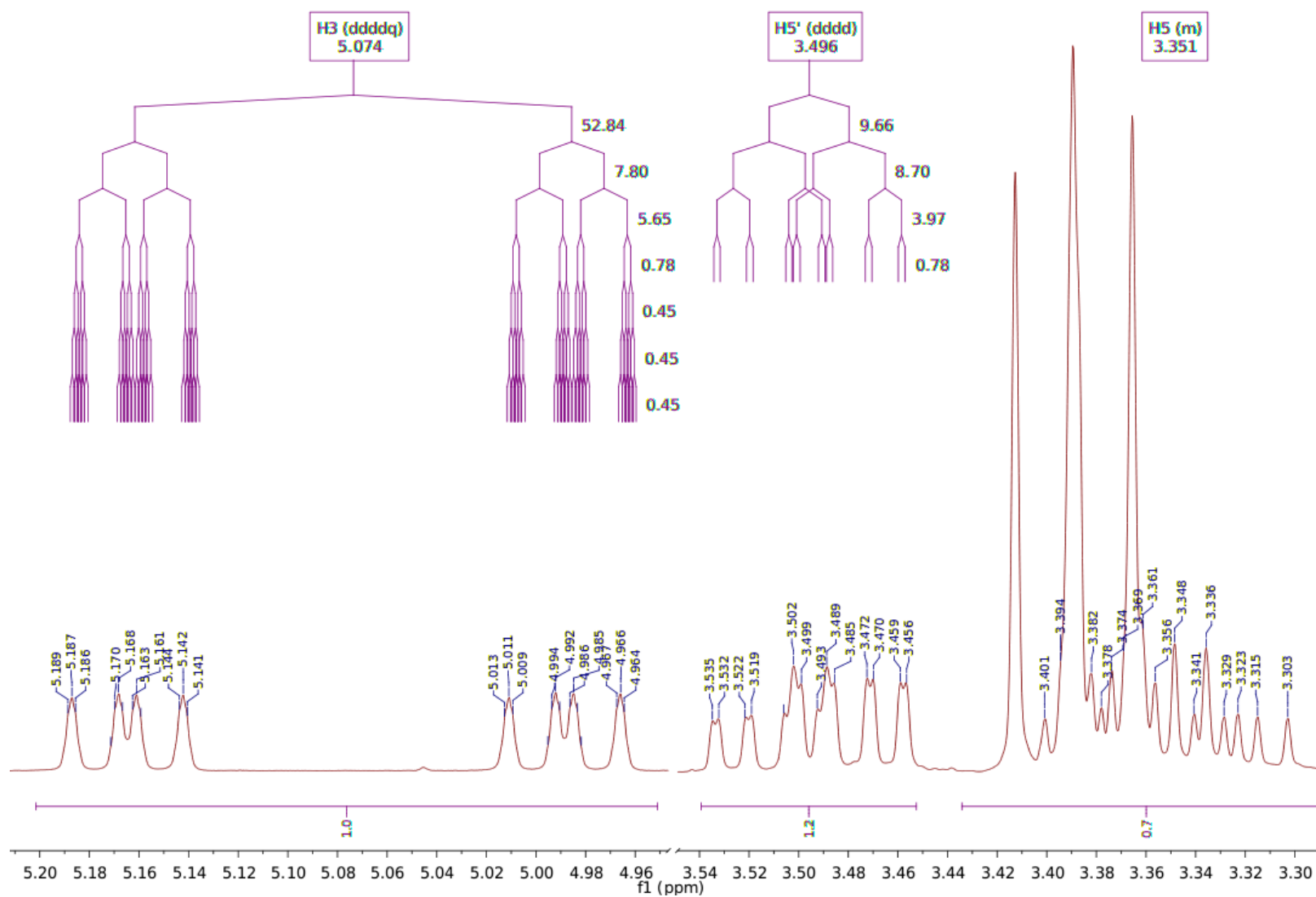
Anexo 26. Mapa de contornos gHSQC (clorofórmio-*d*, 300 MHz) para a 3-iodo-2-pirrolidinona (**1e**).



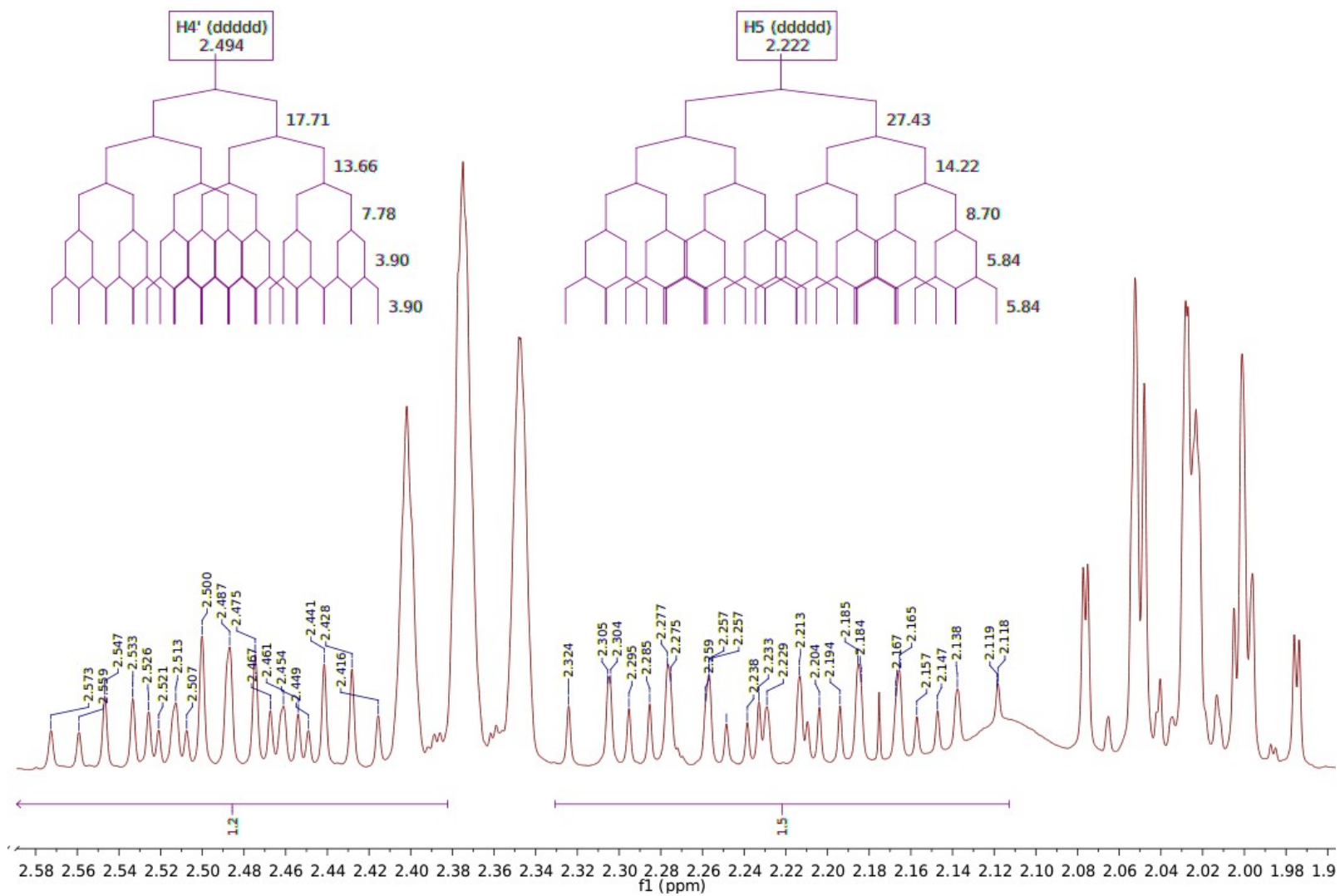
Anexo 27. Expansões dos espectros de RMN de ^1H (300 MHz) para a 3-iodo-2-pirrolidinona (**1e**) em clorofórmio-*d* (1), acetona-*d*6 (2), metanol-*d*4 (3) e acetonitrila-*d*3 (4).



Anexo 28. Espectro de RMN de ¹H (clorofórmio-*d*, 300 MHz) para a 3-flúor-*N*-metil-2-pirrolidinona (**2b**).

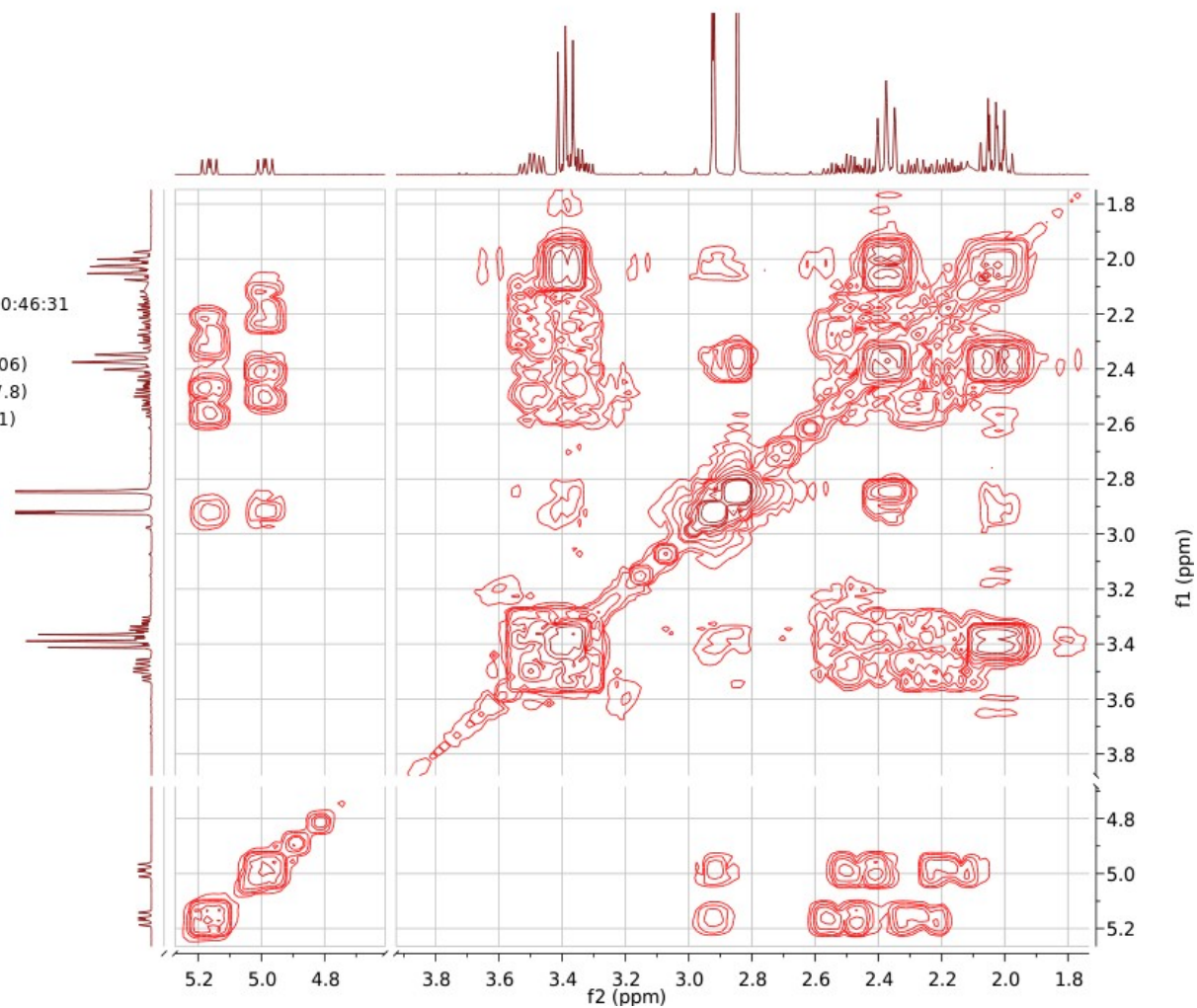


Anexo 29. Expansões de espectro de RMN de ^1H (clorofórmio- d , 300 MHz) para a 3-flúor- N -metil-2-pirrolidinona (**2b**).



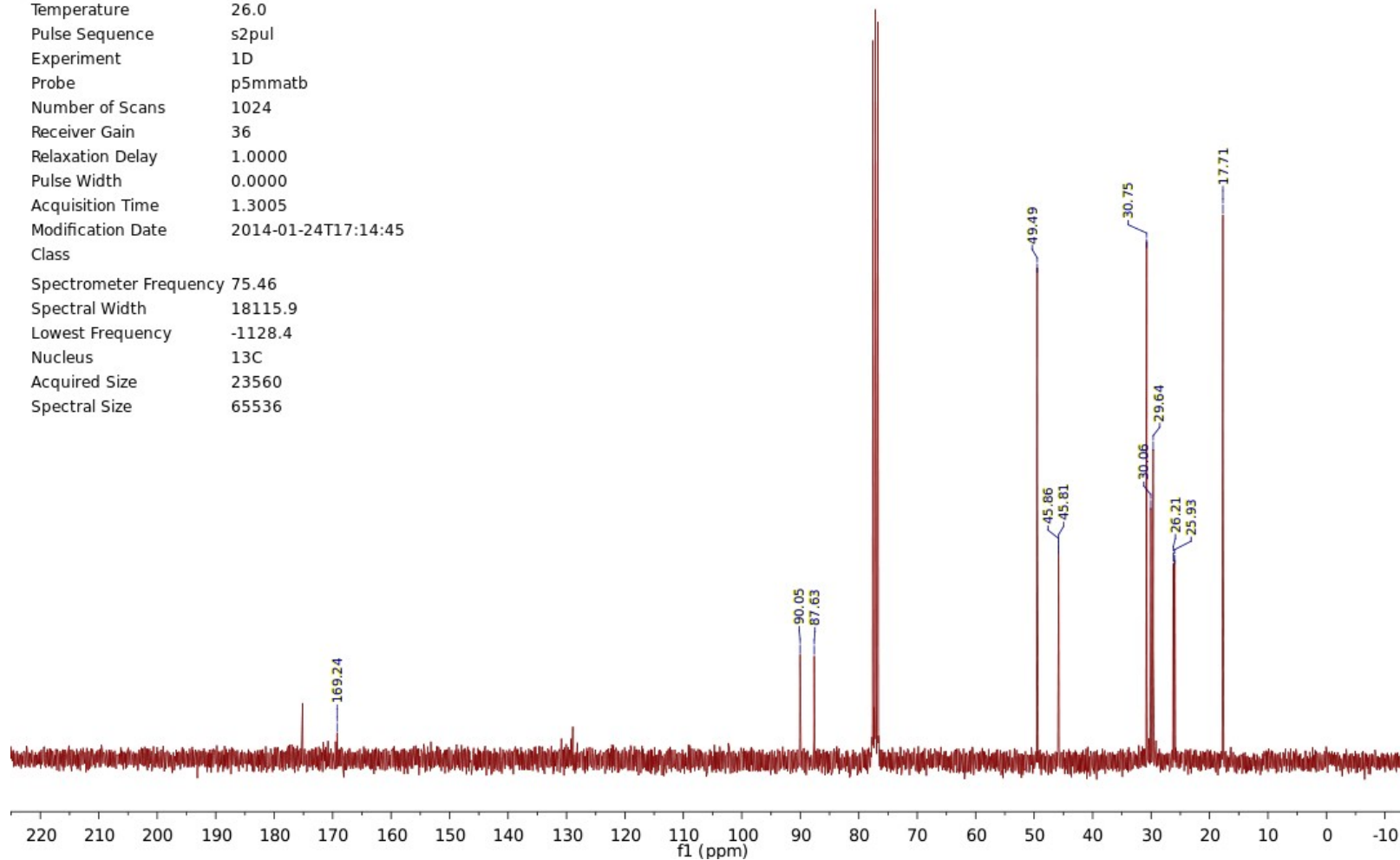
Anexo 30. Expansões de espectro de RMN de ^1H (clorofórmio-*d*, 300 MHz) para a 3-flúor-*N*-metil-2-pirrolidinona (**2b**).

Parameter	Value (f2, f1)
Title	F-NMP-220114-CLO-gCOSY-45
Spectrometer	mercury
Solvent	cdcl3
Temperature	26.0
Pulse Sequence	gCOSY
Experiment	COSY
Probe	p5mmatb
Number of Scans	2
Receiver Gain	30
Relaxation Delay	1.3008
Pulse Width	4.4000
Acquisition Time	0.1714
Modification Date	2014-01-27T10:46:31
Class	
Spectrometer Frequency	(300.06, 300.06)
Spectral Width	(2987.8, 2987.8)
Lowest Frequency	(-333.1, -333.1)
Nucleus	(1H, 1H)
Acquired Size	(512, 256)
Spectral Size	(512, 512)

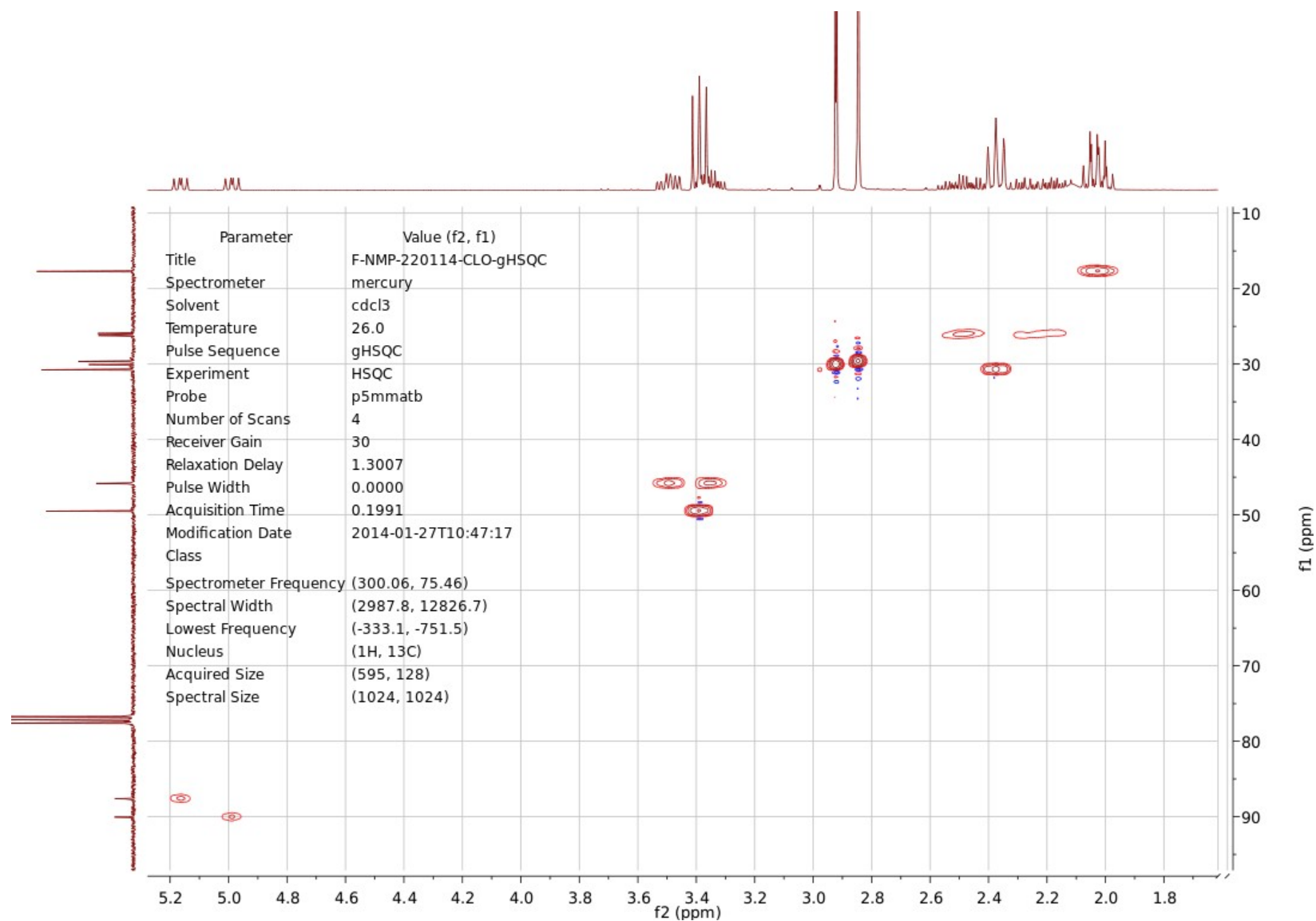


Anexo 31. Mapa de contornos COSY (clorofórmio-*d*, 300 MHz) para a 3-flúor-*N*-metil-2-pirrolidinona (**2b**).

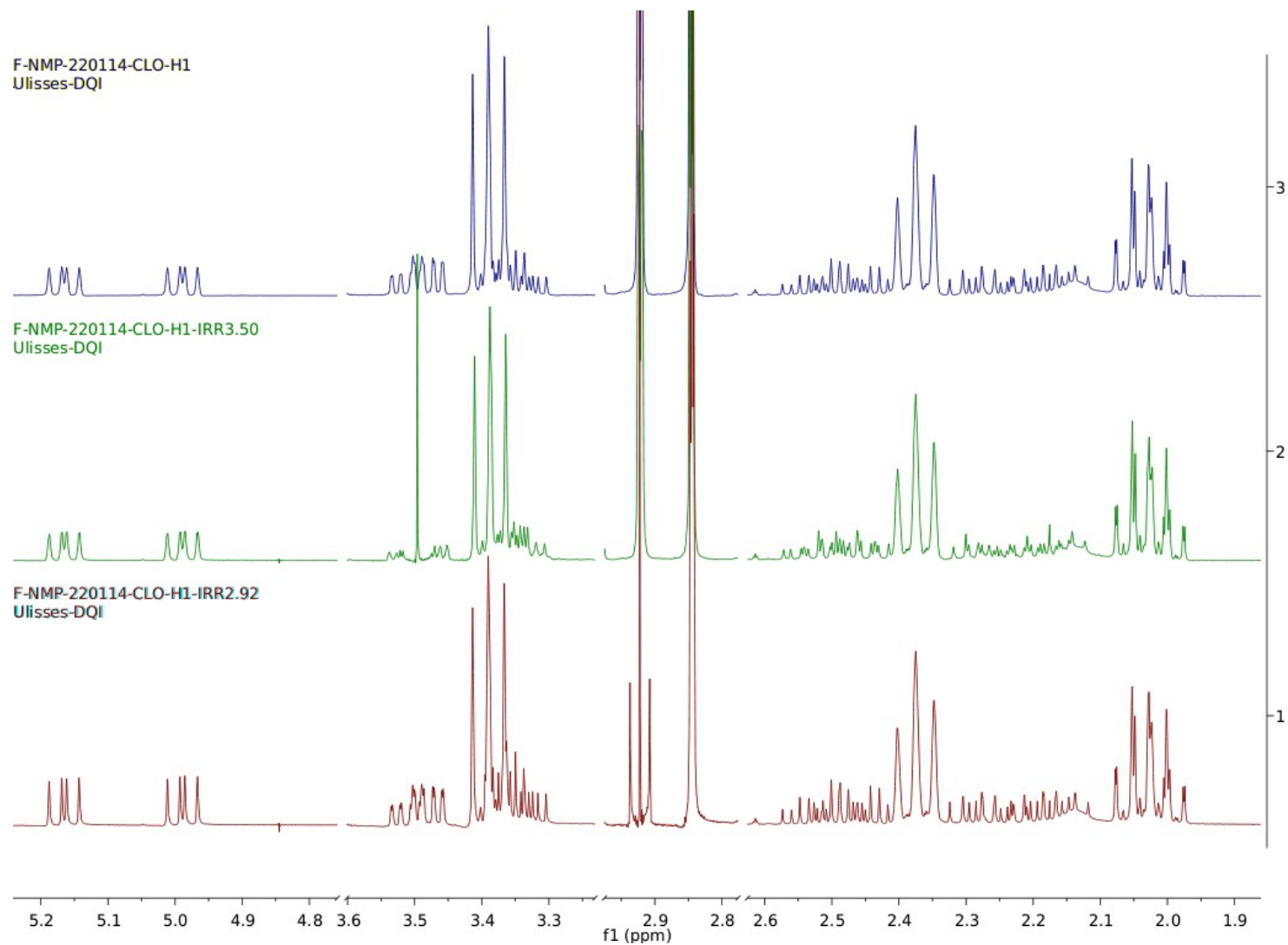
Parameter	Value
Title	F-NMP-220114-CLO-C13
Spectrometer	mercury
Solvent	cdcl3
Temperature	26.0
Pulse Sequence	s2pul
Experiment	1D
Probe	p5mmatb
Number of Scans	1024
Receiver Gain	36
Relaxation Delay	1.0000
Pulse Width	0.0000
Acquisition Time	1.3005
Modification Date	2014-01-24T17:14:45
Class	
Spectrometer Frequency	75.46
Spectral Width	18115.9
Lowest Frequency	-1128.4
Nucleus	13C
Acquired Size	23560
Spectral Size	65536



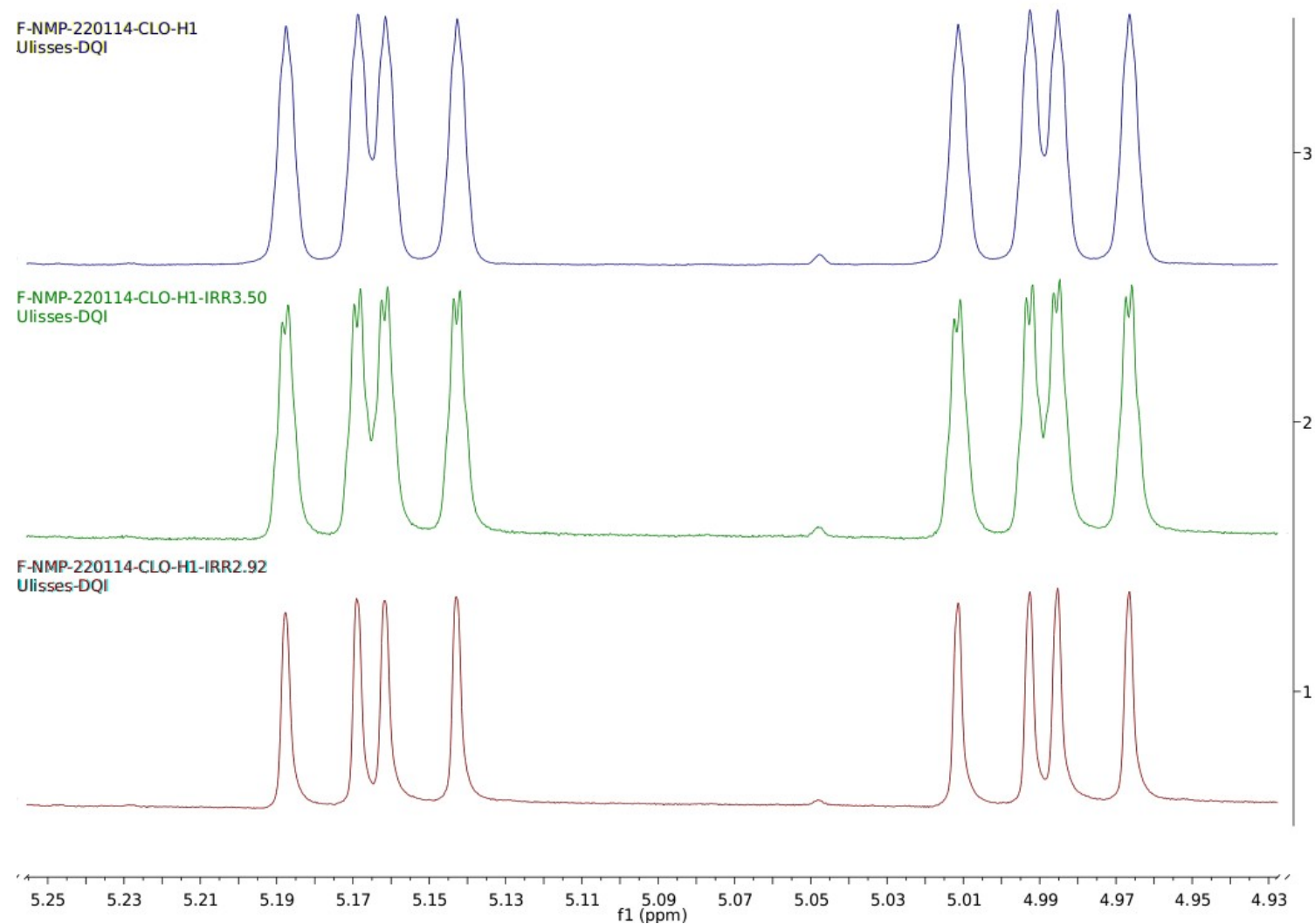
Anexo 32. Espectro de RMN de ^{13}C (clorofórmio-*d*, 75 MHz) para a 3-flúor-*N*-metil-2-pirrolidinona (**2b**).



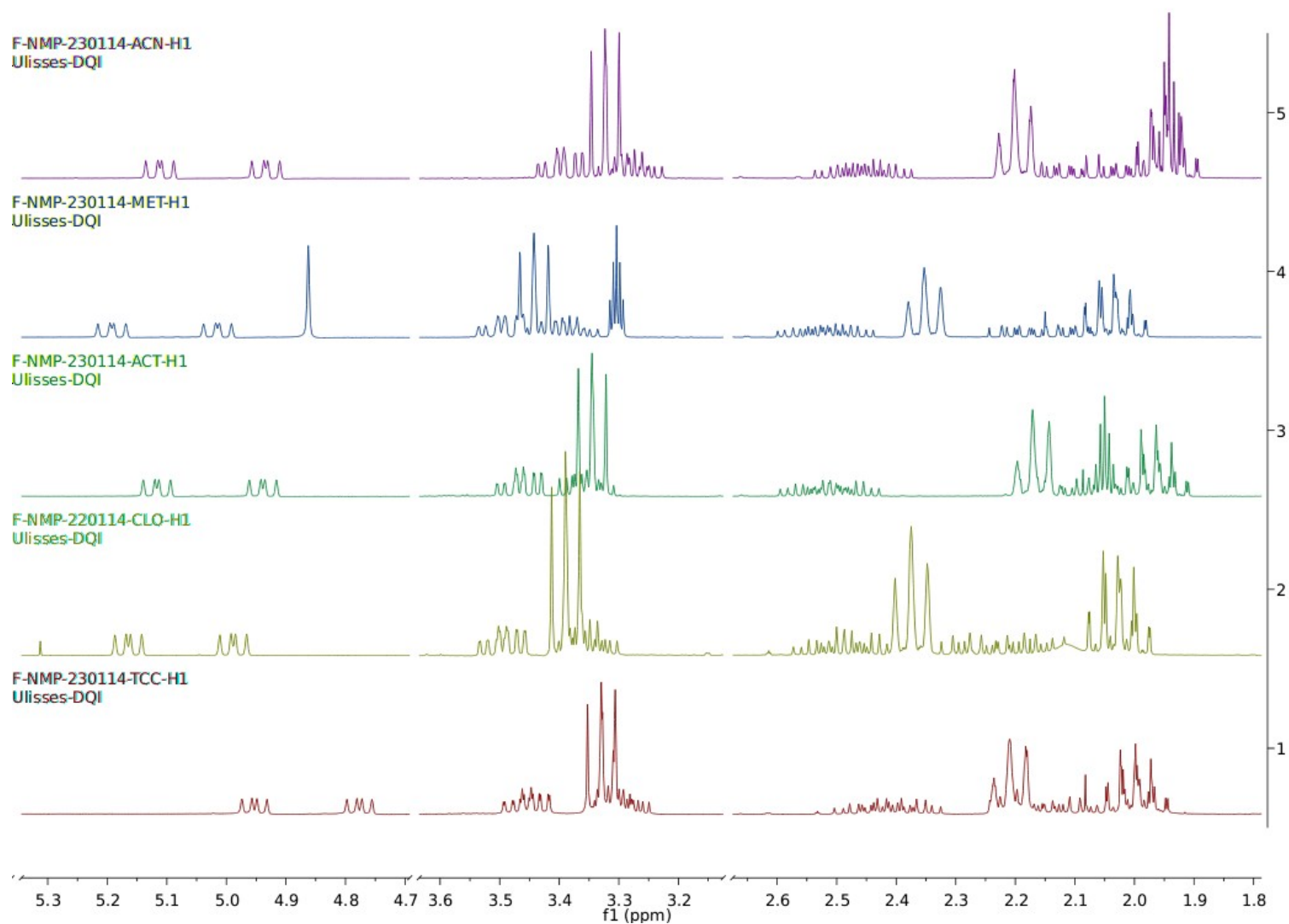
Anexo 33. Mapa de contornos gHSQC (clorofórmio-*d*, 300 MHz) para a 3-flúor-*N*-metil-2-pirrolidinona (**2b**).



Anexo 34. Efeito da irradiação em 3,50 ppm (H5') (2) e 2,92 ppm (NMe) (1) sobre o espectro de RMN de ^1H (clorofórmio-*d*, 300 MHz) da 3-flúor-*N*-metil-2-pirrolidinona (**2b**) (3).

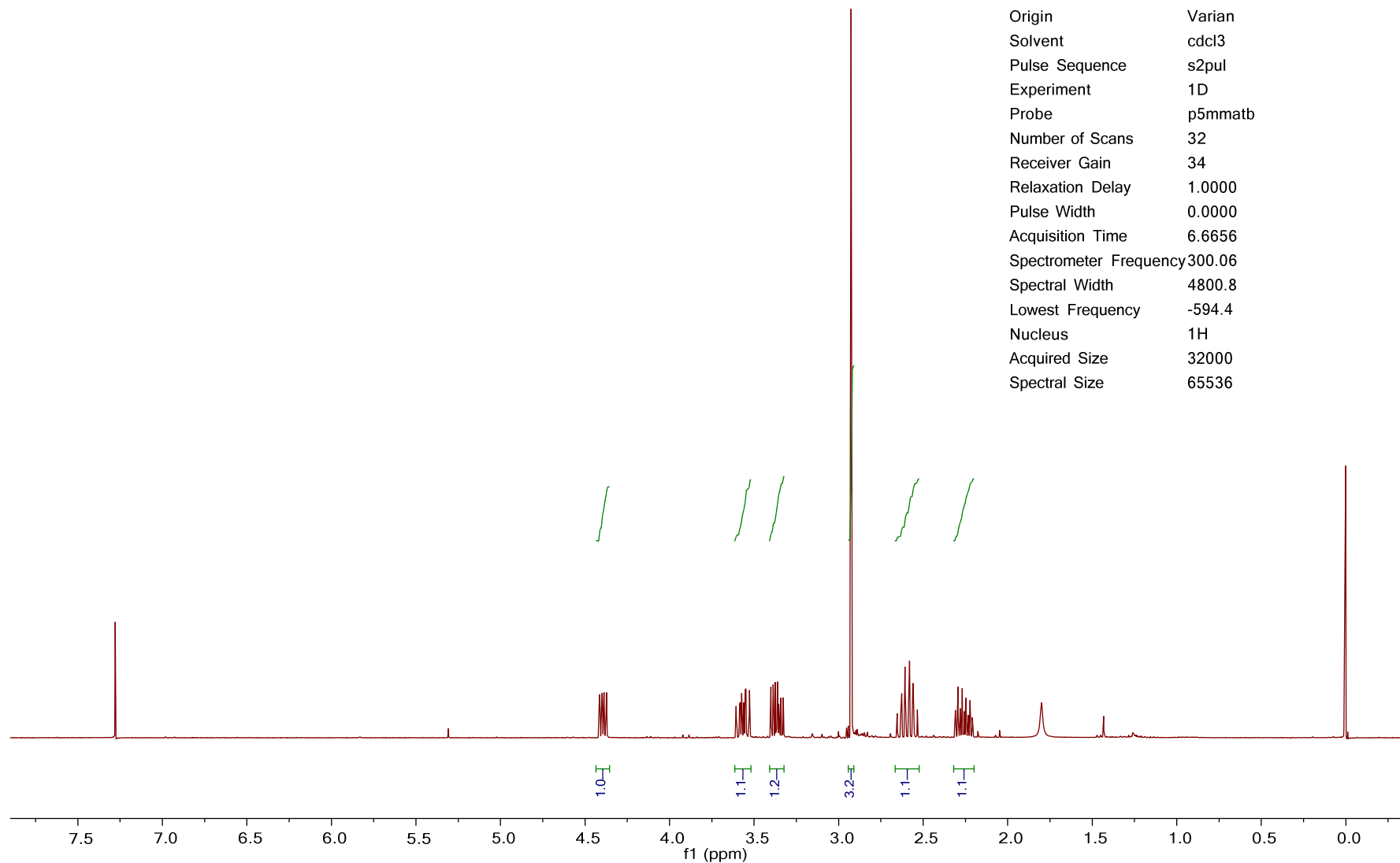


Anexo 35. Efeito da irradiação em 3,50 ppm (H_{5'}) (2) e 2,92 ppm (NMe) (1) sobre o espectro de RMN de ¹H (clorofórmio-*d*, 300 MHz) da 3-flúor-*N*-metil-2-pirrolidina (**2b**) (3) (expansão referente ao H₃).

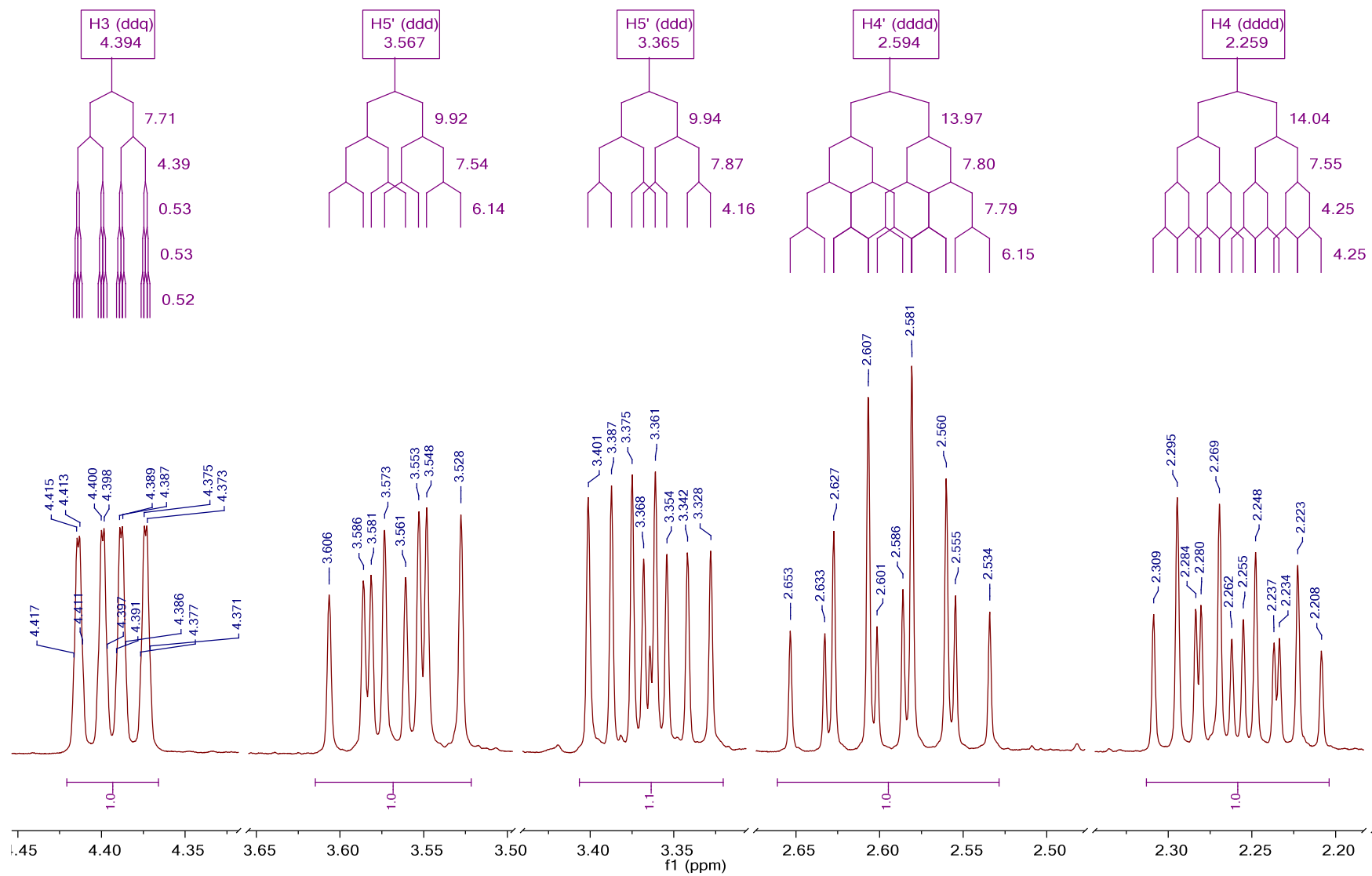


Anexo 36. Expansões do espectro de RMN de ^1H (300 MHz) para a 3-flúor-*N*-metil-2-pirrolidinona (**2b**) em tetracloreto de carbono (1), clorofórmio-*d* (2), acetona-*d*₆ (3), metanol-*d*₄ (4) e acetonitrila-*d*₃ (5).

Parameter	Value
Title	CI-NMP-140513-CLO-H1
Origin	Varian
Solvent	cdcl3
Pulse Sequence	s2pul
Experiment	1D
Probe	p5mmatb
Number of Scans	32
Receiver Gain	34
Relaxation Delay	1.0000
Pulse Width	0.0000
Acquisition Time	6.6656
Spectrometer Frequency	300.06
Spectral Width	4800.8
Lowest Frequency	-594.4
Nucleus	¹ H
Acquired Size	32000
Spectral Size	65536

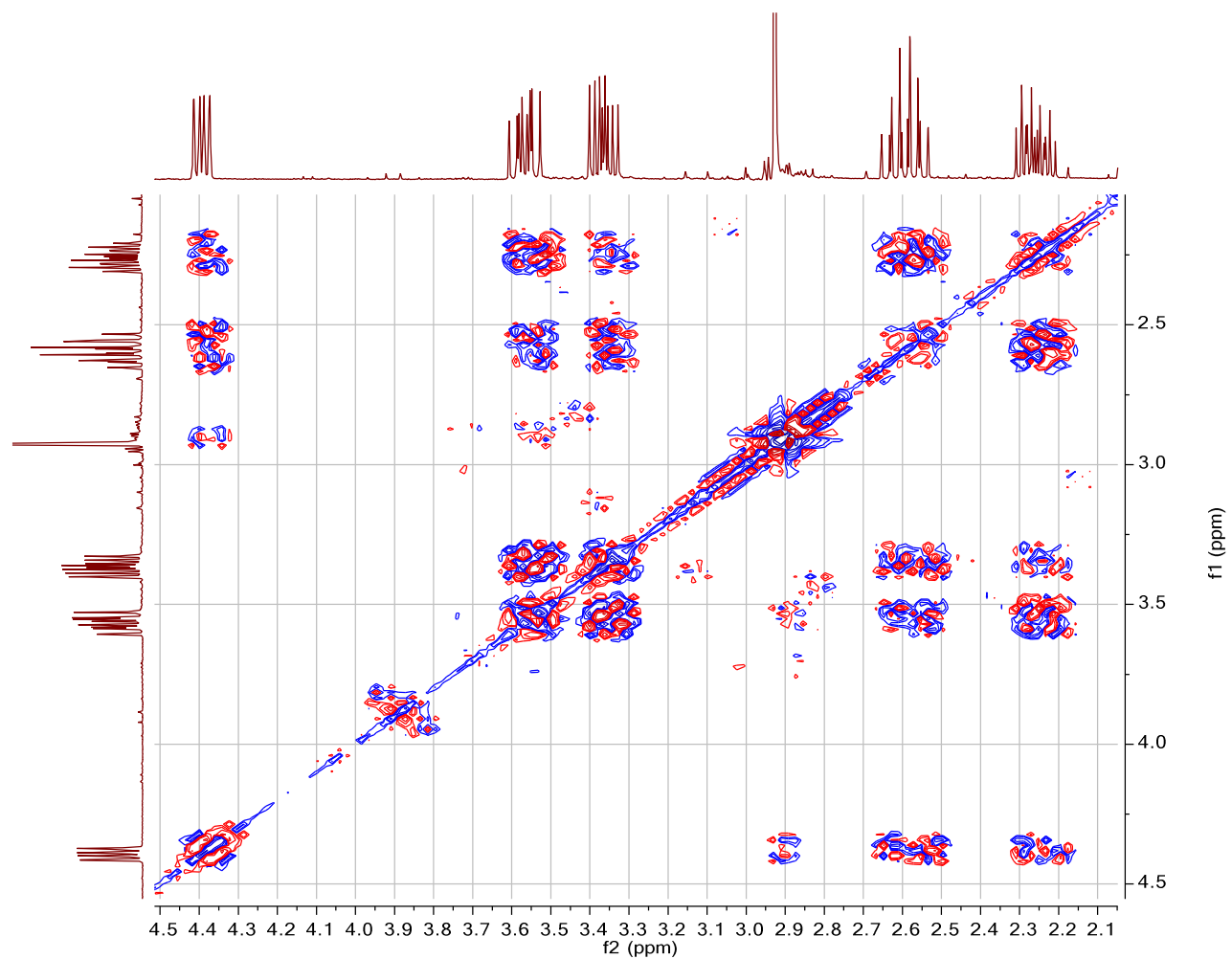


Anexo 37. Espectro de RMN de ¹H (clorofórmio-*d*, 300 MHz) para a 3-cloro-*N*-metil-2-pirrolidinona (**2c**).

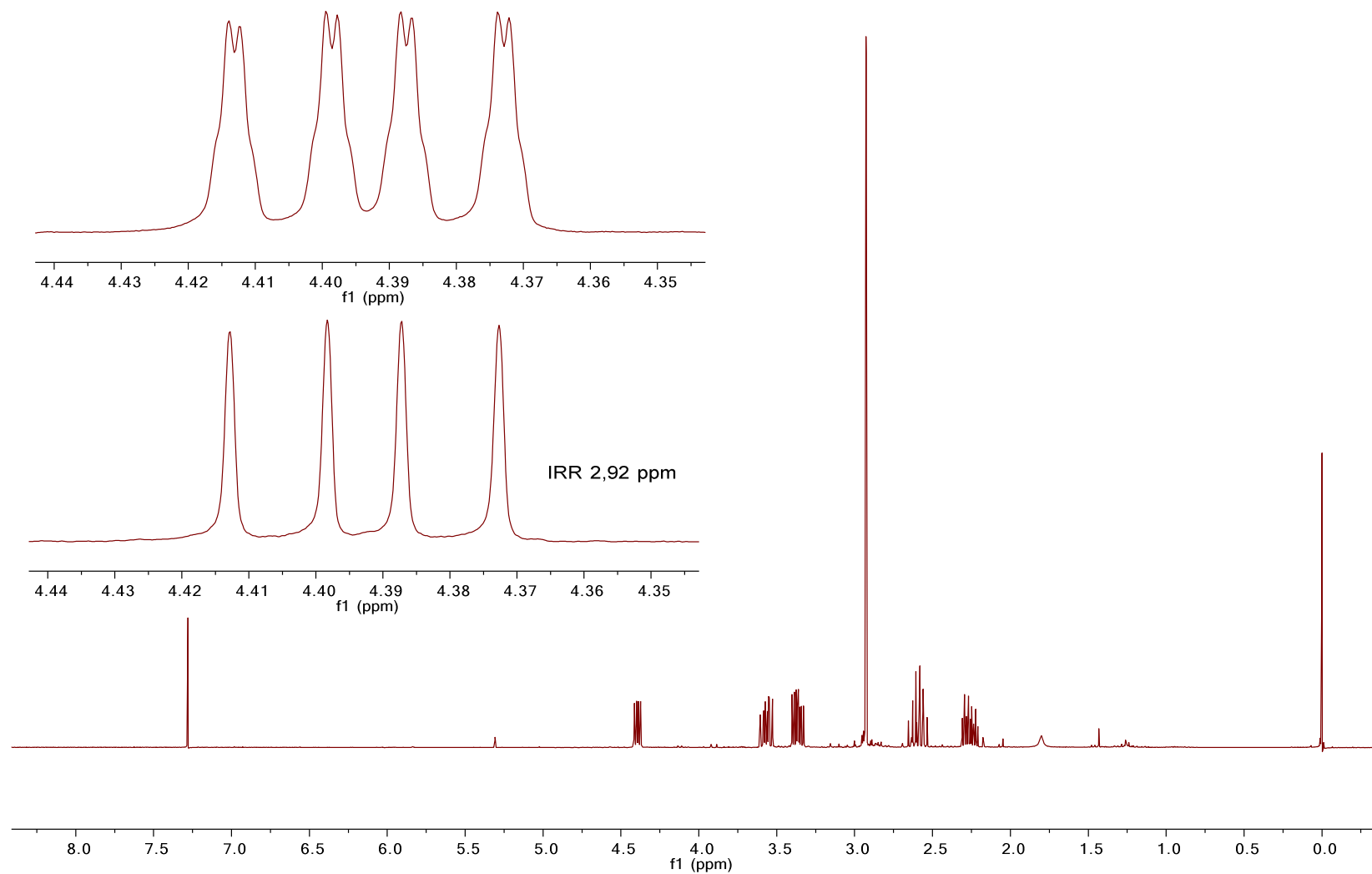


Anexo 38. Expansões do espectro de RMN de ^1H (clorofórmio- d , 300 MHz) para a 3-cloro-*N*-metil-2-pirrolidinona (**2c**).

Parameter	Value (f2, f1)
Title	CI-NMP-140513-CLO-gCOSY
Origin	Varian
Solvent	cdcl3
Pulse Sequence	gCOSY
Experiment	COSY
Probe	p5mmatb
Number of Scans	1
Receiver Gain	34
Relaxation Delay	1.3008
Pulse Width	0.0000
Acquisition Time	0.1769
Spectrometer Frequency	(300.06, 300.06)
Spectral Width	(2893.5, 2893.5)
Lowest Frequency	(-364.2, -364.2)
Nucleus	(1H, 1H)
Acquired Size	(512, 256)
Spectral Size	(512, 512)

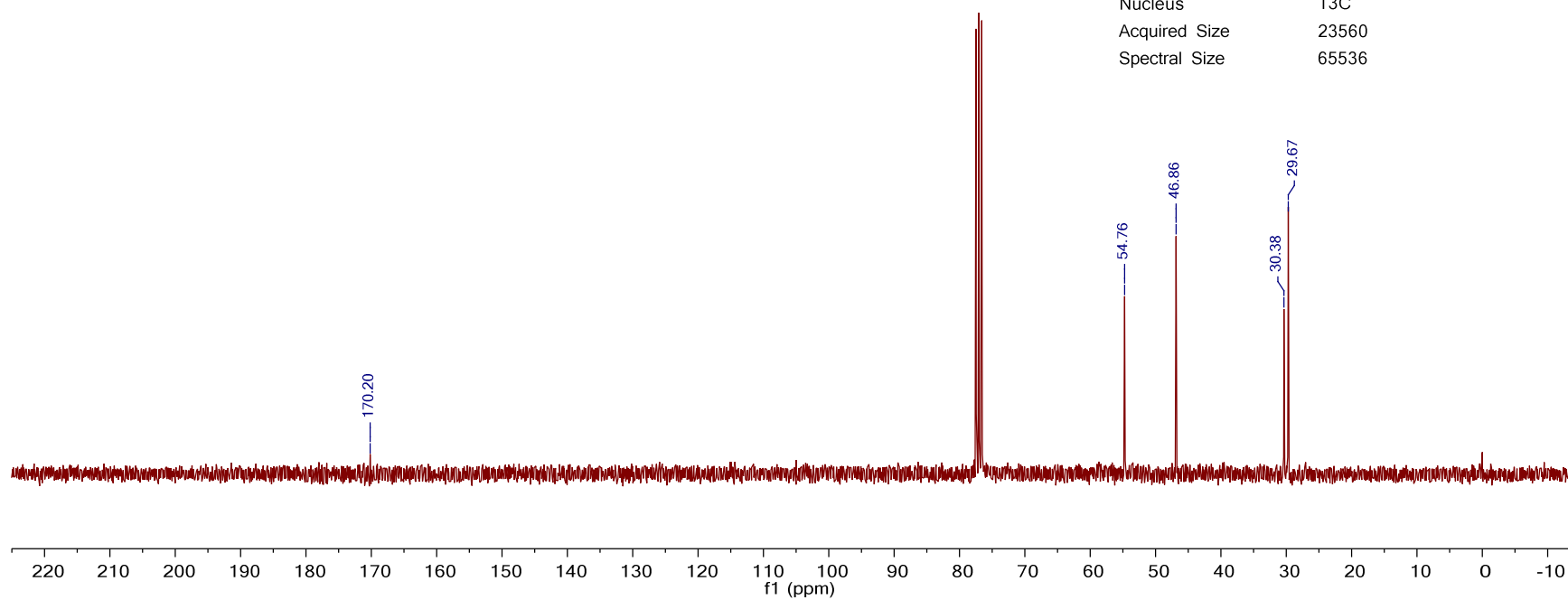


Anexo 39. Mapa de contornos COSY (clorofórmio-*d*, 300 MHz) para a 3-cloro-*N*-metil-2-pirrolidinona (**2c**).

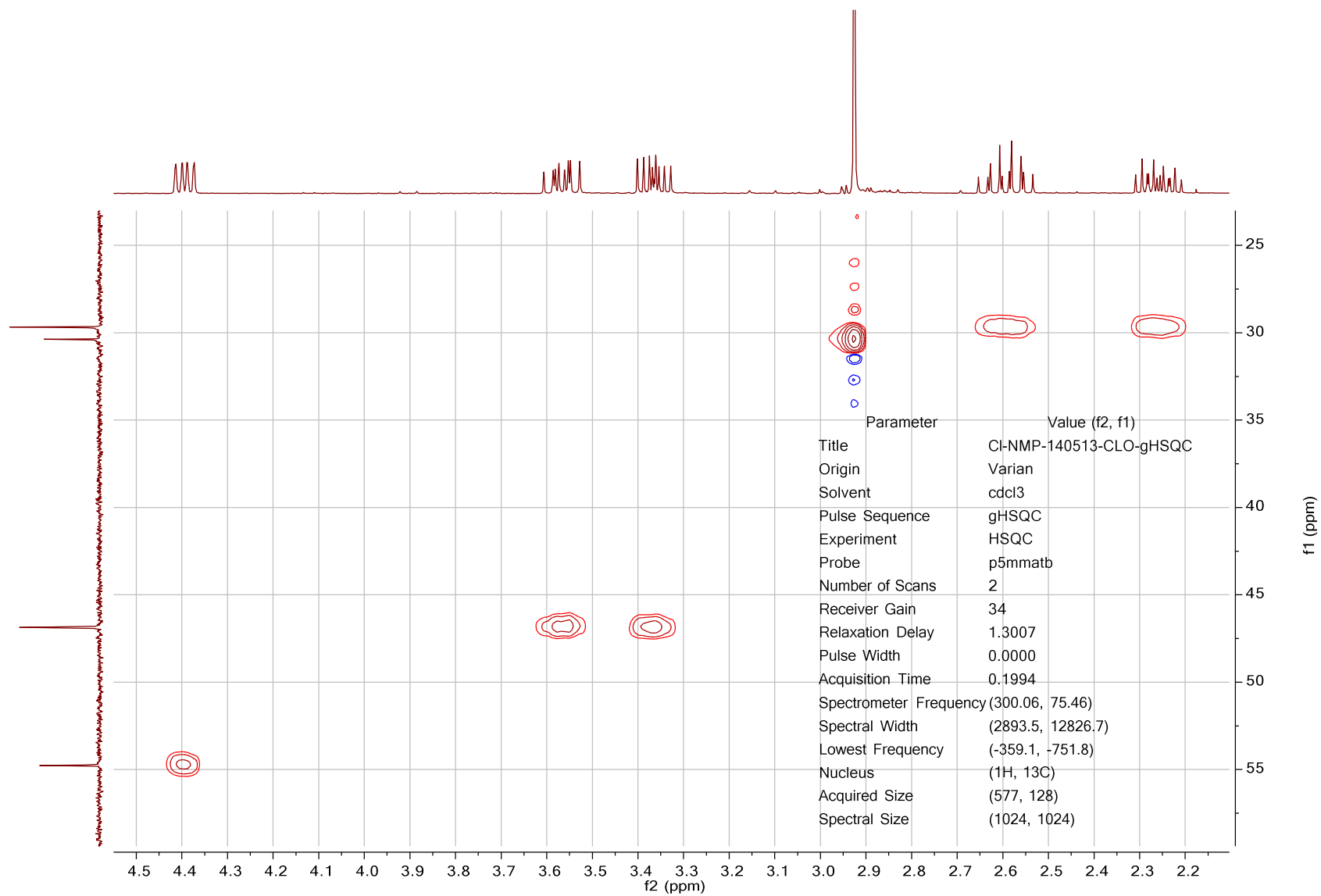


Anexo 40. Efeito da irradiação em 2,92 ppm (NMe) sobre o espectro de RMN de ^1H (clorofórmio-*d*, 300 MHz) para a 3-cloro-*N*-metil-2-pirrolidinona (2c).

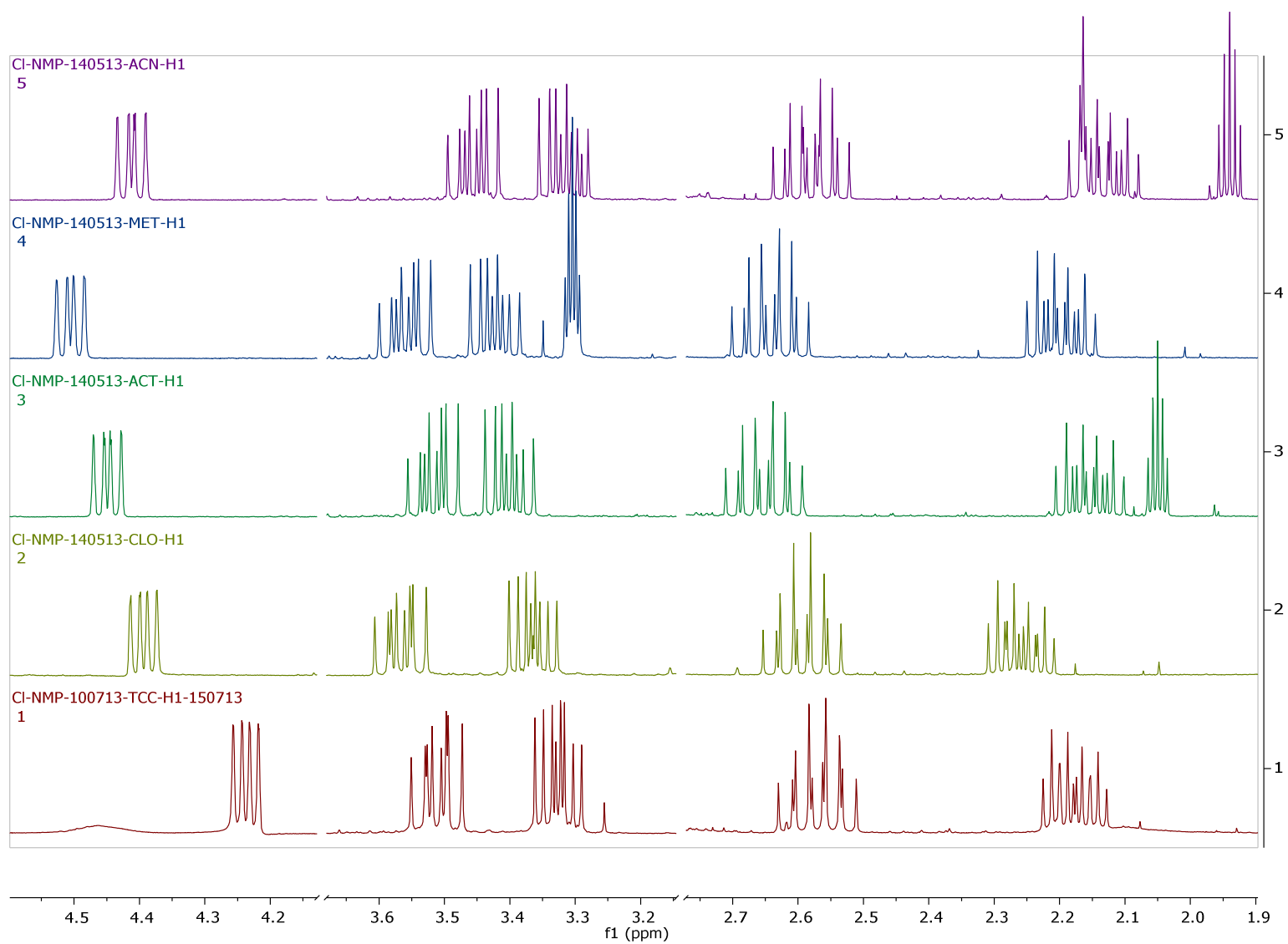
Parameter	Value
Title	CI-NMP-140513-CLO-C13
Origin	Varian
Solvent	cdcl3
Pulse Sequence	s2pul
Experiment	1D
Probe	p5mmatb
Number of Scans	768
Receiver Gain	36
Relaxation Delay	1.0000
Pulse Width	0.0000
Acquisition Time	1.3005
Spectrometer Frequency	75.46
Spectral Width	18115.9
Lowest Frequency	-1134.8
Nucleus	13C
Acquired Size	23560
Spectral Size	65536



Anexo 41. Espectro de RMN de ¹³C (clorofórmio-*d*, 75 MHz) para a 3-cloro-*N*-metil-2-pirrolidinona (**2c**).

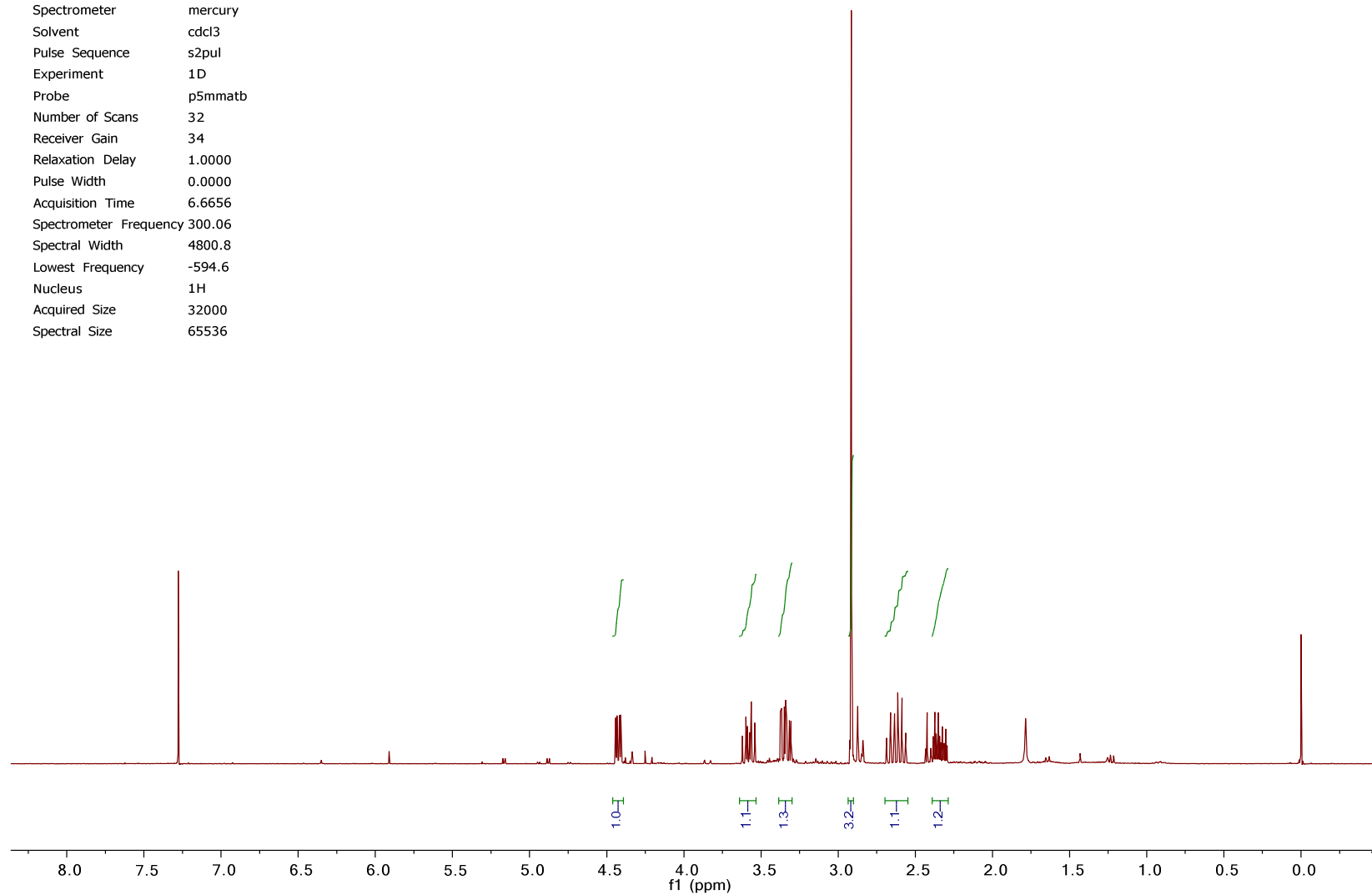


Anexo 42. Mapa de contornos gHSQC (clorofórmio-*d*, 300 MHz) para a 3-cloro-*N*-metil-2-pirrolidinona (**2c**).

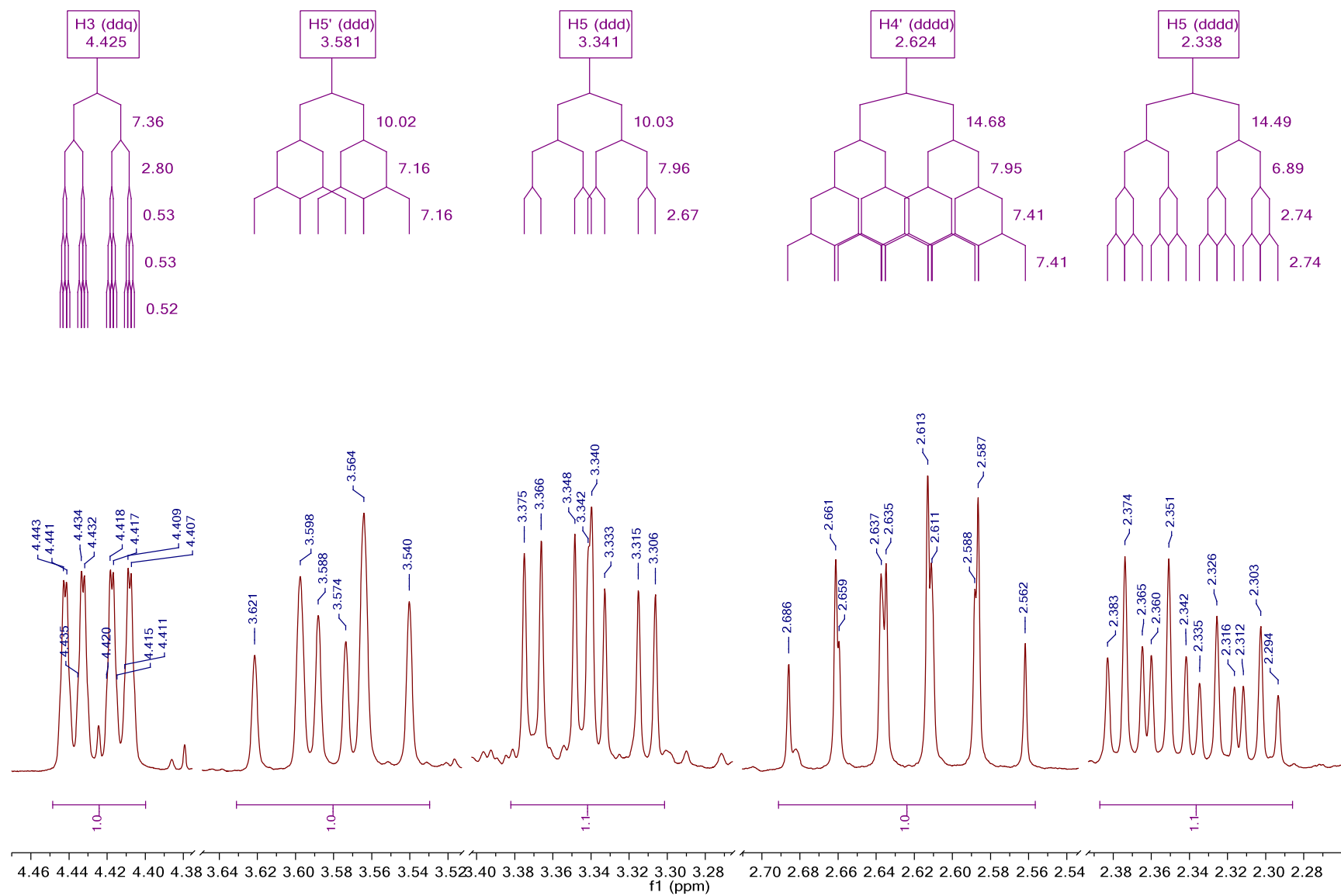


Anexo 43. Sobreposição dos espectros de RMN de ¹H da 3-cloro-*N*-metil-2-pirrolidinona (**2c**), em tetracloreto de carbono (1), clorofórmio-*d* (2), acetona-*d*₆ (3), metanol-*d*₄ (4) e acetonitrila-*d*₃ (5).

Parameter	Value
Title	Br-NMP-130813-H1
Spectrometer	mercury
Solvent	cdcl3
Pulse Sequence	s2pul
Experiment	1D
Probe	p5mmatb
Number of Scans	32
Receiver Gain	34
Relaxation Delay	1.0000
Pulse Width	0.0000
Acquisition Time	6.6656
Spectrometer Frequency	300.06
Spectral Width	4800.8
Lowest Frequency	-594.6
Nucleus	¹ H
Acquired Size	32000
Spectral Size	65536

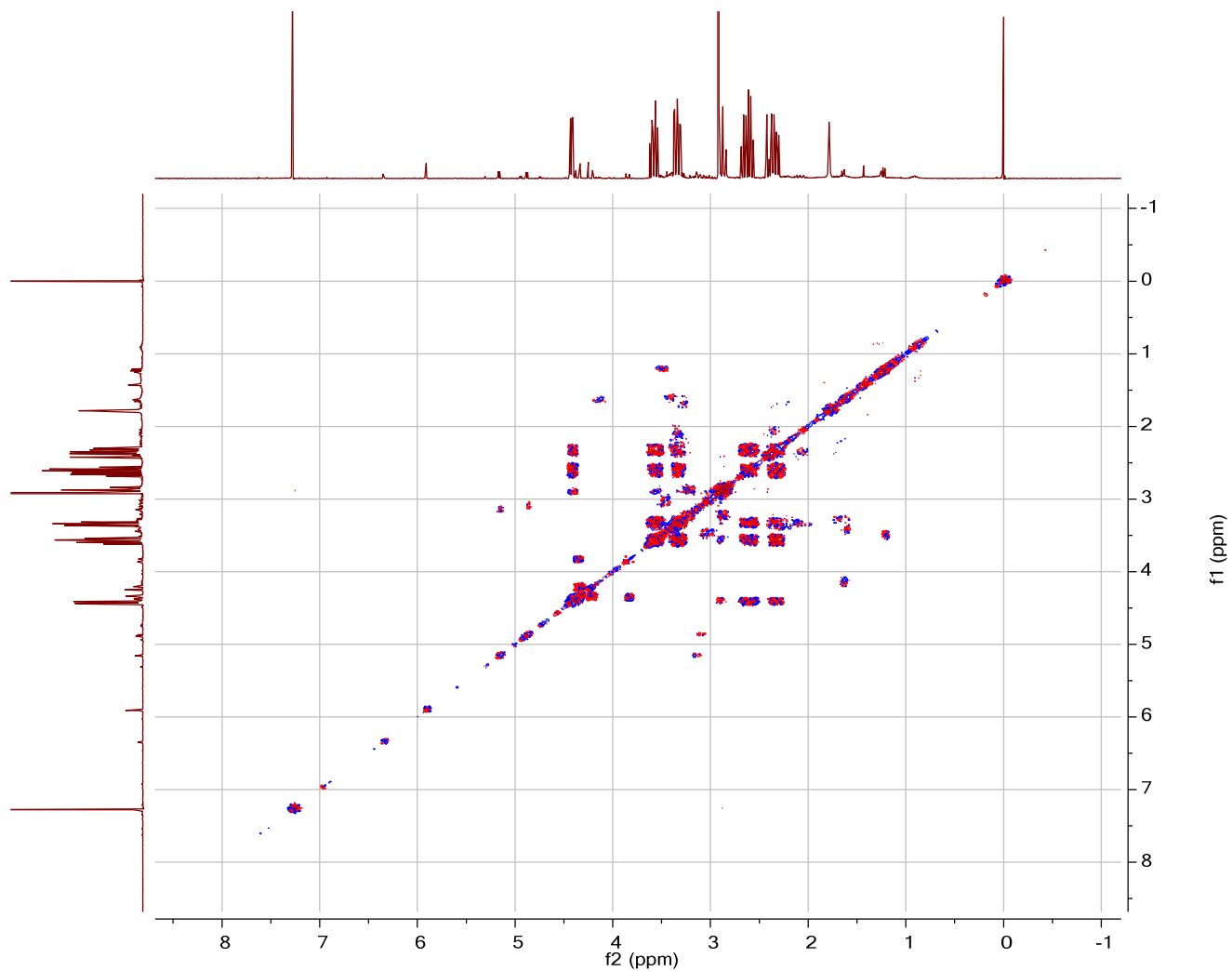


Anexo 44. Espectro de RMN de ¹H (clorofórmio-*d*, 300 MHz) para a 3-bromo-*N*-metil-2-pirrolidinona (**2d**).



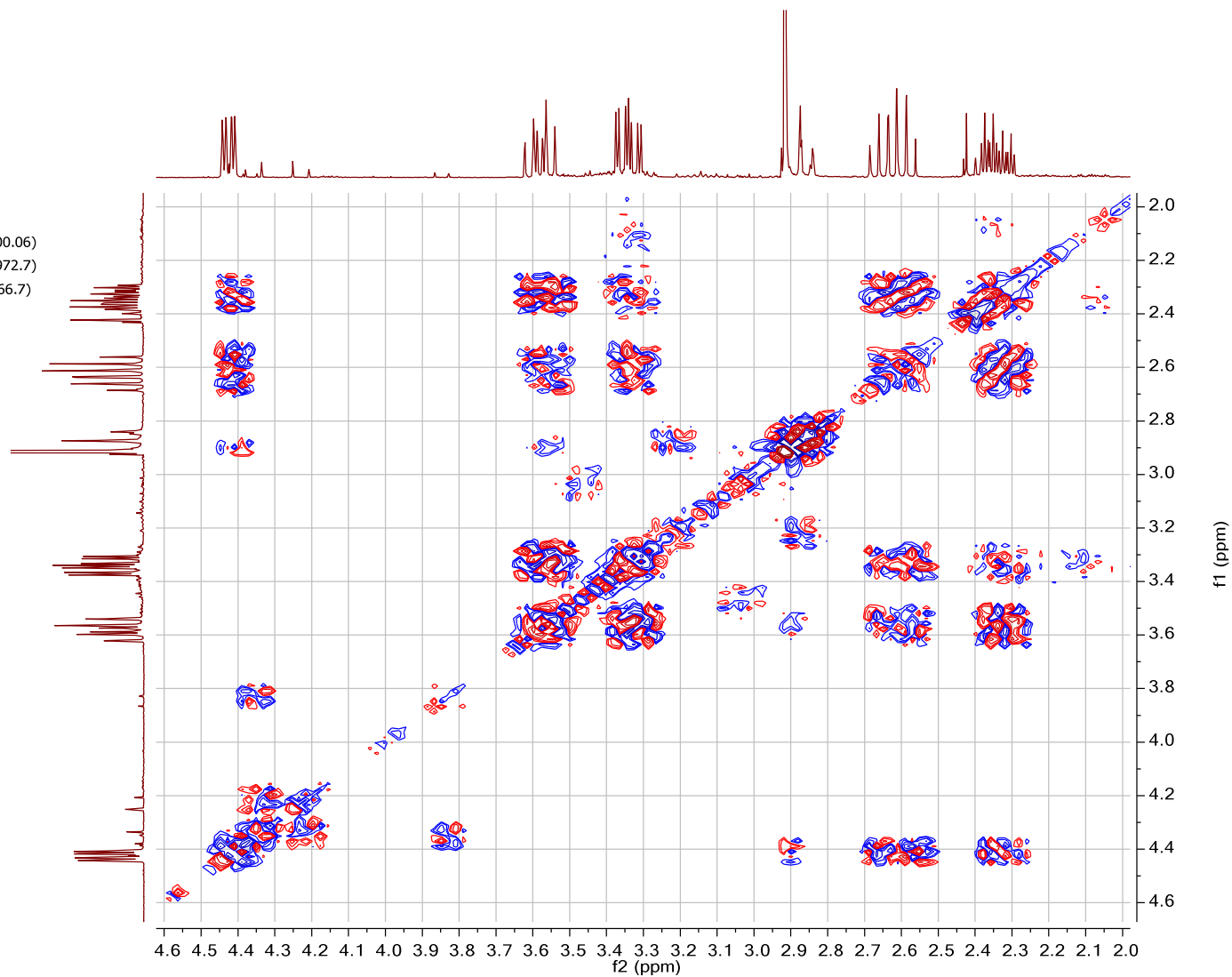
Anexo 45. Expansões do espectro de RMN de ¹H (clorofórmio-*d*, 300 MHz) para a 3-bromo-*N*-metil-2-pirrolidinona (2d).

Parameter	Value (f2, f1)
Title	Br-NMP-130813-gCOSY
Spectrometer	mercury
Solvent	cdcl3
Pulse Sequence	gCOSY
Experiment	COSY
Probe	p5mmatb
Number of Scans	2
Receiver Gain	34
Relaxation Delay	1.3008
Pulse Width	0.0000
Acquisition Time	0.1722
Spectrometer Frequency	(300.06, 300.06)
Spectral Width	(2972.7, 2972.7)
Lowest Frequency	(-366.7, -366.7)
Nucleus	(1H, 1H)
Acquired Size	(512, 256)
Spectral Size	(512, 512)

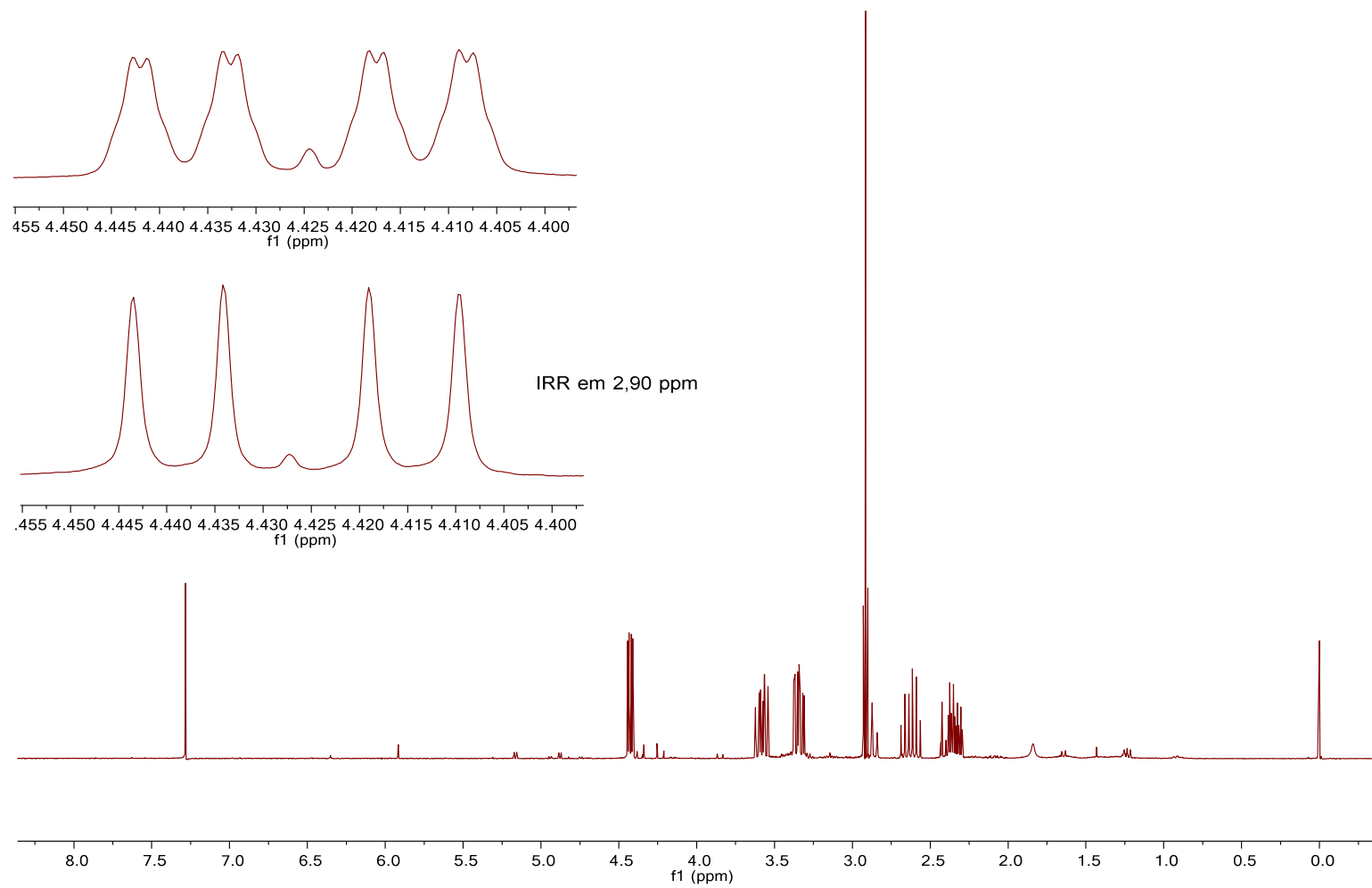


Anexo 46. Mapa de contornos COSY (clorofórmio-*d*, 300 MHz) para a 3-bromo-*N*-metil-2-pirrolidinona (**2d**).

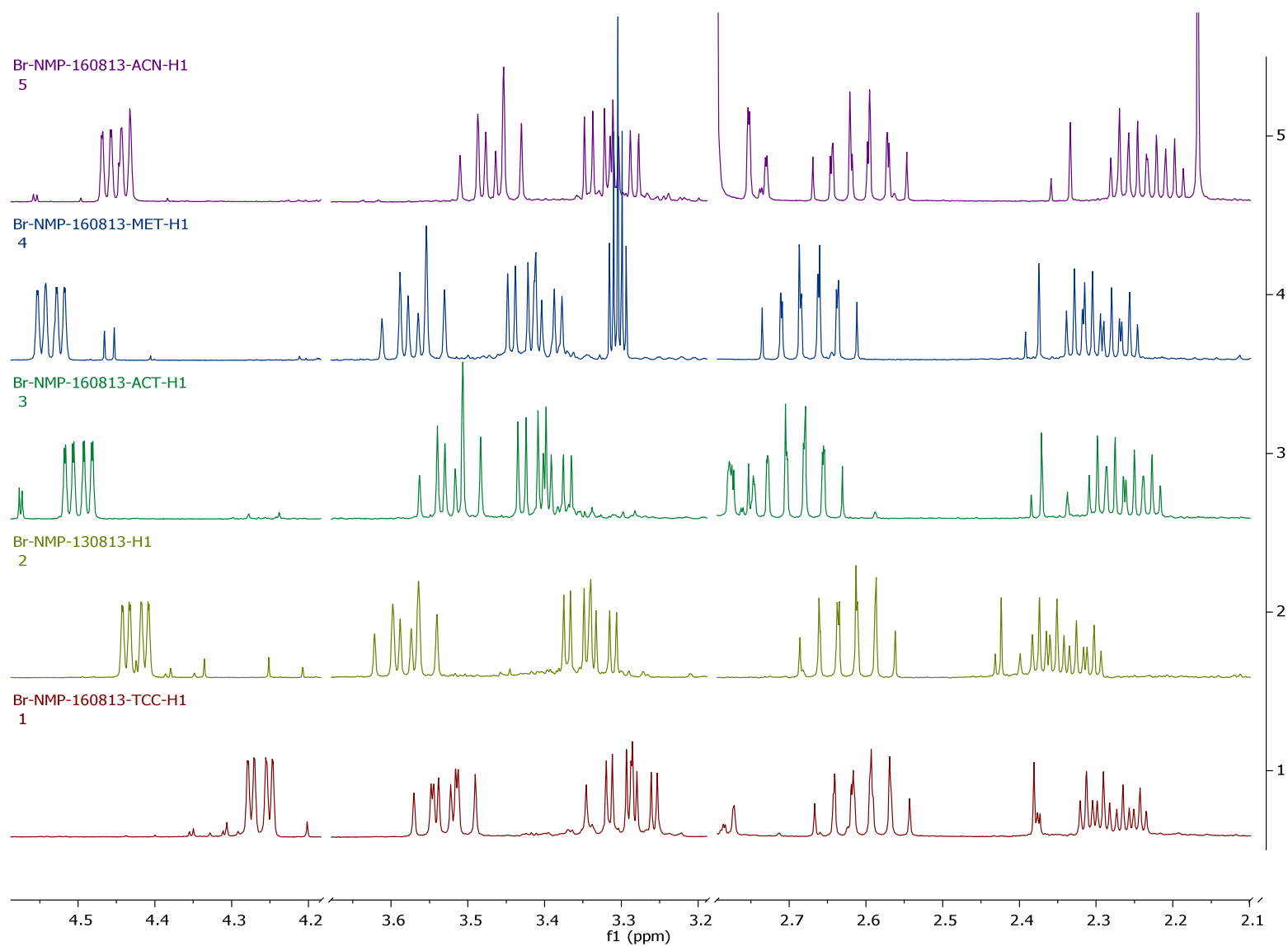
Parameter	Value (f2, f1)
Title	Br-NMP-130813-gCOSY
Spectrometer	mercury
Solvent	cdcl3
Pulse Sequence	gCOSY
Experiment	COSY
Probe	p5mmatb
Number of Scans	2
Receiver Gain	34
Relaxation Delay	1.3008
Pulse Width	0.0000
Acquisition Time	0.1722
Spectrometer Frequency (300.06, 300.06)	
Spectral Width	(2972.7, 2972.7)
Lowest Frequency	(-366.7, -366.7)
Nucleus	(1H, 1H)
Acquired Size	(512, 256)
Spectral Size	(512, 512)



Anexo 47. Expansão do mapa de contornos COSY (clorofórmio-*d*, 300 MHz) para a 3-bromo-*N*-metil-2-pirrolidinona (**2d**).

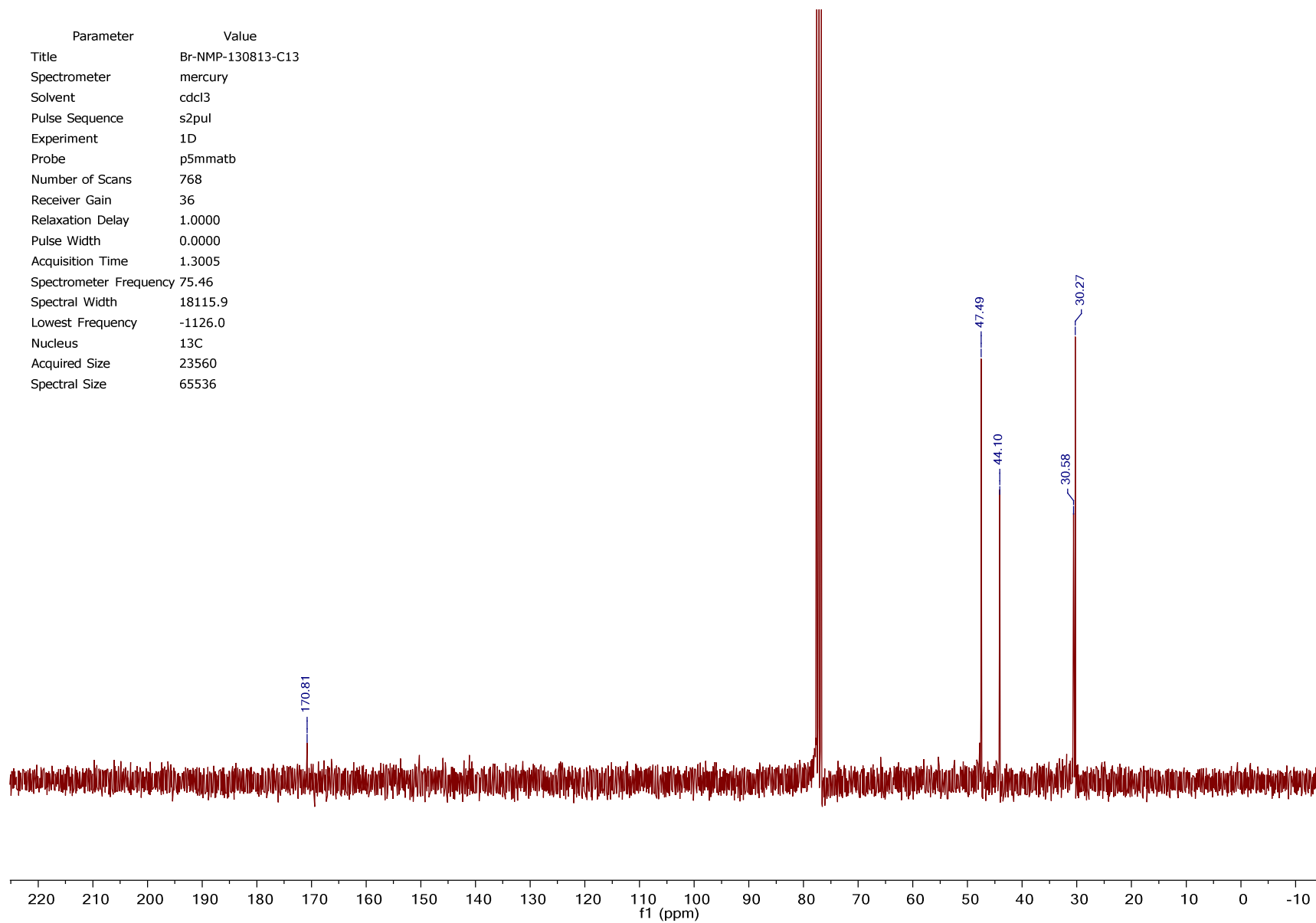


Anexo 48. Efeito da irradiação em 2,90 ppm (NMe) sobre o espectro de RMN de ^1H (clorofórmio-*d*, 300 MHz) para a 3-bromo-*N*-metil-2-pirrolidinona (2d).

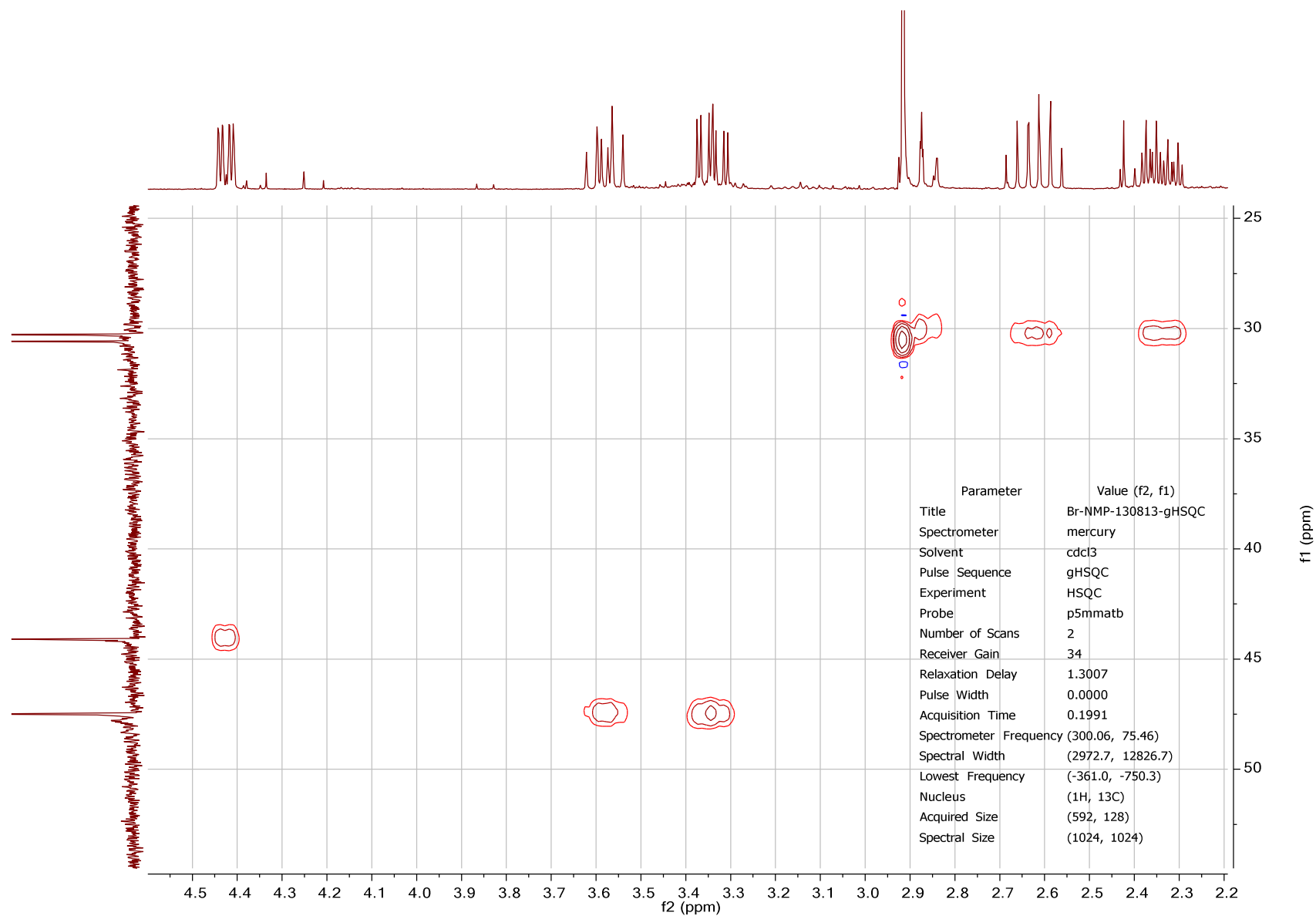


Anexo 49. Sobreposição dos espectros de RMN de ¹H da 3-bromo-*N*-metil-2-pirrolidinona (**2d**) em tetracloreto de carbono (1), clorofórmio-*d* (2), acetona-*d*₆ (3), metanol-*d*₄ (4) e acetonitrila-*d*₃ (5).

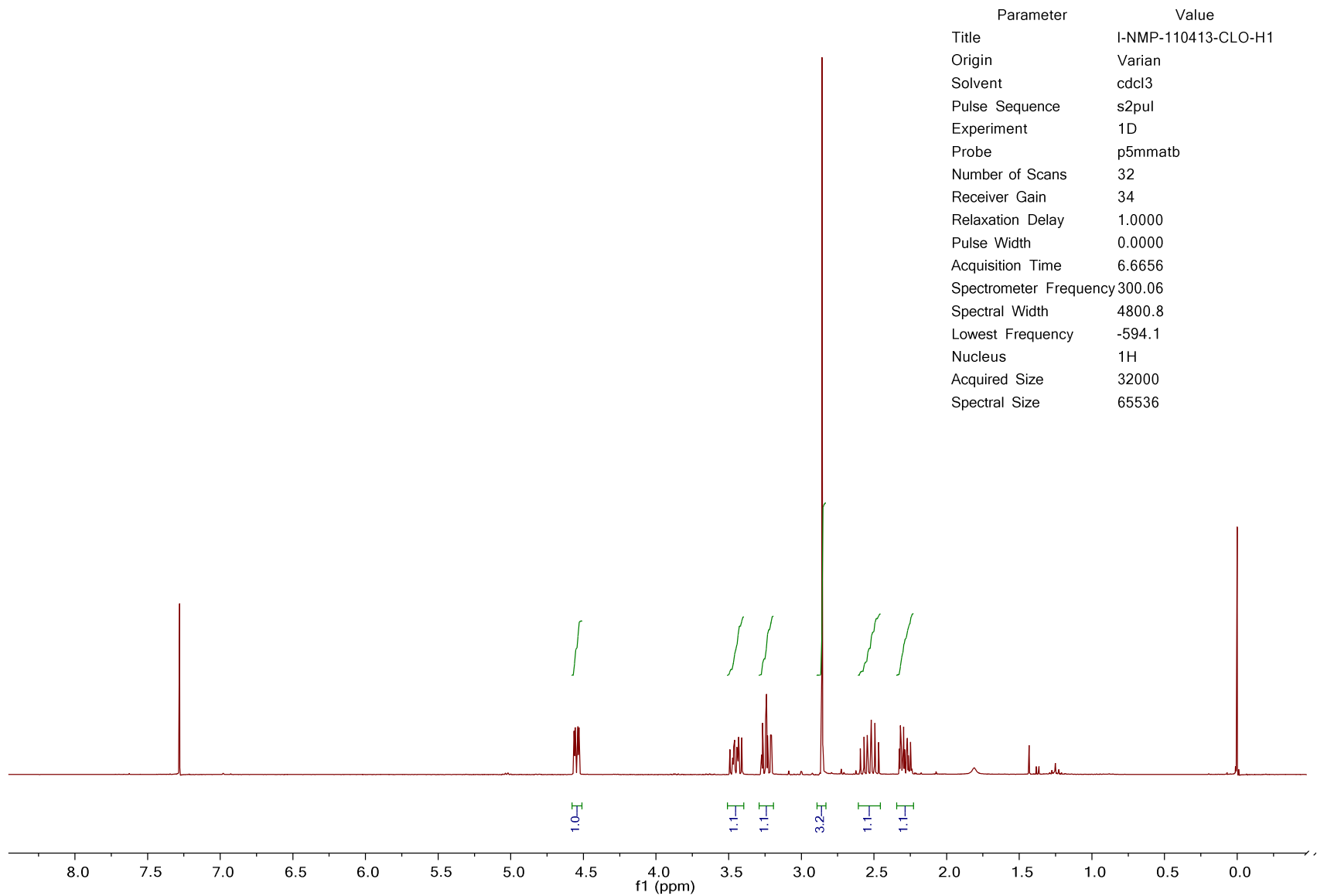
Parameter	Value
Title	Br-NMP-130813-C13
Spectrometer	mercury
Solvent	cdcl3
Pulse Sequence	s2pul
Experiment	1D
Probe	p5mmatb
Number of Scans	768
Receiver Gain	36
Relaxation Delay	1.0000
Pulse Width	0.0000
Acquisition Time	1.3005
Spectrometer Frequency	75.46
Spectral Width	18115.9
Lowest Frequency	-1126.0
Nucleus	13C
Acquired Size	23560
Spectral Size	65536



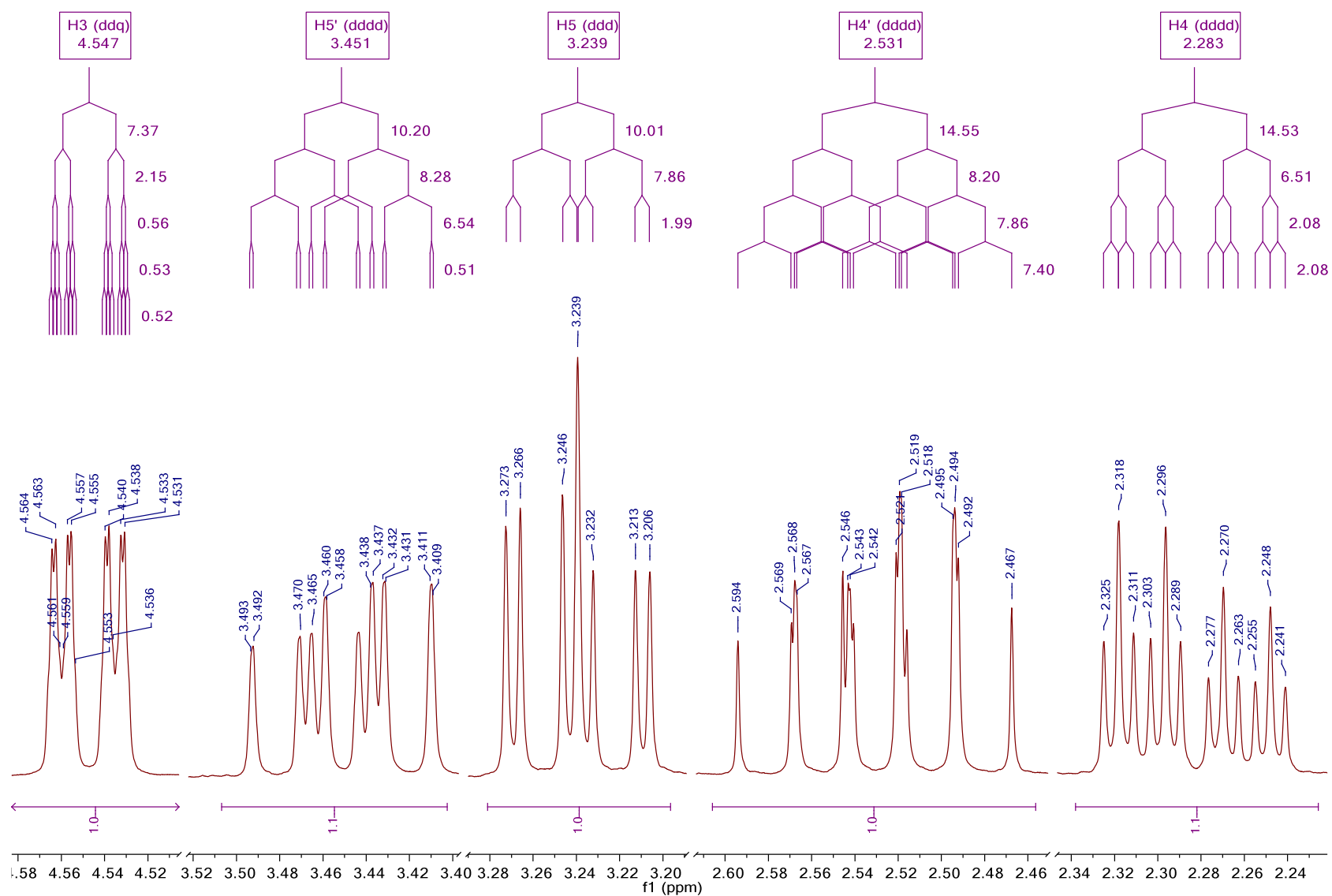
Anexo 50. Espectro de RMN de ^{13}C (clorofórmio-*d*, 75 MHz) para a 3-bromo-*N*-metil-2-pirrolidinona (**2d**).



Anexo 51. Mapa de contornos gHSQC (clorofórmio-*d*, 300 MHz) para a 3-bromo-*N*-metil-2-pirrolidiona (**2d**).

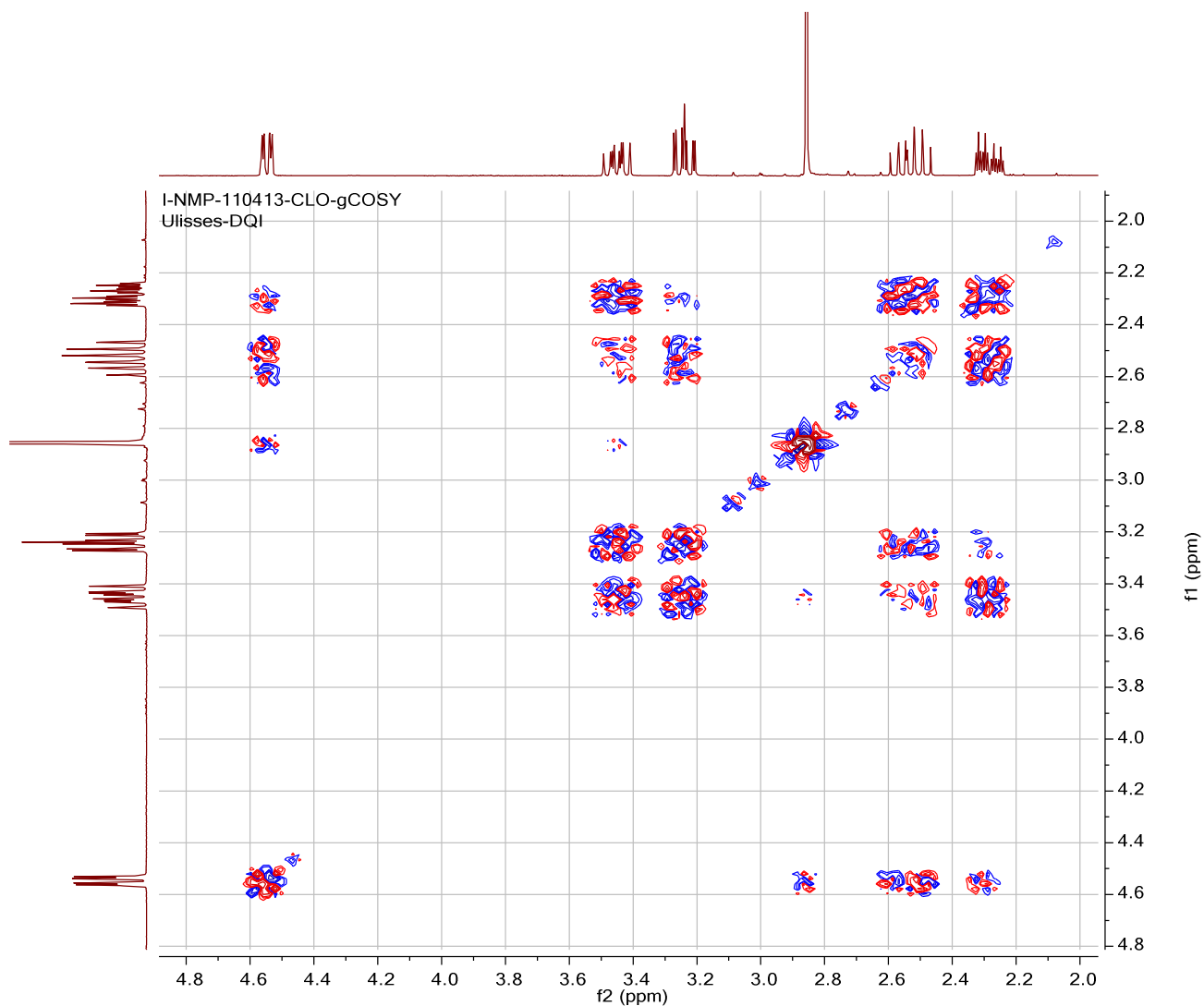


Anexo 52. Espectro de RMN de ¹H (clorofórmio-*d*, 300 MHz) para a 3-iodo-*N*-metil-2-pirrolidinona (**2e**).

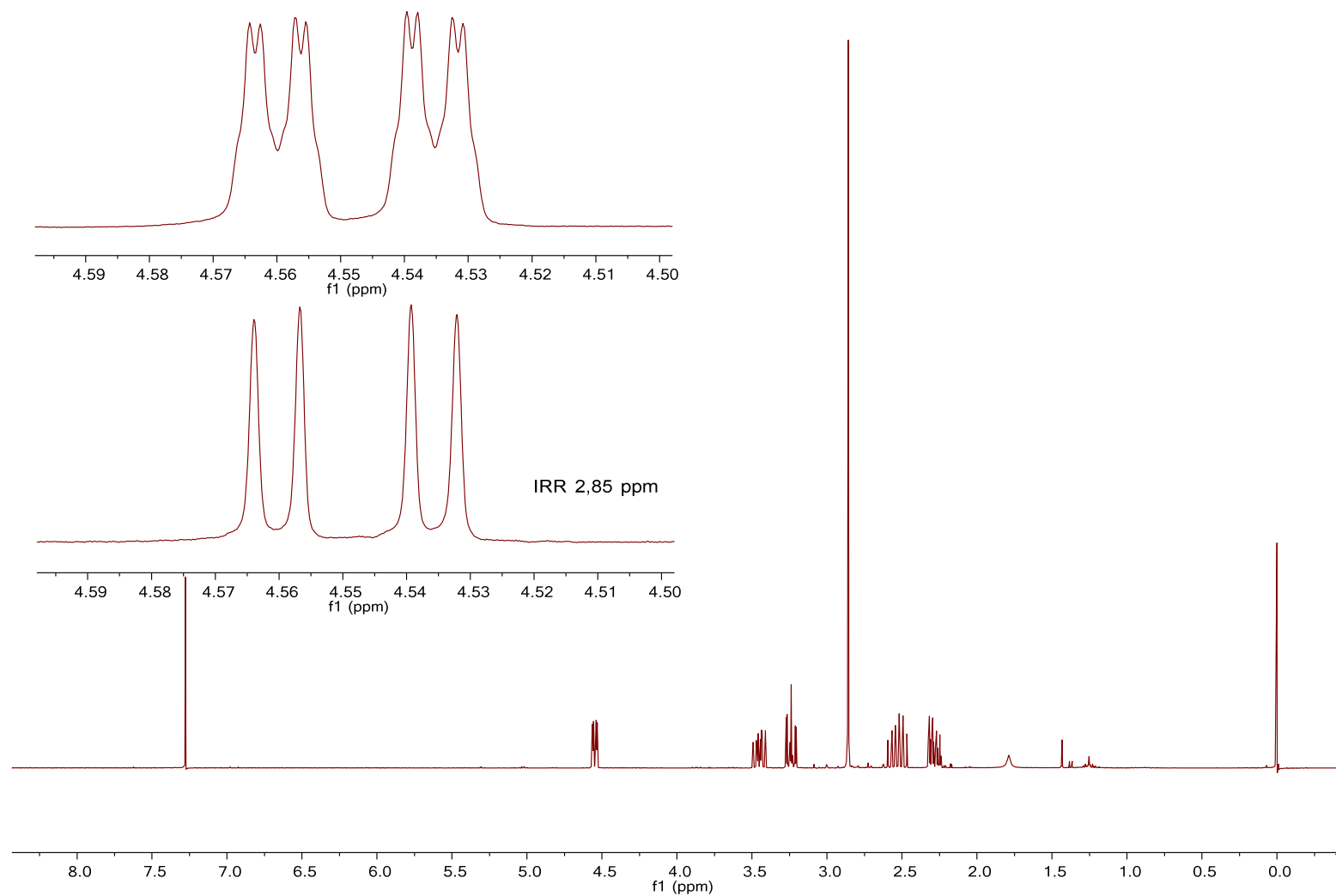


Anexo 53. Expansões do espectro de RMN de ^1H (clorofórmio-*d*, 300 MHz) para a 3-iodo-*N*-metil-2-pirrolidinona (**2e**).

Parameter	Value (f2, f1)
Title	I-NMP-110413-CLO-gCOSY
Origin	Varian
Solvent	cdcl3
Pulse Sequence	gCOSY
Experiment	COSY
Probe	p5mmatb
Number of Scans	1
Receiver Gain	34
Relaxation Delay	1.3008
Pulse Width	0.0000
Acquisition Time	0.1791
Spectrometer Frequency	(300.06, 300.06)
Spectral Width	(2858.8, 2858.8)
Lowest Frequency	(-329.6, -329.6)
Nucleus	(1H, 1H)
Acquired Size	(512, 256)
Spectral Size	(512, 512)

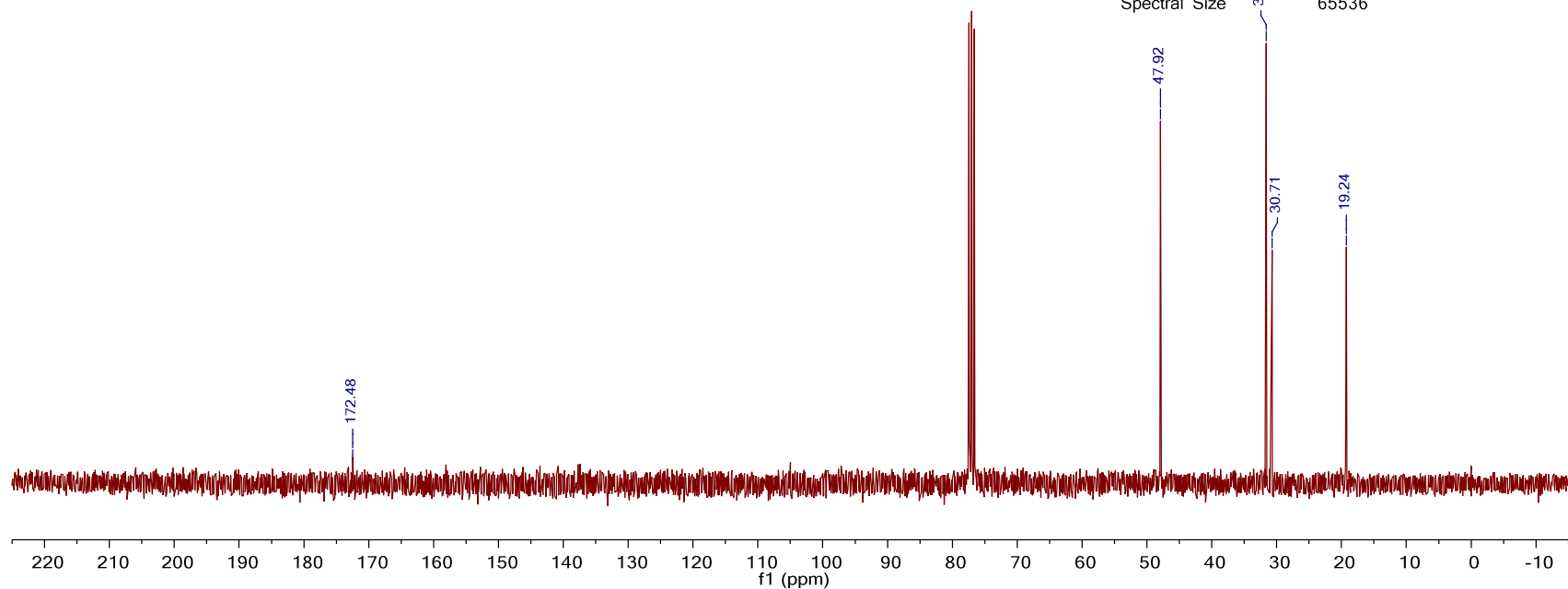


Anexo 54. Mapa de contornos COSY (clorofórmio-*d*, 300 MHz) para a 3-iodo-*N*-metil-2-pirrolidinona (**2e**).

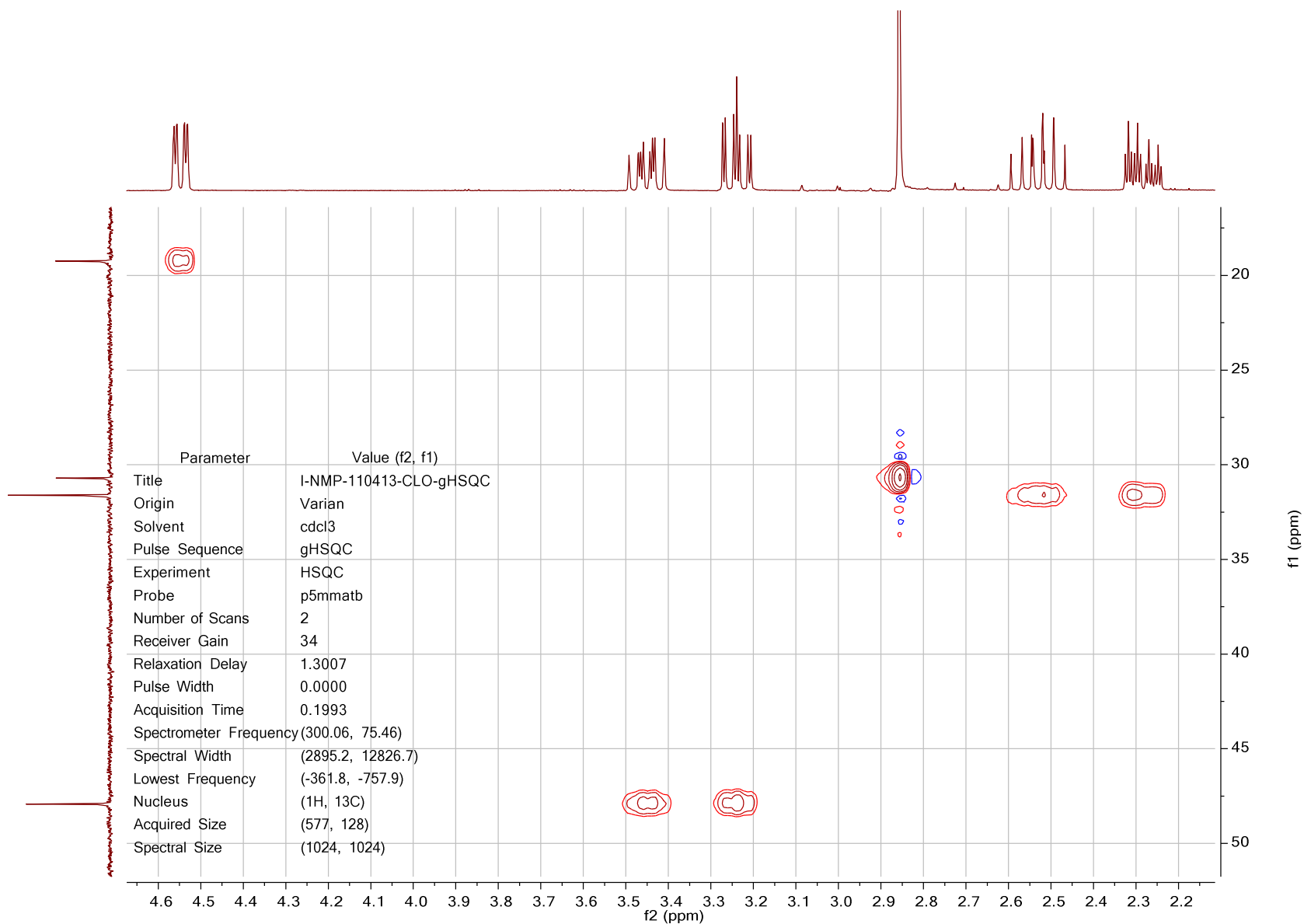


Anexo 55. Efeito da irradiação em 2,85 ppm (NMe) sobre o espectro de RMN de ^1H (clorofórmio-*d*, 300 MHz) para a 3-iodo-*N*-metil-2-pirrolidinona (**2e**).

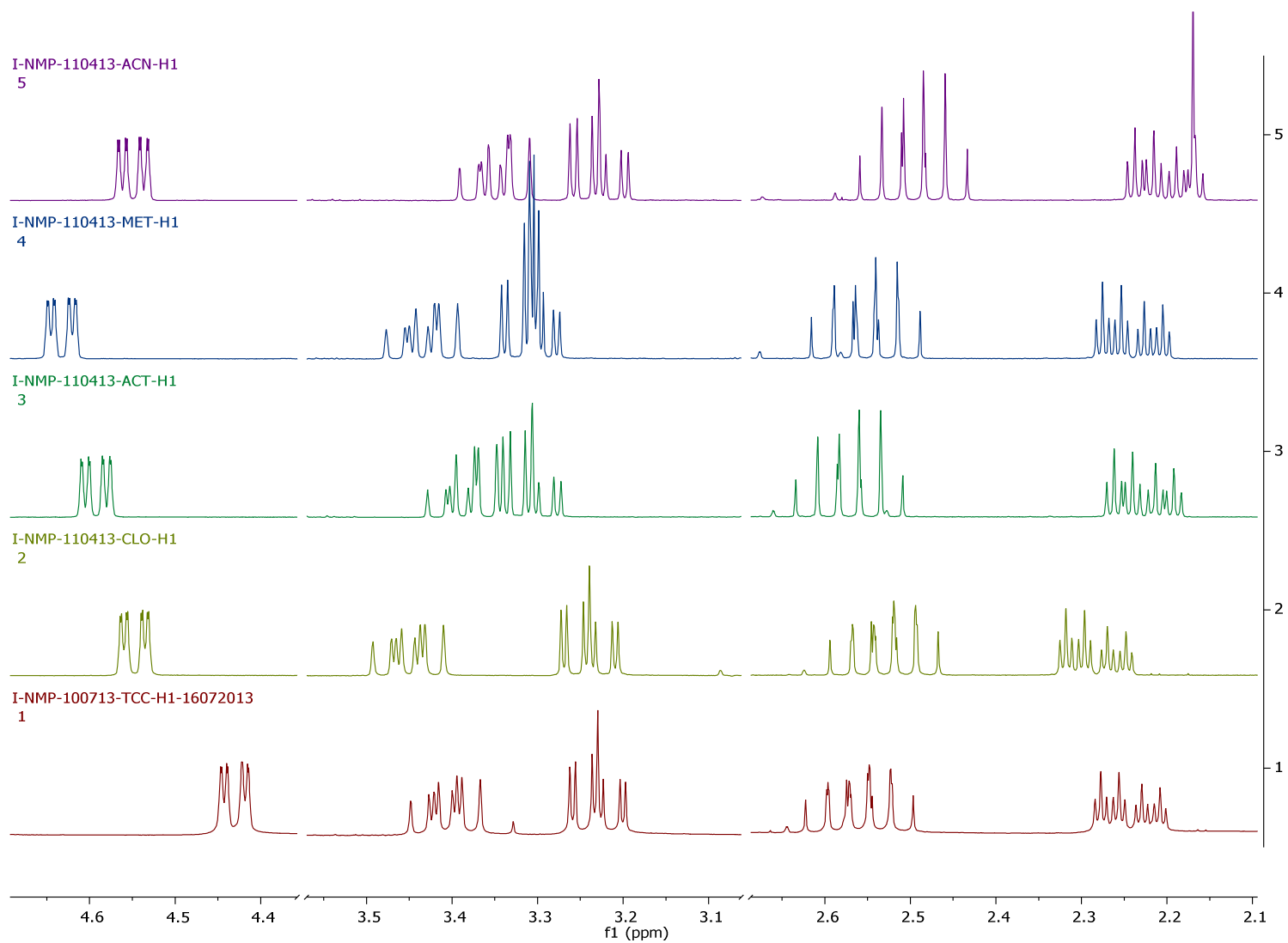
Parameter	Value
Title	I-NMP-110413-CLO-C13
Origin	Varian
Solvent	cdcl3
Pulse Sequence	s2pul
Experiment	1D
Probe	p5mmatb
Number of Scans	672
Receiver Gain	36
Relaxation Delay	1.0000
Pulse Width	0.0000
Acquisition Time	1.3005
Spectrometer Frequency	75.46
Spectral Width	18115.9
Lowest Frequency	-1135.8
Nucleus	¹³ C
Acquired Size	23560
Spectral Size	65536



Anexo 56. Espectro de RMN de ¹³C (clorofórmio-*d*, 75 MHz) para a 3-iodo-*N*-metil-2-pirrolidinona (**2e**).



Anexo 57. Mapa de contornos gHSQC (clorofórmio-*d*, 300 MHz) para a 3-iodo-*N*-metil-2-pirrolidinona (**2e**).



Anexo 58. Sobreposição dos espectros de RMN de ^1H da 3-iodo-*N*-metil-2-pirrolidinona (**2e**) em tetracloreto de carbono (1), clorofórmio-*d* (2), acetona-*d*₆ (3), metanol-*d*₄ (4) e acetonitrila-*d*₃ (5).