

**UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ
DEPARTAMENTO ACADÊMICO DE QUÍMICA E BIOLOGIA
BACHARELADO EM QUÍMICA**

LUCAS PURIM MOCELIN

**ANÁLISE DO EFEITO DO GRUPO METILA DO 2-METIL-1,3-
PROPANODIOL E DE SEUS DERIVADOS NA ESTABILIZAÇÃO DA
LIGAÇÃO DE HIDROGÊNIO INTRAMOLECULAR O-H...O USANDO
RMN, INFRAVERMELHO E CÁLCULOS TEÓRICOS**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**CURITIBA
2019**

LUCAS PURIM MOCELIN

**ANÁLISE DO EFEITO DO GRUPO METILA DO 2-METIL-1,3-
PROPANODIOL E DE SEUS DERIVADOS NA ESTABILIZAÇÃO DA
LIGAÇÃO DE HIDROGÊNIO INTRAMOLECULAR O-H...O USANDO
RMN, INFRAVERMELHO E CÁLCULOS TEÓRICOS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Departamento Acadêmico de Química e Biologia – DAQBI – Da Universidade Tecnológica Federal do Paraná – UTFPR, como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Química.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto de Oliveira

CURITIBA
2019

LUCAS PURIM MOCELIN

ANÁLISE DO EFEITO DO GRUPO METILA DO 2-METIL-1,3-PROPANODIOL E DE SEUS DERIVADOS NA ESTABILIZAÇÃO DA LIGAÇÃO DE HIDROGÊNIO INTRAMOLECULAR O-H...O USANDO RMN, INFRAVERMELHO E CÁLCULOS TEÓRICOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de bacharel em Química da Universidade Tecnológica Federal do Paraná – UTFPR, campus Curitiba. Após deliberação, a banca examinadora composta pelos membros a seguir considerou o trabalho aprovado:

Profa. Dra. Cristiane Pilissao
UTFPR-CT

Prof. Dr. Renan Borsoi Campos
UTFPR-CT

Prof. Dr. Paulo Roberto de Oliveira (orientador)
UTFPR-CT

Prof. Dr. Luiz Marcos de Lira Faria
(coordenador de curso)

Curitiba, 10 de julho de 2019.

AGRADECIMENTOS

Ao professor Paulo Roberto de Oliveira pela oportunidade de trabalhar junto a ele com este projeto já há algum tempo, e pela sua disposição e conhecimento para me instruir em muitas atividades envolvidas no projeto.

Aos meus ex-colegas de laboratório, Lucas José Karas e Patrick Rodrigues Batista pela introdução às atividades do laboratório e ao tema de estudo, além do apoio diário que me foi fornecido enquanto estavam desenvolvendo seus trabalhos na UTFPR.

À Universidade Tecnológica Federal do Paraná pela oportunidade e estrutura para a realização do trabalho.

Ao Laboratório Multiusuário de Análises Químicas da UTFPR por fornecer a estrutura para realização das análises experimentais.

Ao Laboratório de Espectroscopia de Absorção no Infravermelho (LAMIV) da Universidade Federal do Paraná por também fornecer a estrutura para a realização das análises de Infravermelho.

Ao Laboratório de Físico Química Orgânica da UNICAMP pela estrutura para a realização do estudo teórico envolvido no projeto.

Ao Instituto de Química da UNICAMP pela realização das análises de RMN.

RESUMO

MOCELIN, Lucas Purim. **Análise do efeito do grupo metila do 2-metil-1,3-propanodiol e de seus derivados na estabilização da ligação de hidrogênio intramolecular O-H...O usando RMN, Infravermelho e cálculos teóricos.** 2019. 56 f. Trabalho de conclusão de curso. Bacharelado em Química. Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Curitiba, 2019.

A análise conformacional abrange dois aspectos de estudo: a determinação da geometria molecular e a energia dos confôrmeros oriundos dessa geometria, que proporcionam diferentes estados termodinâmicos à mesma molécula. Dentro da química orgânica, alguns efeitos influenciam na estabilidade energética de uma conformação, e contribuem para o equilíbrio conformacional de uma molécula, podendo destacar as repulsões estéricas, interações hiperconjugativas e ligações de hidrogênio inter- (LH) ou intramoleculares (LHI). Em alguns compostos orgânicos, esses efeitos são facilmente observados. Entre eles, estão os dióis, mais especificamente, compostos 1,3-dissubstituídos que podem realizar uma LHI e formar um pseudo-anel de 6 membros. Para investigar a influência deste efeito em compostos 1,3-dissubstituídos, foram avaliadas as preferências conformacionais dos compostos 2-metil-3-R-propanol [R = OH (**1**), OCH₃ (**2**), OCH₂CH₃ (**3**), OCH(CH₃)₂ (**4**)] através de cálculos teóricos utilizando o nível de teoria LC- ω PBE/6-311+G(d,p) e dos compostos de **1-5** (sendo o composto **5** [R = OCOCH₃] utilizando as técnicas experimentais de espectroscopia no infravermelho e ressonância magnética nuclear. O composto **1** foi obtido comercialmente e os demais compostos foram preparados através de reações de alquilação ou acilação de uma das hidroxilas do composto **1**. Para todos os compostos, o confôrmero mais estável foi o que apresentava LHI O-H...O. Pelo estudo da população térmica, observou-se que a somatória da população dos confôrmeros que fazem LHI sempre foi superior a população dos que não realizam a LHI. Os valores populacionais dos confôrmeros que fazem LHI foi de 64,0, 62,5, 73,1 e 80,0 % para os compostos **1-4**, respectivamente. As análises de infravermelho mostraram que os valores de $\Delta\nu$ aumentaram com a adição de grupos alquílicos de 79, 93, 95, 105 e 98 cm⁻¹ para os compostos **1-5**, respectivamente, indicando que a adição de grupos alquilas doadores por efeito indutivo causa um aumento na força da LHI, ainda que haja aumento da repulsão estérica comprovada pelos cálculos dos orbitais naturais de ligação, devido ao volume do grupo substituinte. Os resultados de ³J_{HH} obtidos pelo RMN de ¹H e de fração molar mostram que a população dos confôrmeros que fazem LHI diminui com o aumento da basicidade e da constante dielétrica do solvente. A influência da quiralidade do carbono-2 permitiu determinar as ³J_{HH} de todos os hidrogênios, separadamente, dos metilenos C-1 e C-3 destes compostos, apesar da alta complexidade dos sinais.

Palavras-chave: Análise conformacional. Ligação de hidrogênio. 2-metil-1,3-propanodiol. Compostos acíclicos.

ABSTRACT

MOCELIN, Lucas Purim. **Analysis of the methyl group effect of methyl-1,3-propanediol and its derivatives on the stabilization of intramolecular hydrogen bonding O-H...O using NMR, infrared and theoretical calculations.** 2019, 56 f. Trabalho de conclusão de curso. Bacharelado em Química. Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Curitiba, 2019.

The conformational analysis covers two aspects of study: the determination of the molecular geometry and the energy of the conformers from this geometry, which give different thermodynamic states to the same molecule. In organic chemistry, some effects influence the energetic stability of a conformation, and contribute to the conformational equilibrium of a molecule, with emphasis on steric repulsions, hyperconjugative interactions, and inter- (LH) or intramolecular (LHI) hydrogen bonds. In some organic compounds, these effects are easily observed. Among them are the diols, more specifically, 1,3-disubstituted compounds which can carry out LHI and form a 6-membered pseudo ring. To investigate the influence of this effect on 1,3-disubstituted compounds, the conformational preferences of 2-methyl-3-R-propanol [R = OH (**1**), OCH₃ (**2**), OCH₂CH₃ (**3**) and OCH(CH₃)₂ (**4**)] were determined through theoretical calculations using the theory level LC- ω PBE/6-311+G(d,p) and utilizing the experimental analysis of infrared spectroscopy and nuclear magnetic resonance for the compounds of **1-5** (compound **5** [R = OCOCH₃]). Compound **1** was obtained commercially, and the remaining were prepared by alkylation or acylation reactions of one of the hydroxyls of compound **1**. Among all compounds evaluated, the most stable conformer was the one with O-H...O LHI. By studying the thermal population, it was observed that the sum of the conformers population that have LHI was always higher than the population of the remaining. The population of LHI conformers were 64.0, 62.5, 73.1 and 80.0% for compounds **1-4**, respectively. Infrared analyzes showed that the $\Delta\nu$ values increased with the addition of alkyl groups by 79, 93, 95, 105 and 98 cm⁻¹ for compounds **1-5**, respectively. Results indicate the addition of donor alkyl groups by inductive effect increases the strength of the LHI, although the increasing steric repulsion proved by the calculations of the natural bonding orbitals, due to the volume of the substituent group. The results of ³J_{HH} obtained by ¹H NMR and mole fraction showed that the population of the LHI-like conformers decreases with increasing solvent basicity and dielectric constant. The influence of carbon-2 chirality allowed to determine the ³J_{HH} of all hydrogens, separately, of the C-1 and C-3 methylenes of these compounds, despite the high complexity of the signals.

Keywords: Conformational analysis. Hydrogen bonding. 2-methyl-1,3-propanediol. Acyclic compounds.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
2	OBJETIVOS	9
2.1	Objetivo Geral	9
2.2	Objetivos específicos	9
3	REFERENCIAL TEÓRICO	11
3.1	Análise Conformacional	11
3.1.1	Efeito hiperconjugativo	11
3.1.2	Ligação de hidrogênio	12
3.2	Cálculos Teóricos Computacionais	12
3.2.1	Teoria do funcional de densidade	13
3.2.2	Teoria quântica de átomos em moléculas	14
3.2.3	Orbitais naturais de ligação	16
3.2.4	Funções de base	16
3.3	Espectroscopia no Infravermelho	18
3.3.1	Deslocamento da banda O-H	19
3.4	Ressonância Magnética Nuclear	19
3.4.1	Constante de acoplamento	20
4	METODOLOGIA	22
4.1	Síntese dos Compostos	22
4.1.1	2-metil-3-metóxi-1-propanol (2)	22
4.1.2	2-metil-3-etóxi-1-propanol (3)	23
4.1.3	2-metil-3-isopropóxi-1-propanol (4)	23
4.1.4	3-acetóxi-2-metil-1-propanol (5)	23
4.2	Estudo Teórico e Detalhes Computacionais	23
4.2.1	Busca conformacional	24
4.2.2	Estudo de calibração	24
4.2.3	Otimização de geometria molecular	24
4.2.4	Orbitais naturais de ligação, ligações de hidrogênio e constantes de acoplamento $^3J_{HH}$	25
4.3	Análises Espectroscópicas	25
5	RESULTADOS E DISCUSSÕES	27
5.1	Estudo Teórico e Detalhes Computacionais	27
5.1.1	Estudo de calibração	27
5.1.2	Otimização de geometria molecular	28

5.1.3 Orbitais naturais de ligação e ligações de hidrogênio.....	31
5.2 Análises de Infravermelho	34
5.3 Ressonância Magnética Nuclear	36
6 CONCLUSÕES.....	46
REFERÊNCIAS.....	47
APÊNDICE 1.....	53
APÊNDICE 2.....	53
APÊNDICE 3	54
APÊNDICE 4.....	54
APÊNDICE 5.....	55
APÊNDICE 6.....	55
APÊNDICE 7.....	56
APÊNDICE 8.....	56
APÊNDICE 9.....	57
APÊNDICE 10.....	57
APÊNDICE 11.....	58
APÊNDICE 12.....	58
APÊNDICE 13.....	59
APÊNDICE 14.....	59
APÊNDICE 15.....	60
APÊNDICE 16.....	60
APÊNDICE 17.....	61
APÊNDICE 18.....	61
APÊNDICE 19.....	62
APÊNDICE 20.....	62
APÊNDICE 21.....	63
APÊNDICE 22.....	63
APÊNDICE 23.....	64
APÊNDICE 24.....	64
APÊNDICE 25.....	65
APÊNDICE 26.....	65
APÊNDICE 27.....	66
APÊNDICE 28.....	66
APÊNDICE 29.....	67
APÊNDICE 30.....	67
APÊNDICE 31.....	68
APÊNDICE 32.....	68

APÊNDICE 33.....	69
APÊNDICE 34.....	69
APÊNDICE 35.....	70
APÊNDICE 36.....	70
APÊNDICE 37.....	71
APÊNDICE 38.....	71
APÊNDICE 39.....	72
APÊNDICE 40.....	72

1 INTRODUÇÃO

A análise conformacional tem como objetivo determinar os estados de estabilidade termodinâmica de uma molécula, que se apresentam de maneira diferente dependendo dos seus arranjos espaciais, confôrmeros, e também caracterizar as suas interações inter- e intramoleculares.^{1; 2} A conformação em que a molécula se encontra influencia a estrutura molecular, a reatividade química e as características espectroscópicas do composto.³ Uma das interações que influencia fortemente a preferência de uma conformação em sistemas moleculares é a ligação de hidrogênio (LH).⁴

A LH, desde sua primeira observação, vem sendo um tópico de muitas pesquisas científicas. A razão por este interesse é a contribuição que a LH dá para a estrutura, função e dinâmica de um vasto número de sistemas químicos, que englobam desde a química orgânica até a inorgânica e bioquímica. O decorrente desenvolvimento dos campos em que ela está presente fez com que as pesquisas sobre LH tenham expandido muito, tanto em amplitude quanto em profundidade, e aumentado a complexidade da compreensão deste fenômeno.⁵

Ligações de hidrogênio intramoleculares (LHI) podem ser encontradas em algumas moléculas, dependendo da sua composição, e o conhecimento de sua força é muito importante em processos físicos, químicos e biológicos.¹ Na LHI, que é uma das classes mais intrigantes de interações não covalentes, duas partes da mesma molécula interagem e podem levar à formação de um pseudo-anel.⁶ Diversos estudos relatam a influência da LHI no equilíbrio conformacional de cicloexanos dissustituídos,^{7; 8} e, nesse contexto, moléculas alifáticas 1,3-dissustituídas, tais como 1,3-propanodiol e seus derivados são ótimos protótipos de fortes ligações de hidrogênio, podendo formar estes anéis de seis membros com grande estabilidade.⁹

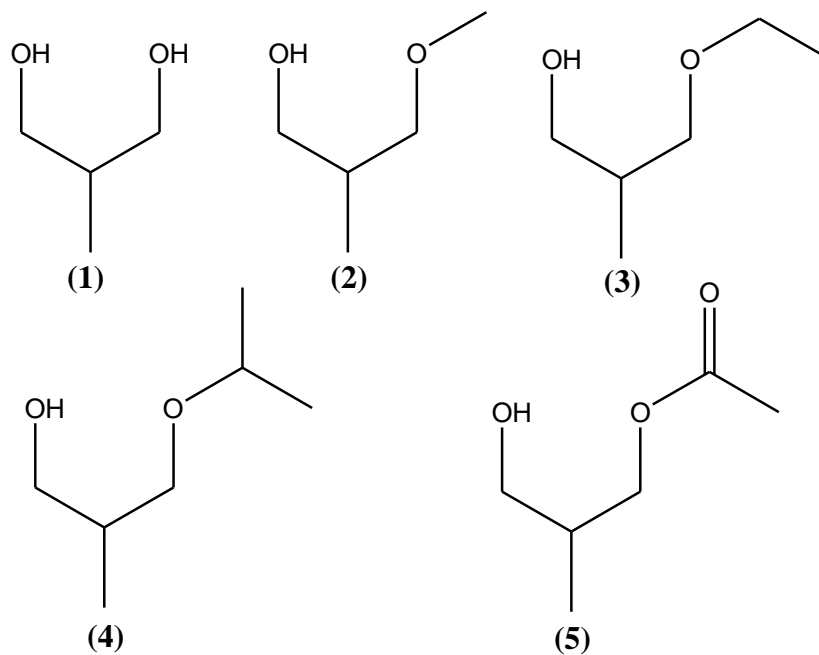
Este trabalho têm como objetivo ampliar os estudos de LHI em sistemas alifáticos, levando em consideração as interações inter e intramoleculares utilizando cálculos teóricos, bem como as técnicas de infravermelho e RMN.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

O objetivo do presente trabalho é realizar o estudo do efeito das ligações de hidrogênio intramoleculares ($O-H\cdots O$) e dos demais efeitos que estarão presentes nos equilíbrios conformacionais dos compostos 2-metil-3-(R)-propanol [R = OH (1), OCH_3 (2), OCH_2CH_3 (3), $OCH(CH_3)_2$ (4) e $OCOCH_3$ (5)], através de espectroscopias de Infravermelho, Ressonância Magnética Nuclear e por cálculos teóricos. Os compostos a serem estudados estão representados na Figura 1.

Figura 1. Moléculas a serem estudadas pelo presente trabalho.



Fonte: Autoria própria.

2.2 Objetivos específicos

Realizar uma busca conformacional dos compostos 2-metil-1,3-propanodiol (1), 2-metil-3-metóxi-1-propanol (2), 2-metil-3-etóxi-1-propanol (3) e 2-metil-3-isopropóxi-1-propanol (4);

Definir os níveis de teoria a serem utilizados nos cálculos teóricos por meio de um estudo de calibração aplicado à molécula 1;

Obter a otimização das geometrias, as energias eletrônicas do estado fundamental com correção de energia vibracional do ponto zero e a energia eletrônica do estado fundamental com a correção térmica para a energia de Gibbs de todos os confôrmeros das moléculas **1-4** obtidos pela busca conformacional;

Obter as frequências vibracionais harmônicas para as ligações de hidrogênio de cada confôrmero;

Identificar os confôrmeros de maior população térmica para a estabilização de cada composto (**1-4**);

Identificar e caracterizar as LHI dos compostos **1-4** por QTAIM;

Realizar a análise dos orbitais naturais de ligação (NBO) para as conformações mais estáveis dos compostos **1-4**;

Realizar a síntese e purificação dos compostos **2-5** a partir do composto **1**;

Analisar a frequência vibracional da ligação O-H dos compostos **1-5** por meio da técnica de espectroscopia no infravermelho.

Analisar o equilíbrio conformacional e as interações inter- e intramoleculares dos compostos **1-5** em solventes de diferentes polaridades por espectroscopia de RMN de ^1H ;

Observar a influência do volume do grupo alquila do oxigênio ligado à posição 3 na intensidade da LHI;

Analisar o efeito do grupo metila do carbono C-2 na rigidez dos possíveis pseudo anéis formados pela LHI.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Análise Conformacional

O termo “análise conformacional” aborda dois aspectos principais. O primeiro é a determinação das estruturas geométricas moleculares e as respectivas energias relativas dos confôrmeros, e o segundo é a tentativa de determinar quais forças presentes controlam a estabilidade conformacional de uma molécula, destacando-se as interações estéricas e hiperconjugativas.¹⁰

A aplicação dos estudos de análise conformacional vem crescendo em função dos avanços na área de química computacional e nas técnicas analíticas, se tornando fundamental para a elucidação de mecanismos reacionais de reações complexas, desenvolvimento de novos catalisadores, e para pesquisas farmacológicas.¹¹

Diferentes conformações moleculares são obtidas devido às rotações das ligações covalentes simples,¹² que geralmente requerem pouca energia para ocorrerem. Segundo Yirong¹³, alcanos saturados apresentam barreiras rotacionais sobre ligações C-C de cerca de 3-10 kcal·mol⁻¹, tendo preferência pelos confôrmeros *trans-gauche*. Em decorrência das baixas barreiras rotacionais, estas moléculas apresentam um equilíbrio, em condições ambientes, entre as diferentes conformações possíveis e as alternam muito rapidamente.¹³

A importância de se compreender as interações que regem a preferência conformacional de uma molécula pode ser observada até mesmo com moléculas relativamente simples, como a do etano, que é comumente utilizada como protótipo para livros textos de química orgânica,¹⁴ todavia encontra controvérsias em publicações quanto aos efeitos que governam a estabilização das conformações de maior ou menor estabilidade.^{15; 16}

3.1.1 Efeito hiperconjugativo

O termo hiperconjugação surge para descrever as interações estabilizantes provenientes da deslocalização eletrônica de elétrons sigma (σ) de orbitais ligantes ou não ligantes para orbitais antiligantes vazios ou parcialmente preenchidos (π^*), ou para orbitais sigma antiligantes (σ^*) em posição vicinal ou geminal.¹⁷ Esse efeito, em muitos casos, influencia o equilíbrio conformacional (geometrias estáveis), além de

modificar a densidade eletrônica, energia dos orbitais moleculares, reatividade e a seletividade do composto.¹⁸

A importância desse efeito dentro do equilíbrio conformacional pode ser observada pela sua tendência em proporcionar geometrias de maior estabilidade em arranjos antiperiplanares ao invés de synperiplanares,¹⁸ e o efeito vem sendo citado como responsável pela estabilização da conformação anti do etano.¹⁵ O efeito hiperconjugativo também possui importância na formação de ligações de hidrogênio, na qual existe transferência de carga dos pares de elétrons dos orbitais não ligantes de um oxigênio para um orbital sigma antiligante da ligação O-H.¹⁸

3.1.2 Ligação de hidrogênio

As ligações de hidrogênio são essenciais para a vida. Elas aparecem, por exemplo, como responsáveis pela principal interação intramolecular que une as duas fitas do DNA, além de apresentarem importância na nanociência, estando envolvidas na funcionalização e padronização de superfícies com sobreposições moleculares ordenadas.¹⁹ A ligação de hidrogênio está frequentemente associada por sua amplitude a estudos químicos²⁰, bioquímicos²¹ e medicinais.²²

Ligações de hidrogênio são na maioria das vezes simbolizadas por $X-H \cdots Y$ e são resultantes de interações entre uma seção doadora de hidrogênio (X-H) e outra que o recebe (Y), sendo que tanto X quanto Y são átomos eletronegativos (destacam-se O, N e Cl, embora existam interações com átomos menos comuns, como o boro²³). Essa ligação pode ocorrer tanto entre moléculas diferentes (intermoleculares) quanto dentro da mesma molécula (intramolecular).²⁴

Para sistemas cíclicos de seis membros, a LHI provou ser determinante para o equilíbrio conformacional.^{25; 26} Entretanto, sistemas com maior número de conformações (como os alifáticos) ainda possuem discussões em aberto com relação à sua importância no equilíbrio conformacional.

3.2 Cálculos Teóricos Computacionais

A química teórica é uma das áreas da química em que métodos matemáticos são combinados com leis fundamentais da física para o estudo de processos químicos. Além disso, é uma ferramenta de apoio que vem sendo muito utilizada,

podendo prever resultados e até mesmo gerar dados que ainda não foram obtidos experimentalmente, fornecendo ainda mais informações sobre os sistemas químicos.^{27; 28}

Este segmento da química utiliza a química computacional como uma ferramenta de obtenção de resultados, simulando estruturas e reações, e permitindo o estudo das propriedades químicas e físicas existentes como: estabilidade molecular, estados de transição, intermediários, propriedades estruturais físico-químicas, mecanismos reacionais, diferenças energéticas e barreiras rotacionais.²⁷

Como os únicos sistemas da quântica que podem ser exatamente resolvidos são os compostos por uma a três partículas,²⁷ para sistemas maiores são utilizadas aproximações. Alguns modelos de aproximação que podem ser utilizados através de cálculos computacionais são os semi-empíricos (baseados no formalismo Hartree-Fock, mas utilizando várias aproximações e empregando parâmetros obtidos a partir de dados experimentais²⁹), *ab initio* (que tentam resolver a equação de Schrödinger dadas as posições do núcleo e o número de elétrons para obter informações como densidade elétrica, energias e outras propriedades do sistema³⁰) e modelos baseados na teoria do funcional de densidade (DFT), em que este último vem sendo muito utilizado para o estudo de sistemas moderados a grandes, o que abrange uma grande parte dos sistemas estudados pelos químicos orgânicos.³¹

3.2.1 Teoria do funcional de densidade

O método da teoria do funcional de densidade (do inglês *density functional theory*, DFT) é um dos métodos principais no estudo de moléculas comumente tratadas por métodos Hartree-Fock e pós Hartree-Fock. Esse método passou a ser muito utilizado por nele ser levado em consideração a correlação de densidade eletrônica, além de exigir menos recursos computacionais, mas mantendo uma boa precisão. Tais fatores permitem que sejam feitos cálculos de moléculas com mais de 100 átomos, gerando dados próximos aos experimentais quando existe uma escolha correta do funcional do sistema.^{27; 28}

O método DFT não utiliza função de onda do sistema, partindo do princípio de representar a energia de um sistema em função da sua densidade eletrônica, que depende das coordenadas espaciais (r) e é uma observável do sistema.³¹ Esse fator proporciona ao método uma vantagem em relação aos demais métodos também

baseados na Equação de Schrödinger, uma vez que a densidade eletrônica total $\rho(r)$ depende só das posições espaciais x , y e z , enquanto na função de onda existe uma quarta variável eletrônica: a coordenada de spin de cada elétron. Desse modo, o aumento do sistema (número de elétrons) não proporciona um grande aumento na complexidade da função de densidade eletrônica se comparado aos demais métodos citados.³¹

A energia do sistema de funcional da densidade eletrônica pode ser representada pela equação (1), em que E corresponde à energia do sistema, enquanto ρ corresponde à densidade eletrônica nas coordenadas espaciais r .

$$E = E[\rho(r)] \quad (1)$$

3.2.2 Teoria quântica de átomos em moléculas

A Teoria Quântica de Átomos em Moléculas (do inglês *quantum theory of atoms in molecules*, QTAIM), desenvolvida por Richard Bader e colaboradores está tendo enorme impacto em diversas áreas da química, física e biologia.³³ A QTAIM é um método direcionado para se analisar topologicamente as ligações químicas, sendo muito eficiente para caracterizar interações inter- e intramoleculares.³⁴ Nessa teoria, as propriedades de um sistema químico têm como variável a densidade eletrônica, em que a partir da análise do vetor gradiente de densidade ($\nabla\rho$) pode-se obter a topologia de densidade eletrônica desse sistema.³³

Da aplicação do QTAIM, pode-se obter uma topologia que expressa em tipos de pontos críticos (do inglês *critical points*, PC), pontos espaciais em que a primeira derivada da densidade eletrônica é nula. Existem pontos críticos de núcleo, de caminhos de ligação, de ligação (PCL) e de anel (PCA), que podem ser encontrados respectivamente na região com maior densidade eletrônica no núcleo, na linha de maior densidade eletrônica entre dois átomos ligados, na região de maior densidade eletrônica no caminho de ligação e no interior de átomos de um anel de átomos ligados quimicamente.³³

Dentro das interações intramoleculares que podem ser caracterizadas pela QTAIM, encontra-se a ligação de hidrogênio. A caracterização de uma ligação de hidrogênio por este método deve seguir oito critérios estabelecidos por Koch e Popelier.³⁵ São estes:

1. A topologia da molécula deve apresentar um caminho de ligação (do inglês *bond path*, CL) e um ponto crítico de ligação (PCL) entre os átomos envolvidos na ligação.

2. O PCL deve possuir uma densidade eletrônica ($\rho_{(r)PCL}$) entre 0,002 u.a. e 0,035 u.a.

3. O Laplaciano da densidade eletrônica no PCL ($\nabla^2 \rho_{(r)PCL}$) deve ser positivo e ter valor entre o intervalo de 0,024 u.a. até 0,139 u.a.;

4. O hidrogênio (H) e o átomo doador (Y) devem penetrar-se mutuamente. Dessa forma, o raio atômico dos átomos não ligados (r_H^0 e r_Y^0) deve ser maior que o raio atômico dos átomos ligados.

5. O hidrogênio deve ter uma perda de densidade eletrônica, ficando mais positivo quando ocorrer a ligação de hidrogênio.

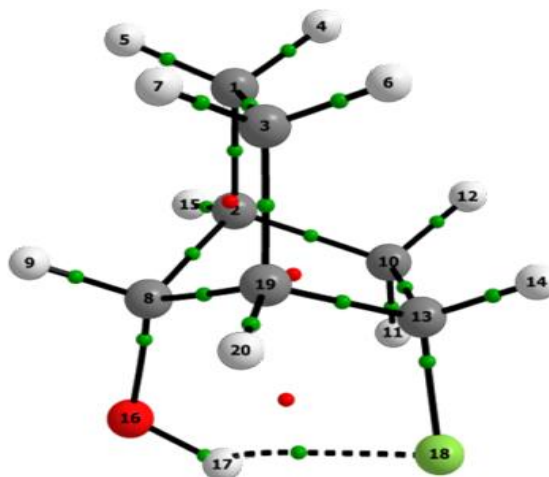
6. O hidrogênio deve estabilizar-se energeticamente, ocasionando um aumento na energia total do átomo E(H).

7. O hidrogênio sofrerá uma redução na magnitude do seu momento de dipolo para evidenciar uma ligação de hidrogênio.

8. O hidrogênio sofrerá uma redução de volume quando está participando de uma ligação de hidrogênio.

Embora todos estes critérios sejam importantes para a determinação da ligação de hidrogênio, os mais utilizados são os critérios 1, 2 e 3.³⁵ Um exemplo da interface gráfica resultada pelos cálculos pode ser visto pela Figura 2, em que é possível observar a presença da LHI.

Figura 2. Conformação 2-fluorbiciclo[2.2.1]heptan-7-ol com LHI O-H...F analisada por QTAIM. O ponto verde na linha tracejada representa o PCL. O ponto vermelho é o PCA.



Fonte: REZENDE, F. M. P. et al. (2012)³⁶.

3.2.3 Orbitais naturais de ligação

Os métodos de análise dos orbitais naturais de ligação (do inglês *natural bonding orbitals*, NBO) se referem a um conjunto de algoritmos matemáticos para analisar funções de onda na forma de ligações químicas tipo Lewis. Nesses métodos, propriedades moleculares são expressas em termos de estruturas naturais de Lewis representando a função de onda, na qual cada par de elétrons em uma ligação ou par de elétrons livres se associam a orbitais tipo Lewis, enquanto efeitos de deslocalização estão associados a orbitais do tipo não-Lewis.³⁷

O objetivo geral dos métodos NBO é traduzir cálculos precisos em algo mais claro para os químicos, como carga atômica, estrutura de Lewis, tipo de ligação, hibridização, ordem de ligação, transferência de cargas, entre outros.³⁷

3.2.4 Funções de base

O uso de funções de base para expandir os orbitais moleculares nas funções de onda ou nos métodos de funcional de densidade é um componente essencial nos métodos contemporâneos para descrever a estrutura eletrônica de sistemas

moleculares extensos. O objetivo dessas funções é prover boa representação dos orbitais moleculares desconhecidos, com o menor custo computacional possível.³⁸

As funções de base são aproximações dos reais valores dos orbitais e da densidade eletrônica. Existem vários métodos para resolver a equação de Schrödinger, e definir qual deles será utilizado para um problema específico geralmente parte pela comparação da performance do método com dados experimentais conhecidos. Ou seja, os resultados experimentais guiam a seleção do modelo computacional, ao invés de partir diretamente para os procedimentos computacionais.²⁷

Existem dois tipos de funções de base (embora geralmente não sejam soluções para uma equação de espécies multieletrônicas de Schrödinger) comumente utilizadas em cálculos de estrutura eletrônica: as funções *Slater Type Orbitals* (STO) e *Gaussian Type Orbitals* (GTO). As funções STO possuem uma dependência exponencial para a distância entre núcleo e elétron e representam com exatidão orbitais para o átomo de hidrogênio, mas não consegue resolver analiticamente integrais de dois elétrons para três ou quatro centros. Dessa maneira, as funções STO são utilizadas ampla e somente para cálculos atômicos ou diatômicos.²⁷

As funções GTO, por sua vez, apresentam uma dependência r^2 , que as torna inferior às STO em dois aspectos: no núcleo, as GTO apresentam nulidades e, por isso, demonstram problemas na representação do comportamento nessa região. O segundo é que uma função gaussiana decresce muito rápido a parte mais distante ao núcleo, fazendo com que a calda da função de onda seja mal representada. A parte positiva é que tanto a GTO quanto a STO podem ser combinadas e gerar uma função de base completa, necessitando mais funções GTO do que STO. Ainda que haja um maior número de GTO, a facilidade de resolução das integrais utilizando funções gaussianas compensa a demanda computacional. Dessa maneira, a maior parte das funções de bases para cálculos eletrônicos estão relacionadas às GTO.²⁷

O fator crucial na descrição dos orbitais do sistema é o número de STO/GTO utilizadas. O menor número de funções possível é denominado de base mínima. Esta base mínima serve para descrever todos os elétrons de um átomo neutro, utilizando apenas as funções necessárias para tal. Esse tipo de base geralmente é inadequado, pois falha ao descrever regiões próximas e afastadas do núcleo. Uma melhora desse quesito ocorre ao dobrar toda a função de base, produzindo uma base chamada *Double Zeta* (Dupla Zeta, DZ). O termo zeta deriva do fato de que o expoente de

funções STO é geralmente denotado pela letra grega zeta (ζ). Uma DZ emprega, então, duas funções “s” se considerarmos um sistema de hidrogênio ou hélio, por exemplo. É possível aumentar os incrementos utilizando bases *Triple Zeta* (Tripla Zeta, TZ), *Quadruple Zeta* (Quadrupla Zeta, QZ), e assim por diante.²⁷

Estudos revelaram a possibilidade de outros incrementos para melhorar a acurácia de um cálculo. Como as ligações químicas ocorrem entre orbitais de valência, esses orbitais precisam de maior descrição. Para tal, dobram-se os orbitais de valência, tornando-se uma base denominada *split valence* (valência dividida) representadas pelo acréscimo da letra “V” ao nome, como por exemplo “VTZ”, ou o número “1” para bases de Pople.²⁷

Mesmo grandes, bases multi-zeta ainda podem não prover flexibilidade matemática suficientemente adequada para descrever a distribuição eletrônica. Em alguns casos, são necessários altos momentos angulares e, nesses casos, adicionam-se funções de polarização, representadas pela letra “p”. Essas funções de polarização adicionam uma função de um momento angular a mais. Como exemplo, podemos dizer que a uma função s é adicionada uma função p.³¹

Um outro caso em que pode ser necessário um novo incremento é quando existem elétrons fracamente ligados. Nesta situação, é necessário que a região de fronteira do orbital tenha uma melhor descrição, que é feita a partir da adição de funções difusas, representadas por “aug” do inglês *augmented* (aumentada) ou pelos símbolos “+” para bases de Pople.²⁷

3.3 Espectroscopia no Infravermelho

Assim como em outros tipos de absorção energética, na espectroscopia no infravermelho as moléculas são excitadas a um mais alto estado de energia quando elas absorvem a radiação infravermelha. Como em outros processos absorptivos, também ocorre de maneira quantizada. A radiação no infravermelho corresponde ao intervalo energético que engloba frequências vibracionais de estiramentos axiais e angulares. Neste processo absorptivo, as frequências de radiação infravermelha que correspondem à frequência natural de vibração da molécula em questão são absorvidas, e a energia absorvida serve para elevar a amplitude da vibração das ligações.³⁹

Somente ligações que possuem um momento de dipolo variável em função do tempo são capazes de absorverem a radiação infravermelha. Ligações simétricas, como em H_2 e Cl_2 não absorvem radiação infravermelha por não apresentarem essa variação no momento dipolar. Para estudos de ligação de hidrogênio, que é o foco do presente trabalho, a frequência vibracional mais interessante é o estiramento axial O-H. Esse estiramento ocorre pela absorção de frequência infravermelho na região de $3200-3700\text{ cm}^{-1}$.³⁹

3.3.1 Deslocamento da banda O-H

Como comentado na seção 3.1.2, uma ligação de hidrogênio $O-H\cdots Y$ é decorrente da transferência de carga entre o par de elétrons livres e o orbital antiligante da ligação O-H, ocasionando um alongamento e conseqüente enfraquecimento da ligação O-H. Este enfraquecimento leva a um deslocamento da frequência da banda característica O-H no infravermelho para menores frequências, conhecido como deslocamento para o vermelho (*red-shift*).³⁹

Soluções diluídas em tetracloreto de carbono (CCl_4) apresentam um espectro de infravermelho com mais de uma banda para o estiramento axial O-H. Uma delas, de maior frequência, é o estiramento $O-H_{livre}$, em que a ligação O-H não está envolvida na formação de uma ligação de hidrogênio, e a outra, de menor frequência, é o estiramento no qual a ligação O-H forma ligação de hidrogênio ($O-H_{ligado}$). Calculando a diferença entre as duas bandas, pode-se obter uma avaliação da força da ligação de hidrogênio, uma vez que um maior deslocamento está associado a uma maior interação de transferência de carga em função da ligação.²⁰

3.4 Ressonância Magnética Nuclear

A ressonância magnética nuclear (RMN) é um método espectroscópico que é ainda mais importante para o químico orgânico que a espectroscopia no infravermelho. Enquanto o infravermelho revela os grupos funcionais presentes numa molécula, o RMN fornece informações sobre o número de átomos magneticamente distintos na molécula que está sendo estudada.³⁹

Na espectroscopia de RMN, uma amostra é colocada sob efeito de um campo magnético constante, irradiada e, então, possui um sinal magnético detectado. A

etapa de irradiação faz com que os núcleos presentes na amostra sofram transições (ressonância) entre estados. A aplicação de um campo magnético externo faz com que os estados de spin de um núcleo com spin $\frac{1}{2}$ deixem de ser degenerados, passando a apresentar uma diferença energética. Esta diferença entre o estado mais alto e mais baixo de energia é o que gera o sinal de RMN.⁴⁰

Nem sempre a ressonância entre os estados de spin para o mesmo núcleo ocorre na mesma frequência. Isso ocorre pela existência da blindagem eletrônica dos núcleos, que são afetados pela densidade eletrônica ao redor dele. Essa blindagem é representada no espectro pelo que é conhecido como deslocamento químico. O deslocamento químico é uma medida dada pela diferença em Hz entre as diferenças de frequência de ressonância de um núcleo de interesse e uma referência interna. Esta referência, para os núcleos de ^1H e ^{13}C , é o tetrametilsilano $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$.⁴⁰

3.4.1 Constante de acoplamento

A constante de acoplamento spin-spin (J) é uma informação muito importante fornecida pelos sinais de RMN. O acoplamento ocorre entre núcleos ativos no RMN que agem como pequenos magnetos. Assim, quando um spin muda a sua orientação, origina desvio que é comunicado para outros spins em forma ressonante. Este desvio divide o sinal em dois ou mais picos, sem interferir no deslocamento químico. Desse modo, é possível obter informações sobre o número de prótons, geralmente a duas ou três ligações, através de padrões de acoplamento.⁴⁰

A existência e o estudo das constantes de acoplamento são um fator muito importante para a RMN ser uma importante ferramenta dentro da análise conformacional. Há uma relação muito próxima entre a magnitude destas constantes com o ângulo diedro entre os núcleos que estão acoplados, o que torna possível determinar preferências conformacionais em solução.²

Como o acoplamento é transmitido através das ligações químicas (por elétrons em orbitais ligantes), a magnitude da constante depende da sobreposição de orbitais. Da mesma maneira, a magnitude da constante é, também, diretamente dependente do ângulo diedro (φ) formado entre os hidrogênios que estão acoplando. O acoplamento entre hidrogênios de carbonos vizinhos é simbolizado como $^3J_{\text{HH}}$. O maior valor de $^3J_{\text{HH}}$ ocorre quando existe uma máxima sobreposição entre os orbitais ligantes ($\varphi = 0^\circ$ ou 180°) e mínima quando ocorre mínima sobreposição ($\varphi = 90^\circ$).⁴⁰

A rápida interconversão entre os confôrmeros de uma molécula traz uma dificuldade para se utilizar a constante de acoplamento na análise conformacional. Todavia, destaca-se o fato de suas constantes de acoplamento poderem ser facilmente calculadas por cálculos mecânicos quânticos, podendo se combinar com os dados experimentais e determinar a preferência conformacional com elevada precisão, o que vem se tornando uma forte ferramenta para análise conformacional de moléculas orgânicas flexíveis.²

4 METODOLOGIA

A metodologia empregada no desenvolvimento deste trabalho está apresentada a seguir.

4.1 Síntese dos Compostos

O composto 2-metil-1,3-propanodiol (**1**) foi adquirido da Sigma Aldrich e foi utilizado sem prévia purificação. Os demais compostos foram sintetizados a partir de deste composto. As sínteses foram realizadas no Laboratório de Análise Conformacional e Recursos Renováveis (LACORR).

4.1.1 2-metil-3-metóxi-1-propanol (**2**)

Em um balão de duas bocas com fundo redondo (125 mL) equipado a um condensador de refluxo e a um agitador magnético, foram adicionados 5,00 g (55,0 mmol) do composto (**1**) e 50 mL de THF seco. Terminada essa etapa, foram adicionadas 1,35 g (55 mmol) de hidreto de sódio e o meio reacional foi então agitado à temperatura ambiente por 1 hora. Passado o tempo, o meio foi resfriado até 0°C, e 7,90 g (55 mmol) de iodeto de metila foi adicionado gradualmente junto a mais 15 mL de THF seco. O banho de gelo foi removido e a agitação continuou por mais 1,5 h com aquecimento sob refluxo. Ao final do tempo de reação, a solução foi resfriada até aproximadamente 20°C. A mistura foi transferida para um funil de separação, a fase orgânica foi lavada 3 vezes com 25 mL de água destilada, e mais duas vezes com salmoura. Em seguida a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio. Terminada a etapa de secagem, foi feita a filtração da camada orgânica e evaporação do solvente. Por fim, realizou-se uma purificação utilizando cromatografia em coluna de vidro (Cromatografia Flash) usando uma mistura de solventes hexano e acetato de etila, proporção 5:1 e sílica 230-400 mesh para a purificação do composto menos alquilado.²⁶

4.1.2 2-metil-3-etóxi-1-propanol (3)

O composto (3) foi obtido e purificado utilizando o mesmo procedimento descrito para o composto 2, substituindo o reagente iodeto de metila por iodeto de etila.²⁵

4.1.3 2-metil-3-isopropóxi-1-propanol (4)

O composto (4) foi obtido utilizando o mesmo procedimento descrito para (2), substituindo o reagente iodeto de metila por iodeto de isopropila.²⁶ Embora haja forte competição entre os produtos de substituição nucleofílica bimolecular (SN2) e os de eliminação bimolecular (E2), manteve-se o procedimento descrito, uma vez que o alto rendimento reacional não era fator primordial para dar continuidade aos estudos.

4.1.4 3-acetóxi-2-metil-1-propanol (5)

Em um balão de duas bocas com fundo redondo (125 mL) equipado a um condensador de refluxo e a um agitador magnético, foram adicionados 5,00 g (55,0 mmol) do composto (1) e 6,8 g (67 mmol) de anidrido acético e algumas gotas de piridina. O meio reacional ficou sob refluxo e agitação por 1 hora. Posteriormente a mistura foi resfriada a temperatura ambiente e transferida para um funil de separação. A fase orgânica foi lavada 4 vezes com 25 mL de água destilada, e mais duas vezes com salmoura. Em seguida a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, filtrada e o solvente foi evaporado em rotaevaporador. A etapa de purificação por cromatografia foi similar ao do composto 2.

4.2 Estudo Teórico e Detalhes Computacionais

Todos os cálculos foram realizados nos computadores do Laboratório de Análise Conformacional e Recursos Renováveis da UTFPR (sede Ecoville) e do Laboratório de Físico Química Orgânica (LFQO) localizado na UNICAMP.

4.2.1 Busca conformacional

Os confôrmeros iniciais, candidatos a mínimos energéticos de cada um dos compostos estudados (exceto o composto 5) foram encontrados por uma busca conformacional através do uso do programa TINKER,⁴¹ com o método de mecânica molecular MM3.⁴² O número de conformações iniciais obtidas para os compostos 1-4 foi 27, 28, 101 e 81, respectivamente.

4.2.2 Estudo de calibração

Para a escolha do nível de teoria a ser utilizado nos cálculos de otimização de geometria e de frequência, foi realizado um estudo de calibração baseado na pesquisa de Kozuch et al.,³ na qual o método utilizado para desenvolvê-lo é o do desvio da raiz quadrática média, do inglês *root-mean-square-deviation*, RMSD, representado pela equação (2).

$$RMSD = \sqrt{\frac{\sum_{t=1}^n (x_{1,t} - x_{2,t})^2}{n}} \quad (2)$$

Na equação 2, x_1 corresponde ao valor da diferença de energia entre dois confôrmeros obtida por um método e uma base padrão para os cálculos, que exige alta demanda computacional mas possui maior acurácia em seus valores (no caso do trabalho, utilizou-se o nível de teoria CCSD/cc-pVTZ, sem otimização de geometria), e x_2 corresponde à diferença de energia entre os mesmos confôrmeros, porém com níveis de teoria diferentes do padrão. Desta maneira, os valores de RMSD obtidos para cada nível de teoria indicam maior ou menor aplicabilidade do método, levando em consideração tanto a precisão quanto o tempo de cálculo.

O composto utilizado para realizar a calibração foi o composto (1) e os níveis de teoria testados foram os métodos B3LYP⁴³⁻⁴⁶, I_c- ω PBE⁴⁷, M06-2X⁴⁸ e ω B97X, cada um com as quatro bases: 6-311+G(d,p), cc-pVTZ, aug-cc-pVTZ e def2-QZVP.

4.2.3 Otimização de geometria molecular

Todos os confôrmeros obtidos pela busca conformacional foram otimizados utilizando o nível de teoria mais adequado obtido pelo estudo de calibração. As otimizações se realizaram no programa Gaussian 09.⁴⁹

4.2.4 Orbitais naturais de ligação, ligações de hidrogênio e constantes de acoplamento $^3J_{HH}$

Determinados os confôrmeros mais estáveis pela otimização e que compõem os equilíbrios conformacionais de cada composto, foi feita a análise dos orbitais naturais de ligação (NBO), no NBO 6.0⁵⁰ implementado no Gaussian 09, no nível de teoria definido pelo estudo de calibração, sendo conseqüentemente o mesmo nível de teoria utilizado na otimização. A visualização gráfica dos resultados foi feita no programa Gaussview 6.⁵¹

Para identificar as LHI, foram feitas análises aplicando a teoria quântica de átomos em moléculas (QTAIM) com sua implementação computacional no programa AIMALL, para assim analisar os critérios de Koch e Poppelier já mencionados na seção 3.2.2.

As constantes de acoplamento spin-spin vicinais ($^3J_{HH}$) teóricas foram calculadas para cada confôrmero estável utilizando o nível de teoria BHandH/EPR-III.⁵²

4.3 Análises Espectroscópicas

Os espectros de infravermelho para os compostos **1** e **2** foram obtidos através de um equipamento Varian modelo 640-IR localizado no Laboratório Multiusuário de Análises Químicas (LAMAQ) da Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR) sede Ecoville, usando soluções de concentrações 0,01; 0,03 e 0,1 mol.L⁻¹ com solvente CCl₄, empregando uma célula de KBr, 128 scans com resolução de 4 cm⁻¹. Os espectros dos compostos **3**, **4** e **5** foram obtidos através da mesma metodologia, porém utilizando a infraestrutura do Laboratório de Espectroscopia de Absorção no Infravermelho (LAMIV) da Universidade Federal do Paraná, com um equipamento Vertex 70.

Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram obtidos por um espectrômetro Bruker Avance-III, localizado no Instituto de Química (IQ) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) e que opera a 400 MHz para ¹H. Os espectros foram obtidos em solventes deuterados de polaridades distintas (CCl₄, CDCl₃, CD₂Cl₂, Acetona-d₆, Piridina-d₆, CD₃CN e DMSO-d₆), tendo o tetrametilsilano (TMS) como referência em todos os casos. Também foram obtidos os espectros de RMN de HSQC e COSY para

os compostos **1-5** em CDCl_3 para a caracterização do composto e diferenciação dos sinais dos hidrogênios. Os espectros de RMN obtidos podem ser visualizados nos Apêndices **1-40**

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 Estudo Teórico e Detalhes Computacionais

Os resultados obtidos por meio dos cálculos computacionais estão dispostos nas seções a seguir.

5.1.1 Estudo de calibração

Para o estudo de calibração, foram obtidos os valores de RMSD a partir da equação (2). Os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 1. CLHI e SLHI correspondem, respectivamente, aos valores de desvio de diferenças de energia em relação ao padrão (CCSD/cc-pVTZ) dos confôrmeros que realizam e os que não realizam ligação de hidrogênio intramolecular, enquanto os valores mistos se referem à diferença de energia entre um confôrmero que realiza LHI com outro que não a realiza.

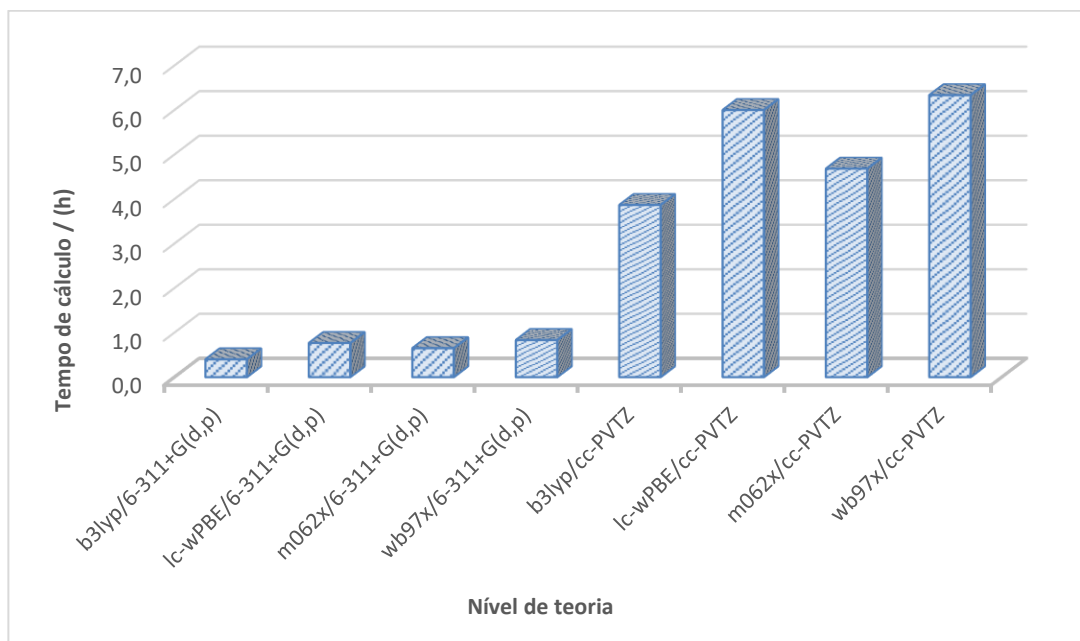
Tabela 1. Valores de desvio da raiz quadrada média CLHI, SLHI e Misto para os métodos e bases analisados utilizando o composto 1.

Método	6-311+G(d,p)			cc-pVTZ		
	CLHI	SLHI	Misto	CLHI	SLHI	Misto
B3LYP	0,59	0,15	0,38	0,48	0,25	0,36
LC-ωPBE	0,26	0,25	0,53	0,21	0,28	0,48
M062X	0,34	0,37	0,85	0,34	0,44	0,80
ωB97X	0,47	0,20	0,52	0,43	0,30	1,34

Dentre os métodos e bases estudados o que mais se aproximou do CCSD/cc-pVTZ foi o B3LYP/cc-pVTZ, levando em consideração o valor's "Misto". Com relação aos valores de CLHI o melhor nível de teoria foi o LC- ω PBE/cc-pVTZ. Para os valores de SLHI o melhor foi o B3LYP/6-311+G(d,p). Ainda assim, estes valores não devem definir um nível de teoria antes de analisar o tempo que o cálculo com estes níveis leva para ser concluído. A Figura 3 permite a visualização dos

tempos médios para cada um dos cálculos considerados candidatos à escolha do nível de teoria a ser utilizado.

Figura 3. Tempo médio para a realização de cada cálculo computacional para os níveis de teoria testados.



Fonte: Autoria própria.

Dentre os tempos observados na Figura 3 para os diferentes métodos e bases, pode-se observar que todos os níveis de teoria que utilizaram a base cc-pVTZ apresentaram os maiores tempos. O nível de teoria B3LYP/6-311+g(d,p) e M062X/6-311+g(d,p) foram os mais rápidos, seguidos pelo LC- ω PBE/6-311+g(d,p) e ω B97X/6-311+g(d,p).

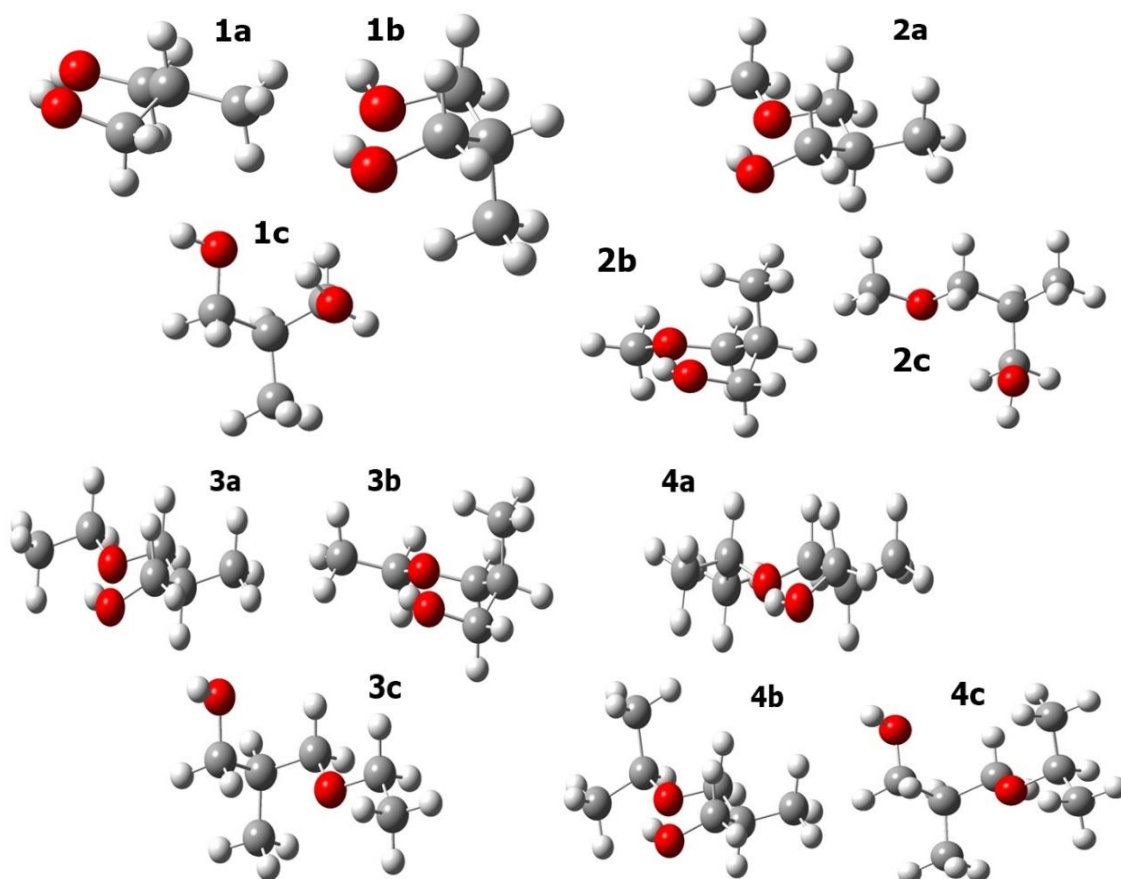
Devido ao grande tempo de cálculo dos níveis B3LYP/cc-pVTZ e LC- ω PBE/cc-pVTZ, optou-se pelo método LC- ω PBE com a base 6-311+G(d,p) por apresentar os valores de CLHI e SLHI suficientemente próximos ao CCSD/cc-pVTZ e por ter um tempo de cálculo adequado às necessidades do estudo.

5.1.2 Otimização de geometria molecular

A otimização das geometrias moleculares nos forneceu as conformações mais estáveis para cada um dos compostos (1-4). Dentre elas, foram selecionadas as duas conformações mais estáveis que realizam LHI (representadas pelas letras “a” e “b” precedidas pelo número referente ao composto – sendo “a” a mais estável e “b” a

segunda mais estável) e a conformação mais estável que não realiza a LHI, representada pela letra “c”. Podemos ver, na Figura 4, a disposição espacial das conformações mais estáveis. O composto **5** não foi estudado teoricamente por ter sido incluído ao final do projeto.

Figura 4. Conformações mais estáveis para os compostos 1-4.



Fonte: Autoria própria.

Através da análise da população térmica destas conformações, é possível observar que os confôrmeros **(1-4)a** são os mais estáveis, correspondendo a 43,4, 43,0, 38,4 e 27,2 % da população conformacional (Tabela 2). Isto se dá pelo fato de que as conformações que podem realizar LHI acabam se arranjando na forma de uma pseudo cadeira de seis membros, o que também pode ser visto para as conformações **(1-4)b**. Entretanto, a maior estabilidade dos confôrmeros “a” pode ser explicada pela posição da metila do carbono 2, já que quando elas estão dispostas na posição pseudo equatorial existirá um menor efeito estérico, enquanto para os confôrmeros “b” estas metilas encontram-se na pseudo axial da cadeira, o que resulta num efeito

estérico 1,3-diaxial. No caso do composto **4**, foram localizadas duas conformações que fazem LHI com a metila na posição pseudo equatorial, sendo ambas mais estáveis que a outra estrutura que faz a LHI, mas que possui a metila na posição pseudo axial. Por esta razão, esta última não foi representada na Figura 4.

Os confôrmeros (**1-4**)**c**, por sua vez, não realizam LHI, o que os tornam menos estáveis termodinamicamente, ainda que apresentem menor efeito estérico visto que os grupos que estão ligados nos carbonos 1 e 2 estão mais distantes.

Tabela 2. População térmica dos confôrmeros mais estáveis para os compostos **1-4**.

Confôrmero	População Térmica (%)	Comprimento de Ligação (O-H) / Å
1a	43,4	0,9641
1b	16,2	0,9642
1c	8,1	0,9579
2a	43,0	0,9644
2b	15,7	0,9646
2c	5,0	0,9576
3a	38,4	0,9650
3b	13,6	0,9647
3c	4,0	0,9579
4a	27,2	0,9651
4b	26,6	0,9649
4c	2,7	0,9579

Outra informação muito interessante presente na tabela são os comprimentos de ligação da ligação O-H. É conhecido que, quando existe uma interação de ligação de hidrogênio O-H...O, a ligação previamente formada O-H sofre um enfraquecimento devido à interação do hidrogênio com o oxigênio aceptor de prótons, fazendo com que, conseqüentemente, esta ligação O-H sofra um alongamento no seu comprimento. Podemos observar que, para os confôrmeros com LHI, “a” e “b” os valores de comprimento de ligação, em ângström, são maiores que nos confôrmeros sem LHI “c”, mostrando que, de fato, existe esta interação entre os dois átomos da LHI, e ela é proporcional ao tamanho do grupo ligado ao oxigênio receptor, uma vez

que os compostos mais volumosos apresentam também um aumento no valor deste comprimento de ligação O-H em comparação aos menos volumosos.

Complementarmente, além dos dois confôrmeros mais estáveis para ambas as moléculas realizarem LHI, outras conformações menos estáveis também a realizam, totalizando 64,0% de toda a população térmica para o composto **1**, 62,5% para o composto **2**, 73,1% para o composto **3** e 80,0% para o composto **4**. Essas informações indicam que a força das LHI nas moléculas com maior grupamento alquílico ligado ao oxigênio pode estar aumentando, proporcionando uma maior estabilização destas conformações que formam o pseudo-anel de seis membros, ainda que possuam um maior efeito estérico.

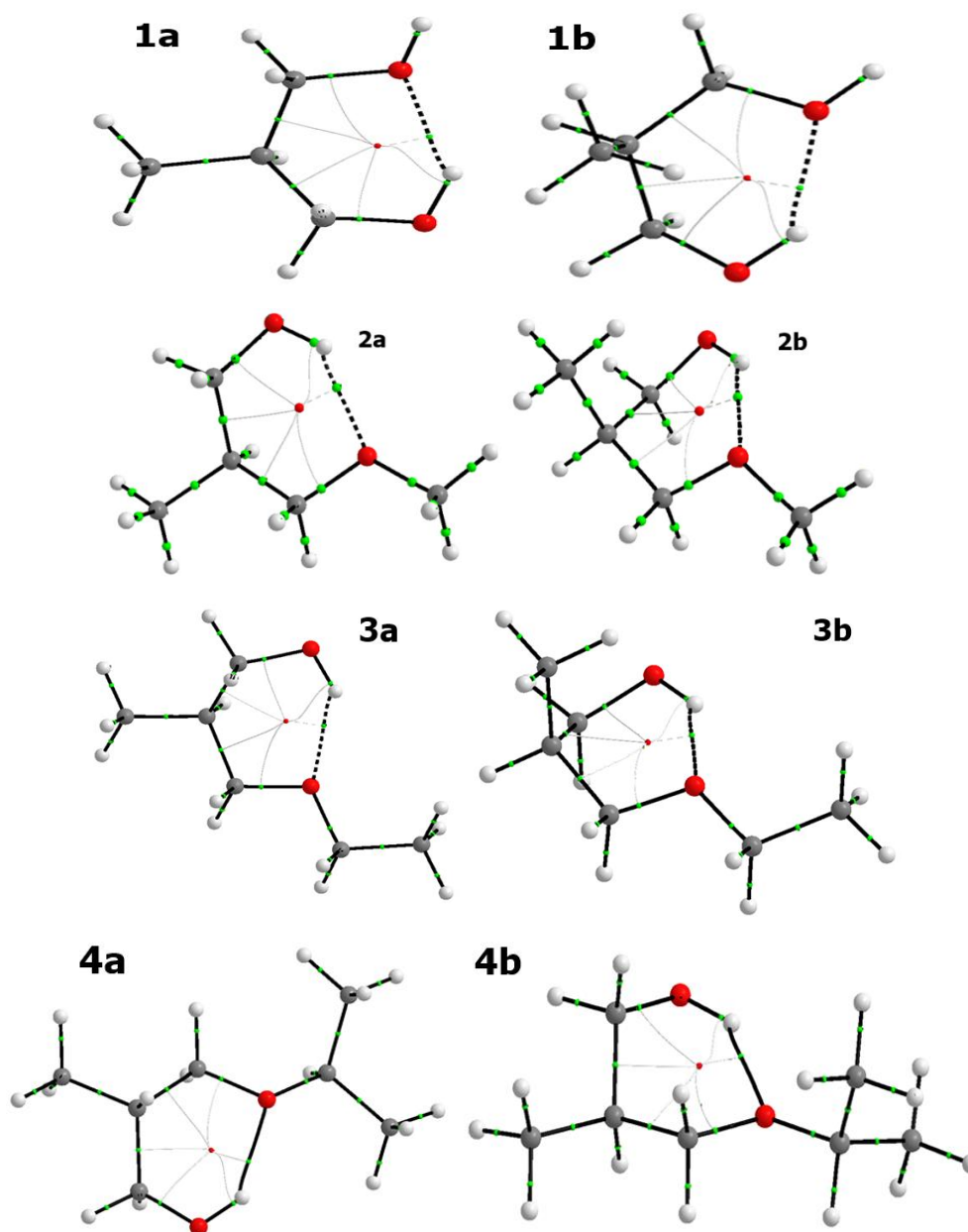
5.1.3 Orbitais naturais de ligação e ligações de hidrogênio

A correta caracterização das LHI nos confôrmeros obtidos pelos cálculos computacionais são vistas através da QTAIM, levando em consideração os parâmetros de Koch e Poppelier. As análises das LHI pela QTAIM podem ser observadas graficamente na Figura 5. Visualmente, pode-se observar o ponto verde na linha tracejada que indica o PCL, que aparece apenas se houver uma LHI O-H...O. No caso do composto **4**, a linha deixa de ser tracejada e se torna contínua. Isto pode estar relacionado aos parâmetros do programa AIMALL. O PCA, que é o ponto vermelho no centro do pseudo anel de seis membros também só aparece na figura se a molécula for cíclica ou se estiver numa conformação próxima de um anel.

As demais interações intramoleculares, como efeitos estéricos e hiperconjugativos podem ser observados através dos cálculos dos Orbitais Naturais de Ligação (NBO). O papel da deslocalização eletrônica pode ser avaliado quantitativamente, excluindo todos os orbitais de ligação do tipo não-Lewis (NL). A função de onda do tipo Lewis (L) é relacionada à energia estérica/eletrostática, $E(L)$, que possui um maior valor de energia que a energia eletrônica total $E(\text{Total})$. A diferença de energia $E(\text{NL})$ fornece a estabilização por deslocalização eletrônica (não-Lewis) de um determinado confôrmero, e é dada pela equação 3.

$$E(\text{NL}) = E(\text{Total}) - E(L) \quad (3)$$

Figura 5. Gráficos moleculares obtidos através do QTAIM para os confôrmeros dos compostos 1-4 com LHI obtidos com o nível teórico lc- ω PBE/6-311+G(d,p).



Fonte: Autoria própria.

Os valores de energias relativas $\Delta E(\text{Total})$, $\Delta E(\text{L})$ e $\Delta E(\text{NL})$ para os confôrmeros mais estáveis que realizam LHI (**1a**, **2a**, **3a**, **4a**) e sem LHI (**1c**, **2c**, **3c**, **4c**) são vistos na Tabela 3.

Tabela 3. Valores de energia $\Delta E(\text{Total})$, $\Delta E(\text{L})$ e $\Delta E(\text{NL})$ e das interações dos orbitais $\text{LPO} \rightarrow \sigma^*\text{O-H}$, para os confôrmeros mais estáveis com e sem LHI dos compostos **1-4**.

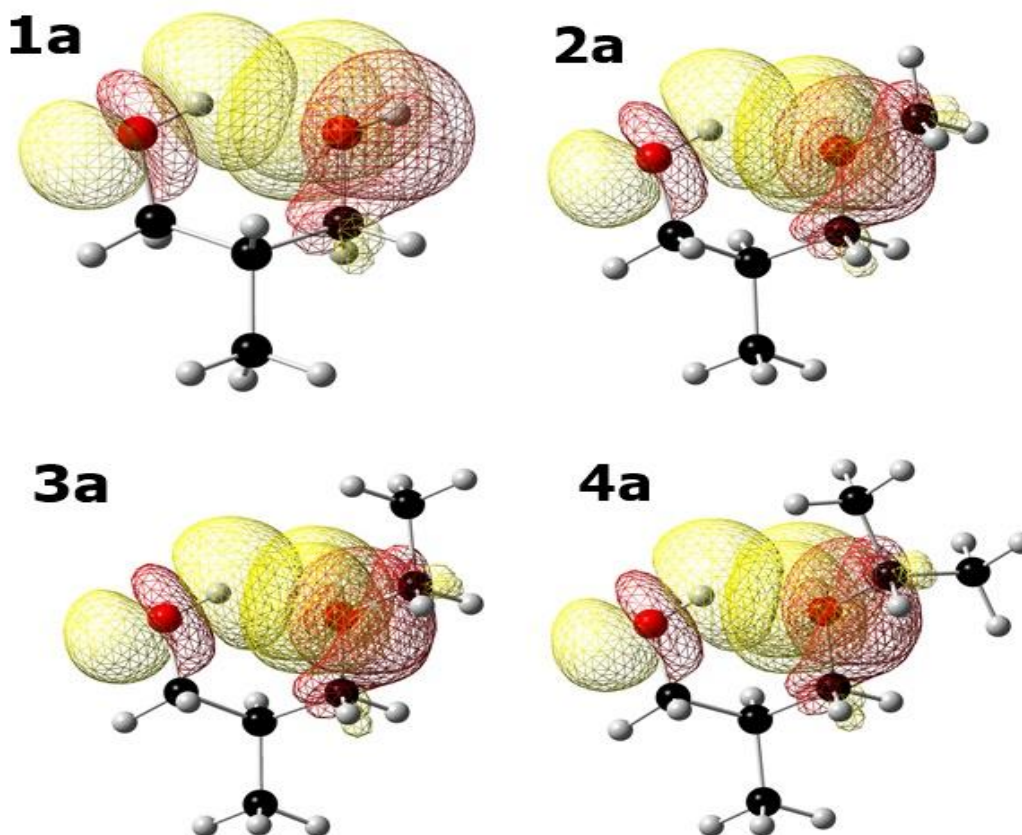
Energias ^a	Confôrmeros							
	1a	1c	2a	2c	3a	3c	4a	4c
$\Delta E(\text{Total})$	0,00	1,76	0,00	1,80	0,00	2,09	0,00	2,23
$\Delta E(\text{L})$	5,02	0,00	3,90	0,00	4,48	0,00	5,11	0,00
$\Delta E(\text{NL})$	-6,78	0,00	-5,70	0,00	-6,57	0,00	-7,34	0,00
$\text{LPO} \rightarrow \sigma^*\text{O-H}$	6,59	0,00	6,78	0,00	6,91	0,00	7,58	0,00

^aValores em kcal mol^{-1} .

Os resultados de $\Delta E(\text{Total})$ mostraram que os compostos **1a**, **2a**, **3a** e **4a**, com LHI, são mais estáveis que os confôrmeros **1c**, **2c**, **3c** e **4c**, sem LHI, porque apresentaram uma maior contribuição hiperconjugativa [$\Delta E(\text{NL})$]. Os confôrmeros com LHI também apresentaram o maior valor de energia estérica [$\Delta E(\text{L})$], o que sugere que o arranjo espacial está relacionado à interação dos grupos $-\text{OH}$ de tal forma que realize a LHI. Desse modo, existirá a estabilização causada pela LHI mas também haverá uma repulsão entre estes grupos devido à sua proximidade. É possível observar também que com o aumento no grupamento ligado ao oxigênio, existe um aumento na estabilização por energia hiperconjugativa, enquanto também existe um aumento proporcional na energia estérica dos confôrmeros.

A estabilização hiperconjugativa para os confôrmeros com LHI é devido, principalmente, à transferência de carga na interação $\text{LPO} \rightarrow \sigma^*\text{O-H}$, que confirma a presença da LHI. As interações relativas a esse efeito hiperconjugativo podem ser vistas na Figura 6. É possível observar, também, o aumento nessa mesma interação conforme aumenta-se o grupo ligado ao oxigênio que participa da LHI, o que indica também um aumento na força desta ligação de hidrogênio que pode ser confirmado através dos espectros de infravermelho realizados e também pelos valores de frequência vibracional obtidos através dos métodos teóricos.

Figura 6. Sobreposição dos orbitais da interação $LPO \rightarrow \sigma^*O-H$ que estabilizam os confôrmeros 1a-4a.



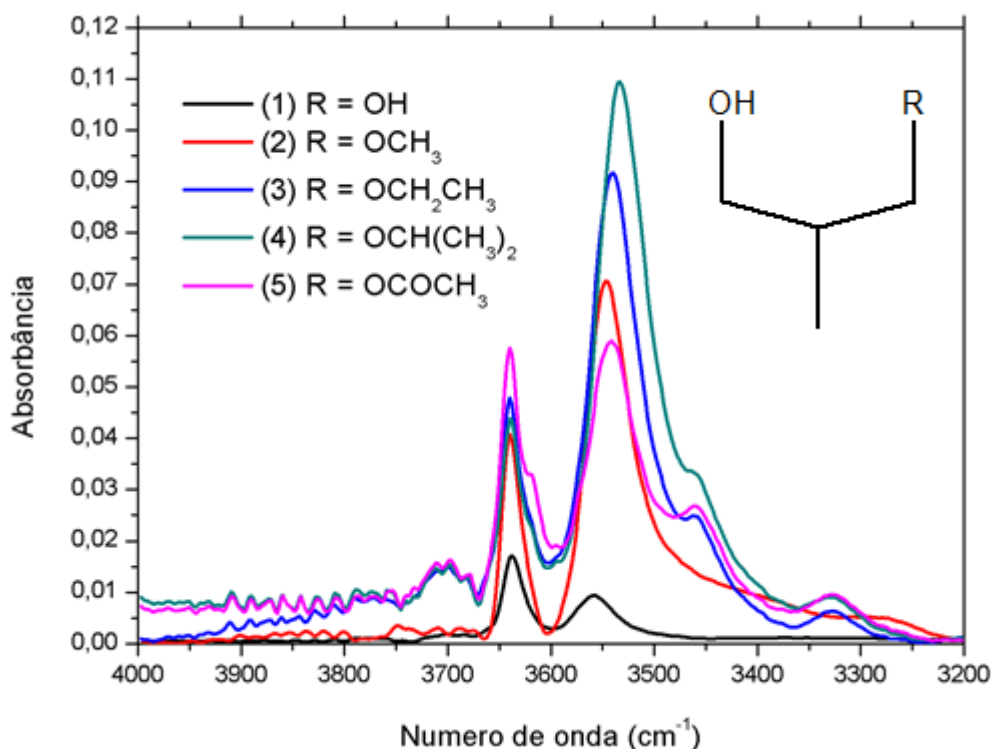
Fonte: Autoria própria.

5.2 Análises de Infravermelho

Verificando as variações nas frequências das bandas de infravermelho referentes à ligação O-H livre (sem realizar LHI, ν próximo de 3640 cm^{-1}) com a banda de O-H ligado (com LHI, ν próximo de 3530 cm^{-1}) dos compostos **1-5** (Figura 7), é possível verificar uma variação na força da LHI, uma vez que ela é proporcional ao deslocamento da banda de O-H livre em decorrência da banda de O-H ligada. A ligação O-H fazendo uma ligação de hidrogênio vibra em uma frequência menor do que a ligação O-H livre visto que o hidrogênio passa a interagir com os dois oxigênios. Desta forma, utilizando a equação 4, podemos comparar os espectros de infravermelho dos compostos **1-5** para ver qual a influência da adição de grupos alquílicos doadores e também um grupo com efeito retirador de elétrons.

$$\Delta\nu = (OH_{LIVRE} - OH_{LIGADO}) \quad (4)$$

Figura 7. Espectros de infravermelho dos compostos **1-5** na concentração de 0,03 mol/L em CCl₄.



Fonte: Autoria própria.

Os deslocamentos relacionados à LHI apresentaram valores de 79,4, 93,2, 99,5, 105,5 e 98,2 cm⁻¹ para os compostos **1-5**, respectivamente. É possível perceber claramente a influência do aumento dos grupos alquílicos ligados ao oxigênio no valor deste deslocamento. Isto se dá pelo fato de que o aumento no tamanho destes grupos provoca cada vez mais disponibilidade dos pares de elétrons livres do oxigênio por meio do efeito indutivo doador provocado por eles, que aumenta com o tamanho do grupo ligado e resulta numa maior força desta LHI. Entretanto, percebe-se que o deslocamento tem seu comportamento crescente interrompido quando se observa o composto **5**. Este composto, por apresentar um grupo retirador de elétrons por mecanismo de ressonância, desfavorecendo a LHI. Todavia, mesmo possuindo um efeito contrário à formação da ligação de hidrogênio, o deslocamento observado para o composto **5** continua sendo maior que os deslocamentos dos compostos **1** e **2**, mostrando que ainda assim existe um leve aumento nessa força da LHI.

Os resultados teóricos obtidos das frequências vibracionais da ligação O-H também conseguem ressaltar essa tendência de aumento da força da LHI, ainda que com valores diferentes. As variações na frequência ($\Delta\nu$) teóricas podem ser observadas na Tabela 4, que contém os valores de frequência obtidos para os compostos **1-4**.

Tabela 4. Variação da frequência vibracional teórica da ligação O-H para os compostos **1-4** calculados com o nível teórico lc- ω PBE/6-311+G(d,p).

Composto	$\Delta\nu / \text{cm}^{-1}$
1	105
2	117
3	118
4	125

5.3 Ressonância Magnética Nuclear

Para avaliar o efeito de diferentes ambientes químicos sobre o equilíbrio conformacional, foram realizadas análises de RMN de ^1H em solventes de diferentes constantes dielétricas e basicidades. O efeito do solvente no equilíbrio dos compostos **1-5** foi analisado utilizando os valores de constantes de acoplamento vicinais ($^3J_{\text{HH}}$) utilizando a RMN de ^1H juntamente com os valores de constante de acoplamento teóricas obtidas para os confômeros estáveis de cada composto utilizando o funcional BHandH/EPR-III.

Neste cenário, o valor das constantes de acoplamento $^3J_{\text{HH}}$ teórico ($^3J_{\text{CALC}}$) foi obtido considerando o valor de $^3J_{\text{H}_1\text{H}_2}$ de cada confômero utilizando a equação (5).

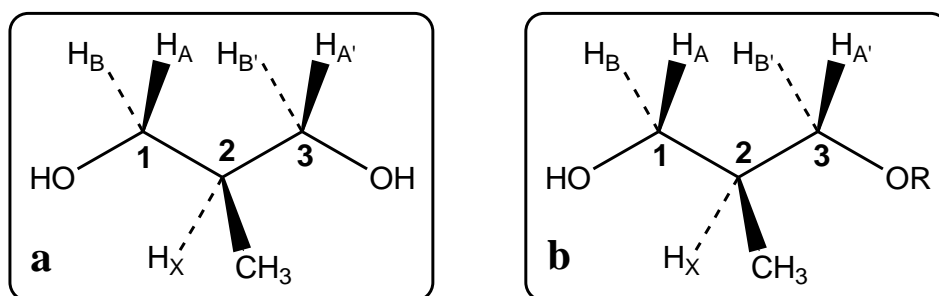
$$^3J_{\text{Calc}} = \sum_i^n ^3J_i \cdot X_i \quad (5)$$

Na equação 5, 3J_i é a constante de acoplamento $^3J_{\text{H}_1\text{H}_2}$ de um dado confômero i e X_i é a fração molar deste confômero i . Os valores de $^3J_{\text{CALC}}$ foram 8,06, 7,42, 7,59 e 7,57 Hz para os compostos **1-4**, respectivamente. Os valores calculados são normalmente próximos aos valores de $^3J_{\text{H}_1\text{H}_2}$ em CCl_4 , uma vez que este solvente

é o que menos interage com as moléculas dos compostos estudados e se aproxima do que acontece em fase isolada, a qual foi utilizada nos cálculos.

Já para os espectros de RMN experimentais, a identificação desta constante de acoplamento não é tão simples. Para os compostos estudados, o grupo metila inserido na posição 2 das moléculas provoca uma quiralidade nas moléculas **2-5**, como pode ser visto na Figura 8.

Figura 8. Representação em perspectiva do composto 2-metil-1,3-propanodiol (**a**) e dos compostos 2-metil-3-R-1-propanol (**b**) onde R = CH₃ (**2**), CH₂CH₃ (**3**), CH(CH₃)₂ (**4**) e COCH₃ (**5**)



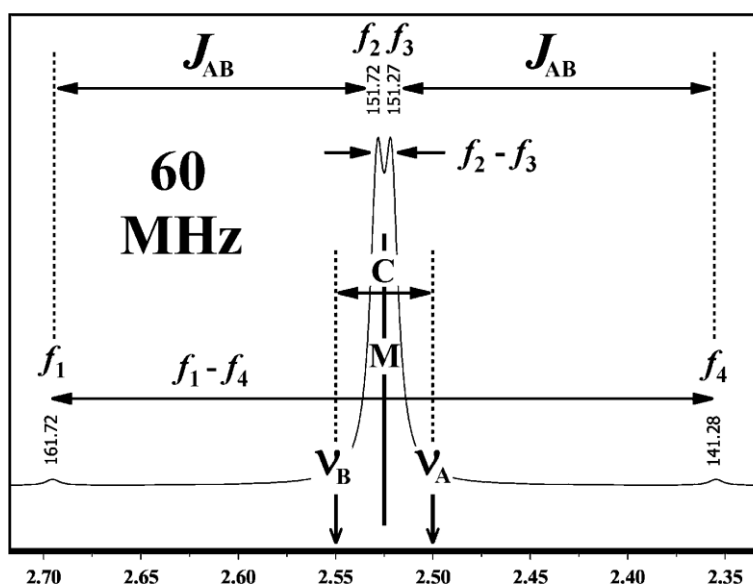
Fonte: Autoria própria.

Na figura 8a, observa-se que os prótons H_A e H_{A'} são equivalentes, assim como os prótons H_B e H_{B'}. Entretanto, não podemos dizer que H_A e H_B nem H_{A'} e H_{B'} são equivalentes. Isto se deve ao fato de que estes prótons ligados ao mesmo carbono estão em ambientes espaciais diferentes no plano de simetria, o que resulta em um diferente ambiente químico para estes prótons (que normalmente é visto para moléculas quirais). Ou seja, simplesmente possuir um plano de simetria não leva à equivalência química entre estes prótons.⁵³ Sendo assim, a definição de molécula quiral não é específica o suficiente para o RMN, e é necessário analisar o *ambiente* quiral. O grupo CH₂ do carbono C1 do 2-metil-1,3-propanodiol está num ambiente quiral devido à presença de três grupos diferentes ligados ao carbono C2. O quarto grupo (que conferiria quiralidade) é o grupo de onde estamos observando, que contém os prótons H_A e H_B. O fato dos grupos dos carbonos C1 e C3 serem idênticos não importa para a visão geral do RMN, uma vez que observamos a molécula por uma posição específica (neste caso, H_A e H_B no carbono C1) e o grupo do carbono C3 é especificamente diferente do grupo C1 neste ponto de vista.⁵³

Já numa molécula quiral, como é visto pela Figura 8b, o grupo CH₂ sempre terá dois prótons não equivalentes, porque não existe nenhum plano de simetria em nenhum lugar na molécula. Desta forma, os prótons do carbono C1 terão deslocamentos químicos diferentes entre si, assim como os prótons do carbono C3.⁵³

Para se compreender como devem ser feitos os cálculos das constantes de acoplamento para um sistema ABX, que engloba os compostos deste trabalho, podemos partir da análise de um sistema com espectro AB, como pode ser visto na Figura 9.

Figura 9. Espectro de RMN de um sistema AB simulado contendo os parâmetros essenciais para sua análise.



Fonte: JACOBSEN, N. E. (2016)⁵³

A partir da imagem, é possível encontrar valores para estes parâmetros que trazem informações sobre um próton H_A e H_B, diferentes quimicamente entre si, utilizando as equações (6-12).

$$C = \sqrt{(f_1 - f_4)(f_2 - f_3)} \quad (6)$$

$$M = (f_1 + f_2 + f_3 + f_4)/4 \quad (7)$$

$$J_{AB} = (f_1 - f_2 + f_3 - f_4)/2 \quad (8)$$

$$v_A = M - C/2 \quad (9)$$

$$v_B = M + C/2 \quad (10)$$

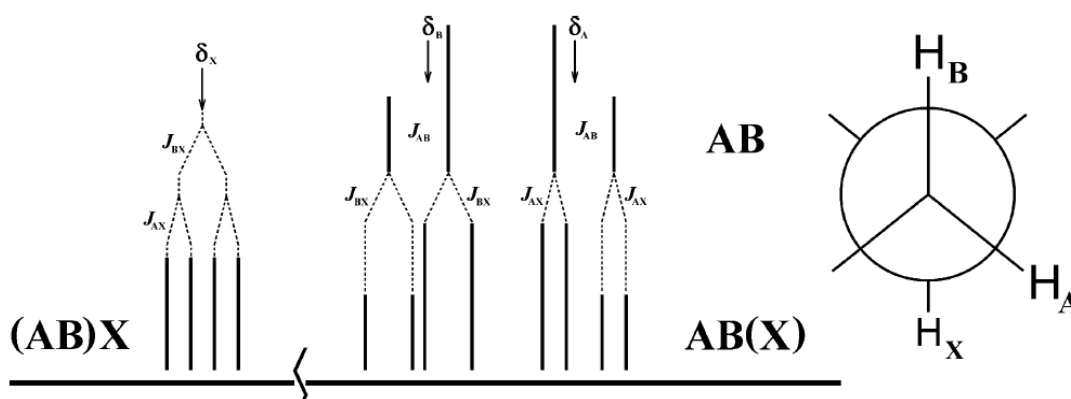
$$\delta_A = v_A/SF \quad (11)$$

$$\delta_B = v_B/SF \quad (12)$$

Onde f_1 é a frequência em Hz da linha 1, f_2 é a frequência da linha 2, etc.; C é a raiz da distância externa multiplicada pela interna; M é a posição central das 4 linhas; J_{AB} é a constante de acoplamento entre os hidrogênios A e B; ν_A e ν_B são os seus respectivos deslocamentos químicos em Hz, enquanto δ_A e δ_B são seus respectivos deslocamentos químicos em ppm, sendo SF o valor da frequência do espectrômetro em MHz.⁵³

Já para o sistema ABX, que é um exemplo mais comum de prótons não equivalentes em um grupo CH₂ de molécula quiral, os prótons A e B são fortemente acoplados, apresentando deslocamentos químicos similares e um grande valor de J geminal, e ambos são fracamente acoplados com o próton X, que possui uma diferença de deslocamento químico significativa. Nesta situação, além dos parâmetros δ_A , δ_B , e J_{AB} , existem também δ_X , J_{AX} e J_{BX} . A Figura 10 apresenta o comportamento do espectro de RMN para esse tipo de sistema.⁵³ Para uma primeira aproximação, a parte AB do espectro ABX é apenas o espectro AB de 4 linhas contendo ambas as linhas da parte A (lado direito) divididas em dubletos por uma constante de acoplamento J_{AX} , e ambas as linhas da parte B (lado esquerdo) divididas em dubletos por um J_{BX} . Já a parte X do espectro é apenas um duplo-dublete, com constantes de acoplamento J_{AX} e J_{BX} . Outra consequência da falta de simetria é a diferença do acoplamento J_{BX} e J_{AX} , que se deve à diferença de valores dos ângulos diedros formados nas ligações H_A-C-C-H_X e H_B-C-C-H_X,⁵³ uma influência detalhada pela relação de Karplus⁵⁴ e que será detalhada no decorrer do trabalho.

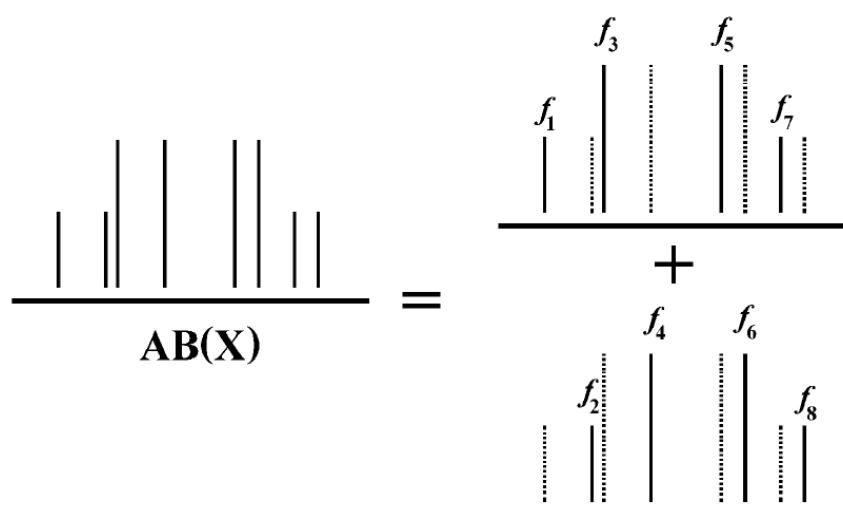
Figura 10. Representação do espectro de RMN do sistema ABX.



Fonte: JACOBSEN, N. E (2016).⁵³

Para obtermos os valores de J_{AX} e J_{BX} , podemos fazer uso das equações detalhadas para o sistema AB, porém com alguns cuidados, uma vez que no sistema AB(X) os valores das frequências f_n não estão geralmente em ordem. Nesta situação, o padrão de 8 sinais é tratado como dois padrões AB, um referente ao sinal da esquerda de cada um dos dubletos (f_1, f_3, f_5 e f_7) e outro referente ao sinal da direita de cada um dos dubletos (f_2, f_4, f_6 e f_8).⁴³ Isto pode ser visualizado através da Figura 11.⁵³

Figura 11. Divisão do sistema AB(X) em semelhança a dois sistemas AB.



Fonte: JACOBSEN, N. E. (2016)⁵³

Para cada sistema, se utiliza o método retratado na Figura 9 para extrair os valores de v_A , v_B e J_{AB} . Tais parâmetros são dados pelas seguintes frequências:

A partir de f_1, f_3, f_5 e f_7 : $v_{A(\text{esquerda})}$, $v_{B(\text{esquerda})}$ e J_{AB}

A partir de f_2, f_4, f_6 e f_8 : $v_{A(\text{direita})}$, $v_{B(\text{direita})}$ e J_{AB}

Todos estes deslocamentos químicos estão em unidades de Hz. Os demais parâmetros podem ser calculados a partir das equações (13-16), onde as duas primeiras fornecem a média dos sinais da direita e esquerda, enquanto as duas últimas se referem à diferença entre os sinais da direita e esquerda.⁵³

$$\delta_A = (v_{A(\text{esq})} + v_{A(\text{dir})}) / (2 * SF) \quad (13)$$

$$\delta_B = (v_{B(\text{esq})} + v_{B(\text{dir})}) / (2 * SF) \quad (14)$$

$$J_{AX} = v_{A(\text{esq})} - v_{A(\text{dir})} \quad (15)$$

$$J_{BX} = v_{B(\text{esq})} - v_{B(\text{dir})} \quad (16)$$

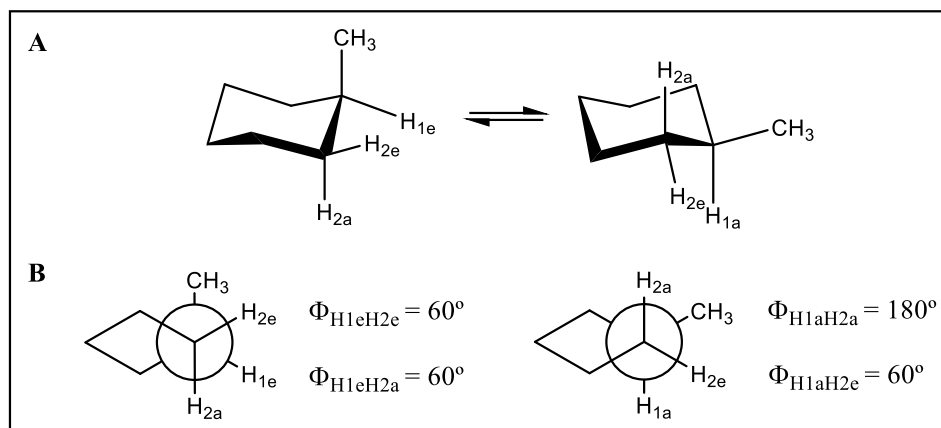
Feitos todos os cálculos, obtiveram-se os resultados apresentados na Tabela 5, mostrando que os valores de ${}^3J_{H_1H_2}$ experimentais diminuem conforme o aumento da basicidade do solvente para todos os compostos. Em CCl_4 os valores são próximos a 7,20 Hz, enquanto para a Piridina- d_5 os valores se encontram em torno de 6,20 Hz. Os resultados indicam que estes compostos acíclicos 1,3-dissubstituídos, com a presença do grupamento metila na posição 2 que torna os compostos **2-4** quirais, possuem uma predominância de LHI nos solventes menos básicos, como o CCl_4 , e apresentam valores de ${}^3J_{H_1H_2}$ maiores do que em equilíbrios onde as conformações que não formam LHI predominam, como em Piridina- d_5 .

Para avaliar como o solvente estava afetando a estrutura dos confôrmeros mais estáveis dos compostos **1-4**, foi determinada a fração molar experimental (X_{LHI}) dos confôrmeros que realizam a LHI. É conhecido na literatura que a fração molar experimental de confôrmeros diequatoriais (X_{ee}) de cicloexanos dissubstituídos pode ser obtida através do uso de valores de ${}^3J_{HH}$ experimentais e teóricos, utilizando a equação (17)²⁵.

$$X_{ee} = \left(\frac{{}^3J_{obs} - {}^3J_{H_1eH_2e}}{{}^3J_{H_1aH_2a} - {}^3J_{H_1eH_2e}} \right) \quad (17)$$

Onde X_{ee} é a fração molar de confôrmeros diequatoriais, ${}^3J_{obs}$ é a constante de acoplamento experimental, ${}^3J_{H_1eH_2e}$ e ${}^3J_{H_1aH_2a}$ são constantes de acoplamento calculadas. Esta equação se baseia na relação de Karplus,⁵⁴ que descreve a correlação entre a magnitude da constante de acoplamento e o ângulo diedro entre os hidrogênios que estão acoplando. Nesta relação, os valores de constantes de acoplamento são maiores quando há maior sobreposição entre os orbitais dos átomos acoplados, tendo máximos valores quando os átomos acoplados estão em um ângulo diedro de 0° ou 180° , e mínimo quando em ângulo diedro 90° . Como exemplo, há o 3-metilcicloexano, que possui valor mínimo da constante de acoplamento quando o grupo metila está na posição axial, enquanto que o máximo é observado quando o grupo metila está em posição equatorial e os hidrogênios axiais formam um ângulo diedro de 180° .⁴⁵ Esta interação pode ser observada pela Figura 12.

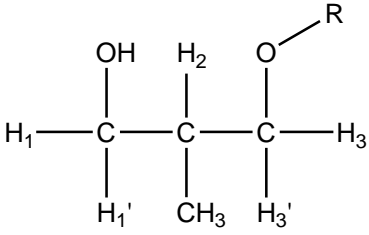
Figura 12. Equilíbrio conformacional do 3-metilcicloexano (A) mostrando os hidrogênios utilizados na Equação 17 e (B) o ângulo diedro entre os hidrogênios que estão acoplando.



Fonte: KARAS, L. J. (2017).⁵⁵

Livros de química orgânica e de ressonância magnética nuclear^{56;57} mostram que, em compostos acíclicos, as ligações carbono-carbono apresentam livre rotação, o que torna difícil a resolução dos sinais para os confôrmeros individualmente por RMN. Em sistemas deste tipo, a constante de acoplamento experimental ($^3J_{obs}$) é dada como uma média, tornando difícil a aplicação da equação (17) nestes sistemas. Todavia, estudos⁵⁸ mostram que a forte LHI formada em dióis α -metil substituídos mantém o anel de seis membros do tipo cadeira por uma duração suficiente para diferenciar magneticamente os hidrogênios em posições pseudo axial e pseudo equatorial. Desta forma, podemos adaptar a equação (17) de modo que seja possível aplicá-la em sistemas acíclicos, uma vez que a LHI pode causar grandes impactos na estrutura conformacional destes sistemas, que podem ser analisados por RMN de 1H .⁵⁵

Tabela 5. Constantes de acoplamento vicinais ($^3J_{H_1H_2}$)^a, frações molares experimentais (X_{LHI}) e frações molares calculadas (X_{Calc}) em solventes com diferentes constantes dielétricas (ϵ)^b e basicidades (B)^b, para os compostos **1**, **2**, **3** e **5**.



1: R=H; **2:** R=CH₃;

3: R=CH₂CH₃; **5:** R=COCH₃

Solvente	B	ϵ	1		2		3		5
			$^3J_{H_1H_2}$ ^a	X_{LHI}	$^3J_{H_1H_2}$ ^a	X_{LHI}	$^3J_{H_1H_2}$ ^a	X_{LHI}	$^3J_{H_1H_2}$ ^a
$^3J_{Calc}$	---	---	8,06 ^{c,d}	0,64 ^{d,e}	7,42 ^{c,d}	0,63 ^{d,e}	7,59 ^{c,d}	0,73 ^{d,e}	--
CCl₄	0,04	2,24	7,62	0,48	7,14	0,50	--	---	6,54
CDCl₃	0,07	4,81	7,77	0,54	7,52	0,67	7,69	0,78	6,55
Piridina-d₅	0,58	12,4	6,44	0,06	6,21	0,08	6,02	-0,13	6,43
CD₃CN	0,29	37,5	---	---	---	---	6,29	0,02	6,20
D₂O	0,47	80,2	6,27	0,00	6,04	0,00	6,25	0,00	5,43

^a Em Hz. ^b Ref.⁵⁹. ^c $^3J_{Calc}$. ^d Valores obtidos através de cálculos teóricos. ^e (X_{Calc}).

Fonte: Autoria própria.

Analisando a Tabela 5, podemos observar que os hidrogênios referentes ao acoplamento $^3J_{H_1H_2}$ são o hidrogênio da posição pseudo axial e o hidrogênio ligado ao carbono central que contém o grupo metila. Por esta razão, o aumento da basicidade/constante dielétrica do solvente acarreta uma diminuição do valor deste acoplamento, uma vez que nestes meios mais básicos ou mais polar os compostos estudados tendem a ter a abertura destas conformações de pseudo cadeira, fazendo com que o acoplamento que antes era maior devido à interação axial-axial dos dois hidrogênios tenha seu valor reduzido com a abertura da cadeia. Desta forma, assumimos que os confôrmeros com LHI causam um acréscimo no valor experimental de $^3J_{H_1H_2}$, e, sendo assim, o maior valor possível de $^3J_{H_1H_2}$ deve ser igual ao valor de $^3J_{Calc}$, já que a maior fração molar de confôrmeros que fazem LHI é encontrada em fase isolada. Em contrapartida, o menor valor de $^3J_{H_1H_2}$ deve existir quando há a menor formação de confôrmeros com LHI e todas as ligações carbono-carbono estão em livre rotação ($^3J_{FR}$). Para determinar o valor de $^3J_{FR}$, o valor de $^3J_{H_1H_2}$ foi mensurado para os compostos **1-3** e **5** utilizando como solvente a água (D₂O), uma vez que neste solvente deve-se existir a menor formação de confôrmeros com LHI.

Com estas observações, podemos estimar o valor da fração molar de confôrmeros que formam LHI (X_{LHI}) através de RMN de 1H em diferentes solventes. Baseado nisto, ajustou-se a equação (17) de modo a atender os compostos acíclicos 1,3-dissubstituídos que formam LHI. O valor de X_{HB} foi calculado através da equação (18).

$$X_{LHI} = \left(\frac{{}^3J_{obs} - {}^3J_{FR}}{{}^3J_{Calc} - {}^3J_{FR}} \right) X_{Calc} \quad (18)$$

Onde os valores de ${}^3J_{FR}$ obtidos para os compostos **1**, **2**, **3** e **5** são, respectivamente, 6,27, 6,04, 6,02 e 5,43 Hz, ${}^3J_{obs}$ é o valor da constante de acoplamento ${}^3J_{H1H2}$ experimental, ${}^3J_{Calc}$ é o valor da constante de acoplamento ${}^3J_{H1H2}$ teórica obtida pela equação (5) e X_{Calc} é a soma da fração molar dos confôrmeros que formam LHI para cada composto. O composto **4** não pôde ser estudado pelo RMN devido à grande complexidade e sobreposição dos sinais contidos no seu espectro, que não permitiram a identificação dos valores dos acoplamentos em diferentes solventes, e o composto **5**, por não ter tido um estudo teórico no trabalho, não teve o estudo dos valores de X_{LHI} porque não tínhamos determinado as ${}^3J_{Calc}$.

Os resultados apresentados na Tabela 5 mostram que os valores de X_{LHI} em $CDCl_3$ como solvente foram de 54, 67 e 78% para os compostos **1**, **2** e **3** respectivamente. Estes resultados mostram que há um aumento na quantidade das conformações que fazem LHI com o aumento do volume do grupo substituinte. Estes resultados também estão próximos dos valores de X_{Calc} , que foram de 64, 63 e 73% para estes mesmos compostos, respectivamente. É importante ressaltar que os valores de X_{Calc} são obtidos em fase isolada e apresentam uma tendência em serem valores superiores aos valores obtidos em CCl_4 , visto que os cálculos feitos no trabalho não levam em consideração as interações intermoleculares, favorecendo os confôrmeros que fazem LHI. Porém, por algum motivo que ainda não está claro, as frações molares em $CDCl_3$ (X_{LHI}), para os compostos **2** e **3**, apresentam uma população das conformações que fazem LHI maiores do que na fase gasosa (X_{Calc}).

Nos solventes com maior basicidade, como a Piridina- d_5 , os valores de X_{LHI} decrescem significativamente (0,06, 0,08 e -0,13) para os compostos **1-3**, mostrando que a fração molar de confôrmeros com LHI decai severamente em função da basicidade e do aumento da constante dielétrica do meio. Além disto, o uso desta

equação permite avaliar quantitativamente a influência da LHI no equilíbrio conformacional em diferentes solventes, sendo algo muito interessante se tratando de compostos acíclicos.

Também é possível observar que, para o composto **5**, os valores de $^3J_{H_1H_2}$ não possuem grandes variações. Isto se deve ao fato do grupo acilóxi desta molécula ser um grupo retirador de elétrons por ressonância, fazendo com que os elétrons livres do oxigênio ligado ao grupo fiquem menos disponíveis para realizar a LHI, e, conseqüentemente, resultem num valor de acoplamento menor, referente à abertura deste pseudo anel de seis membros com maior facilidade do que os demais compostos.

6 CONCLUSÕES

As análises conformacionais realizadas através de cálculos teóricos mostraram que, para todos os 4 compostos estudados teoricamente, a LHI é a responsável direta pela estabilização dos confôrmeros mais estáveis que se formam no equilíbrio conformacional. Além disso, os estudos de QTAIM puderam confirmar a formação destas conformações com LHI, e os resultados de NBO evidenciaram que a adição de grupamentos alquílicos diretamente ao oxigênio aceptor de prótons intensificou a força desta interação, fazendo com que o aumento na força desta LHI com a adição de grupos mais volumosos seja mais pronunciado que o efeito estérico provocado pelo volume destes substituintes, podendo ser observado pela análise do composto 4, que apresentou uma população térmica de compostos que realizam LHI de 80%, sendo maior que nos compostos menos volumosos.

Os valores da variação de frequência vibracional ($\Delta\nu$), obtidos pela espectroscopia de infravermelho, sugerem que a adição de grupos alquilas doadores diretamente ao oxigênio aceptor aumentam a força da ligação de hidrogênio, devido à interação $LPO \rightarrow \sigma^*O-H$ que é intensificada com o aumento de densidade eletrônica neste oxigênio em função do efeito indutivo produzido por estes grupos doadores. Combinando estes fatos às análises de NBO, pode-se concluir que, para os compostos 1-4, o aumento do grupo ligado ao oxigênio aumenta a força da LHI apesar do efeito estérico produzido.

As análises de RMN apresentaram um resultado satisfatório com a utilização da equação proposta para calcular as frações molares dos confôrmeros que formam a LHI, ainda que houvesse uma alta complexibilidade na análise dos sinais dos espectros em decorrência da distinção magnética dos hidrogênios do mesmo carbono, e também pela quiralidade existente nas moléculas estudadas. Foi observado que em solventes não básicos, como CCl_4 , predominam confôrmeros com LHI, enquanto que em solventes de maior basicidade este equilíbrio se altera para confôrmeros que apresentam livre rotação nas ligações carbono-carbono.

REFERÊNCIAS

- 1 BARTON, D. H. R.; COOKSON, R. C. The principles of conformational analysis. **Quarterly Reviews, Chemical Society**, v. 10, n. 1, p. 44-82, 1956.
- 2 TORMENA, C. F. Conformational analysis of small molecules: NMR and quantum mechanics calculations. **Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy**, v. 96, p. 73–88, 2016.
- 3 KOZUCH, S.; BACHRACH, S. M.; MARTIN, J. M. L. Conformational equilibria in butane-1,4-diol: A benchmark of a prototypical system with strong intramolecular H-bonds. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 118, n. 1, p. 293–303, 2014.
- 4 CORMANICH, R. A.; DUCATI, L. C.; RITTNER, R. Are hydrogen bonds responsible for glycine conformational preferences? **Chemical Physics**, v. 387, n. 1–3, p. 85–91, 2011.
- 5 STEINER, T. The hydrogen bond in the solid state. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 41, n. 1, p. 49–76, 2002.
- 6 RAD, O. R.; NOWROOZI, A. A comprehensive theoretical study of mutual interactions between the intramolecular hydrogen bond and π -electron delocalization of RAHB units with the benzene rings in salicylaldehyde and ortho-aminobenzaldehyde with their thio and seleno analogues. **Structural Chemistry**, v. 28, n. 4, p. 1141–1149. Springer. 2017.
- 7 OLIVEIRA, P. R.; RITTNER, R. 1,3-Diaxial steric effects and intramolecular hydrogen bonding in the conformational equilibria of new *cis*-1,3-disubstituted cyclohexanes using low temperature NMR spectra and theoretical calculations. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 62, n. 1–3, p. 30–37, 2005.
- 8 OLIVEIRA, P. R.; ORTIZ, D. S.; RITTNER, R. Concentration and solvent effects on the conformational equilibrium of *cis*-3-ethoxycyclohexanol by ¹H NMR and IR spectroscopy. **Journal of molecular structure**, v. 788, n. 1–3, p. 16–21. Elsevier. 2006.
- 9 VELINO, B.; FAVERO, L. B.; MARIS, A.; CAMINATI, W. Conformational equilibria in Diols: The rotational spectrum of Chiral 1,3-butandiol. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 115, n. 34, p. 9585–9589, 2011.

- 10 RIBEIRO, D. S.; RITTNER, R. The role of hyperconjugation in the conformational analysis of methylcyclohexane and methylheterocyclohexanes. **Journal of Organic Chemistry**, v. 68, n. 17, p. 6780–6787, 2003.
- 11 MAZZANTI, A.; CASARINI, D. Recent trends in conformational analysis. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science**, v. 2, n. 4, p. 613–641, 2012.
- 12 JUARISTI, E.; STEFANI, H. A. **Introdução à estereoquímica e à análise conformacional**. Bookman, 2012.
- 13 MO, Y. Rotational barriers in alkanes. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science**, v. 1, n. 2, p. 164–171, 2011.
- 14 CAREY, F. A. Organic chemistry. **USA: The McGraw-Hill Companies**. V. 30, p. 2009, 2000.
- 15 POPHRISTIC, V.; GOODMAN, L. Hyperconjugation not steric repulsion leads to the staggered structure of ethane. **Nature**, v. 411, n. 6837, p. 565–568, 2001.
- 16 BICKELHAUPT, F. M.; BAEREND, E. J. The case for steric repulsion causing the staggered conformation of ethane. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 42, n. 35, p. 4183–4188, 2003.
- 17 JUDY, I.; WU, C.; VON RAGUÉ SCHLEYER, P. Hyperconjugation in hydrocarbons: not just a “mild sort of conjugation”. **Pure and Applied Chemistry**, v. 85, n. 5, p. 921–940. De Gruyter. 2013.
- 18 ALABUGIN, I. V.; GILMORE, K. M.; PETERSON, P. W. Hyperconjugation. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science**, v. 1, n. 1, p. 109–141, 2011.
- 19 LI, X.-Z.; WALKER, B.; MICHAELIDES, A. Quantum nature of the hydrogen bond. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 108, n. 16, p. 6369–6373, 2011.
- 20 DAS, P.; DAS, P. K.; ARUNAN, E. Conformational stability and intramolecular hydrogen bonding in 1,2-ethanediol and 1,4-butanediol. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 119, n. 16, p. 3710–3720, 2015.

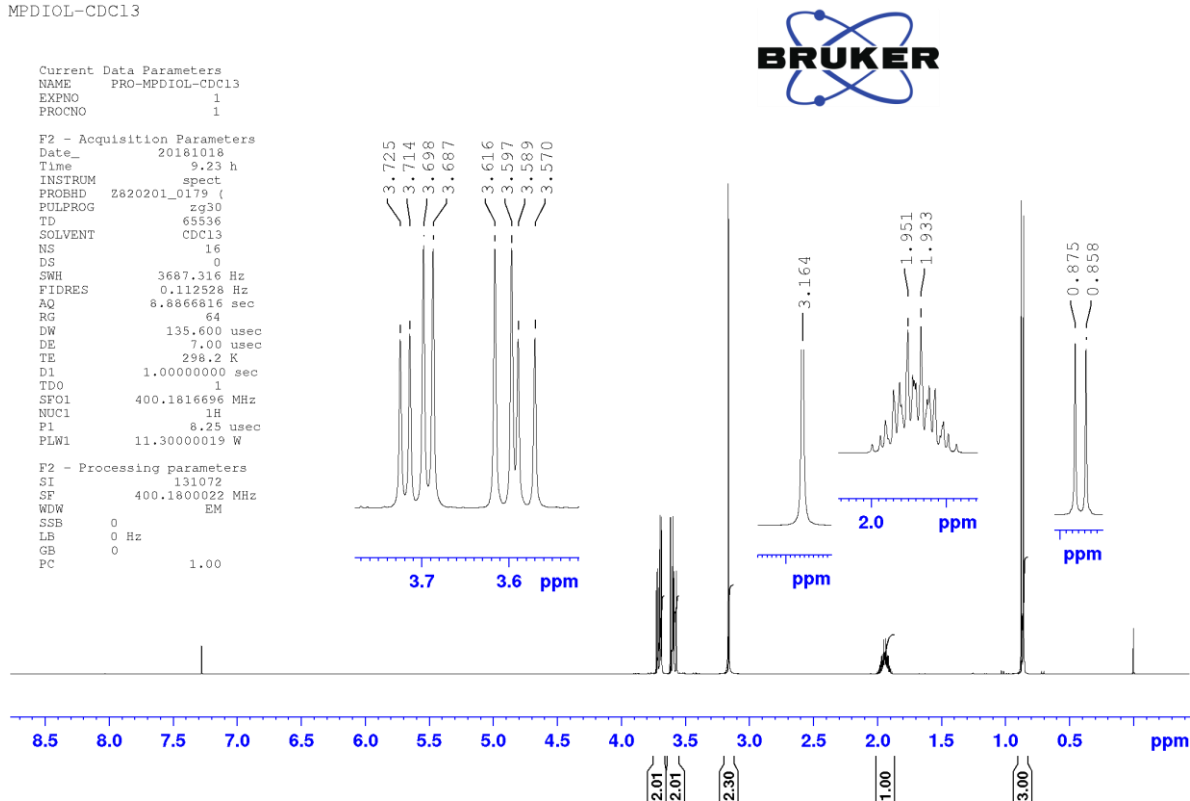
- 21 BRAGA, C. B.; DUCATI, L. C.; RITTNER, R. Experimental and theoretical evaluation on the conformational behavior of L-aspartic acid dimethyl ester and its N-acetylated derivative. **Rsc Advances**, v. 5, n. 23, p. 18013–18024, 2015.
- 22 SHALAEVA, M. et al. Integrating intramolecular hydrogen bonding (IMHB) considerations in drug discovery using $\Delta\log P$ as a tool. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 56, n. 12, p. 4870–4879, 2013.
- 23 ZHANG, X. et al. B–H \cdots π Interaction: A New Type of Nonclassical Hydrogen Bonding. **J. Am. Chem. Soc.** 2016, 138, 13, p. 4334-4337.
- 24 GRABOWSKI, S. J. Hydrogen bonding strength—measures based on geometric and topological parameters. **Journal of Physical Organic Chemistry**, v. 17, n. 1, p. 18–31, 2004.
- 25 OLIVEIRA, P. R.; RITTNER, R. The subtle electronic effects of alkyl groups on the conformational equilibria and intramolecular hydrogen-bond strength in *cis*-3-alkoxycyclohexanols. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 70, n. 5, p. 1079–1086. Elsevier. 2008.
- 26 OLIVEIRA, P. R.; RITTNER, R. The relevant effect of an intramolecular hydrogen bond on the conformational equilibrium of *cis*-3-methoxycyclohexanol compared to *trans*-3-methoxycyclohexanol and *cis*-1,3-dimethoxycyclohexane. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 61, n. 8, p. 1737–1745, 2005.
- 27 JENSEN, F. **Introduction to computational chemistry**. John Wiley & Sons, 2017.
- 28 MORGON, N. H.; COUTINHO, K. **Métodos de química teórica e modelagem molecular**. Editora Livraria da Física, 2007.
- 29 CRAMER, C. J. **Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models**, John Wiley & Sons, 2013.
- 30 PARR, R. G.; CRAIG, D. P.; ROSS, I. G. Molecular Orbital Calculations of the Lower Excited Electronic Levels of Benzene, Configuration Interaction included. **Journal of Chemical Physics**. 18 (12): 1561–1563. 1950.
- 31 BACHRACH, S. M. **Computational organic chemistry**. John Wiley & Sons, 2014.

- 32 LEVINE, I. N. **Quantum chemistry**. Pearson Higher Ed, 2013.
- 33 SPACKMAN, M. A. The Quantum Theory of Atoms in Molecules. From Solid State to DNA and Drug Design. Edited by Chérif F. Matta and Russell J. Boyd. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 46, n. 36, p. 6766–6767, 2007.
- 34 GONÇALVES, K. M. S.; GARCIA, D. R.; RAMALHO, T. C.; FIGUEROA-VILLAR, J. D.; FREITAS, M. P. Conformational Analysis of 1-Chloro-and 1-Bromo-2-propanol. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 117, n. 42, p. 10980–10984, 2013.
- 35 KOCH, U.; POPELIER, P. L. A. Characterization of C-H-O hydrogen bonds on the basis of the charge density. **Journal of Physical Chemistry**, v. 99, n. 24, p. 9747–9754, 1995.
- 36 REZENDE, F. M. P. et al. Conformational analysis, stereoelectronic interactions and NMR properties of 2-fluorobicyclo[2.2.1]heptan-7ols. **Beilstein J. Org. Chemistry**, 2012, 8th edition, p. 1227-1232.
- 37 GLENDENING, E. D.; LANDIS, C. R.; WEINHOLD, F. Natural bond orbital methods. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science**, v. 2, n. 1, p. 1–42, 2012.
- 38 JENSEN, F. Atomic orbital basis sets. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science**, v. 3, n. 3, p. 273–295, 2013.
- 39 PAVIA, D. L. et al. **Introduction to spectroscopy**. Cengage Learning, 2008.
- 40 SIMPSON, J. **Organic Structure Determination Using 2-D NMR Spectroscopy**. Amsterdam. Elsevier. 2008.
- 41 PONDER, J. W. TINKER–Software Tools for Molecular Design, version 5.0, Washington University School of Medicine, Saint Louis, MO, 2009. **There is no corresponding record for this reference.**
- 42 ALLINGER, N. L.; YUH, Y. H.; LII, J. H. Molecular mechanics. The MM3 force field for hydrocarbons. 1. **Journal of the American Chemical Society**, v. 111, n. 23, p. 8551–8566, 1989.

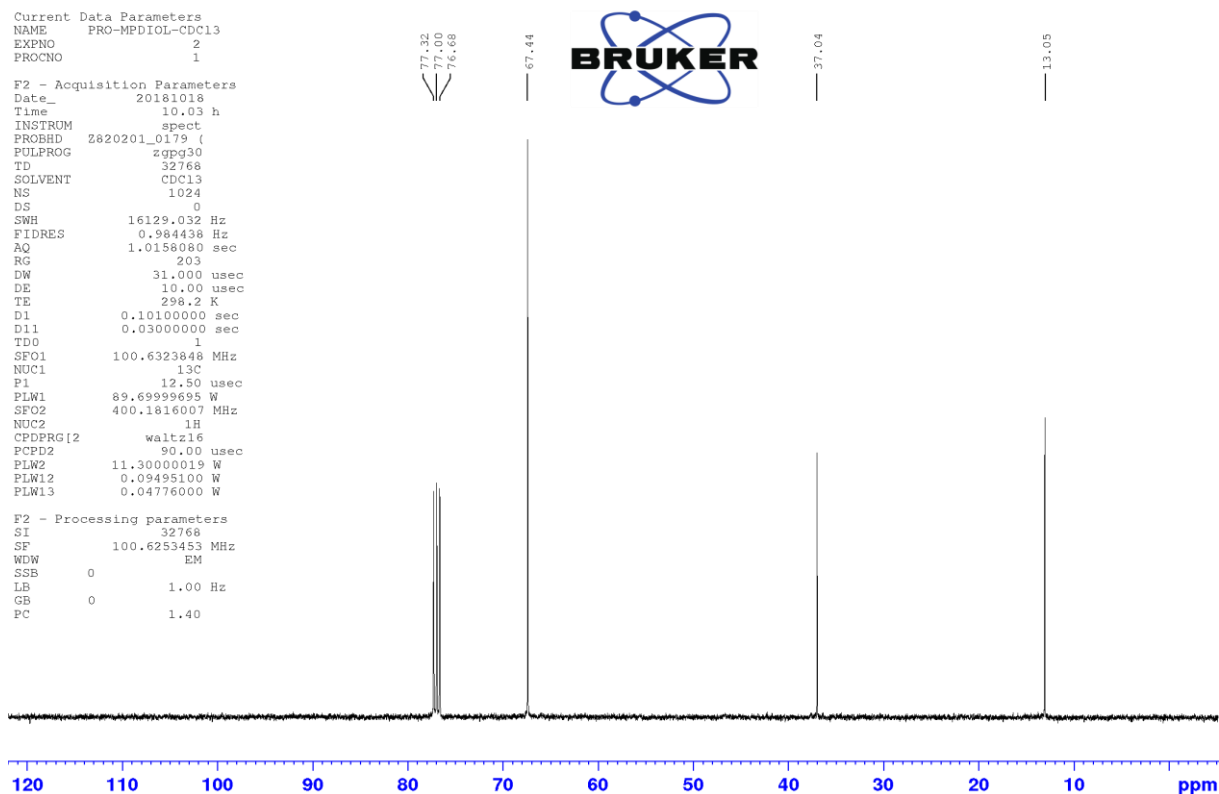
- 43 A.D. Becke, **J.Chem.Phys.** 98 (1993) 5648-5652.
- 44 C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, **Phys. Rev. B** 37 (1988) 785-789.
- 45 S.H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair, **Can. J. Phys.** 58 (1980) 1200-1211.
- 46 P.J. Stephens, F.J. Devlin, C.F. Chabalowski, M.J. Frisch, **J.Phys.Chem.** 98 (1994) 11623-11627.
- 47 O. A. Vydrov and G. E. Scuseria, "Assessment of a long range corrected hybrid functional," **J. Chem. Phys.**, 125 (2006) 234109.
- 48 Y. Zhao & D. G. Truhlar (2006). "The MP6 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: Two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals". **Theor Chem Acc.** 120 (1-3): 215-241.
- 49 Gaussian 09, Revision A.02, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, and D. J. Fox, **Gaussian**, Inc., Wallingford CT, 2016.
- 50 J J. E. D. Glendening, K. Badenhoop, A. E. Reed, J. E. Carpenter, J. A. Bohmann, C. M. Morales, C. R. Landis, and F. Weinhold, **NBO 6.0**, Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison: Madison, WI, 2003. Program implemented in the Gaussian 09 package.
- 51 **GaussView**, Version 6, Dennington, Roy; Keith, Todd A.; Millam, John M. Semichem Inc., Shawnee Mission, KS, 2016.

- 52 BARONE, V. Inclusion of Hartree–Fock exchange in density functional methods. Hyperfine structure of second row atoms and hydrides. **The Journal of chemical physics**, v. 101, n. 8, p. 6834–6838, 1994.
- 53 JACOBSEN, N. E. **NMR data interpretation explained: understanding 1D and 2D NMR spectra of organic compounds and natural products**. John Wiley & Sons, Inc., New Jersey, 2016.
- 54 KARPLUS, M. Contact electron-spin coupling of nuclear magnetic moments. **Journal of Chemical Physics**, v. 30, n. 1, p. 11-15, 1959.
- 55 KARAS, L. J. **Força da ligação de hidrogênio intramolecular O-H...O para alguns compostos acíclicos 1,3-dissubstituídos: o efeito do grupo alquila**. Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Dissertação de Mestrado, p. 64, 2017.
- 56 CLAYDEN, Jonathan; GREEVES, Nick; WARREN, Stuart. **Organic Chemistry**. 2^a Ed. Oxford: Oxford University Press, 2012.
- 57 SIMPSON, Jeffrey H. **Organic structure determination using 2-D NMR spectroscopy: problem-based approach**. Amsterdam: Elsevier. 2008.
- 58 DIAS, Luiz C.; FERREIRA, Marco A. B.; TORMENA, Cláudio F. Intra- and Intermolecular Hydrogen Bonds in Alkyl and Silyl Ethers: Experimental and Theoretical Analysis. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 112, n. 2, p. 232-237, 2008.
- 59 WYPYCH, G. **Handbook of Solvents**. Canadá: ChemTec Publishing, 2001.

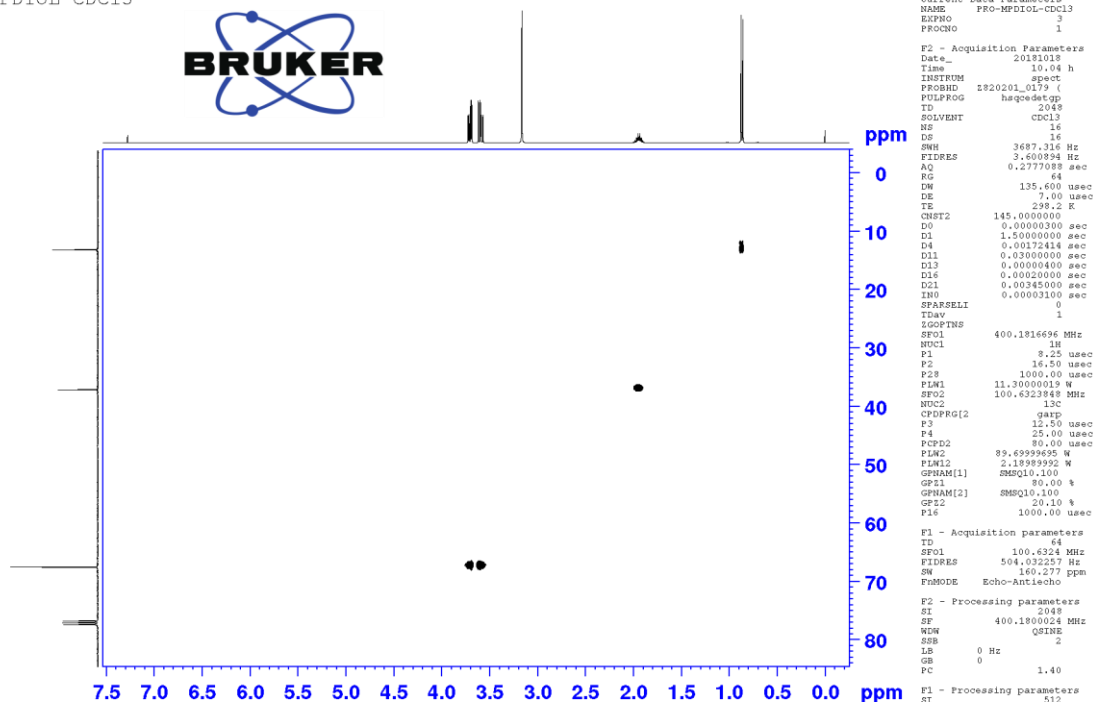
APÊNDICE 1. Espectro de RMN de ^1H do composto 1 em CDCl_3 adquirido em 400 MHz.

MPDIOL- CDCl_3 

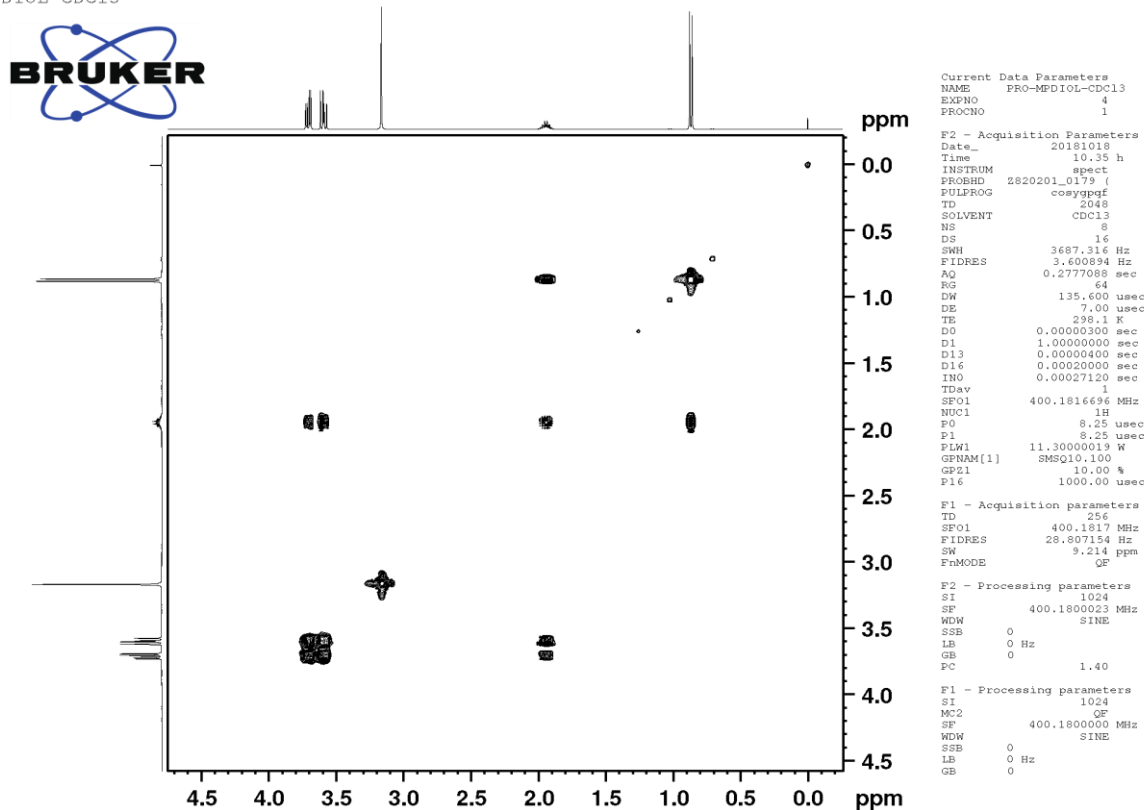
APÊNDICE 2. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 1 em CDCl_3 adquirido em 400 MHz.



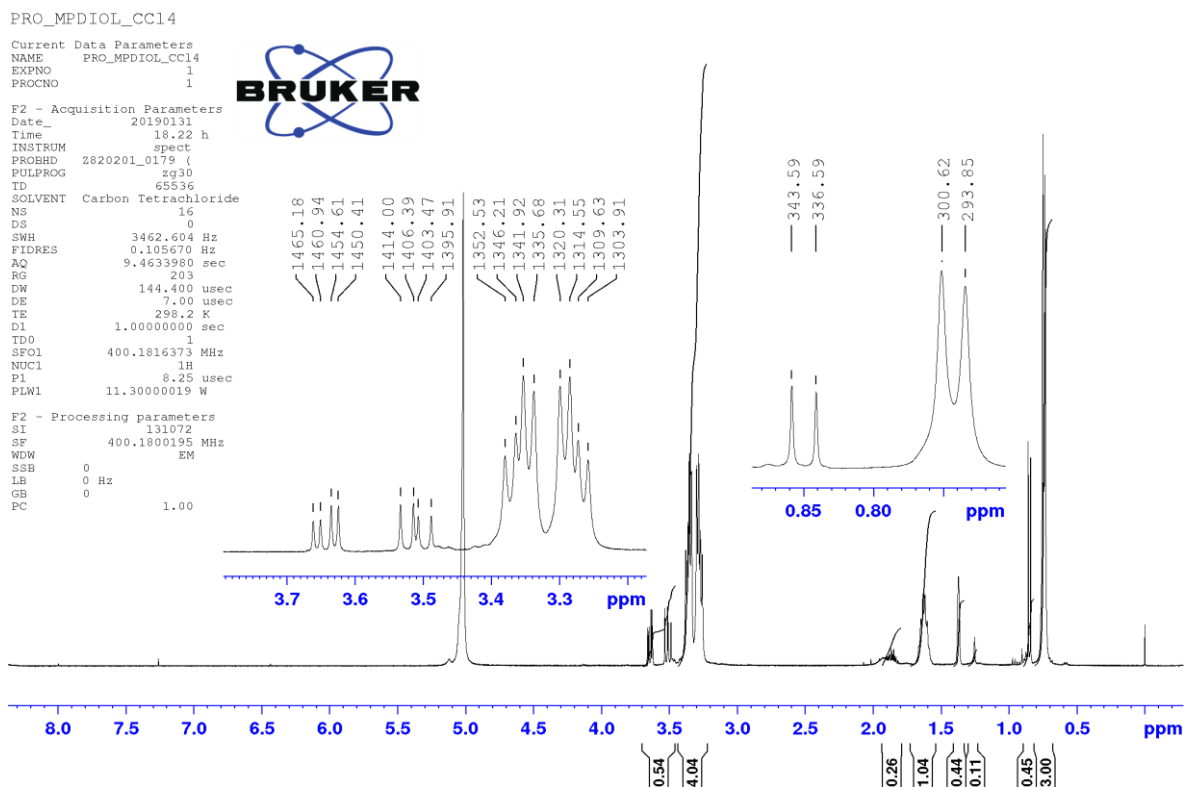
APÊNDICE 3. Espectro HSQC de RMN do composto 1 em CDCl_3 adquirido em 400 MHz.

MPDIOL- CDCl_3 

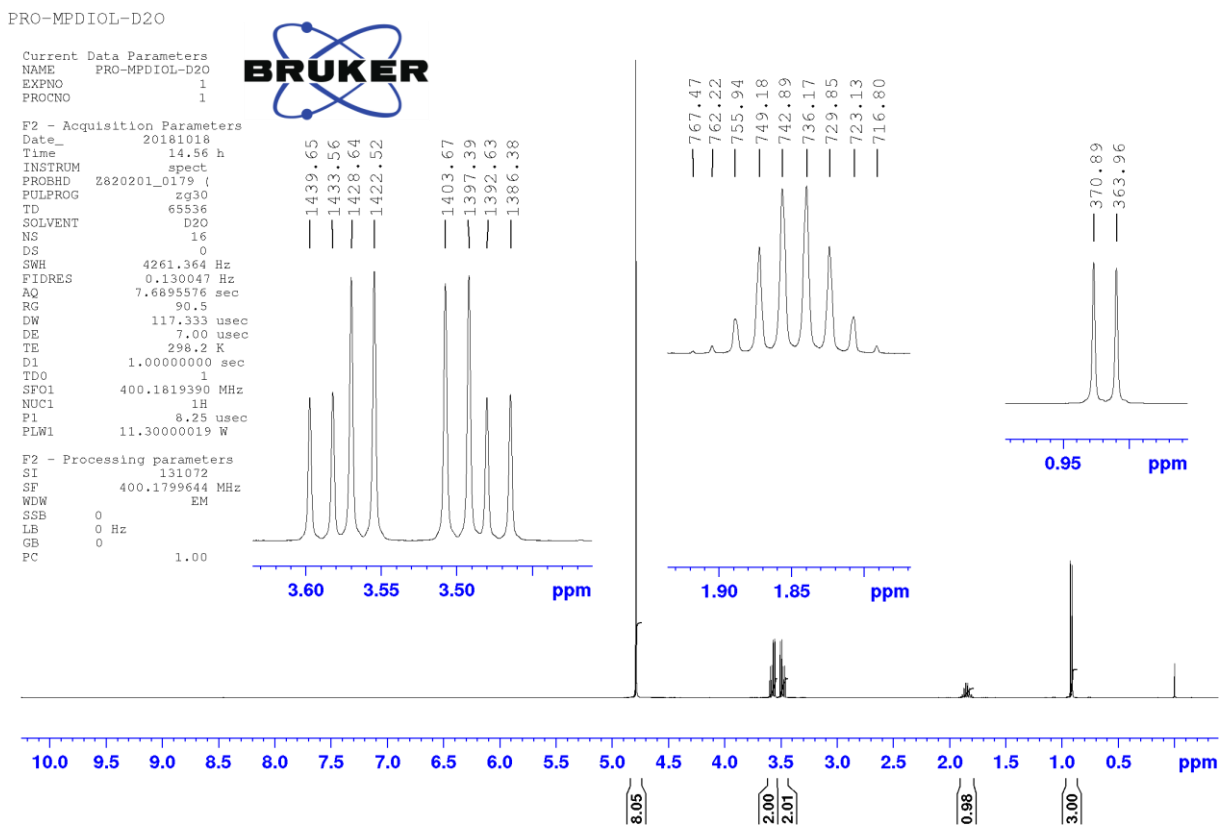
APÊNDICE 4. Espectro COSY de RMN do composto 1 em CDCl_3 adquirido em 400 MHz.

MPDIOL- CDCl_3 

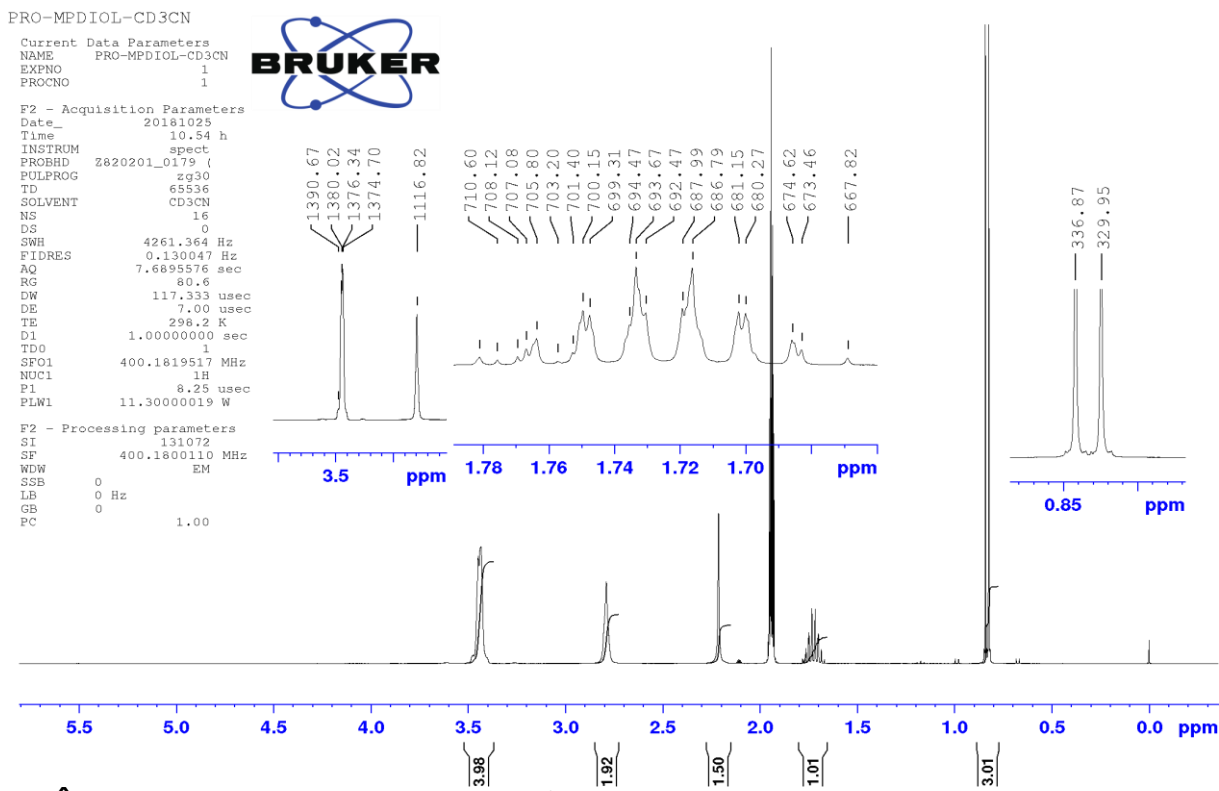
APÊNDICE 5. Espectro de RMN de ^1H do composto **1** em CCl_4 adquirido em 400 MHz.



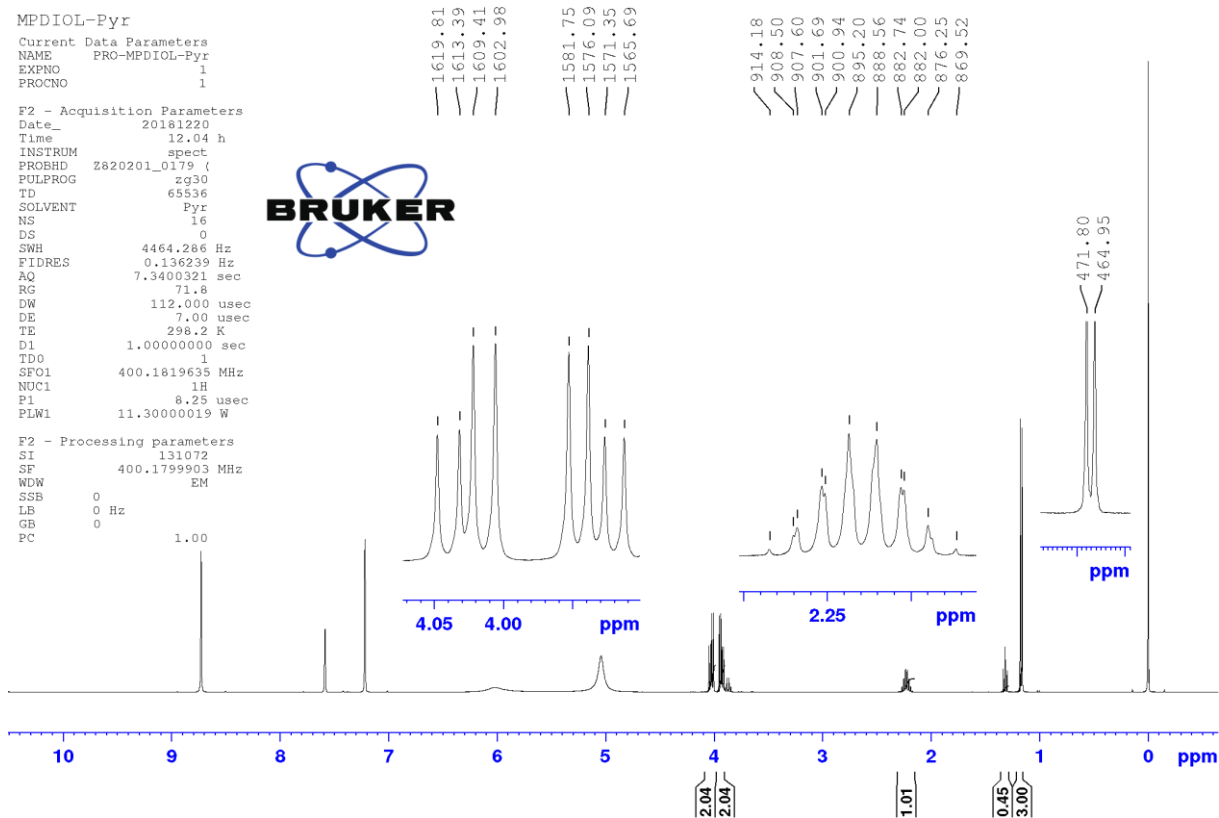
APÊNDICE 6. Espectro de RMN de ^1H do composto **1** em D_2O adquirido em 400 MHz.



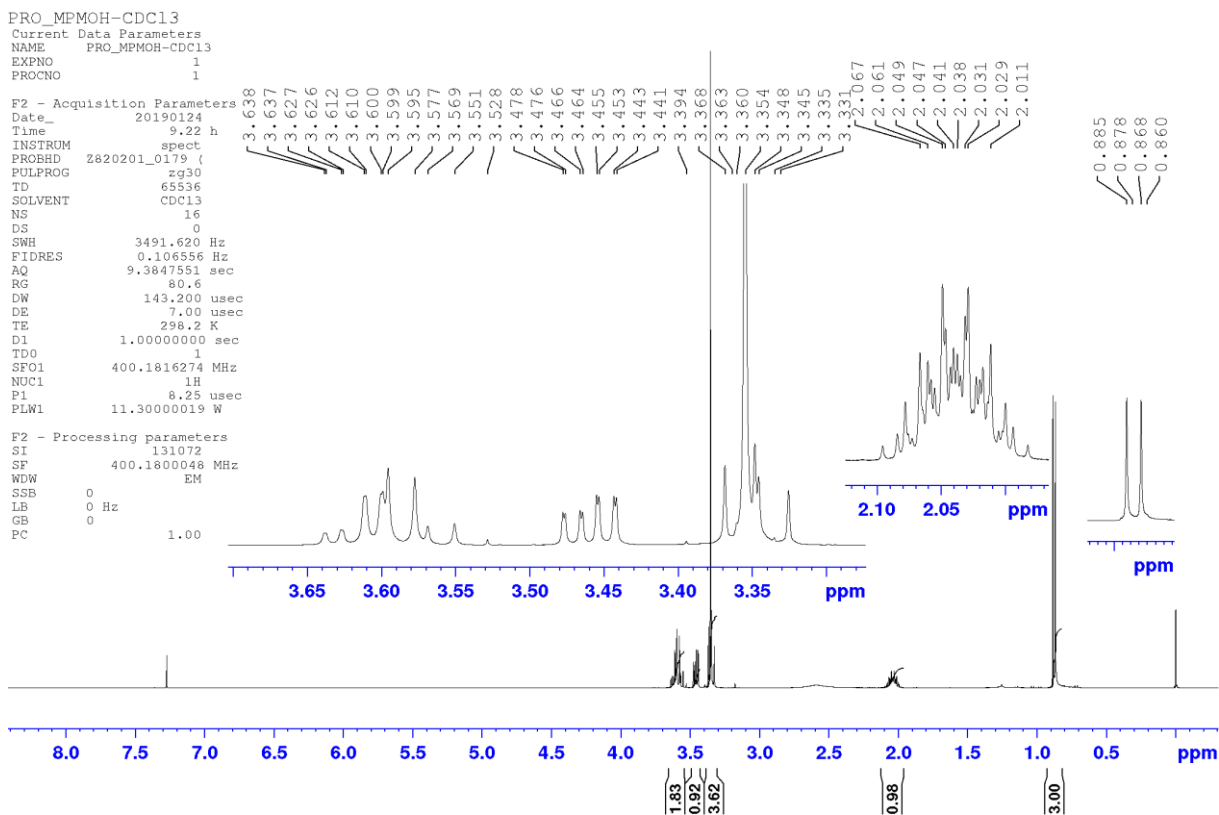
APÊNDICE 7. Espectro de RMN de ^1H do composto **1** em CD_3CN adquirido em 400 MHz.



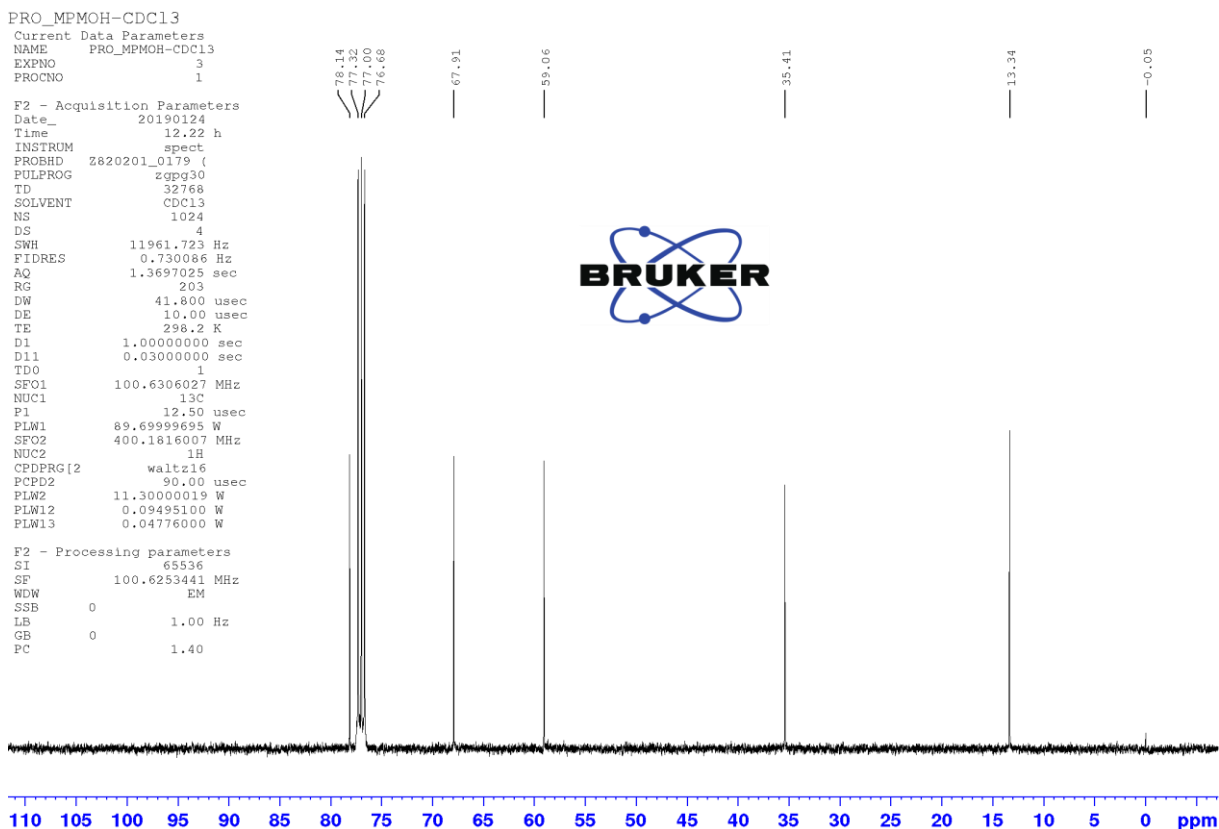
APÊNDICE 8. Espectro de RMN de ^1H do composto **1** em piridina- d_6 adquirido em 400 MHz.



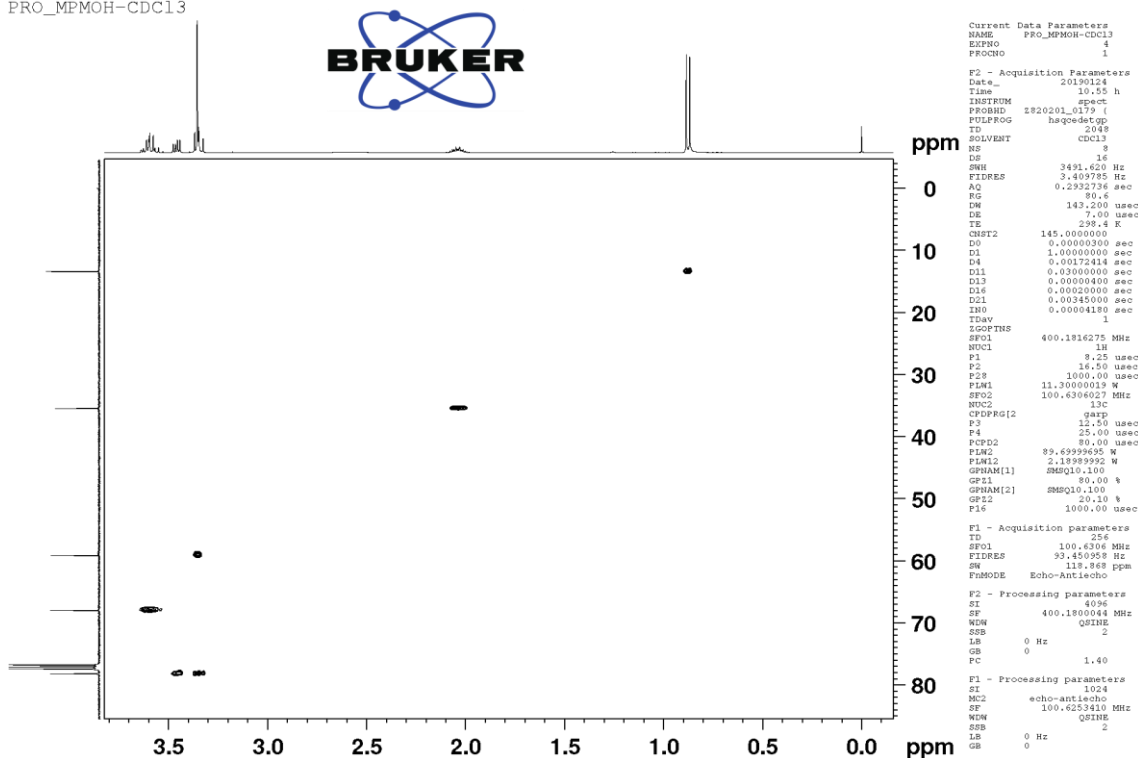
APÊNDICE 9. Espectro de RMN de ^1H do composto **2** em CDCl_3 adquirido em 400 MHz.



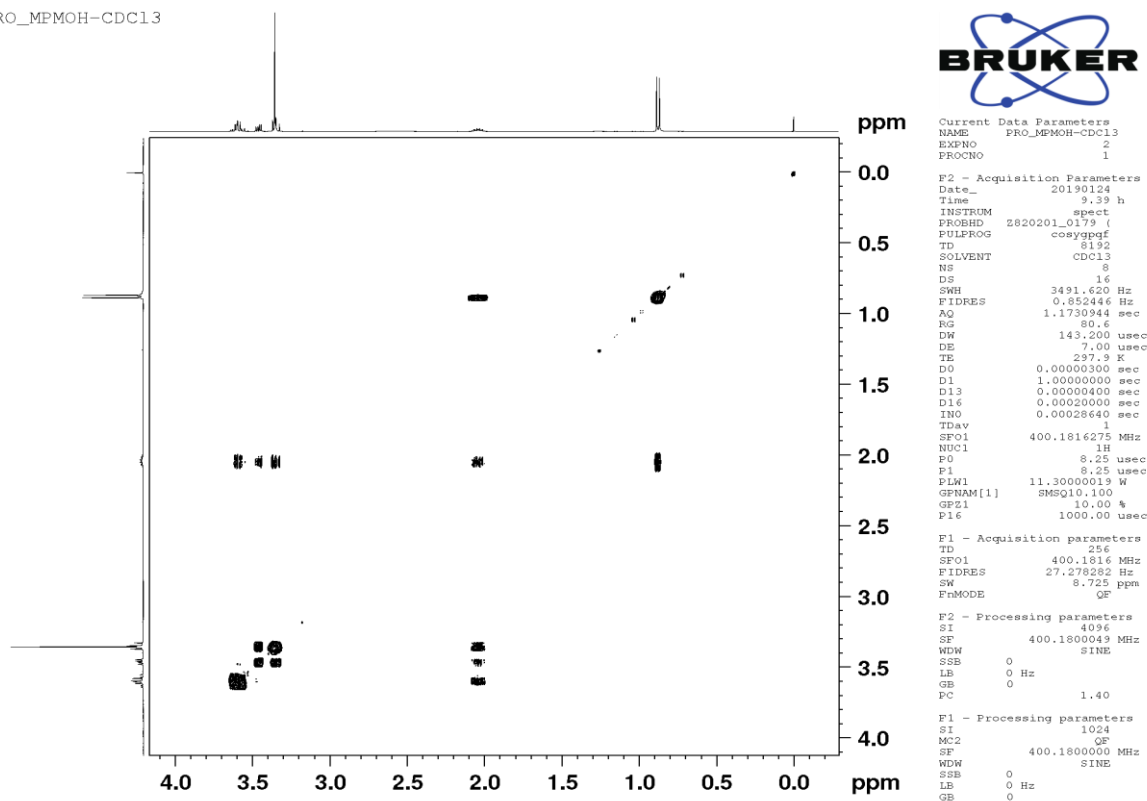
APÊNDICE 10. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **2** em CDCl_3 adquirido em 400 MHz.



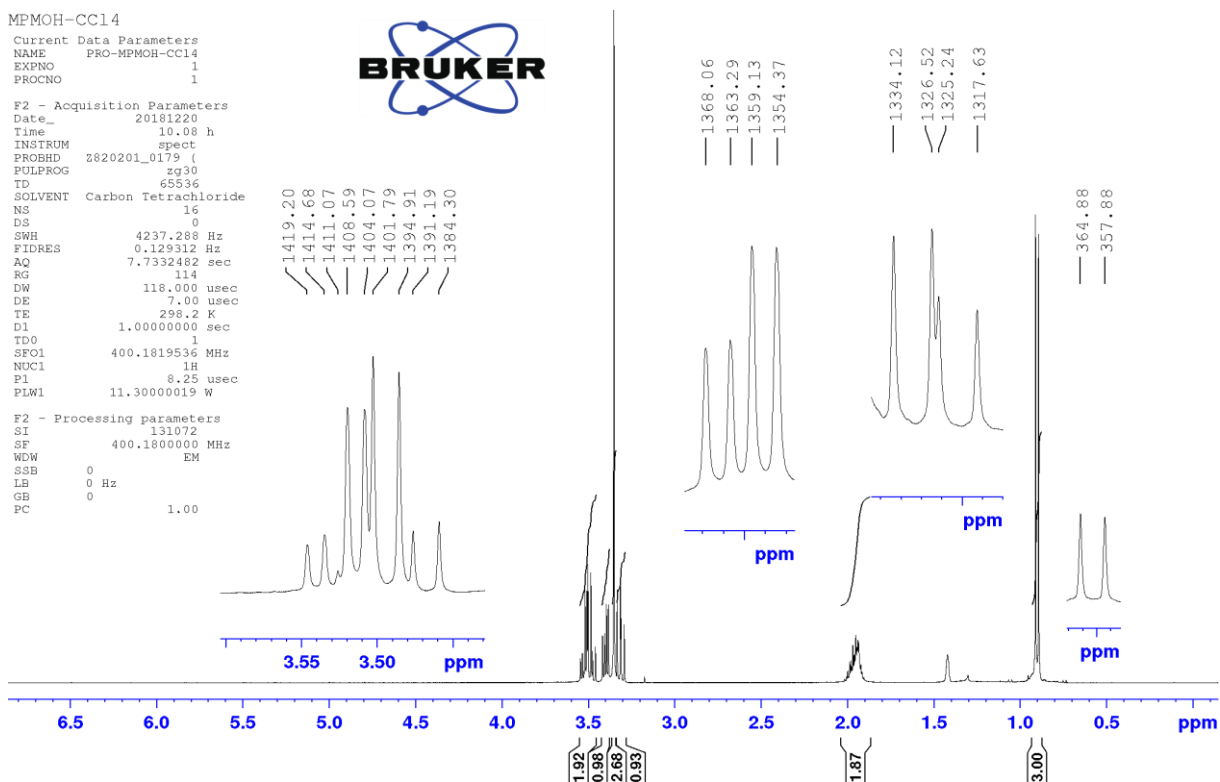
APÊNDICE 11. Espectro HSQC de RMN do composto **2** em CDCl₃ adquirido em 400 MHz.

PRO_MPMOH-CDCl₃

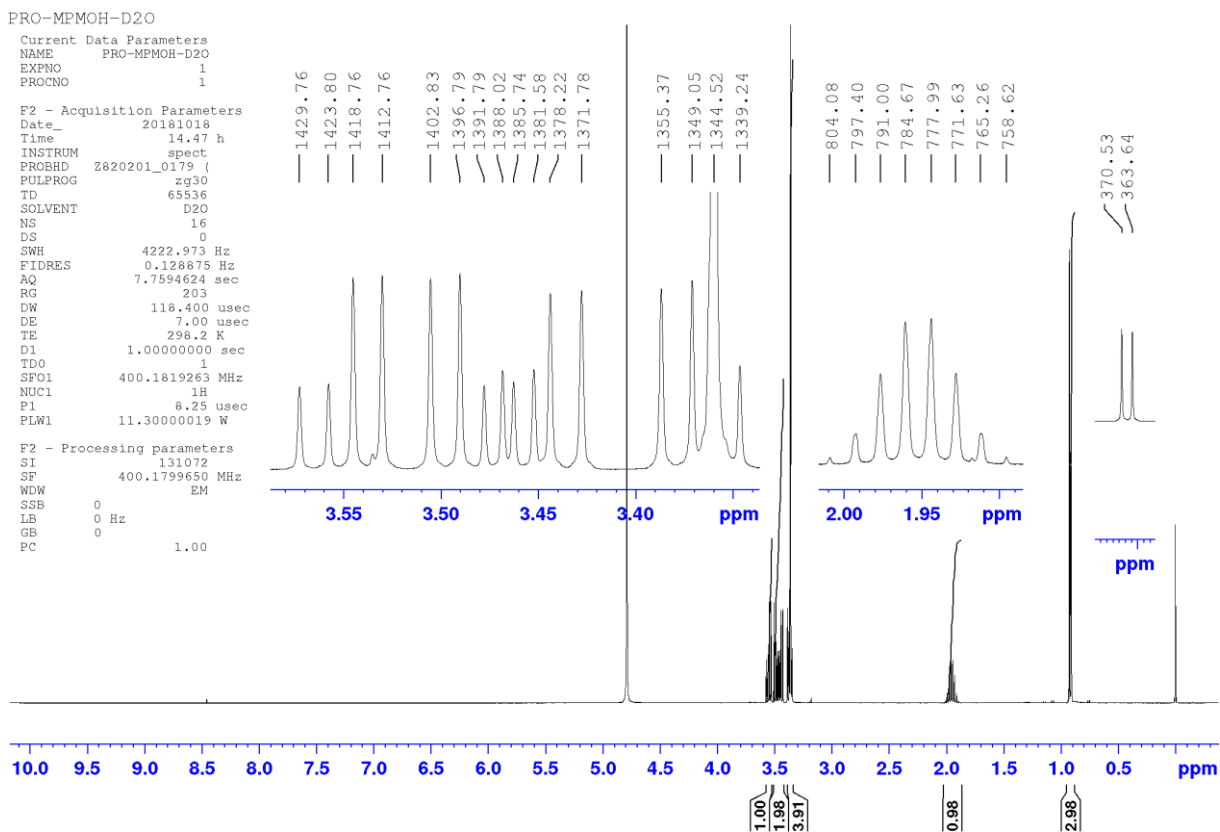
APÊNDICE 12. Espectro COSY de RMN do composto **2** em CDCl₃ adquirido em 400 MHz.

PRO_MPMOH-CDCl₃

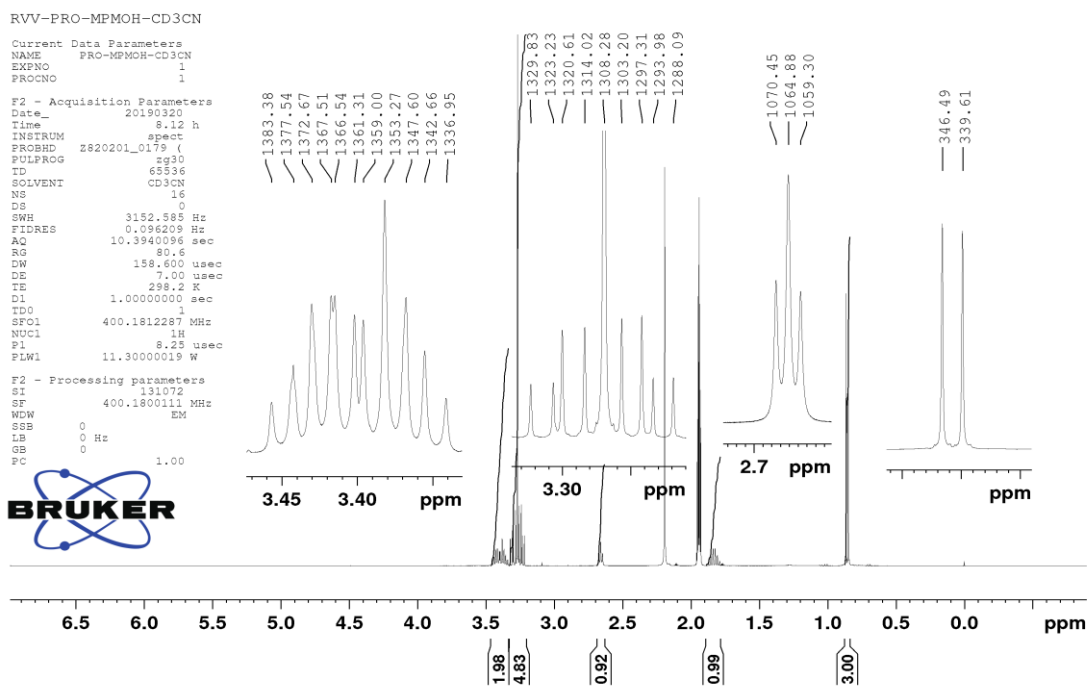
APÊNDICE 13. Espectro de RMN de ^1H do composto **2** em CCl_4 adquirido em 400 MHz.



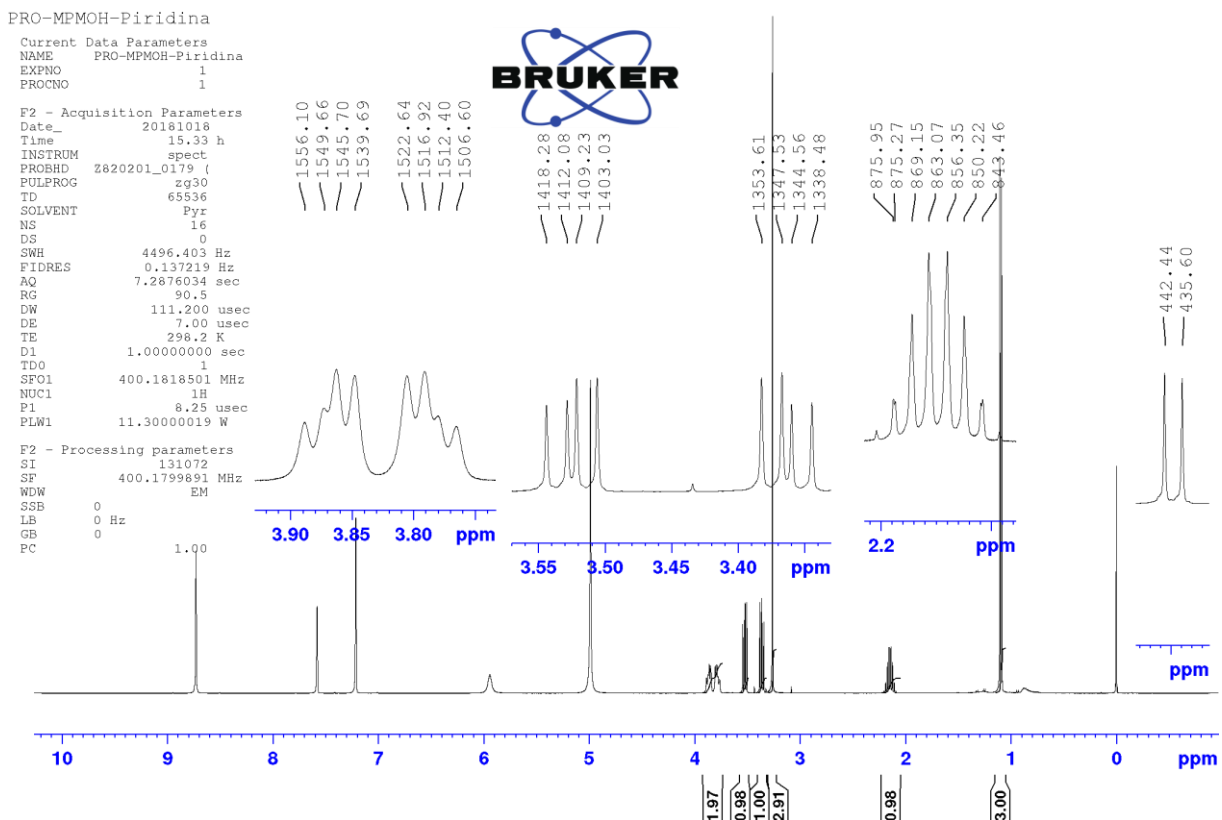
APÊNDICE 14. Espectro de RMN de ^1H do composto **2** em D_2O adquirido em 400 MHz.



APÊNDICE 15. Espectro de RMN de ^1H do composto **2** em CD_3CN adquirido em 400 MHz.



APÊNDICE 16. Espectro de RMN de ^1H do composto **2** em piridina- d_6 adquirido em 400 MHz.

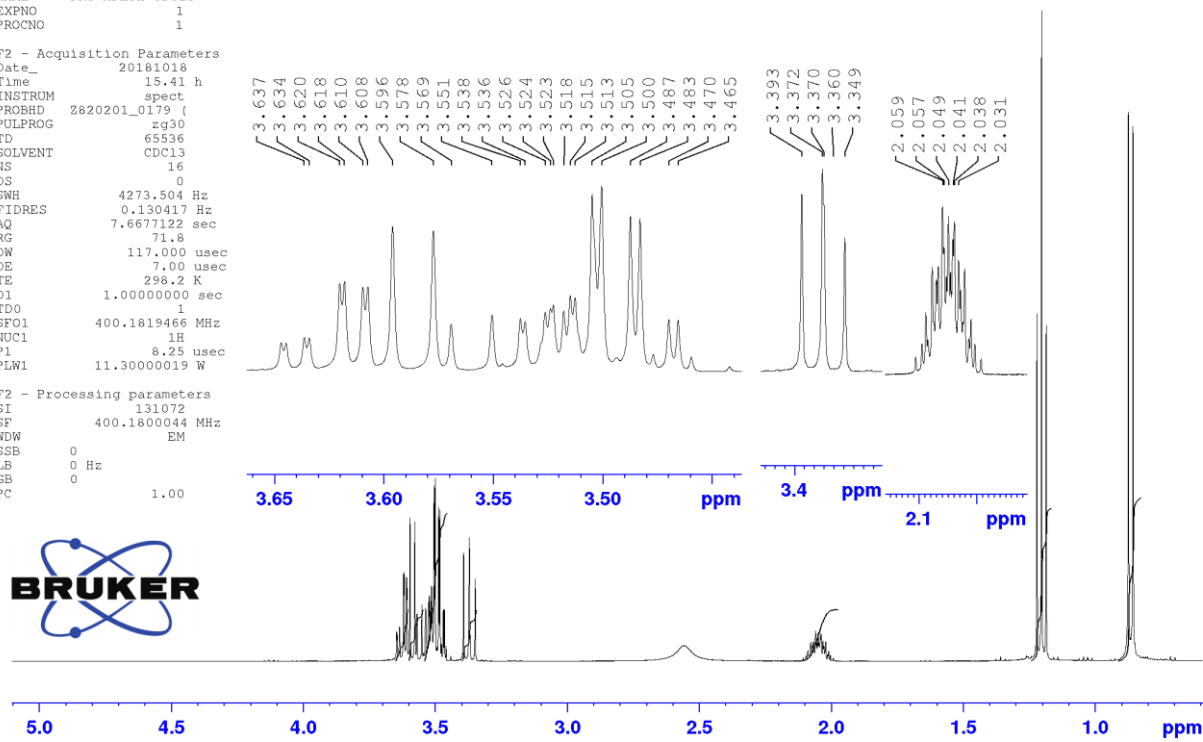


APÊNDICE 17. Espectro de RMN de ^1H do composto **3** em CDCl_3 adquirido em 400 MHz.

PRO-MPEOH- CDCl_3
 Current Data Parameters
 NAME PRO-MPEOH- CDCl_3
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20181018
 Time 15.41 h
 INSTRUM spect
 PROBHD Z820201_0179 ()
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl_3
 NS 16
 DS 0
 SWH 4273.504 Hz
 FIDRES 0.130417 Hz
 AQ 7.6677122 sec
 RG 71.8
 DW 117.000 usec
 DE 7.00 usec
 TE 298.2 K
 D1 1.00000000 sec
 TDO 1
 SFO1 400.1819466 MHz
 NUC1 ^1H
 P1 8.25 usec
 PLW1 11.30000019 W

F2 - Processing parameters
 SI 131072
 SF 400.1800044 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0 Hz
 GB 0
 PC 1.00

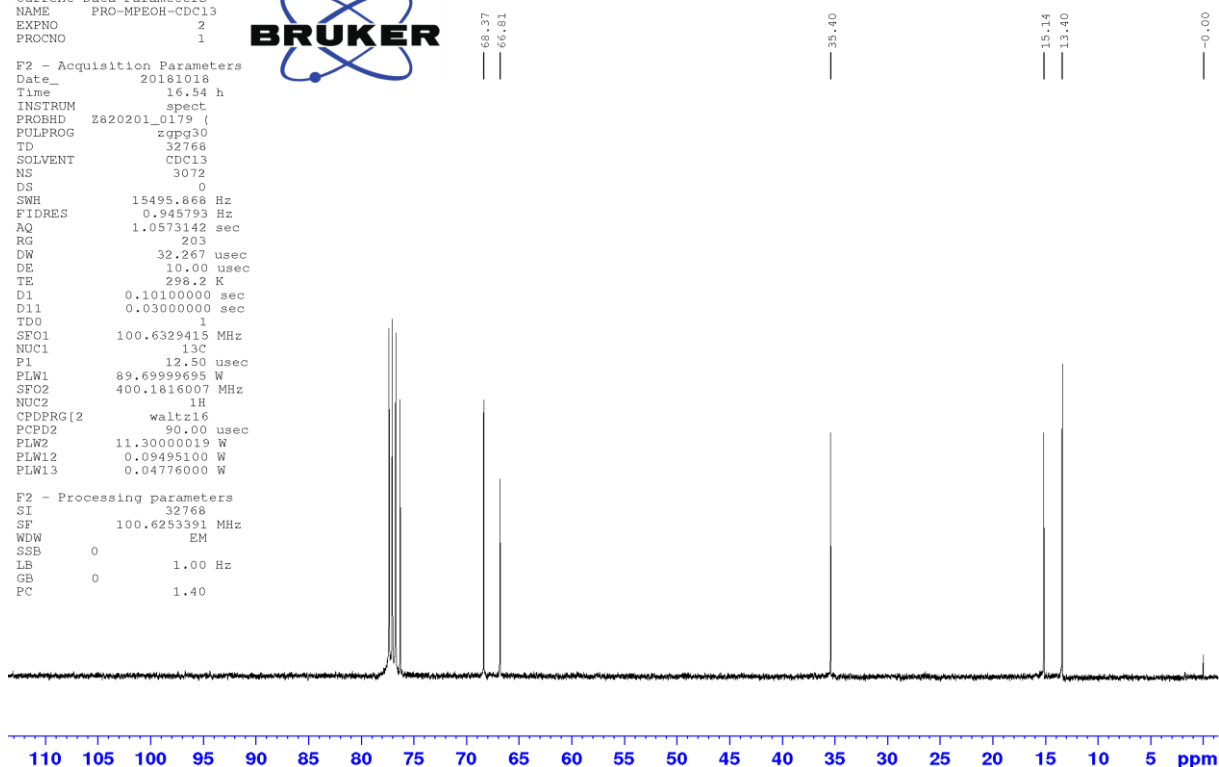


APÊNDICE 18. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3** em CDCl_3 adquirido em 400 MHz.

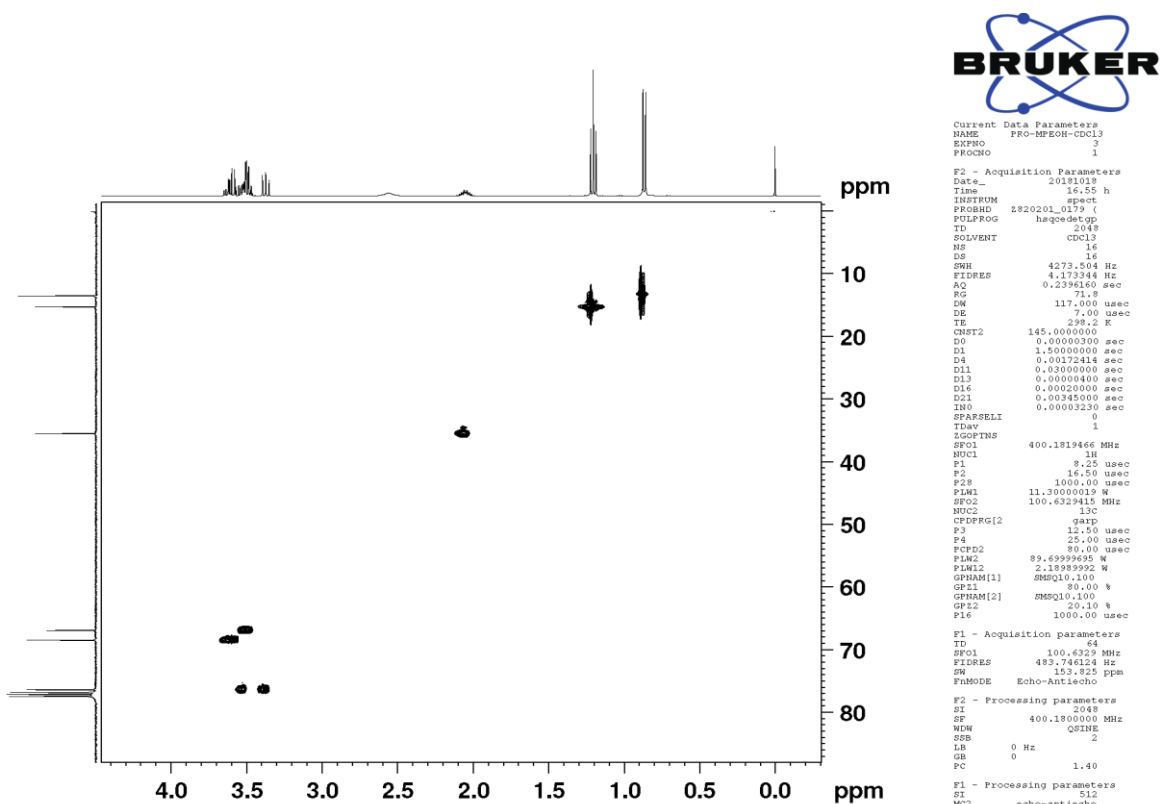
PRO-MPEOH- CDCl_3
 Current Data Parameters
 NAME PRO-MPEOH- CDCl_3
 EXPNO 2
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20181018
 Time 16.54 h
 INSTRUM spect
 PROBHD Z820201_0179 ()
 PULPROG zgpg30
 TD 32768
 SOLVENT CDCl_3
 NS 3072
 DS 0
 SWH 15495.868 Hz
 FIDRES 0.945793 Hz
 AQ 1.0573142 sec
 RG 203
 DW 32.267 usec
 DE 10.00 usec
 TE 298.2 K
 D1 0.10100000 sec
 D11 0.03000000 sec
 TDO 1
 SFO1 100.6329415 MHz
 NUC1 ^{13}C
 P1 12.50 usec
 PLW1 89.69999695 W
 SFO2 400.1816007 MHz
 NUC2 ^1H
 CPDPRG[2] waltz16
 PCPD2 90.00 usec
 PLW2 11.30000019 W
 PLW12 0.03495100 W
 PLW13 0.04776000 W

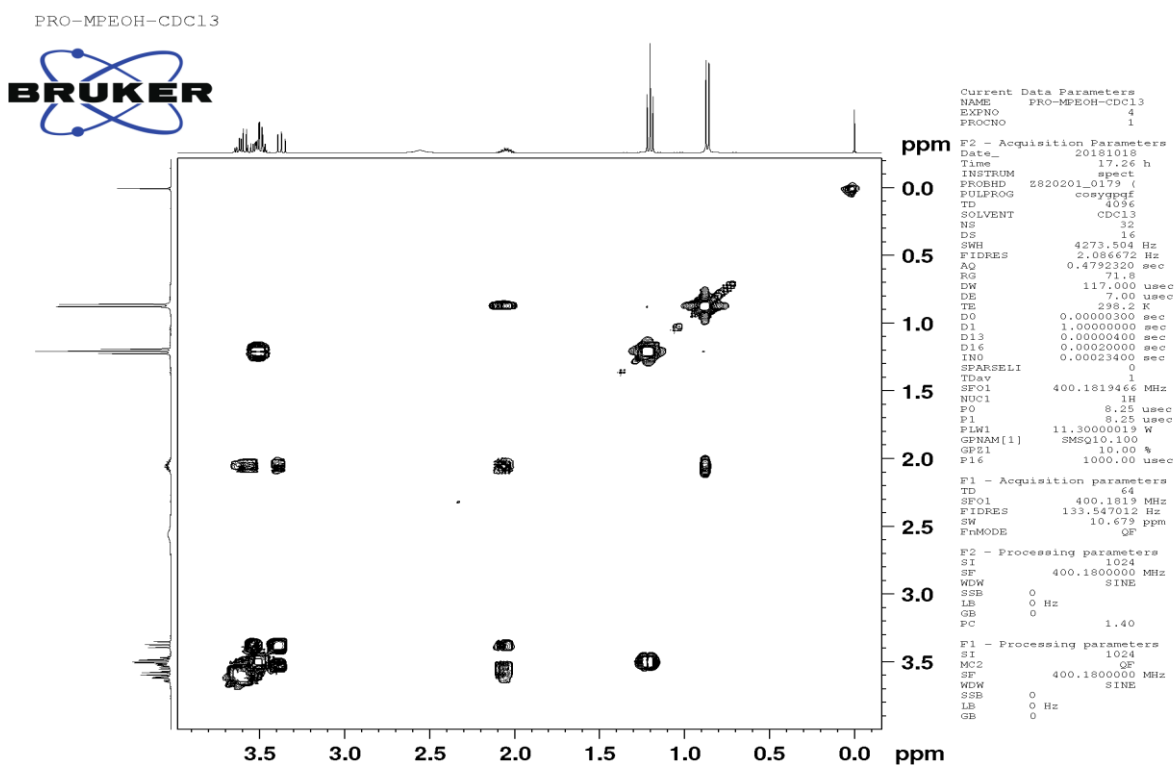
F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 100.6253391 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40



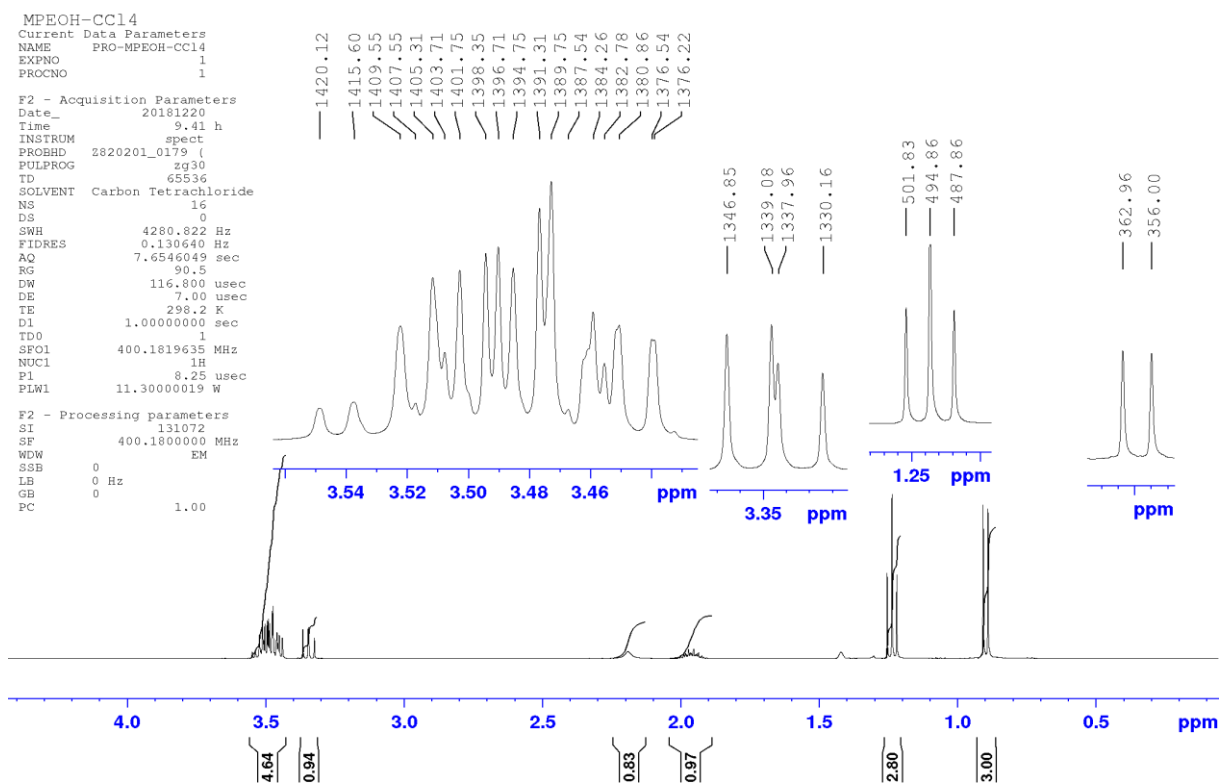
APÊNDICE 19. Espectro HSQC de RMN do composto **3** em CDCl₃ adquirido em 400 MHz.



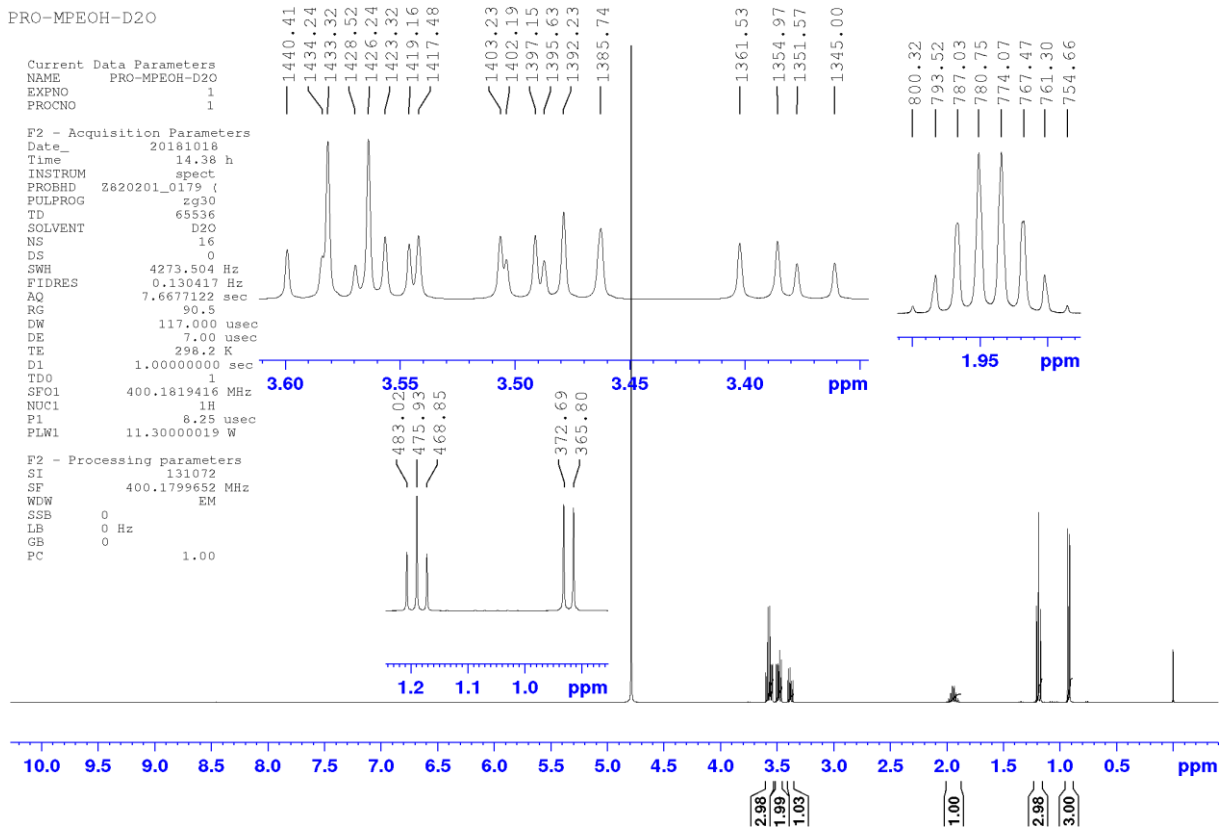
APÊNDICE 20. Espectro COSY de RMN do composto **3** em CDCl₃ adquirido em 400 MHz.



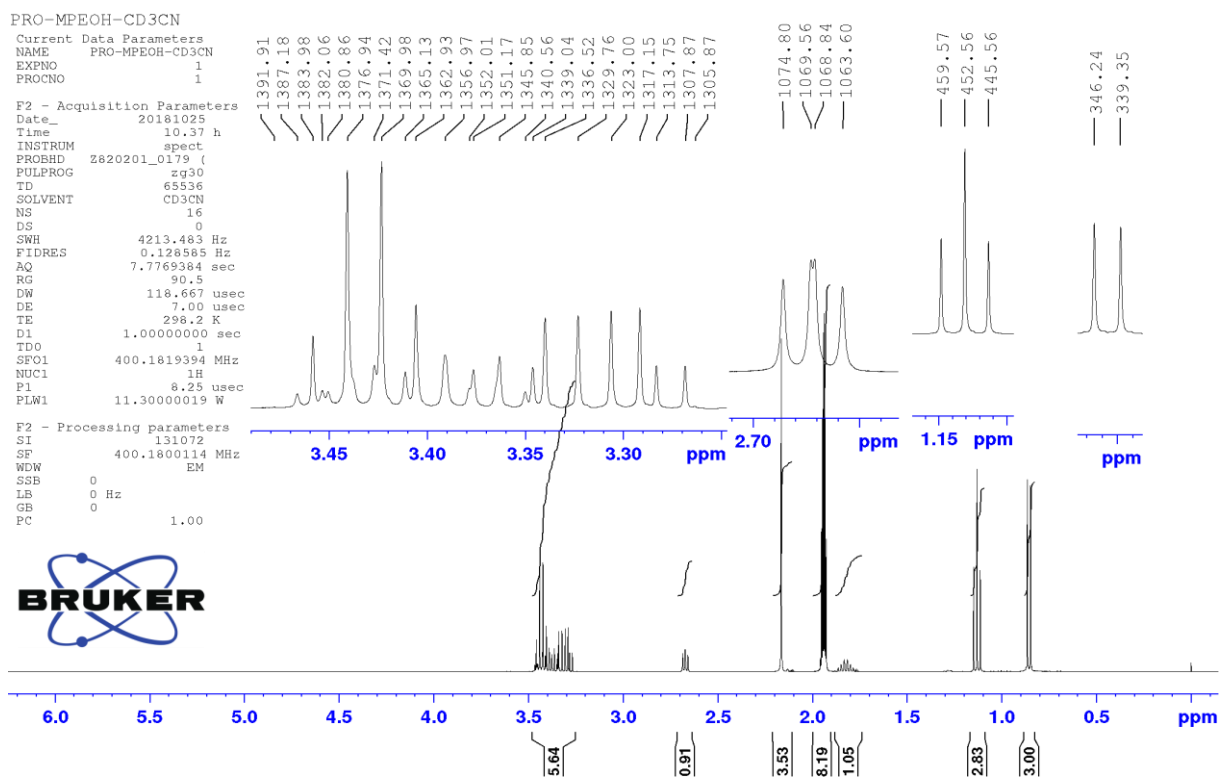
APÊNDICE 21. Espectro de RMN de ^1H do composto **3** em CCl_4 adquirido em 400 MHz.



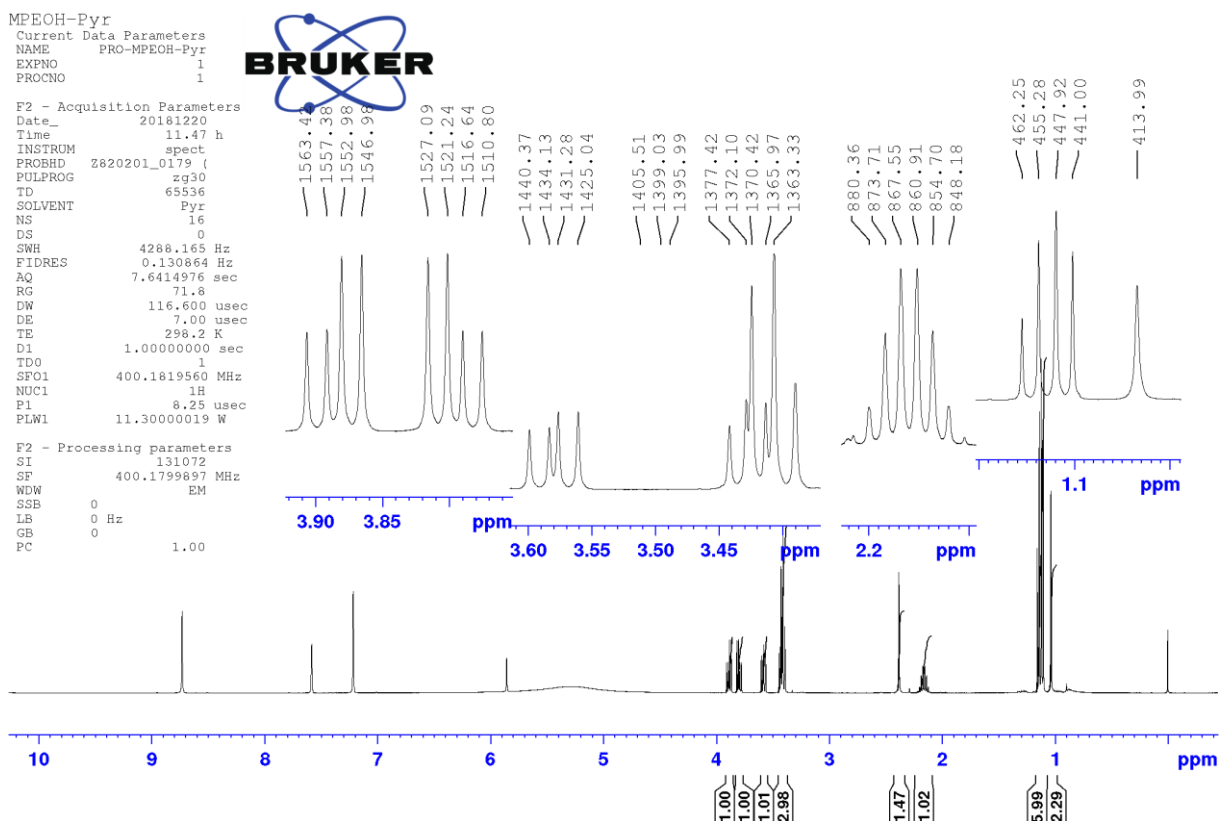
APÊNDICE 22. Espectro de RMN de ^1H do composto **3** em D_2O adquirido em 400 MHz.



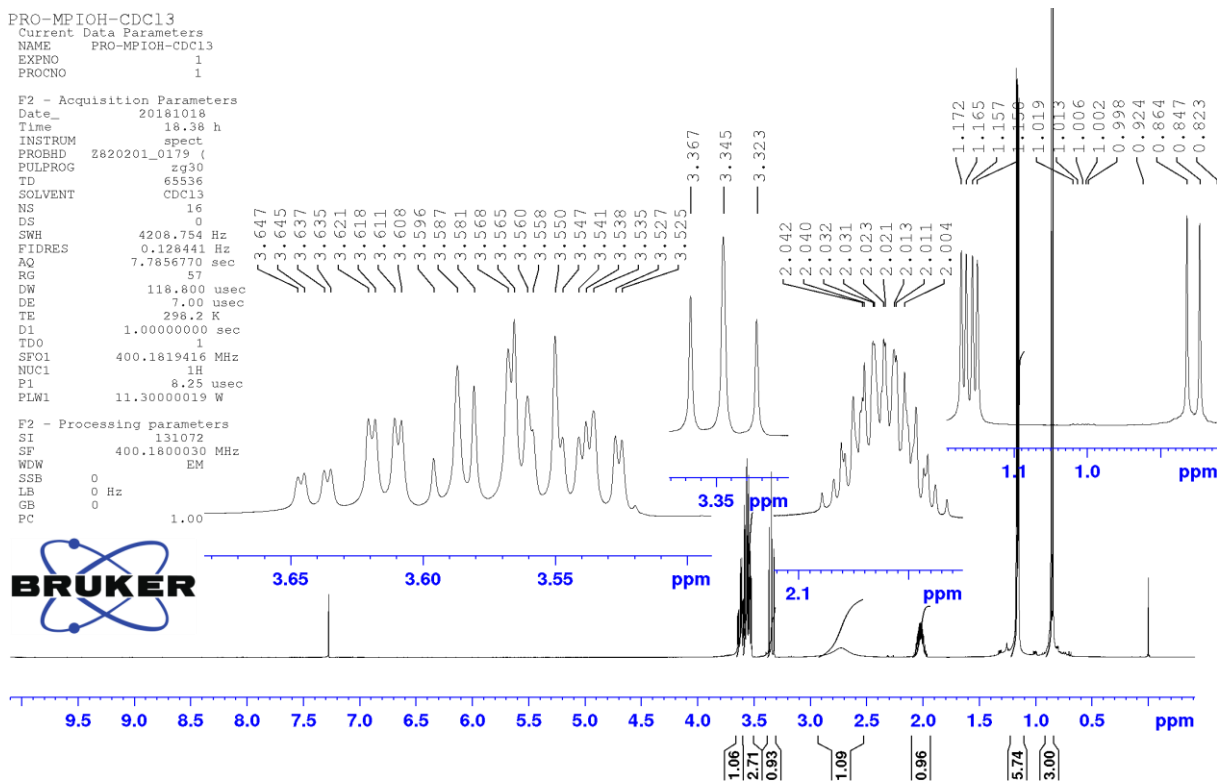
APÊNDICE 23. Espectro de RMN de ^1H do composto **3** em CD_3CN adquirido em 400 MHz.



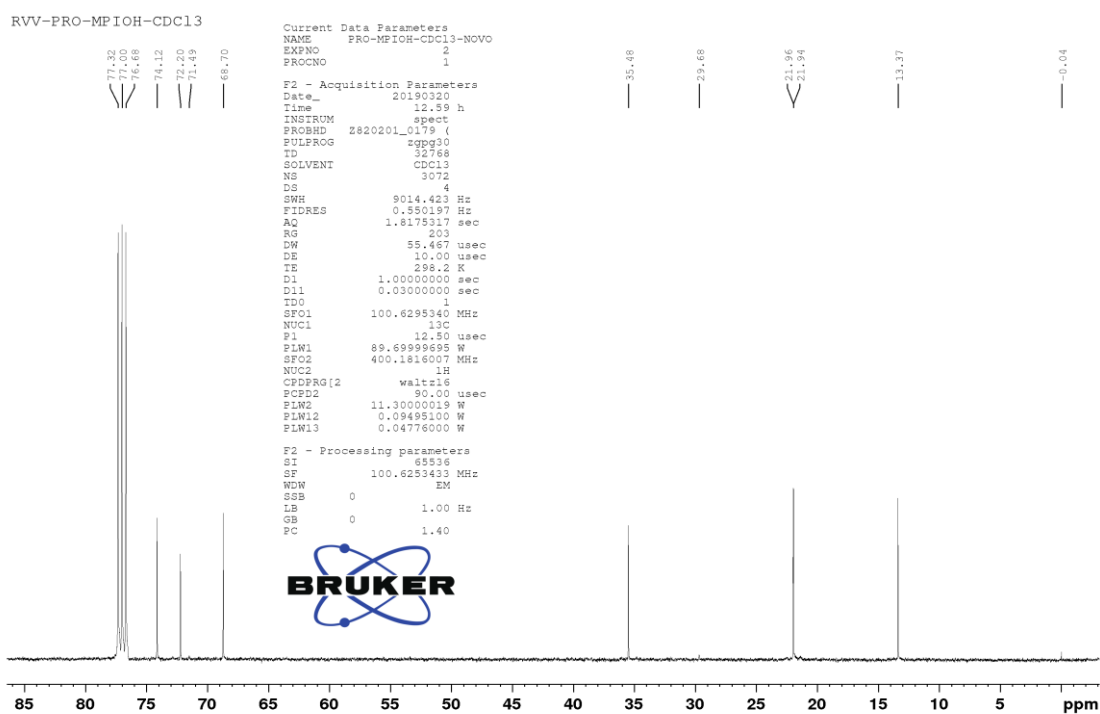
APÊNDICE 24. Espectro de RMN de ^1H do composto **3** em piridina- d_6 adquirido em 400 MHz.



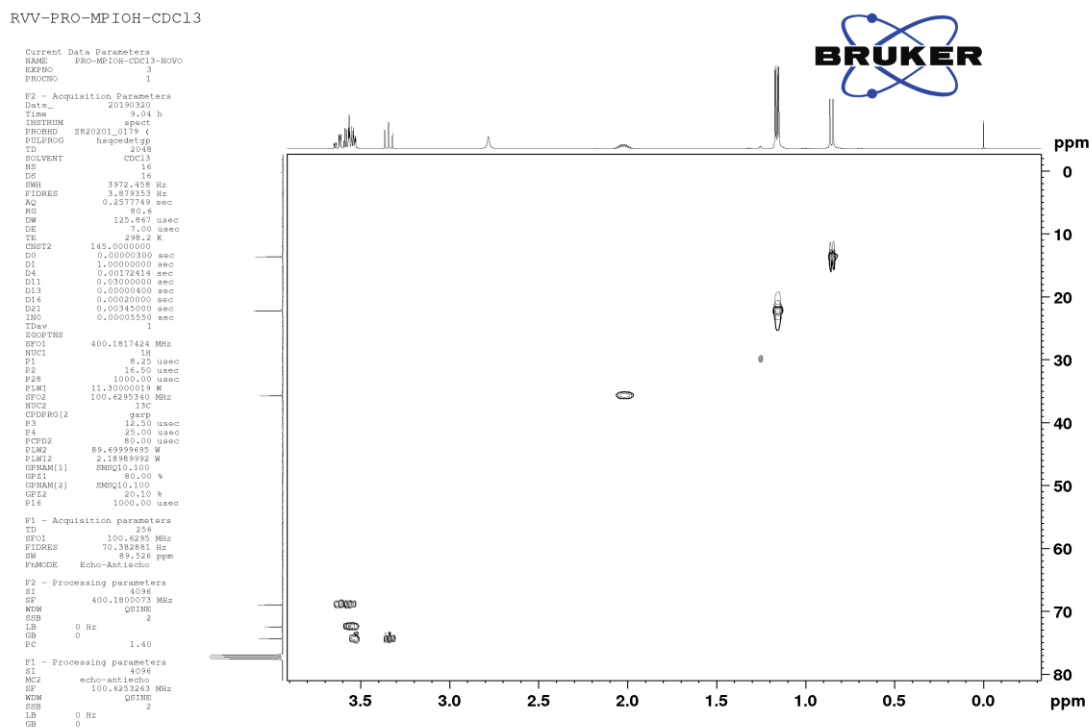
APÊNDICE 25. Espectro de RMN de ^1H do composto **4** em CDCl_3 adquirido em 400 MHz.



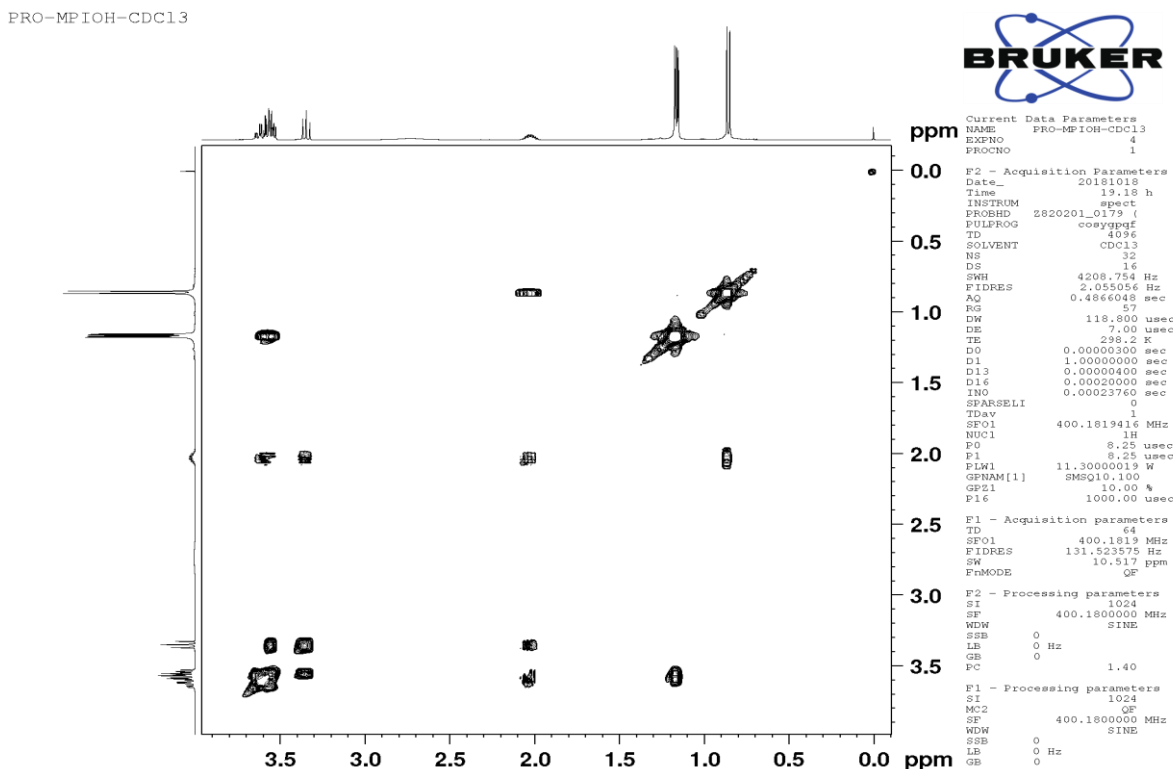
APÊNDICE 26. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **4** em CDCl_3 adquirido em 400 MHz.



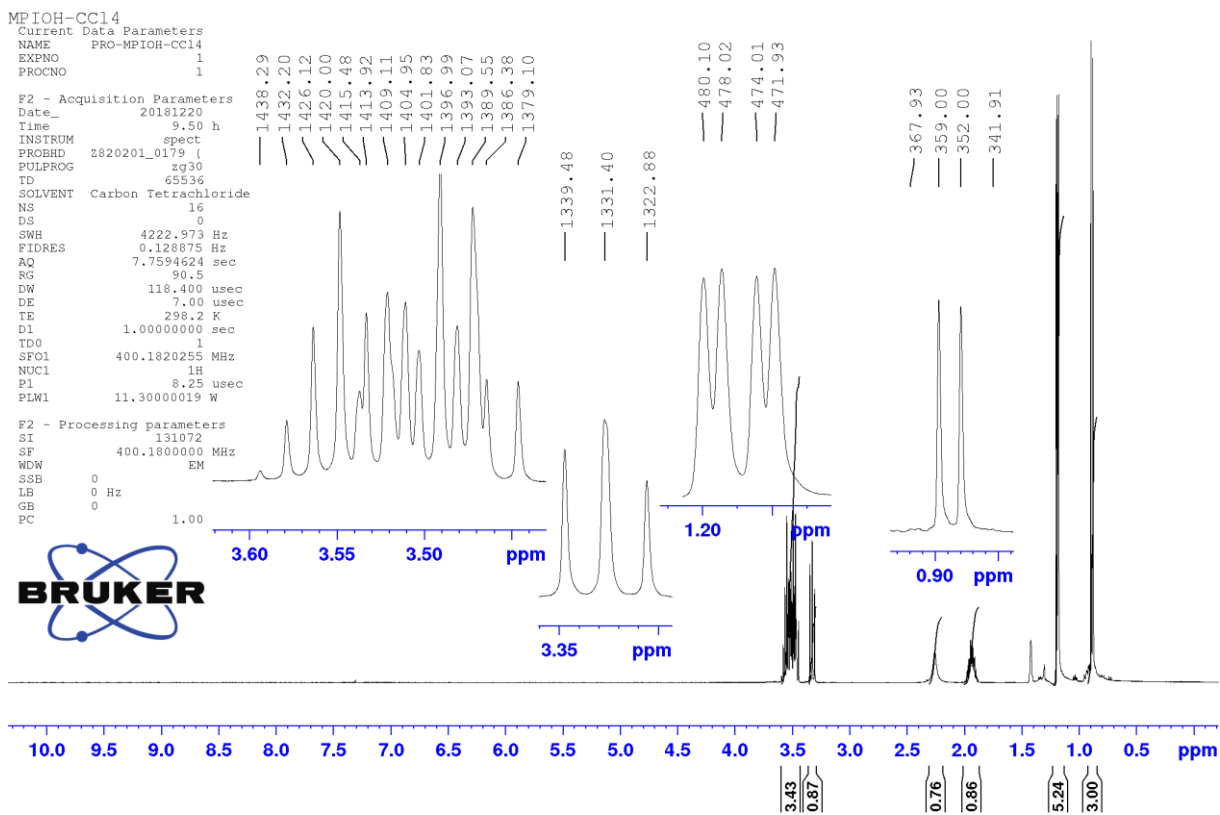
APÊNDICE 27. Espectro HSQC de RMN do composto 4 em CDCl₃ adquirido em 400 MHz.



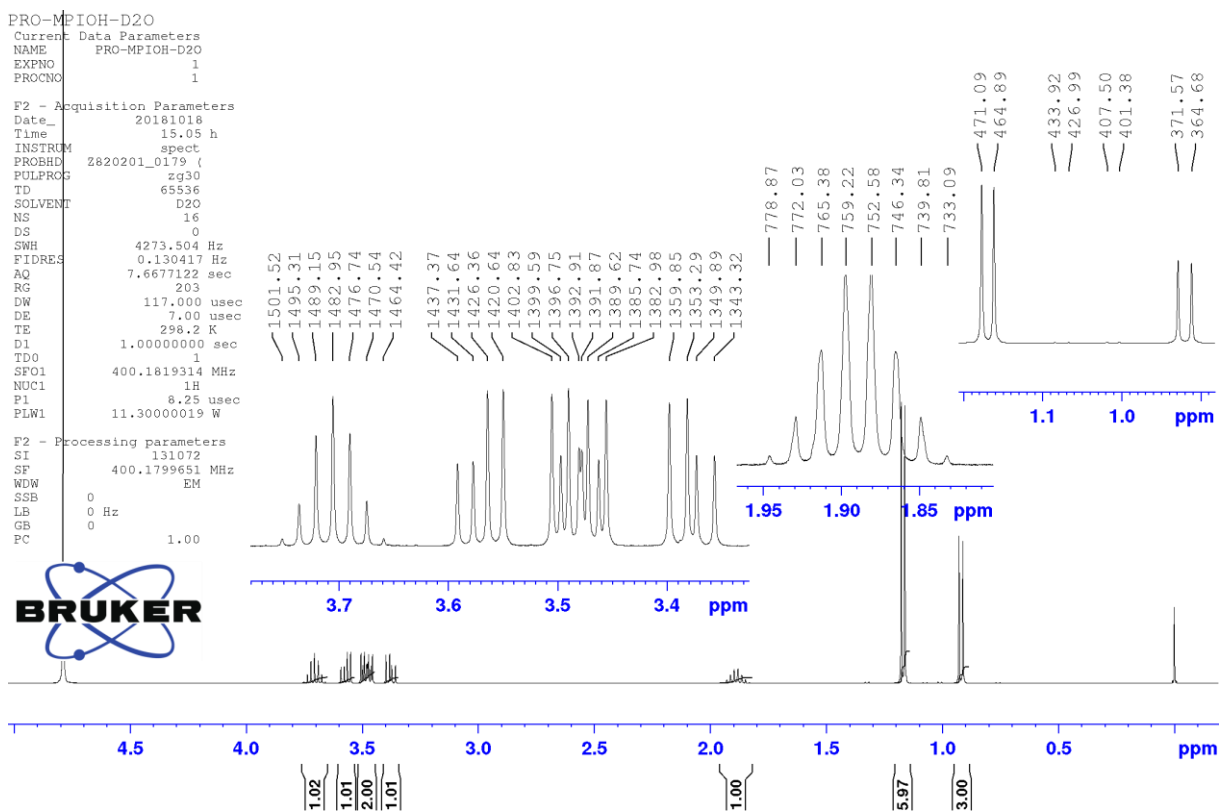
APÊNDICE 28. Espectro COSY de RMN do composto 4 em CDCl₃ adquirido em 400 MHz.



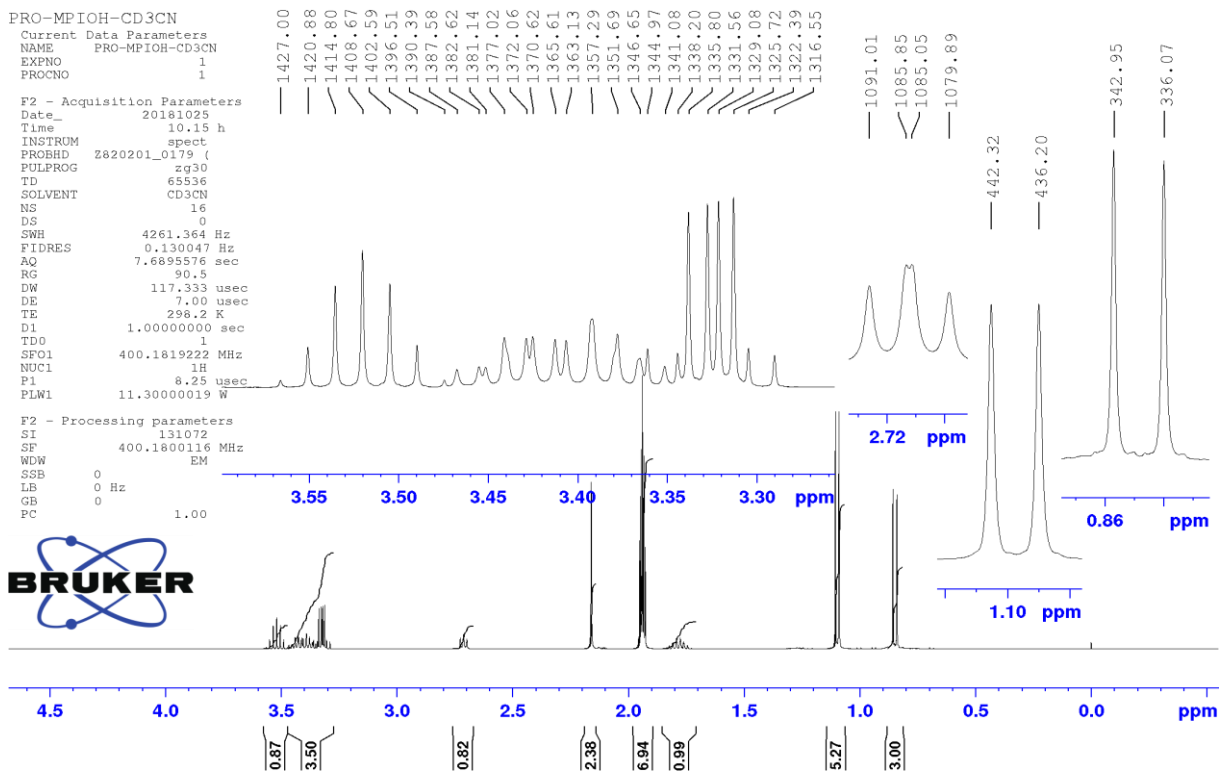
APÊNDICE 29. Espectro de RMN de ^1H do composto **4** em CCl_4 adquirido em 400 MHz.



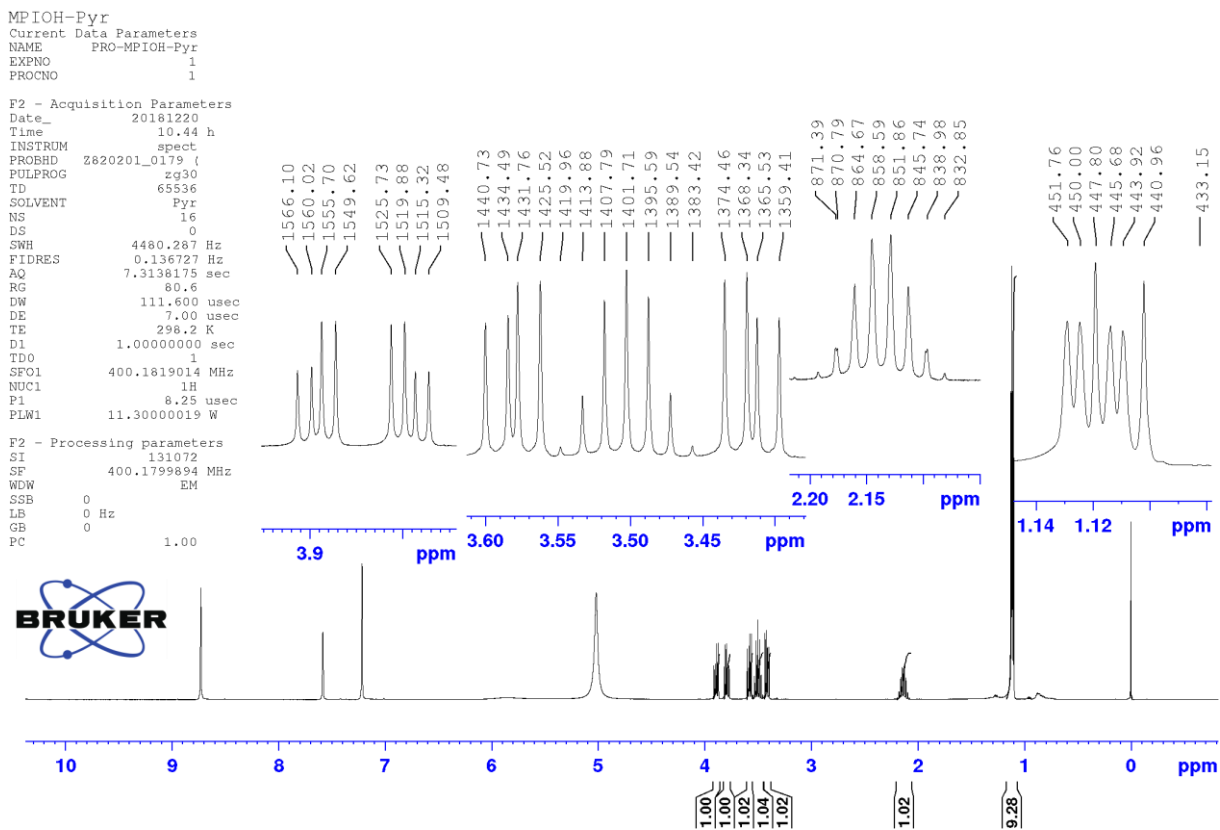
APÊNDICE 30. Espectro de RMN de ^1H do composto **4** em D_2O adquirido em 400 MHz.



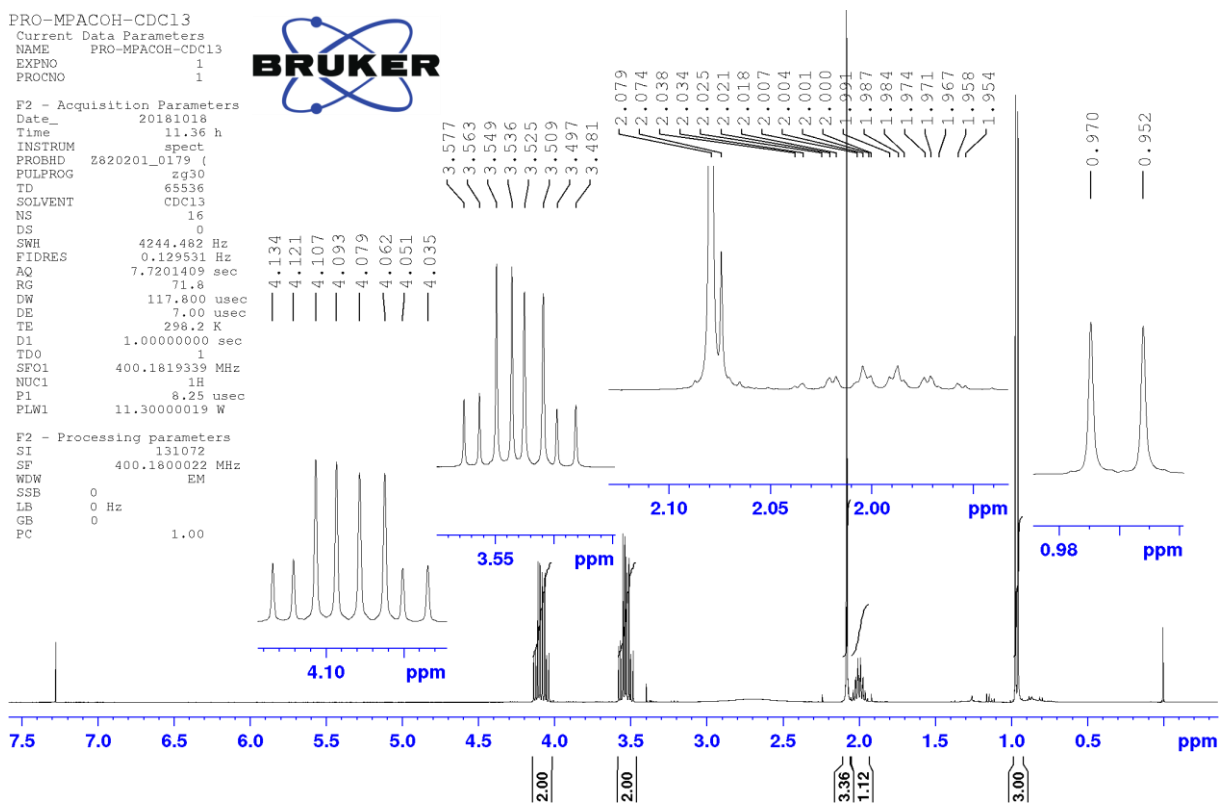
APÊNDICE 31. Espectro de RMN de ^1H do composto **4** em CD_3CN adquirido em 400 MHz.



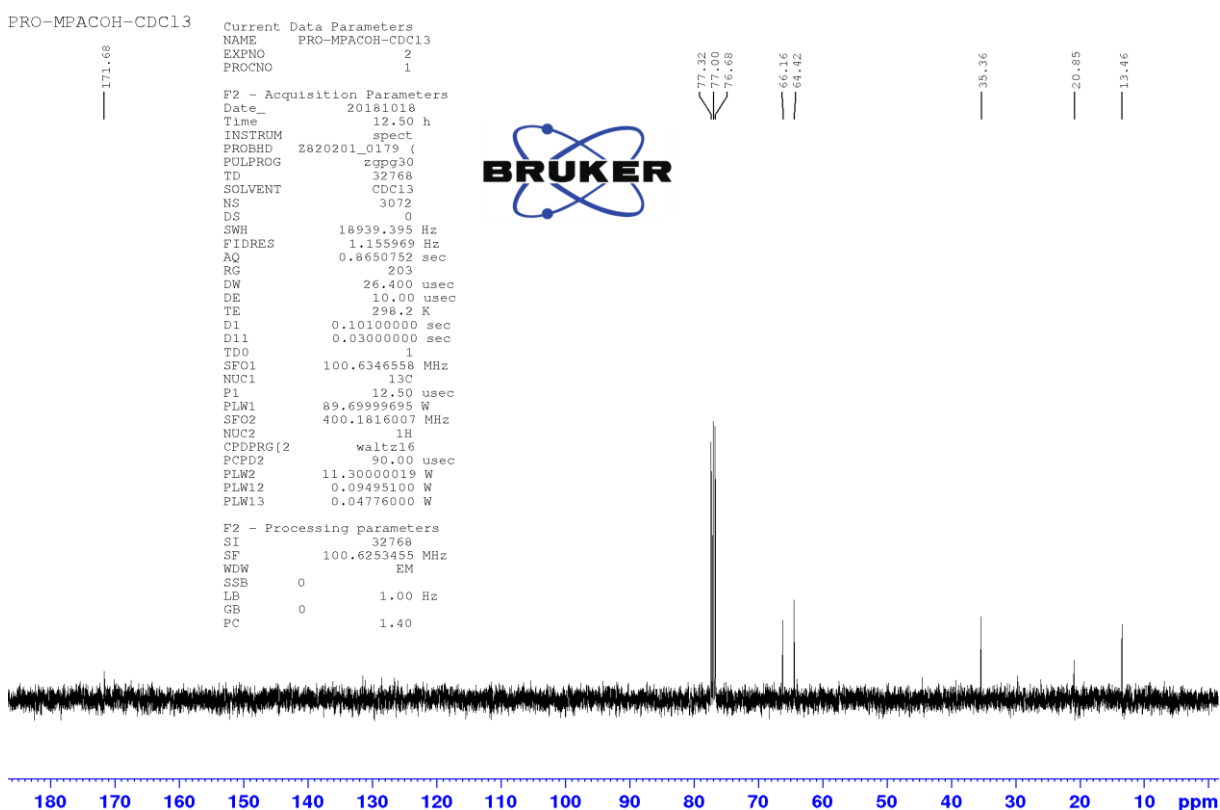
APÊNDICE 32. Espectro de RMN de ^1H do composto **4** em piridina- d_6 adquirido em 400 MHz.



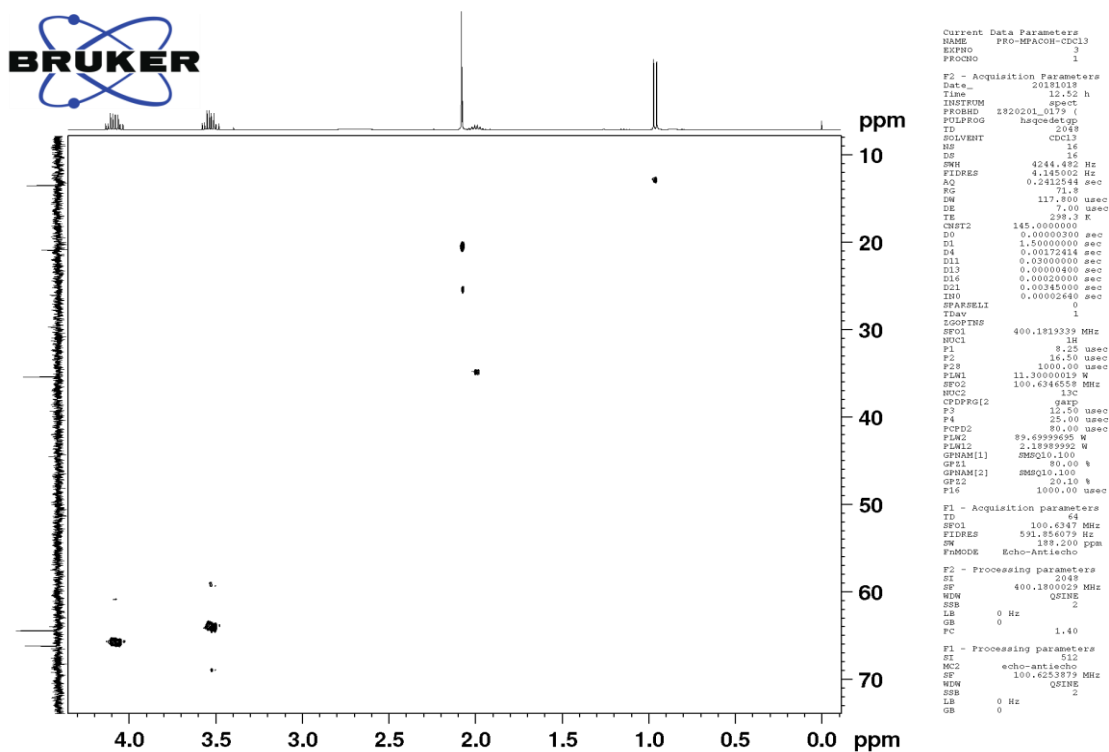
APÊNDICE 33. Espectro de RMN de ^1H do composto **5** em CDCl_3 adquirido em 400 MHz.



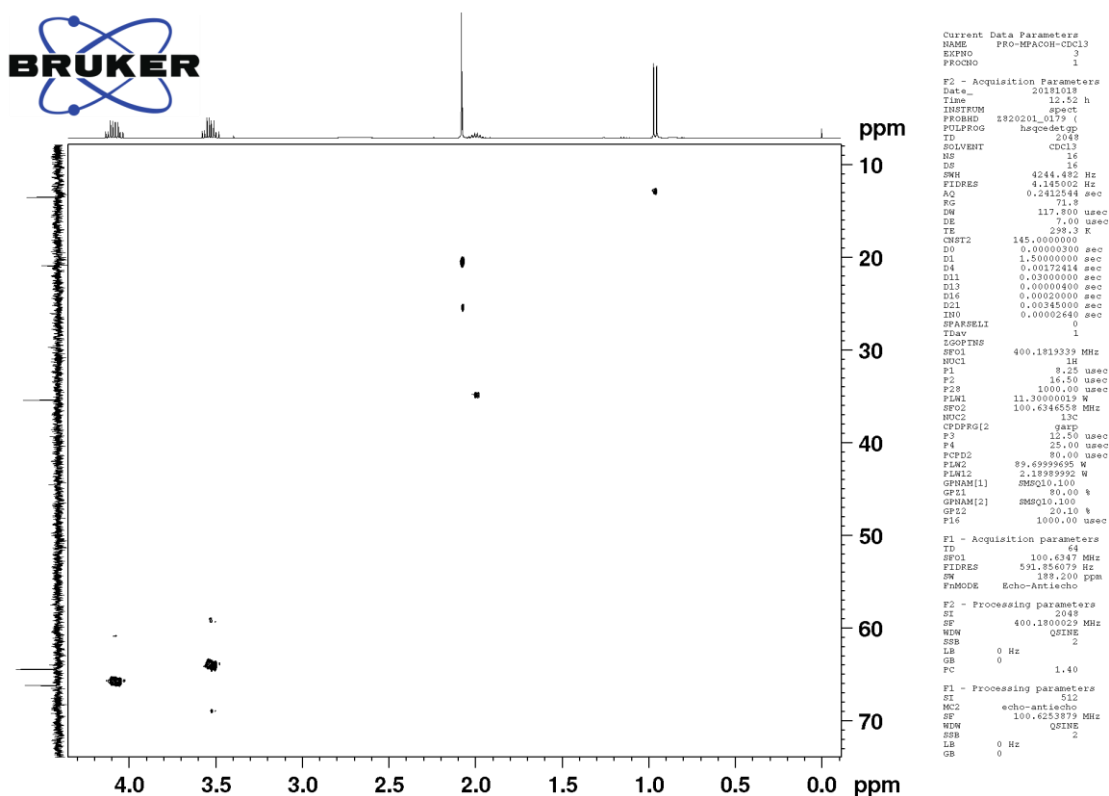
APÊNDICE 34. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **5** em CDCl_3 adquirido em 400 MHz.



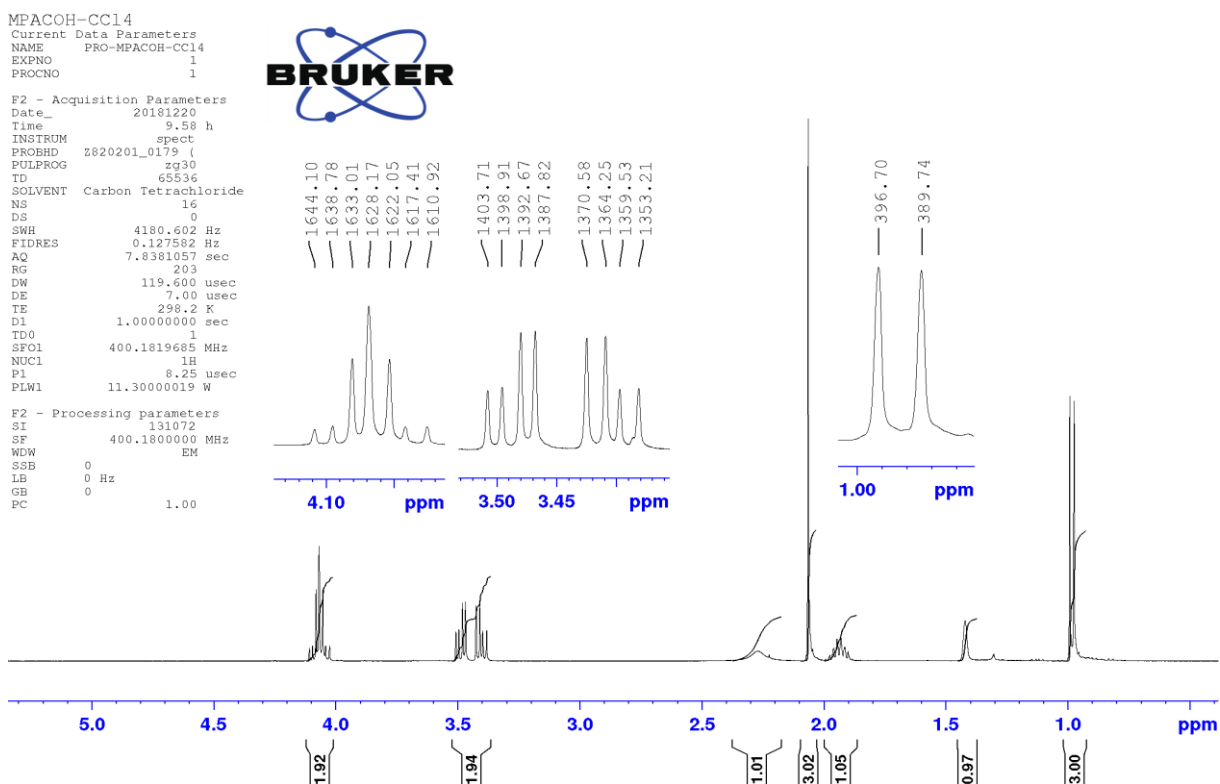
APÊNDICE 35. Espectro HSQC de RMN do composto **5** em CDCl₃ adquirido em 400 MHz.

PRO-MPAOH-CDCl₃

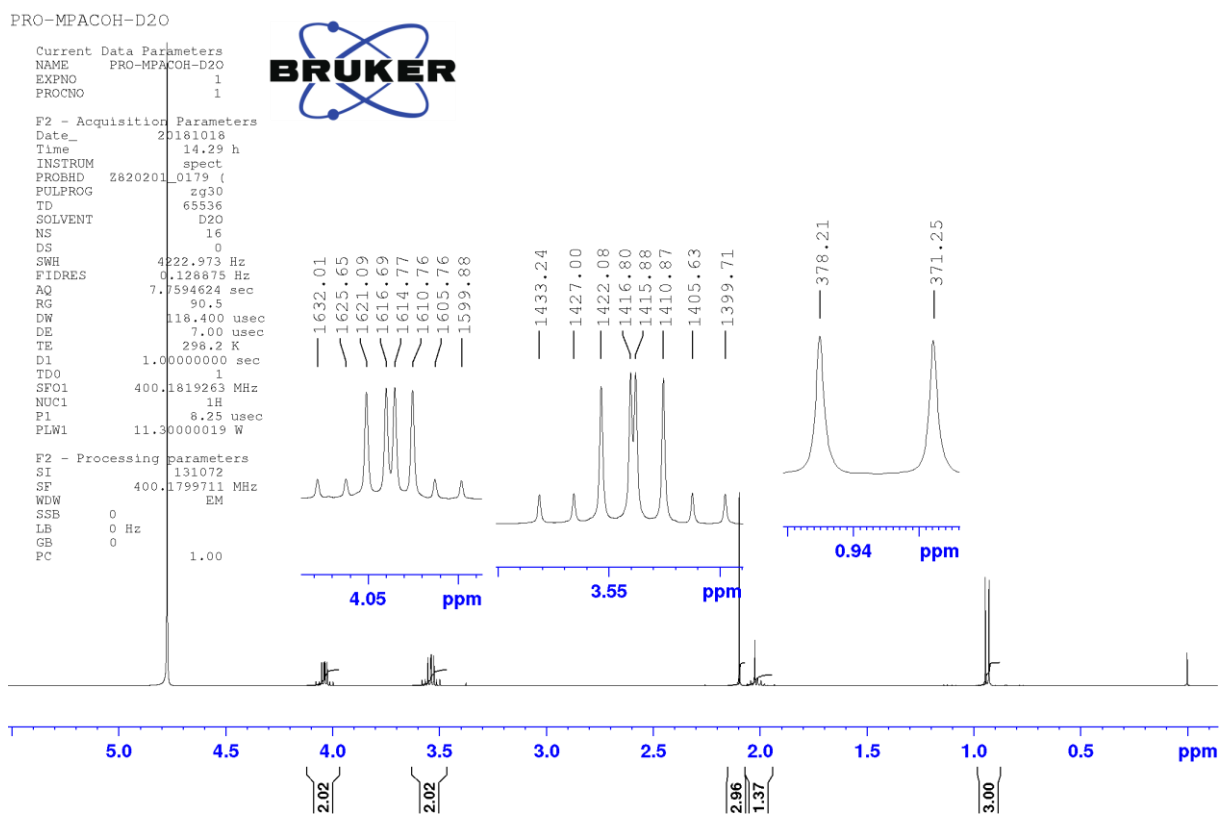
APÊNDICE 36. Espectro COSY de RMN do composto **5** em CDCl₃ adquirido em 400 MHz.

PRO-MPAOH-CDCl₃

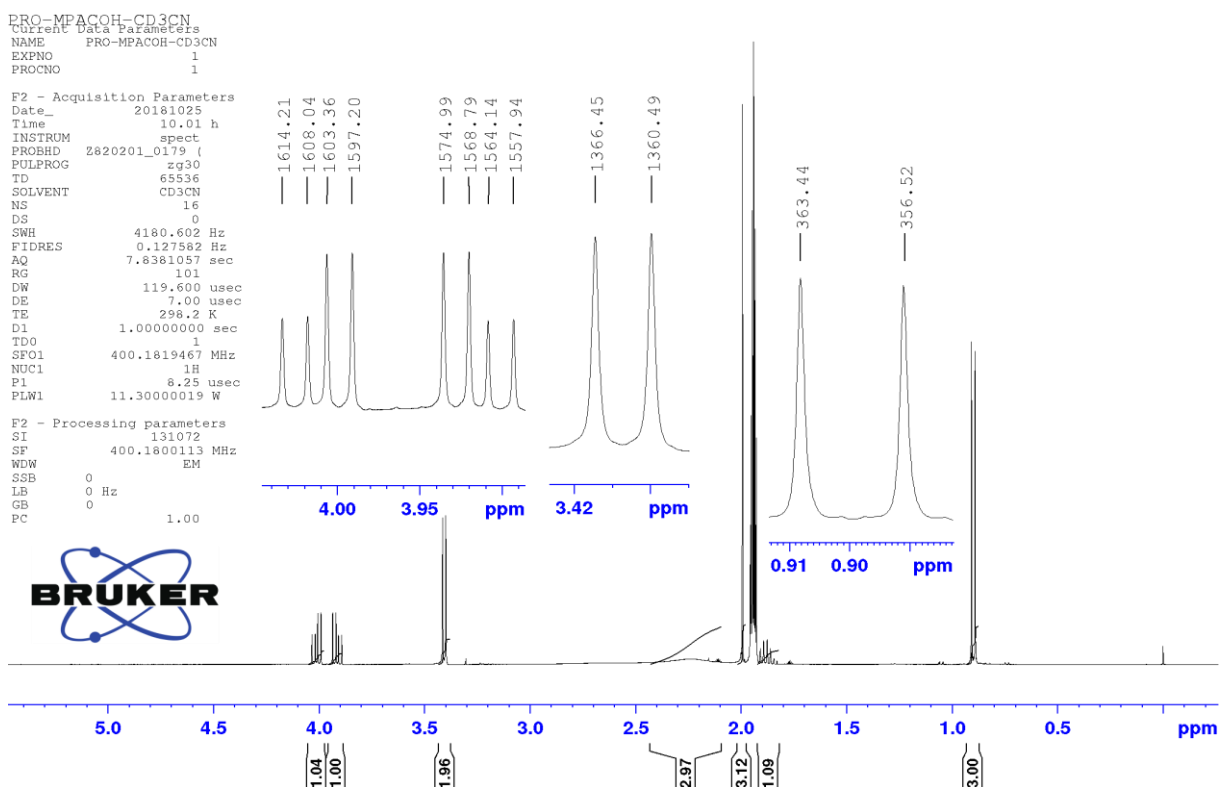
APÊNDICE 37. Espectro de RMN de ^1H do composto **5** em CCl_4 adquirido em 400 MHz.



APÊNDICE 38. Espectro de RMN de ^1H do composto **5** em D_2O adquirido em 400 MHz.



APÊNDICE 39. Espectro de RMN de ^1H do composto **5** em CD_3CN adquirido em 400 MHz.



APÊNDICE 40. Espectro de RMN de ^1H do composto **5** em piridina- d_6 adquirido em 400 MHz.

