

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

JULIA CAROLINE FREIRE SOVIERZOSKI

Análise Conformacional do 3-*terc*-butoxicicloexanol e
3-*terc*-butoxi-1-metoxicicloexano

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

CURITIBA
2017

JULIA CAROLINE FREIRE SOVIERZOSKI

Análise Conformacional do 3-*terc*-butoxicicloexanol e
3-*terc*-butoxi-1-metoxicicloexano

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso 2 do Curso Superior de Bacharelado em Química do Departamento Acadêmico de Química e Biologia – DAQBI – da Universidade Tecnológica Federal do Paraná – UTFPR – *Campus* Curitiba, como requisito parcial para obtenção de título de Bacharel em Química.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto de Oliveira.

CURITIBA
2017

JULIA CAROLINE FREIRE SOVIERZOSKI

**Análise Conformacional do 3-*terc*-butoxicicloexanol e
3-*terc*-butoxi-1-metoxicicloexano**

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado como requisito parcial à obtenção do grau de BACHAREL EM QUÍMICA pelo Departamento Acadêmico de Química e Biologia (DAQBI) do Câmpus Curitiba da Universidade Tecnológica Federal do Paraná – UTFPR, pela seguinte banca examinadora:

Membro 1 – Profa. Dra. Cristiane Pilissão
Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Membro 2 – Prof. Dr. Renan Borsoi Campos
Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Orientador – Prof. Dr. Paulo Roberto de Oliveira
Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Coordenador de Curso – Prof. Dr. Luiz Marcos de Lira Faria

Curitiba, 3 de julho de 2017

RESUMO

SOVIERZOSKI, Julia. Análise Conformacional do 3-*terc*-butoxicicloexanol e 3-*terc*-butoxi-1-metoxicicloexano. 69 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Química) – Departamento Acadêmico de Química e Biologia, Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Curitiba - PR, 2017.

A análise conformacional é essencial no estudo da estabilidade de moléculas ao investigar suas preferências conformacionais e os fatores que as ocasionam. O efeito estérico desestabiliza a molécula e é resultado da repulsão eletrônica entre orbitais ligantes de grupos próximos no espaço. O efeito hiperconjugativo é geralmente estabilizador e oriundo da deslocalização dos elétrons de um orbital ligante ou não-ligante para um orbital antiligante. Para investigar a influência destes efeitos nas preferências conformacionais dos confôrmeros diaxiais (aa) e diequatoriais (ee) dos compostos 3-*terc*-butoxicicloexanol (1) e 3-*terc*-butoxi-1-metoxicicloexano (2) através de cálculos computacionais foi utilizado o nível teórico LC- ω PBE/6-311+G(d,p). As análises das interações estéricas e eletrônicas envolvidas na estabilização dos compostos 1 e 2 foram realizadas através dos resultados obtidos usando as abordagens dos orbitais naturais de ligação (NBO) e da teoria quântica de átomos em moléculas (QTAIM). O composto 1 foi sintetizado pela primeira vez através da reação do 1,3-cicloexanodiol com o cloreto de *terc*-butila na presença de trietilamina. Para esse composto, foi possível confirmar a presença da LHI por infravermelho e avaliar o efeito do solvente no equilíbrio conformacional por RMN de ^1H . O nível teórico LC- ω PBE/6-311+G(d,p) foi determinado a partir de um estudo de calibração utilizando a molécula 1,3-propanodiol como protótipo. Esse estudo permitiu determinar a acurácia e o tempo de cálculo de diferentes funcionais DFT e funções de bases através da comparação de seus resultados com a energia obtida em nível CCSD/aug-cc-pVTZ. O estudo conformacional do composto 1 por cálculos teóricos mostrou uma maior estabilidade do confôrmero aa frente ao confôrmero ee visto que a soma das populações dos rotâmeros aa foi de 98%. Observou-se que isso ocorre devido à compensação da desestabilização oriunda do efeito estérico 1,3-diaxial pela ligação de hidrogênio intramolecular (LHI). O espectro de infravermelho de 1 permitiu observar as bandas de OH livre e de OH fazendo ligação de hidrogênio além de fornecer a diferença de frequência entre elas ($\Delta\nu = 116 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$). O estudo do efeito do solvente do composto 1 por RMN de ^1H mostrou, através das variações no valor de $^3J_{\text{HH}}$ do hidrogênio H-1, que a população do confôrmero que faz a LHI diminui a medida que este confôrmero interage com solventes de maior basicidade. Isso ocorre por conta da competição entre LHI e ligações de hidrogênio intermoleculares com o solvente, fazendo com que o aumento da basicidade favoreça o confôrmero diequatorial. Em CDCl_3 , a fração molar dos confôrmeros aa (X_{aa}) foi de 63 % enquanto que em piridina diminuiu para 17 %. O composto 2, que não faz LHI, apresentou o confôrmero ee como sendo o mais estável. A soma da população térmica dos confôrmeros ee foi de 96%.

Palavras-chave: Ligação de hidrogênio intramolecular. Cicloexanos 1,3 dissubstituídos. QTAIM. NBO

ABSTRACT

SOVIERZOSKI, Julia Caroline Freire. Conformational Analysis of 3-*tert*-butoxycyclohexanol and 3-*tert*-butoxy-1-methoxycyclohexane. 69 p. Final Project – Chemistry – Department of Chemistry and Biology, Federal University of Technology - Paraná. Curitiba - PR, 2017.

Conformational analysis is a fundamental tool to investigate molecular stability and the factors responsible for it. Steric repulsion is a destabilizing effect and exists because of the electronic repulsion among occupied orbitals close to each other. The hyperconjugative effect usually stabilizes the structure and it is a consequence of the electronic delocalization caused by the interaction of an occupied orbital and an unoccupied orbital. In order to analyze these effects in 3-*tert*-butoxy-cyclohexanol (1) and 3-*tert*-butoxy-1-methoxycyclohexane (2), their conformational preferences were determined by means of theoretical calculations using the level of theory LC- ω PBE/6-311+G(d,p). The interactions responsible for the preferences of 1 and 2 were analyzed using natural bond orbitals (NBO) and quantum theory of atoms in molecules (QTAIM). Experimental techniques were also used to analyze compound 1, which is reported by the first time to the best of our knowledge by reaction of 1,3-cyclohexanediol with *tert*-butyl chloride in a media containing triethylamine. For compound 1, the intramolecular hydrogen bond (IAHB) was confirmed by IR and the solvent effect on the conformational preference was evaluated by ^1H NMR. The theoretical level LC- ω PBE/6-311+G(d,p) was determined through a calibration study using 1,3-propanediol, a simpler compound but similar to 1 and 2 molecules which allowed us to test the accuracy and calculation time required for different DFT functional and basis sets, comparing their results to CCSD/aug-cc-pVTZ. The results of the conformational study for compound 1 show that the axial-axial (aa) conformer is more stable than the equatorial-equatorial (ee) one. Also, the sum of the thermal populations of aa rotamers is 98%, indicating its predominance. It is confirmed that aa higher occurrence is due to the stabilization provided by the intramolecular hydrogen bond (IAHB) and its energetic compensation towards the 1,3-diaxial steric effect. The IR spectra of 1 shows both the OH stretch of the free OH and the bonded OH involved in the IAHB. The red shift between these frequencies is $116 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$. The ^1H NMR study was conducted by measuring the $^3J_{\text{HH}}$ of the molecule in several solvents with distinct basicity. The variety of $^3J_{\text{HH}}$ values obtained expressed the competition of IAHB and intermolecular hydrogen bonds among the compound and molecules of the solvent. Therefore, higher basicity solvents favor the ee conformers. For instance, the aa molar fraction for 1 in CDCl_3 obtained is 0.63 while in pyridine it is 0.17. About compound 2, absent of IAHB, higher stability is observed for the ee conformer because of the smaller steric repulsion when compared to aa, as showed in NBO. The thermal population of the ee conformers in the conformational equilibrium is 96% for this compound.

Key-words: Intramolecular Hydrogen Bond. QTAIM. 1,3- disubstituted Cyclohexane. NBO

Sumário

1 INTRODUÇÃO	8
2 JUSTIFICATIVA	10
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	11
3.1 ANÁLISE CONFORMACIONAL.....	11
3.2 CÁLCULOS TEÓRICOS	14
3.3 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)	20
3.4 INFRAVERMELHO.....	24
3.5 SUBSTITUIÇÃO NUCLEOFÍLICA	25
4 OBJETIVOS	27
4.1 OBJETIVO GERAL	27
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
5 METODOLOGIA	28
5.1 CÁLCULOS TEÓRICOS	29
5.1 SÍNTESE	30
5.1.1 CLORETO DE <i>TERC</i> -BUTILA	30
5.1.2 3- <i>TERC</i> -BUTOXICICLOEXANOL (1)	31
5.2 ANÁLISES POR INFRAVERMELHO	35
5.3 ANÁLISES POR RMN.....	35
6. RESULTADOS E DISCUSSÕES	35
6.1 ANÁLISE CONFORMACIONAL: CÁLCULOS TEÓRICOS.....	35
6.2 IDENTIFICAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DA LHI OH···O	43
6.3 ANÁLISE CONFORMACIONAL: EVIDÊNCIAS EXPERIMENTAIS.....	48
7 CONCLUSÕES	59
8 RESULTADOS FUTUROS	60
9 REFERÊNCIAS	61
APÊNDICE A.....	66
APÊNDICE B.	67
APÊNDICE C.	68

Lista de Figuras

Figura 1. Equilíbrio conformacional de diferentes cicloexanos cis-1,3-dissubstituídos, mostrando que a ligação de hidrogênio intramolecular desloca o equilíbrio para o conformero diaxial. ^{4, 5, 6}	9
Figura 2. Diagrama de energia potencial da interconversão dos conformeros do cicloexano	12
Figura 3. Equilíbrio conformacional do metilcicloexano. A metila na posição axial ocasiona repulsões estéricas 1,3-diaxiais.....	13
Figura 4. Influência do ângulo diedro na constante de acoplamento $^3J_{HH}$ obtido por RMN	23
Figura 5. Demonstração do mecanismo Sn1 de formação do terc-butanol utilizando H ₂ O como nucleófilo.....	26
Figura 6: Mecanismo da reação Sn2 demonstrando o estado de transição e a inversão de configuração da molécula	26
Figura 7. Equilíbrio conformacional do 3-terc-butoxicicloexanol (1) e do 3-terc-butoxi-1-metoxicicloexano (2) mostrados em A e B, respectivamente	27
Figura 8. Fluxograma demonstrando as etapas da análise conformacional realizadas neste trabalho	29
Figura 9. Rotâmeros mais estáveis para o composto 1	39
Figura 10. Rotâmeros mais estáveis para o composto 2	40
Figura 11. Equilíbrio conformacional do composto 1 deslocado no sentido do conformero diaxial com ΔG teórico de 2,02 kcal·mol ⁻¹	41
Figura 12. Equilíbrio conformacional do composto 2 deslocado no sentido do conformero diequatorial com ΔG teórico de -3,55 kcal·mol ⁻¹	42
Figura 13. Gráficos moleculares dos rotâmeros com LHI para o composto 1, 1aa1 e 1aa2 em A e B, respectivamente. PCLs e PCAs são mostrados como círculos verdes e vermelhos, respectivamente, e CLs são indicados por linhas sólidas	46
Figura 14. Espectro de RMN de ¹ H do 3-terc-butoxicicloexanol em CDCl ₃ adquirido na frequência de 600 MHz	50
Figura 15. Espectros de infravermelho na região de estiramento do grupo hidroxila do cis-1 (A) e trans-1 (B) usando CCl ₄ como solvente.....	52
Figura 16. Espectro de infravermelho teórico para o composto cis-1 obtido com o nível de teoria LC- ω PBE/6-311+G(d,p).....	54
Figura 17. Conformeros diaxial e diequatorial presentes no equilíbrio conformacional do composto 1 representados nas conformações cadeira e de Newman com os respectivos ângulos diedros para os hidrogênios H-1 e H-3	57

Lista de Tabelas

- Tabela 1.** Energia relativa de Gibbs (ΔG) e População térmica (P) para os rotâmeros mais estáveis dos compostos 1 e 2 no nível teórico LC- ω PBE/6-311+G(d,p)..... 40
- Tabela 2.** Entalpia (ΔH), entropia (ΔS) e energia de Gibbs (ΔG) obtidas a 298,15 K e 1 atm no nível de teoria LC- ω PBE/6-311+G(d,p) para os compostos 1 e 2..... 42
- Tabela 3.** Energia natural de Lewis total ($\Delta E(\text{total})$), energia natural de Lewis ($\Delta E(L)$), energia natural não-Lewis ($\Delta E(\text{NL})$) e interação hiperconjugativa LPO $\rightarrow\sigma^*\text{O-H}$ obtidas com a análise NBO e NBO DEL para os rotâmeros mais estáveis do composto 1..... 44
- Tabela 4.** Energia natural de Lewis total ($\Delta E(\text{total})$), energia natural de Lewis ($\Delta E(L)$), energia natural não-Lewis ($\Delta E(\text{NL})$) obtidas com a análise de NBO DEL para os rotâmeros mais estáveis do composto 2..... 45
- Tabela 5.** Parâmetros topológicos e propriedades $\rho(r)_{\text{PCL}}$, $\nabla^2\rho(r)_{\text{PCL}}$, $q(\text{H})$, $\Delta E(\text{H})$, $\Delta M(\text{H})$, $\Delta r(\text{H})$, $\Delta r(\text{O})$ e $\Delta V(\text{H})$ obtidos para os rotâmeros diaxiais do composto 1 em relação ao 1e1. 47
- Tabela 6.** Frequência de estiramento da ligação OH para os isômeros cis-1 e trans-1 54
- Tabela 7.** Constantes de acoplamento vicinais ($^3J_{\text{HH}}$) dos hidrogênios H-1 e H-3,^a frações molares experimentais para o confôrmero diaxial (X_{aa}) em solventes com diferentes constantes dielétricas (ϵ) e basicidades (B)^b para os composto 1 58

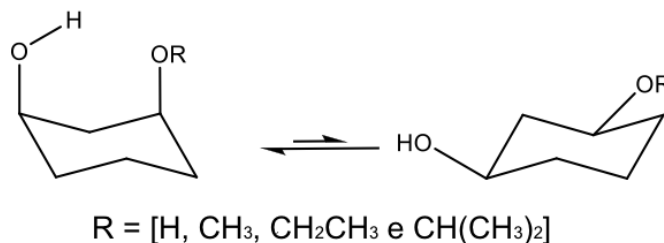
1 INTRODUÇÃO

Conhecer a maneira com que os átomos em uma molécula tendem a se arranjar no espaço é fundamental em áreas como a medicina. O estudo da disposição espacial mais estável dos átomos pode explicar a atividade biológica e a eficácia de fármacos porque geralmente estes fatores dependem da capacidade do composto de interagir com outros através de interações intermoleculares específicas.¹ Além disso, os fatores responsáveis pela estabilidade de uma molécula em determinado arranjo relacionam-se com suas propriedades físico-químicas, e conhecê-los permite realizar modificações estruturais pontuais a fim de se alterar certa propriedade ou comportamento.²

Embora relativamente fracas, as interações não covalentes exercem influência na disposição dos átomos em um composto. Diversas moléculas e biomoléculas como o DNA apresentam arranjo espacial governado por estas interações, sendo que destas a mais estudada é a ligação de hidrogênio.³

Quando presentes, o caráter estabilizante das ligações de hidrogênio pode contrabalancear efeitos desestabilizantes como o efeito estérico. Pode, também, controlar o arranjo espacial preferencial de moléculas como cicloexanos dissustituídos. Oliveira e Rittner^{4; 5; 6} mostraram em uma série de artigos que para os compostos *cis*-3-R-cicloexan-1-ol [R= OH, OCH₃, OCH₂CH₃ e OCH(CH₃)₂] os confôrmeros com os grupos substituintes nas posições axiais são favorecidos em relação aos substituintes nas posições equatoriais (Figura 1), indicando que para estes compostos a ligação de hidrogênio intramolecular (LHI) prevalece sobre o efeito estérico que surge devido aos grupos estarem nas posições axiais.

Figura 1. Equilíbrio conformacional de diferentes cicloexanos *cis*-1,3-dissubstituídos, mostrando que a ligação de hidrogênio intramolecular desloca o equilíbrio para o confômero diaxial.^{4, 5, 6}



O confômero mais estável depende diretamente do conteúdo energético consequente da natureza das interações químicas. Estas energias podem ser calculadas através de métodos computacionais. Quando aliados a métodos experimentais, como análises espectroscópicas, tornam possível a determinação do confômero de maior estabilidade e o entendimento dos fatores responsáveis pela estabilização molecular.^{1;2;3}

Neste trabalho, será realizada a análise conformacional dos compostos 3-*tert*-butoxicicloexanol (1) e 3-*tert*-butoxi-1-metoxicicloexano (2), a fim de caracterizar interações intramoleculares e obter parâmetros que se relacionam com a força da LHI. Serão aplicados métodos computacionais como: Teoria Quântica de Átomos em Moléculas (QTAIM)⁷ e Orbitais Naturais de Ligação (NBO)⁸. Serão utilizadas as técnicas espectroscópicas de Ressonância Magnética Nuclear (RMN), que fornece parâmetros relacionados a estrutura molecular e equilíbrio conformacional, e espectroscopia na região do Infravermelho (IV), a fim de quantificar a força da LHI e a competição com as interações intermoleculares.

2 JUSTIFICATIVA

O entendimento dos fatores que ocasionam maior estabilidade para um composto quando em determinado arranjo espacial bem como o conhecimento de tal preferência conformacional auxiliam no desenvolvimento de fármacos com atividade biológica específica e novos materiais com propriedades físico-química desejadas.

Além disso, auxiliam na compreensão da maneira com que biomoléculas tendem a se comportar no organismo e em determinadas reações químicas. Um exemplo disso são as proteínas que assumem a estrutura α -hélice devido a presença das ligações de hidrogênio, que governa suas características e comportamento.

Assim, a familiarização com as análises computacionais disponíveis na atualidade que permitem essa investigação de forma acurada e precisa, bem como com as análises experimentais que auxiliam na conclusão dos fenômenos observados é fundamental. A fim de aprofundar o conhecimento nos tópicos de análise conformacional teórica, experimental e LHI, o estudo conformacional dos compostos 1 e 2 foi proposto e realizado.

Os compostos 1 e 2 foram escolhidos como alvo de investigação uma vez que apresentam características que permitem abordar as perspectivas de análise mencionadas. O composto 1 *cis*-1,3-dissubstituído apresenta tanto o efeito de interação da LHI quanto da repulsão 1,3-diaxial. Este estudo permitirá determinar qual efeito será predominante. O composto 2, por sua vez, não poderá fazer a LHI, porque o grupo hidroxila foi substituído por um grupo metoxila. Este estudo permitirá determinar qual efeito será predominante em cada equilíbrio e permitirá avaliar o quanto a LHI e o efeito estérico podem interferir no equilíbrio conformacional do cicloexano *cis*-1,3-dissubstituído.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Análise Conformacional

Em uma molécula, a rotação de uma ou mais ligações covalentes simples (σ) fornece diferentes arranjos espaciais, denominados de conformações. O estudo destas diferentes conformações é conhecido como análise conformacional.⁹

As diferentes conformações de uma molécula apresentam energias diferentes devido a fatores estabilizantes como as interações eletrostáticas e desestabilizantes como o efeito estérico. Os confôrmeros existem em equilíbrio e estes efeitos estabilizantes ou desestabilizantes o deslocam, ocasionando preferências conformacionais. Experimentalmente, técnicas espectroscópicas como Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e Infravermelho (IV) auxiliam na investigação de confôrmeros mais estáveis. Estes métodos, aliados a métodos computacionais como Teoria Quântica de Átomos em Moléculas (QTAIM) e Orbitais Naturais de Ligação (NBO), possibilitam a análise e quantificação de interações responsáveis pela estabilidade conformacional.¹⁰

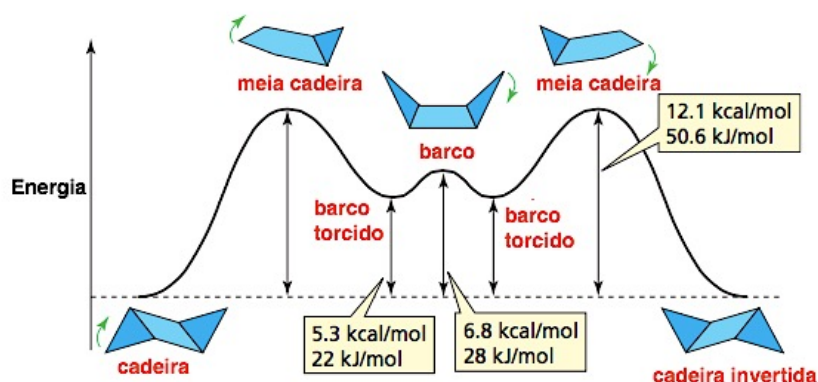
3.1.1 Conformação dos cicloexanos

A partir de 1885, a noção de que a tensão do anel em compostos cíclicos influencia nos ângulos de ligação e arranjo espacial dos substituintes de uma molécula passou a ser considerada. Cerca de 60 anos depois, a existência de confôrmeros apresentando substituintes em diferentes posições foi constatada para o cicloexano. A existência de ligações em posições axiais e equatoriais foi demonstrada para a conformação “cadeira” através da difratometria e o conceito de que a molécula estaria disposta em conformações não-planares de menor tensão passou a ser aceito.¹¹

Nos anos seguintes, provou-se também a influência da disposição dos substituintes de moléculas cíclicas – e da conformação “cadeira” – na estabilidade.¹⁰

A conformação “cadeira” é altamente estável e rígida, interconvertendo-se rapidamente para a conformação “cadeira invertida” onde o conjunto de hidrogênios axiais é invertido para equatorial e vice-versa, passando por arranjos intermediários mostrados na Figura 2. Sabe-se hoje que a conformação cadeira também não é totalmente livre de tensão, havendo uma distribuição da mesma entre tensão angular e torsional.¹¹

Figura 2. Diagrama de energia potencial da interconversão dos confôrmeros do cicloexano

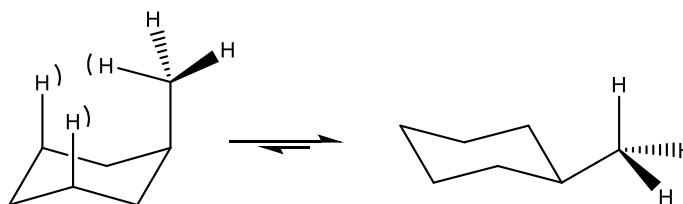


Fonte: Adaptado de BRUICE, P. Y. Organic Chemistry, p. 130, 2011.¹²

As barreiras energéticas entre as diferentes conformações são muito baixas e em temperatura ambiente observa-se uma média dos confôrmeros por técnicas espectroscópicas. Apenas através de RMN a baixas temperaturas é possível obter experimentalmente parâmetros de deslocamento químico, constante de acoplamento, constante de equilíbrio e diferenças na energia livre de Gibbs em relação aos diferentes confôrmeros de um cicloexano substituído.¹⁰

A preferência conformacional dos substituintes pela posição equatorial, para os cicloexanos monosubstituídos, é explicada pela repulsão estérica 1,3-diaxial gerada quando o substituinte está na axial, devido a menor distância entre o grupo substituinte e os hidrogênios axiais, como demonstra a Figura 3.¹⁰

Figura 3. Equilíbrio conformacional do metilcicloexano. A metila na posição axial ocasiona repulsões estéricas 1,3-diaxiais



Cicloexanos 1,3-dissubstituídos podem apresentar isomeria *cis* e *trans*. Em moléculas como 1,3-dimetilcicloexano os confôrmeros do isômero *trans* são iguais e para o isômero *cis* o confôrmero diequatorial é predominante no equilíbrio devido a maior distância entre as metilas quando comparado ao confôrmero diaxial. No entanto, casos onde os substituintes possam interagir eletrostaticamente de forma a contrabalancear o desequilíbrio estérico mostram a existência de confôrmeros diaxiais predominantes no equilíbrio.^{4; 10}

3.1.2 Ligação de hidrogênio

De acordo com a IUPAC (2011), “Ligação de hidrogênio é uma interação atrativa entre um átomo de hidrogênio de uma molécula ou fragmento molecular X-H no qual X é mais eletronegativo que H, e um átomo ou grupo de átomos na mesma ou em uma diferente molécula, no qual há evidência da formação de ligação.”¹³

Ligações de hidrogênio são interações que exercem forte influência na estrutura de agregados moleculares, frequentemente sendo um dos fatores responsáveis pela preferência conformacional de algumas moléculas.^{3;10}

A caracterização de uma ligação de hidrogênio pode ser feita por meio de métodos teóricos ou experimentais, sendo o último possível quando a ligação apresenta estabilidade térmica. As forças envolvidas na formação de tal ligação são de origem

eletrostática, de transferência de carga entre doador e aceptor gerando ligação covalente parcial entre H e Y em $X-H\cdots Y$, e aquelas originárias do efeito de dispersão.¹³

Fatores como a proximidade do ângulo de ligação em $X-H\cdots Y$ do valor de 180° , o aumento da eletronegatividade de X e o aumento da basicidade de Y aumentam a força da interação $H\cdots Y$.¹⁴

3.2 Cálculos teóricos

3.2.1 Teoria do Funcional de Densidade (DFT)

A DFT do inglês, Density Functional Theory, baseia-se em dois teoremas matemáticos fundamentais propostos por Kohn e Hohenberg e na derivação de um conjunto de equações por Kohn e Sham. Assim como os demais cálculos envolvendo estruturas eletrônicas, os núcleos das moléculas são tratados como fixos (aproximação de Born–Oppenheimer) devido a maior rapidez com que os elétrons respondem a mudanças no ambiente, podendo tratar repulsões núcleo-núcleo como constantes.¹⁵

O primeiro teorema provado por Kohn e Hohenberg afirma que o estado fundamental de energia da equação de Schrödinger é um funcional da densidade eletrônica, $E[\rho(r)]$. Sendo assim, é possível resolver a equação de Schrödinger utilizando um sistema dependente de 3 coordenadas espaciais x, y e z ao invés de trabalhar com a equação de onda onde se fazem necessárias as coordenadas x, y e z e uma coordenada de spin para cada elétron (n) para descrever o sistema e, portanto, $4n$ variáveis. O segundo teorema afirma que a densidade eletrônica que minimiza a energia total do funcional é a verdadeira densidade eletrônica do sistema correspondendo a solução da equação de Schrödinger.¹⁶

O funcional descrito por Kohn-Hohenberg por ser expressado como demonstra a Eq. 1:

$$E[\rho(r)] = T_e'[\rho(r)] + V_{ne}[\rho(r)] + V_{ee}[\rho(r)] + E_{xc}[\rho(r)] \quad (1)$$

O primeiro termo da equação (T_e') representa a energia cinética, V_{ne} e V_{ee} são os termos de interações de Coulomb entre núcleo-elétron e elétron-elétron, respectivamente.

O último termo, E_{xc} , é chamado de funcional de troca e correlação, definido de modo a incluir efeitos eletrônicos residuais. Sua verdadeira forma não é de fato conhecida e diferentes aproximações são utilizadas para defini-la. Na aproximação da densidade local (LDA), assume-se lenta variação da densidade eletrônica de modo que a energia de troca-correlação pode ser calculada através de fórmulas obtidas para densidade eletrônica constante. Ao incluírem um maior número de parâmetros, outras aproximações podem representar o sistema com maior acurácia. Um exemplo é a aproximação do gradiente generalizado (GGA), que considera variações espaciais da densidade eletrônica através do gradiente. Conforme mais detalhes são inclusos, a sofisticação do funcional aumenta e pode-se pensar em uma hierarquia de sofisticação crescente: LDA, GGA, Meta-GGA, Hyper-GGA.¹⁵

Embora o termo seja definido com base em aproximações, há uma série de diferentes funcionais e métodos DFT utilizados que fornecem bons resultados em diferentes problemas físicos e químicos.¹⁵

Inicialmente, a dificuldade de expressar todos os componentes energéticos como funcionais da densidade eletrônica fez com que métodos utilizando a equação de onda fossem preferíveis. No entanto, o método DFT ganhou maior popularidade em 1965, quando a partir de uma sugestão de Kohn e Sham a energia cinética do elétron, T_e' , passou a ser representada por um conjunto de orbitais auxiliares caracterizando a densidade eletrônica. Foi proposta a resolução de uma série de equações com a forma da Eq. 2 envolvendo apenas um elétron, ou seja, considerando orbitais não-interagentes no cálculo da densidade eletrônica para os elétrons reais interagentes. A parcela da energia cinética restante é contabilizada no termo de troca-correlação.¹⁷

$$\left[-\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 + V(r) + V_H(r) + V_{XC}(r) \right] \psi_i(r) = \varepsilon_i \psi_i(r) \quad (2)$$

O primeiro potencial $V(r)$ define a interação elétron-núcleo. O segundo potencial $V_H(r)$ é denominado potencial de Hartree e descreve a repulsão entre o elétron sendo considerado e a densidade eletrônica total dos demais elétrons no sistema. Tal potencial inclui uma auto-interação porque o elétron considerado está incluído também no valor de densidade eletrônica total, e a correção para isso é incluída no potencial V_{XC} que define contribuições de troca e correlação. Como no cálculo do potencial de Hartree precisamos conhecer a densidade eletrônica, utiliza-se um algoritmo no qual uma densidade eletrônica é inicialmente proposta e testada.¹⁷

Uma lista anual sobre a popularidade dos funcionais DFT, que se propõem a avaliar as vantagens e falhas dos diversos funcionais DFT em diferentes sistemas foi publicada por Swart et al.¹⁸ No ano de 2015 os funcionais mais bem avaliados, foram PBE, PBE0, B3LYP, ω B97X-D, B3LYP-D, LDA, PW91, B97-D, M06-2X, B2PLYP, CAM-B3LYP, HSE, BP86, M06, B3PW91, revPBE, LC- ω PBR, optB99-vdW, PWPB95-D8 e RPBE.

3.2.2 Funções de base

Funções de base caracterizam-se por um conjunto matemático de funções combinadas linearmente que combinadas descrevem orbitais atômicos e moleculares de forma aproximada, uma vez que para a completa descrição infinitas funções seriam necessárias e impossibilitariam cálculos. O número mínimo de funções de base necessárias na descrição de um sistema possui uma função de base para cada orbital atômico ocupado ou parcialmente ocupado e este conjunto é denominado single zeta (SZ). Utiliza-se, no entanto, o dobro de funções mínimas (double zeta, DZ) ou mais devido a maior acuracidade em regiões próximas e afastadas do núcleo.¹⁹

Tais funções são comumente centradas no núcleo atômico descrevendo a distribuição eletrônica de um átomo, e, além do número de funções de base utilizadas, a acuracidade depende também do tipo da função.¹⁶

Dois tipos de funções amplamente utilizados são as denominadas funções de Slater e funções gaussianas. Funções de Slater (STO) tem como ponto de partida a exata solução da equação de Schrodinger para o átomo de hidrogênio que apresenta similaridade com orbitais de átomos multieletrônicos. Funções STO são utilizadas em métodos semi empíricos e, embora apresentem boas aproximações, cálculos envolvendo a avaliação de integrais de dois elétrons apresentam maior complexidade e consequente gasto computacional. Por outro lado, funções gaussianas (GTO) combinadas para aproximar uma função de Slater apresentam simples resolução para estas integrais e melhor convergência.¹⁷

Embora mais funções GTO sejam necessárias para representar um sistema do que funções STO devido a problemas como em representações de comportamento próximo ao núcleo, facilidades no cálculo de integrais e eficiência computacional as tornam preferíveis.¹⁷

Além do tipo e número de funções utilizadas nos cálculos, outras modificações considerando peculiaridades do sistema químico estudado podem ser realizadas. Quando há a duplicação do número de orbitais de valência, visto que é entre estes que a ligação química ocorre, bases com este incremento são denominadas split valence e representadas pelo acréscimo da letra “V” ao nome. Em casos onde a distribuição eletrônica não é perpendicular ao longo da ligação e momentos angulares são importantes, ocorre a adição de funções de polarização, “p”. O termo “aug” (augmented) representa função difusa e esta base é adicionado quando há elétrons fracamente ligados.^{16, 20}

As funções de bases são organizadas em famílias de acordo com suas similaridades, destacando-se as bases de Pople, Dunning-Huzinaga, ANO, Correlation Consistent (cc) e def2-family.¹⁶ Estas diferentes bases podem ser consultadas através do portal *Environmental and Molecular Sciences Laboratory* (EMSL).²¹

3.2.3 Orbitais Naturais de Ligação (NBO)

Pertencentes ao conjunto de orbitais naturais localizados, NBO (Natural Bond Orbitals) são orbitais de máxima ocupação eletrônica ao longo das ligações químicas, que permitem avaliar efeitos de deslocalização. Matematicamente, orbitais naturais descrevem o conjunto de funções ortonormais de um elétron, intrínsecos da função de onda, e podem ser considerados orbitais do operador de densidade reduzido de primeira ordem.²² O operador de densidade, por sua vez, é obtido a partir da função de onda através de métodos como a Teoria do Funcional de Densidade.²³

Devido a efeitos de simetria, orbitais naturais apresentam orbitais com deslocalização acima da real e, a fim de minimizar erros, um critério de localização é utilizado no qual duas regiões da molécula são definidas: centro 1 e centro 2.²²

A ideia por trás do desenvolvimento das análises NBO é usar a matriz de densidade de um-elétron para definir a forma de orbitais atômicos e a densidade entre átomos para definir ligações moleculares.¹⁶ Através de otimizações matemáticas, cálculos NBO consideram efeitos gerando orbitais com máxima ou mínima ocupação. Assim, estruturas naturais de Lewis com alta precisão são obtidas para representar a função de onda.²²

O programa NBO procura por todas as possibilidades de arranjar as ligações e pares eletrônicos para encontrar o padrão de ligação ótimo, posicionando o máximo percentual da densidade eletrônica em orbitais naturais ligantes do tipo Lewis. Estes orbitais determinam a estrutura natural de Lewis localizada, enquanto que os orbitais naturais de ligação restantes descrevem os efeitos de deslocalização.²⁴

Os dados computacionais podem então ser relacionados com conceitos químicos como carga atômica, tipo de ligação, hibridização, transferência de carga, efeito estérico e outros através de algoritmos NBO.²⁵

3.2.4 Teoria Quântica de Átomos em Moléculas (QTAIM)

Na QTAIM (Quantum Theory of Atoms in Molecules), a densidade eletrônica é determinada utilizando integrações numéricas. A partir da densidade, obtém-se uma sequência de vetores gradientes ($\nabla\rho$) que geram trajetórias da densidade eletrônica e permitem a determinação da topologia molecular. Essas trajetórias se originam nos atratores nucleares (máximos globais) e quando se encontram originam os máximos locais denominados Pontos Críticos de Ligação (PCL) e a localização destes, por meio do Laplaciano da densidade eletrônica ($\nabla^2\rho$), está envolvida na determinação de ligações químicas formadas. Caso a superfície apresente fluxo zero entre os núcleos atômicos e haja a formação da linha de interação ligando-os, um gráfico molecular com caminho de ligação (CL), com uma linha de maior densidade eletrônica entre dois átomos ligados, e de PCL é observado.²⁶ Além destes pontos, a região com maior densidade eletrônica no núcleo constitui o ponto crítico de núcleo (PCN) e o ponto crítico de anel (PCA) localiza-se no interior de um anel de átomos quimicamente ligados.²⁷

O sinal do laplaciano é resultado de considerações das contribuições de densidade de energia cinética e densidade de energia potencial na densidade eletrônica, e permite caracterizar e avaliar a magnitude de ligações químicas. Carga concentrada nos PCL das ligações químicas quando $\nabla^2\rho < 0$ indica interações intra ou intermoleculares, como as ligações de hidrogênio, e densidade maior de carga no núcleo atômico quando $\nabla^2\rho > 0$ indica maior contribuição da energia cinética e ligação covalente ou insaturada (hidrocarbonetos, por exemplo).^{28;29}

A existência de ligação de hidrogênio em sistemas químicos pode ser comprovada através do cumprimento de oito critérios, estabelecidos a partir de estudos de complexos e anéis incluindo estas interações.³⁰

1. É necessário que a topologia da molécula apresente ponto crítico de ligação (PCL) entre o hidrogênio e o átomo aceptor, e que estes sejam conectados por um caminho de ligação (CL);

2. A densidade eletrônica no PCL ($(r)PCL$) deve ter valor entre 0,002 u.a. e 0,035 u.a.;
3. O Laplaciano da densidade eletrônica no PCL ($\nabla^2(r)PCL$) deve ser positivo e estar no intervalo de 0,024 u.a. até 0,139 u.a.;
4. Deve haver penetração mútua entre o hidrogênio e o átomo aceptor. O raio atômico dos átomos não ligados (r_{Ho} e r_{Yo}) deve ser maior que o raio atômico dos átomos ligados (r_H e r_Y).
5. O átomo de hidrogênio deve ter sua densidade eletrônica diminuída, ficando mais positivo com a ocorrência da ligação de hidrogênio;
6. O átomo de hidrogênio deve ser desestabilizado energeticamente, ocorrendo um aumento na energia total do átomo E(H).
7. O átomo de hidrogênio deve sofrer um decréscimo na magnitude de seu momento dipolo para evidenciar uma ligação de hidrogênio;
8. O átomo de hidrogênio deve sofrer um decréscimo de volume quando está participando de uma ligação de hidrogênio.

3.3 Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

A técnica de RMN é um método espectroscópico que fornece informações de alta acuracidade sobre estruturas moleculares. Em geral, métodos espectroscópicos baseiam-se no fato de que a energia, ao interagir com moléculas, pode ocasionar movimentos mecânicos ou eletrônicos. Na RMN, a energia afeta o eixo de rotação nuclear (spin, I) ao alterar sua orientação e por conta disso a técnica pode ser classificada como um método de spin eletrônico ressonante. Núcleos que possuem atividade magnética ($I = \frac{1}{2}$), como ^{13}C , ^1H , ^{19}F , ^{15}N , são sensíveis à RMN. ^{10; 14; 31}

Partículas possuem momento magnético denominado spin e degenerescência entre o spin e sua projeção na ausência de campo magnético externo. Quando submetidos a um campo magnético, os núcleos adotam dois diferentes estados ressonantes de spin e a degenerescência é removida, ocorrendo absorção ou emissão de radiação. O sinal obtido no espectro se dá pela diferença populacional entre os dois

estados e sua sensibilidade depende da razão magnetogírica de cada núcleo e da magnitude do campo magnético no qual a molécula é submetida.³²

Um mesmo núcleo pode apresentar estados de spin com ressonância em diferentes frequências. Isto ocorre porque a densidade eletrônica ao redor do átomo varia de acordo com o ambiente químico em que este se encontra e influencia no campo magnético local. Essa informação é evidenciada na posição do sinal de absorção em um espectro de RMN, parâmetro denominado deslocamento químico.¹⁴

Outro parâmetro fundamental é a constante de acoplamento, que independe do campo magnético externo ao relacionar-se apenas com contribuições magnéticas de núcleos vizinhos que interagem por meio das ligações químicas, ocasionando absorções diferentes para átomos iguais de uma molécula. No espectro, isso é observado pela multiplicidade de sinais e a constante de acoplamento é obtida a partir da distância entre estes sinais.^{10; 14}

3.3.1 Deslocamento Químico

Quando um átomo é submetido a um campo magnético externo, esse campo gera circulação nas nuvens eletrônicas ocasionando um campo magnético local de diferente magnitude, e, de acordo com a Lei de Lenz, o campo magnético local se opõe ao externo. Por conta disso, embora o campo magnético irradiado na análise de RMN seja constante não afetará todos os prótons da mesma maneira. A esse fenômeno dá-se o nome blindagem diamagnética.³³

Quanto maior o campo magnético local, menor será a magnitude de campo externo sentida pelo próton. A magnitude do campo magnético local, por sua vez, depende do valor de tensor blindagem que é diretamente relacionado à densidade eletrônica do átomo, variável de acordo com o ambiente químico.³³

O tensor blindagem é inversamente proporcional a frequência de ressonância nuclear. Sendo assim, maior densidade eletrônica ao redor do próton implica em um maior tensor blindagem, e, portanto, menor frequência de ressonância. A variação na

frequência de ressonância causará o deslocamento do sinal de absorção observado no espectro de RMN que é denominado deslocamento químico. O valor do deslocamento químico é dado pela diferença em ppm entre as frequências de ressonância nucleares dos átomos de um composto de interesse e dos átomos do composto de referência, o tetrametilsilano $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$.^{33; 34}

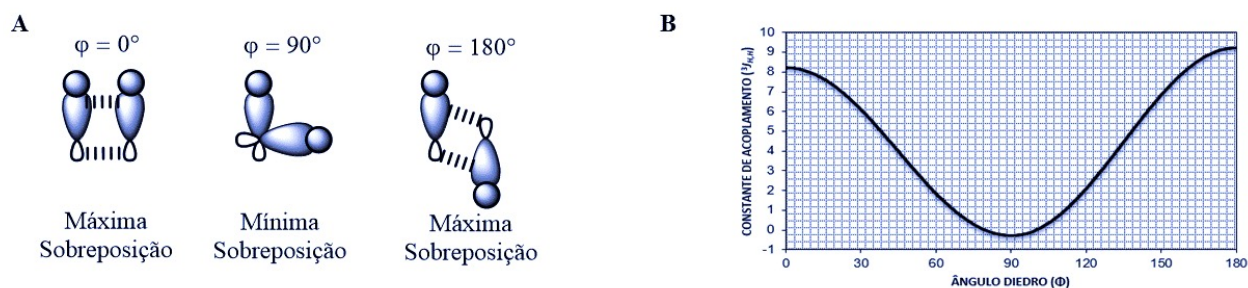
Os valores de deslocamento químico podem ser utilizados em análise conformacional. Oliveira e Rittner,³⁵ determinaram a proporção dos confôrmeros axial-equatorial (ae) e equatorial-axial (ea) dos compostos *trans*-3-X-ciclohexanóis X=[Cl, Br, CH₃ e OCH₃] utilizando RMN à baixa temperatura. Os espectros forneceram os sinais dos confôrmeros axial-equatorial e equatorial-axial separados possibilitando calcular as proporções destes conformeros através da integração dos sinais.

3.3.2 Constante de Acoplamento

Uma vez que spins se comportam como pequenos magnetos e os átomos interagem por meio das ligações químicas, interação entre spins de átomos vizinhos ocorrerão através do acoplamento spin-spin. Tal acoplamento é mensurável e dado pela constante de acoplamento.¹⁴

A constante de acoplamento depende da distância escalar e espacial entre os núcleos acoplados e, frequentemente, da orientação das ligações químicas como no acoplamento de hidrogênios a três ligações ($^3J_{\text{HH}}$). Karplus propôs uma curva (Figura 4) na qual a constante de acoplamento entre hidrogênios vicinais varia de acordo com o ângulo diedro (φ) entre eles, devido a mudanças na interação orbitalar que esta variação ocasiona.¹⁰

Figura 4. Influência do ângulo diedro na constante de acoplamento ${}^3J_{\text{HH}}$ obtido por RMN



No cicloexano, as ligações C-H axiais e C-H equatoriais apresentam constantes de acoplamento com diferentes magnitudes devido a interações diferentes entre os orbitais.¹⁰

3.3.3 RMN e Análise Conformacional

A ressonância magnética nuclear está entre as técnicas espectroscópicas mais utilizadas na observação de confôrmeros individuais em estudos de análise conformacional de moléculas pequenas e médias.³⁶

A vasta dispersão de sinais, elevada sensibilidade à mudanças conformacionais e a possibilidade de obter espectros em ampla faixa de temperatura são alguns dos fatores responsáveis pela popularidade da espectroscopia de RMN, que permite estudos energéticos, análise da população de cada confôrmero através da integração de sinais do espectro e elucidação de estruturas moleculares usando dados de deslocamento químico e constantes de acoplamento.³⁷

Muitas vezes a espectroscopia de RMN é considerada “lenta” para análise conformacional uma vez que a taxa de interconversão entre os confôrmeros deve estar na faixa de milissegundos para que os sinais separados destes conformeros possam ser observados pelo equipamento. Esta dificuldade é contornada com a utilização de cálculos mecânico quânticos para parâmetros de RMN. Constantes de acoplamento e

deslocamentos químicos para os confôrmeros mais estáveis de pequenas moléculas podem ser facilmente calculados computacionalmente, podendo ser combinados com dados experimentais para determinar a preferência conformacional com alta acurácia. Esta combinação de análises experimentais e cálculos teóricos de constantes de acoplamento tem tornado a RMN uma forte ferramenta para análise conformacional de moléculas orgânicas flexíveis.³⁷

3.4 Infravermelho

A radiação infravermelha é uma onda eletromagnética. Embora não visível pelo olho humano, quase todos os materiais absorvem radiação de comprimento de onda na região do infravermelho devido aos estados vibracionais dos átomos. Ao interagir com a matéria, a frequência de oscilação da radiação entra em ressonância com o modo natural de vibração da molécula. Para que haja absorção no infravermelho deve ocorrer uma mudança no momento dipolar da ligação que resultará em uma alteração no nível vibracional molecular. Esses níveis de energia vibracional são particulares para cada molécula.³⁸

O espectro obtido consiste na resposta em quantidade de radiação absorvida pelo comprimento da onda irradiada. As bandas no espectro são então caracterizadas por sua frequência (energia), intensidade (polarizabilidade) e formato de banda (ambiente químico das ligações). A frequência de vibração depende da massa dos átomos, força da ligação química e arranjo geométrico.³⁹

O estiramento axial O-H que ocorre pela absorção de frequência infravermelho na região de $3200\text{-}3700\text{ cm}^{-1}$ fornece importantes informações no estudo da ligação de hidrogênio.³⁹

3.4.1 Efeito da ligação de hidrogênio no infravermelho

A ligação de hidrogênio ocorre através da sobreposição do orbital σ^* de um grupo contendo próton doador (X-H) e orbital não-ligante do átomo receptor (Y). Em uma ligação do tipo O-H \cdots X, a ligação de hidrogênio acarreta o alongamento e enfraquecimento da ligação O-H, e há a diminuição da frequência de absorção da ligação denominada deslocamento para vermelho (red shift).^{13; 40}

Dois estiramentos axiais O-H serão observados se o composto realizar ligação de hidrogênio e a diferença das bandas de absorção permite avaliar a força desta interação, uma vez que o deslocamento está associado a transferência de carga entre O-H \cdots X. O estiramento O-H_{livre} representa o estiramento O-H não envolvido na formação de ligação de hidrogênio e o estiramento O-H_{ligado} é o estiramento da ligação O-H envolvido em ligação de hidrogênio. Em alguns casos, quando há a ocorrência de ligação de hidrogênio intra e intermolecular, duas bandas diferentes de O-H_{ligado} podem ser observadas.^{5; 40}

A concentração da amostra também influencia no aparecimento da ligação de hidrogênio. Em baixas concentrações as ligações de hidrogênio intramoleculares são favorecidas em solventes apolares.¹⁴

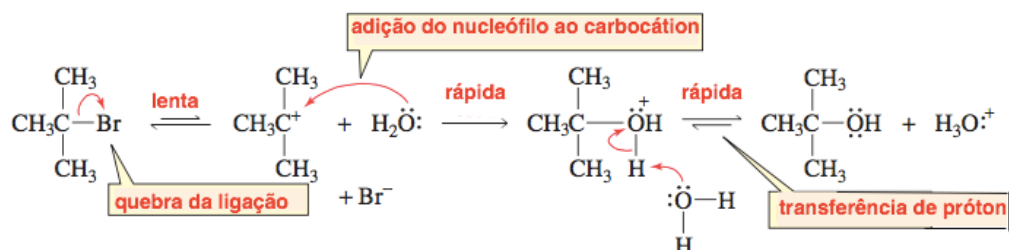
3.5 Substituição nucleofílica

Substituições nucleofílicas são reações que envolvem uma base de Lewis como espécie nucleofílica que ataca um substrato contendo grupos abandonadores. Reações desse tipo dividem-se em duas classes de acordo com a ordem reacional e mecanismo de reação.⁹

Substituição nucleofílica unimolecular (S_N1) ocorre em duas etapas (Figura 5) e envolve a formação de um carbocátion durante a etapa lenta da reação. A reação S_N1 tem reatividade relacionada a estabilidade do carbocátion formado. A etapa lenta da

reação consiste na saída do grupo abandonador. Bons grupos de saída e solventes próticos, por formarem ligação com o grupo de saída, aceleram a velocidade da reação.⁹

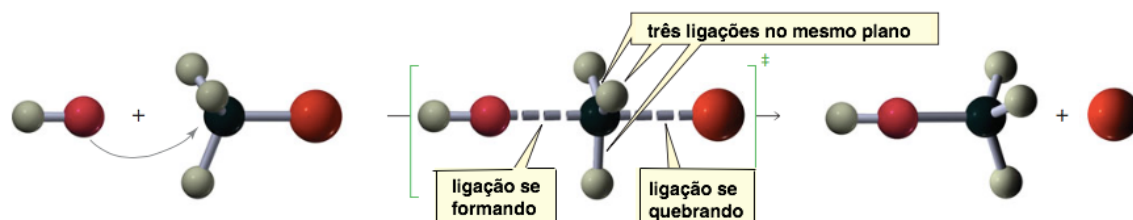
Figura 5. Demonstração do mecanismo Sn1 de formação do terc-butanol utilizando H₂O como nucleófilo



Fonte: Adaptada de BRUICE, P. Y. Organic Chemistry, p. 418, 2011.¹²

A substituição nucleofílica bimolecular (Sn2) ocorre através de um mecanismo concertado, no qual há a formação de um estado de transição contendo um nucleófilo e um grupo abandonador que dispersam a carga negativa (Figura 6). O ataque do nucleófilo ocorre em posição contrária ao grupo abandonador, evidenciando a influência do volume do nucleófilo na reatividade. Devido a isso, forma-se um produto com inversão de configuração.¹⁴

Figura 6: Mecanismo da reação Sn2 demonstrando o estado de transição e a inversão de configuração da molécula



Fonte: Adaptada de BRUICE, P. Y. Organic Chemistry, p. 408, 2011.¹²

Um exemplo de reação S_N2 é a formação de éteres. Éteres podem ser obtidos via reação S_N2 utilizando alcóxidos como nucleófilo e haloalcanos ou éster sulfonato como substrato, processo conhecido como síntese de Williamson. A reação ocorre em condições S_N2 típicas e o mecanismo consiste no ataque do carbono ligado ao halogênio pelo oxigênio do íon alcóxi, formado a partir da reação do álcool com base forte (NaH, por exemplo).¹⁴

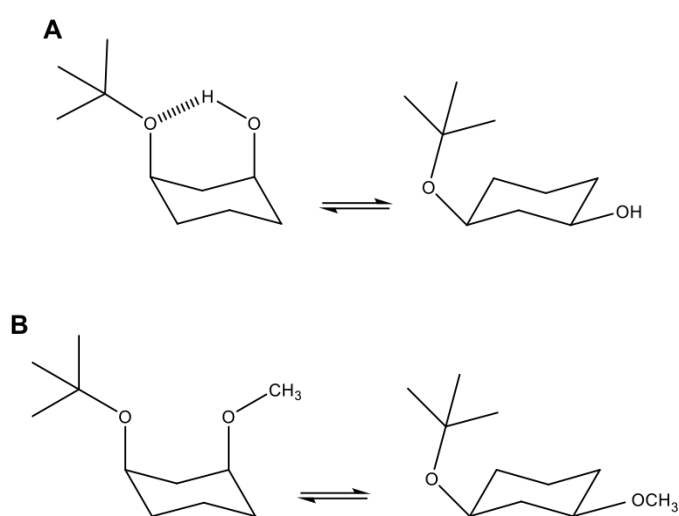
Como os alcóxidos são altamente básicos, apenas haloalcanos primários são utilizados para obtenção do éter visto que em haloalcanos secundários o produto de eliminação é obtido em quantidades significativas.¹⁴

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Este trabalho tem por objetivo investigar o equilíbrio conformacional dos isômeros *cis* dos compostos 3-*tert*-butoxicicloexanol (1) e 3-*tert*-butoxi-1-metoxicicloexano (2) (Figura 7) por cálculos computacionais e análises espectroscópicas de Infravermelho e RMN.

Figura 7. Equilíbrio conformacional do 3-*tert*-butoxicicloexanol (1) e do 3-*tert*-butoxi-1-metoxicicloexano (2) mostrados em A e B, respectivamente



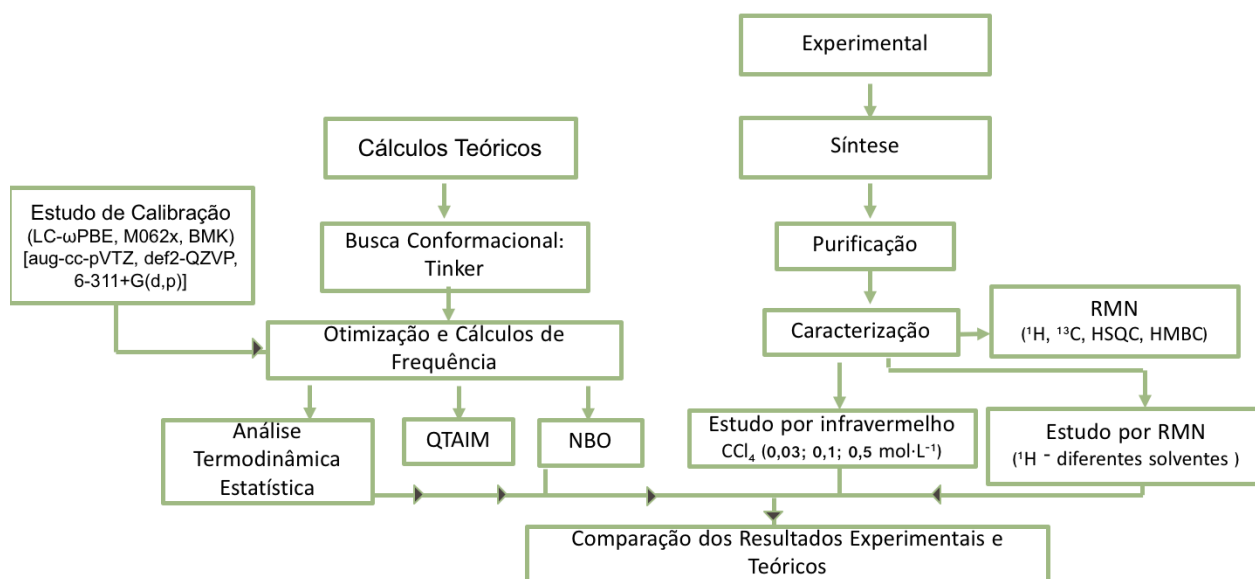
4.2 Objetivos específicos

- Encontrar todos os confôrmeros possíveis para os compostos *cis*-1 e *cis*-2 através de busca conformacional usando o software Tinker;
- Realizar o estudo de calibração para descobrir qual nível teórico utilizar para otimização dos confôrmeros;
- Otimizar e realizar cálculos de frequências, utilizando o programa Gaussian09, para obter as energias das estruturas fornecidas durante a busca conformacional;
- Determinar quais os confôrmeros mais estáveis de cada composto e verificar quais confôrmeros apresentam maior contribuição para o equilíbrio conformacional;
- Realizar análises de NBO e QTAIM para os confôrmeros mais estáveis de cada composto;
- Sintetizar, purificar e caracterizar por RMN ^1H , ^{13}C , HSQC e HMBC os compostos 1 e 2;
- Obter e analisar os espectros no infravermelho do composto 1 em diferentes concentrações, utilizando CCl_4 como solvente, a fim de determinar o efeito das interações intra e intermoleculares e determinar as frequências das bandas de $\text{O}-\text{H}_{\text{livre}}$ e $\text{O}-\text{H}_{\text{ligado}}$;
- Obter os espectros de RMN de ^1H dos compostos nos solventes CDCl_3 , piridina- d_5 e acetona- d_6 ;
- Investigar o efeito da basicidade do solvente nas constantes de acoplamento $^3J_{\text{HH}}$ e analisar se há diferenças no equilíbrio conformacional;
- Comparar os resultados obtidos por cálculos teóricos, Infravermelho e RMN;

5 METODOLOGIA

O trabalho que foi realizado está exemplificado em forma de fluxograma na Figura 8.

Figura 8. Fluxograma demonstrando as etapas da análise conformacional realizadas neste trabalho



5. 1 Cálculos Teóricos

Inicialmente, realizou-se um estudo de calibração com o 1,3-propanodiol baseado no estudo de calibração no artigo publicado por Kozuch et al.⁴¹ A busca conformacional foi feita com o software Tinker e as estruturas foram otimizadas em nível de teoria MP2/aug-cc-pVTZ. Em seguida, calculou-se a energia do composto com o software Gaussian09²⁰ utilizando diferentes funcionais DFT (LC-ωPBE, M062X e BMK) combinados com três funções de bases [aug-cc-pVTZ, def2-QZVP e 6-311+G(d,p)].

A partir disso, o nível teórico LC-ωPBE/6-311+G(d,p) foi definido como apropriado para os cálculos dos compostos 1 e 2.

Após os cálculos de otimização de 1 e 2, análise termodinâmica estatística foi realizada com o programa Gibbs01⁴² utilizando os rotâmeros obtidos para cada composto para determinação dos valores de ΔH , ΔG e ΔS .

Os rotâmeros de maior estabilidade para cada composto foram definidos através da análise da população térmica calculada utilizando a distribuição de Boltzmann demonstrada na Eq. 3 onde ΔG_i é a energia relativa entre o confômero mais estável e o

confôrmero i. Confôrmeros com população térmica menor que 1% não apresentam uma contribuição significativa no equilíbrio conformacional e foram descartados das análises posteriores.

$$P_i = \left(\frac{\exp(-\Delta G_i/RT)}{\sum \exp(-\Delta G_i/RT)} \right) \cdot 100 \quad (3)$$

Interações hiperconjugativas dos rotâmeros estáveis foram avaliadas utilizando análise de orbitais naturais de ligação com o programa NBO 6.0²⁴ e análises topológicas foram realizadas utilizando QTAIM com o programa AIMALL.⁴³

Constantes de acoplamento spin-spin vicinais ($^3J_{\text{HH}}$) teóricas foram calculadas utilizando o funcional híbrido BHandH e o conjunto de bases EPR-III.

Todos os cálculos foram realizados nas máquinas dos laboratórios LFQO-UNICAMP e LACORR.

5.1 Síntese

5.1.1 Cloreto de *terc*-butila

Em um funil de separação de 500 mL foi adicionado 53 mL (0,5 mol) de álcool *terc*-butílico anidro e 150 mL (0,5 mol) de ácido clorídrico 37% previamente resfriado em banho de gelo. A mistura foi agitada suavemente por cerca de 10 minutos garantindo a mistura dos reagentes. O funil foi então deixado em repouso por 20 minutos até que fosse observada a separação de duas fases. A fase aquosa foi extraída e neutralizada com bicarbonato de sódio antes de ser descartada. A fase orgânica foi lavada com água (3 x 10 mL) e solução de bicarbonato de sódio 10% (2 x 10 mL). Em seguida, o produto foi transferido para um erlenmeyer e adicionou-se sulfato de magnésio, que foi posteriormente filtrado. Finalmente, o produto foi transferido para um balão contendo pérolas de vidro e destilado, tendo as frações obtidas na faixa de 49 – 52°C referentes

ao cloreto de *terc*-butila coletadas. O volume de cloreto de *terc*-butila coletado foi 40 mL indicando um rendimento de 73% na reação.

5.1.2 3-*terc*-butoxicicloexanol (1)

5.1.2.1 Tentativa 1

Em um balão de duas bocas equipado com condensador de refluxo, agitador magnético e banho de silicone, foram adicionados 5 g (0,04 mol) de 1,3-cicloexanodiol (Aldrich), 5 mL (0,04 mol) de cloreto de *terc*-butila, 6 mL (0,04 mol) de trietilamina e 20 mL de diclorometano. A mistura ficou sob refluxo por 4h. Após este período, foram adicionados 50 mL de água, o conteúdo foi então transferido para um funil de separação e a fase aquosa lavada com éter dietílico (4 x 20 mL). A fase orgânica de cada extração foi reunida e secada com MgSO₄, em seguida realizou-se a filtração para retirar o MgSO₄. A evaporação do excesso de éter dietílico, trietilamina e diclorometano foi realizada com auxílio de um rotaevaporador. O produto foi seco em uma bomba a vácuo.

A formação do produto foi acompanhada por cromatografia em placa de sílica e o composto de interesse não foi observado, apenas o 1,3-cicloexanodiol.

5.1.2.2 Tentativa 2

Em um balão de duas bocas equipado com condensador de refluxo, agitador magnético e banho de silicone, foram adicionados 5 g (0,04 mol) de 1,3-cicloexanodiol (Aldrich), 5 mL (0,04 mol) de cloreto de *terc*-butila, 6 mL (0,04 mol) de trietilamina e 20 mL de diclorometano. A mistura ficou sob refluxo overnight. Após este período, foram adicionados 50 mL de água, o conteúdo foi então transferido para um funil de separação e a fase aquosa lavada com éter dietílico (4 x 20 mL). A fase orgânica de cada extração foi reunida e secada com MgSO₄, em seguida realizou-se a filtração para retirar o MgSO₄. A evaporação do excesso de éter dietílico, trietilamina foi realizada com auxílio de um rotaevaporador. O produto foi seco em uma bomba a vácuo.

A formação do produto foi acompanhada por cromatografia em placa de sílica e o composto de interesse não foi observado, apenas o 1,3-cicloexanodiol.

5.1.2.3 Tentativa 3

Em um balão de duas bocas equipado com condensador de refluxo, agitador magnético e banho de silicone, foram adicionados 5 g (0,04 mol) de 1,3-cicloexanodiol (Aldrich), 9 mL (0,08 mol) de cloreto de *terc*-butila e 20 mL (0,18 mol) de trietilamina. A mistura ficou sob refluxo overnight. Após este período, foram adicionados 50 mL de água, o conteúdo foi então transferido para um funil de separação e a fase aquosa lavada com éter dietílico (4 x 20 mL). A fase orgânica de cada extração foi reunida e secada com MgSO₄, em seguida realizou-se a filtração para retirar o MgSO₄. A evaporação do excesso de éter dietílico e da trietilamina foi realizada com auxílio de um rotaevaporador. O produto foi seco em uma bomba a vácuo obtendo-se 0,24 g. A formação do produto foi acompanhada por cromatografia em placa de sílica e o composto de interesse e 1,3-cicloexanodiol foram observados. O rendimento do composto 1 foi estipulado em 0,8% através do CG-MS.

5.1.2.4 Tentativa 4

Em um balão de 2 bocas equipado com condensador de refluxo, agitador magnético e banho de silicone, foram adicionados 5 g (0,04 mol) de 1,3-cicloexanodiol (Aldrich), 30 mL (0,26 mol) de cloreto de *terc*-butila e 25 mL (0,22 mol) de trietilamina. O cloreto de *terc*-butila foi adicionado em frações de 5 mL a cada 1 hora, totalizando 6 horas até a adição total dos 30 mL. A mistura ficou sob refluxo overnight. Após este período, foram adicionados 50 mL de água, o conteúdo foi então transferido para um funil de separação e a fase aquosa lavada com éter dietílico (4 x 20 mL). A fase orgânica de cada extração foi reunida e secada com MgSO₄, em seguida realizou-se a filtração para retirar o MgSO₄. A evaporação do excesso de éter dietílico e da trietilamina foi realizada com auxílio de um rotaevaporador. O produto foi seco em uma bomba a vácuo e foram obtidos 0,43 g. A formação do produto foi acompanhada por cromatografia em placa de sílica e

o composto de interesse e 1,3-cicloexanodiol foram observados. O rendimento do composto 1 foi estipulado em 1,7% através do CG-MS.

5.1.2.5 Purificação dos produtos das Tentativa 3 e 4

Os produtos brutos das Tentativas 3 e 4 renderam 0,67 g do composto contendo os isômeros *cis*-1 e *trans*-1 e resquícios de 1,3-cicloexanodiol que não reagiu. Em seguida, a mistura foi purificada utilizando sílica (230 - 400 mesh) e hexano/acetato de etila 3:1 como eluente.⁴⁴ Ao final, foram obtidos 84,1 mg do isômero *cis*-1, 88 mg do isômero *trans*-1 e 11 mg de mistura *cis* e *trans* de difícil separação. A massa total de composto 1 obtida foi de 84,1 mg.

O composto *cis*-1 foi caracterizado através de RMN (¹H e ¹³C, HSQC e HMBC). Os espectros estão nos apêndices A, B e C.

5.1.2.6. Tentativa 5

Em um balão de duas bocas equipado com condensador de refluxo, agitador magnético e banho de silicone, foram adicionados 2,5 g (0,02 mol) de 1,3-cicloexanodiol (Aldrich), 3 mL (0,03 mol) de trietilamina, 10 mL de acetonitrila e 3,5 mL (0,03 mol) de cloreto de *tert*-butila. A mistura ficou sob refluxo overnight. Após este período, foram adicionados 25 mL de água, o conteúdo foi então transferido para um funil de separação e a fase aquosa lavada com éter dietílico (4 x 15 mL). A fase orgânica de cada extração foi reunida e secada com MgSO₄, em seguida realizou-se a filtração para retirar o MgSO₄. A evaporação do excesso de éter dietílico, trietilamina e acetonitrila foi realizada com auxílio de um rotaevaporador. O produto foi seco em uma bomba a vácuo e cerca de 0,37 g do composto 1 contendo os isômeros *cis*-1, *trans*-1 e restante de 1,3-cicloexanodiol foram obtidos conforme a cromatografia em placa de sílica demonstrou. O rendimento do composto 1 foi estipulado em 2,6% através do CG-MS.

5.1.2.7 Tentativa 6

Em um balão de duas bocas equipado com condensador de refluxo, agitador magnético e banho de silicone, foram adicionados 2,5 g (0,02 mol) de 1,3-cicloexanodiol (Aldrich), 3 mL (0,03 mol) de trietilamina, 10 mL de acetonitrila e 15 mL (0,13 mol) de cloreto de *terc*-butila em frações de 3 mL adicionadas a cada 4 horas. A mistura ficou sob refluxo por 48h. Após este período, foram adicionados 25 mL de água, o conteúdo foi então transferido para um funil de separação e a fase aquosa lavada com éter dietílico (4 x 15 mL). A fase orgânica de cada extração foi reunida e secada com MgSO₄, em seguida realizou-se a filtração para retirar o MgSO₄. A evaporação do excesso de éter dietílico, trietilamina e acetonitrila foi realizada com auxílio de um rotaevaporador. O produto foi seco em uma bomba a vácuo e cerca de 0,80 g do composto 1 contendo os isômeros *cis*-1, *trans*-1 e restante de 1,3-cicloexanodiol foram obtidos conforme a cromatografia em placa de sílica demonstrou. O rendimento do composto 1 foi estipulado em 1,3% através do CG-MS.

5.1.2.8 Purificação dos produtos das Tentativa 5 e 6

Os produtos brutos das Tentativas 5 e 6 resultaram em cerca 1,17 g do composto contendo os isômeros *cis*-1 e *trans*-1 e resquícios de 1,3-cicloexanodiol que não reagiu. Em seguida, a mistura da Tentativa 5 e 6 foi purificada utilizando sílica (230 - 400 mesh) e hexano/acetato de etila 3:1 como eluente.⁴⁴ Ao final, foram obtidos 105,5 mg do isômero *cis*-1, 36,0 mg do isômero *trans*-1 e 2,4 mg de mistura *cis* e *trans* de difícil separação. A massa total de composto 1 obtida foi de 143 mg.

O composto *cis*-1 foi caracterizado através de RMN (¹H e ¹³C, HSQC e HMBC). Os espectros estão nos apêndices A, B e C.

5.2 Análises por Infravermelho

Os espectros na região do infravermelho foram adquiridos no equipamento Varian 640-IR instalado no Laboratório Multiusuário de Análises Químicas (LAMAQ). Os espectros do composto 1 foram obtidos em uma célula de KBr com espaçamento de 0,5 mm empregando soluções de 0,01; 0,03; 0,1 e 0,5 mol.L⁻¹ usando CCl₄ como solvente. Os espectros foram adquiridos com 128 scans e com resolução de 4 cm⁻¹.

5.3 Análises por RMN

Os espectros de RMN de ¹H foram obtidos em um equipamento Bruker Avance III com sonda TBI operando a 600 MHz para ¹H e 150 MHz para ¹³C (IQ-UNICAMP). As amostras foram preparadas adicionando 5 mg do composto e 0,6 mL de solvente em tubos de ressonância de 5 mm. Os solventes utilizados foram: CDCl₃, Piridina-d₅ e Acetona-d₆. Todos contendo 0,03% de TMS v/v como referência interna.

6. RESULTADOS E DISCUSSÕES

6.1 Análise Conformacional: Cálculos Teóricos

6.1.1 Estudo de calibração

A fim de determinar o nível teórico mais apropriado para investigação do equilíbrio conformacional dos compostos 1 e 2 realizou-se o estudo de calibração.

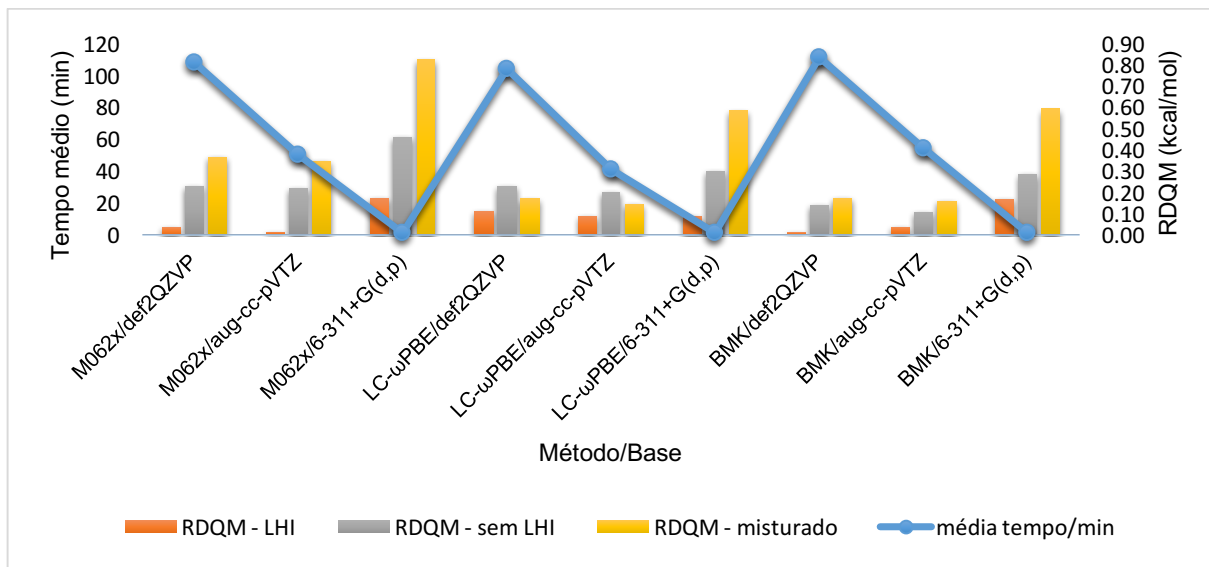
Inicialmente, foi escolhido o 1,3-propanodiol como protótipo para o estudo de

calibração visto que este composto apresenta LHI semelhante ao composto 1, porém com uma estrutura orgânica de menor complexidade possibilitando cálculos mais rápidos.

O estudo de calibração foi baseado no artigo publicado por Kozuch et al.⁴¹ no qual é investigada a acurácia de diversos níveis de teoria para o composto 1,4-butanodiol, que possui um sistema com LHI. O artigo consistiu na comparação das energias dos confôrmeros obtidas a partir de diferentes funcionais WFT e DFT com os valores de energia computados no nível teórico CCSD(T)-F12b/cc-pVTZ-F12. O nível de teoria supracitado fornece resultados com alta acurácia, porém também apresenta elevado custo computacional, o que torna a sua utilização muitas vezes inviável. Os dados gerados pelos autores foram analisados por três medidas da raiz do desvio quadrático médio (RDQM), do inglês root mean square deviation (RMSD): desvios obtidos a partir da comparação das energias de pares de confôrmeros com LHI, sem LHI (sem-LHI) e entre confôrmeros com e sem ligação de hidrogênio (misturado). Para a escolha de níveis teóricos apropriados, os autores atribuíram o maior peso ao erro mixed (RDQM – misturado), uma vez que permite avaliar a sensibilidade do método para os diferentes tipos de interações: van der Waals e LHI. O erro proveniente da comparação de pares de confôrmeros com LHI (RDQM – LHI) não foi indicado como uma boa descrição desse tipo de interação uma vez que os confôrmeros que apresentam LHI possuem características similares, tornando os resultados deste grupo propensos a compensação de erros.

Para o estudo de calibração realizado neste trabalho, primeiramente foram geradas as estruturas iniciais para o 1,3-propanodiol utilizando o software Tinker⁴⁵ que em seguida foram otimizadas em nível de teoria MP2/aug-cc-pVTZ. Com as estruturas já otimizadas, foram realizados cálculos de single point utilizando o nível de teoria CCSD/aug-cc-pVTZ, o qual foi utilizado como referencial para testar a acurácia de diferentes funcionais DFT (LC- ω PBE, M062X e BMK) combinados com três funções de bases [aug-cc-pVTZ, def2-QZVP e 6-311+G(d,p)]. Os erros foram então comparados em três grupos, da mesma forma como o artigo supracitado. Os resultados obtidos são mostrados no Gráfico 1 onde se evidencia a relação nível teórico e tempo de cálculo.

Gráfico 1. Relação RDQM versus tempo obtidos do estudo de calibração do 1,3-propanodiol para diferentes níveis teóricos



A partir do Gráfico 1 foi possível visualizar que os funcionais LC- ω PBE e BMK apresentaram as melhores relações entre tempo e RDQM. Inicialmente optou-se pelo funcional BMK/aug-cc-pVTZ, uma vez que este apresentou erros e tempo de cálculo relativamente baixos em todas as categorias (LHI, sem LHI, misturado).

No entanto, quando aplicado para cálculo de frequência do composto 1, de maior complexidade, BMK/aug-cc-pVTZ não apresentou convergência após 10 dias de cálculo. A partir disso, optou-se então pela utilização do nível teórico LC- ω PBE/6-311+G(d,p), o qual também apresentou boa relação RDQM por tempo. Este nível teórico apresentou convergência após 10 horas de cálculo para cada conformero e se mostrou mais viável.

Embora de tamanho médio quando comparada a def2-QZVP, a base 6-311+G(d,p) fornece resultados aceitáveis. Essa base, 6-311+G(d,p), pertence ao conjunto de bases de Pople de orbitais do tipo Slater (STO-nG), onde 6-311 indica uma base com valência triplamente dividida em três funções (311) PGTOs (orbitais do tipo Gaussian primitivos) e orbitais dos elétrons do caroço (core) contraídos em seis funções PGTOs. A sigla p representa a adição de funções de polarização para o hidrogênio e d funções de polarização para os demais átomos; + representa a adição de funções difusas para átomos que não o hidrogênio.¹⁶

6.1.2 Determinação das geometrias mais estáveis dos compostos 1 e 2.

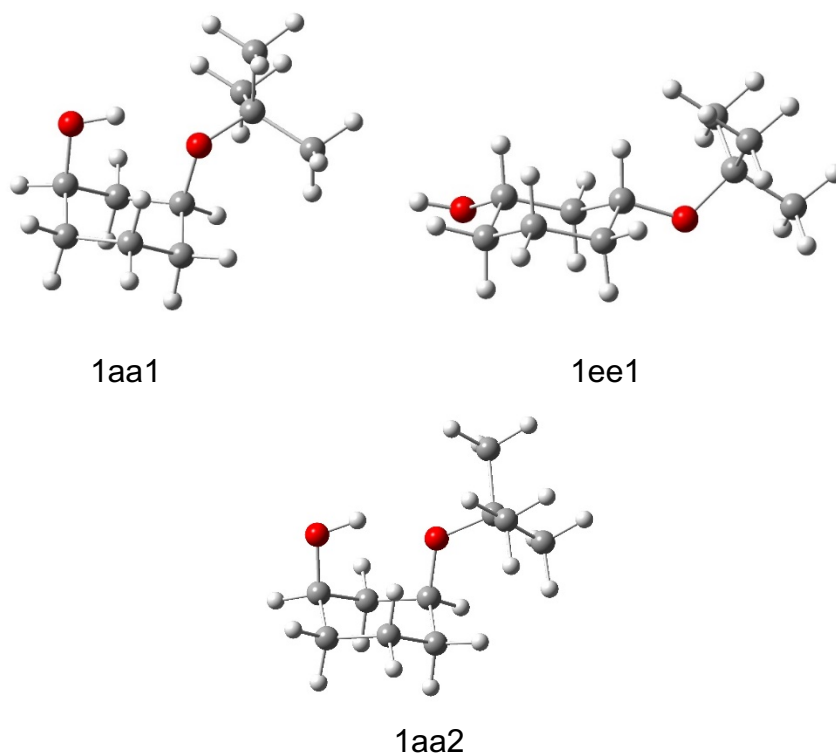
Uma vez determinado o nível teórico a ser utilizado nos cálculos referentes a análise conformacional das moléculas 1 e 2, prosseguiu-se com a busca conformacional para determinar os arranjos geométricos que esses compostos podem assumir através das livres rotações nas ligações covalentes simples. Para isso, a busca conformacional foi feita utilizando o software Tinker⁴⁵ que se baseia na mecânica molecular MM3.⁴⁶

A busca conformacional resultou em 8 arranjos espaciais para o isômero *cis* do composto 1 e 23 arranjos espaciais para o isômero *cis* do composto 2. Em seguida, realizaram-se cálculos de otimização e de frequência utilizando o nível de teoria LC- ω PBE/6-311+G(d,p) para estas conformações. Os arranjos correspondentes aos mínimos energéticos foram identificados por meio da ausência de frequência imaginária.

A otimização resultou em 8 rotâmeros para *cis*-1 dentre os quais 3 apresentaram conformação diaxial e 5 diequatorial. Em seguida, a partir de seus valores de energia de Gibbs (ΔG) obtidos nos cálculos de frequência, calculou-se a população térmica (P_i) segundo a distribuição de Boltzmann.

Confôrmeros que apresentaram população térmica inferior a 1% foram eliminados da análise uma vez que este valor indica baixo tempo de ocorrência e baixa representatividade desse rotâmero no equilíbrio conformacional. Seguindo esse critério, restaram três rotâmeros para o composto 1, mostrados na Figura 9 onde “aa” e “ee” representam, respectivamente, diaxial e diequatorial.

Figura 9. Rotâmeros mais estáveis para o composto 1



O conformero 1aa1 foi o conformero mais estável do composto 1 e apresentou população térmica de 89%. Este conformero têm seus substituintes muito próximos o que possibilita realizar uma LHI $\text{OH}\cdots\text{O}$. O segundo conformero mais estável foi o 1ee1 e apresentou população térmica de 9%. O conformero 1aa2 foi o terceiro mais estável e apresentou a menor população térmica (1%).

Para o composto 2, que não possibilita a formação de LHI, 20 rotâmeros foram obtidos ao final da otimização, mas apenas três (Figura 10) apresentaram população térmica no equilíbrio conformacional superior a 1%. Os valores de ΔG e P_i para os compostos 1 e 2 são mostrados na Tabela 1.

Figura 10. Rotâmeros mais estáveis para o composto 2

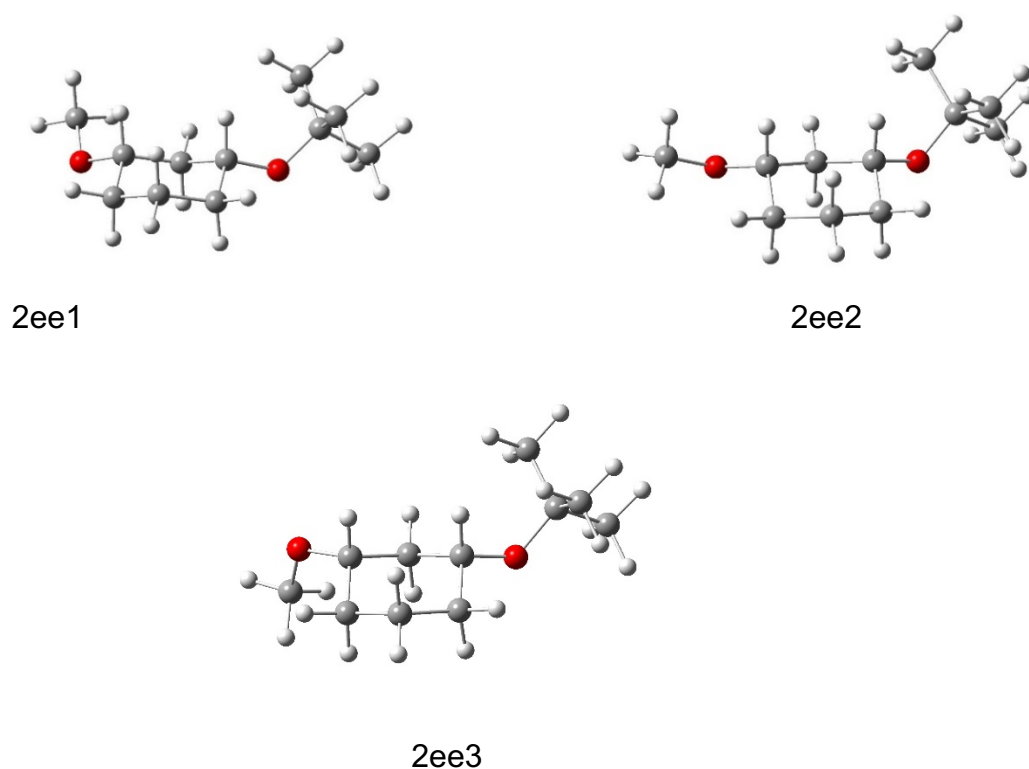


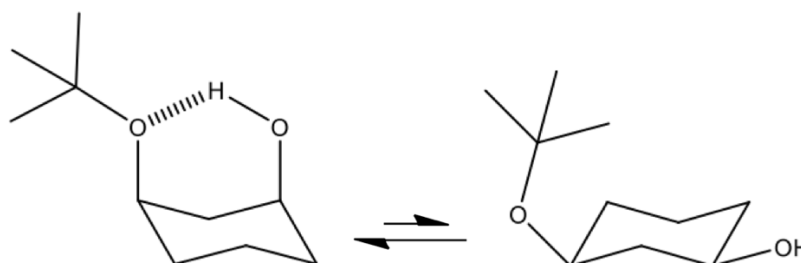
Tabela 1. Energia relativa de Gibbs (ΔG) e População térmica (P) para os rotâmeros mais estáveis dos compostos 1 e 2 no nível teórico LC- ω PBE/6-311+G(d,p)

Confômero	ΔG (kcal·mol ⁻¹)	P (%)
1aa1	0,00	89
1ee1	1,34	9
1aa2	2,61	1
2ee1	0,00	52
2ee2	0,14	41
2ee3	1,78	3

A partir dos resultados apresentados na Tabela 1, foi constatado que o equilíbrio

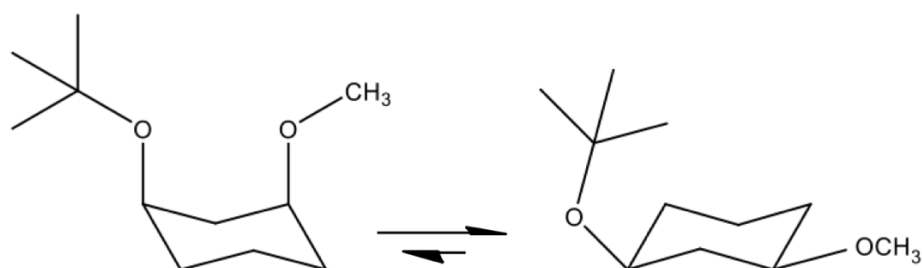
conformacional do composto 1 encontra-se favorável no sentido do confôrmero diaxial devido a menor energia de Gibbs e maior população térmica do rotâmero 1aa1 que pode formar a LHI $\text{OH}\cdots\text{O}$. Tal observação condiz com o estudo termodinâmico estatístico realizado utilizando o software Gibbs01, onde o ΔG obtido para o equilíbrio da Figura 11 que tem na posição de reagente o rotâmero 1aa1 e na posição de produto 1ee1 foi de $2,02 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, indicando reação não espontânea, endotérmica e, portanto, favorável no sentido do confôrmero diaxial.

Figura 11. Equilíbrio conformacional do composto 1 deslocado no sentido do confôrmero diaxial com ΔG teórico de $2,02 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$



No composto 2 os três rotâmeros de maior estabilidade tiveram seus substituintes nas posições equatoriais. A análise termodinâmica confirmou o desfavorecimento dos confôrmeros diaxiais e favorecimento dos diequatoriais, de menor proximidade entre os grupos. O ΔG obtido para o equilíbrio (Figura 12) do composto 2 que possui o confôrmero diaxial na posição de reagente e diequatorial como produto foi de $-3,55 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, indicando reação espontânea e exotérmica no sentido dos produtos.

Figura 12. Equilíbrio conformacional do composto 2 deslocado no sentido do confôrmero diequatorial com ΔG teórico de $-3,55 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$



Além dos valores de ΔG que auxiliaram na determinação do sentido de deslocamento do equilíbrio conformacional de 1 e 2, estão dispostos na Tabela 2 outros parâmetros obtidos através da análise termodinâmica estatística: entalpia (ΔH) e entropia (ΔS) para os equilíbrios conformacionais.

Tabela 2. Entalpia (ΔH), entropia (ΔS) e energia de Gibbs (ΔG) obtidas a 298,15 K e 1 atm no nível de teoria LC- ω PBE/6-311+G(d,p) para os compostos 1 e 2

Composto	Propriedades	Energia
1	$\Delta H \text{ (kcal}\cdot\text{mol}^{-1})$	2,32
	$T^*\Delta S \text{ (kcal}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K)}$	0,30
	$\Delta G \text{ (kcal}\cdot\text{mol}^{-1})$	2,02
2	$\Delta H \text{ (kcal}\cdot\text{mol}^{-1})$	-2.92
	$T^*\Delta S \text{ (kcal}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K)}$	0,63
	$\Delta G \text{ (kcal}\cdot\text{mol}^{-1})$	-3.55

A análise destes parâmetros termodinâmicos bem como a maneira como se relacionam (Eq. 4) permite observar que os fatores entálpicos são os que contribuem mais fortemente para que os equilíbrios conformacionais dos compostos 1 e 2 tenham os sentidos de espontaneidade mencionados acima, uma vez que elevados valores de $T\Delta S$

seriam necessários para modificar os valores de ΔG obtidos.

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (4)$$

Além disso, evidencia-se o aumento da entropia no sistema em que predomina o confômero diequatorial. Um dos fatores que possivelmente contribui para isso é ausência da LHI, uma vez que a ligação de hidrogênio é associada a um “travamento” da conformação fazendo com que permaneça mais compacta e menos desorganizada.

6.2 Identificação e caracterização da LHI OH \cdots O

6.2.1 Análise de orbitais naturais de ligação: NBO e NBO DEL

Um maior entendimento acerca das interações de cunho estabilizante e desestabilizante existentes entre os orbitais de uma molécula é requisito essencial quando se almeja obter esclarecimentos de fenômenos observados como o sentido de deslocamento de um equilíbrio conformacional. Sendo assim, as análises NBO foram realizadas com este propósito.

A avaliação individual da contribuição das interações estéricas e hiperconjugativas dos confômeros representativos nos equilíbrios conformacionais dos compostos 1 e 2 foi obtida utilizando a análise NBO de deleção (NBO DEL).

A análise NBO DEL permite a decomposição da energia natural de Lewis total da molécula [ΔE (Total) = ΔE (NL) + ΔE (L)], onde, ΔE (L) representa a energia natural de Lewis que se correlaciona com energias estéricas/eletrostáticas e ΔE (NL), energia natural não-Lewis, que corresponde as estabilizações provenientes das doações eletrônicas hiperconjugativas.

A LHI OH \cdots O presente nos rotâmeros 1aa1 e 1aa2 do composto 1 consiste em uma interação hiperconjugativa oriunda da transferência eletrônica entre os dois pares

de elétrons livres do oxigênio para o orbital não ligante do grupo OH, $LP_1O \rightarrow \sigma^*O-H$ e $LP_2O \rightarrow \sigma^*O-H$. A quantificação destas transferências eletrônicas auxilia na interpretação do porquê uma conformação possui maior ocorrência que a outra, uma vez que grande parte da estabilização hiperconjugativa dos confômeros provém delas. A soma das transferências realizadas pelos dois pares de elétrons livres do oxigênio resulta no parâmetro $LP O \rightarrow \sigma^*O-H$ (Tabela 3).

Tabela 3. Energia natural de Lewis total ($\Delta E(\text{total})$), energia natural de Lewis ($\Delta E(L)$), energia natural não-Lewis ($\Delta E(NL)$) e interação hiperconjugativa $LPO \rightarrow \sigma^*O-H$ obtidas com a análise NBO e NBO DEL para os rotâmeros mais estáveis do composto 1

Confômero	$\Delta E(\text{total})^a$	$\Delta E(L)^a$	$\Delta E(NL)^a$	$LPO \rightarrow \sigma^*O-H^a$
1aa1	0,00	3,33	-5,96	8,97
1ee1	2,63	0,00	0,00	0,00
1aa2	1,95	6,62	-7,30	8,95

^a: Em $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$

A observação dos dados de $\Delta E(\text{total})$ da Tabela 3 nos levaria a concluir que a conformação 1aa1 teria energia relativa superior a energia do confômero 1aa2 e, portanto, 1aa2 seria mais estável. Tal conclusão, no entanto, não condiz com o observado a partir dos valores de energia de Gibbs discutidos previamente neste trabalho. Esta divergência na ordem de estabilidade ocorre porque o programa NBO utiliza as energias do ponto zero em seus cálculos, que não engloba os parâmetros entálpicos e entrópicos da conformação ao contrário da energia de Gibbs.

A análise dos valores de $\Delta E(L)$ e sua relação com as interações estéricas permitiu observar que há, de fato, maior efeito estérico nos confômeros que realizam LHI (1aa1 e 1aa2) devido a aproximação dos substituintes para que a interação seja possível. Entretanto, ao analisar o confômero 1aa1, evidencia-se que a desestabilização oriunda da proximidade dos substituintes deste confômero é contrabalanceada pelo elevado valor das interações hiperconjugativas ($\Delta E(NL)$), principalmente pela transferência eletrônica $LPO \rightarrow \sigma^*O-H$, resultando na diminuição da energia total e tornando este rotâmero o mais estável.

Em contrapartida, embora 1aa2 apresente valor de transferência $LPO \rightarrow \sigma^*O-H$ muito próximo que o obtido para 1aa1 e possua maior valor de $\Delta E(NL)$ indicando estabilização por interações hiperconjugativas adicionais, sua ocorrência é desfavorável uma vez que apresenta elevado valor de $E(L)$ ocasionando saldo energético $\Delta E(\text{total})$ aproximadamente 2 vezes maior que de 1aa1.

O confômero 1ee1, por sua vez, embora não seja estabilizado pela interação hiperconjugativa $LPO \rightarrow \sigma^*O-H$, ou seja, não fazer LHI, apresenta menor efeito estérico, já que os substituintes se encontram mais distantes. Esta observação é evidenciada por sua maior estabilidade e população térmica em relação a 1aa2.

As mesmas análises de NBO foram realizadas para o composto 2, permitindo a avaliação das energias estabilizantes e desestabilizantes de cada confômero. Os parâmetros obtidos por NBO DEL para os três rotâmeros estáveis de 2 são mostrados na Tabela 4.

Tabela 4. Energia natural de Lewis total ($\Delta E(\text{total})$), energia natural de Lewis ($\Delta E(L)$), energia natural não-Lewis ($\Delta E(NL)$) obtidas com a análise de NBO DEL para os rotâmeros mais estáveis do composto 2

Confômero	$\Delta E(\text{total})^a$	$\Delta E(L)^a$	$\Delta E(NL)^a$
2ee1	0,00	0,14	-2,00
2ee2	0,04	0,52	-2,34
2ee3	1,86	0,00	0,00

^a: Em kcal·mol⁻¹

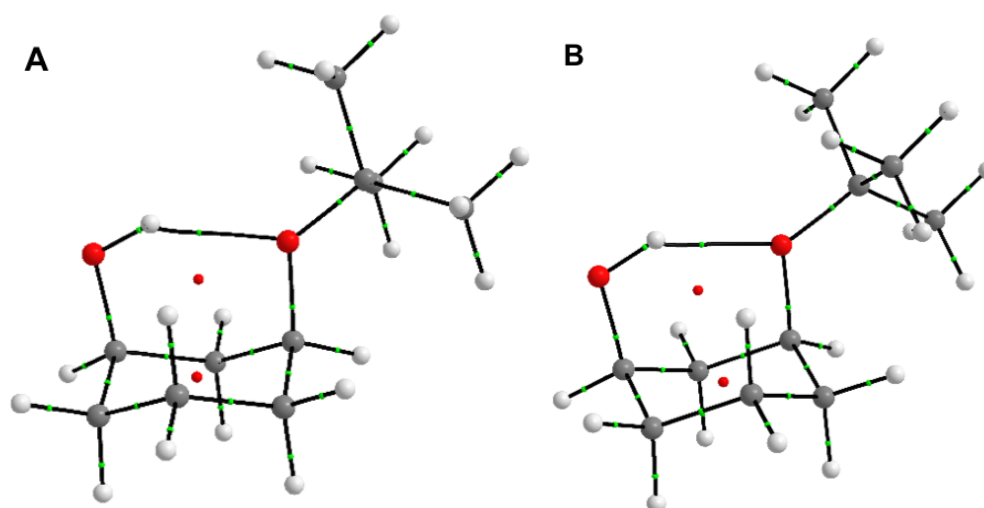
A partir dos dados da Tabela 4, observou-se que embora o confômero 2ee3 apresente o menor efeito estérico, a menor quantidade de interações hiperconjugativas de efeito estabilizante o torna o composto menos estável dentre os três. Com relação a 2ee2, vê-se que as interações hiperconjugativas não são suficientes para contrabalancear o elevado valor de efeito estérico. Por conta disso, 2ee1 é o confômero mais estável.

6.2.2 Análise Topológica: Teoria Quântica de Átomos em Moléculas (QTAIM)

Utilizando também o nível teórico LC- ω PBE/6-311+G(d,p) determinado a partir do estudo de calibração, foi gerada a função de onda dos conformêros mais estáveis estudados, as quais foi utilizadas para realizar análise topológica com a Teoria Quântica de Átomos em Moléculas. Esta análise consistiu na transformação da função de onda de uma estrutura em parâmetros geométricos, tornando possível analisar a densidade eletrônica dos átomos de um sistema bem como identificar e caracterizar ligações químicas.

A QTAIM foi aplicada nos conformêros 1aa1 e 1aa2 do composto 1 a fim de identificar e caracterizar a ligação $\text{OH}\cdots\text{O}$. Os gráficos moleculares obtidos por esta análise são mostrados na Figura 13.

Figura 13. Gráficos moleculares dos rotâmeros com LHI para o composto 1, 1aa1 e 1aa2 em A e B, respectivamente. PCLs e PCAs são mostrados como círculos verdes e vermelhos, respectivamente, e CLs são indicados por linhas sólidas



Os gráficos moleculares da Figura 13 permitem identificar a interação $\text{O-H}\cdots\text{O}$ como LHI através da presença do caminho de ligação (CL, neste caso representada pela linha preta), ponto crítico de ligação (PCL, ponto verde) e ponto crítico de anel (PCA,

ponto vermelho). De acordo com Bader,⁴⁷ a presença de CL, PCL e PCA são requisitos necessários e suficientes para dois átomos serem considerados quimicamente ligados. A classificação quanto a estabilidade destas LHI foi feita comparando os valores obtidos por QTAIM de oito critérios topológicos (Tabela 5) com os valores propostos na literatura por Koch e Popelier.³⁰

Os valores de densidade eletrônica no PCL ($\rho(r)_{PCL}$), laplaciano da densidade eletrônica no PCL ($\nabla^2\rho(r)_{PCL}$) e as seguintes variações dos parâmetros do rotâmero que faz a LHI com relação ao rotâmero 1ee1: variação de carga atômica do H ($\Delta q(H)$), variação de energia do H ($\Delta E(H)$), variação da polarização dipolar de H ($\Delta M(H)$), variação do raio atômico do H ($\Delta r(H)$), variação de raio atômico do O ($\Delta r(O)$) e variação do volume atômico do H ($\Delta V(H)$) estão apresentados na Tabela 5. Sendo assim, resultados negativos indicam que a propriedade em questão é maior para o confômero contendo LHI.

Tabela 5. Parâmetros topológicos e propriedades $\rho(r)_{PCL}$, $\nabla^2\rho(r)_{PCL}$, $q(H)$, $\Delta E(H)$, $\Delta M(H)$, $\Delta r(H)$, $\Delta r(O)$ e $\Delta V(H)$ obtidos para os rotâmeros diaxiais do composto 1 em relação ao 1ee1

Confômero	$\rho(r)_{PCL}^a$	$\nabla^2\rho(r)_{PCL}^a$	$\Delta q(H)^a$	$\Delta E(H)^a$	$\Delta M(H)^a$	$\Delta r(H)^a$	$\Delta r(O)^a$	$\Delta V(H)^a$
1aa1	0,0275	0,1023	-0,0488	-0,0280	0,0375	0,9551	1,1453	8,3508
1aa2	0,0278	0,1052	-0,0508	-0,0290	0,0384	0,9629	1,1613	8,6572

^a:Valores em u.a.

Além dos pontos críticos e do caminho de ligação aparecerem onde deveriam (i.e. entre o átomo de hidrogênio e grupo aceptor de próton), os demais valores apresentados na Tabela 5 permitem observar o cumprimento concertado dos parâmetros de Koch-Popelier necessários para a existência da LHI.

O sinal negativo de $\Delta q(H)$ indica que há aumento da carga positiva no hidrogênio doador de próton quando está fazendo uma LHI, o que condiz com o esperado visto que o átomo se encontra mais próximo a dois átomos de oxigênio. Por conta disso, há certa desestabilização no H doador de próton que é evidenciada pelo aumento da energia do confômero com LHI, expresso no valor negativo de $\Delta E(H)$.

Os valores de $\Delta r(\text{H})$ e $\Delta r(\text{O})$ auxiliam na estimativa da penetração mútua de H e O envolvidos na LHI. A formação de ligação envolve a diminuição do raio podendo ser relacionada com a penetração sofrida pelo átomo.

O raio de átomos não ligados consiste na menor distância do núcleo até a superfície de contorno $\rho(r) = 0,001$ a.u., enquanto que o raio do átomo ligado é a distância do núcleo até o PCL. Da mesma forma, há a diminuição do volume do átomo H envolvido na LHI em comparação com o volume na ausência dessa interação, como se observa nos valores positivos de $\Delta V(\text{H})$.

Quanto ao valor de $\Delta M(\text{H})$, seu valor positivo evidencia a diminuição da polarização dipolar do átomo de hidrogênio quando em LHI resultante de sua perda de densidade eletrônica em comparação com a densidade de H não ligado.

Sendo assim, além de comprovar a existência das LHI, o cumprimento desses requisitos indica que ambas são estáveis para os rotâmeros 1aa1 e 1aa2.

6.3 Análise Conformacional: Evidências Experimentais

6.3.1 Obtenção e caracterização do composto 1

Para obtenção do composto 1, seis tentativas de síntese foram realizadas alterando-se as condições reacionais através da variação do tempo, tipo de solvente e adição fracionada do cloreto de *terc*-butila.

O maior rendimento bruto para o composto 1 foi observado sob as condições reacionais da Tentativa 5 que teve acetonitrila como solvente. Também se observou maior proporção do isômero *cis*-1 nessas condições. Apesar disso, o rendimento permaneceu baixo (aproximadamente 2,6%) e isso deve-se ao fato da competição entre reações de substituição do 1,3-cicloexanodiol (desejada) e eliminação no cloreto de *terc*-butila (indesejada).

A reação tradicional que é a reação do 1,3-cicloexanodiol com NaH com posterior adição do cloreto de *terc*-butila não forma o composto 1. Esta reação funciona muito bem quando se usa iodeto de metila ou etila.

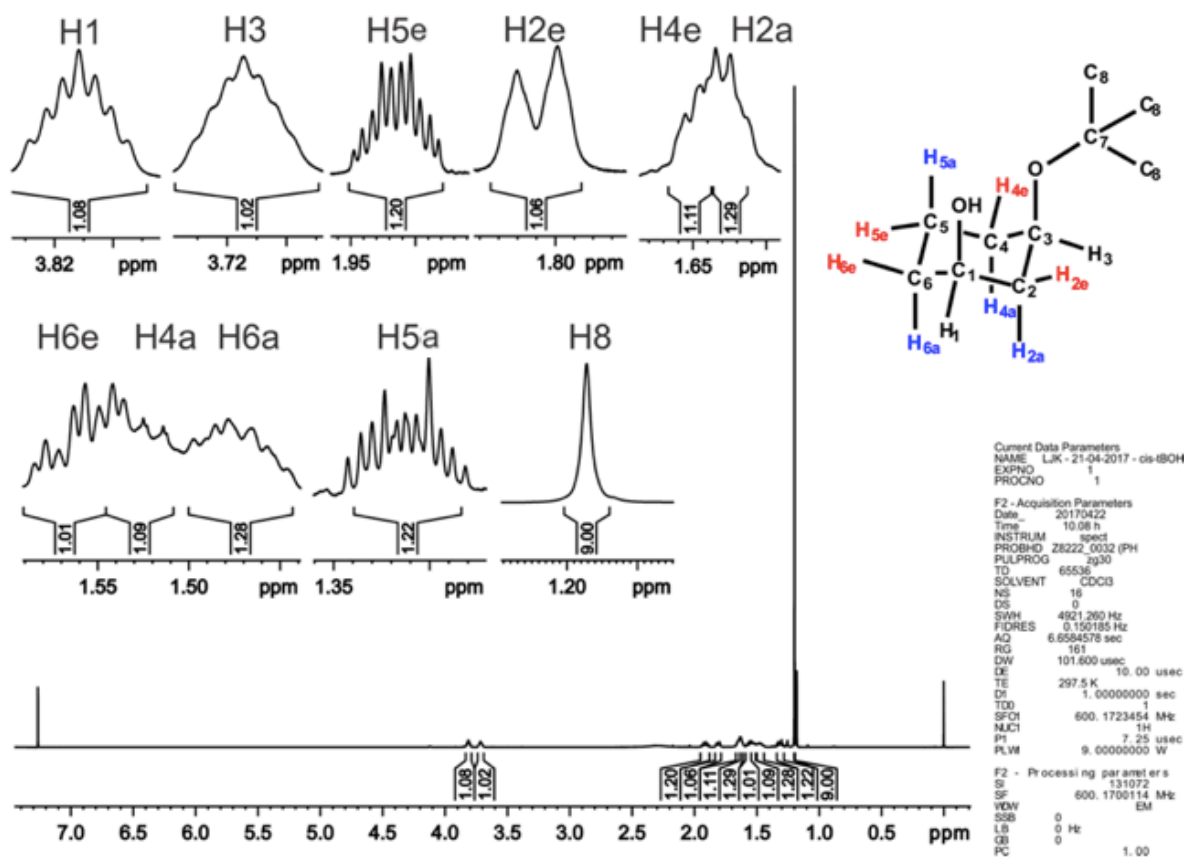
Devido aos baixos rendimentos, além da formação da mistura dos isômeros *cis* e *trans* do composto 1, não foi possível sintetizar o composto 2 visto que o reagente de partida para a obtenção do composto 2 é o composto 1.

Para as análises de RMN e infravermelho, somaram-se as quantias do composto 1 oriundo de todas as tentativas de síntese realizadas, obtendo-se cerca de 159 mg da do isômero *cis*.

Para a caracterização do produto e obtenção dos espectros de RMN e de infravermelho realizou-se a separação dos isômeros utilizando coluna cromatográfica flash com sílica de 230-400 mesh e hexano/acetato 3:1.⁴⁴

A confirmação da obtenção do isômero *cis*-1 foi possível através dos espectros de RMN de ^1H , ^{13}C , e as de correlação heteronucleares (^1H - ^{13}C , HMBC e HSQC) que permitiram correlacionar os átomos de hidrogênio ao carbono em que se encontram ligados. Os espectros de RMN de ^{13}C , HMBC e HSQC estão nos apêndices A, B e C, respectivamente. Na Figura 14 é mostrada o espectro de RMN de ^1H com a ampliação e atribuição de todos os átomos de hidrogênio na composto 1.

Figura 14. Espectro de RMN de ^1H do 3-*terc*-butoxicilohexanol em CDCl_3 adquirido na frequência de 600 MHz



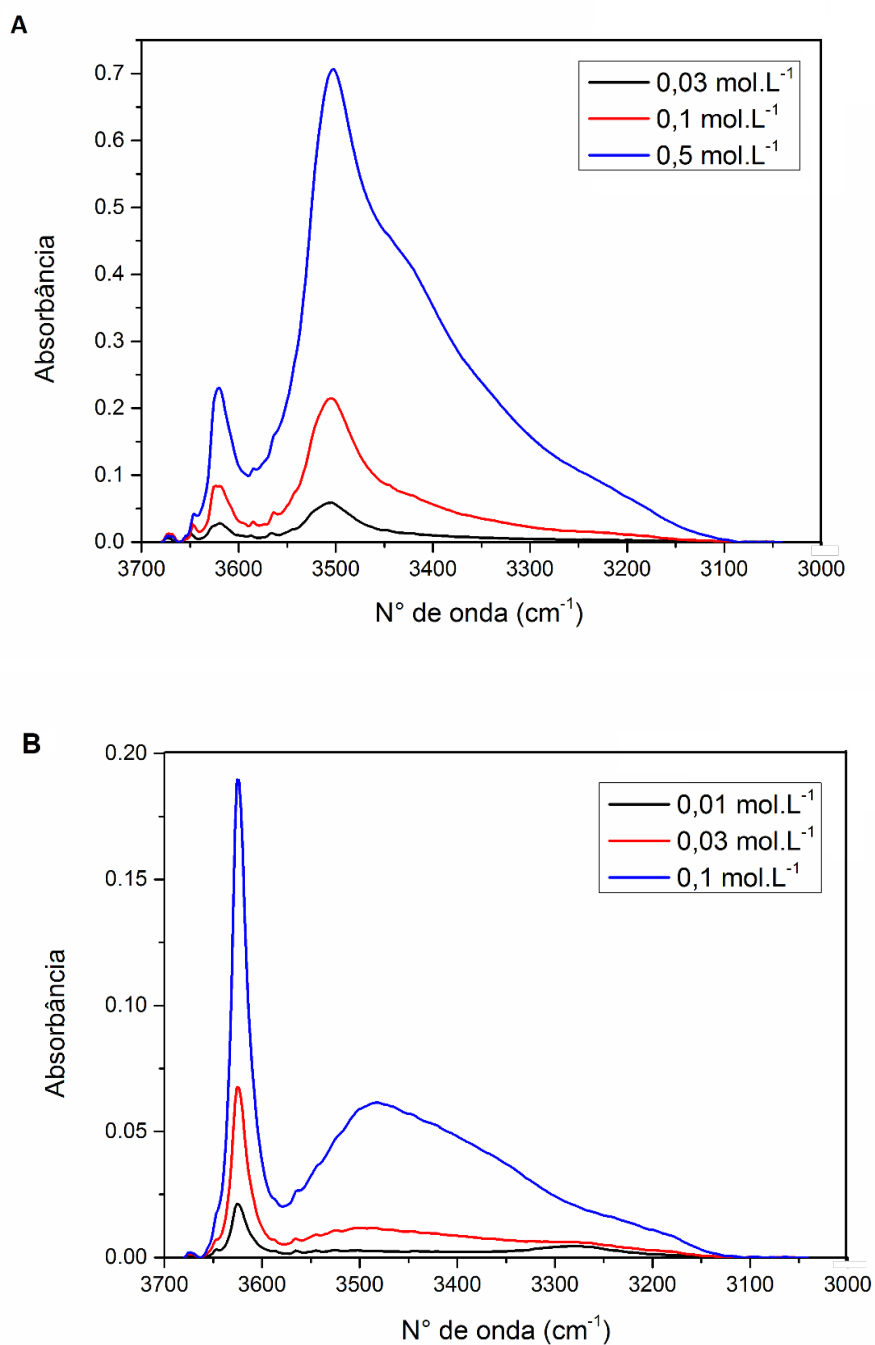
Pode-se observar que os sinais mais desprotegidos são dos hidrogênios próximos aos átomos de oxigênio. O hidrogênio H-1, aparece em 3,82 ppm e está próximo da hidroxila, já o hidrogênio H-3 aparecem em 3,72 ppm e está próximo do grupo alcoxila. Os demais hidrogênios aparecem mais protegidos e abaixo de 2 ppm. O sinal mais intenso do espectro é o singlete do grupo *terc*-butila que aparece em 1,20 ppm.

6.3.2 Análise Conformacional por Espectroscopia no Infravermelho

O estudo através de espectroscopia no infravermelho do composto 1 foi realizado a fim de se confirmar a presença da ligação de hidrogênio $\text{OH}\cdots\text{O}$ experimentalmente e de observar o comportamento das bandas deste composto na região de estiramento do grupo hidroxila quando em diferentes concentrações.

Os espectros são mostrados na Figura 15 e foram obtidos para o *cis*-1 e *trans*-1 em diferentes concentrações (0,01, 0,03; 0,10 e 0,50 mol.L⁻¹) usando tetracloreto de carbono (CCl₄) como solvente, uma vez que o solvente não interage significativamente com 1.

Figura 15. Espectros de infravermelho na região de estiramento do grupo hidroxila do *cis*-1 (A) e *trans*-1 (B) usando CCl_4 como solvente



O espectro no infravermelho do *cis*-1 gerado em maior concentração ($0,5 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) apresenta três bandas (Figura 15A). A banda em maior frequência, em torno de

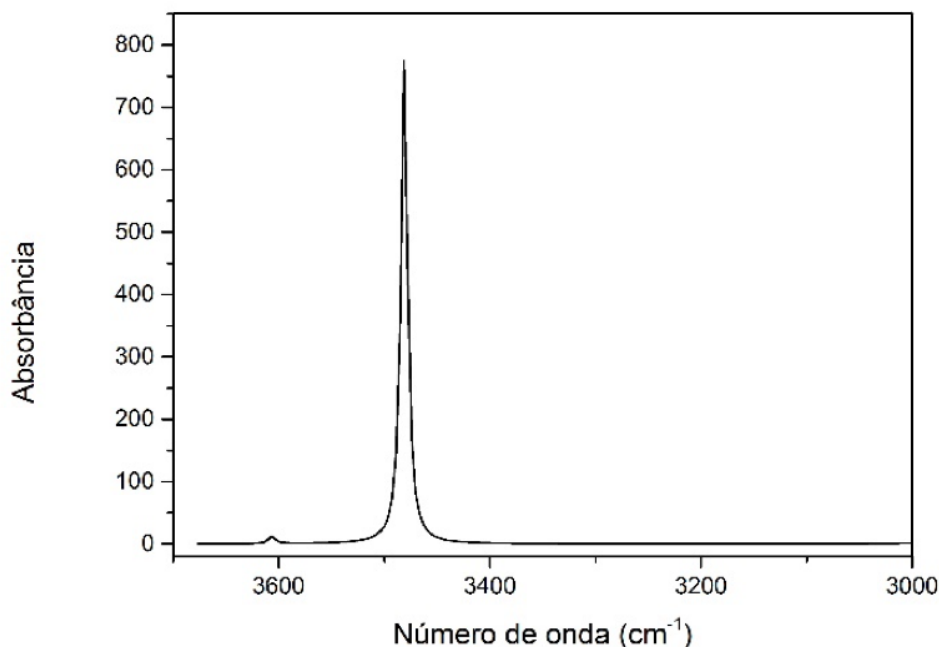
3620 cm^{-1} , corresponde ao estiramento axial do grupo hidroxila quando não está participando de uma ligação de hidrogênio, esta banda é chamada de banda de OH livre. A segunda banda (OH ligado), observada na região de 3506 cm^{-1} é atribuída ao estiramento axial do grupo hidroxila quando esse grupo está participando de uma LHI. Além disso, no espectro de maior concentração é observado o surgimento de uma terceira banda em menor frequência atribuída ao estiramento axial do grupo hidroxila que está realizando uma ligação de hidrogênio intermolecular. A banda de ligação de hidrogênio intermolecular é evidenciada em maior concentração porque há um maior número de moléculas próximas o que eleva a probabilidade de ocorrência desta interação.

Com vistas a atribuir inequivocamente as bandas de OH livre e OH ligado do *cis*-1, foi realizado o espectro do *trans*-1 (Figura 15B). Os espectros em soluções de 0,01 e 0,03 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ confirmam que a banda em maior frequência (3624 cm^{-1}) está relacionada com o estiramento axial OH livre e mostra que a banda em 3506 cm^{-1} na Figura 15A é realmente relacionada a um grupo OH em LHI, visto que essa banda é ausente para o *trans*-1 já que distância dos grupos substituintes neste isômero não permite a LHI. Além disso, é possível ver o surgimento de uma banda de OH em menor frequência com o aumento da concentração que confirma o surgimento de um maior número de ligações de hidrogênio intermoleculares.

O infravermelho teórico mostrado na Figura 16 foi obtido para a mistura contendo os confôrmeros *cis*-1 utilizando o funcional LC- ω PBE/6-311+G(d,p). Uma vez que os cálculos teóricos foram realizados com as moléculas em fase isolada, não se observa o sinal de OH ligado intermolecularmente neste espectro. Os valores de frequência foram obtidos diretamente do arquivo de saída do cálculo de otimização e frequência de cada rotâmero. As intensidades para o espectro teórico foram obtidas a partir dos valores de população térmica (η_i) e frequência de vibração (I_i) de cada confôrmero i como mostra a Eq. 5.

$$I_{calc} = \sum_{i=1}^n \eta_i \cdot I_i \quad (5)$$

Figura 16. Espectro de infravermelho teórico para o composto *cis*-1 obtido com o nível de teoria LC- ω PBE/6-311+G(d,p)



As frequências de estiramento experimentais e teórica do grupo OH presente nos confômeros *cis* e *trans* do composto 1 são mostradas na Tabela 6.

Tabela 6. Frequência de estiramento da ligação OH para os isômeros *cis*-1 e *trans*-1

Isomêro	Concentração (mol·L ⁻¹)	OH livre	OH ligado	$\Delta\nu$
<i>cis</i>	0,03	3620	3505	115
	0,10	3621	3504	117
	0,50	3619	3502	117
	Teórico	3606	3481	125
<i>trans</i>	0,01	3624	-	-

A formação da LHI OH \cdots O envolve o enfraquecimento e alongamento da ligação OH do grupo doador de próton, o que se reflete em um decréscimo na frequência de estiramento desse grupo denominado de deslocamento para o vermelho, *red shift* ($\Delta\nu$).

O maior deslocamento para o vermelho é proporcional ao aumento da força da LHI, já que quanto maior a força dessa interação mais elevado será o alongamento da ligação OH.

O valor de $\Delta\nu$ experimental obtido para o *cis*-1 foi de $116 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ enquanto que o valor obtido a partir do infravermelho teórico foi de 125 cm^{-1} , ou seja, o valor experimental foi cerca de 93% do valor obtido teoricamente indicando boa acurácia.

Uma análise comparativa pode ser feita com o valor de *red shift* obtido nos estudos de Oliveira e Rittner^{4; 5; 6} para os compostos *cis*-3-metoxicicloexanol ($\Delta\nu = 92 \pm 3 \text{ cm}^{-1}$), *cis* 3-n-propoxicicloexanol ($\Delta\nu = 98 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$) e *cis* 3-n-isopropoxicicloexanol ($\Delta\nu = 108 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$). Oliveira e Rittner observaram que $\Delta\nu$ aumentava com o aumento do tamanho do grupo alcóxila. Neste trabalho, nós sintetizamos o *cis*-1 para verificar se a inclusão de um grupo *terc*-butila faria com que o efeito estérico 1,3-diaxial fosse superior a estabilização causada pela LHI, o que se pode observar pelos valores de $\Delta\nu$ é que com o grupo *terc*-butila a variação é ainda maior, ou seja, o equilíbrio é ainda mais deslocado para o confôrmero diaxial.

Ao comparar os valores $\Delta\nu$, vê-se que o valor de *red shift* do composto 1 é maior do que os estudados anteriormente por Oliveira e Rittner^{4; 5; 6}, indicando a ocorrência de uma LHI mais forte. A maior força da LHI ocorre devido a adição de grupos CH_3 que causam elevação no número de interações hiperconjugativas $\sigma_{\text{CH}} \rightarrow \sigma_{\text{CO}}^*$, as quais transferem densidade eletrônica para a ligação CO. Esse fenômeno leva a um aumento na densidade eletrônica do átomo de oxigênio e, portanto, faz com este átomo seja um melhor aceptor de próton em uma LHI.⁴⁸

6.3.2 Análise Conformacional por Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

O efeito do solvente no equilíbrio conformacional do *cis*-1 foi investigado através da análise dos valores de constante de acoplamento ($^3J_{\text{HH}}$) experimentais obtidas em diferentes solventes utilizando a RMN de ^1H em comparação com os valores de $^3J_{\text{HH}}$ obtidas para os rotâmeros 1aa1, 1aa2 e 1ee1 através de cálculos teóricos, utilizando o

funcional BHandH/EPR-III. Esse funcional foi escolhido porque tem apresentado valores de ${}^3J_{HH}$ com boa acurácia para sistemas químicos similares ao desse trabalho.⁴⁹

O valor de constante de acoplamento teórico médio para o confômero diaxial (${}^3J_{Calc}$) foi obtido utilizando os valores teóricos de ${}^3J_{H1/H2}$ ou $H6$ e ${}^3J_{H3/H2}$ ou $H4$ dos rotâmeros 1aa1 e 1aa2 na Eq. 6, onde 3J_i é a constante de acoplamento de um dado rotâmero i e X_i é a população térmica de i .

$${}^3J_{calc} = \sum_n^i J_i \cdot X_i \quad (6)$$

Os valores de ${}^3J_{HH}$ para os confômero diaxial foram de 3,52 (${}^3J_{H1e/H2e}$ ou $H6e$) e 3,86 (${}^3J_{H3e/H2e}$ ou $H4e$). Para o confômero diequatorial foram de 10,90 (${}^3J_{H1a/H2a}$ ou $H6a$) e 11,78 (${}^3J_{H3a/H2a}$ ou $H4a$). respectivamente. A fração molar experimental do confômero diequatorial (X_{ee}) de *cis*-1 foi obtida através da Eq. 7.

$$X_{ee} = \frac{{}^3J_{obs} - {}^3J_{H1e/H2e} \text{ ou } H6e}{{}^3J_{H1a/H2a} \text{ ou } H6a - {}^3J_{H1e/H2e} \text{ ou } H6e} \quad (7)$$

Onde X_{ee} é a fração molar de rotâmeros diequatoriais, ${}^3J_{obs}$ é a constante de acoplamento experimental, ${}^3J_{H1e/H2e}$ ou $H6e$ é o valor de ${}^3J_{calc}$ para o confômero diaxial e ${}^3J_{H1a/H2a}$ ou $H6a$ é o valor obtido diretamente do rotâmero 1ee1, visto que foi o único rotâmero diequatorial estável para o *cis*-1. A fração molar dos confômeros diaxiais (X_{aa}), portanto, foi obtida pela relação $1 - X_{ee}$ e foi igual a 0,88 indicando que, em fase isolada, há maior predominância do confômero diaxial. Este resultado está em comum acordo com os obtidos através dos cálculos teóricos.

A Eq. 7 é baseada na relação de Karplus¹⁰ que descreve a correlação entre a magnitude da constante de acoplamento e o ângulo diedro (φ) entre os hidrogênios que estão acoplando. A relação de Karplus mostra que os valores de constantes de acoplamento ${}^3J_{HH}$ são maiores quando a sobreposição entre os orbitais dos átomos acoplados é maior. Portanto, máximos valores de constante de acoplamento são observados quando os átomos acoplados estão em ângulo diedro de 0° ou 180° ,

enquanto que os valores mínimos de constante de acoplamento são observados quando os átomos acoplados estão em ângulo diedro de 90° . Para o composto 1 (Figura 17), portanto, o valor mínimo de constante de acoplamento dos hidrogênios é observado quando os substituintes estão em posição axial, enquanto que o valor máximo é observado com os grupos substituintes estão na diequatorial e com os hidrogênios axiais formando um ângulo diedro de 180° .

Os valores de constante de acoplamento para o hidrogênio H-1 ($^3J_{H1/H2a}$ ou $H6a$), para o hidrogênio H-3 ($^3J_{H3/H2a}$ ou $H4a$) e os valores de frações molares para confômero diaxial são mostrados na Tabela 7.

Figura 17. Confômeros diaxial e diequatorial presentes no equilíbrio conformacional do composto 1 representados nas conformações cadeira e de Newman com os respectivos ângulos diedros para os hidrogênios H-1 e H-3

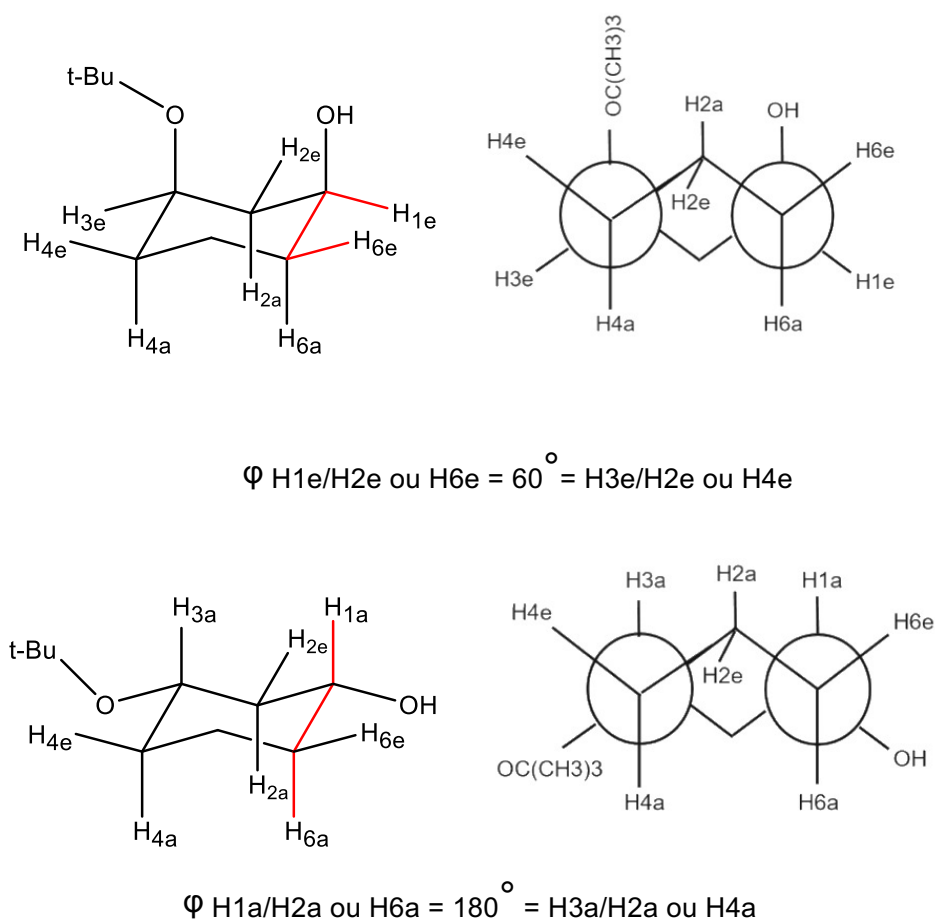


Tabela 7. Constantes de acoplamento vicinais (${}^3J_{\text{HH}}$) dos hidrogênios H-1 e H-3,^a frações molares experimentais para o confômero diaxial (X_{aa}) em solventes com diferentes constantes dielétricas (ϵ) e basicidades (B)^b para os composto 1

Solventes	B	ϵ	${}^3J_{\text{H1/H2a ou H6a}}$	X_{aa}	${}^3J_{\text{H3/H2a ou H4a}}$	X_{aa}
CDCl_3	0,07	4,81	6,61	0,63	6,70	0,64
Acetona – d_6	0,48	20,7	7,17	0,56	7,44	0,55
Piridina – d_5	0,58	12,4	10,48	0,17	10,41	0,17

^a Em Hz. ^b Ref.⁵⁰

A partir dos resultados obtidos na Tabela 7, observa-se uma menor fração molar do confômero diaxial a medida que a basicidade do solvente aumenta. Isto ocorre porque solventes com maior basicidade apresentam maior facilidade de formação de ligações de hidrogênio intermoleculares com o *cis*-1. Isto faz com que o equilíbrio seja deslocado para os conformeros diequatoriais, uma vez que estes apresentam menor repulsão estérica. Os valores de X_{aa} obtidos em CDCl_3 de 64% são concordantes com a população térmica dos rotâmeros que fazem LHI (90%) que foram obtidos através de cálculos teóricos, ou seja, ambos indicam que o equilíbrio conformacional de *cis*-1 está deslocado para o confômero diaxial. Foram obtidos espectros de RMN de ${}^1\text{H}$ em outros solventes deuterados ($\text{CCl}_4/\text{C}_6\text{D}_6$, CD_2Cl_2 , CD_3OD , CD_3OCD_3 , CD_3CN e DMSO) mas não foi possível atribuir so valores de ${}^3J_{\text{HH}}$ porque os sinais estavam muito complexos ou sobrepostos.

7 CONCLUSÕES

As análises conformacionais realizadas através de cálculos teóricos mostraram que para o composto 3-*terc*-butoxicicloexanol, a LHI é diretamente responsável pela estabilização do confômero de maior ocorrência no equilíbrio conformacional. Além disso, os resultados de QTAIM permitiram caracterizar as LHI. Embora a repulsão estérica devido a formação da LHI seja considerável, a análise por NBO mostrou que a energia hiperconjugativa proveniente desta interação é superior e compensa a desestabilização estérica para a conformação 1aa1.

Através das análises de infravermelho e comparação com trabalhos da literatura, foi possível observar que o efeito do grupo *terc*-butoxi aumento ainda mais o valor de $\Delta\nu$, uma vez que os grupos metilas fortalecem a interação $\text{OH}\cdots\text{O}$ devido ao aumento do efeito indutivo tornando o oxigênio mais eletronegativo.

As análises de RMN em diferentes solventes também permitiram observar o enfraquecimento da LHI e a predominância do confômero diequatorial a medida que a basicidade do solvente aumenta, aumentando assim a competição entre doação eletrônica por parte do solvente e pelo grupo OH para fazer a LHI.

Para o composto 2 a ausência da LHI desloca o equilíbrio conformacional no sentido do confômero diequatorial de forma a minimizar o efeito estérico. Embora o composto 1 tenha sido obtido experimentalmente, a otimização da reação se faz necessária uma vez que seu rendimento foi baixo (2,6%) e impossibilitou a reação de síntese do composto 2 a partir desse.

Como demonstrado em trabalhos anteriores do grupo, os resultados teóricos e experimentais apresentaram boa concordância entre si.

8 RESULTADOS FUTUROS

A síntese do composto 2 a partir do composto 1 será realizada assim que a otimização da síntese possibilitar maiores rendimentos do composto 1. Além disso, diferentes técnicas de RMN 2D (clean G-SERF e PSYCHEDELIC) serão investigadas para o composto 1 para que a medição de J em diferentes solventes dos aqui apresentados seja possível.

9 REFERÊNCIAS

- 1 FRANCHETTI, P. et al. Synthesis, Conformational Analysis, and Biological Activity of C-Thioribonucleosides Related to Tiazofurin. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 43, n. 7, p. 1264-1270, 2000.
- 2 KANG, J. et al. Investigation of the stereodeflect distribution and conformational behavior of isotactic polypropylene polymerized with different Ziegler-Natta catalysts. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 125, n. 4, p. 3076-3083, Aug 2012.
- 3 NEWBERRY, R.; RAINES, R. A prevalent intraresidue hydrogen bond stabilizes proteins. **Nature Chemical Biology**, 2016.
- 4 DE 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, Oct 2008.
- 5 DE 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, Jun 2005.
- 6 DE OLIVEIRA, P. R.; ORTIZ, D. S.; RITTNER, R. Concentration and solvent effects on the conformational equilibrium of cis-3-ethoxycyclohexanol by H-1 NMR and IR spectroscopy. **Journal of Molecular Structure**, v. 788, n. 1-3, p. 16-21, May 8 2006.
- 7 BADER, R. F. W. **Atoms in Molecules: A Quantum Theory**. Clarendon: Oxford, U.K.: 1990.
- 8 WEINHOLD, F. Natural bond orbital analysis: A critical overview of relationships to alternative bonding perspectives. **Journal of Computational Chemistry**, v. 33, n. 30, p. 2363-2379, Nov 2012.

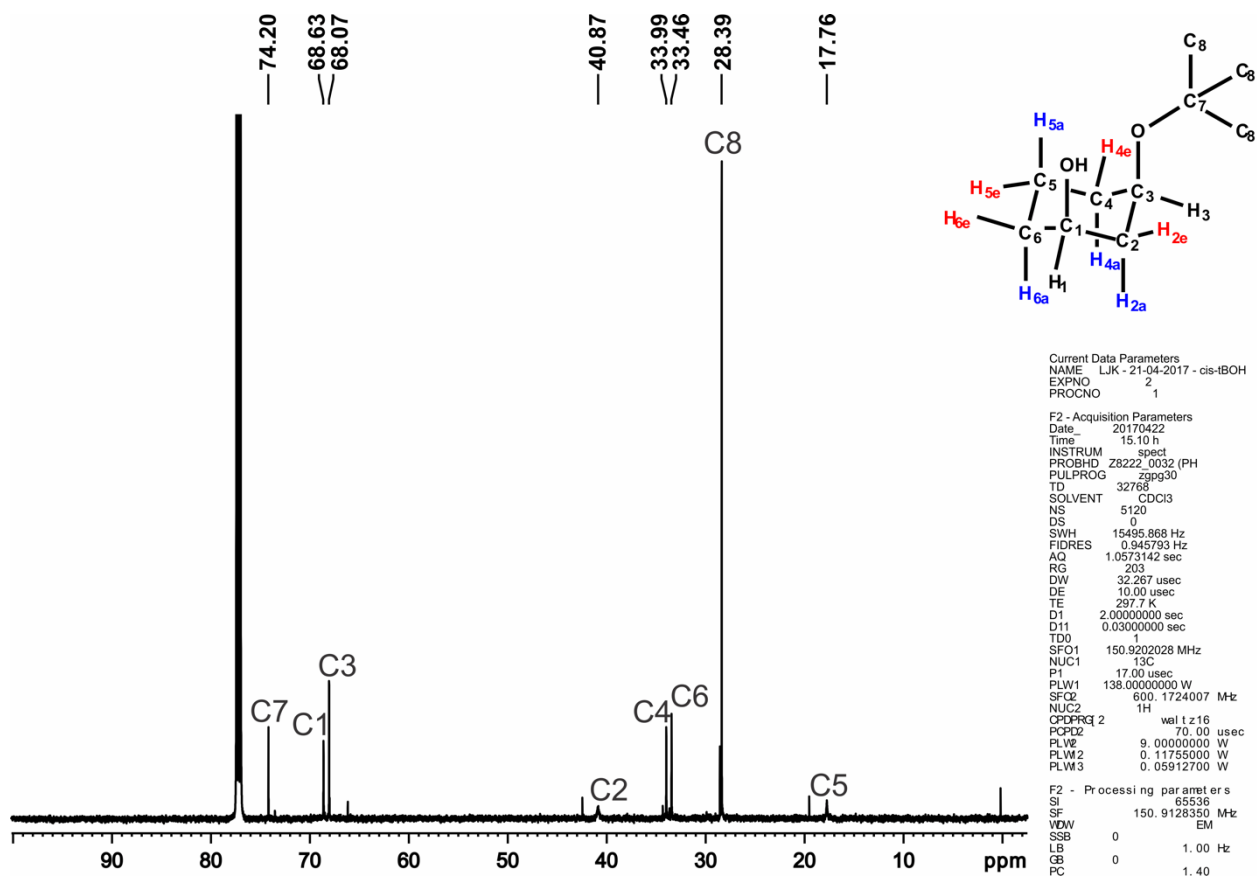
- 9 CAREY, F. A. **Organic Chemistry**. New York: McGraw-Hill, p. 1275, 2000.
- 10 FREITAS, M. P. D.; RAMANHO, T. D. C. **Princípios de estrutura eletrônica e orbitais em química orgânica.**: Lavras Editora UFLA: 126 p. 2013.
- 11 ELIEL, E.; WILEN, S. **Stereochemistry of organic compounds**. New York: Wiley, p. 1286, 1994.
- 12 BRUICE, P. Y. **Organic Chemistry**. Boston: Prentice Hall, p. 1440, 2011.
- 13 ARUNAN, E. et al. Definition of the hydrogen bond (IUPAC Recommendations 2011). **Pure and Applied Chemistry**, v. 83, n. 8, p. 1637-1641, 2011.
- 14 VOLLHARDT, K. P. C.; SCHORE, N. E. **Organic Chemistry: Structure and Function**. New York: W. H. Freeman and Company, p. 1374, 2009.
- 15 BACHRACH, S. M. **Computational Organic Chemistry**. New Jersey: John Wiley & Sons, p. 632, 2014.
- 16 JENSEN, F. **Introduction to Computational Chemistry**. 2th. England: John Wiley & Sons, p. 620, 2007.
- 17 SHOLL, D.; STECKEL, J. **Density Functional Theory: A Practical Introduction**: Wiley-Interscience, p. 252, 2009.
- 18 SWART, M.; BICKELHAUPT, M.; DURAN, M. **The annual popularity poll for density functionals (DFT2015 poll)**: Disponível em: < <http://www.marcelswart.eu> > 2015.
- 19 PARR, R.; WEITAO, R. **Density-Functional Theory of Atoms and Molecules**: Oxford University Press, p. 344, 1995.
- 20 WEBSITE, O. G. **Gaussian**. 2016. Disponível em: < <http://gaussian.com/> >.

- 21 FACILITY, M. S. C. **EMSL Gaussian basis sets order form**. 2015. Disponível em: < <https://bse.pnl.gov/bse/portal> >.
- 22 WEINHOLD, F.; LANDIS, C. **Natural Bond Orbitals And Extensions Of Localized Bonding Concepts**: Chemistry Education Research and Practice, p. 91-104, 2001.
- 23 FRENKING, G.; SHAIK, S. **The Chemical Bond: Fundamental Aspects of Chemical Bonding**: Wiley-VCH, p. 439, 2014.
- 24 GLENDENING, E. D. et al; **NBO 6.0**. Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison, 2013.
- 25 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, Jan-Feb 2012.
- 26 OLIVEIRA, B. G.; ARAUJO, R. C. M. U. R., M. N. The QTAIM Molecular Topology and the Quantum-Mechanical Description of Hydrogen Bonds and Dihydrogen Bonds. **Química Nova**, p. 1155-1162, 2010.
- 27 MATTA, C. F.; BOYD, R. J. **The Quantum Theory of Atoms in Molecules: From Solid State to DNA and Drug Design**. USA: Wiley, p. 567, 2007.
- 28 CONTRERAS-GARCIA, J. Y., W. T.; JOHNSON, E. R. Analysis of Hydrogen-Bond Interaction Potentials from the Electron Density: Integration of Noncovalent Interaction Regions. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 115, p. 12983- 12990, 2011
- 29 SANTOS, H. F. L. D. **Estudo teórico QTAIM e DFT dos compostos de coordenação: efeito quelato, titanoceno e ligação química (Mestrado)**. Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, p. 98, 2012.
- 30 KOCH, U.; POPELIER, P., L. A. Characterization of C-H-O hydrogen-bonds on the basis of the charge-density. **Journal of Physical Chemistry**, p. 9747- 9754, 1995.

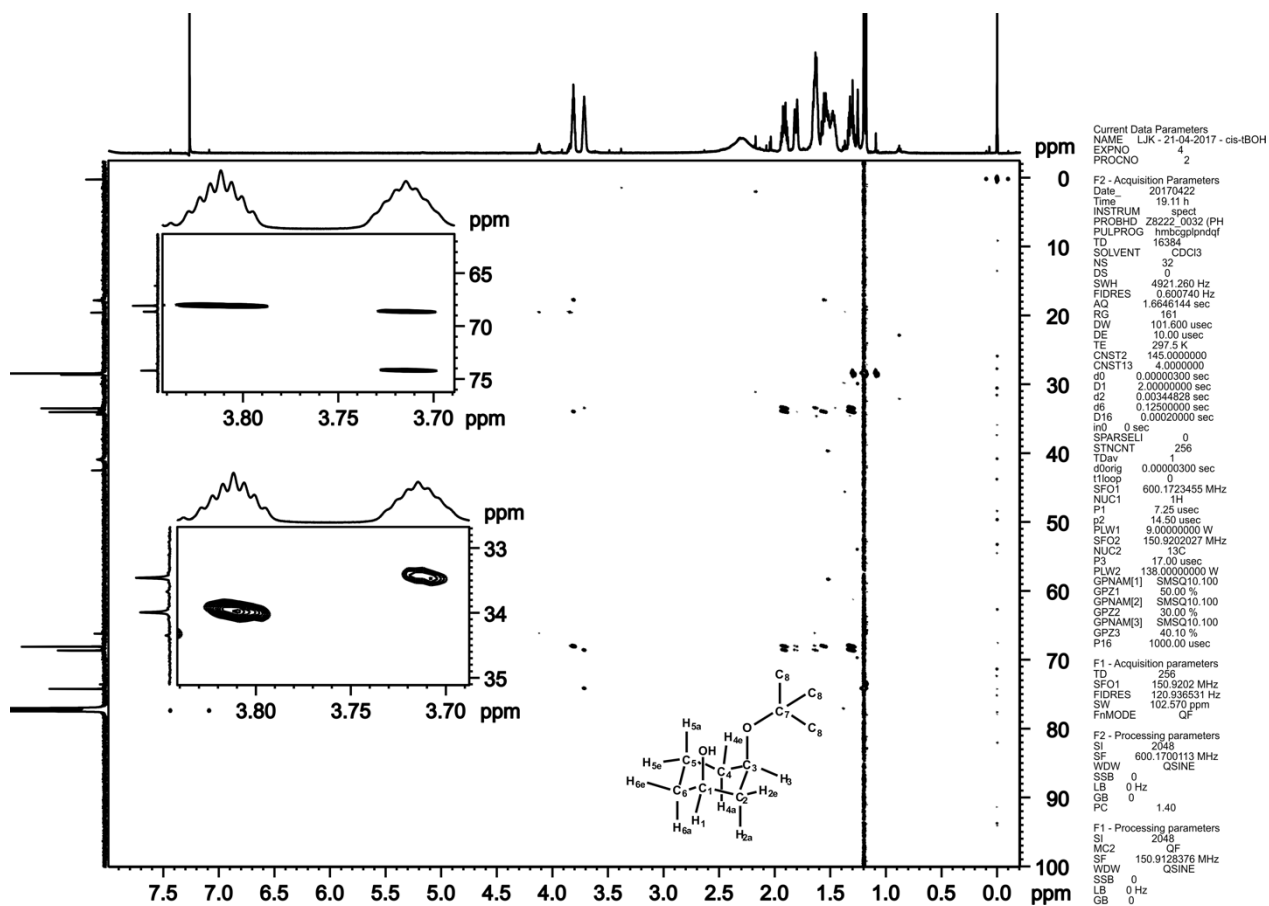
- 31 CID, M.; BRAVO, J. **Structure Elucidation in Organic Chemistry: The Search for the Right Tools**: Wiley-VCH, p. 555, 2014.
- 32 RICHARDS, S. A. H., J. C. **Essential Practical NMR for Organic Chemistry**. Wiley, p. 228, 2010.
- 33 PAVIA, D. et al. **Introduction to Spectroscopy**. 4th Ed. Cengage Learning, p. 784, 2008.
- 34 SIMPSON, J. H. **Organic structure determination using 2-D NMR spectroscopy: problem-based approach**. USA, Academic Press, p. 384, 2008.
- 35 DE OLIVEIRA, P. R.; RITTNER, R. Conformational equilibria of trans-3-X-cyclohexanols (X = Cl, Br, CH₃ and OCH₃). A low temperature NMR study and theoretical calculations. **Magnetic Resonance in Chemistry**, p. 250- 255, 2008.
- 36 TORMENA, C. F. Conformational analysis of small molecules: NMR and quantum mechanics calculations. **Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy**, p. 73-88, 2016.
- 37 MAZZANTI, A.; CASARINI, D. Recent trends in conformational analysis. **Wiley Interdisciplinary Reviews-Computational Molecular Science**, v. 2, n. 4, p. 613-641, Jul-Aug 2012.
- 38 LARKIN, P. **Infrared and Raman Spectroscopy: Principles and Spectral Interpretation**, USA, Elsevier, p. 239, 2011.
- 39 TASUMI, M.; SAKAMOTO, A.; OCHIAI, S. **Introduction to Experimental Infrared Spectroscopy: Fundamentals and Practical Methods**. USA: Wiley, p. 408, 2014.
- 40 DAS, P.; DAS, P. K.; ARUNAN, E. Conformational Stability and Intramolecular Hydrogen Bonding in 1,2-Ethandiol and 1,4-Butanediol. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 119, n. 16, p. 3710-3720, Apr 23 2015.

- 41 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, p. 293-303, 2014.
- 42 COSTA, G. J. **Estudo espectroscópico e termodinâmico do equilíbrio conformacional do metanoato de cis -3- hidroxi - cicloexila.** Relatório de estágio supervisionado – Departamento Acadêmico de Química e Biologia, Universidade Tecnológica Federal do Paraná, 2013.
- 43 KEITH, T. A. **AIMAll, TK Gristmill Software.** Overland Park KS, USA, 2009.
- 44 STILL, W. Rapid Chromatographic Technique for Preparative Separations with Moderate Resolution. **Journal of Organic Chemistry**, 1978.
- 45 PONDER, J. W.; RICHARDS, F. M. An efficient newton-like method for molecular mechanics energy minimization of large molecules. **Journal of Computational Chemistry**, v. 8, n. 7, p. 1016-1024, 1987.
- 46 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.
- 47 BADER, R. F. W. Comment on the comparative use of the electron density and its Laplacian. **Chemistry-a European Journal**, p. 7769-7777, 2006.
- 48 KARAS, L. J. et al. Trends of intramolecular hydrogen bonding in substituted alcohols: A deeper investigation. **Phys. Chem. Chem. Phys.**, v. 19, p. 16904-16913, 2017.
- 49 SUARDIAZ; AL, R. E. Influence of density functionals and basis sets on one-bond carbon-carbon NMR spin-spin coupling constants. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 4, n. 3, p. 448-456, 2008.
- 50 WYPYCH, G. **Handbook of Solvents.** Canada, ChemTec Publishing, 2001.

APÊNDICE A. Espectro de RMN de ^{13}C do composto *cis*-3-*terc*-butoxiciclohexanol (1) em CDCl_3 realizado em RMN 150 MHz.



APÊNDICE B. Gráfico de contorno HMBC do composto *cis*-3-*terc*-butoxiciclohexanol (1) em CDCl_3 realizado em RMN 600 MHz.



APÊNDICE C. Gráfico de contorno HSQC do composto *cis*-3-*terc*-butoxicicloexanol (1) em CDCl_3 realizado em RMN 600 MHz (correlações em vermelho representam CH_2 e correlações em azul representam CH e CH_3)

