

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA

**Estudos dos Equilíbrios Conformacionais de Compostos
Amino-Substituídos.**

Dissertação de Mestrado

Lucas Colucci Ducati
(Aluno)

Professor Dr. Rogério Custodio
(Orientador)

25 de Agosto de 2006

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE
QUÍMICA DA UNICAMP

D855e Ducati, Lucas Colucci.
Estudos dos equilíbrios conformacionais de
compostos amino-substituídos / Lucas Colucci Ducati. –
Campinas, SP: [s.n] , 2006.

Orientador: Rogério Custodio.

Dissertação - Universidade Estadual de Campinas,
Instituto de Química.

1. Cálculos teóricos. 2. RMN. 3. Aminocetonas.
I. Custodio, Rogério. II. Universidade Estadual de
Campinas. Instituto de Química. III. Título.

Título em inglês: Studies of conformational equilibria of amino-substituted compounds

Palavras-chaves em inglês: Theoretical calculations, NMR, Aminoketones

Área de concentração: Química Orgânica

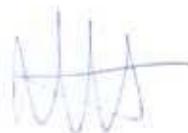
Titulação: Mestre em Química na área de Química Orgânica

Banca examinadora: Rogério Custodio (orientador), Nelson Henrique Morgon, Paulo Roberto Olivato

Data de defesa: 25/08/2006

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Rogério Custodio (Orientador)



Prof. Dr. Paulo Roberto Olivato (IQ-USP-SP)



Prof. Dr. Nelson Henrique Morgon (IQ-UNICAMP)



Este exemplar corresponde à redação final da
Dissertação de Mestrado defendida pelo aluno **LUCAS
COLUCCI DUCATI**, aprovada pela Comissão Julgadora
em 25 de agosto de 2006.



Prof. Dr. Rogério Custodio
(Presidente da Banca)

*"A coisa mais bela que o homem pode
experimental é o mistério. É essa emoção
fundamental que está na raiz
de toda ciência e toda arte."*

Albert Einstein

Agradecimentos

*Ao meu Pai, minha Mãe, meu irmão Paulo, Telma
e todos familiares pelo carinho,
compreensão, incentivo e paciência.*

Agradecimentos

*Aos Profs. Rogério Custodio e Roberto Rittner
pela amizade, orientação, confiança,
incentivo e principalmente,
por me ensinar a fazer ciência.*

AGRADECIMENTOS

Novamente à Telma pelo amor, carinho e paciência em agüentar minhas ferrenhas discussões sobre Química, Cálculo Teórico, Computadores, Guitarras, Iron Maiden e Heavy Metal.

Aos amigos: Prof. Dr. Matheus P. Freitas (Fião), Danilo Ortiz (Valeta), Fabiana Yoshinaga (Fafá), Profa. Dr. Adriana K. C. A. Reis (Adrika), Luís F. Cabeça, Carina R. Martins, Fábio Valiante (R), Anderson A. dos Santos (M), Júlio C. Araújo (N), Aline A. Macedo, Lílian Schutz, Paula Gimenes e Leia M. J. da Silva.

Ao amigo Prof. Dr. Paulo R. Oliveira (Paulão), pela ajuda na aquisição dos espectros de RMN durante os cansativos e longos fins de semana.

Ao amigo Maurício Chagas pela grande amizade surgida durante esses período, ajuda nos problemas computacionais e por todas as discussões sobre os mais variados assuntos como, Quântica, FreeBSD, compilações em Fortran 77e C, scripts em Cshell, etc.

À toda galera da antiga república Casa dos Manos, ao Antônio (Xaxim Torradeira) e ao Péricles (Pécão Trincadão), Camila, Priscila, Chiquinho e todos amigos da cidade de Marília e da UNICAMP.

Ao professor Dr. Cláudio Francisco Tormena pela amizade, discussão dos resultados teóricos e experimentais de RMN.

Aos professores: Dr. Nelson Henrique Morgon e Dr. Pedro Antonio Muniz Vazquez pela a ajuda na compilação de programas computacionais.

A CAPES, FAPESP e CNPq pelo auxílio financeiro, fundamental para que este trabalho fosse realizado.

E finalmente agradeço a Deus pela força dada em todos estes anos.

CURRICULUM VITAE

Lucas Colucci Ducati
Rua Jean Nassif Mokarzel, 22 apto 13
Barão Geraldo
13084-070 Campinas, SP
Telefone: (19) 9606-9595
e-mail: lducati@yahoo.com.br

Brasileiro, solteiro, 25 anos.

Formação Acadêmica

Bacharel em Química, Instituto de Química – Unicamp (2000 a 2004).
Mestrado em Química Orgânica, Instituto de Química – Unicamp (2006).

Produção Científica

Iniciação Científica

“*Separação de fases líquido-líquido de sistemas aquosos inorgânicos de tripolifosfato de alumínio*”, sob orientação do Prof.: Dr. Fernando Galembeck, (Julho/2001 a dezembro/2002).

“*Análise conformacional de compostos de enxofre, por RMN e cálculos teóricos*”, sob orientação do Prof. Dr. Roberto Rittner Neto, (Junho/2003 a julho/2004).

Participações em congressos

Participação em duas Reuniões Anuais da SBQ, um Encontro e uma Jornada da AUREMN e um Simpósio de Química Teórica da SBQT.

Publicações

1. Ducati, L. C.; Freitas, M. P., Tormena, C. F.; Rittner, R., *J. Mol Struct.*, (2006) , no prelo.
2. Ducati, L. C.; Rittner, R.; Custodio, R., *J. Mol Struct (Theochem)*., 766, 177-183 (2006).

RESUMO

ESTUDOS DOS EQUILÍBRIOS CONFORMACIONAIS DE COMPOSTOS AMINO-SUBSTITUÍDOS.

Estudou-se do equilíbrio conformacional da aminoacetona, N,N-dimetilaminoacetona, aminocicloexanona e N,N-dimetilaminocicloexanona por cálculos teóricos e RMN. O equilíbrio conformacional das aminas acíclicas apresentou dois confôrmeros mais estáveis em fase vapor: o *sin-periplanar* e *anticlinal* sendo o primeiro mais estável na aminoacetona; ocorrendo a inversão de estabilidade quando troca-se o grupo amino por dimetilamino. A análise populacional de NBO indicou que os confôrmeros são estabilizados por interações de pares de elétrons não-ligantes do oxigênio e/ou nitrogênio com orbitais sigmas antiligantes C-C e C-H, onde sempre as interações se mostraram superiores para o confôrmero com maior grau de simetria. O equilíbrio conformacional das acetonas cíclicas é composto por dois rotâmeros nas orientações *sinclinal-axial* e *sin-periplanar-equatorial*, sendo o confôrmero na orientação equatorial mais estável para aminocicloexanona, não ocorrendo inversão da estabilidade com a troca do grupo amino por dimetilamino, resultado reforçado pelas evidências experimentais. A análise populacional de NBO também indicou que as mesmas interações de orbitais presentes nas acetonas acíclicas estabilizam o sistema, sendo também maiores para o confôrmero com maior grau de simetria. Acoplamentos experimentais spin-spin mostraram boa correlação com os acoplamentos calculados, e análises populacionais de infravermelho obtidas de trabalhos anteriores confirmaram a presença dos confôrmeros em solução.

ABSTRACT

STUDY OF THE CONFORMATIONAL EQUILIBRIA OF AMINO-SUBSTITUTED COMPOUNDS

The conformational equilibrium of aminoacetone, N,N-dimethylaminoacetone, aminocyclohexanone and N,N-dimethylaminohexanone was studied by theoretical calculations and NMR. The conformational equilibrium of acyclic acetones presents two most stable conformers in the vapor phase: *anticlinal* and *synperiplanar*. The second conformer is the most stable for aminoacetone, and the substitution of the amino group by dimethylamino causes the inversion of stability. The NBO populational analysis indicated that the conformers are stabilized by interactions of oxygen and/or nitrogen non-bonding electron pairs with C-C and C-H antibonding sigma orbitals, and these interactions were superior with the conformer of the highest degree of symmetry. The conformational equilibrium of cyclic acetones is made up of two rotamers: *synclinal-axial* and *synperiplanar-equatorial*. The equatorial form is the most stable conformer for aminocyclohexanone, and experimental evidences show no stability inversion when the amino group is exchanged with a dimethylamino group. The NBO populational analysis also indicated that the same orbital interactions observed for the acyclic acetones stabilize the system, and are also greater for the conformer with the highest degree of symmetry. Experimental spin-spin couplings showed good correlation with the calculated couplings, and infrared populational analysis obtained from previous works confirmed the presence of conformers in solution.

ÍNDICE ANALÍTICO

ÍNDICE DE TABELAS	xii
ÍNDICE DE FIGURAS	xiv
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Análise Conformacional	1
1.1.1 Equilíbrio Conformacional de Acetonas α -Substituídas	3
1.1.2 Equilíbrio Conformacional de Cicloexanonas α -Substituídas	6
1.1.3 Equilíbrio Conformacional de α -Amino cetonas	7
1.2 Análise Populacional de Orbitais de Ligação (NBO)	12
2. OBJETIVOS	17
3. PARTE EXPERIMENTAL	18
3.1 Equipamentos	18
3.2 Síntese dos compostos	18
3.2.1 Cloridrato de aminoacetona	18
3.2.2 N,N-dimetilaminoacetona	20
3.2.3 Cloridrato de aminocicloexanona	20
3.2.4 N,N-dimetilaminocicloexanona	22
3.3 Espectros de RMN	24
4. ASPECTOS COMPUTACIONAIS	26
4.1 Equipamentos	26
4.2 Software	26
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	27
5.1 Aminoacetona	27
5.1.1 Conclusão	35
5.2 N,N-dimetilaminoacetona	37
5.2.1 Conclusão	48
5.3 Aminocicloexanona	50
5.3.1 Conclusão	58
5.4 N,N-dimetilaminocicloexanona	59
5.4.1 Conclusão	67
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	69
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	71
8. ANEXO	74

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Energia, termo de correção do ponto zero e momento dipolar calculado para os confôrmeros da aminoacetona utilizando-se o nível MP2/6-31G(d,p).	29
Tabela 2: Energias relativas dos confôrmeros mais estáveis da aminoacetona calculados por diferentes métodos com correlação eletrônica na função de base 6-31G(d,p).	30
Tabela 3: Principais interações entre orbitais ligantes, não-ligantes e antiligantes para os confôrmeros da aminoacetona calculadas por NBO.	31
Tabela 4: Deslocamentos químicos (ppm) para aminoacetona.	32
Tabela 5: Constantes de acoplamento experimentais (Hz) para aminoacetona.	32
Tabela 6: Energias, termo de correção do ponto zero, momento dipolar e ângulos diedros α e ϕ calculados para os confôrmeros da N,N-dimetilaminoacetona calculados por MP2/6-31G(d,p).	41
Tabela 7: Energias relativas dos confôrmeros mais estáveis da N,N-dimetilaminoacetona calculados por diferentes métodos com correlação eletrônica na função de base 6-31G(d,p).	42
Tabela 8: Principais interações entre orbitais, para os confôrmeros da aminoacetona calculadas por NBO.	42
Tabela 9: Energias com e sem estabilização de interações de orbitais para os confôrmeros da N,N-dimetilaminoacetona calculados por MP2/6-31G(d,p).	44
Tabela 10: Deslocamentos químicos (ppm) da N,N-dimetilaminoacetona.	45
Tabela 11: Constantes de acoplamento (Hz) para a N,N-dimetilaminoacetona.	45
Tabela 12: Energia, termo de correção do ponto zero, momento dipolar e ângulo diedro ϕ calculados para os confôrmeros da α -aminocicloexanona.	52
Tabela 13: Energias relativas dos confôrmeros mais estáveis da aminocicloexanona calculados por diferentes métodos com correlação eletrônica na função de base 6-31G(d,p).	54
Tabela 14: Principais interações de orbitais ligantes para os confôrmeros da aminocicloexanona calculadas por NBO.	55
Tabela 15: Energia, termo de correção do ponto zero, momento dipolar e ângulo diedro ϕ calculado para os confôrmeros da N,N-dimetilaminocicloexanona calculados por MP2/6-31G(d,p).	59
Tabela 16: Deslocamentos químicos (ppm) para a N,N-dimetilaminocicloexanona.	60
Tabela 17: Constantes de acoplamento (Hz) para a N,N-	60

Índice de Tabelas

dimetilaminocicloexanona.

Tabela 18: Energia, termo de correção do ponto zero, momento dipolar e ângulo diedro ϕ calculado para os confômeros da N,N-dimetilaminocicloexanona calculados por B3LYP/6-31G(d,p). 62

Tabela 19: Principais interações entre orbitais da N,N-dimetilaminocicloexanona calculadas por NBO. 64

Tabela 20: Energias com e sem estabilização de interações de orbitais para os confômeros da N'N'-dimetilaminocicloexanona. 65

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1:** Definição dos ângulos diedros para rotações internas em compostos carbonilados α -amino substituídos. 8
- Figura 2:** Acetatos de etila α -F, α -OCH₃ e α -OCH₂CH₃ substituídos calculados em nível B3LYP/6-31G(d,p). 10
- Figura 3:** Acetatos de etila α -CH₃, α -CH₂CH₃, α -SCH₃ e α -S CH₂CH₃-substituídos calculados em nível B3LYP/6-31G(d,p). 10
- Figura 4:** Acetatos de etila α -N(CH₃)₂ and α -N(CH₂CH₃)₂-substituídos calculados em nível B3LYP/6-31G(d,p). 10
- Figura 5:** Acetatos de fenila α -N(CH₃)₂ and α -N(CH₂CH₃)₂-substituídos calculados em nível B3LYP/6-31G(d,p). 11
- Figura 6:** Superfície de energia potencial para a aminoacetona variando-se o ângulo diedro N-CH₂-C=O em nível MP2/6-31G(d,p). 26
- Figura 7:** Representação de Newman dos rotâmeros mais estáveis do aminoacetona na fase vapor. 27
- Figura 8:** Formas enólicas mais estáveis da aminoacetona calculada em nível MP2/6-31G(d,p). 28
- Figura 9:** Superfície de energia potencial para a aminoacetona variando-se o ângulo diedro LP-N-CH₂-C(O) em nível MP2/6-31G(d,p). 28
- Figura 10:** Superfície de energia potencial relacionando os ângulos diedros " α " (N-CH₂-CO) e " ϕ " (LP-N-CH₂-C=O) calculado pelo método AM1. 36
- Figura 11:** Contorno da superfície de energia potencial calculados usando o método AM1. 37
- Figura 12:** Esboço da superfície de energia potencial da N,N-dimetilaminoacetona em nível MP2/6-31G(d,p). 38
- Figura 13:** Relação das variações dos ângulos diedros α e ϕ calculados pelo método MP2/6-31G(d,p). 39
- Figura 14:** Projeção de Newman dos confôrmeros mais estáveis da N,N-dimetilaminoacetona (*Sp* = *Sin-periplanar*; *Sc* = *Sinclinal*, *Ap* = *Antiperiplanar*; *Ac* = *Anticlinal*). 39
- Figura 15:** Formas enólicas mais estáveis da N,N-dimetilaminoacetona calculada em nível MP2/6-31G(d,p). 40
- Figura 16:** Representação da orientação axial e equatorial do grupo amino na aminociclohexanona. 49
- Figura 17:** Superfícies de energia potencial da α -aminociclohexanona para o grupo amino na orientação axial calculadas por MP2/6-31G(d,p). 50

Índice de Figuras

- Figura 18:** Superfícies de energia potencial da α -aminocicloexanona para o grupo amino na orientação equatorial calculadas por MP2/6-31G(d,p). 51
- Figura 19:** Representação de Newman para os rotâmeros mais estáveis da aminocicloexanona na fase vapor. 51
- Figura 20:** Formas enólicas mais estáveis da aminocicloexanona calculadas em nível MP2/6-31G(d,p). 53
- Figura 21:** Representação dos arranjos dos hidrogênios presentes nos acoplamentos $^3J_{H_2H_3}$, $^3J_{H_2H_3'}$ e $^1J_{C_2H_2}$ da aminocicloexanona. 56
- Figura 22:** Representação espacial dos possíveis confôrmeros axiais e equatoriais da N,N-dimetilaminocicloexanona. 58
- Figura 23:** Representação dos arranjos dos hidrogênios presentes nos acoplamentos $^3J_{H_2H_3}$, $^3J_{H_2H_3'}$ e $^1J_{C_2H_2}$ da N,N-dimetilaminocicloexanona. 61
- Figura 24:** Representação de Newman para os rotâmeros mais estáveis da N,N-dimetilaminocicloexanona na fase vapor. 62
- Figura 25:** Representação de Newman para os rotâmeros mais estáveis da N,N-dimetilaminocicloexanona na fase vapor. 63

1. INTRODUÇÃO

Esta introdução compreende um breve resumo histórico sobre o isomerismo rotacional em acetonas e cicloexanonas α -substituídas.

1.1 Análise Conformacional

O reconhecimento da existência de duas conformações para o cicloexano, com dois tipos de ligações, axiais (“polar”) e equatoriais (“equatorial”), é de autoria de Sachse [1], considerado o fundador da análise conformacional. Alguns trabalhos se seguiram [2,3] até a publicação do trabalho clássico de Barton [4] sobre as conseqüências físicas e químicas da conformação cadeira nas propriedades de esteróides. Nessa publicação se deu origem ao desenvolvimento de uma área extremamente importante e interessante da Estereoquímica Orgânica – o estudo dos equilíbrios conformacionais de compostos alicíclicos.

Uma propriedade fundamental utilizada para caracterizar os equilíbrios conformacionais, a qual pode ser obtida tanto experimentalmente quanto teoricamente, é a variação de energia para interconversão entre confôrmeros, ΔG .

Conhecendo-se a população de cada confôrmero, a variação de energia livre para o processo de interconversão do confôrmero A no confôrmero B, ΔG° , pode ser obtida através de:

$$K = \frac{n_A}{n_B} = e^{(-\Delta G^\circ / RT)}, \quad (1)$$

Introdução

em que K é a constante de equilíbrio para o processo em questão, n_A e n_B são as frações molares (populações) dos confômeros no equilíbrio, T é a temperatura na escala absoluta e R é a constante universal dos gases. ΔG° pode ser derivada de estimativas experimentais da razão n_A / n_B , medindo-se uma propriedade média do sistema, P , e as correspondentes propriedades dos isômeros isolados A e B , P_A e P_B , segundo

$$P = n_A P_A + n_B P_B, \quad (2)$$

sendo $n_A + n_B = 1$.

É importante ressaltar que para um sistema em que há equilíbrio conformacional, as propriedades observadas correspondem à média ponderada das propriedades dos confômeros individuais, caso a escala de tempo de observação no experimento seja superior à escala de tempo da interconversão dos confômeros [5]. As propriedades mais comumente utilizadas para estimativas de ΔG° são momentos dipolares, intensidades de bandas no espectro de absorção no infravermelho, deslocamentos químicos e constantes de acoplamento internucleares, estes dois últimos em ressonância magnética nuclear (RMN) à temperatura ambiente [5]. As medidas de deslocamentos químicos e constantes de acoplamento internucleares têm a vantagem de serem obtidas com elevada precisão. Entretanto, a principal dificuldade na estimativa experimental de ΔG° é a obtenção de valores confiáveis para as propriedades dos confômeros individuais (P_A e P_B), além da necessidade de haver uma diferença mínima nos valores de P_A e P_B para que se possa estimar o valor de ΔG° com precisão aceitável. Alternativamente, se a barreira de energia para rotação é pequena ($< 1,0$ kcal/mol), pode-se utilizar o espectro de absorção no infravermelho para determinar a população de confômeros no equilíbrio. Nesse caso, o espectro será

Introdução

composto da superposição dos espectros dos confôrmeros individuais e a intensidade das bandas de absorção (intensidade vibracional) para cada confôrmero será proporcional a sua população no equilíbrio. O principal problema com essa técnica está relacionado com a dificuldade em obter a deconvolução das bandas dos confôrmeros individuais [5]. Abraham *et. al.* [6] desenvolveram uma alternativa para o cálculo das proporções relativas de confôrmeros, baseando-se no efeito da polaridade do solvente nos deslocamentos químicos de RMN ^1H e na aplicação de cálculos *ab initio* para estimar a estrutura e energia dos confôrmeros mais estáveis e os efeitos do solvente sobre estas propriedades.

1.1.1 Equilíbrio Conformacional de Acetonas α -Substituídas

Nos últimos anos o estudo do equilíbrio conformacional de acetonas mono substituídas tem sido constantemente investigado, se destacando as haloacetonas. Entretanto, até recentemente pouca atenção tinha sido dada para alguns compostos di-halossustituídos.

Shapiro e colaboradores [7,8] estudaram a dependência da temperatura dos espectros de ^1H e ^{19}F para várias fluoracetonas como a própria fluoracetona e 1,1-difluoracetona.

Para esses compostos os autores chegaram a conclusão que o acoplamento $^4J_{\text{HF}}$ é sensível a conformação, podendo existir dois ou mais confôrmeros se interconvertendo (*sin-periplanar*, *anticlinal* e *antiperiplanar*) sem determinar quais participavam do equilíbrio.

Durig *et al.* [9] efetuaram um estudo sobre o isomerismo rotacional em 1,1-dicloroacetona, através da espectroscopia Raman, infravermelho e momento dipolar, em conjunto com cálculos *ab initio*, mostrando que o equilíbrio conformacional é composto por dois isômeros rotacionais no estado líquido e

Introdução

gasoso e apenas um no estado sólido. No estado gasoso, o rotâmero menos polar, *sin-periplanar* ($\text{H-CCl}_2\text{-C=O}$) é o mais abundante e ausente no estado sólido, enquanto no estado líquido o confômero *anticlinal* ($\text{H-CCl}_2\text{-C=O}$), o mais polar, é o rotâmero mais estável.

A estabilidade relativa dos dois confômeros foi atribuída às interações dipolo-dipolo, uma vez que o confômero *anticlinal* tem um momento de dipolo permanente quase 3 vezes maior que o do confômero *sin-periplanar*.

Os cálculos *ab initio* em nível HF/3-21G* e HF/6-31G* [9] concordaram com os resultados experimentais indicando a presença dos mesmos dois rotâmeros, *sin-periplanar* (H-C-C=O $0,0^\circ$; $\mu=1,30$ D) e *anticlinal* (H-C-C=O $128,4^\circ$; $\mu=3,74$ D), sendo o primeiro mais estável por $0,87$ kcal mol⁻¹.

Em 2002 Hagen e colaboradores [10] reavaliaram o equilíbrio conformacional da 1,1-dicloroacetona por cálculos *ab initio* e dados de difração de elétrons na fase gasosa. Os cálculos MP2 em nível 6-311+G(d) indicaram a presença dos mesmos dois confômeros: *anticlinal* (C-Cl eclipsando C=O; HCCO $146,4^\circ$) e *sin-periplanar* (C-H eclipsando C=O; HCCO $8,4^\circ$), sendo o segundo mais estável por $2,25$ kcal mol⁻¹. Esses resultados teóricos concordaram com os obtidos pelos dados experimentais que indicaram o confômero *sin-periplanar* como o mais estável no estado gasoso.

A população conformacional dos confômeros estimada pela diferença de energia eletrônica, entropia calculada e energia do ponto zero mostraram valores que variaram de 8% *anticlinal* e 92% *sin-periplanar* (MP2/6-311+G(d)), 9% *anticlinal* e 91% *sin-periplanar* (HF/6-31G(d)) a 13% *anticlinal* e 87% *sin-periplanar* (MP2/6-31G(d)).

Para a hidroxiaçetona, havia um único estudo que tratava da conformação da mesma em termos da influência das ligações de hidrogênio na barreira de rotação interna do grupo metila, determinada por microondas [11].

Introdução

A N,N-dimetilaminoacetona e metoxiacetona foram estudadas [12], determinando-se as populações dos confôrmeros em três solventes de diferentes polaridades (*n*-hexano, tetracloreto de carbono e clorofórmio), através da espectroscopia no infravermelho. Os dados obtidos foram analisados em conjunto com dados das espectroscopias no ultravioleta e fotoeletrônica, concluindo-se que, em solução, o confôrmero *sin-periplanar* era desestabilizado pela interação eletrostática repulsiva dos dipolos C-X e C=O (efeito de campo) enquanto o confôrmero *anticlinal* era estabilizado pela interação hiperconjugativa entre os orbitais σ_{C-X} e $\pi_{C=O}^*$.

Com base nas razões conformacionais obtidas e dos momentos de dipolo experimentais, Lumbroso *et al.* [13] determinaram a composição dos sub-confôrmeros *anticlinal* para a N,N-dimetilaminoacetona e metoxiacetona.

Para a N,N-dimetilaminoacetona valores populacionais dos subrotâmeros *anticlinal* concordam com o fato de que no sub-confôrmero que apresenta o par de elétrons do nitrogênio aponta para a carbonila é o menos estável

Para a metoxiacetona a estabilidade dos confôrmeros justificadas pelas geometrias que minimizam as repulsões eletrostáticas dos pares eletrônicos do oxigênio e carbonila; e as repulsões estéricas entre as metilas do grupo metóxi e da acetona.

Em estudos recentes [14,15] por RMN, infravermelho e cálculos teóricos, uma série de acetonas mono e dissubstituídas foram reavaliadas chegando a resultados teóricos e experimentais concordantes para a classe das haloacetonas (F, Cl, Br e I), metóxiacetona e hidróxiacetona. Entretanto, os resultados teóricos N,N-dimetilaminoacetona não são condizentes com os dados experimentais [15].

1.1.2 Equilíbrio Conformacional de Cicloexanonas α -Substituídas

Um dos primeiros estudos sobre equilíbrios conformacionais em halocicloexanonas de autoria de Allinger [16], ressalta a dificuldade na identificação de qual banda correspondia a qual isômero no espectro no infravermelho, resolvida pela introdução do uso dos derivados t-butílicos como referência [17]. Inúmeros outros trabalhos surgiram na década de 1960 [16-19], na tentativa de racionalizar as preferências conformacionais em halocicloexanonas, sugerindo-se que a maior estabilidade do confôrmero axial dependeria da polarizabilidade do substituinte (hiperconjugação), sendo deste período o trabalho clássico de Garbisch utilizando pela primeira vez a espectroscopia de RMN no estudo desses equilíbrios [20].

Na década de 1970 e em 1980 surgiram trabalhos mais elaborados, tanto em termos de metodologia como na inclusão de explicações dos resultados através da análise das interações de orbitais [21-23].

Entretanto, a metodologia até então estabelecida, principalmente baseada no estudo da banda da carbonila ou nas constantes de acoplamentos ou ainda nos deslocamentos químicos do hidrogênio em posição α , fornecia bons resultados apenas para os halo-derivados, ou seja, substituintes que não possuíam hidrogênios. No caso do infravermelho, a principal fonte de erro do método é a consideração de que a banda de carbonila apresenta o mesmo valor de absorptividade molar para os dois confôrmeros, além da usual forte superposição das bandas e da necessidade de se atribuir quase intuitivamente qual banda corresponde a qual confôrmero. Por outro lado o método de RMN usa geralmente os derivados t-butílicos, modelos ancoméricos (do grego $\alpha\nu\alpha\gamma\kappa\epsilon\iota\nu$ = fixado por lei ou destino) [24], para a determinação dos deslocamentos químicos ou das constantes de acoplamento dos confôrmeros individuais, foi criticado

Introdução

devido à presença de distorções na geometria do anel devido à presença do grupo t-butila extremamente volumoso [25,26], bem como a dificuldade de se manter esses diastereoisômeros no estado puro devido à sua interconversão através da enolização do grupo carbonila [27].

Outros problemas adicionais, como por exemplo, no caso da α -metóxi-cicloexanona, em que foi necessária a síntese da α -trideuterometoxi-cicloexanona para eliminar o sinal do grupo metoxila [28], que se sobrepunha ao multiplete do hidrogênio α , utilizado no estudo do equilíbrio conformacional dessa cicloexanona. Essa mesma dificuldade se apresentou no caso dos substituintes SCH₃, SeCH₃, N(CH₃)₂, etc [29].

Um último problema a ser considerado é a grande divergência dos resultados existentes na literatura. Para α -fluorcicloexanona o valor encontrado por Pan e Stothers [19], através da RMN de ¹H era de 24% do conformero axial a partir dos deslocamentos químicos e 13% a partir das constantes de acoplamento, enquanto estudos recentes [30] forneceram o valor de 11%, mas a partir dos dados de deslocamentos químicos de Carbono-13 em CDCl₃, os valores de 20, 60 e 18% de valores de C-1, C-3 e C-4, respectivamente. Esta mesma inconstância foi encontrada para diversas outras cicloexanonas contendo os substituintes: Cl, Br, I, OCH₃, OCH₂CH₃, SCH₃, SCH₂CH₃, N(CH₃)₂, N(CH₂CH₃)₂, CH₃ e CH₂CH₃ [27].

1.1.3 Equilíbrio Conformacional de α -Amino cetonas

O equilíbrio conformacional em compostos carbonilados α -amino substituídos é geralmente mais complexo do que o equilíbrio conformacional presente em outros compostos carbonilados como os halo-carbonilados. Isso se deve ao fato da existência de um maior número de possíveis conformeros em tais

Introdução

sistemas, devido à existência de dois eixos de rotação internos. Tais eixos são caracterizados pelos ângulos diedros α e ϕ , segundo a figura abaixo, os quais correspondem, respectivamente, aos ângulos diedros O=C(1)-C(2)-N e C(1)-C(2)-N-LP (em que LP=Lone Pair, representa o par isolado no átomo de nitrogênio).

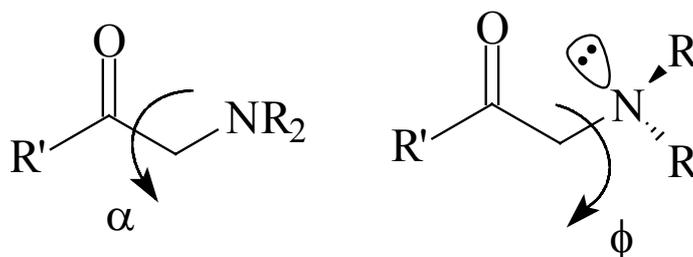


Figura 1: Definição dos ângulos diedros para rotações internas em compostos carbonilados α -amino substituídos.

Em geral, as análises conformacionais em sistemas que possuem dois eixos de rotação interna são efetuadas fixando-se um dos ângulos e variando-se o outro, de modo a se obter dois perfis de energia que podem ser representados separadamente.

O perfil de energia potencial para rotação interna em uma molécula é dependente da natureza e magnitude das interações intramoleculares que ocorrem durante a rotação. Quando as distâncias de separação entre os átomos não ligados são menores do que a soma dos raios de Van der Waals dos mesmos, as interações intramoleculares são repulsivas devido ao aumento da repulsão elétron-elétron (efeito estereoespacial). Os efeitos denominados estereoeletrônicos podem implicar em interações repulsivas ou atrativas e ocorrem devido a interações entre orbitais moleculares. A superfície de energia potencial obtida em relação à rotação interna dependerá de um balanço de interações estereoeletrônicas e estereoespaciais [31].

Uma característica que torna a análise conformacional dos compostos carbonilados α -amino-substituídos interessante, resultando em perfis de energia potencial complexos para rotações em relação aos ângulos α e ϕ , é a

Introdução

possibilidade de interações estereoeletrônicas entre o par isolado do oxigênio da carbonila e o par isolado do nitrogênio do grupo amino, bem como entre o sistema π da carbonila e o par isolado do nitrogênio do grupo amino. Nesses compostos, um efeito estereoeletrônico, que pode ser identificado corresponde à interação atrativa entre o sistema π da carbonila e o par de elétrons não ligante do nitrogênio do grupo amino [32].

Em seus estudos sobre o equilíbrio conformacional da α -aminoacetona, Levin *et. al.* [32] efetuaram cálculos semi-empíricos com o método de Hückel estendido e *ab initio* HF/STO-3G, estimando que o confômero mais estável corresponde àquele com $\alpha = 0^\circ$ (ligação C(1)=O eclipsada com a ligação C(2)-N) e $\phi = 180^\circ$ (par isolado do nitrogênio *antiperiplanar* em relação à ligação C(1)-C(2)). Entretanto, o nível de aproximação utilizado por tais autores é entendido como sendo adequado somente para fazer previsões qualitativas a respeito do confômero mais estável, uma vez que os erros numéricos associados a tais cálculos são elevados. Lumbroso *et. al.* [13] efetuaram um estudo experimental utilizando medidas de momentos dipolares, determinando a razão dos confômeros *sin-periplanar* / *antinclinal* no equilíbrio conformacional da molécula de N,N-dimetilaminoacetona.

Estudos anteriores demonstraram [33] que as Superfícies de Energia Potencial (“Potential Energy Surface” – PES) dos amino-derivados calculadas no programa Gaussian 98 [34] não devem representar de maneira adequada os equilíbrios conformacionais desses compostos, quando comparadas com compostos semelhantes contendo outros substituintes. As Figuras de 2 a 5 exemplificam esse problema, podendo-se observar claramente que as PES dos amino-derivados não devem corresponder à realidade física desses equilíbrios. Nota-se que mesmo os compostos com grupos volumosos, com mais de uma

Introdução

barreira rotacional, como OCH_2CH_3 e SCH_2CH_3 não apresentam problemas para a determinação dos confôrmeros mais estáveis, com mínimos bem definidos.

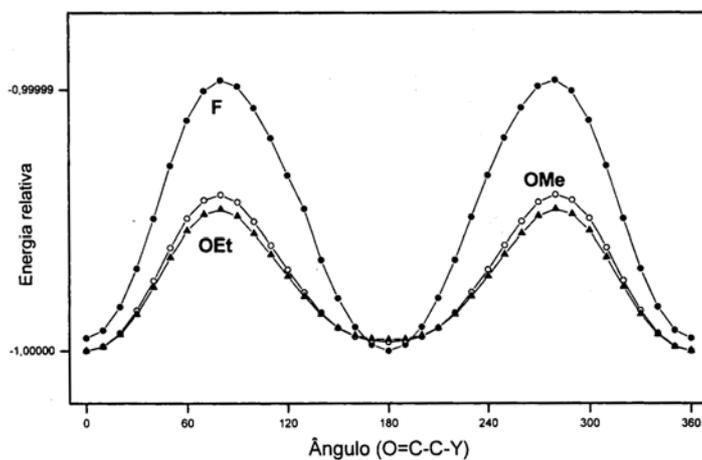


Figura 2: Acetatos de etila α -F, α -OCH₃ e α -OCH₂CH₃ substituídos calculados em nível B3LYP/6-31G(d,p).

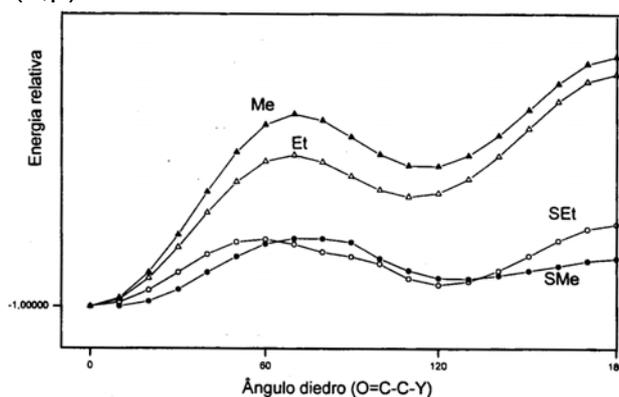


Figura 3: Acetatos de fenila α -CH₃, α -CH₂CH₃, α -SCH₃ e α -S CH₂CH₃-substituídos calculados em nível B3LYP/6-31G(d,p).

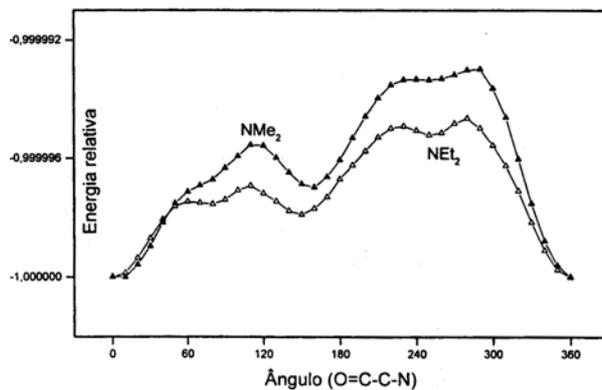


Figura 4: Acetatos de etila α -N(CH₃)₂ and α -N(CH₂CH₃)₂-substituídos calculados em nível B3LYP/6-31G(d,p).

Introdução

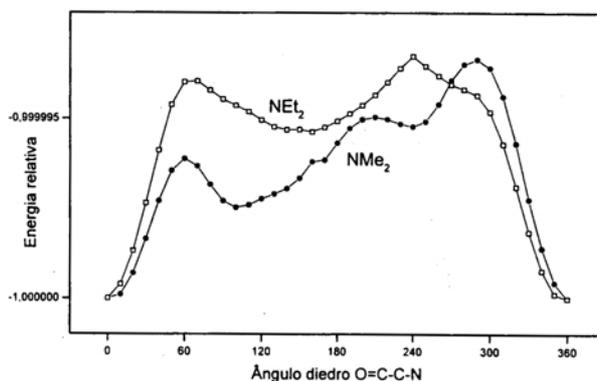


Figura 5: Acetatos de fenila α -N(CH₃)₂ and α -N(CH₂CH₃)₂-substituídos calculados em nível B3LYP/6-31G(d,p).

É importante notar que a maioria dos equilíbrios conformacionais de compostos carbonílicos α -heterosubstituídos são regidos por interações hiperconjugativas ou efeitos estéricos. Interações hiperconjugativas são importantes para o esclarecimento de propriedades moleculares e reatividade.

A interação de delocalização reflete a diferença entre a estrutura de Lewis ideal e a real mostrando diferenças na geometria [35], distribuição de densidade eletrônica, energia dos orbitais moleculares, e propriedades de infravermelho e RMN [36,37]. Essas interações podem influenciar o equilíbrio conformacional (efeito anomérico [38,39] barreira torsional do etano [40-42]), modificar reatividade [43], e determinar seletividade [44]. Efeitos hiperconjugativos também são importantes componentes em interações intermoleculares em estado fundamental e de transição [44,45].

1.2 Análise Populacional de Orbitais de Ligação (NBO)

O método NBO [46] analisa a função de onda molecular multieletrônica em termos de pares de elétrons ligantes localizados.

Esta análise se originou tendo como finalidade estudo de hibridização e efeitos de covalência em funções de onda poliatômicas baseando-se em autovetores bloqueados (*ocupância*) da matriz de densidade eletrônica de primeira ordem.

Os orbitais naturais de ligação estão relacionados aproximadamente à noção de ligações químicas localizadas e pares isolados de elétrons como unidades básicas da estrutura molecular.

A densidade eletrônica é calculada a partir de uma dada função de onda pelo seu quadrado $|\Psi|^2$. A matriz reduzida de ordem k , γ_k é definida como

$$\gamma_k(r'_1, r'_2, \dots, r'_k | r_1, r_2, r_3, \dots, r_k) = \binom{N}{K} \int \Psi^*(r'_1, r'_2, \dots, r'_k, r_{k+1}, \dots, r_n) \Psi(r_1, r_2, r_3, \dots, r_n) dr_{k+1} \dots dr_n \quad (3)$$

sendo, r corresponde às coordenadas dos elétrons k .

As matrizes de densidade de ordem 1 e 2 têm importância na teoria de estrutura eletrônica pois o operador hamiltoniano possui apenas operadores de um e dois elétrons. Integrando-se a matriz de densidade de primeira ordem sobre a coordenada "1" se obtém o número de elétrons N , enquanto que a integral da matriz de densidade de segunda ordem sobre as coordenadas "1" e "2" fornece o número de pares de elétrons $(N(N-1)/2)$.

A matriz densidade de um elétron é usada para se definir a forma dos orbitais atômicos naturais (NAO) dentro de uma molécula e derivar as ligações químicas a partir da densidade eletrônica entre os átomos.

Introdução

A análise dos orbitais naturais de ligação compreende uma seqüência de transformações do conjunto orbitais moleculares canônicos $\{\chi_j\}$ para vários conjuntos de orbitais localizados como orbitais naturais atômicos (NAOs), orbitais híbridos (NHOs), orbitais de ligação (NBOs), e orbitais localizados moleculares (NLMOs):

$$\text{Orbitais canônicos} \rightarrow \text{NAOs} \rightarrow \text{NHOs} \rightarrow \text{NBOs} \rightarrow \text{NLMOs}.$$

Os conjuntos localizados podem ser subseqüentemente transformados para orbitais naturais delocalizados (NOs) ou retomando para orbitais moleculares canônicos (MOs). Cada etapa da seqüência envolve um conjunto ortonormal que expande o espaço completo do conjunto de orbitais canônicos e pode ser usado para gerar uma representação exata da função de onda e operadores (propriedades) calculados do sistema. Então, o NBO para uma ligação σ localizada entre os átomos A e B (σ_{AB}) é formado diretamente dos orbitais híbridos ortonormais h_A e h_B (orbitais naturais híbridos (NHOs)),

$$\sigma_{AB} = c_A h_A + c_B h_B \quad (4)$$

os quais são compostos de um conjunto de orbitais atômicos de valência efetivos (orbitais naturais atômicos (NAOs), otimizados por uma função de onda escolhida.

A principal vantagem deste tipo de localização de orbitais é que ele requer simultaneamente que os orbitais gerados sejam ortonormais e que possuam máxima ocupação, levando as expressões compactas das propriedades atômicas e de ligação química. Funções de onda *ab initio* transformadas em orbitais naturais localizados se mostram em boa concordância com conceitos de estrutura química de Lewis e também com a idealização básica de Pauling-Slater-Coulson

Introdução

de hibridização e polarização. O conjunto completo de orbitais naturais de ligação σ_{AB} a "estrutura natural de Lewis" são, portanto, adaptados para descrever efeitos de covalência em moléculas. Por outro lado, a transformação geral para orbitais naturais de ligação também conduz a orbitais desocupados na estrutura formal de Lewis que podem ser utilizados na descrição de efeitos de não-covalência. Os mais importantes destes são os antiligantes σ_{AB}^* ,

$$\sigma_{AB}^* = c_A h_A - c_B h_B \quad (5)$$

que se originam do mesmo conjunto de orbitais atômicos híbridos de valência descritos para as funções ligadas (σ_{AB}). Os orbitais antiligantes representam a capacidade não usada da camada de valência, expandindo porções de espaço atômico de valência que são formalmente insaturados pela formação de ligações covalentes.

Os orbitais naturais antiligantes não devem ser confundidos com os orbitais moleculares virtuais da teoria do campo autoconsistente e orbitais moleculares. Os orbitais moleculares virtuais são estritamente desocupados e não são considerados na função de onda e nem nas propriedades observáveis, enquanto que os orbitais naturais antiligantes geralmente exibem ocupações diferentes de zero e suas contribuições levam a minimização de energia e mudanças na forma da função de onda.

O conceito de orbitais naturais é, então, usado para distribuir elétrons e orbitais atômicos e moleculares e daí derivar cargas atômicas e ligações moleculares. Os orbitais atômicos naturais irão normalmente se assemelhar a orbitais atômicos puros e podem ser divididos em uma base mínima natural (correspondente aos orbitais pertencentes às camadas preenchidas ou semipreenchidas de um átomo isolado) e um conjunto remanescente de orbitais

Introdução

naturais de *Rydberg*, baseados nas ocupações dos orbitais. O conjunto de orbitais da base mínima irá ter alta ocupação, enquanto que os orbitais de *Rydberg* irão ter ocupações muito baixas. A quantidade de orbitais atômicos naturais depende do tamanho da função de base e o número de orbitais de *Rydberg* aumentará com o aumento da base atômica.

As decomposições dos orbitais naturais de ligação podem ser obtidas para um grande número de espécies moleculares de camada aberta ou fechada e dão origem aos orbitais do cerne (c), de pares isolados (n), σ ou π ligantes, σ^* ou π^* antiligantes, orbitais de *Rydberg* de valência extra (r), de acordo com o caso específico.

As interações entre orbitais ocupados "i" com orbitais antiligantes desocupados "j" não degenerados são mensuráveis através da determinação da energia de perturbação de segunda ordem, $\Delta E^{(2)}$ em métodos SCF, conforme a equação:

$$\Delta E_{i,j}^{(2)} = q_i \frac{\langle i | \hat{F} | j \rangle^2}{\varepsilon_i - \varepsilon_j} \quad (6)$$

sendo \hat{F} o operador de Fock efetivo, q_i é a ocupância do orbital, ε_i e ε_j são as energias dos orbitais (i) e (j) respectivamente. Na linguagem do método de orbitais naturais, a interação entre um orbital ligante e um antiligante representa a estabilização do sistema por conjugação ou ligação de hidrogênio, por exemplo. Com isso, através da análise de orbitais naturais localizados é possível se enfatizar a importância de interações orbitais mecânico-quânticas e efeitos de troca, separando-os de efeitos eletrostáticos clássicos.

A energia associada entre os NBO ligantes e antiligantes pode ser numericamente acessível removendo-se estes orbitais do conjunto de bases e

Introdução

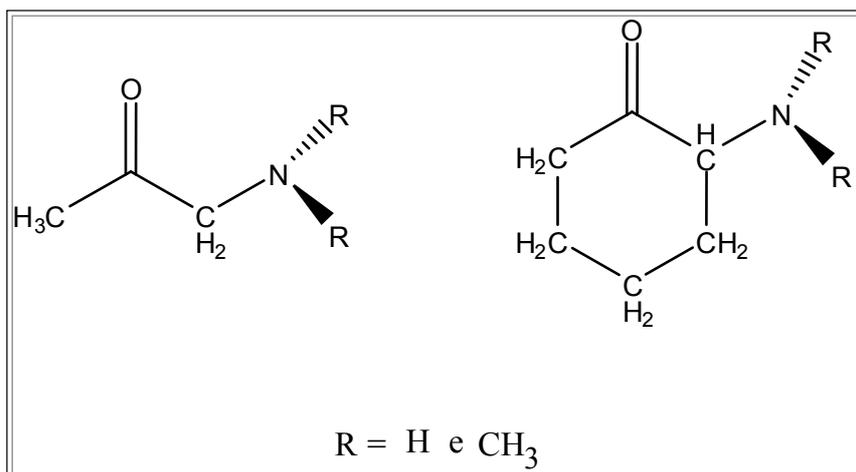
recalculando a energia total para determinar a perda da energia variacional associada. Dessa forma, a energia é decomposta em termos associados com as contribuições referentes às estruturas de Lewis ($E_{\sigma\sigma} = E_{Lewis}$) e não Lewis ($E_{\sigma\sigma^*} = E_{n\grave{a}o-Lewis}$):

$$E = E_{Lewis} + E_{n\grave{a}o-Lewis} \quad (7)$$

Na decomposição dos orbitais naturais de ligação, as contribuições do tipo não-Lewis ($E_{\sigma\sigma^*}$) são tipicamente inferiores a 1% da contribuição covalente ($E_{\sigma\sigma}$), refletindo a predominância das estruturas de Lewis na ligação química, ou seja, a contribuição na estabilização pelas energias das interações de orbitais, ou delocalização de orbitais são inferiores a 1% da energia molecular referente à contribuição covalente ou de orbitais localizados característico do modelo clássico da estrutura de Lewis.

2. OBJETIVOS

Estudo do equilíbrio conformacional de acetonas e cicloexanonas α -amino substituídas apresentadas no Esquema 1, utilizando como ferramenta para elucidação cálculos *ab initio* para otimização de geometrias moleculares em fase vapor, cálculos de frequências harmônicas e interações de orbitais; e medida de constantes de acoplamento spin-spin experimentais por espectrometria de ressonância magnética nuclear (RMN) para elucidação estrutural do equilíbrio em fase líquida.



ESQUEMA 1

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1 Equipamentos

Para obtenção dos espectros de RMN utilizou-se o espectrômetro Varian Gemini 300 e Varian INOVA 500.

A pureza dos reagentes e compostos sintetizados foi caracterizada com o espectrômetro GC/MS Shimadzu QP5000.

3.2 Síntese dos compostos

3.2.1 Cloridrato de aminoacetona.

A aminoacetona foi obtida na forma de cloridrato por meio de duas etapas sintéticas: síntese da acetamidoacetona e do cloridrato de aminoacetona [47].

Em um balão de 250 mL de três vias misturou-se 11,25 g (0,15 mol) de glicina (Aldrich), 71,25 g (0,9 mol) de piridina (Synth) e 178,50 g (1,75 mol) de anidrido acético (Synth). O meio reacional foi mantido sob refluxo e agitação durante 6 horas. Posteriormente, evaporou-se o excesso de piridina a baixa pressão em um rotaevaporador. Finalmente o resíduo foi destilado a 1 mmHg/120° C produzindo a acetamidaacetona, um óleo levemente amarelado. O rendimento reacional foi de aproximadamente 75%.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) (anexo 1): δ 4,52 (2H,s); 2,36 (3H,s); 2,24 (3H,s).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) (anexo 2) δ 201,61 (C=O), 172,42 (C=O); 53,78 (CH_2 , $^1\text{J}_{\text{CH}} = 137,8$ Hz); 26,96 (CH_3 , $^1\text{J}_{\text{CH}} = 127,8$ Hz); 25,84 (CH_3 , $^1\text{J}_{\text{CH}} = 130,1$ Hz).

Parte Experimental

Uma mistura de 17,5 mL de ácido clorídrico concentrado (Synth), 17,5 mL de água destilada e 5,20 g (0,045 mol) da acetamidoacetona obtida na etapa anterior foi mantida sob agitação, refluxo e atmosfera de argônio por 6 horas. Após refluxo o meio reacional foi evaporado em rota evaporador a baixa pressão e a temperatura inferior a 60°. A solução resultante, um óleo vermelho escuro (cloridrato de aminoacetona) foi purificado dissolvendo-se etanol absoluto a quente. A solução foi resfriada em banho de gelo e o composto recristalizando pela adição de éter seco.

O cloridrato de aminoacetona, um sólido de cor alaranjada, altamente higroscópica, foi armazenado em um dessecador contendo pentóxido de fósforo como secante que foi submetido a vácuo.

RMN de ^1H (D_2O , 300 MHz) (anexo 3): δ 4,15 (2H,s); 2,36 (3H,s).

RMN de ^{13}C (D_2O , 75 MHz) (anexo 4) δ 209,24 (C=O), 53,32 (CH_2); 32,31 (CH_3).

Com a finalidade de transformar o cloridrato de aminoacetona na forma molecular (aminoacetona) [48], pesou-se rapidamente uma quantidade de 0,5 g do cloridrato em um balão de 100 mL de 2 vias e adicionou 40 mL de éter seco. O meio reacional heterogêneo (cloridrato de aminoacetona + éter) foi agitado sob um banho de gelo seco e etanol. Após a estabilização da temperatura, borbulhou-se amônia gasosa até que todo o sólido alaranjado do cloridrato dissolvesse durante a desprotonação formando um sólido branco finamente dividido de cloreto de amônio. O cloreto de amônio foi separado da solução etérea de aminoacetona por filtração e posteriormente o solvente éter foi evaporado no rotaevaporador com o banho a temperatura ambiente.

Devido a fácil decomposição da aminoacetona a temperatura ambiente, logo após sua obtenção preparou-se as amostras para serem analisadas na seqüência no espectrômetro de RMN. Confirmava-se a presença do composto em

Parte Experimental

solução pelo espectro de ^1H e rapidamente acumulavam-se pulsos do espectro de ^{13}C desacoplado para rápida atribuição dos deslocamentos químicos e posteriormente centralizava e reduzia-se a janela espectral somente nos sinais dos carbono metilênico e metílico para obtenção mais rápida das constantes de acoplamento do espectro de ^{13}C acoplado.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) (anexo 5): δ 4,00 (2H,s); 2,00 (3H,s).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) (anexo 6) δ 167,80 (C=O); 51,85 (CH_2 , $^1\text{J}_{\text{CH}} = 138,7$ Hz); 24,30 (CH_3 , $^1\text{J}_{\text{CH}} = 127,3$ Hz).

3.2.2 N,N-dimetilaminoacetona

O composto em questão é de origem comercial (Aldrich) e foi usado sem nenhum tratamento prévio de purificação.

RMN de ^1H (CD_2Cl_2 , 300 MHz) (anexo 7): δ 4,00 (2H,s); 2,00 (3H,s).

RMN de ^{13}C (CD_2Cl_2 , 75 MHz) (anexo 8) δ 206,60 (C=O); 69,70 (CH_2 , $^1\text{J}_{\text{CH}} = 130,7$ Hz, $^3\text{J}_{\text{CH}} = 1,6$ Hz); 45,73 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $^1\text{J}_{\text{CH}} = 133,2$ Hz, $^3\text{J}_{\text{CH}} = 5,1$); 27,60 (CH_3 , $^1\text{J}_{\text{CH}} = 127,3$ Hz).

3.2.3 Cloridrato de aminocicloexanona

A aminocicloexanona foi obtida na forma de cloridrato por meio de duas etapas sintéticas: síntese da N,N-diclorocicloexilamina e do cloridrato aminocicloexanona [49].

Parte Experimental

Em um béquer de 100 mL, uma solução de hipoclorito de potássio foi preparada pela reação de dupla troca entre 40 mL de uma solução aquosa de hipoclorito de cálcio (1,20 M) e 20 mL de uma solução aquosa de carbonato de potássio (2,70 M). A mistura reacional foi resfriada a 5° C ficando sob rigorosa agitação até total precipitação de carbonato de cálcio que foi separado da solução hipoclorito de potássio resultante por filtração simples.

Em um balão de três vias de 125 mL acoplado a um condensador, a solução de $\text{KH}(\text{ClO}_3)_2$ foi mantida a temperatura de 10° C e sob forte agitação adicionando-se 1,98 g (0,02 mol) de cicloexilamina e 6,00 g (0,1 mol) de ácido acético glacial com auxílio de um funil de adição.

Após 2 horas de reação separou-se a fase orgânica (N,N-diclorocicloexilamina) da fase aquosa com um funil de separação.

A N,N-diclorocicloexilamina foi lavada a frio com 30 mL de uma solução aquosa de H_2SO_4 50% e posteriormente duas alíquotas de 30 mL de água destilada, sendo secada rapidamente com MgSO_4 anidro para ser usada na próxima reação devido sua rápida decomposição.

Em um balão de três vias de 100 mL contendo um condensador acoplado e uma solução de metóxido de sódio (9 g de sódio metálico em 20 mL de metanol seco), adicionou-se 6,25 g de N,N-diclorocicloexilamina gota a gota sob forte agitação. Após a total adição o meio reacional foi refluxado durante 20 minutos para posteriormente ser resfriado em banho de gelo para precipitação de NaCl.

Adicionou-se ao meio reacional 70 mL etílico seco e separou-se por filtração simples o NaCl precipitado, que foi lavado com 25 mL de éter etílico.

As fases etéreas resfriadas a 0° C foram lavadas com duas alíquotas de 100 mL de uma solução de ácido clorídrico 2M. Esta nova fase aquosa ácida foi lavada com uma alíquota de 50 mL de éter etílico, e evaporada sob baixa pressão em um rotaevaporador a 35° C, obtendo-se o 3,50 g de cloridrato de aminocicloexanona.

Parte Experimental

O cloridrato de aminocicloexanona foi purificado dissolvendo o composto em etanol absoluto a quente. A solução etanólica foi resfriada com banho de gelo e o composto foi recristalizado pela adição de éter seco a frio.

A atribuição dos sinais foi feita com base em informações da literatura [48].

RMN de ^1H (D_2O , 300 MHz) (anexo 9): δ 1,4-1,9 (4H, m); 2,00-2,70 (4H, m); 4,00-4,30 (1H, dd).

RMN de ^{13}C (D_2O , 75 MHz) (anexo 10) δ 208,48 (C=O); 57,79 (CH_2); 40,40 (CH_2); 32,48 (CH_2); 27,15 (CH_2); 23,38 (CH_2).

Usando o mesmo procedimento descrito para o cloridrato de aminoacetona, tentou-se transformar o cloridrato de aminocicloexanona na forma molecular sem obter êxito algum. Durante a desprotonação a molécula se decompunha onde nitidamente obtinha-se um espectro de RMN de ^1H e ^{13}C totalmente diferente da molécula na forma de cloridrato, onde sinais característicos como o hidrogênio do carbono substituído desaparecia, além do surgimento de novos sinais no espectro de ^{13}C desacoplado.

Tentou-se algumas adaptações do método de desprotonação também sem nenhum êxito, utilizando solventes como THF e algumas bases fortes impedidas estericamente como terc-butóxido de sódio.

3.2.4 N,N-dimetilaminocicloexanona

A síntese da N,N-dimetilaminocicloexanona se deu em duas etapas: síntese da bromocicloexanona que foi usada para preparação do composto de interesse [16,50]..

Parte Experimental

Em um balão de 3 vias de 125 mL com um condensador e funil de adição acoplado, adicionou-se 20,0 mL (0,2 mol) de cicloexanona (Aldrich). O balão contendo a cicloexanona foi resfriado a 5° C em banho de gelo e adicionou-se 10,0 mL (0,2 mol) de bromo muito lentamente sob forte agitação do meio reacional. Com o término da adição o banho de gelo foi retirado mantendo-se a agitação até a mistura descorar (evolução de HBr durante 30-40 minutos). O produto foi extraído com éter etílico seco (5 x 20 mL) e a solução etérea lavada com (2 x 10mL) água destilada gelada e solução aquosa de bicarbonato de sódio 3% (2 x 10 mL). Secou-se a solução etérea com sulfato de magnésio anidro e após filtragem removeu-se o solvente no rotaevaporador. O produto foi destilado a baixa pressão obtendo-se 19,00 g de um líquido incolor de ponto de ebulição de 54° C/1 mmHg que foi logo utilizado devido a rápida decomposição à luz e temperatura.

Em um reator de aço inoxidável equipado com agitador magnético colocou-se 19,00 g (0,108 mol) de bromocicloexanona e 61 mL de uma solução aquosa de dimetilamina 40% (0,54 mol). O sistema foi aquecido à 140° C sob agitação e mantido nessas condições por 7 horas.

Após este período o sistema foi resfriado a temperatura ambiente e em seguida, transferiu-se o meio reacional em um erlemmeyer acidulando a solução com HCl ao pH entre 2 e 3.

O composto em questão foi extraído com éter etílico (3 x 30 mL) desprezando-se a solução etérea que continha traços de bromocicloexanona que não reagiu. A solução aquosa ácida foi alcalinizada ao pH 10 para depois transferi-la para um funil de separação. Extraiu-se o produto desejado com éter etílico (3 x 20 mL) secando-se a solução etérea com sulfato de magnésio anidro.

Depois separação do secante por filtração simples, o produto foi destilado a 54° C/1,2 mmHg obtendo-se 8,00 g de um líquido incolor.

A atribuição dos sinais foi feita com base em informações da literatura [51]

Parte Experimental

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) (anexo 11): δ 2,90 (H, d d); 2,45-2,60 (2H, m); 2,30 (6H, s); 2,10-2,30 (2H, m); 1,60-2,10 (4H, m).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) (anexo 12) δ 212,20 (C=O); 73,10 (CH_2); 30,4 (CH_2); 23,10 (CH_2); 28,10 (CH_2); 41,10 (CH_2); 42,20 ($(\text{CH}_3)_2$).

3.3 Espectros de RMN

Os espectros de RMN foram obtidos em solventes de diferentes polaridades, sendo eles $\text{CCl}_4/\text{C}_6\text{D}_6$, CDCl_3 , CD_2Cl_2 , CD_3CN , DMSO e D_2O . Em todos os casos, utilizou-se TMS como referência e o sinal do deutério do solvente como trava. Os espectros foram obtidos nas seguintes condições:

- Espectros de RMN de ^1H a 300,067 MHz
sw = 2500 Hz
lb = 0 Hz
fn = 128k
resolução = 0,04 Hz/ponto
- Espectros de RMN de ^{13}C acoplados a 75,452 MHz
sw = -10 a 220 ppm
lb = 0,1 Hz
fn = 256k
resolução = 0,1 Hz/ponto

As amostras para os espectros de ^1H e ^{13}C foram preparadas pesando-se cerca de 50 mg do composto, que foi então dissolvido em 0,7 mL de solvente.

Parte Experimental

Todas as amostras foram filtradas antes da aquisição dos espectros, a fim de se retirar partículas sólidas para obter uma melhor homogeneidade.

4. ASPECTOS COMPUTACIONAIS

4.1 Equipamentos

Para os cálculos teóricos utilizaram-se computadores comuns do tipo PC com configuração de *hardware* contendo processador *Pentium 4-HT* 3,6 GHz de 32 bits e memória RAM: 2,0 GB.

4.2 Software

Os cálculos *ab initio* foram feitos com o pacote Gaussian 98 revisão A7 [34], em sistema operacional *FreeBSD* e com o pacote Gaussian 03W [52], em sistema operacional Windows XP Professional.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A rigor uma curva de energia potencial em função de uma única só variável não pode ser denominada como uma superfície de energia potencial (*PES*), entretanto, por convenção, chama-se este tipo de função como tal.

Algumas simplificações podem ser feitas, assumido que ΔS e $P\Delta V$ entre os rotâmeros não será afetada pelo meio sendo igual a zero permitindo o uso de ΔE à ΔG .

5.1 Aminoacetona

Na determinação da superfície de energia potencial variou-se o ângulo diedro α de 0° a 360° , otimizando a geometria da molécula a cada 10° utilizando-se o nível teórico MP2/6-31G(d,p). Obteve-se assim um gráfico de energia em função do ângulo diedro N-CH₂-C=O, como mostra a Figura 6.

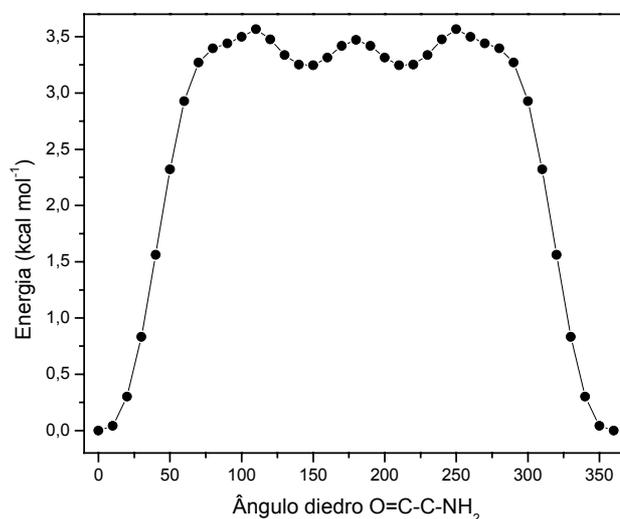


Figura 6: Superfície de energia potencial para a aminoacetona variando-se o ângulo diedro N-CH₂-C=O em nível MP2/6-31G(d,p).

A superfície de energia potencial (Figura 6) se mostra simétrica e apresenta dois confôrmeros de menor energia com a rotação do ângulo diedro em estudo (N-

C-C=O): o confômero *sin-periplanar* com ângulo diedro $0,0^\circ$ e o confômero *anticlinal* com ângulo diedro $150,0^\circ$, sendo o *sin-periplanar* $3,25 \text{ kcal mol}^{-1}$ mais estável.

A representação de Newman dos confôrmeros em relação ao ângulo diedro (N-CH₂-C=O) para é apresentada na Figura 7.

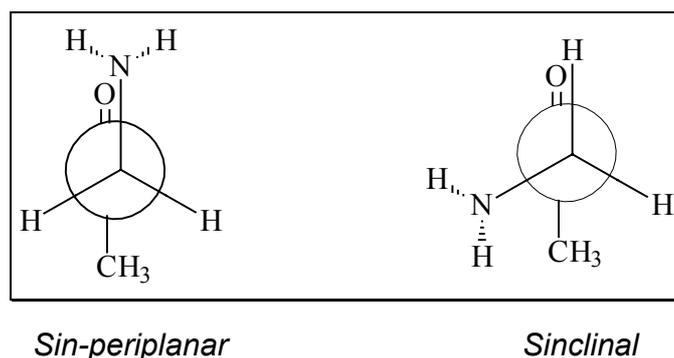


Figura 7: Representação de Newman dos rotâmeros mais estáveis do aminoacetona na fase vapor.

As geometrias mostram uma peculiaridade no arranjo dos hidrogênios amínicos. Em ambos confôrmeros esses hidrogênios se dispõem geometricamente iguais em relação ao carbono da carbonila, ou seja, o par de elétrons não ligante do nitrogênio se encontra em uma posição *antiperiplanar* ao carbono sp^2 (LP-N-CH₂-C(O) = $180,0^\circ$) ou (H-N-CH₂-C(O) = $\pm 56,0^\circ$). Para o confômero mais estável, isto indica que há uma atração eletrostática entre os hidrogênios amínicos, e o par de elétrons não ligantes do oxigênio. Pode-se dizer ainda que este arranjo se deva principalmente entre a repulsão eletrostática do par de elétrons não ligante do nitrogênio e o par de elétrons não ligante do oxigênio, visto que, distância entre esses dois átomos ($d_{O-N} = 3,07 \text{ \AA}$) é próxima a somatória de seus raios de Van der Waals ($r_{soma} = 2,80 \text{ \AA}$).

As duas geometrias mais estáveis da aminoacetona na forma enólica (relação *sin-periplanar* entre OH e NH₂; e N-LP e H-O) calculadas em nível MP2/6-

31G(d,p) também comprovam a atração eletrostática entre o hidrogênio do grupo amino e o par de elétrons do oxigênio e par de elétron do nitrogênio e hidrogênio da hidroxila, pois estes grupos se encontram alinhados afim de minimizar a distância que os separam (Figura 8).

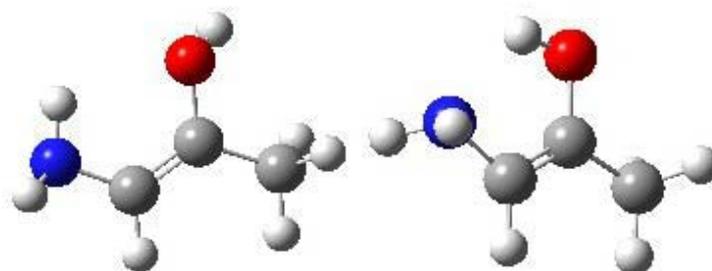


Figura 8: Formas enólicas mais estáveis da aminoacetona calculada em nível MP2/6-31G(d,p).

A fim de confirmar que o arranjo apresentado pelos hidrogênios amínicos é o mais estável energeticamente, calculou-se o ângulo diedro ϕ (LP-N-CH₂-C(O)) para estimar a barreira de energia apresentada por este diedro. Para isto utilizou-se a geometria do confôrmero mais estável em fase vapor (*sin-periplanar*) para o cálculo desta superfície de energia potencial (*PES*), apresentada na Figura 9.

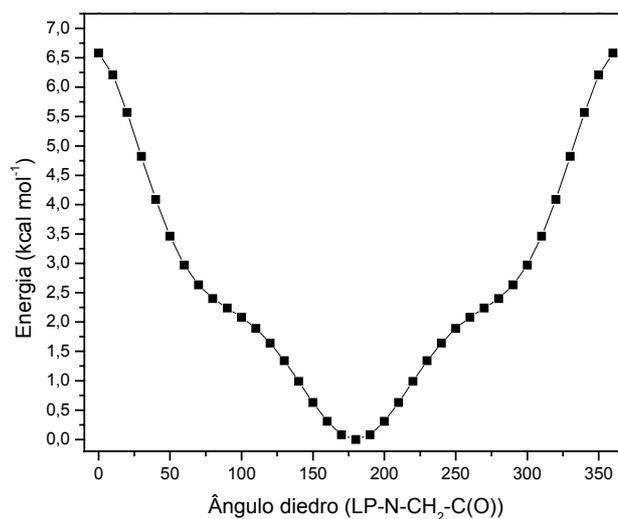


Figura 9: Superfície de energia potencial para a aminoacetona variando-se o ângulo diedro LP-N-CH₂-C(O) em nível MP2/6-31G(d,p).

A superfície de energia potencial do ângulo diedro LP-N-CH₂-C(O) também se mostrou simétrica como a anterior, apresentando um mínimo de energia quando o ângulo diedro em questão é de 180,0° confirmando que os hidrogênios amínicos apresentados pelos confôrmeros mais estáveis da aminoacetona estão no melhor arranjo.

Os resultados aqui apresentados concordam com os resultados estimados anteriormente por Levin *et. al.* calculados em nível HF/STO-3G[32].

As energias conformacionais foram corrigidas utilizando-se a energia do ponto zero [54] obtidas por cálculos de frequências harmônicas em nível MP2/6-31G(d,p).

Obteve-se uma nova variação da energia conformacional de 3,00 kcal mol⁻¹ a favor do confôrmero *sin-periplanar*.

A Tabela 1 relaciona os valores de energia, termo de correção do ponto zero e momento dipolar para os confôrmeros da aminoacetona.

Tabela 1: Energia, termo de correção do ponto zero e momento dipolar calculado para os confôrmeros da aminoacetona utilizando-se o nível MP2/6-31G(d,p).

Parâmetros	<i>Sin-periplanar</i>	<i>Anticlinal</i>
α N-CH ₂ -C=O	0,0°	150,0°
ϕ LP-N-CH ₂ -C(O)	180,0°	180,0°
Energia ^a (u.a.) ^d	-247,76491	-247,76040
ZPE ^b (u.a.)	0,10446	0,10474
Energia ^c (u.a.)	-247,66045	-247,65566
Energia Relativa (kcal mol ⁻¹)	0,00	3,00
Momento dipolar (Debye)	2,59	3,17

a) energia eletrônica; b) termo de correção do ponto zero; c) $E_o = E + ZPE$;
d) 1 u.a. = 627,5095 kcal mol⁻¹

Na Tabela 1 nota-se que o rotâmero *sin-periplanar*, o mais estável, apresenta um menor momento dipolar (2,59 D) em relação ao rotâmero *anticlinal* (3,17 D).

Cálculos da energia conformacional utilizando outros métodos correlacionados na mesma função de base mostraram a mesma tendência e valores de energias próximos do apresentado pelo nível MP2 (Tabela 2).

Tabela 2: Energias relativas dos confôrmers mais estáveis da aminoacetona calculados por diferentes métodos com correlação eletrônica na função de base 6-31G(d,p).

Níveis teóricos*	<i>Sin-periplanar</i>	<i>Anticlinal</i>
QCISD(T)/ 6-31G(d,p)	0,00	2,79
CCSD(T)/ 6-31G(d,p)	0,00	2,78
B3LYP/6-31G(d,p)	0,00	3,10

* Energia em kcal mol⁻¹

A fim de explicar a maior estabilidade do confôrmere *sin-periplanar* em relação ao confôrmere *anticlinal* atribuindo essa característica a algum tipo de efeito hiperconjugativo, fez-se cálculos de *Natural Bond Orbital* (NBO) [46], cujos resultados estão descritos na Tabela 3.

Tabela 3: Principais interações entre orbitais ligantes, não-ligantes e antiligantes para os confôrmeros da aminoacetona calculadas por NBO.

Interações**	Sin-periplanar	Anticlinal
$\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{C-O}$	9,17	5,85
$\sigma_{C-H} \rightarrow \pi^*_{C=O}$	20,12	16,54
$\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{C-C}$	2,98	6,38
$\sigma_{C-N} \rightarrow \sigma^*_{C-C}$	2,04	-
$n_N \rightarrow \sigma^*_{C-H}$	2,56	2,93
$n_N \rightarrow \sigma^*_{C-C}$	12,04	12,66
$n_O \rightarrow \sigma^*_{C-C}$	52,81	52,77

** Valores em kcal mol⁻¹.

Os resultados de *NBO* mostram que as interações do tipo $n_O \rightarrow \sigma^*_{C-C}$ são as mais efetivas para a estabilização da energia do sistema, apresentando valores muito próximos para os dois confôrmeros.

As hiperconjugações envolvendo o átomo de nitrogênio são muito próximas. As energias das interações do tipo $n_N \rightarrow \sigma^*_{C-H}$, pouco contribuem para a estabilização da geometria conformacional. Já a interação $n_N \rightarrow \sigma^*_{C-C}$ apesar de bastante efetiva acaba não sendo determinante, na estabilização de um confôrmero frente ao outro devido a pequena diferença de energia apresentada pelos mesmos.

As interações do tipo $\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{C=O}$ e $\sigma_{C-H} \rightarrow \pi^*_{C=O}$, acabam sendo maiores no confôrmero mais estável (*sin-periplanar*) justificando sua menor energia.

Com intuito de verificar se as constantes de acoplamento spin J_{CH} são sensíveis à variação da constante dielétrica do meio, espectros de RMN de ¹H e ¹³C da aminoacetona foram obtidos em solventes orgânicos deuterados. Os deslocamentos químicos são apresentados na Tabela 4 e os acoplamentos spin ¹J_{CH} na Tabela 5.

Tabela 4: Deslocamentos químicos (ppm) para aminoacetona.

Solvente	$\delta \text{H}_{\text{CH}_3}$	$\delta \text{H}_{\text{CH}_2}$	$\delta \text{H}_{\text{NH}_2}$	$\delta \text{C}_{\text{CO}}$	$\delta \text{C}_{\text{CH}_3}$	$\delta \text{C}_{\text{CH}_2}$
CCl ₄ ($\epsilon=2,2$)	2,05	4,10	-	170,00	24,50	52,00
CDCl ₃ ($\epsilon=4,8$)	2,00	4,00	-	167,80	24,30	51,85
CD ₂ Cl ₂ ($\epsilon=9,1$)	2,10	3,95	-	168,20	24,60	52,10
CD ₃ CN ($\epsilon=37,5$)	2,25	4,05	-	167,50	24,20	51,90
DMSO-d ₆ ($\epsilon=46,7$)	2,25	4,10	-	170,40	24,40	51,70

Tabela 5: Constantes de acoplamento experimentais (Hz) para aminoacetona.

Solvente	$^1\text{J}_{\text{CH}}^*$	$^1\text{J}_{\text{CH}}$
CCl ₄ ($\epsilon=2,2$)	141,7	127,2
CDCl ₃ ($\epsilon=4,8$)	138,7	127,3
CD ₂ Cl ₂ ($\epsilon=9,1$)	139,7	127,5
CD ₃ CN ($\epsilon=37,5$)	140,0	127,0
DMSO-d ₆ ($\epsilon=46,7$)	139,0	127,3

*CH₂-NH₂

Os acoplamentos experimentais de spin $^1\text{J}_{\text{CH}}$ não sofrem variação uniforme com a polaridade do meio.

Nota-se que os valores dos acoplamentos $^1\text{J}_{\text{CH}}$ são diferentes para os grupos metilênicos e metílico devido aos efeitos de hiperconjugação do tipo $n_{\text{N}} \rightarrow \sigma_{\text{C-C}}^*$, $n_{\text{N}} \rightarrow \sigma_{\text{C-H}}^*$ que aumentam a densidade eletrônica do carbono metilênico, favorecendo o aumento do acoplamento.

Cálculos de constantes de acoplamento utilizando-se o funcional de densidade B3LYP na função de base 6-31G(d,p) mostraram que o confômero *sin-periplanar* apresenta um valor de $^1\text{J}_{\text{CH}}$ para o carbono metilênico (138,6 Hz) maior que o confômero *anticlinal* (134,9 Hz) e muito mais próximo do valor experimental, o que justifica a predominância do confômero mais estável. O valor

de $^1J_{CH}$ para o carbono metílico se mostrou muito próximo para os confômeros *sin-periplanar* (125,9 Hz) e *anticlinal* (125,7 Hz).

Em meios de baixa constante dielétrica (ϵ), o rotâmero de menor energia e menor momento dipolar *sin-periplanar* é o predominante no equilíbrio conformacional. Já em alta constante dielétrica o equilíbrio conformacional deve favorecer pouco o aumento da população do rotâmero *anticlinal*. Entretanto, a alta diferença de energia apresentada pelos confômeros ($\Delta E=3,00 \text{ kcal mol}^{-1}$), ainda acarretando o equilíbrio conformacional estar em grande parte, deslocado a favor da formação do confômero *sin-periplanar*, o que justifica a invariância dos valores de $^1J_{CH}$ com mudança da constante dielétrica do meio.

5.1.1 Conclusão

A análise conformacional teórica para a *aminoacetona* apresentou os conformeros *sin-periplanar* (N-C-C=O de 0° e LP-N-C-C(O) de 180°) e *anticlinal* (N-C-C=O de 150° e LP-N-C-C(O) de 180°) com diferença de energia, $\Delta E=3,00$ kcal mol⁻¹ a favor do rotâmero *sin-periplanar*, o mais estável e menos polar.

A disposição simétrica dos hidrogênios amínicos no conformero *sin-periplanar* indica uma atração eletrostática entre estes hidrogênios e os pares de elétrons não ligantes do oxigênio. Esta atração foi evidenciada pela geometria mais estável da forma enólica do composto na qual um dos hidrogênios amínicos está em fase com um dos pares de elétrons não ligantes do oxigênio.

Interações de orbitais *NBO* indicaram que as interações $n_O \rightarrow \sigma^*_{C-C}$ são mais efetivas para estabilização da energia global sistema molecular e apresentam valores muito próximos para ambos os conformeros. As energias das hiperconjugações do tipo $n_N \rightarrow \sigma^*_{C-C}$ também não fogem a regra, sendo efetivas na estabilização do sistema devido ao alto valor de energia apresentado e muito próximos para ambos os conformeros.

As interações $\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{C=O}$ e $\sigma_{C-H} \rightarrow \pi^*_{C=O}$ são determinantes na estabilidade do conformero *sin-periplanar* frente o *anticlinal*, pois são mais efetivas para o conformero mais estável.

Constantes de acoplamento $^1J_{CH}$ experimentais não se mostraram sensíveis à variação da constante dielétrica do meio. O valor da mesma para o carbono metilênico é superior ao valor apresentado pelo carbono metílico. Isto se deve as interações do tipo $n_N \rightarrow \sigma^*_{C-C}$ que proporcionam uma maior densidade eletrônica ao carbono metilênico, o que favorece o acoplamento.

O acoplamento $^1J_{CH}$ teórico para o conformero mais estável se mostrou mais próximo do experimental para o conformero *sin-periplanar*. Este resultado

Conclusão – Aminoacetona

aliado à diferença de energia dos confôrmeros ($\Delta E=3,00 \text{ kcal mol}^{-1}$) indica que o equilíbrio está deslocado no sentido da formação do rotâmero *sin-periplanar*, sendo predominante no equilíbrio.

5.2 *N,N*-dimetilaminoacetona

Optou-se em fazer uma estimativa da superfície de energia potencial em três dimensões utilizando o método semi-empírico AM1[32], relacionando-se a energia eletrônica e os ângulos diedros α e ϕ .

Variou-se o ângulo diedro ϕ (LP-N-CH₂-C(O)) de -180° a 180° otimizando a geometria a cada 10 graus mantendo-se o ângulo diedro α (N-CH₂-C=O) constante em 0°, 10° e assim sucessivamente até 360 graus.

A PES e o contorno em relação ao eixo de energia são representados nas Figuras 10 e Figura 11 respectivamente.

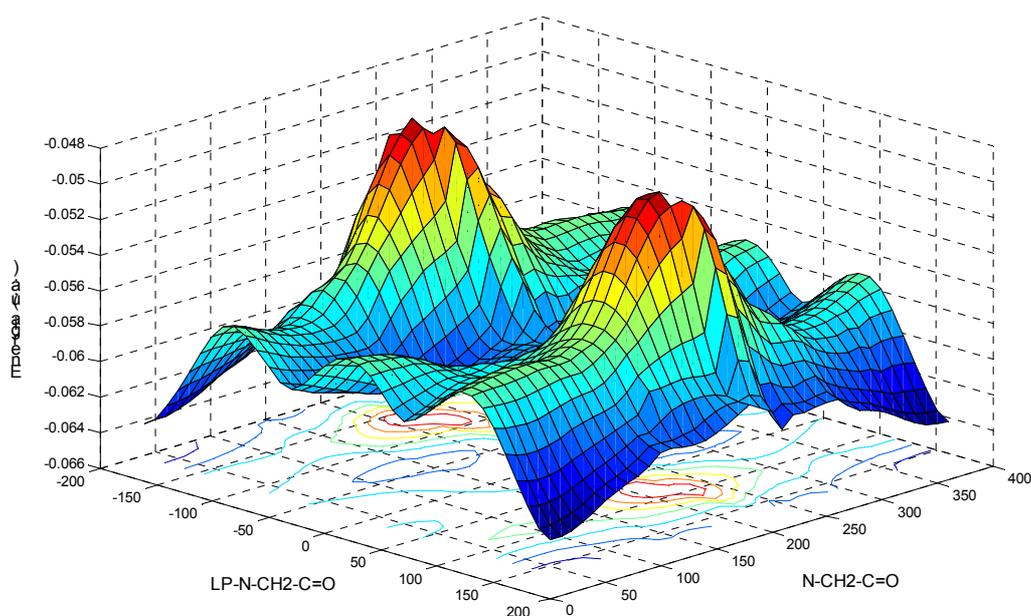


Figura 10: Superfície de energia potencial relacionando os ângulos diedros “ α ” (N-CH₂-CO) e “ ϕ ” (LP-N-CH₂-C=O) calculado pelo método AM1.

A Figura 10 apresenta dois máximos de energia em vermelho, localizados na região de valores médios para o ângulo diedro α . Nota-se que as regiões de baixa energia são aquelas onde os valores α e ϕ são altos e baixos,

respectivamente, e *vice e versa*; baixos e altos valores para ambos. Estas regiões estão em melhor evidência no gráfico do contorno da superfície de energia.

O contorno da superfície (Figura 11) mostra ainda uma outra região de mais baixa energia bem distinta, que se localiza na direção de sua diagonal descendente (principal), onde se encontrou quatro conformações mais estáveis e três possíveis estados de transição que os intercalam. Por simetria dois desses confôrmeros mais estáveis e um estado de transição foram descartados.

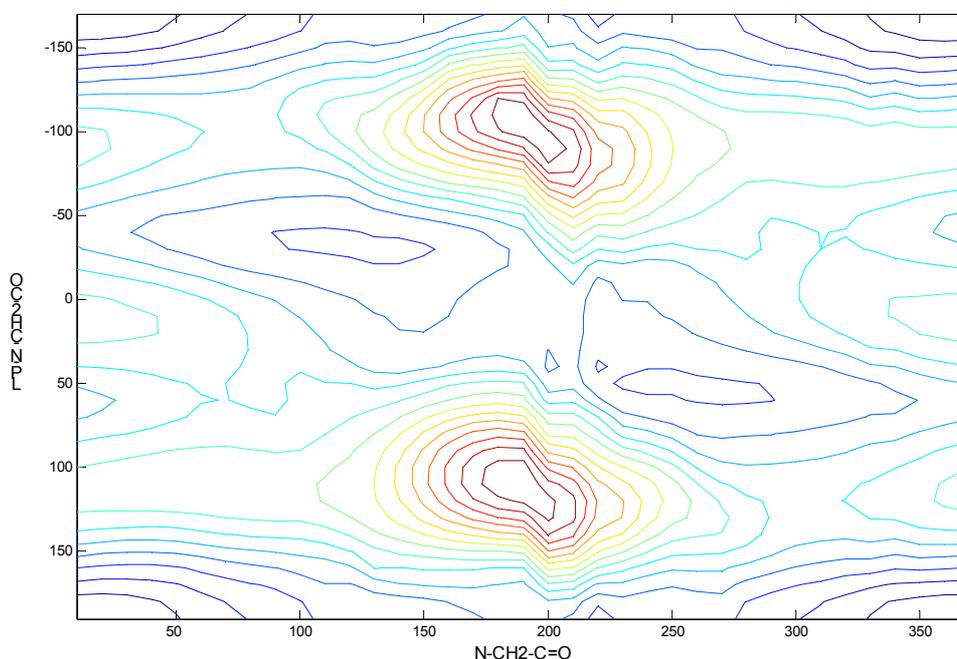


Figura 11: Contorno da superfície de energia potencial calculados usando o método AM1.

As duas conformações mais estáveis foram novamente otimizadas incluindo a energia de correlação eletrônica [28] descrita pelo nível MP2/6-31G(d,p). A frequência e a análise *NBO* também foram calculadas utilizando esse nível teórico. Para estimar a energia dos dois estados de transição utilizou-se o cálculos de

otimização do tipo QST3 [54] com as mesmas características teóricas utilizadas anteriormente.

Um esboço da superfície de energia potencial (*PES*) da *N,N*-dimetilaminoacetona, criado a partir da diferença de energia; ângulos diedros α e ϕ dos confôrmeros mais estáveis e estados de transição incluindo aqueles descartados por simetria são mostrados na Figura 12.

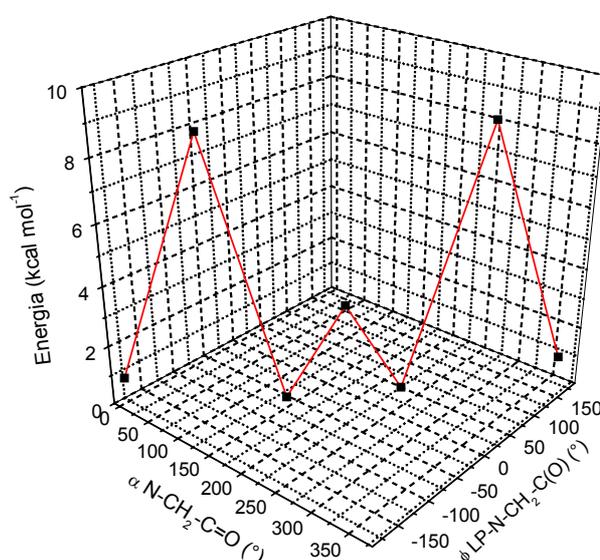


Figura 12: Esboço da superfície de energia potencial da *N,N*-dimetilaminoacetona em nível MP2/6-31G(d,p).

A Figura 12 apresenta uma geometria de máxima energia que separa duas geometrias de energia mínima com energias muito próximas. Há também ao centro desta curva uma geometria de energia relativamente alta que está no centro de simetria dessa curva e entre os pontos do confôrmero de menor energia.

Além da relação de simetria mostrada prevista anteriormente, nota-se uma relação de linearidade entre os ângulos diedros α e ϕ indicando o acoplamento entre os mesmos devido à repulsão esteroeletônica das metilas amínicas com a carbonila (Figura 13) durante a rotação do ângulo diedro α .

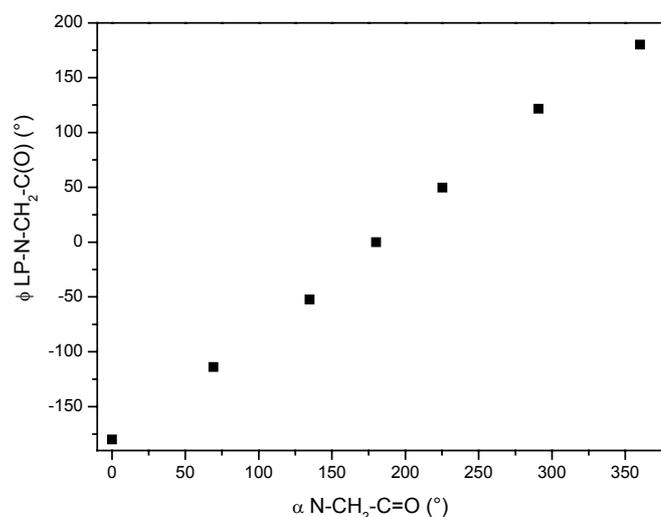


Figura 13: Relação das variações dos ângulos diedros α e ϕ calculados pelo método MP2/6-31G(d,p).

A projeção de Newman dos dois conformêros mais estáveis (*Sp-Ap* e *Ac-Sc*) e os dois estados de transição (*Sc-Ac^T* e *Ap-Sp^T*) são mostrados na Figura 14.

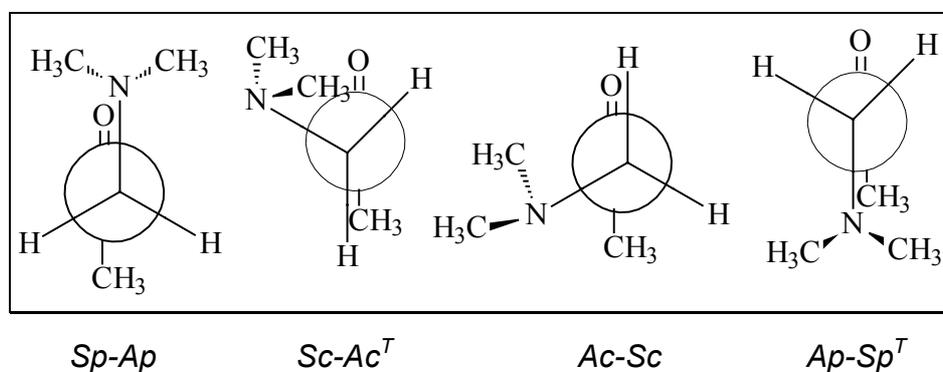


Figura 14: Projeção de Newman dos conformêros mais estáveis da *N,N*-dimetilaminoacetona (*Sp* = *Sin-periplanar*; *Sc* = *Sinclinal*, *Ap* = *Antiperiplanar*; *Ac* = *Anticlinal*).

A geometria simétrica do conformêro *Sp-Ap* indica uma atração eletrostática entre as metilas do grupo amino e os pares de elétrons não ligantes do oxigênio da carbonílico separados por uma distância de 2,50 Å. Além disso, um outro fator que leva a estabilização dessa conformação é a minimização da repulsão

eletrônica entre os pares de elétrons não ligantes existentes na molécula, visto que distância entre esses dois átomos ($d_{O-N} = 2,90 \text{ \AA}$) é próxima a somatória de seus raios de Van der Waals ($r_{soma} = 3,07 \text{ \AA}$).

As duas geometrias enólicas mais estáveis (relação *sin-periplanar* entre OH e $N(CH_3)_2$) da N,N-dimetilaminoacetona calculadas em nível MP2/6-31G(d,p), reforçam a evidência da atração eletrostática entre o par de elétrons do oxigênio e a metila amínica; e par de elétron do nitrogênio e hidrogênio da hidroxila, que se encontram alinhadas minimizando a distância entre as mesmas (Figura 15).

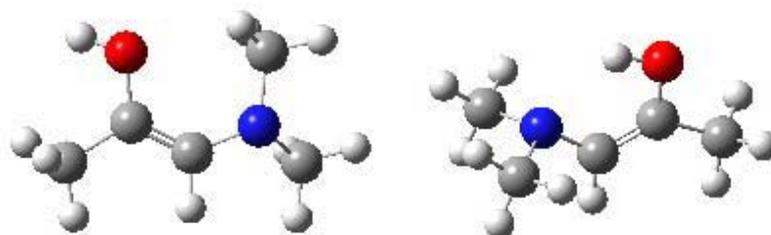


Figura 15: Formas enólicas mais estáveis da N,N-dimetilaminoacetona calculada em nível MP2/6-31G(d,p).

Na geometria $Sc-Ac^T$, uma das metilas fica próxima a um dos pares de elétrons do oxigênio reforçando esta atração entre esses grupos ($d_{O-CH_3} = 2,96 \text{ \AA}$, sendo a som dos raios de Van der Waals de $r_{soma} = 3,20 \text{ \AA}$). Já na conformação $Ac-Sc$ essa mesma metila fica próxima do sistema π -carbonílico também indicando uma atração eletrostática entre a metila e essa região rica em elétrons.

A conformação simétrica ($Ap-Sp^T$) tem suas metilas amínicas o mais afastado do sistema carbonílico e da metila α carbonila. Esse arranjo diminui a repulsão estérica e eletrostática entre essas metilas (metila amínicas e a metila α -carbonílica), sendo a distância entre esses grupos de $d_{H_3C(CO)-(N)CH_3} = 3,82 \text{ \AA}$.

Os valores de energia, termo de correção do ponto zero e momento dipolar e ângulos diedros α e ϕ dessas geometrias são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6: Energias, termo de correção do ponto zero, momento dipolar e ângulos diedros α e ϕ calculados para os confôrmeros da *N,N*-dimetilaminoacetona calculados por MP2/6-31G(d,p).

Parâmetros	<i>Sp-Ap</i>	<i>Sc-Ac^T</i>	<i>Ac-Sc</i>	<i>Ap-Sp^T</i>
α N-CH ₂ -C=O	0,0°	69,2°	134,7°	180,0°
ϕ LP-N-CH ₂ -CO	-180,0°	-113,9°	-52,5°	0,0°
Energia ^a (u.a.) ^d	-326,11167	-326,09922	-326,11307	-236,10822
ZPE ^b (u.a.)	0,16235	0,16234	0,16245	0,16200
Energia ^c (u.a.)	-325,94932	-325,93688	-325,95062	-325,94622
Energia Relativa (kcal mol ⁻¹)	0,81	8,62	0,00	2,76
Momento dipolar (Debye)	2,47	2,17	3,25	3,68

a) energia eletrônica; b) termo de correção do ponto zero; c) $E_0 = E + ZPE$; d) 1 u.a. = 627,5095 kcal mol⁻¹

Os resultados da Tabela 6 mostram que os confôrmeros *Sp-Ap* e *Ac-Sc* com energias muito próximas ($\Delta E=0,81$ kcal mol⁻¹) são separados por uma conformação “estado de transição” de mais alta energia (*Sc-Ac^T*; $\Delta E=8,62$ kcal mol⁻¹). A outra conformação “transição” (*Ap-Sp^T*; $\Delta E=2,76$ kcal mol⁻¹) apresenta uma energia relativamente baixa.

O equilíbrio entre os confôrmeros *Sp-Ap* e *Ac-Sc* foi reavaliado utilizando outros níveis eletronicamente correlacionados devido à pequena energia de interconversão. As energias relativas calculadas mostraram a mesma tendência dos resultados apresentados pelo nível teórico MP2, com exceção do funcional de densidade B3LYP que minimizou ainda mais a diferença de energia conformacional. Na Tabela 7 são apresentadas as energias dos dois confôrmeros mais estáveis em outros níveis teóricos na função de base 6-31G(d,p).

Tabela 7: Energias relativas dos confôrmeros mais estáveis da *N,N*-dimetilaminoacetona calculados por diferentes métodos com correlação eletrônica na função de base 6-31G(d,p).

Níveis teóricos*	Sp-Ap	Ac-Sc
QCISD(T)/ 6-31G(d,p)	0,74	0,00
CCSD(T)/ 6-31G(d,p)	0,77	0,00
B3LYP/6-31G(d,p)	0,24	0,00

* Energia em kcal mol⁻¹

Para elucidar por meio de interações de orbitais a estabilização conformacional foram feitos cálculos de interações de orbitais *NBO* [55].

As principais interações de *Natural Bond Orbital (NBO)* para os confôrmeros mais estáveis (*Sp-Ap* e *Ac-Sc*) estão descritas na Tabela 8.

Tabela 8: Principais interações entre orbitais, para os confôrmeros da *N,N*-dimetilaminoacetona calculadas por *NBO*.

Interações**	Sp-Ap	Ac-Sc
$\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma_{CO}^*$	9,40	7,12
$\sigma_{C-H} \rightarrow \pi_{CO}^*$	18,14	14,54
$\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma_{C-C}^*$	3,14	3,31
$\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma_{N-C}^*$	10,94	6,43
$n_N \rightarrow \sigma_{C-C}^*$	14,74	2,53
$n_N \rightarrow \sigma_{C-H}^*$	30,90	36,54
$n_O \rightarrow \sigma_{C-C}^*$	52,46	51,41

** Valores em kcal mol⁻¹.

Diferentemente da aminoacetona, as interações do tipo $n_O \rightarrow \sigma_{C-C}^*$ não são as únicas mais efetivas para estabilização das conformações apresentadas. Essas hiperconjugações continuam apresentando valores muito próximos para os dois confôrmeros.

Outra interação do tipo $n_N \rightarrow \sigma_{C-H}^*$, altamente energética e que estabiliza as duas conformações, apresenta um valor de energia de $5,64 \text{ kcal mol}^{-1}$ a mais a favor do confômero mais estável.

As interações $\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma_{C=O}^*$ e $\sigma_{C-H} \rightarrow \pi_{C=O}^*$ determinantes na estabilização do confômero mais estável da aminoacetona, agora são maiores no confômero mais energético (*Sp-Ap*). O arranjo em fase dos orbitais σ_{C-H} com o orbital $\sigma_{C=O}^*$ e principalmente $\pi_{C=O}^*$ são cruciais para favorecer esta interação. No confômero *Ac-Sc* há um orbital a menos nesse arranjo, o que justifica sua menor energia de interação.

As interações diretamente relacionadas com a simetria e o arranjo de orbitais; $\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma_{C-N}^*$ também são mais favoráveis para o confômero mais energético.

A interação $n_N \rightarrow \sigma_{C-C}^*$ chama a atenção pela grande diferença de valores apresentada pelos confômeros devido o arranjo *antiperiplanar* dos orbitais envolvidos e que favorece a conformação *Sp-Ap*.

Para tentar explicar os maiores valores de interação de *NBO* para *Sp-Ap* em relação a *Ac-Sc*, calculou-se a energia conformacional removendo essas interações (*NBOdel*).

Com a remoção das interações entre os orbitais ligantes e antiligantes tem-se uma molécula com uma “estrutura de Lewis perfeita”, onde todos os orbitais se encontram duplamente ocupados. Deste modo, pode-se ter uma indicação dos efeitos de repulsão estereo-eletrônicos presentes nas duas geometrias.

A energia conformacional com e sem interações de orbitais são mostrados na Tabela 9.

Tabela 9: Energias com e sem estabilização de interações de orbitais para os confôrmeros da *N,N*-dimetilaminoacetona calculados por MP2/6-31G(d,p).

Parâmetros	Sp-Ap	Ac-Sc
E^{SCF} (u.a.) ^a	-326,11167	-326,11307
ΔE^{SCF} (kcal mol ⁻¹) ^c	0,81	0,00
$E^{\text{SCF-DEL}}$ (u.a.) ^b	-325,66967	-325,68132
$\Delta E^{\text{SCF-DEL}}$ (kcal mol ⁻¹)	6,44	0,00
$E^{\text{SCF-DEL}} - E^{\text{SCF}}$ (kcal mol ⁻¹)	277,36	270,93

a) Energia sem remoção de interações de orbitais; b) Energia com remoção de interações de orbitais; c) 1 u.a. = 627,5095 kcal mol⁻¹;

A ordem de estabilidade com as interações de *NBO* (*Ac-Sc* > *Sp-Ap*) não se modificou após a remoção das interações de orbitais.

A energia de estabilização mostra que o arranjo de orbitais mais efetivo para interações hiperconjugativas são os apresentados pelo confôrmero *Sp-Ap*. Em contrapartida a energia de remoção indica que este confôrmero também é o que mais apresenta efeitos estereo-eletrônicos de repulsão.

Apesar de *Ac-Sc* apresentar interações de *NBO* menos efetivas (menor energia de estabilização), o que leva este confôrmero ser o mais estável é a alta energia de remoção de orbitais ($E^{\text{SCF-DEL}}$) de *Sp-Ap* que não é totalmente minimizada pela sua energia de estabilização ($E^{\text{SCF-DEL}} - E^{\text{SCF}}$), consequência direta do impedimento estereo-eletrônico existente.

Foram obtidos valores $^1J_{\text{CH}}$ e $^3J_{\text{CH}}$ dos espectros de ¹³C acoplado para a *N,N*-dimetilaminoacetona em diferentes solventes. Os deslocamentos químicos e acoplamentos estão descritos nas Tabelas 10 e 11, respectivamente.

Tabela 10: Deslocamentos químicos (ppm) da *N,N*-dimetilaminoacetona.

Solvente	δ H _{CH₃}	δ H _{CH₂}	δ H _{NCH₃}	δ C _{CO}	δ C _{CH₃}	δ C _{CH₂}	δ C _{NCH₃}
CCl ₄ ($\epsilon=2,2$)	2,04	2,89	2,20	205,15	27,20	69,90	45,90
CDCl ₃ ($\epsilon=4,8$)	2,17	3,13	2,28	206,30	27,50	69,35	45,60
CD ₂ Cl ₂ ($\epsilon=9,1$)	2,10	3,08	2,23	206,60	27,60	69,70	45,73
CD ₃ CN ($\epsilon=37,5$)	2,04	3,04	2,20	207,50	27,80	70,05	45,90
DMSO-d ₆ ($\epsilon=46,7$)	2,05	3,08	2,18	207,20	27,43	68,97	45,32

Tabela 11: Constantes de acoplamento (Hz) para a *N,N*-dimetilaminoacetona.

Solvente*	$^1J_{C1H1}$	$^1J_{C3H3}$	$^3J_{C3H1}$	$^3J_{C3H4}$	$^1J_{C4H4}$	$^3J_{C3H3}$
CCl ₄ ($\epsilon=2,2$)	127,1	131,0	1,2	5,0	132,8	5,1
CDCl ₃ ($\epsilon=4,8$)	127,4	130,4	1,6	5,1	133,4	5,0
CD ₂ Cl ₂ ($\epsilon=9,1$)	127,3	130,7	1,6	5,1	133,2	5,1
CD ₃ CN ($\epsilon=37,5$)	126,3	131,0	1,5	5,1	133,0	5,1
DMSO-d ₆ ($\epsilon=46,7$)	127,2	132,2	1,3	5,0	132,9	5,0

*C1H1 = CH₃; C3H3 = CH₂-N; C4H4 = H₃C-N;

A diferença nos valores dos acoplamentos $^1J_{CH}$ está relacionada com as interações de orbitais existentes na molécula. As hiperconjugações $n_N \rightarrow \sigma^*_{C-C}$ e $n_N \rightarrow \sigma^*_{C-C}$ favorecem o aumento da densidade eletrônica nos carbonos ligados diretamente ao nitrogênio e, conseqüentemente, tornando os acoplamentos $^1J_{CH}$ do grupo metilênico e metílico amínico maiores em relação ao grupo metílico.

Cálculos de constantes de acoplamento utilizando-se o nível teórico B3LYP/6-31G(d,p) mostraram que o confômero *Sp-Ap* apresenta um valor de $^1J_{CH}$ para o carbono metilênico (134,05 Hz) menor que o confômero *Ac-Sc* (136,78 Hz). Já o valor de $^1J_{CH}$ para o carbono metílico se mostrou muito próximo para os confômeros *Sp-Ap* (125,79 Hz) e *Ac-Sc* (126,54 Hz) seguindo o mesmo comportamento do $^1J_{CH}$ para as metilas amínicas: *Sp-Ap* (127,7 Hz) e *Sc-Sc* (128,3 Hz).

Os cálculos de frequência harmônica mostraram que os confôrmeros mais estáveis apresentam frequências de estiramento da carbonila muito próximas (*Sp-Ap*; $\nu_{C=O}=1785,7 \text{ cm}^{-1}$; *Ac-Sc*; $\nu_{C=O}=1787,2 \text{ cm}^{-1}$).

Estudos anteriores [15] por infravermelho mostraram a presença de dois confôrmeros atribuídos a duas bandas superpostas de estiramento da carbonila no fundamental e no primeiro harmônico, onde a mudança da constante dielétrica do meio favorece o aumento da intensidade da banda de maior frequência. Isto indica que a variação da população dos confôrmeros mais estáveis (*Ac-Sc* e *Sp-Ap*) deve ocorrer, mesmo com a alta barreira rotacional imposta pela configuração *Sc-Ac^T*, energia esta de aproximadamente $8,62 \text{ kcal mol}^{-1}$.

5.2.1 Conclusão

O equilíbrio conformacional da *N,N*-dimetilaminoacetona é formado pelos confôrmeros *sin-periplanar-antiperiplanar* (*Sp-Ap*) e *anticlinal-sinclinal* (*Ac-Sc*), sendo este último mais estável e mais polar ($\Delta E=0,81 \text{ kcal mol}^{-1}$), separados por uma conformação de alta energia *sinclinal-anticlinal-T* (*Sc-Ac^T*). A reavaliação da diferença de energia conformacional por outros métodos correlacionados eletronicamente (*Coupled Cluster* e *Quadratic CI*) na mesma função de base se mostrou-se coerente com a energia relativa apresentada pelo método perturbativo de segunda ordem *MP2*. Já o funcional de densidade *B3LYP* tendeu a minimizar ainda mais a diferença de energia conformacional abaixo a um valor abaixo da energia térmica a temperatura ambiente ($RT=0,5 \text{ kcal mol}^{-1}$).

Estudos conformacionais por infravermelho descritos anteriormente mostraram que as populações dos confôrmeros variam com a constante dielétrica do meio.

Os ângulos diedros α (N-C-C=O) e ϕ (LP-N-C-C(O)) apresentam uma rotação acoplada, com a finalidade de minimizar o impedimento esteroeletônico entre o sistema carbonílico e o sistema amínico.

O arranjo simétrico das metilas no confôrmero *sin-periplanar-antiperiplanar* indica atração eletrostática entre o grupo metila e par de elétrons não ligantes do oxigênio. A forma enólica mais estável da *N,N*-dimetilaminoacetona (arranjo *sin-periplanar* entre $N(\text{CH}_3)_2$ e OH) comprova a esta atração eletrostática, devido ao alinhamento da metila amínica e par de elétrons do oxigênio.

Cálculos de *NBO*, indicaram que as interações $n_{\text{O}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-C}}$ e $n_{\text{N}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-H}}$ são mais efetivas para estabilização da energia conformacional sendo próximas para ambos confôrmeros.

Conclusão – *N,N*-dimetilaminoacetona

No geral, as interações de orbitais se mostraram mais efetivas para o conformero com maior simetria, neste caso o menos estável. Entretanto, cálculos de supressão de orbitais (*NBOdel*) mostraram que o rotâmero *sin-periplanar-antiperiplanar* apresenta uma repulsão estereo-eletrônica muito alta, que não é minimizada pela energia de estabilização de interação orbitais, o que justifica sua menor estabilidade mesmo com hiperconjugações mais efetivas.

As constantes de acoplamento $^1J_{CH}$ experimentais não apresentaram variação com a mudança na constante dielétrica do solvente.

Os valores dos acoplamentos para o carbono metilênico e metilas amínicas são superiores ao valor apresentado pelo carbono metílico devido as interações do tipo $n_N \rightarrow \sigma^*_{C-C}$ e $n_N \rightarrow \sigma^*_{C-H}$ que proporcionam uma maior densidade eletrônica aos grupos CH_2 e $N(CH_3)_2$ favorecendo o aumento do acoplamento.

5.3 Aminocicloexanona

Utilizou-se o nível teórico MP2/6-31G(d,p) para calcular as superfícies de energia potencial com o substituinte NH_2 nas orientações equatorial e axial (Figura 16).

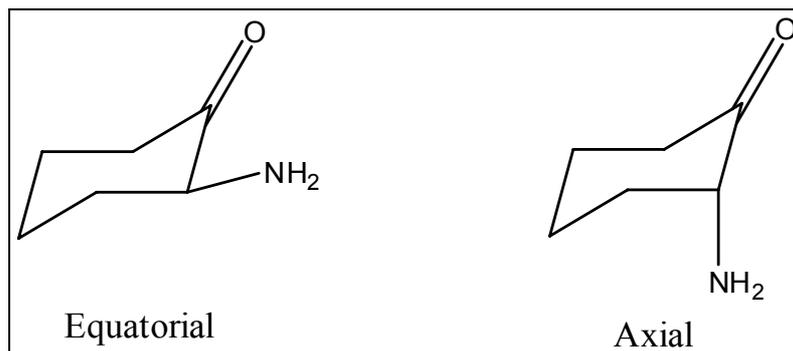


Figura 16: Representação da orientação axial e equatorial do grupo amina na aminocicloexanona.

Para isto foi usado o mesmo procedimento descrito anteriormente para a aminoacetona rodando o diedro ϕ ($\text{LP-N-CH}_2\text{-CO}$) de 0° a 360° otimizando a geometria a cada passo de 10° .

As superfícies de energia potencial na orientação axial e equatorial são apresentadas nas Figuras 17 e 18.

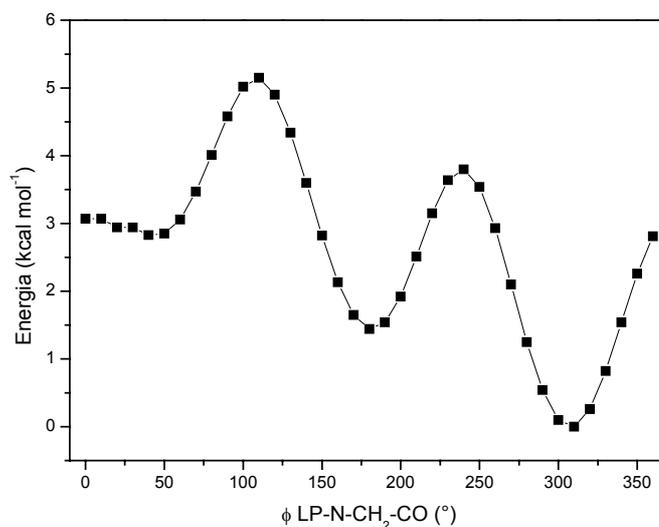


Figura 17: Superfícies de energia potencial da α -aminocicloexanona para o grupo amino na orientação axial calculadas por MP2/6-31G(d,p).

Na *PES* da posição axial têm-se dois confôrmeros que apresentam valores de ϕ de $180,0^\circ$ e $310,0^\circ$. Há também um mínimo local em $50,0^\circ$ que pode ser desconsiderado.

Ainda na orientação axial nota-se que os máximos de energias são decrescentes, devido à repulsão estéreo-eletrônica entre hidrogênios amínicos e os hidrogênios axiais. No maior máximo de energia ($110,0^\circ$) esses hidrogênios em questão estão alinhados e conseqüentemente com uma maior proximidade, sendo a distância entre eles de $d_{\text{H}_{\text{axial}}\text{-(N)H}} = 2,22 \text{ \AA}$, próxima da somatória dos raios de Van der Waals dos hidrogênios $r_{\text{soma}} = 2,40 \text{ \AA}$.

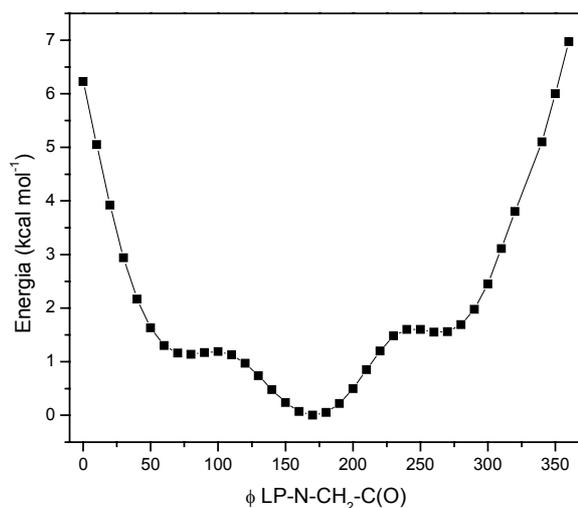


Figura 18: Superfícies de energia potencial da α -aminocicloexanona para o grupo amino na orientação equatorial calculadas por MP2/6-31G(d,p).

Na *PES* equatorial há apenas um conformero com ângulo diedro ϕ de $180,0^\circ$. A assimetria da curva também se deve a diferença de repulsão estereo-eletrônica entre hidrogênios do grupo amino e o grupo metilênico vicinal e hidrogênio geminal, além disso, o par de elétrons do nitrogênio nesta posição está mais próximo dos orbitais carbonílicos.

A representação Newman dos conformeros mais estáveis em fase vapor para aminocicloexanona é apresentada na Figura 19.

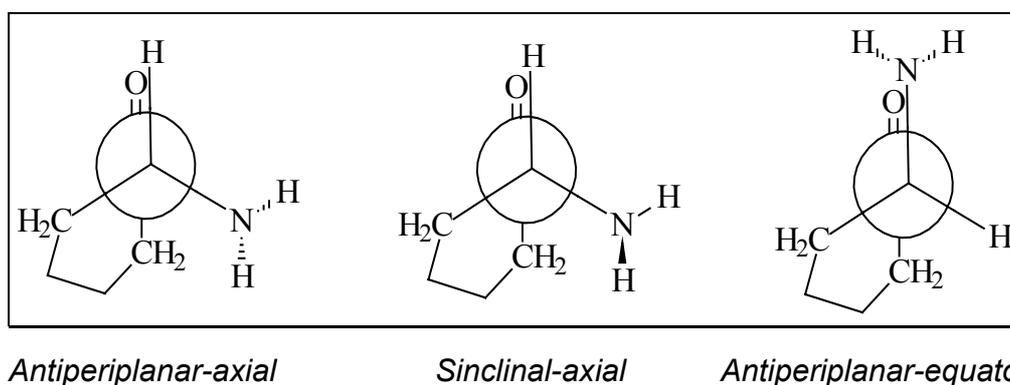


Figura 19: Representação de Newman para os rotâmeros mais estáveis da aminocicloexanona na fase vapor.

Na Tabela 12 são mostradas as energias, termo de correção do ponto zero e momentos de dipolar desses confôrmeros calculados utilizando-se o nível MP2/6-31G(d,p).

Tabela 12: Energia, termo de correção do ponto zero, momento dipolar e ângulo diedro ϕ calculados para os confôrmeros da α -aminocicloexanona.

Parâmetros	$A_{p_{axi}}$	$S_{c_{axi}}$	$A_{p_{eq}}$
ϕ LP-N-CH ₂ -CO	180,0	310,0	180,0
Energia ^a (u.a.) ^d	-364,12906	-364,13136	-364,13441
ZPE ^b (u.a.)	0,172824	0,172950	0,172701
Energia ^c (u.a.)	-363,95624	-363,95841	-363,96171
Energia Relativa (kcal mol ⁻¹)	3,43	2,07	0,00
Momento dipolar (Debye)	3,11	3,22	2,89

a) energia eletrônica; b) termo de correção do ponto zero; c) $E_o = E + ZPE$;
d) 1 u.a. = 627,5095 kcal mol⁻¹

O rotâmero mais estável (*Antiperiplanar-equatorial*) apresenta o menor momento dipolar. Já os dois confôrmeros de maior energia têm momentos de dipolo muito próximos.

O arranjo do grupo amino dos confôrmeros mais e menos estáveis se assemelham respectivamente com as geometrias dos confôrmeros *sin-periplanar* e *anticlinal* apresentados pela aminoacetona. Pode se afirmar que o arranjo dos hidrogênios amínicos do confôrmero mais estável é determinado pela atração eletrostática entre esses hidrogênios e o par de elétrons não ligante do oxigênio, fato reforçado pelas formas enólicas (Figura 20) mais estáveis da aminocicloexanona em nível MP2/6-31G(d,p), no qual esses grupos em questão estão alinhados a fim de minimizar a distância entre eles.

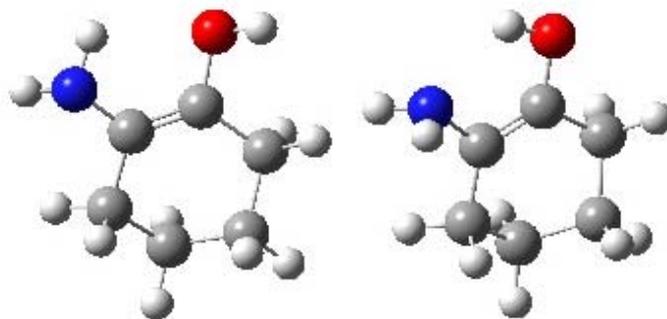


Figura 20: Formas enólicas mais estáveis da aminocicloexanona calculadas em nível MP2/6-31G(d,p).

A conformação de energia mediana (Sc_{axi}) apresenta um novo arranjo para os hidrogênios amínicos que está diretamente relacionado com a atração eletrostática entre o par de elétrons do nitrogênio e um dos hidrogênios axiais.

Utilizando a diferença de energia entre os dois confôrmeros mais estáveis (*Sinclinal-axial* e *Antiperiplanar-equatorial*) pode-se estimar teoricamente a fração molar dos dois confôrmeros usando as equação 1 e 2, em que: $\Delta E = 2,07 \text{ kcal mol}^{-1}$; $T = 298,15 \text{ K}$; $R = 1,98722 \text{ cal K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$. Chega-se a um valor de 0,03 para a fração ($n_{\text{Sinclinal-axial}}/n_{\text{Antiperiplanar-equatorial}}$) resultando em 97,1 % das moléculas na fase vapor na forma *Antiperiplanar-equatorial*. Já a fração molar entre o confôrmero mais estável e o mais energético nos dá algo em torno de 99,7 % a favor do rotâmero mais estável.

Este resultado mostra que experimentalmente deve haver um equilíbrio somente entre o rotâmero equatorial e o rotâmero axial de menor energia, em que a interconversão entre os mesmos deva estar quase que totalmente deslocado na direção do rotâmero equatorial. Entretanto, este equilíbrio deve ser afetado com o aumento da constante dielétrica do meio, favorecendo o acréscimo da população do confôrmero axial (3,22 *D*) em relação ao confôrmero equatorial (2,89 *D*).

Cálculos da energia conformacional utilizando outros métodos correlacionados na mesma função de base mostraram a mesma tendência e valores próximos do apresentado pelo nível MP2 com exceção do funcional de densidade B3LYP que, mesmo confirmando a tendência, superestimou a diferença de energia conformacional. Essas energias são apresentadas na Tabela 13.

Tabela 13: Energias relativas dos conformêros mais estáveis da aminocicloexanona calculados por diferentes métodos com correlação eletrônica na função de base 6-31G(d,p).

<i>Níveis teóricos</i> *	<i>Sc-axial</i>	<i>Ap-equatorial</i>
QCISD(T)/ 6-31G(d,p)	2,00	0,00
CCSD(T)/ 6-31G(d,p)	1,99	0,00
B3LYP/6-31G(d,p)	2,84	0,00

* Energia em kcal mol⁻¹

A fim de elucidar a estabilização conformacional foram feitos cálculos de *NBO* para os conformêros mais estáveis na posição axial e equatorial. As principais interações são descritas na Tabela 14.

Tabela 14: Principais interações de orbitais ligantes para os confôrmeros da aminocicloexanona calculadas por NBO.

<i>Interações**</i>	<i>Sc-axial</i>	<i>Ap-equatorial</i>
$\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{C=O}$	2,10	4,09
$\sigma_{C-H} \rightarrow \pi^*_{C=O}$	5,19	10,57
$\sigma_{C-C} \rightarrow \sigma^*_{C=O}$	4,81	4,59
$\sigma_{C-C} \rightarrow \pi^*_{C=O}$	3,54	6,06
$\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{C-C}$	9,46	4,43
$\sigma_{N-H} \rightarrow \sigma^*_{C-C}$	1,20	2,25
$n_N \rightarrow \sigma^*_{C-C}$	1,96	12,98
$n_N \rightarrow \sigma^*_{C-H}$	9,69	1,02
$n_O \rightarrow \sigma^*_{C-C}$	52,02	52,28

** Valores em kcal mol⁻¹.

As interações $n_O \rightarrow \sigma^*_{C-C}$ são as mais efetivas para a estabilização das conformações. Essas interações são próximas para os dois confôrmeros.

As interações $\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{C=O}$, $\sigma_{C-H} \rightarrow \pi^*_{C=O}$, $\sigma_{C-C} \rightarrow \sigma^*_{C=O}$ e $\sigma_{C-C} \rightarrow \pi^*_{C=O}$, como na aminoacetona, são determinantes na estabilização do confôrmero mais estável, ou seja, em suma essas interações são muito efetivas para o rotâmero *Antiperiplanar-equatorial*.

A hiperconjugação $\sigma_{CH} \rightarrow \sigma^*_{C-C}$ de relação antiperiplanar entre os orbitais é muito superior no confôrmero mais energético.

Chamam atenção as hiperconjugações do par de elétrons não ligante do nitrogênio com as ligações vizinhas. A hiperconjugação $n_N \rightarrow \sigma^*_{C-C}$ apresentam um $\Delta E=11,02$ kcal mol⁻¹ a favor do confôrmero mais estável. Já a $n_N \rightarrow \sigma^*_{C-H}$ apresenta um $\Delta E=8,67$ kcal mol⁻¹ a favor do confôrmero mais energético.

A diferença entre essas interações citadas acima mostra um saldo energético a favor do confôrmero mais estável.

O maior número de hiperconjugações a favor da estabilização do conformero mais estável aliado ao saldo de energia citado anteriormente justifica a maior estabilidade do rotâmero *Antiperiplanar-equatorial*.

As constantes de acoplamento calculadas em nível B3LYP/6-31G(d,p) apresentaram um acoplamento $^1J_{CH}$ para o carbono substituído de 140,3Hz para o conformero mais estável e 145,1Hz para o conformero $S_{C_{axial}}$. Já os acoplamentos de prótons a três ligações $^3J_{H_2H_3}$ e $^3J_{H_2H_3'}$ apresentaram os valores de 10,9Hz e 5,7Hz; e 3,0Hz e 2,9Hz para os rotâmeros *Antiperiplanar-equatorial* e *Sinclinal-axial* respectivamente. A Figura 21 ilustra o arranjo espacial destes hidrogênios.

Deve se esperar que o maior acoplamento experimental $^3J_{HH}$ para o hidrogênios do carbono substituído tenha valores próximos do acoplamento teórico do conformero mais estável (*Ap-equatorial*), sendo que, com o aumento da polaridade do meio, o mesmo tenha valores próximos dos valores teóricos do conformero menos estável, o mais polar.

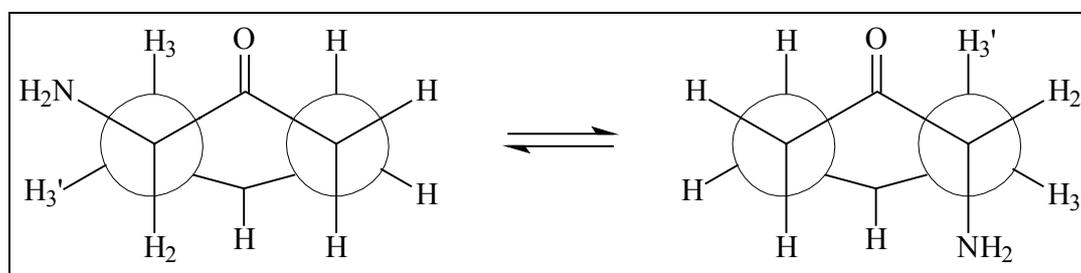


Figura 21: Representação dos arranjos dos hidrogênios presentes nos acoplamentos $^3J_{H_2H_3}$, $^3J_{H_2H_3'}$ e $^1J_{C_2H_2}$ da aminocicloexanona.

Não foi possível a realização dos espectros de RMN em vários solventes devido à rápida decomposição do composto após sua conversão para aminocicloexanona livre.

5.3.1 Conclusão

O equilíbrio conformacional da aminocicloexanona apresentou teoricamente dois confôrmeros axiais (*antiperiplanar-axial* e *sinclinal-axial*) e um confôrmero equatorial de maior estabilidade e menor polaridade (*antiperiplanar-equatorial*). A constante de equilíbrio conformacional teórica indicou que experimentalmente a interconversão conformacional, deva estar totalmente deslocada na direção da geometria mais estável e além de ser formada somente pelos rotâmeros mais estáveis na orientação axial e equatorial ($\Delta E=2,07 \text{ kcal mol}^{-1}$).

Os cálculos da energia conformacional utilizando outros métodos correlacionados eletronicamente (CCSD(T), QCISD(T) e B3LYP) se mostraram condizentes com os resultados apresentados pelo método MP2, sendo que o método de funcional de densidade superestimou a energia conformacional em relação aos outros apresentados.

A interação eletrostática do par de elétrons do oxigênio e os hidrogênios amínicos são cruciais no arranjo do grupo NH_2 . A forma enólica calculada em nível MP2 reforçou esta evidência devido ao alinhamento destes grupos (LP-O e H-N) a fim de minimizar a distância entre eles.

Os resultados de *NBO* indicam que as energias de interação $n_{\text{O}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-C}}$ são próximas para ambos os confôrmeros e são as que mais estabilizam o sistema. Entretanto, as interações do tipo $n_{\text{N}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-C}}$ e $n_{\text{N}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-H}}$ são as que mais se diferem entre um confôrmero e outro, sendo que o balanço energético é favorável ao rotâmero mais estável.

Em baixas constantes dielétricas o acoplamento experimental $^1J_{\text{HH}}$ deve ter valores próximos aos acoplamentos teóricos do confôrmero mais estável (acoplamento diaxial), sendo que com o aumento da polaridade do solvente favorece o acoplamento característico do confôrmero $S_{c_{axial}}$ (*gauche*).

5.4 *N,N*-dimetilaminocicloexanona

Para determinar o equilíbrio conformacional da *N,N*-dimetilaminocicloexanona, otimizou-se as possíveis geometrias (3 axiais e 3 equatoriais) em arranjo *sinclinal* e *antiperiplanar* do grupo dimetilamino, utilizando o nível teórico MP2/6-31G(d,p).

A representação das geometrias axiais e equatoriais é apresentada na Figura 22.

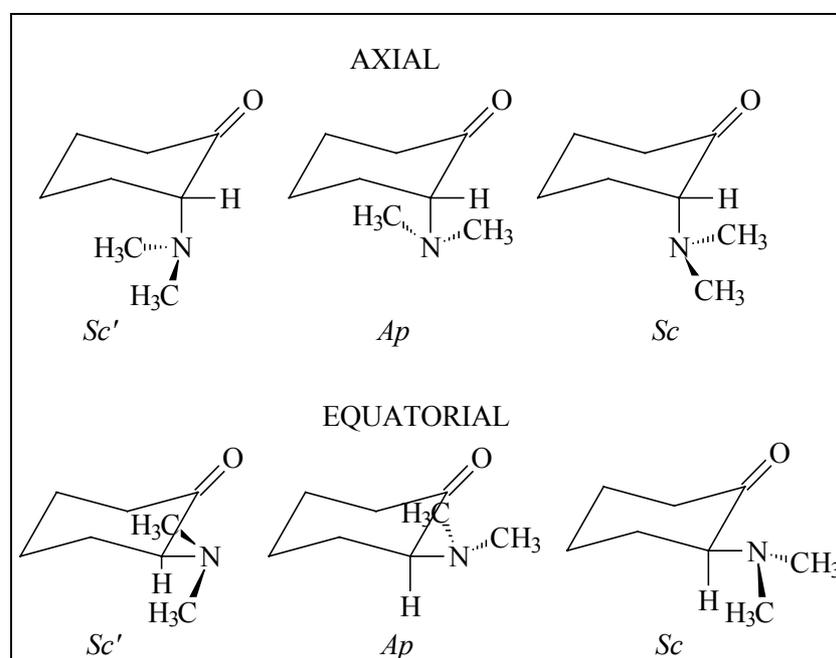


Figura 22: Representação espacial dos possíveis confôrmeros axiais e equatoriais da *N,N*-dimetilaminocicloexanona.

Levando em consideração a energia eletrônica para o cálculo da fração existente de cada confôrmero no equilíbrio, com base no sistema de equações 1, considerou-se apenas dois confôrmeros mais estáveis *Sc-axial* e *Ap-equatorial* para estudar o equilíbrio conformacional.

Na Tabela 15 são descritos energias, termo de correção do ponto zero, momento dipolar e ângulos diedros ϕ calculados para os confôrmeros da N,N-dimetilaminocicloexanona.

Tabela 15: Energia, termo de correção do ponto zero, momento dipolar e ângulo diedro ϕ calculado para os confôrmeros da N,N-dimetilaminocicloexanona calculados por MP2/6-31G(d,p).

Parâmetros	Sc-axial	Apequatorial
ϕ LP-N-CH ₂ -C(O)	302,3	177,6
Energia (u.a.) ^a	-442,480833	-442,478603
ZPE ^b (u.a.)	0,230771	0.230542
Energia ^c (u.a.)	-442,250062	-442,248061
Energia Relativa (kcal mol ⁻¹)	0,00	1,26
Momento dipolar (Debye)	3,31	2,80

a) energia eletrônica; b) termo de correção do ponto zero; c) $E_o = E + ZPE$;
d) 1 u.a. = 627,5095 kcal mol⁻¹.

Os dois confôrmeros axial e equatorial têm o arranjo do grupo amino muito semelhante ao dos confôrmeros Sc-Sc e Sp-Ap apresentados pela N,N-dimetilaminoacetona, respectivamente.

O rotâmero mais estável (Sc_{axi}) apresenta o maior momento dipolar e uma estabilidade relativa de 1,26 kcal mol⁻¹ em relação ao confôrmero *Antiperiplanar-equatorial*.

Valores de deslocamentos químico e constantes de acoplamento dos espectros de ¹H e ¹³C acoplado em diferentes solventes são descritos pelas Tabelas 16 e 17 respectivamente.

Tabela 16: Deslocamentos químicos (ppm) para a N,N-dimetilaminocicloexanona.

Solvente	C1	C2	C3 ^a	C4 ^a	C5 ^a	C6 ^a	C7 ^a	C8 ^a
CCl ₄ (ε=2,2)	209,9	73,9	30,3	23,1	28,9	41,8	43,6	43,6
CDCl ₃ (ε=4,8)	212,2	73,1	30,4	23,1	28,1	41,1	42,2	42,2
CD ₂ Cl ₂ (ε=9,1)	212,1	73,5	31,0	23,3	28,6	41,4	42,2	42,2
CD ₃ CN (ε=37,5)	211,7	73,2	31,3	23,2	28,2	40,4	41,7	41,7
DMSO-d ₆ (ε=46,7)	212,1	72,7	30,9	28,1	28,9	41,1	42,2	42,2

a – valores atribuídos por comparação com dados da literatura [51].

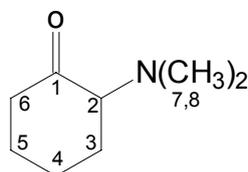


Tabela 17: Constantes de acoplamento (Hz) para a N,N-dimetilaminocicloexanona.

Solvente	³ J _{H2H3'}	³ J _{H2H3}	¹ J _{C2H2}
CCl ₄ (ε=2,2)	3,94	7,32	135,42
CDCl ₃ (ε=4,8)	4,46	9,52	133,03
CD ₂ Cl ₂ (ε=9,1)	4,26	8,84	133,45
CD ₃ CN (ε=37,5)	5,15	7,84	133,30
DMSO-d ₆ (ε=46,7)	5,36	7,64	133,75

O acoplamento ¹J_{CH} não apresenta variação com a mudança da constante dielétrica do meio.

O valor de ³J_{H2H3} indica um acoplamento característico do tipo *antiperiplanar* diaxial; e o acoplamento ³J_{H2H3'} mostra ser do tipo *sinclinal* equatorial. Estes valores de acoplamentos claramente indicam que o confômero *Ap-equatorial* é predominante no equilíbrio conformacional mesmo com a variação da constante dielétrica do meio.

A Figura 23 exemplifica o arranjo dos hidrogênios desses acoplamentos.

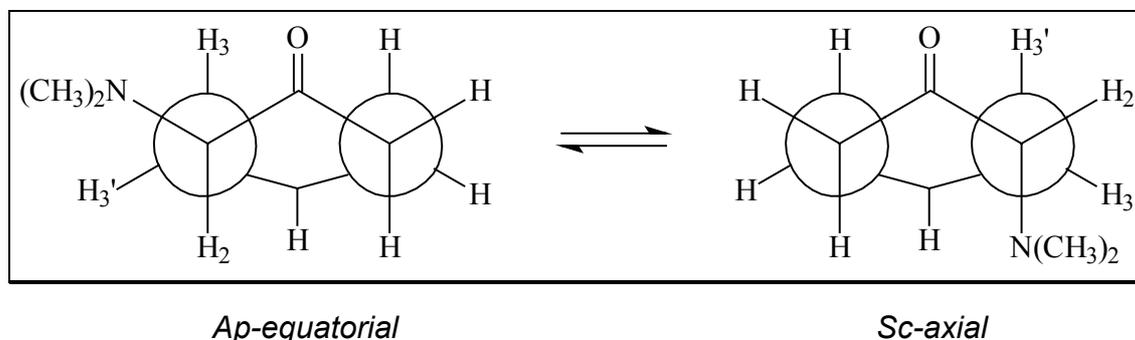


Figura 23: Representação dos arranjos dos hidrogênios presentes nos acoplamentos $^3J_{\text{H}_2\text{H}_3}$, $^3J_{\text{H}_2\text{H}_3'}$ e $^1J_{\text{C}_2\text{H}_2}$ da *N,N*-dimetilaminocicloexanona.

Esta evidência experimental contradiz o resultado dos cálculos teóricos por MP2, sendo que teoricamente espera-se o conformero polar (*Sc-axial*) como sendo o mais estável em fazer vapor. Entretanto o contrário que é confirmado pelas constantes de acoplamento experimental em que o conformero *Ap-equatorial* é predominante em constante dielétricas baixas e altas.

Diante deste fato a busca conformacional foi novamente feita utilizando o funcional de densidade B3LYP com a mesma função de base utilizada anteriormente com o método MP2.

Novamente as seis possíveis estruturas com o grupo dimetilamino no arranjo *sinclinal* e *antiperiplanar* foram otimizadas e calculadas as frequências harmônicas, em que as energias eletrônicas foram corrigidas com o termo de ponto zero (ZPE).

Novamente chegou-se nas mesmas geometrias mais estáveis na orientação axial e equatorial, previamente estimadas pelo método MP2, mas com a estabilidade invertida, ou seja, concordando com os resultados experimentais. Diante disso todos os cálculos posteriores apresentados foram feitos utilizando-se o nível teórico que condiz com os resultados experimentais, o B3LYP/6-31G(d,p).

Na Tabela 18 são descritos energias, termo de correção do ponto zero, momentos de dipolo e ângulos diedros ϕ calculados para os confôrmeros da N,N-dimetilaminocicloexanona.

Tabela 18: Energia, termo de correção do ponto zero, momento dipolar e ângulo diedro ϕ calculado para os confôrmeros da N,N-dimetilaminocicloexanona calculados por B3LYP/6-31G(d,p).

<i>Parâmetros</i>	<i>Sc-axial</i>	<i>Apequatorial</i>
ϕ LP-N-CH ₂ -C(O)	305,3	178,3
Energia (u.a.) ^a	-443,86752	-443,868590
ZPE ^b (u.a.)	0,224727	0,224509
Energia ^c (u.a.)	-443,642797	-443,644081
Energia Relativa (kcal mol ⁻¹)	0,81	0,00
Momento dipolar (Debye)	2,82	2,42

a) energia eletrônica; b) termo de correção do ponto zero; c) $E_0 = E + ZPE$;
d) 1 u.a. = 627,5095 kcal mol⁻¹.

A representação de Newman do ângulo diedro (LP-N-CH₂-CO) do composto em questão é apresentada na Figura 24.

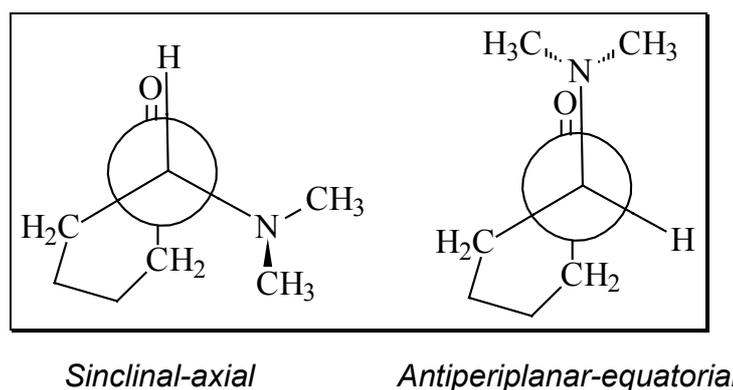


Figura 24: Representação de Newman para os rotâmeros mais estáveis da N,N-dimetilaminocicloexanona na fase vapor.

A disposição simétrica das metilas amínicas em relação à carbonila na orientação equatorial, indica uma atração eletrostática entre esses grupos e os

pares de elétrons não ligantes do oxigênio. Cálculos das geometrias das formas enólicas da N,N-dimetilaminocicloexanona em nível B3LYP/6-31G(d,p) evidenciam este fato devido aos grupos (LP-O e H-N; e LP-N e H-O) estarem alinhados na menor distância possível entre eles (Figura 25).

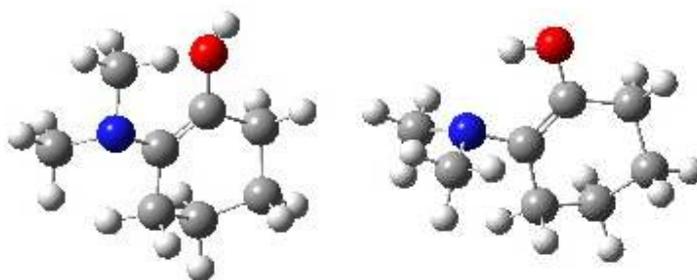


Figura 25: Representação de Newman para os rotâmeros mais estáveis da N,N-dimetilaminocicloexanona na fase vapor.

Os cálculos de frequência mostram que o conformero mais estável (Sc-axial; $\nu_{C=O}=1782,8 \text{ cm}^{-1}$) apresenta uma frequência de estiramento muito próximos em relação ao rotâmero (Ap-eq; $\nu_{C=O}=1775,3 \text{ cm}^{-1}$).

Estudos de infravermelho realizados anteriormente [36] variando-se a constante dielétrica do meio mostraram que há apenas uma banda de estiramento para carbonila larga e simétrica, tanto no fundamental como no 1º harmônico, indicando sobreposição das bandas de estiramento dos dois conformeros.

Para elucidar por meio de interações de orbitais, a estabilização conformacional, foram feitos cálculos de NBO, em que as principais interações estão descritas na Tabela 19.

Tabela 19: Principais interações entre orbitais da *N,N*-dimetilaminocicloexanona calculadas por NBO.

<i>Interações**</i>	<i>Ap-equatorial</i>	<i>Sc-axial</i>
$\sigma_{C-C} \rightarrow \sigma^*_{C=O}$	2,17	4,51
$\sigma_{C-C} \rightarrow \pi^*_{C=O}$	3,95	1,55
$\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{C=O}$	4,20	1,37
$\sigma_{C-H} \rightarrow \pi^*_{C=O}$	10,26	6,88
$\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{C-C}$	13,89	25,51
$\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{C-N}$	13,69	15,03
$\sigma_{C-C} \rightarrow \sigma^*_{C-N}$	3,20	1,43
$n_N \rightarrow \sigma^*_{C-C}$	16,27	2,21
$n_N \rightarrow \sigma^*_{C-H}$	28,70	37,12
$n_O \rightarrow \sigma^*_{C-C}$	52,08	51,13

** Valores em kcal mol⁻¹.

As interações $n_O \rightarrow \sigma^*_{C-C}$ não são as únicas mais efetivas para a estabilização da energia conformacional. Essas interações são muito próximas para ambos os confôrmeros. Outra interação altamente energética do tipo $n_N \rightarrow \sigma^*_{C-H}$ é cerca de 8,40 kcal mol⁻¹ maior para o confôrmero mais estável.

As interações $\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{C=O}$, $\sigma_{C-H} \rightarrow \pi^*_{C=O}$, e $\sigma_{C-C} \rightarrow \pi^*_{C=O}$, são mais efetivas no confôrmero mais estável (*Ap-equatorial*). Já a hiperconjugação $\sigma_{C-C} \rightarrow \sigma^*_{C=O}$ aqui é maior para o confôrmero mais energético.

As hiperconjugações $\sigma_{CH} \rightarrow \sigma^*_{C-C}$ com relação *antiperiplanar* entre os orbitais proporcionada uma estabilização muito superior no confôrmero mais energético.

Chamam atenção as hiperconjugações do par de elétrons não ligante do nitrogênio com ligações antiligantes vizinhas.

A hiperconjugação $n_N \rightarrow \sigma_{C-C}^*$ apresenta um $\Delta E = 14,06 \text{ kcal mol}^{-1}$ a favor do conformero mais estável. Já a soma das duas interações $n_N \rightarrow \sigma_{C-H}^*$ apresenta um $\Delta E = 9,05 \text{ kcal mol}^{-1}$ a favor do conformero mais energético.

A energia das interações citadas anteriormente mostra um saldo energético a favor do conformero mais estável, indicando que este conformero é o mais estabilizado pelas interações hiperconjugativas, sendo suficiente para tornar esta conformação a mais estável mesmo com a presença de grande repulsão estereo-eletrônica presente. Isto é comprovado pelos cálculos de energia deletando as interações de orbitais (*NBOdel*) [46] descritos na Tabela 20.

Tabela 20: Energias com e sem estabilização de interações de orbitais para os conformeros da *N,N*'-dimetilaminocicloexanona.

Parâmetros	Sc-axial	Ap-equatorial
E^{SCF} (u.a.) ^a	-443,86752	-443,868590
ΔE^{SCF} (kcal mol ⁻¹) ^c	0,67	0,00
$E^{SCF-DEL}$ (u.a.) ^b	-443,23842	-443,22994
$\Delta E^{SCF-DEL}$ (kcal mol ⁻¹)	0,00	5,32
$E^{SCF-DEL} - E^{SCF}$ (kcal mol ⁻¹)	394,77	400,76

a) Energia sem remoção de interações de orbitais; b) Energia com remoção de interações de orbitais; c) 1 u.a. = 627,5095 kcal mol⁻¹;

A ordem de estabilidade com as interações de *NBO* (*Ap-eq* > *Sc-axi*) inverteu após a remoção das interações *NBO*.

A energia de estabilização mostra que o arranjo de orbitais mais efetivo para interações hiperconjugativas são os apresentados pelo conformero *Ap-equatorial*. Entretanto, a remoção dessas interações mostra que este conformero é o que apresenta maior efeito estereo-eletrônico de repulsão.

5.4.1 Conclusão

O estudo teórico do equilíbrio conformacional da N,N-dimetilaminocicloexanona em nível MP2/6-31G(d,p) indicou que este é formado por dois confôrmeros mais estáveis na orientação axial (*Sinclinal*) e equatorial (*Antiperiplanar*), sendo o mais estável o *sinclinal-axial*.

Os acoplamentos $^3J_{HH}$ experimentais que se mostraram sensíveis à variação da polaridade dos solventes, indicaram que em meios de baixa constante dielétrica são característicos do arranjo diaxial, encontrado na geometria *antiperiplanar-equatorial*. Isto acaba contradizendo o resultado teórico descrito anteriormente.

A busca conformacional utilizando o funcional de densidade B3LYP também apresentou os mesmos dois confôrmeros mais estáveis obtidos em MP2, mas com a relação de estabilidade invertida sendo condizente com as evidências experimentais obtidas dos espectros de RMN em solventes com diferentes constantes dielétricas.

O arranjo simétrico das metilas amínicas em relação à carbonila no confôrmero equatorial sugere uma atração eletrostática entre esses grupos. As geometrias mais estáveis da forma enólica da N,N-dimetilaminocicloexanona evidencia este fato pois o arranjo linear entre o par de elétrons do oxigênio e uma das metilas amínicas tende a minimizar a distância entre esses dois grupos.

Interações de orbitais por NBO mostraram que as interações $n_O \rightarrow \sigma^*_{C-C}$ e $n_N \rightarrow \sigma^*_{C-H}$ são as que mais estabilizam as energias conformacionais, sendo a última mais efetiva para a conformação menos estável.

As interações $\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{C=O}$, $\sigma_{C-H} \rightarrow \pi^*_{C=O}$, e $\sigma_{C-C} \rightarrow \pi^*_{C=O}$, aliada a hiperconjugação $n_N \rightarrow \sigma^*_{C-C}$ acaba sendo determinante na estabilização do confôrmero equatorial em relação ao axial.

Conclusão –N,N-dimetilaminocicloexanona

Os resultados de remoção de interações de orbitais naturais de ligação (NBOdel) mostraram que o confômero mais estável (mais simétrico) apresenta maior estabilização por interações de orbitais. A remoção das interações inverte a relação de estabilidade conformacional e mostra uma maior repulsão estereoeletrônica para o confômero mais simétrico devido ao arranjo próximo à carbonila das metilas amínicas.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O arranjo do grupo amino em relação à carbonila apresentados pelos conformêros amino e N,N-dimetilamino se mostraram semelhantes para ambos compostos cíclicos e acíclicos.

A troca de um grupo amino pelo grupo N,N-dimetilamino na acetona ocasiona a inversão da estabilidade conformacional devido a repulsão estereo-eletrônica presente no conformêro *sin-periplanar* na N,N-dimetilaminoacetona. Entretanto, para as cicloexanonas, esta troca de substituinte não inverte a relação de estabilidade conformacional devido à existência de outras repulsões estéricas relacionadas com hidrogênios do anel e os grupos aminos, principalmente na orientação axial.

As interações de orbitais NBO se mostraram sempre superiores para os conformêros *sin-periplanares* devido ao seu maior grau de simetria molecular, sendo este conformêro sempre mais estável para a aminoacetona, aminocicloexanona e N,N-dimetilaminocicloexanona.

Entre as interações hiperconjugativas que mais estabilizam a energia molecular, destacam-se as $n_O \rightarrow \sigma^*_{C-C}$ para todos os conformêros estudados, independente do tipo de grupo amino. Com a troca do grupo amino pelo N,N-dimetilamino, as interações $n_N \rightarrow \sigma^*_{C-H}$ passam a ter um papel importante na estabilização do sistema nas cetonas.

Devido as energia de estabilização de interações entre os pares de elétrons não ligantes existentes nas diferentes conformações se mostrarem próximas; interações com menor peso energético como, $\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{C=O}$, $\sigma_{C-H} \rightarrow \pi^*_{C=O}$, e $\sigma_{C-C} \rightarrow \pi^*_{C=O}$ que acabam sendo determinantes na estabilização de uma conformação em relação à outra, sendo o somatório dessas hiperconjugações maiores para os conformêros mais estáveis da aminoacetona, aminocicloexanona e N,N-

Considerações Finais

dimetilaminociclohexanona. Entretanto, a N,N-dimetilaminoacetona é exceção a regra devido às repulsões estereo-eletrônicas entre o grupo amino e a carbonila serem cruciais na determinação conformacional.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sachse, H., *Ber.* 23, 1363 (1890).
2. Eliel, E. L.; Martin, R. J. L., *J. Am. Chem. Soc.* 90, 682 (1968).
3. Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N. *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley: N.Y., 1994.
4. Barton, D. R. H., *Experientia* 6, 316-320 (1950).
5. R.J. Abraham e E. Bretschneider em "Internal Rotation in Molecules", Editado por W.J. Orville-Thomas, John Wiley & Sons (1974).
6. Abraham, R. J.; Jones, A. D.; Warne, M. A.; Rittner, R., Tormena, C. T.; *J. Chem Soc., Perkin Trans. 2*, 533, 1996.
7. Shapiro, B. L.; Lin, H. L.; Johnston, M. D.; *J. Magn Reson.*; 9, 305 (1973).
8. Shapiro, B. L.; Tseng, C. K.; Johnston, M. D.; *J. Magn Reson.*; 10, 65, (1973).
9. Durig, J. R.; Hardin, J. A.; Tolley, C. L., *J. Mol. Struct.* 224, 323 (1990).
10. Hagen, K.; Shen, Q.; Carter, R.; Marion, M., *J. Phys. Chem.* 106, 4263 (2002).
11. Kattijaari, M.; Harmony, M. D., *Int. J. Quantum Chem.* 17, 443 Suppl. 14 (1980).
12. Guerrero, S. A.; Barros, J. R. T.; Wladislaw, B.; Rittner, R.; Olivato, P. R., *J. Chem. Soc., Perkin 2*, 1053 (1983).
13. Lumbroso, H.; Liégeois, Ch.; Olivato, P. R., *J. Mol. Struct.* 162, 131 (1987).
14. Tormena, C. F.; Tese de Doutorado, Campinas, Instituto de Química, Unicamp, (2000).
15. Doi, T. R.; Tese de Doutorado, Campinas, Instituto de Química, Unicamp, (2005).
16. Allinger, J.; Allinger, N. L., *Tetrahedron* 2, 64 (1958).
17. Allinger, N. L.; Allinger, J., *J. Am. Chem. Soc.* 80, 5476 (1958).
18. Allinger, N. L.; Allinger, J.; Freiberg, L. A.; Czaja, R. F.; Lebel, N. A., *J. Am. Chem. Soc.* 82, 5876 (1960).
19. Pan, Y.; Stothers, J. B., *Can. J. Chem.* 45, 2943 (1967).
20. Garbisch, W., *J. Am. Chem. Soc.* 86, 1780 (1964).
21. Eisenstein, O.; Ahn, N. T.; Jean, Y.; Devaquet, A.; Salem, L.; Cantacuzène, J., *Tetrahedron* 30, 1717 (1974).
22. Metras, F.; Loudet, M.; Petrissans, J.; Pfister-Guillouzo, G., *J. Mol. Struct.* 29, 263 (1975).
23. Metzger, P.; Casadevall, E.; Casadevall, A.; Pouet, M. J., *Can. J. Chem.* 58, 1503 (1980).
24. Anteunis, M. J. O. Some Results and Limitations in Conformational Studies

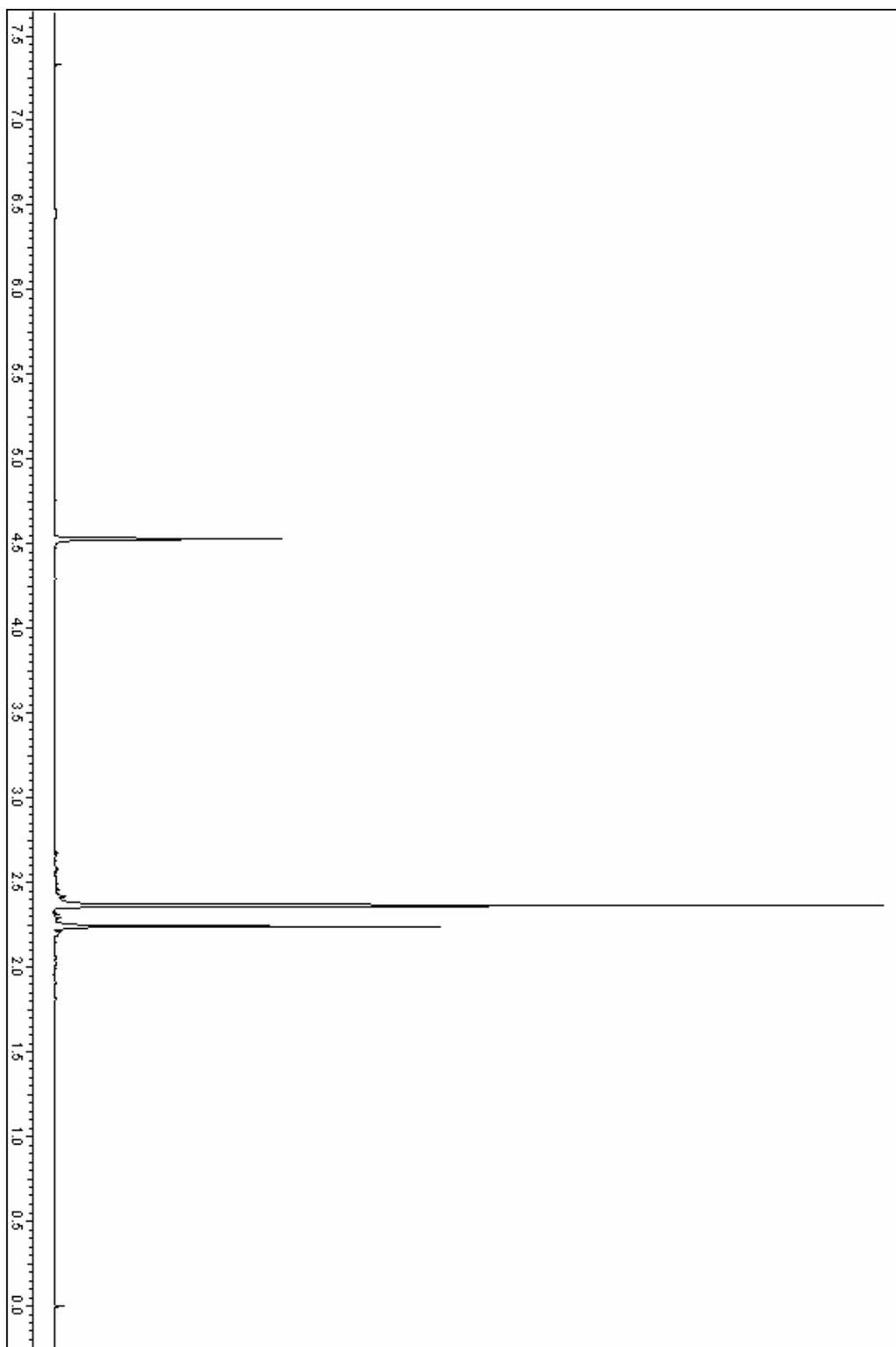
Referências Bibliográficas

- of Six-Membered Heterocycles. In *Conformational Analysis*; Chiurdoglu, G. Ed.; Academic: NY, 1971; pp. 31.
25. Eliel, E. L.; Martin, R. J. L., *J. Am. Chem. Soc.* 90, 682 (1968).
26. Wolfe, S.; Campbell, J. R., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 872 (1967).
27. Rittner, R., Livre Docência, Instituto de Química, Unicamp (1983).
28. Cantacuzène, D.; Tordeaux, M., *Can. J. Chem.* 54, 2759 (1976).
29. Basso, E. A. *Estudos de RMN de ¹H e de ¹³C de Cicloexanonas a-Heterossubstituídas*, Unicamp 1991.
30. Basso, E. A.; Kaiser, C.; Rittner, R.; Lambert, J. B., *J. Org. Chem.* 58, 7865 (1993).
31. Carey, F.A.; Sundberg, R.J.; "Advanced Organic Chemistry: Structure and Mechanisms", Parte A, Plenum Pub. Corp., 4th edition (2001).
32. Levin, C.C.; Hoffman, R.; Hehre, W.J.; Hudec, J.; *J. Chem. Soc. Perkin II*, 210 (1973).
33. Tasic, L.; Tese de Doutorado, Campinas, Instituto de Química, Unicamp, (2002).
34. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Zakrzewski, V. G.; Montgomery, Jr. J. A.; Stratmann, R. E.; Burant, J. C.; Dapprich, S.; Millam, J. M.; Daniels, A. D.; Kudin, K. N.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Tomasi, J.; Barone, V.; Cossi, M.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Pomelli, C.; Adamo, C.; Clifford, S.; Ochterski, J.; Petersson, G. A.; Ayala, P. Y.; Cui, Q.; Morokuma, K.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Ortiz, J. V.; Baboul, A. G.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I. Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Gonzalez, C.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andres, J. L.; Gonzalez, C.; Head-Gordon, M.; Replogle, E. S.; Pople, J. A.; Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, (1998).
35. Wolfe, S.; Kim, C. K.; *Can. J. Chem.*, 69, 1408, (1991).
36. Tormena, C. F.; Rittner, R.; Contreras, R. H.; Peralta, J. E.; *J. Phys. Chem.*, 108, 7762 (2004).
37. Uehara, F.; Sato, M.; Kaneko, C.; Kurihara, H.; *J. Org. Chem*, 64, 1436. (1999).
38. Juaristi, E.; *Conformational Behavior of Six-membered Rings: Analysis, Dynamics, and Stereoelectronic Effects*; (Ed); VCH New York, (1995).
39. Weinhold, F.; *Nature*, 411, 539, (2001).

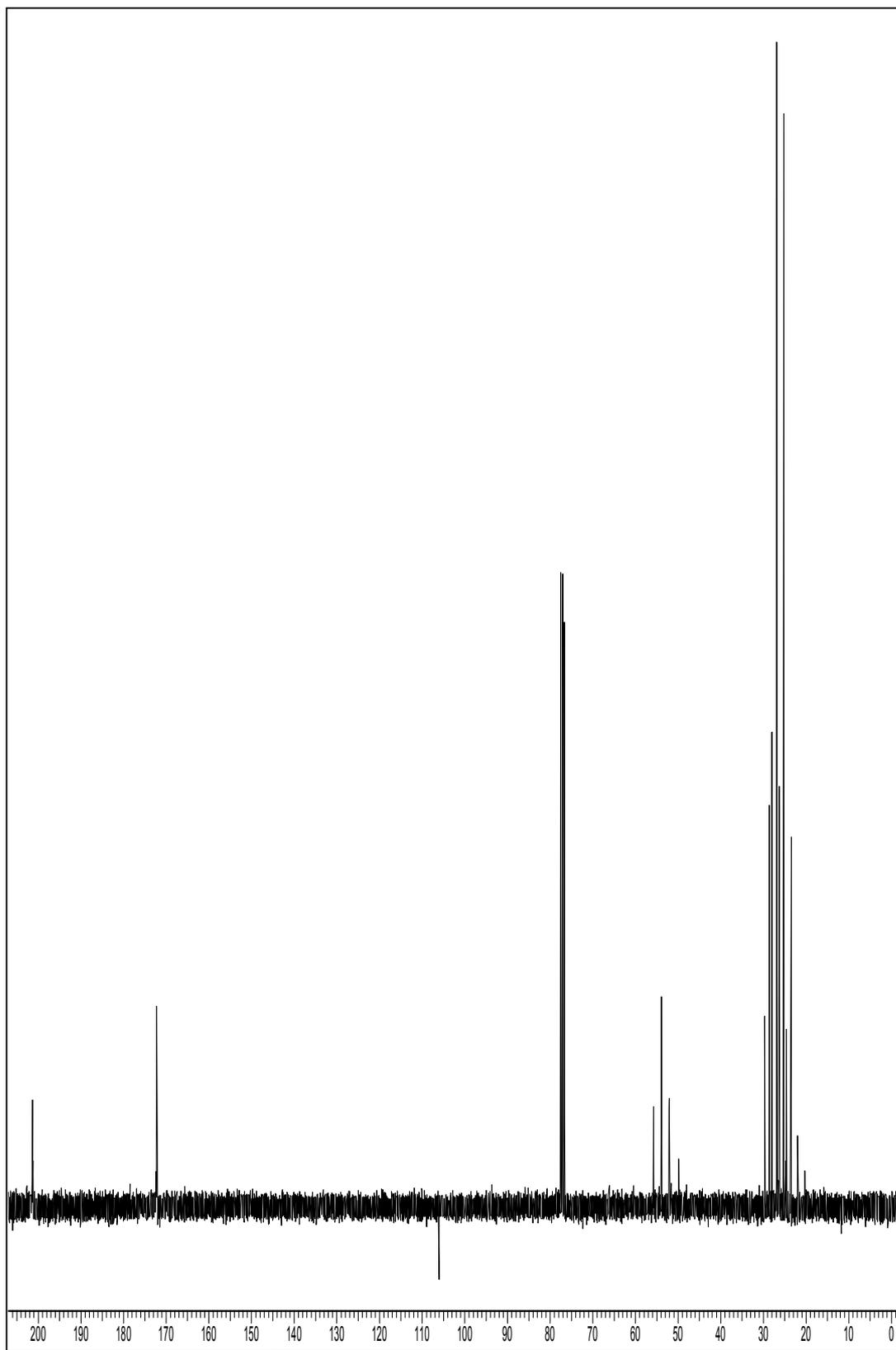
Referências Bibliográficas

40. Pophristic, V.; Goodman, L.; *Nature*, 411, 565, (2001).
41. Schreiner, P. R.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, 41, 3579, (2002).
42. Lambert, J. B.; Zhao, Y.; Emblidge, R. W.; Salvador, L. A.; Liu, X.; So, J. H.; Chelius, E. C.; *Acc. Chem. Res.* 32, 18, (1999).
43. Beckwith, A. L. J.; Duggan P. J.;, *Tetrahedron*, 54, 6919 (1998).
44. Weinhold, F.; *J. Mol. Struct. THEOCHEM*, 398, 181, (1997).
45. Cieplak, S.; Tait, B. D.; Johnson, C. R.; *J. Am. Chem. Soc.* 111, 8447, (1989).
46. Reed, A. E.; Curtiss L. A.; Weinhold, F.; *Chem. Rev.* 88, 899 (1988).
47. Hepworth, D.; *Org Synth*, 45, 27 (2002).
48. Myers, G.; Gleason, J. L.; *Org Synth*, 76, 57 (2002).
49. Baumgarten, H. E.; Bower, F. A.; *J. Am. Chem. Soc.* 76(18), 4561 (1954).
50. Jullian, J.; Jolchine, Y.; *Bull. Soc. Chim. Fr*, 19, 757, (1952).
51. Basso, E. A.; Tese de Doutorado, Campinas, Instituto de Química, Unicamp, (1991).
52. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery Jr., J. A.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C. ; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A.; Gaussian03 Revision B04, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 2003.
53. Shavitt, I.; "Methods of Electronic Structure Theory", Editor: H.F. Schaefer III, Plenum, New York, p. 189 (1977).
54. Ayala, P. Y.; Schlegel, H. B.; *J. Chem. Phys*, 107, 375 (1997).
55. NBO version 3.1; Glendening, E. D.; Reed, A. E.; Carpenter, J. E.; Weinhold, F. (Incluído no pacote de programas Gaussian98).

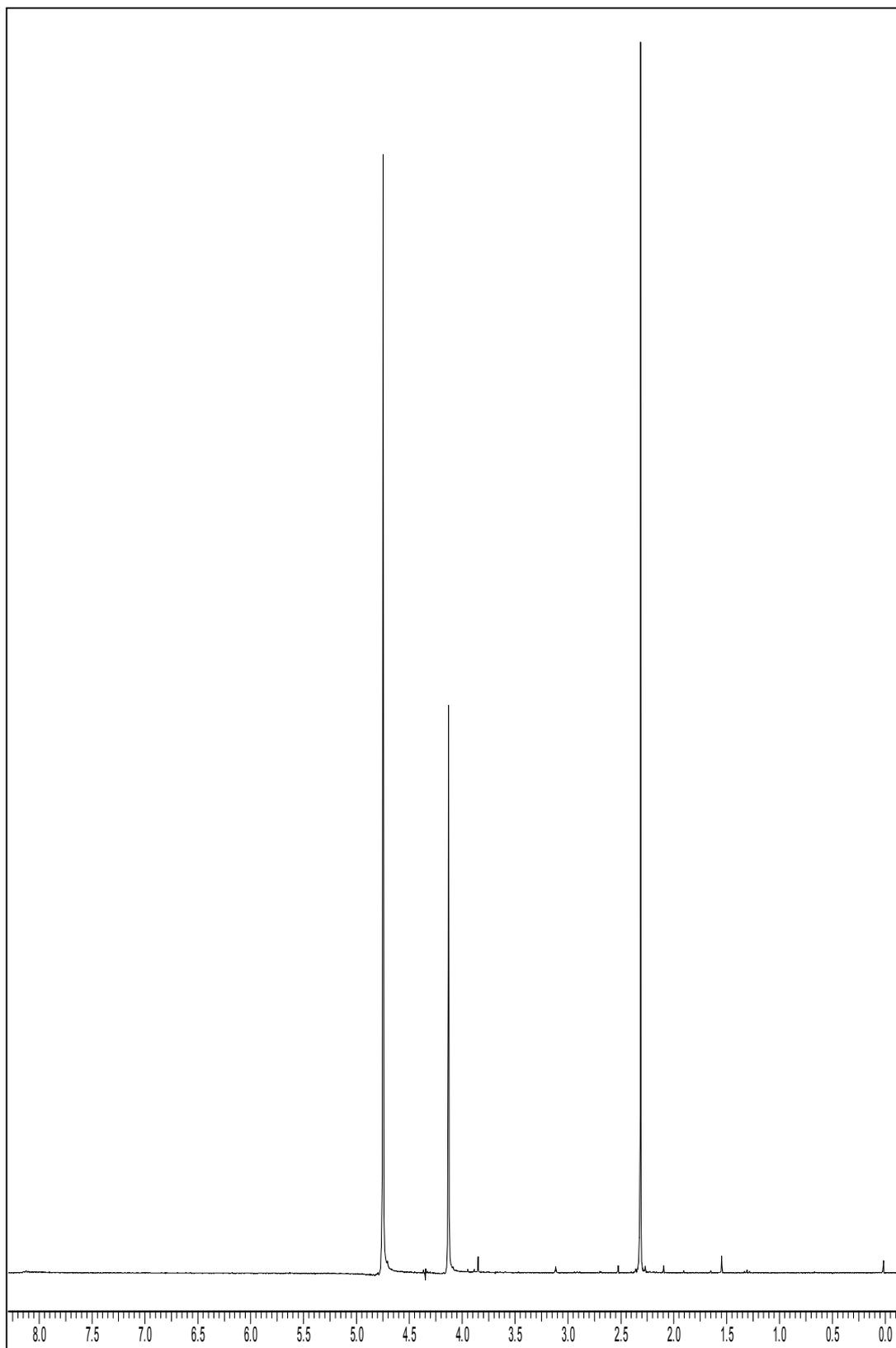
8. ANEXO



Anexo 1: Espectro de ^1H da acetamidaacetona em CDCl_3 .

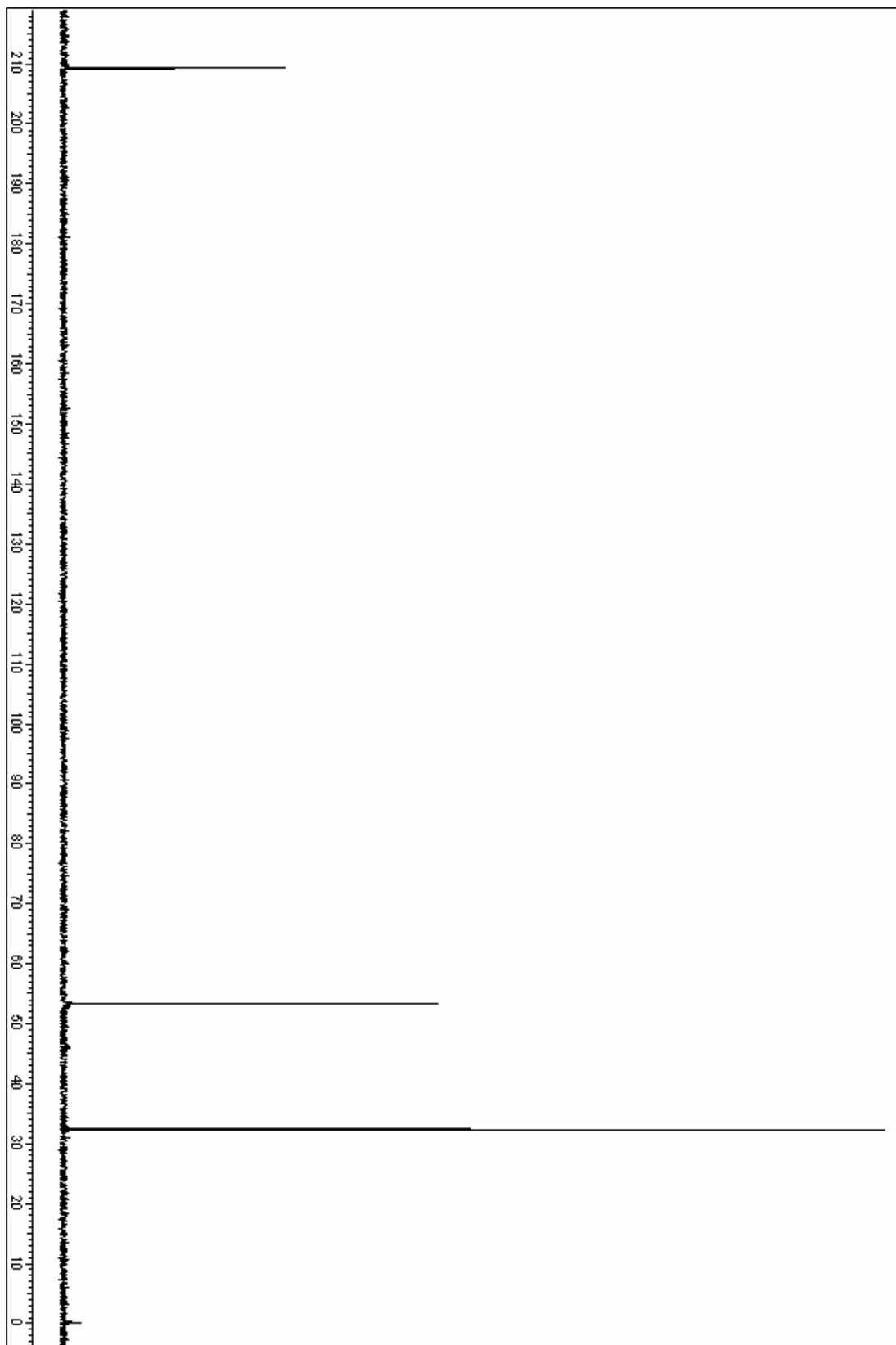


Anexo 2: Espectro de ^{13}C acoplado da acetamidaacetona em CDCl_3 .



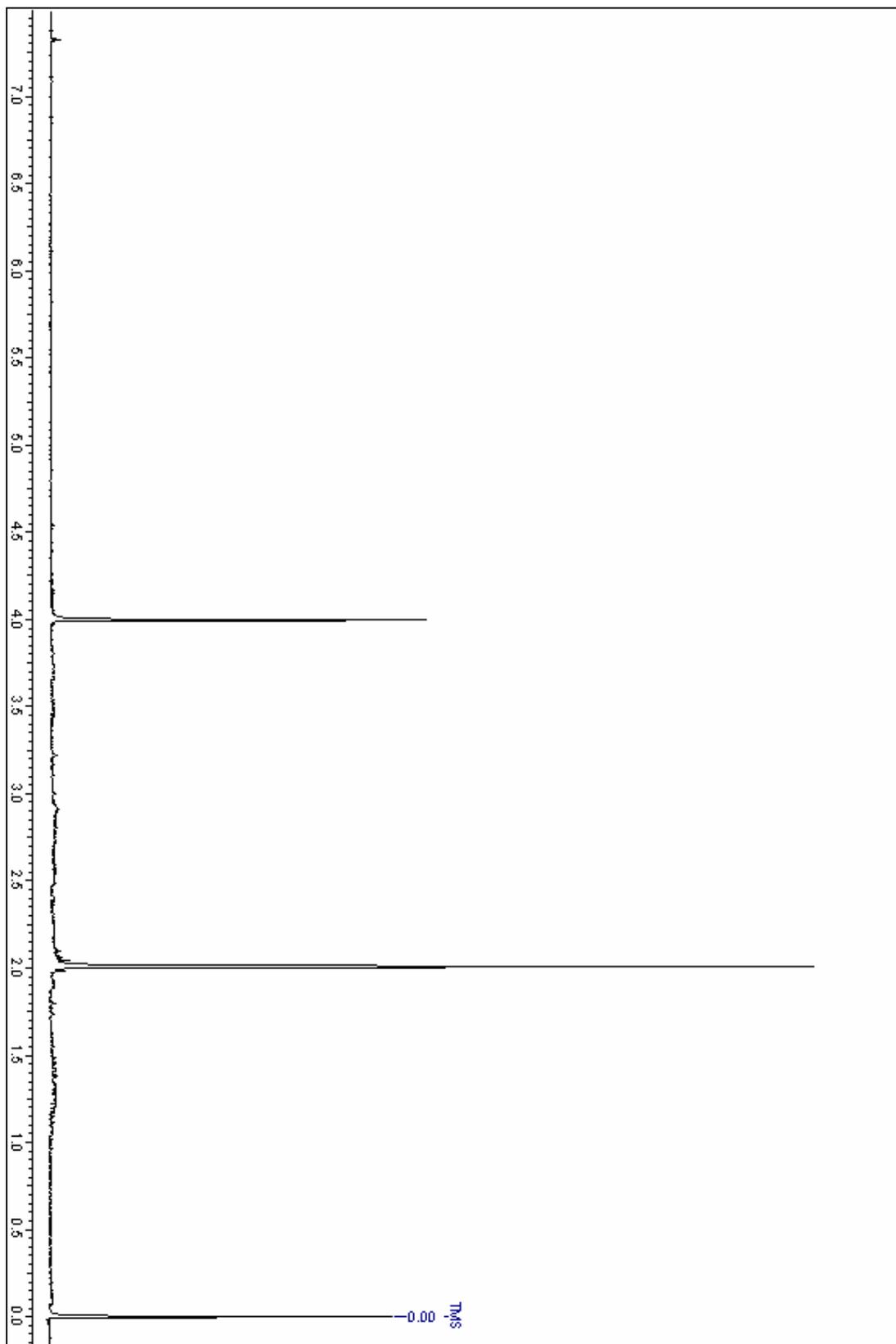
Anexo 3: Espectro de ^1H do cloridrato de aminoacetona em D_2O .

Anexo



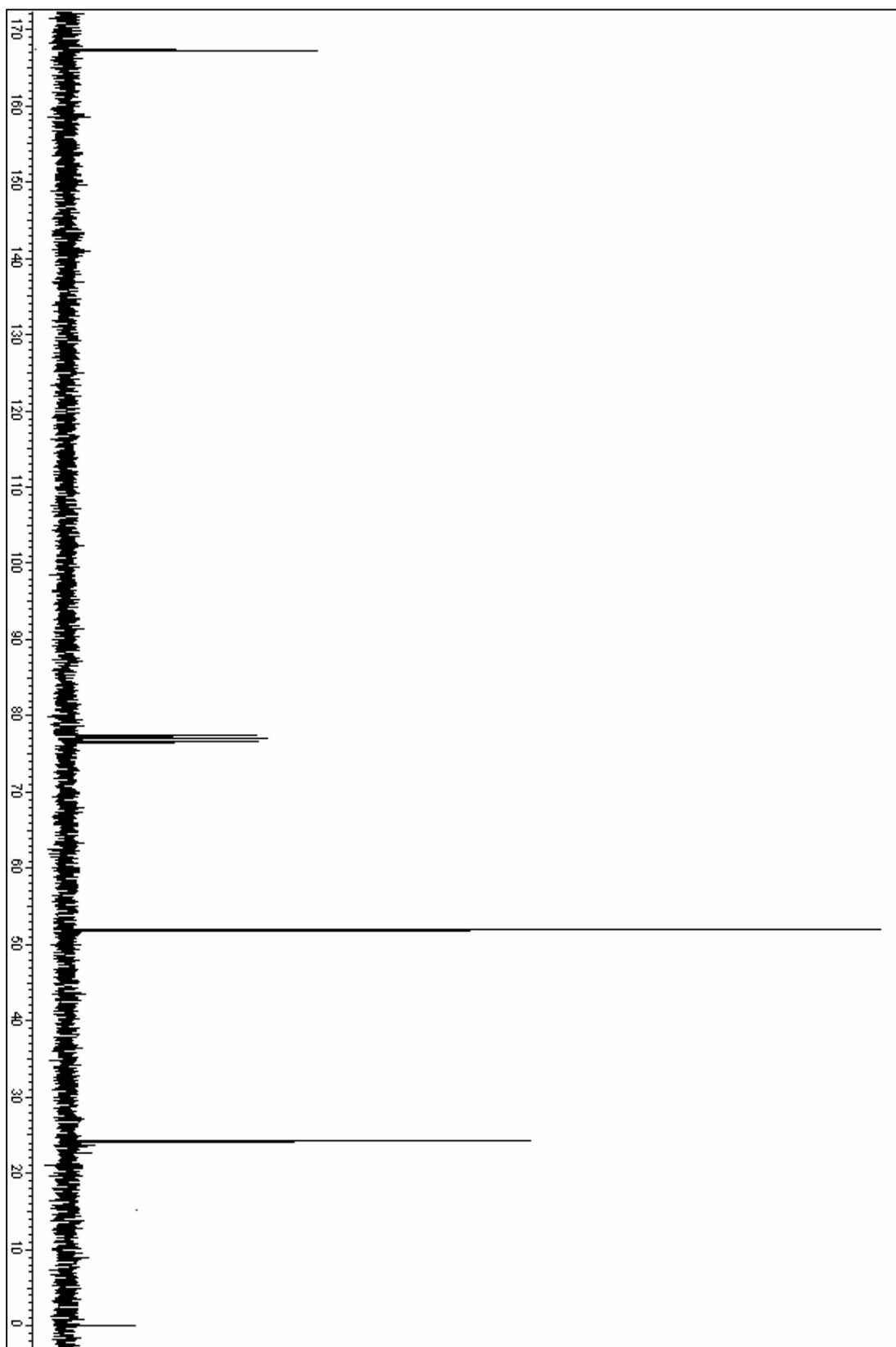
Anexo 4: Espectro de ^{13}C desacoplado do cloridrato de aminoacetona em D_2O .

Anexo

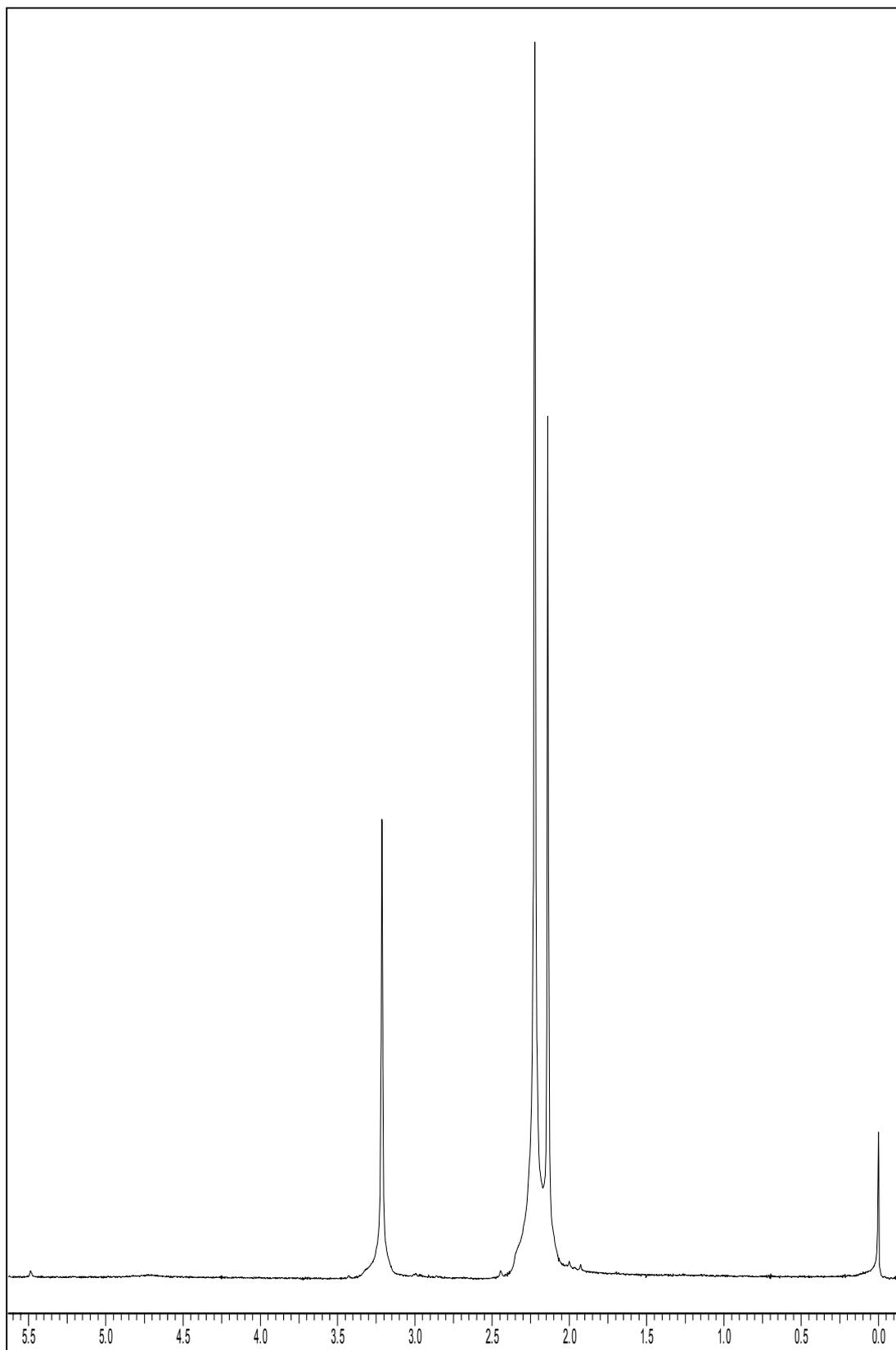


Anexo 5: Espectro de ^1H da aminoacetona em CDCl_3 .

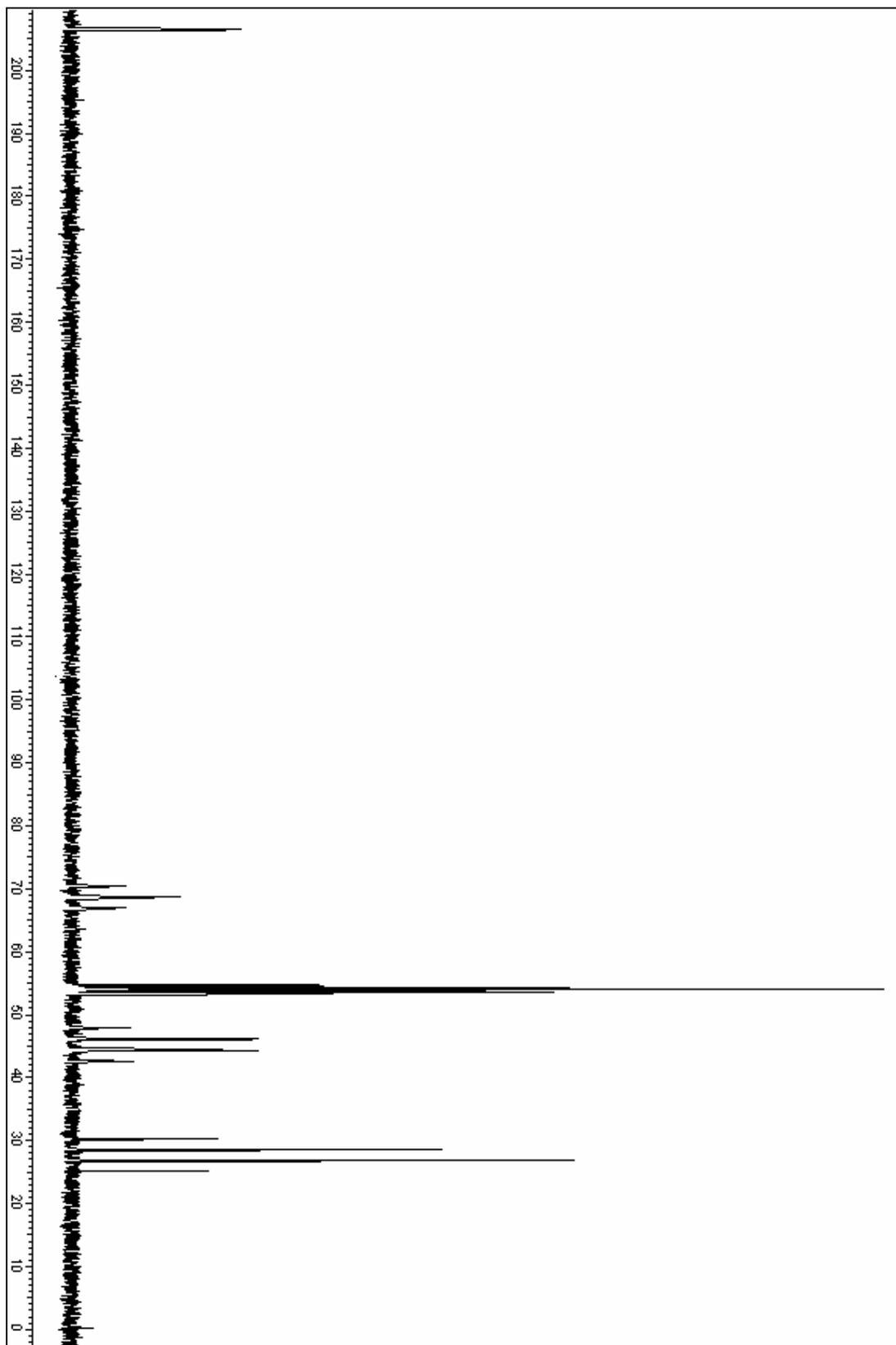
Anexo



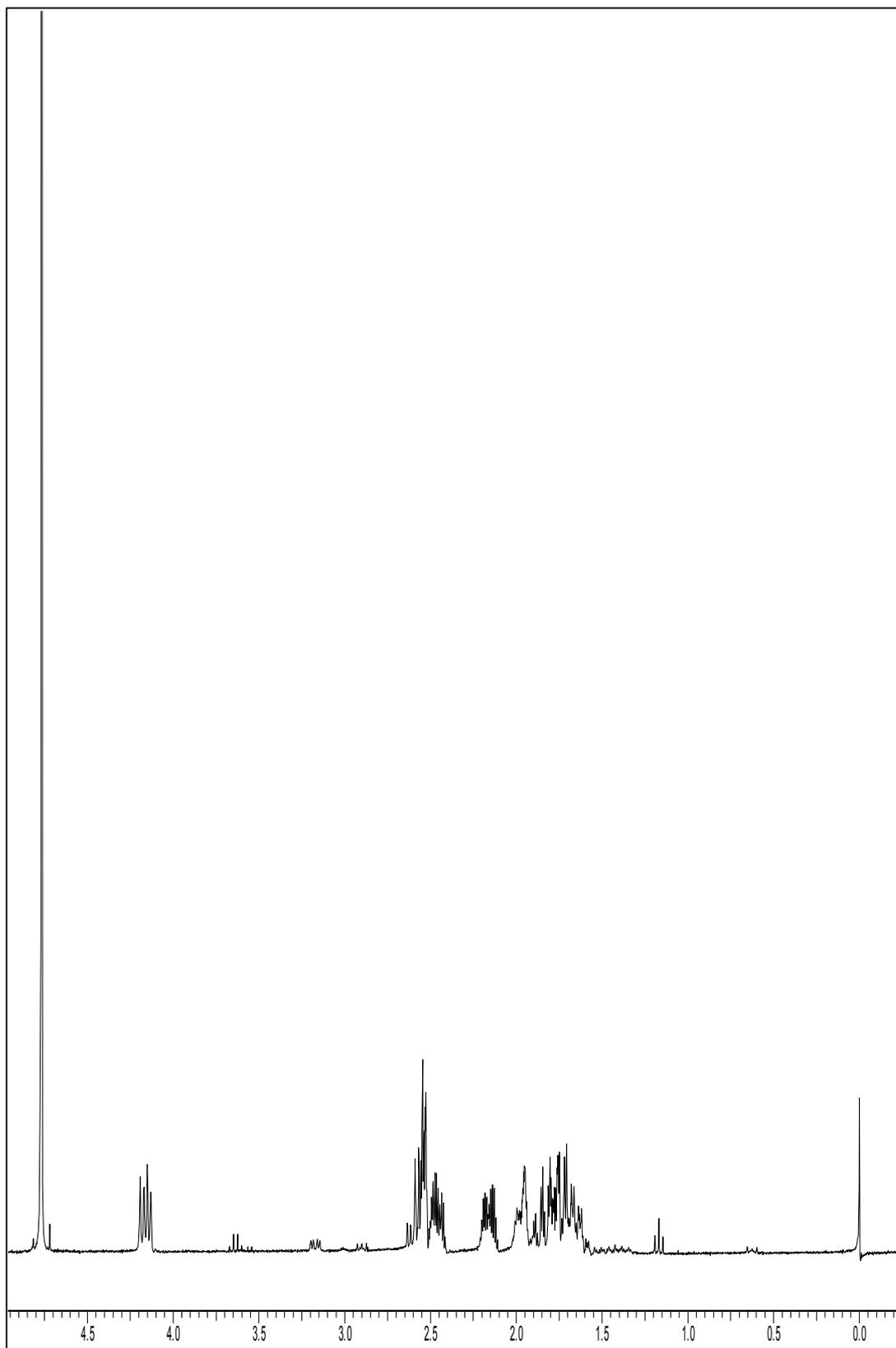
Anexo 6: Espectro de ^{13}C desacoplado da aminoacetona em CDCl_3 .



Anexo 7: Espectro de ^1H da N,N-dimetilaminoacetona em CD_2Cl_2 .

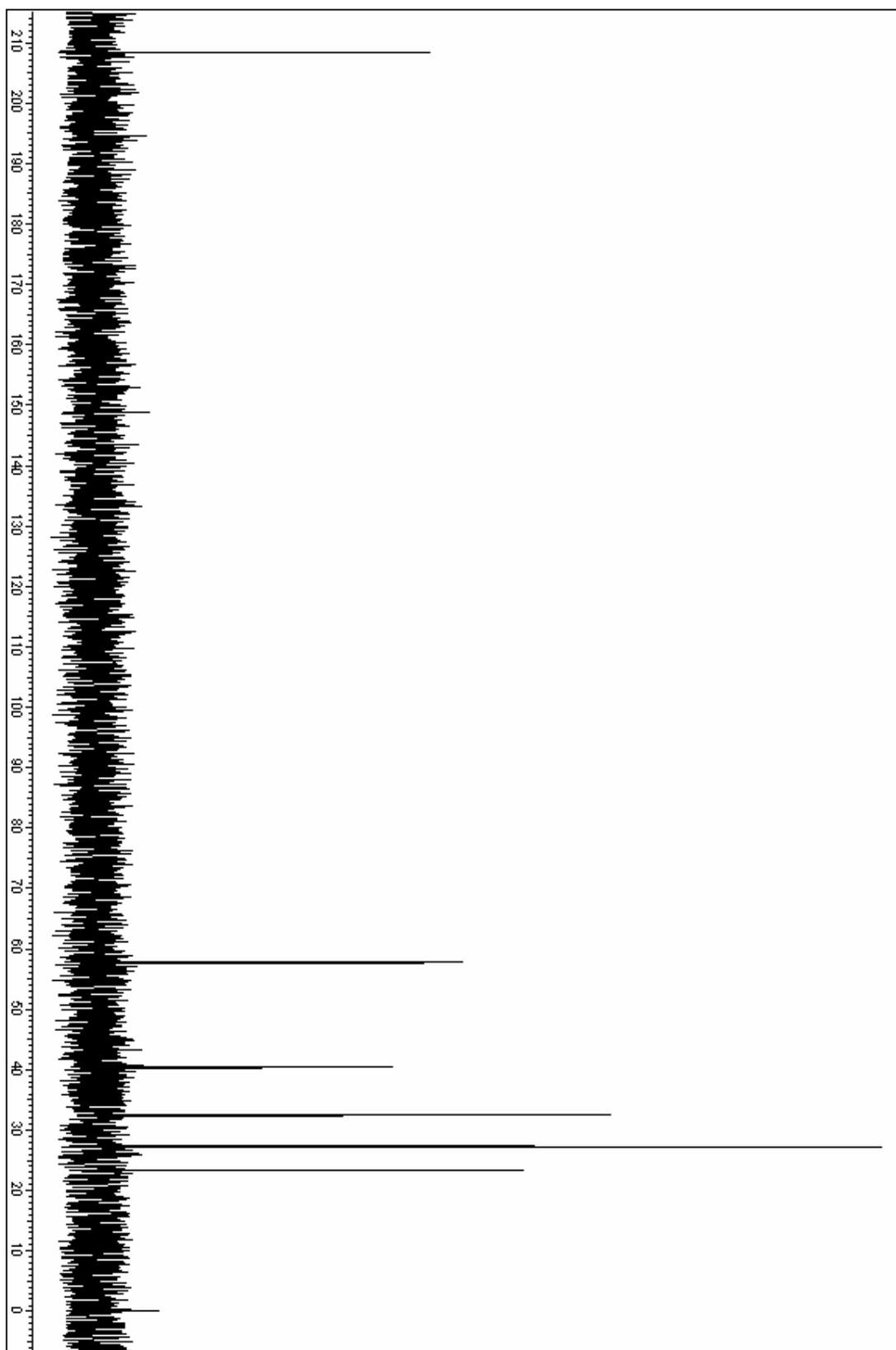


Anexo 8: Espectro de ^{13}C acoplado da N,N-dimetilaminoacetona em CD_2Cl_2 .

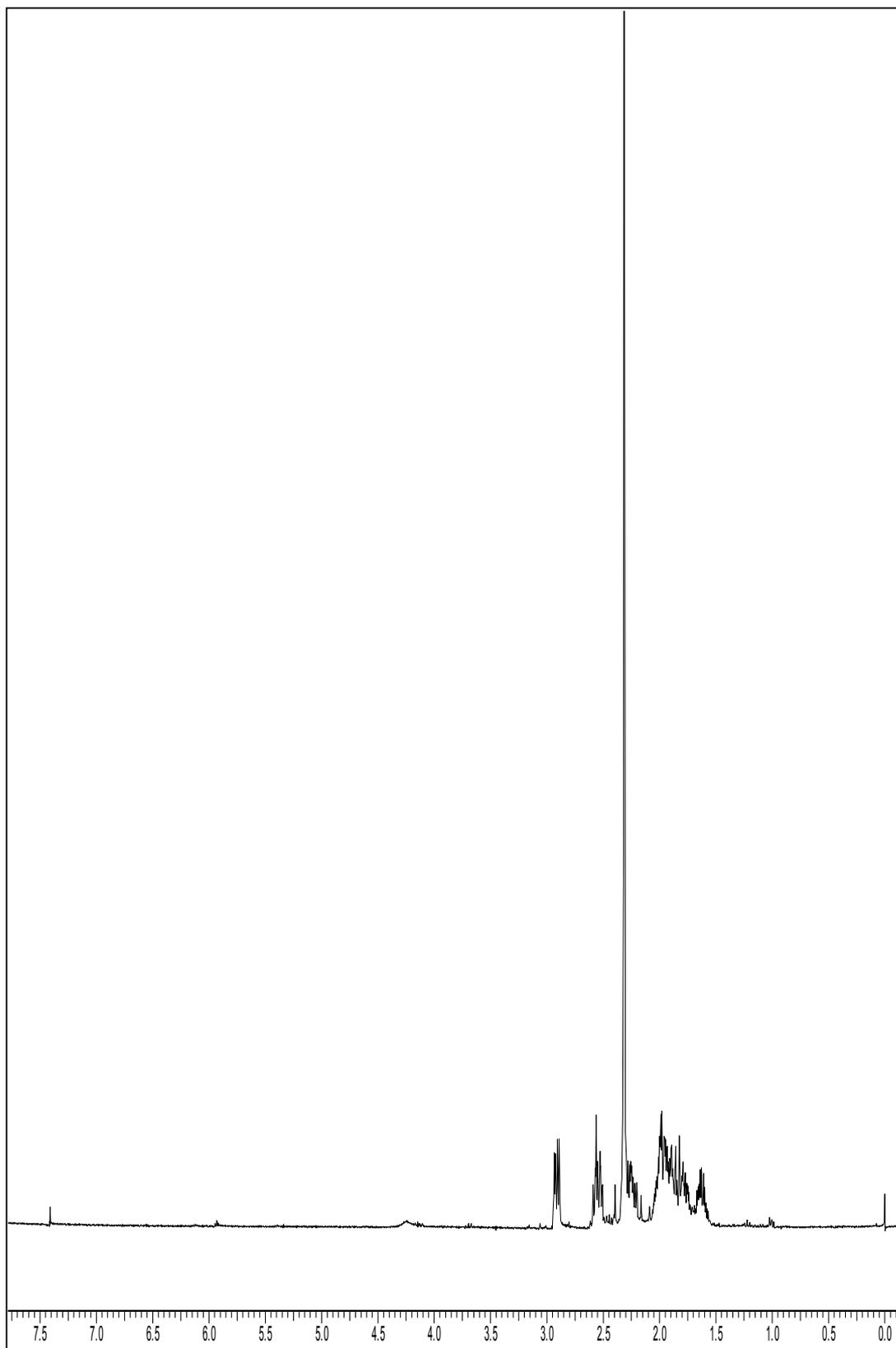


Anexo 9: Espectro de ^1H do cloridrato de aminocicloexanona em D_2O .

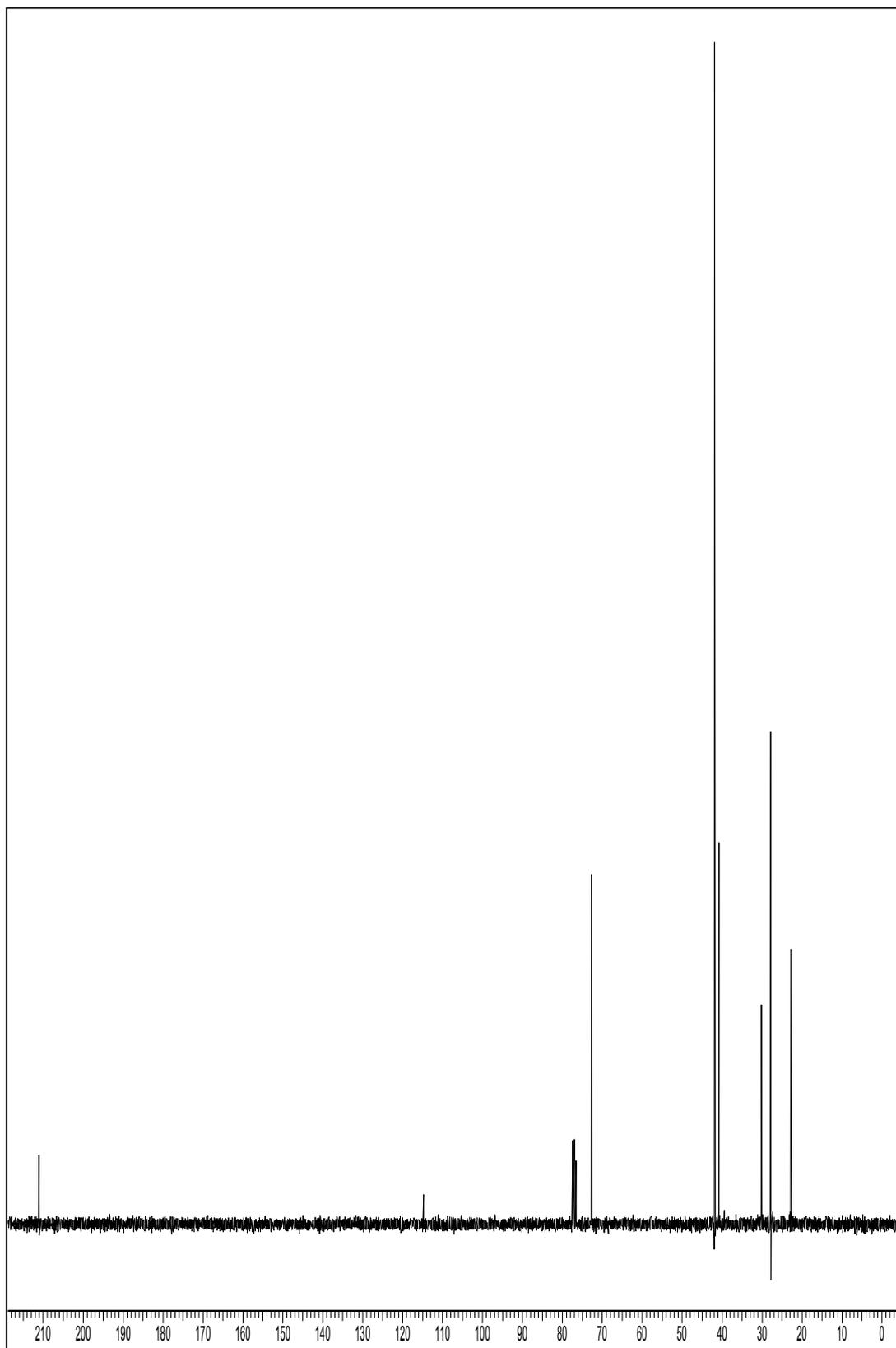
Anexo



Anexo 10: Espectro de ^{13}C do cloridrato de aminocicloexanona em D_2O .



Anexo 11: Espectro de ^1H da N,N-dimetilaminocicloexanona em CDCl_3 .



Anexo 12: Espectro de ^{13}C da N,N-dimetilaminociclohexanona em CDCl_3 .