

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS INSTITUTO DE QUÍMICA

LAIZA BRUZADELLE LOUREIRO

ANÁLISE DA PREFERÊNCIA CONFORMACIONAL DE CICLOEXANOS 1,1,2-TRISSUBSTITUÍDOS

CAMPINAS 2019

LAIZA BRUZADELLE LOUREIRO

ANÁLISE DA PREFERÊNCIA CONFORMACIONAL DE CICLOEXANOS 1,1,2-TRISSUBSTITUÍDOS

Dissertação de Mestrado apresentada ao Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestra em Química na área de Química Orgânica

Orientador: Prof. Dr. Claudio Francisco Tormena

O arquivo digital corresponde à versão final da Dissertação defendida pela aluna Laiza Bruzadelle Loureiro e orientada pelo Prof. Dr. Claudio Francisco Tormena.

> CAMPINAS 2019

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): CNPq, 131262/2017-3 ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6744-914X

> Ficha catalográfica Universidade Estadual de Campinas Biblioteca do Instituto de Química Camila Barleta Fullin - CRB 8462

L934a Loureiro, Laiza Bruzadelle, 1994-Análise da preferência conformacional de cicloexanos 1,1,2-trissubstituídos / Laiza Bruzadelle Loureiro. – Campinas, SP : [s.n.], 2019. Orientador: Claudio Francisco Tormena. Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.

1. Análise conformacional. 2. Ressonância magnética nuclear. 3. Cálculos teóricos. 4. Constantes de acoplamento. I. Tormena, Claudio Francisco, 1972-. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Conformational Analysis of 1,1,2-trisubstituted cyclohexanes **Palavras-chave em inglês:** Conformational analysis Nuclear magnetic resonance

Theoretical calculation

Coupling constants **Área de concentração:** Química Orgânica **Titulação:** Mestra em Química na área de Química Orgânica **Banca examinadora:** Claudio Francisco Tormena [Orientador] Adriana Karla Cardoso Amorim Reis Miguel Angel San Miguel Barrera **Data de defesa:** 21-02-2019 **Programa de Pós-Graduação:** Química

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Claudio Francisco Tormena (Orientador)

Prof. Dr. Miguel Angel San Miguel Barrera (Instituto de Química - UNICAMP)

Profa. Dra. Adriana Karla Cardoso Amorim Reis (Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas - UNIFESP)

A Ata da defesa assinada pelos membros da Comissão Examinadora, consta no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da Unidade.

Este exemplar corresponde à redação final da Dissertação de Mestrado defendida pela aluna LAIZA BRUZADELLE LOUREIRO, aprovada pela Comissão Julgadora em 21 de fevereiro de 2019.

"But we must not forget that when radium was discovered no one knew that it would prove useful in hospitals. The work was one of pure science. And this is a proof that scientific work must not be considered from the point of view of the direct usefulness of it. It must be done for itself, for the beauty of science, and then there is always the chance that a scientific discovery may become like the radium a benefit for humanity." (Marie Curie, em seu discurso no Vassar College, em 1921)

AGRADECIMENTOS

Eu não chegaria até aqui e não concluiria este trabalho sem a compreensão e a ajuda, direta ou indireta, de diversas pessoas que tive a sorte de conhecer. Agradecê-las é, de certa forma, retribuir um pouco do muito que me foi dado.

Todo o meu amor e gratidão aos meus pais, José Vitor e Claudia, que me ensinaram a importância de exercitar a leitura, a escrita, o debate, o senso crítico e o amor ao próximo. Obrigada pelo amparo de uma vida (literalmente!) e por relevarem minhas ausências.

Agradeço ao professor Claudio Tormena pela oportunidade, pela orientação e pelas discussões produtivas sobre meu trabalho, sobre ciência em geral, política, vida, universo e tudo mais. Agradeço por ter me acolhido aqui e, claro, pelos melhores churrascos (com caldinho de carne).

Agradeço imensamente aos amigos do LFQO (POCLab) por terem sido muito mais incríveis do que eu jamais podia imaginar quando caí meio de paraquedas por aqui. Angelita, Giovanna, Kahlil, Kennedy, Uenifer (UN), Lucas (LL), Weslley (Safa), Monique, Cassia, Luana, Isabela (Isa): eu aprendi tanto com cada um de vocês! Agradeço, em especial, a Thais (vulgo Tháis) e ao Renan por terem sido também meus professores e pela generosidade infinita.

A Rodolfo Tartaglia por todo amor e cuidado e por viver comigo todas as delícias e as dores desses dois anos.

Aos amigos incríveis que conquistei nesta vida: Amanda (Lane), Aryane, Bianca, André Felipe, Tainara, Regina (Queen), Bárbara (Boss), Eclair, Rodolfo Fiorot, Lara Pignaton, Afonso, Gabriel, Vinicius (Cabeça) e Mateus. Aos que eu posso contar pra tudo: Carol Goulart, Breno e Gustavo, obrigada por estarem sempre presentes.

À Tamaira e ao Mário pela identificação instantânea. Pela melhor companhia e melhores programas.

Aos funcionários e técnicos do Instituto de Química da UNICAMP. Em especial: Izabel (Bel), Gustavo (Shima) e Anderson.

Agradeço, por fim, à CNPq (processo nº 131262/2017-3) pela bolsa concedida.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

RESUMO

A ideia de que a conformação de uma molécula impacta diretamente em suas propriedades observadas teve origem na metade do século XX e, desde então, muito esforço vem sendo empregado para conhecer e entender a distribuição conformacional de diversas moléculas, embora ainda hoje nem mesmo sistemas simples têm sido completamente entendidos. O cicloexano, membro constituinte de produtos naturais e moléculas com atividade biológica, foi alvo dos primeiros estudos conformacionais propriamente ditos e segue sendo um ótimo modelo para o estudo e entendimento conformacional. Neste contexto, o presente trabalho visa determinar a preferência conformacional de cicloexanos 1,1,2-trissubstituídos, bem como as interações eletrônicas responsáveis pela estabilidade de cada conformação. Para tal, lançou-se mão da reação de halofluoração para a obtenção de compostos 1-fluoro-1-R-2-X-substituídos, nos quais puderam ser avaliadas a influência do volume dos halogênios (X = Cl, Br ou l) e dos substituintes R (R = H, Me ou Ph) empregados. Os compostos sintetizados foram estudados pela técnica de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) através dos experimentos de ¹H, ¹³C, COSY (¹H-¹H), HSQC (¹H-¹³C), PSYCHE e PSYCHEDELIC, necessários para a caracterização estrutural e obtenção dos acoplamentos relevantes a determinação das populações dos confôrmeros. Além disso, os compostos foram investigados teoricamente, utilizando teoria DFT, a fim de obter as constantes de acoplamento de cada conformação isoladamente e para entender as interações responsáveis pelo equilíbrio conformacional encontrado, determinadas pelas análises NBO (Natural Bond Orbital) e NCI (Non-Covalent Interactions). De maneira geral, a proximidade espacial entre os halogênios tornou as interações eletrostáticas extremamente relevantes para este estudo. Também não se pode observar qualquer relação entre o volume do halogênio (X) e a razão entre as populações dos confôrmeros.

ABSTRACT

The idea that the molecular conformation has a direct impact on its observed properties originated in the middle of the 20th century. Thenceforward, an effort has been made to understand the conformational preference of several molecules, although even simple systems have not been completely understood yet. Cyclohexane, a constituent part of natural products and bioactive molecules, was one of the pioneers to have its conformational behavior studied and remain a great model for the conformational analyses. In this context, the present work aims to determine the conformational preference of 1,1,2-trisubstituted cyclohexanes, as well as the electronic interactions responsible for the stability of each conformation. For this purpose, the halofluorination reaction was carried out to obtain 1-fluoro-1-R-2-X-substituted compounds to the evaluation of the influence of halogen (X = CI, Br, or I) and R (R = H, Me, or Ph)employed. The target compounds were analyzed by the NMR spectroscopy through the ¹H, ¹³C, COSY (¹H-¹H), HSQC (¹H-¹³C), PSYCHE and PSYCHEDELIC experiments required for the structural assignment and to obtain the coupling constants of interest. Moreover, all compounds were theoretically investigated by DFT using the Gaussian 09 program. NBO (Natural Bond Orbital) and NCI (Non-Covalent Interactions) methods were employed to understand which interactions are responsible for the observed conformational equilibrium. In general, the spatial proximity between halogens makes the electrostatic interactions extremely relevant to this study. Besides, no relationship could be observed between the volume of the halogen (X) and the populations of the conformers.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Exemplos de fármacos contendo cicloexanos substituídos em sua estrutura.
Figura 2. Estabilização energética devido a interação hiperconjugativa.
Representação genérica
Figura 3. Curva de energia potencial hipotética para a rotação do ângulo diedro
genérico representado23
Figura 4. Mecanismos de transmissão de acoplamento indireto. Com base nas
referências 36 e 3426
Figura 5. Curva de Karplus genérica obtida para A = 4,5, B = -0,5 e C = 528
Figura 6. Comparação entre o comportamento de uma função STO e uma STO-3G
(aproximação de uma STO a partir da combinação linear de três GTOs) para o orbital
1s do hidrogênio. Adaptada da referência 5331
Figura 7. Representações NCI para a molécula de 2-((2-fluorofenil)amino)cicloexan-
1-ol. a) Superfície obtida pelo programa VMD utilizando um valor de $s = 0,5$ ua e escala
de cor azul-verde-vermelho de -0,03 < sinal($\lambda 2$)p < 0,03 ua; e b) Gráfico de s versus
sinal($\lambda 2$)p
Figura 8. Estrutura das moléculas estudadas36
Figura 9. Esquema geral para a síntese dos cicloexanos substituídos
Figura 10. Esquema reacional e de isolamento das moléculas sintetizadas
Figura 11. Equilíbrio conformacional para a série cs-H-X
Figura 12. Espectro PSYCHEDELIC com pulso seletivo aplicado em H2, para cs-H-
Br em DMSO- <i>d</i> ₆ . Em F2 está representado um espectro de ¹ H e em F1 vemos os
desdobramentos devido ao acoplamento com o núcleo selecionado
Figura 13. Representações NCI para cs-H-Brax: a) Superfície obtida pelo programa
VMD utilizando um valor de s = $0,5$ ua e escala de cor azul-verde-vermelho de $-0,03$
< sinal(λ_2) ρ < 0,03 ua; e b) Gráfico de s versus sinal(λ_2) ρ
Figura 14. Representações NCI para cs-H-Breq: a) Superfície obtida pelo programa
VMD utilizando um valor de s = $0,5$ ua e escala de cor azul-verde-vermelho de $-0,03$
< sinal(λ_2) ρ < 0,03 ua; e b) Gráfico de s versus sinal(λ_2) ρ
Figura 15. Representação das magnitudes de $\Delta E(L)$ e $\Delta E(NL)$ com a mudança de
meio para cs-H-Br

Figura 16. Representação esquemática da diferença entre os métodos de solvatação
explícito e implícito48
Figura 17. Representação dos dipolos das ligações C-F e C-X nas conformações
<i>diaxial</i> e <i>diequatorial</i> dos compostos cs-H-X48
Figura 18. Equilíbrio conformacional para as moléculas cs-me-X
Figura 19. Comparação entre alguns sinais do espectro de ¹ H (acima) e PSYCHE
(abaixo) de cs-me-l em CDCl349
Figura 20. Sinal de H2, de cs-me-I, nos diferentes solventes estudados51
Figura 21. Representações NCI para cs-me-Brax: a) Superfície obtida pelo programa
VMD utilizando um valor de s = $0,5$ ua e escala de cor azul-verde-vermelho de $-0,03$
< sinal(λ_2) ρ < 0,03 ua; e b) Gráfico de s versus sinal(λ_2) ρ
Figura 22. Representações NCI para cs-me-Br _{eq} : a) Superfície obtida pelo programa
VMD utilizando um valor de s = $0,5$ ua e escala de cor azul-verde-vermelho de $-0,03$
< sinal(λ_2) ρ < 0,03 ua; e b) Gráfico de s versus sinal(λ_2) ρ
Figura 23. Equilíbrio conformacional para as moléculas cs-ph-X54
Figura 24. Sinal de H2, de cs-ph-Br, para os diferentes solventes estudados55
Figura 25. Superfície de energia relativa dos confôrmeros através da rotação de 360º
do diedro φ destacado. a) cs-ph-Cl _{ax} , b) cs-ph-Cl _{eq} , c) cs-ph-Br _{ax} , d) cs-ph-Br _{eq} , e) cs-
ph-l _{ax} , e f) cs-ph-l _{eq} 56
Figura 26. Representações NCI para cs-ph-Brax-60: a) Superfície obtida pelo
programa VMD utilizando um valor de s = $0,5$ ua e escala de cor azul-verde-vermelho
de -0,03 < sinal(λ_2) ρ < 0,03 ua; e b) Gráfico de s versus sinal(λ_2) ρ
Figura 27. Representações NCI para cs-ph-Brax-150: a) Superfície obtida pelo
programa VMD utilizando um valor de s = 0,5 ua e escala de cor azul-verde-vermelho
de -0,03 < sinal(λ_2) ρ < 0,03 ua; e b) Gráfico de s versus sinal(λ_2) ρ
Figura 28. Representações NCI para cs-ph-Breq: a) Superfície obtida pelo programa
VMD utilizando um valor de s = $0,5$ ua e escala de cor azul-verde-vermelho de $-0,03$
< sinal(λ_2) ρ < 0,03 ua; e b) Gráfico de s versus sinal(λ_2) ρ
Figura 29. Espectro de ¹ H para cs-H-Cl em CDCl ₃ 67
Figura 30. Espectro de ¹³ C para cs-H-Cl em CDCl ₃ 67
Figura 31. Espectro COSY para cs-H-CI em CDCI368
Figura 32. Espectro HSQC para cs-H-Cl em CDCl ₃ 68
Figura 33. Sinal de H2 para cs-H-Cl nos diferentes solventes analisados

Figura 34. Representações NCI para cs-H-Clax: a) Superfície obtida pelo programa
VMD utilizando um valor de s = 0,5 ua e escala de cor azul-verde-vermelho de -0,03
< sinal(λ_2) ρ < 0,03 ua; e b) Gráfico de <i>s</i> versus sinal(λ_2) ρ
Figura 35. Representações NCI para cs-H-Cleq: a) Superfície obtida pelo programa
VMD utilizando um valor de s = 0,5 ua e escala de cor azul-verde-vermelho de -0,03
< sinal(λ_2) ρ < 0,03 ua; e b) Gráfico de <i>s</i> versus sinal(λ_2) ρ
Figura 36. Espectro de ¹ H para cs-H-Br em DMSO.74
Figura 37. Espectro de ¹³ C para cs-H-Br em DMSO
Figura 38. Espectro COSY para cs-H-Br em DMSO
Figura 39. Espectro HSQC para cs-H-Br em DMSO75
Figura 40. Espectro PSYCHEDELIC para cs-H-Br em DMSO. Aplicação de pulso
seletivo em H2 (δ = 4,52 ppm)76
Figura 41. Sinal de H2 para cs-H-Br nos diferentes solventes analisados77
Figura 42. Espectro de ¹ H para cs-H-I em CDCl ₃ 81
Figura 43. Espectro de ¹³ C para cs-H-I em CDCl ₃
Figura 44. Espectro COSY para cs-H-I em CDCl ₃ 82
Figura 45. Espectro HSQC para cs-H-I em CDCl ₃
Figura 46. Sinal de H2 para cs-H-I nos diferentes solventes analisados83
Figura 47. Representações NCI para cs-H-lax: a) Superfície obtida pelo programa
VMD utilizando um valor de s = 0,5 ua e escala de cor azul-verde-vermelho de -0,03
< sinal(λ_2) ρ < 0,03 ua; e b) Gráfico de <i>s</i> versus sinal(λ_2) ρ
Figura 48. Representações NCI para cs-H-Ieq: a) Superfície obtida pelo programa
VMD utilizando um valor de s = 0,5 ua e escala de cor azul-verde-vermelho de -0,03
< sinal(λ_2) ρ < 0,03 ua; e b) Gráfico de <i>s</i> versus sinal(λ_2) ρ
Figura 49. Espectro de ¹ H para cs-me-Cl em CDCl ₃
Figura 50. Espectro de ¹³ H para cs-me-Cl em CDCl ₃
Figura 51. Espectro COSY para cs-me-Cl em CDCl ₃
Figura 52. Espectro HSQC para cs-me-Cl em CDCl ₃
Figura 53. Espectro PSYCHEDELIC para cs-me-Cl em CCl4. Aplicação de pulso
seletivo em H2 (δ = 3,98 ppm)90
Figura 54. Sinal PSYCHE de H2 para cs-me-Cl nos diferentes solventes analisados.
Figura 55. Sinal de H2 para cs-me-Cl nos diferentes solventes analisados91

Figura 56. Representações NCI para cs-me-Clax: a) Superfície obtida pelo programa VMD utilizando um valor de s = 0,5 ua e escala de cor azul-verde-vermelho de -0,03**Figura 57.** Representações NCI para cs-me-Cleq: a) Superfície obtida pelo programa VMD utilizando um valor de s = 0,5 ua e escala de cor azul-verde-vermelho de -0,03 Figura 58. Espectro de ¹H para cs-me-Br em CDCl₃......97 Figura 59. Espectro de ¹³C para cs-me-Br em CDCl₃......97 Figura 62. Espectro PSYCHEDELIC para cs-me-Br em CCl₄. Aplicação de pulso Figura 63. Sinal PSYCHE de H2 para cs-me-Br nos diferentes solventes analisados. Figura 64. Sinal de H2 para cs-me-Br nos diferentes solventes analisados...........100 **Figura 65.** Representações NCI para cs-me-Brax: a) Superfície obtida pelo programa VMD utilizando um valor de s = 0,5 ua e escala de cor azul-verde-vermelho de -0,03Figura 66. Representações NCI para cs-me-Breq: a) Superfície obtida pelo programa VMD utilizando um valor de s = 0.5 ua e escala de cor azul-verde-vermelho de -0.03**Figura 67.** Espectro de ¹H para cs-me-l em CDCl₃......106 Figura 68. Espectro de ¹³C para cs-me-l em CDCl₃.106 Figura 70. Espectro HSQC para cs-me-l em CDCl₃......107 Figura 71. Espectro PSYCHEDELIC para cs-me-I em CCl₄. Aplicação de pulso Figura 72. Sinal PSYCHE de H2 para cs-me-l nos diferentes solventes analisados. **Figura 74.** Representações NCI para cs-me-lax: a) Superfície obtida pelo programa VMD utilizando um valor de s = 0.5 ua e escala de cor azul-verde-vermelho de -0.03

Figura 75. Representações NCI para cs-me-l_{eq}: a) Superfície obtida pelo programa VMD utilizando um valor de s = 0,5 ua e escala de cor azul-verde-vermelho de -0,03**Figura 76.** Espectro de ¹H para cs-ph-Cl em CDCl₃......115 Figura 77. Espectro de ¹³H para cs-ph-Cl em CDCl₃......115 Figura 78. Espectro COSY para cs-ph-Cl em CDCl₃......116 Figura 79. Espectro HSQC para cs-ph-Cl em CDCl₃......116 Figura 81. Espectro PSYCHEDELIC para cs-ph-Cl em CCl₄. Aplicação de pulso Figura 82. Espectro PSYCHEDELIC para cs-ph-Cl em CDCl₃. Aplicação de pulso Figura 83. Espectro PSYCHEDELIC para cs-me-Cl em Acetona-d₆. Aplicação de Figura 84. Espectro PSYCHEDELIC para cs-ph-Cl em CD₃CN. Aplicação de pulso Figura 85. Espectro PSYCHEDELIC para cs-ph-Cl em DMSO-d₆. Aplicação de pulso Figura 86. Representações NCI para cs-ph-Clax-60: a) Superfície obtida pelo programa VMD utilizando um valor de s = 0,5 ua e escala de cor azul-verde-vermelho Figura 87. Representações NCI para cs-ph-Clax-150: a) Superfície obtida pelo programa VMD utilizando um valor de s = 0.5 ua e escala de cor azul-verde-vermelho **Figura 88.** Representações NCI para cs-ph-Cleq: a) Superfície obtida pelo programa VMD utilizando um valor de s = 0,5 ua e escala de cor azul-verde-vermelho de -0,03**Figura 89.** Espectro de ¹H para cs-ph-Br em CDCl₃......125 Figura 90. Espectro de ¹³C para cs-ph-Br em CDCl₃......125 Figura 91. Espectro COSY para cs-ph-Br em CDCl₃......126 Figura 93. Espectro PSYCHE para cs-ph-Br em CDCl₃......127

Figura 94. Espectro PSYCHEDELIC para cs-ph-Br em CCl₄. Aplicação de pulso Figura 95. Espectro PSYCHEDELIC para cs-ph-Br em CDCl₃. Aplicação de pulso Figura 96. Espectro PSYCHEDELIC para cs-ph-Br em C₂D₂Cl₄. Aplicação de pulso Figura 97. Espectro PSYCHEDELIC para cs-ph-Br em Acetona-d₆. Aplicação de pulso seletivo em H2 (δ = 4,62 ppm).129 Figura 98. Espectro PSYCHEDELIC para cs-ph-Br em CD₃CN. Aplicação de pulso Figura 99. Espectro PSYCHEDELIC para cs-ph-Br em DMSO-d₆. Aplicação de pulso Figura 100. Representações NCI para cs-ph-Brax-60: a) Superfície obtida pelo programa VMD utilizando um valor de s = 0,5 ua e escala de cor azul-verde-vermelho **Figura 101.** Representações NCI para cs-ph-Br_{ax}-150: a) Superfície obtida pelo programa VMD utilizando um valor de s = 0.5 ua e escala de cor azul-verde-vermelho **Figura 102.** Representações NCI para cs-ph-Br_{eq}: a) Superfície obtida pelo programa VMD utilizando um valor de s = 0,5 ua e escala de cor azul-verde-vermelho de -0,03**Figura 103.** Espectro de ¹H para cs-ph-I em CDCl₃......136 Figura 107. Espectro HSQC seletivo para cs-ph-l em CDCl₃......138 Figura 109. Espectro PSYCHEDELIC para cs-ph-I em CCl₄. Aplicação de pulso Figura 110. Espectro PSYCHEDELIC para cs-ph-I em CDCl₃. Aplicação de pulso Figura 111. Espectro PSYCHEDELIC para cs-ph-l em C₂D₂Cl₄. Aplicação de pulso seletivo em H2 (δ = 4,69 ppm)......140

Figura 112. Espectro PSYCHEDELIC para cs-ph-I em Acetona-d6. Aplicação de pulso
seletivo em H2 (δ = 4,84 ppm)140
Figura 113. Espectro PSYCHEDELIC para cs-ph-l em CD ₃ Cl. Aplicação de pulso
seletivo em H2 (δ = 4,42 ppm)141
Figura 114. Espectro PSYCHEDELIC para cs-ph-I em DMSO-d ₆ . Aplicação de pulso
seletivo em H2 (δ = 4,89 ppm)141
Figura 115. Representações NCI para cs-ph-lax: a) Superfície obtida pelo programa
VMD utilizando um valor de s = $0,5$ ua e escala de cor azul-verde-vermelho de $-0,03$
< sinal($\lambda 2$) ρ < 0,03 ua; e b) Gráfico de s versus sinal($\lambda 2$) ρ 144
Figura 116. Representações NCI para cs-ph-leq: a) Superfície obtida pelo programa
VMD utilizando um valor de s = 0,5 ua e escala de cor azul-verde-vermelho de -0,03
< sinal(λ_2) ρ < 0,03 ua; e b) Gráfico de <i>s</i> versus sinal(λ_2) ρ

LISTA DE TABELAS

Tabela 18. Populações teóricas para o composto cs-H-I obtidas a partir das respectivas energias livres de Gibbs......87 Tabela 19. Avaliação de diferentes métodos para o cálculo de constante de acoplamento ${}^{3}J_{H1H2}$ para cs-H-I. Os valores de J_{calc} foram obtidos com base nas populações descritas na Tabela 18.87 Tabela 20. Dados NBO: energias de Lewis e não-Lewis para cs-H-I em fase isolada, Tabela 21. Somatório de energias de hiperconjugação e troca estérea envolvendo o grupo metila para cs-Me-Cl. Os dados apresentados têm unidade de kcal mol⁻¹.....94 Tabela 22. Soma das interações de troca estérica das ligações C-H do grupo metila com os orbitais preenchidos selecionados. Os dados apresentados têm unidade de kcal mol⁻¹......95 Tabela 23. Dados NBO: energias de Lewis e não-Lewis para cs-Me-Cl em fase isolada, CCl₄ e DMSO. Os dados apresentados têm unidade de kcal mol⁻¹......95 Tabela 24. Populações teóricas para o composto cs-Me-Cl obtidas a partir das respectivas energias livres de Gibbs......95 Tabela 25. Avaliação de diferentes métodos para o cálculo de constante de acoplamento ³J_{H2H3} para cs-Me-Cl. Os valores de J_{calc} foram obtidos com base nas populações descritas na Tabela 24.96 **Tabela 26.** Somatório de energias de hiperconjugação e troca estérea envolvendo o grupo metila para cs-Me-Br. Os dados apresentados têm unidade de kcal mol⁻¹...103 Tabela 27. Soma das interações de troca estérica das ligações C-H do grupo metila com os orbitais preenchidos selecionados. Os dados apresentados têm unidade de kcal mol⁻¹......104 Tabela 28. Dados NBO: energias de Lewis e não-Lewis para cs-Me-Br em fase isolada, CCl₄ e DMSO. Os dados apresentados têm unidade de kcal mol⁻¹......104 Tabela 29. Populações teóricas para o composto cs-Me-Br obtidas a partir das respectivas energias livres de Gibbs.....104 Tabela 30. Avaliação de diferentes métodos para o cálculo de constante de acoplamento ${}^{3}J_{H2H3}$ para cs-Me-Br. Os valores de J_{calc} foram obtidos com base nas populações descritas na Tabela 29.105 Tabela 31. Somatório de energias de hiperconjugação e troca estérea envolvendo o grupo metila para cs-Me-I. Os dados apresentados têm unidade de kcal mol⁻¹.....112 Tabela 32. Soma das interações de troca estérica das ligações C-H do grupo metila com os orbitais preenchidos selecionados. Os dados apresentados têm unidade de kcal mol⁻¹......113 Tabela 33. Dados NBO: energias de Lewis e não-Lewis para cs-Me-I em fase isolada, CCl₄ e DMSO. Os dados apresentados têm unidade de kcal mol⁻¹......113 Tabela 34. Populações teóricas para o composto cs-Me-I obtidas a partir das respectivas energias livres de Gibbs.....113 Tabela 35. Avaliação de diferentes métodos para o cálculo de constante de acoplamento ${}^{3}J_{H2H3'}$ para cs-Me-I. Os valores de J_{calc} foram obtidos com base nas populações descritas na Tabela 34.114 Tabela 36. Dados NBO: energias de Lewis e não-Lewis para cs-Ph-Cl em fase isolada, CCl₄ e DMSO. Os dados apresentados têm unidade de kcal mol⁻¹......124 Tabela 37. Avaliação de diferentes métodos para o cálculo de constante de acoplamento ${}^{3}J_{H2H3'}$ para cs-Ph-Cl. Os valores de J_{calc} foram obtidos com base nas populações descritas na Tabela 10.124 Tabela 38. Dados NBO: energias de Lewis e não-Lewis para cs-Ph-Br em fase Tabela 39. Avaliação de diferentes métodos para o cálculo de constante de acoplamento ³J_{H2H3} para cs-Ph-Br. Os valores de J_{calc} foram obtidos com base nas Tabela 40. Dados NBO: energias de Lewis e não-Lewis para cs-Ph-I em fase isolada, CCl₄ e DMSO. Os dados apresentados têm unidade de kcal mol⁻¹......145 Tabela 41. Avaliação de diferentes métodos para o cálculo de constante de acoplamento ³J_{H2H3} para cs-Ph-I. Os valores de J_{calc} foram obtidos com base nas populações descritas na Tabela 10.145

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	20
1.1 Análise Conformacional	21
1.2 Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	24
1.2.1 Acoplamento Escalar Spin-Spin (J)	25
1.2.2 RMN e Análise Conformacional	27
1.3 Cálculos Teóricos	28
1.3.1 Estudo de interações eletrônicas: NBO e NCI	33
2. OBJETIVOS	36
3. MATERIAIS E MÉTODOS	36
3.1 Parte Experimental	36
3.1.1 Síntese dos cicloexanos substituídos	36
3.1.2 Caracterização por Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	37
3.2 Cálculos Teóricos	38
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	39
4.1 Síntese e Caracterização	39
4.2 Acoplamentos e Populações das Conformações	43
4.2.1 Série de compostos cs-H-X	43
4.2.2 Série de compostos cs-me-X	49
4.2.3. Série de Compostos cs-ph-X	54
5. CONCLUSÕES	60
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61
7. APÊNDICES	67

1. INTRODUÇÃO

O interesse na preferência conformacional de cicloexanos substituídos pode ser atribuído à ampla ocorrência natural¹ deste ciclo e à sua presença na estrutura de diversos fármacos (**Figura 1**).²



Figura 1. Exemplos de fármacos contendo cicloexanos substituídos em sua estrutura.

Além disso, derivados de cicloexanos têm sido um modelo estrutural útil, tanto experimentalmente quanto teoricamente, no estudo do efeito de substituintes em diversas propriedades espectroscópicas observáveis, como o deslocamento químico dos hidrogênios do ciclo³ ou a formação de ligação de hidrogênio intramolecular.⁴

Embora o equilíbrio conformacional deste ciclo já tenha sido resumido em livros-texto,^{1,5} as interações determinantes para a estabilização de cada conformação ainda não são bem compreendidas, não existindo consenso mesmo para moléculas mais simples.⁶ Até mesmo a repulsão 1,3-diaxial, tratada comumente como efeito preponderante na preferência conformacional de moléculas com substituintes volumosos, tem sido contestada.⁷

Ademais, para cicloexanos 1,1,2-trissubstituídos os estudos conformacionais são escassos, datam do final do século passado, abrangem poucos substituintes e focam apenas em interações do tipo gauche.⁸ Assim sendo, as interações (atrativas ou repulsivas) presentes neste grupo de compostos são ainda pouco compreendidas e exploradas, especialmente para substituintes halogenados que tiveram sua importância aumentada nos últimos anos devido a sua presença em diversos fármacos.⁹

1.1 Análise Conformacional

A ideia de que a distribuição espacial dos átomos em uma molécula, além de sua composição e configuração, pode alterar suas propriedades é uma das bases da físico-química orgânica.¹⁰ As moléculas orgânicas são, em geral, flexíveis e seus grupos constituintes podem vibrar, rotacionar, distorcer ângulos, etc., dando origem a diferentes conformações.

Historicamente, a conformação das moléculas começou a ser estudada e relacionada à suas propriedades no final do século XIX. O pioneirismo do termo "análise conformacional" e das consequências químicas e físicas da existência da conformação cadeira no cicloexano, entretanto, é atribuído a Barton¹¹ e a seu trabalho intitulado "*The Conformations of the Steroid Nucleus*", publicado em 1950.¹² A relevância de sua contribuição no desenvolvimento da química foi reconhecida pelo recebimento do Prêmio Nobel de 1969 juntamente com Hassel "por desenvolver e aplicar os princípios de conformação em química".¹³

Barton definiu, 6 anos mais tarde,¹⁴ que o princípio fundamental da análise conformacional é a relação existente entre as propriedades químicas e físicas de uma molécula e sua conformação favorecida. A União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC, do inglês International Union of Pure and Applied Chemistry) define a análise conformacional como "o acesso às energias relativas, reatividades e propriedades físicas de conformações de uma entidade molecular, usualmente pela regras aplicação de qualitativas ou semi-quantitativas ou por cálculos semiempíricos", ¹⁵ em tradução livre. Embora essa seja uma definição antiga e limitada no tocante as técnicas computacionais empregadas nos estudos conformacionais, expressa o quão amplo e relevante é o estudo acerca deste tema.

De maneira mais ampla, a literatura recente^{1,16} está de acordo que a análise conformacional abarca a análise das diferentes formas com que as moléculas podem se arranjar no espaço através de rotações em torno de ligações simples e como suas propriedades (como energia livre ou reatividade) estão relacionadas a uma determinada forma (ou conformação). Compete também a este tipo de análise a investigação das interações responsáveis por dada preferência conformacional.

Comumente estas interações são divididas em eletrostáticas, estéricas e hiperconjugativas. As interações eletrostáticas são as mais intuitivas e simples de

serem entendidas e tem origem na interação entre cargas elétricas separadas por uma dada distância *r*, como descrito por Coulomb em 1972 (equação 1).¹⁷

$$\vec{F} = \frac{1}{4\pi\varepsilon_0} \frac{q_1 q_2}{r^2} \vec{r} \tag{1}$$

Assim, a força (F) originada da interação é repulsiva se as cargas (q1 e q2) tiverem sinais iguais e decai rapidamente quando a distância (r) entre as cargas aumenta.

Os efeitos estéricos, também conhecidos como interações de quatro elétrons e dois orbitais,¹⁸ advém da soma de repulsões entre átomos não ligados, tensão angular e alongamentos ou compressões de ligações.¹⁹ São interações de caráter repulsivo capazes de distorcer a estrutura molecular ou aumentar a energia de uma dada conformação.

As interações hiperconjugativas, por sua vez, tem origem estabilizante devido a sua capacidade de dispersar (deslocalizar) densidade eletrônica pela molécula. Na Teoria do Orbital Molecular (TOM), o termo hiperconjugação é utilizado para descrever interações entre um orbital ocupado (orbital ligante ou par de elétrons livres) e um orbital desocupado (orbital antiligante), de modo que os elétrons passam a ocupar um novo orbital, menos energético que o anterior (**Figura 2**).²⁰



Figura 2. Estabilização energética devido a interação hiperconjugativa. Representação genérica.

Tendo em mente que uma dada molécula pode ter milhares de conformações diferentes, estas análises são em geral focadas no estudo de um grupo de estruturas mais restrito, chamadas de confôrmeros, ou seja, nas conformações que correspondem a mínimos de energia^{11,21} na dada curva de energia potencial (**Figura**

3). É natural que em situações de equilíbrio o sistema evolua de modo a atingir seu mínimo de energia²² e, desta forma, apenas os confôrmeros são observados e contribuem para as propriedades da molécula.



Figura 3. Curva de energia potencial hipotética para a rotação do ângulo diedro genérico representado.

Na temperatura ambiente (293 K) as moléculas normalmente possuem energia cinética suficiente para rotacionar em torno de suas ligações simples, sendo comum dizer que estas ligações apresentam rotação livre. Neste cenário, os diferentes confôrmeros de uma molécula estão em equilíbrio dinâmico e a relação entre a energia e a população (n_i) existente em uma determinada temperatura (T) é dada pela distribuição de Boltzmann:^{9,23}

$$n_i = \frac{e^{-E_i/k_B T}}{\sum_i^\infty e^{-E_i/k_B T}}$$
(2)

onde k_B significa constante de Boltzmann e tem valor igual a 1,38064852×10⁻²³ m² kg s⁻² K⁻¹ e E_i corresponde à energia da molécula em seu confôrmero i.

De acordo com essa equação, se uma estrutura química puder existir em duas conformações distintas e não houver diferença energética entre elas, teremos 50% das moléculas no confôrmero 1 e os outros 50% estarão no confôrmero 2. Diferenças energéticas da ordem de 2 kcal mol⁻¹ (8,4 kJ mol⁻¹) já garantem mais de 95% das moléculas na forma da conformação mais estável.⁵ Assim, é possível que existam conformações que correspondam a mínimos de energia na curva de energia potencial, mas que não sejam relevantes para a análise conformacional daquela molécula simplesmente por não apresentar, na temperatura de estudo, população

relevante deste determinado confôrmero. Este é o caso, por exemplo, da molécula de cicloexano: o confôrmero chamado de bote torcido é cerca de 21 kJ mol⁻¹ (a 25 °C)⁵ mais energético que o confôrmero cadeira e, por isso, comumente não é citado nos trabalhos de análise conformacional de derivados deste ciclo como um confôrmero estável.

Experimentalmente, as populações dos confôrmeros (e consequentemente suas energias) podem ser obtidas através de diversas técnicas¹⁰ como difração eletrônica em fase gasosa²⁴, infravermelho²⁵ (embora sua utilidade e acurácia tenham sido contestadas²⁶), ressonância magnética nuclear²⁷, dentre outros.²⁸

Ainda podem ser utilizados cálculos teóricos, aliados ou não às técnicas experimentais, para obtenção de propriedades de conformações específicas ou ainda para viabilizar o estudo de interações estereoeletrônicas e repulsivas associadas ao equilíbrio conformacional observado.

No presente trabalho utilizou-se do sinergismo entre a RMN e cálculos teóricos e, por isso, estes dois tópicos serão discutidos brevemente a seguir.

1.2 Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

A gigantesca evolução da espectroscopia de RMN²⁹ nas últimas décadas possibilitou sua consolidação como principal técnica espectroscópica para a caracterização de compostos orgânicos em solução bem como sua aplicação em diversos campos da química, biologia, física e áreas afins.³⁰ Até mesmo a computação quântica tem lançado mão desta ferramenta poderosíssima.³¹

A RMN é um fenômeno quântico baseado na quebra da degenerescência da energia dos estados de spin nucleares submetidos à presença de um campo magnético.³⁰ Sua observação experimental é atribuída a Bloch e Purcell (separadamente) em 1945, laureados em 1952 pelo "desenvolvimento de novos métodos para medidas magnéticas nucleares precisas e suas descobertas relacionadas".³² A descoberta do efeito, na verdade, deve ser creditada a Rabi e seus alunos em 1937, que trabalhavam com as propriedades magnéticas das moléculas de hidrogênio e deutério desde 1934.³³

Foi na década de 50 que a RMN como técnica passou a despertar o interesse dos químicos. Com o primeiro espectro de alta resolução de próton, mostrando três frequências para o etanol³⁴ em vez de apenas uma (para o hidrogênio), surgiu o conceito de deslocamento químico (δ) que pôde ser diretamente relacionado a estrutura química. Também nesta década pôde-se observar os finos desdobramentos de sinal advindos de acoplamentos spin-spin que, em conjunto com o deslocamento químico, levam a relações sofisticadas entre a estrutura molecular e as medidas experimentais.³⁵ Sendo estes, portanto, os dois grandes parâmetros espectrais que conectam a RMN e a química.

As décadas subsequentes trouxeram diversos aperfeiçoamentos e avanços que tornaram a RMN uma técnica arrojada, robusta e popular. Dentre eles, vale destacar: a implementação da Transformada de Fourier (FT), o uso de magnetos supercondutores, a instrumentação controlada por computadores, o desenvolvimento de técnicas 2D, a aplicação de pulsos de gradiente, o uso de sondas de alta sensibilidade (resfriadas por hélio ou nitrogênio) e a adoção de métodos de rápida aquisição.

1.2.1 Acoplamento Escalar Spin-Spin (J)

A presença de um núcleo magnético vizinho altera o campo local experimentando por um núcleo e, consequentemente, sua energia, de modo que núcleos magnéticos próximos podem "sentir" a presença um do outro. As interações diretas decorrentes desta proximidade acontecem devido a ação expressa dos núcleos via espaço, sem intermédio de nenhuma outra entidade, dando origem ao acoplamento dipolar.³⁶ Este acoplamento depende fortemente da posição dos núcleos, de modo que a média sobre todas as orientações possíveis da molécula em solução isotrópica é igual a zero.³⁷

As interações indiretas, que dão origem ao acoplamento escalar spin-spin (J, ou acoplamento indireto), não são afetadas pelo tempo de correlação molecular. São, portanto, as únicas passíveis de serem observadas nos espectros de RMN em solução isotrópica.³⁸ Sua primeira interpretação foi dada por Ramsey e Purcell que mostraram, em 1951, que os desdobramentos observados no espectro de ¹H em

solução tinham origem em um mecanismo de acoplamento indireto via os elétrons da molécula.³⁵

O acoplamento indireto entre dois núcleos A e B (J_{AB}) é caracterizado por sua magnitude e sinal e seu valor tem relação direta com a energia de interação entre os núcleos.³⁴ Os desdobramentos do espectro decorrentes do J não dependem do campo magnético aplicado e, embora a componente evidente em espectros de RMN regulares seja apenas a magnitude, experimentos específicos de cócegas de spin ("*spin tickling*") ou baseados em estados de spin seletivo ("*Spin Selective State*" – S³) podem fornecer também o sinal de J.³⁹

A transmissão deste acoplamento via elétrons da molécula acontece através de dois mecanismos básicos: o momento magnético do núcleo gerando uma polarização do spin eletrônico; ou o momento magnético do núcleo induzindo correntes de densidade eletrônica orbitalar³⁶ (**Figura 4**).



Figura 4. Mecanismos de transmissão de acoplamento indireto. Com base nas referências 36 e 34.

A diferença entre os mecanismos FC (*Fermi Contact*) e SD (*Spin-Dipole*) é que o termo FC tem origem na interação do núcleo com os spins eletrônicos nas proximidades do núcleo (elétrons s que tem densidade de probabilidade diferente de zero no ponto do núcleo), enquanto os elétrons mais externos dão origem ao SD. Os termos PSO (*Paramagnetic Spin-Orbital*) e DSO (*Diamagnetic Spin-Orbital*), por sua

vez, são termos distinguíveis teoricamente, já que aparecem matematicamente como dois termos distintos, porém separados não tem significado físico.³⁶

O acoplamento escalar J observado é, portanto, o somatório desses quatro componentes (J = FC + SD + PSO + DSO). O termo FC, em geral, domina o valor do acoplamento escalar, mas nenhuma outra componente deve ser descartada, visto que podem ter sua relevância aumentada em casos especiais.⁴⁰

Os operadores matemáticos correspondentes aos quatro termos supracitados são locais com respeito a posição do núcleo e, por isso, os valores de J são pequenos para grandes separações nucleares.³⁸ Em geral, a magnitude do acoplamento diminui com o número de ligações covalentes que separam os dois núcleos acoplados, embora comportamentos anômalos já tenham sido reportados.⁴¹

O valor da constante de acoplamento escalar ainda depende sensivelmente da geometria da molécula, visto que um determinado arranjo molecular pode viabilizar determinadas sobreposições orbitalares (gerando interações estéricas ou hiperconjugativas), que terão impacto na interação entre os núcleos acoplados.³⁶ Assim, pequenas mudanças na geometria molecular podem levar a mudanças consideráveis no valor de J observado (em especial na componente FC),³⁸ sendo esta a base do emprego da RMN em estudos conformacionais.

1.2.2 RMN e Análise Conformacional

A possibilidade de utilizar a RMN em análise conformacional começou a ser explorada já na década de 50,⁴² e desde então seu uso tem sido pautado na análise de acoplamentos escalares spin-spin (J) com os ângulos diedros entre os núcleos correspondentes⁴³ e na relação entre distância internuclear e Efeito Nuclear Overhauser (NOE, do inglês *Nuclear Overhauser Effect*),⁴⁴ embora outras metodologias também já tenham sido utilizadas.⁴⁵

A relação entre o ângulo diedro (φ) entre dois hidrogênios e o respectivo acoplamento entre eles (³*J*_{HH}) é conhecida como Equação de Karplus⁴⁶ (**Figura 5**). Mesmo que esta equação tenha sofrido diversas modificações para melhor se adequar a cada sistema,^{41a,47} fica claro que a medida do J nos traz informações acerca da conformação da molécula.



Figura 5. Curva de Karplus genérica obtida para A = 4,5, B = -0,5 e C = 5.

Para sistemas em que a interconversão entre os confôrmeros não seja possível ou aconteça em uma escala de tempo mais lenta que o fenômeno da RMN,²⁵ estes podem ser analisados individualmente (mesmo que em uma mistura) e suas respectivas quantidades podem ser obtidas diretamente pela integração de sinais adequados.

Entretanto, mesmo que a interconversão seja rápida a uma dada temperatura, a RMN ainda pode ser utilizada para a determinação do equilíbrio conformacional. Neste caso, os valores de deslocamento químico e constante de acoplamento observados (*J*_{obs}) serão na verdade uma média ponderada dos valores individuais de cada conformação (equação 3).

$$J_{obs} = n_A J_A + n_B J_B + \cdots$$
(3)

onde A e B são dois confôrmeros de uma mesma molécula e n_A e n_B são suas respectivas frações molares. As populações de cada confôrmero podem então ser obtidas a partir dos valores das constantes de acoplamento (J_A e J_B) que, por sua vez, podem ser obtidos através de moléculas análogas em que a interconversão não seja possível, embora esta metodologia seja inviável para grande parte das moléculas orgânicas, ou então podem ser obtidas para os confôrmeros individuais através de cálculos teóricos.⁴⁸

1.3 Cálculos Teóricos

O emprego de cálculos teóricos, especialmente quando associados a métodos experimentais, tem se mostrado uma ferramenta extremamente poderosa na modelagem de sistemas químicos e no entendimento das interações que os regem.

Os grandes avanços tecnológicos e intelectuais no desenvolvimento de hardwares, algoritmos e novas metodologias permitiram a realização de cálculos cada vez mais acurados, ampliando a atuação e utilidade da química computacional.⁴⁹

De maneira qualitativa, podemos dividir os métodos computacionais em quatro grandes blocos: mecânica molecular (MM), métodos baseados na teoria Hartree Fock (HF), métodos semi-empíricos (SE) e teoria do funcional da densidade (DFT, do inglês *Density Functional Theory*).

A mecânica molecular é um método que se baseia na física clássica e seus blocos de construção são os átomos, logo os elétrons não são levados em conta como partículas individuais. Em termos práticos, isso significa que esse tipo de metodologia deve ser parametrizada com uma grande quantidade de informações experimentais (comprimento de ligação, força de ligação, etc) e cada método será parametrizado para um certo conjunto de estruturas. A grande vantagem de seu emprego está relacionada ao tempo computacional despendido em sua execução: moléculas pequenas podem ser otimizadas em questão de segundos mesmo em computadores pessoais e a otimização de moléculas grandes, como proteínas, torna-se possível.⁵⁰

Os métodos baseados na teoria Hartree-Fock têm como proposta obter a energia de sistema moleculares exclusivamente pela resolução da equação de Schrödinger do sistema, por isso são conhecidos também como métodos *ab initio*^{*}. Como um dos termos do operador Hamiltoniano para sistemas multieletrônicos não pode ser resolvido analiticamente (o que se refere a correlação eletrônica), várias aproximações foram propostas para sua resolução e cada uma delas caracteriza um determinado método.⁴⁸ O mais simples deles é conhecido como HF e superestima repulsões eletrônicas. Os métodos desenvolvidos em seguida são conhecidos como pós-HF e são considerados como de maior nível teórico por tratarem a correlação eletrônica de maneira mais acurada, com a desvantagem de aumentarem em demasia os custos computacionais.⁵¹

Os métodos semi-empíricos foram desenvolvidos para minimizar os tempos computacionais despendidos em cálculos *ab initio*. Desta forma, foram construídos não só através de aproximações na construção do hamiltoniano do sistema, mas

^{*} *Ab initio* significa "a partir do princípio" em latim. Na química computacional, métodos *ab initio* são aqueles baseados na resolução da equação de Schrödinger utilizando como dados apenas as constantes fundamentais da física (sem a inserção de parâmetros ou dados experimentais). O uso deste termo está, portanto, relacionado a pureza matemática do método.

também inclusão de parâmetros obtidos empiricamente.⁴⁸ A diferença entre os vários métodos semi-empíricos disponíveis está nas aproximações e parametrizações feitas, mas de forma geral são considerados métodos pouco exatos.⁵²

Os métodos DFT, por sua vez, utilizam cálculos mecânicos-quânticos e se diferenciam dos métodos baseados na teoria Hartree-Fock e SE pelo uso da densidade eletrônica (ρ) como variável do sistema em vez da função de onda (Ψ). Essa modificação, legitimada pelos teoremas de Hohenberg e Kohn,⁵³ é conceitualmente interessante porque a densidade eletrônica é um observável físico, mais simples de ser entendida e imaginada. Além disso, a troca de variável básica simplifica o sistema, visto que a função de onda de N-elétrons é muito complexa. Neste tipo de formalismo, desenvolvido pela abordagem de Kohn-Sham,⁵⁴ a única parte do funcional de energia que é desconhecida é a de troca-correlação. Sendo este um componente relativamente pequeno da energia total, os resultados são menos sensíveis a acurácias do funcional.55 Logo, é possível obter valores precisos de energia desde que sejam utilizados a densidade eletrônica precisa para seu sistema e o funcional adequado para a propriedade de interesse. Aqui, o desafio é encontrar a forma matemática deste funcional de troca-correlação, motivo pelo qual existem diferentes tipos básicos de DFT: LDA (Local-Density Approximations), GGA (Generalized Gradient Approximation), meta-GGA e híbridos.⁴⁹

A priori, estes métodos também podem ser resolvidos de forma matematicamente pura, sendo o funcional PBE (Perdew-Burke-Ernzerhof) um dos exemplos disponíveis na literatura.⁵⁶ Entretanto, é comum que algumas parametrizações sejam realizadas a fim de se obter a melhor resposta para uma determinada propriedade, como no caso dos funcionais de Truhlar e Zhao, construídos para o cálculo de propriedades termoquímicas, cinéticas, interações não-covalentes e estados de transição.⁵⁷

Além do método, as funções de base[†] escolhidas para a execução do cálculo também são de extrema importância para a descrição das propriedades moleculares.

As funções de base comumente utilizadas na química computacional podem ser divididas em dois tipos: os orbitais do tipo Slater (STO, do inglês *Slater*

[†] Também chamadas de orbitais atômicos (AO, do inglês *atomic orbitals*), embora em geral não sejam soluções da equação de Schrödinger atômica.⁵³

Type Orbitals) e os orbitais do tipo Gaussianas (GTO, *Gaussian Type Orbitals*). As STOs são similares aos orbitais do hidrogênio, reproduzindo adequadamente o comportamento eletrônico próximo ao núcleo e decaindo rapidamente com o afastamento do núcleo atômico. Os cálculos realizados com funções STO, entretanto, são computacionalmente mais honerosos ou até mesmo impraticáveis.⁵⁸

Por este motivo, as GTOs foram introduzidas e são popularmente utilizadas. Embora não descrevam o comportamento do elétron com tanta acurácia, a combinação linear de várias GTOs pode ser utilizada para aproximar a forma e o comportamento de uma STO (**Figura 6**).





Além da escolha do tipo de função, a quantidade de funções a serem utilizadas também é determinante na qualidade dos resultados. O menor número de funções possível de ser aplicado para um cálculo é conhecido como base mínima.59 Neste regime são utilizados apenas uma função para cada orbital ocupado do átomo neutro e, assim, átomos do primeiro período serão descritos por uma única função de base (orbital 1s), átomos do segundo período serão descritos por cinco funções (1s2s2p_x2p_y2p_z) e assim por diante. Sendo um conjunto de bases reduzido, em geral não leva a resultados satisfatórios. A primeira melhoria em relação a base mínima, é dobrar o número de bases utilizadas, dando origem as bases duplo-zeta[‡] (DZ). Neste caso, os átomos do primeiro período serão descritos por duas funções de base (1s e 1s'), átomos do segundo período serão descritos por dez funções (1s1s'2s2s'2px2px'2py2py'2pz2pz') e assim sucessivamente.⁵³ O mais comum em

 $^{^{*}}$ O termo zeta é utilizado em alusão ao fato de o expoente das STOs ser representado pela letra grega ζ . 53

situações práticas, entretanto, é a duplicação apenas dos orbitais de valência, de modo que a abreviação DZ também é utilizado para descrever este caso de base com desdobramento duplo de valência.§

De maneira análoga, as bases triplo-zeta (TZ) terão suas funções de base triplicadas e sua variante mais comum triplica as funções de base apenas dos orbitais de valência (VTZ). O raciocínio é o mesmo para as funções quadruplo-zeta (QZ), quíntuplo-zeta (5Z) e etc.

Pode-se ainda adicionar funções de polarização e/ou difusas a esses conjuntos de base. As funções de polarização auxiliam na descrição das distorções da nuvem eletrônica, importantes na descrição de ligações químicas, e consistem em funções de momento angular diferente da função original (ou seja, para átomos do primeiro período são adicionadas funções para orbitais p, enquanto para átomos do segundo período são adicionadas funções d, e assim por diante).⁵⁷ Já as funções difusas, especialmente úteis na descrição de ânions e no cálculo de algumas propriedades,⁵³ são adicionadas para melhorar a descrição eletrônica em regiões mais afastadas do núcleo através de funções de mesmo momento angular, porém mais estendidas no espaço.⁶⁰

Como exemplo, temos os conjuntos de base de Dunning, muito populares entre os químicos teóricos. Estas bases são escritas como cc-pVXZ (X = D, T, Q, 5, 6), do inglês *Correlation Consistent Polarized Valence Double/Triple/... Zeta*. Incluem funções de polarização por definição e foram otimizadas a fim de aumentar a eficiência computacional.⁶¹ A adição do prefixo aug adiciona funções de base difusas a estes conjuntos de bases (aug-cc-pVXZ).

Assim como os métodos, os conjuntos de funções de base também podem ser construídos e otimizados para o cálculo de uma determinada propriedade. O conjunto de bases EPR-III,⁶² por exemplo, é do tipo triplo-zeta e conta com a inclusão de funções de polarização e funções difusas. Foi construído e otimizado para o cálculo de constantes de acoplamento por métodos DFT.

Para descrever melhor o sistema de interesse, é possível incluir ainda efeitos de solvente que podem ser adicionados de maneira explícita, simulando moléculas do solvente interagindo de fato com o soluto, ou então de maneira implícita

[§] Algumas vezes, de maneira mais acurada, a sigla VDZ (do inglês valence double zeta) é utilizada.

pela interação do analito com uma cavidade eletrostática.⁶³ Embora a primeira maneira possa levar a interações reais com o solvente, a aproximação de solvatação implícita é suficientemente boa para grande parte das propriedades,^{61,64} especialmente quando o analito não pode interagir com o solvente via ligação de hidrogênio. Para as solvatações implícitas, o método SCRF (*Self-Consistent Reaction Field*), implementado no Gaussian, é amplamente utilizado por levar a resultados satisfatórios em combinação com o modelo PCM (*Polarized Continuum Model*) ou SMD (*Solvation Model based on Density*), usados para descrever a cavidade utilizada.⁶¹

1.3.1 Estudo de interações eletrônicas: NBO e NCI

Além do valor numérico para observáveis, a química computacional também se ocupa da descrição de interações que levam a efeitos observados experimentalmente ou conceitos empíricos largamente difundidos (como ligação de hidrogênio, por exemplo). Para tal, diversas ferramentas foram e têm sido desenvolvidas, como o NBO (*Natural Bond Orbital*) e o NCI (*Non-covalent Interactions*), relevantes para este trabalho.

A análise NBO surgiu como uma técnica para o estudo dos efeitos da hibridização e covalência em funções de onda poliatômicas baseado na matriz de densidade de uma partícula.⁶⁵ Em termos gerais, a ideia era fornecer a energia das moléculas em termos das suas unidades básicas: ligações localizadas e pares de elétrons não-ligantes.

Para tal, lançaram mão do conceito de orbitais naturais introduzido por Löwdin,⁶⁶ para criar orbitais do tipo NBO que são uma parte da sequência de orbitais localizados intermediários entre os orbitais atômicos (AO, ou funções de base) e os orbitais moleculares (MO), como mostrado abaixo:

$\mathsf{AOs} \rightarrow \mathsf{NAOs} \rightarrow \mathsf{NHOs} \rightarrow \mathsf{NBOs} \rightarrow \mathsf{NLMOs} \rightarrow \mathsf{MOs}$

onde NAOs são orbitais atômicos naturais, NHOs são orbitais híbridos naturais, NBOs são orbitais de ligação naturais e NLMOs são orbitais moleculares (semi-)localizados naturais. Todos esses conjuntos de orbitais naturais localizados são completos e ortonormais e podem descrever qualquer propriedade de Ψ com exatidão.⁶⁷

Cada ligação σ_{AB} (e seu respectivo orbital antiligante $\sigma^*{}_{AB}$) pode então ser escrita como uma combinação dos orbitais híbridos naturais (NHOs) dos átomos A e B com seus respectivos coeficientes de polarização (c_A e c_B), em concordância com a teoria de Combinação Linear de Orbitais Atômicos (LCAO, do inglês *Linear Combination of Atomic Orbitals*).⁶⁸

Na representação de estruturas de Lewis, todos os orbitais σ estão duplamente ocupados (NBOs do tipo Lewis - L) enquanto os orbitais σ^* estão formalmente vazios (NBOs do tipo não-Lewis - NL). Assim, pequenas ocupâncias destes orbitais σ^* significam desvios da estrutura idealizada e caracterizam os efeitos de deslocalização eletrônica.

A estabilização eletrônica devido as interações $\sigma \rightarrow \sigma^*$ pode ser estimada pela teoria de perturbação, e tem como forma (equação 4):

$$\Delta E_{i \to j*}^{(2)} = -2 \frac{\left\langle \sigma_i | \hat{F} | \sigma_j^* \right\rangle^2}{\varepsilon_{j*}^{(NL)} - \varepsilon_i^{(L)}}$$
(4)

onde \hat{F} é o Hamiltoniano efetivo, $\varepsilon_i^{(L)} = \langle \sigma_i | \hat{F} | \sigma_i \rangle$ e $\varepsilon_{j*}^{(NL)} = \langle \sigma_j^* | \hat{F} | \sigma_j^* \rangle$.⁶⁶ Assim o denominador da equação representa a diferença energética entre o orbital doador e o aceptor, enquanto a interação descrita no numerador pode ser entendida como uma sobreposição orbitalar.⁶⁹

Desta forma, o programa NBO,⁷⁰ através de sua análise energética de deleção (NBOdel), contabiliza e deleta as interações do tipo *doador* \rightarrow *aceptor* (L \rightarrow NL) de toda a estrutura molecular, fornecendo a energia da molécula para a sua aproximação da estrutura ideal de Lewis, bem como a energia total associada a estas interações.

A análise NCI,⁷¹ por sua vez, trabalha diretamente com a estrutura molecular tridimensional e sua densidade eletrônica (ρ) para fornecer as interações não covalentes inter ou intramoleculares.

A primeira derivada de ρ , chamada de gradiente de densidade eletrônica reduzido ($s = c_s |\nabla \rho| / \rho^{4/3}$), permite identificar e diferenciar as diferentes regiões eletrônicas do sistema.⁷² Regiões mais afastadas do núcleo estão relacionadas com valores altos de *s*, enquanto regiões onde acontecem interações covalentes e não covalentes apresentam baixos valores de *s*. A diferença entre estas duas últimas se expressa pela combinação da análise de *s* e ρ : regiões com altos valores de ρ e baixos valores de *s* são característicos de ligações covalentes propriamente ditas, enquanto a combinação de baixos valores de ρ e *s* designam a existência de interações não covalentes.⁷³

Embora *s* seja especialmente útil para diferenciar interações covalentes ou não, sua análise não é capaz de diferenciar interações atrativas e repulsivas. Para tal, a segunda derivada de ρ ($\nabla^2 \rho$, chamado também de laplaciano de ρ) se faz necessária. $\nabla^2 \rho$ pode ser decomposto em suas contribuições ao longo dos três eixos principais de máxima variação ($\nabla^2 \rho = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3$), das quais somente λ_2 nos permite identificar o tipo de interação existente.⁷¹

Assim, gráficos NCI são do tipo *s* versus (sinal de λ_2) ρ , podem ser utilizados para diferenciar as interações do sistema visto que picos com $\lambda_2 < 0$ caracterizam interações atrativas fortes (como ligações de hidrogênio ou interações dipolo-dipolo intensas) e $\lambda_2 > 0$ caracterizam interações repulsivas fortes. Valores de λ_2 próximos de zero correspondem a interações fracas (interações de van der Waals fracas).⁷¹

Além dessa representação gráfica, os dados de NCI podem ser expressos ainda através de superfícies entre átomos interagentes que terão cor correspondente ao tipo de interação existente naquele ponto (**Figura 7**).



Figura 7. Representações NCI para a molécula de 2-((2-fluorofenil)amino)cicloexan-1-ol. a) Superfície obtida pelo programa VMD⁷⁴ utilizando um valor de *s* = 0,5 ua e escala de cor azul-verde-vermelho de -0,03 < sinal(λ_2)p < 0,03 ua; e b) Gráfico de *s* versus sinal(λ_2)p.

2. OBJETIVOS

O presente trabalho objetivou a avaliação do equilíbrio conformacional de cicloexanos 1,1,2-trissubstituídos (**Figura 8**), bem como a investigação das interações que determinam a preferência conformacional deste grupo de moléculas.



Figura 8. Estrutura das moléculas estudadas.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Parte Experimental

3.1.1 Síntese dos cicloexanos substituídos

Os compostos de interesse foram obtidos a partir dos respectivos cicloexenos (**Figura 9**) pela reação de halofluoração. Todos os reagentes utilizados, disponíveis comercialmente, foram de grau analítico e utilizados sem purificação prévia.



Figura 9. Esquema geral para a síntese dos cicloexanos substituídos.

Empregou-se nesta síntese a metodologia descrita por Haufe e colaboradores,⁷⁵ para a adição do flúor e de cloro, bromo ou iodo com relação *trans* entre eles. Desta forma, adicionou-se a um balão tritubulado de fundo redondo de 150 mL, sobre banho de gelo (T \approx 0 °C), 60 mL de diclorometano seco, 60 mmol do cicloexeno correspondente, 66 mmol de *N*-halosuccinimida e 90 mmol de Et₃N.HF (3:1) (para os compostos cs-H-Cl, cs-H-Br, cs-Me-Cl, cs-Ph-Cl, cs-Ph-Br e cs-Ph-I) ou
30 mmol de Py.HF (9:1) (para os demais, a saber: cs-H-I, cs-Me-Br e cs-Me-I), em atmosfera de N₂. O banho de gelo foi removido após meia hora, permitindo que a temperatura do balão reacional atingisse a temperatura ambiente, se mantendo assim até que o cicloexeno correspondente fosse consumido (observado via cromatografia de camada delgada - CCD). Em todos os casos o tempo reacional ficou entre 6 e 7 horas, enquanto os rendimentos variaram entre 20-40% após todas as etapas cabíveis.

Após transcorrido o tempo reacional, o conteúdo do balão foi vertido em um erlenmeyer de 1000 mL contendo 800 mL de água destilada gelada e 30 mL de hidróxido de amônio (**Figura 10**). Em seguida a fase orgânica foi separada, lavada com água (3x150 mL) e solução saturada de NaCl (3x150 mL) e seca pela adição de MgSO₄ ou Na₂SO₄. O solvente foi removido por evaporação rotativa sob pressão reduzida para a obtenção do produto final.





Os compostos cs-H-Cl e cs-H-Br passaram ainda pelo processo de destilação a fim de aumentar a pureza do produto obtido. Para cs-H-Cl, a temperatura de destilação foi de 60 °C (25 mmHg), enquanto para o composto bromado foi de 66 °C (30 mmHg).

3.1.2 Caracterização por Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os compostos obtidos foram caracterizados empregando o espectrômetro Bruker Avance III 600 MHz para o ¹H e/ou o espectrômetro Bruker Avance III 500 MHz para o ¹H. Os deslocamentos químicos foram expressos em ppm e referenciados em relação ao tetrametilsilano (TMS, $\delta = 0,00$ ppm) nos espectros de ¹H. Os espectros de ¹³C foram referenciados pelo deslocamento químico do solvente ($\delta_{CDCI_3} = 77,23$ ppm). Os acoplamentos escalares (*J*) foram expressos em Hertz (Hz) e os parâmetros de aquisição e processamento são apresentados junto aos espectros.

Adotou-se a seguinte convenção para descrição da multiplicidade dos sinais dos espectros de ¹H: s (singleto), d (dubleto), dd (dubleto de dubleto de dubleto), ddd (dubleto de dubleto de dubleto de dubleto), t (tripleto), q (quarteto), td (tripleto de dubleto), dtd (dubleto de tripleto de dubleto), ddtd (dubleto de dubleto de tripleto de dubleto), dtd (dubleto de tripleto de dubleto), dtd (dubleto de tripleto de dubleto), dtd (dubleto de tripleto de dubleto), dtd

As amostras foram preparadas através da dissolução de cerca de 15 mg do composto em aproximadamente 0,7 mL do solvente deuterado correspondente e filtradas em algodão antes da adição ao tubo de RMN. A caracterização consistiu na obtenção e atribuição dos espectros unidimensionais de ¹H e ¹³C{¹H}, espectros bidimensionais de COSY⁷⁶ (¹H-¹H) e HSQC⁷⁷ (¹H-¹³C) e dos experimentos PSYCHE⁷⁸ e PSYCHEDELIC.⁷⁹

3.2 Cálculos Teóricos

Primeiramente foram realizados cálculos de otimização da geometria dos compostos e de frequência para obter as energias das conformações mais estáveis, empregando para este fim o funcional M06-2X⁸⁰ com o conjunto de funções de bases aug-cc-pVTZ⁵⁹ e aug-cc-pVTZ-PP⁸¹ para o átomo de iodo.

As constantes de acoplamento teóricas das estruturas otimizadas foram calculadas utilizando os funcionais de densidade B3LYP,⁸² PBE,⁸³ PBE0⁸⁴ e BHandH⁸⁵ com as bases EPR-III⁶⁰ para os átomos de hidrogênio, carbono e flúor; cc-pVDZ⁵⁹ para cloro e bromo e cc-pVDZ-PP⁷⁷ para o iodo.

As energias de hiperconjugação e troca estérica foram extraídas das análises NBOdel (*NBO energetic analysis*) e NBOsteric (*Natural steric analysis*), respectivamente, utilizando M06-2X/aug-cc-pVTZ.

Para incluir efeitos de solvente, utilizou-se o método SCRF, tendo a cavidade do solvente sido descrita pelo modelo PCM.

Para as moléculas da série cs-Ph-X realizou-se ainda uma etapa prévia à otimização: fixou-se o ângulo diedro da molécula referente a orientação do anel

aromático e permitiu-se que o resto de sua estrutura fosse otimizada. Desta maneira, fez-se a varredura em 36 passos de 10 graus utilizando nível de teoria M06-2X/ccpVDZ (para o iodo utilizou-se o conjunto de bases cc-pVDZ-PP).

Todos os cálculos foram realizados no programa Gaussian 09,⁸⁶ utilizando os computadores disponíveis em nosso laboratório, adquiridos com recursos FAPESP.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Síntese e Caracterização

Na síntese do composto cs-Me-Cl utilizou-se, incialmente, Py.HF como fonte de flúor. O que ocorreu, entretanto, foi que mesmo modificando o tempo do experimento ou diminuindo a temperatura reacional, não se conseguiu obter o produto desejado em proporções satisfatórias. Ao substituir a fonte de flúor por Et₃N.HF, diminuindo assim a acidez do meio, pode-se então isolar o produto de interesse.

De maneira geral, a síntese dos compostos cs-H-I e cs-Me-I não levou a formação significativa de subprodutos, de forma que nenhum processo de purificação adicional foi empregado. As impurezas formadas na síntese dos compostos cs-H-CI e cs-H-Br foram removidas através de destilação a vácuo, como descrito na seção 2.1.1, enquanto os compostos cs-Me-CI, cs-Me-Br, cs-Ph-CI (inédito), cs-Ph-Br e cs-Ph-I não se mantiveram estáveis frente aos processos de purificação e por isso foram analisados após as etapas de lavagem/extração e evaporação do solvente.

Os compostos sintetizados foram caracterizados de maneira semelhante devido as suas similaridades estruturais. O espectro de ¹H foi atribuído com base no deslocamento químico dos sinais, de sua integração e de sua multiplicidade. Para os sinais entre 1-3 ppm utilizou-se das correlações bidimensionais COSY e HSQC para determinar quais hidrogênios estavam ligados ao mesmo carbono e quais eram os hidrogênios vizinhos a um determinado hidrogênio já atribuído.

Como as estruturas analisadas apresentam-se em rápido equilíbrio entre suas duas conformações cadeira, os valores de deslocamento químico e acoplamento observados são uma média ponderada das contribuições individuais de cada conformação. Por este motivo, não se dividiu os hidrogênios do ciclo entre hidrogênios axiais e equatoriais. Para a identificação dos hidrogênios adotou-se então a numeração do carbono ao qual estão ligados, sendo o hidrogênio mais blindado de cada carbono representado com um apóstrofo após sua numeração.

Reporta-se a seguir a atribuição do espectro de ¹H e ¹³C{¹H} das moléculas sintetizadas:

Composto cs-H-Cl: *trans*-1-cloro-2-fluorocicloexano. **RMN** ¹**H** (600 **MHz**) CDCl₃ (δ ppm): 4,43 (1H, dddd, H2, ²*J*_{H2F} = 48,65 Hz, ³*J*_{H2H3} = 9,36 Hz, ³*J*_{H2H1} = 8,05 Hz, ³*J*_{H2H3} = 4,35 Hz); 3,91 (1H, dtd, H1, ³*J*_{H1H6} = 9,83 Hz, ³*J*_{H1H2/H1F} = 8,05 Hz, ³*J*_{H1H6} = 4,50 Hz); 2,22 (1H, m, H6); 2,17 (1H, m, H3); 1,75 (2H, m, H4/H5); 1,68 (1H, m, H6'); 1,57 (ddtd, H3', ²*J*_{H3'H3} = 13,30 Hz, ³*J*_{H3'H4'} = 10,87 Hz, ³*J*_{H3'F/H3'H2} = 9,36 Hz, ³*J*_{H3'H4} = 3,96 Hz); 1,35 (2H, m, H4'/H5'). **RMN** ¹³**C**{¹**H**} (150 **MHz**) CDCl₃ (δ ppm): 94,1 (d, C2, ¹*J*_{C2F} = 179,57 Hz); 60,6 (d, C1, ²*J*_{C1F} = 20,04 Hz); 34,0 (d, C6, ³*J*_{C6F} = 2,42 Hz); 30,8 (d, C3, ²*J*_{C3F} = 18,91 Hz); 24,0 (s, C5); 22,7 (d, C4, ³*J*_{C4F} = 8,79 Hz).

Composto cs-H-Br: *trans*-1-bromo-2-fluorocicloexano. **RMN** ¹**H** (600 **MHz**) DMSO-*d*₆ (δ ppm): 4,52 (1H, dddd, H2, ²*J*_{H2F} = 48,18 Hz, ³*J*_{H2H3'} = 9,19 Hz, ³*J*_{H2H1} = 8,18 Hz, ³*J*_{H2H3} = 4,33 Hz); 4,19 (1H, dddd, H1, ³*J*_{H1H6'} = 11,25 Hz, ³*J*_{H1F} = 8,95 Hz ³*J*_{H1H2} = 8,18 Hz, ³*J*_{H1H6} = 4,60 Hz); 2,25 (1H, m, H6); 2,10 (1H, m, H3); 1,77 (1H, m, H6'); 1,70 (1H, m, H4); 1,58 (1H, m, H5); 1,49 (1H, m, H3'), 1,33 (2H, m, H4'/H5'). **RMN** ¹³C{¹H} (150 MHz) DMSO-*d*₆ (δ ppm): 94,1 (d, C2, ¹*J*_{C2F} = 178,67 Hz); 54,1 (d, C1, ²*J*_{C1F} = 18,22 Hz); 35,1 (d, C6, ³*J*_{C6F} = 3,99 Hz); 31,6 (d, C3, ²*J*_{C3F} = 18,31 Hz); 25,0 (s, C5); 22,5 (d, C4, ³*J*_{C4F} = 9,96 Hz).

Composto cs-H-I: *trans*-1-fluoro-2-iodocicloexano. **RMN** ¹**H** (600 **MHz**) CDCl₃ (δ ppm): 4,58 (1H, dtd, H1, ²*J*_{H1F} = 47,59 Hz, ³*J*_{H1H2/H1H6'} = 8,75 Hz, ³*J*_{H1H6} = 4,19 Hz); 4,14 (1H, ddd, H2, ³*J*_{H2H3'} = 10,30 Hz, ³*J*_{H1H2} = 8,75 Hz, ³*J*_{H2F} = 7,53 Hz,³*J*_{H1H6} = 4,36 Hz); 2,38 (1H, m, H3); 2,23 (1H, m, H6); 1,95 (1H, m, H3'); 1,86 (1H, m, H5); 1,60 (2H, m, H4/H6'); 1,42 (1H, m, H5'); 1,35 (1H, m, H4'). **RMN** ¹³C{¹H} (150 MHz) CDCl₃ (δ ppm): 94,8 (d, C1, ¹*J*_{C1F} = 179,35 Hz); 36,6 (d, C3, ³*J*_{C3F}

= 2,89 Hz); 31,4 (d, C6, ${}^{2}J_{C6F}$ = 19,11 Hz); 30,9 (d, C2, ${}^{2}J_{C2F}$ = 18,85 Hz); 26,3 (s, C4); 22,9 (d, C5, ${}^{3}J_{C5F}$ = 8,70 Hz).

⁷CH₃ **Composto cs-me-Cl:** 2-cloro-1-fluoro-1-metilcicloexano. **RMN** ¹H ⁶(600 MHz) CDCl₃ (δ ppm): 4,07 (1H, td, H2, ³*J*_{H2H3'/H2F} = 7,07 Hz, ³*J*_{H2H3} = 3,89 Hz); 2,18 (1H, m, H3); 1,94 (1H, m, H6); 1,72 (4H, m, H3'/H4/H5/H6'); 1,44 (5H, m, H4'/H5'/H7). **RMN** ¹³C{¹H} (150 MHz) CDCl₃ (δ ppm): 96,0 (d, C1, ¹*J*_{C1F} = 172,43 Hz); 63,6 (d, C2, ²*J*_{C2F} = 27,18 Hz); 34,5 (d, C6, ²*J*_{C6F} = 17,53 Hz); 32,2 (s, C3); 22,8 (d, C7, ²*J*_{C7F} = 27,29 Hz); 21,7 (d, C4, ⁴*J*_{C4F} = 5,00 Hz); 21,9 (s, C5).

⁷CH₃ **Composto cs-me-Br:** 2-bromo-1-fluoro-1-metilcicloexano. **RMN** ¹H (600 MHz) CDCl₃ (δ ppm): 4,20 (1H, td, H2, ³*J*_{H2H3'/H2F} = 7,38 Hz, ³*J*_{H2H3} = 3,90 Hz); 2,24 (1H, m, H3); 2,04 (1H, m, H6); 1,86 (1H, m, H3'); 1,70 (3H, m, H4/H5/H6'); 1,51 (3H, d, H7, ³*J*_{H3'H4'} = 22,45 Hz); 1,45 (2H, m, H4'/H5'). **RMN** ¹³C{¹H} (150 MHz) CDCl₃ (δ ppm): 95,7 (d, C1, ¹*J*_{C1F} = 172,61 Hz); 57,3 (d, C2, ²*J*_{C2F} = 26,09 Hz); 34,8 (s, C6, ²*J*_{C6F} = 23,25 Hz); 33,3 (s, C3); 23,9 (d, C7, ²*J*_{C7F} = 21,56 Hz); 23,0 (s, C4, ⁴*J*_{C4F} = 1,75 Hz); 22,2 (d, C5, ³*J*_{C5F} = 6,10 Hz).

⁷CH₃ **Composto cs-me-I:** 1-fluoro-2-iodo-1metilcicloexano. **RMN** ¹H (600 ⁵ $\overset{6}{3}\overset{6}{2}\overset{1}{2}$ **MHz)** CDCl₃ (δ ppm): 4,38 (1H, td, H2, ${}^{3}J_{H2H3'/H2F} = 7,95$ Hz, ${}^{3}J_{H2H3} = 4,02$ Hz); 2,27 (1H, m, H3); 2,16 (1H, m, H6); 1,94 (1H, m, H3'); 1,76 (2H, m, H5/H6'); 1,63 (1H, m, H4); 1,57 (3H, d, H7, ${}^{3}J_{H3'H4'} = 22,27$ Hz); 1,47 (2H, m, H4'/H5'). **RMN** ¹³C{¹H} (150 MHz) CDCl₃ (δ ppm): 95,5 (d, C1, ${}^{1}J_{C1F} = 173,52$ Hz); 38,4 (d, C2, ${}^{2}J_{C2F} = 23,33$ Hz); 35,7 (s, C3); 34,9 (d, C6, ${}^{2}J_{C6F} = 21,20$ Hz); 26,0 (d, C7, ${}^{2}J_{C7F} = 22,29$ Hz); 25,2 (s, C4); 22,6 (d, C5, ${}^{3}J_{C5F} = 6,96$ Hz).



Composto cs-ph-CI: (2-cloro-1-fluorocicloexil)benzeno. **RMN** ¹**H (500 MHz)** CDCl₃ (δ ppm): 7,45 (2H, m, H8); 7,36 (3H, m, H9/H10); 4,45 (1H, m*, H2); 2,54 (1H, dddd, H6, ³*J*_{H6F} = 41,81 Hz, ³*J*_{H6H6'} = 14,27 Hz, ³*J*_{H6H5'} = 12,22 Hz, ³*J*_{H6H5'} = 5,27 Hz);

2,36 (1H, m, H3); 2,01 (2H, m, H3'/H6'); 1,80 (3H, m, H4/H5/H5'); 1,60 (1H, m, H4'). **RMN** ¹³C{¹H} (150 MHz) CDCl₃ (δ ppm): 142,0 (d, C7, ²J_{C7F} = 21,63 Hz); 128,6 (s, ⁴J_{C7F} = 1,90 Hz, C9); 128,2 (s, C10); 125,9 (d, C8, ³J_{C8F} = 7,50 Hz); 96,2 (d, C1, ¹J_{C1F} = 172,96 Hz); 62,2 (d, C2, ${}^{2}J_{C2F}$ = 38,25 Hz); 30,5 (s, C3); 28,7 (d, C6, ${}^{2}J_{C6F}$ = 20,75 Hz); 20,8 (d, C5, ${}^{3}J_{C5F}$ = 3,09 Hz); 18,8 (s, C4).

* Acoplamentos obtidos a partir dos experimentos de PSYCHE e PSYCHEDELIC: ${}^{3}J_{H2F} = 5,25 \text{ Hz}, {}^{3}J_{H2H3} = 3,2 \text{ Hz}, {}^{3}J_{H2H3'} = 2,8 \text{ Hz} e {}^{4}J_{H2H6'} = 1,8 \text{ Hz}.$



Composto cs-ph-Br: (2-bromo-1-fluorocicloexil)benzeno. **RMN** ¹**H (600 MHz)** CDCl₃ (δ ppm): 7,44 (2H, m, H8); 7,37 (2H, m, H9); 7,34 (1H, m, H10); 4,44 (1H, m*, H2); 2,67 (1H, dddd, H6, ³*J*_{H6F} = 41,29 Hz, ³*J*_{H6H6'} = 14,16 Hz, ³*J*_{H6H5'} = 12,45 Hz,

³*J*_{H6H5'} = 4,99 Hz); 2,43 (1H, m, H3); 2,06 (2H, m, H3'/H6'); 1,81 (3H, m, H4/H5/H5'); 1,63 (1H, m, H4'). **RMN** ¹³**C**{¹**H**} (**150 MHz**) CDCl₃ (δ ppm): 142,2 (d, C7, ${}^{2}J_{C7F} = 21,97$ Hz); 128,4 (s, C10); 128,0 (s, C9); 125,6 (d, C8, ${}^{3}J_{C8F} = 1,31$ Hz); 95,8 (d, C1, ${}^{1}J_{C1F} =$ 172,76 Hz); 56,1 (d, C2, ${}^{2}J_{C2F} = 36,14$ Hz); 31,0 (s, C3); 26,6 (d, C6, ${}^{2}J_{C6F} = 20,86$ Hz); 20,7 (d, C5, ${}^{3}J_{C5F} = 3,25$ Hz); 19,2 (s, C4).

* Acoplamentos obtidos a partir dos experimentos de PSYCHE e PSYCHEDELIC: ${}^{3}J_{H2F} = 6,25 \text{ Hz}, {}^{3}J_{H2H3} = 3,4 \text{ Hz}, {}^{3}J_{H2H3'} = 2,9 \text{ Hz} e {}^{4}J_{H2H6'} = 1,9 \text{ Hz}.$



Composto cs-ph-I: (1-fluoro-2-iodocicloexil)benzeno. **RMN** ¹**H (600 MHz)** CDCl₃ (δ ppm): 7,42 (2H, m, H8); 7,37 (2H, m, H9); 7,33 (1H, m, H10); 4,68 (1H, m*, H2); 2,80 (1H, dddd, H6, ³*J*_{H6F} = 40,40 Hz, ³*J*_{H6H6'} = 14,04 Hz, ³*J*_{H6H5'} = 12,58 Hz, ³*J*_{H6H5'}

= 4,81 Hz); 2,30 (1H, m, H3); 2,13 (1H, m, H6'); 2,07 (1H, m, H3'); 1,82 (3H, m, H5/H4'/H5'); 1,67 (1H, m, H4'). **RMN** ¹³C{¹H} (150 MHz) CDCl₃ (δ ppm): 143,0 (d, C7, ²J_{C7F} = 22,15 Hz); 128,5 (d, C10, ⁵J_{C10F} = 2,33 Hz); 128,0 (s, C9); 125,5 (d, C8, ³J_{C8F} = 6,68 Hz); 95,9 (d, C1, ¹J_{C1F} = 172,76 Hz); 38,7 (d, C2, ²J_{C2F} = 31,50 Hz); 32,6 (s, C3); 29,1 (d, C6, ²J_{C6F} = 21,15 Hz); 21,0 (d, C5, ³J_{C5F} = 3,25 Hz); 21,0 (s, C4).

* Acoplamentos obtidos a partir dos experimentos de PSYCHE e PSYCHEDELIC: ${}^{3}J_{H2F} = 8,04 \text{ Hz}, {}^{3}J_{H2H3} = 4,0 \text{ Hz}, {}^{3}J_{H2H3'} = 2,9 \text{ Hz} e {}^{4}J_{H2H6'} = 2,3 \text{ Hz}.$

4.2 Acoplamentos e Populações das Conformações

Em todos os casos os valores dos acoplamentos foram extraídos do espectro de ¹H e, quando necessário, utilizou-se o experimento PSYCHEDELIC para se obter todos os valores de acoplamentos homonucleares do sinal de interesse. Seu uso será discutido nas seções posteriores, quando conveniente.

4.2.1 Série de compostos cs-H-X

O equilíbrio conformacional das moléculas cs-H-X pode ser assim representado:



Figura 11. Equilíbrio conformacional para a série cs-H-X.

O sinal escolhido para extrair as constantes de acoplamento e avaliar o equilíbrio conformacional foi o de H2 (**Figura 11**) por sua multiplicidade e por ter suas constantes de acoplamento sensíveis a mudança de conformação. Note que, na conformação *diequatorial*, o hidrogênio H2 apresenta relação antiperiplanar (axial-axial, $\phi \approx 180^{\circ}$) aos hidrogênios H1 e H3', logo, pela equação de Karplus, espera-se que estes acoplamentos sejam grandes (~ 9 Hz) se comparado ao acoplamento entre eles na conformação *diaxial* (~ 4 Hz), em que apresentam relação eq-eq ($\phi \approx 60^{\circ}$). Assim, o valor de ³*J*_{H1H2} foi analisado para a determinação das populações dos confôrmeros em diferentes solventes.

Antes disso, entretanto, era necessário definir qual dos acoplamentos extraídos do sinal de H2 correspondia ao acoplamento com H1. Embora seja trivial determinar o acoplamento a duas ligações com o flúor (~ 48 Hz) e o acoplamento com H3, já que em nenhuma das duas conformações pode apresentar valores maiores que 5 Hz; diferenciar o acoplamento entre H2 e H1 e H2 e H3' não é tão simples, visto que eles apresentam relações geométricas semelhantes nas duas conformações. Para

solucionar essa questão, realizou-se então um experimento PSYCHEDELIC (Figura 12).





Neste experimento, selecionamos um hidrogênio através da aplicação de um pulso seletivo, permitindo que apenas os acoplamentos deste núcleo evoluam e sejam detectados. Desta forma, obtém-se um espectro bidimensional em que os acoplamentos do spin selecionado aparecem como dubletos ao longo de F1, enquanto demais hidrogênios não acoplados ao hidrogênio selecionado aparecem nesta dimensão como singletos na frequência de seu deslocamento químico.

Sendo possível determinar a magnitude do acoplamento de interesse, estes valores foram tabelados para uma série de solventes (**Tabela 1**).

		CCI ₄	CDCI ₃	C ₂ D ₂ Cl ₄	Acetona-d ₆	CD ₃ CN	DMSO-d ₆
3	cs-H-Cl	7,50	8,05	8,30	8,55	8,75	8,8
° J H2H1 (H7)	cs-H-Br	7,20	8,22	8,58	8,76	8,94	9,00
(112)	cs-H-I	7,60	8,82	9,00	9,30	9,34	9,45

Tabela 1. Valores experimentais de ³*J*_{H2H1} para a série cs-H-X.

O valor observado de J é uma média ponderada dos valores de acoplamentos para cada confôrmero pelas suas respectivas populações, sendo estes

valores individuais ($J_{ax} e J_{eq}$) obtidos através de cálculos teóricos. O funcional que apresentou maior concordância com os dados experimentais, quando ponderado pelas populações obtidas pelos cálculos de frequência descritos na seção 3.2, foi o PBE0 (erro $\leq 4\%$). Por isso, estes valores de $J_{dieq} e J_{diax}$ foram utilizados na equação 3 (página 28) para a determinação das populações experimentais. Os demais funcionais empregados (PBE, B3LYP e BHandH) também foram consistentes com o resultado obtido, não apresentando erros superiores a 10%. Os valores de J calculados com os funcionais supracitados podem ser encontrados na **Tabela 13** (apêndices).

Como, nos casos analisados neste trabalho o solvente tem efeito desprezível sobre as constantes de acoplamento de uma determinada conformação, as mudanças no *J* observadas experimentalmente são atribuidas a mudanças nas populações. Estes valores podem ser observados na **Tabela 2**, calculados através da equação 3, exceto para a população em fase isolada que só pode ser obtida teoricamente (via equação 2).

	População diaxial: diequatorial									
	Fase isolada*		CDCI ₃	Acetona-d ₆	CD ₃ CN	DMSO-d ₆				
cs-H-Cl	64:36	34:66	20:80	9:91	6:94	5:95				
cs-H-Br	65:35	41:59	23:77	8:92	8:92	6:94				
cs-H-I	55:45	36:64	18:82	9:91	8:92	7:93				

Tabela 2. Valores das populações dos confôrmeros em diferentes solventes para asérie de compostos cs-H-X.

*Obtido com base nos valores de ΔG retirados dos cálculos de frequência.

Aumentando o volume do substituinte na série dos halogênios, não se verificou mudança significativa nas populações dos confôrmeros, contrariando o que é comumente tratado nos livros-texto de química orgânica⁶ que trazem o volume do substituinte como fator preponderante no equilíbrio conformacional de cicloexanos, especialmente em sistemas como este, onde os dois substituintes podem ocupar simultaneamente posições equatoriais.

Em fase isolada, para todos os halogênios a conformação *diaxial* é a mais estável. Essa preferência se inverte em CCl₄ e a população do confôrmero *diequatorial* aumenta com o aumento da constante dielétrica (ε) do solvente. A análise NCI da superfície molecular e do gráfico do confôrmero *diaxial* (**Figura 13**) de cs-H-Br mostra a prevalência de interações intramoleculares fracas, com exceção de uma interação repulsiva intensa relativa ao interior do anel.



Figura 13. Representações NCI para cs-H-Br_{ax}: a) Superfície obtida pelo programa VMD utilizando um valor de s = 0,5 ua e escala de cor azul-verde-vermelho de -0,03 $< sinal(\lambda_2)\rho < 0,03$ ua; e b) Gráfico de s versus sinal(λ_2) ρ .

A superfície molecular do confôrmero *diequatorial* (**Figura 14**) aparenta ter menos interações intramoleculares. Isso acontece porque, embora seu gráfico NCI mostre interações com valores de sinal(λ_2) ρ semelhantes aos de cs-H-Br_{ax}, seus valores de s são maiores (interações menos intensas).



Figura 14. Representações NCI para cs-H-Br_{eq}: a) Superfície obtida pelo programa VMD utilizando um valor de s = 0,5 ua e escala de cor azul-verde-vermelho de -0,03 $< sinal(\lambda_2)\rho < 0,03$ ua; e b) Gráfico de s versus sinal(λ_2) ρ .

Desta forma, apenas pela análise NCI, esperara-se que o confôrmero *diaxial* fosse favorecido. Fato que está de acordo com os valores de população obtidos pela análise da energia livre de Gibbs extraída dos cálculos de frequência em fase isolada (**Tabela 2**). Apenas o composto cs-H-Br foi utilizando para exemplificação, mas a discussão é a mesma para cs-H-CI e cs-H-I, cujas figuras correspondentes (Figura 34 e Figura 35, e Figura 47 e Figura 48) podem ser encontradas nos apêndices deste trabalho.

Na análise NBO não foi possível identificar uma interação orbitalar específica responsável pelas preferências conformacionais observadas, o que se pode observar, entretanto, foi que as interações hiperconjugativas somadas (E(NL)) sempre favorecem a conformação *diequatorial* (**Tabela 3**). O que acontece em fase isolada é que esta estabilização é superada pelo valor de energia de Lewis (E(L)). **Tabela 3**. Decomposição de energia obtida pela análise NBO para moléculas cs-H-

[Fase Isolada		C		DMSO		
	ΔE(L)	$\Delta E (NL)$	ΔE(L)	ΔE (NL)	ΔE(L)	ΔE (NL)	
cs-H-Cl	4,90	-4,27	3,51	-3,58	1,62	-2,73	
cs-H-Br	4,10	-3,44	2,84	-2,87	1,11	-2,17	
cs-H-I	2,71	-2,29	1,45	-1,66	-0,07	-1,09	

X. Os dados apresentados têm unidade de kcal mol⁻¹.

* $\Delta E = E_{eq} - E_{ax}$; E(NL) é a soma de todas as energias de hiperconjugação do sistema e E(L) é a energia da molécula quando essas interações hiperconjugativas são deletadas.

Comportamento oposto é observado em solução. Ambos componentes diminuem, em módulo, mas a diminuição de $\Delta E(L)$ é mais acentuada de modo que nestes sistemas o componente E(NL) o supera, fazendo com que a população *diequatorial* aumente (**Figura 15**).





Como a solvatação foi incluída nos cálculos em sua forma implícita, ou seja, pela atuação de um potencial eletrostático em uma cavidade contendo a molécula (**Figura 16**) e não pela interação propriamente dita de moléculas de solvente com a molécula de interesse, a origem da diminuição de $\Delta E(L)$ pela inclusão de solvente (e consequente aumento de sua constante dielétrica) deve ser eletrostática.



Figura 16. Representação esquemática da diferença entre os métodos de solvatação explícito e implícito.

Os valores de E(L) das formas *diaxial* e *diequatorial* em CCl₄ e DMSO (**Tabela 4**), indicam que a estabilização fornecida pela adição do solvente atua principalmente na conformação *diequatorial*. Analisando a **Tabela 4**, podemos observar pouca mudança energética do confôrmero *diaxial* com o aumento do momento dipolo do solvente e uma diminuição maior da energia para os confôrmeros *diequatoriais*.

	E(L) / k		
	CCI ₄	DMSO	
cs-H-Clax	-498421,90	-498424,23	diaxial
cs-H-Cl _{eq}	-498418,39	-498422,61	H1
ΔCΙ	3,51	1,62	×
cs-H-Br _{ax}	-1824977,62	-1824979,87	
cs-H-Br _{eq}	-1824974,78	-1824978,76	lieguatorial
ΔBr	2,84	1,11	H1
cs-H-I _{ax}	-395143,77	-395145,91	F
cs-H-l _{eq}	-395142,32	-395145,98	X H2
ΔΙ	1,45	-0,07	

Tabela 4. E(L) para cada confôrmero de cs-H-X em CCl₄ e DMSO.

Uma possível justificativa para esta observação é de que o potencial eletrostático do solvente é capaz de estabilizar eventuais repulsões de Coulomb entre os dipolos das ligações C-F e C-X (**Figura 17**), estabilizando assim o confôrmero *diequatorial* que é a forma mais polar de cs-H-X.



Figura 17. Representação dos dipolos das ligações C-F e C-X em cs-H-X.

4.2.2 Série de compostos cs-Me-X

Para a série de moléculas cs-Me-X, podemos visualizar o equilíbrio conformacional como representado na **Figura 18**:



Figura 18. Equilíbrio conformacional para as moléculas cs-Me-X.

Desta vez, o carbono ligado diretamente ao flúor não é mais hidrogenado. Entretanto o hidrogênio alfa ao halogênio (H2) ainda é um bom objeto de estudo já que mantém uma relação eq-eq com H3' na conformação *diaxial* e ax-ax na conformação *diequatorial*. Além disso, seu deslocamento químico no espectro é distante de todos os demais hidrogênios da molécula.

O valor do acoplamento de H2 com H3' pode ser facilmente diferenciado de seu acoplamento com H3 por sua magnitude (o acoplamento de H2 com H3 é pequeno nas duas conformações devido a relação ax-eq mantida nos dois casos). O valor do acoplamento a três ligações com o flúor (${}^{3}J_{HF}$), por sua vez, pode ter um valor muito próximo a ${}^{3}J_{H2H3'}$. Esta dúvida pode ser facilmente resolvida através de um experimento *pure shift*, como o PSYCHE (**Figura 19**), utilizado neste trabalho.



Figura 19. Comparação entre alguns sinais do espectro de ¹H (acima) e PSYCHE (abaixo) de cs-Me-I em CDCl₃.

Este tipo de experimento é capaz de remover todos os acoplamentos homonucleares do espectro, tornando-o mais simples e fornecendo o "deslocamento químico puro" de cada sinal. Quando a molécula contém flúor (ou outro núcleo abundante e magneticamente ativo) em sua estrutura, necessariamente existirão acoplamentos heteronucleares que não podem ser removidos por esta técnica, fato que, ao menos nesta análise em específico, é de extrema utilidade.

O acoplamento analisado, de maneira similar ao observado para a série cs-H-X, aumenta sua magnitude quando se avança de um solvente com menor constante dielétrica para um com maior constante dielétrica, como pode ser visto na **Tabela 5**.

			CDCI ₃	$C_2D_2CI_4$	Acetona-d6	CD ₃ CN	DMSO-d ₆
Ј н2н3 [,] (Hz)	cs-Me-Cl	5,2	7,14	7,56	7,99	8,46	8,76
	cs-Me-Br	5,5	7,33	8,05	8,88	9,55	9,78
	cs-Me-I	6,3	7,93	9,00	9,84	10,21	10,46

Tabela 5. Valores experimentais de ${}^{3}J_{H2H3'}$ para a série cs-Me-X.

Os valores dos acoplamentos foram extraídos dos respectivos espectros de ¹H, com exceção dos casos em que CCl₄ foi usado como solvente. Nestes casos, a sobreposição de linhas do acoplamento deu origem a um sinal mais complexo, que não pode ser resolvido. Para extrair os acoplamentos em situações como esta, realizou-se um PSYCHEDELIC selecionando o sinal de H2 em todos os casos. O espectro é, claro, estruturalmente semelhante ao apresentado na **Figura 12** e por isso será suprimido nesta seção.

O acoplamento de H2 com o flúor também aumenta com a polaridade do solvente, mas não na mesma taxa de crescimento de ${}^{3}J_{H2H3'}$, isto faz com que a forma do sinal de H2 mude drasticamente ao longo dos solventes utilizados. Em CCl₄, o acoplamento com o flúor supera o acoplamento com H3', em CDCl₃ esses valores se igualam e o sinal de H2 passa a ser um tripleto de dubletos, em C₂D₂Cl₄ o acoplamento com H3' passa a ser o maior e nos solventes seguintes a diferença entre os acoplamentos aumenta (**Figura 20**).





O funcional PBE0 foi novamente escolhido para descrever as constantes de acoplamento individuais de cada conformação, levando a obtenção dos valores de populações listados abaixo (utilizando a equação 3).

Tabela 6. Valores das populações dos confôrmeros em diferentes solventes para cs-

	Me-X.									
		H3 H2 CH ₃								
	Fase isolada*	CCI ₄	CDCI ₃	Acetona-d ₆	CD ₃ CN	DMSO-d ₆	нз'́ Х			
cs-Me-Cl	91:9	80:20	59:41	49:51	43:57	36:64	, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,			
cs-Me-Br	91:9	76:24	60:40	43:57	37:63	34:66	diequatorial			
cs-Me-I	88:12	68:32	51:49	33:67	28:72	26:74	3H F			
* Obtido o	om baso nos valoros	do AG ro	tirados dos	e cálculos do frogu	iôncia		H3' ĆH₂			

* Obtido com base nos valores de ΔG retirados dos cálculos de frequência.

Comparando a **Tabela 6** com a **Tabela 2** é perceptível a influência do grupo metila no equilíbrio conformacional destas moléculas. A metila funciona como um grupo de ancoragem, dificultado que a molécula assuma a conformação diequatorial (em que os halogênios ocupam posições equatoriais enquanto a metila fica disposta em axial), mesmo em solventes mais polares.

A análise NCI do confôrmero diaxial (Figura 21) mostra o surgimento de duas interações fracas se comparado a Figura 13, uma com valor negativo e outra com valor positivo.



Figura 21. Representações NCI para cs-Me-Br_{ax}: a) Superfície obtida pelo programa VMD utilizando um valor de s = 0,5 ua e escala de cor azul-verde-vermelho de -0,03 $< sinal(\lambda_2)\rho < 0,03$ ua; e b) Gráfico de s versus sinal(λ_2) ρ .

O mesmo comportamento pode ser observado ao se comparar a **Figura 14** com a **Figura 22**. Neste caso a mudança também fica nítida na superfície molecular pelo surgimento de duas novas regiões de interação.



Figura 22. Representações NCI para cs-Me-Br_{eq}: a) Superfície obtida pelo programa VMD utilizando um valor de s = 0,5 ua e escala de cor azul-verde-vermelho de -0,03 $< sinal(\lambda_2)\rho < 0,03$ ua; e b) Gráfico de s versus sinal(λ_2) ρ .

A comparação entre a **Figura 21** e a **Figura 22**, entretanto, mostra que, a priori não deveria existir diferença significativa de estabilidade entre eles, já que os picos aparecem nos gráficos em regiões de similar sinal(λ_2)p. O que se observa pelos cálculos de frequência destes confôrmeros, entretanto, é uma clara preferência pela forma *diaxial* em fase isolada. Apenas o composto cs-Me-Br foi utilizando para exemplificação, mas a discussão é a mesma para cs-Me-Cl e cs-Me-I, cujas figuras correspondentes (**Figura 56** e **Figura 57**, e **Figura 74** e **Figura 75**) podem ser encontradas nos apêndices deste trabalho.

Analisando os dados de NBO selecionando apenas as interações hiperconjugativas e estéricas para o grupo metila (**Tabela 7**) fica clara a preferência deste grupo pela disposição equatorial (conformação chamada de *diaxial* para cs-Me-X) nestas moléculas.

Tabela 7. Somatório de energias de hiperconjugação e troca estérea da metila para o composto cs-Me-Br. Os dados apresentados têm unidade de kcal mol⁻¹.

	ΣE(CH ₃)hiperconjugação	ΣE(CH ₃)troca estérea
cs-Me-Br _{ax}	-34,53	31,85
cs-Me-Br _{eq}	-34,55	35,00
Δ	-0,02	3,15

A conformação *diaxial* é favorecida pela presença da metila especialmente pelas suas interações estéricas, o que justifica a adoção prioritária desse confôrmero em fase isolada. A adição de solvente consegue estabilizar a conformação equatorial que possui um momento de dipolo cerca de quatro vezes maior que o confôrmero axial (**Figura 18**). A adoção completa do confôrmero *diequatorial* não é possível, entretanto, em função das interações do grupo metila, como destacado.

Em fase isolada, o tamanho do halogênio não parece exercer qualquer influência nas populações dos confôrmeros (assim como observado em cs-H-X em fase isolada e em todos os solventes estudados), mas para cs-Me-X a presença de solvente no meio mostra uma tendência maior de adoção do confôrmero equatorial para a molécula iodo-substituída se comparado com seu análogo cloro-substituído (**Tabela 6**).

Essa mudança de população não poder ser justificada por nenhuma interação eletrônica específica. Embora os valores calculados de populações com base na energia livre de Gibbs nos diferentes solventes também expresse a tendência supracitada, a análise da energia eletrônica sem correções (ΔE) não é capaz de descrever esse comportamento (**Tabela 8**).

		ΔG		ΔΕ			
	F. Isolada	CCI ₄	DMSO	F. Isolada	CCI ₄	DMSO	
cs-Me-Cl	91:9	78:22	41:59	92:8	80:20	44:56	
cs-Me-Br	91:9	76:24	37:63	92:8	80:20	42:58	
cs-Me-I	88:12	70:30	32:68	90:10	76:24	39:61	

Tabela 8. Valores das populações (diax:dieq) teóricas dos confôrmeros de cs-Me-X.

O que se pode inferir destes dados é que a diferença populacional entre os compostos cloro, bromo e iodo substituídos, vista na **Tabela 6**, não pode ser entendida em termos das análises NBO. Isto porque as decomposições energéticas NBO se utilizam da energia eletrônica da molécula, que não descreve o comportamento observado em solução. Essas diferenças têm provável origem, portanto, em interações entálpicas e entrópicas do sistema, inerentes a análise experimental.

4.2.3. Série de Compostos cs-Ph-X

Para a série de moléculas cs-Ph-X, podemos visualizar o equilíbrio conformacional como representado na **Figura 23**:



Figura 23. Equilíbrio conformacional para as moléculas cs-Ph-X.

Pelos mesmos motivos discutidos anteriormente para a série de compostos cs-Me-X, o sinal de H2, em especial seu acoplamento a três ligações com H3', foi escolhido para avaliar o equilíbrio conformacional da série de compostos cs-Ph-X.

Desta vez, entretanto, os acoplamentos de H2 deram origem a um sinal complexo cuja multiplicidade e acoplamentos não puderam ser extraídos do espectro de ¹H em nenhum dos solventes analisados (**Figura 24**).

Os acoplamentos homonucleares foram, portanto, extraídos através do experimento PSYCHEDELIC, enquanto o acoplamento com o flúor foi extraído do PSYCHE. Estes espectros, utilizados na caracterização dos compostos, estão disponíveis nos apêndices como: Figura 82 e Figura 80 para cs-Ph-Cl, Figura 95 e Figura 93 para cs-Ph-Br e Figura 110 e Figura 108 para cs-Ph-I.





Os acoplamentos ${}^{3}J_{H2H3'}$ para os compostos e solventes analisados podem ser vistos na **Tabela 9**:

Tabela 9.	Valore	s experir	nentais de	³ J _{H2H3'} para a s	érie cs-Ph	-X.
		CDCI ₃	C2D2Cl4	Acetona-d ₆	CD ₃ CN	DMSO

			CDCI ₃	C2D2CI4	Acetona-de	CD₃CN	DMSO-d ₆
3 1	cs-Ph-Cl	2,8	2,8	*	2,7	2,9	3,1
° J H2H3' (Н-7)	cs-Ph-Br	2,8	2,9	2,9	3,1	3,0	3,1
(112)	cs-Ph-I	2,8	2,9	2,9	3,0	3,0	2,9

*Não foi possível extrair este acoplamento devido a sobreposição dos sinais de H3' e H6' inclusive no PSYCHE.

A resolução espectral em F1 do experimento PSYCHEDELIC realizado é de 0,3 Hz (dimensão onde ocorre o desdobramento devido ao acoplamento com o sinal selecionado), logo a variação de *J* observada entre os solventes analisados está dentro do erro experimental e, portanto, não é significativa.

A forma *diaxial* de cs-Ph-X dispõe os hidrogênios H2 e H3' em uma relação gauche que leva a pequenos valores de constantes de acoplamento ${}^{3}J_{H2H3'}$ (qualitativamente, segundo a equação de Karplus, ${}^{3}J_{H2H3'-ax} \sim 4$). Embora a conformação *equatorial* de cs-Ph-X seja mais de cinco vezes mais polar que seu respectivo confôrmero *axial*, os valores pequenos de ${}^{3}J_{H2H3'}$ levam a conclusão de que a conformação *diaxial* é a única populada em solução.

A análise teórica dessas moléculas, por sua vez, começa na varredura da curva de energia potencial com a variação do ângulo diedro existente entre o cicloexano e o grupo fenílilico (**Figura 25**), utilizando como nível de teoria M06-2X/ccpVDZ.



Figura 25. Superfície de energia relativa dos confôrmeros através da rotação de 360º do diedro φ destacado. a) cs-Ph-Cl_{ax}, b) cs-Ph-Cl_{eq}, c) cs-Ph-Br_{ax}, d) cs-Ph-Br_{eq}, e) cs-Ph-I_{ax}, e f) cs-Ph-I_{eq}.

Como a fenila é um grupo substituinte volumoso e tridimensionalmente não simétrico, esse procedimento foi necessário para garantir que as geometrias escolhidas para as conformações *axial* e *equatorial* de cs-Ph-X são de fato mínimos de energia.

Os confôrmeros axiais de cs-Ph-X apresentam dois mínimos na curva de energia potencial ($\varphi_1 \approx 60^\circ$ e $\varphi_2 \approx 150^\circ$), enquanto os confôrmeros equatoriais só tem uma orientação favorável para a fenila ($\varphi \approx 0^\circ$).

Após otimização em nível de teoria mais alto (M06-2X/aug-cc-pVTZ), permaneceu-se com duas geometrias para a forma *axial* de cs-Ph-Cl_{ax} e cs-Ph-Br_{ax}, enquanto para cs-Ph-l_{ax} estas convergiram para uma única geometria ($\phi \approx 140^{\circ}$).

A otimização destas estruturas em mesmo nível teórico, mas com inclusão de solvente, fez com que cs-Ph-Br_{ax} também convergisse para uma única geometria $(\phi \approx 140^{\circ})$ em clorofórmio, acetona, acetonitrila e DMSO.

As populações obtidas teoricamente para toda a série cs-Ph-X (**Tabela 10**) confirmam o previsto pelos baixos valores de acoplamento: essas moléculas existem quase que exclusivamente em sua forma axial (mais especificamente com $\phi \approx 140$ - 150°), independente do meio.

Tabela 10. Populações de cs-Ph-X obtidas a partir da energia livre de Gibbs obtidaspelos cálculos de frequência para diferentes solventes.

	População diaxial-60:diaxial-150:diequatorial								
	Fase isolada	CCI ₄	CDCI ₃	Acetona-d ₆	CD ₃ CN	DMSO-d ₆			
cs-Ph-Cl	1:99:0	1:99:0	1:98:1	1:99:0	1:99:0	1:99:0			
cs-Ph-Br	1:99:0	0:99:1	0:99:1	0:99:1	0:99:1	0:99:1			
cs-Ph-I	0:100:0	0:99:1	0:98:2	0:100:0	0:99:1	0:99:1			

As populações experimentais não foram calculadas a partir da equação 3 porque todos os funcionais empregados nos cálculos de J superestimaram o valor de *J*_{ax}, se comparado ao valor experimental obtido (dados disponíveis na **Tabela 37**, **Tabela 39** e **Tabela 41** dos apêndices). Desta forma, a simples aplicação da equação 3 leva a valores negativos de população equatorial, o que não tem sentido físico algum. O funcional que forneceu os melhores resultados neste caso foi PBE.

A análise NCI para esse grupo de moléculas mostra que, com a inserção da fenila, surgem diversos outros pontos de interações intramoleculares que, em geral são fracas e contam com um componente estabilizante (sinal(λ_2) ρ < 0) e um desestabilizante (sinal(λ_2) ρ > 0).



Figura 26. Representações NCI para cs-Ph-Br_{ax}-60: a) Superfície obtida pelo programa VMD utilizando um valor de s = 0,5 ua e escala de cor azul-verde-vermelho de -0,03 < sinal(λ_2) ρ < 0,03 ua; e b) Gráfico de s versus sinal(λ_2) ρ .

O confôrmero cs-Ph-Br_{ax}-150 é mais de 3 kcal mol⁻¹ mais estável que cs-Ph-Br_{ax}-60 em fase isolada. Sua superfície NCI (**Figura 27**), em corcondância, mostra um maior número de interações se comparado com a cs-Ph-Br_{ax}-60 (**Figura 26**). A representação gráfica também indica um maior número de interações estabilizantes (sinal(λ_2) $\rho < 0$).





A comparação de cs-Ph-Br_{ax}-150 com cs-Ph-Br_{eq} (**Figura 28**) via NCI, entretanto, não é tão simples. A forma *axial* visivelmente conta com mais pontos de interação, mas a representação gráfica mostra que a forma *equatorial* conta com uma interação estabilizante mais intensa (sinal(λ_2) $\rho \sim -0,2$). Como esta análise é qualitativa, não é, portanto, trivial concluir que cs-Ph-Br_{ax}-150 é tão mais estável que cs-Ph-Br_{eq}.



Figura 28. Representações NCI para cs-Ph-Br_{eq}: a) Superfície obtida pelo programa VMD utilizando um valor de s = 0,5 ua e escala de cor azul-verde-vermelho de -0,03 $< sinal(\lambda_2)\rho < 0,03$ ua; e b) Gráfico de s versus sinal(λ_2) ρ .

Apenas o composto cs-Ph-Br foi utilizando para exemplificação, mas a discussão é a mesma para cs-Ph-Cl e cs-Ph-I, cujas figuras correspondentes (**Figura 86**, **Figura 87** e **Figura 88**; e **Figura 115** e **Figura 116**) podem ser encontradas nos apêndices deste trabalho.

Os dados da análise NBO (**Tabela 11**), por sua vez, descrevem adequadamente a diferença energética entre os confôrmeros *axiais* e *equatoriais* através da soma das componentes de Lewis e não-Lewis. Entretanto, o comportamento das componentes não é consistente com o observado para as séries de compostos cs-H-X e cs-Me-X.

	Fase Isolada		C		DMSO	
	ΔE (L)	ΔE (NL)	ΔE (L)	ΔE (NL)	ΔE (L)	ΔE (NL)
cs-ph-Cl	10,04	-6,06	9,03	-5,53	6,93	-4,20
cs-ph-Br	5,57	-1,77	7,82	-4,51	1,66	0,88
cs-ph-l	-11,58	15,13	-5,63	8,72	-7,18	9,60

Tabela 11. Decomposição energética NBO para moléculas cs-Ph-X.

Neste caso, parece imprescindível o uso de um método de decomposição mais acurado, como é o caso do NEDA (do inglês *Natural Energy Decomposition Analysis*),⁸⁷ para melhor entender qual das componentes energéticas descreve o comportamento dessas moléculas e justifica a preferência conformacional absoluta para os confôrmeros axiais. Estes cálculos não foram realizados até o presente momento pois ainda não dispomos da versão do Gaussian16, no qual o NEDA está implementado.

5. CONCLUSÕES

A combinação entre métodos experimentais e teóricos permitiu a determinação do equilíbrio conformacional para os cicloexanos substituídos estudados em diferentes meios.

Para a série de compostos cs-H-X, a conformação mais estável em fase isolada é aquela em que os halogênios ocupam posições axiais. Estes compostos em solução, por outro lado, invertem sua preferência conformacional e o confôrmero equatorial, mais polar, tem sua população aumentada conforme se aumenta a polaridade do solvente. Neste sistema, portanto, os efeitos eletrostáticos sobrepujam os efeitos estéricos comumente invocados para explicar a distribuição conformacional de cicloexanos.

Nos compostos cs-Me-X, por sua vez, a população dos confôrmeros *diequatoriais* é menos pronunciada que para os compostos cs-H-X com a mudança de polaridade do meio. Atribui-se esta observação ao efeito da metila que, sendo mais estável em posição equatorial (nos confôrmeros *diaxiais* para os halogênios), reduz a população conformação com os halogênios dispostos na relação *diequatorial* mesmo em solventes mais polares. As interações responsáveis pelas diferenças de população dos confôrmeros com relação ao halogênio X não são completamente entendidas pois parecem ter origem em interações entálpicas e entrópicas do sistema.

As populações dos confôrmeros de cs-Ph-X se mostraram invariantes com a mudança de meio e o baixo valor de acoplamento observado indica preferência absoluta dos confôrmeros *diaxiais*. As populações determinadas teoricamente corroboram com estas conclusões, mostrando uma ampla preferência do grupo fenila em adotar a posição equatorial no ciclo. Assim o confôrmero *diequatorial* em relação aos halogênios (mais de cinco vezes mais polar que a forma *diaxial*) não tem população significativa mesmo nos solventes mais polares analisados. O entendimento de qual componente energética é responsável pela alta estabilidade relativa dos confôrmeros *diaxiais*, entretanto, deve ser melhor explorado por decomposições energéticas mais acuradas, como o NEDA.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹ E. L. Eliel, S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons: New York, 1994, p 686.

² a) M. Bialer, H. S. White, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2010, **9**, 68; b) A. P. Taylor, R. P. Robinson, Y. M. Fobian, D. C. Blakemore, L. H. Jones, O. Fadeyi, *Org. Biomol. Chem.*, 2016, **14**, 6611; c) R. Tomar, A. Sahni, I. Chandra, V. Tomar, R. Chandra. *Mini Rev. Org. Chem.*, 2018, **15**, 345.

³ A. Kolocouris, *Tetrahedron Lett.*, 2007, **48**, 2117.

⁴ D. C. Solha, T. M. Barbora, R. V. Viesser, R. Ritner, C.F. Tormena. *J. Phys. Chem. A*, 2014, **118**, 2794.

⁵ J. Clayden, N. Greevs, S. Warren, P. Wothers. *Organic Chemistry*, Oxford University Press: United Kingdom, 2000, p. 457.

⁶ a) V. Pophristic, L. Goodman, *Nature*, 2001, **411**, 565; b) P. R. Schreiner, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002 **41**, 3579; c) F. M. Bickelhaupt, E. J. Baerends, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2003, **42**, 4183; d) L. Goodman, H. Gu, V. Pophristic, *J. Phys. Chem. A*, 2005, **109**, 1223; e) Y. Mo, J. Gao, *Acc. Chem. Res.*, 2007, **40**, 113; f) S. Liu, N. Govind, *J. Phys. Chem. A*, 2008, **112**, 6690; g) R. A. Cormanich, M. P. Freitas, *J. Org. Chem.*, 2009, **74**, 8384; h) F. P. dos Santos, C. F. Tormena, *J. Mol. Struct. THEOCHEM*, 2006, **763**, 145.

⁷ F. Cortés-Guzmán, J. Hernández-Trujillo, G. Cuevas. *J. Phys. Chem. A*, 2003, **107**, 9253.

⁸ a) I. G. Mursakulov, et al., *Tetrahedron*, 1980, **36**, 1885; b) I. G. Mursakulov, et al., *Tetrahedron*, 1982, **38**, 2213; c) T. Varnali, *J. Mol. Struct.*, 1992, **268**, 181.

⁹ a) D. L. Ostercamp, R. Brunsvold, *J. Chem. Educ.*, 2006, **83**, 1821; b) S. Purser, P.
R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.*, 2008, **37**, 320; c) H. Ungati,
V. Govindaraj, G. Mugesh, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2018, **57**, 8989.

¹⁰ E. V. Anslyn, D. A. Dougherty, *Modern Physical Organic Chemistry*. University Science Books: Califórnia, 2006.

¹¹ J. I. Seeman, *Tetrahedron*, 2019, **75**, 57.

¹² a) E. L. Eliel, *J. Chem. Educ.*, 1975, **52**, 762; b) D. H. R. Barton, *Experientia*, 1950, **6**, 316.

¹³ L. R. Klein, E. L. Eliel, M. L. Goldberger, *Science*, 1969, **166**, 715.

¹⁴ D. H. R. Barton, R. C. Cookson, *Quart. Rev.*, 1956, **10**, 47.

¹⁵ IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book"). Compiled by A. D. McNaught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997). XML on-line corrected version: http://goldbook.iupac.org (2006) created by M. Nic, J. Jirat, B. Kosata; updates compiled by A. Jenkins. https://doi.org/10.1351/goldbook.

¹⁶ J. Clayden, N. Greeves, S. G. Warren, *Organic chemistry*. 2nd ed. Oxford University Press: Oxford, 2012.; b) Solomons, T. W. G.; Fryhle, C. B. *Química orgânica*. 10. ed. LTC: Rio de Janeiro, 2012; c) Alabujin, I. V. *Stereoelectronic effects: a bridge between structure and reactivity*. Wiley, 2016.

¹⁷ D. J. Griffiths, *Introduction to electrodynamics*. 3rd ed. Prentice Hall: New Jersey, 1999, p 59.

¹⁸ R. Rauk, *Orbital interaction theory in organic chemistry*. 2nd Ed. Wiley: New York, 2000, p 47.

¹⁹ IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book"). Compiled by A. D. McNaught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997). XML on-line corrected version: http://goldbook.iupac.org (2006-) created by M. Nic, J. Jirat, B. Kosata; updates compiled by A. Jenkins. ISBN 0-9678550-9-8. https://doi.org/10.1351/goldbook.

²⁰ I.V. Alabugin, K. M. Gilmore, P. W. Peterson, *Wiley Interdis. Rev. Comput. Mol. Sci.*, 2011, **1**, 109.

²¹ IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book"). Compiled by A. D. McNaught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997). XML on-line corrected version: http://goldbook.iupac.org (2006) created by M. Nic, J. Jirat, B. Kosata; updates compiled by A. Jenkins. ISBN 0-9678550-9-8. https://doi.org/10.1351/goldbook.

²² H. B. Callen, *Thermodynamics and an introduction to thermostatistics*. 2nd ed. Wiley: New York, 1985.

²³ A. Mazzaranti, D. Casarini, WIREs Comput. Mol. Sci., 2012, **2**, 613.

²⁴ V. A. Atkinson, *Acta Chem Scand.*, 1961, **15**, 599.

²⁵ J. M. Silla, C. J. Duarte, M. P. Freitas, T. C. Ramalho, R. A. Cormanich, F. P. Santos,

C. F. Tormena, R. Rittner, Spectrochim. Acta A., 2011, 81, 359.

²⁶ K. G. Orrell, V. Sik, D. Stephenson, *Prog NMR Spectrosc.*, 1990, **22**, 141.

²⁷ J. D. Roberts, Acc. Chem. Res., 2006, **39**, 889.

²⁸ a) G. Pescitelli, L. Di Bari, N. Berova, *Chem. Soc. Rev.*, 2007, **36**, 914; b) H. Izumi,
A. Ogata, L. A. Nafie, R. K. Dukor, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 2367; c) L. Di Bari, G.
Pescitelli, P. Salvadori, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 7998.

²⁹ a) E. D. Becker, *Anal. Chem.*, 1993, **65**, 295; b) B. Plainchont, P. Berruyer, J-N.
Dumez, S. Jannin, P. Giraudeau, *Anal. Chem.*, 2018, **90**, 3639; c) H. Schwalbe, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2017, **56**,10252.

³⁰ a) E. Kupče, T. D. W. Claridge, *Angew.Chem. Int. Ed.*, 2017, **56**, 11779; b) M. Bardet,
A. Pournou, *Annu. Rep. NMR Spectrosc.*, 2017, **90**, 40; c) A. Mamcu, H. Küçükbay, *Magn. Reson. Chem.*, 2015, **53**, 1024; d) E. Ravera, G. Parigi, C. Luchinat, *J. Magn. Reson.*, 2017, **282**, 154; e) A. M. Gil, P. G. de Pinho, M. S. Monteiro, I. F. Duarte, *Bioanalysis.*, 2015, **7**, 2361.

³¹ a) T. Xin, B. Wang, K. Li, X. Kong, S. Wei, T. Wang, D. Ruan, G. Long, *Chin. Phys. B*, 2018, **27**, 020308; b) K. Micadei, J. P. S. Peterson, A. M. Souza, R. S. Sarthour, I. S. Oliveira, G. T. Landi, T. B. Batalhão, R. M. Serra, E. Lutz, arXiv:1711.03323 [quant-ph], 2017.

³² The Nobel Prize in Physics 1952. NobelPrize.org. Nobel Media AB 2019. Disponível em: https://www.nobelprize.org/prizes/physics/1952/summary/ Acesso em: 15 Jan 2019.

³³ J. S. Rigden, *Rev. Mod. Phys.*, 1986, **58**, 433.

³⁴ J. T. Arnold, S. S. Dharmatti, M. E. Packard, *J. Chem. Phys.*, 1951, **19**, 507.

³⁵ T. D. W. Claridge, *High-Resolution NMR Techniques in Organic Chemistry*, 3rd ed. Elsevier: Orxford, 2016, p 2.

³⁶ R. H. Contreras, *High Resolution NMR Spectroscopy: Understanding Molecules and their Electronic Structures*. Elsevier: Oxford, 2013, p 286.

³⁷ a) N. F. Ramsey, E. M. Purcell, *Phys. Rev.*, 1952, **85**, 143; b) T. Parella, J. F. Espinosa. *Progr. Nucl. Magn. Reson. Spec.*, 2013, **73**, 17; c) J. Saurí, T. Parella, J. F. Espinosa. *Org. Biomol. Chem.*, 2013, **11**, 4473; d) S. Gil, J. F. Espinosa, T. Parella. *J. Magn. Reson.*, 2011, **213**, 145; e) J. Saurí, T. Parella. *Magn. Reson. Chem.*, 2012, **50**, 717; f) J. Saurí, J. F. Espinosa, T. Parella. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, **51**, 3919; g) J. Saurí, P. Nolis, T. Parella. *J. Magn. Reson.*, 2013, **236**, 66.

³⁸ J. Autschbach, B. Le Guennic, *J. Chem. Educ.*, 2017, **84**, 156.

³⁹ a) W. G. Paterson, G. Bigam, *Can. J. Chem.*, 1963, **41**, 1841; b) J. F. Espinosa, *J. Org. Chem.*, 2013, **78**, 12844.

⁴⁰ M. Kaupp, M. Buhl, V. G. Malkin, *Calculations of NMR and EPR Parameters*. Wiley-VCH: Darmstadt, 2004.

⁴¹ a) T. M. Barbosa, R. V. Viesser, L. G. Martins, C. F. Tormena, *ChemPhysChem*, 2018, **19**, 1358; b) Kim, J. Saurí, R. D. Cohen, G. E. Martin, *Magn. Reson. Chem.*, 2018, **56**, 775.

⁴² a) H. S. Gutowsky, A. Saika, *J. Chem. Phys.*, 1953, **21**, 1688; b) H. S. Gutowsky, C.
H. Holm, *J. Chem. Phys.*, 1956, **25**, 1228.

⁴³ a) R. H. Contreras, J. E. Peralta, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.*, 2000, **37**, 321; b) P. Salvador, *Annu. Rep. NMR Spectrosc.*, 2014, **81**, 185.

⁴⁴ D. Neuhaus, M. P. Williamson, *The Nuclear Overhauser Effect in Structural and Conformational Analysis*. 2nd ed. Wiley: New York. 2000.

⁴⁵ a) R. R. Gil, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, **50**, 7222; b) C. S. Lancefield, *Magn. Reson. Chem.* 2015, **53**, 467.

⁴⁶ a) M. Karplus, *J. Chem. Phys.*, 1959, **30**, 11; b) M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, **85**, 2870.

⁴⁷ a) R. H. Contreras, R. Suardíaz, C. Pérez, R. Crespo-Otero, J. San Fabián, J. M. García de la Veja, *J. Chem. Theory Comput.*, 2008, **4**, 1494; b) F. Li, J. H. Lee, A. Grishaev, J. Ying, A. Bax, *Chem. Phys. Chem.*, 2008, **16**, 572; c) A. Navarro-Vázquez, *Magn. Reson. Chem.*, 2017, **55**, 29.

⁴⁸ C. F. Tormena, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.*, 2016, **96**, 73.

⁴⁹ I. Fernandez, F. P. Cossio, *Chem. Soc. Rev.*, 2014, **43**, 4906.

⁵⁰ E. Lewards, *Computational Chemistry*. Kluwer Academic Publishers: New York, 2003.

⁵¹ N. H. Morgon, K. Coutinho, *Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular*, Editora Livraria da Física: São Paulo, 2007.

⁵² M. J. S. Dewar, *A semiempirical life*. American Chemical Society: Washington, 1992.

⁵³ P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev.*, 1964, **136**, B864.

⁵⁴ W. Kohn, L. J. Sham, *Phys. Rev.*, 1965, **140**, A1133.

⁵⁵ F. Jensen, *Introduction to Computational Chemistry*, John Wiley & Sons: West Sussex, 2007.

⁵⁶ J. P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, *Phys. Rev. Lett.*, 1996, **77**, 3865.

⁵⁷ Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.*, 2008, **120**, 215.

⁵⁸ A. R. Guimarães. *Funções de Base Gaussianas Geradas pelo Método da Coordenada Geradora Aplicadas em Cálculos Quânticos Moleculares.* 2018. Tese

(Doutorado em Ciências) – Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos.

⁵⁹ D. F. S. Paschoal. *Ajuste de Funções de Base Atômicas para o Cálculo de Propriedades Moleculares.* 2014. Tese (Doutorado em Química) – Instituto de Química, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora.

⁶⁰ F. Jensen, *J. Chem. Phys.*, 2002, **117**, 9234.

⁶¹ a) T. H. Dunning Jr., *J. Chem. Phys.*, 1989, **90**, 1007; b) R. A. Kendall, T. H. Dunning Jr., R. J. Harrison, *J. Chem. Phys.*, 1992, **96**, 6796; c) D. E. Woon and T. H. Dunning Jr., *J. Chem. Phys.*, 1993, **98**, 1358; d) K. A. Peterson, D. E. Woon, and T. H. Dunning Jr., *J. Chem. Phys.*, 1994, **100**, 7410; e) E. R. Davidson, *Chem. Phys. Lett.*, 1996, **260**, 514.

⁶² V. Barone, in *Recent Advances in Density Functional Methods, Part I*, Ed. D. P. Chong. Singapura: World Scientific Publ. Co. 1996.

⁶³ J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, *Chem. Rev.*, 2005, **105**, 2999.

⁶⁴J. Zhang, H. Zhang, T. Wu, Q. Wang, D. van der Spoel, *J. Chem. Theory Comput.*, 2017, **13**, 1034.

⁶⁵ A. E. Reed, L. A. Curtiss, F. Weinhold, *Chem. Rev.* 1988, **88**, 899.

⁶⁶ P. O. Löwdin, *Phys. Rev.*, 1955, **97**, 1474.

⁶⁷ F. Weinhold, C. R. Landis, E. D. Glendening, *Int. Rev. Phys. Chem.*, 2016, **35**, 399.

68 F. Weinhold, C. R. Landis, Chem. Educ. Res. Pract. Eur., 2001, 2, 91.

⁶⁹ F. Weinhold, C. R. Landis. *Discovering Chemistry With Natural Bond Orbitals*, John Wiley & Sons: New Jersey, 2012.

⁷⁰ **NBO 6.0.** E. D. Glendening, J, K. Badenhoop, A. E. Reed, J. E. Carpenter, J. A. Bohmann, C. M. Morales, C. R. Landis, and F. Weinhold, Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison (2013).

⁷¹ J. Contreras-Garcia, E. Johnson, S. Keinan, R. Chaudret, J-P Piquemal, D. Beratan,
W. Yang, *J. Chem. Theor. Comp.*, 2011, **7**, 625.

⁷² R. A. Boto, J. Contreras-García, J. Tierny, J. Piquemal, *Mol. Phys.*, 2015, 1362.

⁷³ E. R. Johnson, S. Keinan, P. Mori-Sanchez, J. Contreras-Garcia, A. J. Cohen, W. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**, 6498.

⁷⁴ A. Humphrey, A. Dalke, K. Schulten, *J. Molec. Graphics*, 1996, **14**, 33. Disponível para download em: .

⁷⁵ G. Haufe, G. Alvernhe, A. Laurent, T. Ernet, O. Goj, S. Kröger, A. Sattler. *Org. Synth.*, 2004, **10**, 128.

⁷⁶ H. Oschkinat, A. Pastore, P. Pfändler, G. Bodenhausen, *J. Magn.Reson.*, 1986, **69**, 559.

⁷⁷ G. Bodenhausen, D. J. Ruben, *Chem. Phys. Lett.*, 1980, **69**, 185.

⁷⁸ a) M. Foroozandeh, R. W. Adams, N. J. Meharry, D. Jeannerat, M. Milsson, G. A. Morris, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014, **53**, 6990; b) M. Foroozandeh, R. W. Adams, P. Kiraly, M. Nilsson, G. A. Morris, *Chem. Commun.*, 2015, 15410.

⁷⁹ D. Sinnaeve, M. Foroozandeh, M. Nilsson, G. A. Morris. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2016, **55**, 1090.

⁸⁰ Y. Zhao, D. G, Truhlar. *Theor. Chem. Acc.*, 2008, **20**, 215.

⁸¹ K. A. Peterson, B. C. Shepler, D. Figgen, H. Stoll, *J. Phys. Chem. A*, 2006, **110**, 13877.

⁸² a) A. D. Becke, *Phys. Rev. A*, 1988, **38**, 3098; b) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, 1993, **98**, 5648; c) C. T. Lee, W. T. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B*, 1988, **37**, 785.

⁸³ J. P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, *Phys. Rev. Lett.*, 1996, **77**, 3865.

⁸⁴ C. Adamo, V. Barone, *J. Chem. Phys.*, 1999, **110**, 6158.

⁸⁵ A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, 1993, **98**, 1372.

⁸⁶ M. J. Frisch et al., Gaussian 09 revision D.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2010.
⁸⁷ a) E. D. Glendening, A. Streitwieser, *J. Chem. Phys.*, 1994, **100**, 2900; b) E. D. Glendening, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**, 2473; c) G. K. Schenter, E. D. Glendening, *J. Phys. Chem.*, 1996, **100**, 17152.

7. APÊNDICES

• cs-H-Cl:





Figura 32. Espectro HSQC para cs-H-Cl em CDCl₃.



Figura 33. Sinal de H2 para cs-H-Cl nos diferentes solventes analisados.

Geometrias otimizadas (fase isolada) para cs-H-Cl em m06-2X/aug-cc-pVTZ:

- Confôrmero axial:

С	1.67803800	0.92948700	-0.56035400
С	1.06971600	-0.31796300	-1.19827200
С	0.34159700	-1.16613300	-0.17527400
С	-0.67729100	-0.38190900	0.64455600
С	-0.08421100	0.88956900	1.22880000
С	0.61380200	1.74254200	0.17328100
Н	-0.13377500	-2.03210400	-0.63589000
Н	0.35297600	-0.03330500	-1.97124200
Н	1.83550600	-0.93326200	-1.67071100
Н	2.45566000	0.62823000	0.14533600
Н	2.15967500	1.53574400	-1.32727000
Н	-1.07259800	-1.02603800	1.42563300
Н	-0.86580400	1.44840400	1.74214500
Н	0.64400400	0.57569700	1.98200400
Н	-0.12493100	2.11329600	-0.54114600
Н	1.06278300	2.61395500	0.64966900
F	1.27344600	-1.65399900	0.74446600
CI	-2.08378900	-0.01048200	-0.42206700

Energia livre: -794.588607 Hartree

- Confôrmero equatorial:

С	0.52804400	-0.30063500	0.35418800
С	-0.29565600	-1.50879500	-0.06515400
С	-1.76790100	-1.31009800	0.29027100
С	-2.30811400	-0.03359500	-0.34751100
С	-1.47300900	1.17102200	0.07740700
С	-0.00933900	0.96994900	-0.27115000
н	-2.34329800	-2.17691600	-0.03469600
н	-0.18935500	-1.64170200	-1.14519600
н	0.11222200	-2.40058300	0.40843800
Н	0.53031300	-0.18434600	1.43812400
Н	-2.27752400	-0.13365400	-1.43638600
Н	-3.35113200	0.12356100	-0.07405300
Н	-1.82045800	2.08846600	-0.39726200
Н	-1.54641200	1.31545000	1.15888500
н	0.13363500	0.92730100	-1.35494100
Н	-1.87599900	-1.24574200	1.37686400
F	0.71210700	2.05437000	0.19694800
CI	2.24558200	-0.53460300	-0.11415400

Energia livre: -794.588053 Hartree



Figura 34. Representações NCI para cs-H-Cl_{ax}: a) Superfície obtida pelo programa VMD utilizando um valor de s = 0,5 ua e escala de cor azul-verde-vermelho de -0,03 $< sinal(\lambda_2)\rho < 0,03$ ua; e b) Gráfico de *s* versus sinal(λ_2) ρ .



Figura 35. Representações NCI para cs-H-Cl_{eq}: a) Superfície obtida pelo programa VMD utilizando um valor de s = 0,5 ua e escala de cor azul-verde-vermelho de -0,03 $< sinal(\lambda_2)\rho < 0,03$ ua; e b) Gráfico de *s* versus sinal(λ_2)p.
Tabela 12. Populações teóricas para o composto cs-H-Cl obtidas a partir dasrespectivas energias livres de Gibbs.

População (%)	CCI ₄	CHCl₃	Acetona	CH ₃ CN	DMSO
cs-H-Clax	36	20	11	10	9
cs-H-Cl _{eq}	64	80	89	90	91

Tabela 13. Avaliação de diferentes métodos para o cálculo de constante de acoplamento ³*J*_{H1H2} para cs-H-Cl. Os valores de *J*_{calc} foram obtidos com base nas populações descritas na **Tabela 12**.

cs-H-Cl	BHandH	B3LYP	PBE0	PBE	SOPPA
Jax	4,20	4,27	4,06	3,96	3,56
J _{eq}	9,16	9,41	9,07	8,59	9,22
J _{obs} (CCI ₄)			7,50		
J _{calc}	7,38	7,57	7,27	6,93	7,19
err%	1,58	-0,93	3,05	7,59	4,14
Jobs(CDCI3)			8,05		
J calc	8,16	8,38	8,06	7,66	8,08
err%	-1,39	-4,09	-0,12	4,83	-0,38
Jobs(Acetona-d ₆)			8,55		
J _{calc}	8,64	8,87	8,54	8,11	8,62
err%	-1,01	-3,75	0,12	5,20	-0,85
Jobs(CD3CN)			8,75		
J _{calc}	8,69	8,92	8,59	8,15	8,68
err%	0,72	-1,98	1,82	6,82	0,80
Jobs(DMSO-d6)	8,84				
J _{calc}	8,70	8,94	8,61	8,17	8,70
err%	1,55	-1,13	2,64	7,61	1,60

Tabela 14. Dados NBO: energias de Lewis e não-Lewis para cs-H-Cl em fase isolada, CCl₄ e DMSO. Os dados apresentados têm unidade de kcal mol⁻¹.

	Fase Isolada		CC	4	DMSO	
	E(L)	E (NL)	E(L)	E (NL)	E(L)	E (NL)
cs-H-Cl _{ax}	-498419,754	-261,595	-498421,896	-260,441	-498424,230	-259,289
cs-H-Cl _{eq}	-498414,857	-265,863	-498418,387	-264,018	-498422,610	-262,017
Δ	4,897	-4,268	3,509	-3,577	1,620	-2,728





Figura 38. Espectro COSY para cs-H-Br em DMSO.



Figura 39. Espectro HSQC para cs-H-Br em DMSO.



seletivo em H2 (δ = 4,52 ppm).



Figura 41. Sinal de H2 para cs-H-Br nos diferentes solventes analisados.

Geometrias otimizadas (fase isolada) para cs-H-Br em m06-2X/aug-cc-pVTZ:

- Confôrmero axial:

С	2.09144400	0.92938000	-0.68202300
С	1.41980600	-0.31900900	-1.25048600
С	0.80220600	-1.16523900	-0.15554000
С	-0.11576500	-0.38330200	0.77742100
С	0.52952600	0.89611700	1.28363600
С	1.10901200	1.74433400	0.15557800
Н	0.28139800	-2.03197000	-0.56208200
Н	0.62905400	-0.03659700	-1.94840000
Н	2.13289400	-0.93682100	-1.79642500
Н	2.93773000	0.62904400	-0.06005800
Н	2.49072000	1.53360500	-1.49641000
Н	-0.42062700	-1.02542500	1.59829900
Н	-0.18919300	1.45860600	1.87798900
Н	1.33825300	0.58879300	1.95385800
Н	0.29798800	2.10826400	-0.47983500
Н	1.60257800	2.61982600	0.57719500
F	1.83059700	-1.65619300	0.65570700
Br	-1.78838700	-0.00615100	-0.18105800

Energia livre: -2908.624950 Hartree

С	0.02942800	-0.18001100	0.38873900
С	-0.63146500	-1.47995600	-0.04209900
С	-2.12583600	-1.45777000	0.28112500
С	-2.80230600	-0.25542300	-0.37009600
С	-2.12278700	1.04013500	0.06332500
С	-0.63862800	1.01344400	-0.26061000
Н	-2.58437300	-2.38745800	-0.05617000
Н	-0.48829700	-1.60532200	-1.11864800
Н	-0.13395600	-2.31654000	0.44580300
Н	0.00052700	-0.05985900	1.47085200
Н	-2.74251500	-0.35297800	-1.45802900
Н	-3.86098000	-0.22273000	-0.11396400
Н	-2.56748600	1.90878300	-0.42199700
Н	-2.23095200	1.17846900	1.14267000
Н	-0.47629600	0.97815400	-1.34191400
Н	-2.26405600	-1.40850900	1.36488000
F	-0.06298700	2.18267200	0.20473300
Br	1.93328100	-0.21253100	-0.06052500

Energia livre: -2908.624366 Hartree

Tabela 15. Populações teóricas para o composto cs-H-Br obtidas a partir dasrespectivas energias livres de Gibbs.

População (%)	CCI ₄	CHCl₃	Acetona	CH ₃ CN	DMSO
cs-H-Br _{ax}	39	23	12	11	11
cs-H-Br _{eq}	61	77	88	89	89

Tabela 16. Avaliação de diferentes métodos para o cálculo de constante de acoplamento ³*J*_{H1H2} para cs-H-Br. Os valores de *J*_{calc} foram obtidos com base nas populações descritas na **Tabela 15**.

cs-H-Br	BHandH	B3LYP	PBE0	PBE	SOPPA
Jax	4,41	4,47	4,27	4,17	3,77
J _{eq}	9,72	9,31	9,63	9,14	9,86
J _{obs} (CCI ₄)			7,20		
J _{calc}	7,66	7,44	7,56	7,22	7,50
err%	-6,45	-3,27	-4,95	-0,28	-4,20
Jobs(CDCI3)			8,22		
J calc	8,50	8,20	8,40	8,01	8,46
err%	-3,45	0,25	-2,23	2,62	-2,96
Jobs (Acetona-d6)			8,76		
J _{calc}	9,06	8,71	8,97	8,53	9,11
err%	-3,47	0,58	-2,39	2,63	-3,95
Jobs(CD3CN)			8,94		
J _{calc}	9,11	8,75	9,01	8,57	9,16
err%	-1,85	2,16	-0,81	4,15	-2,43
Jobs(DMSO-d6)	9,00				
J _{calc}	9,15	8,78	9,05	8,61	9,20
err%	-1,62	2,40	-0,59	4,37	-2,22

Tabela 17. Dados NBO: energias de Lewis e não-Lewis para cs-H-Br em fase isolada, CCl₄ e DMSO. Os dados apresentados têm unidade de kcal mol⁻¹.

	Fase Isolada		CCI4		DMSO	
	E(L)	E (NL)	E(L)	E (NL)	E(L)	E (NL)
cs-H-Br _{ax}	-1824975,585	-262,512	-1824977,615	-261,465	-1824979,869	-260,397
cs-H-Br _{eq}	-1824971,483	-265,952	-1824974,779	-264,33	-1824978,763	-262,569
Δ	4,102	-3,44	2,836	-2,865	1,105	-2,172

cs-H-l





Figura 45. Espectro HSQC para cs-H-I em CDCI3.



Figura 46. Sinal de H2 para cs-H-I nos diferentes solventes analisados.

Geometrias otimizadas (fase isolada) para cs-H-I em m06-2X/aug-cc-pVTZ (H, C, F) e aug-cc-pVTZ-PP (I):

- Confôrmero axial:

С	2.45084400	0.93459200	-0.73861600
С	1.76053100	-0.31838100	-1.27411300
С	1.19441300	-1.16550700	-0.15187600
С	0.32101300	-0.38859000	0.82649000
С	0.98476700	0.89533600	1.29884900
С	1.50726600	1.74635100	0.14580600
Н	0.66303800	-2.03677700	-0.53471900
Н	0.94074000	-0.04154700	-1.93978700
Н	2.45308800	-0.93434900	-1.84794100
Н	3.32770000	0.63974700	-0.15763800
Н	2.80739100	1.53983800	-1.57195400
Н	0.05967200	-1.03260200	1.66063700
Н	0.30128000	1.45793700	1.93296600
Н	1.82999700	0.58940400	1.92433400
Н	0.66637100	2.11187200	-0.44956300
н	2.01975900	2.62180600	0.54458500
F	2.26469700	-1.65350300	0.60818500
I	-1.59932700	-0.00484200	-0.10705300

Energia livre: -630.006690 Hartree

С	-0.39528100	-0.15968500	0.39580600
С	-1.01269000	-1.47799400	-0.04613900
С	-2.50929100	-1.49694000	0.27292800
С	-3.21895800	-0.31051500	-0.37184000
С	-2.57513100	1.00282700	0.06278600
С	-1.08994100	1.01405800	-0.26088300
н	-2.94218600	-2.43672300	-0.07089600
н	-0.86456800	-1.59773900	-1.12285300
н	-0.49937600	-2.30619700	0.43991100
Н	-0.44394000	-0.04326000	1.47756200
Н	-3.15979000	-0.40261100	-1.46029000
Н	-4.27751300	-0.30760400	-0.11275700
н	-3.04273500	1.85918100	-0.42323300
Н	-2.68614400	1.13798900	1.14218900
н	-0.92988200	0.98128300	-1.34281700
н	-2.64934300	-1.45817300	1.35684100
F	-0.54720500	2.20106200	0.19985900
I	1.72128400	-0.12577700	-0.03770500

Energia livre: -630.006510 Hartree



a)

Figura 47. Representações NCI para cs-H-I_{ax}: a) Superfície obtida pelo programa VMD utilizando um valor de s = 0,5 ua e escala de cor azul-verde-vermelho de -0,03 $< sinal(\lambda_2)\rho < 0,03$ ua; e b) Gráfico de *s* versus sinal(λ_2) ρ .



Figura 48. Representações NCI para cs-H-I_{eq}: a) Superfície obtida pelo programa VMD utilizando um valor de s = 0,5 ua e escala de cor azul-verde-vermelho de -0,03 $< sinal(\lambda_2)\rho < 0,03$ ua; e b) Gráfico de *s* versus sinal(λ_2)p.

População (%)	CCI ₄	CHCI₃	Acetona	CH ₃ CN	DMSO
cs-H-l _{ax}	32	20	11	10	10
cs-H-l _{eq}	68	80	89	90	90

Tabela 18. Populações teóricas para o composto cs-H-I obtidas a partir dasrespectivas energias livres de Gibbs.

Tabela 19. Avaliação de diferentes métodos para o cálculo de constante de acoplamento ³*J*_{H1H2} para cs-H-I. Os valores de *J*_{calc} foram obtidos com base nas populações descritas na **Tabela 18**.

cs-H-I	BHandH	B3LYP	PBE0	PBE	SOPPA
J _{ax}	2,68	3,91	3,72	3,63	3,56
J _{eq}	9,51	9,31	9,85	9,33	10,50
Jobs(CCI4)			7,60		
J calc	7,32	7,58	7,88	7,50	8,27
err%	3,68	0,30	-3,75	1,26	-8,85
Jobs(CDCI3)			8,82		
J calc	8,17	8,99	8,65	8,21	9,14
err%	7,36	-1,97	1,95	6,86	-3,59
Jobs(Acetona-d6)			9,30		
J calc	8,75	9,53	9,17	8,70	9,73
err%	5,87	-2,51	1,39	6,43	-4,61
Jobs(CD3CN)			9,34		
J calc	8,82	9,60	9,23	8,76	9,80
err%	5,55	-2,75	1,16	6,22	-4,90
J _{obs} (DMSO-d ₆)	9,45				
J calc	8,84	9,62	9,25	8,78	9,82
err%	6,42	-1,76	2,11	7,13	-3,91

Tabela 20. Dados NBO: energias de Lewis e não-Lewis para cs-H-I em fase isolada, CCl₄ e DMSO. Os dados apresentados têm unidade de kcal mol⁻¹.

	Fase Isolada		CCI ₄		DMSO	
	E(L)	E (NL)	E(L)	E (NL)	E(L)	E (NL)
cs-H-l _{ax}	-395141,795	-262,640	-395143,772	-261,623	-395145,908	-260,645
cs-H-l _{eq}	-395139,083	-264,929	-395142,319	-263,279	-395145,979	-261,73
Δ	2,713	-2,289	1,453	-1,656	-0,071	-1,085





Figura 52. Espectro HSQC para cs-Me-Cl em CDCl₃.



Figura 53. Espectro PSYCHEDELIC para cs-Me-Cl em CCl₄. Aplicação de pulso seletivo em H2 (δ = 3,98 ppm).



Figura 54. Sinal PSYCHE de H2 para cs-Me-Cl nos diferentes solventes analisados.



Figura 55. Sinal de H2 para cs-Me-Cl nos diferentes solventes analisados.

Geometrias otimizadas (fase isolada) para cs-Me-Cl em m06-2X/aug-cc-pVTZ:

- Confôrmero axial:

С	0.75687100	-1.12275300	1.07168100
С	-0.52367100	-0.37683300	0.73082300
С	-0.24540300	0.98095300	0.07143700
С	0.72133100	0.86327600	-1.09651500
С	2.00158200	0.12632000	-0.71179600
С	1.68802100	-1.24901700	-0.13007300
Н	-1.12584400	-0.20635400	1.62076500
Н	1.25514600	-0.55329700	1.86012600
Н	0.50218000	-2.09942500	1.48186100
Н	0.21069000	0.33348900	-1.90373000
Н	0.94062200	1.87094100	-1.45326300
Н	2.64575900	0.03341400	-1.58629500
Н	2.54668500	0.71742100	0.02730400
Н	1.21594400	-1.87322500	-0.89256100
Н	2.60619300	-1.75272800	0.17215700
С	-1.49766400	1.75414900	-0.27308200
Н	-2.16266600	1.80138700	0.58938000
Н	-1.22086900	2.76785300	-0.55965300
Н	-2.02590500	1.28277700	-1.09836300
F	0.41123300	1.70700200	1.08407600
CI	-1.55855500	-1.38481400	-0.35231000

Energia livre: -833.877276 Hartree

С	0.34618300	-1.60418300	0.21675500
С	-0.48464100	-0.50076400	-0.42143000
С	0.01121900	0.89630200	-0.05235600
С	1.48269700	1.00671500	-0.44610300
С	2.34540100	-0.07382700	0.19907900
С	1.81930200	-1.45968000	-0.16122500
Н	-0.44535600	-0.57963000	-1.50767600
Н	0.22751900	-1.55911200	1.30151400
Н	-0.04557700	-2.56809800	-0.10529900
Н	1.53905700	0.91931700	-1.53439000
Н	1.82902500	2.00715300	-0.18415000
Н	3.37830800	0.03948700	-0.13009400
Н	2.34779800	0.04890200	1.28502000
Н	1.93167000	-1.61654700	-1.23791500
Н	2.40278400	-2.23554600	0.33461100
С	-0.24659200	1.29567200	1.38595200
Н	0.21269700	0.59608100	2.08214500
Н	0.17237300	2.28589700	1.55998200
Н	-1.31613800	1.32483500	1.57786900
F	-0.68334500	1.80394700	-0.85565300
CI	-2.21914500	-0.72115700	-0.00381000

Energia livre: -833.875119 Hartree



Figura 56. Representações NCI para cs-Me-Cl_{ax}: a) Superfície obtida pelo programa VMD utilizando um valor de s = 0,5 ua e escala de cor azul-verde-vermelho de -0,03 $< sinal(\lambda_2)\rho < 0,03$ ua; e b) Gráfico de *s* versus sinal(λ_2) ρ .



Figura 57. Representações NCI para cs-Me-Cl_{eq}: a) Superfície obtida pelo programa VMD utilizando um valor de s = 0,5 ua e escala de cor azul-verde-vermelho de -0,03 $< sinal(\lambda_2)\rho < 0,03$ ua; e b) Gráfico de *s* versus sinal(λ_2) ρ .

Tabela 21. Somatório de energias de hiperconjugação e troca estérea envolvendo	0 0
grupo metila para cs-Me-Cl. Os dados apresentados têm unidade de kcal mol-1.	

Composto	ΣE(σ CH3)hiperconj	ΣE(σ^* CH3)hiperconj	ΣE(CH3)troca estérica
cs-Me-Cl _{ax}	-25,307	-8,996	30,99
cs-Me-Cl _{eq}	-25,059	-9,321	34,07
Δ	0,25	-0,32	3,08

Tabela 22. Soma das interações de troca estérica das ligações C-H do grupo metilacom os orbitais preenchidos selecionados para cs-Me-Cl. Os dados apresentados

Interação*	cs-Me-Clax	cs-Me-Cl _{eq}	
LP (2) F20	1.41	0.88	
LP (3) F20	0.74	0.55	
LP (2) Cl21	0.42	0.43	
LP (3) Cl21	1.90	1.87	12H 5 4 CH ₃
BD (1) C1-C2	0.06	0.77	9H H10
BD (1) C1-H8	-0.02	1.83	X
BD (1) C1-H9	-0.02	0.20	diaxial
BD (1) C2-C3	7.51	7.50	4
BD (1) C2-H7	1.37	0.05	
BD (1) C2-Cl21	1.00	0.91	l Ir
BD (1) C3-C4	7.18	8.03	H10
BD (1) C3-F20	6.33	6.39	
BD (1) C4-C5	0.13	0.79	9H 1 2 H 13 Y 3 F
BD (1) C4-H10	1.59	0.11	H8 CH ₃
BD (1) C4-H11	1.43	1.73	diequatorial
BD (1) C5-H12	-0.01	0.17	,
BD (1) C5-H13	-0.03	1.86	
Total	30.99	34.07	

têm unidade de kcal mol⁻¹.

*Numeração utilizada nos cálculos no G09.

Tabela 23. Dados NBO: energias de Lewis e não-Lewis para cs-Me-Cl em fase isolada, CCl₄ e DMSO. Os dados apresentados têm unidade de kcal mol⁻¹.

	Fase Isolada		CCI ₄		DMSO	
	E(L)	E (NL)	E(L)	E (NL)	E(L)	E (NL)
cs-Me-Cl _{ax}	-523035,952	-315,161	-523037,631	-314,415	-523039,621	-313,588
cs-Me-Clax	-523033,462	-316,372	-523036,087	-315,338	-523039,320	-314,270
Δ	2,49	-1,21	1,54	-0,92	0,30	-0,68

Tabela 24. Populações teóricas para o composto cs-Me-Cl obtidas a partir dasrespectivas energias livres de Gibbs.

População (%)	CCI ₄	CHCI ₃	Acetona	CH ₃ CN	DMSO
cs-Me-Cl _{ax}	78	63	44	42	41
cs-Me-Cl _{eq}	22	37	56	58	59

Tabela 25. Avaliação de diferentes métodos para o cálculo de constante de acoplamento ³*J*_{H2H3}[,] para cs-Me-Cl. Os valores de *J*_{calc} foram obtidos com base nas populações descritas na **Tabela 24**.

cs-Me-Cl	B3LYP	BHandH	PBE0	PBE	
Jax	3,42	3,37	3,27	3,09	
J _{eq}	13,08	12,66	12,49	12,00	
Jobs(CCI4)		5,2			
J calc	5,55	5,43	5,31	5,06	
err%	-6,76	-4,34	-2,08	2,68	
J _{obs} (CDCl ₃)		7,14			
J calc	7,02	6,84	6,71	6,42	
err%	1,65	4,21	6,00	10,14	
Jobs (Acetona-d6)		7,99			
J calc	8,79	8,53	8,39	8,04	
err%	-9,96	-6,82	-5,06	-0,64	
J _{obs} (CD3CN)		8,46	i		
J calc	9,07	8,81	8,66	8,30	
err%	-7,18	-4,08	-2,39	1,89	
Jobs(DMSO-d ₆)	8,76				
J calc	9,16	8,89	8,75	8,38	
err%	-4,52	-1,49	0,14	4,32	

• cs-Me-Br





Figura 61. Espectro de HSQC para cs-Me-Br em CDCl₃.



seletivo em H2 (δ = 4,14 ppm).



Figura 63. Sinal PSYCHE de H2 para cs-Me-Br nos diferentes solventes analisados.



Figura 64. Sinal de H2 para cs-Me-Br nos diferentes solventes analisados.

Geometrias otimizadas (fase isolada) para cs-Me-Br em m06-2X/aug-cc-pVTZ:

- Confôrmero axial:

С	0.43386400	-1.31894400	1.13284000
С	-0.12842200	0.06309800	0.83771400
С	0.86554200	0.93971400	0.06489900
С	1.43046600	0.23418200	-1.15805600
С	2.00572400	-1.13781100	-0.81499900
С	0.96546000	-2.01065600	-0.11807500
Н	-0.40560200	0.58151200	1.75211400
Н	1.25301700	-1.17575400	1.84272800
Н	-0.32656100	-1.92133700	1.62792700
Н	0.62825600	0.13328100	-1.89212300
Н	2.19355900	0.88109400	-1.59376400
Н	2.36330400	-1.62198800	-1.72373000
Н	2.86830200	-1.00816200	-0.15793100
Н	0.13730200	-2.21512200	-0.80092700
Н	1.39916700	-2.97243200	0.15588500
С	0.35631100	2.33045800	-0.23849500
Н	-0.07525600	2.78140700	0.65517000
Н	1.19179600	2.94369100	-0.57357100
Н	-0.40014800	2.30470100	-1.01917500
F	1.92895500	1.09643800	0.97832400
Br	-1.82175400	-0.09083100	-0.15178500

Energia livre: -2947.913408 Hartree

С	-0.08044500	-0.34856000	-0.42337900
С	0.64937700	0.94045500	-0.05226600
С	2.11706900	0.78664800	-0.45320900
С	2.77719900	-0.42700100	0.19414000
С	2.01379400	-1.69911400	-0.15979900
Н	-0.05885100	-0.43452000	-1.50857200
Н	0.43161500	-1.51307700	1.30522000
Н	-0.01591900	-2.46273700	-0.09700200
Н	2.15235100	0.68625000	-1.54118200
Н	2.63648800	1.71065800	-0.19705600
Н	3.81288600	-0.49957700	-0.13778400
Н	2.80463700	-0.30281600	1.27954900
Н	2.09384400	-1.87766000	-1.23595400
Н	2.45157800	-2.56421200	0.33861500
С	0.48064000	1.37865100	1.38786600
Н	1.07272000	2.27693900	1.55781700
Н	-0.56411500	1.60068300	1.59002200
Н	0.81275000	0.60742600	2.08059200
F	0.12615000	1.95924700	-0.85087200
Br	-1.99249900	-0.26182800	-0.00167700

Energia livre: -2947.911247



Figura 65. Representações NCI para cs-Me-Br_{ax}: a) Superfície obtida pelo programa VMD utilizando um valor de s = 0,5 ua e escala de cor azul-verde-vermelho de -0,03 $< sinal(\lambda_2)\rho < 0,03$ ua; e b) Gráfico de *s* versus sinal(λ_2) ρ .



Figura 66. Representações NCI para cs-Me-Br_{eq}: a) Superfície obtida pelo programa VMD utilizando um valor de s = 0,5 ua e escala de cor azul-verde-vermelho de -0,03 $< sinal(\lambda_2)\rho < 0,03$ ua; e b) Gráfico de *s* versus sinal(λ_2) ρ .

Tabela 26. Somatório de energias de hiperconjugação e troca estérea env	volvendo o
grupo metila para cs-Me-Br. Os dados apresentados têm unidade de kc	al mol ⁻¹ .

Composto	ΣE(σ CH3)hiperconj	ΣE(σ^* CH3)hiperconj	ΣE(CH3)troca estérica
cs-Me-Br _{ax}	-25,395	-9,137	31,85
cs-Me-Br _{eq}	-25,091	-9,463	35,00
Δ	0,30	-0,33	3,15

Tabela 27. Soma das interações de troca estérica das ligações C-H do grupo metilacom os orbitais preenchidos selecionados para cs-Me-Br. Os dados apresentados

Interação*	cs-Me-Br _{ax}	cs-Me-Br _{eq}	
LP (2) F20	1.36	1.32	
LP (3) F20	0.84	0.51	1142 F
LP (2) Br21	0.34	0.51	
LP (3) Br21	2.20	2.08	12H 5 4 CH ₃
BD (1) C1-C2	0.06	0.77	9H H10
BD (1) C1-H8	-0.02	1.78	X
BD (1) C1-H9	-0.01	0.20	diaxiai
BD (1) C2-C3	7.36	7.50	1
BD (1) C2-H7	1.38	0.05	
BD (1) C2-Br21	1.14	1.09	Ir
BD (1) C3-C4	7.55	7.96	H10
BD (1) C3-F20	6.49	6.44	5 4 H11 -
BD (1) C4-C5	0.13	0.81	
BD (1) C4-H10	1.54	0.12	H8 CH ₃
BD (1) C4-H11	1.54	1.77	diequatorial
BD (1) C5-H12	-0.01	0.19	
BD (1) C5-H13	-0.04	1.90	
Total	31.85	35.00	

têm unidade de kcal mol⁻¹.

*Numeração utilizada nos cálculos no G09.

Tabela 28. Dados NBO: energias de Lewis e não-Lewis para cs-Me-Br em fase isolada, CCl₄ e DMSO. Os dados apresentados têm unidade de kcal mol⁻¹.

	Fase Isolada		CCI ₄		DMSO	
	E(L)	E (NL)	E(L)	E (NL)	E(L)	E (NL)
cs-Me-Br _{ax}	-1849590,915	-316,898	-1849592,535	-316,207	-1849594,428	-315,468
cs-Me-Br _{eq}	-1849589,079	-317,378	-1849591,658	-316,382	-1849594,794	-315,429
Δ	1,84	-0,48	0,88	-0,18	-0,37	0,04

Tabela 29. Populações teóricas para o composto cs-Me-Br obtidas a partir dasrespectivas energias livres de Gibbs.

População (%)	CCI ₄	CHCI ₃	Acetona	CH ₃ CN	DMSO
cs-Me-Br _{ax}	76	58	40	38	37
cs-Me-Br _{eq}	24	42	60	62	63

Tabela 30. Avaliação de diferentes métodos para o cálculo de constante de acoplamento ${}^{3}J_{H2H3}$ para cs-Me-Br. Os valores de J_{calc} foram obtidos com base nas

cs-Me-Br	BHandH	B3LYP	PBE0	PBE
Jax	3,70	3,66	3,56	3,39
J _{eq}	13,60	13,17	13,00	12,49
Jobs(CCI4)		5,7		
J calc	6,12	5,99	5,87	5,62
err%	-7,36	-5,02	-2,98	1,45
Jobs(CDCI3)		7,33	3	
J calc	7,88	7,67	7,54	7,23
err%	-7,44	-4,68	-2,92	1,34
Jobs (Acetona-d6)		8,88	3	
J calc	9,63	9,36	9,21	8,84
err%	-8,43	-5,37	-3,77	0,41
J _{obs} (CD3CN)	9,55			
J calc	9,87	9,59	9,45	9,07
err%	-3,35	-0,41	1,09	5,07
Jobs(DMSO-d6)	9,78			
J calc	9,94	9,66	9,51	9,13
err%	-1,65	1,27	2,73	6,63

populações descritas na Tabela 29.

• cs-Me-l









Figura 71. Espectro PSYCHEDELIC para cs-Me-I em CCI₄. Aplicação de pulso seletivo em H2 (δ = 4,34 ppm).



Figura 72. Sinal PSYCHE de H2 para cs-Me-I nos diferentes solventes analisados.


Figura 73. Sinal de H2 para cs-Me-I nos diferentes solventes analisados.

Geometrias otimizadas (fase isolada) para cs-Me-I em m06-2X/aug-cc-pVTZ (H, C, F) e aug-cc-pVTZ-PP (I):

- Confôrmero axial:

С	0.82728200	-1.31557900	1.15520700
С	0.28376100	0.07900400	0.87814600
С	1.26566400	0.92552700	0.05862200
С	1.75718600	0.20347800	-1.18640700
С	2.31054600	-1.18320800	-0.86706800
С	1.28760600	-2.02801000	-0.11219300
Н	0.05951200	0.60739900	1.80105800
Н	1.68474000	-1.18418000	1.82196900
Н	0.08430100	-1.90245000	1.69327400
Н	0.92060000	0.12511600	-1.88399800
Н	2.51776500	0.82814300	-1.65760200
Н	2.60543400	-1.68031400	-1.79129300
Н	3.21092400	-1.07553600	-0.25865000
Н	0.42480600	-2.22570700	-0.75330600
Н	1.71664100	-2.99498900	0.15095100
С	0.79644900	2.33514900	-0.22501400
Н	0.39624400	2.79397100	0.67933600
Н	1.64720000	2.92151500	-0.56988200
Н	0.02709500	2.34429500	-0.99331400
F	2.37507300	1.05148900	0.92388100
I	-1.65739400	-0.03997800	-0.08983500

Energia livre: -669.294945 Hartree

С	0.88017000	-1.57886400	0.22064700
С	0.31176700	-0.32210600	-0.42364000
С	1.08985200	0.93809300	-0.05258500
С	2.54976900	0.72705100	-0.45971500
С	3.16311200	-0.50853400	0.19174000
С	2.35242500	-1.75185200	-0.15870600
Н	0.33137200	-0.41048700	-1.50849700
Н	0.77695700	-1.51450800	1.30602900
Н	0.29900500	-2.44218900	-0.09948800
Н	2.57670800	0.62125600	-1.54724300
Н	3.10511800	1.63124400	-0.20809700
Н	4.19550700	-0.62136600	-0.13930400
Н	3.19456500	-0.38143300	1.27678800
Н	2.42481600	-1.93496900	-1.23463700
Н	2.75742800	-2.63196000	0.34143300
С	0.95095700	1.38209100	1.38968300
Н	1.61234500	2.22852100	1.57009800
Н	-0.07352300	1.68745600	1.58856000
Н	1.21424600	0.58205300	2.07937100
F	0.60680000	1.97956700	-0.84774800
I	-1.80498200	-0.14990600	-0.00075200

Energia livre: -669.293105



Figura 74. Representações NCI para cs-Me-I_{ax}: a) Superfície obtida pelo programa VMD utilizando um valor de s = 0,5 ua e escala de cor azul-verde-vermelho de -0,03 $< sinal(\lambda_2)\rho < 0,03$ ua; e b) Gráfico de *s* versus sinal(λ_2) ρ .



Figura 75. Representações NCI para cs-Me-l_{eq}: a) Superfície obtida pelo programa VMD utilizando um valor de s = 0,5 ua e escala de cor azul-verde-vermelho de -0,03 $< sinal(\lambda_2)\rho < 0,03$ ua; e b) Gráfico de *s* versus sinal(λ_2) ρ .

Tabela 31. Somatório de energias de hiperconjugação e troca estérea envolvendo o grupo metila para cs-Me-I. Os dados apresentados têm unidade de kcal mol⁻¹.

Composto	ΣE(σ CH3)hiperconj	ΣE(σ^* CH3)hiperconj	ΣE(CH ₃)troca estérica
cs-Me-lax	-25.463	-9.314	32.49
cs-Me-l _{eq}	-25.044	-9.574	35.79
Δ	0.42	-0.26	3.30

Tabela 32. Soma das interações de troca estérica das ligações C-H do grupo metila com os orbitais preenchidos selecionados para cs-Me-I. Os dados apresentados têm

Interação*	cs-Me-lax	cs-Me-l _{eq}	
LP (2) F20	1.37	1.32	
LP (3) F20	0.91	0.50	
LP (2) I21	0.27	0.56	
LP (3) I21	2.58	2.38	12H 5 4 CH ₃
BD (1) C1-C2	0.07	0.79	9H H10
BD (1) C1-H8	-0.03	1.87	X
BD (1) C1-H9	-0.03	0.20	diaxial
BD (1) C2-C3	7.37	7.27	4
BD (1) C2-H7	1.39	0.06	
BD (1) C2-I21	1.37	1.29] Ir
BD (1) C3-C4	7.60	8.09	H10
BD (1) C3-F20	6.46	6.58	12H H7 5 4 H11 -
BD (1) C4-C5	0.12	0.78	
BD (1) C4-H10	1.55	0.11	^ ^{H8} CH ₃
BD (1) C4-H11	1.52	1.91	dieguatorial
BD (1) C5-H12	0.00	0.20	,
BD (1) C5-H13	-0.03	1.88	
Total	32.49	35.79	

unidade de kcal mol⁻¹.

*Numeração utilizada nos cálculos no G09.

Tabela 33. Dados NBO: energias de Lewis e não-Lewis para cs-Me-I em fase isolada, CCl₄ e DMSO. Os dados apresentados têm unidade de kcal mol⁻¹.

	Fase Isc	olada	CCI ₄		DMS	DMSO	
	E(L)	E (NL)	E(L)	E (NL)	E(L)	E (NL)	
cs-Me-l _{ax}	-419756,324	-317,595	-419757,807	-317,017	-419759,540	-316,416	
cs-Me-l _{eq}	-419756,297	-316,579	-419758,566	-315,821	-419761,379	-315,097	
Δ	0,03	1,02	-0,76	1,20	-1,84	1,32	

Tabela 34. Populações teóricas para o composto cs-Me-I obtidas a partir dasrespectivas energias livres de Gibbs.

População (%)	CCI ₄	CHCI₃	Acetona	CH₃CN	DMSO
cs-Me-l _{ax}	71	53	35	33	32
cs-Me-l _{eq}	29	47	65	67	68

Tabela 35. Avaliação de diferentes métodos para o cálculo de constante de acoplamento ${}^{3}J_{H2H3}$ para cs-Me-I. Os valores de J_{calc} foram obtidos com base nas

cs-Me-I	BHandH	B3LYP	PBE0	PBE
Jax	3,17	3,14	3,05	2,89
J eq	13,68	13,25	13,06	12,54
Jobs(CCI4)		6,3		
J calc	6,27	6,12	6,00	5,72
err%	0,517	2,883	4,781	9,268
J _{obs} (CDCl ₃)	7,93			
J calc	8,15	7,92	7,79	7,45
err%	-2,733	0,064	1,792	6,005
Jobs (Acetona-d6)		9,84	ŀ	
J calc	9,96	9,67	9,52	9,12
err%	-1,243	1,727	3,291	7,317
Jobs(CD3CN)		10,2	1	
J calc	10,23	9,92	9,77	9,36
err%	-0,169	2,795	4,325	8,295
Jobs(DMSO-d ₆)	10,46			
J calc	10,32	10,01	9,86	9,45
err%	1,31	4,24	5,74	9,65

populações descritas na Tabela 34.

• cs-Ph-Cl





Figura 79. Espectro HSQC para cs-Ph-Cl em CDCl₃.



Figura 81. Espectro PSYCHEDELIC para cs-Ph-Cl em CCl₄. Aplicação de pulso seletivo em H2 (δ = 4,17 ppm).



Figura 82. Espectro PSYCHEDELIC para cs-Ph-Cl em CDCl₃. Aplicação de pulso seletivo em H2 (δ = 4,27 ppm).



Figura 83. Espectro PSYCHEDELIC para cs-Ph-Cl em Acetona-*d*₆. Aplicação de pulso seletivo em H2 (δ = 4,41 ppm).



Figura 84. Espectro PSYCHEDELIC para cs-Ph-Cl em CD₃CN. Aplicação de pulso

seletivo em H2 (δ = 4,61 ppm)



Figura 85. Espectro PSYCHEDELIC para cs-Ph-Cl em DMSO- d_6 . Aplicação de pulso seletivo em H2 (δ = 4,53 ppm).

Geometrias otimizadas (fase isolada) para cs-Ph-Cl em m06-2X/aug-cc-pVTZ:

- Confôrmero axial - 60:

С	-2.59866100	0.31128300	0.96098700
С	-1.16403900	0.73598200	0.67462800
С	-0.30822000	-0.46353400	0.23637600
С	-0.93585800	-1.16141300	-0.96625300
С	-2.37893900	-1.58003200	-0.68265900
С	-3.23404300	-0.39954000	-0.23083400
Н	-0.71256600	1.19861300	1.54903900
Н	-2.57065600	-0.36032600	1.82096300
Н	-3.17414500	1.19112200	1.24611900
Н	-0.89056000	-0.47623700	-1.81404300
Н	-0.33409400	-2.03141500	-1.22251600
Н	-2.80398000	-2.03372600	-1.57801400
Н	-2.37735800	-2.34605600	0.09487100
Н	-3.34916800	0.30839500	-1.05379100
Н	-4.23345700	-0.73950900	0.04024600
F	-0.41672400	-1.35722200	1.32443500
CI	-1.17492600	2.01327300	-0.60271800
С	1.17887900	-0.19780500	0.08197800
С	2.00501900	-1.28319500	-0.21038700
С	1.76761100	1.04384500	0.29252300
С	3.37695600	-1.12850100	-0.31311900
Н	1.57427500	-2.26736100	-0.33342500
С	3.14389000	1.20210300	0.18583900
Н	1.16533700	1.90703600	0.53138500
С	3.95215700	0.12068300	-0.12219900
Н	3.99836300	-1.98475900	-0.53709900
Н	3.58079900	2.17807800	0.34709700
Н	5.02296300	0.24624900	-0.20582000

Energia livre: -1025.547627 Hartree

- Confôrmero axial - 150:

С	2.56045200	0.10057000	-1.05922500
С	1.07776900	0.41602100	-0.92448200
С	0.36023000	-0.59773100	-0.01215100
С	1.05974500	-0.73755800	1.33182700
С	2.53816400	-1.08115600	1.15875500
С	3.24636800	-0.03911400	0.29645500
Н	0.58200100	0.41182800	-1.89266700
Н	2.63707900	-0.84171000	-1.60631100
Н	3.03327700	0.87291900	-1.66463100
Н	0.96947100	0.20640600	1.87013900
Н	0.53736100	-1.50094000	1.90920800
Н	3.01025600	-1.14601900	2.13894200
Н	2.62759300	-2.06420200	0.69298300
Н	3.23953800	0.92643200	0.80716100
Н	4.29016400	-0.31548800	0.14859600
F	0.53391200	-1.81756600	-0.69030300
CI	0.85073000	2.08271500	-0.28155400
С	-1.12947100	-0.34527000	0.06842100
С	-1.70769700	0.33995400	1.13091500
С	-1.94312600	-0.78833700	-0.97094400
С	-3.07497900	0.57625300	1.15498300
Н	-1.09551500	0.70387900	1.94346700
С	-3.30930300	-0.55399700	-0.94609700
Н	-1.50395800	-1.33350200	-1.79498600
С	-3.87986200	0.12987100	0.11796900
Н	-3.51003800	1.11173700	1.98767900
Н	-3.92916900	-0.90922100	-1.75799500
Н	-4.94542400	0.31277500	0.13899800

Energia livre: -1025.552248 Hartree

С	2.00109200	-0.01533100	-1.24516600
С	1.42055400	0.85420300	-0.14345200
С	0.51780700	0.09820800	0.83942400
С	1.27364700	-1.12941000	1.37139300
С	1.93723200	-2.00640800	0.31141300
С	2.79325100	-1.17318800	-0.63853000
Н	2.22955700	1.27162000	0.45587400
Н	1.19760600	-0.37872000	-1.88670700
Н	2.64318700	0.60590700	-1.86834500
Н	2.05090100	-0.72828500	2.02667200
н	0.59011500	-1.70484400	1.99529100
Н	2.55651000	-2.74819200	0.81655300
Н	1.19237500	-2.57008000	-0.24859000
Н	3.64556100	-0.76574400	-0.08705300
Н	3.20151100	-1.79807200	-1.43279300
F	0.38502100	0.94342500	1.94388400
CI	0.57451900	2.27417600	-0.84048000
С	-0.88219200	-0.19243400	0.32640800
С	-1.13306700	-1.12337900	-0.67985900
С	-1.96190600	0.49821600	0.87131500
С	-2.42647600	-1.35919300	-1.12444900
Н	-0.32899900	-1.67565100	-1.13793400
С	-3.25427700	0.25947300	0.42851000
Н	-1.78690200	1.23073900	1.64371300
С	-3.49409500	-0.67049100	-0.57122600
Н	-2.59494500	-2.08568000	-1.90770400
Н	-4.07625900	0.80876600	0.86700400
Н	-4.50164700	-0.85517400	-0.91746800

Energia livre: -1025.546254 Hartree



Figura 86. Representações NCI para cs-Ph-Cl_{ax}-60: a) Superfície obtida pelo programa VMD utilizando um valor de s = 0,5 ua e escala de cor azul-verde-vermelho de -0,03 < sinal(λ_2) ρ < 0,03 ua; e b) Gráfico de *s* versus sinal(λ_2) ρ .



Figura 87. Representações NCI para cs-Ph-Cl_{ax}-150: a) Superfície obtida pelo programa VMD utilizando um valor de s = 0,5 ua e escala de cor azul-verde-vermelho de -0,03 < sinal(λ_2) ρ < 0,03 ua; e b) Gráfico de s versus sinal(λ_2) ρ .



Figura 88. Representações NCI para cs-Ph-Cl_{eq}: a) Superfície obtida pelo programa VMD utilizando um valor de s = 0,5 ua e escala de cor azul-verde-vermelho de -0,03 $< sinal(\lambda_2)\rho < 0,03$ ua; e b) Gráfico de s versus sinal(λ_2) ρ .

	Fase Isolada		CCI4		DMSO	
	E (L)	E (NL)	E (L)	E (NL)	E (L)	E (NL)
cs-Ph-Cl _{ax} -150	-642980,62	-677,17	-642982,67	-676,50	-642985,09	-676,14
cs-Ph-Clax-60	-642983,93	-671,38	-642986,02	-670,66	-642984,29	-674,41
cs-Ph-Cl _{eq}	-642970,58	-683,23	-642973,65	-682,03	-642978,16	-680,35
Δ (eq – ax-150)	10,04	-6,06	9,03	-5,53	6,93	-4,20
Δ (ax-60 – ax-150)	-3,31	5,78	-3,34	5,83	0,79	1,73

Tabela 36. Dados NBO: energias de Lewis e não-Lewis para cs-Ph-Cl em fase isolada, CCl₄ e DMSO. Os dados apresentados têm unidade de kcal mol⁻¹.

Tabela 37. Avaliação de diferentes métodos para o cálculo de constante de acoplamento ${}^{3}J_{H2H3'}$ para cs-Ph-Cl. Os valores de J_{calc} foram obtidos com base nas

cs-Ph-Cl	B3LYP	BHandH	PBE0	PBE
J ax-150	3,37	3,34	3,23	3,05
J ax-60	3,93	3,87	3,76	3,59
J _{eq}	13,72	13,28	13,08	12,58
J _{obs} (CCI ₄)		2,8		
J calc	4,1	4,0	3,9	3,7
err%	-45,60	-43,75	-39,43	-31,84
Jobs(CDCI3)	2,8			
J calc	4,1	4,0	3,9	3,7
err%	-46,60	-44,51	-40,35	-32,82
Jobs (Acetona-d6)		2,7		
J calc	4,1	4,1	3,9	3,7
err%	-46,18	-44,38	-40,51	-33,63
Jobs(CD ₃ CN)		2,9		
J calc	4,4	4,3	4,2	3,9
err%	-48,50	-46,43	-42,31	-34,91
Jobs(DMSO-d6)		3,1		
J calc	4,5	4,4	4,3	4,0
err%	-43,98	-41,87	-37,82	-30,54

populações descritas na Tabela 10.





Figura 92. Espectro HSQC para cs-Ph-Br em CDCl₃.



Figura 94. Espectro PSYCHEDELIC para cs-Ph-Br em CCl₄. Aplicação de pulso seletivo em H2 (δ = 4,36 ppm).



Figura 95. Espectro PSYCHEDELIC para cs-Ph-Br em CDCl₃. Aplicação de pulso

seletivo em H2 (δ = 4,46 ppm).



Figura 96. Espectro PSYCHEDELIC para cs-Ph-Br em C₂D₂Cl₄. Aplicação de pulso seletivo em H2 (δ = 4,51 ppm).



Figura 97. Espectro PSYCHEDELIC para cs-Ph-Br em Acetona- d_6 . Aplicação de pulso seletivo em H2 (δ = 4,62 ppm).



Figura 98. Espectro PSYCHEDELIC para cs-Ph-Br em CD₃CN. Aplicação de pulso seletivo em H2 (δ = 4,61 ppm).



Figura 99. Espectro PSYCHEDELIC para cs-Ph-Br em DMSO- d_6 . Aplicação de pulso seletivo em H2 (δ = 4,74 ppm).

Geometrias otimizadas (fase isolada) para cs-Ph-Br em m06-2X/aug-cc-pVTZ:

- Confôrmero axial - 60:

С	2.38311200	0.43878500	1.09894700
С	1.02265600	-0.19678900	0.84261700
С	0.03688400	0.82169600	0.24673500
С	0.61415800	1.45697300	-1.01489500
С	1.97967600	2.09143900	-0.75076100
С	2.96410900	1.09198900	-0.15107800
Н	0.60742800	-0.61198200	1.75690400
Н	2.23681400	1.19582400	1.87265800
Н	3.05909700	-0.31537800	1.49954900
Н	0.68812900	0.68222600	-1.77943100
Н	-0.08028200	2.20826700	-1.38492900
Н	2.37311500	2.49766300	-1.68269700
Н	1.85017200	2.92989200	-0.06381900
Н	3.19924400	0.31981100	-0.88627100
Н	3.90057800	1.58938600	0.10132800
F	-0.00271900	1.83971700	1.22699400
Br	1.25224900	-1.75032500	-0.34657700
С	-1.40181500	0.35616200	0.10053500
С	-2.33627800	1.26276400	-0.39975000
С	-1.85227700	-0.89050500	0.52054100
С	-3.67476200	0.92416100	-0.50523100
Н	-2.02238500	2.25572000	-0.68928800
С	-3.19360200	-1.23416500	0.41259500
Н	-1.16540000	-1.61718100	0.92722500
С	-4.10812200	-0.33258200	-0.10614700
Н	-4.38099100	1.64424800	-0.89574500
Н	-3.52021400	-2.21205400	0.73890700
н	-5.15196500	-0.60208700	-0.19178800

Energia livre: -3139.582837 Hartree

С	2.43294000	-0.35338100	-1.03601200
С	0.98228700	0.07822700	-0.87947500
С	0.16691700	-0.93873400	-0.05857700
С	0.83869400	-1.26590400	1.26649300
С	2.28022800	-1.72754400	1.06195600
С	3.09042500	-0.68157500	0.30060500
Н	0.49789300	0.20740000	-1.84413300
н	2.42794100	-1.24662100	-1.66587800
Н	2.98262900	0.42095900	-1.56931000
Н	0.83068000	-0.37259800	1.89195600
Н	0.24463700	-2.02994000	1.76911600
н	2.73578500	-1.92609200	2.03209300
н	2.28201100	-2.66765000	0.50706200
Н	3.16961300	0.22935400	0.89882100
Н	4.10492400	-1.04055900	0.12764500
F	0.23858600	-2.10535800	-0.84469700
Br	0.88138000	1.85631600	-0.05496200
С	-1.29656200	-0.56820200	0.04097300
С	-1.84284900	-0.00299700	1.18704000
С	-2.11658100	-0.77843700	-1.06423400
С	-3.18523600	0.34645900	1.22803200
Н	-1.22385400	0.18006000	2.05367600
С	-3.45766600	-0.43069000	-1.02349700
Н	-1.70333900	-1.23216500	-1.95491800
С	-3.99633600	0.13411600	0.12401100
Н	-3.59573600	0.78629400	2.12672400
Н	-4.08363000	-0.60491600	-1.88813500
Н	-5.04268000	0.40559400	0.15733300

Energia livre: -3139.588221 Hartree

С	-1.94931400	0.51484200	-1.10331400
С	-1.44257800	-0.19078100	0.14439300
С	-0.31617900	0.53250600	0.89144400
С	-0.73899300	1.98938200	1.13838300
С	-1.23803300	2.72633200	-0.10007400
С	-2.36511100	1.94933400	-0.77390300
Н	-2.25562200	-0.28722300	0.86270800
Н	-1.18458500	0.49590100	-1.87920300
Н	-2.79694300	-0.04827900	-1.49243600
Н	-1.54802300	1.94407800	1.87224800
Н	0.09701000	2.50829300	1.60720000
Н	-1.59216400	3.71299700	0.19966200
Н	-0.42090800	2.89682100	-0.80096600
Н	-3.22774600	1.92180400	-0.10197900
Н	-2.68961700	2.45389600	-1.68423600
F	-0.28257300	-0.05326500	2.15858400
Br	-0.95392800	-2.03810300	-0.26973200
С	1.07463400	0.39934200	0.29535500
С	1.39199400	0.87006900	-0.97757800
С	2.08209900	-0.19797000	1.04833500
С	2.67925200	0.74763500	-1.48052600
Н	0.64558500	1.33424900	-1.60135300
С	3.36943600	-0.31733200	0.54509000
Н	1.85523400	-0.57835300	2.03213600
С	3.67563600	0.15487000	-0.72125300
Н	2.89898000	1.11753800	-2.47286100
Н	4.13405000	-0.78721700	1.14885400
Н	4.67835200	0.05912600	-1.11451900

Energia livre: -3139.582436 Hartree



Figura 100. Representações NCI para cs-Ph-Br_{ax}-60: a) Superfície obtida pelo programa VMD utilizando um valor de s = 0,5 ua e escala de cor azul-verde-vermelho de -0,03 < sinal(λ_2) ρ < 0,03 ua; e b) Gráfico de s versus sinal(λ_2) ρ .







Figura 102. Representações NCI para cs-Ph-Br_{eq}: a) Superfície obtida pelo programa VMD utilizando um valor de s = 0,5 ua e escala de cor azul-verde-vermelho de -0,03 < sinal(λ_2) ρ < 0,03 ua; e b) Gráfico de s versus sinal(λ_2) ρ .

	Fase Isolada		CCI4		DMSO	
	E (L)	E (NL)	E (L)	E (NL)	E (L)	E (NL)
cs-Ph-Brax-150	-1969531,07	-683,33	-1969536,55	-679,21	-1969534,88	-682,95
cs-Ph-Br _{ax} -60*	-1969537,73	-673,86	-1969540,12	-672,86	-	-
cs-Ph-Br _{eq}	-1969525,49	-685,09	-1969528,73	-683,72	-1969533,22	-682,07
Δ (eq – ax-150)	5,57	-1,77	7,82	-4,51	1,66	0,88
Δ (ax-60 – ax-150)	-6,66	9,46	-3,58	6,34	-	-

Tabela 38. Dados NBO: energias de Lewis e não-Lewis para cs-Ph-Br em fase isolada, CCl₄ e DMSO. Os dados apresentados têm unidade de kcal mol⁻¹.

* Confôrmero não existente em DMSO.

Tabela 39. Avaliação de diferentes métodos para o cálculo de constante de	
acoplamento ³ J _{H2H3} , para cs-Ph-Br. Os valores de J _{calc} foram obtidos com base na	as

cs-Ph-Br	B3LYP	BHandH	PBE0	PBE
J ax-150	3,66	3,63	3,52	3,34
J ax-60 [*]	4,23	4,18	4,07	3,91
J _{eq}	14,28	13,86	13,63	13,12
Jobs(CCI4)		2,8		
J calc	3,7	3,7	3,6	3,4
err%	-32,61	-31,55	-27,82	-21,30
Jobs(CDCl ₃)		2,9		
J calc	3,8	3,7	3,6	3,4
err%	-29,74	-28,65	-25,03	-18,67
Jobs (Acetona-d6)		3,1		
J calc	3,8	3,8	3,7	3,5
err%	-22,30	-21,24	-17,85	-11,87
Jobs(CD3CN)	3,0			
J calc	3,8	3,8	3,7	3,5
err%	-26,41	-25,31	-21,81	-15,63
Jobs(DMSO-d6)	3,1			
J _{calc}	3,8	3,8	3,7	3,5
err%	-22,36	-21,30	-17,91	-11,93

populações descritas na Tabela 10.

* Utilizando apenas para o cálculo de J em CCl4.







Figura 106. Espectro HSQC para cs-Ph-I em CDCl₃.



Figura 107. Espectro HSQC seletivo para cs-Ph-I em CDCl3.



Figura 108. Espectro PSYCHE para cs-Ph-I em CDCl3.



Figura 109. Espectro PSYCHEDELIC para cs-Ph-I em CCl₄. Aplicação de pulso

seletivo em H2 (δ = 4,57 ppm).



Figura 110. Espectro PSYCHEDELIC para cs-Ph-I em CDCl₃. Aplicação de pulso seletivo em H2 (δ = 4,68 ppm).



Figura 111. Espectro PSYCHEDELIC para cs-Ph-I em C₂D₂Cl₄. Aplicação de pulso seletivo em H2 (δ = 4,69 ppm).



Figura 112. Espectro PSYCHEDELIC para cs-Ph-I em Acetona- d_6 . Aplicação de pulso seletivo em H2 (δ = 4,84 ppm).



Figura 113. Espectro PSYCHEDELIC para cs-Ph-I em CD₃CI. Aplicação de pulso

seletivo em H2 (δ = 4,42 ppm).



Figura 114. Espectro PSYCHEDELIC para cs-Ph-I em DMSO- d_6 . Aplicação de pulso seletivo em H2 (δ = 4,89 ppm).

Geometrias otimizadas (fase isolada) para cs-Ph-I em m06-2X/aug-cc-pVTZ (H, C, F) e aug-cc-pVTZ (I):

- Confôrmero axial:

С	-2.23936200	0.91483000	-1.05161900
С	-0.85097300	0.31161800	-0.88871800
С	0.08022800	1.23317500	-0.08083600
С	-0.54618000	1.66596100	1.23620800
С	-1.92239300	2.29342300	1.02417800
С	-2.85422500	1.34304300	0.27671000
Н	-0.38721700	0.11393800	-1.85158600
Н	-2.12193800	1.79462700	-1.69095300
Н	-2.88481500	0.21376000	-1.57864500
Н	-0.64253900	0.79103000	1.88072000
Н	0.13561300	2.36434800	1.72292700
Н	-2.34899200	2.55972200	1.99129500
Н	-1.81169700	3.21889900	0.45601100
Н	-3.05032000	0.45987800	0.89016000
Н	-3.81568700	1.82283400	0.09354300
F	0.15776400	2.38905300	-0.88720300
I	-0.96727200	-1.66274000	0.00009000
С	1.49029900	0.69462700	0.02618500
С	2.00911700	0.19259500	1.21281500
С	2.28714900	0.68559500	-1.11618900
С	3.30045700	-0.31498400	1.25690700
Н	1.40809100	0.18427500	2.11093200
С	3.57606900	0.17963300	-1.07343100
Н	1.89797900	1.09384100	-2.03964600
С	4.08646700	-0.32469200	0.11525400
Н	3.69065600	-0.70427800	2.18741800
Н	4.18404600	0.18178700	-1.96792600
Н	5.09244400	-0.71988400	0.15104100

Energia livre: -860.969786 Hartree

С	-1.23819200	1.56163000	-1.10032400
С	-1.10395300	0.75360900	0.18096900
С	0.24610900	0.89026600	0.89321600
С	0.55784500	2.38486400	1.08051900
С	0.42325900	3.23451800	-0.18039400
С	-0.94487700	3.03829200	-0.82561500
Н	-1.85286700	1.08411900	0.89916200
Н	-0.57145000	1.16816500	-1.86737800
Н	-2.25114600	1.44238900	-1.48251600
Н	-0.15921900	2.74341500	1.82345100
Н	1.55207700	2.47095000	1.51893600
Н	0.56193000	4.28165500	0.09042200
Н	1.21599000	2.99923700	-0.89042900
Н	-1.71406900	3.43142100	-0.15455400
Н	-1.01576000	3.60430900	-1.75480800
F	0.03201800	0.40544400	2.18572400
I	-1.63358800	-1.31408900	-0.15628700
С	1.39677500	0.09690600	0.29887500
С	1.98596300	-0.91453500	1.05358300
С	1.89197800	0.33990100	-0.98119300
С	3.03874700	-1.66005800	0.54424900
Н	1.60950500	-1.12685900	2.04204600
С	2.94378100	-0.40826800	-1.49023100
Н	1.46481300	1.10739800	-1.60548900
С	3.52350000	-1.41171000	-0.73021500
Н	3.47667100	-2.44280800	1.14873300
Н	3.30753800	-0.20324400	-2.48799300
Н	4.34236400	-1.99492000	-1.12851100

Energia livre: -860.962835 Hartree



Figura 115. Representações NCI para cs-Ph-I_{ax}: a) Superfície obtida pelo programa VMD utilizando um valor de s = 0,5 ua e escala de cor azul-verde-vermelho de -0,03 $< sinal(\lambda 2)\rho < 0,03$ ua; e b) Gráfico de s versus sinal($\lambda 2$) ρ .



Figura 116. Representações NCI para cs-Ph-l_{eq}: a) Superfície obtida pelo programa VMD utilizando um valor de s = 0,5 ua e escala de cor azul-verde-vermelho de -0,03 $< sinal(\lambda_2)\rho < 0,03$ ua; e b) Gráfico de *s* versus sinal(λ_2)p.
	Fase Isolada		CCI4		DMSO	
	E(L)	E (NL)	E(L)	E (NL)	E(L)	E (NL)
cs-Ph-l _{ax}	-539688,92	-691,74	-539697,81	-684,21	-539700,1	-683,94
cs-Ph-l _{eq}	-539700,50	-676,61	-539703443	-675,49	-539707,30	-674,35
Δ	-11,58	15,13	-5,63	8,72	-7,18	9,60

Tabela 40. Dados NBO: energias de Lewis e não-Lewis para cs-Ph-I em fase isolada, CCl₄ e DMSO. Os dados apresentados têm unidade de kcal mol⁻¹.

Tabela 41. Avaliação de diferentes métodos para o cálculo de constante de acoplamento ${}^{3}J_{H2H3}$, para cs-Ph-I. Os valores de J_{calc} foram obtidos com base nas

cs-Ph-I	BHandH	B3LYP	PBE0	PBE		
Jax	3,18	4,52	3,06	2,88		
J _{eq}	14,41	13,97	13,74	13,19		
J _{obs} (CCI ₄)	2,8					
J calc	3,4	4,7	3,3	3,1		
err%	-20,56	-67,43	-16,09	-9,49		
Jobs(CDCI3)	2,9					
J calc	3,4	4,7	3,3	2,8		
err%	-17,53	-62,60	-13,15	2,58		
Jobs(Acetona-d ₆)	3,0					
J calc	3,2	4,5	3,1	2,9		
err%	-5,93	-50,72	-2,09	3,86		
J _{obs} (CD3CN)	3,0					
J calc	3,3	4,6	3,2	2,8		
err%	-10,39	-54,47	-6,32	5,00		
Jobs(DMSO-d6)	2,9					
J calc	3,3	4,6	3,2	2,8		
err%	-14,51	-60,06	-10,28	1,80		