



THAÍS MENDONÇA BARBOSA

**INTERAÇÕES ESTEREOELETRÔNICAS NA PREFERÊNCIA
CONFORMACIONAL DE 3-HALO-2-HIDROXI-
TETRAIDROPIRANOS (HALO = F, Cl, Br e I) POR CÁLCULOS
TEÓRICOS E ESPECTROSCOPIA DE RMN.**

CAMPINAS

2014



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA

THAÍS MENDONÇA BARBOSA

**INTERAÇÕES ESTEREOELETRÔNICAS NA PREFERÊNCIA
CONFORMACIONAL DE 3-HALO-2-HIDROXI-
TETRAIDROPIRANOS (HALO = F, Cl, Br e I) POR CÁLCULOS
TEÓRICOS E ESPECTROSCOPIA DE RMN.**

ORIENTADOR: PROF. ROBERTO RITTNER NETO

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO APRESENTADA
AO INSTITUTO DE QUÍMICA DA UNICAMP PARA
OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRA EM QUÍMICA
NA ÁREA DE QUÍMICA ORGÂNICA.**

**ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA POR
THAÍS MENDONÇA BARBOSA, E ORIENTADA PELO PROF. ROBERTO RITTNER NETO**

Assinatura do Orientador

CAMPINAS

2014

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca do Instituto de Química
Simone Lucas Gonçalves de Oliveira - CRB 8/8144

B234i Barbosa, Thaís Mendonça, 1988-
Interações estereoeletrônicas na preferência conformacional de 3-halo-2-hidroxi-tetraidropirano (HALO = F, Cl, Br e I) por cálculos teóricos e espectroscopia de RMN / Thaís Mendonça Barbosa. – Campinas, SP : [s.n.], 2014.

Orientador: Roberto Rittner Neto.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.

1. Ressonância magnética nuclear. 2. Equilíbrio conformacional. 3. Interações estereoeletrônicas. I. Rittner Neto, Roberto. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Stereoelectronic interactions on the conformational preferences of 3-halo-2-hydroxytetrahydropyrans (halo = F, Cl, Br and I) through theoretical calculations and NMR spectroscopy

Palavras-chave em inglês:

Nuclear magnetic resonance

Conformational equilibrium

Stereoelectronics interactions

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Mestra em Química na área de Química Orgânica

Banca examinadora:

Roberto Rittner Neto [Orientador]

Jarbas Magalhães Resende

Luiz Carlos Dias

Data de defesa: 18-07-2014

Programa de Pós-Graduação: Química

” Corra sempre atrás dos seus objetivos, pois seu futuro poderá não ser o mesmo sem a conquista deles”.

(minha filosofia de vida)

Dedico esta dissertação de mestrado à minha mãe (Cíntia A. Mendonça), aos meus avós (Iria M. Mendonça e Faustino A. Mendonça), ao pai que a vida me permitiu encontrar (Cláudio F. Tormena) e ao meu noivo (Rodrigo F. ScandiuZZi), pois sem o apoio, compreensão e palavras de incentivo dos mesmos não seria possível realizar este trabalho.

AGRADECIMENTOS:

A toda a minha família por confiarem em mim e me apoiarem: tios, primos, sogro (a), cunhado (a).

Ao meu orientador pela paciência, amizade e dedicação.

Ao Professor Raymond J. Abraham por longas e produtivas conversas sobre química, durante minha estadia em Liverpool-UK.

Aos membros da banca.

As amigas de uma vida inteira: Isabelle, Kelly, Laís, Natália e Thaysa.

As amigas de graduação: Hipassia, Izabella, Juliana, Suelén e Suellén.

A minha madrinha Helena, que sempre me incentivou nos meus estudos.

Aos amigos de trabalho por todo o companheirismo: Carlyne, Monique e Renan.

A Denise pelos ensinamentos de RMN.

Ao Lucas pelos ensinamentos nos cálculos teóricos.

A todos do LFQO, agradecimento especial Claudimar, Daniela, Guilherme, Janaína, Karen, Marcos (boi) e Rodrigo.

Ao laboratório de RMN da UNICAMP: Anderson, Gustavo, Paula e Sônia.

A todos os funcionários do IQ que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho, em especial para Bel (CPG), Rose (BIQ) e Simone (BIQ).

E, é claro, à FAPESP pelo apoio financeiro tanto da bolsa de mestrado no país quanto a BEPE.

Curriculum Vitae

Thaís Mendonça Barbosa

Formação acadêmica

Bacharel em química: Universidade Estadual de Campinas-UNICAMP (2011)

Produção científica

Iniciação Científica

- **Projeto:** “Estudo do mecanismo de abertura do óxido de α -pineno.”

Orientador: Cláudio Francisco Tormena

Período: 08/2008 a 07/2009

Agência financiadora: PIBIC - CNPQ

Local: Instituto de química – Universidade Estadual de Campinas

- **Projeto:** “Interações estereoeletrônicas e seus efeitos na preferência conformacional de halodrinas- e dihalo- derivados do 3-careno.”

Orientador: Roberto Rittner Neto

Período: 08/2010 a 07/2011

Agência financiadora: FAPESP

Local: Instituto de química – Universidade Estadual de Campinas

BEPE - mestrado

- **Projeto:** “Caracterização por RMN de algumas bases nucleosídicas modificadas relacionadas a 8-nitroguanina.”

Orientador: Richard Cosstick

Período: 09/2013 a 02/2014

Agência financiadora: BEPE-FAPESP

Local: Chemistry Department – University of Liverpool

Artigos publicados

1. Contreras, R. H., Gotelli, G., Ducati, L. C., Barbosa, T. M. e Tormena, C. F., (2010), *J. Phys. Chem. A*, 114, 1044-1051.
2. Silla, J. M., Cormanich, R. A., Duarte, C. J., Freitas, M. P., Ramalho, T. C., Barbosa, T. M. ; Santos, F. P., Tormena, C. F. ; Rittner, R., (2011), *J. Phys. Chem. A*, 115, 10122-10127.
3. Solha, D. C., Barbosa, T. M., Viesser, R. V., Rittner, R., Tormena, C. F, (2014), *J. Phys. Chem. A*, **118**, 2794-2800.

Resumo

Este trabalho intitulado: “INTERAÇÕES ESTEREOELETRÔNICAS NA PREFERÊNCIA CONFORMACIONAL DE 3-HALO-2-HIDROXITETRAIDROPIRANOS (HALO = F, Cl, Br, e I) POR CÁLCULOS TEÓRICOS E ESPECTROSCOPIA DE RMN” teve como objetivo avaliar o efeito das interações estereoeletrônicas na estabilidade conformacional das halodrinhas derivadas do pirano. Os estudos foram realizados através da espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear, apoiadas por cálculos teóricos da estrutura eletrônica. Realizou-se a síntese dos compostos propostos e, após a sua purificação, foram obtidos os espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e TOCSY-seletivo, bem como, os mapas de contorno HSQC, COSY e NOESY para caracterização dos compostos. Os cálculos teóricos foram efetuados com base na teoria do funcional de densidade (DFT), empregando o funcional híbrido M062X e, na teoria *ab initio* com o método MP2, utilizando as funções de base do tipo aug-cc-pVTZ, disponíveis no pacote Gaussian09, para a determinação das energias e geometrias dos confôrmeros mais estáveis na fase isolada. Realizou-se ainda um estudo da estrutura eletrônica dos confôrmeros mais estáveis, através da análise da função de onda pela aproximação NBO, QTAIM e NCI, a fim de verificar quais interações estereoeletrônicas são responsáveis pela estabilidade conformacional. A análise NBO foi realizada considerando a molécula na fase isolada e também com o efeito do solvente (IEF-PCM em DMSO). A análise conjunta de todos esses dados permitiu verificar quais são os fatores responsáveis pelo equilíbrio conformacional dos compostos em estudo.

Abstract

This work entitled: “STEREOELECTRONIC INTERACTIONS ON THE CONFORMATIONAL PREFERENCES OF 3-HALO-2-HYDROXYTETRAHYDROPYRANS (HALO = F, Cl, Br and I) THROUGH THEORETICAL CALCULATIONS AND NMR SPECTROSCOPY” aimed at evaluating the effect of stereoelectronic interactions on the conformational stability of halohydrins derived from pyran. This study was performed through NMR spectroscopy, supported by electronic structure calculations. The compounds were synthesized, purified and identified by their ^1H , ^{13}C and selective TOCSY spectra as well as by their HSQC, COSY and NOESY contour maps. The theoretical calculations were performed through Density Functional Theory (DFT) applying the M062X hybrid functional and, also, *ab initio* theory was used applying MP2 method. For both theories the aug-cc-pVTZ basis set was used to obtain the geometry and energy for the most stable conformers for the isolated molecule. NBO (natural bond orbitals), QTAIM (Quantum Theory of Atoms in Molecules) and NCI (Non-Covalent Interactions) analyses were applied in order to investigate which stereoelectronic interactions are responsible for the conformational stabilities. The NBO analysis was performed to the isolated molecule and also taking into account the solvent effect (IEF-PCM in DMSO). The combined analyses of all these data have shown which are the factors responsible for the conformational preferences of the studied compounds.

Sumário

Abreviaturas	xxi
Lista de Tabelas.....	xxiii
Lista de Figuras	xxvii
1. Introdução	1
1.1 Interações estereoeletrônicas e a estabilidade conformacional.....	1
1.2 Análise NBO, QTAIM e NCI	7
1.2.1 Ligação de Hidrogênio.....	13
1.3 Haloidrinas derivadas do pirano (Halo = F, Cl, Br e I)	18
2. Objetivos	20
3. Metodologia	21
3.1 Técnicas gerais e equipamentos	21
3.1.1 Coluna Cromatográfica.....	21
3.1.2 Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....	21
3.2 Síntese, purificação e dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos 3-halo-2-hidroxitetraidropiranos e 3-cloro-2-metoxitetraidro-2 <i>H</i> -pirano	22
3.2.1 Preparação e caracterização das fluoridrinhas.....	22
3.2.2 Preparação e caracterização das cloroidrinhas.....	23
3.2.3 Preparação e caracterização das cloroidrinhas metoxilada.....	24
3.2.4 Preparação e caracterização das bromoidrinhas.....	25
3.2.5 Preparação e caracterização das iodoidrinhas.....	26
3.3 Metodologia computacional.....	27
4. Resultados e Discussões.....	28
4.1 Aspectos experimentais.....	28
4.2 Aspectos computacionais	47
4.2.1 <i>NBO</i>	66
4.2.2 QTAIM e NCI.....	70
5. Resultados experimentais <i>versus</i> teóricos da cloro-, bromo- e iodoidrina	76

5.1 Cloro-, bromo- e iodidrina <i>trans</i>	76
5.2 Cloro-, bromo- e iodidrina <i>cis</i>	81
6. Resultados experimentais versus teóricos da fluoridrina.....	84
6.1 Fluoridrina <i>trans</i>	84
6.2 Fluoridrina <i>cis</i>	87
7. Conclusões	89
8. Informações Suplementares	90

Abreviaturas

	Posição do substituinte*	
	OH	X
<i>ax-ax</i>	<i>axial</i>	<i>Axial</i>
<i>eq-eq</i>	<i>equatorial</i>	<i>Equatorial</i>
<i>ax-eq</i>	<i>axial</i>	<i>Equatorial</i>
<i>eq-ax</i>	<i>equatorial</i>	<i>Axial</i>

* Sempre se referindo primeiramente a posição da hidroxila.

- BCP = “Bond Critical Point”
- BP = “Bond Path”
- CCP = “Cage Critical Point”
- COSY = “Correlation Spectroscopy”
- d = dubleto
- dd = dubleto de dubleto
- ddd = dubleto de dubleto de dubleto
- ddt = dubleto de dubleto de tripleto
- dt = dubleto de tripleto
- dtd = dubleto de tripleto de dubleto
- DFT = “Density Functional Theory”
- HSQC = “Heteronuclear Single-Quantum Correlation”
- HRMS = High Resolution Mass Spectrometry
- LH = Ligação de Hidrogênio
- LP = “lone pair” ou pares de elétrons não ligantes
- NBO = “Natural Bond Orbital”
- NBO-del = “Natural Bond Orbital Delection”
- NBO-steric = “Natural Bond Orbital analysis of steric interactions”

- NCI = “Non-Covalent Interactions”
- NOESY = “Nuclear Overhauser Spectroscopy”
- QTAIM = “Quantum Theory of Atoms in Molecules”
- RCP = “Ring Critical Point”
- THF = tetrahydrofuran
- TOCSY = “Total Correlation Spectroscopy”
- ZPE = “Zero Point Energy”

Lista de Tabelas

Tabela 2: Energia eletrônica dos pontos de mínimo local + ZPE (<i>Zero Point Energy</i>) para cada fluoridrina em questão, utilizando o método MP2 e a base aug-cc-pVTZ, bem como a variação de energia em relação ao confôrmero de menor energia (<i>ax-ax-180</i>).....	55
Tabela 3: Valores teóricos das constantes de acoplamento escalar spin-spin (<i>J</i>) em Hz referentes ao H3 da fluoridrina calculadas no nível de teoria B3LYP/EPR-III.....	56
Tabela 4: Energia eletrônica dos pontos de mínimo local + ZPE (<i>Zero Point Energy</i>) para cada cloroidrina em questão, utilizando o método MP2 e a base aug-cc-pVTZ, bem como a variação de energia em relação ao confôrmero de menor energia (<i>ax-ax-180</i>).....	58
Tabela 5: Valores teóricos das constantes de acoplamento escalar spin-spin (<i>J</i>) em Hz referentes ao H3 da cloroidrina calculadas no nível de teoria B3LYP/EPR-III.....	59
Tabela 6: Energia eletrônica dos pontos de mínimo local + ZPE (<i>Zero Point Energy</i>) para cada bromoidrina em questão, utilizando o método MP2 e a base aug-cc-pVTZ, bem como a variação de energia em relação ao confôrmero de menor energia (<i>eq-ax-60</i>).....	61
Tabela 7: Valores teóricos das constantes de acoplamento escalar spin-spin (<i>J</i>) em Hz referentes ao H3 da bromoidrina calculadas no nível de teoria B3LYP/EPR-III.....	62
Tabela 8: Energia eletrônica dos pontos de mínimo local + ZPE (<i>Zero Point Energy</i>) para cada iodoidrina em questão, utilizando o método MP2 e a base aug-cc-pVTZ para os átomos de C, H e O, e a base aug-cc-pVDZ-PP com pseudo potencial para o átomo de I, bem como a variação de energia em relação ao confôrmero de menor energia (<i>eq-ax-60</i>).....	64
Tabela 9: Valores teóricos das constantes de acoplamento escalar spin-spin (<i>J</i>) em Hz referentes ao H3 da iodoidrina calculadas no nível de teoria B3LYP/EPR-III.....	65
Tabela 10: Variação da energia total e de hiperconjugação (kcal mol^{-1}) da fluoridrina obtidas através da análise de NBO-del em nível M062X/aug-cc-pVTZ.....	67
Tabela 11: Variação da energia total e de hiperconjugação (kcal mol^{-1}) da cloroidrina obtidas através da análise de NBO-del em nível M062X/aug-cc-pVTZ.....	68

Tabela 12: Variação da energia total e de hiperconjugação (kcal mol ⁻¹) da bromidrina obtidas através da análise de NBO-del em nível M062X/aug-cc-pVTZ.	68
Tabela 13: Variação da energia total e de hiperconjugação (kcal mol ⁻¹) da iodidrina obtidas através da análise de NBO-del em nível M062X/aug-cc-pVTZ.	69
Tabela 14: Variação da energia total (ΔE); Variação da energia estérica proveniente do NBO-steric (ΔE est); Variação da energia hiperconjugativa proveniente do NBO-del (ΔE hiper); porcentagem dos confôrmeros em CDCl ₃ e DMSO- <i>d</i> ₆ ; bem como, os valores de momento de dipolo (μ).	77
Tabela 15: Valores de energias repulsivas ($\sigma \rightarrow \sigma$ e $\sigma \rightarrow LP$) em kcal mol ⁻¹ para a cloro-, bromo- e iodidrina na conformação <i>ax-ax</i>	78
Tabela 16: Valores de energia de hiperconjugação em kcal mol ⁻¹ para os diastereoisômeros <i>trans</i>	80
Tabela 17: Variação da energia total (ΔE); Variação da energia estérica proveniente do NBO-steric (ΔE est); Variação da energia hiperconjugativa proveniente do NBO-del (ΔE hiper); porcentagem dos confôrmeros em CDCl ₃ e DMSO- <i>d</i> ₆ ; bem como, os valores de momento de dipolo (μ).	82
Tabela 18: Valores de energia de hiperconjugação em kcal mol ⁻¹ para os diastereoisômeros <i>cis</i>	83
Tabela 19: Energia estérica (ΔE est) e de hiperconjugação (ΔE hiper) das conformações <i>cis</i> das haloidrinas com o efeito do solvente (IEF-PCM em DMSO).	84
Tabela 20: Variação da energia total (ΔE); Variação da energia estérica proveniente do NBO-steric (ΔE est); Variação da energia hiperconjugativa proveniente do NBO-del (ΔE hiper); porcentagem dos confôrmeros em CDCl ₃ e DMSO- <i>d</i> ₆ , bem como, os valores de momento de dipolo (μ), da fluoridrina <i>trans</i>	85
Tabela 21: Energia estérica (ΔE est) e de hiperconjugação (ΔE hiper) das conformações <i>trans</i> da fluoridrina com o efeito do solvente (IEF-PCM em DMSO).	86
Tabela 22: Variação da energia total (ΔE); Variação da energia estérica proveniente do NBO-steric (ΔE est); Variação da energia hiperconjugativa proveniente do NBO-del (ΔE hiper); porcentagem dos confôrmeros em CDCl ₃ e DMSO- <i>d</i> ₆ , bem como, os valores de momento de dipolo (μ) da fluoridrina <i>cis</i>	87

Tabela 23: Energia estérica (ΔE est) e de hiperconjugação (ΔE hiper) das conformações *cis* da fluoridrina com o efeito do solvente (IEF-PCM em DMSO).88

Lista de Figuras

Figura 1: Derivados do cicloexano que já tiveram seus equilíbrios conformacionais avaliados.....	1
Figura 2: Equilíbrio conformacional deslocado no sentido do substituinte na posição <i>axial</i>	3
Figura 3: a) repulsão dipolo-dipolo; b) orbitais envolvidos na hiperconjugação.	4
Figura 4: Conformações mais estáveis para: a) 2-fluorfenol b) 2,2,2-trifluoretanol.....	6
Figura 5: “Isosurfaces” obtidas pela análise NCI para o 1,2-etanodiol (ED), 1,3-propanodiol (PD) e 1,4-butanodiol (BD). $s = 0,5$ e a escala de cor azul-verde-vermelho de $-0,02 < \text{sinal } (\lambda_2)\rho < +0,02$ au. As esferas pequenas representam pontos críticos: BCPs em roxo e RCPs em amarelo. “Reimpressa (adaptada) com permissão de (Lane, J. R., Contreras-Garcia, J., Piquemal, J-P., Miller, B. J., Kjaergaard, H. G.; <i>J. Chem. Theory Comput.</i> , 9, 3263 (2013)). Copyright (2014) American Chemical Society.”	11
Figura 6: Gráfico do gradiente reduzido de densidade (s) <i>versus</i> o sinal $(\lambda_2)\rho$ para ED, PD e BD. As características da densidade são qualitativamente as mesmas, com uma mudança contínua de ED para BD. “Reimpressa (adaptada) com permissão de (Lane, J. R., Contreras-garcia, J., Piquemal, J-P., Miller, B. J., Kjaergaard, H. G.; <i>J. Chem. Theory Comput.</i> , 9, 3263 (2013)). Copyright (2014) American Chemical Society.”	12
Figura 7: Mecanismo de reação para obtenção das haloidrinas via formação do íon clorônio/bromônio ou íon iodônio e oxônio.	19
Figura 8: Haloidrinas <i>cis</i> e <i>trans</i> em estudo (halo = flúor, cloro, bromo e iodo).....	20
Figura 9: Espectro de ^1H do produto da reação entre o 3,4-diidro-2 <i>H</i> -pirano e a <i>N</i> -cloro-succinimida obtido em CDCl_3 , mostrando a presença dos dois diastereoisômeros.	28
Porém, mesmo após uma purificação em coluna cromatográfica com sílica não é possível promover a separação dos mesmos. Isso se deve ao fato dos compostos se interconverterem através de uma abertura e posterior fechamento do anel, como será discutido no decorrer do trabalho.....	28
Figura 10: a) Subespectro da fluoridrina <i>trans</i> obtido através da irradiação seletiva do H3; b) subespectro da fluoridrina <i>cis</i> obtido através da irradiação	

seletiva do H3, ambos obtidos pela técnica TOCSY-seletivo; c) espectro de RMN de ^1H da fluoridrina em CDCl_3	30
Figura 11: a) Subespectro da cloroidrina <i>trans</i> obtido através da irradiação seletiva do H2; b) subespectro da cloroidrina <i>cis</i> obtido através da irradiação seletiva do H3, ambos obtidos pela técnica TOCSY-seletivo; c) espectro de RMN de ^1H da cloroidrina em CDCl_3	31
Figura 12: a) Subespectro da bromoidrina <i>trans</i> obtido através da irradiação seletiva do H2; b) subespectro da bromoidrina <i>cis</i> obtido através da irradiação seletiva do H3, ambos obtidos pela técnica TOCSY-seletivo; c) espectro de RMN de ^1H da bromoidrina em CDCl_3	32
Figura 13: a) Subespectro da iodoidrina <i>trans</i> obtido através da irradiação seletiva do H2; b) subespectro da iodoidrina <i>cis</i> obtido através da irradiação seletiva do H3, ambos obtidos pela técnica TOCSY-seletivo; c) espectro de RMN de ^1H da iodoidrina em CDCl_3	33
Figura 14: Expansão do mapa de contorno NOESY da cloroidrina em CDCl_3	34
Figura 15: Equilíbrio conformacional das haloidrinas; a) estereoisômero <i>trans</i> , b) estereoisômero <i>cis</i>	35
Figura 16: Sinais de RMN de ^1H referentes ao H3 da fluoridrina <i>cis</i> em diversos solventes com os respectivos valores da constante de acoplamento (J) em Hz. Erro nas medidas de $J = \pm 0,05$ Hz.	37
Figura 17: Sinais de RMN de ^1H referentes ao H3 da fluoridrina <i>trans</i> em diversos solventes com os respectivos valores da constante de acoplamento (J) em Hz. Erro nas medidas de $J = \pm 0,05$ Hz.	37
Figura 18: Sinais de RMN de ^1H referentes ao H3 da cloroidrina <i>cis</i> em diversos solventes com os respectivos valores da constante de acoplamento (J) em Hz. Erro nas medidas de $J = \pm 0,05$ Hz.	38
Figura 19: Sinais de RMN de ^1H referentes ao H3 da cloroidrina <i>trans</i> em diversos solventes com os respectivos valores da constante de acoplamento (J) em Hz. Erro nas medidas de $J = \pm 0,05$ Hz.	38
Figura 20: Sinais de RMN de ^1H referentes ao H3 da bromoidrina <i>cis</i> em diversos solventes com os respectivos valores da constante de acoplamento (J) em Hz. Erro nas medidas de $J = \pm 0,05$ Hz.	39
Figura 21: Sinais de RMN de ^1H referentes ao H3 da bromoidrina <i>trans</i> em diversos solventes com os respectivos valores da constante de acoplamento (J) em Hz. Erro nas medidas de $J = \pm 0,05$ Hz.	39

Figura 22: Sinais de RMN de ^1H referentes ao H3 da iodidrina <i>cis</i> em diversos solventes com os respectivos valores da constante de acoplamento (J) em Hz. Erro nas medidas de $J = \pm 0,05$ Hz.....	40
Figura 23: Sinais de RMN de ^1H referentes ao H3 da iodidrina <i>trans</i> em diversos solventes com os respectivos valores da constante de acoplamento (J) em Hz. Erro nas medidas de $J = \pm 0,05$ Hz.....	40
Figura 24: Favorecimento da conformação <i>ax-eq</i> em relação a conformação <i>eq-ax</i> com o aumento da constante dielétrica do solvente.....	42
Figura 25: Ampliação apenas dos sinais H2 dos diastereoisômeros <i>cis</i> e <i>trans</i> da fluoridrina, mostrando a variação da proporção entre os mesmos em diversos solventes.....	43
Figura 26: Ampliação apenas dos sinais H2 dos diastereoisômeros <i>cis</i> e <i>trans</i> da cloridrina, mostrando a variação da proporção entre os mesmos em diversos solventes.....	43
Figura 27: Ampliação apenas dos sinais H2 dos diastereoisômeros <i>cis</i> e <i>trans</i> da bromidrina, mostrando a variação da proporção entre os mesmos em diversos solventes.....	44
Figura 28: Ampliação apenas dos sinais H2 dos diastereoisômeros <i>cis</i> e <i>trans</i> da iodidrina, mostrando a variação da proporção entre os mesmos em diversos solventes.....	44
Figura 29: Equilíbrio de interconversão entre as haloidrinas <i>cis</i> e <i>trans</i>	45
Figura 30: Estrutura da cloridrina metoxilada.	45
Figura 31: Ampliação apenas dos sinais H2 das cloridrinhas metoxiladas <i>cis</i> e <i>trans</i> em diversos solventes.	46
Figura 32: Estrutura das fluoridrinhas formadas.	47
Figura 33: Estrutura das cloridrinhas formadas.....	47
Figura 34: Estrutura das bromidrinhas formadas.....	48
Figura 35: Estrutura das iodidrinhas formadas.....	48
Figura 36: Curvas de energia potencial das fluoridrinhas formadas considerando-se a variação do ângulo diedro C3-C2-O-H de 0° a 360°	49
Figura 37: Curvas de energia potencial das cloridrinhas formadas considerando-se a variação do ângulo diedro C3-C2-O-H de 0° a 360°	50
Figura 38: Curvas de energia potencial das bromidrinhas formadas considerando-se a variação do ângulo diedro C3-C2-O-H de 0° a 360°	51
Figura 39: Curvas de energia potencial das iodidrinhas formadas considerando-se a variação do ângulo diedro C3-C2-O-H de 0° a 360°	52

Figura 40: Gráfico representando o desvio médio no cálculo de energia para cada método em estudo em relação ao MP2, utilizando a base aug-cc-pVTZ.	54
Figura 41: Deslocamento do equilíbrio conformacional da fluoridrina em favor do confômero <i>ax-eq</i> com o aumento da constante dielétrica do solvente.	57
Figura 42: Deslocamento do equilíbrio conformacional da cloridrina em favor do confômero <i>ax-eq</i> com o aumento da constante dielétrica do solvente.	60
Figura 43: Deslocamento do equilíbrio conformacional da bromidrina em favor do confômero <i>ax-eq</i> com o aumento da constante dielétrica do solvente.	63
Figura 44: Deslocamento do equilíbrio conformacional da iodidrina em favor do confômero <i>ax-eq</i> com o aumento da constante dielétrica do solvente.	66
Figura 45: Imagem da QTAIM das possíveis cloridrinas a serem formadas. Onde ● representa os BCP`s e ● representa os RCP`s.....	71
Figura 46: “Isosurfaces” obtidas pela análise NCI para os diastereoisômeros da fluoridrina. $s = 0,5$ e a escala de cor azul-vermelho de $-0,02 < \text{ sinal } (\lambda_2)\rho < + 0,02$ au.	72
Figura 47: “Isosurfaces” obtidas pela análise NCI para os diastereoisômeros da cloridrina. $s = 0,5$ e a escala de cor azul-vermelho de $-0,02 < \text{ sinal } (\lambda_2)\rho < + 0,02$ au.	73
Figura 48: “Isosurfaces” obtidas pela análise NCI para os diastereoisômeros da bromidrina. $s = 0,5$ e a escala de cor azul-vermelho de $-0,02 < \text{ sinal } (\lambda_2)\rho < + 0,02$ au.	74
Figura 49: “Isosurfaces” obtidas pela análise NCI para os diastereoisômeros da iodidrina. $s = 0,5$ e a escala de cor azul-vermelho de $-0,02 < \text{ sinal } (\lambda_2)\rho < + 0,02$ au.	75
Figura 50: Equilíbrio conformacional das haloidrinas <i>trans</i> , sendo X = Cl, Br e I.	76
Figura 51: Representação da repulsão $\sigma_{C3-Cl} \rightarrow \sigma_{C2-O2}$ da cloridrina <i>ax-ax</i>	78
Figura 52: a) Interações orbitales conhecidas como efeito endo e exo-anomérico, respectivamente; b) Dipolos presentes nas duas conformações; X representa o oxigênio nas moléculas em análise.....	79
Figura 53: Equilíbrio conformacional das haloidrinas <i>trans</i> , sendo X = Cl, Br e I.	80

Figura 54: Equilíbrio conformacional das haloidrinas <i>cis</i> , sendo X = Cl, Br e I.....	81
Figura 55: Equilíbrio conformacional da fluoridrina <i>trans</i>	85
Figura 56: Equilíbrio conformacional da fluoridrina <i>cis</i>	87
Figura s1 : Espectro de RMN de ^1H da fluoridrina em CDCl_3 , produto da reação entre o 3,4-diidro-2 <i>H</i> -pirano e o select-flúor, obtido à 298,1 K (600 MHz).	90
Figura s2: Expansão 1 do espectro de RMN de ^1H da fluoridrina. Sinais referentes aos hidrogênios H2 e H3 dos diastereoisômeros <i>cis</i> e <i>trans</i>	90
Figura s3: Subespectros atribuídos das fluoridrinas <i>trans</i> e <i>cis</i> obtidos pela técnica TOCSY seletivo e espectro de RMN de ^1H da fluoridrina em CDCl_3 , respectivamente.	91
Figura s4 : Espectro de RMN de ^{13}C da fluoridrina em CDCl_3	91
Figura s5 : Expansão 1 do espectro de RMN de ^{13}C da fluoridrina em CDCl_3	92
Figura s6 : Expansão 2 do espectro de RMN de ^{13}C da fluoridrina em CDCl_3	92
Figura s7: Mapa de contorno ^1H - ^1H COSY da fluoridrina em CDCl_3	93
Figura s8: Expansão 1 do mapa de contorno ^1H - ^1H COSY da fluoridrina em CDCl_3	93
Figura s9: Expansão 2 do mapa de contorno ^1H - ^1H COSY da fluoridrina em CDCl_3	94
Figura s10: Mapa de contorno ^1H - ^{13}C HSQC acoplado da fluoridrina em CDCl_3	94
Figura s11: Expansão 1 do mapa de contorno ^1H - ^{13}C HSQC acoplado da fluoridrina em CDCl_3	95
Figura s12: Expansão 2 do mapa de contorno ^1H - ^{13}C HSQC acoplado da fluoridrina em CDCl_3	95
Figura s13: Mapa de contorno NOESY da fluoridrina em CDCl_3	96
Figura s14: Expansão do mapa de contorno NOESY da fluoridrina em CDCl_3 , destacando as correlações do H2 dos diastereoisômeros <i>cis</i> e <i>trans</i>	96
Figura s15: Espectro de RMN de ^1H da cloroidrina em CDCl_3 , produto da reação entre o 3,4-diidro-2 <i>H</i> -pirano e a <i>N</i> -cloro-succinimida.	97
Figura s16: Expansão 1 do espectro de RMN de ^1H da cloroidrina em CDCl_3	97

Figura s17: Subespectros atribuídos das cloroidrinas <i>trans</i> e <i>cis</i> obtidos pela técnica TOCSY seletivo e espectro de RMN de ^1H da cloroidrina em CDCl_3 , respectivamente.	98
Figura s18: Espectro de RMN de ^{13}C da cloroidrina em CDCl_3	98
Figura s19: Mapa de contorno ^1H - ^1H COSY da cloroidrina em CDCl_3	99
Figura s20: Mapa de contorno ^1H - ^{13}C HSQC acoplado da cloroidrina em CDCl_3	99
Figura s21: Projeção 1D obtida do corte na linha 870 no mapa de contorno ^1H - ^{13}C HSQC acoplado da cloroidrina.....	100
Figura s22: Projeção 1D obtida do corte na linha 882 no mapa de contorno ^1H - ^{13}C HSQC acoplado da cloroidrina.....	100
Figura s23: Mapa de contorno NOESY da cloroidrina em CDCl_3	101
Figura s24: Expansão do mapa de contorno NOESY da cloroidrina em CDCl_3 , destacando as correlações do H2 dos diastereoisômeros <i>cis</i> e <i>trans</i>	101
Figura s25: Espectro de RMN de ^1H da cloroidrina metoxilada em CDCl_3 , produto da reação entre o 3,4-diidro-2 <i>H</i> -pirano e a <i>N</i> -cloro-succinimida em MeOH.	102
Figura s26: Subespectros atribuídos das cloroidrinas metoxiladas <i>trans</i> e <i>cis</i> obtidos pela técnica TOCSY seletivo e espectro de RMN de ^1H da cloroidrina metoxilada em CDCl_3 , respectivamente.	102
Figura s27: Espectro de RMN de ^{13}C da cloroidrina metoxilada em CDCl_3	103
Figura s28: Mapa de contorno ^1H - ^1H COSY da cloroidrina metoxilada em CDCl_3	103
Figura s29: Mapa de contorno ^1H - ^{13}C HSQC acoplado da cloroidrina metoxilada em CDCl_3	104
Figura s30: Projeção 1D obtida do corte na linha 499 no mapa de contorno ^1H - ^{13}C HSQC acoplado da cloroidrina metoxilada.....	104
Figura s31: Projeção 1D obtida do corte na linha 451 no mapa de contorno ^1H - ^{13}C HSQC acoplado da cloroidrina metoxilada.....	105
Figura s32: Mapa de contorno NOESY da cloroidrina metoxilada em CDCl_3	105
Figura s33: Espectro de RMN de ^1H da bromoidrina em CDCl_3 , produto da reação entre o 3,4-diidro-2 <i>H</i> -pirano e a <i>N</i> -bromo-succinimida.	106
Figura s34: Expansão 1 do espectro de RMN de ^1H da bromoidrina em CDCl_3	106

Figura s35: Subespectros atribuídos das bromoidrinas <i>trans</i> e <i>cis</i> obtidos pela técnica TOCSY seletivo e espectro de RMN de ^1H da bromoidrina em CDCl_3 , respectivamente.	107
Figura s36: Espectro de RMN de ^{13}C da bromoidrina em CDCl_3	107
Figura s37: Mapa de contorno ^1H - ^1H COSY da bromoidrina em CDCl_3	108
Figura s38: Mapa de contorno ^1H - ^{13}C HSQC acoplado da bromoidrina em CDCl_3	108
Figura s39: Projeção 1D obtida do corte na linha 516 no mapa de contorno ^1H - ^{13}C HSQC acoplado da bromoidrina.	109
Figura s40: Projeção 1D obtida do corte na linha 523 no mapa de contorno ^1H - ^{13}C HSQC acoplado da bromoidrina.	109
Figura s41: Mapa de contorno NOESY da bromoidrina em CDCl_3	110
Figura s42: Espectro de RMN de ^1H da iodoidrina em CDCl_3 , produto da reação entre o 3,4-diidro-2 <i>H</i> -pirano e o ácido periódico.	110
Figura s43: Expansão 1 do espectro de RMN de ^1H da iodoidrina. Sinais referentes aos hidrogênios H2 e H3 dos diastereoisômeros <i>cis</i> e <i>trans</i>	111
Figura s44: Subespectros atribuídos das iodoidrinas <i>trans</i> e <i>cis</i> obtidos pela técnica TOCSY seletivo e espectro de RMN de ^1H da iodoidrina em CDCl_3 , respectivamente.	111
Figura s45: Espectro de RMN de ^{13}C da iodoidrina em CDCl_3	112
Figura s46: Mapa de contorno ^1H - ^1H COSY da iodoidrina em CDCl_3	112
Figura s47: Mapa de contorno ^1H - ^{13}C HSQC da iodoidrina em CDCl_3	113
Figura s48: Mapa de contorno NOESY da iodoidrina em CDCl_3	113
Figura s49: Imagem da QTAIM das possíveis fluoridrinhas a serem formadas. Onde ● representa os BCP`s e ● representa os RCP`s.	114
Figura s50: Imagem da QTAIM das possíveis bromoidrinas a serem formadas. Onde ● representa os BCP`s e ● representa os RCP`s.	115
Figura s51: Imagem da QTAIM das possíveis iodoidrinas a serem formadas. Onde ● representa os BCP`s e ● representa os RCP`s.	116
Figura s52: Gráfico do gradiente reduzido de densidade (s) <i>versus</i> o sinal $(\lambda_2)\rho$ para os diastereoisômeros da fluoridrina.	117
Figura s53: Gráfico do gradiente reduzido de densidade (s) <i>versus</i> o sinal $(\lambda_2)\rho$ para os diastereoisômeros da cloroidrina.	118
Figura s54: Gráfico do gradiente reduzido de densidade (s) <i>versus</i> o sinal $(\lambda_2)\rho$ para os diastereoisômeros da bromoidrina.	119
Figura s55: Gráfico do gradiente reduzido de densidade (s) <i>versus</i> o sinal $(\lambda_2)\rho$ para os diastereoisômeros da iodoidrina.	120

1. Introdução

O termo análise conformacional cobre dois amplos aspectos: primeiramente a determinação da geometria molecular e a energia relativa dos confôrmeros e, posteriormente, os estudos para desvendar quais são as interações estereoeletrônicas responsáveis pela relativa estabilidade conformacional.¹

1.1 Interações estereoeletrônicas e a estabilidade conformacional

Nos últimos anos nosso grupo vem estudando a estabilidade conformacional de vários derivados do cicloexano, dentre eles os 2-halocicloexanóis², os respectivos éteres metílicos derivados (2-halo-metoxicicloexanos)³, além dos di-halocicloexanos⁴ (Fig. 1).

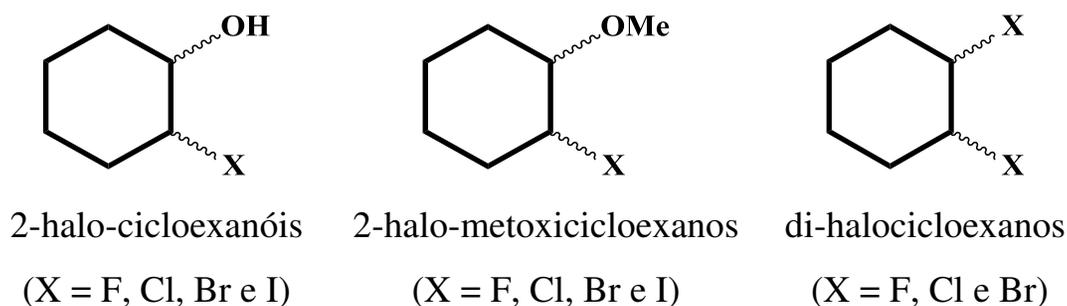


Figura 1: Derivados do cicloexano que já tiveram seus equilíbrios conformacionais avaliados.

¹ Ribeiro, D. S., Rittner, R., *J. Org. Chem.*, (2003), **68**, 6780.

² Freitas, M. P., Tormena, C. F., Rittner, R., *J. Mol. Struct.*, (2001), **570**, 175.

³ Freitas, M. P., Tormena, C. F., Rittner, R., Abraham, R. J., *J. Phys. Chem.*, (2003), **16**, 27.

⁴ Freitas, M. P., Rittner, R., Tormena, C. F., Abraham, R. J., *Spectrochim. Acta A*, (2005), **61**, 1771.

Tem sido observado por nós⁴ e por outros grupos⁵ de pesquisa, que a conformação mais estável de uma determinada molécula é função direta dos efeitos estereoeletrônicos repulsivos e atrativos presentes no sistema molecular. Isso parece óbvio, mas no fundo esses efeitos ainda não são bem compreendidos na sua totalidade e muitas controvérsias são encontradas na literatura, mesmo para sistemas simples.⁶ Um exemplo disso são os vários estudos recentes, os quais pretendem determinar de forma inequívoca o comportamento conformacional do etano e butano, porém nenhum consenso foi atingido até o momento.⁶

Pophristic e Goodman^{6a} mostraram que a diferença de energia entre a conformação alternada e a eclipsada do etano é de 2,9 kcal mol⁻¹. Realizando a deleção das repulsões coulômbicas e de troca, a conformação alternada continuou sendo a mais estável. No entanto, após a deleção da energia de hiperconjugação vicinal, a conformação eclipsada passou a ser mais estável. Então, os autores concluíram que a hiperconjugação é determinante na estabilização da conformação alternada do etano.

Entretanto, Mo e Gao^{6c}, realizaram cálculos *ab initio* utilizando a teoria da ligação de valência (TLV) para calcular a barreira rotacional do etano com e sem a inclusão das interações hiperconjugativas. Os autores observaram que nos dois casos a forma alternada era a conformação mais estável e concluíram, portanto, que a repulsão estérica e não a hiperconjugação, é a interação responsável pela estabilidade da conformação alternada. Assim, pode-se

⁵ Cortes-Gusman, F., Hernandez-Trujillo, J., Cuevas, G., *J. Phys. Chem. A*, (2003), **107**, 9253.

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

perceber que não existe um consenso, até mesmo para moléculas mais simples como o etano, sobre qual desses efeitos é o mais significativo, o repulsivo ou o de hiperconjugação.

A mesma controvérsia é observada para a origem do efeito anomérico, que é um fenômeno químico, que se refere a estabilização observada decorrente da tendência de um substituinte eletronegativo em C2 de um pirano em assumir preferencialmente a posição *axial*, ao invés da posição *equatorial*. Porém, até o momento não se determinou qual a real origem da maior estabilidade da conformação *axial* do substituinte ligado ao carbono anomérico (Fig. 2).⁷

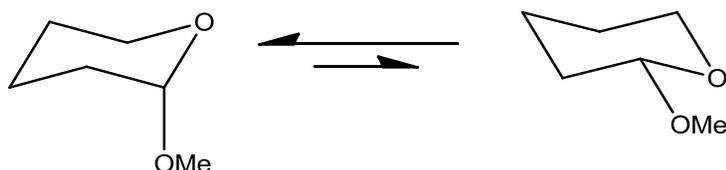


Figura 2: Equilíbrio conformacional deslocado no sentido do substituinte na posição *axial*.

Essa estabilidade pode ter uma origem eletrostática, devido a repulsão dipolo-dipolo presente na conformação que apresenta o substituinte na posição *equatorial* (Fig. 3a) ou uma origem hiperconjugativa que é a delocalização do par de elétrons do oxigênio (orbital antiperiplanar à ligação C—OMe) para a antiligante C—OMe (Fig. 3b).

⁷ a) Cocinero, E. J., Çarçabal, P., Vaden, T. D., Simons, J. P., Davis, B.G., *Nature*, (2011), **469**, 76; b) Huang, Y., Zhong, A-G., Yang, Q., Liu, S., *J. Chem. Phys.*, (2011), **134**, 84103; c) Mo, Y., *Nature Chem.*, (2010), **2**, 666.

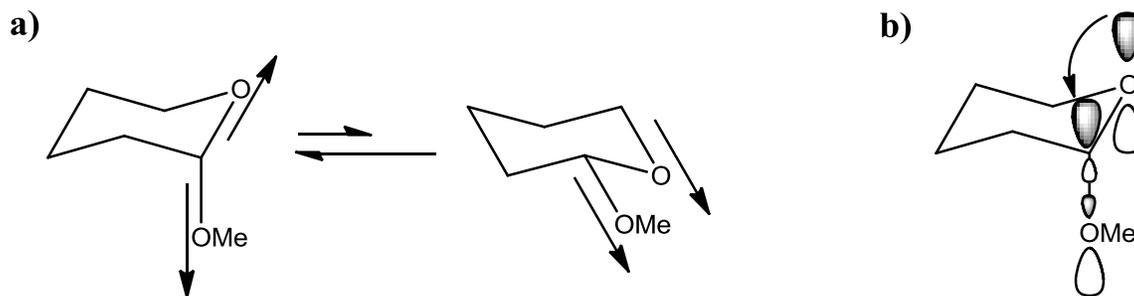


Figura 3: a) repulsão dipolo-dipolo; b) orbitais envolvidos na hiperconjugação.

Evidências experimentais mostram que com o aumento da polaridade do solvente a conformação com o substituinte na *equatorial* vai ficando mais estável, pois as interações eletrostáticas presentes na forma *equatorial* (Fig. 3a) são minimizadas com a solvatação. No entanto, as interações eletrostáticas presentes na forma *equatorial* não são capazes de explicar o aumento da distância da ligação C-OMe, o qual só pode ser justificado pela interação hiperconjugativa presente na conformação *axial* (Fig. 3b).⁸ Assim, o efeito anomérico é, na verdade, representado tanto pelos efeitos eletrostáticos como pelos hiperconjugativos e, dependendo do sistema em estudo, um dos dois poderá prevalecer e explicará a estabilidade observada.

Já foi demonstrado⁹ que a presença de dois grupos metila na orientação *axial* em anéis de seis membros, nem sempre leva à instabilidade dessa conformação *di axial*, ou seja, a conhecida repulsão *1,3-di axial* nessa conformação é superada por interações hiperconjugativas que estabilizam a conformação que, em princípio, seria menos estável. Outro exemplo está relacionado à estabilidade conformacional de 2-halo-cicloexanonas e de 2-halo-metilenocicloexanos onde, no caso das cetonas (C=O), a conformação

⁸ Juaristi, E., Cuevas, G., *Tetrahedron*, (1992), **48**, 5019.

⁹ dos Santos, F. P., Tormena, C. F., *J. Mol. Struct. THEOCHEM*, (2006), **763**, 145.

equatorial é mais estável em solução,¹⁰ exceto para o iodo derivado. Para os 2-halo-metilenocicloexanos (C=CH₂) a forma *axial* é a mais estável tanto na fase vapor como em solução.¹¹ Isso ocorre pelas características dos grupos C=O e C=CH₂, em outras palavras, as interações estereoeletrônicas presentes nesses dois sistemas moleculares são diferentes, pois os grupos possuem características doadoras e aceptoras de densidade eletrônica distintas.

A maior estabilidade adquirida pelo confôrmero *diequatorial* para os 2-halocicloexanóis² (halo = F, Cl, Br e I), e pela conformação *diaxial* em halocicloexanóis 1,3-dissubstituídos,¹² é atribuída à formação da ligação de hidrogênio (LH) intramolecular. Porém, resultados recentes do nosso grupo,¹³ têm demonstrado que ligação de hidrogênio intramolecular não é a origem da estabilidade da conformação *cis* do 2-fluorfenol na fase gasosa e em solventes apolares (Fig. 4a).

A ausência de LH intramolecular também foi observada para o trifluoretanol, onde foi demonstrado que a maior estabilidade da conformação *cis-gauche* em relação à conformação *trans* (Fig. 4b), deve-se à redução da interação repulsiva entre os pares de elétrons não ligantes dos átomos de oxigênio e flúor que ocorre na forma *trans* e não, como esperado, devido à formação da LH intramolecular na forma *cis-gauche*. Pois, apesar da conformação *cis-gauche* possuir simetria para formação da LH intramolecular

¹⁰ Yoshinaga, F., Tormena, C. F., Freitas, M. P., Rittner, R., Abraham, R. J., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, (2002), 1494.

¹¹ Anizelli, P. R., Vilcachagua, J. D., Cunha Neto, A., Tormena, C. F., *J. Phys. Chem. A*, (2008), **112**, 8785.

¹² a) de Oliveira, P. R., Viesser, R. V., Guerrero, P. G., Rittner, R., *Spectrochim. Acta A*, (2011), **78**, 1599; b) de Oliveira, P. R., Rittner, R., *Magn. Reson. Chem.*, (2008), **46**, 250; c) Oliveira, P. R. de, Rittner, R., *Spectrochim. Acta A*, (2005), **62**, 30.

¹³ Moreira, M. A., Cormanich, R. A., de Rezende, F. M. P., Silla, J. M., Tormena, C. F., Rittner, R., Ramalho, T. C., Freitas, M. P., *J. Mol. Struct.* (2012), **1009**, 11.

entre o grupo OH e o átomo de flúor, essa interação não foi observada no espectro vibracional para a molécula do trifluoretanol.¹⁴

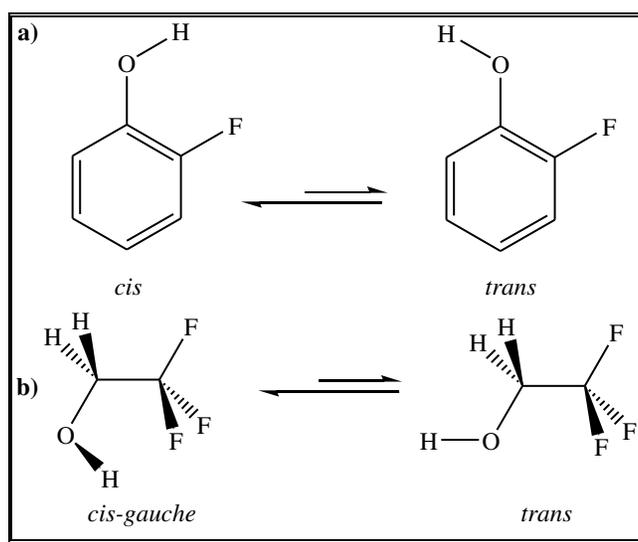


Figura 4: Conformações mais estáveis para: a) 2-fluorfenol b) 2,2,2-trifluoretanol.

Na maioria dos casos a atribuição da formação de LH intramolecular é realizada analisando o estiramento do grupo OH no infravermelho.¹⁵ No entanto, a região do espectro no infravermelho (3350 a 3550 cm^{-1}), característico para LH intramolecular, apresenta também estiramentos devido à formação de LH intermolecular, dificultando a caracterização do tipo de LH envolvida. Além do estiramento no infravermelho para o grupo OH, alguns estudos para caracterizar a formação da LH intramolecular utilizam constantes de acoplamento escalar, J_{HH} , J_{NH} , J_{FH} , as quais são transmitidas *via* ligação de hidrogênio intramolecular.¹⁶ Além das constantes de acoplamento escalares, o deslocamento químico isotrópico de alguns núcleos, tais como, ^{19}F e ^{17}O são

¹⁴ Senent, M. L., Niño, A., Muñoz-Caro, C., Smeyers, Y. G., Domínguez-Gómez, R., Orza, J. M., *J. Phys. Chem. A*, (2002), **106**, 10673.

¹⁵ de Oliveira, P. R., Ortiz, D. S., Rittner, R., *J. Mol. Struct.*, (2006), **788**, 16.

¹⁶ a) Schaefer, T., Wildman, T. A., Salman, S. R., *J. Am. Chem. Soc.*, (1980), **102**, 107; b) Schaefer, T., Laatikainen, R., *Can. J. Chem.*, (1983), **61**, 2785.

sondas sensíveis à formação de ligação de hidrogênio intra- e intermoleculares.^{17,18,19,20 e 21}

1.2 Análise NBO, QTAIM e NCI

Outra forma de caracterizar a formação, ou não, da LH intramolecular e interações estereoeletrônicas é através dos métodos teóricos de análise da função de onda eletrônica molecular. Dentre esses métodos, destaca-se a análise NBO (*Natural Bond Orbital*)²² que consiste na transformação dos orbitais moleculares delocalizados em orbitais naturais de ligação (NBO). Os NBOs, assim construídos, permitem descrever a estrutura química de uma molécula a partir de ligações entre dois átomos e pares isolados, de forma muito similar às estruturas de Lewis; durante esse processo de construção dos NBOs, formam-se também orbitais antiligantes. A teoria NBO fornece ainda ferramentas para analisar as transferências de carga dos orbitais ligantes para os antiligantes, bem como as implicações energéticas associadas. Essa transferência de carga é o desvio da molécula da estrutura de Lewis ideal, onde cada orbital está duplamente ocupado.²³

¹⁷ Loening, N. M., Anderson, C. E., Iskenderian, W. S., Anderson, C. D., Rychnovsky, S. D., Barfield, M., O'Leary, D. J., *Org. Lett.*, (2006), **8**, 5321.

¹⁸ Alkorta, I., Elguero, J., Denisov, G. S., *Magn. Reson. Chem.*, (2008), **46**, 599.

¹⁹ Alkorta, I., Elguero, J., Limbach, H-H., Shenderovich, I. G., Winkler, T., *Magn. Reson. Chem.*, (2009), **47**, 585.

²⁰ Dalvit, C., Vulpetti, A., *Chem. Med. Chem.*, (2011), **6**, 104.

²¹ a) Gerothanassis, I. P., *Progr. NMR Spectrosc.*, (2010), **56**, 95; b) Gerothanassis, I. P., *Progr. NMR Spectrosc.*, (2010), **57**, 1.

²² Alabugin, I. V., Gilmore, K. M., Peterson, P. W., *Advanced Review*, (2011), **1**, 109.

²³ a) Bandnhoop, J. K., Weinhold, F., *J Chem. Phys.*, (1997), **107**, 5406; b) Carpenter, J. E., Weinhold, F., *J. Mol. Struc. THEOCHEM*, (1988), **169**, 41; c) Reed, A. E., Curtiss, L. A., Weinhold, F., *Chem. Rev.*, (1988), **88**, 899; d) Reed, A. E., Weinhold, F., *Isr. J. Chem.*, (1991), **31**, 227; e) Reed, A. E.,

Outra forma de analisar a função de onda eletrônica molecular é através da análise topológica por QTAIM (*Quantum Theory of Atoms in Molecules*)²⁴ – metodologia baseada na densidade eletrônica (ρ) – que é uma ferramenta fundamental para aplicação em análise conformacional, sobretudo em sistemas moleculares que apresentam interações intra- e/ou intermoleculares não usuais.

Ao contrário da análise NBO que obtém os orbitais localizados através da ortogonalização dos orbitais moleculares, a QTAIM particiona a molécula em seus fragmentos atômicos a partir da densidade eletrônica (ρ), o que é mais elegante e correto do ponto de vista mecânico-quântico, construindo sua topologia através de vetores de gradiente desta função ($\Delta\rho$). Assim, a QTAIM pode ser considerada uma análise interpretativa da densidade eletrônica ρ , que é obtida da função de onda calculada para o sistema molecular de interesse. A análise topológica da molécula obtida por QTAIM é majoritariamente utilizada para decidir se dois átomos estão ligados em situações em que podem surgir ambiguidades.

Dentre os vários parâmetros obtidos pela análise QTAIM um dos mais importantes é o BCP (Bond Critical Point), o qual é utilizado como descritor para determinar as características e a estabilidade da ligação entre dois átomos.^{24,25} Particularmente, o BCP foi escolhido porque este é topologicamente muito bem definido e porque se localiza exatamente na superfície interatômica, isto é, na fronteira das bacias atômicas entre dois átomos ligados (e é o ponto onde estas bacias “se tocam”).^{24,25}

Weinhold, F., *J. Chem. Phys.*, (1983), **78**, 4066; f) Weinhold, F., *J. Chem. Educ.*, (1999), **76**, 1141.

²⁴ Bader, R. F. W., *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*, Clarendon, Oxford, **1990**.

²⁵ Popelier, P. L. A., *J. Phys. Chem. A*, (1999), **103**, 2883.

A QTAIM é uma ferramenta poderosa e rigorosa para elucidação da estrutura molecular eletrônica e, possivelmente, é a que levou aos maiores avanços no estudo de ligações químicas atualmente. A importância da QTAIM pode ser observada em sua vasta quantidade de aplicações, em praticamente todas as áreas da química, entre elas: análises de raios-X, físico-química orgânica e inorgânica, química de organometálicos, desenvolvimento de novos fármacos, dentre muitas outras.²⁶ Assim, com a proposta de particionar a densidade eletrônica molecular em fragmentos, que são identificados como átomos, assim como eles existem (quimicamente) na molécula, a QTAIM consegue não apenas determinar propriedades atômicas, mas de maneira geral, a metodologia prevê uma definição simples e rigorosa dos principais alvos da química: átomos e ligações.²⁷

Interações não covalentes são muito importantes em muitos sistemas químicos e biológicos, então descrever precisamente esse tipo de interação é o primeiro passo no complexo processo de decomposição do balanço das forças químicas. A QTAIM tem sido usada para entender e quantificar interações fracas com base na densidade eletrônica. Essa abordagem baseia-se no fato que pontos críticos de densidade ($\nabla\rho = 0$) surgem quando átomos interagem.²⁸

Johnson e colaboradores apresentaram um novo método para estudar interações não covalentes (NCIs) intra- e intermoleculares. A análise NCI considera três componentes da distribuição de densidade eletrônica: a própria densidade (ρ), o gradiente reduzido de densidade ($s = |\nabla\rho|/[2(3\pi^2)^{1/3} \rho^{4/3}]$) e o laplaciano da densidade ($\nabla^2\rho$). O laplaciano é decomposto em três autovalores, $\nabla^2\rho = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3$ ($\lambda_1 \leq \lambda_2 \leq \lambda_3$), sendo que o segundo componente, λ_2 , contém

²⁶ Matta, C. F., Boyd, R. J., *The Quantum Theory of Atoms in Molecules, From Solid State to DNA and Drug Design*, WILEY-VCH, Weinheim, **2007**.

²⁷ Bushmarinov, I. S., Lyssenko, K. A., Antipin, M. Y., *Russ. Chem. Rev.*, (2009), **78**, 283.

²⁸ Contreras-García, J., Johnson, E. R., Keinan, S., Chaudret, R., Piquemal, J. P., Beratan, D. N., Yang, W., *J. Chem. Theory Comput.*, (2011), **7**, 625.

a informação de interesse; quando $\lambda_2 < 0$, a interação é atrativa, quando $\lambda_2 > 0$, a interação é repulsiva. Combinando as informações das três propriedades no estudo da densidade eletrônica, o autor identifica três tipos principais de interações não covalentes: atrativas (ex.: ligação de hidrogênio), repulsivas, (ex.: interações estéricas), e interações fracas do tipo dispersão. A beleza desse tipo de análise está na habilidade de apontar as interações em um espaço real, permitindo assim, visualizar as regiões onde as interações não covalentes ocorrem.^{29,30}

A análise NCI fornece tanto a “isosurface” do composto em análise, quanto permite a construção de um gráfico do gradiente reduzido de densidade (s) *versus* o sinal $(\lambda_2)\rho$. As Figuras 5 e 6 mostram, respectivamente, as “isosurfaces” e os gráficos de densidade para os compostos 1,2-etanodiol (ED), 1,3-propanodiol (PD) e 1,4-butanodiol (BD).³¹

²⁹ Johnson, E. R., Keinan, S., Mori-Sanchez, P., Contreras-García, J., Cohen, A. J., Yang, W., *J. Am. Chem. Soc.*, (2010), **132**, 6498.

³⁰ Johansson, M. P., Swart, M., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, (2013), **15**, 11543.

³¹ Lane, J. R., Contreras-garcia, J., Piquemal, J-P., Miller, B. J., Kjaergaard, H. G., *J. Chem. Theory Comput.*, (2013), **9**, 3263.

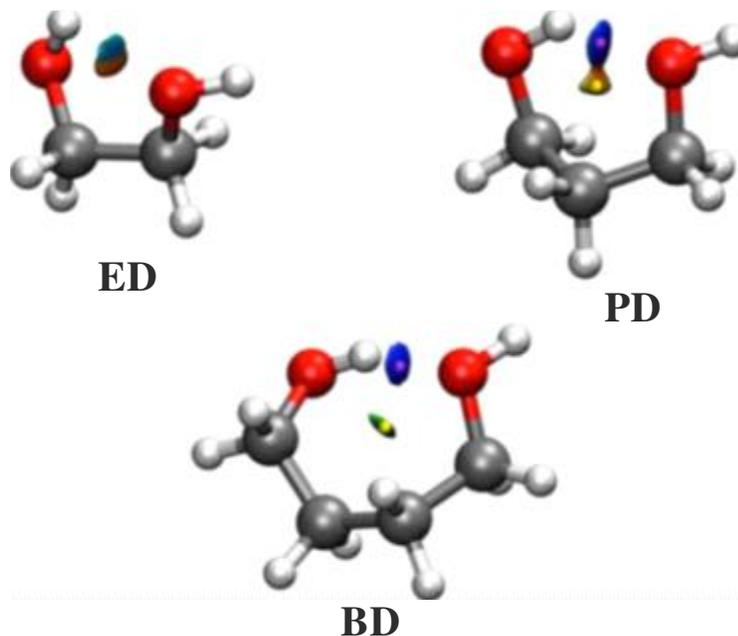


Figura 5: “Isosurfaces” obtidas pela análise NCI para o 1,2-etanodiol (ED), 1,3-propanodiol (PD) e 1,4-butanodiol (BD). $s = 0,5$ e a escala de cor azul-verde-vermelho de $-0,02 < \text{ sinal } (\lambda_2)\rho < +0,02$ au. As esferas pequenas representam pontos críticos: BCPs em roxo e RCPs em amarelo. “Reimpresa (adaptada) com permissão de (Lane, J. R., Contreras-Garcia, J., Piquemal, J-P., Miller, B. J., Kjaergaard, H. G.; *J. Chem. Theory Comput.*, 9, 3263 (2013)). Copyright (2014) American Chemical Society.”

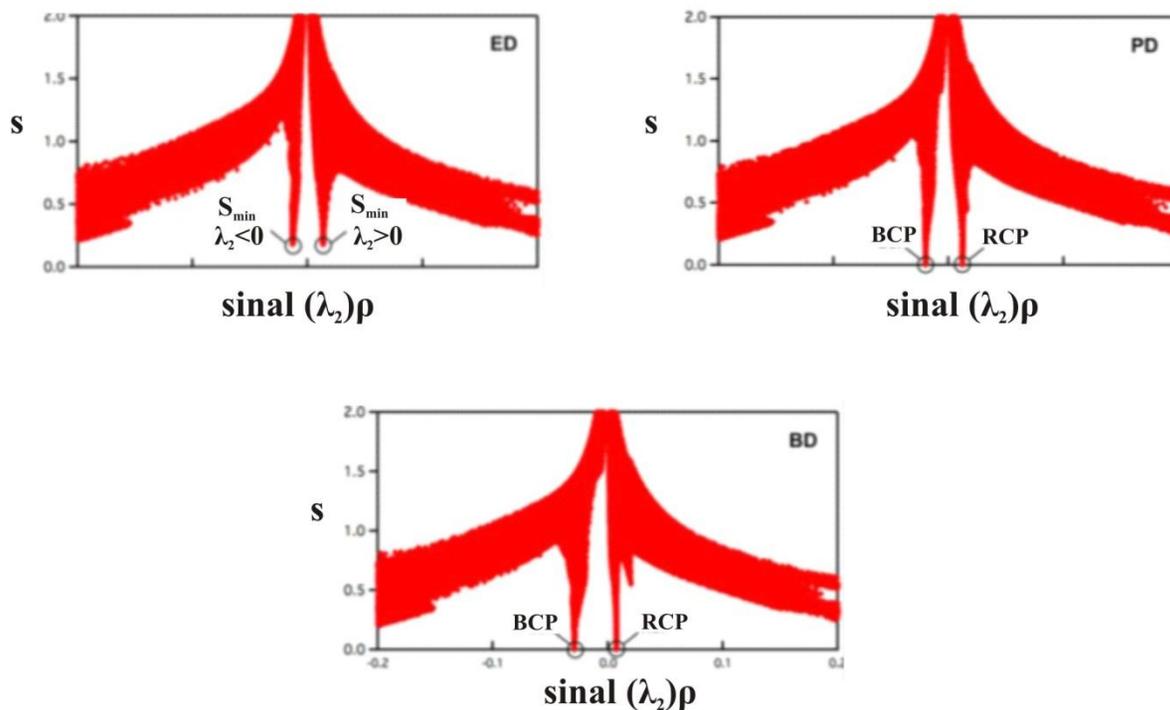


Figura 6: Gráfico do gradiente reduzido de densidade (s) versus o sinal $(\lambda_2)\rho$ para ED, PD e BD. As características da densidade são qualitativamente as mesmas, com uma mudança contínua de ED para BD. “Reimpressa (adaptada) com permissão de (Lane, J. R., Contreras-garcia, J., Piquemal, J-P., Miller, B. J., Kjaergaard, H. G.; *J. Chem. Theory Comput.*, 9, 3263 (2013)). Copyright (2014) American Chemical Society.”

Dados teóricos e experimentais sugerem que a força da ligação de hidrogênio intramolecular nessas três moléculas aumenta com o aumento da cadeia carbônica. Assim, as três moléculas em análise deveriam apresentar LHs. No entanto, para o 1,2-etanodiol, a QTAIM não mostra um BCP e desta forma esta molécula não apresentaria LH segundo essa teoria. Com isso, concluí-se que a teoria AIM é muito rigorosa, o que quer dizer que a ausência de um BCP não deve ser necessariamente considerado como uma evidência de ausência de ligação química.³¹

1.2.1 Ligação de Hidrogênio

Visto a dificuldade em avaliar a presença ou não de ligações de hidrogênio como fonte da estabilidade conformacional de alguns sistemas moleculares, uma abordagem sobre os conceitos envolvidos nesse tipo de interação se faz necessário, bem como a forma de avaliar essa interação.

Devido à grande frequência de ocorrência e à importância em determinar propriedades químicas, físicas e biológicas de sistemas moleculares (entre os vários fenômenos que possui influência, incluindo estabilização conformacional), as ligações de hidrogênio (LHs) são extensivamente estudadas na literatura, que é refletido no vasto número de monografias e artigos abordando esta interação.³² No entanto, ainda há muitas controvérsias e discussões sobre a definição das LHs, em consequência das grandes variações de geometria e energia (pode variar de frações a dezenas de kcal mol⁻¹) que estas interações podem apresentar, mesmo quando envolvem os mesmos grupos de átomos. Por exemplo, quando se considera a espécie de LH O-H...O, onde a molécula (ou grupo funcional) que possui a fração O-H é chamada de doadora de próton e o oxigênio que recebe este hidrogênio é chamado de aceptor de próton, esta pode apresentar energias menores que 1 ou atingir até 30 kcal mol⁻¹ e apresentar distâncias O...H que podem variar de 2,38 à 3,00 Å sem qualquer linearidade ou razão evidente; fenômeno este que recebeu o nome de “enigma da ligação de hidrogênio”.³³

Assim, devido à complexidade das LHs, a definição desta interação tem sido diversas vezes reconstruída na literatura, sobremaneira com a descoberta

³² Jeffrey, G. A., *An Introduction to Hydrogen Bonding*, Oxford University Press: New York, **1997**.

³³ Gilli, P., Bertolasi, V., Ferretti, V., Gilli, G., *J. Am. Chem. Soc.*, (1994), **116**, 909.

de LHs envolvendo grupos não-usuais.³⁴ Contudo, um grande esforço tem sido feito para organizar as LHs em diferentes grupos, conforme a natureza da interação (embora, aparentemente, não haja um consenso entre as literaturas disponíveis).³⁴ Inicialmente, eram consideradas LHs, as interações em que o hidrogênio apresentasse carga parcialmente positiva do componente doador de próton $X-H^{\delta+}$ (onde X é um átomo eletronegativo tal como nitrogênio, oxigênio ou halogênio) e que envolvesse um grupo que atua como acceptor de próton, que tivesse um par de elétrons não ligante disponível :B, sendo B um átomo eletronegativo: $X-H^{\delta+}\cdots:B$. Essas são atualmente classificadas como LHs convencionais ou clássicas e são as mais conhecidas e discutidas em livros-texto.

A natureza das LHs é também motivo de discussão, isto é, se ela deve ser considerada primariamente uma interação eletrostática como definida por Linus Pauling³⁵ ou poderia esta possuir caráter covalente? Porém, Pauling nunca afirmou que todas as LHs deveriam ser eletrostáticas. Ao estudar a LH $F\cdots H\cdots F$, que é simétrica e linear, isto é, que o átomo de hidrogênio é equidistante do grupo doador e do acceptor de próton, Pauling reconheceu seu caráter covalente. Porém, concluiu que as LHs são majoritariamente eletrostáticas e que LHs que possuem caráter covalente são exceções que podem ser desprezadas no estudo das LHs. Esse ponto de vista não se manteve por muito tempo, devido ao grande número de LHs muito fortes, que foram descobertas posteriormente. Porém, o senso comum de que as LHs são necessariamente eletrostáticas e a dificuldade da comunidade científica da época em aceitar seu caráter covalente, que é um fator importante no entendimento da sua força (energia), impossibilitou uma interpretação mais

³⁴ Grabowski, S. J., *Chem. Rev.*, (2011), **111**, 2597.

³⁵ Pauling, L., *The Nature of the Chemical Bond*, 3rd ed., Cornell University Press: Ithaca, NY, **1960**.

completa e abrangente dessa interação, sendo essa visão clássica ainda muitas vezes invocada para simplificar a natureza complexa das LHs.³⁶

Não obstante, muitas LHs que não atingiam as definições clássicas - que tivessem natureza puramente eletrostática e que o átomo de hidrogênio fosse compartilhado apenas por átomos eletronegativos - eram encontradas e a definição geral das interações que poderiam ser consideradas LHs se tornava obsoleta à cada nova descoberta.³⁶ Como exemplo, a descoberta das interações envolvendo átomos de carbono como doador de prótons (C-H...Y) em 1964 por Sutor *et al.*,³⁷ que mesmo não envolvendo átomos eletronegativos, apresentavam todos os mesmos parâmetros que as LHs clássicas, embora fossem, em geral, mais fracas. Além destas, foi descoberto que ligações insaturadas podem participar como aceptoras de prótons e que mesmo um átomo de hidrogênio pode atuar como um acceptor de prótons (ligação de di-hidrogênio), quando apresenta polaridade invertida em um dos hidrogênios ($H^{\delta+} \dots H^{\delta-}$), entre outras LHs não-usuais.³⁴ Além disso, embora a maioria das LHs tendam a ser lineares (que é o caso das LHs mais fortes), em situações onde mais de um hidrogênio ou par de elétrons esteja disponível para interagir, esses podem dar origem a LHs bifurcadas e envolver tantos átomos quanto possíveis. Não obstante, tanto do ponto de vista experimental quanto teórico, é ainda difícil estabelecer definições e parâmetros que descrevam todos os possíveis tipos de LHs. Contudo, alguns parâmetros clássicos e descritores baseados na QTAIM são úteis como tentativa de detectar e caracterizar LHs em um dado sistema molecular.

³⁶ Gilli, G., Gilli, P., *The Nature of the Hydrogen Bond: Outline of a Comprehensive Hydrogen Bond Theory*, Oxford University Press, New York, **2009**.

³⁷ Sutor, D. J., *Nature*, (1964), **195**, 68.

As avaliações clássicas, que têm origem em estudos espectroscópicos experimentais, são baseadas nos seguintes parâmetros geométricos:³⁸

- O comprimento de ligação X-H deve aumentar em uma LH X-H...Y genérica.
- As distâncias XH...Y e X...Y devem ser menores que a soma dos valores dos raios de van der Waals dos átomos H e Y e X e Y, respectivamente.
- Na maioria dos casos o ângulo de ligação X-H...Y encontra-se no intervalo 115-130° para as LHs envolvidas na formação de anel de 5 membros.

Estes parâmetros clássicos são utilizados para caracterizar LHs convencionais (clássicas), mas não são apropriados para interações não-usuais como as de di-hidrogênio ou as chamadas LHs “blue-shifting” (LHs onde o comprimento de ligação X-H diminui).

A metodologia da QTAIM fornece uma descrição mais rigorosa e moderna, sendo capaz de prever LHs e outras interações não-usuais. Em especial, Popelier propôs alguns critérios para detectar e caracterizar LHs utilizando parâmetros obtidos pela QTAIM:³⁹

- O primeiro e necessário critério é que a LH apresente uma topologia consistente com sua formação: deve haver a presença de um BCP (“Bond Critical Point”) e um BP (“Bond Path”) entre o átomo de hidrogênio e o aceptor de H que participam da interação.
- O segundo e o terceiro critério referem-se a parâmetros observados no BCP da LH (HBCP): os valores de densidade eletrônica no HBCP (ρ_b) e de seu Laplaciano ($\nabla^2\rho_b$) devem estar nos intervalos de 0,002-0,04 u.a. e 0,024-0,139 u.a., respectivamente.

³⁸ Grabowski, S. J., *Hydrogen bonding-New Insights*, Springer: Dordrecht, The Netherlands, **2006**.

³⁹ Koch, U., Popelier, P. L. A., *J. Phys. Chem.*, (1995), **99**, 9747.

- O quarto critério está baseado na interpenetração do átomo de hidrogênio com o átomo aceptor de hidrogênio na LH. Esta interpenetração é quantificada por $\Delta r_H = r_H^0 - r_H$ e por $\Delta r_B = r_B^0 - r_B$; onde, r_H^0 e r_B^0 são os raios de van der Waals dos átomos de hidrogênio e do aceptor de hidrogênio quando não participam da LH, respectivamente, e r_H e r_B são os raios de Van der Waals dos átomos de hidrogênio e aceptor de hidrogênio quando a LH é supostamente formada. r_H^0 e r_B^0 são determinadas pela menor distância do núcleo correspondente até a superfície de contorno de valor constante igual à 0,001 u.a. de uma estrutura ou confôrmero não envolvido em LH, enquanto os valores de r_H e r_B são obtidos pelas distâncias de cada núcleo até o HBCP. Os valores de ambos Δr_H e Δr_B devem ser positivos para haver formação de LH.
- O quinto e os demais critérios são propriedades integrais do átomo de hidrogênio envolvido na LH. O quinto critério condiciona que o átomo de hidrogênio deve perder carga atômica $q(H)$, sendo os três critérios remanescentes consequências desta perda de carga: o átomo de hidrogênio deve aumentar em energia $E(H)$ e deve decrescer o valor de seu primeiro momento de dipolo $M_1(H)$ e de volume atômico $V(H)$. Esses critérios devem ser determinados utilizando alguma estrutura análoga ou confôrmero que não apresenta uma LH.

A análise NBO pode também ser utilizada para identificar LHs pela presença de doação de elétrons do aceptor de prótons para o orbital σ^*_{X-H} do doador de prótons. No entanto, como todas as LHs analisadas por NBO envolvem transferência de carga do átomo (ou grupo) aceptor para o doador de próton, pode-se concluir que todas teriam caráter covalente e, conseqüentemente, não é possível atribuir o balanço entre caráter covalente e eletrostático da LH em estudo utilizando NBO.

NCI, a mais recente análise proposta, é exposta como sendo mais ampla que a QTAIM, já que esta não analisa a densidade eletrônica localmente e,

com isso, mostra que a ausência de BCP não implica na ausência de ligação química.^{31,40}

Assim, LHs são interações complexas que podem ocorrer em um número grande de situações e que podem envolver átomos que não têm eletronegatividade elevada ou que não têm pares de elétrons isolados disponíveis para atuarem como aceptores de prótons. Assim, para se obter uma conclusão plausível de situações onde LHs são importantes, é necessário uma investigação abrangente.

1.3 Haloidrinas derivadas do pirano (Halo = F, Cl, Br e I)

Este trabalho foi realizado na tentativa de elucidar quais são as interações estereoeletrônicas presentes nas haloidrinas em estudo e quais são seus respectivos efeitos nas preferências conformacionais. Experimentalmente, o mecanismo reacional proposto para a formação das haloidrinas foi baseado no artigo de Lemieux e col.⁴¹, onde é afirmado que o 3,4-diidro-2*H*-pirano na presença do ácido HOX (X = Cl, Br ou I), pode levar a formação de quatro produtos, A, B, C e D, como mostrado na Figura 7. Os produtos A e D são enantiômeros, assim como, os produtos B e C, e ambos são formados na mesma proporção (racemato).

⁴⁰ Solha, D. C., Barbosa, T. M., Viesser, R. V., Rittner, R., Tormena, C. F., *J. Phys. Chem. A*, (2014), **118**, 2794.

⁴¹ Lemieux, R. U., Fraser-Reid, B., *Can. J. Chem.*, (1965), **43**, 1460.

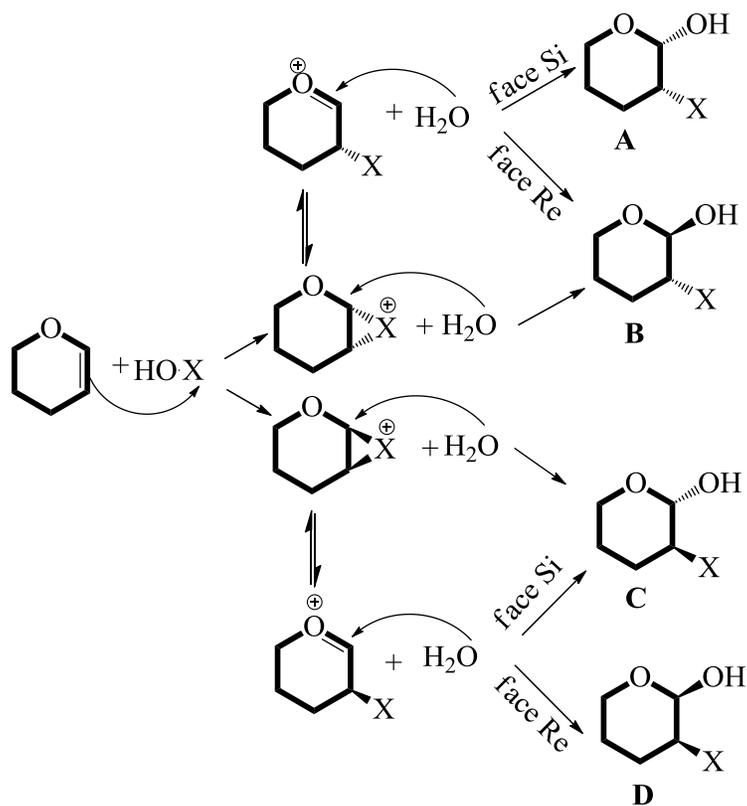


Figura 7: Mecanismo de reação para obtenção das haloidrinas via formação do íon clorônio/bromônio ou íon iodônio e oxônio.⁴¹

2. Objetivos

O presente trabalho teve como objetivo sintetizar as haloidrinas derivadas do pirano (3-halo-2-hidroxi-tetraidropirano), sendo halo = F, Cl, Br e I (Fig. 8), caracterizá-las através da espectroscopia de RMN, bem como, determinar experimentalmente as preferências conformacionais suportadas por cálculos teóricos e, por fim avaliar o efeito das interações estereoeletrônicas nas estabilidades conformacionais.

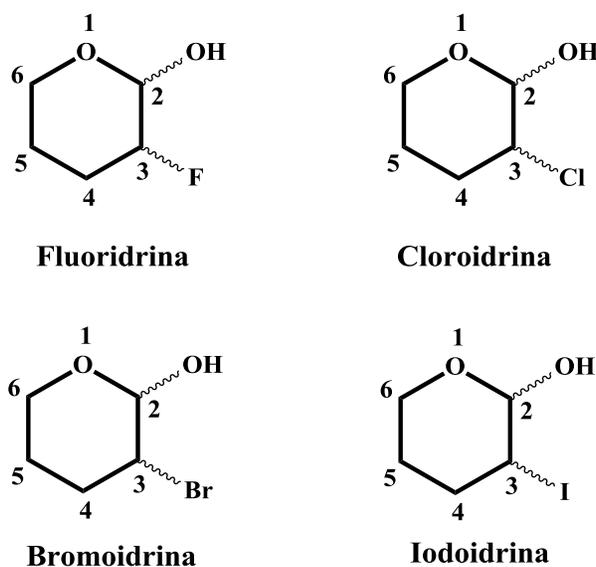


Figura 8: Haloidrinas *cis* e *trans* em estudo (halo = flúor, cloro, bromo e iodo).

3. Metodologia

3.1 Técnicas gerais e equipamentos

3.1.1 Coluna Cromatográfica

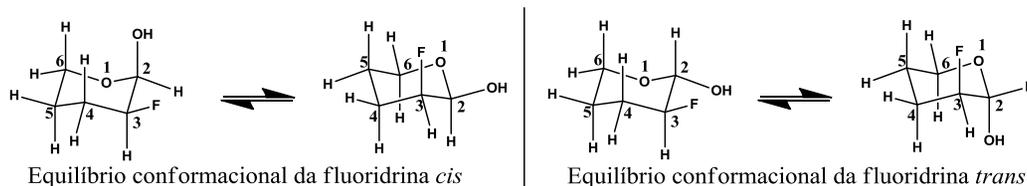
Foi feita uma suspensão homogênea com uma quantidade necessária de sílica (70-230 mesh, fornecido pela Acros Organics) e o respectivo eluente (hexano/acetato). Esta suspensão foi aplicada à coluna sobre uma camada de algodão e areia. O material a ser purificado foi então introduzido na coluna e eluído com a proporção de solvente desejada. Todas as frações foram recolhidas e analisadas por cromatografia de camada delgada (CCD).

3.1.2 Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

As amostras de RMN foram preparadas pela dissolução de 10-20 mg do composto em 0,8 mL de solvente (CDCl_3 ; $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$; acetona- d_6 ; CD_3CN e $\text{DMSO}-d_6$), sendo as mesmas filtradas antes de serem colocadas no tubo de RMN. Todos os espectros de RMN foram obtidos no equipamento Bruker Avance III 600 MHz para a frequência de ^1H . Os sinais de ^1H foram referenciados em relação ao valor do TMS, enquanto que a calibração dos espectros de ^{13}C foram feitas em relação ao sinal do solvente. Todos os deslocamentos químicos (δ) estão reportados em ppm e as constantes de acoplamento (J) em hertz. Os parâmetros utilizados tanto para a aquisição, quanto para o processamento dos espectros e mapas de contornos foram mantidos nas figuras apresentadas no decorrer da dissertação.

3.2 Síntese, purificação e dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos 3-halo-2-hidroxitetraidropiranos e 3-cloro-2-metoxitetraidro-2H-pirano

3.2.1 Preparação e caracterização das fluoridrinas⁴²



Uma solução de nitrometano (50 mL), água (10 mL) e 3,4-diidro-2H-pirano (1,83 mL, 0,02 mol) foi resfriada à 3 °C. Posteriormente adicionou-se select flúor (10 g, 0,03 mol). Após a adição, o banho de gelo foi retirado e a mistura agitada por 12 h. A solução foi refluxada (110 °C) por 1 hora, seguida pela evaporação do solvente (nitrometano). O resíduo foi dissolvido em 50 mL de diclorometano, seguido pela adição de uma solução de 5% de NaHCO_3 . A fase orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca com sulfato de sódio e evaporada. A purificação foi realizada através de coluna cromatográfica em sílica, utilizando como eluente hexano/acetato, na proporção de 7:3.

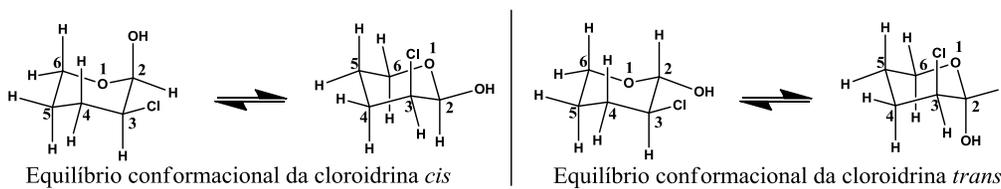
Fluoridrina *cis*: ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 4,93 (1H, dd, $^3J_{\text{H}_2\text{H}_3} = 1,98$ e $^3J_{\text{H}_2\text{F}} = 10,92$ Hz, H2); 4,56 (1H, dddd, $^3J_{\text{H}_3\text{H}_4\text{e}} = 3,06$, $^3J_{\text{H}_3\text{H}_4\text{a}} = 7,44$ e $^2J_{\text{H}_3\text{F}} = 48,43$ Hz, H3); 3,98 (1H, m, H6e); 3,55 (1H, m, H6a); 2,15 (1H, m, H4e); 1,88-1,78 (2H, m, H4a e H5e) e 1,54 (1H, m, H5a). ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): 92,35 (1C, d, $^2J_{\text{C}_2\text{F}} = 19,62$ Hz, C2); 87,97 (1C, d, $^1J_{\text{C}_3\text{F}} = 178,98$ Hz, C3); 62,76 (C6); 25,79 (1C, d, $^2J_{\text{C}_4\text{F}} = 20,07$ Hz, C4) e 21,63 (1C, d, $^3J_{\text{C}_5\text{F}} = 4,53$ Hz, C5).

Fluoridrina *trans*: ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 4,97 (1H, dd, $^3J_{\text{H}_2\text{H}_3} = 4,08$ e $^3J_{\text{H}_2\text{F}} = 5,82$ Hz, H2); 4,37 (1H, ddt, $^3J_{\text{H}_3\text{H}_4\text{e}}$

⁴² Fokt, I., Szymanski, S., Skora, S., Cybulski, M., Madden, T. e Priebe, W., *Carbohydrate Research*, (2009), **344**, 1464.

= 3,72, $^3J_{\text{H}_3\text{H}_{4a}} = 6,48$ e $^2J_{\text{H}_3\text{F}} = 48,19$ Hz, H3); 4,00 (1H, m, H6e); 3,57 (1H, m, H6a); 2,10 (1H, m, H4e); 1,93-1,81 (2H, m, H4a e H5e) e 1,52 (1H, m, H5a). ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): 93,46 (1C, d, $^2J_{\text{C}_2\text{F}} = 28,67$ Hz, C2); 87,97 (1C, d, $^1J_{\text{C}_3\text{F}} = 173,70$ Hz, C3); 61,98 (C6); 25,46 (1C, d, $^2J_{\text{C}_4\text{F}} = 19,62$ Hz, C4) e 21,65 (1C, d, $^3J_{\text{C}_5\text{F}} = 4,22$ Hz, C5). HRMS (EI+) (m/z) encontrada 120,0589 [M – H]⁺; $\text{C}_5\text{H}_9\text{FO}_2$ apresenta 120,0587.

3.2.2 Preparação e caracterização das cloroidrinas⁴³

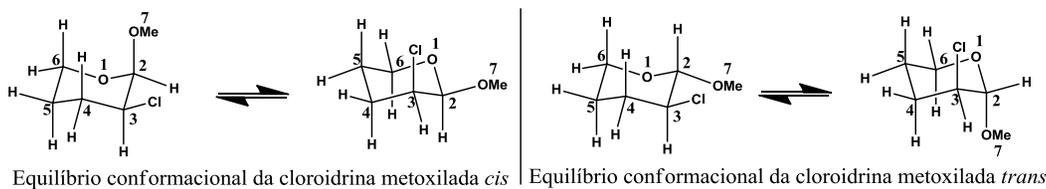


Uma suspensão de *N*-cloro-succinimida (6,4 g, 0,05 mol) em água (10 mL) foi resfriada a 0 °C. Uma solução de 3,4-diidro-2*H*-pirano (4,34 mL, 0,05 mol) em tetraidrofurano (20 mL) foi adicionada gota a gota. A mistura foi agitada por 3 h à 0 °C. Removeu-se o THF sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi diluído em 30 mL de diclorometano (CH_2Cl_2), neutralizado com bicarbonato de sódio e realizou-se a extração com água. A fase orgânica foi seca (MgSO_4) e concentrada à vácuo. A purificação foi realizada através de coluna cromatográfica em sílica, utilizando como eluente hexano/acetato na proporção de 7:3. Cloroidrina *cis*: ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 4,91 (1H, d, $^3J_{\text{H}_2\text{H}_3} = 2,04$ Hz, H2); 4,13 (1H, ddd, $^3J_{\text{H}_3\text{H}_{4a}} = 6,78$ e $^3J_{\text{H}_3\text{H}_{4e}} = 3,72$ Hz, H3); 4,03 (1H, m, H6e); 3,57 (1H, ddd, $^3J_{\text{H}_{6a}\text{H}_{5e}} = 3,54$, $^3J_{\text{H}_{6a}\text{H}_{5a}} = 8,10$ e $^2J_{\text{H}_{6a}\text{H}_{6e}} = 11,70$ Hz, H6a); 2,21 (1H, m, H4e); 2,04 (1H, m, H4a); 1,90 (1H, m, H5e) e 1,55 (1H, m, H5a). ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): 93,01 (C2); 63,46 (C6); 60,12 (C3); 29,44 (C4) e 22,13 (C5). Cloroidrina *trans*: ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 4,79 (1H, d, $^3J_{\text{H}_2\text{H}_3} = 5,82$ Hz, H2); 4,03 (1H, m, H6e);

⁴³ Chae, Jeong-Seok, Lee, Tai-Au, Park, Sang-Seon, Lee, Doo-Byung, Maeng, Beom-Joo, *U. S. Pat. Appl. Publ.*, US20030153769 A1, 14 Aug 2003.

3,77 (1H, ddd, $^3J_{H3H4a} = 8,58$ e $^3J_{H3H4e} = 4,32$ Hz, H3); 3,59 (1H, ddd, $^3J_{H6aH5e} = 3,06$, $^3J_{H6aH5a} = 9,06$ e $^2J_{H6aH6e} = 11,88$ Hz, H6a); 2,34 (1H, m, H4e); 1,87-1,81 (2H, m, H4a e H5e) e 1,63 (1H, m, H5a). $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): 97,24 (C2); 64,27 (C6); 58,59 (C3); 30,93 (C4) e 24,09 (C5). HRMS (EI+) (m/z) encontrada 136,0 $[\text{M} - \text{H}]^+$; $\text{C}_5\text{H}_9\text{ClO}_2$ apresenta 136,0291.

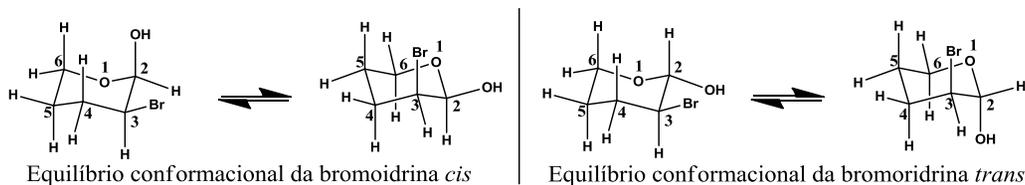
3.2.3 Preparação e caracterização das cloroidrinas metoxilada⁴⁴



Resfriou-se o metanol (60 mL) à 10 °C, adicionou-se a *N*-cloro-succinimida (2,66g, 0,02 mol) e posteriormente o 3,4-diidro-2*H*-pirano (1,50 mL, 0,02 mol). A reação foi monitorada pelo desaparecimento da olefina. Houve uma rápida descoloração da succinimida, logo após sua adição. Após 30 min de reação evaporou-se o metanol, diluiu-se o resíduo em diclorometano, lavou-se o mesmo três vezes com água, secou-se com Na_2SO_4 , o mesmo foi filtrado e evaporado. A purificação foi realizada através de coluna cromatográfica em sílica flash, utilizando como eluente hexano/acetato na proporção de 7:3. Cloroidrina metoxilada *cis*: $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 4,63 (1H, d, $^3J_{H2H3} = 2,88$ Hz, H2); 4,00 (1H, ddd, $^3J_{H3H4a} = 11,52$ e $^3J_{H3H4e} = 4,50$ Hz, H3); 3,77 (1H, m, H6a); 3,52 (1H, m, H6e); 3,47 (3H, s, H7); 2,13 (1H, m, H4e); 1,98 (1H, m, H4a) e 1,80-1,71 (2H, m, H5a e H5e). $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): 99,14 (C2); 59,19 (C6); 57,22 (C3); 55,56 (C7); 28,54 (C4) e 25,84 (C5). Cloroidrina metoxilada *trans*: $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 4,44 (1H, d, $^3J_{H2H3} = 4,20$ Hz, H2); 3,88 (1H, ddd, $^3J_{H6aH5e} = 3,48$, $^3J_{H6aH5a} = 8,22$ e $^2J_{H6aH6e} = 11,58$ Hz, H6a); 3,85 (1H, dt, $^3J_{H3H4a} = 6,72$ e $^3J_{H3H4e} = 4,14$ Hz, H3); 3,57 (1H, ddd, $^3J_{H6eH5e} = 3,90$ e $^3J_{H6eH5a} = 5,52$

Hz, H6e); 3,46 (3H, s, H7); 2,29 (1H, m, H4e); 1,95 (1H, m, H5e); 1,84 (1H, m H4a) e 1,51 (1H, m, H5a). ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): 102,28 (C2); 62,32 (C6); 56,75 (C3); 55,81 (C7); 29,37 (C4) e 22,37 (C5). HRMS (EI+) (m/z) encontrada 150,1 $[\text{M} - \text{H}]^+$; $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{ClO}_2$ apresenta 150,0408.

3.2.4 Preparação e caracterização das bromoidrinas⁴⁴

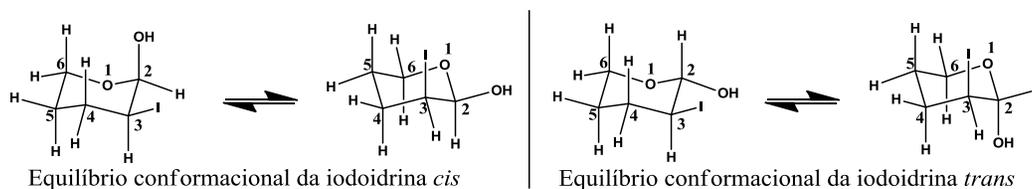


Uma solução de acetona (50 mL) e água (10 mL) foi resfriada à 10 °C antes da adição da *N*-bromo-succinimida (3,54 g, 0,02 mol) e do 3,4-diidro-2*H*-pirano (1,83 mL, 0,02 mol). A reação foi monitorada pelo desaparecimento da olefina. Após 30 min de reação evaporou-se a acetona, dissolveu-se o resíduo em diclorometano, lavou-se o mesmo 3 vezes com água, secou-se com Na_2SO_4 , tendo sido filtrado e o solvente evaporado. A purificação foi realizada através de coluna cromatográfica em sílica, utilizando como eluente hexano/acetato na proporção de 7:3. **Bromoidrina *cis***: ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 4,72 (1H, d, $^3J_{\text{H}_2\text{H}_3} = 1,86$ Hz, H2); 4,28 (1H, ddd, $^3J_{\text{H}_3\text{H}_4\text{a}} = 6,42$ e $^3J_{\text{H}_3\text{H}_4\text{e}} = 3,78$ Hz, H3); 4,06 (1H, m, H6e); 3,59 (1H, ddd, $^3J_{\text{H}_6\text{aH}_5\text{e}} = 3,48$, $^3J_{\text{H}_6\text{aH}_5\text{a}} = 8,22$ e $^2J_{\text{H}_6\text{aH}_6\text{e}} = 11,82$ Hz, H6a); 2,32 (1H, m, H4e); 2,13 (1H, m, H4a); 1,92 (1H, m, H5e) e 1,57 (1H, m, H5a). ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): 92.83 (C2); 63.70 (C6); 54.69 (C3); 30.09 (C4) e 22.91 (C5). **Bromoidrina *trans***: ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 4,86 (1H, d, $^3J_{\text{H}_2\text{H}_3} = 6,30$ Hz, H2); 4,06 (1H, m, H6e); 3,88 (1H, ddd, $^3J_{\text{H}_3\text{H}_4\text{a}} = 9,60$ e $^3J_{\text{H}_3\text{H}_4\text{e}} = 4,44$ Hz, H3); 3,62 (1H, m, H6a); 2,43 (1H, m, H4e); 1,97 (1H, m, H4a); 1,78 (1H, m, H5e) e 1,66 (1H, m, H5a). ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3):

⁴⁴ Bettadaiah, B. K., Gurudutt, K. N., Srinivas, P., *J. Org. Chem.*, (2003), **68**, 2460.

97,36 (C2); 64,78 (C6); 51,17 (C3); 32,13 (C4) e 25,41 (C5). HRMS (EI+) (m/z) encontrada 179,9786 [M – H]⁺; C₅H₉BrO₂ apresenta 179,9786.

3.2.5 Preparação e caracterização das iodoidrinas⁴⁵



A uma solução de CH₃CN (40 mL), água (12 mL), 3,4-diidro-2*H*-pirano (1,83 mL, 20 mmol) e ácido periódico (5,47 g, 24 mmol) adicionou-se gota a gota a solução de NaHSO₃ (48 mL, 1 mol/L), por aproximadamente 2 horas. Depois disso a mistura foi agitada à 25 °C por mais 2 horas. Extraíu-se o resíduo com 100 mL de éter dietílico por três vezes. A fase orgânica foi lavada com Na₂SO₃, seca com MgSO₄, filtrada e o solvente foi evaporado. A purificação foi realizada através de coluna cromatográfica em sílica, utilizando-se como eluente hexano/acetato na proporção de 6:4. **Iodoidrina *cis*:** ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4,43 (1H, ddd, ³J_{H₃H_{4a}} = 6,24, ³J_{H₃H_{4e}} = 3,72 Hz e ³J_{H₃H₂} = 2,10, H3); 4,15 (1H, d, H2); 4,07 (1H, m, H6e); 3,62 (1H, m, H6a); 2,37 (1H, m, H4e); 2,12 (1H, m, H4a); 1,88 (1H, m, H5e) e 1,59 (1H, m, H5a). ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): 93,31 (C2); 63,95 (C6); 37,13 (C3); 31,59 (C4) e 24,29 (C5). **Iodoidrina *trans*:** ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4,90 (1H, d, ³J_{H₂H₃} = 7,08 Hz, H2); 4,11 (1H, m, H6e); 3,99 (1H, ddd, ³J_{H₃H_{4a}} = 10,68 e ³J_{H₃H_{4e}} = 4,44 Hz, H3); 3,64 (1H, m, H6a); 2,37 (1H, m, H4e); 2,12 (1H, m, H4a); 1,88 (1H, m, H5e) e 1,59 (1H, m, H5a). ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): 98,39 (C2); 65,61 (C6); 34,78 (C4); 30,80 (C3) e 27,27 (C5). HRMS (EI+) (m/z) encontrada 227,9647 [M – H]⁺; C₅H₉IO₂ apresenta 227,9647.

⁴⁵ Masuda, H., Takase, K., Nishio, M., Hasegawa, A., Nishiyama, Y., Ishii, Y., *J. Org. Chem.*, (1994), **59**, 5550.

3.3 Metodologia computacional

Primeiramente realizou-se a construção das curvas de energia potencial de todas as halodrinhas em estudo, a fim de determinar os confôrmeros mais estáveis e passíveis de serem formados de cada uma delas. Variou-se o ângulo diedro C3-C2-O-H em 360° , de 10° em 10° , totalizando 37 possíveis conformações que foram otimizadas utilizando o funcional B3LYP e a função de base cc-pVDZ, disponíveis no pacote Gaussian09. No entanto, antes de iniciar os cálculos de otimização dos mínimos de energia para cada halodrina, realizou-se um estudo de saturação da base, utilizando a clorodrina como modelo, através do método MP2. As bases testadas foram aug-cc-pVDZ e aug-cc-pVTZ. Realizou-se também a calibração de método com o intuito de se conhecer qual é o funcional que mais se aproxima do MP2. Dentre os funcionais utilizados na calibração, temos os funcionais puros, tais como: B97D, PB86 e os funcionais híbridos, ou seja, aqueles que incluem a mistura da troca Hartree-Fock com a correlação de troca DFT, sendo eles: B3LYP, B1B95, B972, BHandH, M062X, M06, CAM-B3LYP, PBE1PBE e BHandHLYP. Todos os mínimos de energia foram otimizados em MP2 utilizando a função de base do tipo aug-cc-pVTZ e as energias foram reportadas com o ZPE. Realizou-se ainda um estudo da estrutura eletrônica dos confôrmeros mais estáveis, através da análise da função de onda pela aproximação NBO; QTAIM e NCI, para verificar quais interações estereoeletrônicas são responsáveis pela estabilidade conformacional.

4. Resultados e Discussões

4.1 Aspectos experimentais

As reações entre o 3,4-diidro-2*H*-pirano e as fontes de flúor, cloro, bromo e iodo (Select-flúor, *N*-cloro-succinimida, *N*-bromo-succinimida e ácido periódico, respectivamente) levam sempre a formação de dois diastereoisômeros, como exemplificado para o caso do cloro na Figura 9.

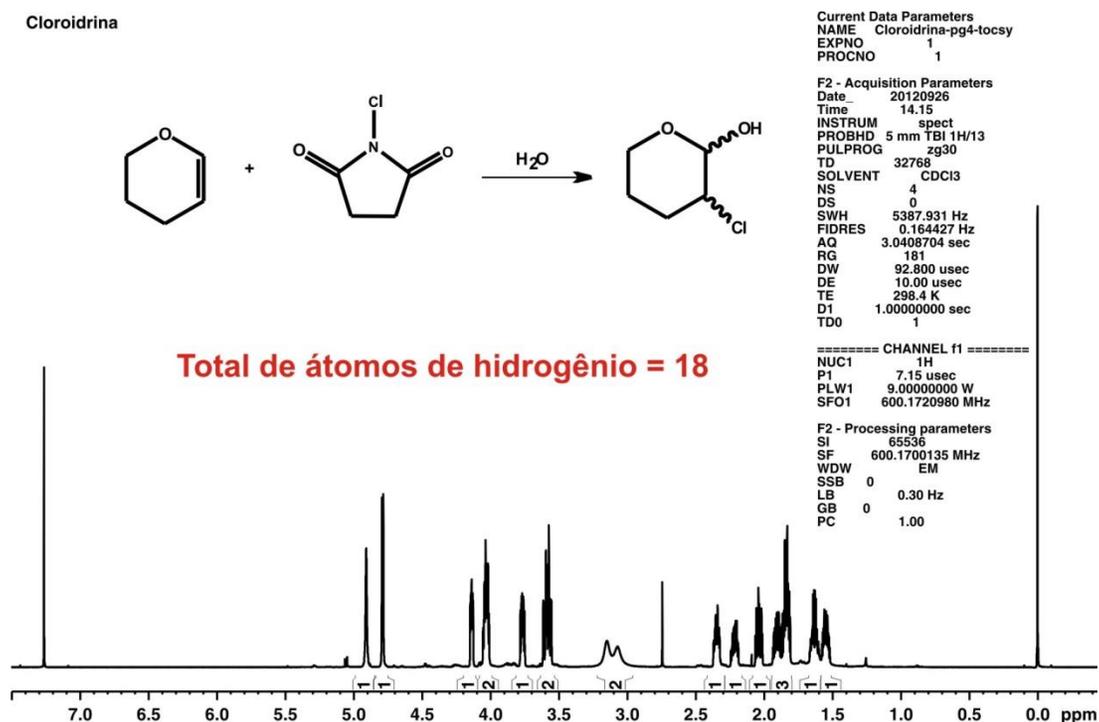


Figura 9: Espectro de ^1H do produto da reação entre o 3,4-diidro-2*H*-pirano e a *N*-cloro-succinimida obtido em CDCl_3 , mostrando a presença dos dois diastereoisômeros.

Porém, mesmo após uma purificação em coluna cromatográfica com sílica não é possível promover a separação dos mesmos. Isso se deve ao fato dos compostos se interconverterem através de uma abertura e posterior fechamento do anel, como será discutido no decorrer do trabalho.

Com o objetivo de caracterizar os sinais correspondentes a cada um dos diastereoisômeros em questão, utilizou-se o experimento 1D TOCSY-seletivo. A ideia básica deste experimento é inverter a ressonância de um multipletto de spin isolado com um pulso seletivo de 180° e, depois, permitir que essa magnetização propague através da rede de acoplamento escalar entre os hidrogênios. Desta forma, obtém-se um subespectro de todos os hidrogênios que acoplam escalarmente com o ^1H selecionado.⁴⁶ No caso em estudo, foi possível distinguir os ^1H pertencentes a cada um dos diastereoisômeros, já que se tratam de compostos cíclicos, onde cada um apresenta apenas uma rede de spin (Fig. 10-13).

Para a obtenção de cada subespectro das fluoridrinas (Fig. 10) através da técnica TOCSY-seletivo, foi necessário selecionar seletivamente um sinal específico de cada diastereoisômero em questão. Os sinais escolhidos foram os referentes ao H3, devido ao fato dos H2 apresentarem um deslocamento químico muito próximos tornando inviável a irradiação seletiva de apenas um dos sinais. Os deslocamentos químicos para os H3 dos diastereoisômeros *cis* e do *trans* da fluoridrina são de 4,56 ppm e 4,37 ppm, respectivamente.

⁴⁶ Davis, D. G., Bax, A., *J. Am. Chem. Soc.*, (1985), **107**, 7198.

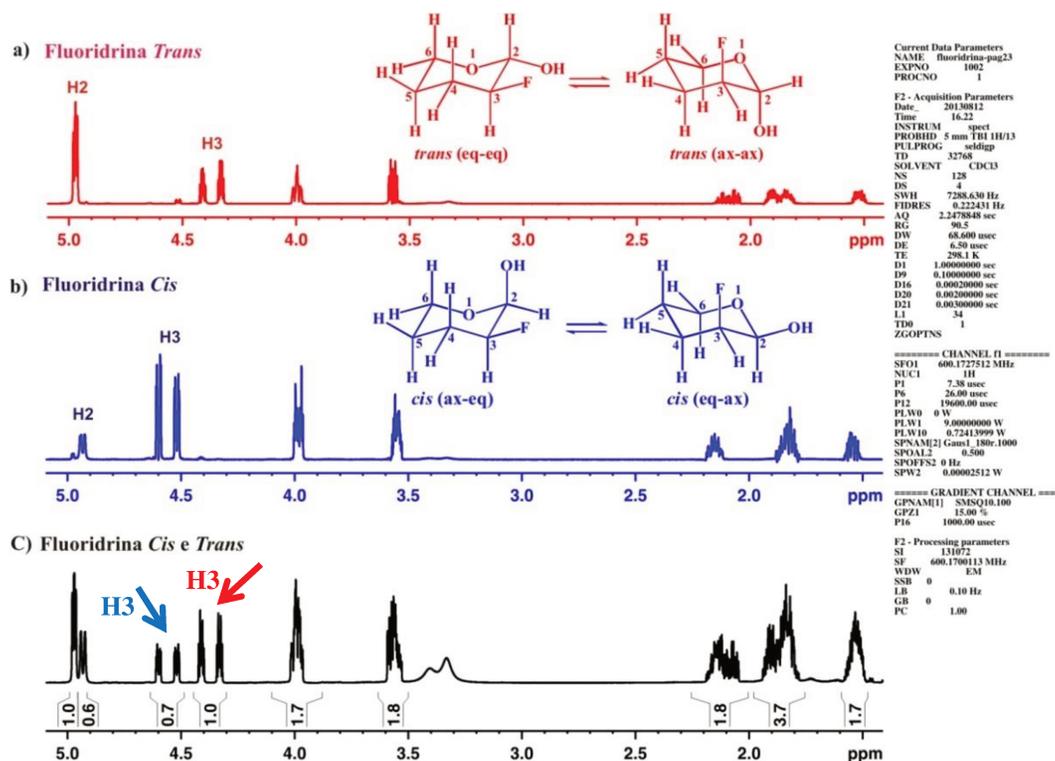


Figura 10: a) Subespectro da fluoridrina *trans* obtido através da irradiação seletiva do H3; b) subespectro da fluoridrina *cis* obtido através da irradiação seletiva do H3, ambos obtidos pela técnica TOCSY-seletivo; c) espectro de RMN de ^1H da fluoridrina em CDCl_3 .

Para a obtenção de cada subespectro das cloroidrinas (Fig. 11), os sinais escolhidos foram os referentes ao H2, ou seja, o hidrogênio mais desblindado, que é aquele que está ligado ao carbono anomérico. Os deslocamentos químicos para os H2 dos diastereoisômeros *cis* e do *trans* da cloroidrina são de 4,91 ppm e 4,79 ppm, respectivamente.

A irradiação do H2 (4,79 ppm) do diastereoisômero *trans* levou a obtenção do subespectro da Figura 11-a. No entanto, o mesmo procedimento não levou a um satisfatório subespectro do diastereoisômero *cis*. Isso se deve ao fato do H2 do *cis* apresentar uma constante de acoplamento pequena no valor de 2,04 Hz (*axial-equatorial*), assim, a propagação da magnetização

através da rede de spin não foi efetiva. Portanto, o subespectro da Figura 11-b foi obtido através da irradiação do H3 (4,13 ppm) do diastereoisômero *cis*.

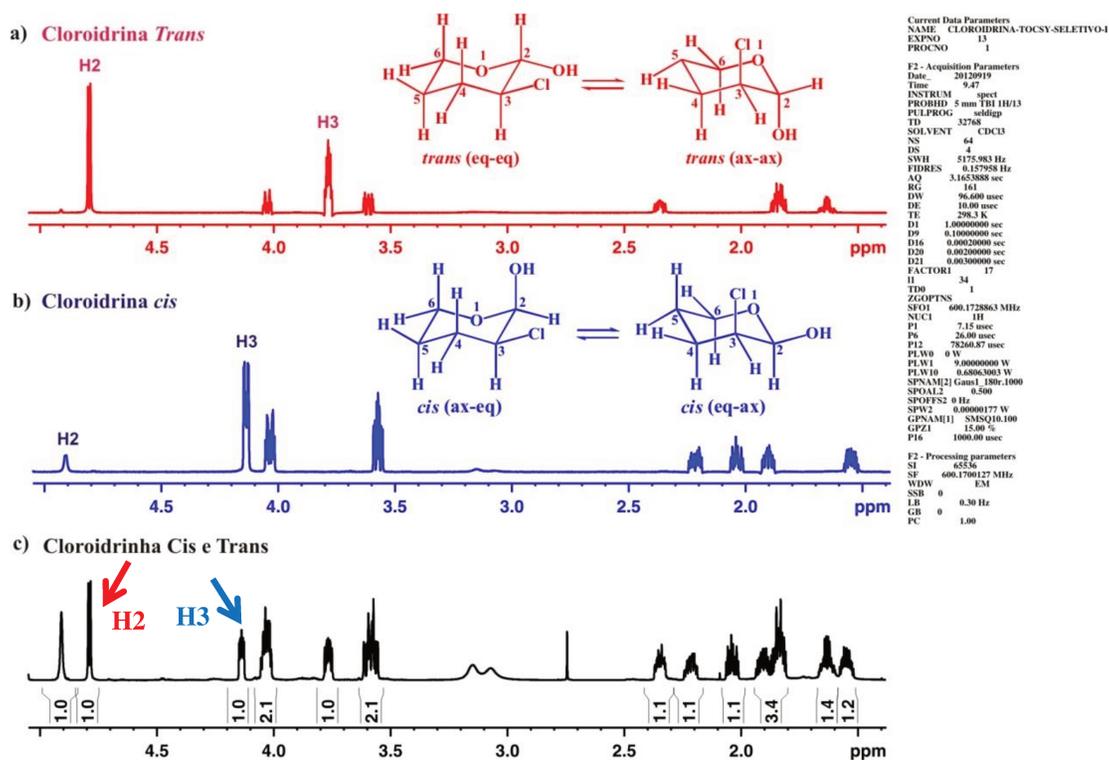


Figura 11: a) Subespectro da cloroidrina *trans* obtido através da irradiação seletiva do H2; b) subespectro da cloroidrina *cis* obtido através da irradiação seletiva do H3, ambos obtidos pela técnica TOCSY-seletivo; c) espectro de RMN de ^1H da cloroidrina em CDCl_3 .

Os sinais selecionados para irradiação seletiva das bromoidrinas (Fig. 12) foram o H2 do diastereoisômero *trans* (4,86 ppm), e o H3 do diastereoisômero *cis* (4,28 ppm), já que o H2 do diastereoisômero *cis* apresenta uma constante de acoplamento pequena (1,82 Hz), dificultando a propagação da magnetização através da rede de spin.

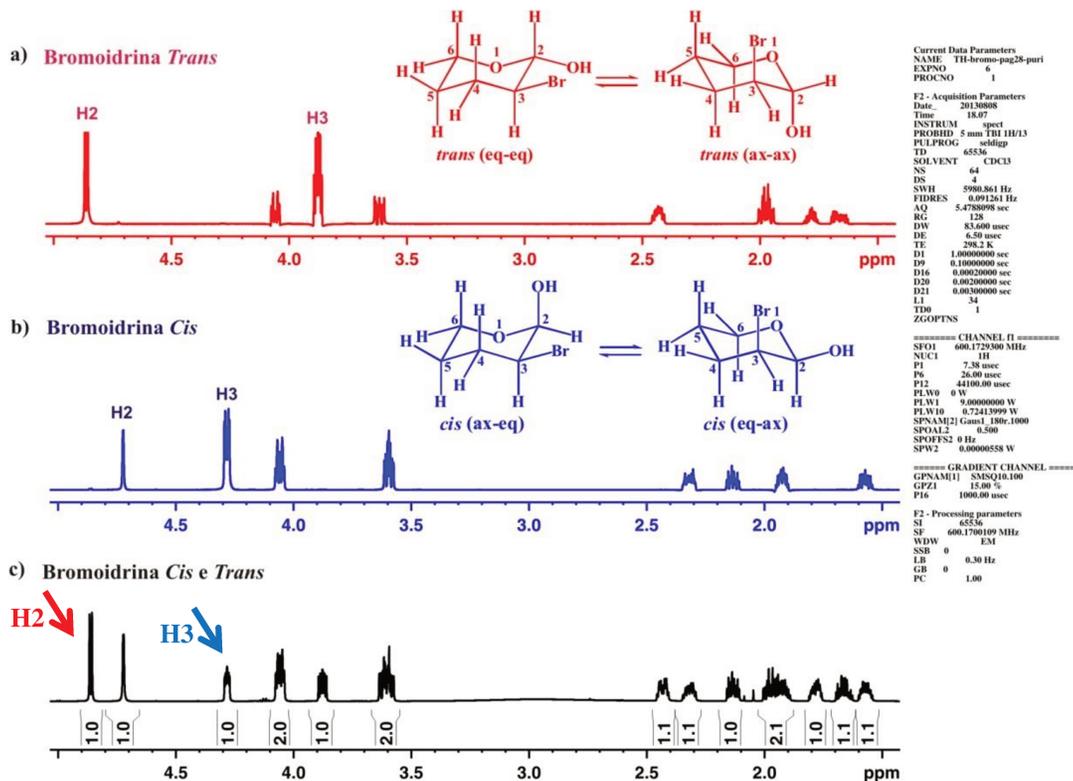


Figura 12: a) Subespectro da bromoidrina *trans* obtido através da irradiação seletiva do H2; b) subespectro da bromoidrina *cis* obtido através da irradiação seletiva do H3, ambos obtidos pela técnica TOCSY-seletivo; c) espectro de RMN de ^1H da bromoidrina em CDCl_3 .

Os sinais selecionados para irradiação nos experimentos de TOCSY seletivo (Fig. 13) das iodoidrinas foram o referente ao H2 do diastereoisômero *trans* (4,90 ppm). Enquanto que para o diastereoisômero *cis* foi o sinal referente ao H3 (4,43 ppm), já que neste caso o H2 também apresenta uma constante de acoplamento pequena (2,10 Hz).

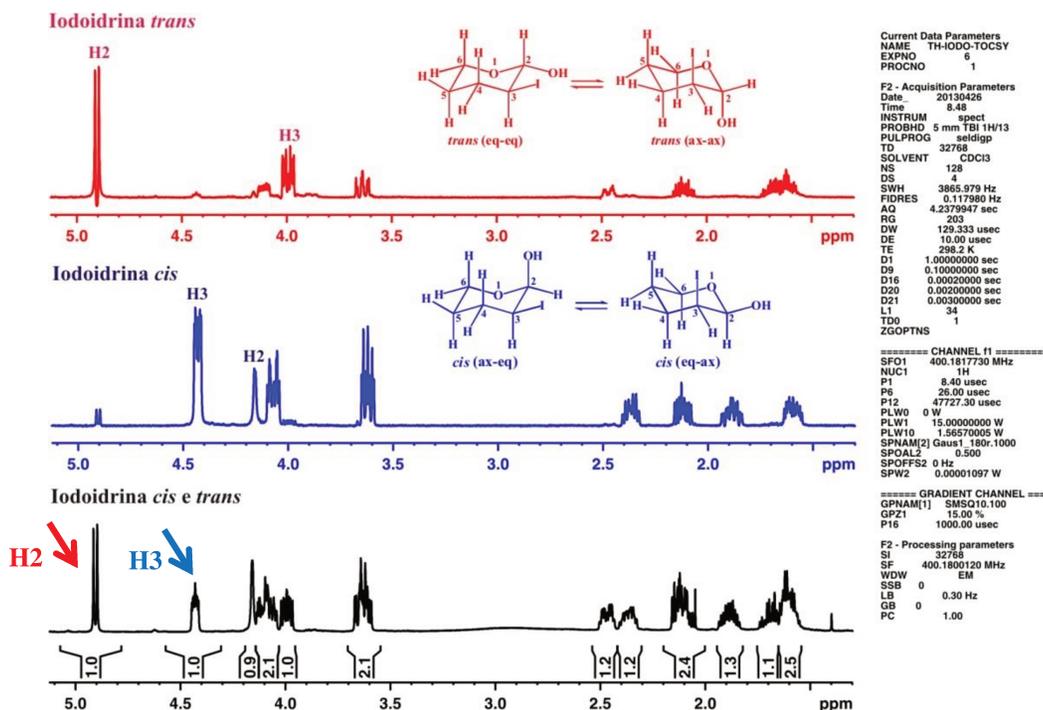


Figura 13: a) Subespectro da iodoidrina *trans* obtido através da irradiação seletiva do H2; b) subespectro da iodoidrina *cis* obtido através da irradiação seletiva do H3, ambos obtidos pela técnica TOCSY-seletivo; c) espectro de RMN de ^1H da iodoidrina em CDCl_3 .

A caracterização dos dois diastereoisômeros, de cada haloidrina, obtidos experimentalmente se deu da mesma maneira. Primeiramente, foram caracterizados os sinais referentes aos H2 e H3 já que estão mais desblindados e são os únicos CH presentes na estrutura das haloidrinas, sendo facilmente identificados nos mapas de contorno ^1H - ^{13}C HSQC com edição de multiplicidade (Figs. s10, s18, s36, s41). A distinção entre os sinais H2 e H3 foi feita com base nas constantes de acoplamento, já que o H2 apresenta apenas uma correlação com outro hidrogênio, que é o H3, enquanto que o H3 apresenta três constantes de acoplamento com hidrogênios, sendo eles, H2, H4 *equatorial* e H4 *axial*. Visto que o mapa de contorno ^1H - ^1H COSY nos fornece correlações entre os hidrogênios que acoplam escalarmente entre si, os

demais hidrogênios foram, desta forma caracterizados, conforme atribuição mostrada no tópico 3.2: Síntese, purificação e dados de RMN.

Com a atribuição completa dos sinais dos hidrogênios, pode-se fazer a atribuição dos sinais dos carbonos, ver tópico 3.2: síntese, purificação e dados de RMN, através das correlações observadas no mapa de contorno ^1H - ^{13}C HSQC, visto que, no HSQC cada carbono se correlaciona com o(s) hidrogênio(s) que a ele está(ão) ligado(s) diretamente ($^1J_{\text{C-H}}$) (Figs. s10, s18, s36, s41).

O mapa de contorno NOESY (Fig. 14), aqui exemplificado para a cloroidrina, foi obtido para auxiliar na determinação correta da stereoquímica do carbono anomérico, tanto do diastereoisômero *cis* quanto do *trans*, já que neste mapa de contorno podem-se observar as correlações dos átomos que acoplam dipolarmente com o H2. O sinais do H2 das demais haloidrinas apresentam as mesmas correlações nos mapas de contorno NOESY (Figs. s12, s22, s39 e s46).

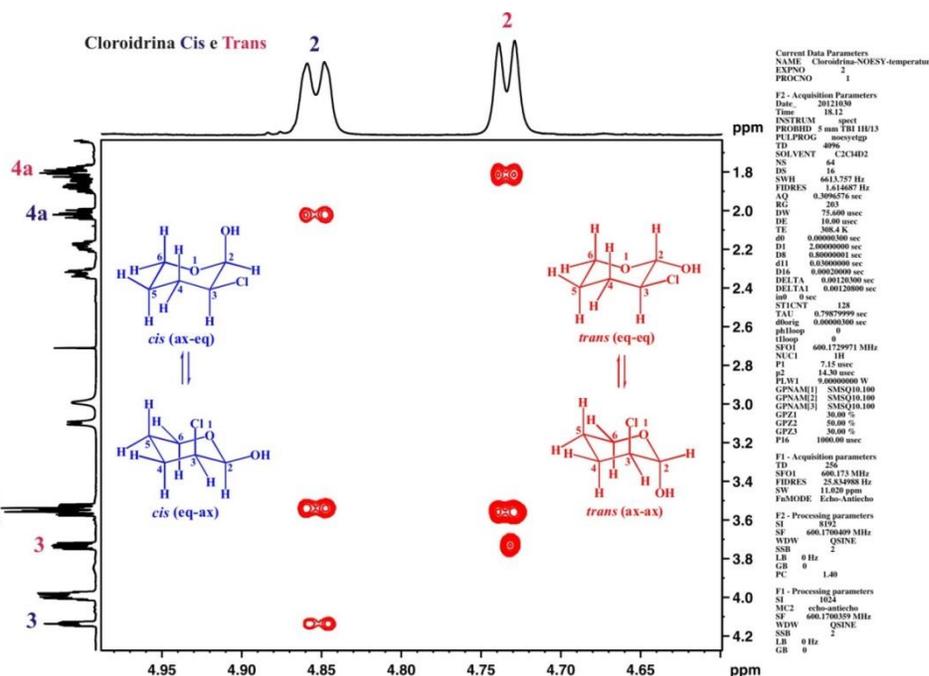


Figura 14: Expansão do mapa de contorno NOESY da cloroidrina em CDCl_3 .

A análise do mapa de contorno NOESY (Fig. 14) nos mostra que o H2, tanto na forma *cis* como na *trans*, apresenta um NOE com H3, H4a e H6a. Um aspecto curioso é que o H2 do diastereoisômero *trans* na conformação *eq-eq*, não deveria apresentar NOE com H3, já que os hidrogênios estão para lados opostos do plano e na conformação *ax-ax* não deveria apresentar NOE com H4a, nem com H6a. Esses dados propõem que cada diastereoisômero apresenta um equilíbrio conformacional.

Ambos diastereoisômeros estão participando de um equilíbrio conformacional, onde a interconversão entre os confôrmeros é mais rápida do que tempo necessário para observar o NOE (800 ms), o que explica as correlações observadas no mapa de contorno NOESY (Fig. 14). Assim, concluímos que os sinais correspondentes a cada diastereoisômero, na verdade, consistem em uma média de duas conformações presentes no equilíbrio (Fig. 15).

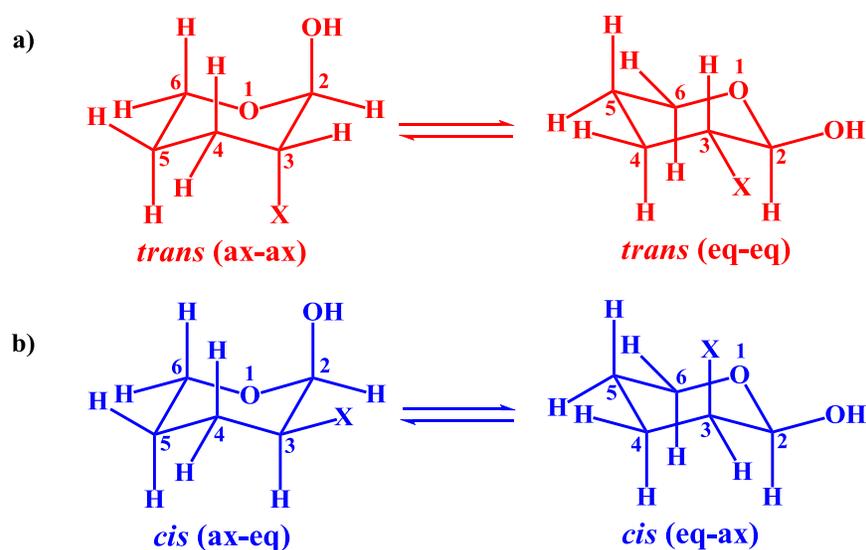


Figura 15: Equilíbrio conformacional das haloidrinas; a) estereoisômero *trans*, b) estereoisômero *cis*.

Sabendo que a constante de acoplamento observada é referente ao somatório da contribuição de cada confôrmero presente em solução (Eq. 1),

variando-se a constante de permissividade ou constante dielétrica do meio, pode-se avaliar o efeito desta no equilíbrio conformacional proposto acima (Fig. 15).

$$J_{obs} = \eta_x J_x + \eta_y J_y \quad (1)$$

$$\eta_x + \eta_y = 1$$

Onde: J_{obs} = constante de acoplamento observada; η_x = proporção da conformação x no equilíbrio; J_x = valor da constante de acoplamento esperada se apenas a conformação x estivesse presente no equilíbrio; η_y = proporção da conformação y no equilíbrio e J_y = valor da constante de acoplamento esperada se apenas a conformação y estivesse presente no equilíbrio.

Para avaliar o efeito do solvente no equilíbrio conformacional, Figura 15, foram obtidos espectros de RMN de ^1H , em solventes com diferentes constantes dielétricas⁴⁷: $\text{CDCl}_3 = 4,8$; $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4 = 8,2$; acetona- $d_6 = 20,7$; $\text{CD}_3\text{CN} = 37,5$ e $\text{DMSO}-d_6 = 46,7$ (Figuras 16-23).

⁴⁷ O'Neil, M. J., Heckelman, P. E., Koch, C. B. e Roman, K. J., *The Merck Index, an Encyclopedia of Chemicals, drugs and Biologicals* – 14^a ed., Merck Co., Inc: Whitehouse, NJ 2006.

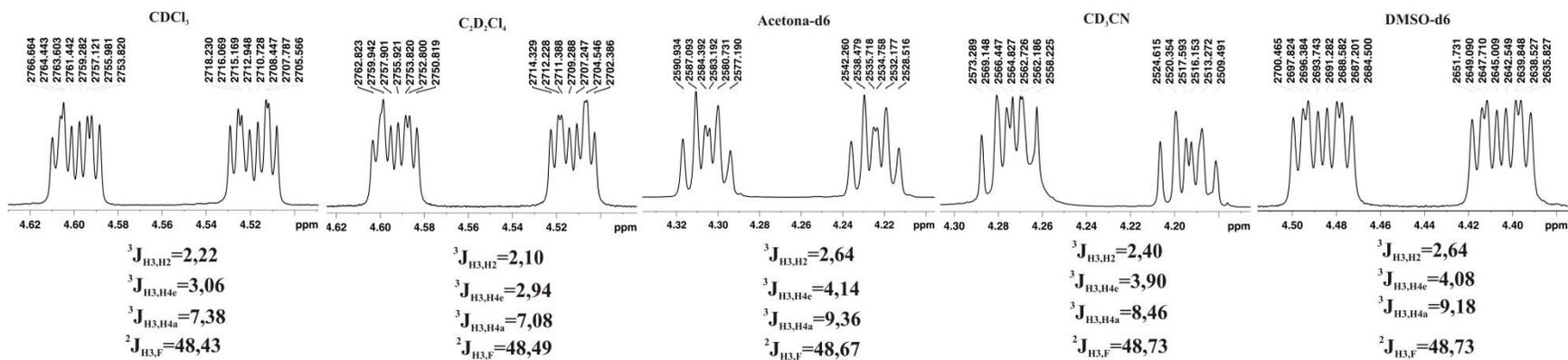


Figura 16: Sinais de RMN de ^1H referentes ao H3 da fluoridrina *cis* em diversos solventes com os respectivos valores da constante de acoplamento (J) em Hz. Erro nas medidas de $J = \pm 0,05$ Hz.

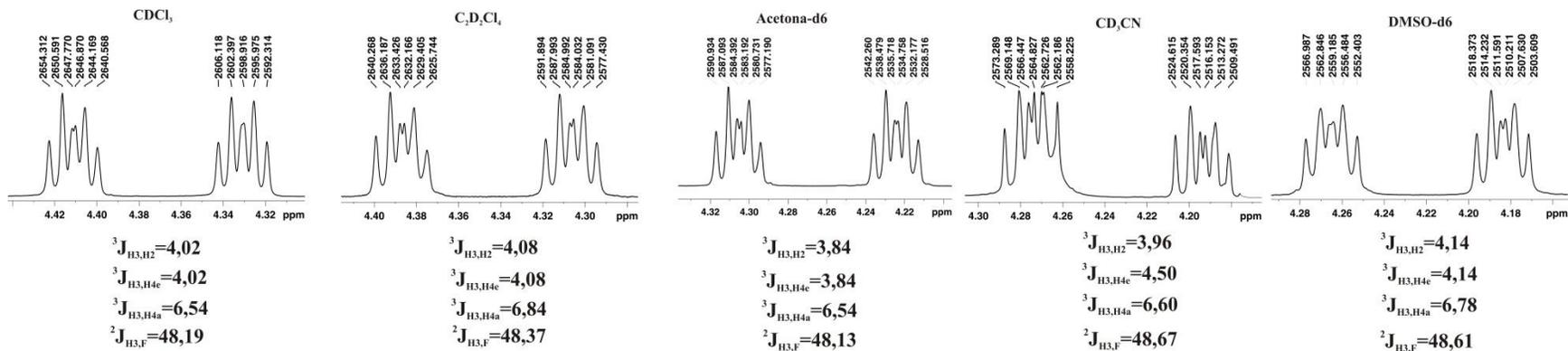


Figura 17: Sinais de RMN de ^1H referentes ao H3 da fluoridrina *trans* em diversos solventes com os respectivos valores da constante de acoplamento (J) em Hz. Erro nas medidas de $J = \pm 0,05$ Hz.

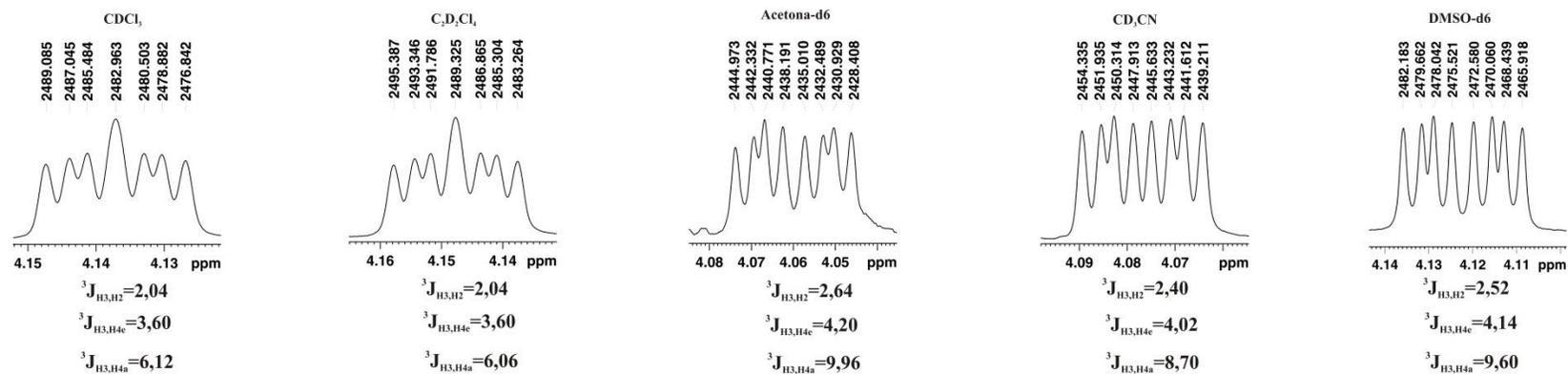


Figura 18: Sinais de RMN de 1H referentes ao H3 da cloridrina *cis* em diversos solventes com os respectivos valores da constante de acoplamento (J) em Hz. Erro nas medidas de $J = \pm 0,05$ Hz.

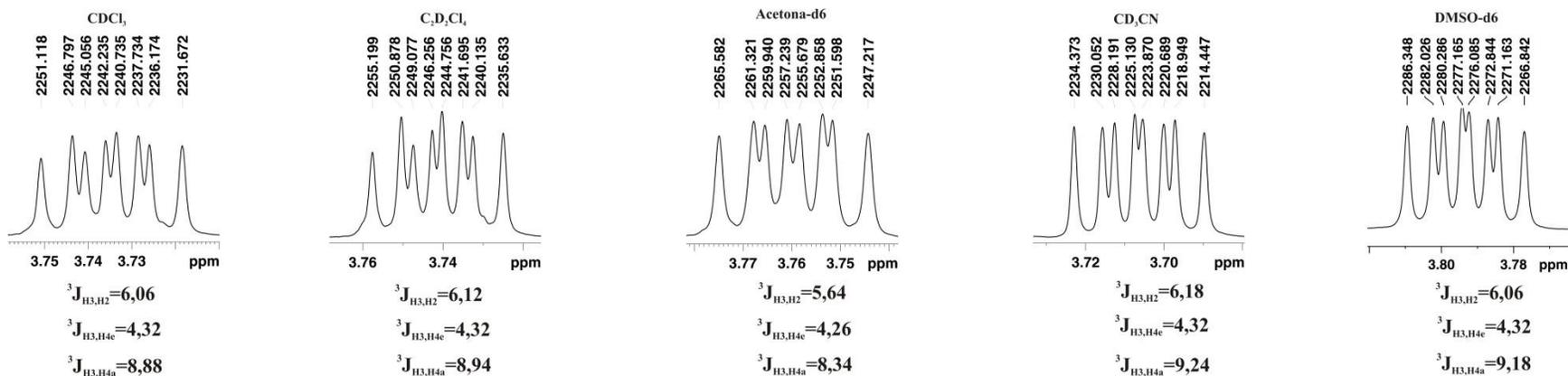


Figura 19: Sinais de RMN de 1H referentes ao H3 da cloridrina *trans* em diversos solventes com os respectivos valores da constante de acoplamento (J) em Hz. Erro nas medidas de $J = \pm 0,05$ Hz.

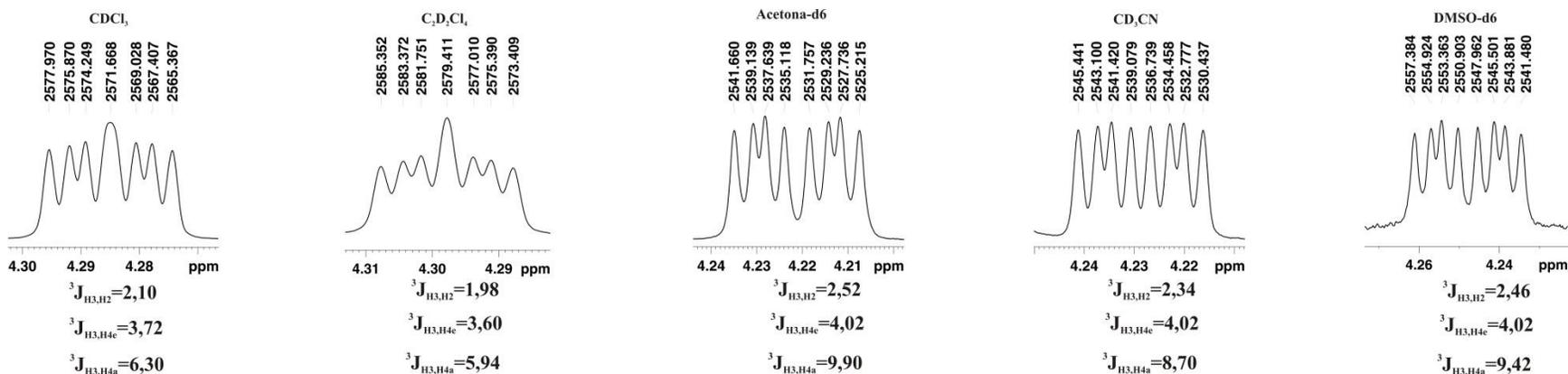


Figura 20: Sinais de RMN de ^1H referentes ao H3 da bromodrina *cis* em diversos solventes com os respectivos valores da constante de acoplamento (J) em Hz. Erro nas medidas de $J = \pm 0,05$ Hz.

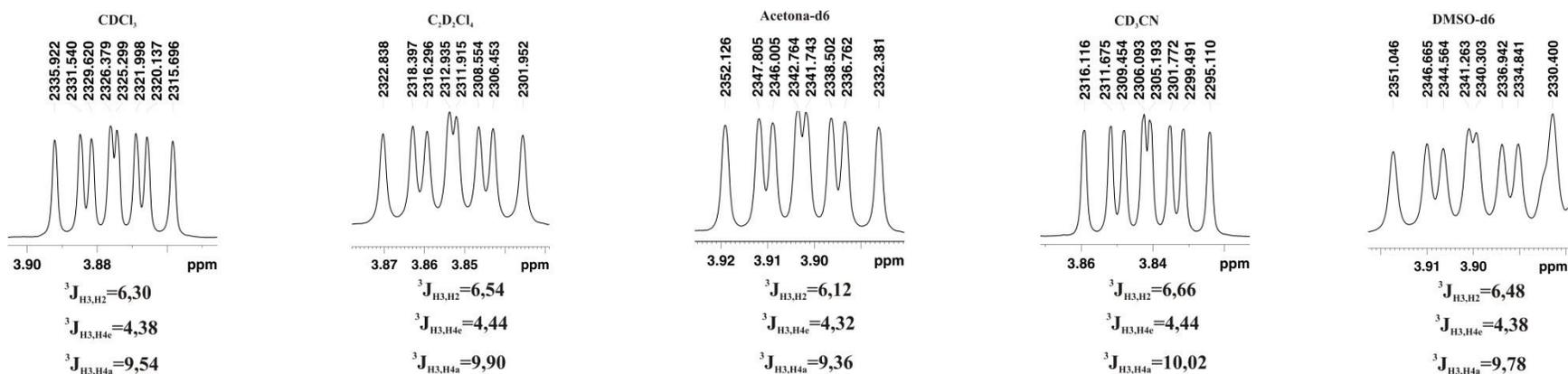


Figura 21: Sinais de RMN de ^1H referentes ao H3 da bromodrina *trans* em diversos solventes com os respectivos valores da constante de acoplamento (J) em Hz. Erro nas medidas de $J = \pm 0,05$ Hz.

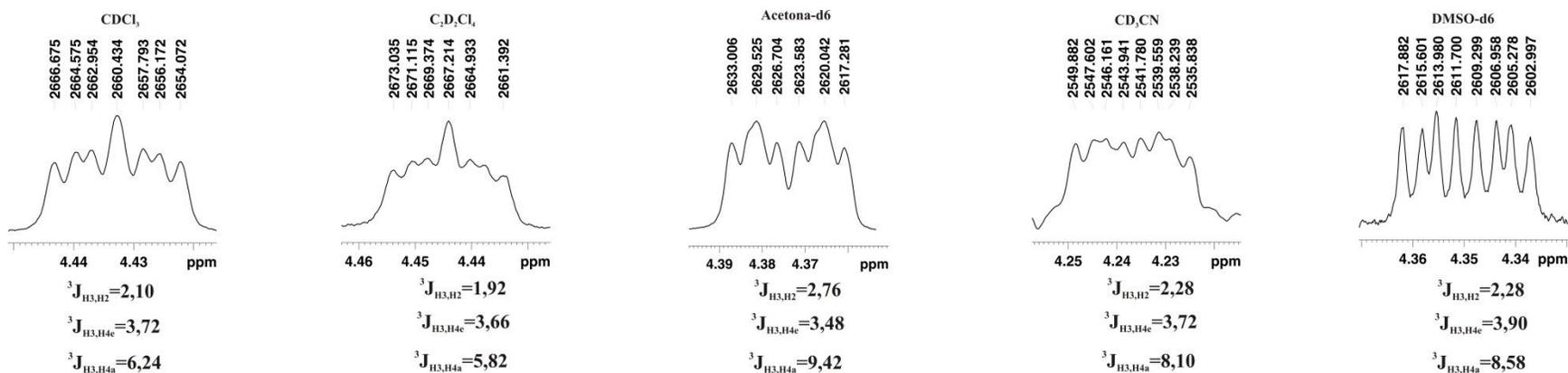


Figura 22: Sinais de RMN de ^1H referentes ao H3 da iodidrina *cis* em diversos solventes com os respectivos valores da constante de acoplamento (J) em Hz. Erro nas medidas de $J = \pm 0,05$ Hz.

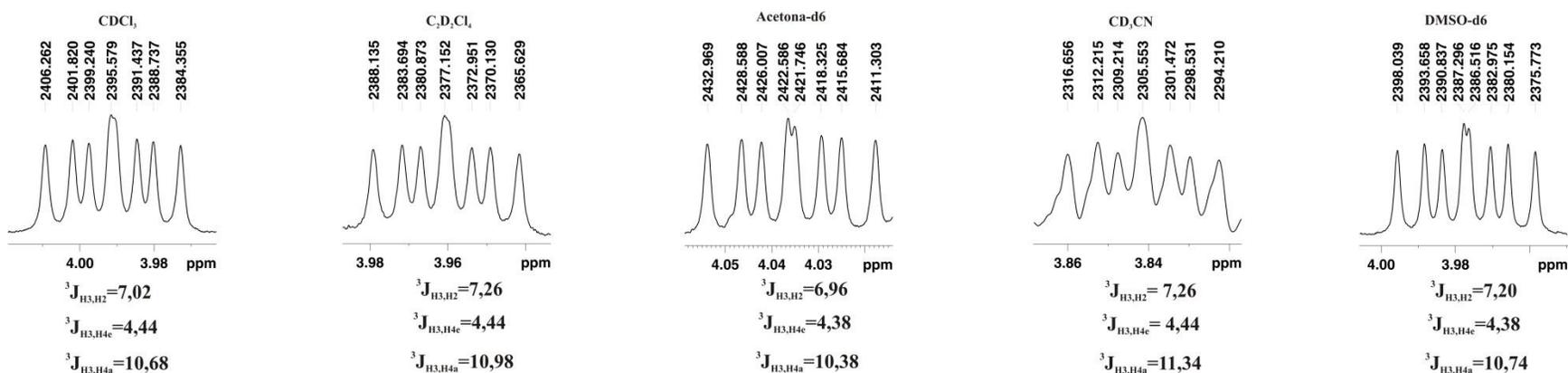


Figura 23: Sinais de RMN de ^1H referentes ao H3 da iodidrina *trans* em diversos solventes com os respectivos valores da constante de acoplamento (J) em Hz. Erro nas medidas de $J = \pm 0,05$ Hz.

A análise do efeito do solvente foi realizada em relação as constantes de acoplamento referentes ao H3 de cada diastereoisômero. Vale ressaltar que os valores típicos para cada tipo de acoplamento são: acoplamento geminal (valores entre 12-15 Hz), acoplamento *diequatorial* (valores entre 1-4 Hz), acoplamento *diaxial* (valores entre 8-13 Hz) e acoplamento *axial-equatorial* (valores entre 2-5 Hz).⁴⁸ No entanto, dados da literatura⁴⁹ nos mostram que o acoplamento *axial-axial* ($J_{H_2H_3}$) de carboidratos apresentam um valor menor que o esperado (7,8 Hz para a glicose) devido aos substituintes eletronegativos ligados ao C2 e C3, além disso, um possível equilíbrio conformacional presente em solução pode levar a valores menores desse acoplamento.

Na análise dos valores das constantes de acoplamento (J) das Figuras 16, 18, 20 e 22, referentes aos diastereoisômeros *cis* de cada halodrina, observa-se que há um aumento nos valores das constantes de acoplamento $^3J_{H_3H_{4a}}$ com o aumento da constante dielétrica dos solventes. Assim, pode-se dizer que a conformação *ax-eq*, onde os hidrogênios H3 e H4a estão na posição *axial*, apresentando assim, valores maiores de acoplamento, está sendo favorecida em relação à conformação *eq-ax*. Conclui-se, portanto, que está ocorrendo um deslocamento do equilíbrio conformacional no sentido da conformação *ax-eq* com o aumento da constante dielétrica do solvente (Fig. 24).

⁴⁸ Abraham, R. J., Fischer, J., Loftus, P., *Introduction to NMR spectroscopy*, Wiley, 1988.

⁴⁹ Pretsch, E., Buhlmann, P., Affolter, C., Herrera, A., Martínez, R., *Determinación estructural de compuestos orgânicos*, 236, Spring-Verlag Ibérica, Barcelona, 2001.

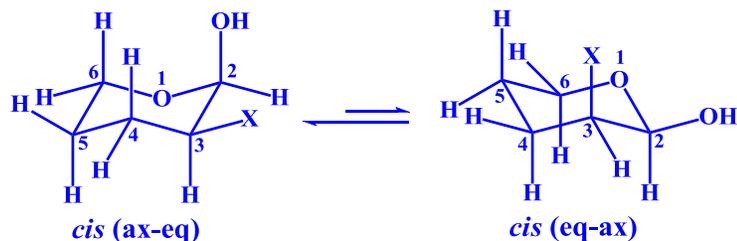


Figura 24: Favorecimento da conformação *ax-eq* em relação a conformação *eq-ax* com o aumento da constante dielétrica do solvente.

Diante da análise dos valores das constantes de acoplamento das Figuras 17, 19, 21 e 23, referentes aos diastereoisômeros *trans* de cada halodrina, pode-se dizer que não houve uma variação significativa dos valores de J com a variação do solvente. No entanto, um acoplamento $^3J_{\text{H3H4a}}$ na ordem de 9,0 Hz, sugere que a conformação na qual o H3 está na posição *axial*, *trans* (*eq-eq*), está presente em grande proporção no equilíbrio. A fluoridrina não segue essa tendência, pois apresenta um acoplamento $^3J_{\text{H3H4a}}$ na ordem de 7,0 Hz, isso se deve possivelmente ao fato do F ser pequeno em relação aos demais halogênios, não apresentando assim uma significativa repulsão 1,3-*di axial*.

Um efeito que merece atenção é o fato que, ao obter os espectros de ^1H em solventes com diferentes constantes dielétricas, observou-se uma variação das proporções entre as halodrinhas (Fig. 25-28).

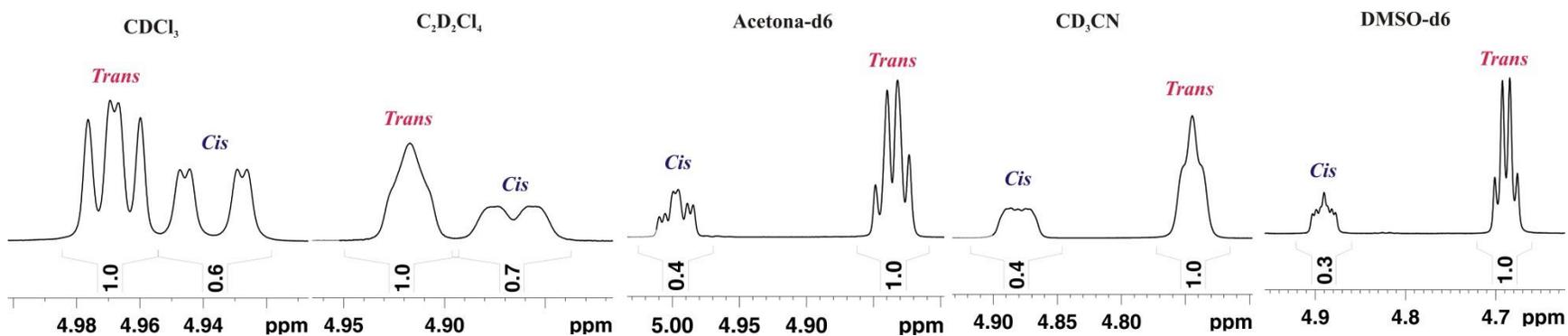


Figura 25: Ampliação apenas dos sinais H2 dos diastereoisômeros *cis* e *trans* da fluoridrina, mostrando a variação da proporção entre os mesmos em diversos solventes.

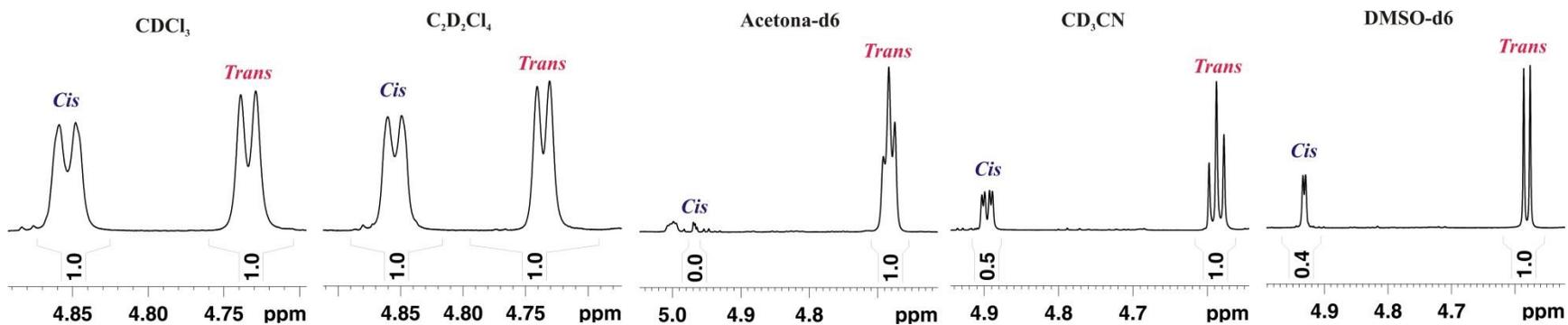


Figura 26: Ampliação apenas dos sinais H2 dos diastereoisômeros *cis* e *trans* da cloridrina, mostrando a variação da proporção entre os mesmos em diversos solventes.

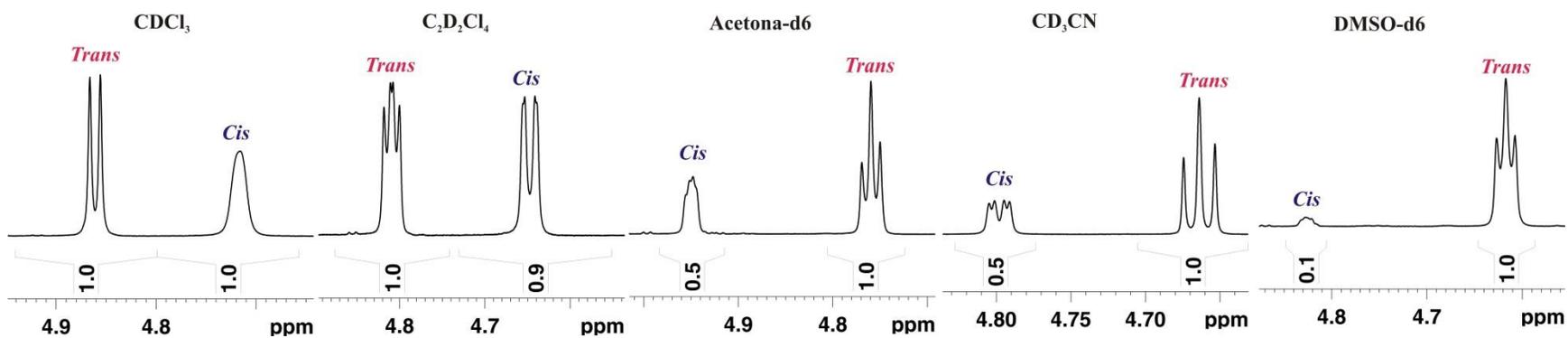


Figura 27: Ampliação apenas dos sinais H2 dos diastereoisômeros *cis* e *trans* da bromoidrina, mostrando a variação da proporção entre os mesmos em diversos solventes.

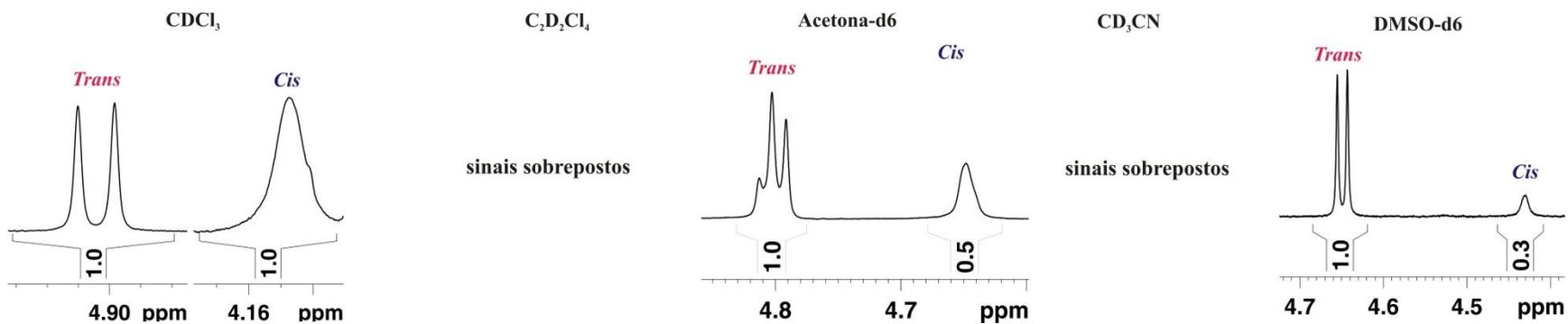


Figura 28: Ampliação apenas dos sinais H2 dos diastereoisômeros *cis* e *trans* da iodoidrina, mostrando a variação da proporção entre os mesmos em diversos solventes.

Uma reflexão nos levou a acreditar que esta variação na proporção entre os diastereoisômeros (Fig. 25-28), está ocorrendo devido à abertura do anel e um posterior fechamento do mesmo, através da reação entre as extremidades reativas da carbonila aldeídica e a hidroxila primária, levando novamente a formação do hemiacetal (Fig. 29).

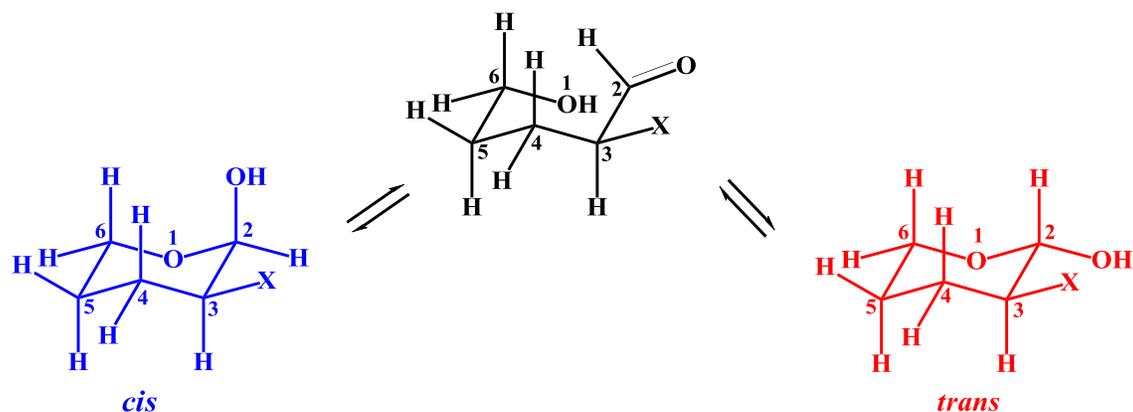


Figura 29: Equilíbrio de interconversão entre as haloidrinas *cis* e *trans*.

Para confirmar essa hipótese de que realmente está ocorrendo abertura e posterior fechamento do anel, sintetizou-se a cloroidrina utilizando metanol como solvente, ao invés de água, levando assim a formação da cloroidrina metoxilada (Fig. 30). O objetivo foi proteger a hidroxila, impedindo assim a abertura do hemiacetal e posterior fechamento do mesmo.

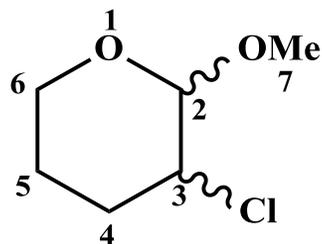


Figura 30: Estrutura da cloroidrina metoxilada.

Após a caracterização estrutural da cloroidrina metoxilada, através da análise dos valores das constantes de acoplamento e da interpretação dos subespectros de TOCSY e do mapa de contorno HSQC (Fig. s23-s30), espectros de RMN de ^1H do produto foram obtidos em solventes com diferentes constantes dielétricas. A Figura 31 apresenta apenas a expansão do sinal referente ao H2 de cada diastereoisômero.

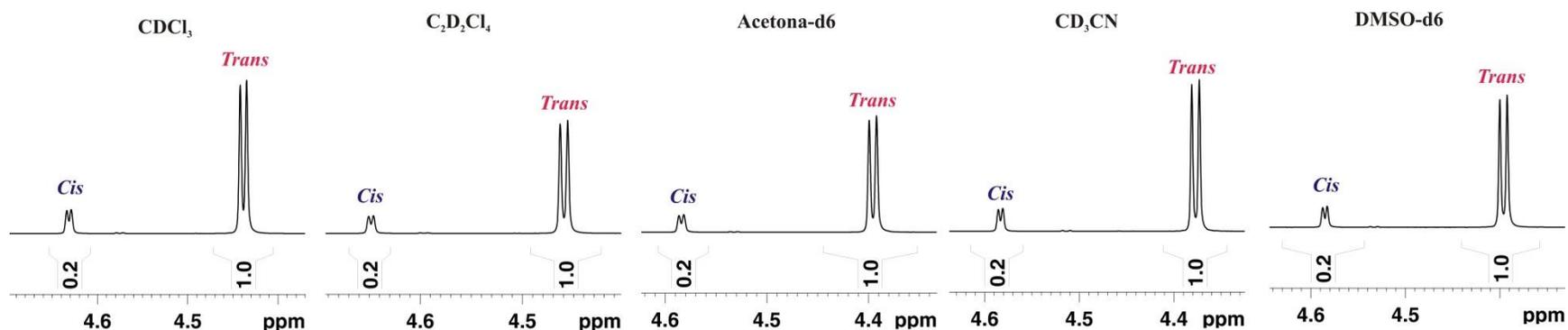


Figura 31: Ampliação apenas dos sinais H2 das cloroidrinas metoxiladas *cis* e *trans* em diversos solventes.

Ao integrar o sinal referente ao hidrogênio 2, tanto da cloroidrina metoxilada *cis* quanto da cloroidrina metoxilada *trans*, observou-se que não houve uma variação da proporção entre os diastereoisômeros (Fig. 31), comprovando que a variação observada na proporção entre os mesmos nas Figuras 25-28 realmente ocorre devido à abertura e posterior fechamento do anel.

Com esta última análise, pode-se concluir que a caracterização da estrutura e da estereoquímica das haloidrinas *cis* e *trans* foram atribuídas de forma inequívoca e ambas apresentam um equilíbrio conformacional. Uma segunda etapa deste trabalho irá versar sobre a análise teórica das energias de cada haloidrina passível de ser formada segundo a literatura⁴¹, e da explicação dos efeitos estereoeletrônicos responsáveis pela estabilidade das haloidrinas.

4.2 Aspectos computacionais

A fim de avaliar a estabilidade das possíveis haloidrinas a serem formadas (Fig. 32-35), foram obtidas curvas de energia potencial em nível B3LYP, utilizando a base cc-pVDZ e variando de 0° a 360°, de 10° em 10°, o ângulo diedro C3-C2-O-H, para cada conformação dos diastereoisômeros das haloidrinas em questão (Fig. 36-39).

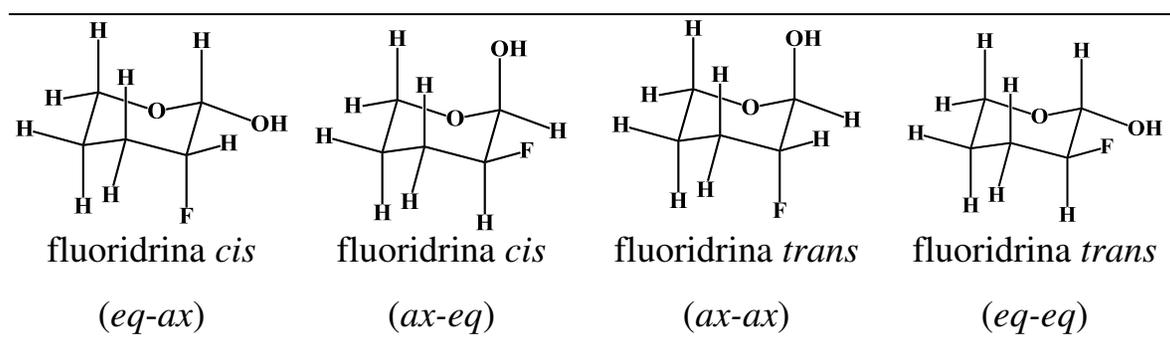


Figura 32: Estrutura das fluoridrinas formadas.

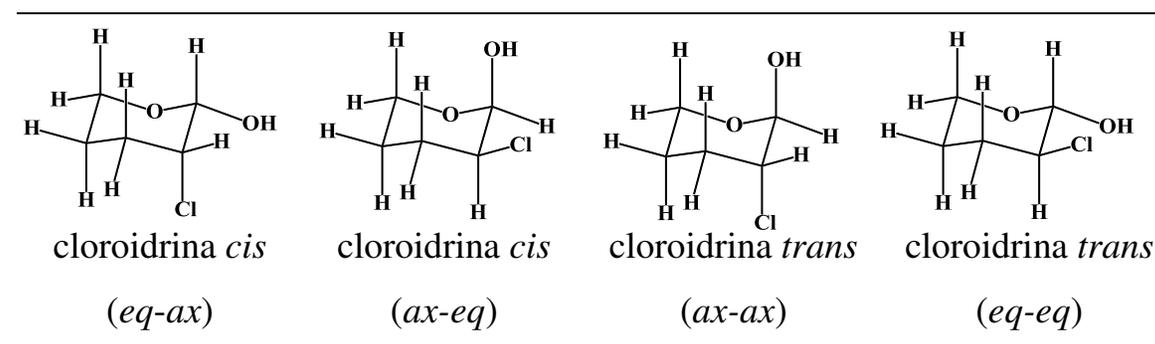


Figura 33: Estrutura das cloridrinas formadas.

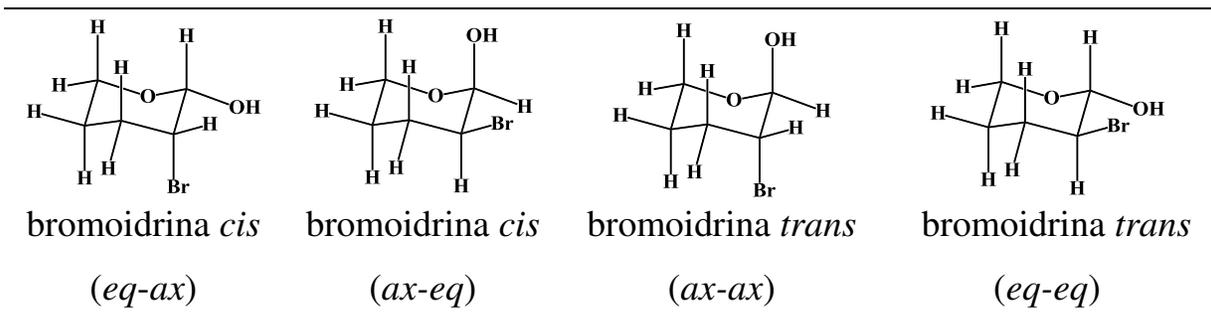


Figura 34: Estrutura das bromoidrinas formadas.

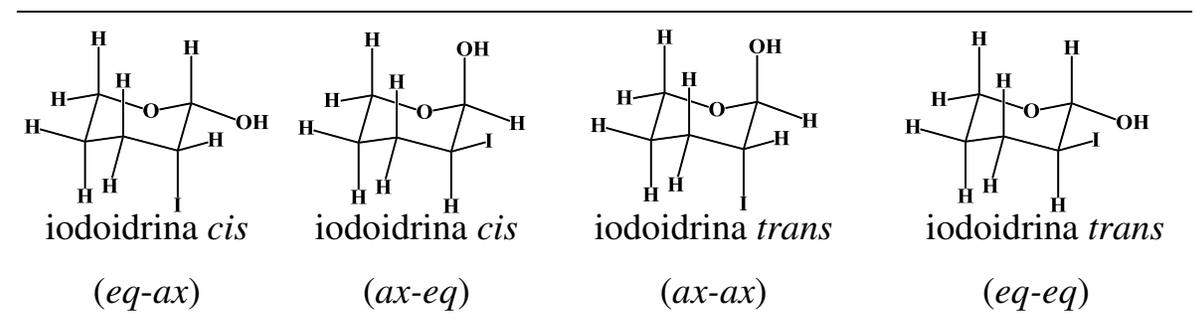


Figura 35: Estrutura das iodoidrinas formadas.

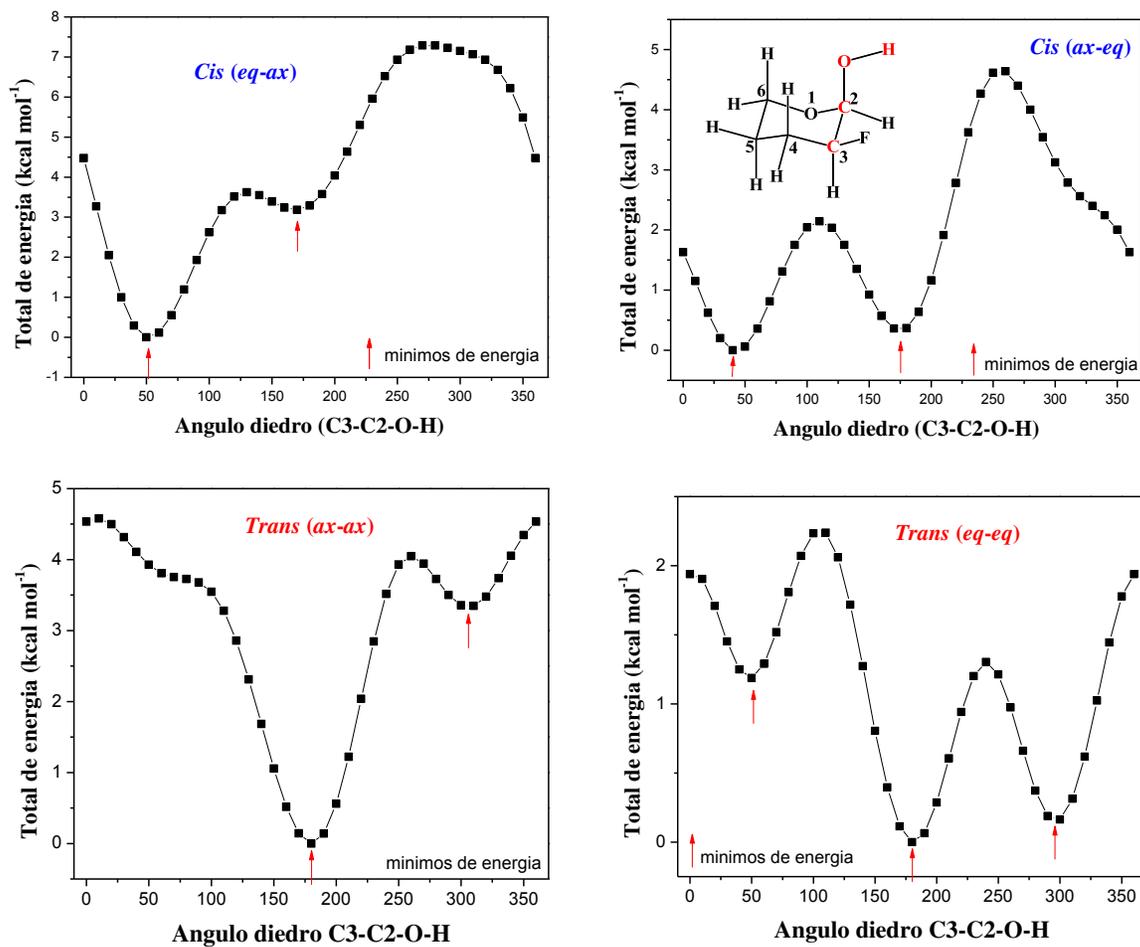


Figura 36: Curvas de energia potencial das fluoridrininas formadas considerando-se a variação do ângulo diedro C3-C2-O-H de 0° a 360°.

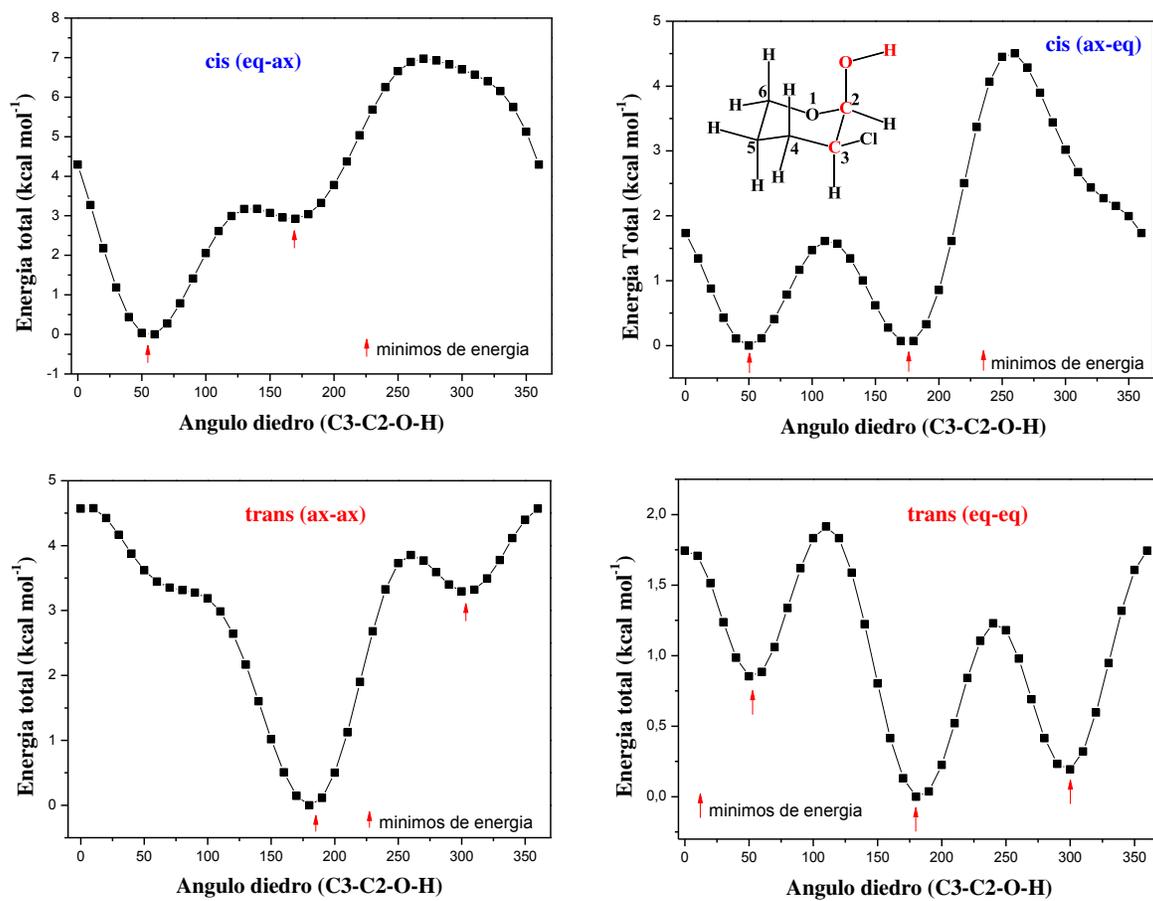


Figura 37: Curvas de energia potencial das cloridrinas formadas considerando-se a variação do ângulo diedro C3-C2-O-H de 0° a 360°.

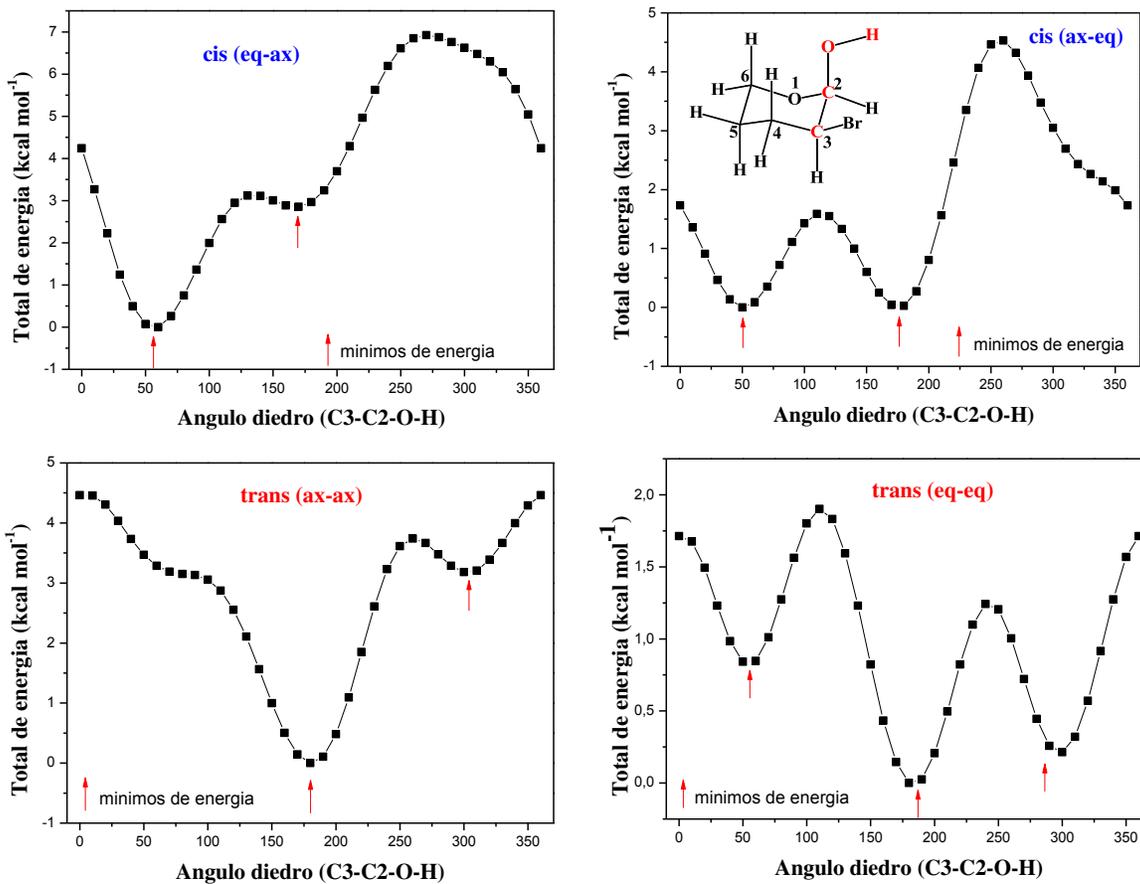


Figura 38: Curvas de energia potencial das bromodrinanas formadas considerando-se a variação do ângulo diedro C3-C2-O-H de 0° a 360°.

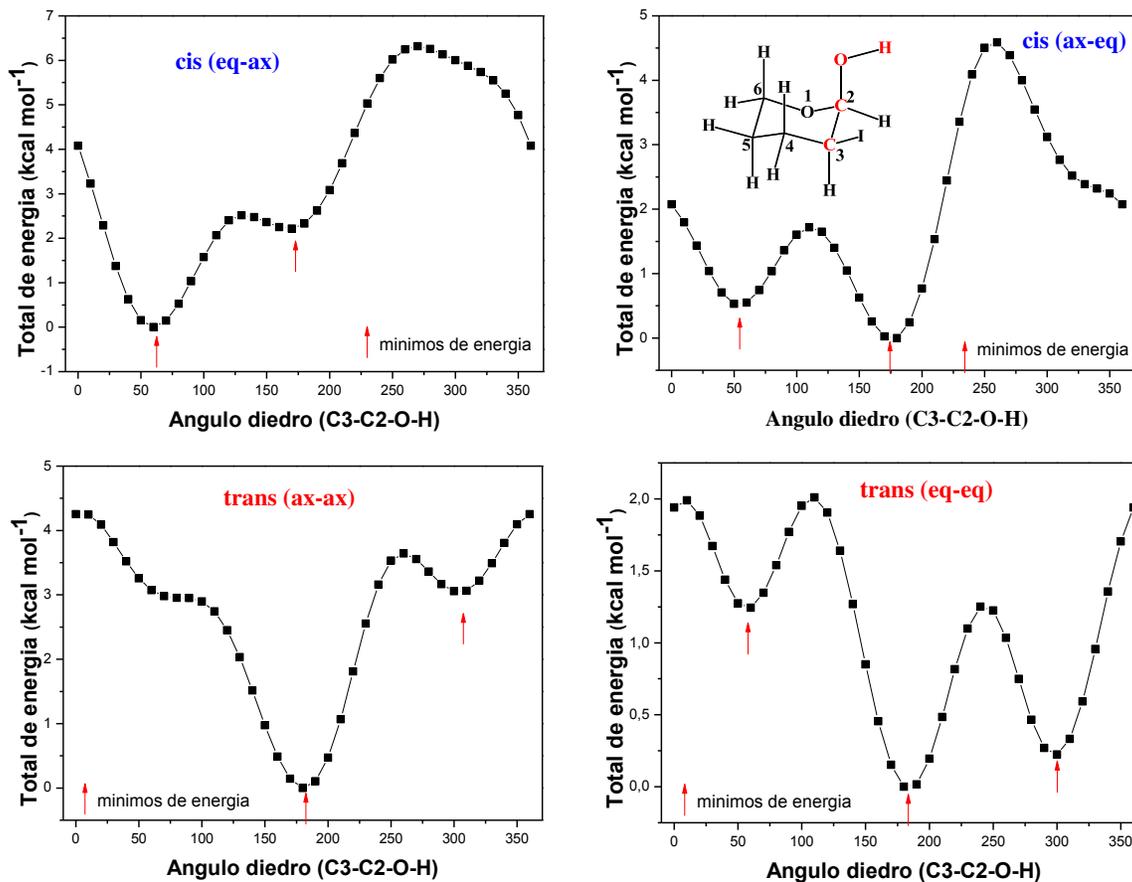


Figura 39: Curvas de energia potencial das iodoidrinas formadas considerando-se a variação do ângulo diedro C3-C2-O-H de 0° a 360°.

As curvas de energia potencial (Fig. 36-39), para cada diastereoisômero (*cis/trans*) das haloidrinas e suas respectivas conformações, nos fornece os confôrmeros que apresentam um mínimo de energia local ao variar o ângulo diedro C3-C2-O-H de 0° a 360°. Tendo-se determinado os mínimos locais, realizou-se a otimização dos mesmos e verificou-se a posição da hidroxila na conformação mais estável.

No entanto, antes de iniciar os cálculos de otimização dos mínimos de energia para cada haloidrina, realizou-se um estudo de saturação da base, utilizando a cloroidrina como modelo, através do método MP2 (onde realiza-se um cálculo Hartree-Fock, seguido por uma correção perturbativa de

segunda ordem Møller-Plesset, o que inclui energia de correlação)⁵⁰. As bases testadas foram aug-cc-pVDZ e aug-cc-pVTZ, onde aug significa que o conjunto de bases pode ser aumentado com funções difusas e, cc-pVDZ e cc-pVTZ, representam um conjunto de bases consistentes de Dunning, dupla e tripla zeta, respectivamente. Os resultados de energia eletrônica relativa encontrados com as duas funções de base testadas são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1: Valores de variação de energia relativa (kcal mol⁻¹) entre os diastereoisômeros *trans* (*ax-ax* e *eq-eq*) e *cis* (*ax-eq* e *eq-ax*) da cloridrina em relação ao conformero mais estável, em função do ângulo diedro C3-C2-O-H, utilizando o nível MP2.

	Estruturas e ângulos diedros (graus)								
	<i>ax-ax-</i>	<i>ax-ax-</i>	<i>eq-eq-</i>	<i>eq-eq-</i>	<i>eq-eq-</i>	<i>ax-eq-</i>	<i>ax-eq-</i>	<i>eq-ax-</i>	<i>eq-ax-</i>
	180	300	180	300	50	180	50	170	60
Bases utilizadas	Energias relativas (kcal mol ⁻¹)								
aug-cc-pVDZ	0,0	3,4	1,1	1,7	2,0	0,6	0,5	2,6	0,4
aug-cc-pVTZ	0,0	3,3	0,9	1,5	1,7	0,5	0,5	2,2	0,4

⁵⁰ Møller, C., Plesset, M. S., *Phys. Rev.*, **46**, 618 (1934).

Visto que não houve uma variação significativa de energia ao utilizar as duas bases em questão (Tab. 1), pode-se concluir que houve a saturação da base. Com isso, realizou-se a calibração de método (Fig. 40), a fim de se conhecer qual é o funcional que mais se aproxima do MP2 no valor de energia eletrônica. Esse estudo, além de fornecer uma alternativa de menor custo computacional para estudos futuros, foi importante na análise de NBO, já que este não realiza a deleção de interações entre orbitais ligantes/não ligantes e anti-ligantes utilizando uma função de onda perturbativa, neste caso o MP2.

Dentre os funcionais utilizados na calibração, têm-se os funcionais puros, tais como o B97D e o BP86 e os funcionais híbridos, ou seja, aqueles que incluem a mistura da troca Hartree-Fock com a correlação de troca DFT, sendo eles: B3LYP (20% troca HF), B1B95 (42% troca HF) , B972 (21% troca HF), BHandH (50% troca HF), M062X (54% troca HF), M06 (27% troca HF), CAM-B3LYP (19% troca HF), PBE1PBE (25% troca HF) e BHandHLYP (50% troca HF).⁵¹

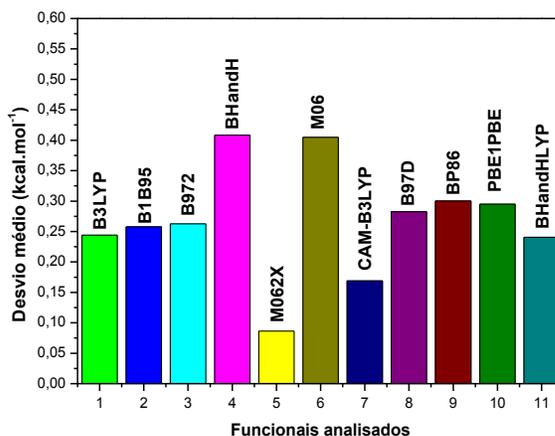


Figura 40: Gráfico representando o desvio médio no cálculo de energia para cada método em estudo em relação ao MP2, utilizando a base aug-cc-pVTZ.

⁵¹ J., Frank. *Introduction to computational chemistry*, 2^a ed, 2007, Wiley.

A análise do gráfico acima, Fig. 40, mostra que o funcional de densidade que apresenta um menor desvio no valor de energia em relação ao MP2 é o M062X. Assim, esse foi o funcional utilizado nas situações que não foi possível empregar o método MP2, como é o caso do cálculo de NBO.

Tendo feito a saturação de base e a calibração de método, foi possível calcular a energia dos mínimos locais apresentados nas Figuras 36-39, utilizando o método MP2 e a base aug-cc-pVTZ (Tabelas 2-5).

Tabela 2: Energia eletrônica dos pontos de mínimo local + ZPE (*Zero Point Energy*) para cada fluoridrina em questão, utilizando o método MP2 e a base aug-cc-pVTZ, bem como a variação de energia em relação ao conformero de menor energia (*ax-ax-180*).

F	ângulos diedros (C3-C2-O-H)	Energia (u.a.) ^a	ΔE (kcal mol ⁻¹)
<i>cis (eq-ax)</i>	170	-445,36120	2,8
	50	-445,36423	0,9
<i>cis (ax-eq)</i>	180	-445,36419	1,0
	50	-445,36378	1,2
<i>trans (ax-ax)</i>	180	-445,36572	0,0
	310	-445,36034	3,4
<i>trans (eq-eq)</i>	180	-445,36323	1,5
	300	-445,36251	2,0
	50	-445,36136	2,7

^a 1 u.a. = 627,509 kcal mol⁻¹

Os valores de energias apresentados na Tabela 2 representam as energias dos mínimos locais para a fluoridrina. Observa-se que a variação de energia entre as conformações *cis (eq-ax e ax-eq)* de menor energia é de 0,1 kcal mol⁻¹, e entre as conformações *trans (ax-ax e eq-eq)* é de 1,5 kcal mol⁻¹.

Vale ressaltar que existe um erro inerente do cálculo⁵² de aproximadamente 0,5 kcal mol⁻¹. Com isso pode-se perceber a complexidade em trabalhar com sistemas que apresentam energias tão próximas. Para facilitar a análise serão considerados apenas os confôrmeros de menor energia para cada diastereoisômero em estudo.

Cálculos também foram realizados para determinar teoricamente as constantes de acoplamento para as conformações mais estáveis em estudo. Utilizou-se para tal o funcional B3LYP⁵³, a base cc-pVDZ para os átomos de F e O e a base EPR-III para os átomos de C e H. São mostradas a seguir apenas as constantes de acoplamento referentes ao H3 dos dois diastereoisômeros da fluoridrina (Tab. 3).

Tabela 3: Valores teóricos das constantes de acoplamento escalar spin-spin (J) em Hz referentes ao H3 da fluoridrina calculadas no nível de teoria B3LYP/EPR-III.

<i>cis (eq-ax)</i>	<i>cis (ax-eq)</i>	<i>trans (ax-ax)</i>	<i>trans (eq-eq)</i>
${}^3J_{\text{H3H2}} = 1,75$	${}^3J_{\text{H3H2}} = 4,30$	${}^3J_{\text{H3H2}} = 1,91$	${}^3J_{\text{H3H2}} = 7,07$
${}^3J_{\text{H3H4e}} = \mathbf{3,75}$	${}^3J_{\text{H3H4e}} = 5,70$	${}^3J_{\text{H3H4e}} = \mathbf{3,51}$	${}^3J_{\text{H3H4e}} = 6,42$
${}^3J_{\text{H3H4a}} = 2,90$	${}^3J_{\text{H3H4a}} = \mathbf{12,30}$	${}^3J_{\text{H3H4a}} = 3,09$	${}^3J_{\text{H3H4a}} = \mathbf{11,51}$

Conforme discutido anteriormente, a constante de acoplamento observada é referente ao somatório da contribuição de cada confôrmero presente em solução (Eq. 1). Portanto, utilizando a Equação 1, os valores de J teóricos em destaque na Tabela 3 e os valores de constantes de acoplamento experimentais ${}^3J_{3,4a}$ em CDCl₃ e em DMSO-*d*₆, cujos valores são de: 7,38 e

⁵² Goldey, M., Dutoi, A., Head-Gordon M., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, (2013), **15**, 15869.

⁵³ Ruden, T. A., Helgaker, T., Jaszunski, M., *J. Chem. Phys.*, (2004), **296**, 53.

9,18 Hz, respectivamente (Fig. 16), determinou-se a porcentagem dos confôrmeros do diastereoisômero *cis*. Por meio destes cálculos verificou-se que a porcentagem do confôrmero *ax-eq* é de 42% em CDCl_3 e de 64% em $\text{DMSO-}d_6$, verificando que o aumento da constante dielétrica do solvente leva a um deslocamento do equilíbrio conformacional no sentido do confôrmero *ax-eq* (Fig. 41).

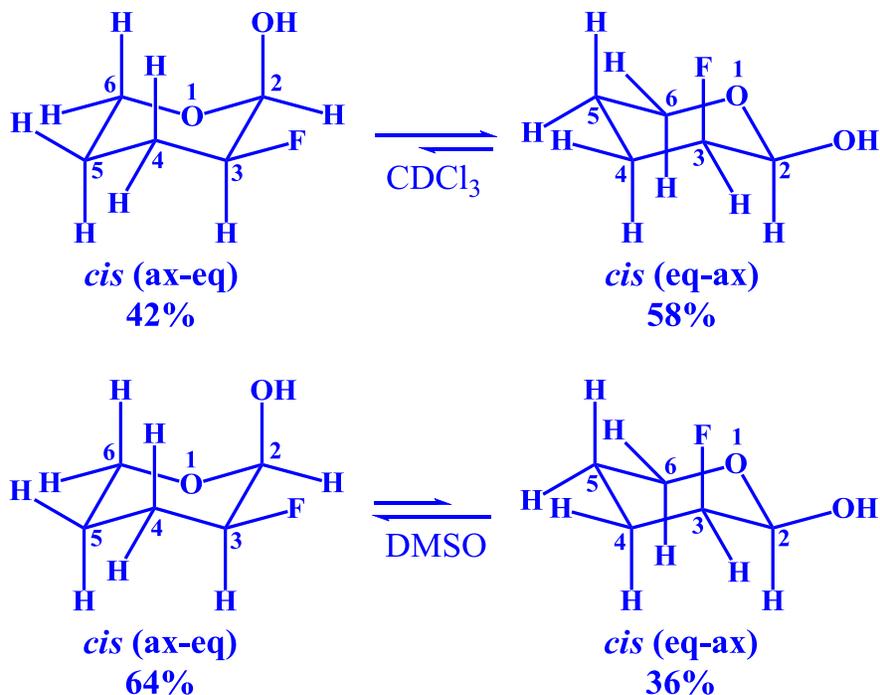


Figura 41: Deslocamento do equilíbrio conformacional da fluoridrina em favor do confôrmero *ax-eq* com o aumento da constante dielétrica do solvente.

Para o diastereoisômero *trans*, utilizaram-se os valores de J teóricos em destaque na Tabela 3 e os valores das constantes de acoplamento experimentais $^3J_{3,4a}$ em CDCl_3 e em $\text{DMSO-}d_6$, cujos valores são 6,54 e 6,78 Hz, respectivamente (Fig. 17). Desta forma, obteve-se a porcentagem do confôrmero *ax-ax* de 62% em CDCl_3 que passa a ser de 60% em $\text{DMSO-}d_6$. Desta forma, o aumento da constante dielétrica do solvente não levou a um deslocamento significativo do equilíbrio conformacional.

Tabela 4: Energia eletrônica dos pontos de mínimo local + ZPE (*Zero Point Energy*) para cada cloridrina em questão, utilizando o método MP2 e a base aug-cc-pVTZ, bem como a variação de energia em relação ao confôrmero de menor energia (*ax-ax-180*).

Cl	ângulos diedros (C3-C2-O-H)	Energia (u.a.) ^a	ΔE (kcal mol ⁻¹)
<i>cis (eq-ax)</i>	170	-805,35021	2,2
	60	-805,35358	0,1
<i>cis (ax-eq)</i>	180	-805,35291	0,5
	50	-805,35290	0,5
<i>trans (ax-ax)</i>	180	-805,35373	0,0
	300	-805,34846	3,3
<i>trans (eq-eq)</i>	180	-805,35232	0,9
	300	-805,35141	1,5
	50	-805,35102	1,7

^a 1 u.a. = 627,509 kcal mol⁻¹

Os valores de energias apresentados na Tabela 4 representam as energias dos mínimos locais para a cloridrina. Observa-se que a variação de energia entre as conformações *cis (eq-ax e ax-eq)* de menor energia é de 0,4 kcal mol⁻¹, e entre as conformações *trans (ax-ax e eq-eq)* é de 0,9 kcal mol⁻¹. Assim como para a fluoridrina, para facilitar a análise, serão considerados apenas os confôrmeros de menor energia para cada diastereoisômero em estudo.

Cálculos também foram realizados para determinar teoricamente as constantes de acoplamentos para as conformações mais estáveis em estudo. Utilizou-se para tal o funcional B3LYP, a base cc-pVDZ para os átomos de Cl

e O e a base EPR-III para os átomos de C e H. São mostradas a seguir apenas as constantes de acoplamento referentes ao H3 (Tabela 5).

Tabela 5: Valores teóricos das constantes de acoplamento escalar spin-spin (J) em Hz referentes ao H3 da cloridrina calculadas no nível de teoria B3LYP/EPR-III.

<i>cis (eq-ax)</i>	<i>cis (ax-eq)</i>	<i>trans (ax-ax)</i>	<i>trans (eq-eq)</i>
${}^3J_{\text{H3H2}} = 2,36$	${}^3J_{\text{H3H2}} = 4,11$	${}^3J_{\text{H3H2}} = 1,75$	${}^3J_{\text{H3H2}} = 7,96$
${}^3J_{\text{H3H4e}} = \mathbf{3,44}$	${}^3J_{\text{H3H4e}} = 5,35$	${}^3J_{\text{H3H4e}} = \mathbf{3,18}$	${}^3J_{\text{H3H4e}} = 5,97$
${}^3J_{\text{H3H4a}} = 4,03$	${}^3J_{\text{H3H4a}} = \mathbf{13,22}$	${}^3J_{\text{H3H4a}} = 4,35$	${}^3J_{\text{H3H4a}} = \mathbf{12,65}$

Para ter uma ideia da proporção de cada confômero da cloridrina presente no equilíbrio conformacional, aplicou-se a Equação 1. Utilizou-se para tal os valores em destaque na Tabela 5, os valores das constantes de acoplamento observada ${}^3J_{3,4a}$ em CDCl_3 e em $\text{DMSO-}d_6$, cujos valores são de: 6,12 e 9,60 Hz, respectivamente (Fig. 18), para determinar a porcentagem dos confômeros do diastereoisômeros *cis*. A porcentagem do confômero *ax-eq* é de 27% em CDCl_3 e passa a ser de 63% em $\text{DMSO-}d_6$. Ou seja, o aumento da constante dielétrica do solvente levou ao deslocamento do equilíbrio conformacional no sentido do confômero *ax-eq* (Fig. 42).

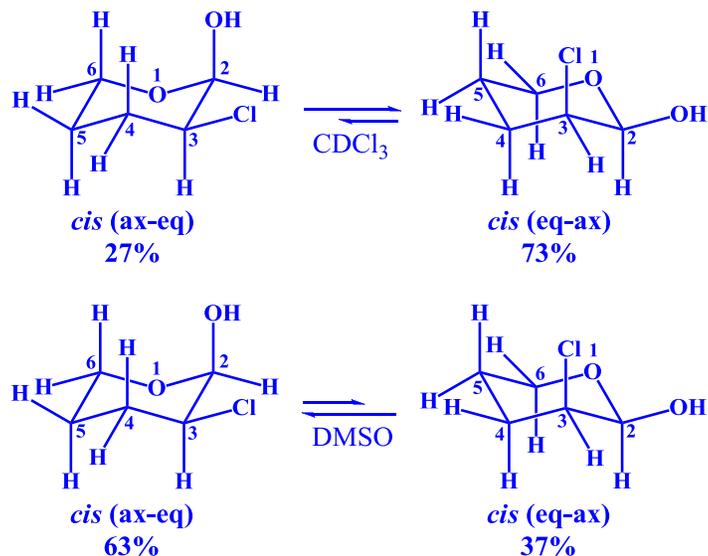


Figura 42: Deslocamento do equilíbrio conformacional da cloridrina em favor do confômero *ax-eq* com o aumento da constante dielétrica do solvente.

Para o diastereoisômero *trans* aplicaram-se os valores de J em destaque na Tabela 5, a constante de acoplamento observada ${}^3J_{3,4a}$ em CDCl₃ e em DMSO- d_6 , cujos valores são 8,88 e 9,18 Hz, respectivamente (Fig. 19) à Equação 1. Desta forma obteve-se que a porcentagem do confômero *eq-eq* é de 60% em CDCl₃ e passa a ser de 63% em DMSO- d_6 . Ou seja, o aumento da constante dielétrica do solvente não levou a um deslocamento significativo do equilíbrio conformacional.

Tabela 6: Energia eletrônica dos pontos de mínimo local + ZPE (*Zero Point Energy*) para cada bromidrina em questão, utilizando o método MP2 e a base aug-cc-pVTZ, bem como a variação de energia em relação ao confôrmero de menor energia (*eq-ax-60*).

Br	ângulos diedros (C3-C2-O-H)	Energia (u.a.) ^a	ΔE (kcal mol ⁻¹)
<i>cis (eq-ax)</i>	170	-2918,33925	2,1
	60	-2918,34266	0,0
<i>cis (ax-<i>eq</i>)</i>	180	-2918,34137	0,8
	50	-2918,34149	0,7
<i>trans (ax-<i>ax</i>)</i>	180	-2918,34220	0,3
	300	-2918,33699	3,6
<i>trans (eq-<i>eq</i>)</i>	180	-2918,34090	1,1
	310	-2918,33994	1,7
	60	-2918,33966	1,9

^a 1 u.a. = 627,509 kcal mol⁻¹

Os valores de energias apresentados na Tabela 6 representam as energias dos mínimos locais para a bromidrina. Observa-se que a variação de energia entre as conformações *cis (eq-ax e ax-*eq*)* de menor energia é de 0,7 kcal mol⁻¹ e, entre as conformações *trans (ax-*ax e eq-*eq*)** é de pelo menos 0,8 kcal mol⁻¹. Para facilitar a análise serão considerados apenas os confôrmeros de menor energia para cada diastereoisômero em estudo, no caso do *cis (ax-*eq*)*, considerou-se o *ax-*eq*-180* que foi o mesmo analisado para F e Cl, onde a diferença de energia é de apenas 0,1 kcal mol⁻¹ para o *ax-*eq*-50*.

Cálculos teóricos também foram realizados para determinar teoricamente as constantes de acoplamentos para as conformações mais estáveis em estudo. Utilizou-se para tal o funcional B3LYP, a base cc-pVDZ para os átomos de Br e O e a base EPR-III para os átomos de C e H. São mostradas a seguir apenas as constantes de acoplamento referentes ao H3 (Tabela 7).

Tabela 7: Valores teóricos das constantes de acoplamento escalar spin-spin (J) em Hz referentes ao H3 da bromoidrina calculadas no nível de teoria B3LYP/EPR-III.

<i>cis</i> (<i>eq-ax</i>)	<i>cis</i> (<i>ax-eq</i>)	<i>trans</i> (<i>ax-ax</i>)	<i>trans</i> (<i>eq-eq</i>)
${}^3J_{\text{H3H2}} = 2,71$	${}^3J_{\text{H3H2}} = 4,43$	${}^3J_{\text{H3H2}} = 2,02$	${}^3J_{\text{H3H2}} = 8,51$
${}^3J_{\text{H3H4e}} = \mathbf{3,77}$	${}^3J_{\text{H3H4e}} = 5,69$	${}^3J_{\text{H3H4e}} = \mathbf{3,48}$	${}^3J_{\text{H3H4e}} = 6,27$
${}^3J_{\text{H3H4a}} = 4,42$	${}^3J_{\text{H3H4a}} = \mathbf{13,73}$	${}^3J_{\text{H3H4a}} = 4,83$	${}^3J_{\text{H3H4a}} = \mathbf{13,22}$

Para se ter uma ideia da proporção de cada confômero da bromoidrina *cis* presente no equilíbrio conformacional, aplicou-se a Equação 1. Utilizou-se para tal os valores em destaque na Tabela 7, os valores das constantes de acoplamento observada ${}^3J_{3,4a}$ em CDCl_3 e em $\text{DMSO-}d_6$, cujos valores são 6,30 e 9,42 Hz, respectivamente (Fig. 20). A porcentagem do confômero *ax-eq* é 25% em CDCl_3 e passa a ser de 57% em $\text{DMSO-}d_6$. Ou seja, o aumento da constante dielétrica do solvente levou ao deslocamento do equilíbrio conformacional no sentido do confômero *ax-eq* (Fig. 43).

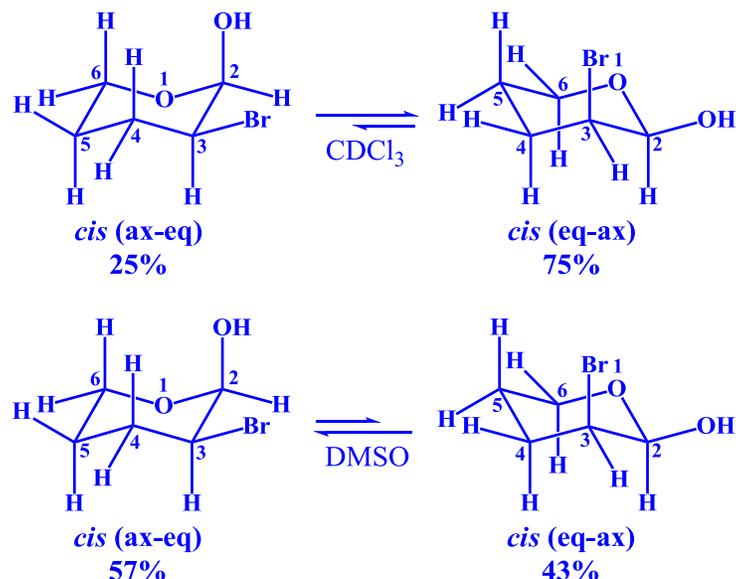


Figura 43: Deslocamento do equilíbrio conformacional da bromoidrina em favor do conformero *ax-eq* com o aumento da constante dielétrica do solvente.

Para se ter uma ideia da proporção de cada conformero da bromoidrina *trans* presente no equilíbrio conformacional, aplicou-se a Equação 1. Utilizou-se para tal os valores em destaque na Tabela 7 e a constante de acoplamento observada $^3J_{3,4a}$ em CDCl_3 e em $\text{DMSO-}d_6$, cujo valores são: 9,54 e 9,78 Hz respectivamente (Fig. 21). Desta forma obteve-se que a porcentagem do conformero *eq-eq* é 62% em CDCl_3 e passa a ser de 65% em $\text{DMSO-}d_6$. Desta forma, o aumento da constante dielétrica do solvente não levou ao deslocamento significativo do equilíbrio conformacional.

Tabela 8: Energia eletrônica dos pontos de mínimo local + ZPE (*Zero Point Energy*) para cada iodoidrina em questão, utilizando o método MP2 e a base aug-cc-pVTZ para os átomos de C, H e O, e a base aug-cc-pVDZ-PP com pseudo potencial para o átomo de I, bem como a variação de energia em relação ao confômero de menor energia (*eq-ax-60*).

I	ângulos diedros (C3-C2-O-H)	Energia (u.a.) ^a	ΔE (kcal mol ⁻¹)
<i>cis (eq-ax)</i>	170	-640,435416	1,8
	60	-640,43828	0,0
<i>cis (ax-eq)</i>	180	-640,436879	0,9
	50	-640,436617	1,0
<i>trans (ax-ax)</i>	180	-640,43731	0,6
	300	-640,43225	3,8
<i>trans (eq-eq)</i>	180	-640,43657	1,1
	300	-640,4355	1,7
	60	-640,43494	2,1

^a 1 u.a. = 627,509 kcal mol⁻¹

Os valores de energias apresentados na Tabela 8 representam as energias dos mínimos locais para a iodoidrina. Observa-se que a variação de energia entre as conformações *cis (eq-ax e ax-eq)* de menor energia é 0,9 kcal mol⁻¹, já entre as conformações *trans (ax-ax e eq-eq)* é 0,5 kcal mol⁻¹. Assim como para as demais haloidrinas, para facilitar a análise, foram considerados apenas os confômeros de menor energia para cada diastereoisômero em estudo.

Cálculos teóricos também foram realizados para determinar teoricamente as constantes de acoplamentos para as conformações mais estáveis em estudo. Utilizou-se para tal o funcional B3LYP, a base cc-pVDZ

para o átomo de O, a base aug-cc-pVDZ-PP com pseudo potencial para o átomo de I e a base EPR-III para os átomos de C e H. São mostradas a seguir apenas as constantes de acoplamento referentes ao H3 (Tabela 9).

Tabela 9: Valores teóricos das constantes de acoplamento escalar spin-spin (J) em Hz referentes ao H3 da iodidrina calculadas no nível de teoria B3LYP/EPR-III.

<i>cis</i> (<i>eq-ax</i>)	<i>cis</i> (<i>ax-eq</i>)	<i>trans</i> (<i>ax-ax</i>)	<i>trans</i> (<i>eq-eq</i>)
${}^3J_{\text{H3H2}} = 2,38$	${}^3J_{\text{H3H2}} = 3,86$	${}^3J_{\text{H3H2}} = 1,48$	${}^3J_{\text{H3H2}} = 8,66$
${}^3J_{\text{H3H4e}} = \mathbf{3,38}$	${}^3J_{\text{H3H4e}} = 5,24$	${}^3J_{\text{H3H4e}} = \mathbf{3,03}$	${}^3J_{\text{H3H4e}} = 5,77$
${}^3J_{\text{H3H4a}} = 4,21$	${}^3J_{\text{H3H4a}} = \mathbf{13,74}$	${}^3J_{\text{H3H4a}} = 4,69$	${}^3J_{\text{H3H4a}} = \mathbf{13,30}$

Aplicaram-se os valores de J em negrito na Tabela 9, bem como, os valores de constantes de acoplamento observados, ${}^3J_{3,4a}$ em $\text{CDCl}_3 = 6,24$ e em $\text{DMSO-}d_6 = 8,58$ Hz, (Fig. 22), à Equação 1. Obteve-se que a porcentagem do confômero *ax-eq* é 28% em CDCl_3 e passa a ser de 50% em $\text{DMSO-}d_6$. Desta forma, o aumento da constante dielétrica do solvente levou ao deslocamento do equilíbrio conformacional no sentido do confômero *ax-eq* (Fig. 44).

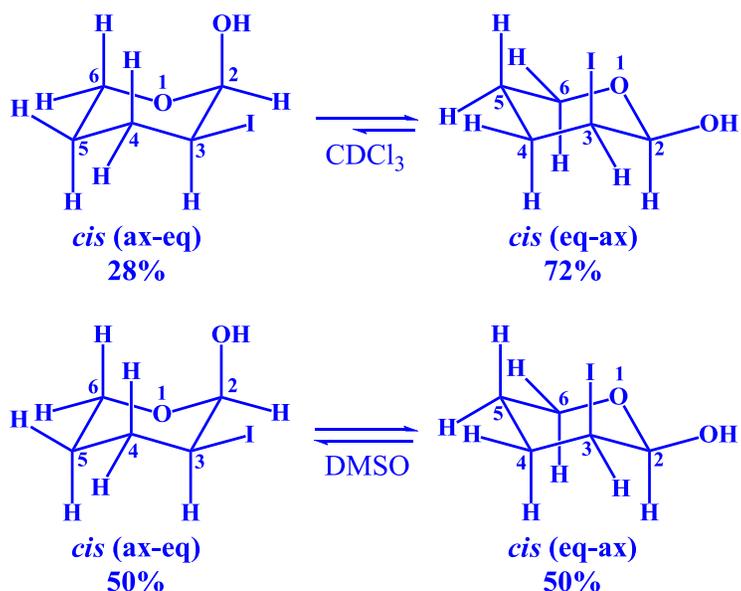


Figura 44: Deslocamento do equilíbrio conformacional da iodoidrina em favor do confômero *ax-eq* com o aumento da constante dielétrica do solvente.

Para se ter uma ideia da proporção de cada confômero da iodoidrina *trans* presente no equilíbrio conformacional, aplicou-se a Equação 1. Utilizando para tal os valores em destaque na Tabela 9 e a constante de acoplamento observada $^3J_{3,4a}$ em CDCl_3 e em $\text{DMSO-}d_6$, cujo valores são: 10,68 e 10,74 Hz respectivamente (Fig. 23). Desta forma obteve-se que a porcentagem do confômero *eq-eq* é 75% em CDCl_3 e continua sendo 75% em $\text{DMSO-}d_6$. Desta forma, o aumento da constante dielétrica do solvente não levou ao deslocamento do equilíbrio conformacional.

A fim de verificar quais são as interações estereoeletrônicas responsáveis pela estabilização das haloidrinas *cis* e *trans* e suas respectivas conformações, foi realizada uma análise da estrutura eletrônica das mesmas utilizando as metodologias NBO, QTAIM e NCI.

4.2.1 NBO

A análise perturbativa de 2º ordem dos NBOs permite que a delocalização de orbitais ligantes sobre os orbitais antiligantes (conceito

conhecido como hiperconjugação) seja quantificado.⁵⁴ As energias de NBO foram calculadas em nível M062X/aug-cc-pVTZ, a partir das geometrias otimizadas no mesmo nível de teoria, já que foi este o funcional DFT que mais se aproximou do MP2. As energias obtidas através dos cálculos de NBO com deleção para as halodrinas estão mostradas nas Tabelas 10-13 logo abaixo.

Tabela 10: Variação da energia total e de hiperconjugação (kcal mol⁻¹) da fluoridrina obtidas através da análise de NBO-del em nível M062X/aug-cc-pVTZ.

	<i>cis</i> (<i>eq-ax</i>)	<i>cis</i> (<i>ax-eq</i>)	<i>trans</i> (<i>ax-ax</i>)	<i>trans</i> (<i>eq-eq</i>)
ΔE_{total}	0,8	1,1	0,0	2,0
$\Delta E_{\text{hiperconjugação}}$	8,5	3,3	1,8	4,1

Observa-se através da Tabela 10, que ao analisar as energias dos confôrmeros do diastereoisômero *cis*, o confôrmero *eq-ax* é 0,3 kcal mol⁻¹ mais estável que o *ax-eq* e essa estabilidade é proveniente da sua maior energia de hiperconjugação. Ao analisar os confôrmeros do diastereoisômero *trans*, o confôrmero *ax-ax* é 2,0 kcal mol⁻¹ mais estável que o *eq-eq*, porém, nesse caso, o confôrmero *ax-ax* não apresenta a maior energia de hiperconjugação, assim a sua maior estabilidade se deve provavelmente a maiores interações repulsivas, dipolo-dipolo, presentes no confôrmero *eq-eq*.

⁵⁴ Weinhold, F., Landis, C., *Valence and Bonding: A natural Bond Orbital Donor-Acceptor perspective*, Cambridge, 2005.

Tabela 11: Variação da energia total e de hiperconjugação (kcal mol⁻¹) da cloroidrina obtidas através da análise de NBO-del em nível M062X/aug-cc-pVTZ.

	<i>cis</i> (<i>eq-ax</i>)	<i>cis</i> (<i>ax-eq</i>)	<i>trans</i> (<i>ax-ax</i>)	<i>Trans</i> (<i>eq-eq</i>)
ΔE_{total}	0,0	0,5	0,0	1,2
$\Delta E_{\text{hiperconjugação}}$	10,1	2,5	0,0	4,6

Para as cloroidrinas, observa-se através da Tabela 11, que ao analisar as energias dos confôrmeros do diastereoisômero *cis*, o confôrmero *eq-ax* é 0,5 kcal mol⁻¹ mais estável que os *ax-eq* e essa estabilidade é proveniente da sua maior energia de hiperconjugação. Ao analisar os confôrmeros do diastereoisômero *trans*, o confôrmero *ax-ax* é 1,2 kcal mol⁻¹ mais estável que o *eq-eq*, porém nesse caso o confôrmero *ax-ax* não apresenta a maior energia de hiperconjugação, assim, sua maior estabilidade se deve, provavelmente, a maiores interações repulsivas (dipolo-dipolo) presente no confôrmero *eq-eq*.

Tabela 12: Variação da energia total e de hiperconjugação (kcal mol⁻¹) da bromoidrina obtidas através da análise de NBO-del em nível M062X/aug-cc-pVTZ.

	<i>cis</i> (<i>eq-ax</i>)	<i>cis</i> (<i>ax-eq</i>)	<i>trans</i> (<i>ax-ax</i>)	<i>trans</i> (<i>eq-eq</i>)
ΔE_{total}	0,0	0,6	0,2	1,3
$\Delta E_{\text{hiperconjugação}}$	11,0	2,2	0,0	4,6

No caso da bromoidrina, observa-se através da Tabela 12, que ao analisar as energias dos confôrmeros do diastereoisômero *cis*, o confôrmero

eq-ax é 0,6 kcal mol⁻¹ mais estável que os *ax-eq* e essa estabilidade é proveniente da sua maior energia de hiperconjugação. Ao analisar os confôrmeros do diastereoisômero *trans*, o confôrmero *ax-ax* é 1,1 kcal mol⁻¹ mais estável que o *eq-eq*, porém nesse caso, o confôrmero *ax-ax* não apresenta maior energia de hiperconjugação, assim, sua maior estabilidade se deve, provavelmente, a maiores interações repulsivas (dipolo-dipolo) presente no confôrmero *eq-eq*.

Tabela 13: Variação da energia total e de hiperconjugação (kcal mol⁻¹) da iodoidrina obtidas através da análise de NBO-del em nível M062X/aug-cc-pVTZ.

	<i>cis</i> (<i>eq-ax</i>)	<i>cis</i> (<i>ax-eq</i>)	<i>trans</i> (<i>ax-ax</i>)	<i>trans</i> (<i>eq-eq</i>)
ΔE_{total}	0,1	0,3	0,3	0,9
$\Delta E_{\text{hiperconjugação}}$	13,0	1,9	0,0	4,6

Observa-se através da Tabela 13, referente a iodoidrina, que ao analisar as energias dos confôrmeros do diastereoisômero *cis*, o confôrmero *eq-ax* é 0,2 kcal mol⁻¹ mais estável que os *ax-eq* e essa estabilidade é proveniente da sua maior energia de hiperconjugação. Ao analisar os confôrmeros do diastereoisômero *trans*, o confôrmero *ax-ax* é 0,6 kcal mol⁻¹ mais estável que o *eq-eq*, porém, o confôrmero *ax-ax* não apresenta a maior energia de hiperconjugação, assim sua maior estabilidade se deve provavelmente a maiores interações repulsivas (dipolo-dipolo) presente no confôrmero *eq-eq*.

4.2.2 QTAIM e NCI

A imagem obtida através da QTAIM indica a existência de vários pontos críticos. Dentre eles se tem: o BCP (*Bond Critical Point*), que é um ponto de máximo de densidade eletrônica nas direções perpendiculares ao plano da molécula, porém é um ponto de mínimo de densidade no plano da ligação química a que este pertence, assim, o BCP é um ponto de sela no espaço tridimensional. Com isso os BCP`s estão presentes apenas entre átomos que estão ligados entre si;⁵⁵ o RCP (*Ring Critical Point*), que é um ponto crítico que surge no interior de anéis, sendo este um mínimo de densidade eletrônica no plano do anel e um máximo no plano perpendicular a esse. Além desses, há o ponto crítico de gaiola (CCP), que algumas vezes aparece no interior de moléculas com muitos anéis e é um mínimo de densidade em todas as direções.⁵⁶ Chama-se de BP (*Bond Path*) a ligação entre cada átomo da molécula.

A Figura 45 mostra as imagens da densidade eletrônica das cloroidrinas fornecida pela QTAIM. As imagens da densidade eletrônica das outras haloidrinas estão mostradas nas Figuras s49, s50 e s51.

⁵⁵ Popelier, P. L. A., *Theor. Chim. Acta*, (1994), **87**, 465.

⁵⁶ Bader, R. F. W., Anderson, S. G., Duke, A. J., *J. Am. Chem. Soc.*, (1979), **101**, 1389.

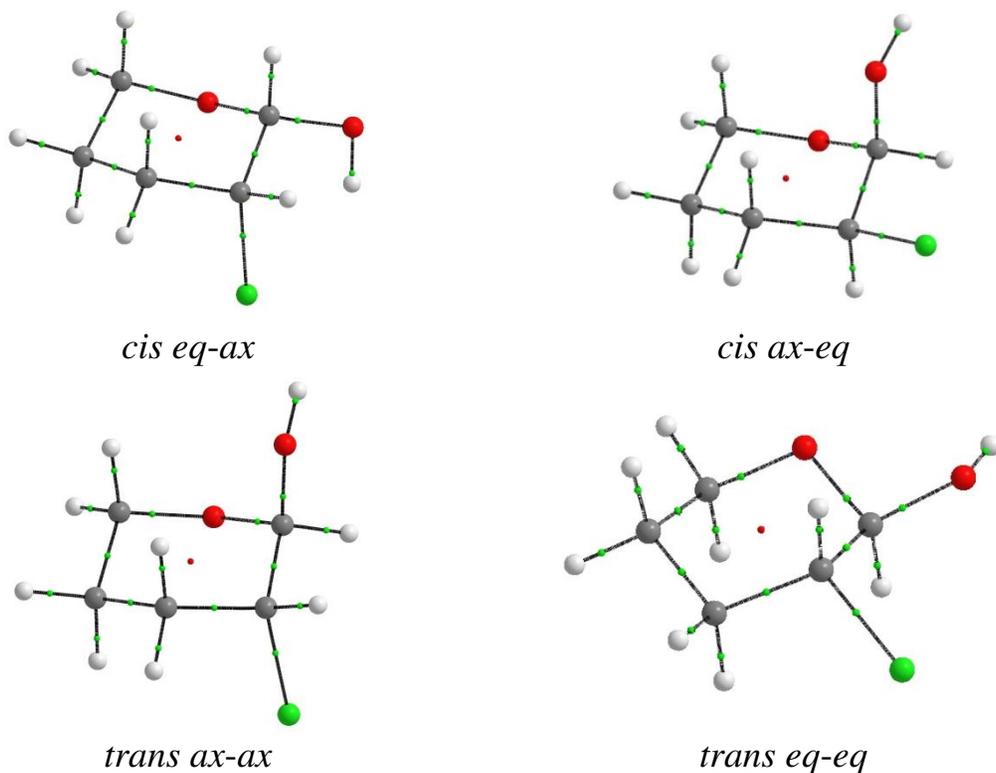


Figura 45: Imagem da QTAIM das possíveis cloroidrinas a serem formadas. Onde ● representa os BCP`s e ● representa os RCP`s.

Pode-se observar na Figura 45 que nenhuma das cloroidrinas em questão apresentam ligações de hidrogênio intramolecular, assim, nenhuma das conformações de cada diastereoisômero está sendo estabilizada por esse tipo de interação, segundo a teoria QTAIM.

QTAIM é usada rotineiramente para detectar a presença de ligações de hidrogênio, mas alguns estudos têm mostrado que muitas vezes ela falha na detecção de ligações de hidrogênio fracas.³¹ Então fez-se uso da NCI que está fundamentada na análise de um gradiente de densidade eletrônica e não apenas em valores locais de densidade. As Figuras 46 a 49, mostradas abaixo, são “isosurfaces” obtidas através do cálculo NCI, onde as interações de cor azul representam interações não covalentes atrativas e as de cor vermelha representa interações não covalentes repulsivas.

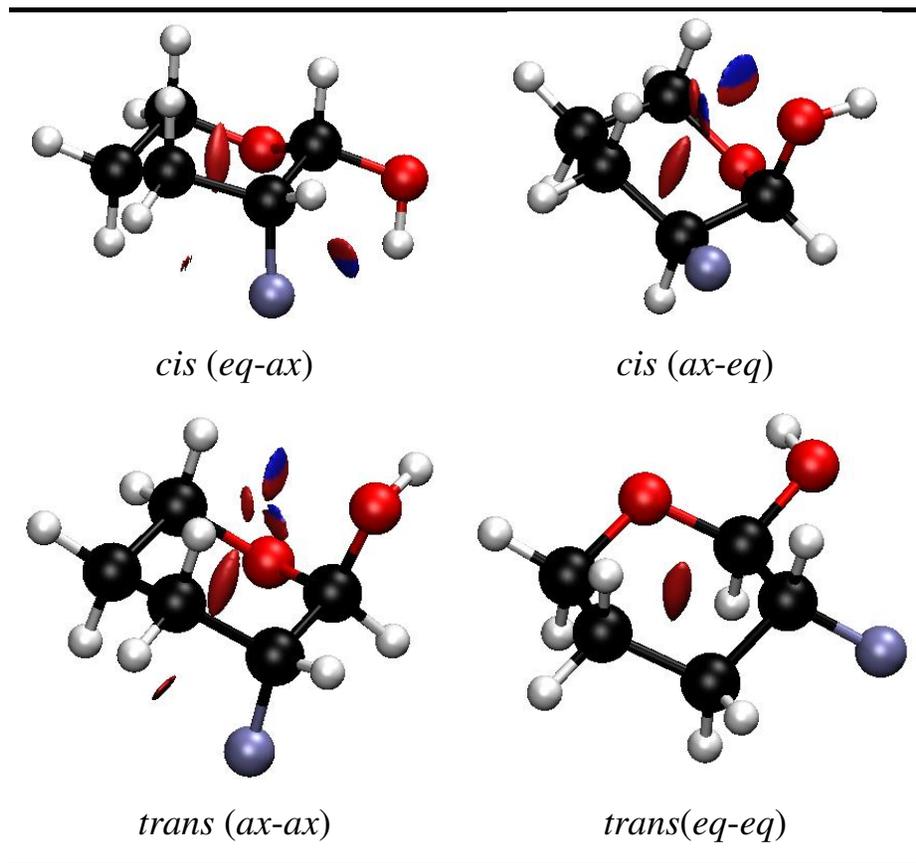


Figura 46: “Isosurfaces” obtidas pela análise NCI para os diastereoisômeros da fluoridrina. $s = 0,5$ e a escala de cor azul-vermelho de $-0,02 < \text{sinal } (\lambda_2)\rho < + 0,02$ au.

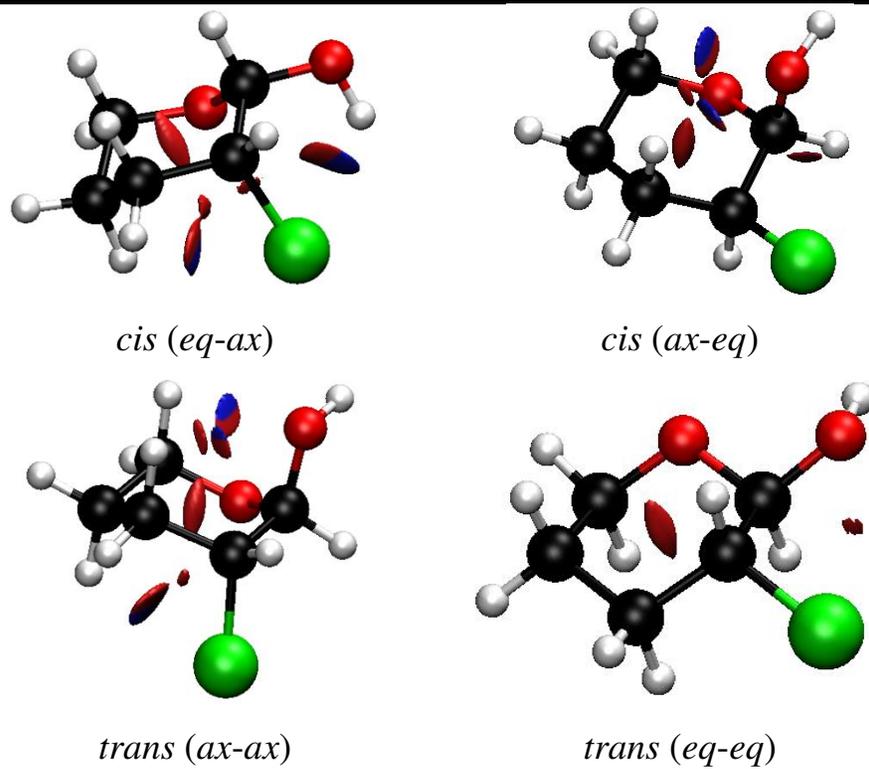


Figura 47: “Isosurfaces” obtidas pela análise NCI para os diastereoisômeros da cloridrina. $s = 0,5$ e a escala de cor azul-vermelho de $-0,02 < \text{sinal} (\lambda_2)\rho < + 0,02$ au.

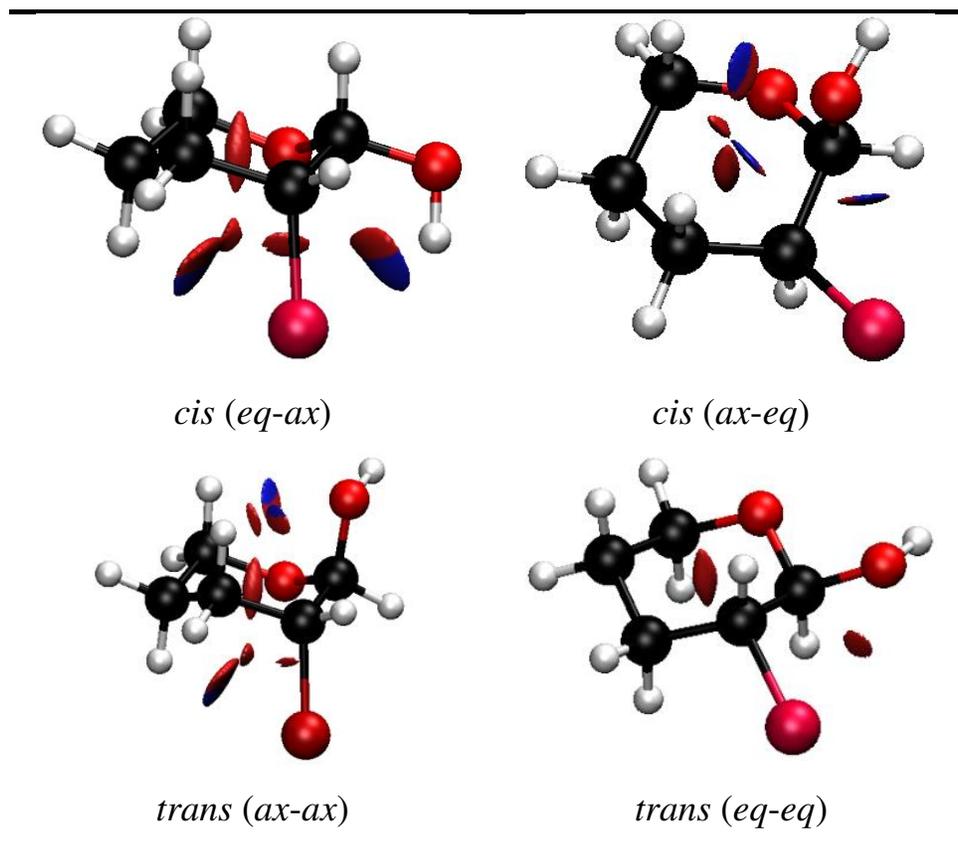


Figura 48: “Isosurfaces” obtidas pela análise NCI para os diastereoisômeros da bromoidrina. $s = 0,5$ e a escala de cor azul-vermelho de $-0,02 < \text{sinal } (\lambda_2)\rho < + 0,02$ au.

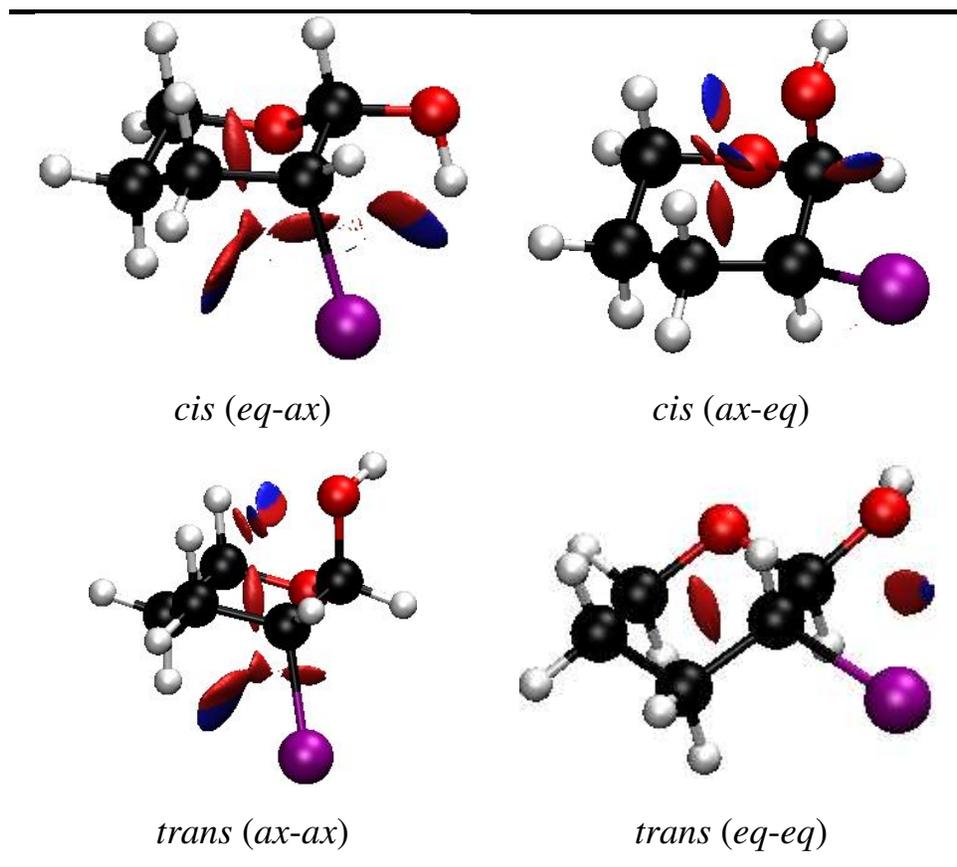


Figura 49: “Isosurfaces” obtidas pela análise NCI para os diastereoisômeros da iodoidrina. $s = 0,5$ e a escala de cor azul-vermelho de $-0,02 < \text{sinal } (\lambda_2)\rho < + 0,02$ au.

Observa-se que as conformações *eq-ax* (diastereoisômero *cis*) apresentam uma ligação de hidrogênio e esta não foi detectada através da análise QTAIM. Isso se deve ao fato de que no gráfico de gradiente reduzido de densidade (s) versus sinal $(\lambda_2)\rho$ (Figs. s52, s53, s54 e s55), o valor de s (gradiente reduzido de densidade) não chega a ser zero, ou seja, não representa um BCP, então para a QTAIM, a ausência de BCP indica a ausência de ligação.

5. Resultados experimentais *versus* teóricos da cloro-, bromo- e iodoidrina

Até o momento foram apresentados os dados experimentais e teóricos obtidos para as haloidrinas de maneira isolada. No entanto, apenas a análise conjunta de todos esses dados irá esclarecer quais são os efeitos estereoeletrônicos que estão regendo os equilíbrios conformacionais em questão.

5.1 Cloro-, bromo- e iodoidrina *trans*

A Tabela 14 é uma junção de diversos valores já mencionados no texto, e que, em conjunto, serão fundamentais para a discussão da influência dos efeitos estereoeletrônicos repulsivos e atrativos no equilíbrio conformacional do diastereosiômero *trans* (Fig. 50).

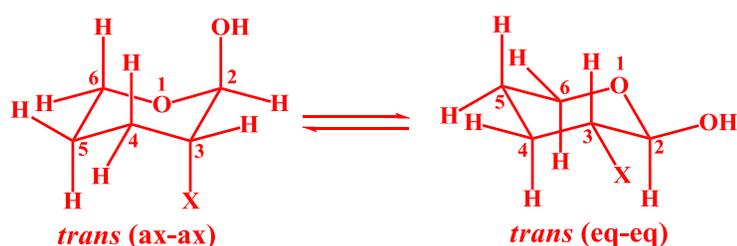


Figura 50: Equilíbrio conformacional das haloidrinas *trans*, sendo X = Cl, Br e I.

Tabela 14: Variação da energia total (ΔE); Variação da energia estérica proveniente do NBO-steric (ΔE est); Variação da energia hiperconjugativa proveniente do NBO-del (ΔE hiper); porcentagem dos confôrmeros em CDCl_3 e $\text{DMSO}-d_6$; bem como, os valores de momento de dipolo (μ).

X	ΔE^a	ΔE est ^a	ΔE hiper ^a	% CDCl_3	% DMSO	μ^b
cloro (<i>ax-ax</i>)	0,0	4,0	0,0	40%	37%	2,26
cloro (<i>eq-eq</i>)	0,9	0,0	4,6	60%	63%	3,44
bromo (<i>ax-ax</i>)	0,0	3,2	0,0	38%	35%	2,23
bromo (<i>eq-eq</i>)	0,8	0,0	4,6	62%	65%	3,47
iodo (<i>ax-ax</i>)	0,0	6,3	0,0	25%	25%	2,25
iodo (<i>eq-eq</i>)	0,5	0,0	4,6	75%	75%	3,35

^a ΔE em kcal mol^{-1}

^b μ em debye (D)

Uma primeira análise dos valores da variação de energia (Tab. 14) nos mostra que a variação de energia entre os confôrmeros *ax-ax* e *eq-eq* diminui na seguinte ordem $\text{Cl} > \text{Br} > \text{I}$. Isso indica que o halogênio está influenciando essa estabilidade e que o aumento no tamanho do halogênio está levando a uma maior repulsão na posição *axial*, como pode ser observado nos valores de energia de repulsão estérica, desestabilizando esse confôrmero e fazendo com que as energias entre *ax-ax* e *eq-eq* fiquem cada vez mais próximas.

No entanto, não é apenas uma única interação repulsiva que é responsável por esse efeito e sim o conjunto de todas as repulsões presentes. Após a análise de todas as interações repulsivas, as que se mostraram mais significativas foram: $\sigma_{\text{C3-X}} \rightarrow \sigma_{\text{C2O2}}$ (Fig. 51), $\sigma_{\text{C3-X}} \rightarrow \sigma_{\text{C4H4a}}$ que, estão presentes nas três haloidrinas e a $\sigma_{\text{C3-X}} \rightarrow \text{LP}(2)_{\text{O1}}$ que está presente somente na iodoidrina.

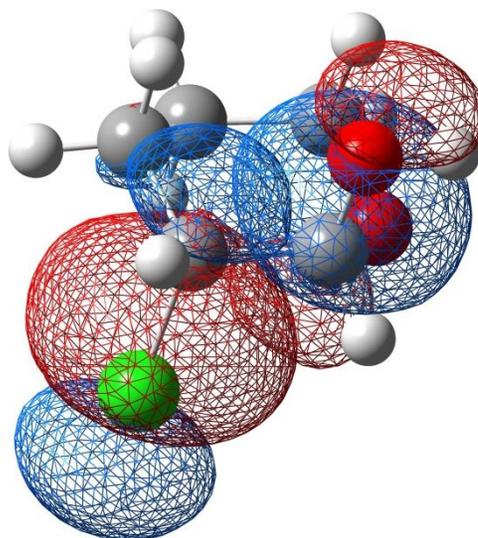


Figura 51: Representação da repulsão $\sigma_{C3-Cl} \rightarrow \sigma_{C2-O2}$ da cloroidrina *ax-ax*.

Tabela 15: Valores de energias repulsivas ($\sigma \rightarrow \sigma$ e $\sigma \rightarrow LP$) em kcal mol⁻¹ para a cloro-, bromo- e iodoidrina na conformação *ax-ax*.

	Cl	Br	I
$\sigma_{C3-X} \rightarrow \sigma_{C2O2}$	3,8	4,3	5,2
$\sigma_{C3-X} \rightarrow \sigma_{C4H4a}$	5,8	6,3	6,8
$\sigma_{C3-X} \rightarrow LP(2)_{O1}$	-	-	0,8

A análise da energia de hiperconjugação nos mostra que o confômero *ax-ax* (que é mais estável), não é aquele que possui a maior energia de hiperconjugação. Portanto, duas hipóteses são possíveis: ou o confômero *eq-eq* apresenta uma maior energia de repulsão ou o confômero *ax-ax* é estabilizado por interações não covalentes.

Os valores de energia estérica nos mostra que o confômero *ax-ax* é o que apresenta maior repulsão, assim, fica evidente que a hipótese de que são interações não covalentes (dipolo-dipolo/dipolo induzido-dipolo induzido), que estabilizam a conformação *ax-ax*, é coerente. Entretanto, quais seriam os átomos envolvidos nessa estabilização? As “isosurfaces” fornecidas pela

topologia NCI (Figs. 47, 48 e 49) nos mostram que são interações entre os pares de elétrons não ligantes do O da hidroxila e os H4 e H6 *axiais*, bem como, os pares de elétrons não ligantes dos halogênios com o H5 *axial*, as responsáveis pela estabilização da conformação *ax-ax*.

Tendo em mente que a estabilização dos confôrmeros *ax-ax* se dá devido a interações não covalentes presentes na fase vapor, quando em solução, essas interações são minimizadas ou até mesmo deixam de existir devido a solvatação dos dipolos realizada pelo solvente. Com isso temos uma redução na estabilidade da forma *ax-ax*, o que leva a observação de uma maior proporção do confôrmero *eq-eq* em relação ao *ax-ax* mesmo no solvente menos polar em estudo, CDCl_3 (Tab. 14).

Vale ressaltar que as haloidrinas em análise possuem o fragmento R-X-CH₂-Z, onde X é um átomo eletronegativo e Z é normalmente oxigênio, neste caso H-O-CH-O. Em geral a estabilização de moléculas que possuem esse tipo de fragmento é interpretado como sendo relacionado a interações orbitales presentes no sistema, o que é conhecido como efeito anomérico (Fig. 52).^{7a} No entanto muitas controvérsias são encontradas na literatura em relação a real origem deste efeito se é eletrostático ou hiperconjugativo.⁷

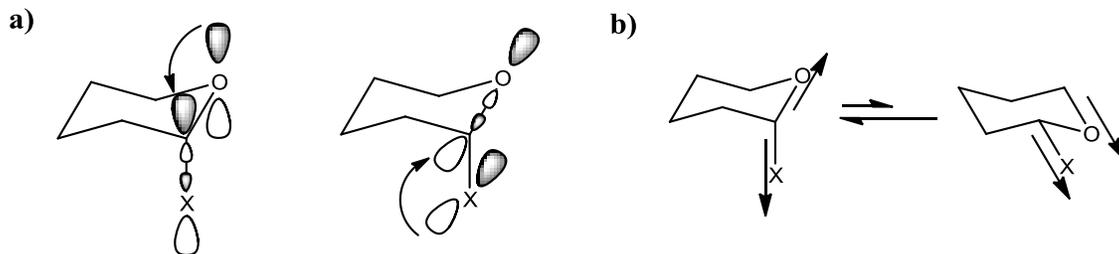


Figura 52: a) Interações orbitales conhecidas como efeito endo e exo-anomérico, respectivamente; b) Dipolos presentes nas duas conformações; X representa o oxigênio nas moléculas em análise.

Estão mostrados na Tabela a seguir (Tab. 16) os valores referentes a energia desse tipo de interação orbitalar para três das halodrinas em estudo (Fig 53).

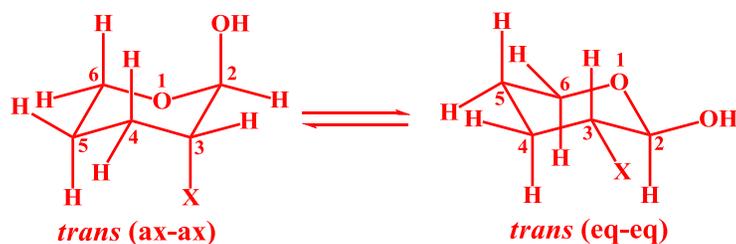


Figura 53: Equilíbrio conformacional das halodrininas *trans*, sendo X = Cl, Br e I.

Tabela 16: Valores de energia de hiperconjugação em kcal mol⁻¹ para os diastereoisômeros *trans*.

X	LP1 _{O1} →	LP2 _{O1} →	LP2 _{O2} →
	*σ _{C2-O2}	*σ _{C2-O2}	*σ _{C2-O1}
	Endo	Endo	Exo
cloro (<i>ax-ax</i>)	1,16	16,59	13,67
cloro (<i>eq-eq</i>)	4,64	-	13,68
bromo (<i>ax-ax</i>)	1,13	16,66	13,76
bromo (<i>eq-eq</i>)	4,65	-	13,36
iodo (<i>ax-ax</i>)	1,18	16,28	13,85
iodo (<i>eq-eq</i>)	4,32	-	13,12

Os valores mostrados na Tabela 16 confirmam que o confômero *ax-ax* é realmente mais estabilizado pelo efeito anomérico, apresentando tanto um alto valor para o efeito endo- quanto para o exo-anomérico. No entanto vale lembrar que no somatório de todas as interações hiperconjugativas o confômero *eq-eq* apresenta mais dessas interações (Tab. 14), sendo assim,

para os compostos em estudo não é o efeito anomérico que está ditando a preferência conformacional.

5.2 Cloro-, bromo- e iodidrina *cis*

Da mesma maneira como foram apresentadas as haloidrinas *trans*, serão discutidas as haloidrinas *cis*. Começando com a apresentação da Tabela 17 que é uma junção de diversos valores já mencionados no texto, mas que em conjunto serão fundamentais para a discussão da influência dos efeitos estereoeletrônicos repulsivos e atrativos no equilíbrio conformacional do diastereoisômero *cis* (Fig. 54).

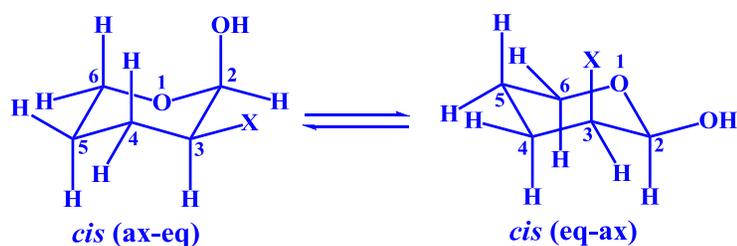


Figura 54: Equilíbrio conformacional das haloidrinas *cis*, sendo X = Cl, Br e I.

Tabela 17: Variação da energia total (ΔE); Variação da energia estérica proveniente do NBO-steric (ΔE est); Variação da energia hiperconjugativa proveniente do NBO-del (ΔE hiper); porcentagem dos confôrmeros em CDCl_3 e $\text{DMSO-}d_6$; bem como, os valores de momento de dipolo (μ).

X	ΔE^a	ΔE est. ^a	ΔE hiper. ^a	% CDCl_3	% DMSO	μ^b
cloro (<i>eq-ax</i>)	0,0	3,7	7,6	73%	37%	3,42
cloro (<i>ax-eq</i>)	0,4	0,0	0,0	27%	63%	2,36
bromo (<i>eq-ax</i>)	0,0	4,0	8,8	75%	43%	3,47
bromo (<i>ax-eq</i>)	0,8	0,0	0,0	25%	57%	2,45
iodo (<i>eq-ax</i>)	0,0	3,8	11,1	72%	50%	3,40
iodo (<i>ax-eq</i>)	0,9	0,0	0,0	28%	50%	2,36

^a ΔE em kcal mol^{-1}

^b μ em debye (D)

A estabilização do confôrmero *eq-ax* aumenta com o aumento do tamanho do halogênio, conforme pode ser visto na Tabela 17. A conformação *eq-ax* é a mais estável nas três haloidrinas, embora apresente a maior energia estérica (desestabilizante), a mesma apresenta a maior energia hiperconjugativa. Então, nos caso do diastereoisômero *cis* é a energia hiperconjugativa a maior responsável pela estabilidade da conformação *eq-ax*.

Novamente, a análise das energias envolvidas no efeito anomérico, Tabela 18, mostra que a conformação que possui a hidroxila na posição *axial*, é aquela que apresenta um maior efeito anomérico, no entanto, no somatório de todas as interações hiperconjugativas é a conformação *eq-ax* que apresenta um valor maior. Assim, esse efeito não é determinante no equilíbrio conformacional das haloidrinas *cis*.

Tabela 18: Valores de energia de hiperconjugação em kcal mol⁻¹ para os diastereoisômeros *cis*.

X	LP1 _{O1} →	LP2 _{O1} →	LP2 _{O2} →
	*σ _{C2-O2}	*σ _{C2-O2}	*σ _{C2-O1}
	Endo	Endo	Exo
cloro (<i>eq-ax</i>)	4,63	-	16,20
cloro (<i>ax-eq</i>)	1,49	14,30	16,41
bromo (<i>eq-ax</i>)	4,62	-	16,27
bromo (<i>ax-eq</i>)	1,57	14,36	16,40
iodo (<i>eq-ax</i>)	4,22	-	17,11
iodo (<i>ax-eq</i>)	1,54	14,27	15,94

A maior porcentagem do confôrmero *eq-ax* em CDCl₃ (Tab. 17), surge da habilidade deste solvente de fazer ligação de hidrogênio com os oxigênios da molécula, como já foi observado por Lemieux⁵⁷, e essa solvatação é mais eficiente com a hidroxila na posição *equatorial*.⁵⁸ O que nos chamou atenção foi o fato do equilíbrio ter se deslocado no sentido da conformação *ax-eq*, no sentido da conformação menos polar, com o aumento da constante dielétrica do solvente. Essa observação motivou a investigação teórica da energia estérica e de hiperconjugação considerando o efeito do solvente (Tab. 19).

⁵⁷ Lemieux, R. U., (1971), *Pure Appl. Chem.*, **25**, 527.

⁵⁸ Abraham, R. J., Smith, T. A. D., Thomas, W. A., *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2*, (1996), 1949.

Tabela 19: Energia estérica (ΔE est) e de hiperconjugação (ΔE hiper) das conformações *cis* das halodrinas com o efeito do solvente (IEF-PCM em DMSO).

	ΔE est ^a	ΔE est. solvente ^a	ΔE hiper ^a	ΔE hiper. solvente ^a
cloro (<i>eq-ax</i>)	3,7	4,5	7,6	3,3
cloro (<i>ax-eq</i>)	0,0	0,0	0,0	0,0
bromo (<i>eq-ax</i>)	4,0	4,8	8,8	4,4
bromo (<i>ax-eq</i>)	0,0	0,0	0,0	0,0
iodo (<i>eq-ax</i>)	3,8	4,6	11,1	9,1
iodo (<i>ax-eq</i>)	0,0	0,0	0,0	0,0

^a ΔE em kcal mol⁻¹.

Os valores da Tabela 19 nos mostram que ocorreu um aumento da repulsão estérica do confôrmero *eq-ax* (o mais estável) e a energia de hiperconjugação que era a maior responsável por sua estabilização diminuiu consideravelmente nos cálculos com efeito do solvente, explicando assim o deslocamento do equilíbrio conformacional no sentido da conformação *ax-eq*.

6. Resultados experimentais versus teóricos da fluoridrina

A fluoridrina está sendo discutida separadamente devido ao fato desta apresentar algumas peculiaridades.

6.1 Fluoridrina *trans*

A Tabela 20 é uma junção de diversos valores já mencionados no texto referentes à fluoridrina *trans*, mas que em conjunto serão fundamentais para a

discussão da influência dos efeitos estereoeletrônicos repulsivos e atrativos no equilíbrio conformacional (Fig. 55).

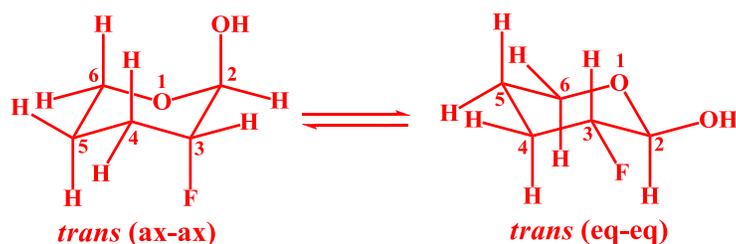


Figura 55: Equilíbrio conformacional da fluoridrina *trans*.

Tabela 20: Variação da energia total (ΔE); Variação da energia estérica proveniente do NBO-steric (ΔE est); Variação da energia hiperconjugativa proveniente do NBO-del (ΔE hiper); porcentagem dos confôrmeros em CDCl_3 e $\text{DMSO}-d_6$, bem como, os valores de momento de dipolo (μ), da fluoridrina *trans*.

F	ΔE^a	ΔE est. ^a	ΔE hiper. ^a	% CDCl_3	% DMSO	μ^b
<i>ax-ax</i>	0,0	1,6	0,0	62%	60%	3,39
<i>eq-eq</i>	1,5	0,0	2,2	38%	40%	2,16

^a ΔE em kcal mol^{-1} .

^b μ em debye (D).

A análise da Tabela 20 mostra que a conformação *ax-ax* é $1,5 \text{ kcal mol}^{-1}$ mais estável que a conformação *eq-eq*. No entanto, essa estabilidade não é proveniente nem da hiperconjugação, nem da repulsão da conformação *eq-eq*. Assim essa estabilidade é proveniente de interações não covalentes (dipolo-dipolo/dipolo induzido-dipolo induzido), que estabilizam a conformação *ax-ax*. As “isosurfaces” fornecidas pela topologia NCI (Fig. 46) nos mostram que são interações entre os pares de elétrons não ligantes do O da hidroxila e os H4 e H6 *axiais*, bem como, os pares de elétrons não ligantes do flúor com o H5 *axial*, são responsáveis pela estabilização da conformação *ax-ax*.

A Tabela 20 mostra que a variação da polaridade do solvente não levou a um deslocamento do equilíbrio conformacional. Isso se deve ao fato de, apesar das interações não covalentes serem minimizadas em solventes mais polares, observa-se na Tabela 21 que a diferença de hiperconjugação entre as conformações *ax-ax*/*eq-eq* que era de 2,2 kcal mol⁻¹ passa a ser de 0,0 kcal mol⁻¹ nos cálculos com efeito do solvente, então esse balanço nas energias faz com que não seja observada uma variação na população com a variação na polaridade do solvente.

Tabela 21: Energia estérica (ΔE est) e de hiperconjugação (ΔE hiper) das conformações *trans* da fluoridrina com o efeito do solvente (IEF-PCM em DMSO).

Flúor	ΔE est ^a	ΔE est. solvente ^a	ΔE hiper ^a	ΔE hiper. solvente ^a
(<i>ax-ax</i>)	1,6	2,0	0,0	0,0
(<i>eq-eq</i>)	0,0	0,0	2,2	0,0

^a ΔE em kcal mol⁻¹.

6.2 Fluoridrina *cis*

A Tabela 22 é uma junção de diversos valores já mencionados no texto, mas que em conjunto serão fundamentais para a discussão da influência dos efeitos estereoeletrônicos repulsivos e atrativos no equilíbrio conformacional da fluoridrina *cis* (Fig. 56).

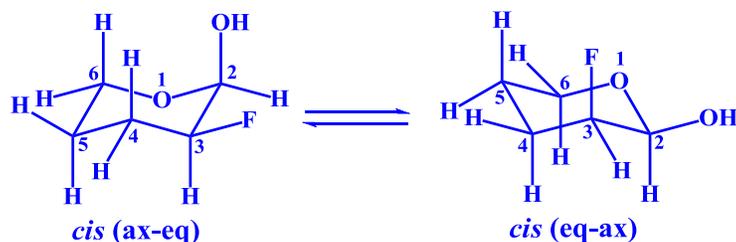


Figura 56: Equilíbrio conformacional da fluoridrina *cis*.

Tabela 22: Variação da energia total (ΔE); Variação da energia estérica proveniente do NBO-steric (ΔE est); Variação da energia hiperconjugativa proveniente do NBO-del (ΔE hiper); porcentagem dos confômeros em CDCl_3 e $\text{DMSO}-d_6$, bem como, os valores de momento de dipolo (μ) da fluoridrina *cis*.

F	ΔE^a	ΔE est. ^a	ΔE hiper. ^a	% CDCl_3	% DMSO	μ^b
<i>eq-ax</i>	0,0	0,0	5,2	58%	36%	3,39
<i>ax-eq</i>	0,0	0,0	0,0	42%	64%	2,16

^a ΔE em kcal mol^{-1}

^b μ em debye (D)

Temos que ambos os confômeros *eq-ax* e *ax-eq* apresentam a mesma energia na fase vapor e segundo os dados de NBO o confômero *eq-ax* apresenta maior energia de hiperconjugação do que o confômero *ax-eq*. No entanto o confômero *ax-eq* é mais estabilizado por interações não covalentes (Fig. 46).

A conformação *eq-ax* apresenta um ligeiro aumento em CDCl_3 em relação a fase vapor pelo fato do mesmo ser um solvente “doador” de ligação de hidrogênio, sendo assim, solvatando melhor a hidroxila na posição *equatorial*.⁵⁸ O deslocamento do equilíbrio conformacional no sentido da conformação *ax-eq* com o aumento da polaridade do solvente, nos levou novamente a análise das energias estéricas e de hiperconjugação com o efeito do solvente.

Tabela 23: Energia estérica (ΔE est) e de hiperconjugação (ΔE hiper) das conformações *cis* da fluoridrina com o efeito do solvente (IEF-PCM em DMSO).

Flúor	ΔE est ^a	ΔE est. solvente ^a	ΔE hiper ^a	ΔE hiper. solvente ^a
<i>eq-ax</i>	0,0	1,6	5,2	0,0
<i>ax-eq</i>	0,0	0,0	0,0	0,0

^a ΔE em kcal mol^{-1} .

A análise da Tabela 23 nos mostra a energia estérica da conformação *eq-ax* é $1,6 \text{ kcal mol}^{-1}$ maior em relação a conformação *ax-eq* com o efeito do solvente e que a diferença da energia de hiperconjugação que era de $5,2 \text{ kcal mol}^{-1}$ maior sem o efeito do solvente, passa a ser de $0,0 \text{ kcal mol}^{-1}$ considerando o efeito do solvente. Assim pode-se dizer que por mais que o aumento para polaridade do solvente reduza as interações não covalentes responsáveis pela estabilidade da conformação *eq-ax*, este aumenta a energia estérica e diminui a energia de hiperconjugação da conformação *eq-ax* em relação a conformação *ax-eq*.

7. Conclusões

Durante a realização do projeto, a principal dificuldade encontrada foi a presença de dois diastereoisômeros como produto reacional, das haloidrinas derivadas do 3,4-diidro-2*H*-pirano. Não foi possível a separação por coluna cromatográfica, devido ao fato, dos mesmos se interconverterem através da abertura e fechamento do anel de seis membros.

No entanto, através da técnica de TOCSY seletivo foi possível atribuir quais hidrogênios pertenciam a cada diastereoisômero em questão, permitindo assim a caracterização inequívoca dos compostos em estudo. A análise dos espectros de RMN, suportadas por cálculos teóricos, permitiram determinar as estruturas dos compostos em estudo e mostraram que os mesmos estão em equilíbrio conformacional e que apenas o diastereoisômero *cis* é influenciado pela variação da constante dielétrica do solvente.

A análise conjunta dos dados experimentais e teóricos permitiu determinar que o principal fator responsável pela maior estabilidade do conformero *ax-ax* em relação ao conformero *eq-eq* do diastereoisômero *trans* das haloidrinas são as interações não covalentes (dipolo-dipolo/ dipolo induzido-dipolo induzido). No caso dos diastereoisômeros *cis* a energia de hiperconjugação é a principal responsável pela maior estabilidade da conformação *ax-eq* em relação a conformação *eq-ax*. No entanto a energia de hiperconjugação sofre redução com o aumento da polaridade do solvente, assim o equilíbrio é deslocado no sentido do conformero *eq-ax*.

8. Informações Suplementares

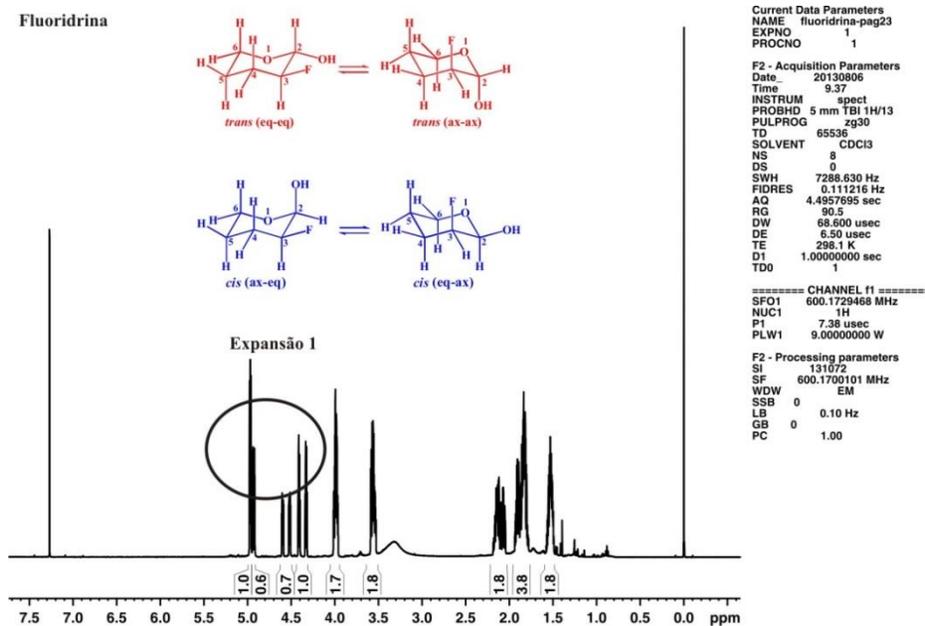


Figura s1 : Espectro de RMN de ^1H da fluoridrina em CDCl_3 , produto da reação entre o 3,4-diidro-2*H*-pirano e o select-flúor, obtido à 298,1 K (600 MHz).

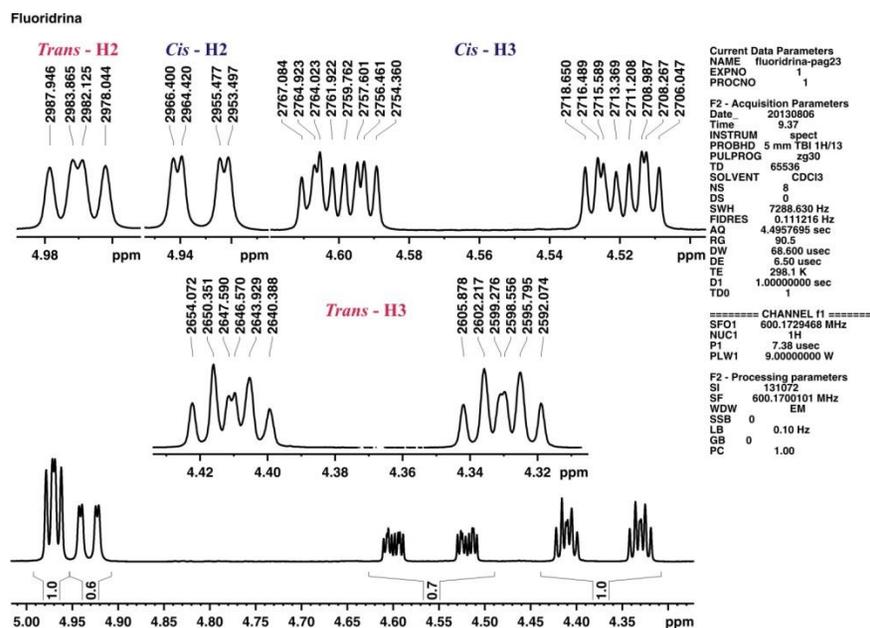


Figura s2: Expansão 1 do espectro de RMN de ^1H da fluoridrina. Sinais referentes aos hidrogênios H2 e H3 dos diastereoisômeros *cis* e *trans*.

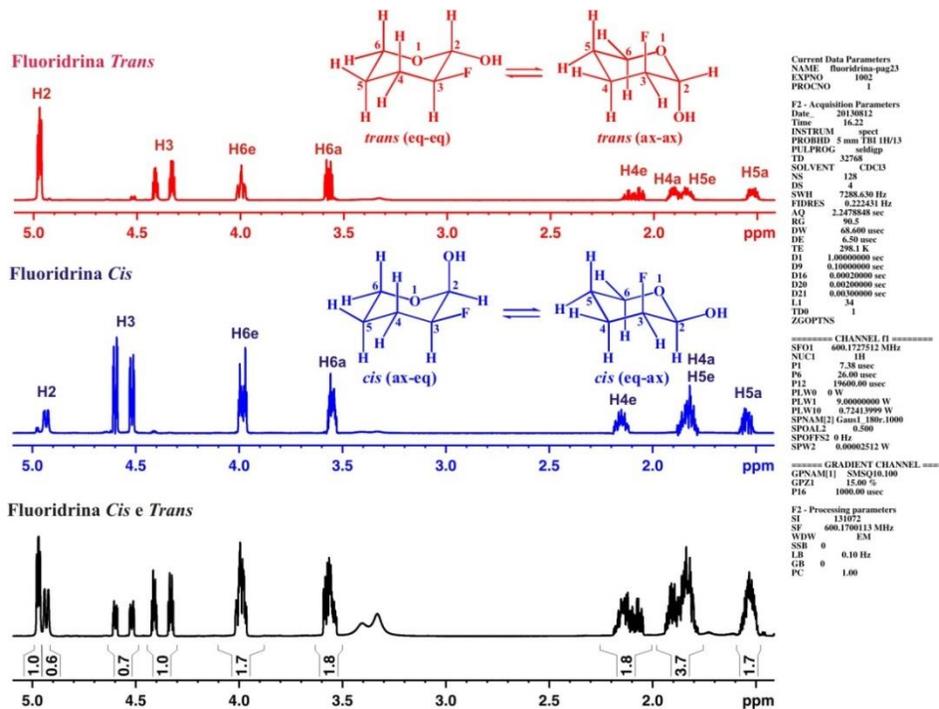


Figura s3: Subespectros atribuídos das fluoridrinas *trans* e *cis* obtidos pela técnica TOCSY seletivo e espectro de RMN de ^1H da fluoridrina em CDCl_3 , respectivamente.

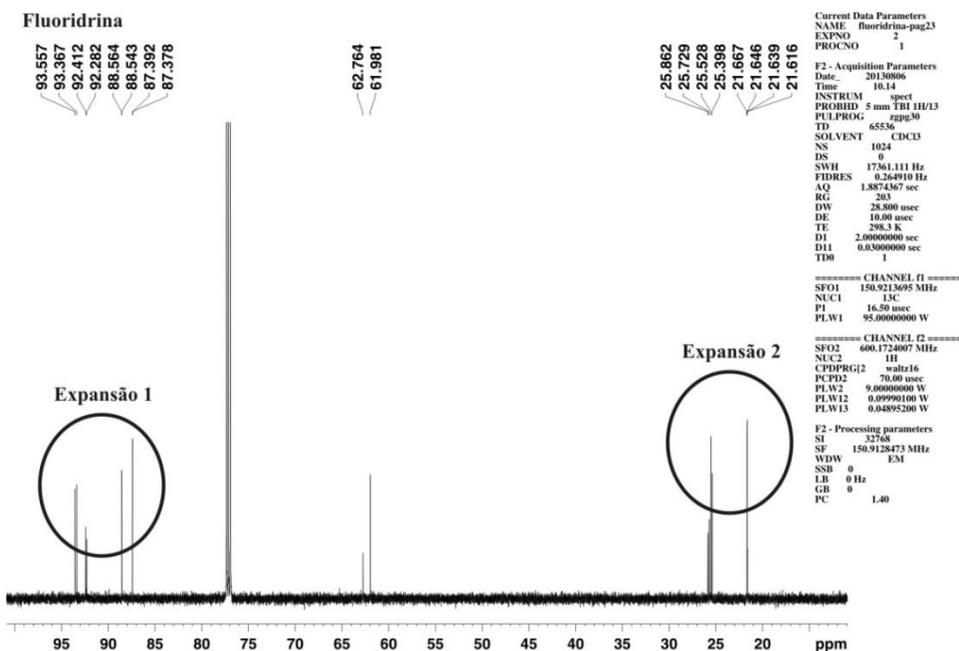


Figura s4 : Espectro de RMN de ^{13}C da fluoridrina em CDCl_3 .

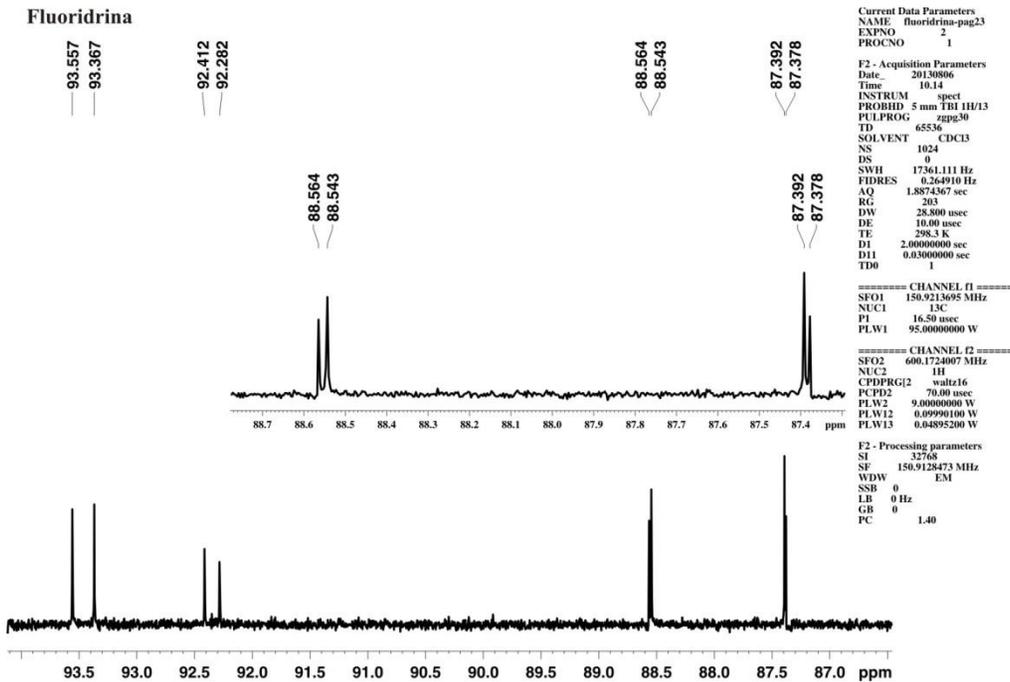


Figura s5 : Expansão 1 do espectro de RMN de ^{13}C da fluoridrina em CDCl_3 .

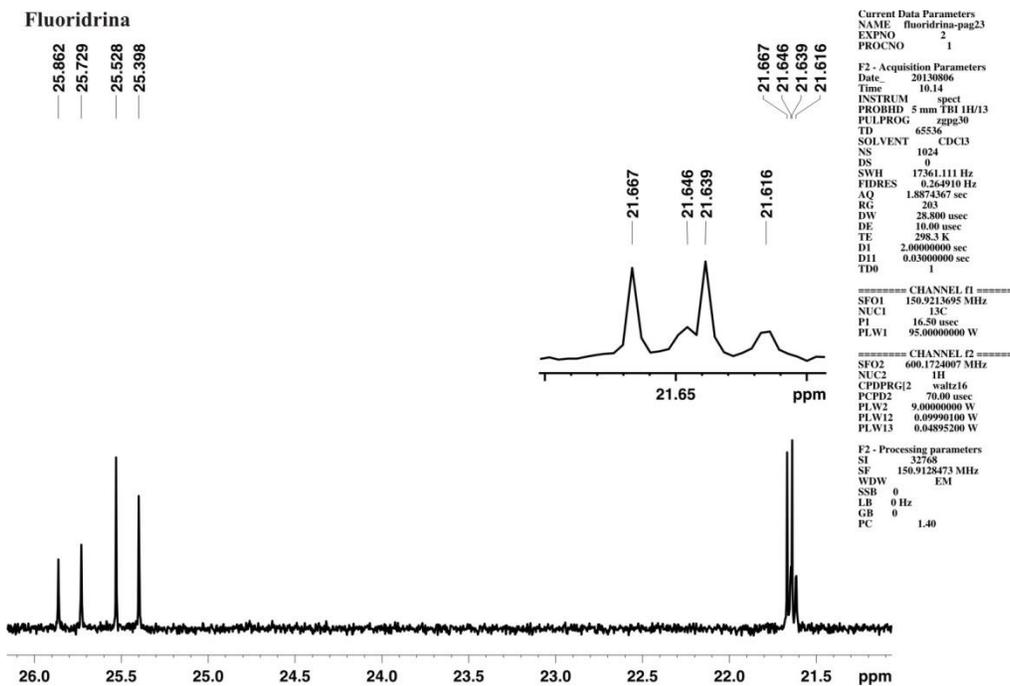


Figura s6 : Expansão 2 do espectro de RMN de ^{13}C da fluoridrina em CDCl_3 .

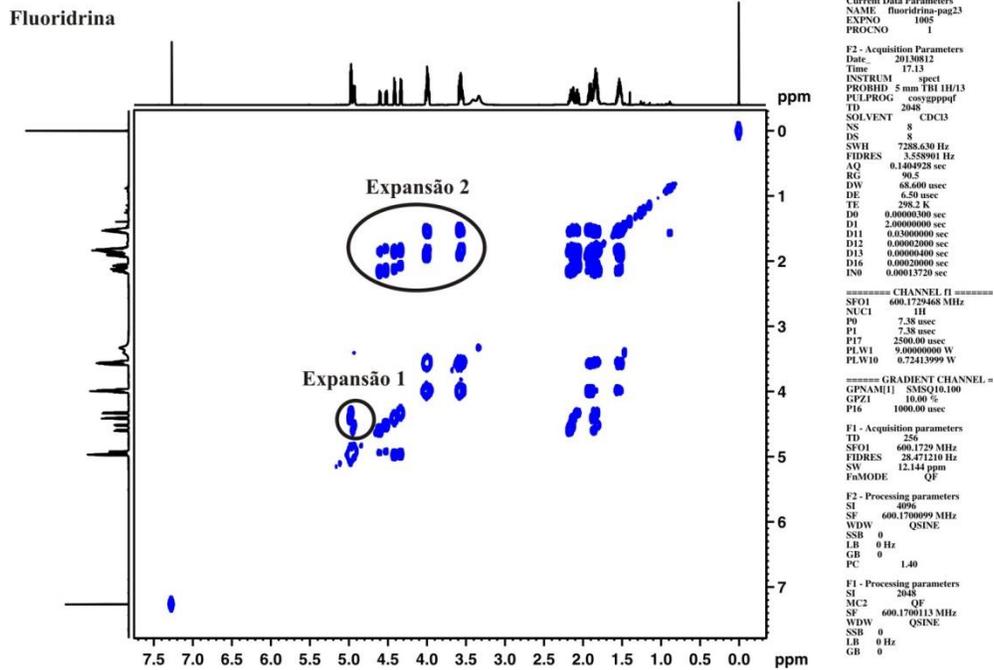


Figura s7: Mapa de contorno ^1H - ^1H COSY da fluoridrina em CDCl_3 .

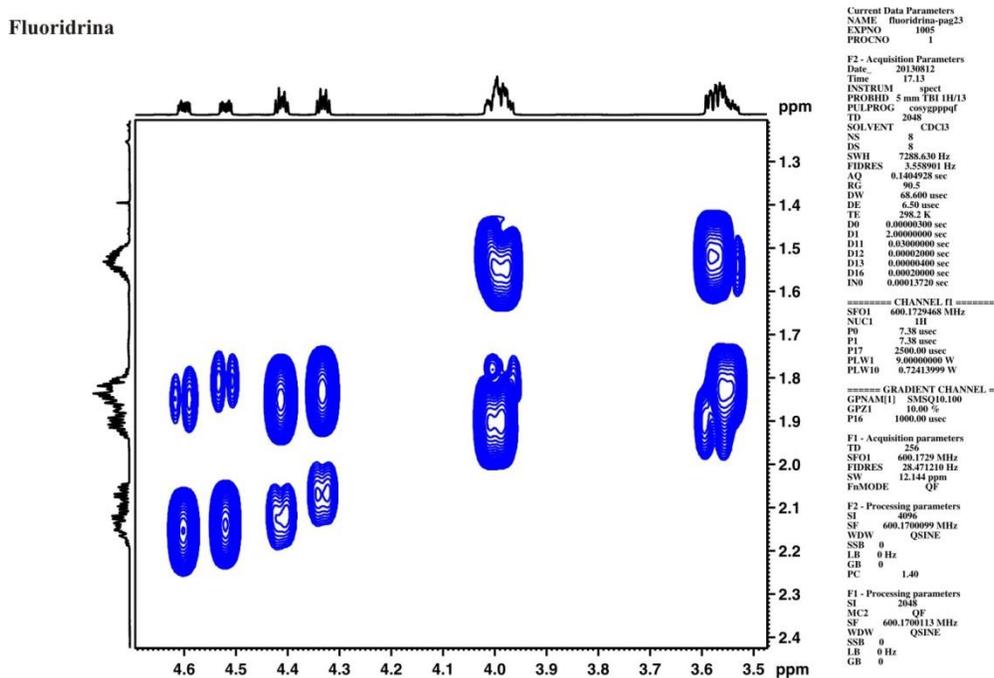


Figura s8: Expansão 1 do mapa de contorno ^1H - ^1H COSY da fluoridrina em CDCl_3 .

Fluoridrina

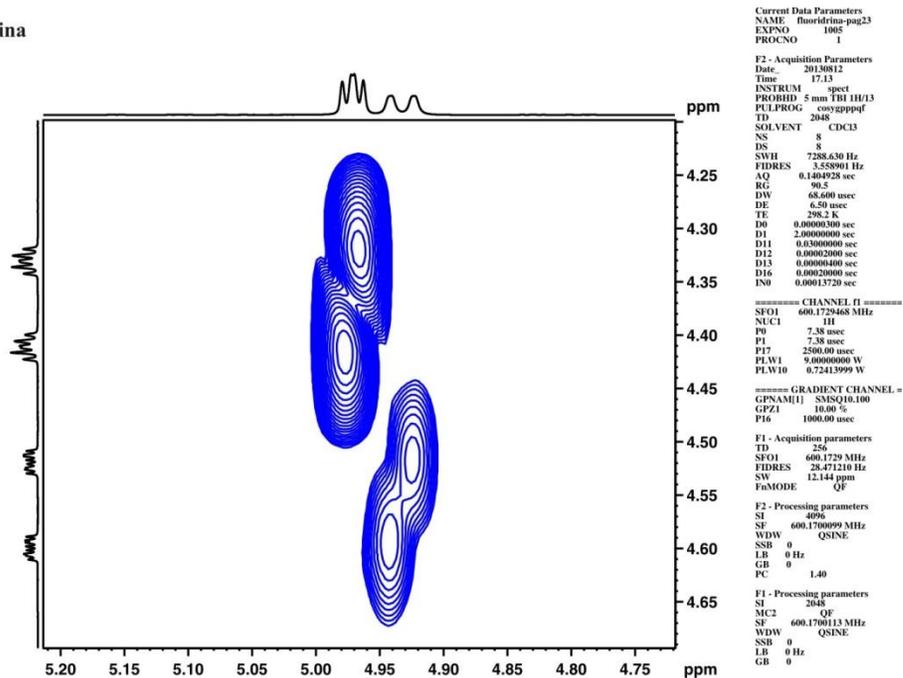


Figura s9: Expansão 2 do mapa de contorno ^1H - ^1H COSY da fluoridrina em CDCl_3 .

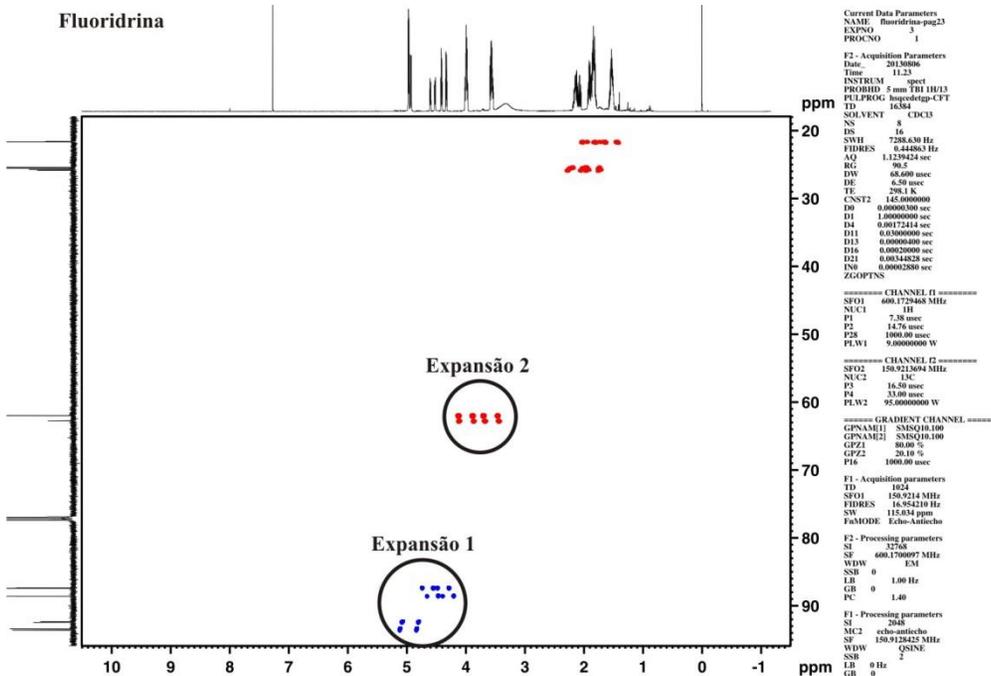


Figura s10: Mapa de contorno ^1H - ^{13}C HSQC acoplado da fluoridrina em CDCl_3 .

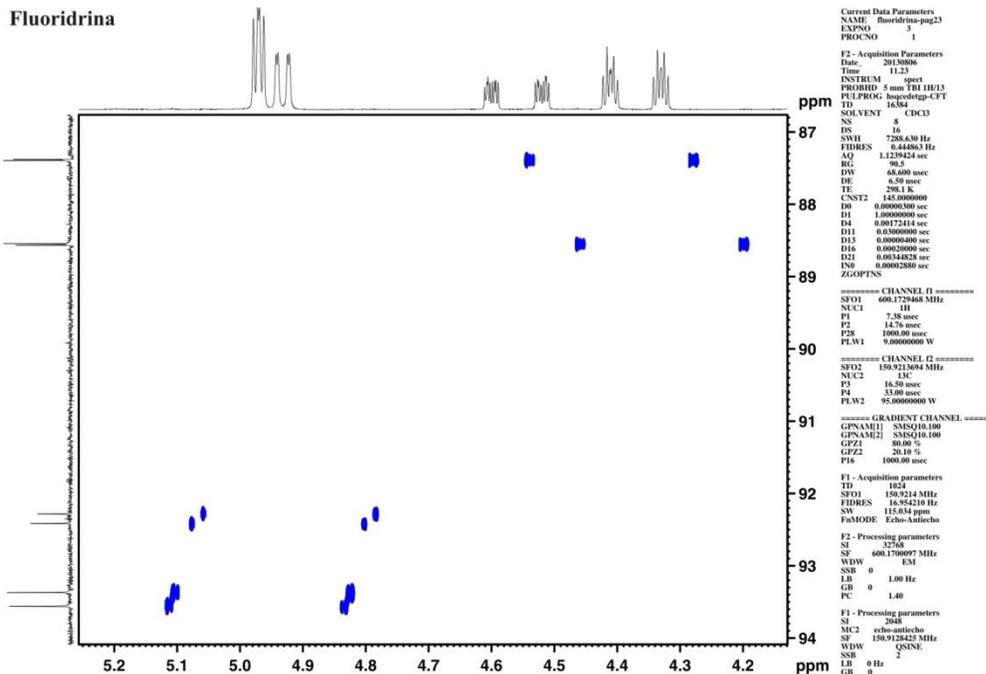


Figura s11: Expansão 1 do mapa de contorno ^1H - ^{13}C HSQC acoplado da fluoridrina em CDCl_3 .

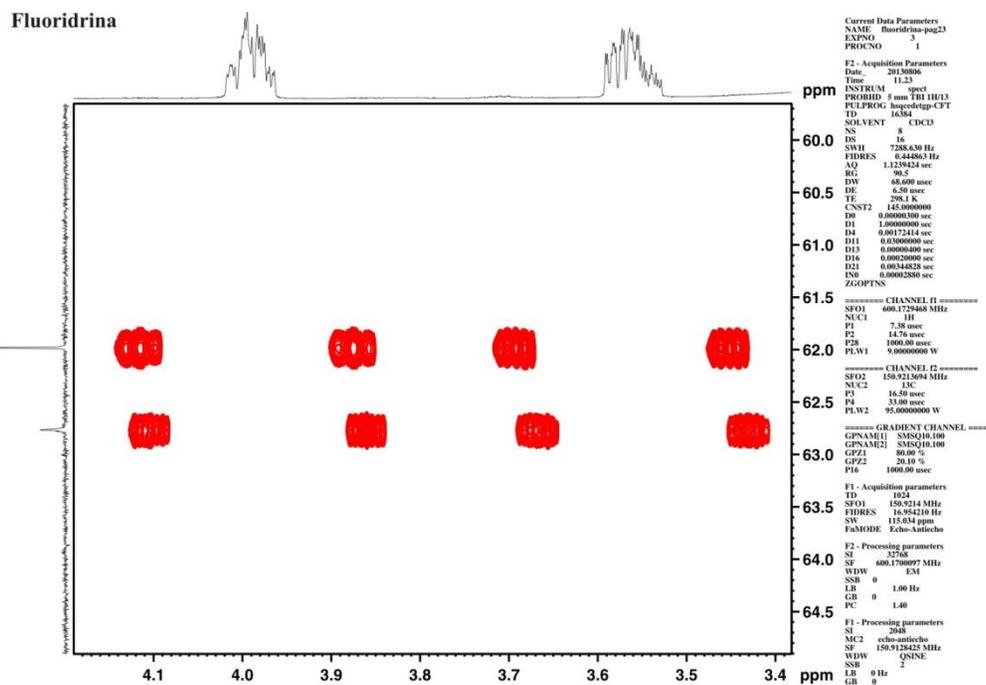


Figura s12: Expansão 2 do mapa de contorno ^1H - ^{13}C HSQC acoplado da fluoridrina em CDCl_3 .

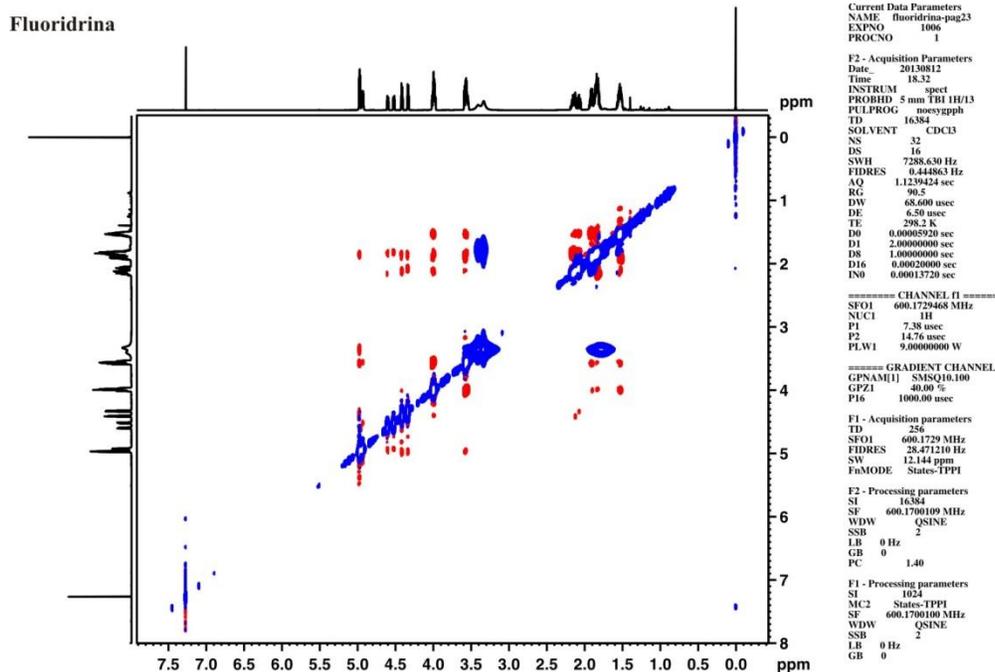


Figura s13: Mapa de contorno NOESY da fluoridrina em CDCl_3 .

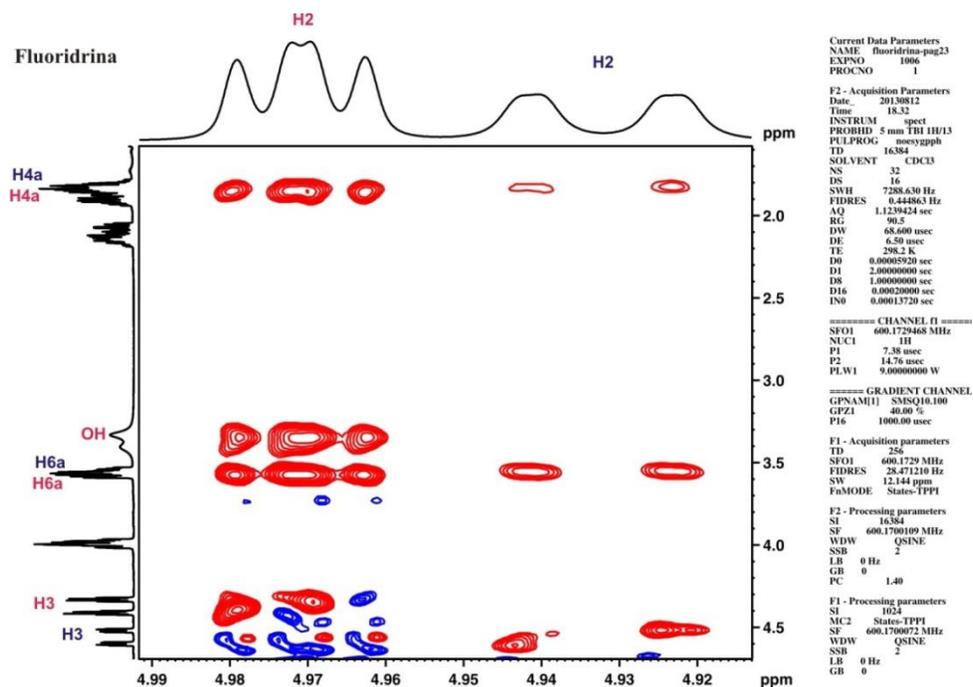


Figura s14: Expansão do mapa de contorno NOESY da fluoridrina em CDCl_3 , destacando as correlações do H2 dos diastereoisômeros *cis* e *trans*.

Cloroidrina

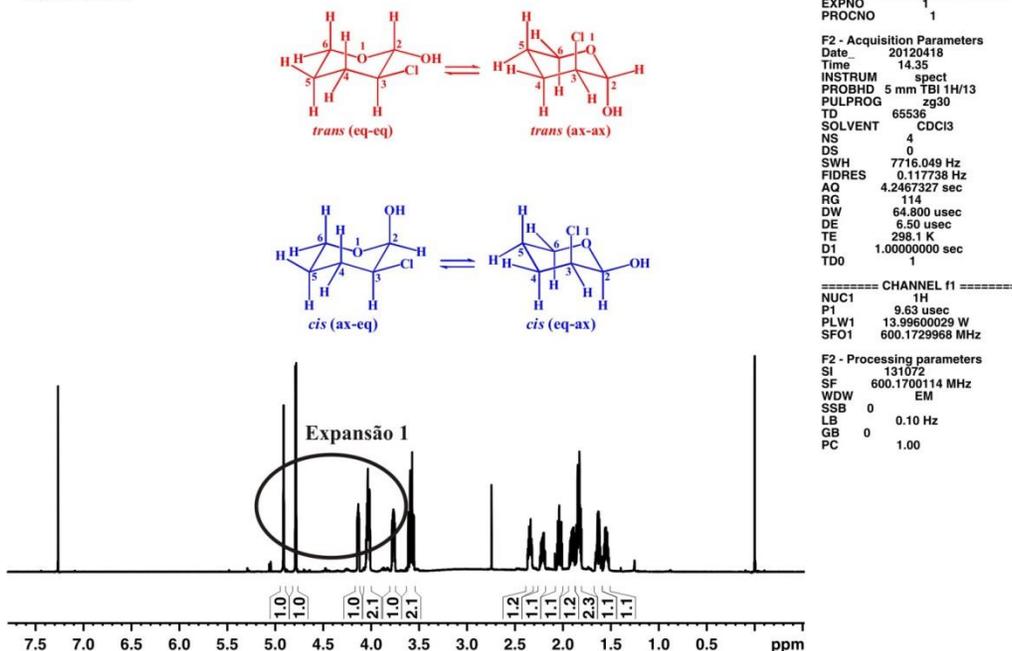


Figura s15: Espectro de RMN de ^1H da cloroidrina em CDCl_3 , produto da reação entre o 3,4-diidro-2*H*-pirano e a *N*-cloro-succinimida.

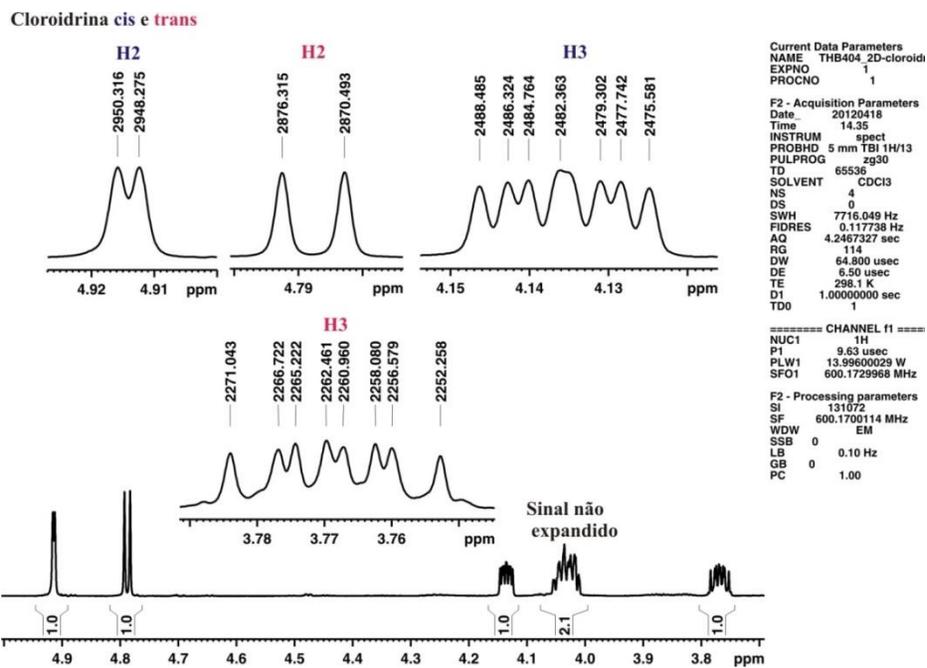


Figura s16: Expansão 1 do espectro de RMN de ^1H da cloroidrina em CDCl_3 .

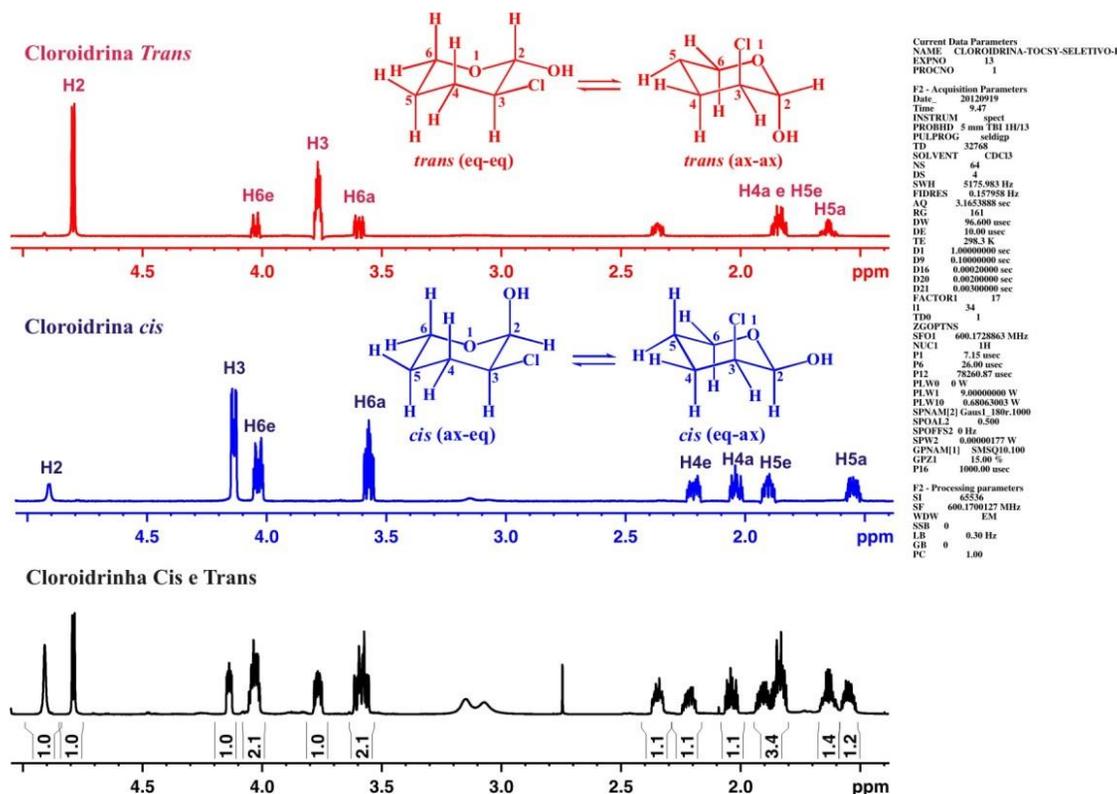


Figura s17: Subespectros atribuídos das cloroidrinas *trans* e *cis* obtidos pela técnica TOCSY seletivo e espectro de RMN de ^1H da cloroidrina em CDCl_3 , respectivamente.

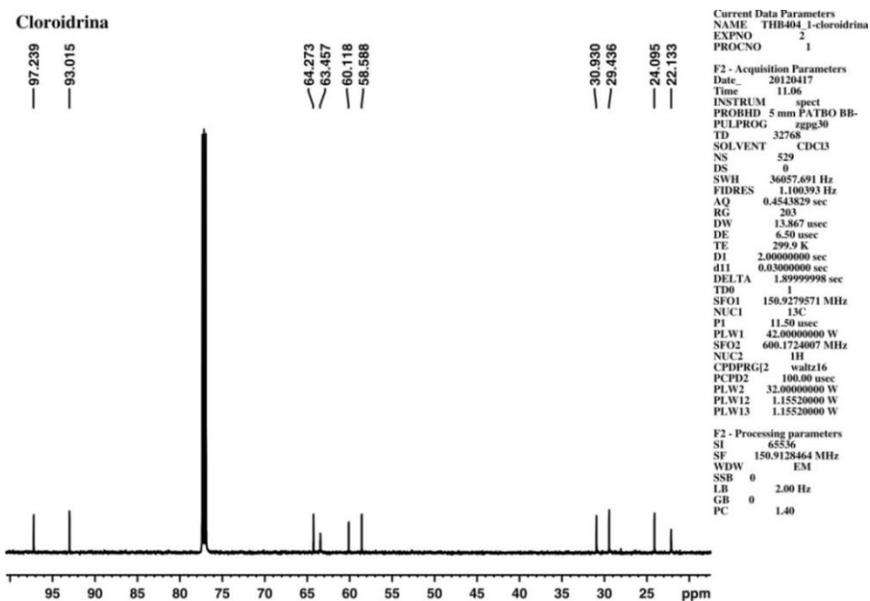


Figura s18: Espectro de RMN de ^{13}C da cloroidrina em CDCl_3 .

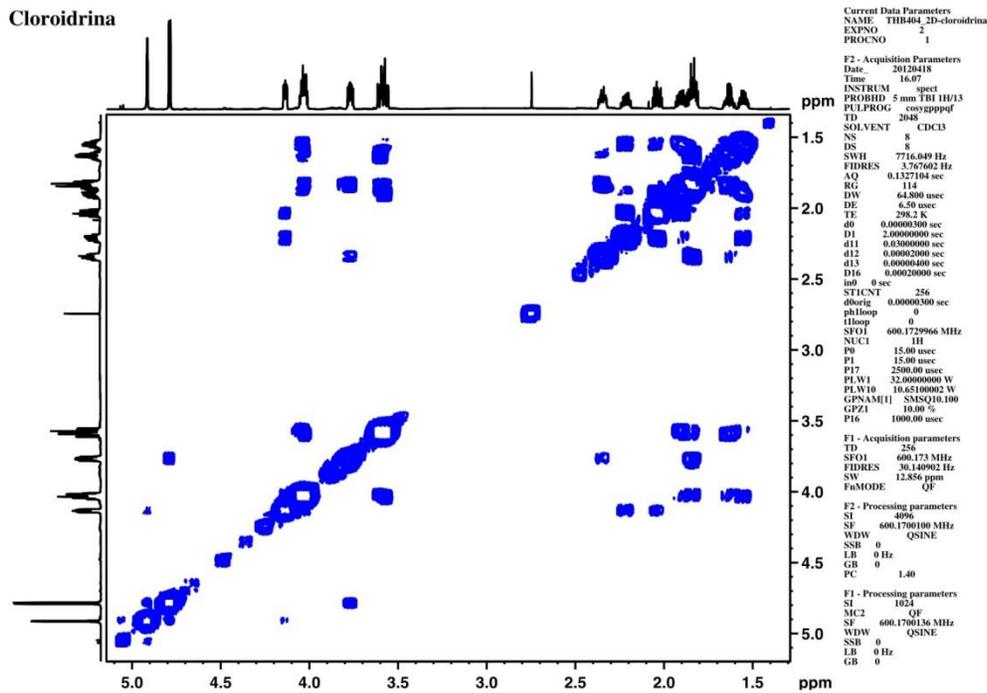


Figura s19: Mapa de contorno ^1H - ^1H COSY da cloridrina em CDCl_3 .

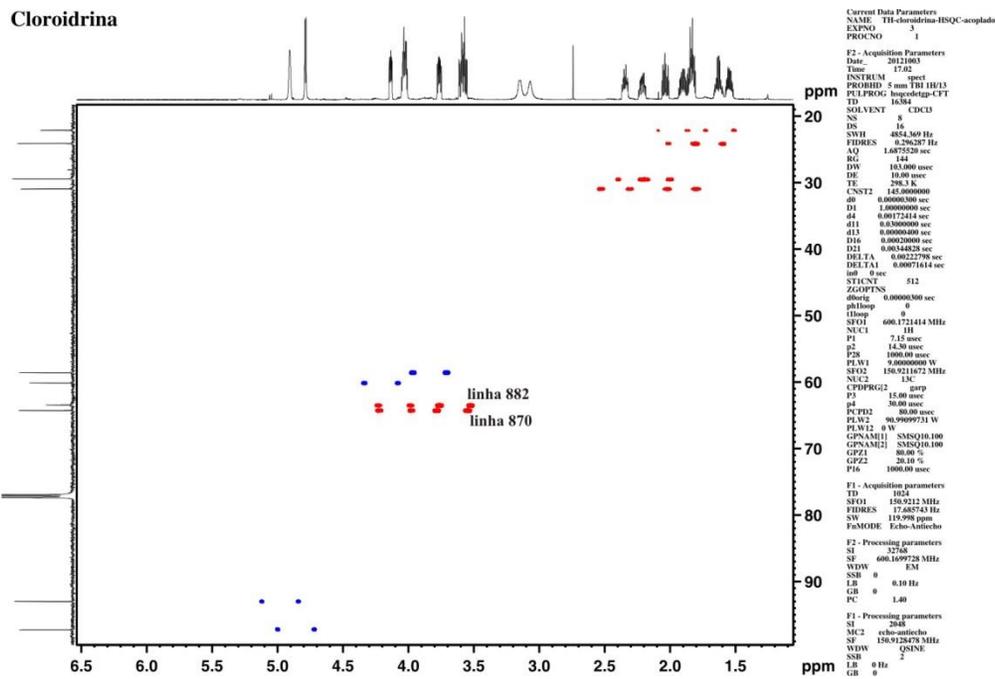


Figura s20: Mapa de contorno ^1H - ^{13}C HSQC acoplado da cloridrina em CDCl_3 .

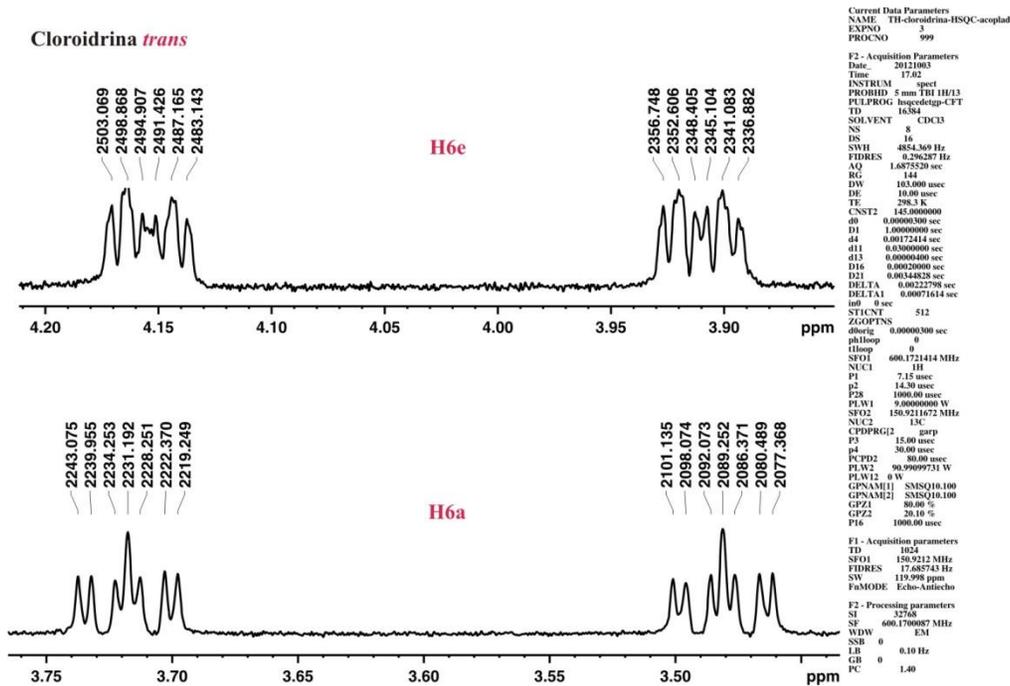


Figura s21: Projeção 1D obtida do corte na linha 870 no mapa de contorno ^1H - ^{13}C HSQC acoplado da cloroidrina.

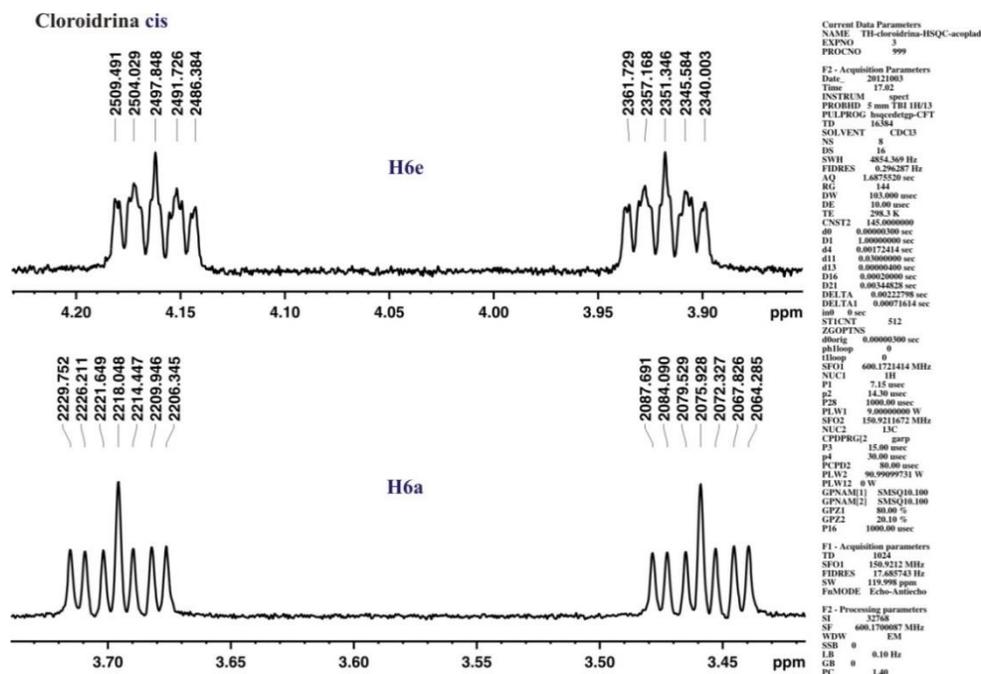


Figura s22: Projeção 1D obtida do corte na linha 882 no mapa de contorno ^1H - ^{13}C HSQC acoplado da cloroidrina.

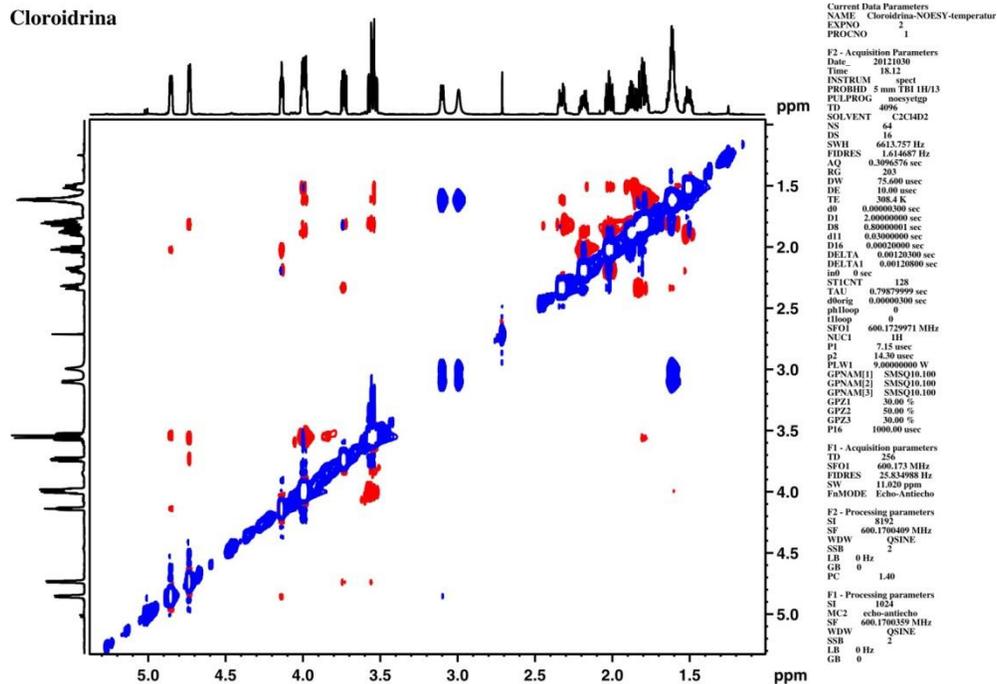


Figura s23: Mapa de contorno NOESY da cloroidrina em CDCl_3 .

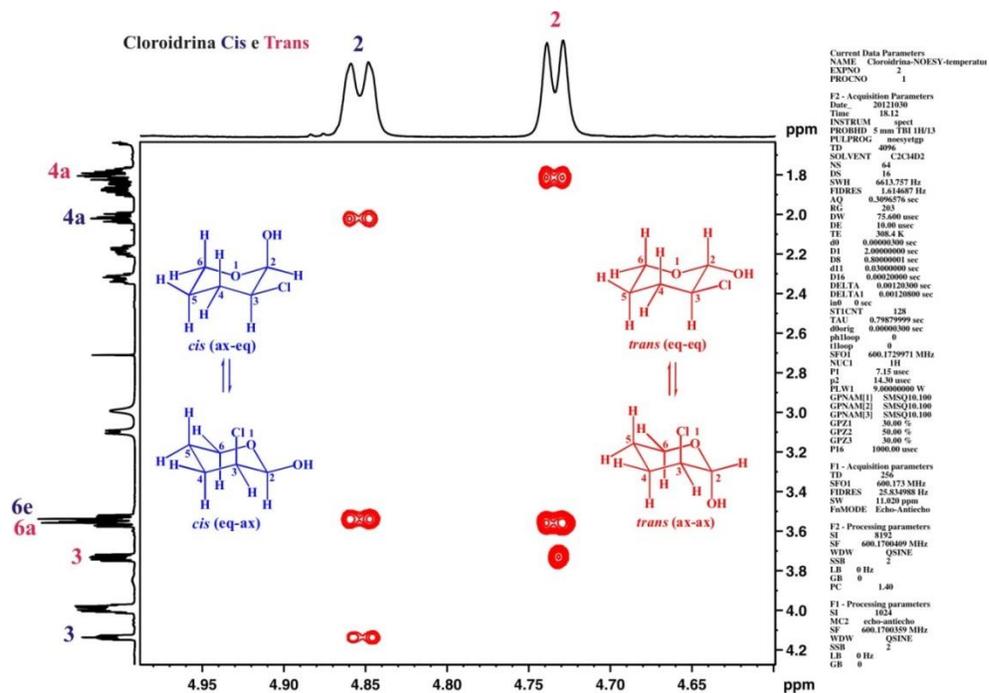


Figura s24: Expansão do mapa de contorno NOESY da cloroidrina em CDCl_3 , destacando as correlações do H2 dos diastereoisômeros *cis* e *trans*.

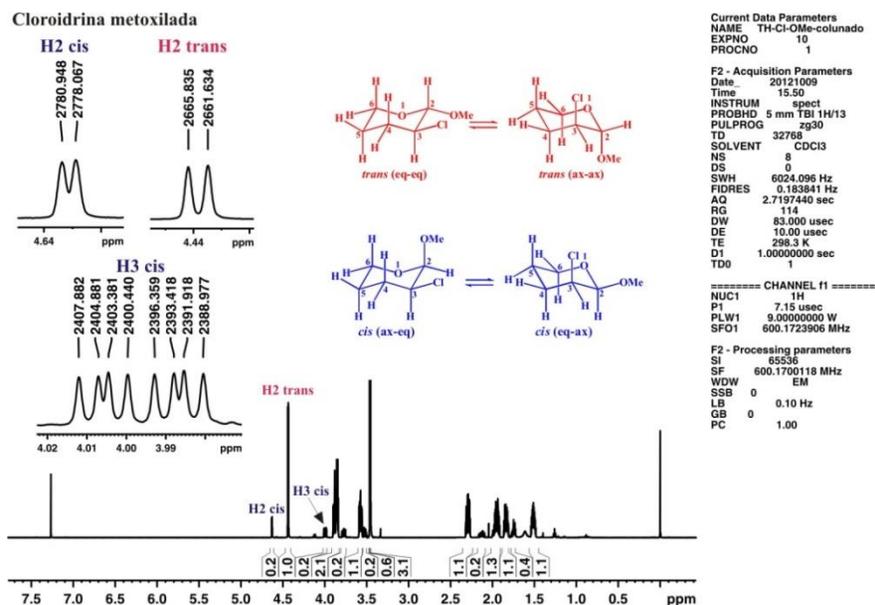


Figura s25: Espectro de RMN de ^1H da cloridrina metoxilada em CDCl_3 , produto da reação entre o 3,4-diidro-2*H*-pirano e a *N*-cloro-succinimida em MeOH.

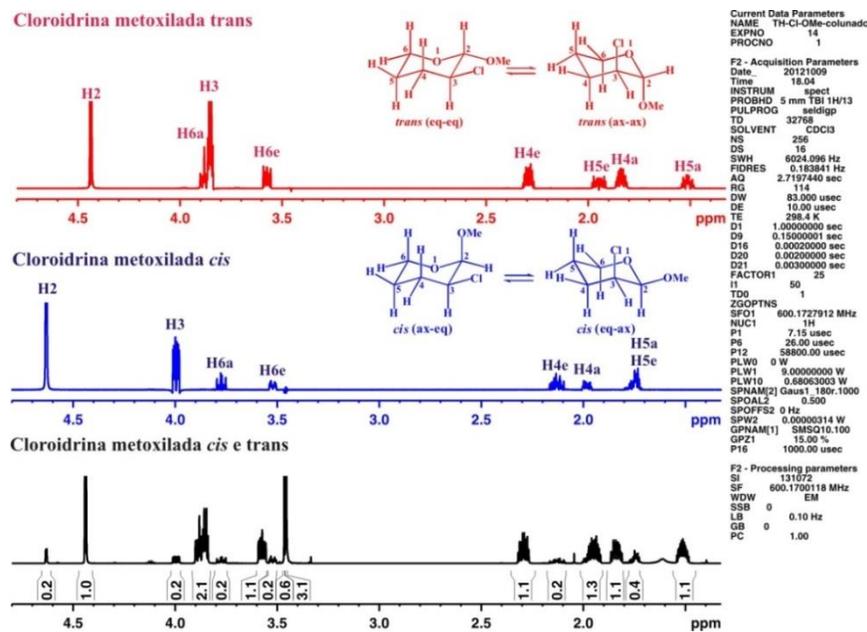


Figura s26: Subespectros atribuídos das cloridrinhas metoxiladas *trans* e *cis* obtidos pela técnica TOCSY seletivo e espectro de RMN de ^1H da cloridrina metoxilada em CDCl_3 , respectivamente.

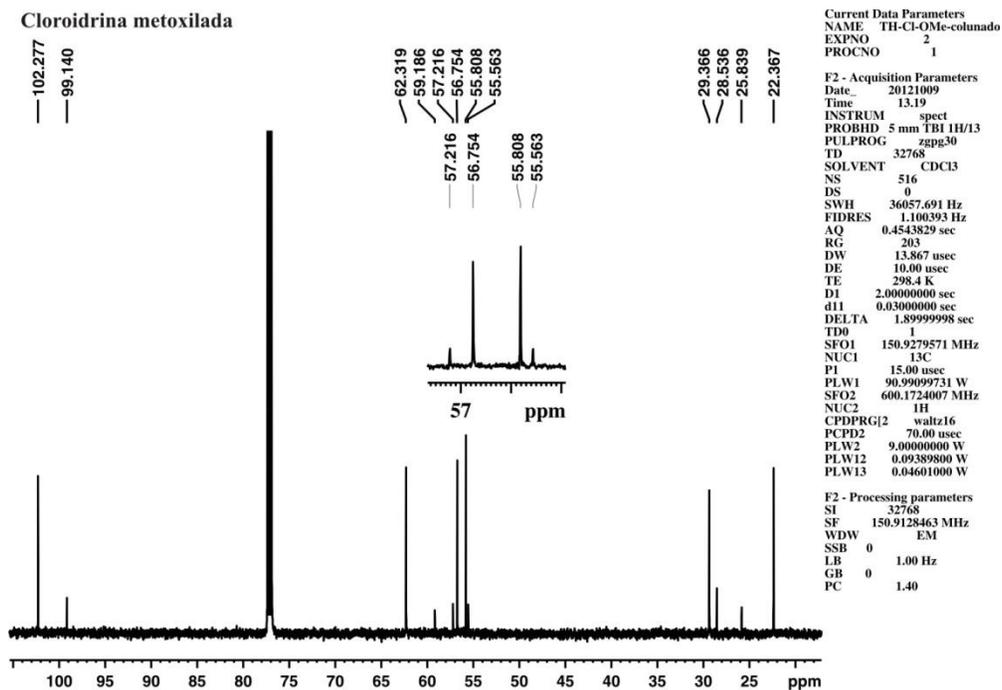


Figura s27: Espectro de RMN de ^{13}C da cloridrina metoxilada em CDCl_3 .

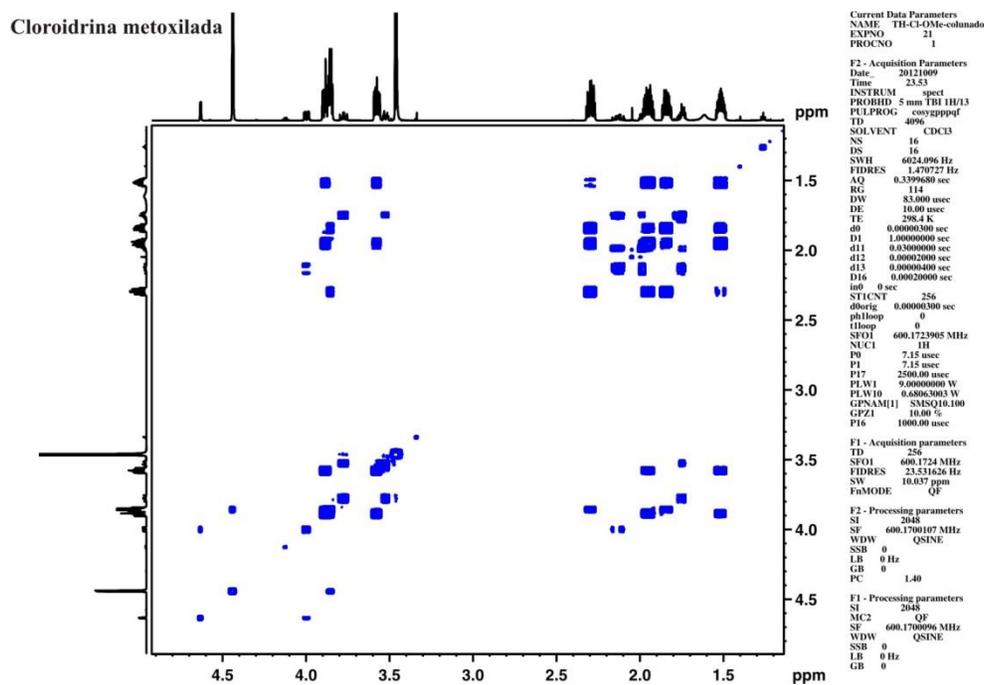


Figura s28: Mapa de contorno ^1H - ^1H COSY da cloridrina metoxilada em CDCl_3 .

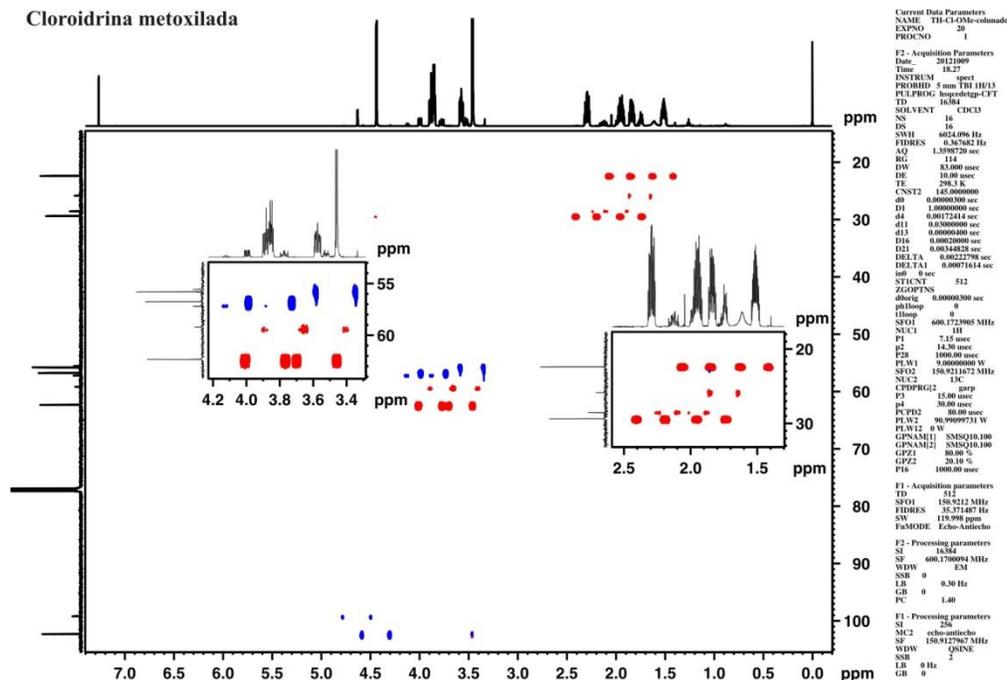


Figura s29: Mapa de contorno ^1H - ^{13}C HSQC acoplado da cloridrina metoxilada em CDCl_3 .

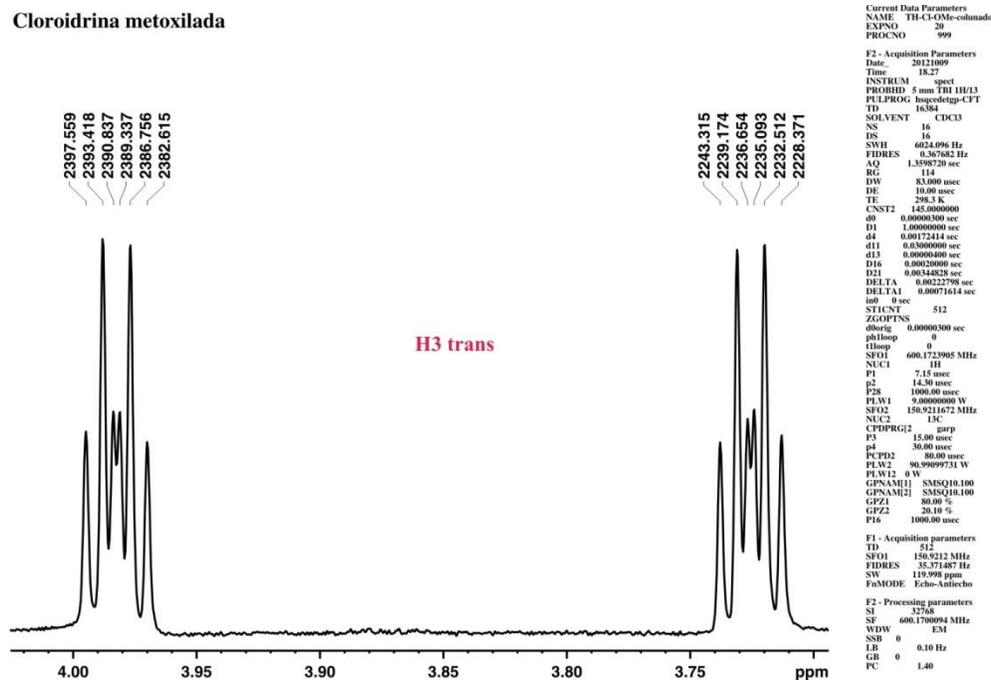


Figura s30: Projeção 1D obtida do corte na linha 499 no mapa de contorno ^1H - ^{13}C HSQC acoplado da cloridrina metoxilada.

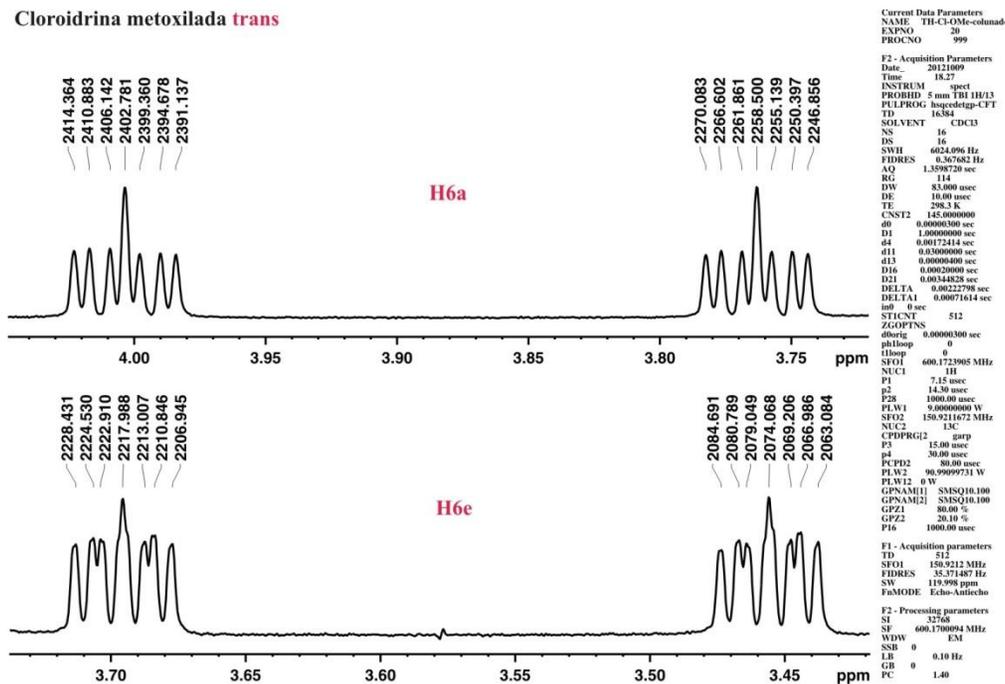


Figura s31: Projeção 1D obtida do corte na linha 451 no mapa de contorno ^1H - ^{13}C HSQC acoplado da cloroidrina metoxilada.

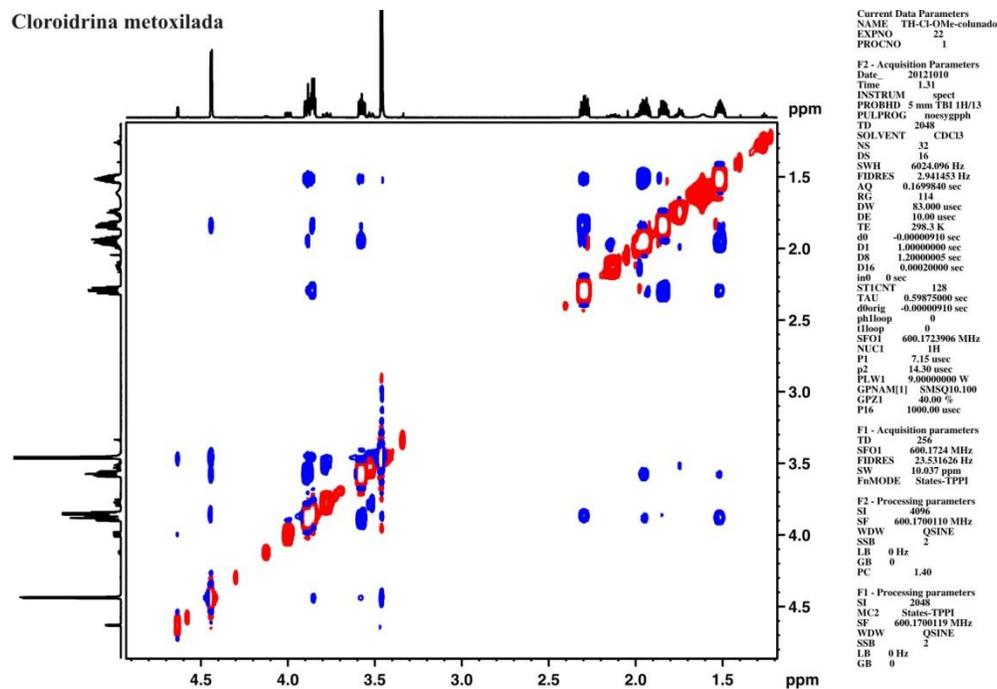


Figura s32: Mapa de contorno NOESY da cloroidrina metoxilada em CDCl_3 .

Bromoidrina

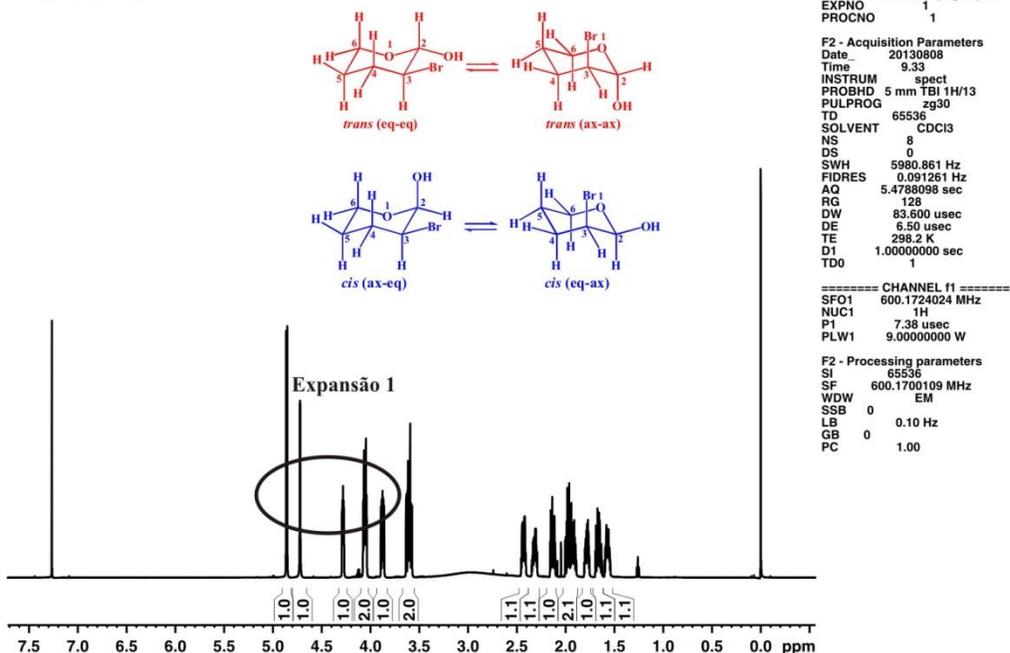


Figura s33: Espectro de RMN de ^1H da bromoidrina em CDCl_3 , produto da reação entre o 3,4-diidro-2*H*-pirano e a *N*-bromo-succinimida.

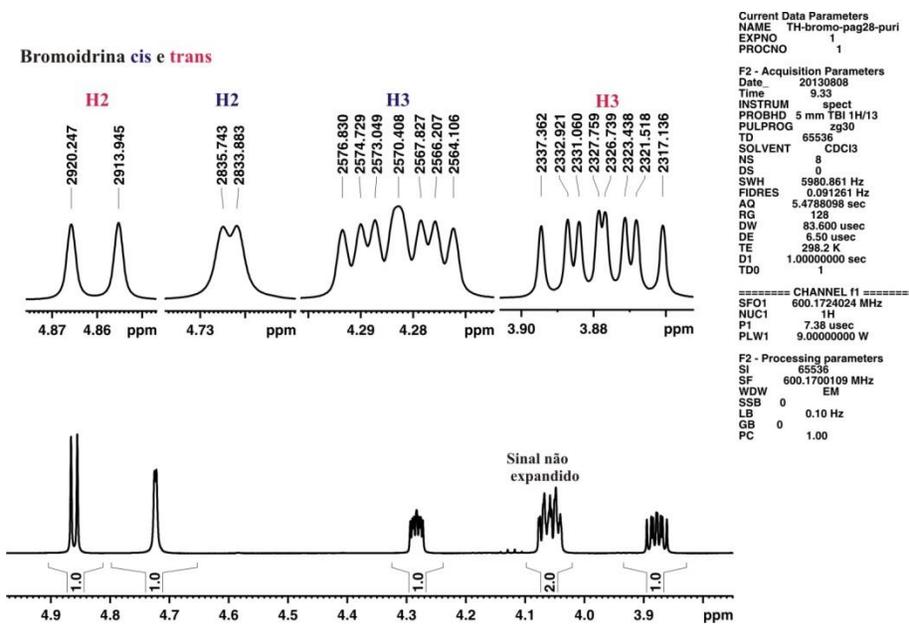


Figura s34: Expansão 1 do espectro de RMN de ^1H da bromoidrina em CDCl_3 .

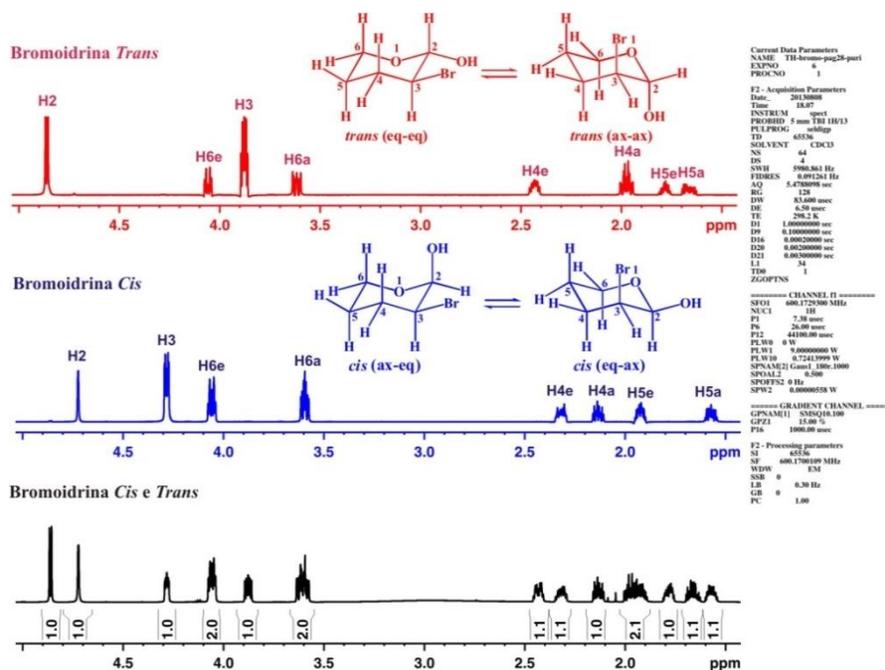


Figura s35: Subespectros atribuídos das bromodrinas *trans* e *cis* obtidos pela técnica TOCSY seletivo e espectro de RMN de ^1H da bromodrina em CDCl_3 , respectivamente.

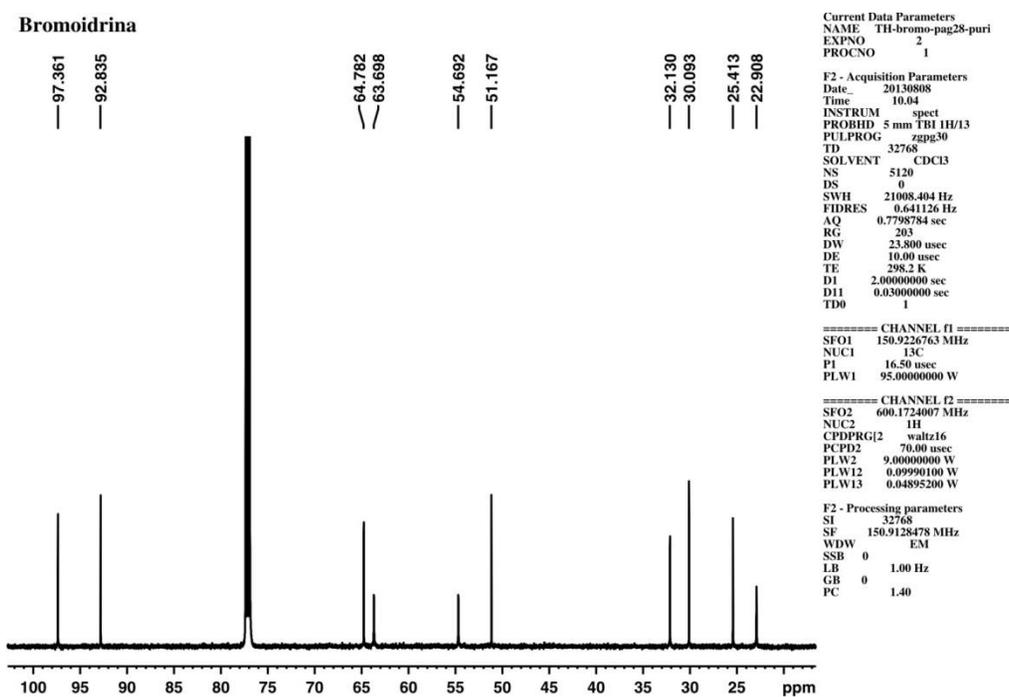


Figura s36: Espectro de RMN de ^{13}C da bromodrina em CDCl_3 .

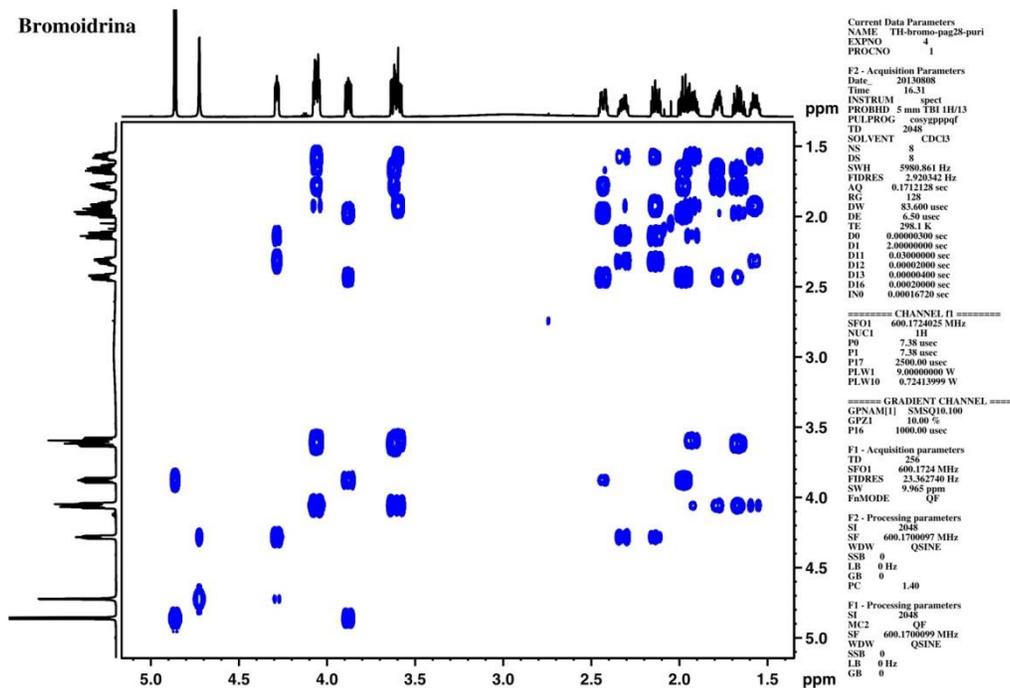


Figura s37: Mapa de contorno ^1H - ^1H COSY da bromidrina em CDCl_3 .

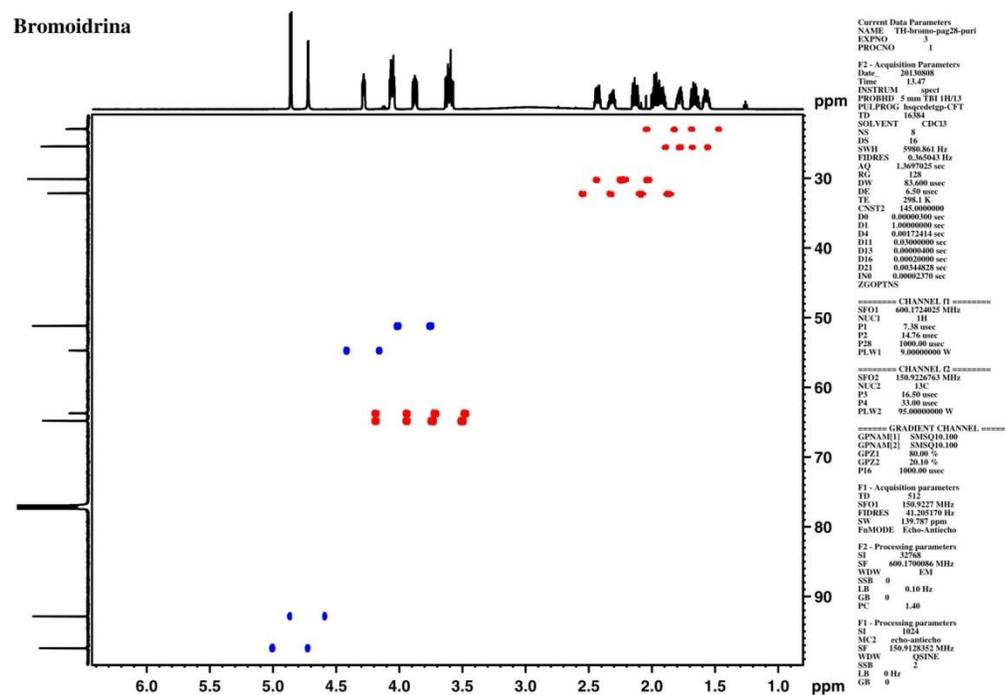


Figura s38: Mapa de contorno ^1H - ^{13}C HSQC acoplado da bromidrina em CDCl_3 .

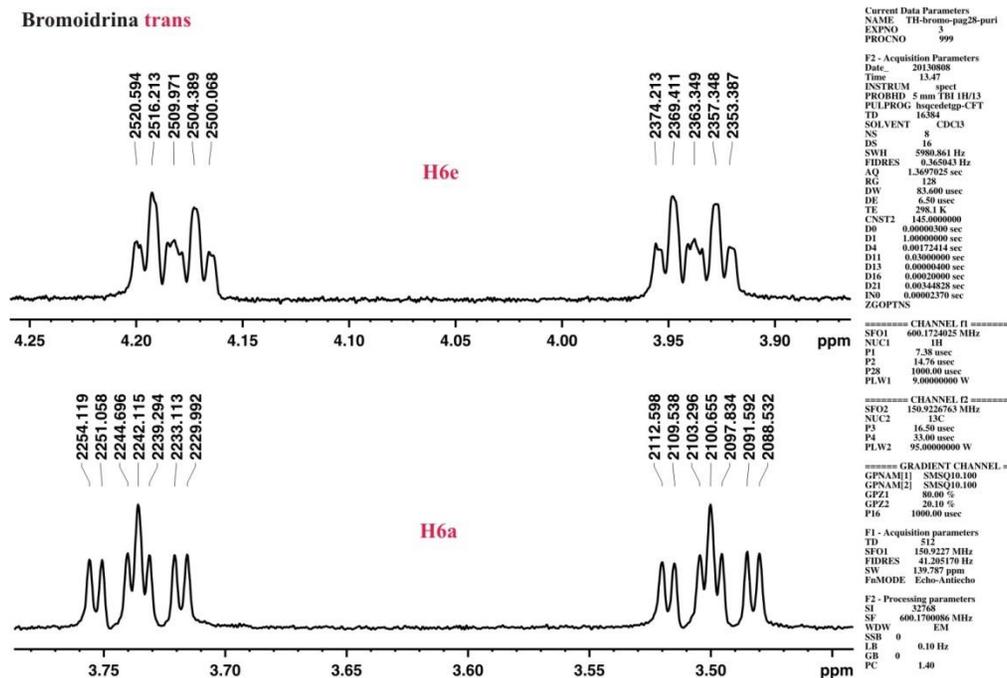


Figura s39: Projeção 1D obtida do corte na linha 516 no mapa de contorno ^1H - ^{13}C HSQC acoplado da bromoidrina.

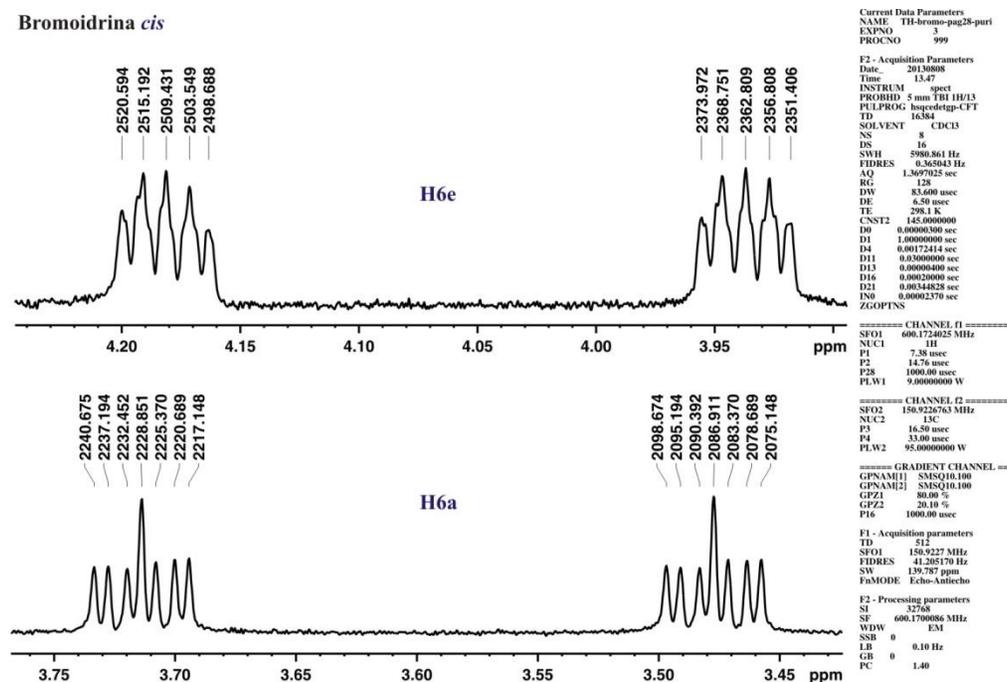


Figura s40: Projeção 1D obtida do corte na linha 523 no mapa de contorno ^1H - ^{13}C HSQC acoplado da bromoidrina.

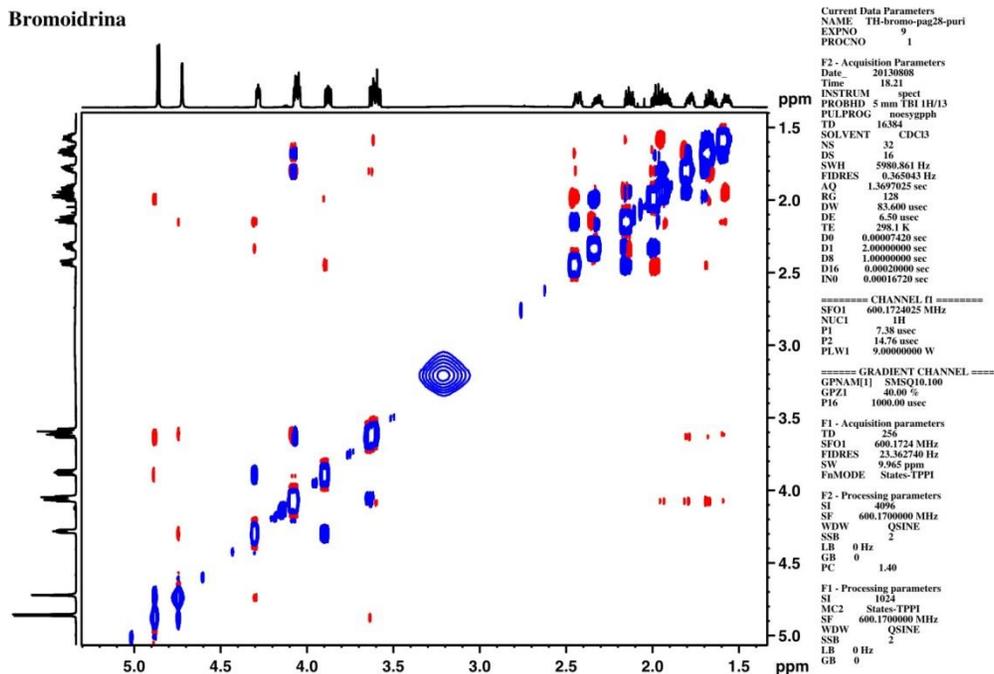


Figura s41: Mapa de contorno NOESY da bromoidrina em CDCl_3 .

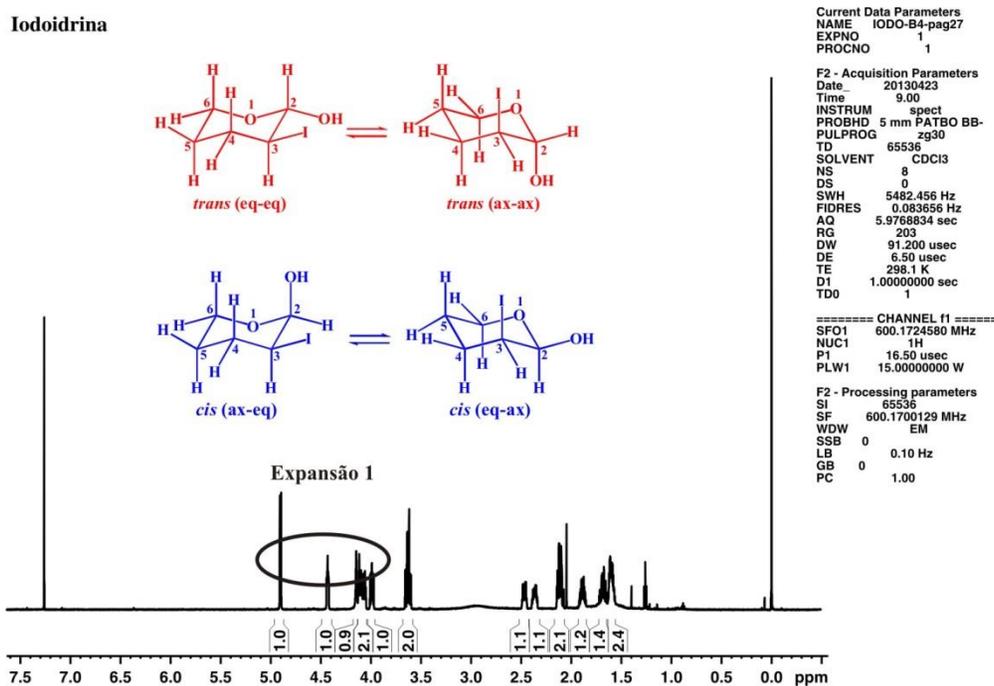


Figura s42: Espectro de RMN de ^1H da iodoidrina em CDCl_3 , produto da reação entre o 3,4-diidro-2*H*-pirano e o ácido periódico.

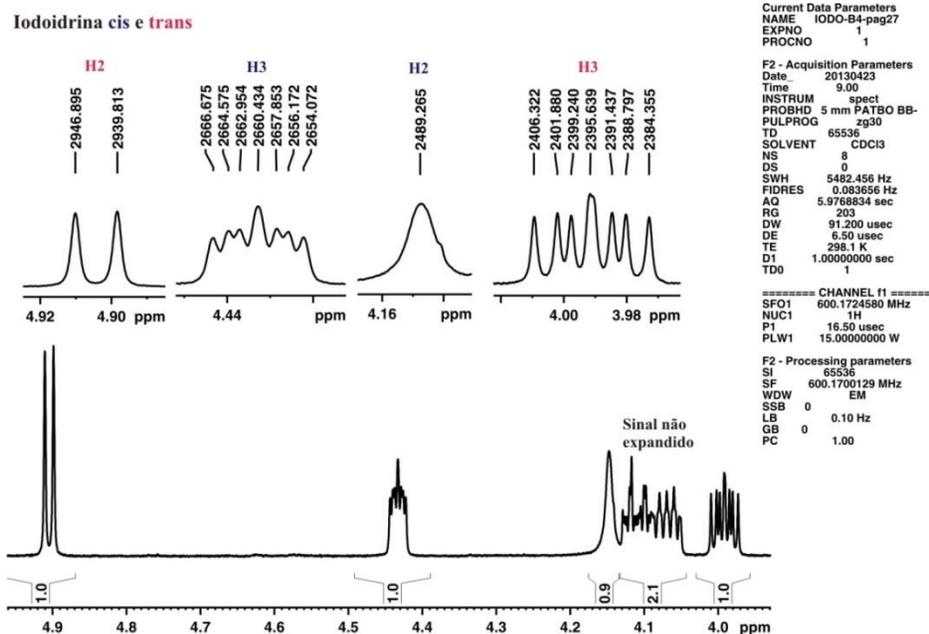


Figura s43: Expansão 1 do espectro de RMN de ^1H da iodoidrina. Sinais referentes aos hidrogênios H2 e H3 dos diastereoisômeros *cis* e *trans*.

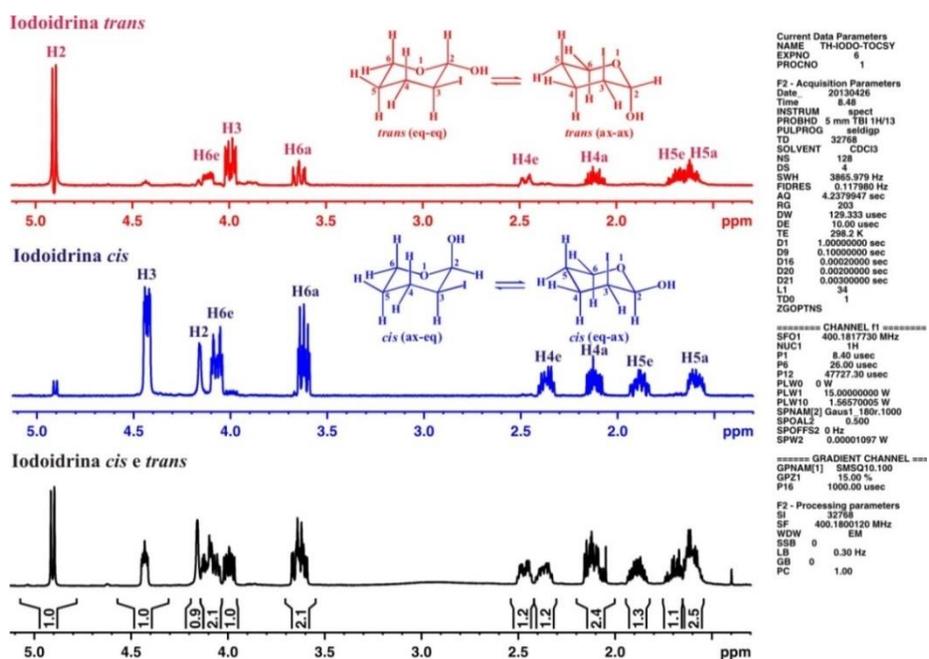


Figura s44: Subespectros atribuídos das iodoidrinas *trans* e *cis* obtidos pela técnica TOCSY seletivo e espectro de RMN de ^1H da iodoidrina em CDCl_3 , respectivamente.

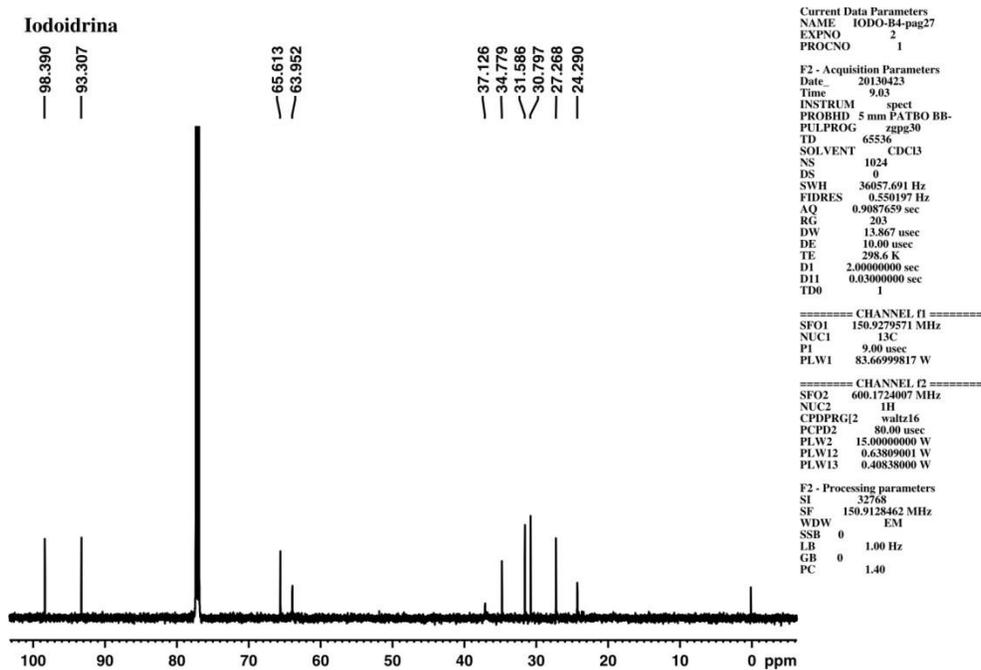


Figura s45: Espectro de RMN de ^{13}C da iodoidrina em CDCl_3 .

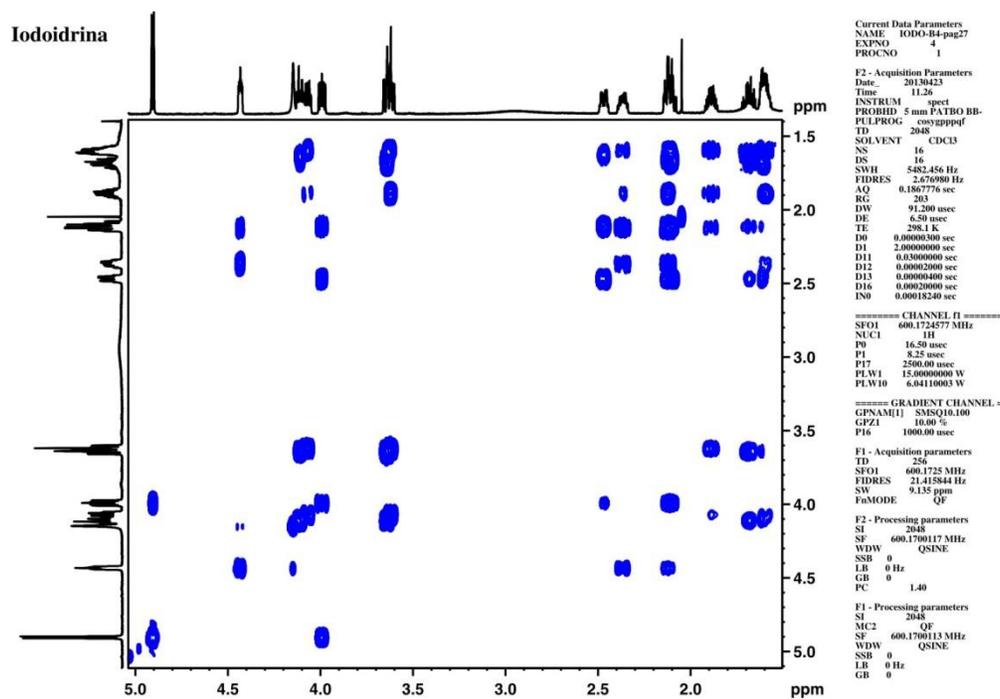


Figura s46: Mapa de contorno ^1H - ^1H COSY da iodoidrina em CDCl_3 .

Iodoidrina

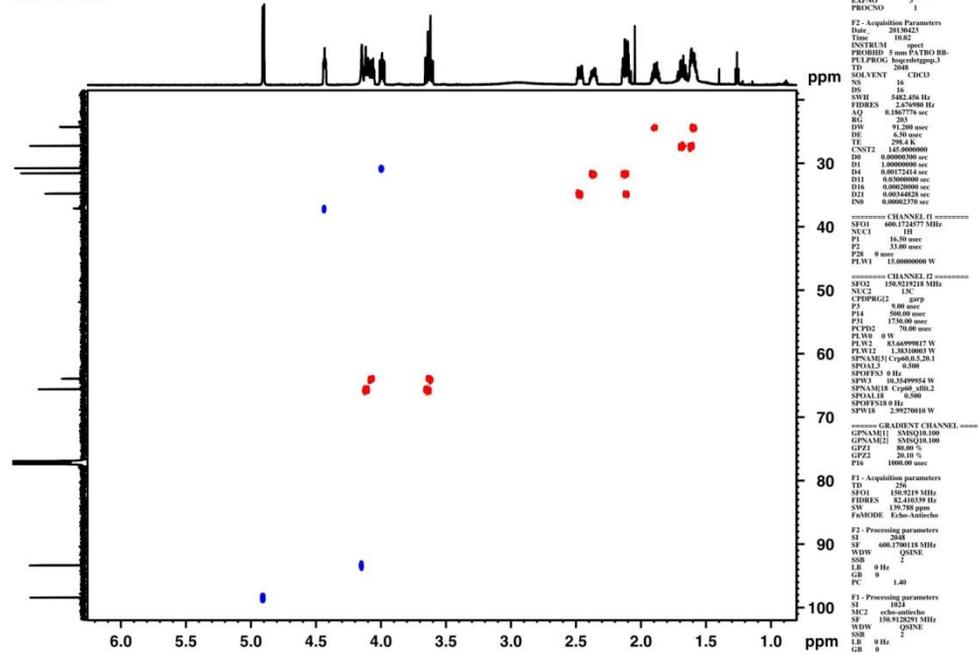


Figura s47: Mapa de contorno ^1H - ^{13}C HSQC da iodoidrina em CDCl_3 .

Iodoidrina

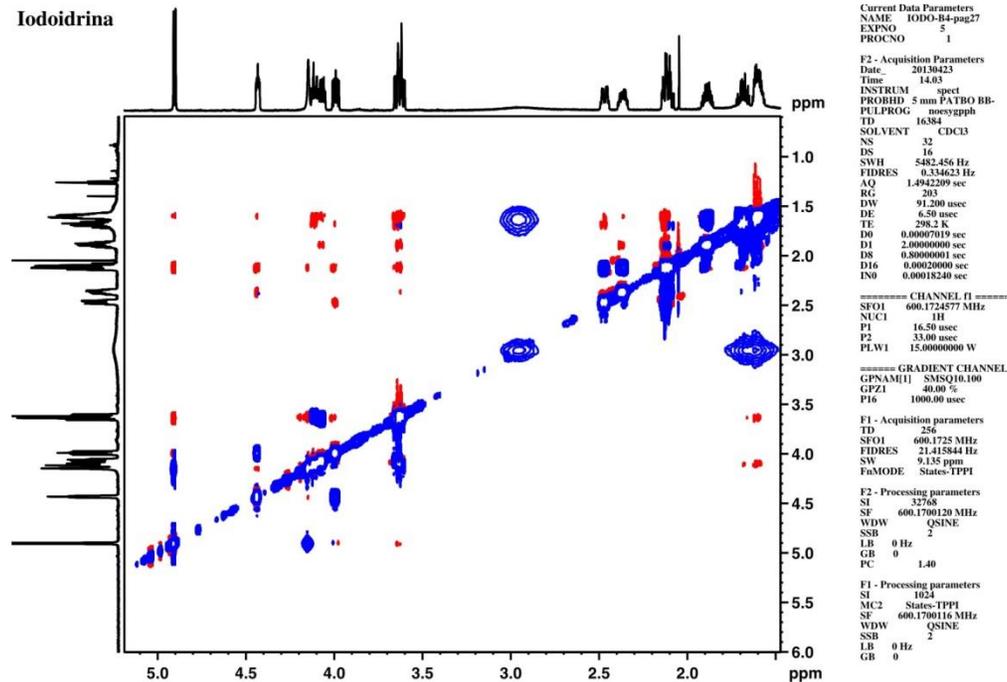


Figura s48: Mapa de contorno NOESY da iodoidrina em CDCl_3 .

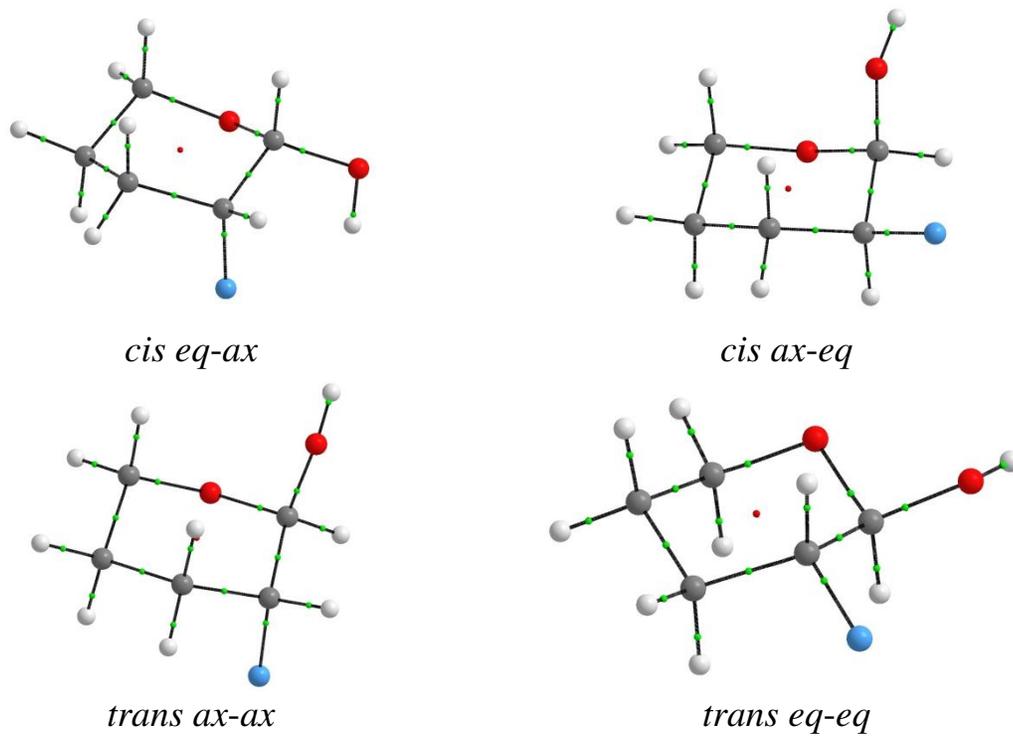


Figura s49: Imagem da QTAIM das possíveis fluoridrinas a serem formadas. Onde ● representa os BCP`s e ● representa os RCP`s.

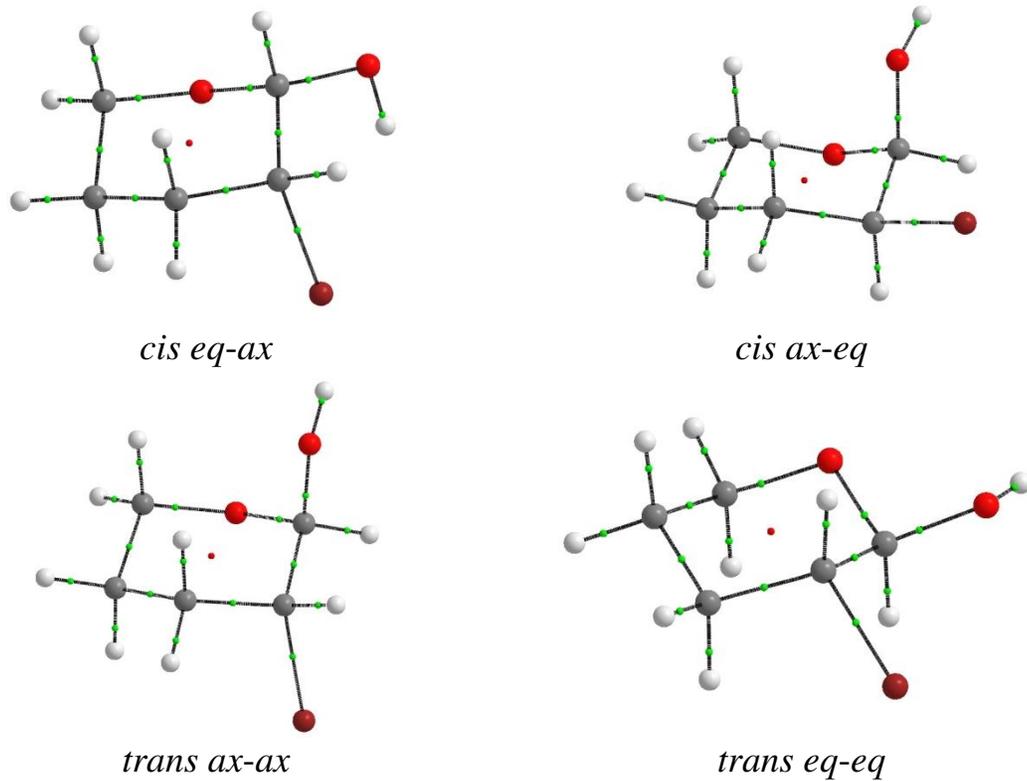


Figura s50: Imagem da QTAIM das possíveis bromoidrinas a serem formadas. Onde ● representa os BCP`s e ● representa os RCP`s.

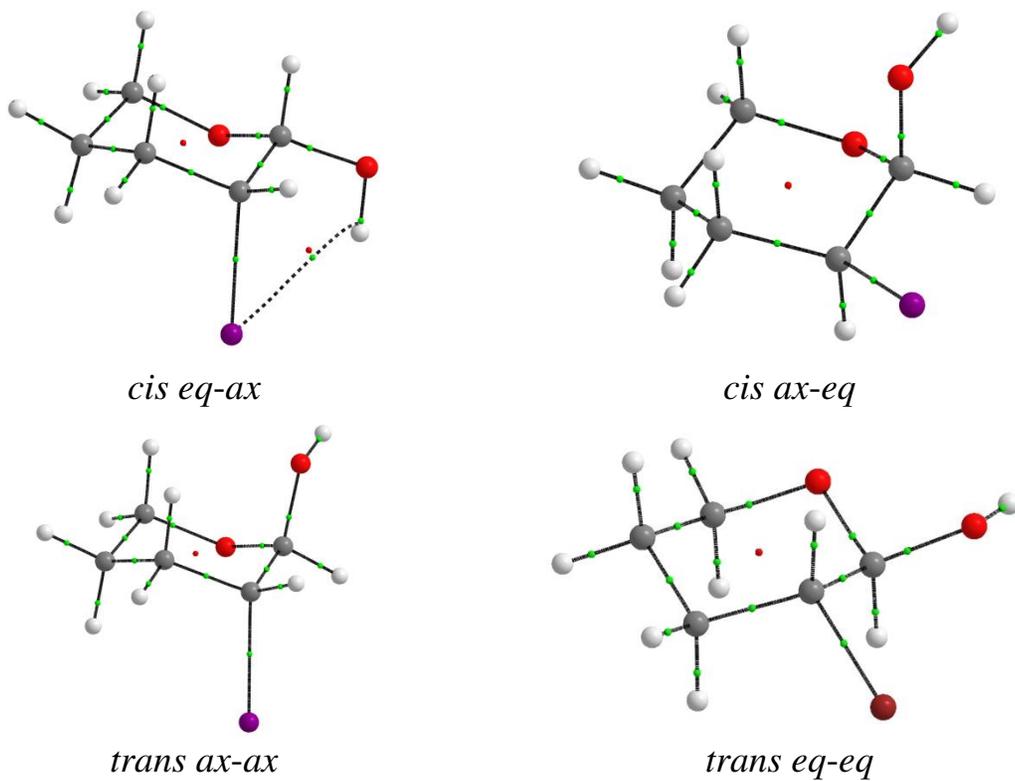


Figura s51: Imagem da QTAIM das possíveis iodoidrinas a serem formadas. Onde ● representa os BCP`s e ● representa os RCP`s.

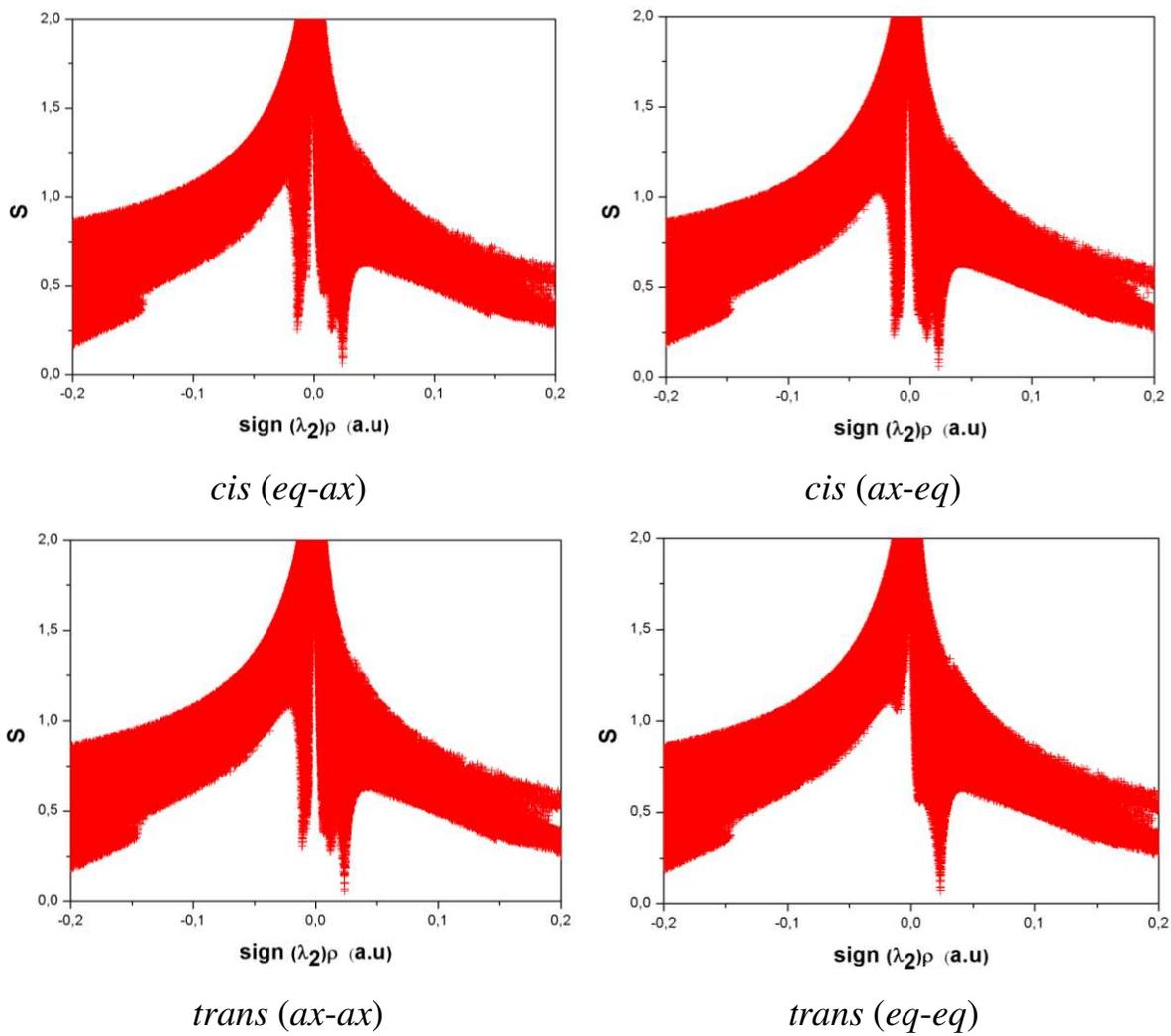


Figura s52: Gráfico do gradiente reduzido de densidade (s) versus o sinal $(\lambda_2)\rho$ para os diastereoisômeros da fluoridrina.

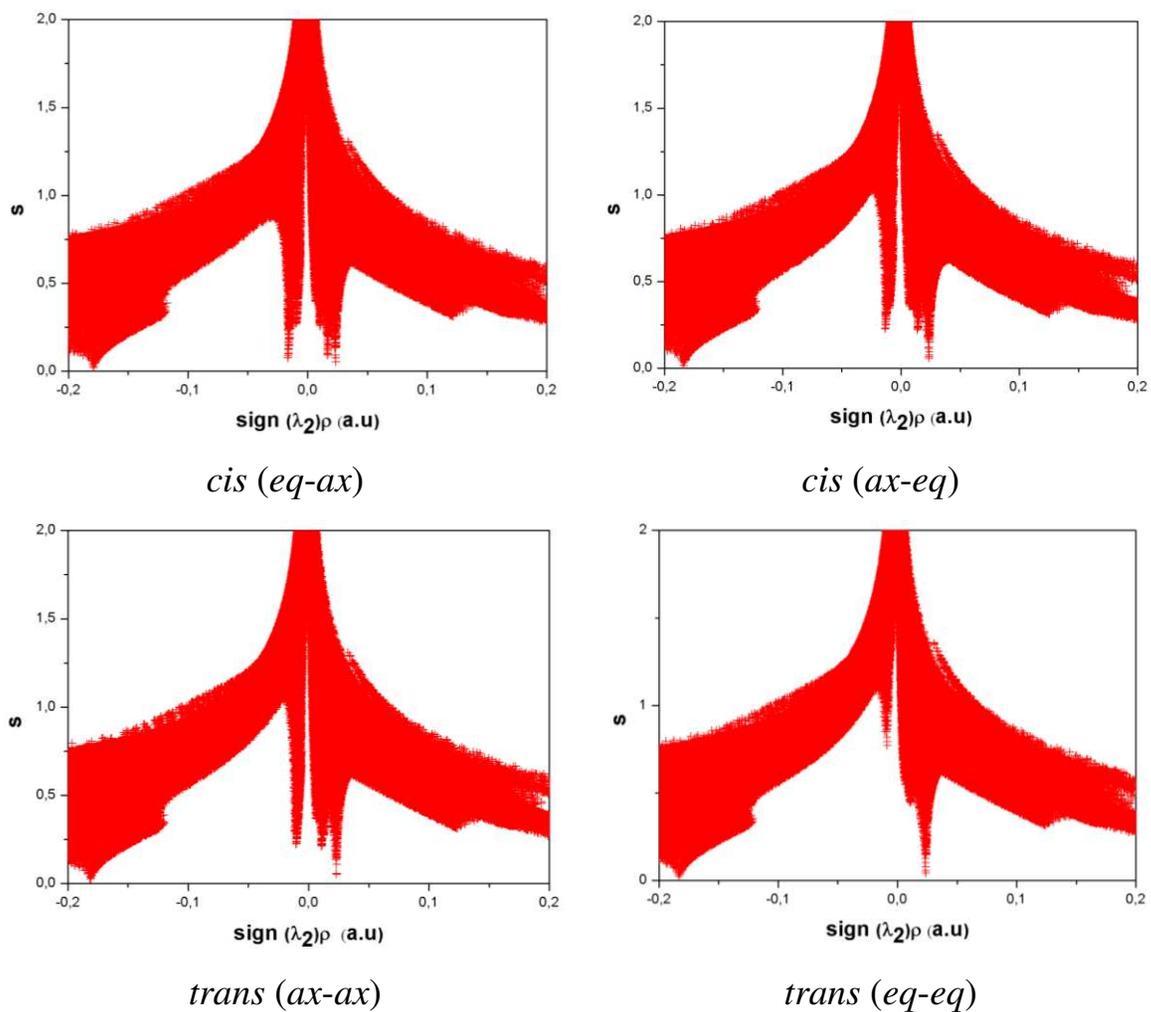


Figura s53: Gráfico do gradiente reduzido de densidade (s) versus o sinal $(\lambda_2)\rho$ para os diastereoisômeros da cloridrina.

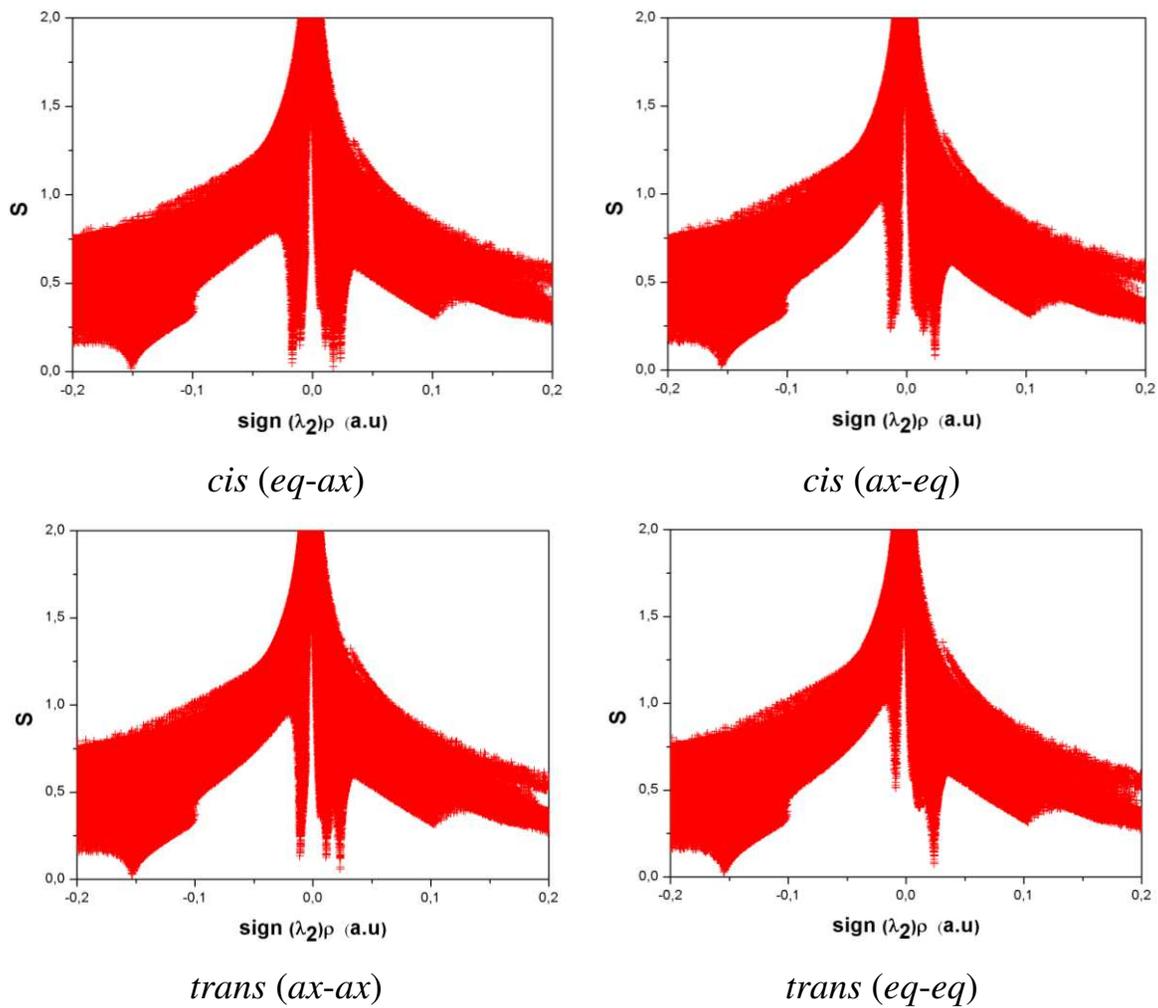


Figura s54: Gráfico do gradiente reduzido de densidade (s) *versus* o sinal $(\lambda_2)\rho$ para os diastereoisômeros da bromodrina.

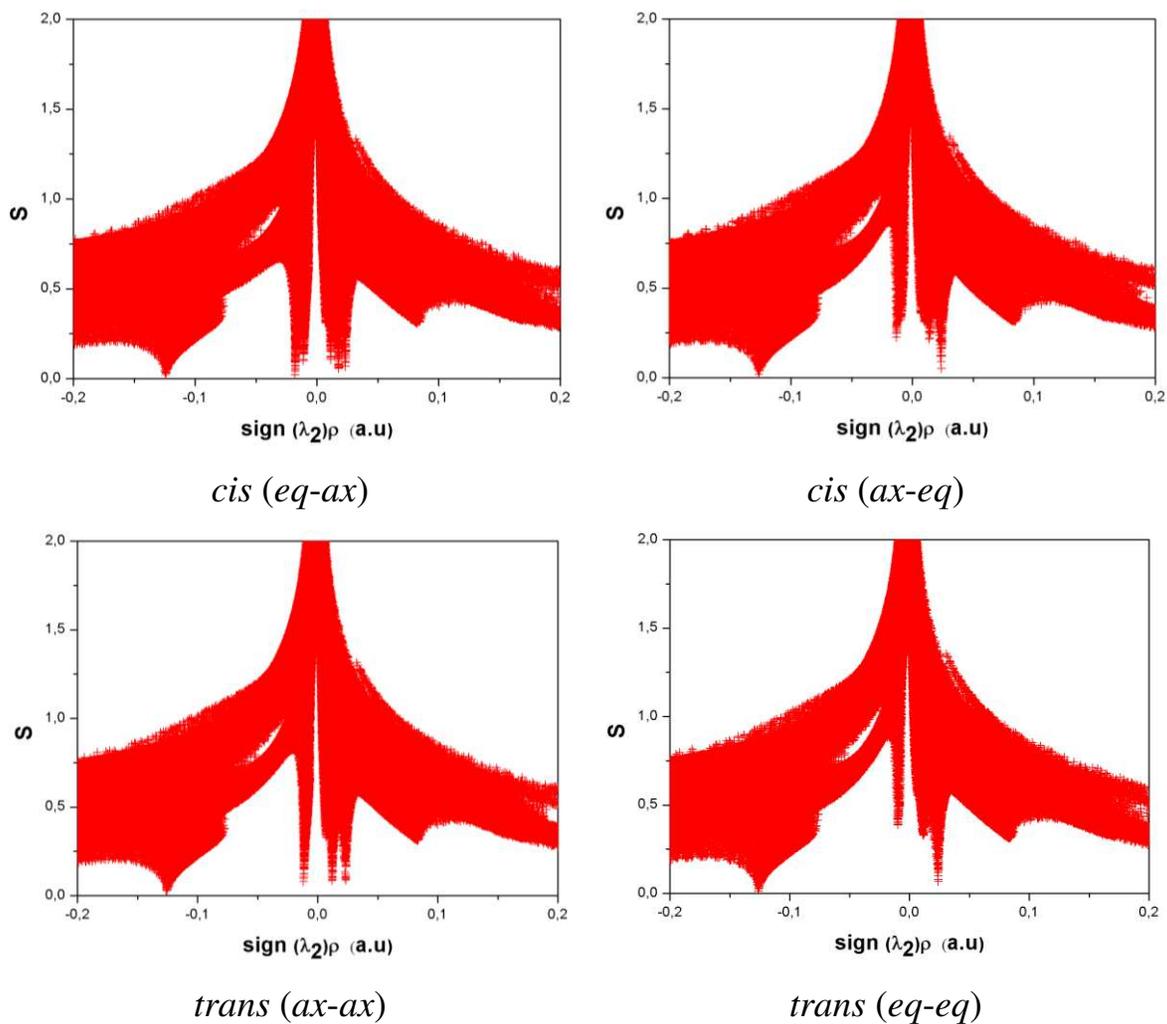


Figura s55: Gráfico do gradiente reduzido de densidade (s) versus o sinal $(\lambda_2)\rho$ para os diastereoisômeros da iodidrina.