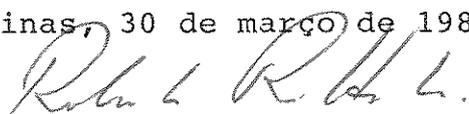


UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA

"Este exemplar corresponde à redação final da Tese defendida por  
Ernani Abicht Basso e Aprovada pela Comissão Julgadora"

Campinas, 30 de março de 1987.



Prof.Dr. Roberto Rittner Neto

EQUILÍBRIO CONFORMACIONAL DE  
 $\alpha$ -N,N-DIMETILAMINOCICLOEXANONA

Ernani Abicht Basso *just*

Tese de Mestrado

Prof.Dr. Roberto Rittner Neto  
Orientador

CAMPINAS-SP

1987

**UNICAMP**

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA

EQUILÍBRIO CONFORMACIONAL DE  
 $\alpha$ -N,N-DIMETILAMINOCICLOEXANONA

Ernani Abicht Basso

Tese de Mestrado

Prof.Dr. Roberto Rittner Neto  
Orientador

CAMPINAS-SP

1987

Para ser perfeito é necessário que  
nunca se encontre a perfeição,  
mas é indispensável que  
nunca se deixe de procurá-la.

SARAIVA, O.A.

Aos meus pais, por todo apoio  
e compreensão

À Martha, pelo amor e incentivo

Dedico esta tese

## Agradecimentos:

- Ao Prof. Dr. Roberto Rittner Neto pela orientação, dedicação, apoio e amizade.
- Aos meus amigos, Mara e Hugo pelo constante incentivo.
- À Profª Draª Anita Marsaioli pela colaboração e interesse demonstrados.
- Ao Sr. Carlos Kaiser pela dedicação na aquisição dos espectros de r.m.n. de  $^{13}\text{C}$ .
- À Ana Lúcia pelo auxílio prestado no laboratório.
- Aos colegas do Instituto de Química, pelo bom relacionamento.
- À Eliane pela execução dos desenhos.
- Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelas bolsas e auxílios concedidos, sem os quais seria impossível a realização deste trabalho.

## ÍNDICE

página

## PARTE I

- Resumo .....	1
- Abstract .....	3
- Introdução e Objetivos .....	5

## PARTE II

## Revisão Bibliográfica

## Capítulo 1

- Equilíbrio Conformacional de Cicloexanonas $\alpha$ -Monossustituídas .....	7
1.1. Introdução .....	7
1.1.1. Estrutura Molecular de Cicloexanona .....	7
1.1.2. Análise Conformacional .....	8
1.1.3. Efeitos Envolvidos no Equilíbrio Conformacional .....	9
1.2. Determinação do Equilíbrio Conformacional .....	10
1.2.1. Espectroscopia no Infravermelho .....	12
1.2.2. Espectroscopia de R.M.N. de Hidrogênio-1 ...	15
1.2.3. Espectroscopia de R.M.N. de Carbono-13 .....	21
1.2.4. Espectroscopia de R.M.N. à Baixas Temperaturas .....	22

## Capítulo 2

- Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13 .....	25
---	----

2.1. Introdução .....	25
2.2. Efeitos dos Substituintes nos Deslocamentos Químicos de Carbono-13 .....	26
2.2.1. Conceitos Básicos .....	26
2.2.1.1. Deslocamento Químico .....	26
2.2.1.2. Constante de Blindagem .....	27
2.2.2. Efeitos Diamagnéticos e Paramagnéticos ....	27
2.2.3. Outros Efeitos .....	30
2.2.4. Efeitos Empíricos dos Substituintes .....	33
2.2.4.1. Efeito $\alpha$ .....	34
2.2.4.2. Efeito $\beta$ .....	39
2.2.4.3. Efeito $\gamma$ .....	40
2.2.4.4. Efeito $\delta$ .....	41
2.2.4.5. Efeito do Substituinte sobre o Carbono Carbonílico de Cicloexanonas $\alpha$ -Monossustituídas .....	42

### PARTE III

#### Capítulo 1

- Apresentação e Discussão dos Resultados .....	45
1. Síntese dos Compostos .....	45
2. Estudos pela Espectroscopia de R.M.N. ....	49
2.1. Equilíbrio Conformacional por R.M.N. de $^1\text{H}$ .....	49
2.2. Espectroscopia de R.M.N. de $^{13}\text{C}$ .....	54
2.2.1. Atribuição dos Sinais de R.M.N. de $^{13}\text{C}$ .....	54

2.2.2. Efeitos Empíricos do Grupo Dimetil- amino em $\alpha$ - <u>N,N</u> -Dimetilaminociclo- exanonas .....	57
2.2.3. Determinação do Equilíbrio Confor- macional por R.M.N. de $^{13}\text{C}$ a Tem- peratura Ambiente .....	67
2.2.4. Determinação do Equilíbrio Confor- macional por R.M.N. de $^{13}\text{C}$ à Bai- xas Temperaturas .....	71
3. Determinação da Energia Livre Conformacional ( $\Delta G^{\circ}$ ) de 2- <u>N,N</u> ,Dimetilaminocicloexanonas .....	79
4. Conclusões .....	80

#### PARTE IV

##### Capítulo 1

1.1. Parte Experimental .....	83
1.1.1. Instrumentação .....	83
1.1.2. Espectros de Ressonância Magnética Nu- clear .....	83
1.1.2.1. Espectros de R.M.N. de Hidro- gênio-1 .....	83
1.1.2.2. Espectros de R.M.N. de Carbo- no-13 .....	83
1.1.2.3. Espectros de R.M.N. de Carbo- no-13 à Baixas Temperaturas .....	84
1.1.3. Solventes .....	85
1.1.4. Preparação das Amostras .....	85

1.1.5. Compostos Sintetizados e/ou Purificados ....	86
1.2. Referências Bibliográficas .....	92
1.3. Apêndices .....	97

## ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1: Compostos sintetizados ou purificados .....	46
Esquema 2: Preparação da $\alpha$ -bromocicloexanona e de seus 4- <u>t</u> -butil-derivados .....	46
Esquema 3: Reação da 2-bromocicloexanona com a di- metilamina .....	47
Esquema 4: Obtenção de $\alpha$ - <u>N,N</u> -dimetilaminocicloexa- nonas .....	48

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	: Cicloexanona - Posições axial e equatorial .....	8
Figura 2	: Equilíbrio conformacional de cicloexanonas $\alpha$ -monossubstituídas .....	10
Figura 3	: Isomerização através de equilíbrio ceto-enólico de 4- <u>t</u> -butilcicloexanona 2-monossubstituídas .....	11
Figura 4	: Formas de ressonância de uma $\alpha$ -bromoacetona .....	13
Figura 5	: Forma hiperconjugativa de estabilização do halogênio axial .....	14
Figura 6	: Equilíbrio conformacional e acoplamento do próton metínico em cicloexanonas $\alpha$ -monossubstituídas .....	17
Figura 7	: Caracterização do efeito do substituinte ...	34
Figura 8	: Gráfico de deslocamentos químicos do carbono metínico de isopropil- <u>versus</u> cicloexil-derivados .....	36
Figura 9	: Equilíbrio conformacional da 2- <u>N,N</u> ,di-metilaminocicloexanona .....	50
Figura 10	: Isomerização por equilíbrio ceto-enólico da <u>cis</u> e <u>trans</u> -4- <u>t</u> -butil-2- <u>N,N</u> -dimetilaminocicloexanona .....	51
Figura 11	: Gráfico do efeito $\alpha$ <u>vs</u> eletronegatividade de Pauling ( $E_p$ ) para algumas ci-	

cloexanonas  $\alpha$ -monossubstituídas ..... 64

Figura 12 : Gráfico do efeito  $\alpha$  vs eletronegatividade de grupos ( $X_R$ ) para algumas cicloexanonas  $\alpha$ -monossubstituídas ..... 64

Figura 13 : Interação estérica do tipo  $\gamma$ -gauche entre o grupo dimetilamino e o hidrogênio axial, ligado ao carbono C-4 em  $\alpha$ -N,N-dimetilaminocicloexanonas ..... 65

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1	: Dados de geometria do cicloexano e cicloexanona .....	7
Tabela 2	: Percentual do conformero com substituinte axial, determinado por infravermelho (IV), ultravioleta (UV) e momento de dipolo (U) em 2-halocicloexanonas .....	15
Tabela 3	: Percentual do isômero com substituinte axial em 2-metilcicloexanona e 4- <u>t</u> -butil-derivado .....	16
Tabela 4	: Percentual do conformero com substituinte axial, determinado por r.m.n. de $^1\text{H}$ em 2-halocicloexanonas .....	18
Tabela 5	: Percentual do conformero com substituinte axial e energia conformacional ( $\Delta G$ ) de 2-alcoxícicloexanonas .....	20
Tabela 6	: Percentual do conformero com substituinte axial e energia conformacional ( $\Delta G$ ) para cicloexanonas $\alpha$ -substituídas com elementos do grupo VIA .....	20
Tabela 7	: Deslocamentos químicos de $^{13}\text{C}$ de haletos de metila e eletronegatividades de Pauling dos halogênios .....	31
Tabela 8	: Efeitos empíricos dos substituintes em alcanos monossubstituídos lineares e ramificados .....	35

Tabela 9	: Efeitos de substituintes axiais e equatoriais em cicloexanos monossubstituídos .....	37
Tabela 10	: Efeitos médios dos substituintes em cicloexanos monossubstituídos .....	38
Tabela 11	: Efeitos dos substituintes em norbornanos 2-monossubstituídos .....	39
Tabela 12	: Comparação dos efeitos dos substituintes em $\alpha$ -halocicloexanonas e halocicloexanos .....	43
Tabela 13	: Efeito do substituinte metoxila em $\alpha$ -metoxicicloexanonas .....	44
Tabela 14	: Rendimentos e propriedades físicas de algumas cicloexanonas $\alpha$ -monossubstituídas .....	49
Tabela 15	: Deslocamentos químicos de $^1\text{H}$ do grupo dimetilamino e <u>t</u> -butila .....	52
Tabela 16	: Percentual dos confôrmeros em equilíbrio de 2- <u>N,N</u> -dimetilaminocicloexanona por r.m.n. de $^1\text{H}$ .....	52
Tabela 17	: Deslocamentos químicos de $^{13}\text{C}$ de $\alpha$ - <u>N,N</u> -dimetilaminocicloexanonas .....	56
Tabela 18	: Deslocamentos químicos de $^{13}\text{C}$ de algumas cicloexanonas $\alpha$ -monossubstituídas e seus derivados 4- <u>t</u> -butílicos .....	57
Tabela 19	: Efeitos dos substituintes nos deslocamentos químicos de $^{13}\text{C}$ de <u>trans</u> -3-deca-	

	lonas-4-monossubstituídas .....	59
Tabela 20 :	Deslocamentos químicos de $^{13}\text{C}$ da cicloexanona e 4- <u>t</u> -butilcicloexanona .....	60
Tabela 21 :	Efeito do substituinte dimetilamino no deslocamento químico de $^{13}\text{C}$ de $\alpha$ - <u>N,N</u> -dimetilaminocicloexanona .....	60
Tabela 22 :	Variação do efeito $\alpha_z$ com as eletronegatividades de Pauling ( $E_p$ ) e de grupos ( $X_R$ ) para cicloexanonas $\alpha$ -monossubstituídas .....	63
Tabela 23 :	Deslocamentos químicos de $^{13}\text{C}$ , calculado ( $\delta_{\text{calc.}}$ ) e experimental ( $\delta_{\text{exp.}}$ ) para $\alpha$ - <u>N,N</u> -dimetilaminocicloexanona .....	66
Tabela 24 :	Efeito do substituinte bromo nos deslocamentos químicos de $^{13}\text{C}$ e percentual de bromo orientado axialmente em 2-bromocicloexanona .....	69
Tabela 25 :	Percentual de dimetilamino axial em 2- <u>N,N</u> -dimetilaminocicloexanona .....	69
Tabela 26 :	Percentual do confômero com substituinte axial em 2- <u>N,N</u> -dimetilaminocicloexanona, determinado pela integração dos sinais .....	74
Tabela 27 :	Propriedades físicas dos solventes utilizados na obtenção dos espectros de R.M.N. ....	76
Tabela 28 :	Deslocamentos químicos de $^{13}\text{C}$ da $\alpha$ - <u>N,N</u> -	

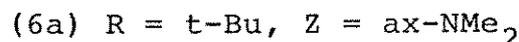
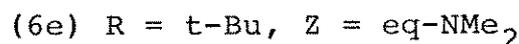
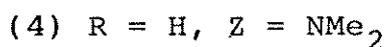
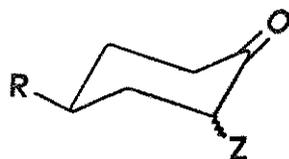
dimetilaminocicloexanona e percentual do confôrmero com substituinte axial .....	76
Tabela 29 : Constante de equilíbrio e diferença de energia livre conformacional entre os confôrmeros da 2- <u>N,N</u> -dimetilaminociclo- exanona .....	80

PARTE I

## RESUMO

O presente trabalho tem por objetivo o estudo do equilíbrio conformacional de  $\alpha$ -N,N-dimetilaminociclohexanona(4) pela espectroscopia de ressonância magnética nuclear de Hidrogênio-1 e de Carbono-13 e ao mesmo tempo o efeito do grupo N,N-dimetilamino nos deslocamentos químicos de Carbono-13 dos diversos carbonos desse composto, com ênfase nos carbono carbonílico e  $\alpha$ -metínico.

Para esse fim, foram sintetizadas a  $\alpha$ -N,N-dimetilaminociclohexanona(4) e a cis(6e) e trans-2-N,N-dimetilamino-4-t-butilciclohexanona(6a).



Uma revisão bibliográfica sobre equilíbrios conformacionais e estudos de ressonância magnética nuclear de Carbono-13 de ciclohexanonas  $\alpha$ -monossustituídas foi também incluída para fins de comparação dos resultados obtidos.

Estudos de r.m.n. de Hidrogênio-1 mostraram que esta técnica não pode ser aplicada ao estudo proposto e o emprego de reagentes de deslocamento lantanídicos também não conduziu a resultados satisfatórios.

A atribuição dos sinais de Carbono-13 dos diversos compostos foi efetuada da forma convencional e confirmada por experiências de "spin-echo".

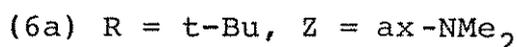
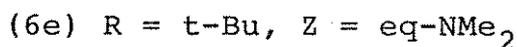
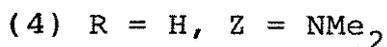
Foi aplicado o método de Eliel para a determinação do equilíbrio conformacional, obtendo-se resultados bastante satisfatórios.

Foram também efetuadas experiências à baixas temperaturas, obtendo-se a  $-124^{\circ}\text{C}$  o espectro correspondente aos dois conformeros de  $\alpha$ -N,N-dimetilaminociclohexanona(4) e a partir dos dados obtidos determinou-se também as suas porcentagens no equilíbrio, que concordaram com os valores determinados a temperatura ambiente.

## ABSTRACT

The aim of the present work has been the study of the conformational equilibrium of  $\alpha$ -N,N-dimethylaminocyclohexanone (4) by Hydrogen-1 and Carbon-13 nuclear magnetic resonance spectroscopy and also the study of the N,N-dimethylamino group's effect on the Carbon-13 chemical shifts of the cyclohexanone skeletal carbons, mainly on the carbonyl and  $\alpha$ -methine carbons.

In order to reach these objectives, the  $\alpha$ -N,N-dimethylaminocyclohexanone (4) and the cis-(6e) and the trans-2-N,N-dimethylamino-4-t-butylcyclohexanone (6a) have been synthesized.



A literature survey on  $\alpha$ -monosubstituted cyclohexanones conformational equilibria and Carbon-13 n.m.r. data has been included to allow any comparison with the obtained results.

Hydrogen-1 nuclear magnetic resonance spectra showed this technique can not be applied to our proposed studies and the lanthanide shift reagents did not lead to any concluding results.

Carbon-13 chemical shifts assignments for the above compounds have been performed according the conventional rules and confirmed by spin-echo experiments.

Elie1's method has been applied to settle the

conformational equilibrium leading to reliable results.

Low temperature spectra were also obtained, allowing the recording of the  $\alpha$ -N,N-dimethylaminocyclohexanone(4) axial and equatorial conformers spectra on reaching  $-124^{\circ}\text{C}$ . From the chemical shifts data and signals integration the conformers ratio was obtained and both values were in close agreement to the ones obtained at room temperature.

## INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Hoje, já é bem conhecida a importância da espectroscopia de ressonância magnética nuclear de  $^{13}\text{C}$  no estudo da estrutura eletrônica bem como do equilíbrio conformacional de compostos orgânicos<sup>12,60</sup>.

Nosso laboratório tem se empenhado nos últimos anos na investigação da variação aparentemente aleatória, do deslocamento químico do carbono carbonílico, em função da variação dos substituintes, em posição  $\alpha$  a esta carbonila.

As pesquisas nesta área tiveram início com o estudo de uma série de 2-propanonas-1-monossustituídas<sup>55</sup>. Neste trabalho foram investigados os efeitos de substituintes como F, Cl, Br, I, OMe, SMe, NMe<sub>2</sub>, etc. e certos resultados obtidos, no que diz respeito ao deslocamento químico do carbono carbonílico, não permitiram uma conclusão coerente com todos os substituintes.

Assim, considerando que nestas moléculas o deslocamento químico do carbono carbonílico reflete o efeito médio do substituinte disposto nas orientações syn, gauche e anti em relação ao carbono carbonílico, fazia-se necessário o estudo de compostos que permitissem a análise dos efeitos separadamente, conforme a orientação do substituinte.

Desta forma, num trabalho posterior a este foi investigada a 2-metoxiciclohexanona<sup>36</sup>. Neste estudo, além do efeito do substituinte era necessário estimar o equilíbrio conformacional deste composto, uma vez que o grupo metoxila poderia se encontrar em axial (gauche em relação à carbonila) ou equatorial (syn em

relação à carbonila) no anel da cicloexanona. Um problema adicional surgiu, em relação ao equilíbrio conformacional, pois a determinação deste, normalmente é realizada<sup>23</sup> pelo estudo do próton metínico  $\alpha$ -carbonílico (CHX). Entretanto na  $\alpha$ -metoxicicloexanona este próton fica encoberto pelo sinal da metoxila, dificultando sua análise.

Assim, em virtude deste problema, o estudo da  $\alpha$ -metoxicicloexanona não permitiu a obtenção de conclusões confiáveis a respeito do equilíbrio conformacional deste composto.

Levando em conta os problemas surgidos, no estudo do efeito do substituinte sobre os deslocamentos químicos do carbono carbonílico de 2-propanonas-1-monossobstituídas, bem como na determinação do equilíbrio conformacional da  $\alpha$ -metoxicicloexanona, a realização do presente trabalho foi proposta com os seguintes objetivos.

a. Estudar o efeito do grupo dimetilamino no deslocamento químico do carbono carbonílico de cicloexanonas  $\alpha$ -monossobstituídas, bem como no restante dos átomos da molécula, uma vez que nada tem sido encontrado a respeito da r.m.n. de  $^{13}\text{C}$  de compostos deste tipo.

b. Investigar métodos alternativos para a determinação do equilíbrio conformacional deste composto, uma vez que o mesmo problema encontrado na  $\alpha$ -metoxicicloexanona (próton metínico encoberto) é encontrado aqui, e assim abrir a possibilidade do uso de outros métodos para a determinação do equilíbrio conformacional desta classe de compostos (cicloexanonas  $\alpha$ -monossobstituídas).

---

PARTE II

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

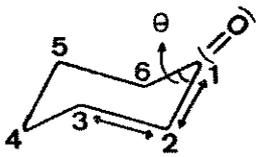
CAPÍTULO 1  
EQUILÍBRIO CONFORMACIONAL DE CICLOEXANONAS  
 $\alpha$ -MONOSSUBSTITUÍDAS

1.1. Introdução

1.1.1. Estrutura Molecular da Cicloexanona

A introdução de um átomo com geometria trigonal (hibridização  $sp^2$ ) no anel do cicloexano resulta em pequenas alterações na forma da molécula. Assim, a geometria da cicloexanona difere muito pouco da do cicloexano, assumindo também preferencialmente a conformação cadeira<sup>33</sup> porém, como consequência de uma mudança no ângulo de valência C-C(O)-C e no comprimento da ligação C-C(O) (v. Tabela 1), a forma desta cadeira sofre um pequeno "achatamento" em relação ao cicloexano.

Tabela 1. Dados de Geometria do Cicloexano e Cicloexanona

	Cicloexano	Cicloexanona
		
Ângulo de valência C-C(=O)-C ( $\theta$ )	$111^{\circ}33'$ <sup>a</sup>	$116^{\circ}$ <sup>b</sup>
Comprimento da ligação 1 — 2	$1,530 \text{ \AA}$ <sup>b</sup>	$1,510 \text{ \AA}$ <sup>b</sup>
Comprimento da ligação 2 — 3	$1,530 \text{ \AA}$ <sup>b</sup>	$1,545 \text{ \AA}$ <sup>c</sup>
<sup>a</sup> Ref. 11	<sup>b</sup> Ref. 23	<sup>c</sup> Ref. 13

Em consequência da hibridização trigonal do carbono carbonílico os hidrogênios equatoriais das posições 2 e 6 (Figura 1) se encontram aproximadamente eclipsados com o oxigênio carbonílico<sup>23</sup>.

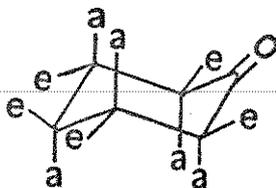


Figura 1. Ciclohexanona - Posições Axial (a) e Equatorial (e)

Outro fato importante diz respeito ao número de substituintes axiais, que, numa das faces da ciclohexanona serão apenas dois (Figura 1).

### 1.1.2. Análise Conformacional

As conformações de uma molécula são os diferentes arranjos de átomos ou grupos resultantes de rotações em torno de ligações simples (sigma). Considerando um diagrama de energia potencial, cada conformação diferente teria uma energia diferente, desta forma, as conformações de mais baixa energia seriam mais populadas que as conformações de mais alta energia.

Numa molécula tem-se um certo número de conformações correspondentes a mínimos de energia, as quais são chamadas isômeros conformacionais ou confôrmeros, não implicando contudo que esses isômeros possam ser isolados.

Na "Análise Conformacional" são estudadas não somente as

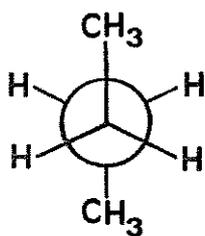
diferentes conformações adotadas por uma molécula, mas também sua correlação com outras propriedades físicas e químicas. Considerações mais detalhadas sobre estes conceitos podem ser encontradas numa grande variedade de livros textos<sup>23,33,45</sup>.

### 1.1.3. Efeitos Envolvidos no Equilíbrio Conformacional

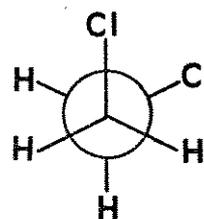
Alguns dos efeitos mais importantes que determinam o equilíbrio conformacional de uma dada molécula são os efeitos eletrônicos, repulsões dipolo-dipolo e efeitos estéricos.

Assim sabe-se por exemplo que 80% das moléculas do n-butano preferem a conformação anti(A) uma vez que nesta forma teremos uma menor repulsão estérica entre os grupos metilas.

A mesma preferência conformacional é observada para o 1,2-dicloroetano, porém o fator predominante neste caso é a repulsão dipolo-dipolo, presente na forma gauche(B).



A



B

Para o caso de cicloexanonas  $\alpha$ -monossubstituídas as mesmas considerações feitas acima são válidas. Assim, um substituinte em posição  $\alpha$  ao grupo carbonila poderá ocupar a posição axial ou

equatorial. A preferência deste substituinte por uma destas posições será coordenada por uma competição das interações estéricas 1,3-diaxial, quando o substituinte é axial (Fig. 2a), com as repulsões dipolo-dipolo quando o substituinte é equatorial (Fig. 2e).

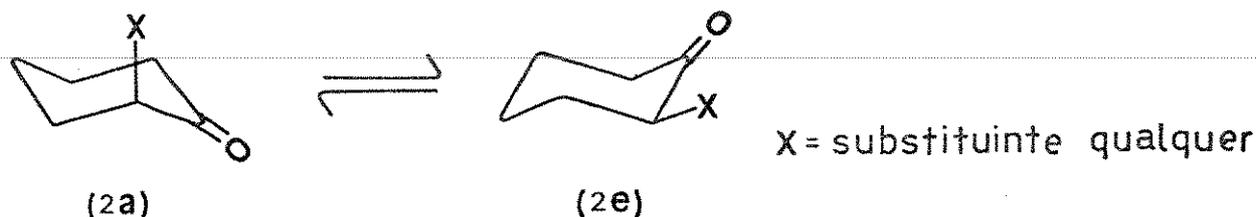


Figura 2. Equilíbrio conformacional de cicloexanonas  $\alpha$ -monossustituídas.

A fim de exemplificar tal competição faz-se a comparação entre a 2-metilcicloexanona com a 2-bromocicloexanona. No primeiro caso ( $X = \text{CH}_3$ ) tem-se uma forte repulsão estérica entre a metila, na posição 2, e os hidrogênios axiais das posições 4 e 6 (Fig. 2a), forçando o substituinte a ocupar principalmente a posição equatorial em 93% da mistura em equilíbrio<sup>7</sup>. Já no segundo caso ( $X = \text{Br}$ ) devido a uma forte repulsão entre os dipolos  $\text{C}=\text{O}$  e  $\text{C}-\text{Br}$ , quando o substituinte é equatorial, tem-se o equilíbrio deslocado a favor do bromo axial em 86% da mistura<sup>52</sup>.

## 1.2. Determinação do Equilíbrio Conformacional

Estudos de equilíbrios conformacionais de cicloexanonas  $\alpha$ -monossustituídas vêm sendo desenvolvidos há mais de 30 anos. No princípio, as técnicas utilizadas eram as espectroscopias de infravermelho e ultravioleta e medidas do momento de dipolo. Poste-

riormente a espectroscopia de ressonância magnética nuclear de Hidrogênio-1 e Carbono-13 passaram também a serem utilizadas.

Quanto aos métodos de ressonância magnética nuclear de Hidrogênio-1 e Carbono-13, cabe salientar, que pelo menos 3 (três) métodos são viáveis para a determinação do equilíbrio conformacional<sup>38</sup>. Dois desses métodos utilizam valores de deslocamento químico e constantes de acoplamento obtidos à temperatura ambiente, pelo uso de compostos modelos de conformação rígida (4-t-butil-derivados). Cabe salientar que o uso destes compostos modelos tem sido criticado devido a distorção na geometria do anel<sup>25,71</sup> pela presença do grupo t-butila extremamente volumoso, bem como pela dificuldade de se manter um dos diastereoisômeros no seu estado puro devido a sua interconversão no outro diastereoisômero através da enolização do grupo carbonila<sup>55</sup> (Fig. 3).

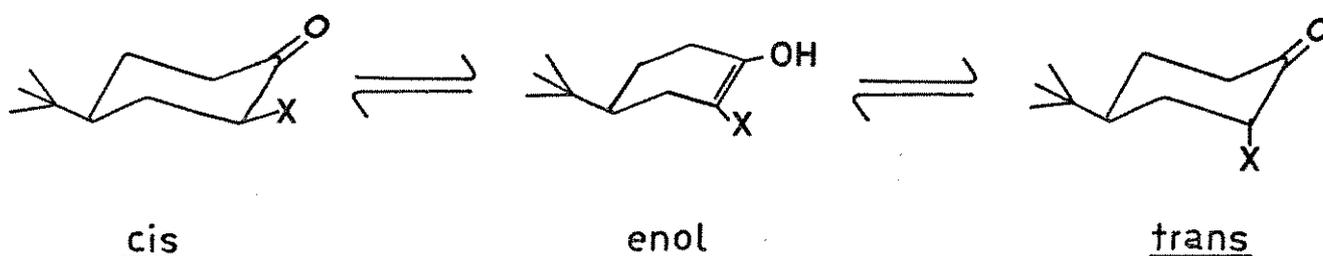


Figura 3. Isomerização através de equilíbrio ceto-enólico de 4-t-butilciclohexanona 2-monossubstituída.

O terceiro método consiste na medida da área dos picos correspondentes aos confôrmeros em questão (Fig. 2), que forneceria diretamente o percentual de cada confôrmero. Neste método utiliza-se temperaturas abaixo da temperatura de coalescência, ou seja, em condições de troca lenta na escala de tempo da ressonân-

cia magnética nuclear.

A seguir faremos um apanhado dos trabalhos mais relevantes encontrados na literatura, para a determinação do percentual dos confôrmeros em cicloexanonas  $\alpha$ -monossubstituídas, pelas espectroscopias de infravermelho e ressonância magnética nuclear de Hidrogênio-1 e de Carbono-13. Embora nada tenha sido encontrado a respeito do estudo desses compostos a baixas temperaturas, citaremos alguns trabalhos realizados com outros sistemas. Uma discussão mais detalhada dos métodos de ressonância magnética nuclear se encontram no Capítulo 1 da Parte III desta tese.

### 1.2.1. Espectroscopia no Infravermelho

Foi o primeiro método a ser aplicado na determinação do equilíbrio conformacional das 2-halogenocicloexanonas. As primeiras observações foram feitas em torno dos esteróides<sup>23</sup>, onde a introdução de um átomo de bromo na posição alfa à carbonila provocava um aumento de aproximadamente  $20 \text{ cm}^{-1}$  na frequência de estiramento da carbonila para o bromo em posição equatorial, enquanto que praticamente não se observava qualquer variação para o confôrmero com o substituinte axial.

Este efeito foi justificado considerando as duas principais formas de ressonância do grupo carbonila (4.1 e 4.2 da Fig. 4), ou seja, a presença do dipolo C-Br adjacente (Br equatorial) à carbonila tende a diminuir a contribuição da forma (4.2), aumentando o caráter de dupla ligação da carbonila.

As primeiras conclusões, obtidas por Corey<sup>19</sup> através

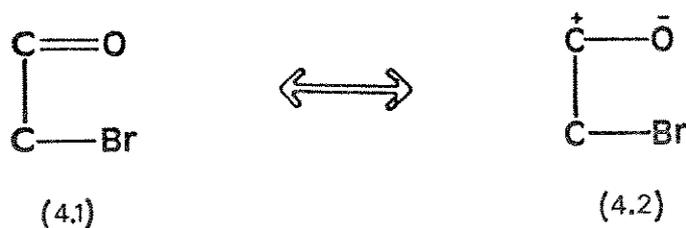


Figura 4. Formas de Ressonância de uma  $\alpha$ -bromocetona.

da observação dos espectros de infravermelho da 2-bromo e 2-clorociclohexanona, e pouco tempo depois, questionadas por Kumler e Huitric<sup>42</sup> que realizaram medidas do momento de dipolo, utilizando os mesmos compostos de Corey, não foram suficientemente conclusivas para se saber qual o percentual de cada isômero no equilíbrio (Fig. 2 - X = Cl, Br) e nem quais os fatores determinantes deste equilíbrio.

Em 1958, Allinger e Allinger<sup>2</sup> publicaram uma revisão sobre o equilíbrio conformacional da 2-bromociclohexanona (Fig. 2, X = Br) em solventes de diferente polaridade. Esses autores observaram que o percentual dos isômeros no equilíbrio dependia da polaridade do solvente no qual a medida era realizada, e que o conformero com o substituinte em posição equatorial (Fig. 2e) era favorecido em solventes de alta constante dielétrica.

Mas a dificuldade essencial era a impossibilidade de se separar os dois isômeros conformacionais, devido sua rápida interconversão (Fig. 2). Assim, ainda no mesmo ano, Allinger e Allinger<sup>3</sup> introduziram o uso dos 4-t-butil-derivados (Fig. 3) como modelo rígido para o estudo deste sistema. Os autores voltaram a estudar a 2-bromociclohexanona fazendo uso destes modelos, e os resultados

obtidos apresentaram ótima concordância com os obtidos anteriormente, a partir do sistema móvel.

A partir de então surgiram muitos trabalhos com as 2-halocicloexanonas, mas que pouco acrescentaram em relação ao que Allinger e Allinger haviam proposto. Os resultados em termos do percentual do isômero axial de 2-halocicloexanonas são apresentados na Tabela 2, para diferentes solventes, determinados pelas espectroscopias de infravermelho (IV) e ultravioleta (UV) e por medidas do momento de dipolo (W).

Numa rápida análise da Tabela 2, observa-se que a preferência pela posição axial diminui no sentido  $\text{Br} > \text{Cl} > \text{F}$ . A razão deste fato criou uma certa polêmica entre os pesquisadores do assunto<sup>20,42,5</sup> e a explicação mais aceita, confirmada por Allinger e col.<sup>8</sup> e também por Chen e Le Fèvre<sup>18</sup> diz respeito à contribuição da forma hiperconjugativa (5.2) da Figura 5, que seria mais importante para o substituinte axial e dependeria da polarizabilidade deste substituinte.

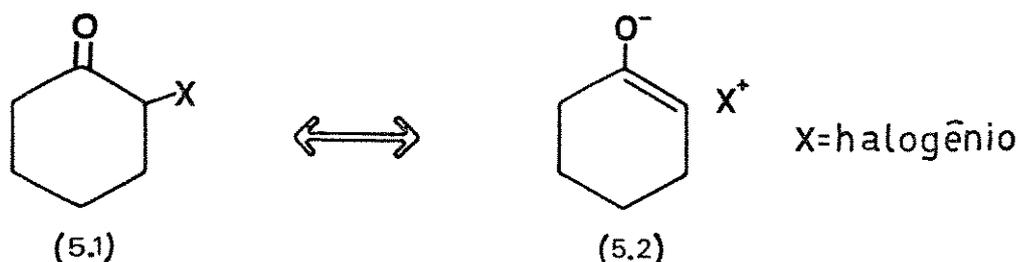


Figura 5. Forma hiperconjugativa de estabilização do halogênio axial.

Mais recentemente a 2-metiltiocicloexanona também foi investigada<sup>70</sup> quanto ao equilíbrio conformacional, pela espectros-

Tabela 2. Percentual do Confôrmere com Substituinte Axial, Determinado por Infravermelho (IV), Ultravioleta (UV) e Momento de Dipolo (U) em 2-Halocicloexanonas

Solvente	Halogênio	método utilizado		
		IV	UV	U
Hidrocarboneto	Br	45[a]	--	85[b]
	Cl	73[c]	63[c]	76[c]
	F	--	--	48[d]
Tetracloroto de carbono	Br	74[a]	--	--
	Cl	--	--	--
	F	--	--	--
Benzeno	Br	60[b]	--	76[b]
	Cl	--	--	56[b]
	F	--	--	23[d]
p-Dioxano	Br	57[a]	--	62[b]
	Cl	25[c]	37[c]	37[c]
	F	--	--	15[d]

[a]: Ref. 2      [b]: Ref. 4      [c]: Ref. 5      [d]: Ref. 6

copia de infravermelho. Os percentuais do isômero axial neste equilíbrio, assim como na 4-t-butil-2-metiltiocicloexanona se mostraram semelhantes aos obtidos para os 2-haloderivados e são apresentados na Tabela 3.

### 1.2.2. Espectroscopia de RMN de Hidrogênio-1

Os estudos de r.m.n. de Hidrogênio-1 de 2-halocicloexa-

Tabela 3. Percentual do Isômero com Substituente Axial em 2-Metil-tiocicloexanona e 4-t-Butil-Derivado

Composto	Solvente	% Axial
2-metiltiocicloexanona	CCl <sub>4</sub>	78
	CHCl <sub>3</sub>	70
2-metiltio-4- <u>t</u> -butil cicloexanona	CCl <sub>4</sub>	62
	CHCl <sub>3</sub>	50

nonas tiveram início em 1963 com Wellman e Bordwell<sup>67</sup>. Estes autores observaram que o próton 2-axial da bromocicloexanona absorvia a campos mais baixos que o respectivo próton equatorial.

Ainda no mesmo ano Garbisch<sup>28</sup>, utilizando as constantes de acoplamento (Equação 1) e os deslocamentos químicos (Equação 2) do próton 2 da 2-bromocicloexanona, calculou o percentual de cada um dos dois isômeros (Fig. 2) deste composto no equilíbrio.

$$J_m = X_{ax} \cdot J_{ax} + X_{eq} \cdot J_{eq} \quad (1)$$

$$\delta_m = X_{ax} \cdot \delta_{ax} + X_{eq} \cdot \delta_{eq} \quad (2)$$

Os valores de  $J_m$  e  $\delta_m$  se referem aos valores médios obtidos para a 2-bromocicloexanona,  $X_{ax}$  e  $X_{eq}$  são as frações molares do isômero com substituinte axial e equatorial, respectivamente, enquanto que  $J_{ax}$  ou  $J_{eq}$  e  $\delta_{ax}$  ou  $\delta_{eq}$  são os valores obtidos para cada um dos isômeros separadamente utilizando os compostos modelos correspondentes (derivados 4-t-butílicos).

Cabe salientar aqui que o acoplamento medido é parte de um sistema ABX, onde  $H_X$  é o próton do carbono-2, conforme a Figura 6.

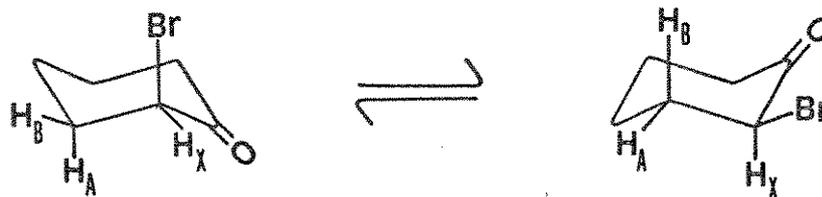


Figura 6. Equilíbrio Conformacional e Acoplamento do Próton Metínico em Cicloexanonas  $\alpha$ -Monossubstituídas.

Dessa forma o  $J_{H_X}$  observado é igual a  $J(H_X, H_A) + J(H_X, H_B)$ , e é obtido pela separação entre as linhas terminais da ressonância do próton  $\alpha(H_X)$ .

Em 1967, Pan e Stothers<sup>52</sup> publicaram uma revisão do equilíbrio conformacional de 2-halocicloexanonas, determinado por r.m.n. de Hidrogênio-1, em vários solventes. O método usado por estes autores foi o mesmo de Garbisch<sup>28</sup> e os resultados mostraram boa concordância com os resultados desse autor, assim como com os obtidos com auxílio das espectroscopias de IV e UV e por medidas do momento de dipolo (v. Tabela 2). Como havia sido observado nos estudos até então realizados, o percentual dos isômeros variava em função da constante dielétrica do solvente onde era realizada a medida, assim como a preferência pela posição axial seguia a ordem  $Br > Cl > F$ . Os resultados obtidos por Pan e Stothers<sup>52</sup>, apresentados na Tabela 4, evidenciam estas observações.

Em 1972 Cantacuzene e col.<sup>15</sup> apresentaram um estudo a respeito do equilíbrio conformacional de 2-mono-, 2,6- e 2,2-dia-

Tabela 4. Percentual do Confôrmere com Substituinte Axial Determinado por r.m.n. de  $^1\text{H}$  em 2-Halocicloexanonas.

Solvente	Halogênio	solução 2 mols % por $\delta$	por J	dil. infinita*
Cicloexano	Br	87	89	89
	Cl	77	70	77
	F	56	30	43
Tetracloroeto de carbono	Br	84	87	86
	Cl	72	65	72
	F	34	34	36
Benzeno	Br	--	78	80
	Cl	--	48	50
	F	--	25	28
Clorofórmio	Br	79	70	76
	Cl	56	49	55
	F	24	13	20
p-Dioxano	Br	70	69	74
	Cl	50	36	44
	F	20	23	24
Acetonitrila	Br	56	46	50
	Cl	35	34	35
	F	16	10	13

\* Resultados obtidos pelas médias entre as determinações por  $\delta$  e J, a várias concentrações, e então extrapolado para diluição infinita.

logenocicloexanonas. Neste trabalho os autores apresentaram dados para a 2-iodocicloexanona, que conforme o esperado, apresentou um

grande percentual do isômero com substituinte axial: 95% em cicloexano.

Em 1976, Cantacuzene e Tordeux<sup>14</sup> estudaram o equilíbrio conformacional de 2-alcoxicicloexanonas, e a tendência observada mostrou boa concordância com os dados obtidos para os 2-halo-derivados (v. Tabela 5).

Em 1979, Zajac e Özbal<sup>73</sup> realizaram um estudo do equilíbrio conformacional de cicloexanonas 2-monossubstituídas com elementos do grupo 16 da Tabela Periódica. Os substituintes usados foram  $-O\emptyset$ ,  $-S\emptyset$ ,  $-SO\emptyset$ ,  $-SO_2\emptyset$  e  $-Se\emptyset$ ; a tendência observada para este grupo de compostos foi similar ao observado para os 2-halo-derivados, ou seja, a medida que era aumentado o volume do substituinte, aumentava também o percentual de isômero axial na mistura (v. Tabela 6).

Em 1980, Zajac e Özbal<sup>74</sup> apresentaram um estudo sobre a 2-nitrocicloexanona. Os autores concluíram que o grupo nitro prefere quase exclusivamente a posição equatorial (91% em  $CDCl_3$ ), e a razão para isto seria a atração eletrostática entre os grupos polares nitro e carbonílico (C).

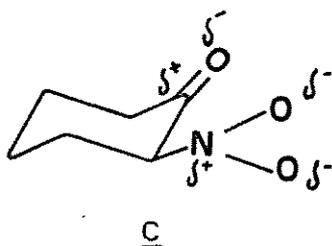
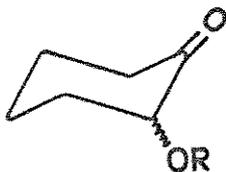


Tabela 5. Percentual do Confômero com Substituinte Axial e Energia Conformacional ( $\Delta G$ )<sup>a</sup> de 2-Alcoxicicloexanonas<sup>b</sup>.



R	CCl <sub>4</sub>		CH <sub>3</sub> CN	
	Axial(%)	$\Delta G$	Axial(%)	$\Delta G$
CD <sub>3</sub>	63,5	-0,33	20	0,82
C <sub>2</sub> D <sub>5</sub>	67,5	-0,44	24	0,68
CD(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	74	-0,63	30	0,50
C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	80,5	-0,82	37	0,30

<sup>a</sup> Em Kcal.mol<sup>-1</sup>

<sup>b</sup> Dados da Ref. 14

Tabela 6. Percentual do Confômero com Substituinte Axial e Energia Conformacional ( $\Delta G$ )<sup>a</sup> para Cicloexanonas  $\alpha$ -Substituídas com Elementos do Grupo VI-A<sup>b</sup>.



X	CCl <sub>4</sub>		CH <sub>3</sub> CN	
	Axial(%)	$\Delta G$	Axial(%)	$\Delta G$
-OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	46	-0,10	21	-0,79
-SC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	72	0,55	47	-0,07
-SeC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	73	0,58	49	-0,02

<sup>a</sup> Em Kcal.mol<sup>-1</sup>

<sup>b</sup> Dados da Ref. 70

### 1.2.3. Espectroscopia de RMN de Carbono-13

Na década de 70 esses compostos passaram a ser estudados também por r.m.n. de Carbono-13, porém, de uma maneira geral abordando apenas o efeito dos substituintes no deslocamento químico dos átomos de carbono e cálculos empíricos destes deslocamentos.

Em 1973, Stothers e Tan<sup>61</sup> apresentaram um estudo de várias metilcicloexanonas. Dados de efeito do substituinte para alguns dos derivados metílicos foram apresentados.

Em 1975, Cantacuzene e col.<sup>16</sup> estudaram as constantes de acoplamento  $^1J_{13C-H}$ , para o carbono halogenado de 2-mono- e 2,6-di-halogenocicloexanonas (Br, Cl, F), e concluíram que o valor destas constantes era dependente da orientação do substituinte e portanto poderiam ser usadas para investigar o equilíbrio conformacional destas moléculas.

Em 1976, Jantzen e col.<sup>37</sup> realizaram um estudo comparativo entre os efeitos provocados por Br, Cl e F nos deslocamentos químicos dos átomos de carbono de cis e trans-2-halo-4-t-butilcicloexanonas e derivados do cicloexano. Neste mesmo trabalho os autores apresentam um estudo do efeito do substituinte bromo na 2-bromocicloexanona, utilizando como modelo os 4-t-butil-derivados, e concluem que o efeito provocado pelo halogênio é ponderado pelo equilíbrio conformacional e que o grupo t-butila não produz qualquer modificação fundamental na geometria da cicloexanona.

Ainda no mesmo ano Grenier-Loustalot e col.<sup>30</sup> investigaram cicloexanonas mono-, di-, tri- e tetra-clorossustituídas. Neste trabalho os autores utilizaram a Equação 2 (citada no item

1.2.2.) para o cálculo dos deslocamentos químicos médios de cada átomo de carbono, uma vez que eram conhecidos os deslocamentos químicos das formas limites e as posições do equilíbrio conformacional (obtidos de trabalhos anteriores). Boa concordância foi obtida entre os valores calculados e experimentais.

Também em 1976, Zahra e col.<sup>72</sup> estudaram o equilíbrio conformacional de derivados bromados e fluorados da série 3,3,5,5-tetrametilcicloexanona, utilizando a Equação 2 (citada no item 1.2.2.).

Mais recentemente, em 1981, Kitching e Drew<sup>41</sup> investigaram por r.m.n. de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  o equilíbrio conformacional e efeito do substituinte no deslocamento dos carbonos de  $\alpha$ -cloromercúrio-cicloexanonas, porém esses autores não forneceram dados do equilíbrio conformacional, concluindo apenas que o substituinte era preferencialmente axial.

#### 1.2.4. Espectroscopia de R.M.N. a Baixas Temperaturas

Como comentamos anteriormente (item 1.2 deste capítulo) a determinação do percentual dos isômeros em condições de troca lenta pode ser realizada tanto pela espectroscopia de r.m.n. de  $^1\text{H}$  como de  $^{13}\text{C}$ . Uma vez que nada tem sido encontrado na literatura a respeito do equilíbrio conformacional de cicloexanonas 2-monosubstituídas, determinado por esta técnica, citaremos alguns trabalhos recentes realizados com outros compostos, utilizando a r.m.n. de  $^{13}\text{C}$ .

Schneider e Hoppen<sup>59</sup> em 1974 investigaram uma série de

cicloexanos monossustituídos, quanto ao efeito do substituinte e equilíbrio conformacional, com temperaturas na faixa de  $-73^{\circ}\text{C}$  a  $-93^{\circ}\text{C}$ , obtendo resultados em boa concordância com os obtidos por outras técnicas.

Subbotin e Sergejev<sup>62</sup>, em 1975, apresentaram um estudo de mono-halocicloexanos, no qual várias considerações a respeito do estudo a baixas temperaturas foram citadas. Os resultados obtidos por esses autores se apresentam em boa concordância com os de Schneider e Hoppen<sup>59</sup>.

Em 1976 Schneider e Freitag<sup>58</sup> utilizaram hidrocarbonetos alicíclicos conformacionalmente homogêneos a fim de observar a variação do deslocamento químico com a temperatura. Considerando a variação no deslocamento químico do tetrametilsilano (referência interna utilizada) igual a zero ( $\Delta\delta_{\text{TMS}}=0$ ) foi observada uma variação de  $\pm 2$  a  $\pm 6 \times 10^{-4}$  ppm por grau Kelvin, sendo esta variação heterogênea para diferentes carbonos.

Em 1980, Schneider e col.<sup>57</sup> estudando a variação no deslocamento químico com a mudança da temperatura, citaram a possibilidade do uso da Equação 2 (item 1.2.2. deste capítulo), desde que se conheça a variação no deslocamento químico dos carbonos de cada um dos isômeros, obtido por experiências à baixa temperatura com compostos modelo, conformacionalmente homogêneos.

Em 1981, Lambert e col.<sup>43</sup> estudaram vários compostos heterocíclicos, ressaltando as correções a serem feitas nos deslocamentos químicos, a fim de minimizar os efeitos provocados pela variação da temperatura.

Maiores detalhes a respeito destas correções e de estu-

dos a baixas temperaturas são apresentados na Parte III - Capítulo 1 desta tese.

## CAPÍTULO 2

## RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE CARBONO-13

No presente capítulo abordaremos principalmente os efeitos dos substituintes nos deslocamentos químicos de Carbono-13. Serão discutidos os efeitos devido a hibridização, presença de pares de elétrons não compartilhados, eletronegatividade dos substituintes, etc.

Após tais considerações serão apresentados os efeitos empíricos dos substituintes e conseqüentemente o cálculo empírico, sendo que nos restringiremos apenas aos métodos aplicáveis a compostos cíclicos, mais especificamente cicloexanonas.

### 2.1. Introdução

Pequenas modificações estruturais podem provocar grandes variações nos deslocamentos químicos de Carbono-13, variações estas não detectáveis através da r.m.n. de Hidrogênio-1. Uma grande variedade de livros texto<sup>12,60,66</sup> exemplificam claramente estes fatos.

Esta variação dos deslocamentos químicos de Carbono-13 não pode ser explicada através de uma única teoria, uma vez que muitos fatores, as vezes específicos para um determinado caso, contribuem para tal variação.

Vários autores, na tentativa de encontrar uma teoria mais abrangente, abordaram este problema por diferentes ângulos, assim estudos de estrutura eletrônica<sup>51</sup>, estereoquímica<sup>69</sup>, orbi-

tais moleculares<sup>46</sup> e cálculos empíricos<sup>69</sup>, são encontrados na literatura. Entretanto, embora alguns destes estudos justifiquem muitos dados experimentais, nos encontramos muito longe de uma teoria geral, aplicável a diferentes sistemas.

Nos tópicos que se seguem neste capítulo discutiremos alguns destes trabalhos, assim como, outros trabalhos de importância relevante para o nosso estudo, deverão ser abordados.

## 2.2. Efeitos dos Substituintes nos Deslocamentos Químicos de Carbono-13

### 2.2.1. Conceitos Básicos

2.2.1.1. Deslocamento Químico<sup>47,12</sup> - A posição do sinal de um dado núcleo  $i$  é usualmente comparada com a ressonância do núcleo de uma substância padrão (TMS), e o deslocamento químico é definido como a diferença entre as frequências de ressonância do núcleo  $i$  (frequência de Larmor)  $\nu_i$ , e a da referência  $\nu_R$ , conforme Equação 3. O deslocamento químico  $\delta_i$  é um parâmetro não dimensional, independente do campo magnético  $B_0$  e expresso em unidades de  $10^{-6}$  (ppm), conforme Equação 4, onde  $\nu_1$  é a frequência da fonte de radiofrequência.

$$\Delta\delta_i = \nu_i - \nu_R \quad (3)$$

$$\delta_i = \frac{\nu_i - \nu_R}{\nu_1} \cdot 10^{-6} \quad (4)$$

2.2.1.2. Constante de Blindagem<sup>60,46</sup> - Considerando um núcleo  $i$ , o campo magnético necessário para a condição de ressonância numa determinada frequência irradiada não é igual ao campo aplicado  $B_0$ , mas é dado pela Equação 5, onde  $\sigma_i$  é a constante de blindagem, que caracteriza a vizinhança química deste núcleo.

$$B_i = B_0 (1 - \sigma_i) \quad (5)$$

O termo  $\sigma_i$  é resultante de várias contribuições, sendo uma das mais gerais a apresentada na Equação 6. Na presente Equação,  $\sigma_d$  denota a contribuição diamagnética,  $\sigma_p$  a paramagnética local,  $\sigma_v$  a da anisotropia da vizinhança,  $\sigma_e$  a de campos elétricos e  $\sigma_s$  a do solvente.

$$\sigma_i = \sigma_d + \sigma_p + \sigma_v + \sigma_e + \sigma_s \quad (6)$$

### 2.2.2. Efeitos Diamagnéticos e Paramagnéticos

Conforme foi colocado anteriormente (item 2.2.1.2) a blindagem  $\sigma_i$  de um núcleo  $i$  numa molécula, resulta do somatório de vários termos (Equação 6). Estes termos podem ser divididos em contribuições eletrônicas intra e intermoleculares. Deste modo,  $\sigma_d$ ,  $\sigma_p$  e  $\sigma_v$  fazem parte das contribuições intra-moleculares, enquanto  $\sigma_e$  está relacionado com as contribuições inter-moleculares.

A contribuição diamagnética  $\sigma_d$  está associada aos elétrons que, na presença de um campo magnético externo, circulam livremente em torno do núcleo, produzindo um campo magnético secun-

dário oposto ao campo aplicado (Lei de Lenz), resultando em um efeito diamagnético.

Para o caso de uma distribuição esférica de carga,  $\sigma_d$  pode ser expresso pela Equação 7 (fórmula de Lamb). A dependência do inverso da distância faz com que  $\sigma_d$  seja importante apenas no caso do Hidrogênio-1.

$$\langle \sigma_d \propto r^{-1} \rangle \quad (7)$$

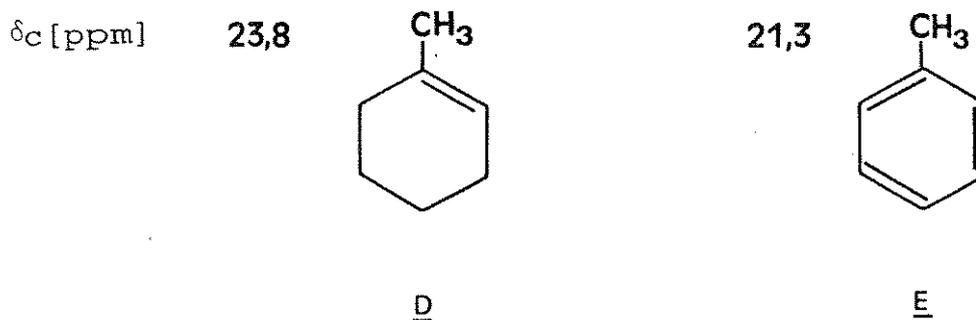
O termo paramagnético  $\sigma_p$  é o fator governante da blindagem nuclear de  $^{13}\text{C}$  (ca. 90%)<sup>46</sup>. Este termo, conforme descrito por Martin e Martin<sup>46</sup>, leva em conta a distribuição eletrônica não esférica do núcleo  $i$ , resultante da existência de estados eletrônicos  $n_p$  (originados da interação entre estados excitado e fundamental). O cálculo é bastante complexo, contudo podemos expressar esse termo de forma simplificada, conforme a Equação 8. Assim, essa contribuição aumenta com a diminuição da energia de excitação eletrônica  $\Delta E$  e com o inverso do cubo da distância entre um elétron 2p e o núcleo.

$$\langle \sigma_p \propto \Delta E^{-1} \cdot r_{2p}^{-3} \rangle \quad (8)$$

A relação entre  $\sigma_p$  e  $\Delta E$  pode ser facilmente verificada comparando os deslocamentos químicos de carbonos carbonílicos ( $\delta > 170$  ppm,  $\Delta E_{n \rightarrow \pi^*} \sim 7$  eV) com os de carbonos olefínicos ( $\delta \sim 100-150$  ppm,  $\Delta E_{\pi \rightarrow \pi^*} \sim 8$  eV) e com os carbonos de alcanos ( $\delta < 50$  ppm,  $\Delta E_{\sigma \rightarrow \sigma^*} \sim 10$  eV).

Para exemplificar a relação entre  $\sigma_p$  e  $r_{2p}^{-3}$  tomemos o caso do ion tropílio ( $\delta \sim 155$  ppm, densidade de carga  $\pi \sim 0,86$ ) comparado com o benzeno ( $\delta \sim 128$  e densidade de carga  $\pi \sim 1,00$ ). Esta observação pode ser entendida se levarmos em conta que um aumento na densidade eletrônica dos carbonos, tende a expandir os orbitais  $2p$ , diminuindo o valor de  $\langle r_{2p}^{-3} \rangle$ , e conseqüentemente diminuindo também o valor total de  $\sigma_p$ , originando assim uma blindagem.

A contribuição referente a anisotropia da vizinhança  $\sigma_v$  tem pouco efeito na r.m.n. de  $^{13}\text{C}$ , sendo importante apenas para a r.m.n. de  $^1\text{H}$ , onde os estudos tem sido concentrados. Este efeito de blindagem depende somente da circulação de elétrons em átomos vizinhos ao núcleo observado. Um exemplo do pequeno valor deste efeito pode ser verificado no caso do grupo metila no 1-metilcicloexeno (D) e tolueno (E).



A contribuição referente ao campo elétrico  $\sigma_e$  pode ser atribuída, por exemplo à presença de um grupo ionizado resultante de uma protonação.

Os deslocamentos provocados pelo efeito de campo elétrico  $\sigma_e$ , são normalmente diamagnéticos e variam numa faixa de 0,5 a 6 ppm.

A contribuição referente ao efeito do solvente  $\sigma_s$ , tem

vido mais investigada em relação a r.m.n. de  $^1\text{H}$  do que de  $^{13}\text{C}$ , uma vez que os núcleos deste último são mais sensíveis a variações da estrutura molecular do que a diferenças no meio, enquanto que o  $^1\text{H}$  possui similar sensibilidade para ambos os fatores. Entretanto certos efeitos são bem característicos, como por exemplo os efeitos anisotrópicos quando do uso de solventes com insaturações ou os efeitos de campo elétrico para o caso de solventes polares ou ainda a formação de pontes de hidrogênio no caso de solventes que interagem quimicamente com o soluto.

### 2.2.3. Outros Efeitos<sup>12,46,66</sup>

Do ponto de vista qualitativo, os deslocamentos químicos de Carbono-13 podem ser correlacionados com diversos efeitos estruturais, muitas vezes de maior interesse prático do que a constante de blindagem  $\sigma_1$ , de difícil avaliação. Desses efeitos, os mais significativos são a hibridização, a deficiência de elétrons, eletronegatividade do substituinte, efeito estérico, efeito anisotrópico, etc.

A hibridização de um carbono determina a faixa na qual o sinal de  $^{13}\text{C}$  será encontrado. Este efeito é encontrado também na r.m.n. de  $^1\text{H}$ . Desta forma, os sinais referentes a carbonos  $\text{sp}^3$  aparecem entre -20 e 100 ppm (relativo ao TMS), carbonos  $\text{sp}$  entre 70 e 130 ppm e  $\text{sp}^2$  na faixa de 120 a 240 ppm.

A deficiência de elétrons em átomos de carbono provoca fortes desblindagens, de tal forma que, o deslocamento químico de  $^{13}\text{C}$  de um íon de carbônio pode chegar a 400 ppm.

A eletronegatividade do substituinte é a principal causa do deslocamento paramagnético apresentado pelo carbono  $\alpha$ . Este efeito pode ser atribuído a uma diminuição da densidade eletrônica dos orbitais 2p do carbono diretamente ligado ao substituinte eletronegativo, que aumentaria o fator  $\langle r_{2p}^{-3} \rangle$  provocando assim uma desblindagem. A Tabela 7 ilustra esta situação.

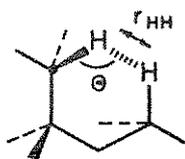
Tabela 7. Deslocamentos Químicos<sup>a</sup> de  $^{13}\text{C}$  de Haletos de Metila e Eletronegatividades de Pauling dos Halogênios

Compostos	$E_p$	$\delta^{13}\text{C}$
$\text{CH}_3\text{F}$	3,98	74,10
$\text{CH}_3\text{Cl}$	3,16	23,80
$\text{CH}_3\text{Br}$	2,96	8,90
$\text{CH}_3\text{I}$	2,66	-21,80

<sup>a</sup> Em ppm

Os efeitos estéricos são de grande importância para a r.m.n. de  $^{13}\text{C}$ , uma vez que os deslocamentos químicos de  $^{13}\text{C}$  são extremamente sensíveis à geometria molecular. Desta forma carbonos separados por várias ligações podem influenciar fortemente um ao outro, se eles estiverem espacialmente próximos. Qualitativamente, a interpretação de efeito estérico como consequência de uma polarização induzida da ligação C-H tem se mostrado muito útil. Maiores esclarecimentos a respeito desta polarização induzida, serão apresentados mais adiante, na discussão do efeito gama (item

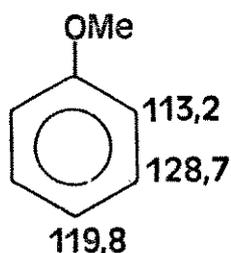
2.2.4.3). Grant<sup>29</sup> em seu modelo simplificado diz que o deslocamento induzido por efeito estérico,  $\Delta\delta_{st}$  (Equação 9), depende tanto da distância próton-próton  $r_{HH}$  como do ângulo  $\theta$  entre o eixo  $H\cdots H$  e a ligação perturbada C-H.



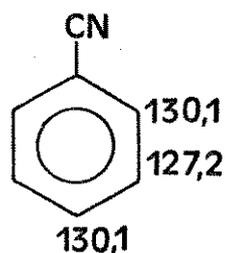
$$\Delta\delta_{st} = C \cdot F_{HH}(r) \cdot \cos\theta \quad (9)$$

Na Equação 9,  $F_{HH}(r)$  representa a força repulsiva entre os prótons interagindo, e  $C$  é uma constante.

O efeito mesomérico se mostra significativo para carbonos benzenóides. Assim, grupos doadores de elétrons (efeito +M), aumentam a densidade de carga nos carbonos orto e para, enquanto que substituintes que atraem elétrons (efeito -M) reduzem a densidade de carga nestas posições. Desta forma o efeito observado é uma blindagem no primeiro caso e desblindagem no segundo. Esse efeito pode ser observado comparando os deslocamentos químicos do anisol (F) e da benzonitrila (G), com o benzeno ( $\delta=128,7$ ).



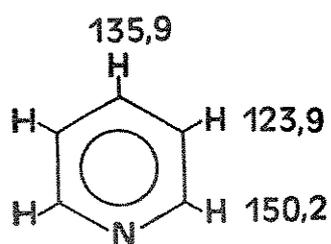
F



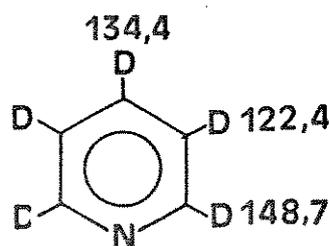
G

Comparando-se os deslocamentos químicos de carbonos deu-

terado e protonado, teremos um deslocamento diamagnético do primeiro em relação ao segundo. Este efeito é atribuído à presença do isótopo mais pesado, que aumenta o valor de  $\Delta E$  e diminui o comprimento da ligação, com uma consequente redução do termo  $\sigma_p$ . A fim de verificar tal efeito, comparemos os  $\delta_{13C}$  da piridina (H) com os da piridina penta-deuterada (I).



H



I

#### 2.2.4. Efeitos Empíricos dos Substituintes<sup>66,46</sup>

A blindagem de um dado núcleo de Carbono-13 é resultante da contribuição dos vários fatores estruturais acima mencionados (itens 2.2.2. e 2.2.3.). Esses fatores geralmente atuam em conjunto, em extensões diferentes em cada caso, tornando difícil e na maioria das vezes inviável qualquer tentativa de isolar cada uma das contribuições individuais. Assim do ponto de vista prático, o efeito dos substituintes nos deslocamentos químicos de Carbono-13 tem sido tratado de uma maneira global, através de parâmetros denominados de efeitos empíricos.

Esses efeitos empíricos são caracterizados por uma letra grega, em ordem alfabética em função da posição do substituinte (Z) em relação ao carbono considerado de acordo com a Figura 7.

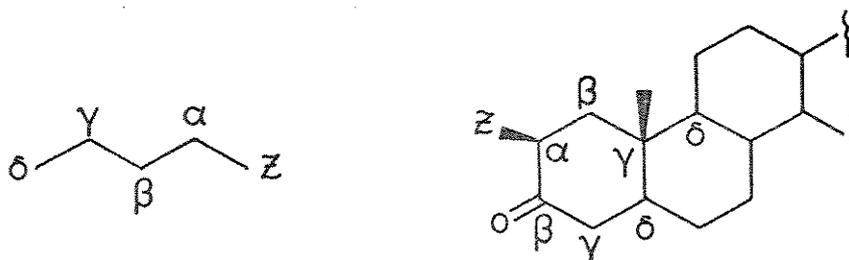


Figura 7. Caracterização do efeito do substituinte.

2.2.4.1. Efeito  $\alpha$  - A Tabela 8<sup>66</sup> contém os efeitos empíricos  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ , causados nos deslocamentos químicos de um carbono primário e secundário de uma cadeia linear não ramificada, por vários tipos de substituintes.

Os dados para o efeito  $\alpha$ , sugerem que este depende principalmente da eletronegatividade do substituinte. Este efeito é em torno de 10 a 20% menor para carbonos secundários em relação aos primários. O valor do efeito  $\alpha$  de um dado substituinte Z é determinado subtraindo-se o deslocamento químico do carbono  $\alpha$  não substituído ( $\delta_{C-H}$ ), do valor do deslocamento químico do carbono  $\alpha$  substituído ( $\delta_{C-Z}$ ), conforme a Equação 10.

$$\alpha_Z = \delta_{C-Z} - \delta_{C-H} \quad (10)$$

Uma ótima correlação ( $r=0,998$  - ver Figura 8) foi encontrada<sup>53</sup> para os valores de efeito alfa de vários substituintes, comparando isopropil- e cicloexil-derivados (ver Figura 8). Os autores se mostraram surpresos pelo fato dos deslocamentos químicos de  $^{13}C$

Tabela 8. Efeitos Empíricos dos Substituintes<sup>a</sup> em Alcanos Monosubstituídos Lineares e Ramificados



Z	α		β		γ	δ
	n	iso	n	iso		
CH <sub>3</sub>	+ 9	+ 6	+10	+ 8	-2	0,3
COOH	+21	+16	+ 3	+ 2	-2	0
COOR	+20	+17	+ 3	+ 2	-2	0
COR	+30	+24	+ 1	+ 1	-2	0
OH	+48	+41	+10	+ 8	-5	0
OR	+58	+51	+ 8	+ 5	-4	-0,5
NH <sub>2</sub>	+29	+24	+11	+10	-5	0
NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	+26	+24	+ 8	+ 6	-5	0
NHR	+37	+31	+ 8	+ 6	-4	-0,5
NR <sub>2</sub>	+42		+ 6		-3	-0,5
NO <sub>2</sub>	+63	+57	+ 4	+ 4	-4	-1
SH	+11	+11	+12	+11	-4	0
SR	+20		+ 7		-3	0
F	+68	+63	+ 9	+ 6	-4	0
Cl	+31	+32	+11	+10	-4	-0,5
Br	+20	+25	+11	+10	-3	-0,5
I	- 6	+ 4	+11	+12	-1	-1

<sup>a</sup>Dados das Refs. 66 e 12

do carbono α destes dois derivados mostrarem tão alta correlação, uma vez que em ambos os casos os deslocamentos químicos correspondem a médias ponderadas de compostos em equilíbrio conformacional.

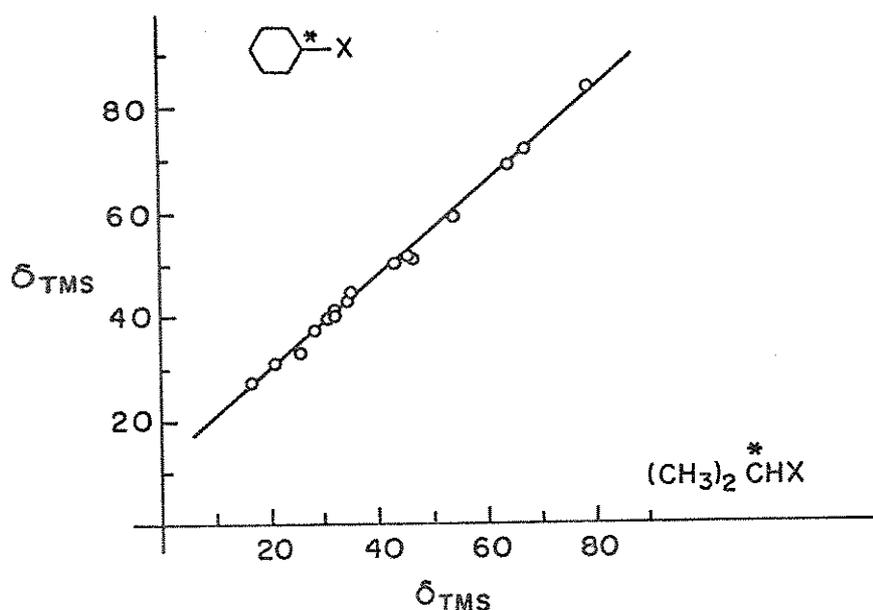
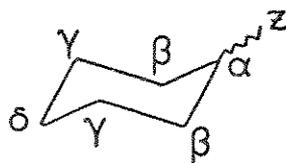


Figura 8. Gráfico de deslocamentos químicos do carbono metínico de isopropiril- versus cicloexil-derivados.

Uma tabela bastante recente<sup>40</sup> incluindo os efeitos  $\beta$ ,  $\gamma$  e  $\delta$ , para substituintes orientados axial- e equatorialmente em cicloexanos monossubstituídos é reproduzida logo a seguir (Tabela 9). Na Tabela 10 são apresentados os efeitos médios de alguns substituintes, em cicloexanos monossubstituídos.

Schneider e Hoppen<sup>59</sup>, estudando cicloexanos monossubstituídos, constataram uma boa correlação ( $r = 0,986$ ) entre o efeito  $\alpha$  e a eletronegatividade de Pauling dos substituintes, não observando diferenças significativas entre a correlação para um substituinte equatorial e um substituinte axial. Os autores concluem que o efeito indutivo do substituinte é que domina o deslocamento químico do carbono  $\alpha$ , e que não se pode confiar nos deslocamentos químicos deste carbono (ou do hidrogênio diretamente ligado a es-

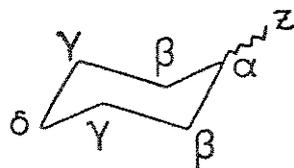
Tabela 9. Efeitos de Substituintes Axiais e Equatoriais em Ciclohexanos Monossustituídos<sup>a,b</sup>



Z	$\alpha$		$\beta$		$\gamma$		$\delta$	
	e	a	e	a	e	a	e	a
COOCH <sub>3</sub>	16,3	12,1	2,5	0,7	-1,1	-3,9	-0,7	-0,3
F	64,5	61,1	5,6	3,1	-3,4	-7,2	-2,5	-2,0
Cl	32,8	33,1	10,6	6,9	-0,1	-6,6	-1,8	-1,0
Br	25,1	28,4	11,8	7,9	1,4	-5,5	-1,4	-0,6
I	3,6	11,3	13,4	9,0	2,3	-4,2	-1,7	-0,9
SH	11,1	8,9	10,7	6,1	-0,6	-7,6	-2,4	-1,3
NC	24,9	23,3	6,7	3,5	-2,6	-6,9	-1,8	-1,8
CN	0,7	-0,6	2,2	0,4	-2,5	-5,1	-2,6	-2,0
NCS	28,3	25,8	6,9	4,3	-2,5	-6,4	-2,2	-2,2
OCOC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	45,8	42,0	4,5	2,3	-2,9	-6,7	-2,3	-2,3
OCH <sub>3</sub>	52,9	47,9	5,1	3,0	-2,3	-5,9	-0,9	-0,4
OH	43,9	38,5	8,6	6,2	-1,8	-6,5	-0,9	0,0
NH <sub>2</sub>	24,2	20,4	10,5	6,8	-1,2	-7,0	-0,9	0,0
CHO	23,2	19,6	-1,3	-2,3	-1,7	-4,3	0,0	0,0
CH <sub>3</sub>	5,9	1,4	9,0	5,4	0,0	-6,4	0,2	-0,1
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	13,0	8,5	6,0	3,0	-0,4	-5,6	0,1	0,1
i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	17,6	14,1	3,0	3,2	-0,2	-5,4	0,3	0,1
t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	21,6		0,7		-0,1		0,1	
CH <sub>2</sub> Cl	13,3		3,6		-1,2		0,8	
CH <sub>2</sub> OH	13,7		2,9		-0,9		-0,2	
COCl	27,8		2,1		-2,1		-1,7	
COCH <sub>3</sub>	23,9		1,4		-1,0		-1,3	
SiCl <sub>3</sub>	6,3		-0,5		-1,7		-1,2	
OCOCH <sub>3</sub>	44,7		4,6		-3,2		-1,5	
NH(CH <sub>3</sub> )	31,7		5,7		-1,3		-0,2	
N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	37,3		2,2		-0,5		-0,1	
NH <sub>2</sub> HCl	23,9		5,8		-2,0		-1,6	

<sup>a</sup>Dados da Ref. 49; <sup>b</sup> A parte inferior da Tabela corresponde a valores médios obtidos a temperatura ambiente.

Tabela 10. Efeitos Médios dos Substituintes em Cicloexanos Monosubstituídos<sup>a</sup>



Z	α	β	γ	δ	-ΔG <sup>b</sup>	% axial <sup>c</sup>
F	63,0	5,6	-4,0	-1,5	0,15	42
Cl	32,3	9,7	-2,3	-1,9	0,43	33
Br	25,1	10,4	-1,4	-1,9	0,38	35
I	4,3	12,3	-0,1	-2,0	0,43	33
OMe	51,1	4,8	-3,2	-0,8	0,60	27
Me	5,9	8,5	-0,4	-0,5	1,70	5
<u>t</u> -Bu	21,3	0,6	0,2	-0,4	4,2	~0
NH <sub>2</sub>	23,5	10,1	-1,8	-1,1	1,20	12
OH	42,4	8,4	-2,6	-1,2	0,52	30

<sup>a</sup>Dados da Ref. 53; <sup>b</sup> Dados em kcal/mol da Ref. 35; <sup>c</sup>Dados da Ref. 19

te) para diferenciação do estereoisômeros.

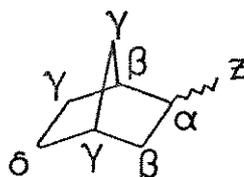
O efeito α em compostos bicíclicos tipo norbornanos<sup>69,32</sup> são ligeiramente menores do que nos alcanos de cadeia linear. Grutzner e col.<sup>32</sup> justificaram este fato como sendo devido à diferença na hibridização do carbono observado, ou seja, para os derivados dos norbornanos temos uma substituição em carbono secundário, enquanto que para os alcanos de cadeia linear, temos substituição em carbono primário.

Na Tabela 11 são apresentados os efeitos α, β, γ e δ para vários substituintes nas posições endo e exo de norbornanos. Comparando os valores de efeito α da Tabela 11 com os valores da Ta-

bela 8, pode-se entender a colocação de Grutzner e col.<sup>32</sup>, anteriormente citada, e, confirmando tal consideração, observa-se na Tabela 8 que os valores do efeito  $\alpha$  em carbonos secundários (iso) de cadeia aberta são muito semelhantes aos norbornanos.

2.2.4.2. Efeito  $\beta$  - Os valores do efeito  $\beta$  são praticamente constantes, com muito poucas exceções (carbonila, ciano e nitro) fora da faixa entre +6 e +11, considerando compostos de cadeia

Tabela 11. Efeitos dos Substituintes em Norbornanos 2-Monossustituídos<sup>a</sup>



Z	Orientação	$\alpha$		$\beta$		$\gamma$		$\delta$
		C-2	C-1	C-3	C-4	C-6	C-7	C-5
Me	exo	6,7	6,7	10,1	0,5	-0,9	-3,7	0,2
	endo	4,5	5,4	10,6	1,4	-7,7	0,2	0,5
CH <sub>2</sub> OH	exo	15,1	1,8	4,4	-0,2	-0,7	-3,3	0,2
	endo	12,8	1,7	4,0	0,4	-7,2	1,4	0,2
COOH	exo	16,7	4,6	4,4	-0,2	-1,0	-1,8	-0,3
	endo	16,2	4,2	2,1	0,9	-4,8	1,9	-0,6
COOMe	exo	16,4	5,1	4,2	-0,4	-1,4	-2,1	-1,1
	endo	15,9	4,0	2,2	0,7	-5,0	1,7	-0,7
NH <sub>2</sub>	exo	25,3	8,9	12,4	-0,4	-3,1	-4,4	-1,2
	endo	23,3	6,8	10,5	1,2	-9,5	0,3	0,6
OH	exo	44,3	7,7	12,3	-1,0	-5,2	-4,1	-1,3
	endo	42,4	6,3	9,5	0,9	-9,7	-0,9	0,2
OMe	exo	54,2	3,4	9,6	-1,8	-5,3	-3,2	-1,1
	endo	51,9	2,9	7,4	0,1	-9,6	-1,4	0,1
CN	exo	1,0	5,5	6,3	-0,3	-1,6	-1,3	-1,5
	endo	0,1	3,4	5,5	0,2	-4,9	0,0	-0,7
Br	exo	23,5	10,1	14,2	0,7	-2,2	-2,8	-1,6
	endo	23,7	7,5	11,8	0,6	-5,2	0,9	-0,2
Cl	exo	32,1	9,6	13,8	0,0	-3,1	-3,3	-1,6
	endo	31,0	7,2	11,2	0,6	-7,4	-0,4	-0,2

<sup>a</sup>Dados da Ref. 69.

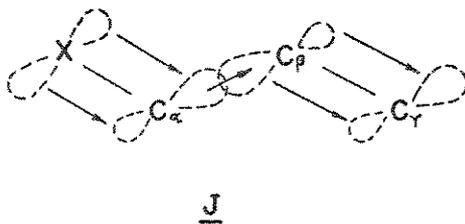
linear (ver Tabela 8). Os valores de efeito  $\beta$  em compostos com um certo "congestionamento" estérico (v. Tabela 8, efeito  $\beta$ -iso e Tabela 11) tendem a diminuir. Não há na literatura explicações conclusivas a respeito do efeito  $\beta$ , sabendo-se apenas que este deve ser resultante de efeitos competitivos.

2.2.4.3. Efeito  $\gamma$  - Apesar deste efeito apresentar um valor numericamente pequeno, ele tem sido de grande utilidade em estudos de estereoquímica<sup>69</sup>. O cálculo do efeito  $\gamma$  também é feito de maneira análoga ao efeito  $\alpha$ .

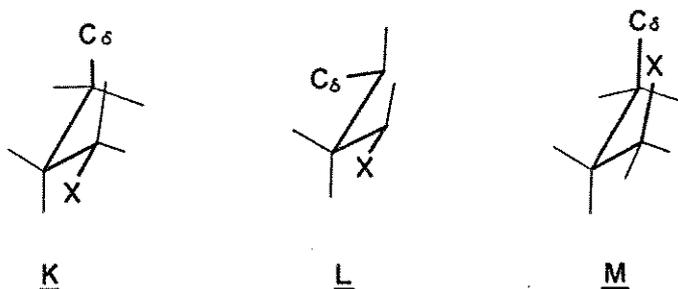
Grant e Cheney<sup>29</sup> interpretaram o efeito  $\gamma$  como uma polarização induzida da ligação  $C^\gamma-H$ , ou seja, uma perturbação estérica entre o substituinte e o hidrogênio ligado ao carbono  $\gamma$ , que alteraria a polarização da ligação  $C-H$ , permitindo um deslocamento da carga ao longo dessa ligação, em direção ao carbono, causando assim uma expansão do orbital e portanto um aumento da blindagem.

O efeito  $\gamma$ -trans tem sido explicado<sup>24</sup>, no caso dos heteoátomos da primeira linha (N,O,F), como uma interação hiperconjugativa entre os pares de elétrons livres do substituinte com a ligação  $C_\alpha-C_\beta(J)$ . Tal interação resultaria num aumento da densidade eletrônica do carbono  $\gamma$ . Esta interação (elétrons não compartilhados de X com o orbital  $p\pi$  de  $C_\alpha$ ) é favorecida para X =N,O,F devido esses elementos possuírem uma ligação C-X curta e o raio do orbital  $p\pi$  semelhante ao do carbono.

Nas Tabelas de 7 a 10 são apresentados valores de efeito  $\gamma$  para uma grande variedade de substituintes.



2.2.4.4. Efeito  $\delta$  - O efeito  $\delta$  de um substituinte afastado quatro ligações é normalmente desprezível em sistemas alifáticos (<1 ppm), uma vez que, nas conformações energeticamente favorecidas (K) e (L) a distância entre o carbono  $\delta$  e o substituinte é muito grande.



Por outro lado para uma conformação syn-axial(M), onde a distância internuclear entre o carbono  $\delta$  e o substituinte pode ser igual ou até mesmo menor do que nas conformações  $\gamma$  gauche, fortes interações podem ser esperadas. Entretanto, nos compostos de cadeia aberta, a população do rotâmero syn-axial é muito baixa, e assim normalmente não se observa o efeito  $\delta$ .

A situação é um pouco diferente quando consideramos sistemas incapazes de interconversão conformacional (norbornanos, esteróides...). Stothers e col.<sup>31</sup> apresentaram um estudo dos efeitos

da hidroxila sobre os deslocamentos químicos de uma metila na posição  $\delta$  em compostos de conformação rígida (norbornanos, decalinas e alguns esteroides), as quais apresentaram deslocamentos paramagnéticos, em torno de 1 ppm para interações do tipo (K) e numa faixa de 2,0 a 3,5 ppm para interações do tipo (M).

Outros valores de efeito  $\delta$ , para diversos substituintes, são apresentados nas Tabelas 7, 8, 9 e 10.

#### 2.2.4.5. Efeito do Substituinte sobre o Carbono Carbonílico

##### de Cicloexanonas $\alpha$ -Monossubstituídas - A presença de

um substituinte em posição  $\alpha$  ao carbono carbonílico de cicloexanonas, afeta o deslocamento químico deste carbono diferentemente, dependendo da orientação (axial ou equatorial) deste substituinte.

Conforme foi citado na Parte II (capítulo 2) desta tese, devido a rápida interconversão entre os confôrmeros, não é possível detectar os sinais referentes aos deslocamentos químicos dos carbonos destes confôrmeros. Assim os estudos de efeito do substituinte nestes compostos tem sido realizado até então via o uso de derivados (por ex. 4-t-butil), que servem como modelos, da mesma forma como ocorre no caso dos cicloexanos.

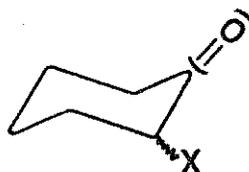
Jantzen e col.<sup>37</sup> realizaram um estudo comparativo de efeito do substituinte em  $\alpha$ -halocicloexanonas e cicloexanos (parte II - Cap. 2), e, embora não tenham fornecido dados do carbono carbonílico para os compostos estudados, colocaram que as diferenças encontradas entre o efeito  $\alpha$  nas cicloexanonas e nos cicloexanos (ver Tabela 12) deveriam ser atribuídas a interações entre o grupo carbonila e o átomo de halogênio ( $n_X/\pi^*_{CO}$ ) conforme

sugerido por Eisenstein<sup>26</sup> e Metras<sup>44</sup>.

Holland<sup>36</sup> estudando a 2-metoxicicloexanona, atribuiu o deslocamento diamagnético do carbono carbonílico, quando a metoxila se encontrava em posição equatorial, a mesma interação citada acima ( $n_O/\pi^*_{CO}$ ). Para o deslocamento paramagnético, observado quando o substituinte era axial, foi atribuído à interação  $\pi_{CO}/\sigma^*(C-X)$ , que diminuiria a densidade eletrônica do carbono carbonílico.

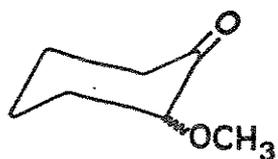
Os valores do efeito deste substituinte para todos os carbonos da molécula são apresentados na Tabela 13.

Tabela 12. Comparação dos Efeitos dos Substituintes<sup>a</sup> em  $\alpha$ -Halocicloexanonas (O) e Halocicloexanos (H)

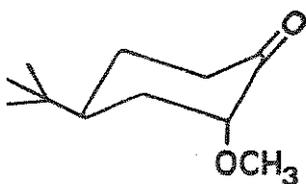


X	Orientação	$\alpha$ (C-2)		$\beta$ (C-3)		$\gamma$ (C-4)		$\delta$ (C-5)	
		(O)	(H)	(O)	(H)	(O)	(H)	(O)	(H)
F	e	50,6	64,5	7,3	5,6	-2,1	-3,4	-0,3	-2,5
	a	51,2	61,1	6,6	3,1	-6,4	-7,2	-0,3	-2,0
Cl	e	22,6	32,3	12,4	10,5	0,7	-0,6	0,1	-2,2
	a	19,1	32,3	7,8	6,7	-6,8	-7,1	0,1	-1,4
Br	e	15,5	24,6	13,1	11,2	1,2	0,3	0,2	-2,5
	a	10,9	27,5	8,2	7,2	-6,1	-6,5	0,2	-1,5

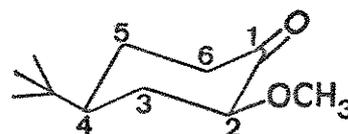
<sup>a</sup>Dados da Ref. 37

Tabela 13. Efeito do Substituinte<sup>a</sup> Metoxila em  $\alpha$ -Metoxicicloexanonas

I



IIa



IIe

Composto	$\alpha$ (C-2)	$\beta$ (C-3)	$\beta'$ (C-1)	$\gamma$ (C-4)	$\gamma'$ (C-6)	$\delta$ (C-5)
I	41,95	6,40	0,58	-3,57	-2,60	0,21
IIe	42,18	6,91	-1,11	-0,55	-1,27	0,85
IIa	42,42	5,51	1,58	-5,98	-3,72	1,10

<sup>a</sup>Dados da Ref. 36

PARTE III

APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

## CAPÍTULO 1

## APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

1. Síntese dos Compostos

Os compostos  $\alpha$ -N,N-dimetilaminocicloexanona (4) e cis (6e) e trans-4-t-butil-2-N,N-dimetilaminocicloexanona (6a), objetivo de nosso estudo, assim como outros compostos utilizados na obtenção destes se encontram devidamente numerados\* no Esquema I.

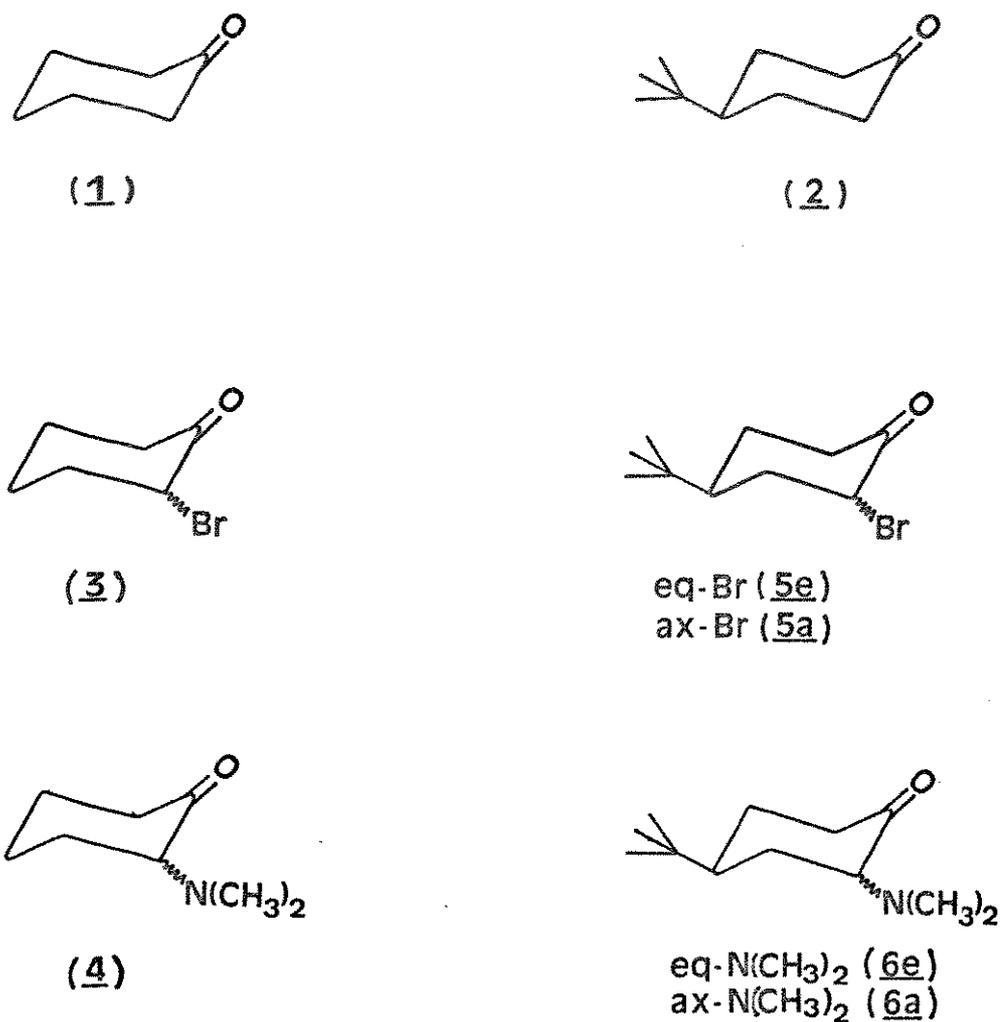
Para a obtenção das  $\alpha$ -N,N-dimetilaminocicloexanonas (4 e 6) os intermediários escolhidos foram as cetonas  $\alpha$ -bromadas (3 e 5), uma vez que, além do bromo ser um excelente "leaving group" esses compostos são de fácil obtenção (Esquema 2).

A bromação das cicloexanonas (Esquema 2) foi feita pelo método de Allinger e Allinger<sup>3</sup>, obtendo-se um rendimento médio de 60% do produto já destilado.

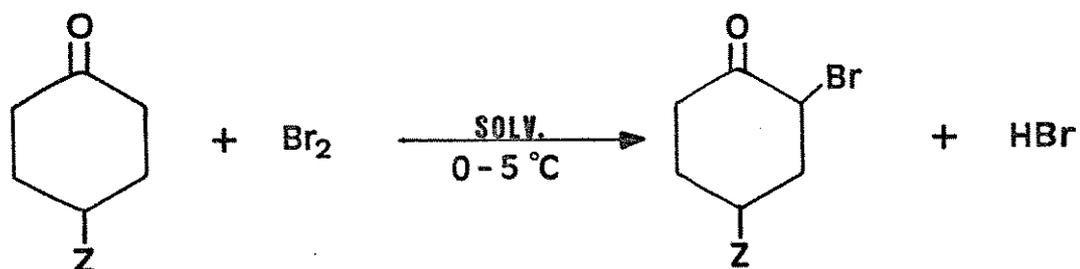
Por outro lado, a obtenção dos  $\alpha$ -N,N-dimetilamino-derivados apresentaram uma certa dificuldade, uma vez que aparentemente parece ser mais fácil o ataque da amina à carbonila (adição nucleofílica) com posterior perda de água e formação de uma enamina (Esquema 3a) do que o deslocamento do átomo de bromo (substituição nucleofílica), dando origem a uma  $\alpha$ -aminocetona (Esquema 3b).

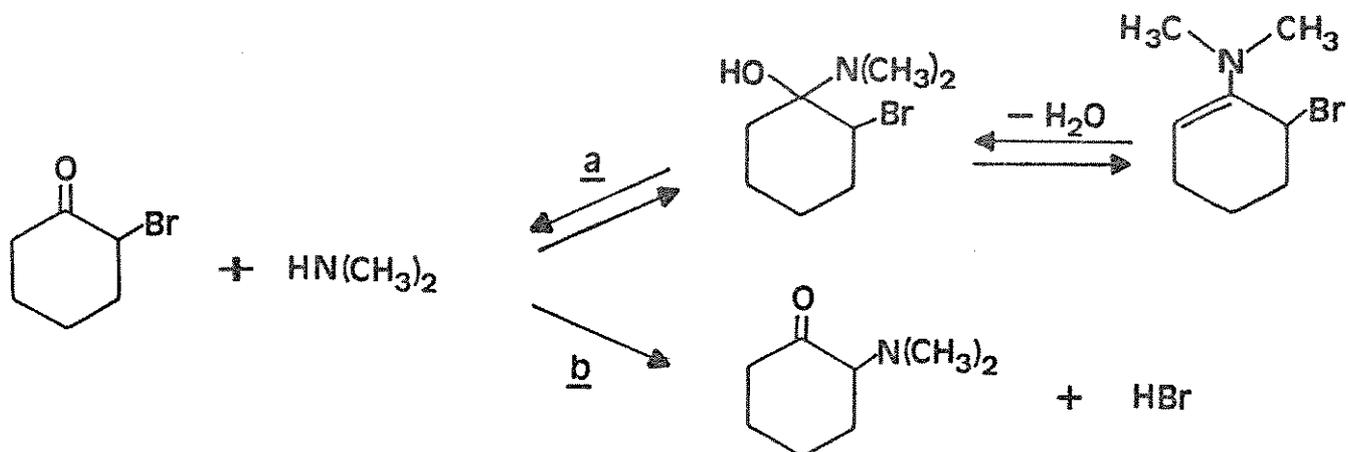
---

\* A numeração dos compostos aqui apresentada é independente daquela da Parte II, sendo entretanto idêntica à utilizada na Parte Experimental desta tese (Parte IV - item 1.1.5.).



Esquema 1. Compostos Sintetizados ou Purificados

SOLV. = H<sub>2</sub>O p/ Z = HSOLV. = Et<sub>2</sub>O p/ Z = t-BuEsquema 2. Preparação da  $\alpha$ -Bromociclohexanona (3) e de seu 4-t-Butil-Derivado (5)

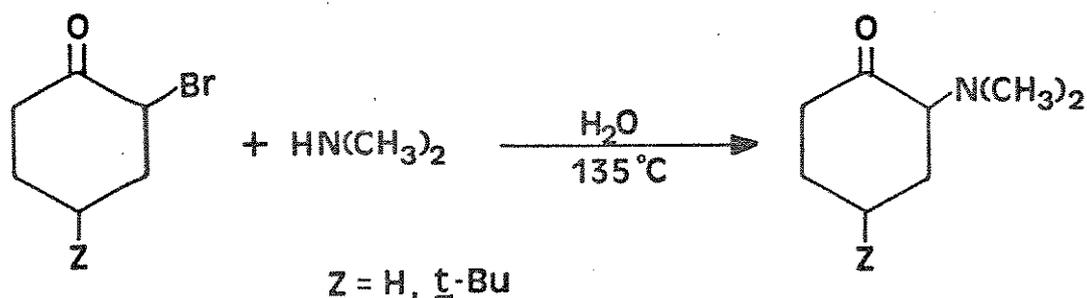


Esquema 3. Reação da 2-Bromocicloexanona com a Dimetilamina  
 Caminho a. adição nucleofílica  
 Caminho b. substituição nucleofílica

Várias tentativas foram feitas para se obter a  $\alpha$ -N,N-dimetilaminocicloexanona através de reações a pressão ambiente, entretanto, nenhum resultado satisfatório foi conseguido. A obtenção deste produto só foi possível através de reações em autoclave, usando a  $\alpha$ -bromocetona e uma solução aquosa a 40% de dimetilamina (Esquema 4), conforme o método de Mousseron e col.<sup>49</sup>.

A purificação do produto obtido foi realizada sem problemas por destilação em coluna de Vigreux.

Uma vez obtida a  $\alpha$ -N,N-dimetilaminocicloexanona, acreditava-se que o mesmo procedimento seria totalmente viável para a



Esquema 4. Obtenção de  $\alpha$ -N,N-Dimetilaminocicloexanonas

obtenção e purificação do seu 4-*t*-butil-derivado. Entretanto as destilações em coluna de Vigreux não proporcionaram resultados satisfatórios para a purificação deste produto.

Destilações realizadas no "spinning band" proporcionaram o isolamento do isômero trans(6a), sem contudo purificar o produto que se apresentava em menor quantidade, em relação a impureza presente. A purificação da cis(6e) e trans-4-*t*-butil-2-N,N-dimetilaminocicloexanona(6a) só foi possível por cromatografia de coluna, apresentando rendimentos não superiores a 20%.

Foi constatado ainda que, embora a  $\alpha$ -N,N-dimetilaminocicloexanona apresente uma estabilidade razoável, podendo permanecer a temperatura ambiente por alguns dias, o seu 4-*t*-butil-derivado deve ser estocado no "freezer" ( $-15^{\circ}\text{C}$ ) tão logo seja purificado, uma vez que, espectros de r.m.n. de  $^{13}\text{C}$  obtidos após 1 (um) dia a sua purificação demonstraram alterações significativas, quando estas amostras não eram estocadas a baixas temperaturas.

Na Tabela 14 são apresentados os resultados das preparações destas cetonas.

Tabela 14. Rendimentos e Propriedades Físicas de Algumas Cicloexanonas  $\alpha$ -Monossustituídas

Nº	Composto	p.e. (°C)/p Torr	Rendimento (%)
<u>1</u>	Cicloexanona	70/45	--- <sup>a</sup>
<u>2</u>	4- <u>t</u> -butilcicloexanona	106-109/18	--- <sup>a</sup>
<u>3</u>	2-bromocicloexanona	65/1	60
<u>4</u>	2- <u>N,N</u> -dimetilaminocicloexanona	51-52/1	46
<u>5</u>	<u>cis e trans</u> -2-bromo-4- <u>t</u> -butilcicloexanona	96-120/1	59
<u>6</u>	<u>cis e trans</u> -4- <u>t</u> -butil-2- <u>N,N</u> -dimetilaminocicloexanona	98-102/1	--- <sup>b</sup>

<sup>a</sup> produto comercial

<sup>b</sup> produto não purificado

## 2. Estudos pela Espectroscopia de R.M.N.

### 2.1. Equilíbrio Conformacional por R.M.N. de $^1\text{H}$

Os espectros de r.m.n. de  $^1\text{H}$ , dos compostos que foram utilizados no desenvolvimento desta tese, se encontram no Apêndice A (item 1.3. - Parte IV) e são apresentados com o intuito de comprovar a identidade destes compostos, e, no caso da 2-bromocicloexanona e seu 4-t-butil-derivado a fim de que seja possível avaliar o método utilizado por Garbisch<sup>28</sup> (já citado na Parte II-item 1.2.2.) para o cálculo do percentual de isômeros destes compostos.

Para uma grande variedade de cicloexanonas  $\alpha$ -monossustituídas por elementos fortemente eletronegativos, como os halo-

gênios, enxofre, oxigênio, etc., o próton em posição  $\alpha$  absorve a campos mais baixos do que o restante dos prótons do ciclo, permitindo assim realizar o estudo de equilíbrio conformacional, como já foi largamente exemplificado anteriormente (Parte II - item 1.2.2.).

Entretanto, para o caso das  $\alpha$ -N,N-dimetilaminocicloexanonas (4 e 6) esse próton não apresenta um sinal suficientemente separado dos demais para ser analisado por este método (ver Apêndice A -Fig. A-3), ficando encoberto pelo sinal referente aos hidrogênios metílicos do grupo dimetilamino e também pelo sinal dos hidrogênios metilênicos  $\alpha$ -carbonílicos.

Desta forma, o outro caminho possível de seguir, seria o uso do sinal dos hidrogênios metílicos do grupo dimetilamino. Esses hidrogênios aparecem como um único sinal correspondente a média ponderada do equilíbrio conformacional da  $\alpha$ -N,N-dimetilaminocicloexanona (Fig. 9). O uso dos 4-t-butil derivados impede este equilíbrio conformacional mantendo a molécula rígida (a isomerização ocorre através de um equilíbrio cetoenólico, já citado na Parte II - item 1.2.) que assim apresenta um sinal para o isômero cis-(substituente equatorial) e um para o trans-(substituente axial), conforme demonstrado na Figura 10.

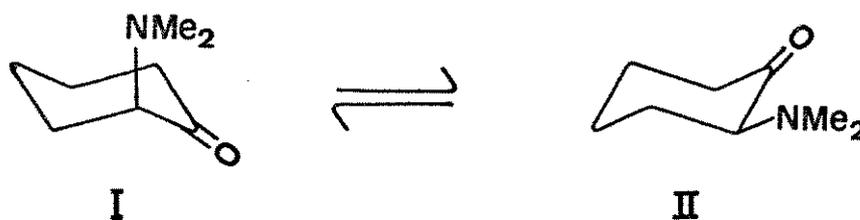


Figura 9. Equilíbrio conformacional da 2-N,N-dimetilaminocicloexanona

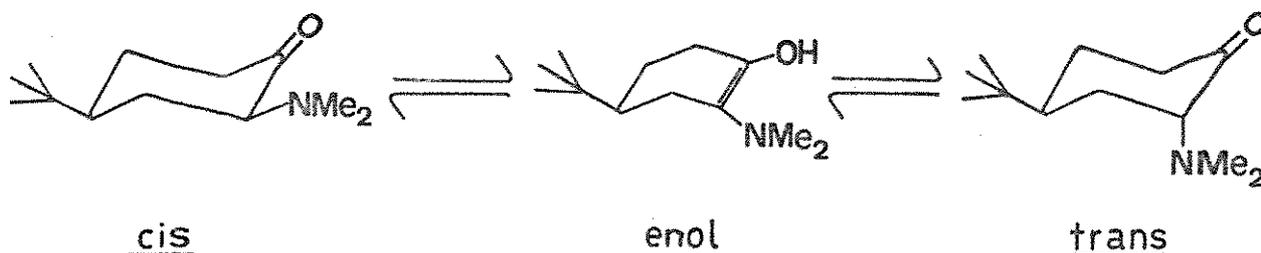


Figura 10. Isomerização por equilíbrio cetoenólico da cis-(6e) e trans-4-t-butil-2-N,N-dimetilaminocicloexanona(6a).

Na Tabela 15 são apresentados os valores do deslocamento químico para o grupo dimetilamino das  $\alpha$ -N,N-dimetilaminocicloexanonas estudadas.

De acordo com o método de Eliel<sup>23</sup> o deslocamento químico do dimetilamino em  $\underline{4}(\delta_m)$  obedece a Equação 11.

$$\delta_m = \delta_I \cdot X_I + \delta_{II} \cdot X_{II} \quad (11)$$

Nesta equação  $X_I$  e  $X_{II}$  são as frações molares dos compostos com substituinte axial e equatorial, respectivamente, enquanto  $\delta_I$  e  $\delta_{II}$  referem-se aos deslocamentos químicos do grupo dimetilamino axial e equatorial, respectivamente, obtidos a partir dos modelos rígidos. Assim, levando em conta que a soma das frações molares é igual a unidade (Equação 12), a combinação das Equações 11 e 12, conduz a determinação de  $X_I$  (Equação 13).

$$X_I + X_{II} = 1 \quad (12)$$

$$X_I = \frac{\delta_m - \delta_{II}}{\delta_I - \delta_{II}} \quad (13)$$

Substituindo os valores que se encontram na Tabela 15 na Equação 13, e o resultado desta na Equação 12 obtém-se a estimativa do percentual de cada um dos isômeros no equilíbrio, os quais são apresentados na Tabela 16.

Tabela 15. Deslocamentos Químicos de  $^1\text{H}$  do Grupo Dimetilamino e t-Butila

Composto	$\delta$ (ppm) <sup>a</sup>	
	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	- <u>t</u> -Bu
$\alpha$ - <u>N,N</u> -Dimetilaminocicloexanona (4)	2,22	---
<u>cis</u> -4- <u>t</u> -Butil-2- <u>N,N</u> -Dimetilaminocicloexanona (6e)	2,40	0,93
<u>trans</u> -4- <u>t</u> -Butil-2- <u>N,N</u> -Dimetilaminocicloexanona (6a)	2,10	0,88

<sup>a</sup> Em CCl<sub>4</sub>, ref. interna TMS

Tabela 16. Percentual dos Confôrmeros<sup>a</sup> em Equilíbrio de 2-N,N-Dimetilaminocicloexanona (4) por R.M.N. de  $^1\text{H}$  a 30°C.

Confôrmero	%
Confôrmero I (-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> axial)	60
Confôrmero II (-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> equatorial)	40

<sup>a</sup> Em CCl<sub>4</sub>

Cabe salientar que, a atribuição dos sinais de r.m.n. de

$^1\text{H}$  dos compostos estudados foi feita com base nos espectros de r.m.n. de  $^{13}\text{C}$ . Desta forma, o espectro de r.m.n. de  $^{13}\text{C}$ , obtido do produto recentemente destilado no "spinning band", referente ao isômero trans, embora impuro (v. item 1.1.5. - Parte IV), foi comparado ao espectro de r.m.n. de  $^1\text{H}$  obtido da mesma amostra. Dados de efeitos dos substituintes de compostos análogos, assim como experiências realizadas a temperaturas abaixo da temperatura de coalescência da 2-N,N-dimetilaminocicloexanona nos permitiram atribuir com segurança os sinais de r.m.n. de  $^{13}\text{C}$  do composto isolado na destilação, como sendo referente ao isômero trans, e, por analogia com este, foi possível atribuir os sinais de r.m.n. de  $^1\text{H}$ , apresentados na Tabela 15.

Com a finalidade de elucidar o espectro de r.m.n. de  $^1\text{H}$  da  $\alpha$ -N,N-dimetilaminocicloexanona (espectro de 2ª ordem) foram realizadas experiências com o reagente de deslocamento  $\text{Eu}(\text{fod})_3$ . Embora, inúmeras tentativas variando-se a quantidade do reagente de deslocamento lantanídico (RDL) adicionado tenham sido feitas, não foram obtidos resultados satisfatórios, uma vez que os espectros se apresentavam mal resolvidos e sem possibilidade alguma de interpretação, possivelmente devido à presença, no substrato, de dois centros capazes de complexação com o RDL (os grupos carbonila e dimetilamino). No Apêndice D é apresentada uma sequência de espectros obtidos nesta experiência.

No item seguinte deste Capítulo apresentaremos o estudo do equilíbrio conformacional por r.m.n. de  $^{13}\text{C}$ , bem como o efeito do grupo dimetilamino nos deslocamentos químicos dos diferentes carbonos dos compostos em questão, dando-se ênfase aos efeitos

sentidos pelos carbonos carbonílico e  $\alpha$ -metínico.

## 2.2. Espectroscopia de R.M.N. de $^{13}\text{C}$

Uma vez que, para o estudo do equilíbrio conformacional por r.m.n. de  $^{13}\text{C}$  é fundamental que se conheça com precisão os deslocamentos químicos de cada carbono envolvido, assim como o efeito provocado pelo substituinte, nestes deslocamentos químicos, em suas diferentes orientações, apresentaremos primeiro a atribuição dos sinais nos espectros de  $^{13}\text{C}$  juntamente com a discussão em torno do efeito do substituinte, para então tratarmos do equilíbrio conformacional estimado por esta técnica.

### 2.2.1. Atribuição dos Sinais de R.M.N. de $^{13}\text{C}$

A atribuição dos sinais nos espectros de r.m.n. de  $^{13}\text{C}$  foi realizada levando em consideração os seguintes critérios: (a) intensidade do sinal; (b) multiplicidade do sinal; (c) comparação com dados da literatura.

O espectro da 2-N,N-dimetilaminocicloexanona(4) não apresentou nenhuma dificuldade. Assim o sinal em 209,34 ppm foi atribuído ao carbono carbonílico (C-1) o pico em 72,76 ppm foi atribuído ao carbono C-2, ligado ao grupo dimetilamino, que é o único que aparece como um dublete no espectro parcialmente acoplado, e por isso mesmo, de fácil identificação. O sinal em 41,96 ppm, que aparece como um quarteto no espectro parcialmente acoplado foi

atribuído aos carbonos C-9 do grupo dimetilamino. Os outros carbonos, C-3, C-4, C-5 e C-6 aparecem todos como tripletes no espectro parcialmente acoplado, e a identificação destes sinais foi feita por comparação com dados de compostos análogos (v. Tabela 18) e são apresentados na Tabela 17.

Por outro lado, para que fosse possível fazer uma atribuição com segurança dos sinais de  $^{13}\text{C}$  referentes a mistura da trans(6a) e cis-4-t-butil-2-N,N-dimetilaminocicloexanona(6e), foi necessário além dos critérios já citados (a, b e c) no início deste item, a obtenção do espectro utilizando-se a técnica denominada "spin-echo"<sup>12b,43b</sup>. Esta técnica utiliza uma sequência de pulsos semelhante a desenvolvida por Carr- Purcell, Meiboom-Gill<sup>12,47</sup>, conhecida como CPMGSE (Carr-Purcell, Meiboom-Gill Spin-Echo).

No experimento de CPMGSE determina-se o valor da Relaxação Transversa ( $T_2$ ), enquanto que no experimento que utilizamos, obtem-se espectros onde os carbonos primários e terciários se encontram orientados em sentido oposto ao dos carbonos secundários e quaternários, facilitando desta forma a identificação dos sinais.

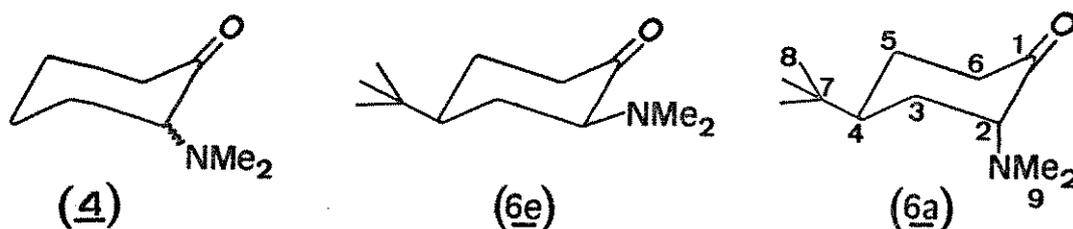
A necessidade de usar esta técnica foi devido à impossibilidade de se separar os isômeros cis(6e)- e trans(6a)- do referido composto, que assim apresentou no seu espectro de  $^{13}\text{C}$  muitos sinais na região entre 20 e 50 ppm, dificultando a interpretação do espectro parcialmente acoplado (SFORD), que nos permitiria a identificação dos carbonos de diferentes multiplicidades (ver Apêndice B - Fig. B-6). Com exceção dos carbonos C-5 e C-7 todos os carbonos apresentaram um sinal para o isômero cis(6e) e outro pa-

ra o trans (6a).

A identificação dos sinais dos carbonos C-1 (singlete) e C-2 (dublete) é bastante simples, uma vez que estes carbonos absorvem em campos bem mais baixos que os demais carbonos do sistema. Os carbonos C-4, C-8 e C-9 foram identificados através de suas multiplicidades e comparação com dados da literatura, sem maiores problemas. Por outro lado os carbonos C-3, C-5, C-6 e C-7 requerem maior atenção na atribuição de seus deslocamentos químicos, pois além dos três primeiros possuírem a mesma multiplicidade, eles absorvem, juntamente com o carbono C-7, em regiões muito próximas um dos outros.

Os deslocamentos químicos de  $^{13}\text{C}$  de cada um dos carbonos acima citados se encontram na Tabela 17, e a maneira como foram atribuídos ao isômero trans- ou cis- é descrita mais adiante, juntamente com a discussão sobre o efeito do substituinte dimetilamino (item 2.2.2.).

Tabela 17. Deslocamentos Químicos de  $^{13}\text{C}$  de  $\alpha$ -N,N-Dimetilaminocicloexanonas<sup>a</sup>

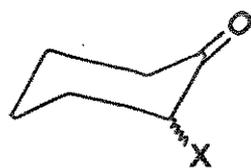


Composto	$\delta$ (ppm)								
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9
(4)	209,34	72,76	31,44	22,12	28,00	39,98	---	---	41,96
(6e)	207,66	69,90	32,41*	47,26	28,01	37,41	31,99	27,76	40,86
(6a)	210,45	73,56	28,89	39,62	28,01	32,53*	31,99	27,59	42,78

<sup>a</sup> Em  $\text{CCl}_4$ , relativo ao TMS

\* Estes sinais podem estar trocados entre si.

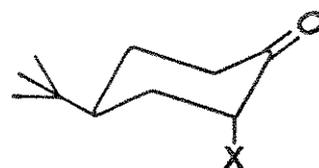
Tabela 18. Deslocamentos Químicos<sup>a</sup> de <sup>13</sup>C de Algumas Cicloexanonas  $\alpha$ -Monossustituídas e seus Derivados 4-t-Butílicos



I



IIe



IIa

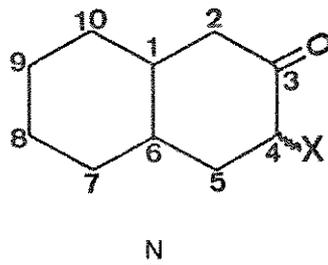
Composto		$\delta$ (ppm)									Ref.
X	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9		
F	IIe	---	91,5	34,8	44,6	27,2	38,4	37,0	27,2	---	(37) <sup>b</sup>
	IIa	---	92,1	34,2	40,3	27,2	37,2	32,0	27,2	---	
	I	191,1	62,8	37,4	21,8	27,2	39,4	---	---	---	(30) <sup>c</sup>
Cl	IIe	200,2	64,2	40,0	47,1	27,7	40,0	32,1	27,6	---	(63) <sup>c</sup>
	IIa	203,1	60,8	35,8	40,0	27,3	35,8	31,5	27,3	---	
	I	200,7	53,3	36,5	21,9	26,6	37,4	---	---	---	(-) <sup>b,d</sup>
Br	IIe	198,8	56,0	40,8	48,3	27,4	39,7	32,6	27,7	---	
	IIa	201,9	51,6	36,0	40,8	27,4	35,3	31,9	27,7	---	
	I	208,7	83,6	33,4	21,6	26,8	39,0	---	---	56,6	(36) <sup>b</sup>
OMe	IIe	206,5	82,9	34,1	46,2	28,0	39,5	32,4	27,5	56,4	
	IIa	209,2	83,2	32,7	40,8	28,3	37,0	31,9	27,5	57,6	

<sup>a</sup>Relativos ao TMS; <sup>b</sup> Em CCl<sub>4</sub>; <sup>c</sup> Em CDCl<sub>3</sub>; <sup>d</sup> Embora existam dados para este composto na literatura, redeterminamos os seus espectros nas mesmas condições que os dos compostos 4 e 6.

### 2.2.2. Efeitos Empíricos do Grupo Dimetilamino em $\alpha$ -N,N-Dimetilaminocicloexanonas

Elementos como F, Cl, Br e o grupo OMe foram investigados<sup>48</sup> quanto aos seus efeitos ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  e  $\delta$ ) em trans-3-decalona-4-

monossubstituída (N), de maneira que é possível se conhecer o efeito destes substituintes nas orientações axial e equatorial (v. Tabela 19).

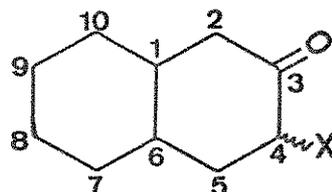


Assim, já que este sistema é rígido e possui grande semelhança com as cicloexanonas, tem servido como um ótimo modelo para a atribuição de sinais e estudo do efeito do substituinte. Entretanto, estudos de r.m.n. de  $^{13}\text{C}$  de cetonas cíclicas contendo um grupo dimetilamino em posição  $\alpha$  não se encontram relatados na literatura. Dessa forma os efeitos  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  e  $\delta$  desse grupo, sobre os deslocamentos químicos de Carbono-13 do carbono carbonílico e dos demais carbonos do anel não foram até o momento determinados. O mesmo é verdade para outros substituintes contendo o átomo de nitrogênio, como por exemplo amino, metilamino, dietilamino, etc..

Desta forma discutiremos primeiramente a variação no deslocamento químico de  $^{13}\text{C}$  provocada pelo grupo dimetilamino em posição  $\alpha$ -axial e  $\alpha$ -equatorial nos carbonos da 4-t-butilcicloexanona (6).

Os modelos utilizados para a determinação do efeito do substituinte foram a cicloexanona (1) e 4-t-butilcicloexanona (2) e os dados de deslocamento químico destes compostos são encontrados na Tabela 20. Os dados de efeitos do substituinte são encontrados

Tabela 19. Efeitos dos Substituintes nos Deslocamentos Químicos de  $^{13}\text{C}^a$  de trans-3-Decalonas-4-Monossustituídas



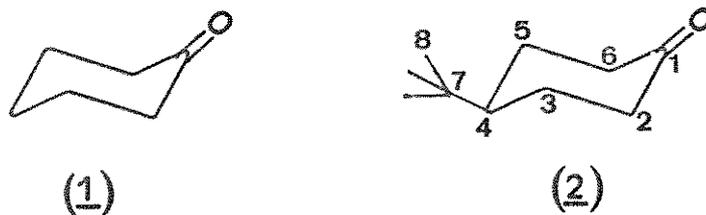
X	Orientação	C-1( $\delta$ )	C-2( $\gamma'$ )	C-3( $\beta'$ )	C-4( $\alpha$ )	C-5( $\beta$ )	C-6( $\gamma$ )	C-7( $\delta$ )
$\text{CH}_3$	Ax	-0,07	-3,81	3,65	3,23	6,23	-5,60	0,25
	Eq	0,97	0,03	1,22	3,26	9,39	0,45	-0,20
$\text{OCH}_3$	Ax	1,01	-3,81	1,09	42,72	6,27	-5,66	-0,23
	Eq	0,61	-0,94	-1,54	42,26	7,27	-0,90	-0,35
Br	Ax	-0,11	-5,95	-6,07	10,63	7,71	-5,71	-0,82
	Eq	0,06	-1,06	-9,35	14,74	12,24	1,41	-0,76
Cl	Ax	0,12	-5,66	-5,66	19,57	7,67	-6,27	-0,76
	Eq	0,08	-0,89	-8,65	22,39	11,38	0,31	-0,71
F	Ax	0,89	-3,58	-3,34	52,08	6,28	-5,79	-0,48
	Eq	0,04	-1,84	-5,61	50,74	6,71	-1,99	-0,41

<sup>a</sup>Calculados em ppm em relação a cetona não substituída

na Tabela 21 e foram determinados a partir da Equação 14, onde  $E_f$  refere-se aos efeitos  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  ou  $\delta$  do substituinte, enquanto  $\delta_{\text{CX}}$  e  $\delta_{\text{CH}}$  são os deslocamentos químicos do carbono considerado na cetona substituída (Tabela 17) e não substituída (Tabela 20) respectivamente.

$$E_f = \delta_{\text{CX}} - \delta_{\text{CH}} \quad (14)$$

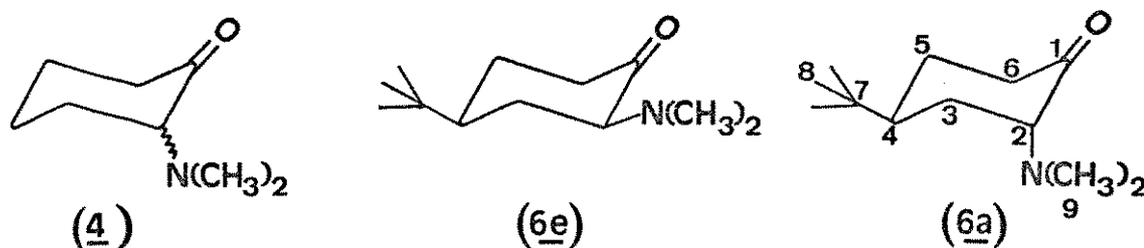
Tabela 20. Deslocamentos Químicos de  $^{13}\text{C}$  da Ciclohexanona(1) e 4-t-Butilciclohexanona(2)



Composto	$\delta$ (ppm) <sup>a</sup>							
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8
(1)	207,57	41,49	26,89	25,01	26,89	41,49	---	---
(2)	207,74	40,82	27,47	46,65	27,47	40,82	32,41	27,65

<sup>a</sup> Em  $\text{CCl}_4$ , relativo ao TMS

Tabela 21. Efeito do Substituinte Dimetilamino no Deslocamento Químico de  $^{13}\text{C}$  de  $\alpha$ -N,N-Dimetilaminociclohexanonas<sup>a</sup>



Composto	C-1( $\beta'$ )	C-2( $\alpha$ )	C-3( $\beta$ )	C-4( $\gamma$ )	C-5( $\delta$ )	C-6( $\gamma'$ )	C-7( $\delta$ )	C-8( )
(4)	1,77	31,27	4,55	-2,89	1,11	-1,51	---	---
(6e)	-0,08	29,08	4,94	0,61	0,54	-3,41	-0,42	0,11
(6a)	2,71	32,74	1,42	-7,03	0,54	-8,29	-0,42	-0,06

<sup>a</sup> Em ppm

O carbono carbonílico (C-1) na cis(6e)- e trans-4-t-butil-2-N,N-dimetilaminociclohexanona(6a) apresenta um sinal referen-

te ao isômero trans em 210,45 ppm e um, referente ao isômero cis em 207,66 ppm (v. Apêndice B - Fig. B-6). Estas atribuições são bastante coerentes com o observado nos compostos análogos da Tabela 18. Acreditamos que o deslocamento paramagnético apresentado pelo carbono carbonílico destes compostos (6a) seja devido a interações de orbitais do tipo  $\pi_{CO} \leftrightarrow \sigma_{CN}^*$ . Conforme tem sido discutido na literatura<sup>48</sup> esta interação é mais importante para substituintes fortemente eletronegativos (F, O, N), uma vez que estes provocam um abaixamento no nível de energia de  $\sigma^*(C-N)$ , permitindo uma melhor interação  $\pi(C=O) \longleftrightarrow \sigma^*(C-N)$ .

Analisando a Tabela 18, observaremos deslocamentos paramagnéticos também para o carbono carbonílico da trans-4-t-butil-2-metoxicicloexanona, enquanto que para os carbonos carbonílicos da trans-2-bromo e trans-2-cloro-4-t-butil derivados são observados deslocamentos diamagnéticos em relação a cetona não substituída. Estes dados vem a fortalecer a observação de que esta interação é mais importante para elementos da 1ª linha.

Cabe salientar ainda que tal interação só é válida para o confômero com substituinte axial, justificando assim a atribuição para o sinal em 210,45 ppm ao isômero trans (6a). Outra interação importante para o isômero trans é  $\eta_X \longleftrightarrow \pi_{CO}^*$  a qual provocaria uma blindagem do carbono carbonílico. Entretanto ele cresce em importância no sentido  $F < Cl < Br$ , em razão dos níveis energeticamente mais elevados de  $\eta_{Br}$  que de  $\eta_F$ , e assim é pouco importante para elementos da 1ª linha.

A mesma justificativa é dada para a interação do tipo  $\eta_N \longleftrightarrow \sigma_{CO-CN}^*$ . Esta interação é importante para o isômero cis, e

deveria provocar um aumento na densidade de carga do carbono carbonílico, logo este deveria sofrer um deslocamento diamagnético em relação a cetona não substituída. Entretanto a variação observada foi de apenas  $-0,08$  ppm, devido provavelmente a pouca importância desta interação para os elementos da 1ª linha .

O carbono C-2 apresenta um sinal do isômero trans (6a) em 73,56 ppm e um do isômero cis (6e) em 69,90 ppm (v. Apêndice B - Fig. B-6). Como já foi citado anteriormente não temos dados do dimetilamino em outros compostos de conformação rígida, entretanto pode-se observar a predominante ação do efeito indutivo pela correlação do efeito  $\alpha$  com a eletronegatividade do substituinte (eletronegatividade de Pauling<sup>9</sup> e eletronegatividade de Grupos<sup>68</sup>), que é bastante satisfatória, demonstrando assim a importância da eletronegatividade do substituinte, na natureza do efeito  $\alpha$ . Na Tabela 22 são apresentadas as eletronegatividades de Pauling ( $E_p$ ), de Grupos ( $X_R$ ) e o efeito  $\alpha$ , para alguns substituintes mencionados neste Capítulo.

As Figuras 11 e 12 demonstram a correlação entre o efeito  $\alpha$  e as eletronegatividades de Pauling ( $E_p$ ) e de Grupos ( $X_R$ ), respectivamente.

Ao carbono C-3 foram atribuídos os sinais em 32,41 ppm (cis) e 28,89 ppm (trans). Cabe salientar aqui, que é difícil ter certeza quanto ao sinal em 32,41 ppm, uma vez que este pouca diferença apresenta do sinal em 32,53 ppm, atribuído ao carbono C-6 (trans). A atribuição foi feita por comparação com os dados da Tabela 18, e, a troca nos deslocamentos químicos destes sinais em nada afetaria nossas conclusões.

Os carbonos C-4 e C-6, conforme o esperado, apresentaram uma forte blindagem para o isômero trans(6a). Esta blindagem é atribuída ao efeito  $\gamma$ -gauche do grupo dimetilamino (v. Fig. 13), conforme o modelo de Grant<sup>29</sup> já discutido na Parte II, Capítulo 2 (item 2.2.4.3.) desta tese.

Tabela 22. Variação do Efeito  $\alpha_Z$  com as Eletronegatividades de Pauling ( $E_p$ ) e de Grupos ( $X_R$ ) para Cicloexanonas  $\alpha$ -Monossustituídas

Z	$E_p^a$	$X_R^b$	$\alpha_Z$
H	2,20	2,28	0,00
CH <sub>3</sub>	2,55	2,30	3,40 <sup>c</sup>
Cl	3,16	3,03	20,80 <sup>d</sup>
Br	2,96	2,80	11,80 <sup>f</sup>
OMe	3,44	3,70	41,95 <sup>e</sup>
N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3,04	3,35	31,27 <sup>f</sup>

<sup>a</sup> Ref. 71

<sup>c</sup> Ref. 61

<sup>e</sup> Ref. 36

<sup>b</sup> Ref. 9

<sup>d</sup> Ref. 29

<sup>f</sup> Resultado desta tese

Um outro aspecto importante a ser discutido neste item diz respeito a estimativa do deslocamento químico através de cálculos empíricos. Cabe salientar que este cálculo será realizado apenas para os deslocamentos químicos dos carbonos carbonílico e C-2 da  $\alpha$ -N,N-dimetilaminocicloexanona (4) em equilíbrio conformacional, uma vez que dispomos apenas de dados referentes ao efeito do dimetilamino nos carbonos do cicloexano em equilíbrio conformacional (dimetilaminocicloexano)<sup>40</sup>.

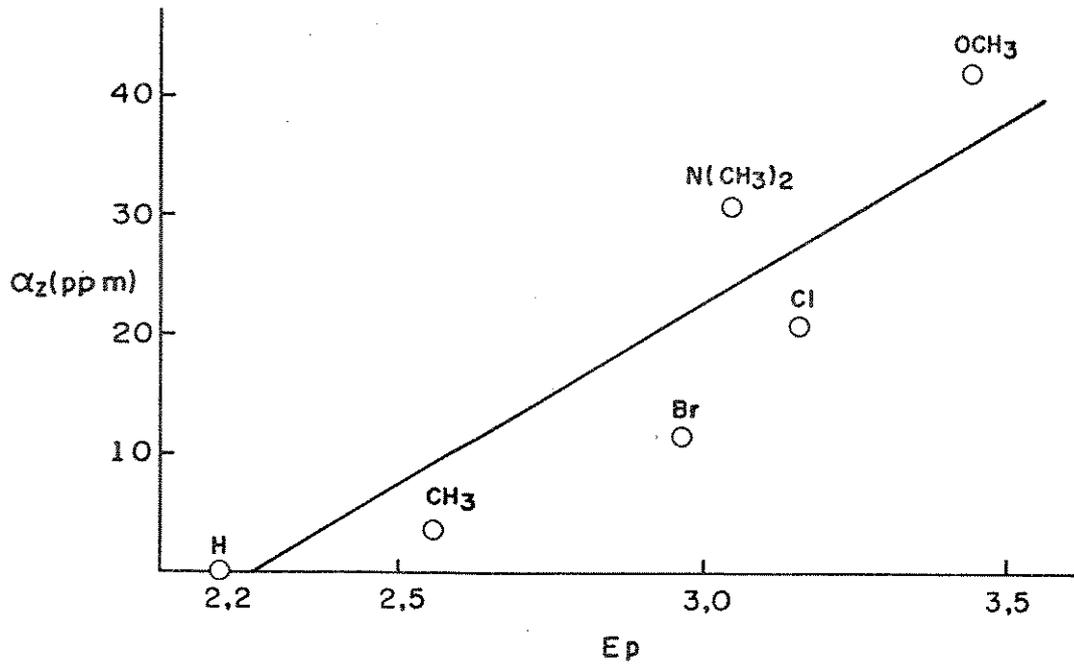


Figura 11. Gráfico do efeito  $\alpha$  vs eletronegatividade de Pauling ( $E_p$ ), para algumas cicloexanonas  $\alpha$ -monossustituídas. Correlação linear : 0,916.

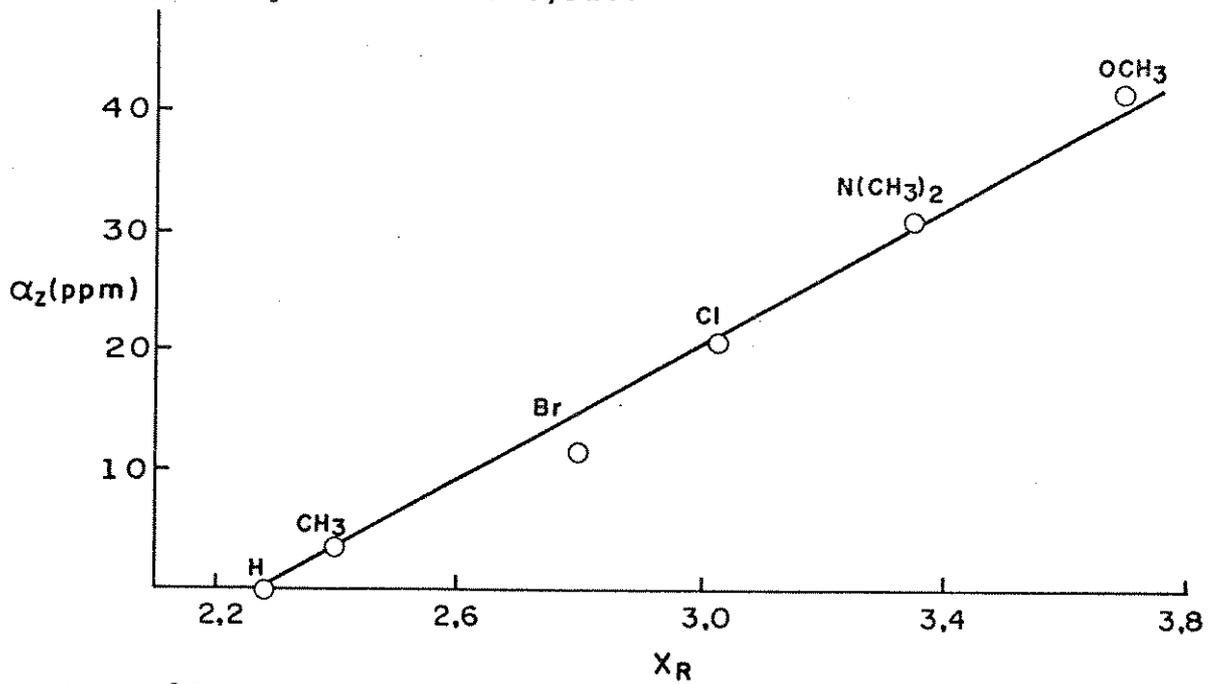


Figura 12. Gráfico do efeito  $\alpha$  vs eletronegatividade de grupos ( $X_R$ ), para algumas cicloexanonas  $\alpha$ -monossustituídas. Correlação linear : 0,992

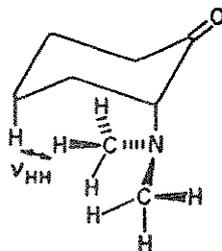


Figura 13. Interação estérica do tipo  $\gamma$ -gauche entre o grupo dimetilamino e o hidrogênio axial, ligado ao carbono C-4, em  $\alpha$ -N,N-dimetilaminocicloexanona (4 e 6).

A equação utilizada para tais cálculos é a seguinte:

$$\delta_{CX} = \delta_{(K)}^C + Z \quad (15)$$

Nesta equação  $\delta_{CX}$  é o deslocamento químico calculado para um determinado carbono,  $\delta_{(K)}^C$  é o deslocamento químico do carbono K-ésimo da cetona não substituída (Tabela 20) e  $Z$  é o efeito do substituinte nos deslocamentos químicos do cicloexano (dimetilaminocicloexano - Tabela 9).

Os resultados obtidos são apresentados na Tabela 23. Para o carbono carbonílico obteve-se uma ótima concordância, entre os valores experimental ( $\delta_{exp.}$ ) e calculado ( $\delta_{calc.}$ ), enquanto que para o carbono  $\alpha$ -metilênico foi observada uma diferença de 6 ppm do deslocamento calculado para o experimental ( $\delta_{calc.} - \delta_{exp.} = 6$  ppm). Esta diferença está de acordo com cálculos anteriores realizados<sup>55</sup> para a estimativa do deslocamento químico de carbonos

$\alpha$ -metilênicos de cetonas (N,N-dimetilaminoacetona), amidas (N,N-dimetilaminoacetamida) e ésteres (N,N-dimetilaminoacetato de metila), onde observou-se uma diferença média entre  $\delta_{\text{calc.}}$  e  $\delta_{\text{exp.}}$  na ordem 5,8 ppm. Estes resultados demonstram uma boa relação estrutural entre as cetonas cíclicas, em equilíbrio conformacional, e alicíclicas.

Tabela 23. Deslocamentos Químicos de  $^{13}\text{C}$ , Calculado ( $\delta_{\text{calc.}}$ ) e Experimental ( $\delta_{\text{exp.}}$ ) para  $\alpha$ -N,N- dimetilaminocicloexanona (4)<sup>a</sup>

Carbono	$\delta_{\text{calc.}}$	$\delta_{\text{exp.}}$
C=O	209,8	209,3
C-2	78,7	72,8

<sup>a</sup> Em ppm

### 2.2.3. Determinação do Equilíbrio Conformacional por R.M.N. de $^{13}\text{C}$ a Temperatura Ambiente ( $30^\circ\text{C}$ )

Para o cálculo do percentual de isômero axial e equatorial, por r.m.n. de  $^{13}\text{C}$  a temperatura ambiente, poderíamos utilizar os dados de deslocamento químico e proceder de maneira análoga ao cálculo utilizado na espectroscopia de r.m.n. de  $^1\text{H}$ . Assim cada carbono de 2-N,N-dimetilaminocicloexanona(4) aparece, no espectro de r.m.n. de  $^{13}\text{C}$ , como um único sinal correspondente à média ponderada do equilíbrio da Figura 9.

Cabe salientar entretanto que, para a espectroscopia de  $^{13}\text{C}$  a presença do grupo t-butila na posição 4 provoca variações significativas nos deslocamentos químicos destes núcleos, de maneira que, faz-se necessário o uso de correções. Tais correções devem ser calculadas pela diferença entre os deslocamentos químicos da cicloexanona e da 4-t-butilcicloexanona.

Por outro lado, a fim de tornar o cálculo do percentual de isômeros mais simples e compreensível, utilizaremos os efeitos dos substituintes (Tabela 21), em vez de calcular as correções para o t-butila. Isto é possível devido ao cálculo de efeito do substituinte ser feito pela diferença entre os deslocamentos químicos da cetona não substituída e substituída, eliminando desta forma, as variações provocadas pelo t-butila.

Assim, como no caso da r.m.n. de  $^1\text{H}$ , utilizamos o método de Eliel<sup>23</sup> porém com os dados de efeito do substituinte, conforme exemplificado para o efeito  $\alpha$  na Equação 16.

$$\alpha_m = \alpha_I \cdot X_I + \alpha_{II} \cdot X_{II} \quad (16)$$

Na presente Equação,  $\alpha_m$  corresponde ao efeito  $\alpha$  médio, determinado no sistema em equilíbrio conformacional (composto 4),  $\alpha_I$  e  $\alpha_{II}$  referem-se ao efeito  $\alpha$  do grupo dimetilamino com orientação axial e equatorial respectivamente (compostos 6a e 6e). O significado de  $X_I$  e  $X_{II}$  é idêntico ao já citado no item 2.1. deste capítulo.

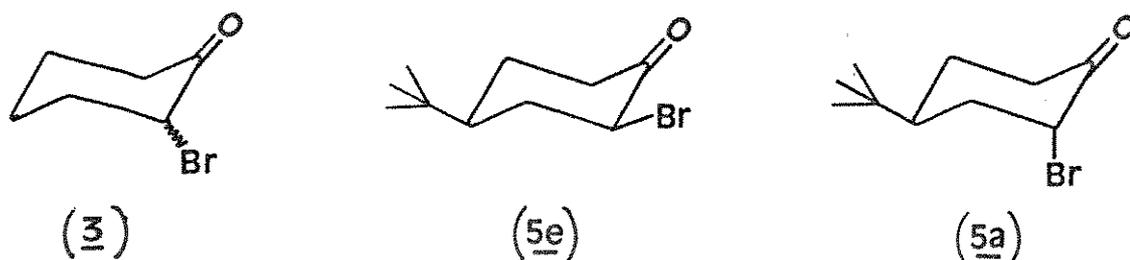
É importante notar que não temos valores de efeito do substituinte para os carbonos metílicos do grupo dimetilamino e portanto não podemos enquadrá-lo neste método de cálculo. Assim, a determinação do percentual de isômeros utilizando dados de deslocamento químico de  $^{13}\text{C}$  deste grupo, foi realizada de maneira idêntica à utilizada na r.m.n. de  $^1\text{H}$  (item 2.1.), ou seja, por mera substituição dos valores de deslocamento químico de  $^1\text{H}$  pelos de  $^{13}\text{C}$ .

A fim de testar a viabilidade deste método de cálculo do equilíbrio conformacional com dados de deslocamento químico de  $^{13}\text{C}$ , realizamos cálculos para a 2-bromocicloexanona, uma vez que o equilíbrio conformacional deste composto foi exaustivamente investigado, por uma grande variedade de pesquisadores<sup>2,15,28,4</sup> que utilizaram o mesmo ou diferentes métodos de avaliação. Na Tabela 24 apresentamos os dados do percentual de bromo axial na 2-bromocicloexanona, determinados para cada carbono, independentemente, assim como os valores de efeito do substituinte utilizados para o cálculo desta percentagem.

Na Tabela 25 apresentamos os dados de percentual do grupo dimetilamino orientado axialmente, determinado para cada car-

bono, em 2-N,N-dimetilaminocicloexanona. Os dados de efeito do substituinte utilizados neste cálculo se encontram na Tabela 21.

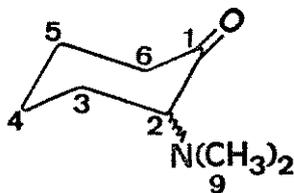
Tabela 24. Efeito do Substituinte<sup>a</sup> Bromo nos Deslocamentos Químicos de <sup>13</sup>C e Percentual<sup>b</sup> de Bromo Orientado Axialmente em 2-Bromocicloexanona (3)



	Composto	C-1 (β')	C-2 (α)	C-3 (β)	C-4 (γ)	C-5 (δ)	C-6 (γ')
	(3)	-6,84	11,80	9,57	-3,12	-0,24	-4,10
Efeito do	(5e)	-8,95	15,19	13,32	1,67	-0,07	-1,09
Substituinte	(5a)	-5,85	10,76	8,51	-5,86	-0,07	-5,55
% de Br-axial		68	76	78	64	--	67

<sup>a</sup>Calculado conforme a Equação 14; <sup>b</sup> Em CCl<sub>4</sub>

Tabela 25. Percentual de Dimetilamino axial em 2-N,N-Dimetilaminocicloexanona (4)<sup>a</sup>



	C-1 (β')	C-2 (α)	C-3 (β)	C-4 (γ)	C-5 (δ)	C-6 (γ')	C-9
% de -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> axial <sup>b</sup>	66	60	11	46	---	---	57

<sup>a</sup> Em CCl<sub>4</sub>; <sup>b</sup> Calculado usando valores de efeito do substituinte (Tabela 21)

Analisando os valores do equilíbrio conformacional da 2-bromocicloexanona (Tabela 24), por nós determinados, através de dados de efeito do substituinte no deslocamento químico de  $^{13}\text{C}$ , observa-se uma boa concordância dos valores entre si, e destes com os valores apresentados na literatura (Parte II - Capítulo 1) para o equilíbrio conformacional de 2-bromocicloexanona, determinados por outras técnicas.

Entretanto o mesmo não foi observado para os dados de equilíbrio conformacional da 2-N,N-dimetilaminocicloexanona (4), apresentados na Tabela 25. Para este composto, os valores do equilíbrio conformacional determinados principalmente através dos carbonos C-3 e C-4 não foram coerentes com os demais, mostrando-se totalmente fora da média. No caso do carbono C-6, não é possível utilizá-lo para o cálculo uma vez que o deslocamento químico deste carbono no sistema em equilíbrio conformacional (4) não corresponde a um valor médio entre os deslocamentos químicos dos isômeros cis (6e)- e trans(6a)-.

Por outro lado os carbonos C-1, C-2 e C-9 renderam valores para o equilíbrio conformacional concordantes com os valores determinados pelas espectroscopias de r.m.n. de  $^1\text{H}$  (item 2.1.) e de  $^{13}\text{C}$  a baixas temperaturas (item 2.2.3), apresentados neste capítulo.

É bastante difícil tecer conclusões a respeito da utilidade do método, uma vez que não foi possível avaliá-lo para vários substituintes. Assim considerando o grande volume do grupo dimetilamino, distorções na geometria da molécula poderiam ser a razão pela qual alguns valores se encontram totalmente fora da média.

Tal suposição é feita levando em conta que os carbonos que apresentaram problemas foram C-3, C-4 e C-6. Destes três, é conhecido que os carbonos C-4 e C-6 se encontram sob forte interação estérica, quanto ao carbono C-3, a montagem da molécula no modelo "Dreiding", utilizando as demarcações do raio de Van der Waals, revelou a presença de interação estérica entre os hidrogênios metílicos do dimetilamino e os metilênicos do carbono C-3, quando o substituinte se encontra em orientação axial, demonstrando assim o forte congestionamento estérico desta molécula.

#### 2.2.4. Determinação do Equilíbrio Conformacional por R.M.N. de $^{13}\text{C}$ a Baixas Temperaturas

O princípio básico para a determinação do equilíbrio conformacional por esta técnica consiste em baixar a temperatura da amostra até um ponto em que velocidade de interconversão do sistema em estudo seja lenta o suficiente a fim de que seja possível detectar os sinais de cada confôrmero separadamente. Na prática se observa primeiramente um alargamento dos sinais, até atingir o "Ponto de Coalescência", abaixo do qual temos a divisão de cada sinal em 2 (dois) sinais. Eventualmente alguns carbonos não sentem a diferença de orientação do substituinte, e assim não se desdobram, como foi observado para os carbonos C-3 e C-5 na 2-N,N-dimetilaminocicloexanona (v. Apêndice B - Fig. B-7).

Uma vez registrados os sinais para os dois confôrmeros, a medida da área dos sinais, por integração ou pelo uso de um planímetro, nos fornecerá diretamente a razão entre os dois confôrme-

ros.

O primeiro passo a ser dado para a realização desta experiência, é encontrar um solvente que suporte temperaturas que normalmente se encontram em torno de  $-100^{\circ}\text{C}$ , para derivados do cicloexano. Neste trabalho foram realizadas experiências com diclorometano (p.f.  $-95^{\circ}\text{C}$ ) e dissulfeto de carbono (p.f.  $-111^{\circ}\text{C}$ ). Entretanto, em ambos os casos a solução congelou antes de ser atingido o "Ponto de Coalescência". O outro solvente testado foi o diclorodifluormetano (Freon 12 - v. Tabela 27), que embora disponível apenas em grau comercial, proporcionou resultados plenamente satisfatórios. Para usarmos este solvente é necessário liquefazê-lo antes, uma vez que seu ponto de ebulição é  $-29,8^{\circ}\text{C}$ . Assim, utilizamos um erlenmeyer refrigerado em banho de gelo seco/acetona, dentro do qual passamos o gás (Freon 12) para liquefazê-lo.

Dois pontos importantes ainda devem ser frisados: o primeiro diz respeito ao baixo ponto de ebulição do solvente ( $-29,8^{\circ}\text{C}$ ), que nos obrigou a obter os espectros a partir de temperaturas inferiores a  $-60^{\circ}\text{C}$ ; o segundo ponto também está relacionado com as condições de obtenção do espectro, e refere-se ao intervalo entre pulsos. Assim, uma vez que desejamos conhecer a concentração relativa dos confôrmeros, pela medida da área dos picos, os carbonos não podem possuir qualquer saturação, ou seja, a relaxação total para todos os sinais é fundamental. Logo foram usados longos intervalos entre pulsos (v. Capítulo 1 - Parte IV), de maneira que, a área dos sinais envolvidos dependesse diretamente da concentração, ou seja, das populações dos dois confôrmeros.

A Figura B-7 (Apêndice B) demonstra a sequência de es-

pectros antes, durante e após a coalescência. A temperatura na qual observamos o alargamento dos sinais (coalescência) foi de  $-118^{\circ}\text{C}$ , e a separação total dos picos se deu a  $-124^{\circ}\text{C}$ . Comparando estas temperaturas, às temperaturas necessárias para a separação dos sinais de halocicloexanos<sup>59,62</sup> ( $\sim -90^{\circ}\text{C}$ ) percebe-se uma diferença bastante significativa, que pode ser atribuída a diferença da energia livre de ativação do cicloexano<sup>64</sup> ( $\Delta G = 10,5 \text{ kcal. mol}^{-1}$ ) para a cicloexanona<sup>64</sup> ( $\Delta G = 5 \text{ kcal. mol}^{-1}$ ). Talvez esse seja um dos motivos pelo qual não se encontra na literatura, estudos de equilíbrio conformacional a baixas temperaturas para cicloexanonas  $\alpha$ -monossubstituídas.

Conforme já foi comentado no início deste item, com exceção dos sinais dos carbonos C-3 e C-5, todos os sinais foram desdobrados quando atingimos temperaturas abaixo da temperatura de coalescência. Entretanto só foi possível a determinação da área dos sinais dos carbonos carbonílico (C-1) e C-2, uma vez que todos os outros sinais se encontravam muito próximos uns dos outros (v. Apêndice B - Fig. B-7), não permitindo uma avaliação precisa da integração.

As percentagens do confômero com substituinte axial, obtidas pela integração dos sinais dos carbonos carbonílico e C-2 são apresentados na Tabela 26.

A fim de comprovar quais picos eram referentes ao confômero axial e quais ao equatorial, a experiência foi repetida usando-se como solvente o monoclorodifluormetano (Freon 22 - v. Tabela 27). Este solvente possui uma constante dielétrica em torno de três vezes o valor da constante dielétrica do Freon 12 (v.

Tabela 26. Percentual do Confômero com Substituente Axial em 2-N,N-Dimetilaminocicloexanona, determinado pela integração dos sinais<sup>a</sup>

Carbono	% de Confômero axial
C-1	58
C-2	57

<sup>a</sup> Em  $\text{CCl}_2\text{F}_2$ , a  $-124^\circ\text{C}$

Tabela 27), logo o uso deste solvente deveria favorecer o confômero com substituinte equatorial, em virtude deste ser mais polar.

A experiência realizada demonstrou ser o equilíbrio conformacional da 2-N,N-dimetilaminocicloexanona fortemente dependente da constante dielétrica do solvente, uma vez que o equilíbrio foi totalmente deslocado para o confômero com substituinte equatorial (v. Apêndice B - Fig. B-9).

Para uma atribuição precisa dos sinais do espectro obtido a temperaturas abaixo da do ponto de coalescência, foi necessário novamente a aquisição de espectros utilizando a técnica de "spin-echo" (v. Apêndice B - Fig. B-8), uma vez que, após o desdobramento dos sinais, os picos dos carbonos C-6 e C-9 se mostraram entrelaçados, dificultando a identificação de cada um deles. Os dados de deslocamento químico de  $^{13}\text{C}$  da  $\alpha$ -N,N-dimetilaminocicloexanona, antes e após a coalescência se encontram na Tabela 28.

Da mesma forma como usamos os derivados 4-t-butílicos a fim de obter os deslocamentos químicos de  $^{13}\text{C}$ , para os dois con-

fôrmeros da 2-N,N-dimetilaminocicloexanona e então calcular o equilíbrio conformacional, podemos agora usar os dados de deslocamento químico obtidos em temperaturas abaixo da temperatura de coalescência, para estimar o equilíbrio conformacional. Entretanto é importante salientar que os deslocamentos químicos de  $^{13}\text{C}$  são afetados pela variação da temperatura, como já foi citado na Parte II, Capítulo 1 desta tese. Em virtude de impossibilidades técnicas, não foi possível a realização de experiências para determinar o valor destas variações nos deslocamentos químicos, e assim fazer as devidas correções. Ainda assim, apresentaremos nossos resultados da estimativa do equilíbrio conformacional por meio dos dados de deslocamento químico de  $^{13}\text{C}$  a baixas temperaturas (Tabela 28). Cabe lembrar que estas variações não são uniformes, variando diferentemente para átomos de uma mesma molécula.

Voltando então ao cálculo do equilíbrio conformacional, o método utilizado é idêntico ao empregado para os dados de r.m.n. de  $^1\text{H}$ , apenas substituindo-se os dados de deslocamento químico de  $^1\text{H}$  pelos de  $^{13}\text{C}$ . Desta forma a Equação 17 é aplicada aos dados da Tabela 28 para estimar a percentagem de substituinte axial no equilíbrio conformacional da  $\alpha$ -N,N-dimetilaminocicloexanona (4). Os resultados destes cálculos, juntamente com os dados de deslocamento químico de  $^{13}\text{C}$  são encontrados na Tabela 28

$$X_{4a} = \frac{\delta_m - \delta_{4e}}{\delta_{4a} - \delta_{4e}} \quad (17)$$

Nas linhas que se seguem discutiremos brevemente os resultados obtidos para o equilíbrio conformacional da 2-N,N-dimeti-

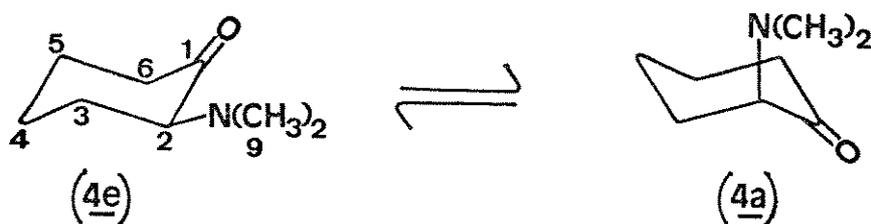
laminociclohexanona(4) determinado em temperaturas abaixo da temperatura de coalescência (Tabela 28), ao mesmo tempo que procuraremos comparar estes resultados aos obtidos com o uso dos modelos, t-butil-derivados, (Tabela 25) obtidos à temperatura ambiente.

Tabela 27. Propriedades Físicas<sup>a</sup> dos Solventes Utilizados na Obtenção dos Espectros de R.M.N.

Solvente	p.e. (°C/760 Torr)	p.f. (°C)	$\epsilon/T^{\circ}\text{C}$
$\text{CCl}_4$	76,5	-22,9	2,23/25
$\text{CCl}_2\text{F}_2$ (Freon 12)	-29,8	-158	2,13/29
$\text{CHClF}_2$ (Freon 22)	-40,7	-160	6,11/24

<sup>a</sup> Ref. <sup>34</sup>

Tabela 28. Deslocamentos Químicos de  $^{13}\text{C}$  da  $\alpha$ -N,N-Dimetilaminociclohexanona(4)<sup>a</sup> e Percentual do Confômero com Substituinte Axial(4a)



Composto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-9
<u>4</u> <sup>b</sup>	214,1	74,6	32,4	22,6	29,3	41,0	43,1
<u>4e</u> <sup>c</sup>	213,0	71,4	32,5	26,2	29,6	43,1	---*
<u>4a</u> <sup>c</sup>	216,7	76,4	32,5	19,9	29,6	39,1	45,6
% de <u>4a</u>	30	64	--	57	--	53	--

<sup>a</sup> Em ppm, relativo ao TMS; <sup>b</sup> Em  $\text{CCl}_2\text{F}_2$  à  $-90^{\circ}\text{C}$ ; <sup>c</sup> Em  $\text{CCl}_2\text{F}_2$  à  $-124^{\circ}\text{C}$ ; \* Apresentou 2 sinais, ver Texto

O primeiro ponto a destacar refere-se aos deslocamentos químicos dos carbonos C-3 e C-5, que não apresentaram sinais distintos para cada um dos conformêros, e, desta forma não foram incluídos nos cálculos. Tal fato era esperado para o carbono C-5, uma vez que já havia sido observado nos espectros dos derivados 4-t-butílicos. Entretanto o carbono C-3, embora tenha demonstrado dois sinais nos espectros dos derivados 4-t-butílicos, permaneceu como um único sinal nos espectros obtidos em temperaturas abaixo da do ponto de coalescência. A falta de dados na literatura em torno de experiências a baixas temperaturas com cicloexanonas  $\alpha$ -monossustituídas dificulta qualquer conclusão a respeito desta observação.

Os deslocamentos químicos dos carbonos C-4 e C-6, estão de acordo com o esperado, ou seja, apresentam deslocamentos diamagnéticos, coerentes com efeito  $\gamma$ -gauche, para o conformêro com substituinte axial (4a) em relação ao conformêro com substituinte equatorial (4e). Os valores obtidos para o equilíbrio conformacional calculado a partir destes carbonos são bastante coerentes com os valores determinados pela integração dos sinais dos carbonos carbonílico e C-2. Por outro lado, a comparação dos dados obtidos a baixas temperaturas com os obtidos à temperatura ambiente (derivados t-butílicos), vem dar ênfase à possibilidade de distorção na geometria da molécula, devido ao forte congestionamento estérico promovido pelas presenças dos grupos t-butila e dimetilamino. Tal possibilidade é considerada uma vez que, estes carbonos (principalmente C-6) apresentam o deslocamento químico médio (deslocamento químico no sistema em equilíbrio conformacional) fora dos

valores extremos determinados para os isômeros trans e cis, não permitindo cálculos de equilíbrio conformacional.

Os carbonos carbonílico e C-9, embora tenham proporcionado bons resultados nos cálculos realizados à temperatura ambiente, não demonstraram resultados de acordo com aqueles, nesta experiência. Comparando-se os deslocamentos químicos dos carbonos da 2-N,N-dimetilaminocicloexanona, obtidos à temperatura ambiente (Tabela 25) e à  $-90^{\circ}\text{C}$  (Tabela 28), observa-se uma diferença média entre eles em torno de 1,5 ppm para todos os carbonos, com exceção do carbono carbonílico que apresentou uma variação de 4,7 ppm. A troca de solvente [ $\text{CCl}_4$  ( $30^{\circ}\text{C}$ )  $\rightarrow$   $\text{CCl}_2\text{F}_2$  ( $-90^{\circ}\text{C}$ )] não justifica tal variação, uma vez que a constante dielétrica destes solventes é praticamente a mesma (v. Tabela 27). Esta observação leva-nos a crer que o deslocamento químico deste carbono tenha sido fortemente afetado pela variação da temperatura.

Por outro lado, uma observação bastante interessante foi detectada no deslocamento químico dos carbonos metílicos do grupo dimetilamino. Estes carbonos apresentaram um sinal em 45,6 ppm referente ao confômero com substituinte axial, e dois sinais, em 42,2 e 37,6 ppm referentes ao confômero com substituinte equatorial. No espectro obtido do derivado 4-t-butílico apenas dois sinais foram observados, um para o isômero trans e outro para o cis. A possibilidade de congelamento da inversão do nitrogênio parece uma alternativa plausível, uma vez que, as metilas se encontrariam em ambientes diferentes, o que possibilitaria dois sinais para os carbonos C-9. Entretanto não dispomos de dados suficientes para confirmar esta suposição, de maneira que não nos deteremos neste assunto.

3. Determinação da Diferença de Energia Livre Conformacional ( $\Delta G^{\circ}$ ) entre os Confôrmeros da 2-N,N-Dimetilaminocicloexanona

O cálculo da diferença de energia livre entre as duas conformações (substituente Axial e Equatorial) de cicloexanonas  $\alpha$ -monossubstituídas tem sido feito<sup>1,14</sup> de acordo com a Equação 18

$$\Delta G^{\circ} = -RT \ln K \quad (18)$$

Na presente equação R é a constante universal dos gases ( $R = 1,9872 \text{ cal.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$ ), T é a temperatura na escala kelvin e K é a constante de equilíbrio entre os confôrmeros, e é determinada através da Equação 19:

$$K = \frac{Ax}{Eq} \quad (19)$$

Onde Ax e Eq referem-se às frações molares dos confôrmeros com substituinte axial e equatorial respectivamente.

Na Tabela 29 são apresentados os valores de  $\Delta G^{\circ}$  calculados com a Equação 18. O valor de K utilizado na realização destes cálculos foi obtido a partir dos dados de percentagem dos confôrmeros (axial e equatorial), determinados por diferentes métodos. Cabe salientar que no caso dos dados de r.m.n. de  $^{13}\text{C}$ , utilizou-se a média entre os valores que se encontram dentro de uma faixa razoável de aceitação. Valores fora desta faixa não foram incluídos nos cálculos. Todos os dados a que nos referimos acima, estão incluídos na Tabela 29.

Tabela 29. Constante de Equilíbrio e Diferença de Energia Livre Conformacional entre os Confôrmeros da 2-N,N-Dimetilaminocicloexanona (4).

Método Utilizado	% Ax	T(K)	K	$-\Delta G(\text{cal.mol}^{-1})$
$^1\text{H}$	60	303	1,50	244
$^{13}\text{C}$	61 <sup>a</sup>	303	1,56	268
$^{13}\text{C}$	58 <sup>b</sup>	176±2	1,38	113±1
$^{13}\text{C}$	58 <sup>c</sup>	176±2	1,38	113±1

<sup>a</sup> Valor médio entre os valores obtidos através dos carbonos C-1, C-2 e C-9 à 30°C (Tabela 25).

<sup>b</sup> Valor obtido pela integração dos sinais dos carbonos C-1 e C-2 à -124°C (Tabela 26).

<sup>c</sup> Valor médio entre os valores obtidos através dos carbonos C-2, C-4 e C-6, à -124°C (Tabela 28).

#### 4. Conclusões

Embora os resultados deste trabalho tenham sido discutidos detalhadamente na Parte III desta tese, achamos por bem aglutinar as conclusões de uma maneira sucinta, em um único item.

Os estudos realizados com a  $\alpha$ -N,N-dimetilaminocicloexanona(4) e com os seus 4-t-butil-derivados (6a e 6e) conduziram às seguintes conclusões:

1. A obtenção e purificação dessas aminocicloexanonas é bastante difícil, provavelmente devido às interações estéricas resultantes

do volume do grupo dimetilamino, como devido à elevada reatividade do grupo carbonila de  $\alpha$ -aminocetonas. Somente através de reações em autoclave, foi possível a substituição direta do halogênio pelo grupo dimetilamino, com rendimentos razoáveis. No caso específico dos derivados t-butílicos, as interações estéricas são bem mais acentuadas, obtendo-se rendimentos menores e conseqüentemente uma maior quantidade de produtos secundários, dificultando sua purificação. A menor estabilidade apresentada por estes compostos deve ser devida às fortes interações estéricas presentes nesses sistemas rígidos. Assim mesmo após a purificação por cromatografia em coluna, os derivados t-butílicos deviam ser mantidos à baixa temperatura e ter os seus espectros registrados imediatamente, a fim de evitar a sua rápida decomposição.

2. Os efeitos do grupo dimetilamino nos deslocamentos químicos de  $^{13}\text{C}$  foram bastante coerentes com relação aos compostos análogos, principalmente no que diz respeito aos carbonos carbonílico e C-2. O deslocamento paramagnético observado para o carbono carbonílico do isômero trans(6a) foi atribuído a interação entre os orbitais  $\pi_{\text{CO}}$  e  $\sigma^*_{\text{C-N}}$ . Essa interação é significativa apenas para elementos da 1ª linha (F, O, N), e quando o substituinte está orientado axialmente.

3. Estudos de equilíbrio conformacional por r.m.n. de  $^{13}\text{C}$  a baixas temperaturas inéditas no caso de cicloexanonas com qualquer substituinte, não só corroboraram com os resultados obtidos à temperatura ambiente, como abriram perspectivas para o estudo desses equilíbrios no caso das demais cetonas. Poder-se-á, através do estudo das demais cicloexanonas, a baixas temperaturas, avaliar me-

lhor o efeito do substituinte no equilíbrio conformacional, e portanto na estrutura molecular desses compostos.

5. Alguns desvios encontrados nos dados de deslocamento químico de  $^{13}\text{C}$  dos derivados *t*-butílicos possivelmente sejam devidos a distorções na geometria molecular, provocadas pelas interações resultantes da presença do grupo dimetilamino.

6. Assim, demonstra-se a viabilidade da utilização da r.m.n. de  $^{13}\text{C}$  no estudo de equilíbrios conformacionais em cicloexanonas  $\alpha$ -monossustituídas, tanto à temperatura ambiente como a baixas temperaturas, estudos estes usualmente feitos apenas através da r.m.n. de  $^1\text{H}$ .

Por outro lado, confirma-se a importância do uso do conceito de interações de orbitais para justificar deslocamentos paramagnéticos do sinal do carbono carbonílico, pela influência de um elemento eletronegativo em posição  $\alpha$  com orientação axial. Esses deslocamentos paramagnéticos já haviam sido observados no caso do substituinte ser o flúor ou o oxigênio e agora se completam com a inclusão do nitrogênio; em oposição aos demais substituintes (Cl, Br, S, etc.) que causam deslocamentos diamagnéticos.

PARTE IV

PARTE EXPERIMENTAL

## CAPÍTULO 1

1.1. Parte Experimental1.1.1. Instrumentação

- Destilação Fracionada: destilador Perkin-Elmer, modelo 251, com coluna rotatória de 200 placas teóricas ("Auto Annular Spinning Band").

- Ponto de Fusão: placa de aquecimento de Kofler.

- Reação sob pressão: reator Parr, modelo 4831, de 600 ml, com agitador mecânico e controle de temperatura.

- Espectros de Infravermelho: Espectrômetro Perkin-Elmer modelo 399B.

- Espectros de Massa: Espectrômetro Varian modelo MAT-311A, de dupla focalização.

- Cálculos: calculadora eletrônica Hewlett-Packard, modelo 97c.

1.1.2. Espectros de Ressonância Magnética Nuclear

1.1.2.1. Espectros de R.M.N. de Hidrogênio-1 - Os espectros de r.m.n. de  $^1\text{H}$  foram obtidos em um espectrômetro Varian, modelo T-60, e num Bruker, modelo AW-80.

1.1.2.2. Espectros de R.M.N. de Carbono-13 - Os espectros de r.m.n. de  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em um espectrômetro Varian, modelo XL-100 acoplado a um computador Varian 620 L, que opera com Trans-

formada de Fourier.

As características e condições normais de operação deste aparelho são descritas a seguir.

- . frequência: 25,2 MHz
- . trava externa: sinal de Hidrogênio-2, através de um tubo concêntrico à amostra, contendo [ $^2\text{H}$ ]H<sub>2</sub>O.
- . temperatura: 30°C
- . velocidade de rotação da amostra: 5 rps
- . tubo da amostra: diâmetro externo de 10 mm
- . largura de varredura: 6000 Hz
- . modo: Transformada de Fourier
- . duração do pulso: 20  $\mu\text{s}$
- . intervalo entre dois pulsos consecutivos: 0,4 s
- . tempo de aquisição: 0,6 s
- . número de transientes acumulados: 1000
- . desacoplador de próton: 12 ppm acima do TMS para o SFORD e centrado para o DFL
- . largura da banda de ruído branco: 2,5 kHz
- . número de pontos de dados: 8192

1.1.2.3. Espectros de R.M.N. de Carbono-13 a Baixas Temperaturas - Para obtenção de espectros a baixa temperatura utilizamos nitrogênio (gás-resfriado em serpentina com nitrogênio líquido) para girar a amostra e resfriar o "probe".

As condições típicas de trabalho foram:

- . trava externa: sinal  $^{19}\text{F}$ , do próprio aparelho
- . temperatura: de -60°C à -130°C

- . controle de temperatura: realizado pelo próprio aparelho - erro aproximado:  $\pm 2^{\circ}\text{C}$
- . tubo da amostra: diâmetro externo 12 mm
- . intervalo entre dois pulsos consecutivos: 0,8 s
- . duração do pulso: 30  $\mu\text{s}$
- . tempo de aquisição: 0,6 s

### 1.1.3. Solventes

Na obtenção dos espectros foram utilizados solventes para espectroscopia (MERCK, UVASOL) ou solventes deuterados, com exceção dos espectros obtidos a baixas temperaturas onde utilizou-se o diclorodifluorometano e clorodifluormetano apenas disponíveis como solventes comerciais.

Para a síntese e extração dos compostos foram utilizados solventes de qualidade técnica ou p.a., purificados segundo procedimentos usuais<sup>54</sup>.

### 1.1.4. Preparação das Amostra

- R.M.N. de  $^1\text{H}$ 
  - . Solvente:  $\text{CCl}_4$ , contendo 2% (v/v) de TMS
  - . Substrato: Ca. 10% (p/v)
- R.M.N. de  $^{13}\text{C}$ 
  - . Solvente:  $\text{CCl}_4$
  - . Substrato: 30% (p/v)
- R.M.N. de  $^{13}\text{C}$  a baixas temperaturas

- . Solventes:  $\text{CCl}_2\text{F}_2$  e  $\text{CHClF}_2$
- . Substrato: 30% (p/v)

#### 1.1.5. Compostos Sintetizados e/ou Purificados

##### . Cicloexanona(1)

De procedência comercial (Aldrich). Seca com sulfato de magnésio anidro e destilada em coluna de Vigreux, fornecendo uma fração média de p.e.  $70^\circ\text{C}/45$  Torr (lit.<sup>10</sup> p.e.  $152-153^\circ\text{C}/716$  Torr)

##### . 4-t-Butilcicloexanona(2)

De procedência comercial (Aldrich - p.f.  $47-50^\circ\text{C}$ ). Destilada em coluna de Vigreux, fornecendo uma fração média de p.e.  $78-80^\circ\text{C}/1$  Torr (lit.<sup>22</sup> p.e.  $106-109^\circ\text{C}/18$  Torr).

##### . 2-Bromocicloexanona(3)<sup>2</sup>

Em um balão de duas bocas de 250 ml, equipado com condensador de refluxo, agitador magnético e funil de adição, colocou-se 41,4 ml (0,4 mol) de cicloexanona destilada e 120 ml de água. A mistura foi resfriada em banho de gelo ( $0-5^\circ\text{C}$ ), sob agitação, 20,5 ml (0,4 mol) de bromo molecular foram gotejados lentamente (aproximadamente 3 h). Terminada a adição, retirou-se o banho de gelo, mantendo-se a agitação até a mistura descorar (com evolução de HBr; 30-60 min.). O produto foi extraído com éter (3x25 ml) e a solução etérea lavada com água gelada (3x20 ml), solução gelada de bicarbonato de sódio a 3% (3x20 ml) e novamente água gelada. Secou-se a solução etérea com sulfato de magnésio anidro e remo-

veu-se o solvente no evaporador rotatório. O produto foi então destilado em coluna de Vigreux, obtendo-se 42,4 g (60%) de um líquido incolor de p.e. 65°C/1 Torr (lit.<sup>2</sup> 83°C/6 Torr). O produto foi estocado a baixa temperatura (-15°C) e protegido da luz, a fim de evitar a decomposição do mesmo.

. 2-N,N-Dimetilaminocicloexanona (4)

- 1ª tentativa:<sup>75</sup>

Em um balão de três bocas de 25 ml, equipado com dedo frio (refrigerado com gelo seco/acetona) e agitador magnético, colocou-se 2 g (0,011 mol) de 2-bromocicloexanona e 10 ml de éter seco. A mistura foi resfriada em banho de gelo e a dimetilamina na forma gasosa (p.e. 7°C), gerada em um sistema vizinho (pela adição de uma solução do cloridrato de dimetilamônio sobre hidróxido de sódio em pastilhas - v. Apêndice E - Fig. E-1), foi borbulhada nesta mistura. Terminada a adição da amina o sistema foi selado e mantido sob agitação e banho de gelo por 48 horas. Terminado o tempo de reação, a mistura foi acidificada (pH~2) com uma sol. 2 N de ácido clorídrico e extraída com éter (3x10 ml). A fase etérea foi desprezada enquanto a fase aquosa foi resfriada em banho de gelo e sal e alcalinizada (pH~12) com hidróxido de sódio em pastilhas. Extraímos novamente com éter (3x10 ml), secamos a fase etérea com MgSO<sub>4</sub>, filtramos, evaporamos o solvente e determinamos os espectros de i.v. e r.m.n. de <sup>1</sup>H, que não indicaram quaisquer evidências de formação do produto desejado.

- 2ª tentativa:<sup>17</sup>

Em um balão de três bocas de 100 ml, equipado com funil

de adição, agitação magnética e resfriado em banho de gelo, colocou-se 7 ml (0,11 mol) de dimetilamina (previamente condensada e ampolada - v. Apêndice E - Fig. E-2) dissolvida em 30 ml de éter seco. Fazendo-se uso do funil de adição, 2 g (0,011 mol) de  $\alpha$ -bromocicloexanona, dissolvida em 5 ml de éter seco, foram adicionados. O sistema permaneceu sob banho de gelo e agitação por 5 horas. Terminado o tempo de reação, procedemos como no caso anterior (1ª tentativa) para extração do produto. Determinados os espectros de i.v. e r.m.n. de  $^1\text{H}$ , nenhuma evidência do produto esperado foi observada.

- 3ª tentativa:<sup>50</sup>

Em um reator Parr, colocou-se 15 g (0,085 mol) de 2-bromocicloexanona e 37,5 ml de uma solução metanólica a 40% v/v de dimetilamina (~0,33 mol de dimetilamina). O sistema foi selado e aquecido a 135°C, sob agitação, por 7 horas. Terminado o tempo de reação, esperou-se o sistema esfriar, transferiu-se o conteúdo do reator para um erlenmeyer de 125 ml e acidificou-se (pH~2) a mistura com HCl concentrado. A mistura ácida foi extraída com éter (3x15 ml) e o extrato etérico desprezado.

A fase aquosa foi resfriada em banho de gelo e alcalinizada (pH~12) com pastilhas de hidróxido de sódio. Durante a adição do hidróxido de sódio, separou-se da solução um óleo amarelo que foi extraído com éter (4x15 ml). A solução etérea foi seca com sulfato de magnésio anidro e o solvente removido no evaporador rotatório, permanecendo no balão um óleo escuro com forte odor de amina. O produto obtido foi destilado em coluna de Vigreux, fornecendo 2,8 g (23,3% de uma fração média de p.e. 50-52°C/1 Torr)

(lit.<sup>50</sup> 96-98°C/20 Torr). Os espectros de r.m.n. de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  indicaram a presença da 2-metoxicicloexanona além da 2-N,N-dimetilaminocicloexanona.

- 4ª tentativa:<sup>50</sup>

Em um reator Parr, colocou-se 18 g (0,1 mol) de 2-bromocicloexanona e 67,5 ml de uma solução aquosa comercial (FLUKA) 40% v/v de dimetilamina (~0,6 mol de dimetilamina). O sistema foi selado e aquecido a 135°C sob agitação, por 5 horas. A extração do produto foi realizada de maneira análoga à já descrita anteriormente (4ª tentativa), e uma destilação em coluna de Vigreux rendeu uma fração média de 6,5 g (46%) de um líquido viscoso incolor de p.e. 51-52°C/1 Torr (lit.<sup>50</sup> 96-98°C/20 Torr). Os espectros de i.v. e r.m.n. de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  (ver Apêndices A-3, B-5 e C-3 respectivamente) demonstraram um elevado grau de pureza, estando os espectros de i.v. e de r.m.n. de  $^1\text{H}$  totalmente concordantes com a literatura<sup>56,65</sup>.

.cis e trans-2-Bromo-4-t-butilcicloexanona(5)<sup>3</sup>

Procedeu-se de maneira análoga à já descrita para a obtenção da 2-bromocicloexanona, porém deu-se preferência para a reação utilizando-se éter como solvente, uma vez que a 4-t-butilcicloexanona é insolúvel em água. Assim, 10,2 ml (0,20 mol) de bromo molecular foram lentamente adicionados a 30,85 g (0,20 mol) de 4-t-butilcicloexanona em éter, a uma temperatura de banho de gelo (0-5°C).

O produto após lavagem, secagem (análogos ao procedimento utilizado para a 2-bromocicloexanona) e evaporação do solvente foi destilado em coluna de Vigreux rendendo 27,4 g (59%) de

uma fração média de um líquido incolor de p.e. 96-120°C/1 Torr (lit.<sup>1</sup> 78,5-85°C/0,5 Torr). Os espectros de r.m.n. de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C deste composto se encontram nos Apêndices A (Fig. A.2.2.) e B (Fig. B-2), respectivamente.

.cis e trans-2-N,N-Dimetilamino-4-t-butilcicloexanona(6)<sup>50</sup>

O procedimento é análogo ao já descrito para a obtenção da 2-N,N-dimetilaminocicloexanona (4ª tentativa).

Partiu-se de 27,4 g (0,11 mol) de 2-bromo-4-t-butilcicloexanona à qual juntou-se (no reator) 66,2 ml de uma solução aquosa comercial (Fluka) de dimetilamina a 40% v/v (~0,66 mol de dimetilamina).

Após isolado o produto uma destilação em coluna de Vigreux forneceu 17 g (78%) de uma fração média de um líquido incolor de p.e. 96-102°C/1 Torr. Espectros obtidos antes e após a destilação foram comparados, observando-se que a purificação por destilação não forneceu resultados satisfatórios, uma vez que sinais de impurezas permaneceram presentes no produto.

Nova destilação foi realizada usando o "spinning band", onde separou-se três frações: I, 1,25 g, p.e. 90-93°C/2,0 Torr; II, 12,8 g, p.e. 93-97°C/2,0 Torr; III, 0,85 g, p.e. 97-100°C/2,0 Torr. Espectros de r.m.n. de <sup>1</sup>H indicaram que as frações I e II eram constituídas de um mesmo produto, enquanto a fração III era basicamente constituída de impurezas. Espectros de r.m.n. de <sup>13</sup>C das frações I e II revelaram ser estas referentes ao isômero trans do produto desejado, juntamente com uma certa quantidade de impurezas.

A purificação do produto foi finalmente obtida através

de cromatografia em coluna de sílica, utilizando como solvente uma mistura de hexano:acetato de etila numa proporção de 9:1, respectivamente. A fração extraída da coluna e identificada como o produto desejado constitui em torno de apenas 15% do total utilizado na purificação, indicando assim que o rendimento da reação é muito baixo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1.2. Referências Bibliográficas

1. ABRAHAM, R.J.; GRIFFITHS, L.. Tetrahedron, 37:575 (1981).
2. ALLINGER, J.; ALLINGER, N.L.. Tetrahedron, 2:64 (1958).
3. ALLINGER, N.L.; ALLINGER, J.. J.Am.Chem.Soc., 80: 5476 (1958).
4. ALLINGER, N.L.; ALLINGER, J.; LEBEL, N.A.. J.Am.Chem.Soc., 82:2926 (1960).
5. ALLINGER, N.L.; ALLINGER, J.; FREIBERG, L.A.; CJAZA, R.F.; LEBEL, N.A.. J.Am.Chem.Soc., 82:5876 (1960).
6. ALLINGER, N.L.; BLATTER, H.M.. J.Org.Chem., 27:1523 (1962).
7. ALLINGER, N.L.; BLATTER, H.M.. J.Am.Chem.Soc., 83:994 (1961).
8. ALLINGER, N.L.; CHOW-TAI, J.; MILLER, M.A.. J.Am.Chem.Soc., 88:4495 (1966).
9. ALLRED, A.L.. J.Inorg.Nucl.Chem., 17:215 (1961).
10. BAEYER, A.. Justus Liebigs Ann. Chem., 278:88 (1894).
11. BOOTH, H.. Prog. Nucl. Mag. Res. Spectrosc., 5:149 (1969).
12. (a) BREITMAIER, E.; VOELTER, W.. "<sup>13</sup>C NMR Spectroscopy, Methods and Applications in Organic Chemistry", Verlag Chemie, Weinheim, 1978, 2ª ed.  
(b) BROWN, D.W.; NAKASHIMA, T.T.; RABENSTEIN, D.L.. J. Magn. Reson., 45:302 (1981).
13. BUCOURT, R.. Topics in Stereochem., 8:159 (1973).
14. CANTACUZENE, D.; TORDEUX, M.. Can.J.Chem., 54:2759 (1976).
15. CANTACUZENE, J.; JANTZEN, R.; RICARD, D.. Tetrahedron, 28:717 (1972).
16. CANTACUZENE, J.; JANTZEN, R.; TORDEUX, M.; CHACHATY, C.. Org. Magn. Res., 7:407 (1975).
17. CHAPMAN, N.B.; TRIGLLE, D.J.. J.Chem.Soc., 1963:4838.
18. CHEN, C.Y.; LE FÉVRE, R.J.. J.Chem.Soc., 1965:3700.

19. COREY, E.J.. J.Am.Chem.Soc., 75:2301 (1953).
20. COREY, E.J.; BURKE, H.J.. J.Am.Chem.Soc., 77:5418 (1955).
21. DALLING, D.K.; GRANT, D.M.. J.Am.Chem.Soc., 94:5318 (1972).
22. DARZENS, G.; ROST, H.. C.R.Acad. Sci. Ser. C., 152:607 (1911).
23. ELIEL, E.L.; ALLINGER, N.L.; ANGYAL, S.J.; MORRISON, G.A..  
"Conformational Analysis", Interscience, London (1965).
24. ELIEL, E.L.; BAILEY, W.F., KOPP, L.D.; WILLER, R.L.; GRANT, D.  
M.; BERTRAND, R.; CHRISTENSEN, K.A.; DALLING, D.K.; DUCH,  
M.W.; WENKERT, E.; SCHELL, F.M.; COCHRAN, D.W.. J. Am.  
Chem.Soc., 97:322 (1975).
25. ELIEL, E.L.; MARTIN, R.J.L.. J.Am.Chem.Soc., 90:682 (1968).
26. EISENSTEIN, O.; ANH, N.T.; DEVAQUET, J.A.; CANATCUZENE, J.;  
SALEM, L.. Tetrahedron, 30:1717 (1974).
27. FIESER, M.; FIESER, L.F.. "Reagents for Organic Synthesis",  
John Wiley & Sons, New York, 1974; vol. 4 - pg. 386.
28. GARBISCH, W.. J.Am.Chem.Soc., 86:1780 (1964).
29. GRANT, D.M.; CHENEY, B.V.. J.Am.Chem.Soc., 89:5315 (1967).
30. GRENIER-LOUSTALOT, M.F.; JRATÇABAL, P.; FORCHIONI, A.; METRAS,  
F.. Org. Mag. Reson., 8:544 (1976).
31. GROVER, S.H.; GUTHRIE, J.P.; STOTHERS, J.B.; TAN, C.T.. J.  
Magn. Reson., 10:227 (1973).
32. GRUTZNER, J.B.; JAUTELAT, M.; DENCE, J.B.; SMITH, R.A.; ROBERTS,  
J.D.. J.Am.Chem.Soc., 92:7107 (1970).
33. HANACK, M.. "Conformation Theory", Academic Press, London (1965).
34. "Handbook of Chemistry and Physics", 54<sup>th</sup> Edition (1973-1974)  
C.R.C. Press.
35. HIRST, J.A.. Top Stereochem., 1:199 (1967).

36. HOLLAND, M.A.G.L., "Dissertação de Mestrado", São Paulo, 1984.
37. JANTZEN, R.; TORDEUX, M.; DE VILLARDI, G.; CHACHATY, C.. Org. Magn. Reson., 8:183 (1976).
38. JENSEN, F.R.; BUSHWELLER, C.H.. Adv. Alicyclic Chem., 3:139 (1971).
39. JOHNSON, W.S.; DOLF BASS, J.; WILLIAMSON, K.L.. Tetrahedron, 19:861 (1963).
40. KALINOWSKI, H.; BERGER, S.; BRAUN, S.. "<sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie", Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1984.
41. KITCHING, W.; DREW, G.M.. J.Org.Chem., 46:2695 (1981).
42. KUMLER, W.D.; HUITRIC, A.C.. J.Am.Chem.Soc., 78:3369 (1956).
43. (a) LAMBERT, J.B.; VAGENAS, A.R.; SOMANI, S.. J.Am.Chem.Soc., 103:6398 (1981).
- (b) LE COCQ, C.; LALLEMAND, J.. J.Chem.Soc.Chem.Comm., 1981:150.
44. LOUDET, M.; METRAS, F.; PETRISSANS, J.; PFISTER-GUILLOUZO, G.. J.Mol.Struct., 29:263 (1975).
45. MARPLES, B.A.. "Elementar Organic Stereochemistry and Conformational Analysis". The Royal Society of Chemistry, London, 1981.
46. MARTIN, G.J.; MARTIN, M.L.. Org. Magn. Reson., 7:2 (1975).
47. MARTIN, M.L.; MARTIN, G.J.; DELPUECH, J.-J.. "Practical N.M.R. Spectroscopy", Heyden & Son. Ltd., London, 1980.
48. METZGER, P.; CASADEVALL, E.; CASADEVALL, A.; POUET, M.J.. Can.J.Chem., 58:1503 (1980).
49. MOUSSERON, M.; JOLCHINE, Y.; JULLIEN, J.. Bull.Soc.Chim.Fr., 18:172 (1951).
50. MOUSSERON, M.; JULLIEN, J.; JOLCHINE, Y.. Bull.Soc.Chim.Fr., 19:757 (1952).

51. NELSON, G.L.; WILLIAMS, E.A.. Prog.Phys.Org.Chem., 12:229 (1976).
52. PAN, Y.; STOTHERS, J.B.. Can J. Chem., 45:2943 (1967).
53. PEHK, T.; LIPPMAN, E.. Org.Magn.Reson., 3:679 (1971).
54. PERRIN, D.D.; ARMAREGO, W.L.F.; PERRIN, D.R.. "Purification of Laboratory Chemicals", Pergamon Press, Oxford, 1983.
55. RITTNER, R.. Tese de Livre Docência, UNICAMP, 1983.
56. SADTLER STANDARD SPECTRA, Infrared Grating Spectra, 1972.
57. SCHNEIDER, H.-J.; FREITAG, W.; HOPPEN, V.. Org.Magn.Reson., 13:266 (1980).
58. SCHNEIDER, H.-J.; FREITAG, W.. J.Am.Chem.Soc., 98:478 (1976).
59. SCHNEIDER, H.-J.; HOPPEN, V.. Tetrahedron Lett., 7:579 (1974).
60. STOTHERS, J.B.. "Carbon-13 NMR Spectroscopy" Academic Press, New York, 1972.
61. STOTHERS, J.B.; TAN, C.T.. Can. J. Chem., 52:308 (1974).
62. SUBBOTIN, O.A.; SERGEYEV, N.M.. J.Am.Chem. Soc., 97:1080 (1975).
63. TEO, K.G.. Tese de Doutorado, London, Ontario, 1975.
64. TESTA, B.. "Principles of Organic Stereochemistry" Marcel Dekker, Inc., New York, 1979.
65. THE ALDRICH LIBRARY OF N.M.R. SPECTRA, Aldrich Chemical Company Inc., Milwaukee, Wisconsin - U.S.A. - 1974.
66. WEHRLI, F.W.; WIRTHLIN, T.. "Interpretation of Carbon-13 NMR Spectra", Heyden & Son Ltd.
67. WELLMAN, K.M.; BORDWELL, F.G.. Tetrahedron Lett., 23:1703 (1963).
68. WELLS, P.R.. Prog.Phys.Org.Chem., 6:111 (1968).
69. WILSON, N.K.; STOTHERS, J.B.; Top. Stereochem., 8:1 (1974).

70. WLADISLAW, B.; VIERTLER, H.; OLIVATO, P.R.; CALEGÃO, I.C.C.;  
PARDINI, V.L.; RITTNER, R.. J.Chem.Soc.Perkin Trans-II,  
1980, 453.
71. WOLFE, S.; CAMPBELL, J.R.. J.Chem.Soc.Chem.Comm., 1967, 872.
72. ZAHRA, J.P.; WAEGELL, B.; REISSE, J.; POUZARD, G.; FOURNIER,  
J.; Bull.Soc.Chim.Fr., 1976, 1896.
73. ZAJAC, W.W.; ÖZBAL, H.. Tetrahedron Lett., 50:4821 (1979).
74. ZAJAC, W.W.; ÖZBAL, H.. J.Org.Chem., 45:4154 (1980).
75. ZANATTA, N.. Dissertação de Mestrado, São Paulo, 1981.

---

APÊNDICES

1.3. Apêndices

## ÍNDICE GERAL

Introdução .....	
<u>Apêndice A</u>	
. Espectros de R.M.N. de Hidrogênio-1 .....	98
<u>Apêndice B</u>	
. Espectros de R.M.N. de Carbono-13 .....	102
<u>Apêndice C</u>	
. Espectros de Infravermelho .....	112
<u>Apêndice D</u>	
. Experiências com Reagentes de Deslocamento .....	115
<u>Apêndice E</u>	
. Sistemas Especiais .....	117

## APÊNDICE A

## . Espectros de R.M.N. de Hidrogênio-1

Fig. A-1	Cicloexanona e 4- <u>t</u> -butilcicloexanona .....	99
Fig. A-2	2-Bromocicloexanona e <u>cis</u> - e <u>trans</u> - 2-bromo- 4- <u>t</u> -butilcicloexanona .....	100
Fig. A-3	2-N,N-Dimetilaminocicloexanona e <u>cis</u> - e <u>trans</u> - 4- <u>t</u> -butil-2-N,N-dimetilaminocicloexanona .....	101

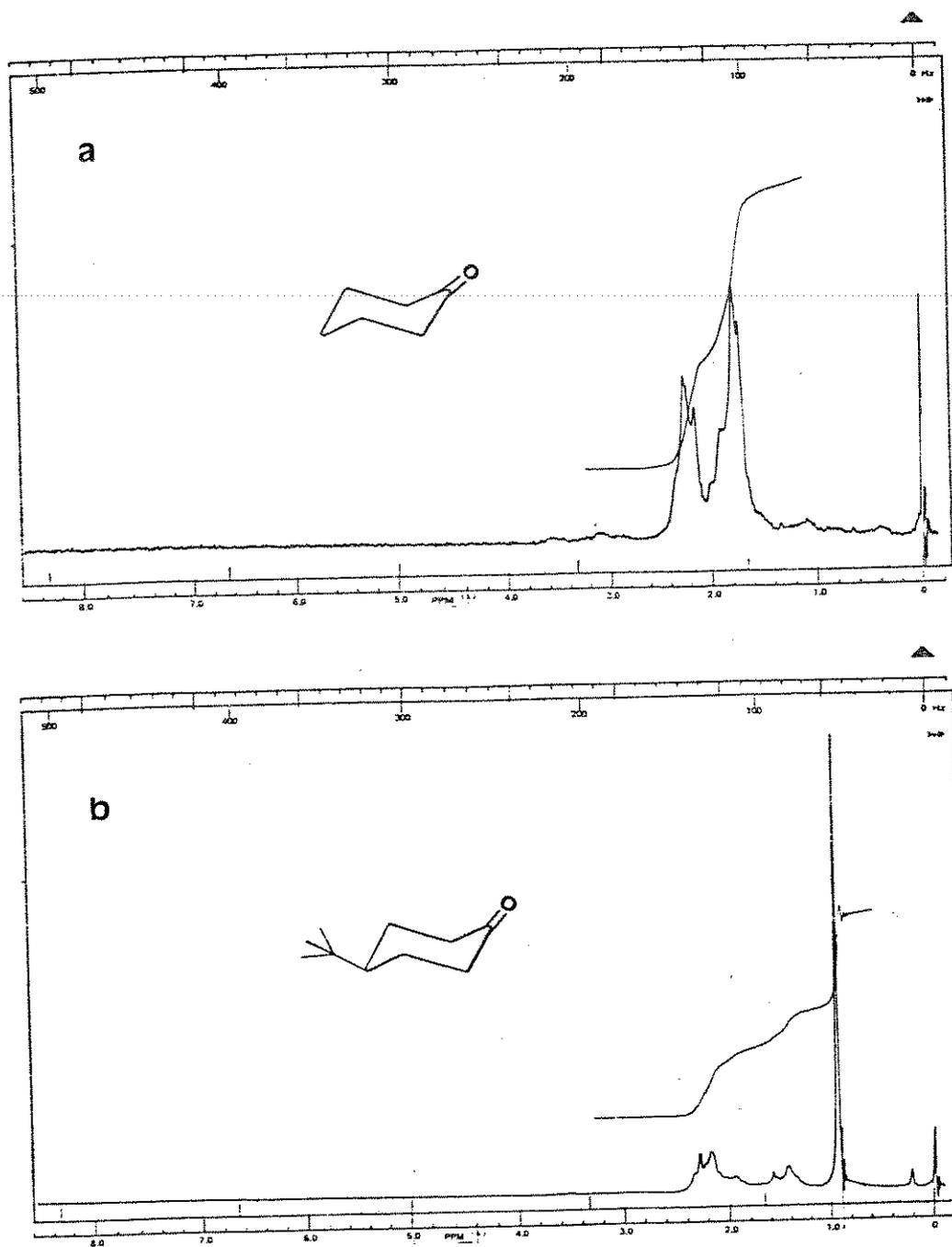


Fig. A-1: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de:

a. cicloexanona (1)

b. 4-*t*-butilcicloexanona (2)

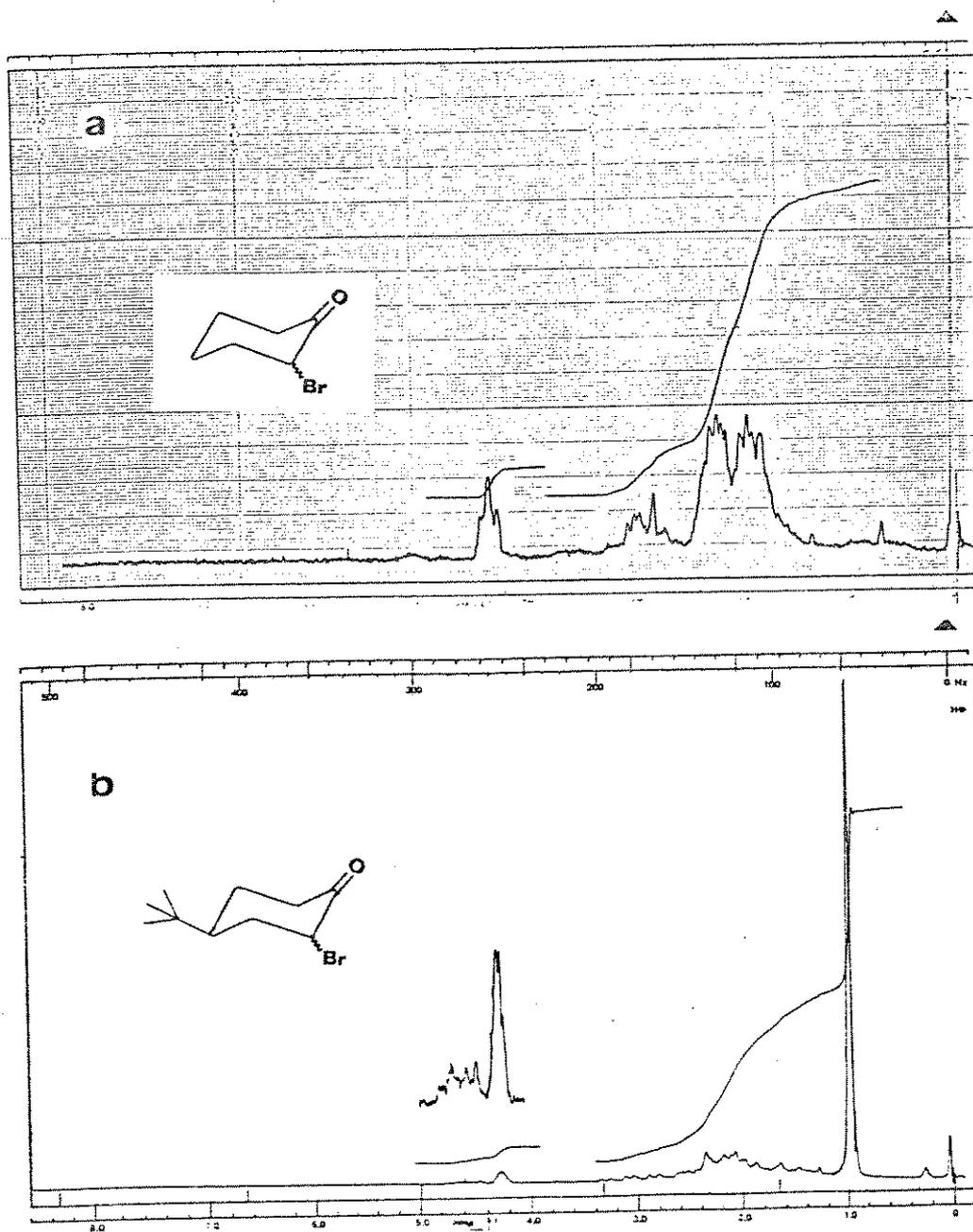


Fig. A-2 : Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de:

a. 2-bromocicloexanona (3)

b. cis- e trans-2-bromo-4-t-butilcicloexanona (5)

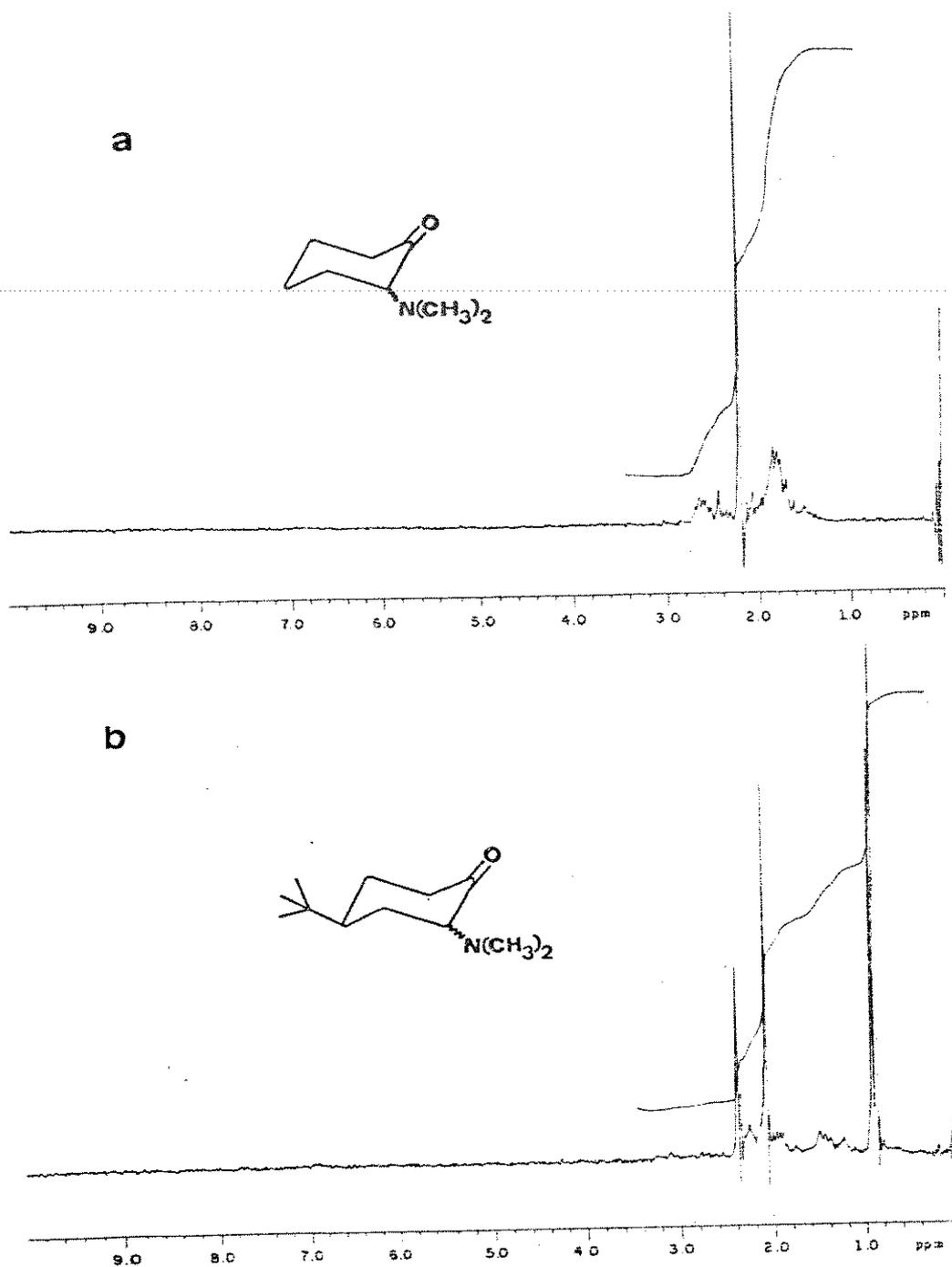


Fig. A-3: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de:

a. 2-N,N-dimetilaminocicloexanona (4)

b. cis- e trans-4-t-butil-2-N,N-dimetilaminocicloexanona (6)

## APÊNDICE B

## . Espectros de R.M.N. de Carbono 13

Fig. B-1	Cicloexanona .....	103
Fig. B-2	4- <u>t</u> -butilcicloexanona .....	104
Fig. B-3	2-Bromocicloexanona .....	105
Fig. B-4	<u>cis</u> - e <u>trans</u> -2-bromo-4- <u>t</u> -butilcicloexanona ...	106
Fig. B-5	2- <u>N,N</u> -Dimetilaminocicloexanona .....	107
Fig. B-6	<u>cis</u> - e <u>trans</u> -4- <u>t</u> -butil-2- <u>N,N</u> -Dimetilamino- cicloexanona .....	108
Fig. B-7	2- <u>N,N</u> -Dimetilaminocicloexanona a baixas temperaturas .....	109
Fig. B-8	2- <u>N,N</u> -Dimetilaminocicloexanona à -124°C com "spin-echo" .....	110
Fig. B-9	2- <u>N,N</u> -Dimetilaminocicloexanona à -124°C em CCl <sub>2</sub> F <sub>2</sub> e CHClF <sub>2</sub> .....	111

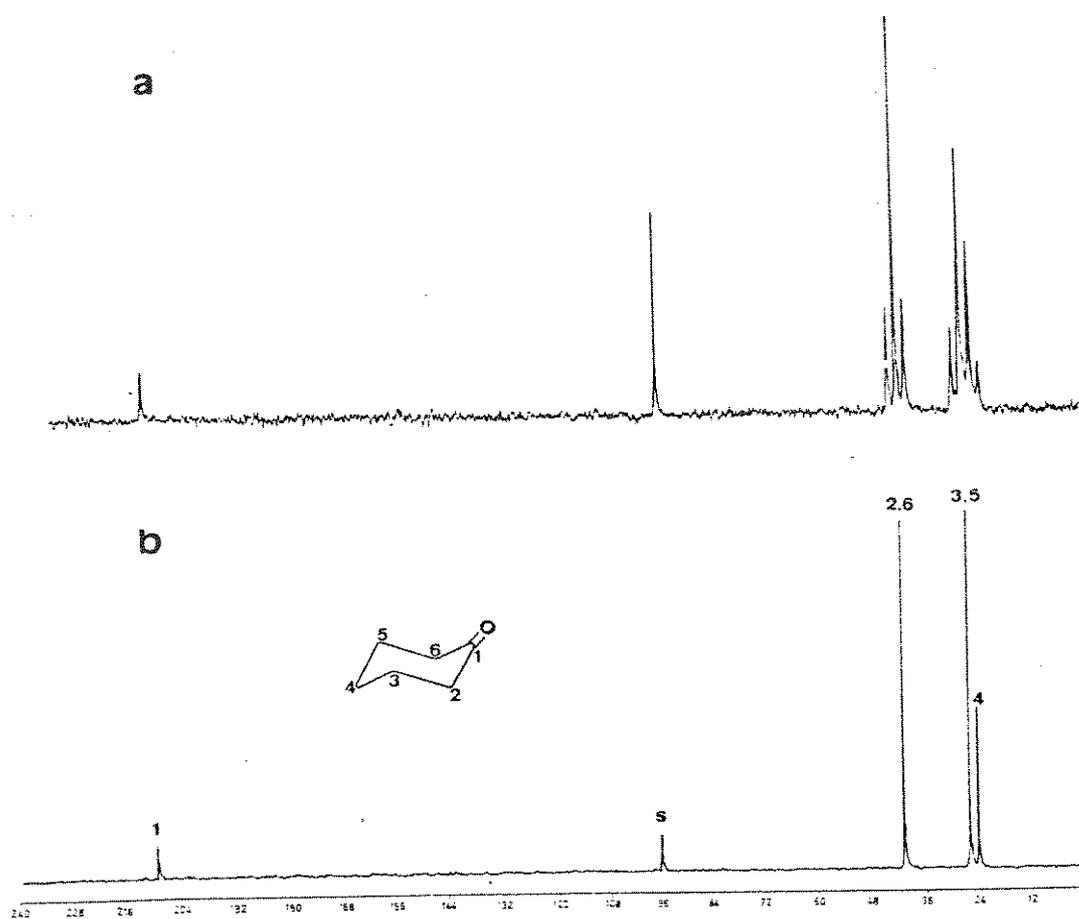


Fig. B-1: Espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  da cicloexanona (1):  
a. Com observação de acoplamento (SFORD)  
b. Com desacoplamento de próton

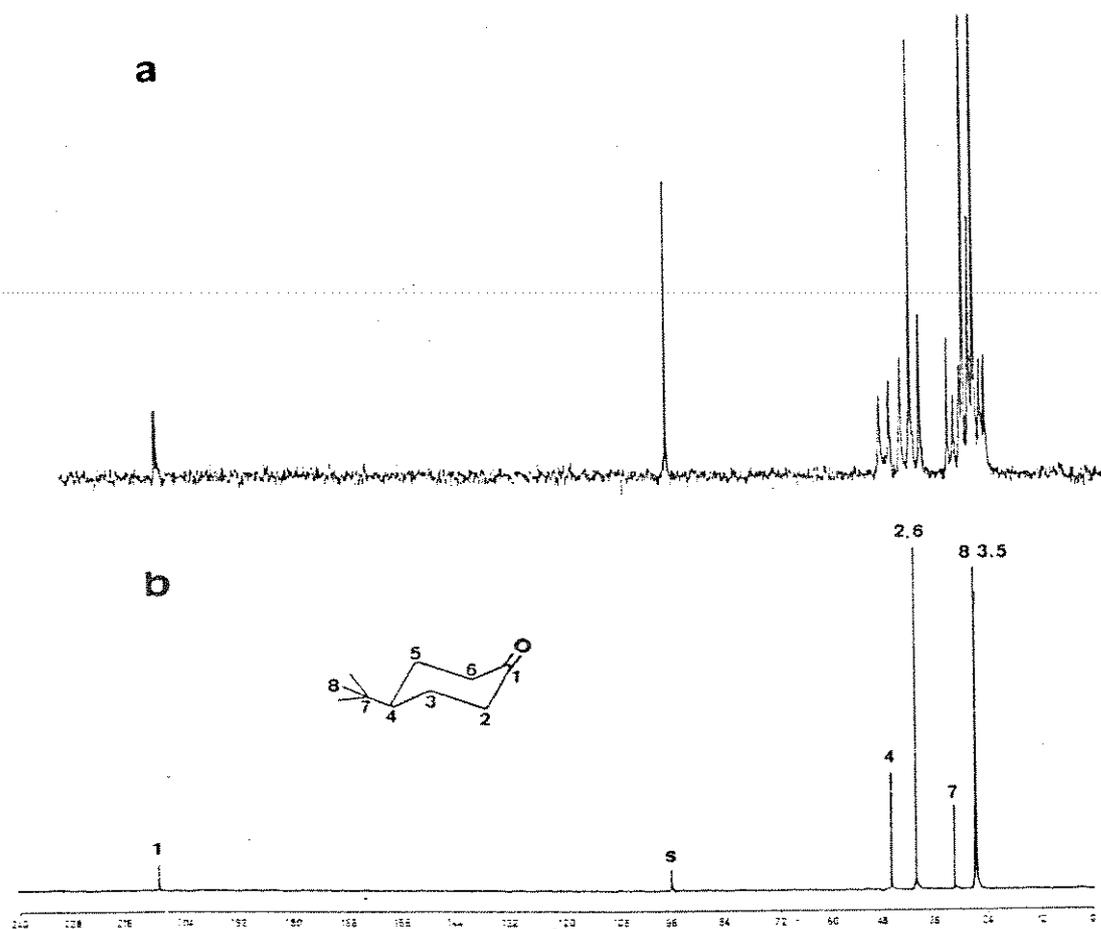


Fig. B-2: Espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 4-t-butilciclohexanona(2):

a. com observação de acoplamento (SFORD)

b. com desacoplamento de próton

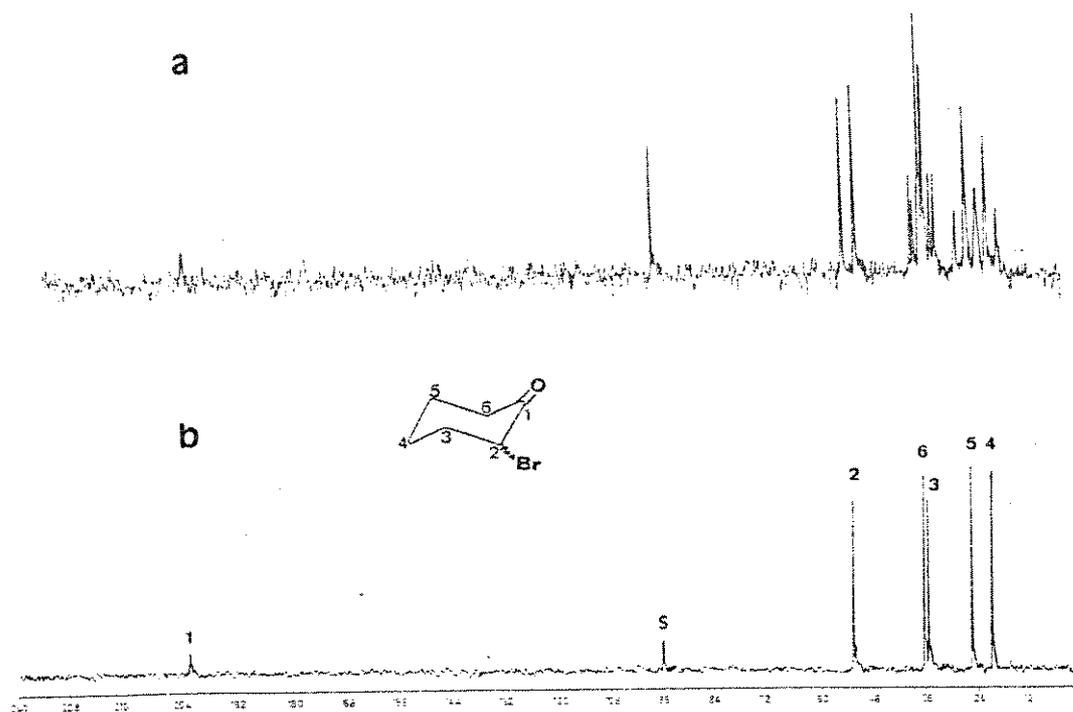


Fig. B-3: Espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 2-bromociclohexanona (3):

a. com observação de acoplamento (SFORD)

b. com desacoplamento de próton

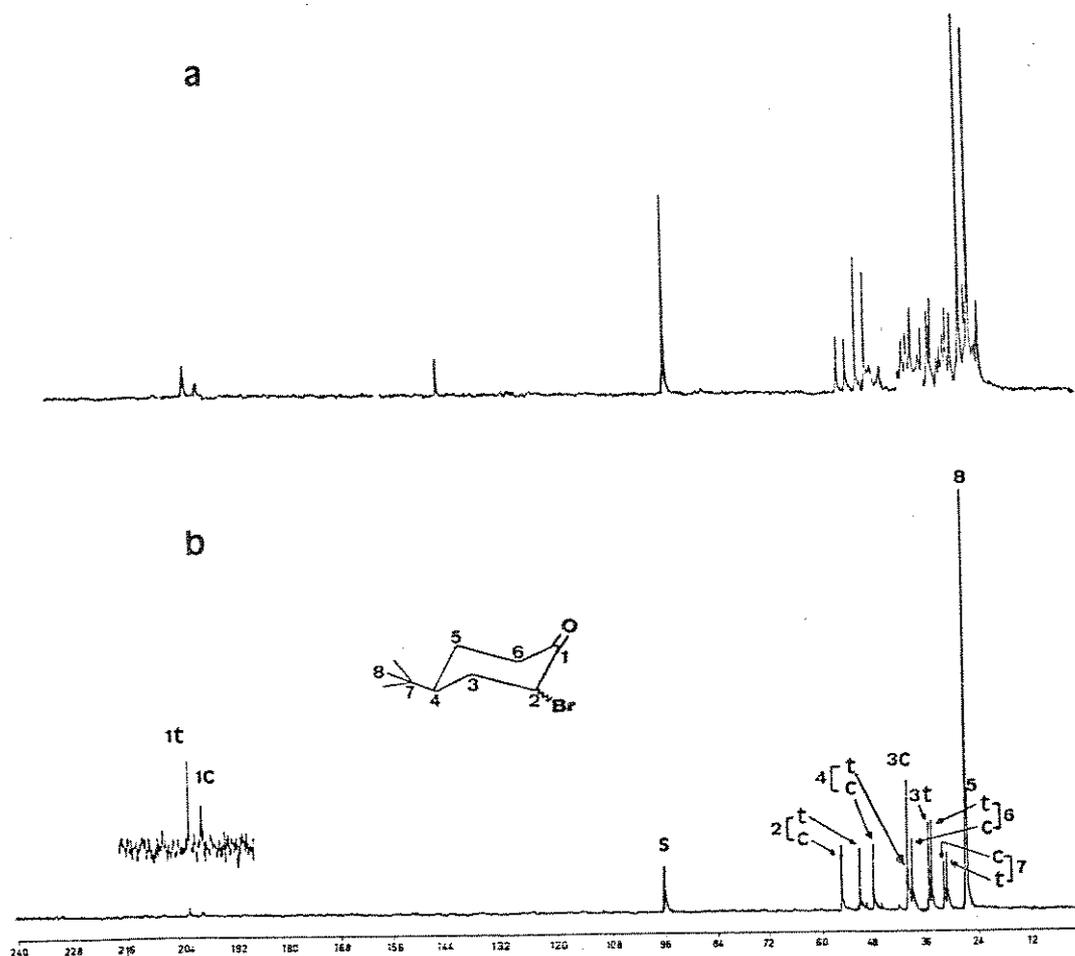


Fig. B-4: Espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  da cis- e trans-2-bromo-4-t-butilcicloexanona (5):

a. com observação de acoplamento (SFORD)

b. com desacoplamento de próton

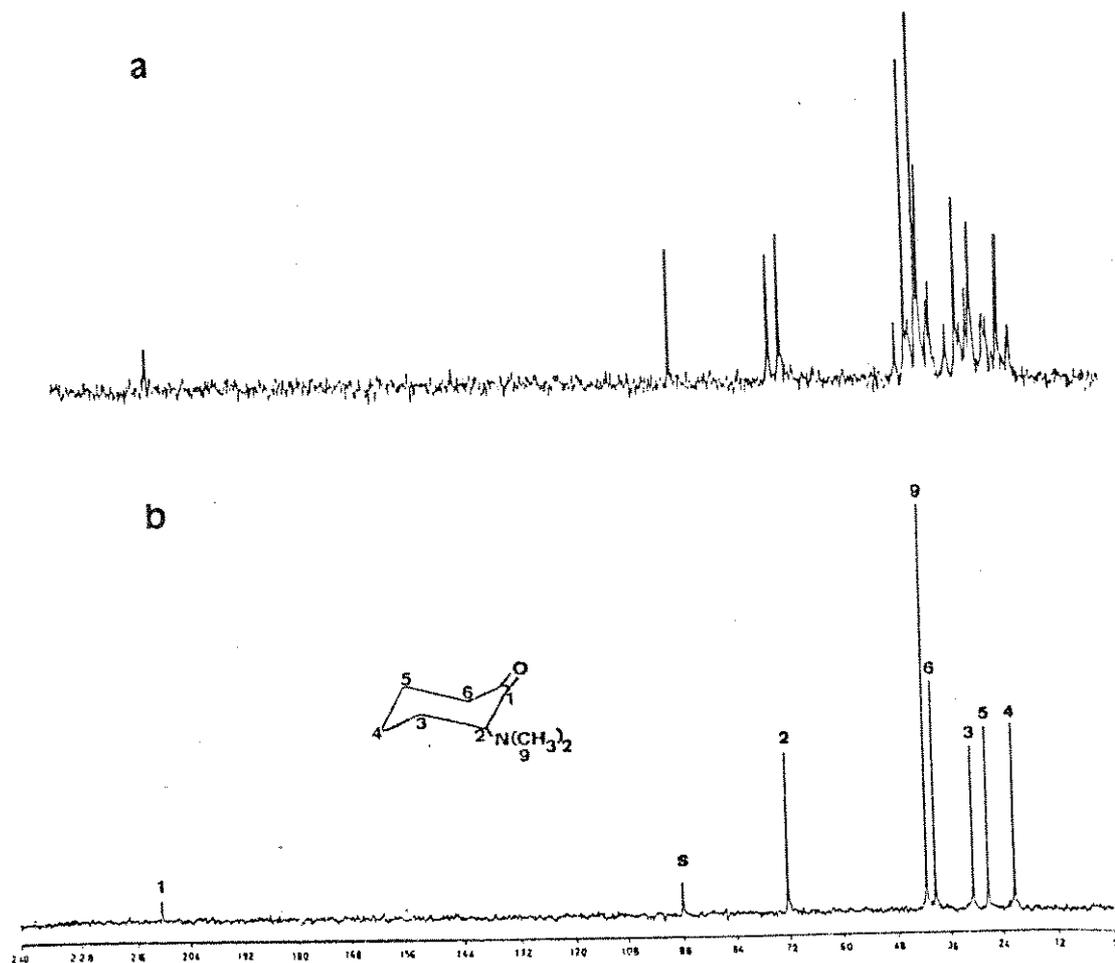


Fig. B-5: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 2-N,N-dimetilaminociclohexano-  
na(4):

a. com observação de acoplamento (SFORD)

b. com desacoplamento de próton

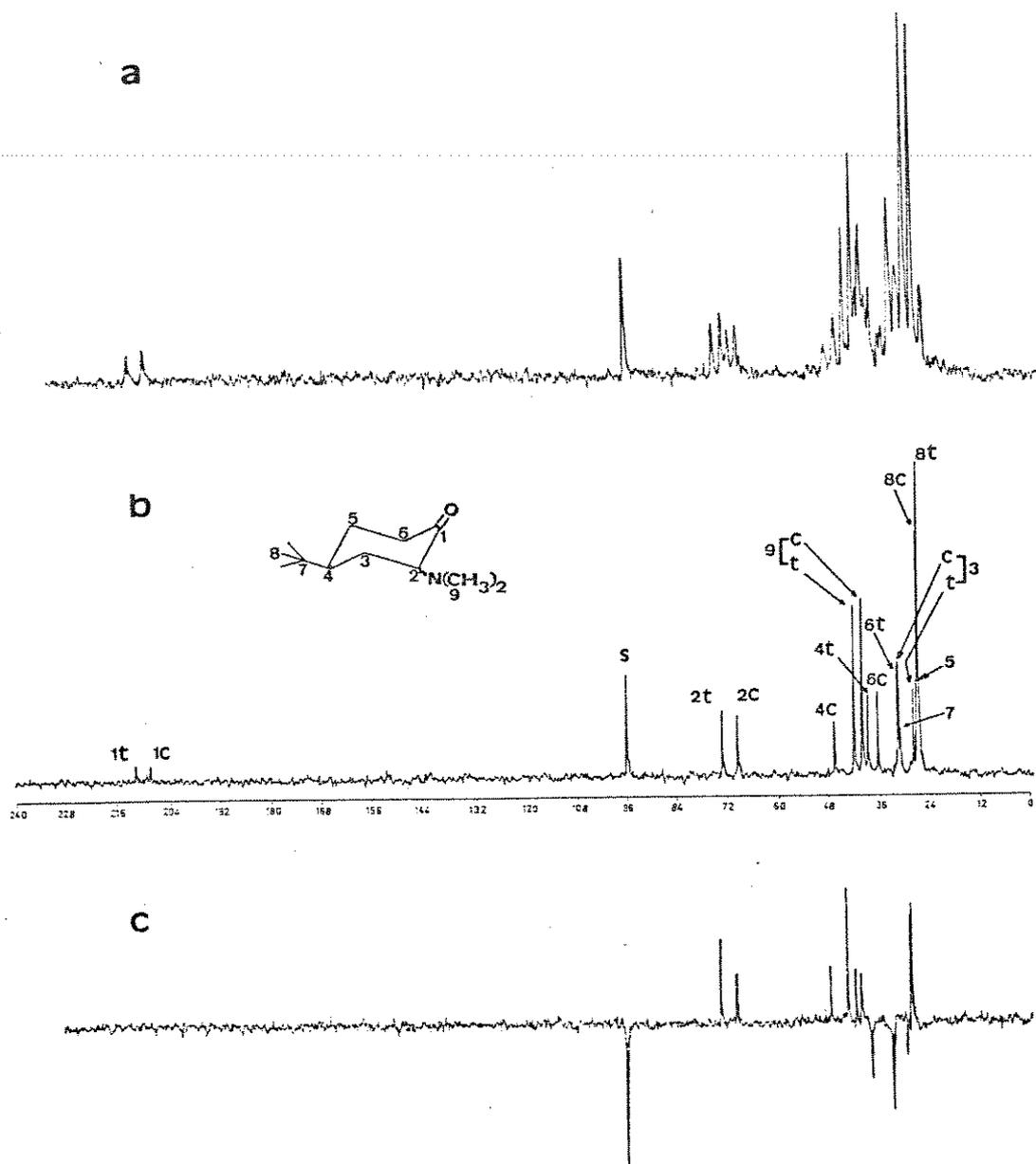


Fig. B-6: Espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  da cis- e trans-4-t-butil-2-N,N-dimetilaminocicloexanona (6):

- a. com observação do acoplamento (SFORD)
- b. com desacoplamento de próton
- c. "spin-echo"

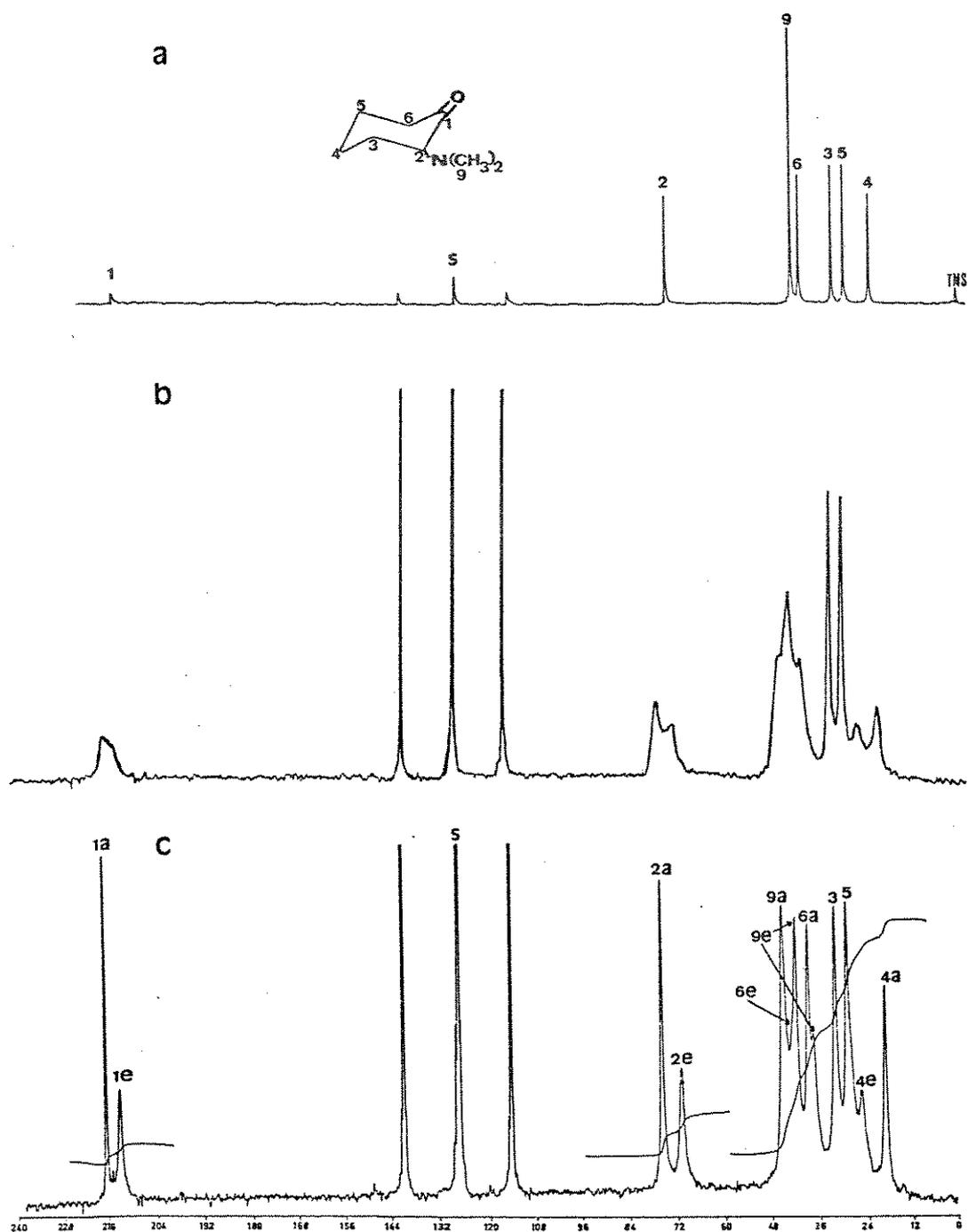


Fig. B-7: Espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 2-N,N-dimetilaminocicloexanona (4) com desacoplamento de próton

a. a  $-90^\circ\text{C}$

b. a  $-118^\circ\text{C}$

c. a  $-124^\circ\text{C}$

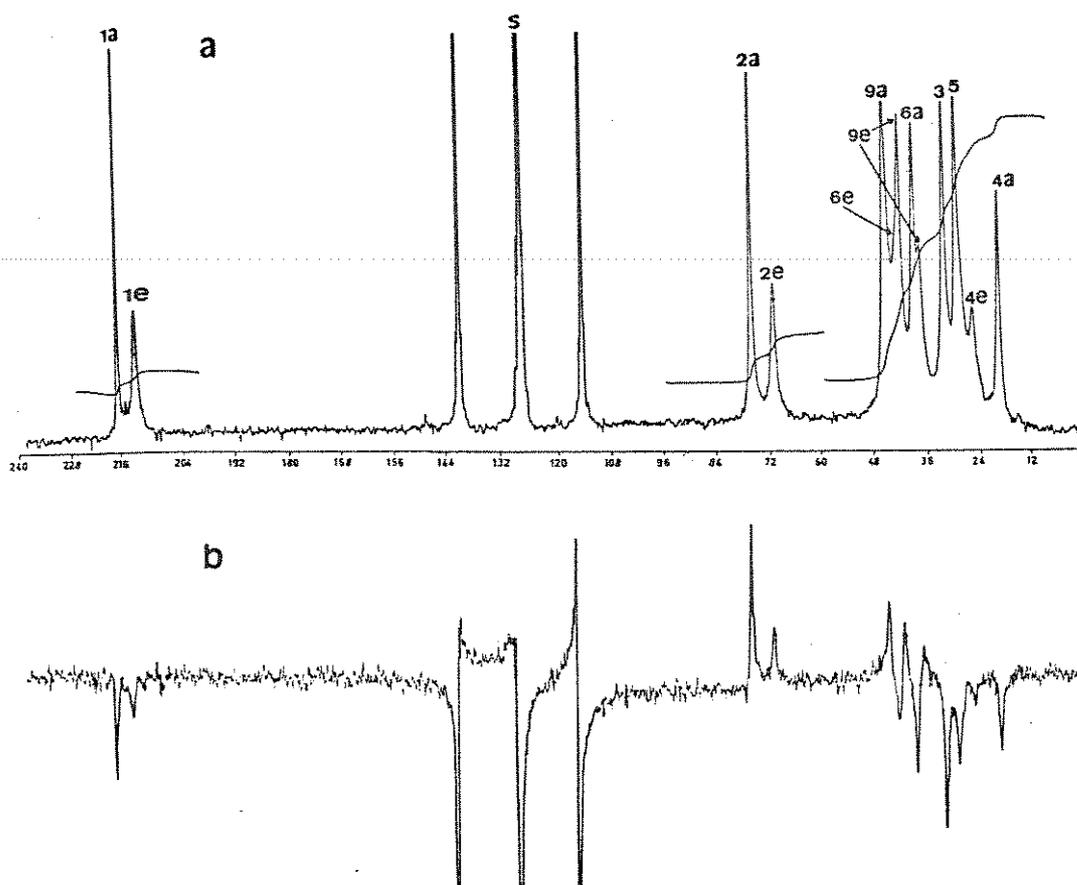


Fig. B-8: Espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 2-N,N-dimetilaminocicloexa-  
nona(4) a  $-124^{\circ}\text{C}$   
a. com desacoplamento de próton  
b. spin-echo

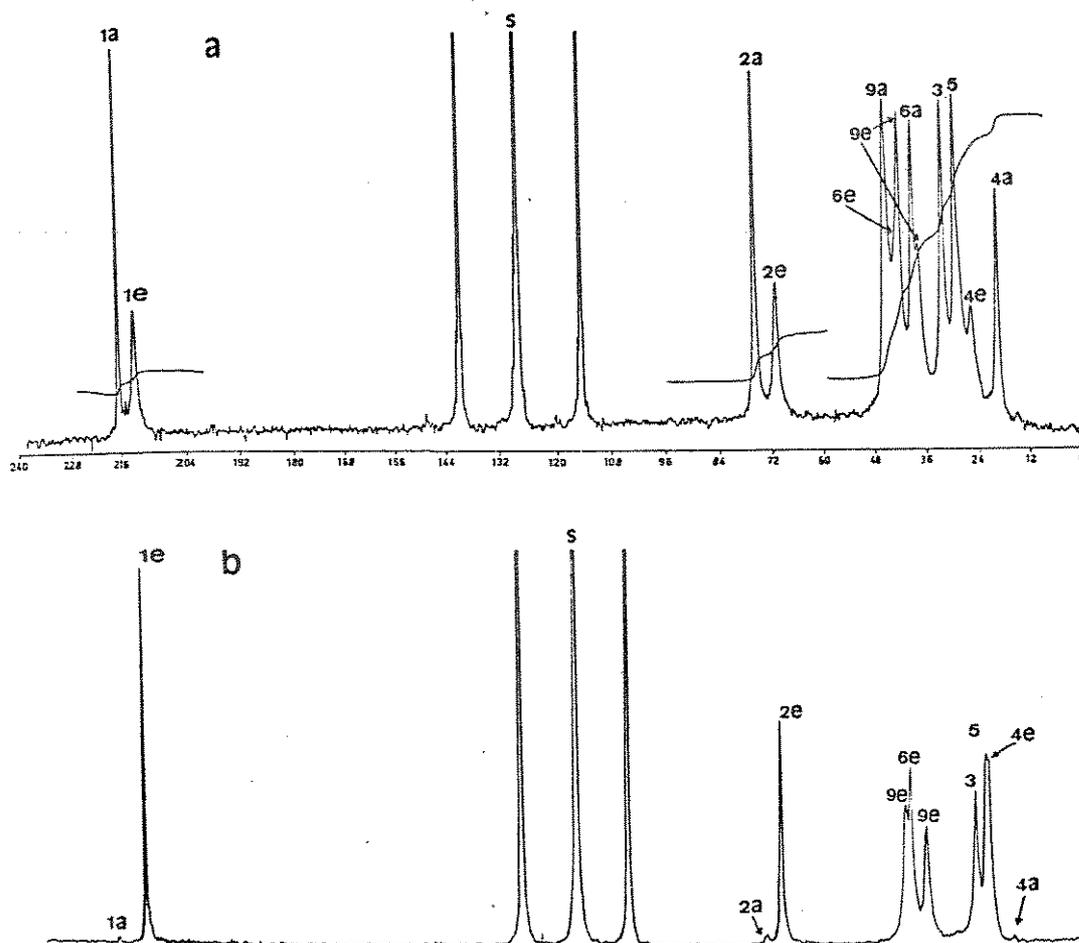


Fig. B-9: Espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 2-N,N-dimetilaminocicloexa-  
nona(4) a  $-124^{\circ}\text{C}$   
 a. 58% axial; 42% equatorial ( $\text{CCl}_2\text{F}_2$ )  
 b. 100% equatorial ( $\text{CHClF}_2$ )

## APÊNDICE C

## . Espectros de IV

Fig. C-1: Cicloexanona e 4- <u>t</u> -butilcicloexanona .....	113
Fig. C-2: 2- <u>N,N</u> -dimetilaminocicloexanona e <u>cis</u> - e <u>trans</u> -4- <u>t</u> -butil-2- <u>N,N</u> -dimetilaminociclo- exanona .....	114

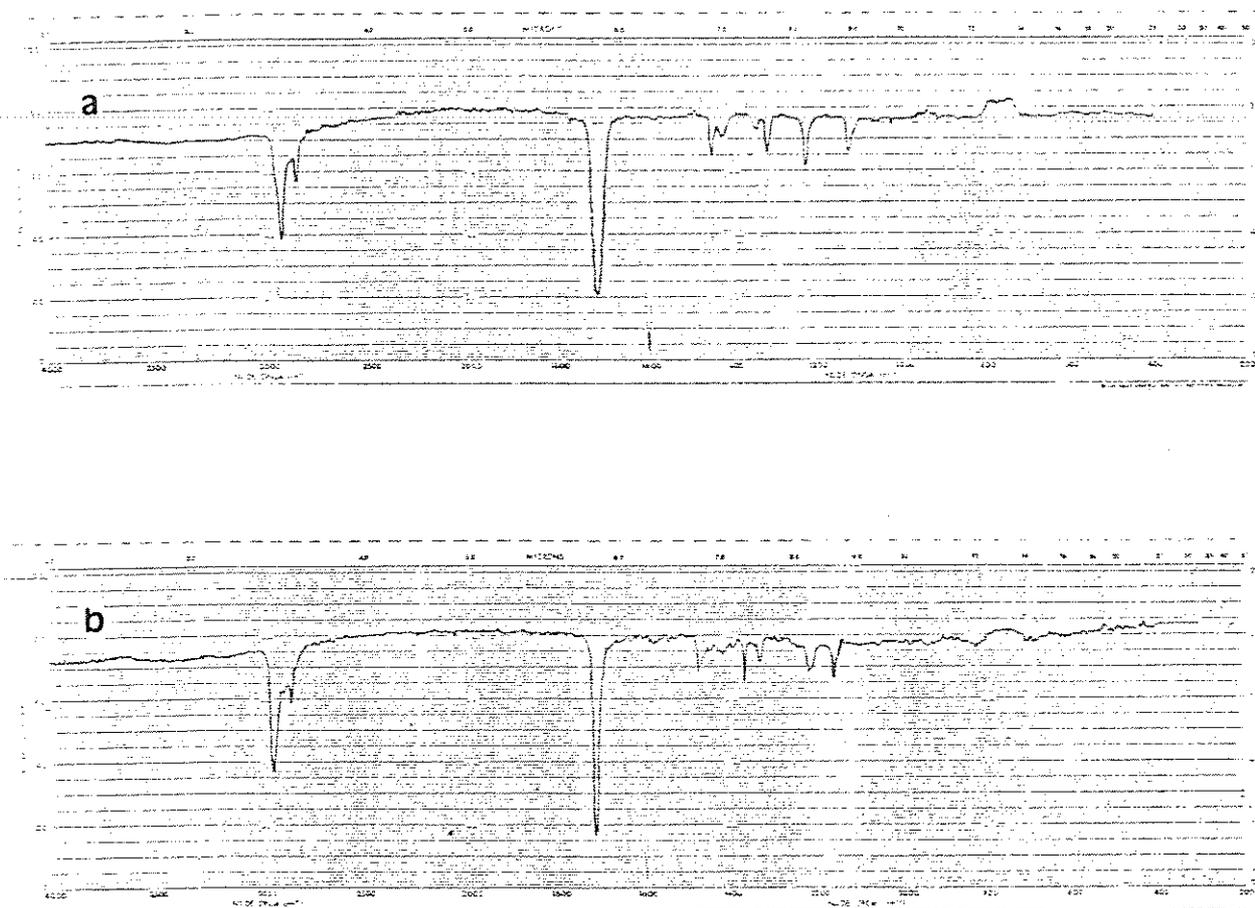


Fig. C-1: Espectros de IV

a. Cicloexanona (1)

b. 4-t-butilcicloexanona (2)

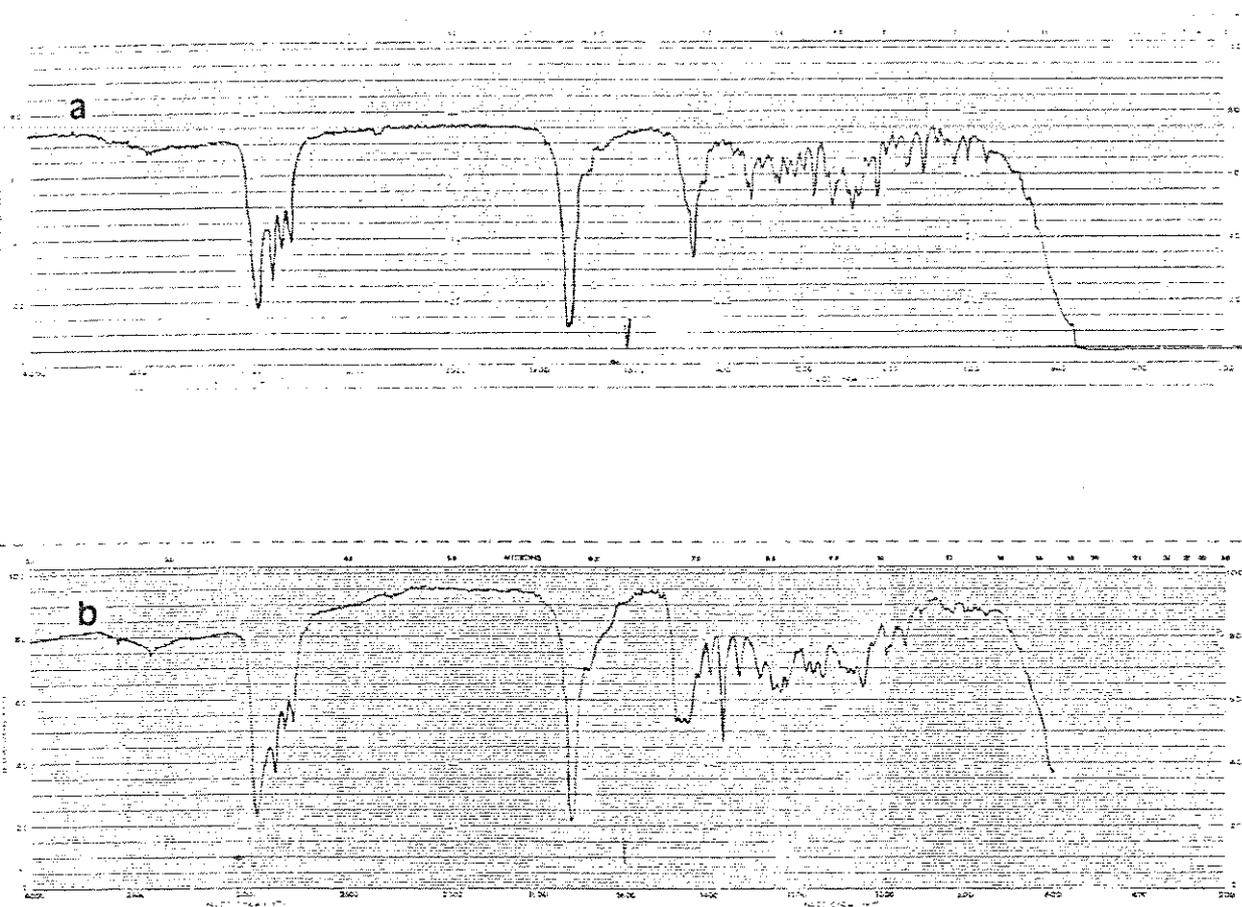


Fig. C-2: Espectros de IV

a. 2-N,N-dimetilaminocicloexanona (4)

b. cis- e trans-4-t-butil-2-N,N-dimetilaminocicloexanona (6)

## APÊNDICE D

## . Experiências com reagentes de deslocamento

Fig. D-1 . Espectros de RMN de $^1\text{H}$ de 2- <u>N,N</u> -dimetilamino-	
cicloexanona .....	116

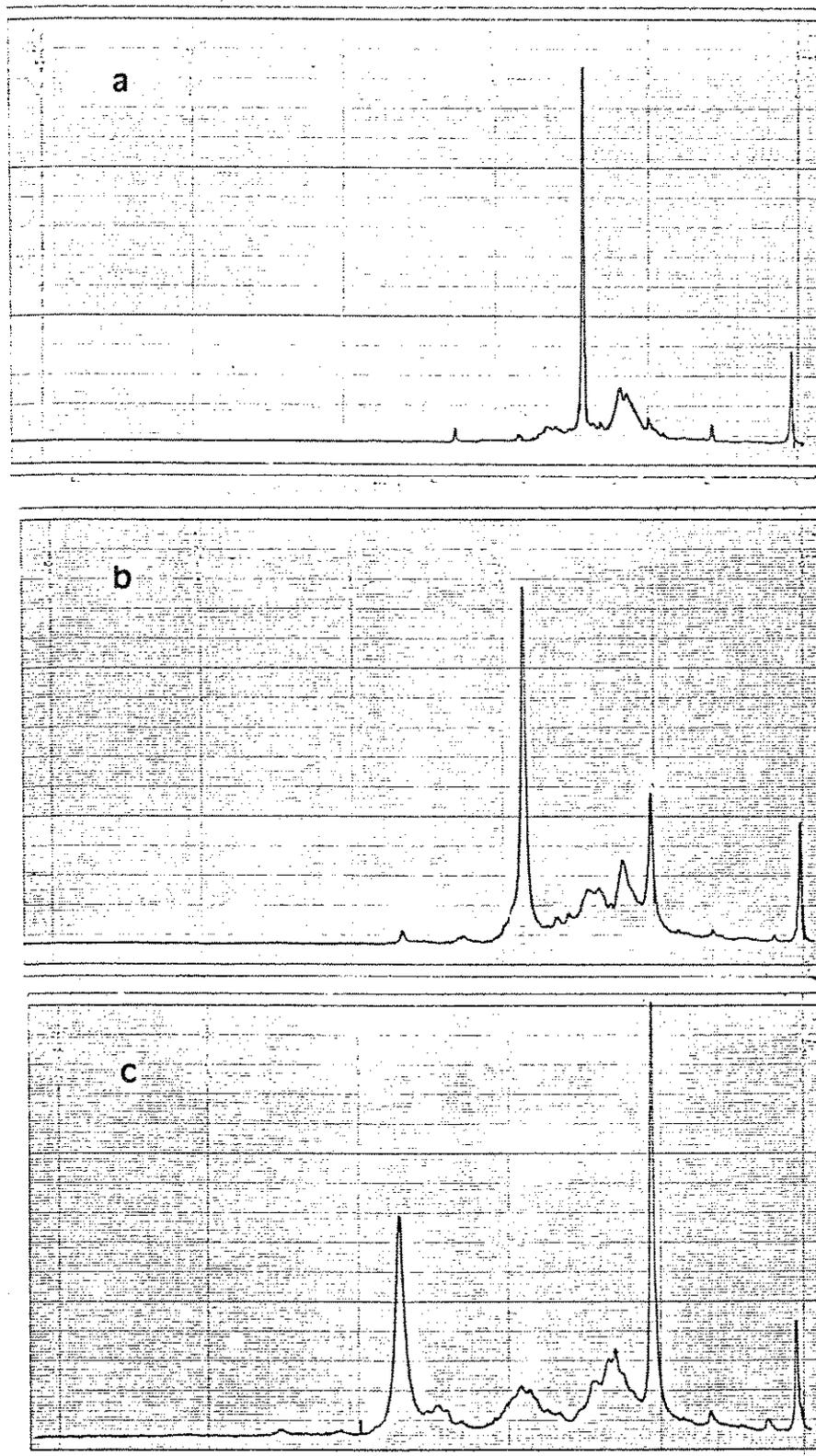


Fig. D-1: Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  da 2-N,N-dimetilaminocicloexano-  
na:

- Na ausência de  $\text{Eu}(\text{fod})_3$
- Após adição de 14,38 mg de  $\text{Eu}(\text{fod})_3$
- Após adição de 29,00 mg de  $\text{Eu}(\text{fod})_3$

## APÊNDICE E

## . Sistemas Especiais

Fig. E-1	Sistema para gerar dimetilamina diretamente sobre uma mistura reacional .....	118
Fig. E-2	Sistema para liquefazer e ampolar dimetilamina .....	119

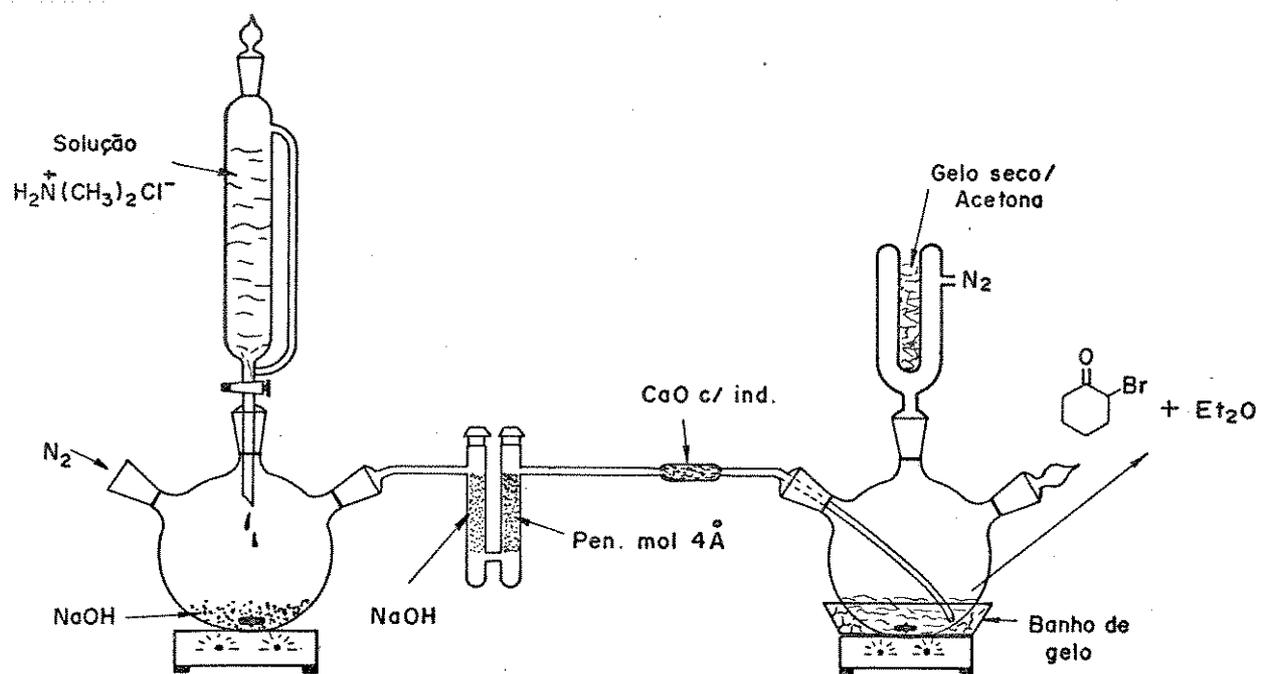


Fig. E-1: Sistema para gerar dimetilamina diretamente sobre uma mistura reacional.

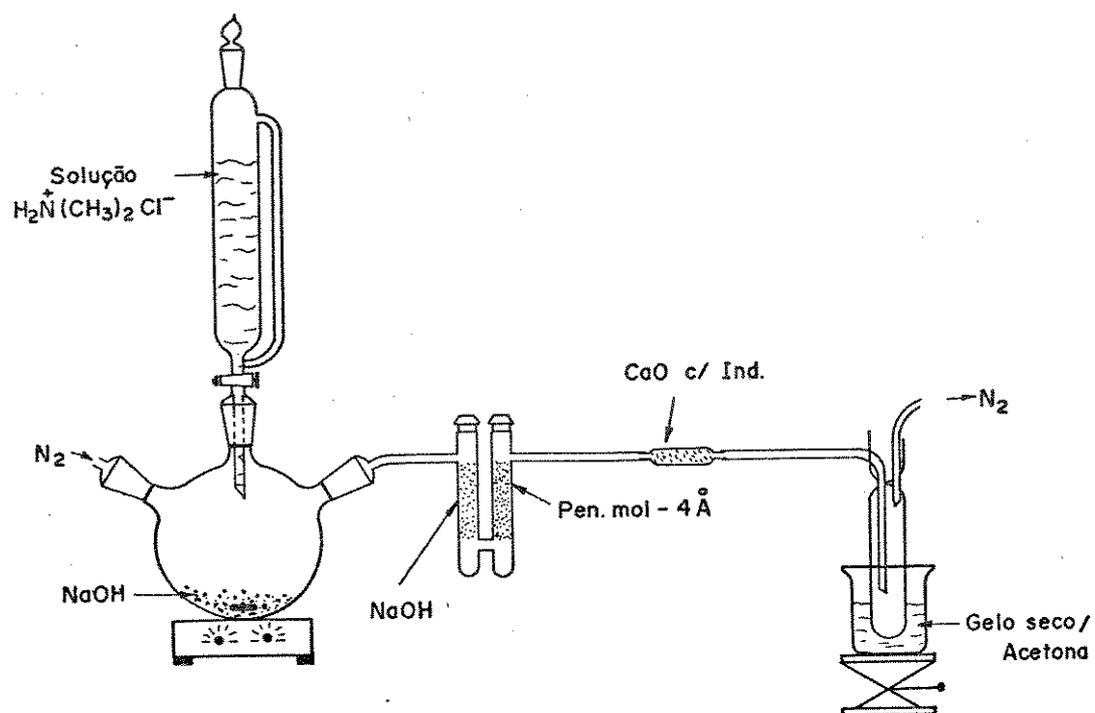


Fig. E-2: Sistema para liquefazer e ampolar dimetilamina.