

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÂNICA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Determinação e análise da influência angular e eletrônica nas constantes de acoplamento $^nJ_{CH}$ em 2-X-4-t-butilcicloexanonas e 2-X-4-t-butilcicloexanóis (X=H, Me, F, Cl, Br)

Aluna: Denize Cristina Favaro

Orientador: Prof. Dr. Cláudio Francisco Tormena

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE
QUÍMICA DA UNICAMP**

F277d Favaro, Denize Cristina.
Determinação e análise da influência angular e eletrônica nas constantes de acoplamento nJ_{CH} em 2-X-4-t-butilcicloexanonas e 2-X-4-t-butilcicloexanóis (X=H, Me, F, Cl, Br) / Denize Cristina Favaro. – Campinas, SP: [s.n.], 2011.

Orientador: Prof. Dr. Cláudio Francisco Tormena.

Mestrado - Universidade Estadual de Campinas,
Instituto de Química.

1. Ressonância magnética nuclear. 2. Constante de acoplamento. 3. Dependência angular e eletrônica.
I. Tormena, Cláudio Francisco. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

Título em inglês: Determination of NMR nJ_{CH} spin-spin coupling constants and analysis of their angular and electronic dependence in 2-X-4-t-butylcyclohexanones and 2-X-4-t-butylcyclohexanols (X=H, Me, F, Cl, Br)

Palavras-chaves em inglês: Nuclear magnetic resonance, Coupling constant, Angular and electronic dependence

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Mestre em Química na área de Química Orgânica

Banca examinadora: Prof. Dr. Cláudio Francisco Tormena (orientador), Prof. Dr. José Daniel Figueroa Villar (IME-RJ), Prof. Dr. Luiz Carlos Dias (IQ-UNICAMP)

Data de defesa: 18/02/2011

"Ninguém pode construir em teu lugar as pontes que precisarás passar, para atravessar o rio da vida - ninguém, exceto tu, só tu. Existem, por certo, atalhos sem números, e pontes, e semi-deuses que se oferecerão para levar-te além do rio; mas isso te custaria a tua própria pessoa; tu te hipotecarias e te perderias. Existe no mundo um único caminho por onde só tu podes passar. Onde leva? Não perguntes, segue-o!"

(Nietzsche)

Dedico esta dissertação de mestrado à minha Mãe (Maria S. Valentim Favaro) e ao meu Pai (Jaime Favaro) sem os quais nada disso seria possível. Também dedico esta dissertação aos meus irmãos Jaime Jr. Jú e Leo.

AGRADECIMENTOS

Meus Sinceros Agradecimentos:

Primeiramente a Deus e a Nossa Senhora.

A toda minha família.

Ao Prof. Dr. Cláudio F. Tormena por todo o apoio, ensinamentos e amizade.

Aos membros da banca.

Ao Chicão por todo o suporte e ensinamentos.

Ao Lucas pela ajuda com os cálculos.

Ao Prof. Dr. Roberto Rittner Neto.

Agradecimento especial a Ana C. Ng, que esteve ao meu lado nos últimos meses, obrigada pelo carinho, apoio e paciência.

A minha madrinha Aparecida, que sempre me deu muita força e me incentivou a estudar.

Ao Caio, a Minera, a Glaucia, Lay, Rozada e Manu pela amizade e apoio.

Ao meu eterno e mais precioso amigo Almir R. Favaro por tudo o que vivemos juntos, saudade eterna.

As minhas eternas amigas Nathi, Thais Boni, Mariele, Egislaine, Simone e Valerinha.

Todo pessoal do LFQO, agradecimento especial Pedrão, Theta, Clever, Thaís, Rodrigo, Jana e a Lea.

A Mayara, pelo tempo que esteve ao meu lado e me incentivou.

A professora Elza I. S. Andreotti por todo o incentivo e pela amizade que me ajudou muito durante todo o mestrado.

A Renata que me fez enxergar e a valorizar muita coisa na minha vida, hehe, não poderia esquecer de você...

Ao pessoal do Grupo de Pesquisa do Prof Emani (ECO-UEM).

Laboratório de RMN da UNICAMP.

A todos os funcionários e professores do IQ-UNICAMP que de alguma forma colaboraram para o desenvolvimento deste trabalho, agradecimento especial à Dona Erotildes que sempre deixou o lab. limpinho, hehe....

CNPq pelo auxílio financeiro.

FAPESP.

Curriculum Vitae

Denize Cristina Favaro

Formação Acadêmica

Bacharel em Química: Universidade Estadual de Maringá (Maringá – Paraná) - 2008.

Produção científica

Iniciação científica

Projeto: “Síntese e análise conformacional de anéis de cinco membros via RMN e cálculos teóricos.”

Orientador: Prof. Dr. Ernani A. Basso.

Período: 09/2005 a 12/2008.

Local: Departamento de Química – Universidade Estadual de Maringá.

Projeto “Elaboração de um manual de exercícios resolvidos e comentados de Físico-Química.”

Orientadores: Prof. Dr. Adley Forti Rubira e Profa. Dra. Gizilene Maria de Carvalho.

Período e dedicação: 07/08/2007 a 02/12/2008, 04 horas/aula semanais.

Local: Departamento de Química – Universidade Estadual de Maringá.

Resumo do trabalho científico apresentado em congresso

1. “Influência eletrônica e angular na constante de acoplamento $^3J_{C2H6e}$ em 2-halo-4-t-butilcicloexanonas” FAVARO, D. C. ; SANTOS, F. P. ; TORMENA, C. F. ; RITTNER, R.; XI Jornada Brasileira de Ressonância Magnética, 2010, Curitiba. Apresentação Oral e Livro de Resumos – XI Jornada Brasileira de Ressonância Magnética, 2010.
2. “Efeito das Interações hiperconjugativas na Constante de acoplamento $^2J_{CH}$ nos derivados de adamantano” SILVA, C. R. F.; FAVARO, D. C. ; SANTOS, F. P. ; Vilcachagua, J. D.; TORMENA, C. F.; RITTNER, R.; XI Jornada Brasileira de Ressonância Magnética, 2010, Curitiba. Livro de Resumos- XI Jornada Brasileira de Ressonância Magnética, 2010.
3. “Uso de cálculos teóricos no estudo conformacional de 2-alkilciclopentanóis” FAVARO, D. C. ; MAKINO, T. C. ; BASSO, E. A. ; GAUZE, G. F., XVII Encontro de Química da Região Sul, 2008, Blumenau. Livro de Resumos-XVII Encontro de Química da Região Sul, 2007.
4. “Interações eletrônicas e seus efeitos no equilíbrio conformacional de trans-2-alkilciclopentanóis” FAVARO, D. C. ; ROZADA, T. C. ; BASSO, E. A. ; GAUZE, G. F., XVI Encontro de Química da Região Sul, 2007, Ponta Grossa. Livro de Resumos-XVI Encontro de Química da Região Sul, 2007.
5. “Apresentação de Seminários: Formando um Cidadão de Excelência” FAVARO, D. C.; SILVA, C. C. C.; SCARCELLI, A; Rozada, T. C.; OLIVEIRA, F.; OLIVEIRA, C. C.; PARUSSULO, A. L. A; CÉSAR, G. B.; BATISTA, C. J.; LIMA, M. K.; PINTO, P.L. R. T.; MARTINS, A. F. 2007, Santa Maria. Livro de Resumos – X SulPET.
6. “O efeito multiplicativo da educação tutorial” FAVARO, D. C.; SILVA, C. C. C.; Rozada, T. C.; OLIVEIRA, F.; PARUSSULO, A. L. A; CÉSAR, G. B.; BATISTA, C. J; LIMA, M. K. ; PINTO, P. L. R. T.; Martins, A. F.; 2007, Curitiba. II Jornada Paranaense dos Grupos PET.

7. “Análise Conformacional de ciclopentanonas alfa-monossustituídas (Me, i-Pr, t-Bu). Um estudo teórico” FAVARO, D. C.; MORELLI, F. C.; BASSO, E. A. ; GAUZE, G. F., XV Encontro de Química da Região Sul, 2006, Erechim. Livro de Resumos-XV Encontro de Química da Região Sul, 2006.
8. “Apresentação de Experimentos: Uma Forma Alternativa para o Ensino de Química” FAVARO, D. C.; MARTINS, L. G.; ROZADA, T. C.; Burgo, T. L., I Jornada Paranaense dos Grupos PET, 2006, Guarapuava. Livro de Resumos – I Jornada Paranaense dos Grupos PET.

Outros

Bolsista do Programa de Educação Tutorial (PET/SESu)

Período: 01/06 a 12/08

Desenvolvimento de atividades de Ensino e extensão.

Departamento de Química – Universidade Estadual de Maringá.

Estágios

Programa de Estágio Docente – PED, no Grupo C.

Disciplina: QO521 – Química Orgânica II.

Período e dedicação: segundo período letivo de 2009.

Carga horária: 08 horas semanais.

Local/Departamento: Universidade Estadual de Campinas / Departamento de Química Orgânica.

Supervisor: Profa. Dra. Lúcia Helena Brito Baptistella.

Premiações acadêmicas.

2010 - 3º Lugar na categoria Mestrado, dentre os trabalhos apresentados na XI Jornada Brasileira de Ressonância Magnética.

2008 - Láurea Acadêmica, Universidade Estadual de Maringá.

2008 - Prêmio de Química, Universidade Estadual de Maringá.

2007 - Prêmio de Química, Universidade Estadual de Maringá.

2006 - Prêmio de Química, Universidade Estadual de Maringá.

2005 - Prêmio de Química, Universidade Estadual de Maringá.

RESUMO

A dissertação consiste de uma parte introdutória que versa sobre constantes de acoplamento $^3J_{XH}$ que seguem ou não uma relação de estrita dependência com o ângulo diedro, proposta por Karplus para $^3J_{HH}$ e por Aydin e Günther para $^3J_{CH}$, apresentando como as interações hiperconjugativas afetam os valores das mesmas. Seguindo a estrutura da dissertação temos os resultados e discussão. Primeiro apresentamos a metodologia de HSQC-TOCSY-IPAP utilizada para determinação das constantes de acoplamento $^nJ_{CH}$. Posteriormente apresentamos uma racionalização para a diferença entre os acoplamentos $^3J_{C_2H_{6e}}$ para as cetonas *cis/trans*-2-X-4-*t*-butilcicloexanonas (X = H, Me, F, Cl e Br) e entre os alcoóis derivados.

Mostramos, também, qual a influência do ângulo de ligação C₂-C₁-C₆ na constante de acoplamento $^3J_{C_2H_{6e}}$, onde observamos que para a maioria dos compostos o valor de $^3J_{C_2H_{6e}}$ possui uma relação inversa com esse ângulo interno.

Além disso, analisou-se o efeito das interações hiperconjugativas $\sigma_{C1-C6} \rightarrow \sigma^*_{C2-Br}$, $LP2(O) \rightarrow \sigma^*_{C1-C2}$ e $LP3(X) \rightarrow \sigma^*_{C1-C2}$, onde as duas primeiras interações tornam mais efetiva a transmissão do acoplamento e a última retira densidade eletrônica do caminho a três ligações. Por fim, observamos a aplicabilidade das regras propostas por Marshall, Contreras e col. na racionalização da diferença dos valores de $^2J_{C_2H_{3a}}$ quando o heteroátomo ligado ao C₂ se encontra na orientação *axial* ou *equatorial*.

ABSTRACT

It is presented an overview about heteronuclear coupling constants $^3J_{XH}$ and their strict dependence with the dihedral angle, as proposed by Karplus for $^3J_{HH}$ and by Aydin and Günther for $^3J_{CH}$. It is also presented descriptions about the effects of hyperconjugative interactions on coupling constants and also on the HSQC-TOCSY-IPAP methodology for the measurements of long range heteronuclear coupling constants ($^nJ_{CH}$). The experimental values for $^nJ_{CH}$ couplings obtained from HSQC-TOCSY-IPAP and rationalization of the difference between the $^3J_{C_2H_{6e}}$ for *cis/trans*-2-X-4-*t*-butylcyclohexanones and 2-X-4-*t*-butylcyclohexanols (X = H, Me, F, Cl and Br) based on the effects of bond angle C₂-C₁-C₆ and hyperconjugative interactions involving the $\sigma_{C_1-C_6}$, LP2(O) and LP3(X) has been presented and discussed. The hyperconjugative interactions were studied with the Natural Bond Orbital (NBO) analyses. It was observed that interactions such as, $\sigma_{C_1-C_6} \rightarrow \sigma^*_{C_2-Br}$ and LP2(O) $\rightarrow \sigma^*_{C_1-C_2}$ increase the $^3J_{C_2H_{6e}}$ values and LP3(X) $\rightarrow \sigma^*_{C_1-C_2}$ decreases this coupling constant values.

Furthermore, we observed the applicability of the rules proposed by Marshall and Contreras in the rationalization of the difference between values of $^2J_{C_2H_{3a}}$ when heteroatom on carbon C₂ is in the *axial* or *equatorial* orientation.

ÍNDICE

Lista de Tabelas	xix
Lista de Figuras.....	xx
1. Introdução.....	1
1.1. Constante de Acoplamento	1
1.1.1. Uso de $^2J_{CH}$ para análise estereoquímica	6
1.2. Técnicas de correlação heteronuclear	8
1.2.1. Experimentos de detecção inversa. Correlações a uma ligação	9
1.2.2. HMQC	10
1.2.3. HSQC (<i>Hetero Single Quantum Coherence</i>).....	11
1.2.4. Experimentos de detecção inversa. Correlações a longa distância	14
1.2.5. Experimento de HMBC (<i>Heteronuclear Multiple Bond Coherence</i>).....	15
1.2.6. HSQMBC (<i>Hetero Single Quantum Multiple Bond Coherence</i>).....	16
1.2.7. Experimentos Híbridos	18
1.2.9 - Experimento de HSQC-TOCSY	18
1.3. Modelos Teóricos.....	21
1.3.1. Cálculos de constante de acoplamento escalar indireta spin-spin	21
1.3.2. Mecanismos de transmissão da constante de acoplamento escalar spin-spin (J)	22
1.3.3. Teoria dos orbitais naturais de ligação (NBO).....	24
2. Objetivos	27
3. Parte Experimental	28
3.1. Instrumentação	28
3.2. Síntese e purificação dos compostos.....	28
3.2.1. Síntese da 2-Cl-4- <i>t</i> -Bu-cicloexanona (4a e 4b)	28
3.2.2. Síntese da 2-Br-4- <i>t</i> -bucicloexanona (5a e 5b).....	30
3.2.3. Síntese da 2-F-4- <i>t</i> -bucicloexanona (3a e 3b)	31
3.2.4. Obtenção e purificação de 2-X-4- <i>t</i> -butilcicloexanóis	32
3.2.5. Procedimento geral para preparação de 2-X-4- <i>t</i> -butilcicloexanol via $NaBH_4$:	32
3.2.6. Dados de RMN de 1H e ^{13}C dos alcoóis sintetizados e purificados.....	33
3.3. Preparação das amostras de RMN	36
3.4. Aspectos Computacionais.....	36
4. Resultados e Discussão	37
4.1. Determinação experimental das constantes de acoplamento $^nJ_{CH}$	37
4.2. Determinação do sinal da constante de acoplamento	45

4.3.	Fatores que influenciam na constante de acoplamento $^3J_{C_2H_6e}$	48
4.3.1.	Influência angular	52
4.3.2.	Influência eletrônica	57
4.4.	Valor “anômalo” de $^2J_{C_2H_3a}$	64
5.	Conclusão	68
6.	Referências Bibliográficas.....	70
7.	Anexos	73

Lista de Tabelas

Tabela 1. Comparação entre os valores calculados e experimentais de $^2J_{C1Ht}$ e $^2J_{C1Hc}$ (em Hz) para 1-X-etenos (X=Cl, Br e I).	7
Tabela 2. Constantes de acoplamento $^nJ_{CH}$ experimentais para aee-2-Cl-4- <i>t</i> -butilcicloexanol em CDCl ₃	42
Tabela 3. Ângulo de ligação e diedro(°) e constantes de acoplamento $^3J_{C2H6e}$ calculadas (Hz) para 2-X-4- <i>t</i> -butilcicloexanona (X = H, Me, F, Cl e Br).	49
Tabela 4. Ângulo de ligação e diedro(°) e constantes de acoplamento $^3J_{C2H6e}$ (Hz) calculadas e experimentais para 2-X-4- <i>t</i> -butil-cicloexanóis (X = H, Me, F, Cl e Br).	51
Tabela 5. Ângulo de ligação (°) <i>versus</i> $^3J_{C2-H6e}$ (Hz) para 2-X-4- <i>t</i> -butilcicloexanona (X = H, Me, F, Cl e Br).	53
Tabela 6. Ângulo de ligação (°) <i>versus</i> $^3J_{C2-H6e}$ (Hz) para 2-X-4- <i>t</i> -butilcicloexanóis (X = F e Cl).	53
Tabela 7. Ângulo de ligação (°), ocupância e energia para o orbital σ_{C1-C2} , ligante e antiligante e constantes de acoplamento $^3J_{C2H6e}$ calculadas (Hz) para 2-X-4- <i>t</i> -butil-cicloexanona (X = H, Me, F, Cl e Br).	57
Tabela 8. Interação do orbital ligante σ_{C1-C6} com o orbital antiligante σ^*_{C2-X} e σ_{C2-H2} para a <i>cis/trans</i> -2-X-4- <i>t</i> -butilcicloexanonas e suas respectivas energias (kcal mol ⁻¹), ângulo de ligação (°) e constantes de acoplamento $^3J_{C2H6e}$ calculadas (Hz).	59
Tabela 9. Interações hiperconjugativas e suas respectivas energias (kcal mol ⁻¹), referentes ao caminho do acoplamento $^3J_{C2-H6}$ para <i>cis/trans</i> -2-X-4- <i>t</i> -butilcicloexanonas, ângulo de ligação (°) e constantes de acoplamento $^3J_{C2H6e}$ calculadas (Hz).	59
Tabela 10. Principais interações hiperconjugativas, em kcal/mol, que afetam o valor das constantes de acoplamento $^2J_{C2H3a}$ e $^2J_{C2H3e}$ para a <i>cis</i> -2-F-4- <i>t</i> -butilcicloexanona.	65
Tabela 11. Principais interações hiperconjugativas, em kcal/mol, que afetam o valor das constantes de acoplamento $^2J_{C2H3a}$ e $^2J_{C2H3e}$ para a <i>trans</i> -2-F-4- <i>t</i> -butilcicloexanona.	65
Tabela 12. Principais interações hiperconjugativas, em kcal/mol, que afetam o valor das constantes de acoplamento $^2J_{C2H3a}$ e $^2J_{C2H3e}$ para a <i>cis</i> -2-Cl-4- <i>t</i> -butilcicloexanona.	66
Tabela 13. Principais interações hiperconjugativas, em kcal/mol, que afetam o valor das constantes de acoplamento $^2J_{C2H3a}$ e $^2J_{C2H3e}$ para a <i>trans</i> -2-Cl-4- <i>t</i> -butilcicloexanona.	66
Tabela 14. Principais interações hiperconjugativas, em kcal/mol, que afetam o valor das constantes de acoplamento $^2J_{C2H3a}$ e $^2J_{C2H3e}$ para a <i>cis</i> -2-Br-4- <i>t</i> -butilcicloexanona.	67
Tabela 15. Principais interações hiperconjugativas, em kcal/mol, que afetam o valor das constantes de acoplamento $^2J_{C2H3a}$ e $^2J_{C2H3e}$ para a <i>trans</i> -2-Br-4- <i>t</i> -butilcicloexanona.	67

Lista de Figuras

Figura 1. Acoplamentos $^3J_{HH}$ para a molécula de cicloexano.....	2
Figura 2. Acoplamentos $^3J_{HH}$ para derivados de ácido octahidropiridazino.....	2
Figura 3. Estruturas do norbornano e norborneno com os valores dos acoplamentos vicinais $^3J_{HH}$	3
Figura 4. Determinação da estereoquímica <i>E/Z</i> da Scytonemin via $^3J_{CH}$	4
Figura 5. Valores dos ângulos diedros e das constantes de acoplamento $^3J_{CH}$ para a 4- <i>t</i> -butil-cicloexanona. .	4
Figura 6. Curva de Aydin e Günther para $^3J_{CH}$ vs ângulo diedro.	5
Figura 7. Estrutura molecular dos compostos estudados.....	6
Figura 8. Caminho do acoplamento $^2J_{XY}$ (SSCC); ele inclui quatro orbitais ligantes e os quatro antiligantes correspondentes às ligações representadas no diagrama.....	7
Figura 9. 1-X-etenos e 4- <i>t</i> -butilcicloexanol <i>cis</i> e <i>trans</i>	7
Figura 10. Esquema das diferentes maneiras de transferência de magnetização em seqüências de pulsos bidimensionais.	8
Figura 11. Esquema geral de um experimento de correlação heteronuclear bidimensional sem desacoplamento. Opcionalmente pode-se desacoplar $^1J_{HX}$ durante o período variável t_1 omitindo o pulso de 180° no canal do 1H	9
Figura 12. Esquema de transferência de magnetização a uma ligação em experimentos de detecção inversa.....	9
Figura 13. Seqüência de pulsos básica de HMQC.....	10
Figura 14. Seqüência de pulsos do experimento HSQC.....	12
Figura 15. Seqüência de pulsos em um experimento HSQC com seleção por gradientes.....	12
Figura 16. g-HSQC da estricnina, utilizando a seqüência de pulsos em um experimento HSQC com seleção por gradientes.....	13
Figura 17. Seqüência de pulsos com a incorporação da metodologia PEP.....	14
Figura 18. Esquema de transferência de magnetização a múltiplas ligações em experimentos de detecção inversa.....	14
Figura 19. Seqüência de pulsos do experimento HMBC.....	15
Figura 20. Seqüência de pulsos do experimento HSQMBC.....	17
Figura 21. Seqüência de pulsos do experimento HSQMBC com incorporação de um filtro BIRD.....	17
Figura 22. Esquema de um experimento HSQC-TOCSY.....	18
Figura 23. Seqüência de pulsos do experimento HSQC-TOCSY. Para o TOCSY se utiliza o trem de pulsos DIPSI-2.....	19
Figura 24. Representação esquemática da metodologia IPAP.....	19
Figura 25. Seqüência de pulso HSQC-TOCSY-IPAP utilizada para determinar os acoplamentos $^nJ_{CH}$	20
Figura 26. Representação esquemática da técnica de HSQC-TOCSY associada à metodologia IPAP.....	20

Figura 27. Mecanismos de transmissão da constante de acoplamento J . a) Campo magnético do núcleo induz a uma polarização de spin no sistema eletrônico que é transferida através das ligações químicas para o outro núcleo. b) Momento magnético induzido no sistema eletrônico via o spin eletrônico. O núcleo induz uma densidade de corrente com um momento magnético associado que será transmitido de um núcleo para outro através das ligações químicas.	23
Figura 28. Interação perturbativa aceitor-doador, envolvendo um orbital ocupado σ e um orbital vazio σ^*	25
Figura 29. Mapa de contorno para a molécula de <i>cis</i> -2-Cl-4- <i>t</i> -butilcicloexanona (4a); A) IP+AP, B) IP-AP.	38
Figura 30. Projeção em uma dimensão (1D) do carbono C_2 da <i>cis</i> -2-Cl-4- <i>t</i> -butilcicloexanona	39
Figura 31. Expansão da projeção do C_2 para a região dos hidrogênios H_{6e} , H_{3e} e H_{6a}	40
Figura 32. Mapas de contorno dos espectros de HSQC-TOCSY-IPAP para aee-2-Cl-4- <i>t</i> -butilcicloexanol. Os espectros estão processados, sendo as correlações em azul proveniente do processamento IP+AP (α) e em vermelho do IP-AP (β).	41
Figura 33. Projeção em uma dimensão do carbono C_1 do aee-2-Cl-4- <i>t</i> -butilcicloexanol.	43
Figura 34. Expansão da projeção do C_1 para a região dos hidrogênios H_1 e H_2 . Pode-se observar que os multipletes fornecem as constantes de acoplamentos $^1J_{C_1H_1}$ e $^2J_{C_1H_2}$ do aee-2-Cl-4- <i>t</i> -butilcicloexanol.	43
Figura 35. a) Expansão da projeção do C_2 para a região do hidrogênio H_1 e b) Expansão da projeção do C_2 para a região do hidrogênio H_{6e} do aee-2-Cl-4- <i>t</i> -butilcicloexanol.	44
Figura 36. Sobreposição dos sinais do acoplamento direto com o TOCSY para o C_3 do eee-2-Br-4- <i>t</i> -butilcicloexanol.	45
Figura 37. Slice C_2 relativo aos hidrogênios H_1 e H_2 para a molécula de eae-2-Cl-4- <i>t</i> -butilcicloexanol.	46
Figura 38. Slice C_2 relativo aos hidrogênios H_{3e} para a molécula de eae-2-Cl-4- <i>t</i> -butilcicloexanol.....	47
Figura 39. Diagrama de níveis de energia para dois núcleos magnéticos AX: A - Diagrama para um acoplamento J positivo; B - Diagrama para um acoplamento J negativo.	48
Figura 40. $^3J_{C_2H_{6e}}$ versus $\theta_{C_2-C_1-C_6}$ para <i>cis</i> -2-X-4- <i>t</i> -butilcicloexanonas, X = H, Me, F, Cl e Br.	54
Figura 41. $^3J_{C_2H_{6e}}$ versus $\theta_{C_2-C_1-C_6}$ para <i>trans</i> -2-X-4- <i>t</i> -butilcicloexanonas, X = H, Me, F, Cl e Br.....	55
Figura 42. $^3J_{C_2H_{6e}}$ versus $\theta_{C_2-C_1-C_6}$ para a <i>cis</i> -2-F-4- <i>t</i> -butilcicloexanona e alcoóis derivados.....	56
Figura 43. $^3J_{C_2H_{6e}}$ versus $\theta_{C_2-C_1-C_6}$ para a <i>trans</i> -2-F-4- <i>t</i> -butilcicloexanona e alcoóis derivados.	56
Figura 44. Relação entre a ocupância do A) orbital ligante $\sigma_{C_1C_6}$; B) orbital antiligante $\sigma^*_{C_1C_2}$; C) do LP2(O) e D) do LP3(Br); e do $^3J_{C_2H_{6e}}$ com $\theta_{C_2-C_1-C_6}$ para <i>cis</i> -2-Br-4- <i>t</i> -butilcicloexanona.	60
Figura 45. Relação entre a combinação linear das ocupâncias e de $^3J_{C_2H_{6e}}$ vs o ângulo de ligação $\theta_{C_2-C_1-C_6}$ para a <i>cis</i> -2-Br-4- <i>t</i> -butilcicloexanona (5a).	62
Figura 46. Relação entre a combinação linear das ocupâncias e de $^3J_{C_2H_{6e}}$ vs o ângulo de ligação $\theta_{C_2-C_1-C_6}$ para a <i>cis</i> -2-F-4- <i>t</i> -butilcicloexanona (3a).	62
Figura 47. Relação entre a combinação linear das ocupâncias e de $^3J_{C_2H_{6e}}$ vs o ângulo de ligação $\theta_{C_2-C_1-C_6}$ para a <i>cis</i> -2-Cl-4- <i>t</i> -butilcicloexanona (4a).....	63

Esquema 1. Relação dos compostos estudados	27
Esquema 2. Analogia entre o caminho do acoplamento $^2J_{XY}$ (SSCC), Fig. 8, e os sistemas estudados	64

Siglas utilizadas no decorrer da dissertação

Sigla	Posição dos substituintes		Nomenclatura
	OH	X	
aae*	<i>axial</i>	<i>axial</i>	aae-2-X-4- <i>t</i> -butilcicloexanol
aee	<i>axial</i>	<i>equatorial</i>	aee-2-X-4- <i>t</i> -butilcicloexanol
eae	<i>equatorial</i>	<i>axial</i>	eae-2-X-4- <i>t</i> -butilcicloexanol
eee	<i>equatorial</i>	<i>equatorial</i>	eee-2-X-4- <i>t</i> -butilcicloexanol

*posição da *t*-butila (sempre na equatorial).

LP – “*lone pair*”, par de elétrons não ligantes.

HSQC – **H**eteronuclear **S**ingle **Q**uantum **C**oherence

HMQC – **H**eteronuclear **M**ultiple **Q**uantum **C**oherence

HMBC – **H**eteronuclear **M**ultiple **B**ond **C**orrelation

HSQMBC – **H**eteronuclear **S**ingle **Q**uantum **M**ultiple **B**ond **C**orrelation

TOCSY – **T**otal **C**orrelation **S**pectroscop**Y**

IPAP – **In-Phase AntiPhase**

1. Introdução

1.1. Constante de Acoplamento

Desde seus primórdios, a espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN), foi considerada uma técnica com enorme potencial para a determinação da estereoquímica relativa¹ ou absoluta de compostos orgânicos.²

Um importante parâmetro de RMN é a *constante de acoplamento escalar indireta spin-spin* (J), pois esta é bastante sensível aos efeitos locais de distribuição eletrônica, ângulos de ligação e efeitos dos substituintes. Com o desenvolvimento de equipamentos de campos mais altos e novas sequências de pulsos que permitiram a realização de experimentos de RMN em duas e três dimensões (2D e 3D, respectivamente), tornou-se possível a determinação das constantes de acoplamento a longa distância (${}^nJ_{XY}$) que fizeram da RMN uma poderosa ferramenta para a análise da conformação e da estereoquímica de moléculas orgânicas complexas.^{3,4,5,6,7,8,9,10,11}

Dentre os vários acoplamentos homonucleares (${}^nJ_{HH}$, ${}^nJ_{FF}$, ${}^nJ_{CC}$, ${}^nJ_{PP}$, ${}^nJ_{NN}$) e heteronucleares (${}^nJ_{CH}$, ${}^nJ_{NH}$, ${}^nJ_{HF}$, ${}^nJ_{CF}$, ${}^nJ_{HP}$, ${}^nJ_{CP}$) que podem ser obtidos dos espectros de RMN, destacam-se as constantes de acoplamento ${}^3J_{HH}$, ${}^3J_{CH}$.

Desde os trabalhos pioneiros de Karplus^{12,13} que relacionaram a constante de acoplamento a 3 ligações (${}^3J_{HH}$) ao ângulo diedro (Φ), isto é, no fragmento H–C–C–H, surgiu um grande número de trabalhos^{14,15,16,17,18,19} onde estrutura ou conformação podiam ser relacionadas à dependência de ${}^3J_{HH}$ ao $\cos^2 \Phi$.¹⁸

Posteriormente, foi demonstrado que constantes de acoplamento entre hidrogênios vicinais ${}^3J_{HH}$ dependem, também, de outros parâmetros moleculares, sendo acrescentadas correções à equação empírica de Karplus,^{12,13} a qual relaciona termos estruturais como: comprimento de ligação, eletronegatividade e orientação de substituintes no fragmento H–C–C–H (considerando os efeitos substituição α e β), ângulo formado pela ligação H–C–C e interações hiperconjugativas envolvendo orbitais e pares de elétrons não ligantes vizinhos ao fragmento H–C–C–H. Com o uso de tais correções, tornou-se possível a determinação mais precisa dos valores de J a partir dos ângulos diedros e *vice-versa*.^{18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28}

O uso da constante de acoplamento para estudo conformacional é muito freqüente em compostos contendo anéis de seis membros,^{29,30,31,32,33} pois nessa classe de compostos a constante de acoplamento ${}^3J_{HH}$ segue a relação de Karplus.^{12,13} Um exemplo é a molécula de cicloexano, onde os hidrogênios axiais (ângulos diedros próximos a 180°) apresentam os maiores valores de acoplamento ${}^3J_{HH}$, ver **Figura 1**.

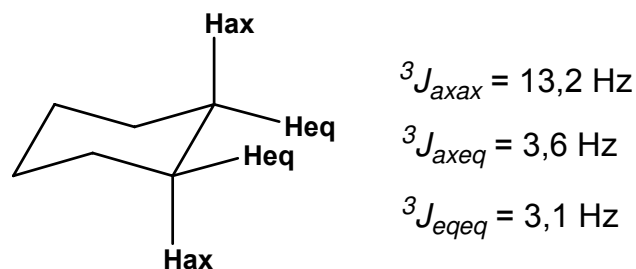


Figura 1. Acoplamentos ${}^3J_{HH}$ para a molécula de cicloexano

Outro exemplo é no caso de moléculas bicíclicas rígidas,^{34,18} como o composto apresentado na **Figura 2** (R= H), onde a constante de acoplamento entre os H_{7β} e H_{8α} é de 15 Hz para um ângulo próximo a 180°. Valores maiores para esse ${}^3J_{HH}$ são encontrados para compostos substituídos (R = CH₂SH). Sendo que esses valores grandes para o acoplamento ${}^3J_{HH}$ são explicados pelo efeito das interações hiperconjugativas que tornam mais efetiva a transmissão do acoplamento, nessa parte do fragmento molecular.

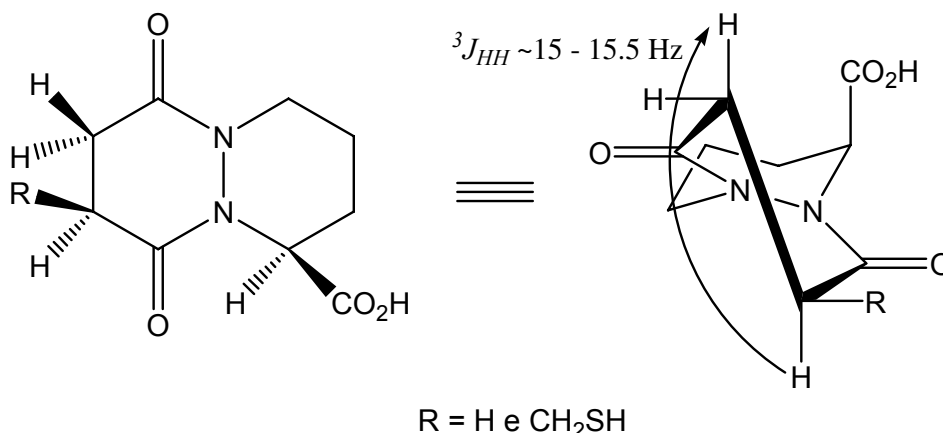


Figura 2. Acoplamentos ${}^3J_{HH}$ para derivados de ácido octahidropiridazino.

No entanto, existem inúmeros casos onde, mesmo com as correções acrescentadas à equação original de Karplus, não é possível explicar o comportamento anômalo de algumas constantes de acoplamento. Um caso interessante foi observado para os derivados do norbornano, ver **Figura 3**, onde a constante de acoplamento entre os hidrogênios vicinais *exo* (${}^3J_{HxHx}$) são consideravelmente maiores que entre os hidrogênios vicinais *endo* (${}^3J_{HnHn}$). No norborneno, por outro lado, a constante de acoplamento ${}^3J_{HxHx}$ e ${}^3J_{HnHn}$ tem praticamente o mesmo valor. Estudos utilizando cálculos semi-empíricos²⁰ mostraram que no caso do norbornano a diferença nos acoplamentos ${}^3J_{HH}$ se deve à interação eletrostática entre o grupo metileno da ponte (H-C₇-H) e o caminho do

acoplamento $^3J_{H_xH_x}$ ($H_x-C_2-C_3-H_x$). Para o norborneno a presença da dupla ligação diminuiria a interação do metileno da ponte com o caminho do acoplamento $H_x-C_2-C_3-H_x$ devido à presença dos elétrons em orbitais π da dupla ligação, deixando os acoplamentos $^3J_{HH}$ semelhantes ($^3J_{H_xH_x} = ^3J_{H_nH_n}$).²⁰ Um outro trabalho,³⁵ propõe que a diferença entre as constantes de acoplamento no norbornano se deve às interações hiperconjugativas, as quais dependem da habilidade do orbital ligante e antiligante (σ e σ^*) de doar e receber densidade eletrônica, respectivamente. No norbornano a interação hiperconjugativa entre os orbitais $\sigma_{C_1-C_7} \rightarrow \sigma^*_{C_2-H_n}$ é mais efetiva que a interação $\sigma_{C_1-C_6} \rightarrow \sigma^*_{C_2-H_x}$.³⁶ Isto é ocasionado pela tensão angular existente entre as ligações da ponte ($C_1-C_7-C_4$), que torna o orbital $\sigma_{C_1-C_7}$ um melhor doador que o orbital $\sigma_{C_1-C_6}$. Um estudo experimental³ para o 2-*exo*-bromonorbornano demonstrou que o valor do acoplamento $^3J_{H_nH_n}$ é 7,0 Hz. Este valor é 2,1 Hz menor que o acoplamento $^3J_{H_nH_n}$ no norbornano. Esta redução foi atribuída à forte interação de orbitais $LP(Br) \rightarrow \sigma^*_{C_2-H_n}$ presente no 2-*exo*-bromonorbornano.³⁷

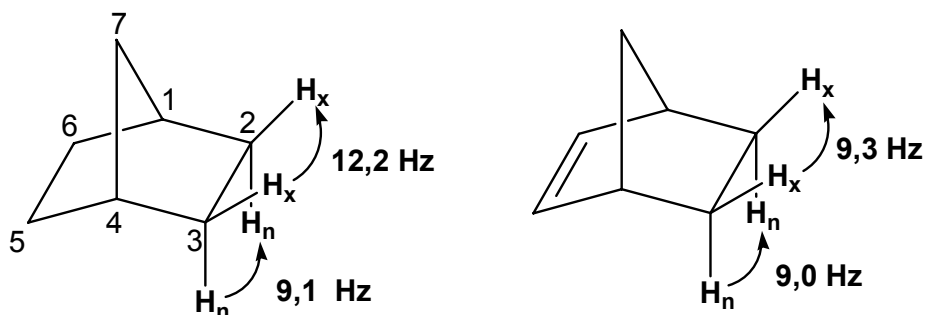


Figura 3. Estruturas do norbornano e norborneno com os valores dos acoplamentos vicinais $^3J_{HH}$.

É interessante notar que esses fatores afetam outras constantes de acoplamento $^3J_{XY}$ de forma similar, em especial os acoplamentos onde o termo de **Contato de Fermi (FC)**³ é o mecanismo dominante, o qual será explicado mais adiante. Um exemplo é a constante de acoplamento $^1H-^{13}C$ a três ligações ($^3J_{CH}$). Esta é, provavelmente, a constante de acoplamento mais estudada depois do acoplamento $^3J_{HH}$ e, após os avanços da RMN nos últimos anos um grande número de trabalhos^{38,39,40,41,42} tem relacionado $^3J_{CH}$ à estrutura/conformação de compostos orgânicos e bio-orgânicos, principalmente quando outros parâmetros como $^nJ_{HH}$ e o Efeito Nuclear Overhauser (NOE) são inconclusivos,⁴⁰ ver Figura 4.

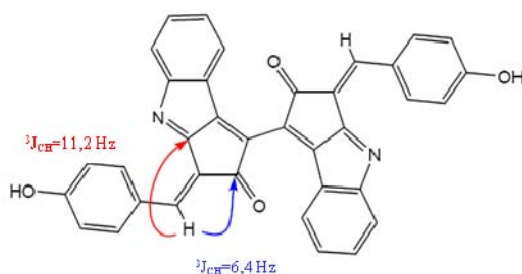


Figura 4. Determinação da estereoquímica *E/Z* da Scytonemin via $^3J_{CH}$.

Aydin e Gunther⁴³ realizaram um estudo sobre $^3J_{CH}$ utilizando alguns hidrocarbonetos de estrutura rígida substituídos, norbornanos e adamantanos, e a partir dos resultados obtidos construíram uma equação (Eq. 1), onde $^3J_{CH}(0^\circ)=7,7$ Hz; $^3J_{CH}(60^\circ)=2,0$ Hz e $^3J_{CH}(180^\circ)=9,4$ Hz, entre parênteses estão os ângulos diedros entre os núcleos que se acoplam. Tal estudo mostrou que em muitos casos a relação de Karplus é seguida fielmente, no entanto, os efeitos da substituição podem ser dramáticos.

$$^3J_{CH} = 4,50 - 0,87 \cos(\phi) + 4,03 \cos(2\phi) \quad (1)$$

Um exemplo é o que ocorre no caso da 4-*t*-butilcicloexanona, **Figura 5**,⁴⁴ onde o acoplamento entre H_{2e} e C₆ é de apenas 3,1 Hz embora o ângulo diedro seja 173,9°. Em contraste, o acoplamento entre o carbono carbonílico (C₁) e o H_{3e} é 8,4 Hz para um ângulo diedro de 176,9°, indicando que o efeito da carbonila é altamente dependente de sua posição no caminho do acoplamento.³⁹

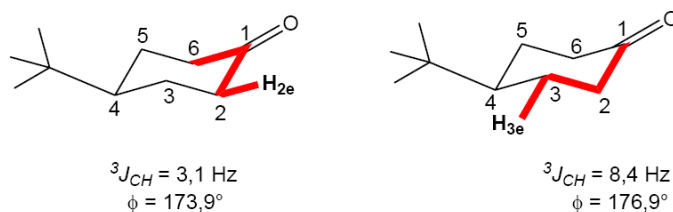


Figura 5. Valores dos ângulos diedros e das constantes de acoplamento $^3J_{CH}$ para a 4-*t*-butil-cicloexanona.

Outro caso interessante é o da norcânfora, que apresenta um $^3J_{C1H4} = 5,2$ Hz e $^3J_{C4H1} = 8,9$ Hz⁴⁵. O valor da constante de acoplamento entre o C₁ e o H₄ é bastante interessante, mas contraditório ao que foi relatado por Aydin e Günther,⁴³ ver **Figura 6**, pois como o ângulo diedro C₁-C₇-C₄-H₄ é de aproximadamente 180° era esperado um valor próximo de 9,4 Hz de acordo com a Equação 1.

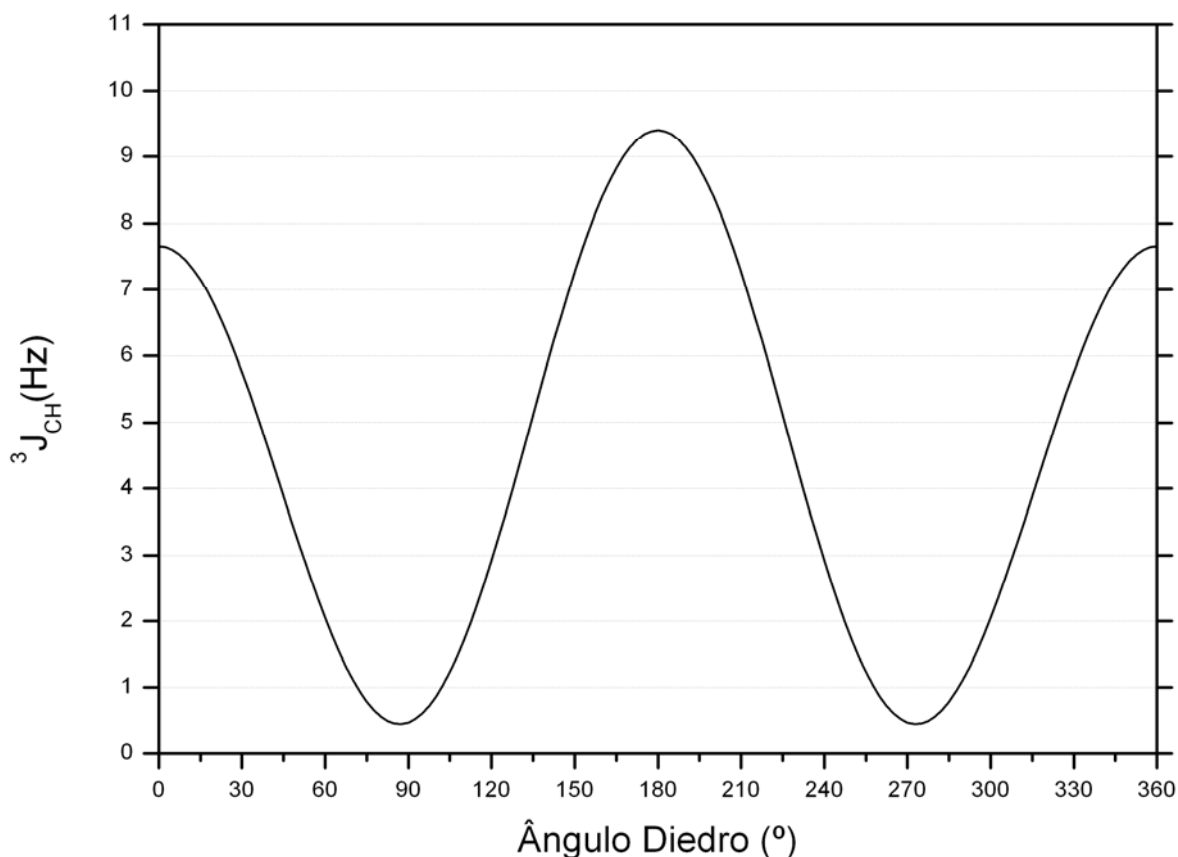


Figura 6. Curva de Aydin e Günther para $^3J_{CH}$ vs ângulo diedro.

Em um estudo realizado em nosso laboratório,⁴⁶ utilizando derivados da norcânfora, **Figura 7**, observou-se a existência de interações hiperconjugativas que deveriam reduzir ambas as constantes de acoplamentos $^3J_{C1H4}$ e $^3J_{C4H1}$ ($\sigma_{C1-C7} \rightarrow \pi^*_{C2=O}$ e $\sigma_{C1-C7} \rightarrow \sigma^*_{C2=O}$), pois retiram carga dos caminhos dos acoplamentos $C_1-C_7-C_4-H_4$ e $C_4-C_7-C_1-H_1$ de ambas as constantes $^3J_{C1H4}$ e $^3J_{C4H1}$. Entretanto, foi observado que a existência de uma terceira interação $\sigma_{C3-C4} \rightarrow \sigma^*_{C2=O}$ recuperava parte da densidade de carga para o acoplamento $^3J_{C4H1}$ através de um caminho adicional a quatro ligações ($C_4-C_3-C_2-C_1-H_1$), ou seja, há um segundo caminho de transmissão do acoplamento entre o C_4 e o H_1 , fazendo com que a constante seja $^{3,4}J_{C4H1}$ e possua valores mais próximos dos valores descritos pela equação de Aydin e Günther.⁴³

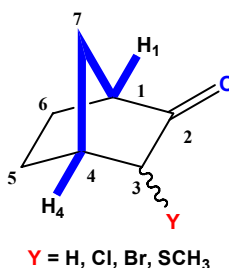


Figura 7. Estrutura molecular dos compostos estudados.

Com base no que foi apresentado até o presente momento, deve-se ressaltar que embora a constante de acoplamento $^3J_{CH}$ venha sendo utilizada para atribuir estereoespecificamente os hidrogênios metilênicos diastereotópicos ligados ao C_6 em resíduos glicosídico, para auxiliar na determinação da conformação de aminoácidos, peptídeos e proteínas e para atribuir a estereoquímica *E* ou *Z* em duplas ligações,⁴⁰ ainda é necessária uma análise mais detalhada dos fatores que afetam sua transmissão, para que essa constante possa ser empregada como ferramenta em estudos conformacionais/configuracionais de forma mais confiável.

1.1.1. Uso de $^2J_{CH}$ para análise estereoquímica

Embora, entre as constantes de acoplamento heteronuclear, a constante de acoplamento $^3J_{CH}$ ainda seja o parâmetro de RMN mais utilizado para a análise estereoquímica, durante a última década houve um aumento considerável no uso das constantes $^1J_{CH}$ e $^2J_{CH}$ no estudo conformacional e configuracional de moléculas orgânicas.^{47,48,49}

Assim como a constante de acoplamento $^1J_{CH}$ e $^3J_{CH}$, a constante de acoplamento *geminal* C – H é transmitida, principalmente, pelo **FC**.⁴⁷ Isto significa, que as interações hiperconjugativas devem afetar consideravelmente o valor da constante de acoplamento $^2J_{CH}$. Por exemplo, para uma constante de acoplamento spin-spin reduzida $^2K_{XY}$ (RSSCC), lembrando que o acoplamento reduzido não leva em conta a razão magnetogírica entre os núcleos que se acoplam, em um fragmento X–C–Y, onde C é um átomo de carbono, duas regras têm justificado grande parte dos resultados considerados “anômalos”.⁴⁷ A primeira delas, **I_M**, diz que Interações hiperconjugativas envolvendo transferência de carga para qualquer orbital antiligante ao longo do caminho do acoplamento causa um aumento positivo no valor de $^2K_{XY}$; ao passo que a segunda, **II_M**, diz que Interações hiperconjugativas envolvendo transferência de carga a partir de qualquer orbital ligante ao longo do caminho do acoplamento provoca um aumento negativo no valor de $^2K_{XY}$.

Isto significa que todos os quatro orbitais ligantes σ_{C-Za} , σ_{C-Zb} , σ_{C-X} e σ_{C-Y} , bem como os respectivos antiligantes, devem ser considerados na análise do caminho do acoplamento $^2J_{XY}$ (SSCC), ver **Figura 8**.

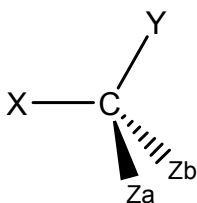


Figura 8. Caminho do acoplamento $^2J_{XY}$ (SSCC); ele inclui quatro orbitais ligantes e os quatro antiligantes correspondentes às ligações representadas no diagrama.

Um exemplo são os valores “anômalos” de $^2J_{CH}$ para 1-X-etenos (X=Cl, Br e I) observados por Marshall,^{47,50} **Tabela 1**.

Tabela 1. Comparação entre os valores calculados e experimentais de $^2J_{C1Ht}$ e $^2J_{C1Hc}$ (em Hz) para 1-X-etenos (X=Cl, Br e I).^{47,50}

X	$^2J_{C1Ht}$		$^2J_{C1Hc}$	
	Exp.	Teor.	Exp.	Teor.
Cl	+7,1	+8,7	-8,3	-7,6
Br	+7,5	+8,3	-8,5	-7,3
I	+4,15	+5,9	-7,8	-6,4

Marshall observou que em 1-haloetenos (**Fig. 9**), a constante de acoplamento *geminal* envolvendo o hidrogênio *cis* (H_c) ao halogênio era notavelmente mais negativa que o acoplamento *geminal* para o próton *trans*.

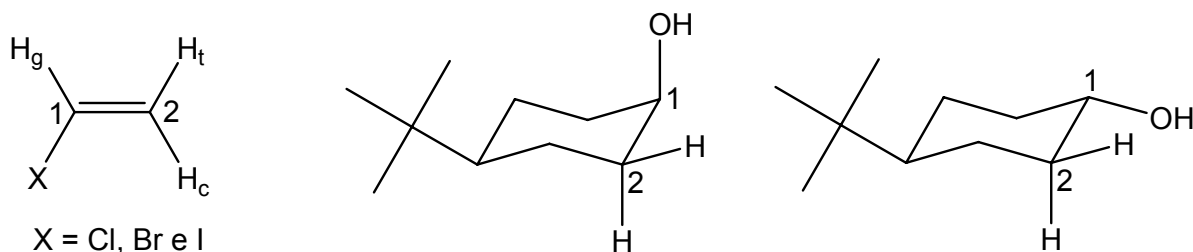


Figura 9. 1-X-etenos e 4-*t*-butilcicloexanol *cis* e *trans*.

No caso dos 1-haloetenos, para o acoplamento entre $^2J_{C1Hc}$ o orbital σ_{C2-Ht} representa o orbital σ_{C-Z} (**Fig. 8**), enquanto que para $^2J_{C1Ht}$ este papel é realizado pelo orbital σ_{C2-Hc} . A diferença entre os valores de $^2J_{C1Ht}$ e $^2J_{C1Hc}$ pode ser justificada

principalmente pela interação hiperconjugativa envolvendo o orbital σ_{C2-Ht} e o σ^*_{C1-X} que tende a diminuir consideravelmente o valor da constante de acoplamento $^2J_{C1Hc}$.⁴⁷

Outro caso interessante é o do 4-*t*-butilcicloexanol, onde foi observado⁴⁷ que quando a hidroxila se encontra na *axial* (isômero *cis*) a constante de acoplamento $^2J_{C1H2a}$ apresenta um valor positivo < 1 Hz, ao passo que para o isômero *trans* (hidroxila na orientação *equatorial*) o valor para a constante $^2J_{C1H2a}$ é de -5,3 Hz. Tais resultados mostram que a posição da hidroxila é determinante para a transmissão do acoplamento, ou seja, o valor de $^2J_{C1H2a}$ poderia ser usado na determinação da *estereoquímica* relativa do carbono C₁.

1.2. Técnicas de correlação heteronuclear

Historicamente, os primeiros experimentos de correlação heteronuclear foram os chamados de detecção direta (**Figura 10A**), ou seja, estavam baseados na observação do heteronúcleo (menor razão magnetogírica γ), enquanto o 1H era detectado indiretamente e aparecia na dimensão F1 do experimento 2D. Tais técnicas eram baseadas na transferência de polarização (como o INEPT) do 1H para o heteronúcleo (X), afim de aumentar a sensibilidade na observação do núcleo X.^{51,52}

Os primeiros experimentos de detecção inversa foram desenvolvidos somente no início da década de 80 do século passado, as quais surgiram devido à necessidade de aumentar a sensibilidade em experimentos de correlação heteronuclear.⁵³

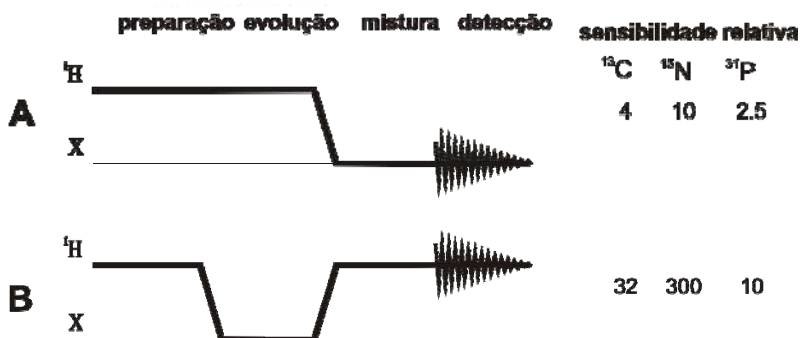


Figura 10. Esquema das diferentes maneiras de transferência de magnetização em seqüências de pulsos bidimensionais.

No método de detecção inversa (**Figura 10B**) o núcleo de menor razão magnetogírica γ é detectado de forma indireta, os experimentos são realizados de tal maneira que a magnetização inicial do núcleo 1H é transferida via um INEPT (Insensitive Nuclei Enhanced by Polarization Transfer) para o heteronúcleo (^{13}C , ^{15}N , ^{31}P , etc...).⁵⁴ Na

Figura 11 é mostrado um esquema geral de experimento de detecção inversa com o uso de gradiente, onde a magnetização evolui sob efeito do deslocamento químico durante um período de tempo variável (t_1) sendo codificada por um pulso de gradiente de campo G_1 . Em seguida, há um período de mistura onde a magnetização volta ao ^1H sendo decodificada com um segundo pulso de gradiente G_2 e finalmente é detectada com ou sem acoplamento.⁵⁵

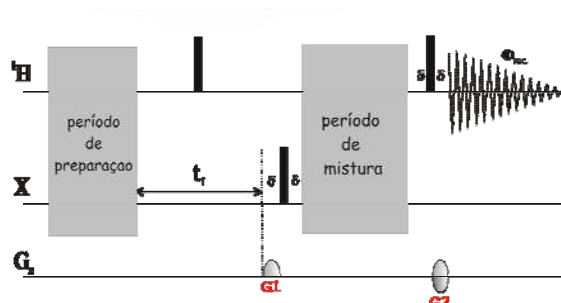


Figura 11. Esquema geral de um experimento de correlação heteronuclear bidimensional sem desacoplamento. Opcionalmente pode-se desacoplar $^1J_{\text{HX}}$ durante o período variável t_1 omitindo o pulso de 180° no canal do ^1H .

1.2.1. Experimentos de detecção inversa. Correlações a uma ligação

Dentre as técnicas de detecção inversa que proporcionam correlações heteronucleares a uma ligação, **Figura 12**, destaca-se as conhecidas pelos acrônimos HMQC (*Heteronuclear Multiplo Quantum Correlation*) e HSQC (*Heteronuclear Single Quantum Coherence*). As duas técnicas fornecem o mesmo tipo de informação, no entanto em nível prático o experimento de HMQC tende a ser mais robusto no que diz respeito às imperfeições experimentais ou erros de calibração de pulso, enquanto o HSQC é a técnica mais indicada para trabalhos onde se requer uma alta resolução, além de ser mais favorável às modificações da sequência.

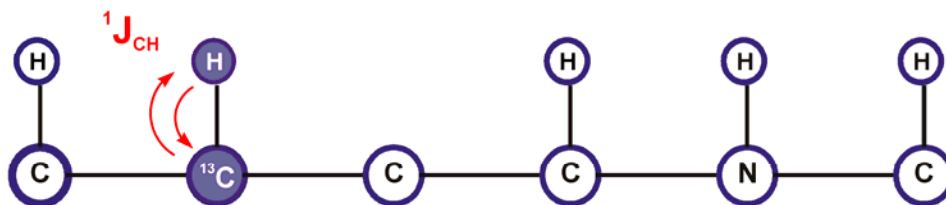


Figura 12. Esquema de transferência de magnetização a uma ligação em experimentos de detecção inversa.

1.2.2.HMQC

A sequência básica de HMQC⁵⁶ (**H**eteronuclear **M**ultiple **Q**uantum **C**oherence) é bastante simples, sendo composta de apenas 4 pulsos de radiofrequência (rf), **Figura 13**.

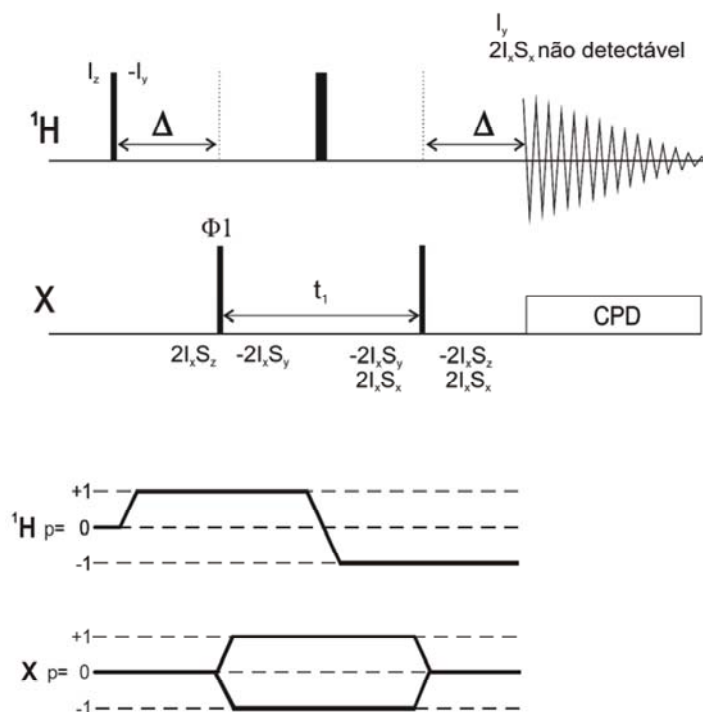


Figura 13. Sequência de pulsos básica de HMQC.

A sequência começa com uma excitação do próton seguida da evolução da sua magnetização devido ao acoplamento $^1J_{\text{XH}}$ durante um período $\Delta = \frac{1}{2(^1J_{\text{XH}})}$, dando origem a uma magnetização em *antifase* do ^1H em relação ao $^1J_{\text{XH}}$. Como no caso do INEPT, essa magnetização em *antifase* pode ser transferida ao carbono ao qual o ^1H está ligado devido à ação de um pulso no canal do ^{13}C , cujo objetivo é gerar uma coerência múltiplo-quântica próton-carbono.

Esta coerência é uma mistura de magnetização transversal dos spins acoplados, neste caso o carbono e o próton diretamente ligado a ele evoluem coerentemente, mas esta magnetização não pode ser observada diretamente. Se os dados começassem a ser coletados nesse instante não observaríamos sinal, pois esta coerência é, de fato, uma combinação de coerências de ordem zero e dois, **Figura 13**. Um ponto interessante nesse estágio é como ocorre a evolução da coerência durante t_1 . Como esta magnetização contém termos da magnetização transversal dos dois núcleos, sua evolução ocorrerá sob efeito do deslocamento químico de ambos. Como o que se deseja

é que a frequência seja codificada pelo deslocamento do X (caracterizados na dimensão indireta F1), aplica-se um pulso de 180° no canal do ^1H na metade de t_1 de forma que os deslocamentos químicos dos hidrogênios sejam re-focalizados e não influenciem na dimensão indireta F1. Outro inconveniente neste método é a evolução do acoplamento ^1H - ^1H durante t_1 , a magnetização do ^1H também se encontra no plano transversal, ampliando os sinais dos picos cruzados produzindo uma perda de resolução espectral.

O pulso final no canal do ^{13}C converte a coerência múltiplo-quântica em magnetização observável (*single-quantum*) no canal do ^1H . Para que não ocorra o cancelamento dos satélites do próton em *antifase*, insere-se um 2º período Δ para re-focalizar o acoplamento $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$, depois do qual é realizada a detecção do sinal. Quando fazemos a detecção é aconselhável fazer o desacoplamento dos spins de ^{13}C de forma a aumentar a relação sinal/ruído (sensibilidade).

1.2.3.HSQC (*Hetero Single Quantum Coherence*)

O experimento de HSQC é uma das ferramentas mais importantes para o estudo de moléculas em solução. Este é a base de muitos experimentos de RMN multidimensional, desenvolvidos para o estudo de moléculas pequenas, médias em abundância natural e de bio-moléculas marcadas isotopicamente, em particular proteínas e nucleotídeos.⁵⁷

No experimento de **HSQC**⁵⁸, **Figura 14**, apenas a magnetização transversa monoquântica evolui durante t_1 , ao invés da magnetização múltiplo-quântica ^1H - ^{13}C no experimento de HMQC. A magnetização heteronuclear no plano transversal é gerada via um INEPT:

- Durante o primeiro passo do INEPT é gerada uma magnetização (^1H) em antifase ($-I_y \rightarrow 2I_x S_z$). Para refocalizar o deslocamento químico é aplicado um pulso de 180° em ambos os canais na metade de Δ .
- Em seguida, ocorre a transferência de polarização do ^1H para o heteronúcleo através da aplicação de um pulso simultâneo de 90° em ambos os canais ($2I_z S_y$).
- A magnetização do spin-S é codificada durante o período t_1 . O pulso de 180° no spin I na metade de t_1 refocaliza a evolução do acoplamento heteronuclear J_{IS} .
- Um pulso de 90° em ambos os spins transfere a magnetização de volta ao ^1H como magnetização em antifase ($2I_y S_z$).

- O período final, *spin-echo*, converte este termo em antifase em uma magnetização em fase ($2I_yS_z \rightarrow I_x$).

Como a magnetização final do ^1H a ser detectada é uma magnetização I_x em fase, é possível a aplicação de desacoplamento durante a aquisição, isto significa uma simplificação espectral e um ganho importante de sensibilidade.

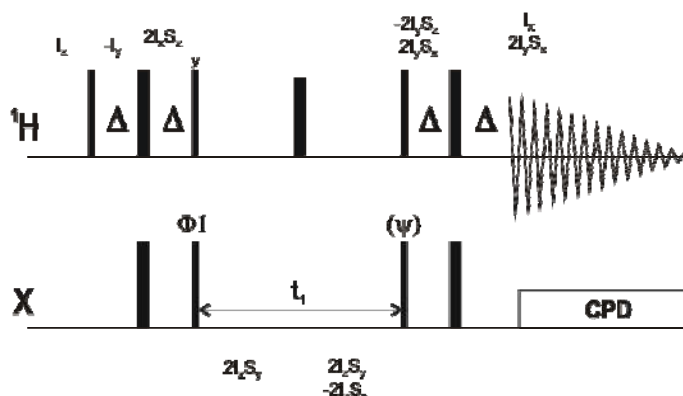


Figura 14. Seqüência de pulsos do experimento HSQC.

A magnetização, indesejada, proveniente dos prótons ligados a ^{12}C ou ^{14}N pode ser eliminada aplicando ciclagem de fase ou gradientes de campo. Na **Figura 15** é apresentada uma sequência em que são usados gradientes de campo.

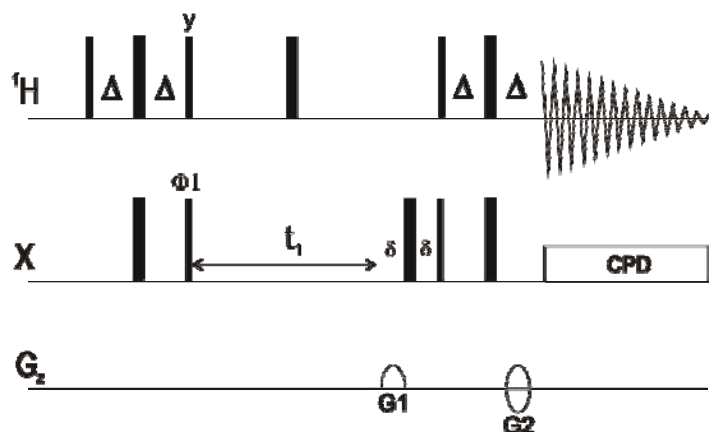


Figura 15. Seqüência de pulsos em um experimento HSQC com seleção por gradientes.

Na **Figura 16** temos um exemplo da aplicação de HSQC com gradiente para a molécula de estricnina.

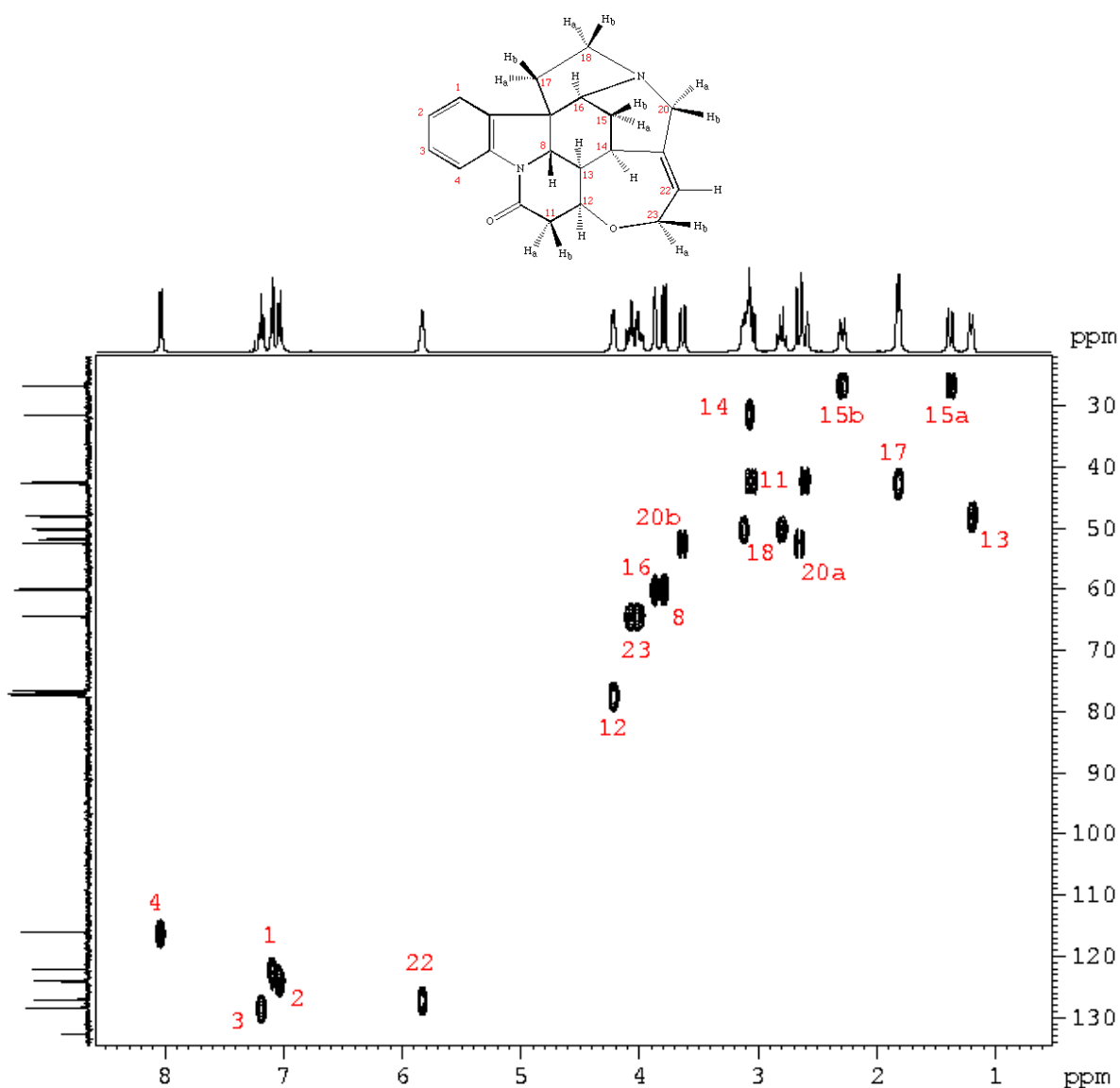


Figura 16. g-HSQC da estricnina, utilizando a seqüência de pulsos em um experimento HSQC com seleção por gradientes.

Uma das desvantagens da aplicação dos pulsos de gradiente é a diminuição da sensibilidade em um fator $\sqrt{2}$ com relação ao experimento original. No entanto, entre as suas vantagens, pode-se destacar a melhora da qualidade espectral, melhor supressão do sinal de água e dos ruídos em t_1 , além de maior rapidez na aquisição, pois não é necessária a aplicação de ciclos de fases.

Para encerrarmos este tópico, destacamos o experimento de HSQCPEP⁵⁹ (PEP = *Preservation of Equivalent Pathway*), ver **Figura 17**, que proporciona um aumento de sensibilidade de um fator de $\sqrt{2}$ em relação ao experimento de HSQC original. A idéia básica deste experimento é recuperar a componente de magnetização não detectável no HSQC original e preservar a magnetização em fase I_x que já era detectável. Vale

ressaltar, que ao contrário do que acontecia com o experimento de HSQC, quando se introduz seleção por gradientes no experimento HSQCPEP⁶⁰ a sensibilidade do experimento não é reduzida. Isto porque a seleção por gradiente é totalmente compatível com um experimento modulado em fase, levando a uma melhora da sensibilidade de um fator $\sqrt{2}$ com respeito ao experimento de HSQC original.

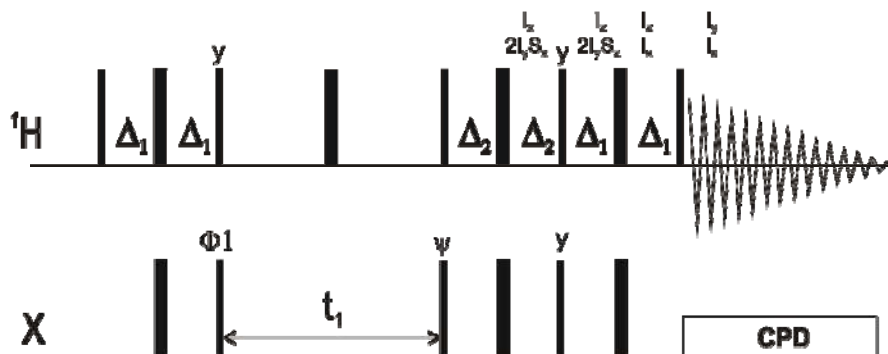


Figura 17. Sequência de pulsos com a incorporação da metodologia PEP.

1.2.4. Experimentos de detecção inversa. Correlações a longa distância

Antes do surgimento dos experimentos de detecção inversa, o experimento utilizado para estabelecer correlações a longa distância era o COLOC (*CORrelation Spectroscopy for LONG range COUpling*).⁶¹ Com o desenvolvimento da RMN surgiram os chamados experimentos de detecção inversa, como citado anteriormente, e o COLOC tem como análogo no experimento de detecção inversa o HMBC e o HSQMBC. Inicialmente se transfere a magnetização de um próton ao heteronúcleo (neste caso ^{13}C) via $^nJ_{CH}$ ($n = 2, 3$) este é codificado com seu deslocamento químico e depois retorna a magnetização ao próton para ser detectado, **Figura 18**.

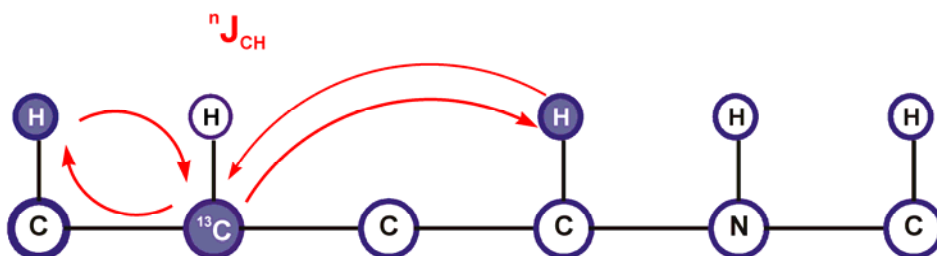


Figura 18. Esquema de transferência de magnetização a múltiplas ligações em experimentos de detecção inversa.

Deve-se ressaltar que a visualização da correlação é dependente da existência ou não de uma constante de acoplamento $^nJ_{XH}$. Assim, se esta não existir ou for muito pequena ($<1,0$ Hz) a eficiência da transferência de magnetização será mínima e desta

maneira será muito difícil observar sinal de correlação a longa distância X- ^1H . Caso exista o acoplamento a longa distância $^nJ_{XH}$ é possível estabelecer conexões entre ^1H e heteronúcleos a duas, três ou mais ligações.

A grande vantagem desta metodologia é poder obter informações com relação à heteronúcleos não protonados, como por exemplo, carbonos carbonílicos.

1.2.5. Experimento de HMBC (*Heteronuclear Multiple Bond Coherence*)

O experimento HMBC⁶² é um dos experimentos mais importantes para a elucidação estrutural de moléculas orgânicas pequenas.⁶³ A **Figura 19** mostra a sequência de pulsos de uma sequência HMBC com gradientes⁶⁴ que elimina de forma satisfatória os sinais que provém de ^1H - ^{12}C .

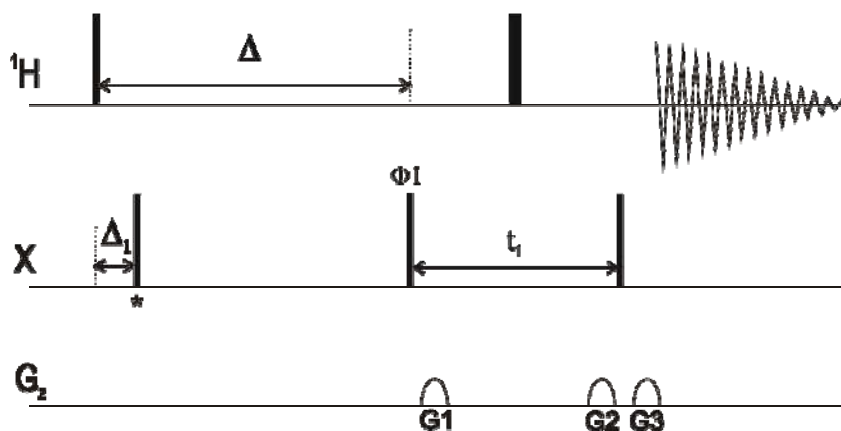


Figura 19. Sequência de pulsos do experimento HMBC.

A sequência de pulsos HMBC é bastante semelhante à sequência HMQC, porém apresenta algumas modificações fundamentais. A primeira modificação que podemos destacar é a supressão do período de refocalização depois da aplicação do primeiro pulso de 90° sobre o heteronúcleo e a segunda modificação é manter o acoplamento durante a aquisição. Estas modificações são necessárias e podem ser explicadas levando-se em conta os seguintes aspectos: a sequência HMBC é mais longa que uma sequência HMQC, porque apresenta uma magnetização em antifase $2I_xS_z$ transferida ao carbono ligado a longa distância, sendo desta forma necessário um tempo Δ em torno de 60-70 ms ajustado para o valor de $^nJ_{XH}$ (vale destacar que para a sequência HMQC o período Δ utilizado para ^{13}C está em torno de 3,12 e 4,16 ms e para ^{15}N é de 5,6 ms). Este fato explica porque se elimina o período de refocalização, o qual aumentaria a sequência em mais 60-70 ms, e causaria também uma perda de sinais por efeitos de relaxação transversal. Com a eliminação do período de refocalização, chegamos ao final

da seqüência de HMBC (Fig. 18) com uma magnetização em *antifase* $2I_xS_z$ a qual sem a desativação do desacoplador não seria detectável. Além disso, a eliminação do período de refocalização, faz com que a seqüência não seja simétrica com respeito ao pulso de 180° durante a evolução t_1 , adicionando uma modulação extra J_{HH} durante o período necessário de evolução do acoplamento heteronuclear a longa distância $^nJ_{XH}$. Esta evolução juntamente com a produzida durante t_1 faz com que os sinais tenham fase dispersiva,⁶⁵ por isso o experimento normalmente é processado em modo magnitude.

Também podemos notar uma terceira modificação, que é a introdução de um primeiro pulso de 90° no heteronúcleo que não estava presente no experimento HMQC. Porém, a aplicação deste pulso não é estritamente necessária, mas é altamente recomendável, porque minimiza os sinais provenientes do acoplamento $^1J_{XH}$ (^1H - ^{13}C diretamente ligados). Este pulso funciona como um filtro (low pass filter)⁶⁶ eliminando a magnetização em *antifase* $2I_xS_z$ produzida pelo acoplamento $^1J_{XH}$ ($\Delta_1 = \frac{1}{2(^1J_{XH})}$), que geraria sinais não desejados no espectro.

Um dos grandes problemas do experimento de HMBC é a grande faixa dos valores de $^nJ_{XH}$ (de 0 a 20 Hz). Desta forma é recomendado realizar diferentes experimentos otimizados para diferentes valores de $^nJ_{XH}$ (normalmente 4,0, 6,0, 8,0 ou 12,0 Hz) para assegurar que se obtenha o máximo de informações possíveis. Porém, esta metodologia pode ser demorada e tediosa.

1.2.6.HSQMBC (*Hetero Single Quantum Multiple Bond Coherence*)

O experimento HSQMBC⁶⁷ (*Hetero Single Quantum Multiple Bond Coherence*) pode ser considerado uma versão do experimento HSQC, ajustado para determinar acoplamentos a longa distância $^nJ_{XH}$. É um experimento que contém mais pulsos que a seqüência HMBC e por isso pode ser considerado menos robusto, porém possui uma vantagem muito importante com relação à seqüência HMBC que é de não permitir evolução dos acoplamentos homonucleares entre prótons durante t_1 . Isto somado ao fato que HSQMBC é um experimento sensível à fase, e que segundo os autores,⁶⁷ permite a medida de constante de acoplamento $^nJ_{XH}$ com precisão. A seqüência HSQMBC é apresentada na **Figura 20**.

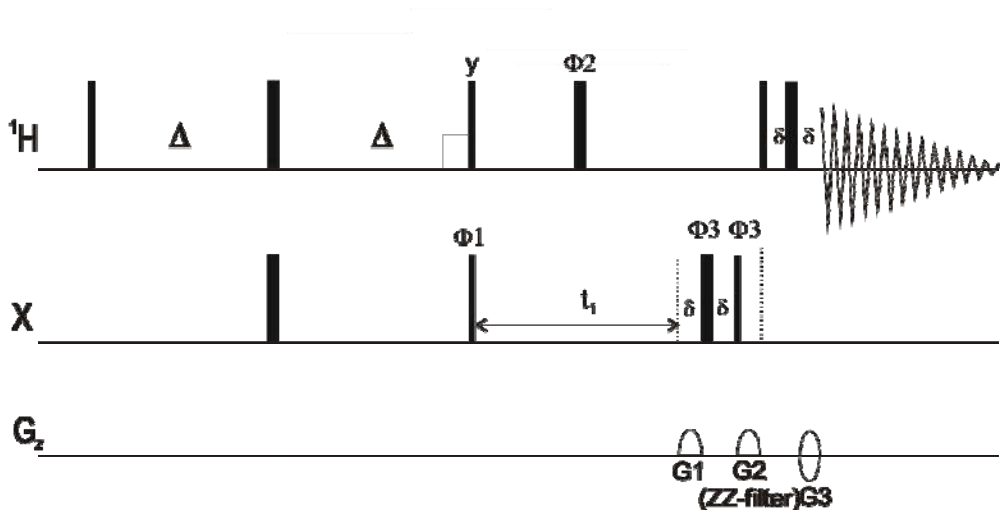


Figura 20. Seqüência de pulsos do experimento HSQMBC.

Analogamente a que acontecia no experimento HMBC em relação ao seu análogo HMQC, foram feitas algumas modificações para prevenir problemas de relaxação durante o experimento de HSQMBC. Assim, podemos observar que são eliminados os períodos de refocalização durante o retro-INEPT, encurtando consideravelmente a seqüência, evitando problemas de relaxação, mas fazendo com que os picos criados apresentem modulação em *antifase* $2I_xS_z$, o que não permite a aplicação de desacoplamento durante a aquisição.

Uma versão mais sofisticada do HSQMBC é a sequência G-BIRD_{R,X}-HSQMBC⁶⁸ (**Fig. 21**), com a incorporação de um filtro BIRD com gradientes durante o INEPT permitindo suprimir suficientemente os sinais não desejados proveniente do acoplamento a uma ligação $^1J_{XH}$.

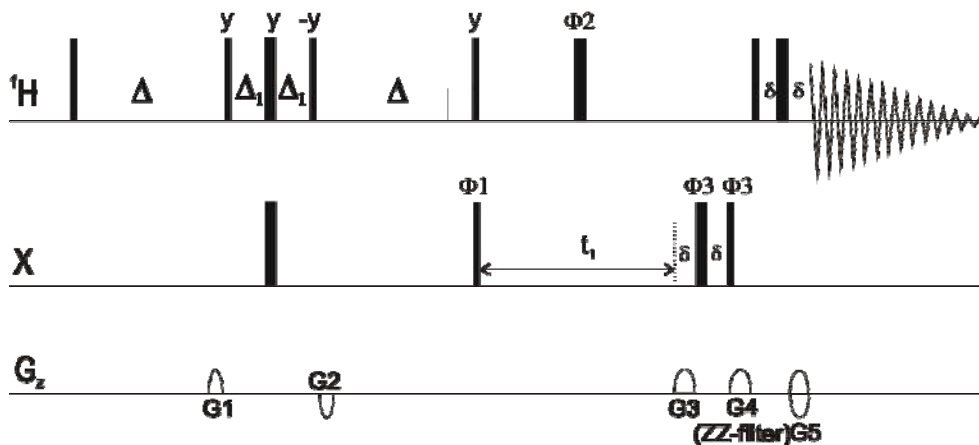


Figura 21. Seqüência de pulsos do experimento HSQMBC com incorporação de um filtro BIRD.

A qualidade obtida com este espectro torna este experimento importante para a medida de constantes de acoplamento heteronucleares a longa distância.^{68,67}

Uma versão modificada da sequência de pulso HSQMBC, HSQMBC-IPAP⁶⁹, foi proposta por Gil e col. a fim de facilitar a medida das constantes de acoplamento à longa distância. Neste experimento os efeitos da modulação J_{HH} são compensados no processo de adição/subtração dos dados em fase (IP) e *antifase* (AP). Além disso, erros típicos que surgem da falta de resolução devido ao alargamento do sinal ou sinais complexos são fortemente minimizados. Este método funciona bem para a medida de constantes de acoplamento pequenas tanto em carbonos protonados como não protonados e também para outros núcleos pouco sensíveis, como ^{15}N .

1.2.7.Experimentos Híbridos

São chamados de híbridos de correlações heteronucleares os experimentos que combinam um experimento de correlação heteronuclear (HMQC e HSQC) com um bloco de correlação homonuclear (COSY, TOCSY, NOESY, ROESY). Dentre esses, daremos destaque ao experimento de HSQC-TOCSY.

1.2.9 - Experimento de HSQC-TOCSY

O experimento de HSQC-TOCSY,⁷⁰ como próprio acrônimo indica, nada mais é que uma combinação de um experimento de HSQC com um bloco de transferência de magnetização homonuclear TOCSY.⁷¹ O primeiro bloco codifica cada próton com relação ao deslocamento químico do heteronúcleo ao qual está diretamente ligado, resolvendo assim muitos problemas de sobreposição. Já o segundo bloco conecta este heteronúcleo com todo o seu subsistema de *spin*, ver **Figura 22**.

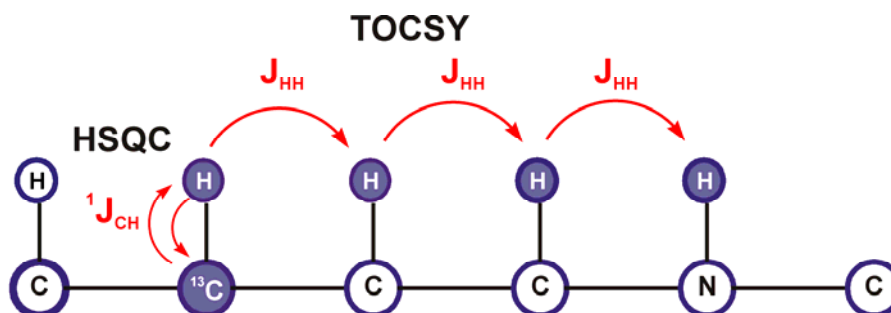


Figura 22. Esquema de um experimento HSQC-TOCSY.

A perda de sensibilidade é uma desvantagem dessa técnica em relação ao TOCSY-2D homonuclear. Isso ocorre, pois a magnetização é codificada em relação ao heteronúcleo no primeiro bloco do experimento (HSQC), que no caso de ^{13}C constitui apenas 1% dos carbonos da amostra.

Atualmente, a sequência HSQC-TOCSY que é utilizada de forma rotineira nos laboratórios de RMN, possui pulsos de gradiente, a metodologia PEP e o trem de pulsos DIPSI-2, ver **Figura 23**.⁷²

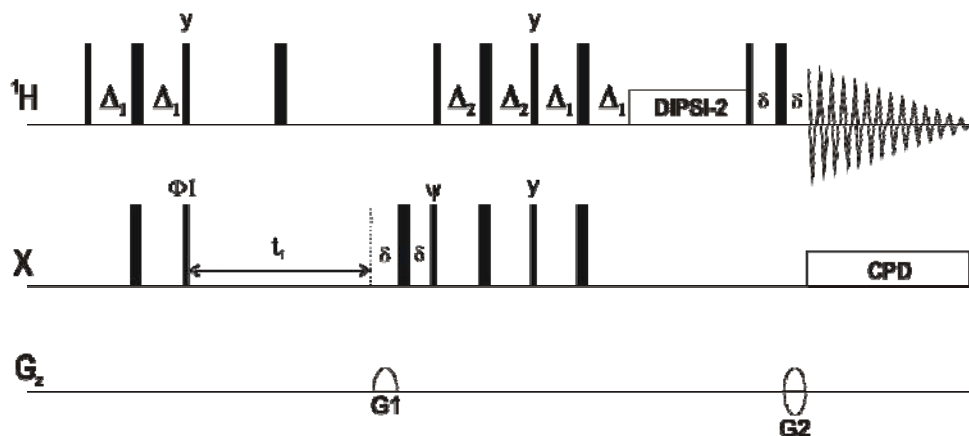


Figura 23. Sequência de pulsos do experimento HSQC-TOCSY. Para o TOCSY se utiliza o trem de pulsos DIPSI-2.

Podemos ainda aplicar, juntamente com o experimento de HSQC-TOCSY, uma metodologia conhecida como IPAP (*inphase-antiphase*). Esta metodologia requer a obtenção de dois espectros, um com o multiplete em fase (IP) e o outro com o multiplete em antifase (AP). A adição e subtração dos experimentos na etapa do processamento do FID (*Free Induction Decay*) resultam na obtenção de dois subespectros, onde as componentes α e β do multiplete estão separadas, ver **Figura 24**.⁵⁵

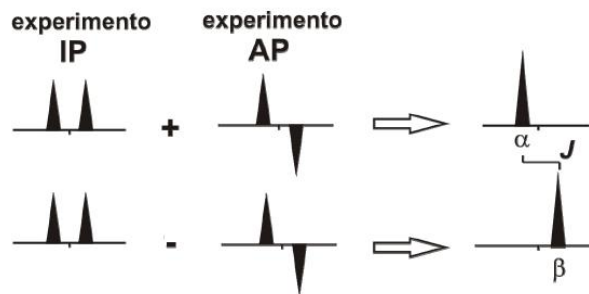


Figura 24. Representação esquemática da metodologia IPAP.

Vale ressaltar que é necessária a obtenção dos dois espectros, pois com a combinação linear de ambos é possível obter um aumento da intensidade do sinal, além disso, apenas dessa forma é possível obter o sinal da constante de acoplamento.

Para obter o espectro HSQC-TOCSY-IPAP^{57,73} é necessário editar a fase dos pulsos Φ_2 e Φ_3 (Figura 40). A aquisição do experimento IP necessita que os pulsos Φ_2 e Φ_3 apresentem fase Y e X respectivamente ($\Phi_2=Y$ e $\Phi_3=X$), enquanto o experimento AP necessita que os mesmos pulsos tenham as fases trocadas $\Phi_2=X$ e $\Phi_3=Y$, ver **Figura 25**.

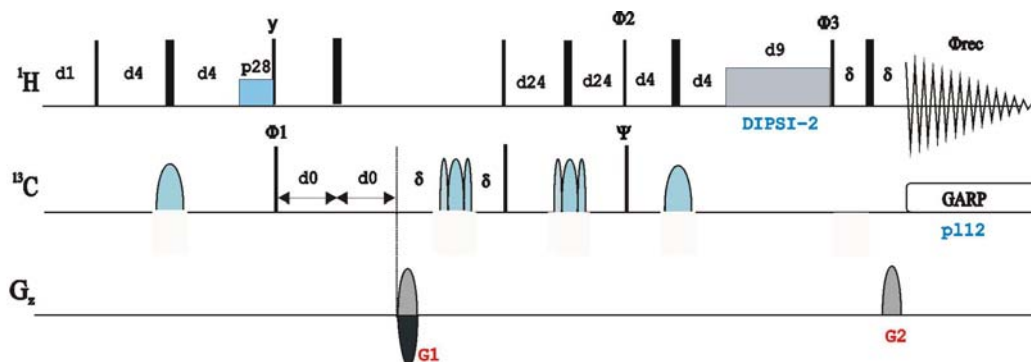


Figura 25. Sequência de pulso HSQC-TOCSY-IPAP utilizada para determinar os acoplamentos $^nJ_{CH}$.

Uma forma de entender como obter o valor das constantes de acoplamento através do experimento de HSQC-TOCSY-IPAP está esquematizada na **Figura 26**.

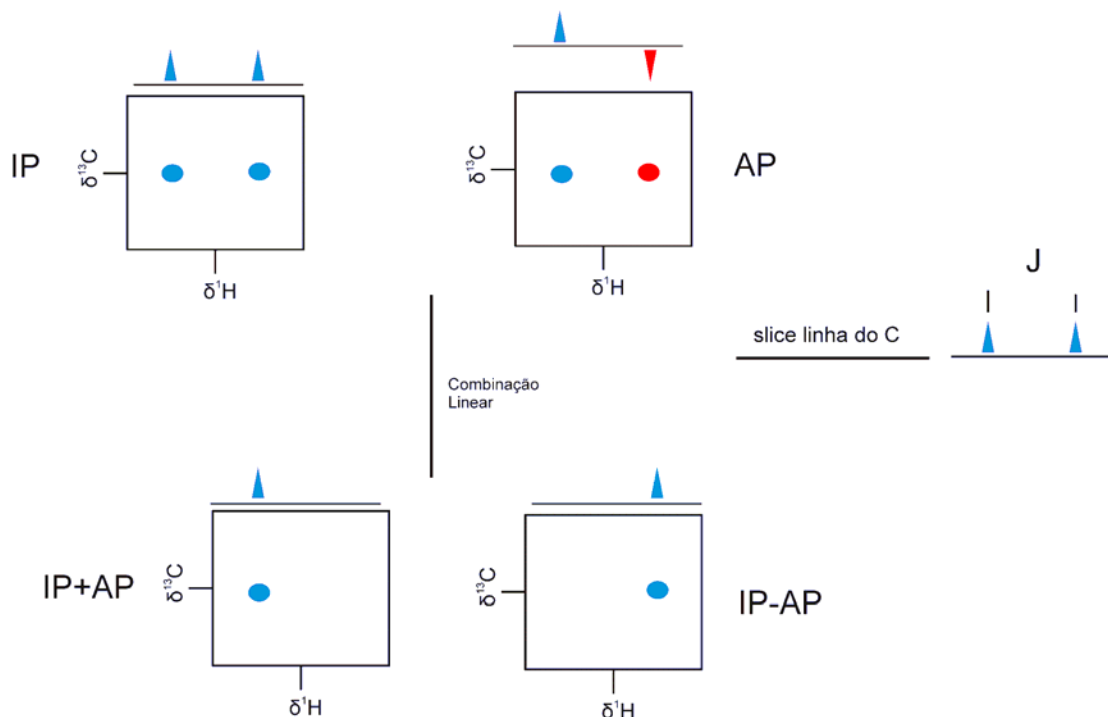


Figura 26. Representação esquemática da técnica de HSQC-TOCSY associada à metodologia IPAP.

1.3. Modelos Teóricos

1.3.1. Cálculos de constante de acoplamento escalar indireta spin-spin

Na teoria não-relativística de Ramsey, são quatro as contribuições (Equações 3-6) que descrevem o valor teórico da constante de acoplamento indireta spin-spin: o termo diamagnético spin órbita (**DSO**), o paramagnético spin órbita (**PSO**), o spin dipolar (**SD**) e o termo de contato de Fermi (**FC**).

Embora na maioria dos casos o termo FC descreva quase que totalmente o valor da constante de acoplamento envolvendo núcleos de ^1H e ^{13}C , as outras contribuições não podem, *a priori*, ser desprezadas o que aumenta a necessidade de maiores esforços computacionais. Em segundo lugar, os termos FC e SD envolvem perturbações em estado excitado tripleto, o que requer uma descrição flexível da estrutura eletrônica molecular. E, finalmente, para que um cálculo descreva com precisão o termo FC, é necessário descrever com precisão a densidade eletrônica próxima do núcleo atômico (elétrons nos orbitais s). Por estes motivos, o cálculo de constante de acoplamento para sistemas moleculares grandes apresenta-se como uma dificuldade para a química computacional.^{44,74}

$$\left(\hat{O}_{KL}^{OD}\right)_{\alpha\alpha} = \left(\frac{\mu_0}{4\pi}\right)^2 \frac{e^2 \hbar^2}{m_e} \sum_i \frac{\vec{r}_{iL} \cdot \vec{r}_{iK} - (\vec{r}_{iL})_\alpha (\vec{r}_{iK})_\alpha}{|\vec{r}_{iK}|^3 |\vec{r}_{iL}|^3} \quad (3)$$

$$\left(\hat{O}_K^{OP}\right)_\alpha = \frac{\mu_0}{4\pi} \frac{e\hbar}{m_e} \sum_i \frac{(\vec{l}_{iK})_\alpha}{|\vec{r}_{iK}|^3} \quad (4)$$

$$\left(\hat{O}_K^{FC}\right)_\alpha = \frac{\mu_0}{4\pi} \frac{4\pi g_e e\hbar}{3m_e} \sum_i (\vec{s}_i)_\alpha \delta(\vec{r}_{iK}) \quad (5)$$

$$\left(\hat{O}_K^{SD}\right) = \frac{\mu_0}{4\pi} \frac{g_e e\hbar}{2m_e} \sum_i \frac{3(\vec{s}_i \cdot \vec{r}_{iK})(\vec{r}_{iK})_\alpha - \vec{r}_{iK}^2 (\vec{s}_i)_\alpha}{|\vec{r}_{iK}|^5} \quad (6)$$

A razão magnetogírica do núcleo K é γ_K ; $\vec{r}_{iK} = \vec{r}_i - \vec{R}_K$ é a diferença do vetor posição do elétron i e o núcleo K ; $\vec{s}_i$ é o operador de *spin* do elétron i ; e $\vec{l}_{iK} = \vec{l}_i(\vec{R}_K)$ é o operador

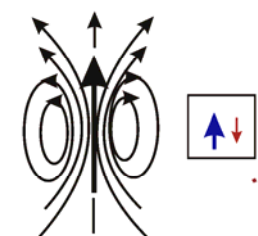
momento angular orbital do elétron i com respeito à posição do núcleo K (unidades SI) e δ é a função delta de Dirac.⁷⁴

1.3.2. Mecanismos de transmissão da constante de acoplamento escalar spin-spin (J)

A constante de acoplamento escalar spin-spin é definida como a interação entre dois núcleos magnéticos, mediados pelos elétrons das ligações químicas presentes em uma molécula. O campo magnético local de um núcleo induz um momento magnético em um sistema eletrônico. Este momento magnético eletrônico induzido pode ocorrer na forma: **a)** de uma polarização (orientação) dos spins dos elétrons, que é um aumento ou diminuição, local, da probabilidade de se encontrar os elétrons com spin α (para cima) versus spin β (para baixo); ou **b)** pela indução de uma densidade de corrente (ver **Figura 27**). Este momento magnético induzido localmente é transferido para outras partes da molécula, principalmente, via ligação química.⁷⁵

Mecanismo de transmissão *via* polarização de *spin* eletrônico (FC e SD)

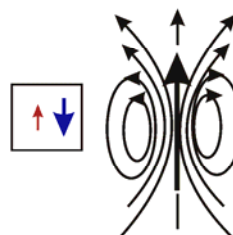
campo magnético do núcleo A induz uma polarização de *spin* no sistema eletrônico



spin nuclear A

momento magnético do elétron (polarização de *spin*) interage com o campo magnético do núcleo B

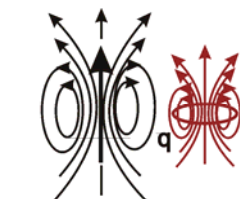
polarização de *spin* propagando-se através da ligação química



spin nuclear B

Mecanismo de transmissão orbital eletrônico (PSO e DSO)

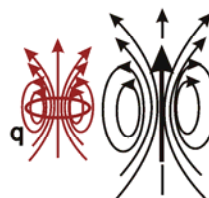
Campo magnético do núcleo A induz uma corrente de densidade eletrônica com um momento magnético associado



spin do núcleo A

o momento magnético da corrente de densidade eletrônica interage com o campo magnético do núcleo B

propagação da densidade de corrente através da ligação química



spin do núcleo B

Figura 27. Mecanismos de transmissão da constante de acoplamento J . a) Campo magnético do núcleo induz a uma polarização de *spin* no sistema eletrônico que é transferida através das ligações químicas para o outro núcleo. b) Momento magnético induzido no sistema eletrônico via o *spin* eletrônico. O núcleo induz uma densidade de corrente com um momento magnético associado que será transmitido de um núcleo para outro através das ligações químicas.

O movimento dos elétrons, no sistema eletrônico molecular, estará acoplado com as interações eletrostáticas (Coulomb). Efeitos locais, tais como o momento magnético eletrônico localmente induzido por um núcleo, terão um efeito sobre toda a estrutura eletrônica da molécula. Desta forma, este momento magnético eletrônico localmente induzido será transferido para outras partes da molécula. Esta transferência se dará principalmente através das ligações químicas, logo será detectado por outros núcleos, ou seja, o “momento magnético eletrônico transferido” irá interagir com o campo magnético local de outro núcleo (N_B) (acoplamento escalar indireto spin-spin J). Quanto maior o número de ligações químicas entre os núcleos que interagem *via* este “momento magnético eletrônico transferido” menor será a constante de acoplamento J .

O termo de contato de Fermi surge devido à polarização de *spin* do sistema eletrônico causado por um núcleo, que resulta de uma interação de transferência desta polarização de *spin* para outro núcleo (Fig. 27A). Teoricamente o núcleo é tratado como pontos de carga e dipolos magnéticos, o termo “**contato**”, surge principalmente devido à interação local do núcleo com o *spin* local dos elétrons, que seriam, portanto, os pontos de carga. O restante da interação entre o *spin* nuclear com o *spin* eletrônico é um dipolo magnético que é descrito pelo operador *spin*-dipolar (SD).

O mecanismo orbital eletrônico (Fig. 27B) é dividido em uma contribuição paramagnética (PSO) e outra diamagnética (DSO). Teoricamente eles podem ser distinguidos como dois operadores independentes, entretanto apenas sua soma apresenta significado físico. O mecanismo PSO, tipicamente, apresenta valores pequenos, enquanto o mecanismo DSO é usualmente negligenciado.

É interessante ressaltar que experimentalmente o acoplamento J é soma de todos estes mecanismos. E o acoplamento J é positivo ou negativo dependendo da influência relativa de cada mecanismo e das razões magnetogíricas de cada núcleo envolvido no acoplamento.⁷⁵

1.3.3. Teoria dos orbitais naturais de ligação (NBO)

Os cálculos de orbital molecular (OM) fornecer resultados bastante satisfatórios com respeito às energias eletrônicas relativas entre duas espécies (confôrmeros), ou mesmo energia absoluta de uma única espécie (íon). Porém, esses cálculos não fornecem informações do porquê a espécie (A) é mais estável que a espécie (B). Para explicar isso, são necessários métodos que possam abranger conceitos como pares isolados, ligações simples e múltiplas, ou seja, métodos que buscam incorporar as idéias

de ligação de valência. Dentre esses o mais popular é o dos “Orbitais Naturais de Ligação” (Natural Bond Orbitals, NBO).⁷⁶

Considere a seguinte expressão da matriz de densidade de um elétron:

$$\rho = \sum_i \sum_j a_{ij} \varphi_i^* \varphi_j \quad (7)$$

na qual ρ representa a densidade eletrônica, a_{ij} são os coeficientes e φ_i são os orbitais que determinam a matriz. O que a Equação 7 descreve é simplesmente a densidade eletrônica molecular em termos das densidades eletrônicas associadas a cada spin orbital φ_i . Em sua forma diagonal, somente os elementos com $i=j$ são diferentes de zero:

$$\rho = \sum_k n_k \chi_k^* \chi_k \quad (8)$$

sendo n_k o número de ocupação do k -ésimo orbital. Os orbitais χ que satisfazem a equação acima são chamados de “orbitais naturais” e foram propostos por Löwdin⁷⁷ numa tentativa de fornecer ferramentas para interpretar as funções de onda da mecânica quântica.

Percebendo a importância da aplicação do trabalho de Löwdin⁷⁷ nos conceitos de hibridização e ligação química, Foster e Weinhold⁷⁸ propuseram um procedimento para construir Orbitais Naturais Atômicos (NAO) e, a partir destes, Orbitais Naturais Híbridos (NHO). Os NBOs assim construídos permitiriam descrever a estrutura química de uma molécula a partir de ligações entre dois átomos e dos pares de elétrons isolados, de forma muito similar às estruturas de Lewis.

No processo de construção dos NBOs surgem, também, os orbitais antiligantes e os orbitais de Rydberg (que são orbitais antiligantes centrados nos átomos).⁷⁹ Uma importante ferramenta da teoria NBO é permitir a análise de interações de transferências de carga dos orbitais ligantes para antiligantes, bem como as implicações energéticas associadas. Isso é feito a partir de um procedimento de perturbação de segunda ordem (ver **Figura 28**).

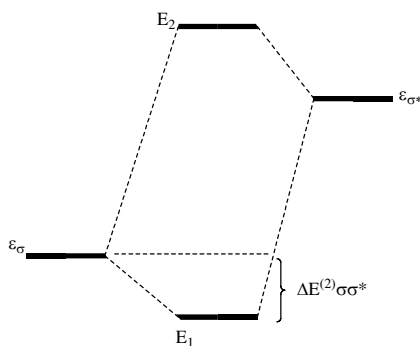


Figura 28. Interação perturbativa acceptor-doador, envolvendo um orbital ocupado σ e um orbital vazio σ^* .

A energia de estabilização pode ser expressa de acordo com a Equação 8 abaixo:

$$\Delta E_{\sigma\sigma^*}^{(2)} = \frac{-2(\langle \sigma | \hat{F} | \sigma^* \rangle)^2}{\varepsilon_{\sigma^*} - \varepsilon_{\sigma}} = \frac{\rho_i F_{ij}^2}{\varepsilon_{\sigma^*} - \varepsilon_{\sigma}} \quad (9)$$

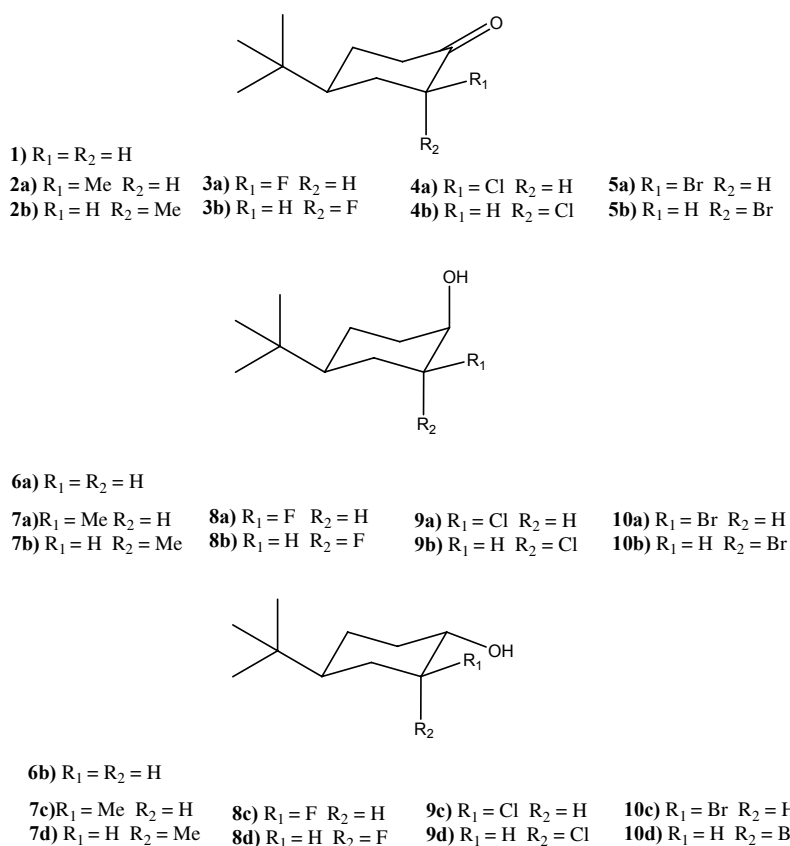
Onde:

- ρ_i é a ocupância do orbital doador;
- ε_{σ^*} é a energia do orbital antiligante;
- ε_{σ} é a energia do orbital ligante e;
- $\hat{F}$ é o operador de Fock efetivo.

2. Objetivos

O objetivo desse trabalho é avaliar a influência da inclusão de um substituinte no átomo de carbono C₂, bem como de sua orientação (*axial* ou *equatorial*) nos valores dos acoplamentos $^nJ_{CH}$ ($n = 1, 2$ e 3) para os derivados da 2-X-4-*t*-butilcicloexanonas e 2-X-4-*t*-butilcicloexanóis (X = H, F, Cl, Br e Me) (Esquema 1). Será analisado o efeito das interações hiperconjugativas e do ângulo de ligação ($\theta_{C2-C1-C6}$) na constante de acoplamento $^3J_{C2H6e}$, bem como a influência das interações hiperconjugativas nos valores de $^2J_{C2H3a}$. Os valores dos acoplamentos $^nJ_{CH}$ serão obtidos via técnicas de HSQC-TOCSY-IPAP.

Estes compostos foram escolhidos devido à rigidez conformacional, possibilitando que estes sejam utilizados como modelos na avaliação dos efeitos das interações hiperconjugativas envolvendo o sistema π e σ presentes no caminho dos acoplamentos.



Esquema 1. Relação dos compostos estudados.

3. Parte Experimental

3.1. Instrumentação

- Equipamentos de RMN Bruker AVANCE III 300 e 400 MHz e Bruker AVANCE DPX 250 MHz do IQ-UNICAMP.
- Aparelho de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) SHIMADZU LC-6AD, com coluna apolar C-18 e detector de UV/Vis SHIMADZU SPD-20AV.
- Bombas de vácuo e rotaevaporadores.
- Computadores Pentium D 3.4 GHz e Intel Core 2 Duo 2.2 GHz equipados com HD de 350 GB SATA-2 munidos de 4000 MB e 8000 MB de memória RAM. Servidor Dell Power Edge R900, equipado com 16 processadores e 128 GB de memória RAM e HD 750 GB SAS

3.2. Síntese e purificação dos compostos

As sínteses das cetonas e dos alcoóis sem substituintes foram realizadas a partir da 4-*t*-butilcicloexanona (*Acros Organics*), esta foi utilizada sem nenhuma purificação prévia, sendo que sua pureza foi avaliada via espectros de RMN de ^1H e ^{13}C .

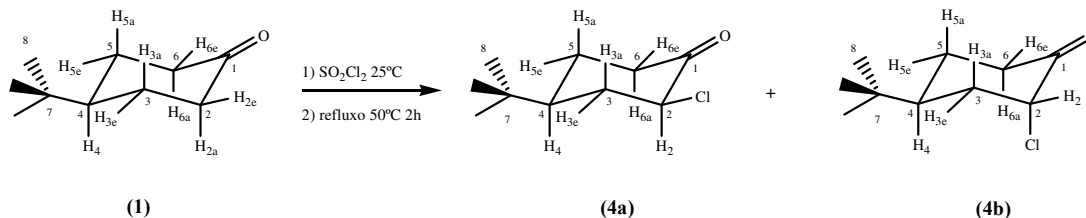
4-*t*-butilcicloexanona (1)

RMN de ^1H em CDCl_3 a 400,13 MHz, δ em ppm; 2,4 (H_{2a} , *m*); 2,3 (H_{2e} , *m*); 1,5 (H_{3a} , *m*); 2,1 (H_{3e} , *m*); 1,5 (H_4 , *m*); 1,5 (H_{5a} , *m*); 2,1 (H_{5e} , *m*); 2,4 (H_{6a} , *m*); 2,3 (H_{5e} , *m*); 0,92 (9H, *s*, $^1J_{\text{CH}}=124,6$ Hz).

RMN de ^{13}C – $\{^1\text{H}\}$ em CDCl_3 a 100,62 MHz, δ em ppm; C_1 (212,8); C_2 (41,5); C_3 (27,8); C_4 (46,9); C_5 (27,8); C_6 (41,5); C_7 (32,7); C_8 (27,8).

3.2.1. Síntese da 2-Cl-4-*t*-Bu-cicloexanona (4a e 4b)

A 2-Cl-4-*t*-Bu-cicloexanona foi obtida a partir da adaptação do procedimento de obtenção de compostos clorados a partir de cloreto de sulfurila:⁸⁰



O cloreto de sulfurila 4,38 g (32,45 mmol) foi adicionado gota-a-gota ao balão contendo a cetona de partida 5,00g (32,45 mmol), que se encontrava sob aquecimento a

uma temperatura de aproximadamente 50°C e, após a adição, a mistura foi aquecida até o refluxo por 2h. Ao final da reação, a mistura foi neutralizada e extraiu-se o produto do meio aquoso com éter etílico. A fase orgânica foi colocada no secante (MgSO₄ anidro) e após filtração, o solvente foi rotaevaporado e obteve-se 3,67 g de um líquido amarelo viscoso (60 % de rendimento). A purificação se deu via destilação a vácuo e a separação dos diastereoisômeros foi realizada através de recristalização em pentano, obtendo-se a *cis*-2-Cl-4-*t*-Bu-cicloexanona (1,76 g) como um sólido branco e a *trans*-2-Cl-4-*t*-Bu-cicloexanona (1,12 g) como um líquido incolor viscoso. A confirmação dos produtos foi realizada comparando-se os espectros de RMN de ¹H aos dados presentes na literatura.⁸¹

***cis*-2-Cl-4-*t*-butilcicloexanona**

RMN de ¹H em CDCl₃ a 400,13 MHz, δ em ppm; 4,54 (H₂, *ddd*, ³J_{H2H3a} = 12,6 Hz, ³J_{H2H3e} = 6,0 Hz, ⁴J_{H2H6a} = 1,1 Hz); 1,76 (H_{3a}, *q*, ²J_{H3aH3e} = ³J_{H2H3a} = ³J_{H3aH4} = 12,6 Hz); 2,58 (H_{3e}, *m*); 1,68 (H₄, *tt*, ³J_{H4H3a} = ³J_{H4H5a} = 12,6 Hz, ³J_{H4H3e} = ³J_{H4H5e} = 3,2 Hz); 1,50 (H_{5a}, *m*); 2,13 (H_{5e}, *dddd*, ²J_{H5eH5a} = 13,2 Hz, ³J_{H5eH6e} = 2,7 Hz, ³J_{H5eH6a} = 6,0 Hz), ³J_{H5eH4} = 3,2 Hz); 2,39 (H_{6a}, *ddt*, ²J_{H6aH6e} = ³J_{H6aH5a} = 14,2 Hz, ³J_{H6aH5e} = 6,0 Hz, ⁴J_{H6aH2} = 1,1 Hz); 2,64 (H_{6e}, *ddd*, ²J_{H6eH6a} = 14,2 Hz, ³J_{H6eH5a} = 4,2 Hz, ³J_{H6eH5e} = 2,7 Hz); 0,93 (9H, *s*, ¹J_{CH} = 124,7 Hz).

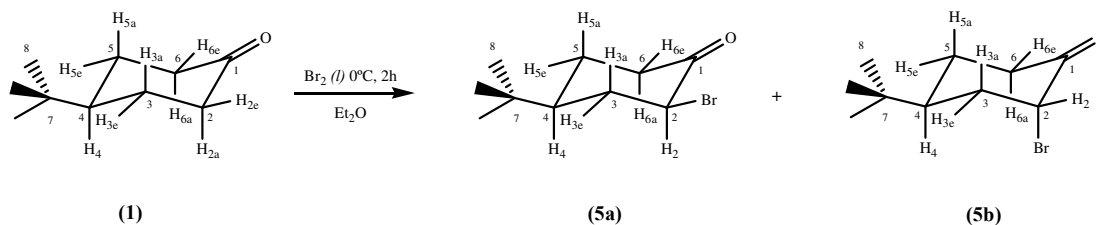
RMN de ¹³C – {¹H} em CDCl₃ a 100,62 MHz, δ em ppm; C₁ (202,8); C₂ (64,4); C₃ (40,5); C₄ (47,7); C₅ (28,2); C₆ (40,4); C₇ (32,8); C₈ (27,8).

***trans*-2-Cl-4-*t*-butilcicloexanona**

RMN de ¹H em CDCl₃ a 400,13 MHz, δ em ppm; 4,24 (H₂, *m*); 1,89 (H_{3a}, *ddd*, ²J_{H3aH3e} = 14,3 Hz, ³J_{H3aH4} = 12,1 Hz, ³J_{H2H3a} = 3,4 Hz); 2,31 (H_{3e}, *m*); 1,99 (H₄, *tt*, ³J_{H4H3a} = ³J_{H4H5a} = 12,0 Hz, ³J_{H4H3e} = ³J_{H4H5e} = 2,7 Hz); 1,44 (H_{5a}, *m*); 2,10 (H_{5e}, ²J_{H5eH5a} = 12,8 Hz, ³J_{H5eH6e} = 3,1 Hz, ³J_{H5eH6a} = 6,1 Hz, ³J_{H5eH4} = 2,7 Hz); 2,99 (H_{6a}, *dt*, ²J_{H6aH6e} = ³J_{H6aH5a} = 14,3 Hz, ³J_{H6aH5e} = 6,1 Hz); 2,31 (H_{6e}, *m*); 0,93 (9H, *s*, ¹J_{CH} = 124,7 Hz).

RMN de ¹³C – {¹H} em CDCl₃ a 100,62 MHz, δ em ppm; C₁ (205,7); C₂ (60,6); C₃ (36,3); C₄ (40,3); C₅ (27,9); C₆ (36,1); C₇ (32,2); C₈ (27,7).

3.2.2. Síntese da 2-Br-4-*t*-bucicloexanona (5a e 5b)⁸²



A 2-Br-4-*t*-Bu-cicloexanona foi obtida a partir da reação clássica de bromação de cetonas, que consiste em reagir bromo molecular (Br_2) 1,33 mL (25,97 mmol) com a cetona de partida (neste caso a 4-*t*-butilcicloexanona) 4,00 g (25,97 mmol) a 0°C por cerca de 2h. Como a 4-*t*-butilcicloexanona é insolúvel em água, utilizou-se como solvente éter etílico. Ao final da reação a fase etérea foi neutralizada e seca com MgSO_4 anidro. Após filtração, o solvente foi rotaevaporado e obteve-se 4,23 g (70% de rendimento) de um líquido viscoso e amarelado. A purificação e separação dos diastereoisômeros foi realizada da mesma forma que para o derivado clorado, obtendo-se a *cis*-2-Br-4-*t*-butilcicloexanona (2,3 g) como um sólido branco e a *trans*-2-Br-4-*t*-butilcicloexanona (1,5 g) como um líquido amarelo pálido viscoso. A confirmação dos produtos foi realizada comparando-se os espectros de RMN de ^1H aos dados presentes na literatura.⁸¹

***cis*-2-Br-4-*t*-butilcicloexanona**

RMN de ^1H em CDCl_3 a 400,13 MHz, δ em ppm; 4,68 (H_2 , *ddd*, $^3J_{\text{H}_2\text{H}_3\text{a}} = 12,1$ Hz, $^3J_{\text{H}_2\text{H}_3\text{e}} = 6,0$ Hz, $^4J_{\text{H}_2\text{H}_6\text{a}} = 1,2$ Hz); 1,92 ($\text{H}_{3\text{a}}$, *q*, $^2J_{\text{H}_3\text{aH}_3\text{e}} = ^3J_{\text{H}_2\text{H}_3\text{a}} = ^3J_{\text{H}_3\text{aH}_4} = 12,9$ Hz); 2,68 ($\text{H}_{3\text{e}}$, *m*); 1,67 (H_4 , *tt*, $^3J_{\text{H}_4\text{H}_3\text{a}} = ^3J_{\text{H}_4\text{H}_5\text{a}} = 12,2$ Hz, $^3J_{\text{H}_4\text{H}_3\text{e}} = ^3J_{\text{H}_4\text{H}_5\text{e}} = 3,0$ Hz); 1,52 ($\text{H}_{5\text{a}}$, *m*); 2,14 ($\text{H}_{5\text{e}}$, *m*, $^2J_{\text{H}_5\text{eH}_5\text{a}} = 13,1$ Hz, $^3J_{\text{H}_5\text{eH}_6\text{e}} = 2,9$ Hz, $^3J_{\text{H}_5\text{eH}_6\text{a}} = 6,1$ Hz), $^3J_{\text{H}_5\text{eH}_4} = 3,0$ Hz); 2,42 ($\text{H}_{6\text{a}}$, *ddt*, $^2J_{\text{H}_6\text{aH}_6\text{e}} = ^3J_{\text{H}_6\text{aH}_5\text{a}} = 14,0$ Hz, $^3J_{\text{H}_6\text{aH}_5\text{e}} = 6,1$ Hz, $^4J_{\text{H}_6\text{aH}_2} = 1,2$ Hz); 2,71 ($\text{H}_{6\text{e}}$, *ddd*, $^2J_{\text{H}_6\text{eH}_6\text{a}} = 14,0$ Hz, $^3J_{\text{H}_6\text{eH}_5\text{a}} = 4,2$ Hz, $^3J_{\text{H}_6\text{eH}_5\text{e}} = 2,9$ Hz) 0,94 (9H, *s*, $^1J_{\text{CH}} = 124,9$ Hz).

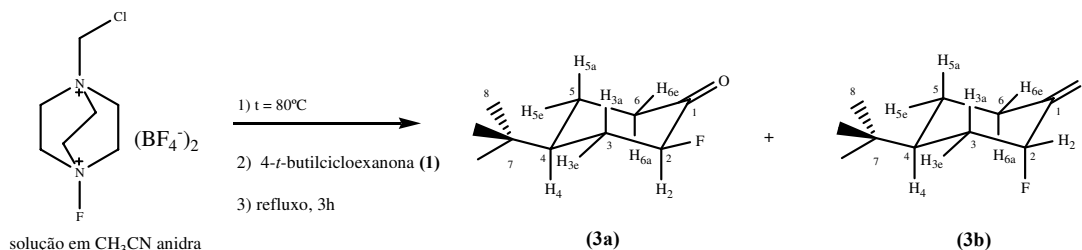
RMN de ^{13}C – { ^1H } em CDCl_3 a 100,62 MHz, δ em ppm; C_1 (202,0); C_2 (56,6); C_3 (41,2); C_4 (48,8); C_5 (28,1); C_6 (40,3); C_7 (32,9); C_8 (27,8).

***trans*-2-Br-4-*t*-butilcicloexanona**

RMN de ^1H em CDCl_3 a 400,13 MHz, δ em ppm; 4,37 (H_2 , *m*); 1,94 ($\text{H}_{3\text{a}}$, *ddd*, $^2J_{\text{H}_3\text{aH}_3\text{e}} = 14,4$ Hz, $^3J_{\text{H}_3\text{aH}_4} = 10,7$ Hz, $^3J_{\text{H}_2\text{H}_3\text{a}} = 3,5$ Hz); 2,32 ($\text{H}_{3\text{e}}$, *m*); 2,00 (H_4 , *tt*, $^3J_{\text{H}_4\text{H}_3\text{a}} = ^3J_{\text{H}_4\text{H}_5\text{a}} = 12,0$ Hz, $^3J_{\text{H}_4\text{H}_3\text{e}} = ^3J_{\text{H}_4\text{H}_5\text{e}} = 2,7$ Hz); 1,44 ($\text{H}_{5\text{a}}$, *m*); 2,10 ($\text{H}_{5\text{e}}$, $^2J_{\text{H}_5\text{eH}_5\text{a}} = 12,7$ Hz, $^3J_{\text{H}_5\text{eH}_6\text{e}} = 2,9$ Hz, $^3J_{\text{H}_5\text{eH}_6\text{a}} = 6,1$ Hz, $^3J_{\text{H}_5\text{eH}_4} = 2,7$ Hz); 3,12 ($\text{H}_{6\text{a}}$, *dt*, $^2J_{\text{H}_6\text{aH}_6\text{e}} = ^3J_{\text{H}_6\text{aH}_5\text{a}} = 14,4$ Hz, $^3J_{\text{H}_6\text{aH}_5\text{e}} = 6,1$ Hz); 2,32 ($\text{H}_{6\text{e}}$, *m*) 0,93 (9H, *s*, $^1J_{\text{CH}} = 124,7$ Hz).

RMN de $^{13}\text{C} - \{^1\text{H}\}$ em CDCl_3 a 100,62 MHz, δ em ppm; C_1 (205,3); C_2 (51,8); C_3 (36,3); C_4 (41,0); C_5 (27,7); C_6 (35,9); C_7 (32,2); C_8 (27,8).

3.2.3. Síntese da 2-F-4-*t*-bucicloexanona (3a e 3b)⁸³



Em um balão de três bocas, previamente flambado e sob atmosfera de N_2 , foi adicionado 2,3 g (6,6 mmol) de 1-clorometil-4-fluor-1,4-diazoniobiciclo [2.2.2] octano bis (tetrafluorborato) e 70 mL de acetonitrila seca. Elevou-se a temperatura do banho a 80 °C até todo o reagente de fluoração solubilizar. Em seguida, adicionou-se uma mistura composta de 0,9 g (5,84 mmol) de 4-*t*-butilcicloexanona em 5,0 mL de acetonitrila seca. Posteriormente, elevou-se a temperatura até o refluxo e manteve-se em agitação por 3h. Ao final das 3h o solvente foi rotaevaporado e adicionou-se 50,0 mL de diclorometano e o material foi filtrado. A fase orgânica foi neutralizada e colocada no secante. Após filtração, o solvente foi rotaevaporado e obteve-se como produto 0,6 g de um óleo castanho, aproximadamente 59 % de rendimento.

A separação dos diastereoisômeros foi realizada via cromatografia em coluna, onde foi utilizada como fase estacionária sílica flash (230-400 mesh) e como fase móvel, a mistura hexano:acetato de etila 8:2. Obteve-se dois sólidos brancos como produtos *cis* e *trans*-2-F-4-*t*-butilcicloexanona.

cis-2-F-4-*t*-butilcicloexanona

RMN de ^1H em Acetona- d_6 a 400,13 MHz, δ em ppm; 5,11 (H_2 , *dddd*, $^2J_{\text{H}_2\text{F}} = 48,6$ Hz, $^3J_{\text{H}_2\text{H}_{3a}} = 11,6$ Hz, $^3J_{\text{H}_2\text{H}_{3e}} = 6,7$ Hz, $^4J_{\text{H}_2\text{H}_{6a}} = 0,9$ Hz); 1,50 (H_{3a} , *dq*, $^2J_{\text{H}_{3a}\text{H}_{3e}} = ^3J_{\text{H}_2\text{H}_{3a}} = ^3J_{\text{H}_{3a}\text{H}_4} = 12,3$ Hz, $^3J_{\text{H}_{3a}\text{F}} = 9,6$ Hz); ~ 2,5 (H_{3e} , *m*); 1,80 (H_4 , *dt*, $^3J_{\text{H}_4\text{H}_{3a}} = ^3J_{\text{H}_4\text{H}_{5a}} = 12,3$ Hz, $^3J_{\text{H}_4\text{H}_{3e}} = ^3J_{\text{H}_4\text{H}_{5e}} = 2,9$ Hz Hz, $^4J_{\text{H}_4\text{F}} = 4,7$ Hz); 1,41 (H_{5a} , *m*); ~2,1 (H_{5e} , *m*); ~ 2,5 (H_{6a} , *m*); 2,32 (H_{6e} , *dddd*, $^2J_{\text{H}_{6e}\text{H}_{6a}} = 14,0$ Hz, $^3J_{\text{H}_{6e}\text{H}_{5a}} = 4,3$ Hz, $^3J_{\text{H}_{6e}\text{H}_{5e}} = 2,7$ Hz, $^4J_{\text{H}_{6e}\text{F}} = 8,8$ Hz) 0,96 (9H, *s*, $^1J_{\text{CH}} = 125,0$ Hz).

RMN de $^{13}\text{C} - \{^1\text{H}\}$ em Acetona- d_6 a 100,62 MHz, δ em ppm; 206,1 (C_1 , *d*, $^2J_{\text{C}_1\text{F}} = 13,7$ Hz); 93,2 (C_2 , *d*, $^1J_{\text{CF}} = 192,1$ Hz); 36,2 (C_3 , *d*, $^2J_{\text{CF}} = 17,5$ Hz); 45,8 (C_4 , *d*, $^3J_{\text{CF}} = 8,3$ Hz); 28,5 (C_5 , *d*, $^4J_{\text{CF}} = 1,1$ Hz); 39,6 (C_6 , *s*); 32,9 (C_7 , *d*, $^4J_{\text{CF}} = 1,0$ Hz); 27,9 (C_8 , *s*).

trans-2-F-4-*t*-butilcicloexanona

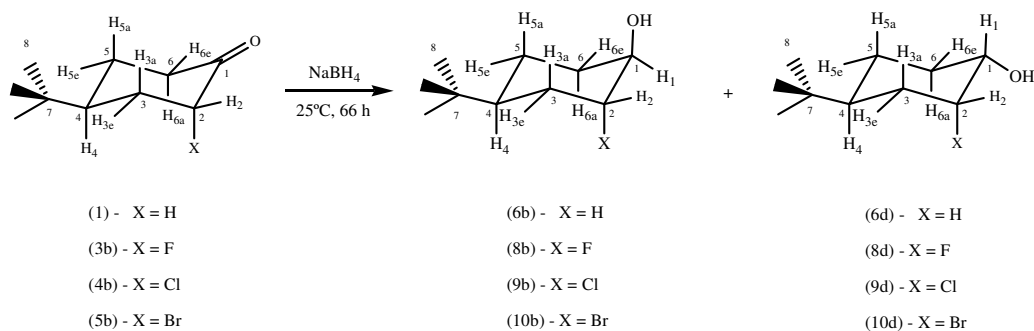
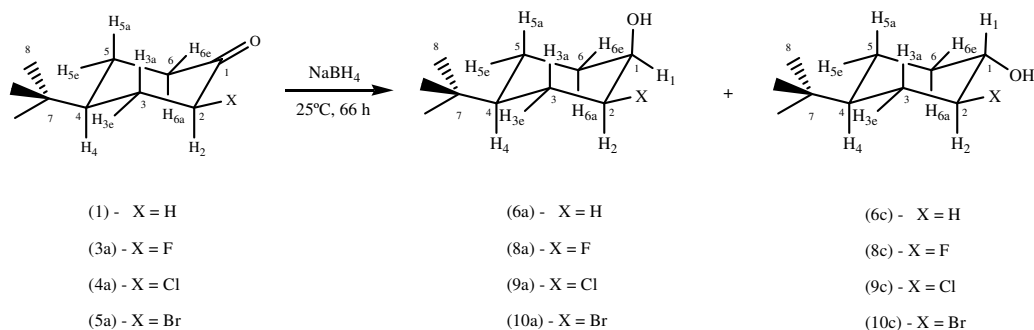
RMN de ^1H em CDCl_3 a 400,13 MHz, δ em ppm; 4,67 (H_2 , *m*); 1,61 (H_{3a} , *dddd*, $^3J_{\text{H}_{3a}\text{F}} = 43,4$ Hz $^2J_{\text{H}_{3a}\text{H}_{3e}} = 14,7$ Hz, $^3J_{\text{H}_{3a}\text{H}_4} = 12,6$ Hz, $^3J_{\text{H}_{3a}\text{H}_2} = 2,5$ Hz); 2,41 (H_{3e} , *m*); 1,88 (H_4 , *tt*, $^3J_{\text{H}_4\text{H}_{3a}} = ^3J_{\text{H}_4\text{H}_{5a}} = 12,5$ Hz, $^3J_{\text{H}_4\text{H}_{3e}} = ^3J_{\text{H}_4\text{H}_{5e}} = 3,6$ Hz); 1,46 (H_{5a} , *m*); 2,12 (H_{5e} , $^2J_{\text{H}_{5e}\text{H}_{5a}} = 12,8$ Hz, $^3J_{\text{H}_{5e}\text{H}_{6e}} = 3,3$ Hz, $^3J_{\text{H}_{5e}\text{H}_{6a}} = 5,8$ Hz, $^3J_{\text{H}_{5e}\text{H}_4} = 3,6$ Hz); 2,80 (H_{6a} , *tt*, $^2J_{\text{H}_{6a}\text{H}_{6e}} = ^3J_{\text{H}_{6a}\text{H}_{5a}} = 13,8$ Hz, $^3J_{\text{H}_{6a}\text{H}_{5e}} = ^4J_{\text{H}_{6a}\text{F}} = 5,8$ Hz); 2,38 (H_{6e} , *m*) 0,92 (9H, *s*, $^1J_{\text{CH}} = 124,8$ Hz).

RMN de ^{13}C – $\{^1\text{H}\}$ em Acetona- d_6 a 100,62 MHz, δ em ppm; 207,9 (C_1 , *d*, $^2J_{\text{C}_1\text{F}} = 21,0$ Hz); 92,9 (C_2 , *d*, $^1J_{\text{CF}} = 177,1$ Hz); 34,6 (C_3 , *d*, $^2J_{\text{CF}} = 22,2$ Hz); 40,7 (C_4 , *d*, $^3J_{\text{CF}} = 1,6$ Hz); 28,2 (C_5 , *s*); 37,6 (C_6 , *d*, $^3J_{\text{C}_6\text{F}} = 2,4$ Hz); 32,3 (C_7 , *s*); 27,6 (C_8 , *s*).

3.2.4. Obtenção e purificação de 2-X-4-*t*-butilcicloexanóis

Os alcoóis foram obtidos através da redução, via NaBH_4 , das respectivas cetonas e purificados via cromatografia em coluna, onde foi utilizada como fase estacionária sílica flash (230-400 mesh) e como fase móvel a mistura hexano:acetato de etila 8:2 ou hexano/éter (9,0:1,0).

3.2.5. Procedimento geral para preparação de 2-X-4-*t*-butilcicloexanol via NaBH_4 .⁸⁴



Em um balão de 10 mL previamente flambado, com agitador magnético e atmosfera de N₂, foi adicionado 5 mL de THF e 0,0530 g (1,4 mmol) de NaBH₄. Em seguida, de forma lenta, adicionou-se uma solução, em THF (2 mL), de 1,4 mmol de 2-X-4-*t*-butilcicloexanona (X = H, F, Cl e Br). Deixou-se sob agitação por 66 horas à temperatura ambiente. Posteriormente foi adicionado 6 mL de HCl 3% e 10 mL de água, em seguida, o produto foi extraído com éter (3x15 mL), a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO₃ e posteriormente seca com MgSO₄ anidro. Após filtração, o solvente foi rotaevaporado. A separação dos diastereoisômeros foi realizada em coluna cromatográfica com o eluente hexano/acetato de etila (8:2) fornecendo um rendimento de 40 %. A separação dos diastereoisômeros provenientes das *cis*-2-X-4-*t*-butilcicloexanona foi realizada em coluna cromatográfica com o eluente hexano/éter etílico (9,5:0,5) fornecendo um rendimento médio de 52 %.

3.2.6. Dados de RMN de ¹H e ¹³C dos alcoóis sintetizados e purificados

cis-4-*t*-butilcicloexanol (6a)

RMN de ¹H em CDCl₃ a 400,13 MHz, δ em ppm; 4,03 (H₁, *m*); 1,47 (H_{2a}, *m*); 1,83 (H_{2e}, *m*), 1,38 (H_{3a}, *m*), 1,54 (H_{3e}, *m*); 0,99 (H₄, *tt*, ³J_{H4H3a} = ³J_{H4H5a} = 11,7 Hz, ³J_{H4H3e} = ³J_{H4H5e} = 3,0 Hz); 1,38 (H_{5a}, *m*); 1,54 (H_{5e}, *m*); 1,47 (H_{6a}, *m*); 1,83 (H_{6e}, *m*); 0,86 (9H, *s*, ¹J_{CH} = 124,2 Hz).
 RMN de ¹³C – {¹H} em CDCl₃ a 100,62 MHz, δ em ppm; C₁ (66,1); C₂ (33,6); C₃ (21,1); C₄ (48,2); C₅ (21,1); C₆ (33,6); C₇ (32,8); C₈ (27,7).

trans-4-*t*-butilcicloexanol (6b)

RMN de ¹H em CDCl₃ a 400,13 MHz, δ em ppm; 3,52 (H₁, *tt*, ²J_{H1H2a} = ³J_{H1H6a} = 11,0 Hz, ³J_{H1H2e} = ³J_{H1H6e} = 4,3 Hz); 1,22 (H_{2a}, *m*); 2,00 (H_{2e}, *m*), 1,04 (H_{3a}, *m*), 1,78 (H_{3e}, *m*); 0,96 (H₄, *tt*, ³J_{H4H3a} = ³J_{H4H5a} = 11,5 Hz, ³J_{H4H3e} = ³J_{H4H5e} = 2,7 Hz); 1,04 (H_{5a}, *m*); 1,78 (H_{5e}, *m*); 1,22 (H_{6a}, *m*); 2,00 (H_{6e}, *m*); 0,85 (9H, *s*, ¹J_{CH} = 124,3 Hz).
 RMN de ¹³C – {¹H} em CDCl₃ a 100,62 MHz, δ em ppm; C₁ (71,5); C₂ (36,3); C₃ (25,8); C₄ (47,4); C₅ (25,8); C₆ (36,3); C₇ (32,5); C₈ (27,9).

aee-2-F-4-*t*-butilcicloexanol (8a)

RMN de ¹H em CDCl₃ a 400,13 MHz, δ em ppm; 4,14 (H₁, *m*); 4,50 (H₂, *dddd*, ²J_{H2F} = 46,9 Hz, ³J_{H2H3a} = 11,7 Hz, ³J_{H2H3e} = 4,9 Hz, ³J_{H2H1} = 3,0 Hz); 1,64 (H_{3a}, *dq*, ³J_{H3aF} = 8,6 Hz, ²J_{H3aH3e} = ³J_{H2H3a} = ³J_{H3aH4} = 12,1 Hz), 1,87 (H_{3e}, *m*), 1,06 (H₄, *m*); 1,3 – 1,5 (3H, *m*); 2,01 (H_{6e}, *m*); 0,89 (9H, *s*, ¹J_{CH} = 124,8 Hz).

RMN de $^{13}\text{C} - \{^1\text{H}\}$ em CDCl_3 a 100,62 MHz, δ em ppm; C_1 (67,2); C_2 (94,9); C_3 (27,2); C_4 (46,3); C_5 (19,7); C_6 (29,9); C_7 (32,6); C_8 (27,2).

aae-2-F-4-*t*-butilcicloexanol (8b)

RMN de ^1H em CDCl_3 a 400,13 MHz, δ em ppm; 3,97 (H_1 , *m*); 4,69 (H_2 , *m*, $^2J_{\text{H}_2\text{F}} = 46,4$); 1,53 (H_{3a} , *m*), 1,94 (H_{3e} , *m*), 1,41 (H_4 , *m*); 1,32 (H_{5a} , *m*); ~1,6 (H_{5e} , *m*); 1,7–1,9 (2H, *m*); 0,87 (9H, *s*, $^1J_{\text{CH}} = 124,4$ Hz).

RMN de $^{13}\text{C} - \{^1\text{H}\}$ em CDCl_3 a 100,62 MHz, δ em ppm; 66,5 (C_1 , *d*, $^2J_{\text{C}_1\text{F}} = 28,7$ Hz); 91,3 (C_2 , *d*, $^1J_{\text{CF}} = 169,9$ Hz); 27,3 (C_3 , *d*, $^2J_{\text{CF}} = 20,7$ Hz); 41,0 (C_4 , *s*); 20,1 (C_5 , *s*); 28,9 (C_6 , *s*); 32,3 (C_7 , *s*); 27,5 (C_8 , *s*).

eee-2-F-4-*t*-butilcicloexanol (8c)

RMN de ^1H em CDCl_3 a 400,13 MHz, δ em ppm; 3,60 (H_1 , *dddd*, $^3J_{\text{H}_1\text{F}} = 13,4$ Hz, $^3J_{\text{H}_1\text{H}_2} = 8,8$ Hz, $^3J_{\text{H}_1\text{H}_{6a}} = 11,7$ Hz, $^3J_{\text{H}_1\text{H}_{6e}} = 5,2$ Hz); 4,28 (H_2 , *dddd*, $^2J_{\text{H}_2\text{F}} = 51,8$ Hz, $^3J_{\text{H}_2\text{H}_1} = 8,8$ Hz, $^3J_{\text{H}_2\text{H}_{3a}} = 11,0$ Hz, $^3J_{\text{H}_2\text{H}_{3e}} = 4,9$ Hz); 1,11 – 1,35 (3H, *m*), ~2,15 (H_{3e} , *m*), 1,05 (H_{5a} , *dq*, $^2J_{\text{H}_{5a}\text{H}_{5e}} = ^3J_{\text{H}_{5a}\text{H}_4} = ^3J_{\text{H}_{5a}\text{H}_{6a}} = 12,5$ Hz, $^3J_{\text{H}_{5a}\text{H}_{6e}} = 3,4$ Hz); 1,74 (H_{5e} , *qd*, $^3J_{\text{H}_{5e}\text{H}_4} = ^3J_{\text{H}_{5e}\text{H}_{6a}} = ^3J_{\text{H}_{5a}\text{H}_{6e}} = 2,9$ Hz, $^2J_{\text{H}_{5a}\text{H}_{5e}} = 12,5$ Hz); 2,05 (H_{6e} , *m*); 0,88 (9H, *s*, $^1J_{\text{CH}} = 124,5$ Hz).

RMN de $^{13}\text{C} - \{^1\text{H}\}$ em CDCl_3 a 100,62 MHz, δ em ppm; 74,0 (C_1 , *d*, $^2J_{\text{C}_1\text{F}} = 17,7$ Hz); 97,8 (C_2 , *d*, $^1J_{\text{C}_2\text{F}} = 173,3$ Hz); 31,9 (C_3 , *d*, $^2J_{\text{C}_3\text{F}} = 16,6$ Hz); 46,1 (C_4 , *d*, $^3J_{\text{C}_4\text{F}} = 8,9$ Hz); 24,9 (C_5 , *d*, $^4J_{\text{C}_5\text{F}} = 2,0$ Hz); 31,2 (C_6 , *d*, $^3J_{\text{C}_4\text{F}} = 7,7$ Hz); 32,4 (C_7 , *s*); 27,7 (C_8 , *s*).

eae-2-F-4-*t*-butilcicloexanol (8d)

RMN de ^1H em CD_2Cl_2 a 400,13 MHz, δ em ppm; 3,46 (H_1 , *dddd*, $^3J_{\text{H}_1\text{F}} = 29,2$ Hz, $^3J_{\text{H}_1\text{H}_{6a}} = 11,9$ Hz, $^3J_{\text{H}_1\text{H}_{6e}} = 4,8$ Hz, $^3J_{\text{H}_1\text{H}_2} = 2,4$ Hz); 4,80 (H_2 , *m*, $^2J_{\text{H}_2\text{F}} = 51,6$ Hz, $^3J_{\text{H}_2\text{H}_1} = 2,4$ Hz); 1,24 (H_{3a} , *ddd*, $^2J_{\text{H}_{3a}\text{H}_{3e}} = ^3J_{\text{H}_{3a}\text{H}_4} = 13,7$ Hz, $^3J_{\text{H}_{3a}\text{F}} = 44,5$ Hz, $^3J_{\text{H}_{3a}\text{H}_2} = 1,6$ Hz); 2,13 (H_{3e} , *m*); 1,38 (H_4 , *tt*, $^3J_{\text{H}_4\text{H}_{3a}} = ^3J_{\text{H}_4\text{H}_{5a}} = 13,7$ Hz, $^3J_{\text{H}_4\text{H}_{5e}} = ^3J_{\text{H}_4\text{H}_{3e}} = 3,1$ Hz); 1,05 (H_{5a} , *m*); 1,79 (H_{5e} , *m*); 1,56 (H_{6a} , *ddq*, $^4J_{\text{H}_{6a}\text{F}} = 1,2$ Hz, $^3J_{\text{H}_{6a}\text{H}_1} = ^2J_{\text{H}_{6a}\text{H}_{6e}} = ^2J_{\text{H}_{6a}\text{H}_{5a}} = 11,9$ Hz, $^3J_{\text{H}_{6a}\text{H}_{5e}} = 3,6$ Hz); ~1,84 (H_{6e} , *m*); 0,86 (9H, *s*, $^1J_{\text{CH}} = 124,6$ Hz).

RMN de $^{13}\text{C} - \{^1\text{H}\}$ em CD_2Cl_2 a 100,62 MHz, δ em ppm; 71,7 (C_1 , *d*, $^2J_{\text{C}_1\text{F}} = 19,5$ Hz); 93,3 (C_2 , *d*, $^1J_{\text{C}_2\text{F}} = 170,0$ Hz); 31,6 (C_3 , *d*, $^2J_{\text{C}_3\text{F}} = 20,7$ Hz); 40,9 (C_4 , *s*); 25,5 (C_5 , *s*); 30,3 (C_6 , *d*, $^3J_{\text{C}_4\text{F}} = 2,6$ Hz); 32,3 (C_7 , *s*); 27,7 (C_8 , *s*).

aae-2-Cl-4-*t*-butilcicloexanol (9a)

RMN de ^1H em CDCl_3 a 400,13 MHz, δ em ppm; 3,99 (H_1 , *m*); 4,07 (H_2 , *ddd*, $^3J_{\text{H}_2\text{H}_{3a}} = 12,4$ Hz, $^3J_{\text{H}_2\text{H}_{3e}} = 4,5$ Hz, $^3J_{\text{H}_2\text{H}_1} = 2,5$ Hz); 1,76 (H_{3a} , *q*, $^2J_{\text{H}_{3a}\text{H}_{3e}} = ^3J_{\text{H}_2\text{H}_{3a}} = ^3J_{\text{H}_{3a}\text{H}_4} = 12,3$ Hz),

1,94 (H_{3e}, *m*), 1,12 (H₄, *tt*, $^3J_{H4H3a} = ^3J_{H4H5a} = 12,3$ Hz, $^3J_{H4H3e} = ^3J_{H4H5e} = 3,0$ Hz); 1,35 – 1,55 (3H, *m*); 2,10 (H_{6e}, *qd*, $^2J_{H6aH6e} = 13,8$ Hz, $^3J_{H6eH5e} = ^3J_{H6eH5a} = ^3J_{H6eH1} = 2,6$ Hz); 0,88 (9H, *s*, $^1J_{CH}=124,5$ Hz).

RMN de $^{13}C - \{^1H\}$ em CDCl₃ a 100,62 MHz, δ em ppm; C₁ (69,1); C₂ (66,6); C₃ (32,0); C₄ (48,7); C₅ (19,5); C₆ (31,7); C₇ (32,9); C₈ (27,7).

eae-2-Cl-4-*t*-butilcicloexanol (9d)

RMN de 1H em CDCl₃ a 400,13 MHz, δ em ppm; 3,64 (H₁, *ddd*, $^3J_{H1H6a} = 11,3$ Hz, $^3J_{H1H6e} = 3,5$ Hz, $^3J_{H1H2} = 3,4$ Hz); 4,57 (H₂, *m*); 1,55 (H_{3a}, *m*); 2,2 (H_{3e}, *m*); 1,55 (H₄, *m*); ~1,1 (H_{5a}, *m*); ~1,8 (H_{5e}, *m*); 1,65 (H_{6a}, *m*); ~1,8 (H_{6e}, *m*); 0,86 (9H, *s*, $^1J_{CH}=124,6$ Hz).

RMN de $^{13}C - \{^1H\}$ em CDCl₃ a 100,62 MHz, δ em ppm; C₁ (71,5); C₂ (67,3); C₃ (34,1); C₄ (39,9); C₅ (25,4); C₆ (29,9); C₇ (32,0); C₈ (27,7).

aee-2-Br-4-*t*-butilcicloexanol (10a)

RMN de 1H em CDCl₃ a 400,13 MHz, δ em ppm; 4,05 (H₁, *m*); 4,29 (H₂, *ddd*, $^3J_{H2H3a} = 12,4$ Hz, $^3J_{H2H3e} = 4,6$ Hz, $^3J_{H2H1} = 2,4$ Hz); 1,93 (H_{3a}, *q*, $^2J_{H3aH3e} = ^3J_{H2H3a} = ^3J_{H3aH4} = 12,4$ Hz), 2,05 (H_{3e}, *m*), 1,14 (H₄, *tt*, $^3J_{H4H3a} = ^3J_{H4H5a} = 12,4$ Hz, $^3J_{H4H3e} = ^3J_{H4H5e} = 3,5$ Hz); 1,37 – 1,6 (3H, *m*); 2,13 (H_{6e}, *qd*, $^2J_{H6aH6e} = 13,5$ Hz, $^3J_{H6eH5e} = ^3J_{H6eH5a} = ^3J_{H6eH1} = 3,0$ Hz); 0,87 (9H, *s*, $^1J_{CH}=124,5$ Hz).

RMN de $^{13}C - \{^1H\}$ em CDCl₃ a 100,62 MHz, δ em ppm; C₁ (69,4); C₂ (61,4); C₃ (33,1); C₄ (50,0); C₅ (19,5); C₆ (32,0); C₇ (33,0); C₈ (27,6).

eee-2-Br-4-*t*-butilcicloexanol (10c)

RMN de 1H em CDCl₃ a 400,13 MHz, δ em ppm; 3,58 (H₁, *ddd*, $^3J_{H1H2} = 9,6$ Hz, $^3J_{H1H6a} = 10,0$ Hz, $^3J_{H1H6e} = 4,8$ Hz); 3,95 (H₂, *ddd*, $^3J_{H2H3a} = 12,3$ Hz, $^3J_{H2H3e} = 4,4$ Hz, $^3J_{H1H2} = 9,6$ Hz); 1,65 (H_{3a}, *q*, $^2J_{H3aH3e} = ^3J_{H2H3a} = ^3J_{H3aH4} = 12,3$ Hz), 2,37 (H_{3e}, *dddd*, $^2J_{H3aH3e} = 12,3$ Hz, $^3J_{H2H3e} = 4,4$ Hz, $^3J_{H4H3e} = ?$, $^4J_{H3eH5e} = 2,4$ Hz), 1,16 (H₄, *m*); 1,16 (H_{5a}, *m*); 1,85 (H_{5e}, *m*); 1,33 (H_{6a}, *m*); 2,17 (H_{6e}, *dddd*, $^2J_{H6aH6e} = 13,2$ Hz, $^3J_{H6eH5e} = 3,1$ Hz, $^3J_{H6eH5a} = ?$, $^3J_{H6eH1} = 4,8$ Hz); 0,88 (9H, *s*, $^1J_{CH}=124,5$ Hz).

RMN de $^{13}C - \{^1H\}$ em CDCl₃ a 100,62 MHz, δ em ppm; C₁ (75,9); C₂ (63,2); C₃ (37,9); C₄ (49,2); C₅ (25,3); C₆ (33,4); C₇ (32,7); C₈ (27,8).

eae-2-Br-4-*t*-butilcicloexanol (10d)

RMN de ^1H em CDCl_3 a 400,13 MHz, δ em ppm; 3,34 (H_1 , *td*, $^3J_{\text{H}_1\text{H}_{6a}} = 11,0$ Hz, $^3J_{\text{H}_1\text{H}_{6e}} = ^3J_{\text{H}_1\text{H}_2} = 3,8$ Hz); 4,76 (H_2 , *m*); $\sim 1,6$ (H_{3a} , *m*); 2,24 (H_{3e} , *m*); $\sim 1,6$ (H_4 , *m*); 1,10 (H_{5a} , *m*); $\sim 1,8$ (H_{5e} , *m*); $\sim 1,6$ (H_{6a} , *m*); $\sim 1,8$ (H_{6e} , *m*); 0,87 (9H, *s*, $^1J_{\text{CH}} = 124,7$ Hz).

RMN de $^{13}\text{C} - \{^1\text{H}\}$ em CDCl_3 a 100,62 MHz, δ em ppm; C_1 (71,4); C_2 (64,8); C_3 (34,5); C_4 (40,8); C_5 (25,5); C_6 (30,9); C_7 (32,0); C_8 (27,8).

3.3. Preparação das amostras de RMN

Os espectros foram adquiridos em um equipamento Bruker AVANCE III 400 MHz operando na frequência de 400,13 MHz para ^1H e 100,62 MHz para ^{13}C , equipado com uma sonda BBI de 5 mm com detecção inversa com temperatura constante de 25 °C (298 K). Todas as amostras foram preparadas pesando-se aproximadamente 10 mg dos compostos, os quais foram dissolvidos em 0,7 mL de clorofórmio deuterado (CDCl_3) e, em alguns casos em acetona- d_6 . As amostras foram filtradas antes da aquisição dos espectros. Os parâmetros de aquisição e processamento podem ser observados em cada figura dos espectros mostrados no decorrer do trabalho.

3.4. Aspectos Computacionais

Otimizou-se as geometrias dos compostos com o funcional híbrido B3LYP⁸⁵ e funções de base do tipo Dunning aug-cc-pVTZ,⁸⁶ disponíveis no pacote GAUSSIAN03.⁸⁷ Obteve-se os valores teóricos das constantes de acoplamento J_{CH} utilizando o programa GAUSSIAN03⁸⁷ com as geometrias já otimizadas. Utilizou-se o funcional híbrido B3LYP e as funções de base empregadas foram a EPR-III⁸⁸ para os átomos de carbono e hidrogênio e a cc-pVTZ⁸⁶ para os heteroátomos (halogênios e oxigênio). Para a obtenção dos valores das energias das interações hiperconjugativas foi utilizada a análise NBO 5.0.⁸⁹ Os cálculos foram realizados com o funcional híbrido B3LYP⁸⁵ e funções de base cc-pVTZ.⁸⁶

4. Resultados e Discussão

4.1. Determinação experimental das constantes de acoplamento ${}^nJ_{CH}$

Embora crescente, o uso das constantes de acoplamento ${}^nJ_{CH}$ para a resolução de problemas estruturais ainda não é frequente, pois há alguns problemas inerentes que dificultam sua determinação. Estas dificuldades estão diretamente relacionadas à baixa sensibilidade do ${}^{13}\text{C}$ e à inexistência de um método conveniente e padronizado que correlacione as constantes de acoplamento à longa distância ${}^nJ_{CH}$ à estrutura da molécula.

Na literatura, há uma série de experimentos, principalmente envolvendo detecção inversa, que são utilizados para a determinação das constantes de acoplamento ${}^nJ_{CH}$, onde cada uma dessas técnicas apresentam vantagens e desvantagens.⁴⁰ No presente trabalho, as constantes de acoplamento ${}^nJ_{CH}$ foram determinadas experimentalmente utilizando a sequência de pulso HSQC-TOCSY-IPAP^{57,73}.

Para melhor exemplificar a técnica de HSQC-TOCSY-IPAP e facilitar a discussão dos resultados obtidos, apresentaremos os mapas de contorno (IP+AP e IP-AP) para a molécula de *cis*-2-Cl-4-*t*-butilcicloexanona (**4a**), **Figura 29**.

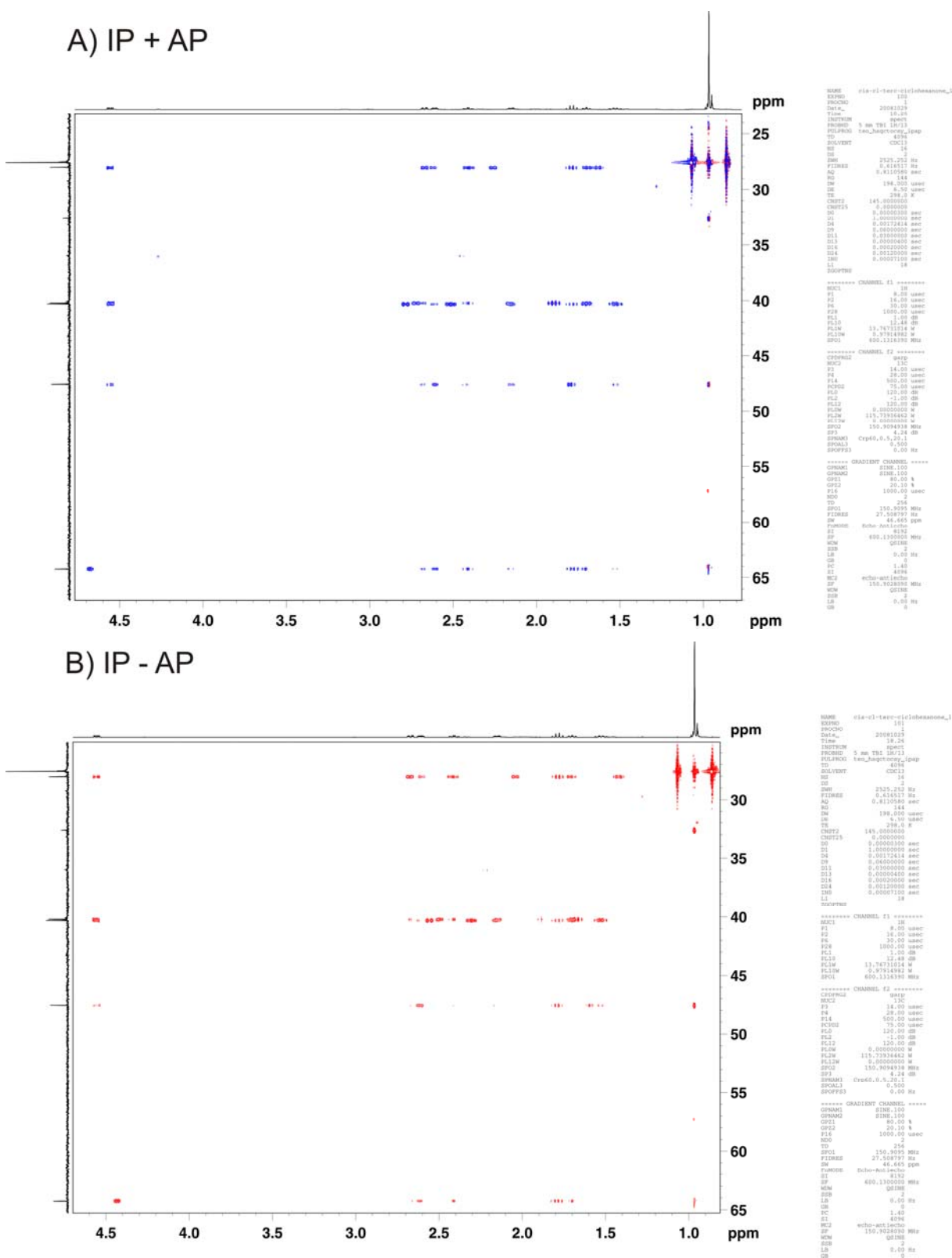


Figura 29. Mapa de contorno para a molécula de *cis*-2-Cl-4-*t*-butilciclohexanona (**4a**); A) IP+AP, B) IP-AP.

A determinação das constantes de acoplamento, através da técnica de HSQC-TOCSY-IPAP, consiste em fazer um corte (slice) da linha do carbono que se deseja determinar $^nJ_{CH}$ (projeção em 1D do mapa de contorno 2D). O corte é feito nos dois subespectros processados [IP+AP (α) e IP-AP (β)].

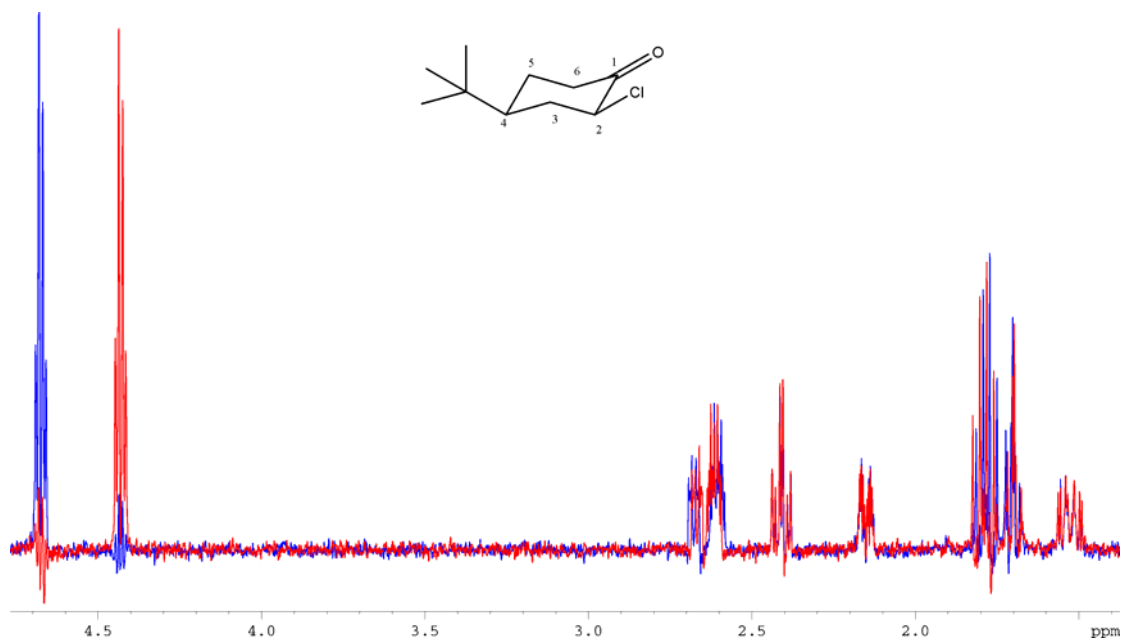


Figura 30. Projeção em uma dimensão (1D) do carbono C_2 da *cis*-2-Cl-4-*t*-butilcicloexanona

Quando se faz a sobreposição entre os multipletes das duas projeções há uma diferença de deslocamento entre os dois multipletes, tal diferença em Hz consiste no valor da constante de acoplamento entre o hidrogênio em questão e o carbono C_2 . Nas **Figuras 30 e 31** é possível observar a projeção da linha do carbono C_2 e a expansão da região relativa aos hidrogênios **6e**, **3e** e **6a** para a molécula *cis*-2-Cl-4-*t*-butilcicloexanona [projeção azul do processamento IP+AP (α) e vermelha IP-AP (β)].

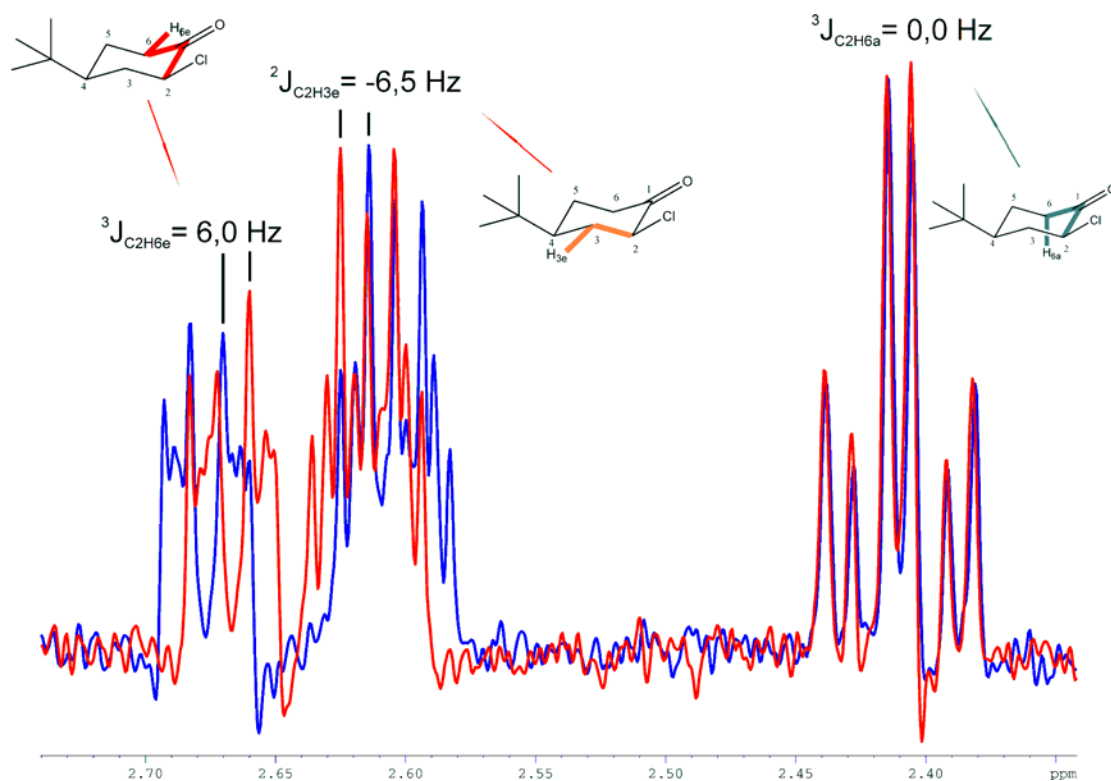
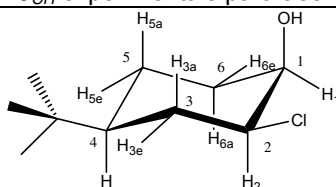


Figura 31. Expansão da projeção do C₂ para a região dos hidrogênios H_{6e}, H_{3e} e H_{6a}

Como o foco do presente trabalho se encontra no estudo de constantes de acoplamento envolvendo carbonos hidrogenados e, devido a fácil obtenção das constantes de acoplamento a longa distância ($^nJ_{CH}$) através do experimento de HSQC-TOCSY-IPAP, decidimos determinar as constantes de acoplamento através dessa técnica, deixando de lado a técnica de HSQMBC⁶⁷ que à princípio também seria utilizada. A fim de facilitar a apresentação dos resultados, utilizaremos como “padrão” a molécula de aee-2-Cl-4-*t*-butilcicloexanol, cujos valores das constantes de acoplamento estão apresentados na **Tabela 2**. No entanto, o mesmo tipo de análise foi realizado para os demais compostos (**Anexos 14-31**). A seguir, na **Figura 32**, é possível observar os mapas de contorno de HSQC-TOCSY-IPAP para o aee-2-Cl-4-*t*-butilcicloexanol, obtido utilizando a sequência de pulso da Figura 25.

Tabela 2. Constantes de acoplamento $^nJ_{CH}$ experimentais para aee-2-Cl-4-*t*-butilcicloexanol em CDCl₃.

*	H ₁	H ₂	H _{3a}	H _{3e}	H ₄	H _{5a}	H _{5e}	H _{6a}	H _{6e}
	3,99	4,07	1,76	1,94	1,12	-*	-*	-*	2,10
C ₁ 69,1	149,6 ^a	1,2 ^b	2,2 ^c	5,9	-	2,1	? ^d	?	-6,0
C ₂ 66,6	-3,2	147,8	-7,2	-6,6	2,9	-	-	?	11,1
C ₃ 32,0	4,2	-2,6	129,3	131,8	-3,7	3,0	?	-	-
C ₄ 48,7	-	1,2	-4,0	-3,9	122,1	-3,7	?	?	8,7
C ₅ 19,5	5,9	-	2,4	7,1	-3,2	127,3	128,5	-5,8	-2,7
C ₆ 31,7	-2,0	-	-	-	2,5	?	?	124,9	131,2

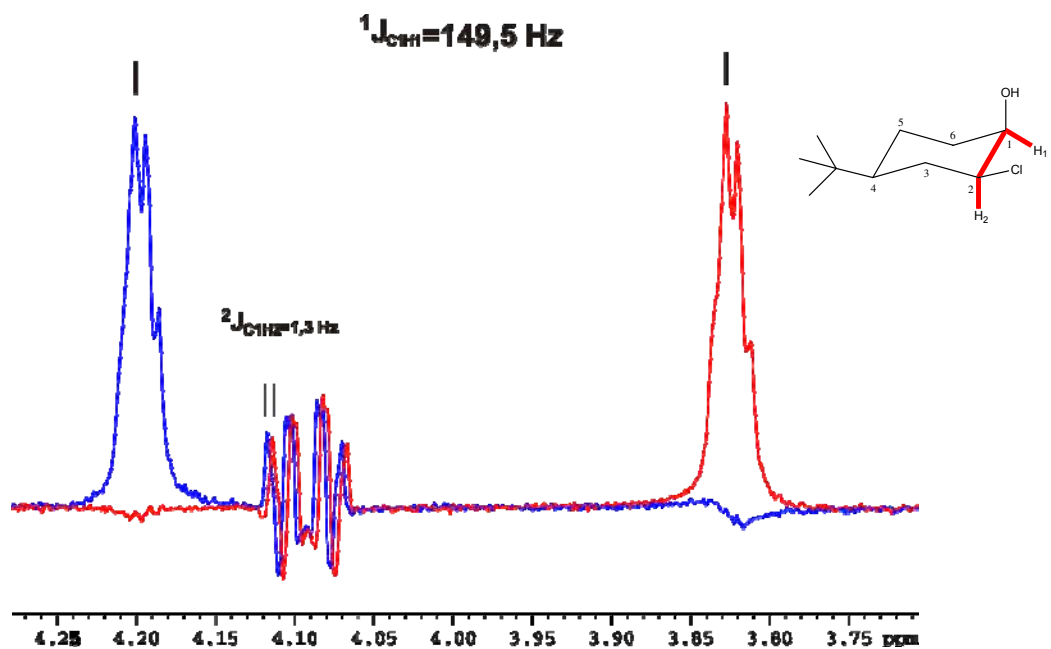
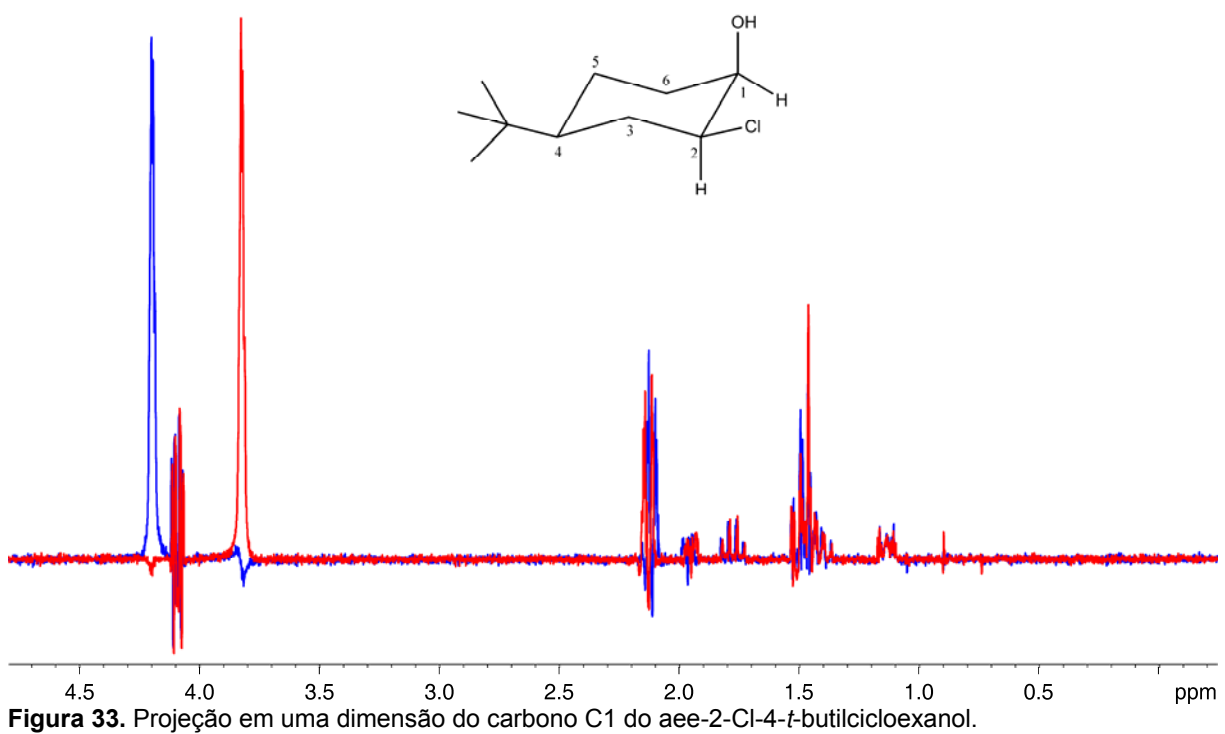
* Deslocamento químico em ppm, ^a Constante de acoplamento $^1J_{CH}$, ^b Constante de acoplamento $^2J_{CH}$,

^c Constante de acoplamento $^3J_{CH}$, ^d Constantes de acoplamento que não puderam ser determinadas.

Devido às limitações da técnica, na **Tabela 2** não estão apresentados os valores das constantes de acoplamento $^nJ_{CH}$ para os carbonos quaternários. O fato do carbono da *tert*-butila ter sido omitido da tabela se deve ao fato de que através do experimento de HSQC-TOCSY-IPAP só é possível atribuir o valor de $^1J_{CH}$, sendo este valor apresentado juntamente à atribuição dos sinais de 1H e ^{13}C .

Há, também, os acoplamentos que não puderam ser mensurados (marcados com ponto de interrogação) devido a problemas de sobreposição de sinais de acoplamento direto com as correlações TOCSY (uma das limitações da técnica empregada) ou mesmo devido ao fato de hidrogênios que acoplam com o mesmo carbono apresentarem o mesmo deslocamento químico.

Para os compostos descritos no Esquema 01, na maioria dos casos onde os carbonos apresentavam apenas um hidrogênio ligado a eles (CH) a técnica HSQC-TOCSY-IPAP se mostrou bastante satisfatória. Nas **Figuras 33 e 34** é possível observar a projeção da linha do carbono C₁ e a expansão da região relativa ao H₂ para a molécula aee-2-Cl-4-*t*-butilcicloexanol [projeção azul do processamento IP+AP (α) e vermelha IP-AP (β)]. Já na **Figura 35**, observa-se a expansão da projeção da região do acoplamento do C₂ com os hidrogênios H₁ e H_{6e}, como podemos notar, tanto o acoplamento direto $^1J_{C1H1}$, quanto o acoplamento a longa distância $^2J_{C1H2}$, $^2J_{C2H1}$ e $^2J_{C2H6e}$, foram facilmente determinados.



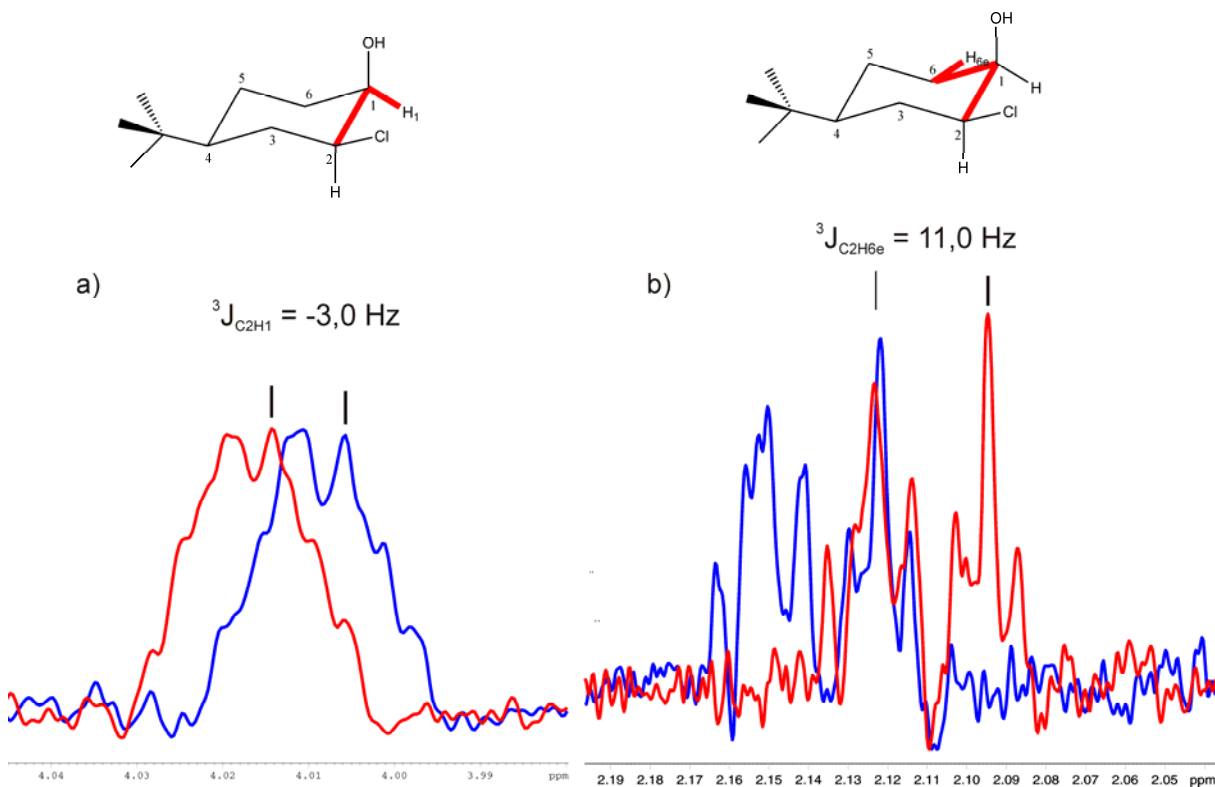


Figura 35. a) Expansão da projeção do C₂ para a região do hidrogênio H₁ e b) Expansão da projeção do C₂ para a região do hidrogênio H_{6e} do aee-2-Cl-4-*t*-butilcicloexanol..

Como citado acima, uma desvantagem envolvendo essa técnica foi observada em algumas situações onde as constantes de acoplamento $^nJ_{CH}$ envolviam carbonos de grupos CH₂. O principal problema se deve ao fato de grupos CH₂ possuírem dois acoplamentos diretos, assim a probabilidade de haver sobreposição das constantes de acoplamento a uma ligação com as correlações TOCSY é maior, para o caso da sequência sem edição que estamos utilizando. Nos casos onde houve tal sobreposição não foi possível determinar as constantes de acoplamento à longa distância, ver **Figura 36**.

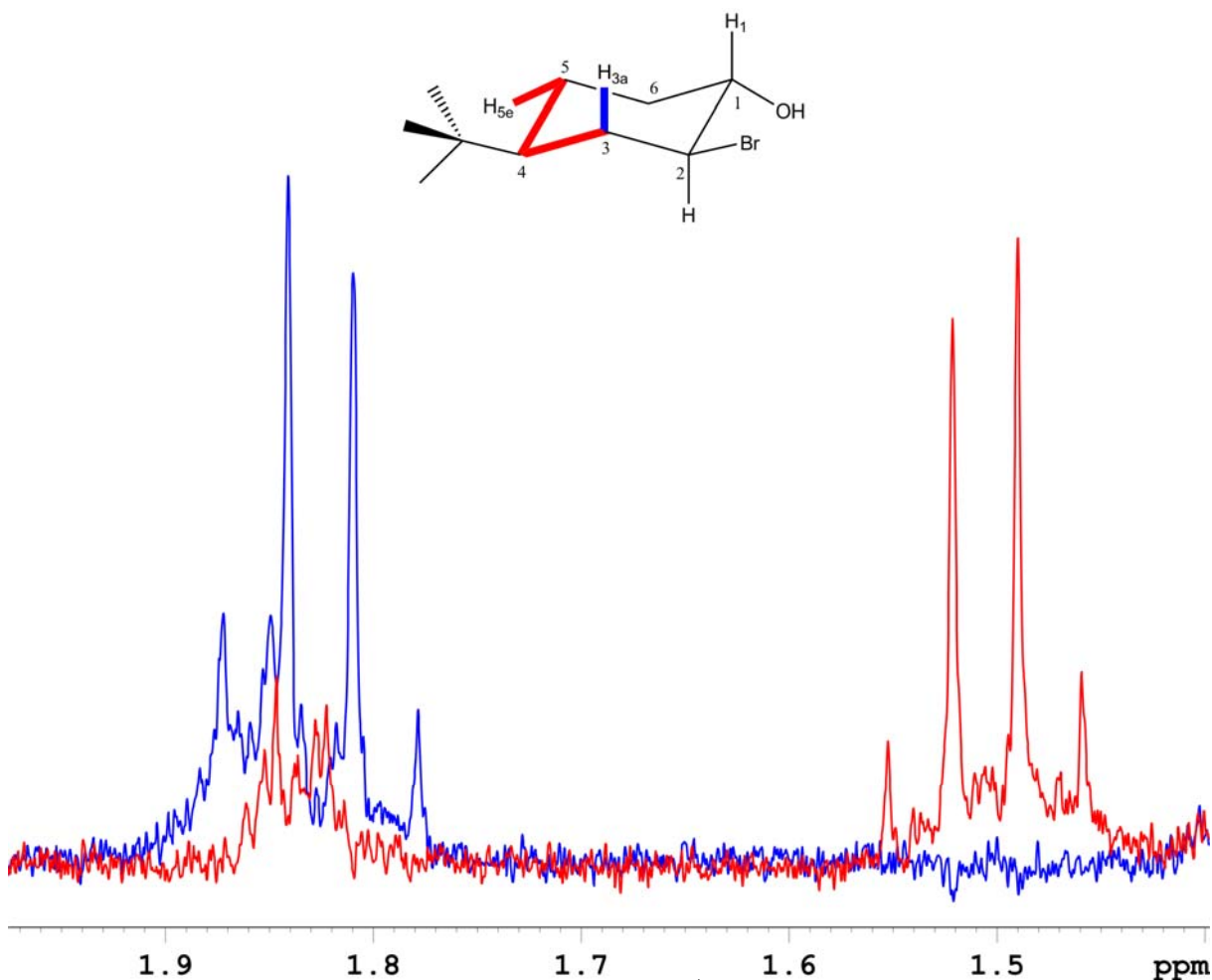


Figura 36. Sobreposição dos sinais do acoplamento direto ($^1J_{C3H3a}$) com a correlação TOCSY do H_{5e} (por isso não foi possível mensurar do $^3J_{C3H5e}$) para o eee-2-Br-4-*t*-butilcicloexanol.

4.2. Determinação do sinal da constante de acoplamento

Uma vantagem da técnica de HSQC-TOCSY-IPAP, quando comparada aos demais experimentos utilizados para obtenção de constantes $^nJ_{CH}$, é o fato do sinal da constante de acoplamento ser facilmente obtido através desse experimento.

Deve-se ressaltar que o sinal da constante de acoplamento é determinado tendo como referência o acoplamento a uma ligação ($^1J_{CH}$). Sabendo que o acoplamento direto $^1J_{CH}$ é sempre positivo, o sinal da constante de acoplamento $^nJ_{CH}$ é considerada como positivo ou negativo comparando o padrão de seus multipletos ao do $^1J_{CH}$. Pode-se observar na **Figura 37** que para o acoplamento direto o multiplete vermelho [IP-AP(α)] apresenta-se à direita do azul [IP+AP(β)], assim, se o padrão apresentado pela constante de acoplamento à longa distância for o mesmo ela será considerada como positiva, como é o caso de $^2J_{C2H1}$ para a molécula de aee-2-Cl-4-*t*-butilcicloexanol apresentado na **Figura 37**.

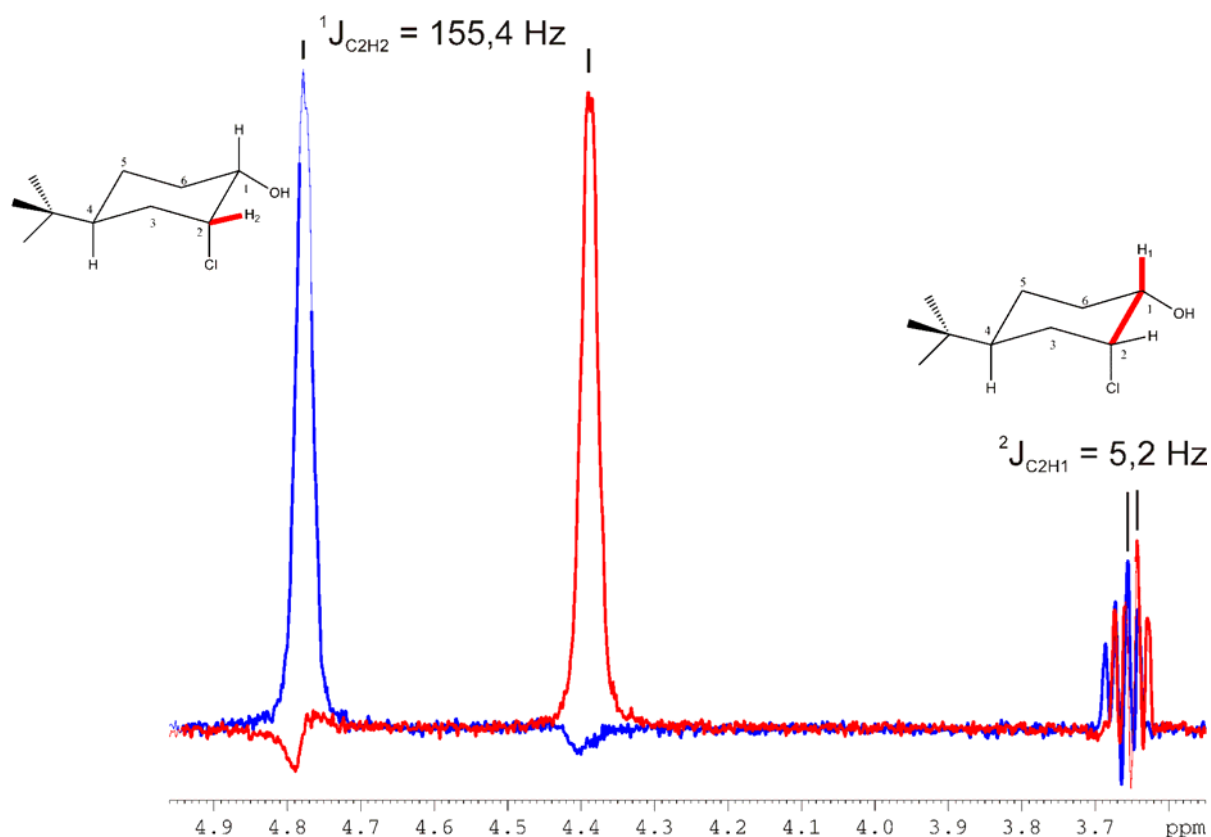


Figura 37. Slice C2 relativo aos hidrogênios H1 e H2 para a molécula de eae-2-Cl-4-*t*-butilcicloexanol.

Caso o padrão seja invertido em relação ao acoplamento a uma ligação, ou seja, se o multiplete vermelho [IP-AP(α)] estiver à esquerda do azul [IP+AP(β)], a constante de acoplamento é considerada negativa, como pode ser observado na **Figura 38** para a constante $^2J_{C2H3e}$.

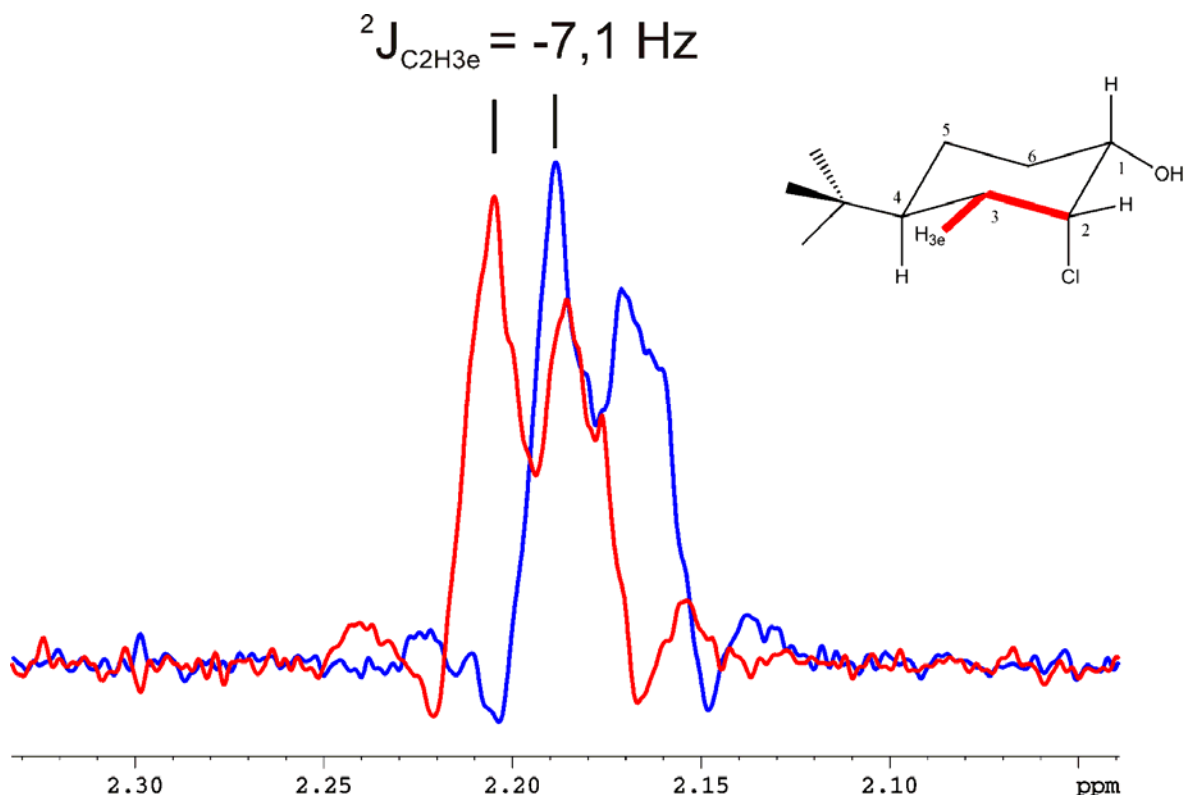


Figura 38. Slice C_2 relativo ao hidrogênios H_{3e} para a molécula de eae-2-Cl-4-*t*-butilcicloexanol.

Mas o que significa dizer que uma constante de acoplamento é positiva ou negativa?

Por definição, as constantes de acoplamento escalar spin-spin são positivas quando o acoplamento provocar a estabilização dos estados de *spin* com arranjo antiparalelo ($\alpha\beta$ ou $\beta\alpha$) e desestabilização do arranjo paralelo ($\alpha\alpha$ ou $\beta\beta$). Quando ocorre o oposto a constante de acoplamento será negativa. Pode-se resumir tal explicação na forma de diagramas de energia para o caso de dois núcleos magnéticos AX (C e H), ver **Figura 38**. As transições ν_1 e ν_2 , indicadas nos diagramas, são referentes às linhas das frequências observadas nos espectros. É possível notar que para acoplamentos positivos a frequência de maior energia é a ν_1 (referente à transição $\alpha\beta \rightarrow \beta\beta$) e para acoplamentos negativos a frequência de maior energia é a ν_2 (referente à transição $\alpha\alpha \rightarrow \beta\alpha$). Isto ocorre porque existe uma inversão dos estados que são estabilizados. No caso da **Figura 39A** o acoplamento de AX estabiliza os estados de *spin* antiparalelos (o que caracteriza um $J > 0$) e na **Figura 39B** os estados de *spin* paralelos (o que caracteriza um $J < 0$).⁹⁰

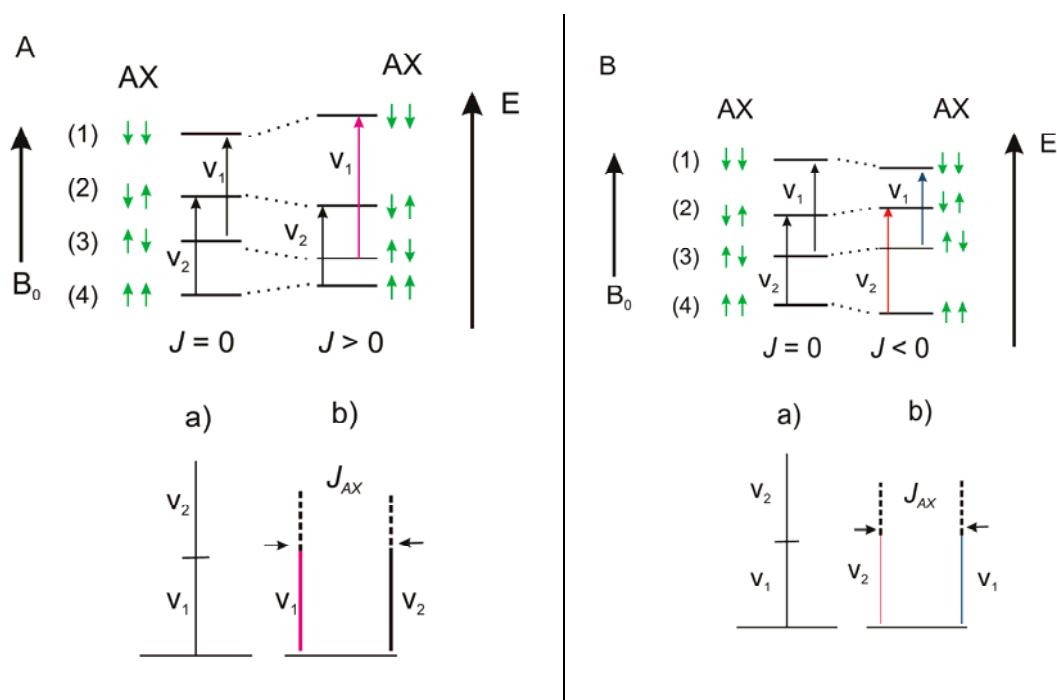


Figura 39. Diagrama de níveis de energia para dois núcleos magnéticos AX: **A** - Diagrama para um acoplamento J positivo; **B** - Diagrama para um acoplamento J negativo.

4.3. Fatores que influenciam na constante de acoplamento $^3J_{C2H6e}$

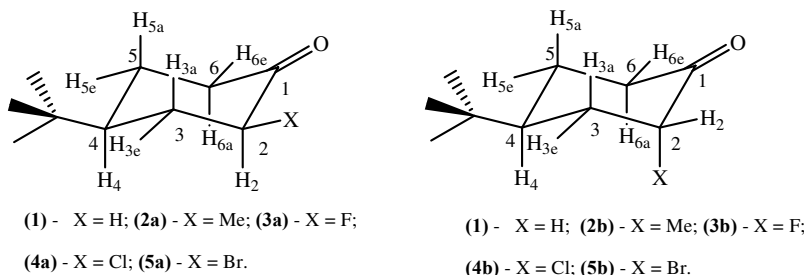
Da literatura,⁹¹ sabe-se que a constante de acoplamento $^3J_{CH}$, assim como a constante de acoplamento $^3J_{HH}$, segue em muitos casos uma relação de estrita dependência com o ângulo diedro formado pelos átomos que se acoplam, mas que podem ocorrer certas “anomalias” em que os valores de $^3J_{CH}$ são muito diferentes dos previstos pela regra de Karplus^{12,13} ou Aydin e Günther.⁴³ Tal fato foi observado para a 4-*t*-butilciclohexanona (**1**) por Parella e col.³⁹ e, racionalizado por Contreras e Peralta³ que atribuíram a diferença entre os valores das constantes de acoplamento $^3J_{C2H6e}$ e $^3J_{C1H3e}$ às interações hiperconjugativas do LP(O) com o orbital antiligante σ^*_{C1-C2} (esta teria um efeito negativo sobre o valor da constante $^3J_{C2H6e}$) e ao ângulo entre os átomos C₂-C₁-C₆ próximo de 120°; porém sem maiores detalhes ou evidências.

A fim de analisarmos qual a real influência, angular e das interações hiperconjugativas ao longo do caminho do acoplamento como, por exemplo, do LP(O) e do LP(X) com o orbital antiligante σ^*_{C1-C2} , no valor da constante de acoplamento $^3J_{C2H6e}$ introduzimos substituintes com pares de elétrons livres (LP) alfa à carbonila com orientação (*axial* e/ou *equatorial*), ver **Esquema 1** (pág. 27).

Na **Tabela 3** estão presentes os valores calculados e experimentais relativos à constante de acoplamento $^3J_{C2H6e}$ para a estrutura de mínimo de energia das cetonas (**1-5**). A cetona sem substituinte foi considerada como padrão e, estudou-se a *cis/trans*-2-

Me-4-*t*-butilcicloexanona a fim de analisarmos qual o efeito da inclusão de um substituinte sem pares de elétrons livres.

Tabela 3. Ângulo de ligação e diedro($^{\circ}$) e constantes de acoplamento $^3J_{C2H6e}$ calculadas (Hz) para 2-X-4-*t*-butilcicloexanona (X = H, Me, F, Cl e Br).



Compostos	$\theta_{C2-C1-C6}$ ($^{\circ}$)	$\varphi_{C2-C1-C6-H6e}$ ($^{\circ}$)	$^3J_{C2H6e}$ (Hz)	
			calculado	experimental
H(1)	115	172,1	3,10	3,1*
<i>cis</i> 2Me (2a)	114,8	174,3	3,36	-**
<i>trans</i> 2Me (2b)	116	171,2	2,71	-**
<i>cis</i> 2F (3a)	113,1	175,2	6,10	6,1
<i>trans</i> 2F (3b)	113,8	177,0	2,71	-***
<i>cis</i> 2Cl (4a)	112	176,1	6,02	6,0
<i>trans</i> 2Cl (4b)	115	172,6	3,30	3,2
<i>cis</i> 2Br (5a)	112	175,7	5,90	5,9
<i>trans</i> 2Br (5b)	116	170,9	3,49	3,3

* Valores obtidos por Parella e col., sendo que os valores de $^3J_{CH}$ foram obtidos experimentalmente³⁹ e os ângulos diedros calculados com o modelo Allinger MM2.³⁸

** Compostos ainda não sintetizados.

*** Não foi possível medir o valor de $^3J_{C2H6e}$, pois o deslocamento químico do H_{6e} e do H_{3e} são iguais e ambos acoplam com o C₂.

Pode-se observar que os valores calculados estão em concordância com os resultados experimentais, o que mostra que os cálculos estão descrevendo adequadamente os valores de $^3J_{CH}$ para os sistemas aqui estudados, logo, nos casos onde não foi possível obter o valor experimental da constante de acoplamento podemos considerar a tendência obtida pelos cálculos teóricos, como é o caso do maior valor de $^3J_{C2H6e}$ para a cetona *cis* em relação à *trans*-2-Me-4-*t*-butilcicloexanona.

Além de termos constatado que a tendência obtida pelos cálculos teóricos era confiável, ao observarmos os resultados apresentados na **Tabela 3**, chamou-nos a atenção a diferença no valor de $^3J_{C2H6e}$ para as cetonas *cis* e *trans*.

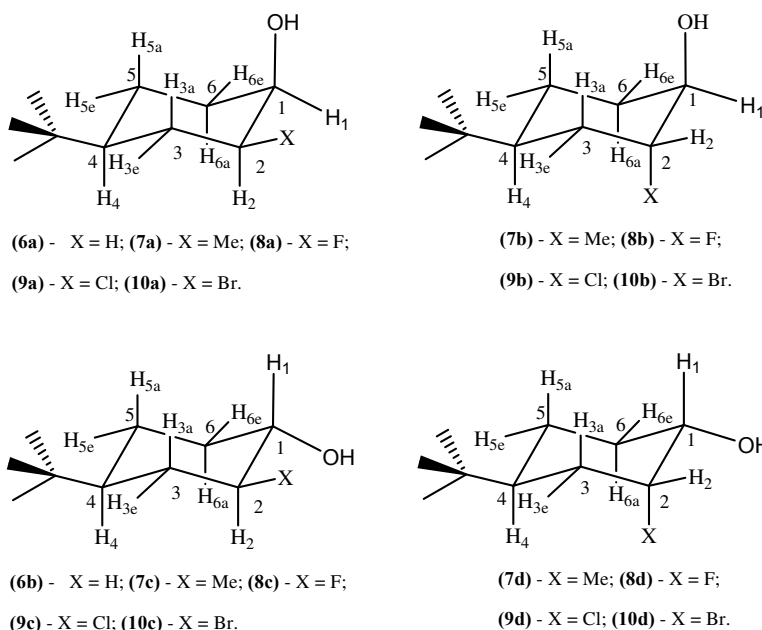
Primeiramente, comparamos os valores de ângulo diedro para as duas cetonas e percebemos que assim como no caso da 4-*t*-butilcicloexanona,³⁹ onde os valores de

$^3J_{C1H3e}$ era cerca de 5 Hz maior que $^3J_{C6H2e}$ para valores de ângulo diedro muito próximos, as cetonas *cis* e *trans* apresentavam valores de ângulo diedro similares, no entanto os valores de $^3J_{C2H6e}$ para as cetonas *cis* eram praticamente duas vezes maior que para as *trans*. Um exemplo é a cetona 2-Cl-4-*t*-butilcicloexanona, onde a *cis* apresenta um acoplamento $^3J_{C2H6e} = 6,02$ Hz para um ângulo diedro de $176,1^\circ$ e a *trans* apresenta um acoplamento $^3J_{C2H6e} = 3,30$ Hz para um ângulo diedro de $172,6^\circ$.

A introdução de um substituinte (halogênio) na posição equatorial, cetonas ***cis*** (**3a**, **4a** e **5a**), “aumentou” em cerca de duas vezes o valor da constante de acoplamento $^3J_{C2H6e}$ em relação à cetona não substituída (**1**), porém tanto para as cetonas *cis/trans*-2-Me-4-*t*-butilcicloexanona quanto para as cetonas halogenadas ***trans*** (**3b**, **4b** e **5b**) não ocorreu variação no valor de $^3J_{C2H6e}$, quando comparada com a cetona não substituída (**1**).

A fim de analisarmos se o mesmo ocorria na ausência da carbonila, obtivemos os valores experimentais e calculados de $^3J_{C2H6e}$ para os alcoóis provenientes das respectivas cetonas, ver **Tabela 4**.

Tabela 4. Ângulo de ligação e diedro($^{\circ}$) e constantes de acoplamento $^3J_{C2H6e}$ (Hz) calculadas e experimentais para 2-X-4-*t*-butil-cicloexanóis (X = H, Me, F, Cl e Br).



Compostos	$\theta_{C2-C1-C6}$ ($^{\circ}$)	$\varphi_{C2-C1-C6-H6e}$ ($^{\circ}$)	$^3J_{C2H6e}$ (Hz)	
			calculado	experimental
aeH (6a)	110,7	175,0	6,78	6,5
eeH (6b)	110,7	177,5	7,39	7,0
aee2Me (7a)	110,7	176,3	6,92	-**
aae2Me (7b)	112,0	175,2	6,07	-**
eee2Me (7c)	111,3	177,8	6,92	-**
eae2Me (7d)	112,0	177,9	6,35	-**
aee2F (8a)	109,5	175,4	10,66	10,5
aae2F (8b)	111,1	175,1	5,35	5,7
eee2F (8c)	109,5	177,7	10,96	11,2
eae2F (8d)	111,1	176,3	6,43	6,4
aee2Cl (9a)	108,5	176,3	11,66	11,1
aae2Cl (9b)	111,7	173,7	6,64	-**
eee2Cl (9c)	109,5	177,6	12,06	-**
eae2Cl (9d)	111,7	175,4	7,90	7,6
aee2Br (10a)	108,7	176,5	11,95	11,1
aae2Br (10b)	112,0	173,4	6,91	-**
eee2Br (10c)	108,7	177,8	12,42	11,5
eae2Br (10d)	111,9	175,2	8,40	8,0

** Compostos não sintetizados.

Ao analisarmos os resultados obtidos para os 2-X-4-*t*-butilcicloexanóis, observou-se alguns resultados interessantes:

a) os alcoóis provenientes das cetonas *cis/trans*-2-Me-4-*t*-butilcicloexanona não apresentaram variação significativa no valor da constante $^3J_{C2H6e}$, independentemente da posição do grupo metila ou da hidroxila;

b) o valor da constante $^3J_{C2H6e}$ se tornou praticamente o dobro com a redução do grupo carbonila, ou seja, ao passarmos de um sistema sp^2 para um sp^3 ;

c) os derivados das cetonas *cis* apresentaram $^3J_{C2H6e}$ aproximadamente duas vezes maior que para os alcoóis provenientes das cetonas *trans*;

d) além disso, observou-se que praticamente não havia variação no valor dessa constante de acoplamento quando o grupo hidroxila estava na *axial/equatorial*, mas que assim como nas cetonas a posição do heteroátomo (**8-10**) era determinante.

Ao se observar tais resultados, atribuíram-se às interações hiperconjugativas e ao ângulo formado entre os átomos $C_2-C_1-C_6$, como principais responsáveis pela diferença nos valores das constantes de acoplamento $^3J_{C2H6e}$. Consideramos a influência do ângulo diedro como sendo muito pequena, pois como citado anteriormente, para ângulos diedros praticamente iguais o valor da constante de acoplamento apresenta uma variação significativa; um exemplo é o caso do aae-2-F-4-*t*-butilcicloexanol, cujo ângulo diedro $C_2-C_1-C_6-H_{6e}$ é de $175,1^\circ$ e a constante de acoplamento $^3J_{C2H6e}$ é de 5,7 Hz ao passo que para o aee-2-F-4-*t*-butilcicloexanol que apresenta um ângulo diedro $C_2-C_1-C_6-H_{6e}$ de $175,4^\circ$ a constante de acoplamento $^3J_{C2H6e}$ é de 10,5 Hz e, sabemos que uma variação de $0,4^\circ$ no valor do ângulo diedro não provocaria uma diferença de cerca de 5 Hz na constante de acoplamento. Partindo de tal observação, focamos nossos esforços na investigação da influência do ângulo de ligação $C_2-C_1-C_6$ e na estrutura eletrônica do fragmento molecular no caminho do acoplamento.

4.3.1. Influência angular

A fim de investigarmos a influência angular no valor da constante de acoplamento $^3J_{C2H6e}$, variou-se o ângulo de ligação $\theta_{C2-C1-C6}$ entre 90 a 130° com incrementos de 5 em 5 graus tanto para as cetonas quanto para os alcoóis. As estruturas foram otimizadas para cada ângulo, na **Tabela 5** estão apresentados os valores de $^3J_{C2H6e}$ para as cetonas.

Tabela 5. Ângulo de ligação (°) versus $^3J_{C2-H6e}$ (Hz) para 2-X-4-*t*-butilcicloexanona (X = H, Me, F, Cl e Br).

$\theta_{C2-C1-C6}$ (°)	$^3J_{C2H6e}$ (Hz)								
	H (1)	<i>cis</i> 2Me (2a)	<i>trans</i> 2Me (2b)	<i>cis</i> 2F (3a)	<i>trans</i> 2F (3b)	<i>cis</i> 2Cl (4a)	<i>trans</i> 2Cl (4b)	<i>cis</i> 2Br (5a)	<i>trans</i> 2Br (5b)
90	5,26	5,82	4,15	9,8	2,3	12,2	4,90	12,53	5,30
95	5,27	5,68	4,32	9,7	2,7	11,1	4,90	11,29	5,30
100	4,93	5,41	4,15	9	2,9	9,70	4,70	9,54	5,10
105	4,41	4,72	3,80	8	2,9	8,20	4,30	8,16	4,70
110	3,80	4,1	3,36	6,9	2,8	7,10	3,90	6,66	4,20
112	-	-	-	-	-	6,02	-	5,90	-
113,1	-	-	-	6,1	-	-	-	-	-
113,8	-	-	-	-	2,7	-	-	-	-
114,8	-	3,36	-	-	-	-	-	-	-
115	3,10	3,43	2,87	5,8	2,4	5,50	3,30	5,13	3,65
116	-	-	2,71	-	-	-	-	-	3,50
120	2,43	2,75	2,34	4,7	2,2	4,10	2,90	3,87	3,10
125	1,72	2,03	1,74	3,6	1,7	2,90	2,50	2,58	2,60
130	1,21	1,46	1,16	2,7	2,3	1,50	2,10	1,16	2,20

Os valores em azul correspondem às estruturas de mínimo

O mesmo tipo de análise foi realizado para os alcoóis, cujos resultados para os 2-F-4-*t*-butilcicloexanóis e 2-Cl-4-*t*-butilcicloexanóis se encontram na **Tabela 6**. Os resultados para os demais alcoóis se encontram em **Anexo (32 e 33)**.

Tabela 6. Ângulo de ligação (°) versus $^3J_{C2-H6e}$ (Hz) para 2-X-4-*t*-butilcicloexanóis (X = F e Cl).

$\theta_{C2-C1-C6}$ (°)	$^3J_{C2H6e}$ (Hz)							
	aee2F (8a)	aee2F (8b)	eee2F (8c)	eae2F (8d)	aee2Cl (9a)	aee2Cl (9b)	eee2Cl (9c)	eae2Cl (9d)
90	14,53	4,31	14,35	4,07	17,8	7,30	17,34	6,27
95	14,06	5,05	13,97	4,98	16,41	7,76	16,1	7,21
100	13,19	5,42	13,2	5,58	14,82	7,77	14,72	7,67
105	12,11	5,54	12,22	6,04	13,19	7,49	13,36	7,90
108,5	-	-	-	-	11,66	-	-	-
109,5	10,66	-	10,96	-	-	-	12,06	-
110	10,92	5,47	11,16	6,42	11,63	7,05	12,06	8,01
111,1	-	5,35	-	6,43	-	-	-	-
111,7	-	-	-	-	-	6,64	-	7,90
115	9,75	5,26	10,1	6,75	10,20	6,56	10,84	8,06
120	8,67	4,95	9,07	7,02	8,95	6,04	9,73	8,10
125	7,74	4,58	8,15	7,2	7,9	5,54	8,76	8,13
130	6,97	4,24	7,34	7,49	7,04	5,1	7,94	8,16

Os valores em azul correspondem às estruturas de mínimo

No caso das cetonas, pode-se observar que os valores de $^3J_{C2H6e}$ possuem uma relação inversa com $\theta_{C2-C1-C6}$ para todos os compostos, ou seja, à medida que o ângulo aumenta o valor de $^3J_{C2H6e}$ se torna menor. Além disso, nota-se que, à medida que aumentamos o ângulo a diferença entre os valores da constante de acoplamento $^3J_{C2H6e}$ para o isômero *cis* e *trans* se torna menor.

Ao plotarmos os valores $^3J_{C2H6e}$ versus $\theta_{C2-C1-C6}$, observou-se que o valor de $^3J_{C2H6e}$ possui uma relação polinomial com o ângulo $C2-C1-C6$, ver **Figuras 40 e 41** em que são apresentados o gráficos para as cetonas *cis* e *trans*, respectivamente.

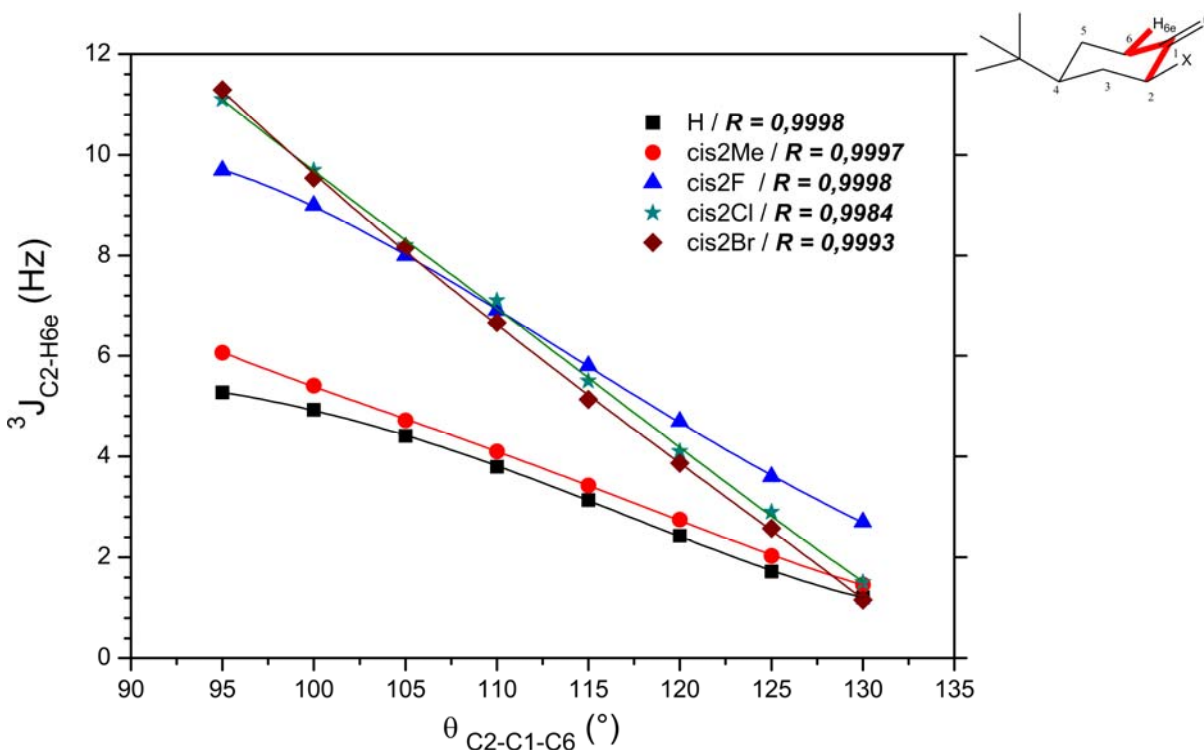


Figura 40. $^3J_{C2H6e}$ versus $\theta_{C2-C1-C6}$ para *cis*-2-X-4-*t*-butilcicloexanonas, X = H, Me, F, Cl e Br.

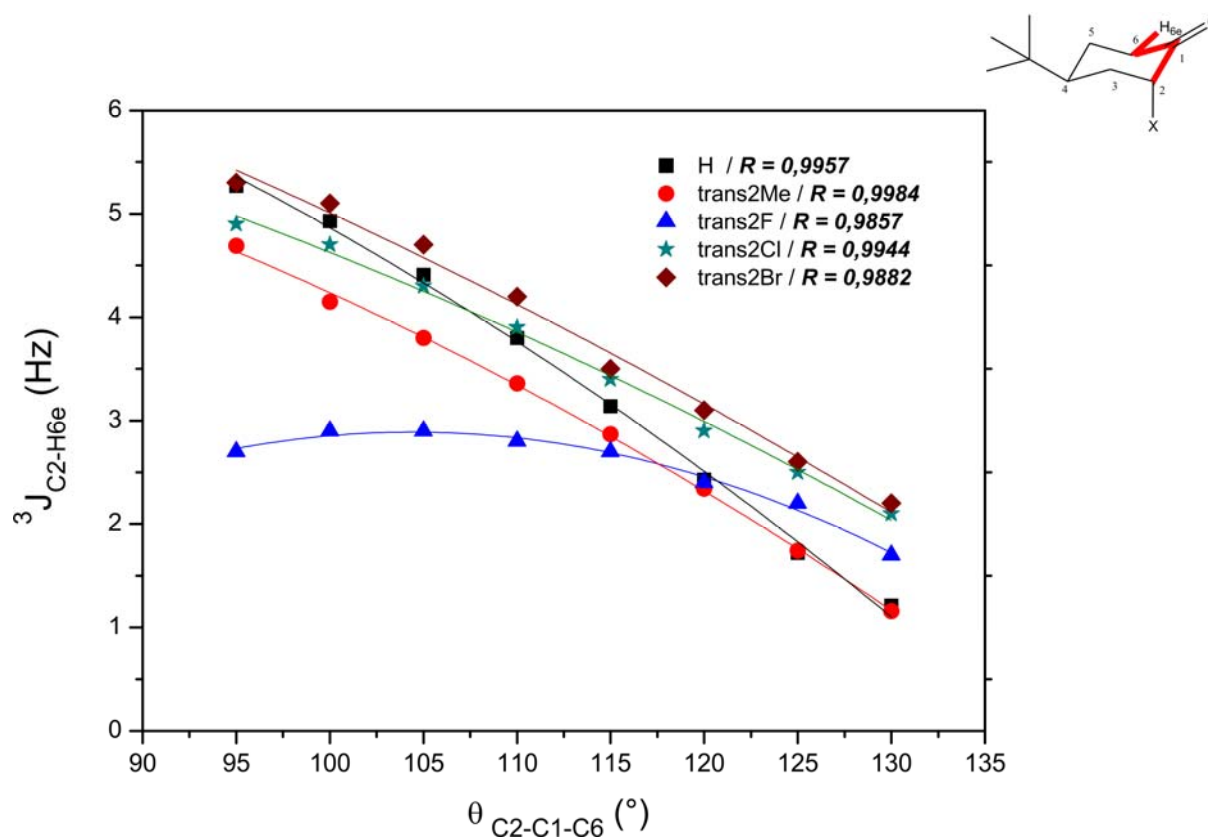


Figura 41. $^3J_{C2H6e}$ versus $\theta_{C2-C1-C6}$ para *trans*-2-X-4-*t*-butilcicloexanonas, X = H, Me, F, Cl e Br.

A mesma tendência foi observada para a maioria dos alcoóis, exceto para os derivados das cetonas halogenadas *trans*, cuja hidroxila estava na equatorial, nestes casos se notou que a variação do ângulo interno pouco influenciou no valor de $^3J_{C2H6e}$. Na **Figura 42** está presente o gráfico referente à cetona *cis*-2-F-4-*t*-butilcicloexanona e derivados e na **Figura 43** o gráfico referente à cetona *trans*-2-F-4-*t*-butilcicloexanona e derivados.

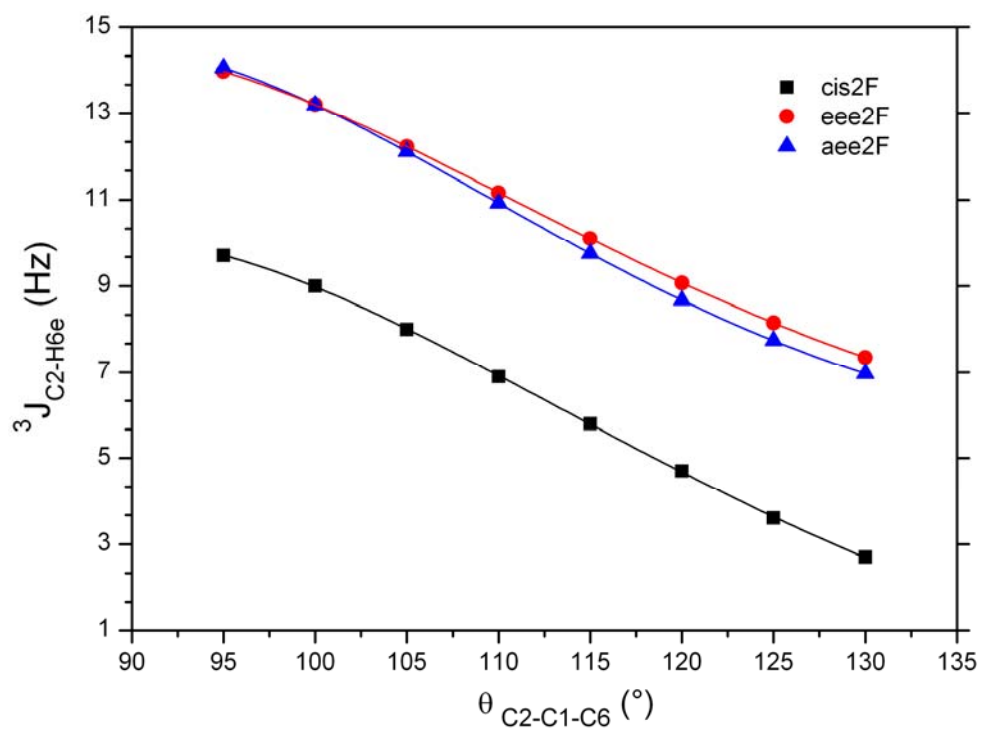


Figura 42. $^3J_{C2H6e}$ versus $\theta_{C2-C1-C6}$ para a *cis*-2-F-4-*t*-butilcicloexanona e alcoóis derivados.

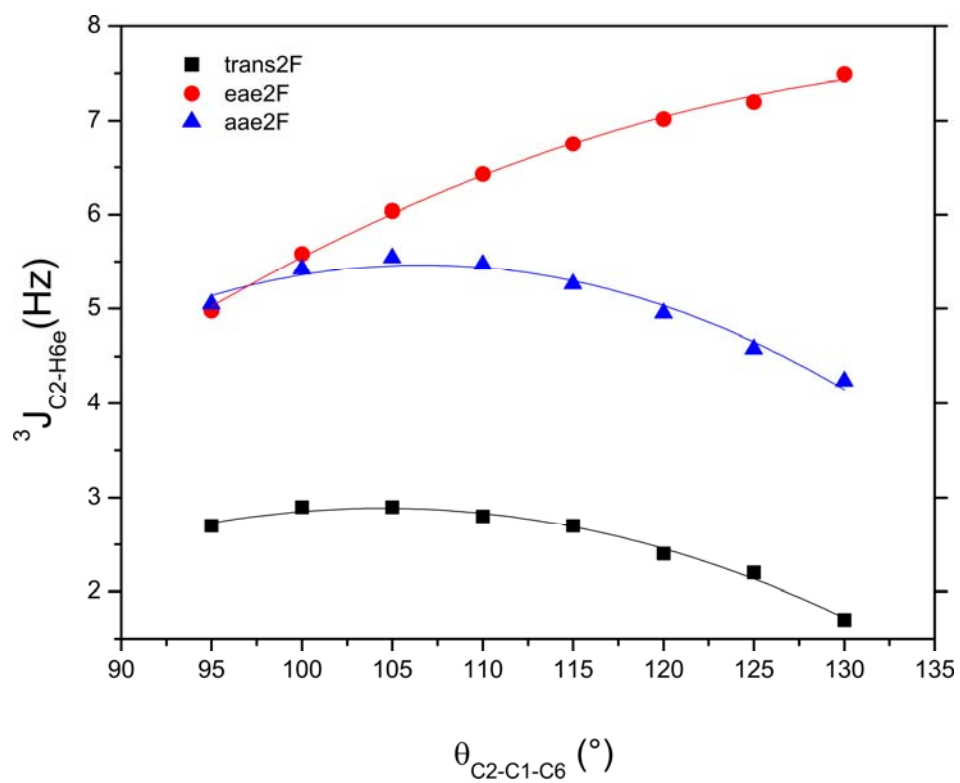


Figura 43. $^3J_{C2H6e}$ versus $\theta_{C2-C1-C6}$ para a *trans*-2-F-4-*t*-butilcicloexanona e alcoóis derivados.

4.3.2. Influência eletrônica

Para analisarmos a importância das interações hiperconjugativas para os valores dos acoplamentos $^3J_{C2H6e}$, lançamos mão da análise da função de onda empregando o método NBO, onde voltamos nossa atenção para as interações envolvendo o caminho do acoplamento ($C_2-C_1-C_6-H_{6e}$), assim como a ocupância e energia dos orbitais ligantes e antiligantes envolvidos no caminho do acoplamento. Os resultados dos cálculos de NBO para as cetonas (**1-5**) para a estrutura de mínimo de energia bem como para as estruturas limites (90 e 130°), onde se variou o ângulo de ligação $C_2-C_1-C_6$, estão apresentados na **Tabela 7**.

Tabela 7. Ângulo de ligação (°), ocupância e energia para o orbital σ_{C1-C2} , ligante e antiligante e constantes de acoplamento $^3J_{C2H6e}$ calculadas (Hz) para 2-X-4-*t*-butil-cicloexanona (X = H, Me, F, Cl e Br).

Compostos	$\theta_{C2-C1-C6}$ (°)	Ocup. σ_{C1-C6}	Ocup. σ^*_{C1-C2}	E σ^*_{C1-C2}	$^3J_{C2H6e}$ (Hz)
H(1)	90	1,97946	0,09250	0,28430	5,26
	115 ^a	1,98502	0,06870	0,37200	3,10
	130	1,98602	0,05500	0,37660	1,21
<i>cis</i> 2Me (2a)	90	1,97946	0,10232	0,27953	5,82
	114,8 ^a	1,98397	0,07957	0,37561	3,36
	130	1,98557	0,06802	0,37849	1,46
<i>trans</i> 2Me (2b)	90	1,98141	0,10663	0,27508	4,15
	116 ^a	1,98445	0,07389	0,37376	2,71
	130	1,98555	0,06361	0,37553	1,16
<i>cis</i> 2F (3a)	90	1,97180	0,11077	0,28034	9,80
	113,1 ^a	1,98420	0,09721	0,34500	6,10
	130	1,98691	0,08495	0,34584	2,70
<i>trans</i> 2F (3b)	90	1,98254	0,12792	0,23289	2,30
	113,8 ^a	1,98509	0,08562	0,33973	2,70
	130	1,98639	0,06961	0,34769	2,30
<i>cis</i> 2Cl (4a)	90	1,96323	0,11360	0,26840	12,20
	112 ^a	1,97842	0,09920	0,33200	6,02
	130	1,98390	0,08460	0,33440	1,50
<i>trans</i> 2Cl (4b)	90	1,98384	0,13480	0,21620	4,90
	115 ^a	1,98516	0,08530	0,33250	3,30
	130	1,98543	0,06840	0,34670	2,10
<i>cis</i> 2Br (5a)	90	1,95787	0,11100	0,27150	12,4
	112 ^a	1,97564	0,09640	0,33300	5,90
	130	1,98245	0,08090	0,33710	1,16
<i>trans</i> 2Br (5b)	90	1,98356	0,13320	0,21780	5,30
	116 ^a	1,98485	0,08320	0,33580	3,49
	130	1,98507	0,06700	0,34940	2,20

^a ângulo de ligação para a estrutura de mínimo.

A princípio, relacionou-se o maior valor do $^3J_{C2H6e}$ à ocupância do orbital σ^*_{C1-C2} . Um exemplo, ver **Tabela 7**, é o caso da cetona *cis*-2-Br-4-*t*-butilcicloexanona (**5a**), onde a ocupância desse orbital é 0,0964 em relação ao seu isômero *trans* (**5b**) em que a ocupância desse mesmo orbital é 0,0832, para as respectivas estruturas de mínimo.

No entanto, sabe-se que a eficiência da transmissão do acoplamento via **Contato de Fermi** é tanto maior quanto maior a densidade eletrônica ao longo do caminho do

acoplamento, assim, decidiu-se investigar com mais cuidado as ocupâncias dos orbitais ligantes e dos pares de elétrons dos heteroátomos e não apenas a ocupância do orbital σ^*_{C1-C2} . Ao analisarmos os resultados obtidos, ver **Tabelas 8 e 9**, alguns resultados se mostraram interessantes e/ou intrigantes:

a) o valor da interação do orbital ligante σ_{C1-C6} com o orbital antiligante σ^*_{C2-F} à medida que o ângulo da ligação $C_2-C_1-C_6$ era variado – os valores das energias dessa interação, assim como o valor de $^3J_{C2H6e}$, também diminuiu para a maioria dos compostos;

b) assim como no caso da interação citada no item (a), observou-se que o valor da interação do $LP2(O)$ com os orbitais σ^*_{C1-C2} e σ^*_{C1-C6} , também era menor à medida que o ângulo da ligação $C_2-C_1-C_6$ aumentava.

c) o mais intrigante, porém, foi o valor da interação do $LP3(X)$ com o orbital σ^*_{C1-C2} ; a princípio acreditávamos que esta era a principal interação responsável pelo maior valor de $^3J_{C2H6e}$ para as cetonas *cis*, no entanto esta apresentou uma tendência contrária às demais interações; ou seja, o efeito dessa interação resultava na diminuição do valor de $^3J_{C2H6e}$ contrariamente ao que acreditávamos.

Tabela 8. Interação do orbital ligante σ_{C1-C6} com o orbital antiligante σ_{C2-X}^* e σ_{C2-H2} para a *cis/trans*-2-X-4-*t*-butilcicloexanonas e suas respectivas energias (kcal mol⁻¹), ângulo de ligação (°) e constantes de acoplamento $^3J_{C2H6e}$ calculadas (Hz).

Compostos	$\theta_{C2-C1-C6}$ (°)	$\sigma_{C1-C6} \rightarrow \sigma_{C2-X}^*$	$\sigma_{C2-X} \rightarrow \sigma_{C1-C6}^*$	$^3J_{C2H6e}$ (Hz)	Compostos	$\theta_{C2-C1-C6}$ (°)	$\sigma_{C1-C6} \rightarrow \sigma_{C2-H2}^*$	$\sigma_{C2-H2} \rightarrow \sigma_{C1-C6}^*$	$^3J_{C2H6e}$ (Hz)
<i>cis</i> 2F (3a)	95	4,60	0,74	9,7	<i>trans</i> 2F (3b)	95	1,98	1,56	2,7
	113,1 ^a	1,99	1,34	6,1		113,8 ^a	1,08	3,44	2,7
	125	1,04	1,65	3,6		125	0,73	4,59	1,7
<i>cis</i> 2Cl (4a)	95	6,29	1,48	11,1	<i>trans</i> 2Cl (4b)	95	2,12	1,57	4,90
	112 ^a	3,45	2,55	6,02		115 ^a	1,60	3,82	3,30
	125	2,16	2,95	2,90		125	0,82	4,74	2,50
<i>cis</i> 2Br (5a)	95	7,20	1,83	11,29	<i>trans</i> 2Br (5b)	95	2,26	1,63	5,30
	112 ^a	4,05	3,09	5,90		116 ^a	1,23	3,98	3,49
	125	2,52	3,44	2,58		125	0,88	4,89	2,60

^a ângulo de ligação para a estrutura de mínimo.

Tabela 9. Interações hiperconjugativas e suas respectivas energias (kcal mol⁻¹), referentes ao caminho do acoplamento $^3J_{C2-H6}$ para *cis/trans*-2-X-4-*t*-butilcicloexanonas, ângulo de ligação (°) e constantes de acoplamento $^3J_{C2H6e}$ calculadas (Hz).

Compostos	$\theta_{C2-C1-C6}$ (°)	LP2(O) $\rightarrow \sigma_{C1-C2}^*$	LP2(O) $\rightarrow \sigma_{C1-C6}^*$	LP3(X) $\rightarrow \sigma_{C1-C2}^*$	Compostos	$\theta_{C2-C1-C6}$ (°)	LP2(O) $\rightarrow \sigma_{C1-C2}^*$	LP2(O) $\rightarrow \sigma_{C1-C6}^*$	LP3(X) $\rightarrow \sigma_{C1-C2}^*$
<i>cis</i> 2F (3a)	95	27,68	25,25	6,77	<i>trans</i> 2F (3b)	95	29,60	23,33	7,42
	113,1 ^a	25,61	21,17	7,63		113,8 ^a	23,50	21,04	5,92
	125	22,17	18,14	7,93		125	19,42	18,22	5,99
<i>cis</i> 2Cl (4a)	95	28,01	25,60	4,84	<i>trans</i> 2Cl (4b)	95	30,61	23,21	4,94
	112 ^a	25,54	21,47	5,42		115 ^a	23,14	21,00	3,91
	125	22,10	17,91	5,72		125	19,68	18,25	3,87
<i>cis</i> 2Br (5a)	95	27,42	26,00	3,75	<i>trans</i> 2Br (5b)	95	30,41	23,41	3,88
	112 ^a	24,86	21,70	4,33		116 ^a	22,76	21,02	3,08
	125	21,41	17,97	4,62		125	19,44	18,23	3,10

^a ângulo de ligação para a estrutura de mínimo.

Assim, analisamos a relação entre as ocupâncias dos orbitais ligantes, antiligantes e do LP2(O) e LP3(X) e os valores de $^3J_{C2H6e}$ em função do ângulo de ligação. A fim de facilitarmos a visualização dos resultados, apresentaremos os dados relativos à *cis*-2-Br-4-*t*-butilciclohexanona, ver **Figura 44**.

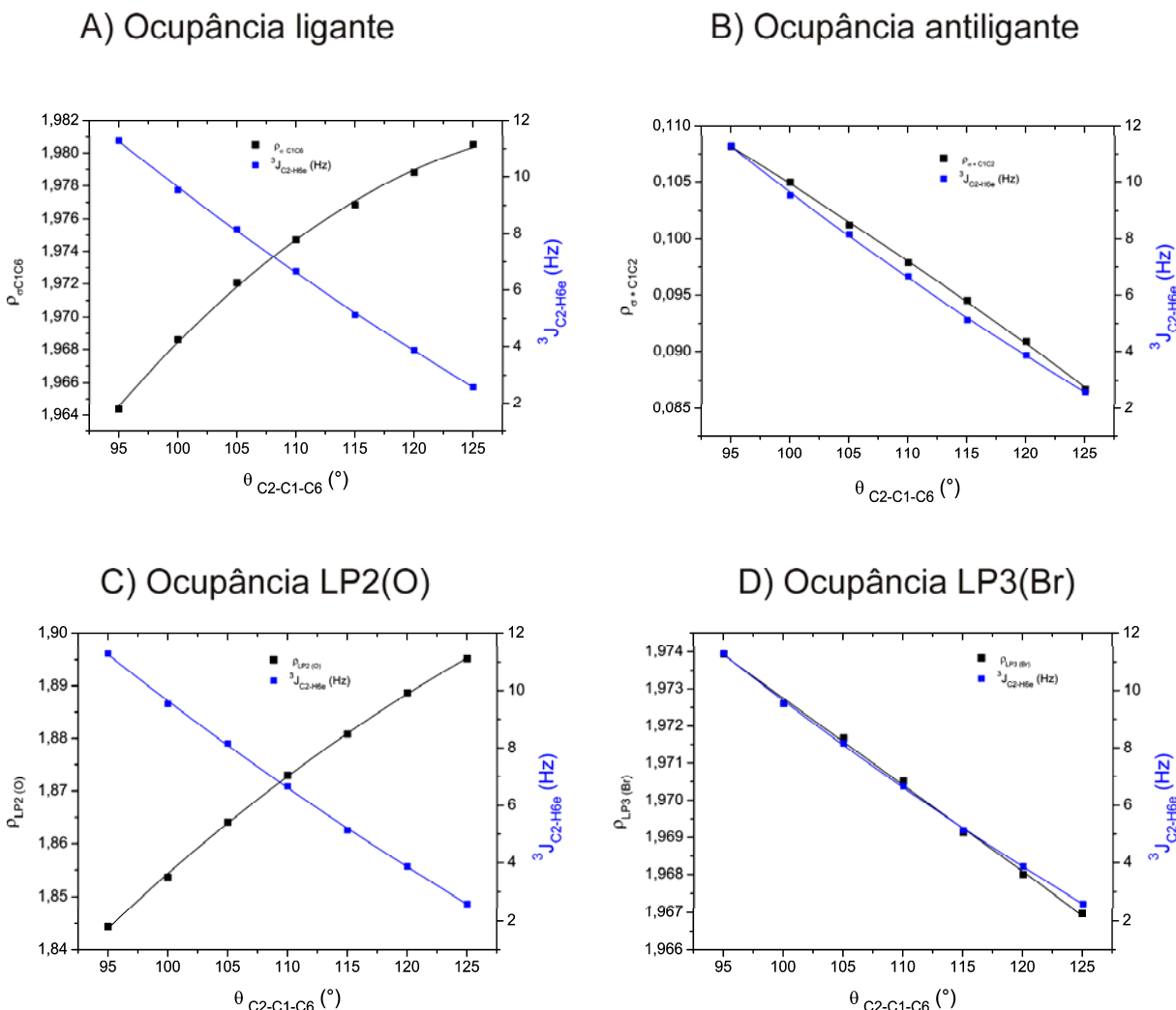


Figura 44. Relação entre a ocupância do A) orbital ligante σ_{C1C6} ; B) orbital antiligante σ^*_{C1C2} ; C) do LP2(O) e D) do LP3(Br); e do $^3J_{C2H6e}$ com $\theta_{C2-C1-C6}$ para *cis*-2-Br-4-*t*-butilciclohexanona.

Na **Figura 44A**, pode-se observar uma relação inversa entre a ocupância do orbital σ_{C1C6} e o $^3J_{C2H6e}$ em função do ângulo de ligação, tal resultado pode ser justificado se considerarmos que o heteroátomo retira densidade eletrônica do C₂, ou seja, diminui a eficiência da transmissão do acoplamento. No entanto, a interação do orbital ligante σ_{C1C6} com o orbital antiligante σ^*_{C2Br} “devolve” parte dessa densidade eletrônica ao carbono C₂, por isso que observamos na **Tabela 8** que quanto maior a energia de tal interação maior o valor de $^3J_{C2H6e}$. Na verdade o que as interações $\sigma_{C1C6} \rightarrow \sigma^*_{C2Br}$ e a retrodoação

($\sigma_{C2Br} \rightarrow \sigma^*_{C1C6}$) fazem é levar a informação magnética ao longo do caminho do acoplamento. Como citado anteriormente, a ocupância do orbital antiligante σ^*_{C1C2} possui uma relação direta com o valor de $^3J_{C2H6e}$ (**Fig. 44B**).

Já nas **Figuras 44C e 44D**, pode-se notar uma relação inversa entre a ocupância do LP2(O) e $^3J_{C2H6e}$ e uma relação direta entre a ocupância do LP3(Br) e o valor da constante de acoplamento entre o C₂ e o H_{6e}. Se observarmos a relação entre os valores das interações LP2(O) $\rightarrow$ σ^*_{C1-C2} e LP2(O) $\rightarrow$ σ^*_{C1-C6} e o valor de $^3J_{C2H6e}$ fica nítido que tais interações favorecem a transmissão do acoplamento. Porém, no caso do LP3(Br), sua menor ocupância significa uma menor densidade eletrônica em C₂ e, conseqüentemente, ao longo do caminho do acoplamento.

Ao observarmos o efeito das interações acima citadas, concluímos que o valor de $^3J_{C2H6e}$ está diretamente relacionado às ocupâncias dos orbitais ligantes numa combinação linear na forma [$\rho_{\sigma_{C1C6}} + (2 - \rho_{LP2(O)}) - (2 - \rho_{LP3(Br)})$], onde:

- $\rho_{\sigma_{C1C6}}$ – ocupância do orbital ligante σ_{C1C6} ;
- $2 - \rho_{LP2(O)}$ – representa quanto de densidade eletrônica o LP2(O) doa para o caminho do acoplamento;
- $2 - \rho_{LP3(X)}$ – quanto de densidade eletrônica o LP3(X) “retira” do caminho do acoplamento.

A relação linear acima forneceu um coeficiente de regressão linear (R) melhor, em todos os casos, que quando consideramos a contribuição da ocupância do orbital antiligante σ^*_{C1-C2} , ver **Figura 45**.

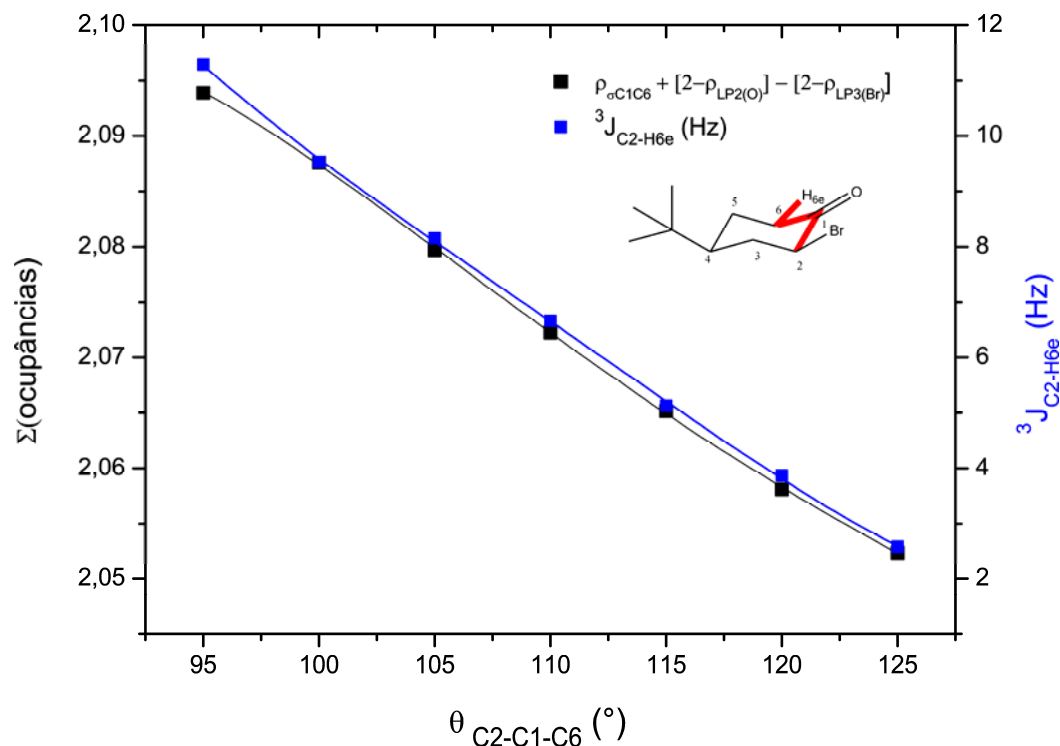


Figura 45. Relação entre a combinação linear das ocupâncias e de $^3J_{C2H6e}$ vs o ângulo de ligação $\theta_{C2-C1-C6}$ para a *cis*-2-Br-4-*t*-butilcicloexanona (5a).

Nas **Figuras 46 e 47** está apresentada a mesma relação para as cetonas *cis*-2-F-4-*t*-butilcicloexanona (3a) e *cis*-2-Cl-4-*t*-butilcicloexanona (4a).

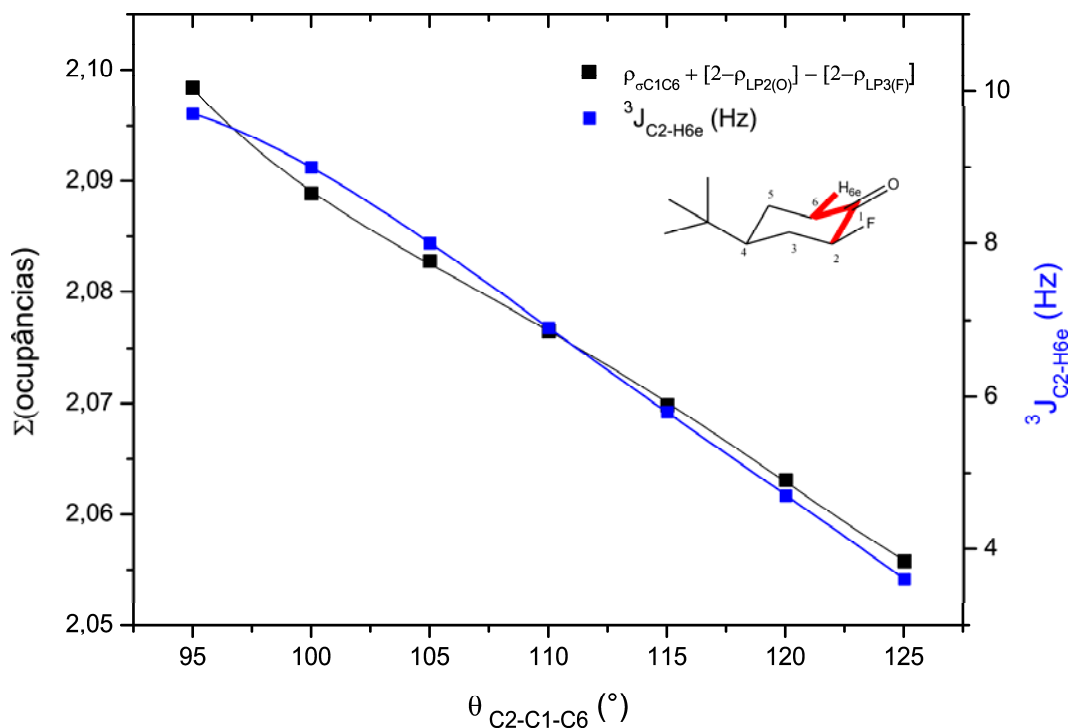


Figura 46. Relação entre a combinação linear das ocupâncias e de $^3J_{C2H6e}$ vs o ângulo de ligação $\theta_{C2-C1-C6}$ para a *cis*-2-F-4-*t*-butilcicloexanona (3a).

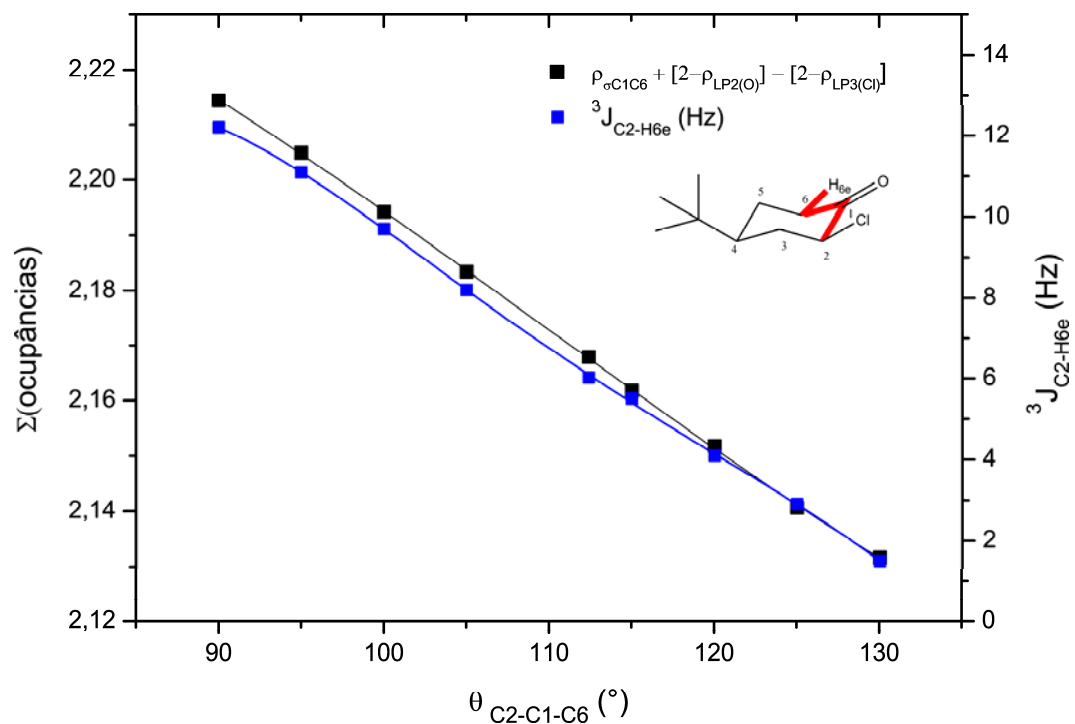


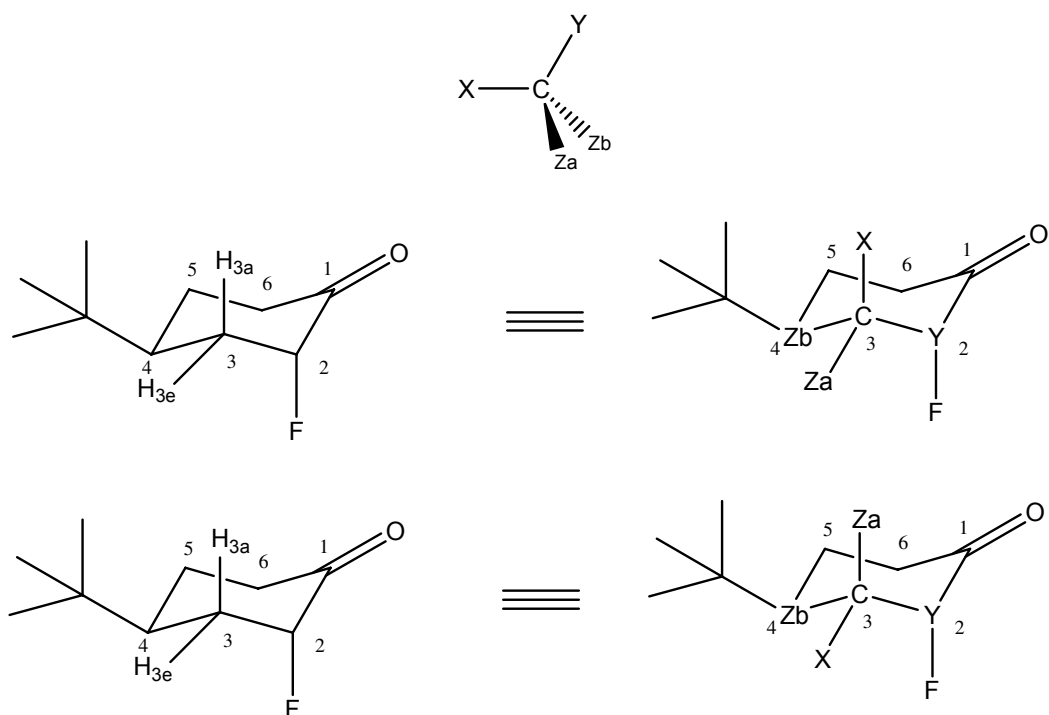
Figura 47. Relação entre a combinação linear das ocupâncias e de $^3J_{C2H6e}$ vs o ângulo de ligação $\theta_{C2-C1-C6}$ para a *cis*-2-Cl-4-*t*-butilcicloexanona (4a).

4.4. Valor “anômalo” de $^2J_{C2H3a}$

Como citado anteriormente,^{50,47} há duas regras baseadas nas interações eletrônicas que explicam o aumento positivo ou negativo do valor da constante de acoplamento *geminal* $^2J_{XY}$.

Os resultados teóricos e experimentais mostram que, tanto para as cetonas quanto para os alcoóis, quando o heteroátomo se encontra na posição *axial* o valor de $^2J_{C2H3a}$ é pequeno e positivo, ao passo que quando este se encontra na posição *equatorial* seu valor é grande e negativo.

Aplicando-se as regras I_M e II_M aos sistemas estudados e tomando como exemplo a *trans*-2-F-4-*t*-butilciclohexanona, pode-se fazer a seguinte analogia:



Esquema 2. Analogia entre o caminho do acoplamento $^2J_{XY}$ (SSCC), Fig. 8, e os sistemas estudados.

Baseados nas regras I_M e no **Esquema 2**, podemos afirmar que quaisquer interações hiperconjugativas, cujo orbital acceptor seja σ^*_{C3-H3a} , σ^*_{C3-C4} , σ^*_{C2-C3} ou σ^*_{C2-X} , causará um aumento positivo no valor de $^2J_{C2H3a}$. Do mesmo modo que ao aplicarmos a regra II_M , pode-se considerar que quaisquer interações hiperconjugativas, cujo orbital doador de densidade eletrônica seja σ_{C3-H3a} , σ_{C3-C4} , σ_{C2-C3} ou σ_{C2-X} , provocará um aumento negativo no valor de $^2J_{C2H3a}$. Nas **Tabelas 10 a 15** estão presentes os valores das constantes de acoplamento $^2J_{C2H3a}$ e $^2J_{C2H3e}$ para as cetonas *cis/trans*-2-X-4-*t*-butilciclohexanona (X = F, Cl e Br). Para os alcoóis, as constantes de acoplamento e respectivas interações hiperconjugativas, estão presentes nos **Anexos 35 – 46**.

Tabela 10. Principais interações hiperconjugativas, em kcal/mol, que afetam o valor das constantes de acoplamento $^2J_{C2H3a}$ e $^2J_{C2H3e}$ para a *cis*-2-F-4-*t*-butilcicloexanona.

$^2J_{C2H3a} = -6,8 \text{ Hz } (-6,11 \text{ Hz})^*$					$^2J_{C2H3e} = -7,0 \text{ Hz } (-6,27 \text{ Hz})^*$				
D	A	HI	Retro	Dif.	D	A	HI	Retro	Dif.
σ_{C3H3a}	σ^*_{C2H2}	2,61	2,54	0,07	σ_{C3H3a}	σ^*_{C2H2}	2,61	2,54	0,07
σ_{C3H3a}	σ^*_{C4H4}	2,95	3,24	-0,29	σ_{C3C4}	σ^*_{C2F}	2,52	1,30	1,22
σ_{C3C4}	σ^*_{C2F}	2,52	1,30	1,22	σ_{C3H3e}	σ^*_{C4C5}	3,39	2,14	1,25
σ_{C3H3e}	σ^*_{C4C5}	3,39	2,14	1,25	σ_{C3H3e}	σ^*_{C1C2}	2,98	1,68	1,3
σ_{C3H3e}	σ^*_{C1C2}	2,98	1,68	1,3					
Soma da diferença				3,6	Soma da diferença				3,8

D – orbital doador ; A – orbital aceptor ; HI – interação hiperconjugativa; Dif. = (HI – Retro); * - valor calculado teoricamente.

Tabela 11. Principais interações hiperconjugativas, em kcal/mol, que afetam o valor das constantes de acoplamento $^2J_{C2H3a}$ e $^2J_{C2H3e}$ para a *trans*-2-F-4-*t*-butilcicloexanona.

$^2J_{C2H3a} = 2,3 \text{ Hz } (4,74 \text{ Hz})^*$					$^2J_{C2H3e} = ? (-6,32 \text{ Hz})^*$				
D	A	HI	Retro	Dif.	D	A	HI	Retro	Dif.
σ_{C3H3a}	σ^*_{C2F}	4,88	1,09	3,79	σ_{C3H3a}	σ^*_{C2F}	4,88	1,09	3,79
σ_{C3H3a}	σ^*_{C4H4}	2,79	3,35	-0,56	σ_{C3C4}	σ^*_{C2H2}	1,54	3,36	-1,82
σ_{C3C4}	σ^*_{C2H2}	1,54	3,36	-1,82	σ_{C3H3e}	σ^*_{C4C5}	3,38	2,12	1,26
σ_{C3H3e}	σ^*_{C4C5}	3,38	2,12	1,26	σ_{C3H3e}	σ^*_{C1C2}	2,93	1,86	1,07
σ_{C3H3e}	σ^*_{C1C2}	2,93	1,86	1,07					
Soma da diferença				3,7	Soma da diferença				4,3

D – orbital doador ; A – orbital aceptor ; HI – interação hiperconjugativa; Dif. = (HI – Retro); * - valor calculado teoricamente.

Tabela 12. Principais interações hiperconjugativas, em kcal/mol, que afetam o valor das constantes de acoplamento $^2J_{C2H3a}$ e $^2J_{C2H3e}$ para a *cis*-2-Cl-4-*t*-butilcicloexanona.

$^2J_{C2H3a} = -6,0 \text{ Hz } (-5,43 \text{ Hz})^*$					$^2J_{C2H3e} = -6,6 \text{ Hz } (-5,72 \text{ Hz})^*$				
D	A	HI	Retro	Dif.	D	A	HI	Retro	Dif.
σ_{C3H3a}	σ^*_{C2H2}	2,94	2,77	0,17	σ_{C3H3a}	σ^*_{C2H2}	2,94	2,77	0,17
σ_{C3H3a}	σ^*_{C4H4}	2,97	3,26	-0,29	σ_{C3C4}	σ^*_{C2Cl}	3,49	2,55	0,94
σ_{C3C4}	σ^*_{C2Cl}	3,49	2,55	0,94	σ_{C3H3e}	σ^*_{C4C5}	3,43	2,11	1,32
σ_{C3H3e}	σ^*_{C4C5}	3,43	2,11	1,32	σ_{C3H3e}	σ^*_{C1C2}	3,52	1,73	1,79
σ_{C3H3e}	σ^*_{C1C2}	3,52	1,73	1,79					
Soma da diferença				3,9	Soma da diferença				4,2

D – orbital doador ; A – orbital aceptor ; HI – interação hiperconjugativa ; Dif. = (HI – Retro); * - valor calculado teoricamente.

Tabela 13. Principais interações hiperconjugativas, em kcal/mol, que afetam o valor das constantes de acoplamento $^2J_{C2H3a}$ e $^2J_{C2H3e}$ para a *trans*-2-Cl-4-*t*-butilcicloexanona.

$^2J_{C2H3a} = 2,9 \text{ Hz } (6,00 \text{ Hz})^*$					$^2J_{C2H3e} = -7,3 \text{ Hz } (-5,88 \text{ Hz})^*$				
D	A	HI	Retro	Dif.	D	A	HI	Retro	Dif.
σ_{C3H3a}	σ^*_{C2Cl}	6,52	2,12	4,4	σ_{C3H3a}	σ^*_{C2Cl}	6,52	2,12	4,40
σ_{C3H3a}	σ^*_{C4H4}	2,97	3,32	-0,35	σ_{C3C4}	σ^*_{C2H2}	1,63	3,54	-1,91
σ_{C3C4}	σ^*_{C2H2}	1,63	3,54	-1,91	σ_{C3H3e}	σ^*_{C4C5}	3,33	2,23	1,10
σ_{C3H3e}	σ^*_{C4C5}	3,33	2,23	1,1	σ_{C3H3e}	σ^*_{C1C2}	3,58	1,82	1,76
σ_{C3H3e}	σ^*_{C1C2}	3,58	1,82	1,76					
Soma da diferença				5,0	Soma da diferença				5,4

D – orbital doador ; A – orbital aceptor ; HI – interação hiperconjugativa ; Dif. = (HI – Retro) ; * - valor calculado teoricamente.

Tabela 14. Principais interações hiperconjugativas, em kcal/mol, que afetam o valor das constantes de acoplamento $^2J_{C2H3a}$ e $^2J_{C2H3e}$ para a *cis*-2-Br-4-*t*-butilcicloexanona.

$^2J_{C2H3a} = -6,1 \text{ Hz } (-5,27\text{Hz})^*$					$^2J_{C2H3e} = -6,8 \text{ Hz } (-5,45 \text{ Hz})^*$				
D	A	HI	Retro	Dif.	D	A	HI	Retro	Dif.
σ_{C3H3a}	σ^*_{C2H2}	3,07	2,86	0,21	σ_{C3H3a}	σ^*_{C2H2}	3,07	2,86	0,21
σ_{C3H3a}	σ^*_{C4H4}	2,96	3,23	-0,27	σ_{C3C4}	σ^*_{C2Br}	4,01	3,23	0,78
σ_{C3C4}	σ^*_{C2Br}	4,01	3,23	0,78	σ_{C3H3e}	σ^*_{C4C5}	3,43	2,08	1,35
σ_{C3H3e}	σ^*_{C4C5}	3,43	2,08	1,35	σ_{C3H3e}	σ^*_{C1C2}	3,68	1,76	1,92
σ_{C3H3e}	σ^*_{C1C2}	3,68	1,76	1,92					
Soma da diferença				4,0	Soma da diferença				4,3

D – orbital doador ; A – orbital aceptor ; HI – interação hiperconjugativa ; Dif. = (HI – Retro) ; * - valor calculado teoricamente.

Tabela 15. Principais interações hiperconjugativas, em kcal/mol, que afetam o valor das constantes de acoplamento $^2J_{C2H3a}$ e $^2J_{C2H3e}$ para a *trans*-2-Br-4-*t*-butilcicloexanona.

$^2J_{C2H3a} = 3,1 \text{ Hz } (6,49 \text{ Hz})^*$					$^2J_{C2H3e} = -7,3 \text{ Hz } (-5,67 \text{ Hz})^*$				
D	A	HI	Retro	Dif.	D	A	HI	Retro	Dif.
σ_{C3H3a}	σ^*_{C2Br}	7,33	2,59	4,74	σ_{C3H3a}	σ^*_{C2Br}	7,33	2,59	4,74
σ_{C3H3a}	σ^*_{C4H4}	3,00	3,31	-0,31	σ_{C3C4}	σ^*_{C2H2}	1,72	3,61	-1,89
σ_{C3C4}	σ^*_{C2H2}	1,72	3,61	-1,89	σ_{C3H3e}	σ^*_{C4C5}	3,29	2,25	1,04
σ_{C3H3e}	σ^*_{C4C5}	3,29	2,25	1,04	σ_{C3H3e}	σ^*_{C1C2}	3,77	1,81	1,96
σ_{C3H3e}	σ^*_{C1C2}	3,77	1,81	1,96					
Soma da diferença				5,5	Soma da diferença				5,9

D – orbital doador ; A – orbital aceptor ; HI – interação hiperconjugativa ; Dif. = (HI – Retro) ; * - valor calculado teoricamente.

Nas tabelas acima, pode-se observar que as cetonas *trans* possuem um valor de constante de acoplamento $^2J_{C_2H_{3a}}$ positivo, contrariamente ao que ocorre nas cetonas *cis*. Tal diferença está diretamente relacionada ao balanço entre a interação do orbital ligante $\sigma_{C_3H_{3a}}$ com o antiligante $\sigma^*_{C_2-X}$ e sua retrodoação. Se compararmos tal diferença para as *trans*-2-X-4-*t*-butilcicloexanona, onde os valores são de 3,79, 4,40 e 4,74 kcal/mol com os valores de $^2J_{C_2H_{3a}}$ 2,3, 2,9 e 3,1 Hz para X = F, Cl e Br, respectivamente, nota-se que são diretamente proporcionais, afinal, quanto melhor a transmissão da informação do H_{3a} para o C_2 maior a constante de acoplamento. Fica evidente também que o aumento no valor do $^2J_{C_2H_{3a}}$ segue a ordem do caráter acceptor dos orbitais antiligantes σ^*_{C-X} .

No caso das cetonas *cis*, uma interação similar ocorre entre $\sigma_{C_3H_{3a}}$ e $\sigma^*_{C_2H_2}$, porém como essa interação não é tão efetiva, devido ao menor caráter acceptor do $\sigma^*_{C_2H_2}$ comparado ao $\sigma^*_{C_2X}$, a transmissão da constante de acoplamento não é tão efetiva o que se reflete em uma constante de acoplamento negativa. O mesmo tipo de análise pode ser feita para os alcoóis.

5. Conclusão

A técnica de HSQC-TOCSY-IPAP tem se mostrado bastante satisfatória para as medidas de $^nJ_{CH}$ ($n = 1, 2$ e 3), principalmente para os carbonos mono-hidrogenados (CH), onde praticamente não ocorre sobreposição das correlações TOCSY com a constante de acoplamento direto. Esse experimento apresenta a limitação de não permitir a medida de constantes de acoplamento envolvendo carbono quaternário.

Não foi possível mensurar $^3J_{C_2H_{6e}}$ para a *trans*-2-F-4-*t*-butilcicloexanona, pois os hidrogênios **3e** e **6e** apresentaram o mesmo deslocamento químico e, como estes apresentaram correlação TOCSY com o carbono C_2 foi impossível determinar o valor dessa constante de acoplamento.

Em relação aos valores de $^nJ_{CH}$ obtidos experimentalmente, os cálculos teóricos têm apresentado uma boa concordância com os mesmos, principalmente para os valores de $^1J_{CH}$ e $^3J_{CH}$, com isso podemos concluir que o nível de teoria utilizado foi suficiente para descrever a estrutura molecular dos compostos estudados.

No que diz respeito à diferença entre a $^3J_{C_2H_{6e}}$ para os compostos onde o heteroátomo está na *axial* ou na *equatorial*, atribuiu-se ao ângulo formado pelos carbonos $C_2-C_1-C_6$ e às interações hiperconjugativas envolvendo o caminho do acoplamento, em especial as interações do $\sigma_{C_1-C_6} \rightarrow \sigma^*_{C_2-X}$, $LP2(O) \rightarrow \sigma^*_{C_1-C_2}$, $LP2(O) \rightarrow \sigma^*_{C_1-C_6}$ e $LP3(X) \rightarrow \sigma^*_{C_1-C_2}$, sejam os principais fatores responsáveis pela diferença observada.

A diferença entre os valores da constante de acoplamento de $^3J_{C_2H_6e}$ constitui-se de uma importante ferramenta no estudo da estereoquímica relativa, principalmente em casos onde não podemos utilizar $^3J_{HH}$, pois como foi observado há uma diferença significativa entre os valores de $^3J_{C_2H_6e}$ para as cetonas *cis* e *trans*, sendo que essa diferença pode ser utilizada para inferir sobre a estereoquímica relativa. Assim, é de suma importância estudar de que forma fatores eletrônicos e geométricos (ângulos de diedro e ângulos de ligação) a influenciam, para que ao observarmos um valor de $^3J_{CH}$ possamos utilizá-lo de forma segura para o estudo pretendido.

Por fim, o valor de constante de acoplamento $^2J_{C_2H_3a}$ positivo para as *trans*-2-X-4-*t*-butilcicloexanonas e aae/eae-2-X-4-*t*-butilcicloexanoóis e negativo para as cetonas *cis*-2-X-4-*t*-butilcicloexanonas e aee/eee-2-X-4-*t*-butilcicloexanoóis (X = F, Cl e Br), pode ser explicada com base na eficiência da transmissão da informação do H_{3a} para o C₂ mais efetiva nos compostos onde o heteroátomo se encontra na posição axial.

6. Referências Bibliográficas

- 1 G. Kummerlöwe, B. Luy, *Annual Reports on NMR Spectroscopy*, 68 (2009) 193.
- 2 J. M. Seco, E. Quiñoá, R. Riguera, *Chem. Rev.* 104 (2004) 17.
- 3 R. H. Contreras, J. E. Peralta, *Prog. NMR Spectrosc.* 37 (2000) 321.
- 4 J. R. Tolman, J. H. Prestegard, *J. Magn. Reson. B* 112 (1996) 245.
- 5 G. W. Vuister, T. Yamazaki, D. A. Torchia, A. Bax, *J. Biomol. NMR.* 3 (1993) 297.
- 6 S. S. Hu, S. Grzesiek, A. Bax, *J. Am. Chem. Soc.* 119 (1997) 1803.
- 7 A. F. Lohr, H. Ruterjans, *J. Am. Chem. Soc.* 119 (1997) 1468.
- 8 A. Pardi, *Methods Enzymol.* 261 (1995) 350.
- 9 S. S. Wijimenga, M. M. W. Mooren, C. W. Hilbers, in: G. C. K. Roberts (Ed.), *NMR of Macromolecules*, Oxford, Oxford, 1993.
- 10 A. C. Wang, A. Bax, *J. Am. Chem. Soc.* 118 (1996) 2483.
- 11 M. J. Minch, *Concepts Magn. Reson.* 6 (1994) 41.
- 12 M. J. Karplus. *Chem. Phys.* 30 (1959) 11.
- 13 M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.* 85 (1963) 2870.
- 14 R. J. Abraham and K. G. R. Pacheler, *Mol. Phys.*, 7 (1964) 165.
- 15 K. G. R. Pacheler, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 2 (1972) 1936.
- 16 F. A. A. M. De Leeuw, C. Altona, H. Kessler, W. Bermel, A. Friedrich, G. Krack and W. E. Hull, *J. Am. Chem. Soc.*, 105 (1983) 2237.
- 17 M. Barfield, I. Burfitt and D. Doddrell, *J. Am. Chem. Soc.*, 97 (1975) 2631.
- 18 W. A. Thomas, *Prog. NMR Spectrosc.* 30 (1997) 183.
- 19 M. Barfield, W. B. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* 114 (1992) 1574.
- 20 W. B. Smith, M. Barfield, *Magn. Reson. Chem.* 31 (1993) 696.
- 21 K. Imai, E. Osawa, *Magn. Reson. Chem.* 28 (1990) 668.
- 22 E. Osawa, T. Ouchi, N. Saito, M. Yamato, O.-S. Lee, M.-K. Seo, *Magn. Reson. Chem.* 30 (1992) 1104.
- 23 C. Altona, J. H. Ippel, A. J. A. W. Hoekzema, C. Erkelens, M. Groesbeek, L. A. Donders, *Magn. Reson. Chem.* 27 (1989) 564.
- 24 C. Altona, R. Francke, R. De Haan, J. H. Ippel, G. J. Daalmans, A. J. A. W. Hoekzema, J. Van Vijk, *Magn. Reson. Chem.* 32 (1994) 670.
- 25 E. Diez, J. San Fabian, J. Guilleme, C. Altona, L. A. Donders, *Mol. Phys.* 68 (1989) 49.
- 26 L. A. Donders, F. A. A. M. De Leeuw, C. Altona, *Magn. Reson. Chem.* 27 (1989) 556.
- 27 J. Guilleme, J. San-Fabian, E. Diez, F. Bermejo, A. Esteban, *Mol. Phys.* 68 (1989) 65.
- 28 M. P. Freitas, C. F. Tormena, R. Rittner, R. J. Abraham, *J. Mol. Struct.* 734 (2005) 211.
- 29 C. F. Tormena, M. P. Freitas, R. Rittner, R. J. Abraham, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 6 (2004) 1152.
- 30 P. R. Anizelli, J. D. Vilcachagua, A. Cunha Neto, C. F. Tormena, *J. Phys. Chem. A* 112 (2008) 8785.
- 31 M. P. Freitas, C. F. Tormena, R. Rittner, R. J. Abraham, *J. Phys. Org. Chem.* 16 (2002) 27.
- 32 C. C. Bocca, E. A. Basso, B. C. Fiorin, C. F. Tormena, F. P. dos Santos, *J. Phys. Chem. A* 110 (2006) 9438.
- 33 J. C. Cedran, F. P. dos Santos, E. A. Basso, C. F. Tormena, *J. Phys. Chem. A* 111 (2007) 11701.
- 34 P. J. Gilbert and W. A. Thomas, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, (1985) 1077.

-
- 35 R. J. Abraham, J. Fisher, *Magn. Reson. Chem.* 23 (1985) 862.
- 36 J. L. Marshall, S. R. Walter, M. Barfield, A. L. Segre, *Tetrahedron*, 32 (1976) 537.
- 37 R. Wasylischen, T. Schaefer, *Can. J. Chem.* 50 (1972) 2710.
- 38 G. E. Martin, A. S. Zektzer, *Magn. Reson. Chem.* 26 (1988) 631
- 39 T. Parella, F. Sánchez-Ferrando, A. Virgili, *Bull. Magn. Reson.* 14 (1992) 263
- 40 B. L. Marquez, W. H. Gerwick, R. T. Williamson, *Magn. Reson. Chem.* 39 (2001) 499.
- 41 V. Lacerda Jr, G. V. J. da Silva, M. G. Constantino, C. F. Tormena, R. T. Williamson, B. L. Marquez, *Magn. Reson. Chem.* 44 (2006) 95.
- 42 V. Lacerda Jr, G. V. J. da Silva, M. G. Constantino, C. F. Tormena, R. T. Williamson, B. L. Marquez, *Magn. Reson. Chem.* 45 (2007) 82.
- 43 R. Aydin, H. Günther, *Magn. Reson. Chem.* 28 (1990) 448.
- 44 F. P. Santos, "Determinação e Análise das Constantes de Acoplamento nJCH (n = 2, 3, 4) em Derivados do Norbonano" Tese de Doutorado, Unicamp, 2009.
- 45 T. Parella, F. Sánchez-Ferrando, A. Virgili, *Magn. Reson. Chem.* 32 (1994), 657.
- 46 F. P. Santos, C. F. Tormena, R. H. Contreras, R. Rittner, A. Magalhães, *Magn. Reson. Chem.* 46 (2008) 107.
- 47 R. H. Contreras, P. F. Provasi, F. P. dos Santos, C. F. Tormena, *Magn. Reson. Chem.* 47 (2009) 113
- 48 T. J. Church, I. Carmichael, A. S. Serianni, *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 8946.
- 49 F. Cloran, Y. Zhu, J. Osborn, I. Carmichael, A. S. Serianni, *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 6435.
- 50 J. L. Marshall, Carbon-Carbon and Carbon-Proton NMR Couplings: Applications to Organic Stereochemistry and Conformational Analysis, Verlag Chemie: Deerfield, 1983.
- 51 A. Bax, G. A. Morris, *J. Magn. Reson.* 42 (1981) 501.
- 52 G. Bodenhausen, R. Freeman, *J. Magn. Reson.* 28 (1977) 471.
- 53 G. Bodenhausen, R. Freeman, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 320. b) M.W. Edwards, A. Bax, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 918.
- 54 a) G. A. Morris, R. Freeman, *J. Am. Chem. Soc.* 101, 760-762 (1979); b) G.A. Morris, *J. Am. Chem. Soc.* 102, 428-429 (1980); c) T. D. W. Claridge, "High-Resolution NMR Techniques in Organic Chemistry" *Tetrahedron Organic Chemistry*, New York, 2009.
- 55 P. Nolis, "Disseny i aplicació de nous mètodes de RMN" Tese de Doutorado, Universitat Autònoma de Barcelona, 2007.
- 56 a) L. Müller, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 4481. b) A. Bax, R. H. Griffey, B.L. Hawkins, *J. Magn. Reson.* 55 (1983) 301. c) A. Bax, S. Subramanian, *J. Magn. Reson.* 67 (1986) 565.
- 57 P. Nolis, J. F. Espinosa, T. Parella, *J. Magn. Reson.* 180 (2006) 39.
- 58 G. Bodenhausen, D. J. Ruben, *J. Magn. Reson.* 48 (1982) 286.
- 59 a) J. Cavanagh, M. Rance, *J. Magn. Reson.* 88 (1990) 72. b) J. Cavanagh, A. G. Palmer III, M. Wright, M. Rance, *J. Magn. Reson.* 91 (1991) 429. c) A. G. Palmer III, P. E. Cavanagh, M. Wright, M. Rance, *J. Magn. Reson.* 93 (1991) 151.
- 60 L. E. Kay, P. Keifer, T. Saarinen, *J. Am. Chem. Soc.* 114 (1992) 10633.
- 61 H. Kessler, C. Griesinger, J. Lautz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 444.
- 62 a) A. Bax, M. F. Summers, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 2093. b) M. F. Summers, L.G. Marzilli, A. Bax, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 2093.
- 63 a) G. E. Martin, R. C. Crouch, *Nat. Prod.* 54 (1991) 1. b) G. E. Martin, R. C. Crouch, *Mod. Methods Plant. Anal.* 15 (1994) 25. c) D. J. Falkner, *Nat. Prod. Rep.* 17 (2000) 7.
- 64 a) W. Wilker, D. Leibfritz, R. Kerssebaum, W. Bermel, *Magn. Reson. Chem.* 31 (1993) 287. b) P. L. Rinaldi, P. A. Keifer, *J. Magn. Reson. A.* 108 (1994) 259.

-
- 65 J. Keeler, D. Nehaus, J. J. Titman, *Chem. Phys. Lett.* 146 (1988) 157.
- 66 H. Kogler, O.W. Sørensen, G. Bodenhausen, R. R. Ernst, *J. Magn. Reson.* 55 (1985) 157.
- 67 R. T. Williamson, B. L. Marquez, W. H. Gerwick, K. E. Köver, *Magn. Reson. Chem.* 38 (2000) 265.
- 68 B. L. Marquez, W. H. Gerwick, R. T. Williamson, *Magn. Reson. Chem.* 39 (2001) 499.
- 69 S. Gil, J. F. Espinosa, T. Parella, *J. Magn. Reson.* 207 (2010) 312.
- 70 a) L. Lerner, A. Bax, *J. Magn. Reson.* 69 (1986) 375. b) D. G. Davix, *J. Magn. Reson.* 84 (1989) 417.
- 71 L. Braunschweiler, R. R. Ernst, *J. Magn. Reson.* 53 (1983) 521.
- 72 a) W. Willker, D. Leibfritz, R. Kerssebaum, W. Bermel, *Magn. Reson. Chem.* 31 (1993) 287. b) K. E. Köver, V. J. Hruby, D. Uhrin, *J. Magn. Reson.* 129 (1997) 125.
- 73 P. Nolis, T. Parella, *J. Magn. Reson.* 176 (2005) 15.
- 74 a) N. F. Ramsey, *Phys. Rev.* 91 (1953) 303. b) T. Helgaker., M. Jaszunski, K. Ruud, *Chem. Rev.* 99 (1999) 293.
- 75 a) J. Kwalewski, *Annual Reports on NMR Spectroscopy*, 12 (1982) 81 b) J. Autchabach, B. L. Guennic, *J. Chem. Edu.* 84 (2007) 156.
- 76 Weinhold, F. *In The Encyclopedia of Computational Chemistry*; Schleyer, P. V. R., Ed.; John Wiley & Sons: Chichester, U.K., 1998; pp 1792-1811
- 77 P. Löwdin, *Phys. Rev.* 97 (1955) 1474.
- 78 J. P. Foster, F. Weinhold, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 7211.
- 79 A. E. Reed, L. A. Curtiss, F. Weinhold, *Chem. Rev.* 88 (1988) 899.
- 80 VOGEL, A. I.; *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*; fifth edition; Longman Scientific & Technical; New York; 1994.
- 81 E. A. Basso, "Estudos de RMN de ^1H e de ^{13}C de ciclohexanonas 2-Heterossubstituídas", Tese de Doutorado, Unicamp, 1991.
- 82 J. Allinger, N. L. Allinger, *Tetrahedron*, 2, 64 (1958).
- 83 S. Stavler; M. Zupan; *Tetrahedron Letters*, 37 (1996).
- 84 C. Bernard, M. T. Mauretti, *A. Latters; Bull. Soc. Chim. Fr.* 145 (1976).
- 85 a) A. D. Becke, *Phys. Rev. A* 38 (1988) 3098. b) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* 98 (1993) 5648. c) C. T. Lee, W. T. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* 37 (1988) 785.
- 86 D. E. Woon, T. H. Dunning, *J. Chem. Phys.* 98 (1993) 1358.
- 87 M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian03 Revision D02, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 2004.
- 88 V. Barone, *J. Chem. Phys.* 101 (1994) 6834.
- 89 NBO 5.G. E. D. Glendening, J. K. Badenhoop, A. E. Reed, J. E. Carpenter, J. A. Bohmann, C. M. Morales, F. Weinhold (Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison, WI, 2001).
- 90 H. Gunther, "NMR Spectroscopy: Basic Principles, Concepts, and Applications in Chemistry" Second Edition, John Wiley & Sons, (1995).
- 91 R. T. Williamson, B. L. Marquez, W. H. Gerwick, K. E. Köver, *Magn. Reson. Chem.* 38 (2000) 265.

ANEXOS

Chemical structure of cis-2F-acetone is shown in the top left corner. The structure is a cyclohexane ring with a fluorine atom at C2 and an acetyl group at C1. The protons are labeled: H_{5a}, H_{5e}, H_{3a}, H_{3e}, H_{6a}, H_{6e}, H₄, H₂, and H₁.

The ¹H NMR spectrum shows peaks in the 1.5 to 2.5 ppm range. The inset shows a zoomed-in view of the 5.10 to 5.15 ppm region.

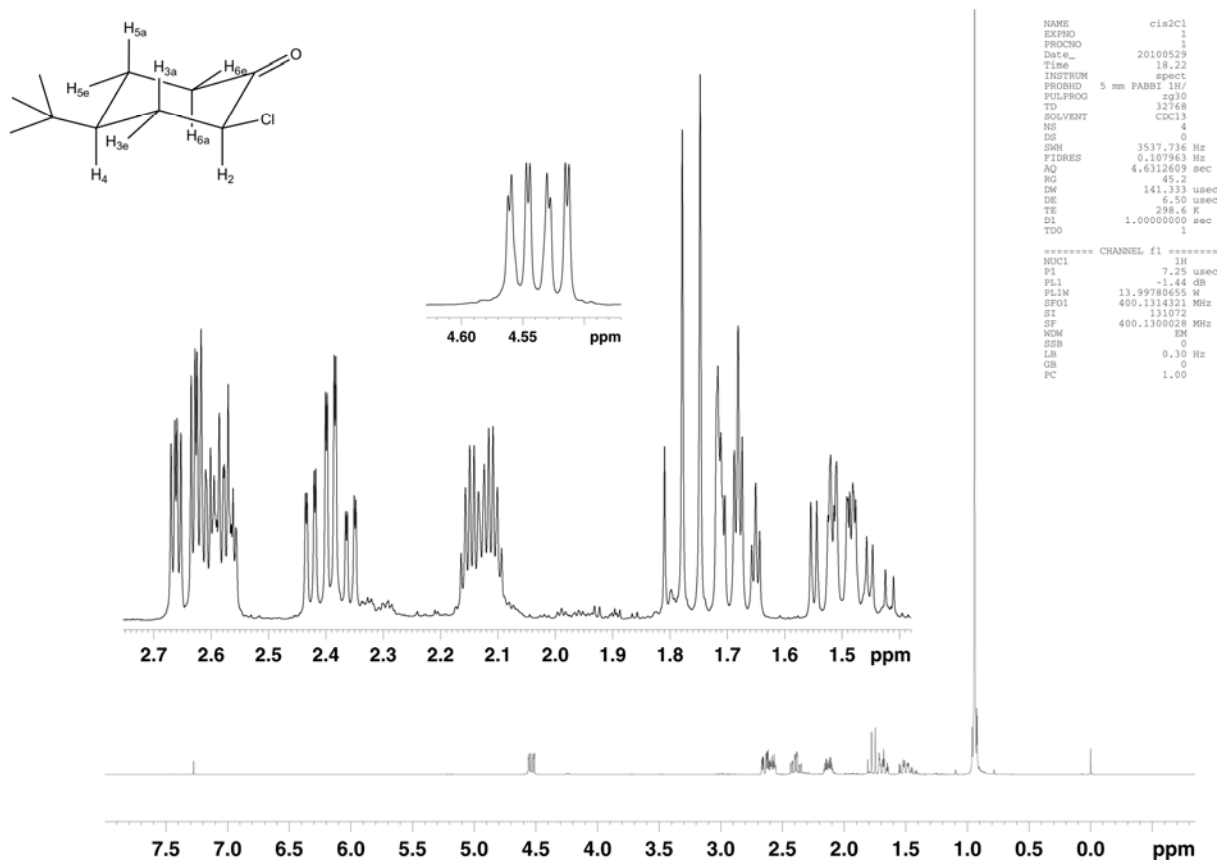
Experimental parameters:

NAME	cis2F_acetona
EXPNO	1
PROCNO	1
DATE_	20101007
Time	17.50
INSTRUM	spect
PROBHD	5 mm PABBO BB-
PULPROG	zg30
TD	65536
SOLVENT	Acetone
NS	8
DS	0
SWH	2798.508 Hz
FIDRES	0.042702 Hz
AO	11.7091484 sec
RG	90.5
DW	178.667 usec
DE	6.50 usec
TE	298.2 K
D1	1.00000000 sec
TD0	1

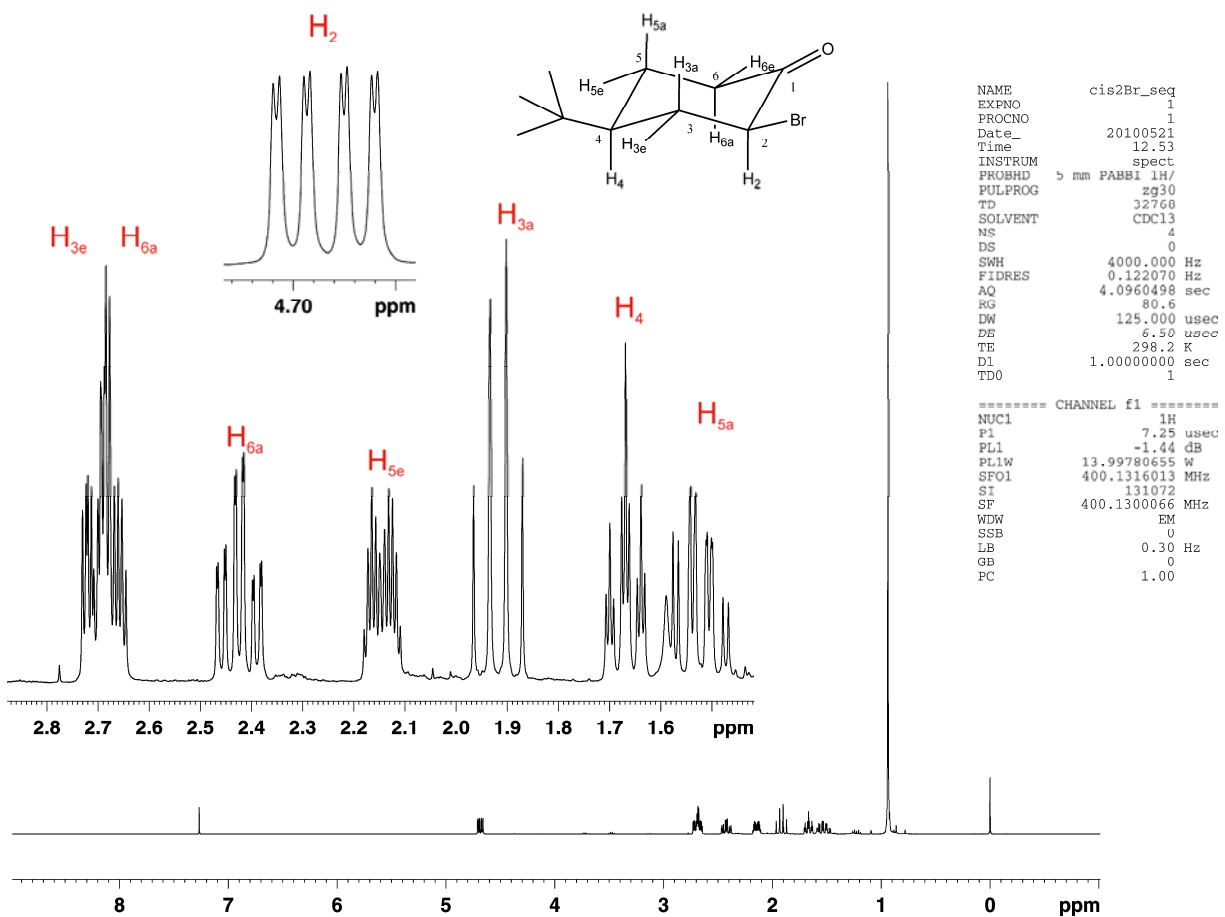
Channel f1 parameters:

Channel f1	Value
NUC1	1H
P1	8.90 usec
PL1	-5.00 dB
PL1W	31.77312851 W
SFO1	400.1310052 MHz
SI	131072
SF	400.1300054 MHz
WDW	EM
SSB	0
LB	0.30 Hz
GB	0
PC	1.00

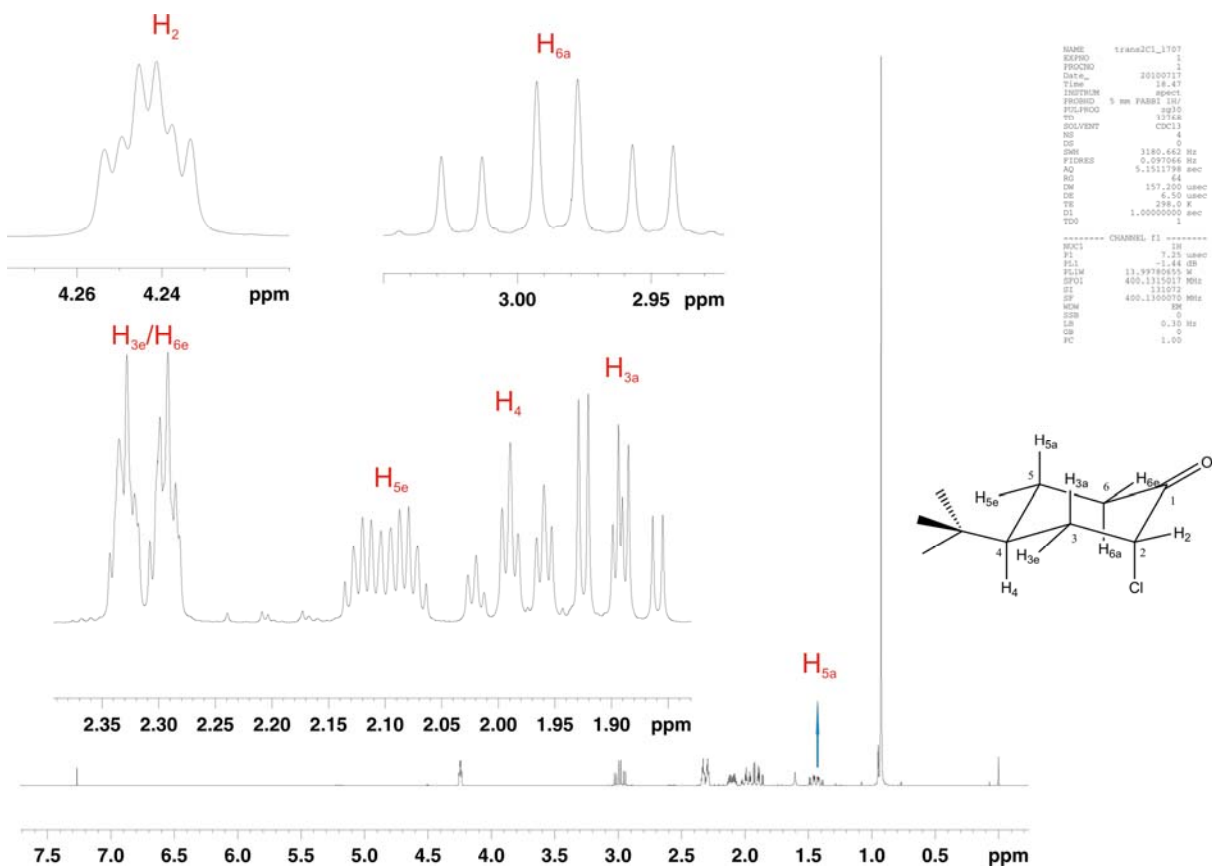
Anexo 2. Espectro de RMN de ^1H do *cis*-2-Cl-4-*t*-butilcicloexanona em CDCl_3 . 400 MHz.



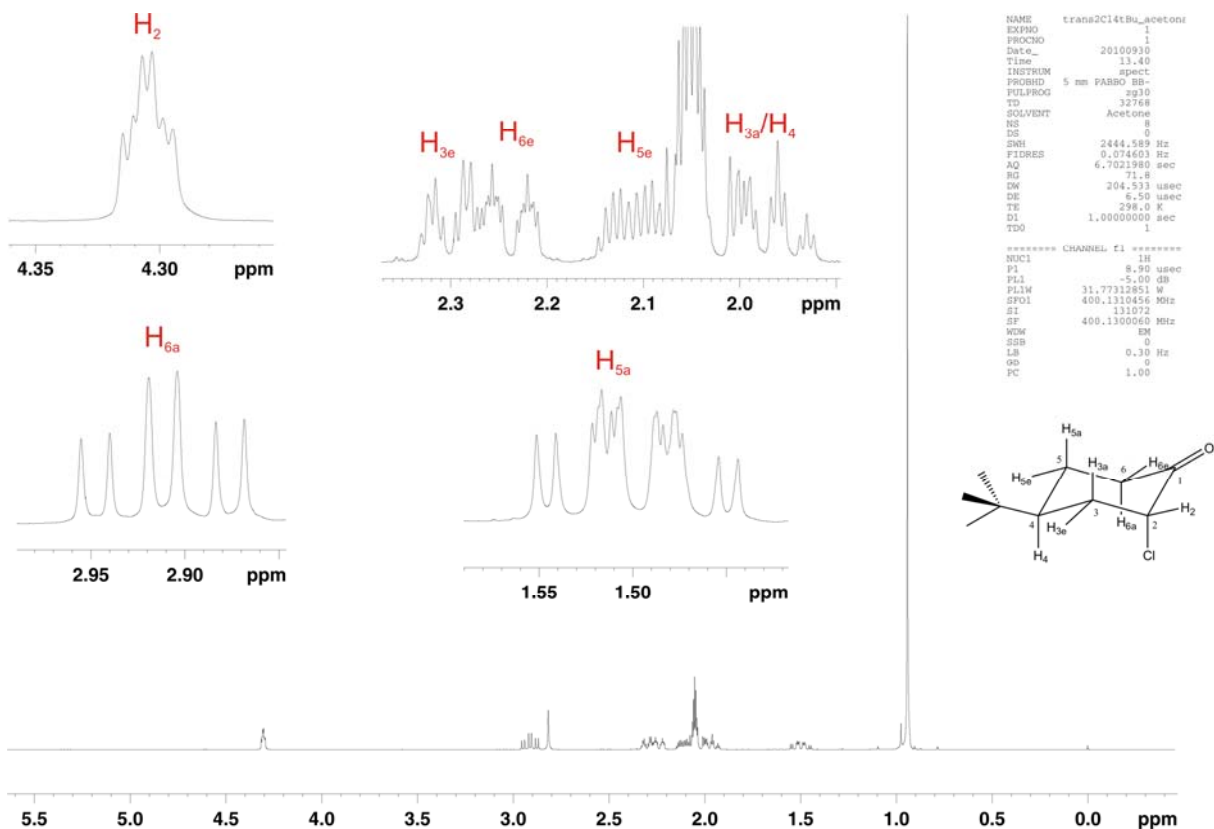
Anexo 3. Espectro de RMN de ^1H do *cis*-2-Br-4-*t*-butilcicloexanona em CDCl_3 . 400 MHz.



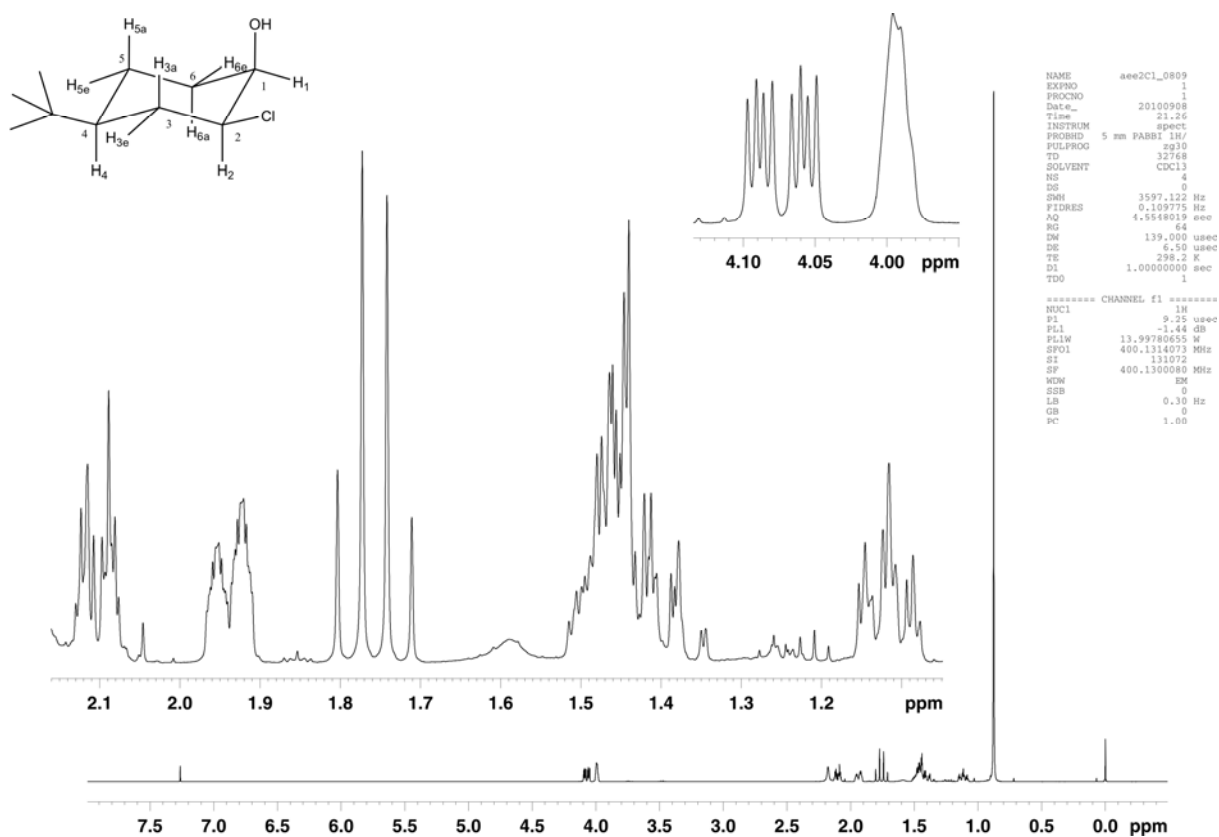
Anexo 4. Espectro de RMN de ^1H do *trans*-2-Cl-4-*t*-butilciclohexanona em CDCl_3 . 400 MHz.



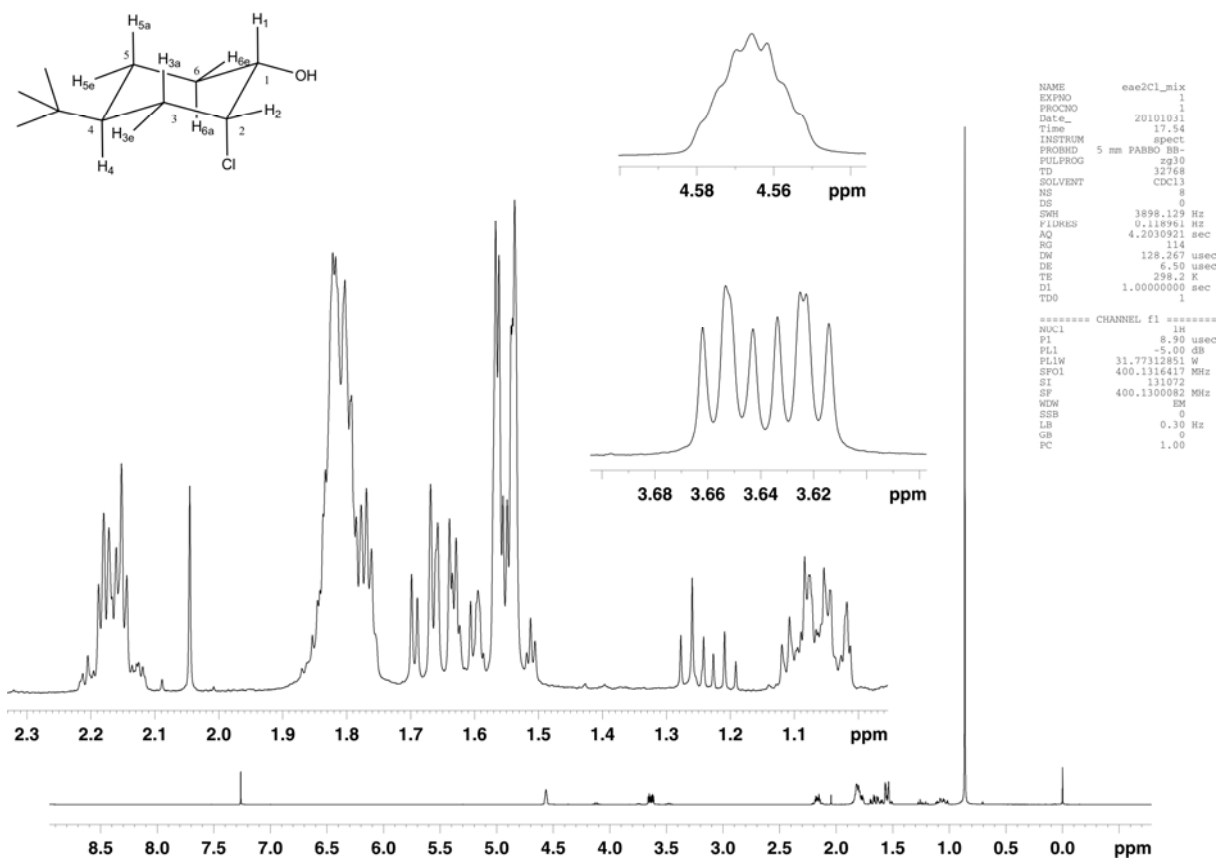
Anexo 5. Espectro de RMN de ^1H do *trans*-2-Cl-4-*t*-butilcicloexanona em Acetona- d_6 . 400 MHz.



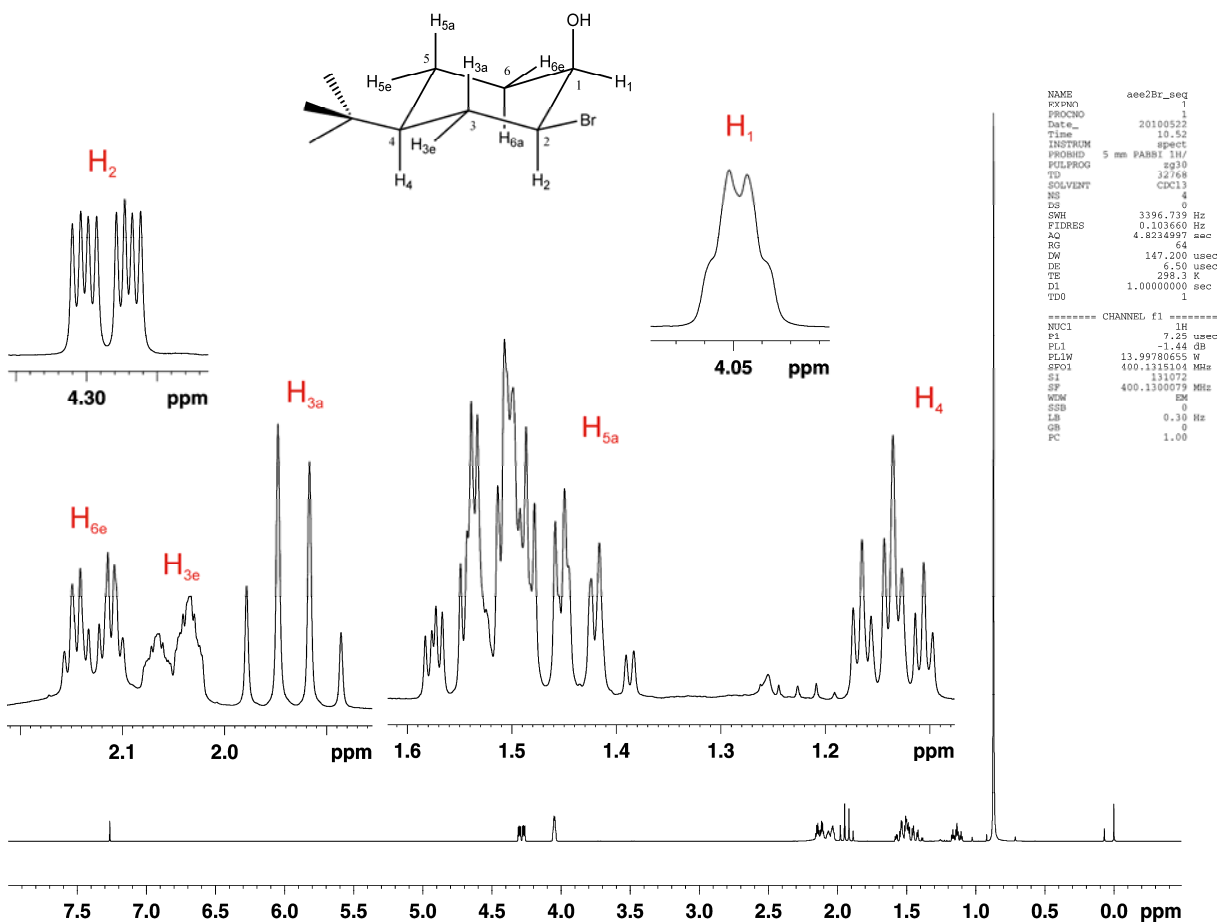
Anexo 6. Espectro de RMN de ^1H do *aee*-2-Cl-4-*t*-butilcicloexanol em CDCl_3 , 400 MHz.



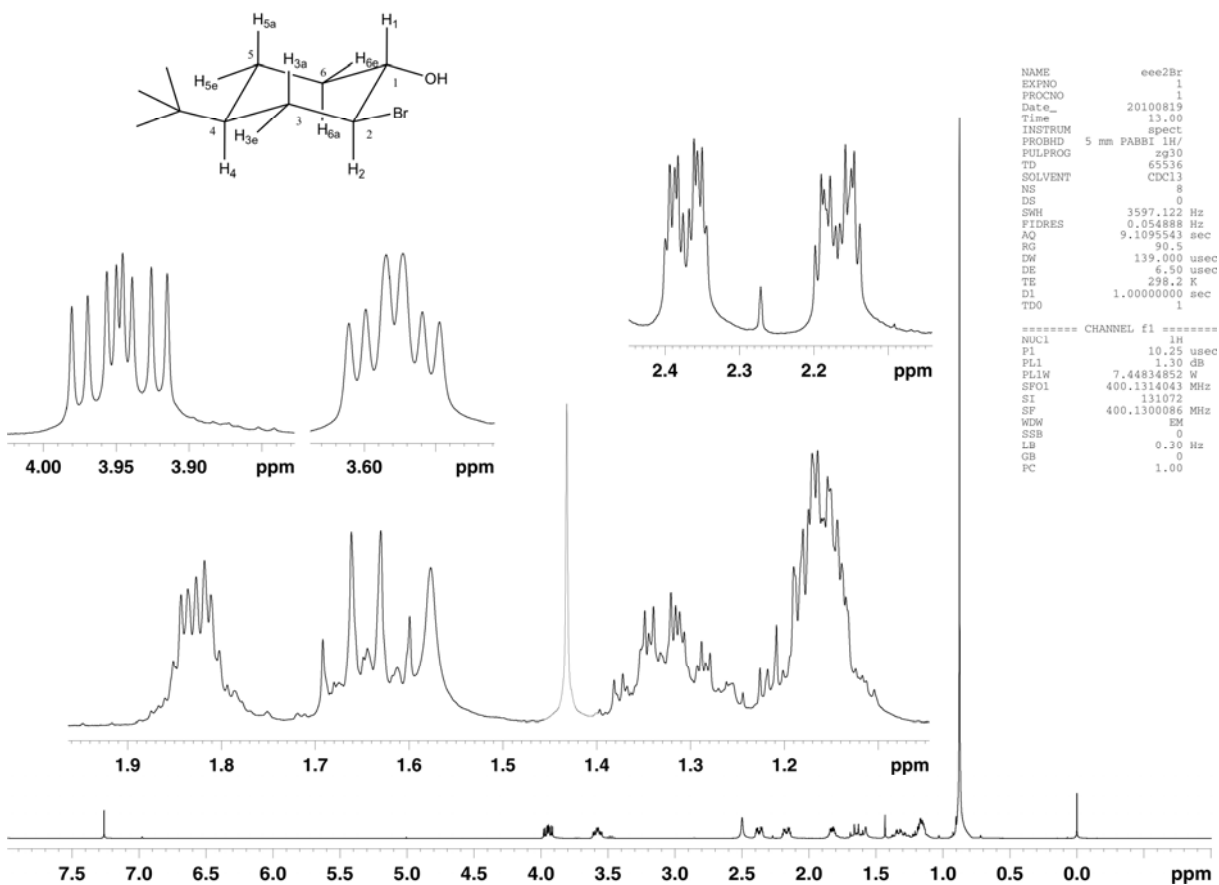
Anexo 7. Espectro de RMN de ^1H do eae-2-Cl-4-*t*-butilcicloexanol em CDCl_3 , 400 MHz.



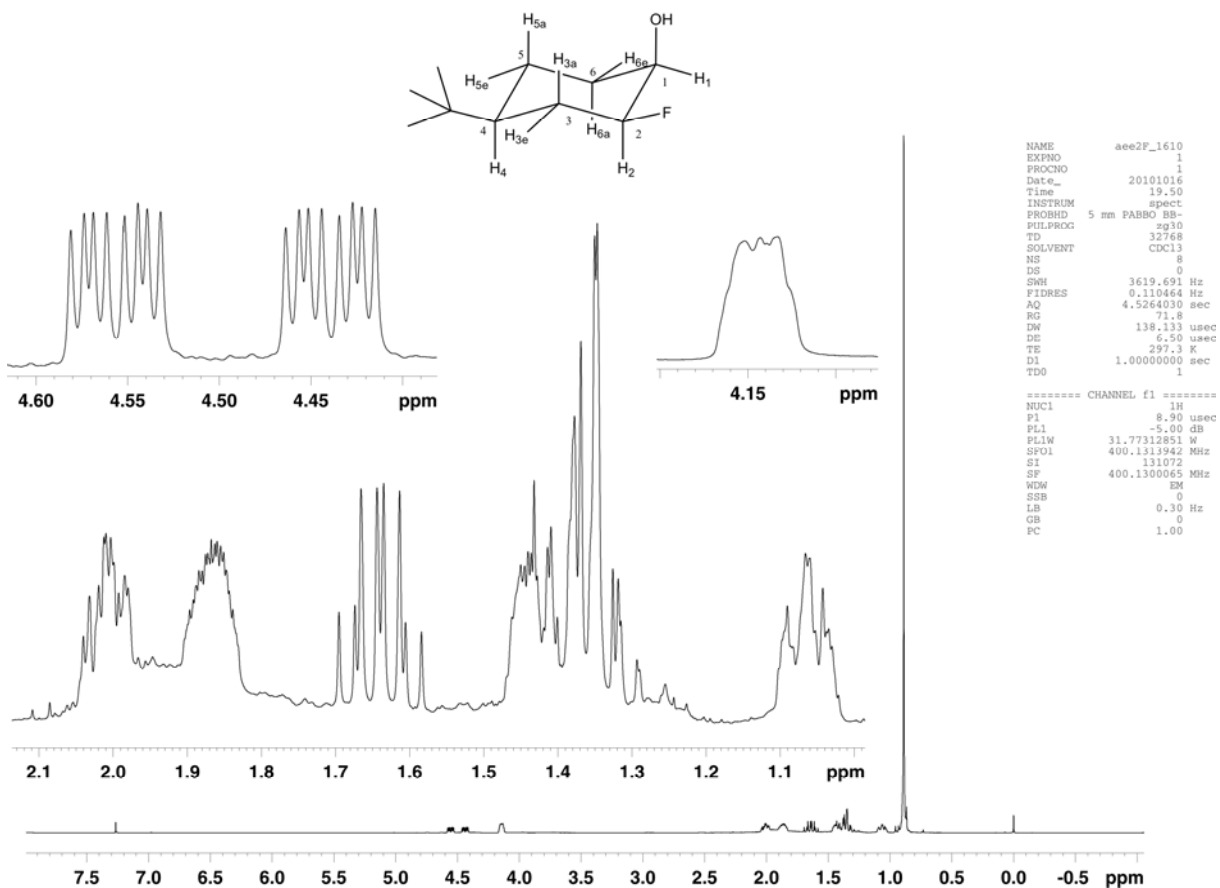
Anexo 8. Espectro de RMN de ^1H do aee-2-Br-4-*t*-butilcicloexanol em CDCl_3 . 400 MHz.



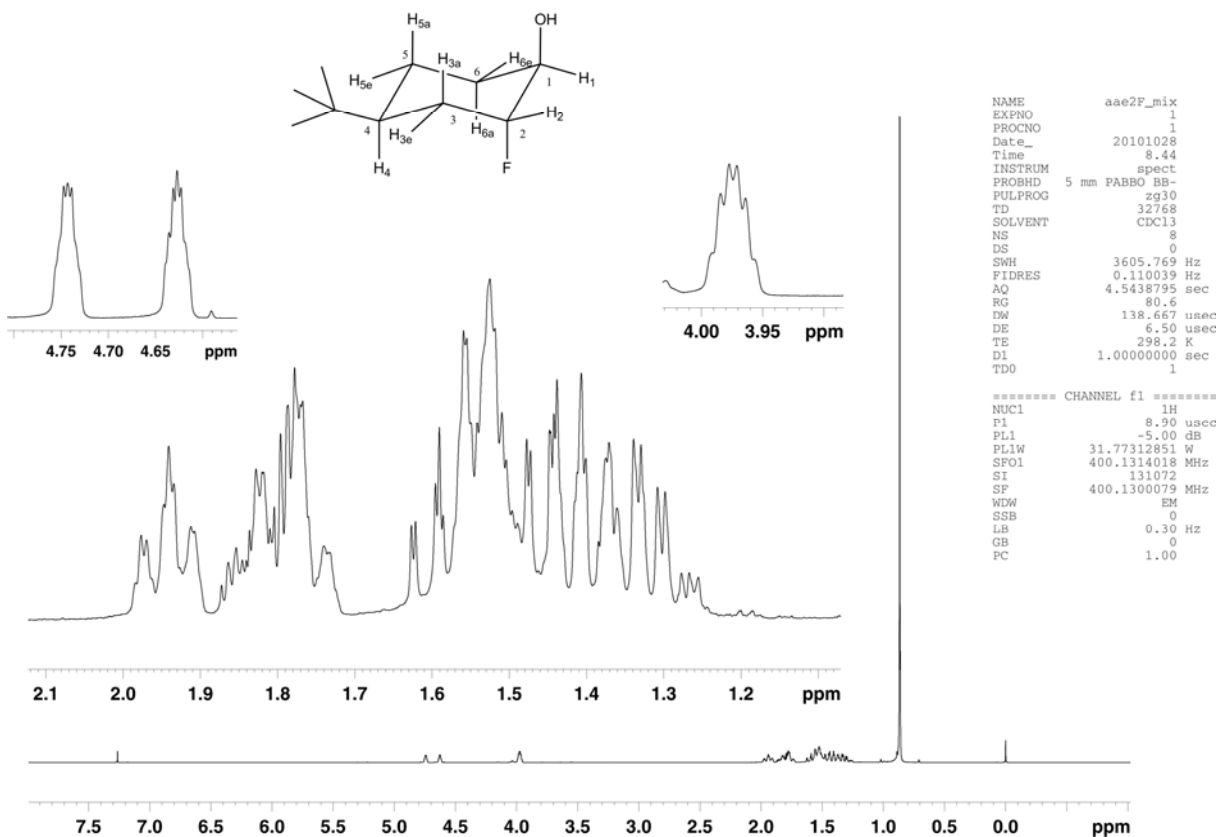
Anexo 9. Espectro de RMN de ^1H do *eee*-2-Br-4-*t*-butilcicloexanol em CDCl_3 . 400 MHz.



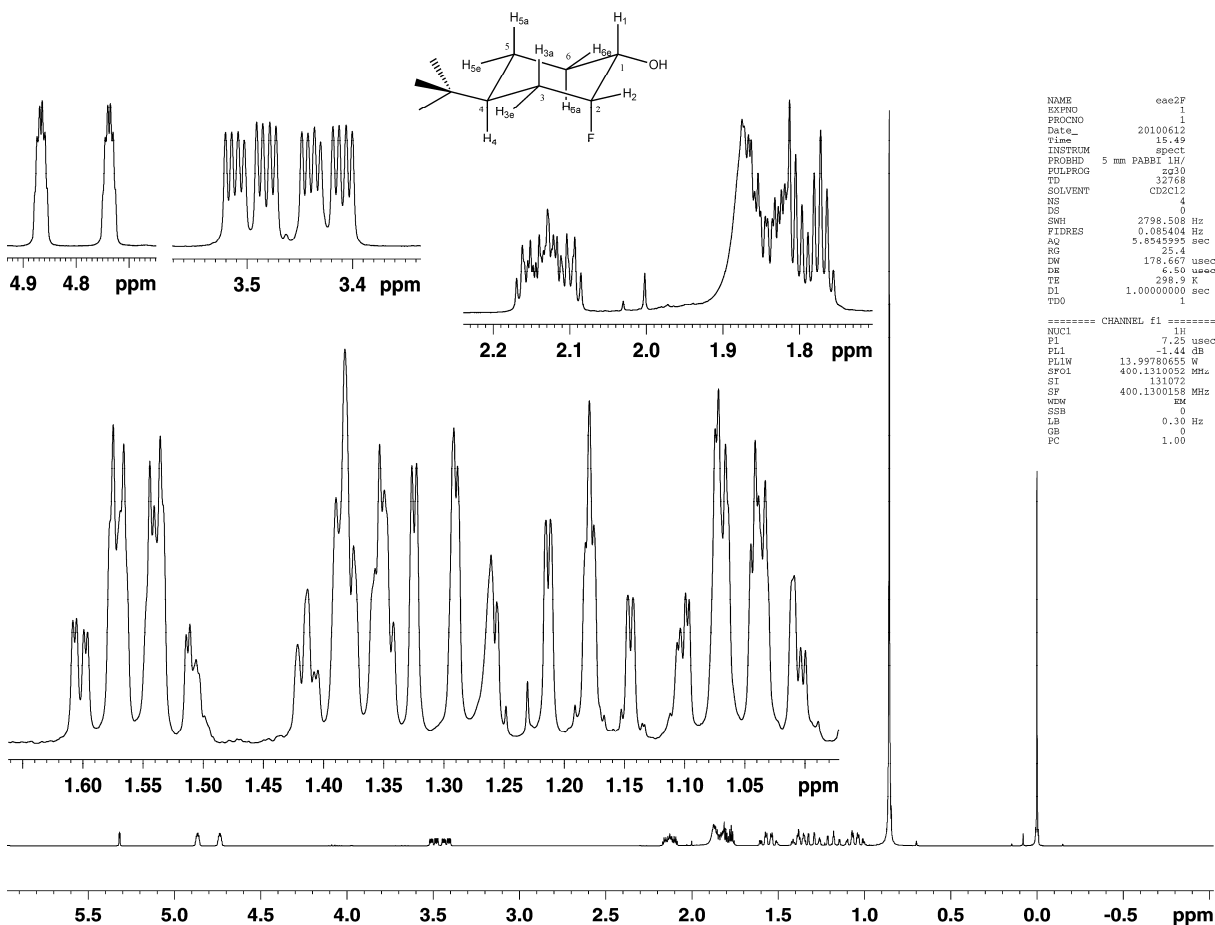
Anexo 10. Espectro de RMN de ^1H do aee-2-F-4-*t*-butilcicloexanol em CDCl_3 . 400 MHz.



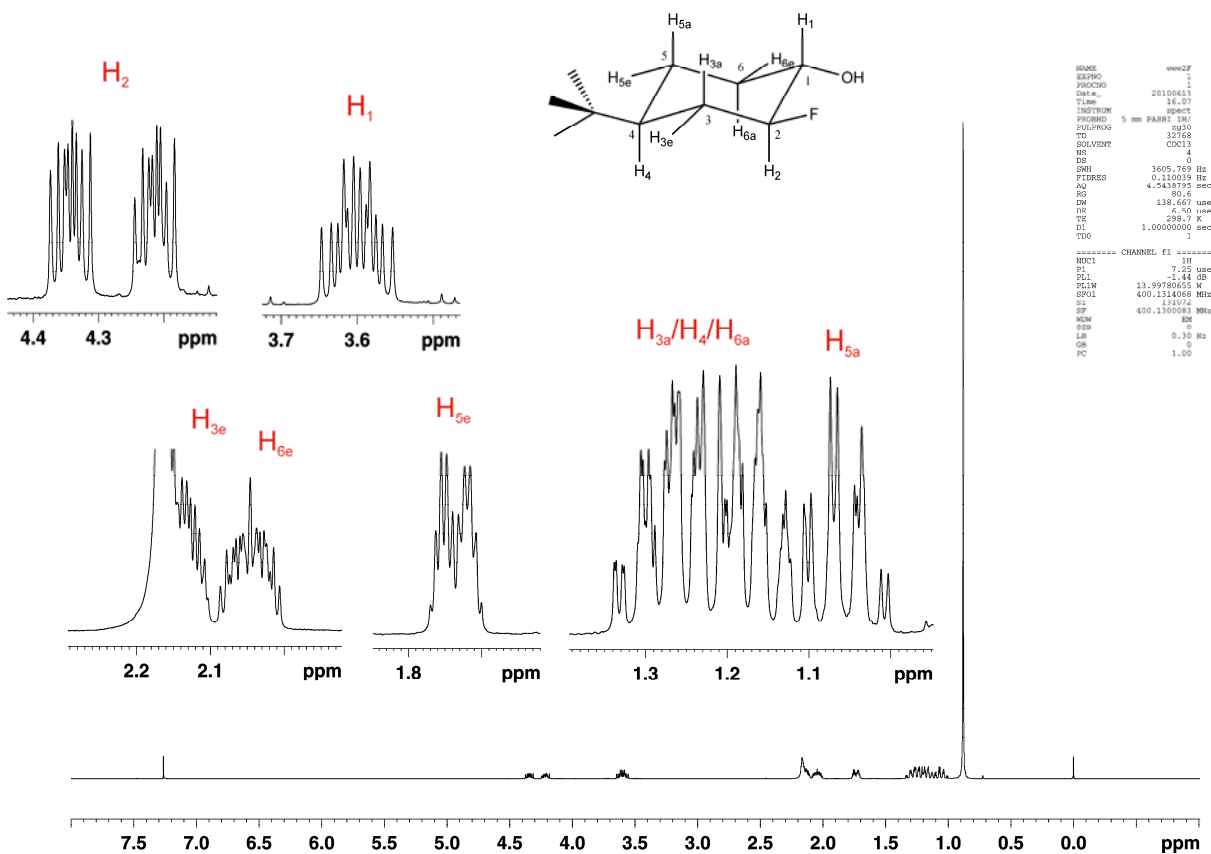
Anexo 11. Espectro de RMN de ^1H do aae-2-F-4-*t*-butilcicloexanol em CDCl_3 . 400 MHz.



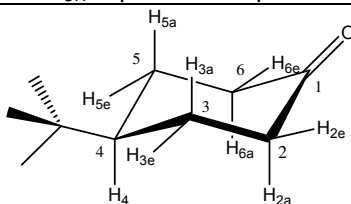
Anexo 12. Espectro de RMN de ^1H do eae-2-F-4-*t*-butilcicloexanol em CD_2Cl_2 . 400 MHz.



Anexo 13. Espectro de RMN de ^1H do *eee*-2-F-4-*t*-butilcicloexanol em CDCl_3 . 400 MHz.



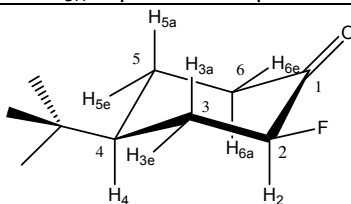
Anexo 14. Constantes de acoplamento $^n J_{CH}$ experimentais para 4-*t*-butilcicloexanona em CDCl₃.



*	H _{2a}	H _{2e}	H _{3a}	H _{3e}	H ₄	H _{5a}	H _{5e}	H _{6a}	H _{6e}
	2,3	2,4	1,5	2,1	1,5	1,5	2,1	2,3	2,4
C ₁ 212,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C ₂ 41,5	124,1	133,4	?	-3,7	?	-	-	-	3,1
C ₃ 27,8	?	?	127,6	130,5	?	2,2	9,1	-	-
C ₄ 46,9	1,9	7,3	-5,2	-3,8	125,9	-5,2	-3,8	1,9	7,3
C ₅ 27,8	-	-	2,2	9,1	?	127,6	130,5	?	?
C ₆ 41,5	-	3,1	-	-	?	?	-3,7	124,1	133,4

* Deslocamento químico em ppm, ^a Constante de acoplamento $^1 J_{CH}$, ^b Constante de acoplamento $^2 J_{CH}$, ^c Constante de acoplamento $^3 J_{CH}$, ^d Constantes de acoplamento que não puderam ser determinadas.

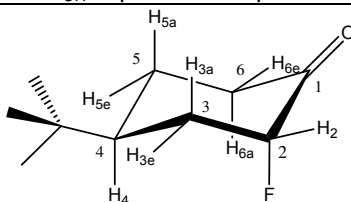
Anexo 15. Constantes de acoplamento $^n J_{CH}$ experimentais para *cis*-2-*F*-4-*t*-butilcicloexanona em CDCl₃.



*	H ₂	H _{3a}	H _{3e}	H ₄	H _{5a}	H _{5e}	H _{6a}	H _{6e}
	4,94	?	2,52	?	1,44	2,09	2,52	2,32
C ₁ 205,9	-	-	-	-	-	-	-	-
C ₂ 92,7	151,4	-6,8	-7,0	3,2	-	-	-	6,1
C ₃ 35,6	-3,5	126,7	132,8	-2,9	?	9,5	-	-
C ₄ 45,6	1,3	-3,9	-3,8	124,2	-3,5	-3,3	1,9	9,0
C ₅ 28,0	-	2,7	9,2	-3,5	126,3	131,5	-5,9	-2,7
C ₆ 39,3	-	-	-	2,9	-3,2	-3,8	124,9	134,9

* Deslocamento químico em ppm, ^a Constante de acoplamento $^1 J_{CH}$, ^b Constante de acoplamento $^2 J_{CH}$, ^c Constante de acoplamento $^3 J_{CH}$, ^d Constantes de acoplamento que não puderam ser determinadas.

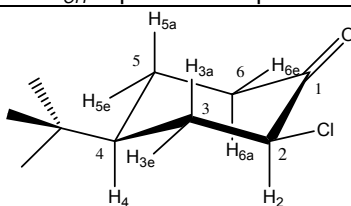
Anexo 16. Constantes de acoplamento $^n J_{CH}$ experimentais para *trans*-2-*F*-4-*t*-butilcicloexanona em CDCl₃.



*	H ₂	H _{3a}	H _{3e}	H ₄	H _{5a}	H _{5e}	H _{6a}	H _{6e}
	4,67	1,61	2,41	1,88	1,46	2,12	2,80	2,38
C ₁ 207,9	-	-	-	-	-	-	-	-
C ₂ 92,9	161,0	2,3	?	3,0	-	-1,0	-	?
C ₃ 34,6	-	123,1	131,3	-4,0	2,5	9,2	-	-
C ₄ 40,7	5,0	-4,0	-2,7	125,9	-3,6	-3,6	1,9	7,7
C ₅ 28,2	-	2,6	8,8	-3,8	125,5	131,7	-6,0	-1,9
C ₆ 37,9	1,8	-	-	2,6	-3,5	-4,5	127,0	135,2

* Deslocamento químico em ppm, ^a Constante de acoplamento $^1 J_{CH}$, ^b Constante de acoplamento $^2 J_{CH}$, ^c Constante de acoplamento $^3 J_{CH}$, ^d Constantes de acoplamento que não puderam ser determinadas.

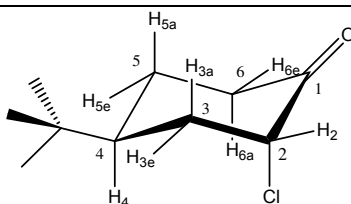
Anexo 17. Constantes de acoplamento $^n J_{CH}$ experimentais para *cis*-2-Cl-4-*t*-butilcicloexanona em CDCl₃.



*	H ₂	H _{3a}	H _{3e}	H ₄	H _{5a}	H _{5e}	H _{6a}	H _{6e}
	4,54	1,76	2,58	1,68	1,50	2,13	2,39	2,64
C ₁ 202,8	-	-	-	-	-	-	-	-
C ₂ 64,4	146,6	-6,0	-6,6	2,9	-	-	-	6,0
C ₃ 40,5	-4,9	131,2	134,8	-5,6	2,6	9,1	-	-
C ₄ 47,7	1,6	-5,5	-3,8	131,5	-1,2 ?	-7,1	2,5	8,4
C ₅ 28,2	-	2,8	9,3	?	124,6 ?	131,4	-5,6	-3,0
C ₆ 40,4	-	-	-	2,6	-3,5	-4,4	124,1	136,1

* Deslocamento químico em ppm, ^a Constante de acoplamento $^1 J_{CH}$, ^b Constante de acoplamento $^2 J_{CH}$, ^c Constante de acoplamento $^3 J_{CH}$, ^d Constantes de acoplamento que não puderam ser determinadas.

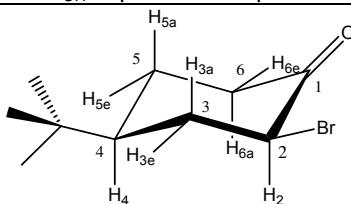
Anexo 18. Constantes de acoplamento $^nJ_{CH}$ experimentais para *trans*-2-Cl-4-*t*-butilciclohexanona em CDCl₃/acetona-d₆.



*	H ₂	H _{3a}	H _{3e}	H ₄	H _{5a}	H _{5e}	H _{6a}	H _{6e}
	4,24	1,89	2,31	1,99	1,44	2,10	2,99	2,31
C ₁ 205,7	-	-	-	-	-	-	-	-
C ₂ 60,6	158,5	2,9	-7,3	3,0	-	-1,0	-	3,2
C ₃ 36,3	-1,8	125,0	133,4	-6,0	2,8	?	-	-
C ₄ 40,3	5,5	-5,9	-3,0	127,4	-4,1	-4,0	1,8	7,4
C ₅ 27,9	-	2,6	8,8	-3,9	125,9	131,1	-6,2	-2,9
C ₆ 36,1	2,1	-	-	2,6	-3,5	-4,5	125,8	135,3

* Deslocamento químico em ppm, ^a Constante de acoplamento $^1J_{CH}$, ^b Constante de acoplamento $^2J_{CH}$, ^c Constante de acoplamento $^3J_{CH}$, ^d Constantes de acoplamento que não puderam ser determinadas.

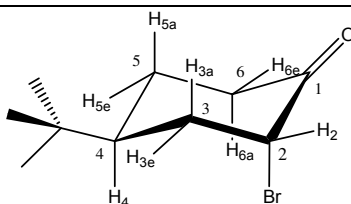
Anexo 19. Constantes de acoplamento $^n J_{CH}$ experimentais para *cis*-2-Br-4-*t*-butilcicloexanona em CDCl₃.



*	H ₂	H _{3a}	H _{3e}	H ₄	H _{5a}	H _{5e}	H _{6a}	H _{6e}
	4,68	1,92	2,68	1,67	1,52	2,14	2,42	2,71
C ₁ 202,0	-	-	-	-	-	-	-	-
C ₂ 56,6	146,8	-6,1	-6,8	3,2	-	-	<1	6,0
C ₃ 41,2	-4,9	129,4	135,4	-3,5	2,7	9,2	-	-
C ₄ 48,8	1,5	-3,7	-3,6	128,2	?	-3,3	2,1	8,4
C ₅ 28,1	-	2,8	9,4	?	128,8	130,8	-5,5	-2,6 ?
C ₆ 40,3	-	-	-	2,7	-3,8	-4,2	124,3	136,0

* Deslocamento químico em ppm, ^a Constante de acoplamento $^1 J_{CH}$, ^b Constante de acoplamento $^2 J_{CH}$, ^c Constante de acoplamento $^3 J_{CH}$, ^d Constantes de acoplamento que não puderam ser determinadas.

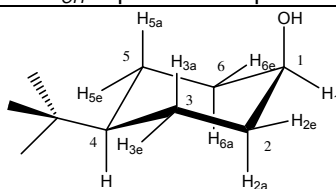
Anexo 20. Constantes de acoplamento $^nJ_{CH}$ experimentais para *trans*-2-Br-4-*t*-butilciclohexanona em CDCl₃/acetona-d₆.



*	H ₂	H _{3a}	H _{3e}	H ₄	H _{5a}	H _{5e}	H _{6a}	H _{6e}
	4,37	1,94	2,32	2,00	1,44	2,10	3,12	2,32
C ₁ 205,3	-	-	-	-	-	-	-	-
C ₂ 51,8	159,0	3,1	-7,3	1,9	-	-1,0	-	3,3
C ₃ 36,3	-1,4	124,7	133,5	-6,1	3,0	9,0	-	-
C ₄ 41,0	5,8	-5,7	-3,1	127,4	-4,2	-4,1	1,7	7,3
C ₅ 27,7	-	?	8,8	-3,7	125,9	131,5	-6,1	-2,8
C ₆ 35,9	2,4	-	-	2,8	-3,5	-4,5	125,4	135,1

* Deslocamento químico em ppm, ^a Constante de acoplamento $^1J_{CH}$, ^b Constante de acoplamento $^2J_{CH}$, ^c Constante de acoplamento $^3J_{CH}$, ^d Constantes de acoplamento que não puderam ser determinadas.

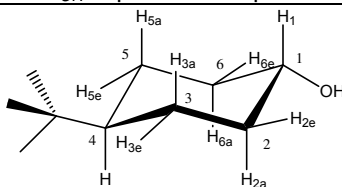
Anexo 21. Constantes de acoplamento $^n J_{CH}$ experimentais para *ae*-4-*t*-butilcicloexanol em $CDCl_3$.



*	H ₁	H _{2a}	H _{2e}	H _{3a}	H _{3e}	H ₄	H _{5a}	H _{5e}	H _{6a}	H _{6e}
	4,03	1,47	1,83	1,38	1,54	0,99	1,38	1,54	1,47	1,83
C ₁ 66,1	144,8	<1	-5,3	1,9	7,4	-	1,9	7,4	<1	-5,3
C ₂ 33,6	-	124,5	127,7	?	-4,3	3,3	-	-	?	6,5
C ₃ 21,1	6,0	?	?	126,1	128,2	-3,4	2,5	7,5	-	-
C ₄ 48,2	-	1,8	7,3	-3,9	-4,0	121,8	-3,9	-4,0	1,8	7,3
C ₅ 21,1	6,0	-	-	2,5	7,5	-3,4	126,1	128,2	?	?
C ₆ 33,6	-	?	6,5	-	-	3,3	?	-4,3	124,5	127,7

* Deslocamento químico em ppm, ^a Constante de acoplamento $^1 J_{CH}$, ^b Constante de acoplamento $^2 J_{CH}$, ^c Constante de acoplamento $^3 J_{CH}$, ^d Constantes de acoplamento que não puderam ser determinadas.

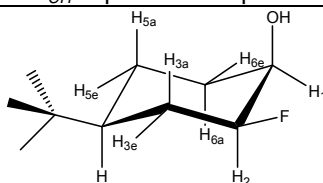
Anexo 22. Constantes de acoplamento $^n J_{CH}$ experimentais para *ee*-4-*t*-butilcicloexanol em CDCl₃.



*	H ₁	H _{2a}	H _{2e}	H _{3a}	H _{3e}	H ₄	H _{5a}	H _{5e}	H _{6a}	H _{6e}
	3,52	1,22	2,00	1,04	1,78	0,96	1,04	1,78	1,22	2,00
C ₁ 71,5	140,4	-5,8	-4,6	2,2	10,3	-	2,2	10,3	-5,8	-4,6
C ₂ 36,3	-1,3	128,3	131,7	?	-5,2	2,5	-	-	2,9	7,0
C ₃ 25,8	-	?	-3,9	123,1	128,3	?	2,2	8,4	-	-
C ₄ 47,4	-	1,5	7,1	-5,3	-4,1	125,7	-5,3	-4,1	1,5	7,1
C ₅ 25,8	-	-	-	2,2	8,4	?	123,1	128,3	?	-3,9
C ₆ 36,3	-1,3	2,9	7,5	-	-	2,5	?	-5,2	128,3	131,7

* Deslocamento químico em ppm, ^a Constante de acoplamento $^1 J_{CH}$, ^b Constante de acoplamento $^2 J_{CH}$, ^c Constante de acoplamento $^3 J_{CH}$, ^d Constantes de acoplamento que não puderam ser determinadas.

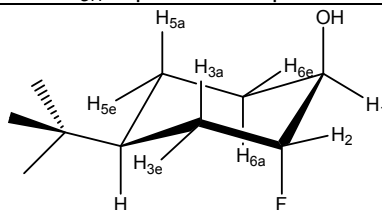
Anexo 23. Constantes de acoplamento $^n J_{CH}$ experimentais para *aee-2-F-4-t*-butilcicloexanol em $CDCl_3$.



*	H ₁	H ₂	H _{3a}	H _{3e}	H ₄	H _{5a}	H _{5e}	H _{6a}	H _{6e}
	4,14	4,50	1,64	1,87	1,06	?	?	?	2,01
C ₁ 67,2	147,0	3,0	?	4,4	-	?	?	?	-6,4
C ₂ 94,9	-4,6	148,7	-7,7	-6,5	2,8	-	-	?	10,5
C ₃ 27,2	4,4	-1,4	127,5	129,9	-3,9	?	?	-	-
C ₄ 46,3	-	<1	-4,5	-4,3	122,4	?	?	?	9,6
C ₅ 19,7	5,6	-	2,5	7,3	-3,3	126,7	128,1	-5,8	-2,9
C ₆ 29,9	-2,2	-	-	-	2,6	-6,0	-4,2	125,3	130,8

* Deslocamento químico em ppm, ^a Constante de acoplamento $^1 J_{CH}$, ^b Constante de acoplamento $^2 J_{CH}$, ^c Constante de acoplamento $^3 J_{CH}$, ^d Constantes de acoplamento que não puderam ser determinadas.

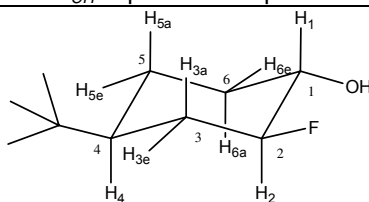
Anexo 24. Constantes de acoplamento $^n J_{CH}$ experimentais para *aae-2-F-4-t*-butilcicloexanol em $CDCl_3$.



*	H ₁	H ₂	H _{3a}	H _{3e}	H ₄	H _{5a}	H _{5e}	H _{6a}	H _{6e}
	3,97	4,69	1,53	1,94	1,41	1,32	1,55	?	?
C ₁ 66,5	146,5	-2,6	?	5,0	-	?	?	?	?
C ₂ 91,3	-4,4	154,1	<1	-7,5	?	-	-	?	5,2
C ₃ 27,3	4,1	<1	124,0	129,3	?	?	7,3	-	-
C ₄ 41,0	-	5,7	?	?	126,3	?	?	2,4	7,5
C ₅ 20,1	5,3	-	2,5	7,1	?	125,7	129,0	?	?
C ₆ 28,8	-1,5	4,2	-	-	2,3	-3,9	?	?	?

* Deslocamento químico em ppm, ^a Constante de acoplamento $^1 J_{CH}$, ^b Constante de acoplamento $^2 J_{CH}$, ^c Constante de acoplamento $^3 J_{CH}$, ^d Constantes de acoplamento que não puderam ser determinadas.

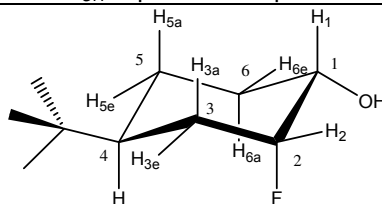
Anexo 25. Constantes de acoplamento $^nJ_{CH}$ experimentais para *eee-2-F-4-*t*-butilcicloexanol* em $CDCl_3$.



*	H ₁	H ₂	H _{3a}	H _{3e}	H ₄	H _{5a}	H _{5e}	H _{6a}	H _{6e}
	3,60	4,28	1,28	?	1,19	1,05	1,74	?	2,05
C ₁ 74,0	142,8	-3,1	2,7	8,3	-	2,4	10,5	-5,8	-6,2
C ₂ 97,8	-4,5	152,0	-6,9	-6,7	2,7	-	-	?	11,2
C ₃ 31,9	1,3	-1<J<0	127,3	131,3	-5,4	?	8,5	-	-
C ₄ 46,1	-	<1			?		-3,7		
C ₅ 24,9	1,1	-	?	8,7	?	?	130,2	-3,3	-2,9
C ₆ 31,2	-2,1	-	-	-	?	-3,7	-3,4	125,2	131,8

* Deslocamento químico em ppm, ^a Constante de acoplamento $^1J_{CH}$, ^b Constante de acoplamento $^2J_{CH}$, ^c Constante de acoplamento $^3J_{CH}$, ^d Constantes de acoplamento que não puderam ser determinadas.

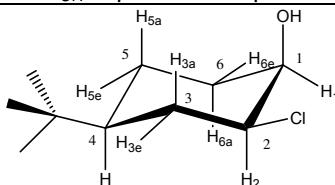
Anexo 26. Constantes de acoplamento $^n J_{CH}$ experimentais para eae-2-F-4-*t*-butilcicloexanol em CD₂Cl₂.



*	H ₁	H ₂	H _{3a}	H _{3e}	H ₄	H _{5a}	H _{5e}	H _{6a}	H _{6e}
	3,46	4,80	1,24	2,13	1,38	1,05	1,79	1,56	1,84
C ₁ 71,7	140,0	-2,8	-	8,5	-	2,8	10,1	-5,8	-5,7
C ₂ 93,3	4,2	155,9	1,6	-7,2	?	-	-	?	6,4
C ₃ 31,6	-	-	123,2	130,0	-6,0	?	8,8	-	-
C ₄ 40,9	-	5,6	?	-2,7	125,8	-3,9	-3,7	?	8,7
C ₅ 25,5	1,2	-	2,4	8,2	-3,7	122,9	129,1	-4,2	-3,0
C ₆ 30,3	-2,8	4,5	-	-	?	-3,7	-4,2	126,9	130,9

* Deslocamento químico em ppm, ^a Constante de acoplamento $^1 J_{CH}$, ^b Constante de acoplamento $^2 J_{CH}$, ^c Constante de acoplamento $^3 J_{CH}$, ^d Constantes de acoplamento que não puderam ser determinadas.

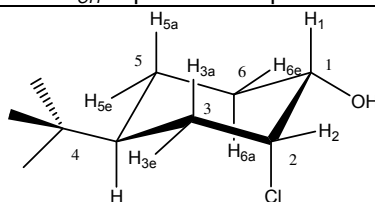
Anexo 27. Constantes de acoplamento $^n J_{CH}$ experimentais para aee-2-Cl-4-*t*-butilcicloexanol em CDCl₃.



*	H ₁	H ₂	H _{3a}	H _{3e}	H ₄	H _{5a}	H _{5e}	H _{6a}	H _{6e}
	3,99	4,07	1,76	1,94	1,12	-*	-*	-*	2,10
C ₁ 69,1	149,6	1,2	2,2	5,9	-	2,1	?	?	-6,0
C ₂ 66,6	-3,2	147,8	-7,2	-6,6	2,9	-	-	?	11,1
C ₃ 32,0	4,2	-2,6	129,3	131,8	-3,7	3,0	?	-	-
C ₄ 48,7	-	1,2	-4,0	-3,9	122,1	-3,7	?	?	8,7
C ₅ 19,5	5,9	-	2,4	7,1	-3,2	127,3	128,5	-5,8	-2,7
C ₆ 31,7	-2,0	-	-	-	2,5	?	?	124,9	131,2

* Deslocamento químico em ppm, ^a Constante de acoplamento $^1 J_{CH}$, ^b Constante de acoplamento $^2 J_{CH}$, ^c Constante de acoplamento $^3 J_{CH}$, ^d Constantes de acoplamento que não puderam ser determinadas.

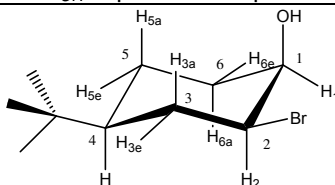
Anexo 28. Constantes de acoplamento $^n J_{CH}$ experimentais para eae-2-Cl/4-*t*-butilcicloexanol em CDCl₃.



*	H ₁	H ₂	H _{3a}	H _{3e}	H ₄	H _{5a}	H _{5e}	H _{6a}	H _{6e}
	3,64	4,57	1,55	2,17	1,55	-*	-*	1,66	-*
C ₁ 71,5	140,7	-4,2	?	8,4	-	2,2	?	-6,2	?
C ₂ 67,3	5,1	155,3	2,0	-6,8	?	-	-	2,6	7,6
C ₃ 34,1	-	-2,1	123,2	132,6	-5,7	2,6	8,8	-	-
C ₄ 39,9	-	5,8	-5,8	-3,1	126,7	-3,9	-3,2	?	7,5
C ₅ 25,4	1,3	-	?	8,5	?	123,1	129,5	?	-4,0
C ₆ 29,9	-2,2	4,8	-	-	?	-3,7	-4,5	126,7	130,9

* Deslocamento químico em ppm, ^a Constante de acoplamento $^1 J_{CH}$, ^b Constante de acoplamento $^2 J_{CH}$, ^c Constante de acoplamento $^3 J_{CH}$, ^d Constantes de acoplamento que não puderam ser determinadas.

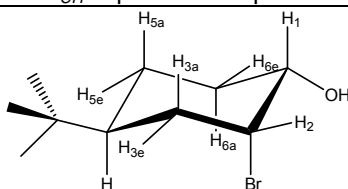
Anexo 29. Constantes de acoplamento $^n J_{CH}$ experimentais para aee-2-Br-4-*t*-butilcicloexanol em CDCl₃.



*	H ₁	H ₂	H _{3a}	H _{3e}	H ₄	H _{5a}	H _{5e}	H _{6a}	H _{6e}
	4,05	4,29	1,93	2,05	1,14	-*	-*	-*	2,13
C ₁ 69,4	150,0	1,5	2,1	6,0	-	1,8	?	?	-5,9
C ₂ 61,4	-3,1	148,4	-7,3	-6,5	2,8	-	-	?	11,1
C ₃ 33,1	4,4	-2,5	130,1	132,4	-3,6	2,5	7,7	-	-
C ₄ 50,0	-	1,4	-4,2	-3,9	122,6	-3,5	?	1,7	8,5
C ₅ 19,5	5,6	-	2,5	7,0	-3,6	129,6	128,0	?	-2,2
C ₆ 32,0	-2,0	-	-	-	2,4	?	?	125,7	131,3

* Deslocamento químico em ppm, ^a Constante de acoplamento $^1 J_{CH}$, ^b Constante de acoplamento $^2 J_{CH}$, ^c Constante de acoplamento $^3 J_{CH}$, ^d Constantes de acoplamento que não puderam ser determinadas.

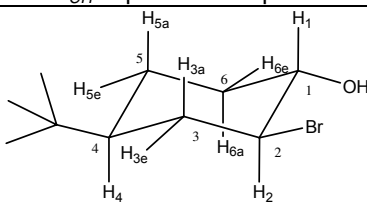
Anexo 30. Constantes de acoplamento $^n J_{CH}$ experimentais para eae-2-Br-4-*t*-butilcicloexanol em CDCl₃.



*	H ₁	H ₂	H _{3a}	H _{3e}	H ₄	H _{5a}	H _{5e}	H _{6a}	H _{6e}
	3,34	4,76	~1,6	2,24	~1,6	1,10	~1,8	~1,6	~1,8
C ₁ 71,4	140,0	-3,3	?	?	-	?	?	?	?
C ₂ 64,4	5,0	155,6	?	-6,8	?	-	-	?	8,0
C ₃ 34,5	<1	?	122,9	133,0	?	2,3	8,7	-	-
C ₄ 40,8	-	6,1	?	-2,5	127,8	?	?	?	?
C ₅ 25,5	1,0	-	?	8,4	?	125,7	129,5	?	?
C ₆ 30,9	-2,2	5,1	-	-	?	?	?	127,3	132,2

* Deslocamento químico em ppm, ^a Constante de acoplamento $^1 J_{CH}$, ^b Constante de acoplamento $^2 J_{CH}$, ^c Constante de acoplamento $^3 J_{CH}$, ^d Constantes de acoplamento que não puderam ser determinadas.

Anexo 31. Constantes de acoplamento $^n J_{CH}$ experimentais para eee-2-Br-4-*t*-butilcicloexanol em CDCl₃.



*	H ₁	H ₂	H _{3a}	H _{3e}	H ₄	H _{5a}	H _{5e}	H _{6a}	H _{6e}
	3,58	3,95	1,65	2,37	1,16	1,16	1,85	1,33	2,17
C ₁ 75,9	145,5	-3,8	2,7	8,5	-	?	10,5	-6,2	-5,8
C ₂ 63,2	-3,5	151,9	-7,0	-6,6	?	-	-	3,2	11,5
C ₃ 37,9	<1	-2,3	128,0	133,4	?	?	?	-	-
C ₄ 49,2	-	1,2	-4,0	-3,9	125,5	-5,3	-3,8	2,0	8,9
C ₅ 25,3	<1	-	2,6	8,7	-5,1	?	132,2	?	-3,8
C ₆ 33,4	-2,4	1,6	-	-	?	?	-6,0	125,6	131,2

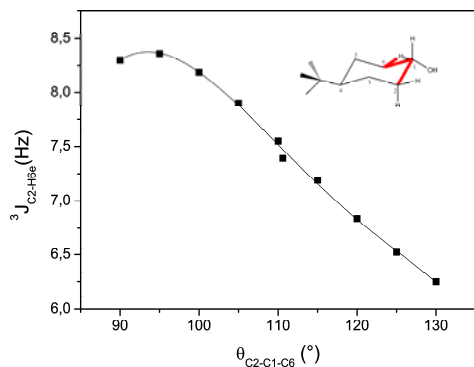
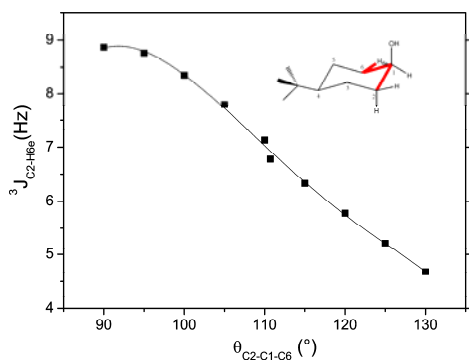
* Deslocamento químico em ppm, ^a Constante de acoplamento $^1 J_{CH}$, ^b Constante de acoplamento $^2 J_{CH}$, ^c Constante de acoplamento $^3 J_{CH}$, ^d Constantes de acoplamento que não puderam ser determinadas.

Anexo 32. Ângulo de ligação (°) versus $^3J_{C2-H6e}$ (Hz) para 2-X-4-*t*-butilcicloexanóis (X = H e Me).

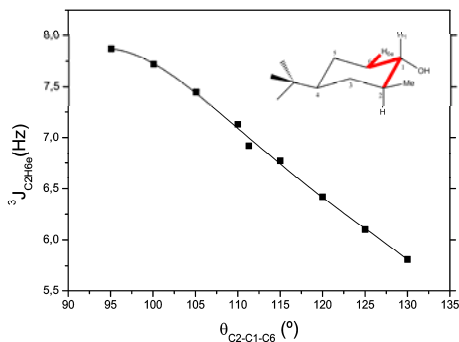
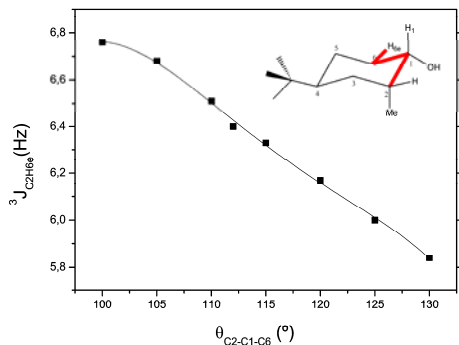
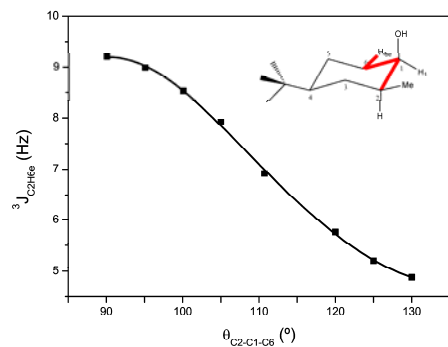
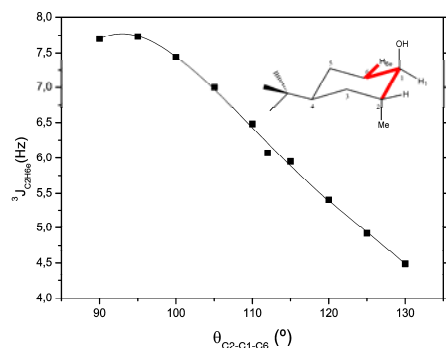
$\theta_{C2-C1-C6}$ (°)	$^3J_{C2H6e}$ (Hz)					
	<i>cis</i> (6a)	<i>trans</i> (6b)	ae2Me (7a)	ae2Me (7b)	ee2Me (7c)	ee2Me (7d)
90	8,87	8,30	9,21	7,70	7,80	6,22
95	8,76	8,36	8,99	7,73	7,87	6,39
100	8,35	8,19	8,53	7,44	7,72	6,76
105	7,79	7,90	7,92	7,00	7,45	6,68
110	7,13	7,55	7,60	6,48	7,13	6,51
110,7	6,78	7,39	6,92	-	-	-
111,3	-	-	-	-	6,92	-
112	-	-	-	6,07	-	6,35
115	3,10	7,19	-	5,95	6,77	6,33
120	5,78	6,84	5,76	5,41	6,42	6,17
125	5,21	6,52	5,20	4,92	6,10	6,00
130	4,68	6,25	4,88	4,49	5,81	5,84

Os valores em azul correspondem às estruturas de mínimo

$^3J_{C2H6e}$ versus $\theta_{C2-C1-C6}$ para a *cis/trans*-4-*t*-butilcicloexanol.



$^3J_{C2H6e}$ versus $\theta_{C2-C1-C6}$ para 2-Me-4-*t*-butilcicloexanóis.

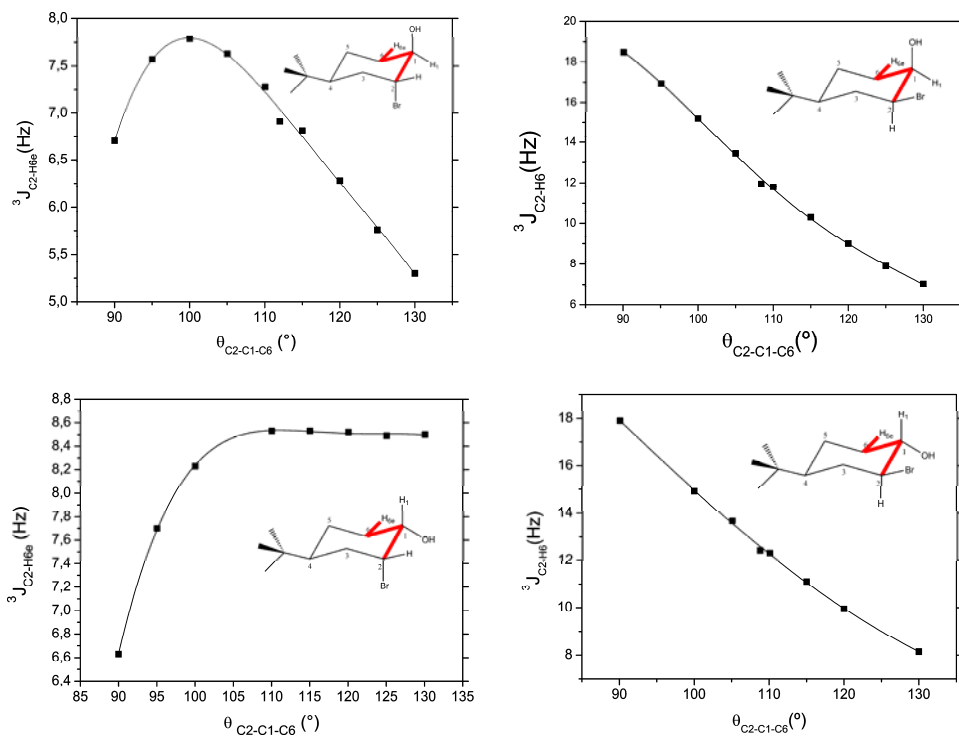


Anexo 33. Ângulo de ligação ($^{\circ}$) versus $^3J_{C2-H6e}$ (Hz) para 2-X-4-*t*-butilcicloexanóis (X = Br).

$\theta_{C2-C1-C6}$ ($^{\circ}$)	$^3J_{C2H6e}$ (Hz)			
	aae2Br (10a)	aae2Br (10b)	eee2Br (10c)	eeae2Br (10d)
90	18,48	6,70	17,90	6,63
95	16,94	7,57	16,59	7,7
100	15,2	7,79	14,92	8,23
105	13,46	7,63	13,67	8,1
108,7	11,95	-	12,42	-
110	11,8	7,28	12,31	8,53
112	-	6,91	-	8,4
115	10,30	6,81	11,1	8,53
120	9,00	6,28	9,95	8,52
125	7,90	5,76	8,98	8,49
130	7,02	5,30	8,15	8,5

Os valores em azul correspondem às estruturas de mínimo

$^3J_{C2H6e}$ versus $\theta_{C2-C1-C6}$ para 2-Br-4-*t*-butilcicloexanóis.



Anexo 34. Contribuição angular para $^3J_{C2H6e}$ estimada para as estruturas de mínimo das 2-X-4-*t*-butilcicloexanonas (X = H, Me, F, Cl e Br).

Compostos	$^3J_{C2H6e}$ (Hz)	
	Total	Contribuição angular**
<i>cis</i> 2Me (2a)	3,36	3,14
<i>trans</i> 2Me (2b)	2,71	2,97
<i>cis</i> 2F (3a)	6,10	3,38
<i>trans</i> 2F (3b)	2,71	3,28
<i>cis</i> 2Cl (4a)	6,02	3,53
<i>trans</i> 2Cl (4b)	3,30	3,11
<i>cis</i> 2Br (5a)	5,90	3,53
<i>trans</i> 2Br (5b)	3,49	2,97

**Valores correspondentes à equação $^3J_{C2H6e}(\Theta) = -1,015 - 0,54714 \Theta + 0,01951 \Theta^2 - 1,93636 \cdot 10^{-4} \Theta^3 + 5,91906 \cdot 10^{-7} \Theta^4$

Anexo 35. Principais interações hiperconjugativas, em kcal/mol, que afetam o valor das constantes de acoplamento $^2J_{C2H3a}$ e $^2J_{C2H3e}$ para a *ae*e-2-F-4-*t*-butilcicloexanol.

$^2J_{C2H3a} = -7,7 \text{ Hz } (-6,97 \text{ Hz})^*$				$^2J_{C2H3e} = -6,5 \text{ Hz } (-6,18 \text{ Hz})^*$			
D	A	HI	Retro	D	A	HI	Retro
σ_{C3H3a}	σ^*_{C2H2}	2,78	2,69	σ_{C3H3a}	σ^*_{C2H2}	2,78	2,69
σ_{C3H3a}	σ^*_{C4H4}	2,93	3,19	σ_{C3C4}	σ^*_{C2F}	3,00	1,40
σ_{C3C4}	σ^*_{C2F}	3,00	1,40	σ_{C3H3e}	σ^*_{C4C5}	3,33	2,16
σ_{C3H3e}	σ^*_{C4C5}	3,33	2,16	σ_{C3H3e}	σ^*_{C1C2}	3,57	1,59
σ_{C3H3e}	σ^*_{C1C2}	3,57	1,59				

Anexo 36. Principais interações hiperconjugativas, em kcal/mol, que afetam o valor das constantes de acoplamento $^2J_{C2H3a}$ e $^2J_{C2H3e}$ para a *eee*-2-F-4-*t*-butilcicloexanol.

$^2J_{C2H3a} = -6,9 \text{ Hz } (-6,66 \text{ Hz})^*$				$^2J_{C2H3e} = -6,2 \text{ Hz } (-6,24 \text{ Hz})^*$			
D	A	HI	Retro	D	A	HI	Retro
σ_{C3H3a}	σ^*_{C2H2}	2,80	2,67	σ_{C3H3a}	σ^*_{C2H2}	2,80	2,67
σ_{C3H3a}	σ^*_{C4H4}	2,90	3,28	σ_{C3C4}	σ^*_{C2F}	2,89	1,40
σ_{C3C4}	σ^*_{C2F}	2,89	1,40	σ_{C3H3e}	σ^*_{C4C5}	3,38	2,14
σ_{C3H3e}	σ^*_{C4C5}	3,38	2,14	σ_{C3H3e}	σ^*_{C1C2}	3,25	1,59
σ_{C3H3e}	σ^*_{C1C2}	3,25	1,59				

Anexo 37. Principais interações hiperconjugativas, em kcal/mol, que afetam o valor das constantes de acoplamento $^2J_{C2H3a}$ e $^2J_{C2H3e}$ para a *aa*e-2-F-4-*t*-butilcicloexanol.

$^2J_{C2H3a} = <1 \text{ (2,05 Hz)}^*$				$^2J_{C2H3e} = -7,5 \text{ Hz } (-6,57 \text{ Hz})^*$			
D	A	HI	Retro	D	A	HI	Retro
σ_{C3H3a}	σ^*_{C2F}	5,19	1,07	σ_{C3H3a}	σ^*_{C2F}	5,19	1,07
σ_{C3H3a}	σ^*_{C4H4}	2,87	3,29	σ_{C3C4}	σ^*_{C2H2}	1,43	3,65
σ_{C3C4}	σ^*_{C2H2}	1,43	3,65	σ_{C3H3e}	σ^*_{C4C5}	3,35	2,16
σ_{C3H3e}	σ^*_{C4C5}	3,35	2,16	σ_{C3H3e}	σ^*_{C1C2}	3,62	1,56
σ_{C3H3e}	σ^*_{C1C2}	3,62	1,56				

Anexo 38. Principais interações hiperconjugativas, em kcal/mol, que afetam o valor das constantes de acoplamento $^2J_{C2H3a}$ e $^2J_{C2H3e}$ para a *ea*e-2-F-4-*t*-butilcicloexanol.

$^2J_{C2H3a} = 1,6 \text{ Hz } (3,47 \text{ Hz})^*$				$^2J_{C2H3e} = -7,2 \text{ Hz } (-6,55 \text{ Hz})^*$			
D	A	HI	Retro	D	A	HI	Retro
σ_{C3H3a}	σ^*_{C2F}	5,32	1,12	σ_{C3H3a}	σ^*_{C2F}	5,32	1,12
σ_{C3H3a}	σ^*_{C4H4}	2,83	3,39	σ_{C3C4}	σ^*_{C2H2}	1,53	3,63
σ_{C3C4}	σ^*_{C2H2}	1,53	3,63	σ_{C3H3e}	σ^*_{C4C5}	3,35	2,16
σ_{C3H3e}	σ^*_{C4C5}	3,35	2,16	σ_{C3H3e}	σ^*_{C1C2}	3,42	1,60
σ_{C3H3e}	σ^*_{C1C2}	3,42	1,60				

D – orbital doador ; A – orbital aceptor ; HI – interação hiperconjugativa ; * - valor calculado teoricamente.

Anexo 39. Principais interações hiperconjugativas, em kcal/mol, que afetam o valor das constantes de acoplamento $^2J_{C2H3a}$ e $^2J_{C2H3e}$ para a *ae*e-2-Cl-4-*t*-butilcicloexanol.

$^2J_{C2H3a} = -7,2 \text{ Hz } (-6,72 \text{ Hz})^*$				$^2J_{C2H3e} = -6,6 \text{ Hz } (-5,75 \text{ Hz})^*$			
D	A	HI	Retro	D	A	HI	Retro
σ_{C3H3a}	σ^*_{C2H2}	3,30	2,92	σ_{C3H3a}	σ^*_{C2H2}	3,30	2,92
σ_{C3H3a}	σ^*_{C4H4}	2,95	3,19	σ_{C3C4}	σ^*_{C2Cl}	4,38	2,76
σ_{C3C4}	σ^*_{C2Cl}	4,38	2,76	σ_{C3H3e}	σ^*_{C4C5}	3,35	2,11
σ_{C3H3e}	σ^*_{C4C5}	3,35	2,11	σ_{C3H3e}	σ^*_{C1C2}	4,21	1,72
σ_{C3H3e}	σ^*_{C1C2}	4,21	1,72				

Anexo 40. Principais interações hiperconjugativas, em kcal/mol, que afetam o valor das constantes de acoplamento $^2J_{C2H3a}$ e $^2J_{C2H3e}$ para a *eee*-2-Cl-4-*t*-butilcicloexanol.

$^2J_{C2H3a} = ? (-6,38 \text{ Hz})^*$				$^2J_{C2H3e} = ? (-5,82 \text{ Hz})^*$			
D	A	HI	Retro	D	A	HI	Retro
σ_{C3H3a}	σ^*_{C2H2}	3,32	2,9	σ_{C3H3a}	σ^*_{C2H2}	3,32	2,9
σ_{C3H3a}	σ^*_{C4H4}	2,93	3,28	σ_{C3C4}	σ^*_{C2Cl}	4,24	2,83
σ_{C3C4}	σ^*_{C2Cl}	4,24	2,83	σ_{C3H3e}	σ^*_{C4C5}	3,37	2,12
σ_{C3H3e}	σ^*_{C4C5}	3,37	2,12	σ_{C3H3e}	σ^*_{C1C2}	3,89	1,71
σ_{C3H3e}	σ^*_{C1C2}	3,89	1,71				

Anexo 41. Principais interações hiperconjugativas, em kcal/mol, que afetam o valor das constantes de acoplamento $^2J_{C2H3a}$ e $^2J_{C2H3e}$ para a *aa*e-2-Cl-4-*t*-butilcicloexanol.

$^2J_{C2H3a} = ? (3,04 \text{ Hz})^*$				$^2J_{C2H3e} = ? (-6,00 \text{ Hz})^*$			
D	A	HI	Retro	D	A	HI	Retro
σ_{C3H3a}	σ^*_{C2Cl}	6,83	2,13	σ_{C3H3a}	σ^*_{C2Cl}	6,83	2,13
σ_{C3H3a}	σ^*_{C4H4}	3	3,26	σ_{C3C4}	σ^*_{C2H2}	1,58	3,7
σ_{C3C4}	σ^*_{C2H2}	1,58	3,7	σ_{C3H3e}	σ^*_{C4C5}	4,16	2,22
σ_{C3H3e}	σ^*_{C4C5}	4,16	2,22	σ_{C3H3e}	σ^*_{C1C2}	3,34	1,7
σ_{C3H3e}	σ^*_{C1C2}	3,34	1,7				

Anexo 42. Principais interações hiperconjugativas, em kcal/mol, que afetam o valor das constantes de acoplamento $^2J_{C2H3a}$ e $^2J_{C2H3e}$ para a *ea*e-2-Cl-4-*t*-butilcicloexanol.

$^2J_{C2H3a} = 2,0 \text{ Hz } (4,59 \text{ Hz})^*$				$^2J_{C2H3e} = -6,8 \text{ Hz } (-6,01 \text{ Hz})^*$			
D	A	HI	Retro	D	A	HI	Retro
σ_{C3H3a}	σ^*_{C2Cl}	6,92	2,23	σ_{C3H3a}	σ^*_{C2Cl}	6,92	2,23
σ_{C3H3a}	σ^*_{C4H4}	2,95	3,37	σ_{C3C4}	σ^*_{C2H2}	1,69	3,72
σ_{C3C4}	σ^*_{C2H2}	1,69	3,72	σ_{C3H3e}	σ^*_{C4C5}	3,34	2,22
σ_{C3H3e}	σ^*_{C4C5}	3,34	2,22	σ_{C3H3e}	σ^*_{C1C2}	3,88	1,72
σ_{C3H3e}	σ^*_{C1C2}	3,88	1,72				

D – orbital doador ; A – orbital aceptor ; HI – interação hiperconjugativa ; * - valor calculado teoricamente.

Anexo 43. Principais interações hiperconjugativas, em kcal/mol, que afetam o valor das constantes de acoplamento $^2J_{C2H3a}$ e $^2J_{C2H3e}$ para a aee-2-Br-4-*t*-butilcicloexanol.

$^2J_{C2H3a} = -7,3 \text{ Hz } (-6,69 \text{ Hz})^*$				$^2J_{C2H3e} = -6,5 \text{ Hz } (-5,55 \text{ Hz})^*$			
D	A	HI	Retro	D	A	HI	Retro
σ_{C3H3a}	σ^*_{C2H2}	3,49	3,02	σ_{C3H3a}	σ^*_{C2H2}	3,49	3,02
σ_{C3H3a}	σ^*_{C4H4}	2,93	3,17	σ_{C3C4}	σ^*_{C2Br}	5,11	3,32
σ_{C3C4}	σ^*_{C2Br}	5,11	3,32	σ_{C3H3e}	σ^*_{C4C5}	3,36	2,06
σ_{C3H3e}	σ^*_{C4C5}	3,36	2,06	σ_{C3H3e}	σ^*_{C1C2}	4,37	1,78
σ_{C3H3e}	σ^*_{C1C2}	4,37	1,78				

Anexo 44. Principais interações hiperconjugativas, em kcal/mol, que afetam o valor das constantes de acoplamento $^2J_{C2H3a}$ e $^2J_{C2H3e}$ para a eee-2-Br-4-*t*-butilcicloexanol.

$^2J_{C2H3a} = -7,0 \text{ Hz } (-6,32 \text{ Hz})^*$				$^2J_{C2H3e} = -6,6 \text{ Hz } (-5,62 \text{ Hz})^*$			
D	A	HI	Retro	D	A	HI	Retro
σ_{C3H3a}	σ^*_{C2H2}	3,5	3,00	σ_{C3H3a}	σ^*_{C2H2}	3,50	3,00
σ_{C3H3a}	σ^*_{C4H4}	2,93	3,25	σ_{C3C4}	σ^*_{C2Br}	4,90	3,42
σ_{C3C4}	σ^*_{C2Br}	4,9	3,42	σ_{C3H3e}	σ^*_{C4C5}	3,36	2,10
σ_{C3H3e}	σ^*_{C4C5}	3,36	2,10	σ_{C3H3e}	σ^*_{C1C2}	4,07	1,74
σ_{C3H3e}	σ^*_{C1C2}	4,07	1,74				

Anexo 45. Principais interações hiperconjugativas, em kcal/mol, que afetam o valor das constantes de acoplamento $^2J_{C2H3a}$ e $^2J_{C2H3e}$ para a aae-2-Br-4-*t*-butilcicloexanol.

$^2J_{C2H3a} = ? (3,77 \text{ Hz})^*$				$^2J_{C2H3e} = ? (-6,04 \text{ Hz})^*$			
D	A	HI	Retro	D	A	HI	Retro
σ_{C3H3a}	σ^*_{C2Br}	7,73	2,60	σ_{C3H3a}	σ^*_{C2Br}	7,73	2,60
σ_{C3H3a}	σ^*_{C4H4}	3,04	3,25	σ_{C3C4}	σ^*_{C2H2}	1,68	3,79
σ_{C3C4}	σ^*_{C2H2}	1,68	3,79	σ_{C3H3e}	σ^*_{C4C5}	3,34	2,23
σ_{C3H3e}	σ^*_{C4C5}	3,34	2,23	σ_{C3H3e}	σ^*_{C1C2}	4,29	1,76
σ_{C3H3e}	σ^*_{C1C2}	4,29	1,76				

Anexo 46. Principais interações hiperconjugativas, em kcal/mol, que afetam o valor das constantes de acoplamento $^2J_{C2H3a}$ e $^2J_{C2H3e}$ para a eae-2-Br-4-*t*-butilcicloexanol.

$^2J_{C2H3a} = ? (4,93 \text{ Hz})^*$				$^2J_{C2H3e} = -6,8 \text{ Hz } (-5,82 \text{ Hz})^*$			
D	A	HI	Retro	D	A	HI	Retro
σ_{C3H3a}	σ^*_{C2Br}	7,78	2,72	σ_{C3H3a}	σ^*_{C2Br}	7,78	2,72
σ_{C3H3a}	σ^*_{C4H4}	2,97	3,36	σ_{C3C4}	σ^*_{C2H2}	1,78	3,81
σ_{C3C4}	σ^*_{C2H2}	1,78	3,81	σ_{C3H3e}	σ^*_{C4C5}	3,34	2,22
σ_{C3H3e}	σ^*_{C4C5}	3,34	2,22	σ_{C3H3e}	σ^*_{C1C2}	4,01	1,76
σ_{C3H3e}	σ^*_{C1C2}	4,01	1,76				

D – orbital doador ; A – orbital aceptor ; HI – interação hiperconjugativa ; * - valor calculado teoricamente.