



**UNIVERSIDADE ESTADUAL  
DE CAMPINAS**



**INSTITUTO DE QUÍMICA  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÂNICA**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**ANÁLISE CONFORMACIONAL DE ALGUNS AMINOÁCIDOS  
E ÉSTERES METÁLICOS DE AMINOÁCIDOS**

**Orientado:** Rodrigo Antonio Cormanich

**Orientador:** Roberto Rittner Neto

**Campinas - 2011**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE  
QUÍMICA DA UNICAMP

|       |  |
|-------|--|
| C813a | <p>Cormanich, Rodrigo Antonio.<br/>Análise conformacional de alguns aminoácidos e ésteres metílicos de aminoácidos / Rodrigo Antonio Cormanich. -- Campinas, SP: [s.n], 2011.</p> <p>Orientador: Prof. Dr. Roberto Rittner Neto.</p> <p>Mestrado - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.</p> <p>1. Análise conformacional. 2. Aminoácidos. 3. Ligações de hidrogênio. 4. Ressonância magnética nuclear. I. Rittner Neto, Roberto. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.</p> |
|-------|--|

**Título em inglês:** Conformational analysis of some amino acids and amino acids methyl esters

**Palavras-chaves em inglês:** Conformational analysis, Amino acids, Hydrogen bonding, Nuclear magnetic resonance

**Área de concentração:** Química Orgânica

**Titulação:** Mestre em Química na área de Química Orgânica

**Banca examinadora:** Prof. Dr. Roberto Rittner Neto (orientador), Prof. Dr. João Pedro Simon Farah (IQ-USP-SP), Prof. Dr. Rogério Custodio (IQ-UNICAMP)

**Data de defesa:** 15/07/2011



*“Nunca desista sem lutar”*

**Michael Dante DiMartino**



## AGRADECIMENTOS

- Ao professor Roberto Rittner pela orientação e por me permitir ter contato com a ciência de que gosto tanto. Pela amizade, confiança, pelos ensinamentos e inestimáveis exemplos de trabalho e dedicação, meus sinceros agradecimentos.
- Ao Professor Matheus que me ensinou a fazer ciência e cujos ensinamentos sempre levarei comigo. Por tudo que me ajudou no início dos meus estudos. Pela amizade e confiança nos trabalhos que fazemos juntos.
- Ao Professor Cláudio pelos exemplos e ensinamentos e pelas discussões químicas. Pela amizade, descontração e confiança.
- Aos meus pais Sidney e Bernadete e irmãos Eduardo e Gustavo, que torcem por mim e por cada pequena atitude que contribuíram para que eu chegasse até aqui.
- À Karina por todo o afeto e cumplicidade. Que é quem me inspira e divide comigo todos os sonhos e expectativas.
- Ao Claret, Marlene, Lays e Fabiana, por toda a amizade, hospitalidade e apoio.
- À amizade e bons momentos dos companheiros que passaram e que continuam no LFQO: Francisco (Chicão), Pedro (Pedrão), Cleverson (Bocca), Lea, Raphael (Thetha), Gabriela (Gabi), Lucas, Gláucia, Thaís, Janaína (Jana), Maurício, Thiago, Kátia, Karen, Denize, Fernanda, Caio, Michelle e César. Um agradecimento especial ao amigo Raphael (Thetha) por toda a ajuda e pelo parceiro que é, ao Francisco (Chicão) e ao Lucas pelas inestimáveis ajudas nas fases iniciais do projeto e à Lea pelo apoio.

- À Família Birocchi e à Cormanich pela torcida e por terem me recebido tão bem em Campinas.
- Aos grandes amigos de Varginha: Wellerson (Wersão), Valdemir (Ni), Bruno, Lucas (Bean), Edivaldo (Zorde), Luís Filipe (Filipinho), por todo o apoio e cujas companhias sempre farão falta.
- Ao Thiago (Primo-irmão) por toda a amizade e cujos momentos juntos são de imensa alegria.
- Aos amigos de república João Paulo, Samuel e Vinicius pela boa convivência e momentos de descontração.
- À FAPESP pela bolsa e pelo apoio financeiro que permitiram a realização do meu Mestrado.
- À Deus que me deposita tantas bênçãos.
- Àqueles, que mesmo contra todas as expectativas, acreditaram, apoiaram ou me incentivaram para que eu pudesse chegar até aqui. Muito obrigado!

# CURRICULUM VITAE

## Rodrigo Antonio Cormanich

### Dados Pessoais:

Brasileiro, solteiro, natural de Varginha-MG, nascido em 19 de novembro de 1986.

**Endereço Residencial:** Rua Minas Gerais, 55, Jd. Andere, Varginha-MG, CEP 37026-550.  
Telefone: (35) 3214-4118

**Endereço Profissional:** Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química  
Laboratório de Físico-Química Orgânica – Bloco I – Sala I-200  
Telefone: (19) 3521-2097

**Endereço eletrônico:** e-mail para contato: rodcormanich@iqm.unicamp.br  
e-mail alternativo: rodrigocormanich@hotmail.com

### Formação Acadêmica:

**08/2009 – 07/2011: Mestrado em Química Orgânica** (ênfase em Físico-Química Orgânica), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), bolsista FAPESP (Processo número 2009/02715-1) sob orientação do professor Roberto Rittner – Campinas-SP.

**08/2005 – 07/2009: Graduação em Química (Licenciatura)**, Universidade Federal de Lavras (UFLA), concluída em julho de 2009. 03/2008 - 07/2009: Iniciação Científica, como bolsista do CNPq sob a orientação do professor Matheus Puggina de Freitas – Lavras-MG.

**1998 – 2004: Ensinos Fundamental e Médio:** Escola Estadual Deputado Domingos de Figueiredo (E.E.D.D.F.), concluídos em dezembro de 2001 e dezembro de 2004, respectivamente – Varginha – MG.

## Publicações

[1] Cormanich, R. A.; Freitas, M. P.; Mohammad, G., Improvement of Multivariate Image Analysis Applied to Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) Analysis by Using Wavelet-Principal Component Analysis Ranking Variable Selection and Least-Squares Support Vector Machine Regression: QSAR Study of Checkpoint Kinase WEE1 Inhibitors. *Chemical Biology & Drug Design*, v. 73, p. 244-252, **2009**.

[2] Cormanich, R. A.; Freitas, M. P., A Theoretical View on the Conformer Stabilization of Butane, *Journal of Organic Chemistry*, v. 74, p. 8384-8387, **2009**.

- [3] Coelho, J. V.; Freitas, M. P.; Ramalho, T. C.; Martins, C. R.; Bitencourt, M.; Cormanich, R. A.; Tormena, C. F.; Rittner, R., The case of infrared carbonyl stretching intensities of 2-bromocyclohexanone: Conformational and intermolecular interaction insights, *Chemical Physics Letters*, v. 494, p. 26-30, **2010**.
- [4] Cormanich, R. A.; Freitas, M. P.; Rittner, R., 2D Chemical drawings correlate to bioactivities: MIA-QSAR modelling of antimalarial activities of 2,5-diaminobenzophenone derivatives, *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 42, p. 637-642, **2011**.
- [5] Cormanich, R.A.; Ducati, L.C.; Rittner, R., Are hydrogen bonds responsible for glycine conformational preferences?, *Chemical Physics*, **2011**. (Aceito para publicação).
- [6] Moreira, M. A.; Cormanich, R. A.; Rezende, F. M. P.; Silla, J. M.; Tormena, Cláudio F.; Rittner, R.; Ramalho, T. C.; Freitas, M. P., Theoretical and infrared studies on the conformations of monofluorophenols, *Journal of Molecular Structure*, **2011**. (Aceito para publicação)
- [7] Silla, J. M.; Duarte, C. J.; Freitas, M. P.; Ramalho, T. C.; Cormanich, R. A.; Santos, F. P.; Tormena, C. F.; Rittner, R., Theoretical and infrared studies on the conformational isomerism of trans-2-bromo-alkoxycyclohexanes, *Spectrochimica Acta A*, **2011**. (Aceito para publicação).
- [8] Silla, J. M.; Nunes, C. A.; Cormanich, R. A.; Guerreiro, M. C.; Ramalho, T. C.; Freitas, M. P., MIA-QSPR and Effect of Variable Selection on the Modeling of Kinetic Parameters Related to Activities of Modified Peptides against Dengue Type 2, *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, **2011**. (Aceito para publicação)
- [9] Silla, J.M.; Cormanich, R.A.; Duarte, C.J.; Freitas, M.P.; Ramalho, T.C.; Barbosa, T.M.; Santos, F.P.; Tormena, C.F.; Rittner, R., The alkyl group effect on the conformational isomerism of trans-2-bromo-alkoxycyclohexanes analyzed by NMR spectroscopy and theoretical calculations, *The Journal of Physical Chemistry*, **2011**. (Aceito para publicação).
- [10] Cormanich, R. A.; Moreira, M. A.; Freitas, M. P.; Ramalho, T. C.; Anconi, C.; Rittner, R.; Contreras, R.; Tormena, C. F.,  $^1\text{h}J_{\text{FH}}$  coupling in 2-fluorophenol revisited. Is intramolecular hydrogen bond responsible for this "through-space" coupling?, *Magnetic Resonance in Chemistry*, **2011**. (Submetido).
- [11] Fonseca, T. A. O; Freitas, M. P.; Cormanich, R. A.; Ramalho, T. C.; Tormena, C. F.; Rittner, R., Computational evidence of intramolecular hydrogen bonding and electrostatic halogen bonding in 2-haloflavonols, *Physical Chemistry Chemical Physics*, **2011**. (Submetido).
- [12] Deeb, O.; da Cunha, E. F.; Cormanich, R. A.; Ramalho, T. C.; Freitas, M. P., Rational design of novel non-peptide HIV-1 protease inhibitors by means of ligand and receptor-based methods, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2011**. (Submetido)
- [13] La Porta, F.; Santiago, R.T.; Cormanich, R.A.; Ramalho, T.C.; Freitas, M.P.; Pereira, D.H.; da Cunha, E. F. F., The role of hyperconjugation and electrostatic effect on linear hydrogen-bonding, *Journal of Structural Chemistry*, **2011**. (Submetido).

## RESUMO

São reportadas na presente dissertação as análises conformacionais dos aminoácidos da glicina, L-alanina, sarcosina e *N,N*-dimetilglicina e dos ésteres metílicos da L-valina, L-fenilalanina e L-tirosina, utilizando cálculos teóricos e espectroscopias de RMN de  $^1\text{H}$  e infravermelho. Todos os cálculos foram executados em nível B3LYP/aug-cc-pVDZ e comparados com os dados obtidos experimentalmente, para o caso dos ésteres metílicos da L-valina, L-fenilalanina e L-tirosina utilizando as espectroscopias de RMN de  $^1\text{H}$  e de infravermelho. Os valores de  $^3J_{\text{HH}}$  em vários solventes forneceram informações importantes a respeito das variações populacionais com a mudança do meio para estes três sistemas moleculares. As populações relativas dos confôrmeros, obtidas em solventes com diferentes valores de constante dielétrica, foram também determinadas pela deconvolução da banda referente ao estiramento da ligação C=O dos espectros de infravermelho. Os resultados experimentais obtidos em cada solvente estão em boa concordância quando comparados com as estruturas obtidas utilizando cálculos teóricos de solvatação implícita IEFPCM (*Integral Equation Formalism Polarized Continuum Model*) e, portanto, validam estes últimos. Assim, em divergência aos dados da literatura, este trabalho sugere, baseado nas análises de orbitais naturais de ligação (NBO) e de teoria quântica de átomos em moléculas (QTAIM), que as preferências conformacionais destes importantes compostos são governados por efeitos estéricos e hiperconjugativos e não devido à possível formação de ligações de hidrogênio intramoleculares.



## ABSTRACT

The conformational analysis of glycine, L-alanine, sarcosine and *N,N*-dimethylglycine aminoacids and L-valine, L-phenylalanine and L-tyrosine methyl esters, using theoretical calculations and  $^1\text{H}$  NMR and infrared spectroscopies, are reported in the present dissertation. All calculations were carried out at the B3LYP/aug-cc-pVDZ level of theory and compared with experimental data obtained for the L-valine, L-phenylalanine and L-tyrosine, using the  $^1\text{H}$  NMR and infrared spectroscopies. The  $^3J_{\text{HH}}$  values in various solvents provided important informations about the populational variation with the environment changing to these three molecular systems. Conformer relative populations, obtained in solvents of different dielectric constant values, were also measured by the infrared spectra C=O stretching band deconvolution. The experimental results obtained in each solvent are in good agreement in comparison to the obtained structures using the implicit solvent model IEFPCM (Integral Equation Formalism Polarized Continuum Model) theoretical calculations and, therefore, validate the last ones. Indeed, in divergence with literature data, this work suggests, within the framework of natural bond orbital (NBO) and the quantum theory of atoms in molecules (QTAIM) analysis, that these important compounds conformational preferences are ruled by steric and hyperconjugative effects and not as due to possible intramolecular hydrogen bonding formation.



## ÍNDICE

|   |             |
|---|-------------|
| <b>Lista de Tabelas.....</b>  | <b>XVII</b> |
| <b>Lista de Figuras.....</b>  | <b>XXI</b>  |
| <b>Capítulo 1: Introdução.....</b>                                  | <b>1</b>    |
| 1.1 Análise conformacional .....                                    | 1           |
| 1.2 Espectroscopia de Infravermelho em Análise Conformacional ..... | 2           |
| 1.3 RMN de $^1\text{H}$ em Análise Conformacional .....             | 4           |
| 1.4 Cálculos Teóricos.....  | 5           |
| 1.5 Teoria Quântica de Átomos em Moléculas (QTAIM) .....            | 8           |
| 1.6 Ligação de Hidrogênio .....                                     | 17          |
| 1.7 Análise conformacional de Aminoácidos.....                      | 22          |
| 1.7.1 Fenilalanina, Tirosina e Valina: Análise Conformacional.....  | 26          |
| <b>Capítulo 2: Objetivos.....</b>                                   | <b>28</b>   |
| <b>Capítulo 3: Parte Experimental.....</b>                          | <b>29</b>   |
| 3.1 Equipamentos .....  | 29          |
| 3.2 Solventes .....   | 29          |
| 3.3 Desprotonação dos Aminoésteres .....                            | 29          |
| 3.4 Obtenção dos espectros de RMN de $^1\text{H}$ .....             | 31          |
| 3.4.1 Preparação das amostras para a obtenção dos espectros... ..   | 31          |
| 3.4.2. Condições dos Espectros de RMN de $^1\text{H}$ .....         | 31          |
| 3.5 Obtenção dos espectros de infravermelho.....                    | 32          |
| 3.5.1 Preparação das amostras para a obtenção dos espectros.....    | 32          |
| 3.5.2 Condições dos Espectros de Infravermelho .....                | 32          |
| 3.6 Cálculos Teóricos.....  | 32          |
| <b>Capítulo 4: Resultados e Discussão .....</b>                     | <b>35</b>   |
| 4.1 Glicina .....   | 35          |
| 4.2 Alanina .....   | 48          |
| 4.3 Sarcosina e <i>N,N</i> -dimetilglicina .....                    | 56          |
| 4.3.1 Sarcosina .....   | 57          |

|  |            |
|--|------------|
| 4.3.2 <i>N,N</i> -Dimetilglicina (DMG) .....         | 62         |
| 4.4 Éster metílico da alanina .....                  | 69         |
| 4.5 Éster metílico da valina .....                   | 74         |
| 4.6 Éster metílico da fenilalanina .....             | 85         |
| 4.7 Éster metílico da tirosina .....                 | 94         |
| <b>Capítulo 5: Conclusões .....</b>                  | <b>100</b> |
| <b>Capítulo 6: Referências Bibliográficas: .....</b> | <b>102</b> |
| <b>Anexos .....</b>                                  | <b>108</b> |

## Lista de Tabelas

- Tabela 1:** Energias relativas ( $\text{kcal mol}^{-1}$ )<sup>[a]</sup> e parâmetros estruturais<sup>[b]</sup> dos conformeros da glicina otimizados em nível B3LYP/aug-cc-pVDZ. .... 37
- Tabela 2:** Valores de densidade eletrônica ( $\rho$ ) e do Laplaciano da densidade eletrônica ( $\nabla^2\rho$ ) no BCP da LH (HBCP) e das propriedades integradas sobre a bacia atômica do átomo de  $\text{H}_4$ <sup>[a]</sup> em ua e distâncias em angstroms. .... 39
- Tabela 3:** Energia conformacional total ( $\Delta E_{\text{Total}}$ )<sup>[a]</sup> e contribuições dos efeitos de repulsão estérica ( $\Delta E_{\text{Lewis}}$ ) e de hiperconjugação ( $\Delta E_{\text{Hiper}}$ ) para o valor de  $\Delta E_{\text{Total}}$  em  $\text{kcal mol}^{-1}$ . .... 41
- Tabela 4:** Energias das interações hiperconjugativas envolvendo os pares de elétrons não ligantes dos átomos de nitrogênio e oxigênio em cada conformero da glicina obtidas por análise NBO em  $\text{kcal mol}^{-1}$ . .... 42
- Tabela 5:** Energia conformacional total ( $\Delta E_{\text{Total}}$ )<sup>[a]</sup> e contribuições dos efeitos de repulsão estérica ( $\Delta E_{\text{Lewis}}$ ) e de hiperconjugação ( $\Delta E_{\text{Hiper}}$ ) para o valor de  $\Delta E_{\text{Total}}$  das estruturas hipotéticas dos conformeros **II**n, **III**n e **V**n com  $\psi=180^\circ$  e **IV**n com  $\psi=0^\circ$  (em  $\text{kcal mol}^{-1}$ ) ..... 43
- Tabela 6:** Valores de populações eletrônicas atômicas  $N(\Omega)$  e de energias atômicas  $E(\Omega)$  dos conformeros **II**n, **III**n, **IV**n, **V**n and **VII**p em relação ao conformero **I**p (valores em ua x  $10^3$ ) ..... 45
- Tabela 7:** Energias relativas ( $\text{kcal mol}^{-1}$ )<sup>[a]</sup> e parâmetros estruturais<sup>[b]</sup> dos conformeros da alanina otimizados em nível B3LYP/aug-cc-pVDZ..... 49
- Tabela 8:** Parâmetros utilizados para avaliar os critérios de Popelier.  $\rho_{\text{HBCP}}$ ,  $\nabla^2\rho_{\text{HBCP}}$  e todos os parâmetros de integração sobre o átomo  $\text{H}_4$  estão em ua. .... 50
- Tabela 9:** Energia conformacional total ( $\Delta E_{\text{Total}}$ )<sup>[a]</sup> e contribuições dos efeitos de repulsão estérica ( $\Delta E_{\text{Lewis}}$ ) e de hiperconjugação ( $\Delta E_{\text{Hiper}}$ ) para o valor de  $\Delta E_{\text{Total}}$  dos conformeros da alanina em  $\text{kcal mol}^{-1}$  ..... 52
- Tabela 10:** Energias das interações hiperconjugativas (mais energéticas) envolvendo os pares de elétrons não ligantes dos átomos de nitrogênio e oxigênio em cada conformero da alanina obtidas por análise NBO em  $\text{kcal mol}^{-1}$ . .... 53
- Tabela 11:** Valores de populações eletrônicas atômicas  $N(\Omega)$  e de energias atômicas  $E(\Omega)$  dos átomos dos conformeros **I**p da glicina e conformero **I** da alanina em ua e os valores relativos de **I** em relação à **I**p ( $\Delta$ ) em ua x  $10^3$ . .... 54

|  |    |
|--|----|
| <b>Tabela 12:</b> Energias relativas ( $\text{kcal mol}^{-1}$ ) <sup>[a]</sup> e parâmetros estruturais escolhidos <sup>[b]</sup> dos confôrmeros da sarcosina otimizados em nível B3LYP/aug-cc-pVDZ.....  | 58 |
| <b>Tabela 13:</b> Parâmetros utilizados para avaliar os critérios de Popelier. $\rho_{\text{HBCP}}$ , $\nabla^2\rho_{\text{HBCP}}$ e todos os parâmetros de integração sobre os átomos H <sub>12</sub> e H <sub>13</sub> estão em ua e distâncias em angstroms.....  | 60 |
| <b>Tabela 14:</b> Energia conformacional total ( $\Delta E_{\text{Total}}$ ) <sup>[a]</sup> e contribuições dos efeitos de repulsão estérica ( $\Delta E_{\text{Lewis}}$ ) e de hiperconjugação ( $\Delta E_{\text{Hiper}}$ ) para o valor de $\Delta E_{\text{Total}}$ dos confôrmeros da sarcosina em $\text{kcal mol}^{-1}$ .....   | 62 |
| <b>Tabela 15:</b> Energias relativas ( $\text{kcal mol}^{-1}$ ) <sup>[a]</sup> e parâmetros estruturais escolhidos <sup>[b]</sup> dos confôrmeros da DMG otimizados em nível B3LYP/aug-cc-pVDZ.....  | 65 |
| <b>Tabela 16:</b> Parâmetros utilizados para avaliar os critérios de Popelier. $\rho_{\text{HBCP}}$ , $\nabla^2\rho_{\text{HBCP}}$ e todos os parâmetros de integração sobre os átomos H <sub>12</sub> e H <sub>13</sub> estão em ua e distâncias em angstroms.....  | 66 |
| <b>Tabela 17:</b> Energia conformacional total ( $\Delta E_{\text{Total}}$ ) <sup>[a]</sup> e contribuições dos efeitos de repulsão estérica ( $\Delta E_{\text{Lewis}}$ ) e de hiperconjugação ( $\Delta E_{\text{Hiper}}$ ) para o valor de $\Delta E_{\text{Total}}$ dos confôrmeros da alanina em $\text{kcal mol}^{-1}$ .....   | 67 |
| <b>Tabela 18:</b> Energias relativas ( $\text{kcal mol}^{-1}$ ), comprimentos de ligação (angstroms) e ângulos diedros (graus) dos confôrmeros da alanina-OCH <sub>3</sub> .....   | 71 |
| <b>Tabela 19:</b> Energia conformacional total ( $\Delta E_{\text{Total}}$ ) <sup>[a]</sup> e contribuições dos efeitos de repulsão estérica ( $\Delta E_{\text{Lewis}}$ ) e de hiperconjugação ( $\Delta E_{\text{Hiper}}$ ) para o valor de $\Delta E_{\text{Total}}$ dos confôrmeros do aminoácido da alanina e da alanina-OCH <sub>3</sub> em $\text{kcal mol}^{-1}$ . Valores de $\Delta E_{\text{Hiper}} - \Delta E_{\text{Lewis}}$ são fornecidos em cada caso..... | 72 |
| <b>Tabela 20:</b> Valores de deslocamentos químicos (ppm) e acoplamentos (Hz) para os hidrogênios da valina-OCH <sub>3</sub> em solventes de diferentes constantes dielétricas ( $\epsilon$ ).....   | 75 |
| <b>Tabela 21:</b> Deconvoluções das bandas de estiramento da ligação C=O obtidas dos espectros de infravermelho em clorofórmio, acetonitrila e DMSO da valina-OCH <sub>3</sub> . Valores teóricos e experimentais de estiramento da ligação C=O em $\text{cm}^{-1}$ (C=O) e populações (%P) em porcentagem.....  | 78 |
| <b>Tabela 22:</b> Energias relativas <sup>[a]</sup> ( $\text{kcal mol}^{-1}$ ), populações (porcentagem) e valores de estiramento da ligação C=O ( $\text{cm}^{-1}$ ) para os confôrmeros da valina-OCH <sub>3</sub> .....   | 79 |
| <b>Tabela 23:</b> Valores dos ângulos diedros $\psi$ , $\phi$ e $\chi$ para os confôrmeros da valina-OCH <sub>3</sub> .....  | 80 |
| <b>Tabela 24:</b> Parâmetros utilizados para avaliar os critérios de Popelier sobre os confôrmeros da valina-OCH <sub>3</sub> . $\rho_{\text{HBCP}}$ , $\nabla^2\rho_{\text{HBCP}}$ e todos os parâmetros de integração sobre os átomos H participantes da LH C-H...O estão em ua.....   | 81 |

|  |    |
|--|----|
| <b>Tabela 25:</b> Energias relativas do sistema real ( $\Delta E_T$ ), do caso hipotético onde hiperconjugação é removida do sistema ( $\Delta E_{Lewis}$ ) e da estabilização por hiperconjugação ( $\Delta E_{hiper}$ ) para cada confômero da valina-OCH <sub>3</sub> em kcal mol <sup>-1</sup> ....                                  | 82 |
| <b>Tabela 26:</b> Valores de populações eletrônicas atômicas $N(\Omega)$ e de energias atômicas $E(\Omega)$ dos átomos dos confômeros da valina-OCH <sub>3</sub> <b>la</b> e <b>lb</b> relativos ao <b>lc</b> em ua x 10 <sup>3</sup> .....  | 82 |
| <b>Tabela 27:</b> Valores de deslocamentos químicos (ppm) e constantes de acoplamento (Hz) para os hidrogênios do éster metílico da fenilalanina-OCH <sub>3</sub> em solventes de diferentes constantes dielétricas ( $\epsilon$ ).....  | 86 |
| <b>Tabela 28:</b> Deconvoluções das bandas de estiramento da ligação C=O obtidas dos espectros de infravermelho em clorofórmio, acetonitrila e DMSO da fenilalanina-OCH <sub>3</sub> . Valores teóricos e experimentais de estiramento da ligação C=O em cm <sup>-1</sup> (C=O) e populações (%P) em porcentagem.....                    | 89 |
| <b>Tabela 29:</b> Energias relativas <sup>[a]</sup> (kcal mol <sup>-1</sup> ), populações (porcentagem) e valores de estiramento da ligação C=O (cm <sup>-1</sup> ) para os confômeros da fenilalanina-OCH <sub>3</sub> . .....  | 90 |
| <b>Tabela 30:</b> Parâmetros utilizados para avaliar os critérios de Popelier sobre os confômeros da fenilalanina-OCH <sub>3</sub> . $\rho_{HBCP}$ , $\nabla^2\rho_{HBCP}$ e todos os parâmetros de integração sobre os átomos H participantes da LH C-H...O estão em ua. O átomo de H do confômero la é utilizado como referência. .... | 90 |
| <b>Tabela 31:</b> Energias relativas do sistema real ( $\Delta E_{Total}$ ), do caso hipotético onde hiperconjugação é removida do sistema ( $\Delta E_{Lewis}$ ) e da estabilização por hiperconjugação ( $\Delta E_{Hiper}$ ) para cada confômero da fenilalanina-OCH <sub>3</sub> em kcal mol <sup>-1</sup> .....                     | 91 |
| <b>Tabela 32:</b> Valores dos ângulos diedros $\psi$ , $\phi$ e $\chi$ para os confômeros da fenilalanina-OCH <sub>3</sub> .....   | 92 |
| <b>Tabela 33:</b> Valores de deslocamentos químicos (ppm) e acoplamentos (Hz) para os hidrogênios do éster metílico da tirosina em solventes de diferentes constantes dielétricas ( $\epsilon$ ). .....  | 95 |
| <b>Tabela 34:</b> Energias relativas <sup>[a]</sup> (kcal mol <sup>-1</sup> ), populações (porcentagem) e valores de estiramento da ligação C=O (cm <sup>-1</sup> ) para os confômeros da tirosina-OCH <sub>3</sub> . .....  | 97 |
| <b>Tabela 35:</b> Parâmetros utilizados para avaliar os critérios de Popelier sobre os confômeros da tirosina-OCH <sub>3</sub> . $\rho_{HBCP}$ , $\nabla^2\rho_{HBCP}$ e todos os parâmetros de integração sobre os átomos H participantes da LH C-H...O estão em ua. O átomo de H do confômero la é utilizado como referência. ....     | 98 |

**Tabela 36:** Energias relativas do sistema real ( $\Delta E_{\text{Total}}$ ), do caso hipotético onde hiperconjugação é removida do sistema ( $\Delta E_{\text{Lewis}}$ ) e da estabilização por hiperconjugação ( $\Delta E_{\text{Hiper}}$ ) para cada conformero da fenilalanina-OCH<sub>3</sub> em kcal mol<sup>-1</sup> ..... 98

## Lista de Figuras

**Figura 1:** Superfícies de contorno de valor constante para uma montanha idealizada. A sucessão de vetores de gradiente apontam para a direção de máximo crescimento de altitude até atingirem o cume da montanha. Estes são ortogonais à cada superfície de contorno e originam as trajetórias de gradiente. ... 9

**Figura 2:** (a)  $\rho$  de um dos confôrmeros planos da glicina (átomos de H fora do plano mostrado estão omitidos) e (b) Superfícies de contorno de  $\rho$  para esta estrutura molecular..... 10

**Figura 3:** (a) Superposição da bacia atômica do átomo de O (O=C) com as superfícies de valor constante de  $\rho$  para um dos confôrmeros planos da glicina e (b) Sua representação tridimensional. .... 11

**Figura 4:** Representação das bacias atômicas dos átomos de um dos confôrmeros planos da glicina. As linhas em preto que separam as bacias atômicas representam as superfícies interatômicas..... 12

**Figura 5:** (a) Representação dos BCPs (pontos verdes) de um dos confôrmeros planos da glicina. (b) MG de um dos confôrmeros da glicina. Os BCPs são mostrados ao longo das BPs..... 14

**Figura 6:** (a) Diagrama de superfícies de contorno representando a elipicidade da densidade eletrônica no BCP (sinais positivos e negativos indicam a direção de crescimento e diminuição no valor de  $\rho$ , respectivamente.  $\lambda_1$  tem maior módulo que  $\lambda_2$  neste exemplo, e a ligação química tem caráter de dupla ligação. (b) Representação de um RCP e um BCP em um anel de três membros, onde  $\Omega$  representa um átomo genérico. Quando o BCP e o RCP se aproximam  $\lambda_2$  diminui (é comprimido), o valor da elipicidade aumenta gradativamente, instabilizando a ligação  $\Omega_a-\Omega_b$ , até o ponto onde o BCP e o RCP coalescem e a ligação deixa de existir..... 15

**Figura 7:** Representação de resíduos de aminoácidos em ambiente polipeptídico. Ligações de amida (peptídicas) são apresentadas em vermelho. R = cadeia lateral..... 24

**Figura 8:** Ligações de hidrogênio intramoleculares possivelmente presentes na cadeia principal dos aminoácidos, que são utilizadas para explicar suas as preferências conformacionais..... 25

**Figura 9:** Representação das estruturas moleculares da fenilalanina, tirosina e valina. Os hidrogênios diastereotópicos são indicados em vermelho. .... 27

**Figura 10:** Aminoéster na forma de cloridrato..... 30

|   |    |
|---|----|
| <b>Figura 11:</b> Rotações de ligações $\sigma$ que dão origem aos vários possíveis conformêros dos <b>(a)</b> aminoácidos e <b>(b)</b> ésteres metílicos de aminoácidos estudados. Setas indicam direção de rotação. ....                          | 34 |
| <b>Figura 12:</b> SEPs da glicina construídas por variação dos ângulos diedros $\psi$ e $\phi$ <b>(a)</b> e $\phi$ e $\theta$ <b>(b)</b> e suas projeções no plano destes diedros <b>(c)</b> e <b>(d)</b> , respectivamente. .                      | 35 |
| <b>Figura 13:</b> Representações geométricas dos conformêros da glicina. ....   | 36 |
| <b>Figura 14:</b> Representação esquemática das supostas LHs formadas em cada conformêro da glicina que levam às suas preferências conformacionais. ....  | 36 |
| <b>Figura 15:</b> Gráficos moleculares dos conformêros da glicina obtidos por cálculos de QTAIM. Pontos verdes representam BCPs e pontos vermelhos os pontos críticos de anel (RCPs). ....  | 38 |
| <b>Figura 16:</b> SEPs da alanina construídas por variação dos ângulos diedros $\psi$ e $\phi$ <b>(a)</b> e $\phi$ e $\theta$ <b>(b)</b> e suas projeções no plano destes diedros <b>(c)</b> e <b>(d)</b> , respectivamente. ....                   | 48 |
| <b>Figura 17:</b> Representações geométricas dos conformêros da alanina. ....   | 50 |
| <b>Figura 18:</b> Gráficos moleculares dos conformêros da alanina. Pontos verdes representam BCPs e pontos vermelhos os RCPs. ....  | 51 |
| <b>Figura 19:</b> SEPs da sarcosina construídas por variação dos ângulos diedros $\psi$ e $\phi$ <b>(a)</b> e $\phi$ e $\theta$ <b>(b)</b> e suas projeções no plano destes diedros <b>(c)</b> e <b>(d)</b> , respectivamente. ....                 | 57 |
| <b>Figura 20:</b> Representações geométricas dos conformêros da sarcosina. ....   | 59 |
| <b>Figura 21:</b> Gráficos moleculares dos conformêros da sarcosina obtidos por QTAIM. Pontos verdes representam BCPs e pontos vermelhos os RCPs. ....  | 60 |
| <b>Figura 22:</b> SEPs da DMG construídas por variação dos ângulos diedros $\psi$ e $\phi$ <b>(a)</b> e $\phi$ e $\theta$ <b>(b)</b> e suas projeções no plano destes diedros <b>(c)</b> e <b>(d)</b> , respectivamente. ....                       | 63 |
| <b>Figura 23:</b> Representações geométricas dos conformêros da DMG. ....   | 64 |
| <b>Figura 24:</b> Gráficos moleculares dos conformêros da DMG obtidos por QTAIM. Pontos verdes representam BCPs e pontos vermelhos os RCPs. ....  | 65 |
| <b>Figura 25:</b> SEP da alanina-OCH <sub>3</sub> construída por varredura dos ângulos diedros $\psi$ e $\phi$ <b>(a)</b> e sua projeção no plano destes diedros <b>(b)</b> . Os conformêros estão indicados nos mínimos de energia potencial. .... | 69 |

|   |    |
|---|----|
| <b>Figura 26:</b> Representações geométricas dos confômeros da alanina-OCH <sub>3</sub> .....   | 70 |
| <b>Figura 27:</b> Gráficos moleculares dos confômeros da alanina-OCH <sub>3</sub> obtidos por cálculos de QTAIM. Pontos verdes representam BCPs e pontos vermelhos os pontos críticos de anel (RCPs).....   | 72 |
| <b>Figura 28:</b> Projeções de Newman dos arranjos de cadeia lateral <b>a</b> , <b>b</b> e <b>c</b> . ....  | 75 |
| <b>Figura 29:</b> Valores de $\eta_i/\eta_T \times {}^3J_{\text{HaHb}}$ (à esquerda) e de ${}^3J_{\text{HaHb}}$ (à direita) em clorofórmio, acetonitrila e DMSO para cada confômero da valina-OCH <sub>3</sub> . ....   | 77 |
| <b>Figura 30:</b> Representações geométricas dos confômeros <b>la</b> , <b>lb</b> e <b>lc</b> da valina-OCH <sub>3</sub> .....  | 83 |
| <b>Figura 31:</b> Projeções de Newman dos arranjos da cadeia lateral <b>a</b> , <b>b</b> e <b>c</b> . ....  | 87 |
| <b>Figura 32:</b> Variações de $\eta_i/\eta_T \times {}^3J_{\text{HaHb}}$ ( <b>a</b> ), de $\eta_i/\eta_T \times {}^3J_{\text{HaHc}}$ ( <b>b</b> ), de ${}^3J_{\text{HaHb}}$ ( <b>c</b> ) e de ${}^3J_{\text{HaHc}}$ ( <b>d</b> ) para cada confômero da fenilalanina-OCH <sub>3</sub> em clorofórmio, acetonitrila e DMSO..... | 88 |
| <b>Figura 33:</b> Variações de $\eta_i/\eta_T \times {}^3J_{\text{HaHb}}$ ( <b>a</b> ), de $\eta_i/\eta_T \times {}^3J_{\text{HaHc}}$ ( <b>b</b> ), de ${}^3J_{\text{HaHb}}$ ( <b>c</b> ) e de ${}^3J_{\text{HaHc}}$ ( <b>d</b> ) para cada confômero da tirosina-OCH <sub>3</sub> em clorofórmio, acetonitrila e DMSO. ....    | 96 |
| <b>Figura 34:</b> Projeções de Newman dos arranjos da cadeia lateral <b>a</b> , <b>b</b> e <b>c</b> . ....  | 99 |



## Capítulo 1: Introdução

### 1.1 Análise conformacional

O que torna a química dos compostos de carbono tão fascinante é a propriedade única destes átomos formarem ligações covalentes entre si e apresentar uma variedade infinita de combinações. Para se ter percepção dessas combinações, que montam uma estrutura molecular, é necessário conhecer a natureza das ligações químicas que mantêm os átomos unidos e suas geometrias.<sup>1</sup> Essas geometrias, em geral, não são rígidas e sofrem isomerização rotacional através de suas ligações simples, o que as confere arranjos geométricos diferentes, denominados de conformações. Quando localizadas nos mínimos de energia de uma superfície de energia potencial (SEP), as conformações recebem as denominações especiais de confôrmeros, rotâmeros ou ainda isômeros conformacionais, que, geralmente, se interconvertem rapidamente em temperatura ambiente, devido à baixa restrição de rotação, conseqüentemente, não podendo ser isolados.<sup>2</sup>

A Investigação de propriedades conformacionais é uma área da química fundamental muito importante, denominada análise conformacional. A conformação de uma molécula tem efeito crítico sobre a reatividade e estereoquímica de uma variedade de reações e sobre suas propriedades físico-químicas e biológicas.<sup>2,3</sup> Neste aspecto, durante o curso de isomerização, um sistema molecular passa por conformações relativamente estáveis e instáveis, dependendo do ângulo de torção, que provocam deformações e estiramentos nos ângulos e comprimentos de ligação, respectivamente.<sup>4</sup> A existência de restrição durante a rotação de uma dessas ligações, conhecida como barreira de rotação, é um dos conceitos mais fundamentais na análise conformacional, sendo o conhecimento de sua origem, isto é, o conhecimento dos efeitos que governam as preferências conformacionais de um dado sistema molecular, de grande interesse, devido à influência que exercem sobre seu isomerismo rotacional.<sup>2</sup>

Os métodos experimentais, para a determinação conformacional, em princípio, se baseavam em métodos químicos que geravam ambigüidades. Com os avanços instrumentais dos métodos espectroscópicos para elucidação estrutural, resultados inequívocos têm sido obtidos, entre eles, a ressonância magnética nuclear e a de infravermelho têm sido largamente empregadas. Um número expressivo e acurado de técnicas em RMN têm sido desenvolvidas para elucidação estrutural, possibilitando determinar as preferências conformacionais de uma série de sistemas modelo. Em adição a estes métodos, cálculos teóricos de estrutura eletrônica têm sido largamente empregados com o objetivo de interpretar inequivocamente os resultados experimentais.<sup>5-7</sup>

## **1.2 Espectroscopia de Infravermelho em Análise Conformacional**

A espectroscopia de infravermelho, em geral, possui frequência de medida ( $\sim 10^{11}$ Hz) maior que a interconversão conformacional de muitos sistemas moleculares, sendo possível obter o arranjo espacial “instantâneo” da molécula. No entanto, as bandas de infravermelho referentes à cada confôrmero, em geral, não são bem resolvidas, sendo necessário utilizar alguma manipulação matemática para separá-las. Entre as várias metodologias matemáticas para resolver bandas superpostas no infravermelho, a deconvolução é a que tem apresentado os melhores resultados, já que separa as bandas sem distorcer significativamente o sinal original.

A deconvolução ou auto-deconvolução de Fourier, matematicamente permite o desdobramento de sinais superpostos, particularmente em casos onde a resolução das linhas de um espectro não é possível instrumentalmente. Essa técnica é normalmente utilizada em uma secção do espectro, onde bandas menores estão superpostas e geram uma banda larga, podendo ajudar a determinar o número, as posições e as áreas das bandas superpostas.<sup>8,9</sup> O

processo de deconvolução ocorre em várias etapas. Primeiro, uma transformada de Fourier reversa é realizada na secção do espectro escolhida para sofrer deconvolução, produzindo um resultado chamado cepstro (anagrama de espectro). O cepstro é muito similar a um interferograma usual, exceto por corresponder apenas à parte do espectro que sofrerá a deconvolução e não ao espectro todo. Em seguida, o cepstro obtido de uma banda larga, é multiplicado por uma função exponencial para aumentar a intensidade dos sinais do cepstro, fazendo este se parecer a um cepstro de banda estreita. O aumento da intensidade pela função exponencial tende a aumentar o ruído espectral, assim, uma função de suavização é aplicada simultaneamente para se atingir a melhor razão sinal/ruído. Finalmente, o cepstro alterado sofre uma transformada de Fourier para obter o espectro com os sinais separados e mais estreitos que o sinal original.<sup>10</sup> A deconvolução de bandas tem vasta aplicação nas diferentes técnicas espectroscópicas. Entre elas, o infravermelho tem apresentado resultados satisfatórios na análise conformacional de diferentes sistemas, sobretudo, aqueles que possuem ligação C=O.<sup>11-15,</sup>

Assim, a espectroscopia no infravermelho permite identificar os principais confômeros do sistema de interesse por deconvolução de uma banda inequívoca obtida de seu espectro, usualmente, o estiramento de ligação de uma carbonila/carboxila, onde pode-se atribuir os sinais deconvoluídos aos confômeros observados. A caracterização dos confômeros é realizada obtendo-se suas populações relativas integrando-se as áreas dos sinais resultantes da deconvolução, em conjunto com o método de variação do solvente.

Neste sentido, a soma das áreas dos sinais deconvoluídos fornece a área total da banda original (considerando-se que o “fitting” seja razoável). Assim, a área de cada sinal ( $A_i$ ) obtida por deconvolução (que corresponde ao sinal de cada confômero presente em um sistema molecular) é normalizada fazendo-se a divisão destas pela área total ( $A_T$ ) do sinal original. O somatório das áreas dos sinais obtidos dessa maneira devem ter o valor de 1 (100%), sendo a contribuição de cada sinal para este valor referente à população relativa de cada confômero, ou seja:  $\sum_{i=1}^n \frac{A_i}{A_T} = 1$ . Além disso, os valores das populações relativas entre os

confôrmeros podem sofrer variação dependendo da constante dielétrica do solvente em que o sistema molecular de interesse se encontra, sendo que confôrmeros com maiores momentos de dipolo são mais estabilizados por solventes com maiores constantes dielétricas e vice-versa.

### 1.3 RMN de $^1\text{H}$ em Análise Conformacional

Na RMN, diferentemente da espectroscopia no infravermelho, os confôrmeros, geralmente, não são detectados isoladamente à temperatura ambiente e os sinais observados nos espectros representam a média de todos os confôrmeros presentes em um sistema molecular. Contudo, é possível determinar a contribuição de cada confôrmero presente em um dado sistema molecular para os valores de constante de acoplamento ( $J$ ) observada entre dois núcleos convenientes (usualmente  $^3J_{\text{HH}}$ ) em um dado solvente (veja abaixo). São obtidos espectros em solventes de diferentes constantes dielétricas para observar se os valores de  $J$  variam, indicando possíveis variações das populações conformacionais e caracterizando as preferências conformacionais do sistema em estudo, devido a alterações do meio em que se encontra.<sup>16,17</sup>

Dessa maneira, o valor da constante de acoplamento observada ( $J_{\text{obs}}$ ) entre dois núcleos é resultado da média ponderada dos valores das frações molares ( $\eta$ ) e constantes de acoplamento de cada confôrmero presente em um dado sistema molecular em um determinado meio, ou seja:

$$J_{\text{obs}} = \sum_{i=1}^n \frac{\eta_i}{\eta_{\text{T}}} J_i \quad \text{Eq. 1}$$

Em que,  $\eta_i/\eta_{\text{T}}$  representa a população relativa do confôrmero “i” presente em um dado sistema molecular em um determinado meio, que pode ser obtida teoricamente segundo a distribuição de Boltzmann:

$$\frac{\eta_i}{\eta_T} = e^{-\Delta E_i/RT} \quad \text{Eq. 2}$$

Sendo  $\Delta E_i$  a energia relativa do conformero “i” que constitui o sistema molecular, R a constante de Boltzmann e T a temperatura à 298K.

Assim,  $\eta_i/\eta_T \times J_i$  representa a contribuição do conformero “i” pertencente ao sistema molecular em estudo para o valor da  $J_{obs}$ . As variações nos valores de  $\eta_i/\eta_T \times J_i$  devido à mudança do solvente podem ser obtidas por cálculos teóricos, que por sua vez podem ser utilizados como tentativa de justificar estas mesmas variações nos valores das constantes de acoplamento observadas experimentalmente.

## 1.4 Cálculos Teóricos

Aliados aos métodos experimentais, cálculos teóricos são largamente empregados para análise conformacional e têm se destacado como ferramentas poderosas para toda a Química. Com o desenvolvimento de “hardwares” mais robustos, sistemas moleculares cada vez maiores têm sido estudados por métodos que incluem correlação eletrônica para seus cálculos.

Não se pretende tratar aqui as descrições matemáticas dos métodos computacionais utilizados, mas ao invés disso, serão definidos qualitativamente os métodos *ab initio* e os DFT (*Density Functional Theory*). Os *ab initio* não usam parâmetros experimentais; em vez disso, são baseados exclusivamente nas leis da mecânica quântica e algumas constantes físicas: velocidade da luz, massas e cargas dos elétrons e núcleos e a constante de Planck. Os métodos DFT foram implementados como uma alternativa aos métodos *ab initio* e incluem efeitos de correlação eletrônica, sendo muito menos dispendiosos que os métodos *ab initio* que incluem este efeito.<sup>18</sup>

Os métodos DFT calculam a correlação eletrônica por meio de funcionais de densidade eletrônica. Entre estes, o funcional de troca de Becke com correlação de Lee-Yang-Parr (B3LYP) necessita de menos recursos computacionais que, p.

ex., o método *ab initio* MP2 (*Second-order Møller-Plesset Theory*), o *ab initio* mais simples que inclui correlação eletrônica, e, portanto, é possível utilizar conjunto de bases mais sofisticados, que permitam descrever o caráter difuso dos pares de elétrons não ligantes do nitrogênio e do oxigênio de um aminoácido p. ex., como a base difusa e polarizada de Dunning: aug-cc-pVDZ (*augmented correlation consistent polarized Valence Double Zeta*).<sup>19</sup> Entre os métodos computacionais empregados para estudos de aminoácidos e moléculas orgânicas em geral, pode-se destacar ambos o *ab initio* MP2 e o DFT/B3LYP,<sup>20</sup> que fornecem resultados congruentes para estes sistemas moleculares

Estes métodos, preliminarmente, calculam as geometrias das moléculas na forma isolada, isto é, sem considerar as perturbações causadas por suas vizinhanças. Enquanto este estado é apropriado para descrever muitas propriedades estruturais, ele é inadequado para prever características de moléculas em meio solvatado. Uma família de modelos utilizados para simular o efeito do solvente sobre o sistema em estudo são os do tipo SCRF (*Self-Consistent Reaction Field*). Estes consideram o solvente como um meio dielétrico contínuo, onde o soluto ocupa uma cavidade desse solvente, estando a interação soluto-solvente limitada àquelas de origem eletrostática. Assim, um dipolo no soluto provoca um dipolo no solvente, sendo que o principal efeito da solvatação é que regiões negativas no solvente irão se concentrar próximas a regiões positivas do soluto e vice-versa. Neste sentido, a força da interação soluto-solvente depende da magnitude das cargas no soluto e da constante dielétrica ( $\epsilon$ ) do solvente e, conseqüentemente, confôrmeros com maiores valores de momento de dipolo serão mais estabilizados por solventes de valores altos de constante dielétrica e vice-versa.<sup>21</sup>

Além disso, a maneira como é tratada a cavidade onde o soluto é inserido nos modelos de solvatação implícitos é de grande importância para descrever a interação soluto-solvente. Entre os vários modelos listados na literatura que descrevem a forma desta cavidade, os mais largamente utilizados são os PCM (*Polarized Continuum Model*), que definem a cavidade ocupada pelo soluto como uma união de esferas que circundam os átomos da molécula. O método IEFPCM

(*Integral Equation Formalism Polarized Continuum Model*) é uma reformulação do PCM tradicional, que o torna mais geral e que, entre outros parâmetros, inclui efeitos de anisotropia do solvente.<sup>22</sup> A cavidade ideal onde o soluto seria inserido deveria equivaler ao raio de van der Waals deste último. Assim, há uma grande aproximação em se considerar a cavidade ocupada pelo soluto como esferas centrados nos seus átomos. No entanto, os métodos PCM têm satisfatoriamente explicado e predito interações soluto-solvente de inúmeros sistemas moleculares, com a vantagem de serem computacionalmente menos dispendiosos do que outros métodos de solvatação implícitos que definem a cavidade de interação soluto-solvente mais próxima do raio de van der Waals do soluto e em maior extensão aos métodos de solvatação explícitos, nos quais as moléculas do solvente são representadas da mesma maneira que o soluto, isto é, como moléculas individuais.<sup>21</sup>

Além do efeito do solvente, interações intramoleculares podem influenciar a energia relativa entre os confôrmeros. Para estudar estes efeitos, que podem ser de origem clássica (estéricas e eletrostáticas) e quântica (hiperconjugação), a metodologia de Orbitais Naturais de Ligação (NBO) é largamente empregada. A análise NBO consiste em transformar os orbitais moleculares obtidos por algum método, em orbitais localizados, que possuem a máxima ocupação, isto é, uma aproximação da estrutura de Lewis, onde os orbitais ligantes e pares de elétrons isolados estão duplamente ocupados. No entanto, a análise NBO também gera orbitais antiligantes, a partir dos quais é possível ocorrer efeitos hiperconjugativos. Todavia, é possível deletar matematicamente todos os NBOs  $\sigma^*$ ,  $\pi^*$  e de Rydberg (resultando na estrutura idealizada de Lewis, onde apenas efeitos clássicos estão presentes) para obter as contribuições dos efeitos estéricos e hiperconjugativos de um dado sistema molecular, uma vez que as energias antes e depois da remoção destes orbitais são conhecidas.<sup>23,24</sup> Outra metodologia utilizada para se estudar interações intramoleculares, em adição à NBO, é a teoria quântica de átomos em moléculas (QTAIM), que devido à sua “linguagem” mais específica, necessita de maior detalhamento introdutório.

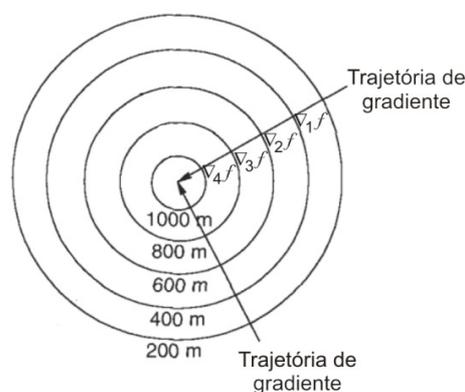
## 1.5 Teoria Quântica de Átomos em Moléculas (QTAIM)

A análise topológica por QTAIM (*Quantum Theory of Atoms in Molecules*)<sup>25</sup> – metodologia baseada na densidade eletrônica ( $\rho$ ) – é uma ferramenta ideal para aplicação em análise conformacional, sobretudo em sistemas moleculares que apresentam interações intra- e/ou inter-moleculares não-usuais (Vide seção 1.6). Embora a QTAIM seja muito poderosa para obter informação estrutural de sistemas moleculares, seu reconhecimento e aceitação no meio acadêmico foi lento, por diversos motivos, e a metodologia ainda é pouco explorada em análise conformacional se comparada a outros métodos computacionais. Dessa maneira, esta metodologia será descrita com maiores detalhes nesta dissertação, embora o formalismo matemático tenha sido evitado. O leitor interessado na descrição matemática pode se dirigir à referência 25.

A QTAIM particiona a molécula em seus fragmentos atômicos a partir da densidade eletrônica ( $\rho$ ), construindo sua topologia através de vetores de gradiente desta função ( $\nabla\rho$ ). Assim, a QTAIM pode ser considerada uma análise interpretativa de  $\rho$ , que é obtida da função de onda calculada para o sistema molecular de interesse ou mesmo experimentalmente, utilizando-se difração de raios-X. A análise topológica de  $\rho$  construída pela QTAIM pode ser facilmente entendida utilizando-se uma analogia familiar.

Imagine que estivéssemos no ponto mais baixo de uma montanha e quiséssemos atingir o cume desta montanha percorrendo o caminho de menor distância. A Figura 1 descreve superfícies de contorno com valores constantes e crescentes de altitude para uma montanha ideal (sem irregularidades). Assim, para encontrar o caminho de menor distância até o cume da montanha (embora obviamente linear para este exemplo), poderíamos utilizar vetores de gradientes da função ( $\nabla f$ ), que neste caso é a altitude da montanha. A propriedade dos  $\nabla f$  que nos permite utilizá-los para atingir o máximo da função (cume da montanha) quando construímos superfícies de contorno de valor constante desta função, é que estes apontam para a direção de máximo crescimento da função analisada, sendo, portanto, ortogonais à estas superfícies. Dessa maneira, se estamos

localizados em qualquer ponto da superfície de contorno com valor constante de 200 m da montanha da Figura 1 e calcularmos o primeiro gradiente da função altitude ( $\nabla_1 f$ ), este nos levará até a superfície de valor constante de 400 m pelo caminho mais curto. Repetindo este processo, utilizando  $\nabla_2 f$ ,  $\nabla_3 f$  e  $\nabla_4 f$ , passamos pelas superfícies de contorno de valor 600 m, 800 m e atingimos o cume da montanha em 1000 m, respectivamente, percorrendo o caminho mais curto. A trajetória contínua construída por este procedimento define a *trajetória de gradiente*, que por ser constituída de uma sucessão de  $\nabla f$ , compartilha de todas as propriedades destes.

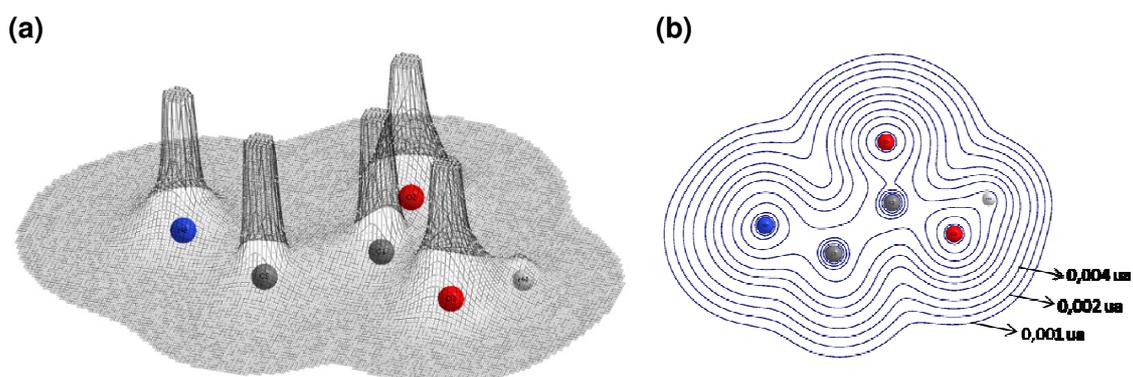


**Figura 1:** Superfícies de contorno de valor constante para uma montanha idealizada. A sucessão de vetores de gradiente apontam para a direção de máximo crescimento de altitude até atingirem o cume da montanha. Estes são ortogonais à cada superfície de contorno e originam as trajetórias de gradiente.

Trajetórias de gradiente possuem três propriedades importantes resultantes de sua construção por sucessivos  $\nabla f$  que precisam ser mencionadas para entendermos como é possível construir a topologia de uma molécula a partir da  $\rho$ . A primeira é resumida em duas propriedades já abordadas: uma trajetória de gradiente aponta para o máximo crescimento da função e é ortogonal às superfícies de contorno de valor constante da função. A segunda propriedade é que existe somente uma trajetória de gradiente passando por um determinado ponto desde que  $\nabla f \neq 0$ , isto é, duas trajetórias de gradiente não se interceptam exceto em algum ponto crítico (CP; *Critical Point*) da função, onde  $\nabla f = 0$ . A terceira

propriedade é que uma trajetória de gradiente tem um começo e um fim. Assim, todas as trajetórias de gradiente se iniciam e terminam em algum CP da função.<sup>26,27</sup>

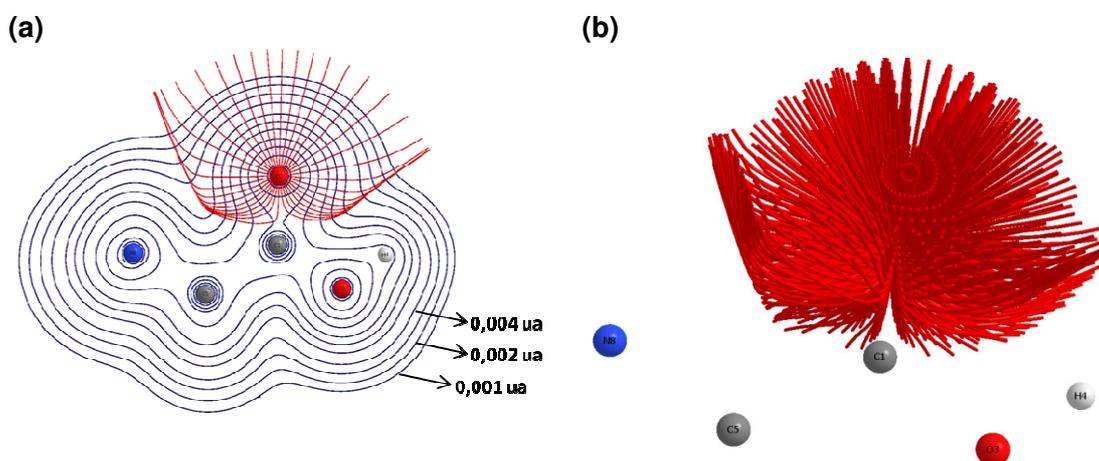
A Figura 2a apresenta a  $\rho$  do plano molecular de um dos confôrmeros planos da glicina (os hidrogênios dos grupos  $\text{NH}_2$  e  $\text{CH}_2$  não estão no plano dos átomos apresentados e foram omitidos para simplificar a visualização), onde os átomos são os máximos desta função. Se construirmos superfícies de contorno para a  $\rho$ , obtemos uma imagem semelhante à utilizada para a analogia da montanha (Figura 2b), sendo possível associar a densidade eletrônica dos átomos de um sistema molecular a uma cordilheira de montanhas, onde cada montanha tem seu cume centrado em um átomo.



**Figura 2:** (a)  $\rho$  de um dos confôrmeros planos da glicina (átomos de H que se localizam fora do plano apresentado estão omitidos) e (b) Superfícies de contorno de  $\rho$  para esta estrutura molecular.

Construindo um conjunto de trajetórias de gradiente a partir da superfície de contorno de valor 0,001 unidades atômicas (ua), que é o valor aproximado do raio de van der Waals de uma molécula em fase gasosa, obtemos a porção da molécula que pertence a este átomo, que é chamada de *bacia atômica* (A Figura 3 ilustra a bacia atômica de um dos átomos do oxigênio do confôrmero plano da glicina). Em outras palavras, o átomo domina a região da molécula correspondente às trajetórias de gradiente que atrai para si, sendo este chamado de *atrator nuclear* (NA; *Nuclear Attractor*) ou simplesmente de *atrator* (das trajetórias de gradiente). Dessa maneira, através de vetores de gradiente, a análise topológica por QTAIM naturalmente particiona a molécula em seus átomos

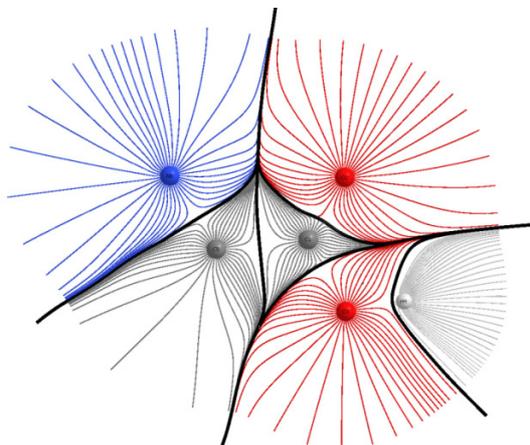
constituintes, sendo estes últimos representados pelo conjunto de trajetórias de gradiente que os pertence. Assim, a bacia atômica é a representação do átomo em uma molécula no ponto de vista da QTAIM. A construção das bacias atômicas, que definem os átomos na QTAIM, é influenciada pelo ambiente químico em que o átomo se encontra. Como resultado, cada átomo é diferente em ambientes moleculares específicos, uma vez que a região da molécula que um átomo domina é dependente dos diferentes atratores à sua vizinhança e, portanto, o átomo obtido da análise topológica por QTAIM possui informação química.<sup>27,28</sup>



**Figura 3:** (a) Superposição da bacia atômica do átomo de O (O=C) com as superfícies de valor constante de  $\bar{n}$  para um dos confôrmeros planos da glicina e (b) Sua representação tridimensional.

A construção do átomo da QTAIM pode ser entendida observando-se alguns elementos da Figura 3: a construção das bacias atômicas por trajetórias de gradiente faz com que a bacia atômica do oxigênio (p. ex.) seja curva nas proximidades do átomo de carbono carbonílico, enquanto na região onde não há átomos vizinhos ela é praticamente linear. Esta é uma consequência da segunda propriedade das trajetórias de gradiente supracitada: a bacia atômica, ou conjunto de trajetórias de gradiente, de um átomo não se intercepta com a bacia atômica de outro átomo, sendo a construção do átomo na QTAIM dependente dos outros atratores presentes no sistema molecular. A Figura 4 apresenta as bacias atômicas de todos os átomos do confôrmero plano da glicina. Não há intervalos de espaço entre os átomos, sendo a molécula dividida de maneira ideal como um

“quebra-cabeça” de átomos. Assim, o conjunto de todas as bacias atômicas de um sistema molecular originam o *campo de vetores de gradiente*, que constitui toda a base da QTAIM para a análise molecular.<sup>25</sup>

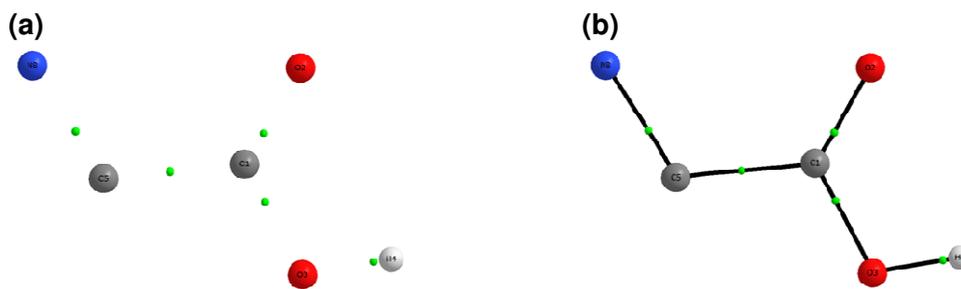


**Figura 4:** Representação das bacias atômicas dos átomos de um dos confôrmeros planos da glicina. As linhas em preto que separam as bacias atômicas representam as superfícies interatômicas.

As linhas que delimitam os átomos (linhas em preto) na Figura 4 são trajetórias de gradientes que não terminam nos átomos, mas sim em um ponto especial entre átomos que estão ligados, que necessariamente precisa ser um ponto crítico da  $\rho$ . Este ponto é um máximo de densidade eletrônica nas direções perpendiculares ao plano da molécula e, portanto, é um ponto de concentração de carga entre os átomos que apresentam ligação química. O conjunto de trajetórias de gradiente que terminam nestes pontos de máximo de densidade eletrônica são chamadas de *superfícies interatômicas* (são superfícies se considerarmos um espaço tridimensional), sendo elas as delimitações dos átomos na QTAIM. É necessário ressaltar que não existem superfícies interatômicas entre átomos que não estão ligados, sendo esta, juntamente com o ponto crítico de máxima densidade eletrônica entre dois átomos, condições necessárias para que dois átomos apresentem formação de ligação química na QTAIM. Devido à necessidade de aparecer este ponto crítico entre dois átomos quimicamente ligados, este é devidamente nomeado como ponto crítico de ligação (BCP; *Bond Critical Point*).<sup>29</sup>

O BCP é um ponto de máximo de  $\rho$  nas direções perpendiculares ao plano da molécula da Figura 5a, porém é um ponto de mínimo de  $\rho$  no eixo da ligação química a que este pertence, isto é, o BCP é um ponto de sela no espaço tridimensional. Assim, se traçarmos trajetórias de gradiente que se iniciam nos BCPs, que são mínimos de  $\rho$  no eixo da ligação, estes irão se direcionar para os átomos, que são máximos de  $\rho$ , pelo caminho de maior crescimento da densidade eletrônica. Estas trajetórias são a representação da ligação química da QTAIM, sendo chamadas de linhas de interação atômica (AIL; *Atomic Interaction Line*). Contudo, dois átomos só podem ser considerados quimicamente ligados na QTAIM quando todas as forças nos átomos do sistema molecular desaparecem (no equilíbrio) e, conseqüentemente, a QTAIM não distingue o que é ou não uma ligação fora da situação de equilíbrio, sendo esta uma limitação da metodologia. Para a molécula na situação de equilíbrio, a AIL é chamada de trajetória de ligação (BP; *Bond Path*), que é análoga à representação da ligação química de Lewis (Figura 5b). Todavia, as BPs não distinguem ligações simples de duplas como pode ser observado na Figura 5b. Assim, estas representações de ligações químicas obtidas pela QTAIM (BPs) devem ser tratadas como uma interação de estabilidade atrativa entre dois átomos e não diretamente como uma ligação química clássica como a de Lewis.<sup>30,31</sup>

O conjunto de BPs de uma molécula na sua geometria de equilíbrio é chamado de gráfico molecular (MG). Como anteriormente para as BPs, um MG representa uma estrutura análoga à de Lewis, sendo também a expressão de como a mecânica quântica decide quais átomos estão ligados.<sup>31</sup> As BPs estão presentes mesmo em ligações de longa distância como as ligações de hidrogênio, o que pode explicar porque a topologia da molécula obtida por QTAIM é majoritariamente utilizada para decidir se dois átomos estão ligados em situações em que podem surgir ambigüidades.

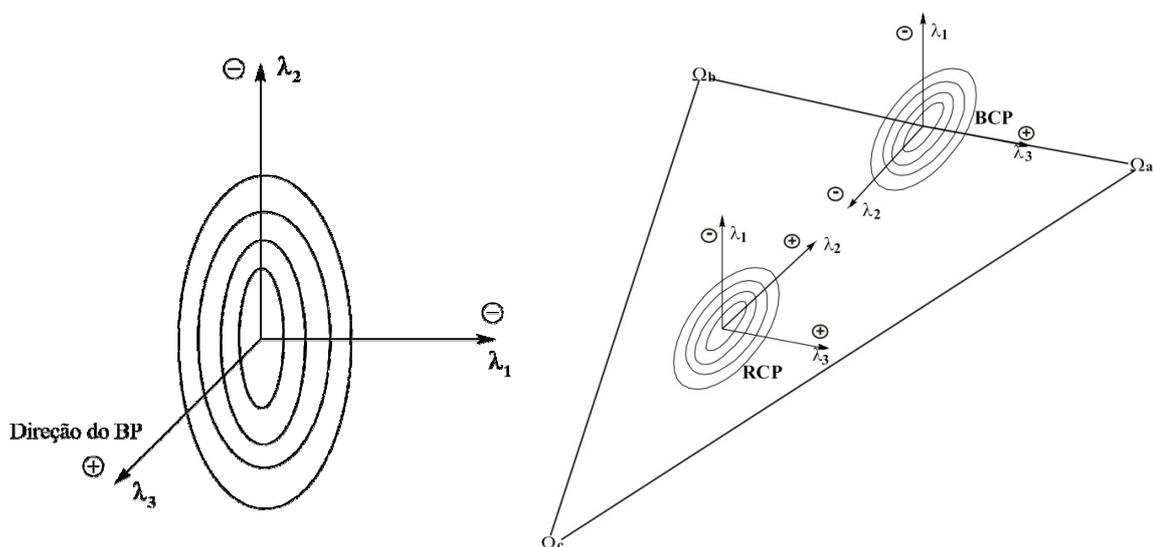


**Figura 5:** (a) Representação dos BCPs (pontos verdes) de um dos confôrmeros planos da glicina. (b) MG de um dos confôrmeros da glicina. Os BCPs são mostrados ao longo das BPs.

Vários parâmetros avaliados no BCP foram desenvolvidos como descritores para determinar as características e a estabilidade da ligação entre dois átomos.<sup>32</sup> Particularmente, o BCP foi escolhido porque este é topologicamente muito bem definido e porque se localiza exatamente na superfície interatômica, isto é, a fronteira das bacias atômicas entre dois átomos ligados e é o ponto onde estas bacias “se tocam”.<sup>25</sup> Em acordo, podemos observar na Figura 5a que o BCP está mais afastado de átomos que possuem maior densidade eletrônica e, portanto, que possuem maior bacia atômica, compare a localização do BCP entre os átomos de oxigênio e carbono, p. e.x.

Entre os parâmetros utilizados, o valor de  $\rho$  no BCP tem apresentado grande linearidade à força e estabilidade da ligação e em menor extensão o valor de seu Laplaciano ( $\nabla^2\rho$ ).<sup>26</sup> O valor negativo de  $\nabla^2\rho$  no BCP indica que há concentração local de carga, enquanto o valor positivo indica que há ausência local de carga entre dois átomos, sendo este algumas vezes utilizado como parâmetro para verificar se uma ligação tem caráter covalente ou eletrostático, respectivamente. Além destes, o valor da elipicidade da ligação ( $\epsilon$ ) no BCP representa seu caráter de ligação dupla, porque ela é uma medida da curvatura da densidade eletrônica nos eixos perpendiculares ao BP (vetores  $\lambda_1$  e  $\lambda_2$  da Figura 6a). Se  $|\lambda_1| > |\lambda_2|$  (como é o caso da representação da Figura 6a), então há maior concentração de  $\rho$  na direção de  $\lambda_1$  do que de  $\lambda_2$  (situação característica de uma ligação dupla), sendo a distribuição da  $\rho$  aproximadamente elíptica relativamente à estes dois vetores. Ligações simples e triplas ideais apresentam  $\lambda_1 = \lambda_2$ , porque são ligações cilíndricamente simétricas, sendo o valor da elipicidade igual a zero nestes casos.

O valor da elipicidade é calculado pela equação  $\varepsilon = \lambda_1/\lambda_2 - 1$ . Sendo  $\lambda_1 \leq \lambda_2 < 0$ , a elipicidade é sempre positiva e varia de zero (para  $\lambda_1 = \lambda_2$ ) à infinito (quando  $\lambda_2$  tende à zero,  $\lambda_1$  tende à infinito).<sup>25</sup>



**Figura 6:** (a) Diagrama de superfícies de contorno representando a elipicidade da densidade eletrônica no BCP (sinais positivos e negativos indicam a direção de crescimento e diminuição no valor de  $\rho$ , respectivamente).  $\lambda_1$  tem maior módulo que  $\lambda_2$  neste exemplo, e a ligação química tem caráter de dupla ligação. (b) Representação de um RCP e um BCP em um anel de três membros, onde  $\Omega$  representa um átomo genérico. Quando o BCP e o RCP se aproximam  $\lambda_2$  diminui (é comprimido), o valor da elipicidade aumenta gradativamente, instabilizando a ligação  $\Omega_a$ - $\Omega_b$ , até o ponto onde o BCP e o RCP coalescem e a ligação deixa de existir.

O BCP da ligação CC possui  $\varepsilon = 0$  para o etano,  $\varepsilon = 0,300$  para o etileno e  $\varepsilon = 0,230$  para todas as ligações C=C do benzeno, o que é consistente com o caráter  $\pi$  e as representações das estruturas de ressonância para este último. Portanto, valores de  $\varepsilon$  mais próximos de zero têm maior caráter de ligação simples e mais próximos de 0,300 têm maior caráter de dupla ligação. Dessa maneira, baseando-se nos modelos orbitales do mecanismo da hiperconjugação, que conferem caráter de ligação dupla à ligações que seriam formalmente ligações simples, é possível determinar a importância da hiperconjugação para estabilização de ligações simples que desviam do valor de  $\varepsilon = 0$ .<sup>33</sup>

Existem outros pontos críticos que surgem da análise topológica da QTAIM. O ponto crítico de anel (RCP; *Ring Critical Point*) surge no interior de anéis, sendo este um mínimo de densidade eletrônica no plano do anel e um máximo no plano

perpendicular à este. Além deste, há o ponto crítico de gaiola (CCP; *Cage Critical Point*) que algumas vezes aparece no interior de moléculas com muitos anéis e é um mínimo de  $\rho$  em todas as direções; entre outros pontos críticos que não serão aqui abordados.<sup>34</sup> Quando há a formação de um anel (com a formação de uma ligação de hidrogênio, por exemplo), a distância entre o BCP e o RCP e o valor da  $\varepsilon$  no ponto crítico também são utilizados como parâmetros para verificar se a ligação formada é estável, sendo que quando o BCP e o RCP estão à uma distância infinitesimal,  $\lambda_2$  tende à zero e o valor da  $\varepsilon$  tende ao infinito. Com efeito, quando o BCP e o RCP coalescem há a ocorrência do “ponto de catástrofe”, que faz com que estes dois CPs deixem de existir e, conseqüentemente, a ligação química. Dessa maneira, valores anômalos (altos) de  $\varepsilon$  indicam que a ligação é estruturalmente instável, isto é, esta pode se desfazer facilmente, e que o RCP e o BCP estão próximos de aniquilarem-se, com conseqüente ruptura do anel (Figura 6b).<sup>27</sup>

Além das propriedades das ligações, avaliadas por parâmetros no BCP, é ainda possível obter informação química utilizando a QTAIM pela integração de uma determinada propriedade em cada bacia atômica. Em especial, todas as propriedades de um sistema molecular analisado por QTAIM podem ser obtidas pelo somatório das propriedades avaliadas para cada átomo ( $\Omega$ ) definido topologicamente (bacias atômicas); que matematicamente é dado por:<sup>35</sup>

$$P_{\text{molécula}} = \sum_{\Omega} P(\Omega)$$

Assim, se quisermos determinar, p. ex., o volume de um dado sistema molecular por QTAIM, cujo cálculo não é nada trivial devido à forma irregular das bacias atômicas, podemos obter o volume de cada átomo deste sistema utilizando a expressão  $V(\Omega) = \int_{\Omega} d\tau$  e somar os valores encontrados dessa maneira. Entre outras propriedades que se pode obter para átomos por QTAIM é possível destacar a população eletrônica atômica  $N(\Omega)$ , a carga atômica  $q(\Omega)$ , o momento de dipolo atômico  $M_1(\Omega)$  e a energia atômica  $E(\Omega)$ .

A população eletrônica atômica é obtida pela integração da densidade eletrônica avaliada na bacia atômica:  $N(\Omega) = \int_{\Omega} \rho d\tau$ , donde o somatório das populações atômicas de todos os átomos do sistema molecular de interesse fornece o número de elétrons deste sistema. A carga atômica  $q(\Omega)$  é obtida simplesmente pela expressão  $Z - N(\Omega)$ , em que  $Z$  é o número atômico. O momento de dipolo atômico é calculado segundo a equação  $M_1(\Omega) = \int_{\Omega} r(\Omega)\rho d\tau$ , onde  $r(\Omega)$  é um vetor que mede a extensão, direção e sentido do deslocamento da nuvem de carga eletrônica atômica em relação ao núcleo. O formalismo matemático para se encontrar a energia atômica é extenso e o leitor interessado pode se dirigir à referência 25.

Enfim, a QTAIM é uma ferramenta poderosa e rigorosa para elucidação estrutural e possivelmente é a que levou aos maiores avanços no estudo de ligações químicas atualmente. A importância da QTAIM pode ser observada em sua vasta quantidade de aplicações, em praticamente todas as áreas da química, entre elas: análises de raios-X, em físico-química orgânica e inorgânica, química de organometálicos, desenvolvimento de novas drogas, entre muitas outras. Assim, com a proposta de particionar a densidade eletrônica molecular em fragmentos que são identificados como átomos, assim como eles existem (quimicamente) na molécula, a QTAIM consegue não apenas determinar propriedades atômicas, mas de maneira geral, a metodologia provê uma simples e rigorosa definição dos principais alvos da química: átomos e ligações.<sup>36</sup>

## 1.6 Ligação de Hidrogênio

Devido à grande frequência de ocorrência e importância em determinar propriedades químicas, físicas e biológicas de sistemas moleculares, entre os vários fenômenos que possui influência; incluindo estabilização conformacional, as ligações de hidrogênio (LHs) são extensamente estudadas na literatura, o que é refletido no vasto número de monografias e artigos abordando esta interação.<sup>37</sup> No

entanto, ainda há muitas controvérsias e discussões sobre a definição das LHs, em consequência das grandes variações de geometria e energia, que pode variar de frações à dezenas de  $\text{kcal mol}^{-1}$ , mesmo quando envolvem os mesmos grupos de átomos participando da LH. Por exemplo, quando consideramos a espécie de LH O-H...O, onde a molécula (ou grupo funcional) que possui a fração O-H é chamada de doadora de próton e o oxigênio que recebe este hidrogênio é chamado de receptor de próton, esta pode apresentar energias menores que  $1 \text{ kcal mol}^{-1}$  e atingir até  $30 \text{ kcal mol}^{-1}$  e apresentar distâncias O...O que podem variar de  $2,38 \text{ \AA}$  à  $3,00 \text{ \AA}$  sem qualquer linearidade ou razão evidente; fenômeno este que recebeu o nome de “enigma da ligação de hidrogênio”.<sup>38</sup>

Assim, devido à complexidade das LHs, a definição desta interação tem sido diversas vezes reconstruída na literatura, sobremaneira com a descoberta de LHs envolvendo grupos não-usuais. Contudo, bastante esforço foi feito para organizar as LHs em diferentes grupos, conforme a natureza da interação, embora, aparentemente, não haja um consenso entre as literaturas disponíveis. Inicialmente, eram consideradas LHs, as interações em que o hidrogênio apresentasse carga parcialmente positiva do componente doador de próton  $\text{X-H}^{\delta+}$  (sendo X um átomo eletronegativo tal como nitrogênio, oxigênio ou halogênio), e que envolvesse um grupo que atua como receptor de próton, que tivesse um par de elétrons não ligante disponível :B, sendo B um átomo eletronegativo:  $\text{X-H}^{\delta+} \cdots \text{:B}$ . Estas são atualmente classificadas como LHs convencionais ou clássicas e são as mais conhecidas e discutidas em livros-texto.

A natureza das LHs é também motivo de discussão, isto é, se ela deve ser considerada primariamente uma interação eletrostática como definida por Linus Pauling ou esta pode possuir caráter covalente? Porém, Pauling nunca afirmou que todas as LHs deveriam ser eletrostáticas. Ao estudar a LH  $\text{F} \cdots \text{H} \cdots \text{F}$ , que é simétrica e linear, isto é, que o átomo de hidrogênio é equidistante do grupo doador e do receptor de próton, Pauling reconheceu seu caráter covalente. Porém, concluiu que as LHs são majoritariamente eletrostáticas e que LHs que possuem caráter covalente são exceções que podem ser desprezadas no estudo das LHs. Este ponto de vista não se manteve por muito tempo devido ao grande número de

LHs muito fortes que foram descobertas subsequentemente. Porém, o senso comum de que as LHs são necessariamente eletrostáticas e a dificuldade da comunidade científica da época em aceitar seu caráter covalente, que é um fator importante no entendimento da sua energia, impossibilitou uma interpretação mais completa e compreensiva dessa interação, sendo esta visão clássica ainda muitas vezes invocada para simplificar a natureza complexa das LHs.<sup>39</sup>

Não obstante, muitas LHs que não atingiam as definições clássicas - que tivessem natureza puramente eletrostática e que o átomo de hidrogênio fosse compartilhado apenas por átomos eletronegativos - eram encontradas e a definição geral das interações que poderiam ser consideradas LHs se tornavam obsoletas à cada nova descoberta.<sup>39</sup> Como exemplo, a descoberta das interações envolvendo átomos de carbono como doador de prótons (C-H...Y) em 1964 por Sutor *et al.*,<sup>40</sup> que mesmo não envolvendo átomos eletronegativos, apresentavam todos os mesmos parâmetros que as LHs clássicas, embora fossem, em geral, mais fracas. Além destas, foi descoberto que ligações insaturadas podem participar como acceptora de prótons e que mesmo um átomo de hidrogênio pode atuar como um receptor de prótons (ligação de dihidrogênio) quando apresenta polaridade invertida em um dos hidrogênios ( $H^{\delta+}\dots H^{\delta-}$ ), entre outras LHs não-usuais. Além disso, embora a maioria das LHs tendam a ser lineares (que é o caso das LHs mais fortes), em situações onde mais de um hidrogênio ou par de elétrons esteja disponível para interagir, estes podem dar origem à LHs bifurcadas e envolver tantos átomos quanto possíveis.<sup>41</sup> Não obstante, tanto do ponto de vista experimental quanto teórico, é ainda difícil estabelecer definições e parâmetros que descrevam todos os possíveis tipos de LHs. Contudo, alguns parâmetros clássicos e descritores baseados na QTAIM são úteis como tentativa de detectar e caracterizar LHs em um dado sistema molecular.

As avaliações clássicas, que têm origem em estudos espectroscópicos experimentais, são baseados nos seguintes parâmetros geométricos:<sup>41</sup>

- O comprimento de ligação X-H deve aumentar em uma LH X-H...Y genérica.

- As distâncias XH...Y e X...Y devem ser menores que a soma dos valores dos raios de van der Waals dos átomos H e Y e X e Y, respectivamente.
- Na maioria dos casos o ângulo de ligação X-H...Y encontra-se no intervalo 115-130° para as LHs envolvidas na formação de anel de 5 membros (que é o caso das LHs intramoleculares da cadeia principal presente nos aminoácidos como veremos adiante).

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

A metodologia da QTAIM fornece uma descrição mais rigorosa e moderna que as avaliações clássicas supracitadas, sendo considerada uma ferramenta ideal para estudar LHs e ligações químicas em geral. Em especial, Popelier propôs alguns critérios para detectar e caracterizar LHs utilizando parâmetros obtidos pela QTAIM:<sup>42</sup>

- O primeiro e necessário critério é que a LH apresente uma topologia consistente com sua formação: deve haver a presença de um BCP e um BP entre o átomo de hidrogênio e o receptor de H que participam da interação.
- O segundo e o terceiro critérios referem-se à parâmetros observados no BCP da LH (HBCP): os valores de densidade eletrônica no HBCP ( $\rho_b$ ) e de seu Laplaciano ( $\nabla^2\rho_b$ ) devem estar nos intervalos de 0,002-0,040 ua e 0,024-0,139 ua, respectivamente.
- O quarto critério está baseado na interpenetração do átomo de hidrogênio com o átomo receptor de hidrogênio na LH. Esta interpenetração é quantificada por  $\Delta r_H = r_H^0 - r_H$  e por  $\Delta r_B = r_B^0 - r_H$ , em que  $r_H^0$  e  $r_B^0$  são os raios de van der Waals dos átomos de hidrogênio e receptor de hidrogênio quando não participam da LH, respectivamente, e  $r_H$  e  $r_B$  são os raios de van der Waals dos átomos de hidrogênio e receptor de hidrogênio quando a LH é supostamente formada.  $r_H^0$  e  $r_B^0$  são mensurados pela menor distância do núcleo correspondente até a superfície de contorno de valor constante igual à 0,001 ua de uma estrutura ou

confôrmero não envolvido em LH, enquanto os valores de  $r_H$  e  $r_B$  são obtidos pelas distâncias de cada núcleo até o HBCP. Os valores de ambos  $\Delta r_H$  e  $\Delta r_B$  devem ser positivos para haver formação de LH.

- O quinto e os demais critérios são propriedades integrais do átomo de hidrogênio envolvido na LH. O quinto critério condiciona que o átomo de hidrogênio deve perder carga atômica  $q(H)$ , sendo os três critérios remanescentes conseqüências desta perda de carga: o átomo de hidrogênio deve aumentar em energia  $E(H)$  e deve decrescer o valor de seu primeiro momento de dipolo  $M_1(H)$  e de volume atômico  $V(H)$ . Estes critérios devem ser mensurados utilizando alguma estrutura análoga ou confôrmero que não apresenta uma LH.

Qualquer possível LH que não obedeça à um ou mais critérios de Popelier e aos critérios de avaliação clássicos não podem ser consideradas LHs estáveis e, geralmente, não têm grande influência na estabilização na estrutura molecular em estudo. Além destes, pequenas distâncias entre o HBCP para o RCP formado devido à LH evidenciam a instabilidade da LH, devido à proximidade do “ponto de catástrofe” (seção 1.5), com conseqüente aumento da elipicidade no HBCP.

Todos estes critérios topológicos são bastante confiáveis para descrever LHs, enquanto os critérios geométricos, geralmente, não são suficientes ou não descrevem de maneira apropriada se a LH existe ou não. Além disso, os critérios de Popelier são universais, é independente de resultados espectroscópicos ou outros experimentos físico-químicos e adequados para analisar mesmo LHs não-convencionais.<sup>42</sup>

Outros parâmetros avaliados no HBCP obtidos por QTAIM são largamente utilizados para decidir o caráter covalente e eletrostático de LHs; e embora não abordados aqui, podem ser encontrados na referência 43. A análise NBO pode também ser utilizada para identificar LHs pela presença de doação de elétrons do receptor de prótons para o orbital  $\sigma^*_{X-H}$  do doador de prótons. No entanto, como todas as LHs analisadas por NBO envolvem transferência de carga do átomo (ou grupo) receptor para o doador de próton, pode-se concluir que todas teriam

caráter covalente e, conseqüentemente, não é possível atribuir o balanço entre caráter covalente e eletrostático da LH em estudo utilizando NBO.<sup>44</sup>

Assim, LHs são interações complexas que podem ocorrer em um número grande de situações e que podem envolver átomos que não têm eletronegatividade elevada ou que não têm pares de elétrons isolados disponíveis para atuarem como receptores de prótons. Com efeito, para se obter uma conclusão plausível de situações onde LHs são importantes é necessário uma investigação abrangente. A QTAIM tem predito corretamente LHs em inúmeras situações e pode ser utilizada para este propósito em situações que geram ambigüidades.

## **1.7 Análise conformacional de Aminoácidos**

Aminoácidos, peptídeos e proteínas estão entre os compostos mais importantes da natureza. Os aminoácidos desempenham papel central como estruturas monoméricas formadoras dos polipeptídeos e proteínas, sendo de grande interesse o estudo das preferências conformacionais dos resíduos de aminoácidos individuais, uma vez que o modo como a estrutura daquelas macromoléculas se enovelam são restringidas pelo espaço conformacional intrínseco de cada resíduo de aminoácido que lhe dão origem.<sup>45,46</sup>

Entretanto, aspectos fundamentais no que diz respeito às interações intra- e intermoleculares dos aminoácidos não são completamente entendidas<sup>47</sup> e estudos de análise conformacional se fazem necessários não só para entender melhor as propriedades físico-químicas e biológicas das multiconformacionais biomoléculas formadas pelos aminoácidos, mas também dos efeitos que governam seu isomerismo rotacional. Assim, a despeito de sua importância biológica, a extraordinária flexibilidade rotacional, que resulta em um grande número de confôrmeros de baixa energia, e as interações intramoleculares presentes nos aminoácidos, tornam estes compostos sistemas propícios para estudos de análise

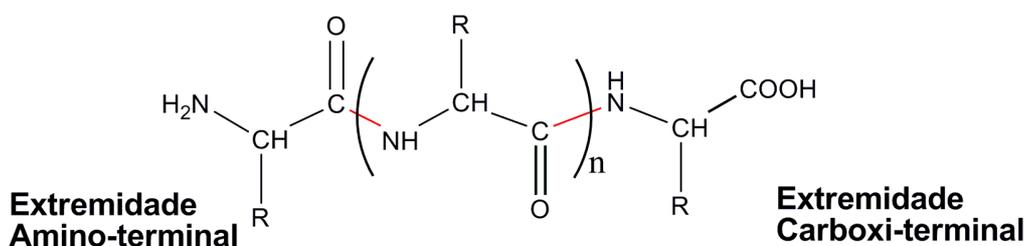
conformacional.<sup>48,49</sup> No entanto, dificuldades experimentais têm restringido muitos trabalhos relacionados a estas importantes moléculas a estudos exclusivamente teóricos.<sup>50-53</sup>

Trabalhar com aminoácidos em forma de cristais ou em solução tem como problema estes serem estabilizados como zwitterions ( $^+H_3N-CHR-COO^-$ ) por uma rede de ligações de hidrogênio intermoleculares, que não ocorrem no ambiente eletrônico de um resíduo de aminoácido em uma cadeia de polipeptídeo ou proteína. Uma alternativa que vem sendo aplicada é a de estudar aminoácidos na fase gasosa, principalmente por espectroscopia rotacional,<sup>46,48,54</sup> seguida da espectroscopia vibracional<sup>55,56</sup> e UV/VIS<sup>57-60</sup>, (restrita para os aminoácidos aromáticos), onde exibem uma forma não solvatada neutra ( $H_2N-CH(R)-COOH$ ). Por outro lado, devido à ocorrência da forma bipolar em solução, trabalhos utilizando a espectroscopia de RMN para aminoácidos, uma das mais poderosas ferramentas de elucidação estrutural, são escassos na literatura.<sup>58-60</sup>

Com efeito, estudos em solução têm sido proibitivos, uma vez que nessa condição os aminoácidos apresentam a forma zwitteriônica. Conseqüentemente, o único meio viável para a análise conformacional de aminoácidos tem sido atribuída à estudos destes compostos como espécies livres em fase gasosa, onde as formas neutras estão presentes, sendo considerada a melhor aproximação de um aminoácido no ambiente de uma cadeia polipeptídica.<sup>48,49,61-63</sup> Contudo, essa aproximação também está bastante distante de um resíduo de aminoácido dentro da cadeia de um polipeptídeo ou proteína, uma vez que os aminoácidos são ligados uns aos outros por ligações de amida (ligações peptídicas, Figura 7) neste ambiente. Os aminoácidos neutros na fase gasosa são, no entanto, importantes para obter informações de suas propriedades intramoleculares, já que nesse caso não há perturbação por parte da vizinhança.<sup>64,65</sup> Não obstante, aminoácidos são difíceis de vaporizar, uma vez que eles são sólidos com altos pontos de fusão, baixas pressões de vapor e termicamente instáveis; e apesar dos significativos avanços instrumentais para vaporizar aminoácidos e moléculas biológicas, é ainda difícil extrair informações experimentais da natureza exata das conformações dos

aminoácidos e suas distribuições quantitativas utilizando espectroscopia rotacional.<sup>66-68</sup>

### Ligação peptídica



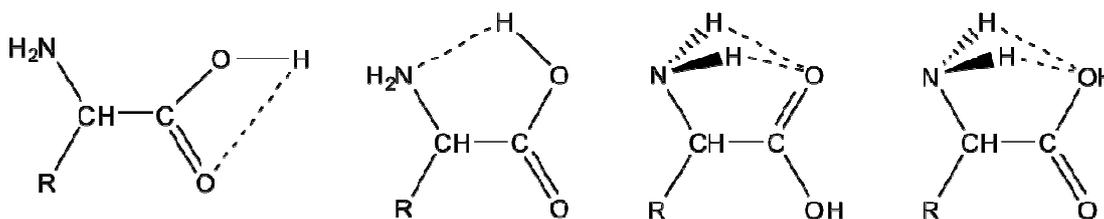
**Figura 7:** Representação de resíduos de aminoácidos em ambiente polipeptídico. Ligações de amida (peptídicas) são apresentadas em vermelho. R = cadeia lateral.

Uma aproximação hipotética mais próxima de um aminoácido em um ambiente polipeptídico é possível com a substituição da função ácido carboxílico por amida ou éster e/ou incluir grupos *N*-acetila na extremidade amino-terminal. Entre estas, a substituição mais simples e mais próxima de um aminoácido isolado no estado gasoso é a troca da função ácido por éster (metílico), que não apresenta a forma zwitteriônica e é solúvel na maioria dos solventes orgânicos, sendo possível estudar estes compostos em meio condensado. Esta aproximação não é explorada na literatura, a qual poderia fornecer informações importantes das interações intramoleculares de cada aminoácido isoladamente e, conseqüentemente, das proteínas que estes dão origem.

Além disso, na literatura, a discussão central sobre a análise conformacional de aminoácidos, sobremaneira glicina e alanina (os aminoácidos mais simples, sendo, portanto, compostos modelos importantes; Vide Capítulo 2: Objetivos, Esquema 1), é restrita à identificação das geometrias adotadas dos confôrmeros e das energias relativas entre eles. As justificativas pelas preferências conformacionais, no entanto, são arbitrariamente atribuídas à formação de algumas ligações de hidrogênio intramoleculares (Figura 8),<sup>45-68</sup> ignorando os intensos debates existentes para muitos outros sistemas, tão simples quanto os menores hidrocarbonetos etano<sup>69</sup> e butano<sup>70</sup>, que têm apresentado que

ambos efeitos estéricos e hiperconjugativos são importantes para determinar e compreender a origem de suas barreiras rotacionais.

O entendimento da repulsão estérica é crítico para a química, bioquímica e farmacologia, sendo um efeito quase universal, afetando as velocidades e as energias da maioria das reações químicas, influenciando ainda, as dinâmicas e funcionamento das moléculas de ocorrência natural, tais como enzimas, e determinando como e com qual velocidade uma droga irá interagir com suas biomoléculas alvo. Além disso, a importância das interações hiperconjugativas, um fenômeno de delocalização eletrônica por superposição de orbitais devido à interação favorável entre um orbital preenchido ou parcialmente preenchido, geralmente um orbital  $\sigma$ , com um orbital vazio próximo<sup>71</sup>, para a química orgânica é atualmente bem reconhecida e são muitos os trabalhos na literatura onde ela é utilizada como ferramenta para explicar características conformacionais em sistemas moleculares.<sup>72</sup>



**Figura 8:** Ligações de hidrogênio intramoleculares possivelmente presentes na cadeia principal dos aminoácidos, que são utilizadas para explicar suas as preferências conformacionais.

Nesse contexto, a carência de informações sobre a análise dos efeitos que governam o isomerismo rotacional dos aminoácidos torna impossível o seu entendimento conformacional e, conseqüentemente, de sistemas biológicos maiores. Assim, um estudo detalhado das interações intramoleculares operantes nos aminoácidos se faz necessário para elucidar a origem de suas preferências conformacionais.

### 1.7.1 Fenilalanina, Tirosina e Valina: Análise Conformacional

A fenilalanina e a tirosina (Figura 9), aminoácidos aromáticos de cadeia lateral apolar e polar, respectivamente, têm sido exaustivamente estudadas por espectroscopias de IV, UV e de ressonância dupla UV-UV e IV-UV em estado gasoso, aliados à cálculos teóricos.<sup>57-60,73,74</sup> Os métodos utilizando lasers UV permitem excitar seletivamente os vários confôrmeros possíveis para estes aminoácidos aromáticos, possibilitando, em sequência, identificar cada confôrmero por seus espectros de infravermelho intrínsecos e comparando-os com os obtidos por cálculos teóricos.<sup>59</sup>

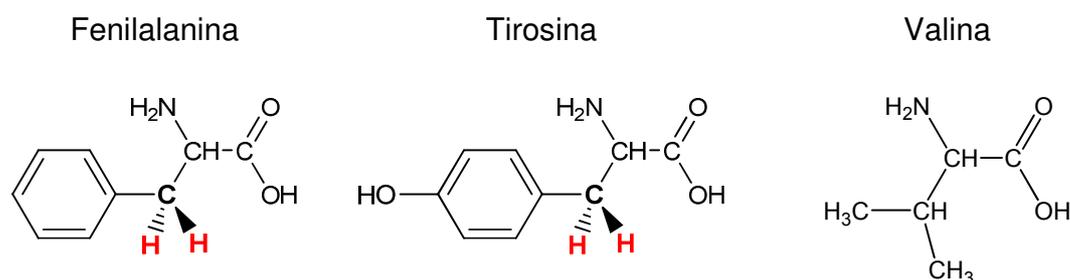
Apesar destas técnicas de ressonância dupla apresentarem resultados satisfatórios para a identificação dos confôrmeros aromáticos; a diferenciação em energia entre cada confôrmero, assim como para todos os aminoácidos estudados na literatura, tem sido atribuída exclusivamente às ligações de hidrogênio intramoleculares. Para estes aminoácidos, além das interações de hidrogênio possíveis para a cadeia principal, apontadas na Figura 8, outra possibilidade é a interação entre os elétrons  $\pi$  do anel aromático e os hidrogênios do grupo amina ( $\text{NH}_2$ ) da cadeia principal do aminoácido, identificada como sendo o único e mais importante fator de estabilização para a molécula.<sup>57</sup> No entanto, não foi realizada qualquer análise para reconhecer essa interação como a mais importante.

Dessa forma, identificar e mensurar a contribuição das interações estéricas e hiperconjugativas, possíveis nos confôrmeros destes aminoácidos, se faz necessária para prover um entendimento mais plausível, sem atribuições arbitrárias, dos efeitos que governam seu isomerismo rotacional.

A análise conformacional da valina (Figura 9) ainda foi pouco explorada se comparada aos aminoácidos mais simples de cadeia lateral apolar, como a glicina e a alanina. Os trabalhos existentes, em sua maioria, têm se restringido à estudos na fase gasosa por espectroscopia rotacional aliados à cálculos teóricos. Assim, a escassez de informações para a valina, tem origem na dificuldade de se vaporizar este aminoácido, devido à sua cadeia lateral mais extensa em relação aos outros

aminoácidos de cadeia lateral de tamanho menor. O primeiro estudo experimental para a valina na fase gasosa foi feito por Lesarri *et al.*,<sup>49</sup> que também atribuiu arbitrariamente às LHs intramoleculares, possivelmente formadas na cadeia principal, como as responsáveis por diferenciar em energia os confôrmeros identificados como os mais estáveis.

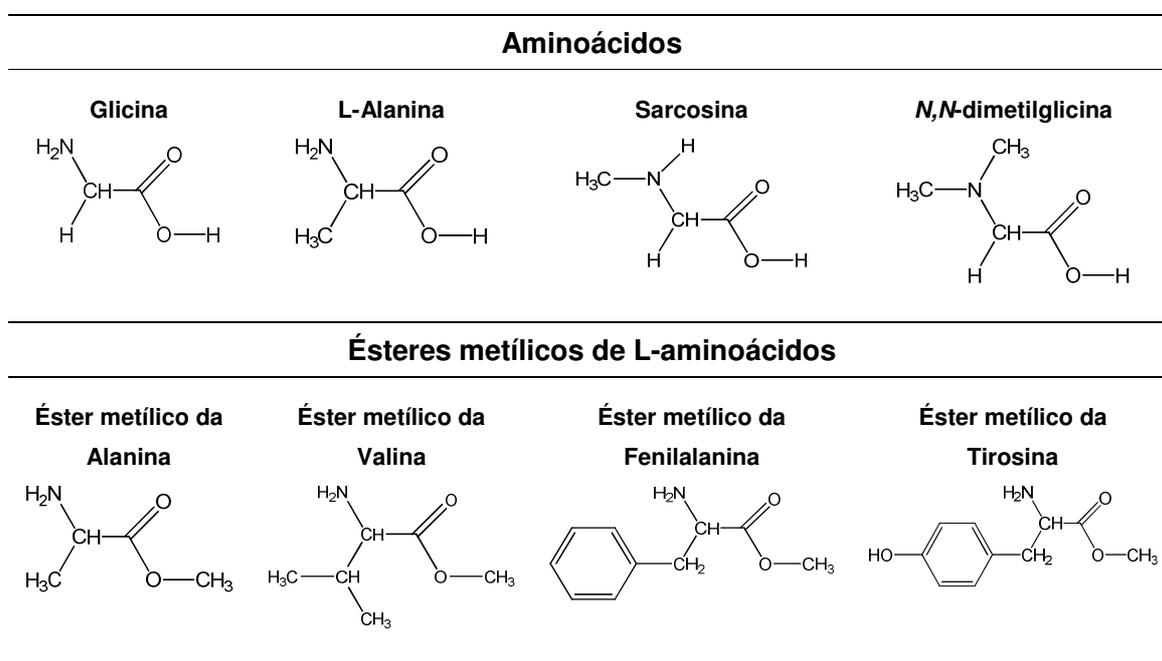
A fenilalanina e a tirosina possuem hidrogênios metilênicos diastereotópicos em suas estruturas (Figura 9). Estes tipos de hidrogênios não são quimicamente equivalentes e podem ser identificados por RMN (acoplam com valores diferentes de  $^3J_{HH}$  com o hidrogênio *alfa* de acordo com a conformação adotada; Vide seções 4.6 e 4.7). O uso de hidrogênios diastereotópicos em estudos prévios para outros sistemas moleculares tem apresentado informações importantes para desvendar os principais confôrmeros estáveis em solventes de diferentes polaridades, constituindo uma ferramenta interessante para análise conformacional.<sup>75</sup> A valina, por outro lado, possui um único hidrogênio em sua cadeia lateral que acopla com o hidrogênio *alfa* da cadeia principal, sendo, no entanto, possível estimar os confôrmeros mais estáveis para este composto também pelo valor da constante de acoplamento entre estes hidrogênios  $^3J_{HH}$  (Vide seção 4.5). Assim, a espectroscopia de RMN, pouco explorada para aminoácidos, pode fornecer informações conformacionais em solução que não são possíveis de se obter pela espectroscopia rotacional comumente empregada na literatura.



**Figura 9:** Representação das estruturas moleculares da fenilalanina, tirosina e valina. Os hidrogênios diastereotópicos são indicados em vermelho.

## Capítulo 2: Objetivos

Com base no referencial apresentado, o objetivo desta dissertação é estudar por cálculos teóricos o comportamento conformacional de alguns L-aminoácidos (glicina, alanina, serina e *N,N*-dimetilglicina) e alguns ésteres metílicos de L-aminoácidos (alanina, valina, fenilalanina e tirosina) tanto teoricamente, quanto experimentalmente, pelas espectroscopias de infravermelho e RMN de  $^1\text{H}$  (Esquema 1).



**Esquema 1:** Representação estrutural dos compostos estudados.

## **Capítulo 3: Parte Experimental**

### **3.1 Equipamentos**

Especificações dos equipamentos utilizados na realização do trabalho:

- Espectrômetro de RMN Brucker 400MHz;
- Microcomputadores Quad Core de 2,6 GHz, 8,0GB de RAM com sistema operacional Linux distribuição Open Susi 11.1 e o pacote Gaussian 03 E.01;
- Espectrômetro de Infravermelho (Shimadzu IRPrestige-21);

### **3.2 Solventes**

Para avaliar a preferência conformacional com dependência da polaridade do meio, foram empregados solventes com diferentes constantes dielétricas: clorofórmio, diclorometano, THF, piridina, acetona, acetonitrila, DMSO e metanol. Na obtenção dos espectros de ressonância magnética nuclear foram utilizados solventes deuterados (Cil, Aldrich). Para os espectros de infravermelho utilizou-se solventes previamente secos de qualidade P. A. Nas reações descritas a seguir foram utilizados solventes previamente purificados e secos.

### **3.3 Desprotonação dos Aminoésteres**

Os L-aminoésteres de procedência comercial (Acros Organics) são fornecidos na forma de cloridrato (Figura 10), o que compromete suas solubilidades em solventes orgânicos.

Foram realizadas várias tentativas, entre duas metodologias (Esquema 2), para a desprotonação: redução com gás amônia e redução com pó de zinco de origem comercial<sup>76</sup> (Sigma Aldrich) e seus procedimentos são descritos a seguir:

### a) Desprotonação com gás amônia

Borbulhou-se gás amônia em uma suspensão do cloridrato dos ésteres de aminoácidos em éter (previamente seco) sob constante agitação, por duas horas. O precipitado de cloreto de amônio foi filtrado e a solução orgânica seca com sulfato de sódio. Após evaporação do solvente em rota-evaporador, foram obtidos sólidos cristalinos com rendimento de 35%, 45% e 39% para os ésteres metílicos da valina, fenilalanina e tirosina, respectivamente.

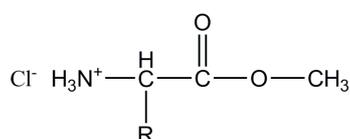
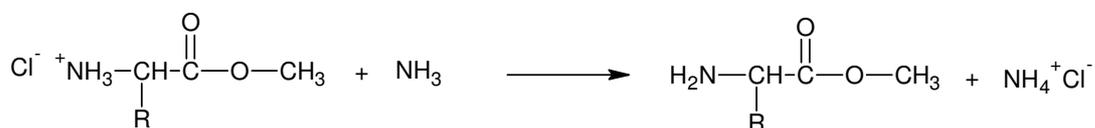


Figura 10: Aminoéster na forma de cloridrato.

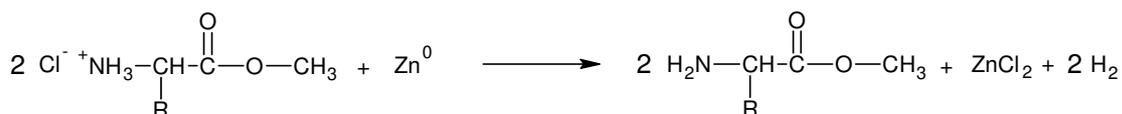
### b) Desprotonação com pó de Zinco<sup>76</sup>

Em uma suspensão dos ésteres de aminoácidos (1 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10mL) para os ésteres metílicos da valina e fenilalanina e em THF para o éster metílico da tirosina, foi adicionado pó de zinco (100mg). A mistura foi agitada por ~10 min em temperatura ambiente. Após a reação estar completa, o produto foi filtrado, evaporado em rota-evaporador e cristalizado utilizando-se éter seco, sendo obtidos os ésteres livres como sólidos cristalinos em rendimento quantitativo.

#### a) Reação de desprotonação com gás amônia



#### b) Reação de desprotonação com pó de Zinco



**Esquema 2:** Reações de desprotonação com gás amônia (a) e zinco em pó (b).

Devido às inúmeras vantagens da reação de desprotonação com pó de zinco sobre a de gás amônia: maior rendimento, maior facilidade e rapidez, menor custo, entre outras; todos os aminoésteres foram desprotonados pela reação com pó de zinco e caracterizados por RMN de  $^1\text{H}$ . Os espectros dos cloridratos, (**Anexo III**) para os ésteres metílicos da valina, fenilalanina e tirosina, respectivamente, apresentam sinal dos hidrogênios característico do grupo  $-\text{NH}_3^+$  em  $\sim 8,5$  ppm, enquanto nos espectros dos ésteres desprotonados, esse sinal é observado em deslocamentos químicos com menores valores, caracterizado como sendo o sinal dos hidrogênios do grupo  $\text{NH}_2$ .

### **3.4 Obtenção dos espectros de RMN de $^1\text{H}$**

#### **3.4.1 Preparação das amostras para a obtenção dos espectros**

As amostras sólidas dos ésteres de aminoácidos previamente desprotonados foram preparadas pesando-se cerca de 20 mg do composto, dissolvidos em 0,7 mL de solvente deuterado e filtradas antes da aquisição dos espectros de  $^1\text{H}$ . Os solventes utilizados na obtenção dos espectros foram acetona- $\text{d}_6$ ,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{DMSO-}\text{d}_6$ , metanol- $\text{d}_4$ , piridina- $\text{d}_5$  e THF- $\text{d}_8$ .

#### **3.4.2. Condições dos Espectros de RMN de $^1\text{H}$**

Condições de análise dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  obtidos:

- Freqüência: 400MHz.
- Trava: sinal de deutério do solvente.
- Referência interna: tetrametilsilano (TMS).
- Temperatura 25 °C.
- Número de pontos de dados: 64K.
- Número de acumulações: 16.
- Largura do sinal do TMS a meia-altura: 0,3 à 0,9 Hz.

## 3.5 Obtenção dos espectros de infravermelho

### 3.5.1 Preparação das amostras para a obtenção dos espectros

As amostras foram preparadas em concentrações de  $\sim 0,03$  M em solventes previamente purificados e secos.

### 3.5.2 Condições dos Espectros de Infravermelho

Condições de análise dos espectros de infravermelho obtidos:

- Modo de medição: absorbância
- Número de scans: 32
- Resolução:  $1\text{ cm}^{-1}$
- Apodização: Happ Genzel
- Faixa comprimento de número de onda:  $400\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$
- Celas de NaCl para líquidos com espaçadores de  $0,5\text{ mm}$  de espessura

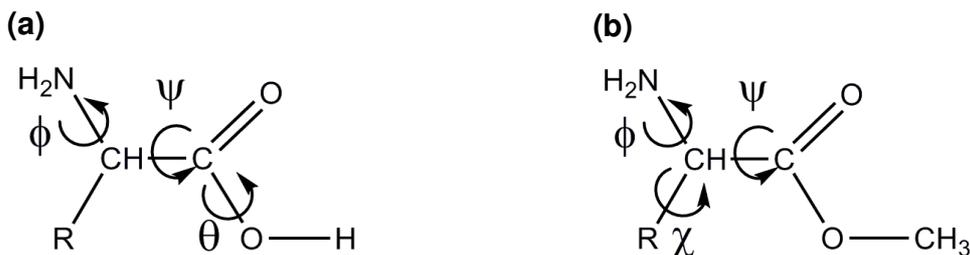
## 3.6 Cálculos Teóricos

Os cálculos teóricos para encontrar as geometrias e as energias dos confôrmeros dos aminoácidos e ésteres de aminoácidos foram realizados com o pacote Gaussian03 E.01.<sup>77</sup> Assim, foram construídas superfícies de energia potencial (SEP) utilizando o método DFT com o funcional B3LYP e o conjunto de bases cc-pVDZ para se obter os confôrmeros dos sistemas moleculares estudados, que correspondem aos mínimos das SEP.

Para a obtenção das superfícies de energia potencial, os ângulos diedros da cadeia principal  $\phi$  [ $n_N\text{-N-C-C(O)}$ ] ( $n_N$  representa o par elétrons não-ligante do

átomo de nitrogênio) e  $\psi$  (N-C-C=O) (Figura 11) dos aminoácidos em estudo e do éster metílico da alanina (alanina-OCH<sub>3</sub>) foram variados simultaneamente, isto é, o ângulo diedro  $\psi$  foi variado de 0° a 360° em passos de 10° enquanto o diedro  $\phi$  era mantido constante em 0°, 10°, 20° e assim sucessivamente até 360°, obtendo-se uma superfície de energia potencial em três dimensões (p. ex., Vide Figura 12a). Neste caso, o ângulo diedro  $\theta$  não é variado e é mantido constante em 0°. Para os aminoácidos estudados, o mesmo foi feito com os ângulos diedros  $\phi$  e  $\theta$ , com o ângulo diedro  $\psi$  constante em 180° (Vide Figura 12b).

Os confôrmeros obtidos dessa maneira foram então otimizados em nível B3LYP/aug-cc-pVDZ (para melhor descrever os pares de elétrons não-ligantes dos átomos de nitrogênio e oxigênio), sendo as energias obtidas utilizando a correção da energia do ponto zero (ZPE). Além disso, o nível B3LYP/aug-cc-pVDZ foi escolhido porque, de acordo com a literatura<sup>78</sup>, fornece resultados coerentes com os de MP2/aug-cc-pVDZ para vários aminoácidos. Os ésteres de aminoácidos da valina (valina-OCH<sub>3</sub>), da fenilalanina (fenilalanina-OCH<sub>3</sub>) e tirosina (tirosina-OCH<sub>3</sub>) têm um ângulo diedro  $\chi$  ([H-CH-CH-H] para a valina e [C(Ph)-CH<sub>2</sub>-CH-C(O)] para fenilalanina e tirosina) a mais que os demais sistemas moleculares estudados nesta dissertação, do qual podem resultar mais confôrmeros (Figura 11). Assim, os arranjos da cadeia principal dos confôrmeros encontrados para a alanina-OCH<sub>3</sub> foram utilizados como pontos de partida para encontrar os confôrmeros da valina-OCH<sub>3</sub>, da fenilalanina-OCH<sub>3</sub> e da tirosina-OCH<sub>3</sub> resultantes das curvas de energia potencial (CEP) construídas pela variação do ângulo diedro  $\chi$  de 0° à 360° em passos de 10°. Os mínimos de energia para estes três ésteres de aminoácidos foram também otimizados em nível DFT/B3LYP com função de base aug-cc-pVDZ e com ZPE incluída.



**Figura 11:** Rotações de ligações  $\sigma$  que dão origem aos vários possíveis confôrmeros dos (a) aminoácidos e (b) ésteres metílicos de aminoácidos estudados. Setas indicam direção de rotação.

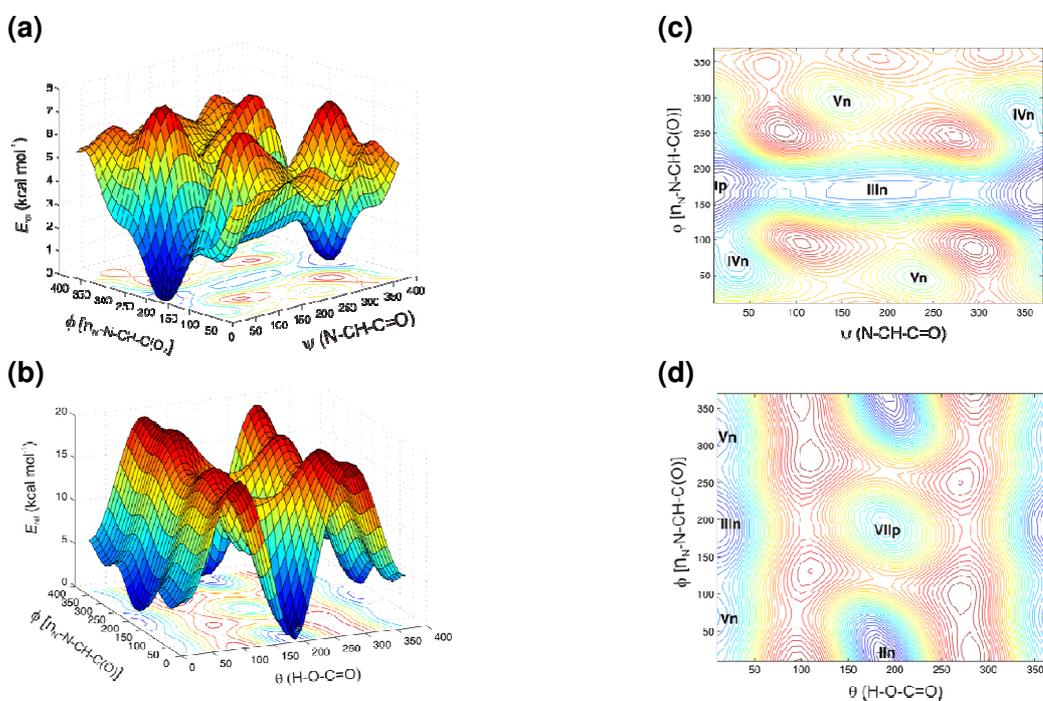
Todos os confôrmeros dos sistemas moleculares supracitados otimizados no nível teórico B3LYP/aug-cc-pVDZ foram submetidos à análise NBO disponível no pacote Gaussian03 E.01<sup>79</sup>. Além disso, as funções de onda geradas pelos cálculos de otimização B3LYP/aug-cc-pVDZ foram utilizadas para fazer a análise topológica por QTAIM e obter os parâmetros de integração das bacias atômicas, utilizando-se o programa AIMALL.<sup>80</sup>

Cálculos de otimização utilizando o método de solvatação implícito IEFPCM com inclusão de correção do ZPE em solventes de diferentes constantes dielétricas foram realizados para os ésteres metílicos da valina, fenilalanina e tirosina, também em nível B3LYP/aug-cc-pVDZ. Os valores de número de onda do estiramento da ligação C=O foram obtidos por cálculos de frequência sobre os confôrmeros otimizados utilizando IEFPCM/B3LYP/aug-cc-pVDZ. Além disso, as constantes de acoplamento  ${}^3J_{\text{HH}}$  foram obtidas sobre as estruturas otimizadas em IEFPCM/B3LYP utilizando as funções de base aug-cc-pVDZ para os átomos de nitrogênio e oxigênio e EPR-III para os átomos de carbono e hidrogênio. Os resultados obtidos dessa maneira foram diretamente comparados com os resultados experimentais.

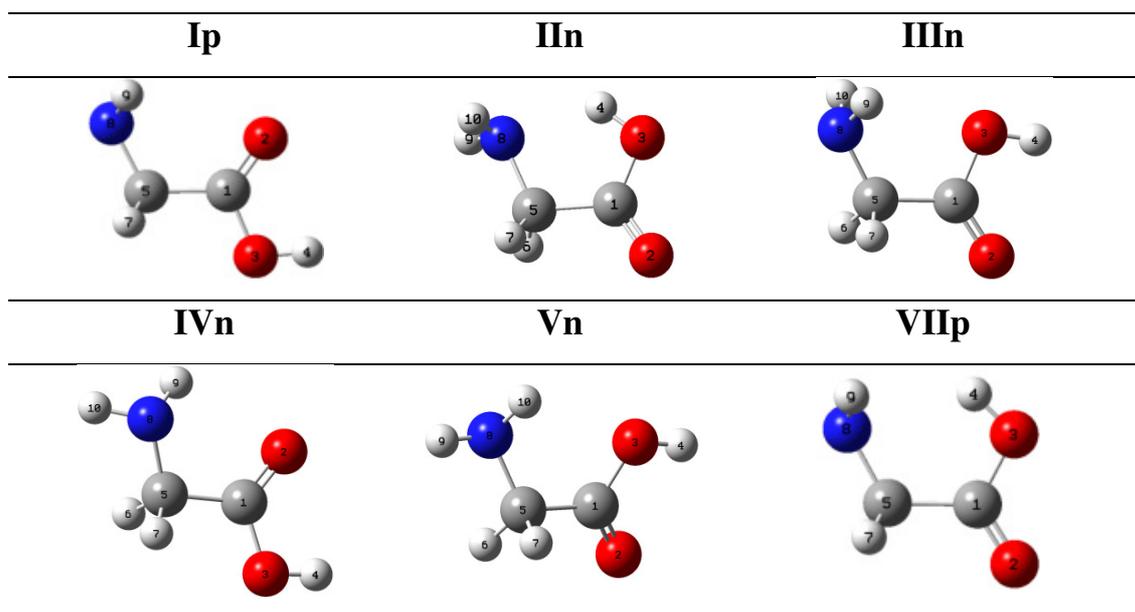
## Capítulo 4: Resultados e Discussão

### 4.1 Glicina

As SEPs tridimensionais, construídas variando-se simultaneamente os ângulos diedros  $\phi$  [ $n_N$ -N-C-C(O)] e  $\psi$  (N-C-C=O) e  $\phi$  e  $\theta$  (H-O-C=O), respectivamente, para o aminoácido da glicina, apresentaram seis regiões de menor energia como mostra a Figura 12. Estes seis mínimos de energia correspondem aos confôrmeros **I<sub>p</sub>**, **II<sub>n</sub>**, **III<sub>n</sub>**, **IV<sub>n</sub>**, **V<sub>n</sub>** e **VI<sub>p</sub>** (nomenclatura adotada do trabalho de Császár,<sup>81</sup> onde “p” e “n” indicam a planaridade ou não-planaridade entre os átomos de nitrogênio e oxigênio, respectivamente), que foram otimizados em nível B3LYP/aug-cc-pVDZ (Tabela 1 e Figura 13) e utilizados para análises subsequentes. O confôrmero **VI<sub>p</sub>** possui alta energia (5,50 kcal mol<sup>-1</sup>) e não tem contribuição para a população conformacional, porém foi utilizado para efeito de comparação com os demais confôrmeros.

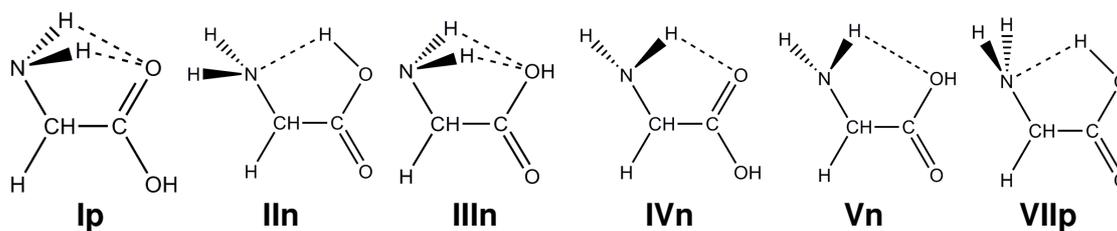


**Figura 12:** SEPs da glicina construídas por variação dos ângulos diedros  $\psi$  e  $\phi$  (a) e  $\phi$  e  $\theta$  (b) e suas projeções no plano destes diedros (c) e (d), respectivamente.



**Figura 13:** Representações geométricas dos confômeros da glicina.

De acordo com a explicação mais adotada na literatura, a ordem relativa de estabilidade entre estes confômeros são devido à diferença de força das LHS intramoleculares que estabilizam cada confômero (seção 1.7; Figura 14). Para avaliar esta justificativa, foram utilizados os critérios clássicos e os de Popelier (apresentados na seção 1.6) sobre os parâmetros geométricos dos confômeros da glicina listados na Tabela 1 e os obtidos por cálculos de QTAIM, respectivamente (veja abaixo).



**Figura 14:** Representação esquemática das supostas LHS formadas em cada confômero da glicina que levam às suas preferências conformacionais.

**Tabela 1:** Energias relativas ( $\text{kcal mol}^{-1}$ )<sup>[a]</sup> e parâmetros estruturais<sup>[b]</sup> dos confôrmeros da glicina otimizados em nível B3LYP/aug-cc-pVDZ.

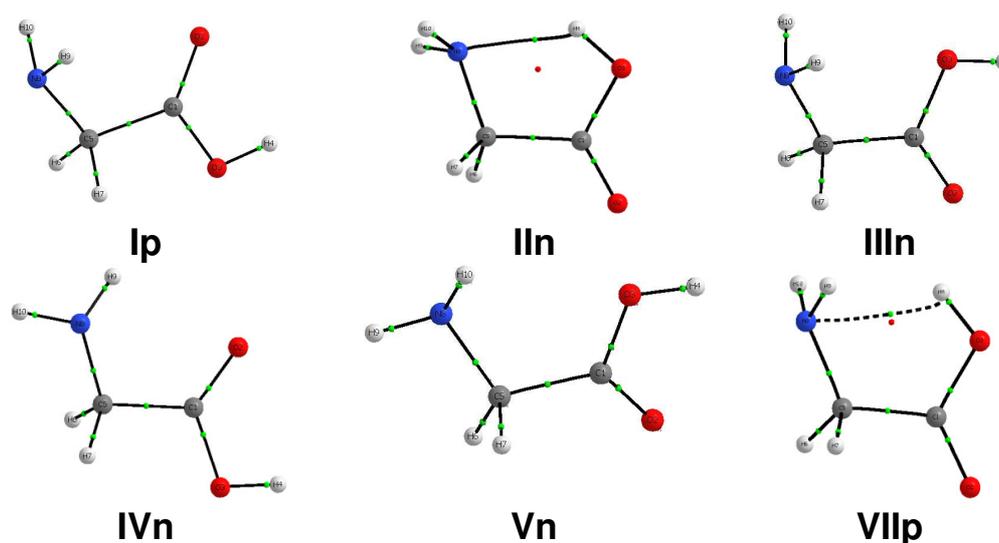
|  | <b>I<sub>p</sub></b> | <b>II<sub>n</sub></b> | <b>III<sub>n</sub></b> | <b>IV<sub>n</sub></b> | <b>V<sub>n</sub></b> | <b>VII<sub>p</sub></b> |
|--|----------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|----------------------|------------------------|
| $\Delta E^{\text{[a]}}$                | 0,00                 | 0,86                  | 1,66                   | 1,20                  | 2,65                 | 5,50                   |
| $r(\text{C}_1\text{-C}_5)$             | 1,524                | 1,535                 | 1,527                  | 1,512                 | 1,515                | 1,537                  |
| $r(\text{C}_5\text{-H}_6)$             | 1,100                | 1,098                 | 1,100                  | 1,108                 | 1,096                | 1,099                  |
| $r(\text{C}_5\text{-H}_7)$             | 1,100                | 1,098                 | 1,099                  | 1,099                 | 1,109                | 1,099                  |
| $r(\text{C}_5\text{-N}_8)$             | 1,450                | 1,471                 | 1,453                  | 1,456                 | 1,461                | 1,450                  |
| $r(\text{C}_1=\text{O}_2)$             | 1,210                | 1,208                 | 1,211                  | 1,211                 | 1,210                | 1,206                  |
| $r(\text{C}_1\text{-O}_3)$             | 1,359                | 1,343                 | 1,359                  | 1,357                 | 1,358                | 1,356                  |
| $r(\text{O}_3\text{-H}_4)$             | 0,971                | 0,986                 | 0,972                  | 0,971                 | 0,971                | 0,972                  |
| $r(\text{N}_8\text{-H}_9)$             | 1,018                | 1,014                 | 1,017                  | 1,018                 | 1,016                | 1,012                  |
| $r(\text{N}_8\text{-H}_{10})$          | 1,018                | 1,015                 | 1,017                  | 1,015                 | 1,017                | 1,012                  |
| $r(\text{NH}_9\cdots\text{O})$         | 2,828                | ---                   | 2,788                  | 2,392                 | ---                  | ---                    |
| $r(\text{NH}_{10}\cdots\text{O})$      | 2,828                | ---                   | 2,671                  | ---                   | 2,457                | ---                    |
| $r(\text{OH}\cdots\text{N})$           | ---                  | 1,923                 | ---                    | ---                   | ---                  | 2,250                  |
| $r(\text{N}\cdots\text{O})$            | 2,883                | 2,628                 | 2,782                  | 2,776                 | 2,712                | 2,850                  |
| $\angle \text{N-H}_9\cdots\text{O}$    | 82,8                 | ---                   | 79,1                   | 101,2                 | ---                  | ---                    |
| $\angle \text{N-H}_{10}\cdots\text{O}$ | 82,8                 | ---                   | 85,4                   | ---                   | 93,3                 | ---                    |
| $\angle \text{O-H}\cdots\text{N}$      | ---                  | 126,1                 | ---                    | ---                   | ---                  | 119,0                  |
| $\angle \text{H}_9\text{-N-C}$         | 110,4                | 112,6                 | 111,1                  | 111,2                 | 111,1                | 116,7                  |
| $\psi (\text{N-C-C=O})$                | 0,0                  | 186,3                 | 186,3                  | 19,1                  | 149,8                | 180,1                  |
| $\phi [n_{\text{N}}\text{-N-C-C(O)}]$  | 180,0                | 13,8                  | 178,9                  | 278,6                 | 59,6                 | 180,0                  |
| $\theta (\text{H-O-C=O})$              | 0,0                  | 180,4                 | 0,2                    | 178,9                 | 0,8                  | 180,0                  |

<sup>[a]</sup> correção da ZPE inclusa. <sup>[b]</sup> Comprimentos de ligação em angstroms e ângulos de ligação e ângulos diedros em graus.

Dentre os seis confôrmeros, apenas o confôrmero **II<sub>n</sub>** atende à todos os critérios de avaliação clássica para LHs intramoleculares, considerando os valores dos raios de van der Waals para os átomos de hidrogênio, nitrogênio e oxigênio iguais à 1,20 Å, 1,54 Å e 1,55 Å,<sup>82</sup> respectivamente (Tabela 1); e é o único que possui estabilização devido à formação de uma LH intramolecular do tipo N $\cdots$ H-O. Em especial, apenas neste confôrmero é observado um aumento na distância da ligação O-H (em comparação com os outros confôrmeros) devido à formação da interação N $\cdots$ H-O; sendo este o único critério que o confôrmero **VII<sub>p</sub>** não satisfaz. Assim, segundo estes critérios clássicos para avaliar LHs, o único confôrmero que

apresentaria uma geometria consistente para a formação de LH intramolecular estável seria o confômero **II<sub>n</sub>**. Além disso, de acordo com estas relações geométricas, o confômero **I<sub>p</sub>** (o confômero mais estável) certamente não poderia formar LHs intramoleculares NH...O=C, porque não apresenta geometria dentro dos padrões com estas relações, isto é, as distâncias  $r(\text{NH}\cdots\text{O})$  são maiores que a somas dos raios de van der Waals dos átomos de hidrogênios e oxigênio, o ângulo de ligação N-Ha...O está muito distante daquele de 115° e os comprimentos de ligação  $r(\text{N-H})$  são praticamente constantes entre este e os demais confômeros.

A Figura 15 mostra os gráficos moleculares obtidos com a QTAIM de todos os confômeros da glicina em estudo. Essa figura evidencia que apenas os confômeros **II<sub>n</sub>** e **VII<sub>p</sub>** atingem o primeiro critério de Popelier (seção 1.6), isto é, apenas estes dois confômeros apresentam um BCP e um BP referente à LH intramolecular. Em acordo, do ponto de vista da QTAIM, a presença de um BP entre dois átomos é uma condição necessária e suficiente para que estes possam ser considerados quimicamente ligados,<sup>31</sup> porém, os demais critérios de Popelier devem ser satisfeitos para que as LHs exibidas pelos BPs sejam estáveis e consideradas LHs que estabilizam o confômero.



**Figura 15:** Gráficos moleculares dos confômeros da glicina obtidos por cálculos de QTAIM. Pontos verdes representam BCPs e pontos vermelhos os pontos críticos de anel (RCPs).

Assim, os demais critérios de Popelier são avaliados na Tabela 2 utilizando o confômero **Ip** (que não forma LH) como referência. Embora ambos os confômeros **Iln** e **Vllp** atinjam o segundo, o terceiro e o quarto critérios de Popelier, apenas o confômero **Iln** responde aos demais critérios, donde pode-se concluir que apenas o confômero **Iln** forma uma LH NH...O=C estável. Além disso, a pequena distância entre o HBCP e o RCP no confômero **Vllp** (0.126 Å), que causam um aumento no valor da elipicidade no HBCP ( $\epsilon = 2,214$ ), está próxima do “ponto de catástrofe” (seção 1.5), sugerindo também que a LH formada neste confômero é instável. Estes resultados obtidos pela QTAIM estão em conformidade com aqueles obtidos com os critérios clássicos para avaliar LHs, ou seja, apenas o confômero **Iln** é efetivamente estabilizado devido à formação de LH intramolecular.

**Tabela 2:** Valores de densidade eletrônica ( $\rho$ ) e do Laplaciano da densidade eletrônica ( $\nabla^2\rho$ ) no BCP da LH (HBCP) e das propriedades integradas sobre a bacia atômica do átomo de H<sub>4</sub><sup>[a]</sup> em ua e distâncias em angstroms.

|             | $\rho$ | $\nabla^2\rho$ | $q(H_4)$      | $E(H_4)$       | $M_1(H_4)$   | $V(H_4)$     | $r_{H_4}$ | $\Delta r_{H_4}^{[b]}$ | $r_{N_8}$ | $\Delta r_{N_8}^{[b]}$ |
|-------------|--------|----------------|---------------|----------------|--------------|--------------|-----------|------------------------|-----------|------------------------|
| <b>Ip</b>   | ---    | ---            | <b>+0,606</b> | <b>-0,3387</b> | <b>0,166</b> | <b>30,41</b> | ---       | ---                    | ---       | ---                    |
| <b>Iln</b>  | 0,035  | +0,104         | +0,612        | -0,3304        | 0,150        | 20,85        | 0,69      | 0,51                   | 1,24      | 0,62                   |
| <b>Vllp</b> | 0,020  | +0,064         | +0,583        | -0,3487        | 0,175        | 26,13        | 0,89      | 0,31                   | 1,38      | 0,48                   |

<sup>[a]</sup> Numeração dos átomos na Figura 13. <sup>[b]</sup>  $r_{H_4}^0$  e  $r_{N_8}^0$  foram calculados segundo as menores distâncias entre os núcleos dos átomos H<sub>4</sub> e do N<sub>8</sub> e suas respectivas distâncias até a superfície de contorno de valor constante igual à 0,001 ua do confômero **Ip**, obtendo  $r_{H_4}^0 = 1,20$  Å e  $r_{N_8}^0 = 1,86$  Å.

Dessa forma, o confômero **Vllp** não é efetivamente estabilizado por LH intramolecular, sendo o confômero de maior energia, devido à sua geometria instável. Com efeito, o arranjo do grupo ácido carboxílico com o ângulo diedro  $\theta = 180^\circ$  (chamado de conformação *E* relativo ao grupo COOH) adotado por ambos os confômeros **Iln** e **Vllp**, os desestabilizam em aproximadamente 5 kcal mol<sup>-1</sup>, de acordo com o estudo de Mosquera *et al.* em ácidos carboxílicos pequenos.<sup>83</sup> Este estudo utilizou a QTAIM para mostrar que a fonte de instabilidade do confômero *E* em relação ao confômero *Z* ( $\theta = 0^\circ$ ) de ácidos carboxílicos não é devido à

formação de uma LH intramolecular do tipo O-H...O=C neste último (que daria origem à um anel de quatro membros; Figura 8), mas sim devido às maiores interações repulsivas no conformero *E*. O arranjo de conformação *E* é estabilizada no conformero **II<sub>n</sub>** pela formação da LH intramolecular N...H-O, enquanto o conformero **VII<sub>p</sub>** sofre todas as fontes de instabilização desta conformação. Neste sentido, a questão que surge é: se apenas para o conformero **II<sub>n</sub>** é predito haver formação de LH intramolecular, qual a fonte de estabilização do conformero **I<sub>p</sub>**, o conformero mais estável, e dos demais conformeros? Cálculos de NBO e QTAIM podem nos ajudar a responder esta questão.

Como apresentado na seção 1.4, é possível obter as contribuições dos efeitos estéricos e hiperconjugativos (indiretamente) deletando os NBO  $\sigma^*$ ,  $\pi^*$  e de Rydberg. Fazendo isso, os efeitos estéricos são descritos pela energia da estrutura hipotética resultante, que corresponde à estrutura idealizada de Lewis, cuja energia recebe apropriadamente o nome de  $E_{\text{Lewis}}$ . A energia de hiperconjugação é obtida segundo a expressão  $E_{\text{Hiper}} = E_{\text{Total}} - E_{\text{Lewis}}$ , em que  $E_{\text{Total}}$  se refere à situação da estrutura antes de se fazer a transformação de seus orbitais para NBOs. A Tabela 3 apresenta estas três energias relativas entre os conformeros (os valores de  $\Delta E_{\text{Total}}$  apresentados nesta tabela são os mesmos da Tabela 1 e não respondem à expressão dada acima), mostrando que a contribuição dos efeitos estéricos (valores de  $\Delta E_{\text{Lewis}}$ ) para a energia total de cada conformero segue a tendência **VII<sub>p</sub>** > **II<sub>n</sub>** > **III<sub>n</sub>** > **I<sub>p</sub>** > **IV<sub>n</sub>** > **V<sub>n</sub>**, enquanto a contribuição dos efeitos hiperconjugativos segue a tendência **II<sub>n</sub>** > **VII<sub>p</sub>** > **I<sub>p</sub>** > **III<sub>n</sub>** > **IV<sub>n</sub>** > **V<sub>n</sub>**. Estas tendências obtidas por cálculos NBO mostram que ambos efeitos estéricos e hiperconjugativos são importantes para as preferências conformacionais da glicina; e que a ação recíproca destes dois efeitos fazem com que o conformero **I<sub>p</sub>** seja o de menor energia.

**Tabela 3:** Energia conformacional total ( $\Delta E_{\text{Total}}$ )<sup>[a]</sup> e contribuições dos efeitos de repulsão estérica ( $\Delta E_{\text{Lewis}}$ ) e de hiperconjugação ( $\Delta E_{\text{Hiper}}$ ) para o valor de  $\Delta E_{\text{Total}}$  em kcal mol<sup>-1</sup>.

|                           | <b>Ip</b> | <b>IIn</b> | <b>IIIn</b> | <b>IVn</b> | <b>Vn</b> | <b>VIIp</b> |
|---------------------------|-----------|------------|-------------|------------|-----------|-------------|
| $\Delta E_{\text{Total}}$ | 0,00      | 0,86       | 1,66        | 1,20       | 2,65      | 5,50        |
| $\Delta E_{\text{Lewis}}$ | 3,17      | 9,93       | 3,67        | 2,27       | 0,00      | 11,68       |
| $\Delta E_{\text{Hiper}}$ | 5,78      | 11,94      | 4,63        | 3,62       | 0,00      | 8,48        |

<sup>[a]</sup> correção da ZPE inclusa.

Contudo, os valores altos de  $\Delta E_{\text{Hiper}}$  para os confômeros **IIn** e **VIIp** são devido às interações  $n_{\text{N}} \rightarrow \sigma^*_{\text{O-H}}$  referentes à formação de LH intramolecular N...H-O do ponto de vista do NBO, que possui valor energético alto para **IIn** (12,40 kcal mol<sup>-1</sup>) e baixo para o **VIIp** (3,28 kcal mol<sup>-1</sup>) (Tabela 4), o que está em conformidade com os resultados de avaliação de LHs obtidos por QTAIM. Se subtrairmos os valores referentes à interação  $n_{\text{N}} \rightarrow \sigma^*_{\text{O-H}}$  dos confômeros **IIn** e **VIIp** da Tabela 3, o que é equivalente à remover a estabilização devido à LH N...H-O, a tendência do valor de  $\Delta E_{\text{Hiper}}$  passa a ser **Ip** > **VIIp** > **IIIn** > **IVn** > **Vn** > **IIn**. Esta última tendência mostra que o confômero **IIn** possuiria a menor estabilização devido à efeitos hiperconjugativos se não fosse a formação da LH N...H-O, sendo este o que tem maior repulsão estérica também. Ambas as tendências para o confômero **IIn** (maiores repulsões estéricas e menores contribuições da hiperconjugação) estão em conformidade com as ligações eclipsadas dos grupos NH<sub>2</sub> e CH<sub>2</sub> neste confômero (Figura 13).

Assim, estes resultados indicam que o confômero **IIn** é o segundo confômero mais estável exclusivamente devido à presença da LH intramolecular N...H-O (associada à interação  $n_{\text{N}} \rightarrow \sigma^*_{\text{O-H}}$ ), que minimiza os efeitos de repulsão estérica advindos do arranjo  $\theta = 180^\circ$  e compensa a baixa estabilização por hiperconjugação neste confômero. Além disso, estes resultados mostram que o confômero **Ip** é mais estável que os demais confômeros (inclusive o **IIn** que possui LH intramolecular) porque possui valores balanceados entre efeitos de repulsão estérica e hiperconjugação, sobremaneira hiperconjugação, uma vez que é o confômero que possui maior valor de estabilização devido à esta última

interação (quando não consideramos o valor da interação  $n_N \rightarrow \sigma^*_{O-H}$  para **IIIn** e **VIIp**).

Dessa maneira, de acordo com a análise NBO, o confômero **Ip** é mais estável que os confômeros **IVn** e **Vn** exclusivamente devido à maior estabilização por interações hiperconjugativas, já que possui maior valor de  $\Delta E_{Lewis}$  que estes dois confômeros (Tabela 3). **Ip** é mais estável que os confômeros **IIIn** e **IIIIn** também por possuir maior valor de  $\Delta E_{Hiper}$ , mas também por apresentar menor valor de  $\Delta E_{Lewis}$ , o que evidencia que ambos efeitos estéricos e hiperconjugativos são importantes nas preferências conformacionais da glicina.

**Tabela 4:** Energias das interações hiperconjugativas envolvendo os pares de elétrons não ligantes dos átomos de nitrogênio e oxigênio em cada confômero da glicina obtidas por análise NBO em kcal mol<sup>-1</sup>.

| Interações                               | Ip    | IIIn  | IIIIn | IVn   | Vn    | VIIp  |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| $n_N \rightarrow \sigma^*_{O_3-H_4}$     | ---   | 12,40 | ---   | ---   | ---   | 3,28  |
| $n_N \rightarrow \sigma^*_{C_5-H_6}$     | 1,07  | ---   | 1,21  | 7,62  | 1,41  | 1,50  |
| $n_N \rightarrow \sigma^*_{C_5-H_7}$     | 1,07  | 3,37  | 1,09  | 3,23  | 8,17  | 1,51  |
| $n_N \rightarrow \sigma^*_{C_1-C_5}$     | 9,19  | 5,66  | 10,44 | ---   | ---   | 11,14 |
| $n(1)O_3 \rightarrow \sigma^*_{C=O}$     | 8,28  | 0,74  | 7,68  | 8,32  | 7,75  | 0,97  |
| $n(2)O_3 \rightarrow \sigma^*_{C=O}$     | ---   | 1,84  | 0,66  | ---   | ---   | 45,78 |
| $n(2)O_3 \rightarrow \pi^*_{C=O}$        | 45,52 | 38,37 | 40,41 | 45,35 | 41,50 | ---   |
| $n(1)O_2 \rightarrow \sigma^*_{C_1-O_3}$ | 34,80 | 33,92 | 35,56 | 34,37 | 35,40 | 35,66 |
| $n(1)O_2 \rightarrow \sigma^*_{C_1-C_5}$ | 18,74 | 19,83 | 18,12 | 18,24 | 17,98 | 19,11 |

A planaridade dos átomos de nitrogênio e oxigênio (ângulo diedro  $\psi = 0^\circ/180^\circ$ ) sugere maiores valores de estabilização hiperconjugativa, como é o caso dos confômeros **Ip** e **VIIp**, os mais estabilizados por esta interação quando a interação  $n_N \rightarrow \sigma^*_{O-H}$  (associada à LH intramolecular) não é levada em conta. Quando não há planaridade entre estes átomos, algumas interações hiperconjugativas importantes diminuem, devido à perda de alinhamento entre

orbitais vicinais antiperiplanares. Neste sentido, a perda de planaridade diminui as contribuições hiperconjugativas, porém diminuem também as contribuições de repulsão estérica. Este raciocínio está em conformidade com o maior desvio da planaridade (maiores valores de  $\psi$ ; Tabela 1) dos confôrmeros **IVn** e **Vn**, que têm os menores valores de repulsão estérica ( $\Delta E_{\text{Lewis}}$ ), mas também os menores valores de  $\Delta E_{\text{Hiper}}$ . Além disso, **III n** tem pequeno desvio de planaridade entre os átomos de nitrogênio e oxigênio para otimizar a relação entre  $\Delta E_{\text{Hiper}}$  e  $\Delta E_{\text{Lewis}}$ , enquanto **II n** também perde planaridade na tentativa de minimizar efeitos estéricos sem desestabilizar a LH N...H-O consideravelmente. Os confôrmeros **Ip** e **VIIp** são essencialmente planos em relação ao ângulo diedro  $\psi$ , o que indica que a estabilização por hiperconjugação nestes confôrmeros é mais importante do que efeitos estéricos, mesmo que isso acarrete um grande aumento do valor de  $\Delta E_{\text{Lewis}}$  em **VIIp**.

Estes resultados podem ser confirmados fazendo com que os confôrmeros não-planos (**II n**, **III n**, **IV n** e **V n**) fiquem planos, determinando  $\psi = 180^\circ$  para os confôrmeros **II n**, **III n** e **V n** e  $\psi = 0^\circ$  para **IV n** e calculando a energia (*single-point*) destas estruturas hipotéticas. Essa aproximação aumenta os valores de  $\Delta E_{\text{Total}}$ ,  $\Delta E_{\text{Hiper}}$  e  $\Delta E_{\text{Lewis}}$  de todos os confôrmeros não-planos (compare a Tabela 5 com a Tabela 3), isto é, a diminuição do valor  $\Delta E_{\text{Lewis}}$  com a perda de planaridade destes confôrmeros é mais importante do que estabilização por hiperconjugação.

**Tabela 5:** Energia conformacional total ( $\Delta E_{\text{Total}}$ )<sup>[a]</sup> e contribuições dos efeitos de repulsão estérica ( $\Delta E_{\text{Lewis}}$ ) e de hiperconjugação ( $\Delta E_{\text{Hiper}}$ ) para o valor de  $\Delta E_{\text{Total}}$  das estruturas hipotéticas dos confôrmeros **II n**, **III n** e **V n** com  $\psi=180^\circ$  e **IV n** com  $\psi=0^\circ$  (em kcal mol<sup>-1</sup>)

|  | <b>II n</b> ( $\psi=180^\circ$ ) | <b>III n</b> ( $\psi=180^\circ$ ) | <b>IV n</b> ( $\psi=0^\circ$ ) | <b>V n</b> ( $\psi=180^\circ$ ) |
|--|----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| $\Delta E_{\text{Total}}$ <sup>[b]</sup> | 1,27                             | 1,75                              | 1,87                           | 3,54                            |
| $\Delta E_{\text{Lewis}}$ <sup>[c]</sup> | 10,52                            | 3,79                              | 2,65                           | 2,33                            |
| $\Delta E_{\text{Hiper}}$ <sup>[c]</sup> | 12,19                            | 4,73                              | 3,32                           | 1,49                            |

<sup>[a]</sup> Correção da ZPE inclusa. <sup>[b]</sup> Valores relativos à  $\Delta E_{\text{Total}}$  do confôrmero **Ip** (Tabela 3). <sup>[c]</sup> Valores relativos à  $\Delta E_{\text{Hiper}}$  do confôrmero **V n** da Tabela 3.

Os ângulos diedros  $\psi$  e  $\phi$  nos confômeros **Ip** e **VIIp** possuem valores ideais para o perfeito alinhamento dos orbitais, isto é,  $\psi = 0^\circ/180^\circ$  e  $\phi = 180^\circ$ , enquanto os outros confômeros apresentam distorções destes ângulos diedros (Tabela 1). A Tabela 4 mostra quais são as principais interações hiperconjugativas (envolvendo pares de elétrons não-ligantes) que estabilizam cada confômero e esclarecem quais destas interações são as responsáveis pelos maiores valores de  $\Delta E_{\text{Hiper}}$  para **Ip** e **VIIp**. A interação  $n_{\text{N}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C1-C5}}$ , que estabiliza principalmente os confômeros **Ip**, **IIIn** e **VIIp** devido ao melhor alinhamento destes orbitais nestes confômeros, é mais energética que as interações  $n_{\text{N}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C5-H}}$ , que possuem melhor alinhamento de orbitais nos confômeros **IVn** e **Vn**. Além disso, as interações  $n(2)\text{O}_3 \rightarrow \pi^*_{\text{C=O}}$ ,  $n(2)\text{O}_3 \rightarrow \pi^*_{\text{C=O}}$  e  $n(1)\text{O}_2 \rightarrow \sigma^*_{\text{C1-C5}}$  têm valores maiores para **Ip** e **VIIp**. Estas interações estabilizam todos os confômeros, porém têm maior módulo nos confômeros **Ip** e **VIIp**, que têm melhor alinhamento dos orbitais que envolvem esta interação.

Enquanto a análise NBO pode esclarecer quais interações hiperconjugativas são mais importantes para as preferências conformacionais, a QTAIM pode mostrar as fontes de repulsão estérica sobre cada confômero pelos valores relativos de energia atômica  $E(\Omega)$  e população eletrônica atômica  $N(\Omega)$ . A perda de  $N(\Omega)$  de um átomo  $\Omega$  de um confômero em relação à este mesmo átomo  $\Omega$  de outro confômero pode ser interpretada como um rearranjo de cargas envolvidas em efeitos estéricos. Em outras palavras, para minimizar a repulsão sofrida por um átomo adjacente (ou grupo de átomos), o átomo  $\Omega$  que estamos analisando rearranja sua  $N(\Omega)$  para um átomo que sofre menores repulsões estéricas (ou para atratores mais fortes). Este rearranjo de  $N(\Omega)$  naturalmente afeta a  $E(\Omega)$  de ambos os átomos envolvidos (o átomo que perde e o átomo que recebe população eletrônica atômica), onde um é estabilizado com aumento de sua  $N(\Omega)$  e outro é desestabilizado com a perda de  $N(\Omega)$ .

A Tabela 6 mostra os valores de  $N(\Omega)$  e de  $E(\Omega)$  para os confômeros da glicina relativos ao confômero **Ip**. O confômero **IIIn** apresenta um grande decréscimo no valor de  $N(\text{C}_1)$  e conseqüente aumento no valor de  $E(\text{C}_1)$  em relação ao confômero **Ip**, que pode ser explicado devido a repulsão entre o par de

elétrons não-ligante do átomo de nitrogênio ( $n_N$ ) e o átomo  $C_1$  neste confômero. Assim, a QTAIM sugere que a perda de planaridade neste confômero ocorre principalmente para minimizar esta repulsão. Além disso, as ligações eclipsadas dos grupos  $NH_2$  e  $CH_2$  no confômero **IIIn** aumenta a energia atômica dos quatro hidrogênios ( $H_6$ ,  $H_7$ ,  $H_9$  e  $H_{10}$ ; os maiores valores para  $H_9$  e  $H_{10}$  podem ser entendidos pela re-hibridização das ligações N-H devido à formação da LH  $N\cdots H-O$ ).

**Tabela 6:** Valores de populações eletrônicas atômicas  $N(\Omega)$  e de energias atômicas  $E(\Omega)$  dos confômeros **IIIn**, **IIIIn**, **IVn**, **Vn** and **VIIp** em relação ao confômero **Ip** (valores em  $ua \times 10^3$ )

| $\Omega$ | <b>IIIn</b>        |                    | <b>IIIIn</b>       |                    | <b>IVn</b>         |                    | <b>Vn</b>          |                    | <b>VIIp</b>        |                    |
|----------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|          | $\Delta N(\Omega)$ | $\Delta E(\Omega)$ |
| $C_1$    | -65                | 48,6               | 1                  | 1,6                | -26                | 19,6               | -27                | 20,6               | -27                | 27,4               |
| $O_2$    | -9                 | 5,3                | 0                  | 0,8                | -8                 | 0,6                | -5                 | 0,8                | -16                | -3,1               |
| $O_3$    | 14                 | -23,2              | 2                  | -2,4               | -1                 | -3,0               | -3                 | -4,7               | -10                | 4,7                |
| $H_4$    | -7                 | 8,3                | -1                 | 0,2                | -1                 | 0,4                | -2                 | 0,5                | 22                 | -10,0              |
| $C_5$    | 54                 | -25,4              | 4                  | 4,2                | 7                  | -7,3               | 10                 | -6,7               | 12                 | 6,9                |
| $H_6$    | -4                 | 1,5                | -4                 | 1,5                | 28                 | -8,8               | -7                 | -1,2               | -13                | 5,1                |
| $H_7$    | -1                 | 0,8                | -6                 | 1,7                | 2                  | -3,5               | 31                 | -10,2              | -13                | 5,1                |
| $N_8$    | 43                 | -24,7              | 3                  | -1,1               | 16                 | -7,9               | 4                  | 2,1                | 77                 | -36,5              |
| $H_9$    | -15                | 5,4                | 3                  | -1,8               | -21                | 12,4               | 7                  | -3,5               | -16                | 8,6                |
| $H_{10}$ | -12                | 3,2                | -1                 | -0,4               | 6                  | -3,3               | -8                 | 3,8                | -16                | 8,6                |

Teorias baseadas em orbitais moleculares indicam que deve haver aumento de eletronegatividade do átomo de nitrogênio relativo aos átomos diretamente ligados à este, com o aumento do caráter s (mais próximo da hibridização  $sp^2$  do que  $sp^3$ ) de seus orbitais híbridos ligantes.<sup>84</sup> Assim, os menores valores do comprimento de ligação N-H para o confômero **IIIn** (e ainda menores para o **VIIp** como veremos) apresentados na Tabela 1 são resultado da variação da hibridização que é mais próxima à  $sp^2$  das ligações N-H neste confômero. Outro parâmetro que pode ser utilizado para avaliar a proximidade do caráter de

hibridização  $sp^2$  é o valor de ângulo de ligação H-N-C mais próximo à  $120^\circ$  (trigonal plano). Voltando a Tabela 1, o confômero **IIIn** apresenta maior valor do ângulo H<sub>9</sub>-N-C ( $112,6^\circ$ ) em relação aos demais confômeros (menor exceto que **VIIp**). A proximidade da hibridização  $sp^2$  das ligações N-H neste confômero explica porque o átomo de nitrogênio é mais eletronegativo neste confômero e desestabiliza ambos os átomos H<sub>9</sub> e H<sub>10</sub>, retirando  $N(\Omega)$  destes. Assim, os valores elevados de  $N(N_8)$  e conseqüente mais negativo valor de  $E(N_8)$  no confômero **IIIn** pode ser explicada pela proximidade de caráter  $sp^2$  das ligações N-H. Além disso, o maior caráter  $sp^2$  das ligações N-H evidencia que efeitos estéricos têm valores elevados no confômero **IIIn** (assim como mostrado nos resultados NBO).

Os valores de  $N(\Omega)$  e de  $E(\Omega)$  não mudam consideravelmente do confômero **IIIIn** para o confômero **Ip**, sugerindo que efeitos estéricos têm ordens comparáveis entre estes dois confômeros, o que corrobora com os resultados de NBO apresentados na Tabela 3. No entanto, os menores valores de  $E(\Omega)$  dos átomos de N<sub>8</sub> e O<sub>3</sub> para o confômero **IIIIn** ocorrem devido à perda de planaridade entre estes átomos neste confômero (sofrem menores repulsões estéricas), que como vimos, diminui também a estabilização devido à hiperconjugação. As principais variações nos valores de  $E(\Omega)$  e de  $N(\Omega)$  no confômero **IVn** são observados para os átomos C<sub>1</sub> e H<sub>9</sub>, que interagem repulsivamente entre si. Nesse sentido, o grande desvio de planaridade neste confômero ( $\psi = 19,1^\circ$ ; Tabela 1) ocorre para minimizar a interação repulsiva entre C<sub>1</sub> e H<sub>9</sub> (e entre os átomos de H<sub>9</sub> e O<sub>2</sub>) e também a repulsão entre n<sub>N</sub> e C<sub>1</sub>. Além disso, o n<sub>N</sub> no confômero **IVn** possui relação *anti* ao H<sub>6</sub> (n<sub>N</sub> e H<sub>6</sub> apresentam relação *gauche* em **Ip**), que faz com que o H<sub>6</sub> seja mais estável neste confômero em relação ao **Ip**, sendo esta, juntamente com a perda da planaridade entre os átomos de nitrogênio e oxigênio, a fonte de menor valor de  $\Delta E_{\text{Lewis}}$  no confômero **IVn** em relação ao **Ip**, mostrada anteriormente pela análise NBO.

Os resultados obtidos para o confômero **IVn** podem também ser observados para o confômero **Vn**, porém em maior proporção, isto é, o confômero **Vn** é o que apresenta maior desvio da planaridade em uma tentativa de minimizar as interações repulsivas entre o átomo H<sub>10</sub> com os átomos C<sub>1</sub> e O<sub>3</sub>.

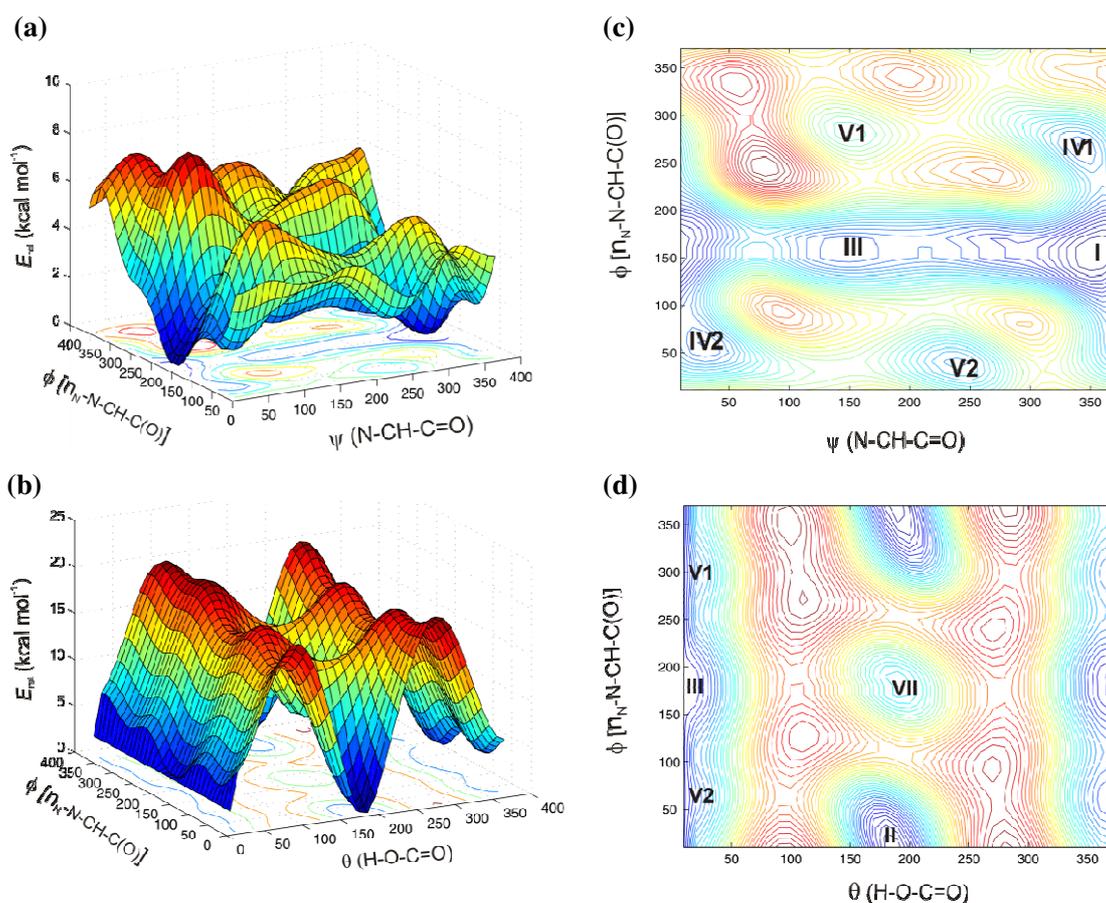
Além disso, assim como para o confômero **IVn**, a fonte de menores efeitos estéricos neste confômero em relação ao confômero **Ip** é a relação *anti* entre o  $n_N$  e o  $H_7$  (em conjunto com a perda de planaridade), que minimiza a energia do átomo de  $H_7$  (em maior módulo do que o átomo de  $H_6$  no confômero **IVn**; Tabela 6).

Por último, o confômero **VIIp**, o que apresenta maiores interações estéricas segundo NBO, apresenta aumento de energia atômica em quase todos os átomos (Tabela 6), em concordância com o arranjo  $\theta = 180^\circ$  e a geometria plana entre os átomos de nitrogênio e oxigênio. Os ângulos  $H-N\cdots O$  têm valor de aproximadamente  $90^\circ$  neste confômero, resultante da tentativa de minimizar as repulsões entre os átomos  $H_9/H_{10}$  e o átomo  $H_4$ . Essa distorção severa da geometria do grupo  $NH_2$ , resultante da repulsão entre  $H_9/H_{10}$  e  $H_4$ , causa variação de hibridização de suas ligações para uma situação mais próxima da  $sp^2$ . Com efeito, a maior eletronegatividade do átomo de nitrogênio no confômero **VIIp**, resultante da situação muito próxima de hibridização  $sp^2$ , provê os menores valores de comprimento de ligação  $r(N-H)$  (Tabela 1) e valores de ângulo de ligação  $H_9-N-C$  muito próximos de  $120^\circ$  ( $116,1^\circ$ ; Tabela 1). Assim, o átomo de nitrogênio é mais eletronegativo no confômero **VIIp** e retira  $N(\Omega)$  dos átomos adjacentes à este, o que explica o grande aumento no valor de  $N(N_8)$  (e diminuição nos valores de  $N(H_9)$  e  $N(H_{10})$ ) e grande estabilidade do átomo de nitrogênio em relação à este mesmo átomo no confômero **Ip**.

Enfim, os resultados entre NBO e QTAIM são congruentes, isto é, ambos efeitos estéricos e hiperconjugativos estabilizam o confômero **Ip** em relação aos demais confômeros e apenas o confômero **IIIn** é efetivamente estabilizado por uma LH intramolecular  $N\cdots H-O$ . Assim, as proposições arbitrárias encontradas na literatura de que LHs intramoleculares são as responsáveis pelas preferências conformacionais da glicina estão em divergência com o presente trabalho. Sendo a glicina um composto modelo para aminoácidos, é possível que efeitos estéricos e hiperconjugativos e não LHs intramoleculares são os que governam o isomerismo rotacional dos outros aminoácidos também. Para fazer esta análise, outros aminoácidos serão estudados nas seções adiante.

## 4.2 Alanina

As SEPs para a alanina (Figura 16) foram construídas da mesma maneira que para a glicina, resultando em oito mínimos de energia, isto é, dois a mais que a glicina, devido à perda de simetria do ângulo diedro  $\phi$  com a substituição de um hidrogênio alfa da glicina por um grupo metila. Cada mínimo de energia da alanina foi otimizado em nível B3LYP/aug-cc-pVDZ (Tabela 7 e Figura 17), sendo os confôrmeros **I**, **II**, **III**, **IV1**, **V2** e **VII** da alanina, os correspondentes aos confôrmeros **I<sub>p</sub>**, **II<sub>n</sub>**, **III<sub>n</sub>**, **IV<sub>n</sub>**, **V<sub>n</sub>** e **VII<sub>p</sub>** da glicina. O ângulo diedro  $\psi$  dos confôrmeros da alanina sofrem distorção considerável se comparados aos valores de  $\psi$  dos seus confôrmeros correspondentes na glicina, sendo, efetivamente, todos os confôrmeros da alanina não-planos em relação aos átomos de nitrogênio e oxigênio.



**Figura 16:** SEPs da alanina construídas por variação dos ângulos diedros  $\psi$  e  $\phi$  (a) e  $\phi$  e  $\theta$  (b) e suas projeções no plano destes diedros (c) e (d), respectivamente.

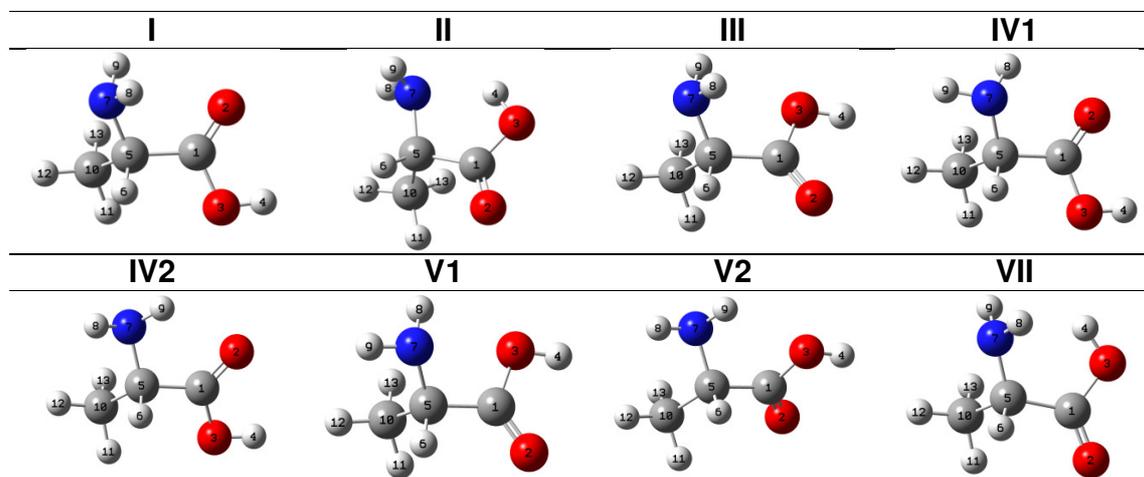
**Tabela 7:** Energias relativas (kcal mol<sup>-1</sup>)<sup>[a]</sup> e parâmetros estruturais<sup>[b]</sup> dos confôrmeros da alanina otimizados em nível B3LYP/aug-cc-pVDZ.

| Confôrmero             | I     | II    | III   | IV1   | IV2   | V1    | V2    | VII   |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| $\Delta E^{[a]}$       | 0,00  | 0,39  | 1,15  | 1,16  | 1,21  | 2,20  | 1,81  | 5,25  |
| $r(C_1-C_5)$           | 1,530 | 1,541 | 1,530 | 1,519 | 1,522 | 1,521 | 1,525 | 1,544 |
| $r(O-H)$               | 0,971 | 0,985 | 0,971 | 0,971 | 0,971 | 0,971 | 0,971 | 0,971 |
| $r(N-H_8)$             | 1,018 | 1,015 | 1,017 | 1,018 | 1,016 | 1,018 | 1,017 | 1,012 |
| $r(N-H_9)$             | 1,019 | 1,016 | 1,018 | 1,016 | 1,017 | 1,017 | 1,016 | 1,014 |
| $r(NH_8\cdots O)$      | 2,960 | ---   | 3,081 | 2,385 | ---   | 2,456 | ---   | ---   |
| $r(NH_9\cdots O)$      | 2,661 | ---   | 2,574 | ---   | 2,329 | ---   | 2,388 | ---   |
| $r(OH\cdots N)$        | ---   | 1,918 | ---   | ---   | ---   | ---   | ---   | 2,235 |
| $r(N\cdots O)$         | 2,870 | 2,613 | 2,845 | 2,767 | 2,732 | 2,718 | 2,713 | 2,832 |
| $\angle N-H_8\cdots O$ | 75,0  | ---   | 67,2  | 101,0 | ---   | 93,7  | ---   | ---   |
| $\angle N-H_9\cdots O$ | 91,2  | ---   | 94,7  | ---   | 102,2 | ---   | 97,4  | ---   |
| $\angle O-H\cdots N$   | ---   | 125,2 | ---   | ---   | ---   | ---   | ---   | 118,6 |
| $\angle H_9-N-C$       | 110,6 | 112,0 | 110,7 | 110,8 | 110,7 | 110,0 | 111,1 | 116,5 |
| $\psi (N-C-C=O)$       | 21,0  | 193,9 | 222,5 | 28,3  | 344,1 | 218,6 | 138,7 | 193,5 |
| $\phi [n_N-N-C-C(O)]$  | 176,5 | 26,5  | 180,0 | 282,9 | 83,0  | 298,7 | 62,7  | 189,9 |
| $\theta (H-O-C=O)$     | 358,9 | 182,0 | 0,9   | 359,1 | 0,6   | 359,0 | 1,0   | 182,2 |

<sup>[a]</sup> correção da ZPE inclusa. <sup>[b]</sup> Comprimentos de ligação em angstroms e ângulos de ligação e ângulos diedros em graus.

Assim, se considerarmos a alanina um derivado da glicina, a perturbação causada no sistema molecular devido à substituição de um hidrogênio por um grupo metila, provoca a perda de planaridade entre os átomos de nitrogênio e oxigênio do confôrmero **Ip** da glicina (recebendo o nome de confôrmero **I** na alanina). Esta perturbação, por sua vez, faz com que as diferenças de energias relativas entre o confôrmero **I** e os demais confôrmeros da alanina sejam menores do que as do confôrmero **Ip** e os demais confôrmeros na glicina (compare as Tabelas 1 e 7). Esta é mais uma evidência da maior importância dos efeitos hiperconjugativos sobre o isomerismo rotacional da glicina, uma vez que a perda da planaridade dos átomos de oxigênio e nitrogênio no confôrmero **I** provoca diminuição de estabilização por hiperconjugação se comparado ao confôrmero **Ip** da glicina. Dessa maneira, é provável que quanto mais volumoso o grupo da cadeia lateral de um aminoácido, maior será a perturbação geométrica causada por este na sua cadeia principal e, conseqüentemente, menor a contribuição dos

efeitos hiperconjugativos para as preferências conformacionais deste aminoácido, devido à perda de alinhamento entre orbitais vicinais.

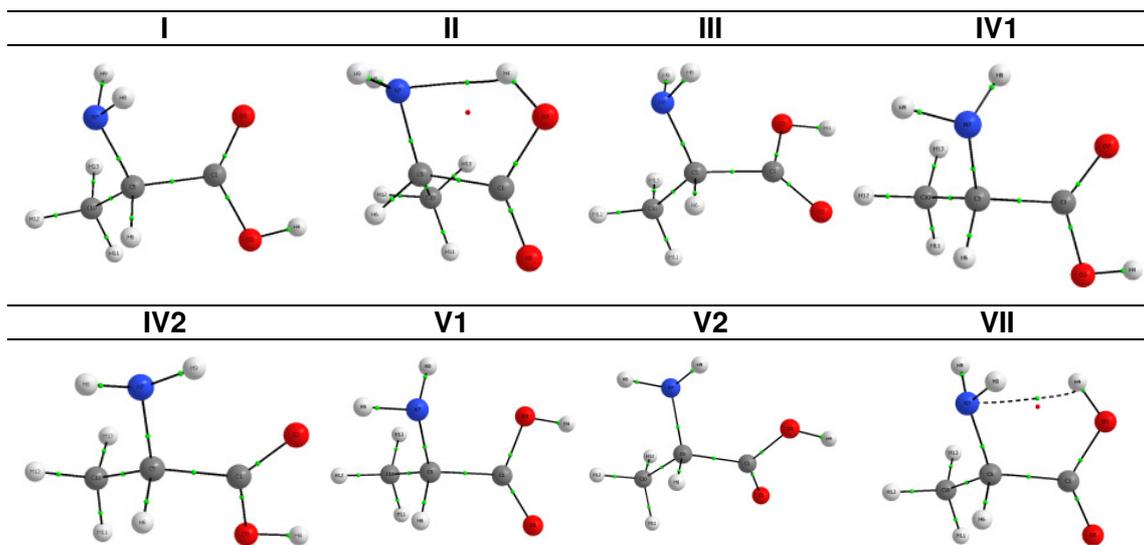


**Figura 17:** Representações geométricas dos confôrmeros da alanina.

Todavia, é necessário avaliar a formação das LHs intramoleculares na alanina antes de podermos compará-la com a glicina, uma vez que há variações dos parâmetros geométricos das cadeias principais entre estes compostos. Não será feita a discussão detalhada para verificar formação de LHs intramoleculares na alanina, mas ao invés disso, o leitor é convidado à observar a Tabela 7 (critérios de avaliação clássica) e a Tabela 8 (critérios de Popelier) e os gráficos moleculares obtidos por QTAIM na Figura 18 para verificar que LH intramolecular estabiliza apenas o confôrmero **II** efetivamente (assim como para a glicina). O quarto critério de Popelier não foi apresentado, mas a informação é que ambos confôrmeros **II** e **VII** o atingem. Os valores de  $\rho$  no HBCP dos confôrmeros **II** e **VII** da alanina são os mesmos que para os confôrmeros **II**n e **VII**p da glicina, sendo, portanto, equivalentes as forças das LHs N...HO nestes dois compostos.

**Tabela 8:** Parâmetros utilizados para avaliar os critérios de Popelier.  $\rho_{\text{HBCP}}$ ,  $\nabla^2\rho_{\text{HBCP}}$  e todos os parâmetros de integração sobre o átomo  $\text{H}_4$  estão em ua.

|            | $\rho_{\text{HBCP}}$ | $\nabla^2\rho_{\text{HBCP}}$ | $q(\text{H}_4)$ | $E(\text{H}_4)$ | $M_1(\text{H}_4)$ | $V(\text{H}_4)$ |
|------------|----------------------|------------------------------|-----------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| <b>I</b>   | ---                  | ---                          | <b>+0,604</b>   | <b>-0,3395</b>  | <b>0,167</b>      | <b>21,923</b>   |
| <b>II</b>  | 0,035                | +0,105                       | +0,613          | -0,3304         | 0,150             | 16,775          |
| <b>VII</b> | 0,020                | +0,065                       | +0,583          | -0,3493         | 0,175             | +20,399         |



**Figura 18:** Gráficos moleculares dos confôrmeros da alanina. Pontos verdes representam BCPs e pontos vermelhos os RCPs.

A Tabela 9 apresenta os valores de  $\Delta E_{\text{Total}}$ , de  $\Delta E_{\text{Lewis}}$  e de  $\Delta E_{\text{Hyper}}$  obtidos por análise NBO. Se não levarmos em conta os valores da interação hiperconjugativa referentes à LH intramolecular  $\text{N}\cdots\text{H}-\text{O}$  nos confôrmeros **II** e **VII** ( $n_{\text{N}} \rightarrow \sigma^*_{\text{O-H}}$ ; Tabela 10), a ordem de estabilidade entre os confôrmeros devido à hiperconjugação passa a ser **IV1** > **I** > **VII** > **III** > **V1** > **IV2** > **II** > **V2**. Seguindo a tendência de valores de  $\Delta E_{\text{Lewis}}$  (contribuição dos efeitos de repulsão estérica), que é dada por **VII** > **II** > **IV1** > **I** > **V1** > **III** > **IV2** > **V2**, verificamos que estes são importantes para determinar as preferências conformacionais da alanina, embora a hiperconjugação seja a predominante.

Hiperconjugação estabiliza os confôrmeros **I** e **IV1** com praticamente a mesma magnitude (Tabela 9). Sendo efeitos estéricos mais pronunciados (maiores valores de  $\Delta E_{\text{Lewis}}$ ) em **IV1** do que em **I**, o resultado é que o confôrmero **I** é mais estável que **IV1** porque possui menores repulsões estéricas. Assim, segundo as tendências supracitadas, a maior estabilização por hiperconjugação, em conjunto com um valor médio de efeitos estéricos, determinam o confôrmero **I** como sendo o confôrmero de menor energia na alanina. Com efeito, assim como na glicina, a análise NBO sugere que ambos efeitos estéricos e hiperconjugativos

são importantes para o isomerismo conformacional da alanina, sobremaneira hiperconjugação, embora em menor proporção neste último aminoácido.

Dessa maneira, os resultados dos cálculos NBO confirmam a hipótese de que a substituição de um hidrogênio alfa da glicina por um grupo metila (que resulta na alanina) aumenta a contribuição dos efeitos estéricos para as preferências conformacionais, embora não ultrapassem a contribuição dos efeitos hiperconjugativos.

**Tabela 9:** Energia conformacional total ( $\Delta E_{\text{Total}}$ )<sup>[a]</sup> e contribuições dos efeitos de repulsão estérica ( $\Delta E_{\text{Lewis}}$ ) e de hiperconjugação ( $\Delta E_{\text{Hiper}}$ ) para o valor de  $\Delta E_{\text{Total}}$  dos confôrmers da alanina em kcal mol<sup>-1</sup>.

|                           | I    | II    | III  | IV1  | IV2  | V1   | V2   | VII   |
|---------------------------|------|-------|------|------|------|------|------|-------|
| $\Delta E_{\text{Total}}$ | 0,00 | 0,39  | 1,15 | 1,16 | 1,21 | 2,20 | 1,81 | 5,25  |
| $\Delta E_{\text{Lewis}}$ | 3,89 | 12,41 | 3,66 | 5,17 | 2,20 | 3,83 | 0,00 | 12,30 |
| $\Delta E_{\text{Hiper}}$ | 5,69 | 14,12 | 4,33 | 5,76 | 2,66 | 3,39 | 0,00 | 8,46  |

<sup>[a]</sup> correção da ZPE inclusa.

A diminuição da contribuição das interações hiperconjugativas na alanina se comparada à glicina, é responsável por aproximar em energia todos os confôrmers em relação ao confôrmero I na alanina, uma vez que este confôrmero é o mais estabilizado por interações hiperconjugativas. Em especial, o confôrmero II, que é estabilizado pela LH intramolecular N...H-O e apresenta baixa estabilização por efeitos hiperconjugativos, possui energia muito próxima à do confôrmero I. Assim, o balanço entre efeitos estéricos e hiperconjugativos é alterado com a inclusão de um grupo metila na cadeia lateral do aminoácido. Esta alteração diminui a importância dos efeitos hiperconjugativos em relação aos efeitos de repulsão estérica, o que por sua vez aumenta a energia dos confôrmers que apresentam maiores valores de estabilização por hiperconjugação e vice-versa.

**Tabela 10:** Energias das interações hiperconjugativas (mais energéticas) envolvendo os pares de elétrons não ligantes dos átomos de nitrogênio e oxigênio em cada conformero da alanina obtidas por análise NBO em kcal mol<sup>-1</sup>.

| <b>Interações</b>                        | <b>I</b> | <b>II</b> | <b>III</b> | <b>IV1</b> | <b>IV2</b> | <b>V1</b> | <b>V2</b> | <b>VII</b> |
|--|----------|-----------|------------|------------|------------|-----------|-----------|------------|
| $n_N \rightarrow \sigma^*_{O3-H4}$       | ---      | 12,21     | ---        | ---        | ---        | ---       | ---       | 3,30       |
| $n_N \rightarrow \sigma^*_{C5-H6}$       | 0,72     | 4,72      | 0,95       | 3,05       | 7,92       | 1,38      | 8,21      | 2,16       |
| $n_N \rightarrow \sigma^*_{C5-C10}$      | 0,94     | ---       | 0,85       | 8,11       | 2,11       | 8,60      | 0,75      | 0,61       |
| $n_N \rightarrow \sigma^*_{C1-C5}$       | 8,58     | 4,74      | 9,03       | ---        | ---        | 1,26      | 1,19      | 10,51      |
| $n(1)_{O3} \rightarrow \sigma^*_{C1-C5}$ | ---      | 5,41      | ---        | ---        | ---        | ---       | ---       | 5,07       |
| $n(1)_{O3} \rightarrow \sigma^*_{C=O}$   | 8,34     | 0,71      | 7,93       | 8,45       | 8,15       | 7,99      | 7,93      | 0,82       |
| $n(2)_{O3} \rightarrow \sigma^*_{C=O}$   | ---      | ---       | ---        | ---        | ---        | ---       | ---       | 2,41       |
| $n(2)_{O3} \rightarrow \pi^*_{C=O}$      | 45,01    | 48,18     | 42,04      | 45,32      | 44,49      | 43,11     | 41,98     | 32,06      |
| $n(1)_{O2} \rightarrow \sigma^*_{C1-O3}$ | 34,83    | 34,02     | 35,87      | 34,50      | 34,15      | 35,69     | 34,94     | 35,66      |
| $n(1)_{O2} \rightarrow \sigma^*_{C1-C5}$ | 18,17    | 19,20     | 17,54      | 17,77      | 18,03      | 17,54     | 18,56     | 18,64      |

O ângulo diedro  $\psi$  é o que sofre perturbação mais pronunciada em relação à glicina, devido à inclusão do grupo metila. A repulsão mais provável que resulta na distorção do ângulo diedro  $\psi$  deve ocorrer entre o grupo metila e os pares de elétrons não-ligantes dos átomos de oxigênio ( $n_O$ ). Para verificar esta última hipótese, foram calculados os valores de  $E(\Omega)$  e de  $N(\Omega)$  por QTAIM para o conformero **I** da alanina e comparados com os átomos correspondentes do conformero **Ip** da glicina (Tabela 11).

**Tabela 11:** Valores de populações eletrônicas atômicas  $N(\Omega)$  e de energias atômicas  $E(\Omega)$  dos átomos dos confôrmeros **Ip** da glicina e confôrmero **I** da alanina em ua e os valores relativos de **I** em relação à **Ip** ( $\Delta$ ) em ua x  $10^3$ .

| <b>Ip</b>                  |             |             | <b>I</b>                   |             |             | <b><math>\Delta</math></b> |                    |
|----------------------------|-------------|-------------|----------------------------|-------------|-------------|----------------------------|--------------------|
| <b><math>\Omega</math></b> | $N(\Omega)$ | $E(\Omega)$ | <b><math>\Omega</math></b> | $N(\Omega)$ | $E(\Omega)$ | $\Delta N(\Omega)$         | $\Delta E(\Omega)$ |
| C <sub>1</sub>             | 4,468       | -36,8745    | C <sub>1</sub>             | 4,481       | -36,8921    | 13                         | -17,6              |
| O <sub>2</sub>             | 9,201       | -75,5259    | O <sub>2</sub>             | 9,202       | -75,5245    | 1                          | 1,4                |
| O <sub>3</sub>             | 9,118       | -75,4328    | O <sub>3</sub>             | 9,118       | -75,4329    | 0                          | -0,1               |
| H <sub>4</sub>             | 0,394       | -0,3387     | H <sub>4</sub>             | 0,396       | -0,3395     | 2                          | -0,8               |
| C <sub>5</sub>             | 5,549       | -37,5627    | C <sub>5</sub>             | 5,555       | -37,5778    | 6                          | -15,1              |
| H <sub>7</sub>             | 0,983       | -0,6110     | H <sub>6</sub>             | 0,999       | -0,6275     | 16                         | -16,5              |
| N <sub>8</sub>             | 8,092       | -54,8576    | N <sub>7</sub>             | 8,094       | -54,8729    | 2                          | -15,3              |
| H <sub>9</sub>             | 0,606       | -0,4478     | H <sub>8</sub>             | 0,616       | -0,4535     | 10                         | -5,7               |
| H <sub>10</sub>            | 0,606       | -0,4478     | H <sub>9</sub>             | 0,605       | -0,4461     | -1                         | 1,7                |

Os valores relativos de  $\Delta N(\Omega)$  e  $\Delta E(\Omega)$  mostram as conseqüências estéricas em substituir um hidrogênio alfa por um grupo metila do confôrmero **Ip** da glicina, que origina o confôrmero **I** da alanina. Para minimizar as repulsões entre o grupo metila e os pares de elétrons não ligantes do átomo O<sub>3</sub> no confôrmero **I**, o ângulo diedro  $\psi$  sofre distorção considerável (21,0°; Tabela 7), que minimiza muitas repulsões entre átomos. Segundo a Tabela 11, os átomos C<sub>1</sub>, C<sub>5</sub>, H<sub>6</sub> (correspondente ao H<sub>7</sub> na glicina), N<sub>7</sub> (N<sub>8</sub> na glicina) e H<sub>8</sub> (H<sub>9</sub> na glicina) são consideravelmente mais estáveis e possuem maiores valores de  $N(\Omega)$  no confôrmero **I** da alanina em relação ao confôrmero **Ip** da glicina. Este resultado mostra o ganho da contribuição que os efeitos de repulsão estérica adquirem para as preferências conformacionais na alanina em relação à glicina.

O ângulo diedro  $\psi$  se distorce consideravelmente para afastar o grupo metila dos pares de elétrons não-ligantes do átomo O<sub>3</sub>. Este afastamento indiretamente também afasta o átomo C<sub>1</sub> do grupo NH<sub>2</sub>, o átomo C<sub>5</sub> do nO<sub>2</sub>, o átomo H<sub>6</sub> do nO<sub>3</sub> e o átomo H<sub>8</sub> do nO<sub>2</sub>, o que diminui a repulsão entre estes pares. O ângulo diedro  $\phi$  também perde simetria e sofre distorção de 3,5° para afastar os pares de elétrons não-ligantes do nitrogênio do grupo metila, minimizando a

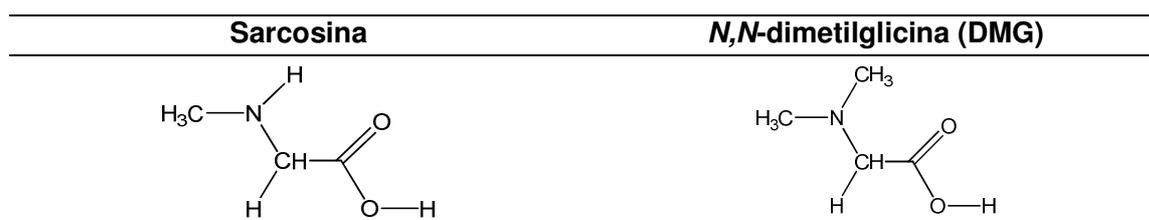
repulsão entre estes. Assim, os ângulos diedros  $\psi$  e  $\phi$  sofrem distorção para minimizar efeitos de repulsão estérica. Porém estas distorções comprometem também as interações hiperconjugativas, como pode ser observado nos valores de energia dessas interações, que são menores para o confômero **I** em relação ao confômero **Ip** (compare as Tabelas 4 e 10).

Enfim, é esperado que quanto mais volumosa a cadeia lateral do aminoácido, maior a contribuição dos efeitos estéricos em relação aos hiperconjugativos para determinar as suas preferências conformacionais. Muitos trabalhos na literatura consideram que não há interação entre a cadeia lateral e a cadeia principal dos aminoácidos, e os estudam como sendo sistemas independentes.<sup>85</sup> Assim, estes trabalhos consideram que a cadeia principal da glicina possa explicar as geometrias das cadeias principais de outros aminoácidos. Como mostrado acima, a alanina apresenta geometria consideravelmente diferente da glicina, devido à perturbação que o grupo metila inclui na alanina, que por sua vez altera as contribuições dos efeitos intramoleculares para estabilização conformacional. Contudo, de acordo com os resultados obtidos para a alanina, é esperado que grupos diferentes presentes nas cadeias laterais dos aminoácidos interajam de forma específica com a sua respectiva cadeia principal, sendo do ponto de vista intramolecular, cada aminoácido um sistema molecular único. Consequentemente, é necessário fazer a análise conformacional de cada aminoácido e das relações intrínsecas entre suas cadeias laterais e suas cadeias principais. Aminoácidos com cadeias laterais mais volumosas serão estudados nas seções 4.5 em diante.

### 4.3 Sarcosina e *N,N*-dimetilglicina

Quando substituímos um hidrogênio por um grupo metila na cadeia lateral da glicina (originando a alanina), foi observado que a perturbação causada na sua cadeia principal por este grupo forneceu maior contribuição para os efeitos estéricos, embora não predominante, em relação aos hiperconjugativos para as suas preferências conformacionais. O que aconteceria se substituíssemos o hidrogênio H<sub>9</sub> e/ou o H<sub>10</sub> ligados ao nitrogênio do aminoácido da glicina por grupos metila? Isto é, se causarmos perturbação diretamente na cadeia principal do aminoácido.

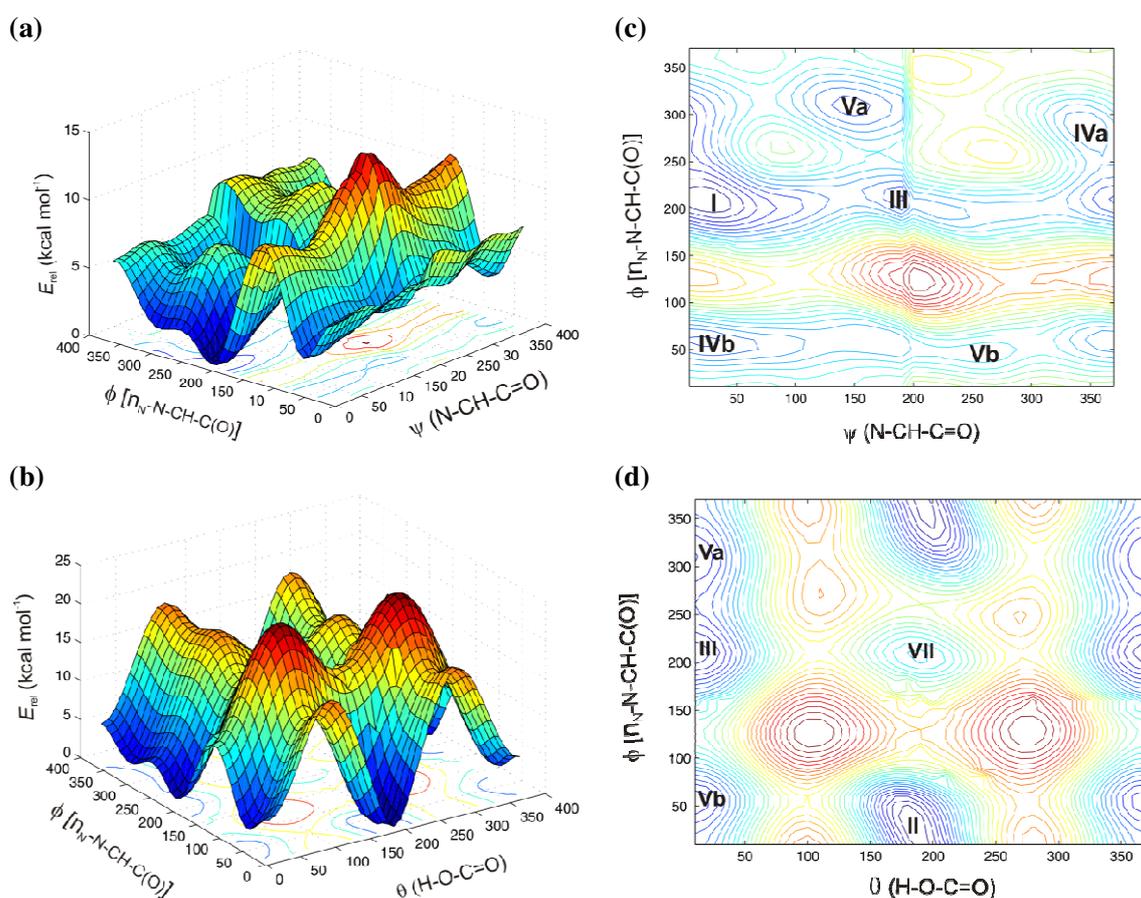
Caso houvesse formação de LH intramolecular do tipo NH...O=C na glicina, seria esperado que ao substituir um hidrogênio ligado ao nitrogênio por um grupo metila, a diferença de energia entre os confôrmeros mudaria consideravelmente, devido à perda destas LHs. Entretanto, a *N*-metilglicina (sarcosina) e a *N,N*-dimetilglicina (DMG) (Esquema 3) foram estudadas por Cocinero *et al.*,<sup>86</sup> que identificaram para estes compostos os mesmos confôrmeros estáveis encontrados para a glicina, tanto teoricamente, quanto por espectroscopia rotacional. Contudo, estes autores atribuíram à possível formação de LHs intramoleculares NH...O=C (na sarcosina) e N-CH...O=C (sarcosina e DMG) como interações responsáveis pelas preferências conformacionais destes derivados da glicina. Como foi apresentado, as LHs intramoleculares NH...O=C não estabilizam qualquer confôrmero da glicina e da alanina e provavelmente também não devem ser formadas na sarcosina e na DMG (que formaria LHs CH...O), explicando então porque estas apresentam os mesmos confôrmeros que a glicina. Para elucidar estas controvérsias, foram feitos cálculos teóricos para ambas sarcosina e DMG (veja abaixo).



**Esquema 3:** Representação estrutural da sarcosina e da DMG.

### 4.3.1 Sarcosina

Foram construídas as SEPs para a sarcosina (Figura 19) da mesma maneira que para a glicina e a alanina, que apresentaram 8 mínimos de energia potencial. Assim, a perda de simetria do ângulo diedro  $\phi$  na sarcosina em relação à glicina com a substituição de um hidrogênio ligado ao nitrogênio por um grupo metila, dá origem à mais dois confôrmeros. Os mínimos de energia potencial correspondem aos confôrmeros I, II, III, IVa, IVb, Va, Vb e VII (Figura 20 e Tabela 12).



**Figura 19:** SEPs da sarcosina construídas por variação dos ângulos diedros  $\psi$  e  $\phi$  (a) e  $\phi$  e  $\theta$  (b) e suas projeções no plano destes diedros (c) e (d), respectivamente.

A Tabela 12 apresenta os valores de energia e alguns parâmetros geométricos dos confôrmeros da sarcosina. Há variação na tendência da ordem de energia relativa entre os confôrmeros coincidentes da glicina e sarcosina,

sendo os confômeros **II** e **IVa** muito próximos em energia do confômero **I** neste último aminoácido. Além destes, o confômero **Va** é aproximadamente 1 kcal mol<sup>-1</sup> mais estável que o confômero **Vn** da glicina. Os valores de energias mais próximos ao confômero **I** para os confômeros **II**, **IVa** e **Va** na sarcosina podem ser interpretados como resultado da posição do grupo metila. O grupo metila nos confômeros **II**, **IVa** e **Va** estão mais afastados do grupo funcional COOH em relação aos demais confômeros e, conseqüentemente, repulsões estéricas são minimizadas nestes três confômeros (Figura 20).

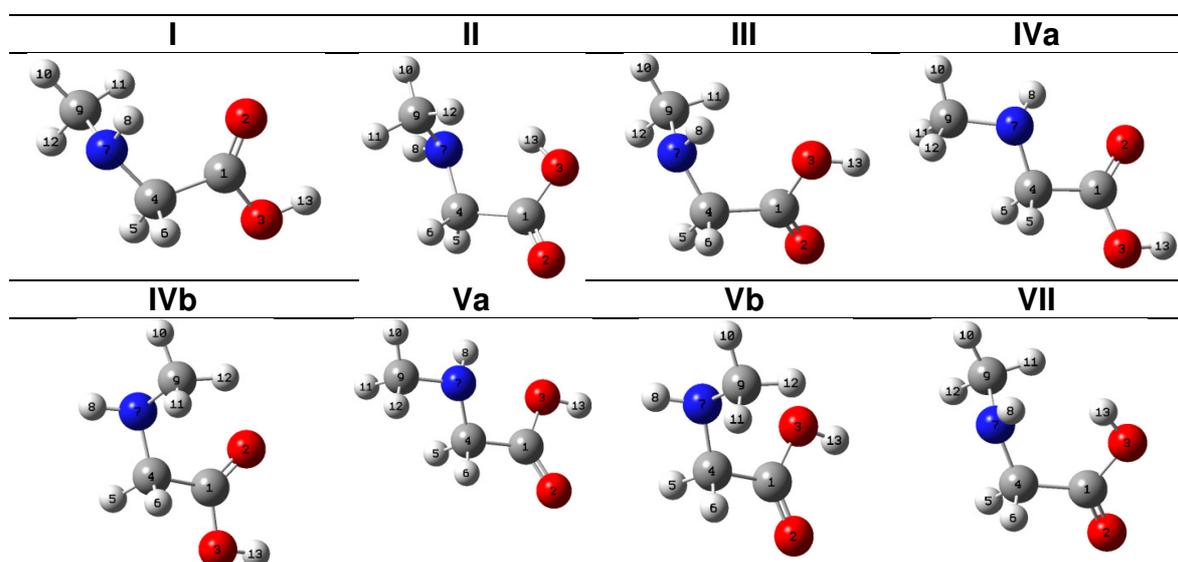
**Tabela 12:** Energias relativas (kcal mol<sup>-1</sup>)<sup>[a]</sup> e parâmetros estruturais escolhidos<sup>[b]</sup> dos confômeros da sarcosina otimizados em nível B3LYP/aug-cc-pVDZ.

| Confômero                            | I     | II    | III   | IVa   | IVb   | Va    | Vb    | VII   |
|--------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| $\Delta E^{[a]}$                     | 0,00  | 0,40  | 1,27  | 0,20  | 1,98  | 1,63  | 2,84  | 5,86  |
| $r(C_1-C_5)$                         | 1,527 | 1,535 | 1,530 | 1,512 | 1,520 | 1,514 | 1,523 | 1,541 |
| $r(O-H)$                             | 0,972 | 0,985 | 0,971 | 0,971 | 0,971 | 0,971 | 0,972 | 0,970 |
| $r(N-H_8)$                           | 1,017 | 1,014 | 1,016 | 1,017 | 1,014 | 1,016 | 1,014 | 1,107 |
| $r(C_9-H_{11(12)})^{[c]}$            | 1,105 | 1,105 | 1,106 | 1,096 | 1,096 | 1,109 | 1,098 | 1,107 |
| $r(NH_8 \cdots O)$                   | 2,676 | ---   | 2,598 | 2,384 | ---   | 2,375 | ---   | ---   |
| $r(CH_{11(12)} \cdots O)^{[c]}$      | 2,787 | ---   | 2,829 | ---   | 2,602 | ---   | 2,756 | ---   |
| $r(OH \cdots N)$                     | ---   | 1,948 | ---   | ---   | ---   | ---   | ---   | 2,291 |
| $r(N \cdots O)$                      | 2,887 | 2,638 | 2,822 | 2,787 | ---   | 2,730 | 2,730 | 2,868 |
| $\angle N-H_8 \cdots O$              | 91,5  | ---   | 92,0  | 102,5 | ---   | 99,3  | ---   | ---   |
| $\angle C-H_{11(12)} \cdots O^{[c]}$ | 108,1 | ---   | 105,2 | ---   | 113,6 | ---   | 107,6 | ---   |
| $\angle O-H \cdots N$                | ---   | 124,8 | ---   | ---   | ---   | ---   | ---   | 117,2 |
| $\angle H_8-N-C$                     | 109,4 | 110,8 | 110,2 | 109,3 | 109,0 | 109,9 | 109,5 | 115,7 |
| $\psi (N-C-C=O)$                     | 344,5 | 165,2 | 148,7 | 20,4  | 354,6 | 212,6 | 195,4 | 196,2 |
| $\phi [N_N-N-C-C(O)]$                | 189,5 | 25,7  | 181,6 | 280,4 | 41,6  | 294,0 | 40,8  | 176,9 |
| $\theta (H-O-C=O)$                   | 1,2   | 180,8 | 0,2   | 358,8 | 0,1   | 359,2 | 0,3   | 178,4 |

<sup>[a]</sup> correção da ZPE inclusa. <sup>[b]</sup> Comprimentos de ligação em angstroms e ângulos de ligação e ângulos diedros em graus. <sup>[c]</sup> O átomo de hidrogênio mais próximo dos átomos de oxigênio alternam entre H<sub>11</sub> e H<sub>12</sub> entre os confômeros.

Dessa maneira, como esperávamos, efeitos estéricos ganham bastante importância nas preferências conformacionais da sarcosina. No entanto, se não soubéssemos que LHs intramoleculares não são as responsáveis pelo menor valor de energia do confômero **Ip** na glicina, poderíamos atribuir à aproximação

em energia dos confôrmeros **II**, **IVa** e **Va** ao confôrmero **I** na sarcosina, como resultado de termos desfeito uma das LHs NH...O deste último confôrmero, devido à substituição de um dos hidrogênios ligados ao nitrogênio por um grupo metila. Abaixo são feitas as análises de caracterização de LHs utilizando os critérios de Popelier para a sarcosina, enquanto os parâmetros clássicos, embora apresentados na Tabela 12, não serão utilizados para discussão (parâmetros clássicos não são apropriados para avaliar LHs não-usuais).



**Figura 20:** Representações geométricas dos confôrmeros da sarcosina.

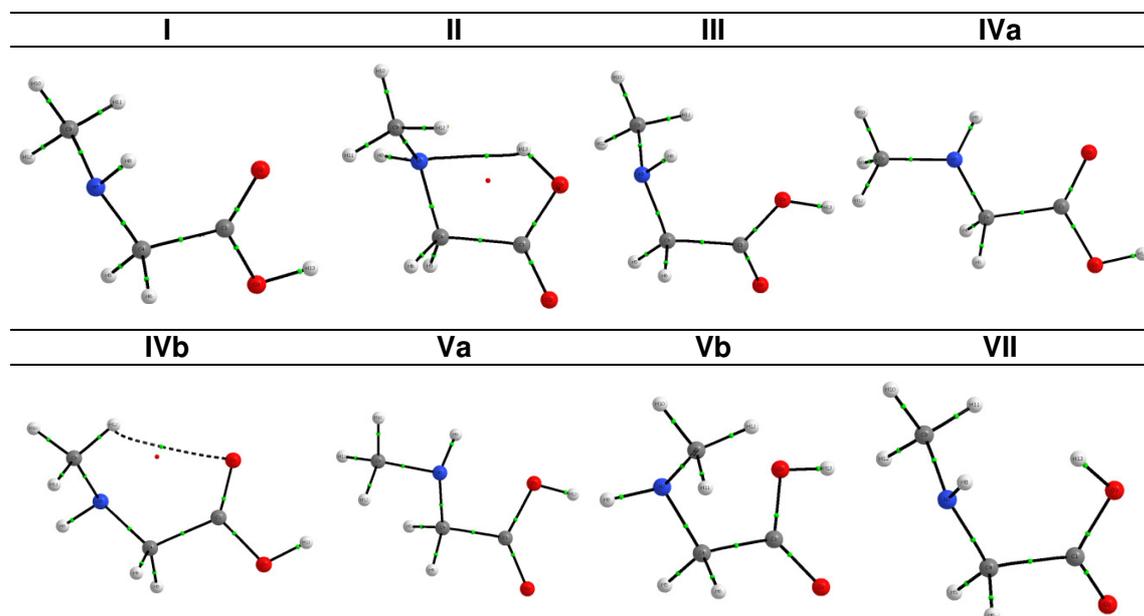
Os gráficos moleculares obtidos por QTAIM são apresentados na Figura 21. Além do confôrmero **II**, o confôrmero **IVb** também atinge o primeiro critério de Popelier, isto é, há um HBCP e BPs correspondentes à uma LH intramolecular não-convencional do tipo C-H...O neste último, enquanto o confôrmero **VII** não mais responde à este critério. Os demais critérios de Popelier avaliados na Tabela 13 mostram que ambas as LHs dos confôrmeros **II** e **IVb** são preditas como LHs estáveis. O valor de  $\rho$  no HBCP para o confôrmero **II** da sarcosina não se altera em relação ao do confôrmero **II**n da glicina, sendo as LHs N...HO de forças comparáveis entre os confôrmeros destes dois aminoácidos. Assim, a QTAIM sugere que o valor de energia relativa do confôrmero **II** ( $0,40 \text{ kcal mol}^{-1}$ ; Tabela 12), que é um pouco mais próxima à do confôrmero **I** na sarcosina se comparada

à do confômero **II**n em relação ao confômero **I**p na glicina (0,86 kcal mol<sup>-1</sup>; Tabela 1), é devido o aumento de repulsões estéricas na sarcosina (e diminuição dos hiperconjugativos), que desestabilizam o confômero **I** em relação ao confômero **II** (e a todos os demais confômeros). A LH intramolecular C-H...O estabiliza o confômero **IVb**, porém é fraca ( $\rho = 0,008$  e  $\varepsilon = 808$  [relativamente próxima à situação do ponto de catástrofe]), sendo o confômero **IVb** de alta energia relativa (Tabela 12).

**Tabela 13:** Parâmetros utilizados para avaliar os critérios de Popelier.  $\rho_{\text{HBCP}}$ ,  $\nabla^2\rho_{\text{HBCP}}$  e todos os parâmetros de integração sobre os átomos H<sub>12</sub> e H<sub>13</sub> estão em ua e distâncias em angstroms.

|            | $\rho_{\text{HBCP}}$ | $\nabla^2\rho_{\text{HBCP}}$ | $q(\text{H}_{12})$ | $E(\text{H}_{12})$ | $M_1(\text{H}_{12})$ | $V(\text{H}_{12})$ | $r_{\text{H}_{12}}^{\rho}$ <sup>[a]</sup> | $r_{\text{H}_{12}}$ | $\Delta r_{\text{H}_{12}}$ | $r_{\text{O}_2}^{\rho}$ <sup>[a]</sup> | $r_{\text{O}_2}$ <sup>[b]</sup> | $\Delta r_{\text{O}_2}$ |
|------------|----------------------|------------------------------|--------------------|--------------------|----------------------|--------------------|---|---------------------|----------------------------|--|---------------------------------|-------------------------|
| <b>I</b>   | ---                  | ---                          | <b>-0,027</b>      | <b>-0,6238</b>     | <b>0,138</b>         | <b>51,036</b>      | 1,40                                      | ---                 | ---                        | 1,79                                   | ---                             | ---                     |
| <b>IVb</b> | 0,008                | +0,033                       | +0,013             | -0,6113            | 0,128                | 46,689             | ---                                       | 1,16                | 0,29                       | ---                                    | 1,51                            | 0,28                    |
|            | $\rho_{\text{HBCP}}$ | $\nabla^2\rho_{\text{HBCP}}$ | $q(\text{H}_{13})$ | $E(\text{H}_{13})$ | $M_1(\text{H}_{13})$ | $V(\text{H}_{13})$ | $r_{\text{H}_{13}}^{\rho}$                | $r_{\text{H}_{13}}$ | $\Delta r_{\text{H}_{13}}$ | $r_{\text{N}_7}^{\rho}$                | $r_{\text{N}_7}$ <sup>[b]</sup> | $\Delta r_{\text{N}_7}$ |
| <b>I</b>   | ---                  | ---                          | <b>+0,605</b>      | <b>-0,3390</b>     | <b>0,166</b>         | <b>21,944</b>      | 1,20                                      | ---                 | ---                        | 1,92                                   | ---                             | ---                     |
| <b>II</b>  | 0,035                | +0,099                       | +0,610             | -0,3327            | 0,152                | 17,019             | ---                                       | 0,70                | 0,50                       | ---                                    | 1,25                            | 0,67                    |

<sup>[a]</sup> Calculados segundo as menores distâncias dos átomos correspondentes à superfície de contorno com valor de  $\rho = 0,001$ . <sup>[b]</sup> Distâncias entre os átomos correspondentes e o HBCP.



**Figura 21:** Gráficos moleculares dos confômeros da sarcosina obtidos por QTAIM. Pontos verdes representam BCPs e pontos vermelhos os RCPs.

Com a intenção de verificar a contribuição dos efeitos hiperconjugativos e de repulsão estérica para as preferências conformacionais da sarcosina, foi utilizada análise NBO (Tabela 14). Na glicina, a diferença entre os valores de  $\Delta E_{\text{Lewis}}$  para os confôrmeros **Ip** e **IIn** é de aproximadamente 6,80 kcal mol<sup>-1</sup> (Tabela 3). Para a sarcosina, a diferença dos valores de  $\Delta E_{\text{Lewis}}$  entre os confôrmeros **I** e **II** diminui consideravelmente para aproximadamente 4,20 kcal mol<sup>-1</sup> (Tabela 14). Não levando em conta o valor de 9,92 kcal mol<sup>-1</sup> da interação hiperconjugativa  $n_{\text{N}} \rightarrow \sigma^*_{\text{O3-H4}}$ , que é referente à LH N...HO para o confôrmero **II**, a estabilização por hiperconjugação é 5,80 kcal mol<sup>-1</sup> maior para o confôrmero **I** em relação ao confôrmero **II** (valor de  $\Delta E_{\text{Hiper}}$ ; Tabela 14). Na mesma situação, o confôrmero **Ip** da glicina possui valor de  $\Delta E_{\text{Hiper}}$  maior que o confôrmero **IIn** aproximadamente em 6,20 kcal mol<sup>-1</sup>, isto é, diferença próxima entre os confôrmeros **I** e **II** da sarcosina (5,80 kcal mol<sup>-1</sup>).

Assim, QTAIM sugere que a LH intramolecular N...HO possui energias equivalentes nos confôrmeros **IIn** e **II** da glicina e sarcosina, respectivamente, enquanto NBO sugere que a diferença de estabilização por hiperconjugação entre os confôrmeros **Ip** e **IIn** da glicina e **I** e **II** da sarcosina não variam consideravelmente. Como mostrado anteriormente, NBO sugere que a aproximação do valor de energia relativa entre os confôrmeros **I** e **II** se deve à menor diferença dos valores de  $\Delta E_{\text{Lewis}}$  entre estes confôrmeros em relação aos confôrmeros **Ip** e **IIn** da glicina. Contudo efeitos hiperconjugativos ainda não são ultrapassados por efeitos de repulsão estérica na sarcosina, como exemplificado pelos valores de  $\Delta E_{\text{Lewis}}$  e  $\Delta E_{\text{Hiper}}$  para os confôrmeros **I** e **IVa**. O confôrmero **I** é mais estabilizado por efeitos hiperconjugativos do que o **IVa** ( $\Delta \Delta E_{\text{Hiper}} = 1,60$  kcal mol<sup>-1</sup>; Tabela 14), enquanto este último tem menores efeitos de repulsão estérica ( $\Delta \Delta E_{\text{Lewis}} = 1,30$  kcal mol<sup>-1</sup>; Tabela 14). Sendo o confôrmero **IVa** um pouco maior em energia do que o confôrmero **I**, pode-se estimar que efeitos estéricos e hiperconjugativos têm aproximadamente a mesma contribuição para as preferências conformacionais da sarcosina.

**Tabela 14:** Energia conformacional total ( $\Delta E_{\text{Total}}$ )<sup>[a]</sup> e contribuições dos efeitos de repulsão estérica ( $\Delta E_{\text{Lewis}}$ ) e de hiperconjugação ( $\Delta E_{\text{Hiper}}$ ) para o valor de  $\Delta E_{\text{Total}}$  dos confôrmeros da sarcosina em kcal mol<sup>-1</sup>.

|                           | I    | II    | III  | IVa  | IVb  | Va   | Vb   | VII   |
|---------------------------|------|-------|------|------|------|------|------|-------|
| $\Delta E_{\text{Total}}$ | 0,00 | 0,40  | 1,27 | 0,20 | 1,98 | 1,63 | 2,84 | 5,86  |
| $\Delta E_{\text{Lewis}}$ | 4,92 | 9,09  | 4,87 | 3,59 | 5,35 | 0,00 | 6,00 | 13,56 |
| $\Delta E_{\text{Hiper}}$ | 6,58 | 10,74 | 5,37 | 4,98 | 5,02 | 0,00 | 4,85 | 8,94  |

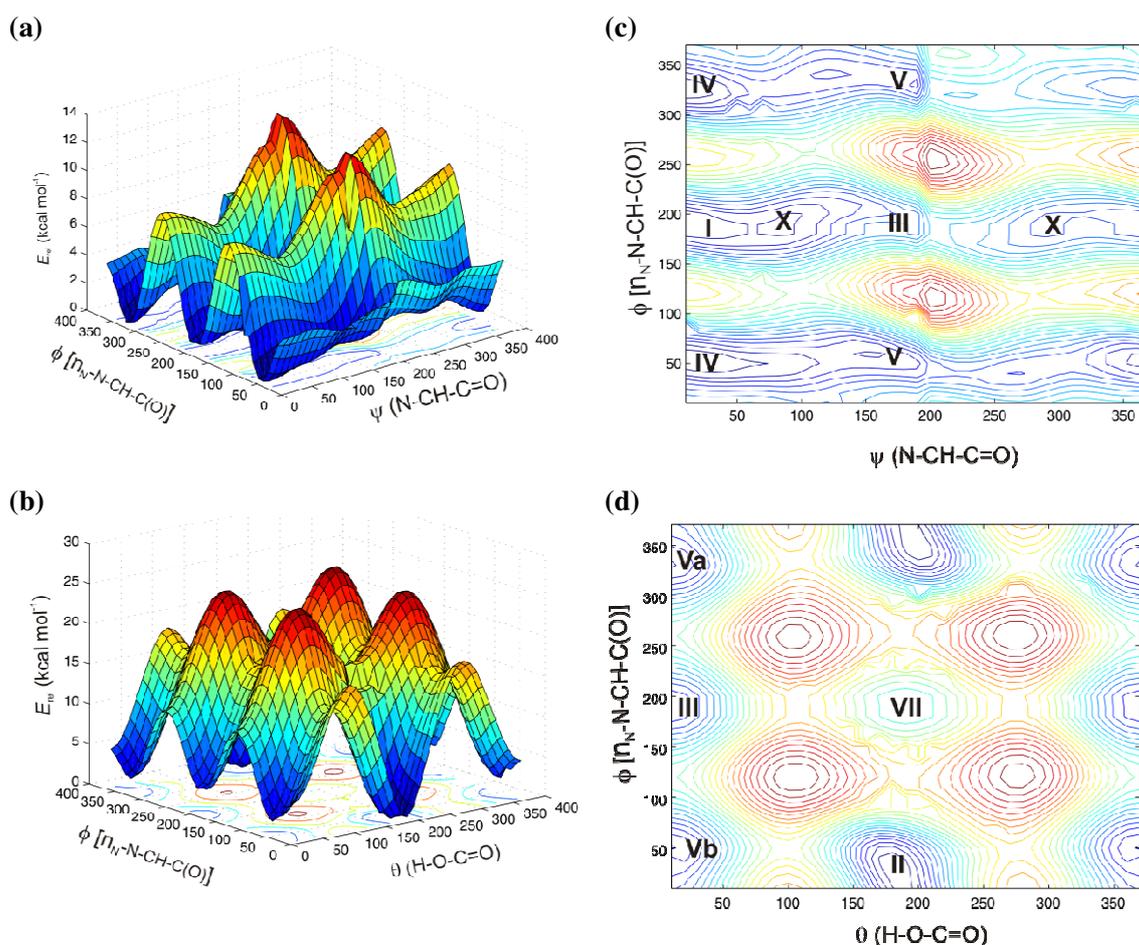
<sup>[a]</sup> correção da ZPE inclusa.

Ambos os ângulos diedros  $\psi$  e  $\phi$  sofrem distorções em todos os confôrmeros da sarcosina em uma tentativa de afastar o grupo metila (CH<sub>3</sub>) da função ácido carboxílico (COOH) e minimizar a repulsão entre estes. De fato, o afastamento dos grupo CH<sub>3</sub> da função COOH por variação dos diedros  $\psi$  e  $\phi$  minimiza as repulsões entre estes grupos nos confôrmeros da sarcosina, porém compromete efeitos hiperconjugativos em todos eles, devido à perda de alinhamento de orbitais. Assim, os diedros  $\psi$  e  $\phi$  sofrem distorção de tal maneira à atingir a relação ótima entre efeitos estéricos e hiperconjugativos. Dessa maneira, em relação à glicina, efeitos estéricos são mais pronunciados na sarcosina e são estes, e não LHs intramoleculares, os responsáveis pela variação das energias relativas entre estes dois compostos.

#### 4.3.2 *N,N*-Dimetilglicina (DMG)

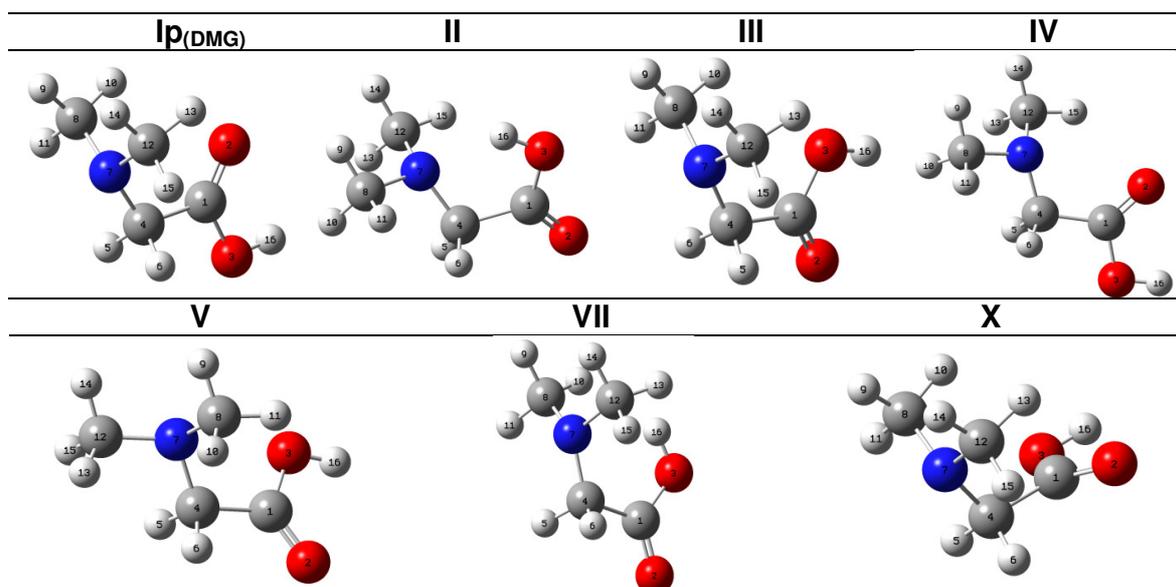
Como vimos, efeitos estéricos têm maior contribuição para as preferências conformacionais da sarcosina (*N*-metilglicina), embora não ultrapassem a contribuição dos efeitos hiperconjugativos. Esperamos que na DMG, o aumento severo de repulsão estérica, devido à substituição dos dois hidrogênios ligados ao nitrogênio por grupos CH<sub>3</sub>, faça com que efeitos estéricos exerçam maior contribuição para as preferências conformacionais deste sistema molecular e

possivelmente ultrapassem efeitos hiperconjugativos. As PES construídas para a DMG (segundo o mesmo procedimento dos aminoácidos estudados anteriormente) apresentam 7 mínimos de energia potencial (Figura 22), que correspondem aos confôrmeros **Ip**<sub>(DMG)</sub>, **II**, **III**, **IV**, **V**, **VII** e **X** (Figura 23).



**Figura 22:** SEPs da DMG construídas por variação dos ângulos diedros  $\psi$  e  $\phi$  (a) e  $\phi$  e  $\theta$  (b) e suas projeções no plano destes diedros (c) e (d), respectivamente.

O confôrmero **Ip**<sub>(DMG)</sub> é plano em todos os ângulos diedros  $\psi$ ,  $\phi$  e  $\theta$ , sendo o confôrmero simétrico assim como o confôrmero **Ip** da glicina. A simetria dos confôrmeros **Ip** e **Ip**<sub>(DMG)</sub> é atingida (em partes) para favorecer hiperconjugação. No entanto, qualquer pequena deformação dos ângulos diedros  $\psi$ ,  $\phi$  e  $\theta$  poderia também aumentar repulsões estéricas nestes dois confôrmeros, sobremaneira no confôrmero **Ip**<sub>(DMG)</sub>, que possui dois grupos  $\text{CH}_3$ .



**Figura 23:** Representações geométricas dos confôrmeros da DMG.

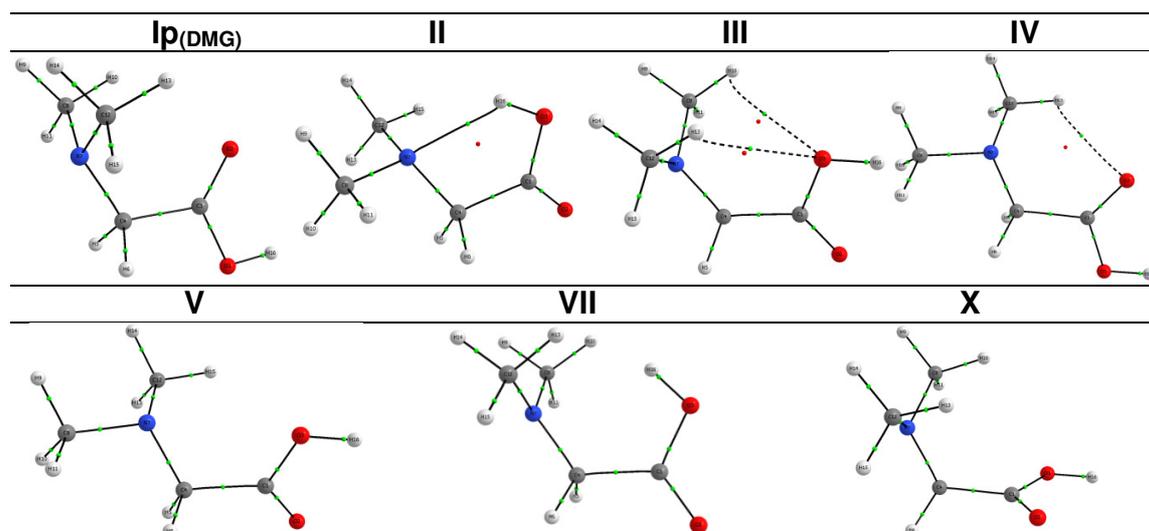
A Tabela 15 apresenta as energias relativas e alguns parâmetros geométricos da DMG. Os valores de energia da Tabela 15 deixam claro que o confôrmero **I** (**I<sub>p(DMG)</sub>**) não mais é o mínimo global de energia, sendo o confôrmero **II** o mais estável. Segundo os gráficos moleculares apresentados na Figura 24, o primeiro critério de Popelier é atingido pelos confôrmeros **II** (que apresenta BP referente à LH intramolecular N...HO), **III** (que apresenta BPs referentes à duas LHs intramoleculares não-usuais CH...O bifurcadas) e **IV** (que apresenta BP referente à uma LH não-usual CH...O). No entanto, podemos ver com clareza a grande proximidade entre os HBCPs e os RCPs no gráfico molecular do confôrmero **III**, que resulta em altos valores de elipicidade ( $\epsilon_{H10} = 1,714$  e  $\epsilon_{H13} = 1,078$ ) e, conseqüentemente, grande instabilidade das interações CH...O neste confôrmero. Com efeito, o confôrmero **III** não atinge os demais critérios de Popelier (Tabela 16) e, portanto, não existe formação de LH intramolecular neste confôrmero. As LHs intramoleculares formadas pelos confôrmeros **II** e **IV** atingem todos os critérios de Popelier e, portanto, têm contribuição para estabilizar suas geometrias.

**Tabela 15:** Energias relativas ( $\text{kcal mol}^{-1}$ )<sup>[a]</sup> e parâmetros estruturais escolhidos<sup>[b]</sup> dos confôrmeros da DMG otimizados em nível B3LYP/aug-cc-pVDZ.

| Confôrmero   | Ip(DMG)          | II    | III              | IV    | V     | VII   | X                |
|--|------------------|-------|------------------|-------|-------|-------|------------------|
| $\Delta E^{[a]}$                                   | 0,67             | 0,00  | 2,00             | 1,12  | 1,93  | 6,55  | 2,12             |
| $r(\text{O-H})$                                    | 0,971            | 0,984 | 0,972            | 0,971 | 0,972 | 0,967 | 0,972            |
| $r(\text{OH}\cdots\text{N})$                       | ---              | 1,973 | ---              | ---   | ---   | 2,358 | ---              |
| $r(\text{N}\cdots\text{O})$                        | 2,937            | 2,654 | 2,836            | 2,873 | 2,783 | 2,913 | 3,211            |
| $r(\text{CH}\cdots\text{O})^{[c]}$                 | 2,658<br>/ 2,658 | ---   | 2,580<br>/ 2,610 | 2,481 | 2,759 | ---   | 2,764<br>/ 2,902 |
| $\angle \text{C-H}\cdots\text{OH}^{[c]}$           | 109,3            | ---   | 107,6            | ---   | 108,8 | ---   | 99,4             |
| $\angle \text{C-H}\cdots\text{O}(\text{=C})^{[c]}$ | 109,3            | ---   | ---              | 117,7 | ---   | ---   | 104,9            |
| $\angle (\text{H}_3)\text{C-N-C}(\text{H}_2)$      | 114,9            | 113,1 | 115,7            | 112,8 | 112,1 | 117,6 | 114,4            |
| $\psi (\text{N-C-C}=\text{O})$                     | 0,00             | 162,8 | 176,7            | 0,3   | 210,9 | 183,7 | 81,2             |
| $\phi [\text{n}_\text{N}-\text{N-C-C}(\text{O})]$  | 180,0            | 328,0 | 178,9            | 313,7 | 49,0  | 181,2 | 180,5            |
| $\theta (\text{H-O-C}=\text{O})$                   | 0,0              | 178,5 | 0,1              | 0,3   | 0,3   | 180,3 | 0,0              |

<sup>[a]</sup> correção da ZPE inclusa. <sup>[b]</sup> Comprimentos de ligação em angstroms e ângulos de ligação e ângulos diedros em graus. <sup>[c]</sup> É(São) considerado(s) o(s) átomo(s) de hidrogênio mais próximo(s) aos átomos de oxigênio.

De acordo com os valores de  $\rho_{\text{HBCP}}$  e do  $\nabla^2\rho_{\text{HBCP}}$  (e de todos os demais parâmetros) apresentados na Tabela 16, a LH intramolecular  $\text{N}\cdots\text{HO}$  é mais fraca no confôrmero **II** da DMG do que no confôrmero **II** da glicina (Tabela 2). Sendo a estabilização do confôrmero **II** dependente da formação (e força) da LH intramolecular  $\text{N}\cdots\text{HO}$  (como vimos para a glicina), sua maior estabilidade em relação ao confôrmero **Ip(DMG)** deve ter origem em outro efeito intramolecular.



**Figura 24:** Gráficos moleculares dos confôrmeros da DMG obtidos por QTAIM. Pontos verdes representam BCPs e pontos vermelhos os RCPs.

**Tabela 16:** Parâmetros utilizados para avaliar os critérios de Popelier.  $\rho_{\text{HBCP}}$ ,  $\nabla^2\rho_{\text{HBCP}}$  e todos os parâmetros de integração sobre os átomos H<sub>12</sub> e H<sub>13</sub> estão em ua e distâncias em angstroms.

|            | $\rho_{\text{HBCP}}$ | $\nabla^2\rho_{\text{HBCP}}$ | $q(\text{H}_{16})$ | $E(\text{H}_{16})$ | $M_1(\text{H}_{16})$ | $V(\text{H}_{16})$ | $r_{\text{H}_{16}}^0$ [a] | $r_{\text{H}_{16}}$ | $\Delta r_{\text{H}_{16}}$ | $r_{\text{N}_7}^0$ [a] | $r_{\text{N}_7}$ [b] | $\Delta r_{\text{O}_2}$ |
|------------|----------------------|------------------------------|--------------------|--------------------|----------------------|--------------------|---------------------------|---------------------|----------------------------|------------------------|----------------------|-------------------------|
| <b>I</b>   | ---                  | ---                          | <b>+0,604</b>      | <b>-0,3395</b>     | <b>0,168</b>         | <b>21,999</b>      | 1,227                     | ---                 | ---                        | 1,994                  | ---                  | ---                     |
| <b>II</b>  | 0,032                | +0,094                       | +0,607             | -0,3344            | 0,154                | 17,277             | ---                       | 0,712               | 0,515                      | ---                    | 1,263                | 0,731                   |
|            | $\rho_{\text{HBCP}}$ | $\nabla^2\rho_{\text{HBCP}}$ | $q(\text{H}_{10})$ | $E(\text{H}_{10})$ | $M_1(\text{H}_{10})$ | $V(\text{H}_{10})$ | $r_{\text{H}_{10}}^0$     | $r_{\text{H}_{10}}$ | $\Delta r_{\text{H}_{10}}$ | $r_{\text{O}_2}^0$ [a] | $r_{\text{O}_2}$ [b] | $\Delta r_{\text{O}_2}$ |
| <b>I</b>   | ---                  | ---                          | <b>-0,019</b>      | <b>-0,6185</b>     | <b>0,142</b>         | <b>50,131</b>      | 1,375                     | ---                 | ---                        | 1,777                  | ---                  | ---                     |
| <b>III</b> | 0,008                | +0,034                       | -0,031             | -0,6223            | 0,146                | 50,849             | ---                       | 1,151               | 0,224                      | ---                    | 1,479                | 0,298                   |
|            | $\rho_{\text{HBCP}}$ | $\nabla^2\rho_{\text{HBCP}}$ | $q(\text{H}_{13})$ | $E(\text{H}_{13})$ | $M_1(\text{H}_{13})$ | $V(\text{H}_{13})$ | $r_{\text{H}_{13}}^0$     | $r_{\text{H}_{13}}$ | $\Delta r_{\text{H}_{13}}$ | $r_{\text{O}_2}^0$ [a] | $r_{\text{O}_2}$ [b] | $\Delta r_{\text{O}_2}$ |
| <b>I</b>   | ---                  | ---                          | <b>-0,019</b>      | <b>-0,6185</b>     | <b>0,142</b>         | <b>50,072</b>      | 1,381                     | ---                 | ---                        | 1,777                  | ---                  | ---                     |
| <b>III</b> | 0,009                | +0,035                       | -0,029             | -0,6223            | +0,146               | 50,535             | ---                       | 1,131               | 0,25                       | ---                    | 1,464                | 0,313                   |
|            | $\rho_{\text{HBCP}}$ | $\nabla^2\rho_{\text{HBCP}}$ | $q(\text{H}_{15})$ | $E(\text{H}_{15})$ | $M_1(\text{H}_{15})$ | $V(\text{H}_{15})$ | $r_{\text{H}_{15}}^0$     | $r_{\text{H}_{15}}$ | $\Delta r_{\text{H}_{15}}$ | $r_{\text{O}_2}^0$ [a] | $r_{\text{O}_2}$ [b] | $\Delta r_{\text{O}_2}$ |
| <b>I</b>   | ---                  | ---                          | <b>-0,028</b>      | <b>-0,6249</b>     | <b>0,137</b>         | <b>50,626</b>      | 1,386                     | ---                 | ---                        | 1,777                  | ---                  | ---                     |
| <b>IV</b>  | 0,011                | +0,038                       | +0,017             | -0,6114            | 0,124                | 45,274             | ---                       | 1,045               | 0,341                      | ---                    | 1,449                | 0,328                   |

[a] Calculados segundo as menores distâncias dos átomos correspondentes à superfície de contorno com valor de  $\rho = 0,001$ . [b] Distâncias entre os átomos correspondentes e o HBCP.

Um confômero diferente, que recebeu o nome de **X**, é apresentado pela DMG. Este confômero possui os grupos N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> e COOH em uma relação quase perpendicular (Figura 23; valor de  $\psi$  da Tabela 15). Este confômero indica o grande aumento de influência que efeitos estéricos obtiveram nas preferências conformacionais ao substituir os dois hidrogênios ligados ao nitrogênio da glicina por grupos CH<sub>3</sub> (resultando na DMG). Como vimos, a perda da planaridade entre os átomos maiores (nitrogênio e oxigênio) minimiza efeitos estéricos, porém comprometem interações hiperconjugativos energéticas, devido à perda de alinhamento de orbitais vicinais. A presença de uma geometria estável que é quase perpendicular ( $\psi \approx 90^\circ$ ) indica a grande diminuição em importância dos efeitos hiperconjugativos e, conseqüente, aumento da contribuição dos efeitos estéricos. Esta evidência é confirmada pelos cálculos NBO (Tabela 17), que mostram que o confômero **X** é o que possui menor valor de ambos  $\Delta E_{\text{Lewis}}$  e  $\Delta E_{\text{Hiper}}$ .

**Tabela 17:** Energia conformacional total ( $\Delta E_{\text{Total}}$ )<sup>[a]</sup> e contribuições dos efeitos de repulsão estérica ( $\Delta E_{\text{Lewis}}$ ) e de hiperconjugação ( $\Delta E_{\text{Hiper}}$ ) para o valor de  $\Delta E_{\text{Total}}$  dos confôrmers da DMG em kcal mol<sup>-1</sup>.

|   | <b>Ip<sub>(DMG)</sub></b> | <b>II</b> | <b>III</b> | <b>IV</b> | <b>V</b> | <b>VII</b> | <b>X</b> |
|---|---------------------------|-----------|------------|-----------|----------|------------|----------|
| <b><math>\Delta E_{\text{Total}}</math></b> | 0,67                      | 0,00      | 2,00       | 1,12      | 1,93     | 6,55       | 2,12     |
| <b><math>\Delta E_{\text{Lewis}}</math></b> | 5,27                      | 8,02      | 10,25      | 4,63      | 3,18     | 17,56      | 0,00     |
| <b><math>\Delta E_{\text{Hiper}}</math></b> | 6,51                      | 10,35     | 10,13      | 5,38      | 3,15     | 12,45      | 0,00     |

<sup>[a]</sup> correção da ZPE inclusa.

Várias outras relações podem ser escritas com os dados obtidos da Tabela 17 para mostrar que efeitos hiperconjugativos não são os que têm maior importância para o isomerismo conformacional da DMG. Entre elas, se não considerarmos a interação hiperconjugativa  $n_{\text{N}} \rightarrow \sigma^*_{\text{O3-H4}}$  no confômero **II**, que possui energia de 8,54 kcal mol<sup>-1</sup> (referente à LH intramolecular N...HO), o confômero **Ip<sub>(DMG)</sub>** possuiria aproximadamente 4,70 kcal mol<sup>-1</sup> de energia de estabilização por hiperconjugação a mais que o confômero **II**. Como apresentado pelos parâmetros obtidos por QTAIM da Tabela 16, a LH intramolecular N...HO é mais fraca no confômero **II** da DMG do que no confômero **II<sub>n</sub>** da glicina. Dessa maneira, ambos maiores valores de interações hiperconjugativas para o confômero **Ip<sub>(DMG)</sub>** e LH N...HO intramolecular mais fraca para o confômero **II**, favorecem o confômero **Ip<sub>(DMG)</sub>**. No entanto, o confômero **Ip<sub>(DMG)</sub>** é menos estável que o confômero **II** (situação contrária à da glicina). A diferença dos valores de  $\Delta E_{\text{Lewis}}$  entre o confômero **II** e o **Ip<sub>(DMG)</sub>** (2,75 kcal mol<sup>-1</sup>) é muito menor do que entre os confômeros **Ip** e **II<sub>n</sub>** da glicina (6,76 kcal mol<sup>-1</sup>; Tabela 3), sendo esta a fonte de inversão de estabilidades entre estes confôrmers na DMG. Assim, embora o confômero **II** tenha maior valor de  $\Delta E_{\text{Lewis}}$  do que o confômero **Ip<sub>(DMG)</sub>** (Tabela 17), a perturbação (repulsões estéricas) causada com a substituição dos hidrogênios ligados ao nitrogênio (glicina) por grupos CH<sub>3</sub> (DMG), é mais pronunciada no confômero **Ip<sub>(DMG)</sub>**. Assim, sendo o confômero **II** menos prejudicado com a substituição dos hidrogênios ligados ao nitrogênio por grupos CH<sub>3</sub> do que o confômero **Ip<sub>(DMG)</sub>** (comparação entre a glicina para a DMG), e

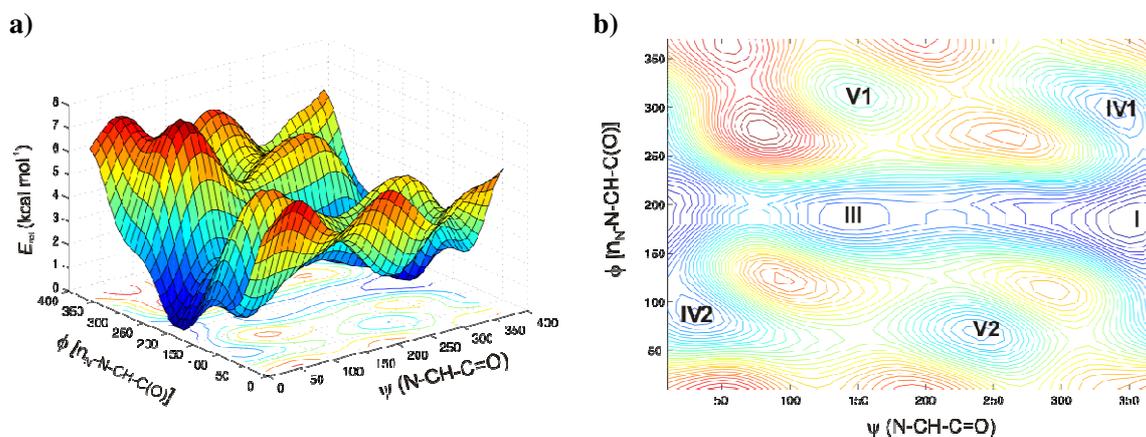
estabilizado pela LH intramolecular N...HO, o resultado final é que o confômero **II** é mais estável do que o confômero **Ip<sub>(DMG)</sub>**.

Dessa maneira, a substituição dos hidrogênios ligados ao nitrogênio na glicina por grupos CH<sub>3</sub>, aumenta a contribuição dos efeitos de repulsão estérica nas preferências conformacionais do sistema resultante (DMG). Neste sentido, todos os resultados obtidos para a glicina são confirmados, mostrando que os cálculos QTAIM e NBO estão descrevendo de maneira correta este sistema molecular, isto é, efeitos estéricos e hiperconjugativos e não LHs intramoleculares são os que governam as preferências conformacionais da glicina, o mesmo pode ser dito para a alanina. Quando substituímos os dois hidrogênios do nitrogênio da glicina por grupos CH<sub>3</sub>, o aumento de repulsão estérica causado no confômero **I** (**Ip<sub>(DMG)</sub>**) é maior do que no confômero **II**. Esta observação pode ser entendida como resultado dos grupos CH<sub>3</sub> estarem o mais afastados possível do grupo COOH no confômero **II**. Assim, o maior valor de energia do confômero **Ip<sub>(DMG)</sub>** da DMG (situação em que hiperconjugação tem menor contribuição para as preferências conformacionais) enfatizam que o confômero **Ip** da glicina é o mais estável devido principalmente à efeitos hiperconjugativos, embora efeitos estéricos não possam ser desprezados. Neste momento, segundo os nossos cálculos, não é possível acreditar de nenhuma maneira que LHs intramoleculares NH...O=C (que não existem) são os que tornam o confômero **Ip** da glicina o mínimo global, sendo as considerações feitas na literatura (seção 1.7) contrárias aos resultados aqui obtidos.

## 4.4 Éster metílico da alanina

Como mostrado na seção 1.7, aminoácidos apresentam baixa solubilidade em solventes orgânicos, principalmente apolares, e têm estrutura zwitteriônica ( $^+H_3N-CHR-COO^-$ ) nos solventes polares em que são solúveis. Assim, a substituição do hidrogênio do grupo COOH dos aminoácidos por um grupo  $CH_3$ , tem por objetivo estudar estes compostos em solução de solventes menos polares e não permitir a formação da estrutura zwitteriônica. Abaixo será feita a comparação dos confôrmeros obtidos para o éster metílico da alanina (alanina- $OCH_3$ ) com os do aminoácido da alanina estudados na seção 4.2, que serão utilizados como pontos de partida para estudar os aminoésteres que têm cadeia lateral maior (seções 4.5 em diante).

Os mínimos de energia potencial da alanina- $OCH_3$  foram encontrados a partir da SEP construída por varredura simultânea dos ângulos diedros  $\phi$  e  $\psi$  e mantendo-se o diedro  $\theta$  ( $O=C-O-CH_3$ ) constante em  $0^\circ$  (Figura 25).



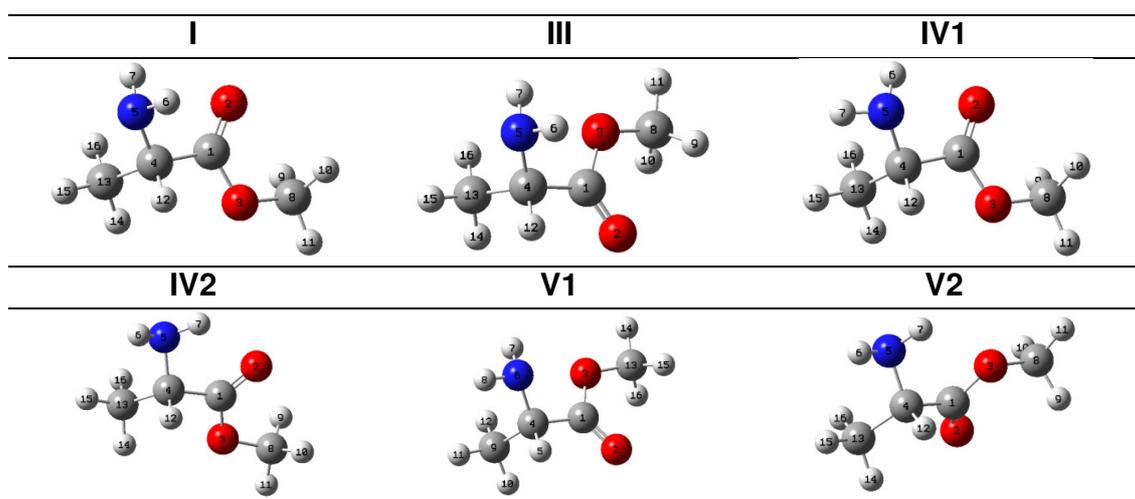
**Figura 25:** SEP da alanina- $OCH_3$  construída por varredura dos ângulos diedros  $\psi$  e  $\phi$  (a) e sua projeção no plano destes diedros (b). Os confôrmeros estão indicados nos mínimos de energia potencial.

Como vimos nas seções 4.1-4.3, a estabilidade do confôrmero II depende da formação da LH intramolecular  $N\cdots HO$ . Como esta LH não é mais possível no caso de aminoésteres, este confôrmero apresenta alta energia relativa ( $11,7 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) e não será utilizado para estudo destes compostos. Há grande repulsão

entre o grupo  $\text{OCH}_3$  e o  $\text{NH}_2$  no caso de confôrmeros que apresentam valor de ângulo diedro  $\theta = 180^\circ$  (confôrmeros **II** e **VII**), sendo esta, juntamente com a impossibilidade da formação da LH intramolecular  $\text{N}\cdots\text{HO}$ , a fonte de instabilidade destes confôrmeros, quando estudamos aminoésteres.

Assim, a troca da função ácido carboxílico por éster se distancia do equilíbrio conformacional dos aminoácidos. Porém, aminoésteres se aproximam mais da situação de um resíduo de aminoácido no ambiente de uma cadeia de polipeptídio do que o aminoácido neutro. Neste sentido, em polipeptídios, os aminoácidos estão ligados entre si por ligações de amida e os confôrmeros **II** e **VII** não existem neste caso.

Os confôrmeros **I**, **III**, **IV1**, **IV2**, **V1** e **V2** da alanina- $\text{OCH}_3$  (Figura 26), possuem energias relativas e geometrias (Tabela 18) semelhantes aos seus confôrmeros coincidentes no aminoácido da alanina (compare as Tabelas 7 e 18). Dessa maneira, embora os confôrmeros **II** e **VII** não sejam mínimos de energia na alanina- $\text{OCH}_3$  e, portanto, há diferenças conformacionais entre esta e o aminoácido da alanina, os confôrmeros coincidentes entre estes compostos possuem parâmetros geométricos e energéticos idênticos. Por conseguinte, podemos esperar que os efeitos intramoleculares que governam as preferências conformacionais do aminoácido da alanina, sejam também idênticos ao da alanina- $\text{OCH}_3$ .



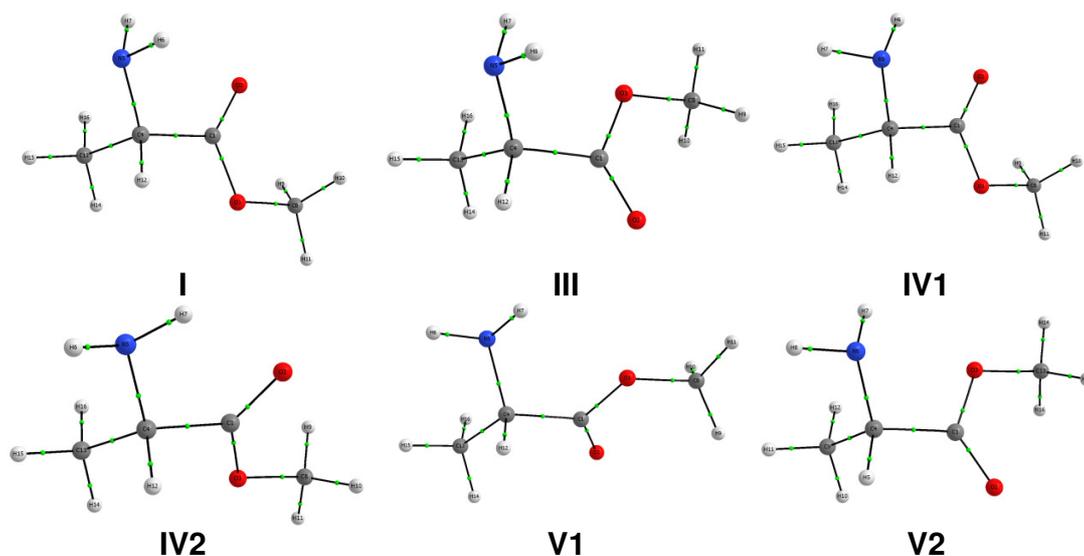
**Figura 26:** Representações geométricas dos confôrmeros da alanina- $\text{OCH}_3$ .

**Tabela 18:** Energias relativas ( $\text{kcal mol}^{-1}$ ), comprimentos de ligação (angstroms) e ângulos diedros (graus) dos conformêros da alanina- $\text{OCH}_3$ .

| Conformêro                            | I     | III   | IV1   | IV2   | V1    | V2    |
|---------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| $\Delta E^{[a]}$                      | 0,00  | 1,19  | 1,08  | 1,26  | 2,13  | 1,80  |
| $r(\text{C}_1\text{-C}_4)$            | 1,532 | 1,532 | 1,522 | 1,525 | 1,524 | 1,527 |
| $r(\text{N-H}_6)$                     | 1,018 | 1,017 | 1,018 | 1,016 | 1,018 | 1,017 |
| $r(\text{N-H}_7)$                     | 1,019 | 1,018 | 1,016 | 1,017 | 1,017 | 1,016 |
| $r(\text{NH}_6\cdots\text{O})$        | 2,999 | 2,551 | 2,371 | ---   | 2,445 | ---   |
| $r(\text{NH}_7\cdots\text{O})$        | 2,629 | 3,054 | ---   | 2,307 | ---   | 2,384 |
| $r(\text{N}\cdots\text{O})$           | 2,871 | 2,825 | 2,766 | 2,725 | 2,714 | 2,716 |
| $\angle \text{N-H}_6\cdots\text{O}$   | 73,1  | 67,9  | 101,8 | ---   | 94,0  | ---   |
| $\angle \text{N-H}_7\cdots\text{O}$   | 93,1  | 94,8  | ---   | 103,2 | ---   | 97,9  |
| $\psi (\text{N-C-C=O})$               | 24,5  | 218,7 | 30,5  | 342,2 | 219,4 | 136,2 |
| $\phi [n_{\text{N}}\text{-N-C-C(O)}]$ | 175,0 | 179,3 | 300,3 | 83,4  | 302,2 | 62,9  |
| $\theta (\text{H}_3\text{C-O-C=O})$   | 358,6 | 0,6   | 359,1 | 0,6   | 358,5 | 1,5   |

<sup>[a]</sup> Correção da ZPE inclusa.

Com a intenção de provar que os efeitos intramoleculares que governam o isomerismo rotacional da alanina- $\text{OCH}_3$  são os mesmos que os do aminoácido da alanina, foram feitas análises NBO e QTAIM. Os gráficos moleculares da alanina- $\text{OCH}_3$  obtidos por QTAIM (Figura 27) mostram que nenhum dos conformêros apresenta formação de LH intramolecular, em concordância com os conformêros do aminoácido da alanina. Os parâmetros geométricos da Tabela 18 indicam o mesmo resultado, isto é, não há formação de LH intramolecular em nenhum dos conformêros da alanina- $\text{OCH}_3$ .



**Figura 27:** Gráficos moleculares dos confôrmeros da alanina-OCH<sub>3</sub> obtidos por cálculos de QTAIM. Pontos verdes representam BCPs e pontos vermelhos os pontos críticos de anel (RCPs).

Os valores de  $\Delta E_{\text{Lewis}}$  e  $\Delta E_{\text{Total}}$  para a alanina-OCH<sub>3</sub> (Tabela 19) apresentam valores coincidentes com os da alanina, que foram apresentados na Tabela 9 e reproduzidos na Tabela 19. Embora os valores de  $\Delta E_{\text{Lewis}}$  e  $\Delta E_{\text{Hiper}}$  entre a alanina e a alanina-OCH<sub>3</sub> sejam consideravelmente diferentes para alguns confôrmeros, o balanço entre  $\Delta E_{\text{Hiper}}$  e  $\Delta E_{\text{Lewis}}$  ( $\Delta E_{\text{Hiper}} - \Delta E_{\text{Lewis}}$ ) são congruentes entre estes dois compostos. Assim, não há alteração considerável das contribuições dos efeitos intramoleculares entre a alanina e a alanina-OCH<sub>3</sub>.

**Tabela 19:** Energia conformacional total ( $\Delta E_{\text{Total}}$ )<sup>[a]</sup> e contribuições dos efeitos de repulsão estérica ( $\Delta E_{\text{Lewis}}$ ) e de hiperconjugação ( $\Delta E_{\text{Hiper}}$ ) para o valor de  $\Delta E_{\text{Total}}$  dos confôrmeros do aminoácido da alanina e da alanina-OCH<sub>3</sub> em kcal mol<sup>-1</sup>. Valores de  $\Delta E_{\text{Hiper}} - \Delta E_{\text{Lewis}}$  são fornecidos em cada caso.

| <b>Alanina</b>                                      | <b>I</b> | <b>III</b> | <b>IV1</b> | <b>IV2</b> | <b>V1</b> | <b>V2</b> |
|---|----------|------------|------------|------------|-----------|-----------|
| $\Delta E_{\text{Total}}$                           | 0,00     | 1,15       | 1,16       | 1,21       | 2,20      | 1,81      |
| $\Delta E_{\text{Lewis}}$                           | 3,89     | 3,66       | 5,17       | 2,20       | 3,83      | 0,00      |
| $\Delta E_{\text{Hiper}}$                           | 5,69     | 4,33       | 5,76       | 2,66       | 3,39      | 0,00      |
| $\Delta E_{\text{Hiper}} - \Delta E_{\text{Lewis}}$ | 1,80     | 0,67       | 0,59       | 0,46       | -0,44     | 0,00      |
| <b>Alanina-OCH<sub>3</sub></b>                      | <b>I</b> | <b>III</b> | <b>IV1</b> | <b>IV2</b> | <b>V1</b> | <b>V2</b> |
| $\Delta E_{\text{Total}}$                           | 0,00     | 1,19       | 1,08       | 1,26       | 2,13      | 1,80      |
| $\Delta E_{\text{Lewis}}$                           | 3,62     | 4,52       | 5,41       | 2,51       | 4,63      | 0,00      |
| $\Delta E_{\text{Hiper}}$                           | 5,49     | 5,06       | 6,04       | 2,89       | 4,18      | 0,00      |
| $\Delta E_{\text{Hiper}} - \Delta E_{\text{Lewis}}$ | 1,87     | 0,54       | 0,63       | 0,38       | -0,45     | 0,00      |

<sup>[a]</sup> correção da ZPE inclusa.

Enfim, a alanina-OCH<sub>3</sub> não apresenta o confômero **II** como um mínimo de energia estável, sendo esta a diferença entre este composto e a alanina. Os confômeros **I**, **III**, **IV1**, **IV2**, **V1** e **V2** da alanina-OCH<sub>3</sub> apresentam as mesmas energias, geometrias e contribuição dos efeitos intramoleculares que governam suas preferências conformacionais que os confômeros do aminoácido da alanina. O aminoéster simula um resíduo de aminoácido em ambiente polipeptídico de maneira mais próxima do que o aminoácido, porque não existe o hidrogênio do grupo COOH neste ambiente para formar LH intramolecular com o grupo amino (N...HO), isto é, o confômero **II** também apresentaria alta energia. Assim, como nossa intenção é estudar como um resíduo de aminoácido se comporta em um ambiente polipeptídico, estudar o aminoéster possui algumas vantagens sobre os largamente estudados aminoácidos. Como os aminoésteres são solúveis na maioria dos solventes orgânicos e não apresentam a estrutura zwitteriônica, estes serão utilizados para estudos experimentais, utilizando espectroscopias de infravermelho e RMN. Entretanto, alanina-OCH<sub>3</sub> não foi estudada experimentalmente, porque se mostrou insolúvel em solventes orgânicos, provavelmente porque possui cadeia lateral apolar muito pequena para apresentar solubilidade considerável nestes solventes. Antes da alanina-OCH<sub>3</sub>, foram feitas tentativas de se estudar a glicina-OCH<sub>3</sub> experimentalmente, que também se mostrou insolúvel em solventes orgânicos.

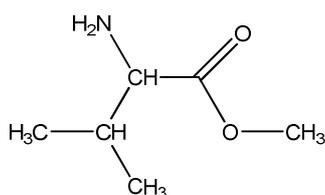
## 4.5 Éster metílico da valina

A valina possui o grupo isopropila  $[(\text{CH}_3)_2\text{CH}-]$  como cadeia lateral (Esquema 4), que será utilizada para avaliar a hipótese construída quando estudamos a alanina, isto é, quanto mais volumosa a cadeia lateral do aminoácido, maior a influência que esta exerce sobre a geometria da sua cadeia principal. Como foi mostrado, os confôrmeros dos aminoácidos e aminoésteres são congruentes em energia, geometria e em contribuição das interações intramoleculares responsáveis por suas preferências conformacionais. Assim, será feito o estudo experimental do éster metílico da valina (valina- $\text{OCH}_3$ ), e seus resultados serão comparados com os resultados obtidos por cálculos teóricos.

---

Éster metílico da valina (valina- $\text{OCH}_3$ )

---



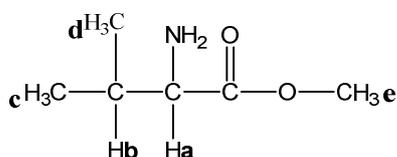
---

**Esquema 4:** Representação da estrutura da valina- $\text{OCH}_3$ .

---

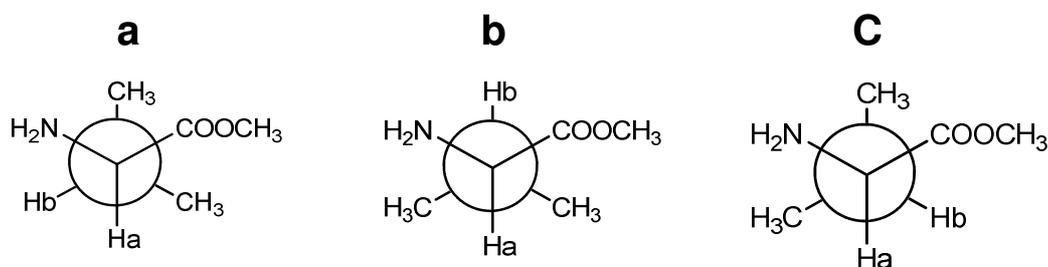
O éster metílico da valina de origem comercial (Acros Organics) é fornecido na forma de cloridrato. Este foi desprotonado utilizando pó de zinco, conforme o Esquema 2 (seção 3.3) e utilizado para as análises subseqüentes. Deste modo, foram obtidos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  em vários solventes (Espectros apresentados no **Anexo III**) de natureza apolar ( $\text{CDCl}_3$  e  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ), polar aprótico (piridina- $\text{d}_5$ , acetona- $\text{d}_6$ ,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $\text{DMSO}-\text{d}_6$ ) e polar prótico ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) com constantes dielétricas variadas, para verificar se há variação nos valores de  $^3J_{\text{HaHb}}$  com a variação da constante dielétrica do meio (Tabela 20).

**Tabela 20:** Valores de deslocamentos químicos (ppm) e acoplamentos (Hz) para os hidrogênios da valina-OCH<sub>3</sub> em solventes de diferentes constantes dielétricas ( $\epsilon$ ).



| Solvente                        | $\epsilon$ | $\delta_{Ha}$ | $\delta_{Hb}$ | $\delta_{Hc}$ | $\delta_{Hd}$ | $\delta_{He}$ | $^3J_{HaHb}$ | $^3J_{HbHc}$ |
|---------------------------------|------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------------|--------------|
| CDCl <sub>3</sub>               | 4,8        | 3,95          | 2,39          | 1,10          | 1,10          | 3,83          | 4,4          | 6,9          |
| CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 9,8        | 3,94          | 2,39          | 1,10          | 1,10          | 3,84          | 4,4          | 7,0          |
| Piridina-d <sub>5</sub> *       | 12,3       | 4,16          | 2,49          | 1,11          | 1,14          | 3,72          | 4,9          | 6,9          |
| Acetona-d <sub>6</sub> *        | 20,7       | 4,18          | 2,50          | 1,12          | 1,14          | 3,83          | 4,6          | 6,9          |
| Metanol-d <sub>4</sub>          | 32,7       | 3,75          | 2,22          | 1,02          | 1,02          | 3,81          | 4,7          | 6,9          |
| CD <sub>3</sub> CN              | 37,5       | 3,77          | 2,23          | 1,00          | 1,00          | 3,78          | 4,5          | 6,9          |
| DMSO-d <sub>6</sub>             | 46,7       | 3,68          | 2,07          | 0,92          | 0,92          | 3,72          | 4,9          | 7,0          |

A Figura 28 apresenta os 3 mínimos de energia potencial esperados (**a**, **b** e **c**), segundo a variação do ângulo diedro referente à cadeia lateral  $\chi$  (Ha-C-C-Hb). Os mínimos de energia potencial **a** e **c**, apresentam uma relação *gauche* entre o Ha e o Hb, enquanto o **b** apresenta relação *anti* entre estes hidrogênios. Por essa razão, o valor de  $^3J_{HaHb}$  deve ter maior valor em **b** do que em **a** e **c**. Assim, o aumento no valor de  $^3J_{HaHb}$  em um dado solvente pode ser associado com o aumento populacional de confôrmeros que tenham arranjo da cadeia lateral **b** ou diminuição populacional de confôrmeros **a** e **c**. Contudo, os valores de  $^3J_{HaHb}$  da Tabela 20 sofrem pequena alteração com a mudança do meio, sendo esperado, portanto, que a variação conformacional segundo o diedro  $\chi$  apresente a mesma tendência. Com a intenção de justificar estes resultados experimentais, foram feitos os cálculos teóricos para a valina-OCH<sub>3</sub>.

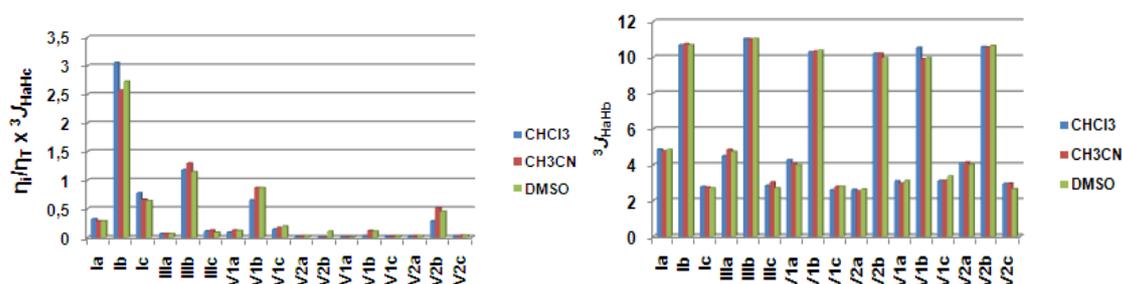


**Figura 28:** Projeções de Newman dos arranjos de cadeia lateral **a**, **b** e **c**.

Inicialmente, para fazer a busca dos mínimos conformacionais do éster metílico da valina (valina-OCH<sub>3</sub>), foram utilizados os arranjos dos seis confômeros encontrados para a alanina-OCH<sub>3</sub> (Figura 26) como pontos de partida para a cadeia principal do aminoácido. Assim, o ângulo diedro  $\chi$  (Hb-CH-C-Ha) foi variado de 0 a 360° em passos de 10° em nível B3LYP/cc-pVDZ, resultando em 6 curvas de energia potencial (relativos aos seis arranjos da cadeia principal adotados da alanina-OCH<sub>3</sub>; **Anexo II**). Destas 6 curvas de energia potencial, 18 mínimos de energia potencial foram encontrados, sendo 3 mínimos para cada uma delas. O numeral romano no nome de cada confômero indica a geometria da cadeia principal do aminoácido, que são análogas às geometrias dos confômeros da alanina-OCH<sub>3</sub>, enquanto o subscrito **a**, **b** ou **c**, indica a geometria da cadeia lateral em relação à cadeia principal apresentadas na Figura 28.

Dessa maneira, os 18 confômeros resultantes foram otimizados em nível B3LYP/aug-cc-pVDZ (Representações geométricas no **Anexo I**; O confômero **IV2c** converge ao confômero **la** quando otimizado em nível B3LYP/aug-cc-pVDZ e por isso não é considerado um mínimo de energia conformacional) e em seguida otimizados utilizando o modelo de solvatação implícito IEFPCM em clorofórmio, acetonitrila e DMSO. Para as geometrias dos confômeros resultantes da otimização nestes três solventes, utilizando o método IEFPCM, foram calculados os valores das constantes de acoplamento  $^3J_{\text{HaHb}}$  (nível B3LYP/aug-cc-pVDZ para os átomos de nitrogênio e oxigênio e em B3LYP/EPR-III para os átomos de hidrogênio e carbono). A contribuição de cada confômero para o valor de  $^3J_{\text{HaHb}}$  observado experimentalmente em cada solvente, é dada por suas respectivas frações molares multiplicadas pelos valores de  $^3J_{\text{HaHb}}$  intrínsecos à cada confômero (seção 1.3, Equação 1) neste solvente.

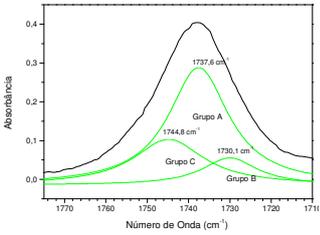
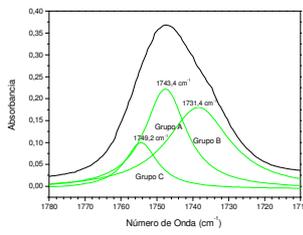
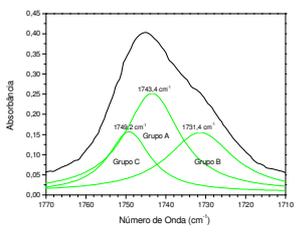
A Figura 29 apresenta os valores das contribuições relativas de cada confômero para o valor de  ${}^3J_{\text{HaHb}}$  observado ( $\eta_i/\eta_T \times {}^3J_{\text{HaHb}}$ ) e o valor de  ${}^3J_{\text{HaHb}}$  em clorofórmio, acetonitrila e DMSO. Como mostra a figura, a variação destes parâmetros em solventes de diferentes constantes dielétricas não é significativa e, portanto, corroboram com os dados experimentais.



**Figura 29:** Valores de  $\eta_i/\eta_T \times {}^3J_{\text{HaHb}}$  (à esquerda) e de  ${}^3J_{\text{HaHb}}$  (à direita) em clorofórmio, acetonitrila e DMSO para cada confômero da valina-OCH<sub>3</sub>.

Foram obtidos também espectros de infravermelho em clorofórmio, acetonitrila e DMSO. As bandas referentes ao estiramento da ligação C=O foram deconvoluídas para atribuição das populações conformacionais experimentais (Tabela 21). A Tabela 22 fornece os valores de energia, população relativa e estiramento de ligação C=O calculados teoricamente em nível B3LYP/aug-cc-pVDZ para cada confômero em cada solvente. Matematicamente é possível fazer a deconvolução das bandas de estiramento da ligação C=O experimental apresentadas na Tabela 21 considerando-se todos os 17 confômeros e conseguir um bom “fitting”. No entanto, o resultado provavelmente possuiria também apenas sentido matemático. Por essa razão, as bandas de C=O foram deconvoluídas em apenas 3 sinais, sendo os confômeros agrupados nestes sinais (veja abaixo).

**Tabela 21:** Deconvoluções das bandas de estiramento da ligação C=O obtidas dos espectros de infravermelho em clorofórmio, acetonitrila e DMSO da valina-OCH<sub>3</sub>. Valores teóricos e experimentais de estiramento da ligação C=O em cm<sup>-1</sup> (C=O) e populações (%P) em porcentagem.

| <b>CHCl<sub>3</sub></b>   |        |              |        | <b>CH<sub>3</sub>CN</b>  |        |              |        | <b>DMSO</b>   |        |              |        |      |
|---|--------|--------------|--------|--|--------|--------------|--------|---|--------|--------------|--------|------|
|  |        |              |        |  |        |              |        |  |        |              |        |      |
| Teórico   |        | Experimental |        | Teórico  |        | Experimental |        | Teórico   |        | Experimental |        |      |
| C=O <sup>[1]</sup>  | %P     | C=O          | %P     | C=O <sup>[1]</sup>   | %P     | C=O          | %P     | C=O <sup>[2]</sup>  | %P     | C=O          | %P     |      |
| <b>Grupo A</b>  | 1735,9 | 76,6         | 1737,5 | 78,0   | 1746,8 | 36,0         | 1747,7 | 36,2  | 1743,0 | 34,8         | 1743,4 | 33,0 |
| <b>Grupo B</b>  | 1725,7 | 5,6          | 1729,9 | 5,7  | 1739,7 | 43,8         | 1738,5 | 48,6  | 1735,8 | 43,4         | 1731,4 | 45,6 |
| <b>Grupo C</b>  | 1745,3 | 17,8         | 1744,7 | 16,3   | 1753,4 | 20,2         | 1754,4 | 15,3  | 1749,4 | 21,8         | 1749,2 | 21,4 |

<sup>[1]</sup> Foi utilizado FC de 0,991; <sup>[2]</sup> Foi utilizado FC de 0,998.

Utilizando os valores de estiramento da ligação C=O previstas pelos cálculos teóricos, os 17 confôrmers foram divididos em 3 grupos A, B e C (Tabela 21 e Tabela 22) de acordo com a proximidade do valor deste parâmetro calculado. Nesse sentido, a deconvolução referente à banda de estiramento da ligação C=O experimental foi executada escolhendo-se três sinais que aparecem como ombros nesta banda (foi utilizada a segunda derivada para que estes ombros ficassem mais evidentes), que apresentou correlação satisfatória com os valores de estiramento de ligação C=O calculados teoricamente. O valor do estiramento de ligação C=O calculado teoricamente para cada grupo é dado por:

$$\text{Grupo}_{\text{C=O}} = \sum_{i=1}^n \%P \times \text{confôrmero}(i)_{\text{C=O}}$$

Em que, Grupo<sub>C=O</sub> e confôrmero(i)<sub>C=O</sub> indicam os valores de estiramento de ligação C=O para cada grupo (apresentados como “C=O” na Tabela 21) e dos “i”

confômeros pertencentes à estes grupos (“C=O”; Tabela 22), respectivamente, e %P é a porcentagem populacional destes confômeros (Tabela 22). Foram utilizados fatores de correção (FC) para aproximar os valores de estiramento de ligação C=O experimentais e teóricos (Tabela 21)

**Tabela 22:** Energias relativas<sup>[a]</sup> (kcal mol<sup>-1</sup>), populações (porcentagem) e valores de estiramento da ligação C=O (cm<sup>-1</sup>) para os confômeros da valina-OCH<sub>3</sub>.

| Confômero | Isolado |      | CHCl <sub>3</sub>   |      |                    | CH <sub>3</sub> CN  |      |                    | DMSO                |      |                    |
|-----------|---------|------|---------------------|------|--------------------|---------------------|------|--------------------|---------------------|------|--------------------|
|           | E       | %P   | E                   | %P   | C=O <sup>[1]</sup> | E                   | %P   | C=O <sup>[2]</sup> | E                   | %P   | C=O <sup>[3]</sup> |
| la        | 1,07    | 6,6  | 0,86 <sup>[A]</sup> | 6,6  | 1737,2             | 0,82 <sup>[A]</sup> | 6,1  | 1744,3             | 0,86 <sup>[A]</sup> | 6,0  | 1744,7             |
| lb        | 0,25    | 26,2 | 0,00 <sup>[A]</sup> | 28,6 | 1734,3             | 0,01 <sup>[B]</sup> | 24,2 | 1742,4             | 0,00 <sup>[B]</sup> | 25,6 | 1742,1             |
| lc        | 0,00    | 39,9 | 0,01 <sup>[A]</sup> | 28,4 | 1739,2             | 0,00 <sup>[A]</sup> | 24,3 | 1747,0             | 0,04 <sup>[A]</sup> | 23,7 | 1746,7             |
| IIIa      | 2,12    | 1,1  | 1,77 <sup>[B]</sup> | 1,4  | 1729,3             | 1,68 <sup>[B]</sup> | 1,4  | 1735,2             | 1,69 <sup>[B]</sup> | 1,5  | 1735,4             |
| IIIb      | 0,94    | 8,2  | 0,58 <sup>[A]</sup> | 10,7 | 1731,3             | 0,43 <sup>[B]</sup> | 11,8 | 1737,9             | 0,53 <sup>[B]</sup> | 10,5 | 1736,7             |
| IIIc      | 1,58    | 2,8  | 1,16 <sup>[B]</sup> | 4,0  | 1724,3             | 1,05 <sup>[B]</sup> | 4,1  | 1731,5             | 1,20 <sup>[B]</sup> | 3,3  | 1730,2             |
| IV1a      | 1,84    | 1,8  | 1,53 <sup>[C]</sup> | 2,1  | 1745,2             | 1,22 <sup>[C]</sup> | 3,1  | 1752,0             | 1,26 <sup>[C]</sup> | 3,1  | 1751,8             |
| IV1b      | 1,37    | 4,0  | 0,89 <sup>[C]</sup> | 6,4  | 1745,2             | 0,63 <sup>[C]</sup> | 8,4  | 1752,1             | 0,66 <sup>[C]</sup> | 8,4  | 1752,3             |
| IV1c      | 1,27    | 4,6  | 0,96 <sup>[C]</sup> | 5,6  | 1747,1             | 0,79 <sup>[C]</sup> | 6,4  | 1755,9             | 0,75 <sup>[C]</sup> | 7,2  | 1753,6             |
| IV2a      | 2,11    | 1,1  | 2,19 <sup>[C]</sup> | 0,7  | 1743,2             | 1,83 <sup>[C]</sup> | 1,1  | 1752,7             | 1,85 <sup>[C]</sup> | 1,1  | 1752,7             |
| IV2b      | 3,87    | 0,1  | 4,19 <sup>[A]</sup> | 0,0  | 1731,3             | 6,22 <sup>[A]</sup> | 0,0  | 1746,5             | 1,86 <sup>[C]</sup> | 1,1  | 1754,8             |
| V1a       | 3,19    | 0,2  | 3,06 <sup>[B]</sup> | 0,2  | 1728,3             | 2,67 <sup>[B]</sup> | 0,3  | 1736,8             | 2,73 <sup>[B]</sup> | 0,3  | 1734,9             |
| V1b       | 2,91    | 0,3  | 2,70 <sup>[C]</sup> | 0,3  | 1755,1             | 1,78 <sup>[C]</sup> | 1,2  | 1754,8             | 1,86 <sup>[C]</sup> | 1,1  | 1755,1             |
| V1c       | 2,22    | 0,8  | 2,23 <sup>[A]</sup> | 0,7  | 1734,3             | 2,08 <sup>[B]</sup> | 0,7  | 1735,4             | 2,14 <sup>[B]</sup> | 0,7  | 1736,6             |
| V2a       | 2,79    | 0,4  | 2,30 <sup>[A]</sup> | 0,6  | 1739,2             | 2,08 <sup>[A]</sup> | 0,7  | 1743,5             | 2,02 <sup>[A]</sup> | 0,8  | 1743,7             |
| V2b       | 2,06    | 1,2  | 1,39 <sup>[C]</sup> | 2,7  | 1745,2             | 0,95 <sup>[A]</sup> | 4,9  | 1749,3             | 1,06 <sup>[A]</sup> | 4,3  | 1748,5             |
| V2c       | 2,41    | 0,7  | 1,99 <sup>[B]</sup> | 1,0  | 1732,3             | 1,72 <sup>[B]</sup> | 1,3  | 1722,2             | 1,72 <sup>[B]</sup> | 1,4  | 1736,0             |

<sup>[a]</sup> Correção da energia do ponto zero inclusa.

<sup>[1]</sup> Confômeros pertencentes ao Grupo A; <sup>[2]</sup> Confômeros pertencentes ao Grupo B; <sup>[3]</sup> Confômeros pertencentes ao Grupo C.

Somando-se os valores de população dos confômeros pertencentes à cada grupo (A, B e C), obtemos valores teóricos deste parâmetro muito próximos dos experimentais (Tabela 21). Assim, a coerência entre os resultados experimentais por RMN de <sup>1</sup>H e infravermelho e os teóricos, validam estes últimos. Dessa maneira, serão utilizados cálculos NBO e QTAIM para entender as preferências conformacionais dos confômeros da valina-OCH<sub>3</sub>.

A Tabela 23 apresenta valores dos ângulos diedros  $\psi$ ,  $\phi$  e  $\chi$  para os confômeros da valina. Há desvio considerável nos valores de  $\psi$  e  $\phi$  em relação

aos confôrmeros correspondentes da alanina-OCH<sub>3</sub> (compare as Tabelas 18 e 23), principalmente nos confôrmeros que têm arranjo de cadeia lateral **b** (Figura 28). Nesse sentido, comparando os valores do ângulo diedro  $\psi$  da valina-OCH<sub>3</sub> com os da alanina-OCH<sub>3</sub>, a distorção neste diedro segue, em geral, a ordem **b** > **a** > **c**. Em especial, os confôrmeros **I** (**la**, **lb** e **lc**), que estão entre os mais estáveis, seguem esta ordem de distorção do ângulo diedro  $\psi$ . Como vimos para os aminoácidos estudados anteriormente, o desvio de 0° do ângulo diedro  $\psi$  para os confôrmeros **I** ocorre para minimizar repulsões estéricas, com conseqüente diminuição de efeitos hiperconjugativos. No entanto, o ângulo diedro  $\phi$  sofre maior distorção no confôrmero **lc**.

**Tabela 23:** Valores dos ângulos diedros  $\psi$ ,  $\phi$  e  $\chi$  para os confôrmeros da valina-OCH<sub>3</sub>.

| Confôrmero  | $\psi$ (N-C-C=O) | $\phi$ [n <sub>N</sub> -N-C-C(O)] | $\chi$ [Hb-CH-C-Ha] |
|-------------|------------------|-----------------------------------|---------------------|
| <b>la</b>   | 35,8             | 167,7                             | 298,2               |
| <b>lb</b>   | 49,2             | 170,8                             | 185,9               |
| <b>lc</b>   | 18,1             | 162,8                             | 65,6                |
| <b>IIIa</b> | 214,2            | 174,0                             | 295,6               |
| <b>IIIb</b> | 241,9            | 176,7                             | 185,3               |
| <b>IIIc</b> | 194,7            | 172,1                             | 65,7                |
| <b>IV1a</b> | 35,6             | 76,0                              | 291,9               |
| <b>IV1b</b> | 56,4             | 59,9                              | 180,6               |
| <b>IV1c</b> | 26,4             | 76,7                              | 60,0                |
| <b>IV2a</b> | 0,0              | 98,5                              | 280,8               |
| <b>IV2b</b> | 24,8             | 86,4                              | 203,1               |
| <b>V1a</b>  | 213,2            | 62,7                              | 291,4               |
| <b>V1b</b>  | 237,3            | 48,6                              | 180,8               |
| <b>V1c</b>  | 205,2            | 61,1                              | 60,8                |
| <b>V2a</b>  | 158,3            | 73,1                              | 185,5               |
| <b>V2b</b>  | 113,6            | 65,2                              | 192,7               |
| <b>V2c</b>  | 159,3            | 77,3                              | 58,3                |

Todavia, para podermos fazer a análise comparativa entre a alanina-OCH<sub>3</sub> e a valina-OCH<sub>3</sub>, devemos verificar se não há formação de LH intramolecular na valina-OCH<sub>3</sub>. Para caracterização de LHs intramoleculares serão utilizados os critérios de Popelier baseados em parâmetros obtidos da QTAIM (seção 1.7). Os gráficos moleculares de todos os confôrmeros são apresentados no **Anexo I**, que mostram que não há formação de LH intramolecular na cadeia principal de

nenhum dos confôrmeros. Porém, alguns confôrmeros de alta energia relativa apresentam LHs intramoleculares C-H...O não-convencionais entre a cadeia lateral e a cadeia principal. A Tabela 24 apresenta os critérios de Popelier para estas interações, que indica que todas as LHs são estáveis, porém fracas (valores de  $\rho_{\text{HBCP}}$ ). Assim, devido à ocorrência em apenas confôrmeros que apresentam alta energia relativa, as LHs intramoleculares C-H...O praticamente não têm efeito nas preferências conformacionais da valina-OCH<sub>3</sub>.

**Tabela 24:** Parâmetros utilizados para avaliar os critérios de Popelier sobre os confôrmeros da valina-OCH<sub>3</sub>.  $\rho_{\text{HBCP}}$ ,  $\nabla^2\rho_{\text{HBCP}}$  e todos os parâmetros de integração sobre os átomos H participantes da LH C-H...O estão em ua.

| <b>Confôrmero</b> | <b><math>\rho_{\text{HBCP}}</math></b> | <b><math>\nabla^2\rho_{\text{HBCP}}</math></b> | <b><math>q(\text{H})</math></b> | <b><math>E(\text{H})</math></b> | <b><math>M_1(\text{H})</math></b> | <b><math>V(\text{H})</math></b> |
|-------------------|--|--|---------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|
| <b>Ia</b>         | ---                                    | ---  | <b>-0,037</b>                   | <b>-0,6266</b>                  | <b>0,134</b>                      | <b>50,53</b>                    |
| <b>IV1a</b>       | 0,008                                  | +0,029   | -0,030                          | -0,6242                         | 0,133                             | 49,91                           |
| <b>IV2a</b>       | 0,010                                  | +0,038   | -0,018                          | -0,6212                         | 0,131                             | 47,97                           |
| <b>IV2b</b>       | 0,014                                  | +0,047   | -0,008                          | -0,6209                         | 0,126                             | 46,16                           |
| <b>V1a</b>        | 0,008                                  | +0,030   | -0,015                          | -0,6181                         | 0,131                             | 48,88                           |
| <b>V2a</b>        | 0,011                                  | +0,037   | +0,002                          | -0,6127                         | 0,129                             | 46,67                           |
| <b>V2b</b>        | 0,010                                  | +0,036   | -0,010                          | -0,6180                         | 0,129                             | 47,66                           |

Para avaliar a contribuição dos efeitos de repulsão estérica e hiperconjugativos no isomerismo rotacional da valina-OCH<sub>3</sub>, foram obtidos os valores de  $\Delta E_{\text{Lewis}}$  e  $\Delta E_{\text{Hiper}}$ , respectivamente, por análise NBO (Tabela 25). Várias relações podem ser construídas utilizando a Tabela 25 para mostrar que efeitos estéricos têm maior contribuição para as preferências conformacionais da valina-OCH<sub>3</sub> do que efeitos hiperconjugativos, porém vamos analisar apenas uma delas. Observando o grupo de confôrmeros I, o confôrmero **Ic** é o mais estável exclusivamente devido à menores valores de  $\Delta E_{\text{Lewis}}$ , uma vez que é o menos estabilizado por efeitos hiperconjugativos (valores de  $\Delta E_{\text{Hiper}}$ ; Tabela 25).

**Tabela 25:** Energias relativas do sistema real ( $\Delta E_T$ ), do caso hipotético onde hiperconjugação é removida do sistema ( $\Delta E_{Lewis}$ ) e da estabilização por hiperconjugação ( $\Delta E_{hiper}$ ) para cada conformero da valina-OCH<sub>3</sub> em kcal mol<sup>-1</sup>.

|                    | <b>la</b>   | <b>lb</b>   | <b>lc</b>  | <b>IIIa</b> | <b>IIIb</b> | <b>IIIc</b> | <b>IV1a</b> | <b>IV1b</b> | <b>IV1c</b> |
|--------------------|-------------|-------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| $\Delta E_{Total}$ | 1,07        | 0,25        | 0,00       | 2,12        | 0,94        | 1,58        | 1,84        | 1,37        | 1,27        |
| $\Delta E_{Lewis}$ | 7,37        | 5,87        | 4,47       | 7,98        | 4,13        | 7,09        | 8,91        | 7,81        | 8,56        |
| $\Delta E_{Hiper}$ | 9,33        | 8,58        | 7,41       | 8,82        | 6,04        | 8,56        | 9,97        | 9,32        | 10,15       |
|                    | <b>IV2a</b> | <b>IV2b</b> | <b>V1a</b> | <b>V1b</b>  | <b>V1c</b>  | <b>V2a</b>  | <b>V2b</b>  | <b>V2c</b>  |             |
| $\Delta E_{Total}$ | 2,11        | 3,87        | 3,19       | 2,91        | 2,22        | 2,79        | 2,06        | 2,41        |             |
| $\Delta E_{Lewis}$ | 6,09        | 0,97        | 3,46       | 0,00        | 3,51        | 8,71        | 5,56        | 9,18        |             |
| $\Delta E_{Hiper}$ | 6,72        | 0,09        | 3,21       | 0,00        | 4,13        | 8,80        | 6,34        | 9,62        |             |

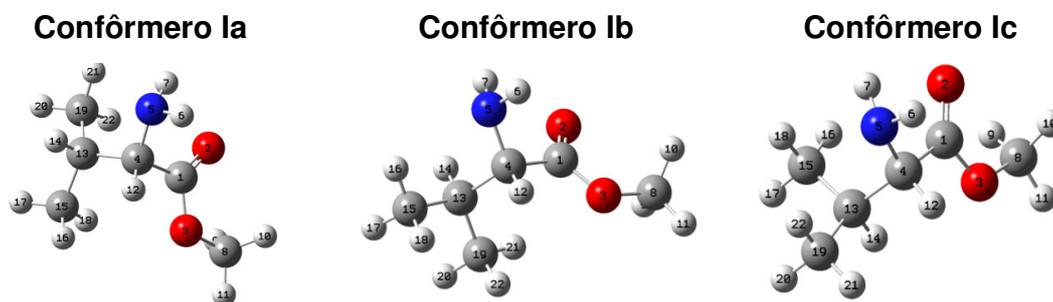
Para se ter percepção de quais interações estéricas favorecem o conformero **lc** em relação ao **la** e **lb**, são mostrados na Tabela 26 os valores de  $N(\Omega)$  e  $E(\Omega)$  obtidos por QTAIM para estes dois últimos conformeros em relação à **lc**. A Tabela sugere que os menores valores de  $\Delta N(\Omega)$  dos átomos de nitrogênio (N<sub>5</sub>), e dos átomos H<sub>14</sub> e H<sub>16</sub>, que resultam em maiores valores de  $E(\Omega)$  destes átomos são as principais fontes de instabilidade em **la** e **lb** (valores em negrito).

**Tabela 26:** Valores de populações eletrônicas atômicas  $N(\Omega)$  e de energias atômicas  $E(\Omega)$  dos átomos dos conformeros da valina-OCH<sub>3</sub> **la** e **lb** relativos ao **lc** em ua x 10<sup>3</sup>.

| <b>Conformero la</b> |                    |                    |            |                    |                    | <b>Conformero lb</b> |                    |                    |            |                    |                    |
|----------------------|--------------------|--------------------|------------|--------------------|--------------------|----------------------|--------------------|--------------------|------------|--------------------|--------------------|
| $\Omega$             | $\Delta N(\Omega)$ | $\Delta E(\Omega)$ | $\Omega$   | $\Delta N(\Omega)$ | $\Delta E(\Omega)$ | $\Omega$             | $\Delta N(\Omega)$ | $\Delta E(\Omega)$ | $\Omega$   | $\Delta N(\Omega)$ | $\Delta E(\Omega)$ |
| C1                   | 5                  | -2,2               | H12        | -1                 | -1,4               | C1                   | 3                  | -5,8               | H12        | 0                  | 0,3                |
| O2                   | 0                  | 0,3                | C13        | 3                  | 0,2                | O2                   | 1                  | 3,8                | C13        | 0                  | -1,8               |
| O3                   | -2                 | 0,1                | <b>H14</b> | <b>-12</b>         | <b>6,5</b>         | O3                   | -3                 | 2,5                | H14        | -2                 | 4,8                |
| C4                   | 2                  | -1,2               | C15        | -7                 | 2,7                | C4                   | 2                  | -6,3               | C15        | -6                 | 0,7                |
| <b>N5</b>            | <b>-4</b>          | <b>7,1</b>         | H16        | 2                  | 0,2                | <b>N5</b>            | <b>-9</b>          | <b>5,5</b>         | <b>H16</b> | <b>-30</b>         | <b>11,2</b>        |
| H6                   | 2                  | -0,4               | H17        | 0                  | -0,4               | H6                   | 1                  | 0,6                | H17        | 6                  | -1,5               |
| H7                   | 2                  | -0,3               | H18        | 9                  | -4,3               | H7                   | 3                  | 0,6                | H18        | 20                 | -4,9               |
| C8                   | 2                  | -1,8               | C19        | 5                  | -1,1               | C8                   | 2                  | -2,2               | C19        | 5                  | -2,1               |
| H9                   | 1                  | -0,3               | H20        | -4                 | 1,0                | H9                   | 0                  | 0,1                | H20        | -9                 | 2,3                |
| H10                  | -1                 | 0,3                | H21        | -16                | 3,4                | H10                  | -1                 | 0,3                | H21        | -10                | 0,4                |
| H11                  | 0                  | 0,1                | H22        | 15                 | -7,1               | H11                  | 0                  | 0,1                | H22        | 26                 | -9,0               |

A Figura 30 esclarece as interações repulsivas que aumentam a energia dos átomos em negrito da Tabela 26. O par de elétrons não ligante do átomo de N<sub>5</sub> (n<sub>N5</sub>) interage repulsivamente com os átomos H<sub>14</sub> e H<sub>16</sub> nos confôrmeros **la** e **lb**, respectivamente. Estas repulsões causam maior instabilidade nos confôrmeros **la** e **lb** do que a repulsão entre o n<sub>N5</sub> e o H<sub>22</sub> no confôrmero **lc**, uma vez que o átomo de nitrogênio é menos estável em **la** e **lb**. Além disso, a distância N...H (H<sub>14</sub>, H<sub>16</sub> e H<sub>22</sub> para os confôrmeros **la**, **lb** e **lc**, respectivamente) possui maior valor para o confôrmero **lc** (2,733 Å) do que para os confôrmeros **la** e **lb** (2,599 Å e 2,595 Å, respctivamente), isto é, estes átomos que interagem repulsivamente estão mais afastados no confôrmero **lc**.

Dessa maneira, a explicação de que confôrmeros com arranjo de cadeia lateral **b** (Figura 28) são mais estáveis que os demais confôrmeros, muitas vezes apresentadas em livros-texto, que utiliza inspeção qualitativa de repulsões estéricas (p. ex., veja a referência 87), estão em desacordo com nossos cálculos. Estas considerações da literatura baseiam-se no fato de que o H<sub>b</sub> (Figura 28), em confôrmeros de arranjo de cadeia lateral **b**, estão em posição *gauche* simultaneamente com os grupos NH<sub>2</sub> e COOH, e por isso deveriam sofrer menores repulsões estéricas que os arranjos **a** e **c**, que têm um grupo metila em posição *gauche* à estes grupos. Contudo, de acordo com os cálculos do presente trabalho, os hidrogênios dos grupos metila estão suficientemente afastados do grupo COOCH<sub>3</sub> (> 3,0 Å) e por isso não sofrem repulsões estéricas com este.

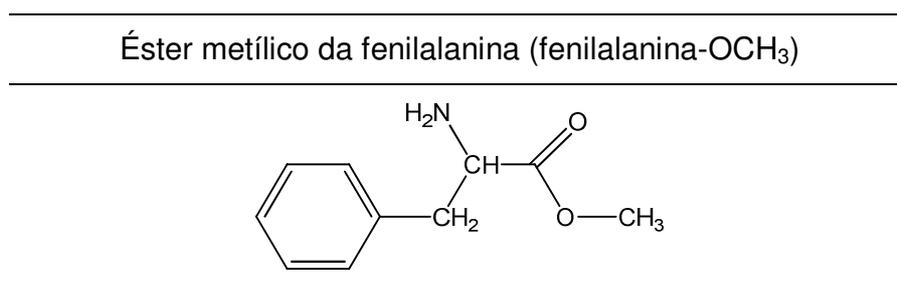


**Figura 30:** Representações geométricas dos confôrmeros **la**, **lb** e **lc** da valina-OCH<sub>3</sub>

Enfim, foi mostrado que o grupo isopropila da cadeia lateral da valina-OCH<sub>3</sub> causa perturbações bastante significativas na cadeia principal do aminoácido. Com efeito, diferentemente da glicina e da alanina, efeitos estéricos são os que governam as preferências conformacionais da valina-OCH<sub>3</sub>, embora efeitos hiperconjugativos não possam ser desprezados. Estes resultados confirmam as hipóteses feitas quando estudamos o comportamento conformacional da alanina, isto é, as cadeias laterais dos aminoácidos devem interagir de maneira específica com sua cadeia principal, sendo cada aminoácido um sistema molecular único. Nesse sentido, devem ser estudados cada resíduo de aminoácido para se ter percepção de suas dinâmicas quando em ambiente polipeptídico. Em específico, os grupos metila (alanina) e isopropila (valina) interagem repulsivamente com a cadeia principal do aminoácido e aumentam as contribuições dos efeitos de repulsão estérica para as preferências conformacionais através destas repulsões. Nas próximas seções serão estudados os aminoésteres da fenilalanina e tirosina, que têm cadeias laterais aromáticas, para verificarmos as perturbações que estes exercem sobre a cadeia principal.

## 4.6 Éster metílico da fenilalanina

O éster metílico da fenilalanina (fenilalanina-OCH<sub>3</sub>) possui um grupo CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> como cadeia lateral (Esquema 5), que será estudado comparativamente à alanina-OCH<sub>3</sub> (seção 4.4) e à valina-OCH<sub>3</sub> (seção 4.5).



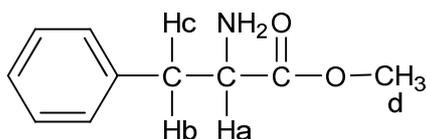
**Esquema 5:** Representação da estrutura da fenilalanina-OCH<sub>3</sub>.

Foram obtidos espectros de RMN de <sup>1</sup>H em vários solventes da fenilalanina-OCH<sub>3</sub> desprotonada segundo a reação com pó de zinco (Esquema 2 da seção 3.3; Espectros apresentados no **Anexo III**). A Tabela 27 fornece os valores de <sup>3</sup>J<sub>HaHb</sub> e <sup>3</sup>J<sub>HaHc</sub> experimentais obtidos destes espectros, que sugerem que há variação conformacional com a mudança do meio. Em solventes pouco polares, os hidrogênios diastereotópicos (Hb e Hc) estão em ambientes químicos bem diferentes e acoplam com o hidrogênio alfa (Ha) com valores de <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> bem distintos, sendo possível medir a constante de acoplamento geminal entre os hidrogênios diastereotópicos. Aumentando-se progressivamente a constante dielétrica do solvente, Hb e Hc começam a apresentar constantes de acoplamento vicinal <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> com Ha cada vez mais próximas, até não serem mais distinguíveis quando a constante dielétrica do solvente é alta.

A Figura 31 apresenta os 3 arranjos **a**, **b** e **c** mais estáveis da cadeia lateral em relação à cadeia principal da fenilalanina-OCH<sub>3</sub>. Observando-se estas projeções de Newman, é possível notar duas configurações distintas das posições de Hb e Hc em relação à Ha. Em uma das configurações, um dos hidrogênios diastereotópicos (Hb ou Hc) ocupa posição *anti* em relação à Ha e outro posição *gauche* e vice-versa (arranjos de cadeia lateral **a** e **b**). A segunda configuração de

Hb e Hc em relação à Ha é observada no confômero **c**, onde ambos Hb e Hc possuem posição *gauche* em relação à Ha.

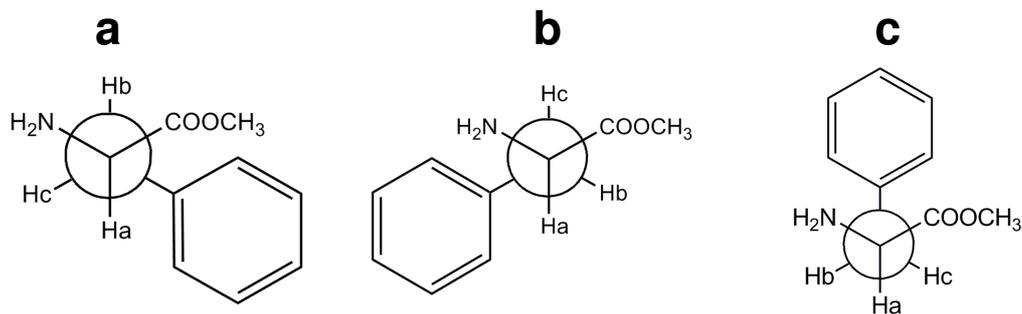
**Tabela 27:** Valores de deslocamentos químicos (ppm) e constantes de acoplamento (Hz) para os hidrogênios do éster metílico da fenilalanina-OCH<sub>3</sub> em solventes de diferentes constantes dielétricas ( $\epsilon$ ).



| Solvente                        | E    | $\delta_{Ha}$ | $\delta_{Hb}$ | $\delta_{Hc}$ | $\delta_{Hd}$ | $^3J_{HaHb}$ | $^3J_{HaHc}$ | $^2J_{HbHc}$ |
|---------------------------------|------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------------|--------------|--------------|
| CDCl <sub>3</sub>               | 4,8  | 4,10          | 3,09          | 3,25          | 3,72          | 7,9          | 4,8          | 14,0         |
| CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 9,8  | 4,13          | 3,13          | 3,27          | 3,78          | 7,6          | 4,9          | 14,1         |
| Piridina-d <sub>5</sub>         | 12,3 | 3,90          | 2,99          | 3,15          | 3,61          | 7,4          | 5,7          | 13,4         |
| Acetona-d <sub>6</sub>          | 20,7 | 4,15          | 3,21          | 3,28          | 3,70          | 6,5          | 5,2          | 13,8         |
| Metanol-d <sub>4</sub> *        | 32,7 | 3,95          | 3,11          | 3,11          | 3,37          | 6,6          | 6,6          | ---          |
| CD <sub>3</sub> CN              | 37,5 | 4,00          | 3,08          | 3,15          | 3,67          | 6,1          | 6,1          | 13,9         |
| DMSO-d <sub>6</sub> *           | 46,7 | 3,66          | 2,88          | 2,88          | 3,57          | 6,7          | 6,7          | ---          |

\*Em metanol-d<sub>4</sub> e DMSO-d<sub>6</sub> Hb e Hc são indistinguíveis.

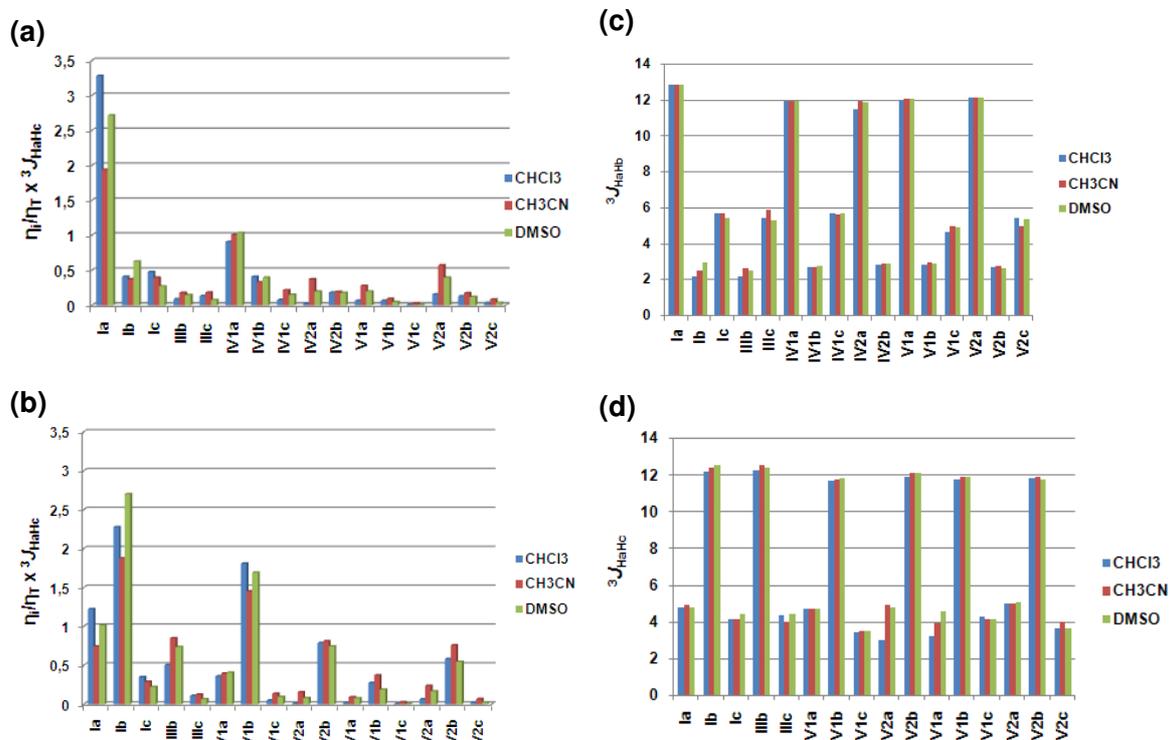
Dessa maneira, duas hipóteses poderiam explicar a variação dos valores de  $^3J_{HaHb}$  e  $^3J_{HaHc}$  com o aumento da constante dielétrica do solvente na Tabela 27. Uma é que o equilíbrio conformacional se deslocaria para o arranjo **c** em solventes com maiores valores de constante dielétrica e por isso os valores destas duas constantes de acoplamento se aproximam, uma vez que ambos Hb e Hc estão em relação *gauche* com Ha. A outra é que os arranjos **a** e **b** estariam em proporções equivalentes em solventes com maiores valores de constante dielétrica e por essa razão  $^3J_{HaHb}$  e  $^3J_{HaHc}$  são equivalentes nestes solventes. Assim, para entender a variação conformacional da fenilalanina-OCH<sub>3</sub> em diferentes solventes, serão utilizados cálculos teóricos.



**Figura 31:** Projeções de Newman dos arranjos da cadeia lateral **a**, **b** e **c**.

Os 18 confôrmeros da fenilalanina-OCH<sub>3</sub> foram encontrados variando-se o ângulo diedro  $\chi$  [C(Ph)-CH<sub>2</sub>-CH-C(O)] em nível B3LYP/cc-pVDZ, onde cada confôrmero da alanina-OCH<sub>3</sub> foi utilizado como ponto de partida para as geometrias da cadeia principal (curvas de energia potencial no **Anexo II**). Quando otimizados em nível B3LYP/aug-cc-pVDZ, os confôrmeros **IIIa** e **IV2c** convergem para os confôrmeros **la** e **lc**, respectivamente, e, portanto, não são mínimos conformacionais (representações geométricas no **Anexo I**). Os 16 confôrmeros restantes foram otimizados com o método IEFPCM com o mesmo nível teórico. Foram calculados os valores de  $^3J_{\text{HaHb}}$  e  $^3J_{\text{HaHc}}$  (B3LYP/aug-cc-pVDZ para os átomos de oxigênio e nitrogênio e B3LYP/EPR-III para carbono e hidrogênio) das geometrias resultantes de otimização em solvente, que foram utilizados para comparação com os resultados experimentais.

Os gráficos de contribuições de cada confôrmero para o valor de  $^3J_{\text{HaHb}}$  e  $^3J_{\text{HaHc}}$ , dados por  $\eta_i/\eta_T \times ^3J_{\text{HH}}$ , em clorofórmio, acetonitrila e DMSO são apresentados na Figura 32. Os valores de  $^3J_{\text{HaHb}}$  (Figura 32c) e  $^3J_{\text{HaHc}}$  (Figura 32d) são praticamente constantes com a variação do solvente e, portanto, a variação de  $\eta_i/\eta_T$  (população conformacional relativa) é a responsável pelos diferentes valores de  $^3J_{\text{HH}}$  com a variação do solvente. Observando simultaneamente as Figuras 32a e 32b, podemos constatar (de acordo com estes cálculos teóricos) que a segunda hipótese supracitada é a correta, isto é, os confôrmeros **la** e **lb** adquirem valores de  $\eta_i/\eta_T \times ^3J_{\text{HH}}$  equivalentes em solventes que possuem valores altos de constante dielétrica. Há algumas variações nos valores de  $\eta_i/\eta_T \times ^3J_{\text{HH}}$  dos demais confôrmeros, porém podem ser considerados de efeito secundário.



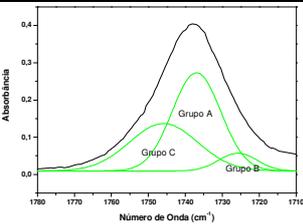
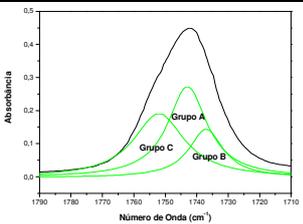
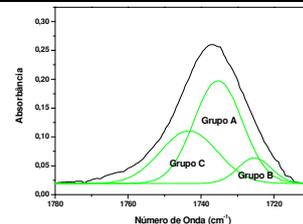
**Figura 32:** Variações de  $\eta_i/\eta_T \times {}^3J_{\text{HaHb}}$  (a), de  $\eta_i/\eta_T \times {}^3J_{\text{HaHc}}$  (b), de  ${}^3J_{\text{HaHb}}$  (c) e de  ${}^3J_{\text{HaHc}}$  (d) para cada conformero da fenilalanina- $\text{OCH}_3$  em clorofórmio, acetonitrila e DMSO.

Em clorofórmio, os valores de  $\eta_i/\eta_T \times {}^3J_{\text{HaHb}}$  no conformero **Ia** e  $\eta_i/\eta_T \times {}^3J_{\text{HaHc}}$  no conformero **Ib** possuem valores bastante distintos (3,28 Hz e 2,28 Hz, respectivamente), sendo esta a explicação semi-quantitativa do maior valor experimental de  ${}^3J_{\text{HaHb}}$  em relação ao  ${}^3J_{\text{HaHc}}$  neste solvente (Tabela 27). Em acetonitrila e DMSO, no entanto,  $\eta_i/\eta_T \times {}^3J_{\text{HaHb}}$  no conformero **Ia** e  $\eta_i/\eta_T \times {}^3J_{\text{HaHc}}$  no conformero **Ib** possuem valores muito próximos ( $\eta_i/\eta_T \times {}^3J_{\text{HaHb}}$  no conformero **Ia** = 1,94 Hz e 2,71 Hz em acetonitrila e DMSO, respectivamente, e  $\eta_i/\eta_T \times {}^3J_{\text{HaHc}}$  no conformero **Ib** = 1,87 Hz e 2,70 Hz, em acetonitrila e DMSO, respectivamente), sendo esta a justificativa dos valores iguais de  ${}^3J_{\text{HaHb}}$  e  ${}^3J_{\text{HaHc}}$  experimentais nestes solventes (Tabela 27). Dessa maneira, os resultados obtidos por cálculos teóricos não apenas corroboram com os experimentais (obtidos por RMN de  ${}^1\text{H}$ ),

mas também esclarecem as tendências de variação dos valores das constantes de acoplamento experimentais com a mudança do meio.

Além disso, foram obtidos espectros de infravermelho em clorofórmio, acetonitrila e DMSO para obtenção das populações conformacionais por deconvolução da banda referente ao estiramento da ligação C=O (Tabela 28).

**Tabela 28:** Deconvoluções das bandas de estiramento da ligação C=O obtidas dos espectros de infravermelho em clorofórmio, acetonitrila e DMSO da fenilalanina-OCH<sub>3</sub>. Valores teóricos e experimentais de estiramento da ligação C=O em cm<sup>-1</sup> (C=O) e populações (%P) em porcentagem.

| CHCl <sub>3</sub>   |        |              |        | CH <sub>3</sub> CN   |        |              |        | DMSO  |        |              |        |      |
|---|--------|--------------|--------|--|--------|--------------|--------|---|--------|--------------|--------|------|
|  |        |              |        |  |        |              |        |  |        |              |        |      |
| Teórico   |        | Experimental |        | Teórico  |        | Experimental |        | Teórico   |        | Experimental |        |      |
| C=O <sup>[1]</sup>  | %P     | C=O          | %P     | C=O <sup>[2]</sup>   | %P     | C=O          | %P     | C=O <sup>[3]</sup>  | %P     | C=O          | %P     |      |
| <b>Grupo A</b>  | 1736,1 | 59,8         | 1737,0 | 55,0   | 1744,4 | 46,5         | 1743,0 | 46,7  | 1735,1 | 53,7         | 1735,3 | 56,5 |
| <b>Grupo B</b>  | 1726,7 | 7,4          | 1725,8 | 7,8  | 1736,6 | 15,2         | 1737,0 | 18,0  | 1723,1 | 8,1          | 1725,4 | 9,6  |
| <b>Grupo C</b>  | 1745,9 | 32,8         | 1745,9 | 37,2   | 1752,1 | 38,3         | 1752,0 | 35,3  | 1743,5 | 38,2         | 1743,4 | 33,9 |

Foi aplicado <sup>[1]</sup> FC de 0,989; <sup>[2]</sup> FC de 0,998; <sup>[3]</sup> FC de 0,993.

A separação dos confôrmers em grupos (A, B e C) foi realizada de acordo com a proximidade nos valores obtidos por cálculos teóricos de estiramento de ligação C=O (Tabela 29), possuindo cada grupo as populações conformacionais referentes ao somatório dos confôrmers que os dão origem. As deconvoluções das bandas referentes ao estiramento da ligação C=O, que forneceram os valores experimentais de populações conformacionais, e os valores de estiramento de ligação C=O teóricos de cada grupo foram calculados da mesma maneira àqueles da valina-OCH<sub>3</sub> (seção 4.5). Os valores teóricos e experimentais de população conformacional dos grupos A, B e C obtidos dessa maneira são congruentes entre si e, portanto, validam os primeiros. Assim, as geometrias obtidas por estes cálculos teóricos serão utilizadas para determinar os efeitos que governam as

preferências conformacionais da fenilalanina-OCH<sub>3</sub>, utilizando cálculos QTAIM e NBO.

**Tabela 29:** Energias relativas<sup>[a]</sup> (kcal mol<sup>-1</sup>), populações (porcentagem) e valores de estiramento da ligação C=O (cm<sup>-1</sup>) para os confôrmeros da fenilalanina-OCH<sub>3</sub>.

| Confôrmero  | Isolado    |      | CHCl <sub>3</sub>   |      |                    | CH <sub>3</sub> CN  |      |                    | DMSO                |      |                    |
|-------------|------------|------|---------------------|------|--------------------|---------------------|------|--------------------|---------------------|------|--------------------|
|             | $\Delta E$ | %P   | $\Delta E$          | %P   | C=O <sup>[1]</sup> | $\Delta E$          | %P   | C=O <sup>[2]</sup> | $\Delta E$          | %P   | C=O <sup>[3]</sup> |
| <b>la</b>   | 0,00       | 20,6 | 0,00 <sup>[A]</sup> | 25,5 | 1733,4             | 0,00 <sup>[A]</sup> | 15,1 | 1741,8             | 0,01 <sup>[A]</sup> | 21,1 | 1732,7             |
| <b>lb</b>   | 0,16       | 15,8 | 0,18 <sup>[A]</sup> | 18,6 | 1736,8             | 0,00 <sup>[A]</sup> | 15,1 | 1745,9             | 0,00 <sup>[A]</sup> | 21,4 | 1736,6             |
| <b>lc</b>   | 0,26       | 13,3 | 0,66 <sup>[A]</sup> | 8,4  | 1741,5             | 0,74 <sup>[A]</sup> | 6,9  | 1748,3             | 0,86 <sup>[A]</sup> | 5,0  | 1739,7             |
| <b>IIIb</b> | 1,41       | 1,9  | 1,08 <sup>[B]</sup> | 4,1  | 1727,6             | 0,76 <sup>[B]</sup> | 6,8  | 1731,9             | 0,76 <sup>[B]</sup> | 5,9  | 1723,4             |
| <b>IIIc</b> | 0,95       | 4,2  | 1,38 <sup>[B]</sup> | 2,5  | 1723,7             | 1,51 <sup>[B]</sup> | 3,1  | 1730,7             | 1,61 <sup>[B]</sup> | 1,4  | 1719,9             |
| <b>IV1a</b> | 0,93       | 4,3  | 0,72 <sup>[C]</sup> | 7,6  | 1742,1             | 0,56 <sup>[C]</sup> | 8,4  | 1749,7             | 0,54 <sup>[C]</sup> | 8,6  | 1741,8             |
| <b>IV1b</b> | 0,08       | 18,0 | 0,30 <sup>[C]</sup> | 15,4 | 1745,9             | 0,19 <sup>[C]</sup> | 12,3 | 1753,6             | 0,24 <sup>[C]</sup> | 14,3 | 1744,9             |
| <b>IV1c</b> | 1,86       | 0,9  | 1,73 <sup>[C]</sup> | 1,4  | 1750,3             | 1,30 <sup>[C]</sup> | 3,8  | 1755,5             | 1,23 <sup>[C]</sup> | 2,7  | 1746,2             |
| <b>IV2a</b> | 2,74       | 0,2  | 2,84 <sup>[C]</sup> | 0,2  | 1733,1             | 1,50 <sup>[C]</sup> | 3,1  | 1753,3             | 1,52 <sup>[C]</sup> | 1,7  | 1742,5             |
| <b>IV2b</b> | 0,36       | 11,2 | 0,80 <sup>[C]</sup> | 6,6  | 1741,9             | 0,77 <sup>[C]</sup> | 6,7  | 1750,9             | 0,74 <sup>[C]</sup> | 6,1  | 1742,4             |
| <b>V1a</b>  | 2,26       | 0,5  | 2,29 <sup>[C]</sup> | 0,5  | 1752,2             | 1,79 <sup>[C]</sup> | 2,3  | 1756,1             | 1,52 <sup>[C]</sup> | 1,6  | 1743,6             |
| <b>V1b</b>  | 0,83       | 5,1  | 1,42 <sup>[A]</sup> | 2,3  | 1740,7             | 1,51 <sup>[A]</sup> | 3,1  | 1746,8             | 1,55 <sup>[A]</sup> | 1,6  | 1738,8             |
| <b>V1c</b>  | 2,97       | 0,1  | 3,27 <sup>[B]</sup> | 0,1  | 1728,5             | 3,06 <sup>[B]</sup> | 0,6  | 1731,8             | 3,11 <sup>[B]</sup> | 0,1  | 1723,8             |
| <b>V2a</b>  | 2,55       | 0,3  | 1,76 <sup>[C]</sup> | 1,3  | 1749,1             | 1,11 <sup>[C]</sup> | 4,7  | 1749,6             | 1,12 <sup>[C]</sup> | 3,2  | 1741,6             |
| <b>V2b</b>  | 1,10       | 3,2  | 0,97 <sup>[A]</sup> | 4,9  | 1736,4             | 0,82 <sup>[A]</sup> | 6,4  | 1741,7             | 0,91 <sup>[A]</sup> | 4,6  | 1732,6             |
| <b>V2c</b>  | 2,28       | 0,4  | 2,17 <sup>[B]</sup> | 0,7  | 1729,6             | 2,10 <sup>[B]</sup> | 1,7  | 1737,7             | 2,08 <sup>[B]</sup> | 0,6  | 1727,3             |

<sup>[a]</sup> Correção da energia do ponto zero inclusa.

Foi aplicado <sup>[1]</sup> FC de 0,989; <sup>[2]</sup> FC de 0,998; <sup>[3]</sup> FC de 0,993.

<sup>[A]</sup> Confôrmeros do grupo A, <sup>[B]</sup> Confôrmeros do grupo B <sup>[C]</sup> Confôrmeros do grupo C.

Os gráficos moleculares dos confôrmeros da fenilalanina-OCH<sub>3</sub> obtidos por QTAIM (**anexo I**) predizem algumas LHs intramoleculares C-H...O não-usuais, que ocorrem entre a cadeia lateral e a cadeia principal nos confôrmeros **lc**, **V2a** e **V2c** deste aminoéster. No entanto, o confôrmero **lc** não atende aos critérios de Popelier (Tabela 30) e, portanto, estas LHs intramoleculares estão presentes apenas em confôrmeros instáveis e, conseqüentemente, têm efeito secundário nas preferências conformacionais da fenilalanina-OCH<sub>3</sub>.

**Tabela 30:** Parâmetros utilizados para avaliar os critérios de Popelier sobre os confôrmeros da fenilalanina-OCH<sub>3</sub>.  $\rho_{\text{HBCP}}$ ,  $\nabla^2\rho_{\text{HBCP}}$  e todos os parâmetros de integração sobre os átomos H participantes da LH C-H...O estão em ua. O átomo de H do confôrmero **la** é utilizado como referência.

| Confôrmero | $\rho_{\text{HBCP}}$ | $\nabla^2\rho_{\text{HBCP}}$ | $q(\text{H})$ | $E(\text{H})$  | $M_1(\text{H})$ | $V(\text{H})$ |
|------------|----------------------|------------------------------|---------------|----------------|-----------------|---------------|
| <b>la</b>  | ---                  | ---                          | <b>+0,004</b> | <b>-0,6126</b> | <b>0,131</b>    | <b>49,64</b>  |
| <b>lc</b>  | 0,004                | +0,016                       | -0,006        | -0,6175        | 0,124           | 50,19         |
| <b>V2a</b> | 0,007                | +0,026                       | +0,025        | -0,6060        | 0,123           | 46,69         |
| <b>V2c</b> | 0,006                | +0,021                       | +0,011        | -0,6110        | 0,125           | 48,13         |

Os valores de  $\Delta E_{\text{Lewis}}$  e  $\Delta E_{\text{Hiper}}$  obtidos por análise NBO (Tabela 31) apresentam que ambos efeitos hiperconjugativos e de repulsão estérica são importantes para a estabilização conformacional. Com efeito, todos os confôrmeros que têm valores de  $\Delta E_{\text{Hiper}}$  com no mínimo 1 kcal mol<sup>-1</sup> maiores que  $\Delta E_{\text{Lewis}}$ , são confôrmeros com valor de  $\Delta E_{\text{Total}}$  próximos ou menores à 1 kcal mol<sup>-1</sup>, isto é, o balanço entre estes dois efeitos governam as preferências conformacionais da fenilalanina-OCH<sub>3</sub>. Outro resultado importante da Tabela 31 é que em todos os casos, confôrmeros que têm arranjo da cadeia lateral em relação à cadeia principal **c** (Figura 31) têm valores de  $\Delta E_{\text{Lewis}}$  maiores que confôrmeros **a**, que por sua vez têm valores de  $\Delta E_{\text{Lewis}}$  maiores que confôrmeros **b**. A ordem inversa pode ser observada nos valores de  $\Delta E_{\text{Hiper}}$ , isto é, têm sempre maior módulo nos confôrmeros **c**.

Assim, os confôrmeros da fenilalanina-OCH<sub>3</sub> são bons modelos para verificarmos a consistência com a tendência observada nos outros aminoácidos estudados: a perda de planaridade entre os átomos de nitrogênio e oxigênio (determinado pelo desvio de 0°/180° em  $\psi$ ) e valores de  $\phi$  que se desviam de 180° (confôrmeros **I** e **III**) minimizam ambos efeitos de repulsão estérica e hiperconjugação em um confôrmero.

**Tabela 31:** Energias relativas do sistema real ( $\Delta E_{\text{Total}}$ ), do caso hipotético onde hiperconjugação é removida do sistema ( $\Delta E_{\text{Lewis}}$ ) e da estabilização por hiperconjugação ( $\Delta E_{\text{Hiper}}$ ) para cada confôrmero da fenilalanina-OCH<sub>3</sub> em kcal mol<sup>-1</sup>.

|                           | <b>Ia</b>   | <b>Ib</b>   | <b>Ic</b>  | <b>IIIb</b> | <b>IIIc</b> | <b>IV1a</b> | <b>IV1b</b> | <b>IV1c</b> |
|---------------------------|-------------|-------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| $\Delta E_{\text{Total}}$ | 0,00        | 0,16        | 0,26       | 1,41        | 0,95        | 0,93        | 0,08        | 1,86        |
| $\Delta E_{\text{Lewis}}$ | 5,87        | 3,34        | 8,38       | 4,09        | 10,83       | 7,10        | 4,97        | 10,67       |
| $\Delta E_{\text{Hiper}}$ | 8,03        | 5,27        | 10,36      | 4,71        | 12,20       | 8,27        | 7,06        | 10,86       |
|                           | <b>IV2a</b> | <b>IV2b</b> | <b>V1a</b> | <b>V1b</b>  | <b>V1c</b>  | <b>V2a</b>  | <b>V2b</b>  | <b>V2c</b>  |
| $\Delta E_{\text{Total}}$ | 2,74        | 0,36        | 2,26       | 0,83        | 2,97        | 2,55        | 1,10        | 2,28        |
| $\Delta E_{\text{Lewis}}$ | 4,77        | 1,50        | 0,14       | 0,00        | 6,40        | 4,47        | 3,92        | 12,83       |
| $\Delta E_{\text{Hiper}}$ | 4,02        | 3,20        | 0,00       | 1,24        | 5,44        | 4,19        | 5,01        | 12,74       |

Os valores dos ângulos diedros  $\psi$ ,  $\phi$  e  $\chi$  são dados na Tabela 32. Em todos os casos, os valores de  $\psi$  nos confôrmeros **c** se desviam menos de 0/180° do que confôrmeros **a** e **b**, enquanto valores de  $\phi$  se desviam menos de 180° nos

confômeros **Ic/IIc** do que nos demais confômeros **I** e **III**. Este resultado é linear com os valores de  $\Delta E_{\text{Lewis}}$  e  $\Delta E_{\text{Hiper}}$  dados na Tabela 31, isto é, os confômeros **c** são os que possuem maior estabilização por hiperconjugação (maiores valores de  $\Delta E_{\text{Hiper}}$ ) e têm menor desvio nos valores de  $\psi$  e  $\phi$ , enquanto os confômeros **b** são os que possuem menores efeitos de repulsão estérica (maiores valores de  $\Delta E_{\text{Lewis}}$ ) e maiores desvios destes ângulos diedros. Os confômeros **c** são, em geral, os mais instáveis (valores de  $\Delta E_{\text{Total}}$ ; Tabela 31), enquanto os confômeros **b** são os mais estáveis, isto é, efeitos estéricos devem ter maiores contribuições do que hiperconjugativos para as preferências conformacionais da fenilalanina-OCH<sub>3</sub>. Porém, embora efeitos de repulsão estérica sejam os mais importantes, o balanço entre estes e efeitos hiperconjugativos são os que garantem a estabilização do confômero, como pode ser observados nos confômeros **Ia** e **IV1b** (entre outros).

**Tabela 32:** Valores dos ângulos diedros  $\psi$ ,  $\phi$  e  $\chi$  para os confômeros da fenilalanina-OCH<sub>3</sub>.

| Confômero   | $\psi$ (N-C-C=O) | $\phi$ [ $n_N$ -N-C-C(O)] | $\chi$ [Hb-CH-C-Ha] |
|-------------|------------------|---------------------------|---------------------|
| <b>Ia</b>   | 59,2             | 173,8                     | 62,6                |
| <b>Ib</b>   | 24,6             | 163,5                     | 165,4               |
| <b>Ic</b>   | 4,4              | 181,3                     | 295,0               |
| <b>IIIb</b> | 219,7            | 170,6                     | 163,3               |
| <b>IIIc</b> | 184,4            | 182,7                     | 292,1               |
| <b>IV1a</b> | 54,9             | 64,6                      | 63,9                |
| <b>IV1b</b> | 35,0             | 72,7                      | 177,4               |
| <b>IV1c</b> | 22,4             | 74,3                      | 297,4               |
| <b>IV2a</b> | 335,7            | 84,7                      | 80,5                |
| <b>IV2b</b> | 343,5            | 83,2                      | 175,5               |
| <b>V1a</b>  | 241,5            | 51,0                      | 58,4                |
| <b>V1b</b>  | 221,9            | 59,7                      | 172,4               |
| <b>V1c</b>  | 198,2            | 59,7                      | 296,2               |
| <b>V2a</b>  | 108,7            | 58,6                      | 75,3                |
| <b>V2b</b>  | 138,1            | 63,8                      | 173,0               |
| <b>V2c</b>  | 172,7            | 79,9                      | 299,7               |

Assim, se fizermos a comparação entre a glicina, a alanina-OCH<sub>3</sub>, a fenilalanina-OCH<sub>3</sub> e a valina-OCH<sub>3</sub>, é possível perceber que efeitos estéricos vão ganhando maiores contribuições para as preferências conformacionais nestes sistemas moleculares, nesta mesma ordem, com conseqüente diminuição dos efeitos hiperconjugativos. As cadeias laterais vão se tornando mais volumosas

nesta mesma ordem (a valina possui dois grupos metila enquanto a fenilalanina possui apenas um grupo fenila), que aumentam as contribuições dos efeitos de repulsão estérica através de interações repulsivas que as cadeias laterais exercem sobre as cadeias principais. Todos estes resultados são concordantes e explicam as preferências conformacionais destes compostos. LHs intramoleculares, por outro lado, são inexistentes e falham em determinar a ordem de estabilidade entre os confôrmeros destes sistemas moleculares. Assim, o principal resultado encontrado para estes aminoácidos estudados é que efeitos estéricos e hiperconjugativos e não LHs intramoleculares são os que governam suas preferências conformacionais e que o balanço entre estes efeitos é alterado de acordo com a especificidade da cadeia lateral.

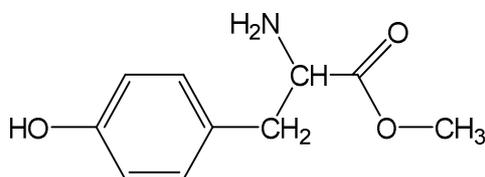
## 4.7 Éster metílico da tirosina

A única diferença entre o éster metílico da tirosina (tirosina-OCH<sub>3</sub>) e o da fenilalanina, é um grupo hidroxila em posição *para* ao anel aromático (-OH<sub>p</sub>) presente na tirosina-OCH<sub>3</sub> (Esquema 6). Dessa maneira, não é esperado que haja diferenças no comportamento conformacional entre a fenilalanina e a tirosina, uma vez que o grupo -OH<sub>p</sub> está suficientemente afastado da cadeia principal deste último aminoácido. Contudo, o grupo -OH<sub>p</sub> reduz consideravelmente a solubilidade da tirosina-OCH<sub>3</sub> em solventes orgânicos de baixa constante dielétrica. Nesse sentido, sendo a tirosina-OCH<sub>3</sub> mais polar que a fenilalanina-OCH<sub>3</sub>, esta primeira possivelmente pode apresentar comportamento conformacional distinto da fenilalanina-OCH<sub>3</sub> quando em solução, devido ao efeito do solvente sobre o isomerismo rotacional.

---

Éster metílico da tirosina (tirosina-OCH<sub>3</sub>)

---



---

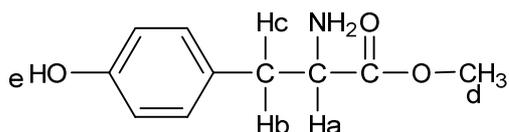
**Esquema 6:** Representação da estrutura da tirosina-OCH<sub>3</sub>.

---

Inicialmente, foi feito o estudo experimental por RMN de <sup>1</sup>H da tirosina-OCH<sub>3</sub> em vários solventes. A tirosina-OCH<sub>3</sub>, diferentemente da fenilalanina-OCH<sub>3</sub>, não é solúvel em clorofórmio e em diclorometano, que foram substituídos por THF, que é o solvente com menor constante dielétrica em que a tirosina-OCH<sub>3</sub> apresenta solubilidade. Os parâmetros obtidos por RMN de <sup>1</sup>H em vários solventes são apresentados na Tabela 33, que assim como a fenilalanina-OCH<sub>3</sub>, sugerem que há variação conformacional com a mudança do meio. Além disso, em concordância com a fenilalanina-OCH<sub>3</sub>, os valores de <sup>3</sup>J<sub>HaHb</sub> e <sup>3</sup>J<sub>HaHc</sub> na tirosina-OCH<sub>3</sub> tendem à assumir valores diferentes em solventes com valores

menores de constante dielétrica e a se igualar em solventes com valores maiores de constante dielétrica. Para investigar este comportamento da tirosina-OCH<sub>3</sub> em solução, serão utilizados cálculos teóricos.

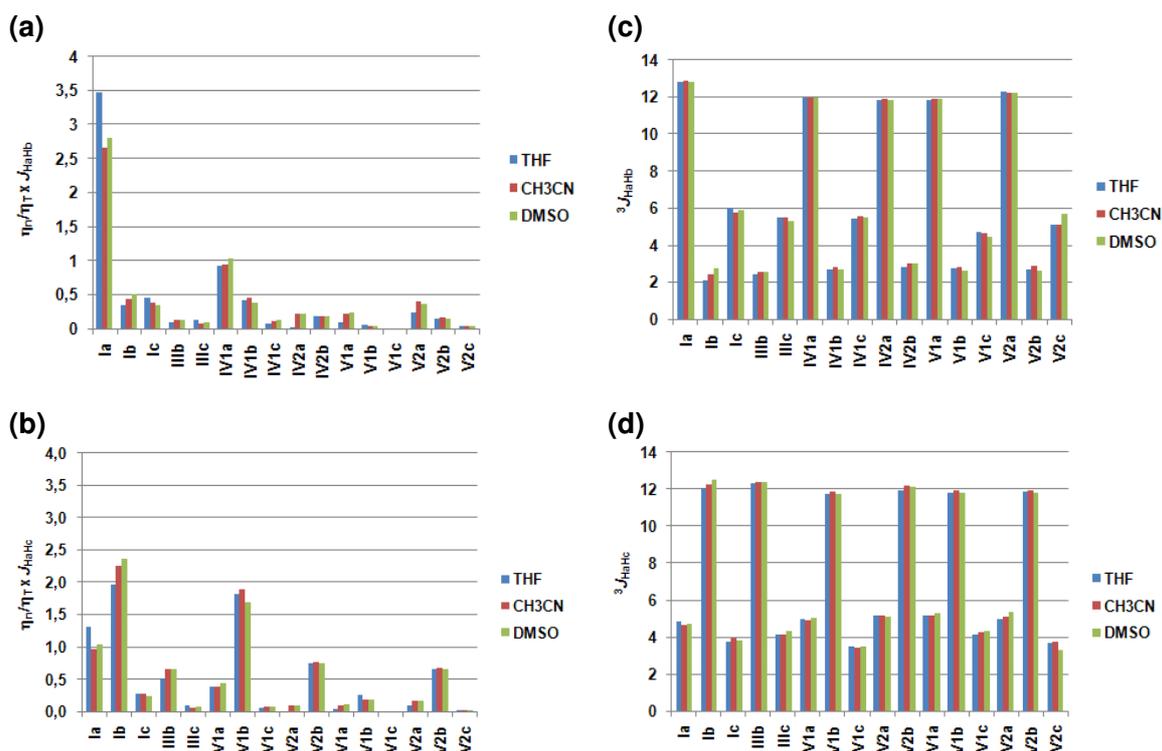
**Tabela 33:** Valores de deslocamentos químicos (ppm) e acoplamentos (Hz) para os hidrogênios do éster metílico da tirosina em solventes de diferentes constantes dielétricas ( $\epsilon$ ).



| Solvente                | $\epsilon$ | $\delta_{Ha}$ | $\delta_{Hb}$ | $\delta_{Hc}$ | $\delta_{Hd}$ | $\delta_{He}$ | $^3J_{HaHb}$ | $^3J_{HaHc}$ | $^2J_{HbHc}$ |
|-------------------------|------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------------|--------------|--------------|
| THF-d <sub>8</sub>      | 7,6        | 4,10          | 3,04          | 3,12          | 3,65          | ---           | 6,5          | 5,3          | 13,8         |
| Piridina-d <sub>5</sub> | 12,3       | 3,86          | 2,97          | 3,10          | 3,60          | 11,37         | 7,1          | 5,8          | 13,5         |
| Acetona-d <sub>6</sub>  | 20,7       | 4,12          | 3,16          | 3,23          | 3,73          | ---           | 6,2          | 5,7          | 14,0         |
| Metanol-d <sub>4</sub>  | 32,7       | 3,88          | 3,00          | 3,04          | 4,87          | ---           | 6,4          | 6,4          | 13,9         |
| CD <sub>3</sub> CN      | 37,5       | 3,98          | 3,04          | 3,09          | 3,71          | ---           | 5,9          | 6,1          | 14,2         |
| DMSO-d <sub>6</sub> *   | 46,7       | 3,61          | 2,77          | 2,77          | 3,57          | 9,24          | 6,6          | 6,6          | ---          |

\*Em DMSO-d<sub>6</sub> Hb e Hc são indistinguíveis.

Analogamente à fenilalanina-OCH<sub>3</sub>, a tirosina-OCH<sub>3</sub> apresenta 16 confôrmeros (os confôrmeros **IIIa** e **IV2c** não são mínimos conformacionais), que foram encontrados da mesma maneira que os confôrmeros da fenilalanina-OCH<sub>3</sub> (curvas de energia potencial no **anexo II** e representações geométricas dos confôrmeros no **Anexo I**). Estes confôrmeros foram otimizados em nível B3LYP/aug-cc-pVDZ e em seguida otimizados no mesmo nível teórico em THF, acetonitrila e DMSO, utilizando o método de solvatação IEFPCM. Os valores de  $^3J_{HaHb}$  e  $^3J_{HaHc}$  calculados para estes confôrmeros em cada solvente (B3LYP/aug-cc-pVDZ para os átomos de nitrogênio e oxigênio e B3LYP/EPR-III para os átomos de hidrogênio e carbono) são apresentados graficamente na Figura 33 em conjunto com as contribuições de cada confôrmero ( $\eta_i/\eta_T \times ^3J_{HaHb}$  e  $\eta_i/\eta_T \times ^3J_{HaHc}$ , respectivamente) para os valores destas constantes.



**Figura 33:** Variações de  $\eta_i/\eta_T \times \delta_{HaHb}$  (a), de  $\eta_i/\eta_T \times \delta_{HaHc}$  (b), de  $^3J_{HaHb}$  (c) e de  $^3J_{HaHc}$  (d) para cada confômero da tirosina-OCH<sub>3</sub> em clorofórmio, acetonitrila e DMSO.

Os perfis dos valores de  $\eta_i/\eta_T \times \delta_{HaHb}$  para o confômero **Ia** e de  $\eta_i/\eta_T \times \delta_{HaHc}$  para o confômero **Ib** da Figura 33 seguem a mesma tendência daqueles obtidos para a fenilalanina-OCH<sub>3</sub> na Figura 32 (seção 4.6). Dessa maneira, os valores experimentais indicam que os valores de  $^3J_{HaHb}$  e  $^3J_{HaHc}$  sofrem variação quando analisamos seus valores em solventes com constantes dielétricas diferentes, enquanto os cálculos teóricos sugerem que os confômeros **Ia** e **Ib** são os principais responsáveis por esta variação. Além disso, os valores de energia (e população) entre os confômeros da tirosina-OCH<sub>3</sub> em acetonitrila e DMSO (Tabela 34) são muito próximos aos da fenilalanina-OCH<sub>3</sub> (compare os valores da Tabela 34 com os da Tabela 29), isto é, estes dois compostos têm comportamentos semelhantes mesmo em solução.

Estando a tendência de valores de energias, populações conformacionais (teóricas) e estiramentos de ligação C=O da tirosina-OCH<sub>3</sub> (Tabela 34) em concordância com os da fenilalanina-OCH<sub>3</sub> (Tabela 29), é esperado que as

populações conformacionais obtidas por deconvolução de bandas da ligação C=O dos espectros infravermelho também sejam iguais.

**Tabela 34:** Energias relativas<sup>[a]</sup> (kcal mol<sup>-1</sup>), populações (porcentagem) e valores de estiramento da ligação C=O (cm<sup>-1</sup>) para os confôrmeros da tirosina-OCH<sub>3</sub>.

| Confôrmero  | Isolado    |      | THF        |      | CH <sub>3</sub> CN |      |                    | DMSO       |      |                    |
|-------------|------------|------|------------|------|--------------------|------|--------------------|------------|------|--------------------|
|             | $\Delta E$ | %P   | $\Delta E$ | %P   | $\Delta E$         | %P   | C=O <sup>[1]</sup> | $\Delta E$ | %P   | C=O <sup>[2]</sup> |
| <b>Ia</b>   | 0,00       | 20,8 | 0,00       | 27,2 | 0,00               | 20,8 | 1742,1             | 0,00       | 21,9 | 1732,4             |
| <b>Ib</b>   | 0,19       | 15,2 | 0,30       | 16,2 | 0,07               | 18,3 | 1745,1             | 0,09       | 18,9 | 1735,9             |
| <b>Ic</b>   | 0,18       | 15,4 | 0,76       | 7,5  | 0,66               | 6,8  | 1748,3             | 0,77       | 6,0  | 1739,1             |
| <b>IIIb</b> | 1,43       | 1,9  | 1,12       | 4,1  | 0,81               | 5,3  | 1731,2             | 0,85       | 5,2  | 1722,4             |
| <b>IIIc</b> | 0,89       | 4,6  | 1,44       | 2,4  | 1,56               | 1,5  | 1730,8             | 1,52       | 1,7  | 1720,5             |
| <b>IV1a</b> | 0,86       | 4,9  | 0,74       | 7,8  | 0,58               | 7,8  | 1750,8             | 0,55       | 8,7  | 1740,9             |
| <b>IV1b</b> | 0,08       | 18,1 | 0,34       | 15,4 | 0,16               | 16,0 | 1752,6             | 0,25       | 14,4 | 1744,0             |
| <b>IV1c</b> | 1,84       | 0,9  | 1,69       | 1,6  | 1,34               | 2,1  | 1754,6             | 1,31       | 2,4  | 1746,0             |
| <b>IV2a</b> | 2,84       | 0,2  | 3,01       | 0,2  | 1,42               | 1,9  | 1751,6             | 1,47       | 1,8  | 1742,5             |
| <b>IV2b</b> | 0,54       | 8,4  | 0,86       | 6,3  | 0,71               | 6,2  | 1748,4             | 0,75       | 6,1  | 1740,1             |
| <b>V1a</b>  | 2,31       | 0,4  | 2,03       | 0,9  | 1,42               | 1,9  | 1751,0             | 1,41       | 2,0  | 1742,5             |
| <b>V1b</b>  | 0,84       | 5,0  | 1,49       | 2,2  | 1,53               | 1,6  | 1747,6             | 1,55       | 1,6  | 1738,5             |
| <b>V1c</b>  | 2,85       | 0,2  | 3,28       | 0,1  | 3,04               | 0,1  | 1730,7             | 3,02       | 0,1  | 1721,3             |
| <b>V2a</b>  | 2,33       | 0,4  | 1,57       | 1,9  | 1,10               | 3,3  | 1748,9             | 1,17       | 3,0  | 1741,0             |
| <b>V2b</b>  | 1,11       | 3,2  | 0,94       | 5,6  | 0,77               | 5,7  | 1740,6             | 0,82       | 5,5  | 1731,8             |
| <b>V2c</b>  | 2,22       | 0,5  | 2,21       | 0,6  | 1,94               | 0,8  | 1734,9             | 2,05       | 0,7  | 1727,2             |

<sup>[a]</sup> Correção da energia do ponto zero inclusa.  
Foi aplicado <sup>[1]</sup> FC de 0,998; <sup>[2]</sup> FC de 0,993

Para comparar os efeitos responsáveis pelas preferências conformacionais entre a fenilalanina-OCH<sub>3</sub> e a tirosina-OCH<sub>3</sub>, serão utilizados cálculos NBO e QTAIM. Os gráficos moleculares obtidos por QTAIM são apresentados no **Anexo II**, que mostram, assim como a fenilalanina-OCH<sub>3</sub>, que LHs intramoleculares não-usuais C-H...O são formadas nos confôrmeros **V1a** e **V1c** (A elipicidade no HBCP do confôrmero **IIIc** possui valor de 16,720, não sendo, portanto, necessário utilizar os critérios de Popelier para afirmar que esta é instável) . As LHs não-usuais nos confôrmeros **V2a** e **V2c** atingem os critérios de Popelier (Tabela 35), porém são fracas, sendo estes confôrmeros instáveis. Assim, LHs intramoleculares não-usuais se formam apenas em confôrmeros instáveis e têm efeito secundário para as preferências conformacionais da tirosina-OCH<sub>3</sub>.

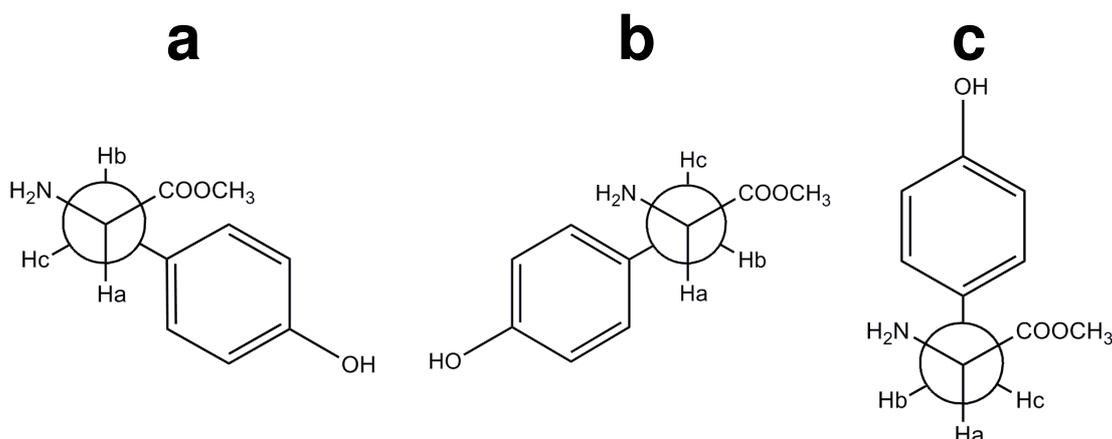
**Tabela 35:** Parâmetros utilizados para avaliar os critérios de Popelier sobre os confôrmeros da tirosina-OCH<sub>3</sub>.  $\rho_{\text{HBCP}}$ ,  $\nabla^2\rho_{\text{HBCP}}$  e todos os parâmetros de integração sobre os átomos H participantes da LH C-H...O estão em ua. O átomo de H do confôrmero **la** é utilizado como referência.

| Confôrmero | $\rho_{\text{HBCP}}$ | $\nabla^2\rho_{\text{HBCP}}$ | $q(\text{H})$ | $E(\text{H})$ | $M_1(\text{H})$ | $V(\text{H})$ |
|------------|----------------------|------------------------------|---------------|---------------|-----------------|---------------|
| <b>la</b>  | ---                  | ---                          | <b>-0,006</b> | -0,6161       | 0,131           | 50,791        |
| <b>V2a</b> | 0,007                | +0,027                       | +0,031        | -0,6045       | 0,122           | 46,193        |
| <b>V2c</b> | 0,006                | +0,023                       | +0,017        | -0,6092       | 0,124           | 47,499        |

Fazendo-se análise NBO (Tabela 36), chegamos à mesma conclusão, isto é, os confôrmeros da tirosina-OCH<sub>3</sub> apresentam valores de  $\Delta E_{\text{Lewis}}$  e  $\Delta E_{\text{Hiper}}$  semelhantes às da fenilalanina-OCH<sub>3</sub>. Assim, os confôrmeros **c** (Figura 34) são, em geral, os mais instáveis porque são os que sofrem maiores efeitos de repulsão estérica (valores de  $\Delta E_{\text{Lewis}}$ ; Tabela 36), enquanto confôrmeros **b** são, em geral, os mais estáveis porque são os que possuem menores efeitos estéricos. O confôrmero **la** é o mais estável também na tirosina-OCH<sub>3</sub> porque possui valores médios de  $\Delta E_{\text{Lewis}}$  e de  $\Delta E_{\text{Hiper}}$ , isto é, nenhum confôrmero possui a diferença  $\Delta E_{\text{Hiper}} - \Delta E_{\text{Lewis}}$  com valor maior do que este confôrmero, sendo ambos efeitos estéricos e hiperconjugativos importantes para as preferências conformacionais da tirosina-OCH<sub>3</sub>, sobremaneira efeitos estéricos.

**Tabela 36:** Energias relativas do sistema real ( $\Delta E_{\text{Total}}$ ), do caso hipotético onde hiperconjugação é removida do sistema ( $\Delta E_{\text{Lewis}}$ ) e da estabilização por hiperconjugação ( $\Delta E_{\text{Hiper}}$ ) para cada confôrmero da fenilalanina-OCH<sub>3</sub> em kcal mol<sup>-1</sup>.

|                           | <b>la</b>   | <b>lb</b>   | <b>lc</b>  | <b>IIIb</b> | <b>IIIc</b> | <b>IV1a</b> | <b>IV1b</b> | <b>IV1c</b> |
|---------------------------|-------------|-------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| $\Delta E_{\text{Total}}$ | 0,00        | 0,19        | 0,18       | 1,43        | 0,89        | 0,86        | 0,08        | 1,84        |
| $\Delta E_{\text{Lewis}}$ | 5,88        | 2,99        | 8,42       | 4,03        | 10,98       | 7,33        | 9,92        | 11,05       |
| $\Delta E_{\text{Hiper}}$ | 7,59        | 4,36        | 9,96       | 4,13        | 11,88       | 8,03        | 11,45       | 10,70       |
|                           | <b>IV2a</b> | <b>IV2b</b> | <b>V1a</b> | <b>V1b</b>  | <b>V1c</b>  | <b>V2a</b>  | <b>V2b</b>  | <b>V2c</b>  |
| $\Delta E_{\text{Total}}$ | 2,84        | 0,54        | 2,31       | 0,84        | 2,85        | 2,33        | 1,11        | 2,22        |
| $\Delta E_{\text{Lewis}}$ | 3,80        | 1,73        | 0,71       | 0,00        | 6,27        | 6,12        | 4,16        | 13,26       |
| $\Delta E_{\text{Hiper}}$ | 2,41        | 2,92        | 0,00       | 0,70        | 4,92        | 5,30        | 4,68        | 12,64       |



**Figura 34:** Projeções de Newman dos arranjos da cadeia lateral **a**, **b** e **c**.

Assim, foi mostrado que a tirosina-OCH<sub>3</sub> possui comportamento conformacional muito próximo ao da fenilalanina-OCH<sub>3</sub>. Este resultado é esperado, uma vez que o grupo -OH<sub>p</sub> está suficientemente afastado e não tem qualquer influência sobre os diedros  $\psi$ ,  $\phi$  e  $\chi$ , cuja rotações dão origem aos confôrmeros de ambos fenilalanina-OCH<sub>3</sub> e tirosina-OCH<sub>3</sub>. Mesmo quando em solução, a tirosina-OCH<sub>3</sub> apresenta comportamento conformacional semelhante ao da fenilalanina-OCH<sub>3</sub>; e podemos considerar que a adição do grupo -OH<sub>p</sub> na fenilalanina-OCH<sub>3</sub>, que resulta na tirosina-OCH<sub>3</sub>, é um fator constante em todos os confôrmeros. Nesse sentido, não haveria diferenciação conformacional entre os monômeros da fenilalanina e da tirosina, embora seja possível que esta última interaja com resíduos de aminoácidos vizinhos através de LH intermolecular quando em ambiente polipeptídico. Estas LHs intermoleculares provavelmente poderiam alterar as energias conformacionais, uma vez que favoreceria um dos arranjos de cadeia lateral **a**, **b** ou **c**, que por sua vez poderia favorecer um dos 6 confôrmeros da cadeia principal que estudamos (confôrmeros **I**, **III**, **IV1**, **IV2**, **V1** ou **V2**). Assim, os confôrmeros estudados neste trabalho para a tirosina-OCH<sub>3</sub> e para todos os outros aminoácidos têm potencial para serem utilizados em estudos futuros de interações intermoleculares entre cadeias laterais de resíduos de aminoácidos em ambientes polipeptídicos, que são importantes em determinar as estruturas tridimensionais destas macromoléculas.

## Capítulo 5: Conclusões

Os resultados apresentados nesta dissertação esclarecem as interações intramoleculares que governam as preferências conformacionais de sistemas moleculares que são exaustivamente estudados na literatura: os aminoácidos. É surpreendente, no entanto, que entre os inúmeros trabalhos da literatura que abordam a análise conformacional de aminoácidos, não existam discussões sobre os efeitos intramoleculares responsáveis por diferenciar a energia de seus confôrmeros, que, por sua vez, são atribuídos arbitrariamente à LHs intramoleculares.

Em contrapartida às diversas proposições presentes na literatura, foi mostrado que as LHs intramoleculares não são as que determinam o isomerismo conformacional dos aminoácidos. Tanto critérios clássicos, quanto os oriundos da QTAIM, sugerem que LHs intramoleculares estabilizam apenas uma espécie de confôrmero dos aminoácidos (confôrmeros **II**), que não é o mínimo global de energia potencial. As estabilidades relativas dos demais confôrmeros, segundo os resultados obtidos utilizando-se cálculos NBO e QTAIM, que mostraram estar em concordância entre si para todos os sistemas moleculares aqui estudados, foram atribuídas às interações de repulsão estérica e aos efeitos hiperconjugativos.

Além disso, foram utilizados sistemas moleculares análogos à glicina (sarcosina e *N,N*-dimetilglicina), o aminoácido mais simples (cujos resultados são extrapolados para aminoácidos mais complexos), para mostrar que a perturbação causada na cadeia principal deste aminoácido (com a inclusão de grupos metila ligados ao nitrogênio) se deve à variação das contribuições entre efeitos estéricos e hiperconjugativos para as preferências conformacionais da glicina e não à formação/não-formação de LHs NH...O intramoleculares. Todos estes resultados teóricos em conjunto enfatizam que no confôrmero mais estável da glicina (confôrmero **Ip**) não há formação de LHs intramoleculares.

Quando aumentamos o volume da cadeia lateral do aminoácido em relação à glicina, efeitos estéricos aumentam suas contribuições progressivamente na ordem alanina < fenilalanina = tirosina < valina. Assim, há interação entre a cadeia

lateral e a cadeia principal dos aminoácidos; e não é possível extrapolar e utilizar unicamente os resultados obtidos dos confôrmeros da glicina (ou alanina) para os demais compostos da série, como muito se faz na literatura, sendo necessário estudar o comportamento conformacional de cada aminoácido separadamente. A fenilalanina e a tirosina apresentam comportamentos conformacionais idênticos, mesmo em solução. Porém, é esperado que estes aminoácidos devam apresentar interações intermoleculares diferentes com a vizinhança, que poderiam diminuir consideravelmente a semelhança conformacional entre estes compostos.

Para estudar o equilíbrio conformacional de aminoácidos experimentalmente, foi feita a troca do grupo ácido por éster, que é solúvel em solventes orgânicos, não apresenta a forma zwitteriônica e apresenta comportamento conformacional análogo ao dos aminoácidos. Esta aproximação não é explorada na literatura, e apresentou resultados importantes sobre o comportamento conformacional destes compostos em solução. Além disso, os resultados experimentais obtidos por RMN de  $^1\text{H}$  e infravermelho são concordantes com os teóricos e, portanto, validam estes últimos. Os resultados teóricos, por sua vez, explicam os experimentais e foram utilizados para fornecer uma análise rigorosa do número e das energias relativas entre os confôrmeros dos aminoésteres e dos efeitos responsáveis pelos valores destas energias relativas.

É esperado que os resultados obtidos da análise conformacional sobre todos estes sistemas moleculares, que estão entre os compostos mais importantes da natureza, embora ainda muito preliminares, ajudem na compreensão da dinâmica de enovelamento de polipeptídios e proteínas. Em especial, o entendimento de que os confôrmeros dos aminoácidos não são estabilizados devido à formação de LHs intramoleculares (com exceção dos confôrmeros II), que contrapõe as afirmações de trabalhos arbitrários da literatura, podem contribuir para o melhor entendimento de como estes compostos se comportam quando livres ou quando fazem parte de uma cadeia polipeptídica.

---

## Capítulo 6: Referências Bibliográficas

- 1 - Nasipuri, D., *Stereochemistry of Organic Compounds: Principles and Applications*, 2nd Ed., Wiley-Eastern, New Delhi, **1994**.
- 2 - Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N., *Stereochemistry of Organic Compounds*, 2nd Ed., New York, **1994**.
- 3 - Freitas, M. P.; Rittner, R., *J. Phys. Chem. A*, **2007**, *111*, 7233.
- 4 - Box, V. G. S.; Box, L. L., *J. Mol. Struct.*, **2003**, *649*, 117.
- 5 - Contreras, R. H.; Provasi, P. F.; Santos, F. P.; Tormena, C. F., *Magn. Reson. Chem.*, **2002**, *40*, 279.
- 6 - Santos, F. P.; Tormena, C. F.; Contreras, R. H.; Rittner, R.; Magalhaes, A., *Magn. Reson. Chem.*, **2008**, *46*, 107.
- 7 - Neto, A. C.; Santos, F. P.; Paula, A. S.; Tormena, C. F.; Rittner, R., *Chem. Phys. Lett.*, **2008**, *454*, 129.
- 8 - Kauppinen, J. K.; Moffatt, D. J.; Mantsch, H. H.; Cameron, D. G., *Appl. Spectrosc.*, **1981**, *35*, 271.
- 9 - Kauppinen, J. K.; Moffat, D. J.; Mantsch, H. H.; Cameron, D. G., *Anal. Chem.*, **1971**, *53*, 1454.
- 10 - Smith, B. C., *Fundamentals of Fourier transform infrared spectroscopy*, FL: CRC Press, **1996**.
- 11 - Freitas, M. P.; Tormena, C. F.; Rittner, R.; Abraham, R. J.; *Spectrochim. Acta A*, **2003**, *59*, 1783.
- 12 - Tormena, C. F.; Freitas, M. P.; Rittner, R.; Abraham, R. J.; *J. Phys. Chem. A*, **2004**, *108*, 5161.
- 13 - Duarte, C. J.; Freitas, M. P.; *J. Mol. Struct.*, **2009**, *930*, 135.
- 14 - Susi, H.; Byler, D. M.; *Appl. Spectrosc.*, **1988**, *42*, 819.
- 15 - Freitas, M. P.; Tormena, C. P.; Rittner, R., *Spectrochim. Acta A*, **2003**, *59*, 1177.
- 16 - Tormena, C. F.; Freitas, M. P.; Rittner, R.; Abraham, R. J., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2004**, *6*, 1152.

- 
- 17 - Tormena, C. F.; Rittner, R.; Contreras, R. H.; Peralta, J. E., *J. Phys. Chem. A*, **2004**, *38*, 7762.
- 18 - Foresman, J. B.; Frisch, A., 2<sup>a</sup> ed., Gaussian, Inc., Pittsburg, **1996**.
- 19 - Dunning, T. H., *J. Phys. Chem.*, **1989**, *90*, 1007.
- 20 - Ke, H. -W.; Rao, L. I.; Xu, X.; Yan, Y. -J., *J. Theor. Comput. Chem.* **2008**, *7*, 889.
- 21 - Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R., *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 2999.
- 22 - Cancès, E.; Mennucci, B.; Tomasi, J., *J. Chem. Phys.*, **1997**, *107*, 3032.
- 23 - Weinhold, F.; Landis, C. R., *Chem. Edu. Res. Pract. Eur.*, **2001**, *2*, 91.
- 24 - Reed, A. E.; Curtiss, L. A.; Weinhold, F., *Chem. Revs.*, **1988**, *88*, 899.
- 25 - Bader, R. F. W., *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*, Clarendon, Oxford, **1990**.
- 26 - Matta, C. F.; Gillespie, R. J., *J. Chem. Educ.*, **2002**, *79*, 1141.
- 27 - Popelier, P. L. A.; Bader, R. F. W., *Chem. Phys. Lett.*, **1992**, *189*, 542.
- 28 - Bader, R. F. W.; Popelier, P. L. A., *Int. J. Quantum. Chem.*, **1993**, *45*, 189.
- 29 - Popelier, P. L. A., *Theor. Chim. Acta*, **1994**, *87*, 465.
- 30 - Bader, R. F. W. *J. Phys. Chem.* **1998**, *102*, 7314.
- 31 - Bader, R. F. W., *J. Phys. Chem. A*, **2009**, *113*, 10391.
- 32 - Popelier, P. L. A., *J. Phys. Chem. A*, **1999**, *103*, 2883.
- 33 - Bader, R. F. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 5061.
- 34 - Bader, R. F. W.; Anderson, S. G.; Duke, A. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 1389.
- 35 - Bader, R. F. W.; Bedall, P. M., *J. Chem. Phys.*, **1972**, *56*, 3320.
- 36 - Bushmarinov, I. S.; Lyssenko, K. A.; Antipin, M. Y., *Russ. Chem. Rev.*, **2009**, *78*, 283.
- 37 - Jeffrey, G. A., *An Introduction to Hydrogen Bonding*, Oxford University Press: New York, **1997**.

- 
- 38 - Gilli, P.; Bertolasi, V.; Ferretti, V.; Gilli, G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 909.
- 39 - Gilli, G.; Gilli, P., *The Nature of the Hydrogen Bond: Outline of a Comprehensive Hydrogen Bond Theory*, Oxford University Press, New York, **2009**.
- 40 - Sutor, D. J., *Nature*, **1964**, *195*, 68.
- 41 - Grabowski, S. J., *Hydrogen bonding-New Insights*, Springer: Dordrecht, The Netherlands, **2006**.
- 42 - Koch, U.; Popelier, P. L. A., *J. Phys. Chem.*, **1995**, *99*, 9747.
- 43 - Espinosa, E.; Alkorta, I.; Elguero, J.; Molins, E., *J. Chem. Phys.*, **2002**, *117*, 5529.
- 44 - Grabowski, S. J., *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 2597.
- 45 - Weinkauf, R.; Schermann, J. P.; de Vries, M. S.; Kleinermans, K., *Eur. Phys. J. D*, **2002**, *20*, 309.
- 46 - Masman, M. F.; Lovas, S.; Murphy, R. F.; Enriz, R. D.; Rodriguez, A. M., *J. Phys. Chem.*, **2007**, *126*, 10682.
- 47 - Balabin, R. M., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2010**, *12*, 5980.
- 48 - Lesarri, A.; Sanchez, R.; Cocinero, E. J.; Lopez, J. C.; Alonso, J. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 12952.
- 49 - Lesarri, A.; Cocinero, E. J.; Lopez, J. C.; Alonso, J. L., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 605.
- 50 - Nielsen, P. A.; Norrby, P.; Liljefors, T.; Rega, N.; Barone, V., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 3151.
- 51 - Weise, C. F.; Weisshaar, J. C., *J. Phys. Chem. B*, **2003**, *107*, 3265.
- 52 - Marino, T.; Russo, N.; Tocci, E.; Toscano, M., *Int. J. Quantum Chem.*, **2001**, *84*, 264.
- 53 - Miller, T. F.; Clary, D. C., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2004**, *6*, 2563.
- 54 - Alonso, J. L.; Peña, I.; López, J. C.; Vaquero, V., *Angew. Chem.*, **2009**, *121*, 6257.
- 55 - Ramaekers, R.; Pajak, J.; Rospenk, M.; Maes, G., *Spectrochim. Acta A*, **2005**, *61*, 1347.

- 
- 56 - Linder, R.; Nispel, M.; Häber, T.; Kleinermanns, K., *Chem. Phys. Lett.*, **2005**, *409*, 260.
- 57 - Lee, K. T.; Sung, J.; Lee, K. J.; Kim, S. K.; Park, Y. D., *J. Chem. Phys.*, **2002**, *116*, 8251.
- 58 - Martinez, S. J.; Alfano, J. C.; Levy, D. H., *J. Mol. Spectrosc.*, **1992**, *156*, 421.
- 59 - Bakker, J. M.; Aleese, L. M.; Meijer, G.; von Helden, G., *Phys. Rev. Lett.*, **2003**, *91*, 203003-1.
- 60 - Snoek, L. C.; Kroemer, R. T.; Hockridge, M. R.; Simons, J. P., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2001**, *3*, 1819.
- 61 - Lesarri, A.; Mata, S.; López, J. C.; Alonso, J. L., *Rev. Sci. Instrum.*, **2003**, *74*, 4799.
- 62 - Cocinero, E. J.; Lesarri, A.; Grabow, J. U.; Lopez, J. C.; Alonso, J. L., *Chem. Phys. Chem.*, **2007**, *8*, 599.
- 63 - Cocinero, E. J.; Villanueva, P.; Lesarri, A.; Sanz, A. E.; Blanco, S.; Mata, S.; Lopez, J. C.; Alonso, J. L., *Chem. Phys. Lett.*, **2007**, *435*, 336.
- 64 - Alonso, J. L.; Cocinero, E. J.; Lessarri, A.; Sanz, M. E.; López, J. C., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 3471.
- 65 - Blanco, S.; Lesarri, A.; López, J. C.; Alonso, J. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 11675.
- 66 - Cocinero, E. J.; Lesarri, A.; Grabow, J. U.; Lopez, J. C.; Alonso, J. L., *Chem. Phys. Chem.*, **2007**, *8*, 599.
- 67 - Cocinero, E. J.; Villanueva, P.; Lesarri, A.; Sanz, A. E.; Blanco, S.; Mata, S.; Lopez, J. C.; Alonso, J. L., *Chem. Phys. Lett.*, **2007**, *435*, 336.
- 68 - Blanco, S.; Sanz, E. M.; López, J. C.; Alonso, J. L., *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **2007**, *104*, 20183.
- 69 - Mo, Y.; Gao, J., *Acc. Chem. Res.*, **2007**, *40*, 113.
- 70 - Cormanich, R. A.; Freitas, M. P., *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 8384.
- 71 - RAUK, A., *Orbital Interaction Theory of Organic Chemistry*, 2<sup>nd</sup> Ed., Wiley, New York, **2000**.

- 
- 72 - Alabugin, I. V.; Manoharam, M., *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 9011.
- 73 - von Helden, G.; Compagnon, I.; Blom, M. N.; Frankowski, M.; Erlekam, U.; Oomens, J.; Brauer, B.; Gerber, R. B.; Meijer, G., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2008**, *10*, 1248.
- 74 - Lee, K. T.; Sung, J.; Lee, K. J.; Kim, S. K., *J. Chem. Phys.*, **2002**, *116*, 8251.
- 75 - Tormena, C. F.; Freitas, M. P.; Rittner, R.; Abraham, R. J., *Magn. Reson. Chem.*, **2002**, *40*, 279.
- 76 - Ananda, K.; Babu, V. V. S., *J. Peptide Res.*, **2001**, *57*, 223.
- 77 - Gaussian 03, Revision C.02, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, Jr., J. A.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; and Pople, J. A.; Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2004**.
- 78 - Stepanian, S. G.; Reva, I. D.; Radchenko, E. D.; Rosado, M. T. S.; Duarte, M. L. T. S.; Fausto, R.; Adamowicz, L., *J. Phys. Chem. A*, **1998**, *102*, 1041.
- 79 - Glendening, E. D.; Badenhop, J. K.; Reed, A. E.; Carpenter, J. E.; Bohmann, J. A.; Morales, C. M.; Weinhold, F., *NBO Version 5.0.*, Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison, **2001**.
- 80 - Todd, A. K., *AIMAll Version 11.05.16*, **2011** (aim.tkgristmill.com).
- 81 - Császár, A. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9568.
- 82 - Bondi, A., *J. Phys. Chem.* **1964**, *68*, 441.
- 83 - Hermida-Ramón, J. M.; Mosquera, R. A., *Chem. Phys.*, **2006**, *323*, 211.
- 84 - Weinhold, F.; Landis, C. R., *Valency and Bonding*, Cambridge Univ. Press, Cambridge, **2005**.

---

85 - Berg, M. J., *Mol. Struct.: THEOCHEM.*, **2000**, 500, 5.

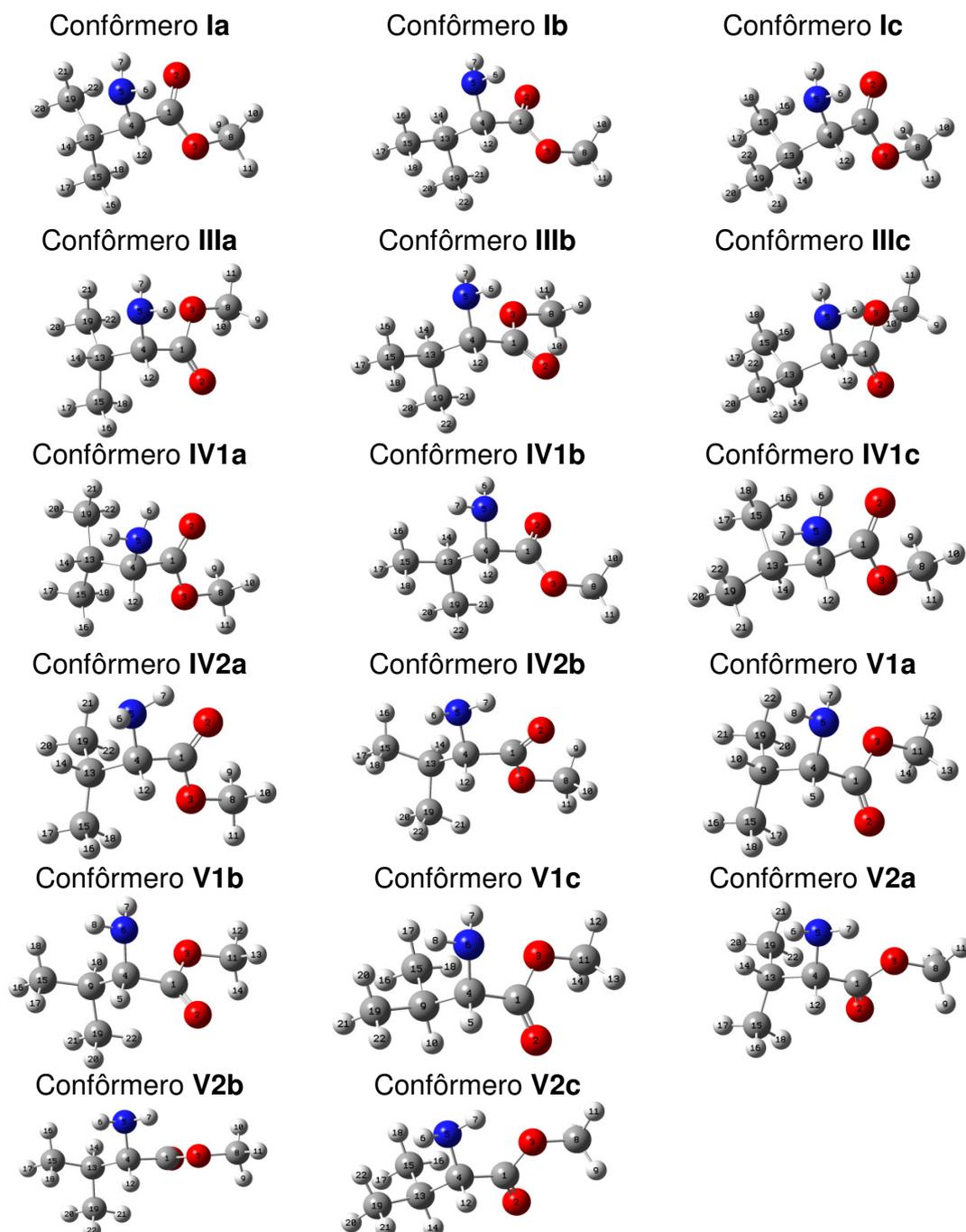
86 - Cocinero, E. J.; Villanueva, P.; Lesarri, A.; Sanz, M. E.; Blanco, S.; Mata, S.; López, J. C.; Alonso, J. L., *Chem. Phys. Lett.*, **2007**, 435, 336.

87 - Tooze, B. J., *Introduction to Protein Structure*, Garland, New York, **1991**.

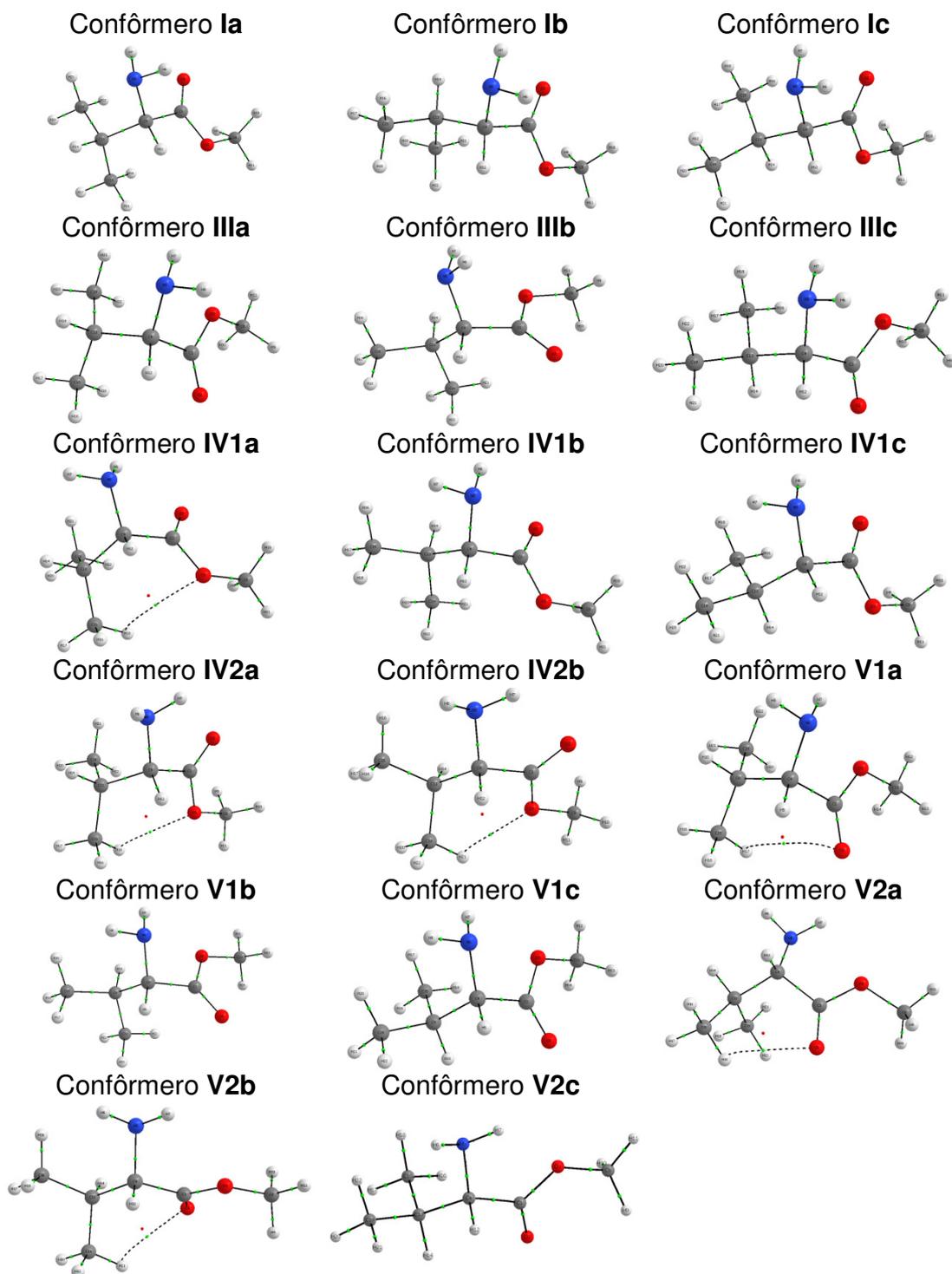
# **Anexos**

## Anexo I – Estruturas e gráficos moleculares

### 1. Éster Metílico da valina

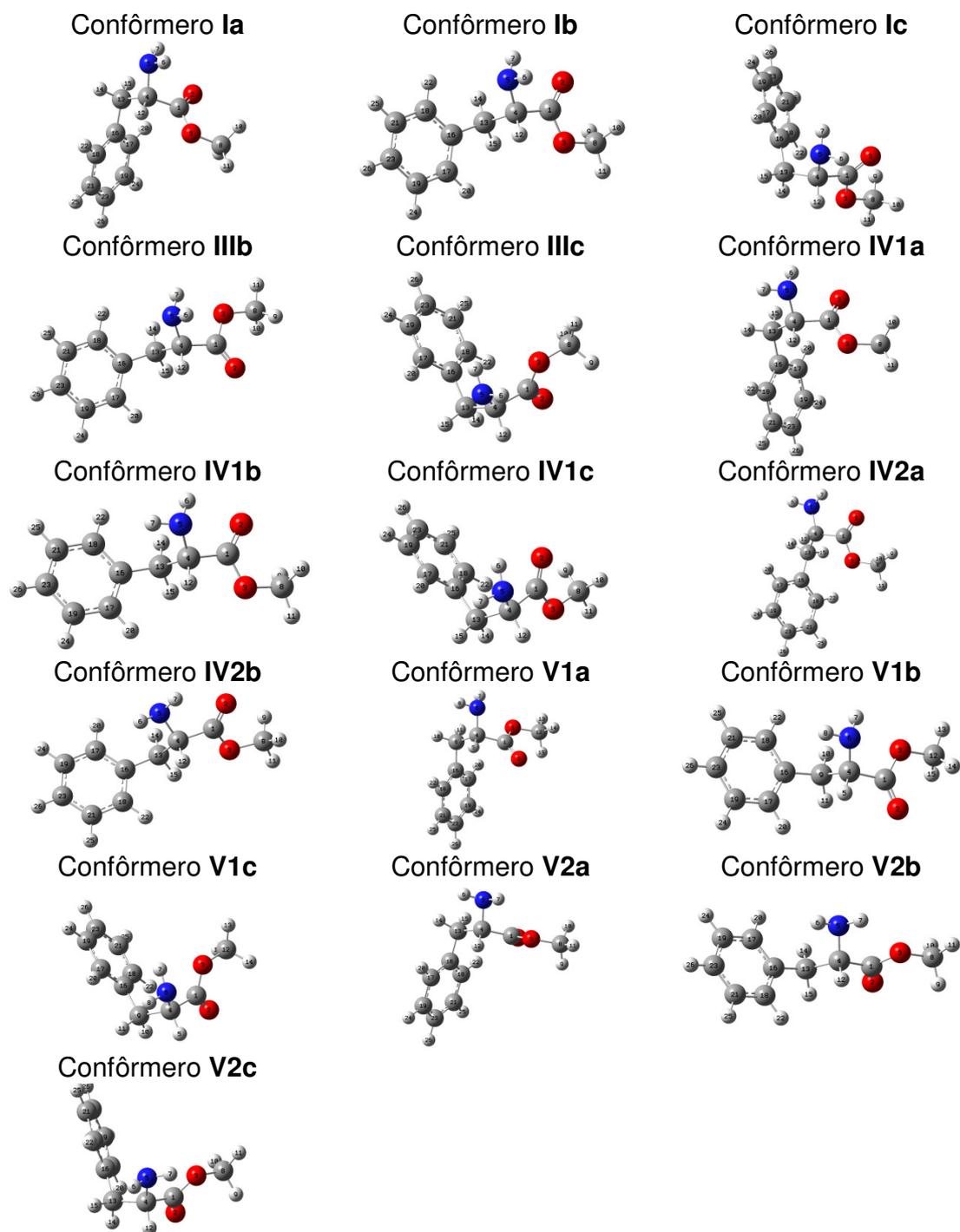


**Figura A1:** Representações geométricas dos 17 confômeros da valina-OCH<sub>3</sub> em nível B3LYP/aug-cc-pVDZ.

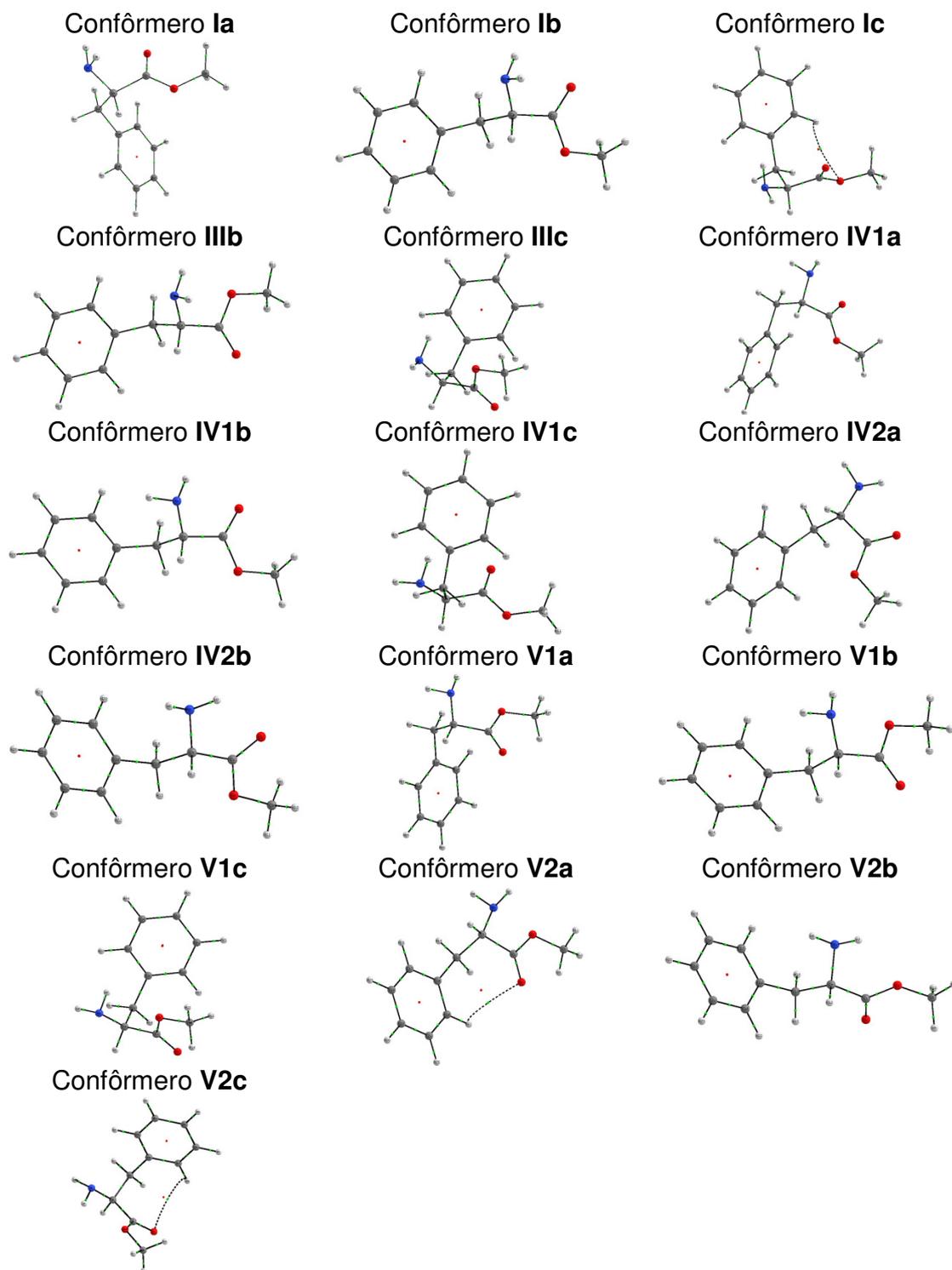


**Figura A2:** Gráficos moleculares dos confômeros da valina-OCH<sub>3</sub> obtidos por QTAIM.

## 2. Éster Metílico da fenilalanina

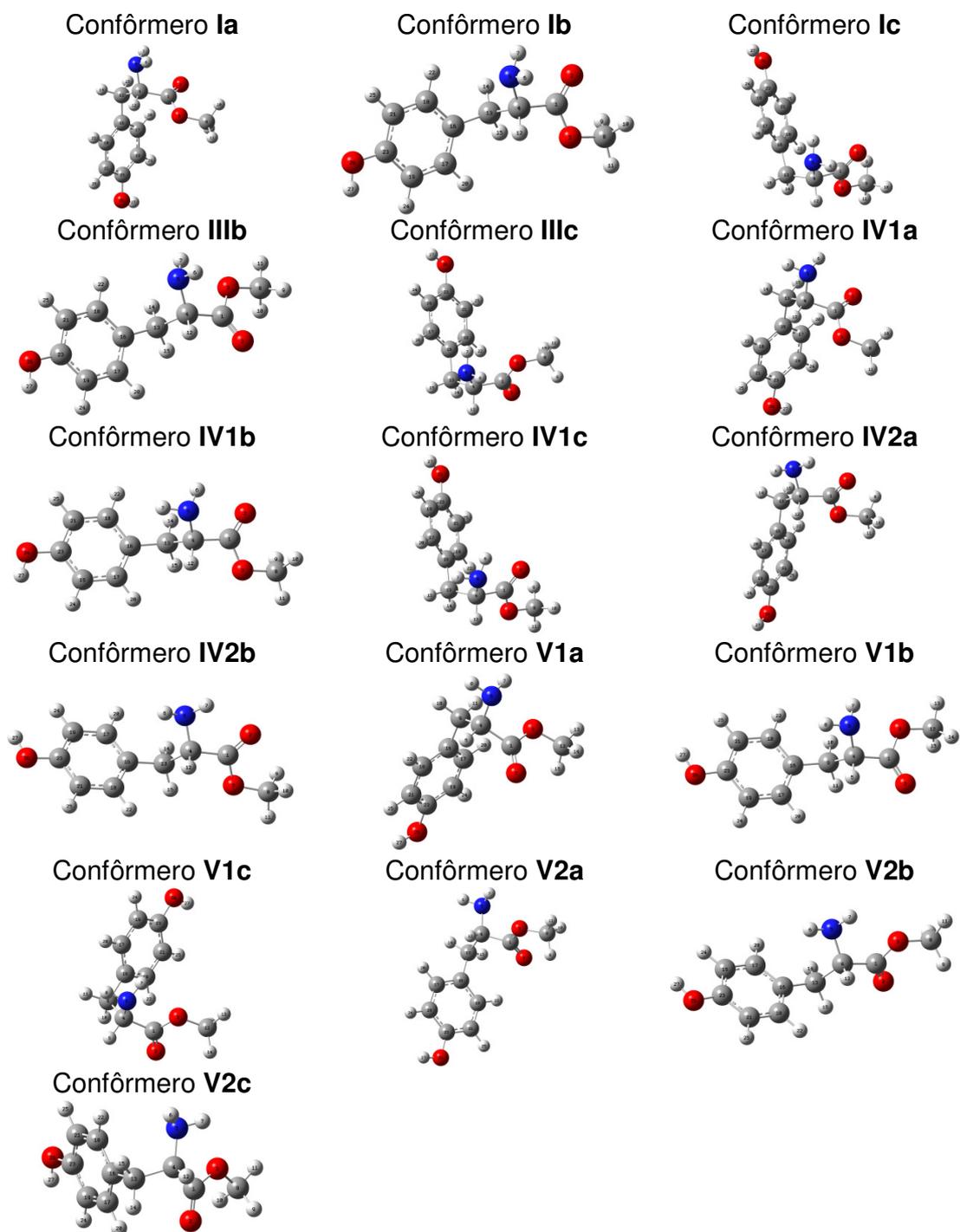


**Figura A3:** Representações geométricas dos confôrmeros da fenilalanina-OCH<sub>3</sub> em nível B3LYP/aug-cc-pVDZ.

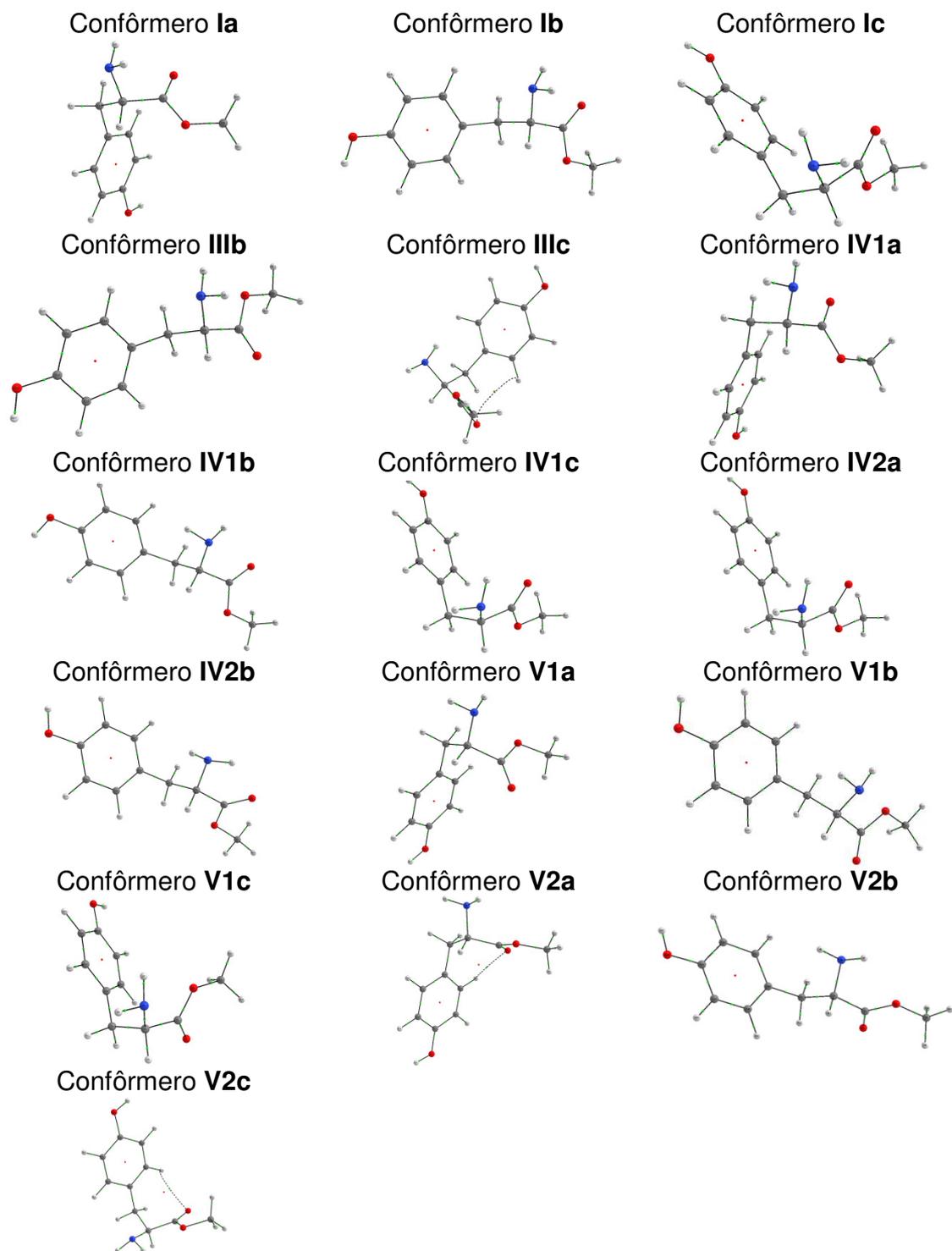


**Figura A4:** Gráficos moleculares dos confômeros da fenilalanina-OCH<sub>3</sub> obtidos por QTAIM.

### 3. Éster Metílico da Tirosina



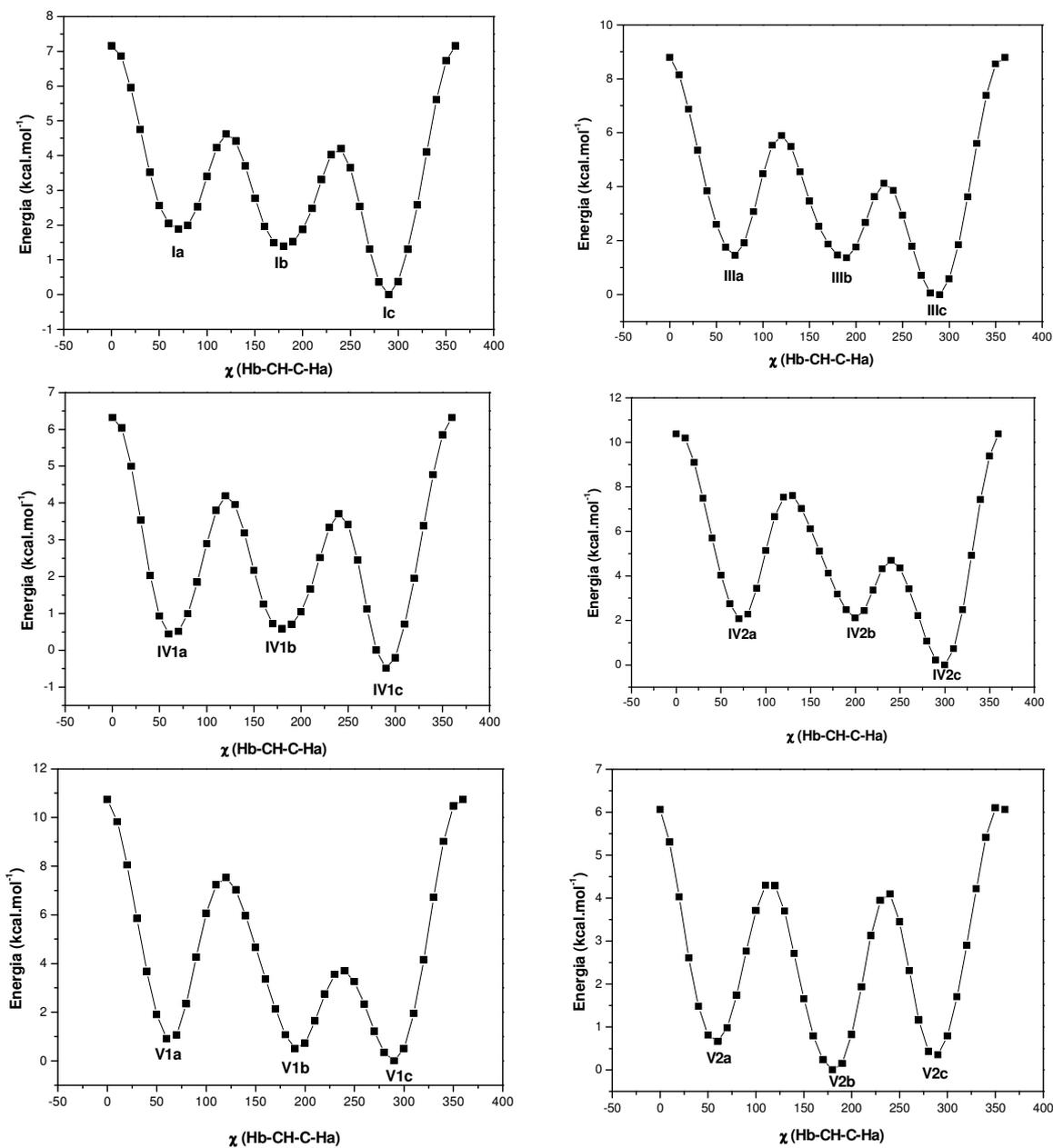
**Figura A5:** Representações geométricas dos confômeros da tirosina-OCH<sub>3</sub> em nível B3LYP/aug-cc-pVDZ.



**Figura A6:** Gráficos moleculares dos confôrmeros da tirosina-OCH<sub>3</sub> obtidos por QTAIM.

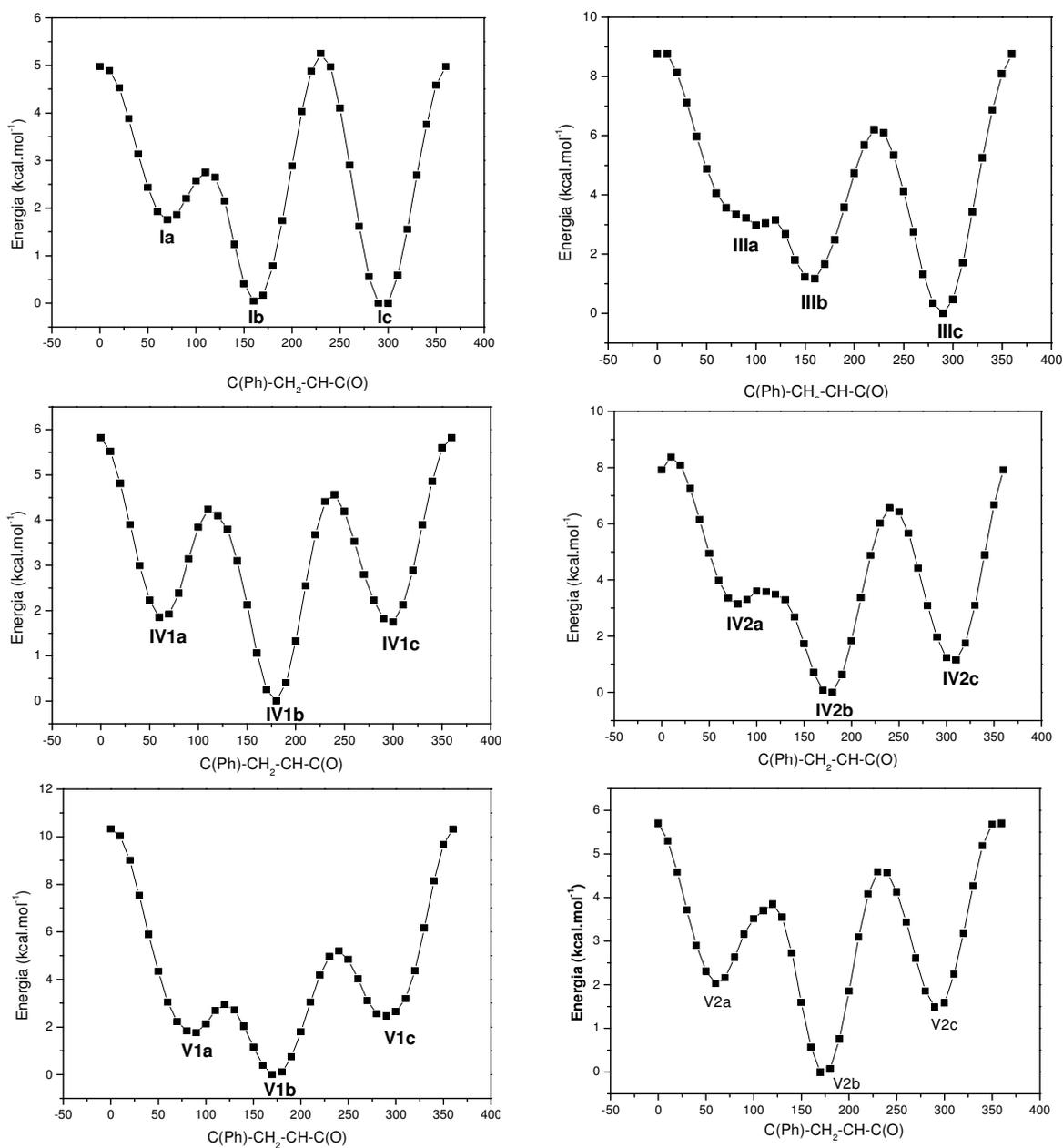
## Anexo II – Curvas de energia potencial

### 1. Éster metílico da valina-OCH<sub>3</sub>



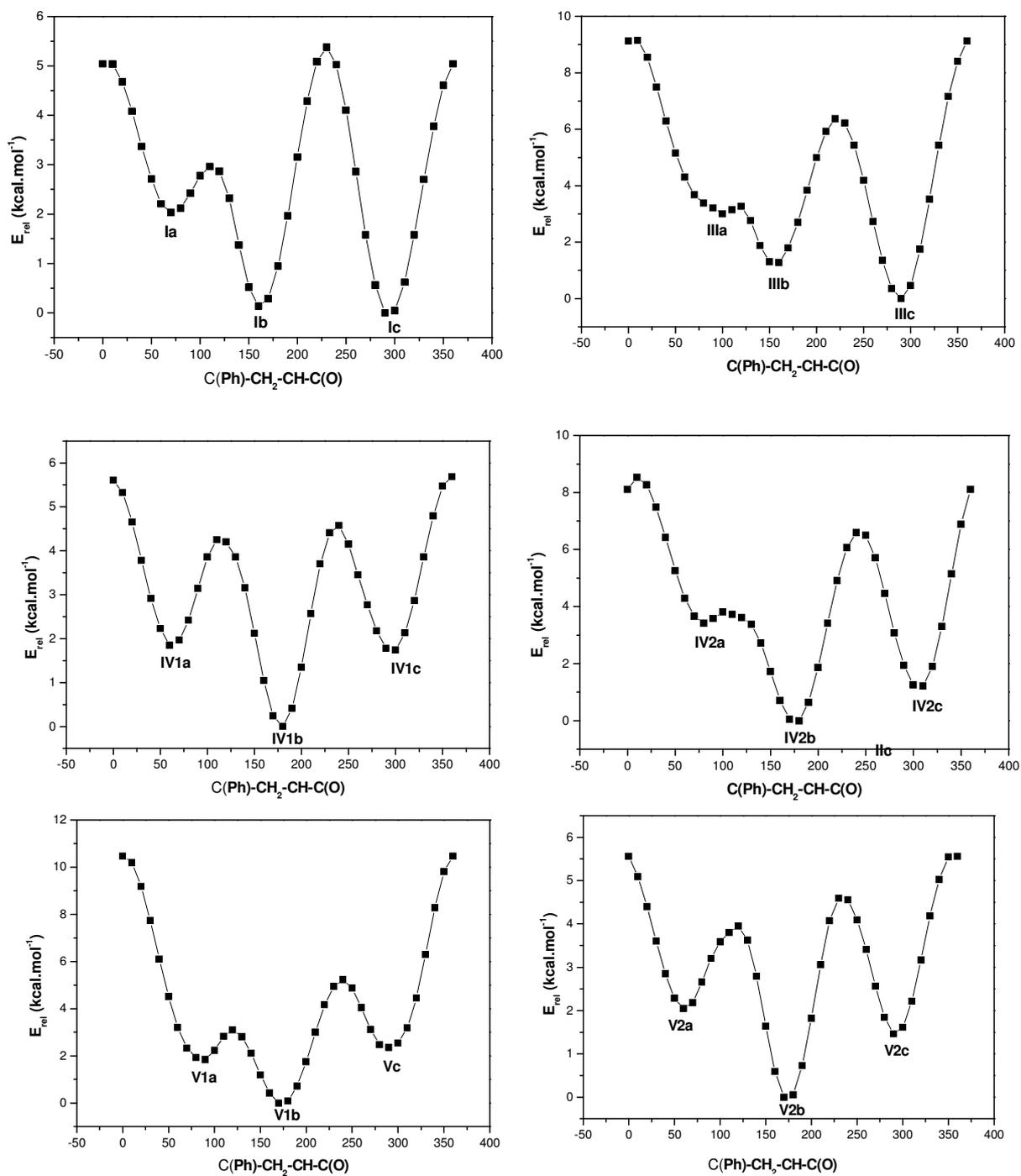
**Figura A7:** Curvas de energia potencial construídas em nível B3LYP/cc-pVDZ por variação do ângulo diedro  $\chi$  (Hb-C-C-Ha) da valina-OCH<sub>3</sub> para cada um dos seis arranjos de cadeia principal obtidos da alanina-OCH<sub>3</sub>.

## 2. Éster metílico da fenilalanina-OCH<sub>3</sub>



**Figura A8:** Curvas de energia potencial construídas por variação do ângulo diedro  $\chi$  [C(Ph)-CH<sub>2</sub>-CH-C(O)] da fenilalanina-OCH<sub>3</sub> para cada um dos seis arranjos de cadeia principal obtidos da alanina-OCH<sub>3</sub>.

### 3. Éster metílico da tirosina-OCH<sub>3</sub>



**Figura A9:** Curvas de energia potencial construídas por variação do ângulo diedro  $\chi$  [C(Ph)-CH<sub>2</sub>-CH-C(O)] da tirosina-OCH<sub>3</sub> para cada um dos seis arranjos de cadeia principal obtidos da alanina-OCH<sub>3</sub>.

## Anexo III – Espectros de RMN de $^1\text{H}$

### 1 Éster metílico da valina

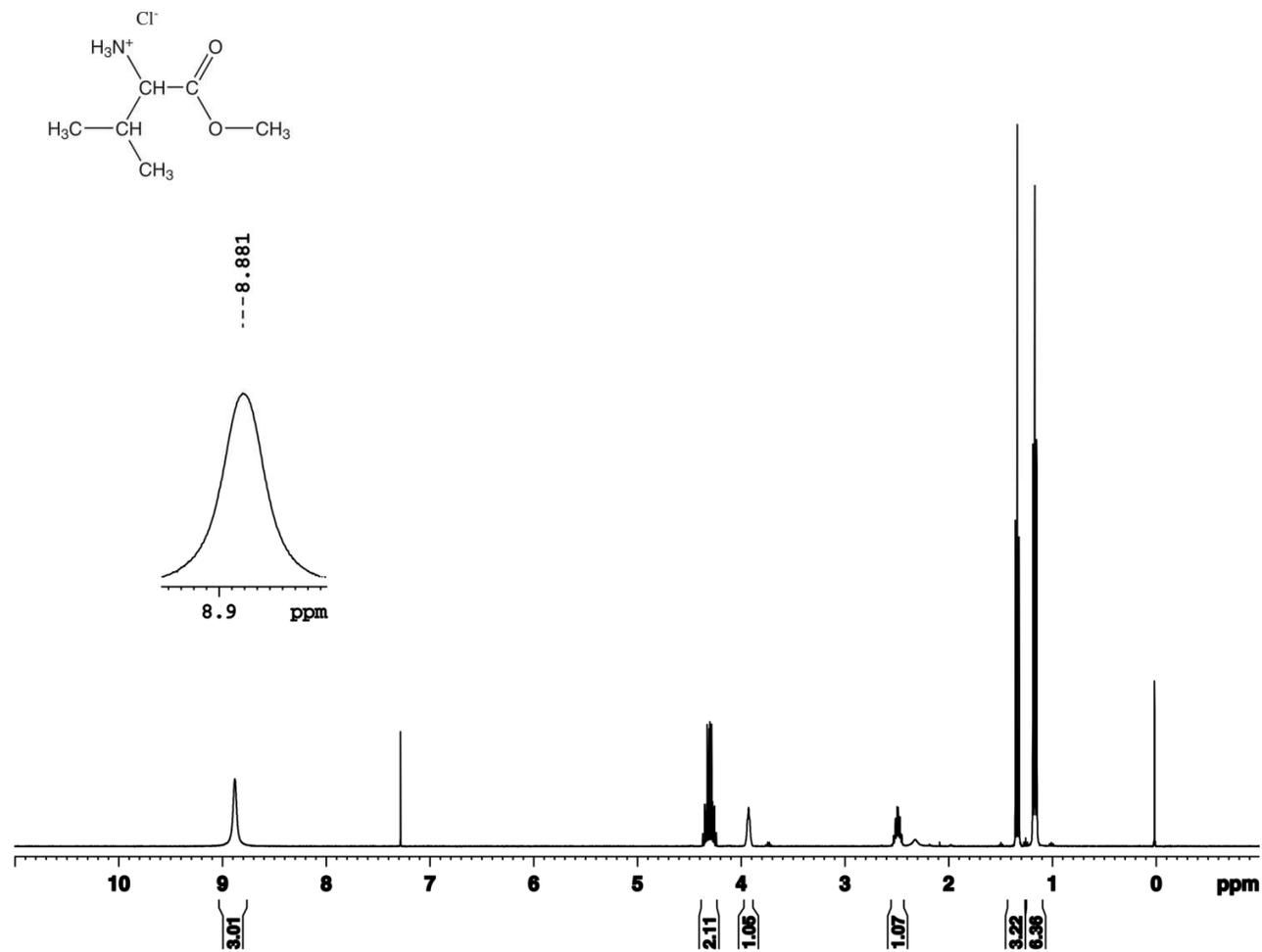


Figura A10: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  para o cloridrato da valina- $\text{OCH}_3$ .

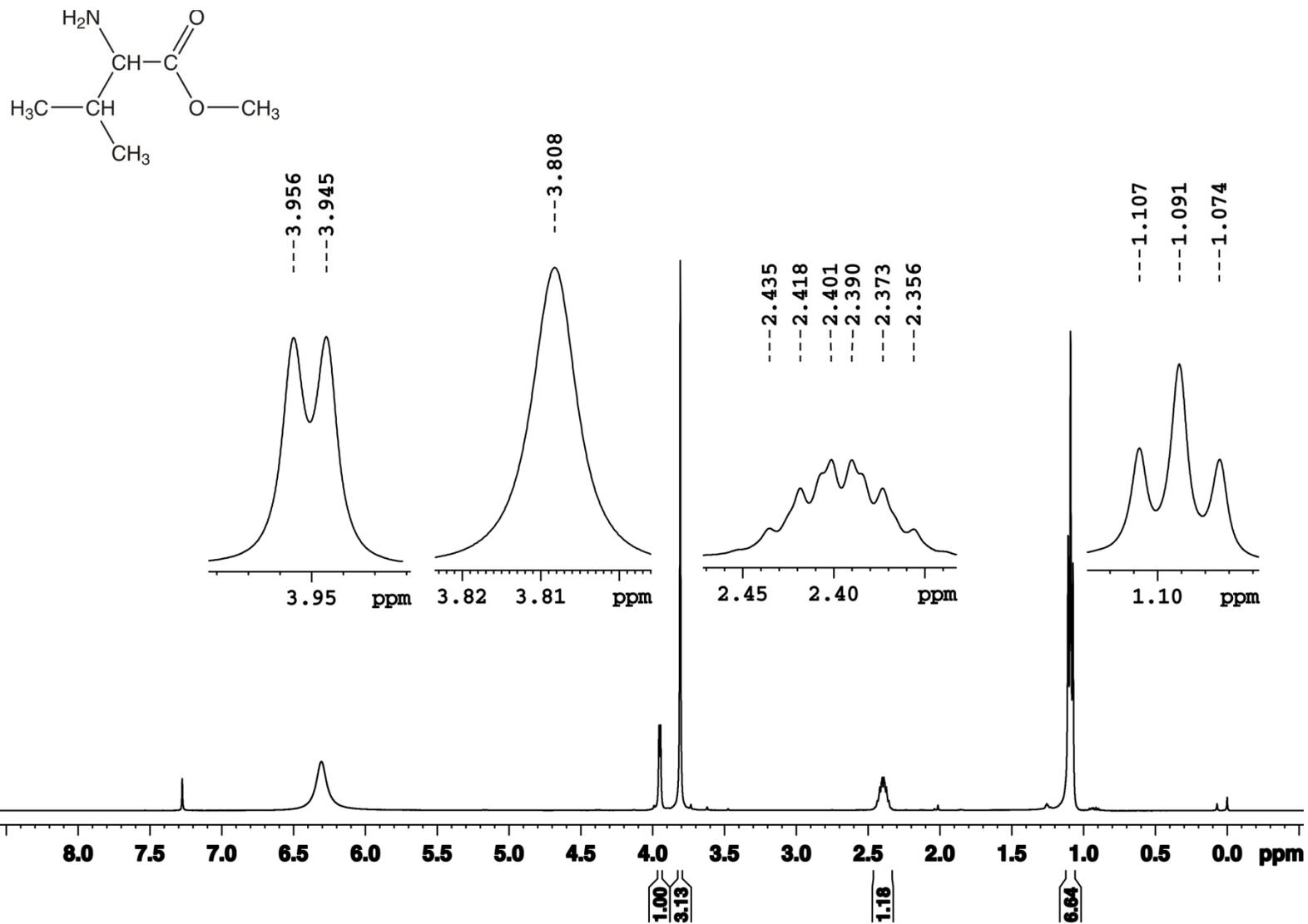


Figura A11: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  da valina- $\text{OCH}_3$ .

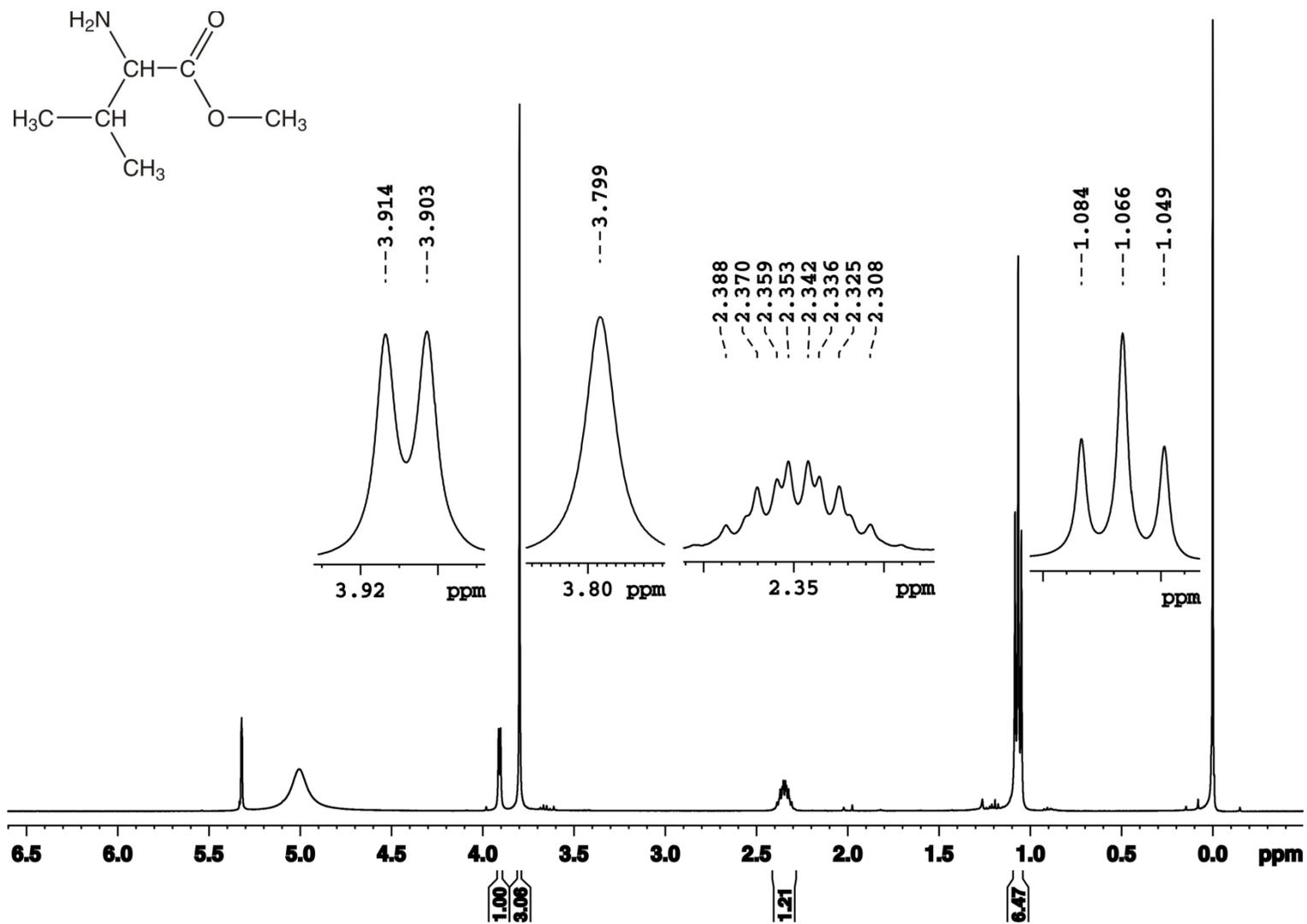


Figura A12: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) em  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  da valina- $\text{OCH}_3$ .

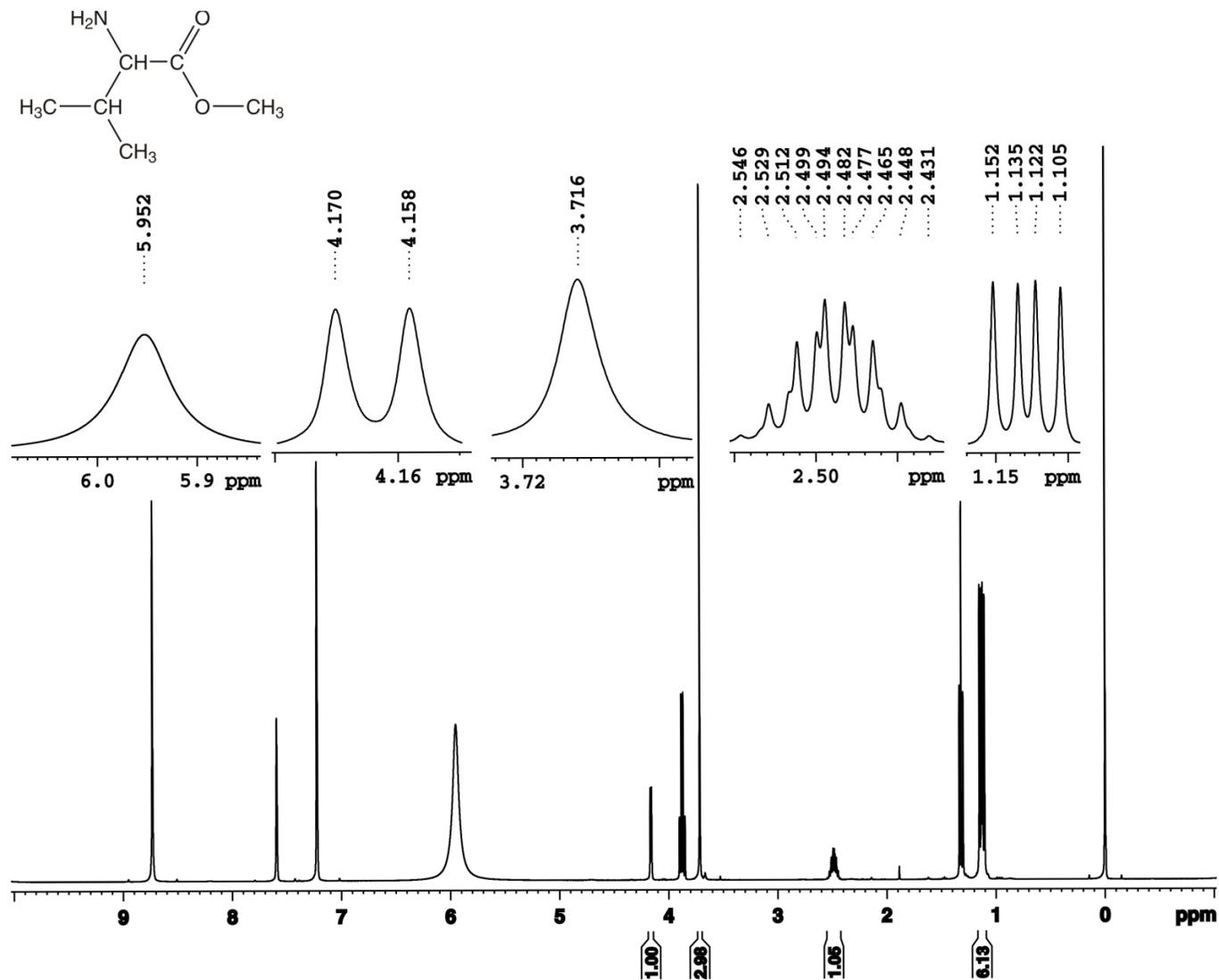


Figura A13: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz) em piridina-d<sub>5</sub> da valina-OCH<sub>3</sub>.

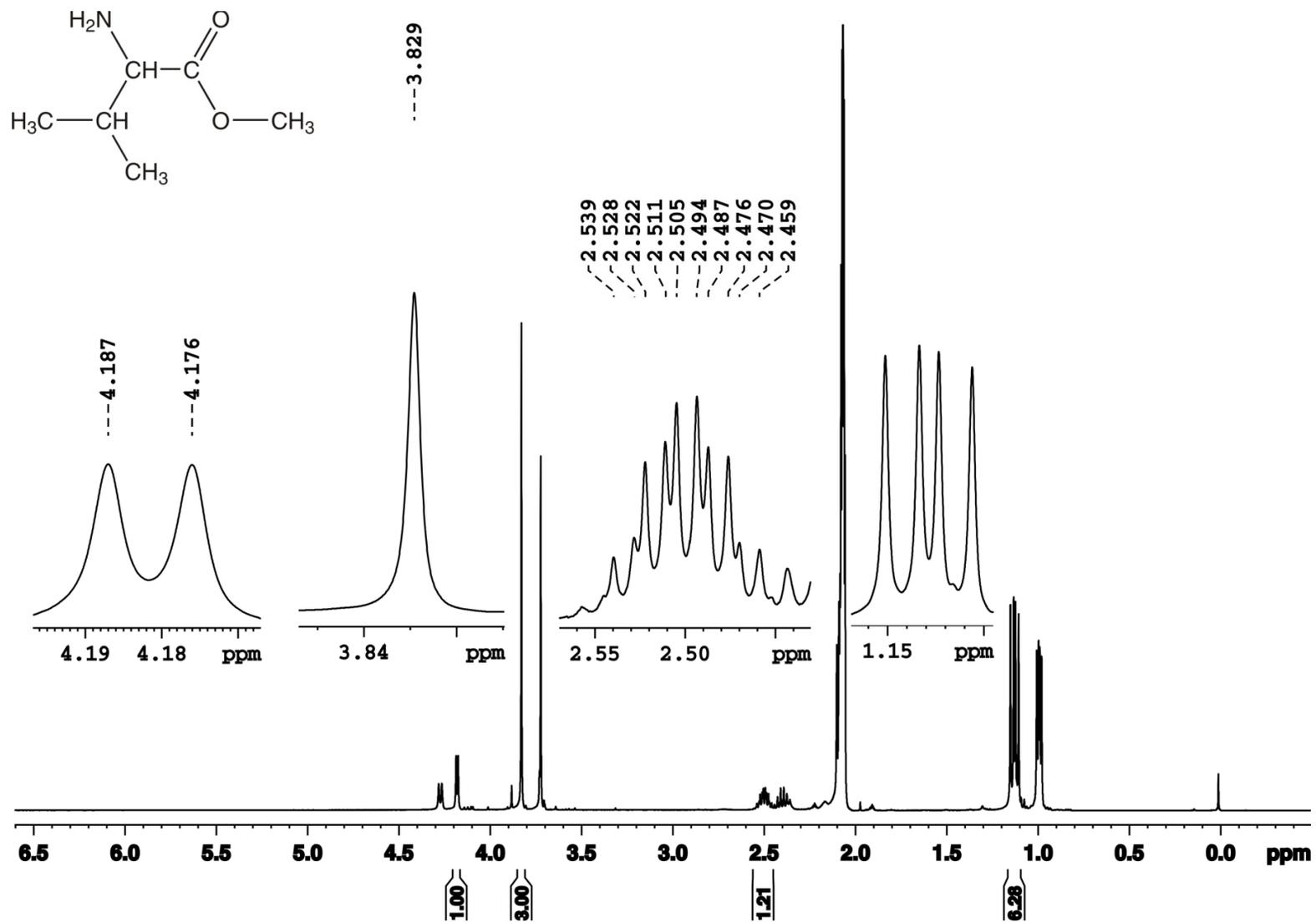


Figura A14: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz) em acetona-d<sub>6</sub> da valina-OCH<sub>3</sub>.

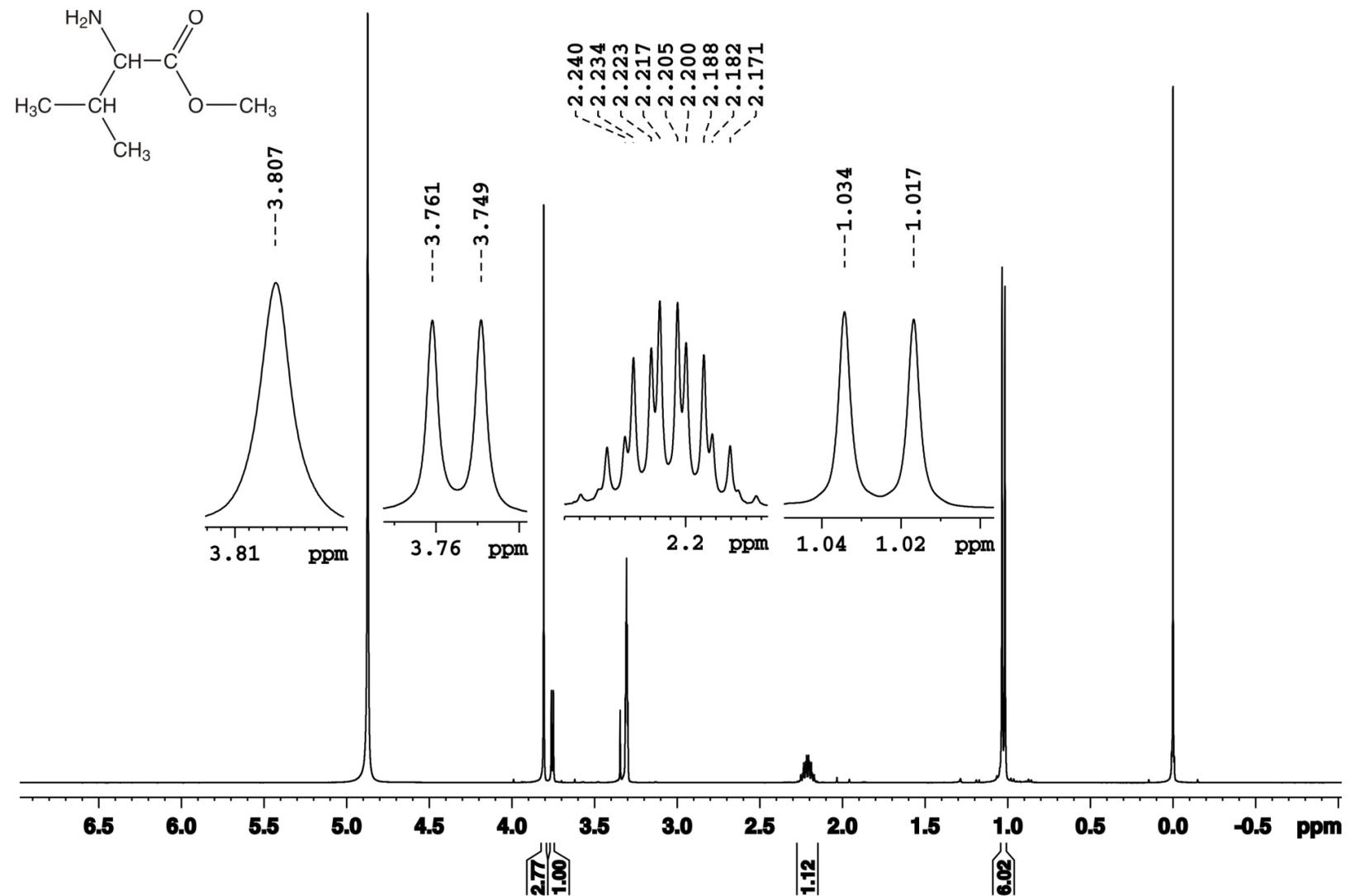


Figura A15: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz) em CD<sub>3</sub>OD da valina-OCH<sub>3</sub>.

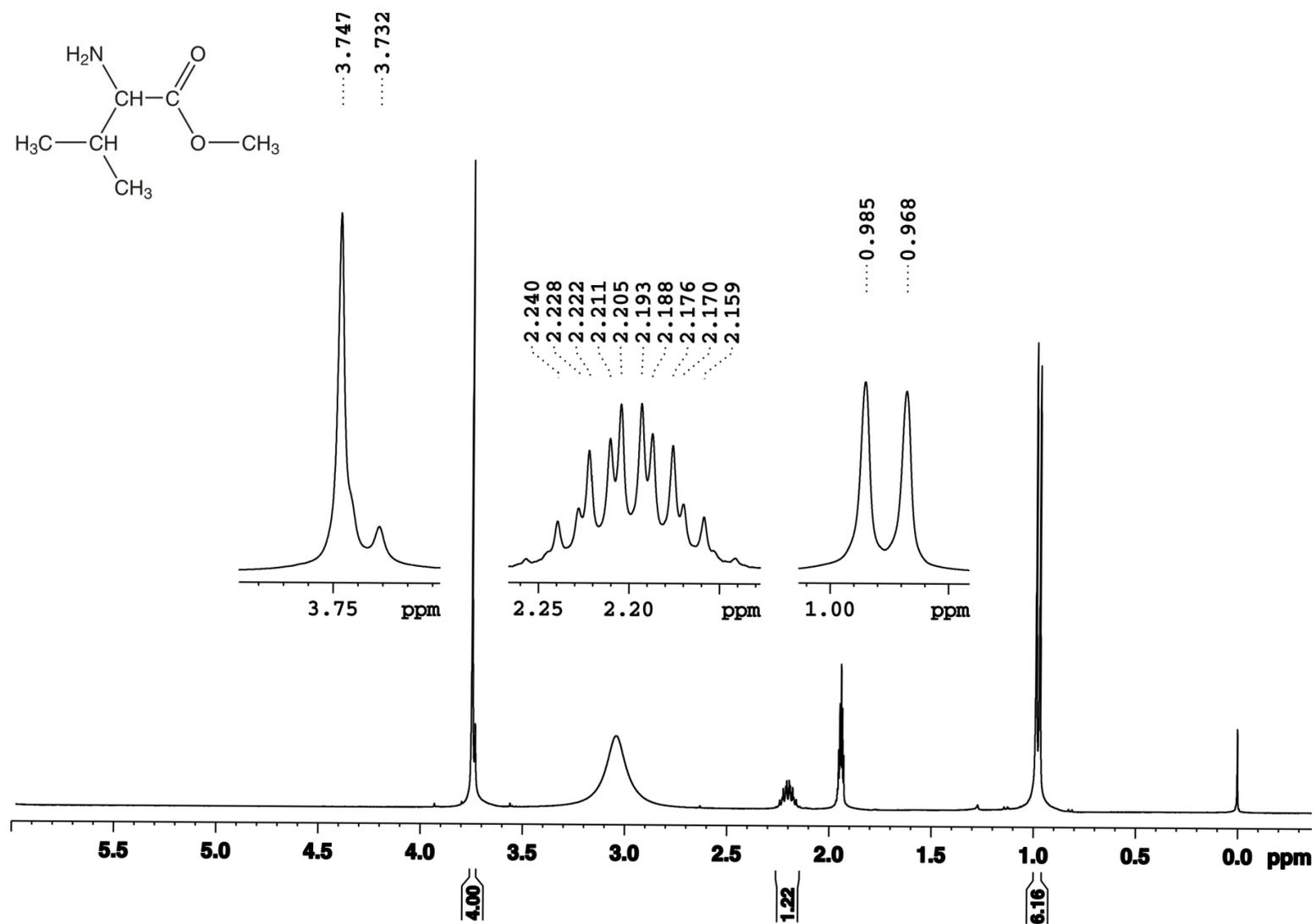


Figura A16: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz) em acetonitrila-d<sub>3</sub> da valina-OCH<sub>3</sub>.

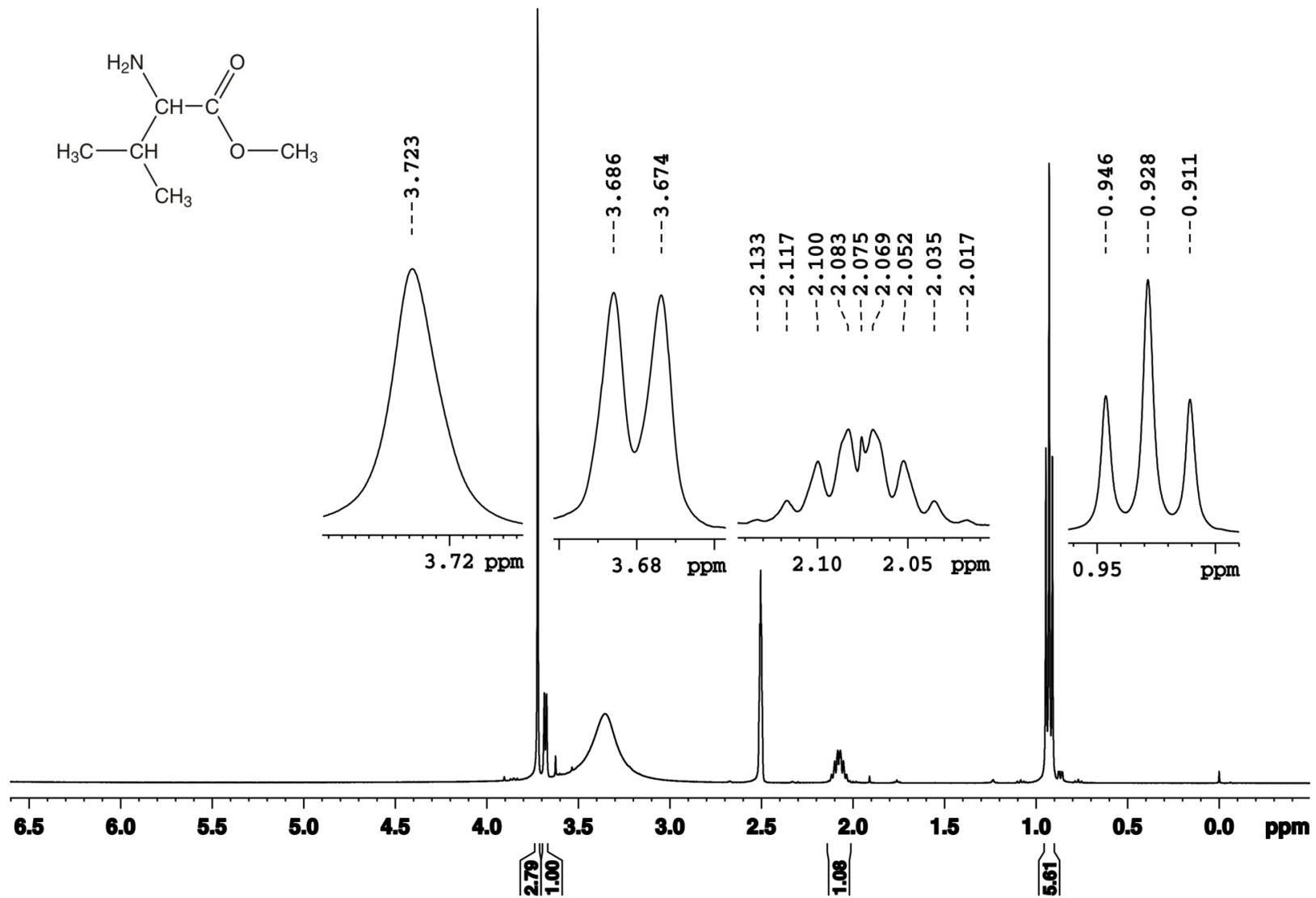


Figura A17: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz) em DMSO-d<sub>6</sub> da valina-OCH<sub>3</sub>.

### Éster metílico da Fenilalanina

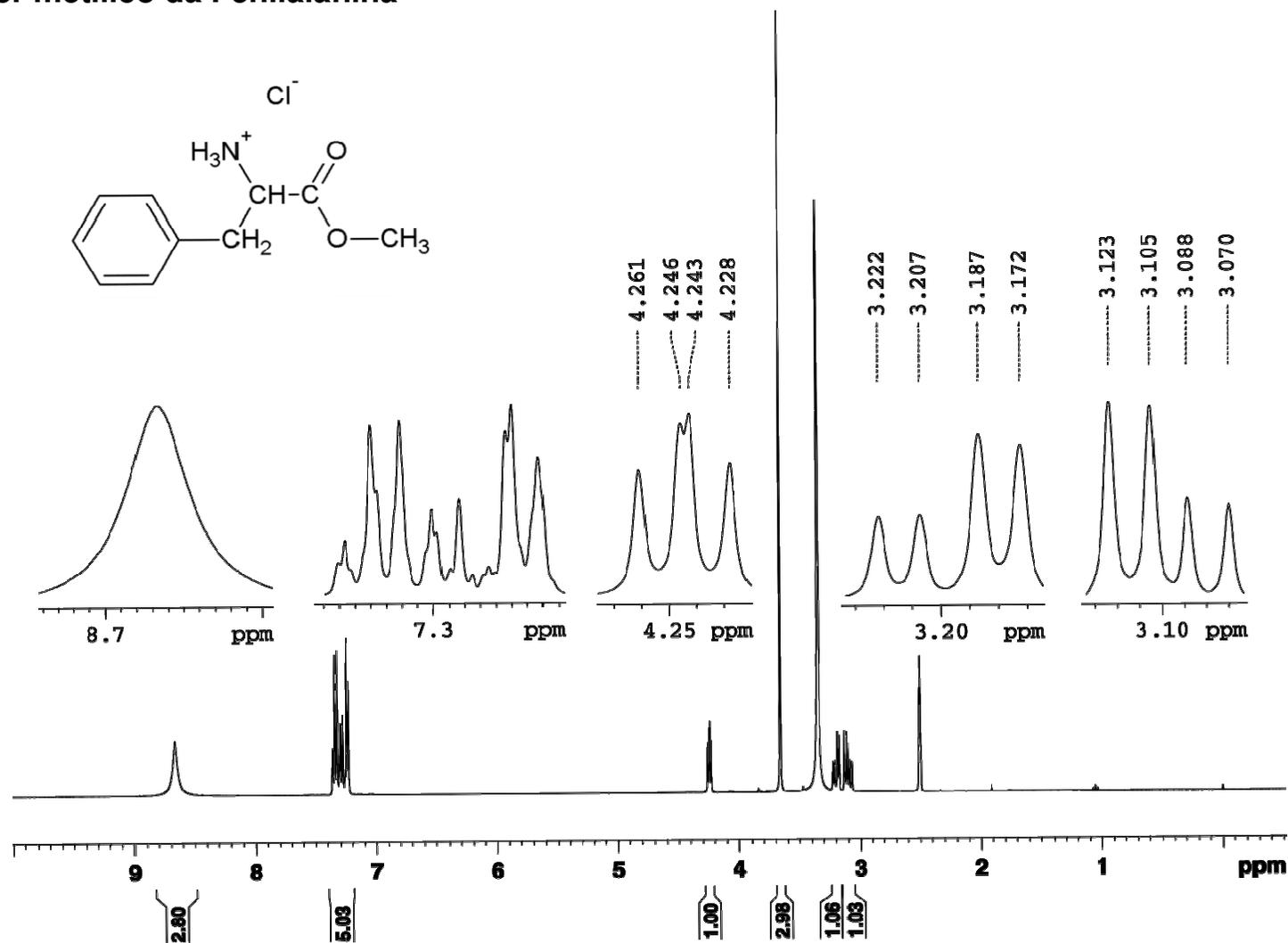


Figura A18: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) em DMSO do cloridrato da fenilalanina- $\text{OCH}_3$ .

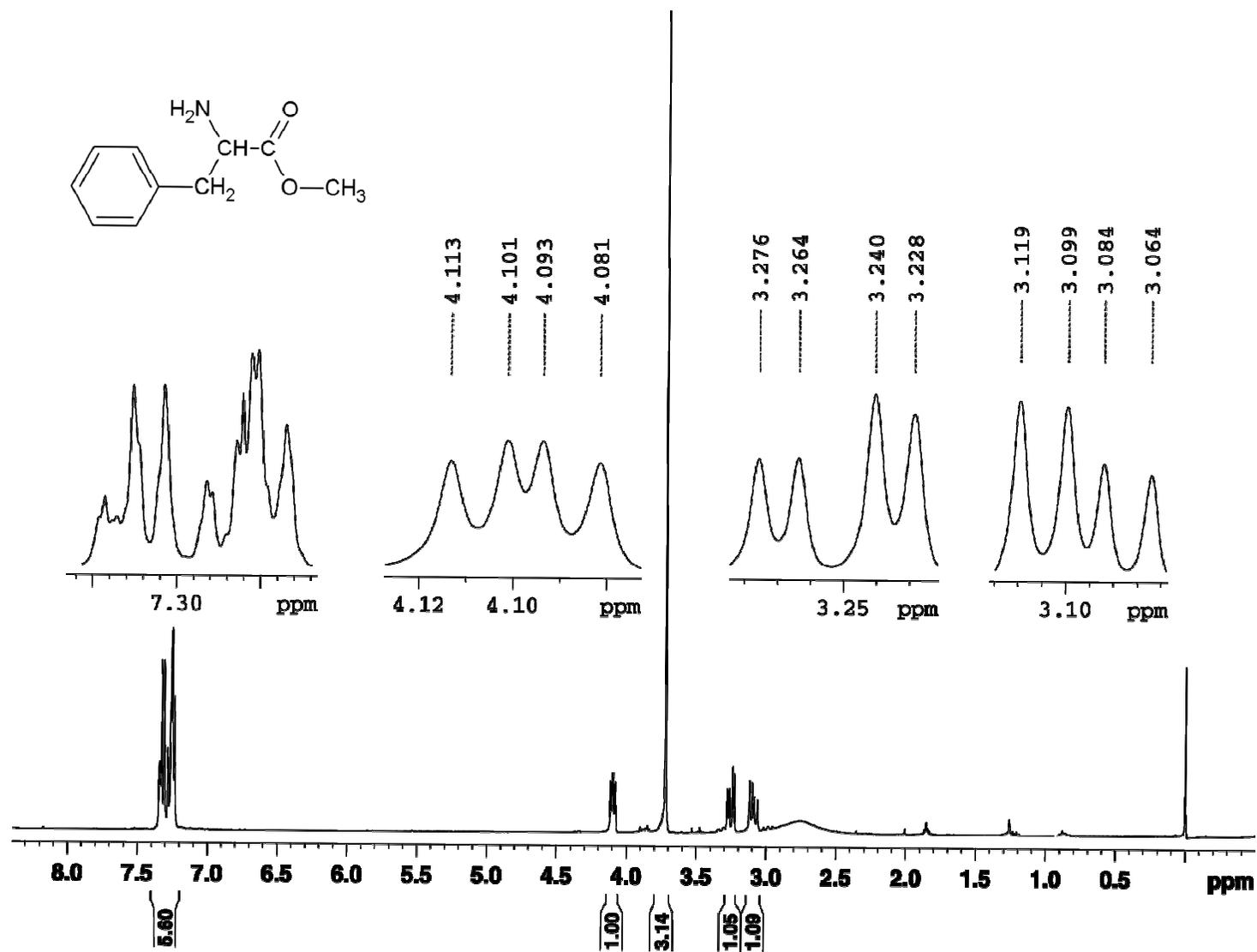


Figura A19: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz) em CDCl<sub>3</sub> da fenilalanina-OCH<sub>3</sub>.

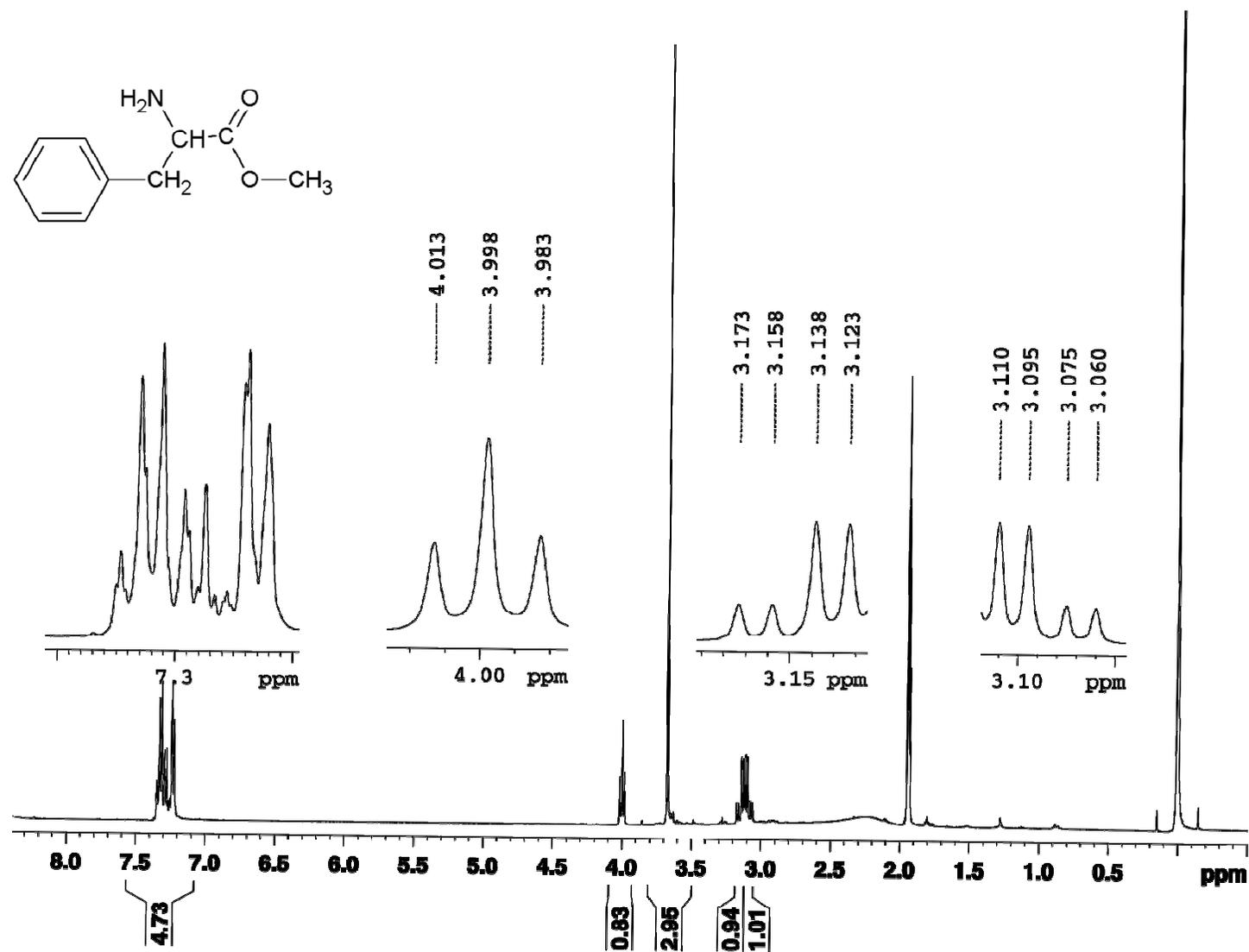


Figura A20: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz) em CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> da fenilalanina-OCH<sub>3</sub>.

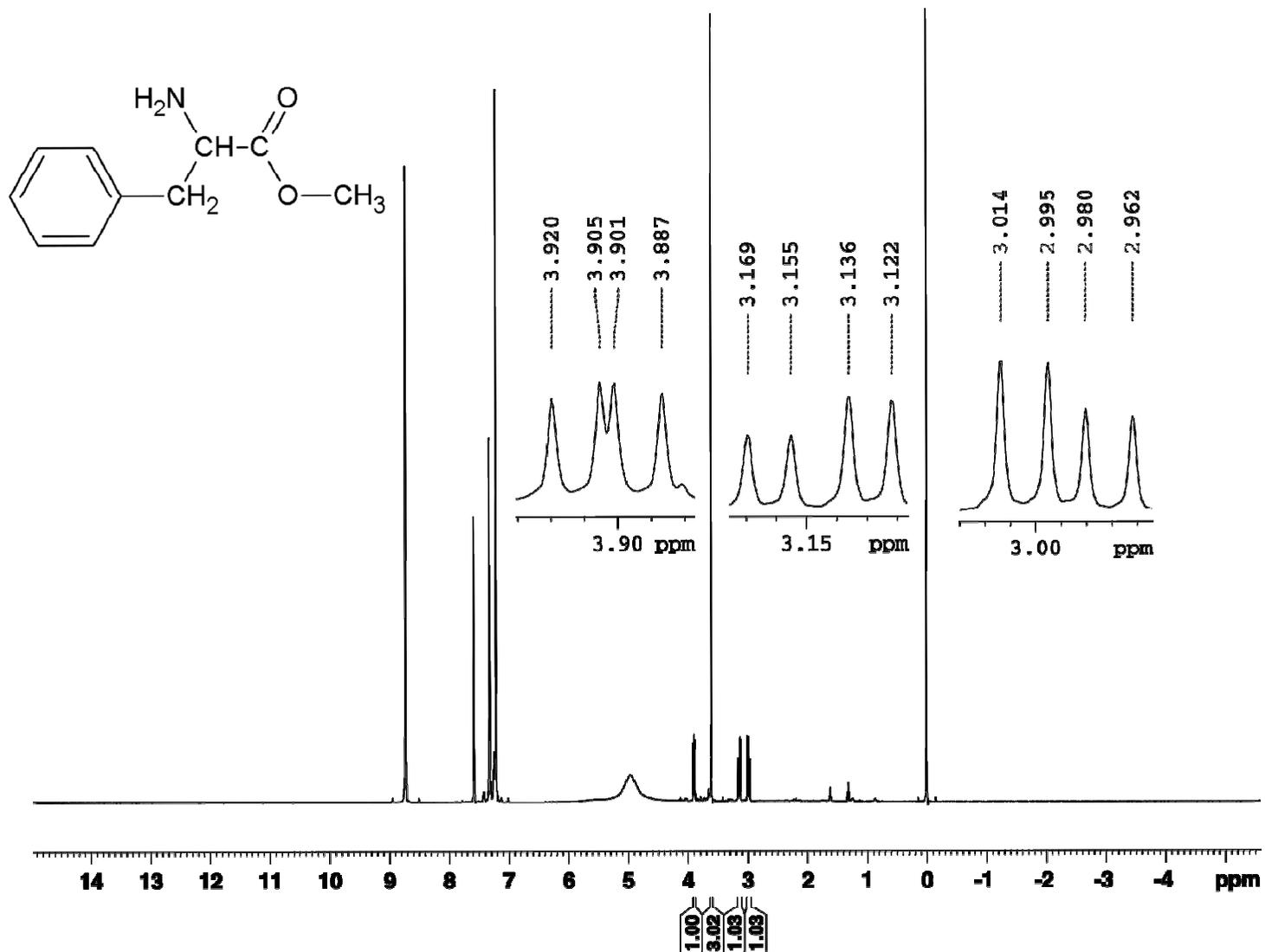


Figura A21: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz) em piridina-d<sub>5</sub> da fenilalanina-OCH<sub>3</sub>.

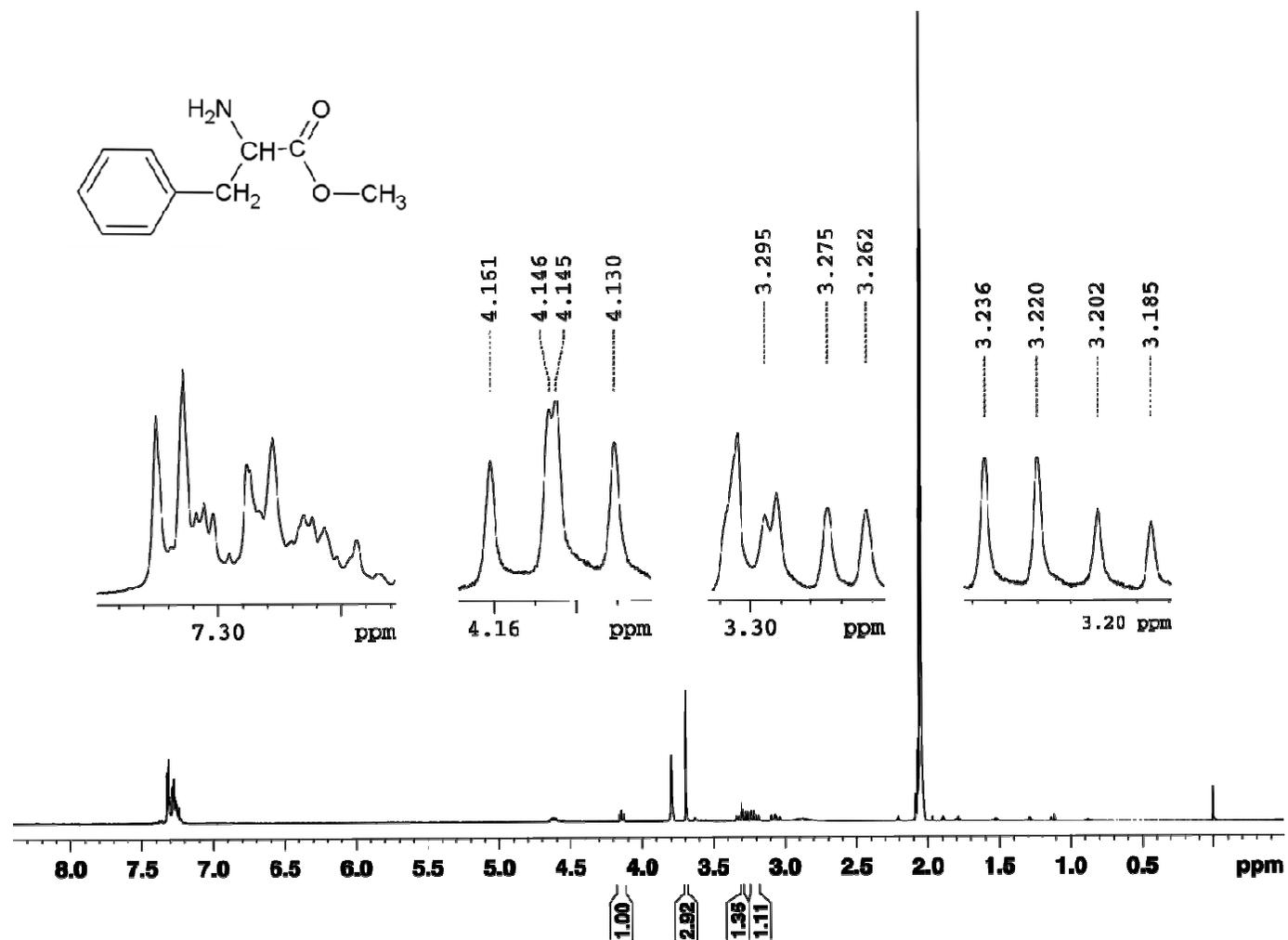


Figura A22: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) em acetona- $\text{d}_6$  da fenilalanina- $\text{OCH}_3$ .

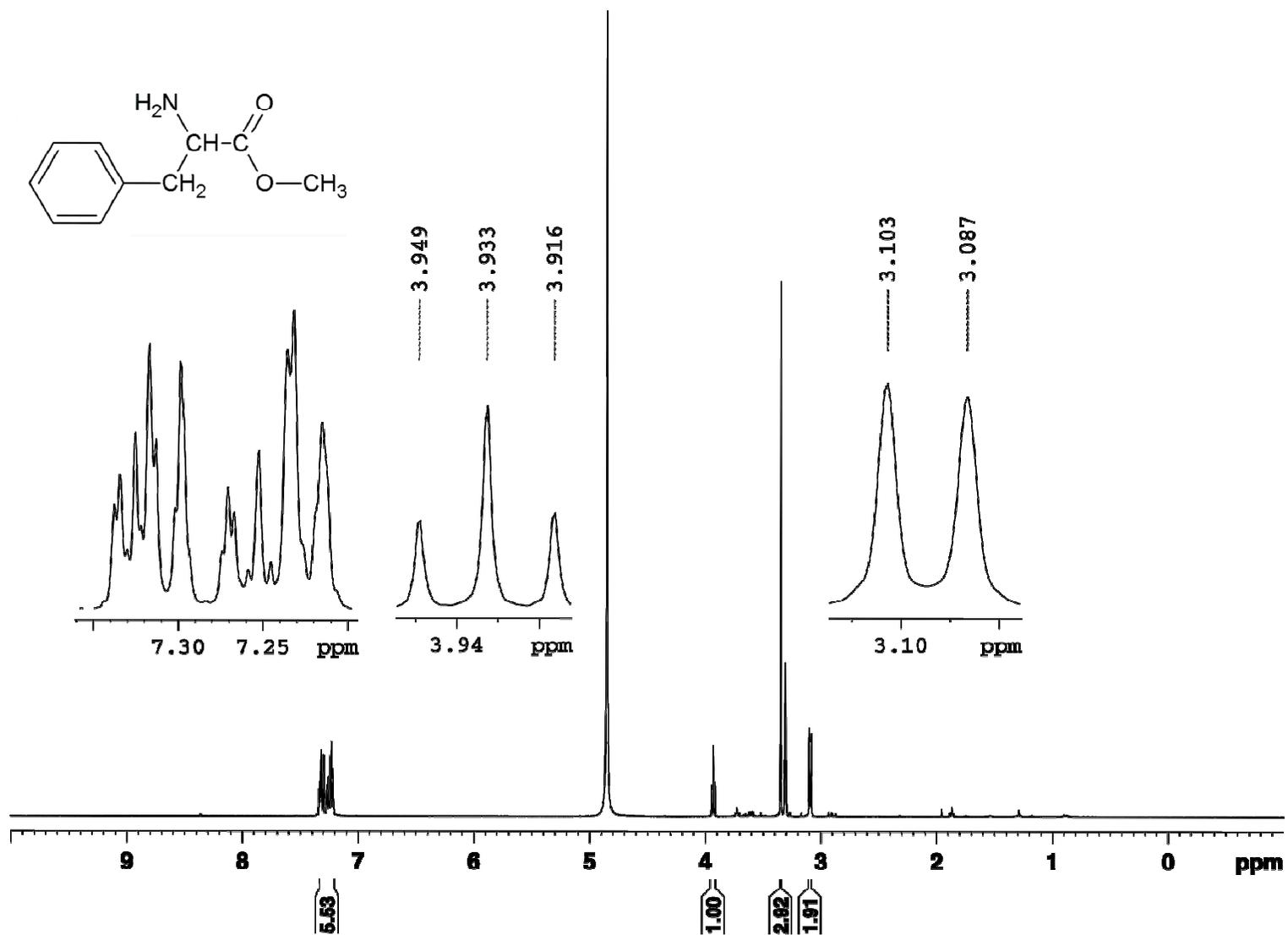


Figura A23: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz) em CD<sub>3</sub>OD da fenilalanina-OCH<sub>3</sub>.

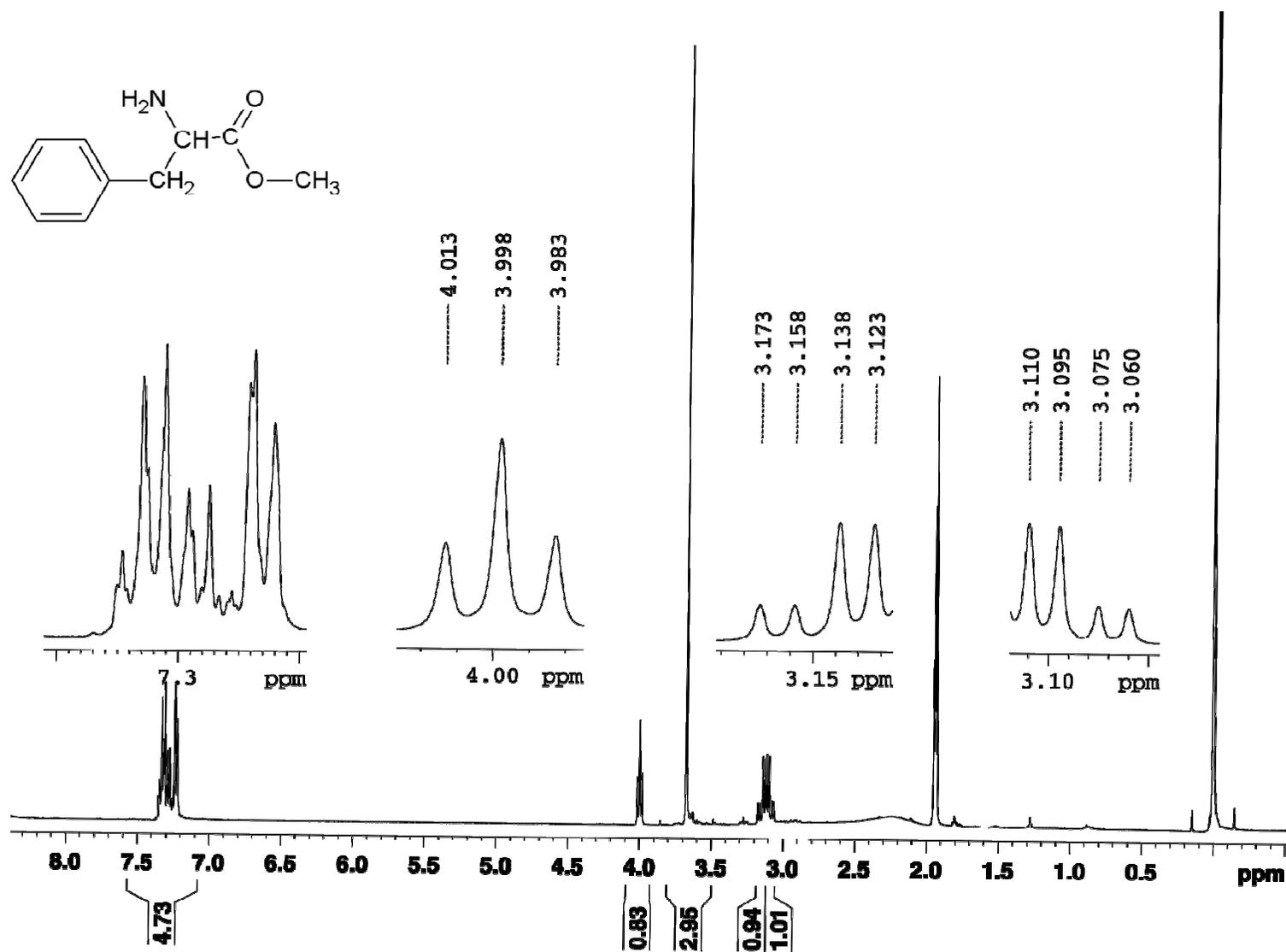


Figura A24: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) em acetonitrila- $d_3$  da fenilalanina- $\text{OCH}_3$ .

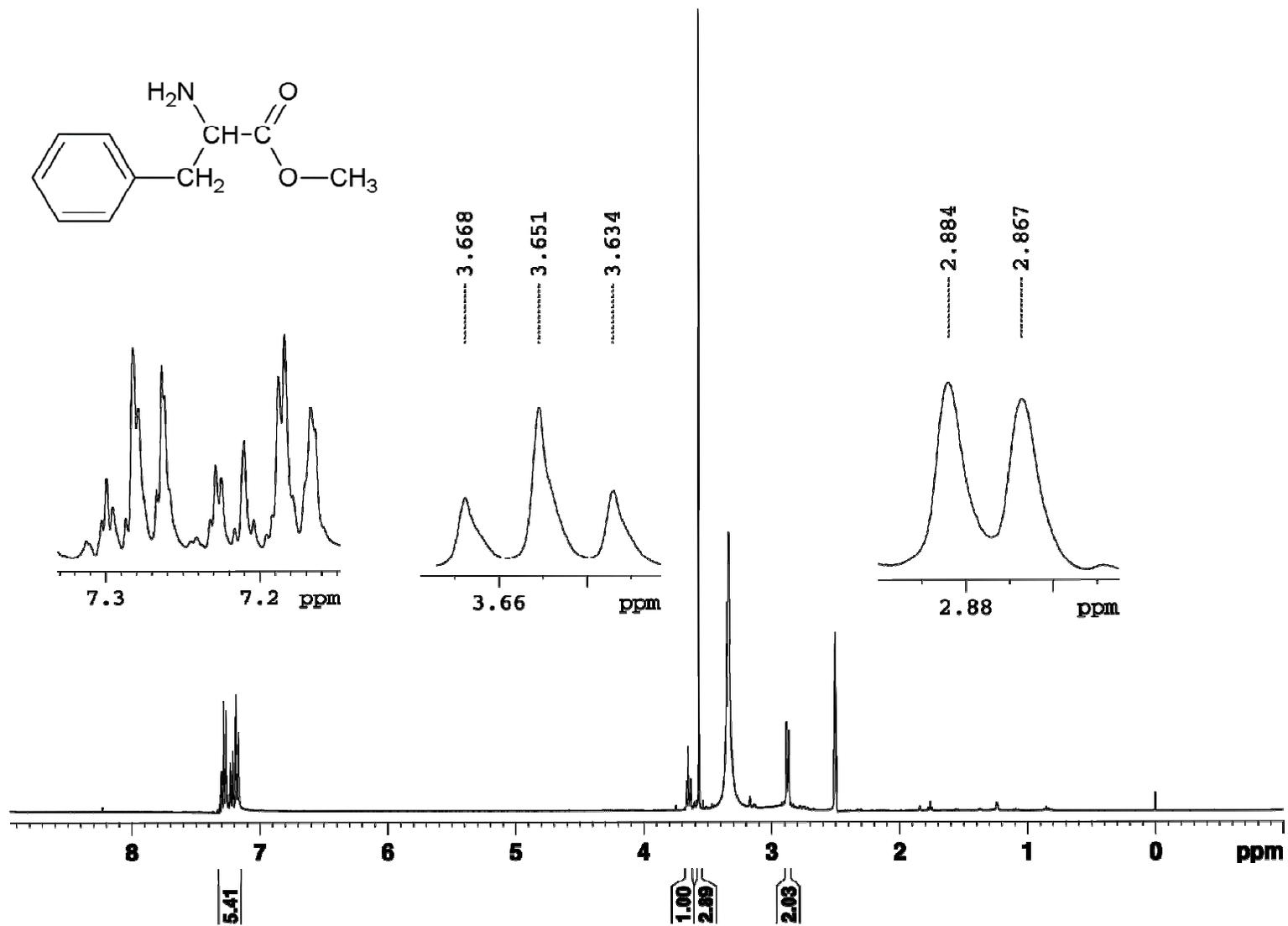


Figura A25: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) em  $\text{DMSO-d}_6$  da fenilalanina- $\text{OCH}_3$ .

### 3. Éster metílico da tirosina

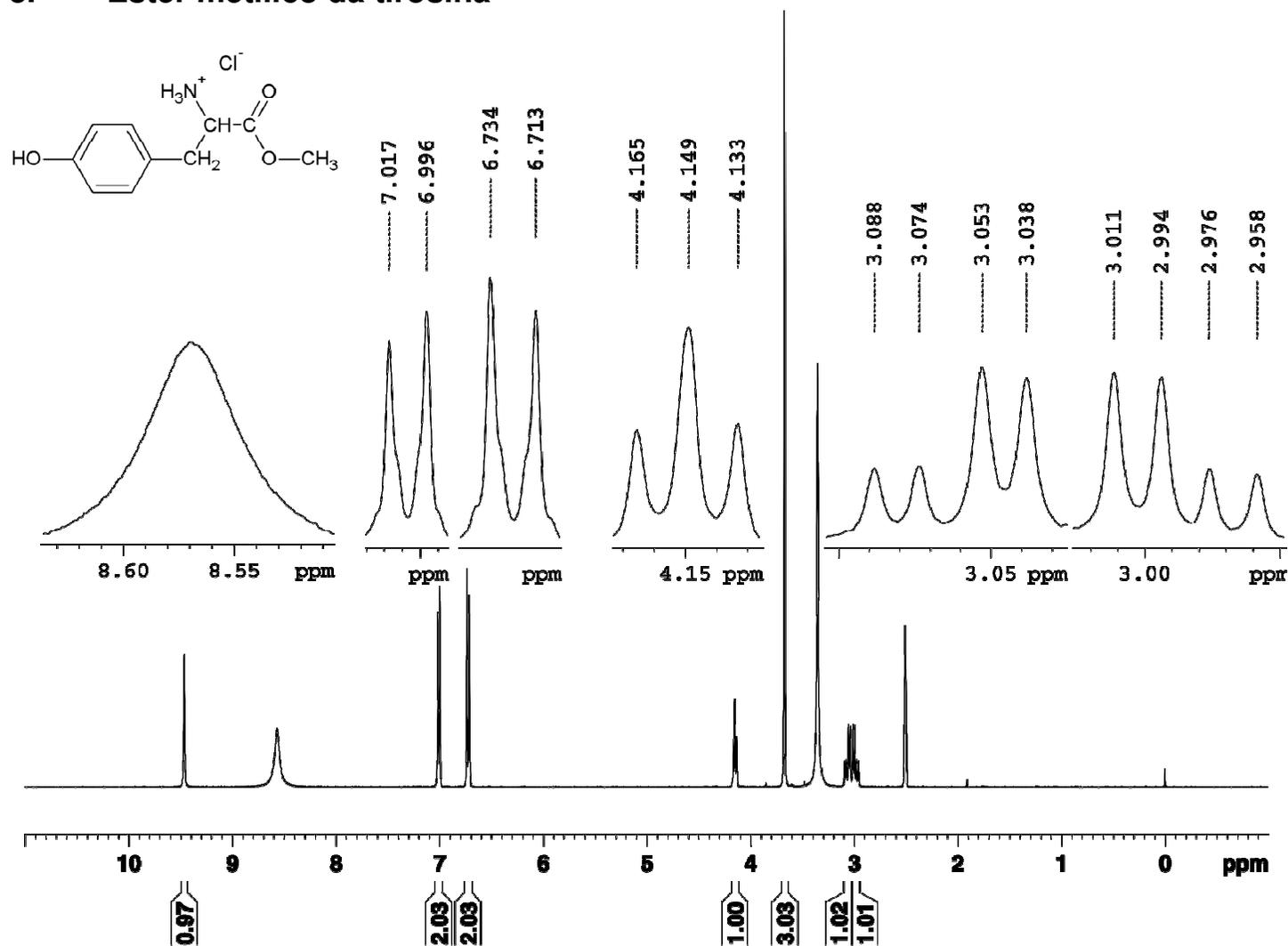


Figura A26: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) em  $\text{DMSO-d}_6$  do cloridrato da tirosina- $\text{OCH}_3$ .

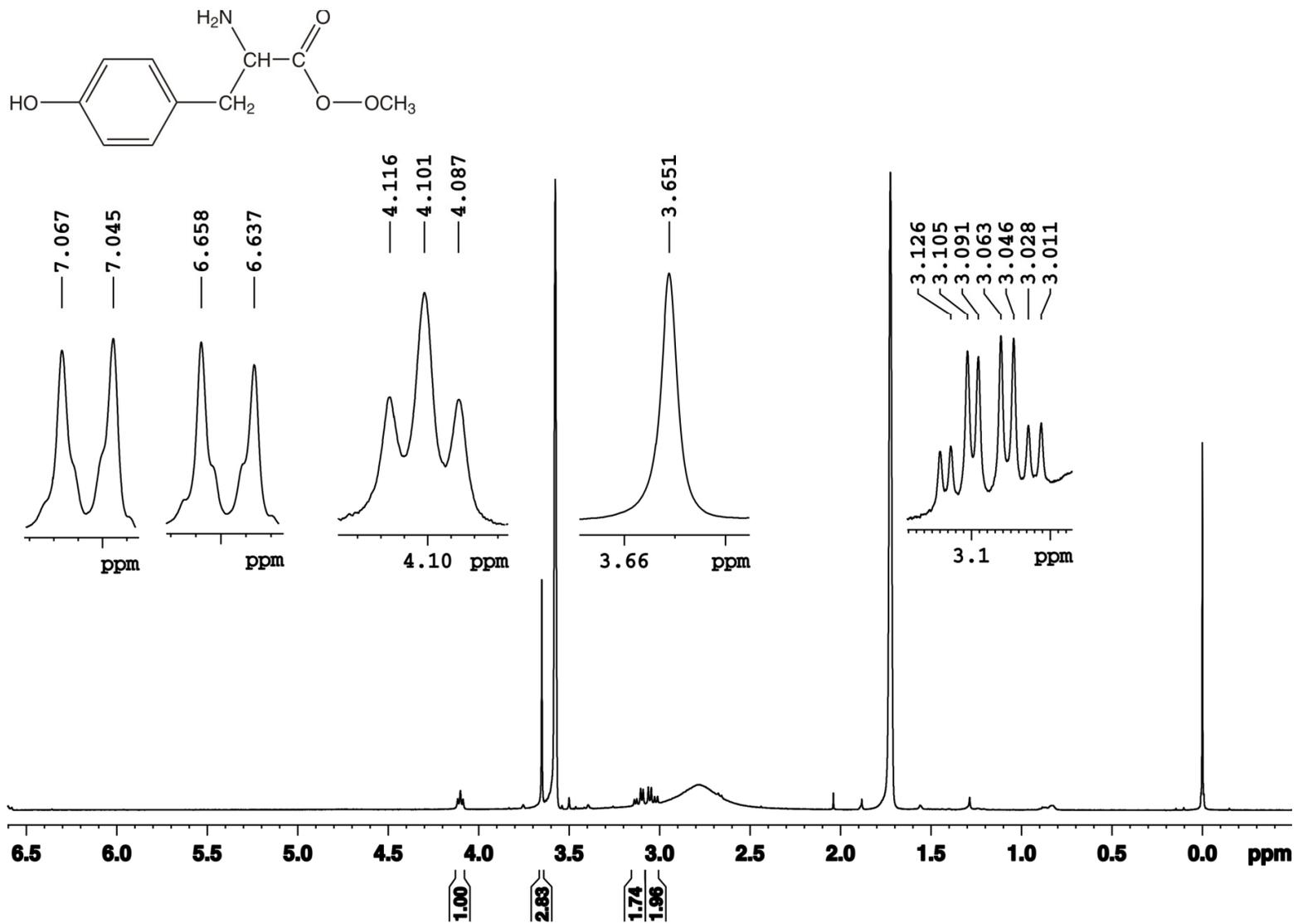


Figura A27: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz) em THF-d<sub>8</sub> da tirosina-OCH<sub>3</sub>.

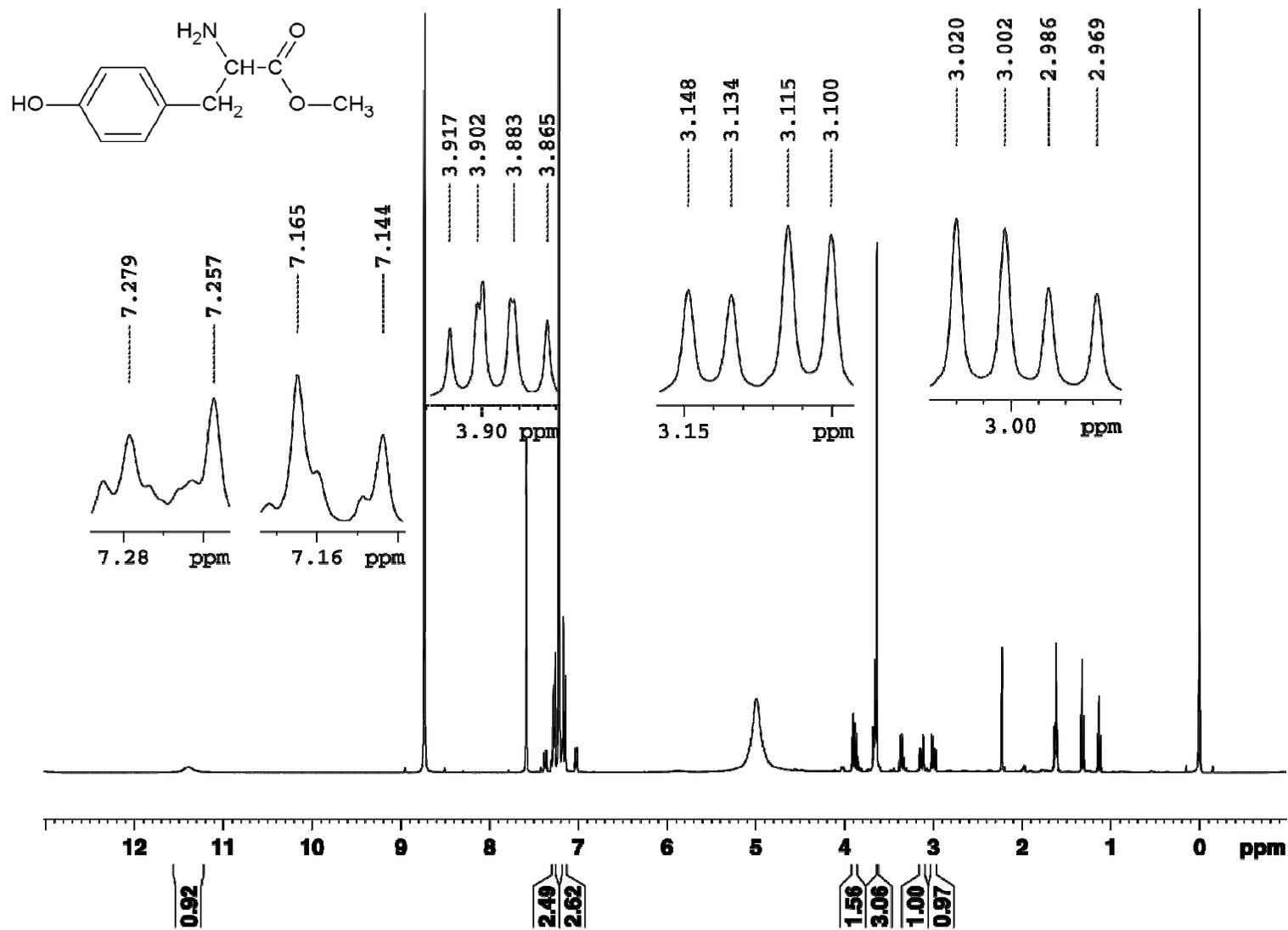


Figura A28: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz) em piridina-d<sub>5</sub> da tirosina-OCH<sub>3</sub>.

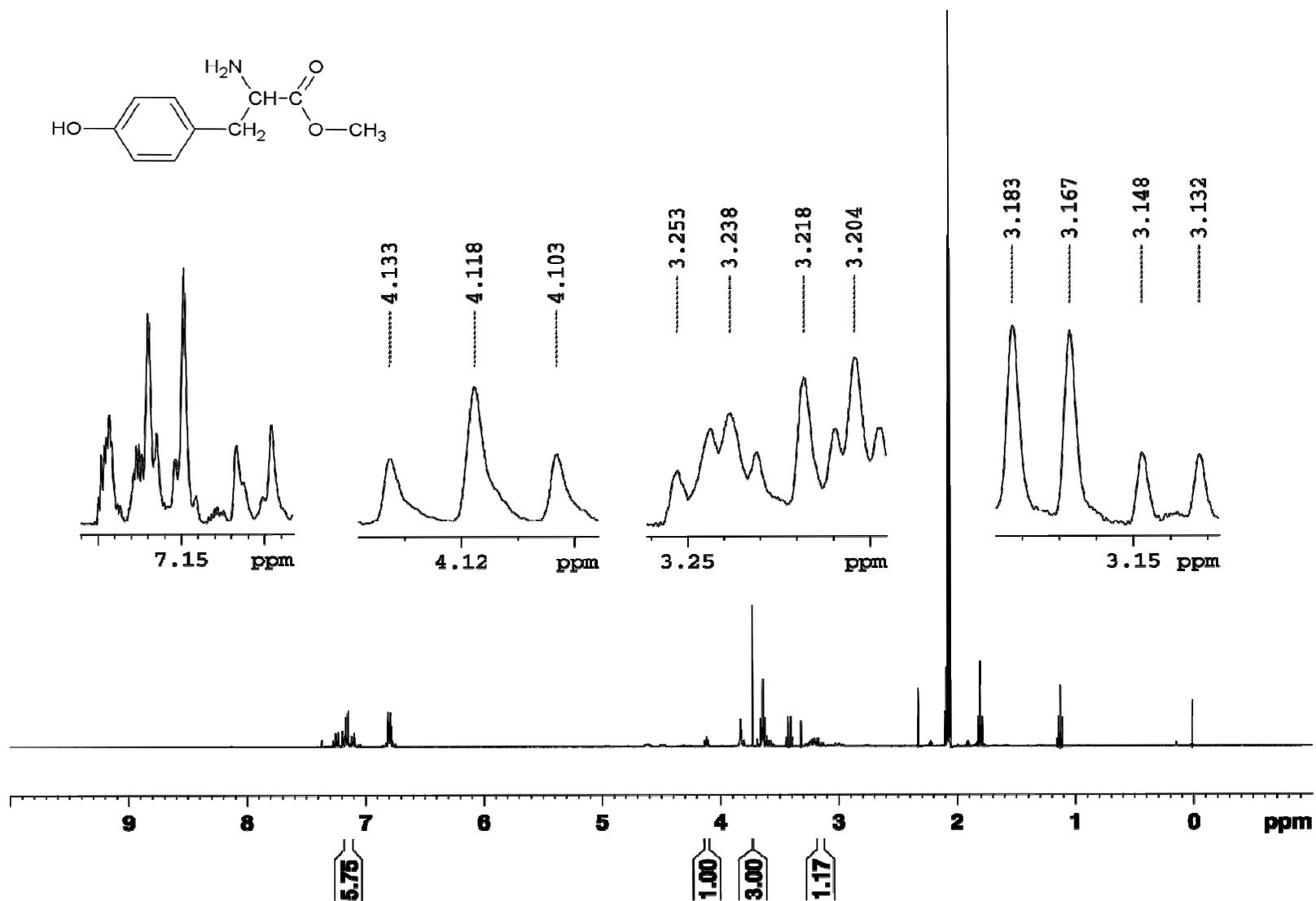


Figura A29: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz) em acetona-d<sub>6</sub> da tirosina-OCH<sub>3</sub>.

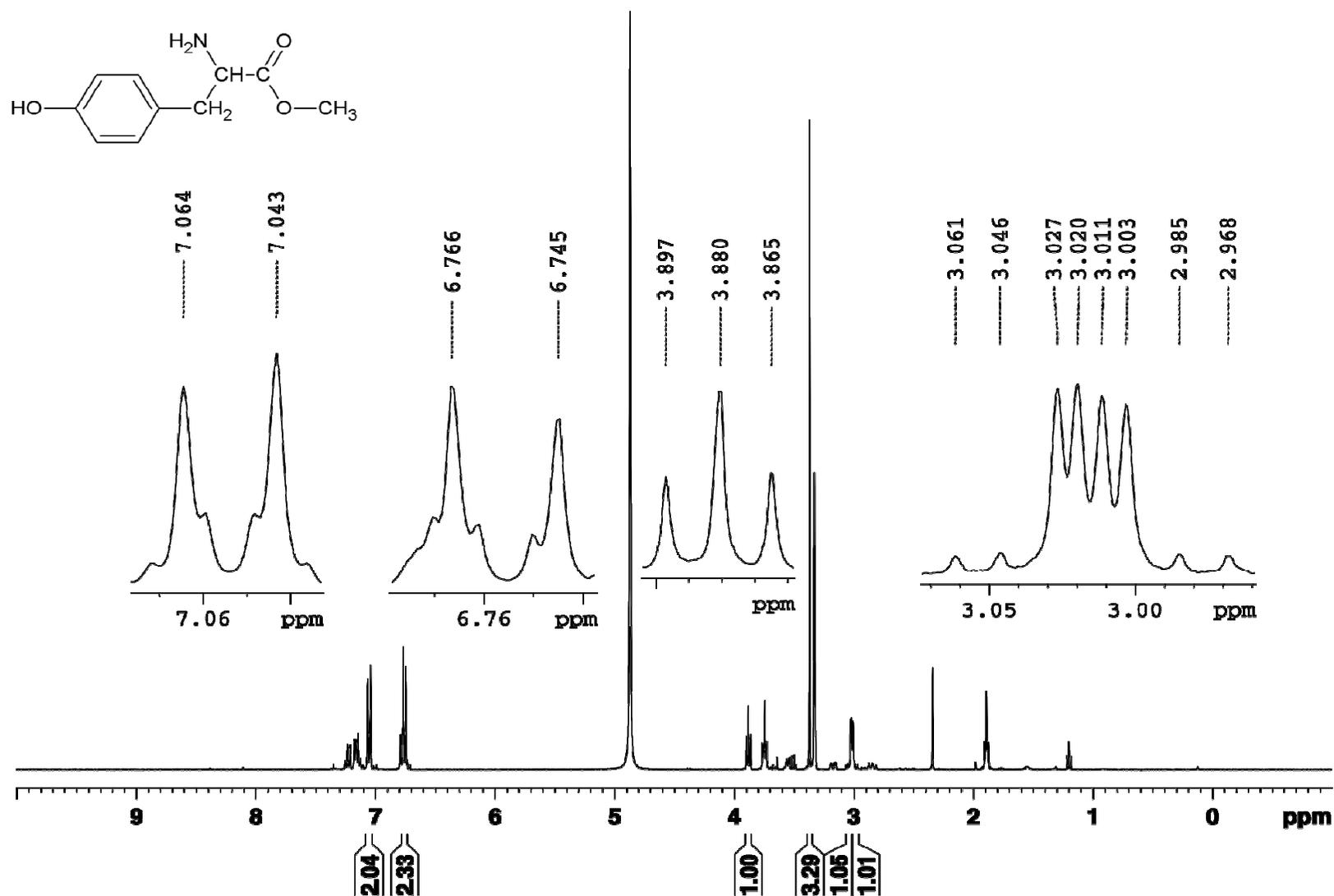


Figura A30: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz) em CD<sub>3</sub>OD da tirosina-OCH<sub>3</sub>.

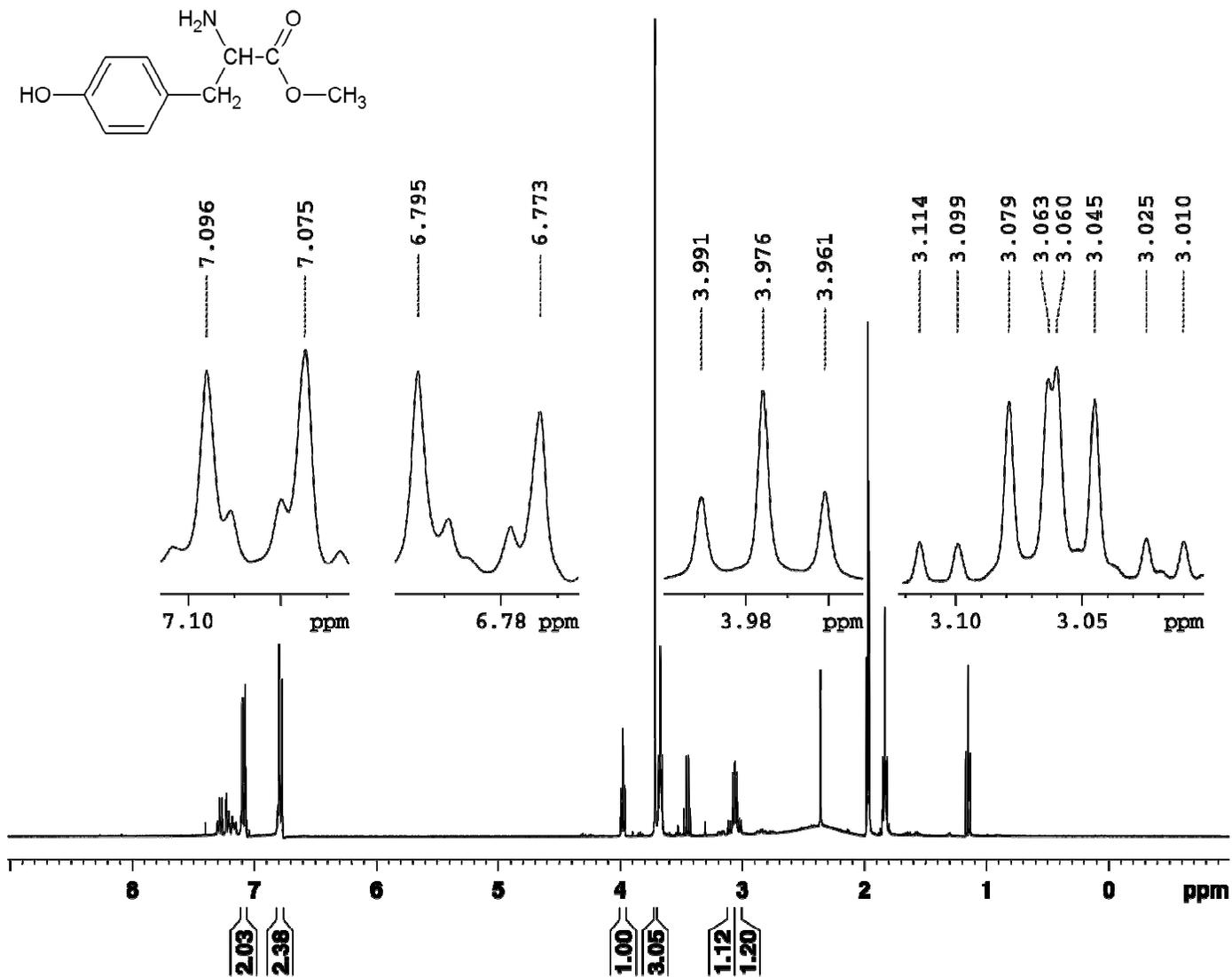


Figura A31: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz) em acetnitrila-d<sub>3</sub> da tirosina-OCH<sub>3</sub>.

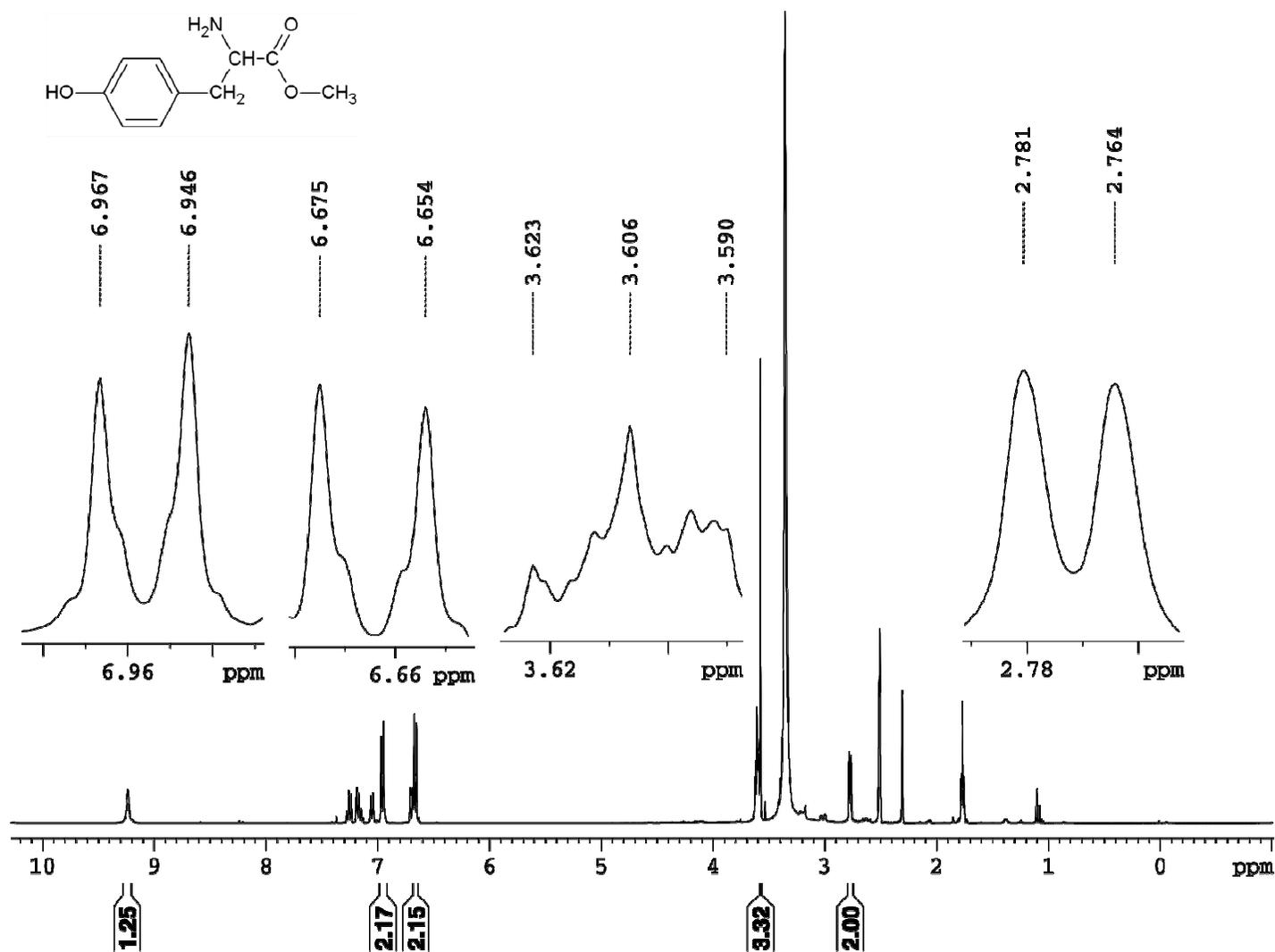


Figura A32: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz) em DMSO-d<sub>6</sub> da tirosina-OCH<sub>3</sub>.