

i

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÂNICA

TESE DE DOUTORADO

**ISOMERISMO CONFORMACIONAL DE
CICLOEXANOS 1,3-DISSUBSTITUÍDOS POR
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR E
CÁLCULOS TEÓRICOS**

Paulo Roberto de Oliveira
Aluno de Doutorado

Roberto Rittner
Orientador

Março de 2004

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

UNIDADE	BC
Nº CHAMADA	17UNICAMP
	OL4i
V	EX
TOMBO BC/	59273
PROC.	16 - 117 - 04
C ☐	D ☒
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	28/07/04
Nº CPD	

CM00198274-3

BIBID 318506

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

OL4i

Oliveira, Paulo Roberto de.

Isomerismo conformacional de cicloexanos 1,3-dissubstituídos por ressonância magnética nuclear e cálculos teóricos / Paulo Roberto de Oliveira. -- Campinas, SP: [s.n], 2004.

Orientador: Roberto Rittner

Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.

1. Análise conformacional. 2. Ligação de hidrogênio. 3. Cálculo teórico. 4. Efeito da temperatura. I. Rittner, Roberto. II. Universidade Estadual de Campinas. III. Título.

À minha esposa Solange,
Aos meus pais Darcy e Diolina,
e irmãos Sidney, Samuel e Cristina
Eu dedico esta Tese

“O homem se torna muitas vezes o que ele próprio acredita que é. Se insisto em repetir para mim mesmo que não posso fazer uma determinada coisa, é possível que acabe me tornando realmente incapaz de fazê-la. Ao contrário, se tenho a convicção de que posso fazê-la, certamente adquirirei a capacidade de realizá-la, mesmo que não a tenha no começo”

Gandhi

AGRADECIMENTOS

- Ao Professor Dr. Roberto Rittner, pela orientação e confiança depositada;
- À Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pela bolsa e apoio financeiro para realização deste trabalho;
- À minha esposa Solange, pela compreensão, incentivo, amor e paciência;
- À UNICAMP e ao Instituto de Química (IQ), pela estrutura concedida ;
- Aos grandes amigos, Celina Obregon, Silvana, Lucidio, Douglas, Buba, Ivânia, Ítalo, Luis Fernando, Gelson, Claudio, Mateus, Matheus, Jose Eduardo, Camilo, Nader, Fabiana, Carina, Danilo, Jaqueline, Daniela, Celina, Viviane, Alexandre e Lucas;
- Ao Centro Nacional de Processamentos de Alto Desempenho de São Paulo (CENAPAD-SP), pelos recursos computacionais e programas;
- Aos colegas, funcionários do Instituto de Química e a todos a aqueles que de uma forma ou de outra contribuíram para a realização deste trabalho;
- À Silvana A. Rocco, Sônia Fanelli, Sônia, Prof. Dr. Fred Fujiwara e ao Prof. Dr. Ronaldo Pilli por toda ajuda nos experimentos de RMN e por tudo que me ensinaram sobre RMN;
- À todos os colegas de curso e de laboratório, pela convivência durante todo esse período;

CURRICULUM VITAE

Paulo Roberto de Oliveira

Data de Nascimento: 16/11/73

Rua Barreto Leme 1083, Apto 24

Centro 13010-201 Campinas – SP

e-mail: pro@iqm.unicamp.br

1 – Formação

➤ **Curso de 2º Grau:** (1989/1992)

Instituto Politécnico Estadual – Curitiba/PR. Habilitação: Técnico em Química.

➤ **Graduação:** (1994/1997)

Departamento de Química – Universidade Estadual de Maringá – Maringá/PR.

Habilitação: Bacharel em Química.

➤ **Mestrado:** (1998/2000)

“Cálculos Computacionais e Ressonância Magnética Nuclear Dinâmica na Determinação do Equilíbrio Conformacional e Barreira Rotacional de Alguns Carbamatos”

Orientador: Prof. Dr. Ernani Abicht Basso

Bolsa: Capes

Departamento de Química – Universidade Estadual de Maringá – Maringá/PR.

➤ **Doutorado:** (2000/em andamento)

“Isomerismo Conformacional de cicloexanos 1,3-dissubstituídos por Ressonância Magnética Nuclear e Cálculos Teóricos”.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Rittner Neto

Bolsa: Fapesp

Instituto de Química – Universidade Estadual de Campinas – SP

2 – Trabalhos apresentados em Eventos Científicos

Participação e apresentação de 11 trabalhos, sendo uma apresentação oral e 10 apresentações, na forma de painel.

3 – Cursos Extracurriculares

- ✓ “Técnicas de RMN Aplicadas a Química Supramolecular (DOSY, ROESY, EXSY)”. VII Jornada Brasileira de RMN – Maringá/PR (julho 2002). Carga horária 4 horas.
- ✓ “Introdução a Química Computacional II: Dinâmica Molecular”. UNICAMP – CENAPAD/SP (Abril/2002). Carga horária 15 horas.
- ✓ “Aplicações da RMN 1D, 2D e 3D na Elucidação Estrutural de Compostos Orgânicos e Inorgânicos”. Instituto Militar de Engenharia (IME), Rio de Janeiro/RJ. (fevereiro e março/2002). Carga horária 24 horas.
- ✓ “Teoria Basica de RMN”. Instituto Militar de Engenharia (IME), Rio de Janeiro/RJ. (fevereiro/2002). Carga horária 40 horas.
- ✓ “Introdução à RMN”. Instituto Militar de Engenharia (IME), Rio de Janeiro/RJ. (fevereiro/2002). Carga horária 16 horas.
- ✓ “Introdução a Química Computacional”. UNICAMP – CENAPAD/SP (outubro/ 2000). Carga horária 15 horas.
- ✓ “Curso de “Montagem, Manutenção e Assistência técnica de micro-computadores”. Universidade Estadual de Maringá, Maringá/PR, (julho à setembro/1999) . Carga horária 40 horas.

4 – Publicações

- “The remarkable effect of an intramolecular hydrogen bonding in the conformational equilibrium of *cis*-3-methoxycyclohexanol: solvent and concentration studies, by IR and NMR spectroscopies and theoretical calculations.” Oliveira, P. R.; Rittner, R., *J. Phys. Org. Chem.*, submetido.
- “Dynamic NMR and Theoretical Studies on the Rotational Barrier of isomers *cis* and *trans* of Cyclohexyl 2-*N,N*-Dimethylamine-1-*N,N*-dimethyl carbamate”, Oliveira, P. R.; Basso, E. A.; *J. Molecular Struct. (THEOCHEM)*, submetido.
- “Structural Characterization of Two Novel Potential Anticholinesterasic Agents”, E. A. Basso, P. R. de Oliveira, F. Wietzycosky, R. A. C. Silva and R. M. Pontes *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, 657/1-3, 191 (2003).

- "Theoretical Investigation of the Conformational behavior of 3-Monosubstituted 2-methylpropenes", I. T. A. Shuquel, R. Custodio, R. Rittner and P. R. de Oliveira *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, 637, 43 (2003).
- "Halogenated six-membered rings: a theoretical approach for substituent effects in conformational analysis", M. P. Freitas, C. F. Tormena, P. R. de Oliveira and R. Rittner *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, 589, 147 (2002).
- "Investigation of Conformational Isomerism in *cis*-3-chlorocyclohexanol and *cis*-3-methoxycyclohexano", P. R. de Oliveira and R. Rittner *Ann. Magn. Reson.*, 1, 2-3, 120 (2002).
- "Semiempirical and ab initio Calculations versus Dynamic NMR on conformational Analysis of Cyclohexyl-N,N-dimethylcarbamate", E. A. Basso, P. R. de Oliveira, J. Caetano and I. T. A. Schuquel *J. Brazilian Chem. Soc.*, 12, 2, 215 (2001).
- "NMR Versus Computational Calculations in Conformational Analysis". E. A. Basso, P. R. Oliveira, J. Caetano, R. M. Pontes., *Anais de Ressonância Magnética Nuclear*, VII Encontro de Usuários, 6, 1999.

4 – Experiências Profissionais (julho-93/março-98)

Empresa: Cooperativa de Cafeicultores e Agropecuaristas de Maringá.

Endereço: Estrada dos Pioneiros, 1000 – Maringá – PR

Telefone: (0XX44) 221-3211 Ramo de Atividade: Controle de Qualidade

Cargo: Laboratorista II

Funções: Realização de análises físico-química de derivados da soja, algodão e canola.

Resumo

Isomerismo Conformacional de Cicloexanos 1,3-dissubstituídos por Ressonância Magnética Nuclear e Cálculos Teóricos

Palavras-chave: Efeito do Solvente, Efeito da Concentração, Efeito da Temperatura, Ligação de hidrogênio, Deslocamento Químico.

O presente trabalho apresenta o estudo de duas séries de cicloexanos 1,3-dissubstituídos, os 3-R-cicloexanos e os 3-R-1-metoxicicloexanos [$R = F, Cl, Br, I, CH_3, N(CH_3)_2$ e OCH_3]. Este estudo foi realizado através dos dados de RMN e IV em diferentes solventes, concentrações e temperaturas. As energias e a geometria dos possíveis confôrmeros foram obtidas através dos cálculos teóricos (B3LYP, HF, MP2 e CBS-4M) com os apropriados conjuntos de base. Os resultados obtidos teoricamente foram concordantes com os resultados experimentais de $^3J_{H,H}$, com relação a estabilidade dos confôrmeros. As proporções dos confôrmeros também foram obtidas através dos espectros de RMN de 1H e ^{13}C a baixa temperatura. Pôde-se concluir que o equilíbrio conformacional não era dependente da polaridade do solvente, como é conhecido por ocorrer para outras séries de cicloexanos (por exemplo os 1,2-dissubstituídos). Apesar do confôrmero diequatorial ser predominante para a série *cis*, em solventes apolares o confôrmero diaxial tornava-se o mais estável devido a formação de uma ligação de hidrogênio intramolecular, cujas energias foram estimadas através dos cálculos teóricos ($R, \Delta E_{LH}$: $N(CH_3)_2$, 6,14; OCH_3 , 5,36 e F , 3,01; em $kcal\ mol^{-1}$). Para a série *trans*, pôde-se observar que a estabilidade é determinada pelas interações 1,3-diaxial. Os deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C , estimados pelos cálculos empíricos (aditividade) foram concordantes com os dados experimentais.

Abstract

Conformational Isomerism of 1,3-disubstituted Cyclohexanes for NMR Spectroscopies and Theoretical Calculations

Keywords: Solvent Effect, Concentration Effect, Temperature Effect, Hydrogen Bond, Chemical Shift.

The present work reports the study of two series of 1,3-disubstituted cyclohexanes, the 3-R-cyclohexanols and 3-R-1-methoxycyclohexanes [R = F, Cl, Br, I, CH₃, N(CH₃)₂ and OCH₃]. This study was performed through infrared and NMR data in several solvents, at different concentrations and temperatures. The geometries and energies of the possible conformers were obtained by theoretical calculations (B3LYP, HF, MP2 e CBS-4M) with the appropriate basis set. The theoretical data were in agreement with the experimental results using $^3J_{H,H}$, in the determination of the conformer's stabilities. The conformers ratios were also obtained from the integration of 1H and ^{13}C NMR spectra at low temperature. It has been concluded that the involved conformational equilibria were not dependent on the solvent relative permittivity, as it is known to occurs for other series of cyclohexanes (e.g. 1,2-disubstituted cyclohexanes). Although, the diequatorial is the predominant conformer for the *cis* series, in a low polar medium the diaxial becomes the most stable conformer due to the formation of an intramolecular hydrogen bond, for some 3-R-cyclohexanols, whose energies were estimated from theoretical calculations (R, ΔE_{LH} : N(CH₃)₂, 6.14; OCH₃, 5.36 and F, 3.01; in kcal mol⁻¹). For the *trans* series the conformer's stabilities is ruled by the 1,3-diaxial interactions. The ^{13}C NMR chemical shifts estimated by the usual empirical calculations (additivity) were in a very close agreement with the experimental data.

ÍNDICE

<i>Resumo</i>	xv
<i>Abstract</i>	xvii
1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	1
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	5
2.1 – Análise conformacional do cicloexano.....	5
2.1.1 – Análise conformacional de Cicloexanos substituído.....	5
2.2 – Efeito do Solvente no Equilíbrio Conformacional.....	7
2.3 – Efeito da Ligação de Hidrogênio no Equilíbrio Conformacional.	9
2.3.1 – Métodos de Determinação da Energia da Ligação de Hidrogênio..	10
2.4 – Efeito da Temperatura no Equilíbrio Conformacional.....	13
2.5 – Deslocamento químico	14
2.5.1 – Efeito do SCS sobre o deslocamento químico de RMN de ^1H	15
2.5.2 – Efeito SCS sobre o deslocamento químico de RMN ^{13}C	18
2.6 – Constantes de Acoplamento $^3\text{J}_{\text{H,H}}$	19
2.6.1 – Cálculos de Constante de Acoplamento $^3\text{J}_{\text{H,H}}$	21
2.7 – Cálculos Teóricos.....	24
2.7.1 - Mecânica Molecular.....	24
2.7.2 - Métodos de Estrutura Eletrônica.....	24
2.7.2.1 - Métodos Semi-empíricos.....	25
2.7.2.2 - Método <i>ab initio</i>	25
2.7.3 - Conjuntos de Funções Base.....	26
3. PARTE EXPERIMENTAL	27
3.1 – Instrumentação Geral.....	27
3.2 – Solventes Especiais.....	27

3.3 – Amostras	27
3.4 – Determinação dos Espectros de RMN.....	28
3.5 – Cromatografia Gasosa Acoplada ao Espectro de Massas.	29
3.6 – Cálculos Teóricos.....	30
3.7 – Compostos Sintetizados.....	32
3.7.1 – Síntese do <i>cis</i> e <i>trans</i> -3-clorocicloexanol (2)	32
3.7.2 – Síntese do <i>cis</i> e <i>trans</i> -3-bromociclohexanol (3)	35
3.7.3 – Síntese do <i>cis</i> -3-iodocicloexanol (4)	36
3.7.4 – <i>cis</i> e <i>trans</i> -3-metilcicloexanol (5)	37
3.7.5 – Síntese do 3-N,N-dimetilaminocicloexanona	37
3.7.6 – Síntese do <i>cis</i> e <i>trans</i> -3-N,N-dimetilaminocicloexanol (6)	39
3.7.7 – Síntese do <i>cis</i> e <i>trans</i> 3-metoxicicloexanol (7).	40
3.7.8 – Síntese do <i>cis</i> e <i>trans</i> -3-flúor-1-metoxicicloexano (8).	41
3.7.9 – Síntese do <i>cis</i> e <i>trans</i> -3-cloro-1-metoxicicloexano (9).	42
3.7.10 – Síntese do <i>cis</i> -3-bromo-1-metoxicicloexano (10).	43
3.7.11 – Síntese do <i>cis</i> -3-iodo-1-metoxicicloexano (11).	43
3.7.12 – Síntese do <i>cis</i> e <i>trans</i> -3-metil-1-metoxicicloexano (12).	44
3.7.13 – Síntese do 3-N,N-dimetilaminoanisol.	45
3.7.14 – Síntese do <i>cis</i> e <i>trans</i> 3-N,N-dimetilamino-1-metoxicicloexano....	46
3.7.15 – Síntese do <i>cis</i> -1,3-dimetoxicicloexano (14).	46
3.8 – Separação dos isômeros por Cromatografia.	47
3.8.1 – <i>cis</i> e <i>trans</i> -3-clorocicloexanol (2).....	47
3.8.2 – <i>cis</i> e <i>trans</i> -3-bromocicloexanol (3).....	49
3.8.3 – <i>cis</i> -3-iodocicloexanol (4).....	49
3.8.4 – <i>cis</i> e <i>trans</i> -3-metilcicloexanol (5).....	49
3.8.5 – <i>cis</i> e <i>trans</i> -3-N,N-dimetilaminocicloexanol (6).....	50
3.8.6 – <i>cis</i> e <i>trans</i> -3-metoxicicloexanol (7).....	50
3.8.7 – <i>cis</i> -3-flúor-1-metoxicicloexano (8).....	51
3.8.8 – <i>cis</i> -3-cloro-1-metoxicicloexano (9).....	51
3.8.9 – <i>cis</i> -3-bromo-1-metoxicicloexano (10).....	51
3.8.10 – <i>cis</i> -3-iodo-1-metoxicicloexano (11).....	52

3.8.11 – <i>cis</i> -metil-1-metoxicicloexano (12).....	52
3.8.12 – <i>cis</i> -3-N,N-dimetilamino-1-metoxicicloexano (13).....	52
3.8.13 – <i>cis</i> -1,3-dimetoxicicloexano (14).....	52
4 – RESULTADOS.....	53
4.1 – Preparação dos Compostos.....	53
4.2 – Atribuição dos sinais nos espectros de RMN.....	58
4.2.1 – Atribuição dos sinais nos espectros de RMN de ^1H	58
4.2.2 – Atribuição dos sinais nos espectros de RMN de ^{13}C	68
4.3 – Efeito da Concentração no Equilíbrio Conformacional dos Cicloexanos 1,3-dissubstituídos.....	73
4.4 – Efeito do Solvente no Equilíbrio Conformacional dos cicloexanos 1,3-dissubstituídos.	84
4.5 – Efeito da temperatura no Equilíbrio Conformacional dos Cicloexanos 1,3-dissubstituídos.....	100
4.6 – Estudo do Equilíbrio Conformacional dos cicloexanos 1,3-dissubstituídos por Cálculos Teóricos.....	121
4.6.1 – Energia da Ligação de Hidrogênio Intramolecular e a sua Influência nos Cálculos de Superfície de Energia Potência (PES).	147
5 – CONCLUSÕES	153
6 - REFERÊNCIAS.....	159
APÊNDICES.....	165

ABREVIATURAS

MM	Mecânica Molecular
HF	Hartree Fock
B3LYP	Becke usando as correlações funcionais de Lee-Yang-Parr
MP2	Correlação eletrônica de Møller-Plesset de segunda ordem
CBS-4M	Conjunto de base completa, com localização de população mínima
DFT	Teoria do funcional de densidade
AM1	Austin Model 1
PM3	Parametric Method 3
MNDO	Modified Neglect of Diatomic Overlap
$^3J_{H,H}$	Constante de acoplamento vicinal hidrogênio-hidrogênio
J_M	Constante de acoplamento vicinal média
K	Constante de equilíbrio
Xee	Fração molar do Confômero ee
Xea	Fração molar do Confômero ea
ΔE_{ee-aa}	Diferença de energia entre os confômeros ee e aa
ΔE_{ea-ae}	Diferença de energia entre os confômeros ea e ae
ϕ	Ângulo Diedro
PES	Superfície de energia potencial
ΔE_{LH}	Energia da ligação de hidrogênio intramolecular
t-buOH	terc-butanol
gCOSY	Gradient Correlation Spectroscopy
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
At	Tempo de aquisição
np	Número de pontos
sw	Largura espectral
nt	Número de transientes
d1	Tempo de espera da reciclagem
fn	Preenchimento de zero
lb	Largura da linha
gf	Função gaussiana

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Condições experimentais de RMN de ^1H	29
Tabela 2. Condições experimentais de RMN de ^{13}C	29
Tabela 3. Deslocamento químico (δ) dos hidrogênios do isômero <i>cis</i> dos compostos 2 à 14.....	65
Tabela 4. Deslocamento químico (δ) dos carbonos do isômero <i>cis</i> dos compostos de 2 à 14.....	68
Tabela 5. Efeito do grupo substituinte no deslocamento químico dos carbonos α , β , γ e δ de alguns cicloexanos monosubstituídos nas posições equatorial (Xe) e axial (Xa).....	70
Tabela 6. Deslocamento Químico de ^{13}C de alguns cicloexanos monosubstituídos na posição equatorial (Xe) e axial (Xa).....	71
Tabela 7. Efeito do grupo substituinte (Xe) nos deslocamentos químicos de ^{13}C dos carbonos C-1 à C-6 do isômero <i>cis</i> dos compostos 2 à 14.....	72
Tabela 8. Constantes de acoplamento ($^3J_{\text{H/H}}$) do hidrogênio H-1 e deslocamento químico (δ) do hidrogênio hidroxílico do <i>cis</i> -3-metóxicicloexanol (7) em diferentes concentrações, utilizando como solventes o CCl_4 e CDCl_3 ...	74
Tabela 9. Constantes de acoplamento ($^3J_{\text{H/H}}$) do hidrogênio H-1 do <i>trans</i> -3-metoxícicloexanol (7) em diferentes concentrações, utilizando como solvente o CCl_4 e CDCl_3	78
Tabela 10. Frequências de estiramento da ligação OH do <i>cis</i> e <i>trans</i> -3-metóxicicloexanol.....	80
Tabela 11. Constantes de acoplamento do hidrogênio H-1 ($^3J_{\text{H/H}}$) do <i>cis</i> -3-N,N-dimetilaminocicloexanol (6) em diferentes concentrações, utilizando como solvente o CCl_4 e CDCl_3	82
Tabela 12. Constantes de acoplamento ($^3J_{\text{H/H}}$) do hidrogênio H-3 do <i>trans</i> -3-N,N-dimetilaminocicloexanol (6) em diferentes concentrações, utilizando como solvente CCl_4 e CDCl_3	84

Tabela 13. Constantes de acoplamento ($^2J_{H/F}$ e $^3J_{H/H}$) do hidrogênio H-3 do isômero <i>cis</i> do composto 8 em solventes de diferentes constantes dielétricas (ϵ).....	85
Tabela 14. Constantes de acoplamento ($^3J_{H/H}$) dos hidrogênios H-1 e H-3 do <i>cis</i> -3-clorocicloexanol (2) em solventes de diferentes constantes dielétricas (ϵ).....	86
Tabela 15. Constantes de acoplamento ($^3J_{H/H}$) dos hidrogênios H-1 e H-3 do <i>cis</i> -3-cloro-1-metóxicicloexano (9) em solventes de diferentes constantes dielétricas (ϵ).....	86
Tabela 16. Constantes de acoplamento ($^3J_{H/H}$) dos hidrogênios H-1 e H-3 do <i>cis</i> -3-bromocicloexanol (3) em solventes de diferentes constantes dielétricas (ϵ).....	87
Tabela 17. Constantes de acoplamento ($^3J_{H/H}$) dos hidrogênios H-1 e H-3 do <i>cis</i> -3-bromo-1-metóxicicloexano (10) em solventes de diferentes constantes dielétricas (ϵ).....	87
Tabela 18. Constantes de acoplamento ($^3J_{H/H}$) dos hidrogênios H-1 e H-3 do <i>cis</i> -3-iodocicloexanol (4) em solventes de diferentes constantes dielétricas (ϵ).....	88
Tabela 19. Constantes de acoplamento ($^3J_{H/H}$) dos hidrogênios H-1 e H-3 do <i>cis</i> -3-iodo-1-metóxicicloexano (11) em solventes de diferentes constantes dielétricas (ϵ).....	88
Tabela 20. Constantes de acoplamento ($^3J_{H/H}$) dos hidrogênios H-1 dos isômeros <i>cis</i> e <i>trans</i> do 3-metilcicloexanol (5) em solventes de diferentes constantes dielétricas (ϵ).....	89
Tabela 21. Constante de acoplamento ($^3J_{H/H}$) dos hidrogênios H-1 dos isômeros <i>cis</i> e <i>trans</i> do 3-metil-1-metóxicicloexano (12) em solventes de diferentes constantes dielétricas (ϵ).....	89
Tabela 22. Constantes de acoplamento ($^3J_{H/H}$) do hidrogênio H-1 do isômero <i>cis</i> -3-N,N-dimetilaminocicloexanol (6), frações molares (X) e energia livre (ΔG) em solventes de diferentes constantes dielétricas (ϵ).....	93

Tabela 23. Constantes de acoplamento ($^3J_{H/H}$) do hidrogênio H-1 do isômero <i>cis</i> -3-N,N-dimetilamino-1-metoxicicloexano (13) em solventes de diferentes constantes dielétricas (ϵ).....	94
Tabela 24. Constantes de acoplamento ($^3J_{H/H}$) dos hidrogênios H-1 e H-3 do isômero <i>trans</i> -3-N,N-dimetilaminocicloexanol (6) em solventes de diferentes constantes dielétricas (ϵ).....	95
Tabela 25. Constantes de acoplamento ($^3J_{H/H}$) dos hidrogênios H-1 e H-3 do isômero <i>trans</i> -3-N,N-dimetilamino-1-metoxicicloexano (13) em solventes de diferentes constantes dielétricas (ϵ).....	96
Tabela 26. Constantes de acoplamento ($^3J_{H/H}$) dos hidrogênios H-1 e H-3, frações molares (X) e ΔG para o isômero <i>cis</i> -3-metóxicicloexanol (7) em solventes de diferentes constantes dielétricas (ϵ).....	97
Tabela 27. Constantes de acoplamento ($^3J_{H/H}$) dos hidrogênios H-1 e H-3, frações molares (X) e ΔG para o isômero <i>trans</i> -3-metóxicicloexanol (7) em solventes de diferentes constantes dielétricas (ϵ).....	98
Tabela 28. Constante de acoplamento ($^3J_{H/H}$) dos hidrogênios H-1 do <i>cis</i> -1,3-dimetoxicicloexano (14) em solventes de diferentes constantes dielétricas (ϵ).....	99
Tabela 29. Diferença da energia mínima conformacional (ΔG) entre os confômeros aa $\leftrightarrow$ ee e Fração Molar (X) do confômero ee obtida para o isômero <i>cis</i> dos compostos 1 – 14.....	101
Tabela 30. Constantes de acoplamento ($^3J_{H/H}$) dos hidrogênios H-1 e H-3 para os confômeros aa e ee, do isômero <i>cis</i> dos compostos de 1 à 7, calculadas pelo programa PCMODEL 7.5 e obtidas experimentalmente.....	102
Tabela 31. Constantes de acoplamento ($^3J_{H/H}$) dos hidrogênios H-1 e H-3 para os confômeros aa e ee do isômero <i>cis</i> dos compostos 8 à 14, calculadas pelo programa PCMODEL 7.5 e obtidas experimentalmente.....	103

Tabela 32. Deslocamento químico (δ) dos hidrogênios H-1 e H-3 do isômero <i>trans</i> dos compostos 2, 3, 5 e 7 nas temperatura de 20°C e -90°C.....	115
Tabela 33. Deslocamento químico (δ) dos carbonos do isômero <i>trans</i> dos compostos 2, 3, 5 e 7 em temperatura ambiente (20°C) e a baixa temperatura (-90°C).....	116
Tabela 34. Efeito dos grupos substituintes (Xe e Xa) nos deslocamentos químicos dos carbonos C-1 à C-6 do isômero <i>trans</i> dos compostos 2, 3, 5 e 7.....	117
Tabela 35. Energia relativa (ΔE) e momento de dipolo (μ) dos possíveis confôrmeros dos isômeros <i>cis</i> e <i>trans</i> do 3-fluorcicloexanol (1) e 3-flúor-1-metoxicicloexano (8), obtidos pelo programa Gaussian-98 utilizando o B3LYP/6-311+g(d,p).....	123
Tabela 36. Energia relativa (ΔE) e momento de dipolo (μ) dos possíveis confôrmeros dos isômeros <i>cis</i> e <i>trans</i> do 3-clorocicloexanol (2) e 3-cloro-1-metoxicicloexano (9), obtidos pelo programa Gaussian-98 utilizando o B3LYP/6-311+g(d,p).....	125
Tabela 37. Energia relativa (ΔE) e momento de dipolo (μ) dos possíveis confôrmeros dos isômeros <i>cis</i> e <i>trans</i> do 3-bromocicloexanol (3) e 3-bromo-1-metoxicicloexano (10), obtidos pelo programa Gaussian-98 utilizando o B3LYP/6-311+g(d,p).....	126
Tabela 38. Energia relativa (ΔE) e momento de dipolo (μ) dos possíveis confôrmeros dos isômeros <i>cis</i> e <i>trans</i> do 3-iodocicloexanol (4) e 3-iodo-1-metoxicicloexano (11), obtidos pelo programa Gaussian-98 utilizando o HF/3-21g.....	127
Tabela 39. Energia relativa (ΔE) e momento de dipolo (μ) dos possíveis confôrmeros dos isômeros <i>cis</i> e <i>trans</i> do 3-metilcicloexanol (5) e 3-metil-1-metoxicicloexano (12), obtidos pelo programa Gaussian-98 utilizando o B3LYP/6-311+g(d,p).....	129

Tabela 40. Energia relativa (ΔE) e momento de dipolo (μ) dos possíveis confômeros do <i>cis</i> -3-N,N-dimetilaminocicloexanol (6) e <i>cis</i> -3-N,N-dimetilamino-1-metoxicicloexano (13) obtidos pelo programa Gaussian-98 utilizando o B3LYP/6-311+g(d,p).....	131
Tabela 41. Energia relativa (ΔE) e momento de dipolo (μ) dos possíveis confômeros do <i>trans</i> -3-N,N-dimetilaminocicloexanol (6) e <i>trans</i> -3-N,N-dimetilamino-1-metoxicicloexano (13) obtidos pelo programa Gaussian-98 utilizando o B3LYP/6-311+g(d,p).....	133
Tabela 42. Energia relativa (ΔE) e momento de dipolo (μ) dos possíveis confômeros do <i>cis</i> e <i>trans</i> -3-metoxicicloexanol (7) obtidos pelo programa Gaussian-98 utilizando o B3LYP/6-311+g(d,p).....	136
Tabela 43. Energia relativa (ΔE) e momento de dipolo (μ) dos possíveis confômeros do <i>cis</i> -1,3-dimetoxicicloexano (14) obtidos pelo programa Gaussian-98 utilizando o B3LYP/6-311+g(d,p).....	140
Tabela 44. Diferença de energia (ΔE) entre os confômeros mais estáveis, dos isômeros <i>cis</i> e <i>trans</i> para todos os compostos, obtida através dos cálculos teóricos realizados no programa Gaussian-98.....	142
Tabela 45. Fração molar do confômero ee para o isômeros <i>cis</i> (Xee) e do confômero ea para o isômero <i>trans</i> (Xea), obtidos pelos cálculos teóricos para os compostos 1-14, utilizando o programa Gaussian-98.....	143
Tabela 46. Energia da ligação de hidrogênio intramolecular (ΔE_{LH}) do isômero <i>cis</i> dos compostos 1-3, 6 e 7 obtidos através dos cálculos teóricos...	152

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Equilíbrio conformacional dos isômeros <i>cis</i> e <i>trans</i> das duas séries (I e II) de cicloexanos 1(R'), 3(R)-dissubstituídos. I: R' = OH, R = F(1), Cl(2), Br(3), I(4), CH ₃ (5), N(CH ₃) ₂ (6) e OCH ₃ (7); II: R' = OCH ₃ , R = F(8), Cl(9), Br(10), I(11), CH ₃ (12), N(CH ₃) ₂ (13) e OCH ₃ (14).....	1
Figura 2. Equilíbrio conformacional dos isômeros <i>cis</i> e <i>trans</i> do cicloexano 1,3-dissubstituído.....	6
Figura 3. Possíveis isômeros do <i>cis</i> e <i>trans</i> 4-terc-butil-2-clorocicloexanol.....	9
Figura 4. Representação da ligação de hidrogênio do complexo ICC.....	10
Figura 5. Possíveis confôrmeros do <i>o</i> -aminofuranaldeído e <i>o</i> -aminofurano-tioaldeído.....	12
Figura 6. Equilíbrio conformacional do ácido nipecótico.....	14
Figura 7. Possíveis Formas de Ressonância.....	16
Figura 8. Deslocamento químico de RMN de ¹ H, experimental a baixa temperatura dos confôrmeros com o grupo substituinte na posição axial e equatorial dos halocicloexanos. a) flúor, b) cloro, c) bromo e d) iodocicloexano.....	17
Figura 9. Constantes de acoplamentos vicinais ³ J _{H,H} (Hz) para diferentes valores de ângulo diedro ϕ (Curva de Karplus).	21
Figura 10. Constantes de acoplamento ³ J _{H-1/H2a} ou H6a com a concentração, para o isômero <i>cis</i> do composto 7, nos solventes CCl ₄ /C ₆ D ₆ (a) e CDCl ₃ (b).....	76
Figura 11. Deslocamento químico do hidrogênio hidroxílico (OH) do composto <i>cis</i> -7 em diferentes concentrações, utilizando como solventes o CCl ₄ (a) e o CDCl ₃ (b).....	77
Figura 12. Espectro no infravermelho (IV) do <i>trans</i> -3-metóxicicloexanol em CCl ₄ nas concentrações a) 0,005 M e b) 0,01 M.....	79
Figura 13. Espectro no infravermelho (IV) do <i>cis</i> -3-metóxicicloexanol em CCl ₄ nas concentrações a) 0,005 M, b) 0,01 M e c) 0,03 M.....	80

Figura 14. Equilíbrio conformacional do <i>cis</i> -1,3-cicloexano-diol e <i>trans</i> -1,2-cicloexano-diol.....	81
Figura 15. Variação da constante de acoplamento $^3J_{H-1/H2a}$ ou $^3J_{H-1/H6a}$ com a concentração do isômero <i>cis</i> do composto 6, nos solventes CCl ₄ (a) e CDCl ₃ (b).....	83
Figura 16. Confôrmers presentes no equilíbrio conformacional do isômero <i>trans</i> dos compostos 2, 3, 5 e 7.....	105
Figura 17. Espectro de RMN de 1H do <i>trans</i> -3-clorocicloexanol (2) em CS ₂ /CD ₂ Cl ₂ . a) temperatura ambiente (20°C) e b) a -90°C.....	107
Figura 18. Espectro de RMN de ^{13}C do <i>trans</i> -3-clorocicloexanol (2) em CS ₂ /CD ₂ Cl ₂ . a) temperatura ambiente (20°C) e b) a -90°C.....	107
Figura 19. Espectro de RMN de 1H do <i>trans</i> -3-bromocicloexanol (3) em CS ₂ /CD ₂ Cl ₂ . a) temperatura ambiente (20°C), b) a -90°C.....	109
Figura 20. Espectro de RMN de ^{13}C do <i>trans</i> -3-bromocicloexanol (3) em CS ₂ /CD ₂ Cl ₂ . a) temperatura ambiente (20°C), b) a -90°C.....	110
Figura 21. Espectro de RMN de 1H do <i>trans</i> -3-metilcicloexanol (5) em CS ₂ /CD ₂ Cl ₂ . a) temperatura ambiente (20°C), b) a -90°C.....	111
Figura 22. Espectro de RMN de 1H do <i>trans</i> -3-metóxicicloexanol (7) em CD ₂ Cl ₂ . a) temperatura ambiente (20°C), b) a -90°C.....	112
Figura 23. Espectro de RMN de ^{13}C do <i>trans</i> -3-metóxicicloexanol (7) em CD ₂ Cl ₂ . a) temperatura ambiente (20°C), b) a -90°C.....	114
Figura 24. Possíveis confôrmers do isômero <i>cis</i> e <i>trans</i> dos compostos 1–5 (R = H e X = F, Cl, Br, I e CH ₃) e 8–12 (R = CH ₃ e X = F, Cl, Br, I e CH ₃).....	124
Figura 25. Possíveis confôrmers do isômero <i>cis</i> dos compostos 6 (R = H) e 13 (R = CH ₃).....	132
Figura 26. Possíveis confôrmers do isômero <i>trans</i> dos compostos 6 (R = H) e 13 (R = CH ₃).	135
Figura 27. Possíveis confôrmers do isômero <i>cis</i> dos compostos 7 (R=H e R*= CH ₃) e 14 (R= R*=CH ₃).....	138
Figura 28. Possíveis confôrmers do isômero <i>trans</i> do composto 7.	139

Figura 29. Confôrmers encontrados nos cálculos de Superfície de Energia Potencial do ângulo diedro C ₂ -C ₁ -O-H. Ângulo diedro aproximado das conformações A, B e C são 50, 180 e 320°, respectivamente...	147
Figura 30. Superfície de energia potencial do confôrmere diaxial do <i>cis</i> -3-flúor cicloexanol (1). a) HF/6-31g(d,p), b) B3LYP/6-311+g(d,p).....	148
Figura 31. Superfície de energia potencial do confôrmere diaxial do <i>cis</i> -3-cloro cicloexanol (2). a) HF/6-31g(d,p), b) B3LYP/6-311+g(d,p).....	149
Figura 32. Superfície de energia potencial do confôrmere diaxial do <i>cis</i> -3-bromo cicloexanol (3). a) HF/6-31g(d,p), b) B3LYP/6-311+g(d,p)...	149
Figura 33. Superfície de energia potencial do confôrmere diaxial do <i>cis</i> -3-iodo cicloexanol (4) em HF/3-21g.....	150
Figura 34. Superfície de energia potencial do confôrmere diaxial do <i>cis</i> -3-N,N-dimetilaminocicloexanol. a) HF/6-311+g(d,p), b) B3LYP/6-311+g(d,p).....	150
Figura 35. Superfície de energia potencial do confôrmere diaxial do <i>cis</i> -3-metoxicicloexanol (7). a) HF/6-311+g(d,p), b) B3LYP/6-311+g(d,p).....	151

1 – INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Como o cicloexano tem um equilíbrio bem definido entre as duas conformações cadeira, este e seus análogos substituídos, são bons modelos para o estudo de análise conformacional.¹⁻⁸ Existem vários estudos conformacionais para os cicloexanos mono- e 1,2-dissubstituídos, principalmente relacionados com o efeito do solvente e determinação da proporção dos confôrmeros num equilíbrio conformacional a baixa temperatura.⁴⁻⁸ Já os cicloexanos 1,3-dissubstituídos tem recebido pouco atenção, apesar de serem sistemas interessantes de se estudar conformacionalmente.¹⁻³ Portanto, sabe-se muito pouco sobre o equilíbrio conformacional dos isômeros *cis* e *trans* dos cicloexanos 1,3-dissubstituídos, principalmente quando um destes isômeros pode fazer ligações de hidrogênio intramoleculares. Sendo assim, o objetivo dessa Tese, consiste em verificar o comportamento dos isômeros *cis* e *trans* dos compostos divididos nas duas séries (I e II) de cicloexanos 1(R'), 3(R)-dissubstituídos apresentadas na Figura 1, através dos estudos de efeito do solvente e da temperatura. Estudar também, como a concentração e as ligações inter- e intramoleculares podem interferir no equilíbrio para os compostos que fazem ligações de hidrogênio intramoleculares. Analisar o efeito dos diferentes grupos substituintes nos deslocamentos químicos obtidos através dos espectros de RMN de ¹H e ¹³C. Comparar os resultados obtidos através dos cálculos teóricos com os obtidos experimentalmente.

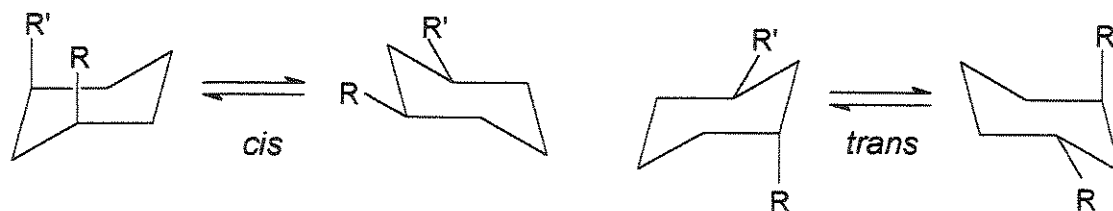


Figura 1. Equilíbrio conformacional dos isômeros *cis* e *trans* das duas séries (I e II) de cicloexanos 1(R'), 3(R)-dissubstituídos. I: R' = OH, R = F(1), Cl(2), Br(3), I(4), CH₃(5), N(CH₃)₂ (6) e OCH₃(7); II: R' = OCH₃, R = F(8), Cl(9), Br(10), I(11), CH₃(12), N(CH₃)₂ (13) e OCH₃ (14).

Para atingir esses objetivos, foi necessário realizar as seguintes etapas:

- ✓ Síntese dos compostos de **1** à **14**.
- ✓ Purificação e caracterização adequada de cada um dos isômeros *cis* e *trans*.
- ✓ Obtenção dos espectros de RMN: ^1H , ^{13}C , gCOSY e HSQC à temperatura ambiente, em CDCl_3 , para a completa atribuição dos sinais.
- ✓ Estudar o efeito dos grupos substituintes F, Cl, Br, I, CH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ e OCH_3 nos deslocamentos químicos dos hidrogênios e carbonos ligados nas posições α , β , γ e δ ao substituinte.
- ✓ Obtenção dos espectros de RMN de ^1H dos compostos **6** e **7**, em diferentes concentrações para verificar a alteração do equilíbrio através dos valores de constante de acoplamento $^3J_{\text{H,H}}$.
- ✓ Obtenção dos espectros de IV do composto **6**, em diferentes concentrações utilizando CCl_4 como solvente, para observar as bandas de OH livre e associadas.
- ✓ Obtenção dos espectros de RMN de ^1H dos compostos **1-14**, em diferentes solventes, para observar qual conformero será favorecido com base nos valores de constante de acoplamento $^3J_{\text{H,H}}$.
- ✓ Obtenção dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C a baixa temperatura (-90°C) para determinar a população dos conformeros tanto para o isômero *cis* como para o *trans* dos compostos **1-14**.
- ✓ Realização dos cálculos *ab initio* com o programa GAUSSIAN-98 a nível B3LYP/6-311+G(d,p) para obtenção das energias e geometrias dos conformeros mais estáveis dos compostos sintetizados.
- ✓ Obtenção dos valores de diferença de energia entre os conformeros mais estáveis dos isômeros *cis* e *trans* de todos os compostos através dos métodos HF e B3LYP com o conjunto de base 6-311+g(d,p), do método MP2 com o conjunto de base 6-31+g(d,p) e do método CBS-4M (conjunto de base completa).

- ✓ Realização dos cálculos de Superfície de Energia Potencial (PES) para verificar o efeito da ligação de hidrogênio intramolecular, sobre os cálculos teóricos dos compostos **1-4, 6 e 7**.
- ✓ Determinação dos valores de energia da ligação de hidrogênio intramolecular dos compostos **1-3, 6 e 7**, utilizando os mesmos métodos e conjuntos de base citados anteriormente.
- ✓ Análise dos resultados dos cálculos teóricos juntamente com os dados experimentais, para as conclusões finais a respeito dos diferentes equilíbrios conformacionais.

2 – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Neste capítulo abordaremos apenas os itens mais importantes, necessários para uma melhor compreensão do trabalho desenvolvido nessa Tese. Assim, primeiramente serão apresentados algumas informações sobre a análise conformacional de cicloexanos mono- e dissustituídos nas posições 1,2; 1,3 e 1,4, seguida pela apresentação de alguns efeitos sobre o equilíbrio conformacional dos cicloexanos tais como: efeito do solvente, da ligação de hidrogênio e da temperatura. Determinação do deslocamento químico e efeito dos grupos substituintes sobre deslocamento químico de ^1H e ^{13}C dos cicloexanos substituídos. Cálculos de constante de acoplamento $^3J_{\text{H,H}}$ e uma breve introdução a respeito dos cálculos teóricos.

2.1 – Análise conformacional do cicloexano

Uma molécula de cicloexano pode apresentar um certo número de conformações, correspondentes a mínimos de energia, as quais são chamadas de isômeros conformacionais ou confômeros. O confômero mais estável do cicloexano é a forma cadeira, uma outra forma chamada bote foi reconhecida em 1890 pelo químico alemão Sachse.⁹ A forma cadeira é bastante “rígida” mas a forma bote pode flexionar-se, sem nenhuma deformação angular, dando uma forma, mais estável chamada de conformação torcida.

Após o trabalho de Sachse varias pesquisas foram realizadas até a publicação do trabalho de Barton,¹⁰ sobre as consequências físicas e químicas da conformação cadeira nas propriedades de esteróides. Após essa publicação houve o desenvolvimento de uma área extremamente importante da química orgânica, que é o estudo dos equilíbrios conformacionais de compostos alicíclicos.

2.1.1 – Análise conformacional de Cicloexanos substituído

O equilíbrio conformacional de um cicloexano monossustituído, tal como o metilcicloexano, é constituído de duas conformações cadeira, uma com o grupo

metila na posição axial e a outra com o grupo metila na posição equatorial. Estas duas conformações se interconvertem e a diferença de energia destes confôrmeros pôde ser calculada, avaliando a energia de repulsão e atração para os átomos em questão, ambos na posição equatorial e axial, visto que quando o substituínte está na posição equatorial, a interação estérica é com os hidrogênios dos carbonos 2 e 6, mas quando o substituínte está na posição axial (menos estável) a interação é com os hidrogênios axiais do mesmo plano, ligados aos átomos de carbono 3 e 5.^{11,12} A explicação com base nos efeitos estéricos 1,3-diaxiais da estabilidade do metilcicloexano na equatorial tem sido muito aceita, mas recentemente esta teoria está sendo questionada, na qual consideram que a estabilização do metilcicloexano na posição equatorial¹³ e a estabilização da forma *anti* do etano em relação a forma *eclipsada*,¹⁴ não estão relacionadas com o efeito estérico e sim com o efeito hiperconjugativo.

Nos cicloexanos 1,2-dissubstituídos o isômero *cis* (equatorial-axial) é menos estável que o isômero *trans* (equatorial-equatorial) porque há um maior número de interações estéricas^{15,16} e porque o substituínte na posição axial pode provocar um achatamento no anel.¹⁷

Nos cicloexanos 1,3-dissubstituídos, o isômero *cis* com os substituíntes diequatoriais é predominante em relação ao confôrmero com os substituíntes diaxiais (Figura 2). Isto se deve a ocorrência de interações estéricas *syn* 1,3-diaxiais muito fortes que desestabilizam a estrutura do confôrmero diaxial. No caso do isômero *trans* ele pode estar em duas formas (Figura 2), onde cada uma existe em uma das duas conformações equatorial-axial.

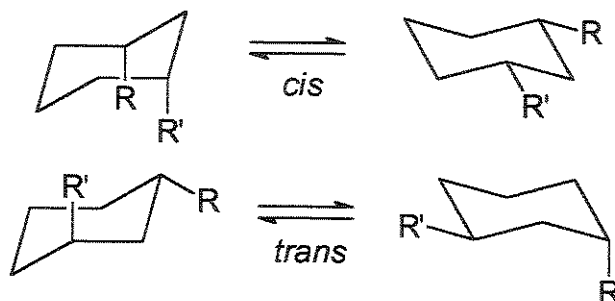


Figura 2. Equilíbrio conformacional dos isômeros *cis* e *trans* do cicloexano 1,3-dissubstituído.

Sabendo-se que o isômero *cis* tem os substituintes predominantemente nas posições equatoriais, pôde-se dizer que o isômero *cis* é mais estável que o isômero *trans*, devido o isômero *trans* ter um grupo na posição axial que desestabiliza a estrutura devido as interações *syn* 1,3-diaxiais com os hidrogênios. Isto se comprovou através do estudo realizado por Prosen e col.,¹⁸ onde mediram a diferença de energia entre os dois diastereoisômeros *cis* e *trans* do 1,3-dimetilcicloexano, através da determinação do calor de combustão, e constataram que o isômero *cis* é 1,96 kcal mol⁻¹ mais estável que o isômero *trans* na fase vapor e 1,72 kcal mol⁻¹ na fase líquida.

2.2 – Efeito do Solvente no Equilíbrio Conformacional

Um estudo realizado por Abraham e col.¹⁹ determinou a preferência conformacional de alguns halocicloexanos em relação a influência do solvente, através de uma metodologia baseada no momento de dipolo de halocicloexanos móveis conformacionalmente, utilizando análogos conformacionalmente fixos como as *trans*-decalinas²⁰ e o diaxial e diequatorial 1,2-dibromo-tertbutilcicloexano²¹. Eles observaram que a ocorrência dos haletos de cicloexila na posição axial ou equatorial é independente do solvente, que são concordantes com o trabalho publicado por Eliel e col.,²² os quais obtiveram valores de ΔG para o clorocicloexano entre 0,34 e 0,51 kcal mol⁻¹ para 16 solventes.

O equilíbrio conformacional dos cicloexanos dissustituídos como o *trans* 1,2-dihalocicloexano são grandemente dependentes da polaridade do solvente, sendo que Abraham e col.¹⁹ observaram que o valor de ΔG variou de -1,0 kcal mol⁻¹ em meio não polar para 0,5 kcal mol⁻¹ em meio polar para o isômero *trans* do 1,2-diclorocicloexano e 1,2-dibromocicloexano. A explicação para a grande mudança nos valores de diferença de energia, está relacionada com o momento de dipolo dos confômeros, na qual o confômero diequatorial (3,13 D) é mais polar que o confômero diaxial (0,37 D). Pôde-se observar o mesmo comportamento num trabalho realizado por Rockwell e col.²³ os quais determinaram o equilíbrio conformacional do *trans*-1,2-dimetoxicicloexano. Eles

constatarem que usando solventes cada vez mais polares, o confômero diequatorial passava de 57% no equilíbrio para 95% em relação ao confômero diaxial.

A dependência do solvente no equilíbrio conformacional de cicloexanos 1,3-dissubstituídos tem sido pouco estudada. Assim Abraham e col.¹⁹ não puderam comparar os valores experimentais, com os resultados teóricos de efeito do solvente sobre o equilíbrio do isômero *cis* do 1,3-dibromocicloexano e 1,3-diclorocicloexano. Portanto, eles observaram teoricamente que o confômero diaxial é mais favorecido (ou menos desfavorecido) com o aumento da polaridade do solvente, devido a diminuição de 1 kcal mol⁻¹ na interação repulsiva da forma diaxial por causa da solvatação em solventes polares. Os valores de ΔG para o isômero *cis*-1,3-diclorocicloexano para solventes com constantes dielétricas de 2,0; 2,6; 7,5; 20,2 e 35,9 foram 0,30; 0,42; 0,78; 0,95 e 1,01 kcal mol⁻¹ respectivamente. Os valores para os compostos dibromados foram muito similares.

Abraham e col.¹⁹ observaram também que o momento de dipolo obtido para o *cis*-1,3-dibromocicloexano era idêntico ao momento de dipolo calculado para o confômero diequatorial, constatando que nenhuma forma diaxial estava presente. Franzus e col.²⁴ investigaram esta observação e examinando o espectro de RMN de ¹H do *cis*-1,3-dibromocicloexano a -73°C em CS₂, constataram realmente que os sinais correspondentes ao confômero diaxial não eram observados. A ausência de quantidades significativas do confômero diaxial não era surpresa, visto que existia uma considerável repulsão 1,3-diaxial, onde a distância entre os halogênios (2,86 e 2,90 Å para R = R' = Cl e Br respectivamente), correspondiam a uma repulsão estérica de 4 e 6 kcal mol⁻¹ para os dois compostos, respectivamente.²⁵

Já a dependência do solvente no equilíbrio conformacional do *trans*-1,4-diclorocicloexano é interessante, porque ambos confômeros tem momento de dipolo zero e qualquer variação da polaridade do solvente pode alterar o equilíbrio. O confômero diequatorial tem um momento de quadrupolo bem maior que o diaxial, e portanto é preferencialmente estabilizado em meio mais polar.¹⁹

2.3 – Efeito da Ligação de Hidrogênio no Equilíbrio Conformacional.

O estudo da ligação de hidrogênio começou a ter uma maior importância após a publicação do livro de Pimentel e McClelland em 1960,²⁶ que incentivou alguns pesquisadores a desenvolverem técnicas que demonstrassem a presença da ligação de hidrogênio através do deslocamento da frequência do estiramento vibracional da ligação O-H e C-O, ou através dos deslocamentos químicos dos hidrogênios hidroxílicos.²⁷⁻³²

Kuhn³³ mostrou que, quando os grupos OH de um composto di-hidroxilado estão muito próximos, estes grupos formam uma ligação de hidrogênio. No livro publicado por Jeffrey e Saenger, eles consideraram que a ligação de hidrogênio é a mais importante intra- e intermolecular força determinante da geometria, modo de reconhecimento e associação de moléculas biológicas.³⁴

Abraham e col.³⁵ observaram no estudo realizado para o 2-fluorcicloexanol, que a interação gauche F—OH apresenta uma estabilização favorável de 0,7 kcal mol⁻¹ enquanto a interação gauche do F—OMe dá um efeito de desestabilização de 0,1 kcal mol⁻¹ o que sugere que a interação F—OMe não é nem atrativa nem repulsiva e que a gauche OH—F é atrativa por 0,8 kcal mol⁻¹.

Botod e col.³⁶ observaram através dos espectros no IV que os compostos A, B e C (Figura 3) não apresentavam bandas de absorção nas frequências de 3620 cm⁻¹, correspondentes as hidroxilas livres, portanto constataram que todas as moléculas apresentavam ligação de hidrogênio intramolecular.

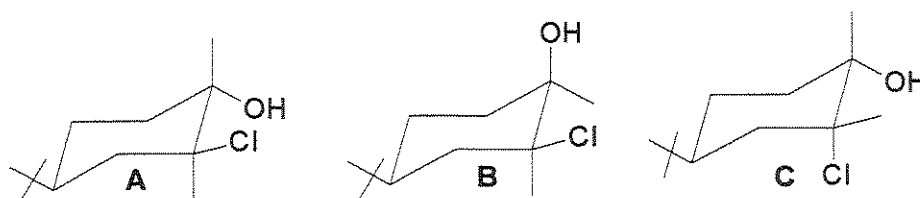


Figura 3. Possíveis isômeros do *cis* e *trans* 4-terc-butil-2-clorocicloexanol.

Num outro estudo Rockwell e col.²³ observaram que no equilíbrio do *trans*-2-metoxicicloexanol, o confôrmero diequatorial é mais estável do que o diaxial em todos os solventes. O espectro no IV mostrou que a temperatura ambiente existe

uma mistura de confôrmeros diequatoriais, sendo a maior parte constituída do confôrmero diequatorial com ligação de hidrogênio intramolecular e a menor parte do confôrmero diequatorial sem ligação de hidrogênio.

Finegold e col.³⁷ estudaram a formação de ligação de hidrogênio intramolecular em cicloexanos 1,3-dissubstituídos contendo um ou mais grupos hidroxila e observaram através de medidas no infravermelho que a ligação de hidrogênio contribui para uma maior população do confôrmero diaxial.

2.3.1 – Métodos de Determinação da Energia da Ligação de Hidrogênio

Existem muitas formas de se medir a energia da ligação de hidrogênio inter- e intramolecular através de cálculos teóricos. Os primeiros cálculos começaram a ser realizados há aproximadamente 30 anos atrás.³⁸ Estes primeiros estudos, foram realizados através das funções Hartree Fock e pequenos conjuntos de base, e demonstraram que os cálculos teóricos podiam fornecer informações importantes sobre a natureza da ligação de hidrogênio.³²

Lahti e col.³⁹ apresentaram um trabalho que caracterizava a formação da ligação de hidrogênio intramolecular do *cis* ácido urocânico. Para estimar a energia da ligação de hidrogênio intramolecular, eles consideraram os complexos moleculares como estando livres de qualquer ligação covalente entre o anel imidazol e o grupo carboxilato. O complexo molecular resultante imidazol-carboxilato foi denominado ICC (Figura 4).

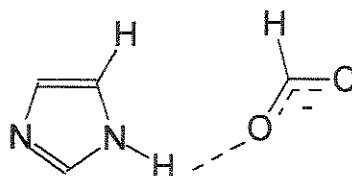


Figura 4. Representação da ligação de hidrogênio do complexo ICC.

A energia das interações foram calculadas através da diferença de energia entre a energia da otimização num único passo do complexo e a soma das

energias da otimização num único passo de cada um destes componentes no nível MP2/6-31g* (Equação 1).

$$E_{\text{interação}} = E_{\text{complexo}} - E_{\text{imidazol}} - E_{\text{grupo carboxilato}} \quad \text{Eq.1}$$

A energia de interação definida na Equação 1 não contém apenas a energia da ligação de hidrogênio do ICC, mas também a energia de repulsão entre as posições C-H. Portanto foi necessário determinar a contribuição da energia de repulsão, utilizando o modelo desenvolvido por Karlstrom e col.⁴⁰ para as interações H-H, C-H e C-C no benzeno. Assim, a energia da ligação de hidrogênio do ICC foi calculada de acordo com a Equação 2 e forneceu um valor de energia de ligação de hidrogênio intramolecular de 12 kcal mol⁻¹ no vácuo.

$$E_{\text{Ligação de hidrogênio}} = E_{\text{interação}} - E_{\text{C-H repulsão do grupo}} \quad \text{Eq.2}$$

Dentre as varias metodologias para a determinação da energia da ligação de hidrogênio intramolecular, se destacam as que determinam a energia da ligação de hidrogênio intramolecular através da diferença de energia entre a energia de um confômero que pode, e a energia de um confômero que não pode fazer uma ligação de hidrogênio intramolecular. Este último confômero possui o hidrogênio hidroxílico numa posição à 180° do confômero que pode fazer a ligação de hidrogênio intramolecular.⁴¹⁻⁴⁶ Existe um desacordo entre os pesquisadores com relação a considerar se a estrutura que não pode fazer uma ligação de hidrogênio (estrutura de referência) deve ou se não deve ser otimizada. Alguns pesquisadores preferem não otimizar a estrutura de referência,^{41,42} já outros estão otimizando esta estrutura,⁴³⁻⁴⁶ alegando que pode estar ocorrendo uma superestimação do valor dessa energia, porque quando o confômero está fazendo uma ligação de hidrogênio, os grupos substituintes estão próximos, quando muda-se a posição do hidrogênio hidroxílico para uma conformação que

não pode fazer a ligação de hidrogênio, além de medir a energia da ligação, pode-se estar medindo os efeitos repulsivos entre os grupos substituintes, que vão estar mais próximos do que se a estrutura de referência estivesse sido otimizada.

Kwon⁴⁵ estimou teoricamente a energia das ligações de hidrogênio dos aminofuranaldeídos e seus análogos através da comparação das energias relativas entre o confômero E (que pode fazer uma ligação de hidrogênio intramolecular) e o confômero Z (rodado para 180°, evitando a ligação de hidrogênio) no vácuo e no meio condensado, com a otimização da estrutura de referência. As energias foram calculadas no nível B3LYP/6-31+G*, sendo que para obter as energias no meio condensado foi utilizado o método Onsager^{47,48} e o valor de constante dielétrica do solvente DMSO ($\epsilon=46,7$). Dois confômeros em cada composto foram padronizados como *trans* ou E, que contém a ligação de hidrogênio, e *cis* ou Z sem a ligação de hidrogênio (Figura 5).

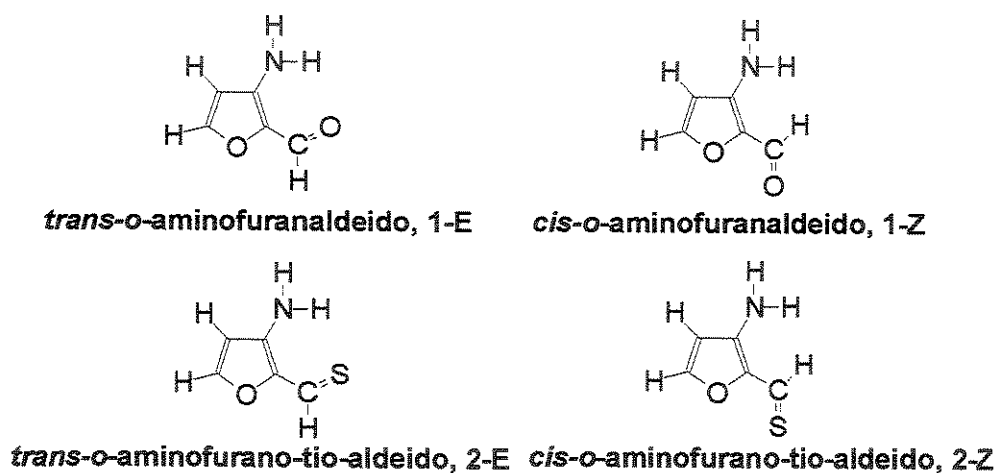


Figura 5. Possíveis confômeros do o-aminofuranaldeído e o-aminofurano-tio-aldeído.

Kwon⁴⁵ observou que no vácuo, a energia da ligação de hidrogênio para o o-aminofuranaldeído e o o-aminofurano-tio-aldeído foram de 6,22 e 7,39 kcal mol⁻¹, respectivamente. Com o efeito do solvente as energias diminuíram para 2,77 e 3,89 kcal mol⁻¹. A diminuição na energia da ligação de hidrogênio no meio condensado deve-se a maior estabilidade dos confômeros mais polares (1-Z e 2-Z) com relação aos confômeros menos polares (1-E e 2-E), sendo o momento de

dipolo dos conformeros 1-Z, 2-Z, 1-E e 2-E iguais a 6,13; 7,09; 4,20 e 5,33 D, respectivamente.

2.4 – Efeito da Temperatura no Equilíbrio Conformacional.

A inversão de anéis cicloexânicos mono-substituídos é um processo muito rápido, chegando a valores de velocidades próximos a $2 \times 10^5 \text{s}^{-1}$ à temperatura ambiente.⁴⁹ Consequentemente, a espectroscopia de RMN não consegue diferenciar os deslocamentos químicos de ^1H e ^{13}C dos dois conformeros a temperatura ambiente. Para que a espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C possa diferenciar os deslocamentos químicos dos dois conformeros, é necessário abaixar a temperatura entre -80 e -100°C , para que o processo de interconversão fique lento o suficiente para entrar na escala de tempo da RMN, de tal forma que a mesma consiga diferenciar os deslocamentos químicos dos hidrogênios e carbonos. Através do processo de integração, pode-se medir diretamente a área dos sinais de cada um dos conformeros e a razão das áreas desses sinais originam o valor de K e consequentemente ΔG através das equações 3 e 4. Tanto a RMN de ^1H como a de ^{13}C podem ser utilizadas para este objetivo.

$$K = \text{produto} / \text{reagente} \quad K = X_E / X_A \quad \text{Eq. 3}$$

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K \quad \text{Eq. 4}$$

onde $R = 0,00199 \text{ kcal} / \text{mol K}$ e $T = 298 \text{ K}$

Muitos trabalhos tem sido publicados utilizando essa metodologia. Basso e col.⁵⁰ observaram que a proporção do conformero com o substituinte na posição equatorial do N,N-dimetilcarbamato de cicloexila é 85 e 82% em relação ao conformero axial através dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C a -100°C , respectivamente. Wiberg e col.⁵¹ observaram que a diferença de energia do metilcicloexano e isopropilcicloexano são de $1,80 \pm 0,02$ e $1,96 \pm 0,02 \text{ kcal mol}^{-1}$,

respectivamente a -116°C , que significa dizer que o conformero equatorial corresponde a 95 e 97%, respectivamente, no equilíbrio em relação ao conformero com o substituinte na posição axial.

Abraham e col.⁵² utilizaram a RMN de ^1H a baixa temperatura para determinar a proporção dos conformeros no equilíbrio conformacional do ácido nipecótico e observaram que o conformero **E** é $0,31 \pm 0,07 \text{ kcal mol}^{-1}$ (63%) mais estável que o conformero **A** (Figura 6).

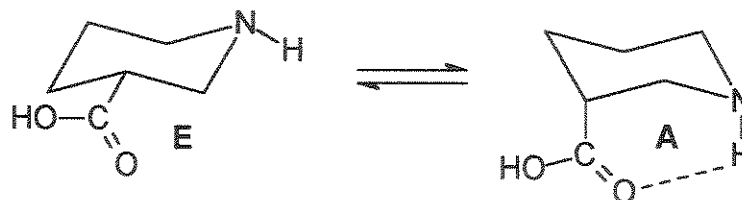


Figura 6. Equilíbrio conformacional do ácido nipecótico.

2.5 – Deslocamento químico

Sabe-se que o parâmetro mais importante na espectroscopia de RMN de alta resolução é o deslocamento químico. A demonstração clássica de Arnold, Dharmatti e Packard em 1951 dos três picos separados de hidrogênio em etanol ilustraram bem o imenso potencial da ressonância magnética nuclear de ^1H na química orgânica estrutural.⁵³

O deslocamento químico de hidrogênio é expresso em partes por milhão (ppm), e medido na escala δ através da equação 5, na qual ν_{H} é a frequência do hidrogênio ressonante (Hz), ν_{R} é a frequência correspondente aos hidrogênios da referência interna (TMS) e ν_0 é a frequência do aparelho de RMN.

$$\delta_{\text{H}} = (\nu_{\text{H}} - \nu_{\text{R}}) / \nu_0 \times 10^6 \quad \text{Eq. 5}$$

A influência do substituinte no deslocamento químico (SCS) de qualquer hidrogênio é definida pela Equação 6. Na qual o $\delta(\text{RX})$ é o deslocamento químico

do hidrogênio com a influência do substituinte e $\delta(\text{RH})$ é a do deslocamento químico do hidrogênio sem a influência do substituinte.

$$\text{SCS} = \delta(\text{RX}) - \delta(\text{RH}) \quad \text{Eq. 6}$$

2.5.1 – Efeito do SCS sobre o deslocamento químico de RMN de ^1H .

O efeito do SCS no deslocamento químico de RMN de ^1H a uma ligação é de considerável valor teórico, mas é restrito para uma pequena classe de moléculas, visto que a grande maioria dos deslocamentos químicos de hidrogênio são de hidrogênios ligados a átomos de carbono. Hidrogênios ligados a outros átomos (OH, NH, SH, F, Cl, Br, I, etc.) são de uso restrito para identificação estrutural.

O efeito do substituinte no deslocamento químico de hidrogênio a duas ligações foi investigado inicialmente por Dailey e Shoolery⁵⁴ e subsequentemente por Allred e Rochow.⁵⁵ Eles notaram que o deslocamento químico dos derivados metílicos (CH_3X) eram linearmente relacionados com a eletronegatividade de X (efeito α). Observaram também que o efeito β do substituinte no hidrogênio considerado (H-C-C-X) era diferente do efeito α . O efeito α do grupo metila era de 0,64 (CH_3X , onde $\text{X}=\text{Me}$), já o efeito β do grupo metila era de apenas 0,04 ppm (CH_3X , onde $\text{X}=\text{Et}$).⁵⁴

Analisando outros substituintes, Dailey e Shoolery⁵⁴ observaram que os hidrogênios do grupo metila, no cloreto de etila (CH_3X , onde $\text{X}=\text{CH}_2\text{Cl}$) apresentavam um valor de efeito β (1,49 ppm) maior do que os respectivos hidrogênios do etanol (CH_3X , no qual $\text{X}=\text{CH}_2\text{OH}$) (1,24 ppm), apesar dos substituintes Cl e OH estarem em ordem inversa de eletronegatividade. Estes e outros fatores levaram alguns investigadores a concluir que o deslocamento químico de hidrogênio não era simplesmente devido a transmissão do efeito indutivo ao longo da ligação σ C-C.

Os pesquisadores Bothner e Collin,⁵⁶ observaram que o efeito SCS sobre o deslocamento químico do hidrogênio α para os haletos de isopropila e cicloexila não seguiam a ordem de eletronegatividade do substituinte, como mostrado por Darley e Shoolery⁵⁴ para os haletos de metila, ou seja, Bothner e Collin⁵⁶ observaram que quanto mais eletronegativo for o substituinte numa molécula volumosa, menor será o deslocamento químico do hidrogênio na posição α a ele. Eles relacionaram estes efeitos, com o aumento nas contribuições das possíveis formas de ressonância (Figura 7), pois no caso dos hidrogênios α dos haletos de isopropila, ocorre uma inversão com o aumento da eletronegatividade do halogênio, que é ainda maior para os haletos de cicloexila (Figura 8), para os quais o deslocamento do hidrogênio α ao halogênio aumenta na seguinte ordem $\text{Cl} < \text{Br} < \text{I} < \text{F}$, com valores de 3,38; 4,09; 4,18 e 4,49 ppm quando o halogênio está na orientação equatorial e aumenta na seguinte ordem $\text{Cl} < \text{Br} < \text{F} < \text{I}$, com valores de 4,59; 4,81; 4,94 e 4,96 ppm quando o halogênio está na orientação axial, respectivamente. O efeito do grupo substituinte flúor é exceção para todos os casos devido ao seu forte efeito indutivo retirador e por estar no mesmo nível quântico.

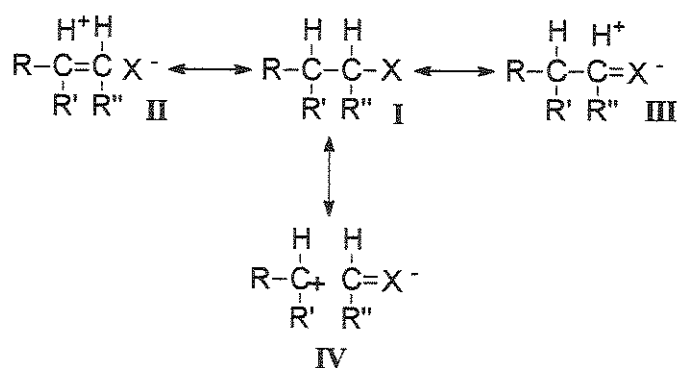
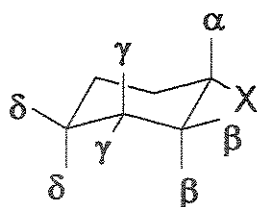


Figura 7. Possíveis Formas de Ressonância.

Estas formas de ressonância foram consideradas por serem cada vez mais importantes com o aumento das moléculas e dos halogênios, fazendo com que a densidade de carga positiva na vizinhança dos hidrogênios α e β , aumente para as moléculas mais volumosas, deixando esses hidrogênios mais desblindados.



Portanto no caso dos haletos de metila e etila que não são tão volumosas, a contribuição das formas de ressonância é pequena, consequentemente o deslocamento químico de ^1H aumenta com a eletronegatividade do halogênio ou do grupo substituinte. Já para os haletos de isopropila e cicloexila, que são volumosos, a contribuição das formas de ressonância são maiores, e alteram o deslocamento químico no sentido inverso da eletronegatividade dos halogênios.⁵⁶

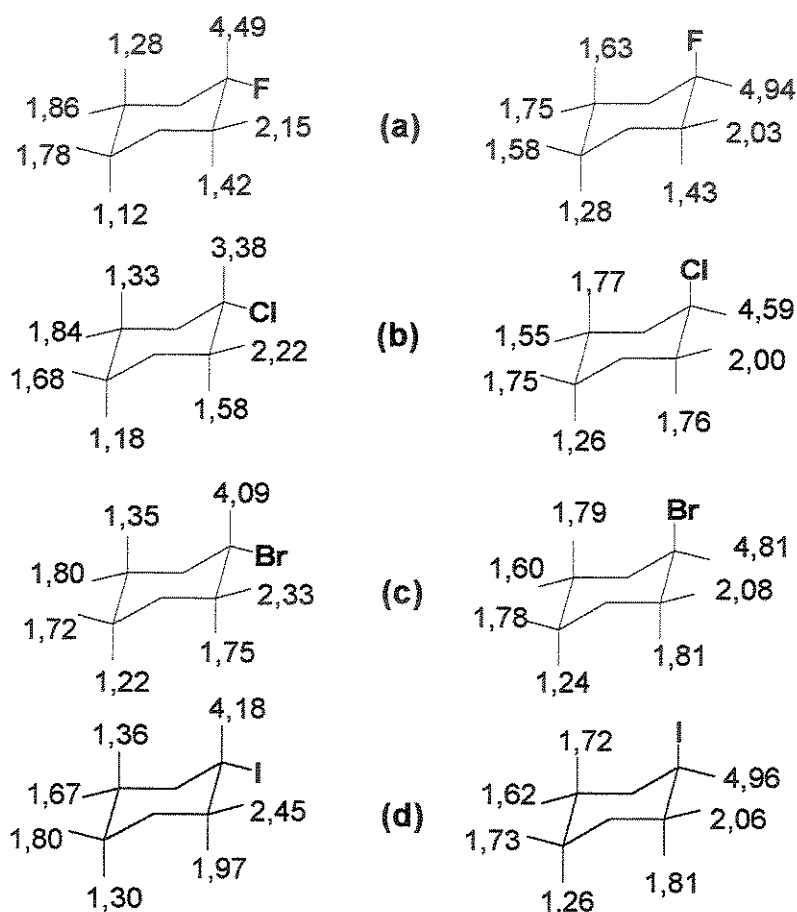


Figura 8. Deslocamento químico de RMN de ^1H , experimental a baixa temperatura dos confôrmeros com o grupo substituinte na posição axial e equatorial dos halocicloexanos. a) flúor, b) cloro, c) bromo e d) iodocicloexano.⁵⁷

Uma pioneira e abrangente investigação a respeito do efeito a longa distância do grupo substituinte nos hidrogênios de compostos saturados foi apresentada por Zurcher.⁵⁸ Neste modelo a influência, de um grupo distante, no deslocamento químico de hidrogênio pôde ser dividida em um número diferente de contribuições, sendo que a soma destas contribuições, seria o efeito do substituinte (Eq. 7).

$$\Delta\delta = \Delta\delta_S + \Delta\delta_{EL} + \Delta\delta_{AN} \quad \text{Eq. 7}$$

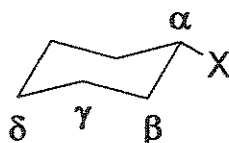
Nesta equação, $\Delta\delta_S$ é o efeito estérico ou de van der Waals, devido a proximidade entre os hidrogênios e o substituinte. As contribuições estéricas são maiores para os hidrogênios axiais, em relação aos equatoriais, e não influenciam os hidrogênios posicionados nas posições α e β ao grupo substituinte nos cicloexanos.

$\Delta\delta_{EL}$ é devido ao campo elétrico do substituinte, polarizando a ligação C-H e afetando o deslocamento químico do hidrogênio. As contribuições do campo elétrico são dependentes da orientação das ligações C-X e H-C, das cargas dos átomos e das distâncias X...H.⁵⁷

$\Delta\delta_{AN}$ é o efeito anisotrópico do substituinte, que aumenta o campo magnético sobre o hidrogênio considerado.

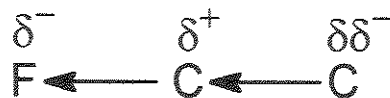
2.5.2 – Efeito SCS sobre o deslocamento químico de RMN ^{13}C .

O SCS sobre o deslocamento químico dos carbonos na posição α aos grupos substituintes estão relacionados diretamente com a eletronegatividade do substituinte para os cicloexanos (efeito α).⁵⁹



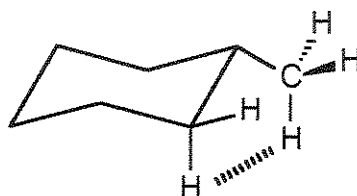
Os carbonos C-2 e C-4 são inversamente relacionados com a eletronegatividade, visto que ocorre uma indução de carga alternada, que diminui

com a distância, na qual normalmente o efeito β (C-C-X) será menor, quanto mais eletronegativo for o grupo substituinte.⁶⁰



O substituinte flúor retira densidade de elétrons do carbono vizinho, provocando uma polarização do hidrocarboneto e deixando o carbono α mais positivo. Consequentemente há a formação de uma distribuição dipolar no hidrocarboneto, que faz um dipolo oposto com o carbono da posição β ao flúor.⁶⁰

Beierbeck e Saunders observaram que para alguns substituintes (X=SH e CH₃) o efeito sobre o carbono β fugia a regra e atribuíram estes desvios à blindagem provocada pela existência da interação hidrogênio-hidrogênio 1,3-diaxiais entre o substituinte X e os hidrogênios do carbono C β , como apresentado a seguir.⁶¹



Para os carbonos C-1 e C-5, ocorre geralmente um efeito de blindagem comparado com a referência, chamado de efeito γ (C-C-C-X).⁶²

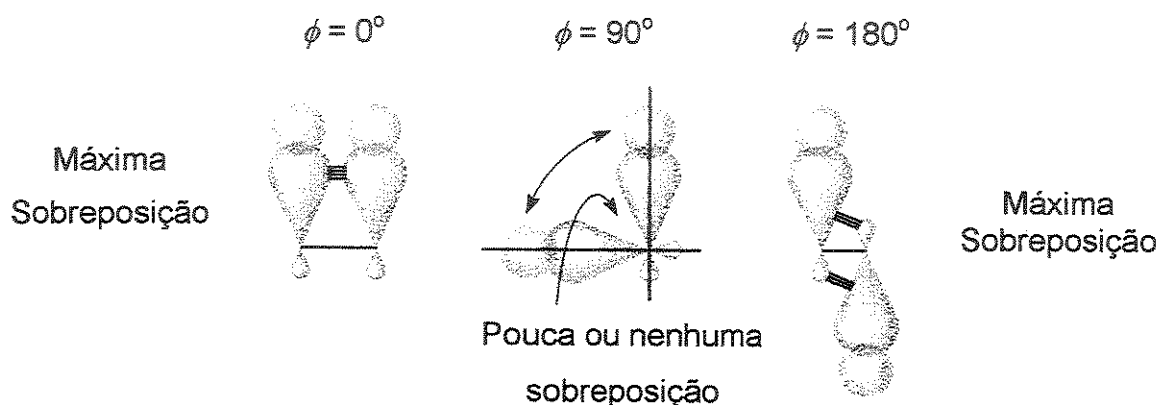
2.6 – Constantes de Acoplamento $^3J_{H,H}$.

Em um hidrocarboneto, o spin de um núcleo de hidrogênio na ligação C-H acopla com o spin do outro hidrogênio adjacente. Este tipo de acoplamento é chamado de acoplamento vicinal, porque ocorre entre hidrogênios que estão em átomos de carbono vizinhos (latim *vicinum* = vizinho). A constante de acoplamento vicinal tem uma simbologia designada como $^3J_{H,H}$.⁶³

As interações entre os spins eletrônicos e nucleares, levam as informações de um hidrogênio para o hidrogênio vizinho. Como a ligação σ C-C é ortogonal à ligação C-H, não existe sobreposição entre esses orbitais, e os

elétrons não podem interagir fortemente nestes sistemas de ligação sigma. A transferência de informações entre spins nucleares ocorre via uma pequena sobreposição entre os orbitais das ligações C-H adjacentes, como mostrado a seguir.

O valor da constante de acoplamento entre duas ligações C-H adjacentes, pode ser apresentada como sendo diretamente dependente do ângulo diedro (ϕ) entre estas ligações, sendo que o valor de $^3J_{H,H}$ entre o ângulo diedro dos hidrogênios é maior quando a sobreposição dos orbitais ligantes ou não ligantes são máximas (ângulos diedros de $\phi = 0^\circ$ ou 180°) e menor quando não há sobreposição dos orbitais (ângulo diedro de $\phi = 90^\circ$).



M. Karplus.^{64,65} desenvolveu uma equação (equação 8), que estabelece a dependência da constante de acoplamento vicinal com o ângulo diedro ϕ e fez uma importante contribuição para a compreensão dos fatores que envolvem o acoplamento vicinal em sistemas saturados.

$$^3J_{HH} = A + B \cos\phi + C \cos 2\phi \quad \text{Eq. 8}$$

onde $A = 7$ $B = -1$ $C = 5$

O ajuste da equação 8 com os dados experimentais forneceu o gráfico apresentado na Figura 9. A área listrada da Figura 9 mostra que os valores de constante de acoplamento $^3J_{H,H}$ não são apenas dependentes do ângulo diedro, mas de outros fatores tais como: o comprimento da ligação R_{cc} , o ângulo de

valência (θ_1 e θ_2) e a eletronegatividade de qualquer substituinte X ligado ao átomo de carbono.

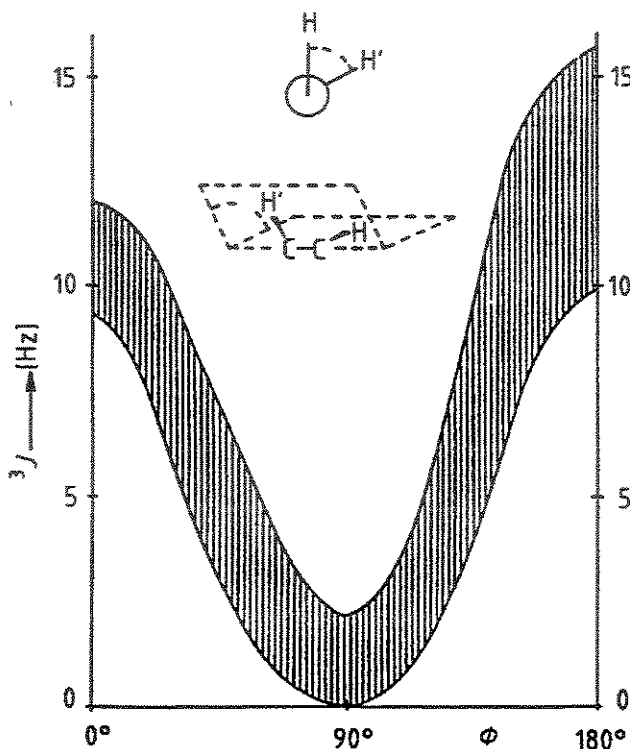


Figura 9. Constantes de acoplamentos vicinais $^3J_{H,H}$ (Hz) para diferentes valores de ângulo diedro ϕ (Curva de Karplus).

2.6.1 – Cálculos de Constante de Acoplamento $^3J_{H,H}$.

Uma das primeiras razões para o sucesso da espectroscopia da RMN como uma ferramenta estrutural, foi a vasta aplicação das constantes de acoplamento vicinais para solucionar problemas de estereoquímica. Contudo a bem conhecida equação de Karplus^{64,65} que relaciona as constantes de acoplamento vicinais com o ângulo diedro entre os hidrogênios que estão acoplando, depende também de uma variedade de outros parâmetros moleculares já citados no item 2.6. Karplus observou que o ângulo de ligação e comprimento de ligação interferem muito menos que o efeito da eletronegatividade do substituinte e a posição relativa deste substituinte no fragmento H-C-C-H.

Haasnoot e col.⁶⁶ aproveitaram a grande quantidade de valores experimentais de constante de acoplamento vicinais, para generalizar a dependência da constante de acoplamento vicinal da curva de Karplus com uma dependência da eletronegatividade do substituinte ligado ao fragmento sobre estudo H-C-C-H. Eles montaram um grande conjunto de base contendo constantes de acoplamento hidrogênio-hidrogênio vicinal com os correspondentes ângulos diedros, para determinar empiricamente os parâmetros numa relação do tipo Karplus. A base de dados foi restringida para estruturas rígidas conformacionalmente, sendo que a maior parte constituída de anéis de seis membros com grupos volumosos, que impedem que a molécula possua mais do que uma conformação.

Os valores de ângulo diedro são pré-requisitos para a obtenção de um bom valor de constante de acoplamento vicinal. Portanto estes valores foram obtidos através do método do campo de força, que utiliza a minimização de energia da Mecânica Molecular (MM).

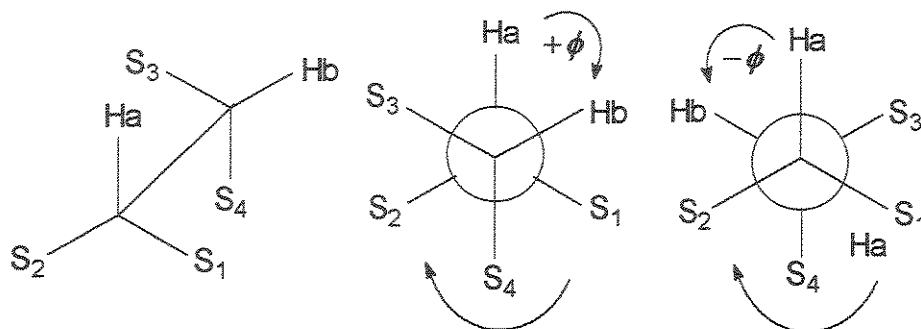
Depois de vários testes, Haasnoot e col.⁶⁶ chegaram a equação 9, que é mais completa que a equação de Karplus, por fornecer valores de $^3J_{H,H}$ que seguem a dependência da eletronegatividade do grupo substituinte, ou seja, o valor de $^3J_{H,H}$ diminui com o aumento da eletronegatividade do grupo substituinte.

$$^3J_{H,H} = P_1 \cos^2 \phi + P_2 \cos \phi + P_3 + \sum \Delta\chi_i \{ P_4 + P_5 \cos^2(\xi_i \phi + P_6 |\Delta\chi_i|) \} \quad \text{Eq. 9}$$

Dos termos apresentados na equação 9, o símbolo ϕ significa o ângulo diedro dos hidrogênios que estão acoplando ($^3J_{H,H}$), $\sum \Delta\chi_i$ é a soma das diferenças nas eletronegatividades entre os substituintes do fragmento H-C-C-H sobre estudo e o hidrogênio. O uso de uma escala de eletronegatividade ao hidrogênio $\Delta\chi_i = (\chi^{\text{substituinte}} - \chi^H)$ elimina a necessidade de realizar o cálculo quando for hidrogênio.

Como mostrado a seguir, a mudança de posição de um substituinte S com respeito ao hidrogênio geminal, causa uma mudança da direção do eixo $\phi_{H,H}$, sendo que $+\phi$ muda para $-\phi$. Esta mudança está incorporada dentro do termo de

correção por meio do ξ_i , que muda para +1 ou -1 de acordo com a orientação do substituinte.



Os parâmetros P_1 a P_6 foram empiricamente determinados com a ajuda da base de dados de constantes de acoplamento (315 valores). Como Schrumpf e Klein⁶⁷ demonstraram que o substituinte na posição β também influenciava nos valores de constante de acoplamentos vicinal de uma serie de n-fenil derivados, pois os valores observados de constante de acoplamento vicinal aumentavam com a eletronegatividade do substituinte β . Haasnoot e col.⁶⁶ consideraram que um substituinte na posição β , atuava como um moderador do efeito da eletronegatividade de um substituinte em α , e definiram esse comportamento através da Equação 10.

$$\Delta\chi^{grupo} = \Delta\chi^{substituente\ \alpha} - P_7 \sum \Delta\chi_i^{substituente\ \beta} \quad \text{Eq. 10}$$

Os melhores valores para os parâmetros P_1 à P_7 com base nos valores de constante de acoplamento da base de dados, incluindo o efeito β foram 13,7; -0,73; 0; 0,56; -2,47; 16,9° e 0,14 respectivamente. A equação 9 em combinação com a equação 10 apresentaram menores erros que os resultados obtidos somente pela equação 9, mostrando que a inclusão do efeito β refletia uma melhor precisão dos resultados de 0,511 para 0,479 Hz.

Segundo Haasnoot e col.,⁶⁶ as equações 9 e 10 não representam uma solução analítica da dependência da constante de acoplamento $^3J_{H,H}$ com fatores conformacionais envolvidos, mas parece ser a melhor aproximação que pode ser usada para problemas estereoquímicos. Estes valores de constante de

acoplamento $^3J_{H,H}$ com base nos valores de ângulo diedro calculados pela Mecânica Molecular, podem ser obtidos através do programa conhecido como PCMODEL.⁶⁸

2.7 – Cálculos Teóricos

A Mecânica Molecular e Métodos de Estrutura Eletrônica (Teoria do Orbital Molecular) são as duas áreas que utilizam a química computacional para determinar as estruturas moleculares e suas reatividades.

2.7.1 - Mecânica Molecular

A Mecânica Molecular⁶⁹ utiliza regras da física clássica para prever as estruturas e propriedades das moléculas. Existem muitos métodos de mecânica molecular e estes sendo caracterizados por campos de força particulares.

Os cálculos de mecânica molecular não tratam os elétrons em um sistema molecular, são baseados nas interações entre os núcleos (Lei de Hooke). O efeito eletrônico é incluído nas parametrizações do campo de força, o que permite utilizar sistemas grandes, contendo muitas centenas de átomos. Contudo, estes métodos apresentam algumas limitações, tais como:

- ◆ Cada campo de força, é utilizado para uma limitada classe de compostos.
- ◆ A omissão de elétrons, faz com que o método de mecânica molecular não possa tratar problemas químicos onde predominam efeitos eletrônicos.

2.7.2 - Métodos de Estrutura Eletrônica

Os métodos de estrutura eletrônica⁶⁹ utilizam as regras da mecânica quântica em vez das regras da física clássica. Os estados da mecânica quântica,

como energia e outras propriedades relacionadas de uma molécula, podem ser obtidas pela equação de Schrodinger (equação 11).

$$H\Psi = E\Psi \quad \text{Eq. 11}$$

Como a solução exata para a equação 11 não é computacionalmente viável, os métodos de estrutura eletrônica são caracterizados por suas várias aproximações matemáticas. Existem duas grandes classes de métodos de estrutura eletrônica que são os métodos Semi-empíricos e *ab initio*.

2.7.2.1 - Métodos Semi-empíricos

Os métodos Semi-empíricos mais utilizados são o AM1,⁷⁰ PM3^{71,72} e MNDO,^{73,74} e são encontrados em programas como MOPAC,⁷⁵ HYPERCHEM,⁷⁶ GAUSSIAN,⁷⁷ etc. Estes métodos utilizam parâmetros derivados dos dados experimentais para simplificar os cálculos de otimização de energia e para resolver uma fórmula aproximada da equação de Schrodinger. Como os métodos semi-empíricos consideram todos os elétrons de valência, estes métodos podem ser aplicados para uma classe maior de compostos se comparados com o método da Mecânica Molecular .

2.7.2.2 - Método *ab initio*

Diferente dos métodos de mecânica molecular e semi-empíricos, o método *ab initio*⁶⁹ não utiliza parâmetros experimentais em seus cálculos. Em vez disto esses cálculos são baseados somente nas regras da mecânica quântica, mais um número pequeno de constantes físicas como:

- Velocidade da luz
- A massa e carga do elétron e núcleo
- Constante de Planck

Os métodos semi-empíricos e *ab initio* diferem entre o custo computacional e a exatidão dos resultados.⁷⁸ Os cálculos semi-empíricos são relativamente baratos, proporcionam descrições qualitativas razoáveis do sistema molecular, favorecem as previsões quantitativas de energia e estrutura dos sistemas onde há um bom conjunto de parâmetros.

Os cálculos *ab initio* proporcionam uma boa previsão quantitativa para uma ampla quantidade de sistemas, porém requerem maiores recursos e tempo computacional.

Dentre os cálculos *ab initio*, os que utilizam o método Hartree-Fock (HF), são muito bons na solução dos mais variados problemas, porém este método não leva em consideração as interações elétron-elétron. Consequentemente, uma variedade de métodos teóricos foram desenvolvidos, com base no modelo Hartree-Fock, com o objetivo de incluir alguns efeitos de correlação entre os elétrons. Dentre os métodos mais utilizados, se destaca o da teoria da perturbação de Møller-Plesset, que adiciona um termo de correlação eletrônica de segunda ordem (MP2).⁶⁹

Nos últimos anos, os métodos baseados na Teoria do Funcional de Densidade (DFT) tem ganhado popularidade, visto que eles são mais precisos que o método HF e muito mais rápidos que o método MP2, apesar de também levar em consideração as interações elétron-elétron. Dentre os mais utilizados, se destaca o método híbrido do tipo Becke, com correlação de Lee-Yang-Parr (B3LYP).⁷⁹⁻⁸²

2.7.3 - Conjuntos de Funções Base

Um conjunto de funções base⁶⁹ é uma representação matemática dos orbitais moleculares de uma molécula. Conjuntos de função base restringem cada elétron para uma particular região do espaço, portanto quanto maior o conjunto de base, menores serão as restrições aos elétrons e maior será a proximidade do orbital molecular verdadeiro.

3 – PARTE EXPERIMENTAL

3.1 – Instrumentação Geral

- ❖ Espectrômetro de RMN INOVA 500 da VARIAN;
- ❖ Espectrômetro de RMN GEMINI 300 da VARIAN;
- ❖ Cromatógrafo a gás acoplado a espectrômetro de massa (QP-5000 da SHIMADZU);
- ❖ Espectrômetro de IV BOMEM MB-100;

3.2 – Solventes Especiais

Os solventes utilizados na obtenção dos espectros de RMN, IV e GC-MS foram:

- Merck: CCl_4 , Acetato de etila;
- Aldrich: C_6D_6 e CS_2
- CIL: C_6D_{12} , CD_2Cl_2 , CDCl_3 , Piridina- d_5 , CD_3CN , $\text{DMSO-}d_6$, Acetona- d_6 , CD_3OD ;

Os reagentes e solventes utilizados nas sínteses, extrações e separação dos isômeros foram:

Hexano, Acetona, Acetato de Etila, Terc-butanol, Éter etílico e Tetraidrofurano (THF), purificados e tratados segundo procedimentos descritos na literatura.^{83,84}

3.3 – Amostras

- ◆ **RMN:** Em tubos de ressonância de 0,5 cm de diâmetro, foram colocados 30 mg do composto a ser analisado e 0,6 mL de solvente (~0,30M) para obter o conjunto de espectros ^1H , ^{13}C , gCOSY e HSQC. Para estudar o efeito do

solvente, utilizou-se 15 mg de composto (~0,15M) e no caso em que a concentração influenciava no valor da constante de acoplamento, utilizou-se 5 mg (0,05 M). Para os estudos de RMN à baixa temperatura, foram colocados 15-20 mg do composto a ser analisado e 0,6 mL de solvente para obter os espectros de ^1H e de ^{13}C quando necessário, todos com 0,03% de TMS v/v como referência.

- ♦ **GC-MS:** Os cromatogramas e os espectros obtidos para todos os compostos estudados foram feitos em acetato de etila ou acetona na concentração de 0,5 mg/mL, usado o ionizador EI com 70 eV, faixa de massa de 40 a 400 u.m.a. (Apêndice A).
- ♦ **IV:** Os espectros de IV obtidos para os isômeros *cis* e *trans* separadamente do composto 3-metoxicicloexanol, foram feitos em tetracloreto de carbono (CCl_4) nas concentrações de 0,005; 0,01 e 0,03 mol/L para o isômero *cis* e 0,005 e 0,01 mol/L para o isômero *trans*. Os espectros foram feitos em cela de NaCl, com espaçador de 0,5 mm, com 32 scans e resolução de 2 cm^{-1} .

3.4 – Determinação dos Espectros de RMN

Os espectros de RMN de ^1H (Apêndice – B) dos compostos sintetizados, foram obtidos de maneira usual, inserindo em cada um deles expansões em determinadas regiões, de forma a propiciar não só a identificação dos compostos, mas retirar valores de deslocamento químico e de constantes de acoplamento necessários para a atribuição exata dos isômeros formados nas rotas de síntese. Já os espectros de RMN de ^{13}C (Apêndice C) foram obtidos com desacoplamento de hidrogênio. As condições experimentais de RMN de ^1H e ^{13}C estão apresentadas nas Tabelas 1 e 2.

Tabela 1. Condições experimentais de RMN de ^1H .

Espectrômetro	Inova-500
Frequência (sfqr)	499,88 MHz
Solvente	CDCl_3
Referência	0,03% TMS (v/v)
Temperatura	Ambiente
Janela Espectral (sw)	~4000 Hz
Tempo de Aquisição (At)	~3,0 s
Constante de Apodisação Exponencial (lb)	0,3-0,5 Hz
Número de transientes (nt)	32
Número de pontos de dados (np)	32 K
Preenchimento de Zero (fn)	128 K
Resolução digital média	0,04 Hz

Tabela 2. Condições experimentais de RMN de ^{13}C .

Espectrômetro	Inova-500
Frequência (sfqr)	125,70 MHz
Solvente	CDCl_3
Referência	0,03% TMS (v/v)
Temperatura	Ambiente
Janela Espectral (sw)	~16000 Hz
Tempo de Aquisição (At)	1,024 s
Constante de Apodisação Exponencial (lb)	1 Hz
Número de transientes (nt)	~ 512
Número de pontos de dados (np)	32 K

3.5 – Cromatografia Gasosa Acoplada a Espectrometria de Massas.

Utilizou-se dois tipos de colunas, DB-1 SUPELCO (apolar), e a quiral (CP CHIRASIL-DEX). As condições utilizadas no aparelho GC-MS para a DB-1 foram as seguintes:

- Temperatura do injetor: 230°C
- Temperatura do detector: 280°C
- Temperatura da coluna: 50°C inicial durante 2 minutos, aquecimento na velocidade de 20°C por minuto até estabilizar em 280°C, 280°C final durante 2 minutos.

Já as condições utilizadas par a coluna quiral foram:

- Temperatura do injetor: 230°C
- Temperatura do detector: 190°C
- Temperatura da coluna: 100°C inicial durante 2 minutos, aquecimento na velocidade de 10°C por minuto até estabilizar em 190°C, 190°C final durante 2 minutos.

Os cromatogramas e espectros de massa (Apêndice – A) obtidos após a obtenção do produto das sínteses, serviram para comprovar através da massa molecular, a presença do produto, além de dar informações sobre a pureza. Já a coluna quiral, serviu para identificar a presença do isômero *cis* ou *trans* do 3-metoxicicloexanol (**7**), isoladamente, nas frações obtidas através das colunas cromatográficas (Apêndice G).

3.6 – Cálculos Teóricos

Paralelamente aos estudos de RMN e IV, o equilíbrio conformacional dos isômeros *cis* e *trans* de todos os compostos foram estudados, utilizando cálculos teóricos baseados na teoria funcional de densidade (DFT), com o híbrido funcional B3LYP.⁷⁹⁻⁸² Utilizou-se para isto o nível 6-311+g(d,p), no qual (d,p) são funções de polarização, *d* para os átomos pesados e *p* para os hidrogênios. Utilizou-se também funções difusas (+) que permitem que os elétrons ocupem uma região maior do espaço.

Para saber os confôrmeros mais estáveis, fez-se estudos de superfície de energia potencial (PES), que nada mais são do que giros de 10 em 10° até completar 360°, utilizando o método semi-empírico AM1. Por exemplo, em cada passo o ângulo diedro escolhido (C-C-O-R, onde R = H ou CH₃), variou 10°, e a estrutura foi otimizada. Feito o gráfico de energia *versus* ângulo diedro, pôde-se verificar os mínimos locais e o mínimo global de cada confôrmero, com isso, calculou-se a energia através do B3LYP/6-311+g(d,p)⁷⁹⁻⁸² para cada rotâmero encontrado. Em alguns casos, como para os compostos substituídos por OCH₃ e N(CH₃)₂, não utilizou-se os cálculos de PES para determinar os mínimos, montou-se os modelos estruturais e otimizou-se todos os mínimos possíveis. Para os confôrmeros mais estáveis, foram feitos cálculos, utilizando os métodos HF e B3LYP no conjunto de base 6-311+g(d,p), MP2 com o 6-31+g(d,p) e o CBS-4M⁸⁵⁻⁸⁸ (conjuntos de base completos), cujo M significa uma localização de população mínima. Para observar a presença da ligação de hidrogênio intramolecular no isômero *cis* dos álcoois, utilizou-se os mesmos métodos e conjuntos de base citados acima. Todos os cálculos foram realizados no CENAPAD-SP ou nos computadores do laboratório, utilizando o programa Gaussian-98.⁷⁷ No laboratório, utilizou-se cinco microcomputadores, todos com processadores que variam de 1 a 3.3 Gb e com memória RAM também acima de 512 MB. Todos estavam ligados na rede, operando no sistema Unix e sendo usados exclusivamente para realização de cálculos teóricos. No CENAPAD-SP, utilizou-se um ambiente computacional poderoso, baseado em máquinas RISC e sistema operacinal Unix. São 58 máquinas, totalizando uma capacidade de processamento em torno de 105.38 GFLOPs e 1.1 TB de disco externo. As maquinas paralelas são definidas pelos seguintes itens:

- 04 nós cada um com 4 processadores IBM/RS600 Power3, de 375 MHz;
- Desempenho teórico de 1500 MFLOPs por processador, totalizando 5,8 GFLOPs por nó
- 16 GB de memória RAM por nó, totalizando 64 GB
- 36 GB de espaço em disco por nó, totalizando 144 GB

As máquinas grandes são definidas pelos seguintes itens:

- 01 nó com 4 processadores de 64 bits PowerPC RS64-III de 450 MHz
- Desempenho teórico de 1800 MFLOPs por processador, totalizando 7,0 GFLOPs no nó
- 16 GB de memória RAM no nó
- 36 GB de espaço em disco

3.7 – Compostos Sintetizados

3.7.1 – Síntese do *cis* e *trans*-3-clorocicloexanol (2)

1ª Método^{89,90}

Em um balão de 3 bocas equipado com condensador de refluxo e chapa de agitação, adicionou-se 2,0 g (6 mmol) de acetato de mercúrio II e 7 mL de água destilada. Após a dissolução completa do acetato, adicionou-se 7 mL de THF, (imediatamente a solução ficou amarela) esperou-se 15 minutos e adicionou-se 0,73 g (6 mmol) de 3-clorocicloexeno (Apêndice D). Deixou-se a mistura sob agitação por uma hora, decorrido este tempo, adicionou-se 7 mL de solução de NaOH 3M, em seguida, adicionou-se 7 mL de solução de NaOH 3M com 1,19 g (31 mmol) de NaBH₄. A solução foi agitada por mais 3 horas. Após o término da reação a solução foi colocada num funil de separação (com exceção do resíduo de Hg⁰, o qual foi descartado), onde saturou-se a solução com NaCl e separou-se a fase orgânica da fase aquosa, lavando-se a fase aquosa com éter etílico (3 x 25 mL). Reuniu-se a fase orgânica de cada extração e secou-se com MgSO₄, filtrou-se e evaporou-se o solvente num evaporador rotatório. Analisou-se o produto por GC-MS e descobriu-se que não se tratava do composto desejado. O composto encontrado era o 2-cicloexen-1-ol.

2ª Método⁹⁰

Em um balão de 3 bocas equipado com condensador de refluxo e chapa de agitação, adicionou-se 2,0 g (6 mmol) de acetato de mercúrio II e 7 mL de água destilada. Após a dissolução completa do acetato, adicionou-se 7 mL de THF, (imediatamente a solução ficou amarela) esperou-se 15 minutos e adicionou-se 0,73 g (6 mmol) de 3-clorocicloexeno (Apêndice F1). Deixou-se a mistura sob agitação por uma hora, decorrido este tempo, adicionou-se 7 mL de EtOH, em seguida, adicionou-se 7 mL de solução de EtOH com 1,19 g (31 mmol) de NaBH₄. A solução foi agitada por mais 3 horas. Após o término da reação a solução foi colocada num funil de separação (com exceção da alíquota de Hg⁰, o qual foi descartado), onde saturou-se a solução com NaCl e separou-se a fase orgânica da fase aquosa, lavando-se a fase aquosa com éter etílico (3 x 25 mL). Reuniu-se a fase orgânica de cada extração e secou-se com MgSO₄, filtrou-se e evaporou-se o solvente num evaporador rotatório. Analisou-se o produto por GC-MS e descobriu-se que não se tratava do composto desejado. O composto encontrado era o 2-cicloexen-1-ol.

3ª Método⁹¹

Em um kitassato, equipado com um funil de separação [com 15 mL(0,18 mol) de HCl concentrado] e conectado ao sistema de reação adicionou-se 70 mL de H₂SO₄ concentrado (para que a ponta do funil fica-se submersa). Em um balão de 25 mL conectado ao sistema e equipado com agitador magnético e banho de gelo seco e etanol, adicionou-se 1,26 g (13 mmol) de 2-cicloexen-1-ol, quando a temperatura do banho atingiu -30°C, começou-se a adição de HCl concentrado gota a gota no H₂SO₄ concentrado de forma que o gás HCl produzido, borbulhasse no composto 2-cicloexen-1-ol do balão. Manteve-se a temperatura do banho e a adição por 7 horas, decorrido esse tempo retirou-se o balão do banho, deixou-se a mistura sob agitação a temperatura ambiente por 30 minutos até todo gás HCl sair, em seguida analisou-se o produto por GC-MS e observou-se que não formou o composto desejado, houve a formação do 3-clorocicloexeno.

4ª Método^{83,92}

Em um kitassato, equipado com um funil de separação [com 15 mL (0,18 mol) de HCl concentrado] e conectado ao sistema de reação adicionou-se 70 mL de H₂SO₄ concentrado (para que a ponta do funil fica-se submersa). Em um balão de 25 mL conectado ao sistema e equipado com agitador magnético e banho de gelo seco e etanol, adicionou-se 9,6 g (0,10 mol) de 2-cicloexen-1-ona (Aldrich), quando a temperatura do banho atingiu -30°C, começou-se a adição de HCl concentrado gota a gota no H₂SO₄ concentrado de forma que o gás HCl produzido, borbulhasse no composto 2-cicloexen-1-ona do balão. Manteve-se a temperatura do banho e a adição por 7 horas, decorrido esse tempo, retirou-se o balão do sistema, mantendo o mesmo no banho de gelo seco e etanol (visto que o composto 3-clorocicloexanona é muito instável, tendendo a liberar HCl(g) para voltar ao reagente de partida), em seguida, adicionou-se o conteúdo do balão com a ajuda de uma seringa ou vertendo o mesmo, em um outro balão de 3 bocas de 125 mL (em atmosfera de Argônio) equipado com condensador de refluxo, agitador magnético e banho de gelo seco e etanol, onde neste balão já estavam presentes 30 mL de THF seco e 1,9 g (0,05 mol) do agente redutor (LiAlH₄). Deixou-se a mistura sob agitação em atmosfera inerte e à temperatura de -30°C por 1,5 horas, após isso adicionou-se água destilada gota a gota para destruir o excesso do agente redutor (LiAlH₄). Transferiu-se o conteúdo do balão em um funil de separação, separou-se a fase orgânica da fase aquosa, lavando-se a fase aquosa com éter (3 x 25 mL). Reuniu-se a fase orgânica de cada extração e secou-se com MgSO₄, filtrou-se e evaporou-se em um evaporador rotatório. O produto foi destilado em um microssistema de destilação onde obteve-se 2,4 g (18%) de um líquido incolor com ponto de ebulição de 71 – 73°C / 1,0 mmHg. Analisou-se o produto em RMN de ¹H e observou-se que se tratava da mistura dos isômeros *cis* e *trans*-3-clorocicloexanol numa proporção de 90% do *cis* para 10% do *trans*.

GC – MS	do <i>cis</i> e <i>trans</i> -3-clorocicloexanol	Apêndice A – 1
RMN (CDCl ₃) – ¹ H	do <i>cis</i> e <i>trans</i> -3-clorocicloexanol	Apêndice B – 1

RMN (CDCl ₃) – ¹³ C	do <i>cis</i> e <i>trans</i> -3-clorocicloexanol	Apêndice	C – 1
RMN (CDCl ₃) – ¹ H x ¹ H	do <i>cis</i> e <i>trans</i> -3-clorocicloexanol	Apêndice	D – 1
RMN (CDCl ₃) – ¹³ C x ¹ H	do <i>cis</i> e <i>trans</i> -3-clorocicloexanol	Apêndice	E – 1

3.7.2 – Síntese do *cis* e *trans*-3-bromociclohexanol (3)

Em um Kitassato, equipado com um funil de separação [com 7,5 mL (0,15 mol) de Br₂] e conectado ao sistema de reação adicionou-se 70 mL de tetraidronaftaleno destilado (para que a ponta do funil fica-se submersa). Em um balão de 25 mL conectado ao sistema e equipado com agitador magnético e banho de gelo seco e etanol, adicionou-se 9,6 g (0,10 mol) de 2-cicloexen-1-ona (Aldrich), quando a temperatura do banho atingiu –30°C, começou-se a adição de Br₂ gota a gota no tetraidronaftaleno de forma que o gás HBr produzido borbulhasse no composto 2-cicloexen-1-ona do balão. Manteve-se a temperatura do banho e a adição por 7 horas, decorrido esse tempo, retirou-se o balão do sistema, mantendo o mesmo no banho de gelo seco e etanol (visto que o composto 3-bromocicloexanona é muito instável, tendendo a liberar HBr(g) para voltar ao reagente de partida) em seguida, transferiu-se o conteúdo do balão com a ajuda de uma seringa ou vertendo o mesmo, em um outro balão de 3 bocas de 125 mL (em atmosfera de Argônio) equipado com condensador de refluxo, agitador magnético e banho de gelo seco e etanol, onde neste balão já estavam presentes 30 mL de THF seco e 1,9 g (0,05 mol) do agente redutor (LiAlH₄). Deixou-se a mistura sob agitação em atmosfera inerte e à temperatura de –30°C por 1,5 horas, após isso adicionou-se água destilada gota a gota para destruir o excesso do agente redutor (LiAlH₄). Transferiu-se o conteúdo do balão em um funil de separação, separou-se a fase orgânica da fase aquosa, lavando-se a fase aquosa com éter (3 x 25 mL). Reuniu-se a fase orgânica de cada extração e secou-se com MgSO₄, filtrou-se e evaporou-se em um evaporador rotatório. O produto foi destilado em um microssistema de destilação onde obteve-se 9,1 g (49%) de um líquido incolor com ponto de ebulição de 77 – 78°C / 1,0 mmHg. Analisou-se o produto em RMN de ¹H e observou-se que se tratava da mistura dos

isômeros *cis* e *trans*-3-bromocicloexanol numa proporção de 88,5% do *cis* para 11,5% do *trans*.

GC – MS	do <i>cis</i> e <i>trans</i> -3-bromocicloexanol	Apêndice A – 2
RMN (CDCl ₃) – ¹ H	do <i>cis</i> e <i>trans</i> -3-bromocicloexanol	Apêndice B – 2
RMN (CDCl ₃) – ¹³ C	do <i>cis</i> e <i>trans</i> -3-bromocicloexanol	Apêndice C – 2
RMN (CDCl ₃) – ¹ H x ¹ H	do <i>cis</i> e <i>trans</i> -3-bromocicloexanol	Apêndice D – 2
RMN (CDCl ₃) – ¹³ C x ¹ H	do <i>cis</i> e <i>trans</i> -3-bromocicloexanol	Apêndice E – 2

3.7.3 – Síntese do *cis*-3-iodocicloexanol (4)^{83,92}

Em um Kitassato, equipado com um funil de separação contendo 10 mL (20 g de I₂ + 10 mL de HI) foi conectado ao sistema de reação, adicionou-se ao Kitassato 20 g (0,65 mols) de fósforo vermelho (Aldrich). Em um balão de 25 mL conectado ao sistema e equipado com agitador magnético e banho de gelo seco e etanol, adicionou-se 10,0 g (0,10 mol) de 2-cicloexen-1-ona (Aldrich), quando a temperatura do banho atingiu –30°C, iniciou-se a adição da mistura de iodo e ácido iodídrico, gota a gota ao fósforo vermelho de forma que o gás HI produzido borbulhasse no composto 2-cicloexen-1-ona contido no balão. Manteve-se a temperatura do banho e a adição por 7 horas, decorrido esse tempo, retirou-se o balão do sistema, mantendo o mesmo no banho de gelo seco e etanol (visto que o composto 3-iodocicloexanona é muito instável, tendendo a eliminar HI(g) para voltar ao reagente de partida). Em seguida, transferiu-se o conteúdo do balão com a ajuda de uma seringa ou vertendo o mesmo, em um outro balão de 3 bocas de 125 mL (em atmosfera de argônio) equipado com condensador de refluxo, agitador magnético e banho de gelo seco e etanol, no qual neste balão já estavam presentes 30 mL de THF seco e 1,98 g (0,05 mol) do agente redutor (LiAlH₄). Deixou-se a mistura sob agitação em atmosfera inerte à temperatura de –30°C por 1,5 horas, decorrido este período adicionou-se água destilada gota a gota para destruir o excesso do agente redutor (LiAlH₄). Transferiu-se o conteúdo do balão em um funil de separação, separou-se a fase orgânica da fase aquosa, lavando-se a fase aquosa com éter (3 x 25 mL). Reuniu-se a fase orgânica de cada extração e

secou-se com MgSO_4 , filtrou-se e evaporou-se o solvente em um evaporador rotatório. O produto não pôde ser destilado, mas obteve-se 16,7 g (71%) de um líquido amarelo. Analisou-se o produto primeiramente no GC-MS, no qual constatou-se que o mesmo apresentava um alto grau de pureza, depois fez-se um espectro de RMN de ^1H , o qual observou-se que se tratava do isômero *cis*-3-iodocicloexanol.

GC – MS	do <i>cis</i> -3-iodocicloexanol	Apêndice	A – 3
RMN (CDCl_3) – ^1H	do <i>cis</i> -3-iodocicloexanol	Apêndice	B – 3
RMN (CDCl_3) – ^{13}C	do <i>cis</i> -3-iodocicloexanol	Apêndice	C – 3
RMN (CDCl_3) – $^1\text{H} \times ^1\text{H}$	do <i>cis</i> -3-iodocicloexanol	Apêndice	D – 3
RMN (CDCl_3) – $^{13}\text{C} \times ^1\text{H}$	do <i>cis</i> -3-iodocicloexanol	Apêndice	E – 3

3.7.4 – *cis* e *trans*-3-metilcicloexanol (5)

De procedência comercial (Aldrich)

GC – MS	do <i>cis</i> e <i>trans</i> -3-metilcicloexanol	Apêndice	A – 4
RMN (CDCl_3) – ^1H	do <i>cis</i> e <i>trans</i> -3-metilcicloexanol	Apêndice	B – 4
RMN (CDCl_3) – ^{13}C	do <i>cis</i> e <i>trans</i> -3-metilcicloexanol	Apêndice	C – 4
RMN (CDCl_3) – $^1\text{H} \times ^1\text{H}$	do <i>cis</i> e <i>trans</i> -3-metilcicloexanol	Apêndice	D – 4
RMN (CDCl_3) – $^{13}\text{C} \times ^1\text{H}$	do <i>cis</i> e <i>trans</i> -3-metilcicloexanol	Apêndice	E – 4

3.7.5 – Síntese do 3-N,N-dimetilaminocicloexanona⁹³

1ª Método

Em um kitassato, equipado com um funil de separação [com 15 mL (0,30 mols) de Br_2] e conectado ao sistema de reação adicionou-se 70 mL (0,48 mols) de tetraidronaftaleno destilado (para que a ponta do funil fica-se submersa). Em um balão de 25 mL conectado ao sistema e equipado com agitador magnético e banho de gelo seco e etanol, adicionou-se 12,5 g (0,13 mols) de 2-cicloexen-1-ona (Aldrich), quando a temperatura do banho atingiu -30°C , começou-se a adição de

Br₂ gota a gota no tetraidronaftaleno de forma que o gás HBr produzido borbulhasse no composto 2-cicloexen-1-ona do balão. Manteve-se a temperatura do banho e a adição por 7 horas, decorrido esse tempo, retirou-se o balão do sistema, mantendo o mesmo no banho de gelo seco e etanol (visto que o composto 3-bromocicloexanona é muito instável, tendendo a eliminar HBr(g) para voltar ao reagente de partida) em seguida, transferiu-se o conteúdo do balão com a ajuda de uma seringa (ou vertendo o mesmo) em um outro balão de 3 bocas de 125 mL contendo 30 mL ($\pm$ 5 mols) de dimetilamina seca (Apêndice F2) a temperatura de -30°C . Após a adição, a mistura reacional foi levada à 0°C lentamente, deixou-se sob agitação à esta temperatura por 1,5 horas, passado esse tempo, deixou-se por mais 1 hora a temperatura ambiente. Adicionou-se o conteúdo do balão para um funil de separação, separou-se a fase orgânica da fase aquosa, lavando-se a fase aquosa com éter (3 x 25 mL). Reuniu-se a fase orgânica de cada extração, na qual foi lavada com água (5 x 25 mL) para retirar o bromo na forma de sal $[\text{HN}(\text{CH}_3)_2\text{Br}]$, e com água saturada com NaCl (2 x 25 mL). Secou-se a fase orgânica com MgSO_4 , filtrou-se e evaporou-se o solvente em um evaporador rotatório. O produto não pôde ser destilado por ser instável. Analisou-se o produto por GC-MS e observou-se que se tratava de 80% de 3-N,N-dimetilamino-cicloexanona e 20% do reagente de partida (2-cicloexen-1-ona).

2ª Método

Em um balão contendo 70 mL (0,63 mols) de dimetilamina 40% (Riedel de Haen) sob agitação, adicionou-se gota a gota 20 g (0,21 mols) da 2-cicloexen-1-ona (Aldrich). Deixou-se a mistura sobre agitação por 4 horas à temperatura ambiente. Transferiu-se o conteúdo do balão para um funil de separação, separou-se a fase orgânica da fase aquosa, lavando-se a fase aquosa com éter (10 x 25 mL). Reuniu-se a fase orgânica de cada extração e secou-se com MgSO_4 , filtrou-se e evaporou-se o éter em um evaporador rotatório. Analisou-se o produto por GC-MS e observou-se que se tratava de 95% de 3-N,N-dimetilaminocicloexanona e 5% do reagente de partida (2-cicloexen-1-ona).

GC – MS da 3-N,N-dimetilamino-cicloexanona Apêndice A– 5

3.7.6 – Síntese do *cis* e *trans*-3-N,N-dimetilaminocicloexanol (6)⁹²

1ª Método

A mistura da N,N-dimetilamino-cicloexanona e da 2-cicloexen-1-ona do 1º método do item 3.7.5, foi colocada em um balão de 3 bocas de 125 mL (em atmosfera de Argônio) equipado com condensador de refluxo, agitador magnético e banho de gelo seco e etanol, contendo 45 mL de THF seco e 2,5 g (0,07 mols) do agente redutor (LiAlH_4). Deixou-se a mistura sob agitação em atmosfera inerte à temperatura de -30°C por 1,5 horas, após isso adicionou-se água destilada gota a gota para destruir o excesso do agente redutor (LiAlH_4). Transferiu-se o conteúdo do balão em um funil de separação, separou-se a fase orgânica da fase aquosa, lavando-se a fase aquosa com éter (5 x 25 mL). Reuniu-se a fase orgânica de cada extração e secou-se com MgSO_4 , filtrou-se e evaporou-se o solvente em um evaporador rotatório. O produto foi destilado em um microssistema de destilação no qual obteve-se 7,5 g (40%) de um líquido incolor com ponto de ebulição de $79 - 81^\circ\text{C} / 4,0 \text{ mmHg}$.

2ª Método

Adicionou-se o conteúdo do balão obtido através do 2º método do item 3.7.5 com a ajuda de uma seringa, em um outro balão de 3 bocas de 125 mL (em atmosfera de Argônio) equipado com condensador de refluxo, agitador magnético e banho de gelo seco e etanol, onde neste balão já estavam presentes 60 mL de THF seco e 4,0 g (0,10 mols) do agente redutor (LiAlH_4). Deixou-se a mistura sob agitação em atmosfera inerte e à temperatura de -10°C por 30 minutos, depois por 1 hora a temperatura ambiente, após isso adicionou-se água destilada gota a gota para destruir o excesso do agente redutor (LiAlH_4). Transferiu-se o conteúdo do

balão em um funil de separação, separou-se a fase orgânica da fase aquosa, lavando-se a fase aquosa com éter (5 x 20 mL). Reuniu-se a fase orgânica de cada extração e secou-se sobre MgSO_4 . Filtrou-se e evaporou-se o éter em um evaporador rotatório. O produto foi destilado em um microssistema de destilação, obtendo-se 15,4 g (52%) de um líquido incolor com ponto de ebulição de 71 – 73°C / 1,0 mmHg. Analisou-se o produto por RMN de ^1H e observou-se que se tratava da mistura dos isômeros *cis* e *trans*-3-N,N-dimetilaminocicloexanol, numa proporção de 76% do *cis* para 24% do *trans*.

GC – MS	do <i>cis</i> e <i>trans</i> -3-N,N-dimetilaminocicloexanol	Apêndice A – 6
RMN (CDCl_3) – ^1H	do <i>cis</i> e <i>trans</i> -3-N,N-dimetilaminocicloexanol	Apêndice B – 6
RMN (CDCl_3) – ^{13}C	do <i>cis</i> e <i>trans</i> -3-N,N-dimetilaminocicloexanol	Apêndice C – 6
RMN (CDCl_3) – $^1\text{H} \times ^1\text{H}$	do <i>cis</i> e <i>trans</i> -3-N,N-dimetilaminocicloexanol	Apêndice D – 6
RMN (CDCl_3) – $^{13}\text{C} \times ^1\text{H}$	do <i>cis</i> e <i>trans</i> -3-N,N-dimetilaminocicloexanol	Apêndice E – 6

3.7.7 – Síntese do *cis* e *trans* 3-metoxicicloexanol (7).³⁵

Em um balão de 3 bocas equipado com condensador de refluxo, tubo secante, agitador magnético e banho de gelo, adicionou-se 5,0 g (43mmol) da mistura do *cis* e *trans* 1,3-cicloexanodiol (Aldrich), 60 mL de THF seco e 1,2 g (50 mmols) de NaH, deixando-se sob agitação por 1 hora. Decorrido este tempo, colocou-se 15 mL de uma mistura de THF seco e iodeto de metila (43 mmol) gota a gota sob agitação. Após o termino da adição do MeI, retirou-se o banho de gelo e colocou-se um banho de glicerina, aquecendo-se a mistura até 70°C. Deixou-se refluxando por 1,5 horas, resfriou-se o sistema e sob agitação colocou-se gota a gota água destilada para destruir o restante de NaH que não reagiu. Transferiu-se o conteúdo do balão para um funil de separação, separou-se a fase orgânica da fase aquosa, lavando-se a fase aquosa com éter etílico (3 x 25 mL). Reuniu-se a fase orgânica de cada extração e secou-se sobre MgSO_4 , filtrou-se e evaporou-se o éter em um evaporador rotatório. O produto foi destilado em um microssistema de destilação, obtendo-se 2,4 g (43%) de um líquido incolor com ponto de ebulição 96 – 98°C / 15 mmHg. Analisou-se o produto por RMN de ^1H e observou-se que se

tratava da mistura dos isômeros *cis* e *trans*-3-metoxicicloexanol numa proporção de 71% do *cis* para 29% do *trans*.

GC – MS	do <i>cis</i> e <i>trans</i> -3-metoxicicloexanol	Apêndice A – 7
RMN (CDCl ₃) – ¹ H	do <i>cis</i> e <i>trans</i> -3-metoxicicloexanol	Apêndice B – 7
RMN (CDCl ₃) – ¹³ C	do <i>cis</i> e <i>trans</i> -3-metoxicicloexanol	Apêndice C – 7
RMN (CDCl ₃) – ¹ H x ¹ H	do <i>cis</i> e <i>trans</i> -3-metoxicicloexanol	Apêndice D – 7
RMN (CDCl ₃) – ¹³ C x ¹ H	do <i>cis</i> e <i>trans</i> -3-metoxicicloexanol	Apêndice E – 7

3.7.8 – Síntese do *cis* e *trans*-3-flúor-1-metoxicicloexano (8).⁹⁴

Adicionou-se a uma autoclave, 10,0 g (0,08 mols) do 3-fluoranol e 1,0 g do catalisador Rh(O_x)Li preparado previamente.⁹⁵ Fechou-se a autoclave e purgou-se com H₂ três vezes, em seguida adicionou-se H₂ suficiente para manter a pressão interna entre 400 e 500 psi por 6 horas sobre agitação, a uma temperatura de 60 °C. Filtrou-se o conteúdo a autoclave, na qual o sobrenadante foi analisado pelo GC-MS, onde constatou-se a presença de quatro compostos, sendo a mistura do *cis* e *trans*-3-flúor-1-metoxicicloexano correspondente a 14% em relação aos demais compostos. Para a obtenção dos espectros foi necessário a purificação do mesmo através de coluna cromatográfica, na qual utilizou-se uma coluna com diâmetro de 1,8 cm, onde foram colocados 15 g de sílica (230 – 400 mesh), 0,6 g da mistura dos compostos e como solvente utilizou-se o hexano. As frações foram divididas em tubos de ensaio de 10 mL, fazendo-se o acompanhamento da coluna através do GC-MS (coluna DB1). Observou-se que os primeiros 32 tubos continham dois compostos o 3-fluoranol (1^o) e o metoxicicloexano (2^o). Após estes, começava a ser observado o composto desejado, o 3-flúor-1-metoxicicloexano e por último o cicloexanol. Como o 3-flúor-1-metoxicicloexano é muito volátil, não foi possível evaporar o hexano no evaporador rotatório, deixando-se evaporar o hexano a temperatura ambiente, até atingir um volume de aproximadamente 50 mL. Depois destilou-se o hexano, aquecendo a mistura a uma temperatura de 110 °C, ficando como resíduo o

composto desejado. Este foi transferido para um balão menor, fechado e guardado numa geladeira.

GC – MS	do <i>cis</i> -3-flúor-1-metoxicicloexano	Apêndice A – 8
RMN (CDCl ₃) – ¹ H	do <i>cis</i> -3-flúor-1-metoxicicloexano	Apêndice B – 8
RMN (CDCl ₃) – ¹³ C	do <i>cis</i> -3-flúor-1-metoxicicloexano	Apêndice C – 8
RMN (CDCl ₃) – ¹ H x ¹ H	do <i>cis</i> -3-flúor-1-metoxicicloexano	Apêndice D – 8
RMN (CDCl ₃) – ¹³ C x ¹ H	do <i>cis</i> -3-flúor-1-metoxicicloexano	Apêndice E – 8

3.7.9 – Síntese do *cis* e *trans*-3-cloro-1-metoxicicloexano (9).³⁵

Em um balão de 3 bocas equipado com condensador de refluxo, tubo secante, agitador magnético e banho de gelo, adicionou-se 2,0 (15 mmol) da mistura do *cis* e *trans* 3-clorocicloexanol, 30 mL de THF seco e 0,7 g (30 mmol) de NaH, deixou-se sob agitação por 1 hora, decorrido este tempo colocou-se 15 mL de uma mistura de THF seco e iodeto de metila (30 mmol) gota a gota sob agitação, após o termino da adição do MeI, retirou-se o banho de gelo e colocou-se um banho de glicerina, aquecendo-se o balão até 70°C. Deixou-se refluxando por 1,5 horas, resfriou-se o sistema e sob agitação colocou-se gota a gota água destilada para destruir o restante de NaH que não reagiu. Transferiu-se o conteúdo do balão para um funil de separação, separou-se a fase orgânica da fase aquosa, lavando-se a fase aquosa com éter (3 x 25 mL). Reuniu-se a fase orgânica de cada extração e secou-se com MgSO₄, filtrou-se e evaporou-se em um evaporador rotatório. O produto foi destilado em um microssistema de destilação onde obteve-se 1,3 g (59%) de um líquido incolor com ponto de ebulição 62 – 64°C / 2 mmHg. Analisou-se o produto em RMN de ¹H e observou-se que se tratava da mistura dos isômeros *cis* e *trans*-3-cloro-1-metoxicicloexano numa proporção de 83% do *cis* para 17% do *trans*.

GC – MS	do <i>cis</i> e <i>trans</i> -3-cloro-1-metoxicicloexano	Apêndice A – 9
RMN (CDCl ₃) – ¹ H	do <i>cis</i> e <i>trans</i> -3-cloro-1-metoxicicloexano	Apêndice B – 9
RMN (CDCl ₃) – ¹³ C	do <i>cis</i> e <i>trans</i> -3-cloro-1-metoxicicloexano	Apêndice C – 9

RMN (CDCl ₃) – ¹ H x ¹ H	do <i>cis</i> e <i>trans</i> -3-cloro-1-metoxicicloexano	Apêndice D – 9
RMN (CDCl ₃) – ¹³ C x ¹ H	do <i>cis</i> e <i>trans</i> -3-cloro-1-metoxicicloexano	Apêndice E – 9

3.7.10 – Síntese do *cis*-3-bromo-1-metoxicicloexano (10).³⁵

Em um balão de 3 bocas equipado com condensador de refluxo, tubo secante, agitador magnético e banho de gelo, adicionou-se 3,0 g (17 mmol) da mistura do *cis* e *trans* 3-bromocicloexanol, 30 mL de THF seco e 0,8 g (34 mmols) de NaH, deixou-se sob agitação por 1 hora, decorrido este tempo colocou-se 15 mL de uma mistura de THF seco e iodeto de metila (34 mmol) gota a gota sob agitação, após o termino da adição do MeI, retirou-se o banho de gelo e colocou-se um banho de glicerina, aquecendo-se o balão até 70°C. Deixou-se refluxando por 1,5 horas, resfriou-se o sistema e sob agitação colocou-se gota a gota água destilada para destruir o restante de NaH que não reagiu. Transferiu-se o conteúdo do balão para um funil de separação, separou-se a fase orgânica da fase aquosa, lavando-se a fase aquosa com éter (3 x 25 mL). Reuniu-se a fase orgânica de cada extração e secou-se com MgSO₄, filtrou-se e evaporou-se em um evaporador rotatório. O produto foi destilado em um microssistema de destilação onde obteve-se 1,1 g (33%) de um líquido incolor com ponto de ebulição 42 – 44°C / 2 mmHg. Analisou-se o produto em RMN de ¹H e observou-se que se tratava somente do isômero *cis* -3-bromo-1-metoxicicloexano.

GC – MS	do <i>cis</i> -3-bromo-1-metoxicicloexano	Apêndice A – 10
RMN (CDCl ₃) – ¹ H	do <i>cis</i> -3-bromo-1-metoxicicloexano	Apêndice B – 10
RMN (CDCl ₃) – ¹³ C	do <i>cis</i> -3-bromo-1-metoxicicloexano	Apêndice C – 10
RMN (CDCl ₃) – ¹ H x ¹ H	do <i>cis</i> -3-bromo-1-metoxicicloexano	Apêndice D – 10
RMN (CDCl ₃) – ¹³ C x ¹ H	do <i>cis</i> -3-bromo-1-metoxicicloexano	Apêndice E – 10

3.7.11 – Síntese do *cis*-3-iodo-1-metoxicicloexano (11).³⁵

Em um balão de 3 bocas equipado com condensador de refluxo, tubo secante, agitador magnético e banho de gelo, adicionou-se 9,0 g (0,04 mols) do

cis 3-iodocicloexanol, 30 mL de THF seco e 1,9 g (0,08 mols) de NaH, deixou-se sob agitação por 1 hora, decorrido este tempo colocou-se 15 mL de uma mistura de THF seco e iodeto de metila (34 mmol) gota a gota sob agitação, após o termino da adição do MeI, retirou-se o banho de gelo e colocou-se um banho de glicerina, aquecendo-se o balão até 70°C. Deixou-se refluxando por 1,5 horas, resfriou-se o sistema e sob agitação colocou-se gota a gota água destilada para destruir o restante de NaH que não reagiu. Transferiu-se o conteúdo do balão em um funil de separação, separou-se a fase orgânica da fase aquosa, lavando-se a fase aquosa com éter (3 x 25 mL). Reuniu-se a fase orgânica de cada extração e secou-se com MgSO₄, filtrou-se e evaporou-se o solvente em um evaporador rotatório. O produto foi destilado em um microssistema de destilação no qual obteve-se 5,2 g (54%) de um líquido incolor com ponto de ebulição 82 – 84°C / 3 mmHg. Analisou-se o produto por RMN de ¹H e observou-se que se tratava do isômero *cis* -3-iodo-1-metoxicicloexano.

GC – MS	do <i>cis</i> -3-iodo-1-metoxicicloexano	Apêndice A – 11
RMN (CDCl ₃) – ¹ H	do <i>cis</i> -3-iodo-1-metoxicicloexano	Apêndice B – 11
RMN (CDCl ₃) – ¹³ C	do <i>cis</i> -3-iodo-1-metoxicicloexano	Apêndice C – 11
RMN (CDCl ₃) – ¹ H x ¹ H	do <i>cis</i> -3-iodo-1-metoxicicloexano	Apêndice D – 11
RMN (CDCl ₃) – ¹³ C x ¹ H	do <i>cis</i> -3-iodo-1-metoxicicloexano	Apêndice E – 11

3.7.12 – Síntese do *cis* e *trans*-3-metil-1-metoxicicloexano (12).³⁵

Em um balão de 3 bocas equipado com condensador de refluxo, tubo secante, agitador magnético e banho de gelo, adicionou-se 8,0 g (0,07 mols) da mistura dos isômeros *cis* e *trans*-3-metilcicloexanol (aldrich), 30 mL de THF seco e 3,4 g (0,14 mols) de NaH, deixou-se sob agitação por 1 hora, decorrido este tempo colocou-se 15 mL de uma mistura de THF seco e iodeto de metila (0,14 mols) gota a gota sob agitação, após o termino da adição do MeI, retirou-se o banho de gelo e colocou-se um banho de glicerina, aquecendo-se o balão até 70°C. Deixou-se refluxando por 1,5 horas, resfriou-se o sistema e sob agitação colocou-se gota

a gota água destilada para destruir o restante de NaH que não reagiu. Transferiu-se o conteúdo do balão em um funil de separação, separou-se a fase orgânica da fase aquosa, lavando-se a fase aquosa com éter (3 x 25 mL). Reuniu-se a fase orgânica de cada extração e secou-se com MgSO_4 , filtrou-se e evaporou-se o solvente em um evaporador rotatório. O produto foi destilado em um microssistema de destilação no qual obteve-se 2,5 g (44%) de um líquido incolor com ponto de ebulição $74 - 76^\circ\text{C} / 17 \text{ mmHg}$. Analisou-se o produto por RMN de ^1H e observou-se que se tratava da mistura dos isômeros *cis* e *trans*-3-metil-1-metoxicicloexano.

GC – MS	do <i>cis</i> e <i>trans</i> -3-metil-1-metoxicicloexano	Apêndice A – 12
RMN (CDCl_3) – ^1H	do <i>cis</i> e <i>trans</i> -3-metil-1-metoxicicloexano	Apêndice B – 12
RMN (CDCl_3) – ^{13}C	do <i>cis</i> e <i>trans</i> -3-metil-1-metoxicicloexano	Apêndice C – 12
RMN (CDCl_3) – $^1\text{H} \times ^1\text{H}$	do <i>cis</i> e <i>trans</i> -3-metil-1-metoxicicloexano	Apêndice D – 12
RMN (CDCl_3) – $^{13}\text{C} \times ^1\text{H}$	do <i>cis</i> e <i>trans</i> -3-metil-1-metoxicicloexano	Apêndice E – 12

3.7.13 – Síntese do 3-N,N-dimetilaminoanisol.³⁵

Em um balão de 3 bocas equipado com condensador de refluxo, tubo secante, agitador magnético e banho de gelo, adicionou-se 5,0 g (46 mmol) da 3-aminofenol (Aldrich), 70 mL de THF seco e 4,4 g (0,18 mols) de NaH, deixou-se sob agitação por 1,5 horas. Decorrido este tempo colocou-se 20 mL de uma mistura de THF seco e iodeto de metila (0,14 mol) gota a gota sob agitação e resfriamento. Após o término da adição do MeI, retirou-se o banho de gelo e colocou-se um banho de glicerina, aquecendo-se a mistura até 70°C . Deixou-se refluxando por 1,5 horas, resfriou-se o sistema e sob agitação colocou-se gota a gota água destilada para destruir o restante de NaH que não reagiu. Transferiu-se o conteúdo do balão para um funil de separação, separou-se a fase orgânica da fase aquosa, lavando-se a fase aquosa com éter etílico (5 x 25 mL). Reuniu-se a fase orgânica de cada extração e secou-se sobre MgSO_4 . Filtrou-se e evaporou-se em um evaporador rotatório. O produto foi destilado em um microssistema de destilação onde obteve-se 5,9 g (85%) de um líquido incolor com ponto de

ebulição 82 – 84°C / 5 mmHg. Analisou-se o produto por RMN de ^1H e observou-se que se tratava do 3-N,N-dimetilaminoanisol.

GC – MS do 3-N,N-dimetilaminoanisol Apêndice A – 13

3.7.14 – Síntese do *cis* e *trans* 3-N,N-dimetilamino-1-metoxicicloexano (13).⁹⁴

Adicionou-se a uma autoclave, 2,0 g da 3-N,N-dimetilamino-1-metoxibenzeno, 15 mL do tert-butanol (t-buOH) e 0,5 g do catalisador $\text{Rh}(\text{O}_x)\text{Li}$ preparado previamente, segundo procedimento descrito na literatura.⁹⁵ Fechou-se a autoclave e purgou-se com H_2 três vezes, em seguida adicionou-se H_2 suficiente para manter a pressão interna entre 500 e 700 psi por 6 horas sobre agitação a uma temperatura de 60 °C. Filtrou-se o conteúdo da autoclave, cujo sobrenadante foi evaporado em um evaporador rotatório e em seguida seco sob vácuo, obtendo-se 1,7 g (82%) de uma mistura do *cis* e *trans*-3-N,N-dimetilamino-1-metoxicicloexano numa proporção de 93% do *cis* para 7% do *trans*.

GC – MS	do <i>cis</i> e <i>trans</i> -3-N,N-dimetilamino-1-metoxicicloexano	Apêndice A – 14
RMN (CDCl_3) – ^1H	do <i>cis</i> e <i>trans</i> -3-N,N-dimetilamino-1-metoxicicloexano	Apêndice B – 14
RMN (CDCl_3) – ^{13}C	do <i>cis</i> e <i>trans</i> -3-N,N-dimetilamino-1-metoxicicloexano	Apêndice C – 14
RMN (CDCl_3) – $^1\text{H} \times ^1\text{H}$	do <i>cis</i> e <i>trans</i> -3-N,N-dimetilamino-1-metoxicicloexano	Apêndice D – 14
RMN (CDCl_3) – $^{13}\text{C} \times ^1\text{H}$	do <i>cis</i> e <i>trans</i> -3-N,N-dimetilamino-1-metoxicicloexano	Apêndice E – 14

3.7.15 – Síntese do *cis*-1,3-dimetoxicicloexano (14).³⁵

Em um balão de 3 bocas equipado com condensador de refluxo, tubo secante, agitador magnético e banho de gelo, adicionou-se 14,0 g (0,12 mols) da mistura dos isômeros *cis* e *trans* do 1,3-cicloexanodiol, 30 mL de THF seco e 11,6g (0,48 mols) de NaH, deixou-se sob agitação por 1 hora, decorrido este tempo colocou-se 15 mL de uma mistura de THF seco e iodeto de metila (0,48 mols) gota a gota sob agitação, após o termino da adição do MeI, retirou-se o banho de gelo e colocou-se um banho de glicerina, aquecendo-se o balão até 70°C. Deixou-se refluxando por 1,5 horas, resfriou-se o sistema e sob agitação

colocou-se gota a gota água destilada para destruir o restante de NaH que não reagiu. Transferiu-se o conteúdo do balão em um funil de separação, separou-se a fase orgânica da fase aquosa, lavando-se a fase aquosa com éter etílico (5 x 25 mL). Reuniu-se a fase orgânica de cada extração e secou-se sobre MgSO_4 , filtrou-se e evaporou-se o solvente em um evaporador rotatório. O produto foi destilado em um microsistema de destilação contendo uma coluna de Vigreux de 15 cm, no qual obteve-se diferentes frações de destilado, cuja soma deu 10,4 g (60%) de um líquido incolor com ponto de ebulição 96 – 100°C / 27 mmHg. Analisou-se as frações em RMN de ^1H e observou-se que as últimas correspondiam apenas ao isômero *cis* –1,3-dimetoxicicloexano.

GC – MS	do <i>cis</i> e <i>trans</i> -1,3-dimetoxicicloexano	Apêndice	A – 15
RMN (CDCl_3) – ^1H	do <i>cis</i> e <i>trans</i> -1,3-dimetoxicicloexano	Apêndice	B – 15
RMN (CDCl_3) – ^{13}C	do <i>cis</i> e <i>trans</i> -1,3-dimetoxicicloexano	Apêndice	C – 15
RMN (CDCl_3) – $^1\text{H} \times ^1\text{H}$	do <i>cis</i> e <i>trans</i> -1,3-dimetoxicicloexano	Apêndice	D – 15
RMN (CDCl_3) – $^{13}\text{C} \times ^1\text{H}$	do <i>cis</i> e <i>trans</i> -1,3-dimetoxicicloexano	Apêndice	E – 15

3.8 – Separação dos isômeros por Cromatografia.

3.8.1 – *cis* e *trans*-3-clorocicloexanol (2).

Para a obtenção dos dois isômeros separadamente, utilizou-se uma coluna com diâmetro de 1,8 cm, na qual foram colocados 15 g de sílica (70 – 230 mesh), 0,7 g da mistura dos isômeros *cis* e *trans*-3-clorocicloexanol e como solvente utilizou-se o hexano. As frações foram divididas em tubos de ensaio de 10 mL e como não foi possível fazer o acompanhamento da coluna por placas cromatográficas (só aparecia uma mancha após a revelação com I_2) e nem pelo GC-MS (as linhas correspondentes a cada um dos isômeros apareciam muito próximas no cromatograma, sobrepostas), foi necessário separar as frações em diferentes balões, ou seja, o conteúdo dos primeiros tubos foi colocado num balão e este foi levado ao evaporador rotatório, para evaporar o solvente (hexano),

quando começava a aparecer o composto, mudava-se de balão para os próximos tubos, seguindo-se esse procedimento até todo o composto ter sido eluído da coluna. Preparou-se várias amostras dos vários balões para fazer a RMN de ^1H . Realizou-se esse procedimento porque foi a única forma de saber quando um dos isômeros estava saindo sozinho, visto que cada isômero apresenta sinais distintos no espectro de RMN de ^1H . Observou-se que nas primeiras frações estava aparecendo uma mistura de isômeros, mas já nas frações finais observou-se a presença do isômero *cis* isolado. Para separar o isômero *trans* foi necessário juntar as frações na qual tinha um boa proporção do isômero *trans* com relação ao isômero *cis* e fazer uma nova coluna, utilizando neste caso como solvente o hexano/acetato de etila numa proporção de 25 : 1 e uma sílica mais fina, a de 230 – 400 mesh, repetindo-se o mesmo procedimento para coleta das frações explicado anteriormente. Observou-se a existência do isômero *trans* isolado, através da RMN de ^1H nas primeiras frações.

RMN ($\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$) – ^1H do isômero <i>trans</i> a 20 $^\circ\text{C}$	Apêndice B – 1.1.1
RMN ($\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$) – ^1H do isômero <i>trans</i> a -90 $^\circ\text{C}$	Apêndice B – 1.1.2
RMN ($\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$) – ^{13}C do isômero <i>trans</i> a 20 $^\circ\text{C}$	Apêndice B – 1.1
RMN ($\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$) – ^{13}C do isômero <i>trans</i> a -90 $^\circ\text{C}$	Apêndice B – 1.2
RMN ($\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$) – ^1H do isômero <i>cis</i> 20 $^\circ\text{C}$	Apêndice B – 1.2.1
RMN ($\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$) – ^1H do isômero <i>cis</i> -90 $^\circ\text{C}$	Apêndice B – 1.2.2

3.8.2 – *cis* e *trans*-3-bromocicloexanol (3).

O procedimento para este composto foi o mesmo utilizado para o do item 3.8.1

RMN ($\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$) – ^1H do isômero <i>trans</i> a 20 $^\circ\text{C}$	Apêndice B – 2.1.1
RMN ($\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$) – ^1H do isômero <i>trans</i> a -90 $^\circ\text{C}$	Apêndice B – 2.1.2
RMN ($\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$) – ^{13}C do isômero <i>trans</i> a 20 $^\circ\text{C}$	Apêndice C – 2.1
RMN ($\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$) – ^{13}C do isômero <i>trans</i> a -90 $^\circ\text{C}$	Apêndice C – 2.2
RMN ($\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$) – ^1H do isômero <i>cis</i> 20 $^\circ\text{C}$	Apêndice B – 2.2.1

RMN ($\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$) – ^1H do isômero *cis* -90°C Apêndice B – 2.2.2

3.8.3 – *cis*-3-iodocicloexanol (4).

O procedimento para este composto foi o mesmo utilizado para o do item 3.8.1, a diferença foi com relação a identificação das frações, neste caso foi possível visualizar os sinais dos isômeros *cis* e *trans* separadamente, através do GC-MS, facilitando a identificação de quando o isômero *cis* começava a sair puro.

RMN ($\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$) – ^1H do isômero *cis* 20°C Apêndice B – 3.1

RMN ($\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$) – ^1H do isômero *cis* -90°C Apêndice B – 3.2

3.8.4 – *cis* e *trans*-3-metilcicloexanol (5).

Para a obtenção dos dois isômeros separadamente, utilizou-se uma coluna com diâmetro de 1,8 cm, na qual foram colocados 15 g de sílica (230 – 400 mesh), 0,5 g da mistura dos isômeros *cis* e *trans*-3-metil-cicloexanol e como solvente utilizou-se a mistura de solventes hexano/acetato de etila na proporção de 7 : 1. A separação e a identificação das frações foram realizadas como descrito no item 3.8.1.

RMN ($\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$) – ^1H do isômero *trans* a 20°C Apêndice B – 4.1.1

RMN ($\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$) – ^1H do isômero *trans* a -90°C Apêndice B – 4.1.2

RMN ($\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$) – ^{13}C do isômero *trans* a 20°C Apêndice C – 4.1

RMN ($\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$) – ^{13}C do isômero *trans* a -90°C Apêndice C – 4.2

RMN ($\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$) – ^1H do isômero *cis* 20°C Apêndice B – 4.2.1

RMN ($\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$) – ^1H do isômero *cis* -90°C Apêndice B – 4.2.2

3.8.5 – *cis* e *trans*-3-N,N-dimetilaminocicloexanol (6).

Para a obtenção do isômero *cis* separadamente, utilizou-se uma coluna com diâmetro de 1,8 cm, na qual foram colocados 10 g de sílica (70 – 230 mesh), 0,5 g da mistura dos isômeros *cis* e *trans*-3-N,N-dimetilaminocicloexanol e como solvente utilizou-se a mistura de solventes hexano/acetona na proporção de 1 : 2. A separação e a identificação das frações foram realizadas como descrito no item 3.8.1.

RMN ($\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$) – ^1H do isômero *cis* 20°C Apêndice B – 6.1

RMN ($\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$) – ^1H do isômero *cis* -90°C Apêndice B – 6.2

RMN ($\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$) – ^{13}C do isômero *cis* -90°C Apêndice C – 6.1

3.8.6 – *cis* e *trans*-3-metoxicicloexanol (7).

Para a obtenção dos dois isômeros separadamente, utilizou-se uma coluna com diâmetro de 1,8 cm, na qual foram colocados 15 g de sílica (230 – 400 mesh), 0,2 g da mistura dos isômeros *cis* e *trans*-3-metoxicicloexanol e como solvente utilizou-se a mistura de solventes hexano/acetato de etila na proporção de 7 : 1. A identificação das frações só foi possível através do acompanhamento do GC-MS (com coluna quiral), visto que neste caso os sinais dos isômeros aparecem separados, sendo que cada linha correspondente a cada um dos isômeros se separava mais uma vez, isto ocorria porque o 3-metoxicicloexanol contém um carbono quiral e portanto, cada isômero era uma mistura racêmica e a coluna quiral (CP CHIRASIL-DEX) mostrava os enantiômeros R e S para cada isômero. Sendo assim o cromatograma mostra quatro linhas, duas para cada isômero, com isso foi possível saber se estava ou não ocorrendo a separação dos isômeros (ver apêndice G-1).

RMN ($\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$) – ^1H do isômero *trans* a 20°C Apêndice B – 7.1.1

RMN ($\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$) – ^1H do isômero *trans* a -90°C Apêndice B – 7.1.2

RMN ($\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$) – ^{13}C do isômero *trans* a 20°C Apêndice C – 7.1.1

RMN (CS ₂ /CD ₂ Cl ₂) – ¹³ C	do isômero <i>trans</i> a -90°C	Apêndice C – 7.1.2
RMN (CD ₂ Cl ₂) – ¹ H	do isômero <i>cis</i> 20°C	Apêndice B – 7.2.1
RMN (CD ₂ Cl ₂) – ¹ H	do isômero <i>cis</i> -90°C	Apêndice B – 7.2.2
RMN (CD ₂ Cl ₂) – ¹³ C	do isômero <i>cis</i> -90°C	Apêndice C – 7.2

3.8.7 – *cis*-3-flúor-1-metoxicicloexano (8).

O procedimento para este composto foi o mesmo utilizado para o do item 3.8.1, a diferença foi com relação a identificação das frações, sendo neste caso possível visualizar os sinais dos isômeros *cis* e *trans* separadamente, através do GC-MS, facilitando a identificação de quando o isômero *cis* começava a sair puro. Tomou-se cuidado na hora de evaporar o solvente, visto que este composto é muito volátil, tendo-se que destilar o hexano à uma temperatura controlada, para o composto ficar no balão (ver item 3.7.8).

RMN (CS ₂ /CD ₂ Cl ₂) – ¹ H	do isômero <i>cis</i> 20°C	Apêndice B – 8.1.1
RMN (CS ₂ /CD ₂ Cl ₂) – ¹ H	do isômero <i>cis</i> -90°C	Apêndice B – 8.1.2

3.8.8 – *cis*-3-cloro-1-metoxicicloexano (9).

O procedimento para este composto foi o mesmo utilizado para o do item 3.8.1, a diferença foi com relação a identificação das frações, neste caso foi possível visualizar os sinais dos isômeros *cis* e *trans* separadamente, através do GC-MS, facilitando a identificação de quando o isômero *cis* começava a sair puro.

RMN (CS ₂ /CD ₂ Cl ₂) – ¹ H	do isômero <i>cis</i> 20°C	Apêndice B – 9.1.1
RMN (CS ₂ /CD ₂ Cl ₂) – ¹ H	do isômero <i>cis</i> -90°C	Apêndice B – 9.1.2

3.8.9 – *cis*-3-bromo-1-metoxicicloexano (10).

O procedimento para este composto foi o mesmo utilizado para o do item 3.8.8.

RMN ($\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$) – ^1H do isômero *cis* 20 $^\circ\text{C}$ Apêndice B – 10.1

RMN ($\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$) – ^1H do isômero *cis* -90 $^\circ\text{C}$ Apêndice B – 10.2

3.8.10 – *cis*-3-iodo-1-metoxicicloexano (11).

O procedimento para este composto foi o mesmo utilizado para o do item 3.8.8.

RMN ($\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$) – ^1H do isômero *cis* 20 $^\circ\text{C}$ Apêndice B – 11.1

RMN ($\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$) – ^1H do isômero *cis* -90 $^\circ\text{C}$ Apêndice B – 11.2

3.8.11 – *cis*-metil-1-metoxicicloexano (12).

O procedimento para este composto foi o mesmo utilizado para o do item 3.8.8.

RMN ($\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$) – ^1H do isômero *cis* 20 $^\circ\text{C}$ Apêndice B – 12.1.1

RMN ($\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$) – ^1H do isômero *cis* -90 $^\circ\text{C}$ Apêndice B – 12.1.2

3.8.12 – *cis*-3-N,N-dimetilamino-1-metoxicicloexano (13).

O procedimento para este composto foi o mesmo utilizado para o do item 3.8.8.

RMN ($\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$) – ^1H do isômero *cis* 20 $^\circ\text{C}$ Apêndice B – 14.1.1

RMN ($\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$) – ^1H do isômero *cis* -90 $^\circ\text{C}$ Apêndice B – 14.1.2

3.8.13 – *cis*-1,3-dimetoxicicloexano (14).

O procedimento para este composto foi o mesmo utilizado para o do item 3.8.8.

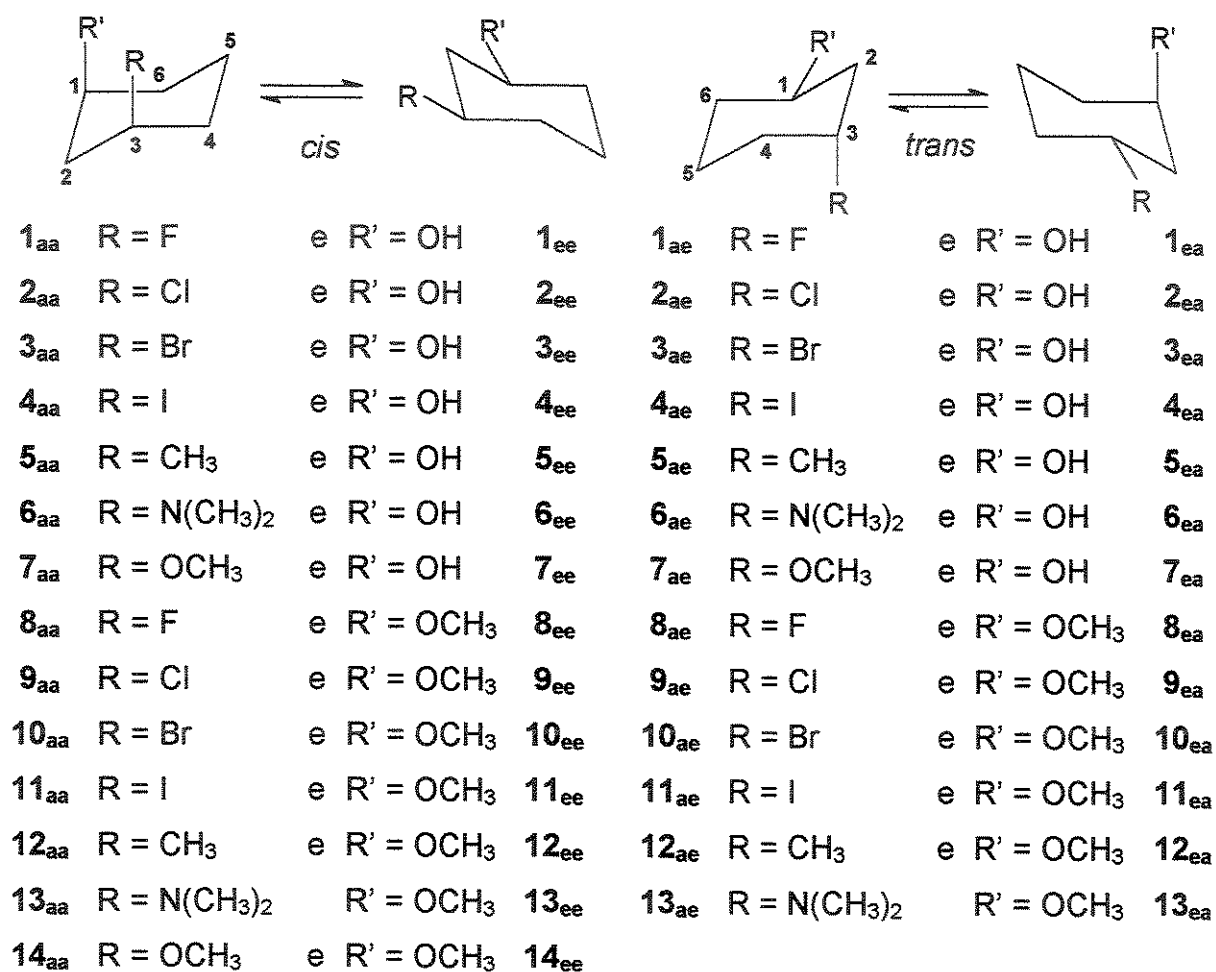
RMN ($\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$) – ^1H do isômero *cis* 20 $^\circ\text{C}$ Apêndice B – 15.1.1

RMN ($\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$) – ^1H do isômero *cis* -90 $^\circ\text{C}$ Apêndice B – 15.1.2

4 – RESULTADOS

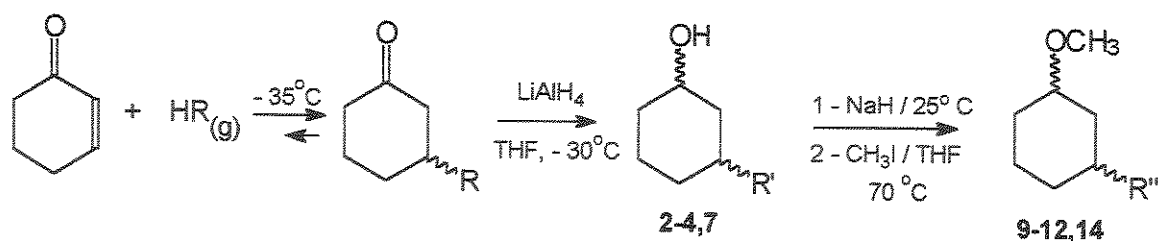
4.1 – Preparação dos Compostos

Os compostos estudados, encontram-se representados nas suas fórmulas estruturais e numerados no Esquema 1.



Esquema 1. Compostos preparados, com exceção do composto 1.

Através do Esquema 2, pôde-se obter a maioria dos compostos, mas a obtenção do composto 2, por ter sido o primeiro, foi relativamente difícil, visto que o produto intermediário (3-clorocicloexanona), obtido pela reação da 2-cicloexen-1-ona com o gás HCl, é muito instável, por decompor-se durante a destilação, voltando ao reagente de partida. Para evitar ao máximo a decomposição, realizou-se a redução da carbonila logo após a adição do HCl (g), para assim conseguir o composto 2. Sabendo-se da dificuldade, a obtenção dos compostos 3 e 4 foi facilitada. Tentou-se a obtenção do 3-fluorcicloexanol (1), utilizando esse procedimento, mas o produto não foi obtido.



Esquema 2. Método de obtenção da mistura dos isômeros *cis* e *trans* dos compostos 2 ($\text{R}=\text{R}'=\text{Cl}$), 3 ($\text{R}=\text{R}'=\text{Br}$), 4 ($\text{R}=\text{R}'=\text{I}$), 7 ($\text{R}'=\text{OH}$ e $\text{R}''=\text{OH}$), 9 ($\text{R}=\text{R}'=\text{R}''=\text{Cl}$), 10 ($\text{R}=\text{R}'=\text{R}''=\text{Br}$), 11 ($\text{R}=\text{R}'=\text{R}''=\text{I}$), 12 ($\text{R}'=\text{R}''=\text{CH}_3$) e 14 ($\text{R}'=\text{OH}$ e $\text{R}''=\text{OCH}_3$).

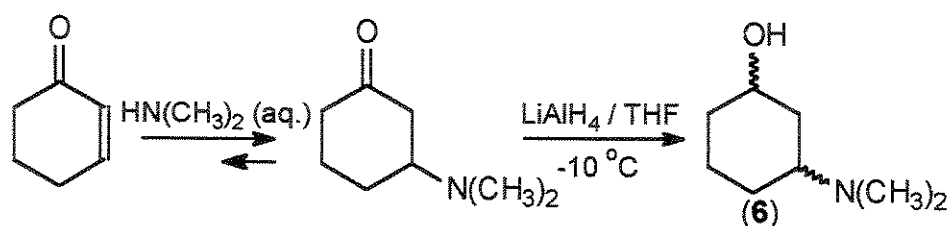
A formação da 3-halocicloexanona acontece com a adição do hidrogênio ácido ao par de elétrons não ligante da carbonila da 2-cicloexen-1-ona, o qual provoca uma delocalização de elétrons, deixando a posição 3 parcialmente positiva, facilitando a adição do halogênio. Para fazer a redução da carbonila e a alquilação da hidroxila, não teve-se dificuldades, utilizando métodos tradicionais da literatura.^{35,92}

Através do Esquema 2, pôde-se obter também, a mistura de isômeros *cis* e *trans* do 3-metoxicicloexanol (7), na qual a proporção maior, determinada através do espectro de RMN de ^1H , corresponde ao isômero *cis* (71%). A obtenção do composto 7 seguiu a mesma metodologia utilizada para obter os compostos metoxilados, porém a diferença é que neste caso, teve-se que tomar cuidado com relação a quantidade dos reagentes, para se evitar ao máximo que as duas hidroxilas do 1,3-cicloexano-diol fossem metiladas. Mesmo assim o

rendimento não foi muito alto (43%) e parte do reagente acabou dando origem ao 1,3-dimetoxicicloexano e outra parte do 1,3-cicloexano-diol ficou sem reagir.

No Esquema 3 está representado a metodologia utilizada para obter a mistura de isômeros *cis* e *trans* do 3-N,N-dimetilaminocicloexanol (**6**). A 2-cicloexen-1-ona é uma cetona α , β -insaturada, portanto a conjugação dos seus elétrons π , gera uma forma, na qual o carbono mais deficiente em elétrons é o da posição 3 em relação ao carbono carbonílico, sendo assim, este composto em contato com uma solução de dimetilamina aquosa (40%), gera o composto 3-N,N-dimetilaminocicloexanona.

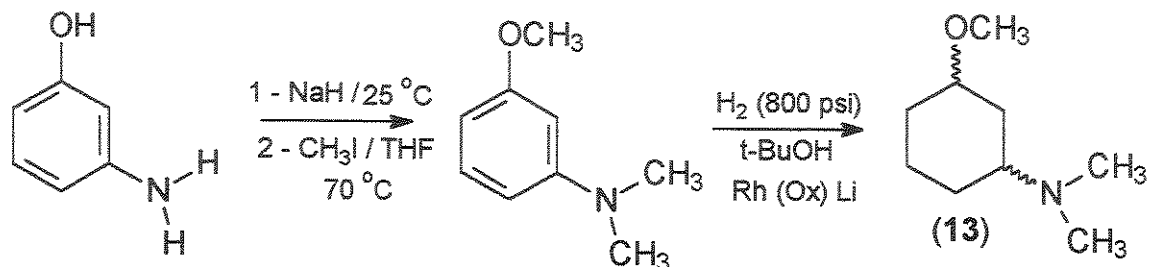
Este composto é estável a temperatura ambiente, o que permitiu ser extraído do meio com éter etílico e ser concentrado num evaporador rotatório, mas observou-se que o mesmo não resiste a temperaturas relativamente altas (100 °C), eliminando a dimetilamina na forma de gás. Portanto após a extração e eliminação do solvente, fez-se necessário realizar a redução da carbonila em banho de gelo seco e etanol (-10 °C), para tentar reduzir ao máximo a reversibilidade desta reação, e conseqüentemente aumentar o rendimento. A etapa de redução foi realizada como descrito na literatura,⁹² obtendo-se a mistura dos isômeros *cis* e *trans* do 3-N,N-dimetilaminocicloexanol (**6**) sem grandes problemas.



Esquema 3. Método de obtenção da mistura de isômeros *cis* e *trans* do 3-N,N-dimetilaminocicloexanol (**6**).

Não foi possível obter o composto 3-N,N-dimetilamino-1-metoxicicloexano (**13**) a partir da alquilação do grupo hidroxila do composto 3-N,N-dimetilaminocicloexanol (**6**), porque ocorre algo já bastante conhecido da literatura, que é a formação de um sal de amônio, seguida pela eliminação da trimetilamina.⁹⁶ Como a obtenção do composto **13** é importante para provar que há

a formação da ligação de hidrogênio intramolecular no isômero *cis*-3-N,N-dimetilaminocicloexanol (**6**), pelos vários estudos de análise conformacional que serão discutidos posteriormente, tentou-se uma rota alternativa (Esquema 4) e um pouco cara, a qual nos permitiu obter o composto **13**.



Esquema 4. Método de obtenção da mistura de isômeros *cis* e *trans* do 3-N,N-dimetilamino-1-metoxicicloexano (**13**).

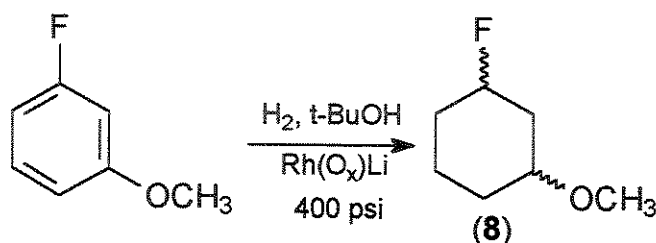
Portanto o composto **13** foi obtido fazendo reagir o 3-aminofenol com o iodeto de metila, a fim de alquilar todas as posições. Esperava-se que o par de elétrons do nitrogênio estivesse comprometido com a conjugação do anel, e portanto não permitisse a terceira alquilação, visto que além da conjugação, o nitrogênio do N,N-dimetilaminobenzênio é menos básico do que o nitrogênio do N,N-dimetilaminocicloexano por estar ligado a um carbono sp^2 . Após alguns testes observou-se que o par de elétrons estava realmente comprometido com o anel aromático e que a amina se transformava na N,N-dimetilamina e não na trimetilamina aromática.

Utilizando esta metodologia pôde-se obter o 3-N,N-dimetilaminoanisole, que foi colocado em um autoclave juntamente com t-BuOH (conhecido por ser um bom solvente para reações de hidrogenação, por diminuir as hidrogenólises),⁹⁴ gás hidrogênio e $Rh(Ox)Li$ (obtido após a fusão do $RhCl_2 \cdot xH_2O$ com o $Li(OH)_2$ a uma temperatura de 400 °C; este catalisador é muito utilizado para hidrogenação de anéis aromáticos contendo substituintes nitrogenados).⁹⁵ Após o término da reação, analisou-se o produto pelo GC-MS e observou-se que o composto **13** foi obtido unicamente, sem subprodutos. É importante ressaltar que essa reação ocorre muito bem quando o catalisador é preparado poucos dias antes da

hidrogenação, visto que após uma semana, repetindo a mesma reação, houve a formação de outros subprodutos, provenientes da hidrogenólise.

O composto **8** foi obtido através da metodologia apresentada no Esquema 5, mas neste caso não foi possível evitar a hidrogenólise, fez-se varias tentativas para tentar melhorar as condições, como mudando o catalisador [$\text{Rh}/(\text{Al}_2\text{O}_3)$, $\text{RhCl}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ e $\text{Rh}(\text{O}_x)\text{Li}$] os solventes (etanol e t-buOH), a pressão, temperatura e o tempo, mas não houveram mudanças nas proporções dos quatro produtos obtidos (item 3.7.8), na qual o composto **8** correspondeu a 14% desta mistura. Mesmo assim foi possível o isolamento de quantidade suficiente deste composto para os estudos de análise conformacional.

Talvez o grande problema deste tipo de hidrogenação é que mesmo utilizando catalisadores de Ródio (redutores mais brandos), acaba ocorrendo a eliminação do halogênio. Esperava-se que o flúor por manter uma ligação forte com o carbono, não sofresse esse tipo de hidrogenólise, como foi comentado em alguns livros específicos para reações de hidrogenação.⁹⁷ As mesmas condições foram tentadas para obter o composto **1** (3-fluorcicloexanol) a partir do 3-fluorfenol, mas não se teve sucesso, pois em todos os casos o flúor foi eliminado. Portanto o estudo realizado para esse último foi apenas teórico.



Esquema 5. Método de obtenção do *cis* e *trans*-3-flúor-1-metoxicicloexano (**8**).

A preparação dos compostos **9**, **10**, **11**, **12** e **14** foram, como mostrado no Esquema 2, sendo em todos os casos, uma transformação do grupo hidroxila num grupo metoxila. Para o composto **14**, foi necessário metilar os dois grupos hidroxila do 1,3-cicloexano-diol.

4.2 – Atribuição dos sinais nos espectros de RMN

4.2.1 – Atribuição dos sinais nos espectros de RMN de ^1H

A atribuição inequívoca de todos os compostos, foi possível através da análise dos valores de constante de acoplamento $^3J_{\text{H/H}}$ dos espectros de RMN de ^1H em CDCl_3 , juntamente com os espectros de correlação homonuclear $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ gCOSY e heteronuclear $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HSQC. Para distinguir entre os isômeros *cis* e *trans*, levou-se em consideração que os valores de constante de acoplamento $^3J_{\text{H/H}}$ entre hidrogênios axiais em um cicloexano são próximos de 10 Hz, já os valores para um hidrogênio axial acoplado com um equatorial são próximos de 5 Hz e entre dois hidrogênios equatoriais, próximos de 3 Hz.

A atribuição do isômero *cis* de todos os compostos foi realizada através dos espectros da mistura dos isômeros *cis* e *trans*, quando presentes no produto das reações. A atribuição foi possível porque o isômero *cis* sempre aparece em maior quantidade na mistura. Sendo assim, pôde-se observar que na maioria dos casos, o conformero mais estável no equilíbrio é o conformero com os dois substituintes dispostos nas posições equatoriais, devido aos valores altos de constante de acoplamento $^3J_{\text{H/H}}$.

Como os hidrogênios equatoriais aparecem mais desblindados que os axiais, eles foram facilmente atribuídos pelo espectro de correlação homonuclear $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ gCOSY. Os hidrogênios axiais, apresentaram valores de deslocamento químico muito próximos, dificultando a atribuição e determinação desses valores através dos espectros de RMN de ^1H e correlação homonuclear $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ gCOSY, sendo necessário fazer a atribuição e determinação desses valores, através dos respectivos mapas de contorno apresentados no respectivos espectros de correlação heteronuclear $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HSQC (Apêndice – E), visto que esta técnica fornece os hidrogênios ligados a cada carbono, ou seja, se há apenas um hidrogênio ligado a um carbono, aparece apenas uma correlação, assim pôde-se confirmar os hidrogênios H-1 e H-3. Se existir dois hidrogênios ligados a um mesmo carbono, aparece duas correlações.

O espectro de RMN de ^1H do isômero *cis* do composto **2**, mostra um sinal em 3,82 ppm (Apêndice B-1), que corresponde ao hidrogênio mais desprotegido, por estar ligado ao carbono C-3, o qual está ligado ao Cl que é bastante eletronegativo. Este hidrogênio aparece como um triplo pseudotripleto com valores de constante de acoplamento $^3J_{\text{H/H}}$ igual a 11,51; 4,11; 11,51 e 4,11 Hz com os hidrogênios axiais e equatoriais dos carbonos 2 e 6, respectivamente.

O sinal que aparece em 3,61 ppm, é referente ao hidrogênio ligado ao carbono C-1, o qual está ligado a hidroxila. Este hidrogênio também aparece como um triplo pseudotripleto com valores de constante de acoplamento $^3J_{\text{H/H}}$ de 10,52; 4,20; 10,52 e 4,20 Hz. Os valores de constante de acoplamento $^3J_{\text{H/H}}$ dos hidrogênio H-1 e H-3 mostram claramente que o conformero predominante é o diequatorial.

Para ter certeza que o composto é 1,3-dissubstituído, observou-se as correlações que o hidrogênio H-1 e H-3 apresentavam no espectro de correlação homonuclear $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ gCOSY (Apêndice D-1), na qual o hidrogênio que aparece em 3,82 ppm (H-3), tem correlação com os hidrogênios H-2e, H-4e, H-2a e H-4a, com deslocamento químico de 2,47; 2,11; 1,60 e 1,50 ppm, respectivamente. Já o hidrogênio que aparece em 3,61 ppm (H-1) tem correlação com os hidrogênios H-2e, H-6e, H-2a e H-6a, com deslocamento químico de 2,47; 1,95; 1,60 e 1,22 ppm, respectivamente. No espectro de correlação homonuclear $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ gCOSY não há correlação entre os hidrogênios H-1 e H-3, comprovando a existência do composto 1,3-dissubstituído.

A atribuição dos hidrogênio H-1 e H-3 do isômero *cis* dos compostos **3** e **4** foi facilitada, por ter como referência a atribuição do isômero *cis* do composto **2** e por saber que com a mudança de um halogênio menos para um mais volumoso, ocorre uma maior desproteção do hidrogênio na posição α (H-3) a esse halogênio.⁵⁶ Os triplos pseudotripletos que aparecem em 3,93 (Apêndice B-2) e 4,01 ppm (Apêndice B-3) correspondem ao sinal do hidrogênio H-3 do isômero *cis* dos compostos **3** e **4**, respectivamente. Já o deslocamento químico do hidrogênio H-1 não variou muito para os diferentes halogênios, sendo 3,61, 3,60 e 3,55 ppm para os substituintes Cl, Br e I, respectivamente. Atribuído esses dois sinais, pôde-

se atribuir os sinais dos demais hidrogênios, utilizando os espectros de correlação homonuclear $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ gCOSY (Apêndice D-2 e D-3). Como os hidrogênios H-5a e H-6a apresentam deslocamentos químicos muito próximos para o *cis*-3-iodocicloexanol (**4**), foi necessário determinar estes valores através dos mapas de contorno, referentes aos carbonos C-5 e C-6 do espectro de correlação heteronuclear $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HSQC (Apêndice E-3).

A atribuição dos hidrogênios do isômero *cis* dos éteres correspondentes aos compostos **2**, **3** e **4**, foi realizada conforme o descrito anteriormente. Sendo que o H-3 dos compostos **9**, **10** e **11** (Apêndice B-9, B-10 e B-11) apresenta valores de deslocamento químico parecidos com seus respectivos álcoois (3,78; 3,90 e 4,00 ppm, respectivamente). Já o hidrogênio H-1 dos compostos **9**, **10** e **11** aparecem mais blindados com relação ao seus respectivos álcoois (3,12; 3,10 e 3,07 ppm, respectivamente), devido o grupo metoxila ser um grupo menos eletronegativo do que a hidroxila. Os demais hidrogênios foram atribuídos com base no espectro homonuclear $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ gCOSY (Apêndice D-9, D-10 e D-11).

O composto *cis*-3-metilcicloexanol (**5**) foi obtido comercialmente (Aldrich) como uma mistura de isômeros *cis* e *trans*. A atribuição dos hidrogênios foi feita com base nos dois sinais de diferentes intensidades que aparecem mais desblindados. Sendo que o sinal que aparece em 3,56 ppm corresponde ao hidrogênio H-1 do isômero *cis* (Apêndice B-4), visto que este aparece como um triplo pseudotripleto e possui os valores maiores de constante de acoplamento $^3J_{\text{H1/H2a ou H6a}}$ (10,90 Hz) com os hidrogênio vicinais. Já o sinal menor que aparece em 4,05 ppm é referente ao hidrogênio H-1 do isômero *trans*.

Como o espectro de RMN de ^1H deste composto apresenta uma mistura de isômeros *cis* e *trans*, na proporção de 69% para 31% respectivamente, e tem apenas um grupo substituinte eletronegativo, a atribuição dos hidrogênios do isômero *cis* (Apêndice D-4) só foi possível através da correlação homonuclear $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ gCOSY do hidrogênio H-1 com os demais hidrogênios, o hidrogênio H-3 é confirmado pelo grande número de acoplamentos, provocados pelos hidrogênios (H-2e, H-2a, H-4e e H-4a) do cicloexano, e os hidrogênios do grupo metila. Para diferenciar os hidrogênios ligados aos carbonos C-2 e C-4, foi necessário observar

o espectro de correlação heteronuclear $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HSQC (Apêndice E-4). Pôde-se observar que esta técnica auxilia muito na atribuição de hidrogênios que aparecem sobrepostos, um exemplo claro desta facilidade aconteceu na atribuição dos hidrogênios do composto **12**, na qual teve-se que expandir o espectro de correlação heteronuclear $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HSQC para poder verificar qual hidrogênio é referente ao C-3 e C-6 respectivamente, após a expansão observou-se dois contornos referentes ao C-6, visto que este possui dois hidrogênios ligados, e um contorno referente ao C-3 que possui apenas um hidrogênio.

Para o composto 3-metil-1-metoxicicloexano (**12**), observou-se um sinal de hidrogênio em 3,35 ppm (Apêndice B-12) que foi atribuído aos hidrogênios da metila, outros dois sinais, em 3,10 e 3,35 ppm correspondem ao hidrogênio H-1 axial e equatorial, do isômero *cis* e *trans*, respectivamente. A partir do hidrogênio H-1 atribuiu-se os demais hidrogênios do isômero *cis* com a ajuda do espectro de correlação homonuclear $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ gCOSY (Apêndice D-12), e quando necessário utilizou-se o espectro de correlação heteronuclear $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HSQC (Apêndice E-12) para poder diferenciar os hidrogênios dos diferentes carbonos.

A atribuição dos hidrogênios do composto *cis*-1,3-dimetoxicicloexano (**14**) foi diferente, visto que esta molécula é simétrica. Vários hidrogênios apresentaram deslocamentos químicos semelhantes. O sinal que aparece em 3,12 ppm (Apêndice B-15) é referente aos hidrogênios H-1 e H-3, a simetria é tal que pôde-se observar o triplo pseudotripleto característico do isômero *cis*. A atribuição dos outros hidrogênios foi parecida com as já discutidas anteriormente, utilizando o espectro de correlação homonuclear $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ gCOSY (Apêndice D-15) e heteronuclear $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HSQC (Apêndice E-15). Este último foi necessário para determinar os deslocamentos químicos dos hidrogênios H-2a, H-4a, H-5a e H-6a através da expansão do contorno referente a cada hidrogênio.

O espectro de RMN de ^1H do N,N-dimetilaminocicloexanol (**6**) é bem parecido com o do composto **5**, isso porque ambos apresentam mistura de isômeros *cis* e *trans*. Pôde-se observar que os sinais que aparecem em 3,69 e 4,18 ppm (Apêndice B-6) são referentes aos hidrogênios axial e equatorial (H-1) dos isômeros *cis* e *trans*, respectivamente. O isômero *cis* está em maior proporção

(76%) do que o *trans* (24%) e consequentemente os hidrogênios atribuídos foram referentes a este isômero. O sinal intenso que aparece em 2,28 ppm é referente aos hidrogênios das metilas ligadas ao nitrogênio. Já um sinal que aparece em 2,64 ppm é referente ao hidrogênio H-3 do isômero *trans*, que por ser um triplo pseudotripleto, mostra que o grupo dimetilamino está na posição equatorial. Os demais hidrogênios foram atribuídos através do espectro homonuclear $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ gCOSY (Apêndice D-6), partindo do H-1 já atribuído. O sinal referente ao hidrogênio H-3 do isômero *cis* aparece na mesma região do espectro que os hidrogênios do grupo substituinte dimetilamino, por isso só foi possível determinar o deslocamento químico dele da mesma forma que foi determinado para os hidrogênios H-4a, H-5e, H-6e e H-6a, ou seja, através do mapa de contorno referente a cada hidrogênio do espectro heteronuclear $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HSQC (Apêndice E-6).

No caso do composto 3-metoxicicloexanol (**7**), observou-se através do espectro de RMN de ^1H a presença de dois singletos na região de 3,3 ppm (Apêndice B-7), referente aos hidrogênios da metila. Estes sinais mostram que o espectro de RMN de ^1H trata-se de uma mistura de isômeros *cis* e *trans*. Analisando os três sinais que aparecem mais desblindados, observou-se que um deles era mais intenso (3,71 ppm), supondo-se então ser referente ao isômero *cis*, por estar em maior quantidade. Analisando o espectro de RMN de ^{13}C (Apêndice C-7), pôde-se verificar pelo grande número de sinais que realmente tratava-se de uma mistura de isômeros.

Analisando o espectro de correlação homonuclear $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ gCOSY (Apêndice D-7) e considerando o sinal mais intenso que aparece na região de 3,71 ppm como sendo referente ao hidrogênio H-1, visto que seria o hidrogênio mais desblindado por estar ligado ao carbono ligado diretamente a uma hidroxila, pôde-se atribuir os sinais dos hidrogênios H-2e, H-6e, H-2a e H-6a. Após obtido o deslocamento químico do H-2, pôde-se verificar que o hidrogênio H-3 fica sobreposto pelos hidrogênios da metila, provavelmente porque o hidrogênio ligado ao carbono C-3, sente da mesma forma o efeito retirador de elétrons do oxigênio, que os hidrogênios da metila. Atribuído o hidrogênio H-3, pôde-se em seguida,

determinar os deslocamentos químicos dos hidrogênios H-4e e H-4a que caem na mesma região que os hidrogênios H-6e e H-6a, respectivamente. No caso destes últimos foi necessário obter o deslocamento químico deles através do espectro de correlação heteronuclear $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HSQC (Apêndice E-7). Utilizando esta mesma técnica, pôde-se determinar em qual região aparecia os hidrogênios H-5e e H-5a, visto que seriam do único carbono que faltava ser relacionado com os sinais dos hidrogênios.

No caso do composto *cis*-3-flúor-1-metoxicicloexano (**8**), observou-se um sinal em 4,46 ppm de um duplo triplo pseudotripleto, sinal bastante interessante que corresponde ao hidrogênio H-3, ou seja, ligado ao mesmo carbono que está ligado o flúor. Este sinal é diferente dos demais sinais deste espectro e dos demais espectros dos compostos estudados, por haver um acoplamento geminal $^2J_{\text{H3/F}}$ de 48,38Hz (Apêndice B-8), juntamente com os acoplamentos $^3J_{\text{H3/H2a}}$ ou H4a e $^3J_{\text{H3/H2e}}$ ou H4e de 10,69 e 4,12Hz, respectivamente. Com a atribuição do sinal do hidrogênio H-3, pôde-se identificar os hidrogênios que se correlacionam com ele que são H-2e, H-2a, H-6e e H-6a, utilizando o espectro de correlação homonuclear $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ gCOSY (Apêndice D-8). A partir do Hidrogênio H-2e, pôde-se identificar o hidrogênio H-1, que possibilitou identificar os demais hidrogênios com exceção do H-5e e H-5a, devido a interferência de impurezas, como o hexano utilizado na coluna cromatográfica ou o metoxicicloexano não totalmente eliminado durante a purificação. Determinada a região onde aparece a maioria dos hidrogênios, utilizou-se o espectro de correlação heteronuclear $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HSQC (Apêndice E-8), para atribuir os carbonos. Todos foram identificados com exceção do C-5, dificultado pela presença de impurezas já comentadas anteriormente. Para definir qual sinal correspondia ao carbono C-5, determinou-se o valor da constante de acoplamento $^3J_{\text{C1/F}}$ (12,8Hz), visto que o carbono C-5 também faz um acoplamento $^3J_{\text{C5/F}}$. Analisando o espectro de RMN de ^{13}C (Apêndice C-8), foi possível determinar um dubleto na região de 19,2 ppm com valor de constante de acoplamento de 12,1Hz. Com a atribuição do carbono C-5, foi possível determinar a região onde aparecem os hidrogênios H-5e e H-5a. A determinação dos valores de deslocamento químico dos hidrogênios H-2a, H-4a, H-5a e H-6a só foram

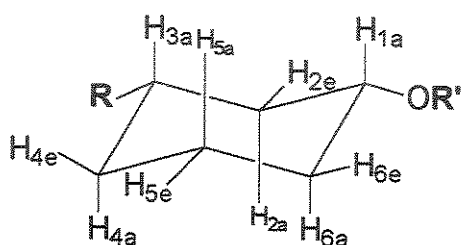
possíveis através do espectro de correlação heteronuclear $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HSQC (Apêndice E-8) da mesma forma que foi realizado para os compostos **6** e **7**.

Para o composto 3-N,N-dimetilamino-1-metoxicicloexano (**13**), observou-se a presença de dois singletos bem intensos, com singletos menos intensos ao lado, nas regiões de 3,36 ppm e 2,28 ppm respectivamente, isto novamente indicou que este espectro de RMN de ^1H (Apêndice B-14) é referente a uma mistura dos isômeros *cis* e *trans*, na qual os singletos mais intensos correspondem ao isômero *cis*. Comparando os deslocamentos químicos dos hidrogênios de metilas de compostos semelhantes, pôde-se identificar facilmente que o singlete que aparece na região de 3,36 ppm corresponde aos hidrogênios da metila ligada ao oxigênio e portanto o outro singlete que aparece na região de 2,28 ppm é dos hidrogênios das metilas ligadas ao nitrogênio. Neste caso o hidrogênio H-3 está sobreposto pelo singlete referente aos hidrogênios da metila ligada ao nitrogênio, isto se deve ao mesmo fato ocorrido para o hidrogênio H-3 do composto **7**, só que neste caso o hidrogênio ligado ao carbono-3, está sentindo o efeito retirador de elétrons do nitrogênio igualmente aos hidrogênios das metilas. Interessante que neste caso o hidrogênio H-1 que aparece na região de 3,13 ppm, não aparece sobreposto, mas ele aparece mais blindado (3,13 ppm) do que no caso do composto **7** (3,34 ppm). Provavelmente o grupo dimetilamino está blindando este hidrogênio o que impediu a sua sobreposição pelo singlete referente aos hidrogênios da metila ligada ao oxigênio. Atribuído o hidrogênio H-1, pôde-se determinar a região no espectro de RMN de ^1H em que aparece os hidrogênios H-2e, H-2a, H-6e e H-6a utilizando o espectro de correlação homonuclear $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ gCOSY (Apêndice D-14), na qual observou-se que o hidrogênio H-6e também aparece sobreposto na região de 2,27 ppm, onde aparecem o singlete referente as metilas do grupo amino e o hidrogênio H-3. As demais regiões referentes aos hidrogênios H-4e e H-4a foram determinadas pela correlação com o hidrogênio H-3. No caso dos hidrogênios H-2a, H-4a, H-5a e H-6a, juntamente com os hidrogênios H-3 e H-6e foi necessário obter o deslocamento químico através do espectro de correlação heteronuclear $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HSQC (Apêndice E-14), da mesma forma que foi realizado para os compostos **6** e **7**. Todos os valores de

deslocamento químico dos hidrogênios dos isômeros *cis* dos compostos mencionados estão apresentados na Tabela 3.

Através da Tabela 3, pôde-se identificar algumas tendências para os álcoois (compostos de 2 à 7) e éteres (compostos de 8 à 14), com base nos valores de deslocamentos químicos dos hidrogênios H-1 e H-3, mesmo sabendo que no carbono C-1, os grupos substituintes são sempre a hidroxila e metoxila, para os álcoois e éteres, respectivamente.

Tabela 3. Deslocamento químico (δ)^a dos hidrogênios do isômero *cis* dos compostos 2 à 14.



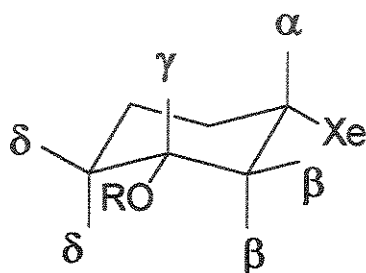
$R' = \text{H ou } \text{CH}_3$

$R = \text{F, Cl, Br, I, CH}_3, \text{N(CH}_3)_2 \text{ e OCH}_3$

Comp. ^b	H-1	H-2e	H-2a	H-3	H-4e	H-4a	H-5e	H-5a	H-6e	H-6a	H-7 ^c	H-8 ^d
1	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
2	3,61	2,47	1,60	3,82	2,11	1,50	1,85	1,29	1,95	1,22	---	---
3	3,60	2,59	1,76	3,93	2,25	1,65	1,83	1,30	2,00	1,24	---	---
4	3,55	2,70	1,92	4,01	2,32	1,80	1,69	1,29	2,07	1,27	---	---
5	3,56	1,94	0,89	1,42	1,62	0,78	1,75	1,26	1,94	1,11	---	0,92
6	3,69	1,92	1,52	2,28	1,68	1,40	1,83	1,28	1,81	1,35	---	2,28
7	3,71	2,08	1,54	3,34	1,78	1,45	1,84	1,29	1,77	1,43	---	3,35
8	3,16	2,47	1,43	4,46	2,05	1,42	1,85	1,17	1,98	1,17	3,36	---
9	3,12	2,58	1,50	3,78	2,15	1,50	1,86	1,25	2,05	1,13	3,35	---
10	3,10	2,69	1,66	3,90	2,24	1,65	1,84	1,26	2,07	1,16	3,35	---
11	3,07	2,79	1,82	4,00	2,34	1,81	1,69	1,25	2,13	1,20	3,34	---
12	3,10	2,02	0,81	1,41	1,60	0,81	1,76	1,24	2,02	1,04	3,35	0,87
13	3,13	2,06	1,06	2,27	1,82	1,15	1,85	1,21	2,26	1,12	3,36	2,28
14	3,12	2,45	1,11	3,12	2,02	1,11	1,82	1,16	2,02	1,11	3,36	3,36

^a Em CDCl_3 à 22°C, relativo ao TMS. ^b Esquema 1. ^c Hidrogênios da metoxila ligada ao carbono C-1. ^d Hidrogênios da metila do substituinte ligado ao carbono C-3.

Analisando os valores de deslocamento químico para o hidrogênio H-1 do isômero *cis* dos compostos 2-7, pôde-se identificar uma ordem crescente nesses valores a partir da seguinte ordem de substituintes no carbono C-3: $I \equiv CH_3 < Br < Cl < N(CH_3)_2 < OCH_3$. Sendo que o hidrogênio H-1 é mais desblindado quando o substituinte no carbono C-3 é a metoxila. Esta sequência segue a ordem de eletronegatividade, na qual o deslocamento químico diminui na mesma ordem que diminui a eletronegatividade dos grupos substituintes no carbono C-3. Estes grupos provocam um efeito chamado de efeito γ , que é considerado de longa distância, e atribuído ao efeito do campo elétrico e estérico do grupo substituinte,⁵⁷ a posição do hidrogênio ligado ao carbono γ , está representada a seguir.



Xe= F, Cl, Br, I, CH_3 , $N(CH_3)_2$ e OCH_3

R= H (composto 2 à 7)

R= CH_3 (compostos 8 à 14)

O hidrogênio H-3, sofre o efeito α (H-C-X) dos grupos substituintes do carbono C-3, na qual a ordem em que o hidrogênio H-3 vai ficando mais desblindado é a seguinte: $CH_3 < N(CH_3)_2 < OCH_3 < Cl < Br < I$, sendo quase o inverso do que se observou para o hidrogênio H-1. Pôde-se observar que não há nenhuma relação com a eletronegatividade dos grupos substituintes e neste caso, os valores de deslocamento químico observados na Tabela 3, estão relacionados, (principalmente para os halogênios) com o aumento nas contribuições das possíveis formas de ressonância, sugeridas pelos pesquisadores Bothner e Collin (item 2.5.1).⁵⁶

Para os hidrogênios H-2e e H-2a as contribuições dos diferentes grupos substituintes do C-3 é parecida, seguindo a ordem $N(CH_3)_2 < CH_3 < OCH_3 < Cl < Br < I$ e $CH_3 < N(CH_3)_2 < OCH_3 < Cl < Br < I$ para o H-2e e H-2a, respectivamente. O que se percebe é algo parecido com que se observou para o deslocamento químico do hidrogênio H-3. Só que neste caso, os hidrogênios H-2e e H-2a estão sofrendo o efeito β (H-C-C-X) dos grupos substituintes do carbono C-3. Como mostrado no

item 2.5.1, estes hidrogênios também sofrem o efeito das formas de ressonância, justificando a semelhança entre o efeito sobre os hidrogênios H-3, H-2e e H-2a. Abraham e col. mostraram que este efeito é proporcional a polarizabilidade dos halogênios,⁵⁷ acontecendo o mesmo para o nosso caso, cujo valores referentes aos átomos N, C, O, Cl, Br, I são de 1,1; 1,8; 0,8; 2,2; 3,1; e 5,4, respectivamente. A polarizabilidade segue a mesma ordem crescente de deslocamento químico já apresentada para os hidrogênios H-2e e H-2a, no caso dos halogênios, nitrogênio e carbono, mas para o oxigênio, o valor da polarizabilidade não segue a mesma tendência. Para os hidrogênios H-4e e H-4a a ordem em que os grupos substituintes aumentam a desblindagem destes hidrogênios é a mesma do H-2a. Estes hidrogênios também sentem o efeito β que se expressa pela polarizabilidade. Já os hidrogênios dos carbonos C-5 e C-6 não apresentam uma ordem de deslocamento químico coerente para se determinar o efeito predominante.

Para os éteres (compostos de 8 à 14), pôde-se observar que o deslocamento químico do hidrogênio H-1 aumenta com a seguinte ordem de substituinte no carbono C-3: $I < CH_3 = Br < Cl < OCH_3 < N(CH_3)_2 < F$. Não apresentando grandes mudanças na tendência com relação ao hidrogênio H-1 dos álcoois, visto que o hidrogênio H-1 dos éteres sente o mesmo efeito do campo elétrico e estérico (γ), provocado pelos grupos substituintes.⁵⁷ Estes valores mostram novamente que o deslocamento químico do hidrogênio H-1, é dependente da eletronegatividade do grupo substituinte no carbono C-3, visto que o H-1 fica mais desblindado quando o substituinte é o flúor.

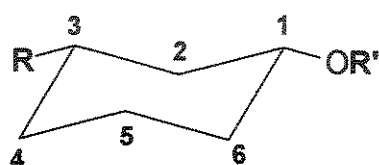
Para os hidrogênios H-2e e H-2a, o deslocamento químico aumentou na seguinte ordem $CH_3 < N(CH_3)_2 < OCH_3 < F < Cl < Br < I$, no qual a polarizabilidade do átomos C, N, O, F, Cl, Br e I é de 1,76; 1,1; 0,8; 0,6; 2,2; 3,1 e 5,4 respectivamente, mostrando que a regra funciona bem para os halogênios, mas não é proporcional para os outros grupos que estão na primeira fileira da Tabela periódica. O sentido do deslocamento químico do hidrogênio H-3 é quase o mesmo dos hidrogênios H-2e e H-2a, com a diferença que o flúor aparece em primeiro, ou seja, o efeito indutivo retirador do flúor faz com que o hidrogênio H-3

seja o mais desblindado comparado com os outros grupos substituintes. Para os hidrogênios H-4e e H-4a, os deslocamentos seguem a mesma sequência que a dos H-2e e H-2a, pelos mesmos motivos explicados para os álcoois.

4.2.2 – Atribuição dos sinais nos espectros de RMN de ^{13}C

Com a atribuição dos espectros de RMN de ^1H e com o auxílio da técnica de correlação heteronuclear $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HSQC, pôde-se proceder a atribuição dos sinais nos espectros de RMN de ^{13}C (Apêndice – C). Os valores de deslocamento químico de ^{13}C , para o isômero *cis* de todos os compostos, estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4. Deslocamento químico (δ)^a dos carbonos do isômero *cis* dos compostos de 2 à 14.



$\text{R}' = \text{H ou CH}_3$

$\text{R} = \text{F, Cl, Br, I, CH}_3, \text{N(CH}_3)_2 \text{ e OCH}_3$

Composto ^b	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7 ^c	C-8 ^d
1	---	---	---	---	---	---	---	---
2	69,35	45,90	56,44	36,05	22,33	34,08	---	---
3	69,88	46,90	47,37	36,91	23,62	34,04	---	---
4	70,33	49,28	23,43	39,07	25,53	34,19	---	---
5	70,69	44,56	31,40	34,04	24,13	35,34	---	22,31
6	69,32	36,36	61,63	27,93	20,03	34,95	---	42,12
7	68,36	39,12	77,46	29,95	18,35	34,23	---	55,98
8	76,94	38,57	90,29	32,10	19,21	30,70	55,97	---
9	78,09	42,72	56,66	36,52	22,62	30,74	55,95	---
10	78,54	43,65	47,71	37,38	23,82	30,76	55,95	---
11	78,94	45,77	23,85	39,47	25,55	30,85	55,85	---
12	79,44	40,79	31,40	34,42	24,11	31,66	55,46	22,44
13	79,07	31,72	61,95	27,58	22,21	34,30	55,74	41,26
14	77,93	38,06	77,93	31,34	20,69	31,34	55,78	55,78

^a Em CDCl_3 à 22°C, relativo ao TMS. ^b Esquema 1. ^c Carbono do substituinte ligado ao carbono C-1. ^d Carbono do substituinte ligado ao carbono C-3.

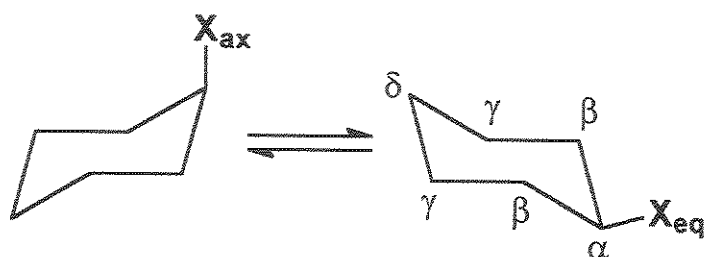
Pôde-se observar claramente que o deslocamento químico dos carbonos C-3 e C-8 estão relacionados com a eletronegatividade do substituinte ligado diretamente a ele (efeito α).⁵⁹ Os carbonos C-2 e C-4 são inversamente relacionados com a eletronegatividade, seguindo a seguinte ordem para os álcoois $\text{N}(\text{CH}_3)_2 < \text{OCH}_3 < \text{CH}_3 < \text{Cl} < \text{Br} < \text{I}$ e para os éteres $\text{N}(\text{CH}_3)_2 < \text{OCH}_3 < \text{F} < \text{CH}_3 < \text{Cl} < \text{Br} < \text{I}$. Nestes casos, ocorre uma indução de carga alternada, que diminui com a distância, na qual normalmente o efeito β (C-C-X) será menor, quanto mais eletronegativo for o grupo substituinte (item 2.5.1).⁶⁰

Beierbeck e Saunders observaram que para alguns substituintes (X=SH e CH_3) o efeito sobre o carbono β fugia a regra, ocorrendo o mesmo neste trabalho, na qual observou-se que o grupo metila ficou entre os mais eletronegativos, na ordem apresentada anteriormente.⁶¹

Para os carbonos C-1 e C-5, ocorre geralmente um efeito de blindagem comparado com a referência, chamado de efeito γ (efeito diamagnético).⁵⁷ aumentando o deslocamento químico para o carbono C-5 na seguinte ordem $\text{OCH}_3 < \text{N}(\text{CH}_3)_2 < \text{Cl} < \text{Br} < \text{I} < \text{CH}_3$ para os álcoois e $\text{F} < \text{OCH}_3 < \text{N}(\text{CH}_3)_2 < \text{Cl} < \text{Br} < \text{CH}_3 < \text{I}$ para os éteres.

Como os compostos **2** à **14** não são conhecidos da literatura (exceto o 3-metilcicloexanol) e sabendo que o efeito do grupo substituinte sobre o deslocamento químico de ^{13}C é aditivo para alguns cicloexanos substituídos,⁴⁹ realizou-se um estudo para verificar a aditividade dos grupos substituintes, sobre o deslocamento químico dos carbonos C-1 à C-6 destes compostos. Para realizar este estudo, foi necessário obter os valores de efeito do grupo substituinte dos cicloexanos monosubstituídos, com os substituintes iguais aos compostos relacionados a essa Tese. Estes valores encontram-se na Tabela 5 e foram obtidos do trabalho publicado por Schneider e Hoppen a baixa temperatura.⁶²

Tabela 5. Efeito do grupo substituinte no deslocamento químico dos carbonos α , β , γ e δ de alguns cicloexanos monosubstituídos nas posições equatorial (X_{eq}) e axial (X_{ax}).



X_{eq}	α	β	γ	δ
F	64,5	5,6	-3,4	-2,5
Cl	32,7	10,5	-0,5	-1,9
Br	25,0	11,3	0,7	-2,0
I	2,1	13,8	2,4	-2,4
CH ₃	6,0	9,0	-0,3	-0,5
N(CH ₃) ₂	37,1	1,7	-1,1	-0,6
OCH ₃	52,9	5,2	-2,0	-0,7
OH	44,1	8,5	-2,3	-1,5
X_{ax}	α	β	γ	δ
	α	β	γ	δ
F	61,1	3,1	-7,2	-2,0
Cl	32,3	7,2	-6,9	-0,9
Br	27,5	8,1	-6,3	-1,1
I	9,5	9,5	-4,5	-0,8
CH ₃	1,4	5,4	-6,4	0,2
N(CH ₃) ₂	33,7	2,6	-6,2	0,3
OCH ₃	47,7	3,1	-6,3	-0,1
OH	38,9	6,0	-6,9	-0,6

Como os valores apresentados na Tabela 5 são a diferença entre o deslocamento químico de ^{13}C dos cicloexanos monosubstituídos e o deslocamento químico de ^{13}C do cicloexano (27,3 ppm), foi possível obter os valores de deslocamento químico dos carbonos C-1 à C-6 dos cicloexanos monosubstituídos (Tabela 6) somando-se 27,3 ppm nos valores apresentado na Tabela 5.

Tabela 6. Deslocamento Químico de ^{13}C de alguns cicloexanos monossubstituídos na posição equatorial (X_{eq}) e axial (X_{ax}).

X_{eq}	C-1	C-2	C-3	C-4
F	91,8	32,9	23,9	24,8
Cl	60,0	37,8	26,8	25,4
Br	52,3	38,6	28,0	25,3
I	29,4	41,1	29,7	24,9
CH_3	33,3	36,3	27,0	26,8
$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	64,4	29,0	26,2	26,7
OCH_3	80,2	32,5	25,3	26,6
OH	71,4	35,8	25,0	25,8
X_{ax}	C-1	C-2	C-3	C-4
F	88,4	30,4	20,1	25,3
Cl	59,6	34,5	20,4	26,4
Br	54,8	35,4	21,0	26,2
I	36,8	36,8	22,8	26,5
CH_3	28,7	32,7	20,9	27,5
$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	61,0	29,9	21,1	27,6
OCH_3	75,0	30,4	21,0	27,2
OH	66,2	33,3	20,4	26,7

Para verificar a aditividade dos grupos substituintes, subtraiu-se o valor de deslocamento químico dos carbonos C-1 à C-6 do isômero *cis* dos compostos **2-7** e **8-14** do valor de deslocamento químico dos respectivos carbonos C-1 à C-6 do cicloexanol e metoxicicloexano, respectivamente. Para isto, utilizou-se como padrão o confômero com o grupo substituinte na posição equatorial do cicloexanol e metoxicicloexano, visto que em todos os casos (exceto para os compostos **6** e **7**) o confômero predominante é o diequatorial (itens 4.4 e 4.5). Portanto eliminou-se ao máximo, o efeito nos deslocamentos químicos de ^{13}C do grupo substituinte do carbono C-1, ficando apenas o efeito do grupo substituinte no carbono C-3. Os valores de efeito do grupo substituinte (X_{eq}) para o isômero *cis* dos compostos **2** à **14** estão apresentados na Tabela 7.

Tabela 7. Efeito do grupo substituinte (X_{eq}) nos deslocamentos químicos de ^{13}C dos carbonos C-1 à C-6 do isômero *cis* dos compostos **2** à **14**.

Composto ^b	X_{eq}	C-1 γ	C-2 β	C-3 α	C-4 β	C-5 γ	C-6 δ
1	F	---	---	---	---	---	---
2	Cl	-2,1	10,1	31,4	10,3	-2,7	-1,7
3	Br	-1,5	11,1	22,4	11,1	-1,4	-1,8
4	I	-1,1	13,5	-1,6	13,3	0,5	-1,6
5	CH ₃	-0,7	8,8	6,4	8,2	-0,9	-0,5
6	N(CH ₃) ₂	-2,1	0,6	36,6	2,1	-5,0	-0,8
7	OCH ₃	-3,0	3,3	52,5	4,2	-6,7	-1,6
8	F	-3,3	6,1	65,0	5,5	-6,1	-1,8
9	Cl	-2,1	10,2	31,4	9,9	-2,7	-1,8
10	Br	-1,7	11,2	22,4	10,8	-1,5	-1,7
11	I	-1,3	13,3	-1,5	12,9	0,3	-1,7
12	CH ₃	-0,8	8,3	6,1	7,8	-1,2	-0,8
13	N(CH ₃) ₂	-1,1	-0,8	36,7	1,0	-3,1	1,8
14	OCH ₃	-2,3	5,6	52,6	4,7	-4,6	-1,2

Já que a numeração dos cicloexanos 1,3-dissubstituídos começa a partir do grupo hidroxila (**2-7**) e metoxila (**8-14**), o estudo do efeito do grupo substituinte X_{eq} para os cicloexanos 1,3-dissubstituídos vai ser a partir do carbono C-3. Portanto o efeito do grupo substituinte em α , é para o carbono C-3, o efeito β vai ser para os carbonos C-2 e C-4, o efeito γ para os carbonos C-1 e C-5 e por fim o efeito δ vai ser para o carbono C-6.

Analisando primeiramente o efeito dos grupos X_{eq} { F, Cl, Br, I, CH₃, N(CH₃)₂ e OCH₃ } na posição α (carbono C-3), pôde-se observar uma boa concordância entre os valores obtidos pelos cicloexanos monosubstituídos (Tabela 5) e os 1,3-dissubstituídos (Tabela 7). Portanto, pôde-se observar que realmente há o efeito aditivo para estes compostos, sendo que os valores do efeito do grupo substituinte entre os cicloexanos mono- e 1,3-dissubstituídos, são mais próximos para os grupos F, CH₃, N(CH₃)₂ e OCH₃. A diferença nos valores de efeito do

grupo substituinte entre os cicloexanos mono- e 1,3-dissubstituídos, aumenta na seguinte ordem para os halogênios: $\text{Cl} < \text{Br} < \text{I}$, com valores de 1,3; 2,6 e 3,7 ppm, respectivamente. No caso do grupo I, houve um desacordo com relação a blindagem ou desblindagem provocada sobre o carbono C-3, sendo que para o cicloexano monosubstituído, há uma desblindagem de 2,1 ppm, enquanto que para o 1,3-dissubstituído, há uma blindagem de aproximadamente 1,6 e 1,5 ppm, para o isômero *cis* dos compostos **4** e **11**, respectivamente.

Com relação ao efeito β (carbonos C-2 e C-4), pôde-se observar uma boa aditividade, sendo que o grupo substituinte X_{eq} desblinda na seguinte ordem para os cicloexanos mono- e 1,3-dissubstituídos: $\text{N}(\text{CH}_3)_2 < \text{OCH}_3 < \text{F} < \text{CH}_3 < \text{Cl} < \text{Br} < \text{I}$. Neste caso a diferença nos valores de efeito do grupo substituinte sobre o carbono β é menor do que 1,0 ppm, para todos os compostos.

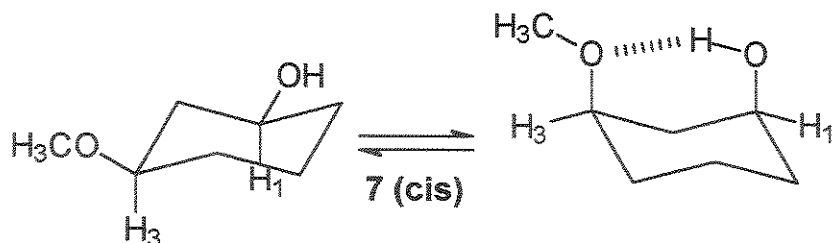
O efeito γ do grupo substituintes X_{eq} sobre os carbonos C-1 e C-5, são de blindagem para a maioria dos casos, apesar dos valores não serem os mesmos para os carbonos C-1 e C-5, no caso dos cicloexanos 1,3-dissubstituídos. Provavelmente o efeito dos grupos OH e OCH₃ (carbono C-1) para os compostos **2-7** e **8-14** respectivamente, ainda interferem, mesmo que numa forma minimizada. O efeito δ mostra uma boa concordância entre os valores dos cicloexanos mono- e 1,3-dissubstituídos, mas tanto este efeito, como o efeito γ , pouco influenciam nos deslocamentos químicos dos carbonos.

4.3 – Efeito da Concentração no Equilíbrio Conformacional dos Cicloexanos 1,3-dissubstituídos.

Durante o estudo conformacional do composto **7**, verificou-se que o efeito do solvente sobre os valores das constantes de acoplamento ($^3J_{\text{H/H}}$) dos hidrogênios H-1 e H-3, não seguiam uma ordem bem definida, com a mudança de um solvente menos para um mais polar. Para tentar resolver esse problema, realizou-se um estudo que verificava, se a concentração das amostras influenciavam nos valores das constantes de acoplamentos. Preparou-se 18 amostras com concentrações de 0,01; 0,05; 0,10; 0,15; 0,20; 0,25; 0,30; 0,35 e

0,40 M, para fazer os espectros de RMN de ^1H , sendo que em 9 amostras foi utilizado como solvente o tetracloreto de carbono com 10% de benzeno deuterado ($\text{CCl}_4/\text{C}_6\text{D}_6$), sendo este último necessário para fazer o lock no aparelho de RMN. Para as outras 9 amostras, utilizou-se o clorofórmio deuterado (CDCl_3). Os resultados estão apresentados na Tabela 8.

Tabela 8. Constantes de acoplamento ($^3J_{\text{H/H}}$)^a do hidrogênio H-1 e deslocamento químico (δ)^b do hidrogênio hidroxílico do *cis*-3-metoxiciclohexanol (**7**) em diferentes concentrações, utilizando como solventes o CCl_4 ^c e CDCl_3 .



Conc.	CCl_4			CDCl_3		
	$^3J_{\text{H1/H2a}}$ ou $^3J_{\text{H1/H6a}}$	$^3J_{\text{H1/H2e}}$ ou $^3J_{\text{H1/H6e}}$	$\delta\text{-OH}$	$^3J_{\text{H1/H2a}}$ ou $^3J_{\text{H1/H6a}}$	$^3J_{\text{H1/H2e}}$ ou $^3J_{\text{H1/H6e}}$	$\delta\text{-OH}$
0,01	—	—	2,04	7,41	3,75	2,48
0,05	7,34	3,67	2,16	—	—	2,51
0,10	7,47	3,71	2,25	7,73	3,82	2,56
0,15	7,56	3,77	2,38	7,86	3,80	2,59
0,20	7,72	3,80	2,42	7,92	3,87	2,63
0,25	7,89	3,87	2,55	7,94	3,90	2,66
0,30	8,00	3,92	2,55	8,02	3,93	2,70
0,35	8,27	3,98	2,69	8,06	3,92	2,74
0,40	8,34	4,06	2,83	8,09	3,92	2,76

^a Em Hz. ^b Em ppm com relação ao TMS. ^c Com 10% de C_6D_6 .

Pôde-se observar através da Tabela 8, que realmente a concentração influencia e muito nos valores das constantes de acoplamento ($^3J_{\text{H/H}}$) do hidrogênio H-1. Essas variações ocorrem porque as moléculas estão mais afastadas uma das outras às baixas concentrações, e porque o solvente utilizado (CCl_4) não interage com as moléculas do composto, favorecendo o deslocamento do equilíbrio conformacional em direção ao conformero diaxial, que é o mais

estável nestas condições, por formar uma ligação de hidrogênio intramolecular ($0,05\text{M} - {}^3J_{\text{H1/H2a}}$ ou ${}^3J_{\text{H1/H6a}} = 7,34\text{ Hz}$).

O aumento da concentração, provoca um aumento nos valores das constantes de acoplamento do isômero *cis* ($0,40\text{ M} - {}^3J_{\text{H1/H2a}}$ ou ${}^3J_{\text{H1/H6a}} = 8,34\text{ Hz}$). Isto ocorre porque, com o aumento da concentração, aumenta o número de moléculas no meio, conseqüentemente, elas ficam mais próximas umas das outras, favorecendo a ligação de hidrogênio intermolecular e ao mesmo tempo, favorecendo o confômero diequatorial.

Os gráficos da Figura 10, mostram claramente a variação nos valores das constantes de acoplamento (${}^3J_{\text{H/H}}$) do hidrogênio H-1 com a concentração. O gráfico da Figura 10b, que utiliza o CDCl_3 como solvente, não é linear, mostrando que esse solvente, apesar de ser um solvente fracamente prótico doador, não é tão adequado quanto o CCl_4 para este tipo de estudo, porque interfere de forma negativa na formação da ligação de hidrogênio intramolecular, visto que seus prótons, podem se ligar em regiões da molécula que possibilitariam a formação de uma ligação de hidrogênio intramolecular. Apesar deste efeito negativo, pôde-se observar através da Figura 10, a variação nos valores das constantes de acoplamento ${}^3J_{\text{H/H}}$ do hidrogênio H-1 com a concentração, mostrando que ocorre uma variação conformacional para o isômero *cis* com a mudança da concentração, sendo que essa variação influencia diretamente nos estudos do efeito do solvente. Portanto, para os compostos **6** e **7**, que podem fazer ligação de hidrogênio intramolecular, o estudo do efeito do solvente foi realizado na concentração mais baixa possível ($0,05\text{ M}$) para eliminar ao máximo o efeito da ligação de hidrogênio intermolecular.

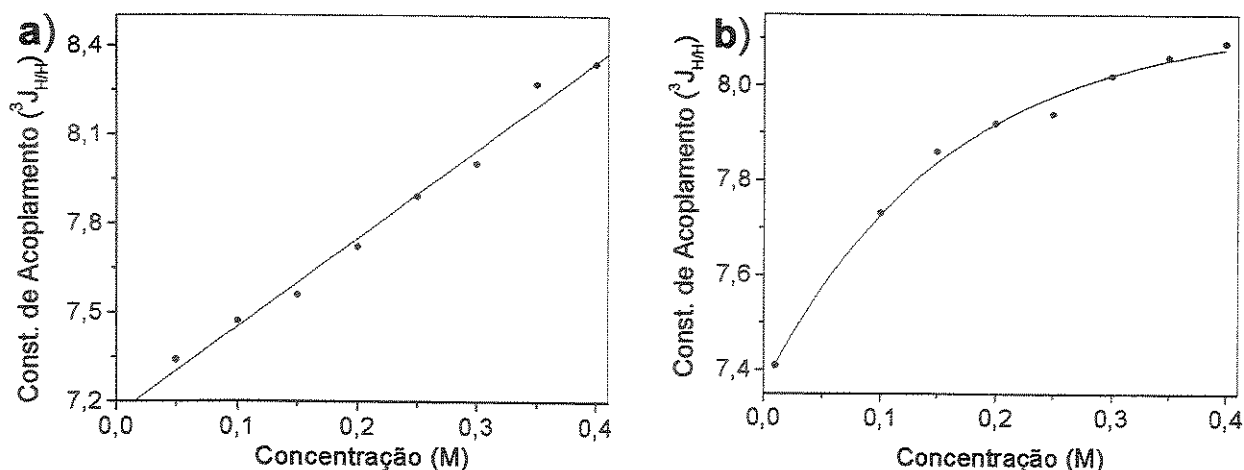


Figura 10. Constantes de acoplamento $^3J_{H-1/H2a}$ ou $H6a$ com a concentração, para o isômero *cis* do composto 7, nos solventes $\text{CCl}_4/\text{C}_6\text{D}_6$ (a) e CDCl_3 (b).

A variação nos valores de deslocamento químico (δ) do hidrogênio hidroxílico de 2,04 para 2,83 ppm em CCl_4 e de 2,48 para 2,76 ppm em CDCl_3 (Tabela 8) mostram-se de grande importância para entender o efeito da ligação de hidrogênio inter- e intramolecular, porque com o aumento da concentração, há um favorecimento da ligação de hidrogênio intermolecular, ou seja, o hidrogênio hidroxílico começa a se aproximar de outro oxigênio, conseqüentemente este hidrogênio irá ficar cada vez mais desblindado com o aumento da concentração.

As Figuras 11a e 11b mostram o aumento no valor do deslocamento químico do hidrogênio hidroxílico com o aumento da concentração, dando uma boa correlação de $r=0,991$ e $0,997$ nos solventes CCl_4 e CDCl_3 , respectivamente.

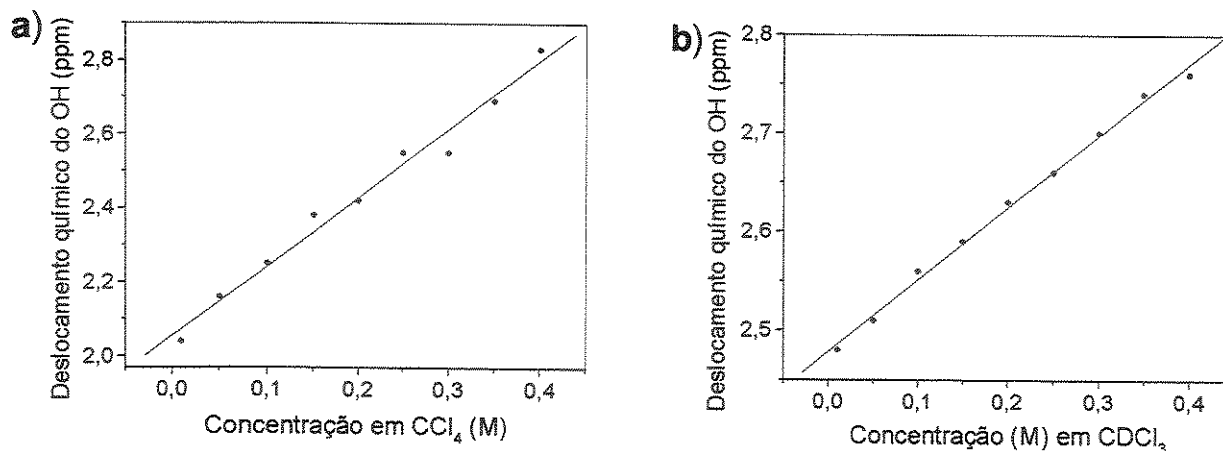
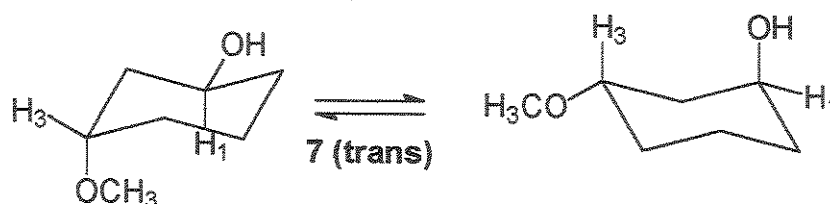


Figura 11. Deslocamento químico do hidrogênio hidroxílico (OH) do isômero *cis* do composto **7** em diferentes concentrações, utilizando como solventes o CCl_4 (a) e o CDCl_3 (b).

Através dos espectros de RMN de ^1H nas concentrações de 0,20; 0,25 e 0,30M, foi possível observar outro sinal correspondente ao valor de deslocamento químico do hidrogênio hidroxílico fazendo ligações de hidrogênio intramolecular. Os valores obtidos nestas concentrações foram de 4,78; 4,71 e 4,75 ppm, respectivamente. Estes valores de deslocamento químico são praticamente invariáveis com o aumento da concentração, mostrando um comportamento característico de hidrogênios hidroxílicos que estão fazendo ligações de hidrogênio intramolecular, visto que neste caso, sempre o hidrogênio hidroxílico estará com as mesmas vizinhanças.⁹⁸

O equilíbrio conformacional do isômero *trans* do composto **7** não é alterado pela mudança da concentração, visto que os valores de constante de acoplamento do hidrogênio H-1 não sofrem variações significativas (Tabela 9), devido este isômero não poder fazer ligações de hidrogênio intramolecular.

Tabela 9. Constantes de acoplamento ($^3J_{H/H}$)^a do hidrogênio H-1 do *trans*-3-metoxicicloexanol (**7**) em diferentes concentrações, utilizando como solvente o CCl₄^b e CDCl₃.



Conc.	CCl ₄		CDCl ₃	
	$^3J_{H1/H2a}$ ou $^3J_{H1/H6a}$	$^3J_{H1/H2e}$ ou $^3J_{H1/H6e}$	$^3J_{H1/H2a}$ ou $^3J_{H1/H6a}$	$^3J_{H1/H2e}$ ou $^3J_{H1/H6e}$
0,01	8,02	3,89	7,88	3,81
0,05	7,95	3,75	7,95	3,92
0,10	8,08	3,91	7,99	3,88
0,15	7,95	3,87	7,95	3,86
0,20	7,97	3,88	7,96	3,88
0,25	8,02	3,90	7,96	3,87
0,30	7,93	3,86	7,93	3,87
0,35	7,96	3,88	7,93	3,87
0,40	8,03	3,90	8,00	3,88

^a Em Hz. ^b Com 10% de C₆D₆.

Através dos espectros de IV dos isômeros isolados (*cis* e *trans*) do composto **7**, obteve-se a prova definitiva de que realmente as ligações de hidrogênio inter- e intramolecular estão influenciando o equilíbrio conformacional do composto **7**. Analisando primeiramente o espectro de IV da Figura 12a, pôde-se observar uma banda de O-H na região de 3620 cm⁻¹, atribuído como sendo de O-H livre, visto que o isômero *trans* não pode fazer ligações de hidrogênio intramoleculares. Através da Figura 12b pôde-se observar que o aumento da concentração não altera o espectro de IV.

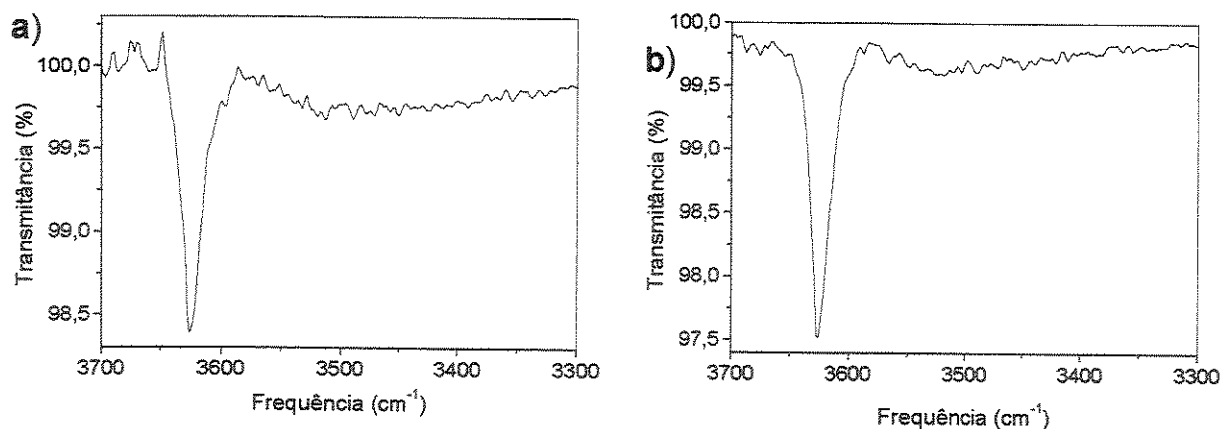


Figura 12. Espectro no infravermelho (IV) do *trans*-3-metoxicicloexanol em CCl_4 nas concentrações a) 0,005 M e b) 0,01 M.

Para o espectro de IV (Figura 13a) do isômero *cis*, observou-se duas bandas de O-H, em 3620 cm^{-1} e 3530 cm^{-1} , referentes a banda de O-H livre (confômero diequatorial) e de O-H ligado (confômero diaxial), respectivamente. A banda na região de 3530 cm^{-1} , mostra claramente a existência de uma banda de O-H que está fazendo uma ligação de hidrogênio intramolecular, além de mostrar que o confômero diaxial está em quantidade muito superior ao confômero diequatorial no equilíbrio conformacional à baixas concentrações (Figura 13a) devido a maior intensidade dessa banda. Estes espectros de IV comprovam todas as observações feitas no estudo do efeito da concentração (Tabela 8 e Figura 10),

Analisando o espectro de IV da Figura 13c, pôde-se observar que o aumento da concentração favorece o aparecimento de uma outra banda de O-H, sendo que neste caso, trata-se de uma banda de OH ligada, ou seja, fazendo uma ligação de hidrogênio intermolecular. Esta banda prova que o aumento observado nos valores de deslocamento químico do hidrogênio hidroxílico (Figura 11) e nos valores de constante de acoplamento $^3J_{\text{H/H}}$ do hidrogênio H-1 (Figura 10), é devido a influência da ligação de hidrogênio intermolecular, que cada vez mais é favorecida com o aumento da concentração. Os valores das frequências das bandas das Figuras 12 e 13 estão apresentadas na Tabela 10.

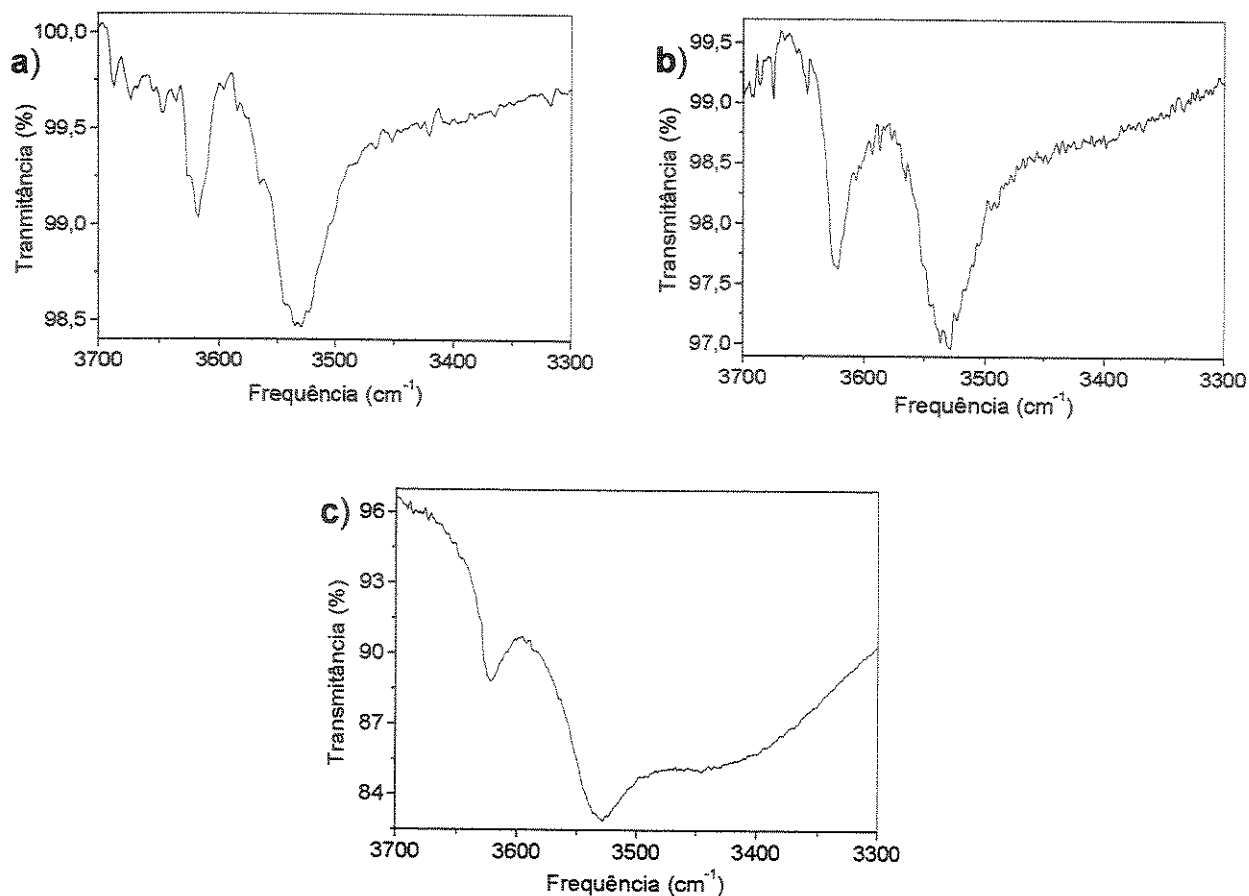


Figura 13. Espectro no infravermelho (IV) do *cis*-3-metoxicicloexanol em CCl_4 nas concentrações a) 0,005 M, b) 0,01 M e c) 0,03 M.

Tabela 10. Frequências^a de estiramento da ligação OH do *cis* e *trans*-3-metoxi cicloexanol.

Isômero	Concentração (M)	OH livre	OH ligado ^b	$\Delta\nu^c$
<i>cis</i>	0,005	3620	3530	90 (1,52) ^d
	0,01	3624	3529	95 (1,48) ^d
	0,03	3622	3528	94 (1,49) ^d
<i>trans</i>	0,005	3626	---	---
	0,01	3627	---	---

^a Em cm^{-1} . ^bA frequência do OH ligado intermolecularmente é $\sim 3450 \text{ cm}^{-1}$. ^cDiferença entre as frequências das bandas de OH ligado e livre em cm^{-1} . ^dDistância entre o átomo de hidrogênio do grupo OH com o oxigênio do grupo OCH_3 em Å.

Os resultados de distância da ligação de hidrogênio intramolecular (Tabela 10) foram obtidos através da equação 12, sendo L a distância da ligação O—H. Esta equação foi desenvolvida pelo pesquisador Kuhn,³³ que trabalhou com vários compostos dihidroxilados e conseguiu encontrar uma relação entre a diferença de frequência dos OH ligados e livres ($\Delta\nu$), com a distância da ligação de hidrogênio intramolecular (OH—O). Essa equação foi desenvolvida para compostos dihidroxilados, mas foi utilizado no nosso caso devido a semelhança entre os compostos. O valor obtido em média foi de $1,50 \pm 0,02$ Å.

$$\Delta\nu = \frac{250 \times 10^{-8}}{L} - 74 \quad \text{Eq. 12}$$

Kuhn³³ verificou também que os grupos OH no equilíbrio conformacional do *trans*-1,2-cicloexano-diol e do *cis*-1,3-cicloexano-diol, ficavam nas posições equatorial e axial, respectivamente (Figura 14). Estas conformações eram preferíveis devido a formação de uma ligação de hidrogênio intramolecular. Utilizando o IV, Kuhn³³ observou que os valores obtidos de $\Delta\nu$ aumentavam do *trans*-1,2-cicloexano-diol para o *cis*-1,3-cicloexano-diol de 32 para 75 cm^{-1} , respectivamente, enquanto a distância da ligação O—H diminuía de 2,34 para 1,64 Å, respectivamente.

Como Badger⁹⁹ tinha observado que quanto mais forte for a ligação de hidrogênio, maior será o $\Delta\nu$, concluiu-se que a energia da ligação de hidrogênio intramolecular para o *cis*-3-metoxicicloexanol é maior do que para os outros dois casos citados acima, devido ter um $\Delta\nu$ maior (92 ± 3 cm^{-1}) e uma distância da ligação O—H menor ($1,50 \pm 0,02$ Å), provavelmente porque o oxigênio do grupo OCH_3 é um melhor aceptor de hidrogênio do que o grupo OH.⁴¹

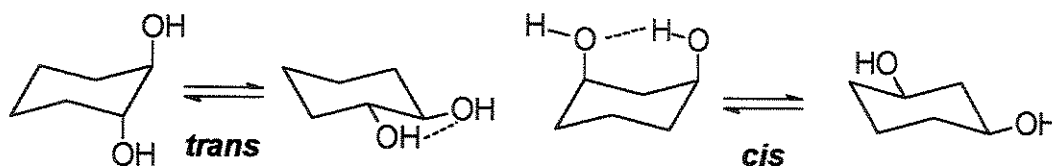
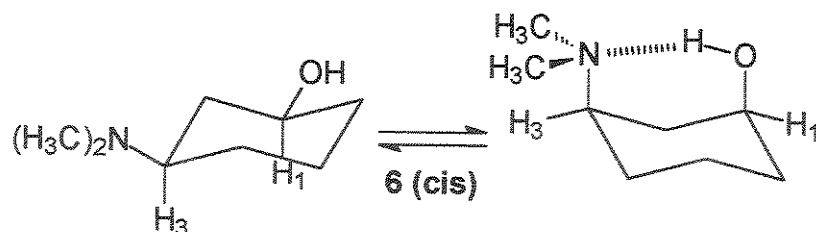


Figura 14. Equilíbrio conformacional do *cis*-1,3-cicloexano-diol e *trans*-1,2-cicloexano-diol.

O mesmo estudo do efeito da concentração apresentado para o composto 7 foi feito para o composto 6, na qual, pôde-se verificar comportamentos muito semelhantes entre estes compostos, ou seja, os valores das constantes de acoplamento para o isômero *cis* do composto 6 também variavam com o aumento da concentração (Tabela 11).

Tabela 11. Constantes de acoplamento do hidrogênio H-1 ($^3J_{H/H}$)^a do *cis*-3-N,N-dimetilaminocicloexanol (6) em diferentes concentrações, utilizando como solvente o CCl₄^b e CDCl₃.



Conc.	CCl ₄		CDCl ₃	
	$^3J_{H1/H2a}$ ou $^3J_{H1/H6a}$	$^3J_{H1/H2e}$ ou $^3J_{H1/H6e}$	$^3J_{H1/H2a}$ ou $^3J_{H1/H6a}$	$^3J_{H1/H2e}$ ou $^3J_{H1/H6e}$
0,01	7,30	3,62	---	---
0,05	7,50	3,68	7,77	3,83
0,10	7,85	3,85	7,96	3,81
0,15	8,27	3,91	8,12	3,99
0,20	8,36	4,00	8,16	3,88
0,25	8,61	4,08	8,22	3,80
0,30	8,82	3,22	8,26	4,01
0,35	8,94	3,18	8,45	3,98
0,40	9,13	3,56	8,59	3,98

^a Em Hz. ^b Com 10% de C₆D₆.

Analisando os gráficos da Figura 15, pôde-se observar claramente a variação da constante de acoplamento $^3J_{H/H}$ do hidrogênio H-1 com a concentração. Só que neste caso a constante de acoplamento do hidrogênio H-1 varia de 7,30 Hz (0,01M – CCl₄) para 9,13 Hz (0,40M – CCl₄), bem mais do que a observada para o composto 7, mostrando a maior dependência desse equilíbrio com relação a concentração e mostrando novamente a dependência da

concentração para o estudo conformacional de compostos que tem a possibilidade de fazer ligações de hidrogênio intramoleculares.

Os gráficos da Figura 15 são diferentes dos apresentados na Figura 10, mostrando que a influência do solvente ou das ligações de hidrogênio inter- e intramolecular são mais fortes neste equilíbrio do que foram para o composto 7. No caso da Figura 15a, os valores das constantes de acoplamento, aumentam com a concentração mas não tão uniformemente como aconteceu para o composto 7. Já a Figura 15b mostra que o solvente CDCl_3 está interferindo principalmente nas concentrações de 0,20 à 0,30M, ou talvez esteja havendo nestas concentrações, uma competição entre as conformações que possuem a ligação de hidrogênio intra- e intermolecular.

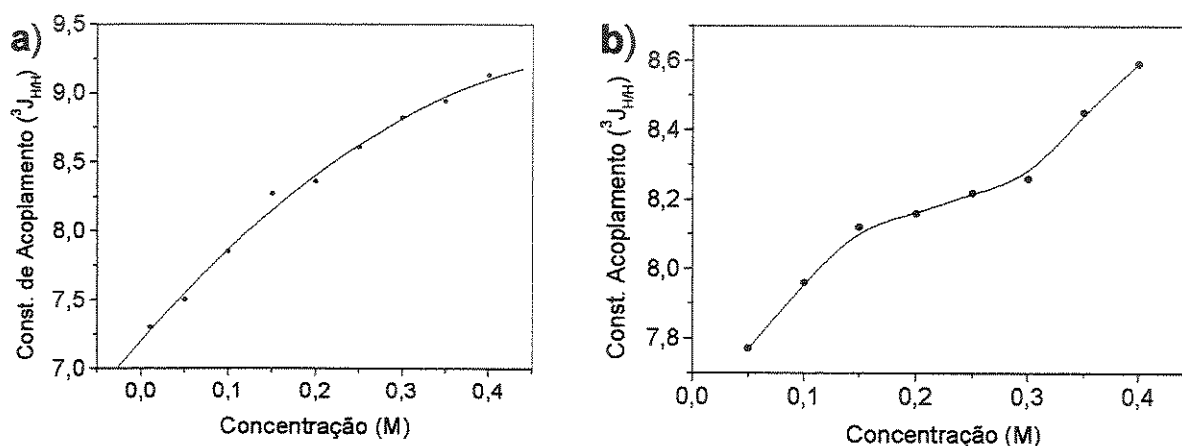
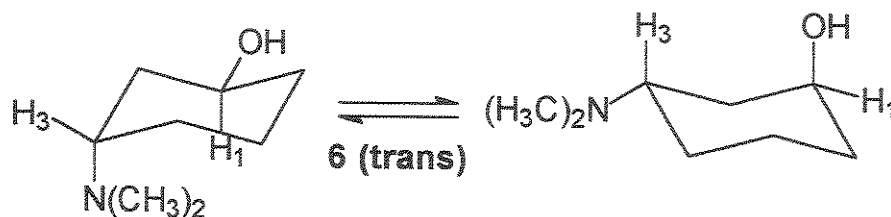


Figura 15. Variação da constante de acoplamento $^3J_{\text{H-1/H2a}}$ ou $^3J_{\text{H-1/H6a}}$ com a concentração do isômero *cis* do composto 6, nos solventes CCl_4 (a) e CDCl_3 (b).

Através dos resultados apresentados na Tabela 12, pôde-se observar que o equilíbrio conformacional do isômero *trans* do composto 6 comporta-se de forma semelhante ao observado para o isômero *trans* do composto 7, ou seja, não é alterado pela mudança da concentração, visto que os valores de constante de acoplamento do hidrogênio H-3 não sofrem variações significativas.

Tabela 12. Constantes de acoplamento ($^3J_{H/H}$)^a do hidrogênio H-3 do *trans*-3-N,N-dimetilamino cicloexanol (**6**) em diferentes concentrações, utilizando como solvente CCl₄^b e CDCl₃.



Conc.	CCl ₄		CDCl ₃	
	$^3J_{H3/H2a}$ ou $^3J_{H3/H4a}$	$^3J_{H3/H2e}$ ou $^3J_{H3/H4e}$	$^3J_{H3/H2a}$ ou $^3J_{H3/H4a}$	$^3J_{H3/H2e}$ ou $^3J_{H3/H4e}$
0,01	9,91	3,40	---	---
0,05	10,14	3,32	10,57	3,42
0,10	10,29	3,31	10,61	3,43
0,15	10,42	3,28	10,55	3,43
0,20	10,42	3,23	10,70	3,39
0,25	10,49	3,27	10,61	3,45
0,30	10,51	3,26	10,58	3,44
0,35	10,48	3,25	10,60	3,40
0,40	10,54	3,27	10,77	3,42

^a Em Hz. ^b Com 10% de C₆D₆.

4.4 – Efeito do Solvente no Equilíbrio Conformacional dos cicloexanos 1,3-dissubstituídos.

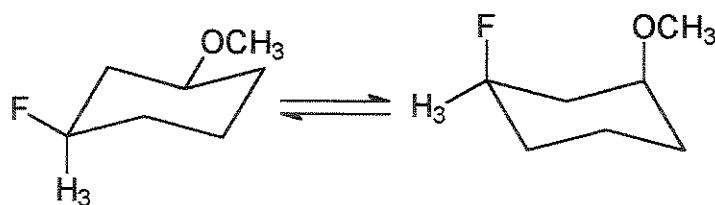
Devido a influência da concentração nos valores de constante de acoplamento $^3J_{H/H}$, observado no item 4.3, realizou-se o estudo do efeito do solvente sobre o equilíbrio conformacional de todos os compostos, principalmente os compostos **6** e **7**, utilizando a concentração de 0,05M, para evitar ao máximo a interferência das ligações de hidrogênio intermoleculares. Este estudo foi realizado na presença da mistura dos isômeros, para compostos que apresentavam mistura de isômeros após a análise dos produtos das reações. Isto foi possível porque os sinais referentes aos hidrogênios H-1 e H-3 do isômero *cis*, aparecem bem

separados dos sinais dos hidrogênios H-1 e H-3 do seu respectivo isômero *trans*, como pode ser visto através dos espectros de RMN de ^1H (Apêndice B).

A análise do efeito do solvente sobre o equilíbrio conformacional do isômero *cis* de todos os compostos foi feita observando os valores de constante de acoplamento ($^3J_{\text{H/H}}$) dos hidrogênios ligados aos carbonos 1 e 3 em vários solventes. Os valores estão apresentados nas Tabelas 13-28.

Como não foi possível obter o 3-fluorcicloexanol (1) experimentalmente, não foi possível fazer o estudo do mesmo, sendo mostrado aqui apenas o estudo do seu respectivo éter, o 3-flúor-1-metoxicicloexano (8). Tanto este éter, como todos os outros preparados, tem como objetivo principal, mostrar a diferença entre o efeito do solvente, sobre os compostos que não podem fazer ligações de hidrogênio intramoleculares (éteres), com os compostos que poderiam fazê-las (álcoois). No caso do composto 8, pôde-se observar além dos valores de constante de acoplamento $^3J_{\text{H/H}}$ para o hidrogênio H-3, o acoplamento $^2J_{\text{H/F}}$ do hidrogênio H-3 com o flúor (Tabela 13).

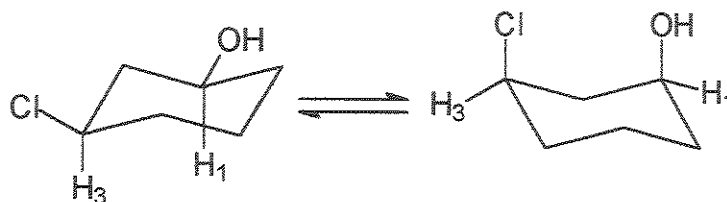
Tabela 13. Constantes de acoplamento^a ($^2J_{\text{H/F}}$ e $^3J_{\text{H/H}}$) do hidrogênio H-3 do isômero *cis* do composto 8 em solventes de diferentes constantes dielétricas (ϵ).



Solvente	ϵ	$^2J_{\text{H3/F}}$	$^3J_{\text{H3/H2a}}$ OU $^3J_{\text{H3/H4a}}$	$^3J_{\text{H3/H2e}}$ OU $^3J_{\text{H3/H4e}}$
CCl_4	2,24	48,32	10,88	4,41
CDCl_3	4,81	48,38	10,69	4,12
Piridina- d_5	12,40	48,51	10,75	3,93
Acetona- d_6	20,70	48,55	10,85	3,94
CD_3CN	37,50	48,55	10,73	4,42
$\text{DMSO-}d_6$	46,70	48,57	10,79	4,27

^a Em Hz.

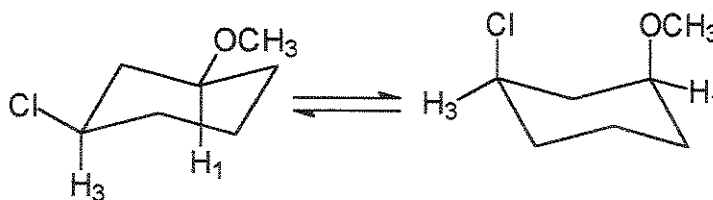
Tabela 14. Constantes de acoplamento^a ($^3J_{H/H}$) dos hidrogênios H-1 e H-3 do *cis*-3-clorocicloexanol (**2**) em solventes de diferentes constantes dielétricas (ϵ).



Solvente	ϵ	$^3J_{H1/H2a}$	$^3J_{H1/H2e}$	$^3J_{H3/H2a}$	$^3J_{H3/H2e}$
		OU $^3J_{H1/H6a}$	OU $^3J_{H1/H6e}$	OU $^3J_{H3/H4a}$	OU $^3J_{H3/H4e}$
CCl ₄	2,24	11,56	4,10	10,54	4,16
CDCl ₃	4,81	11,51	4,11	10,52	4,20
Liq. Puro	—	11,59	3,92	10,95	3,87
Piridina-d ₅	12,40	11,83	4,09	10,87	4,24
Acetona-d ₆	20,70	11,64	4,15	10,84	4,20
CD ₃ CN	37,50	11,75	3,86	10,99	3,46
DMSO-d ₆	46,70	11,66	4,08	10,97	3,83

^a Em Hz.

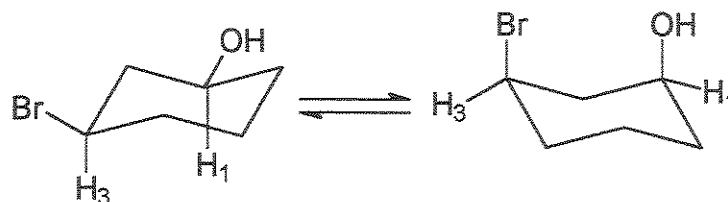
Tabela 15. Constantes de acoplamento^a ($^3J_{H/H}$) dos hidrogênios H-1 e H-3 do *cis*-3-cloro-1-metoxicicloexano (**9**) em solventes de diferentes constantes dielétricas (ϵ).



Solvente	ϵ	$^3J_{H1/H2a}$	$^3J_{H1/H2e}$	$^3J_{H3/H2a}$	$^3J_{H3/H2e}$
		OU $^3J_{H1/H6a}$	OU $^3J_{H1/H6e}$	OU $^3J_{H3/H4a}$	OU $^3J_{H3/H4e}$
CCl ₄	2,24	11,90	4,13	10,84	4,02
CDCl ₃	4,81	11,89	4,14	10,96	4,11
Liq. puro	—	11,88	4,15	10,95	4,13
Piridina-d ₅	12,40	11,87	4,14	10,77	4,30
Acetona-d ₆	20,70	11,84	4,14	10,93	4,20
CD ₃ CN	37,50	11,85	4,12	10,93	4,12
DMSO-d ₆	46,70	11,70	3,76	---	---

^a Em Hz.

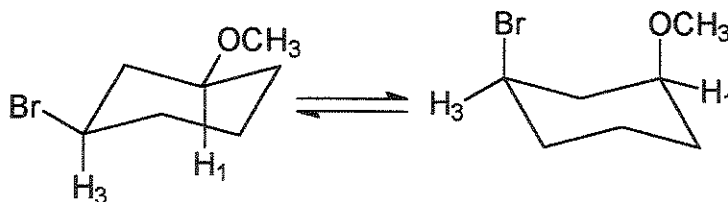
Tabela 16. Constantes de acoplamento^a ($^3J_{H/H}$) dos hidrogênios H-1 e H-3 do *cis*-3-bromocicloexanol (**3**) em solventes de diferentes constantes dielétricas (ϵ).



Solvente	ϵ	$^3J_{H1/H2a}$	$^3J_{H1/H2e}$	$^3J_{H3/H2a}$	$^3J_{H3/H2e}$
		ou $^3J_{H1/H6a}$	ou $^3J_{H1/H6e}$	ou $^3J_{H3/H4a}$	ou $^3J_{H3/H4e}$
CCl ₄	2,24	11,87	4,10	10,59	4,26
CDCl ₃	4,81	11,83	4,15	10,55	4,22
Liq. Puro	—	11,90	3,87	10,95	3,87
Piridina-d ₅	12,40	11,97	4,18	10,90	4,21
Acetona-d ₆	20,70	12,08	4,15	10,91	4,21
CD ₃ CN	37,50	12,08	4,12	10,93	4,25
DMSO-d ₆	46,70	12,01	4,14	10,79	4,18

^a Em Hz.

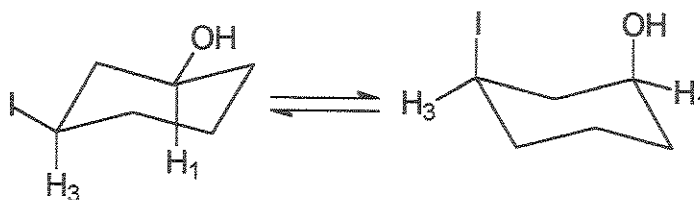
Tabela 17. Constantes de acoplamento^a ($^3J_{H/H}$) dos hidrogênios H-1 e H-3 do *cis*-3-bromo-1-metoxicicloexano (**10**) em solventes de diferentes constantes dielétricas (ϵ).



Solvente	ϵ	$^3J_{H1/H2a}$	$^3J_{H1/H2e}$	$^3J_{H3/H2a}$	$^3J_{H3/H2e}$
		ou $^3J_{H1/H6a}$	ou $^3J_{H1/H6e}$	ou $^3J_{H3/H4a}$	ou $^3J_{H3/H4e}$
CCl ₄	2,24	12,10	4,10	10,72	4,17
CDCl ₃	4,81	12,09	4,03	10,79	4,08
Liq. puro	—	12,03	4,13	10,72	4,02
Piridina-d ₅	12,40	11,91	4,11	10,72	4,06
Acetona-d ₆	20,70	12,04	4,14	10,93	4,11
CD ₃ CN	37,50	12,06	4,14	10,88	4,11
DMSO-d ₆	46,70	11,98	4,14	10,77	4,09

^a Em Hz.

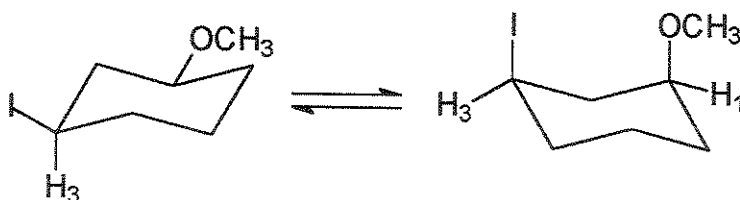
Tabela 18. Constantes de acoplamento^a ($^3J_{H/H}$) dos hidrogênios H-1 e H-3 do *cis*-3-iodocicloexanol (**4**) em solventes de diferentes constantes dielétricas (ϵ).



Solvente	ϵ	$^3J_{H1/H2a}$	$^3J_{H1/H2e}$	$^3J_{H3/H2a}$	$^3J_{H3/H2e}$
		OU $^3J_{H1/H6a}$	OU $^3J_{H1/H6e}$	OU $^3J_{H3/H4a}$	OU $^3J_{H3/H4e}$
CCl ₄	2,24	10,61	4,23	12,32	3,97
CDCl ₃	4,81	10,64	4,29	12,35	3,99
Liq. puro	—	10,79	4,09	12,44	3,96
Piridina-d ₅	12,40	10,79	4,21	12,46	3,97
Acetona-d ₆	20,70	10,82	4,43	12,42	3,99
CD ₃ CN	37,50	10,81	4,30	12,39	3,98
DMSO-d ₆	46,70	10,81	4,20	12,41	3,99

^a Em Hz.

Tabela 19. Constantes de acoplamento^a ($^3J_{H/H}$) dos hidrogênios H-1 e H-3 do *cis*-3-iodo-1-metoxicicloexano (**11**) em solventes de diferentes constantes dielétricas (ϵ).



Solvente	ϵ	$^3J_{H1/H2a}$	$^3J_{H1/H2e}$	$^3J_{H3/H2a}$	$^3J_{H3/H2e}$
		OU $^3J_{H1/H6a}$	OU $^3J_{H1/H6e}$	OU $^3J_{H3/H4a}$	OU $^3J_{H3/H4e}$
CCl ₄	2,24	10,61	4,17	12,51	3,94
CDCl ₃	4,81	10,72	4,07	12,42	3,98
Liq. puro	—	—	—	—	—
Piridina-d ₅	12,40	10,62	4,18	12,39	3,99
Acetona-d ₆	20,70	10,84	4,05	12,36	3,94
CD ₃ CN	37,50	10,84	4,12	12,36	4,00
DMSO-d ₆	46,70	10,86	4,12	12,29	3,97

^a Em Hz.

Tabela 20. Constantes de acoplamento^a ($^3J_{H/H}$) dos hidrogênios H-1 dos isômeros *cis* e *trans* do 3-metilcicloexanol (**5**) em solventes de diferentes constantes dielétricas (ϵ).

Solvente	ϵ	$^3J_{H1/H2a}$ ou $^3J_{H1/H6a}$		$^3J_{H1/H2e}$ ou $^3J_{H1/H6e}$	
		5 cis		5 trans	
CCl ₄	2,24	10,92	4,19	4,7	2,4
CDCl ₃	4,81	10,90	4,32	4,7	2,5
Liq. Puro	—	10,88	4,13	4,7	2,5
Piridina-d ₅	12,40	10,79	4,18	4,6	2,4
Acetona-d ₆	20,70	10,82	4,25	4,7	2,5
CD ₃ CN	37,50	10,96	4,02	5,1	2,5
DMSO-d ₆	46,70	10,88	4,18	4,7	2,4

^a Em Hz.

Tabela 21. Constante de acoplamento^a ($^3J_{H/H}$) dos hidrogênios H-1 dos isômeros *cis* e *trans* do 3-metil-1-metoxicicloexano (**12**) em solventes de diferentes constantes dielétricas (ϵ).

Solvente	ϵ	$^3J_{H1/H2a}$ ou $^3J_{H1/H6a}$		$^3J_{H1/H2e}$ ou $^3J_{H1/H6e}$	
		12 cis		12 trans	
CCl ₄	2,24	10,87	4,11	4,9	2,5
CDCl ₃	4,81	10,94	4,18	4,4	2,3
Liq. puro	—	10,88	4,12	4,2	2,1
Piridina-d ₅	12,40	10,75	4,04	4,7	2,3
Acetona-d ₆	20,70	10,93	4,11	4,2	2,2
CD ₃ CN	37,50	10,96	4,12	4,3	2,3
DMSO-d ₆	46,70	10,96	4,09	4,4	2,2

^a Em Hz.

Pôde-se observar através dos valores grandes de constantes de acoplamento das Tabela 13-21, que os confôrmeros com os grupos nas posições equatoriais (**ee**) são predominantes no equilíbrio em relação aos confôrmeros com os grupos nas posições axiais (**aa**), tanto em solventes polares como em solventes apolares. Esta maior estabilidade deve-se as interações estéricas, ou seja, quando os dois substituintes estão nas posições equatoriais, ocorre um menor impedimento estérico, deixando essa conformação mais estável, já quando os substituintes estão nas posições axiais, ocorre uma interação 1,3-diaxial entre os grupos substituintes e também com o hidrogênio axial (H_{5ax}), deixando esta forma que é bem mais polar, menos estável, mesmo em solventes mais polares.^{2,3}

Como não há variação nos valores de constante de acoplamento $^3J_{H/H}$ para os hidrogênio H-1 e H-3, com a mudança de um solvente menos para um mais polar, pode-se discordar dos resultados teóricos, presentes na literatura,¹⁹ que sugeriram que a conformação é favorecida no equilíbrio conformacional em solventes mais polares para o isômero *cis* dos di-halocicloexanos 1,3-dissubstituídos.

No caso do isômero *cis* dos compostos **5** e **12**, observou-se que o confôrmero diequatorial é predominante no equilíbrio, devido as constantes de acoplamento do hidrogênio H-1 serem grandes. Para o isômero *trans* destes compostos, observou-se, que apesar de existir um equilíbrio entre os confôrmeros **5ae** e **5ea** (composto **5**) e **12ae** e **12ea** (composto **12**), estes equilíbrios estão mais deslocados para os confôrmeros **5ea** e **12ea** (Tabelas 20 e 21).

Para os compostos **5** e **12**, foram avaliados os valores das constantes de acoplamento somente com relação ao hidrogênio ligado ao carbono C-1, visto que o hidrogênio referente ao carbono C-3, apresenta um multipeto, devido ao acoplamento com os hidrogênios H-2e, H-2a, H-4e, H-4a e com os hidrogênios da metila. Para estes compostos, pôde-se estudar o efeito do solvente tanto do isômero *cis* como do isômero *trans*, e não se observou variação nos valores das constantes de acoplamento com o aumento da polaridade do solvente, mostrando que o equilíbrio em ambos os isômeros é independente do solvente.

Analisando os resultados obtidos através do estudo do efeito do solvente para o isômero *cis* do composto **6** (Tabela 22), pôde-se observar uma grande mudança nos valores das constantes de acoplamento com relação a mudança da polaridade do solvente. Mostrando que em solventes menos polares, o equilíbrio está mais deslocado em relação ao confômero diaxial, dando um valor de constante de acoplamento de 6,82 Hz em C₆D₁₂ (Tabela 22). Neste solvente, a proporção do confômero diaxial no equilíbrio é significativa. Isso é possível porque o isômero *cis* deste composto é diferente dos mostrados até aqui, ou seja, ele permite a formação de ligações de hidrogênio intramoleculares. Estas ligações são favorecidas em solventes menos polares, devido ocorrer uma menor solvatação dos grupos substituintes. Neste caso, o efeito da estabilização da ligação de hidrogênio intramolecular é mais importante do que o efeito estérico 1,3-diaxial existente entre os grupos substituintes e com o outro hidrogênio axial (H_{5ax}).

A mudança de um solvente menos para um mais polar, faz com que cada vez mais o solvente solvate melhor os grupos substituintes, favorecendo a forma diequatorial. Isto ocorre porque quando os grupos substituintes estão na posição equatorial, eles estão mais expostos as moléculas de solvente do que quando estão nas posições axiais. Pôde-se verificar isto, analisando o valor da constante de acoplamento de 10,43 Hz em DMSO (Tabela 22), que corresponde a um acoplamento grande no qual os hidrogênios axiais H-1 com H-2a ou H-6a e o H-3 com H-2a ou H-4a estão em ângulo próximo de 180° com base na Curva de Karplus.

Analisando esses resultados, pode-se dizer que os fatores que governam o equilíbrio conformacional dos compostos 1,3-dissubstituídos, não são os fatores relacionados a polaridade do solvente, como acontece para os cicloexanos 1,2-dissubstituídos, na qual, o aumento da polaridade do solvente estabiliza mais o confômero diequatorial que é o mais polar.^{4,7,8} No caso dos cicloexanos 1,3-dissubstituídos, o equilíbrio conformacional não é influenciado pela polaridade do solvente, visto que não há um favorecimento de um determinado confômero com a mudança de um solvente menos para um mais polar. O equilíbrio

conformacional do isômero *cis* dos cicloexanos 1,3-dissubstituídos, só são alterados, se os grupos substituintes puderem fazer uma ligação de hidrogênio intramolecular.

Para demonstrar de uma forma qualitativa, como a proporção dos confôrmeros diequatorial (6ee) e diaxial (6aa) mudam com a mudança de um solvente menos para um mais polar, fez-se a determinação da diferença de energia entre estes confôrmeros em cada solvente. Estas diferenças de energia foram obtidas utilizando os valores de constante de acoplamento experimentais, em cada solvente chamados de J_M , e os valores de constante de acoplamento para cada um dos confôrmeros separadamente. Estes valores não podem ser determinados experimentalmente, uma vez que sempre se observa uma média à temperatura ambiente. Portanto a determinação desses valores só foi possível teoricamente, utilizando o programa PCMODEL 7.5.⁶⁸ Este programa é baseado na mecânica molecular (MM) e fornece valores de constantes de acoplamento para todos os hidrogênios de cada confôrmero, representando os confôrmeros isoladamente, como se estivessem num equilíbrio lento (baixa temperatura). Os valores de constante de acoplamento foram introduzidas na equação 13 ou 14, para obter os valores de fração molar (X).

$$J_M = X_e J_e + X_a J_a \quad \text{Eq. 13}$$

Considerando $X_a + X_e = 1$, podemos rescrever esta equação como:

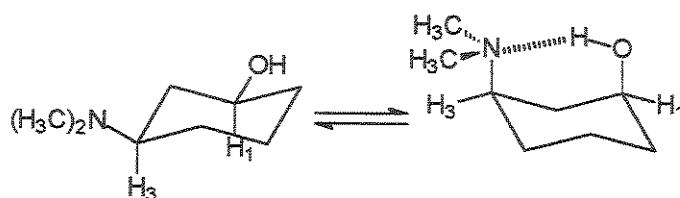
$$X_e = \frac{J_M - J_a}{J_e - J_a} \quad \text{Eq. 14}$$

Utilizando a equação 3 (item 2.4), pode-se determinar o valor de K. Tendo o valor de K, pode-se determinar o valor de ΔG à 25°C, utilizando a equação 4 (item 2.4).

Sendo assim, pôde-se observar através da Tabela 22, que o valor da fração molar para o confôrmero diequatorial do *cis*-3-N,N-dimetilaminocicloexanol aumenta de 0,36 em C_6D_{12} para 0,89 em DMSO, enquanto que a diferença de energia entre as duas conformações aumenta de 0,35 kcal mol⁻¹ em favor do confôrmero diaxial (C_6D_{12}) para 1,26 kcal mol⁻¹ em favor do confôrmero diequatorial (DMSO). Estes valores mostram de uma forma mais clara, que os

solventes mais polares, competem com a ligação de hidrogênio intramolecular, solvatando melhor o confômero diequatorial e conseqüentemente deslocando o equilíbrio para este último. Já os solventes apolares, que não são bons agentes solvantes, não interagem com os confômeros, fazendo com que o confômero diaxial, mais estável nestas condições por fazer ligação de hidrogênio intramolecular, esteja em maior proporção no equilíbrio conformacional.

Tabela 22. Constantes de acoplamento ($^3J_{H/H}$)^a do hidrogênio H-1^b do isômero *cis*-3-N,N-dimetilaminocicloexanol (**6**), frações molares (X) e energia livre (ΔG_{ee-aa}) em solventes de diferentes constantes dielétricas (ϵ).



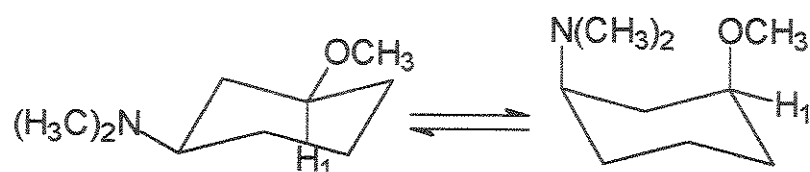
Solvente ^c	ϵ	$^3J_{H1/H2a}$ ou $^3J_{H1/H6a}$	$^3J_{H1/H2e}$ ou $^3J_{H1/H6e}$	Xee ^d	ΔG_{ee-aa} ^d
C ₆ D ₁₂	2,06	6,82	2,99	0,36	0,35
CCl ₄	2,24	7,50	3,68	0,46	-0,10
CDCl ₃	4,81	7,77	3,83	0,50	0,00
CD ₂ Cl ₂	9,08	7,96	3,84	0,53	-0,06
Piridina-d ₅	12,40	10,50	4,02	0,90	-1,33
Acetona-d ₆	20,70	10,09	4,01	0,84	-1,00
CD ₃ CN	37,50	9,89	3,83	0,81	-0,87
DMSO-d ₆	46,70	10,43	3,48	0,89	-1,26

^a Em Hz. ^bO hidrogênio H-3 fica sobreposto. ^cConcentração de 0,05M. ^dFração molar e ΔG (kcal mol⁻¹) obtidos através dos valores de constante de acoplamento experimentais e calculadas pelo programa PCMODEL 7.5 ($^3J_{H1a/H2a}$ ou $^3J_{H1a/H6a} = 11,15$ e $^3J_{H1e/H2e}$ ou $^3J_{H1e/H6e} = 4,41$).

O estudo do efeito do solvente para o éter do composto **6** (composto **13**), exemplifica bem a importância desses compostos, quando seus respectivos álcoois podem fazer ligações de hidrogênio intramoleculares. Portanto, através dos valores de constante de acoplamento $^3J_{H/H}$ apresentados na Tabela 23, para o *cis*-3-N,N-dimetilamino-1-metoxicicloexano (**13**), pôde-se comprovar a presença

da ligação de hidrogênio intramolecular no *cis*-3-N,N-dimetilaminocicloexanol (**6**), visto que os valores de constante de acoplamento apresentados na Tabela 23, não variam com a mudança do solvente, e mostram que o confôrmero predominante nesse equilíbrio é o confôrmero diequatorial. Neste caso o efeito predominante não é mais o efeito da ligação de hidrogênio intramolecular e sim o efeito estérico 1,3-diaxial.

Tabela 23. Constantes de acoplamento^a ($^3J_{H/H}$) do hidrogênio H-1^b do isômero *cis*-3-N,N-dimetilamino-1-metoxicicloexano (**13**) em solventes de diferentes constantes dielétricas (ϵ).^c



Solvente	ϵ	$^3J_{H1/H2a}$ ou $^3J_{H1/H6a}$	$^3J_{H1/H2e}$ ou $^3J_{H1/H6e}$
CCl ₄	2,24	10,88	4,04
CDCl ₃	4,81	10,96	4,04
Liq. Puro	—	10,92	4,03
Piridina-d ₅	12,40	10,63	4,14
Acetona-d ₆	20,70	10,86	4,08
CD ₃ CN	37,50	10,92	4,12
DMSO-d ₆	46,70	10,96	4,10

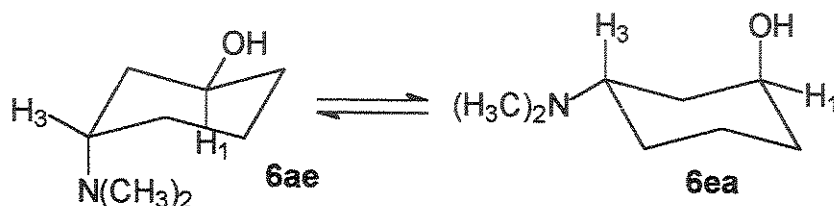
^a Em Hz. ^b O hidrogênio H-3 fica sobreposto. ^c Concentração 0,05M.

No caso do isômero *trans* dos compostos **6** e **13** (Tabelas 24 e 25), pôde-se observar que o equilíbrio conformacional destes compostos não é influenciado pelo solvente, visto que não há mudanças significativas nos valores das constantes de acoplamento.

Através da comparação dos valores de constante de acoplamento do hidrogênio H-1 com o H-3, pôde-se observar que apesar dos confôrmeros **6ae** e **13ae** estarem em equilíbrio com os confôrmeros **6ea** e **13ea**, respectivamente, o grupo dimetilamino por ser mais volumoso, desloca o equilíbrio para os

confômeros **6ea** e **13ea**, visto que estes confômeros mantêm o grupo dimetilamino na posição equatorial.

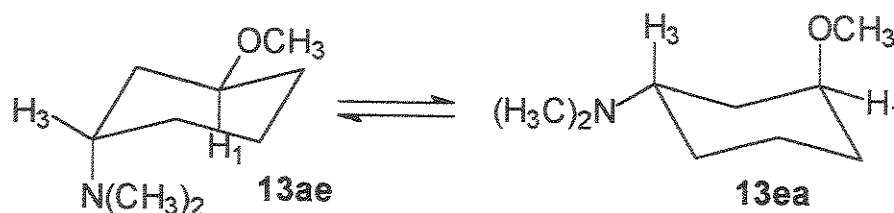
Tabela 24. Constantes de acoplamento^a ($^3J_{H/H}$) dos hidrogênios H-1 e H-3 do isômero *trans*-3-N,N-dimetilaminocicloexanol (**6**) em solventes^b de diferentes constantes dielétricas (ϵ).



Solvente	ϵ	$^3J_{H1/H2a}$	$^3J_{H1/H2e}$	$^3J_{H3/H2a}$	$^3J_{H3/H2e}$
		OU $^3J_{H1/H6a}$	OU $^3J_{H1/H6e}$	OU $^3J_{H3/H4a}$	OU $^3J_{H3/H4e}$
C_6D_{12}	2,06	5,06	2,79	9,85	3,28
CCl_4	2,24	4,82	2,61	10,14	3,32
$CDCl_3$	4,81	---	---	10,57	3,42
CD_2Cl_2	9,08	4,78	2,65	10,16	3,43
Piridina- d_5	12,40	---	---	9,88	3,34
Acetona- d_6	20,70	5,25	2,78	9,88	3,34
CD_3CN	37,50	5,05	2,74	9,69	3,33
$DMSO-d_6$	46,70	---	---	9,84	3,36

^a Em Hz. ^b Concentração de 0,05M.

Tabela 25. Constantes de acoplamento^a ($^3J_{H/H}$) dos hidrogênios H-1^b e H-3 do isômero *trans*-3-N,N-dimetilamino-1-metoxicicloexano (**13**) em solventes de diferentes constantes dielétricas (ϵ).^c

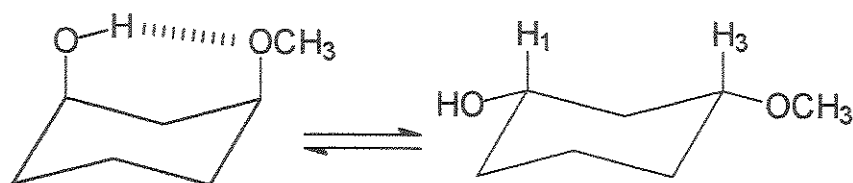


Solvente	ϵ	$^3J_{H1/H2a}$	$^3J_{H1/H2e}$	$^3J_{H3/H2a}$	$^3J_{H3/H2e}$
		OU $^3J_{H1/H6a}$	OU $^3J_{H1/H6e}$	OU $^3J_{H3/H4a}$	OU $^3J_{H3/H4e}$
CCl ₄	2,24	4,66	2,46	10,54	3,41
CDCl ₃	4,81	4,66	2,38	10,89	3,45
Liq. puro	—	4,62	2,54	10,37	3,38
Piridina-d ₅	12,40	4,86	2,51	—	—
Acetona-d ₆	20,70	4,92	2,59	10,25	3,35
CD ₃ CN	37,50	4,85	2,56	10,27	3,36
DMSO-d ₆	46,70	4,70	2,59	10,43	3,44

^a Em Hz. ^b O hidrogênio H-3 fica sobreposto. ^c Concentração 0,05M.

O estudo do efeito do solvente para o isômero *cis*-3-metoxicicloexanol (**7**), mostra também uma grande mudança nos valores das constantes de acoplamento com relação a mudança na polaridade dos solventes (Tabela 26). Pôde-se observar que os valores de constante de acoplamento aumentam com a mudança de um solvente menos para um mais polar, sendo que nos solventes menos polares como C₆D₁₂, CCl₄ e CDCl₃, o equilíbrio está mais deslocado para o conformero diaxial. Isso é possível porque o isômero *cis* deste composto também pode fazer ligações de hidrogênio intramoleculares, como acontece para o *cis*-3-N,N-dimetilaminocicloexanol (**6**). Portanto esse equilíbrio mostra novamente que em solventes menos polares, a ligação de hidrogênio intramolecular é mais importante do que o efeito estérico existente entre os grupos substituintes, além de mostrar que a mudança de um solvente menos para um mais polar, favorece o conformero diequatorial, devido a solvatação dos grupos substituintes ser favorecida quando eles estão na posição equatorial.³

Tabela 26. Constantes de acoplamento ($^3J_{H/H}$)^a dos hidrogênios H-1 e H-3, frações molares (X) e ΔG para o isômero *cis*-3-metoxicicloexanol (**7**) em solventes^b de diferentes constantes dielétricas (ϵ).



Solvente	ϵ	$^3J_{H1/H2a}$	$^3J_{H1/H2e}$	$^3J_{H3/H2a}$	$^3J_{H3/H2e}$	X _{ee} ^d	ΔG_{ee-aa} ^d
		ou $^3J_{H1/H6a}$	ou $^3J_{H1/H6e}$	ou $^3J_{H3/H4a}$	ou $^3J_{H3/H4e}$		
C ₆ D ₁₂	2,05	6,65	3,42	— ^c	— ^c	0,33	0,41
CCl ₄	2,24	7,34	3,67	— ^c	— ^c	0,44	0,15
CDCl ₃	4,81	7,57	4,19	— ^c	— ^c	0,47	0,07
CD ₂ Cl ₂ -d ₂	9,08	8,40	4,28	— ^c	— ^c	0,59	-0,22
Liq. Puro	—	10,55	4,03	10,73	3,88	0,91	-1,39
Piridina-d ₅	12,40	10,75	4,16	10,54	4,12	0,94	-1,65
Acetona-d ₆	20,70	—	—	10,42	3,97	—	—
CD ₃ CN	37,50	—	—	10,31	4,02	—	—
DMSO-d ₆	46,70	10,92	4,18	11,00	4,09	0,97	-2,01

^a Em Hz. ^bConcentração: 0,05M. ^cSobreposto pelos hidrogênios do OCH₃. ^dFração molar e ΔG (kcal mol⁻¹) obtidos através dos valores de constante de acoplamento experimentais e calculadas pelo programa PCMODEL 7.5 ($^3J_{H1a/H2a}$ ou $^3J_{H1a/H6a} = 11,14$ e $^3J_{H1e/H2e}$ ou $^3J_{H1e/H6e} = 4,40$).

O estudo do efeito do solvente sobre o equilíbrio conformacional do isômero *trans* do composto **7**, mostra através dos valores de constante de acoplamento, apresentados na Tabela 27, que este equilíbrio é levemente alterado pela mudança de um solvente menos para um mais polar, na qual os valores de constante de acoplamento do hidrogênio H-1 diminuem com a polaridade do solvente, enquanto que para o hidrogênio H-3 aumentam. Neste caso o isômero *trans* passa de uma forma que favorece um pouco mais o confômero **7ae** para uma situação de equilíbrio em solventes mais polares. Como pode ser visto na Tabela 27, o confômero **7ae** diminui de 59 % em C₆D₁₂ para 51% em DMSO,

enquanto a diferença de energia entre as duas conformações diminui de 0,20 para 0,03 kcal mol⁻¹.

Tabela 27. Constantes de acoplamento ($^3J_{H/H}$)^a dos hidrogênios H-1 e H-3, frações molares (X) e ΔG para o isômero *trans*-3-metoxicicloexanol (**7**) em solventes^b de diferentes constantes dielétricas (ϵ).

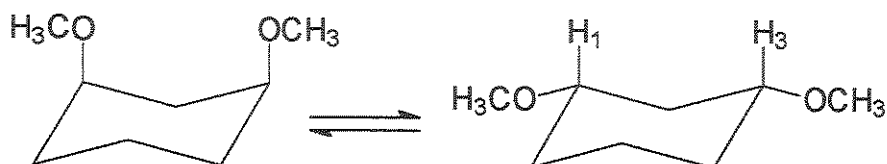
Solvente	ϵ	$^3J_{H1/H2a}$	$^3J_{H1/H2e}$	$^3J_{H3/H2a}$	$^3J_{H3/H2e}$	X _{ea} ^c	ΔG_{ea-ae} ^c
		ou $^3J_{H1/H6a}$	ou $^3J_{H1/H6e}$	ou $^3J_{H3/H4a}$	ou $^3J_{H3/H4e}$		
C ₆ D ₁₂	2,05	8,11	3,95	5,84	3,14	0,59	-0,20
CCl ₄	2,24	—	—	—	—	—	—
CDCl ₃	4,81	8,02	3,94	5,92	3,20	0,57	-0,17
CD ₂ Cl ₂ -d ₂	9,08	—	—	—	—	—	—
Liq. Puro	—	7,98	3,86	—	—	0,57	-0,16
Piridina-d ₅	12,40	7,69	3,76	6,18	3,21	0,53	-0,06
Acetona-d ₆	20,70	7,73	3,87	—	—	0,53	-0,08
CD ₃ CN	37,50	7,80	3,85	—	—	0,54	-0,10
DMSO-d ₆	46,70	7,60	3,69	6,48	3,25	0,51	-0,03

^a Em Hz. ^bConcentração: 0.05M. ^cFração molar e ΔG (kcal mol⁻¹) obtidos através dos valores de constante de acoplamento experimentais e calculadas pelo programa PCMODEL 7.5 ($^3J_{H1a/H2a}$ ou $^3J_{H1a/H6a} = 11,08$ e $^3J_{H1e/H2e}$ ou $^3J_{H1e/H6e} = 3,92$ Hz).

O estudo feito para o *cis*-1,3-dimetoxicicloexano (**14**), volta a exemplificar bem a importância dos éteres, quando existe a interferência da ligação de hidrogênio intramolecular no equilíbrio conformacional do isômero *cis* dos cicloexanos 1,3-dissubstituídos. Os valores de constante de acoplamento $^3J_{H/H}$ apresentados na Tabela 28, para o *cis*-1,3-dimetoxicicloexano (**14**) demonstram que a ligação de hidrogênio intramolecular está presente no equilíbrio conformacional do *cis*-3-metoxicicloexanol (**7**), além de mostrar que o confômero

mais estável nesse equilíbrio é o confômero diequatorial pelos mesmos motivos apresentados para o isômero *cis* do composto **13**.

Tabela 28. Constante de acoplamento^a ($^3J_{H/H}$) dos hidrogênios H-1^b do *cis*-1,3-dimetoxicicloexano (**14**) em solventes de diferentes constantes dielétricas (ϵ).



Solvente	ϵ	$^3J_{H1/H2a}$ ou $^3J_{H1/H6a}$	$^3J_{H1/H2e}$ ou $^3J_{H1/H6e}$
CCl ₄	2,24	10,62	3,98
CDCl ₃	4,81	10,75	4,02
Liq. puro	—	10,98	4,02
Piridina-d ₅	12,40	10,84	4,16
Acetona-d ₆	20,70	10,98	4,08
CD ₃ CN	37,50	10,98	4,08
DMSO-d ₆	46,70	10,98	4,12

^a em Hz. ^b Constantes de acoplamento $^3J_{H/H}$ do hidrogênio H-3 são iguais ao do hidrogênio H-1.

4.5 – Efeito da temperatura no Equilíbrio Conformacional dos Cicloexanos 1,3-dissubstituídos.

O estudo do efeito da temperatura no equilíbrio conformacional dos cicloexanos mono- e dissubstituídos^{56,57,59-61} é muito usado para determinar a proporção dos possíveis confôrmeros, quando a diferença de energia entre eles é pequena.

No caso dos cicloexanos 1,3-dissubstituídos, observou-se que é difícil determinar a proporção do confôrmero diaxial, porque a diferença de energia conformacional entre os confôrmeros diequatorial e diaxial é muito grande, em favor do confôrmero diequatorial. Mesmo para o isômero *cis* dos compostos 6 e 7, que podem fazer ligações de hidrogênio intramoleculares, observou-se apenas o confôrmero diequatorial à baixa temperatura (Apêndice C-6.1 e C-7.2, respectivamente). No caso destes dois últimos a ligação de hidrogênio intramolecular é perdida com o abaixamento da temperatura.

A maior estabilização do confôrmero diequatorial, deve-se ao fato de que quando os grupos substituintes estão nas posições equatoriais, não existe repulsão entre esses grupos e os hidrogênios do anel cicloexânico, que ocorre quando eles estão na posição axial (interação 1,3-diaxial). Consequentemente a energia do confôrmero diequatorial é muito menor do que a do confôrmero diaxial, como apresentado na Tabela 29. Estes valores de diferença de energia referem-se:

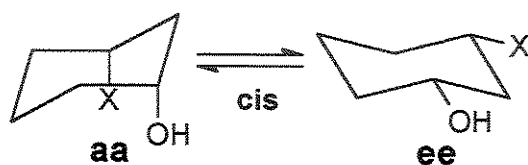
1º) A diferença de energia (ΔG_{PC}) entre os confôrmeros **aa** e **ee**, obtida através das equações 3, 4 (item 2.4) e 13, 14 (item 4.4), utilizando os valores das constantes de acoplamento, fornecidos pelo programa PCMODEL 7.5 e obtidas através dos espectros de RMN de ^1H a 20°C (Tabelas 30 e 31).

2º) A diferença de energia (ΔG_J) entre os confôrmeros **aa** e **ee**, obtida através das equações 3, 4, 13 e 14, utilizando os valores de constante de acoplamento dos espectros de RMN de ^1H à 20 e -90°C (Tabelas 30 e 31).

Como não foi possível determinar experimentalmente, nenhum valor de constante de acoplamento $^3J_{H/H}$ entre os hidrogênios H-1e/H-2e ou H-6e e H-

3e/H-2e ou H-4e a baixa temperatura (-90°C), por não ser possível observar o conformero diaxial, realizou-se uma aproximação já utilizada por outros pesquisadores,¹¹ que consiste em considerar que os valores de constante de acoplamento $^3J_{\text{H/H}}$ entre os hidrogênios H-1a/H2e ou H-6e e H-3a/H-2e ou H-4e, obtidos experimentalmente a -90°C para o conformero diequatorial, são iguais aos valores não determinados de $^3J_{\text{H/H}}$ para os hidrogênios H-1e/H-2e ou H-6e e H-3e/H-2e ou H-4e, respectivamente, para com isso, obter os valores de diferença de energia ΔG_{J} (Tabela 29).

Tabela 29. Diferença da energia mínima conformacional (ΔG)^a entre os conformeros aa $\leftrightarrow$ ee e Fração Molar (X) do conformero ee obtida para o isômero *cis* dos compostos 1 – 14.



Composto	Substituintes		ΔG_{PC}^b	ΔG_{J}^c	Xee ^b	Xee ^c
1	F	OH	—	—	—	—
2	Cl	OH	-1,69	-1,76	0,95	0,95
3	Br	OH	-1,82	-1,87	0,96	0,96
4	I	OH	-1,84	-2,01	0,96	0,97
5	CH ₃	OH	-1,93	-2,49	0,96	0,99
6	N(CH ₃) ₂	OH	-0,04	—	0,52	—
7	CH ₃ O	OH	0,16	—	0,44	—
8	F	OCH ₃	-1,39	-1,46	0,91	0,92
9	Cl	OCH ₃	-2,41	-2,05	0,98	0,97
10	Br	OCH ₃	-2,34	-2,28	0,98	0,98
11	I	OCH ₃	-1,98	-2,38	0,97	0,98
12	CH ₃	OCH ₃	-1,75	-2,63	0,95	0,99
13	N(CH ₃) ₂	OCH ₃	-1,75	—	0,95	1,00
14	CH ₃ O	OCH ₃	-1,44	-1,73	0,92	0,95

^a kcal mol⁻¹. ^bObtidas através das constantes de acoplamento ($^3J_{\text{H/H}}$) experimentais (20°C) e calculadas pelo PCMODEL 7.5. ^cObtidas através das constantes de acoplamento ($^3J_{\text{H/H}}$) experimentais de RMN de ^1H à 20 e -90°C .

Tabela 30. Constantes de acoplamento ($^3J_{H/H}$)^a dos hidrogênios H-1 e H-3 para os conformeros **aa** e **ee**, do isômero *cis* dos compostos de **1** à **7**, calculadas pelo programa PCMODEL 7.5 e obtidas experimentalmente^{b,c}.

Confômero	$^3J_{H1/H2a}$ OU $^3J_{H1/H6a}$	$^3J_{H1/H2e}$ OU $^3J_{H1/H6e}$	$^3J_{H3/H2a}$ OU $^3J_{H3/H4a}$	$^3J_{H3/H2e}$ OU $^3J_{H3/H4e}$
1aa	2,44	3,69	1,52	4,07
1ee	11,14	4,82	11,23	4,84
2aa	2,62	3,59	3,40	3,09
2ee	11,14 (10,85) [10,47]	4,79 (3,77) [4,08]	11,56 (11,72) [11,38]	4,23 (3,95) [4,10]
3aa	2,68	3,56	3,75	2,86
3ee	11,14 (10,74) [10,48]	4,78 (4,07) [4,16]	11,79 (12,12) [11,77]	4,07 (4,09) [4,11]
4aa	2,50	3,75	4,48	2,25
4ee	11,14 [10,52]	4,79 [4,06]	12,24 (12,50) [12,22]	3,69 (3,95) [3,95]
5aa	2,60	3,61	4,74	2,03
5ee	11,13 (10,95) [10,85]	4,79 (4,18) [4,25]	12,34	3,31
6aa	2,05	4,41	2,92	3,71
6ee	11,15 [7,88]	4,73 [3,81]	11,81	3,11
7aa	1,91	4,40	1,98	4,23
7ee	11,14 [7,35]	4,79 [3,67]	11,21 [7,25]	4,71 [3,61]

^a Em Hz. ^b Entre parênteses, em CS₂/CD₂Cl₂ à -90°C. ^c Entre colchetes, em CS₂/CD₂Cl₂ à 20°C.

Tabela 31. Constantes de acoplamento ($^3J_{H/H}$)^a dos hidrogênios H-1 e H-3 para os confômeros **aa** e **ee** do isômero *cis* dos compostos **8** à **14**, calculadas pelo programa PCMODEL 7.5 e obtidas experimentalmente^{b,c}.

Confômero	$^3J_{H1/H2a}$ OU $^3J_{H1/H6a}$	$^3J_{H1/H2e}$ OU $^3J_{H1/H6e}$	$^3J_{H3/H2a}$ OU $^3J_{H3/H4a}$	$^3J_{H3/H2e}$ OU $^3J_{H3/H4e}$
8aa	2,38	3,84	1,64	4,08
8ee	11,21 (11,38)	4,69 (3,82)	11,26 (11,19) [10,63]	4,75 (4,02) [4,41]
9aa	2,56	3,72	3,45	3,15
9ee	11,22 (11,05) [10,79]	4,66 (4,03) [4,09]	11,58 (11,97) [11,78]	4,16 (4,04) [4,17]
10aa	2,65	3,65	3,76	2,94
10ee	11,21 (10,90) [10,72]	4,65 (4,03) [4,08]	11,81 (12,18) [12,05]	4,00 (4,04) [4,11]
11aa	2,65	3,64	4,45	2,36
11ee	11,21 (10,76) [10,63]	4,67 (4,01) [4,08]	12,23 (12,48) [12,34]	3,69 (3,88) [3,94]
12aa	2,53	3,76	4,80	2,01
12ee	11,21 (10,92) [10,84]	4,66 (4,07) [4,12]	12,35	3,23
13aa	2,44	4,04	3,19	3,50
13ee	11,22 (10,83) [10,86]	4,60 (4,04) [4,07]	11,81	3,05
14aa	2,38	3,98	2,48	3,76
14ee	11,23 (10,98) [10,62]	4,62 (3,98) [3,98]	11,21 (10,98) [10,62]	4,67 (3,98) [3,98]

^a Em Hz. ^b Entre parênteses, em CS₂/CD₂Cl₂ à -90°C. ^c Entre colchetes, em CS₂/CD₂Cl₂ à 20°C.

Através da análise das Tabelas 30 e 31, pôde-se observar uma boa concordância entre os resultados obtidos através das constantes de acoplamentos calculadas pelo PCMODEL 7.5 e as obtidas experimentalmente através dos espectros de RMN de ¹H a -90°C. Esta boa concordância, mostra que os resultados obtidos pelo programa PCMODEL 7.5 podem ser correlacionados com os resultados experimentais a fim de se obter uma boa proporção dos confômeros, qualitativamente.

Pôde-se observar, principalmente através da Tabela 31 que os valores experimentais de constante de acoplamento $^3J_{H1/H2a}$ ou $H6a$ do hidrogênio H-1, diminui com a mudança do halogênio menos para o mais volumoso, sendo que o valor diminui de 11,38 Hz, para 10,76 Hz nos compostos **8** e **11**, respectivamente. Quando observou-se os valores do hidrogênio H-3, constatou-se que também ocorre uma variação, mas no sentido oposto. O valor da constante de acoplamento do hidrogênio H-3 aumenta de 11,19 Hz para 12,48 Hz nos compostos **8** e **11**, respectivamente. Estas variações estão diretamente relacionadas com o valor do ângulo diedro, ou seja, os ângulos diedros $H_{1a}-C_1-C_6-H_{6a}$, $H_{1a}-C_1-C_2-H_{2a}$, $H_{3a}-C_3-C_4-H_{4a}$ e $H_{3a}-C_3-C_2-H_{2a}$ estão variando proporcionalmente com a mudança de um halogênio menos para um mais volumoso. Como a do hidrogênio H-1 está variando, acredita-se que pode estar ocorrendo outro efeito, além do efeito estérico provocado pelo aumento no volume do halogênio. O efeito que pode estar provocando essas variações é o efeito hiperconjugativo, visto que este pode alterar os valores de ângulo diedro.^{13,14}

Pôde-se observar, através dos resultados de diferença de energia conformacional ΔG_{PC} e ΔG_J (Tabela 29), que há uma boa concordância entre as duas metodologias utilizadas, mostrando que os resultados obtidos utilizando valores de constante de acoplamento do programa PCMODEL 7.5, representam bem os valores medidos experimentalmente, para o estudo conformacional do isômero *cis* dos compostos 1,3-dissubstituídos, principalmente porque os métodos demonstram a mesma concordância em relação a qual confômero está em maior proporção no equilíbrio.

Como não foi possível, obter os valores de constante de acoplamento ($^3J_{H/H}$) dos compostos **6** e **7** a -90°C , fez-se a comparação dos resultados de diferença de energia (ΔG_{PC}) apresentados na Tabela 29 com os resultados obtidos através do estudo do efeito do solvente (item 4.4). Portanto, pôde-se observar que ambos estudos, concordam em mostrar que o isômero *cis* dos compostos **6** e **7** podem fazer ligações de hidrogênio intramoleculares. Está observação fica mais clara quando analisa-se as diferenças de energia, obtidas

para o isômero *cis* dos compostos **6** e **7** com os dos compostos **13** e **14**, respectivamente.

O estudo do efeito da temperatura sobre o equilíbrio conformacional do isômero *trans* dos cicloexanos 1,3-dissubstituídos, permitiu-nos determinar a proporção de cada um dos confôrmeros através da integração dos sinais de RMN de ^1H e ^{13}C a baixa temperatura (-90°C). O aparecimento dos sinais de RMN de ^1H e ^{13}C dos dois confôrmeros separadamente, foi possível porque a diferença de energia entre os confôrmeros *ae* e *ea* é pequena (Figura 16), devido ambos confôrmeros apresentarem as mesmas interações repulsivas, ou seja, se no confôrmero *ae*, há um substituinte X (Figura 16) que sofre repulsões 1,3-diaxial com relação aos hidrogênios axiais do anel, no confôrmero *ea* vai haver o grupo OH que vai sofrer o mesmo tipo de repulsão 1,3-diaxial. Sendo que a repulsão poderá ser maior ou menor, dependendo do grupo substituinte.

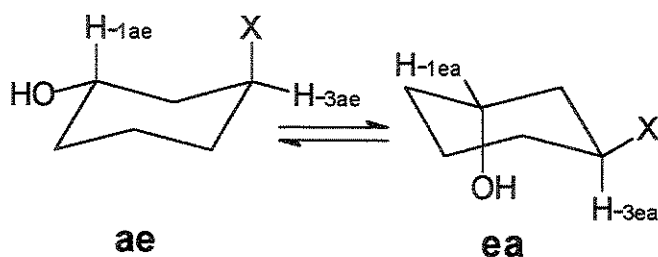


Figura 16. Confôrmeros presentes no equilíbrio conformacional do isômero *trans* dos compostos **2**, **3**, **5** e **7**.

Os espectros de RMN de ^1H apresentados na Figura 17a e 17b, correspondem aos espectros obtidos para o *trans*-3-clorocicloexanol (**2**) nas temperaturas de 20°C e -90°C , respectivamente. Analisando a Figura 17a, pôde-se observar dois sinais, sendo um deles correspondente a média do hidrogênio H-3 ora na axial (4,27 ppm), ora na equatorial, e o outro para o hidrogênio H-1 (4,02 ppm). Consequentemente, as constantes de acoplamento observadas também são valores médios.

Para determinar os valores de deslocamento químico de cada um dos confôrmeros, foi necessário abaixar a temperatura de tal forma que o equilíbrio

mostrado na Figura 16, fique lento o suficiente, para entrar na escala de tempo em que o aparelho de RMN consegue diferenciar os hidrogênios H-1 e H-3 nas posições axiais e equatoriais de cada confômero separadamente. Sendo assim, o espectro de RMN de ^1H a -90°C (Figura 17b) apresenta seis sinais, sendo que os sinais que aparecem em 5,91 e 5,68 ppm correspondem aos hidrogênios hidroxílicos dos confômeros **2ae** e **2ea**, respectivamente. Como pode ser observado na Figura 17a, esses sinais não aparecem a temperatura ambiente. Isto ocorre porque os hidrogênios hidroxílicos estão em constante troca rápida, entre as moléculas nessa temperatura.

O sinal que aparece em 4,49 ppm, corresponde ao hidrogênio H-3 do confômero **ae**, porque o hidrogênio ligado ao carbono substituído por cloro é mais desblindado do que o substituído por hidroxila. Um exemplo disto, é o caso do espectro de RMN de ^1H do isômero *cis* deste composto, que mostra o hidrogênio H-3 em 3,82 ppm enquanto o hidrogênio H-1 aparece em 3,61 ppm (Tabela 3). Portanto o hidrogênio H-3 na posição axial é mais desblindado que o hidrogênio H-1 na mesma posição, o mesmo deve ocorrer quando ambos estão na posição equatorial. Com base nessas considerações atribui-se os hidrogênios H-1ea, H-3ea e H-1ae, como mostrado na Figura 17b.

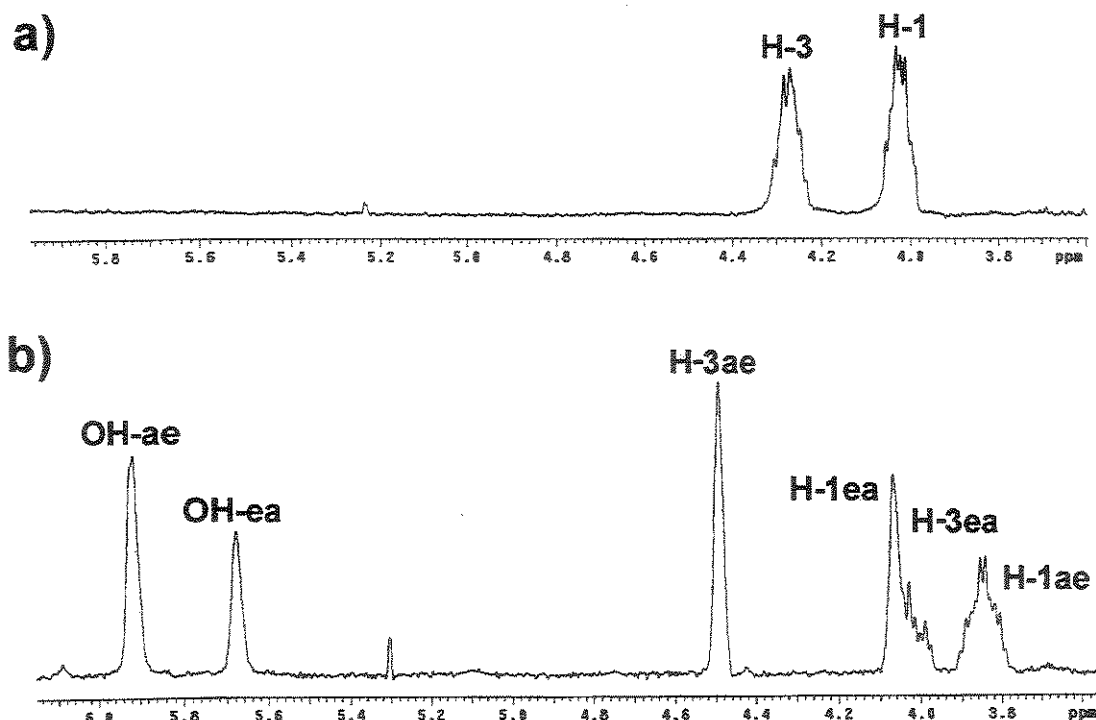


Figura 17. Espectro de RMN de ^1H do *trans*-3-clorocicloexanol (2) em $\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$. a) temperatura ambiente (20°C) e b) a -90°C .

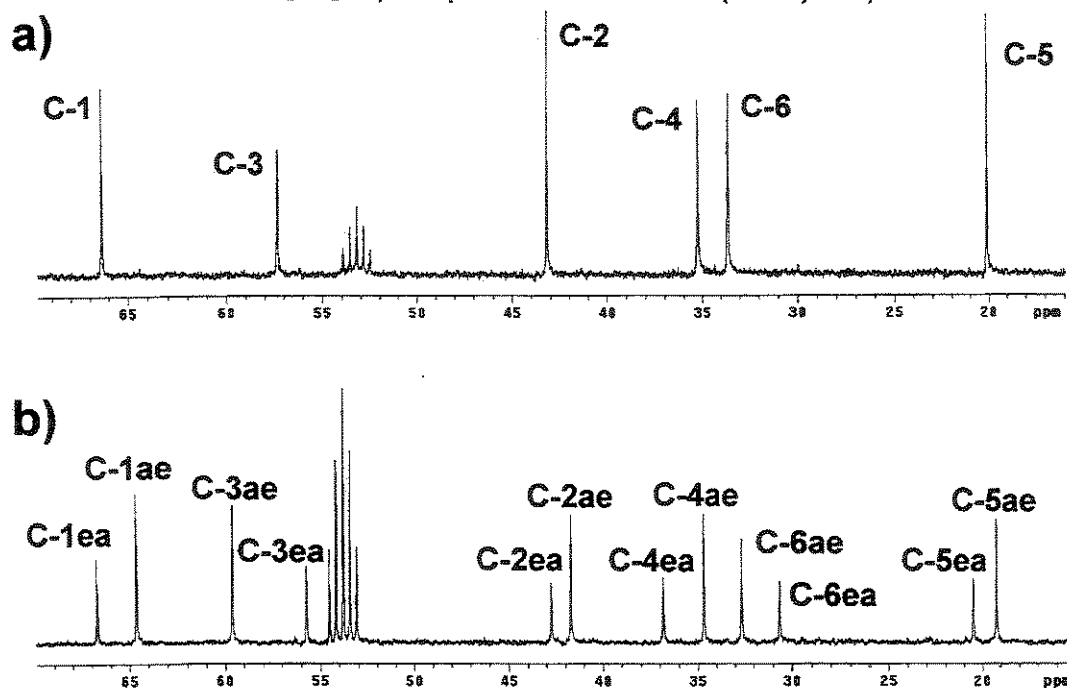


Figura 18. Espectro de RMN de ^{13}C do *trans*-3-clorocicloexanol (2) em $\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$. a) temperatura ambiente (20°C) e b) a -90°C .

Após a obtenção e atribuição dos espectros de RMN de ^1H a temperatura ambiente e -90°C , pôde-se determinar experimentalmente através da integração dos sinais do espectro de RMN de ^1H (Figura 17b) as porcentagens dos confôrmeros no equilíbrio e a diferença de energia entre eles. Como os sinais dos hidrogênios H-1ea e H-3ea aparecem juntos, não foi possível integrar cada um dos sinais separadamente, neste caso foi necessário determinar a proporção do H3ae + H1ae com relação a proporção do H1ea + H3ea. A integração do espectro da Figura 17b forneceu dois valores de ΔG (0,32 e 0,31 kcal mol $^{-1}$), dando um valor médio de $\Delta G = 0,32 \pm 0,01$ kcal mol $^{-1}$.

Em paralelo ao estudo realizado por RMN de ^1H a baixa temperatura para o *trans*-3-clorocicloexanol, realizou-se um estudo semelhante, utilizando agora, os espectros de RMN de ^{13}C (Figura 18), nas mesmas temperaturas. Novamente o espectro da Figura 18a aparece como uma média dos confôrmeros 2ae e 2ea, mas analisando o espectro de RMN de ^{13}C à -90°C (Figura 18b) pôde-se observar o aparecimento do dobro de sinais de carbono em relação ao espectro de RMN de ^{13}C a temperatura ambiente (Figura 18a), comprovando que realmente a velocidade do equilíbrio conformacional **ae** $\leftrightarrow$ **ea** diminuiu o suficiente, para que o aparelho de RMN conseguisse diferenciar e separar os carbonos dos dois confôrmeros.

Normalmente não é aconselhável fazer a integração dos espectros de RMN de ^{13}C , visto que o efeito NOE atua de forma diferente para cada carbono. Mas, se tratando de confôrmeros, o efeito NOE ocorre em proporções muito próximas para o mesmo carbono de confôrmeros diferentes. Esta consideração concorda com os valores obtidos no estudo a baixa temperatura, na qual o valor médio obtido pela integração dos carbonos 1 à 6 foi de $\Delta G = 0,31 \pm 0,04$ kcal mol $^{-1}$, exatamente igual ao valor obtido pela integração do espectro de RMN de ^1H à -90°C . A atribuição dos sinais de carbono, foram feitas com base na atribuição do espectro de RMN de ^{13}C do seu isômero *cis* (Tabela 4).

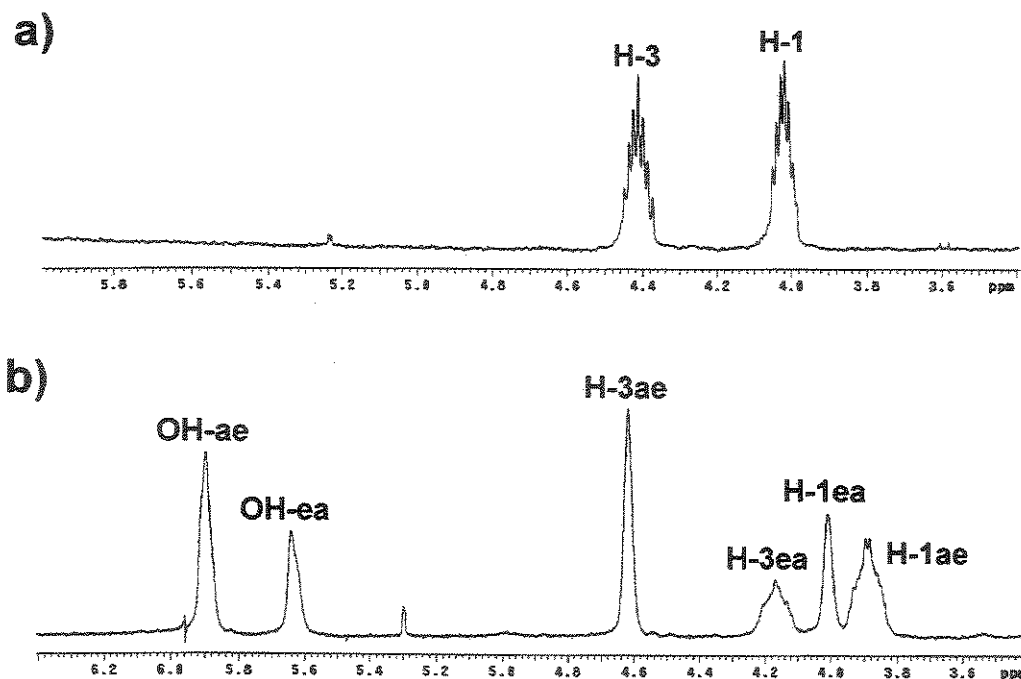


Figura 19. Espectro de RMN de ^1H do *trans*-3-bromocicloexanol (**3**) em $\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$. a) temperatura ambiente (20°C), b) a -90°C .

As Figuras 19 e 20, mostram os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C a temperatura ambiente e à -90°C para o isômero *trans*-3-bromocicloexanol (**3**). O seu estudo segue as mesmas considerações apresentadas anteriormente para o isômero *trans*-3-cloro cicloexanol (**2**), sendo que nesse caso, foi possível obter três valores de ΔG (0,35; 0,28 e 0,32 kcal mol $^{-1}$) através da integração do espectro de RMN de ^1H à -90°C (Figura 19b), constituindo um valor médio de $0,32 \pm 0,04$ kcal mol $^{-1}$. Esse valor é igual ao valor obtido para o isômero *trans* do composto **2**, mostrando que a diferença entre o tamanho dos grupos substituintes Cl e Br, não interfere na proporção dos confôrmeros no equilíbrio conformacional. Para o espectro de RMN de ^{13}C à -90°C (Figura 20b), não pôde ser feita somente a integração do sinal do carbono C-3, devido ao fato do sinal do carbono C-3ae aparecer junto ao sinal do solvente. Sendo assim o valor médio obtido pela integração foi $\Delta G = 0,35 \pm 0,05$ kcal mol $^{-1}$, também muito próximo do valor obtido através da integração do espectro de RMN de ^1H (Figura 19b).

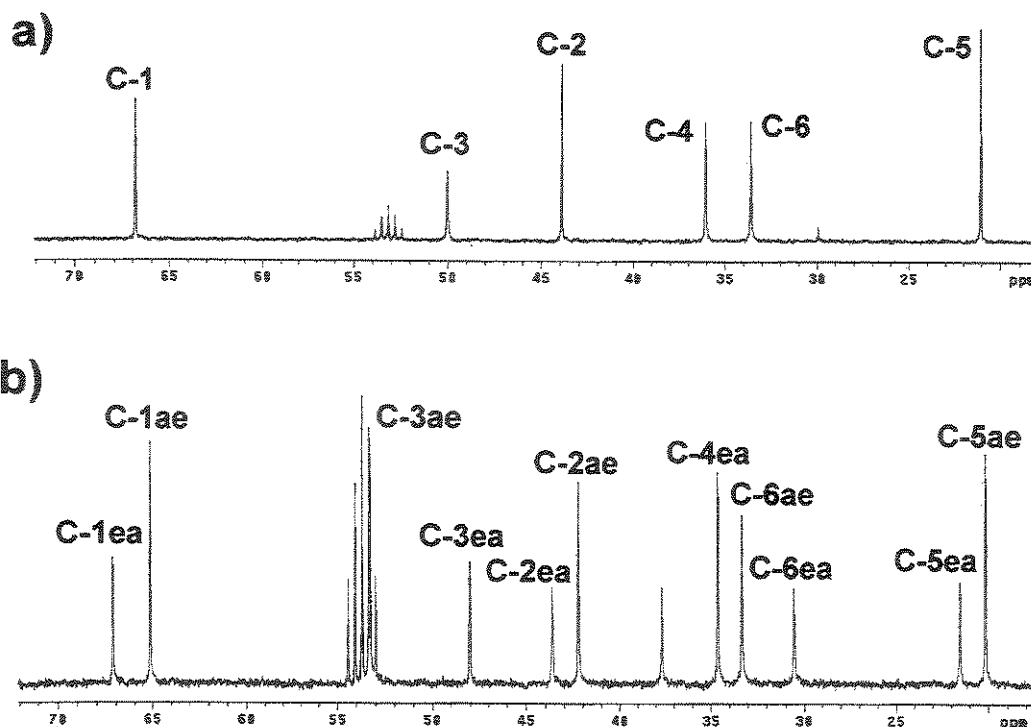


Figura 20. Espectro de RMN de ^{13}C do *trans*-3-bromocicloexanol (**3**) em $\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$. a) temperatura ambiente (20°C), b) a -90°C .

O estudo do efeito da temperatura no equilíbrio conformacional do *trans*-3-metilcicloexanol (**5**) só foi possível através dos espectros de RMN de ^1H a temperatura ambiente e a -90°C (Figura 21), visto que nesse caso, a proporção do confômero **5ae** no equilíbrio conformacional $\mathbf{5ae} \leftrightarrow \mathbf{5ea}$, não é grande o bastante para permitir a integração dos sinais no espectro de RMN de ^{13}C a -90°C .

A Figura 21 mostra claramente que a proporção do confômero **5ae** é bem menor do que a do confômero **5ea**. Como o valor da integração dos sinais dos hidrogênios hidroxílicos é mais confiável, visto que o sinal referente ao hidrogênio H-1ae aparece junto de uma impureza, o valor obtido após a integração do espectro de RMN de ^1H a -90°C (Figura 21b) foi de $-1,31 \pm 0,02$ kcal mol $^{-1}$.

O confômero mais estável encontrado através do estudo do efeito da temperatura para o isômero *trans* do composto **5** (**5ea**) é diferente do encontrado

para o isômero *trans* dos compostos **2** e **3**. Estes resultados mostram que o confômero que possui o grupo CH₃ na posição axial (**5ae**) provoca repulsões 1,3-diaxiais bem maiores do que as provocadas pelos grupos Cl, Br e OH. Esta interação, desloca o equilíbrio em favor do confômero **5ea**.

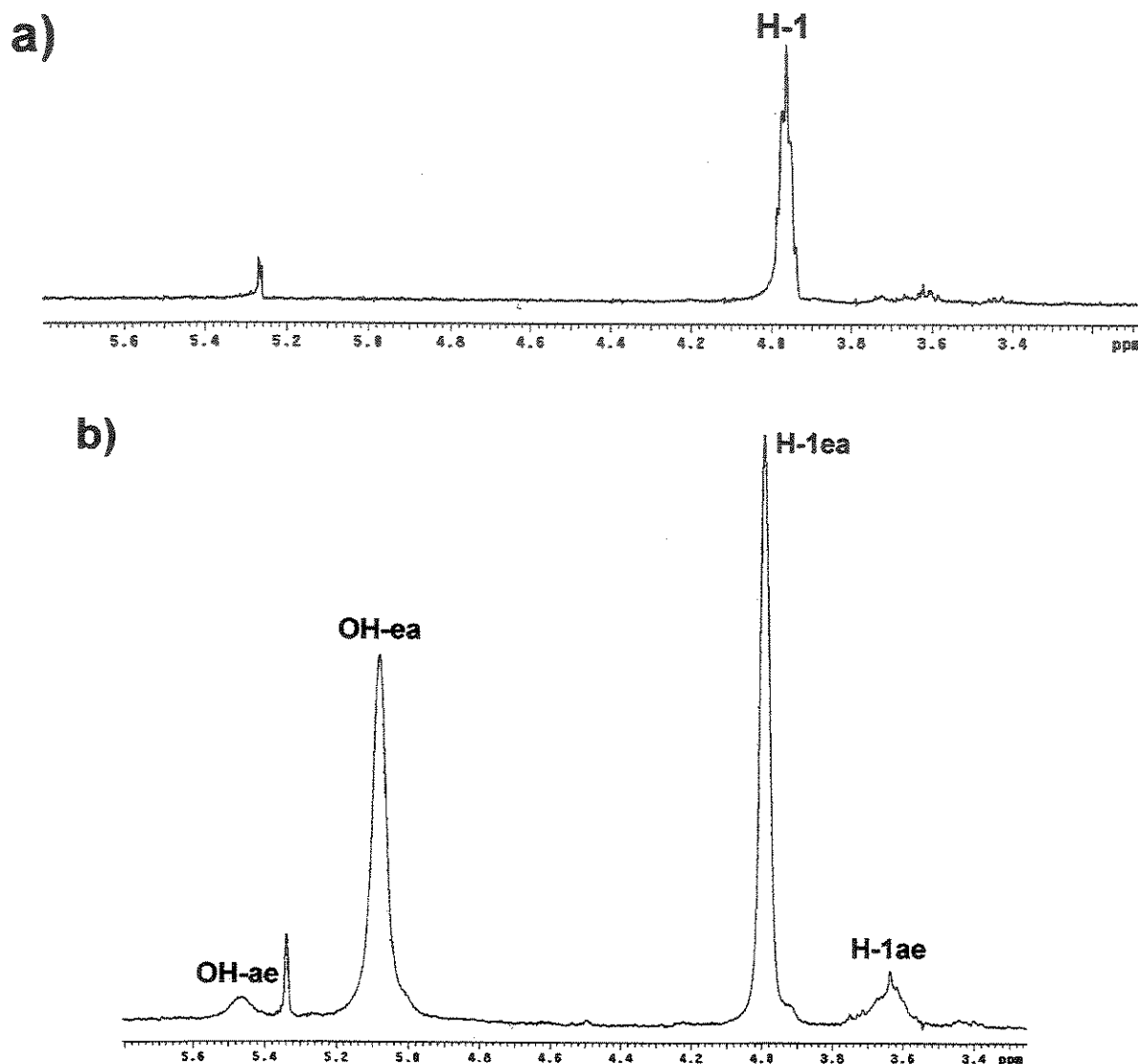


Figura 21. Espectro de RMN de ¹H do *trans*-3-metilcicloexanol (**5**) em CS₂/CD₂Cl₂. a) temperatura ambiente (20°C), b) a -90°C.

O estudo do efeito da temperatura realizado para o *trans*-3-metoxicicloexanol (**7**) é parecido com o mostrado para o isômero *trans* do

composto **2** (Figuras 17 e 18). Uma diferença que aparece entre esses compostos é o aparecimento de mais um sinal em 3,2 ppm referente aos hidrogênios do grupo OCH_3 (Figura 22). A determinação da proporção dos confôrmeros **7ae** e **7ea** através do espectro a baixa temperatura (Figura 22b) foi realizada da mesma forma que foi mostrado para o isômero *trans* do composto **2**, visto que novamente há uma sobreposição dos sinais dos hidrogênios H-1ae e H-3ae.

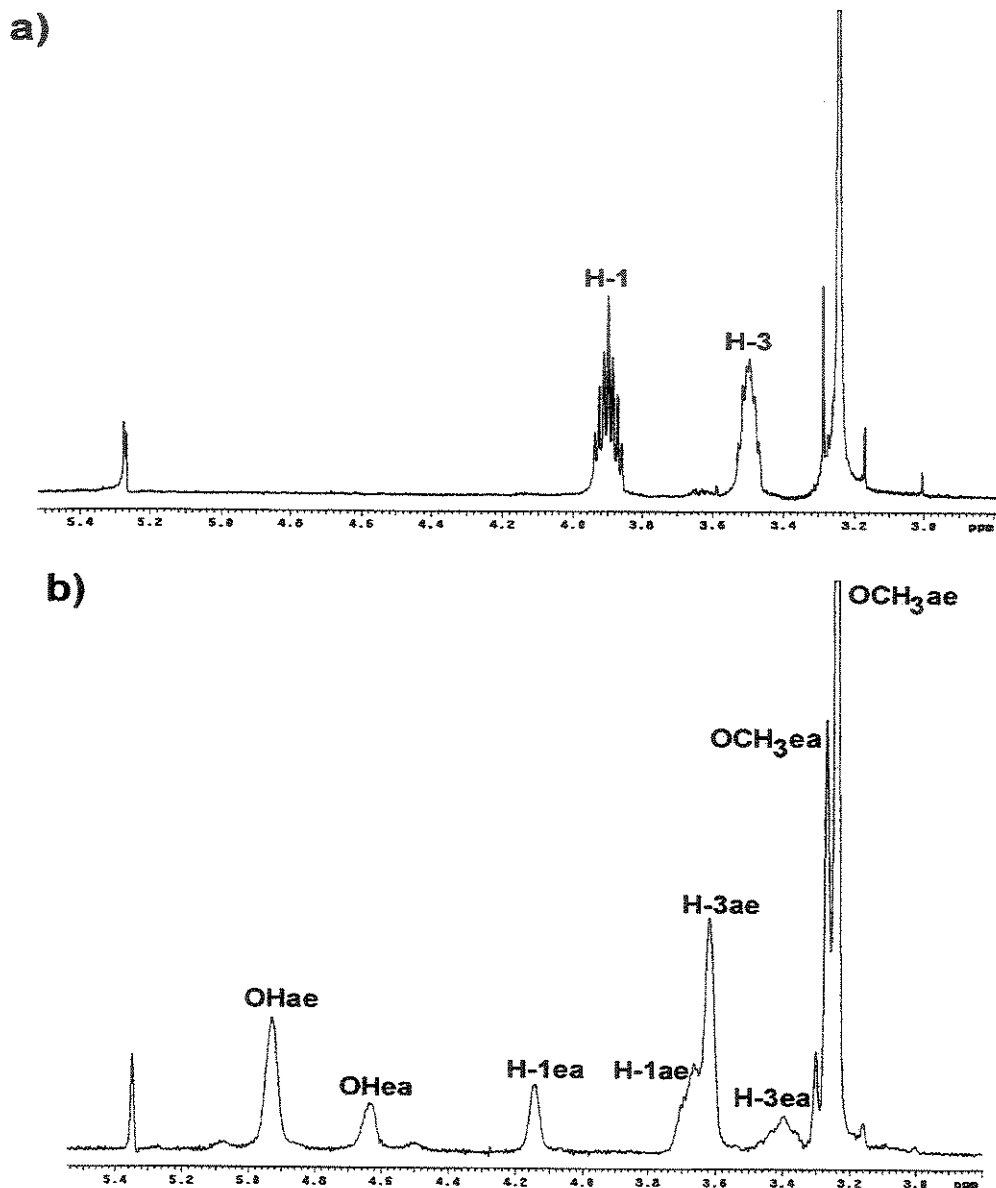


Figura 22. Espectro de RMN de ^1H do *trans*-3-metoxicicloexanol (**7**) em CD_2Cl_2 .
a) temperatura ambiente (20°C), b) a -90°C.

Através da Figura 22b, pôde-se observar o aparecimento de dois singletos na região de 3,2 ppm, referentes aos hidrogênios do grupo metoxila, dos confômeros **7ae** e **7ea**. Como os sinais são muito próximos, não foi possível utiliza-los para determinar a proporção dos confômeros. Sendo assim, a integração dos demais sinais do espectro da Figura 22b forneceu dois valores de ΔG ($\Delta G = 0,53$ e $0,43 \text{ kcal mol}^{-1}$), dando um valor médio de $0,48 \pm 0,05 \text{ kcal mol}^{-1}$. Este valor mostra que o confômero **7ae** está em maior proporção no equilíbrio em relação ao **7ea**, da mesma forma como aconteceu para o isômero *trans* dos compostos **2** e **3**. A explicação para o confômero **ae** ser mais estável que o **ea** nestes casos, deve-se a capacidade do confômero **ae** em fazer ligações de hidrogênio intermoleculares, visto que se levassemos em conta o efeito estérico, esperar-se-ia que o confômero **ea** fosse o mais estável. Portanto o confômero **ae** é mais estável porque ele possui o grupo hidroxila numa orientação que permite a formação de ligações de hidrogênio intermoleculares.

Analizando agora os espectros de RMN de ^{13}C (Figura 23), pôde-se determinar a proporção dos confômeros, integrando apenas os sinais relacionados aos carbonos C-1 e C-3, visto que os dos carbonos C-2, C-4, C-5, C-6 e C-7 aparecem muito próximos. Os valores de ΔG obtidos através da integração dos carbonos C-1 e C-3 da Figura 23b deram dois valores de ΔG ($0,44$ e $0,43 \text{ kcal mol}^{-1}$) fornecendo um valor médio de $0,44 \pm 0,01 \text{ kcal mol}^{-1}$, mostrando novamente a boa concordância entre o valor obtido pela integração do espectro de RMN de ^{13}C com o obtido por RMN de ^1H ($0,48 \pm 0,05 \text{ kcal mol}^{-1}$). Todos os valores de deslocamento químico (δ) dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C a 20 e -90°C do isômero *trans*, estão apresentados nas Tabelas 32 e 33.

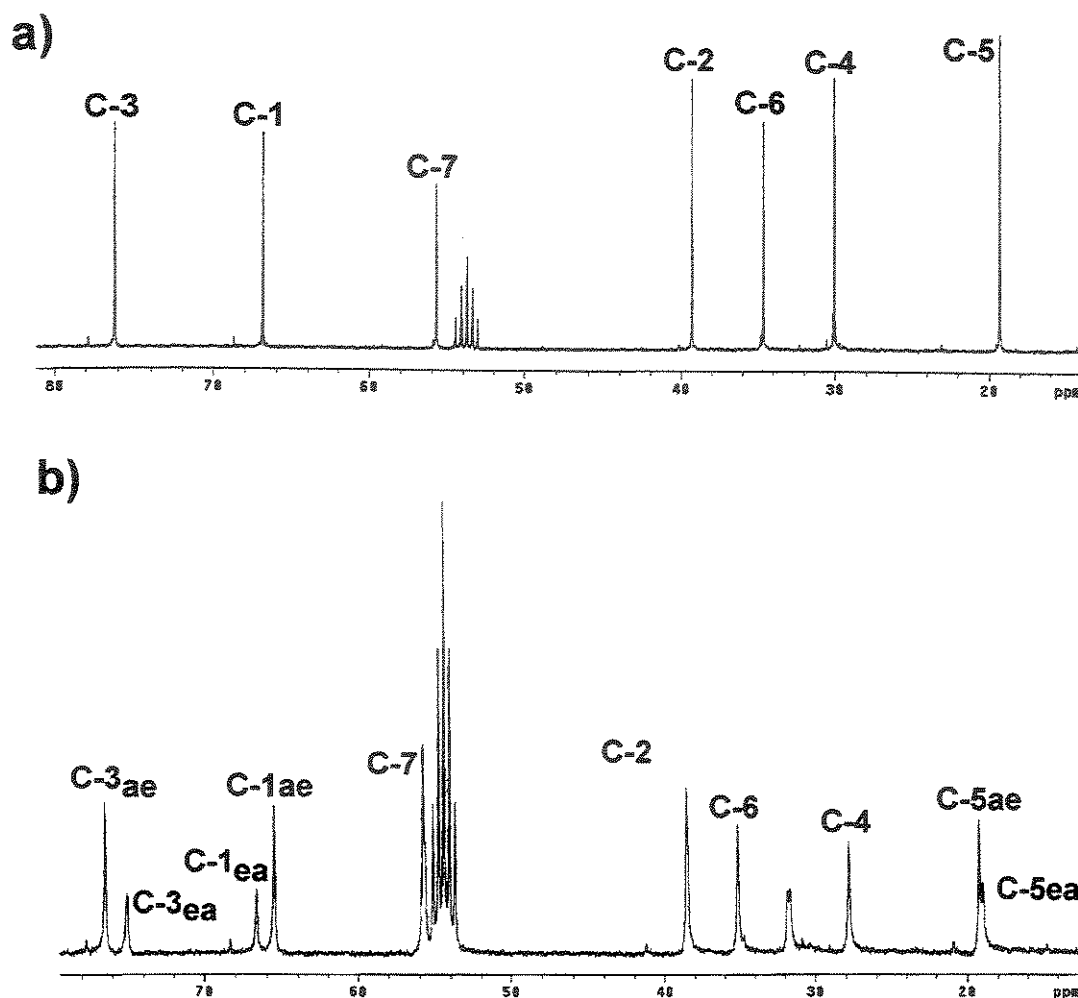


Figura 23. Espectro de RMN de ^{13}C do *trans*-3-metoxicicloexanol (7) em CD_2Cl_2 .
a) temperatura ambiente (20°C), b) a -90°C.

Não foi possível estudar o efeito da temperatura sobre o isômero *trans* de todos os compostos, visto que em muitos casos, como para os compostos 4, 9, 10, 11, 12 e 13, a proporção do isômero *trans* após a reação de redução da carbonila, era muito pequena, inviabilizando a separação por cromatografia. Em outros casos, como para os compostos 9 e 12, foi possível o isolamento de uma pequena quantidade do isômero *trans*, mas não foi possível separá-los do solvente, por esses compostos serem muito voláteis.

Através da Tabela 32, pôde-se observar que o deslocamento químico do hidrogênio H-1ea, aumenta com o aumento da eletronegatividade do grupo substituinte do carbono C-3 ($\text{CH}_3 < \text{Br} < \text{Cl} < \text{OCH}_3$). Este comportamento também foi observado para o isômero *cis* destes compostos (Tabela 3) e deve-se ao efeito γ dos grupos substituintes. No caso do deslocamento químico do hidrogênio H-1ae, pôde-se observar uma ordem diferente da observada para o hidrogênio H-1ea, na qual o efeito sobre esses hidrogênios está relacionado com as contribuições estéricas (1,3-diaxial) do grupo substituinte do carbono C-3, quando o mesmo está na posição axial. Estes efeitos fazem com que o hidrogênio H-1ae seja mais desblindado com o aumento do tamanho do halogênio.⁵⁶

O deslocamento químico dos hidrogênios H-3ae e H-3ea segue uma mesma ordem, que é inversa à eletronegatividade dos grupos substituintes do carbono C-3 ($\text{OCH}_3 < \text{Cl} < \text{Br}$). Este comportamento também foi observado para o isômero *cis* destes compostos (Tabela 3) e está relacionado com as possíveis formas de ressonância.

Tabela 32. Deslocamento químico (δ)^a dos hidrogênios H-1 e H-3 do isômero *trans* dos compostos **2**, **3**, **5** e **7** nas temperatura de 20°C e -90°C.

Composto (R)	H1M ^b	H1ae ^c	H1ea ^c	H3M ^b	H3ae ^c	H3ea ^c	OHae ^c	OHea ^c
2 (Cl)	4,02	3,85	4,07	4,27	4,49	4,03	5,91	5,68
3 (Br)	4,02	3,90	4,01	4,41	4,62	4,17	5,90	5,64
5 (CH ₃)	3,96	3,63	3,99	—	—	—	5,46	5,08
7 (OCH ₃) ^d	3,90	3,66	4,14	3,50	3,40	3,62	4,95	4,66

^a Em ppm usando o TMS como referência. ^bA 20°C em CS₂/CD₂Cl₂ 9:1. ^cA -90°C em CS₂/CD₂Cl₂ 9:1. ^dEm CD₂Cl₂.

Tabela 33. Deslocamento químico (δ)^a dos carbonos do isômero *trans* dos compostos **2**, **3**, **5** e **7** em temperatura ambiente (20°C) e a baixa temperatura (-90°C).

Composto (R)	confômero	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7
2 (Cl) ^{b,e}	2ae-ea	66,35	43,17	57,33	35,25	20,09	33,63	—
2 ^{d,e}	2ae	64,62	41,70	59,61	34,70	19,24	32,63	—
2 ^{d,e}	2ea	66,71	42,75	55,72	36,84	20,48	30,65	—
3 (Br) ^{b,e}	3ae-ea	66,85	43,89	50,02	36,04	21,04	33,56	—
3 ^{d,e}	3ae	65,17	42,27	53,36	34,64	20,13	33,36	—
3 ^{d,e}	3ea	67,19	43,64	48,02	37,67	21,51	30,55	—
5 (CH ₃) ^{b,e}	5ae-ea	66,59	41,77	26,66	34,59	20,45	33,33	22,24
5 ^{d,e}	5ae	—	—	—	—	—	—	—
5 ^{d,e}	5ea	65,79	40,83	25,97	34,82	20,31	31,97	23,05
7 (OCH ₃) ^{b,c}	7ae-ea	66,85	39,30	76,19	30,05	19,37	34,64	55,72
7 ^{d,c}	7ae	66,67	38,58	75,09	31,68 ^f	18,96	31,82 ^f	55,65
7 ^{d,c}	7ea	65,54	38,58	76,48	27,81	19,24	35,17	55,78

^a Em ppm usando o TMS como referência. ^bA 20°C. ^cEm CD₂Cl₂. ^dA -90°C. ^eEm CS₂/CD₂Cl₂ 9:1. ^fEstes valores podem estar invertidos.

Devido a numeração utilizada para esses compostos ser a mesma apresentada no item 4.2.2, o efeito α será no carbono C-3, o efeito β nos carbonos C-2 e C-4, o efeito γ nos carbonos C-3 e C-5 e o efeito δ no carbono C-6. Os valores de efeito do grupo substituinte na posição axial (**Xa**) e equatorial (**Xe**), com a minimização do efeito do grupo substituinte hidroxila, estão apresentados na Tabela 34.

Para verificar o efeito do grupo substituinte sobre o deslocamento químico de ¹³C do isômero *trans* dos compostos **2**, **3**, **5** e **7** (Tabela 33), realizou-se um estudo parecido com o apresentado no item 4.2.2 para o isômero *cis* destes compostos. Através deste estudo pôde-se verificar a aditividade para o deslocamento químico de ¹³C dos carbonos C-1 à C-6 do confômero com os grupos substituintes **X** (Cl, Br, CH₃ e OCH₃), na equatorial (**ea**) e na axial (**ae**). Utilizou-se como padrão os valores de deslocamento químico de ¹³C dos

carbonos C-1 à C-6 do cicloexanol (Tabela 6) com o grupo hidroxila nas posições axial e equatorial para os confôrmeros *ea* e *ae* dos cicloexanos 1,3-dissubstituídos, respectivamente.

Tabela 34. Efeito dos grupos substituintes (**Xe** e **Xa**) nos deslocamentos químicos dos carbonos C-1 à C-6 do isômero *trans* dos compostos **2**, **3**, **5** e **7**.

Composto	Xe	C-1 γ	C-2 β	C-3 α	C-4 β	C-5 γ	C-6 δ
2	Cl	0,5	9,5	35,3	10,1	0,1	-2,7
3	Br	1,0	10,3	27,6	11,0	1,1	-2,8
5	CH ₃	-0,4	7,5	5,6	8,1	-0,1	-1,3
7	OCH ₃	-0,7	5,3	56,1	1,1	-1,2	1,9
Composto	Xa	C-1 γ	C-2 β	C-3 α	C-4 β	C-5 γ	C-6 δ
2	Cl	-6,8	5,9	34,6	8,9	-5,8	-3,2
3	Br	-6,2	6,5	28,4	8,8	-4,9	-2,4
5	CH ₃	—	—	—	—	—	—
7	OCH ₃	-4,7	2,8	50,1	5,9	-6,0	-4,0

Comparando o efeito dos grupos substituintes sobre os cicloexanos mono- e 1,3-dissubstituídos (Tabelas 5 e 34), pôde-se observar que novamente há uma boa aditividade, ou seja, o efeito dos grupos substituintes nos deslocamentos químicos de ^{13}C dos cicloexanos mono- são muito parecidos com os 1,3-dissubstituídos, apesar do efeito α ser um pouco maior no caso dos cicloexanos 1,3-dissubstituídos.

Através do espectro de RMN de ^{13}C a baixa temperatura (Figura 18b) do isômero *trans* do composto **2** e da Tabela 33, pôde-se observar que o carbono C-1 ea é mais desblindado que o carbono C-1 ae , mas no caso do carbono C-3, ocorre uma inversão, na qual o carbono C-3 ae é mais desblindado que o carbono C-3 ea . Este comportamento está relacionado com o efeito do grupo substituinte sobre o deslocamento químico de ^{13}C , sendo que o efeito γ do cloro (Tabela 34), quando o mesmo está na axial é de blindagem sobre o carbono C-

1ae (-6,8 ppm), mas quando o cloro está na posição equatorial, o efeito γ sobre o carbono C-1 é pequeno e de desblindagem (0,5 ppm). Estas diferenças fazem com que o carbono C-1ae fique mais protegido que o carbono C-1ea. Para o carbono C-3, pôde-se observar que o efeito α do cloro sobre este carbono é grande, mas a diferença entre os efeitos quando o cloro está na posição equatorial e axial é muito pequena. Neste caso o efeito que está influenciando nas diferenças de deslocamento químico de ^{13}C dos carbonos C-3ae e C-3ea, é o efeito do substituinte hidroxila (Tabela 5), que blinda mais o carbono C-3ea quando a hidroxila está na posição axial (-6,9 ppm) do que na posição equatorial (-2,3 ppm).

Para os carbonos C-2 e C-4, não ocorre inversão nos valores de deslocamento químico, na qual os carbonos C-2ea e C-4ea são mais desblindados que os carbonos C-2ae e C-4ae, respectivamente. A explicação para o carbono C-2, está relacionada ao cloro na equatorial (Tabela 34) provocar um efeito de desblindagem (efeito β = 9,5 ppm) maior do que a hidroxila na equatorial (efeito β = 8,5 ppm, Tabela 5). Para o carbono C-4, pôde-se observar que o carbono C-4ea é mais desblindado que o carbono C-4ae devido o confôrmero **ea** com o cloro na equatorial (efeito β = 10,1 ppm) e o grupo hidroxila na axial (efeito γ = -2,3 ppm), desblindarem mais o carbono C-4 do que o confôrmero **ae** com o cloro na axial (efeito β = 8,9 ppm) e o grupo hidroxila na equatorial (efeito γ = -6,9 ppm).

Para o carbono C-6, pôde-se observar novamente uma inversão, na qual o carbono C-6ae é mais desblindado que o carbono C-6ea. Neste caso ocorre o inverso do que acontece para o carbono C-4, ou seja, o carbono C-6ae é mais desblindado porque o confôrmero **ae** com o grupo hidroxila na equatorial (efeito β = 8,5 ppm) e o cloro na axial (efeito δ = -3,2 ppm) desblindam mais o carbono C-6 do que o confôrmero **ea** com o grupo hidroxila na axial (efeito β = 6,0 ppm) e o cloro na equatorial (efeito δ = -2,7 ppm).

Por último ficou o carbono C-5, que sofre o efeito γ dos grupos hidroxila e do cloro, sendo que o carbono C-5ae sofre um efeito γ de -5,8 e -2,3 ppm dos

grupos cloro (axial) e hidroxila (equatorial) respectivamente, enquanto que o carbono C-5ea sofre um efeito γ de 0,08 e -6,9 ppm dos grupos cloro (equatorial) e hidroxila (axial) respectivamente (Tabela 34). Como o efeito γ de blindagem do grupo hidroxila na equatorial é maior do que o efeito γ do cloro na mesma posição, o carbono C-5ea é mais desblindado. Já que as inversões nos valores de deslocamento químico de ^{13}C dos confôrmers *ae* e *ea* apresentadas para o isômero *trans* do composto **3** (Figura 20b), são parecidas com a do composto **2**, pode-se usar as mesmas considerações para o isômero *trans* de ambos compostos. No caso do composto **5**, não foi possível realizar este estudo, porque a quantidade do confômero **5ae** é muito pequena no equilíbrio, para a obtenção de um bom espectro de RMN de ^{13}C .

Para o composto **7**, pôde-se observar que o carbono C-3 é mais desblindado que o carbono C-1. Essa mudança ocorre devido o grupo metoxila apresentar um efeito α de desblindagem bem maior do que o grupo hidroxila. Este composto apresenta uma inversão nos deslocamentos químicos de ^{13}C dos carbonos C-1ae, C-1ea, C-3ae e C-3ea com relação aos compostos **2** e **3** (Tabela 33), sendo que para o composto **7**, os carbonos C-3ae e C-1ea são mais desblindados que os carbonos C-3ea e C-1ae, respectivamente. Os valores obtidos através da regra da aditividade não estão de acordo com os obtidos experimentalmente. Para o carbono C-3ae, pôde-se observar que o efeito α do grupo metoxila (axial) e o efeito γ do grupo hidroxila (equatorial) são de 50,1 e -2,3 ppm respectivamente, enquanto que para o carbono C-3ea o efeito dos grupos metoxila (equatorial) e hidroxila (axial) foram de 46,1 e -6,9 ppm, respectivamente. Portanto, o carbono C-3ae sofre um deslocamento de 47,8 ppm, enquanto o carbono C-3ea sofre um deslocamento de 49,2 ppm. Isto significa dizer que segundo a regra da aditividade, o carbono C-3ea deveria ser mais desblindado que o carbono C-3ae, mas experimentalmente não é isto que ocorre (Figura 23b). Para o carbono C-1 ocorre o mesmo, na qual o carbono C-1ae sofre o efeito α do grupo hidroxila (equatorial) e γ do grupo metoxila (axial) de 44,1 e -4,7 ppm respectivamente, enquanto o carbono C-1ea sofre o efeito o grupo hidroxila (axial) e metoxila (equatorial) de 38,9 e -0,7 ppm

respectivamente. Portanto o carbono C-1ae sofre um deslocamento de 39,4 ppm enquanto o carbono C-1ea sofre um deslocamento de 38,2 ppm. Estes valores mostram que seguindo a regra da aditividade, o carbono C-1ae deveria ser mais desblindado que o carbono C-1ea, o que não ocorre experimentalmente.

Para o carbono C-2, pôde-se observar novamente uma boa aditividade, na qual o efeito β dos grupos hidroxila (equatorial) e metoxila (axial) sobre o confômero ae foram de 8,5 e 2,8 ppm, deslocando 11,3 ppm o sinal do carbono C-2ea. Para o confômero ea, pôde-se observar que os grupos hidroxila (axial e metoxila (equatorial) deslocam 5,3 e 6,0 ppm respectivamente, deslocando 11,3 ppm o sinal do carbono C-2ea. Estes efeitos dos grupos substituintes são exatamente iguais, sendo concordantes com o único sinal observado para C-2 no espectro de RMN de ^{13}C a baixa temperatura (Figura 23b).

Para os carbonos C-4 e C-6, pôde-se observar que os carbonos C-6ae e C-4ea são mais desblindados do que os carbonos C-6ea e C-4ae, respectivamente (Figura 23b). Estas observações não são concordantes com a regra da aditividade, na qual o efeito dos grupos substituintes deveriam ser quase iguais para os carbonos C-4ae e C-4ea (diferença de 0,3 ppm), e de desblindagem para o carbono C-6ea (3,4 ppm) em relação ao carbono C-6ae.

Os resultados de efeito do grupo substituinte sobre o deslocamento químico de ^{13}C , para o isômero *cis* e *trans* dos cicloexanos 1,3-dissubstituídos, mostram que a regra da aditividade funciona muito bem para a maioria dos casos, não podendo ser aplicada apenas para o isômero *trans* do composto 7.

4.6 – Estudo do Equilíbrio Conformacional dos cicloexanos 1,3-dissubstituídos por Cálculos Teóricos

Paralelamente aos estudos de efeito da concentração, solvente e temperatura, foram realizados cálculos teóricos sobre o equilíbrio conformacional dos isômeros *cis* e *trans* de todos os compostos. Através dos cálculos de superfície de energia potencial (PES) utilizando o método semi-empírico AM1, determinou-se os confôrmeros mais estáveis para os isômeros *cis* e *trans* de todos os compostos. Estes cálculos nada mais são do que giros de 10 em 10°, num ângulo diedro escolhido (ex. C₂-C₁-O-H), até completar 360°, sendo que a estrutura é otimizada a cada passo de 10°. Após fazer o gráfico de energia versus ângulo diedro, pode-se verificar os mínimos locais e o mínimo global de cada confôrmero.

Após a obtenção das PES através do método semi-empírico AM1, que não é muito preciso, realizou-se através da teoria funcional de densidade (DFT) com o híbrido B3LYP e o conjunto de base 6-311+g(d,p), a otimização e cálculos de frequência (necessários para obter a energia do ZPE) dos mínimos mais estáveis. O conjunto de base 6-311+g(d,p) foi escolhido por apresentar funções de polarização (*d* e *p*), *d* para os átomos pesados e *p* para o hidrogênio, e por apresentar as funções difusas (+), que permitem que os elétrons ocupem uma maior região do espaço.⁶⁹

Todos os cálculos foram realizados no CENAPAD-SP ou no nosso laboratório, utilizando o programa Gaussian-98.⁷⁷ A diferença de energia entre os confôrmeros mais estáveis dos isômeros *cis* (*ee* e *aa*) e *trans* (*ae* e *ea*) foram determinadas através das equações 15 e 16, respectivamente. Os valores de diferença de energia ou também conhecidos como energia relativa, entre os confôrmeros dos vários compostos estão apresentados nas Tabelas 35 à 43.

$$\Delta E_{ee-aa} = E_{ee} - E_{aa} \quad \text{Eq. 15}$$

$$\Delta E_{ea-ae} = E_{ea} - E_{ae} \quad \text{Eq. 16}$$

O composto **1** (3-fluorcicloexanol) não pôde ser estudado experimentalmente, portanto o estudo que será apresentado a seguir, vai ser baseado somente nos resultados obtidos através dos cálculos teóricos. Pôde-se observar através da Tabela 35, que a diferença de energia mínima conformacional (ΔE_{ee-aa}) entre os confôrmeros mais estáveis, na posição diaxial (**1_{aa1}**) e diequatorial (**1_{ee1}**) é pequena, fazendo com que o confôrmero diaxial **1_{aa1}** seja 0,06 kcal mol⁻¹ mais estável que o diequatorial **1_{ee1}** (Figura 24). Esta pequena diferença de energia, mostra que o confôrmero diaxial, que sofre repulsões estéricas 1,3-diaxial, está fazendo uma ligação de hidrogênio intramolecular relativamente forte entre o hidrogênio da hidroxila e o flúor (O-H...F). Como o confôrmero **1_{aa2}** não pode fazer ligação de hidrogênio intramolecular, ele é 2,84 kcal mol⁻¹ menos estável que o **1_{aa1}** e menos estável que todos os confôrmeros diequatoriais possíveis (Figura 24). Este valor mostra que o efeito estérico está presente nos confôrmeros diaxiais e predomina quando não há possibilidade de haver a ligação de hidrogênio intramolecular. Um outro confôrmero possível, numerado na Figura 24 como **1_{aa3}**, não é obtido para o composto **1**, porque a otimização do mesmo leva ao confôrmero **1_{aa1}**. Esta mudança conformacional ocorre porque os grupos substituintes estão próximos o suficiente para fazer com que o confôrmero **1_{aa3}** não seja um mínimo estável, favorecendo nessas condições o confôrmero que faz ligação de hidrogênio intramolecular (**1_{aa1}**). A pequena diferença de energia entre os confôrmeros diequatoriais, mostra a facilidade de rotação da ligação C-O.

Para o isômero *trans* do composto **1**, pôde-se observar que o confôrmero **1_{ae3}** é 0,54 kcal mol⁻¹ mais estável que o **1_{ea1}** (Tabela 35), mostrando que o flúor na posição axial provoca um efeito estérico 1,3-diaxial menor do que quando o grupo hidroxila está na posição axial (Figura 24).

Para o isômero *cis* do composto **8**, pôde-se observar que o confôrmero **8_{ee1}** e **8_{ee2}** são 2,0 kcal mol⁻¹ mais estáveis que o **8_{aa3}** (Tabela 35). Neste caso o confôrmero diaxial não é mais estável que o diequatorial, porque o grupo metoxila não permite a formação da ligação de hidrogênio intramolecular, que ocorre quando o grupo substituinte é uma hidroxila. Para o confôrmero diaxial, existem

apenas repulsões 1,3-diaxiais (Figura 24), muito maiores para o conformero 8_{aa1} , por apresentar o grupo metoxila muito próximo do substituinte flúor.

Para o isômero *trans* do composto **8**, observa-se novamente que o conformero *ae* é o mais estável, sendo que o conformero 8_{ae3} é $0,33 \text{ kcal mol}^{-1}$ mais estável que o 8_{ea1} pelas mesmas razões apresentadas para o isômero *trans* do composto **1**.

Tabela 35. Energia relativa (ΔE)^a e momento de dipolo (μ)^b dos possíveis conformeros dos isômeros *cis* e *trans* do 3-fluorcicloexanol (**1**) e 3-flúor-1-metoxicicloexano (**8**), obtidos pelo programa Gaussian-98 utilizando o B3LYP/6-311+g(d,p).

Conformero	ΔE	μ	Conformero	ΔE	μ
1_{ee1}	0,06	1,72	8_{ee1}	0,00	3,32
1_{ee2}	0,10	3,57	8_{ee2}	0,00	2,04
1_{ee3}	0,20	2,13	8_{ee3}	2,44	2,06
1_{aa1}	0,00	3,33	8_{aa1}	6,66	2,54
1_{aa2}	2,84	3,47	8_{aa2}	2,55	3,07
1_{aa3}	—	—	8_{aa3}	2,00	2,58
1_{ae1}	0,11	1,23	8_{ae1}	0,14	1,01
1_{ae2}	0,55	3,25	8_{ae2}	2,95	3,11
1_{ae3}	0,00	2,02	8_{ae3}	0,00	1,68
1_{ea1}	0,54	3,59	8_{ea1}	0,33	3,38
1_{ea2}	2,12	2,37	8_{ea2}	6,73	2,19
1_{ea3}	0,57	1,85	8_{ea3}	0,42	2,21

^a Em kcal mol^{-1} . ^b Em Debye.

No caso do isômero *cis* dos compostos **2**, **3** e **4**, pôde-se observar através dos cálculos teóricos que o conformero diequatorial é mais estável que o conformero diaxial, na qual os conformeros 2_{ee1} , 3_{ee1} e 4_{ee2} são $1,59$; $1,83$ e $3,10 \text{ kcal mol}^{-1}$ mais estáveis (Figura 24) que os conformeros 2_{aa1} , 3_{aa1} e 4_{aa3} respectivamente (Tabelas 36-38).

O conformero mais estável na forma diaxial, dos compostos **2** e **3**, é o mesmo que apareceu para o composto **1**, ou seja, é o conformero na qual há a

formação de uma ligação de hidrogênio intramolecular. Estas ligações de hidrogênio são mais fracas ($\text{OH}\cdots\text{Cl}$ e $\text{OH}\cdots\text{Br}$) do que as do composto **1** ($\text{OH}\cdots\text{F}$). Isto se deve a maior eletronegatividade do flúor e ao fato do flúor estar no mesmo nível quântico do oxigênio, fazendo com que a energia relativa mostrada para o isômero *cis* dos compostos **2** e **3** seja maior do que a do mesmo isômero do composto **1**. Uma forma de mostrar que é possível teoricamente haver as ligações de hidrogênio $\text{OH}\cdots\text{Cl}$ e $\text{OH}\cdots\text{Br}$, foi observar que as energias relativas do isômero *cis* dos compostos **2** e **3** ($1,59$ e $1,83$ kcal mol⁻¹, respectivamente) são menores do que a do isômero *cis* dos compostos **9** e **10** ($3,15$ e $3,42$ kcal mol⁻¹, respectivamente), que não podem fazer ligações de hidrogênio intramolecular. Não foi possível determinar a energia relativa dos confôrmeros **2_{aa3}** e **3_{aa3}** pelos mesmos motivos apresentados para o confôrmero **1_{aa3}**.

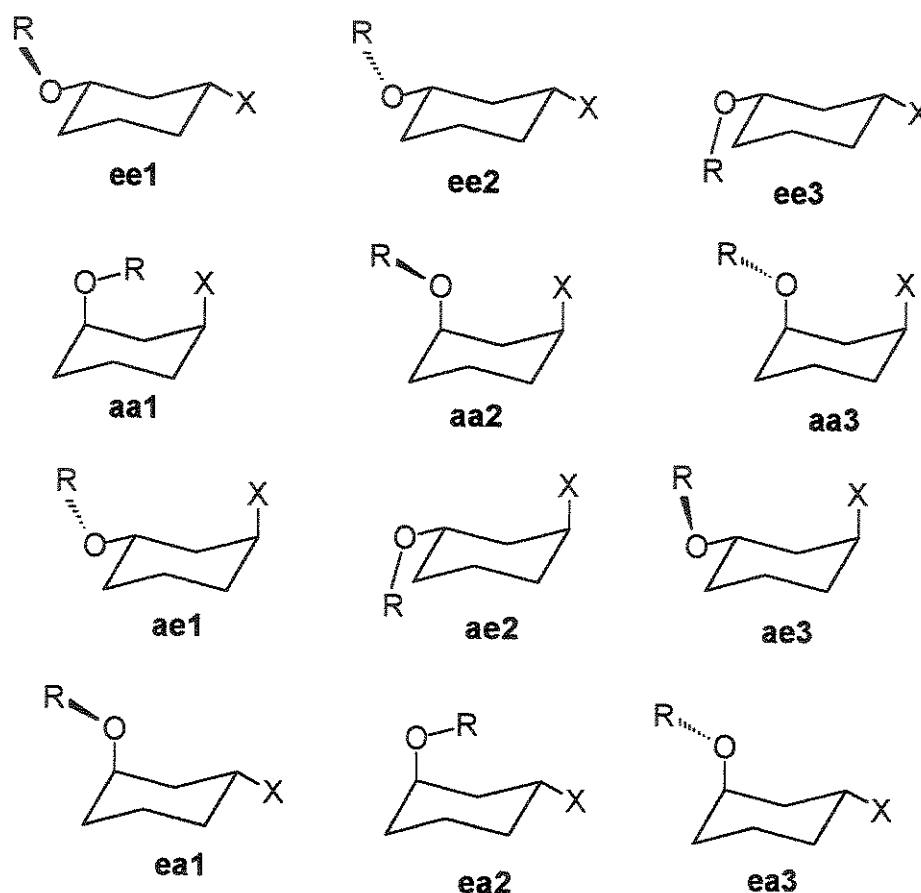


Figura 24. Possíveis confôrmeros do isômero *cis* e *trans* dos compostos **1–5** ($\text{R} = \text{H}$ e $\text{X} = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$ e CH_3) e **8–12** ($\text{R} = \text{CH}_3$ e $\text{X} = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$ e CH_3).

Os conformêros mais estáveis para o isômero *cis* dos compostos **9**, **10** e **11** são os **9_{ee2}** e **9_{aa3}**, **10_{ee2}** e **10_{aa3}**, e **11_{ee1}** e **11_{aa3}**, respectivamente (Figura 24, Tabelas 36-38). Sendo que os conformêros diequatoriais **9_{ee2}**, **10_{ee2}** e **11_{ee1}** são 3,15; 3,42 e 3,72 kcal mol⁻¹ mais estáveis que os conformêros diaxiais **9_{aa3}**, **10_{aa3}** e **11_{aa3}**, respectivamente. Estes valores, além de mostrar a importância da ligação de hidrogênio intramolecular na estabilidade dos álcoois destes éteres, mostra que a mudança de um halogênio menos para um mais volumoso, aumenta também a diferença de energia entre a forma diequatorial e a diaxial, devido ao consequente aumento no efeito estérico com o aumento do grupo substituinte.

Tabela 36. Energia relativa (ΔE)^a e momento de dipolo (μ)^b dos possíveis conformêros dos isômeros *cis* e *trans* do 3-clorocicloexanol (**2**) e 3-cloro-1-metoxicicloexano (**9**), obtidos pelo programa Gaussian-98 utilizando o B3LYP/6-311+g(d,p).

Conformêro	ΔE	μ	Conformêro	ΔE	μ
2_{ee1}	0,00	1,87	9_{ee1}	0,12	3,54
2_{ee2}	0,10	3,75	9_{ee2}	0,00	2,26
2_{ee3}	0,20	2,33	9_{ee3}	2,55	2,35
2_{aa1}	1,59	3,40	9_{aa1}	9,26	2,86
2_{aa2}	4,02	3,80	9_{aa2}	3,87	3,43
2_{aa3}	—	—	9_{aa3}	3,15	2,86
2_{ae1}	0,28	1,26	9_{ae1}	0,56	1,17
2_{ae2}	0,79	3,44	9_{ae2}	3,50	3,34
2_{ae3}	0,21	2,29	9_{ae3}	0,43	1,97
2_{ea1}	0,00	3,87	9_{ea1}	0,04	3,68
2_{ea2}	1,53	2,53	9_{ea2}	6,65	2,51
2_{ea3}	0,00	2,10	9_{ea3}	0,00	2,50

^a Em kcal mol⁻¹. ^b Em Debye.

No caso do isômero *trans* dos compostos **1-4** e **8-11**, pôde-se observar que o aumento do grupo substituinte, passando do flúor para cloro, bromo e iodo, respectivamente, provoca uma mudança no equilíbrio conformacional destes compostos, sendo que para o *trans*-3-fluorcicloexanol (**1**) e seu respectivo éter

(composto **8**), o confômero mais estável é o **ae**, mas para o isômero *trans* dos compostos **2**, **3** e **4** e seus respectivos éteres (**9**, **10** e **11**), o confômero mais estável é o **ea**. Esta mudança conformacional deve estar ocorrendo porque a mudança do grupo substituinte do flúor para o cloro, bromo e iodo, faz com que o confômero com o cloro, bromo e iodo, na equatorial seja mais estável que com o grupo hidroxila na mesma posição. Portanto, através dos cálculos teóricos, realizados com o nível B3LYP/6-311+g(d,p), observa-se que cloro, bromo e iodo provocam um efeito estérico maior que o grupo hidroxila, fazendo com que os confômeros **2_{ea1}**, **3_{ea3}**, **4_{ea1}**, **9_{ea3}**, **10_{ea1}** e **11_{ea1}** sejam 0,21; 0,38; 2,68, 0,43; 0,62 e 2,76 kcal mol⁻¹ mais estáveis que os **2_{ae3}**, **3_{ae3}**, **4_{ae3}**, **9_{ae3}**, **10_{ae3}** e **11_{ae1}**, respectivamente (Tabelas 36-38).

Tabela 37. Energia relativa (ΔE)^a e momento de dipolo (μ)^b dos possíveis confômeros dos isômeros *cis* e *trans* do 3-bromocicloexanol (**3**) e 3-bromo-1-metoxicicloexano (**10**), obtidos pelo programa Gaussian-98 utilizando o B3LYP/6-311+g(d,p).

Confômero	ΔE	μ	Confômero	ΔE	μ
3_{ee1}	0,00	1,93	10_{ee1}	0,10	3,60
3_{ee2}	0,15	3,81	10_{ee2}	0,00	2,33
3_{ee3}	0,18	2,39	10_{ee3}	2,55	2,37
3_{aa1}	1,83	3,44	10_{aa1}	9,92	2,93
3_{aa2}	4,37	3,90	10_{aa2}	4,17	3,55
3_{aa3}	---	---	10_{aa3}	3,42	2,96
3_{ae1}	0,45	1,30	10_{ae1}	0,67	1,26
3_{ae2}	0,98	3,48	10_{ae2}	3,64	3,40
3_{ae3}	0,38	2,34	10_{ae3}	0,62	2,06
3_{ea1}	0,01	3,96	10_{ea1}	0,00	3,78
3_{ea2}	1,54	2,60	10_{ea2}	6,58	2,63
3_{ea3}	0,00	2,20	10_{ea3}	0,04	2,58

^a Em kcal mol⁻¹. ^b Em Debye.

Tabela 38. Energia relativa (ΔE)^a e momento de dipolo (μ)^b dos possíveis confôrmers dos isômeros *cis* e *trans* do 3-iodocicloexanol (**4**) e 3-iodo-1-metoxicicloexano (**11**), obtidos pelo programa Gaussian-98 utilizando o HF/3-21g.

Confôrmero	ΔE	μ	Confôrmero	ΔE	μ
4_{ee1}	0,03	4,06	11_{ee1}	0,00	2,51
4_{ee2}	0,00	2,06	11_{ee2}	0,03	3,98
4_{ee3}	0,13	2,51	11_{ee3}	2,27	2,57
4_{aa1}	3,89	3,52	11_{aa1}	—	—
4_{aa2}	4,47	4,11	11_{aa2}	4,39	3,84
4_{aa3}	3,10	3,28	11_{aa3}	3,72	3,24
4_{ae1}	2,80	1,26	11_{ae1}	2,76	2,21
4_{ae2}	3,35	3,77	11_{ae2}	5,75	3,82
4_{ae3}	2,68	2,49	11_{ae3}	2,87	1,18
4_{ea1}	0,00	4,44	11_{ea1}	0,00	4,42
4_{ea2}	2,87	3,03	11_{ea2}	—	—
4_{ea3}	0,14	2,64	11_{ea3}	0,06	3,03

^a Em kcal mol⁻¹. ^b Em Debye.

Após uma análise dos valores obtidos através dos cálculos teóricos para o isômero *cis* dos compostos **2-4** e **8-11** utilizando o B3LYP/6-311+g(d,p), pôde-se observar que os resultados obtidos são concordantes com os estudos de efeito do solvente (item 4.4) e da temperatura (item 4.5), em dizer que realmente o confôrmero diequatorial é muito mais estável que o confôrmero diaxial, devido os valores de constante de acoplamento $^3J_{H/H}$ serem sempre altos e por ser possível observar apenas o confôrmero diequatorial através dos espectros de RMN de 1H , a baixa temperatura. Com relação as energias obtidas, os valores mostraram-se bem concordantes principalmente para o isômero *cis* dos compostos **2** e **3**, mas para os respectivos éteres dos compostos halogenados, pôde-se observar que o nível B3LYP/6-311+g(d,p) superestima a diferença de energia entre os confôrmers.

Através da análise dos valores de momento de dipolo dos confôrmers do isômero *cis* dos compostos **1-4** e **8-11**, pôde-se observar que tanto para os halo-

álcoois como para seus respectivos éteres, o confômero diaxial apresenta valores de momento de dipolo bem maiores que o confômero diequatorial (Tabelas 35-38). Portanto, esperar-se-ia que o confômero diaxial fosse cada vez mais estabilizado com a mudança de um solvente menos para um mais polar, através do estudo do efeito do solvente sobre o equilíbrio conformacional, como acontece para o isômero *trans* dos cicloexanos 1,2-dissubstituídos. Mas após o estudo do efeito do solvente (item 4.4), observou-se que em todos os casos (Tabelas 13-19) o confômero predominante no equilíbrio conformacional nos vários solventes, continua sendo o confômero diequatorial, visto que os valores de constante de acoplamento $^3J_{H/H}$ dos hidrogênios H-1 e H-3 permanecem inalterados. Estes resultados mostram, que o estudo do efeito do solvente sobre o equilíbrio conformacional do isômero *cis* dos cicloexanos 1,3-dissubstituídos, não é influenciado por momentos de dipolo maiores ou menores de um determinado confômero e mostram também que apesar dos cicloexanos 1,3- e 1,2-dissubstituídos com os mesmos grupos, serem muito parecidos, o equilíbrio conformacional de ambas as séries comportam-se completamente diferente nas mesmas condições.

A análise dos resultados obtidos através dos cálculos teóricos para o isômero *trans* dos compostos **2** e **3**, mostrou que estes valores, apesar de serem próximos, não são concordantes com os valores obtidos através dos estudos de efeito da temperatura (item 4.5), em dizer qual confômero é o mais estável. Através dos cálculos teóricos B3LYP/6-311+g(d,p) observou-se que o confômero mais estável para estes compostos é o confômero *ea*, mas para o estudo do efeito da temperatura, é o confômero *ae*.

Para os compostos **5** e **12** (Tabela 39) pôde-se observar que os confômeros mais estáveis para o isômero *cis* e *trans* destes compostos (*ee* e *ea*, respectivamente) são os mesmos apresentados para os compostos **2-4**. Na qual os confômeros **5_{ee1}**, **5_{ea1}**, **12_{ee1}** e **12_{ea1}** são 3,65; 1,62; 3,41 e 1,75 kcal mol⁻¹ mais estáveis (Figura 24) que os confômeros **5_{aa3}**, **5_{ae3}**, **12_{aa2}** e **12_{ae3}**, respectivamente. Os valores obtidos pelos cálculos teóricos para estes compostos estão em bom

acordo com as observações feitas através dos estudos de efeito do solvente (item 4.4) e temperatura (item 4.5).

Tabela 39. Energia relativa (ΔE)^a e momento de dipolo (μ)^b dos possíveis confôrmeros dos isômeros *cis* e *trans* do 3-metilcicloexanol (**5**) e 3-metil-1-metoxicicloexano (**12**), obtidos pelo programa Gaussian-98 utilizando o B3LYP/6-311+g(d,p).

Confôrmero	ΔE	μ	Confôrmero	ΔE	μ
5_{ee1}	0,00	1,78	12_{ee1}	0,00	1,37
5_{ee2}	0,01	1,83	12_{ee2}	0,01	1,43
5_{ee3}	0,14	1,93	12_{ee3}	2,55	1,54
5_{aa1}	4,94	2,13	12_{aa1}	—	—
5_{aa2}	3,66	1,65	12_{aa2}	3,41	1,30
5_{aa3}	3,65	1,57	12_{aa3}	3,58	1,20
5_{ae1}	1,65	1,80	12_{ae1}	1,88	1,36
5_{ae2}	1,72	2,02	12_{ae2}	4,44	1,54
5_{ae3}	1,62	1,74	12_{ae3}	1,75	1,32
5_{ea1}	0,00	1,56	12_{ea1}	0,00	1,20
5_{ea2}	0,72	1,97	12_{ea2}	6,40	1,51
5_{ea3}	0,03	1,45	12_{ea3}	0,13	1,08

^a Em kcal mol⁻¹. ^b Em Debye.

Com base na comparação dos valores obtidos através dos cálculos teóricos, pôde-se observar que a diferença nos valores de momento de dipolo, para os confôrmeros diequatorial e diaxial dos compostos **5** e **12** são muito pequenas, com relação aos outros compostos mostrados até aqui. Portanto, o estudo do efeito do solvente desses compostos seria como um padrão para a comparação dos equilíbrios que variassem com o solvente. Como não houveram variações nos equilíbrios com a mudança do solvente, não pôde-se verificar diferenças entre o comportamento dos confôrmeros com momentos de dipolo muito diferentes, com confôrmeros com momentos de dipolo muito parecidos.

Pôde-se observar através da Tabela 39, que o nível B3LYP/6-311+g(d,p), novamente superestimam a energia relativa no caso do isômero *cis* dos

compostos **5** e **12**, mas no caso do isômero *trans* do composto **5**, pôde-se observar que os valores são concordantes com relação ao estudo do efeito da temperatura ($\Delta G = 1,31 \pm 0,02 \text{ kcal mol}^{-1}$), bem melhores do que foram para o isômero *cis* dos compostos **2** e **3**. Pôde-se observar também que os resultados apresentados pelos cálculos teóricos para o isômero *trans* dos compostos **5** e **12**, concordam com as observações feitas com relação aos valores de constante de acoplamento $^3J_{H/H}$ no estudo do efeito do solvente (item 4.4) em dizer que o conformero *ea* é o mais estável no equilíbrio conformacional.

Através do estudo conformacional do composto **6**, pôde-se observar que a diferença de energia entre o conformero diequatorial e diaxial (Tabela 40) não é muito grande, como acontece com os conformeros do isômero *cis* dos compostos **2-5** e **8-12**. Neste caso, o conformero diaxial (**6_{aa1}**) é $0,43 \text{ kcal mol}^{-1}$ mais estável que o conformero diequatorial (**6_{ee6}**). O fato do conformero diaxial ser o mais estável, está relacionado com o efeito estabilizador da ligação de hidrogênio intramolecular (OH—N) que ocorre entre os grupos substituintes e minimiza o efeito estérico (Figura 25).

Como os cálculos teóricos são realizados utilizando o valor de constante dielétrica igual a um ($\epsilon=1$), pode-se dizer que o efeito da solvatação não está sendo considerado. Sendo assim, os cálculos teóricos estão em bom acordo com as observações feitas através do estudo do efeito do solvente (item 4.4), visto que o valor de diferença de energia $\Delta E_{ee-aa}=0,35 \text{ kcal mol}^{-1}$, obtido no solvente mais apolar (C_6D_{12} , $\epsilon=2,05$) é bastante próximo do obtido através dos cálculos teóricos ($\Delta E_{ee-aa}=0,43 \text{ kcal mol}^{-1}$). Está concordância é surpreendente, visto que a proporção do conformero diaxial é extremamente dependente do solvente e da concentração.

Analisando a Tabela 40, pôde-se observar seis conformações estáveis para o conformero diaxial, sendo que a conformação **6_{aa1}** é a mais estável por poder fazer a ligação de hidrogênio intramolecular OH—N. Este efeito estabilizante da ligação de hidrogênio, mostra-se muito mais forte do que os efeitos estéricos. Pode-se dizer isto, porque apesar dos grupos estarem na posição axial esta conformação é pelo menos $4,83 \text{ kcal mol}^{-1}$ mais estável que

qualquer outra conformação com os grupos na posição axial, que não estejam fazendo ligações de hidrogênio intramoleculares. Os valores da Tabela 40, mostram que o confômero **6_{aa1}** é mais estável que qualquer confômero diequatorial, apesar de sofrer repulsões estéricas 1,3-diaxiais.

Tabela 40. Energia relativa (ΔE)^a e momento de dipolo (μ)^b dos possíveis confômeros do *cis*-3-N,N-dimetilaminocicloexanol (**6**) e *cis*-3-N,N-dimetilamino-1-metoxicicloexano (**13**) obtidos pelo programa Gaussian-98 utilizando o B3LYP/6-311+g(d,p).

Confômero ^c	ΔE ^c	μ	Confômero ^c	ΔE	μ
6_{ee1}	1,03	2,05	13_{ee1}	0,69	1,74
6_{ee2}	1,09	2,04	13_{ee2}	0,73	1,70
6_{ee3}	1,12	1,77	13_{ee3}	3,08	1,32
6_{ee4}	0,58	1,52	13_{ee4}	2,46	1,26
6_{ee5}	0,43	1,44	13_{ee5}	0,00	1,14
6_{ee6}	0,43	1,46	13_{ee6} ^d	—	—
6_{ee7}	—	—	13_{ee7}	0,00	1,14
6_{ee8}	—	—	13_{ee8}	2,47	1,26
6_{ee9}	—	—	13_{ee9}	—	—
6_{aa1}	0,00	2,90	13_{aa1}	—	—
6_{aa2}	4,83	1,51	13_{aa2}	4,33	1,23
6_{aa3}	—	—	13_{aa3}	5,39	1,40
6_{aa4}	6,33	1,39	13_{aa4}	5,77	1,05
6_{aa5}	8,41	2,33	13_{aa5}	—	—
6_{aa6}	6,43	2,14	13_{aa6}	5,84	1,73
6_{aa7}	6,32	1,38	13_{aa7}	5,77	1,05
6_{aa8}	—	—	13_{aa8}	5,84	1,73
6_{aa9}	—	—	13_{aa9}	—	—

^a Em kcal mol⁻¹. ^b Em Debye. ^c Figura 25. ^d $\Delta E > 10$ kcal mol⁻¹.

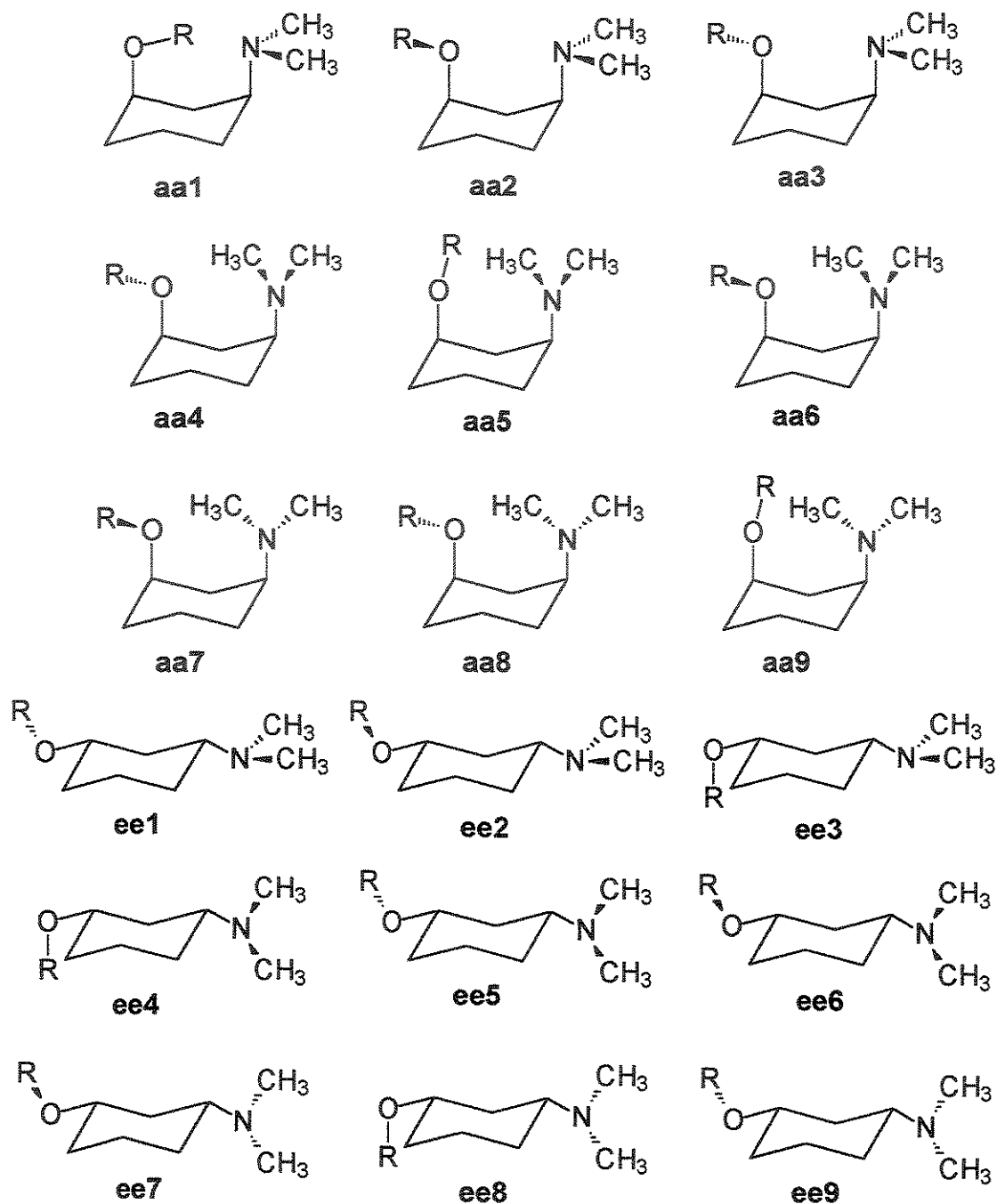


Figura 25. Possíveis confôrmeros do isômero *cis* dos compostos **6** ($R = H$) e **13** ($R = CH_3$).

Na Tabela 40, pôde-se observar que os confôrmeros **13_{ee5}** e **13_{ee7}** são 4,33 kcal mol⁻¹ mais estáveis, que o confôrmero de menor energia na posição diaxial (**13_{aa2}**), para o isômero *cis* do composto **13**. A grande preferência do

confômero diequatorial nesse equilíbrio mostra que o efeito estérico, vem a ser o efeito dominante quando não há formação de ligação de hidrogênio intramolecular. A observação da importância da ligação de hidrogênio intramolecular para o confômero diaxial do composto **6**, e a constatação de que a troca do hidrogênio hidroxílico por uma metila (composto **13**) provoca uma mudança no equilíbrio, de tal forma que o confômero diequatorial seja o mais estável, mostra que os cálculos teóricos estão de bom acordo com as observações feitas através do estudo do efeito do solvente no equilíbrio conformacional do isômero *cis* dos compostos **6** e **13** (item 4.4).

Tabela 41. Energia relativa (ΔE)^a e momento de dipolo (μ)^b dos possíveis confômeros do *trans*-3-N,N-dimetilaminocicloexanol (**6**) e *trans*-3-N,N-dimetilamino-1-metoxicicloexano (**13**) obtidos pelo programa Gaussian-98 utilizando o B3LYP/6-311+g(d,p).

Confômero ^c	ΔE	μ	Confômero ^c	ΔE	μ
6 _{ae1}	1,16	2,19	13 _{ae1}	3,66	1,83
6 _{ae2}	0,93	1,61	13 _{ae2}	0,94	1,25
6 _{ae3}	1,24	2,16	13 _{ae3}	1,27	1,66
6 _{ae4}	4,45	1,57	13 _{ae4}	7,11	1,27
6 _{ae5}	4,29	1,50	13 _{ae5}	4,45	1,13
6 _{ae6}	4,29	1,45	13 _{ae6}	4,22	1,11
6 _{ae7}	4,56	2,32	13 _{ae7}	7,29	1,66
6 _{ae8}	4,11	1,70	13 _{ae8}	4,42	1,71
6 _{ae9}	4,40	2,19	13 _{ae9}	4,39	1,26
6 _{ea1}	0,21	1,99	13 _{ea1}	0,16	1,55
6 _{ea2}	0,00	1,19	13 _{ea2}	0,00	0,81
6 _{ea3}	1,16	2,42	13 _{ea3}	6,82	1,87
6 _{ea4}	1,01	1,40	13 _{ea4}	0,87	1,13
6 _{ea5}	1,67	1,79	13 _{ea5}	—	—
6 _{ea6}	1,07	1,18	13 _{ea6}	0,99	0,87
6 _{ea7}	1,29	1,57	13 _{ea7}	—	—
6 _{ea8}	0,25	1,87	13 _{ea8}	0,13	1,66
6 _{ea9}	0,34	1,79	13 _{ea9}	0,19	1,57

^a Em kcal mol⁻¹. ^b Em Debye. ^c Figura 26.

Para o estudo conformacional do isômero *trans* dos compostos **6** e **13**, pôde-se observar que em ambos compostos, o confômero *ea* é o mais estável no equilíbrio, a explicação para esta preferência é a mesma apresentada para o isômero *trans* do composto **5**, ou seja, devido o grupo dimetilamino ser muito volumoso, quando o mesmo está na posição axial, o efeito estérico é maior do que para o grupo hidroxila ou metoxila nessa mesma posição (Figura 26). Sendo assim os confômeros **6_{ea2}** e **13_{ea2}** são 0,93 e 0,94 kcal mol⁻¹ mais estáveis que os confômeros **6_{ae2}** e **13_{ae2}**, respectivamente (Tabela 41). Estes resultados estão de acordo com as observações feitas através do estudo do efeito do solvente, visto que os valores de constante de acoplamento ³J_{H/H} do hidrogênio H-3 com os hidrogênios H-4a e H-2a, apresentam valores próximos de 10 Hz (Tabelas 24 e 25).

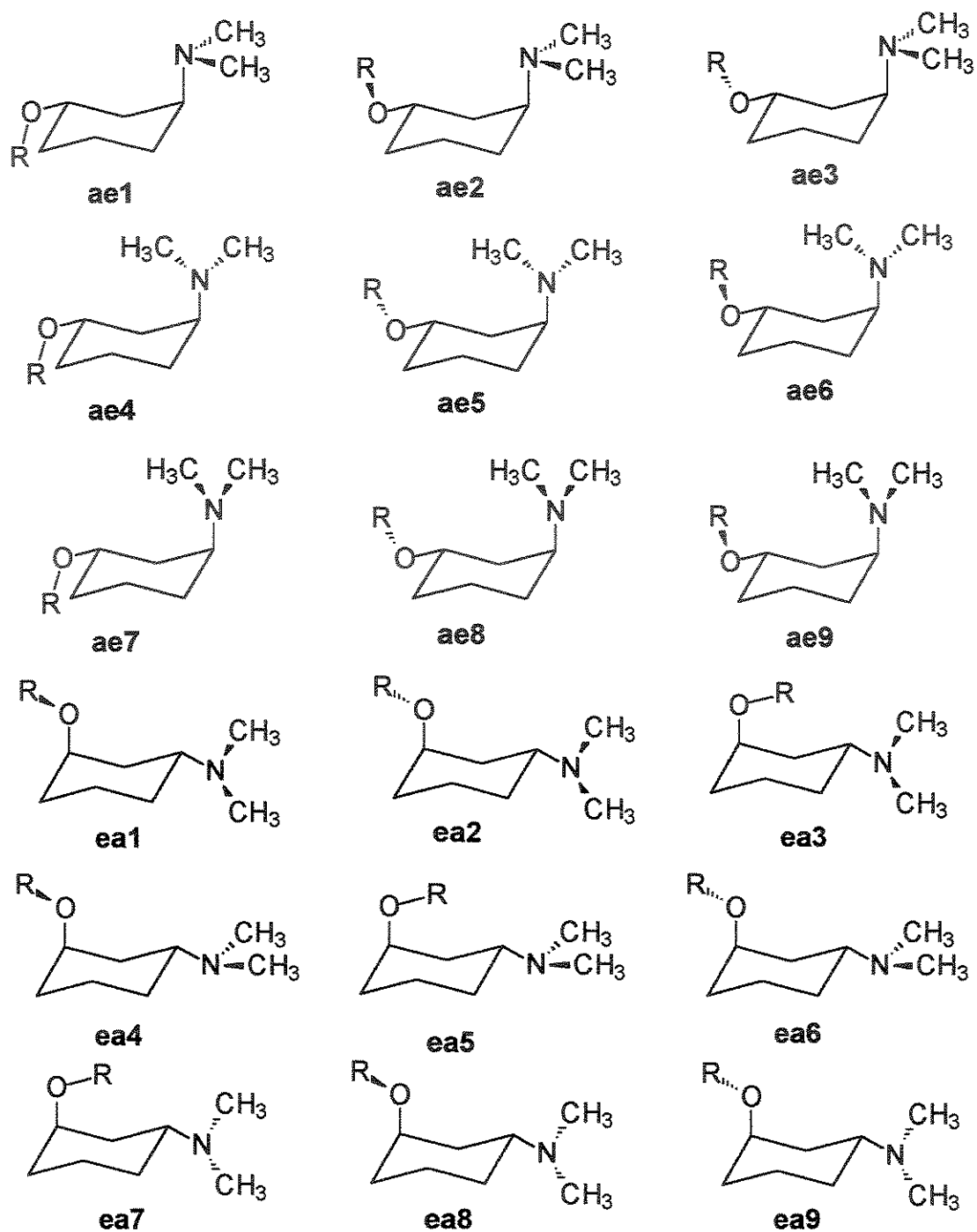


Figura 26. Possíveis confôrmeros do isômero *trans* dos compostos 6 ($R = H$) e 13 ($R = CH_3$).

Analisando os dados para o composto 7 apresentados na Tabela 42, pôde-se observar a presença de 6 confôrmeros estáveis para o confôrmero diaxial e 9 para o confôrmero diequatorial, sendo que o confôrmero diaxial 7_{aa8} é 0,66

kcal mol⁻¹ mais estável que o conformero diequatorial 7_{ee5} (Figura 27). O comportamento do equilíbrio do isômero deste composto é muito parecido ao apresentado para o mesmo isômero do composto **6**, ou seja, os valores apresentados na Tabela 42 mostram novamente a importância da ligação de hidrogênio intramolecular para a estabilidade do conformero diaxial.

Tabela 42. Energia relativa (ΔE)^a e momento de dipolo (μ)^b dos possíveis conformeros do *cis* e *trans*-3-metoxicicloexanol (**7**) obtidos pelo programa Gaussian-98 utilizando o B3LYP/6-311+g(d,p).

Conformero ^c	ΔE	μ	Conformero ^d	ΔE	μ
7_{ee1}	0,81	3,08	7_{ea1}	0,32	1,87
7_{ee2}	3,15	2,26	7_{ea2}	1,49	0,78
7_{ee3}	0,72	2,18	7_{ea3}	0,53	1,67
7_{ee4}	0,84	2,13	7_{ea4}	3,13	3,12
7_{ee5}	0,66	2,30	7_{ea5}	4,16	2,52
7_{ee6}	3,09	0,38	7_{ea6}	2,98	2,09
7_{ee7}	0,77	0,77	7_{ea7}	0,32	2,03
7_{ee8}	3,40	2,44	7_{ea8}	1,46	2,40
7_{ee9}	0,78	2,35	7_{ea9}	0,22	0,29
7_{aa1}	0,31	2,85	7_{ae1}	0,08	0,67
7_{aa2}	—	—	7_{ae2}	0,43	2,20
7_{aa3}	3,76	1,92	7_{ae3}	0,38	2,18
7_{aa4}	—	—	7_{ae4}	6,48	2,59
7_{aa5}	8,39	3,09	7_{ae5}	6,72	1,91
7_{aa6}	8,16	1,44	7_{ae6}^e	—	—
7_{aa7}	—	—	7_{ae7}	0,07	2,17
7_{aa8}	0,00	3,46	7_{ae8}	0,45	3,15
7_{aa9}	4,78	2,14	7_{ae9}	0,00	2,35

^a Em kcal mol⁻¹. ^b Em Debye. ^c Figura 27. ^d Figura 28. ^e $\Delta E > 10$ kcal mol⁻¹.

A estabilidade do conformero diaxial em relação ao diequatorial segue as mesmas explicações apresentadas para o composto **6**. Pôde-se verificar através da Tabela 42 que além do conformero 7_{aa8} , o conformero 7_{aa1} também é mais estável que o conformero 7_{ee5} . Isto ocorre porque este conformero também pode

fazer uma ligação de hidrogênio intramolecular (Figura 27). Sendo assim, existem dois confôrmers diaxiais fazendo ligação de hidrogênio intramolecular, na qual o confômero 7_{aa1} é 0,31 kcal mol⁻¹ menos estável que o confômero 7_{aa8} porque o par de elétrons do oxigênio está direcionado para dentro do anel, enquanto que para o confômero 7_{aa8} , o par de elétrons está posicionado lateralmente ao anel cicloexano, o que diminui um pouco mais o efeito estérico.

Com exceção dos confôrmers 7_{aa1} e 7_{aa8} , todas as outras conformações diaxiais estáveis, apresentam valores acima de 3 kcal mol⁻¹. Estes valores mostram novamente que o equilíbrio conformacional do isômero *cis* é deslocado para o confômero diequatorial, quando o confômero diaxial não pode fazer a ligação de hidrogênio intramolecular, predominando nesses equilíbrios, o efeito estérico.

A Tabela 42 apresenta também os valores de energia relativa para os confôrmers do isômero *trans*, na qual pôde-se observar que existem 8 confôrmers estáveis para a forma *ae* e 9 confôrmers estáveis para a forma *ea*. Dentre estes 17 confôrmers, o confômero mais estável da forma *ae* (7_{ae9}) é 0,22 kcal mol⁻¹ mais estável que o confômero 7_{ea9} (Figura 28). A pequena diferença de energia entre estes confôrmers leva a entender que a proporção dos confôrmers *ae* e *ea* no equilíbrio conformacional é bem parecida. Está observação vai de acordo com os resultados obtidos através do estudo do efeito do solvente, na qual observou-se sempre um valor de constante de acoplamento médio, próximo de 8Hz para o hidrogênio H-1 (item 4.4).

Analisando o valor de energia relativa obtido para o composto **7** ($\Delta E_{ea-ae} = 0,22$ kcal mol⁻¹), pôde-se observar uma boa concordância com o valor obtido através do estudo do efeito da temperatura ($\Delta E_{ea-ae} = 0,48 \pm 0,05$ kcal mol⁻¹ para RMN de ¹H e $\Delta E_{ea-ae} = 0,44 \pm 0,01$ kcal mol⁻¹ para RMN de ¹³C), apresentados no item 4.3. Sendo que em ambos os casos, o confômero *ae* é o mais estável no equilíbrio conformacional.

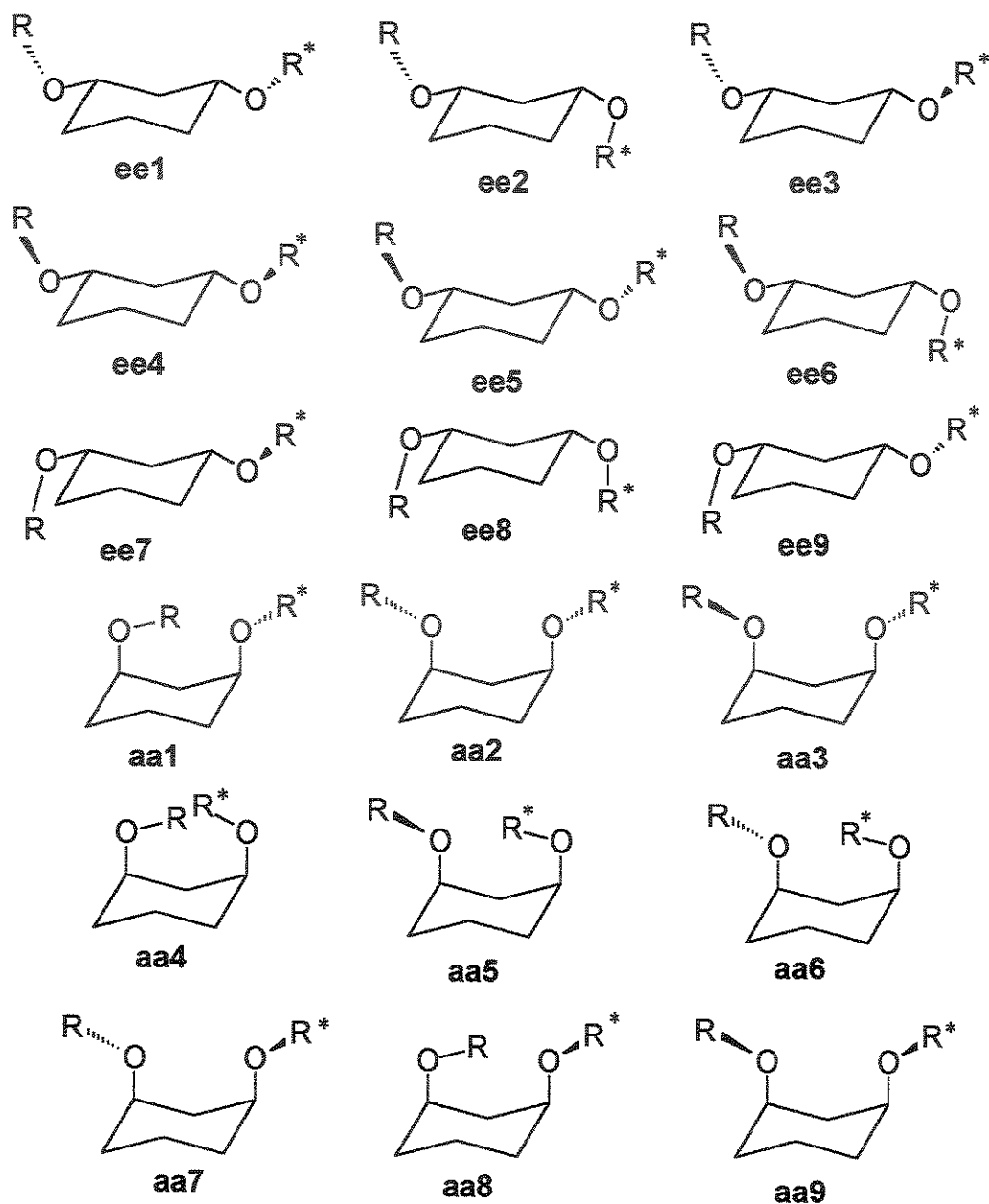


Figura 27. Possíveis confôrmeros do isômero *cis* dos compostos **7** ($R=H$ e $R^*=CH_3$) e **14** ($R=R^*=CH_3$).

Comparando os valores de momento de dipolo (Tabela 42) dos confôrmeros mais estáveis do isômero *trans*, pôde-se observar que o confôrmero **7_{ae9}** possui um momento de dipolo (2,35 D) bem maior que o confôrmero **7_{ea9}** (0,29 D), portanto esperaria-se que o confôrmero **7_{ae9}** fosse mais estabilizado no

equilíbrio conformacional em solventes mais polares, mas o estudo do efeito do solvente (item 4.4) para este composto mostra que isto não ocorre. Na verdade há um leve desfavorecimento deste confôrmero com a mudança de um solvente menos para um mais polar, mostrando que não apenas para o equilíbrio conformacional do isômero *cis*, mas para o do isômero *trans* os valores de momento de dipolo não favorecem um ou outro confôrmero para um determinado composto.

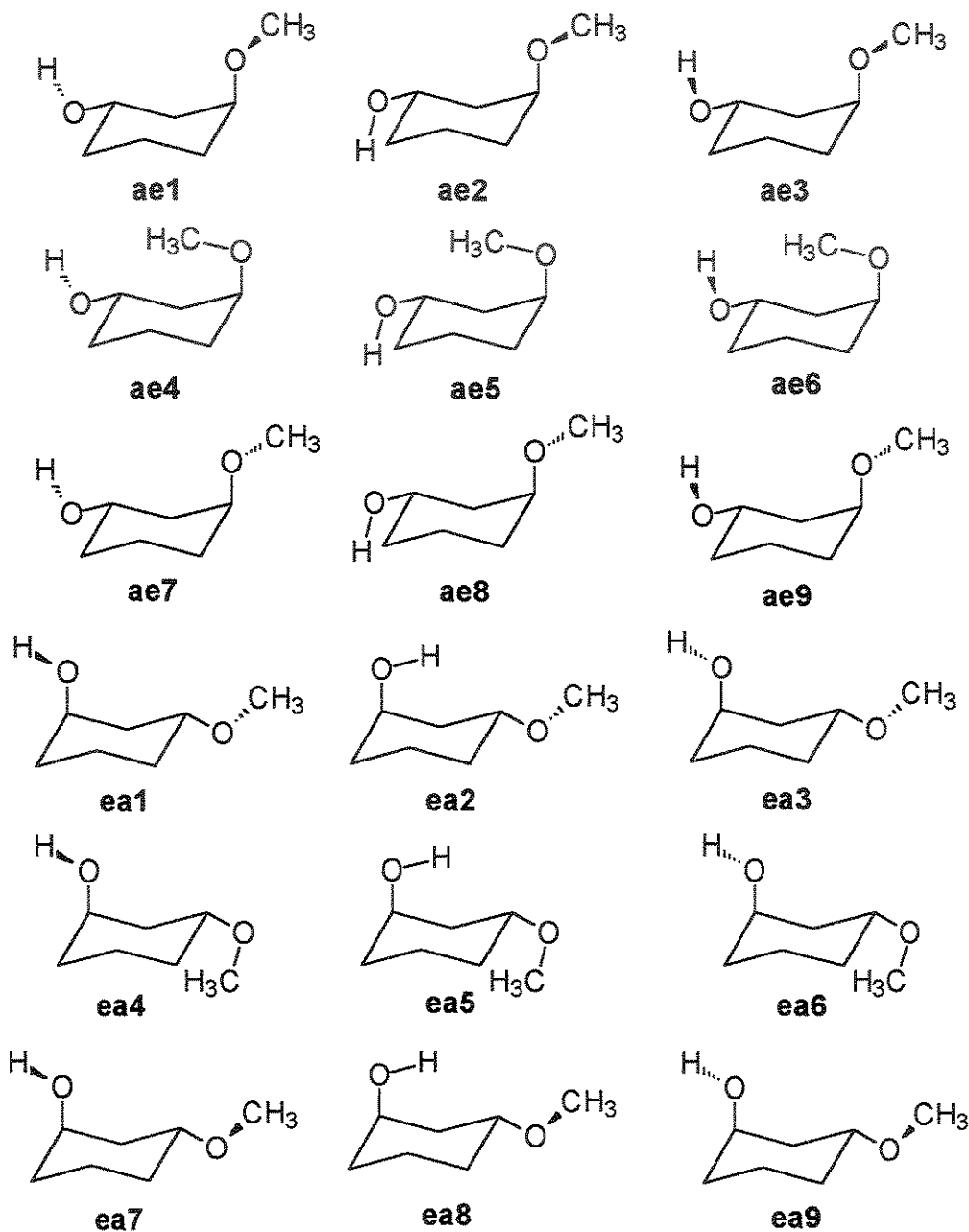


Figura 28. Possíveis confôrmeros do isômero *trans* do composto 7.

O estudo realizado para o isômero *cis* do composto **14** (Figura 27), mostra que o confômero diequatorial é mais estável que o confômero diaxial pelos mesmos motivos apresentados para o composto **13**. Como apresentado na Tabela 43, o confômero **14_{ee5}** é 2,91 kcal mol⁻¹ mais estável do que o confômero **14_{aa3}**, mostrando um bom acordo entre os cálculos teóricos e o estudo do efeito do solvente, na qual observou-se que os valores das constantes de acoplamento ³J_{H/H} obtidos para o hidrogênio H-1 ou H-3 (item 4.4) são característicos de hidrogênios axiais.

Tabela 43. Energia relativa (ΔE)^a e momento de dipolo (μ)^b dos possíveis confômeros do *cis*-1,3-dimetoxicicloexano (**14**) obtidos pelo programa Gaussian-98 utilizando o B3LYP/6-311+g(d,p).

Confômero ^c	ΔE	μ
14_{ee1}	0,10	2,03
14_{ee4}	0,13	2,69
14_{ee5}	0,00	2,09
14_{ee6}	2,48	1,88
14_{ee8}	5,07	2,32
14_{ee9}	2,31	0,28
14_{aa1}	7,23	1,57
14_{aa2}	3,40	2,27
14_{aa3}	2,91	1,82
14_{aa5}	7,44	2,79
14_{aa9}	3,96	1,67

^a Em kcal mol⁻¹. ^b Em Debye. ^c Figura 27. ^dee2=ee9, ee3=ee5, ee6=ee7, aa1=aa6, aa3=aa7 e aa5=aa8.

Os resultados apresentados na Tabela 44, mostram de uma forma resumida a diferença de energia entre os confômeros mais estáveis para os isômeros *cis* e *trans* de todos os compostos. Estas diferenças de energia foram obtidas através dos métodos B3LYP, HF, MP2 e CBS-4M, sendo que nos dois primeiros foi utilizado o conjunto de base 6-311+g(d,p), no MP2 foi utilizado o 6-31+g(d,p) e no caso do CBS-4M,⁸⁵⁻⁸⁸ o cálculo é um pouco diferente, visto que

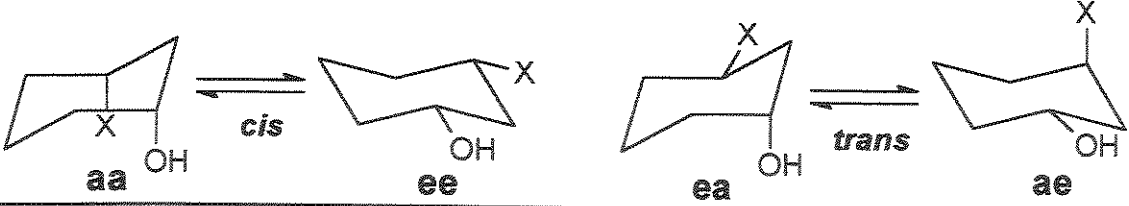
este método é um conjunto de base completa, ou seja, são feitos vários cálculos começando pela otimização da estrutura com o HF/3-21g(d), depois um cálculo de frequência com o mesmo método e conjunto de base, um cálculo com uma base grande HF/6-311+g(3d2f,2df,p) para obter uma energia de referência, um cálculo de MP2/6-31+g(d,p) para corrigir a energia de segunda ordem e um cálculo MP4(SDQ)/6-31+g(d,p) para corrigir a energia para altas ordens.⁶⁹

Através da Tabela 44, pôde-se observar que os valores de diferença de energia ΔE_{ee-aa} calculados pelos métodos B3LYP e HF são positivos para apenas três compostos, indicando que nestes casos, o conformero mais estável é o conformero diaxial. Os conformeros **1aa**, **6aa** e **7aa** são mais estáveis que os conformeros **1ee**, **6ee** e **7ee**, respectivamente porque podem ser estabilizados pelas ligações de hidrogênio intramoleculares. Dentre estes compostos, pôde-se observar que o conformero **aa** mais estável, segundo o método B3LYP é o conformero **7aa**, já os métodos MP2 e CBS-4M, consideram o conformero **6aa**, como sendo o mais estável (Tabela 44). A maior estabilidade destes conformeros (**6aa** e **7aa**) com relação ao conformero **1aa**, deve-se ao fato da ligação de hidrogênio OH—F ser muito mais fraca que as OH—O e OH—N.

Analisando-se os resultados obtidos pelo B3LYP para o isômero *cis* dos compostos halogenados (**1-4** e **8-11**), pôde-se observar que o único que apresenta valor positivo de ΔE_{ee-aa} é o composto **1**, visto que o conformero **1aa** faz uma ligação de hidrogênio intramolecular F—OH mais forte que Cl—OH, Br—OH e I—OH (Tabela 44). Segundo os dados obtidos por esse método, a diferença de energia entre o equilíbrio conformacional dos conformeros **1aa** e **1ee** é pequena em favor do conformero diaxial, indicando que o conformero diaxial corresponde a 52% no equilíbrio (Tabela 45). Para o isômero *cis* dos demais compostos halogenados, pôde-se observar que o conformero diequatorial corresponde a mais de 94% no equilíbrio (Tabela 45), mas as diferenças de energia entre os conformeros são bem maiores para o isômero *cis* dos compostos **8-11** do que para o isômero *cis* dos compostos **1-4**, levando a entender que os compostos hidroxílicos estabilizam mais a conformação diaxial, devido a fraca mas presente ligação de hidrogênio intramolecular. Como o isômero *cis* dos compostos **8-14** não

podem fazer ligações de hidrogênio intramolecular, as interações estéricas 1,3-diaxiais fazem com que o conformero diaxial seja muito menos estável que o conformero diequatorial, aumentando consequentemente os valores de ΔE_{ee-aa} (Tabela 44).

Tabela 44. Diferença de energia (ΔE)^a entre os conformeros mais estáveis, dos isômeros *cis* e *trans* para todos os compostos, obtida através dos cálculos teóricos realizados no programa Gaussian-98.



Comp. ^b	ΔE_{ee-aa}				ΔE_{ea-ae}			
	B3LYP ^c	HF ^c	MP2 ^d	CBS-4M	B3LYP ^c	HF ^c	MP2 ^d	CBS-4M
1	0,06	-0,01	1,08	-1,03	0,54	0,38	0,22	-0,02
2	-1,59	-2,35	-1,52	-1,32	-0,21	-0,68	-0,99	0,17
3	-1,83	-2,92	-0,60	---	-0,38	-0,92	-0,44	---
4 ^e	-1,82	-3,10	---	---	-2,52	-2,68	---	---
5	-3,65	-3,62	-2,80	-3,69	-1,61	-1,81	-1,78	-1,14
6	0,43	-0,32	4,26	2,08	-0,93	-1,16	0,61	0,79
7	0,66	0,65	2,67	0,24	0,22	0,06	0,35	0,38
8	-2,00	-1,92	-1,03	-2,67	0,33	0,28	-0,19	-0,44
9	-3,15	-3,31	-2,05	-1,95	-0,43	-0,75	-1,26	-0,16
10	-3,42	-3,75	-1,16	---	-0,62	-1,02	-0,69	---
11 ^e	-2,86	-3,72	---	---	-4,82	-2,76	---	---
12	-3,41	-3,51	-2,24	-3,12	-1,75	-1,89	-2,08	-1,52
13	-4,33	-5,08	-2,18	-3,62	-0,94	-1,22	0,16	0,40
14	-2,91	-2,93	-1,17	-2,25	---	---	---	---

^a Em kcal mol⁻¹. ^b Esquema 1. ^c Conjunto de base 6-311+g(d,p). ^d Conjunto de base 6-31+g(d,p). ^e Conjunto de base 3-21g.

Os resultados obtidos do método HF são concordantes com os do B3LYP, mas os resultados obtidos pelo método MP2 são muito diferentes para o isômero

cis dos compostos substituídos por bromo (compostos **3** e **10**), levando a entender que este método não fornece resultados precisos para estudo conformacional de cicloexanos substituídos por bromo. Com relação ao isômero *cis* do composto **1**, o método MP2 é concordante com o método B3LYP em considerar o confômero **1aa** mais estável que o confômero **1ee**, mas apresenta uma diferença de energia muito maior ($1,08 \text{ kcal mol}^{-1}$) em favor do confômero **1aa** do que o B3LYP ($0,06 \text{ kcal mol}^{-1}$). Já o CBS-4M não considera esta estabilização, indicando que o confômero **1ee** é 85% mais estável no equilíbrio (Tabela 45).

Tabela 45. Fração molar do confômero *ee* para o isômeros *cis* (X_{ee}) e do confômero *ea* para o isômero *trans* (X_{ea}), obtidos pelos cálculos teóricos para os compostos **1-14**, utilizando o programa Gaussian-98.

Comp.	X_{ee}				X_{ea}			
	B3LYP	HF	MP2	CBS-4M	B3LYP	HF	MP2	CBS-4M
1	0,48	0,50	0,14	0,85	0,29	0,35	0,41	0,51
2	0,94	0,98	0,93	0,90	0,59	0,76	0,84	0,43
3	0,96	0,99	0,73	---	0,66	0,83	0,68	---
4	0,96	1,00	---	---	0,99	0,99	---	---
5	1,00	1,00	0,99	1,00	0,94	0,96	0,95	0,87
6	0,33	0,63	0,00	0,03	0,83	0,88	0,26	0,21
7	0,25	0,25	0,01	0,40	0,41	0,48	0,36	0,35
8	0,97	0,96	0,85	0,99	0,36	0,38	0,58	0,68
9	1,00	1,00	0,97	0,96	0,67	0,78	0,89	0,57
10	1,00	1,00	0,88	---	0,74	0,85	0,76	---
11	0,99	1,00	---	---	0,00	0,99	---	---
12	1,00	1,00	0,98	1,00	0,95	0,96	0,97	0,93
13	1,00	1,00	0,98	1,00	0,83	0,89	0,43	0,34
14	0,99	0,99	0,88	0,98	---	---	---	---

Os resultados apresentados para o isômero *cis* dos compostos **2-5** e **8-10**, são bastante concordantes em dizer que o confôrmere diequatorial é o predominante no equilíbrio para todos as metodologias utilizadas (Tabelas 44 e 45).

Dentre os valores teóricos obtidos para o isômero *cis* dos compostos **1-14**, os que mais se aproximam dos valores experimentais de RMN de ^1H a baixa temperatura (item 4.5) para o método B3LYP foram os obtidos para os compostos **2**, **3** e **4**, que apresentaram valores experimentais de ΔG_J de -1,76; -1,87 e -2,01 kcal mol $^{-1}$, respectivamente (Tabela 29). Os resultados que foram concordantes com o método MP2 foram para os compostos **2**, **5** e **9** que apresentaram valores experimentais de ΔG_J de -1,76; -2,49 e -2,05 kcal mol $^{-1}$, respectivamente. O método HF superestima os valores de ΔE_{ee-aa} . Já o CBS-4M apresenta valores concordantes com o valor de ΔG_J do composto **2**, **9** e **14** (-1,76; -2,05 e -1,73 kcal mol $^{-1}$). Através dos valores de fração molar, experimental (Tabela 29) e teórico (Tabela 45), pôde-se ver uma boa concordância, principalmente com relação a qual confôrmere, e o quanto ele é mais estável no equilíbrio $ee \leftrightarrow aa$.

Dos resultados apresentados para o isômero *cis* dos compostos **6** e **7**, os que mais se aproximam dos valores do estudo do efeito do solvente no equilíbrio conformacional (item 4.4) para o isômero *cis* do composto **6**, foi o método B3LYP, que considera o confôrmere diaxial 0,43 kcal mol $^{-1}$ mais estável que o confôrmere diequatorial, sendo que o valor obtido pelo estudo do efeito do solvente foi de 0,35 kcal mol $^{-1}$ utilizando o cicloexano como solvente (Tabela 22). Para o isômero *cis* do composto **7**, os métodos B3LYP, HF e CBS-4M apresentaram valores próximos do estudo do efeito do solvente, que foi de 0,41 kcal mol $^{-1}$ em favor do confôrmere diaxial (Tabela 26).

Através dos resultados obtidos pelo método B3LYP para o isômero *trans* dos compostos halogenados (**1-4** e **8-11**), pôde-se observar que o confôrmere *ae* é mais estável apenas para os compostos **1** e **8** (Tabela 44), provavelmente porque o flúor na posição axial (confôrmere **1ae** e **8ae**) provoca um efeito estérica 1,3-diaxial menor do que o grupo hidroxila na mesma posição (confôrmere **1ea** e **8ea**). Pôde-se observar também que, quanto maior o

halogênio, maior vai ser o efeito estérico 1,3-diaxial no confômero *ae*, e consequentemente maior vai ser a estabilidade do confômero *ea*.

Os valores de ΔE_{ea-ae} , apresentados pelo método HF, são concordantes com os obtidos pelo B3LYP. Já os resultados obtidos pelo MP2 são concordantes para o isômero *trans* dos compostos **1**, **2** e **9**, mas para os compostos substituídos por bromo, pôde-se observar o mesmo problema apresentado para o isômero *cis*, ou seja, os resultados obtidos pelo MP2 são discordantes dos obtidos pelos métodos B3LYP e HF, indicando que o confômero *ea* é mais estável com relação ao confômero *ae*, para os compostos substituídos por cloro (**2** e **9**), do que para os substituídos por bromo (**3** e **10**).

O resultado apresentado pelo MP2 para o isômero *trans* do composto **8** é o inverso do que foi obtido pelos métodos B3LYP e HF, ou seja, neste caso o método MP2 considera menos estável, o confômero com o flúor na posição axial (*ae*) do que o confômero com o grupo hidroxila na posição axial (*ea*).

Os resultados obtidos pelo CBS-4M para o isômero *trans* dos compostos **1** e **2**, mostram uma discordância com os outros métodos, visto que o CBS-4M considera um equilíbrio entre as conformações **1ae** e **1ea**, favorecendo levemente o confômero **1ea**. Com relação ao isômero *trans* do composto **2**, pôde-se observar novamente uma discordância com relação aos outros métodos, na qual o CBS-4M considera o confômero **2ae** mais estável que o confômero **2ea**. Apesar da discordância com relação aos outros métodos, o método CBS-4M está de acordo com as observações feitas através do estudo do efeito da temperatura, na qual obteve-se um valor de $0,32 \pm 0,01$ kcal mol⁻¹ e $0,31 \pm 0,04$ kcal mol⁻¹ em favor do confômero **2ae**, através dos espectros de RMN de ¹H e ¹³C, respectivamente (item 4.5).

Através dos resultados apresentados pelo CBS-4M para o isômero *trans*, dos compostos **8** e **9**, pôde-se observar uma inversão, com relação aos outros métodos, na qual os resultados levam a entender que o confômero **8ea** é muito mais estável com relação ao confômero **8ae**, do que o confômero **9ea** é com relação ao confômero **9ae**. Isto significa dizer que o flúor na posição equatorial estabiliza mais que o cloro na posição equatorial.

Para o isômero *trans* dos compostos **5** e **12**, pôde-se observar uma boa concordância entre os métodos, em indicar que o confômero que possui o grupo metila na equatorial (*ea*) é o mais estável no equilíbrio (Tabela 44). Estes resultados mostram também, uma boa concordância com o resultado obtido experimentalmente por RMN de ^1H a baixa temperatura para o isômero *trans* do composto **5** ($\Delta G = -1,31 \pm 0,02 \text{ kcal mol}^{-1}$), na qual o método que apresentou melhores resultados foi o CBS-4M ($-1,14 \text{ kcal mol}^{-1}$).

Para o isômero *trans* dos compostos **6** e **13**, pôde-se observar uma boa concordância entre os métodos B3LYP e HF, em indicar que o confômero *ea* é o mais estável, visto que nos estudos de efeito do solvente, pôde-se observar claramente, através dos valores de constante de acoplamento $^3J_{\text{H,H}}$ que o confômero *ea* é predominante no equilíbrio (Tabela 24 e 25).

Através dos resultados obtidos pelos métodos MP2 e CBS-4M para os compostos **6** e **13** (Tabela 44), pôde-se verificar que ambos métodos apresentam o confômero *ea* como sendo mais estável que o confômero *ae*, levando a entender que estes métodos não são bons para estudos de análise conformacional de cicloexanos 1,3-dissubstituídos, contendo grupos nitrogenados.

Para o estudo teórico do isômero *trans* do composto **7**, pôde-se observar uma boa concordância entre os métodos, por considerarem o confômero **7ae** mais estável que o confômero **7ea**. Estes resultados são concordantes também com os valores obtidos através dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C a baixa temperatura ($\Delta G = 0,48 \pm 0,05$ e $0,44 \pm 0,01 \text{ kcal mol}^{-1}$, respectivamente), onde os métodos MP2 ($0,35 \text{ kcal mol}^{-1}$) e CBS-4M ($0,38 \text{ kcal mol}^{-1}$) apresentaram os valores mais próximos do experimental.

Toda a explicação com relação a estabilidade de um confômero com relação ao outro, foi feita com base nos efeitos estéricos 1,3-diaxiais que os grupos substituintes podem fazer. Recentes trabalhos estão questionando este efeito, na qual consideram que a estabilização do metilcicloexanol¹³ na posição equatorial e a estabilização da forma *alternada* do etano em relação a forma *eclipsada*,¹⁴ não estão relacionadas com o efeito estérico e sim com o efeito hiperconjugativo. Como as discussões são muito recentes, achou-se melhor

utilizar a teoria do efeito estérico, até porque seria necessário realizar discussões a respeito do efeito hiperconjugativo de grupos substituintes que ainda nem foram comentados na literatura.

4.6.1 – Energia da Ligação de Hidrogênio Intramolecular e a sua Influência nos Cálculos de Superfície de Energia Potência (PES).

Os cálculos de superfície de energia potencial (PES) foram feitos através do programa Gaussian,⁷⁷ utilizando os métodos HF e B3LYP nos conjuntos de base 6-31g(d,p) e 6-311+g(d,p), respectivamente. Todos os cálculos de PES foram feitos com o ângulo diedro C₂-C₁-O-H (Figura 29). Este ângulo diedro foi escolhido, porque ele possibilita analisar a variação da energia conformacional do conformero diaxial nas varias posições em que a ligação H-O pode estar com relação ao outro grupo substituinte. Para isso foi necessário variar o ângulo diedro de 10 em 10° até completar um giro completo de 360°, sendo que a estrutura foi otimizada em todos os 36 pontos, fornecendo em cada ponto um valor de energia mínima conformacional. Através dos valores de energia e ângulo diedro, foi possível construir os gráficos apresentados nas Figuras 30-35.

X = F, Cl, Br, I, N(CH₃)₂ e OCH₃

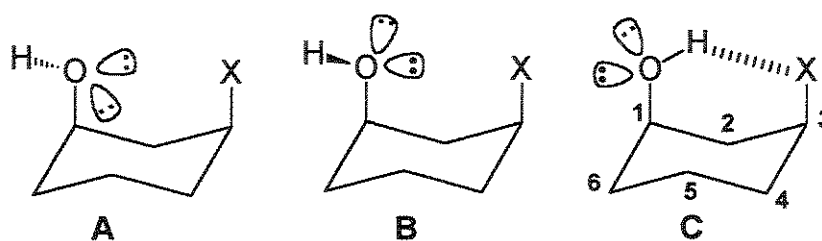


Figura 29. Confôrmers encontrados nos cálculos de Superfície de Energia Potencial do ângulo diedro C₂-C₁-O-H. Ângulo diedro aproximado das conformações A, B e C são 50, 180 e 320°, respectivamente.

Através dos gráficos apresentados na Figura 30, para o conformero diaxial do composto 1, pôde-se observar uma boa concordância entre os cálculos

teóricos HF/6-31g(d,p) e B3LYP/6-311+g(d,p), pois ambos mostram dois mínimos, sendo que o mínimo menos estável corresponde ao conformero diaxial **B** (Figura 29). Este conformero possui o hidrogênio hidroxílico numa posição oposta ao substituinte flúor, descartando qualquer hipótese de estabilização por ligação de hidrogênio intramolecular. O outro mínimo encontrado, por ser de menor energia, corresponde ao mínimo absoluto. Este conformero corresponde ao conformero **C** da Figura 29, único que pode fazer uma ligação de hidrogênio intramolecular (OH—F) por possuir o hidrogênio hidroxílico mais próximo do substituinte flúor.

Pôde-se observar que o conformero **A** mostrado na Figura 29 não aparece em ambos gráficos da Figura 30. Isto significa dizer que este conformero não é um mínimo estável para o composto **1**, ou seja, o ombro observado perto do ângulo diedro de 50° corresponde ao conformero **A**, mas como não há formação de um mínimo, este conformero não é estável. Portanto a otimização do conformero **A** leva a conformação **C**.

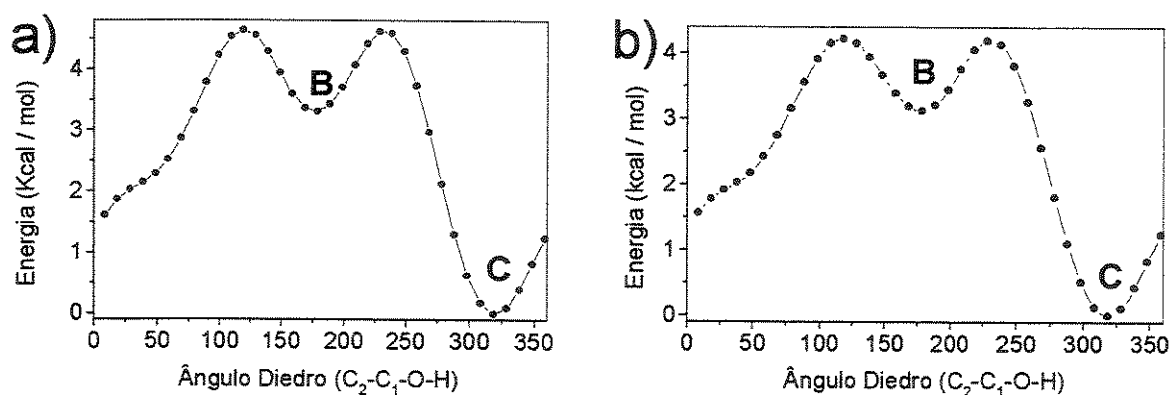


Figura 30. Superfície de energia potencial do conformero diaxial do *cis*-3-flúor cicloexanol (**1**). a) HF/6-31g(d,p), b) B3LYP/6-311+g(d,p).

O estudo de Superfície de Energia Potencial, realizado para os compostos **2**, **3**, **4**, **6** e **7** (Figuras 31-35) apresenta um comportamento parecido ao do composto **1** (Figura 30). Portanto, nestes casos, com exceção do composto **4**, o mínimo absoluto é o que permite a formação de uma ligação de hidrogênio intramolecular OH—X, na qual X = Cl, Br, OCH₃ e N(CH₃)₂.

No estudo realizado para o composto **2** (Figura 31), pôde-se observar que os cálculos HF e B3LYP não são totalmente concordantes com relação ao número de conformeros estáveis, pois a Figura 31a mostra que o conformero **A** (Figura 29) também é um conformero estável para o composto **2**, sendo que a Figura 31b, não mostra este conformero com um mínimo. Como o método B3LYP considera as correlações entre os elétrons, esta diferença pode estar fazendo com que a forma **A** fique menos estável, impedindo que seja um mínimo.⁷⁹⁻⁸²

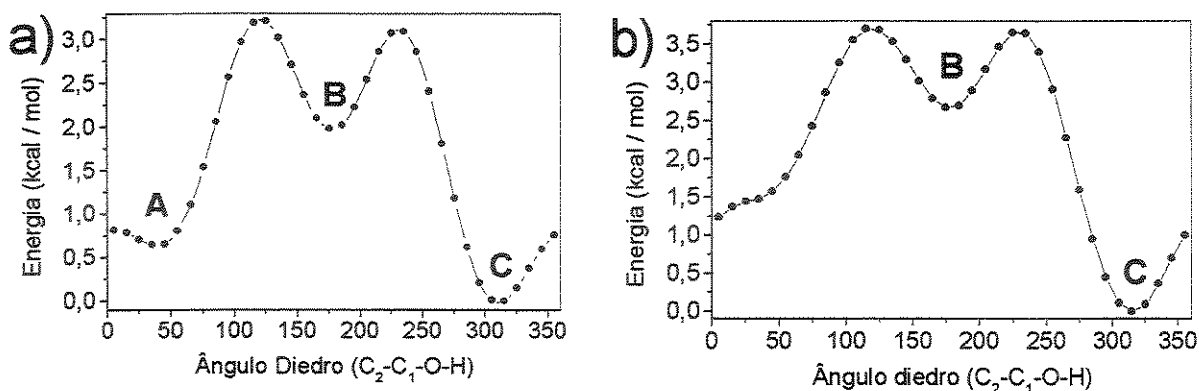


Figura 31. Superfície de energia potencial do conformero diaxial do *cis*-3-cloro cicloexanol (**2**). a) HF/6-31g(d,p), b) B3LYP/6-311+g(d,p).

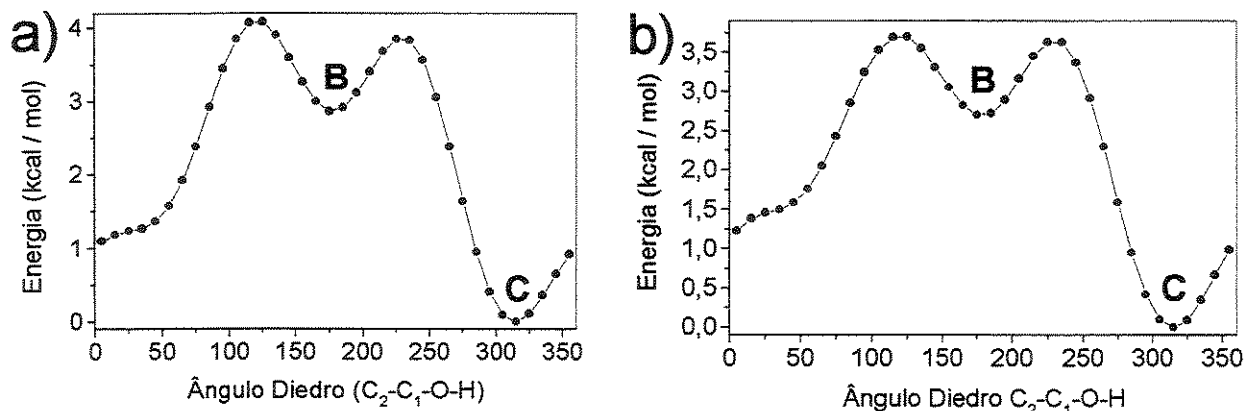


Figura 32. Superfície de energia potencial do conformero diaxial do *cis*-3-bromo cicloexanol (**3**). a) HF/6-31g(d,p), b) B3LYP/6-311+g(d,p).

Para o composto **4**, pôde-se observar o aparecimento de três mínimos no estudo de Superfície de Energia Potencial (Figura 33), sendo que o mínimo

absoluto corresponde ao conformero **A**. Para esse composto o mínimo menos estável é o do conformero **B**, que simula a formação de uma ligação de hidrogênio. Portanto, ou a ligação de hidrogênio intramolecular OH—I não é muito estável ou o cálculo realizado com o conjunto de base 3-21g (parametrizado para o Iodo) não é adequado para estudos de interações intramoleculares, como ligações de hidrogênio.

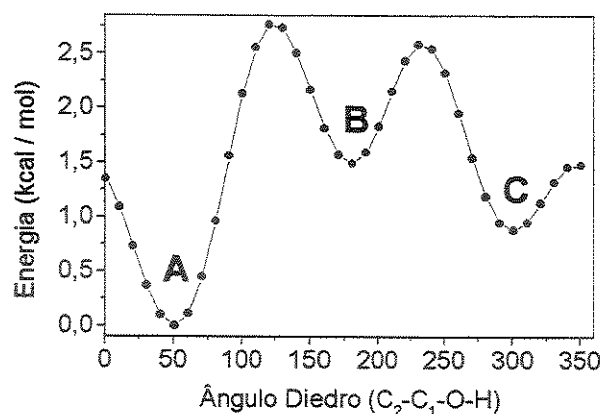


Figura 33. Superfície de energia potencial do conformero diaxial do *cis*-3-iodo cicloexanol (**4**) em HF/3-21g.

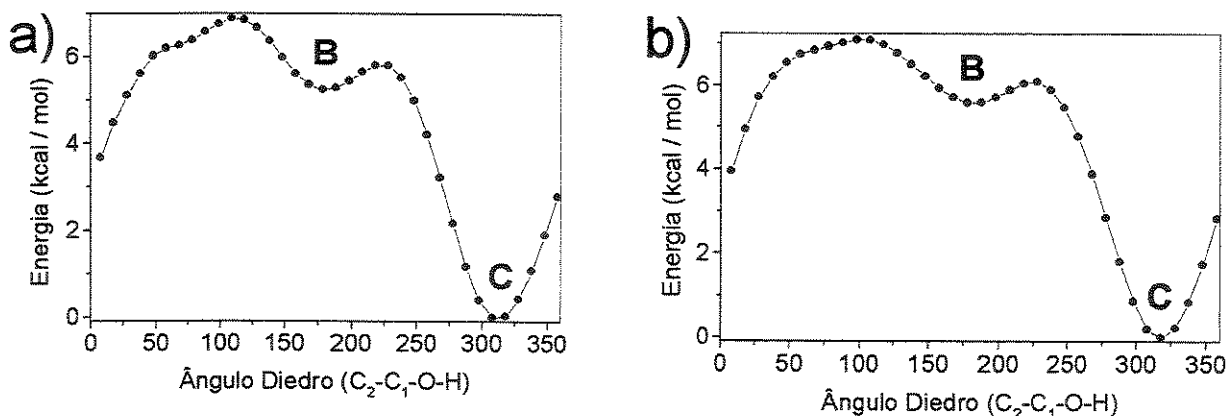


Figura 34. Superfície de energia potencial do conformero diaxial do *cis*-3-N,N-dimetilaminocicloexanol. a) HF/6-311+g(d,p), b) B3LYP/6-311+g(d,p).

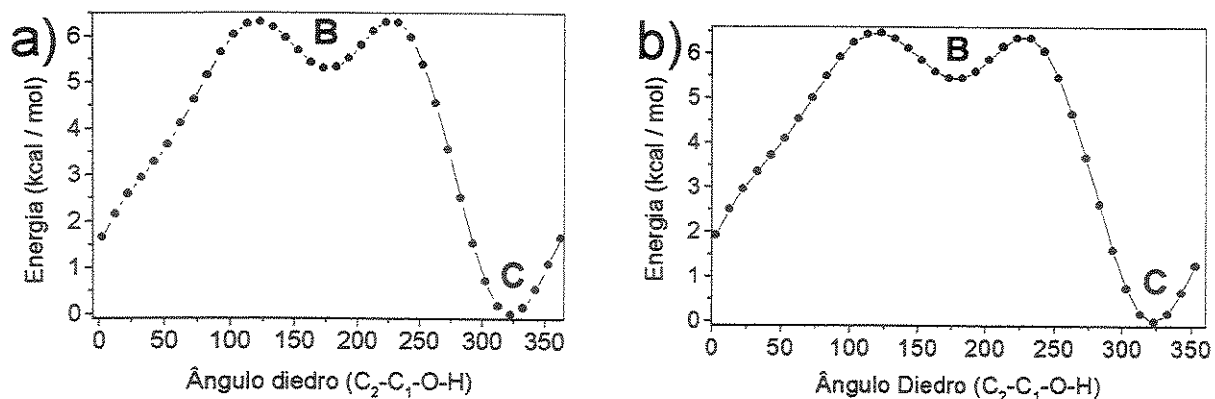


Figura 35. Superfície de energia potencial do confômero diaxial do *cis*-3-metoxi cicloexanol (7). a) HF/6-311+g(d,p), b) B3LYP/6-311+g(d,p).

A energia da ligação de hidrogênio intramolecular (ΔE_{LH}) do isômero *cis* dos compostos 1-3, 6 e 7 (Tabela 46) foi obtida através da diferença de energia entre as conformações B e C (Figura 29), visto que em ambos confôrmeros, o efeito estérico é parecido, e a diferença maior, está relacionada com a energia e a estabilização envolvida no confôrmero que pode fazer uma ligação de hidrogênio intramolecular. Esta metodologia tem sido bastante aplicada para compostos de cadeia aberta e aromáticos, na qual mede-se a diferença entre o confôrmero que pode fazer a ligação de hidrogênio, com o que possui o hidrogênio hidroxílico num ângulo aproximado de 180° ao confôrmero mais estável.⁴³⁻⁴⁶

Através da Tabela 46, pôde-se observar que o valor de ΔE_{LH} é maior para o isômero *cis* do composto 1 do que para o dos compostos 2 e 3. Pôde-se observar também que os valores de ΔE_{LH} são bem parecidos para os compostos 2 e 3, apesar do bromo ser mais volumoso. Com relação aos compostos 6 e 7, observa-se que o valor de ΔE_{LH} para o confôrmero 7aa é um pouco maior do que para o confôrmero 6aa através dos métodos B3LYP e MP2. Estes últimos valores concordam com as observações feitas através do estudo do efeito do solvente, na qual pôde-se observar que na mesma concentração e no mesmo solvente o confôrmero aa está em maior proporção para o isômero *cis* do composto 7 do que para o composto 6 (Tabelas 22 e 26). Isto pode estar relacionado principalmente

ao fato do grupo metoxila poder ser um melhor aceptor de hidrogênio que o grupo dimetilamino, como acontece com o grupo metoxila em relação ao grupo hidroxila (item 4.3). Através dos métodos HF e CBS-4M juntamente como o valor médio, o composto **6** faz a ligação de hidrogênio intramolecular mais forte.

Tabela 46. Energia da ligação de hidrogênio intramolecular (ΔE_{LH})^a do isômero *cis* dos compostos **1-3**, **6** e **7** obtidos através dos cálculos teóricos.

Composto ^b	ΔE_{LH}				
	B3LYP ^c	HF ^c	MP2 ^d	CBS-4M	Média
1aa	3,12	2,75	3,37	2,80	3,01
2aa	2,67	1,98	2,19	2,30	2,29
3aa	2,70	1,81	2,35	—	2,29
6aa	5,24	5,13	6,21	7,97	6,14
7aa	5,45	4,70	6,89	4,41	5,36

^a Em kcal mol⁻¹. ^b Figura 29. ^c Conjunto de base 6-311+g(d,p). ^d Conjunto de base 6-31+g(d,p).

5 – CONCLUSÕES

Quanto a síntese dos compostos, pôde-se concluir, que o método de hidrogenação de anéis aromáticos foi bastante eficiente para a preparação do composto **13**, mas mostrou-se pouco adequado para a hidrogenação de anéis aromáticos substituídos por halogênios, visto que ocorre a eliminação dos mesmos.

As técnicas de RMN em duas dimensões (gCOSY e HSQC) mostraram-se extremamente importantes para a atribuição dos deslocamentos químicos de ^1H e ^{13}C , dos compostos desta Tese, sendo que grande parte dos deslocamentos químicos dos hidrogênios axiais foram obtidos através dos mapas de contorno dos respectivos espectros de $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HSQC.

Também pôde-se concluir que o número de compostos preparados durante este projeto de doutorado, foram suficientes para dar uma idéia de como os diversos grupos substituintes, interferem nos valores de deslocamento químico de RMN de ^1H e ^{13}C , possibilitando fazer uma discussão ampla de qual grupo influencia mais ou menos o deslocamento químico dos hidrogênios ou carbonos nas posições α , β , γ e δ .

Pôde-se concluir que o efeito dos grupos substituintes sobre os deslocamentos químicos de ^{13}C dos cicloexanos mono- e 1,3-dissubstituídos são muito parecidos, ou seja, tanto para o isômero *cis* como para o *trans* dos cicloexanos 1,3-dissubstituídos, a regra da aditividade funciona muito bem, não podendo ser aplicada apenas para o isômero *trans* do composto **7**.

Uma outra conclusão importante, foi a constatação de que a mudança na concentração altera o equilíbrio conformacional do isômero *cis* dos compostos **6** e **7**, na qual o confôrmero diaxial é favorecido em baixas concentrações, por ser estabilizado pela ligação de hidrogênio intramolecular, mas com o aumento da concentração, a população do confôrmero diequatorial aumenta, devido o favorecimento das ligações de hidrogênio intermoleculares. Estas observações foram fundamentais para que o estudo do efeito do solvente, fosse feito em concentrações (0,05M) que diminuíssem ao máximo, o efeito das ligações de

hidrogênio intermoleculares, e fornecessem variações das constantes de acoplamento $^3J_{H,H}$, relacionadas apenas com o efeito do solvente.

Também através do estudo do efeito da concentração, pôde-se concluir que a variação no deslocamento químico do hidrogênio hidroxílico com a concentração, para o isômero *cis* do composto **7**, foi um indicador de que estava ocorrendo um favorecimento da ligação de hidrogênio intermolecular, sendo confirmada pelos espectros no IV dos isômeros isolados.

Pôde-se concluir que a energia da ligação de hidrogênio intramolecular para o *cis*-3-metoxicicloexanol é maior do que a observada para o *trans*-cicloexano-1,2-diol e *cis*-cicloexano-1,3-diol, devido a metoxila ser um melhor grupo aceptor de hidrogênio do que o grupo hidroxila.

Através do estudo do efeito do solvente, pôde-se concluir, que o equilíbrio conformacional do isômero *cis* dos compostos **2-5** e **8-14**, não é influenciado pela mudança de um solvente menos para um mais polar, mantendo-se predominantemente no equilíbrio o confômero diequatorial, apesar dele possuir um valor de momento de dipolo menor que o confômero diaxial. Estes resultados mostram que o efeito estérico é o efeito predominante nestes equilíbrios.

Para o isômero *cis* dos compostos **6** e **7**, concluiu-se que há um favorecimento do confômero *aa* em relação ao confômero *ee* em solventes apolares (C_6D_{12} e CCl_4), porque ocorre uma estabilização provocada pelas ligações de hidrogênio intramoleculares N—HO e O—HO, respectivamente. Mas este equilíbrio é deslocado em favor do confômero diequatorial, com a mudança de um solvente menos para um mais polar, devido os solventes mais polares, solvatarem melhor os grupos substituintes, dificultando a formação da ligação de hidrogênio intramolecular e favorecendo o confômero diequatorial, que é mais facilmente solvatado.

Para o isômero *trans* dos compostos **5** e **6**, pôde-se concluir, que não há variação dos equilíbrio com a mudança de um solvente menos para um mais polar, e no caso do isômero *trans* do composto **7**, há uma pequena variação no sentido dos dois confômeros ficarem em quantidade iguais no equilíbrio. Estes resultados mostram que o equilíbrio do isômero *trans* dos cicloexanos 1,3-

dissubstituídos não é influenciado pela mudança de um solvente menos para um mais polar.

Pôde-se concluir que os valores de diferença de energia, obtidos pelas constantes de acoplamento experimentais e calculadas ($^3J_{H,H}$) pelo programa PCMODEL 7.5, são bastante úteis para uma análise qualitativa, do efeito do solvente sobre o equilíbrio conformacional do isômero *cis* dos compostos **6** e **7**.

Através de uma análise conjunta do efeito da concentração com o efeito do solvente, pôde-se concluir que os fatores que governam o equilíbrio conformacional dos compostos 1,3-dissubstituídos, não estão relacionados com polaridade do solvente ou com os valores de momento de dipolo dos confôrmeros, como acontece para os 1,2-dissubstituídos. Os efeitos que governam o equilíbrio conformacional dos cicloexanos 1,3-dissubstituídos estão relacionados com a possibilidade dos grupos substituintes fazerem ligações de hidrogênio intramoleculares ou estão relacionadas com o efeito estérico.

Através do estudo do efeito da temperatura, pôde-se concluir que os valores de diferença de energia, obtidos através da integração dos espectros de RMN de 1H e ^{13}C foram bastante concordantes entre si, e mostraram que devido os valores de diferença de energia entre os confôrmeros do isômero *trans* dos compostos **2** e **3** serem muito próximos, a diferença entre o volume dos substituintes Cl e Br, não influencia na proporção dos confôrmeros. Também pôde-se concluir, que a proporção do confôrmero **5ae** no equilíbrio, é bem menor que a do confôrmero **5ea**, porque o grupo metila na posição axial, provoca uma repulsão 1,3-diaxial que desestabiliza este confôrmero, e que a repulsão 1,3-diaxial é bem maior para o grupo metila do que a provocada pelos grupos Cl, Br e OH, visto que o confôrmero mais estável para os compostos **2** e **3** é o confôrmero **ae**.

Tanto para os compostos **2** e **3** como para o composto **7**, pôde-se concluir que o confôrmero **ae** é mais estável que o **ea**, porque o grupo hidroxila na posição equatorial pode fazer ligações de hidrogênio intermoleculares que não seriam possíveis quando este grupo estivesse na posição axial.

Com relação ao estudo teórico realizado para o isômero *cis* de todos os compostos, pôde-se concluir que há uma boa concordância entre os resultados experimentais e os teóricos, em prever qual confômero é o predominante no equilíbrio. Até para os compostos **6** e **7**, há uma boa concordância em prever o favorecimento do confômero diaxial em relação ao confômero diequatorial, devido a formação da ligação de hidrogênio intramolecular.

No estudo realizado pelos cálculos de superfície de energia potencial, para o isômero *cis* dos compostos **1-3**, **6** e **7**, pôde-se concluir que os mínimos absolutos eram referentes aos confômeros que faziam ligações de hidrogênio intramoleculares. Já com relação a energia de ligação de hidrogênio intramolecular, verificou-se que a energia diminui do flúor para o bromo na relação dos halogênios, sendo que no caso dos compostos **2** e **3**, as energias são praticamente as mesmas. Para os compostos **6** e **7**, pôde-se constatar que a dos valores de energia de ligação de hidrogênio intramolecular são maiores do que os compostos **1-3**, sendo o confômero **6aa** o que apresenta a maior energia média ($6,14 \text{ kcal mol}^{-1}$). Sendo que através do estudo do efeito do solvente, na mesma concentração e no mesmo solvente, o confômero **7aa** está em maior proporção com relação ao **7ee**, do que o confômero **6aa** está em relação ao **6ee**.

Pôde-se concluir que as energias relativas para o isômero *cis* dos compostos **8-11**, são bem maiores do que para o isômero *cis* dos compostos **1-4**, porque os compostos hidroxílicos estabilizam mais a conformação diaxial devido a fraca, mas presente ligação de hidrogênio intramolecular.

Também através dos cálculos teóricos, pôde-se concluir que os métodos que mais se aproximam dos valores experimentais à baixa temperatura para o isômero *cis* dos compostos **2-14** são o B3LYP, o MP2 e o CBS-4M, entre os quais, o método B3LYP apresenta valores próximos dos experimentais para os compostos **2**, **3** e **4**, o MP2 apresenta melhores resultados para os compostos **2**, **5** e **9** e o CBS-4M apresenta valores próximos para os compostos **2**, **9** e **14**. Já o método HF superestima os valores de ΔE_{ee-aa} .

Em termos de valores de fração molar, pôde-se concluir que há uma boa concordância, entre os valores experimentais e teóricos, principalmente com

relação a qual conformero, e o quanto ele é mais estável no equilíbrio conformacional.

Pôde-se concluir que o valor de diferença de energia, obtida pelo método B3LYP (0,43 kcal mol⁻¹) foi o que mais se aproximou dos valores de diferença de energia obtidos através do estudo do efeito do solvente no equilíbrio conformacional para o isômero *cis* do composto **6** (0,35 kcal mol⁻¹). No caso do isômero *cis* do composto **7**, pôde-se constatar que vários métodos (B3LYP, HF e CBS-4M) apresentaram valores próximos aos do estudo do efeito do solvente.

Para o estudo a baixa temperatura do isômero *trans* dos compostos **2**, **5** e **7**, pôde-se concluir que o método CBS-4M apresentou os melhores resultados em comparação aos valores experimentais, sendo que os valores teóricos foram de 0,17; -1,14 e 0,38 kcal mol⁻¹ e os experimentais foram de 0,32; -1,31 e 0,48 kcal mol⁻¹, para o composto **2**, **5** e **7**, respectivamente. Com relação ao isômero *trans* do composto **2**, pôde-se constatar que o método CBS-4M foi o único a indicar que o conformero **2ae** é mais estável que o **2ea** no equilíbrio conformacional, concordando com os valores experimentais.

Pôde-se concluir que os métodos MP2 e CBS-4M não são adequados para o estudo conformacional do isômero *trans* dos compostos **6** e **13** e o método MP2 não é adequado para o estudo conformacional dos compostos **3** e **10**.

6 - REFERÊNCIAS

1. Freitas, M. P.; Tormena, C. F.; Oliveira, P. R.; Rittner, R., *J. Mol. Struct.(Theochem)*, 589, 147, **2002**.
2. Oliveira, P. R.; Rittner, R., *Ann. Magn. Reson.*, 1, 2-3, 120, **2002**.
3. Abraham, R. J.; Chambers, E. J.; Thomas, W. A., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1061, **1993**.
4. Chu, P. S.; True, N. S., *J. Phys. Chem.*, 89, 5613, **1985**.
5. Zefirov, N. S., *Tetrahedron*, 33, 3193, **1977**.
6. Eliel, E. L.; Delta, E. W.; Williams, T. H., *Tetrahedron Lett.*, 13, 831, **1963**.
7. Eliel, E. L.; Chandrasekaran, S., *J. Org. Chem.*, 47, 4783, **1982**.
8. Carreno, M. C.; Garretero, J. C.; Ruano, J. L. G.; Rodrigues, J. H., *Tetrahedron*, 46, 16, 5649, **1990**.
9. Sachse, H. *Ber.* 23, 1363, **1890**.
10. Barton, D. R. H. *Experientia*, 6, 316-320, **1950**.
11. Eliel, E.L.; Allinger, N.L.; Angyan, S. J.; Morrison, G. A., *Conformational Analysis*, Wiley, New York, 446, **1965**.
12. Hendrickson, J. B. , *J. Amer. Chem. Soc.*, 84, 3355, **1962**.
13. Ribeiro, D. S.; Rittner, R., *J. Org. Chem.*, 68, 17, 6780, **2003**.
14. Pophristic, V; Goodman, L.; *Nature*, 411, 565, **2001**.
15. Richer, J. C.; Pilato, L. A.; Eliel, E. L., *Chem. Ind. (London)*, 2007, **1961**.
16. Stolow, R. D., *J. Amer. Chem. Soc.*, 86, 2170, **1964**.
17. Wohl, R. A., *Chimia*, 18, 219, **1964**.
18. Prosen, E. J.; Johnson, W. H.; Rossini, F. D., *J. Res. Nat. Bur. Standards*, 39, 173, **1947**.
19. Abraham, R. J. ; Sivers, T. M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1587, **1972**.
20. Altona, C.; Buys, H. R.; Hageman, H. J. ; Havinga, E., *Tetrahedron*, 23, 2265, **1967**.
21. Hageman, H. J. ; Havinga, E., *Tetrahedron*, 22, 2271, **1966**.
22. Eliel, E. L. ; Martin, R. J. L., *J. Amer. Chem. Soc.*, 90, 689, **1968**.
23. Rockwell, G. D. ; Grindley, T. B., *Aust. J. Chem.*, 49, 379, **1996**.
24. Franzus, B. ; Hudson, B. E., *J. Org. Chem.*, 28, 2238, **1963**.

25. Abraham, R. J.; Parry, K., *J. Chem. Soc. (B)*, 539, **1970**.
26. Pimentel, G. C.; McClelland, A. L., *The Hydrogen Bond*, W. H. Freeman, San Francisco, **1960**.
27. Allan, E. A.; Reeves, L. W., *J. Phys. Chem.*, 66, 613, **1962**.
28. Hay, R. W.; Williams, P. P., *J. Chem. Soc.*, 2270, **1964**.
29. Koelle, U.; Forsen, S., *Acta Chem. Scand.*; A28, 531, **1974**.
30. Fateley, W. G.; Carlson, G. L.; Bentley, F. F., *J. Phys. Chem.*, 79, 199, **1975**.
31. Schaefer, T., *J. Phys. Chem.*, 79, 1888, **1975**.
32. Del Bene, J. E.; Jordan, M. J. T., *J. Mol. Struct. (Theochem)*, 573, 11-23, **2001**.
33. Kuhn, L. P., *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 2492, **1952**.
34. Jeffrey, G. A.; Saenger, W., *Hydrogen Bonding in Biological Structures*; Springer-Verlag, New York, **1991**.
35. Abraham, R. J.; Smith, T. A. D.; Thomas, W. A.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1949, **1996**.
36. Botod, H.; Dicko, D. D.; Gounelle, Y., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 3, 870, **1967**.
37. Finegold, H.; Kwart, H., *J. Org. Chem.*, 27, 2361, **1962**.
38. Kollman, P. A.; Allen, L. C.; *Chem. Rev.*, 72, 283, **1972**.
39. Lahti, A.; Hotokka, M.; Neuvonen, K.; Karlstrom, G., *J. Mol. Struct. (Theochem)*, 452, 185, **1998**.
40. Karlstrom, G.; Linse, P.; Wallqvist, A.; Jonsson, B. J., *J. Am. Chem. Soc.*, 105, 3777, **1983**.
41. Simperler, A.; Mikenda, W., *Monatsh Chem.*, 128, 969, **1997**.
42. Lampert, H.; Mikenda, W.; Karpfen, A., *J. Phys. Chem.*, 100, 7418, **1996**.
43. Schaefer, T.; Sebastian, R.; Mckinnon, D. M.; Spevack, P. W.; Cox, K. J.; Takeucki, C. S., *Can. J. Chem.*, 71, 960, **1993**.
44. Millefiori, S.; Di Bela, S., *J. Chem. Soc. Faraday Trans.*, 87, 1297, **1991**.
45. Kwon, Y., *J. Mol. Struct. (Theochem)*, 496, 217, **2000**.
46. Craw, J. S.; Bacskay, G., *J. Chem. Soc. Faraday Trans.*, 88, 2315, **1992**.
47. Onsager, L., *J. Am. Chem. Soc.*, 58, 1486, **1938**.
48. Wong, M. W.; Frisch, M. J.; Wiberg, K. B., *J. Am. Chem. Soc.*, 113, 4776, **1990**.
49. Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; *"Stereochemistry of Organic Compounds"*, Wiley, New York, 665, **1994**.

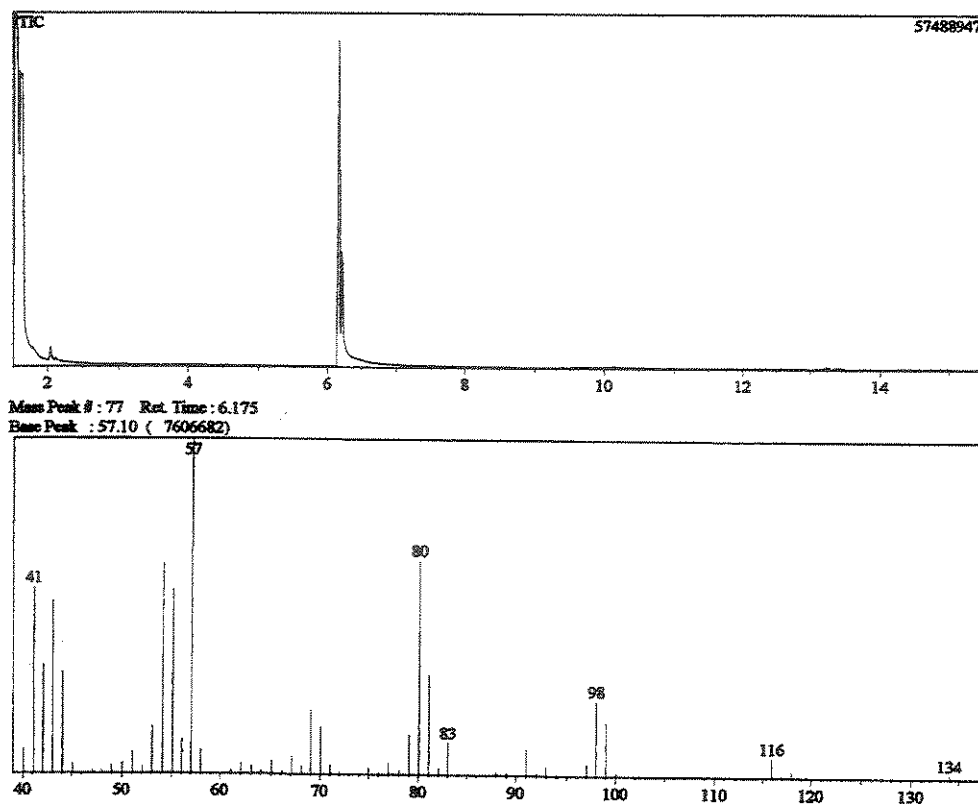
-
50. Basso, E. A.; Oliveira, P. R.; Caetano, J.; Schuquel, I. T. A., *J. Braz. Chem. Soc.*, 12, 2, 215, **2001**.
51. Wiberg, K. B.; Hammer, J. D.; Castejon, H.; Bailey, W. F.; Deleron, E. L.; Jarret, R. M., *J. Org. Chem.*, 64, 2085, **1999**.
52. Abraham, R. J.; Aboitiz, N.; Merrett, J.; Sherborne, B.; Whitcombe, I., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 2382, **2000**.
53. Arnold, J. T.; Dharmatti, S. S.; Packard, M. E., *J. Chem. Phys.*, 19, 507, **1951**.
54. Dailey, B. P.; Shoolery, J. N., *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 3977, **1955**.
55. Allred, A. L.; Rochow, E. G., *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 5361, **1957**.
56. Bothner-By, A. A.; Naar-Collin, C. N., *J. Am. Chem. Soc.*, 80, 1728, **1958**.
57. Abraham, R. J.; Griffiths, L.; Warne, M. A., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 2151, **1997**.
58. Zurcher, K. F., *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.*, 2, 205, **1967**.
59. Schneider, H. J.; Hoppen, V., *Tetrahedron Lett.*, 7, 579, **1974**.
60. Pople, J. A.; Gordon, M., *J. Am. Chem. Soc.*, 17, 89, 4253, **1967**.
61. Beierbeck, H.; Saunders, K., *Can. J. Chem.*, 54, 2985, **1976**.
62. Schneider, H. J.; Hoppen, V., *J. Org. Chem.*, 43, 3866, **1978**.
63. Pavia, D. L.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S., *"Introduction to Spectroscopy"*, Saunders College, Washington, **1996**.
64. Karplus, M., *J. Chem. Phys.*, 30, **1959**.
65. Karplus, M., *J. Am. Chem. Soc.*, 85, 2870, **1963**.
66. Haasnoot, C. A. G.; Leeuw, F. A. A. M.; Altona, C., *Tetrahedron*, 36, 2783, **1980**.
67. Schruppf, G.; Klein, A. W., *Chem Ber.*, 106, 266, **1973**.
68. PCModel, Version 7.5 (2001), *Serena Software*: Bloomington, IN, USA.
69. Foresman, J. B.; Frish, A., *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*, *Gaussian Inc.*, Pittsburgh, **1996**.
70. Dewar, M. S.; Zoebisch, E. G.; Healy, E. F.; Stewart, J. J. P., *J. Chem. Soc.*, 107, 3902, **1985**.
71. Stewart, J. J. P., *J. Comput. Chem.*, 10, 209, **1989**.
72. Stewart, J. J. P., *J. Comput. Chem.*, 10, 221, **1989**.
73. Dewar, M. S.; Thiel, W., *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 4899, **1977**.

-
74. Dewar, M. S.; Thiel, W., *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 4907, **1977**.
75. Stewart, J. J. P.; Seiler, F. J., *J. Of Computer-Aided Molecular Design*, **4**, **1990**.
76. HYPERCHEM, Release 5.02 for Windows, Molecular Modeling System, **1997** Hypercube, Inc., Guainesville, Florida, USA.
77. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Cheeseman, J. R.; Gill, P. M. W.; Wong, M. W.; Foresman, J. B.; Johnson, B. G.; Robb, M. A.; Replogle, E. S.; Gomperts, R.; Andres, J. L.; Raghavachari, K.; Binkley, J. S.; Gonzalez, C.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Defrees, D. J.; Baker, J.; Stewart, J. P.; Keith, T.; Peterson, G. A.; Montgomery, J. A.; Al-Laham, M. A.; Zakrzewski, V. G.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Peng, C. Y.; Ayala, P. Y.; Chen, W.; Head-Gordon, M.; Pople, J. A., Gaussian Inc., Pittsburgh, PA, **1998**.
78. Shephard, M. J.; Paddon – Row, M. N., *Aust. J. Chem.*, **46**, 547, **1993**.
79. Becke, A. D., *J. Chem. Phys.*, **98**, 5648, **1993**.
80. Lee, C.; Yang, W.; Parr, P. G., *Phys. Rev. B*, **37**, 785, **1988**.
81. Becke, A. D., *Phys. Rev. A*, **38**, 3098, **1988**.
82. Michels, B.; Savin, A.; Stoll, H.; Preuss, H., *Chem. Phys. Lett.*, **157**, 200, **1989**.
83. Furniss, B. S.; Hannford, A. J.; Rogers, V.; Smith, P. W. G.; Tatchell, A. R., *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 4^a ed., Longman, London, **1978**.
84. Perrin, D. D.; Amarego, W. L. F., *Purification of Laboratory Chemicals*, 3^a ed., Pergamon Press, London, **1988**.
85. Nyden, M. R.; Petersson, G. A., *J. Chem. Phys.*, **75**, 1843, **1981**.
86. Petersson, G. A.; Al-Laham, M. A., *J. Chem. Phys.*, **94**, 6081, **1991**.
87. Petersson, G. A.; Tensfeldt, T.; Montgomery, J. A., *J. Chem. Phys.*, **94**, 6091, **1991**.
88. Montgomery, J. A.; Ochterski, J. W.; Petersson, G. A., *J. Chem. Phys.*, **101**, 5900, **1994**.
89. Allen, C. F. H.; Arnold, R. T.; Baumgarten, H. E., *Org. Syntheses*, Vol. 53, New York, John Wiley and Sons, **1973**.
90. Brown, H. C.; Lynch, G. J., *J. Org. Chem.*, **46**, 930, **1981**.

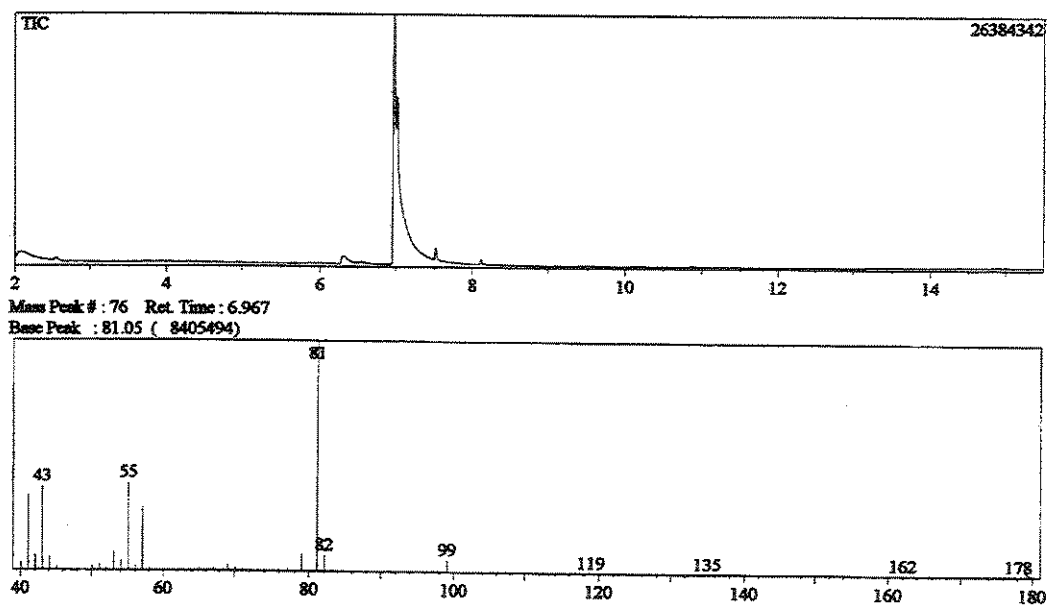
91. Gilman, H.; Adams, R.; Clarke, H. T.; Conant, J. B., *Organic Syntheses, Coll. Vol. I*, John Wiley & Sons, New York, 166 e 534, **1948**.
92. Brook, P. R.; Duke, A. J.; Griffiths, J. G.; Roberts, S. M.; Rey, M.; Dreiding, A. S., *Helv. Chim. Acta*, 60, 1529, **1977**.
93. Zaugg, H. E.; Horrom, B. W., *J. Am. Chem. Soc.*, 3004, **1950**.
94. Nishimura, S.; Uchino, H.; Yoshino, H., *Bull. Chem. Soc. Jpn*, 41, 2194, **1968**.
95. Adams, R.; Voorheer, V.; Shriner, R. L., *Organic Syntheses, Coll. Vol. I*, Wiley & Sons, New York, 463, **1948**.
96. March, J., *Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms and Structure*, 4ª edição, John Wiley & Sons, New York, 41, **1992**.
97. Rylander, P., *Catalytic Hydrogenation in Organic Syntheses*, Academic Press, INC., Orlando, **1979**.
98. Breitmaier, E., *Structure Elucidation by NMR in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, Chichester, England, 1993, p 60 – 61.
99. Badger, R. F., *J. Chem. Phys.*, 8, 288, **1940**.

APÊNDICES

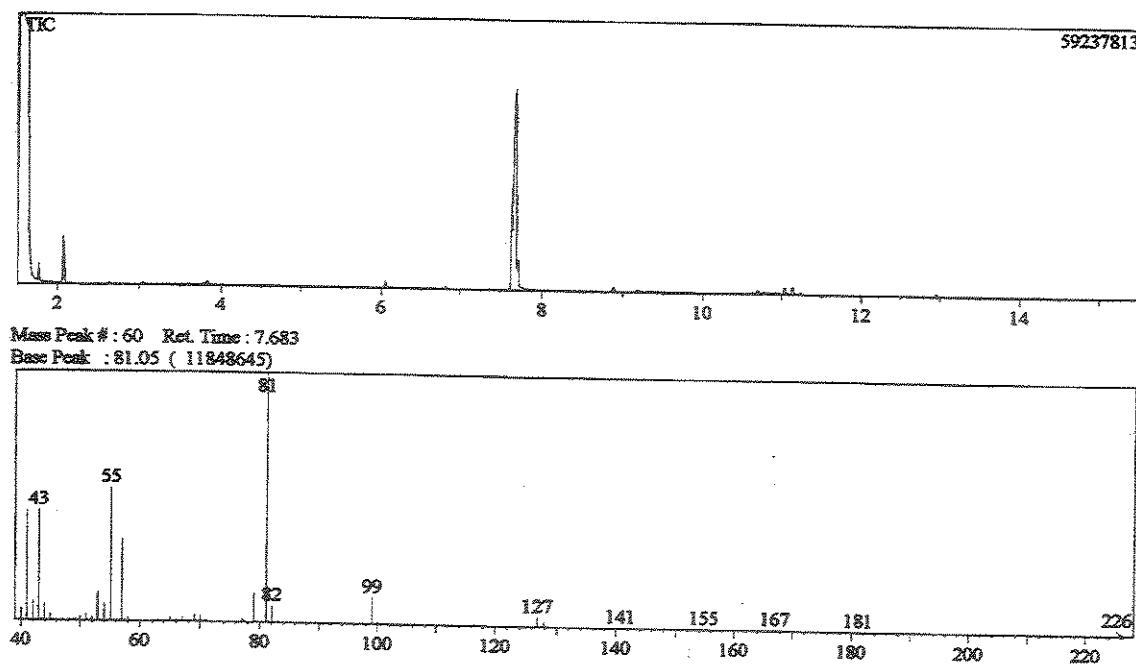
Apêndice A



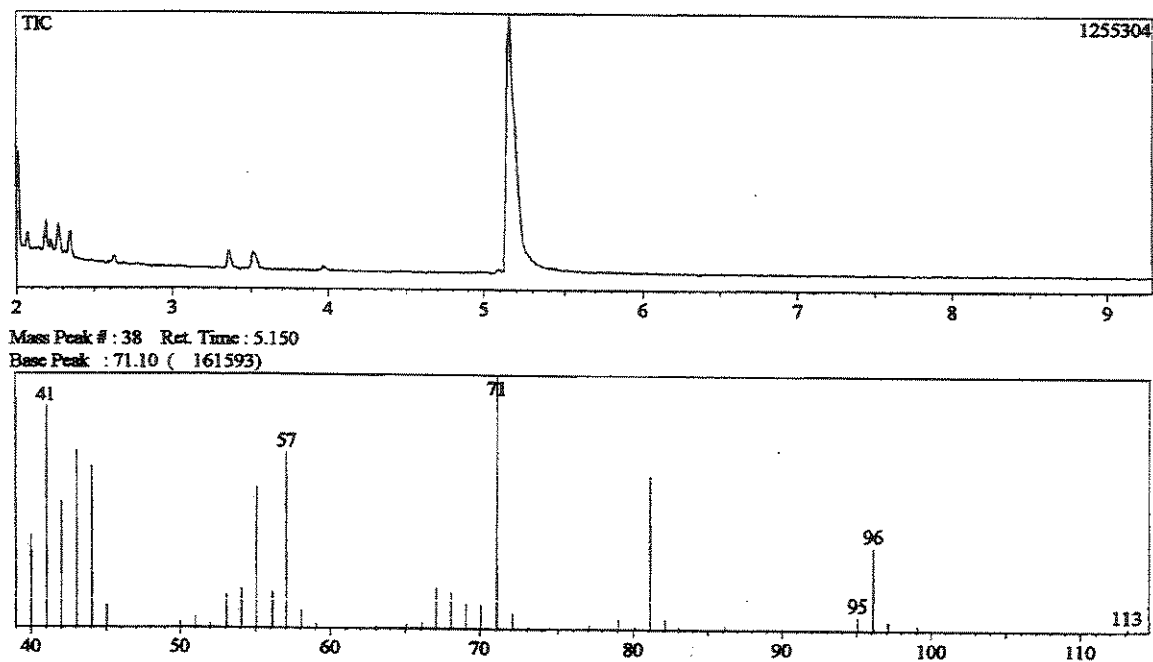
Apêndice A – 1. Cromatograma e espectro de massas do *cis* e *trans*-3-cloro cicloexanol (**2**), utilizando como solvente o acetato de etila.



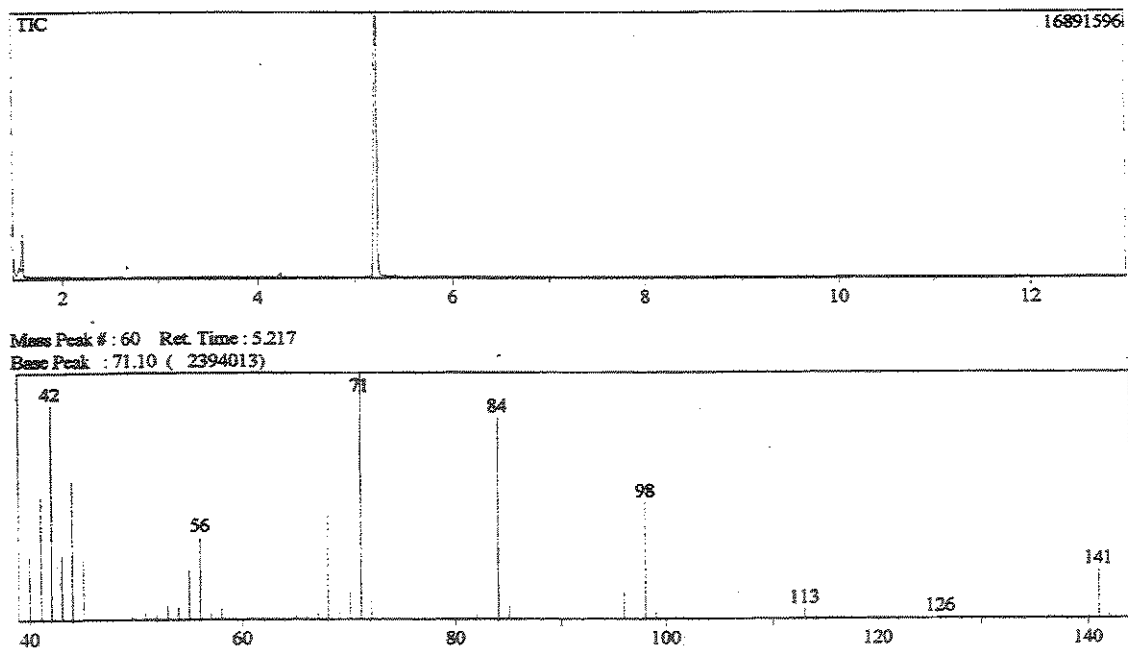
Apêndice A – 2. Cromatograma e espectro de massas do *cis* e *trans*-3-bromo cicloexanol (**3**), utilizando como solvente o acetato de etila.



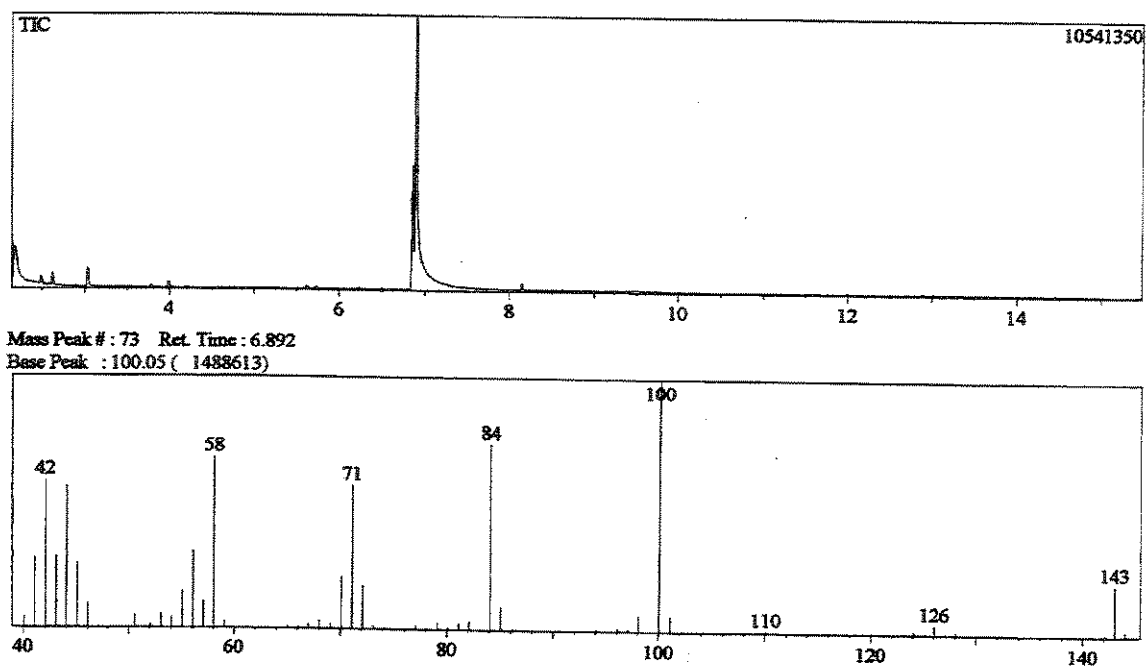
Apêndice A – 3. Cromatograma e espectro de massas do *cis*-3-iodocicloexanol (4), utilizando como solvente o acetato de etila.



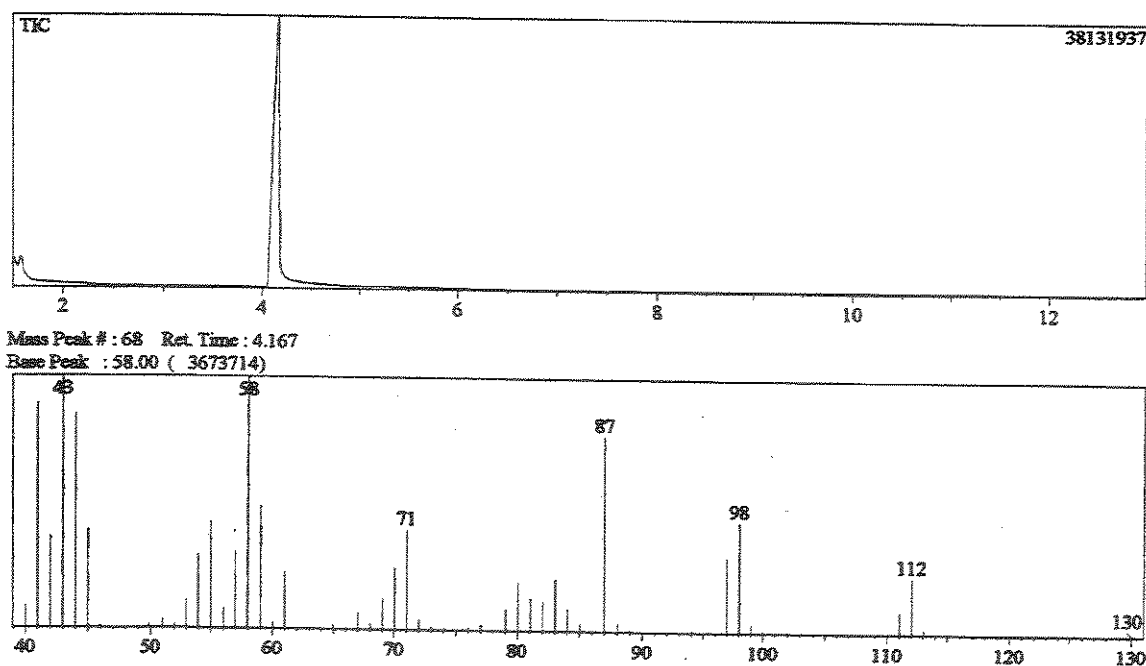
Apêndice A – 4. Cromatograma e espectro de massas do *cis* e *trans*-3-metil cicloexanol (5), utilizando como solvente o acetato de etila.



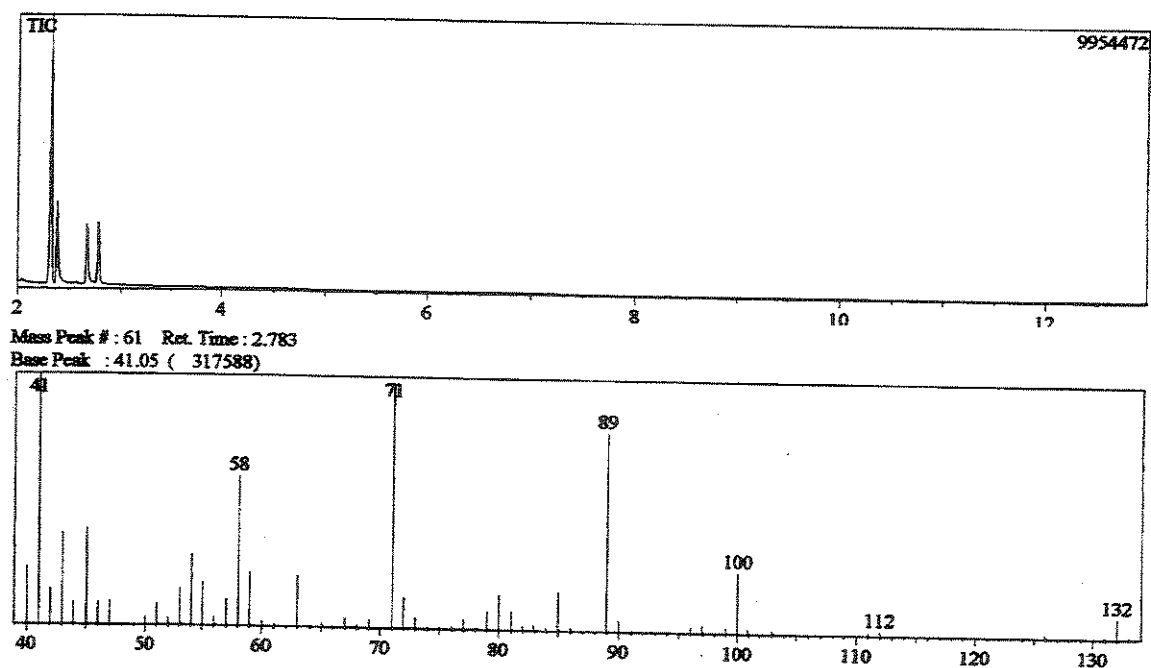
Apêndice A – 5. Cromatograma e espectro de massas do 3-N,N-dimetilamino-cicloexanona, utilizando como solvente o acetato de etila.



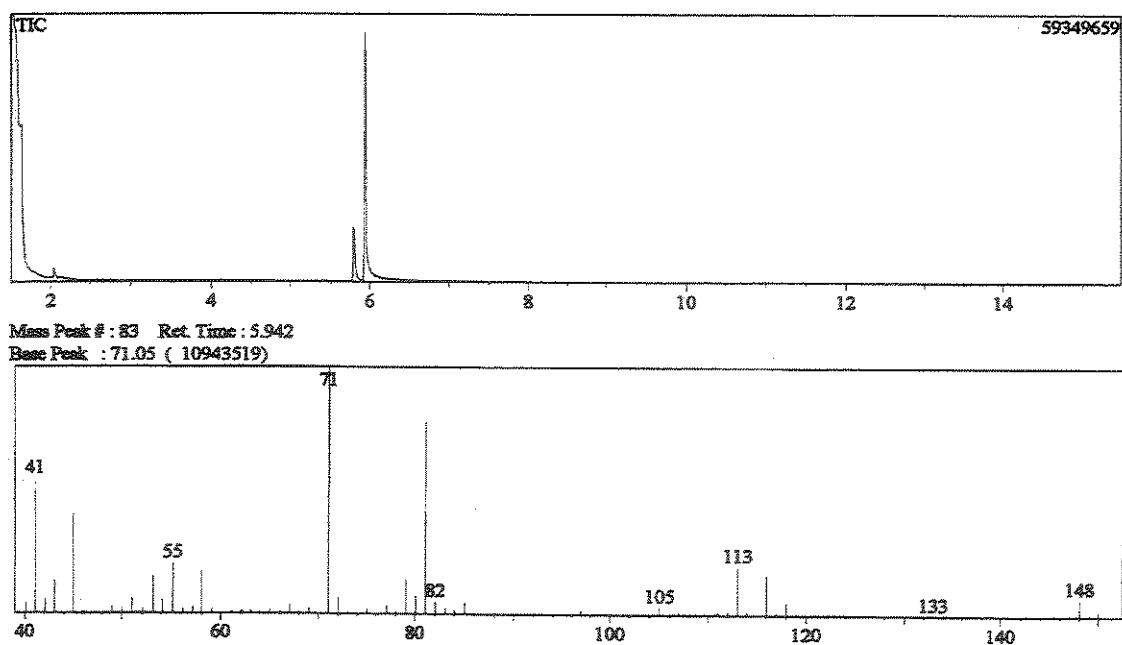
Apêndice A – 6. Cromatograma e espectro de massas do *cis* e *trans*-3-N,N-dimetilaminocicloexanol (**6**), utilizando como solvente o acetato de etila.



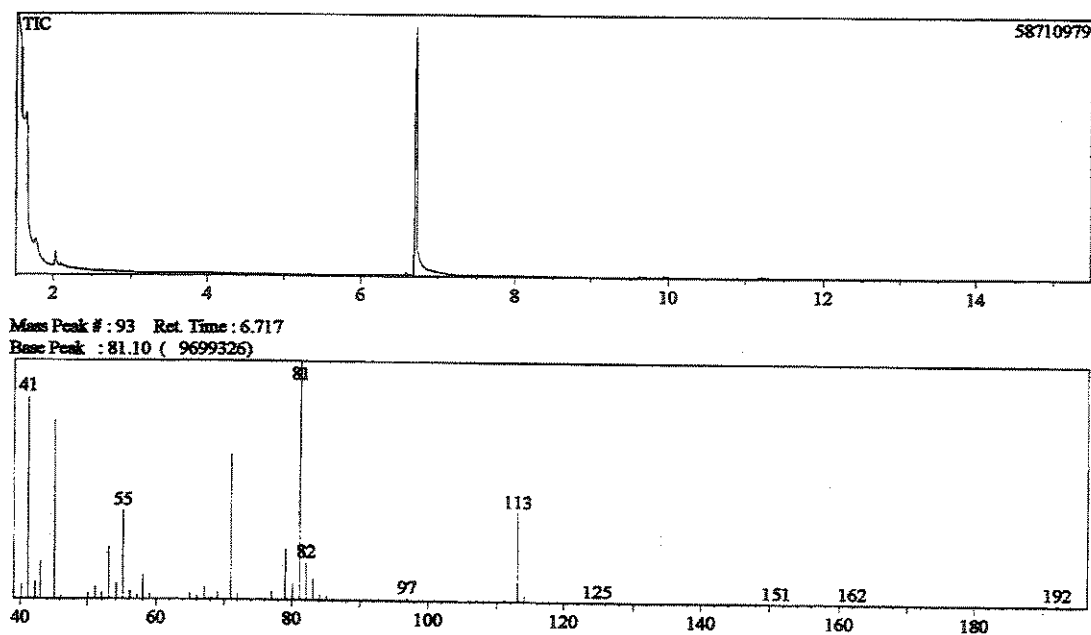
Apêndice A – 7. Cromatograma e espectro de massas do *cis* e *trans*-3-metoxicicloexanol (7), utilizando como solvente o acetato de etila.



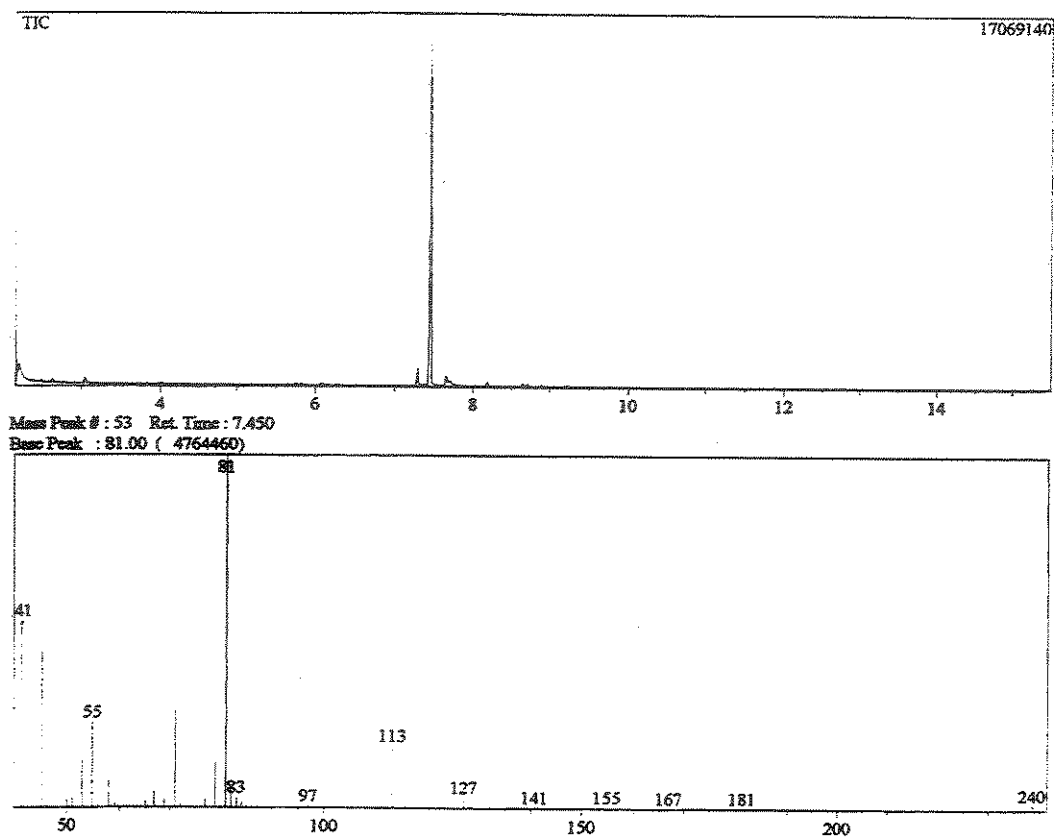
Apêndice A – 8. Cromatograma e espectro de massas do *cis*-3-flúor-1-metoxi cicloexano (8), utilizando como solvente o acetato de etila.



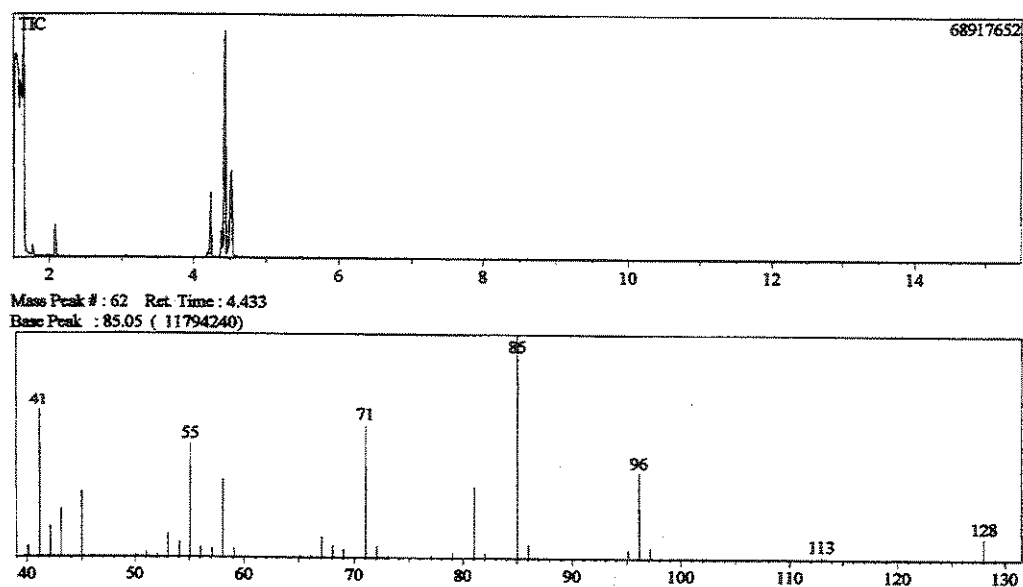
Apêndice A – 9. Cromatograma e espectro de massas do *cis* e *trans*-3-cloro-1-metoxicicloexano (**9**) utilizando como solvente o acetato de etila.



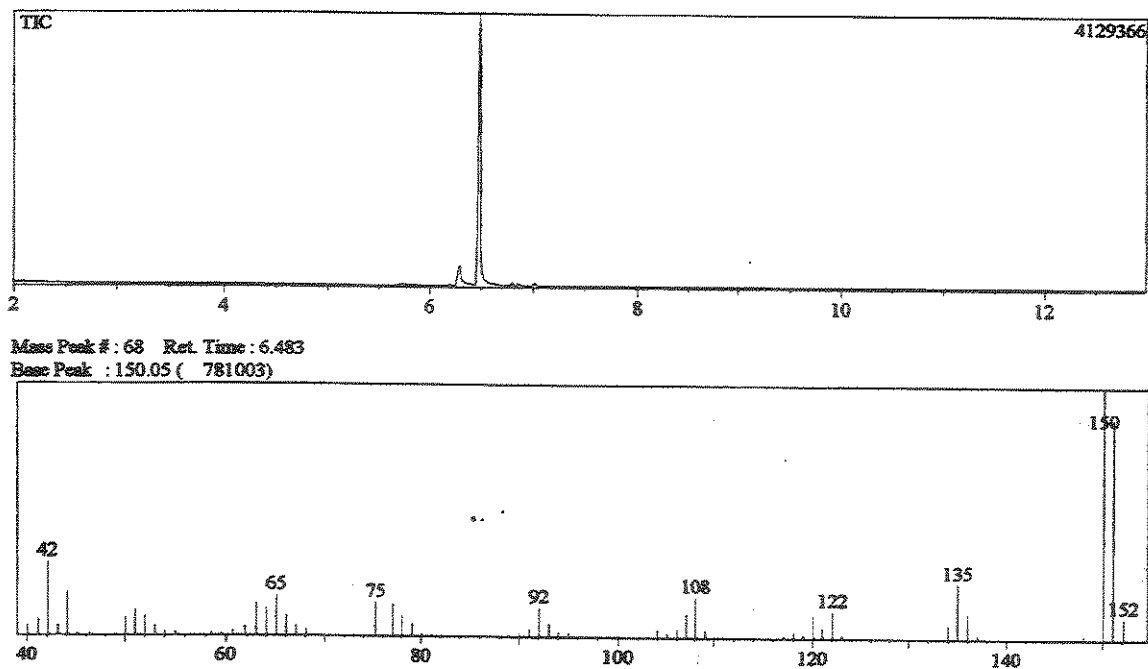
Apêndice A – 10. Cromatograma e espectro de massas do *cis*-3-bromo-1-metoxicicloexano (**10**), utilizando como solvente o acetato de etila.



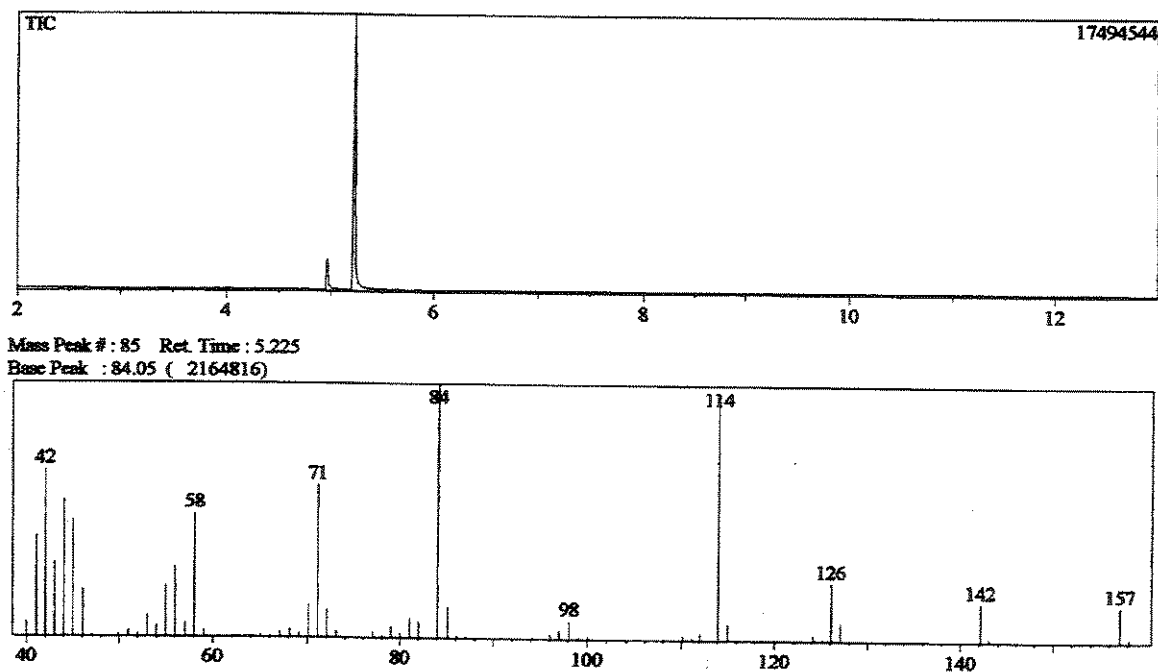
Apêndice A – 11. Cromatograma e espectro de massas do *cis*-3-iodo-1-metoxi cicloexano (11), utilizando como solvente o acetato de etila.



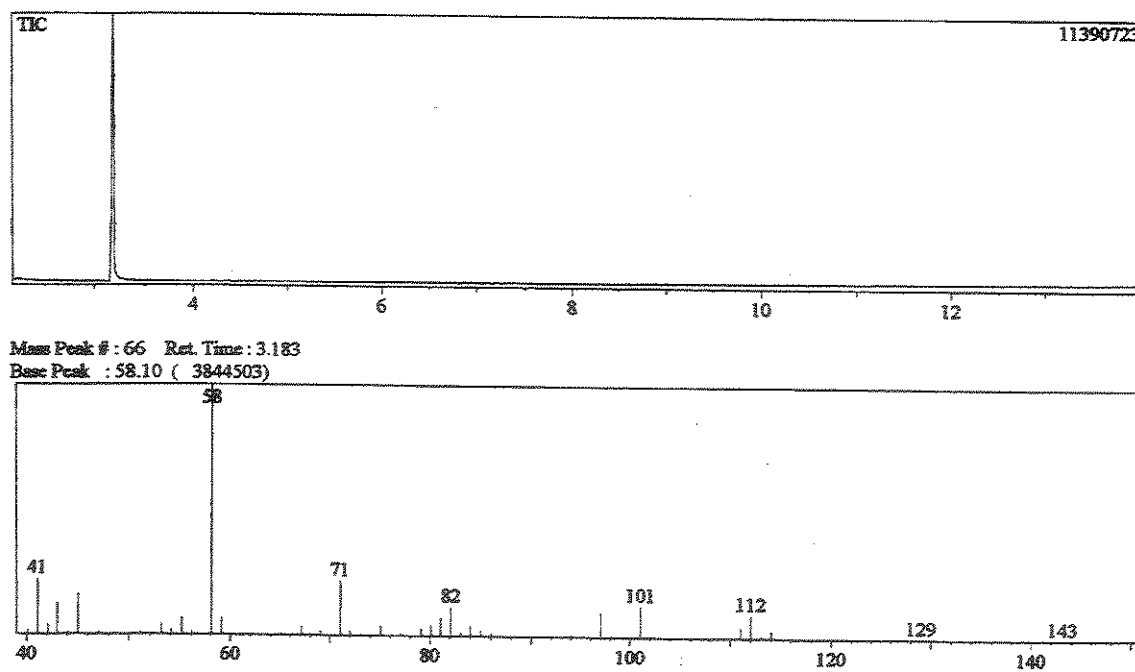
Apêndice A – 12. Cromatograma e espectro de massas do *cis* e *trans*-3-metil-1-metoxicicloexano (12), utilizando como solvente o acetato de etila.



Apêndice A – 13. Cromatograma e espectro de massas do 3-N,N-dimetilamino anisol, utilizando como solvente o acetato de etila.

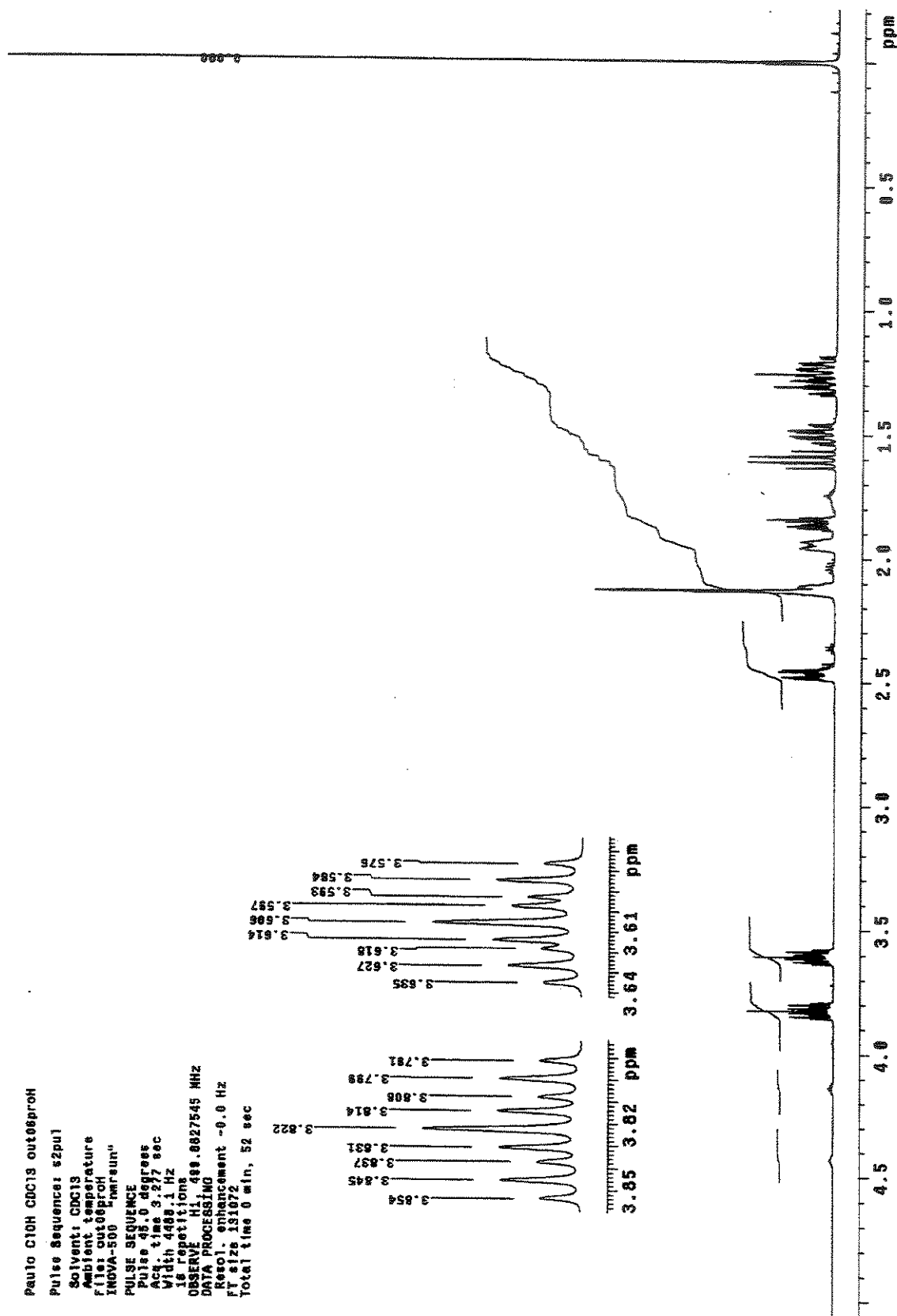


Apêndice A – 14. Cromatograma e espectro de massas do *cis* e *trans*-3-N,N-dimetilamino-1-metoxicicloexano (13), utilizando como solvente o acetato de etila.



Apêndice A – 15. Cromatograma e espectro de massas do *cis*-1,3-dimetoxi cicloexano (**14**), utilizando como solvente o acetato de etila.

Apêndice B



Apêndice B – 1. Espectro de RMN de ^1H do *cis* e *trans*-3-clorocicloexanol (2) em CDCl_3 .

Paulo ClQWae 26 graus CS2/CD2Cl2 nov26proh3

Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: cd2cl2

Ambient temperature

File: s2pu1

INDVA-500 "hmr5un"

Relax. delay 0.200 sec

Pulse 92.11 degrees

Acq. time 2.057 sec

Width 2088.6 Hz

64 repetitions

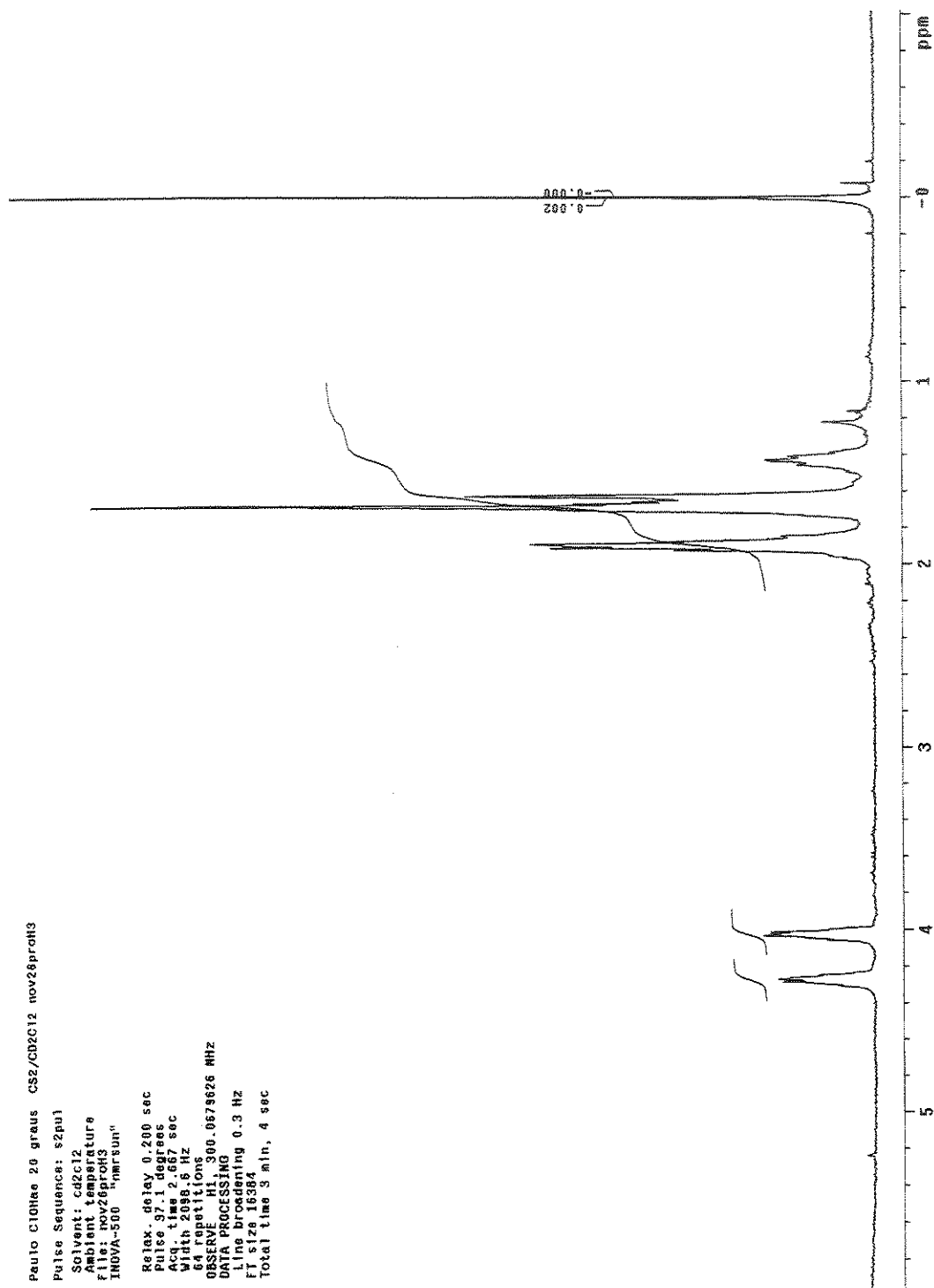
OBSERVE H1, 300.0679626 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 0.3 Hz

FT size 16384

Total time 3 min, 4 sec



Apêndice B – 1.1.1. Espectro de RMN de ¹H do *trans*-3-clorociclohexanol (2) em CS₂/CD₂Cl₂ a 20°C.

Paulo C101ae -80 graus nov27proh21

Pulse Sequence: zgpg30

Solvent: cdcl2

Temp: -80.0 C/ 189.2 K

File: nov27proh21

INVA-500 MHz

Relax. delay: 9.200 sec

Pulse: zgpg30

Acq. time: 2.000 sec

32 Repetitions

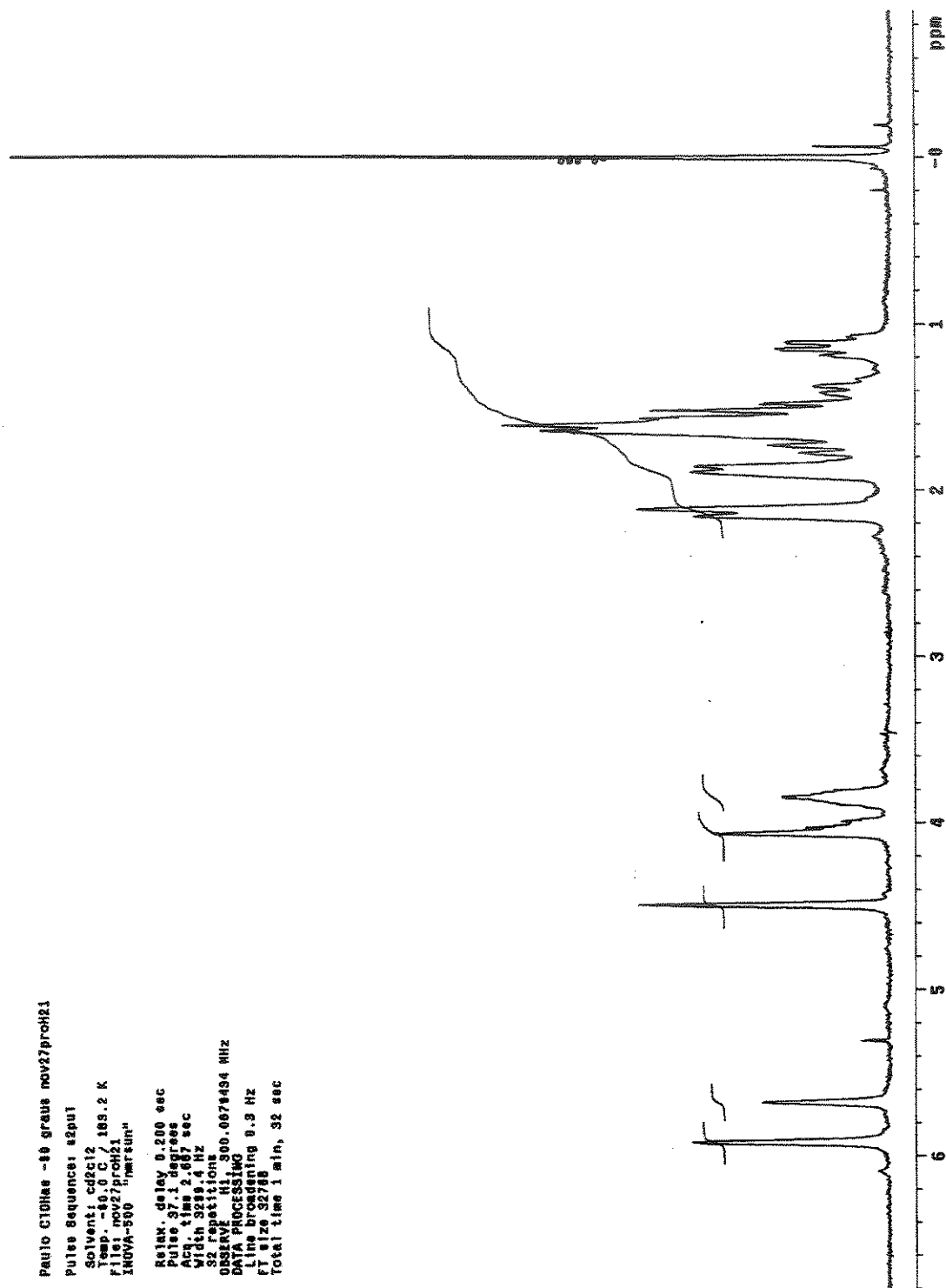
ORIG: F1 300.067434 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening: 0.3 Hz

FT size: 32768

Total time: 1 min, 32 sec

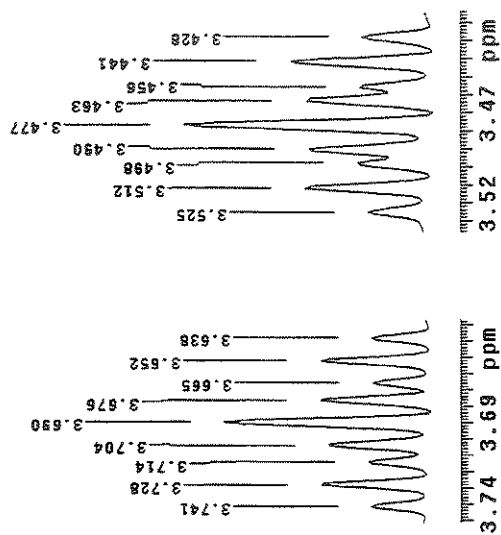


Apêndice B – 1.1.2. Espectro de RMN de ¹H do *trans*-3-clorociclohexanol (2) em CS₂/CD₂Cl₂ a -90°C.

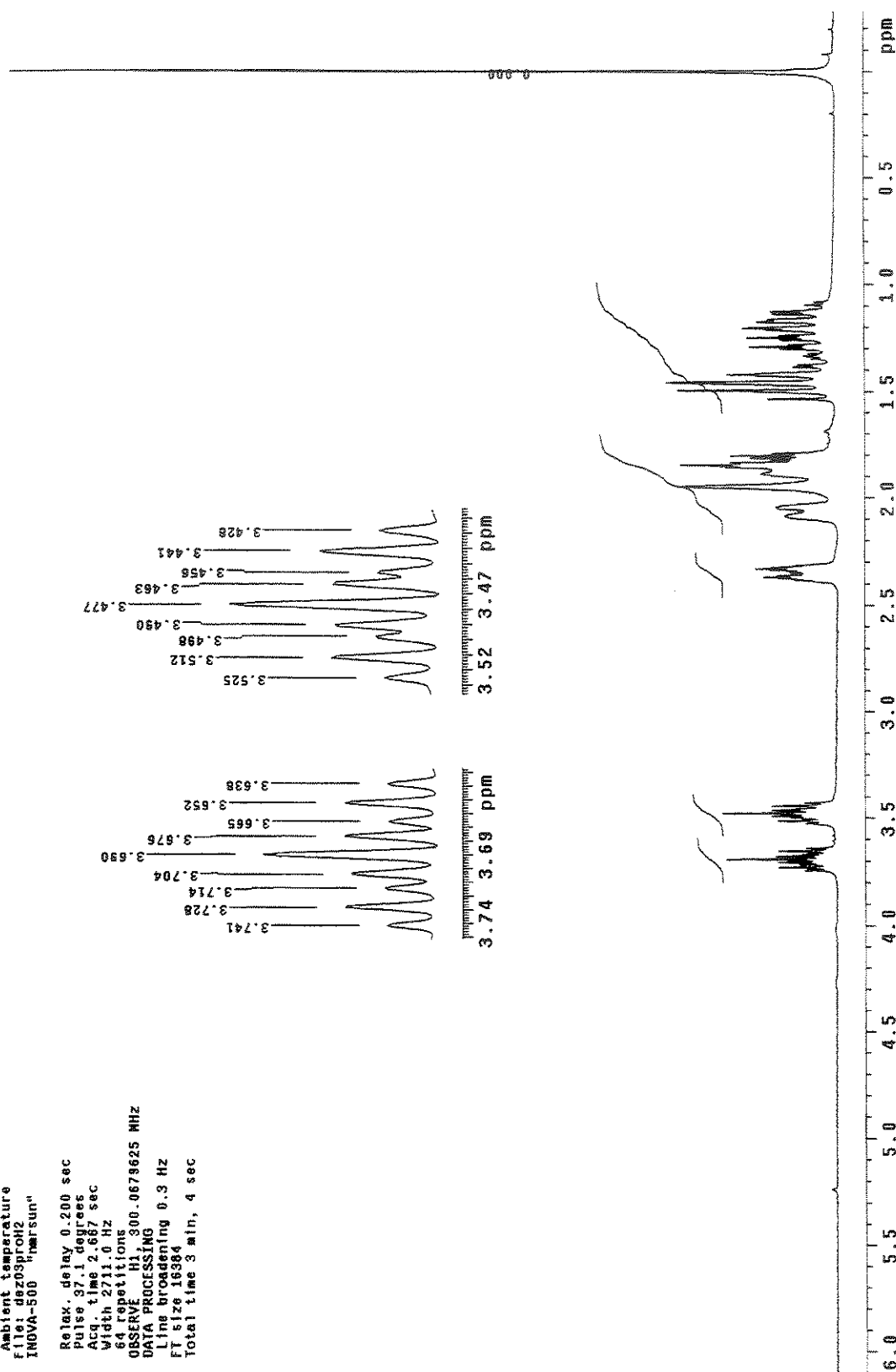
Paulo C10H 20 graus CD2Cl2/CS2 dez03proH2

Pulse Sequence: s2pu1
Solvent: cd2cl2
Ambient temperature
File: dez03proH2
INOVA-500 ¹Hnarsun"

Relax. delay 0.200 sec
Pulse 37.1 degrees
Acq. time 2.667 sec
Width 2711.0 Hz
64 repetitions
OBSERVE H1, 300.0679625 MHz
DATA PROCESSING
Line broadening 0.3 Hz
Ft size 16384
Total time 3 min, 4 sec



3.74 3.69 ppm
3.52 3.47 ppm



Apêndice B – 1.2.1. Espectro de RMN de ¹H do *cis*-3-clorociclohexanol (2) em CS₂/CD₂Cl₂ a 20°C.

Paulo ClOHee -90 graus nov27proh3

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: cd2cl2

Temp. -90.0 C / 183.2 K

File: nov27proh3

INOVA-500 1nmrsun"

Relax. delay 0.200 sec

Pulse 37.1 degrees

Acq. time 2.687 sec

Width 600.0 Hz

64 repetitions

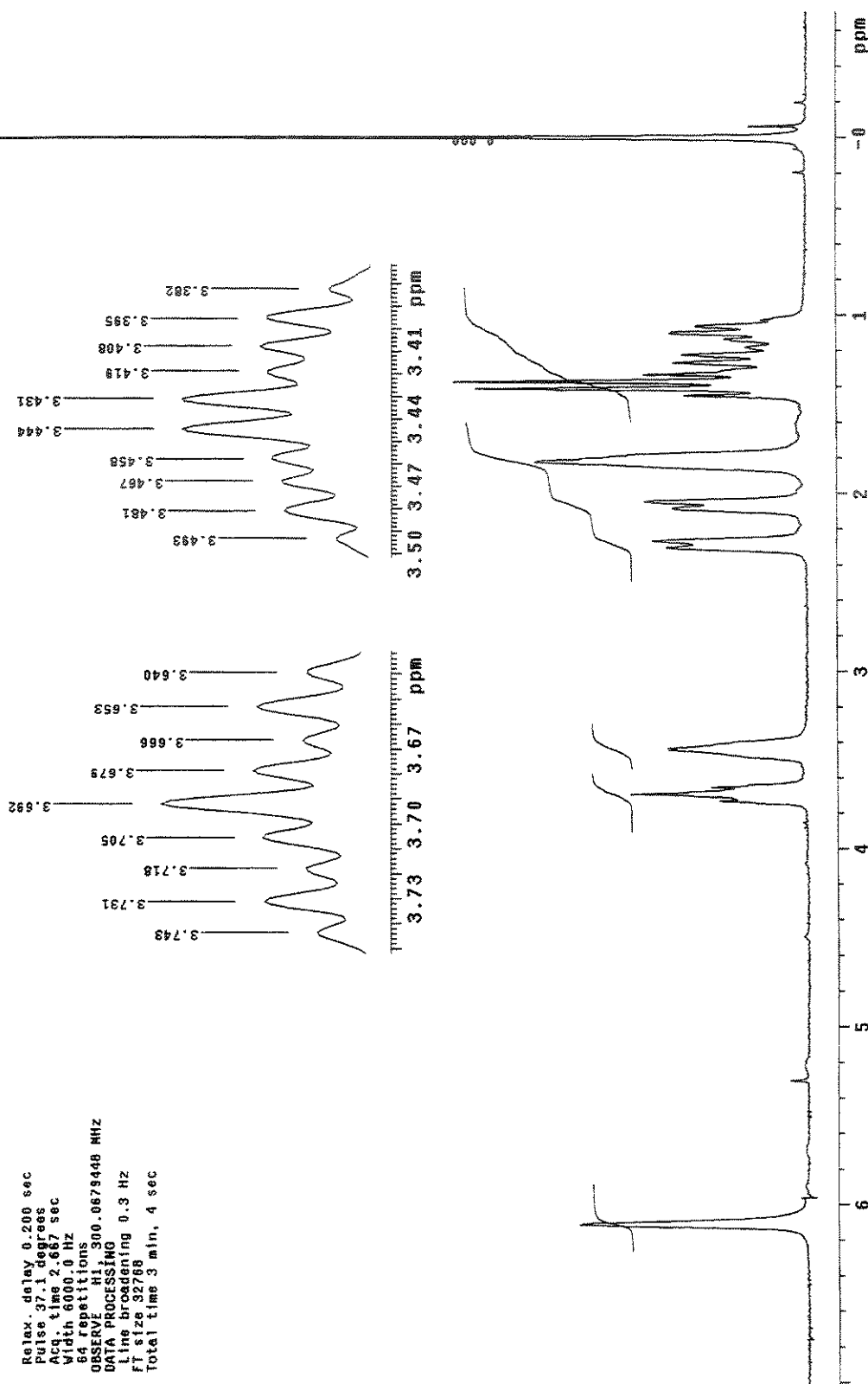
OBSERVE M 300.0678448 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 0.3 Hz

File size 32786

Total time 3 min, 4 sec



Apêndice B – 1.2.2. Espectro de RMN de ^1H do *cis*-3-clorociclohexanol (2) em $\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$ a -90°C .

Br08ae 20 graus CS2/C02C12 nov26proh4

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: cd2cl2

Ambient temperature

File: nov26proh4

INOVA-500 1HmrSun"

Relax. delay 0.200 sec

Pulse 37.1 degrees

Acq. time 2.687 sec

Width 2086.6 Hz

64 repetitions

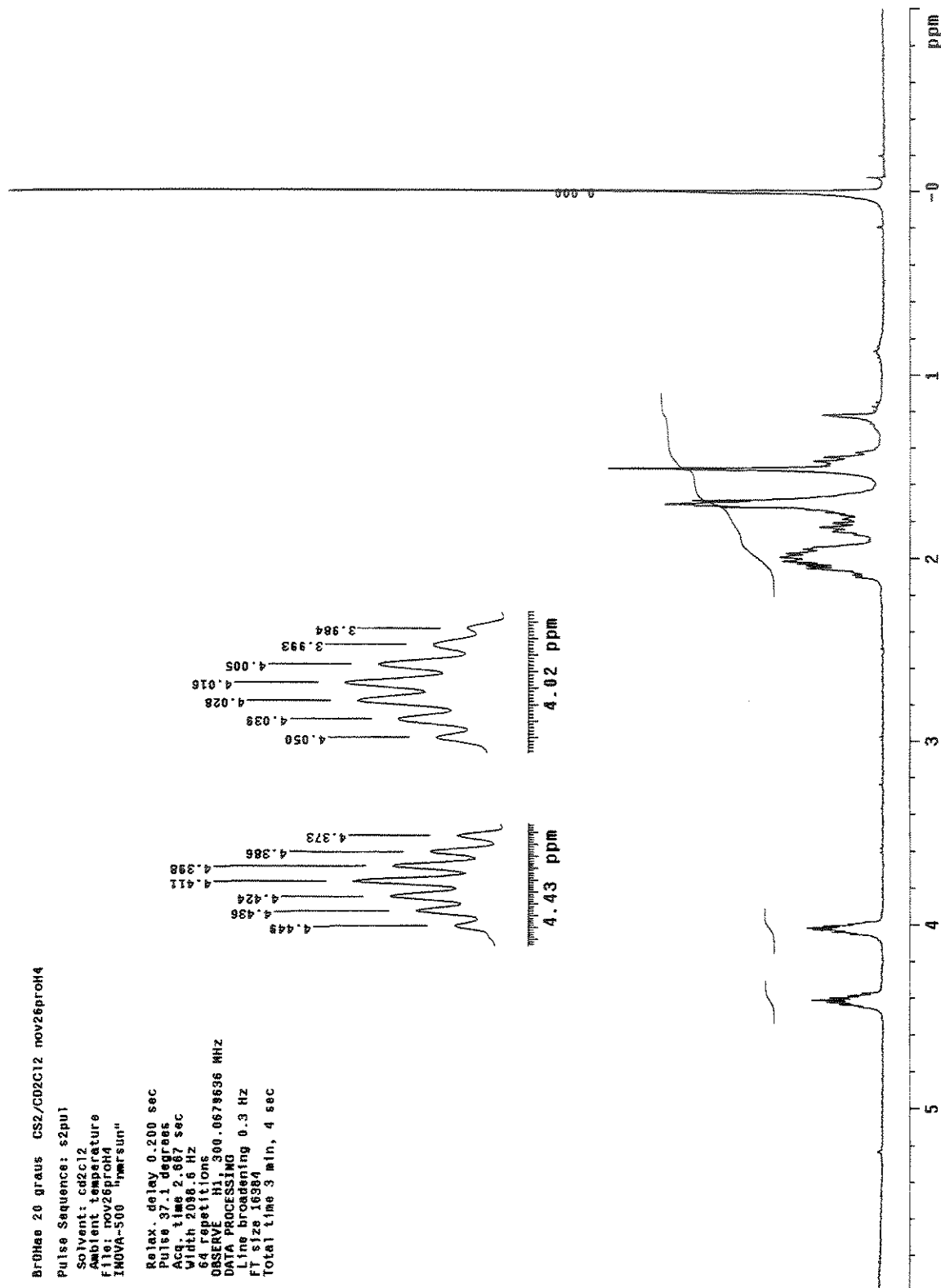
OBSERVE H1 300.0678636 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 0.3 Hz

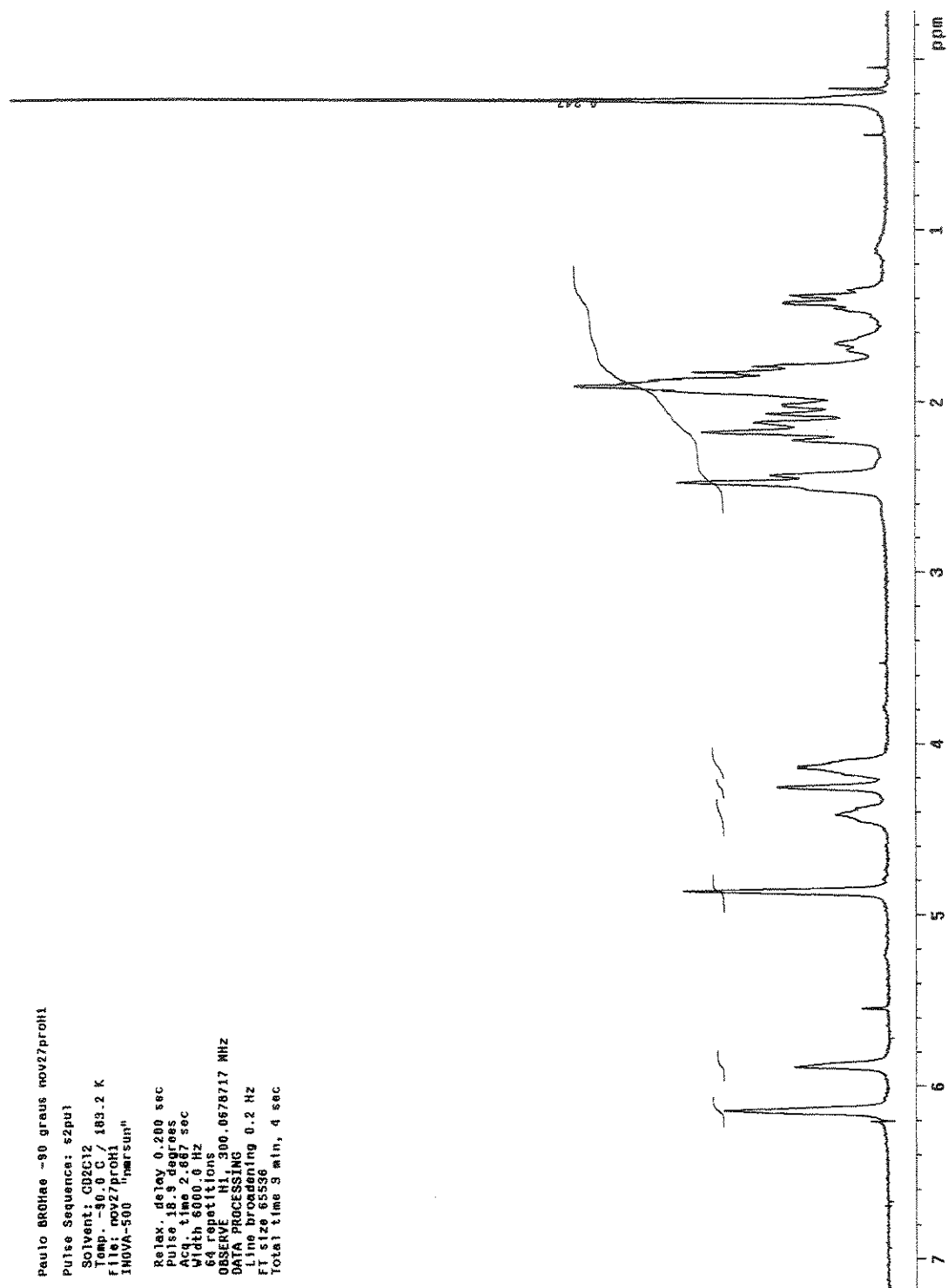
FT size 16384

Total time 3 min, 4 sec

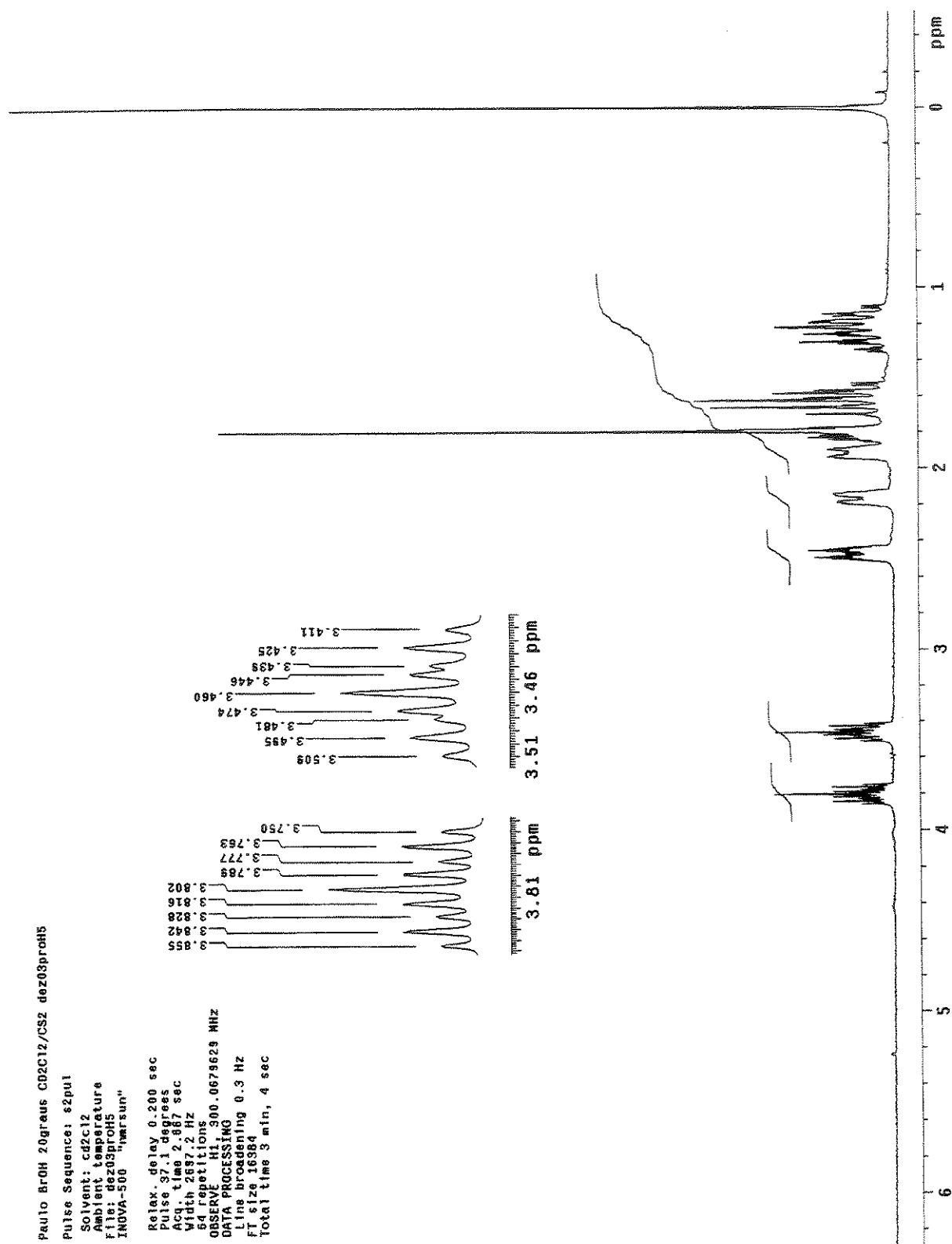


Apêndice B – 2.1.1. Espectro de RMN de ^1H do *trans*-3-bromociclohexanol (3) em $\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$ a 20°C .

Paulo BR0Hae -90 graus nov27proh1
Pulse Sequence: s2pu1
Solvent: CD2Cl2
Temp. -90.0 C / 183.2 K
File: nov27proh1
INQVA-500 "marsun"
Relax. delay 0.200 sec
Pulse 18.9 degrees
Acq. time 2.667 sec
Width 6000.0 Hz
64 repetitions
OBSERVE H1, 300.0678717 MHz
DATA PROCESSING
Line broadening 0.2 Hz
Ft size 65536
Total time 9 min, 4 sec



Apêndice B – 2.1.2. Espectro de RMN de ¹H do *trans*-3-bromocicloexanol (3) em CS₂/CD₂Cl₂ a -90°C.



Apêndice B – 2.2.1. Espectro de RMN de ^1H do *cis*-3-bromociclohexanol (3) em $\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$ a 20°C .

Paulo BrOHee -90 graus nov27proh6

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: cd2cl2

Temp. -90.0 C / 183.2 K

File: nov27proh6

INOVA-500 "hmrsum"

Relax. delay 0.200 sec

Pulse 37.1 degrees

Acq. time 2.667 sec

Width 2889.1 Hz

64 repetitions

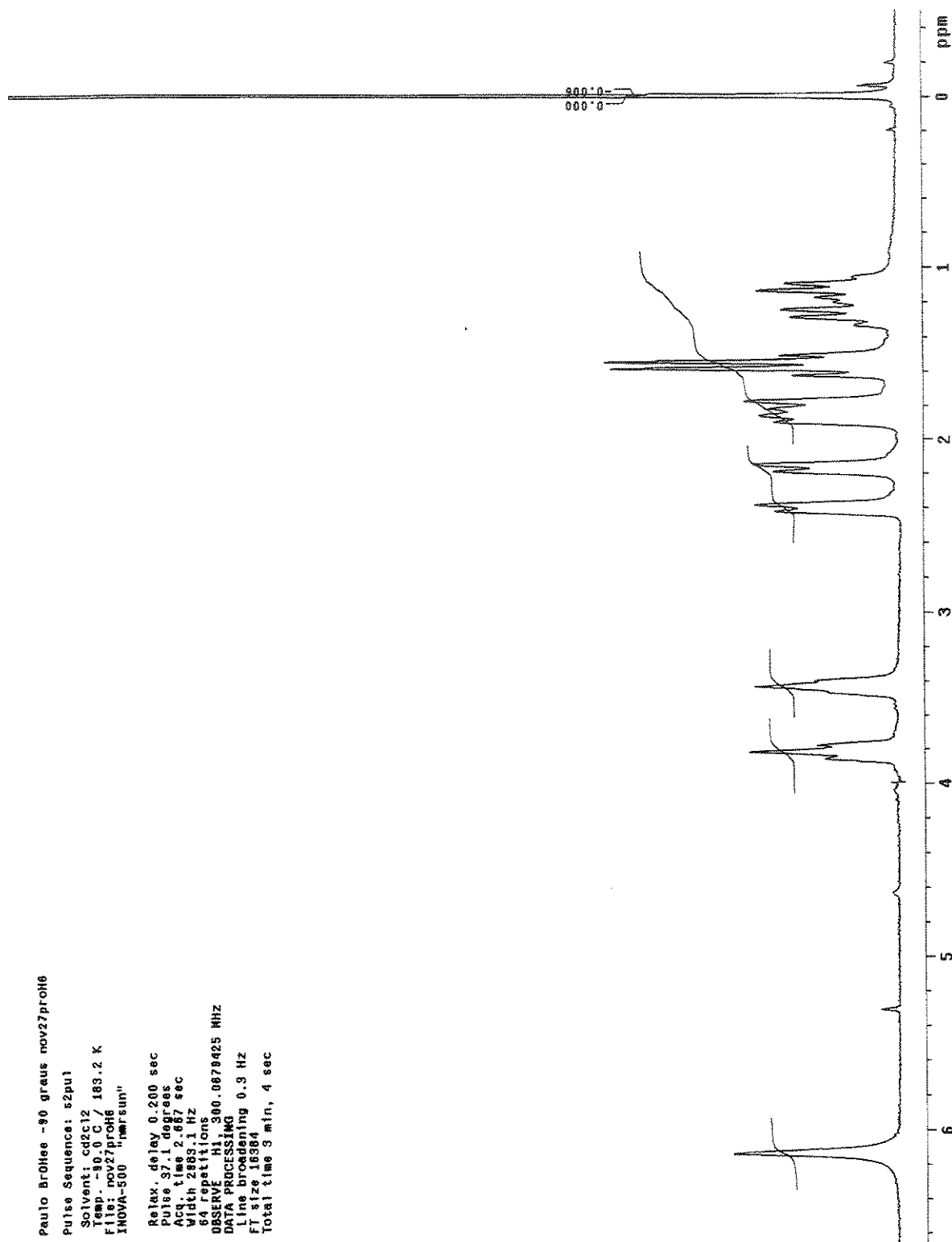
OBSERVE H1 300.0878425 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 0.3 Hz

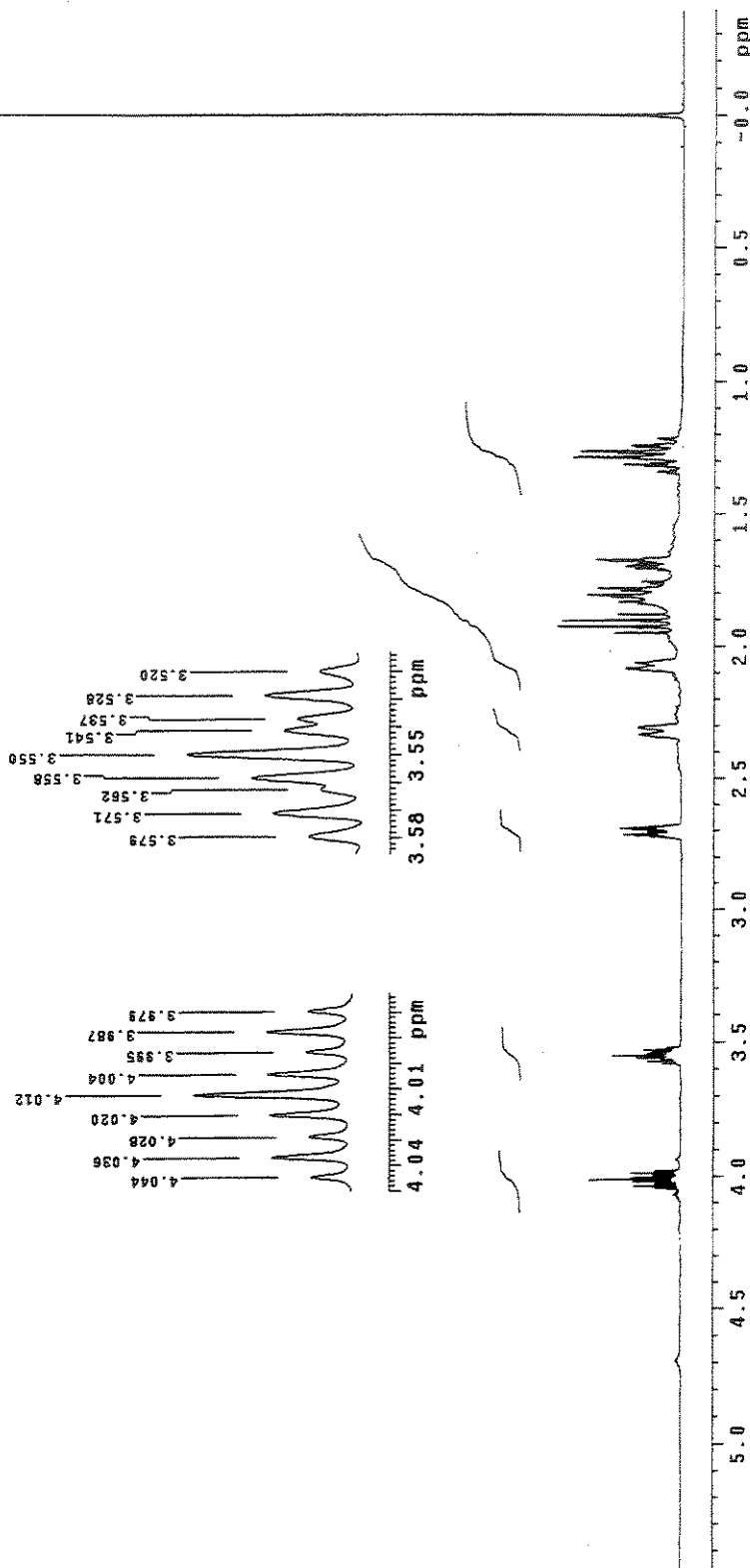
FT size 16384

Total time 9 min, 4 sec

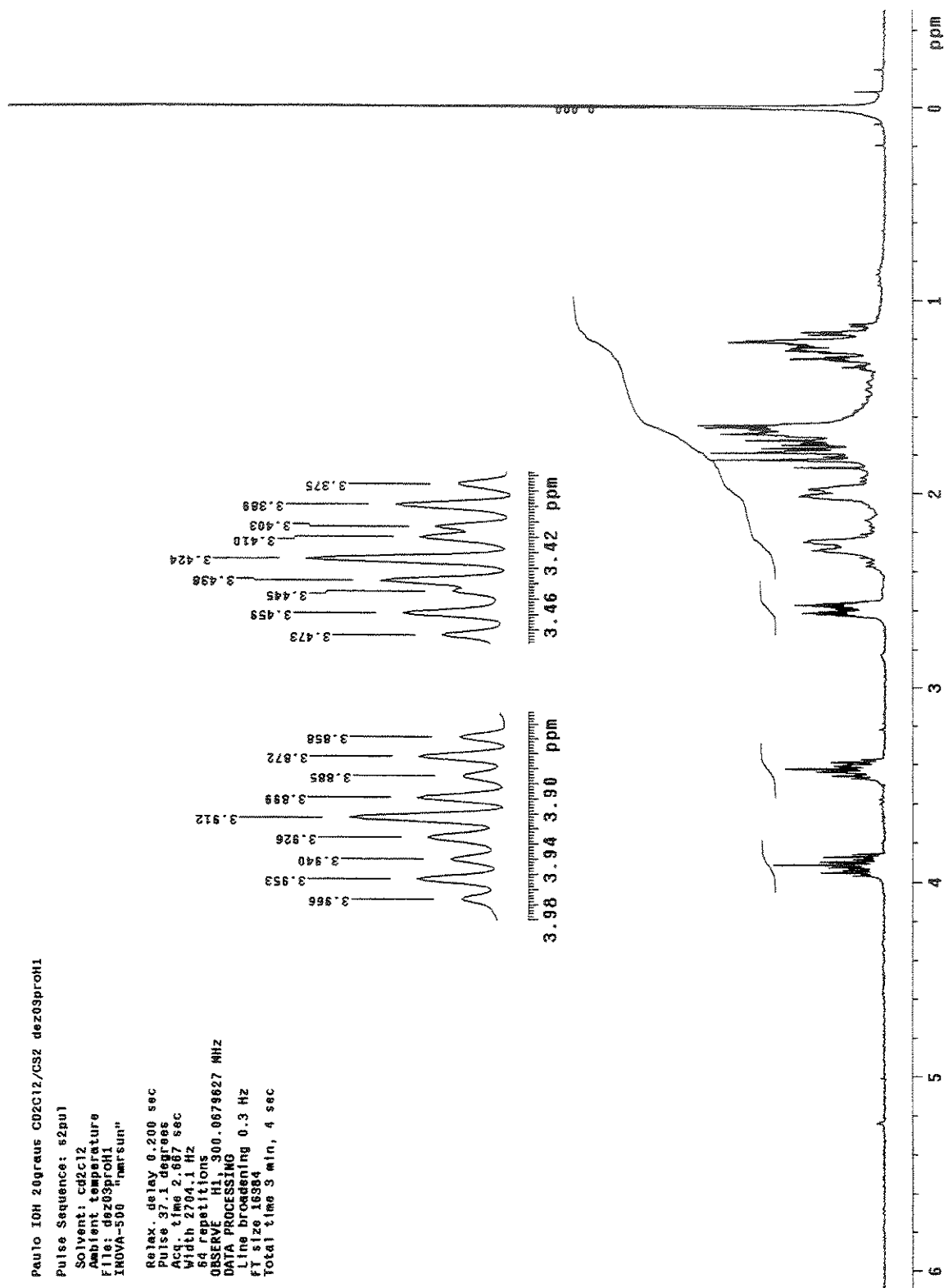


Apêndice B – 2.2.2. Espectro de RMN de ^1H do *cis*-3-bromocicloexanol (3) em $\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$ a -90°C .

Paulo 10H CDC13 out06proh2
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: CDC13
Ambient temperature
File: Out06proh2
INOVA-500 "mrsun"
Pulse 76.5 degrees
Acq time 3.27 sec
Width 4541.6 Hz
4 excitations
OBSERVED 499.8827583 MHz
DATA PROCESSING 0.2 Hz
Line broadening
F1 size 131072
Total time 0 min, 13 sec



Apêndice B – 3. Espectro de RMN de ^1H do *cis*-3-iodociclohexanol (4) em CDCl_3 .



Apêndice B – 3.1. Espectro de RMN de ^1H do *cis*-3-iodociclohexanol (4) em $\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$ a 20°C .

Paulo IOHee -90 graus nov27proh7

Pulse Sequence: e2pul

Solvent: cd2cl2

Temp. -90.0 C / 183.2 K

File: nov27proh7

INOVA-500 "nmrsun"

Relax. delay 0.200 sec

Pulse 37.1 degrees

Acq. time 2.887 sec

Width 3016.3 Hz

84 repetitions

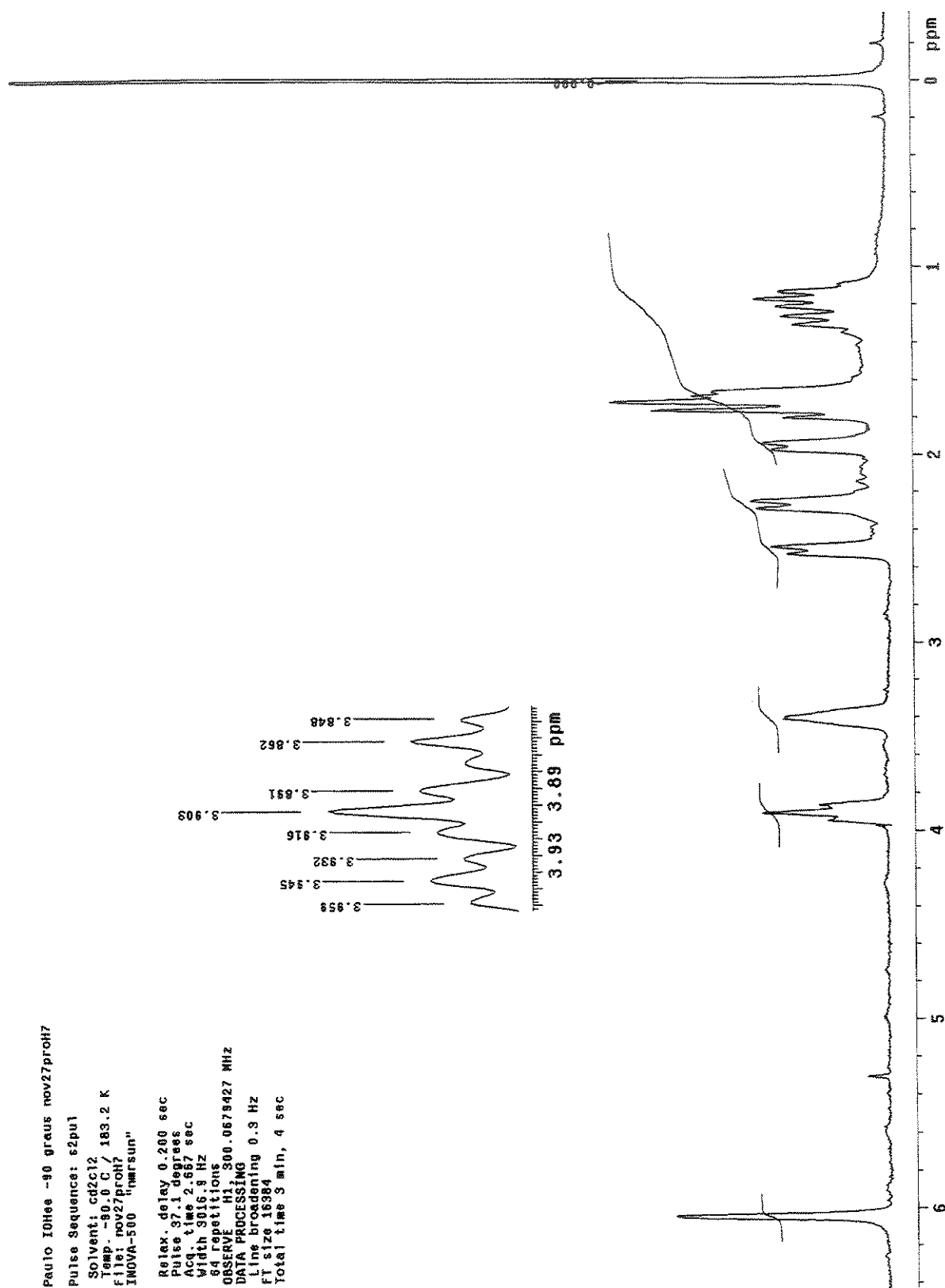
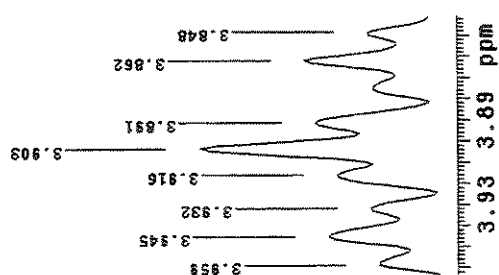
OBSERVE H1, 300.0679427 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 0.3 Hz

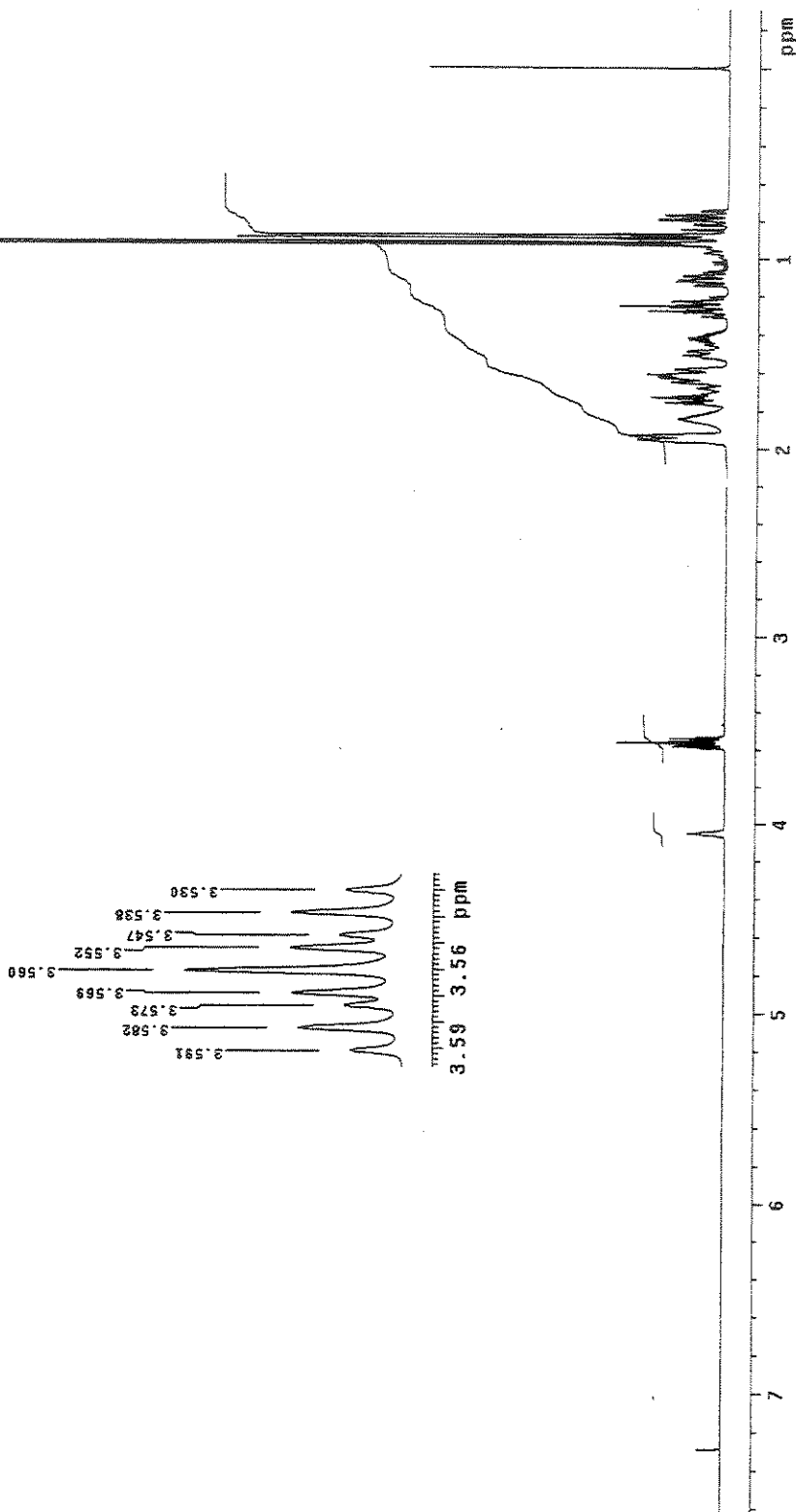
FI size 16384

Total time 3 min, 4 sec



Apêndice B – 3.2. Espectro de RMN de ^1H do *cis*-3-iodociclohexanol (4) em $\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$ a -90°C .

Paulo CH30H CDC13 out06proh
 Pulse Sequence: e2pul
 Solvent: CDC13
 Ambient temperature
 File: out06proh
 INOVA-500 1Hmsun"
 Pulse 76.5 degrees
 Acq. time 3.277 sec
 Width 4519.8 Hz
 8 repetitions
 OBSERVE H1, 499.8827528 MHz
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.2 Hz
 FT size 131072
 Total time 0 min, 26 sec



Apêndice B – 4. Espectro de RMN de ¹H do *cis* e *trans*-3-metilcicloexanol (5) em CDCl₃.

Paulo CH50Hae CS2/CD2Cl2 abr02proh8

Pulse Sequence: e2pul

Solvent: cd2cl2

Temp: -90.0 C / 183.2 K

File: abr02proh8

INNOVA-500 "transun"

Relax. delay 0.200 sec

Pulse 37.1 degrees

Acq. time 2.967 sec

Width 2069.7 Hz

64 repetitions

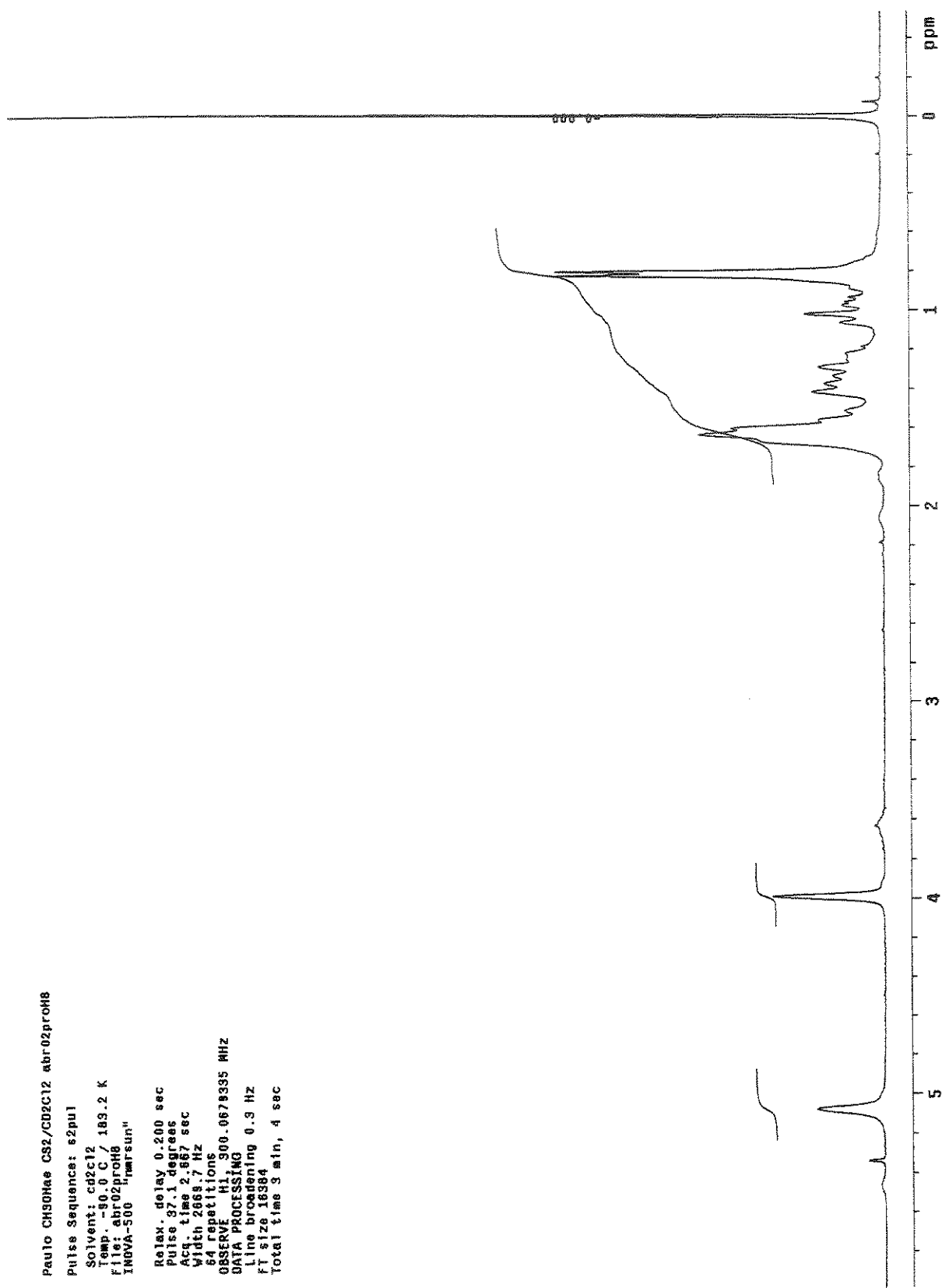
OBSERVE H1, 300.0679395 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 0.3 Hz

FI size 18384

Total time 3 min, 4 sec



Apêndice B – 4.1.2. Espectro de RMN de ¹H do *trans*-3-metilcicloexanol (5) em CS₂/CD₂Cl₂ a -90°C.

Paulo CH30Hee CS2/CD2Cl2 mar18proh7

Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: cd2cl2

Acq. time 2.867 sec

File: mar18proh7

INVA-500 'hmr'sun"

Relax. delay 0.200 sec

Pulse 37.1 degrees

Acq. time 2.867 sec

Width 2560.3 Hz

64 repetitions

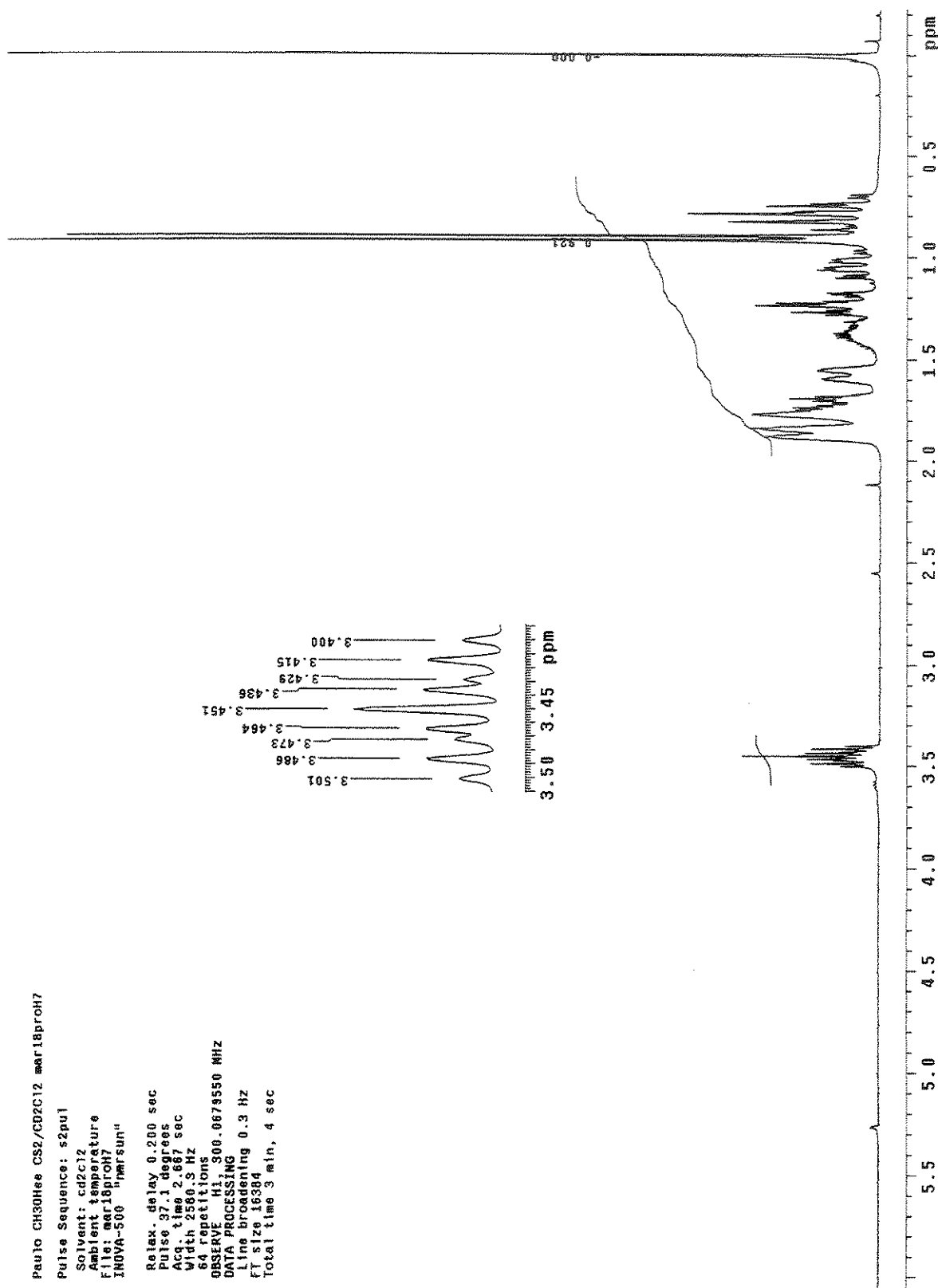
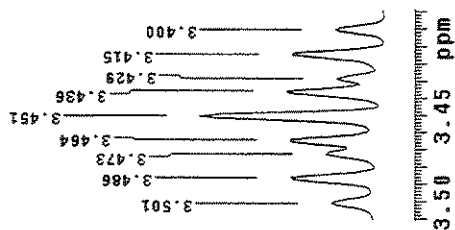
OBSERVE H1, 500.0679550 MHz

DATA PROCESSING

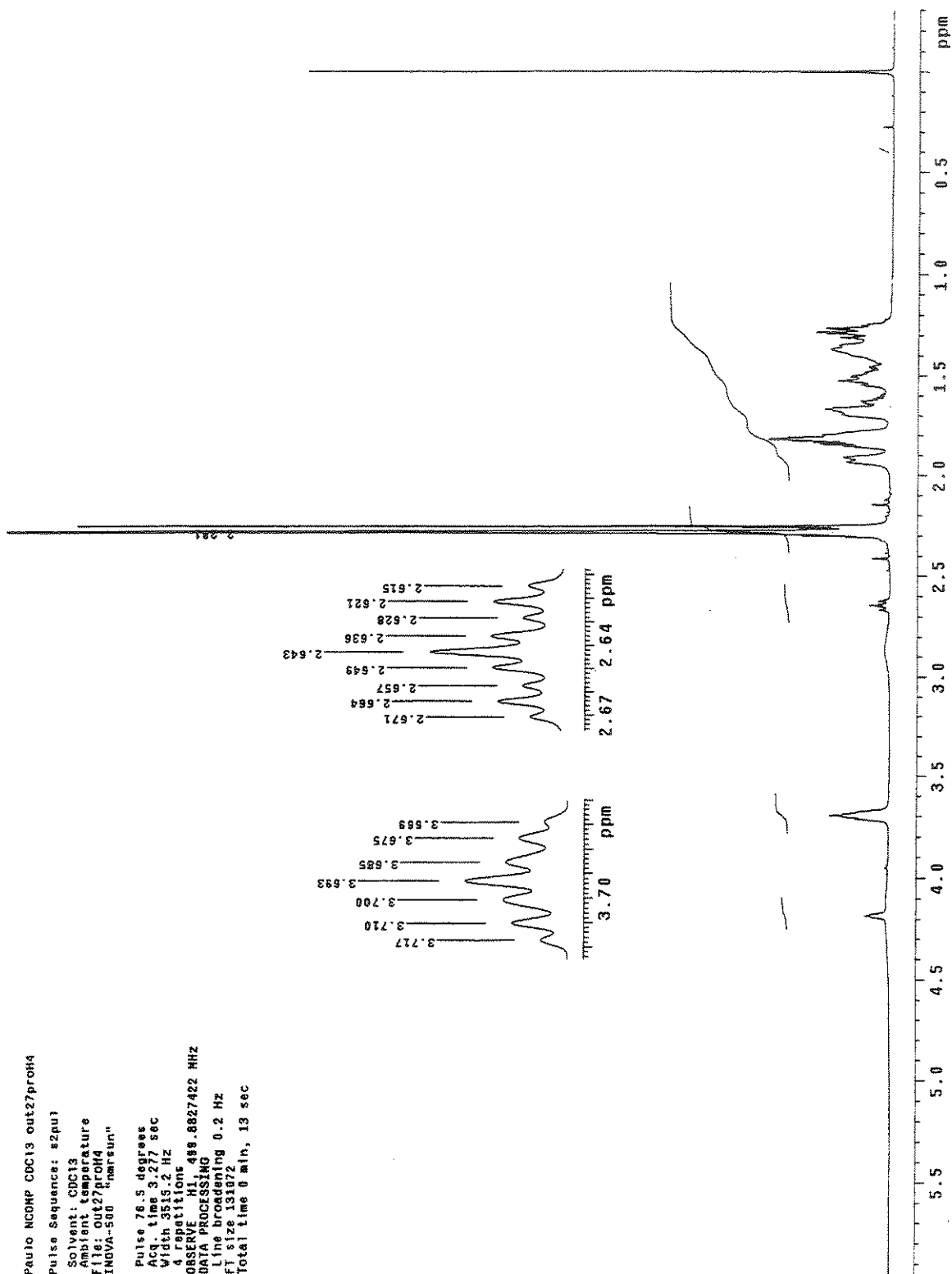
Line broadening 0.3 Hz

FT size 16384

Total time 3 min, 4 sec



Apêndice B – 4.2.1. Espectro de RMN de ^1H do *cis*-3-metilcicloexanol (5) em $\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$ a 20°C .



Apêndice B – 6. Espectro de RMN de ^1H do *cis* e *trans*-3-N,N-dimetilaminocicloexanol (6) em CDCl_3 .

Paulo NQhaz230 CS2/CD2Cl2 mar18proH2

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: cd2cl2

Ambient temperature

File: mar18proH2

INQVA-500 "nmr.sun"

Relax. delay 6.200 sec

Pulse 37.1 degrees

Acq. time 2.567 sec

Width 2580.3 Hz

64 repetitions

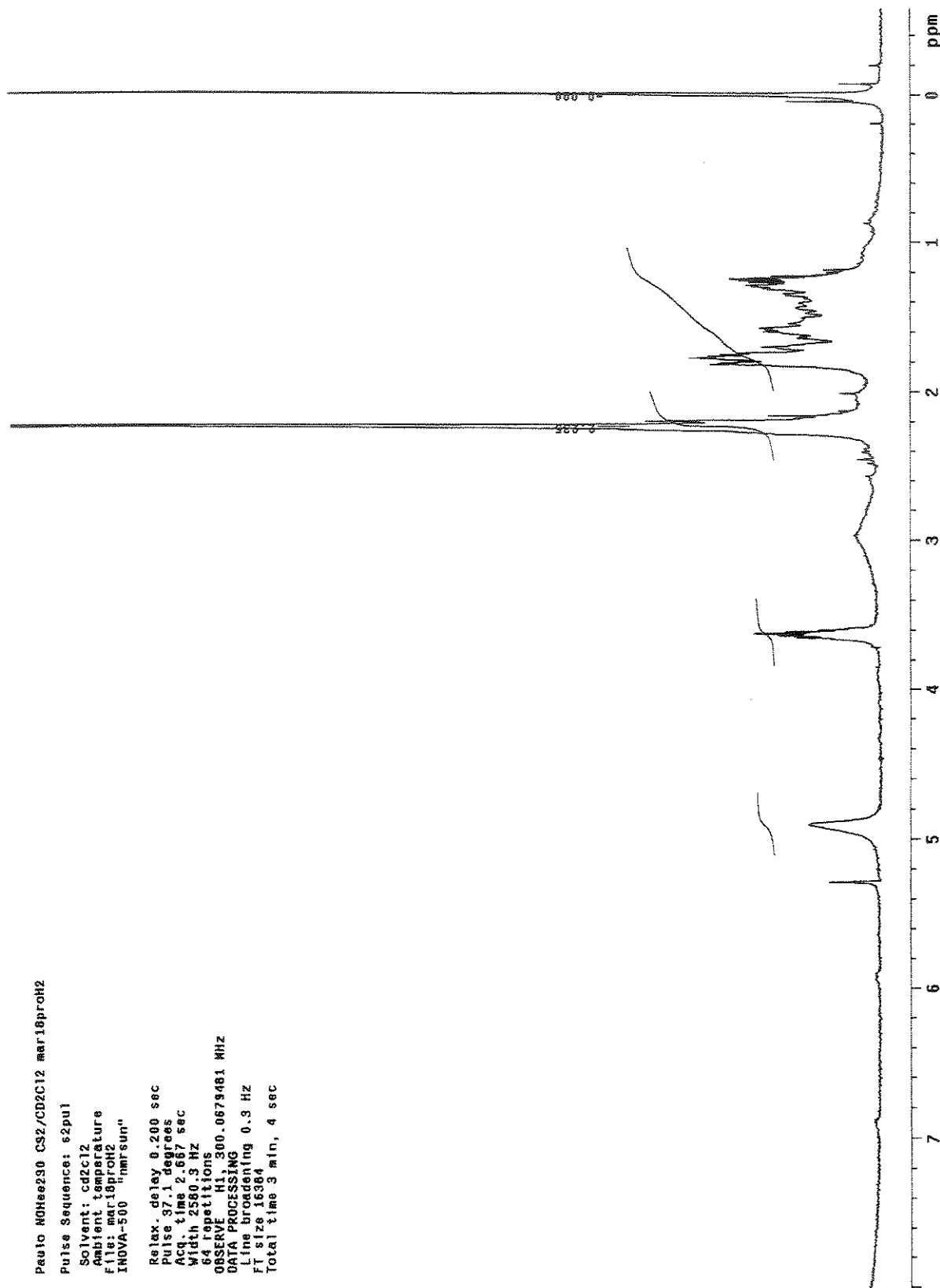
OBSERVE H1, 300.0679481 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 0.3 Hz

FI size 16364

Total time 3 min, 4 sec



Apêndice B – 6.1. Espectro de RMN de ^1H do *cis*-3-*N,N*-dimetilaminocicloexanol (6) em $\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$ a 20°C .

Paulo NMR300 CS2/CD2Cl2 -90graus mar19profH121

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: cd2cl2

Temp: -90.0 C / 163.2 K

File: mar19profH121

INNOVA-500 "hmrsum"

Relax. delay 0.200 sec

Pulse 37.1 degrees

Acq. time 2.657 sec

Width 2711.0 Hz

48 repetitions

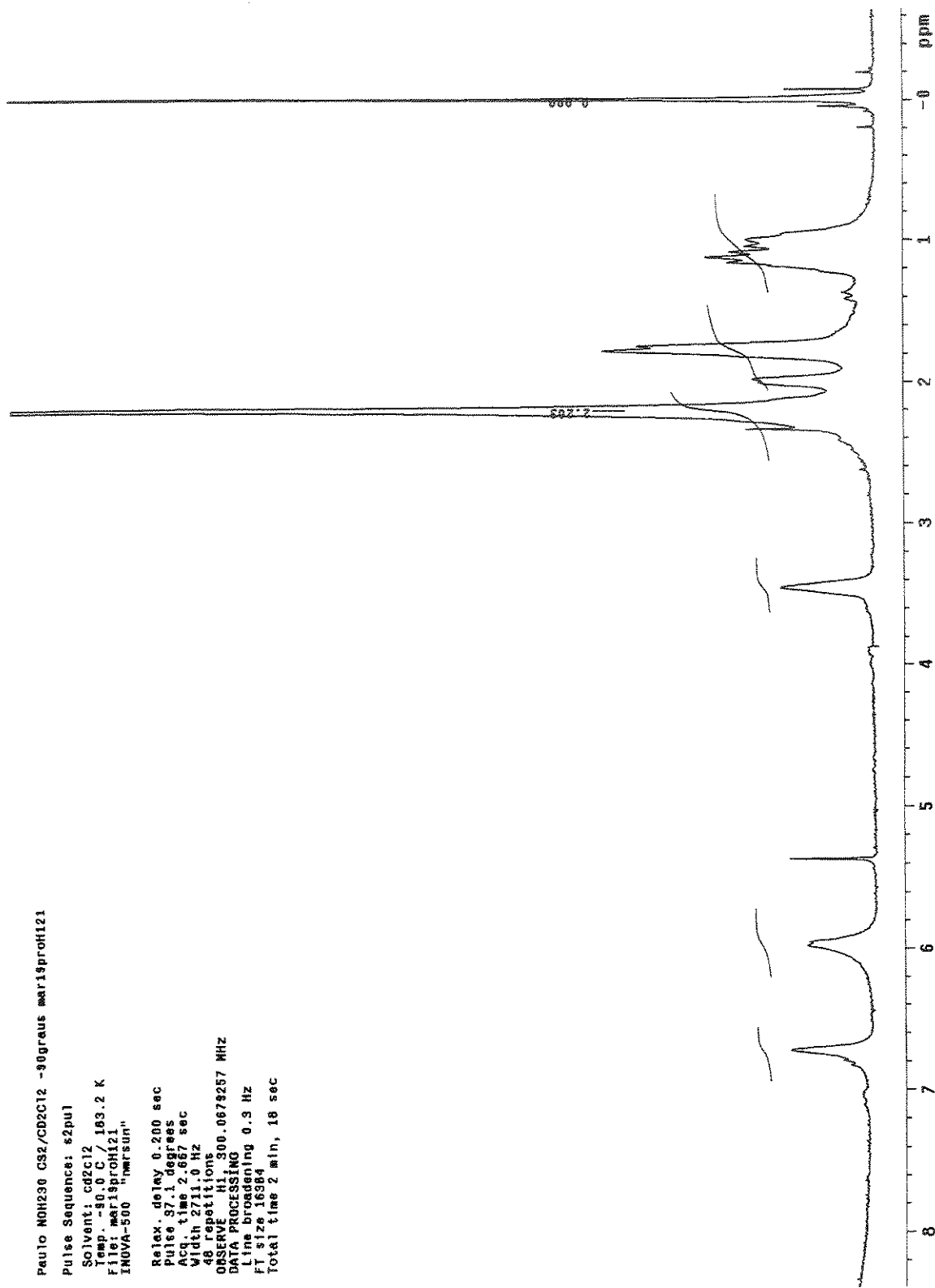
OBSERVE H1 300.0679257 MHz

DATA PROCESSING

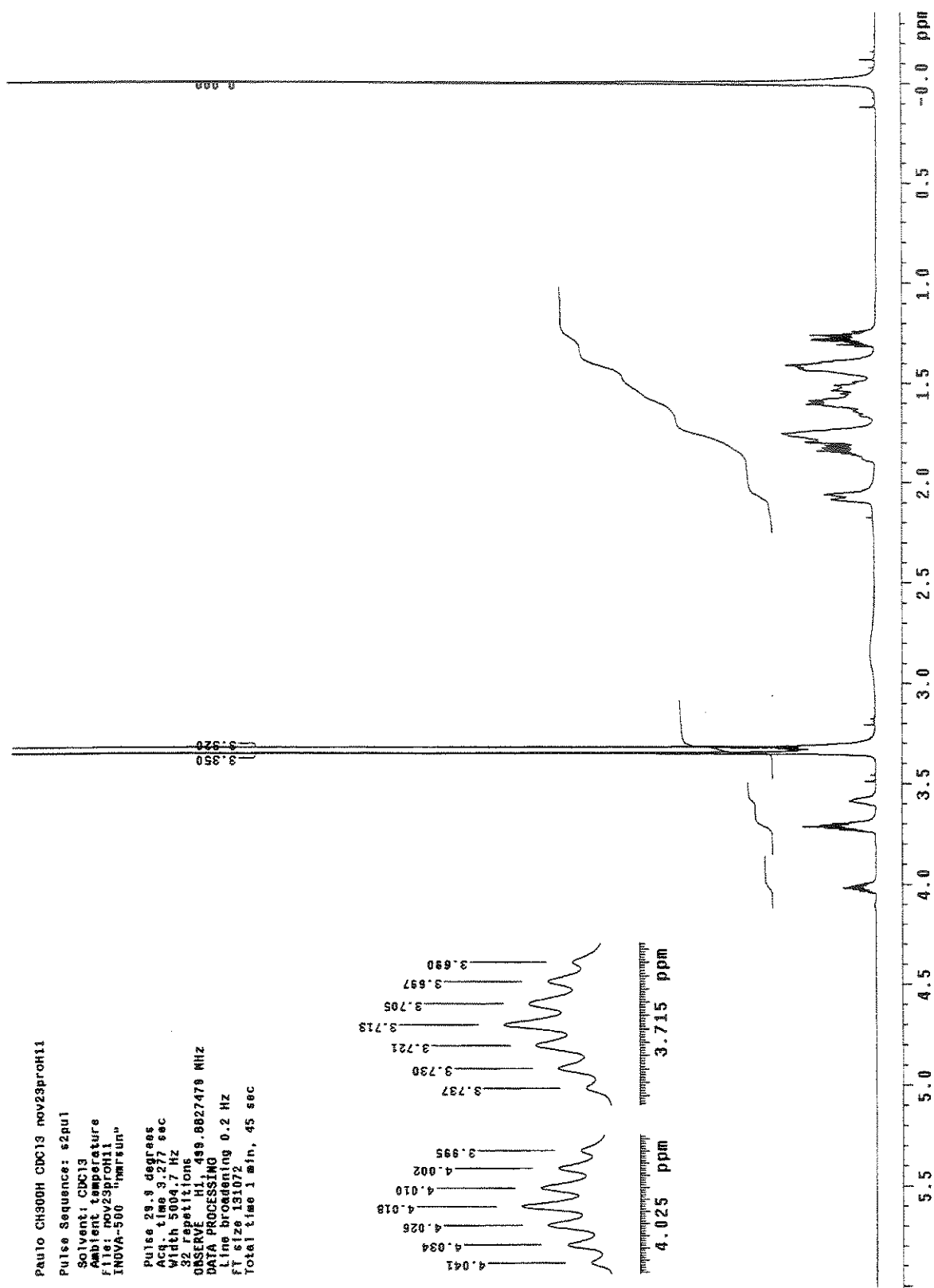
Line broadening 0.9 Hz

FT size 16384

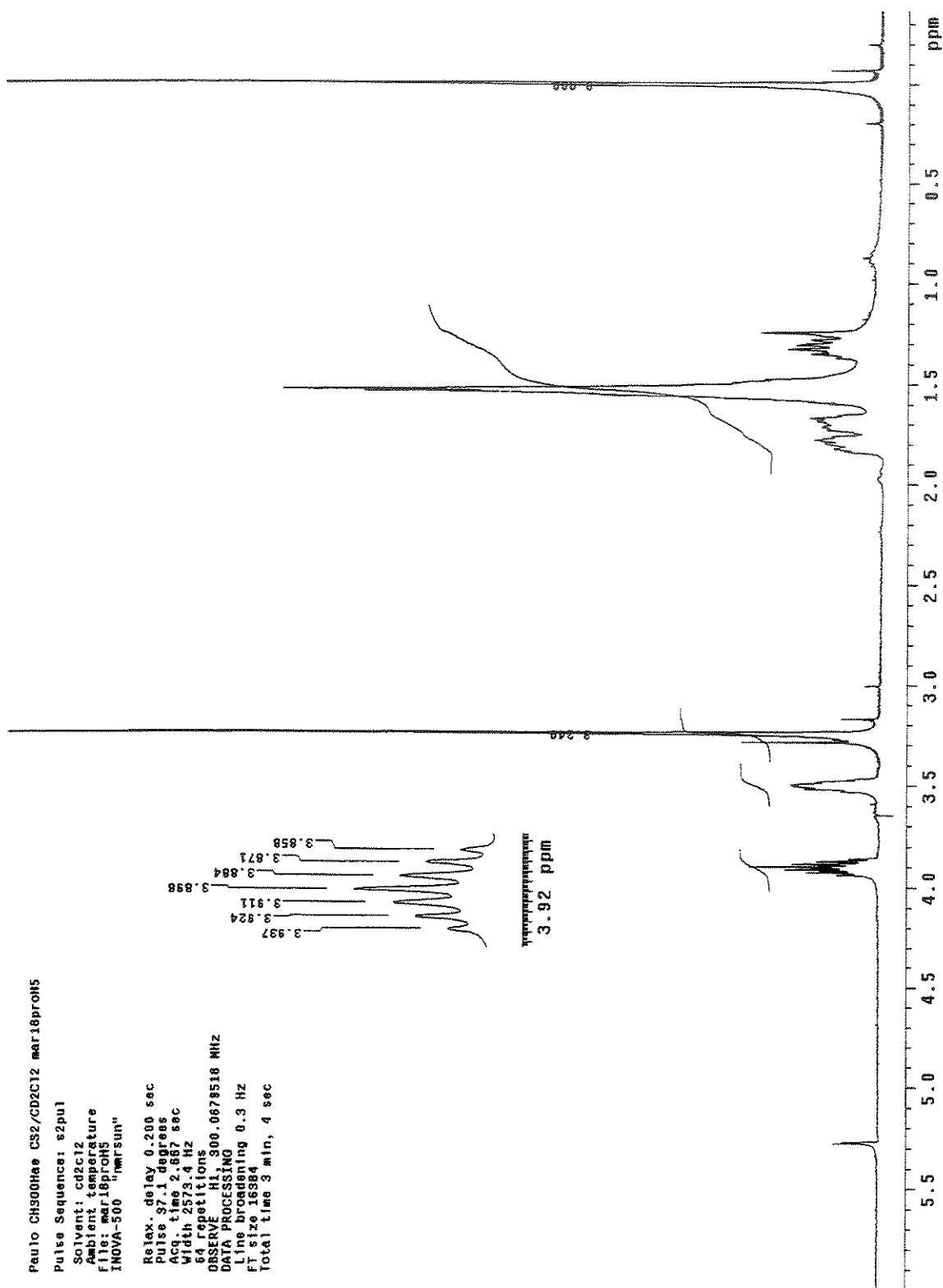
Total time 2 min, 18 sec



Apêndice B – 6.2. Espectro de RMN de ^1H do *cis*-3-N,N-dimetilaminocicloexanol (6) em $\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$ a -90°C .



Apêndice B – 7. Espectro de RMN de ^1H do *cis* e *trans*-3-metoxiciclohexanol (7) em CDCl_3 .

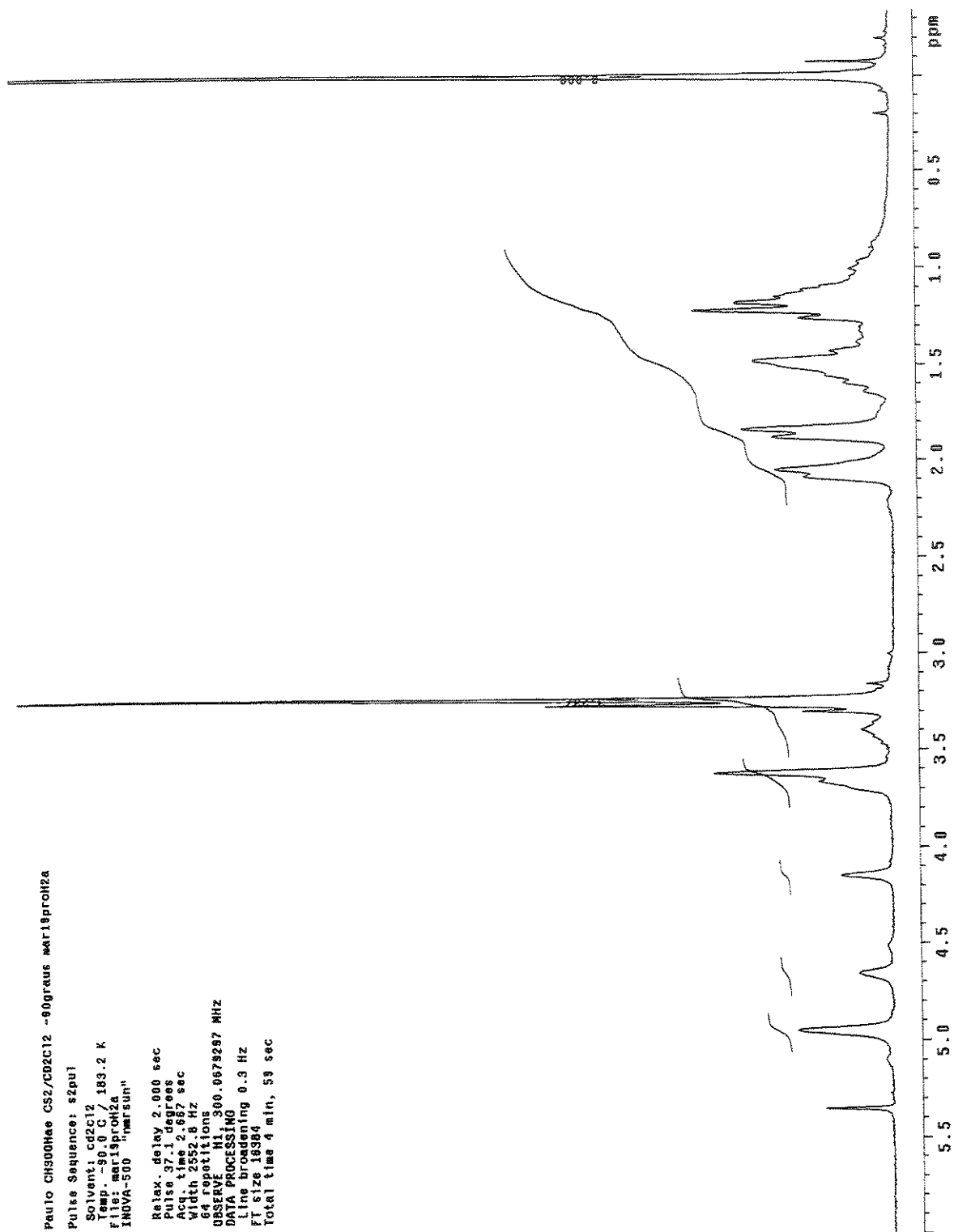


Apêndice B – 7.1.1. Espectro de RMN de ^1H do *trans*-3-metoxiciclohexanol (7) em $\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$ a 20°C .

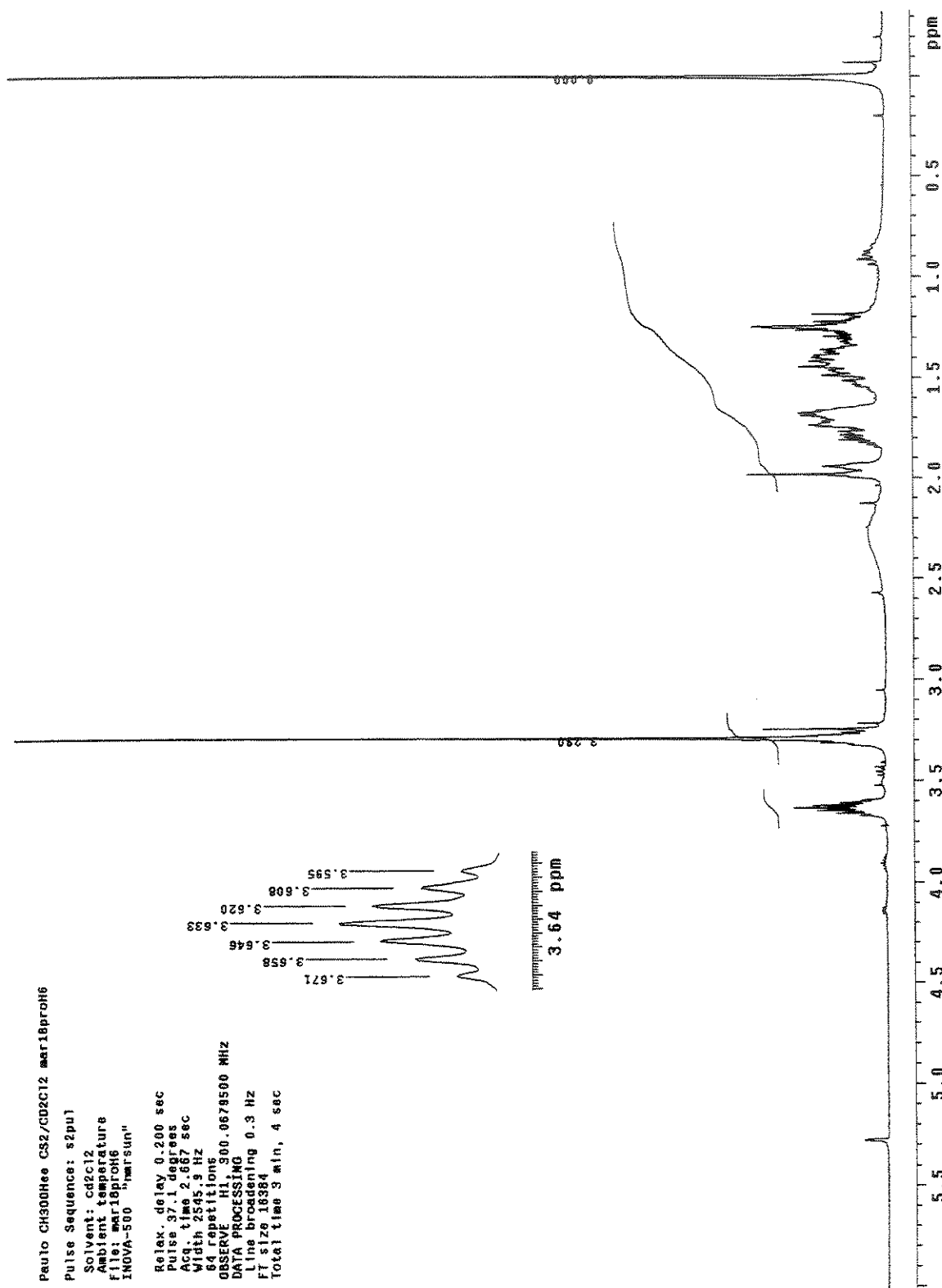
Paulo CH300Hae CS2/CD2Cl2 -90graus mar19proH2a

Pulse Sequence: s2pul
Solvent: cd2cl2
Temp. -90.0 C / 183.2 K
File: mar19proH2a
INNOVA-500 ¹Hmrsmn

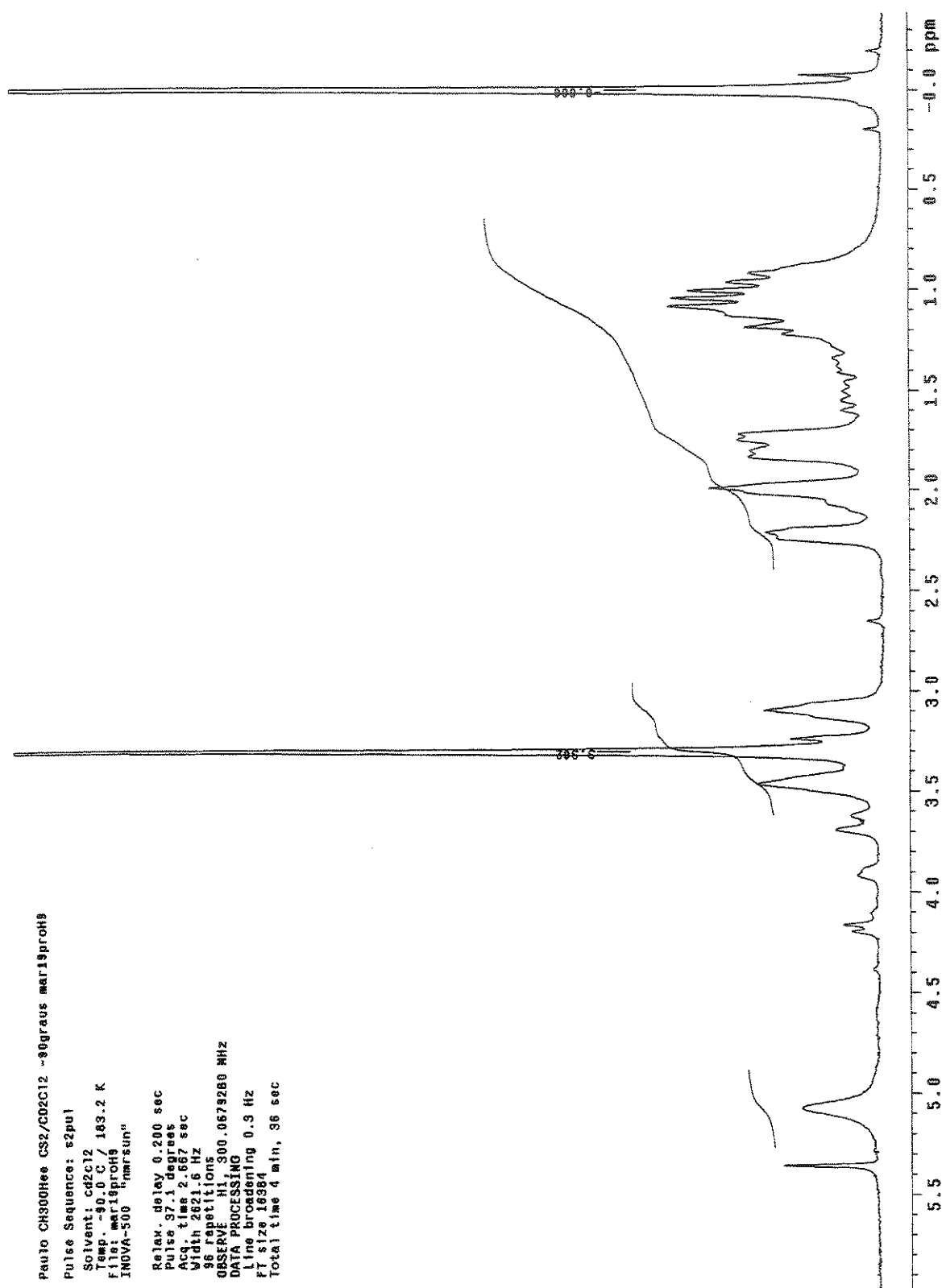
Relax. delay 2.000 sec
Pulse 37.1 degrees
Acq. time 2.667 sec
Width 2552.8 Hz
64 repetitions
OBSERVE H1, 300.0679297 MHz
DATA PROCESSING
Line broadening 0.3 Hz
FT size 18384
Total time 4 min, 59 sec



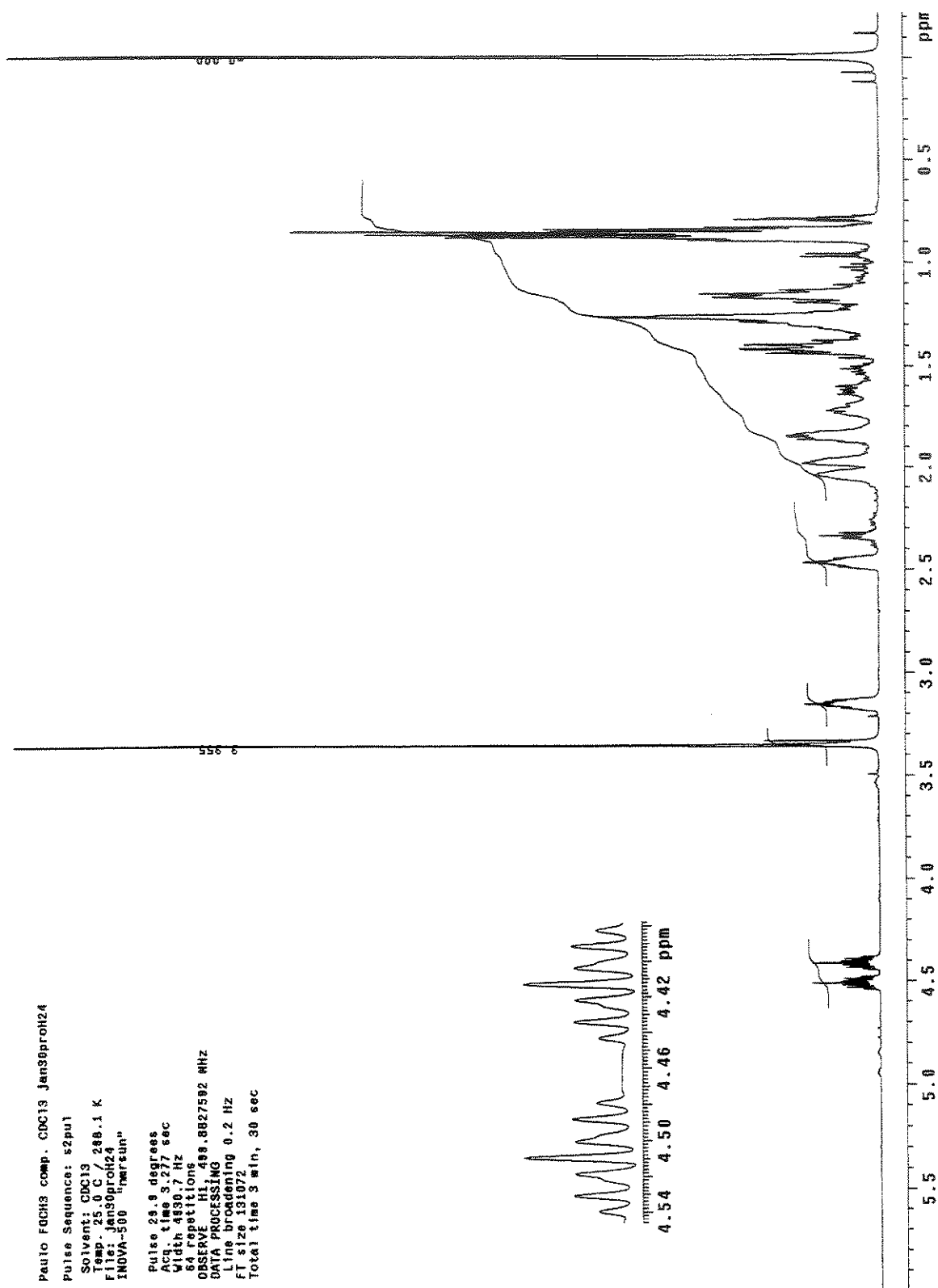
Apêndice B – 7.1.2. Espectro de RMN de ¹H do *trans*-3-metoxícicloexanol (7) em CS₂/CD₂Cl₂ a -90°C.



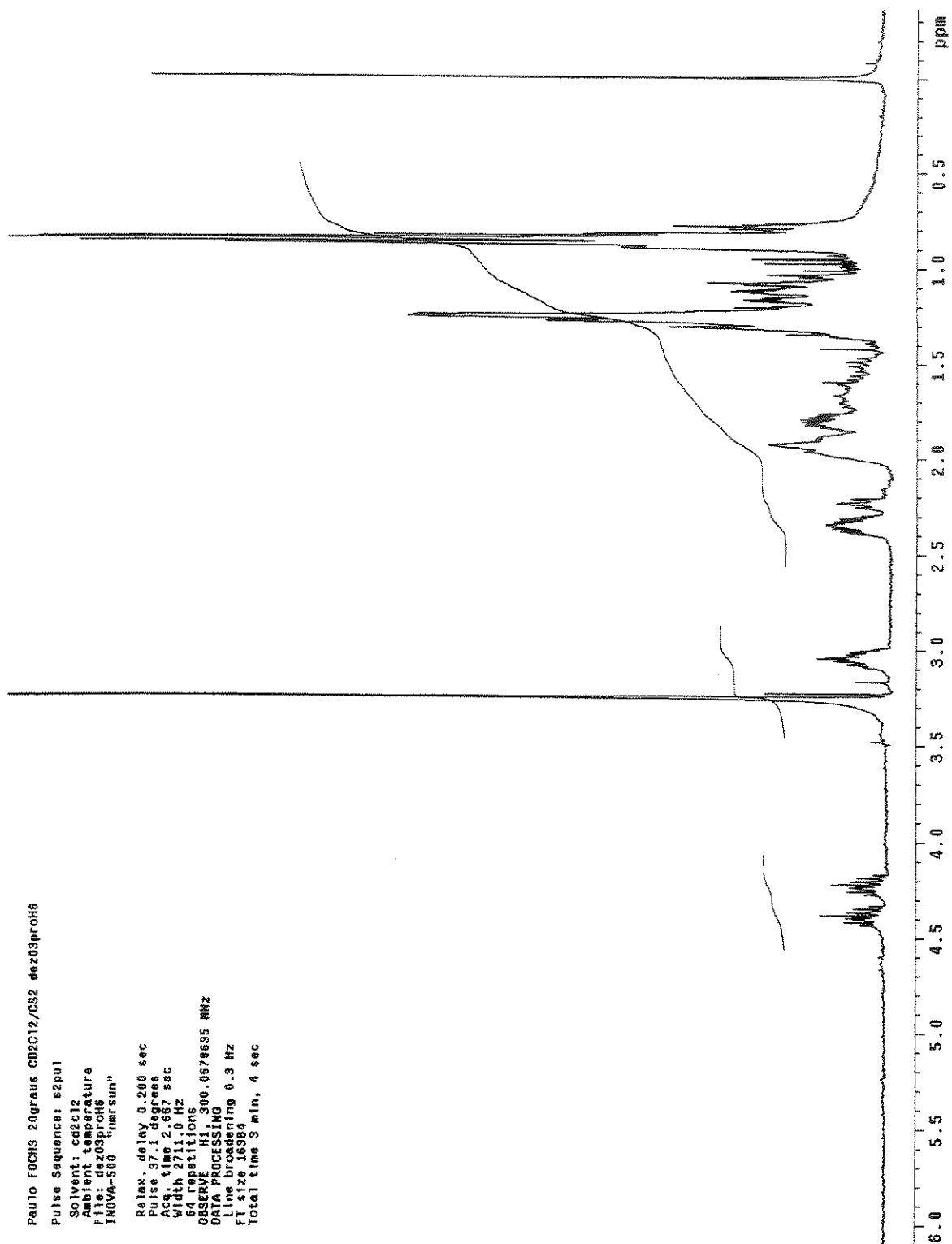
Apêndice B – 7.2.1. Espectro de RMN de ^1H do *cis*-3-metoxíciclohexanol (7) em CD_2Cl_2 a 20°C .



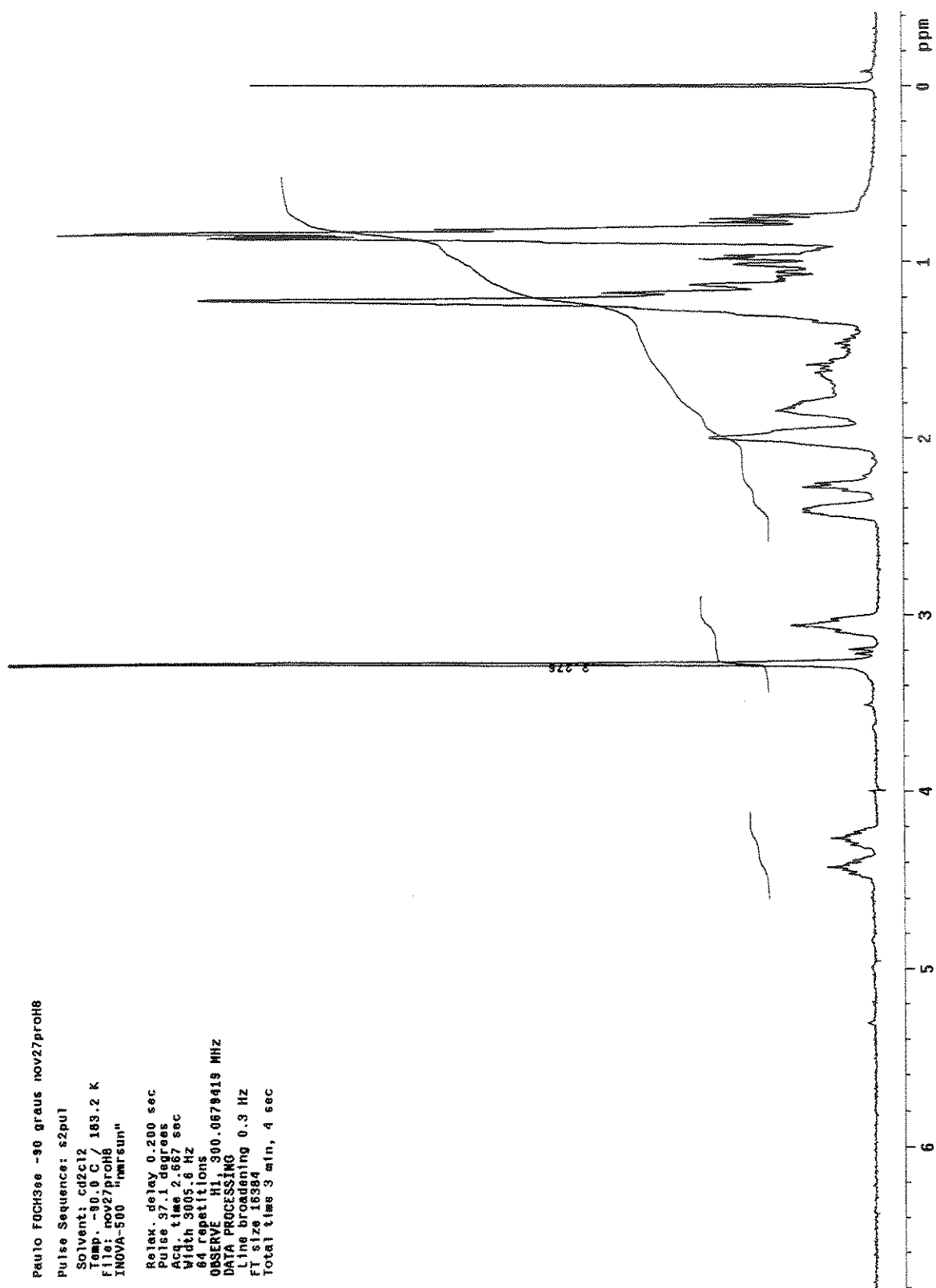
Apêndice B – 7.2.2. Espectro de RMN de ^1H do *cis*-3-metoxiciclohexanol (7) em CD_2Cl_2 a -90°C .



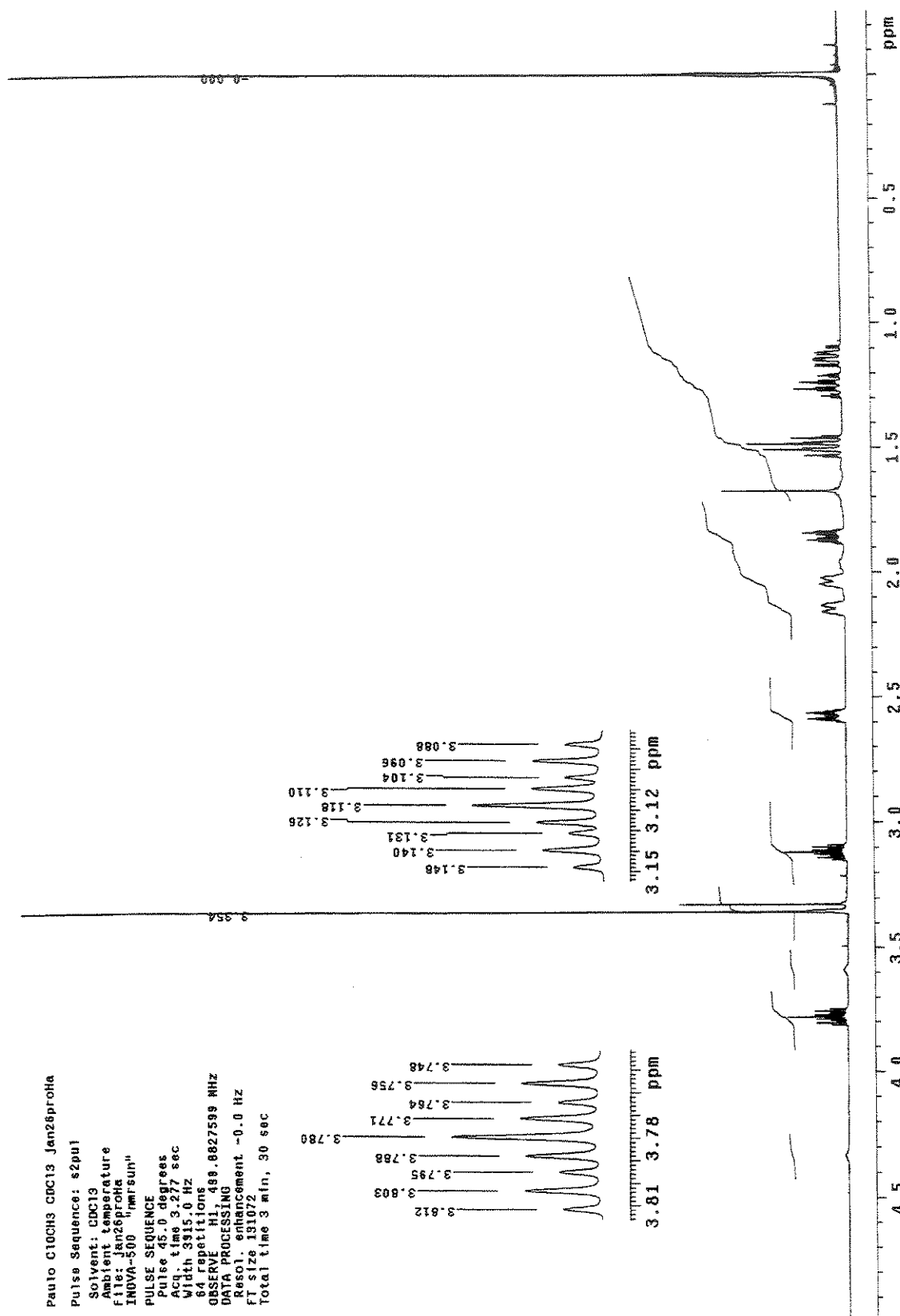
Apêndice B – 8. Espectro de RMN de ^1H do *cis*-3-fluor-1-metoxiciclohexano (8) em CDCl_3 .



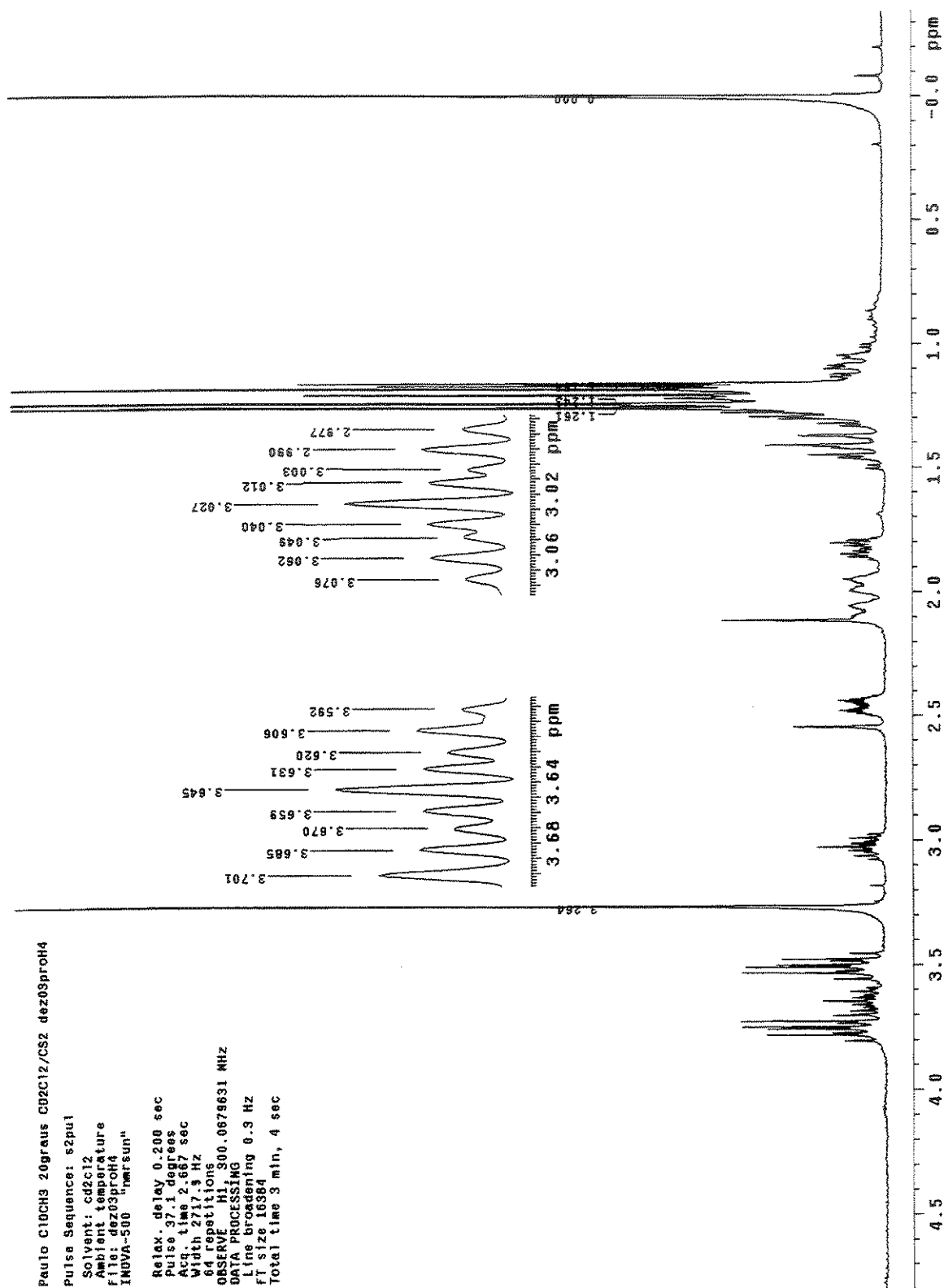
Apêndice B – 8.1. Espectro de RMN de ^1H do *cis*-3-fluor-1-metoxicicloexano (8) em $\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$ a 20°C .



Apêndice B – 8.2. Espectro de RMN de ^1H do *cis*-3-fluor-1-metoxicicloexano (8) em $\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$ a -90°C .



Apêndice B – 9. Espectro de RMN de ^1H de *cis* e *trans*-3-cloro-1-metoxicicloexano (9) em CDCl_3 .



Apêndice B – 9.1. Espectro de RMN de ^1H do *cis*-3-cloro-1-metoxicicloexano (9) em $\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$ a 20°C .

Paulo C10CH3ee -30 graus nov27proh9

Pulse Sequence: e2pul1

Solvent: cd2cl2

Temp. -90.0 C / 183.2 K

File: nov27proh9

INNOVA-500 "hmrsum"

Relax. delay 0.500 sec

Pulse 37.1 degrees

Acq. time 2.967 sec

Width 3016.5 Hz

32 Spectra

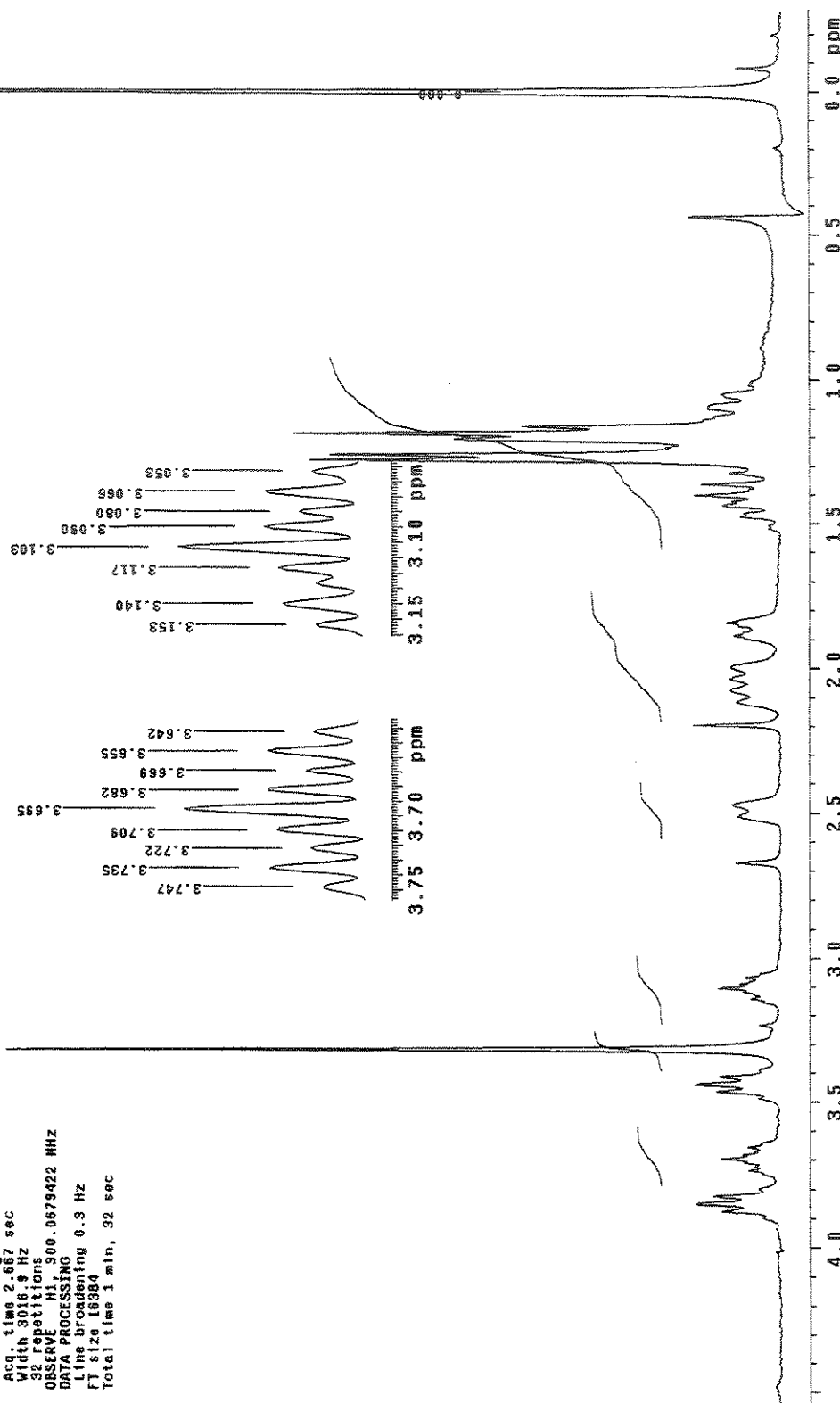
OBSERVED F1 300.0679422 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 0.3 Hz

FT size 16384

Total time 1 min, 32 sec



Apêndice B – 9.2. Espectro de RMN de ^1H do *cis*-3-cloro-1-metoxicicloexano (9) em $\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$ a -90°C .

Paulo Broch3 CDC13 fev16proh1

Pulse Sequence: e2pul

Solvent: CDC13

Ambient temperature

File: fev16proh1

INOVA-500 "nmrsun"

PULSE SEQUENCE

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 3.277 sec

Width 3070.9 Hz

8 repetitions

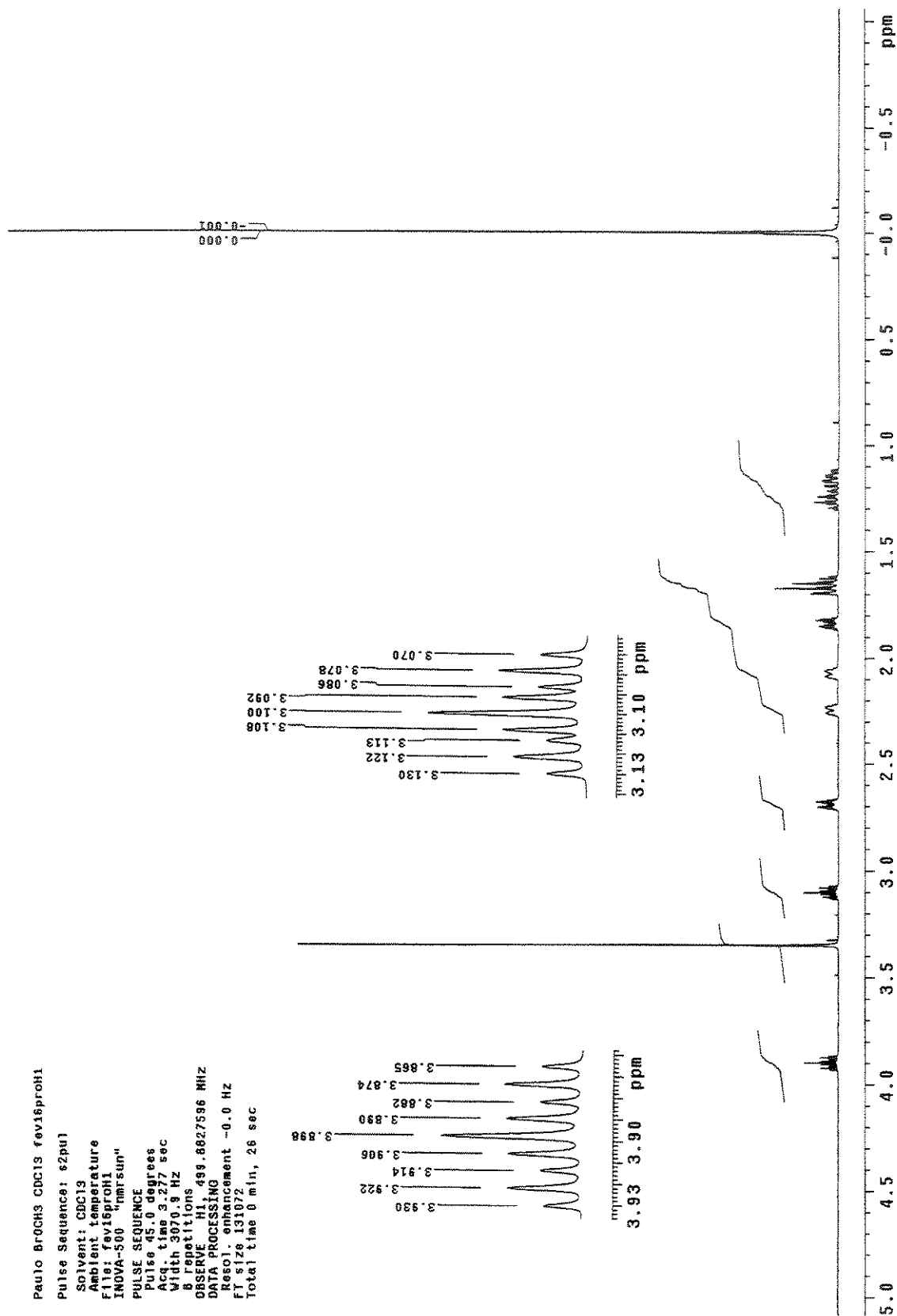
OBSERVE H1, 499.8627596 MHz

DATA PROCESSING

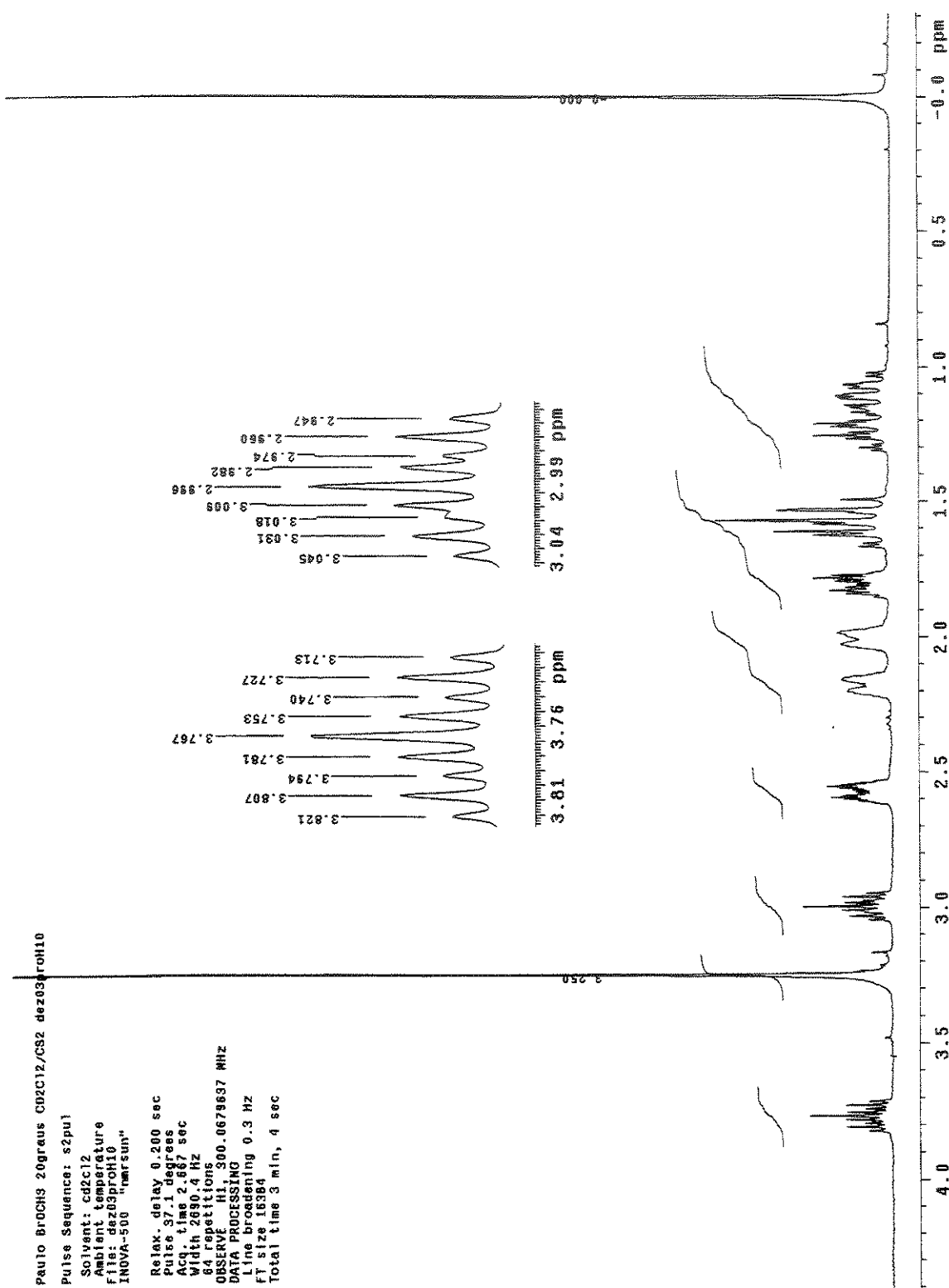
Resol. enhancement -0.0 Hz

FT size 131072

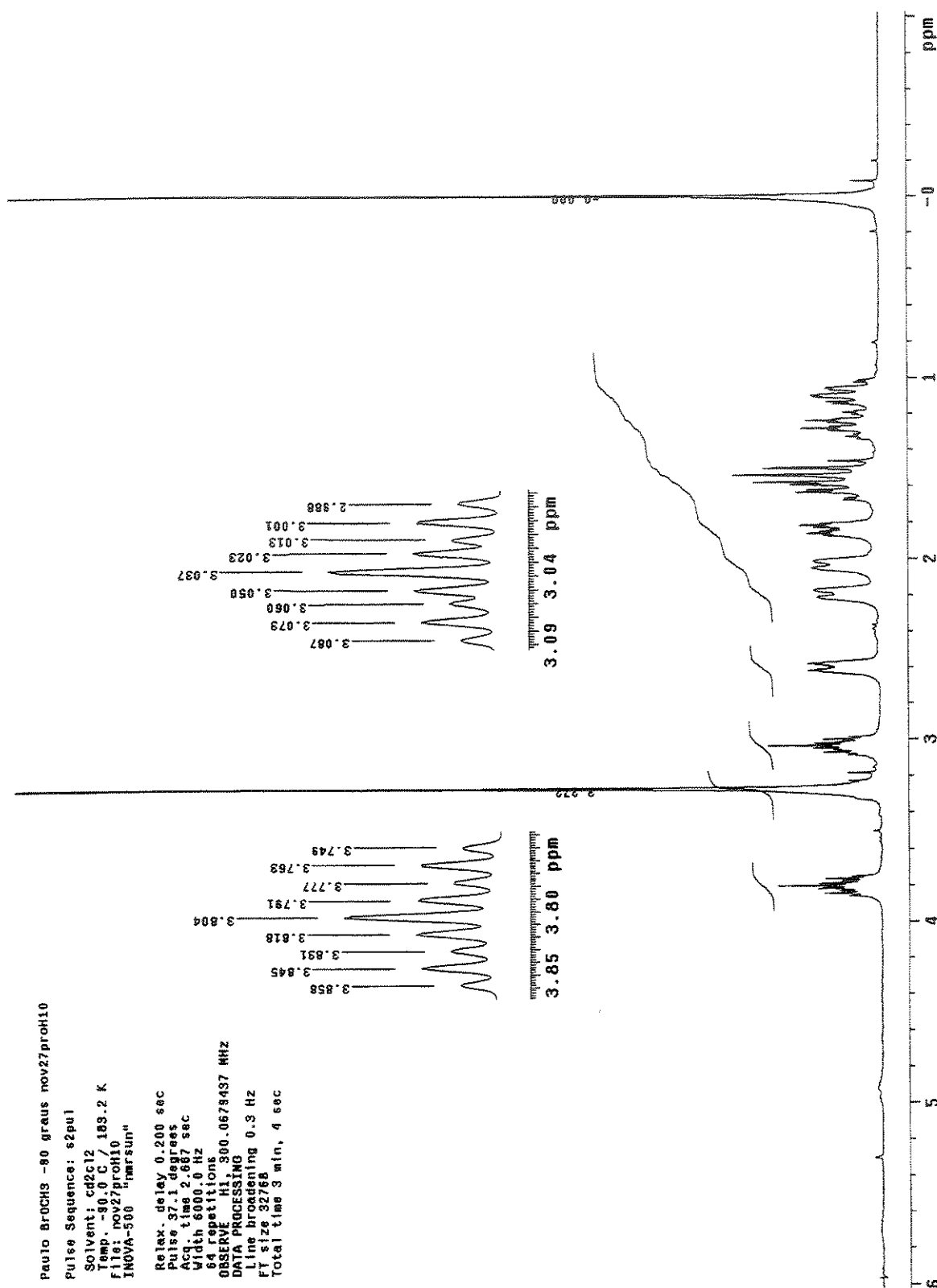
Total time 0 min, 26 sec



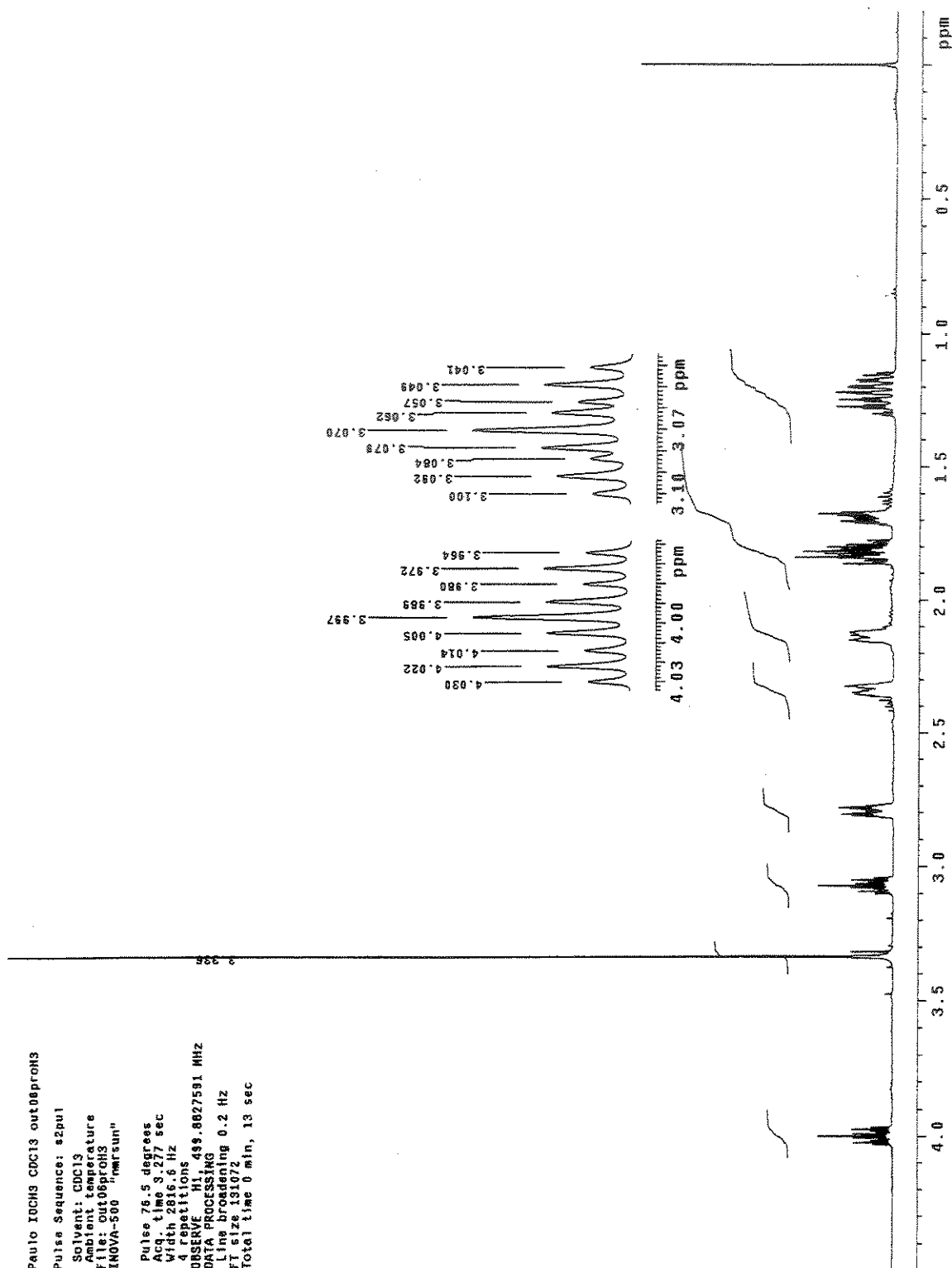
Apêndice B – 10. Espectro de RMN de ^1H do *cis*-3-bromo-1-metoxícicloexano (10) em CDCl_3 .



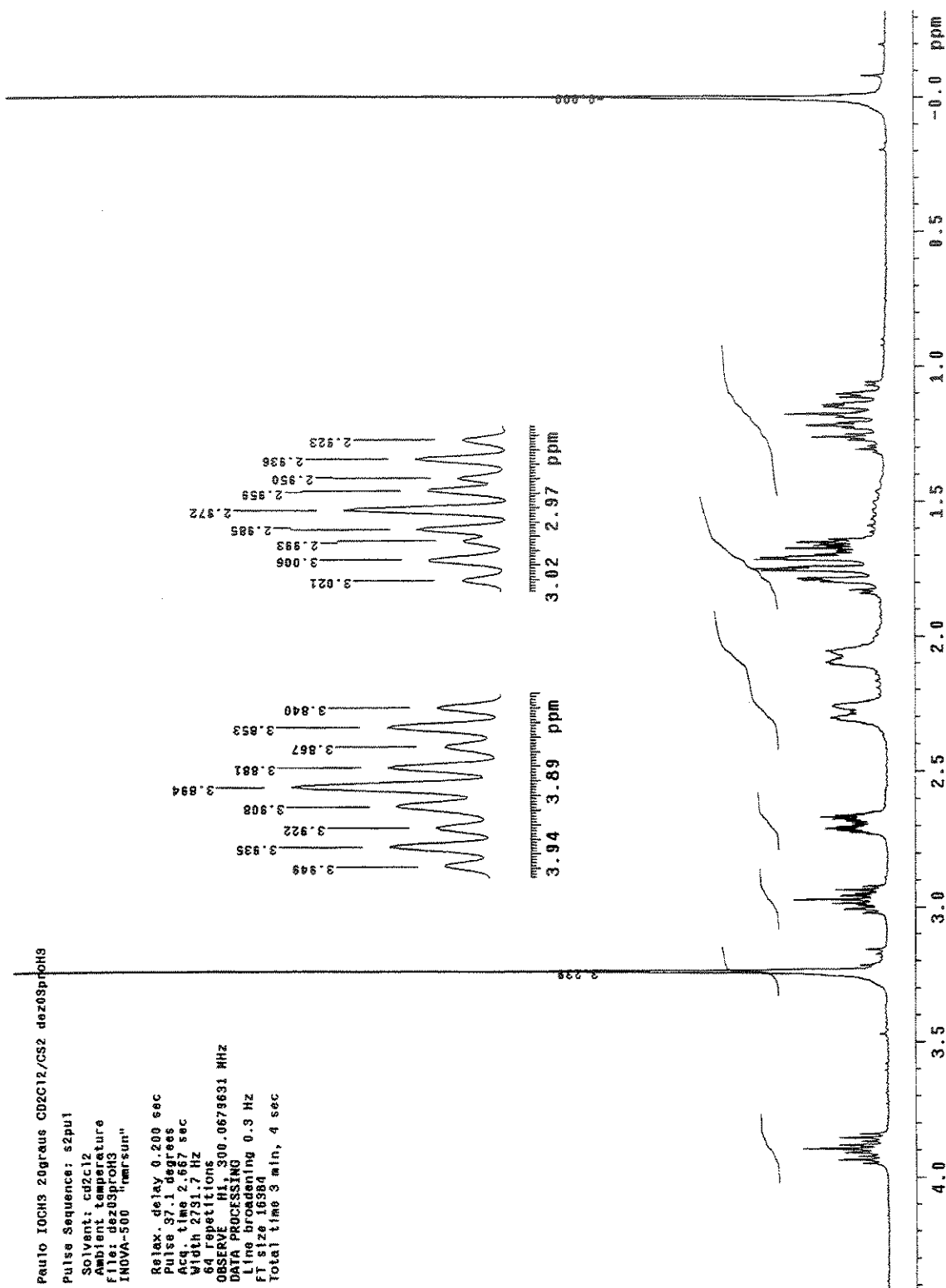
Apêndice B – 10.1. Espectro de RMN de ¹H do *cis*-3-bromo-1-metoxícicloexano (10) em CS₂/CD₂Cl₂ a 20°C.



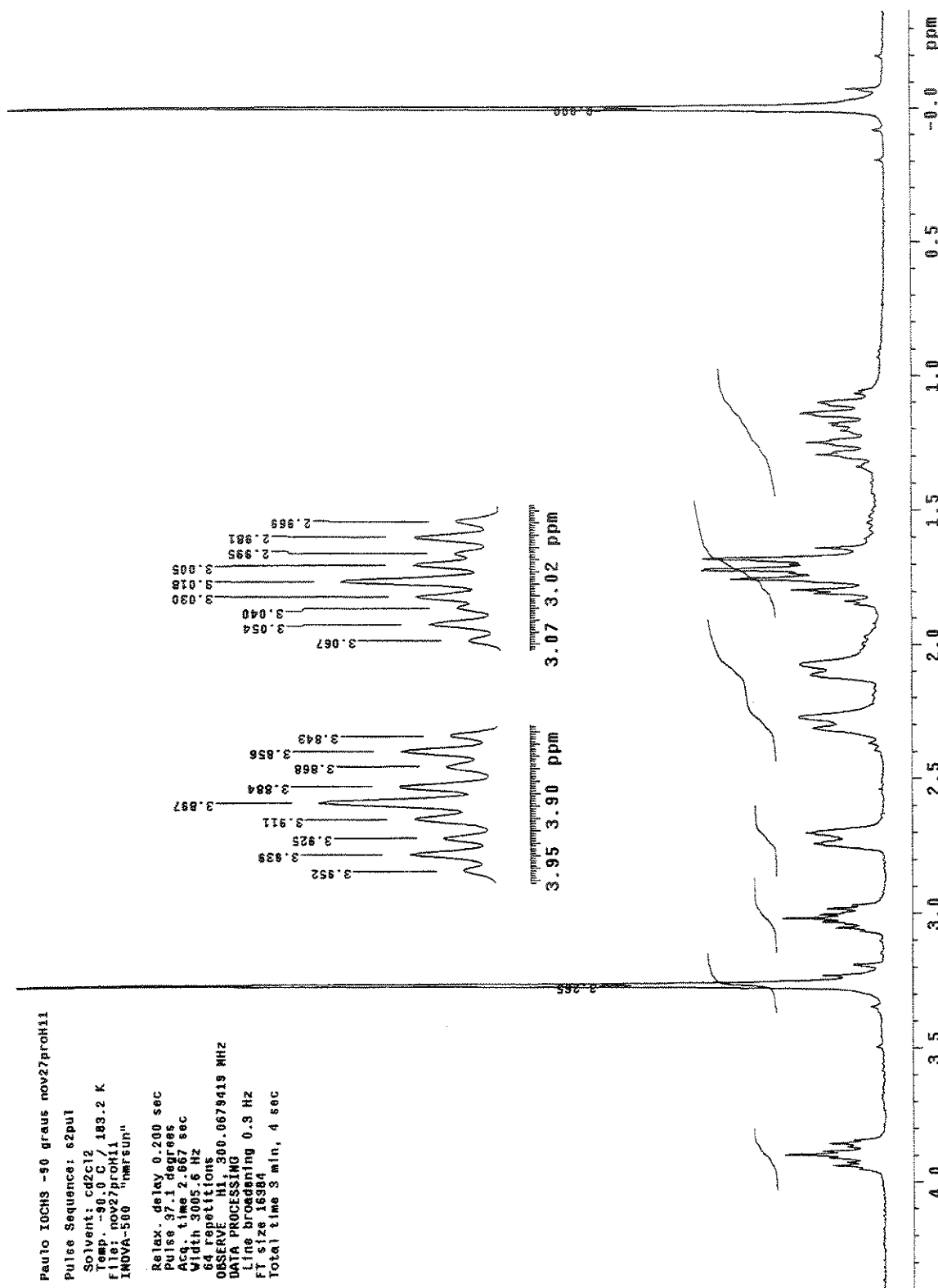
Apêndice B – 10.2. Espectro de RMN de ^1H do *cis*-3-bromo-1-metoxicicloexano (10) em $\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$ a -90°C .



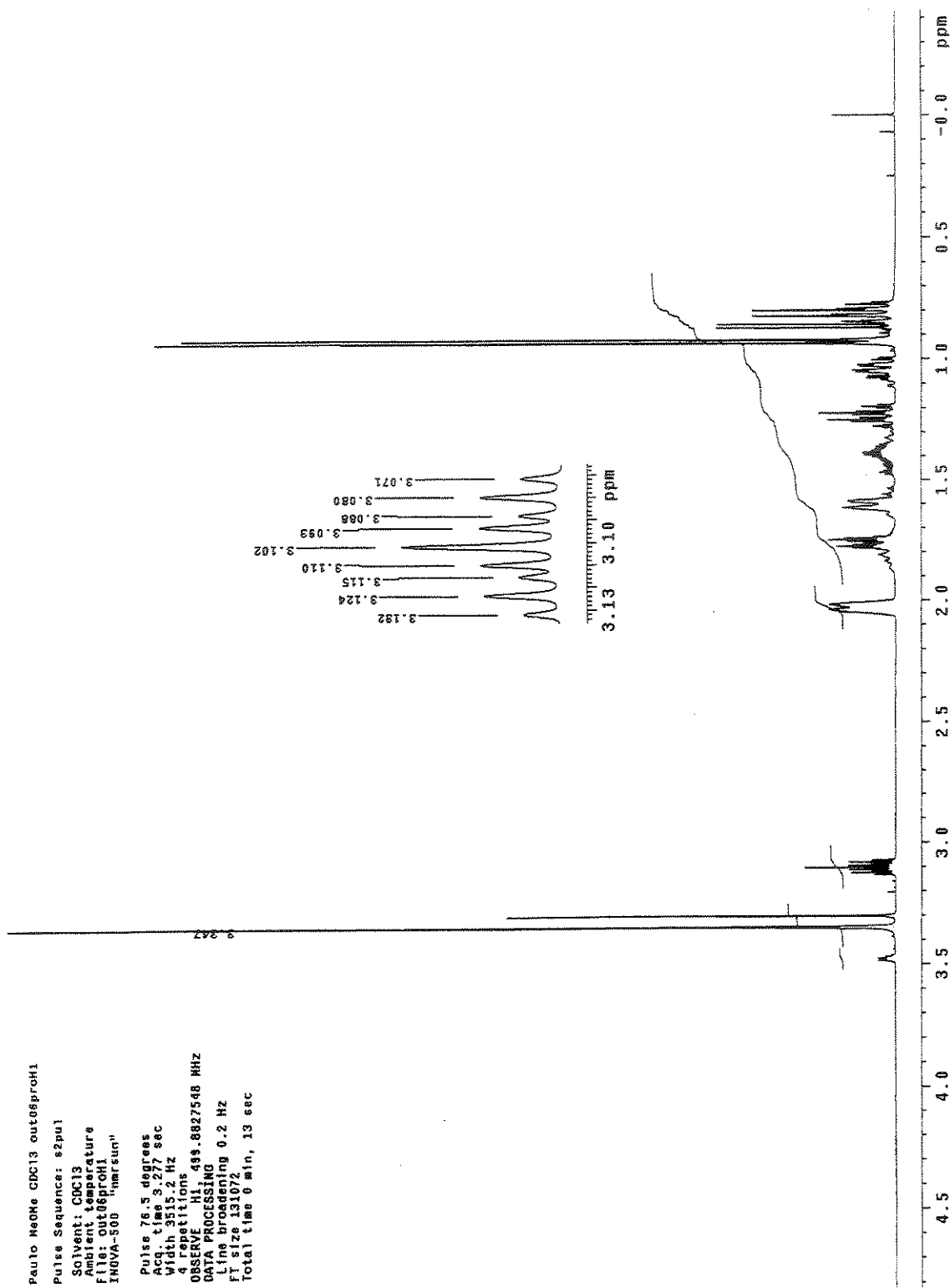
Apêndice B – 11. Espectro de RMN de ^1H do *cis*-3-iodo-1-metoxicicloexano (11) em CDCl_3 .



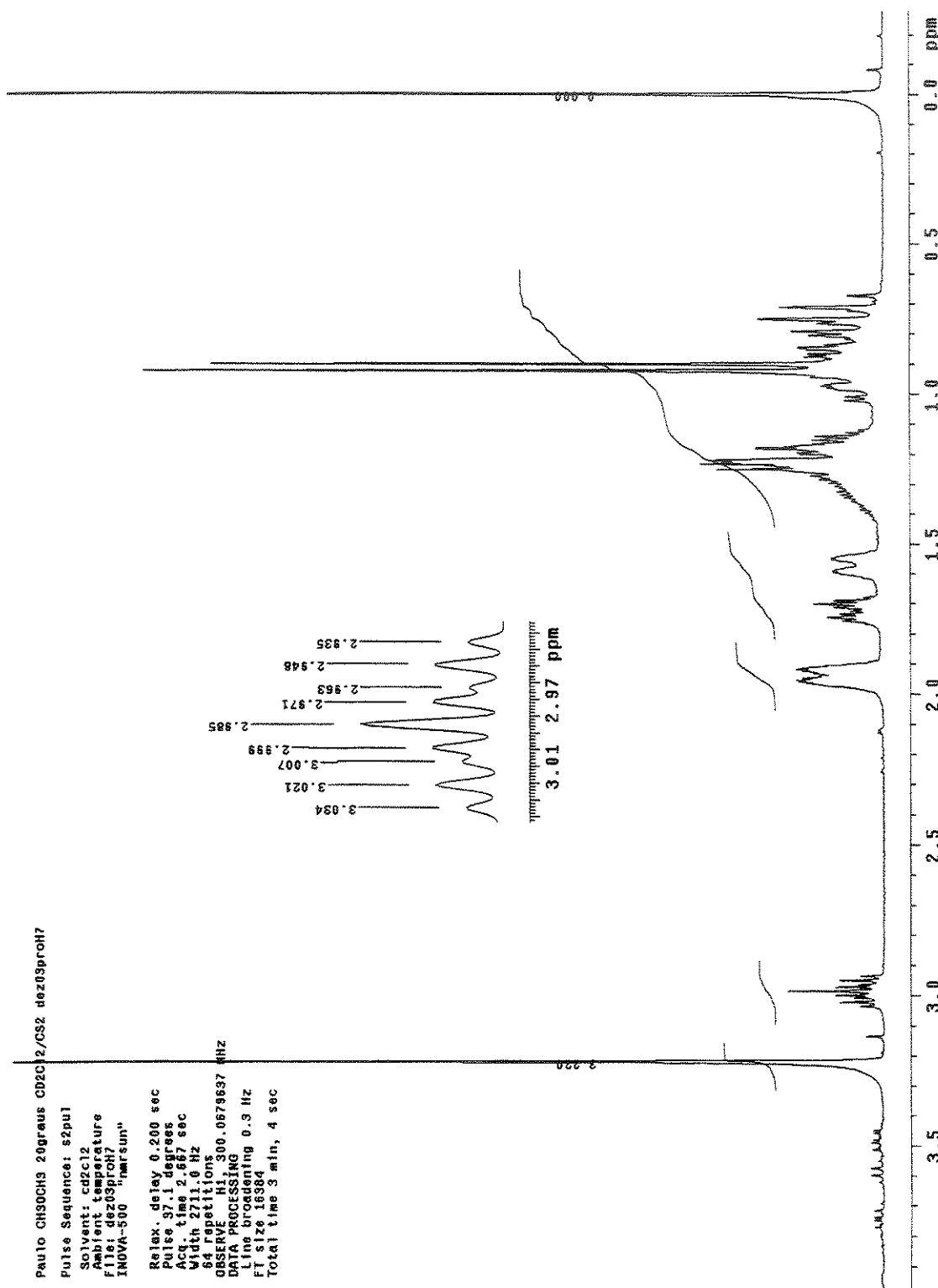
Apêndice B – 11.1. Espectro de RMN de ^1H do *cis*-3-iodo-1-metoxiciclohexano (11) em $\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$ a 20°C .



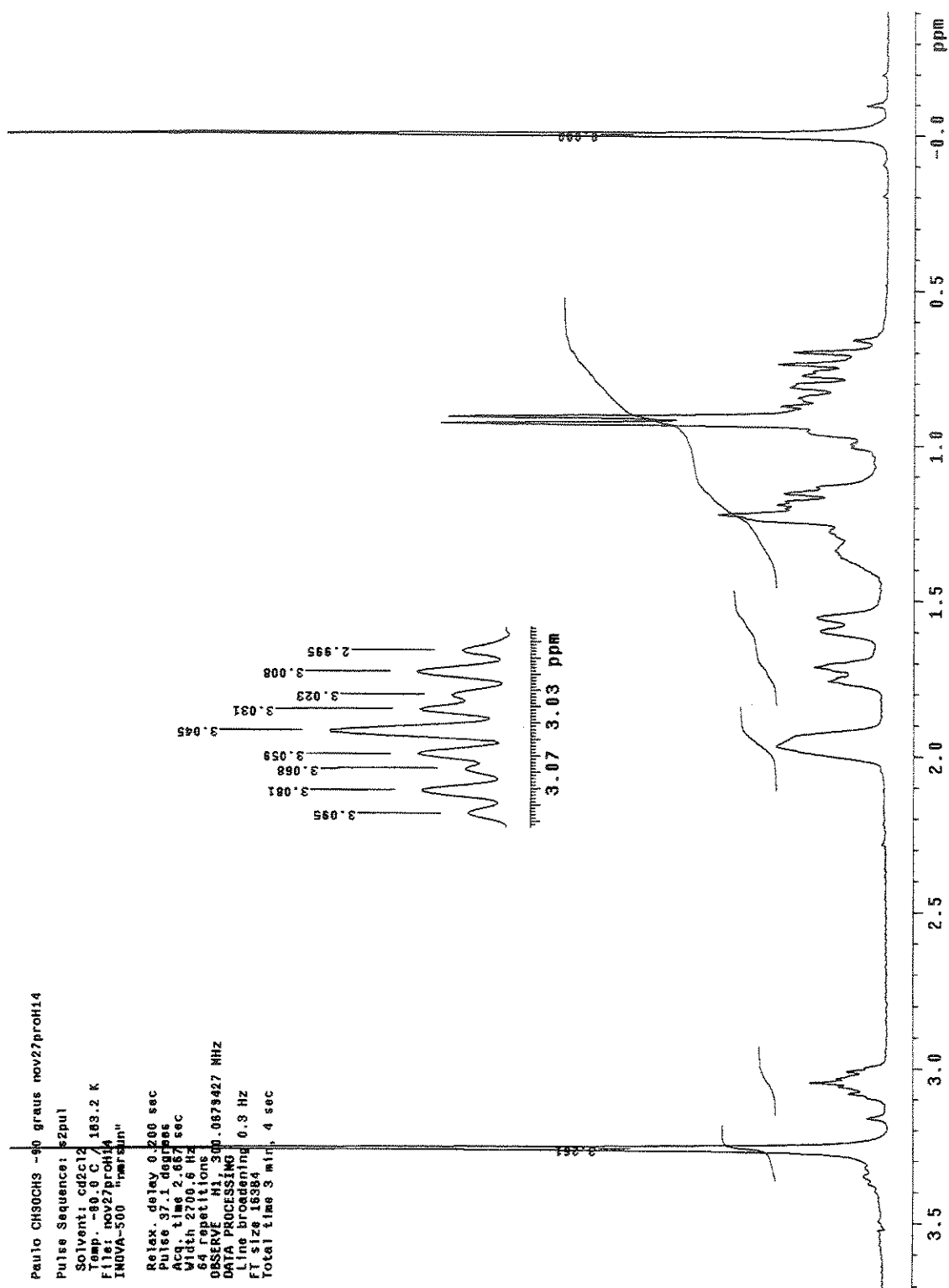
Apêndice B – 11.2. Espectro de RMN de ^1H do *cis*-3-iodo-1-metoxicicloexano (11) em $\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$ a -90°C .



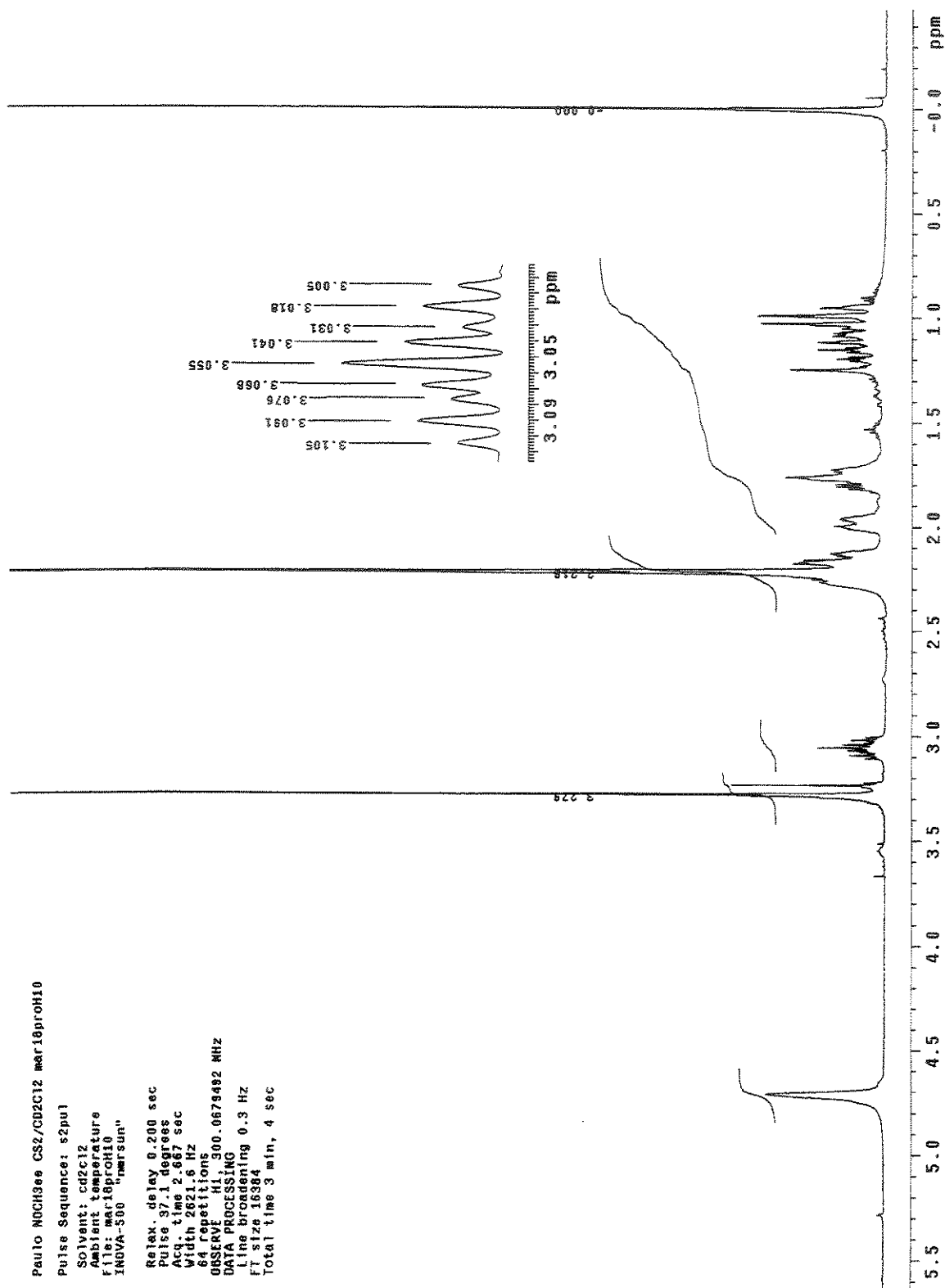
Apêndice B – 12. Espectro de RMN de ^1H do *cis* e *trans*-3-metil-1-metoxicicloexano (12) em CDCl_3 .



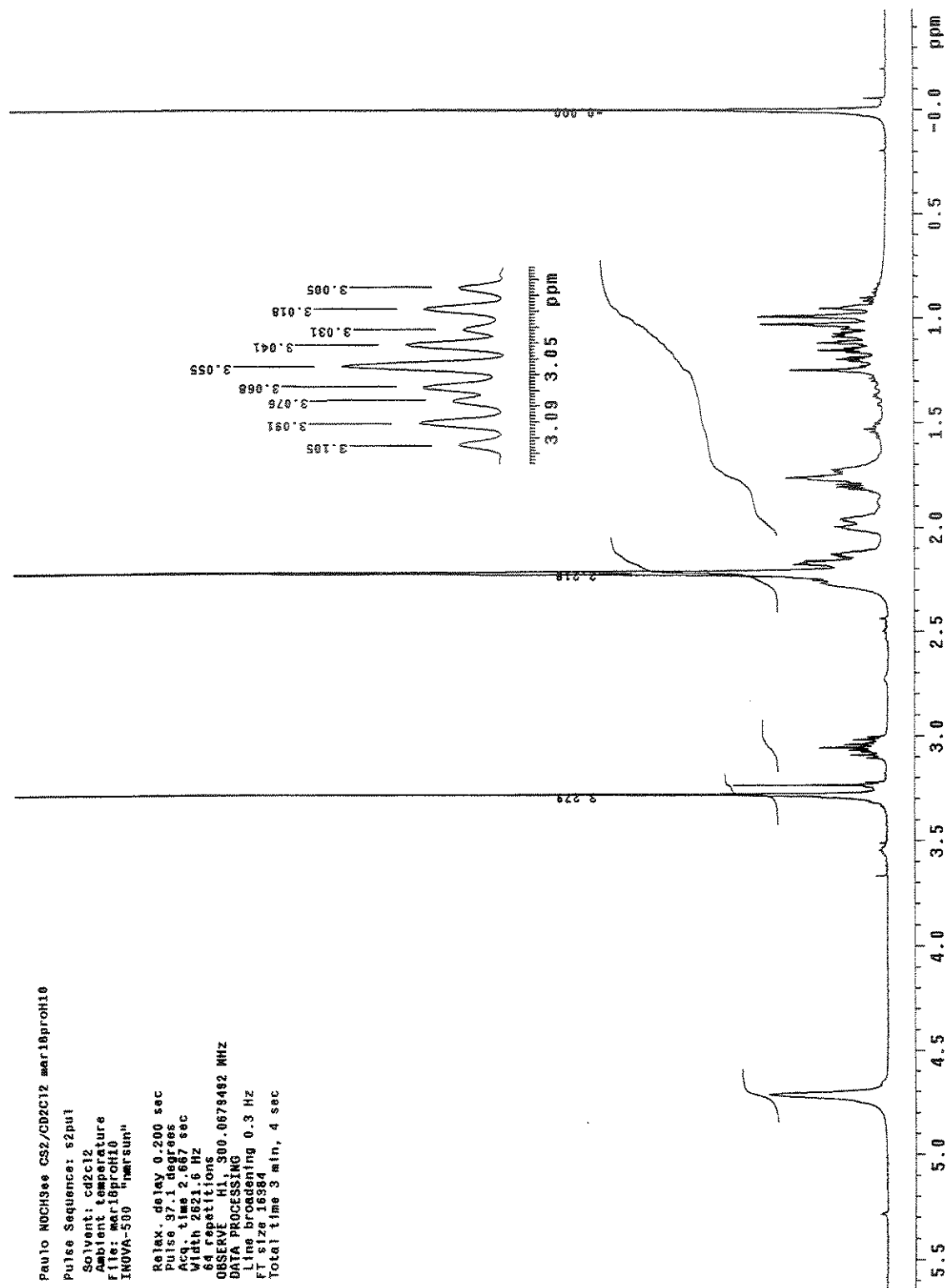
Apêndice B – 12.1. Espectro de RMN de ^1H do *cis*-3-metil-1-metoxicicloexano (12) em $\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$ a 20°C .



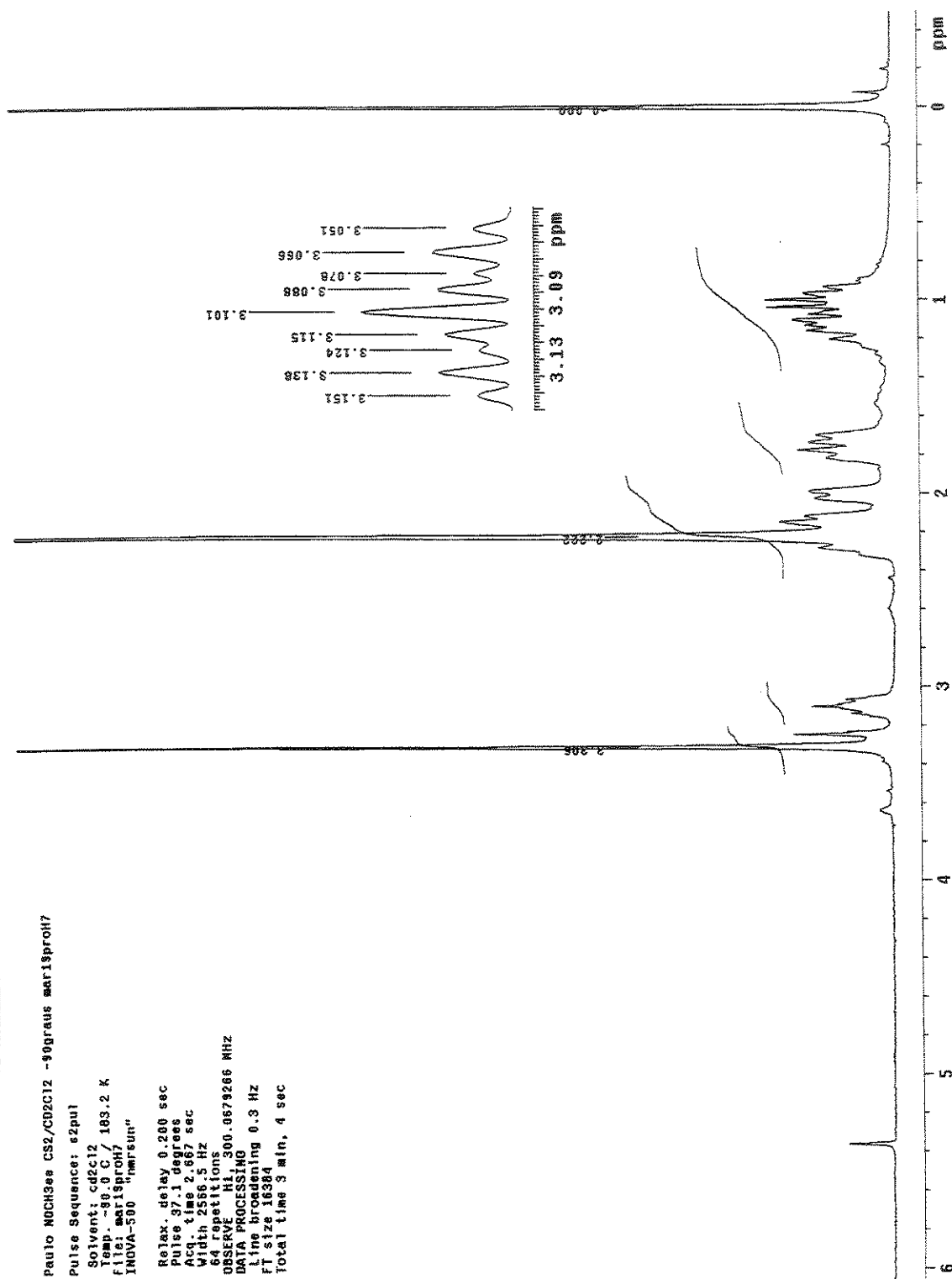
Apêndice B – 12.2. Espectro de RMN de ^1H do *cis*-3-metil-1-metoxicicloexano (12) em $\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$ a -90°C .



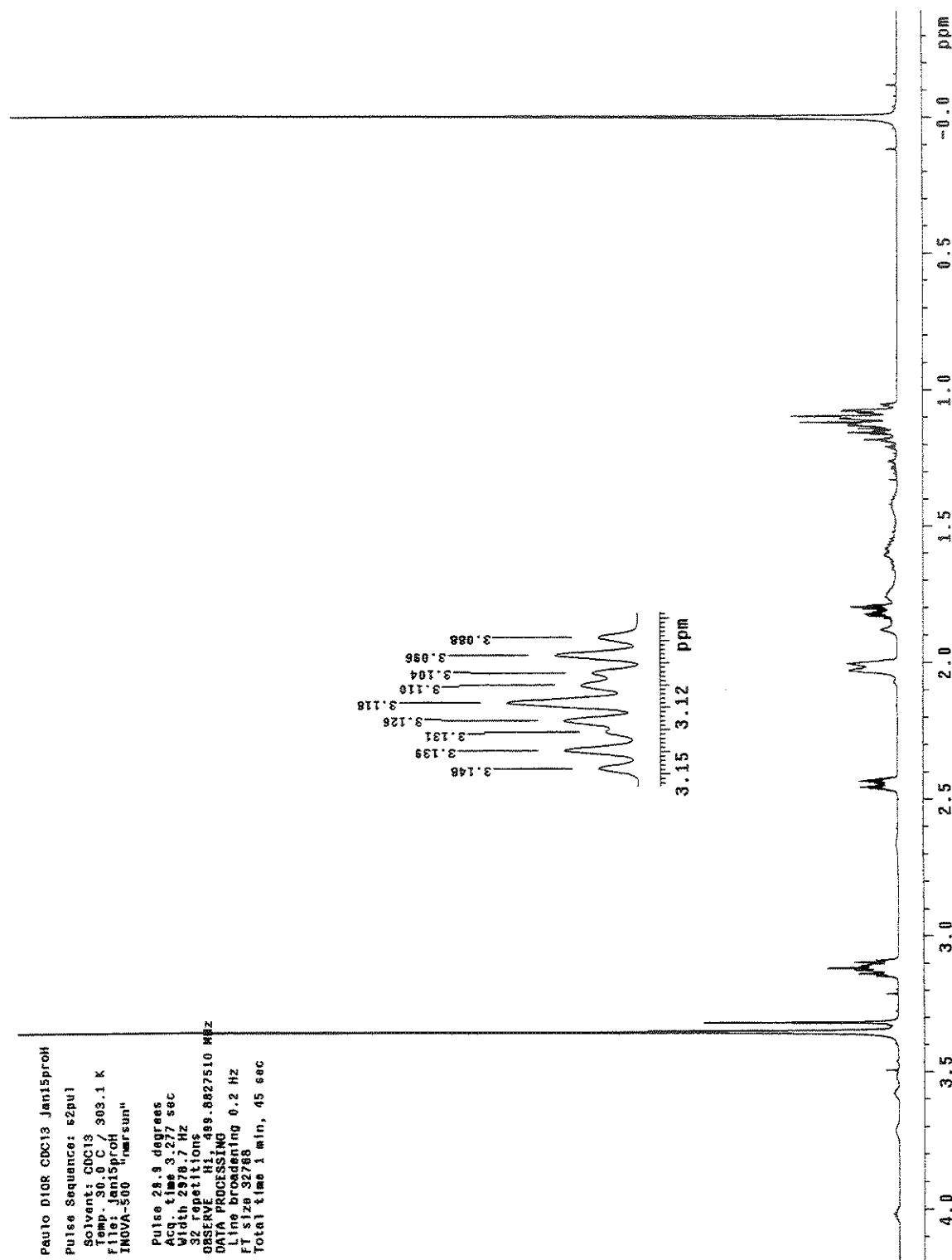
Apêndice B – 14. Espectro de RMN de ^1H do *cis* e *trans*-3-N,N-dimetilamino-1-metoxicicloexano (13) em CDCl_3 .



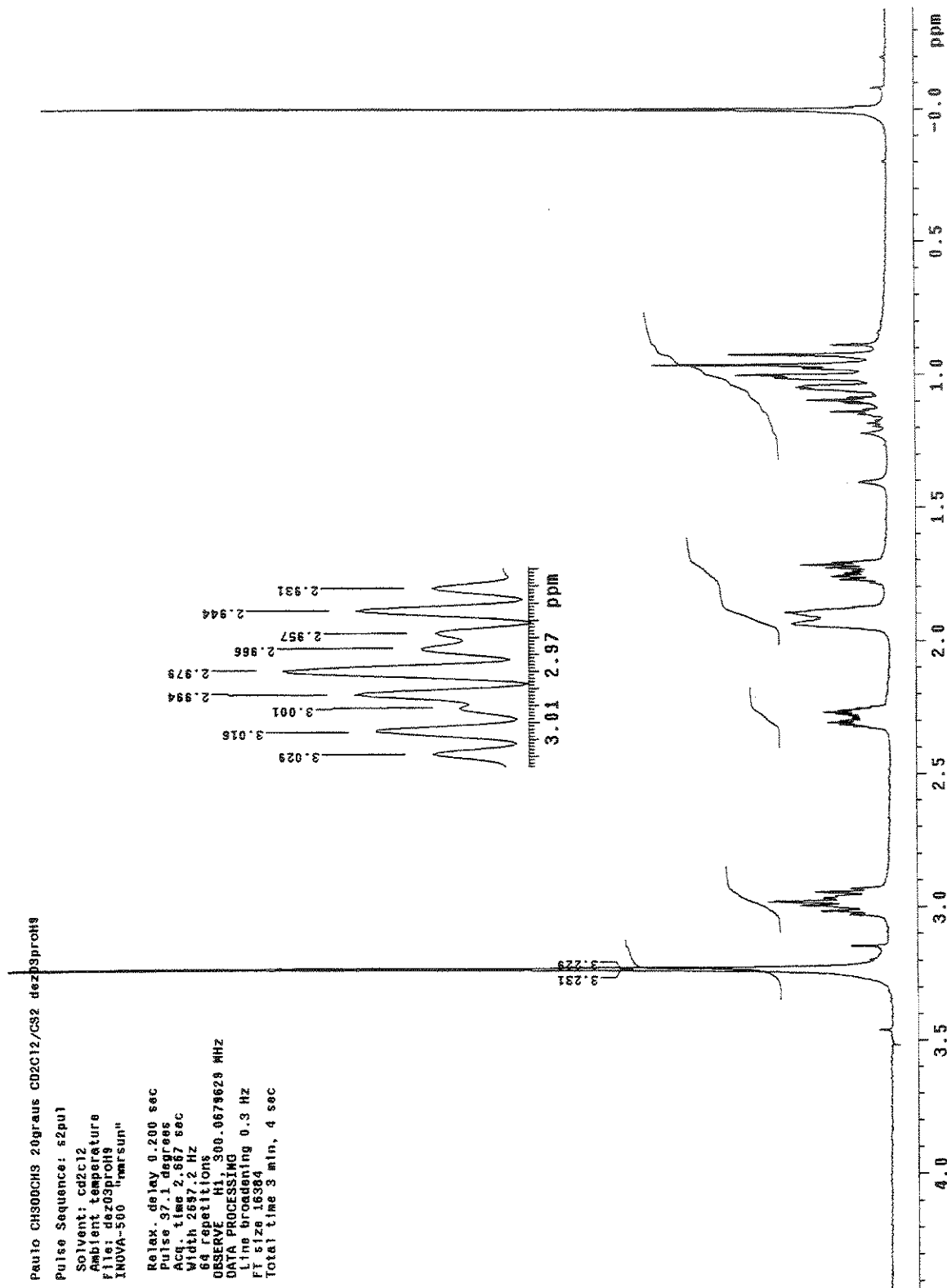
Apêndice B – 14.1. Espectro de RMN de ^1H do *cis*-3-N,N-dimetilamino-1-metoxicicloexano (13) em $\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$ a 20°C .



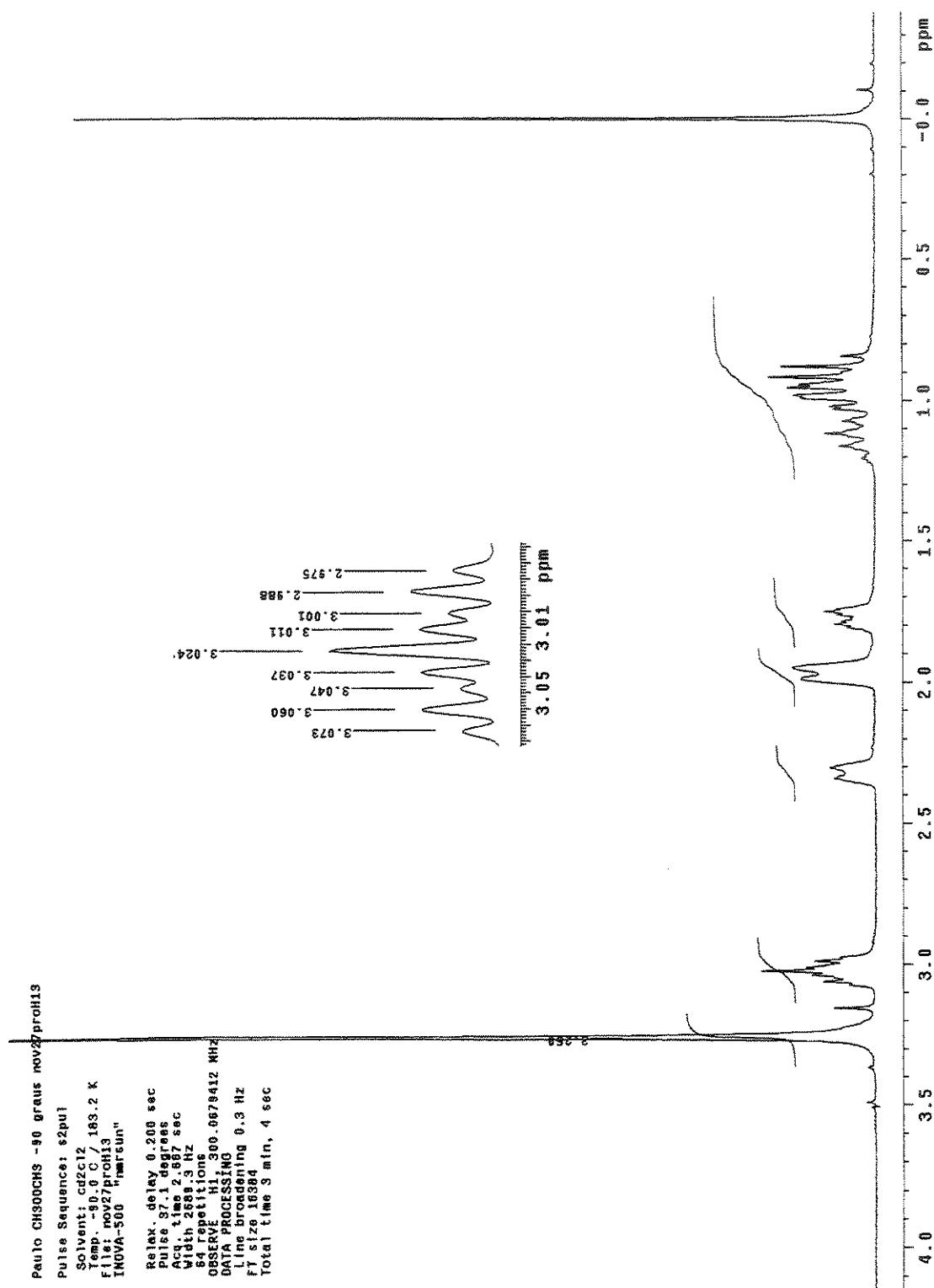
Apêndice B – 14.2. Espectro de RMN de ^1H do *cis*-3-N,N-dimetilamino-1-metoxicicloexano (13) em $\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$ a -90°C .



Apêndice B – 15. Espectro de RMN de ^1H do *cis* e *trans*-1,3-dimetoxicicloexano (14) em CDCl_3 .



Apêndice B – 15.1. Espectro de RMN de ^1H do *cis*-1,3-dimetoxicicloexano (14) em $\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$ a 20°C .



Apêndice B – 15.2. Espectro de RMN de ^1H do *cis*-1,3-dimetoxicicloexano (14) em $\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$ a -90°C .

Apêndice C

Paulo C10H CDC13 out06proc

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDC13

Ambient temperature

User: 1-14-87

File: out06proc

INOVA-500 "nmrsun"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 1.500 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.824 sec

Width 31506.5 Hz

132 repetitions

OBSERVE C13, 125.6856173 MHz

DECOUPLE H1, 499.8852557 MHz

Power 34 dB

continuously on

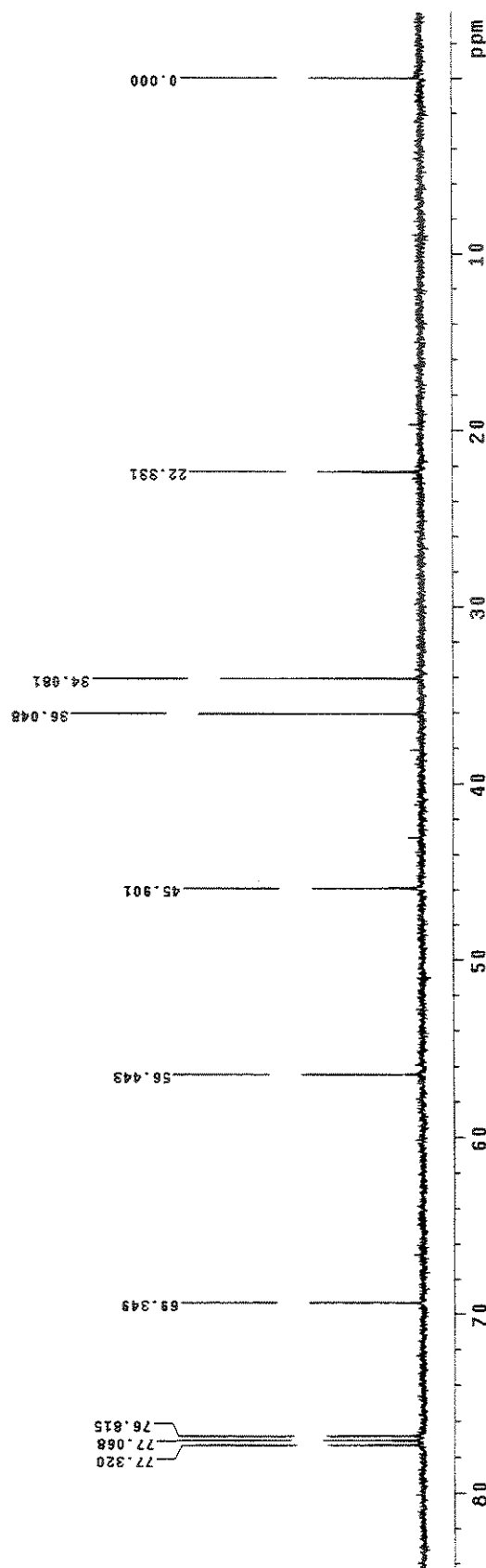
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

FT size 65536

Total time 1 hr, 24 min, 26 sec

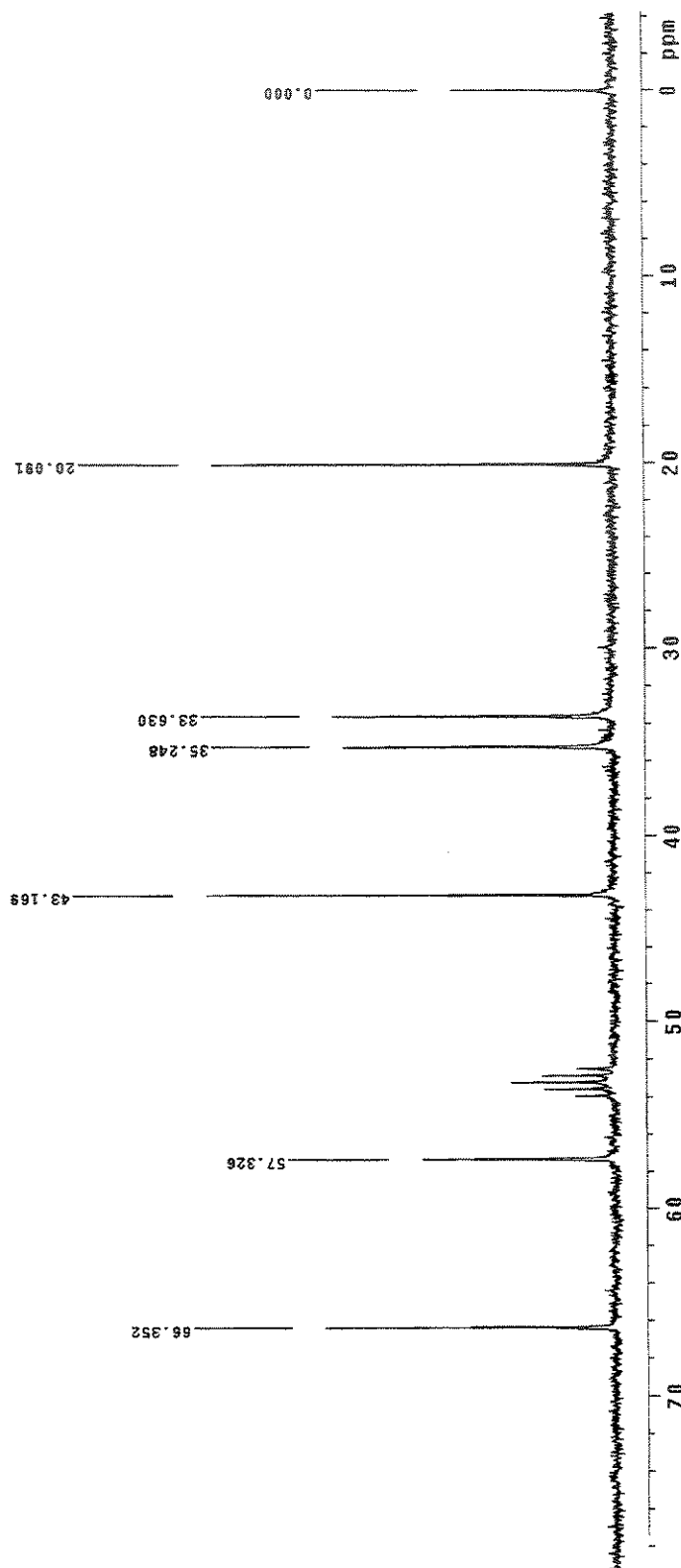


Apêndice C — 1. Espectro de RMN de ^{13}C do cis e trans-3-clorocicloexanol (2) em CDCl_3 .

Paulo C10Hae CS2/CD2C12 abr29proC1

Pulse Sequence: s2pul
Solvent: cd2c12
Ambient temperature
F1: 101.625 MHz
INNOVA-500 "nmrsum"

Relax. delay 2.000 sec
Pulse 45.4 degrees
Acq. time 0.840 sec
Width 16264.2 Hz
689 repetitions
OBSERVE C13, 75.4521711 MHz
DECOUPLE H1, 300.0694337 MHz
Power 41 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FT size 32768
Total time 48 min, 37 sec



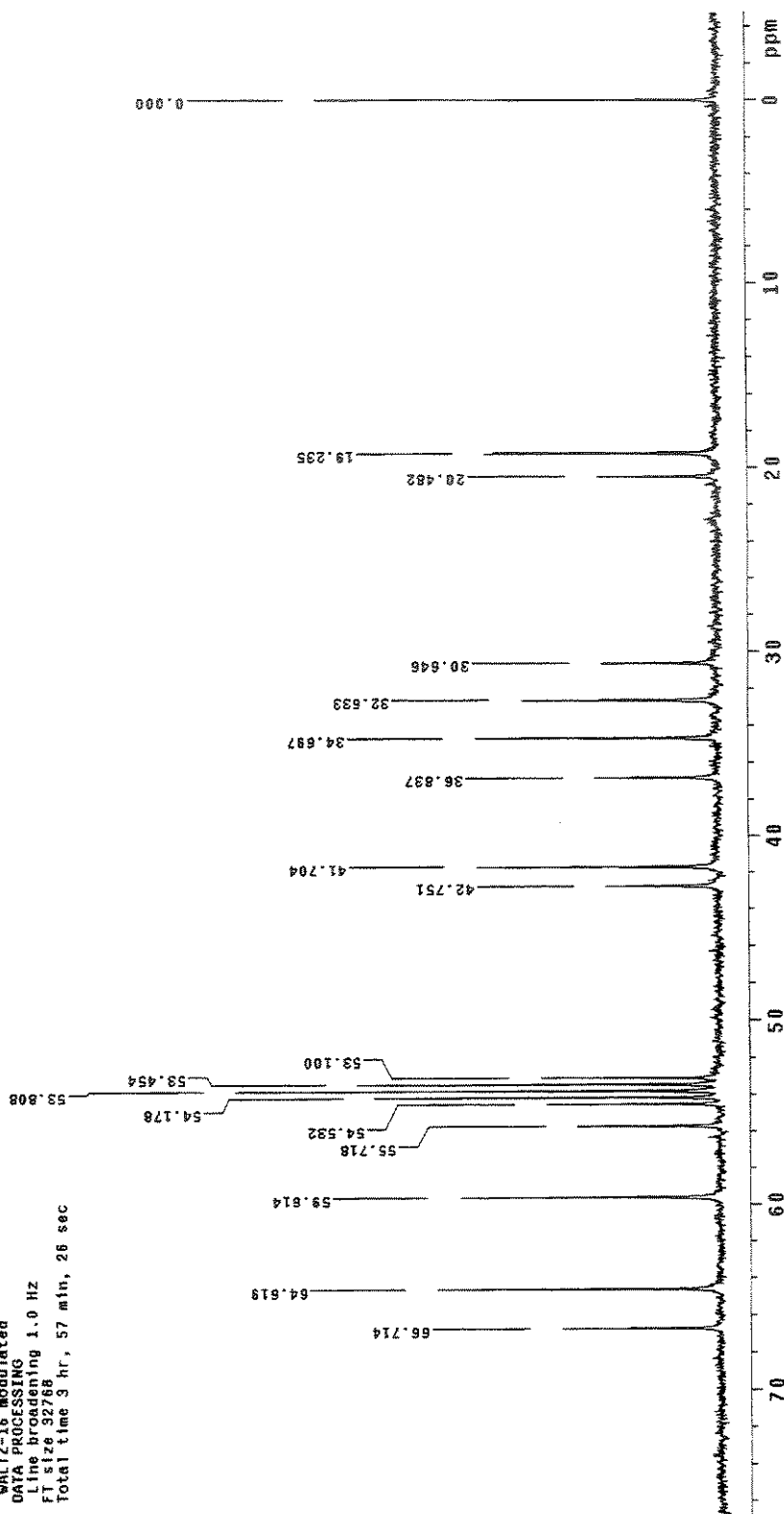
Apêndice C — 1.1. Espectro de RMN de ^{13}C do *trans*-3-clorocicloexanol (2) em $\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$ a 20°C .

Paulo C10Hea CS2/CD2Cl2 abr02proc2

Pulse Sequence: s2pul

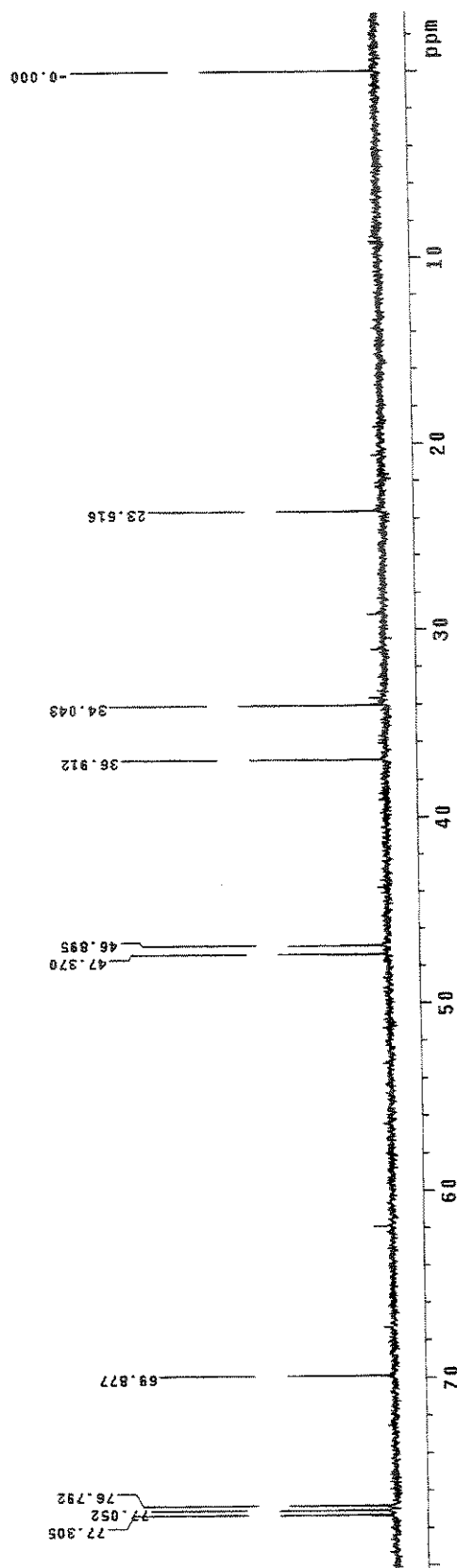
Solvent: cd2cl2
Temp. -90.0 C / 183.2 K
File: abr02proc2
INVA-500 "hmr5un"

Relax. delay 2.000 sec
Pulse 45.4 degrees
Acq. time 0.840 sec
Width 19036.7 Hz
1028 repetitions
OBSERVE C13, 75.4521919 MHz
DECOUPLE H1, 300.0694337 MHz
Power 41 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FT size 32768
Total time 3 hr, 57 min, 26 sec



Apêndice C – 1.2. Espectro de RMN de ¹³C do *trans*-3-clorociclohexanol (2) em CS₂/CD₂Cl₂ a -90°C.

Paulo BrOH CDC13 out06proc1
Pulse Sequence: s2pu1
Solvent: CDC13
Ambient temperature
User: 1-14-87
File: out06proc1
INOVA-500 "marsun"
PULSE SEQUENCE
Relax. delay 1.500 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.024 sec
Width 31508.5 Hz
184 repetitions
OBSERVE G13, 125.6956182 MHz
DECOUPLE H1, 489.8852557 MHz
Power 34 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FT size 65536
Total time 21 min, 37 sec



Apêndice C – 2. Espectro de RMN de ^{13}C do *cis* e *trans*-3-bromocicloexanol (3) em CDCl_3 .

Paulo Bröhae CS₂/CD₂Cl₂ abr22proc2

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: cd2cl2

Ambient temperature

File: abr22proc2

INQVA-500 "marsun"

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 45.4 degrees

Acq. time 0.840 sec

Width 13036.7 Hz

1051 repetitions

OBSERVE C13, 75.4521768 MHz

DECOUPLE H1, 300.0694937 MHz

Power 41 dB

continuously on

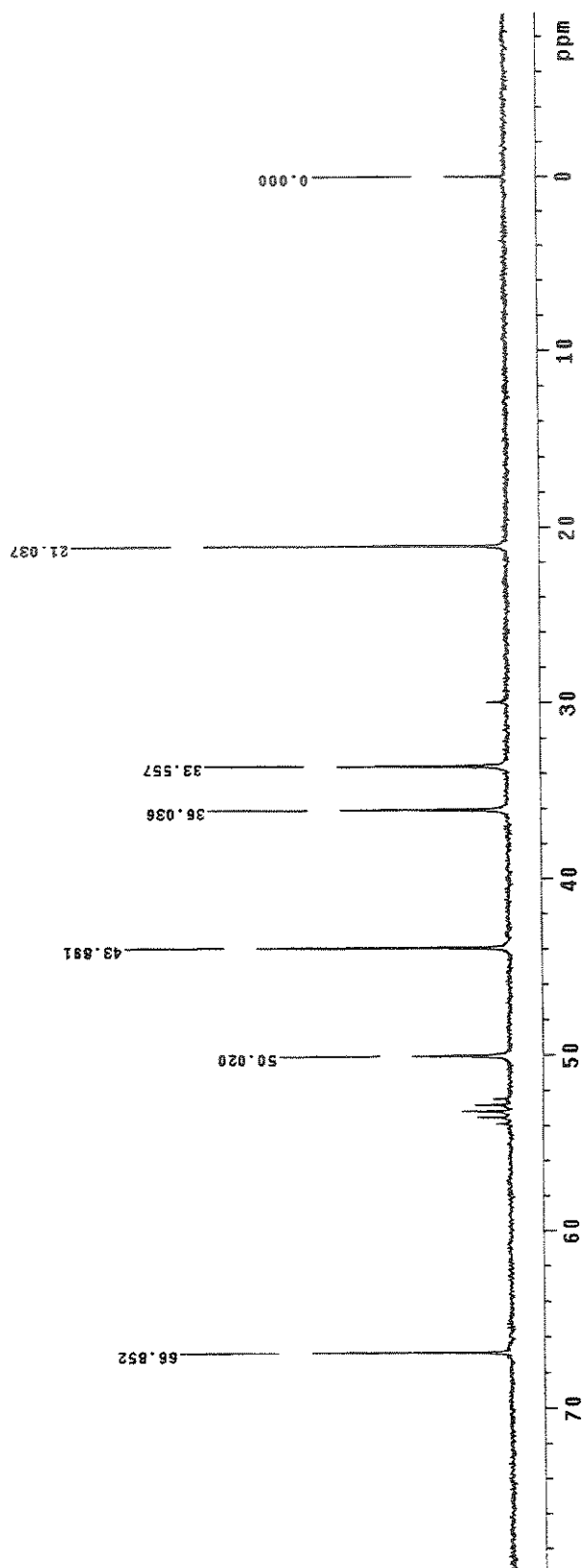
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

FT size 32768

Total time 48 min, 37 sec



Apêndice C – 2.1. Espectro de RMN de ¹³C do *trans*-3-bromociclohexanol (**3**) em CS₂/CD₂Cl₂ a 20°C.

Paulo Br0Hae CS2/CD2Cl2 abr02proc1

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: cd2cl2

Temp: -90.0 C / 183.2 K

File: abr02proc1

INOVA-500 "hmrSun"

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 45.4 degrees

Acq. time 0.840 sec

Width 19036.7 Hz

1025 repetitions

OBSERVE C13, 75.4521989 MHz

DECOUPLE H1, 300.0694337 MHz

Power 41 dB

continuously On

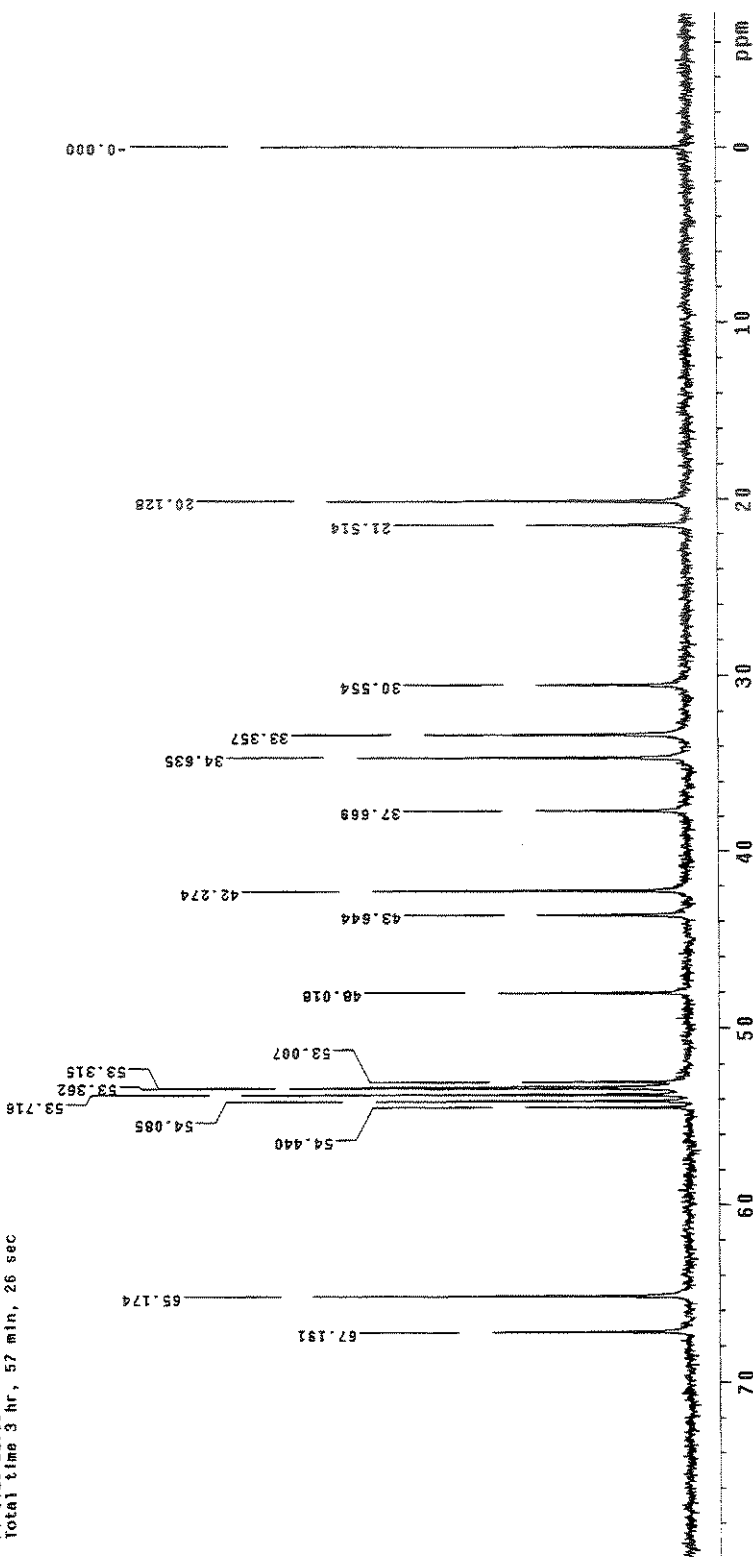
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

FT size 32768

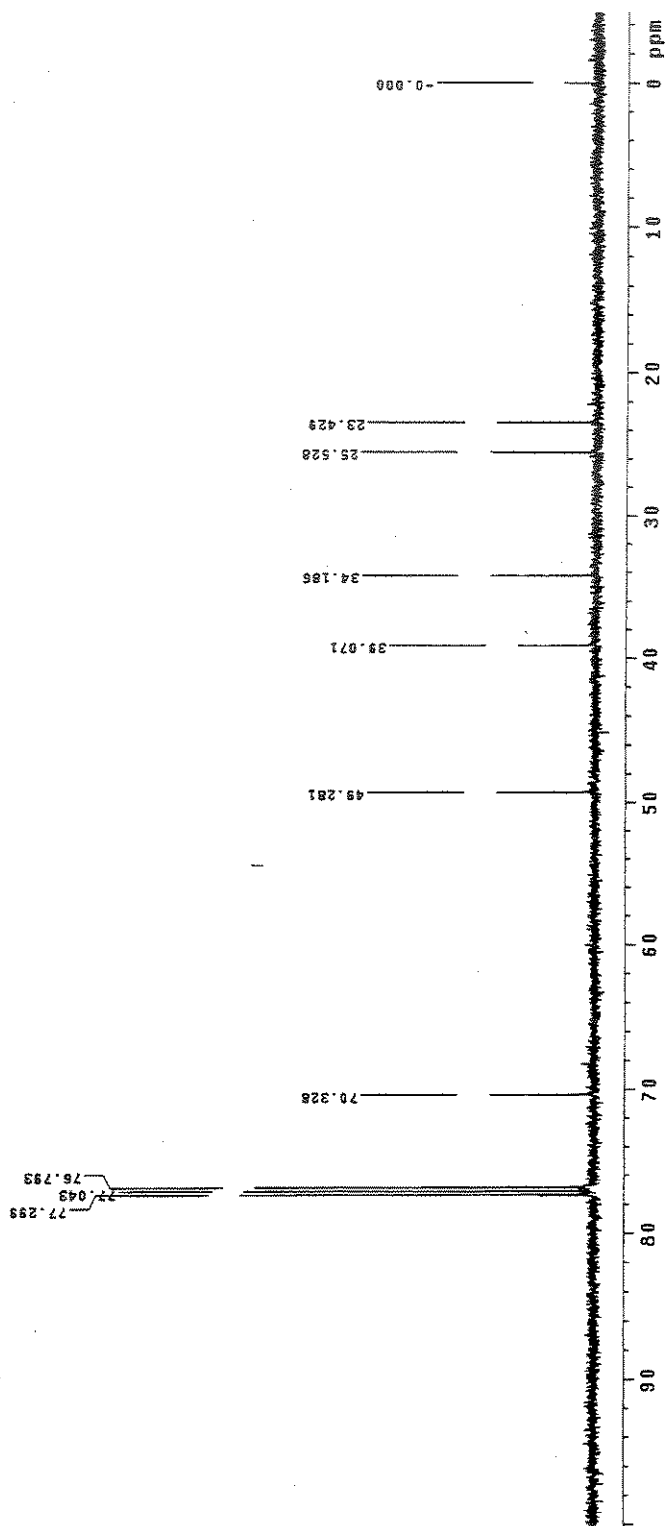
Total time 3 hr, 57 min, 26 sec



Apêndice C – 2.2. Espectro de RMN de ¹³C do *trans*-3-bromocicloexanol (3) em CS₂/CD₂Cl₂ a -90°C.

Paulo 10H CDC13 out06proc2

Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDC13
 Ambient temperature
 User: 1-14-87
 File: out06proc2
 INOVA-500 "marsun"
 Relax. delay 1.500 sec
 Pulse 12.4 degrees
 Acq. time 1.024 sec
 Width 13856.1 Hz
 512 Repetitions
 OBSERVE C13, 125.6956200 MHz
 DECOUPLE H1, 499.8452559 MHz
 Power 34 dB
 Continuously on
 WALTZ16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FI size 32768
 Total time 21 min, 37 sec



Apêndice C – 3. Espectro de RMN de ^{13}C do cis-3-iodociclohexanol (4) em CDCl_3 .

Paulo CH30H CDC13 out06proc

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDC13

Ambient temperature

User: 1-14-87

File: out06proc

INOVA-500 "nmrSun"

Relax. delay 1.500 sec

Pulse 12.4 degrees

Acq. time 1.024 sec

Width 31508.5 Hz

565 repetitions

OBSERVE C13, 125.9356159 MHz

DECOUPLE H1, 489.8852559 MHz

Power 34 dB

continuously on

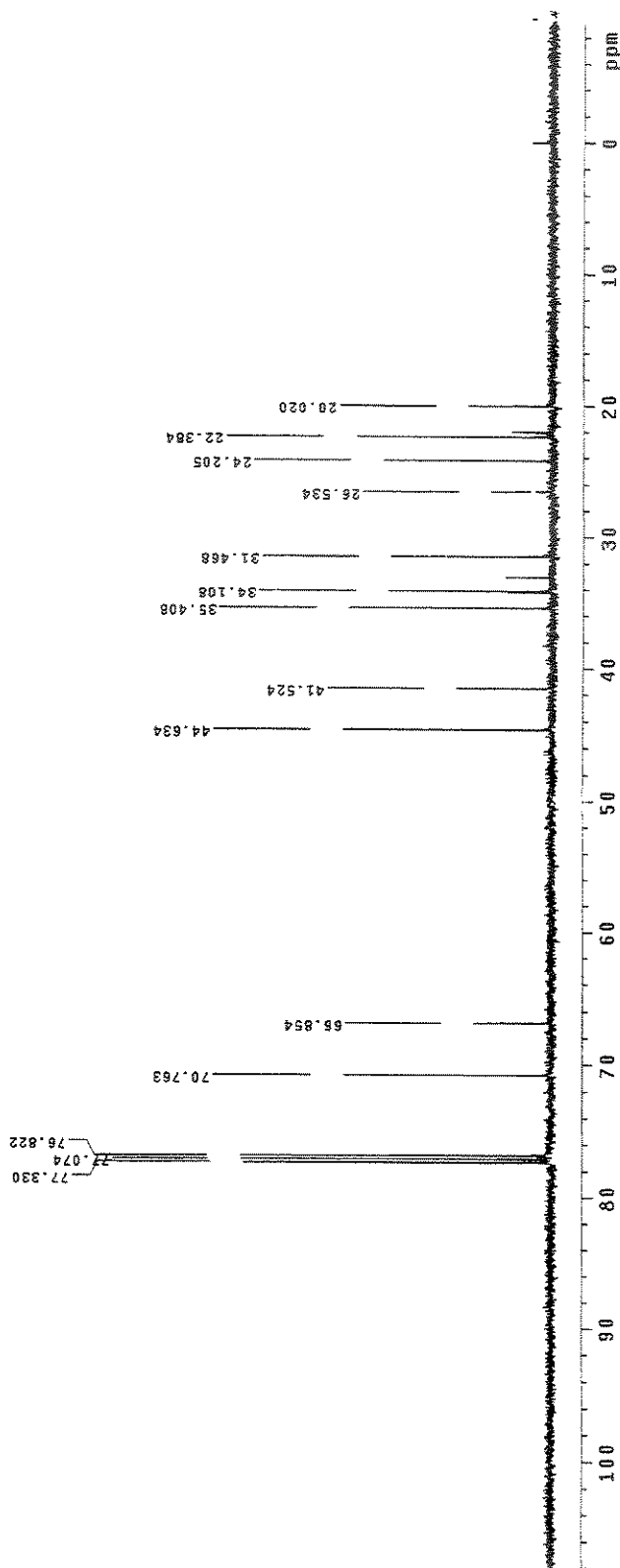
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

FT size 131072

Total time 3 hr, 31 min, 6 sec



Apêndice C – 4. Espectro de RMN de ^{13}C do *cis* e *trans*-3-metilcicloexanol (5) em CDCl_3 .

Paulo CH30Hae CS2/CD2C12 mar18proc8

Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: cd2c12

Ambient temperature

File: mar18proc8

INOVA-500 "nmrsun"

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 45.4 degrees

Acq. time 0.840 sec

Width 19096.7 Hz

265 repetitions

OBSERVE C13, 75.4521617 MHz

DECOUPLE H1, 300.0694337 MHz

Power 41 dB

continuously on

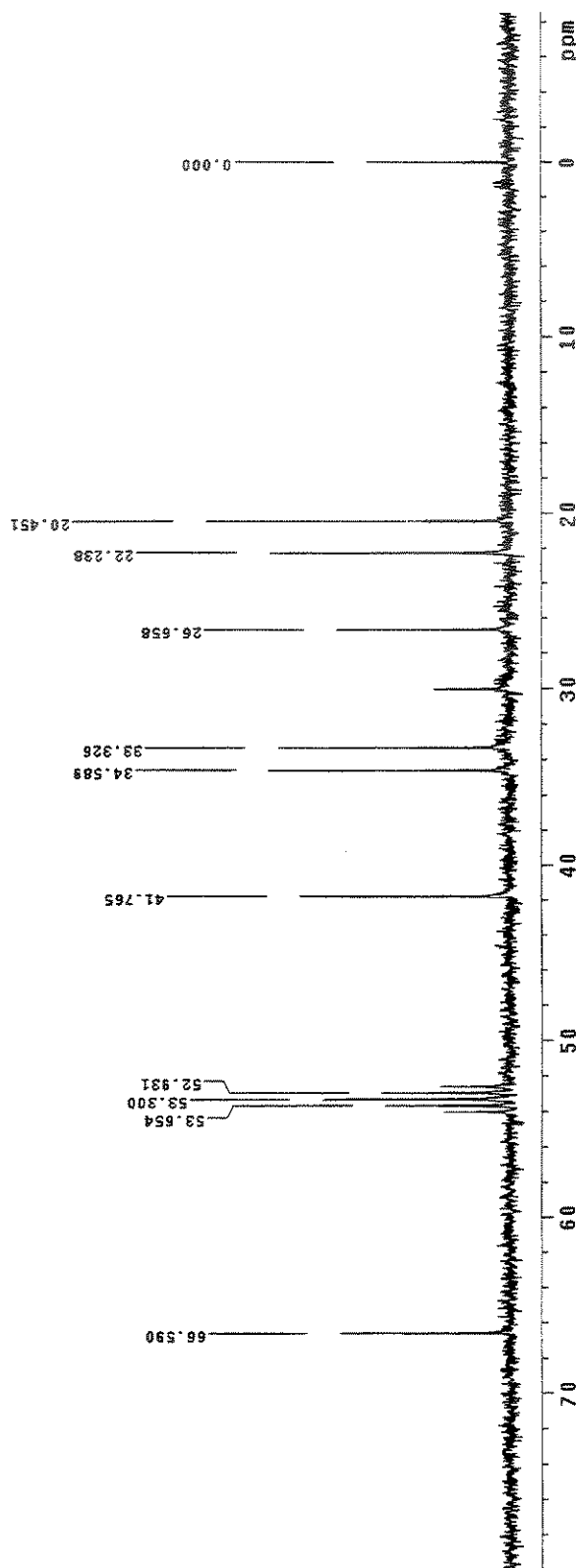
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

FT size 32768

Total time 3 hr, 57 min, 26 sec



Apêndice C – 4.1. Espectro de RMN de ¹³C do *trans*-3-iodocicloexanol (5) em CS₂/CD₂Cl₂ a 20°C.

Paulo CH30Hae CS2/CD2Cl2 abr02proc8

Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: cd2cl2
Temp. -90.0 C / 183.2 K
File: abr02proc8
INQVA-500 "nmr.sun"

Relax. delay 2.000 sec
Pulse 45.4 degrees
Acq. time 0.840 sec

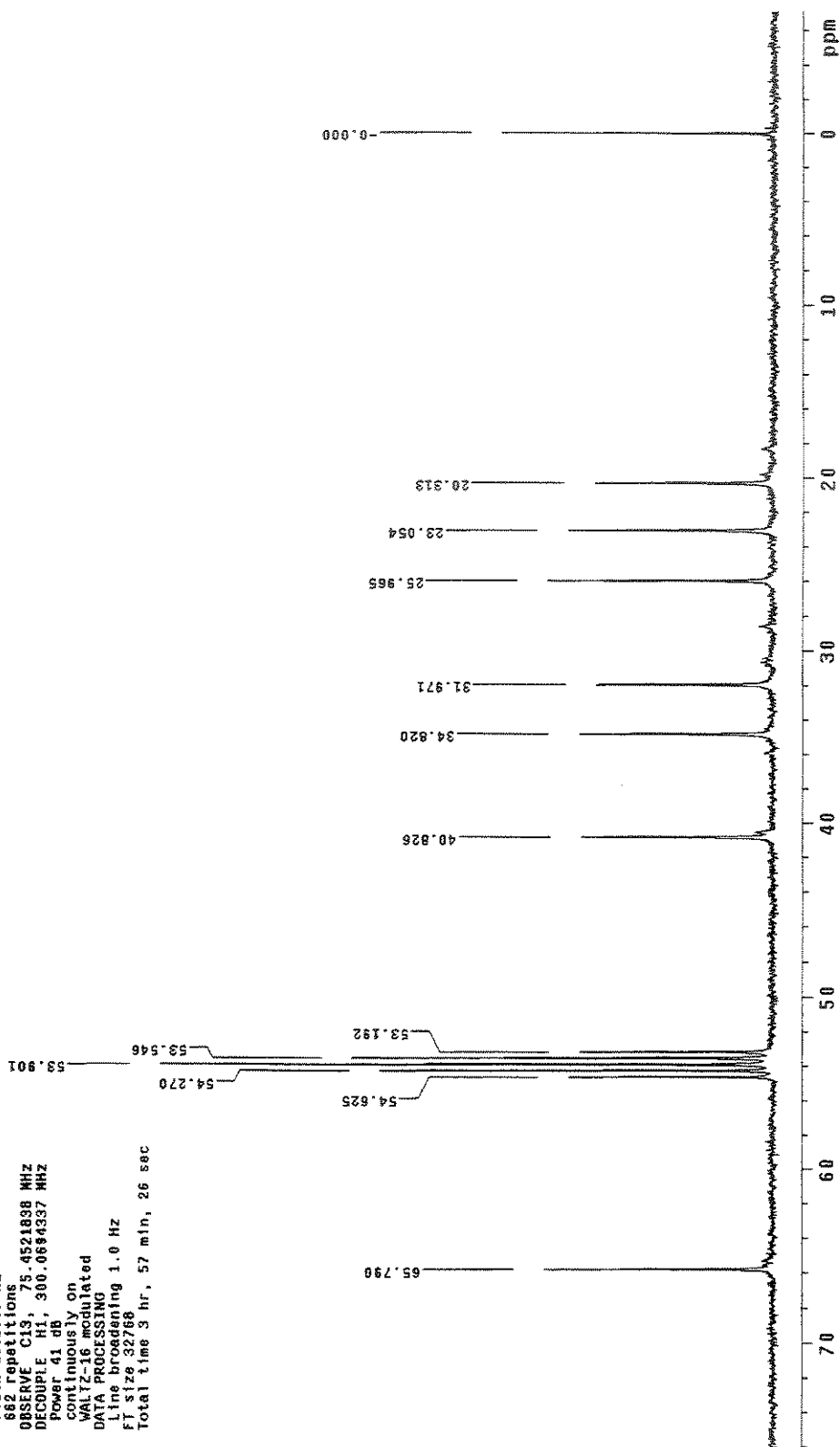
Width 13036.7 Hz
882 repetitions
OBSERVE C13, 75.4521838 MHz
DECOUPLE H1, 300.0694337 MHz

Power 41 dB,
continuously on
WALTZ-16 modulated

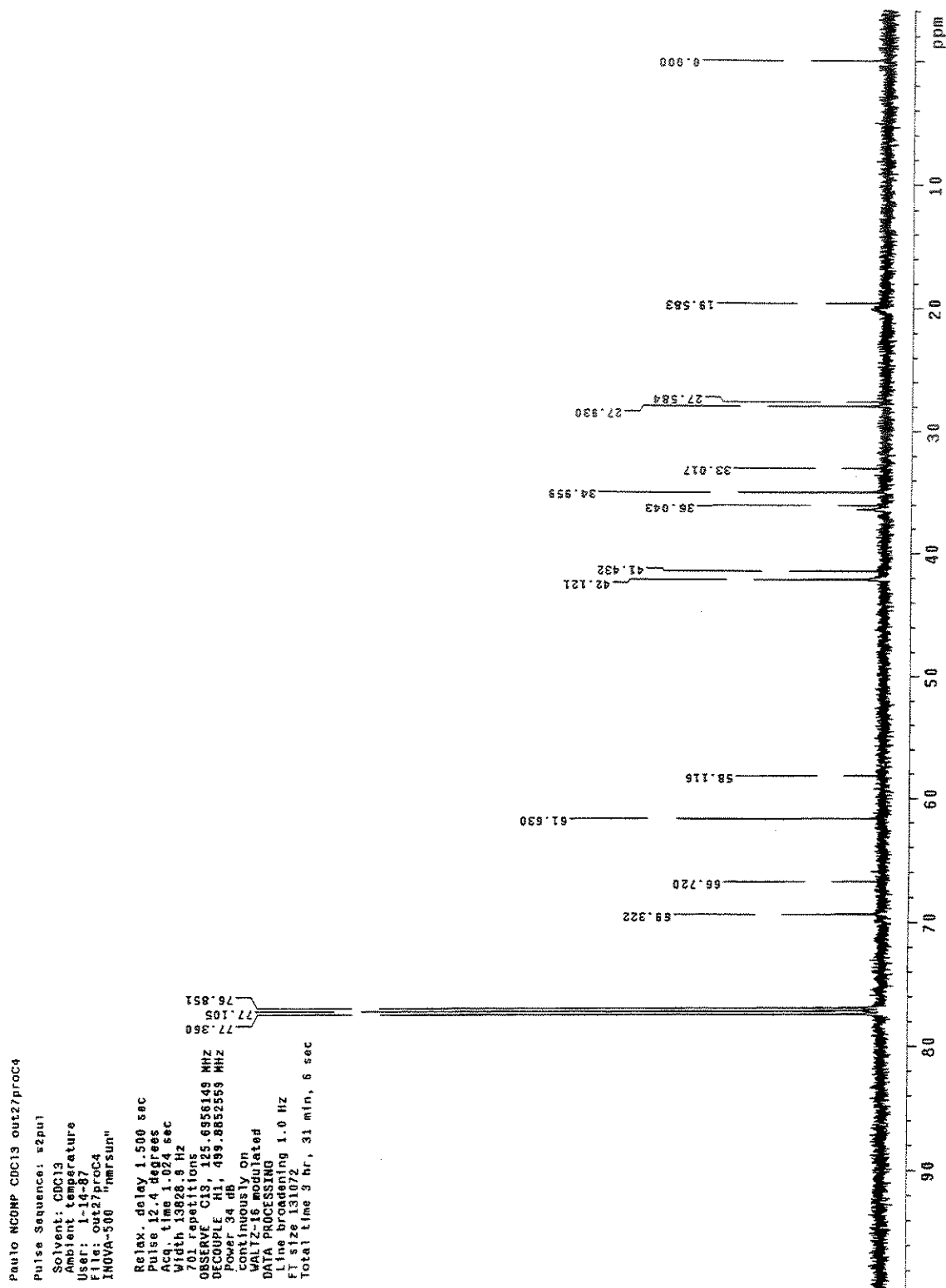
DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

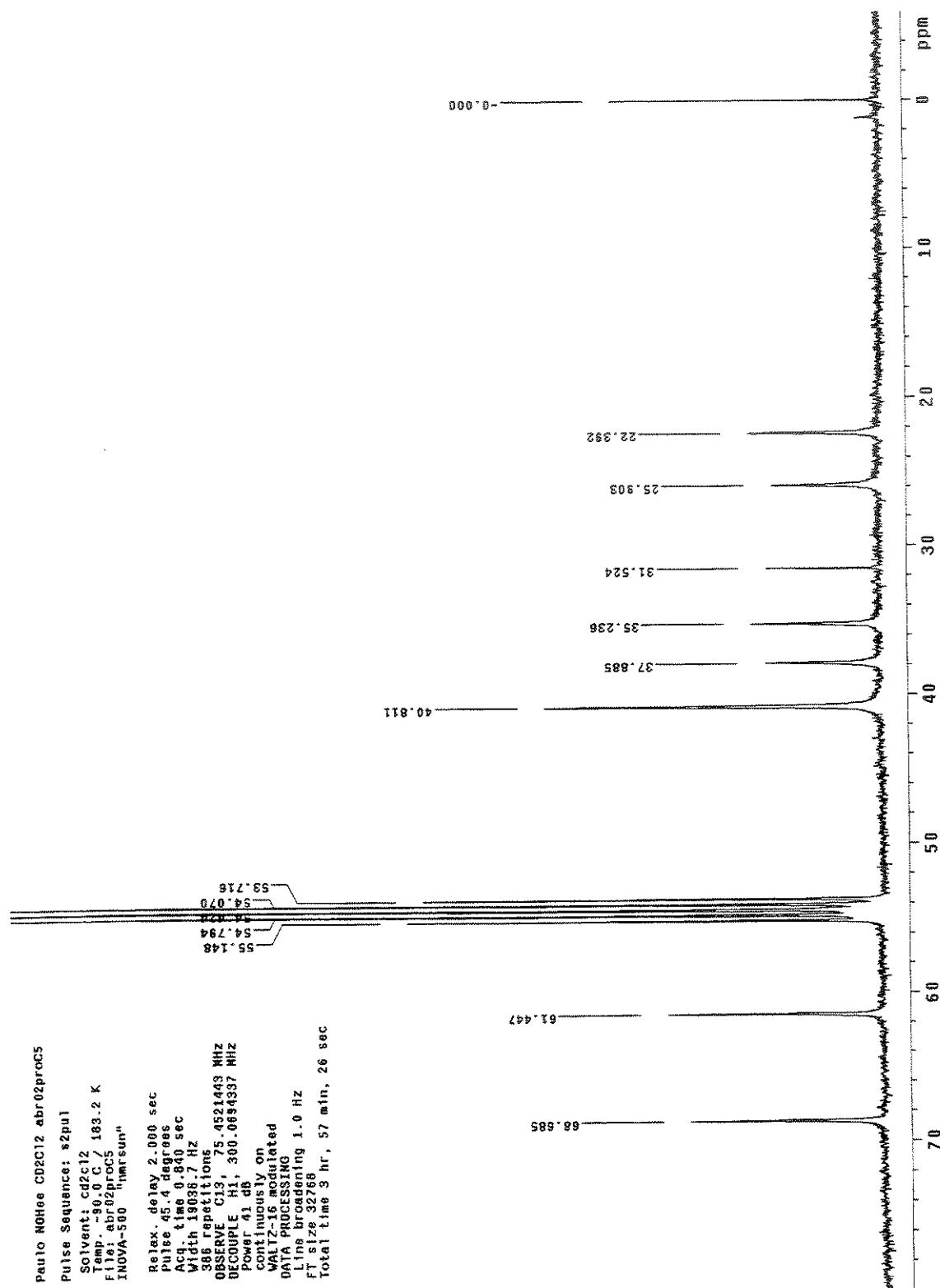
FT size 32768
Total time 3 hr, 57 min, 26 sec



Apêndice C – 4.2. Espectro de RMN de ¹³C do *trans*-3-metilcicloexanol (5) em CS₂/CD₂Cl₂ a -90°C.

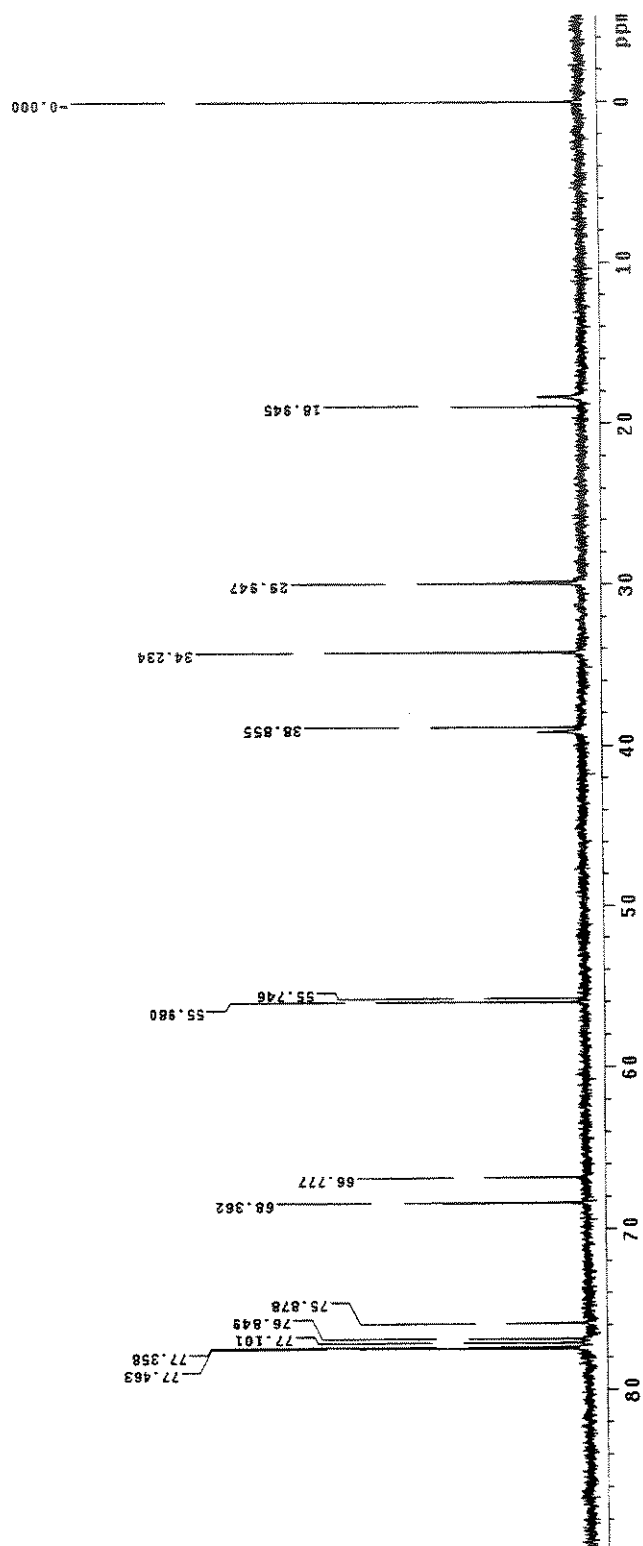


Apêndice C – 6. Espectro de RMN de ^{13}C do *cis* e *trans*-3-N,N-dimetilaminociclohexanol (6) em CDCl_3 .



Apêndice C – 6.1. Espectro de RMN de ^{13}C do *cis*-3-N,N-dimetilaminociclohexanol (6) em $\text{CS}_2/\text{CD}_2\text{Cl}_2$ a -90°C .

Paulo CH300H CDC13 nov23procl1
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: CDC13
Ambient temperature
User: 1-14-87
File: nov23procl1
INOVA-500 "marSun"
Relax. delay 1.500 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.024 sec
Width 12044.8 Hz
256 Repetitions
OBSERVE C13, 125.885130 MHz
DECOUPLE H1, 499.8692558 MHz
Pulse delay 94 ns
Pulse delay on
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FI size 32768
Total time 10 min, 48 sec



Apêndice C – 7. Espectro de RMN de ^{13}C do *cis* e *trans*-3-metoxíciclohexanol (7) em CDCl_3 .

Paulo CH300Hae CD2C12 mai13proc1

Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: cd2c12

Ambient temperature

File: mai13proc1

INOVA-500 "hmr5un"

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 45.4 degrees

Acq. time 0.840 sec

Width 9845.8 Hz

505 repetitions

OBSERVE C13, 75.4521140 MHz

DECOUPLE H1, 300.0854337 MHz

Power 41 dB

continuously on

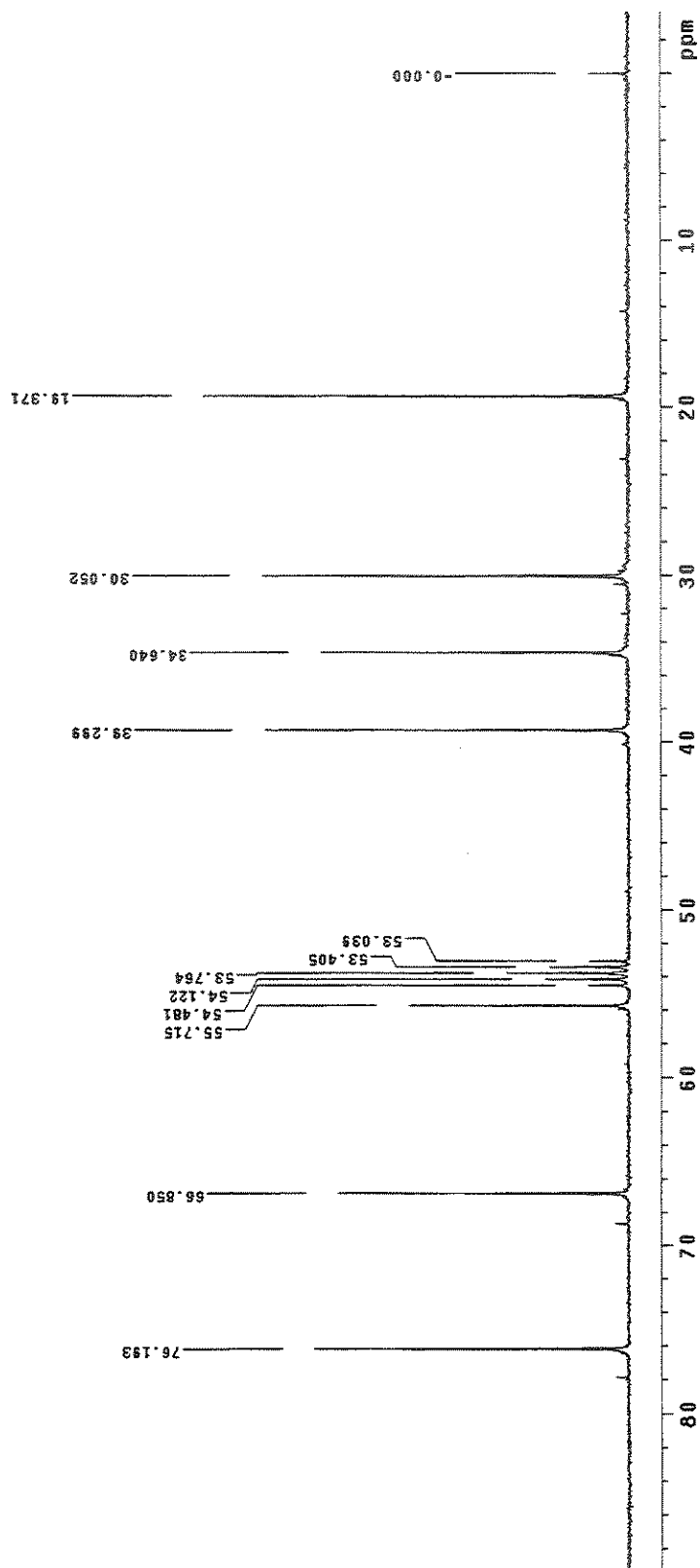
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

line broadening 1.0 Hz

FT size 32768

Total time 48 min, 37 sec



Apêndice C – 7.1.1. Espectro de RMN de ¹³C do *trans*-3-metoxiciclohexanol (7) em CS₂/CD₂Cl₂ a 20°C.

Paulo CH300Hae CD2Cl2 abr02proC4

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: cd2cl2

Temp. -90.0 C / 183.2 K

File: abr02proC4

INOVA-500 "nmrsun"

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 45.4 degrees

Acq. time 0.840 sec

Width 19036.7 Hz

769 repetitions

OBSERVE C13, 75.4521420 MHz

DECOUPLE H1, 300.0894337 MHz

Power 41 dB

continuously on

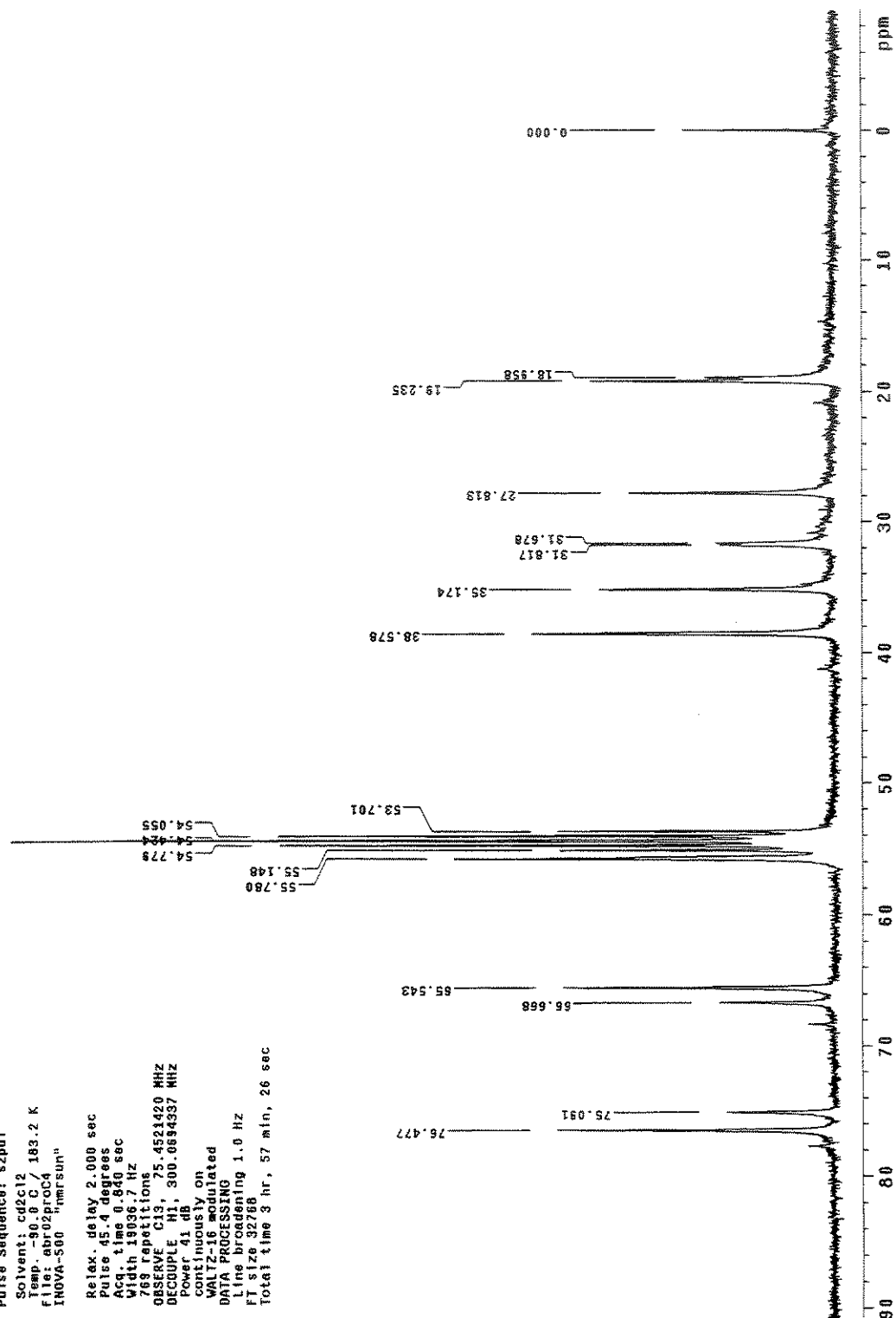
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

FT size 32768

total time 3 hr, 57 min, 26 sec



Apêndice C – 7.1.2. Espectro de RMN de ¹³C do *trans*-3-metoxiciclohexanol (7) em CS₂/CD₂Cl₂ a -90°C.

Paulo CH300Hee CD2Cl2 abr02proc3

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: cd2cl2

Temp: 40.0 C / 183.2 K

File: abr02proc3

INOVA-500 1hmrsum"

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 45.4 degrees

Acq. time 0.840 sec

Width 13036.7 Hz

513 repetitions

OBSERVE C13, 75.4521491 MHz

DECOUPLE H1, 300.0694337 MHz

Power 41 dB

Continuously on

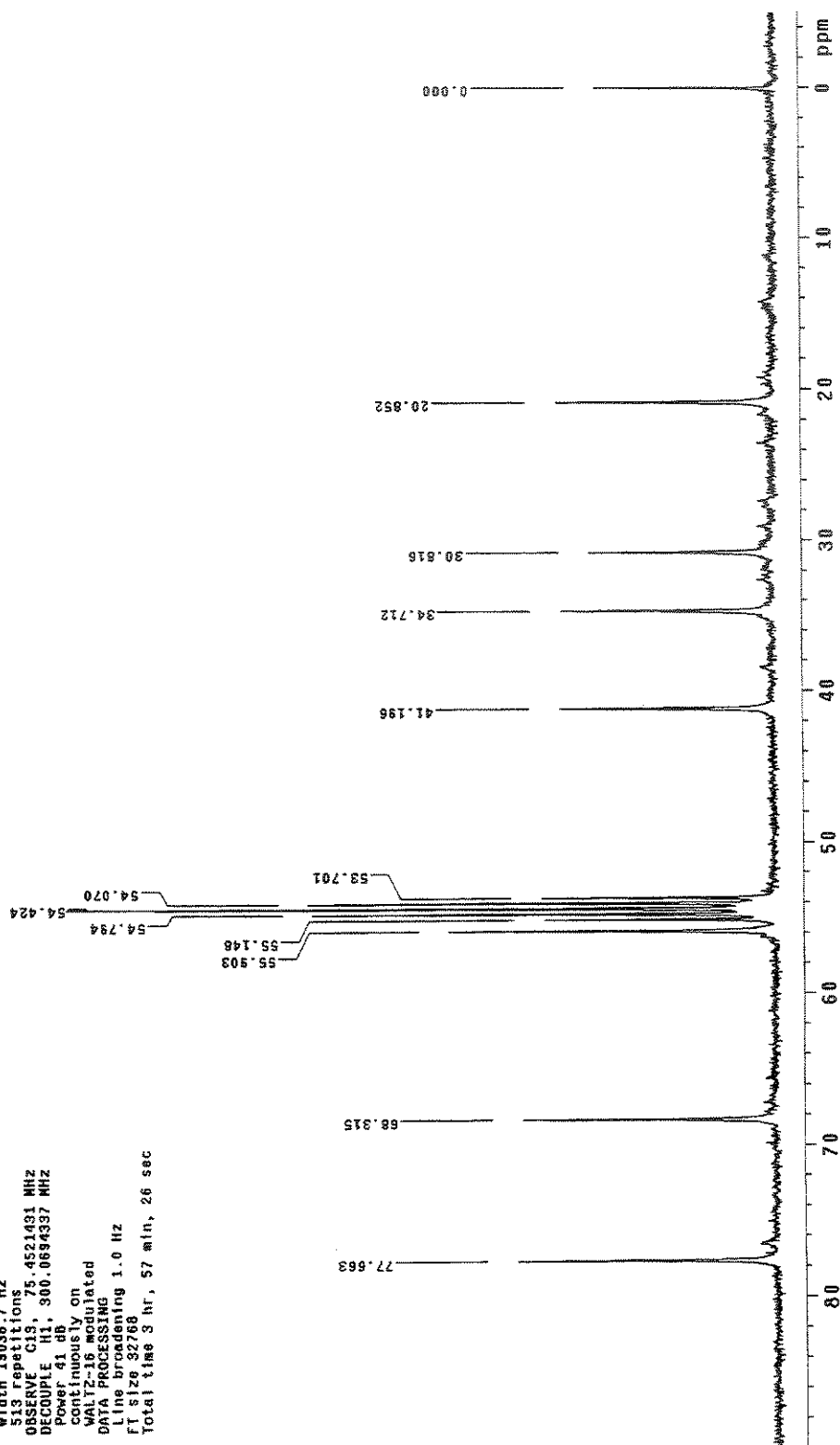
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

File size 32768

Total time 5 hr, 57 min, 26 sec



Apêndice C – 7.2. Espectro de RMN de ^{13}C do *cis*-3-metoxiciclohexanol (7) em CD_2Cl_2 a -90°C .

Paulo FUCHS comp. CDC13 jan30proc24

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDC13

Temp: 25.0 C / 298.1 K

User: j14-60

File: jan30proc24

INOVA-500 "tanreun"

Relax. delay 1.500 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.024 sec

Width 19110 Hz

368.13110 MHz

QSERV C13, 125.6958112 MHz

QSERV H1, 489.8052558 MHz

Power 34 dB

continuously on

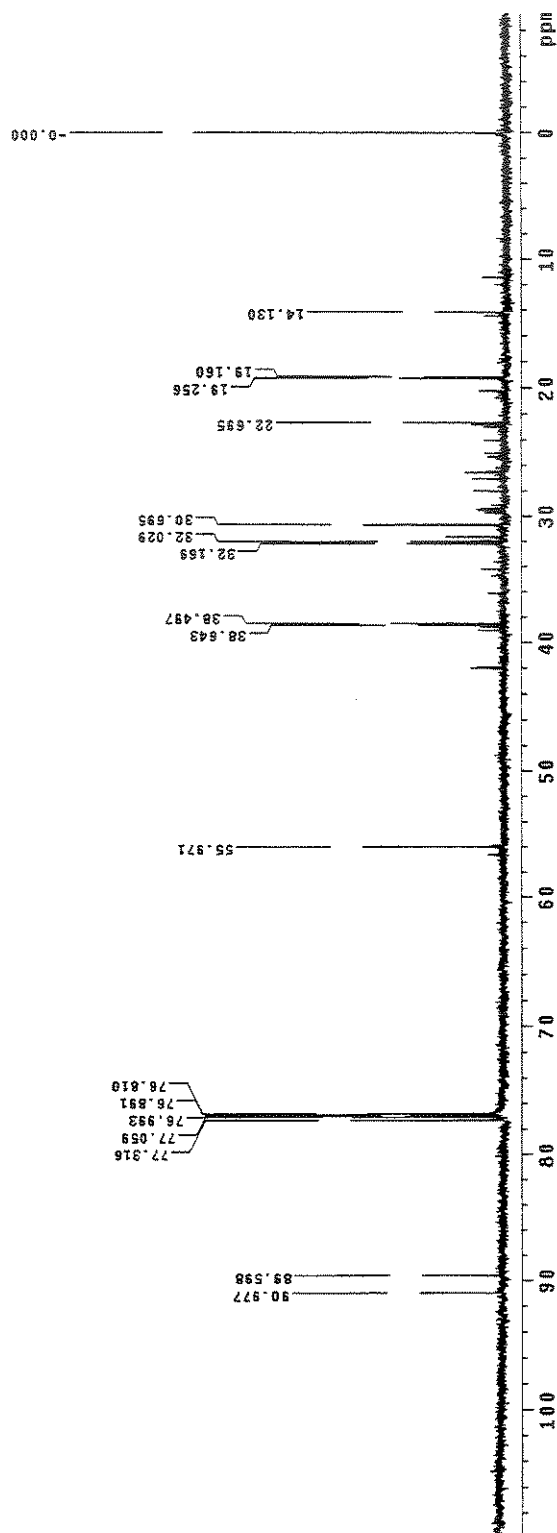
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

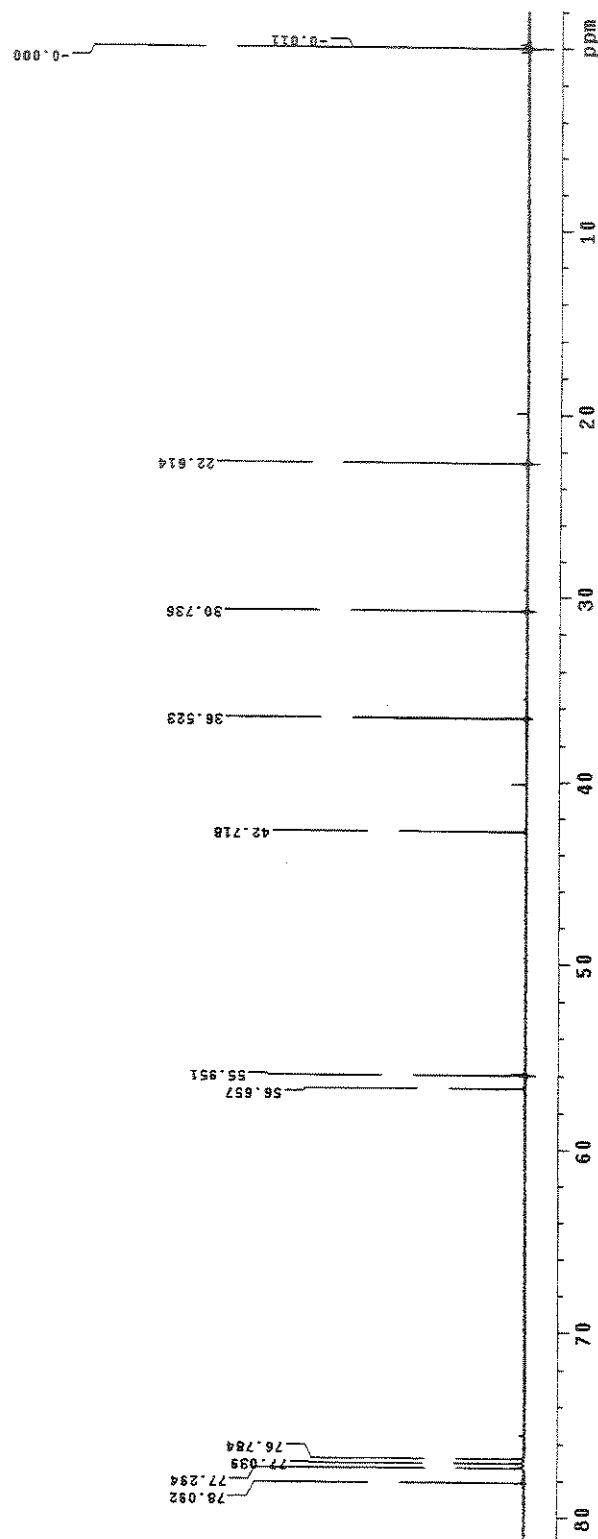
FT size 32768

Total time 21 min, 37 sec



Apêndice C – 8. Espectro de RMN de ^{13}C do cis-3-fluor-1-metoxícicloexano (8) em CDCl_3 .

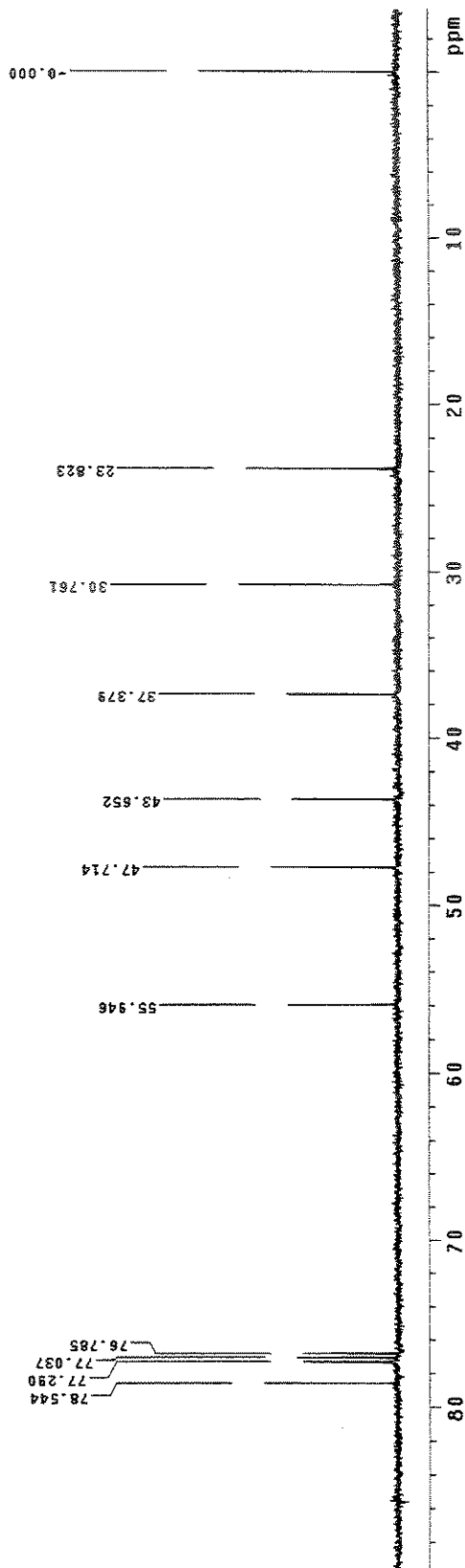
Paulo CLOCH3 CDC13 Jan26proc1
Pulse Sequence: e2pul
Solvent: CDC13
Ambient temperature
User: 1-14-87
File: Jan26proc1
INOVA-500 "marsun"
PULSE SEQUENCE
Relax. delay 1.500 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.024 sec
Width 17628.9 Hz
479 repetitions
OBSERVE C13, 125.6956177 MHz
DECOUPLE H1, 499.8852557 MHz
Power 37 dB
Continuously on
WALTZ16
DATA PROCESSING
Resol. enhancement -0.0 Hz
F1 size 131072
Total time 43 min, 14 sec



Apêndice C – 9. Espectro de RMN de ^{13}C do *cis* e *trans*-3-cloro-1-metoxicicloexano (9) em CDCl_3 .

Paulo BrOCH3 CDC13 fev16proC1

Pulse Sequence: 52pu1
 Solvent: CDC13
 Ambient temperature
 User: 1-19-87
 File: fev16proC1
 INOVA-500 "nmrsun"
 PULSE SEQUENCE
 Relax delay 1.500 sec
 Pulse 45 0 deg rsc
 Acq time 1.024 sec
 Width 31508.5 Hz
 1000 repetitions
 OBSERVE C13, 125.6956182 MHz
 DECOUPLE H1, 499.8852557 MHz
 Power 34 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FI size 65536
 Total time 42 min, 13 sec



Apêndice C – 10. Espectro de RMN de ^{13}C do cis-3-bromo-1-metoxícicloexano (10) em CDCl_3 .

Paulo IOCH3 CDC13 out06proC3

Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: CDC13

Ambient temperature

User: 1-14-87

File: out06proC3

INOVA-500 "hmrsum"

Relax. delay 1.500 sec

Pulse 12.4 degrees

Acq. time 1.024 sec

Width 13828.8 Hz

256 repetitions

OBSERVE C13, 125.6956245 MHz

DECOUPLE H1, 499.8852559 MHz

Power 34 dB

continuously on

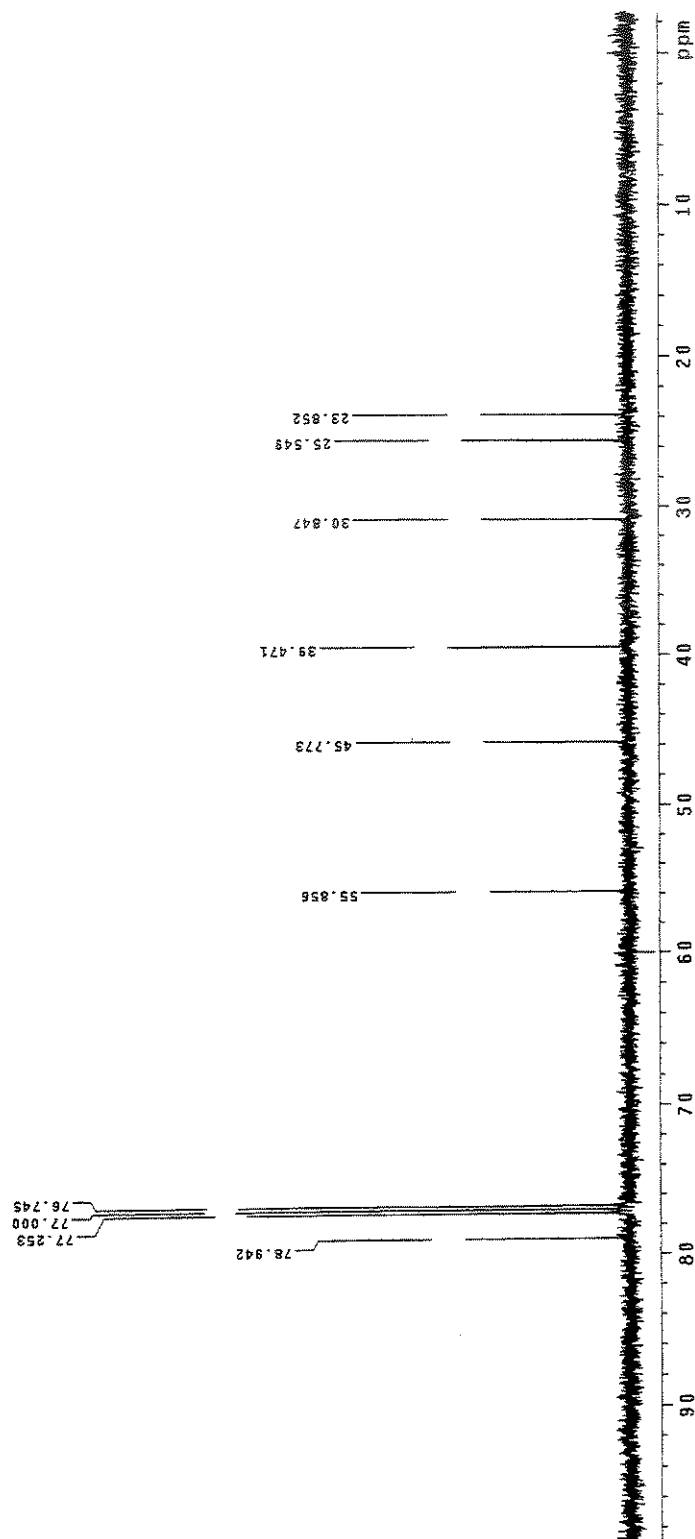
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

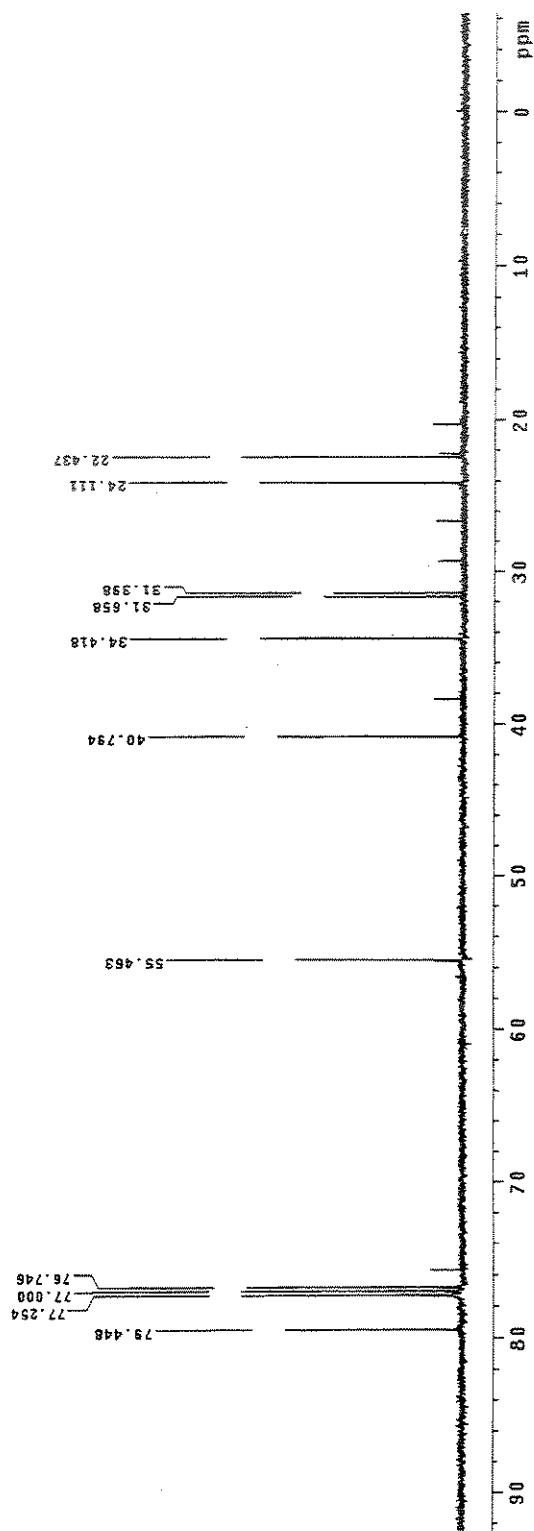
FI size 131072

Total time 10 min, 48 sec



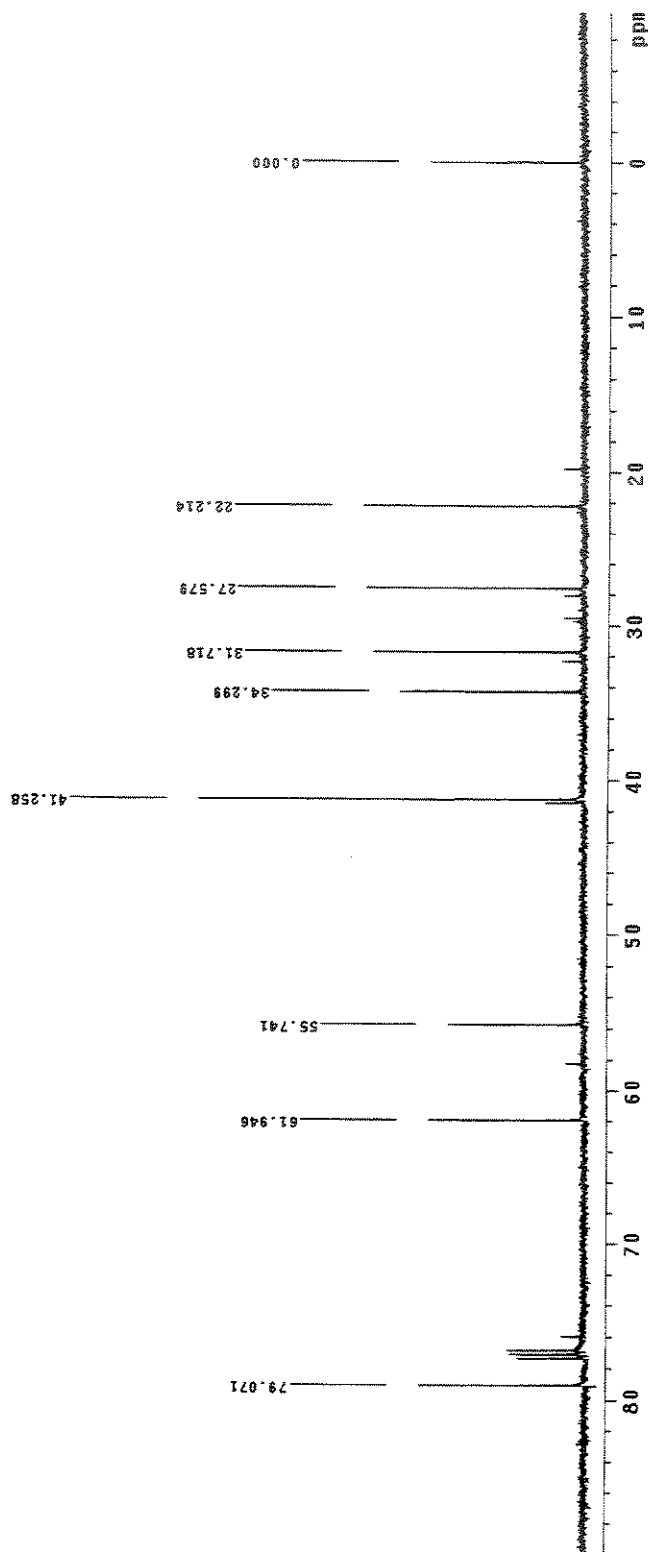
Apêndice C – 11. Espectro de RMN de ¹³C do cis-3-iodo-1-metoxícicloexano (11) em CDCl₃.

Paulo NeOHe CDC13 out06proC1
Pulse Sequence: e2pul
Solvent: CDC13
Acq. time 1.024 sec
User: 1-1437
File: out06proC1
INOVA-500 "nmrsun"
Relax. delay 1.500 sec
Pulse 12.4 degrees
Acq. time 1.024 sec
Width 16237.1 Hz
Size 1024
Sweep rate 125.695632 MHz
Decouple C13, 125.695632 MHz
Power 30 dB
Continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FT size 131072
Total time 21 min, 37 sec



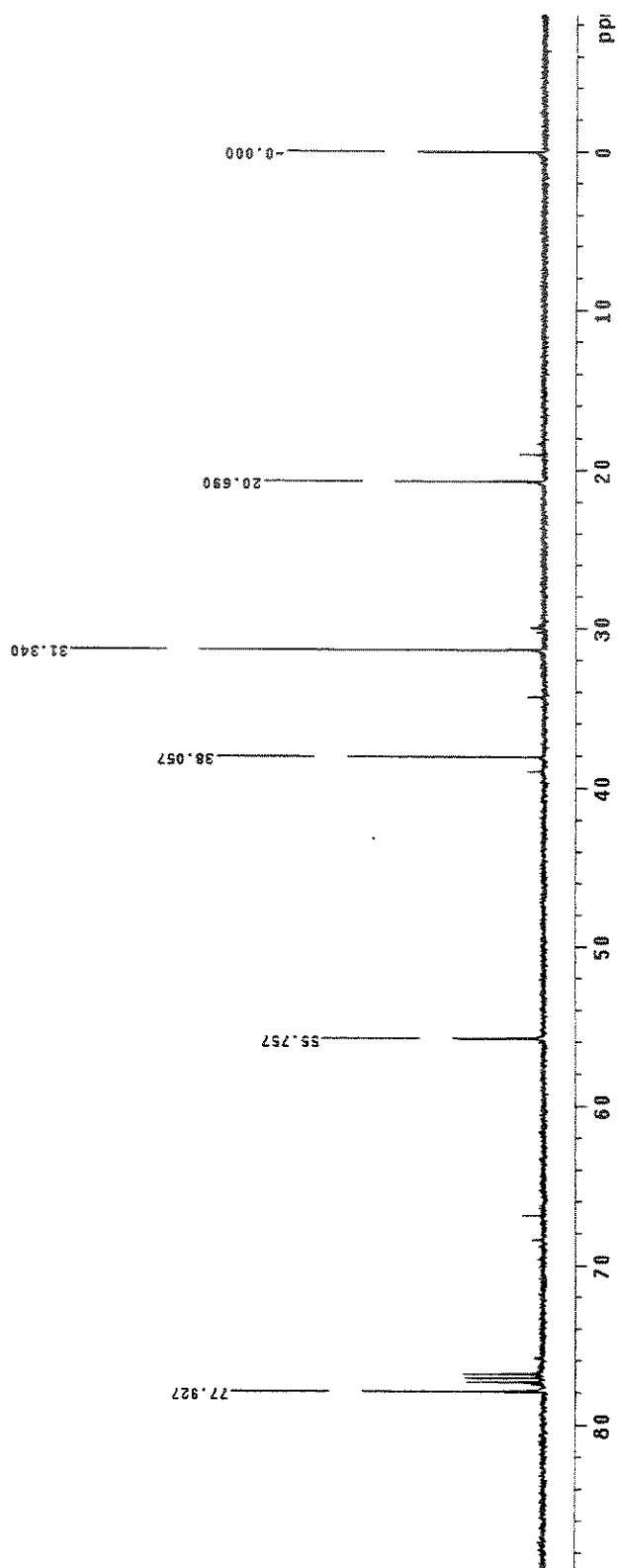
Apêndice C – 12. Espectro de RMN de ^{13}C do *cis* e *trans*-3-metil-1-metoxicicloexano (12) em CDCl_3 .

Paulo NOR CDC13 nov23proc13
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: CDC13
Ambient temperature
User: 1-14-87
File: nov23proc13
INOVA-500 "pmtsun"
Relax. delay 1.500 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.024 sec
Width 12826.3 Hz
256 repetitions
OBSERVE C13, 125.695818 MHz
DECOUPLE H1, 499.8852559 MHz
Power 34 dB
Continuously on
with 2 Hz modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FT size 32768
Total time 10 min, 48 sec



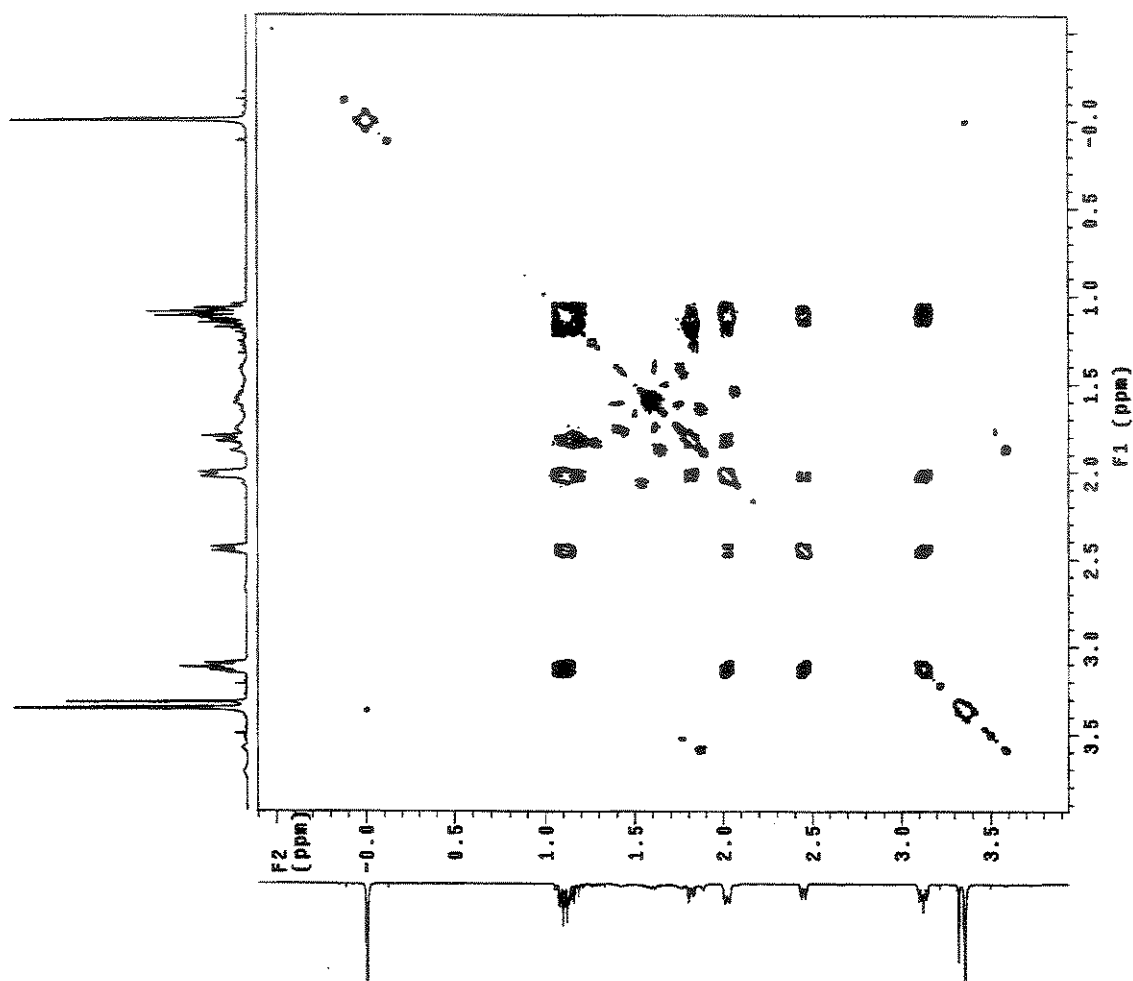
Apêndice C – 14. Espectro de RMN de ^{13}C do *cis* e *trans*-3-N,N-dimetilamino-1-metoxiciclohexano (13) em CDCl_3 .

Paulo D10R CDC13 jan15proc
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDC13
 Temp: 30.0 C / 303.1 K
 User: 1-14-87 /
 File: jan15proc
 INOVA-500 "marsun"
 Relax. delay 1.500 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.024 sec
 Width 12481.7 Hz
 32kpts
 OBSERVE C13, 125.6856089 MHz
 DECOUPLE H1, 499.8852558 MHz
 Power 34 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FI size 32768
 Total time 3 hr, 31 min, 6 sec



Apêndice C – 15. Espectro de RMN de ^{13}C do *cis* e *trans*-1,3-dimetoxicicloexano (14) em CDCl_3 .

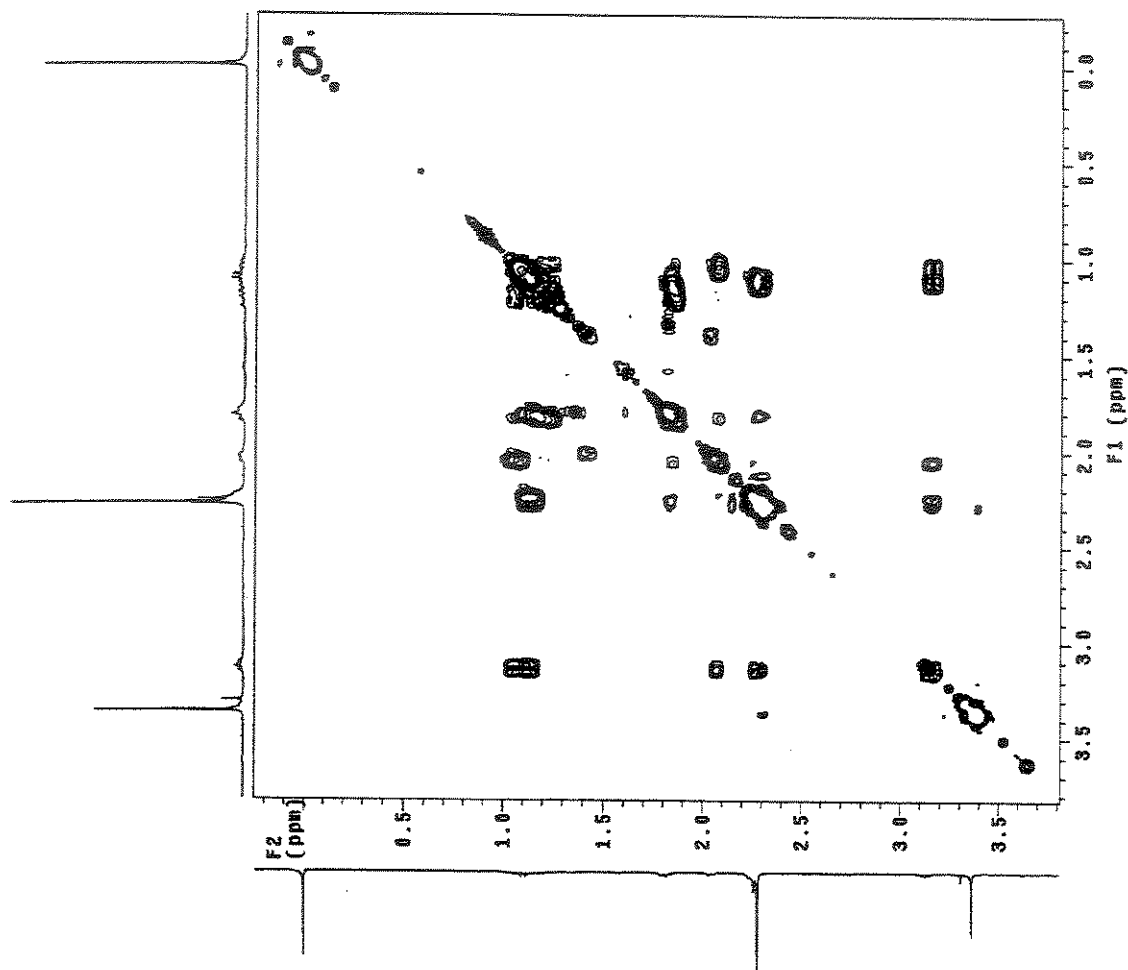
Apêndice D



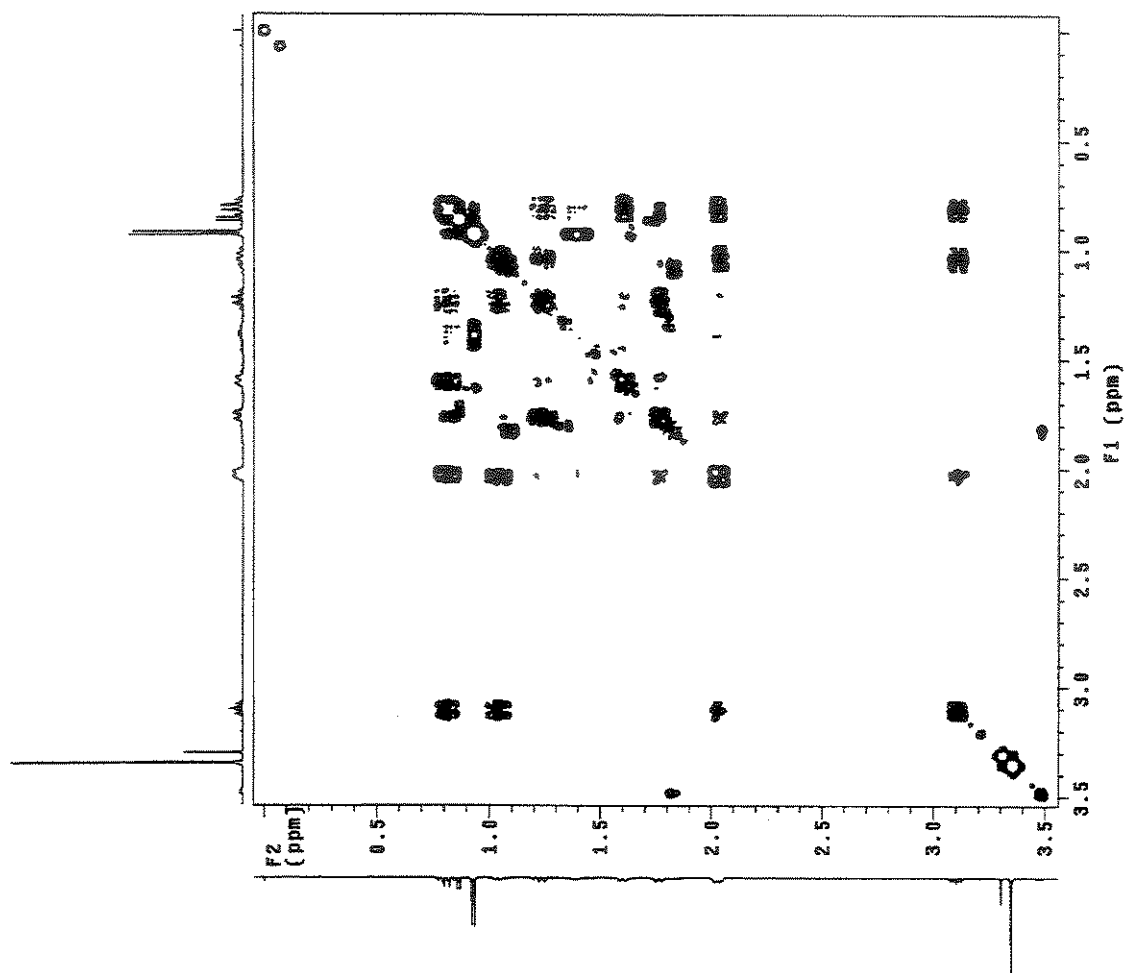
Paulo B10R C0013 Jan13proc05Y
 Pulse Sequence: gCOSY
 Solvent: CDCl3
 Temp: 30.0 C / 303.1 K
 File: Jan13proc05Y
 INOVA-800 KMRSPUN
 Relax, delay 1.000 sec
 Acq. time 0.228 sec
 Width 2287.5 Hz
 2D Width 2287.5 Hz
 4 repetitions
 128 increments
 OBSERVED: 488.8827478 MHz
 DATA PROCESSING
 Sg, sine bell 0.119 sec
 F1 DATA PROCESSING
 Sine bell 0.058 sec
 FT size 1024 x 1024
 Total time 11 min, 8 sec

Apêndice D – 15. Espectro de correlação homonuclear $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ (gCOSY) do *cis* e *trans*-1,3-dimetoxicicloexano (**14**) em CDCl_3 .

Paulo MUR CDC13 nov23progCOSY13
Pulse Sequence: gCOSY
Solvent: CDC13
Ambient temperature
File: nov23progCOSY13
INOVA-500 "purem"
Relax. delay: 1.000 sec
Acq. time: 15.00 sec
Width: 3278.1 Hz
2D Width: 3278.1 Hz
repetitions
128 increments
DATA ACQUISITION
F2: 100.625 MHz
F1: 100.625 MHz
F1 channel: gCOSY13
F1 size: 1024 x 1024
Total time: 20 min, 50 sec

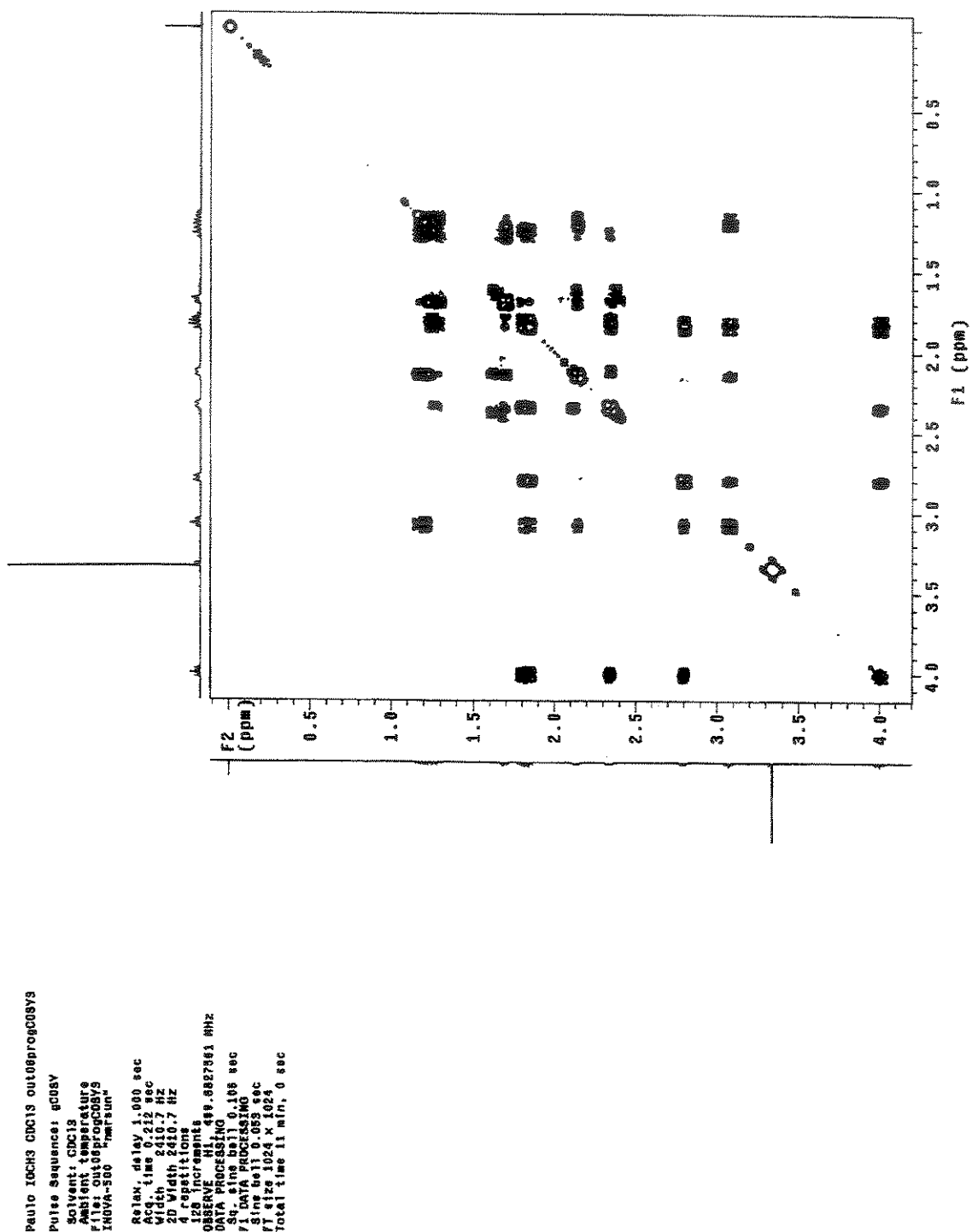


Apêndice D – 14. Espectro de correlação homonuclear $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ (gCOSY) do *cis* e *trans*-3-N,N-dimetilamino-1-metoxicicloexano (13) em CDCl_3 .

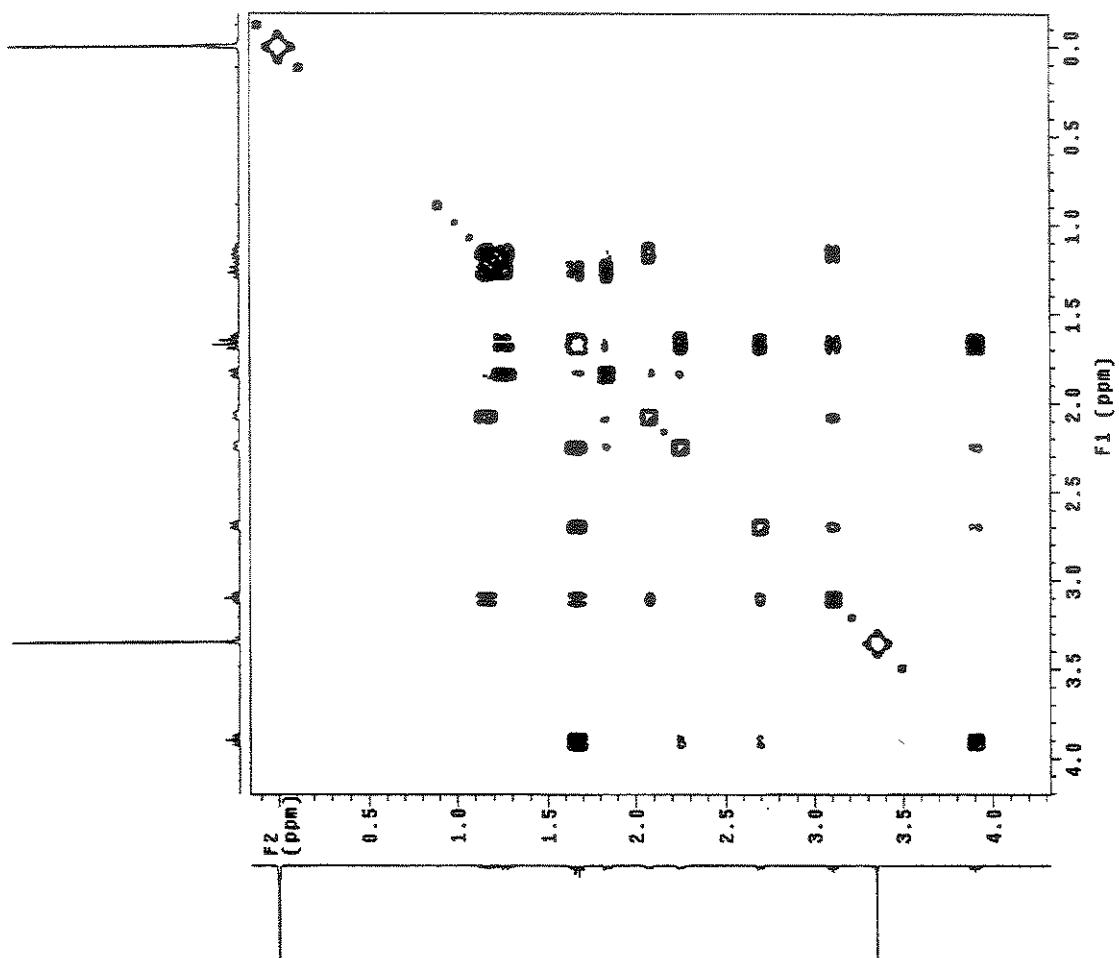


Paulo MaMa CDC19 out08prog08Y1
Pulse Sequence: gCOSY
Solvent: CDC13
Ambient temperature
File: out08prog08Y1
INOVA-500 'mrsun'
Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.100 sec
Width 2417.7 Hz
2D Width 2417.7 Hz
4 repetitions
128 increments
OBSERVE H1 499.8627512 MHz
DATA PROCESSING
Sine wave 0.100 sec
Sine bell 0.053 sec
FT size 1024 X 1024
Total time 11 min, 0 sec

Apêndice D – 12. Espectro de correlação homonuclear $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ (gCOSY) do *cis* e *trans*-3-metil-1-metoxicicloexano (12) em CDCl_3 .

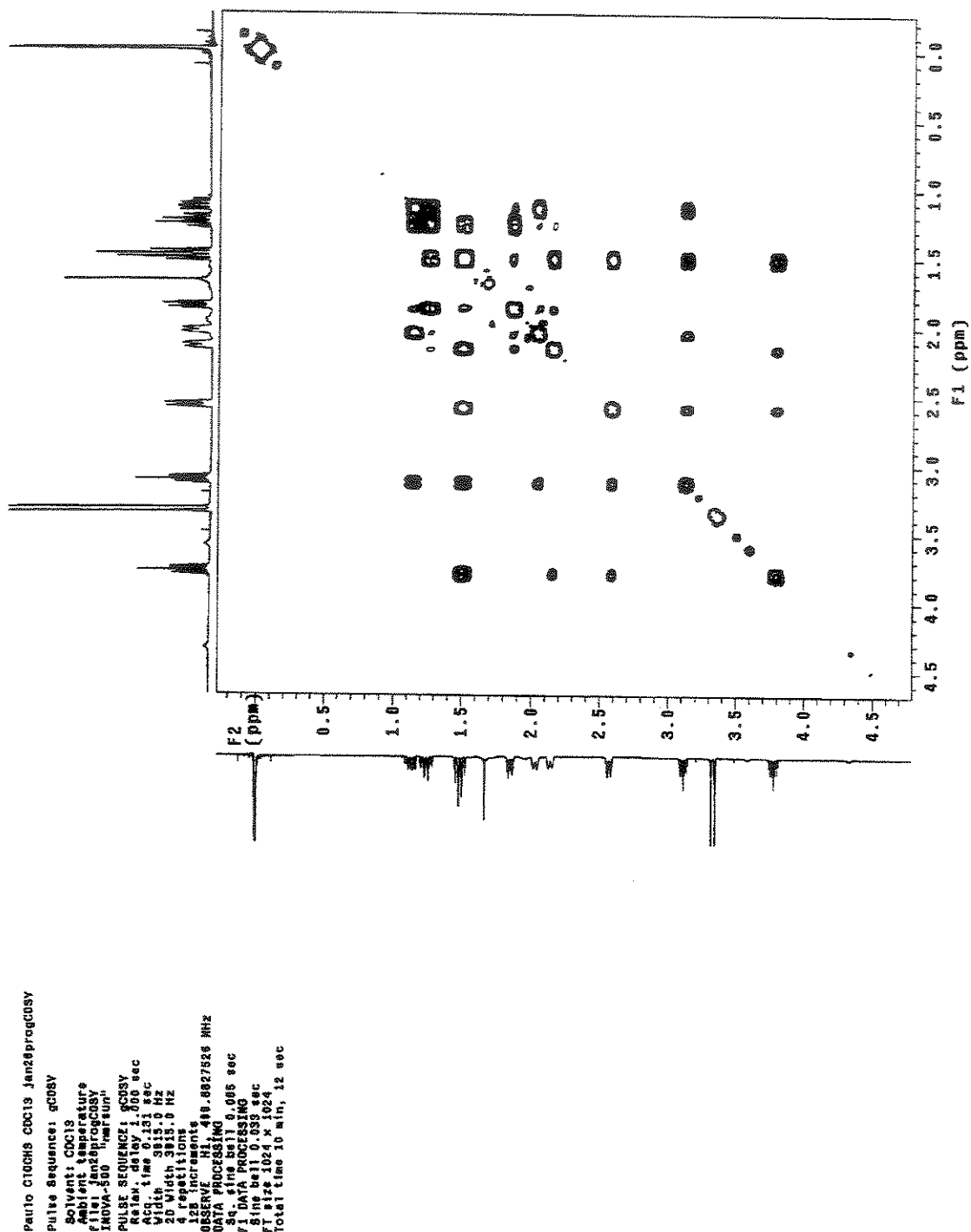


Apêndice D – 11. Espectro de correlação homonuclear $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ (gCOSY) do *cis*-3-iodo-1-metoxicicloexano (11) em CDCl_3 .

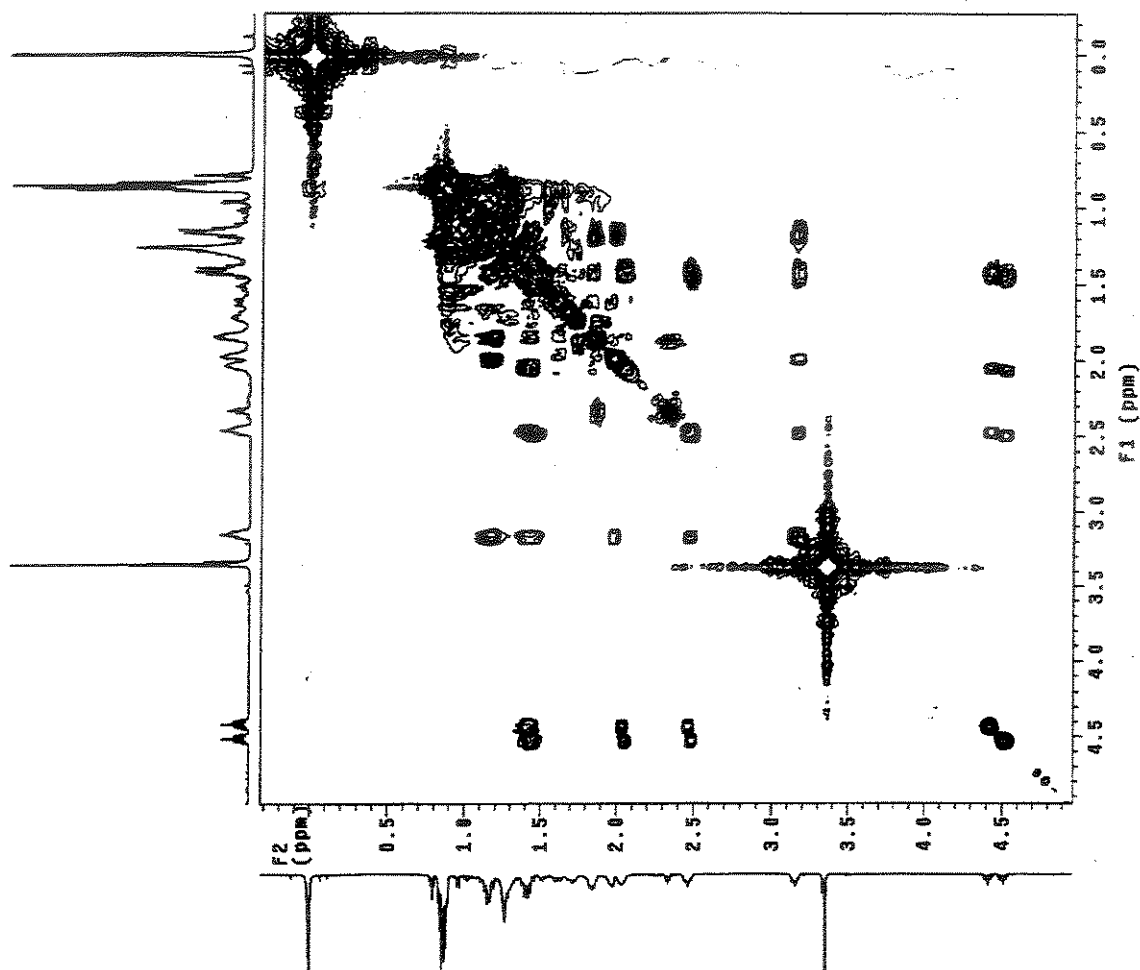


Paulo Brochs CDC13 rev10progCOSY1
Pulse Sequence: gCOSY
Solvent: CDC13
Ambient temperature
File: rev10progCOSY1
INVA-500 "marsun"
PULSE SEQUENCE: gCOSY
Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 3.167 sec
P1 0.000 sec
2D Width 3276.8 Hz
4 repetitions
128 increments
OBSERVE N1, 489.6827551 MHz
DATA PROCESSING 0.089 sec
F1 DATA PROCESSING
F2 DATA PROCESSING
Sine bell 0.942 sec
FT size 1024 x 1024
Total time 10 min, 55 sec

Apêndice D – 10. Espectro de correlação homonuclear $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ (gCOSY) do *cis*-3-bromo-1-metoxiciclohexano (**10**) em CDCl_3 .



Apêndice D – 9. Espectro de correlação homonuclear $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ (gCOSY) do *cis* e *trans*-3-cloro-1-metoxicicloexano (**9**) em CDCl_3 .



Paulo FCHS comp. CDC13 Jan30progCOSY24
Pulse Sequence: gCOSY
Solvent: CDC13
Temp: 25.0 C / 233.1 K
File: Jan30progCOSY24
INOVA-500 "merum"
Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.208 sec
Width 4880.7 Hz
2D Width 4880.7 Hz
8 repetitions
Sensitivity 1.000
Observed F2 88.5827521 MHz
DATA PROCESSING
Sf. sine bell 9.104 sec
F1 DATA PROCESSING
Sf. sine bell 9.028 sec
F1 size 1024 X 1024
Total time 21 min, 22 sec

Apêndice D – 8. Espectro de correlação homonuclear $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ (gCOSY) do *cis*-3-fluor-1-metoxiciclohexano (8) em CDCl_3 .

Paulo CH800H CDC13 nov23progCOSY11

Pulse Sequence: gCOSY

Solvent: CDC13

Acquisition Temperature

File: nov23progCOSY11

INSTR: 500 MHz

Relax. delay 1.000 sec

Acq. time 0.172 sec

Width 2276.0 Hz

20 Width 2276.0 Hz

8 repetitions

128 increments

OBSERVE H1, 400.8027483 MHz

DATA PROCESSING

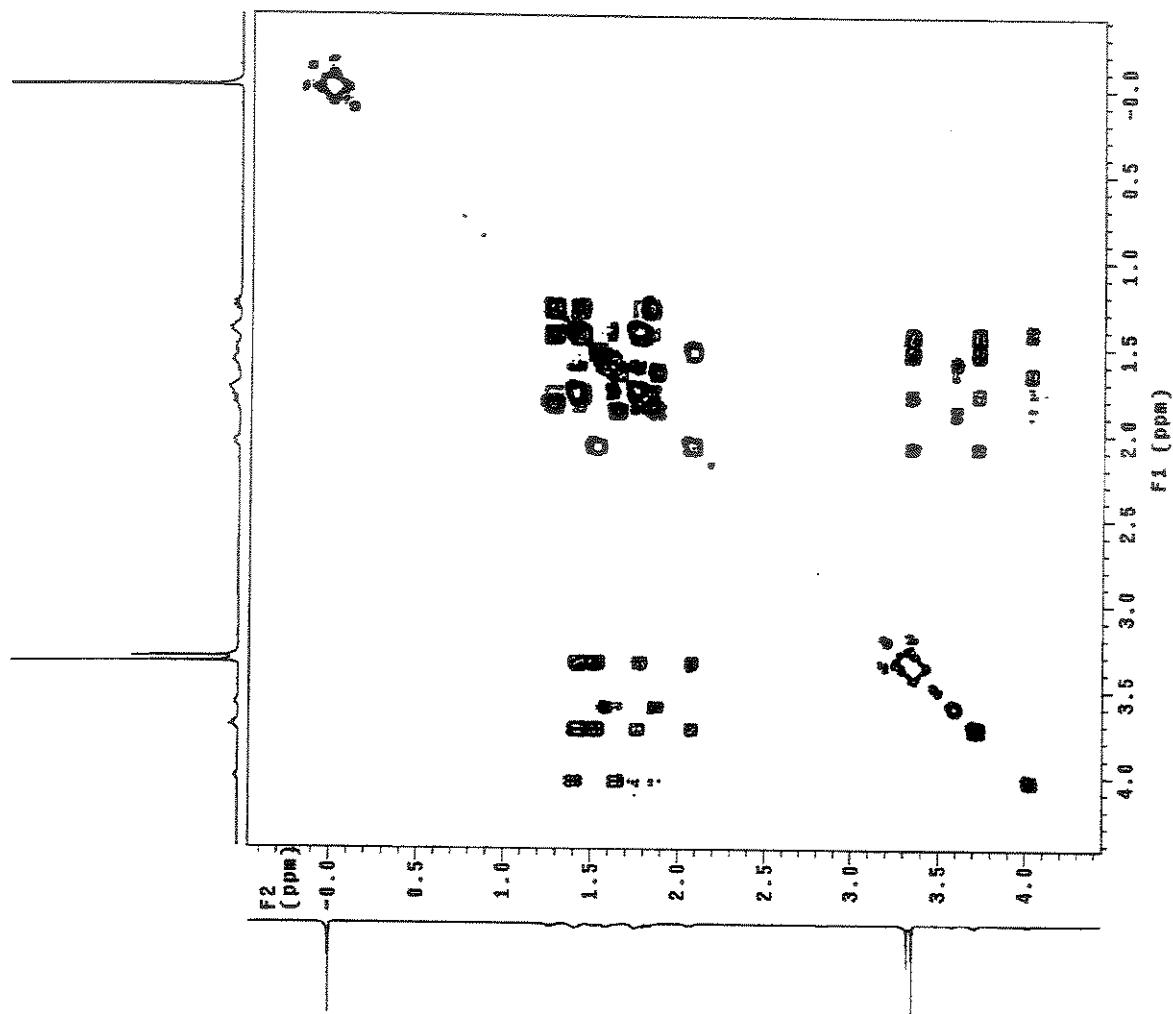
3d. sine bell 0.088 sec

F2 DATA PROCESSING

FT sine bell 0.083 sec

FT phase 102.402°

Total time 20 min, 54 sec



Apêndice D – 7. Espectro de correlação homonuclear $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ (gCOSY) do *cis* e *trans*-3-metoxiciclohexanol (7) em CDCl_3 .

Paulo NCMP CQC13 out27progCOSY

Pulse Sequence: gCOSY

Solvent: CDCl₃

Ambient temperature

File: out27progCOSY

INOVA-500 "Parsun"

Relax. delay 1.000 sec

Acq. time 0.148 sec

Width 3015.2 Hz

2D Width 3015.2 Hz

Acq. date 12/01/2004

128 F2 increments

OBSERVE H1 418.3827371 MHz

DATA PROCESSING

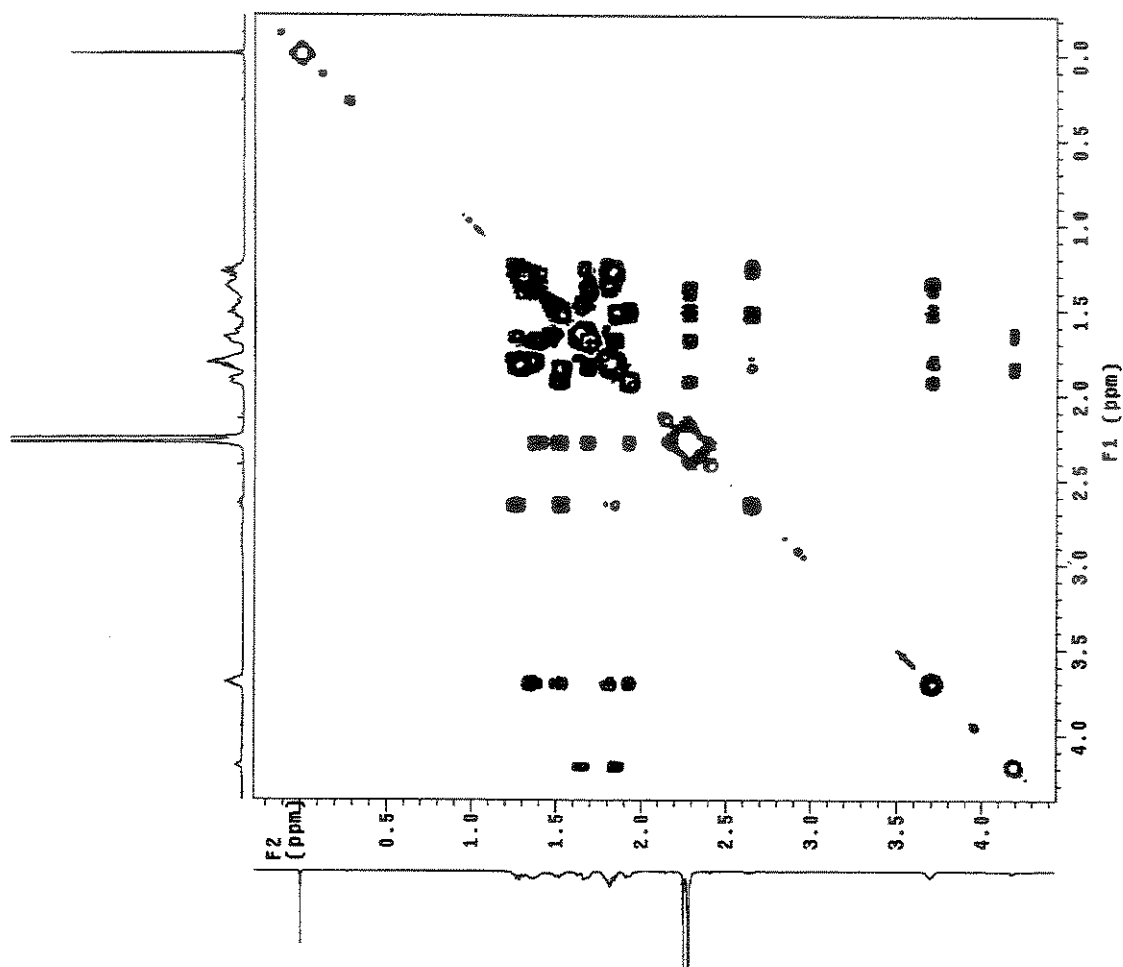
Sq. sine bell 0.078 sec

F1 DATA PROCESSING

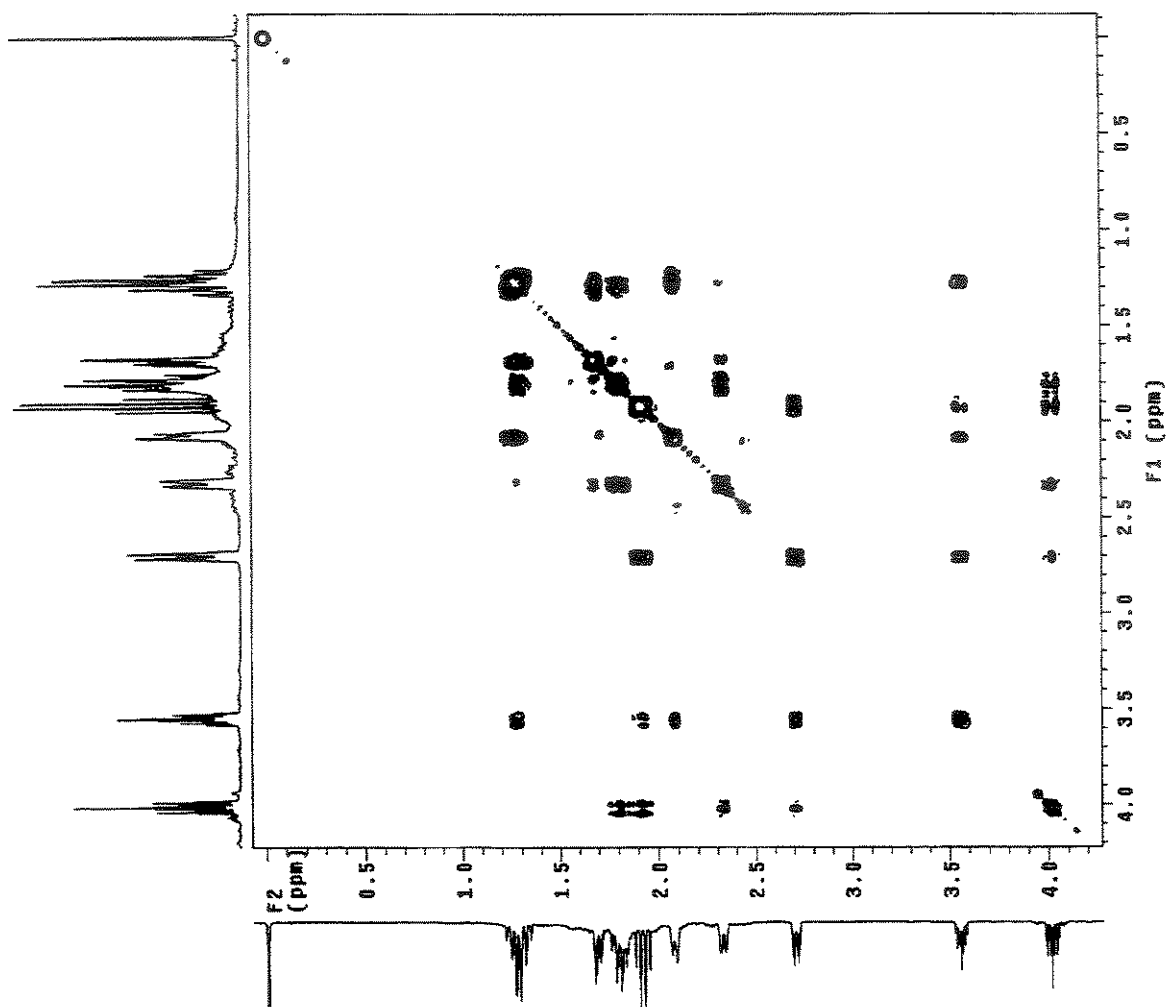
Sine bell 0.036 sec

F1 size 1024 x 1024

Total time 10 min, 21 sec

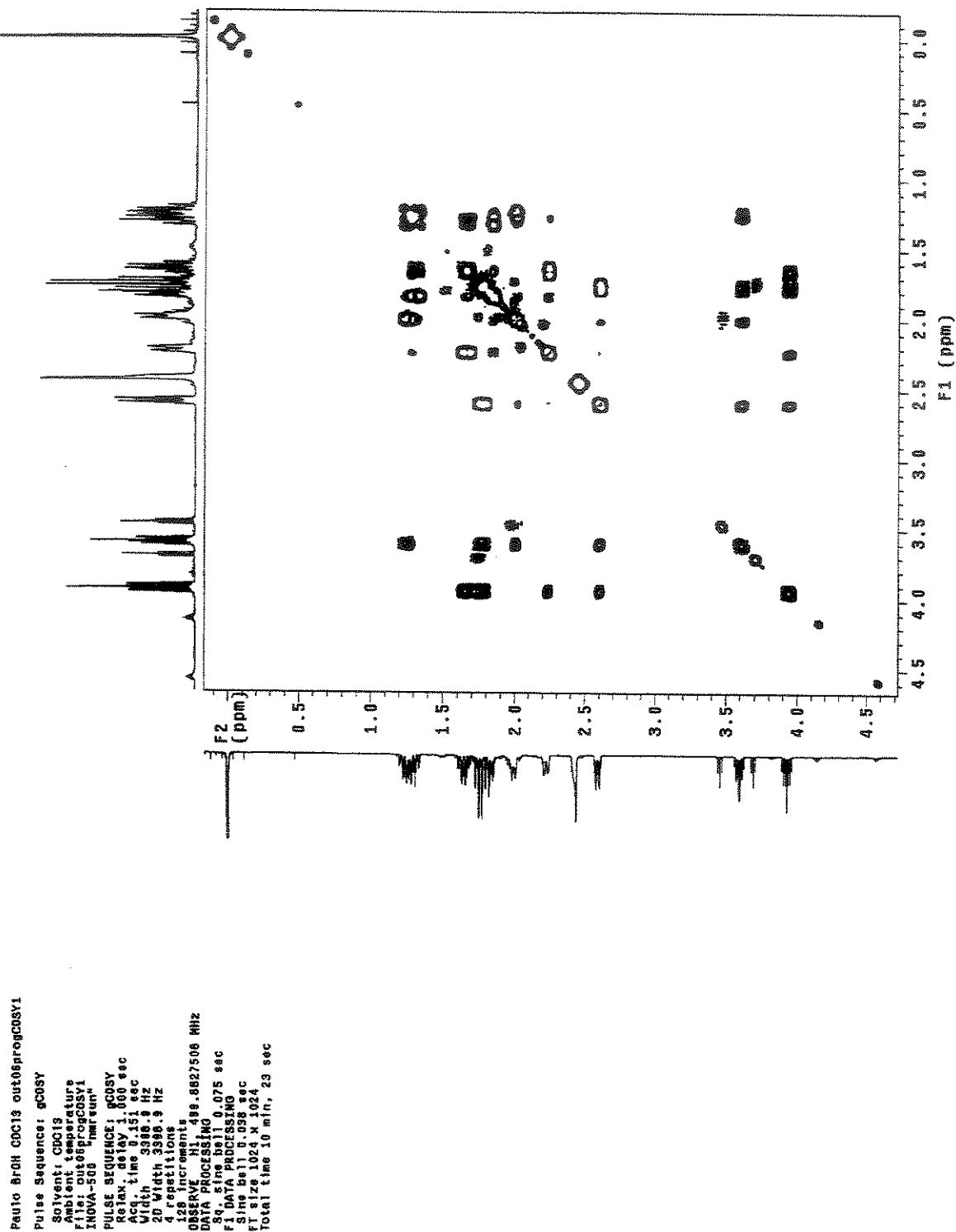


Apêndice D – 6. Espectro de correlação homonuclear $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ (gCOSY) do *cis* e *trans*-3-N,N-dimetilaminocicloexanol (6) em CDCl_3 .



Paulo IOH CDC13 out06progCOSY2
 Pulse Sequence: gCOSY
 Solvent: CDC13
 Ambient temperature
 File: out06progCOSY2
 INOVA-500 1Hmrsum
 Relax. delay 1.000 sec
 Acq. time 0.470 sec
 F1 time 0.099 sec
 2D Width 2588.0 Hz
 4 repetitions
 128 increments
 OBSERVE H1, 419.8827545 MHz
 DATA PROCESSING
 Sg. sine bell 0.099 sec
 F1 DATA PROCESSING
 Sine bell 0.049 sec
 F1 size 1024 x 1024
 Total time 10 min, 51 sec

Apêndice D — 3. Espectro de correlação homonuclear $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ (gCOSY) do *cis*-3-iodociclohexanol (4) em CDCl_3 .

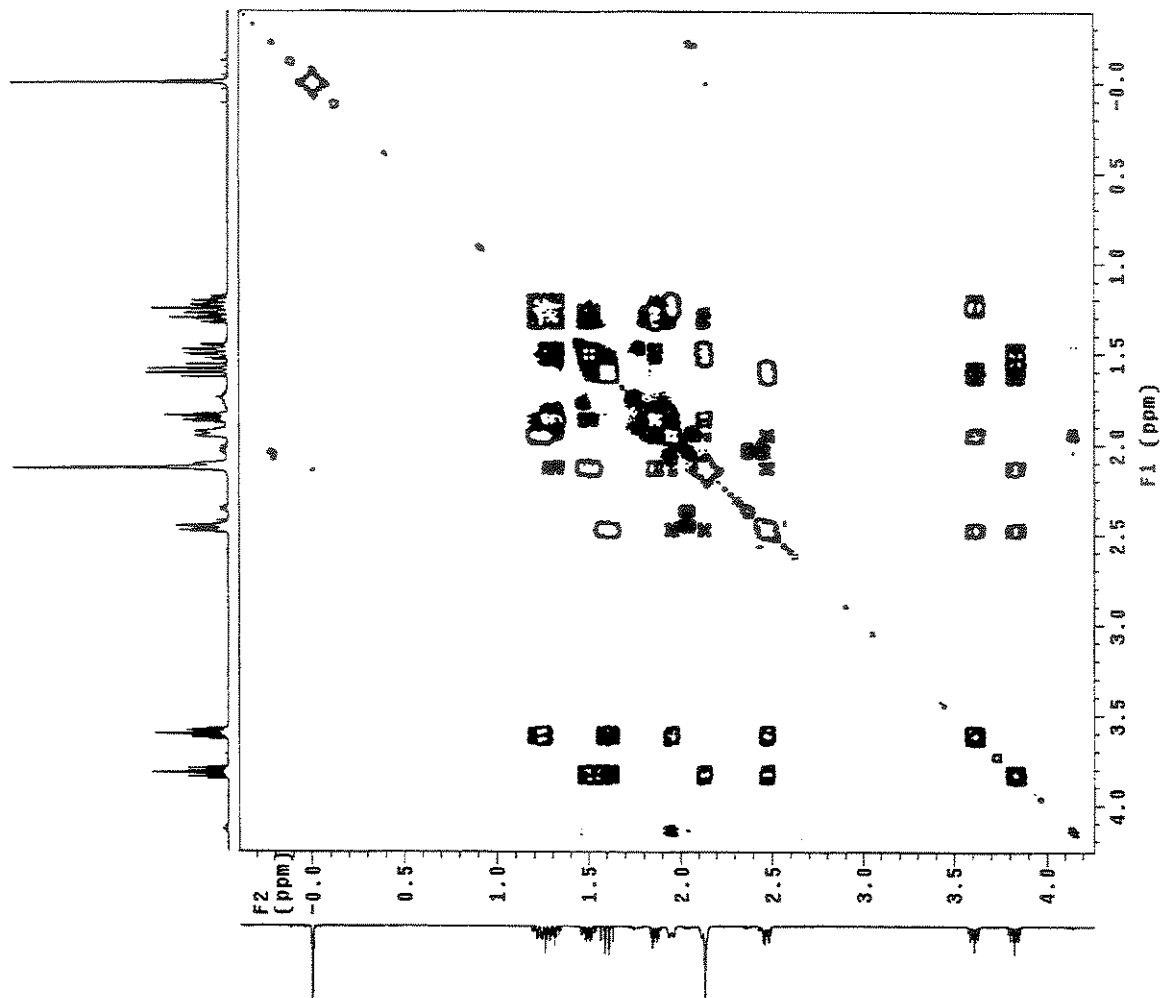


Apêndice D – 2. Espectro de correlação homonuclear $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ (gCOSY) do *cis* e *trans*-3-bromociclohexanol (3) em CDCl_3 .

```

Pulse Sequence: gc05y
Solvent: CDCl3
Solute: 1,2,3,4-tetra
File: out06p003CY
INDOV-500 1marSun"

PULSE SEQUENCE: gc05y
P1: 1.00 sec
P2: 0.05 sec
P3: 0.220 sec
P4: 0.05 sec
P5: 0.05 sec
P6: 0.05 sec
P7: 0.05 sec
P8: 0.05 sec
P9: 0.05 sec
P10: 0.05 sec
P11: 0.05 sec
P12: 0.05 sec
P13: 0.05 sec
P14: 0.05 sec
P15: 0.05 sec
P16: 0.05 sec
P17: 0.05 sec
P18: 0.05 sec
P19: 0.05 sec
P20: 0.05 sec
P21: 0.05 sec
P22: 0.05 sec
P23: 0.05 sec
P24: 0.05 sec
P25: 0.05 sec
P26: 0.05 sec
P27: 0.05 sec
P28: 0.05 sec
P29: 0.05 sec
P30: 0.05 sec
P31: 0.05 sec
P32: 0.05 sec
P33: 0.05 sec
P34: 0.05 sec
P35: 0.05 sec
P36: 0.05 sec
P37: 0.05 sec
P38: 0.05 sec
P39: 0.05 sec
P40: 0.05 sec
P41: 0.05 sec
P42: 0.05 sec
P43: 0.05 sec
P44: 0.05 sec
P45: 0.05 sec
P46: 0.05 sec
P47: 0.05 sec
P48: 0.05 sec
P49: 0.05 sec
P50: 0.05 sec
P51: 0.05 sec
P52: 0.05 sec
P53: 0.05 sec
P54: 0.05 sec
P55: 0.05 sec
P56: 0.05 sec
P57: 0.05 sec
P58: 0.05 sec
P59: 0.05 sec
P60: 0.05 sec
P61: 0.05 sec
P62: 0.05 sec
P63: 0.05 sec
P64: 0.05 sec
P65: 0.05 sec
P66: 0.05 sec
P67: 0.05 sec
P68: 0.05 sec
P69: 0.05 sec
P70: 0.05 sec
P71: 0.05 sec
P72: 0.05 sec
P73: 0.05 sec
P74: 0.05 sec
P75: 0.05 sec
P76: 0.05 sec
P77: 0.05 sec
P78: 0.05 sec
P79: 0.05 sec
P80: 0.05 sec
P81: 0.05 sec
P82: 0.05 sec
P83: 0.05 sec
P84: 0.05 sec
P85: 0.05 sec
P86: 0.05 sec
P87: 0.05 sec
P88: 0.05 sec
P89: 0.05 sec
P90: 0.05 sec
P91: 0.05 sec
P92: 0.05 sec
P93: 0.05 sec
P94: 0.05 sec
P95: 0.05 sec
P96: 0.05 sec
P97: 0.05 sec
P98: 0.05 sec
P99: 0.05 sec
P100: 0.05 sec
P101: 0.05 sec
P102: 0.05 sec
P103: 0.05 sec
P104: 0.05 sec
P105: 0.05 sec
P106: 0.05 sec
P107: 0.05 sec
P108: 0.05 sec
P109: 0.05 sec
P110: 0.05 sec
P111: 0.05 sec
P112: 0.05 sec
P113: 0.05 sec
P114: 0.05 sec
P115: 0.05 sec
P116: 0.05 sec
P117: 0.05 sec
P118: 0.05 sec
P119: 0.05 sec
P120: 0.05 sec
P121: 0.05 sec
P122: 0.05 sec
P123: 0.05 sec
P124: 0.05 sec
P125: 0.05 sec
P126: 0.05 sec
P127: 0.05 sec
P128: 0.05 sec
P129: 0.05 sec
P130: 0.05 sec
P131: 0.05 sec
P132: 0.05 sec
P133: 0.05 sec
P134: 0.05 sec
P135: 0.05 sec
P136: 0.05 sec
P137: 0.05 sec
P138: 0.05 sec
P139: 0.05 sec
P140: 0.05 sec
P141: 0.05 sec
P142: 0.05 sec
P143: 0.05 sec
P144: 0.05 sec
P145: 0.05 sec
P146: 0.05 sec
P147: 0.05 sec
P148: 0.05 sec
P149: 0.05 sec
P150: 0.05 sec
P151: 0.05 sec
P152: 0.05 sec
P153: 0.05 sec
P154: 0.05 sec
P155: 0.05 sec
P156: 0.05 sec
P157: 0.05 sec
P158: 0.05 sec
P159: 0.05 sec
P160: 0.05 sec
P161: 0.05 sec
P162: 0.05 sec
P163: 0.05 sec
P164: 0.05 sec
P165: 0.05 sec
P166: 0.05 sec
P167: 0.05 sec
P168: 0.05 sec
P169: 0.05 sec
P170: 0.05 sec
P171: 0.05 sec
P172: 0.05 sec
P173: 0.05 sec
P174: 0.05 sec
P175: 0.05 sec
P176: 0.05 sec
P177: 0.05 sec
P178: 0.05 sec
P179: 0.05 sec
P180: 0.05 sec
P181: 0.05 sec
P182: 0.05 sec
P183: 0.05 sec
P184: 0.05 sec
P185: 0.05 sec
P186: 0.05 sec
P187: 0.05 sec
P188: 0.05 sec
P189: 0.05 sec
P190: 0.05 sec
P191: 0.05 sec
P192: 0.05 sec
P193: 0.05 sec
P194: 0.05 sec
P195: 0.05 sec
P196: 0.05 sec
P197: 0.05 sec
P198: 0.05 sec
P199: 0.05 sec
P200: 0.05 sec
P201: 0.05 sec
P202: 0.05 sec
P203: 0.05 sec
P204: 0.05 sec
P205: 0.05 sec
P206: 0.05 sec
P207: 0.05 sec
P208: 0.05 sec
P209: 0.05 sec
P210: 0.05 sec
P211: 0.05 sec
P212: 0.05 sec
P213: 0.05 sec
P214: 0.05 sec
P215: 0.05 sec
P216: 0.05 sec
P217: 0.05 sec
P218: 0.05 sec
P219: 0.05 sec
P220: 0.05 sec
P221: 0.05 sec
P222: 0.05 sec
P223: 0.05 sec
P224: 0.05 sec
P225: 0.05 sec
P226: 0.05 sec
P227: 0.05 sec
P228: 0.05 sec
P229: 0.05 sec
P230: 0.05 sec
P231: 0.05 sec
P232: 0.05 sec
P233: 0.05 sec
P234: 0.05 sec
P235: 0.05 sec
P236: 0.05 sec
P237: 0.05 sec
P238: 0.05 sec
P239: 0.05 sec
P240: 0.05 sec
P241: 0.05 sec
P242: 0.05 sec
P243: 0.05 sec
P244: 0.05 sec
P245: 0.05 sec
P246: 0.05 sec
P247: 0.05 sec
P248: 0.05 sec
P249: 0.05 sec
P250: 0.05 sec
P251: 0.05 sec
P252: 0.05 sec
P253: 0.05 sec
P254: 0.05 sec
P255: 0.05 sec
P256: 0.05 sec
P257: 0.05 sec
P258: 0.05 sec
P259: 0.05 sec
P260: 0.05 sec
P261: 0.05 sec
P262: 0.05 sec
P263: 0.05 sec
P264: 0.05 sec
P265: 0.05 sec
P266: 0.05 sec
P267: 0.05 sec
P268: 0.05 sec
P269: 0.05 sec
P270: 0.05 sec
P271: 0.05 sec
P272: 0.05 sec
P273: 0.05 sec
P274: 0.05 sec
P275: 0.05 sec
P276: 0.05 sec
P277: 0.05 sec
P278: 0.05 sec
P279: 0.05 sec
P280: 0.05 sec
P281: 0.05 sec
P282: 0.05 sec
P283: 0.05 sec
P284: 0.05 sec
P285: 0.05 sec
P286: 0.05 sec
P287: 0.05 sec
P288: 0.05 sec
P289: 0.05 sec
P290: 0.05 sec
P291: 0.05 sec
P292: 0.05 sec
P293: 0.05 sec
P294: 0.05 sec
P295: 0.05 sec
P296: 0.05 sec
P297: 0.05 sec
P298: 0.05 sec
P299: 0.05 sec
P300: 0.05 sec
P301: 0.05 sec
P302: 0.05 sec
P303: 0.05 sec
P304: 0.05 sec
P305: 0.05 sec
P306: 0.05 sec
P307: 0.05 sec
P308: 0.05 sec
P309: 0.05 sec
P310: 0.05 sec
P311: 0.05 sec
P312: 0.05 sec
P313: 0.05 sec
P314: 0.05 sec
P315: 0.05 sec
P316: 0.05 sec
P317: 0.05 sec
P318: 0.05 sec
P319: 0.05 sec
P320: 0.05 sec
P321: 0.05 sec
P322: 0.05 sec
P323: 0.05 sec
P324: 0.05 sec
P325: 0.05 sec
P326: 0.05 sec
P327: 0.05 sec
P328: 0.05 sec
P329: 0.05 sec
P330: 0.05 sec
P331: 0.05 sec
P332: 0.05 sec
P333: 0.05 sec
P334: 0.05 sec
P335: 0.05 sec
P336: 0.05 sec
P337: 0.05 sec
P338: 0.05 sec
P339: 0.05 sec
P340: 0.05 sec
P341: 0.05 sec
P342: 0.05 sec
P343: 0.05 sec
P344: 0.05 sec
P345: 0.
```

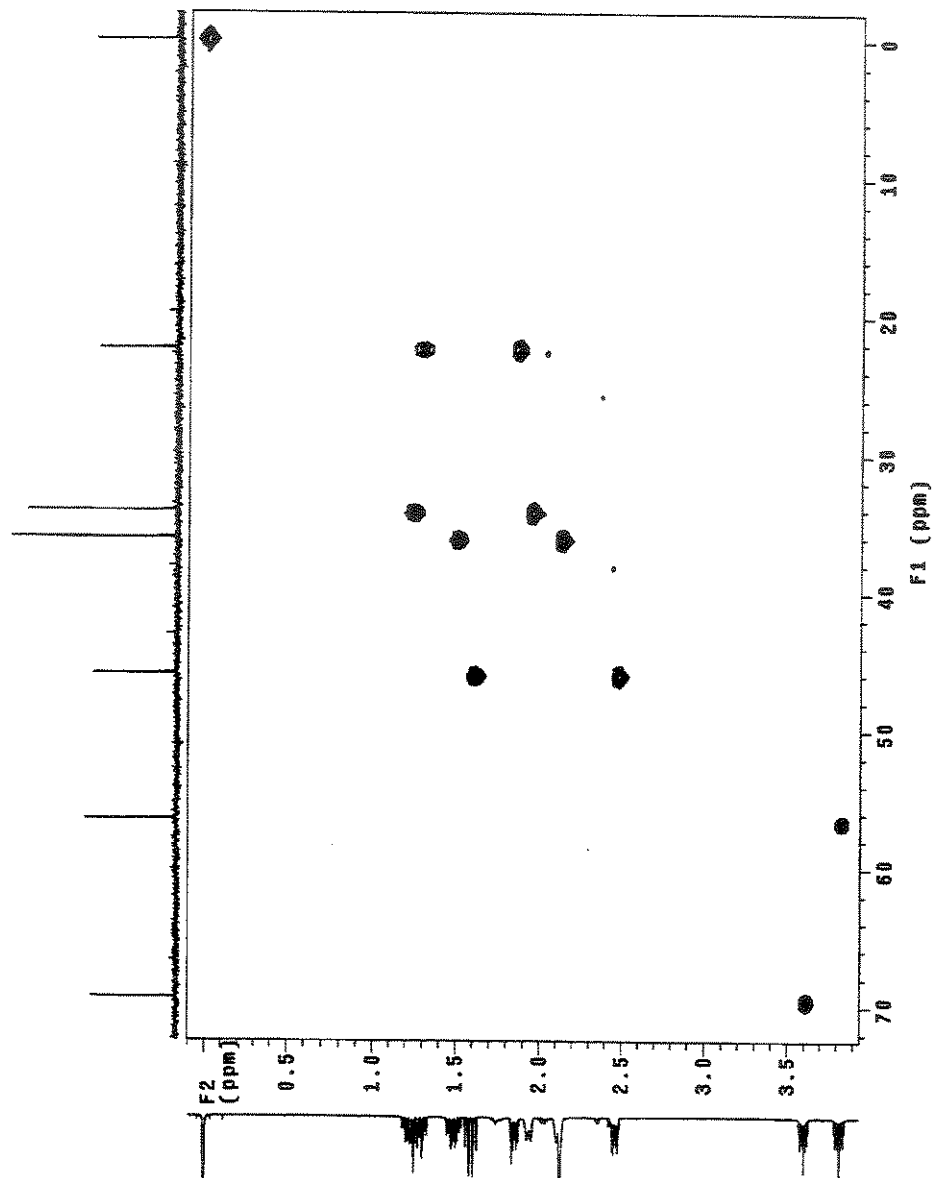


Apêndice D – 1. Espectro de correlação homonuclear $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ (gCOSY) do *cis* e *trans*-3-clorociclohexanol (2) em CDCl_3 .

Apêndice E

Paulto C10H CDC13 out09proHSQC

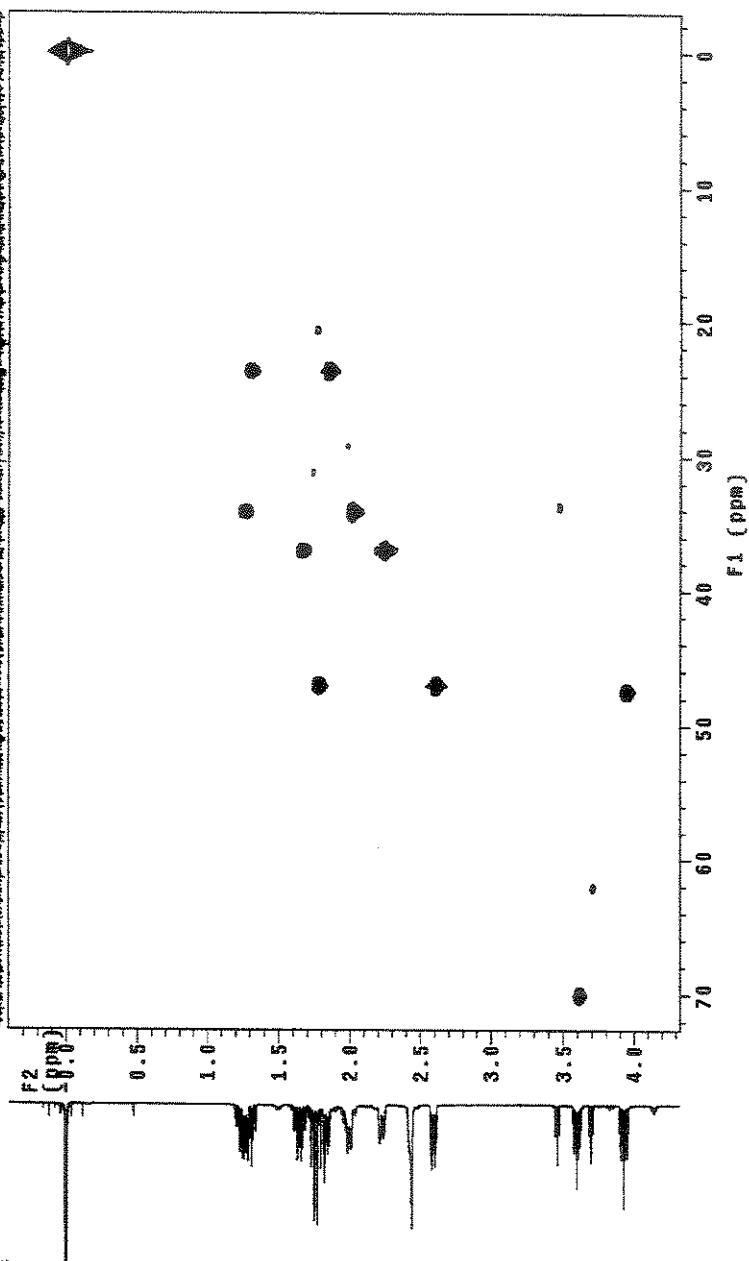
Pulse Sequence: HSQC
 Solvent: CDC13
 Ambient temperature
 User: 1-14-87
 F101 out09proHSQC
 INVA=500 "mpredn"
 PULSE SEQUENCE: HSQC
 Relax. delay 1.500 sec
 Acq. time 0.211 sec
 F1 width 2428.6 Hz
 F2 width 12400.3 Hz
 4 F2 increments
 2 x 128 increments
 OBSERVE H1 499.8627535 MHz
 DECOUPLE C13 125.7603524 MHz
 Power 50 dB
 on during acquisition
 off during delay
 GMRP-1 modulated
 DATA PROCESSING
 F1 out apodization 0.097 sec
 F2 out apodization 0.097 sec
 Gain: apodization 0.008 sec
 FI size 1024 x 512
 Total time 30 min, 55 sec



Apêndice E – 1. Espectro de correlação heteronuclear $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ (HSQC) do *cis* e *trans*-3-clorocicloexanol (2) em CDCl_3 .

Paulo BRH CDC13 out08prhSQC1

Pulse Sequence: hsqc
 Solvent: CDC13
 Ambient temperature
 User: 1-14-87
 File: out08prhSQC1
 INOVA-500 "marsun"
 PULSE SEQUENCE: hsqc
 Relax. delay 1.500 sec
 Acq. time 0.161 sec
 Width 3395.6 Hz
 F2 width 12782.6 Hz
 4 F2 increments
 2 x 128 increments
 OBSERVE H1 498.6627535 MHz
 DECOUPLE C13 125.7003817 MHz
 Power 50 dB
 on during acquisition
 off during delay
 ORP-1 modulated
 DATA PROCESSING on 0.070 sec
 F2 data processing
 F1 data processing
 Gauss equalization 0.008 sec
 FT size 1024 x 512
 Total time 28 min, 52 sec



Apêndice E -- 2. Espectro de correlação heteronuclear $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ (HSQC) do *cis* e *trans*-3-bromociclohexanol (3) em CDCl_3 .

Paulo ION CDC13 outeprophQC2

Pulse Sequence: NSQC

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

User: j14-57/MSQC2

File: outeprophQC2

INNOVA-500 1H/13C NMR

Relax. delay 1.000 sec

Acq. time 12.7 sec

Width 2560.0 Hz

2D Width 13886.1 Hz

8 repetitions

2 x 128 increments

OBSERVE H1, 499.6027561 MHz

DECOUPLE Q13, 125.7612890 MHz

Power 50 dB

on during acquisition

off during delay

QNP-3 locked

DATA ACQUISITION

QNP-3 lock 0.001 sec

QNP-3 lock 0.001 sec

QNP-3 lock 0.001 sec

QNP-3 lock 0.001 sec

QNP-3 lock 0.001 sec

QNP-3 lock 0.001 sec

QNP-3 lock 0.001 sec

QNP-3 lock 0.001 sec

QNP-3 lock 0.001 sec

QNP-3 lock 0.001 sec

QNP-3 lock 0.001 sec

QNP-3 lock 0.001 sec

QNP-3 lock 0.001 sec

QNP-3 lock 0.001 sec

QNP-3 lock 0.001 sec

QNP-3 lock 0.001 sec

QNP-3 lock 0.001 sec

QNP-3 lock 0.001 sec

QNP-3 lock 0.001 sec

QNP-3 lock 0.001 sec

QNP-3 lock 0.001 sec

QNP-3 lock 0.001 sec

QNP-3 lock 0.001 sec

QNP-3 lock 0.001 sec

QNP-3 lock 0.001 sec

QNP-3 lock 0.001 sec

QNP-3 lock 0.001 sec

QNP-3 lock 0.001 sec

QNP-3 lock 0.001 sec

QNP-3 lock 0.001 sec

QNP-3 lock 0.001 sec

QNP-3 lock 0.001 sec

QNP-3 lock 0.001 sec

QNP-3 lock 0.001 sec

QNP-3 lock 0.001 sec

QNP-3 lock 0.001 sec

QNP-3 lock 0.001 sec

QNP-3 lock 0.001 sec

QNP-3 lock 0.001 sec

QNP-3 lock 0.001 sec

QNP-3 lock 0.001 sec

QNP-3 lock 0.001 sec

QNP-3 lock 0.001 sec

QNP-3 lock 0.001 sec

QNP-3 lock 0.001 sec

QNP-3 lock 0.001 sec

QNP-3 lock 0.001 sec

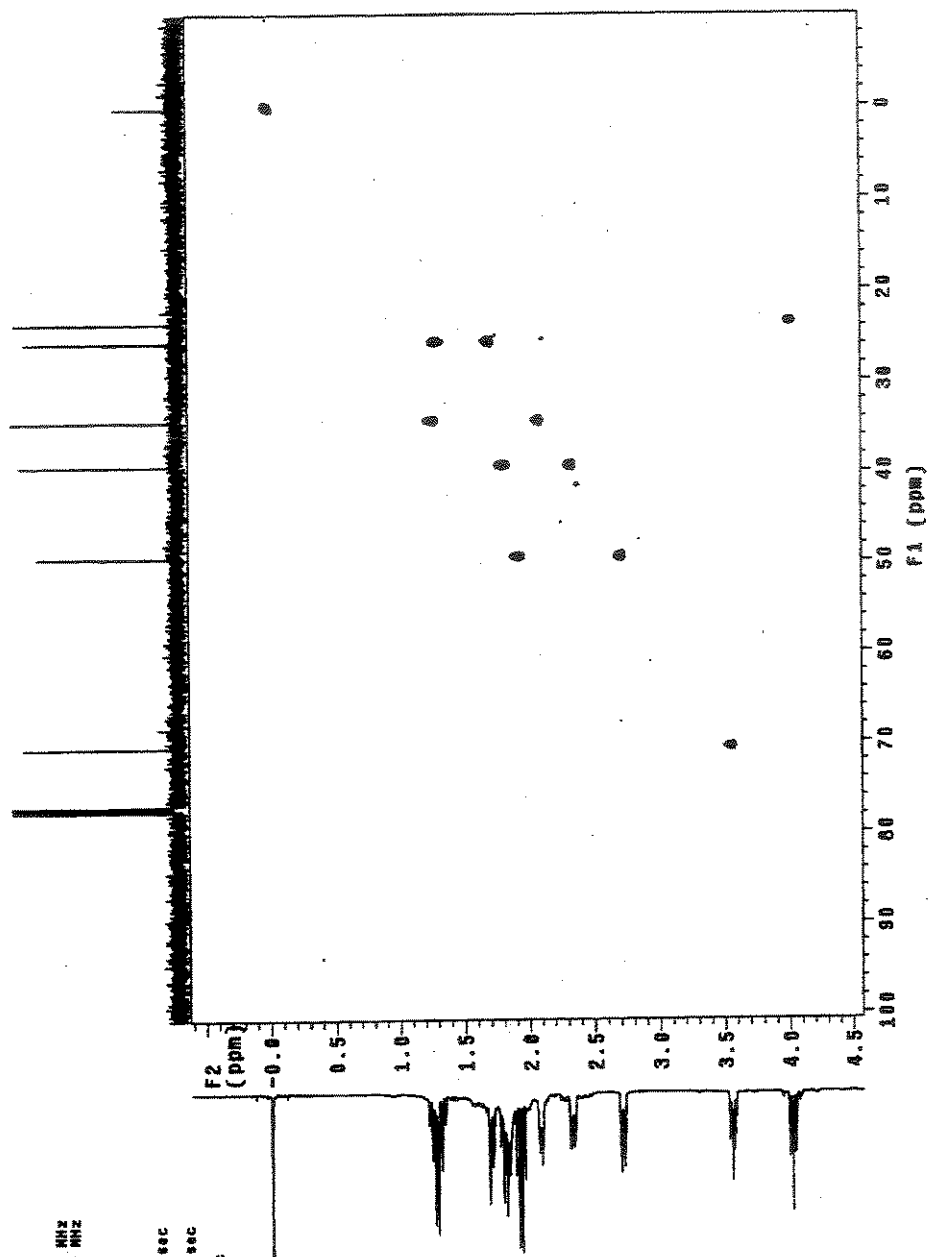
QNP-3 lock 0.001 sec

QNP-3 lock 0.001 sec

QNP-3 lock 0.001 sec

QNP-3 lock 0.001 sec

QNP-3 lock 0.001 sec



Apêndice E – 3. Espectro de correlação heteronuclear $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ (HSQC) do *cis*-3-iodociclohexanol (4) em CDCl_3 .

Paulo CH3OH CDCl3 out00prohsgc

Pulse Sequence: HSQC

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

User: 1-14-87

File: out00prohsgc

INOVA-500 "nmrsum"

Relax. delay 1.000 sec

Acq. time 0.182 sec

Width 2812.5 Hz

2D Width 13828.9 Hz

8 repetitions

2 x 128 increments

OBSERVE H1, 499.9927500 MHz

DECOUPLE C13, 125.7611856 MHz

Power 50 dB

on during acquisition

crisp during delay

Gate: 0.000 sec

DATA PROCESSING

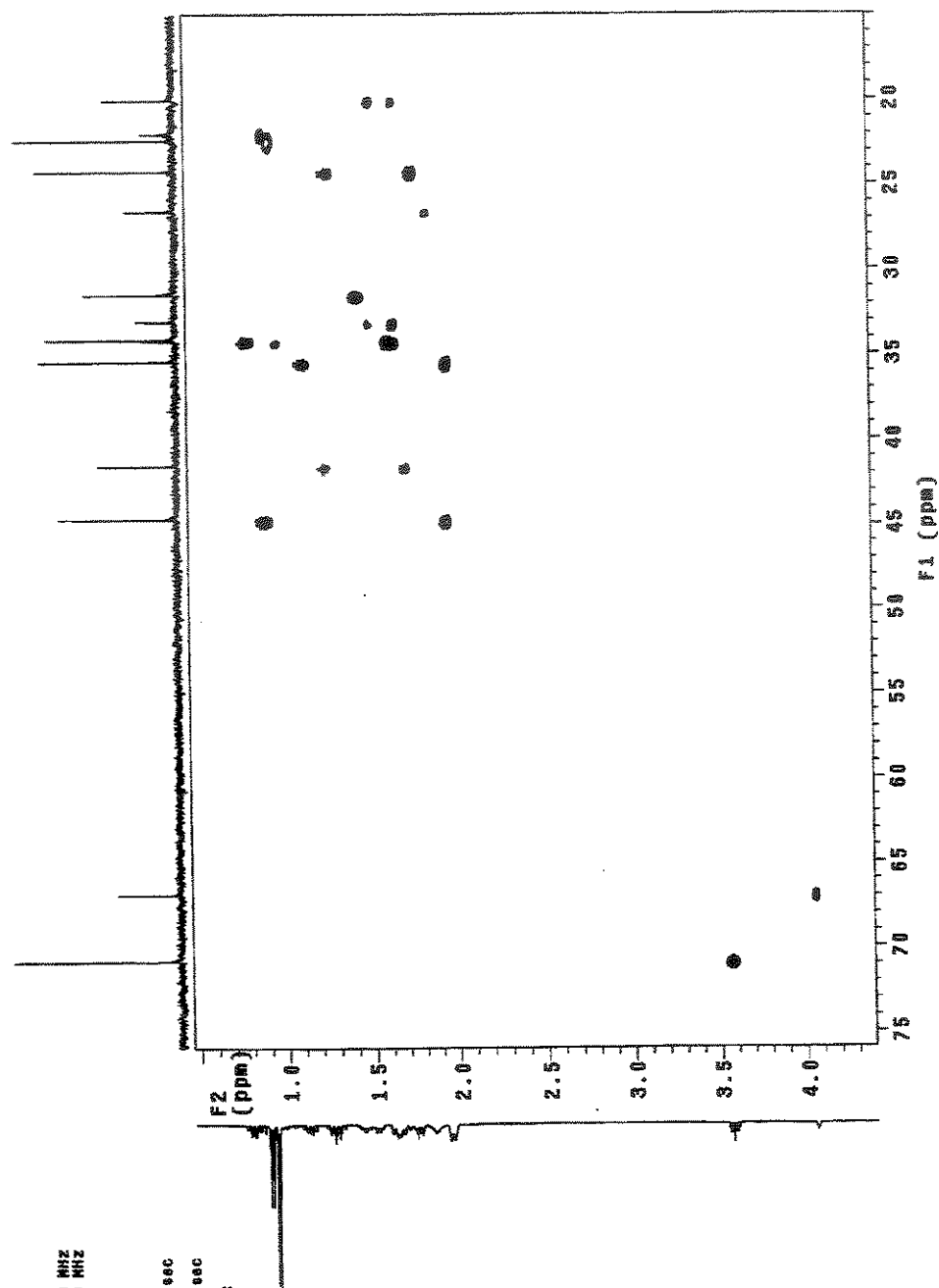
Gauss esodization 0.084 sec

F1 DATA PROCESSING 0.009 sec

Gauss esodization 0.009 sec

PT size 1024 x 1024

Total time 42 min, 48 sec



Apêndice E – 4. Espectro de correlação heteronuclear $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ (HSQC) do *cis* e *trans*-3-metilcicloexanol (5) em CDCl_3 .

Paulo MCDMP CDC13 out27proh8QC4

Pulse Sequence: HSQC

Solvent: CDCl₃

Ambient temperature

User: 1-14-97

File: out27proh8QC4

INOVA-500 "nursun"

Relax. delay 1.000 sec

Acq. time 0.125 sec

20 Width 13822.9 Hz

8 repetitions

2 x 128 increments

OBSERVE H1, 499.8627802 MHz

DECOUPLE C13, 125.7015946 MHz

Power 0 dB acquisition

on during delay

QAP-1 modulated

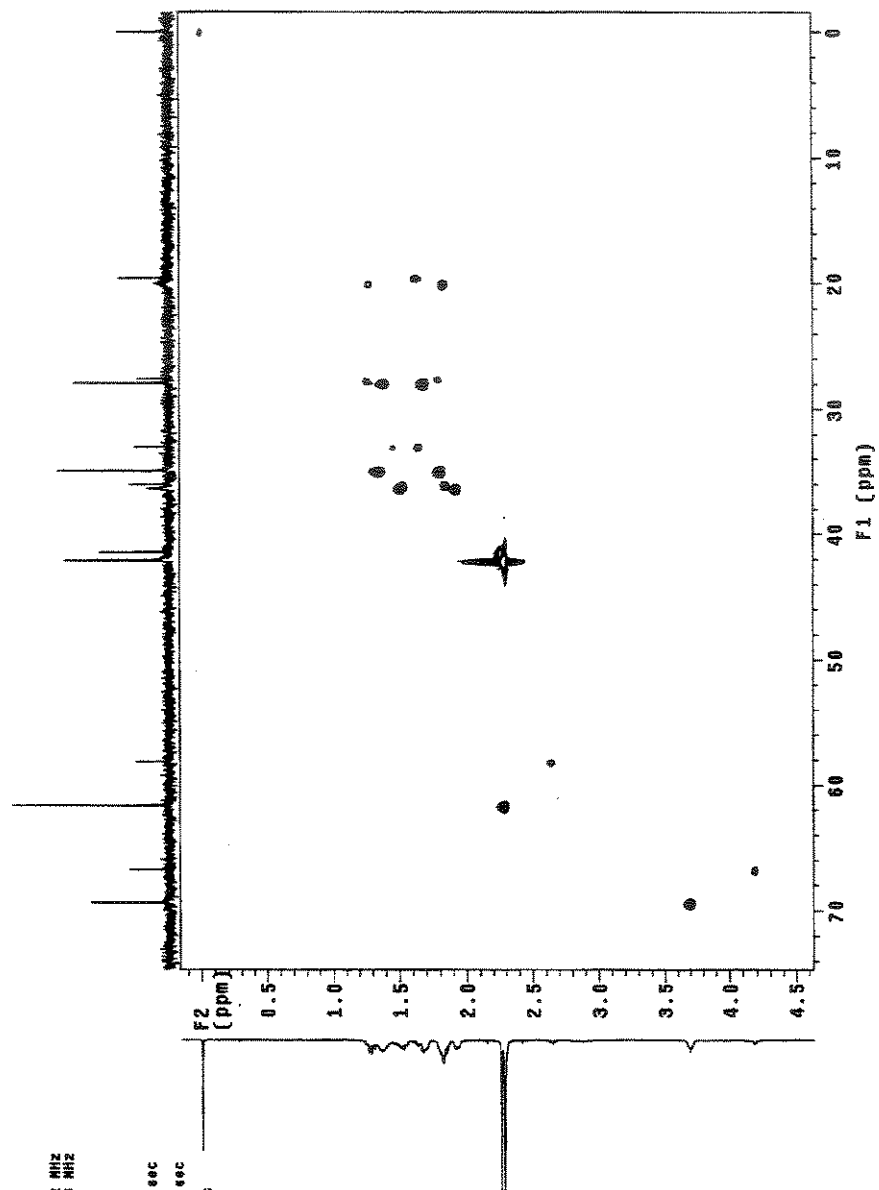
DATA PROCESSING

Gauss apodization 0.007 sec

F1 DATA PROCESSING 0.009 sec

FT data 1024 x 1024

Total time 41 min, 33 sec



Apêndice E – 6. Espectro de correlação heteronuclear ¹H x ¹³C (HSQC) do *cis* e *trans*-3-N,N-dimetilaminocicloexanol (6) em CDCl₃.

Paulo CH300H CDC13 nov23proHSQC11

Pulse Sequence: HSQC

Solvent: CHCl3

Acquire time: 1.149

File: nov23proHSQC11

INNOVA-500 [mrsun]

Relax. delay 1.000 sec

Acq. time 0.179 sec

Width 2003.7 Hz

2D Width 12044.6 Hz

16 repetitions

2 x 128 increments

OBSERVE H1, 400.8627480 MHz

DECOUPLE C13, 125.7608587 MHz

Power 50 dB

on during acquisition

off during delay

GRAP-1 modulated

DATA PROCESSING

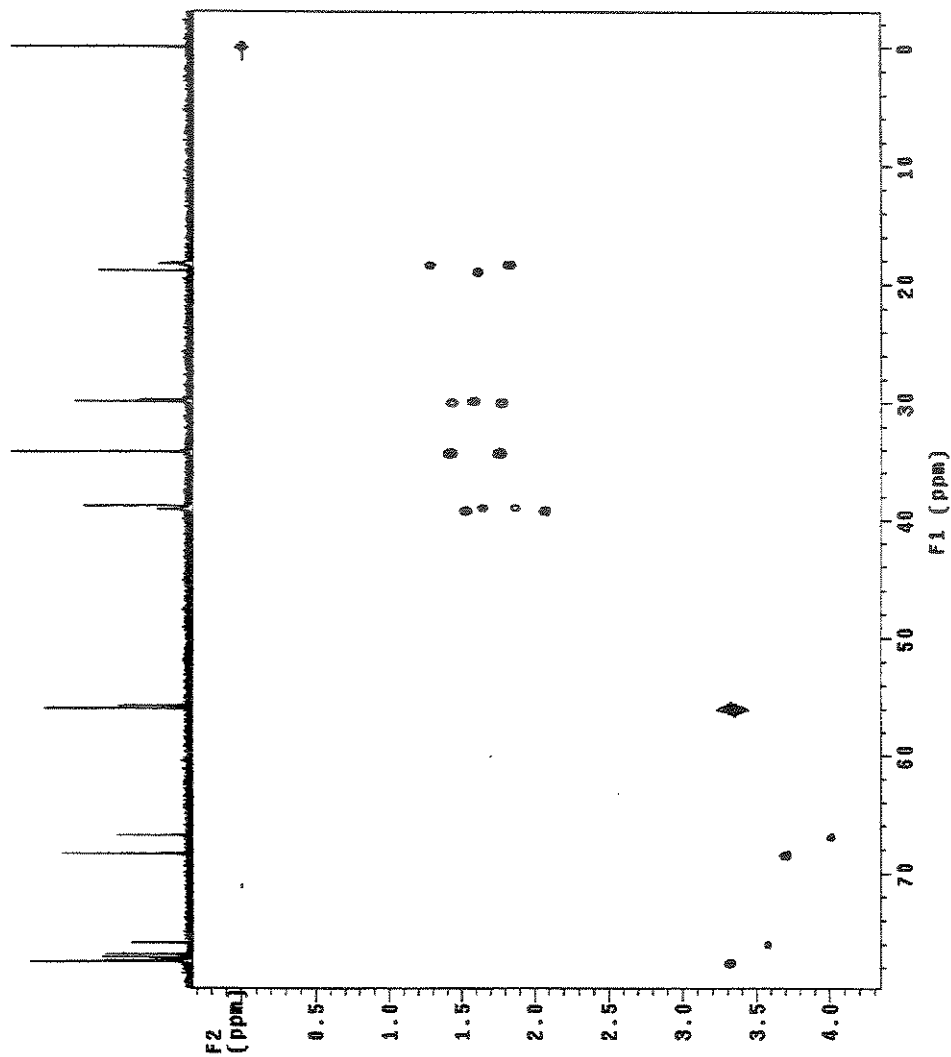
Gauss apodization 0.001 sec

F2 DATA PROCESSING 0.011 sec

F1 Data Processing 0.000 sec

FT size 1024 x 1024

Total time 1 hr, 24 min, 37 sec



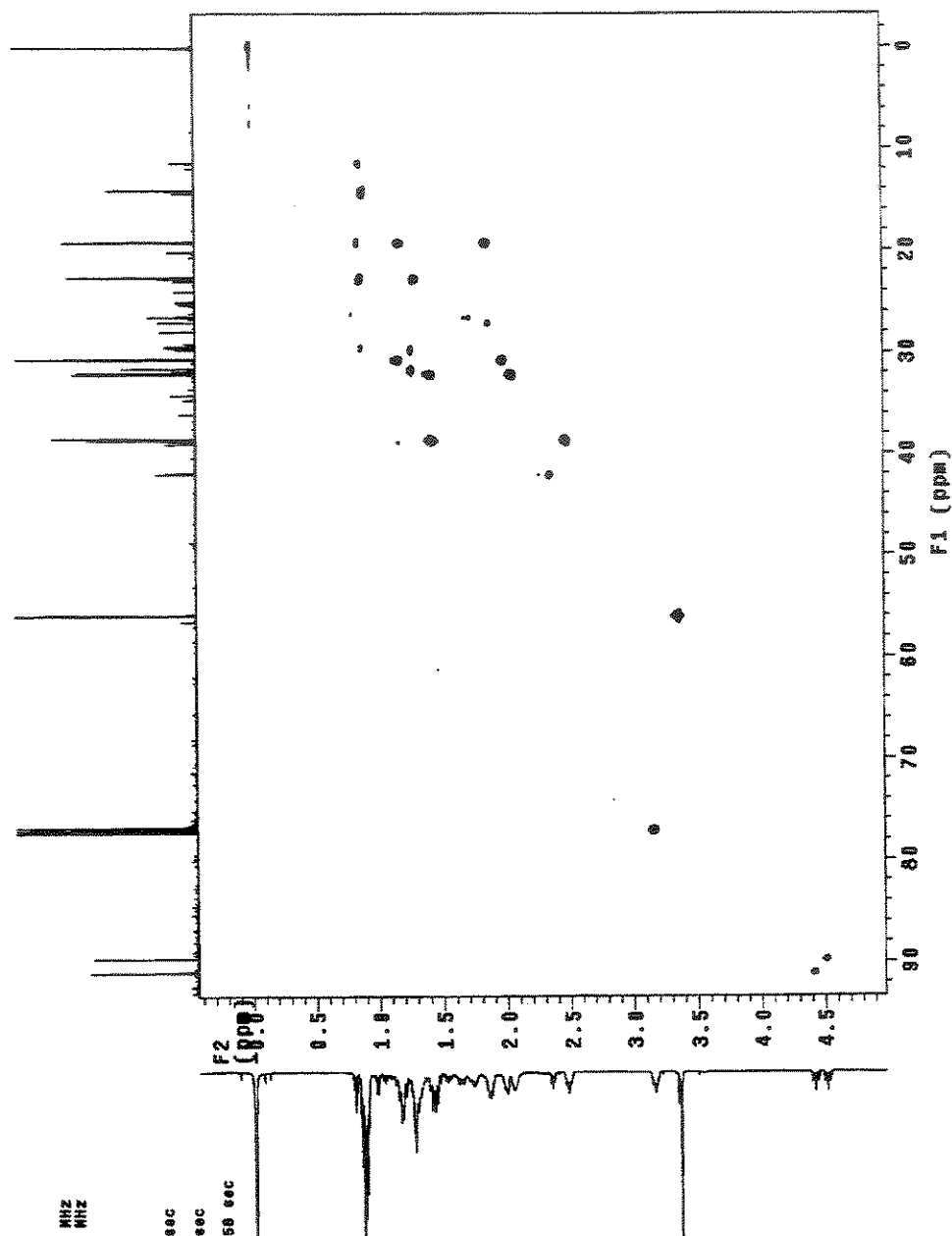
Apêndice E – 7. Espectro de correlação heteronuclear $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ (HSQC) do *cis* e *trans*-3-metoxicicloexanol (7) em CDCl_3 .

Paulo FOCHS comp. CDC19 jan90proHSQC24

Pulse Sequence: HSQC

Solvent: CDC19
Temp. 25.0 C / 298.1 K
User: 1-14-87
File: Jan90proHSQC24
INOVA-500 "mrseun"

Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 8.266 sec
Width 4890.7 Hz
2D Width 13100.0 Hz
14 repetitions
2 x 128 increments
OBSERVE H1, 498.862750 MHz
DECOUPLE C19, 125.701854 MHz
Power 50 dB
on during acquisition
off during delay
GARP-1 modulated
DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.086 sec
F1 DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.066 sec
FT size 2048 x 1024
Total time 1 hr, 15 min, 58 sec



Apêndice E – 8. Espectro de correlação heteronuclear $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ (HSQC) do *cis*-3-fluór-1-metoxicicloexano (8) em CDCl_3 .

Paulo C10CN3 CDC13 Jan28proh3QC

Pulse Sequence: H800

Solvent: CDC13

Ambient temperature

User: 1-14-87

File: Jan28proh3QC

INOVA-500 "martin"

Relax. delay 1.500 sec

Acq. time 0.131 sec

Width 3315.0 Hz

TD Width 17828.8 Hz

2 H¹ isotopes

2 H¹³ isotopes

ONSET OF H₂O 9002575 MHz

DECOUPLE C13 125.7015760 MHz

Power 42 dB

on during acquisition

off during delay

GARP-1 modulated

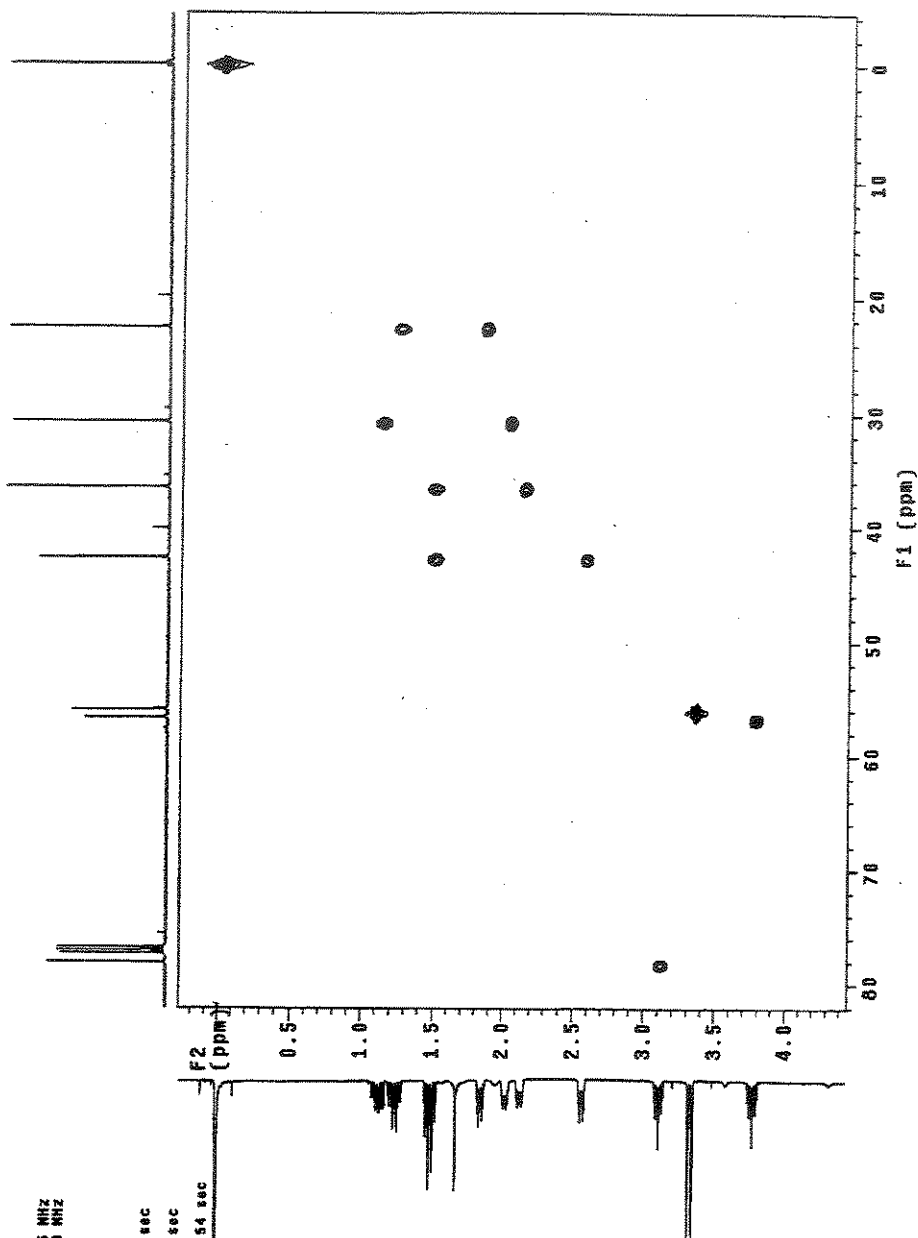
DATA PROCESSING

Units apodization 0.080 sec

F2 DATA PROCESSING 0.007 sec

PT size 1021

Total time 1 hr, 25 min, 54 sec



Apêndice E – 9. Espectro de correlação heteronuclear $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ (HSQC) do *cis* e *trans*-3-cloro-1-metoxicicloexano (9) em CDCl_3 .

Paulo BROCHS CDC13 revisiproHSQC1

Pulse Sequence: HSQC

Solvent: CDC13

Ambient Temperature

File: revisiproHSQC1

INOVA-500 (Marsuini)

Relax. delay 1.500 sec

Acq. time 0.167 sec

Width 3078.9 Hz

2D Width 12734.6 Hz

12 repetitions

12 increments

DECOUPLE C13: 125.766085 MHz

Power 50 dB

on during acquisition

off during delay

DATA ACQUISITION

DATA PROCESSING

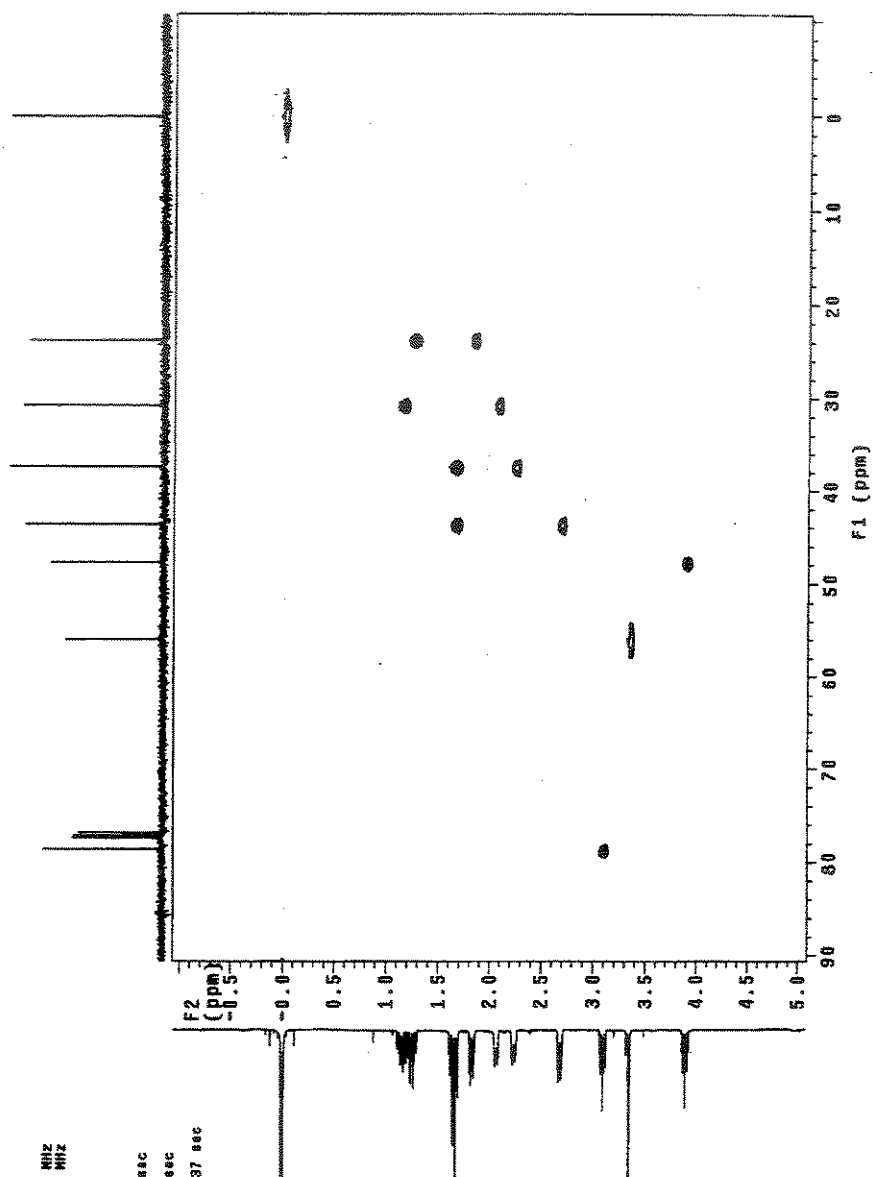
FOUR: 0.077 sec

F1 DATA PROCESSING

Gauss apodization 0.005 sec

FT size 1024 x 512

Total time 1 hr, 28 min, 37 sec



Apêndice E – 10. Espectro de correlação heteronuclear $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ (HSQC) do *cis*-3-bromo-1-metoxiciclohexano (10) em CDCl_3 .

Paulo IOCHS CDC13 out06proh0QC3

Pulse Sequence: HSQC

Solvent: CDCl3

Acquisition temperature

File: out06proh0QC3

INOVA-500 "harsun"

Relax. delay 1.000 sec

Acq. time 0.219 sec

Width 2398.4 Hz

2D Width 13826.8 Hz

8 repetitions

2 x 128 increments

OBSERVE H1, 499.862758 MHz

DECOUPLE C13, 125.7611858 MHz

Power 50 dB

on during acquisition

off during delay

data processing

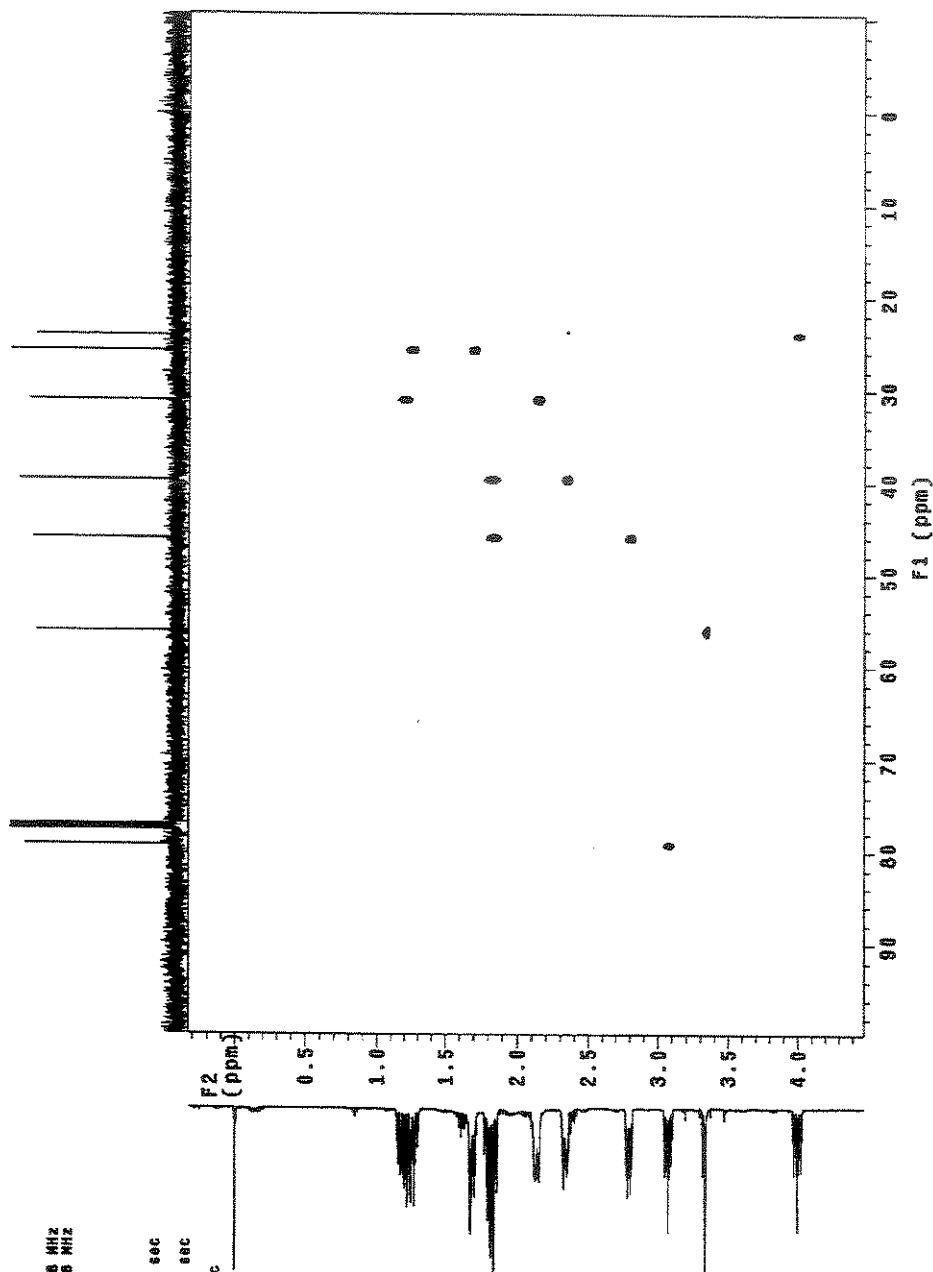
GAUSS apodization 0.088 sec

F1 DATA PROCESSING

Gauss apodization 0.009 sec

FT size 1024 x 1024

Total time 43 min, 54 sec



Apêndice E – 11. Espectro de correlação heteronuclear $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ (HSQC) do *cis*-3-iodo-1-metoxicicloexano (11) em CDCl_3 .

Paulo MeMe CDC13 out08proH8QC1

Pulse Sequence: H8QC

Solvent: CDC13

Ambient temperature

User: 1-14-87

File: out08proH8QC1

INNOVA-500 1H/13C

Relax. delay 1.000 sec

Acq. time 0.219 sec

Width 2593.2 Hz

SD width 18237.1 Hz

2 H 125 MHz

2 H 125 MHz

DECOUPLE C13, 125.7019578 MHz

Power 50 dB

on during acquisition

off during delay

GARP-1 modulated

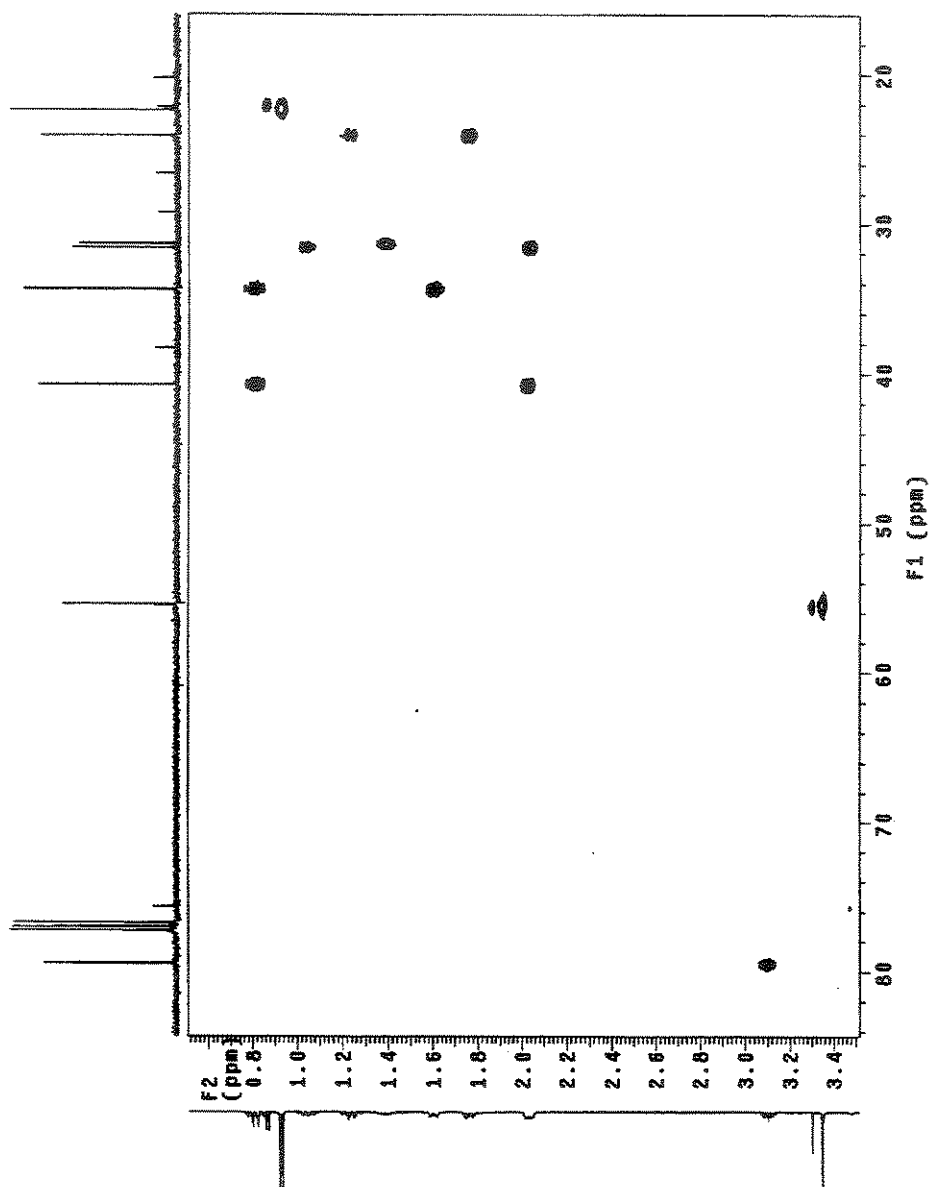
DATA PROCESSING

Fourier apodization 0.191 sec

F2 DATA PROCESSING 0.008 sec

PT size 1024x1024

Total time 44 min, 5 sec



Apêndice E – 12. Espectro de correlação heteronuclear $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ (HSQC) do *cis* e *trans*-3-metil-1-metoxiciclohexano (12) em CDCl_3 .

Paulo NOR CDC13 nov23prohqc13

Pulse Sequence: HSQC

Solvent: CDC13

Ambient temperature

User: 1-14-87

File: nov23prohqc13

INOVA-500 "mariaun"

Relax. delay 1.000 sec

Acq. time 0.155 sec

Width 3313.3 Hz

2D Width 12826.3 Hz

61.188 MHz

2 x 128

2 x 128

2 x 128

2 x 128

2 x 128

2 x 128

2 x 128

2 x 128

2 x 128

2 x 128

2 x 128

2 x 128

2 x 128

2 x 128

2 x 128

2 x 128

2 x 128

2 x 128

2 x 128

2 x 128

2 x 128

2 x 128

2 x 128

2 x 128

2 x 128

2 x 128

2 x 128

2 x 128

2 x 128

2 x 128

2 x 128

2 x 128

2 x 128

2 x 128

2 x 128

2 x 128

2 x 128

2 x 128

2 x 128

2 x 128

2 x 128

2 x 128

2 x 128

2 x 128

2 x 128

2 x 128

2 x 128

2 x 128

2 x 128

2 x 128

2 x 128

2 x 128

2 x 128

2 x 128

2 x 128

2 x 128

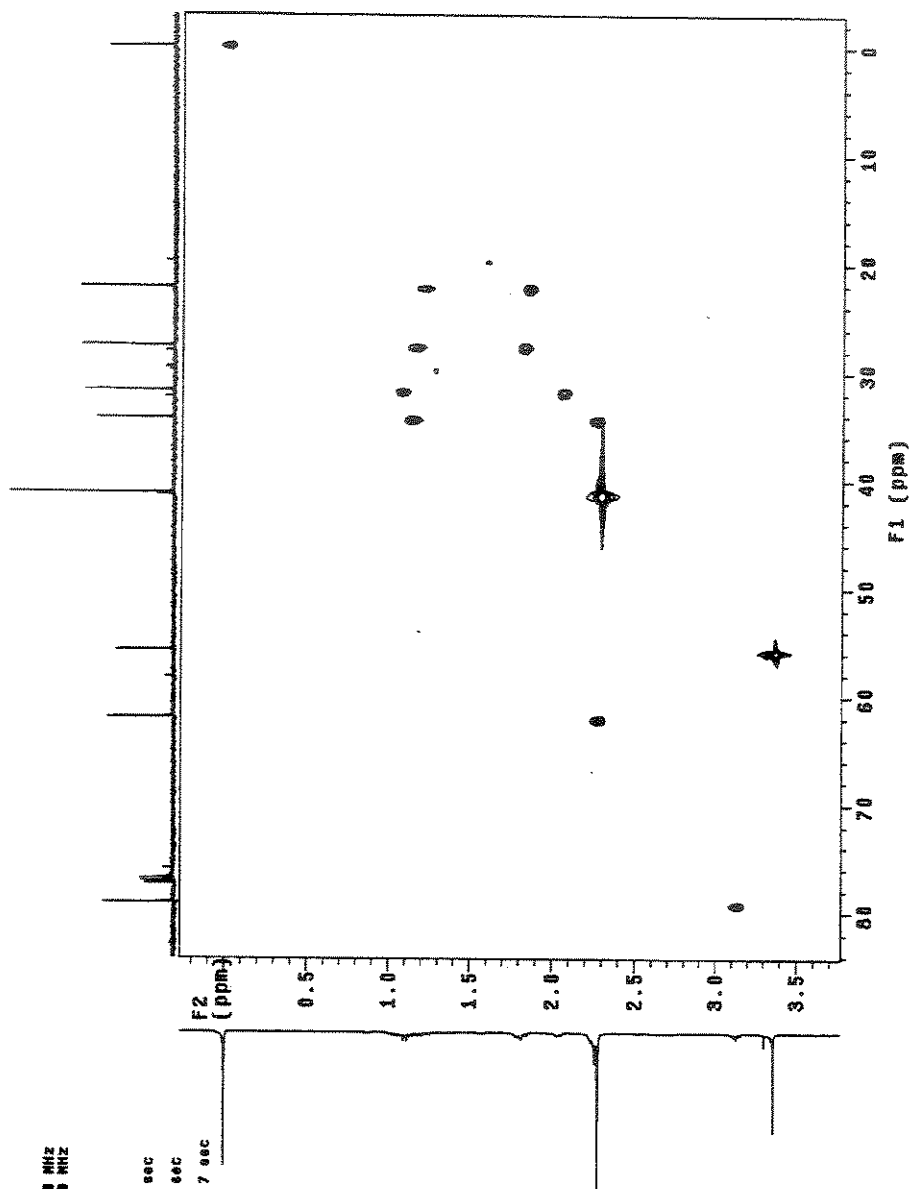
2 x 128

2 x 128

2 x 128

2 x 128

2 x 128



Apêndice E - 14. Espectro de correlação heteronuclear $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ (HSQC) do *cis* e *trans*-3-N,N-dimetilamino-1-metoxicicloexano (13) em CDCl_3 .

Paulo DIOB CQC18 JentisproHSC

Pulse Sequence: HSCQ

Solvent: CDCl₃

Temp: 30.0 C / 303.1 K

User: JentisproHSC

File: JentisproHSC

INOVA-300 JentisproHSC

Relax: delay 1.000 sec

Acq: time 0.226 sec

Width 2267.5 Hz

2D Width 12498.7 Hz

20 repetitions

2 x 128 increments

QPCNP: N1, 400.5057488 MHz

PROCP: CQ, 125.7065440 MHz

Acq: on during delay

off during acquisition

GARP-1 modulated

DATA PROCESSING

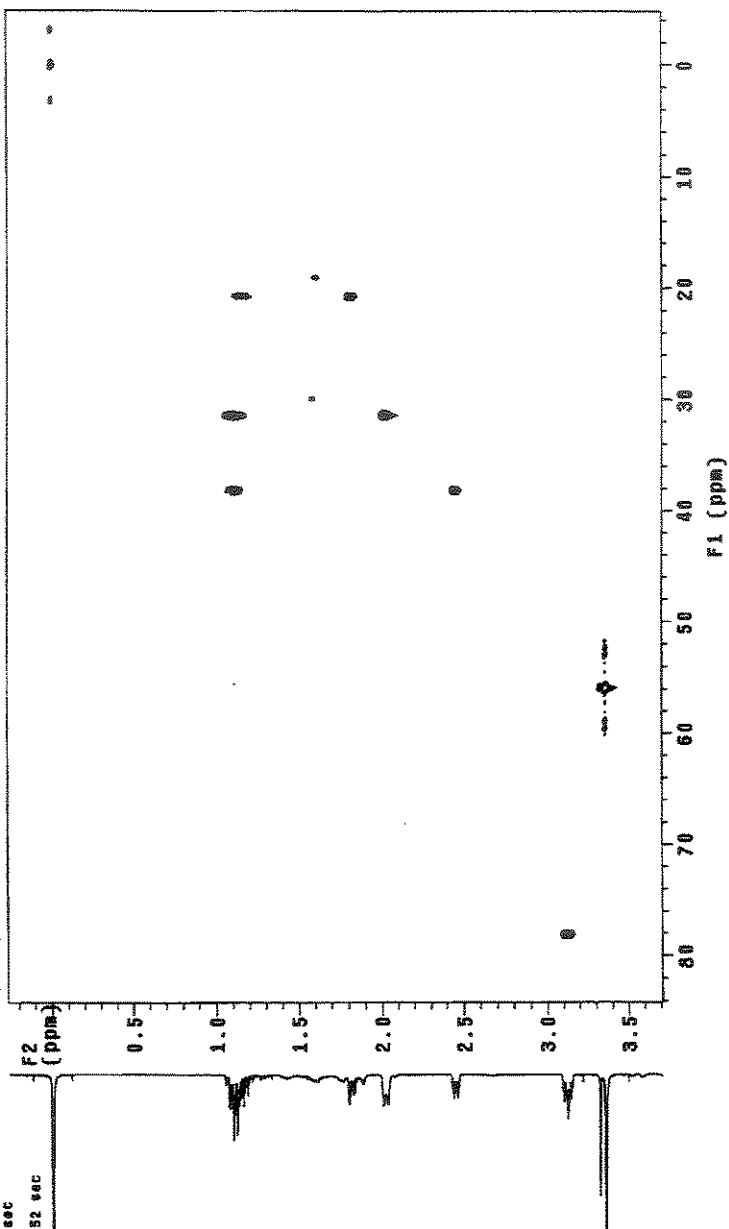
Gauss apodization 0.164 sec

F1 DATA PROCESSING 0.010 sec

Gauss apodization 0.104 sec

File: JentisproHSC

Total time 1 hr, 40 min, 52 sec



Apêndice E – 15. Espectro de correlação heteronuclear $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ (HSCQ) do *cis* e *trans*-1,3-dimetoxicicloexano (**14**) em CDCl_3 .

Apêndice F

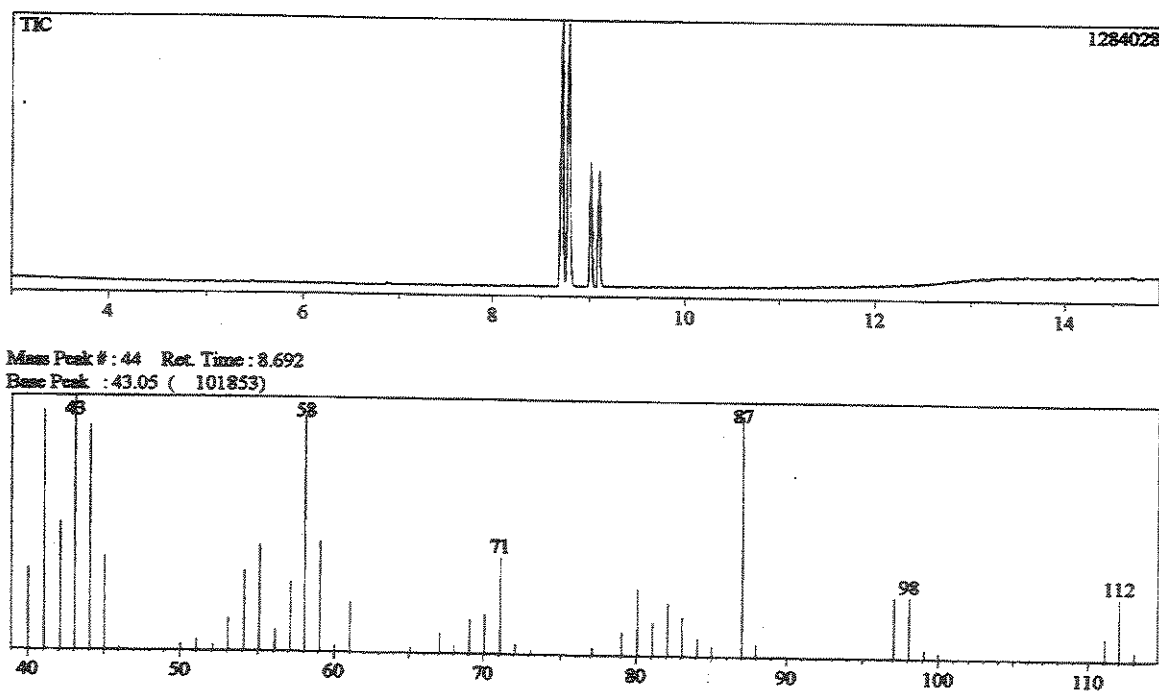
Apêndice F1. Síntese do 3-clorocicloexeno⁸³

Num balão de 125 mL equipado com condensador de refluxo, agitador magnético e banho de glicerina, adicionou-se 8g (59,93 mmol) de N-clorosuccinimida, 20 mL (197,8 mmol) de cicloexeno e 60 mL de CCl_4 . A mistura foi aquecida até 130°C , onde foi mantido em refluxo durante 24 hs. Durante o refluxo ocorreu um amarelamento da solução e o sal da mistura, ficou em suspensão. Após as 24 hs o balão foi resfriado e a solução foi filtrada com o auxílio de uma trompa de vácuo, o resíduo foi extraído com CCl_4 (2 x 20 mL). Depois a porção líquida foi transferida para um balão de 125 mL e levado para um evaporador rotatório para extração do solvente. Analisou-se o produto em GC-MS, onde descobriu-se que apareceu uma mistura de 3 compostos, o 3-clorocicloexeno e os prováveis 1,2-diclorocicloexano e 2-cloro-1-cicloexanol, fez-se a destilação em um microssistema de destilação e conseguiu-se obter 1,22g (17,5%) de um líquido incolor com ponto de ebulição de $44-45^\circ\text{C}$ / 17 mmHg que foi identificado como o 3-clorocicloexeno.

Apêndice F2. Preparação da dimetilamina seca

Em um balão de 3 bocas de 250 mL contendo hidróxido de sódio até a metade, equipado com funil de adição (contendo 70 mL de solução de dimetilamina 40 %) e uma coluna de destilação de vigreux (conectada a um balão de 100 mL à -30°C), adicionou-se gota a gota 70 mL de dimetilamina 40% por 2 horas, como a dimetilamina tem ponto de ebulição de 7°C , a solução em contato com NaOH, liberou a dimetilamina na forma gasosa que foi coletado no balão resfriado à -30°C .

Apêndice G



Apêndice G – 1. Cromatograma e espectro de massas do *cis* e *trans*-3-metoxicicloexanol (7), em acetato de etila.