



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA**

CAIO RICARDO FAIAD DA SILVA

**ESTUDO EXPERIMENTAL E TEÓRICO DAS CONSTANTES DE
ACOPLAMENTO $^nJ_{CH}$ (n = 1, 2, 3) EM ADAMANTANOS SUBSTITUÍDOS**

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

ORIENTADOR: PROF. DR. ROBERTO RITTNER NETO

**ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA
POR CAIO RICARDO FAIAD DA SILVA, E ORIENTADA PELO PROF. DR. ROBERTO RITTNER NETO.**

Assinatura do Orientador

CAMPINAS, 2011

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR LEDENICE SIMÃO MARTINS - CRB8/3911
BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA DA UNICAMP

Si38e	Silva, Caio Ricardo Faiad da (1987-). Estudo experimental e teórico das constantes de acoplamento $^nJ_{CH}$ ($n = 1, 2, 3$) em adamantanos substituídos / Caio Ricardo Faiad da Silva. -- Campinas, SP: [s.n], 2011. Orientador: Roberto Rittner Neto. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química. 1. Ressonância magnética nuclear. 2. Constante de acoplamento. 3. Hiperconjugação. 4. Cálculos teóricos. I. Rittner Neto, Roberto. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.
-------	--

Título em inglês: Experimental and theoretical study of $^nJ_{CH}$ ($n = 1, 2, 3$) spin-spin coupling constants in substituted adamantane

Palavras-chaves em inglês:

Nuclear magnetic resonance
Coupling constants
Hyperconjugation
Theoretical calculations

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Mestre em Química na área de Química Orgânica

Banca examinadora:

Roberto Rittner Neto [Orientador]
Álvaro Cunha Neto
Paulo Cesar Muniz de Lacerda Miranda

Data de defesa: 16/12/2011

Programa de Pós-Graduação: Química

Mestre Jonas

Dentro da baleia mora mestre Jonas,
Desde que completou a maioridade,
A baleia é sua casa, sua cidade,
Dentro dela guarda suas gravatas, seus ternos de linho.

(refrão)

E ele diz que se chama Jonas,
E ele diz que é um santo homem,
E ele diz que mora dentro da baleia por vontade própria,
E ele diz que está comprometido,
E ele diz que assinou papel,
Que vai mantê-lo dentro da baleia,
Até o fim da vida,
Até o fim da vida.

Dentro da baleia a vida é tão mais fácil,
Nada incomoda o silêncio e a paz de Jonas.
Quando o tempo é mal, a tempestade fica de fora,
A baleia é mais segura que um grande navio.

(refrão)

Até subir pro céu

música de Sá, Rodrix & Guarabyra

AGRADECIMENTOS

Aos Prof. Dr. Roberto Rittner e Prof. Dr. Claudio F. Tormena por ter dado a oportunidade da realização deste trabalho;

Aos colegas do LFQO: Francisco (Chicão), Janaína (Jana), Lucas, Pedro, Cleverson (Bocca), Raphael (Thetha), Gláucia, Thaís, Karen, Denize, Fernanda, Rodrigo (Mineiro), Michelle (Mineira), Claudimar, Monique e César. Em especial aos amigos Denize, Michelle, César e Karen pelo companheirismo e as boas risadas;

À minha família: Creusa (Mãe), José, mais conhecido como Schel (Pai), Luiz (Padrasto), Silvana (Madrasta); aos irmãos: Juliana, Diego, Fernanda, Vitor, Wagner, Aline e Mateus; e aos meus sobrinhos lindos que sem eles saberem me fizeram refletir sobre as minhas concepções de vida: Gabriel, João e Dominique.

Aos meus amigos do Bloco 2C da Moradia da Unesp São José do Rio Preto: Luciana, José (Zé), Jesuelem (Jê), Gil (Pika), Muriella (Muri), Lana, Gustavo, Jéssica, Bárbara, Leandro (Salsicha), Leandro, Claudinei e Priscyla, pelos grandes momentos que tivemos nesses reencontros durante esses últimos três anos sempre regados a muita cerveja, multi-papos e muita música. Adoro vocês!!

Às Prof. Dr. Ieda A. Pastre, Prof. Dr. Vera A. O. Tiera e Prof. Dr. Lídia M. A. Plicas da Unesp que me guiaram por um importante caminho profissional: Ensino de Química;

À FAPESP pela bolsa de Mestrado.

CURRICULUM VITAE

CAIO RICARDO FAIAD DA SILVA

Endereço: Rua Três, nº03, fds - Vila Margarida – São Vicente – SP CEP: 11330-330

Endereço eletrônico: faiad_caio@yahoo.com.br

Formação

Universidade Estadual Paulista (Unesp), Campus São José do Rio Preto – Bacharelado em Química Ambiental, 2008

- Iniciação Científica: *Utilização de argilas e surfactantes na remoção de compostos policíclicos aromáticos*. Bolsista: CNPq/PIBIC/Reitoria
- Extensão Universitária: *A química experimental como ferramenta da educação ambiental*. Bolsista: PROEX/UNESP

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo (IFSP, antigo CEFET-SP), Campus Cubatão – Ensino Médio, 2004

Produção Científica

1. C. R. F. Silva, L. C. Ducati, C. F. Tormena, R. Rittner, *Avaliação de métodos teóricos para cálculos de geometria em estudos de $^nJ_{CH}$ em derivados de adamantano*. 34ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2007. Florianópolis, 2011
2. C. R. F. Silva, D. C. Favaro, F. P. dos Santos, J. D. Vilcachagua, C. F. Tormena, R. Rittner, *Efeito das Interações Hiperconjugativas na Constante de Acoplamento $^2J_{CH}$ nos Derivados de Adamantano*. XI Jornada Brasileira de Ressonância Magnética, 2010, Curitiba
3. R. H. V. Sertori, C. R. F. Silva, C. B. Caporalin, N. C. Strengari, I. A. Pastre, *Estudo da adsorção do antraceno e do ácido-9-antróico em suspensões aquosas*

de argilas modificadas. 60ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência, 2008, Campinas.

4. C. R. F. Silva, R. H. V. Sertori, C. B. Caporalin, I. A. Pastre, *Argilas Modificadas na Remoção de Compostos Aromáticos da Fase Aquosa*. XX Congresso de Iniciação Científica, 2008, São José dos Campos.
5. I. A. Pastre, C. R. F. Silva, L. M. A. Plicas, V. A. O. Tiera, F. L. Fertoni, *Inversão Térmica e Chuva Ácida: Práticas Educativas de Química Ambiental*. XXXI Congresso Interamericano de Ingeniería Sanitaria y Ambiental, 2008, Santiago - Chile.
6. C. R. F. Silva, I. A. Pastre, V. A. O. Tiera, *Abordagem da Química Ambiental nos Livros Didáticos de Química do Ensino Médio*. 30ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2007, Águas de Lindóia.

Experiência Profissional

1. Escola de Formação e Aprimoramento de Professores do Estado de São Paulo “Paulo Renato Costa Souza” (EFAP) – Função: tutor em EaD de Química – 2011
2. Universidade de Uberaba (Uniube) – Função: tutor em EaD de Cálculo e Estatística – 2009
3. Faculdade Fundetec de Educação a Distância – Função: Professor Presencial de Cálculo e Estatística – 2009
4. Cursinho Victoriano – Função: Professor de Química (frente de Físico-Química) e de Matemática (frente de Álgebra) – 2008

RESUMO

ESTUDO EXPERIMENTAL E TEÓRICO DAS CONSTANTES DE ACOPLAMENTO ${}^nJ_{CH}$ ($n = 1, 2, 3$) EM ADAMANTANOS SUBSTITUÍDOS

A introdução da dissertação consiste na breve descrição da racionalização de acoplamentos ${}^nJ_{CH}$ ($n = 1, 2$ e 3), das etapas de cálculos teórico e das duas técnicas recentemente implementadas no IQ-Unicamp: HSQC-TOCSY-IPAP e IPAP-HSQMBC. A primeira parte da seção Resultados e Discussão trata da determinação experimental dos acoplamentos nos derivados de adamantano. Na parte que aborda as constantes calculadas é mostrado que não há necessidade de alto rigor teórico nos cálculos de otimização de geometria para moléculas rígidas em estudos de constante de acoplamento. As estruturas otimizadas nos níveis de teoria PM3 e B3LYP não apresentaram diferenças nos parâmetros geométricos e nem nas constantes de acoplamento teóricas. Sendo assim, o tempo para a obtenção dos resultados utilizando o método PM3 é drasticamente diminuído. A última parte dos Resultados e Discussão consiste na racionalização os ${}^nJ_{CH}$. A introdução do substituinte no adamantano não provoca modificação estrutural e por isso as variações das ${}^nJ_{CH}$ são atribuídas as interações hiperconjugativas. O aumento do ${}^1J_{C\beta H\beta}$ para todos os derivados é devido à interação do substituinte com o σ_{CC} ou σ^*_{CC} . Já para os ${}^2J_{C\alpha H\beta}$ e ${}^3J_{C\alpha H\gamma}$ é observado que para os substituintes CN, C(O)CH₃ e C(O)NH₂ a interação $\sigma_{C\alpha C\beta} \rightarrow \pi^*_{CO}$ ou $\sigma_{C\alpha C\beta} \rightarrow \pi^*_{CN}$, que retira densidade eletrônica do caminho do acoplamento, não permitem que haja aumento nessas constantes. Para os demais substituintes as interações $n_X \rightarrow \sigma^*_{C\alpha C\beta}$ e $\pi_{NC} \rightarrow \sigma^*_{C\alpha C\beta}$, que aumenta a densidade eletrônica do caminho do acoplamento, são os responsáveis pelo aumento desse acoplamento.

ABSTRACT

EXPERIMENTAL AND THEORETICAL STUDY OF $^nJ_{CH}$ ($n = 1, 2, 3$) SPIN-SPIN COUPLING CONSTANTS IN SUBSTITUTED ADAMANTINE

In the Introduction section, there are short descriptions of the: a) rationalization of spin-spin couplings $^nJ_{CH}$ ($n = 1, 2$ e 3); b) the steps of theoretical calculations; and c) two NMR experiments recently implemented at IQ-UNICAMP: HSQC-TOCSY-IPAP and IPAP-HSQMBC. The first part of Results and Discussion approaches the experimental determination of the spin-spin coupling constants (SSCC) in adamantane derivatives. The second part approaches theoretical spin-spin coupling constants. In this part is shown that isn't necessary high precision in theoretical calculations of geometry optimization for studies of spin-spin coupling constants in rigid molecules. The optimized structures at PM3 and B3LYP level of theory present no difference geometrical parameters as well as the theoretical values of SSCC. The results lead a decrease in the computational efforts. The last part of Results and Discussion is about rationalization of $^nJ_{CH}$. The substituent in adamantane doesn't cause structural changes, so the variations in $^nJ_{CH}$ are attributed to hyperconjugation. The increase in $^1J_{C\beta H\beta}$ for all derivatives is due to interaction between substituent and C-C bond (σ_{CC} or σ^*_{CC}). For the $^2J_{C\alpha H\beta}$ and $^3J_{C\alpha H\gamma}$ is observed that for the CN, C(O)CH₃ and C(O)NH₂ substituents the interaction $\sigma_{C\alpha C\beta} \rightarrow \pi^*_{CO}$ or $\sigma_{C\alpha C\beta} \rightarrow \pi^*_{CN}$, which removes electronic density in coupling pathway, doesn't allow no increase in these constants. For the others substituents interactions $n_X \rightarrow \sigma^*_{C\alpha C\beta}$ and $\pi_{NC} \rightarrow \sigma^*_{C\alpha C\beta}$, which increases electronic density in coupling pathway, are responsible for the increase in these spin-spin coupling constants.

ÍNDICE

LISTA DE TABELAS	xii
LISTA DE FIGURAS	xiv
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 A constante de acoplamento indireta spin-spin.....	1
1.1.1 Constante de acoplamento spin-spin $^1J_{CH}$	2
1.1.2 Constante de acoplamento spin-spin $^2J_{CH}$	3
1.1.3 Constante de acoplamento spin-spin $^3J_{CH}$	4
1.2 Cálculos Teóricos.....	6
1.2.1 Cálculos de constante de acoplamento	6
1.2.2 Orbitais Naturais de Ligação	9
1.2.3 Níveis de Teoria.....	9
1.3 Experimentos em RMN	11
1.3.1 Experimento de HSQC-TOCSY	13
1.3.2 Experimento de HSQMBC.....	15
1.3.3 Metodologia IPAP	16
1.4 Adamantano	17
2. OBJETIVOS.....	19
3. PARTE EXPERIMENTAL	20
3.1 Instrumentação.....	20
3.2 Cálculos Teóricos.....	20
3.3 Preparações das Amostras de RMN.....	21
3.3.1 Obtenção da adamantidina	21
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
4. 1. Determinação experimental das constantes de acoplamento.....	23
4.1.1 Espectros de ^1H e ^{13}C	24
4.1.2 Mapas de Contorno do Experimento de HSQC-TOCSY-IPAP	27
4.1.3 Mapas de Contorno do Experimento de IPAP-HSQMBC	33

4.1.4 Efeito do solvente nas constantes de acoplamento.....	35
4. 2 Determinação teórica das constantes de acoplamento.....	36
4.2.1 Relação entre o cálculo de geometria e cálculo de acoplamento	36
4.2.2 Utilização de método semi-empíricos nos cálculos de geometria em 1,3,5-trioxano, 1,3,5-tritiano e 1,3,5-tritianos monossustituídos	40
4. 3 Racionalização das constantes de acoplamento.....	43
4.3.1 $^1J_{CH}$	43
4.3.2 $^2J_{CH}$	49
4.3.4 $^3J_{CH}$	54
5. Conclusão	59
Referências	61
Anexos	64

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Deslocamento químico de ^1H (ppm em relação ao TMS) para os compostos 1-10 (em CDCl_3).	24
Tabela 2. Constante de acoplamento experimental em diferentes solventes para 1-bromoadamantano.	35
Tabela 3. Constante de acoplamento $^1J_{\text{CH}}$ (Hz) experimental (em CDCl_3) e teórico para diferentes níveis de teoria da geometria otimizada.	38
Tabela 4. Alguns comprimentos ($r/\text{\AA}$), ângulos ($\angle/^\circ$) de ligação e tempo de cálculo de otimização do 1-bromoadamantano em diferentes níveis de teoria.	39
Tabela 5. Constante de acoplamento teórico e experimental (Hz) para o 1,3,5-trioxano e 1,3,5-tritiano.	41
Tabela 6. Constante de acoplamento calculadas (Hz) para derivados de 1,3,5-tritiano.	42
Tabela 7. Constante de acoplamento experimental e teórica $^1J_{\text{C}\beta\text{H}\beta}$ (Hz) e termos que a compõe dos compostos 1-10.	43
Tabela 8. Constante de acoplamento experimental $^1J_{\text{CH}}$ (Hz), ocupância eletrônica nos orbitais antiligantes (σ^*) e porcentagem do caráter s da ligação C-H (B3LYP/aug-cc-pVTZ).	44
Tabela 9. Comprimento de ligação ($r/\text{\AA}$) e ângulo diedro ($\phi/^\circ$) e de ligação ($\angle/^\circ$) para os derivados de adamantano (B3LYP/aug-cc-pVTZ).	44
Tabela 10. $^1J_{\text{CH}}$ experimental (Hz), ocupância eletrônica nos orbitais antiligantes (σ^*), porcentagem do caráter s e distâncias ($\text{\AA}$) da ligação C-H referente à ligação $\text{C}\beta\text{H}\beta$ para os compostos do grupo 1.	46
Tabela 11. Interações hiperconjugativas que afetam $^1J_{\text{C}\beta\text{H}\beta}$ (kcal.mol^{-1}) para os compostos do grupo 1.	47
Tabela 12. $^1J_{\text{CH}}$ experimental (Hz), ocupância eletrônica nos orbitais antiligantes (σ^*), porcentagem do caráter s e distâncias ($\text{\AA}$) da ligação C-H referente à ligação $\text{C}\beta\text{H}\beta$ para os compostos do grupo 2.	48
Tabela 13. Interações hiperconjugativas que afetam $^1J_{\text{C}\beta\text{H}\beta}$ (kcal.mol^{-1}) para os compostos do grupo 2.	48

Tabela 14. Constante de acoplamento experimental e calculado $^2J_{CaH\beta}$ (Hz) dos compostos 1-10	50
Tabela 15. $^2J_{CH}$ dos $C\alpha$ (Hz), ângulos diedro e de ligação ($^\circ$) e ocupância eletrônica nos orbitais antiligantes presente nos caminhos dos acoplamentos $^2J_{CaH\beta}$	50
Tabela 16. Constante de acoplamento experimental $^2J_{CaH\beta}$ e $^2J_{CyH\beta}$ (Hz) dos compostos 2-10	52
Tabela 17. Interações hiperconjugativas do grupo adamantil que interferem no $^2J_{CaH\beta}$ (kcal.mol $^{-1}$).	53
Tabela 18. Interações hiperconjugativas do substituinte com grupo adamantil que interferem no $^2J_{CaH\beta}$ (kcal.mol $^{-1}$).	54
Tabela 19. Constante de acoplamento experimental e teórico $^3J_{CaHy}$ (Hz) para dos compostos 1-10	55
Tabela 20. Constante de acoplamento teórico e experimental $^3J_{C\beta H\beta'}$ (Hz) e ângulos diedros para os compostos 1-10	56
Tabela 21. Constante de acoplamento teórico $^3J_{CH}$ (Hz) para os compostos 1-10 com e sem α -substituição.	57

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Contribuições J^b e J^{ob} , onde J^b é a “contribuição de ligação” envolvendo núcleos acoplados e J^{ob} é a “contribuição de outra ligação” envolvendo o núcleo acoplado de C com outros átomos.	2
Figura 2. Diagrama de níveis de energia para dois núcleos magnéticos AX: a) Diagrama para um acoplamento J positivo; b) Diagrama para um acoplamento J negativo.	3
Figura 3. Caminho do acoplamento da constante $^2J_{XY}$ que incluem todos os quatro orbitais ligantes e antiligantes correspondendo às quatro ligações.	4
Figura 4. Mecanismo de transmissão via polarização de spin eletrônico: campo magnético do núcleo induz a uma polarização de <i>spin</i> no sistema eletrônico que é transferida através das ligações químicas para o outro núcleo.	7
Figura 5. Mecanismo orbital eletrônico: momento magnético induzido no sistema eletrônico <i>via</i> o <i>spin</i> eletrônico. O núcleo induz uma densidade de corrente com um momento magnético associado que será transmitido de um núcleo para outro através das ligações químicas.	8
Figura 6. Seqüência de pulsos do experimento HSQC-TOCSY usando gradientes.	14
Figura 7. Esquema de um experimento HSQC-TOCSY.	14
Figura 8. Seqüência de pulsos do experimento IPAP-HSQMBC.	16
Figura 9. Representação esquemática da metodologia IPAP para a obtenção de espectros.	16
Figura 10. Diamantóides: a) adamanatano b) congressano c) triamantano d) tetramantanos.	18
Figura 11. Derivados do adamantano	19
Figura 12. Derivados do adamantano estudados e numeração dos carbonos e hidrogênios.	23
Figura 13. Espectro de ^1H para o 1-cloroadamantano a) em CDCl_3 onde os H_β e H_γ têm o mesmo deslocamento químico b) C_6D_6 onde ocorre a separação dos sinais desejados.	25
Figura 14. Constante de acoplamento presente nos derivados de adamantano determinados experimentalmente via a) IPAP-HSQMBC b) HSQC-TOCSY- IPAP.	26
Figura 15. Mapa de contorno do experimento de HSQC-TOCSY-IPAP do 1-bromoadamantano obtido em CDCl_3 (400 MHz) a) experimento IP b) experimento AP.	28
Figura 16. Mapas de contorno resultado das soma e subtração dos FID's do experimento de HSQC-TOCSY-IPAP do 1-bromoadamantano obtido em CDCl_3 . (400 MHz) a) IP+AP b) IP-AP.	29

Figura 17. Projeções 1D (ou sub-espectros) das correlações do C_δ com os H_β , H_γ e H_δ do experimento de HSQC-TOCSY a) IP+AP b) IP-AP c) sobreposição do IP+AP (em azul) e IP-AP (em vermelho).....	30
Figura 18. Mapa de contorno do experimento de HSQC-TOCSY-IPAP para a) 1-cloroadamantano em $CDCl_3$ b) 1-adamantanocarbonitrila em C_6D_6	32
Figura 19. Mapa de contorno do experimento de IPAP-HSQMBC para 1-bromoadamantano em $CDCl_3$	33
Figura 20. Projeções 1D (ou sub-espectros) das correlações do C_α com os H_β e H_γ do experimento de IPAP-HSQMBC do 1-bromoadamantano usando o delay relacionado à constante 5Hz.....	34
Figura 21. Fluxograma das etapas teóricas em estudos de constante de acoplamento.	36
Figura 22. Esquematização da determinação teórica das constantes de acoplamento. No quadro 1 são apresentados os níveis de teoria para o cálculo de otimização de geometria e no quadro 2 o nível de teoria para o cálculo de J	37
Figura 23. Tipo de interação a) que não afeta o $^2J_{C\alpha H\beta}$ b) que afeta o $^2J_{C\alpha H\beta}$	51
Figura 24. Estrutura do: a) norbornano b) adamantano.....	55

1. INTRODUÇÃO

A Ressonância Magnética Nuclear (RMN) é uma técnica poderosa na elucidação da estrutura molecular e na análise de configuração absoluta e relativa de compostos orgânicos.¹⁻³ Isso é possível devido aos avanços recentes na espectroscopia de RMN, através do desenvolvimento de equipamentos com campos altos e novas sequências de pulsos para a obtenção de espectros de RMN 2D e 3D, com os quais é possível mensurar constantes de acoplamento a longa distância.^{4,5} Os avanços não são limitados apenas a equipamentos com campos altos, estudo com campos na ordem de miliTesla também são realizados.⁶

1.1 A constante de acoplamento indireta spin-spin

A constante de acoplamento escalar indireta spin-spin (J) é um importante parâmetro em RMN, pois fornece valiosas informações com respeito às ligações químicas, sendo amplamente utilizada em estudos conformacionais.⁷⁻⁹

A constante de acoplamento, J , pode ser entendida como a medida da intensidade da interação entre dois núcleos magnéticos. É importante destacar que essa medida independe do campo aplicado, sendo assim, um acoplamento medido em um aparelho com campo magnético de 7,04 T (em que o hidrogênio ressoa em 300 MHz) será o mesmo se medido em um aparelho com um campo magnético de 9,39 T (em que o hidrogênio ressoa em 400 MHz).

A constante de acoplamento é dependente da ligação química, em outras palavras, seu mecanismo de transmissão é dependente da densidade eletrônica presente no caminho do acoplamento. Por esse motivo, é de se esperar que a constante de acoplamento entre carbono e hidrogênio ligados diretamente ($^1J_{CH}$) apresente magnitude diferente daqueles em que os carbonos e hidrogênios estão distantes a duas ($^2J_{CH}$) e a três ($^3J_{CH}$) ligações.

1.1.1 Constante de acoplamento spin-spin $^1J_{CH}$

Considerações qualitativas são usadas quando olhamos para um conjunto de compostos modelo, onde estudamos a influência das interações hiperconjugativas na constante de acoplamento $^1J_{CH}$. Uma dessas considerações é a descrição da constante de acoplamento $^1J_{CH}$ como a soma da contribuição de orbitais moleculares localizados (LMOs) ocupados e vazios, em que as principais contribuições são:¹⁰⁻¹²

$$^1J_{CH} = J^b - J^{ob} \quad (1)$$

onde, J^b é a “contribuição da ligação” e J^{ob} é a “contribuição de outra ligação” ilustrado na Figura 1.

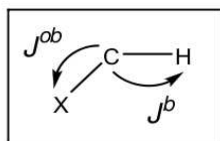


Figura 1. Contribuições J^b e J^{ob} , onde J^b é a “contribuição de ligação” envolvendo núcleos acoplados e J^{ob} é a “contribuição de outra ligação” envolvendo o núcleo acoplado de C com outros átomos.

Para $^1J_{CH}$ a contribuição de J^b será sempre positiva enquanto que J^{ob} será sempre negativa. Como procuramos somente uma descrição qualitativa, os LMOs ocupados e vazios podem ser avaliados como os orbitais ligantes e antiligantes dados pela descrição do NBO.¹³

As interações de delocalização de elétrons afetam os termos J^b e J^{ob} da seguinte forma: qualquer interação com o orbital σ_{CH} ou com o orbital σ_{CH}^* reduz o valor absoluto de J^b causando a diminuição no acoplamento $^1J_{CH}$ e qualquer interação a partir do orbital σ_{CX} reduz o valor absoluto do termo J^{ob} , aumentando o valor da constante de acoplamento $^1J_{CH}$.

1.1.2 Constante de acoplamento spin-spin $^2J_{CH}$

A constante $^2J_{CH}$ pode ser positiva ou negativa. Esta constante será positiva quando o acoplamento causar a estabilização dos estados de spin que apresentarem arranjo antiparalelo e desestabilização do arranjo paralelo (Figura 2A). Os acoplamentos J serão negativos quando ocorrer o oposto (Figura 2B). As transições α e β , indicadas nos diagramas são referentes às linhas das frequências observadas nos espectros.¹⁴

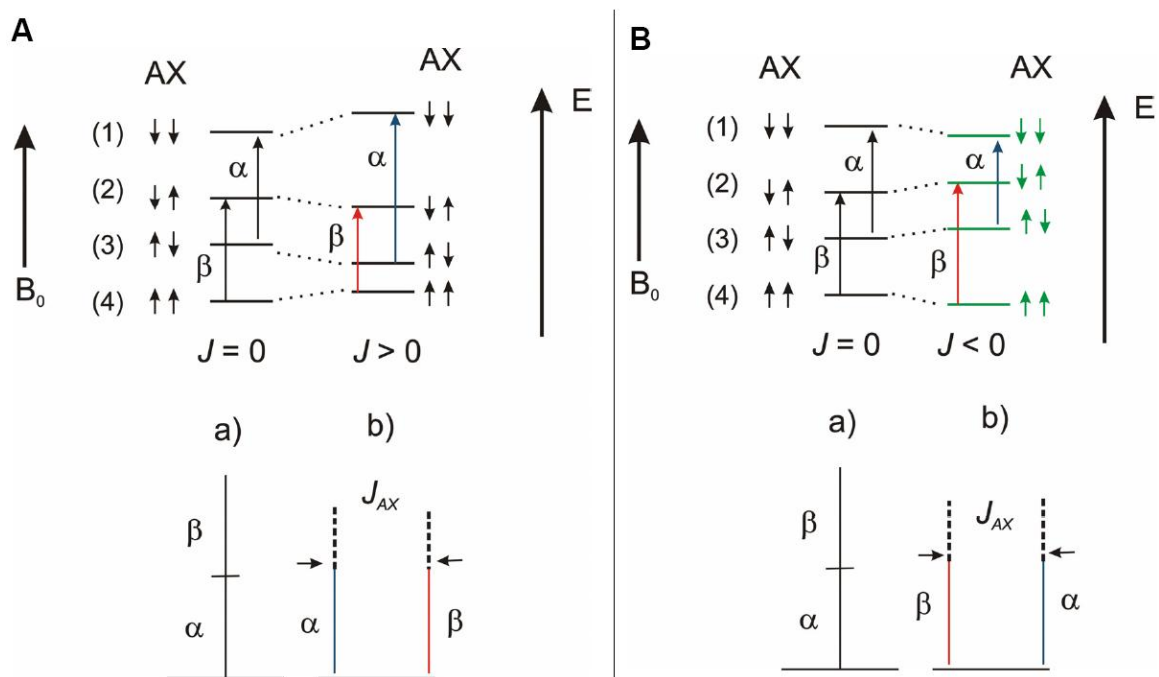


Figura 2. Diagrama de níveis de energia para dois núcleos magnéticos AX: a) Diagrama para um acoplamento J positivo; b) Diagrama para um acoplamento J negativo.

Dessa forma, um acoplamento negativo significa que houve inversão dos estados de spins estabilizados resultando na troca de posição dos multipletos. Sendo assim, entende-se, por exemplo, a variação do $^2J_{CH}$ de -1,5 Hz para -3,5 Hz como aumento negativo, uma vez que, o sinal apenas indica a inversão dos estados que foram estabilizados e a variação numérica mostra que os multipletos estão mais distantes. Já a variação do $^2J_{CH}$ de -1,5 Hz para -0,5 Hz é entendida como aumento

positivo, pois o acoplamento está tornando algebricamente maior.

A constante de acoplamento $^2J_{XY}$ é notavelmente afetada pela delocalização eletrônica envolvendo orbitais ligantes ou antiligantes que pertencem ao caminho X-C-Y (Figura 3).¹⁵ Esta dependência é tal que: (a) qualquer transferência de carga para os orbitais antiligantes σ^*_{CY} e σ^*_{CX} pertencentes ao fragmento X-C-Y, promove um aumento negativo no valor de $^2J_{XY}$ e (b) transferência de carga a partir de orbitais ligantes que pertencem ao caminho do acoplamento como σ_{C-X} ou σ_{C-Y} provoca um aumento positivo no valor de $^2J_{XY}$.

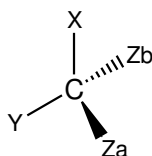


Figura 3. Caminho do acoplamento da constante $^2J_{XY}$ que incluem todos os quatro orbitais ligantes e antiligantes correspondendo às quatro ligações.

Regras como (a) e (b), não são suficientes para descrever algumas tendências experimentais, que são particularmente notórias quando um dos núcleos corresponde a um elemento que possui um par de elétrons não-ligante.¹⁶ Foi sugerido que todos os quatro orbitais ligantes σ_{C-X} , σ_{C-Y} , σ_{C-Za} e σ_{C-Zb} bem como os antiligantes devem ser considerados no caminho do acoplamento X-C-Y (Figura 2). Duas novas regras foram introduzidas para racionalizar essas tendências: a regra (c) que considera que qualquer transferência de carga para os orbitais antiligantes no caminho do acoplamento promove um aumento negativo no valor de $^2J_{XY}$ e (d) qualquer transferência a partir dos orbitais ligantes, σ_{C-X} , σ_{C-Y} , σ_{C-Za} e σ_{C-Zb} , produz um aumento positivo no valor da constante $^2J_{XY}$.

1.1.3 Constante de acoplamento spin-spin $^3J_{CH}$

Acoplamentos heteronucleares a longa distância $^3J_{XY}$ seguem, em parte, a relação de Karplus, que relaciona a constante de acoplamento $^3J_{HH}$ com o ângulo

diedro no fragmento (H-C-C-H). Com o desenvolvimento de técnicas experimentais, que permitiram mensurar constantes de acoplamento $^3J_{CH}$, foi possível demonstrar que na maioria das vezes a relação de Karplus é respeitada e que outros fatores, tais como ângulo de ligação e eletronegatividade do substituinte, também podem influenciar os acoplamentos $^3J_{CH}$.^{17,18}

Um estudo realizado por Aydin e Gunther sobre $^3J_{CH}$ utilizando alguns derivados de hidrocarbonetos de estrutura rígida, como norbornanos e adamantanos,¹⁹ permitiram a elaboração da equação (2), que relaciona o $^3J_{CH}$ ao ângulo diedro formado pelos núcleos que se acoplam. Sendo assim, para ângulos diedros de 0°, 60° e 180° o $^3J_{CH}$ será 7,7; 2,0 e 9,4 Hz, respectivamente.

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

Existem três “tipos” de caminhos de acoplamentos (CP, do inglês *coupling pathway*) distintos que são considerados relevantes nos acoplamentos $^3J_{XY}$. Esses tipos de caminho de acoplamento podem levar a distintos mecanismos de transmissão das constantes de acoplamento $^3J_{XY}$ causando efeitos que podem se somar à dependência angular. Os tipos de caminho de acoplamentos são: a) O CP(1) corresponde ao fragmento X-A-B-Y, isto é, o caminho do acoplamento apresenta apenas ligações simples; b) O CP(2) corresponde ao fragmento X-A=B-Y, isto é, uma ligação dupla está presente no meio do caminho do acoplamento e c) O CP(3) ocorre quando uma das ligações terminais do caminho do acoplamento é uma ligação dupla. Esse caminho tem duas variações: CP(3a) (X-A-B=Y) e CP(3b) (X=A-B-Y). A principal diferença entre CP(2) e CP(3) com respeito a CP(1) é que nas formas CP(2) e CP(3), parte da informação do spin nuclear associada com a interação de Fermi pode ser transmitida através dos elétrons nos orbitais π . Como foi dito, anteriormente, cada uma dessas contribuições apresenta diferentes efeitos que se somam à dependência angular levando a diferentes tendências para o acoplamento $^3J_{YX}$.^{20,21}

Existem evidências experimentais²² para diferentes núcleos, X e Y, que a constante de acoplamento $^3J_{XY}$ segue a relação do tipo Karplus, porém pode ser

afetada por outros parâmetros moleculares como: comprimento de ligação, eletronegatividade e orientação de substituintes no fragmento H–C–C–H, ângulo formado pelas ligações H–C–C e interações hiperconjugativas envolvendo orbitais e pares de elétrons não ligantes vizinhos ao fragmento H–C–C–H.^{23,24}

1.2 Cálculos Teóricos

A Química Teórica e Computacional é uma ferramenta importante na pesquisa em Química, pois pode ser usada como apoio na análise e interpretação de dados experimentais. Na RMN, a química teórica pode ser utilizada em estudos de mecanismo de transmissão da constante de acoplamento spin-spin (J) com base em seus termos teóricos, que são sensíveis a modificações eletrônicas e estruturais.^{15,25}

1.2.1 Cálculos de constante de acoplamento

A constante de acoplamento indireta spin-spin (3) entre os núcleos X e Y é teoricamente descrita por quatro termos racionalizados por Ramsey.²⁶

$${}^nJ_{XY} = {}^nJ_{XY}(\text{FC}) + {}^nJ_{XY}(\text{SD}) + {}^nJ_{XY}(\text{PSO}) + {}^nJ_{XY}(\text{DSO}) \quad (3)$$

onde, n é o número de ligações que separam os núcleos acoplados.

Existem dois mecanismos de transmissão da constante de acoplamento escalar indireta spin-spin. O momento magnético de um núcleo A induz localmente um momento magnético no sistema eletrônico. Se a indução for na forma de polarização dos spins elétrons - aumento ou diminuição, local, da probabilidade de se encontrar os elétrons com *spin* α (para cima) *versus spin* β (para baixo) - denomina-se mecanismo de transmissão via polarização de *spin* eletrônico (Figura 4). Se a indução for na forma de densidade de corrente eletrônica, denomina-se mecanismo de transmissão orbital

eletrônico (Figura 5).

Esses mecanismos ocorrem simultaneamente em acoplamentos entre dois núcleos magnéticos. A diferença é que para cada tipo de acoplamento um mecanismo pode ter um peso maior do que o outro. O cálculo da constante de acoplamento se torna importante, pois a partir dele encontra-se o termo dominante de um determinado acoplamento o que é essencial para a racionalização da medida experimental.

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

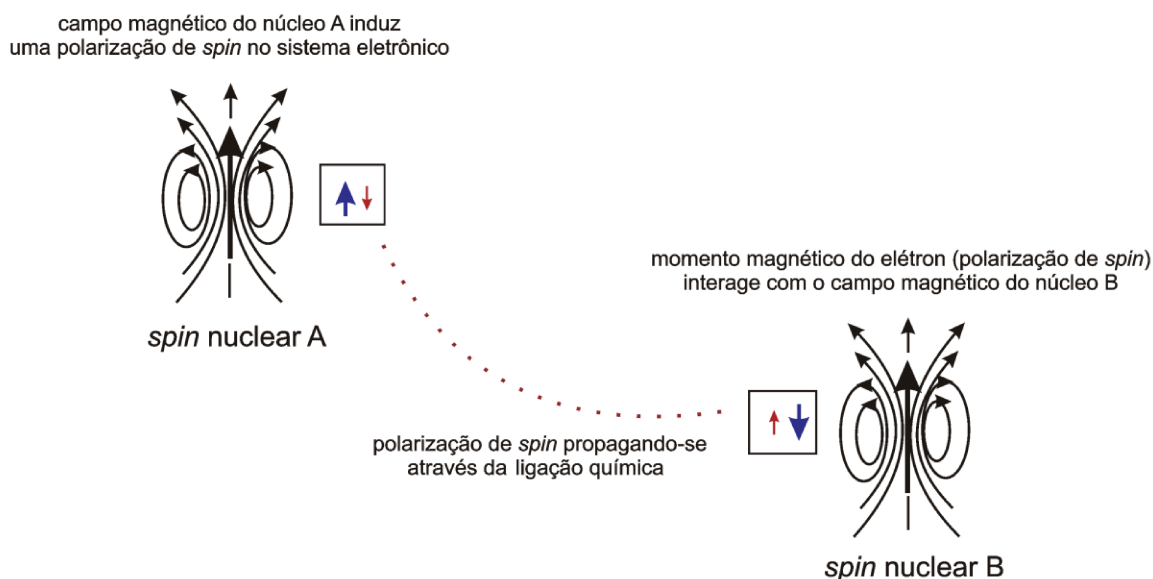


Figura 4. Mecanismo de transmissão via polarização de spin eletrônico: campo magnético do núcleo induz a uma polarização de *spin* no sistema eletrônico que é transferida através das ligações químicas para o outro núcleo.

Para acoplamentos envolvendo núcleos de H e C, o contato de Fermi (FC), termo que descreve as interações dos spins nucleares *via* spin eletrônico, é o mais importante.²⁸⁻³⁰ Esse termo pode ser afetado pelas interações hiperconjugativas tais como $n \rightarrow \sigma^*$, $\sigma \rightarrow \sigma^*$, $\pi \rightarrow \sigma^*$ e $\sigma \rightarrow \pi^*$, alterando assim a constante de acoplamento.³¹

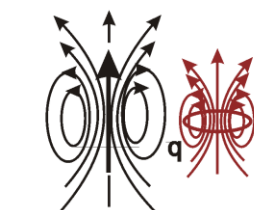
O mecanismo, cujas interações dipolares entre o momento magnético de um núcleo e os spins eletrônicos produzem uma polarização eletrônica do spin, que não

são aniquilados pelos campos magnéticos e que agem no outro núcleo, é conhecido como spin-dipolar (SD). No mecanismo spin-órbita, que é subdividido em diamagnética (DSO) e paramagnética (PSO), as correntes eletrônicas são estabelecidas pela ação de um campo magnético de um dipolo magnético nuclear sobre o momento magnético *orbital* dos elétrons. As correntes induzidas então produzem campos magnéticos no centro do segundo núcleo.

A importância dos termos de não contato, orbital (DSO e em especial o termo PSO) e spin-dipolar, em constantes de acoplamento do tipo J_{XF} e J_{FF} têm sido extensivamente discutidos.^{16,32}

Mecanismo de transmissão orbital eletrônico (PSO e DSO)

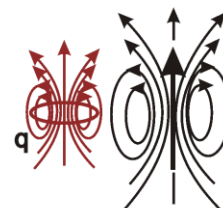
Campo magnético do núcleo A
induz uma corrente de densidade eletrônica com um
momento magnético associado



spin do núcleo A

propagação da densidade de corrente
através da ligação química

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



spin do núcleo B

Figura 5. Mecanismo orbital eletrônico: momento magnético induzido no sistema eletrônico *via* o *spin* eletrônico. O núcleo induz uma densidade de corrente com um momento magnético associado que será transmitido de um núcleo para outro através das ligações químicas.

1.2.2 Orbitais Naturais de Ligação

A análise dos Orbitais Naturais de Ligação (doravante, NBO, do inglês *Natural Bond Orbital*) transforma os orbitais moleculares canônicos delocalizados do tipo Hartree–Fock (HF), ou os correspondentes orbitais Khon-Sham de uma descrição do funcional de densidade, em orbitais localizados, os quais são próximos aos conceitos clássicos de ligação química. Os NBOs assim construídos permitem descrever a estrutura química de uma molécula a partir de ligações entre dois átomos e pares isolados, de forma muito similar às estruturas de Lewis. A molécula do metano, por exemplo, seria formada por quatro ligações sigma C-H, σ_{CH} , e pelos elétrons internos do carbono. No processo de construção dos NBOs, formam-se também orbitais antiligantes. No caso do metano, teríamos os σ^*_{CH} e os orbitais de Rydberg, que são orbitais antiligantes centrados nos átomos.³³

A teoria NBO fornece ainda ferramentas que permitem especificar os orbitais ligantes, pares eletrônicos livres e os orbitais antiligantes localizados, bem como a ocupância desses orbitais. As interações entre os orbitais ocupados (ligante e/ou pares eletrônicos livres) e orbitais antiligantes representam o desvio das moléculas a partir da estrutura de Lewis e pode ser usada como medida da delocalização eletrônica.³⁴

1.2.3 Níveis de Teoria

A princípio, qualquer propriedade observável pode ser calculada, porém para algumas propriedades pode ser bastante difícil obter um resultado teórico devido às limitações computacionais. É possível determinar geometria molecular, frequências vibracionais, propriedades termodinâmicas e espectroscópicas entre outras propriedades físico-químicas.

Dentre os métodos para cálculo de propriedades químicas pode-se destacar: *ab initio*, Teoria do Funcional de Densidade (doravante DFT, em inglês, *Density Functional Theory*) e semi-empíricos.

As metodologias *ab initio* usam formalismos derivados diretamente dos postulados da mecânica quântica. As soluções são obtidas sem qualquer referência a dados experimentais, salvo algumas constantes físicas como, por exemplo, massa e carga do elétron e a constante de Planck. Os cálculos *ab initio* envolvem a resolução da equação de Schrödinger aplicando-se determinadas restrições matemáticas como, por exemplo, a aproximação de Born-Oppenheimer que toma como base o fato do núcleo ser extremamente maciço, se comparado aos elétrons, para separar a função de onda molecular em função de onda eletrônica e função de onda do movimento nuclear. Os melhores métodos *ab initio* disponíveis são capazes de produzir resultados de qualidade alta, mas dificuldades computacionais impõem sérias limitações ao uso generalizado dos mesmos.^{35,36} São exemplos de métodos *ab initio*: *Hartree–Fock* (HF) e *Møller–Plesset perturbation theory* (MP2, MP3 e MP4).

As metodologias de cálculo baseada no DFT trabalham com a densidade eletrônica $|\psi|^2$. A vantagem do uso da densidade eletrônica ao invés da função de onda ψ (como nos métodos *ab initio*) está na redução considerável da dimensão do problema, pois a complexidade da função de onda aumenta com o número de elétrons e a densidade eletrônica tem sempre o mesmo número de variáveis. Contudo, a obtenção de um funcional que conecte precisamente a densidade eletrônica à energia não é conhecida, sendo necessária uma série de aproximações que deram origem aos diversos métodos baseados no DFT,³⁶ como o B3LYP e BHandH.

As metodologias semi-empíricas utilizam parâmetros experimentais e restrições matemáticas mais drásticas na equação de Schrödinger do que aquelas utilizadas em métodos *ab initio*, em outras palavras, parte da sua estrutura tem algum grau de fundamentação na teoria *ab initio*, e outra parte é empiricamente determinada. Os métodos semi-empíricos, em virtude das simplificações e da substituição de termos difíceis de calcular por outros mais fáceis, são computacionalmente muito mais rápidos do que os métodos *ab initio*.³⁵ São exemplos de métodos semi-empíricos: AM1, PM3, INDO.

Além do método, temos as funções de base que são representações matemáticas dos orbitais moleculares e podem ser interpretadas como a restrição do

elétron em uma região específica do espaço. Funções de base maiores impõem menores restrições ao espaço ocupado pelos elétrons, aumentando a precisão da forma dos orbitais moleculares. Desse modo, aumentando-se as funções de base espera-se obter resultados mais satisfatórios, mas em contrapartida o tempo de cálculo também é aumentado. Para representar de forma mais adequada os orbitais pode-se utilizar funções de polarização que auxiliam na descrição das distorções da nuvem eletrônica em ambiente molecular e são fundamentais na correta descrição das ligações químicas e ângulos de ligação. Existem também as funções difusas que são importantes na descrição de regiões distantes do núcleo, como é o caso dos ânions ou dos átomos com pares isolados³⁷. São exemplos de funções de base: 3-21G, 3-21++G(d,p), aug-cc-pVTZ, epr-III.

Para realizar um cálculo teórico, é necessário especificar o método e a função de base utilizada. A junção de método e função de base é chamada de nível de teoria. A escolha do nível de teoria é baseada na relação entre custo computacional e rigor teórico. No geral, quanto maior for o rigor maior será o custo computacional. Quando é proposto um cálculo teórico objetiva-se o valor mais condizente com o experimental com o menor custo computacional.

1.3 Experimentos em RMN

O acoplamento $^nJ_{HH}$ é facilmente medido nos experimentos de próton. As medidas dos acoplamentos entre carbono e hidrogênio, no entanto, não são tão triviais. Como 99,9% dos hidrogênios são naturalmente magnéticos e apenas 1,1% dos carbonos apresentam esta propriedade não é possível observar os acoplamentos nos experimentos de ^1H . pois a grande maioria dos ^1H está ligada ao ^{12}C , que não apresenta propriedade magnética. Existe a possibilidade de medir J_{CH} em experimentos de carbono acoplado, porém exigem amostras concentradas e grande tempo de uso do aparelho. A medida de J_{CC} é ainda mais complicada, pois um ^{13}C tem que estar ligado a outro ^{13}C para que o acoplamento ocorra e a chance de isso ocorrer é 1 em 10 000

ligações C-C.

Atualmente existe uma infinidade de experimentos de RMN que permitem observar e/ou mensurar os acoplamentos (escalares e dipolares). Esses experimentos são chamados de 2D, pois os mapas de contorno apresentam duas dimensões uma para cada núcleo em observação e podem ser divididos em dois grupos: os homonucleares e os heteronucleares.

Os experimentos homonucleares são aqueles em que os mapas de contorno correlacionam os acoplamentos entre um núcleo X e outro núcleo X, ou seja, todas as dimensões correspondem ao mesmo núcleo. Os experimentos homonucleares mais empregados são aqueles que o núcleo X é o ^1H , dentre as quais podemos destacar: COSY³⁸ (*CORrelation SpectroscopY*), TOCSY³⁹ (*TOTAL Correlation SpectroscopY*), NOESY⁴⁰ (*Nuclear Overhauser Effect SpectroscopY*) e o ROESY⁴¹ (*Rotating-frame Overhauser Effect SpectroscopY*).

Os experimentos de COSY e TOCSY são baseados nos acoplamentos através das ligações (acoplamento escalar). O experimento de COSY nos permite observar correlações entre prótons geminais e vicinais. No experimento de TOCSY são observados núcleos acoplados escalarmente e que pertencem ao mesmo sistema de spins. Uma aplicação do TOCSY é na elucidação de dissacarídeos, pois os prótons de um anel correlacionam com todos os prótons do mesmo anel, mas não com os prótons do outro anel, ou seja, nesse caso os anéis representam duas redes de spins distintas.⁴²

Os experimentos de NOESY e ROESY são baseados nos acoplamentos transmitidos via espaço (acoplamento dipolar). O NOESY é uma técnica crucial na determinação de estrutura de proteína, pois é útil para determinar quais os prótons que estão próximos uns dos outros no espaço, mesmo que eles não estejam ligados. Como essa técnica apresenta limitações para moléculas grandes e em aparelhos com alto campo a técnica de ROESY que obtêm-se a mesma informação pode ser utilizada. A sequência de ROESY é semelhante a sequência do TOCSY e dessa forma é possível observar sinais de TOCSY no experimento de ROESY. Se a diagonal do ROESY for positiva, as correlações de ROE serão negativas e as de TOCSY serão positivas.

Existem também sequências homonucleares para núcleos diferentes de ^1H como é caso do 2D-INADEQUATE⁴³ (*Incredible Natural Abundance Double QUAntum Transfer Experiment*) em que o mapa de contorno evidencia as correlações ^{13}C - ^{13}C .

Os experimentos heteronucleares são aqueles cujos mapas de contorno evidenciam acoplamentos entre um núcleo X e outro núcleo Y. Usualmente, são observadas as correlações do ^1H com outro núcleo sendo os mais frequentes ^{13}C e ^{15}N . Quando a detecção é realizada no canal do ^{13}C e ^{15}N temos a detecção direta. Os experimentos de HETCOR⁴⁴ (*HETeronuclear CORrelation pectroscopy*) e COLOC⁴⁵ (*COrrrelation spectroscopy for LOng-range Couplings*) são exemplos de experimentos heteronucleares de detecção direta. Nos experimentos de detecção indireta a detecção é feita pelo próton ao invés do heteronúcleo. Dentre os experimentos heteronucleares de detecção indireta pode-se destacar: HSQC⁴⁶ (*Heteronuclear Single Quantum Coherence*), HMQC⁴⁷ (*Heteronuclear Multiple Quantum Coherence*) e HMBC⁴⁸ (*Heteronuclear Multiple Bond Correlation*). Como o heteronúcleo é menos sensível que o ^1H , os experimentos em que a detecção é feita pelo ^1H (detecção indireta) são mais rápidos do que os de detecção direta e por isso os experimentos de detecção indireta vêm se tornando cada vez mais usuais nas rotinas de um laboratório de RMN.

1.3.1 Experimento de HSQC-TOCSY

A sequência de HSQC-TOCSY⁴⁹ (Figura 6) combina um experimento de correlação heteronuclear (HSQC) com um bloco de correlação homonuclear (TOCSY) fazendo parte dos denominados experimentos híbridos. O primeiro passo da sequência é a transferência de magnetização do próton para o núcleo X diretamente ligado via $^1J_{\text{CH}}$. A segunda etapa é a propagação da magnetização pela rede homonuclear de spin acoplados via J_{HH} . A Figura 7 esquematiza o experimento de HSQC-TOCSY.

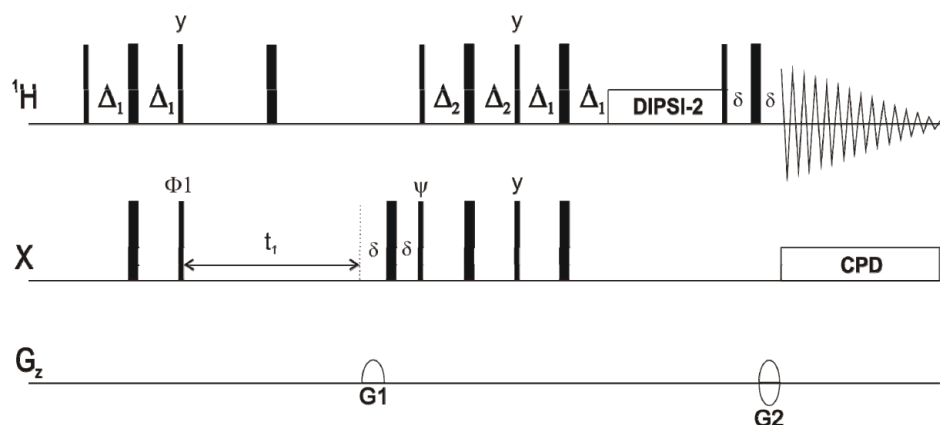


Figura 6. Seqüência de pulsos do experimento HSQC-TOCSY usando gradientes.

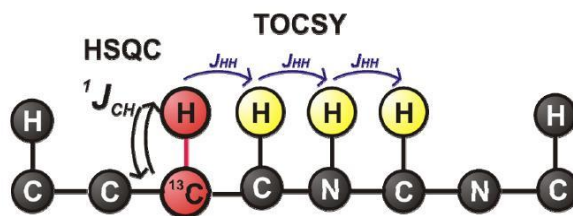


Figura 7. Esquema de um experimento HSQC-TOCSY.

A seqüência de HSQC inicia com um INEPT que tem como função o aumento da sensibilidade do núcleo X. Como se trata de um experimento de detecção indireta, a informação tem que voltar para o ^1H e para tal finalidade é usado um retro-INEPT. Por fim, tem-se a seqüência de TOCSY para a detecção da rede de spin. A magnetização indesejada do ^1H ligado ao núcleo X não magnético é eliminada utilizando os gradientes ou ciclagem de fase.

Como o acoplamento $^1J_{CH}$ é sempre positivo, a utilização do experimento HSQC-TOCSY-IPAP⁵⁰ possibilita a determinação dos sinais dos acoplamentos, pois o sinal da constante de acoplamento $^nJ_{CH}$ é considerada como positivo ou negativo comparando o padrão de seus multipletos ao do $^1J_{CH}$.

1.3.2 Experimento de HSQMBC

Os experimentos de HSQMBC⁵¹ apresentam a mesma sensibilidade que o HMBC, mas permitem que os acoplamentos heteronucleares a longa distância sejam mensurados, além de reduzir o efeito dos acoplamentos homonucleares indesejados usando a sequência HSQC como bloco fundamental. O INEPT no início do experimento permite criar magnetização monoquântica (*single quantum*) no heteronúcleo eliminando a evolução de acoplamento homonucleares durante o tempo de evolução t_1 .

Uma desvantagem do experimento HSQC-TOCSY é que a sensibilidade é dependente da magnitude do $^3J_{HH}$ e por isso não podem ser aplicados em sistemas moleculares em que a transferência via TOCSY do acoplamento homonuclear é ineficiente e em heteronúcleos não hidrogenados. Dessa forma, a técnica de HSQMBC tem fundamental importância para a determinação de acoplamentos a longa distância, uma vez que esta possibilita que constantes de acoplamentos que não são possíveis obter via HSQC-TOCSY sejam mensuradas.

O HSQMBC é utilizado para determinar os acoplamentos a longa distância, porém as medidas são menos precisas,⁵¹ pois como a correlação é em antifase é necessário fazer um ajuste (*fitting*). O *fitting* é uma simulação do sinal proveniente da projeção da linha do carbono do HSQMBC a partir do somatório das projeções da linha do carbono - em fase e antifase - de um experimento de HSQC.

A Figura 8 apresenta a sequência de pulsos do experimento de IPAP-HSQMBC⁵² que permite a determinação dos acoplamentos sem a realização do *fitting*. O objetivo da utilização desse experimento neste trabalho é a determinação dos acoplamentos de carbonos quaternários. Como o acoplamento $^1J_{CH}$ não existe para esse tipo de carbono, não é possível determinar o sinal da constante de acoplamento $^nJ_{CH}$ pois não tem como comparar o padrão de seus multipletos ao do $^1J_{CH}$.

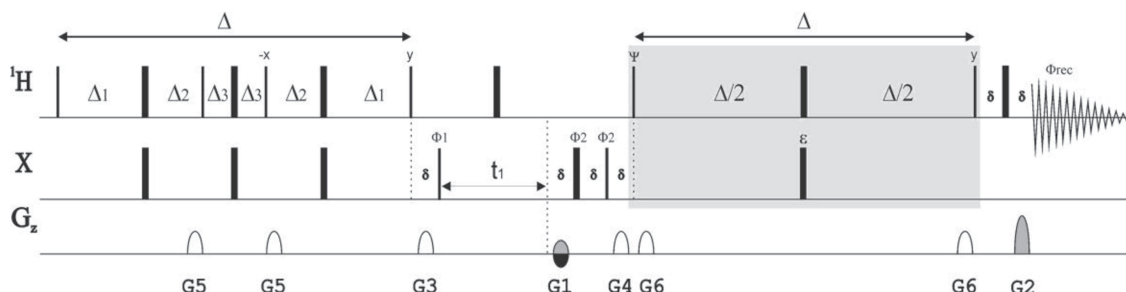


Figura 8. Seqüência de pulsos do experimento IPAP-HSQMBC.

1.3.3 Metodologia IPAP

A seleção do estado de spin (S^3 , do inglês, *Spin State Selective*) separa os multipletos em subespectros para evitar a sobreposição de picos e determinar os acoplamentos com maior precisão. Essa metodologia consiste em fazer dois experimentos, um em que os sinais dos multipletos estão em fase (IP, do inglês, *in-phase*) e outro experimento idêntico em que os sinais estão em antifase (AP, do inglês, *antiphase*). Em seguida, são feitas duas cópias do experimento IP. Na primeira cópia é realizada a soma desse FID com o FID do experimento AP gerando um mapa de contorno com apenas o multipletos α . Na segunda cópia é realizada a diferença do FID do experimento IP com o FID do experimento AP gerando um mapa de contorno com apenas o multipletos β . Sobrepondo o IP+AP e o IP-AP e medindo a distância entre os multipletos α e β obtêm-se a constante de acoplamento desejado (Figura 9).

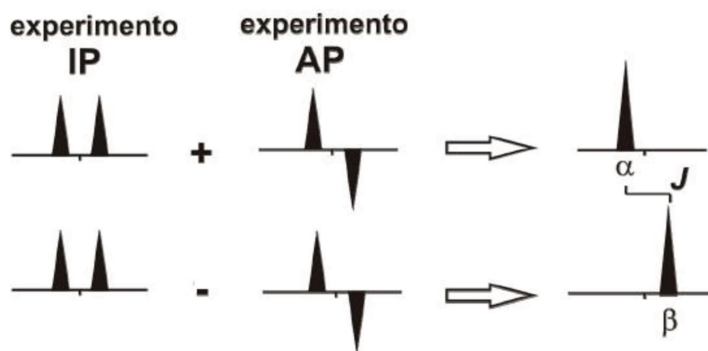


Figura 9. Representação esquemática da metodologia IPAP para a obtenção de espectros.

Esse tipo de S^3 é chamado de F2- α,β e dependendo do experimento em que essa metodologia é incorporada é possível medir a constante de acoplamento com o respectivo sinal (positivo ou negativo).

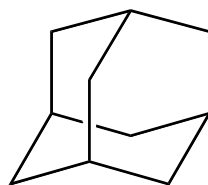
1.4 Adamantano

Em 1924, Decker propôs a síntese do *dekarpetene* ($C_{10}H_{16}$). Em 1933, Landa extraiu do petróleo o mesmo composto sintetizado por Decker e deu o nome de adamantano, uma designação do grego para diamante.⁵³ O adamantano (Figura 10A) junto com uma série de compostos como congressano, também chamado de diamantano (Figura 10B), triamantano (Figura 10C), tetramantanos (Figura 10D) etc, pertence à classe dos diamantóides.⁵⁴

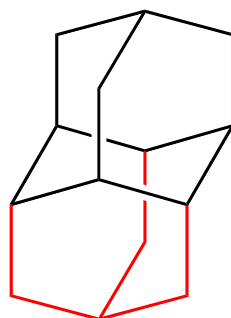
Os diamantóides apresentam uma estrutura altamente simétrica, praticamente livre de tensão e rígida impossibilitando, assim, mudanças conformacionais.

Tendo isso em mente, Abraham e Fisher⁵⁵ estudaram efeitos do substituinte no deslocamento químico de 1H em derivados de adamantano e Seidl e colaboradores⁵⁶ estudaram teoricamente efeitos estéricos em adamantanos mono e dissustituídos tendo como base os deslocamentos químicos de 1H e ^{13}C .

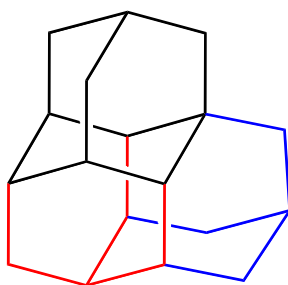
A



B



C



D

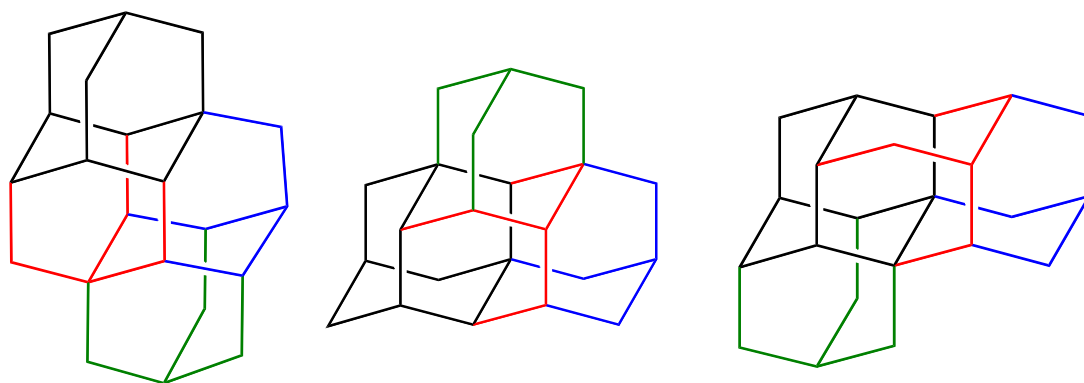
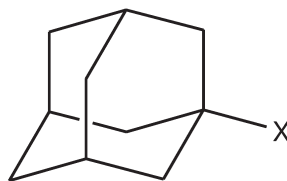


Figura 10. Diamantóides: a) adamanatano b) congressano c) triamantano d) tetramantanos.

2. OBJETIVOS

O presente trabalho tem como objetivo estudar a influência dos substituintes e, conseqüentemente, os efeitos das interações hiperconjugativas nas constantes de acoplamento $^nJ_{CH}$. Para isso, os valores das constantes de acoplamento $^nJ_{CH}$ experimentais e calculadas para alguns derivados do adamantano (Figura 11) serão obtidos. Para fins de comparação, o adamantano foi estudado apenas teoricamente. Este sistema molecular possibilita a avaliação dos efeitos das interações hiperconjugativas envolvendo os orbitais σ e π presentes nos caminhos dos acoplamentos.



X = H, Cl, Br, CN, NH₂, C(O)CH₃, C(O)NH₂, NCO, NCS, OH

Figura 11. Derivados do adamantano

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1 Instrumentação

Equipamentos de RMN Bruker *AVANCE III* 400 MHz operando na frequência de 400,13 MHz para ^1H e 100,62 MHz para ^{13}C , equipado com uma sonda BBI de 5mm com detecção inversa.

Microcomputador Intel Pentium D, 4 GB de memória RAM, 2 processadores e HD de 120 GB e microcomputador Intel Pentium CORE i7, 8 GB de memória-RAM, 8 processadores e HD de 1 TB todos com o Sistema Operacional Linux Suse 9.3 e Programa GAUSSIAN 03.

3.2 Cálculos Teóricos

A otimização das geometrias dos compostos estudados foram obtidas das seguintes maneiras: a) método MP2⁵⁷ com funções de bases aug-cc-pVTZ⁵⁸; b) funcional B3LYP⁵⁹ com a função de base aug-cc-pVTZ; c) funcional B3LYP com a função de base EPR-III⁶⁰ para carbono e hidrogênio e aug-cc-pVTZ para os demais átomos e d) método semi-empírico PM3.⁶¹

Para calcular os valores das quatro contribuições que descrevem teoricamente a constante de acoplamento, foi utilizado o funcional híbrido B3LYP e a função de base EPR-III para os átomos de carbono e hidrogênio e a aug-cc-pVTZ para os heteroátomos (halogênios e oxigênio).

Para a obtenção dos valores das energias de interação entre os orbitais ligantes e antiligantes (interações hiperconjugativas) foi utilizada a análise NBO 5.0.⁶² Os cálculos foram realizados com o método B3LYP e funções de bases aug-cc-pVTZ.

As constantes de acoplamento calculadas J_{CH} e as energias de interação entre os orbitais ligantes e antiligantes foram obtidas utilizando o programa GAUSSIAN03.⁶³

3.3 Preparações das Amostras de RMN

Com exceção da adamantidina ($X = \text{NH}_2$), todas as amostras são de procedência comercial (Acros Organic) e foram utilizadas sem prévia purificação, exceto o amino-derivado. Os solventes utilizados para obtenção dos espectros de RMN foram CDCl_3 e Benzeno- d_6 .

Os experimentos de ^1H , ^{13}C e HSQC foram utilizados para a atribuição de sinais enquanto que os experimentos de HSQC-TOCSY-IPAP⁵⁰ e IPAP-HSQMBC⁵² para a determinação das constantes de acoplamento. Todos os experimentos apresentados neste trabalho foram realizados no equipamento Bruker AVANCE III 400 MHz.

Para os experimentos em questão as amostras foram preparadas pesando aproximadamente 10 mg dos compostos (exceto para o experimento de IPAP-HSQMBC que foi utilizado 20 mg), os quais foram dissolvidos em 0,7 mL de solvente. As amostras foram filtradas antes da aquisição dos espectros.

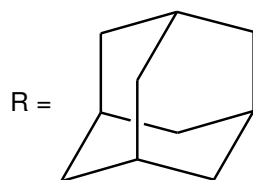
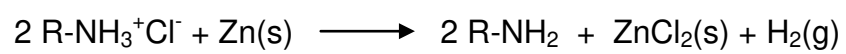
Os espectros dos derivados de adamantano foram obtidos nos equipamentos do IQ-UNICAMP. Os parâmetros de aquisição e processamento podem ser observados em cada figura dos espectros no decorrer do trabalho. Todavia, os dados experimentais do adamantano⁶⁴ foram retirados da literatura.

3.3.1 Obtenção da adamantidina

A adamantidina (ou adamantadina) foi obtida a partir da reação de oxirredução com o zinco, usando o cloridrato de 1-adamantadina como agente oxidante.⁶⁵

Para a reação foi usada a proporção de 1 mmol cloridrato de 1-adamantadina e 100 mg de zinco em solvente deuterado. A mistura foi agitada por 30 min em temperatura ambiente. Ao final da reação, a mistura foi filtrada para realização dos

experimentos de RMN.



4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4. 1. Determinação experimental das constantes de acoplamento

A Figura 12 apresenta os compostos que foram estudados e os respectivos nomes comerciais.

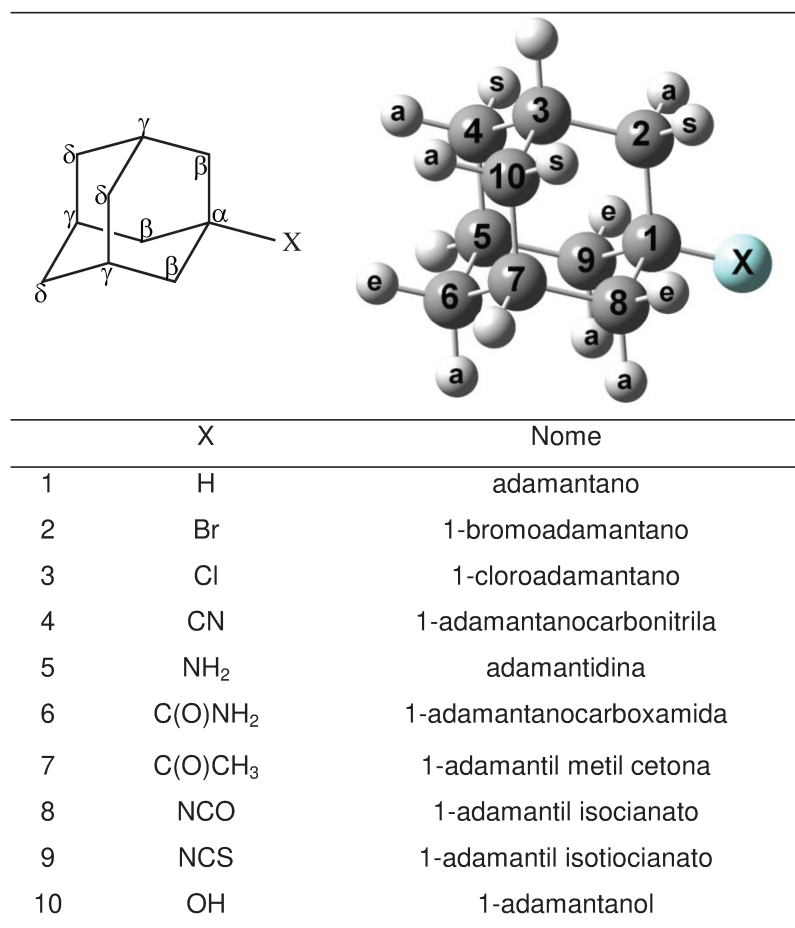
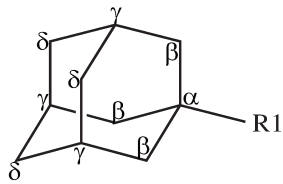


Figura 12. Derivados do adamantano estudados e numeração dos carbonos e hidrogênios.

4.1.1 Espectros de ^1H e ^{13}C

O adamantano (composto **1**) apresenta uma alta simetria tornando várias posições quimicamente equivalentes. Os deslocamentos químicos de ^1H e de ^{13}C são apresentados na Tabela 1. Pode-se observar que o adamantano possui apenas dois sinais de deslocamento químico de ^1H e dois de ^{13}C , um sinal para os metilenos (CH_2) e outro para os metinos (CH).

Tabela 1. Deslocamento químico de ^1H (ppm em relação ao TMS) para os compostos **1-10** (em CDCl_3).

										
	^1H									
	1	2	3*	4*	5	6	7	8	9	10
β	1,80	2,39	2,06	1,64	2,03	1,88	1,81	1,88	1,98	1,71
γ	1,90	2,13	1,76	1,48	2,15	2,05	2,05	2,09	2,11	2,14
δ	1,80	1,75	1,34	1,25	1,69	1,73	1,72	1,65	1,66	1,62
Outros	-	-	-	-	-	5,69	2,09	-	-	-
	^{13}C									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
α	28,5	66,8	68,9	30,2	52,8	40,6	46,5	55,7	58,5	68,3
β	37,8	49,3	47,8	39,9	40,8	39,3	38,3	45,3	43,8	45,4
γ	28,5	32,6	31,7	27,1	29,0	28,1	28,0	29,7	29,2	30,7
δ	37,8	35,5	35,6	35,7	35,4	36,5	36,6	35,7	35,6	36,1
Outros	-	-	-	125,2	-	181,0	24,3 - 214,2	122,8	129,5	-

* em C_6D_6

Com a introdução de um substituinte no carbono 1, os compostos **2-10** apresentam três sinais de deslocamento químico de ^1H e quatro de ^{13}C para o grupo

adamantil. O carbono 1 (Figura 12) está na posição α ao substituinte. Os hidrogênios e carbonos 2, 8 e 9 estão β ao substituinte e como são quimicamente equivalentes apresentam o mesmo deslocamento químico (Tabela 1). O mesmo ocorre com os hidrogênios e carbonos γ (3, 5 e 7) e δ (4, 6 e 10).

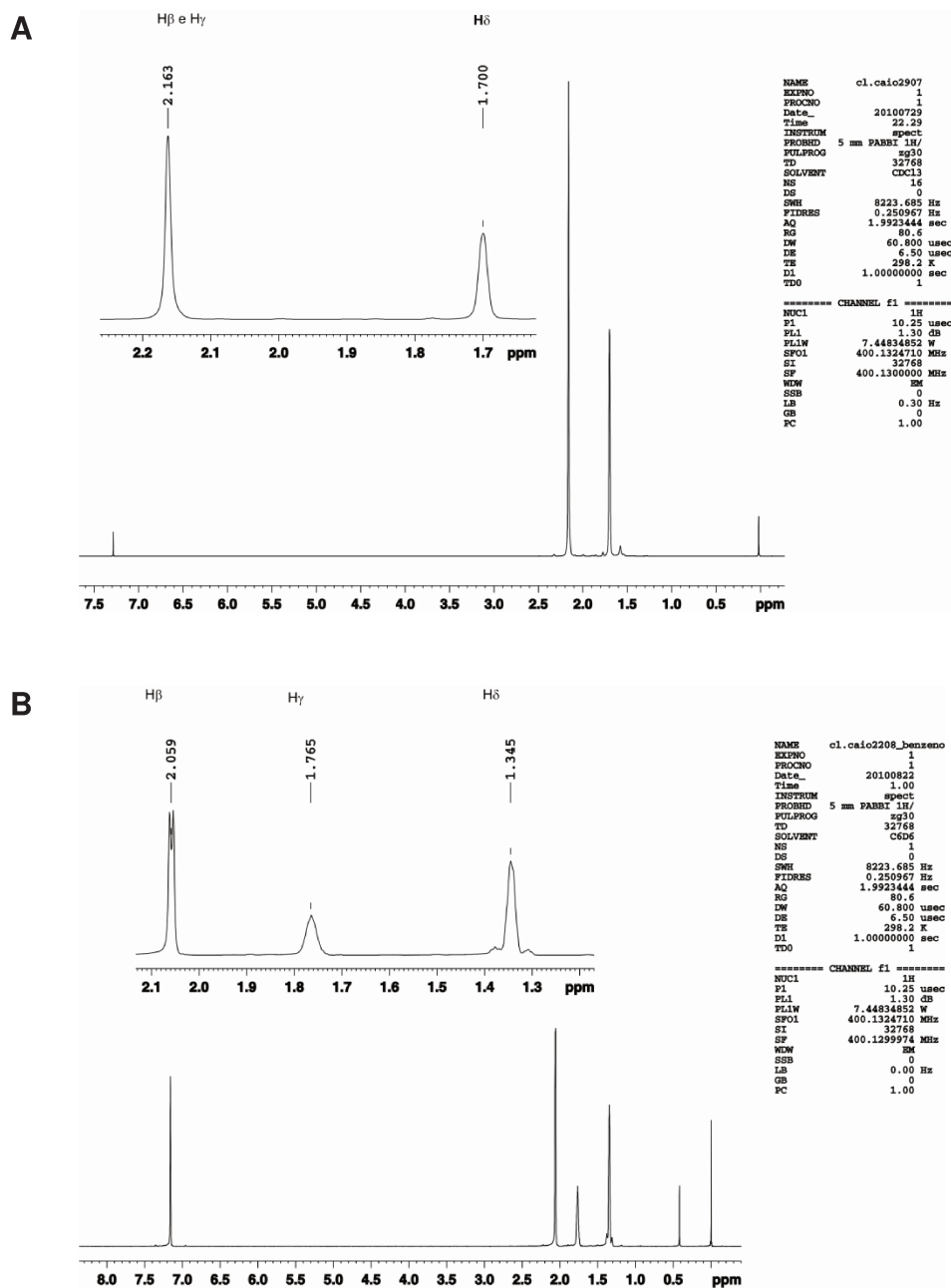


Figura 13. Espectro de ^1H para o 1-cloroadamantano a) em CDCl_3 onde os H_β e H_γ apresentaram o mesmo deslocamento químico b) C_6D_6 onde ocorre a separação dos sinais desejados.

Os trabalhos experimentais na literatura com o adamantano foram realizados em clorofórmio deuterado (CDCl_3)⁵⁵ e por isso este foi o solvente previamente escolhido para a realização dos experimentos, entretanto, alguns derivados de adamantanos apresentaram hidrogênios distintos com o mesmo deslocamento químico em CDCl_3 trazendo, assim, complicações na determinação dos acoplamentos. Com o objetivo de separar os hidrogênios distintos, os experimentos também foram realizados em benzeno deuterado (Figura 13).

Com a separação dos sinais, consegue-se determinar todos os acoplamentos apresentados na Figura 14. Cada carbono apresenta 4 tipos de acoplamento, exceto o carbono α que apresenta apenas dois tipos.

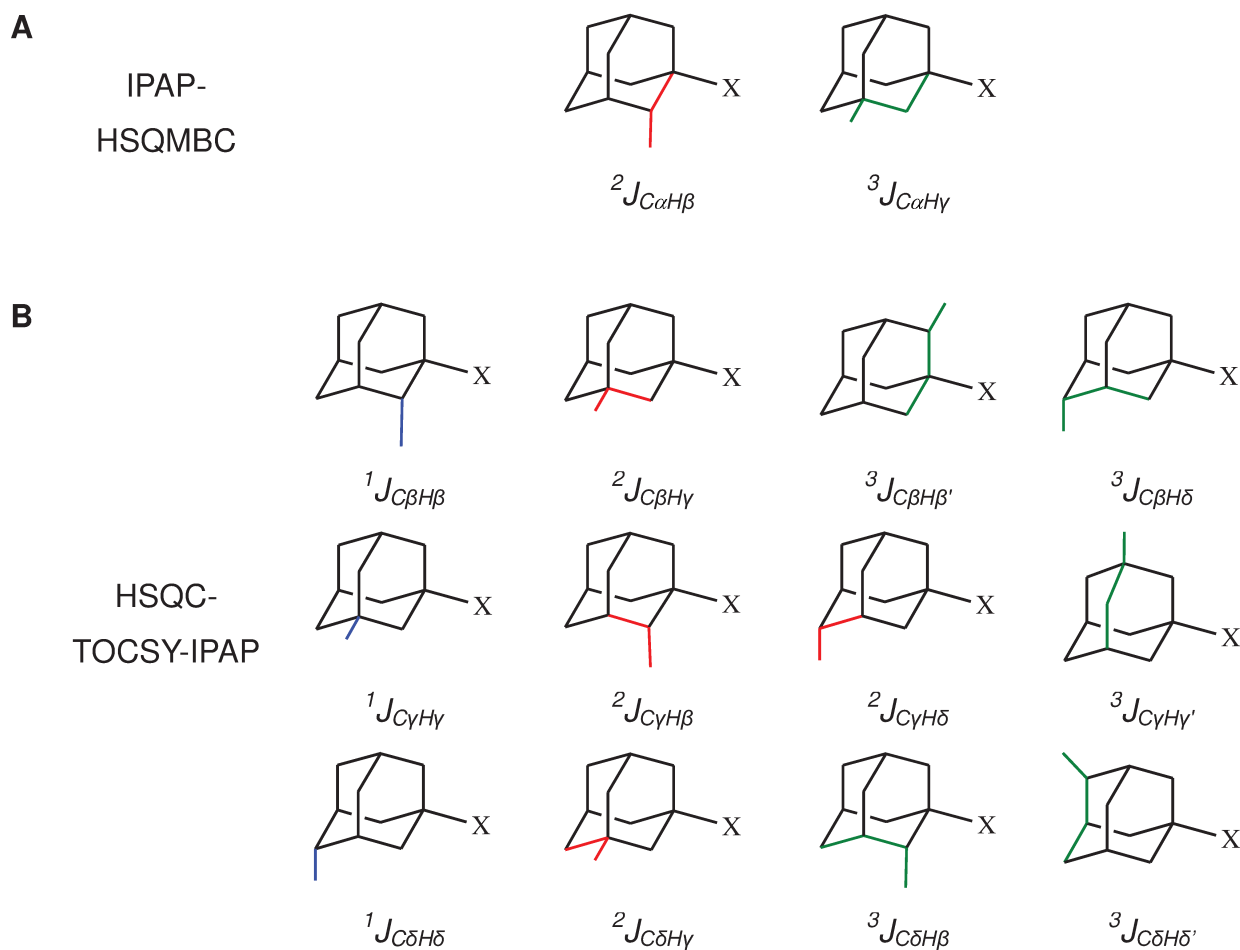


Figura 14. Constante de acoplamento presente nos derivados de adamantano determinados experimentalmente via a) IPAP-HSQMBC b) HSQC-TOCSY-IPAP.

Observa-se na Figura 14 que há dois tipos de acoplamentos envolvendo os carbonos e hidrogênios β . O $^1J_{C\beta H\beta}$ envolve os acoplamentos entre C2H2, C8H8 e C9H9 e o $^3J_{C\beta H\beta'}$ envolve os acoplamentos entre C2H8, C2H9, C8H2, C8H9, C9H2 e C9H8. O mesmo ocorre para os demais carbonos onde serão encontrados acoplamentos do tipo $^1J_{C\gamma H\gamma}$, $^3J_{C\gamma H\gamma'}$, $^1J_{C\delta H\delta}$ e $^3J_{C\delta H\delta'}$.

4.1.2 Mapas de Contorno do Experimento de HSQC-TOCSY-IPAP

A determinação das constantes de acoplamento $^nJ_{CH}$ é feita na dimensão do hidrogênio e para obter todas as constantes é importante que não haja sobreposição dos sinais dos hidrogênios. A Figura 15 apresenta a situação ideal para conseguir determinar todos os acoplamentos carbono-hidrogênio dos compostos estudados via experimento de HSQC-TOCSY-IPAP. Na Figura 15A temos o experimento IP (em fase) e na Figura 15B temos o experimento AP (em antifase).

A Figura 16 apresenta os mapas de contornos IP+AP (Figura 16A) e IP-AP (Figura 16B). Já a Figura 17 apresenta as projeções 1D das correlações do C δ com os H β , H γ e H δ do experimento de HSQC-TOCSY-IPAP para o 1-bromoadamantano.

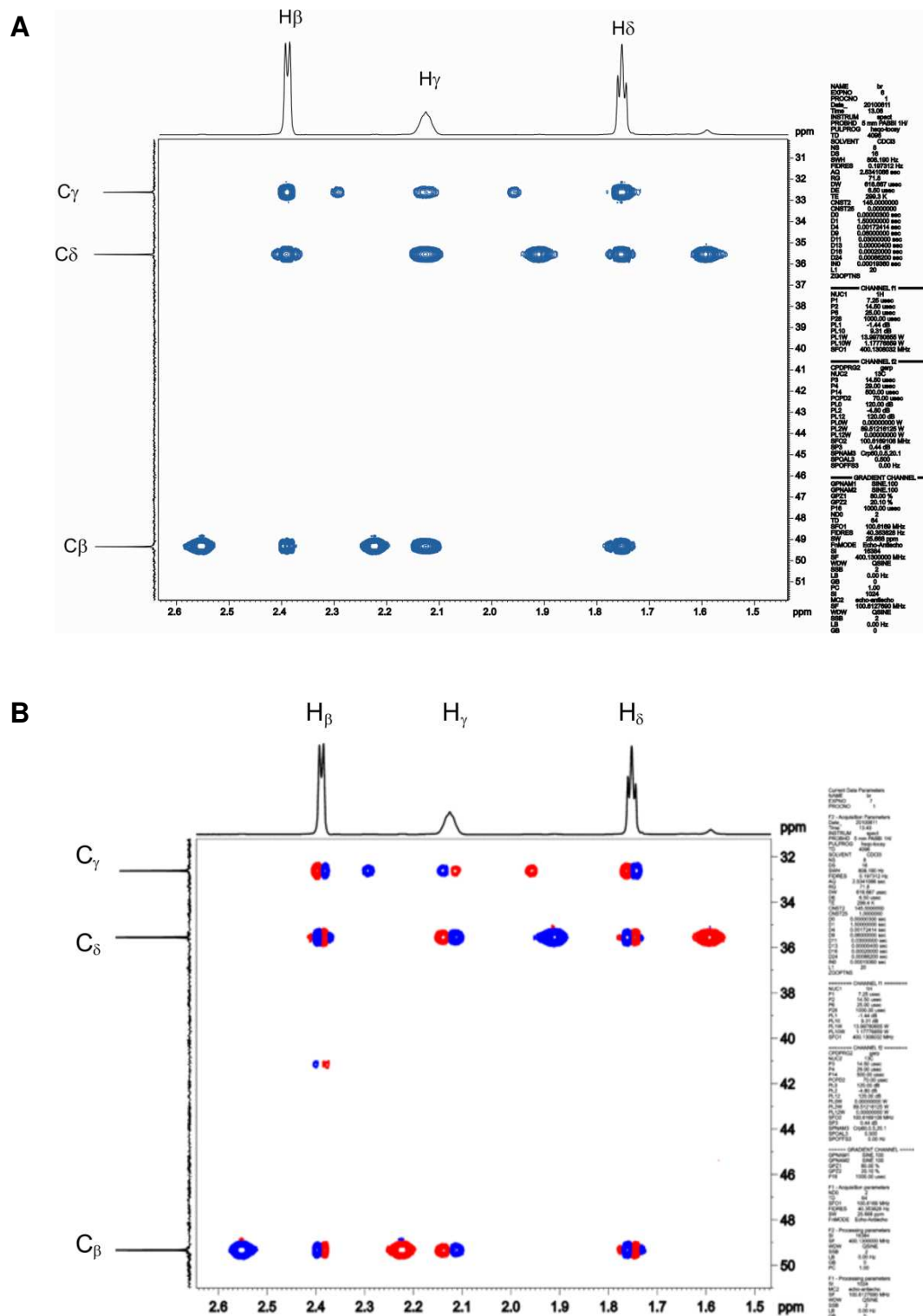


Figura 15. Mapa de contorno do experimento de HSQC-TOCSY-IPAP do 1-bromoadamantano obtido em CDCl_3 (400 MHz) a) experimento IP b) experimento AP.

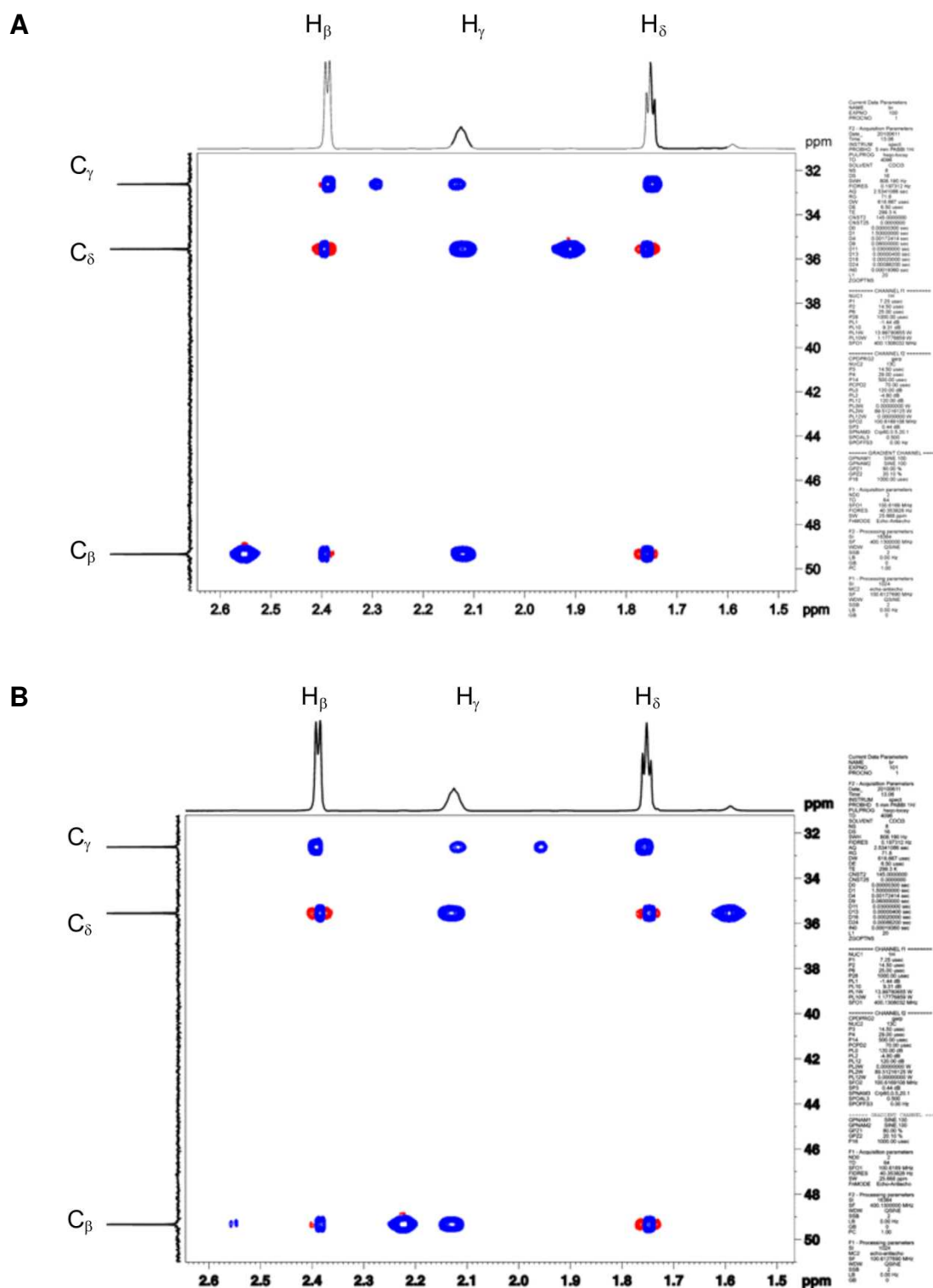


Figura 16. Mapas de contorno resultado das soma e subtração dos FID's do experimento de HSQC-TOCSY-IPAP do 1-bromoadamantano obtido em $CDCl_3$. (400 MHz) a) IP+AP b) IP-AP.

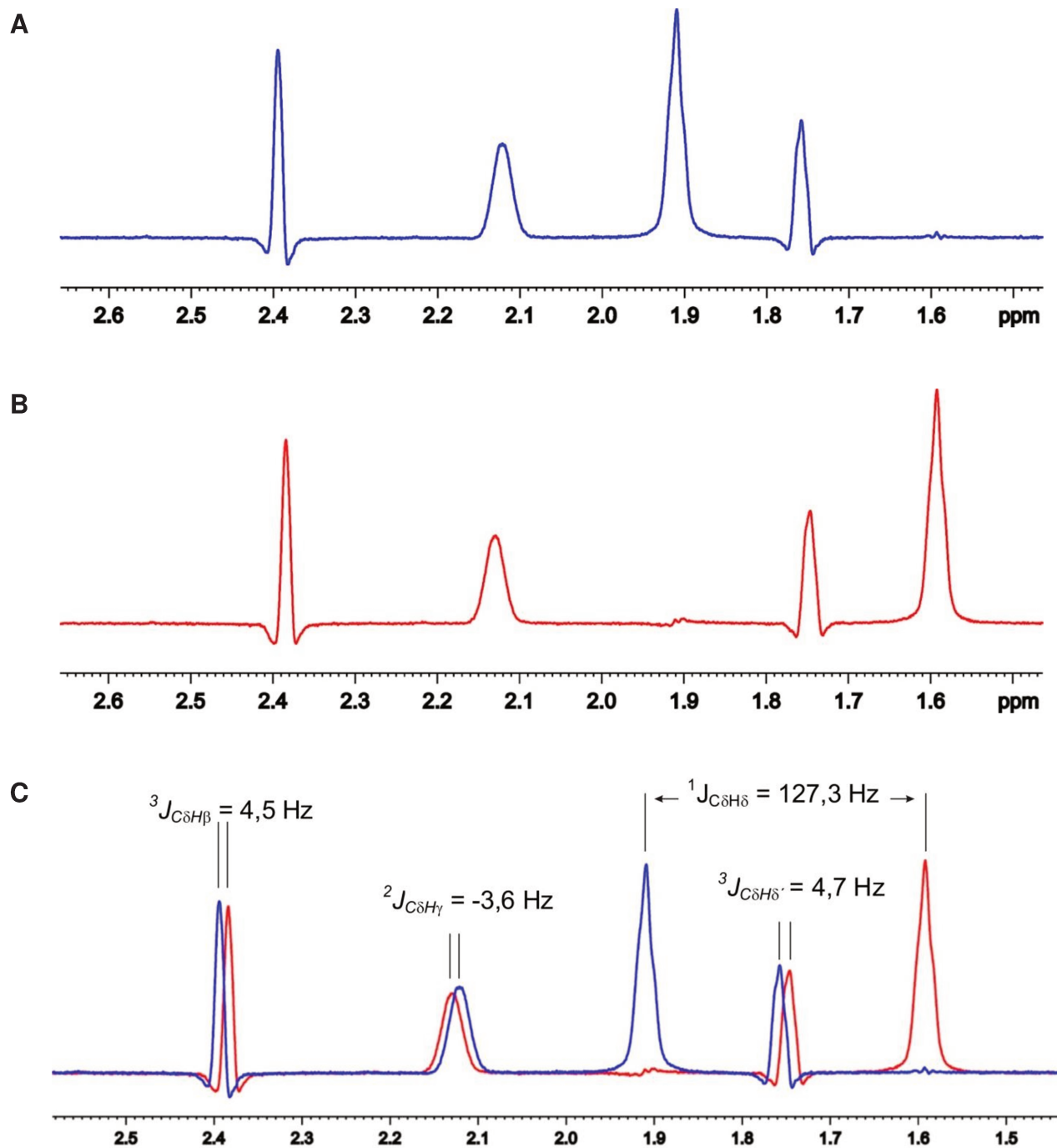


Figura 17. Projeções 1D (ou sub-espectros) das correlações do C_δ com os H_β , H_γ e H_δ do experimento de HSQC-TOCSY da **Figura 16** a) IP+AP b) IP-AP c) sobreposição do IP+AP (em azul) e IP-AP (em vermelho).

Vemos nas Figura 16A e Figura 17A, que a somatória dos experimentos IP e AP gera apenas um dos multipletos, que arbitrariamente são chamados de multipletto α . Na subtração dos experimentos IP e AP obtêm-se somente o multipletto β (Figura 16B e Figura 17B).

Ao sobrepor as projeções 1D das correlações, podemos determinar o sinal do acoplamento. O acoplamento $^1J_{CH}$ é positivo, sendo assim, todos os acoplamentos que apresentarem o mesmo padrão que o acoplamento $^1J_{CH}$ também serão positivos. Na Figura 17C, pode-se observar os multipletos IP-AP (em vermelho) referentes ao $^1J_{CH}$ e ao $^3J_{CH}$ à direita, portanto o $^3J_{CH}$ possui o mesmo sinal que o $^1J_{CH}$. Já no acoplamento $^2J_{CH}$ temos a projeção IP-AP (em vermelho) à esquerda, logo, este acoplamento é negativo.

Um dos problemas encontrados na determinação dos acoplamentos é o *cross-talk*. O *cross-talk* ocorre quando há sobreposição de acoplamentos no mapa de contorno. A Figura 18 apresenta dois tipos de “cross-talk” observados para os derivados de adamantano. Na Figura 18A em um experimento realizado em $CDCl_3$, os hidrogênios β e γ do 1-cloroadamantano (composto **3**) tem o mesmo deslocamento químico. Quando isso ocorre, os sinais de TOCSY desses dois hidrogênios se sobrepõem, impossibilitando a determinação dos seguintes acoplamentos: $^2J_{C\beta H\gamma}$, $^3J_{C\beta H\beta}$, $^2J_{C\gamma H\beta}$, $^3J_{C\gamma H\gamma}$, $^2J_{C\delta H\gamma}$, e $^3J_{C\delta H\beta}$. Na Figura 18B, em um experimento realizado em C_6D_6 , apesar dos deslocamentos químicos dos hidrogênios β e γ do 1-adamantanocarbonitrila (composto **4**) serem diferentes a separação não foi suficiente para que um dos multipletos do HSQC não se sobrepusesse com o sinal de TOCSY, impossibilitando assim que os acoplamentos $^2J_{C\beta H\gamma}$ e $^2J_{C\gamma H\beta}$ fossem determinados. Neste caso, é possível apenas obter a ordem de grandeza da valor do acoplamento $^1J_{C\beta H\beta}$ e $^1J_{C\gamma H\gamma}$.

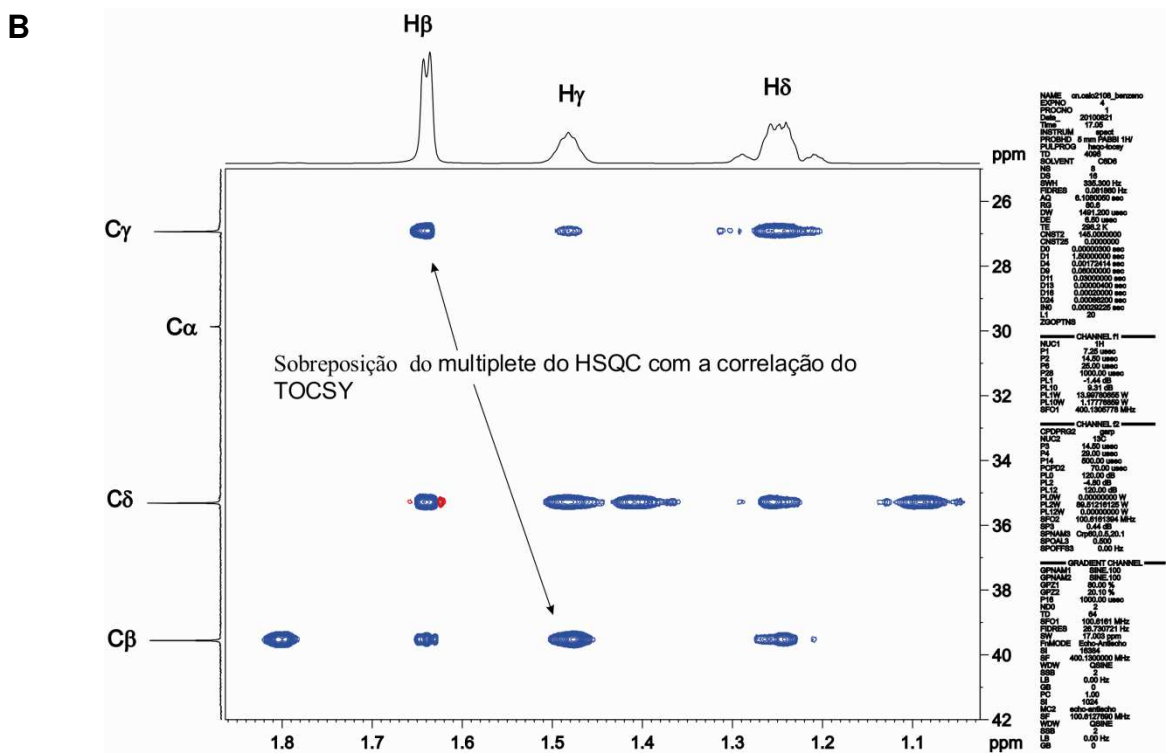
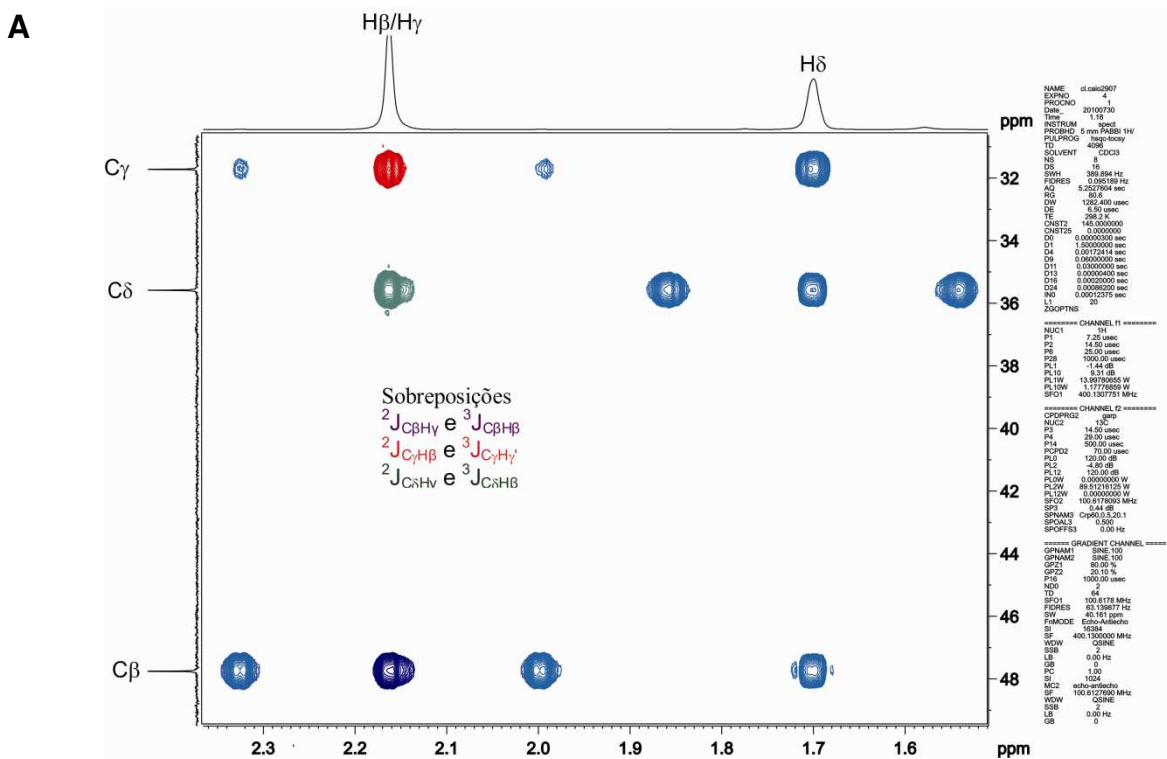


Figura 18. Mapa de contorno do experimento de HSQC-TOCSY-IPAP para a) 1-cloroadamantano em $CDCl_3$, b) 1-adamantanocarbonitrila em C_6D_6 .

4.1.3 Mapas de Contorno do Experimento de IPAP-HSQMBC

NAME: calco.1404 br(cds3)
EXPNO: 5
PROCNO: 1
Date_: 20110414
Time: 12.29
INSTRUM: spect
PROBHD: 5 mm MASB 1H/
PULPROG: zgpg30
TD: 4096
SOLVENT: CDCl3
NS: 8
DS: 16
SHEP: 486.768 Hz
FIDRES: 0.113957 Hz
AQ: 4.387063 sec
RG: 71.8
DW: 1071.200 usec
DE: 6.50 usec
TE: 298.3 K
CNST2: 145.000000
CNST13: 5.000000
CNST25: 0.000000
D1: 0.00000000 sec
D11: 1.00000000 sec
D2: 0.00444820 sec
D4: 0.00172414 sec
D11: 0.00000000 sec
D13: 0.00000000 sec
D14: 0.05000000 sec
D16: 0.05000000 sec
D18: 0.02500000 sec
IN0: 0.00012960 sec
===== CHANNEL f1 =====
NUC1: 1H
P1: 7.13 usec
P2: 14.26 usec
PL1: -1.44 dB
PL1W: 13.96780555 W
SFO1: 400.1308197 MHz
===== CHANNEL f2 =====
NUC2: 13C
P3: 14.75 usec
P4: 28.50 usec
PL4: 500.00 dB
PL0: 120.00 dB
PL2: -4.80 dB
PL12: 120.00 dB
PL0W: 0.00000000 W
PL12W: 60.51211125 W
PL12W: 0.00000000 W
SFO2: 100.61771179 MHz
SP3: C-400.0 5.20-1
SPHNM3: C-400.0 5.20-1
SFOAL3: 0.500
SFOFF3: 0.00 Hz
===== GRADIENT CHANNEL =====
GPHAM1: SINE 100
GPHAM2: SINE 100
GPHAM3: SINE 100
GPHAM4: SINE 100
GPHAM5: SINE 100
GPHAM6: SINE 100
GP21: 80.00 %
GP22: 20.10 %
GP23: 33.00 %
GP24: 50.00 %
GP25: 17.00 %
GP26: 11.00 %
P16: 1000.00 usec
ND0: 2
SFO1: 100.61771179 MHz
FIDRES: 60.281647 Hz
BW: 38.343 ppm
F1ACQDE: Echo-AntiEcho
SI: 4096
WDW: 400.1300000 MHz
SSB: 0
LB: 0.00 Hz
GB: 1.40
PC: 1024
MC2: echo-antiEcho
SF: 100.6177169 MHz
WDW: 400.1300000 MHz
SSB: 0
LB: 0.00 Hz
GB: 0

Figura 19. Mapa de contorno do experimento de IPAP-HSQMBC para 1-bromoadamantano em CDCl_3 .

Os experimentos de HSQMBC sofrem influência do acoplamento J_{HH} e para evitar esse tipo de *cross-talk* os experimentos devem ser realizados com um *delay* Δ diretamente relacionado à constante de acoplamento a longa distância (geralmente $1/4 \cdot J_{CH}$ e $1/8 \cdot J_{CH}$). No caso dos derivados de adamantanos, os cálculos teóricos apontavam que a média dos ${}^2J_{CH} = -3,8$ Hz e a média dos ${}^3J_{CH} = 7,5$ Hz e por isso foram escolhidos os *delays* relacionados às constantes de 3, 5 e 8 Hz. Sendo assim, para cada delay foi realizado um experimento IP e outro AP, totalizando 6 experimentos para cada composto. A Figura 20 apresenta o subspectro de experimento de IPAP-HSQMBC do 1-bromoadamantano usando o delay relacionado à constante 5Hz.

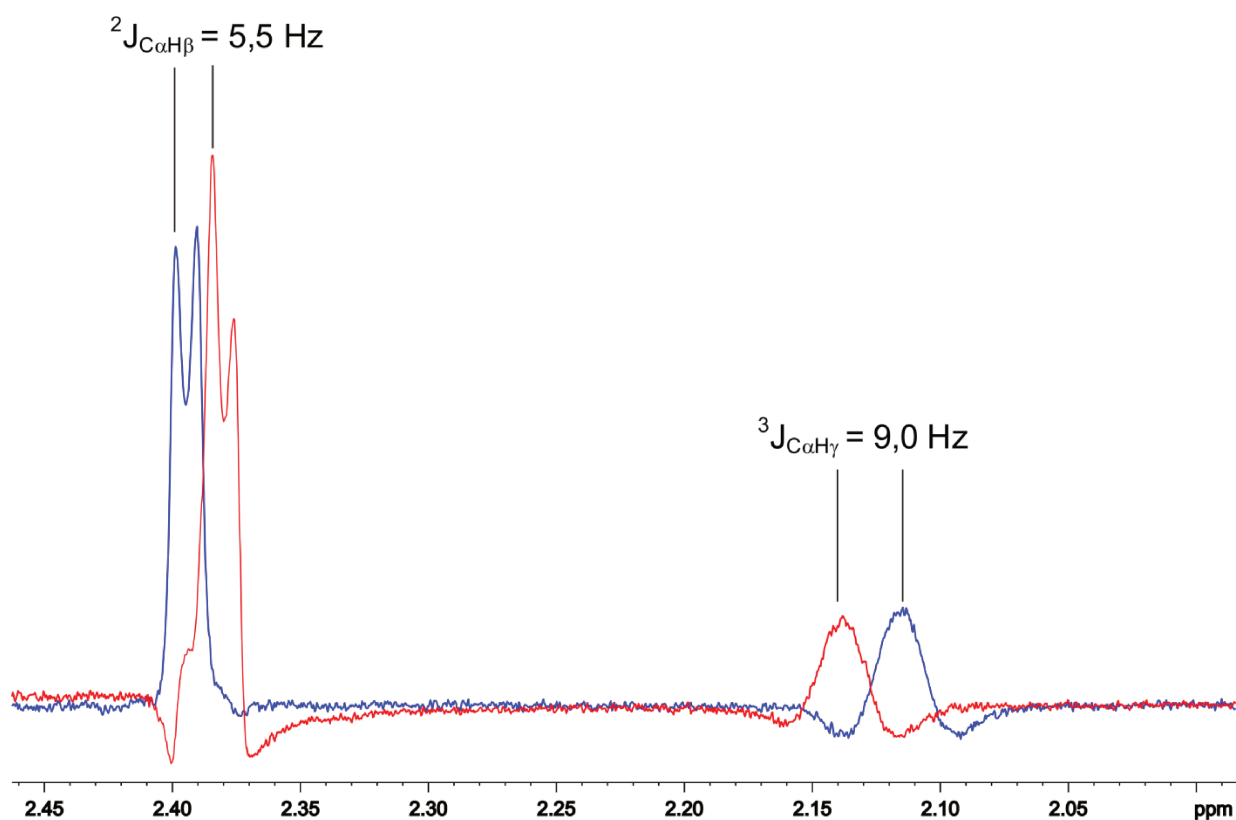


Figura 20. Projeções 1D (ou sub-espectros) das correlações do $C\alpha$ com os $H\beta$ e $H\gamma$ do experimento de IPAP-HSQMBC do 1-bromoadamantano usando o delay relacionado à constante 5Hz.

O Anexo 1-9 apresenta todas as constantes de acoplamentos determinadas via HSQC-TOCSY-IPAP e IPAP-HSQMBC nos derivados de adamantano.

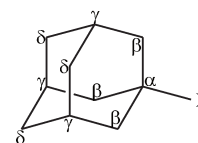
4.1.4 Efeito do solvente nas constantes de acoplamento

Os experimentos para a determinação dos $^nJ_{CH}$ foram realizados em dois solventes conforme já mencionado. A Tabela 2 apresenta as constantes de acoplamento experimental em clorofórmio e benzeno para o 1-bromoadamantano.

Tabela 2. Constante de acoplamento experimental em diferentes solventes para 1-bromoadamantano.

	$^1J_{C\beta H\beta}$	$^2J_{C\beta H\gamma}$	$^3J_{C\beta H\beta'}$	$^3J_{C\beta H\delta}$	$^1J_{C\gamma H\gamma}$	$^2J_{C\gamma H\beta}$	$^2J_{C\gamma H\delta}$	$^3J_{C\gamma H\gamma'}$
CDCl ₃	131,8	-2,9	4,0	4,4	134,1	-2,8	-3,0	6,1
Benzeno- <i>d</i> ₆	131,5	-3,1	4,0	4,6	133,7	-3,0	-3,1	6,2

	$^1J_{C\delta H\delta}$	$^2J_{C\delta H\gamma}$	$^3J_{C\delta H\beta}$	$^3J_{C\delta H\delta'}$
CDCl ₃	127,3	-3,6	4,1	4,7
Benzeno- <i>d</i> ₆	127,2	-3,7	4,1	4,7



Como o sistema molecular alvo possui estrutura rígida, o solvente não causa alteração estrutural suficiente para que haja variação nas constantes de acoplamento J_{CH} .

Os valores dos acoplamentos dos compostos estudados estão tabelados nos anexos 1-9. Nas tabelas deste trabalho serão apresentados os valores experimentais das constantes de acoplamento medidos em CDCl₃, exceto quando C₆D₆ for mencionado.

4. 2 Determinação teórica das constantes de acoplamento

A Figura 21 apresenta um fluxograma das etapas teóricas realizadas neste trabalho.

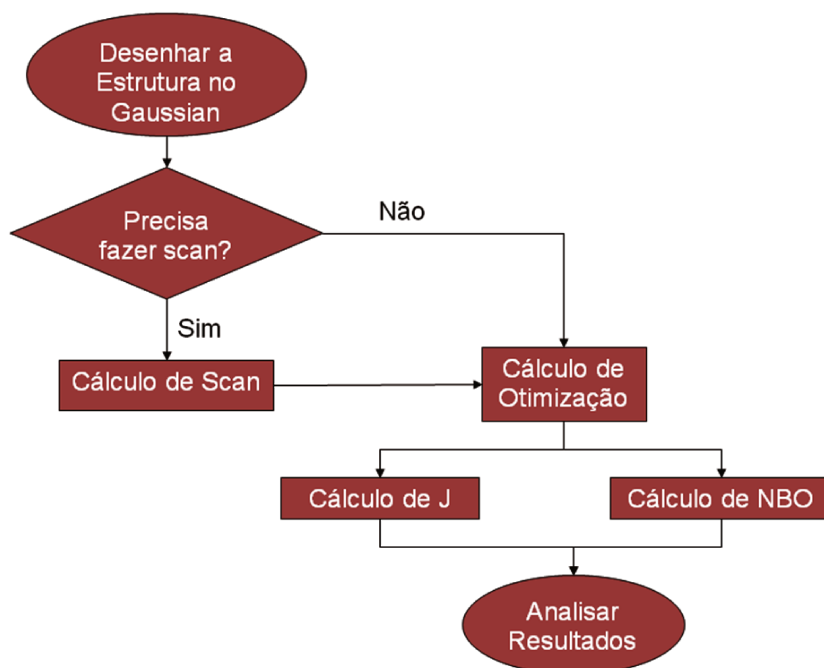


Figura 21. Fluxograma das etapas teóricas básicas em estudos de constante de acoplamento.

Os cálculos de otimização e de J serão discutidos nessa sessão, enquanto que os resultados do cálculo de NBO serão apresentados durante a racionalização dos acoplamentos.

4.2.1 Relação entre o cálculo de geometria e cálculo de acoplamento

Uma boa descrição da geometria dos compostos é uma etapa crucial na obtenção das constantes de acoplamento com uma boa precisão. Por ter um rigor teórico mais avançado e obter boa reprodutibilidade dos valores experimentais, a

literatura apresenta diversos trabalhos em que o cálculo de geometria é realizado com o método B3LYP ou MP2.^{17, 66-67}

Embora a aplicação desses métodos no cálculo de otimização de geometria para as moléculas de adamantano também tenha tido êxito na reprodutibilidade dos valores experimentais das constantes de acoplamento, verificou-se um custo computacional relativamente alto.

Para avaliar a necessidade da utilização de métodos mais acurados no cálculo de otimização de geometria em sistemas rígidos, os derivados de adamantano foram também otimizados utilizando o método PM3. Alguns trabalhos apontam que para obter constantes de acoplamentos teóricos mais fidedignos aos valores experimentais o cálculo de otimização deve ser realizado no mesmo nível de teoria que o cálculo de acoplamento.⁶⁸ Por esse motivo um quarto nível de teoria para o cálculo de otimização foi adicionado conforme apresentado na seção 3.2.

Resumindo, a determinação teórica das constantes de acoplamento foi realizada conforme esquematizado na Figura 22.

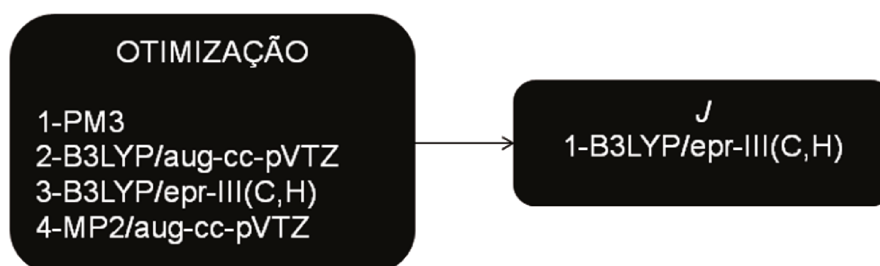
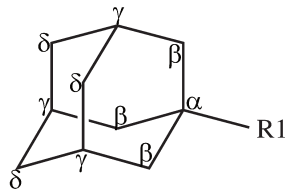


Figura 22. Esquematização da determinação teórica das constantes de acoplamento. No quadro 1 são apresentados os níveis de teoria para o cálculo de otimização de geometria e no quadro 2 o nível de teoria para o cálculo de J .

Ao realizar o cálculo teórico dos J_{CH} o output apresentará diversos valores para o mesmo acoplamento observado experimentalmente, pois enquanto o cálculo apresenta valores para $^1J_{C2H2a}$, $^1J_{C2Hs}$, $^1J_{C8H8a}$, $^1J_{C8H8e}$, $^1J_{C9H9a}$ e $^1J_{C9H9e}$ (Figura 12, página 23), por serem carbonos e hidrogênios equivalentes, o mapa de contorno apresentará apenas uma correlação, $^1J_{C\beta H\beta}$. Sendo assim, os valores analisados teoricamente serão a média entre esses acoplamentos equivalentes.

Tabela 3. Constante de acoplamento $^1J_{CH}$ (Hz) experimental (em $CDCl_3$) e teórico para diferentes níveis de teoria da geometria otimizada.



		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
$^1J_{C\beta H\beta}$	Experimental	-	131,8	131,0	130,6	127,5	128,4	128,0	129,3	130,2	127,0
	PM3	129,1	136,8	134,9	134,2	131,2	132,0	131,3	134,9	135,1	131,3
	B3LYP/aug-cc-pVTZ	129,4	135,5	134,9	134,2	130,2	131,3	131,3	133,4	134,1	131,2
	B3LYP/epr-III	129,4	135,6	134,9	134,2	131,2	131,4	131,5	133,3	134,1	131,3
	MP2/aug-cc-pVTZ	128,7	134,8	-	-	-	-	-	-	-	-
$^2J_{CaH\beta}$	Experimental*	-	(-)5,5	(-)5,1	(-)3,4	(-)4,5	(-)3,6	(-)3,4	(-)4,6	(-)4,9	(-)5,0
	PM3	-2,6	-4,5	-4,7	-2,9	-3,5	-2,8	-2,8	-4,1	-4,0	-4,7
	B3LYP/aug-cc-pVTZ	-2,8	-5,1	-5,2	-3,1	-3,5	-2,9	-2,8	-4,4	-4,3	-4,7
	B3LYP/epr-III	-2,5	-5,0	-5,2	-3,0	-3,5	-2,8	-2,7	-4,4	-4,3	-4,6
	MP2/aug-cc-pVTZ	-2,6	-4,9	-	-	-	-	-	-	-	-
$^3J_{CaH\gamma}$	Experimental	-	9,0	9,5	7,1	7,5	6,5	5,7	8,3	8,5	7,4
	PM3	6,3	9,0	9,0	7,3	7,1	5,9	5,9	8,8	8,7	7,7
	B3LYP/aug-cc-pVTZ	5,9	9,2	9,0	7,0	6,6	6,0	5,8	8,1	8,1	7,4
	B3LYP/epr-III	5,9	9,2	8,9	7,0	7,1	5,9	5,7	8,0	8,0	7,3
	MP2/aug-cc-pVTZ	6,0	9,0	-	-	-	-	-	-	-	-

- J_{CH} acoplamentos não medidos ou não calculados

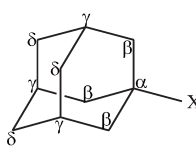
* para esses J_{CH} não é possível determinar o sinal

A Tabela 3 apresenta os acoplamentos $^1J_{CH}$ experimentais e teóricos dos derivados de adamantanos para as geometrias calculadas nos níveis de teoria supracitados. Observa-se que os acoplamentos são iguais para todos os níveis calculados e apresentam uma boa reprodutibilidade dos valores experimentais. Isso

ocorre porque as variações nos parâmetros geométricos (Tabela 4) não são significativas para que haja uma variação nos valores das constantes de acoplamento calculadas.

O cálculo em MP2 não foi realizado para a série em estudo porque é extremamente demorado – a otimização do bromo derivado, por exemplo, demorou cerca de 3 meses – e não apresentou melhores resultados comparado aos outros métodos que são realizados em menor tempo (Tabela 4).

Tabela 4. Alguns comprimentos ($r/\text{\AA}$), ângulos ($\angle/^{\circ}$) de ligação e tempo de cálculo de otimização do 1-bromoadamanto em diferentes níveis de teoria.



Otimização	$r_{C\alpha C\beta}$	$r_{C\beta H\beta}$	$\angle_{C\alpha C\beta H\beta}$	$\angle_{C\alpha C\beta C\gamma}$	$\angle_{C\beta C\gamma H\gamma}$	t
PM3	1,512	1,107	110,5	107,1	107,1	segundos
B3LYP/aug-cc-pVTZ	1,528	1,091	110,1	108,5	108,5	7 dias
B3LYP/epr-III	1,529	1,092	109,9	108,5	108,5	7 dias
MP2/aug-cc-pVTZ	1,522	1,093	109,5	108,6	108,9	3 meses

O Anexo 1-9 apresenta os valores experimentais e calculados das constantes de acoplamento $^nJ_{CH}$ para os compostos estudados. Para verificar se o nível de teoria utilizado para a obtenção do valor teórico (J_{cal}) apresenta uma boa reprodutibilidade do valor experimental (J_{exp}) foi calculado o desvio entre eles utilizando a Média dos Erros Absolutos (MEA) e a Média dos Erros Relativos (MER) aplicando-se a equação (4) e (5), respectivamente.

$$MEA = \frac{\sum_i^N |J_{exp_i} - J_{calc_i}|}{N} \quad (4)$$

$$MER = \frac{\sum_i^N \left| \frac{J_{exp_i} - J_{calc_i}}{J_{exp_i}} \right|}{N} \times 100 \quad (5)$$

Para $^nJ_{CH}$ com $n = 1$ o MEA é de 3,5 e MER de 2,7%, isso significa que a diferença entre o valor experimental e teórico é menor do que 5% indicando a boa reprodutibilidade do valor experimental para os $^1J_{CH}$. Para $n = 2$, o MEA é de 0,5 e MER de 16,7% e para $n = 3$ o MEA é de 0,4 e MER de 8,5%. Por serem constantes numericamente pequenas ($^2J_{CH}$ em torno de $-3,8$ Hz e $^3J_{CH}$ em torno de $7,5$ Hz) o erro relativo é alto, porém se compararmos o desvio do valor experimental que é $0,5$ Hz com o MEA conclui-se que o nível de teoria empregado para o cálculo de acoplamento a longa distância é satisfatório.

Esses erros são praticamente iguais para cada um dos níveis de teoria utilizado no cálculo de geometria. A grande diferença está no custo computacional, pois os cálculos de otimização de geometria envolvendo o método PM3 terminam em segundos enquanto que no caso do B3LYP foi de 7 dias (Tabela 4). Já o cálculo de $^nJ_{CH}$ demora cerca de 7 dias para ambas as geometrias. Sendo assim, a utilização do nível PM3 para o cálculo de geometria se torna interessante porque possibilita uma redução de 50% do tempo total gasto para a obtenção dos valores de J nos sistemas estudados.

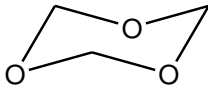
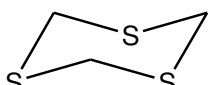
4.2.2 Utilização de método semi-empíricos nos cálculos de geometria em 1,3,5-trioxano, 1,3,5-tritiano e 1,3,5-tritianos monossustituídos

A possibilidade da utilização do método PM3 na etapa de otimização molecular é uma alternativa bastante vantajosa do ponto de vista computacional. Sendo assim, a avaliação do método semi-empírico PM3 para cálculos de geometria em estudos de constante de acoplamento foi realizada para outros sistemas moleculares igualmente rígidos.

A Tabela 5 apresenta as constantes de acoplamento para 1,3,5-trioxano e 1,3,5-tritiano. As constantes teóricas realizadas com a geometria otimizada em MP2 e as medidas experimentais em ^{13}C acoplado foram retiradas da dissertação de mestrado defendida no IQ-Unicamp.⁶⁹ Analisando os dados, pode-se verificar que o

acoplamentos obtidos com as geometrias otimizadas em PM3 apresentaram boa reprodutibilidade dos valores experimentais e em alguns casos esses valores são melhores do que aqueles obtidos com as geometrias otimizadas em MP2.

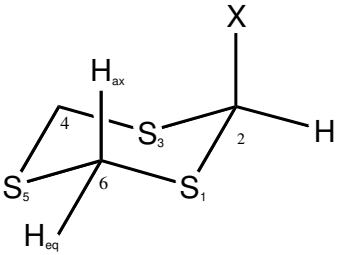
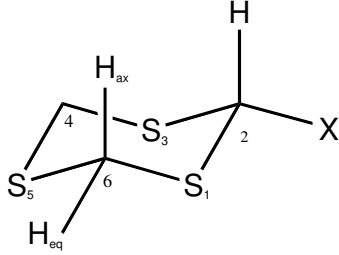
Tabela 5. Constante de acoplamento teórico e experimental (Hz) para o 1,3,5-trioxano e 1,3,5-tritiano.

Composto	Acoplamentos	Otimização de Geometrias		Experimental	
		PM3	MP2	¹³ C acoplado	HSQC-TOCSY-IPAP
 1,3,5-trioxano	$^1J_{CHax}^*$	166,7	163,7	160,5	-
	$^1J_{CHeq}^*$	176,1	180,7	170,9	-
	$^1J_{CH}$	171,4	172,2	165,5	165,9
	$^3J_{CH}$	5,1	-	-	4,7
 1,3,5-tritiano	$^1J_{CHax}$	157,1	167,1	-	-
	$^1J_{CHeq}$	151,0	158,0	-	-
	$^1J_{CH}$	154,1	162,6	151,9	150,8
	$^3J_{CH}$	4,9	-	-	4,6

*Essas constantes foram medidas à -80 °C.

Na Tabela 6 estão presentes as constantes de acoplamento para os derivados de 1,3,5-tritiano. No estudo realizado com esses compostos as conclusões foram obtidas tendo apenas os valores calculados. Se compararmos os resultados dessa tabela veremos que o acoplamento obtido com a geometria otimizada em PM3 segue a mesma tendência que os acoplamentos obtidos com a geometria otimizada em MP2. Sendo assim, substituição de um método por outro não daria resultados diferentes.

Tabela 6. Constante de acoplamento calculadas (Hz) para derivados de 1,3,5-tritiano.

					
Composto	Acoplamentos	Geometrias		Geometrias	
		PM3	MP2	PM3	MP2
F	$^1J_{C2H}$	183,6	181,8	184,6	190,4
	$^1J_{C6Hax}$	161,0	169,4	158,5	165,4
	$^1J_{C6Heq}$	151,3	155,0	154,7	155,9
Cl	$^1J_{C2H}$	180,7	178,5	184,7	189,2
	$^1J_{C6Hax}$	160,9	169,6	157,3	166,4
	$^1J_{C6Heq}$	151,9	155,0	151,6	157,3
Br	$^1J_{C2H}$	183,6	177,7	192,5	186,9
	$^1J_{C6Hax}$	161,2	169,6	156,3	165,0
	$^1J_{C6Heq}$	152,9	155,3	150,9	155,2
CH ₃	$^1J_{C2H}$	153,4	153,7	160,2	165,1
	$^1J_{C6Hax}$	156,9	165,0	157,5	164,2
	$^1J_{C6Heq}$	152,1	154,0	149,9	154,7

Apesar dos resultados serem otimistas, para concluir que o método PM3 pode ser usado nos cálculos de otimização de geometria em estudos de constante de acoplamento em moléculas rígidas seria necessário um estudo mais aprofundado em outros sistemas moleculares, como por exemplo, os derivados de tert-butil-cicloexanona e de norbanano.

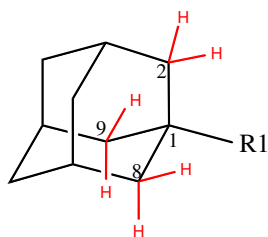
4.3 Racionalização das constantes de acoplamento

4.3.1 $^1J_{CH}$

Da mesma forma que foi descrito para outros sistemas moleculares,⁷⁰ o termo contato de Fermi (FC) também é o termo que mais contribui para o valor total do $^1J_{CH}$ (Tabela 7). Sabe-se que o caráter s das ligações CH e a população de elétrons nos orbitais antiligantes afetam a constante de acoplamento $^1J_{CH}$.²² Apesar do caráter s para a ligação C γ H γ ser um pouco menor do que C β H β a ocupância do orbital antiligante é 50% maior e por isso justifica-se o $^1J_{C\gamma H\gamma}$ ser maior que $^1J_{C\beta H\beta}$ (Tabela 8).

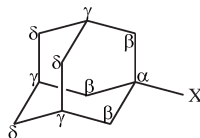
Tabela 7. Constante de acoplamento experimental e teórica $^1J_{C\beta H\beta}$ (Hz) e termos que a compõe dos compostos **1-10**.

	$^1J_{C\beta H\beta}$					
	J_{exp}	J_{calc}	FC	SD	PSO	DSO
1	-	129,4	127,2	0,3	0,8	1,1
2	131,8	135,5	133,3	0,3	0,6	1,3
3	131,0	134,9	132,9	0,3	0,6	1,2
4	130,6	134,2	132,1	0,3	0,6	1,1
5	127,5	130,2	128,0	0,3	0,7	1,1
6	128,4	131,3	129,2	0,3	0,6	1,2
7	128,0	131,3	129,3	0,3	0,6	1,2
8	129,3	133,4	131,3	0,3	0,6	1,2
9	130,2	134,1	132,0	0,3	0,6	1,2
10	127,0	131,2	129,0	0,3	0,7	1,2



Os acoplamentos $^1J_{C\beta H\beta}$ e $^1J_{C\delta H\delta}$ são iguais quando não há substituinte, dessa forma, observa-se que a inserção provoca um aumento no valor da constante. Como os derivados apresentam praticamente os mesmos valores para os parâmetros estruturais (Tabela 9) pode-se inferir que a mudança no acoplamento é resultado das interações hiperconjugativas entre o substituinte e as ligações próximas a ele.

Tabela 8. Constante de acoplamento experimental $^1J_{CH}$ (Hz), ocupância eletrônica nos orbitais antiligantes (σ^*) e porcentagem do caráter s da ligação C-H (B3LYP/aug-cc-pVTZ).



Composto	CβHβ			CγHγ			CδHδ		
	J	σ^*	s	J	σ^*	s	J	σ^*	s
2	131,8	0,0157	21,8	134,1	0,0214	21,6	127,4	0,0142	22,2
3	131,0	0,0153	22,0	133,5	0,0215	21,7	127,8	0,0142	22,2
4	130,6	0,0138	22,4	134,3	0,0214	21,7	127,6	0,0141	22,3
5	127,5	0,0151	22,0	134,7	0,0217	21,6	127,4	0,0142	22,2
6	128,4	0,0149	22,1	133,4	0,0219	21,6	126,2	0,0143	22,2
7	128,0	0,0146	21,9	133,6	0,0220	21,6	126,3	0,0143	22,2
8	130,0	0,0144	22,3	134,3	0,0216	21,7	127,1	0,0142	22,2
9	130,2	0,0137	22,4	134,5	0,0215	21,7	127,4	0,0141	22,3
10	127,0	0,0148	22,3	134,0	0,0220	21,7	126,4	0,0142	22,2

Tabela 9. Comprimento de ligação ($r/\text{\AA}$) e ângulo diedro ($\phi/^\circ$) e de ligação ($\angle/^\circ$) para os derivados de adamantano (B3LYP/aug-cc-pVTZ).

Composto	$r_{C\beta H\beta}$	$r_{C\delta H\delta}$	$\angle_{C\alpha C\beta H\beta}$	$\angle_{C\gamma C\delta H\delta}$	$\phi_{C\beta C\alpha C\beta' H\beta'}$ (axial)	$\phi_{C\delta C\gamma C\delta' H\delta'}$ (axial)
1	1,094	1,094	110,0	110,0	179,5	179,5
2	1,091	1,093	110,1	110,1	178,0	178,9
3	1,091	1,093	109,8	110,2	177,9	178,9
4	1,092	1,093	109,5	110,0	179,1	179,3
5	1,094	1,093	109,2	110,1	179,4	178,8
6	1,095	1,093	110,4	110,1	179,2	178,9
7	1,094	1,094	109,7	110,1	179,4	178,7
8	1,092	1,093	109,2	110,1	178,9	178,7
9	1,092	1,093	109,2	110,2	178,9	178,8
10	1,092	1,094	109,0	110,1	178,9	178,9

As interações de delocalização eletrônica que afetam os termos J^b e J^{ob} serão aplicadas para racionalizar a variação no valor de $^1J_{C\beta H\beta}$ dos compostos estudados. As regras funcionam da seguinte forma:

a) qualquer interação entre o orbital σ_{CH} e o orbital σ^*_{CH} reduz o valor absoluto do J^b causando a diminuição no acoplamento $^1J_{CH}$;

b) qualquer interação a partir do orbital σ_{CC} reduz o valor absoluto do termo J^{ob} , aumentando o valor da constante de acoplamento $^1J_{CH}$.

Nos sistemas em estudo é possível observar dois grupos de interações hiperconjugativas que são as interações do substituinte com o grupo adamantil e as interações entre as ligações do grupo adamantil.

Para a análise do $^1J_{C\beta H\beta}$ considere a interação $\sigma_{C8H8a} \rightarrow \sigma^*_{C1C2}$ (Figura 12, página 23), tal interação aumenta a ligação C8H8a, provocando a diminuição no valor do acoplamento J_{C8H8a} . Este efeito é conhecido como *efeito Perlin*⁷¹ e foi utilizada pela primeira vez para racionalizar a diferença nos valores de $^1J_{CHax}$ e $^1J_{CHeq}$ para a molécula de cicloexano ($^1J_{CHax} < ^1J_{CHeq}$).

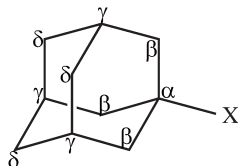
Já os acoplamentos J_{C2H2} são afetados pela retrodoação $\sigma_{C1C2} \rightarrow \sigma^*_{C8H8a}$, esta “enfraquece” a ligação C₁-C₂ diminuindo seu valor absoluto do J^{ob} dos acoplamentos J_{C2H2} e, conseqüentemente, aumentando-os. Uma vez que J_{C8H8} e J_{C2H2} são equivalentes (C β e H β), presume-se que as interações do grupo adamantil não interfiram no valor do $^1J_{CH}$, pois tais interações provocam alterações no J^b e J^{ob} referentes ao mesmo acoplamento.

Para estudo da interferência das interações hiperconjugativas no $^1J_{C\beta H\beta}$ dividiu-se os derivados de adamantano em 2 grupos. No grupo 1 temos X = Br, Cl, NH₂ e OH e no grupo 2 temos X = CN, NCO, NCS, C(O)NH₂ e C(O)CH₃.

O grupo 1 tem como característica as interações do par de elétrons livres do substituintes com o grupo adamantila. A Tabela 10 apresenta os acoplamentos experimentais, comprimento de ligação, ocupância do orbital antiligante e caráter s da ligação C β -H β dos compostos deste grupo. Analisando os dados, vemos que o derivado NH₂ apresenta ocupância e caráter s semelhante aos derivados halogenados, porém

com um acoplamento menor. Tal fato poderia ser explicado pelo comprimento de ligação C β -H β , pois comprimento de ligação e constante de acoplamento a uma ligação são inversamente proporcionais.²²

Tabela 10. $^1J_{CH}$ experimental (Hz), ocupância eletrônica nos orbitais antiligantes (σ^*), porcentagem do caráter s e distâncias (Å) da ligação C-H referente à ligação C β H β para os compostos do grupo 1.



	2	3	5	10
$^1J_{C\beta H\beta}$	131,8	131,0	127,5	127,0
σ^*	0,0157	0,0153	0,0151	0,0148
% Caráter s	21,8	22,0	22,0	22,3
$r_{C\beta H\beta}$	1,091	1,091	1,094	1,092

A diferença desses acoplamentos também poderia ser explicada considerando as interações hiperconjugativas apresentadas na Tabela 11 que afetam o J^{ob} da ligação C β -H β . A seguinte notação é empregada: D se refere ao orbital ligante doador e A ao orbital antiligante receptor; E é a energia da interação e ΣE a soma das energias de diferentes interações de um mesmo derivado.

Qualitativamente, quanto mais energética for a interação, maior será a redução do valor absoluto do termo J^{ob} e, por consequência, maior será o aumento na constante de acoplamento. Podemos ver na Tabela 11 que os derivados halogenados (compostos **2** e **3**) (grupo 1a) apresentam interações mais energéticas e consequentemente maior constante de acoplamento. A adamantina (**5**) e 1-adamantanol (**10**) (grupo 1b) possuem interações menos energéticas e por isso o aumento da constante de acoplamento foi menor.

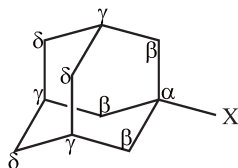
Tabela 11. Interações hiperconjugativas que afetam $^1J_{C\beta H\beta}$ (kcal.mol⁻¹) para os compostos do grupo 1.

Diagrama de um sistema adamantila com átomos rotulados α , β , γ , δ e um substituinte X . Os átomos α , β , γ e δ representam posições específicas na estrutura tridimensional da adamantila, e X é um substituinte ligado ao átomo α .

	D	A	E	ΣE	$^1J_{C\beta H\beta}$	
2	$\sigma_{C\beta C\gamma}$	$\sigma^*_{C\alpha Br}$	3,32	7,06	135,5	
	n_{Br}	$\sigma^*_{C\alpha C\beta}$	3,74			
3	$\sigma_{C\beta C\gamma}$	$\sigma^*_{C\alpha Cl}$	3,06	6,90	134,9	
	n_{Cl}	$\sigma^*_{C\alpha C\beta}$	3,84			
5	$\sigma_{C\beta C\gamma}$	$\sigma^*_{C\alpha N}$	2,10	5,43	127,5	
	σ_{NH}	$\sigma^*_{C\alpha C\beta}$	3,33			
	n_N					
10	$\sigma_{C\beta C\gamma}$	$\sigma^*_{C\alpha O}$	2,53	5,56	127,0	
	σ_{OH}	$\sigma^*_{C\alpha C\beta}$	3,03			
	n_O					

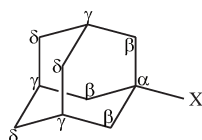
O grupo 2 tem como característica as interações do par de elétrons livres do substituintes com o grupo adamantila. A Tabela 12 apresenta os acoplamentos experimentais, comprimento de ligação, ocupância do orbital antiligante, caráter s da ligação C β -H β dos compostos deste grupo.

Tabela 12. $^1J_{CH}$ experimental (Hz), ocupância eletrônica nos orbitais antiligantes (σ^*), porcentagem do caráter s e distâncias (Å) da ligação C-H referente à ligação C β H β para os compostos do grupo 2.



	4	6	7	8	9
$^1J_{C\beta H\beta}$	130,6	128,4	128,0	130,0	130,2
σ^*	0,0138	0,0149	0,0146	0,0137	0,0137
% Caráter s	22,4	22,1	22,1	22,3	22,4
$r_{C\beta H\beta}$	1,092	1,093	1,092	1,092	1,092

Tabela 13. Interações hiperconjugativas que afetam $^1J_{C\beta H\beta}$ (kcal.mol $^{-1}$) para os compostos do grupo 2.



D	A	diff*				
		4	6	7	8	9
$\sigma_{C\beta C\gamma}$	$\sigma^*_{C\alpha X}$	0,70	0,63	0,77	1,39	2,32
$\sigma_{C\beta C\gamma}$	π^*_{XY}	-	-	-	-0,81	-
$\sigma_{C\alpha C\beta}$	σ^*_{XY}	4,99	1,30	1,46	3,69	3,32
$\sigma_{C\alpha C\beta}$	π^*_{XY}	0,98	1,36	1,33	-0,62	-0,51
	Σ	6,67	3,29	3,56	6,51	6,15
	J	130,6	128,4	128,0	130,0	130,2

- interações não existentes

*diff = doação - retrodoação

Para a análise da contribuição de ligação CLOPPA (*Contributions from Localised Orbitals within the Polarisation Propagator Approach*) apenas consideram-se as energias das interações entre os orbitais envolvidos e não a natureza da interação, como acontece entre os orbitais π_{NC} e $\sigma_{C\alpha C\beta}$. Enquanto que para o composto **4** temos a

interação $\sigma_{C\alpha C\beta} \rightarrow \pi^*_{CN}$ de 0,98 kcal mol⁻¹, para os compostos **8** e **9** temos $\pi_{NC} \rightarrow \sigma^*_{C\alpha C\beta}$ de 0,62 e 0,51 kcal mol⁻¹, respectivamente. As interações são importantes para a similaridade desses acoplamentos, pois ambas afetam o J^{ob} , não importando se as interações envolvem doação ou retirada de densidade eletrônica.

Novamente temos que, quanto mais energética for a interação, maior será a redução do valor absoluto do termo J^{ob} e, por consequência, maior será o aumento na constante de acoplamento. Podemos ver na Tabela 13 que os derivados CN, NCO e NCS (grupo 2a) apresentam interações mais energéticas e consequentemente maior constante de acoplamento enquanto que os carbonilados (grupo 2b) apresentam interações menos energéticas e consequentemente menor constante de acoplamento.

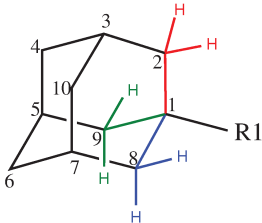
Resumindo, a variação da constante de acoplamento – $^1J_{C\beta H\beta}$ – é devido às interações relacionadas às ligações vizinhas a ligação em estudo (J^{ob}) e que a ordem decrescente de acoplamento é: grupo 1a > grupo 2a > grupo 2b > grupo 1b.

4.3.2 $^2J_{CH}$

Na Tabela 14 são mostrados os valores das constantes de acoplamento $^2J_{C\alpha H\beta}$ para os compostos estudados. Também é mostrada a contribuição para cada termo (FC, SD, PSO e DSO).

Sabe-se que o acoplamento geminal carbono-hidrogênio depende de diversos fatores, entre eles o ângulo diedro²². A partir da Tabela 14, pode ser observado que o termo de contato de Fermi (FC) descreve totalmente essa constante e que apresenta grande variação em relação ao adamantano. Fatores estruturais não são os principais responsáveis pela variação observada na constante $^2J_{C\alpha H\beta}$, uma vez que, não há alteração de ângulos de ligação e diedro nos derivados de adamantano (Tabela 15).

Tabela 14. Constante de acoplamento experimental e teórico $^2J_{CaH\beta}$ (Hz) dos compostos **1-10**.

Estrutura	Composto	Jexp	Jcalc	FC	SD	PSO	DSO
	1	-	-2,8	-2,8	0,1	-0,1	0,0
	2	(-) 5,5	-5,1	-5,2	0,1	-0,4	0,4
	3	(-) 5,1	-5,2	-5,3	0,1	-0,3	0,3
	4	(-) 3,4	-3,1	-3,2	0,0	-0,2	0,2
	5	(-) 4,5	-3,8	-3,9	0,0	-0,2	0,2
	6	(-) 2,9	-2,9	-3,0	0,1	-0,2	0,3
	7	(-) 3,1	-2,8	-2,9	0,1	-0,2	0,3
	8	(-) 4,5	-4,4	-4,5	0,1	-0,3	0,3
	9	(-) 4,3	-4,3	-4,4	0,1	-0,3	0,3
	10	(-) 5,0	-4,7	-4,7	0,1	-0,3	0,2

- acoplamento não medido

(-) não é possível determinar o sinal

Tabela 15. $^2J_{CH}$ dos $C\alpha$ (Hz), ângulos diedro e de ligação ($^\circ$) e ocupância eletrônica nos orbitais antiligantes presente nos caminhos dos acoplamentos $^2J_{CaH\beta}$.

	2	3	4	5	6	7	8	9	10
$^2J_{CaH\beta}$	5,5	5,1	3,4	4,5	2,9	3,1	4,5	4,3	5,0
φ X-C α -C β -H β	59,1	58,9	58,6	58,4	58,8	58,6	58,5	58,6	58,5
$\angle$ C α -C β -H β	110,1	109,8	109,5	109,2	109,6	109,7	109,2	109,2	109,2
$\sigma^*_{CaH\beta}$ ^a	0,0505	0,0516	0,0448	0,0524	0,0435	0,0440	0,0483	0,0498	0,0526

^a $\sigma^*_{CaH\beta} = \sigma^*_{CaC\beta} + \sigma^*_{C\beta H\beta}$

Como o termo FC depende dos elétrons no orbital s e houve variação na ocupância eletrônica dos orbitais presentes no caminho do acoplamento nos derivados estudados, presume-se que as interações dos orbitais ligantes e antiligantes do caminho do acoplamento exerçam um importante efeito nas diferenças de acoplamento observadas.

Para essa constante será aplicada as seguintes regras para racionalizar a variação no valor de $^2J_{CaH\beta}$ dos compostos estudados¹⁵.

(a) qualquer transferência de carga para os orbitais antiligantes $\sigma^*_{CaC\beta}$ e $\sigma^*_{C\beta H\beta}$ pertencentes ao fragmento C α -C β -H β promove um aumento negativo (seção 1.1.2, página 3) no valor de $^2J_{CaH\beta}$.

(b) transferência de carga a partir dos orbitais $\sigma_{CaC\beta}$ e $\sigma_{C\beta H\beta}$ provocam um

aumento positivo (seção 1.1.2, página 3) no valor de $^2J_{CaH\beta}$.

O grupo adamantil apresenta interações hiperconjugativas que interferem na constante de acoplamento e outras que não. A Figura 23A ilustra a interação $\sigma_{C8H8a} \rightarrow \sigma^*_{C1C2}$. Essa interação orbitalar apresenta dois efeitos: a) como há transferência de carga para ligação C1-C2 pertencente ao fragmento C1-C2-H2a promove um aumento negativo no valor do acoplamento $^2J_{C1H2a}$; b) como há diminuição da densidade eletrônica da ligação C8-H8a pertencente ao fragmento C1-C8-H8a promove, então, um aumento positivo no valor do acoplamento $^2J_{C1H8a}$. No entanto, o $^2J_{C1H2a}$ e o $^2J_{C1H8a}$ são equivalentes pois são carbonos e hidrogênios equivalente ($C\alpha$ e $H\beta$) (Figura 12, página 23) e dessa forma essa interação não interfere na constante de acoplamento.

A Figura 23B apresenta a interação $\sigma_{C8H8a} \rightarrow \sigma^*_{C7C10}$ que transfere carga para ligação C7-C10 pertencente ao fragmento C7-C10-H10a promovendo um aumento negativo no valor do acoplamento $^2J_{C7H10a}$ e diminui a densidade eletrônica da ligação C8-H8a pertencente ao fragmento C1-C8-H8a promovendo um aumento positivo no valor do acoplamento de $^2J_{C1H8a}$. Como o $^2J_{C7H10a}$ e o $^2J_{C1H8a}$ não são equivalentes essa interação interfere nas duas constantes de acoplamento.

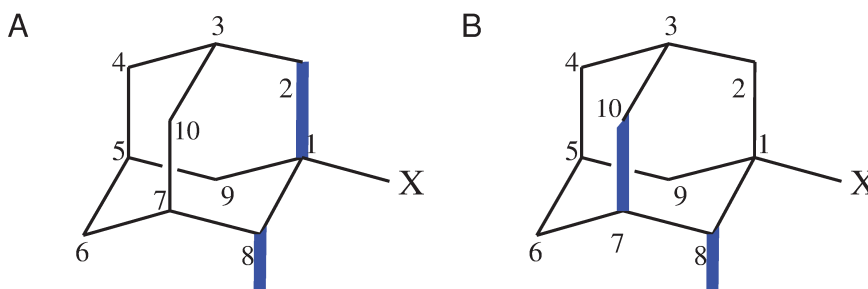
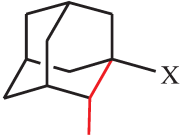
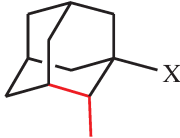


Figura 23. Tipo de interação a) que não afeta o $^2J_{CaH\beta}$ b) que afeta o $^2J_{CaH\beta}$.

No adamantano ($X=H$) as constantes $^2J_{CaH\beta}$ e $^2J_{CyH\beta}$ são equivalente, por isso a comparação desses acoplamentos serão utilizadas para racionalizar o efeito do substituinte nas constantes de acoplamento. A Tabela 16 apresenta essas constantes para os derivados de adamantano estudados. A constante $^2J_{CyH\beta}$ pode ser medida utilizando a técnica HSQC-TOCSY-IPAP enquanto que a $^2J_{CaH\beta}$ só pode ser medida

utilizando a técnica IPAP-HSQMBC.

Tabela 16. Constante de acoplamento experimental ${}^2J_{C\alpha H\beta}$ e ${}^2J_{C\gamma H\beta}$ (Hz) dos compostos **2-10**.

		
	${}^2J_{C\alpha H\beta}$	${}^2J_{C\gamma H\beta}$
2	(-) 5,5	-2,5
3	(-) 5,1	-2,5
4	(-) 3,4	-2,5
5	(-) 4,5	-2,6
6	(-) 2,9	-2,7
7	(-) 3,1	-2,6
8	(-) 4,5	-2,5
9	(-) 4,3	-2,5
10	(-) 5,0	-2,6

(-) não é possível determinar o sinal

A constante ${}^2J_{C\alpha H\beta}$ tem o seguinte caminho $C\alpha-C\beta-H\beta$. Analisando as interações entre as ligações do grupo adamantil tem-se que as interações $\sigma_{C\beta H\beta} \rightarrow \sigma^*_{C\gamma C\delta}$ e $\sigma_{C\gamma H\gamma} \rightarrow \sigma^*_{C\alpha C\beta}$ afetam a constante de acoplamento, sendo assim, a *Parte a* da Tabela 17 refere-se às interações que provocam um aumento positivo do acoplamento geminal – pois retira elétrons do caminho do acoplamento -, enquanto que a *Parte b* refere-se às interações que provocam um aumento negativo, pois aumentam a ocupância eletrônica da ligação pertencente ao caminho do acoplamento em questão.

A linha referente ao *diff* apresenta a diferença de energia entre a *Parte b* e a *Parte a*. Sendo assim, um *diff* positivo significa que a interação que provoca um aumento negativo tem maior influência na constante de acoplamento enquanto que um *diff* negativo provoca um aumento positivo.

Tabela 17. Interações hiperconjugativas do grupo adamantil que interferem no $^2J_{C\alpha H\beta}$ (kcal.mol⁻¹).

	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Parte a									
$\sigma_{C\beta H\beta} \rightarrow \sigma^*_{C\gamma C\delta}$	1,24	1,23	1,22	1,18	1,25	1,19	1,19	1,19	1,15
Parte b									
$\sigma_{C\gamma H\gamma} \rightarrow \sigma^*_{C\alpha C\beta}$	1,53	1,40	1,58	1,18	1,62	1,64	1,33	1,46	0,96
diff	0,29	0,17	0,36	0,00	0,43	0,45	0,14	0,27	-0,29

A Tabela 18 apresenta outras interações que interferem no $^2J_{CH}$. Essas interações são referentes a hiperconjugação do substituinte com o grupo adamantil. Novamente, a *Parte a* refere-se às interações que provocam um aumento positivo do acoplamento geminal e só é observada nos compostos **4**, **6** e **7**. A *Parte b* refere-se às interações que provocam um aumento negativo, observada nos demais compostos.

Analisando as Tabelas 16-18, observa-se que para os derivados de adamantano o substituinte tem um papel importante na alteração do valor do acoplamento. Os compostos **2**, **3**, **5** e **10** (grupo 1) são os que apresentam a maior alteração no valor de acoplamento e os que apresentam as interações mais efetivas do substituinte com o grupo adamantil.

Os composto **4**, **6** e **7** apresentam os maiores *diff* (Tabela 17) impulsionando o aumento negativo do acoplamento, porém o substituinte é responsável pela não variação da constante de acoplamento, uma vez que, as interações $\sigma_{C\alpha C\beta} \rightarrow \pi^*_X$ (X = CN ou CO) atuam na anulação das interações do grupo adamantil retirando densidade eletrônica do caminho do acoplamento.

Tabela 18. Interações hiperconjugativas do substituinte com grupo adamantil que interferem no $^2J_{CaH\beta}$ (kcal.mol⁻¹).

	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Parte a									
$\sigma_{CaC\beta} \rightarrow \pi^*_{CO}$	-	-	-	-	1,36	1,33	-	-	-
$\sigma_{CaC\beta} \rightarrow \pi^*_{CN}$	-	-	0,98	-	-	-	-	-	-
Parte b									
$\pi_{NC} \rightarrow \sigma^*_{CaC\beta}$	-	-	-	-	-	-	0,62	0,51	-
$n_X \rightarrow \sigma^*_{CaC\beta}$	3,74	3,84	-	2,86	-	-	-	-	3,03

- interações não existentes

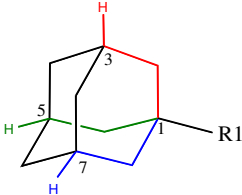
Para os compostos **8** e **9** as interações entre as ligações do grupo adamantil (Tabela 17) e as interações do grupo adamantila com o substituinte (Tabela 18) resultam em um aumento negativo do acoplamento. Como esses compostos apresentam as mesmas interações e com as mesmas energias, a variação na constante para ambos os compostos são idênticas.

4.3.4 $^3J_{CH}$

A Tabela 19 apresenta os valores das constantes de acoplamento $^3J_{CaHy}$ para os compostos estudados e a contribuição de cada termo (FC, SD, PSO e DSO). O $^3J_{CaHy}$ é a média dos $^3J_{C1H3}$, $^3J_{C1H5}$ e $^3J_{C1H7}$. Novamente, pode ser observado que o termo de contato de Fermi (FC) descreve totalmente essa constante e apresenta considerável variação em relação ao adamantano.

Sabe-se que os derivados de adamantano apresentam em sua estrutura metilenos (CH₂) e metinos (CH), sendo assim, para o acoplamento $^3J_{C\beta H\beta'}$, por exemplo, teremos dois acoplamentos teóricos $^3J_{C\beta H\beta'}$ *axial* e $^3J_{C\beta H\beta'}$ *equatorial*, que não são possíveis de serem observados experimentalmente à temperatura ambiente. A Tabela 20 apresenta os acoplamentos experimentais, teóricos (*axiais*, *equatoriais* e médio) e o ângulo diedro do caminho de acoplamento $^3J_{C\beta H\beta'}$.

Tabela 19. Constante de acoplamento experimental e teórico $^3J_{CaH\gamma}$ (Hz) para dos compostos **1-10**.

Estrutura	Composto	Jexp	Jcalc	FC	SD	PSO	DSO
	1	-	5,9	5,9	0,0	0,3	-0,3
	2	9,0	9,2	9,1	0,0	0,3	-0,2
	3	9,1	9,0	8,9	0,0	0,3	-0,2
	4	7,1	7,1	7,1	0,0	0,2	-0,2
	5	7,5	6,6	6,6	0,0	0,2	-0,2
	6	6,5	6,0	6,0	0,0	0,2	-0,2
	7	5,7	5,8	5,8	0,0	0,2	-0,2
	8	8,3	8,1	8,1	0,0	0,2	-0,3
	9	8,5	8,1	8,1	0,0	0,2	-0,2
	10	7,4	7,4	7,4	0,0	0,2	-0,3

- acoplamento não medido

Analisando os acoplamentos teórico médio e experimental de $^3J_{CBH\beta'}$ é observado que o cálculo teórico apresenta uma boa reprodutibilidade no valor dessa constante de acoplamento.

Os hidrogênios axiais e equatoriais do adamantano são iguais, ao contrário do norbornano em que os hidrogênios *exo* e *endo* apresentam diferentes deslocamentos químicos (Figura 24), tornando os espectros de 1H e ^{13}C - 1H mais complexos para os derivados de norbornano do que para os derivados de adamantano.

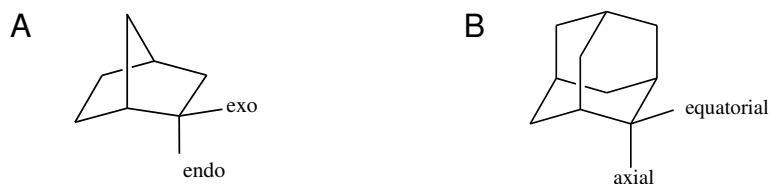


Figura 24. Estrutura do: a) norbornano b) adamantano.

Tabela 20. Constante de acoplamento teórico e experimental $^3J_{C\beta H\beta'}$ (Hz) e ângulos diedros para os compostos **1-10**.

Composto	$^3J_{C\beta H\beta'}$				Calculado	Experimental
	<i>axial</i>		<i>equatorial</i>			
	J	φ	J	φ		
1	7,3	179,5	2,0	62,0	4,6	-
2	6,1	178,0	2,1	59,8	4,1	4,0
3	5,8	177,9	2,1	60,1	4,0	4,1
4	6,0	179,1	1,8	61,9	3,9	4,0
5	5,8	179,4	2,1	62,7	3,7	3,9
6	6,5	179,2	2,0	62,3	4,2	4,1
7	6,2	179,4	1,8	63,2	4,1	4,2
8	5,7	178,9	2,1	62,0	3,9	3,9
9	5,6	178,9	2,0	61,8	3,8	3,9
10	5,5	178,9	2,2	61,8	3,9	3,9

Tendo isso em mente, em estudo da reinvestigação da curva de Karplus com derivados de norbornano e adamantano, Aydin e Gunther¹⁹ resolveram deutear um dos hidrogênios (*exo* ou *endo*) nos derivados estudados e medir os acoplamentos entre ^{13}C - ^2H utilizando a sequência de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ e por fim utilizando a equação (6) estimaram qual seria o valor daquele acoplamento caso fosse hidrogênio ao invés de deutério.

$$^nJ(^{13}\text{C}, ^1\text{H}) = (\gamma_{\text{H}}/\gamma_{\text{D}})^n J(^{13}\text{C}, ^2\text{H}) \quad (6)$$

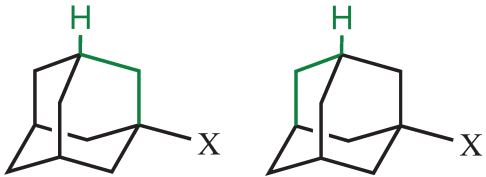
Com isso, foi possível observar os acoplamentos *axial* e *equatorial* dos derivados de adamantano, porém os autores do artigo não se atentaram que em condições normais esses hidrogênios são iguais e que sem a utilização de recursos, como a deuterização empregada naquele trabalho, não se poderia estudar a relação de Karplus para os derivados de adamantano.

Considerando $^3J_{C\alpha H\gamma}$ e sendo $\text{C}\alpha\text{-C}\beta\text{-C}\gamma\text{-H}\gamma$ o caminho do acoplamento, quando um substituinte eletronegativo está ligado ao $\text{C}\alpha$ é observado experimentalmente que ocorre um aumento no valor desse acoplamento. Porém,

quando ocorre β -substituição é observado experimentalmente que ocorre uma diminuição no valor do acoplamento.^{23,24}

A Tabela 21 compara dois tipos de acoplamento nos derivados de adamantano. O $^3J_{CaHy}$ é resultado de uma α -substituição enquanto que o $^3J_{CyHy'}$ não apresenta nenhum tipo de substituição no caminho do acoplamento. É observado que para a maioria dos compostos a α -substituição gera um aumento na constante de acoplamento.

Tabela 21. Constante de acoplamento teórico $^3J_{CH}$ (Hz) para os compostos **1-10** com e sem α -substituição.

		
Composto	$^3J_{CaHy}$	$^3J_{CyHy'}$
2	9,0	6,7
3	9,1	6,7
4	7,1	6,1
5	7,5	6,7
6	6,5	6,1
7	5,7	6,0
8	8,3	6,5
9	8,5	6,5
10	7,4	6,7

Como já foi observado o contato de Fermi é o termo que descreve a constante de acoplamento para os compostos apresentados. Sabe-se também que a retirada de elétrons do caminho do acoplamento acarreta na redução do FC e por consequência a redução do $^3J_{CH}$. Para os compostos **6** e **7** o substituinte atua como retirador de elétrons do caminho do acoplamento ($\sigma_{C\alpha C\beta} \rightarrow \pi^*_{CO}$), conforme pode ser observado na Tabela 18 (página 54), tendo assim para esses compostos acoplamentos equiparáveis ao adamantano. Para o composto **4**, a retirada de elétrons ($\sigma_{C\alpha C\beta} \rightarrow \pi^*_{CN}$) é menos energética do que nos composto **6** e **7** e o aumento da constante de

acoplamento é menor do que para os demais compostos em que ocorre doação para o caminho do acoplamento Tabela 18 (página 54).

Apesar do composto **5** e **10** apresentarem interações hiperconjugativas de doação de elétrons para o caminho do acoplamento (Tabela 18, página 54), o átomo ligado diretamente ao carbono 1, que é o nitrogênio ou oxigênio, é bastante eletronegativo indicando que neste caso o menor valor da constante de acoplamento em comparação com os 1-haloadamantano (composto **2** e **3**) está relacionada com a retirada de elétrons do caminho de acoplamento via efeito indutivo e tornando o valor da constante semelhante ao do 1-adamantanocarbonitrila (composto **4**).

Para os compostos **8** e **9** as interações entre as ligações do grupo adamantil (Tabela 17, página 53) e as interações do grupo adamantila com o substituinte (Tabela 18, página 54) resultam em um aumento do acoplamento. Como esses compostos apresentam as mesmas interações e com as mesmas energias, a variação na constante para ambos os compostos são idênticas.

5. Conclusão

As técnicas para a determinação de acoplamentos à longa distância (HSQC-TOCSY-IPAP e IPAP-HSQMBC) recentemente implementadas nos equipamentos do IQ-Unicamp se mostram adequadas para tal função. As constantes de acoplamento calculadas apresentaram boa reprodutibilidade do valor experimental

No que tange aos cálculos teóricos, a utilização do método semi-empírico, PM3, na etapa de otimização de geometria se mostrou como uma alternativa viável, pois houve uma redução de 50% do tempo de máquina sem perder a concordância dos valores experimentais.

Em relação a racionalização dos acoplamentos, foi observado que o substituindo altera as constantes de acoplamentos envolvendo núcleos e ligações próximas ao substituinte ($^1J_{C\beta H\beta}$, $^2J_{C\alpha H\beta}$ e $^3J_{C\alpha H\gamma}$) dos derivados de adamantano.

Para $^1J_{C\beta H\beta}$ é observado que a natureza da interação hiperconjugativa (retirada ou doação de elétrons) não é um fator preponderante, uma vez que o grupo CN (retirador de elétrons via hiperconjugação) tem acoplamento a uma ligação semelhante aos substituintes NCO e NCS. Nesses três substituintes a interação das ligações do grupo adamantil com as ligações π e σ do substituinte são importantes para a similaridade desses acoplamentos. Chegou-se a conclusão que a variação da constante de acoplamento – $^1J_{C\beta H\beta}$ – é devido às interações relacionadas às ligações vizinhas a ligação em estudo (J^{ob}) e que a ordem decrescente de acoplamento é: grupo 1a > grupo 2a > grupo 2b > grupo 1b.

Já para $^2J_{C\alpha H\beta}$ e $^3J_{C\alpha H\gamma}$ é observado que a natureza da interação hiperconjugativa tem papel importante. O grupo CN tem acoplamentos diferentes dos NCO e NCS (doadores de densidade para os caminhos de acoplamento), porém semelhantes ao C(O)CH₃ e C(O)NH₂ que, assim como o CN, retiram elétrons do caminho do acoplamento.

Por fim, concluí-se que $^3J_{CH}$ para os derivados de adamantano seguem a relação estabelecida por Karplus, e reinvestigada Aydin e Gunther, porém não são

observadas experimentalmente à temperatura ambiente. E que a retirada ou doação de elétrons para o caminho do acoplamento modifica a constante de acoplamento $^3J_{CH}$.

Referências

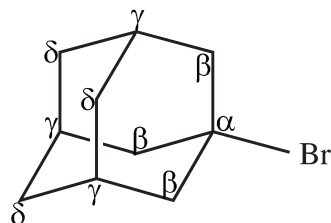
1. J. M. Seco, E. Quinoa, R. Riguera, *Chem. Rev.* **104**, (2004), 17.
2. A. Bax, S. Grzesiek, *Acc. Chem. Res.* **26**, (1993), 131.
3. C. M. Thiele, V. Schmidts, B. Bottcher, I. Louzao, R. Berger, A. Maliniak, B. Stevensson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **48**, (2009) 6708.
4. J. R. Tolman, J. H. Prestegard, *J. Magn. Reson. B.* **112**, (1996), 245.
5. S. S. Hu, S. Grzesiek, A. Bax, *J. Am. Chem. Soc.* **119**, (1997), 1803.
6. S. Appelt, et. al., *Chem. Phys. Lett.* **485**, (2010), 217.
7. N. Juranic, P. K. Ilich, J. Macura, *J. Am. Chem. Soc.* **117**, (1995), 405.
8. M. P. Freitas, R. Rittner, C. F. Tormena, R. J. Abraham, *J. Phys. Org. Chem.* **14**, (2001), 317.
9. C. F. Tormena, M. P. Freitas, R. Rittner, R. J. Abraham, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **6**, (2004), 1152.
10. R. H. Contreras, M. C. Ruiz de Azúa, C. G. Giribet, G. A. Aucar, R. L. de Bonczok; *J. Mol. Struct. (Theochem)* **284**, (1993), 249.
11. R. H. Contreras, A. L. Esteban, E. Diez, E. W. Della, I. J. Lochert, F. P. dos Santos, C. F. Tormena, *J. Phys. Chem. A* **110** (2006) 4266.
12. A. Cunha Neto, F. P. dos Santos, R. H. Contreras, R. Rittner, C. F. Tormena, *J. Phys. Chem. A* **112**, (2008) 11956.
13. Löwdin, P.; *Phys. Rev.* **97**, (1955), 1474.
14. H. Günther, "NMR Spectroscopy: Basic Principles, Concepts and Applications in Chemistry" Second Edition, John Wiley & Sons, (1995).
15. R. H. Contreras, P. F. Provasi, F. P. dos Santos, C. F. Tormena; *Magn. Reson. Chem.* **47**, (2009), 113.
16. V. Barone, J. E. Peralta, R. H. Contreras, J. P. Zindler, *J. Phys. Chem. A* **106**, (2002), 5607.
17. F. P. dos Santos; C. F. Tormena; R. H. Contreras; R. Rittner; A. Magalhães. *Magn. Reson. Chem.* **46**, (2008) 107.
18. M. Karplus, *J. Chem. Phys.* **30** (1953) 11.
19. R. Aydin, H. Gunther, *Magn. Reson. Chem.* **28** (1990) 448.
20. W. A. Thomas, *Annu. Rep. NMR. Spectrosc.* (1974) 6.
21. H. Günther, G. Jikeli, *Chem. Rev.* **77** (1977) 599.
22. R. H. Contreras, J. E. Peralta, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **37**, (2000), 321.
23. J. Uzawa, K. Anzai, *Can. J. Chem.* **62**, (1984), 1555.
24. T. P. Forrest, S. Sukumar, *Can. J. Chem.* **55**, (1977), 3686.
25. P. R. Anizelli, J. D. Vilcachagua, A. Cunha Neto, *J. Phys. Chem. A* **112**, (2008), 8785.
26. N. F. Ramsey, *Phys. Rev.* **91**, (1953), 303.
27. J. Autschbach, B. L. Guennic, *J. Chem. Educ.* **84**, (2007), 156.

28. L. B. Krivdin, S. P. A. Sauer, J. E. Peralta, R. H. Contreras; *Magn. Reson. Chem.* **40**, (2002), 187.
29. J. Autschbach, B. Le Guennic, *J. Chem. Educ.* **84**, (2007) 156.
30. R. H. Contreras, J. E. Peralta, C. G. Giribet, M. C. Ruiz de Azúa, J. C. Facelli, *Annu. Rep. NMR Spectrosc.* **41**, 55, (2000).
31. G. Cuevas, E. Juaristi; *J. Am. Chem. Soc.* **44**, 124, (2002).
32. R. H. Contreras, V. Barone, J. C. Facelli, J. E. Peralta, *Ann. Reports on NMR Spectrosc.* **51**, (2003), 167.
33. J. P. Foster, F. Weinhold, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, (1980), 7211.
34. F. Weinhold, C. Landis, *Valency and Bonding – A Natural Bond Orbital Donor-Acceptor Perspective*, Cambridge University Press, First Edition, 2005.
35. E. F. Laschuk, Novo Formalismo Semi-Empírico para Cálculos Químico-Quânticos. 143p. Tese (Doutorado em Química) – Instituto de Química, UFRGS, Porto Alegre, 2005.
36. A. M. Moreira, Estudo *ab-initio* e DFT das Nitrosaminas. 99p. Dissertação (Mestrado em Química) – Centro de Ciências Exatas e da Natureza, UFPB, João Pessoa, 2008.
37. G. F. Gauze, Estudo por espectroscopia de RMN e cálculos teóricos de derivados da norcâmbora e de ditianos. 115p. Tese (Doutorado em Química) – Departamento de Química, UEM, Maringá, 2008.
38. a) Aue, W. P.; Bartholdi, E.; Ernst, R. R. *J. Chem. Phys.* **64** (1976) 2229. b) Nagayama, K.; Kumar, A.; Wlthrich, K.; Ernst, R. R. *J. Magn. Reson.* **40** (1980) 321. c) Bax, A.; Freeman, R. *J. Magn. Reson.* **44** (1981) 542.
39. L. Braunschweiler, R. R. Ernst, *J. Magn. Reson.* **53** (1983) 521.
40. G. Bellachioma, G. Cardaci, A. Macchioni, G. Reichenbach, S. Terenzi, *Organometallics* **15** (1996) 4349.
41. A. Wangsakan, D. J. McClements, P. Chinachoti, L. C. Dickinson, *Carbohydrate Research* **339** (2004) 1105.
42. Gheysen, K. et. al., *Chem. Eur. J.* **14**, (2008), 8869.
43. D. W. Bohman, Z. Li, D. Li, N. L. Owen, *Journal of Molecular Structure* **480** (1999) 125.
44. a) G. Bodenhausen, R. Freeman, *J. Am. Chem. Soc.* **100** (1978) 320. b) M.W. Edwards, A. Bax, *J. Am. Chem. Soc.* **108** (1986) 918.
45. H. Kessler, C. Griesinger, J. Lautz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **23** (1984) 444.
46. G. Bodenhausen, D. J. Ruben, *Chem. Phys. Lett.* **69** (1980) 185.
47. a) L. Müller, *J. Am. Chem. Soc.* **101** (1979) 4481. b) A. Bax, R. H. Griffey, B. L. Hawkins, *J. Magn. Reson.* **55** (1983) 301. c) A. Bax, S. Subramanian, *J. Magn. Reson.* **67** (1986) 565.
48. a) A. Bax, M. F. Summers, *J. Am. Chem. Soc.* **108** (1986) 2093. b) M. F. Summers, L.G. Marzilli, A. Bax, *J. Am. Chem. Soc.* **108** (1986) 2093.
49. a) L. Lerner, A. Bax, *J. Magn. Reson.* **69** (1986) 375. b) D. G. Davix, *J. Magn. Reson.* **84** (1989) 417.
50. P. Nolis, J. F. Espinosa, T. Parella, *J. Magn. Reson.* **180**, (2006), 39.
51. R. T. Williamson, B. L. Marquez, W. H. Gerwick, K. E. Köver, *Magn. Reson. Chem.* **38** (2000) 265.
52. S. Gil, J. F. Espinosa, T. Parella, *J. Magn. Reson.* **207** (2010) 312.
53. R. C. Fort, P. V. R. Scheleyer, *Chemical Reviews* **64** (1964), 277.
54. a) A. A. Fokin, P. P. Schreiner, H. Schwertfeger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **47** (2008) 1022. b) W. Burns et al, *J. Am. Chem. Soc.* **100** (1978) 906. c) V. Z. Williams et al, *J. Am. Chem. Soc.* **88** (1966) 16.

55. a) Abraham, R. J., Fisher, J., *Magn. Reson. Chem.* **23** (1985) 856. b) Abraham, R. J., Fisher, J., *Magn. Reson. Chem.* **23** (1985) 862. c) Abraham, R. J., Fisher, J., *Magn. Reson. Chem.* **24** (1986)
56. a) Seidl, P. R., Leal, K. Z., Yoneda, J. D., *J. Phys. Org. Chem.* **15** (2002) 801. b) Seidl, P. R., Yoneda, J. D., Leal, K. Z., *J. Phys. Org. Chem.* **18** (2005) 162.
57. C. Moller, M. S. Plesset, *Physical Review*. **46**, (1934), 618.
58. D. E. Woon, T. H. Dunning, *J. Chem. Phys.* **98**, (1993), 1358.
59. a) A. D. Becke, *Phys. Rev. A* **38**, (1988), 3098. b) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **98**, (1993), 5648. c) C. T. Lee, W. T. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **37**, (1988), 785.
60. V. Barone, *J. Chem. Phys.* **101**, (1994), 6834.
61. J. J. P. Stewart, *J. Comput. Chem.* **1**, (1989), 209.
62. NBO 5.G. E. D. Glendening, J. K. Badenhoop, A. E. Reed, J. E. Carpenter, J. A. Bohmann, C. M. Morales, F. Weinhold (Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison, WI, 2001; <http://www.chem.wisc.edu/~nbo5>)
63. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian03 Revision D02, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 2004.
64. H. Duddeck, F. Hollowood, A. Karim, M. A. McKerver, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, (1979), 360.
65. K. Ananda, V. V. S. Babu, *J. Peptide Res.* **57** (2001), 223.
66. a) A. Cunha Neto, F. P. dos Santos, A. S. Paula, C. F. Tormena, R. Rittner, *Chem. Phys. Lett.*, **454** (2008) 129. b) S. Pedersoli, C. F. Tormena, F. P. dos Santos, R. H. Contreras, R. Rittner, *J. Mol. Struct.*, **891** (2008) 508.
67. C. F. Tormena, J. D. Vilcachagua, V. Karcher, R. Rittner, R. H. Contreras, *Magn. Reson. Chem.* **45** (2007) 590
68. a) T. A. Ruden, T. Helgaker, M. Jaszuński, *Phys. Chem.* **298**, (2004), 53. b) T. Helgaker, O. Lutnæs, M. Jaszuński, *J. Chem. Theory Comput.* **3**, (2007), 84. c) O. Lutnæs, T. Helgaker, M. Jaszuński, *Molecular Physics* **106**, (2008), 2357.
69. J. D. Vilcachagua, Interações de orbitais e seus efeitos nas constantes de acoplamento $^2J_{HH}$ e $^1J_{CH}$ em 1,3,5-trioxano, 1,3,5-tritiano e 1,3,5-tritianos monossustituídos: um estudo teórico e experimental. 107p. Dissertação (Mestrado em Química) – Instituto de Química, Unicamp, Campinas, 2007.
70. L. B. Krivdin, R. H. Contreras; *Annu. Rep. NMR Spectrosc.* **61**, (2007), 4103.
71. a) I. V. Alagugin, *J. Org. Chem.* **65** (2000), 3910. b) A. S. Perlin, *Tetrahedron Lett.* **25** (1969), 2921

Anexos

Anexo 1: Constantes de acoplamento $^nJ_{CH}$ (Hz) do 1-bromoadamantano determinadas experimentalmente.

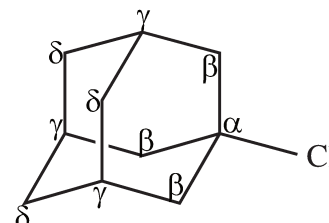


	H_β	$H_{\beta'}$	H_γ	$H_{\gamma'}$	H_δ	$H_{\delta'}$
	2,39*	2,39	2,13	2,13	1,75	1,75
C_α 66,8*	5,5		9,0		-	
C_β 49,3	131,8	4,0	-2,9	-	4,4	-
C_γ 32,6	-2,8	-	134,1	6,1	-3,0	-
C_δ 35,5	4,1	-	-3,6	-	127,3	4,7

$^1J_{CH}/^2J_{CH}/^3J_{CH}$

*deslocamento químico (ppm)

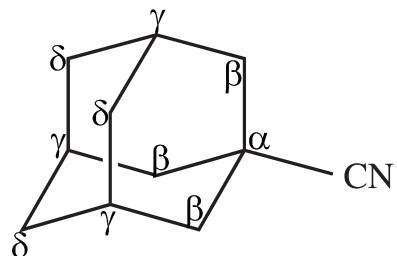
Anexo 2: Constantes de acoplamento $^nJ_{CH}$ (Hz) do 1-cloroadamantano determinadas experimentalmente.



	H_β	$H_{\beta'}$	H_γ	$H_{\gamma'}$	H_δ	$H_{\delta'}$
	2,06	2,06	1,76	1,76	1,34	1,34
C_α 68,9	5,1		9,1		-	
C_β 47,8	131,0	3,9*	-3,3*	-	4,0*	-
C_γ 31,7	-2,1*	-	133,5	6,1*	-3,1*	-
C_δ 35,6	4,2*	-	-3,5	-	127,8	4,7

$^1J_{CH}/^2J_{CH}/^3J_{CH}$ * C_6D_6

Anexo 3: Constantes de acoplamento ${}^nJ_{CH}$ (Hz) do 1-adamantanocarbonitrila determinadas experimentalmente.



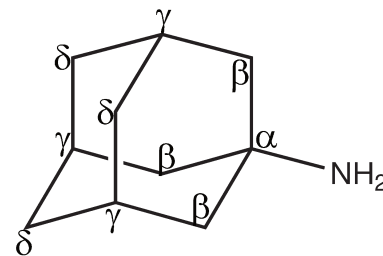
	H_β	$H_{\beta'}$	H_γ	$H_{\gamma'}$	H_δ	$H_{\delta'}$
	1,64	1,64	1,48	1,48	1,25	1,25
C_α 30,2	3,4		7,1		-	
C_β 39,9	130,6	4,0*	?	-	?	-
C_γ 27,1	?	-	134,3	5,6*	-3,0	-
C_δ 35,7	3,9*	-	-2,9*	-	127,6	?

${}^1J_{CH}/{}^2J_{CH}/{}^3J_{CH}$

* C_6D_6

? sinais não definidos

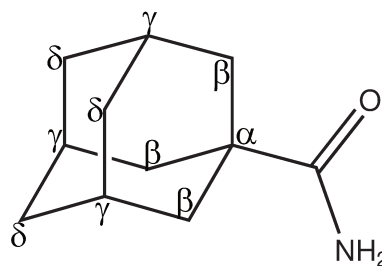
Anexo 4: Constantes de acoplamento ${}^nJ_{CH}$ (Hz) da adamantanina determinadas experimentalmente.



	H_β	$H_{\beta'}$	H_γ	$H_{\gamma'}$	H_δ	$H_{\delta'}$
	2,04	2,04	2,15	2,15	1,69	1,69
C_α 52,9	4,5		7,5		-	
C_β 40,6	127,6	3,7	-2,6	-	4,3	-
C_γ 29,0	-2,6	-	134,7	6,1	-3,0	-
C_δ 35,4	3,7	-	-3,2	-	127,4	4,2

${}^1J_{CH}/{}^2J_{CH}/{}^3J_{CH}$

Anexo 5: Constantes de acoplamento $^nJ_{CH}$ (Hz) do 1-adamantanocarboxamida determinadas experimentalmente.



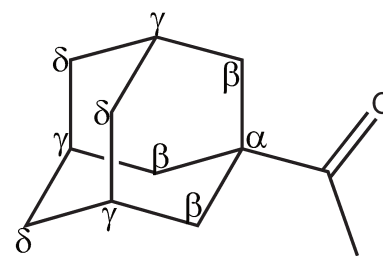
	H_β	$H_{\beta'}$	H_γ	$H_{\gamma'}$	H_δ	$H_{\delta'}$
	1,88	1,88	2,05	2,05	1,73	1,73
C_α 40,6	2,9		6,5		-	
C_β 39,3	128,4	4,1	?	-	?	-
C_γ 28,1	-2,2	-	132,1*	7,3	-3,5	-
C_δ 36,5	4,7	-	-3,2	-	126,2*	?

$^1J_{CH}/^2J_{CH}/^3J_{CH}$

* C_6D_6

? sinais não definidos

Anexo 6: Constantes de acoplamento $^nJ_{CH}$ (Hz) do 1-adamantil metil cetona determinadas experimentalmente.

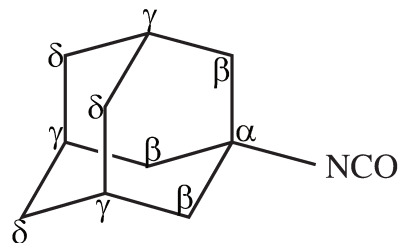


	H_β	$H_{\beta'}$	H_γ	$H_{\gamma'}$	H_δ	$H_{\delta'}$
	1,81	1,81	2,05	2,05	1,72	1,72
C_α 46,5	3,1		5,7		-	
C_β 38,3	128,0	4,2	-2,7	-	?	-
C_γ 28,0	-2,6	-	133,6	6,5	-3,0	-
C_δ 35,4	3,8	-	-3,2	-	126,3	?

$^1J_{CH}/^2J_{CH}/^3J_{CH}$

? sinais não definidos

Anexo 7: Constantes de acoplamento $^nJ_{CH}$ (Hz) do 1-adamantil isocianato determinadas experimentalmente.

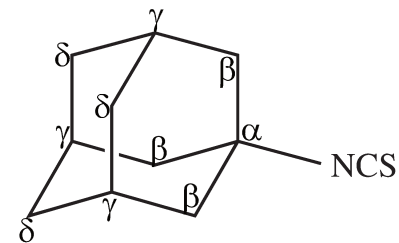


	H_β	$H_{\beta'}$	H_γ	$H_{\gamma'}$	H_δ	$H_{\delta'}$
	1,88	1,88	2,09	2,09	1,65	1,65
C_α 55,7	4,5		8,3		-	
C_β 40,6	129,3	3,9	-2,9	-	?	-
C_γ 29,0	-2,6	-	134,3	7,0	-3,6	-
C_δ 35,4	4,3	-	-4,1	-	127,1	?

$^1J_{CH}/^2J_{CH}/^3J_{CH}$

? sinais não definidos

Anexo 8: Constantes de acoplamento $^nJ_{CH}$ (Hz) do 1-adamantil isotiocianato determinadas experimentalmente.



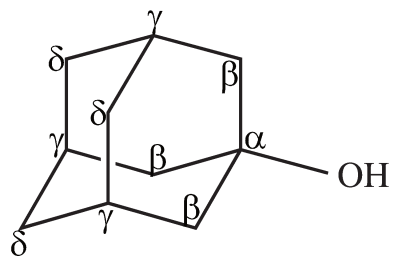
	H_β	$H_{\beta'}$	H_γ	$H_{\gamma'}$	H_δ	$H_{\delta'}$
	1,98	1,98	2,11	2,11	1,66	1,66
C_α 58,5	4,3		8,5		-	
C_β 43,8	130,2	3,9	-2,6*	-	?	-
C_γ 29,2	-2,2	-	134,5	7,0	-2,9	-
C_δ 35,6	3,8	-	-3,6	-	127,4	?

$^1J_{CH}/^2J_{CH}/^3J_{CH}$

* C_6D_6

? sinais não definidos

Anexo 9: Constantes de acoplamento ${}^nJ_{CH}$ (Hz) do 1-adamantanol determinadas experimentalmente.



	H_{β}	$H_{\beta'}$	H_{γ}	$H_{\gamma'}$	H_{δ}	$H_{\delta'}$
	1,72	1,72	2,14	2,14	1,62	1,62
C_{α}	5,0		7,4		-	
68,3						
C_{β}	127,0	3,9	-3,5	-	?	-
45,3						
C_{γ}	-2,4	-	134,0	6,6	-2,9	-
30,7						
C_{δ}	4,0	-	-3,6	-	126,4	4,0
35,4						

${}^1J_{CH}/{}^2J_{CH}/{}^3J_{CH}$
 ? sinais não definidos