

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÂNICA

TESE DE DOUTORADO

***DETERMINAÇÃO E ANÁLISE DAS CONSTANTES DE
ACOPLAMENTO $^nJ_{CH}$ ($n = 2, 3, 4$) EM DERIVADOS DO
NORBORNANO***

Aluno: Francisco Paulo dos Santos

Orientador: Prof. Dr. Cláudio Francisco Tormena

Campinas - 2009

Ficha Catalográfica

Sa59d	Santos, Francisco Paulo dos. Determinação e análise das constantes de acoplamento $nJCH$ ($n = 2, 3, 4$) em derivados do norbornano / Francisco Paulo dos Santos. -- Campinas, SP: [s.n.], 2009. Orientador: Claudio Francisco Tormena. Tese - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química. 1. Ressonância magnética nuclear. 2. Constante de acoplamento. 3. Seqüência de pulsos. I. Tormena, Claudio Francisco. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.
-------	---

Título em inglês: Determination and analysis of $nJCH$ ($n = 2, 3, 4$) coupling constants in norbornane derivatives

Palavras-chaves em inglês: Nuclear magnetic resonance, Coupling constante, Pulse sequence

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Doutor em Ciências

Banca examinadora: Claudio Francisco Tormena (orientador), Antonio Gilberto Ferreira (DQ-UFSCar), Ernani Abicht Basso (DQI-UEM), Anita Jocelyne Marsaioli (IQ-UNICAMP), Roberto Rittner Neto (IQ-UNICAMP)

Data de defesa: 14/08/2009

"Não entendo. Isso é tão vasto que ultrapassa qualquer entender. Entender é sempre limitado. Mas não entender, pode não ter fronteiras. Sinto que sou muito mais completa quando não entendo. Não entender, do modo como falo, é um dom. O bom é ser inteligente e não entender. É uma benção estranha, como ter loucura sem ser doida. É um desinteresse manso, é uma doçura de burrice. Só que de vez em quando vem à inquietação: quero entender um pouco. Não demais, mas pelo menos entender que não entendo."

(Clarice Lispector)

**Dedico esta tese de doutorado a meu Pai (Aristides dos Santos) e
minha Mãe (Erotides Ziliani dos Santos) sem os quais nada disso seria
possível. Também dedico esta tese a todos os meus familiares que
direta e indiretamente sempre me ajudaram.**

AGRADECIMENTOS

Meus Sinceros Agradecimentos:

A Deus.

Ao Prof. Dr. Cláudio Francisco Tormena, que sempre soube ouvir e esclarecer minhas dúvidas de forma muito competente, e que muitas vezes suportou minhas teimosias, indicando os erros e mostrando uma maneira correta de seguir.

I am grateful to Prof. Dr. Teodor Parella!! Muchas Gracias!!!

Ao Professor Dr. Rubén Contreras, da Universidade de Buenos Aires, pelas sugestões e críticas sobre este trabalho.

Ao Professor Dr. Alvicler Magalhães, pela grande amizade e pelas discussões sobre ciência.

Ao Professor Dr. Roberto Rittner pelas colaborações, sugestões, críticas e pelo interesse com que acompanhou este trabalho.

Ao Professor Dr. Ernani A. Basso (DQI-UEM) por ter aberto as portas de seu laboratório quando eu estava começando a graduação colaborando assim para meu gosto em fazer pesquisa.

A todo pessoal do “Servei de RMN” da Universidade Autônoma de Barcelona, um agradecimento especial ao Dr. Pau Nolis, Dra. Mirian Trujillo e Sergio Gil pela amizade, companheirismo e ajuda nos tempos em Barcelona.

Ao Marco Antonio (Boi, Porquinho, Leitão etc etc) pelo companheirismo durante os tempos de república e pela grande amizade que surgiu nesse período.

Ao Álvaro (Feio) pelo grande amigo que é.

Ao Lucas Ducati (Luquinha) que além de acompanhar o desenvolvimento deste trabalho se tornou um grande amigo durante esses anos de doutoramento.

Ao Cleverson Cassero Bocca, pela disposição em sempre colaborar com este trabalho, principalmente nas correções dos relatórios e desta própria tese.

A Cíntia Mendonça e Thais Mendonça pela grande amizade surgida no período de mestrado e doutoramento.

A todos os amigos que passaram ou ainda estão no laboratório LFQO: Janaina Vilcachagua (Jana), Gabriela Fantinato (Gabi), Raphael Bellis (Theta), Pedro Renato Anizelli (Pedrão) Lea Job (Dona Lea), Gustavo Faini (BBGU), Thiago Pinheiro, Amanda Rossetti, Carolina Maloper (Carol), Carina Martins, Júlio, Fábio Bitus, Lara Lombardi (Larika), Silvia Miyagi, Susimaire Pedersoli (Susi), Adriana Karla, Paula Gimenes, Caio Faiad, Denize Favaro, Maurício Malto (Porno), Gláucia Squizato, Michelle Bitencourt (Mineira), Kátia Alves, Liliane.

Ao pessoal do Grupo de Pesquisa do Prof Ernani (ECO-UEM), pela ajuda e incentivo durante toda a iniciação científica (Bárbara, Josiane, Jaime, Francieli, Gisele). Um agradecimento especial ao Rodrigo Pontes por toda orientação nesse período.

Ao grupo do professor Luiz Carlos Dias pelas colaborações, cervejadas e churrascos.

Aos amigos de infância de Rancharia, Lucas Naza, Arnaldo Schaefer, Marco Guiga, Thiago Morsa, Diogo Maciel (Pirat), Rui e Jansen, que serão meus eternos grandes amigos.

A todo o pessoal de Ribeirão Preto pelos bons tempos vividos naquela cidade durante o Mestrado.

A todos os funcionários e professores do IQ-UNICAMP que de alguma forma colaboraram para o desenvolvimento deste trabalho.

A todo pessoal do laboratório de RMN do IQ-Unicamp um agradecimento especial a Sônia.

A FAPESP pela bolsa de doutoramento e bolsa sanduíche concedidas e pelo apoio financeiro

CURRICULUM VITAE

Francisco Paulo dos Santos

Formação:

Mestre em Ciências: Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto – USP-2006

Bacharel em Química: Universidade Estadual de Maringá – UEM - 2004

Artigos Publicados:

- 1 – R. H. Contreras, P. F. Provasi, F. P. Santos, C. F. Tormena, Stereochemical dependence of NMR spin-spin coupling constants. *Magnetic Resonance in Chemistry*, v. 47, p. 113-120, 2009.
- 2 – F. P. Santos, C. F. Tormena, R. H. Contreras, R. Rittner, A. Magalhães, The effect of carbonyl group in the asymmetry of $^3J_{CH}$ coupling constants in norbornanones. *Magnetic Resonance in Chemistry*, v. 46, p. 107-109, 2008.
- 3 - S. Pedersoli, F. P. Santos, R. Rittner, R. H. Contreras, C. F. Tormena, NMR spin-spin couplings involving nuclei in the neighborhood of a carbonyl group $^3J_{CH}$ couplings in 2-substituted acetamides. *Magnetic Resonance in Chemistry*, v. 46, p. 202-205, 2008.
- 4 – A. C. Neto, F. P. Santos, A. S. Paula, C. F. Tormena, R. Rittner, Density functionals for calculating NMR $^1J_{CH}$ coupling constants in electron-rich systems. *Chemical Physics Letters*, v. 454, p. 129-132, 2008.
- 5 – S. Pedersoli, C.F. Tormena, F. P. Santos, R. H. Contreras, R. Rittner, Stereochemical behavior of $^1J_{CH}$ and $^2J_{CH}$ NMR coupling constants in 2-substituted acetamides. *Journal of Molecular Structure*, v. 891, p. 508-513, 2008.
- 6 – A. C. Neto, F. P. Santos, R. H. Contreras, R. Rittner, C. F. Tormena, Analysis of the Electronic Origin of the Spin-Spin Coupling Trend in 1-X-Cyclopropanes: Experimental and DFT Study. *Journal of Physical Chemistry. A, Molecules, Spectroscopy, Kinetics, Environment, & General Theory*, v. 112, p. 11956-11959, 2008.
- 7 – C. F. Tormena, F. P. Santos, A.C. Neto, F. Yoshinaga, J. C. T. Temistocles, Electronic interactions and their influence on the conformational stability of trans-2-halocyclopentanol. *Journal of Physical Chemistry. A, Molecules, Spectroscopy, Kinetics, Environment, & General Theory*, v. 111, p. 295-298, 2007.
- 8 – R. M. Pontes, E. A. Basso, F. P. Santos, Medium Effect on the Rotational Barrier of Carbamates and Its Sulfur Congeners. *Journal of Organic Chemistry*, v. 72, p. 1901-1911, 2007.
- 9 – F. P. Santos, L. C. Ducati, C. F. Tormena, R. Rittner, Efeitos das interações hiperconjugativas na constante de acoplamento $^1J_{CH}$ da hexametilenotetramina e do adamantano: Estudo teórico e experimental. *Química Nova*, v. 30, p. 1681-1685, 2007.
- 10 – J. C. Cedran, F. P. Santos, E. A. Basso, C. F. Tormena, Conformational Preferences of 2-Methoxy, 2-Methylthio and 2-Methylselenocyclohexyl-N,N-dimethylcarbamate: A Theoretical and Experimental Investigation. *Journal of Physical Chemistry. A, Molecules, Spectroscopy, Kinetics, Environment, & General Theory*, v. 111, p. 11701-11705, 2007.

- 11 – C. C. Bocca, E. A. Basso, B. C. Fiorin, F. P. Santos, C. F. Tormena, Conformational behavior of cis-2methoxy, 2-methylthio and 2-methylselenocyclohexanol: A theoretical and experimental investigation. *Journal of Physical Chemistry A*, Molecules, Spectroscopy, Kinetics, Environment, & General Theory, v. 110, p. 9438-9442, 2006.
- 12 – F. P. Santos, C. F. Tormena, Orbital interactions and their effect on the conformational stability in six-membered rings containing nitrogens atoms. *Journal Molecular Structure THEOCHEM*. 763,145-148, 2006.
- 13 – R. H. Contreras, A. L. Esteban, E. Díez, E. W. Della, I. J. Lochert, F. P. Santos, C. F. Tormena, Experimental and Theoretical Study of Hyperconjugative Interaction Effects on NMR $^1J_{CH}$ Scalar Coupling. *Journal of Physical Chemistry A*. 110, 4266-4275, 2006.
- 14 – M. P. Freitas, C. F. Tormena, J. C. Garcia, R. Rittner, R. J. Abraham, E. A. Basso, F. P. Santos, J. C. Cedran, NMR Solvation and Theoretical Investigations of Conformational Isomerism in 2-X-Cyclohexanones (X = NMe₂, OMe, SMe and SeMe). *Journal of Physical Organic Chemistry, USA*, v. 16, p. 833-838, 2003.

Trabalhos apresentados em Reuniões Científicas Internacionais

- 1 - F. P. Santos, L. C. Ducati, C. F. Tormena, R. Rittner, Effects of Eletronic Interactions in $^1J_{CH}$ Coupling Constant for 2-Methylaziridine.. In: 11th Nuclear Magnetic Resonance Users Meeting, Workshop: NMR in South America, 2007, Angra dos Reis. 11th Nuclear Magnetic Resonance Users Meeting, Workshop: NMR in South America, 2007. p. 119-120.
- 2 - “Hybrid Density Functional Dependence of NMR $^1J_{CH}$ Coupling Constants for 2-Halocyclohexanes” R. Rittner; C. F. Tormena, F. P. Santos, A. S. Paula, EUROMAR 2005 Magnetic Resonance for the Future. Livro de Resumos EUROMAR 2005.
- 3 - “Híbrido Density Functional Dependence of NMR $^1J_{CH}$ Spin-Spin Coupling Constant for Halopyran” C. F. Tormena, F. P. Santos, A. S. Paula, R. H. Contreras, J. Peralta, 10th Nuclear Magnetic Resonance Users Meeting /3rd Portuguese-Brazilian NMR Meeting/1st Iberoamerican NMR Meeting, 2005. Livro de Resumos AUREMN 2005.
- 4 - “Influence of Orbital Interaction on $^1J_{CH}$ NMR Coupling for Hexamethylenetetramine” F. P. Santos, C. F. Tormena, 10th Nuclear Magnetic Resonance Users Meeting /3rd Portuguese-Brazilian NMR Meeting/1st Iberoamerican NMR Meeting, 2005. Livro de Resumos AUREMN 2005.
- 4 - “A Factorial Design Analysis of Wave Functions to be used in Calculations of Parameters of Ketones” E. A. Basso.; G. F. Gauza; R. M. Pontes, C. F. Tormena, F. P. Santos, 10th Nuclear Magnetic Resonance Users Meeting /3rd Portuguese-Brazilian NMR Meeting/1st Iberoamerican NMR Meeting, 2005. Livro de Resumos AUREMN 2005

Trabalhos apresentados em Reuniões Científicas Nacionais

- 1 - “Interações de Orbitais e seus efeitos na estabilidade conformacional” F. P. Santos C. F. Tormena, In: 28ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2005, Poços de Caldas. Livro de Resumos-28a Reunião Anual, 2005. v. unico.
- 2 - “Avaliação do Método de Eliel para o Estudo Conformacional através de Cálculos Teóricos de Deslocamento Químico” F. P. Santos, J. C. Cedran, R. M. Pontes, E. A. Basso, In: 55ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência, 2003, Recife PE. (CD – Room 2005).
- 3 - “Redução de Cetonas 2-Monossustituídas com LiAlH_4 ” F. P. Santos, C. C. Bocca, F. Wietzycoski, F. H. Vettorazzo, E. A. Basso, In: 25ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2002, Poços de Caldas. Livro de Resumos-25a Reunião Anual, 2002. v. unico.
- 4 - “Identificação das metilas Syn e Anti com baixa temperatura de coalescência em carbamatos” F. P. Santos, C. C. Bocca, S. M. Matsuda, E. A. Basso; In: IX Encontro de Química da Região Sul, 2001, Londrina. Livro de Resumos do IX Encontro de Química da Região Sul, A Química e os Recursos Naturais, 2001. v. unico.

Co-Orientações de Iniciação Científica

Alex Silva.Paula

período: 06/05 a 06/06 - Bolsista PIBIC.

Instituição: FFCLRP-USP

Amanda Rosetti

período: 01/07 a 10/08 - Bolsista FAPESP.

Instituição: IQ-UNICAMP

Carolina Maloper

período: 01/07 a 10/08 - Bolsista PIBIC.

Instituição: IQ-UNICAMP

RESUMO

A tese esta estruturada da seguinte forma. Primeiro uma parte introdutória relatando o efeito das interações hiperconjugativas na constante de acoplamento ${}^nJ_{XY}$ e uma discussão sobre as principais metodologias para a determinação de constantes de acoplamento a ${}^nJ_{XY}$ a longa distância. Nesta primeira parte o leitor é introduzido nos tópicos básicos desta tese. Seguindo o corpo da tese contém os resultados e discussão. Primeiro apresentamos as metodologias para determinação das constantes de acoplamento ${}^nJ_{CH}$ com ênfase para o experimento de HSQMBC e para os experimentos de estado de spin seletivo (HSQC-TOCSY-IPAP e HSQC-TOCSY-IPAP-triplamente editado). Posteriormente apresentamos uma racionalização para a diferença entre os acoplamentos ${}^{3,4}J_{C_4H_1}$ e ${}^3J_{C_1H_4}$ da 3-exo-2-norbornanona ($X = Cl, Br, SCH_3$). Mostramos que ambos os acoplamentos ${}^3J_{C_1H_4}$ e ${}^{3,4}J_{C_4H_1}$ deveriam apresentar uma redução de seus valores, devido às interações hiperconjugativas $\sigma_{C1-C7} \rightarrow \pi^*_{C2=O}$ e $\sigma_{C1-C7} \rightarrow \sigma^*_{C2=O}$ que retiram densidade eletrônica do caminho a três ligações. Entretanto, observamos que a existência de uma terceira interação $\sigma_{C3-C4} \rightarrow \sigma^*_{C2-O}$ recupera parte da densidade eletrônica do acoplamento ${}^{3,4}J_{C_4H_1}$ através de um caminho adicional a quatro ligações fazendo com que o acoplamento ${}^{3,4}J_{C_4H_1}$ seja maior. Este caminho a quatro ligações é similar ao observado em sistemas homoalílicos, sendo que a principal diferença é a natureza do orbital antiligante, que para nossos sistemas é um orbital do tipo σ , enquanto para os homoalílicos é do tipo π .

ABSTRACT

In the introduction, it is presented a discussion about the effect of hyperconjugative interactions on coupling constants and a discussion about some methodologies for the measurement of long range heteronuclear coupling constants. The reader is introduced to the topics which are the basis of this thesis. Then it is presented the results of the measurement of coupling constants $^nJ_{CH}$, with special emphasis on HSQMBC experiments and the spin state selective methodologies (HSQC-TOCSY-IPAP and HSQC-TOCSY-IPAP-triple editing). After that, a rationalization of the known difference between the $^{3,4}J_{C_4H_1}$ and $^3J_{C_1H_4}$ coupling constant transmitted mainly through the 7-bridge in norbornanone is presented in terms of the effects of hyperconjugative interactions involving the carbonyl group. Theoretical and experimental $^{3,4}J_{CH}$ couplings were carried out for 3-*endo*- and 3-*exo*-X-2-norbornanone (X = Cl, Br, SCH₃) and for *exo*- and *endo*-2-norbornanes derivatives. The hyperconjugative interactions were studied with the Natural Bond Orbital (NBO) analyses. It was observed that interactions involving the carbonyl $\pi^*_{C_2=O}$ and $\sigma^*_{C_2=O}$ antibonding orbitals produce a decrease of three-bond contribution for o both $^{3,4}J_{C_4H_1}$ and $^3J_{C_1H_4}$ couplings. However, the latter antibonding orbital also undergoes a strong $\sigma_{C_3-C_4} \rightarrow \sigma^*_{C_2=O}$ interaction, which defines an additional coupling pathway for $^{3,4}J_{C_4H_1}$ but not for $^3J_{C_1H_4}$. This pathway is similar to that known for homoallylic couplings, being the only difference the nature of the intermediate antibonding orbital, *i.e.* for $^{3,4}J_{C_4H_1}$ is of σ -type, while in homoallylic couplings is of π -type.

ÍNDICE

Lista de Tabelas	xxi
Lista de Figuras	xxii
1-INTRODUÇÃO	1
1.1 - Constante de Acoplamento	1
1.2 - Experimentos heteronucleares fundamentais.	12
1.2.1 - Experimentos de correlação heteronuclear a uma ligação.....	13
1.2.2 - Experimento HMQC	13
1.2.3 - Experimento HSQC.....	16
1.2.4 - Experimento HSQCPEP	19
1.2.5 - Experimentos de Correlação Heteronuclear a longa distância.....	21
1.2.6 - Experimento HMBC	22
1.2.7 - Experimento de HSQMBC	24
1.2.8 - Experimentos híbridos de correlações heteronucleares	26
1.2.9 - Experimento de HSQC-TOCSY	26
1.3 – Modelos Teóricos	28
1.3.1 - Cálculos de constante de acoplamento indireta spin-spin.....	28
1.3.2 - Mecanismos de transmissão da constante de acoplamento escalar indireta <i>spin-spin</i> J_{29}	
1.3.3 - Teoria dos orbitais naturais de ligação.....	32
2 – OBJETIVOS	35
3 – PARTE EXPERIMENTAL	36
3.1 - Instrumentação.....	36
3.1.1 - Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas.....	36
3.2 – Síntese dos compostos	37
3.2.1 - Atribuição da [2.2.1]heptan-2-ona (norcânfora).....	38
3.2.2 - Preparação da 3- <i>exo</i> -clorobiciclo[2.2.1]heptan-2-ona (3- <i>exo</i> -cloronorcânfora).	38
3.2.3 - Preparação da 3- <i>exo</i> -bromobiciclo[2.2.1]heptan-2-ona (3- <i>exo</i> -bromonorcânfora).....	39
3.2.4 - Preparação da 3- <i>endo</i> -bromobiciclo[2.2.1]heptan-2-ona (3- <i>endo</i> -bromonorcânfora)	39
3.2.5 - Preparação da 3- <i>exo</i> -metiltiobiciclo[2.2.1]heptan-2-ona (3- <i>exo</i> -metiltio-norcânfora).	40
3.2.6 - Preparação da biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (tionorcânfora).....	41
3.2.7 - Preparação do 2- <i>exo</i> -fluorobiciclo[2.2.1]heptano (2- <i>exo</i> -fluornorbornano).	42

3.2.8 - Preparação do 2-exo-clorobiciclo[2.2.1]heptano (2-exo-cloronorbornano).....	42
3.2.9 - Preparação do 2-exo-bromobiciclo[2.2.1]heptano (2-exo-bromonorbornano).....	43
3.2.10 - Preparação do 2-exo-iodobiciclo[2.2.1]heptano (2-exo-iodonorbornano).....	44
3.3 – Cálculos Teóricos	45
3.4 – Preparação das amostras de RMN.....	45
4 – RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	46
4.1 – Determinação das constantes de acoplamento $^nJ_{CH}$	46
4.1.1 – Experimentos de HSQMBC e HSQC-TOCSY-IPAP.....	47
4.1.2 – Determinação do sinal da constante de acoplamento.....	81
4.2 - Assimetria nas constantes de acoplamento $^3J_{C1H4}$ e $^3J_{C4H1}$ na norcânfora e seus derivados.....	85
5 – CONCLUSÃO.....	97
6 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	100
7 - ANEXOS	106

Lista de Tabelas

Tabela 1. Efeito do substituinte na constante de acoplamento $^3J_{C1H3}$ (Hz) no 1-X biciclo[1.1.1]pentano.	6
Tabela 2. Compostos estudados e orientação dos substituintes escolhidos.	37
Tabela 3. Constantes de acoplamento (Hz) $^nJ_{CH}$ para o crotonato de etila determinados pelos espectros de RMN de ^{13}C - 1H e HSQMBC.	51
Tabela 4. Constantes de acoplamento $^nJ_{CH}$ da molécula do 2- <i>exo</i> -norbornanol determinadas experimentalmente com a técnica HSQC-TOCSY-IPAP.	64
Tabela 5. Sequência dos oito sub-espectros obtidos com a sequência de pulsos HSQC-TOCSY-IPAP triplamente editada.	66
Tabela 6. Esquema da aquisição dos espectros utilizando a sequência de pulso HSQC-TOCSY-IPAP triplamente editada.	68
Tabela 7. Espectros obtidos com o somatório dos FIDs.	68
Tabela 8. Acoplamento $^3J_{CH}$ teórico (Hz) e experimental (Hz) para os derivados da norcânfora	86
Tabela 9. Acoplamento $^3J_{CH}$ teórico (Hz) e experimental (Hz) para os derivados do norbornano	87
Tabela 10. Ângulos diedro e de ligação (graus) obtidos com os cálculos de otimização de geometria e as principais interações hiperconjugativas (kcal mol ⁻¹) obtidas com a análise NBO.	88
Tabela 11. Comprimento das ligações (Å) presente nos caminhos dos acoplamentos $^3J_{C1H4}$ e $^3J_{C4H}$	90

Lista de Figuras

Figura 1. Acoplamentos $^3J_{HH}$ para a molécula de ciclexano.....	2
Figura 2. Estruturas do norbornano e norborneno com os valores dos acoplamentos vicinais $^3J_{HH}$..	3
Figura 3. Valores das constantes de acoplamento $^3J_{CH}$ e dos ângulos diedros para a 4- <i>t</i> -butil-cicloexanona.....	5
Figura 4. Estrutura dos 1-X-biciclo[1.1.1]pentanos.	5
Figura 5. Estrutura molecular de dois compostos organo-mercúrio.....	8
Figura 6. Estrutura molecular de olefinas com destaque para a relação <i>trans</i> , <i>cis</i> e para o caminho do acoplamento $^3J_{XY}$ entre o núcleos X e Y.....	9
Figura 7. Estrutura molecular de olefinas fosforiladas mostrando a relação <i>trans</i> e <i>cis</i> entre o núcleo de fósforo e o núcleo de ^{13}C	9
Figura 8. Gráfico do acoplamento $^3J_{PC3}$ (Hz) em função do ângulo diedro ϕ (graus).	10
Figura 9. Estrutura molecular da norcânfora com destaque para a assimetria observada entre os acoplamentos $^3J_{C1H4}$ e $^3J_{C4H1}$	11
Figura 10. Esquema das diferentes maneiras de transferência de magnetização em seqüências de pulsos bidimensionais.....	12
Figura 11. Esquema de transferência de magnetização a uma ligação em experimento de detecção inversa.	13
Figura 12. Seqüência de pulsos do experimento HMQC.	14
Figura 13. Esquema de eliminação dos sinais de 1H - ^{12}C através de ciclos de fases em um experimento HMQC.	15
Figura 14. Seqüência de pulsos do experimento HSQC.....	16
Figura 15. Esquema de aquisição de um experimento HSQC.....	17
Figura 16. Seqüência de pulsos em um experimento HSQC com seleção por gradientes.	18
Figura 17. Esquema de aquisição de um experimento HSQC com gradientes.....	19
Figura 18. Seqüência de pulsos com a incorporação da metodologia PEP.....	19
Figura 19. Esquema de aquisição eco-antieco de um experimento HSQCPEP.	20
Figura 20. Seqüência de pulso do experimento HSQCPEP com seleção por gradientes.....	21
Figura 21. Esquema de um experimento de detecção inversa à longa distância.....	22
Figura 22. Seqüência de pulsos do experimento HMBC.....	23
Figura 23. Seqüência de pulsos do experimento HSQMBC.....	25

Figura 24. Seqüência de pulsos do experimento HSQMBC com incorporação de um filtro BIRD. ...	26
Figura 25. Esquema de um experimento HSQC-TOCSY.....	27
Figura 26. Seqüência de pulsos do experimento HSQC-TOCSY. Para o TOCSY se utiliza o trem de pulsos DIPSI-2.....	27
Figura 27. Mecanismos de transmissão da constante de acoplamento J . A - 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. B - 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.....	30
Figura 28. Estrutura molecular dos compostos estudados.....	35
Figura 29. Esquema geral de um experimento de correlação heteronuclear bidimensional sem desacoplamento.....	47
Figura 30. Estrutura molecular do crotonato de etila.....	48
Figura 31. Espectro de hidrogênio da molécula do crotonato de etila em CDCl ₃	48
Figura 32. Espectro de RMN ¹³ C- ¹ H do crotonato de etila em CDCl ₃	49
Figura 33. Mapa de contorno do espectro HSQMBC para a molécula do crotonato de etila em CDCl ₃	50
Figura 34. Expansão da correlação do carbono C ₂ com o H ₃ do crotonato de etila. É possível observar o sub-espectro em 1D e a determinação do acoplamento ² J _{C₂H₃}	50
Figura 35. Espectro de RMN ¹³ C- ¹ H com expansão da região do carbono carbonílico C ₁ . (500 MHz)	52
Figura 36. Correlações envolvendo o carbono carbonílico C ₁ da molécula do crotonato de etila.....	53
Figura 37. Espectro de hidrogênio da norcânfora obtido em CDCl ₃ com expansão da região dos hidrogênios da cabeça de ponte (H ₁ e H ₄)......	54
Figura 38. Mapa de contorno do espectro HSQMBC da norcânfora obtido em CDCl ₃	55
Figura 39. Representação esquemática da metodologia IPAP para a obtenção de espectros com seleção de estados de <i>spin</i>	57
Figura 40. Seqüência de pulso HSQC-TOCSY-IPAP utilizada para determinar os acoplamentos ⁿ J _{CH}	57
Figura 41. Mapas de contorno do espectro HSQC-TOCSY-IPAP com as componentes α e β.....	60

Figura 42. Expansão do sub-espectro do carbono C ₂ para a região dos hidrogênios H ₃ e H ₄ . O multiplete em azul é proveniente do processamento IP+AP (α) e em vermelho do processamento IP-AP (β)	61
Figura 43. Mapa de contorno do espectro de HSQC-TOCSY-IPAP para a molécula da norcânfora. As correlações em azul são provenientes do processamento IP+AP e em vermelho do processamento IP-AP. Em destaque estão as correlações referentes às constantes de acoplamento $^3J_{C1H4}$ e $^3J_{C4H1}$	62
Figura 44. Mapa de contorno do espectro de HSQC-TOCSY-IPAP para a molécula do 2- <i>exo</i> -norbornanol obtido em CDCl ₃	63
Figura 45. 45A - Expansão da região do carbono C ₇ da molécula do 2- <i>exo</i> -norbornanol mostrando a sobreposição das correlações HSQC ($^1J_{CH}$) com as correlações TOCSY ($^3J_{CH}$). 45B - Sub-espectro em 1D para as correlações da Figura 45A.	65
Figura 46. Comparação das seqüências de pulsos; 46A - HSQC-TOCSY-IPAP original; 46B - seqüência HSQC-TOCSY-IPAP triplamente editada.	67
Figura 47. Modelo de como devem ser ajustadas as fases dos espectros editados.....	69
Figura 48. Estrutura molecular da estriquinina.....	70
Figura 49. Espectros HSQC-TOCSY da estriquinina modulados IP..	70
Figura 50. Espectros HSQC-TOCSY da estriquinina modulados AP.....	71
Figura 51. Espectros HSQC-TOCSY editado para grupos CH/CH ₃ da molécula da estriquinina.....	72
Figura 52. Espectros HSQC-TOCSY editado para grupos CH ₂ da molécula da estriquinina.....	72
Figura 53. Comparação do espectro editado (azul e vermelho) com o espectro de HSQC-TOCSY original (preto) para o carbono C ₁₂ (CH) da molécula da de estriquinina.....	73
Figura 54. Comparação do espectro editado (azul e vermelho) com o espectro de HSQC-TOCSY original (preto) para o carbono C ₁₅ (CH ₂) da molécula de estriquinina.....	74
Figura 55. Comparação do espectro editado (azul e vermelho) com o espectro de HSQC-TOCSY original (preto) para o carbono C ₂₂ (CH) da molécula de estriquinina.	74
Figura 56. Determinação da constante de acoplamento $^3J_{C12H8}$ para a molécula da estriquinina.	75
Figura 57. Determinação de algumas constantes de acoplamento $^1J_{CH}$ e $^nJ_{CH}$ para a molécula de estriquinina utilizando a técnica HSQC-TOCSY-IPAP editada.	75
Figura 58. Espectros editados (HSQC) para o 2- <i>exo</i> -norbornanol.....	77
Figura 59. Espectros editados (TOCSY) para o 2- <i>exo</i> -norbornanol.....	78

Figura 60. Expansão das correlações do C ₇ das componentes α (azul) e β (vermelho) do espectro do HSQC-TOCSY mostrado na Figura 58 (HSQC-TOCSY-IPAP do grupo CH ₂) para a molécula do 2- <i>exo</i> -norbornanol em CDCl ₃ .	79
Figura 61. Sub-espectros em 1D dos espectros de HSQC-TOCSY-IPAP editado para o carbono C ₇ da molécula do 2- <i>exo</i> -norbornanol.	80
Figura 62. 62A - Sub-espectro em uma dimensão do carbono C ₁ do 2- <i>exo</i> -bromonorbornano. 62B - Expansão do sub-espectro do C ₁ para a região dos hidrogênios H ₁ e H ₄ . É possível observar os multipletes que fornecem as constantes de acoplamentos $^1J_{C_1H_1}$ e $^3J_{C_1H_4}$ do 2- <i>exo</i> -bromonorbornano em CDCl ₃ .	82
Figura 63. Diagrama de níveis de energia para dois núcleos magnéticos AX: A - Diagrama para um acoplamento <i>J</i> positivo; B - Diagrama para um acoplamento <i>J</i> negativo.	83
Figura 64. Expansão do sub-espectros do C ₁ para a região dos hidrogênios H _{5n} , H _{6x} , H _{6n} , H _{7s} e H _{7a} para a molécula do 2- <i>exo</i> -bromonorbornano.	84
Figura 65. Interações de orbitais $\sigma_{C_1-C_7} \rightarrow \sigma^*_{C_2=O}$ e $\sigma_{C_1-C_7} \rightarrow \pi^*_{C_2=O}$, que leva a diminuição de ambos os acoplamentos $^3J_{C_1H_4}$ e $^3J_{C_4H_1}$ por retirar carga do caminho do acoplamento.	92
Figura 66. Interação de orbital $\sigma_{C_3-C_4} \rightarrow \sigma^*_{C_2=O}$ responsável pelo aumento da transmissão do acoplamento $^{3,4}J_{C_4H_1}$ a quatro ligações.	92
Figura 67. Comparação entre o caminho a quatro ligações em nossos sistemas moleculares e os sistemas homoalílicos.	93
Figura 68. Interação de orbitais $\sigma_{C_3-C_4} \rightarrow \sigma^*_{C_2-X}$ (X = OH, F, Cl, Br e I) responsável pela pequena assimetria existente nos acoplamentos $^3J_{C_1H_4}$ e $^{3,4}J_{C_4H_1}$ nos derivados do 2- <i>exo</i> -X-norbornano.	94
Figura 69. Interação de orbitais $\sigma_{C_1-C_7} \rightarrow \sigma^*_{C_2-X}$ (X = OH) responsável pela assimetria entre os acoplamentos $^3J_{C_1H_4}$ e $^{3,4}J_{C_4H_1}$ no 2- <i>endo</i> -norbornanol (8).	95
Figura 70. Interação de orbital $\pi_{C_2=C} \rightarrow \sigma^*_{C_1-C_7}$ e $\pi_{C_2=S} \rightarrow \sigma^*_{C_1-C_7}$ responsável pela diminuição da assimetria entre $^3J_{C_1H_4}$ e $^{3,4}J_{C_4H_1}$ nos compostos 6 e 13.	96

1-INTRODUÇÃO

1.1 - Constante de Acoplamento

Um dos pontos cruciais no estudo estrutural de moléculas orgânicas complexas, como por exemplo, produtos naturais é sem dúvida a determinação da estereoquímica relativa ou absoluta. A Ressonância Magnética Nuclear (RMN) é certamente uma das técnicas instrumentais mais poderosas para a análise da configuração relativa destes compostos em solução. A aplicação de técnicas de RMN na determinação da orientação espacial relativa de substituintes tem se tornado, em certas classes de compostos complexos, rotina nos laboratórios modernos de química orgânica.^{1,2} A análise da conformação e da estereoquímica de compostos orgânicos é atualmente de fácil determinação devido aos avanços recentes na espectroscopia de RMN, através do desenvolvimento de equipamentos com campos altos e novas seqüências de pulsos para a obtenção de espectros de RMN 2D e 3D, com os quais é possível medir constantes de acoplamento a longa distância (${}^nJ_{XY}$), tornando a RMN uma poderosa ferramenta para estes tipos de estudos.^{3,4,5,6,7,8,9,10}

A constante de acoplamento escalar indireta *spin-spin* é um importante parâmetro em RMN, pois fornece valiosas informações com respeito às ligações químicas, sendo amplamente utilizada em estudos conformacionais.^{11,12,13,14,15,16,17,18,19} Dentre os vários acoplamentos homonucleares (${}^nJ_{HH}$, ${}^nJ_{CC}$, ${}^nJ_{FF}$, etc) e heteronucleares (${}^nJ_{CH}$, ${}^nJ_{HF}$, ${}^nJ_{HP}$, etc...) a n ligações ($n = 1, 2, 3$ e 4) que podem ser medidas nos espectros de RMN, destaca-se a constante de acoplamento ${}^3J_{HH}$.

A constante de acoplamento ${}^3J_{HH}$ está diretamente relacionada com o ângulo diedro como mostrado nos estudos pioneiros de Karplus.^{20,21,22} Posteriormente, foi demonstrado que constantes de acoplamento entre hidrogênios vicinais ${}^3J_{HH}$ dependem também de vários outros parâmetros moleculares, como: substituição, ângulos de ligação, comprimentos de ligação e, especialmente, da eletronegatividade e posição relativa de substituintes ligados ao fragmento

H-C-C-H. Devido à influência destes outros parâmetros no $^3J_{HH}$, foram acrescentadas correções à equação empírica de Karplus, a qual relaciona o padrão de substituição, possibilitando uma determinação mais precisa dos valores de J a partir dos ângulos diedros e *vice-versa*.^{23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33}

Uma classe de compostos onde a constante de acoplamento $^3J_{HH}$ é muito utilizada para estudos conformacionais, são os compostos contendo anéis de seis membros.^{13,14,17,34,35,36} O acoplamento $^3J_{HH}$ foi utilizado como ferramenta para ajudar na determinação da preferência conformacional para uma série de derivados destes compostos, pois neste tipo de estrutura o acoplamento $^3J_{HH}$ segue a relação de Karplus.^{20,21,22} Como exemplo, podemos observar a molécula do cicloexano, onde os hidrogênios com relação *trans* (ângulos diedros próximos a 180°) apresentam os maiores valores de acoplamento $^3J_{HH}$ (Fig 1).

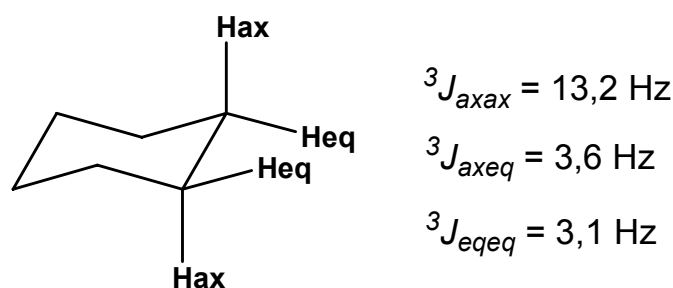


Figura 1. Acoplamentos $^3J_{HH}$ para a molécula de ciclohexano

Embora o comportamento da constante de acoplamento $^3J_{HH}$ em anéis de seis membros esteja bem estabelecido, o mesmo não pode ser dito para outros sistemas cíclicos, tais como anéis de três membros^{37,38} (ciclopropanos) e bicíclicos²⁴ (norbornanos).

Estudos experimentais^{39,40,41,42} para o norbornano e norborneno (Fig. 2) mostraram que para o norbornano existe uma diferença de 3 Hz ($^3J_{H_xH_x} > ^3J_{H_nH_n}$) entre os acoplamentos $^3J_{HH}$ envolvendo os hidrogênios *endo* (H_n) e *exo* (H_x) enquanto que para o norborneno estes mesmos acoplamentos não apresentam diferença significativa (Fig. 2).

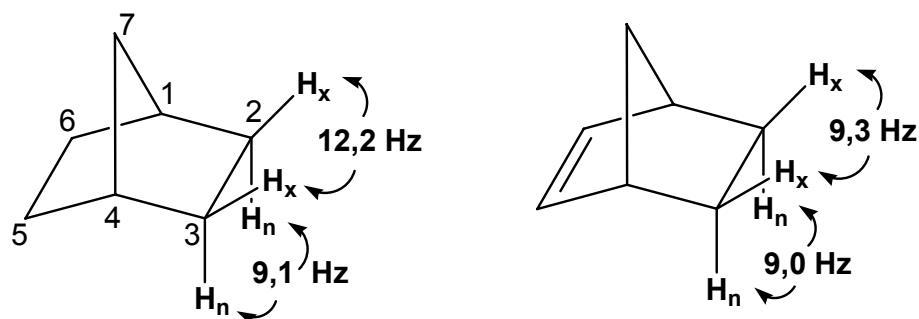


Figura 2. Estruturas do norbornano e norborneno com os valores dos acoplamentos vicinais $^3J_{HH}$.

Estudos utilizando cálculos semi-empíricos²⁵ revelaram que a diferença nos acoplamentos $^3J_{HH}$ do norbornano se deve à interação eletrostática entre o grupo metileno da ponte (H-C₇-H) e o caminho do acoplamento $^3J_{H_x H_x}$ (H_x-C₂-C₃-H_x). Para o norborneno a presença da dupla ligação diminuiria a interação do metileno da ponte com o caminho do acoplamento H_x-C₂-C₃-H_x, devido à presença dos elétrons em orbitais π da dupla ligação, deixando os acoplamentos $^3J_{HH}$ semelhantes ($^3J_{H_x H_x} = ^3J_{H_n H_n}$).²⁵ Um outro trabalho,⁴³ propõe que a diferença entre as constantes de acoplamento no norbornano se deve a interações hiperconjugativas, as quais dependem da habilidade do orbital ligante e antiligante (σ e σ^*) de doar e receber densidade eletrônica, respectivamente. No norbornano a interação hiperconjugativa entre os orbitais $\sigma_{C_1-C_7} \rightarrow \sigma^*_{C_2-H_n}$ é mais efetiva que a interação $\sigma_{C_1-C_6} \rightarrow \sigma^*_{C_2-H_x}$. Isto é ocasionado pela tensão angular existente entre as ligações da ponte (C₁-C₇-C₄), que torna o orbital $\sigma_{C_1-C_7}$ um melhor doador que o orbital $\sigma_{C_1-C_6}$. Um estudo experimental⁴⁴ para o 2-exo-bromonorbornano demonstrou que o valor do acoplamento $^3J_{H_n H_n}$ é 7,0 Hz. Este valor é 2,1 Hz menor que o acoplamento $^3J_{H_n H_n}$ no norbornano. Esta redução foi atribuída a forte interação de orbitais $n_{Br} \rightarrow \sigma^*_{C_2-H_n}$ presente no 2-exo-bromonorbornano.⁴⁵

Além da constante de acoplamento homonuclear $^3J_{HH}$ acoplamentos heteronucleares a longa distância $^3J_{XY}$ (1H - ^{13}C , 1H - ^{19}F , 1H - ^{31}P , 1H - ^{15}N) também, em parte, seguem a relação de Karplus.²⁴ Dentre estas constantes destaca-se o $^3J_{CH}$. Nos últimos anos, o desenvolvimento de técnicas experimentais para medir o valor do acoplamento $^3J_{CH}$ fez crescer o número de trabalhos que tentam relacionar o

acoplamento $^3J_{CH}$ com a estrutura/conformação das moléculas.^{46,47,48,49,50} Estes estudos mostram 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 $^3J_{CH}$.^{46,47,48}

Aydin e Gunther⁵¹ realizaram um estudo sobre $^3J_{CH}$ utilizando alguns hidrocarbonetos de estrutura rígida substituídos, norbornanos e adamantanos, e a partir dos resultados obtidos construíram uma equação (Equação 1), onde $^3J_{CH}$ (0°)=7,7; $^3J_{CH}$ (60°)=2,0 e $^3J_{CH}$ (180°)=9,4 Hz, entre parênteses está os ângulos diedros entre os núcleos que se acoplam.

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

Neste trabalho os pesquisadores⁵¹ concluíram que a possibilidade de caminhos de acoplamento múltiplos ($^{3,4}J_{CH}$) não apresentava influência significativa nas constantes de acoplamento, podendo seus efeitos serem desprezados nas análises. Os autores realizaram um estudo sistemático do efeito de substituintes (alquilas) ligados aos carbonos que se encontram no caminho do acoplamento $^3J_{CH}$ ($C_\alpha-C_\beta-C_\gamma-H$), e concluíram que os efeitos destes substituintes são pequenos, sendo o ângulo diedro o principal fator para o comportamento observado nos acoplamento $^3J_{CH}$ para os compostos estudados.

Em um estudo⁴⁴ realizado com a molécula da 4-*t*-butil-cicloexanona (Fig. 3) foi observado que o acoplamento entre H_{2e} e C₆ ($^3J_{C_6H_{2e}}$) é de 3,1 Hz. O ângulo diedro formado por estas ligações (C₆-C₁-C₂-H_{2e}) é de 173,9°. Outro acoplamento determinado⁴⁴ foi o do carbono carbonílico (C₁) com H_{3e} ($^3J_{C_1H_{3e}}$), que é de 8,4 Hz. Neste caso o ângulo diedro é de 176,3° (Fig. 3). Uma análise dos resultados deste trabalho⁵² mostrou que apesar dos ângulos diedros entre os átomos que se acoplam, em cada um dos acoplamentos ($^3J_{CH}$), serem muito próximos, existe uma diferença significativa (aproximadamente 5,0 Hz) entre eles. Esta diferença se deve provavelmente a influência de interações hiperconjugativas.⁴⁴

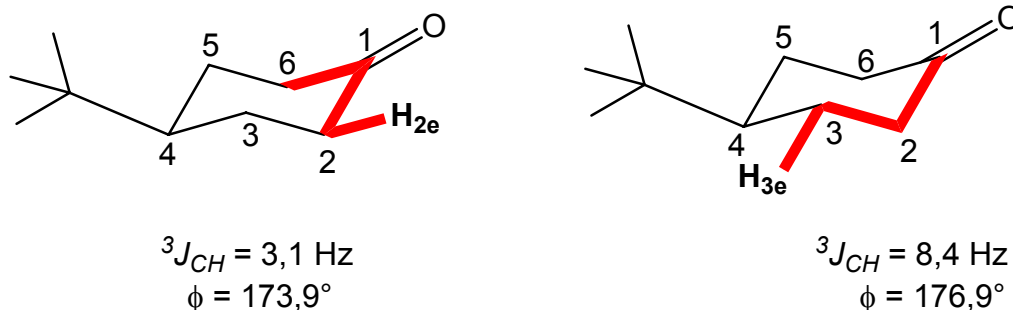


Figura 3. Valores das constantes de acoplamento ${}^3J_{CH}$ e dos ângulos diedros para a 4-*t*-butil-cicloexanona.

Outro caso interessante é o do composto 1-X-biciclo[1.1.1]pentano que apresenta um acoplamento ${}^3J_{C1H3}$ de 10,0 Hz quando X = H (Fig. 4).⁵² O valor deste acoplamento está na mesma ordem de grandeza do valor obtido a partir da Equação (1), elaborada por Aydin e Gunther,⁵¹ onde ${}^3J_{CH}$ com ângulos próximos a $180,0^\circ$ é de 9,4 Hz.

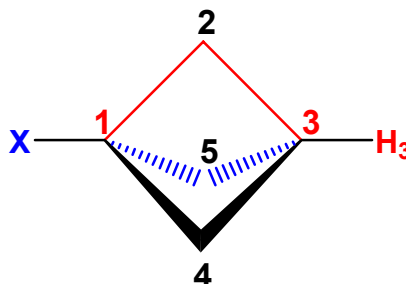


Figura 4. Estrutura dos 1-X-biciclo[1.1.1]pentanos.

O ângulo de ligação entre C₁-C₂-C₃ (Fig. 4) é de aproximadamente $74,0^\circ$, consideravelmente menor que de um tetraedro ($109,0^\circ$), o que faz com que exista uma tensão angular na estrutura desse biciclo, o que torna a ligação C₁-C_{2,4,5} susceptível a participar de interações hiperconjugativas do tipo $\sigma \rightarrow \sigma^*$.⁵² Essas interações hiperconjugativas envolvendo os orbitais $\sigma(C_1-C_{2,4,5}) \rightarrow \sigma^*(C_3-H)$ ⁵² causariam um aumento no valor do ${}^3J_{C1H3}$, pois estas interações aumentariam o contato entre os spins dos núcleos que se acoplam (${}^3J_{C1H3}$), devido o aumento na transferência da densidade eletrônica das ligações C₁-C_{2,4,5} para o orbital antiligante σ^* da ligação C₃-H. Entretanto, existem outras três possibilidades equivalentes de transferência de densidade eletrônica, que são as interações $\sigma(C_3-C_{2,4,5}) \rightarrow \sigma^*(C_1-H)$. Estas três interações são reversas as interações

$\sigma(C_1-C_{2,4,5}) \rightarrow \sigma^*(C_3-H)$ e, portanto se cancelam,⁵² fazendo com que o $^3J_{C_1H_3}$ seja corretamente descrito pela Equação (1) que leva em consideração apenas o efeito do ângulo diedro.⁵¹

A presença de um substituinte ligado no C_1 causa perturbações na estrutura eletrônica do biciclo (Fig. 4). Estas perturbações podem ser notadas simplesmente analisando os diferentes valores dos acoplamentos $^3J_{C_1H_3}$ determinados (Tab. 1).⁵²

Tabela 1. Efeito do substituinte na constante de acoplamento $^3J_{C_1H_3}$ (Hz) no 1-X-biciclo[1.1.1]pentano.⁵²

X	$^3J_{C_1H_3}$ (Hz)
H	10,0
CN	18,1
NH ₂	17,1
NO ₂	21,9
Cl	31,5
Br	33,8

As interações hiperconjugativas $\sigma(C_3-C_{2,4,5}) \rightarrow \sigma^*(C_1-X)$ e $\sigma(C_1-C_{2,4,5}) \rightarrow \sigma^*(C_3-H)$ para os compostos mostrados na Tabela 1 possuem valores diferentes. Isto se deve a diferente habilidade receptora e doadora dos orbitais $\sigma^*(C_1-X)$ e $\sigma(C_1-C_{2,4,5})$, respectivamente, o qual irá depender da natureza do substituinte X. Esta diferença, nas interações hiperconjugativa, é a principal razão do porque a presença dos substituintes levou à grandes variações nos acoplamentos $^3J_{C_1H_3}$ (Tab. 1). Uma análise das constantes acoplamentos determinados experimentalmente para os compostos da Tabela 1 e a soma das energias das interações entre os orbitais $\sigma(C_3-C_{2,4,5}) \rightarrow \sigma^*(C_1-X)$ e $\sigma(C_1-C_{2,4,5}) \rightarrow \sigma^*(C_3-H)$ obtidas com os cálculos de NBO,⁵³ forneceram a seguinte Equação 2:

$$^3J_{CH} = 0,642 \sum_{i=2,4,5} [\sigma(C_i - C_3) \rightarrow \sigma^*(C_1 - X)] - 0,263 \sum_{i=2,4,5} [\sigma(C_1 - C_i) \rightarrow \sigma^*(C_3 - H)] \quad (2)$$

Segundo a Equação (2) o aumento das interações hiperconjugativas $\sigma(\text{C}_1\text{-C}_{2,4,5}) \rightarrow \sigma^*(\text{C}_3\text{-H})$ causam uma diminuição do acoplamento $^3J_{\text{C}_1\text{H}_3}$, e o aumento das interações $\sigma(\text{C}_{2,4,5}\text{-C}_3) \rightarrow \sigma^*(\text{C}_1\text{-X})$ levam a um aumento do acoplamento $^3J_{\text{C}_1\text{H}_3}$.⁵²

Alguns estudos^{54,55,56,57,58} na literatura discutem o efeito de múltiplos caminhos em diferentes tipos de acoplamentos $^3J_{\text{XY}}$. Os diferentes tipos de caminho de acoplamento existentes podem levar a distintos mecanismos de transmissão das constantes de acoplamento $^3J_{\text{XY}}$ (X e Y neste caso representam de maneira geral os núcleos acoplados), causando efeitos que podem se somar a dependência angular. Existem três “tipos” de caminhos de acoplamentos distintos que são considerados relevantes nos acoplamentos $^3J_{\text{XY}}$: o caminho do tipo C1 (X-A-B-Y) que o fragmento apresenta apenas ligações simples; C2 (X-A=B-Y) que uma ligação dupla está presente no meio do caminho do acoplamento; C3a (X-A-B=Y) e C3b (X=A-B-Y), onde uma das ligações terminais do caminho do acoplamento é uma ligação dupla. A principal diferença entre C2 e C3 com respeito a C1 é que nas formas C2 e C3, parte da informação do spin nuclear associada com a interação de Fermi pode ser transmitida através dos elétrons nos orbitais π , como por exemplo, $^3J_{\text{YX}} = ^{3\pi}J_{\text{XY}} + ^{3\sigma}J_{\text{XY}}$. Cada uma dessas contribuições apresenta diferentes efeitos que se somam a dependência angular, e, portanto, levam a diferentes tendências para o acoplamento $^3J_{\text{YX}}$.^{54,55,56,57,58} A componente de transmissão do termo de Fermi envolvendo apenas os elétrons dos orbitais σ , em todos estes três caminhos de acoplamento, são afetadas semelhantemente.⁵⁸

Existem evidências experimentais⁴⁴ para diferentes núcleos, X e Y, que a componente $^{3\sigma}J_{\text{XY}}$ segue a relação do tipo Karplus, ou seja, $^{3\sigma}J_{\text{XY}}$ só depende do ângulo diedro definido no correspondente caminho de acoplamento X-A-B-Y (compostos alifáticos). Em geral, para um dado ângulo diedro, a contribuição $^{3\sigma}J_{\text{XY}}$ pode ser afetada pelos ângulos de ligação e pela eletronegatividade do substituinte ligado no caminho do acoplamento. Estes fatores foram exhaustivamente discutidos nos estudos das relações do tipo Karplus.^{28,29} No caso dos caminhos C2 e C3, a contribuição $^{3\pi}J_{\text{XY}}$ apresenta alguns aspectos

diferenciados que irão depender dos núcleos envolvidos e do mecanismo de transmissão do termo de Fermi.

Na maioria das observações o acoplamento $^3J_{XY}$ ($\varphi=0,0^\circ$) é menor que o acoplamento $^3J_{XY}$ ($\varphi=180,0^\circ$), entretanto existem alguns exemplos onde esta relação é reversa.

Na Figura 5 são apresentadas duas moléculas onde ocorre uma inversão na relação dos acoplamentos $^3J_{XY}$ [$^3J_{XY}(\varphi=0^\circ) > ^3J_{XY}(\varphi=180^\circ)$]. É possível observar para os compostos **A** e **B** que os acoplamentos $^3J_{HgC}$ com relação *trans* são menores que os acoplamentos com relação *cis*.

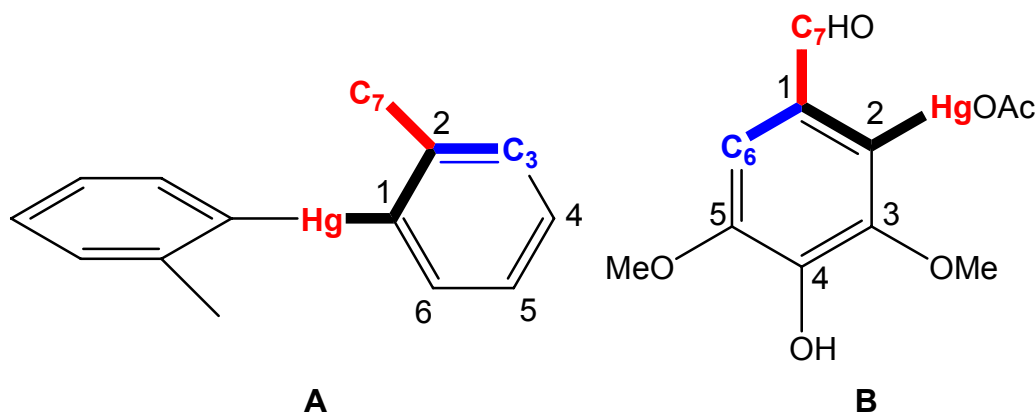


Figura 5. Estrutura molecular de dois compostos organo-mercúrio.

No composto **A** o acoplamento $^3J_{HgC3}$ é de 70,8 Hz enquanto o acoplamento $^3J_{HgC7}$ é de 101,3 Hz.⁵⁹ No caso do composto **B** o acoplamento $^3J_{HgC7}$ é de 201,1 Hz e o acoplamento $^3J_{HgC6}$ é de 107,0 Hz.⁶⁰ Aparentemente, quando $^3J_{XY}(\varphi=0,0^\circ) > ^3J_{XY}(\varphi=180,0^\circ)$, pode ser um indicativo de uma transmissão da informação do *spin* nuclear X para Y através do espaço, já que os núcleos acoplados com maior constante de acoplamento, apresentam uma orientação *syn*. Este mecanismo, chamado de mecanismos de transmissão *via* espaço, opera de forma oposta ao mecanismo de transmissão através das ligações químicas, ou seja, causa um aumento dos acoplamentos com relação *cis* [$^3J_{XY}(\varphi=0,0^\circ)$], em comparação aos acoplamentos com relação *trans* [$^3J_{XY}(\varphi=180,0^\circ)$].

Em geral, compostos vinílicos apresentam acoplamentos ${}^{3trans}J_{XY}$ maiores que acoplamentos ${}^{3cis}J_{XY}$. Entretanto, algumas exceções também são conhecidas para estes tipos de compostos (Fig. 6).

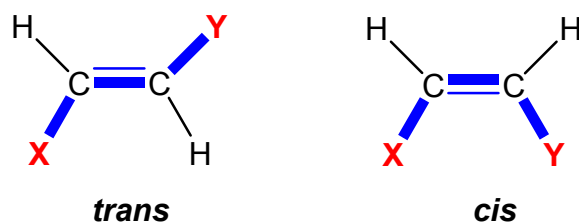


Figura 6. Estrutura molecular de olefinas com destaque para a relação *trans*, *cis* e para o caminho do acoplamento ${}^3J_{XY}$ entre o núcleos X e Y.

Nestas exceções, o acoplamento ${}^{3trans}J_{XY}$ é menor que o acoplamento ${}^{3cis}J_{XY}$, e a explicação para tal observação são os mecanismos de transmissão do acoplamento nuclear através do espaço. Um exemplo que podemos citar, que mostra acoplamento ${}^{3cis}J$ maior que acoplamento ${}^{3trans}J$ em compostos vinílicos, foi relatado por Duncan e Gallagher,⁶¹ que determinaram acoplamentos ${}^3J_{PC}$ nos isômeros *cis* e *trans* do $\text{Ph}_2\text{PHC}=\text{CHCH}_3$ (Fig. 7).

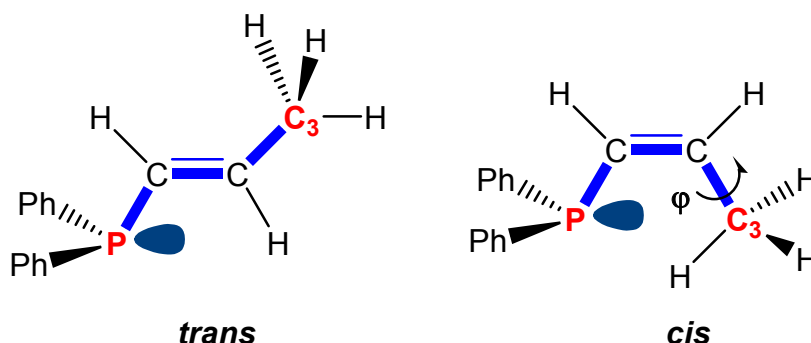


Figura 7. Estrutura molecular de olefinas fosforiladas mostrando a relação *trans* e *cis* entre o núcleo de fósforo e o núcleo de ${}^{13}\text{C}$, com destaque para o caminho do acoplamento e para o par de elétrons livre do átomo de fósforo.

Os autores determinaram⁶¹ que o acoplamento ${}^3J_{PC3}$ no isômero *trans* é de 13,8 Hz, enquanto no isômero *cis* é de 22,9 Hz. Para explicar tal observação, analisou-se o mecanismo de transmissão do acoplamento através do espaço.^{62,63,64,65} Esta análise foi realizada teoricamente, considerando diferentes conformações para o grupo metila, através da rotação do substituinte metila conforme pode ser visto na Figura 7. Os autores⁶¹ concluíram que quando a ligação C-H do grupo metila se encontra com relação *cis* ao par de elétrons livres

do átomo de fósforo existe uma eficiente transmissão do acoplamento *via* mecanismo espacial, pois maiores valores para o acoplamento ${}^3J_{PC3}$ foram observados. Esta transmissão se dá através da interação *via* espaço entre o par de elétrons livre do núcleo de fósforo e a ligação C-H do grupo metila (Fig. 7). Um aumento do ângulo torsional φ , conseqüentemente, diminuirá a interação entre o par de elétrons livre e a ligação C-H, e desta forma diminuirá também a transmissão espacial do acoplamento. Para observar mais claramente tal comportamento foi traçado um gráfico do ângulo φ em função da constante ${}^3J_{PC3}$. A curva obtida pode ser observada na Figura 8.⁴⁴

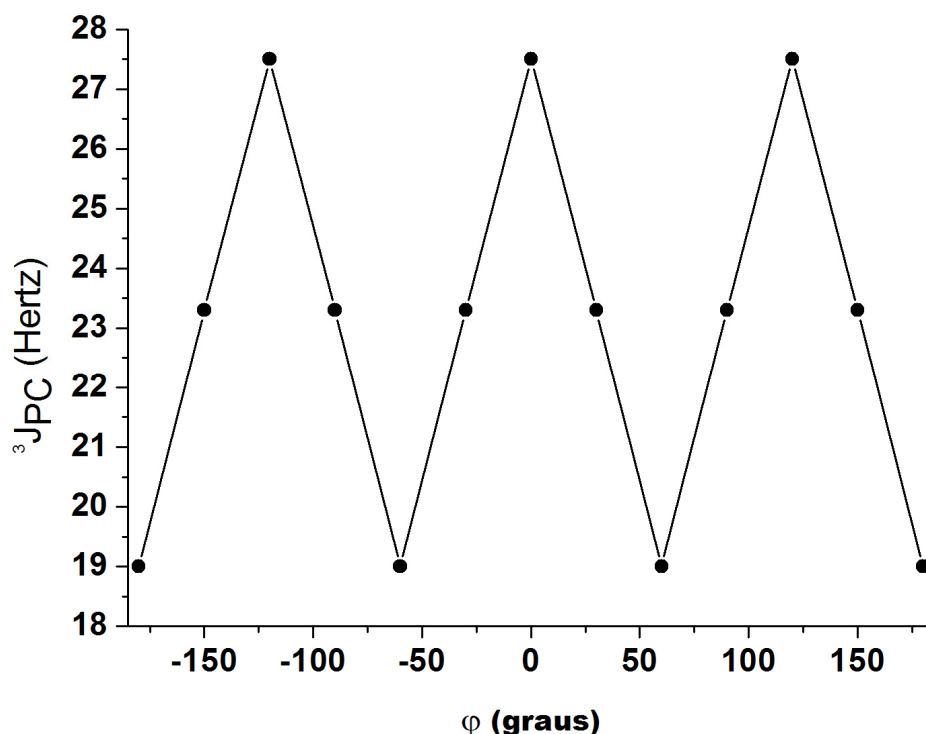


Figura 8. Gráfico do acoplamento ${}^3J_{PC3}$ (Hz) em função do ângulo diedro φ (graus).

Podemos notar que para ângulos diedros em que o par de elétrons e o hidrogênio do grupo metila possuem relação *cis*, maiores serão os valores do acoplamento ${}^3J_{PC3}$ obtidos teoricamente, comprovando a importância da transmissão do acoplamento através do espaço.

Parella e col.⁶⁶ estudaram a molécula da norcânfora (Fig. 9) e apresentaram resultados interessantes, mas contraditórios aos relatados por Audin e Gunther.⁵¹

Observaram que o acoplamento $^3J_{C_1H_4}$ é de 5,2 Hz, enquanto que o $^3J_{C_4H_1}$ é de 8,9 Hz.

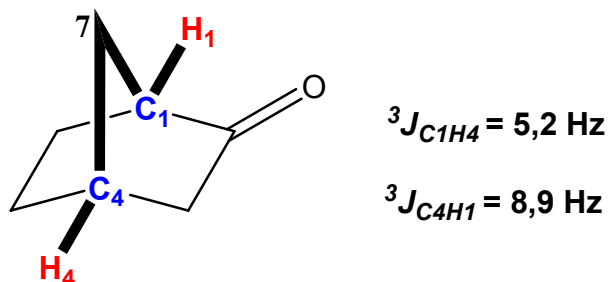


Figura 9. Estrutura molecular da norcânfora com destaque para a assimetria observada entre os acoplamentos $^3J_{C_1H_4}$ e $^3J_{C_4H_1}$.

O valor observado de 5,2 Hz para o acoplamento $^3J_{C_1H_4}$ é anômalo se considerarmos a relação de Karplus, pois o ângulo diedro $C_1-C_7-C_4-H_1$ é de aproximadamente 180° , sendo esperado um valor próximo de 9,4 Hz, como os acoplamentos mostrados por Aydin e Günther.⁵¹ Esta diferença se deve provavelmente as interações hiperconjugativas envolvendo os orbitais do caminho do acoplamento com os orbitais do grupo carbonila.

Parte dos estudos que serão mostrados e discutidos nesse trabalho, estão relacionados às observações publicadas por Parella e col.⁶⁶ Porém, para conseguir racionalizar estes resultados se faz necessário primeiramente medir tais acoplamentos para uma série de compostos, para isso lançamos mão de alguns experimentos multidimensionais de RMN. Será apresentado a seguir um breve histórico das técnicas de RMN multidimensionais e as seqüências de pulso a elas associadas.

1.2 - Experimentos heteronucleares fundamentais.⁶⁷

Os métodos de detecção inversa surgiram para suprir a necessidade de aumentar a sensibilidade em experimentos de correlação heteronuclear (HETCOR).⁶⁸ Tradicionalmente estes experimentos de detecção inversa são esquematizados de tal maneira que a magnetização inicial do núcleo de ^1H é transferida *via* um INEPT ao heteronúcleo ^{13}C , ^{15}N ou ^{31}P , o qual anteriormente era detectado diretamente. Devido à dependência da intensidade do sinal com a razão magnetogírica do núcleo excitado e observado, levou-se a desenvolver uma estratégia de transferência de magnetização que melhorasse substancialmente a metodologia de detecção direta do heteronúcleo.

Esta estratégia é baseada na detecção do hidrogênio (detecção inversa) e é a mais utilizada atualmente para desenvolvimento de sequências de pulsos para experimentos de RMN em solução. A Figura 10 exhibe as diferentes estratégias de aquisição e detecção (direta e inversa) em experimentos bidimensionais de correlação heteronuclear.

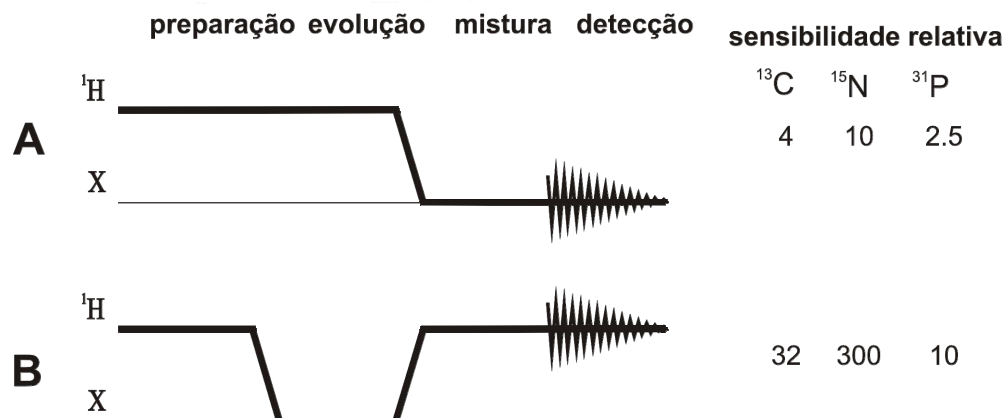


Figura 10. Esquema das diferentes maneiras de transferência de magnetização em seqüências de pulsos bidimensionais.

Podemos observar que quanto menor a razão magnetogírica do heteronúcleo em questão ($\gamma(^{15}\text{N}) < \gamma(^{13}\text{C}) < \gamma(^{31}\text{P})$), maior ganho relativo de sensibilidade é obtido utilizando-se os métodos de detecção inversa. Vale destacar, que um aumento de sensibilidade num fator de quatro corresponde a um

ganho em tempo de um fator de 16, isto é, experimentos que tradicionalmente necessitavam de uma noite de aquisição, atualmente podem ser obtidos em pouco mais de uma hora.⁶⁸

Na década de 90 do século passado, iniciou-se a aplicação de pulsos de gradientes nas seqüências de pulsos.⁶⁹ Os benefícios trazidos pelos pulsos de gradientes combinados com os métodos de detecção inversa levaram a um salto de qualidade na realização dos experimentos de RMN multidimensionais.

1.2.1 - Experimentos de correlação heteronuclear a uma ligação.

Atualmente são dois experimentos de detecção inversa que permitem observar as correlações a uma ligação (Fig. 11) entre o núcleo de ^1H e um heteronúcleo X (^{13}C): HMQC e HSQC. Em ambos os experimentos, primeiramente a magnetização é transferida de um dos prótons ao heteronúcleo *via* 1J , este é codificado através de seu deslocamento químico δ e depois a magnetização retorna ao próton *via* 1J para poder ser detectada (Fig. 11). Estes dois experimentos de detecção inversa encontram no HETCOR (*HETeronuclear CORrelation spectroscopy*) seu análogo de detecção direta.⁶⁸

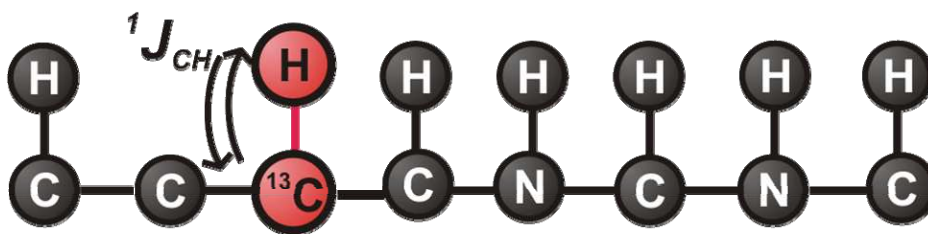


Figura 11. Esquema de transferência de magnetização a uma ligação em experimento de detecção inversa.

1.2.2 - Experimento HMQC

O experimento de HMQC⁷⁰ (*Heteronuclear Multiple Quantum Coherence*) é o experimento mais antigo de correlação heteronuclear a uma ligação. Por ser um experimento mais simples que o HSQC, ainda é muito utilizado como rotina por

usuários de RMN. O HMQC é um experimento que não possui mais que quatro pulsos. (Fig. 12).

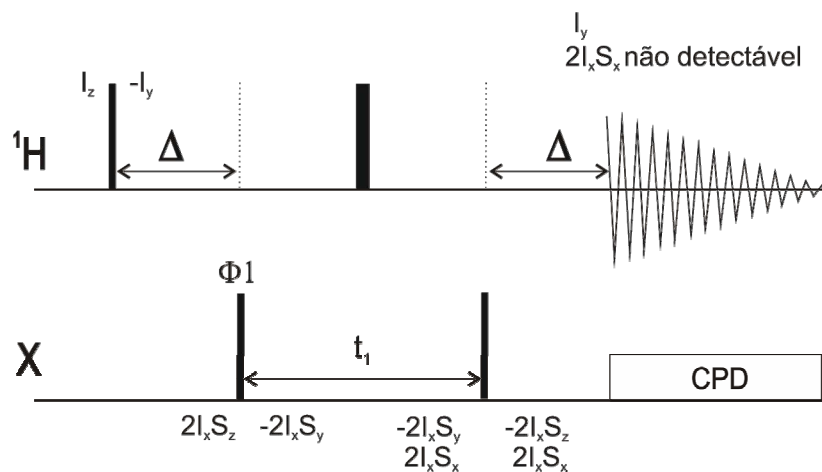


Figura 12. Seqüência de pulsos do experimento HMQC.

A seqüência inicia com a magnetização de ^1H no plano transversal, e evolui livremente sofrendo efeito do acoplamento heteronuclear a uma ligação durante um período $\Delta = \frac{1}{2(^1J_{XH})}$. Isto dá origem a uma magnetização em antifase do ^1H com respeito ao $^1J_{XH}$. Esta magnetização é convertida em coerência múltipla quântica próton-carbono, através da aplicação de um pulso de 90° no canal do heteronúcleo. Esta coerência múltipla quântica evolui livremente sobre o efeito do deslocamento químico do ^{13}C durante t_1 dando origem a duas componentes de magnetização. Finalmente, uma das componentes de magnetização retorna "simetricamente" ao ^1H para ser detectada, enquanto a outra continua sendo um termo de coerência múltipla quântica não detectável, analogamente ao que se passa em um experimento de HSQC.

Outro aspecto importante, é que a evolução da magnetização sofre efeito do deslocamento químico de ^1H e é refocalizada devido ao pulso de 180° utilizado na metade da seqüência. Como inconveniência neste método se deve mencionar a evolução do acoplamento ^1H - ^1H durante t_1 , pois a magnetização do ^1H se encontra no plano transversal, e esta modulação em F1 amplia os sinais dos picos cruzados produzindo uma perda de resolução espectral.

Com respeito à eliminação da magnetização não desejada de ^1H ligados a ^{12}C ou ^{14}N é requerido um ciclo de fase mínimo de dois, invertendo a fase do primeiro pulso de 90° do heteronúcleo com aquisições alternadas. A fase dos satélites do ^{13}C é invertida, enquanto a fase dos ^1H ligados a ^{12}C não. A inversão simultânea da fase do detector conduzirá a uma soma correta dos sinais desejados e a eliminação dos sinais indesejados (Fig 13).

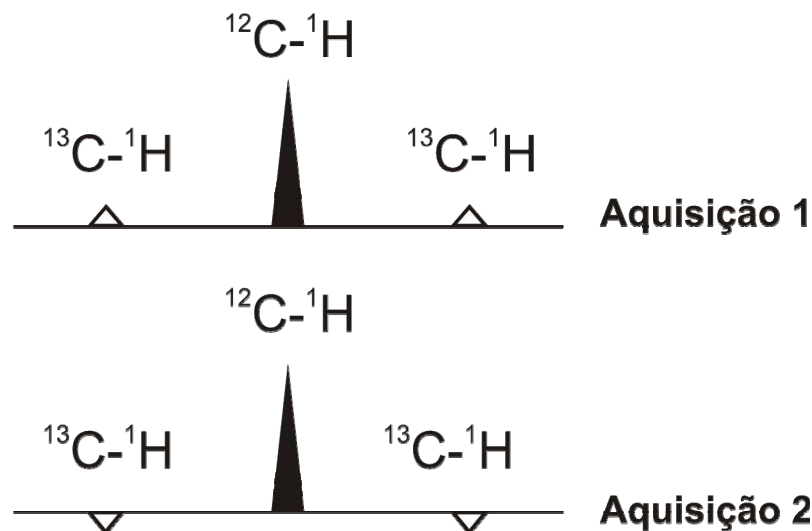


Figura 13. Esquema de eliminação dos sinais de $^1\text{H}-^{12}\text{C}$ através de ciclos de fases em um experimento HMQC. Após a soma coerente dos dois espectros (aquisição1-aquisição2) restam apenas os sinais de $^1\text{H}-^{13}\text{C}$.

Existem varias estratégias que pode aumentar a eficiência do processo de eliminação de $^1\text{H}-^{12}\text{C}$, que pode ser um ciclo de fase de quatro passos ou também a utilização de um filtro BIRD que minimiza os sinais de $^1\text{H}-^{12}\text{C}$.

A seqüência BIRD⁷¹- HMQC é um exemplo, porém a melhora desejada só foi atingida nas versões com gradientes de campo magnético pulsado. Existem algumas maneiras de programar gradientes neste experimento. Pode-se desenhar uma seqüência sensível à fase, para isso, não se aplica gradientes durante t_1 e se processa *via* STATES ou TPPI obtendo-se detecção em quadratura em F1,⁷² ou aplicando gradientes durante t_1 e selecionando-se os caminhos de transferência de coerência N e P em aquisições alternadas e utiliza-se o processamento adequado com a metodologia eco-antieco.⁷³

Para encerrar este t3pico destacamos a seq3u3ncia SE-HMQC (SE = **Sensitivity Enhancement**),⁷⁴ que melhora a sensibilidade do experimento. Por3m esta seq3u3ncia n3o 3 muito utilizada, pois requer a utiliza33o de mais pulsos o que aumentaria sensivelmente o tempo do experimento.

1.2.3 - Experimento HSQC

A seq3u3ncia de pulsos b3sica de um experimento de HSQC⁷⁵ (**Heteronuclear Single Quantum Coherence**) 3 apresentada na Figura 14.

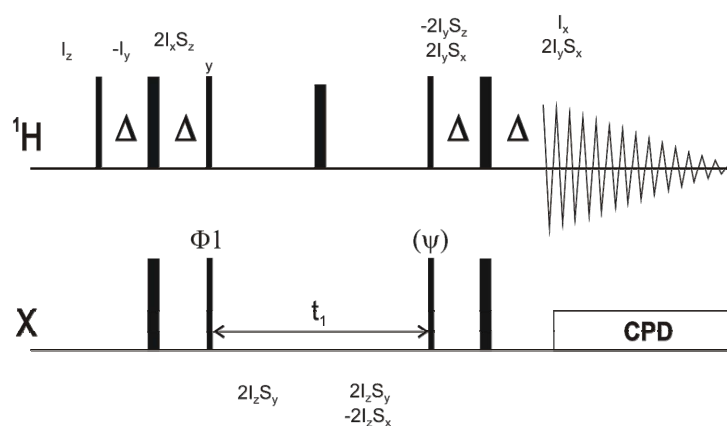


Figura 14. Seq3u3ncia de pulsos do experimento HSQC.

A magnetiza33o do ^1H $-I_y$ criada ap3s a aplica33o do pulso inicial de 90°_x evolui para uma magnetiza33o antifase $2I_x S_z$ durante um per3odo ($2\Delta = \frac{1}{2(^1J_{XH})}$). 3 importante observar que este per3odo 3 dependente do valor de $^1J_{XH}$, portanto deve ser ajustado para cada caso (n3cleos diferentes). O valor do acoplamento $^1J_{CH}$ est3 em um intervalo de 120,0 a 180,0 Hz ($\Delta = 1,56$ ms e 2,08 ms), enquanto o acoplamento $^1J_{NH}$ em pept3deos e prote3nas tem valores aproximados de 90 Hz ($\Delta = 2,78$ ms). Para refocalizar a evolu333o do deslocamento qu3mico durante este per3odo (2Δ) se aplica simultaneamente, pulsos de 180° a cada n3cleo na metade do per3odo (ecos de *spin*). Em seguida esta coer3ncia (magnetiza333o) 3 transferida para o heteron3cleo atrav3s da aplica333o simult3nea de dois pulsos de 90° aos dois n3cleos ($2I_x S_z \rightarrow 2I_z S_y$). Este mecanismo de transfer3ncia de magnetiza333o 3 conhecido como INPET (**Insensitive Nuclei Enhancement by Polarization Transfer**),⁷⁶ e 3 amplamente utilizado como bloco de constru333o de

seqüências de pulsos multidimensionais. Posteriormente, é criada a segunda dimensão através da evolução da frequência do heteronúcleo no plano transversal, em forma de coerência monoquântica (**S**ingle **Q**uantum **C**oherence), que gera duas componentes ortogonais de magnetização para o heteronúcleo, $2I_zS_y$ e $2I_zS_x$, com modulações cosseno e seno, respectivamente. O pulso de 180° aplicado no meio do período, refocaliza a evolução da constante de acoplamento $^1J_{XH}$. O que segue como continuação da seqüência é um retro-INEPT, que transforma uma das componentes ortogonais em uma magnetização de 1H em fase e detectável I_x , enquanto a outra é convertida em uma magnetização múltiplo quântica não detectável $2I_yS_x$. Como a magnetização final do 1H a ser detectada é uma magnetização I_x em fase, é possível a aplicação de desacoplamento durante a aquisição, isto causa uma simplificação espectral e um ganho importante de sensibilidade.⁷⁵

Deve-se mencionar ainda que nesta seqüência é selecionado o sinal cosseno modulado em amplitude, informação que não é suficiente para obter detecção em quadratura em F1 (discriminação de frequências positivas e negativas com respeito ao centro do espectro). É necessário, portanto, recorrer ao sinal complementar seno (Fig. 15), que se obtém adquirindo o mesmo experimento e defasando em 90° a fase do pulso Ψ juntamente com o detector. Posteriormente estes dois espectros são combinados *via* o método de STATES⁷⁷ ou método TPPI.⁷⁸

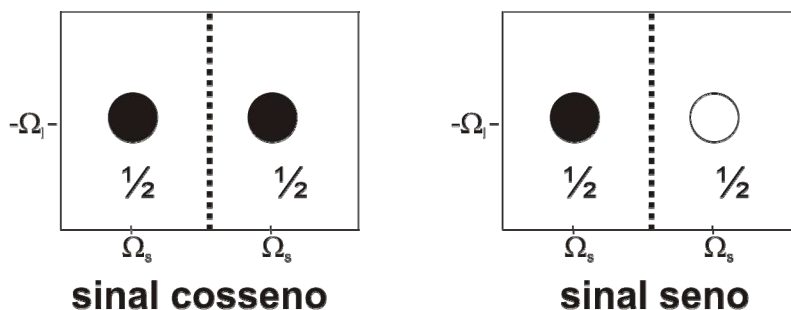


Figura 15. Esquema de aquisição de um experimento HSQC.

Atualmente, seqüências de pulso HSQC com pulsos de gradientes eliminam estes tipos de ruídos não desejados com uma só aquisição por

incremento, sendo a estratégia mais recomendada e utilizada atualmente (Fig. 16). Na prática quando se trabalha com amostras muito diluídas que requerem várias aquisições, o que se faz é combinar a seleção com gradientes e ciclos de fase.

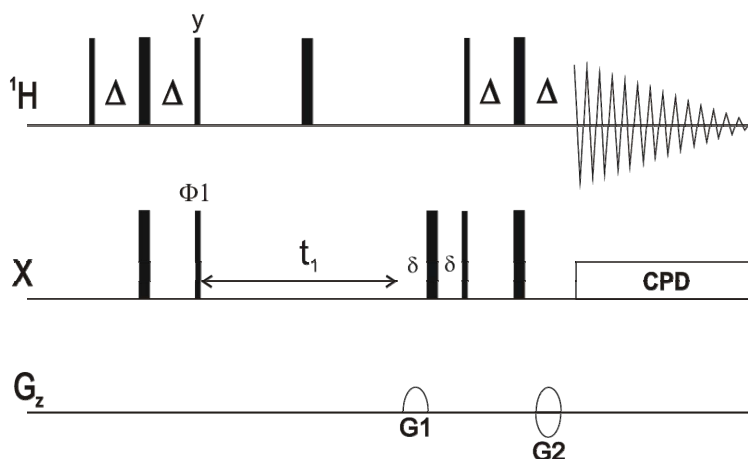


Figura 16. Seqüência de pulsos em um experimento HSQC com seleção por gradientes.

É importante destacar que com a aplicação de pulsos de gradientes de campo magnético durante a evolução t_1 , não se obtém sinais modulados em amplitude cosseno e seno e sim modulado por fases, ou seja, é obtida uma modulação com o sentido de giro da magnetização (S^+ ou S^-). Este tipo de codificação da fase do sinal com gradientes, torna possível selecionar em cada aquisição um dos dois caminhos de transferência de coerência (**C**oherence **T**ransfer **P**athway-CTP) eco e antieco (Fig. 17). Outro aspecto importante, é que com a seleção por gradientes durante t_1 consegue-se a distinção dos sinais em F1, ou seja, não é requerido qualquer tipo de processo especial para adquirir espectros em quadratura.⁷⁹

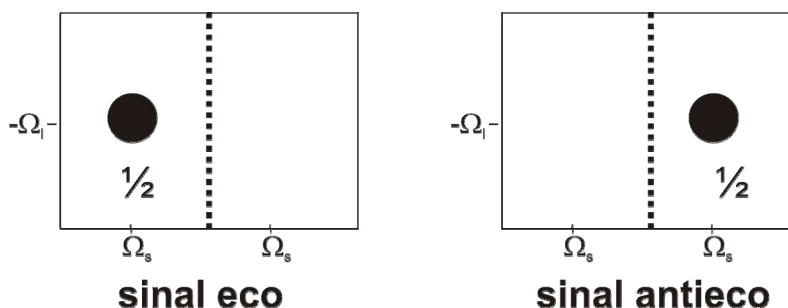


Figura 17. Esquema de aquisição de um experimento HSQC com gradientes.

Em termos de sensibilidade, a utilização dos gradientes durante t_1 , resulta em uma diminuição em um fator $\sqrt{2}$ com relação ao experimento original, sendo uma de suas desvantagens. Como vantagens podem destacar a melhora da qualidade espectral, uma melhor supressão do sinal de água, assim como dos ruídos em t_1 e uma maior rapidez na aquisição, já que não é necessária a aplicação de ciclos de fases.

1.2.4 - Experimento HSQCPEP

O experimento de HSQCPEP⁸⁰ (PEP = *Preservation of Equivalent Pathway*), ou também conhecido com SE-HSQC (SE = *Sensitivity Enhancement*), proporciona um aumento de sensibilidade de um fator $\sqrt{2}$ com respeito ao HSQC original (Fig. 18). A idéia básica do experimento é recuperar a componente de magnetização múltiplo quântica não detectável no HSQC original, e preservar a magnetização I_x em fase que já era detectável.

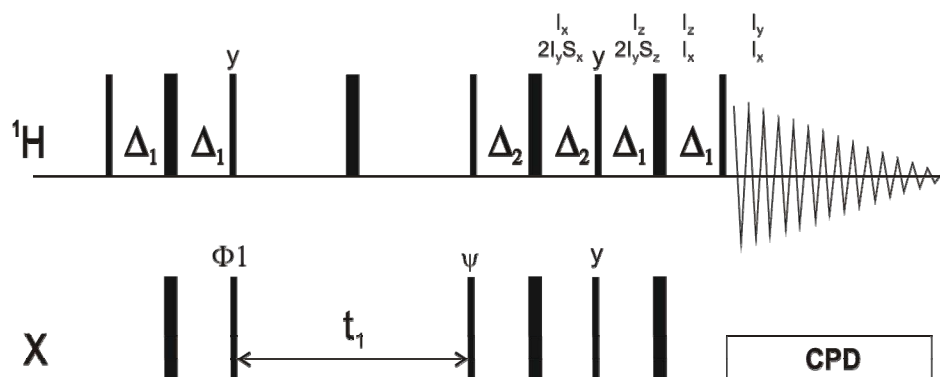


Figura 18. Seqüência de pulsos com a incorporação da metodologia PEP.

Vale destacar também que o experimento HSQCPEP, diferentemente do HSQC, é modulado em fase e não amplitude, isto é, são retidas em cada aquisição as duas componentes ortogonais de magnetização no plano transversal $2I_zS_y$ e $2I_zS_x$ com modulações cosseno e seno, respectivamente. Isto significa que em apenas uma aquisição é selecionada e transferida apenas uma ordem de coerência, $S^- \rightarrow I^-$ ou $S^+ \rightarrow I^-$ (sinal N/P ou eco/antieco) (Fig. 19). Conforme já comentado anteriormente, para obter um espectro sensível a fase, deve ser registrado todos os caminhos de coerência e combinados adequadamente durante a etapa processamento. O experimento HSQCPEP é obtido desta forma alterando-se a fase do pulso Ψ em 180° com experimentos alternados.

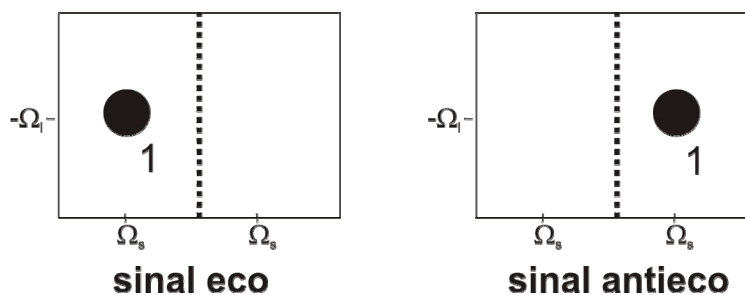


Figura 19. Esquema de aquisição eco-antieco de um experimento HSQCPEP.

Ao contrário do que acontecia com o experimento de HSQC, quando se introduz seleção por gradientes no experimento HSQCPEP⁸¹ (Fig. 20) a sensibilidade do experimento não é reduzida. Isto porque a seleção por gradiente é totalmente compatível com um experimento modulado em fase, levando a uma melhora da sensibilidade de um fator $\sqrt{2}$ com respeito ao experimento de HSQC original.

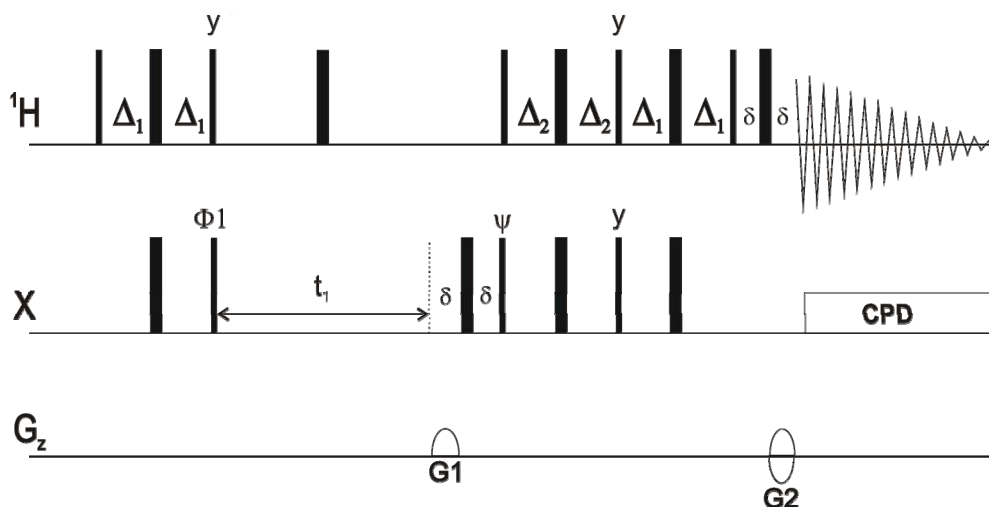


Figura 20. Seqüência de pulso do experimento HSQCPEP com seleção por gradientes..

A seqüência HSQC é sem dúvida um dos experimentos que sofreu e/ou sofre o maior número de modificações e incorporações. Como exemplo podemos citar a incorporação de gradientes durante os ecos do INEPT e retro-INEPT, ou a introdução de esquemas para a supressão do sinal de água,⁸² a incorporação de pulsos de 180° de ^{13}C adiabáticos,⁸³ necessários quando se trabalha com campos magnéticos superiores a 500 MHz, diferentes metodologias para editar as multiplicidades dos sistemas de *spins*,⁸⁴ ou quando se trabalha com moléculas isotopicamente marcadas que é necessário trabalhar com um esquema CT-HSQC⁸⁵ (CT = *Constant Time*) para evitar a contribuição da evolução das constantes $^nJ_{^{13}\text{C}-^{13}\text{C}}$ na dimensão indireta e finalmente a possibilidade de combinar esta seqüência HSQC com outras seqüências.

1.2.5 - Experimentos de Correlação Heteronuclear a longa distância

Agora comentaremos brevemente sobre os experimentos HMBC e HSQMBC que estabelecem correlação a longa distância (Fig. 21). Estes experimentos de detecção inversa têm no COLOC (**C**orrelation **S**pectroscopy for **L**ong range **C**oupling) seu análogo de detecção direta do heteronúcleo.⁸⁶ Inicialmente se transfere a magnetização de um próton ao heteronúcleo (neste caso ^{13}C) via $^nJ_{\text{CH}}$ ($n = 2, 3$) este é codificado com seu deslocamento químico e depois retorna a magnetização ao próton para ser detectado (Fig 21).

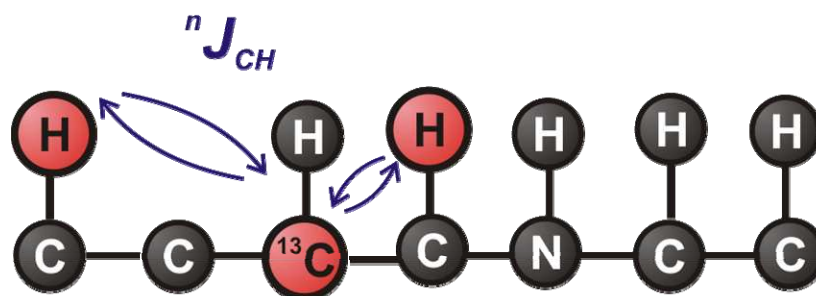


Figura 21. Esquema de um experimento de detecção inversa à longa distância.

A que distância pode ocorrer correlação? Isto dependerá da existência ou não de uma constante de acoplamento $^nJ_{XH}$. Assim, se esta não existir ou for muito pequena ($<1,0$ Hz) a eficiência da transferência de magnetização será mínima e desta maneira será muito difícil observar sinal de correlação a longa distância X- 1H . Normalmente, podem-se estabelecer conexões entre 1H e heteronúcleos conectados a duas ou três ligações.

A grande vantagem desta metodologia, com relação aos experimentos de correlação a uma ligação, é que neste caso podemos obter informações com relação à heteronúcleos não protonados, como por exemplo, carbonos carbonílicos.

1.2.6 - Experimento HMBC

O experimento HMBC⁸⁷ (*Heteronuclear Multiple Bond Coherence*) é um dos experimentos mais importantes para a elucidação estrutural de moléculas orgânicas pequenas.⁸⁸ A Figura 22 mostra o diagrama de pulsos de uma seqüência HMBC com gradientes⁸⁹ que elimina de forma satisfatória os sinais que provém de 1H - ^{12}C .

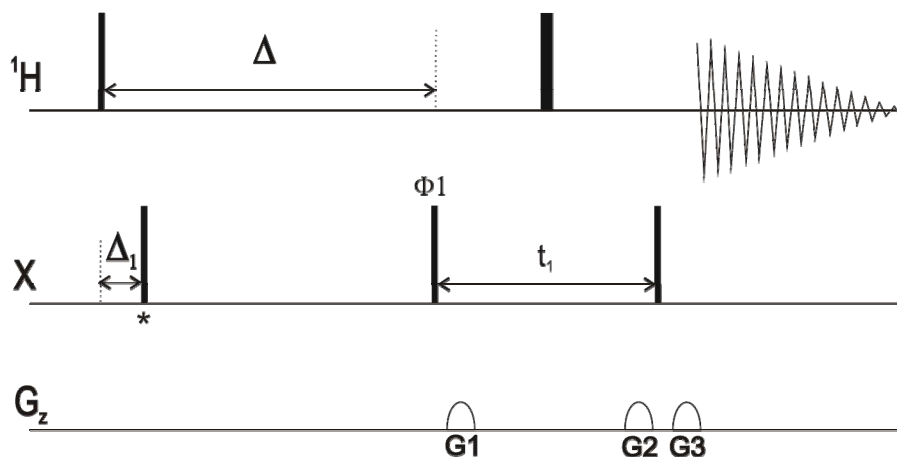


Figura 22. Seqüência de pulsos do experimento HMBC.

A seqüência de pulsos HMBC é bastante semelhante à seqüência HMQC, porém apresenta algumas modificações fundamentais. A primeira modificação que podemos destacar é a supressão do período de refocalização depois da aplicação do primeiro pulso de 90° sobre o heteronúcleo e a segunda modificação é manter o acoplamento durante a aquisição. Estas modificações são necessárias e podem ser explicadas levando-se em conta os seguintes aspectos: a seqüência HMBC é mais longa que uma seqüência HMQC, porque apresenta uma magnetização em antifase $2I_xS_z$ transferida ao carbono ligado a longa distância, sendo desta forma necessário um tempo Δ em torno de 60-70 ms ajustado para o valor de $^nJ_{XH}$ (vale destacar que para a seqüência HMQC o período Δ utilizado para ^{13}C está em torno de 3,12 e 4,16 ms e para ^{15}N é de 5,6 ms). Este fato explica porque se elimina o período de refocalização, o qual aumentaria a seqüência em mais 60-70 ms, e causaria também uma perda de sinais por efeitos de relaxação transversal. Com a eliminação do período de refocalização, chegamos ao final da seqüência de HMBC (Fig. 22) com uma magnetização em antifase $2I_xS_z$ a qual sem a desativação do desacoplador não seria detectável. Além disso, a eliminação do período de refocalização, faz com que a seqüência não seja simétrica com respeito ao pulso de 180° durante a evolução t_1 , adicionando uma modulação extra J_{HH} durante o período necessário de evolução do acoplamento heteronuclear a longa distância $^nJ_{XH}$. Esta evolução juntamente

com a produzida durante t_1 faz com que os sinais tenham fase dispersiva,⁹⁰ por isso o experimento normalmente é processado em modo magnitude.

Também podemos notar uma terceira modificação, que é a introdução de um primeiro pulso de 90° no heteronúcleo que não estava presente no experimento HMQC. Porém, a aplicação deste pulso não é estritamente necessária, mas é altamente recomendável, porque minimiza os sinais provenientes do acoplamento $^1J_{XH}$ (^1H - ^{13}C diretamente ligados). Este pulso funciona como um filtro (low pass filter)⁹¹ eliminando a magnetização em antifase I_xS_z produzida pelo acoplamento $^1J_{XH}$ ($\Delta_1 = \frac{1}{2(^1J_{XH})}$), que geraria sinais não desejados no espectro.

Um dos grandes problemas do experimento de HMBC é a grande faixa dos valores de $^nJ_{XH}$ (de 0 a 20 Hz) e o HMBC só pode ser otimizado a um valor de constante de acoplamento (normalmente 6,0, 8,0 ou 10,0 Hz). Desta forma é recomendado realizar diferentes experimentos otimizados para diferentes valores de $^nJ_{XH}$ para assegurar que se obtenha o máximo de informações possíveis. Porém, esta metodologia pode ser demorada e tediosa.

1.2.7 - Experimento de HSQMBC

O experimento HSQMBC⁹² (*Hetero Single Quantum Multiple Bond Coherence*) pode ser considerado uma versão do experimento HSQC, ajustado para determinar acoplamentos a longa distância $^nJ_{XH}$. É um experimento que contém mais pulsos que a seqüência HMBC e por isso pode ser considerado menos robusto, porém possui uma vantagem muito importante com relação à seqüência HMBC que é de não permitir evolução dos acoplamentos homonucleares entre prótons durante t_1 . Isto somado ao fato que HSQMBC é um experimento sensível à fase, e que segundo os autores,⁹² permite a medida de constante de acoplamento $^nJ_{XH}$ com precisão. A seqüência HSQMBC é apresentada na Figura 23.

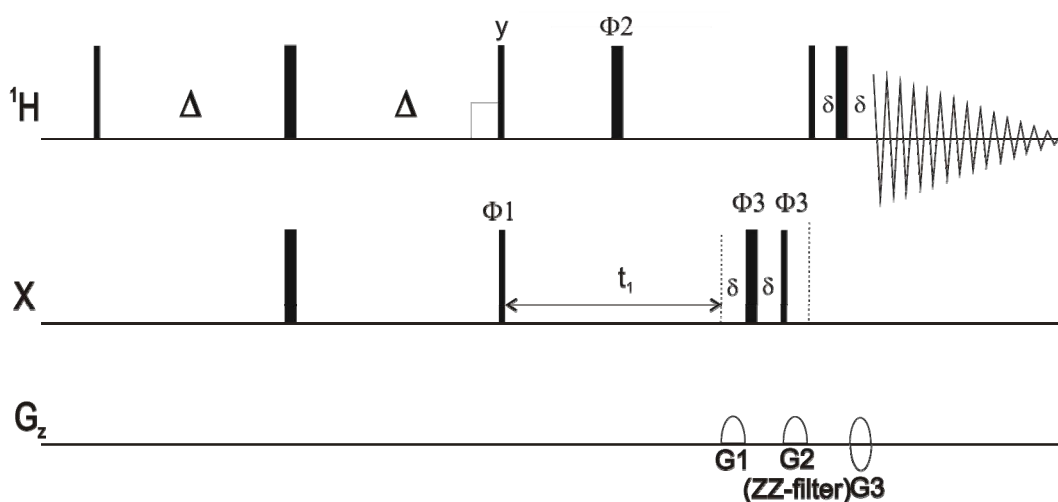


Figura 23. Seqüência de pulsos do experimento HSQMBC.

Analogamente a que acontecia no experimento HMBC em relação ao seu análogo HMQC, foram feitas algumas modificações para prevenir problemas de relaxação durante o experimento de HSQMBC. Assim, podemos observar que são eliminados os períodos de refocalização durante o retro-INEPT, encurtando consideravelmente a seqüência, evitando problemas de relaxação, mas fazendo com que os picos criados apresentem modulação em antifase $2I_xS_z$, o que não permite a aplicação de desacoplamento durante a aquisição. Observamos também a incorporação de dois novos elementos, um gradiente G2, que atua como filtro-zz,⁹³ ou seja, purga toda a magnetização não desejada que geraria contribuições dispersivas na forma da linha; e a introdução de um trem de pulsos de elevada potência antes da transferência da magnetização do próton ao heteronúcleo para eliminar acoplamento homonuclear (J_{HH}).

Uma versão mais sofisticada do HSQMBC é a sequencia G-BIRD_{R,X}-HSQMBC⁴⁸ (Fig. 24), com a incorporação de um filtro BIRD com gradientes durante o INEPT permitindo suprimir suficientemente os sinais não desejados proveniente do acoplamento a uma ligação $^1J_{XH}$.

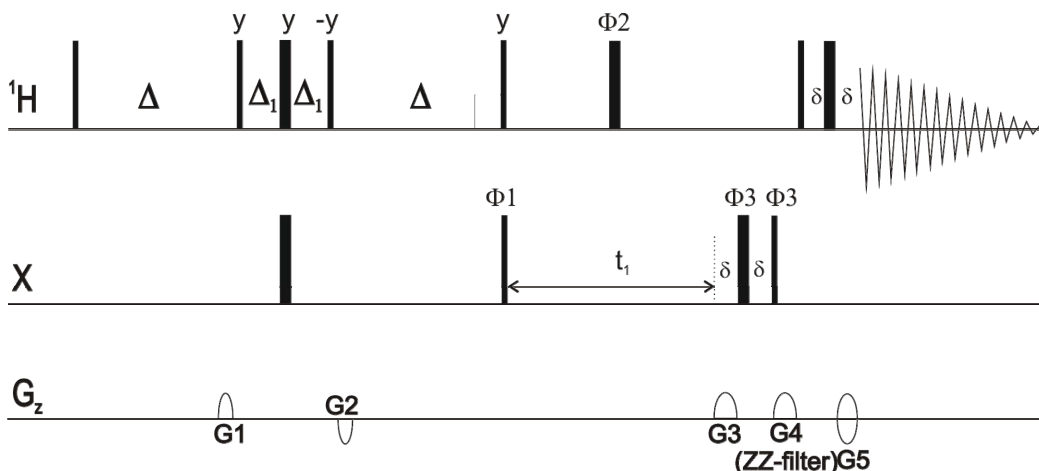


Figura 24. Seqüência de pulsos do experimento HSQMBC com incorporação de um filtro BIRD.

A qualidade obtida com este espectro torna este experimento importante para a determinação quantitativa de constantes de acoplamento heteronucleares a longa distância.^{48,92}

1.2.8 - Experimentos híbridos de correlações heteronucleares

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

1.2.9 - Experimento de HSQC-TOCSY

O experimento de HSQC-TOCSY,⁹⁴ como próprio acrônimo indica, nada mais é que uma combinação de um experimento de HSQC com um bloco de transferência de magnetização homonuclear TOCSY.⁹⁵ O primeiro bloco codifica cada próton com relação ao deslocamento químico do heteronúcleo ao qual está diretamente ligado, resolvendo assim os problemas de sobreposição. Já o segundo bloco conecta este heteronúcleo com todo o seu subsistema de *spin* (Fig. 25).

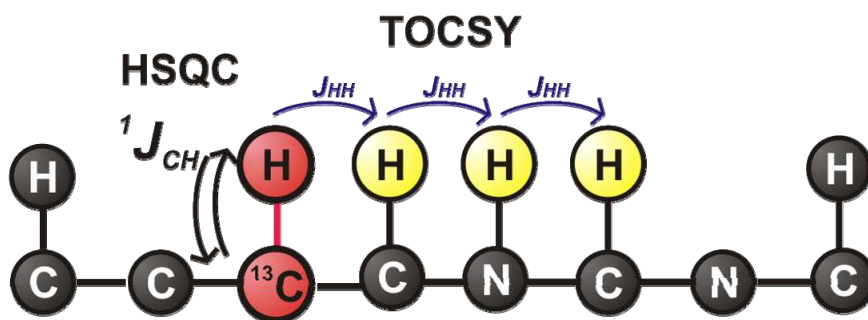


Figura 25. Esquema de um experimento HSQC-TOCSY.

A estratégia apresenta uma desvantagem com respeito ao TOCSY-2D homonuclear, a perda de sensibilidade, já que a magnetização é codificada no primeiro bloco do experimento (HSQC), que para o caso de ^{13}C é apenas 1% dos carbonos da amostra. Atualmente, a sequência HSQC-TOCSY que é utilizada de forma rotineira nos laboratórios de RMN, possui pulsos de gradiente, a metodologia PEP e o trem de pulsos DIPSI-2 (Fig. 26).⁹⁶

Outras modificações que permitem edição de multiplicidade também podem ser encontradas na literatura.⁹⁷

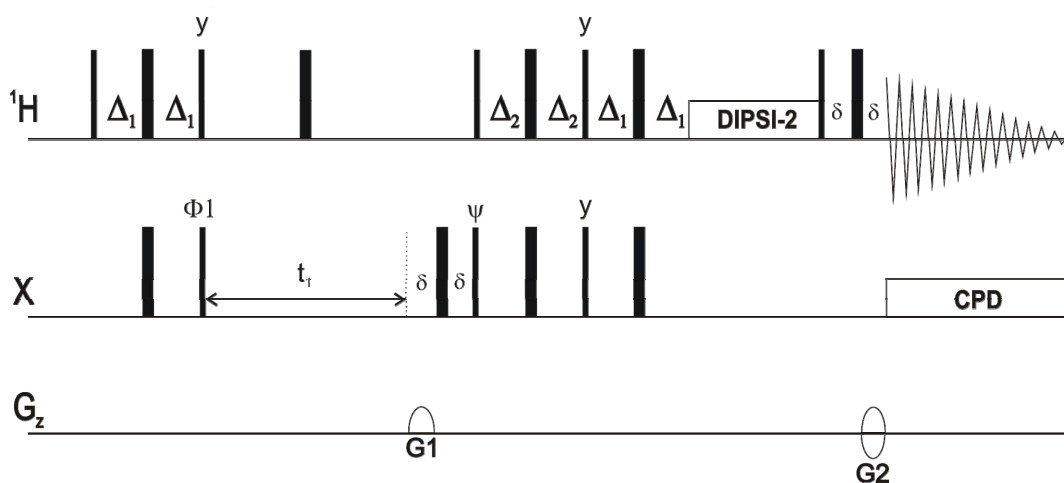


Figura 26. Sequência de pulsos do experimento HSQC-TOCSY. Para o TOCSY se utiliza o trem de pulsos DIPSI-2.

1.3 – Modelos Teóricos

1.3.1 - Cálculos de constante de acoplamento indireta *spin-spin*

Obter precisão em cálculos de constante de acoplamento indireta *spin-spin* (J) é uma tarefa mais difícil que para cálculos de constante nuclear de blindagem magnética (δ). Isto se deve primeiramente ao fato de que na teoria não-relativística,⁹⁸ são quatro as contribuições que descrevem o valor teórico da constante de acoplamento indireta *spin-spin*: o termo diamagnético *spin* órbita (DSO), o paramagnético *spin* órbita (PSO), o *spin* dipolar (SD) e o termo de contato de Fermi (FC).⁹⁸

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

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

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

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

A razão magnetogírica do núcleo K é γ_K ; $\mathbf{r}_{iK} = \mathbf{r}_i - \mathbf{R}_K$ é a diferença do vetor posição do elétron i e o núcleo K ; $\mathbf{s}_i$ é o operador de *spin* do elétron i ; e $\mathbf{l}_{iK} = \mathbf{l}_i(\mathbf{R}_K)$ é o operador momento angular orbital do elétron i com respeito à posição do núcleo K (unidades SI) e δ é a função delta de Dirac.⁹⁸

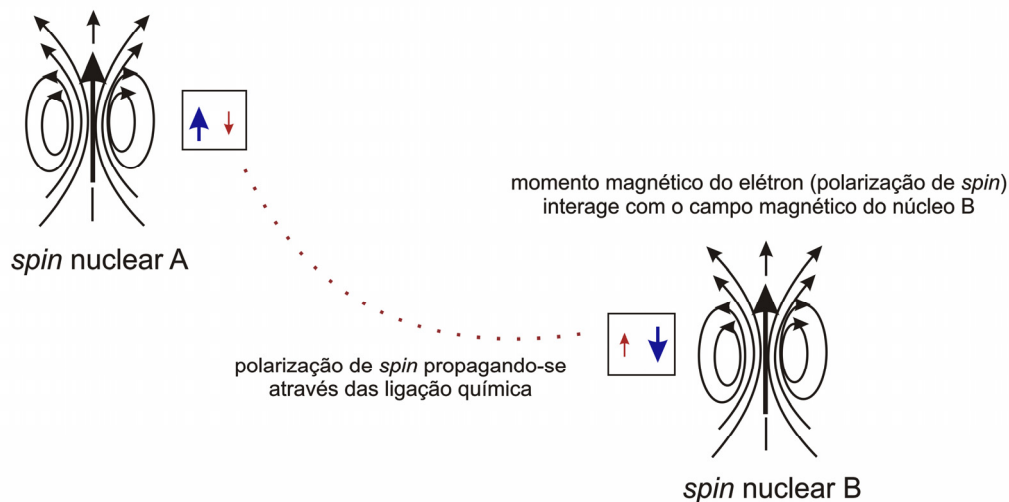
Embora na maioria dos casos o termo FC descreva quase que totalmente o valor da constante de acoplamento envolvendo núcleos de ^1H e ^{13}C , as outras contribuições não podem *a priori* serem negligenciadas, o que aumenta a necessidade de maiores esforços computacionais. Em segundo lugar, os termos FC e SD envolvem perturbações em estado excitado tripleto, o que requer uma descrição flexível da estrutura eletrônica molecular. E, finalmente, para que um cálculo descreva com precisão o termo FC, é necessário descrever com precisão a densidade eletrônica próxima do núcleo atômico (elétrons nos orbitais s). Por estes motivos, o cálculo de constante de acoplamento para sistemas moleculares grandes apresenta-se com uma dificuldade para a química computacional.^{98,99}

1.3.2 - Mecanismos de transmissão da constante de acoplamento escalar indireta *spin-spin J*

A constante de acoplamento escalar *spin-spin J* é a interação entre dois núcleos magnéticos intermediada pelos elétrons presente nas ligações químicas das moléculas. Existem dois mecanismos básicos para esta interação entre os núcleos. O momento magnético (campo magnético) de um núcleo ($\mathbf{N}_A$) induz localmente um momento magnético no sistema eletrônico. Este momento magnético eletrônico induzido pode acontecer na forma; a) de uma polarização dos *spins* dos elétrons, que é um aumento ou diminuição, local, da probabilidade de se encontrar os elétrons com *spin* α (para cima) *versus spin* β (para baixo); ou b) pela indução de uma densidade de corrente, conhecido como mecanismo orbital eletrônico, que descreve às interações dos *spins* nucleares com o momento magnético associado ao momento angular orbital eletrônico (Fig. 27).

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

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



B) Mecanismo de transmissão orbital eletrônico (PSO e DSO)

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

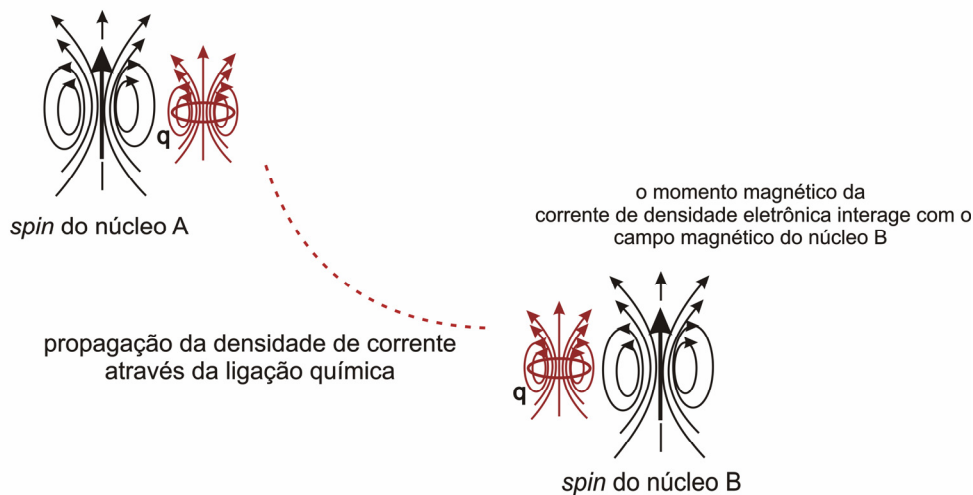


Figura 27. Mecanismos de transmissão da constante de acoplamento J . **A** - Campo magnético do núcleo induz a uma polarização de *spin* no sistema eletrônico que é transferida através das ligações químicas para o outro núcleo. **B** - Momento magnético induzido no sistema eletrônico *via* o *spin* eletrônico.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

O movimento dos elétrons, em sistemas eletrônicos, estará acoplado com as interações eletrostáticas (Coulomb). Efeitos locais, tais como o momento magnético eletrônico localmente induzido por um núcleo, terão um efeito sobre toda a estrutura eletrônica da molécula. Desta forma, este momento magnético eletrônico localmente induzido será transferido para outras partes da molécula. Esta transferência se dará principalmente através das ligações químicas, logo será detectado por outros núcleos, ou seja, o “momento magnético eletrônico transferido” irá interagir com o campo magnético local de outro núcleo (N_B) (acoplamento escalar indireto spin-spin J). Quanto maior o número de ligações químicas entre os núcleos que interagem *via* este “momento magnético eletrônico transferido” menor será a constante de acoplamento J .

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

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

É interessante ressaltar que experimentalmente o acoplamento J é soma de todos estes mecanismos. E o acoplamento J é positivo ou negativo dependendo da influência relativa de cada mecanismo e das razões magnetogíricas de cada núcleo.¹⁰⁰

1.3.3 - Teoria dos orbitais naturais de ligação

Os cálculos de orbital molecular (OM) podem fornecer resultados bastante satisfatórios com respeito às energias relativas, e mesmo para as energias totais se for incluída correlação eletrônica junto com um conjunto adequado de funções de bases. A partir das energias relativas podemos saber se a espécie X é mais estável que a espécie Y. Entretanto, surge outro problema: o porquê da espécie X ser mais estável que Y. E neste ponto a teoria do orbital molecular já não se mostra tão atrativa. Isto porque conceitos como pares isolados, ligações simples e múltiplas não existem dentro do contexto da OM, somente a função de onda eletrônica é obtida, o que dificulta sua interpretação em termos das interações envolvidas em cada espécie X e Y. Para este propósito, é conveniente utilizar métodos que buscam incorporar as idéias de ligação de valência. O mais popular dentre eles é o dos “orbitais naturais de ligação” (natural bond orbitals, NBO) o qual faremos uma breve descrição aqui.

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

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

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

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

sendo n_k o número de ocupação do k -ésimo orbital. Os orbitais χ que satisfazem a equação acima são chamados de “orbitais naturais” e foram propostos por Löwdin¹⁰¹ numa tentativa de fornecer ferramentas para interpretar as funções de onda da mecânica quântica.

Foster e Weinhold¹⁰² perceberam a importância da aplicação do trabalho de Löwdin¹⁰¹ nos conceitos de hibridização e ligação química. Deste modo, propuseram um procedimento para construir orbitais naturais atômicos (semelhantes às soluções da Equação de Schrödinger para o átomo de hidrogênio) e, a partir destes, orbitais naturais híbridos (sp , sp^2 , sp^3). 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 de metano, por exemplo, seria formado por quatro ligações sigma C-H (σ_{C-H}) e pelos elétrons internos do carbono.

No processo de construção dos NBOs, formam-se também orbitais antiligantes. No caso do metano, teríamos os σ^*_{C-H} e os orbitais de Rydberg, que são orbitais antiligantes centrados nos átomos.¹⁰³ A teoria NBO fornece ainda ferramentas para analisar as transferências de carga dos orbitais ligantes para antiligantes, bem como as implicações energéticas associadas. Isso é feito a partir de um procedimento de perturbação de segunda ordem, que fornece a seguinte expressão para a energia de estabilização:

$$E^{(2)} = q_i \frac{F_{ij}^2}{\varepsilon_j - \varepsilon_i} \quad (9)$$

onde q_i é a ocupação do orbital doador, ε_i a energia de cada NBO e F_{ij} é o elemento fora da diagonal da matriz de Fock.¹⁰³

Bandenhoop e Weinhold¹⁰³ demonstraram que é possível avaliar também interações não ligantes por meio da teoria NBO. As interações que essa teoria pode tratar são de natureza quântica e derivam do princípio da exclusão de Pauli, sendo por isso referida como “interações de Pauli” ou “repulsões de Pauli”, ou ainda energia de troca.

Quando dois orbitais são ortogonais, sua integral de sobreposição é nula, ao contrário de orbitais não ortogonais. Bandenhoop e Weinhold propuseram então que o custo energético da ortogonalização de orbitais naturais poderia ser

utilizado para determinar a energia de troca do sistema¹⁰³ e com isso obter as interações estereoeletrônicas responsáveis pela estabilidade molecular.

2 – OBJETIVOS

Em face do exposto, o objetivo deste trabalho é determinar experimentalmente e teoricamente as constantes de acoplamento $^nJ_{CH}$ ($n = 2, 3$ e 4) de derivados do norbornano (Fig. 28) e verificar a influência das interações hiperconjugativas na assimetria das constantes de acoplamento $^3J_{C1H4}$ e $^3J_{C4H1}$.

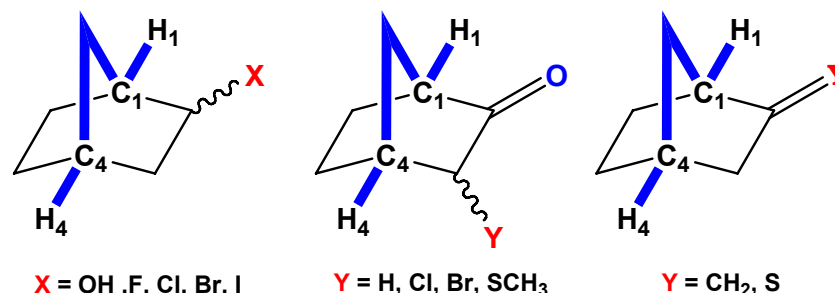


Figura 28. Estrutura molecular dos compostos estudados.

Para determinar experimentalmente os valores dos acoplamentos $^nJ_{CH}$ foi necessário a utilização de experimentos de RMN desenvolvidos para esse fim.^{48,92,97} Para atingir tal objetivo fizemos à instalação nos equipamentos de RMN do IQ-UNICAMP, das sequências de pulso já desenvolvidas e que permitem medir os acoplamentos a longa distância com precisão. As sequências implementadas para determinar os $^nJ_{CH}$, foram os experimentos de HSQMBC^{48,92} e HSQC-TOCSY-IPAP⁹⁷ (escolhidos após verificar a literatura). No caso específico do experimento de HSQC-TOCSY-IPAP, realizamos modificações na sequência original, para resolver algumas limitações observadas no decorrer do trabalho.

Outro objetivo deste trabalho foi tentar mostrar que a constante de acoplamento (J_{CH}) fornece informações importantes sobre a estrutura molecular, sobre detalhes a respeito das ligações químicas dos núcleos acoplados e dos núcleos vizinhos. Também mostramos como os cálculos teóricos (constante de acoplamento e análise NBO) podem ajudar a esclarecer a relação entre as constantes de acoplamento, propriedades moleculares, estrutura eletrônica e as ligações químicas.

3 – PARTE EXPERIMENTAL

3.1 - Instrumentação

- Equipamentos de RMN Bruker *AVANCE* III 600 MHz (Universidade Autônoma de Barcelona), Bruker *AVANCE* III 300 MHz e Bruker *AVANCE* DRX 250 MHz do IQ-UNICAMP.
- Cromatógrafo a gás acoplado a espectrômetro de massa (CG-EM) SHIMADZU QP-5000, com coluna apolar DB-1;
- Aparelho de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) SHIMADZU LC-6AD, com coluna apolar C-18 e polar de sílica (analítica e semi-preparativa) e detector de UV/Vis SHIMADZU SPD-20AV.
- Bombas de vácuo e rotaevaporadores.
- Computadores Pentium D 3.4 GHz e Intel Core 2 Duo 2.2 GHz equipados com HD de 350 GB SATA-2 munidos de 4000 MB e 8000 MB de memória RAM.

3.1.1 - Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas

As análises de CG-EM foram obtidas através de injeção de 1,0 μ L de solução do composto a ser analisado em acetato de etila (PA-ACS). As soluções foram preparadas com 1,0 mg da amostra em 1,0 mL do solvente. As condições utilizadas no aparelho CG-EM com coluna DB-1 apolar foram as seguintes:

CG:

- Temperatura do forno onde a coluna esta contida: 50 °C;
- Temperatura do injetor: 230 °C;
- Temperatura do detector: 280 °C;
- Medidas da coluna DB-1: 30 m, 0,25 mm de diâmetro;
- Pressão na coluna: 100 kPa;
- Tempo programado no método: 24 min.

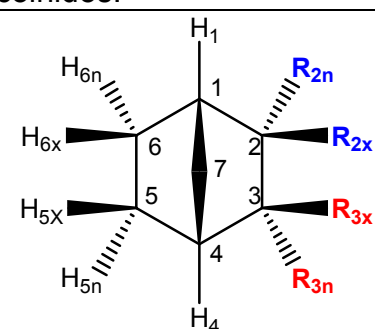
EM:

- Faixas de massas: inicial m/z 40; final m/z 350.
- Corte do solvente (tempo inicial de detecção): 4 min.

3.2 – Síntese dos compostos

Na Tabela 2 é possível observar os compostos estudados. As substâncias **2-5**, **6** e **10-12** foram sintetizadas. Os compostos **1**, **7**, **8** e **13** são comerciais e foram utilizados sem nenhuma purificação prévia, tendo sua pureza analisada através de seus espectros de RMN de ^1H e ^{13}C .

Tabela 2. Compostos estudados e orientação dos substituintes escolhidos.

							
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
R_{2x}	=O	=O	=O	=O	=O	=S	OH
R_{2n}							H
R_{3x}	H	Cl	Br	H	SCH_3	H	H
R_{3n}	H	H	H	Br	H	H	H
	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)	(13)	
R_{2x}	H	F	Cl	Br	I	$=\text{CH}_2$	
R_{2n}	OH	H	H	H	H		
R_{3x}	H	H	H	H	H	H	
R_{3n}	H	H	H	H	H		

3.2.1 - Atribuição da [2.2.1]heptan-2-ona (norcânfora) (1).

RMN de ^1H em CDCl_3 a 300 MHz, δ em ppm; 2,6 (H_1 , s); 2,1 (H_{3x} , dd, $^2J_{\text{H}_{3x}-\text{H}_{3n}} = 13,0$ Hz, $^3J_{\text{H}_{3x}-\text{H}_4} = 2,9$ Hz) 1,8 (H_{3n} , dd, $^2J_{\text{H}_{3n}-\text{H}_{3x}} = 13,0$ Hz $^3J_{\text{H}_{3n}-\text{H}_4} = 4,5$ Hz); 2,7 (H_4 , d, $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_{3n}} = 4,5$ Hz); 1,8 (H_{5x} , m); 1,4 (H_{5n} , m); 1,8 ($^1\text{H}_{6x}$, m); 1,5 (H_{6n} , dd, $^2J_{\text{H}_{6n}-6x} = 8,5$ Hz, $^3J_{\text{H}_{6n}-\text{H}_{5n}} = 9,1$ Hz); 1,7 (H_{7s} , ddd, $^2J_{\text{H}_{7s}-\text{H}_{7a}} = 10,3$ Hz, $^3J_{\text{H}_{7s}-\text{H}_1} = 1,7$ Hz, $^4J_{\text{H}_{7s}-\text{H}_{5n}} = 1,7$ Hz); 1,6 (H_{7a} , d, $^2J_{\text{H}_{7a}-\text{H}_{7s}} = 10,3$ Hz).

3.2.2 - Preparação da 3-exo-clorobiciclo[2.2.1]heptan-2-ona (3-exo-cloronorcânfora) (2).¹⁰⁴

Em um balão de fundo redondo, equipado com condensador de refluxo, funil de adição e agitador magnético adicionou-se 2,2 g (20 mmol) de norcânfora. O sistema foi aquecido em banho de óleo de silicone a 45,0 °C e em seguida adicionou-se gota a gota 4,0 g (28 mmol) de cloreto de sulfúria. Observou-se um borbulhamento na solução formada e uma evolução de gás. Elevou-se a temperatura do sistema até refluxo (84,0 °C), mantendo-se essa temperatura durante 90 minutos. Decorrido esse período, resfriou-se o sistema a temperatura ambiente, adicionou-se 20,0 mL de água destilada e neutralizou-se a suspensão com uma solução de NaHCO_3 10% (3 x 20 mL). Extraíu-se o composto da suspensão com éter (3 x 20 mL) e secou-se a solução etérea em sulfato de magnésio (MgSO_4). Evaporou-se o solvente à pressão reduzida, obtendo-se um líquido amarelo claro, que foi analisado por CG-EM, indicando a formação do composto de interesse ($t_r = 6,8$ min; m/z 144), juntamente com material de partida. O composto foi purificado por cromatografia líquido-sólido em coluna de sílica, utilizando-se clorofórmio como fase móvel e sílica-gel 70-230 mesh como fase estacionária. Os deslocamentos químicos e as multiplicidades dos sinais de RMN de ^1H obtidos são compatíveis com os encontrados na literatura.¹⁰⁴

RMN de ^1H em CDCl_3 a 600 MHz, δ em ppm; 2,7 (H_1 , s); 3,7 (H_{3n} , d, $^3J_{\text{H}_{3n}-\text{H}_4} = 2,9$ Hz); 2,7 (H_4 , d, $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_{3n}} = 2,9$ Hz); 1,9 (H_{5x} , m); 1,5 (H_{5n} , m); 1,8 ($^1\text{H}_{6x}$, m); 1,5 (H_{6n} , m); 2,3 (H_{7s} , m); 1,6 (H_{7a} , m). Anexo 1

3.2.3 - Preparação da 3-exo-bromobiciclo[2.2.1]heptan-2-ona (3-exo-bromonorcânfora) (3).¹⁰⁴

Em um balão de 50 mL de fundo redondo, provido de condensador de refluxo, agitador magnético e funil de adição, adicionou-se 2,5 g de (20 mmol) de norcânfora e 20 mL de éter seco. Em seguida colocou-se o sistema em banho de gelo e, após resfriamento, adicionou-se gota a gota 1,0 mL (3,2 g; 20 mmol) de bromo. Após a adição, retirou-se o banho de gelo deixando-se o sistema em agitação até o desaparecimento da coloração avermelhada (ao final da reação a solução se torna amarelada). Posteriormente, lavou-se a mistura reacional com água (3 x 20 mL) e com uma solução de NaHCO₃ 10% (2 x 20 mL). Secou-se a fase orgânica em sulfato de magnésio (MgSO₄) por 30 minutos e removeu-se o solvente sob pressão reduzida obtendo-se um líquido incolor. Analisou-se o composto obtido por CG-EM, e o cromatograma indicou a presença do composto de interesse (tr = 7,48 min; m/z 188) juntamente com uma pequena quantidade de material de partida (tr = 4,90 min; m/z 110). O composto foi purificado por cromatografia líquido-sólido em coluna de sílica utilizando-se clorofórmio como fase móvel e sílica-gel 70-230 *mesh* como fase estacionária. Os deslocamentos químicos e as multiplicidades dos sinais de RMN de ¹H obtidos são compatíveis com os da literatura.¹⁰⁴

RMN de ¹H em CDCl₃ a 600 MHz, δ em ppm; 2,7 (H₁, *d*, ³J_{H1-H6x} = 4,4 Hz) 3,8 (H_{3n}, *d*, ³J_{H3n-H4} = 3,1 Hz); 2,8 (H₄, *d*, ³J_{H4-H3n} = 3,1 Hz); 1,9 (H_{5x}, *m*); 1,5 (H_{5n}, *m*); 1,8 (H_{6x}, *m*); 1,6 (H_{6n}, *m*); 2,3 (H_{7s}, *m*); 1,6 (H_{7a}, *m*). Anexo 2

3.2.4 - Preparação da 3-endo-bromobiciclo[2.2.1]heptan-2-ona (3-endo-bromonorcânfora) (4).¹⁰⁴

Em um balão de 3 bocas, equipado com condensador de refluxo e agitador magnético adicionou-se 1,0 g (5,0 mmol) de 3-exo-bromonorcânfora e 5,0 mL de etanol absoluto previamente tratado. Após a dissolução do composto, adicionou-se 0,5 mL de uma solução 5% de etóxido de sódio em etanol mantendo-se a mistura sob refluxo por 30 minutos. Após o resfriamento do sistema, adicionou-se 10,0 mL de água destilada e neutralizou-se a mistura reacional com uma solução

de HCl 5%. Em seguida, extraiu-se a suspensão formada com éter (3 x 20 mL), e secou-se a fase orgânica em sulfato de magnésio (MgSO₄) e removeu-se o solvente sob pressão reduzida, obtendo-se um líquido amarelo, o qual após análise por CG-EM, verificou-se a presença dos dois diastereoisômeros (*endo* e *exo*) (tr = 7,36 e 7,48 min) em proporção 1:1. A mistura obtida foi separada por HPLC em fase reversa acetonitrila:água (80:20). Os deslocamentos químicos e as multiplicidades dos sinais de RMN de ¹H obtidos são compatíveis com os da literatura.¹⁰⁴

RMN de ¹H em CDCl₃ a 600 MHz, δ em ppm; 2,7 (H₁, *d*, ³J_{H1-H6x} = 5,1 Hz); 4,3 (H_{3x}, *d*, ³J_{H3x-H4} = 4,3 Hz); 2,8 (H₄, *s*); 1,7 (H_{5x}, *m*); 2,1 (H_{5n}, *m*); 1,9 (H_{6x}, *m*); 1,6 (¹H_{6n}, *m*); 1,9 (H_{7s}, *m*); 1,8 (H_{7a}, *m*). Anexo 3

3.2.5 - Preparação da 3-exo-metiltiobiciclo[2.2.1]heptan-2-ona (3-exo-metiltionorcânfora) (5).¹⁰⁵

Em um balão de três bocas de 250 mL, previamente flambado, sob atmosfera de nitrogênio, provido de agitador magnético, dissolveu-se 8,0 mL (57 mmol) de diisopropilamina em cerca de 80,0 mL de THF seco. Posteriormente, o meio reacional foi resfriado a -15 °C e foram adicionados 35,0 mL (61 mmol) de uma solução 1,7 M de *n*-butilítio em hexano, deixando-se reagir por 15 minutos. Em seguida, adicionou-se uma solução de 6,2 g (57 mmol) de norcânfora em 25,0 mL de THF seco, mantendo-se a mesma temperatura. Após formação do enolato (aprox. 45 minutos) abaixou-se a temperatura para -40 °C e transferiu-se lentamente 6,0 mL (57 mmol) de metanotiosulfonato de metila (previamente preparado),¹⁰⁶ mantendo-se a agitação e a temperatura por um período de 3 horas. Terminada a reação, retirou-se o banho de gelo seco/etanol e deixou-se a temperatura subir naturalmente até atingir a temperatura ambiente (22 °C). Posteriormente adicionou-se a mistura reacional uma solução gelada de NaHCO₃ 3% e extraiu-se com éter etílico (3 x 30 mL). A fase etérea foi lavada com água (3 x 15 mL), seca com sulfato de sódio anidro e o solvente removido sob pressão reduzida. Em seguida, o produto obtido, foi destilado em coluna de vigreux, a 86 °C em 3 Torr, obtendo-se 4,0 g de um líquido incolor que foi analisado através

de RMN de ^1H e identificado como 3-*exo*-metiltio-norcânfora. Os deslocamentos químicos e as multiplicidades dos sinais de RMN de ^1H obtidos são compatíveis com os da literatura.¹⁰⁵

RMN de ^1H em CDCl_3 a 600 MHz, δ em ppm; 2,6 (H_1 , d, $^3J_{\text{H}1-\text{H}6\text{x}} = 3,4$ Hz); 2,7 ($\text{H}_{3\text{n}}$, d, $^4J_{\text{H}3\text{n}-\text{H}7\text{a}} = 2,8$ Hz); 2,5 (s, H_4); 1,9 ($\text{H}_{5\text{x}}$, m), 1,5 (m, $\text{H}_{5\text{n}}$); 1,8 ($\text{H}_{6\text{x}}$, m); 2,2 ($\text{H}_{7\text{s}}$, m); 1,5 ($\text{H}_{6\text{n}}$, ddd, $^2J_{\text{H}6\text{n}-\text{H}6\text{x}} = 11,5$ Hz; $^3J_{\text{H}6\text{n}-\text{H}5\text{x}} = 2,8$; $^4J_{\text{H}6\text{n}-\text{H}7\text{s}} = 2,6$ Hz); 1,5 (m, $\text{H}_{7\text{a}}$); 2,2 (s, (CH_3)). Anexo 4

3.2.6 - Preparação da biciclo[2.2.1]heptan-2-tiona (tionorcânfora) (6).¹⁰⁷

Primeiramente foi preparado o reagente através da mistura de 6,0 g (13 mmol) de pentassulfeto de fósforo (P_4S_{10}) com 10,0 g (98 mmol) de alumina (Al_2O_3). A mistura foi macerada para ficar o mais homogênea possível. Em seguida 1,0 g (0,8 mmol) da mistura ($\text{P}_4\text{S}_{10} + \text{Al}_2\text{O}_3$) foi adicionada a uma solução de 275,0 mg (2,50 mmol) de norcânfora em 50 mL de acetonitrila. A reação foi mantida sob atmosfera de nitrogênio e refluxada por 2 horas. Posteriormente removeu-se o sólido restante através de uma filtração e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Foi obtido um líquido amarelado e viscoso que foi então extraído com hexano (2 x 10 mL). Em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Analisou-se o composto obtido por CG-EM, e o cromatograma indicou a presença do composto de interesse ($t_r = 7,19$ min; m/z 126) juntamente com uma pequena quantidade de material de partida ($t_r = 4,9$ min; m/z 110). O composto foi purificado por cromatografia líquido-sólido em coluna de sílica utilizando-se hexano:acetato de etila (8:2) como fase móvel e sílica-gel 70-230 *mesh* como fase estacionária. Entretanto, o espectro de RMN de ^1H e ^{13}C indicou a presença de subprodutos que não foram identificados no CG-EM. Após várias tentativas de purificação com cromatografia HPLC, e cromatografia líquido-sólido em coluna de sílica utilizando-se várias misturas de solvente como fase móvel, sempre foi observada a degradação do produto. No Anexo 5 é mostrado o espectro de RMN de ^{13}C do produto obtido, no qual é indicado o deslocamento químico do grupo funcional $\text{C}=\text{S}$ característico (268,4 ppm).¹⁰⁷

3.2.7 - Preparação do 2-exo-fluorbiciclo[2.2.1]heptano (2-exo-fluornorbornano) (9).¹⁰⁸

Foi realizada uma reação entre o 2-exo-norbornanol (8) com DAST (dietilaminosulfur-trifluor). Realizamos a reação com diclorometano deuterado como solvente (CD_2Cl_2), pois desta forma o produto bruto poderia ser analisado diretamente por RMN de ^1H sem a necessidade de evaporar o solvente.

Em um balão com fundo redondo equipado com agitador magnético adicionou-se 100,0 mg (0,89 mmol) de 2-exo-norbornanol e 5,0 mL de diclorometano deuterado (CD_2Cl_2). Após a dissolução do composto adicionou-se vagarosamente 244,0 mg (1,51 mmol) de DAST e manteve-se a mistura sob agitação por 30 minutos. Posteriormente, lavou-se a mistura reacional com água (3 x 5 mL) e secou-se a fase orgânica em sulfato de magnésio (MgSO_4). Retirou-se uma alíquota da fase orgânica seca e analisou-se por RMN de ^1H e observamos a presença do composto desejado. Os deslocamentos químicos e as multiplicidades dos sinais de RMN de ^1H obtidos são compatíveis com os da literatura. Ressaltamos que o espectro mostrado no Anexo 6 é do produto bruto.

RMN de ^1H em CDCl_3 a 600 MHz, δ em ppm; 4,6 (H_{2n} , *dm*, $J_{\text{H}_{2n}-\text{F}}$ = 56,2 Hz,); 2,4 (H_1 , *dd*, $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_{2n}}$ = 7,0 Hz, $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_{3n}}$ = 6,5 Hz,); 2,29 (H_4 , *s*,); 1,6 (*m*, 5H); 1,1 (*d*, J = 5,2 Hz,); 1,0 (*m*, 2H). Anexo 6

3.2.8 - Preparação do 2-exo-clorobiciclo[2.2.1]heptano (2-exo-cloronorbornano) (10).¹⁰⁹

Em um balão de 250 mL, equipado com agitador magnético e equipamento para passagem de gás e banho de gelo, adicionou-se 20,0 g (212 mmol) de norborneno, juntamente com 100,0 mL de éter etílico. Produziu-se então o HCl seco, através do gotejamento do ácido clorídrico 12 M em ácido sulfúrico concentrado. O HCl gasoso gerado foi borbulhado no meio reacional. Utilizou-se 50,0 mL de HCl e 50,0 mL de H_2SO_4 .

O tempo necessário de gotejamento do HCl sobre o H_2SO_4 para que a reação fosse eficiente foi de 2 horas. Decorrido este tempo, retirou-se o banho de gelo e deixou-se a mistura agitando por mais 30 minutos. Em seguida, lavou-se a

mistura reacional com 100,0 mL de água destilada. Posteriormente a fase orgânica foi lavada com solução de bicarbonato de sódio 10% (4 x 50 mL). A solução resultante foi seca com sulfato de magnésio e o solvente evaporado sob pressão reduzida. Em seguida o produto obtido foi destilado em coluna de vigreux, a 60 °C/20 Torr, obtendo-se 11,7 g de um líquido incolor que foi analisado através de RMN de ^1H e identificado como o 2-*exo*-cloronorbornano. Os deslocamentos químicos e as multiplicidades dos sinais de RMN de ^1H obtidos são compatíveis com os da literatura.

RMN de ^1H em CDCl_3 a 600 MHz, δ em ppm; 2,4 (H_1 , *d*, $^2J_{\text{H}2\text{n}-\text{H}1} = 4,5$ Hz); 3,9 ($\text{H}_{2\text{n}}$, *ddd*, $^2J_{\text{H}2\text{n}-\text{H}1} = 4,5$ Hz, $^3J_{\text{H}2\text{n}-\text{H}3\text{x}} = 2,7$ Hz, $^4J_{\text{H}2\text{n}-\text{H}7\text{a}} = 1,4$ Hz.); 2,3 (H_4 , *m*); 1,8 ($\text{H}_{3\text{x}}$, *m*); 1,9 ($\text{H}_{3\text{n}}$, *m*); 1,5 ($\text{H}_{5\text{x}}$, *m*); 1,1 ($\text{H}_{5\text{n}}$, *m*); 1,6 ($\text{H}_{6\text{x}}$, *m*); 1,1 ($\text{H}_{6\text{n}}$, *m*); 1,8 ($\text{H}_{7\text{a}}$, *m*); 1,3 ($\text{H}_{7\text{s}}$, *m*). Anexo 7

3.2.9 - Preparação do 2-*exo*-bromobiciclo[2.2.1]heptano (2-*exo*-bromonorbornano) (11).¹⁰⁹

Em um balão de 250 mL, equipado com agitador magnético e equipamento para passagem de gás e banho de gelo, adicionou-se 20,0 g (212 mmol) de norborneno, juntamente com 100,0 mL de éter etílico. O HBr gasoso foi produzido através do gotejamento de 25,0 mL (78,0 g; 487 mmol) de Br_2 em 16,1 g (122 mmol) de tetralina. O HBr gerado foi então borbulhado na solução norborneno/éter etílico.

O tempo necessário de gotejamento do Br_2 sobre a tetralina para que a reação fosse eficiente foi de 3h30min. Decorrido este tempo, retirou-se o banho de gelo e deixou-se a mistura agitando por mais 30 minutos. Em seguida lavou-se a mistura reacional com 100,0 mL de água destilada (2 x 50 mL). Posteriormente a fase orgânica foi lavada com solução de bicarbonato de sódio 10% (4 x 50 mL). A solução resultante foi seca com sulfato de magnésio e o solvente evaporado sob pressão reduzida. Em seguida, o produto obtido, foi destilado em coluna de vigreux, a 89 °C/17 Torr, obtendo-se 15,0 g de um líquido incolor que foi analisado através de RMN de ^1H e identificado como o 2-*exo*-bromonorbornano. Os

deslocamentos químicos e as multiplicidades dos sinais de RMN de ^1H obtidos são compatíveis com os da literatura.

RMN de ^1H em CDCl_3 a 600 MHz, δ em ppm; 2,5 (H_1 , *d*, $^2J_{\text{H}1-\text{H}2n} = 4,6$ Hz); 3,9 (H_{2n} , *ddd*, $^3J_{\text{H}1-\text{H}2n} = 4,6$ Hz, $^3J_{\text{H}2n-\text{H}3x} = 3,8$ Hz, $^4J_{\text{H}2n-\text{H}7a} = 1,6$ Hz) 2,3 (H_4 , *m*); 2,0 (H_{3x} , *m*); 2,0 (H_{3n} , *m*,); 1,5 (H_{5x} , *m*); 1,1 (H_{5n} , *m*); 1,6 (H_{6x} , *m*); 1,2 (H_{6n} , *m*); 1,8 (H_{7s} , *m*); 1,3 (H_{7a} , *m*). Anexo 8

3.2.10 - Preparação do 2-exo-iodobiciclo[2.2.1]heptano (2-exo-iodonorbornano) (12).¹¹⁰

Em um balão de três bocas de 100 mL equipado com agitador magnético adicionou-se 1,8 g (12 mmol) de iodeto de sódio, e 15 mL de acetonitrila. Posteriormente, foi adicionado vagorosamente 1,5 mL de clorotrimetilsilano (12 mmol) e 0,5 mL de água. Na solução resultante foi adicionado 1,0 g de norborneno (10 mmol). Após a adição do norborneno manteve-se a mistura reacional a temperatura ambiente sob vigorosa agitação por 1 hora. Em seguida lavou-se a mistura reacional com 10,0 mL de água destilada e extraiu-se a suspensão formada com éter etílico (3 x 15 mL). A fase orgânica foi lavada com solução aquosa 10% de metabissulfito de sódio (20 mL), seca com sulfato de magnésio e o éter etílico foi evaporado sob pressão reduzida obtendo-se um líquido incolor que foi analisado por RMN de ^1H . A análise do espectro mostrou a presença do 2-exo-iodonorbornano puro. Os deslocamentos químicos e as multiplicidades dos sinais de RMN de ^1H obtidos são compatíveis com os da literatura.¹¹⁰

RMN de ^1H em CDCl_3 a 250 MHz, δ em ppm; 2,6 (H_1 , *d*, $J_{\text{H}1-\text{H}2n} = 3,2$ Hz,); 3,9 (H_{2n} , *m*); 2,2 (H_4 , *m*); 2,1 (H_{3x} , H_{3n} , *m*); 1,9 (H_{7s} , *m*); 1,16-1.60 (H_{5x} , H_{5n} , H_{6x} , H_{6n} , H_{7a} , *m*). Anexo 9

3.3 – Cálculos Teóricos

As geometrias (otimização) dos compostos estudados foram obtidas com o método B3LYP¹¹¹ e funções de bases do tipo Dunning aug-cc-pVTZ¹¹², ambos disponíveis no pacote GAUSSIAN03.¹¹³ Os valores das constantes de acoplamento J_{CH} foram obtidos utilizando o programa GAUSSIAN03¹¹³ com as geometrias já otimizadas. Para calcular os valores das quatro contribuições que descrevem teoricamente a constante de acoplamento, foi utilizada a teoria de perturbação acoplada (CP),¹¹⁴ com o funcional híbrido B3LYP.¹¹³ A função de base utilizadas foi a EPR-III¹¹⁵ para os átomos de carbono e hidrogênio e a cc-pVTZ¹¹² 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 5.0.⁵³ Os cálculos foram realizados com o método B3LYP¹¹¹ e funções de bases cc-pVTZ.¹¹²

3.4 – Preparação das amostras de RMN

Os espectros foram adquiridos em dois equipamentos, Bruker AVANCE III 600 MHz operando na frequência de 600 MHz para ^1H e 150 MHz para ^{13}C , equipado com uma sonda tripla (^1H , ^{13}C e BB) de 5 mm com detecção inversa e termostatizada via BCU-xtreme com temperatura constante de 25 °C (298 K) e Bruker AVANCE III 300 MHz operando na frequência de 300 MHz para ^1H e 75 MHz para ^{13}C , equipado com uma sonda de 5 mm com detecção inversa. Todas as amostras foram preparadas pesando-se aproximadamente 10 mg dos compostos, os quais foram dissolvidos em 0,7 mL de clorofórmio deuterado (CDCl_3). As amostras foram filtradas antes da aquisição dos espectros. Os parâmetros de aquisição e processamento podem ser observados em cada figura dos espectros mostrados no decorrer do trabalho.

4 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

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

A determinação das constantes de acoplamento ${}^nJ_{CH}$ nem sempre é uma tarefa trivial.⁴⁸ Existem uma série de experimentos na literatura para determinação destas constantes, cada um com suas vantagens e desvantagens.⁴⁸

Uma das metodologias mais utilizadas na determinação de constantes de acoplamento ${}^nJ_{XH}$ ($X = {}^{13}\text{C}$ e ${}^{15}\text{N}$) é a utilização de experimentos 2D de correlação heteronuclear. Há diversas razões pelas quais é desejável obter uma correlação heteronuclear de onde se podem extrair as constantes de acoplamento: a primeira delas é a grande dispersão dos sinais na dimensão do heteronúcleo quando comparada com a dimensão do hidrogênio; a segunda é a ausência de picos diagonais; outra razão é a possibilidade de utilizar eco de transferência de coerência combinados com gradientes para a supressão de artefatos.

A Figura 29 mostra um esquema geral de um programa de pulsos de experimentos heteronucleares. Inicialmente existe um período de preparação para a transferência de magnetização do ${}^1\text{H}$ para o heteronúcleo X. Esta magnetização evolui livremente sobre o efeito do deslocamento químico durante um período de tempo variável t_1 e é codificada com gradiente de campo G1. Posteriormente existe um período chamado de período de mistura onde a magnetização retorna do heteronúcleo ao ${}^1\text{H}$, e finalmente a magnetização é decodificada com um segundo pulso de gradiente G2, sendo adquirida, com ou sem desacoplamento.



Figura 29. Esquema geral de um experimento de correlação heteronuclear bidimensional sem desacoplamento.

Conforme apresentado nos objetivos, escolhemos aplicar duas seqüências de pulsos para determinar as constantes de acoplamento ${}^nJ_{CH}$. A seqüência HSQMBC⁴⁸ e HSQC-TOCSY-IPAP.¹¹⁶ Nenhuma das duas seqüências de pulsos estavam disponíveis nos equipamentos de RMN do laboratório do IQ-UNICAMP, portanto, foi necessário as implementações das duas seqüências de pulsos no equipamento do laboratório.

4.1.1 – Experimentos de HSQMBC e HSQC-TOCSY-IPAP

A seqüência de pulsos utilizada para o experimento HSQMBC, foi uma seqüência um pouco diferente da original apresentada na Figura 26, pois possui um bloco CPMG para aumentar a eficiência de desacoplamento homonuclear (J_{HH}). Esta seqüência foi obtida da literatura,¹¹⁷ e instalada no equipamento Bruker-Avance-III 300 MHz disponível no IQ-Unicamp. Posteriormente à instalação da seqüência de pulsos aplicamos o experimento em uma amostra padrão com valores de acoplamento ${}^nJ_{CH}$ conhecidos. Desta forma poderíamos observar se o experimento, recentemente instalado, estava reproduzindo corretamente as constantes de acoplamento ${}^nJ_{CH}$ deste padrão. A substância escolhida como padrão foi o crotonato de etila (Fig. 30), pois possui os sinais de 1H bem resolvidos e de fácil interpretação.

Primeiramente, determinamos as constantes de acoplamento ${}^nJ_{CH}$ do crotonato de etila utilizando um espectro de ${}^{13}C$ acoplado a 1H (${}^{13}C$ - 1H), e os

valores obtidos foram tomados como referência para comparação com os valores a serem determinados através do experimento HSQMBC.

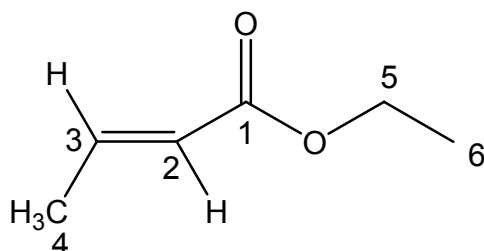


Figura 30. Estrutura molecular do crotonato de etila.

A Figura 31 mostra o espectro de RMN de ^1H do crotonato de etila de onde é possível observar as expansões de cada um dos sinais de ^1H . É possível notar que o espectro realmente possui os sinais bem dispersos e com boa resolução. Estas características, dispersão e resolução, juntas, fazem da molécula do crotonato de etila um padrão para RMN.

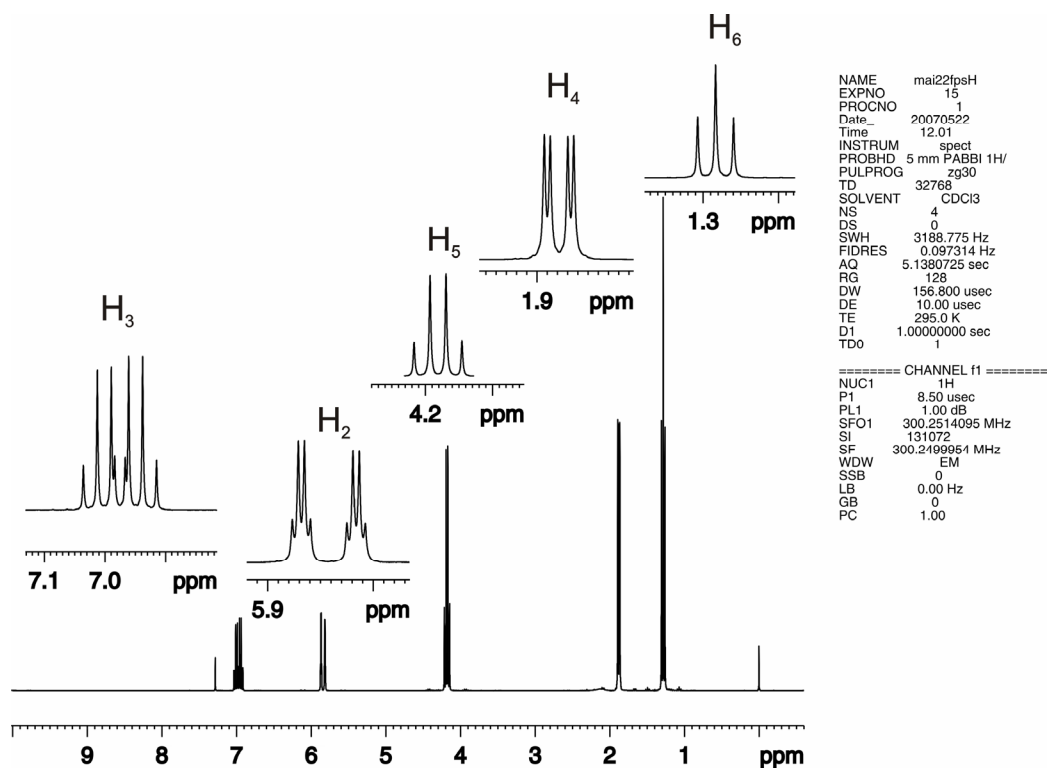


Figura 31. Espectro de hidrogênio da molécula do crotonato de etila em CDCl_3 . (300MHz)

Na Figura 32 é possível observar o espectro de ^{13}C - ^1H da molécula do crotonato de etila e as constantes de acoplamento $^nJ_{\text{CH}}$ dos carbonos da dupla ligação (C_2 e C_3).

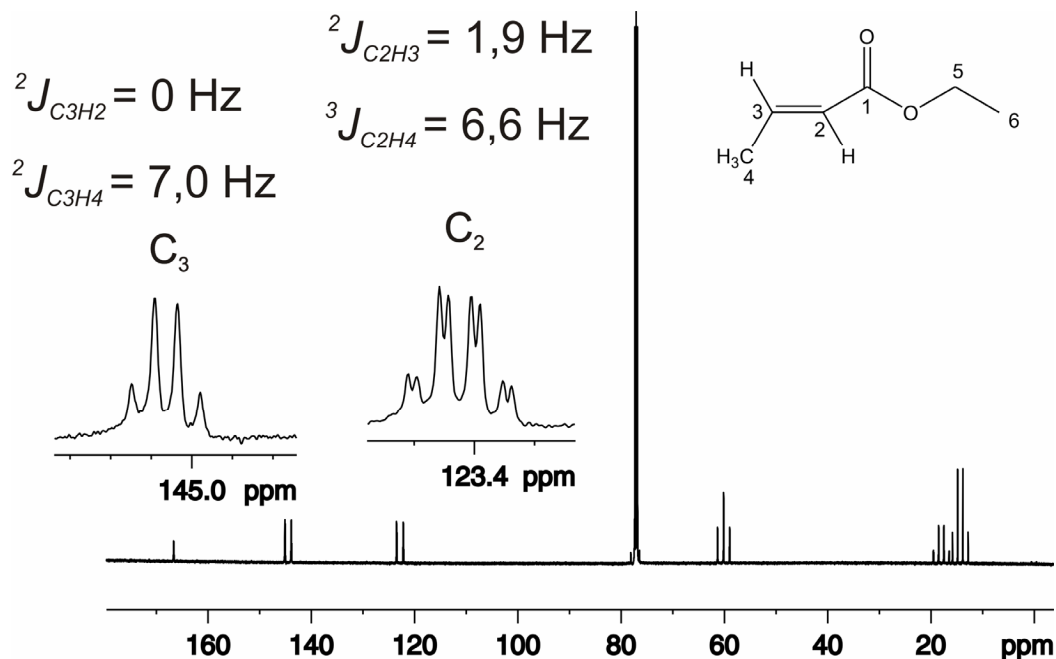


Figura 32. Espectro de RMN ^{13}C - ^1H do crotonato de etila em CDCl_3 . (500MHz)

Com o espectro de HSQMBC determinamos as constantes de acoplamento $^nJ_{\text{CH}}$ para realizarmos a comparação com os valores obtidos com o espectro de ^{13}C - ^1H . Na Figura 33 está o mapa de contorno do espectro HSQMBC da molécula do crotonato de etila.

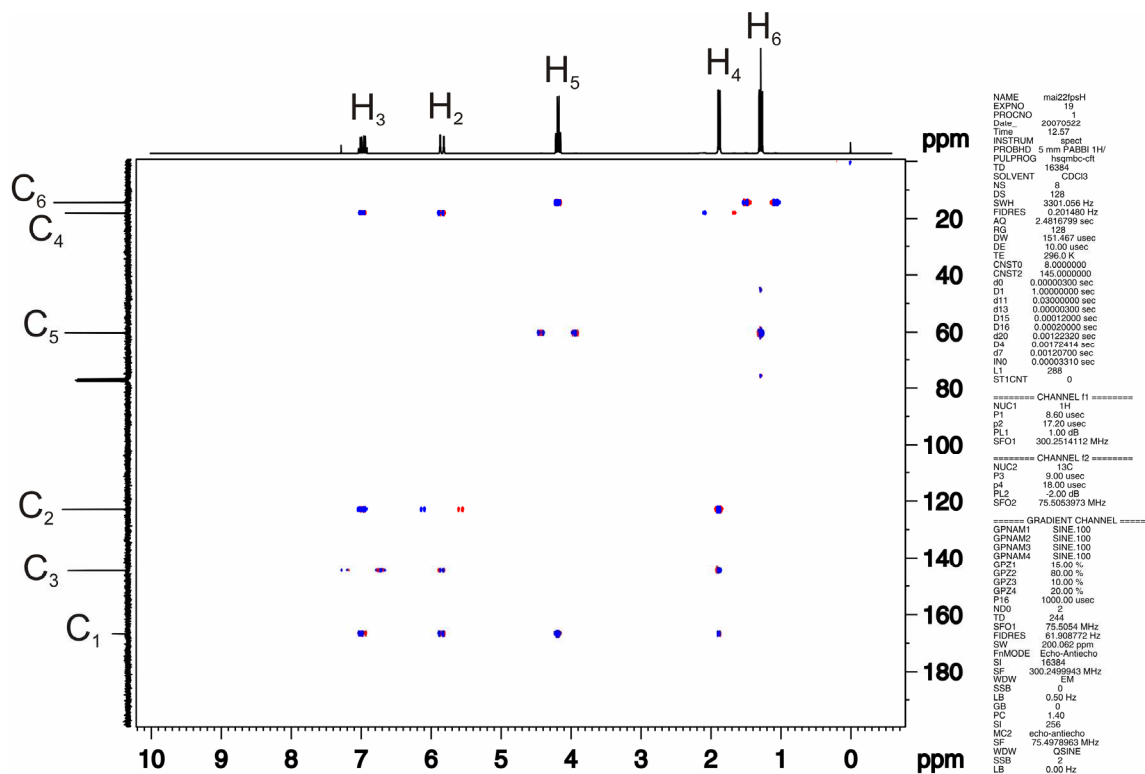


Figura 33. Mapa de contorno do espectro HSQMBC para a molécula do crotonato de etila em CDCl_3 . (300 MHz)

Os valores das constantes de acoplamento $^nJ_{CH}$ são determinados diretamente do sub-espectro em 1D (projeção 1D na dimensão de aquisição F2) a partir da diferença entre o sinal fase-antifase, conforme mostrado na Figura 34.

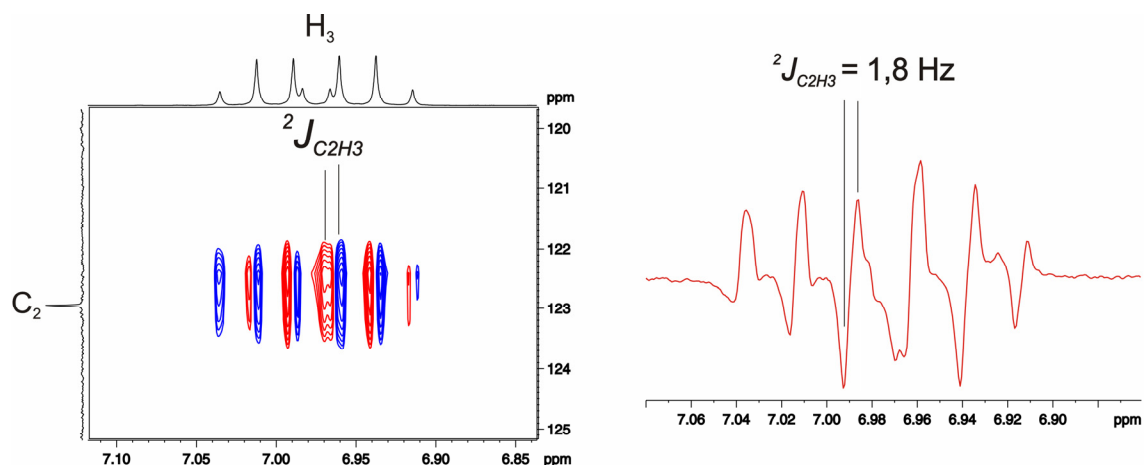


Figura 34. Expansão da correlação do carbono C_2 com o H_3 do crotonato de etila. É possível observar o sub-espectro em 1D e a determinação do acoplamento $^2J_{C2H3}$.

Na Tabela 3 são apresentados alguns acoplamentos $^nJ_{CH}$ do crotonato de etila determinados com ambos os espectros, ^{13}C - ^1H e HSQMBC.

Tabela 3. Constantes de acoplamento (Hz) $^nJ_{CH}$ para o crotonato de etila determinados pelos espectros de RMN de ^{13}C - ^1H e HSQMBC.

J_{CH} (Hz)	^{13}C - ^1H	HSQMBC
$^2J_{C_2H_3}$	1,9	1,8
$^3J_{C_2H_4}$	6,6	6,5
$^2J_{C_3H_2}$	0,0	1,0
$^2J_{C_3H_4}$	7,0	7,0
$^2J_{C_5H_6}$	4,5	4,5
$^2J_{C_6H_5}$	2,6	2,7

Podemos observar na Tabela 3, que os valores dos acoplamentos $^nJ_{CH}$ obtidos com a técnica HSQMBC, estão em concordância com os valores determinados no espectro de ^{13}C - ^1H . Esta excelente correlação entre os valores das constantes de acoplamento nos levou a concluir que a técnica HSQMBC estava corretamente instalada.

Determinar as constantes de acoplamento $^nJ_{CH}$ envolvendo o carbono carbonílico C_1 do crotonato de etila com o espectro de ^{13}C - ^1H é uma tarefa um pouco mais complicada, pois seria necessário obter um espectro com uma alta resolução, o que tornaria o experimento bastante demorado.

O espectro da Figura 32 foi adquirido com 65536 pontos, com uma janela espectral de 270 ppm o que forneceu uma resolução espectral de 1,1 Hz. Foram utilizados 30,0 mg de crotonato de etila e 5000 repetições do experimento (scans). O experimento teve duração de aproximadamente 5 horas. É possível observar na Figura 35 a expansão do sinal do carbono carbonílico C_1 no espectro ^{13}C - ^1H , e notar que o sinal é bem alargado, sendo impossível a determinação das constantes de acoplamento a longa distância $^nJ_{CH}$ deste carbono.

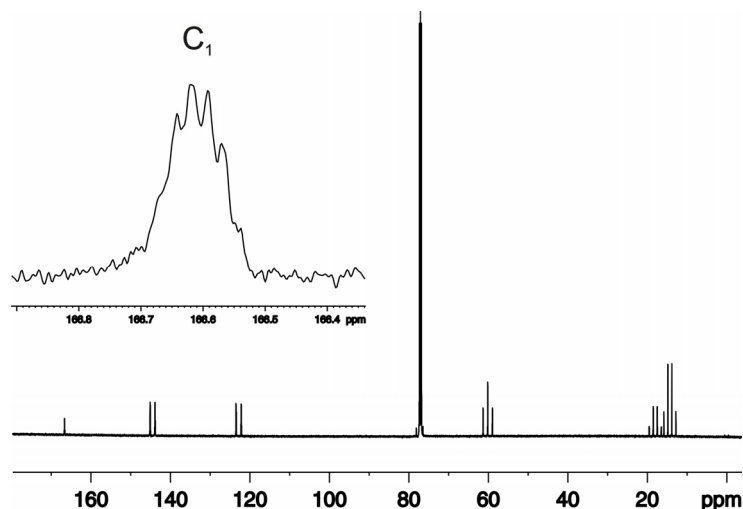
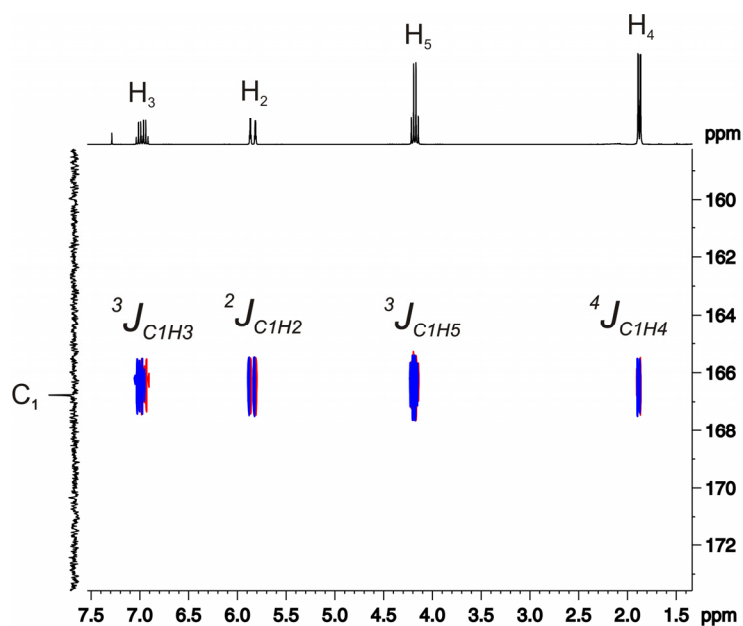


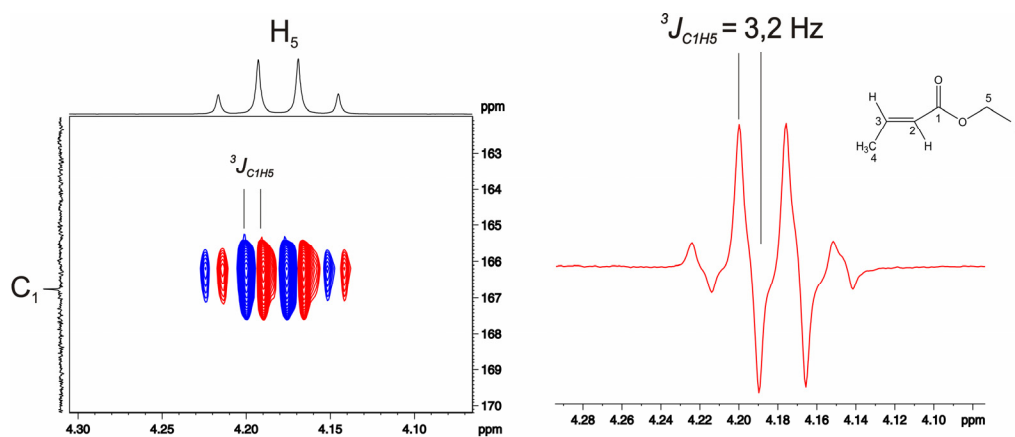
Figura 35. Espectro de RMN ^{13}C - ^1H com expansão da região do carbono carbonílico C_1 . (500 MHz)

A aplicação da técnica HSQMBC permitiu determinar as constantes de acoplamento $^nJ_{\text{CH}}$ do carbono carbonílico (C_1) com uma certa facilidade, conforme pode ser observado na Figura 36. Figura 36A mostra a expansão da linha do carbono carbonílico C_1 , onde é possível observar as correlações deste carbono com cada hidrogênio, em destaque está qual é o acoplamento. A Figura 36B mostra que é possível determinar inclusive a constante de acoplamento $^3J_{\text{C}_1\text{H}_5}$ através do heteroátomo. Um problema encontrado com a técnica HSQMBC está relacionado com a precisão da medida, conforme pode ser observado na Figura 36C.

A



B



C

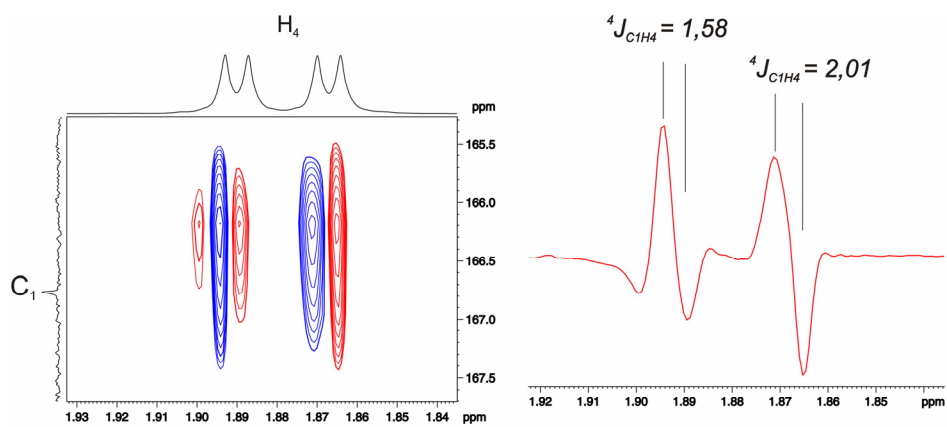


Figura 36. Correlações envolvendo o carbono carbonílico C_1 da molécula do crotonato de etila

Podemos notar, na Figura 36C, que o mesmo multiplete proveniente da correlação do C_1 com H_4 apresentam diferentes valores para o acoplamento $^4J_{C1H4}$. Este comportamento referente à precisão já havia sido descrito na literatura⁴⁸ e se deve a medida do acoplamento ser proveniente de um sinal em antifase. Os autores⁴⁸ do experimento geralmente realizam um ajuste (“fitting”) para a medida exata do acoplamento, e comentam que a aplicação do ajuste nem sempre é uma tarefa trivial. Portanto, a precisão da medida irá depender de alguns fatores, tais como a forma do multiplete e a resolução do sinal do 1H o qual se pretende determinar a constante de acoplamento $^nJ_{CH}$.

Este tipo de problema (precisão da medida) foi encontrado com maior frequência nos derivados da norcânfora. Primeiramente testamos o experimento HSQMBC com a norcânfora. Na Figura 37 é possível observar a estrutura molecular da norcânfora e seu espectro de 1H com destaque para as expansões dos sinais dos hidrogênios da cabeça de ponte H_1 e H_4 .

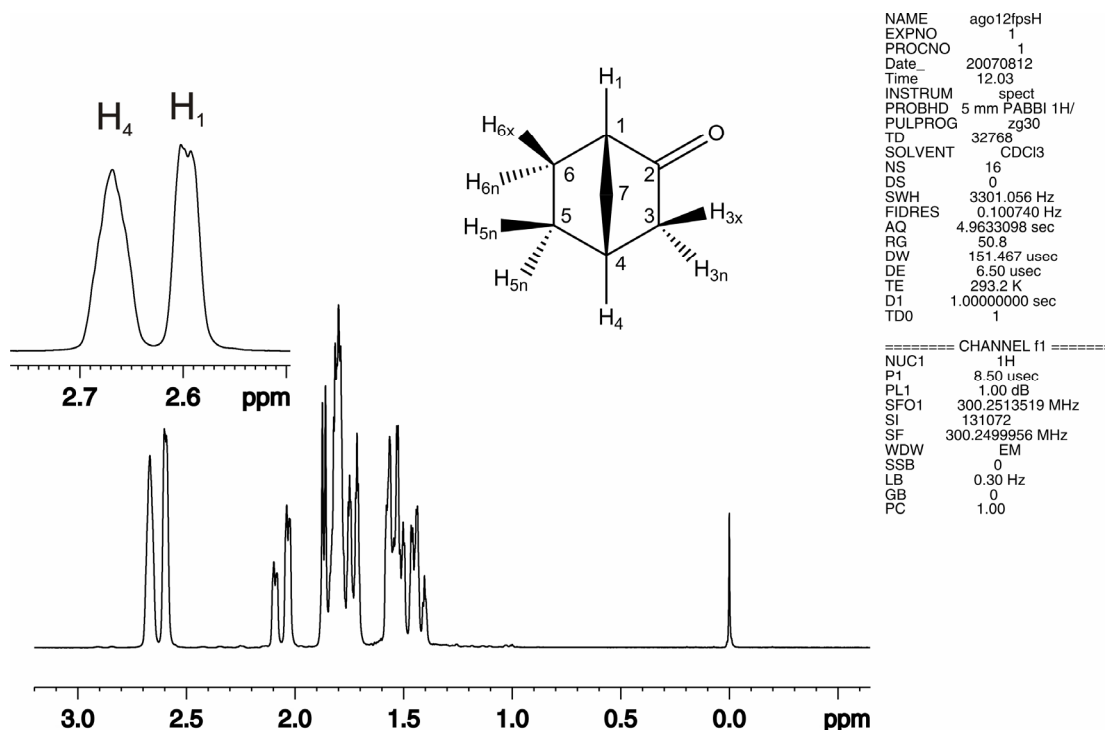


Figura 37. Espectro de hidrogênio da norcânfora obtido em $CDCl_3$ com expansão da região dos hidrogênios da cabeça de ponte (H_1 e H_4). (300 MHz)

Os valores dos acoplamentos $^3J_{C1H4}$ e $^3J_{C4H1}$ descritos por Parella e col.⁶⁶ eram de 5,2 Hz e 8,9 Hz, respectivamente. Entretanto, quando aplicamos o experimento HSQMBC para determinar estas constantes de acoplamento, encontramos para os dois casos $^3J_{C1H4}$ e $^3J_{C4H1}$ valores acima de 9,0 Hz. Na Figura 38 é possível observar o mapa de contorno do espectro de HSQMBC da norcânfora e a expansão das correlações dos acoplamentos $^3J_{C1H4}$ e $^3J_{C4H1}$ e os sub-espectros e 1D na dimensão de aquisição.

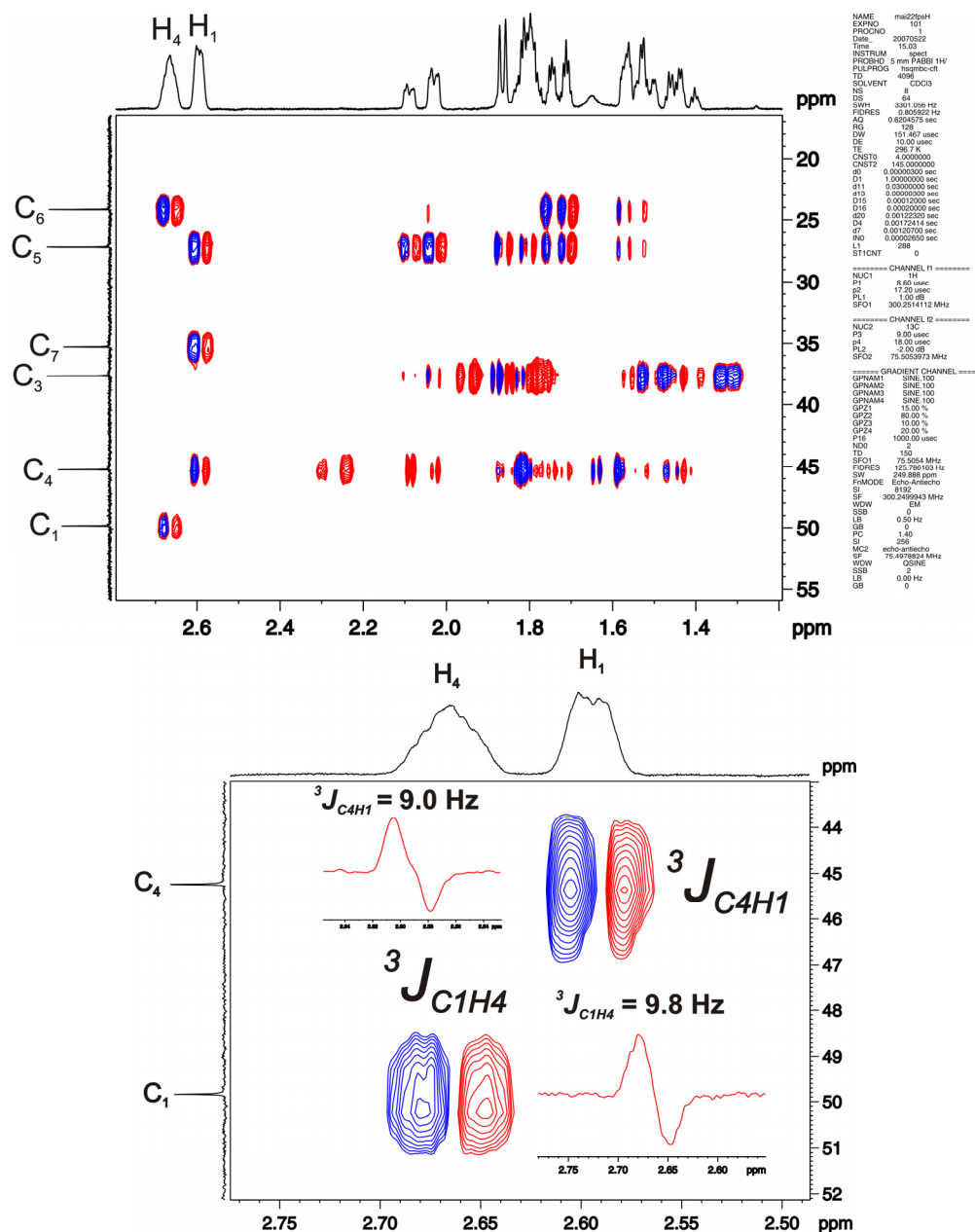


Figura 38. Mapa de contorno do espectro HSQMBC da norcânfora obtido em CDCl_3 . (300 MHz)

A explicação para este comportamento está relacionada aos sinais dos hidrogênios H₁ e H₄ que são bastante alargados devido aos vários acoplamentos $^nJ_{HH}$. Os núcleos H₁ e H₄ na norcânfora acoplam com uma série de outros hidrogênios, e seus sinais sofrem um alargamento natural. Portanto, há uma perda na resolução destes. É possível observar na Figura 37 que os sinais dos hidrogênios H₁ e H₄ são bastante alargados. A largura de meia altura determinada em H₁ é em torno de 10,0 Hz, enquanto em H₄ é 9,0 Hz. Este alargamento dificultou a determinação dos acoplamentos $^3J_{C1H4}$ e $^3J_{C4H1}$ através do experimento HSQMBC. Para tentar determinar estes acoplamentos corretamente com este experimento seria necessário trabalhar em equipamento de RMN com um campo magnético mais alto ou tentar utilizar o ajuste proposto na literatura. Na tentativa de aumentar a resolução dos sinais 1H da norcânfora, ou seja, tentar tornar os sinais de H₁ e H₄ um pouco menos alargados, os experimentos foram adquiridos em outros solventes e com as amostras sendo previamente degaseificadas, porém o problema persistiu. Outra tentativa foi obter espectros de HSQMBC com os derivados da norcânfora (Cl, Br), pois com a troca de um átomo de hidrogênio pelo substituinte poderia levar a uma melhora da resolução dos sinais de H₁ e H₄, entretanto, não obtivemos sucesso.

A partir deste ponto passamos a aplicar o experimento de HSQC-TOCSY-IPAP para a determinação dos acoplamentos $^nJ_{CH}$. Primeiro porque com este experimento não é necessária realização de nenhum tipo de ajuste para obter as constantes de acoplamento com precisão e segundo, porque com este experimento podemos obter os sinais (positivo e negativo) das constantes de acoplamento. O problema desta metodologia é que o desdobramento dos sinais pode causar um aumento da sobreposição entre estes. Para diminuir este tipo de problema surgiram os métodos conhecidos como “estado seletivo de *spin*” (S^3). Este método edita os estados α e β dos multipletes em sub-espectros. O experimento HSQC-TOCSY esta dentro da metodologia conhecida como F2 α - β .¹¹⁶

Além da aplicação da estratégia S^3 , podemos ainda aplicar uma metodologia conhecida como IPAP (inphase-antiphase). A metodologia conhecida como IPAP requer a obtenção de dois espectros, um com os multipletos em fase (IP) e o outro com os multipletos em antifase (AP). A adição e subtração dos experimentos (FIDs) na etapa do processamento resultam na obtenção de dois sub-espectros com as componentes α e β dos multipletos separados, a separação entre as componentes fornece o valor do acoplamento (Figura 39).

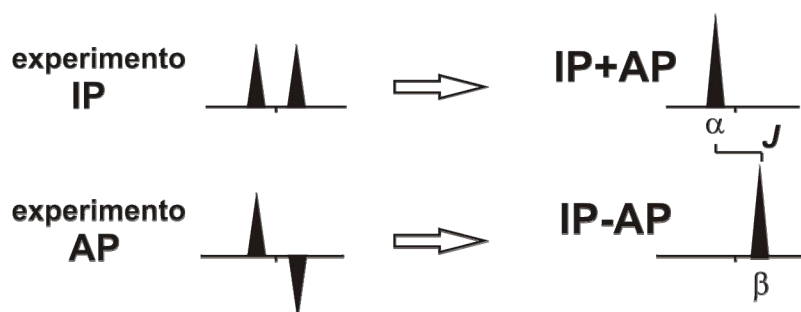


Figura 39. Representação esquemática da metodologia IPAP para a obtenção de espectros com seleção de estados de *spin*.

Para obter o espectro HSQC-TOCSY-IPAP¹¹⁶ é necessário editar a fase dos pulsos Φ_2 e Φ_3 (Figura 40). A aquisição do experimento IP necessita que os pulsos Φ_2 e Φ_3 apresentem fase Y e X respectivamente ($\Phi_2=Y$ e $\Phi_3=X$), enquanto o experimento AP necessita que os mesmos pulsos tenham as fases trocadas $\Phi_2=X$ e $\Phi_3=Y$.

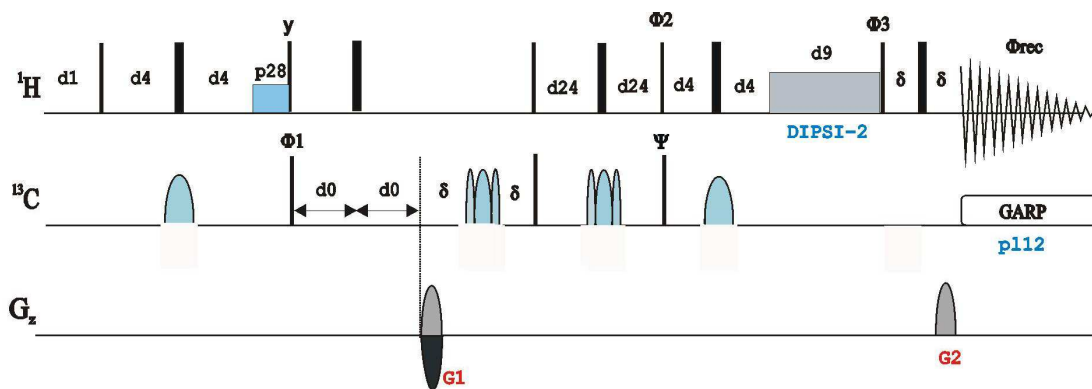


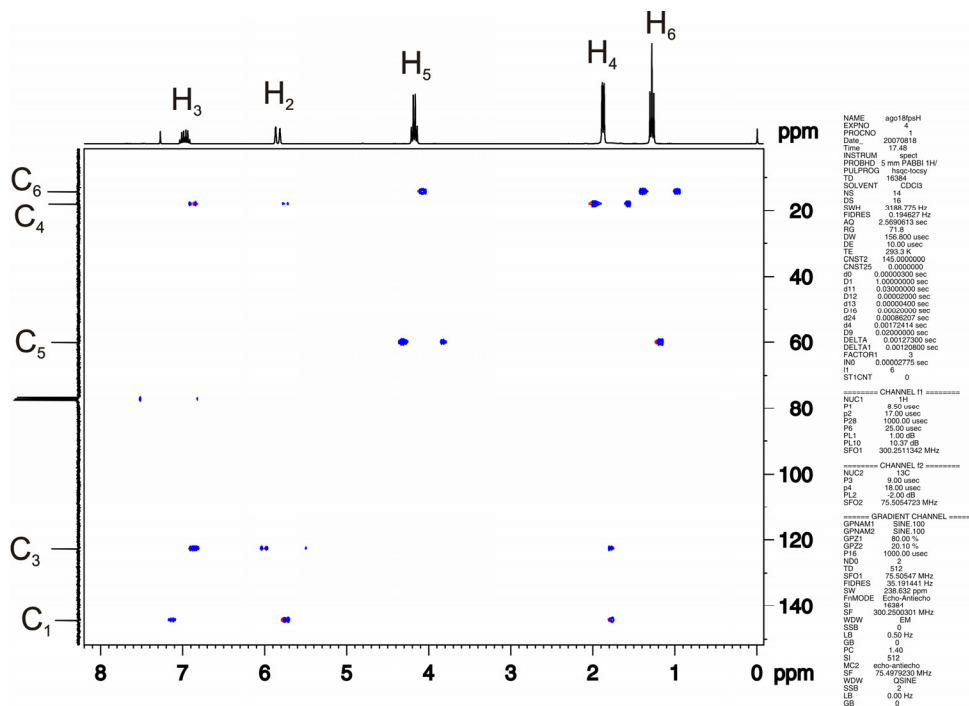
Figura 40. Seqüência de pulso HSQC-TOCSY-IPAP utilizada para determinar os acoplamentos $^nJ_{CH}$.

Nossos estudos aplicando a técnica HSQC-TOCSY-IPAP,¹¹⁶ conduziu a resultados bastante satisfatórios. A aplicação deste experimento em nossos compostos possibilitou a determinação dos acoplamentos $^nJ_{CH}$. Primeiramente, iremos apresentar os resultados obtidos para crotonato de etila, que assim como na técnica anterior, foi a molécula utilizada como padrão para testar se o experimento estava corretamente instalado no equipamento do laboratório.

Antes de apresentar os mapas de contorno dos espectros de HSQC-TOCSY-IPAP e os sub-espectros 1D para a molécula do crotonato de etila, descreveremos como são determinadas as constantes de acoplamento heteronucleares, e como fazemos para separar as componentes α e β após adquirir os espectros com a estratégia IPAP. Diferentemente do experimento de HSQMBC onde as constantes de acoplamento heteronucleares eram determinadas diretamente no sub-espectro da projeção 1D na dimensão de aquisição, o experimento de HSQC-TOCSY-IPAP possui um protocolo diferente para a determinação dos acoplamentos. Após a aquisição dos dois FIDs (IP e AP) é necessário fazer duas cópias do FID HSQC-TOCSY-IP. Posteriormente, uma das cópias deste FID deve ser somada ao FID original do HSQC-TOCSY-AP já previamente processado e esta soma fornecerá apenas a componente α dos multipletos (IP+AP). Da segunda cópia do FID HSQC-TOCSY-IP deve-se subtrair o FID original do espectro HSQC-TOCSY-AP obtendo-se neste caso a componente β dos multipletos (IP-AP). As constantes de acoplamento são determinadas obtendo-se os sub-espectros em 1D (projeção na dimensão de aquisição F2) IP+AP e IP-AP e a diferença em Hz entre as componentes α e β dos multipletos é o valor da constante de acoplamento (Fig. 39). A Figura 41 apresenta os mapas de contorno do espectro HSQC-TOCSY-IPAP com as componentes α e β (Figura 41A para α e Figura 41B para β), enquanto na Figura 42 é possível observar os sub-espectros (projeção 1D), que são utilizados para determinar os valores das constantes de acoplamento da molécula do crotonato de etila. Vale ressaltar que os valores das constantes de acoplamento do crotonato de etila obtidos com o experimento HSQC-TOCSY-IPAP são os mesmos dos

determinados no espectro de ^{13}C - ^1H (Tab. 3), sendo também possível determinar o sinal da constante de acoplamento.

A



B

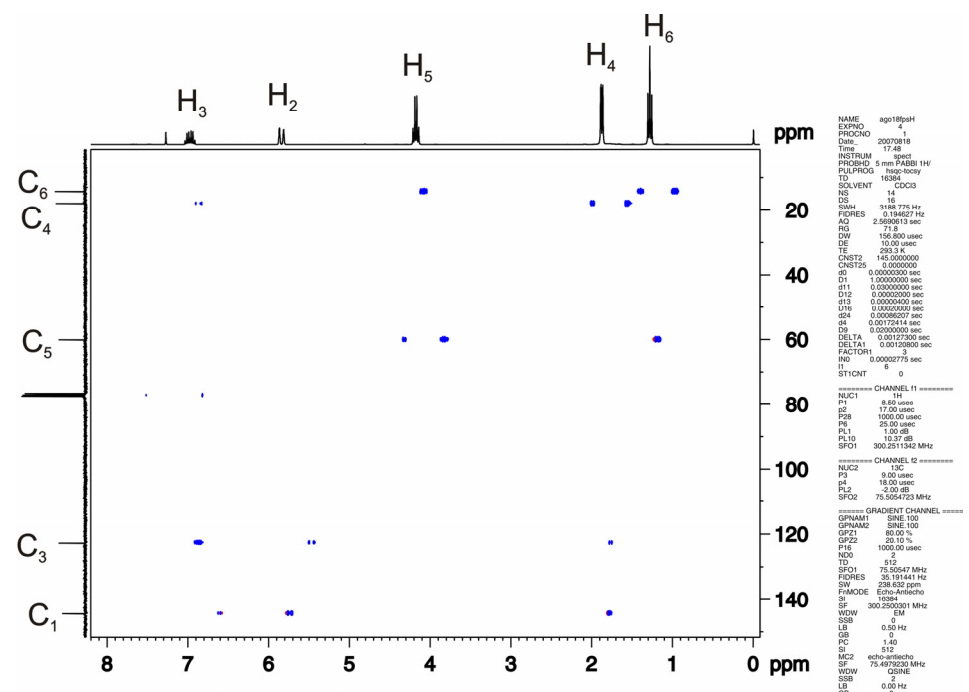


Figura 41. Mapas de contorno do espectro HSQC-TOCSY-IPAP com as componentes α e β separadas (Figura 41A componente α e Figura 41B componente β) obtidos em CDCl_3 . (300MHz)

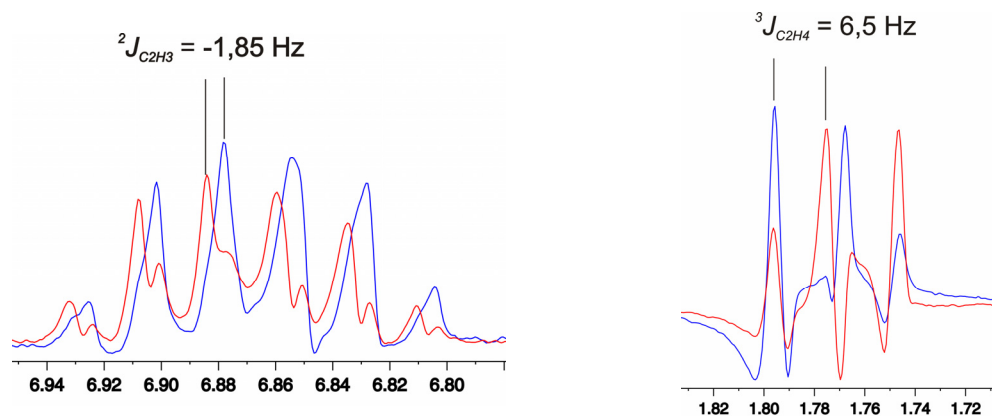


Figura 42. Expansão do sub-espectro do carbono C_2 para a região dos hidrogênios H_3 e H_4 . O multiplete em azul é proveniente do processamento IP+AP (α) e em vermelho do processamento IP-AP (β)

Depois da aplicação do experimento HSQC-TOCSY-IPAP na molécula do crotonato de etila e a reprodução dos resultados encontrados anteriormente, aplicamos o experimento para a determinação das constantes de acoplamento $^3J_{C1H4}$ e $^3J_{C4H1}$ da molécula da norcânfora, na tentativa de reproduzir os resultados encontrados por Parella e col.⁶⁶ para posteriormente aplicarmos o experimento em todos os outros compostos. O resultado obtido com a técnica HSQC-TOCSY-IPAP foi bastante satisfatório. Conseguimos reproduzir exatamente os valores dos acoplamentos $^3J_{C1H4}$ e $^3J_{C4H1}$ da molécula da norcânfora. A Figura 43 mostra o mapa de contorno do espectro de HSQC-TOCSY-IPAP para a molécula da norcânfora sendo possível observar a sobreposição das componentes α e β referentes ao processamento IP+AP (azul) e IP-AP (vermelho). Também é possível notar em destaque as correlações referentes aos acoplamentos $^3J_{C1H4}$ e $^3J_{C4H1}$. Ressaltamos que todos os espectros mostrados até esta etapa do trabalho foram obtidos no equipamento de RMN Bruker *AVANCE* III 300, disponível no laboratório do IQ-UNICAMP.

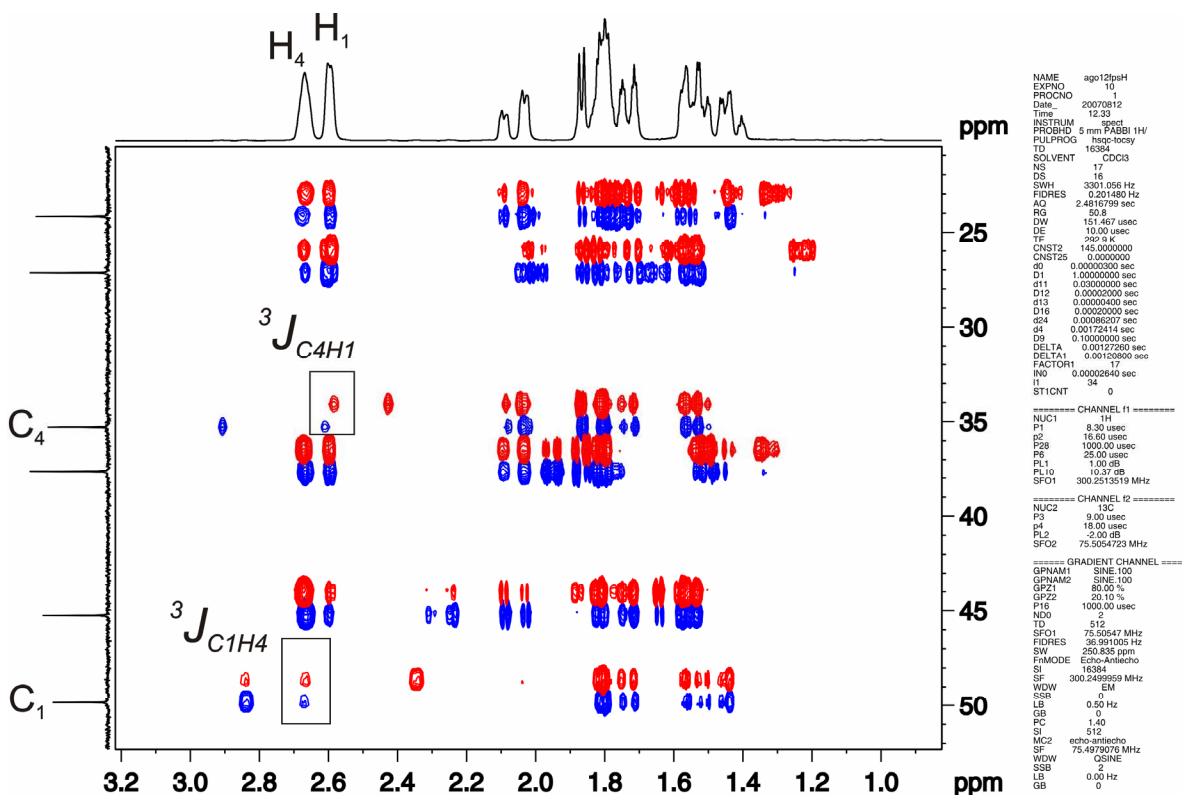


Figura 43. Mapa de contorno do espectro de HSQC-TOCSY-IPAP para a molécula da norcânfora. As correlações em azul são provenientes do processamento IP+AP e em vermelho do processamento IP-AP. Em destaque estão as correlações referentes às constantes de acoplamento $^3J_{C1H4}$ e $^3J_{C4H1}$.

A partir deste ponto os espectros que serão mostrados foram obtidos no equipamento Bruker AVANCE III 600 MHz, obtidos no laboratório de RMN da Universidade Autônoma de Barcelona, durante estágio realizado sob supervisão do Prof. Teodor Parella.

Devido à facilidade que o experimento de HSQC-TOCSY-IPAP proporciona na determinação das constantes de acoplamento a longa distância, resolvemos determinar todas as constantes de acoplamento $^nJ_{CH}$ possíveis para as moléculas sintetizadas. Para facilitar a apresentação dos resultados, a partir deste ponto, utilizaremos a molécula do 2-exo-norbornanol como padrão (Tab. 4), porém a mesma análise foi realizada para os outros compostos (Anexos 13-20). Abaixo, na Figura 44 é possível observar os mapas de contorno do espectro de HSQC-TOCSY-IPAP para a molécula do 2-exo-norbornanol, obtido aplicando a seqüência de pulsos da Figura 40.



Com esta técnica determinamos a maioria dos acoplamentos $^nJ_{CH}$ ($n = 1, 2, 3$ e 4) conforme mostrado na Tabela 4.

Tabela 4. Constantes de acoplamento $^nJ_{CH}$ da molécula do 2-*exo*-norbornanol determinadas experimentalmente com a técnica HSQC-TOCSY-IPAP.

	H ₁	H _{2x}	H _{2n}	H _{3x}	H _{3n}	H ₄	H _{5x}	H _{5n}	H _{6x}	H _{6n}	H _{7s}	H _{7a}
C ₁	2,15	-	3,14	1,31	1,68	2,26	1,42	1,03	1,49	1,03	1,60	1,15
44,3	141.9 ^a	-	0.6 ^a	0.0 ^a	3.3	8.3	1.2	? ^b	-3.6	?	-2.4	-2.3
C ₂	-2.4	-	149.8	-6.4	0.0	7.7	-0.4 ^a	?	?	?	3.0	8.1
75,0	5.2	-	0.8	128.9	131.6	0.0	9.1	?	0.7	?	1.7	8.3
42,4	9.7	-	2.4	-2.6	-2.8	141.2	-3.1	?	1.7	?	-2.2	-2.3
35,4	5.7	-	-0.2	?	5.2	1.0	131.3	131.8	-2.9	-2.3	8.5	2.7
28,1	1.0	-	2.7	-0.7	-0.5	7.7	-5.4	-2.7	133.0	132.7	9.8	2.8
24,4	0.7	-	5.2	0.5	7.7	0.1	0.6	?	?	?	132.0	133.3
34,1												

^a Constante de acoplamento vicinal / constante de acoplamento $^1J_{CH}$ / constante de acoplamento geminal/ $^4J_{CH}$.

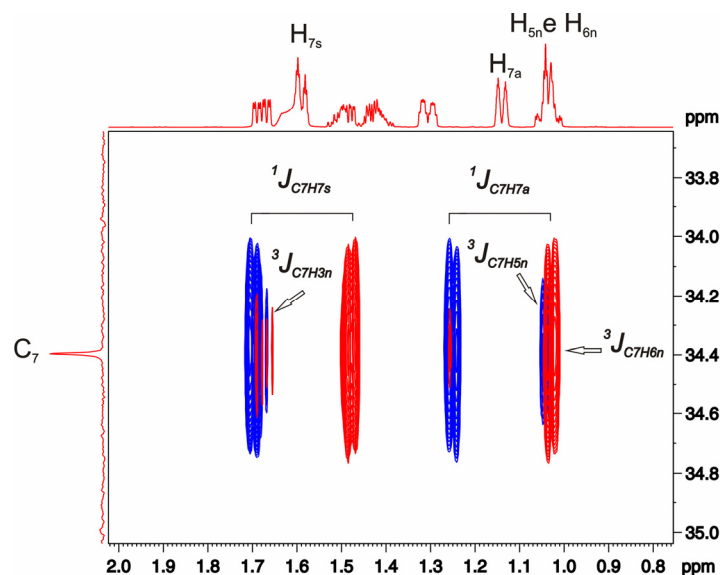
^b constantes de acoplamento que não puderam ser determinadas devido limitações da técnica

Os pontos marcados com interrogação são dos acoplamentos que não puderam ser determinadas devido a limitações da técnica HSQC-TOCSY-IPAP. Além das limitações já previstas na literatura¹¹⁶ a principal limitação observada em nossos estudos, foi a sobreposição das correlações TOCSY com as correlações dos acoplamentos diretos ($^1J_{CH}$, HSQC). O principal problema é para o caso de grupos CH₂, que há dois acoplamentos a uma ligação, e muitas vezes ocorrem à sobreposição de alguma das correlações TOCSY (acoplamentos a longa distância) com uma das correlações HSQC (acoplamentos $^1J_{CH}$).

Na Tabela 4 podemos observar que os acoplamentos $^3J_{C7H6x}$, $^3J_{C7H6n}$ e $^3J_{C7H5n}$ não puderam ser determinados devido a sobreposição das correlações TOCSY ($^3J_{C7H6x}$, $^3J_{C7H6n}$ e $^3J_{C7H5n}$) com as correlações HSQC ($^1J_{C7H7s}$ e $^1J_{C7H7a}$).

Nas Figura 45A e 45B é mostrada a expansão das correlações do carbono C_7 da molécula do 2-exo-norbornanol, onde é possível observar claramente a sobreposição das correlações TOCSY dos acoplamentos $^3J_{C7H3n}$, $^3J_{C7H6x}$, $^3J_{C7H6n}$ e $^3J_{C7H5n}$ com os acoplamentos diretos $^1J_{C7H7s}$ e $^1J_{C7H7a}$.

A



B

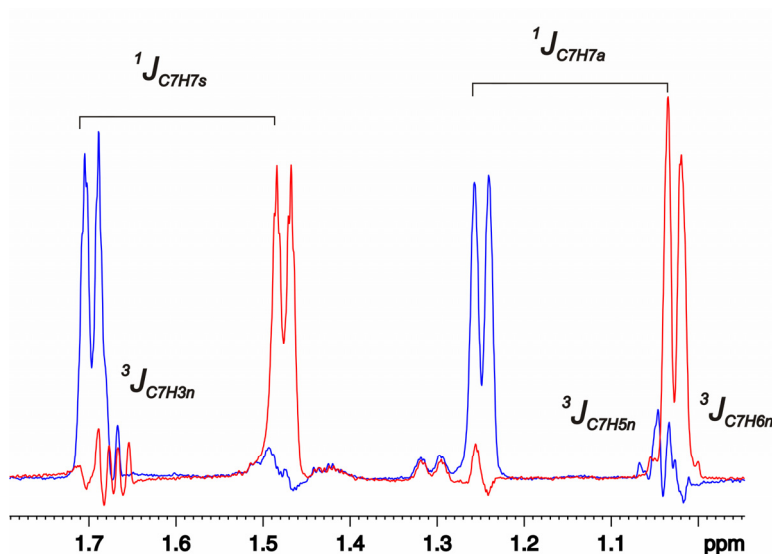


Figura 45. 45A - Expansão da região do carbono C_7 da molécula do 2-exo-norbornanol mostrando a sobreposição das correlações HSQC ($^1J_{CH}$) com as correlações TOCSY ($^3J_{CH}$). 45B - Sub-espectro em 1D para as correlações da Figura 45A. (CDCl₃ 600 MHz)

Em todos os compostos estudados, em alguns casos, ocorreram este tipo de sobreposição, e isto dificultou consideravelmente a determinação das constantes de acoplamento à longa distância principalmente de carbonos de grupos CH₂.

Devido a este comportamento, foi necessária a realização de algumas modificações na seqüência de pulsos da Figura 40 para tentar resolver o problema. A idéia principal foi desenvolver uma metodologia HSQC-TOCSY-IPAP triplamente editada (“triple editing”), que permite separar os sinais do experimento HSQC-TOCSY em oito diferentes sub-espectros. A Tabela 5 mostra a seqüência de obtenção destes oito diferentes sub-espectros aplicando a nova metodologia triplamente editada.

Tabela 5. Seqüência dos oito sub-espectros obtidos com a seqüência de pulsos HSQC-TOCSY-IPAP triplamente editada.

α -TOCSY (CH, CH ₃)	β -TOCSY (CH, CH ₃)
α -HSQC (CH, CH ₃)	β -HSQC (CH, CH ₃)
α -TOCSY (CH ₂)	β -TOCSY (CH ₂)
α -HSQC (CH ₂)	β -HSQC (CH ₂)

Os oito experimentos HSQC-TOCSY são realizados editando a seqüência de pulsos através de três variáveis. Estas variáveis selecionam os espectros em: **1)** IP e AP; **2)** edição da multiplicidade (CH, CH₃ e CH₂); **3)** edição dos acoplamentos a uma ligação $^1J_{CH}$ (HSQC); e **4)** edição simultânea da multiplicidade e dos acoplamentos $^1J_{CH}$. Estes oito diferentes experimentos utilizam à mesma seqüência de pulsos, sendo que em cada um é realizada uma variação na fase Φ_2 e Φ_3 , ou na presença/ausência, ou na aplicação simultânea dos pulsos destacados nos retângulos da Figura 46B. A Figura 46 compara a seqüência original de HSQC-TOCSY-IPAP (Fig. 40) com a nova seqüência desenvolvida (“HSQC-TOCSY-IPAP-triple-editing”). Podemos observar na seqüência de pulsos (Fig. 46B) o destaque dos retângulos que apresentam os pulsos que são ou não aplicados para se obter a edição desejada conforme mostrado na Tabela 5.

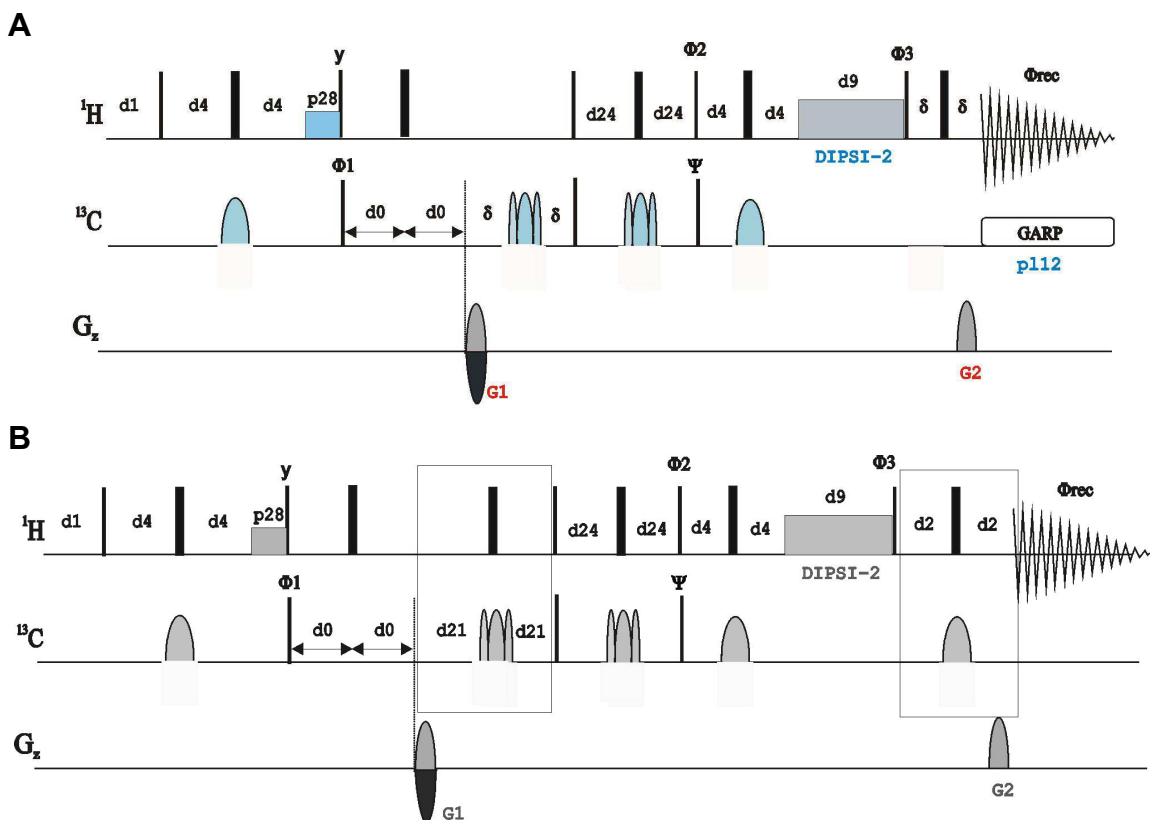


Figura 46. Comparação das seqüências de pulsos; 46A - HSQC-TOCSY-IPAP original; 46B - seqüência HSQC-TOCSY-IPAP triplamente editada.

A seqüência de pulso é escrita de forma que é possível adquirir os dados conforme as três variáveis propostas acima [(1) IP e AP; 2) edição da multiplicidade (CH , CH_3 e CH_2); 3) edição dos acoplamentos a uma ligação $^1J_{\text{CH}}$ (HSQC); e 4) edição simultânea da multiplicidade e dos acoplamentos $^1J_{\text{CH}}$]. A Tabela 6 apresenta a ordem para a aquisição dos oito experimentos. É possível notar que os experimentos um e cinco (FID.1 e FID. 5) são os espectros de HSQC-TOCSY-IP e HSQC-TOCSY-AP originais, ou seja, sem aplicação dos pulsos destacados no retângulo (Fig. 46B), e que nos outros experimentos há uma edição da multiplicidade (CH , CH_3 e CH_2) e dos acoplamentos $^1J_{\text{CH}}$. O pulso de 90° no canal do hidrogênio no primeiro retângulo é responsável pela edição da multiplicidade, enquanto que o pulso de 90° adiabático no canal do ^{13}C no segundo retângulo é o responsável pela edição dos acoplamentos $^1J_{\text{CH}}$.

Tabela 6. Esquema da aquisição dos espectros utilizando a seqüência de pulso HSQC-TOCSY-IPAP triplamente editada.

	Me ^a	Acoplamentos diretos (dr ^b)	IPAP	Aquisição
FID1	Não	Não	IP	sem edição
FID2	Sim	Não	IP	Me
FID3	Não	Sim	IP	Dr
FID4	Sim	Sim	IP	me+dr
FID5	Não	Não	AP	sem edição
FID6	Sim	Não	AP	Me
FID7	Não	Sim	AP	Dr
FID8	Sim	Sim	AP	me+dr

^a multiplicidade, ^b acoplamento direto ($^1J_{CH}$)

Os oito FIDs obtidos e modulados pelas três variáveis (Tab. 6) devem ser somados ou subtraídos conforme indicam as linhas das matrizes da Tabela 7. Os editados IP são codificados com os sinais da primeira matriz, enquanto que o editados AP com os sinais da segunda matriz. Na Tabela 7 observamos quais espectros e multiplicidades são obtidas em cada linha das matrizes.

Tabela 7. Espectros obtidos com o somatório dos FIDs.

IP					
	FID1	FID2	FID3	FID4	Espectro obtido
Entrada-1	+	+	+	+	TOCSY-CH/CH ₃
Entrada-2	+	+	-	-	HSQC- CH/CH ₃
Entrada-3	+	-	+	-	TOCSY-CH ₂
Entrada-4	+	-	-	+	HSQC-CH ₂
AP					
	FID5	FID6	FID7	FID8	Espectro obtido
Entrada-5	+	+	-	-	TOCSY-CH/CH ₃
Entrada-6	+	+	+	+	HSQC- CH/CH ₃
Entrada-7	+	-	-	+	TOCSY-CH ₂
Entrada-8	+	-	+	-	HSQC-CH ₂

Segundo a multiplicidade do heteronúcleo se obtém dois padrões para os espectros modulados, um para a multiplicidade CH/CH₃ e outro para a multiplicidade CH₂. Por exemplo, a soma dos quatro FIDs do editado IP (**FID1+FID2+FID3+FID4**) para CH/CH₃ fornece as correlações TOCSY e anulam as correlações dos acoplamentos diretos $^1J_{CH}$ (**Entrada-1-Tab. 7**), enquanto que para o AP a soma dos dois primeiros FIDs e a subtração dos dois últimos (**FID1+FID2-FID3-FID4**) codificam as correlações TOCSY e anulam as correlações dos acoplamentos diretos $^1J_{CH}$ (**Entrada-5-Tab. 7**).

As fases dos espectros devem ser corretamente ajustadas para que as somas e subtrações dos **FID** forneçam as correlações desejadas. A Figura 47 mostra como devem ser ajustadas as fases dos espectros IP e AP para se obter a modulação desejada conforme cada multiplicidade.

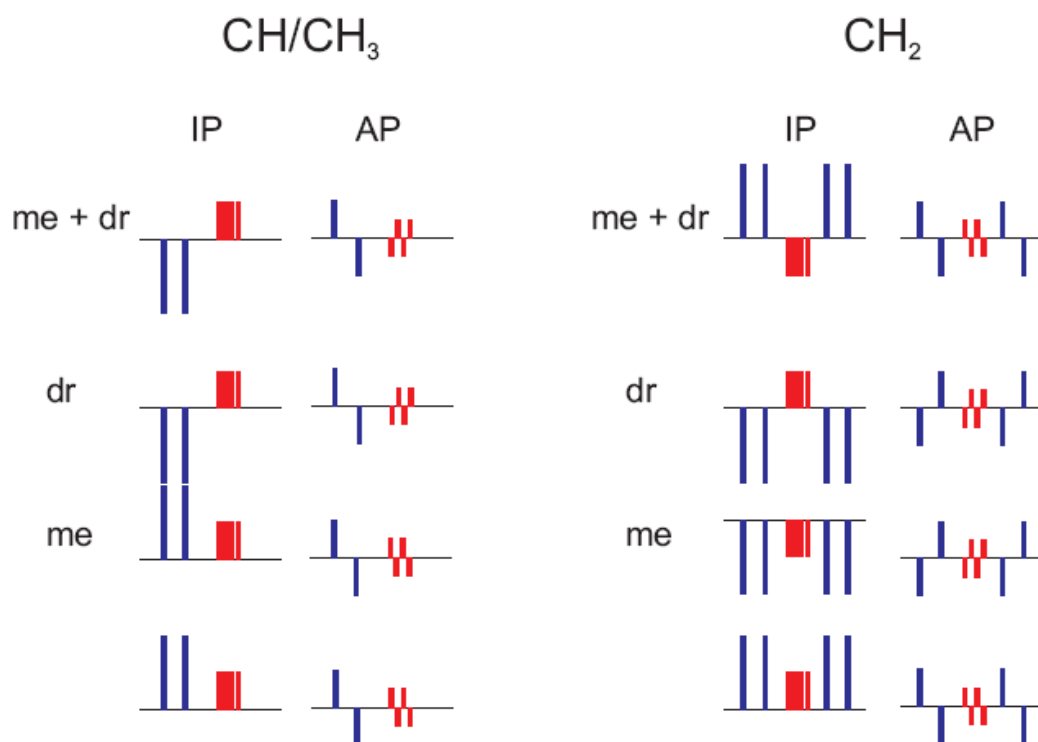


Figura 47. Modelo de como devem ser ajustadas as fases dos espectros editados. Azul são os sinais HSQC ($^1J_{CH}$) e em vermelho os sinais TOCSY (me = editando multiplicidade, CH/CH₃ ou CH₂; dr = editando acoplamento direto $^1J_{CH}$).

Primeiramente, esta metodologia foi testada com a estriquinina (Fig. 48) para verificar a sensibilidade do experimento.

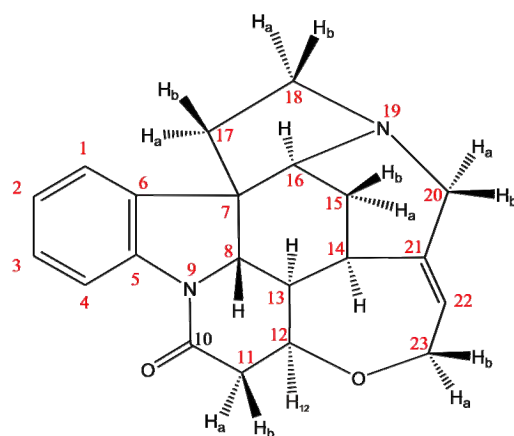


Figura 48. Estrutura molecular da estriquinina.

Nas Figuras 49 e 50 é possível observar os espectros HSQC-TOCSY-IPAP editados seguindo o protocolo apresentado na Tabela 6.

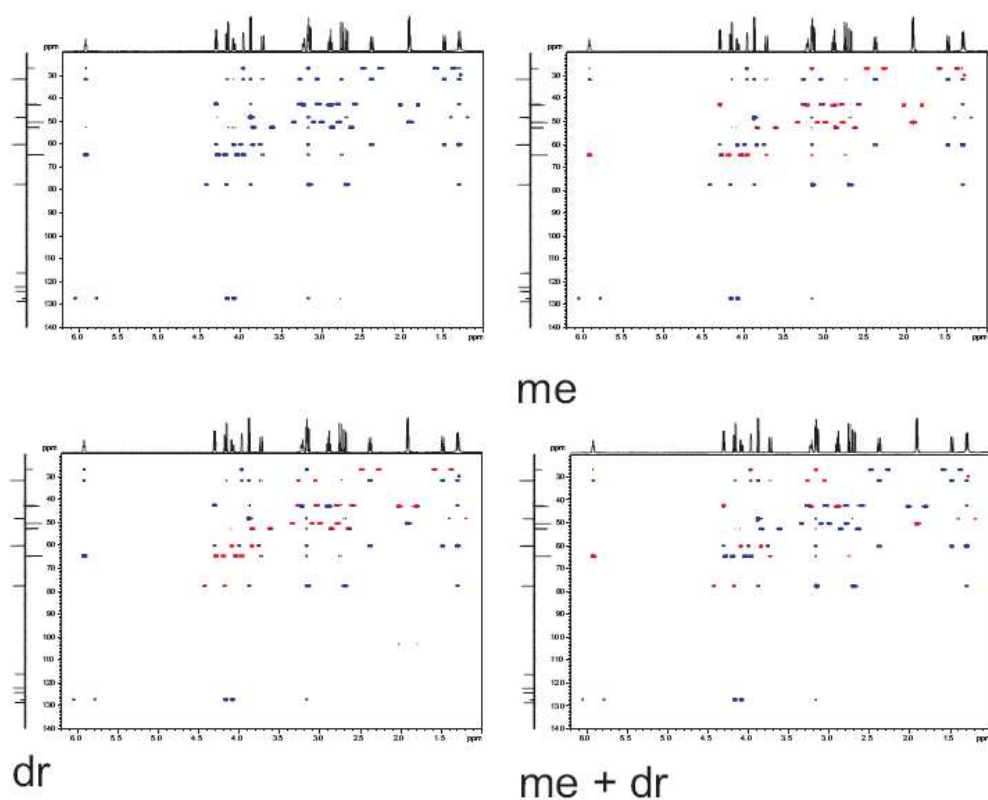


Figura 49. Espectros HSQC-TOCSY da estriquinina modulados IP segundo protocolo da Tabela 6. Quatro primeiros FIDs da Tabela 6.

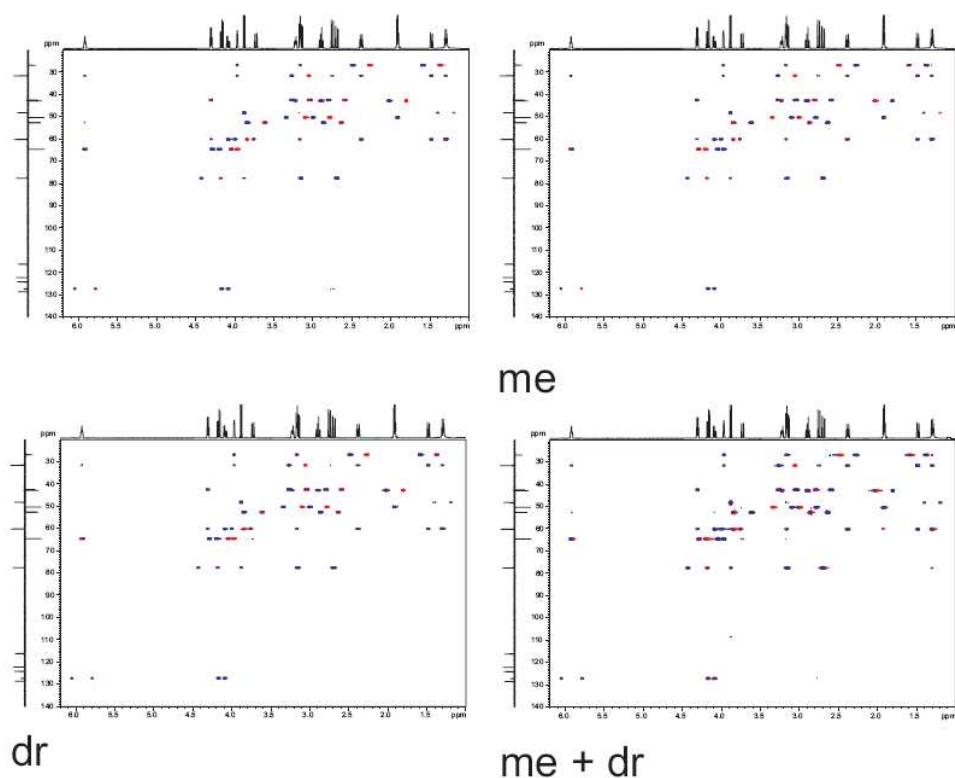


Figura 50. Espectros HSQC-TOCSY da estriquinina modulados AP segundo protocolo da Tabela 6. Os quatro últimos FIDs da Tabela 6.

Posteriormente, estes espectros foram processados aplicando-se a matriz conforme mostrado na Tabela 7. Para se obter as componentes α e β para determinação das constantes de acoplamento deve-se aplicar novamente a metodologia mostrada na Figura 39, por exemplo, a **Entrada-1** e **Entrada-5** da Tabela 7 devem ser somadas para se obter o estado α e subtraídas para obter o estado β . O deslocamento entre os multipletes α e β é a constante de acoplamento $^nJ_{CH}$ ($n = 1, 2, 3$ e 4). Os espectros editados e processados para a molécula da estriquinina podem ser observados nas Figuras 51 e 52, onde estão mostrados os estados α e β .

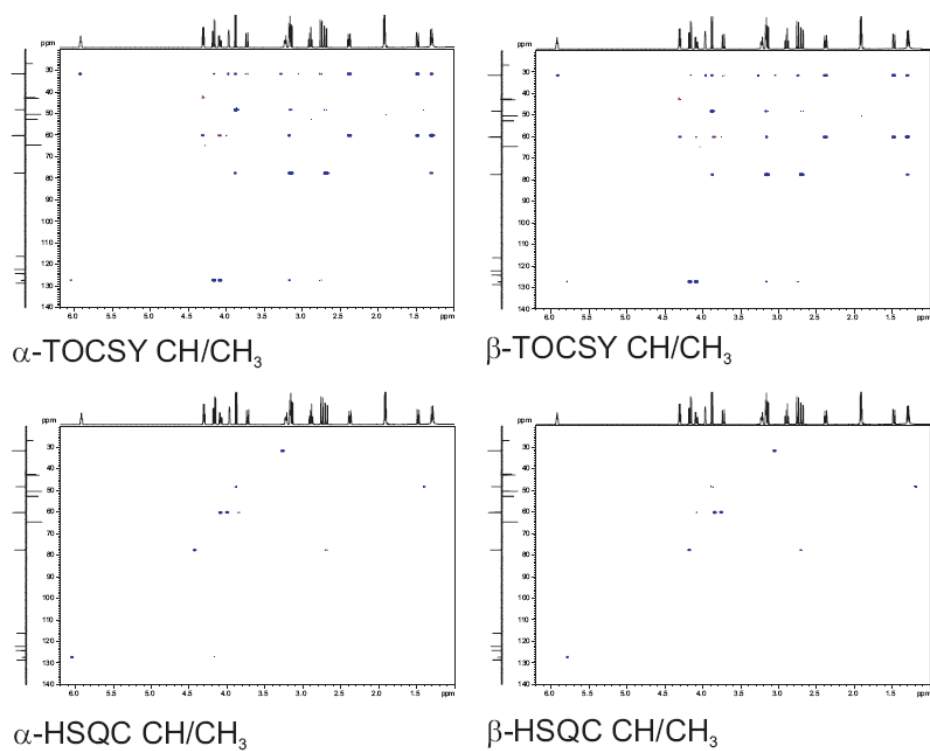


Figura 51. Espectros HSQC-TOCSY editado para grupos CH/CH₃ da molécula da estriquinina.

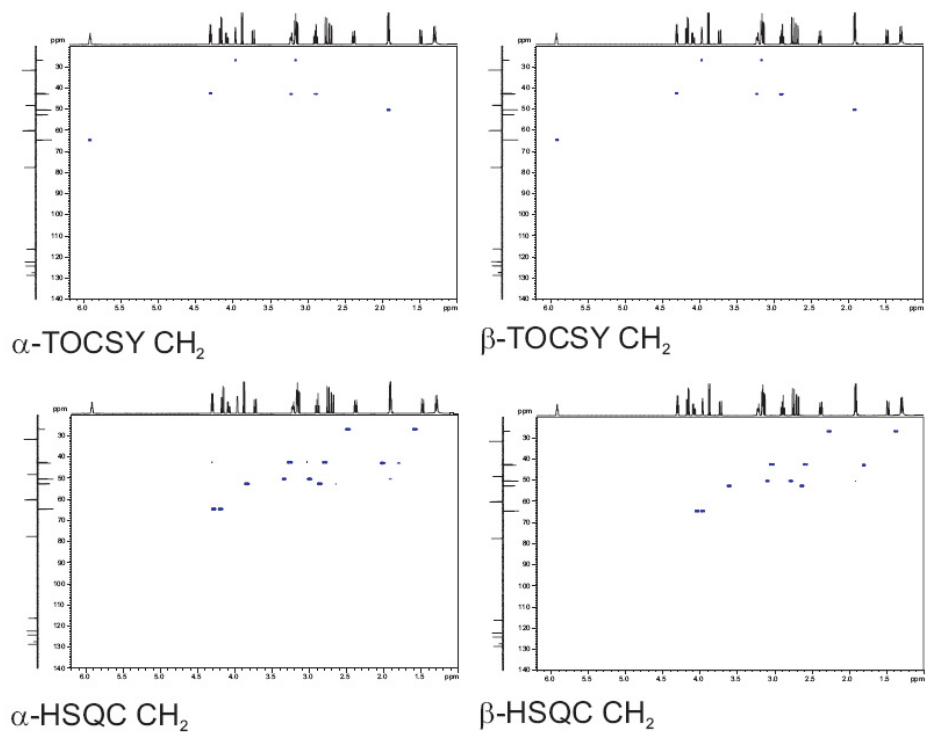


Figura 52. Espectros HSQC-TOCSY editado para grupos CH₂ da molécula da estriquinina.

Para comprovar que a perda de sensibilidade do espectro editado é mínima com relação ao experimento não editado, comparamos os espectros HSQC e TOCSY obtidos com o experimento editado com os sinais do espectro de HSQC-TOCSY original. As Figuras 53, 54 e 55 mostram os carbonos C_{12} , C_{15} e C_{22} da estriquinina. Os espectros vermelhos (HSQC) e azuis (TOCSY) são os espectros editados e em preto o HSQC-TOCSY original, também é mostrado o espectro de 1H da estriquinina.

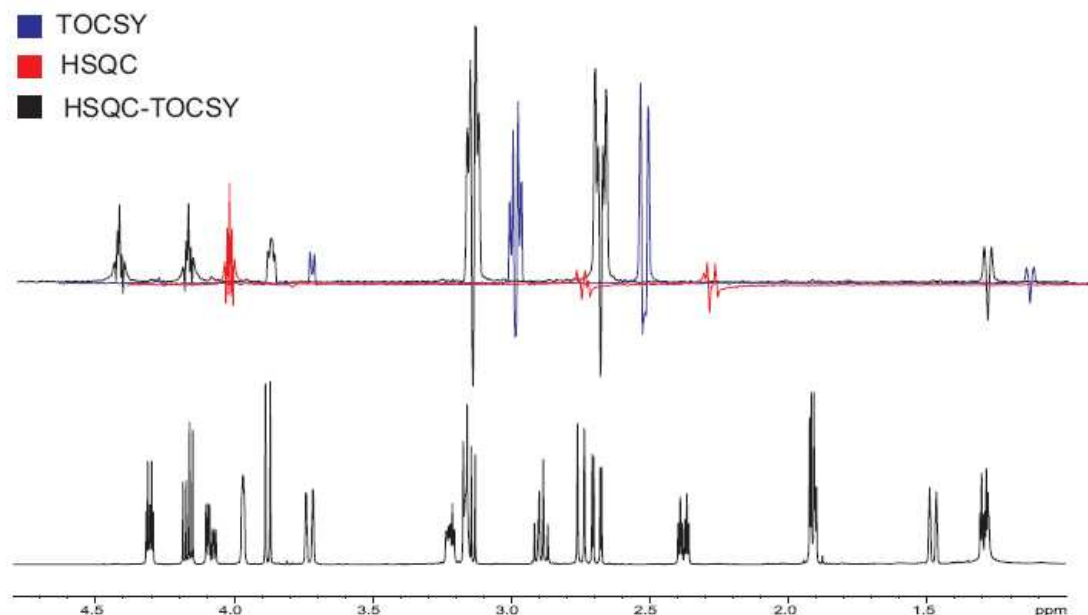


Figura 53. Comparação do espectro editado (azul e vermelho) com o espectro de HSQC-TOCSY original (preto) para o carbono C_{12} (CH) da molécula da de estriquinina.

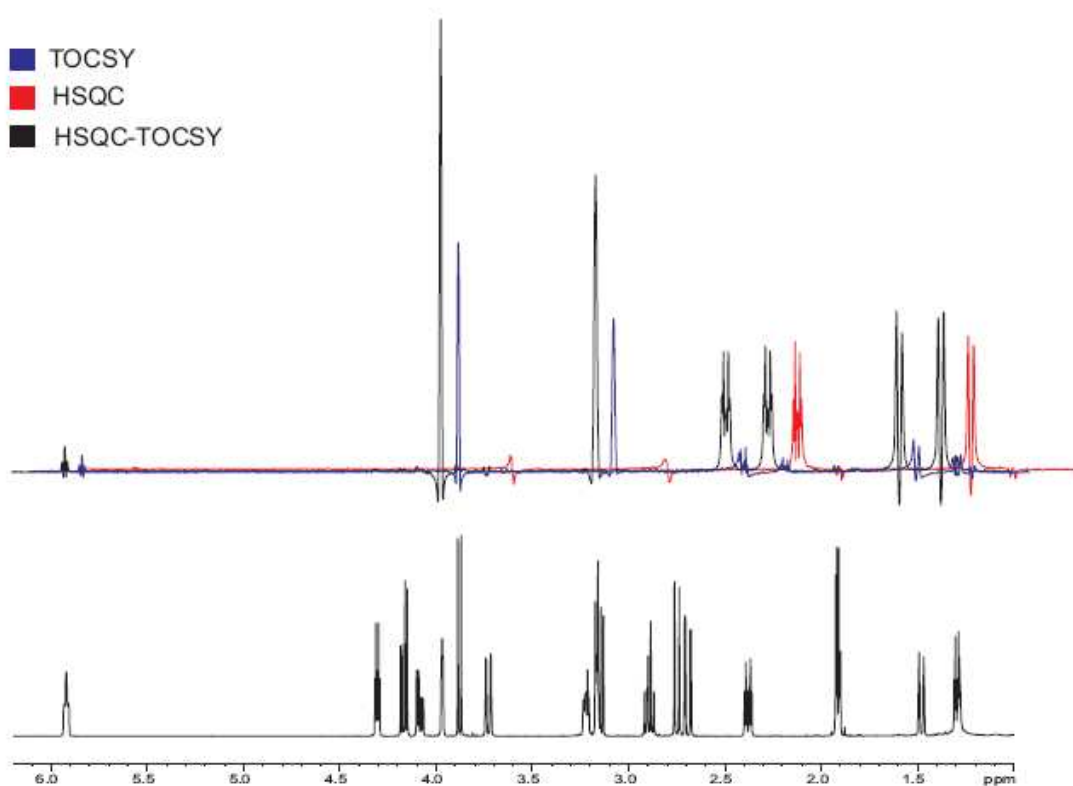


Figura 54. Comparação do espectro editado (azul e vermelho) com o espectro de HSQC-TOCSY original (preto) para o carbono C₁₅ (CH₂) da molécula de estriquinina.

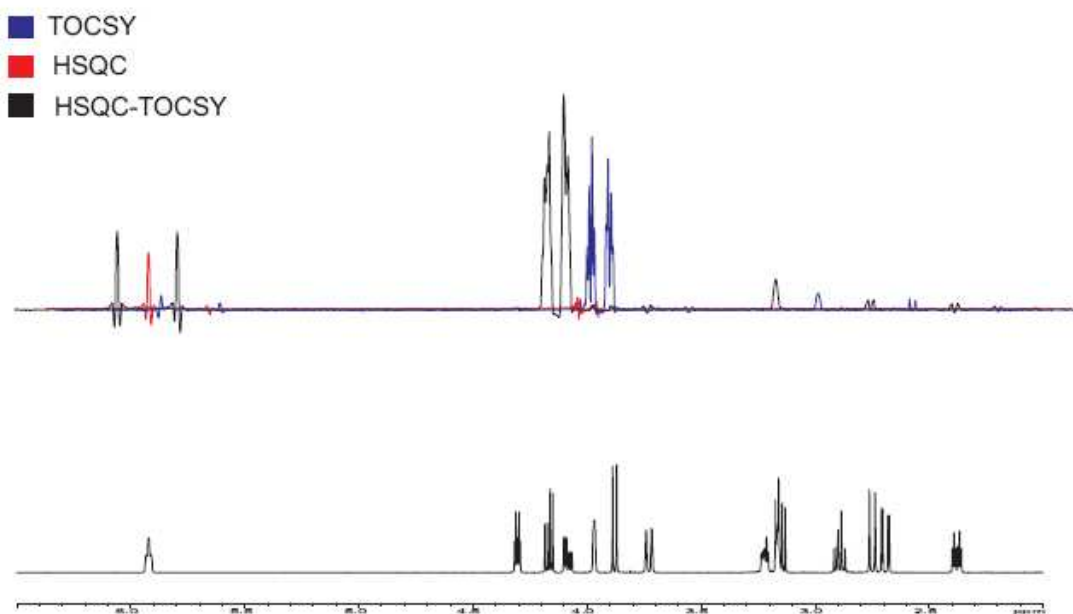


Figura 55. Comparação do espectro editado (azul e vermelho) com o espectro de HSQC-TOCSY original (preto) para o carbono C₂₂ (CH) da molécula de estriquinina.

Nas Figuras 53, 54 e 55 é possível notar que a intensidade dos sinais dos experimentos editados não representa um problema em comparação com o experimento de HSQC-TOCSY original. Nos espectros editados (azul e vermelho) estamos mostrando apenas um dos estados (α), entretanto a sensibilidade observada é semelhante para os dois estados (α e β).

As constantes de acoplamento $^1J_{CH}$ e longa distância $^nJ_{CH}$ ($n = 2, 3$ e 4) podem ser facilmente determinadas seguindo a metodologia da Figura 44 conforme pode ser observado nas Figuras 56 e 57.

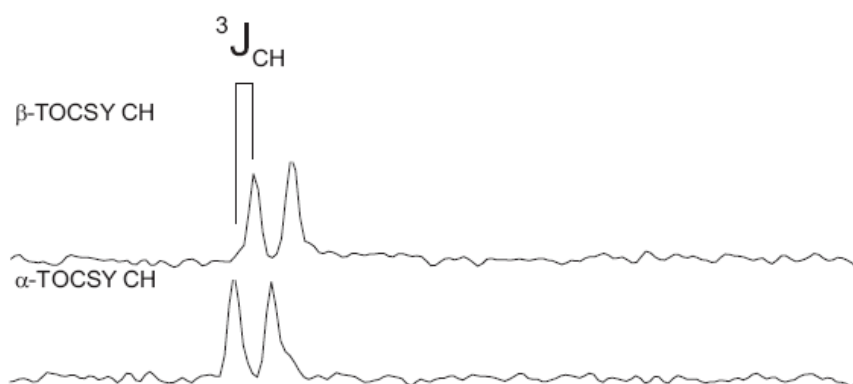


Figura 56. Determinação da constante de acoplamento $^3J_{C_{12}H_8}$ para a molécula da estriquinina.

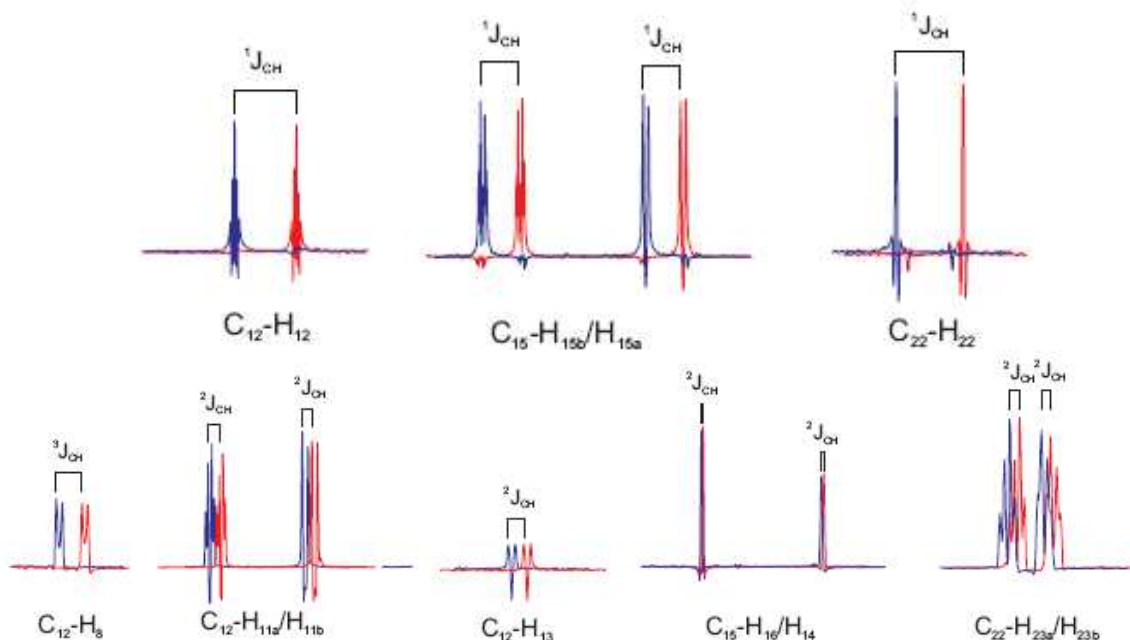


Figura 57. Determinação de algumas constantes de acoplamento $^1J_{CH}$ e $^nJ_{CH}$ para a molécula de estriquinina utilizando a técnica HSQC-TOCSY-IPAP editada.

Nas Figuras 58 e 59 é mostrada a aplicação da metodologia editada para a molécula do 2-*exo*-norbornanol. É possível observar os mapas de contorno dos espectros α,β -HSQC e α,β -TOCSY obtidos para as multiplicidades CH₂ e CH. Os espectros foram adquiridos seguindo o protocolo da Tabela 6 e processados seguindo o esquema da Tabela 7 e Figura 39.

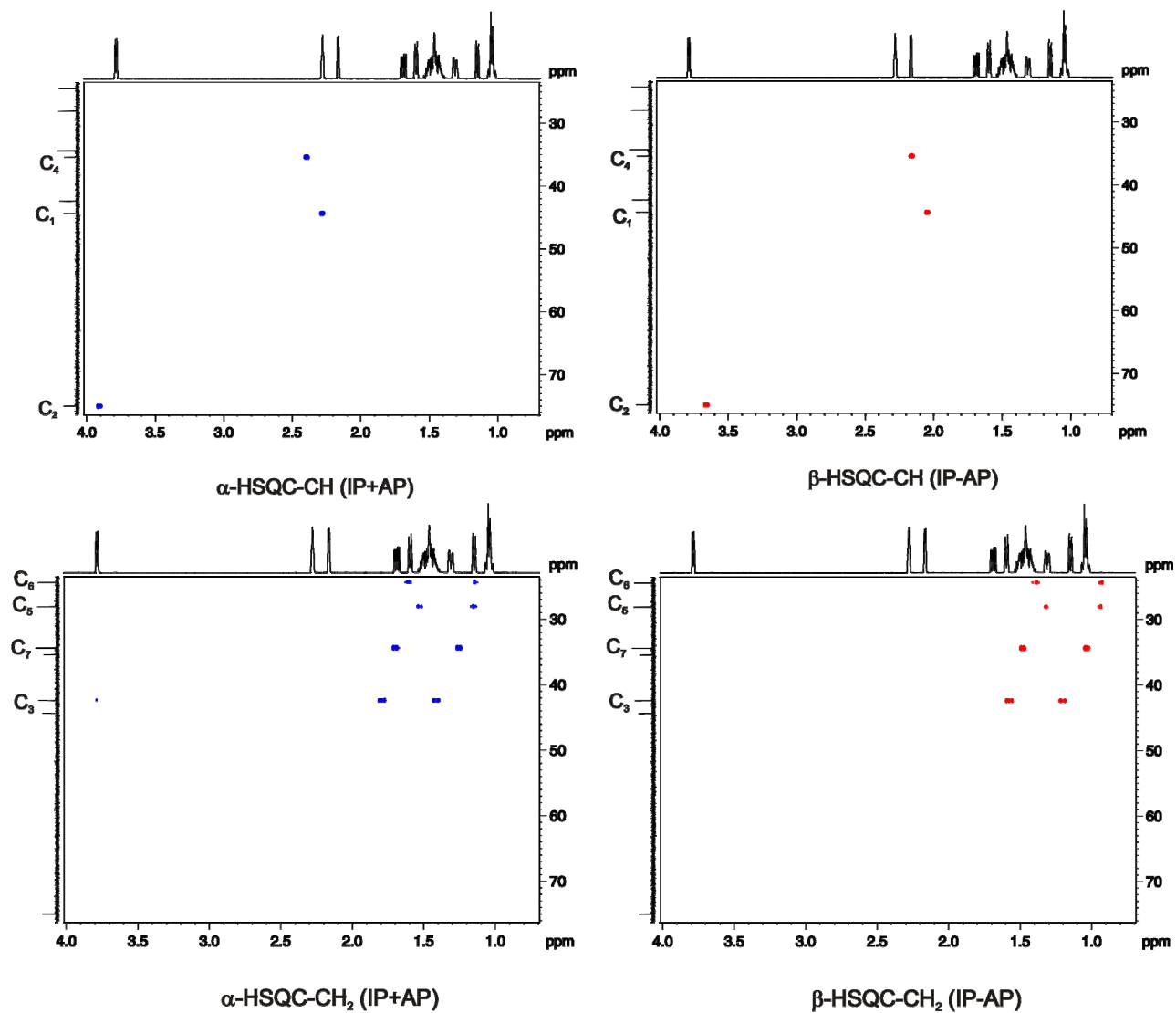


Figura 58. Espectros editados (HSQC) para o 2-exo-norbornanol.

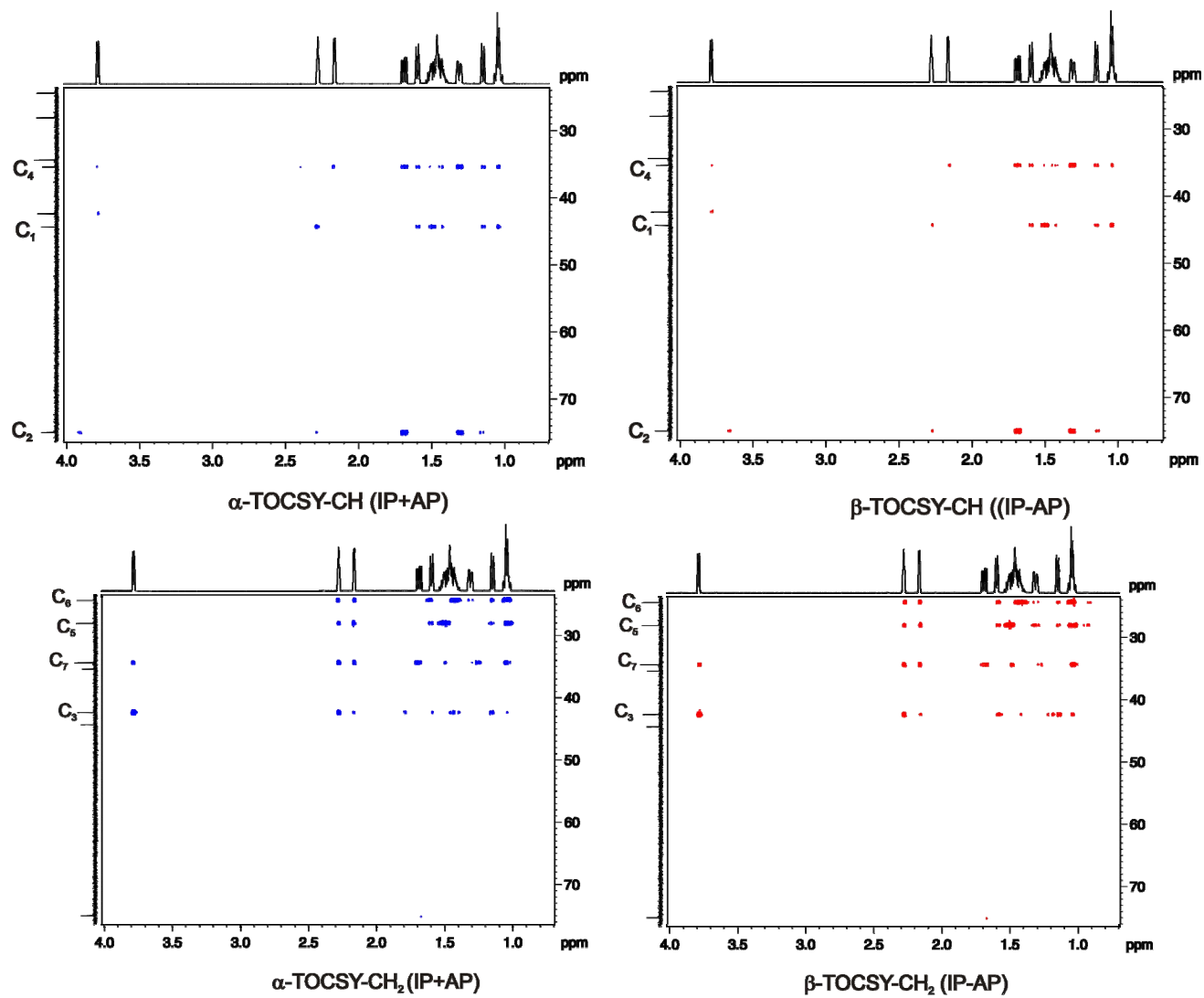


Figura 59. Espectros editados (TOCSY) para o 2-exo-norbornanol.

Os resultados obtidos com o experimento HSQC-TOCSY-editado para o 2-*exo*-norbornanol foram bastante satisfatórios. Na Figura 65 é possível observar a expansão das correlações do carbono C_7 da molécula do 2-*exo*-norbornanol.

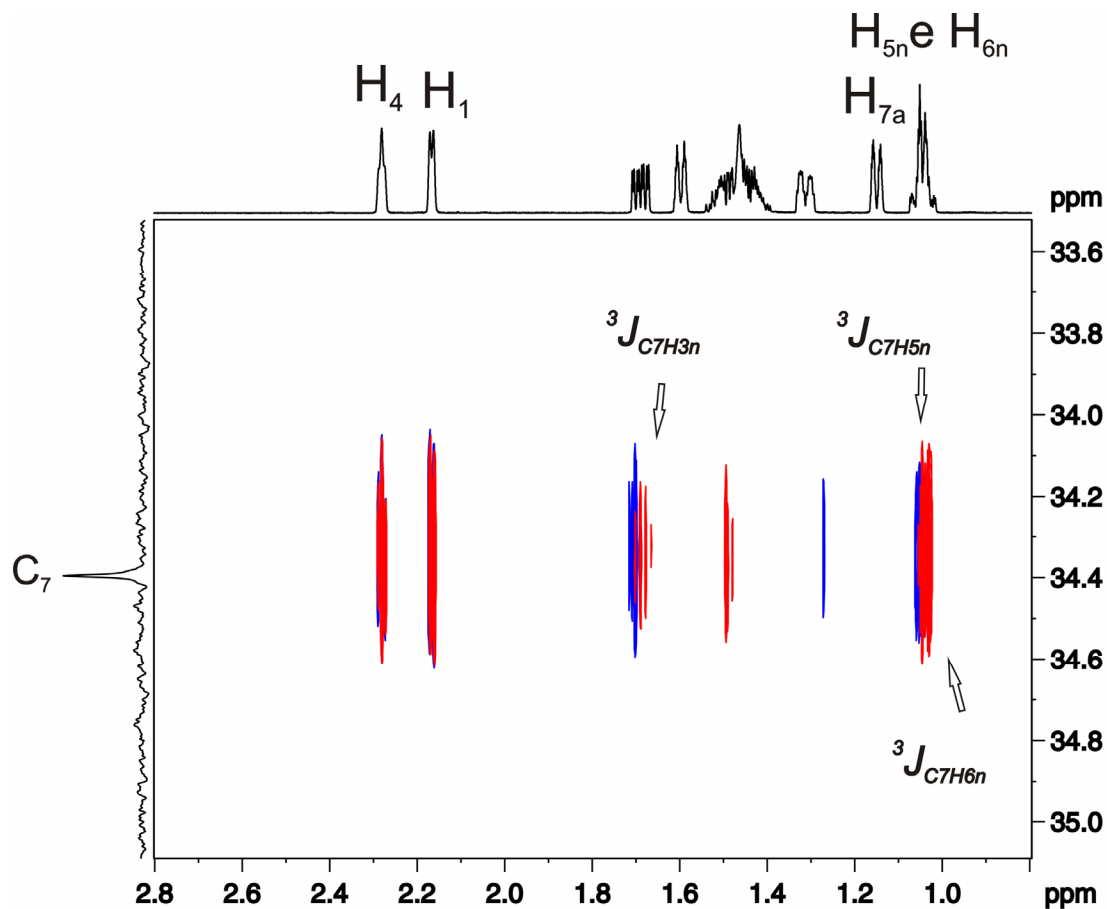


Figura 60. Expansão das correlações do C_7 das componentes α (azul) e β (vermelho) do espectro do HSQC-TOCSY mostrado na Figura 58 (HSQC-TOCSY-IPAP do grupo CH_2) para a molécula do 2-*exo*-norbornanol em $CDCl_3$. (600 MHz)

Com a aplicação do experimento editado foi possível determinar as constantes de acoplamento $^3J_{C7H3n}$, $^3J_{C7H6n}$ e $^3J_{C7H5n}$ que estavam sobrepostas aos acoplamentos diretos $^1J_{C7H7s}$ e $^1J_{C7H7a}$ (Figuras 45A e 45B), pois o experimento editado permite obter separadamente as correlações HSQC e TOCSY conforme pode ser observado na Figura 61.

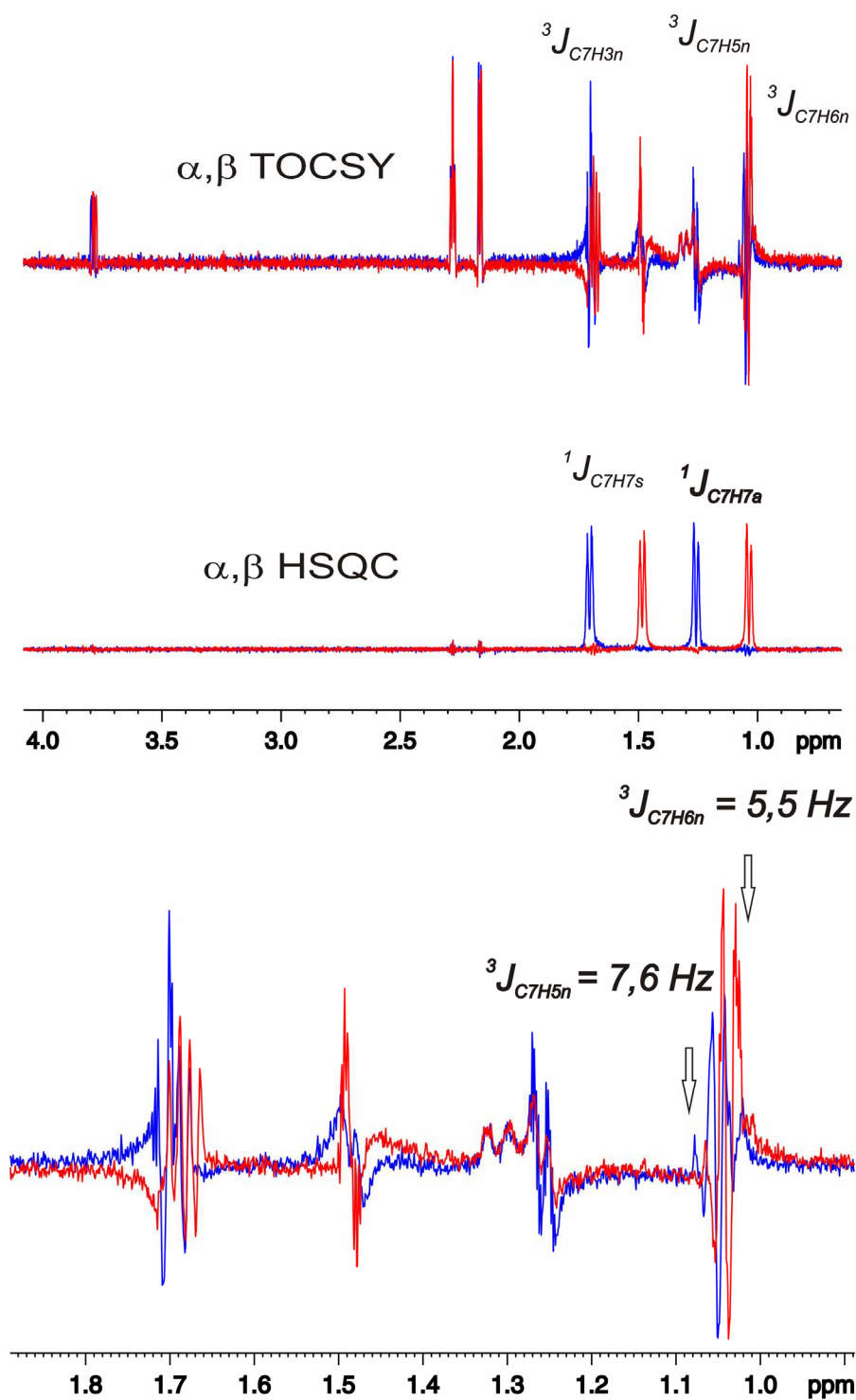


Figura 61. Sub-espectros em 1D dos espectros de HSQC-TOCSY-IPAP editado para o carbono C₇ da molécula do 2-exo-norbornanol. A Figura 61A mostra o α, β -HSQC-IPAP e α, β -TOCSY-IPAP e Figura 61B mostra a expansão do sub-espectro de α, β -TOCSY-IPAP para região dos hidrogênios H_{5n} e H_{6n}.

Para facilitar a aquisição e o processamento dos espectros de HSQC-TOCSY-IPAP triplamente editado, que apresenta um grande volume de dados (muitos espectros), desenvolvemos dois programas, os quais adquirem e processam automaticamente os passos referentes à Tabela 6 e 7. Estes programas foram escritos e desenvolvidos para serem utilizados no programa TopSpin (Bruker) e facilita consideravelmente a aquisição e processamento dos espectros do experimento editado.

Portanto, a utilização destes experimentos de HSQC-TOCSY-IPAP (original e editado), permitiu determinar grande parte das constantes de acoplamento $^nJ_{CH}$ para os compostos estudados, conforme é mostrado nos Anexos 12-24.

4.1.2 – Determinação do sinal da constante de acoplamento

Conforme citado anteriormente os espectros HSQC-TOCSY-IPAP permitem determinar o sinal das constantes de acoplamento (positivo-negativo). Aqui iremos resumir de forma simples como determinamos os sinais dos acoplamentos com esta técnica. Na Tabela 4 notamos que os acoplamentos $^1J_{CH}$ e $^3J_{CH}$ apresentam sinais positivos, enquanto os acoplamentos $^2J_{CH}$ negativos. Para determinar o sinal das constantes de acoplamento utilizamos o acoplamento $^1J_{CH}$ como referência. Na Figura 62A é possível observar o sub-espectro HSQC-TOCSY-IPAP em uma dimensão para o carbono C_1 e na Figura 62B a expansão deste sub-espectro destacando a região dos hidrogênios H_1 e H_4 da molécula do 2-exo-bromonorbornano. A projeção azul é proveniente do processamento IP+AP (α) e vermelha do IP-AP (β). Notamos que os multipletes do acoplamento $^3J_{C1H4}$ e $^1J_{C1H1}$ apresentam a projeção α a esquerda da projeção β (Fig. 62B). Este comportamento caracteriza que o acoplamento $^3J_{C1H4}$ é positivo, assim como o acoplamento $^1J_{C1H1}$. Isto significa que, um padrão invertido em relação ao acoplamento $^1J_{CH}$, será de um acoplamento negativo.

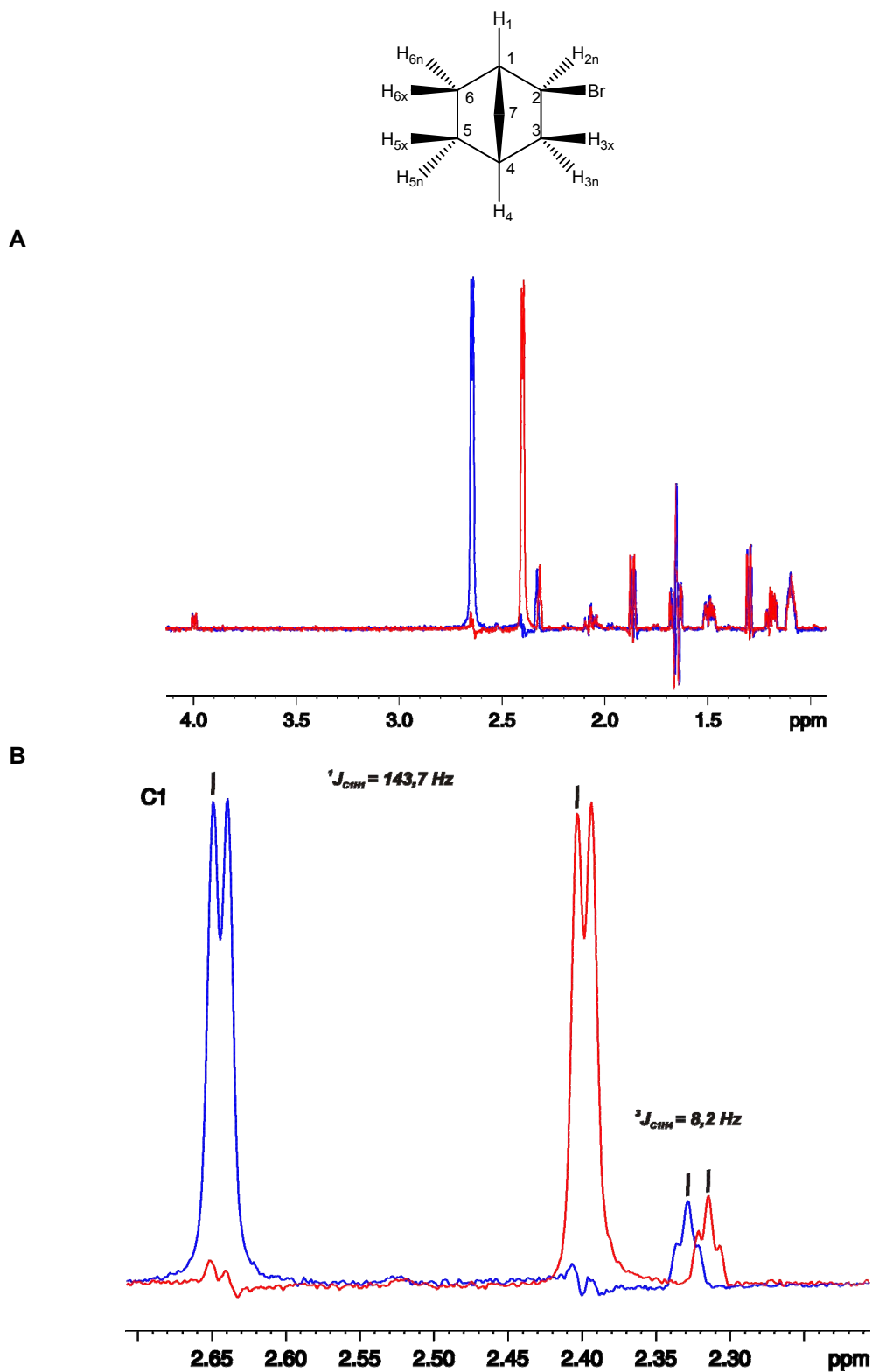


Figura 62. 62A - Sub-espectro em uma dimensão do carbono C_1 do 2-exo-bromonorbornano. 62B - Expansão do sub-espectro do C_1 para a região dos hidrogênios H_1 e H_4 . É possível observar os multipletes que fornecem as constantes de acoplamentos $^1J_{C1H1}$ e $^3J_{C1H4}$ do 2-exo-bromonorbornano em $CDCl_3$. (600 MHz)

Por definição as constantes de acoplamento J serão positivas quando os acoplamentos J causarem a estabilização dos estados de *spin* que apresentarem arranjo antiparalelo e desestabilização do arranjo paralelo. Os acoplamentos J serão negativos quando ocorrer o oposto. A Figura 63 mostra uma explicação na forma de diagramas de energia para o caso de dois núcleos magnéticos AX (C e H). As transições α e β , indicadas nos diagramas são referentes às linhas das frequências observadas nos espectros. Podemos notar que para acoplamentos positivos e negativos há inversão na energia dessas frequências. Isto ocorre porque existe uma inversão dos estados que são estabilizados. No caso da Figura 63A o acoplamento de AX estabiliza os estados de *spin* antiparalelos e na Figura 63B os estados de *spin* paralelos.¹¹⁸

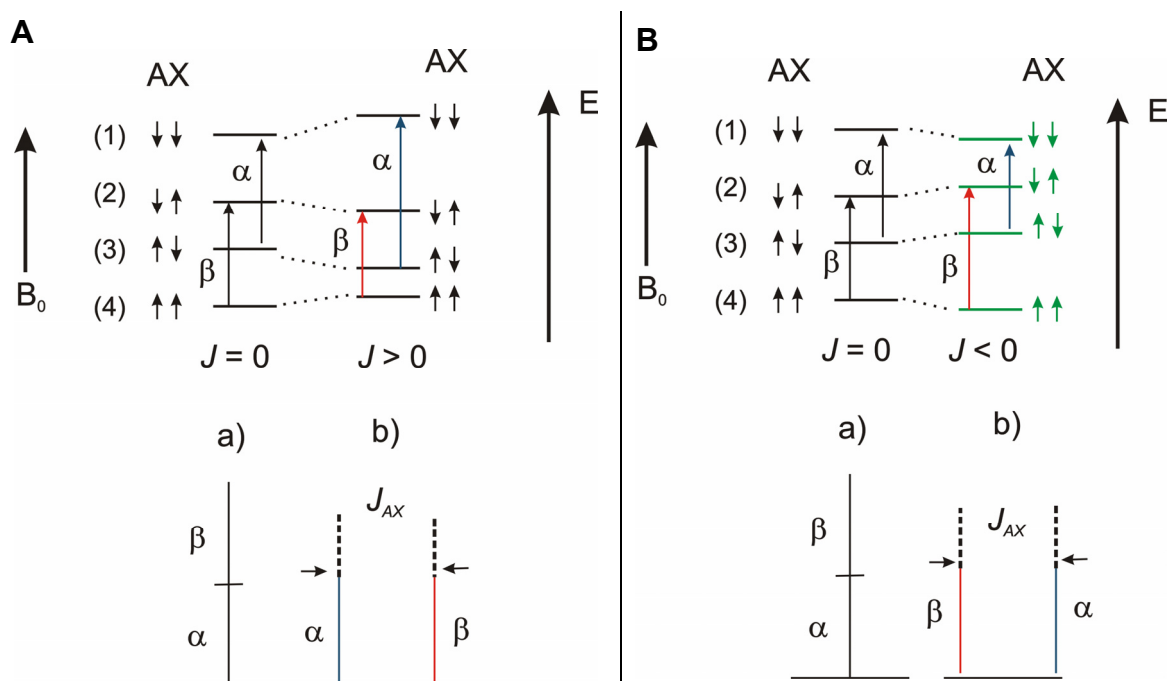


Figura 63. Diagrama de níveis de energia para dois núcleos magnéticos AX: A - Diagrama para um acoplamento J positivo; B - Diagrama para um acoplamento J negativo.

Na Figura 64 é mostrada uma expansão do sub-espectro mostrado na Figura 62A, destacando a região dos outros hidrogênios (H_{5n} , H_{6x} , H_{6n} , H_{7s} e H_{7a}) que acoplam com o carbono C_1 na molécula 2-exo-bromonorbornano. É possível observar que os acoplamentos $^2J_{CH}$ possuem os multipletes β (vermelho/IP-AP) a direita dos multipletes α (azul/IP+AP), padrão inverso do observado para o

acoplamento $^1J_{CH}$. Este comportamento pode ser explicado pelos diagramas mostrado na Figura 63. Podemos generalizar uma regra para núcleos com *spin* 1/2 e razão magnetogírica positiva. Esta regra é que constantes de acoplamento serão negativas para núcleos separados por um número par de ligações químicas (2J e 4J), e positivas para um número ímpar de ligações químicas (1J e 3J).

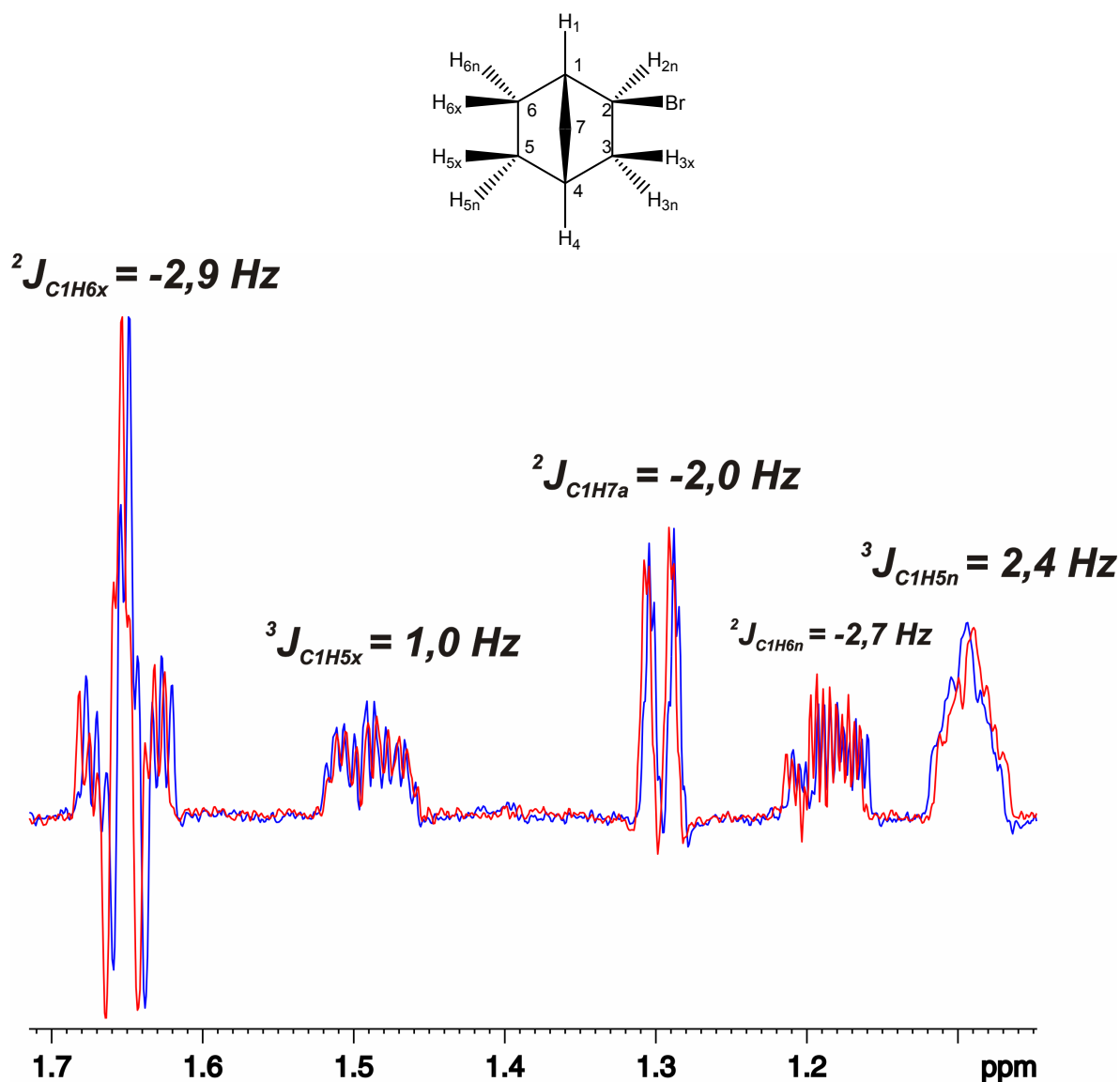


Figura 64. Expansão do sub-espectros do C₁ para a região dos hidrogênios H_{5n}, H_{6x}, H_{6n}, H_{7s} e H_{7a} para a molécula do 2-exo-bromonorbornano.(CDCl₃-600 MHz)

4.2 - Assimetria nas constantes de acoplamento $^3J_{C1H4}$ e $^3J_{C4H1}$ na norcânfora e seus derivados.

Neste tópico iremos explicar a assimetria entre as constantes de acoplamento $^3J_{C1H4}$ e $^3J_{C4H1}$ através da utilização dos cálculos teóricos.

Nas Tabelas 8 e 9 é possível observar os valores dos quatro termos que descrevem teoricamente a constante de acoplamento $^3J_{CH}$ e também é possível observar o valor determinado experimentalmente para os derivados da norcânfora e do norbornano, respectivamente. Podemos notar boa concordância entre os valores experimentais e calculados das constantes de acoplamentos. Em todos os acoplamentos J_{CH} calculados o termo SD é praticamente zero, enquanto os termos PSO e DSO se cancelam, sendo a constante de acoplamento descrita exclusivamente pelo termo de Contato de Fermi (FC). O composto **6** (Tab. 2) foi estudado apenas de maneira teórica.

Tabela 8. Acoplamento $^3J_{CH}$ teórico (Hz) (obtido com o método B3LYP e função de base EPR-III) e experimental (Hz) para os derivados da norcânfora (1-6).

$^3J_{C1H4}$						
	FC	SD	PSO	DSO	Total	Exp
(1)	4,9	-0,02	0,40	-0,45	4,8	4,9
(2)	5,0	-0,02	0,39	-0,41	5,0	4,9
(3)	5,0	-0,02	0,39	-0,38	5,0	5,0
(4)	4,8	-0,02	0,39	-0,39	4,8	4,8
(5)	5,1	-0,02	0,39	-0,40	5,1	4,9
(6)	6,5	-0,02	0,41	-0,44	6,5	- ^a
$^3J_{C4H1}$						
	FC	SD	PSO	DSO	Total	Exp
(1)	9,3	-0,02	0,42	-0,45	9,0	8,9
(2)	8,6	-0,02	0,40	-0,42	8,6	8,3
(3)	8,8	-0,02	0,39	-0,38	8,8	8,4
(4)	8,4	-0,02	0,40	-0,39	8,4	8,0
(5)	8,9	-0,02	0,40	-0,41	8,9	8,5
(6)	8,9	-0,01	0,43	-0,44	8,9	- ^a

^a composto estudado teoricamente

Tabela 9. Acoplamento $^3J_{CH}$ teórico (Hz) (obtido com o método B3LYP e função de base EPR-III) e experimental (Hz) para os derivados do norbornano (7-13).

$^3J_{C1H4}$						
	FC	SD	PSO	DSO	Total	Exp
(7)	8,4	-0,02	0,41	-0,44	8,4	8,3
(8)	7,2	-0,02	0,42	-0,44	7,1	7,3
(9)	8,4	-0,02	0,42	-0,44	8,4	8,3
(10)	8,5	-0,02	0,42	-0,43	8,5	8,3
(11)	8,6	-0,02	0,42	-0,39	8,6	8,2
(12)	8,6	-0,02	0,42	-0,42	8,6	8,4
(13)	7,2	-0,02	0,42	-0,45	7,2	7,3

$^3J_{C4H1}$						
	FC	SD	PSO	DSO	Total	Exp
(7)	9,7	-0,02	0,43	-0,44	9,8	9,7
(8)	9,3	-0,01	0,42	-0,45	9,2	9,0
(9)	9,4	-0,02	0,43	-0,45	9,4	8,2
(10)	9,5	-0,02	0,43	-0,43	9,4	9,2
(11)	9,4	-0,02	0,43	-0,39	9,4	9,0
(12)	9,3	-0,2	0,42	-0,42	9,3	9,3
(13)	9,1	-0,01	0,43	-0,44	9,1	8,9

Podemos observar na Tabela 8 que a constante de acoplamento $^3J_{C1H4}$ está em torno de 5,0 Hz para os compostos de **1-5**. Este valor é pequeno considerando que o ângulo diedro entre os átomos que se acoplam ($C_1-C_7-C_4-H_4$) está em torno de $180,0^\circ$ (Tab 10). Para os mesmos compostos, o acoplamento $^3J_{C4H1}$ apresenta um valor em torno de 9,0 Hz (Tab. 8). Este comportamento para o acoplamento $^3J_{C1H4}$, está em desacordo com o trabalho de Aydin e Günther,⁵¹ onde acoplamentos $^3J_{CH}$ com ângulos diedro em torno de $180,0^\circ$ possuem valores de 9,0 Hz (Tab. 10).

Tabela 10. Ângulos diedro e de ligação (graus) obtidos com os cálculos de otimização de geometria com o funcional B3LYP e as funções de bases aug-cc-pVTZ e principais interações hiperconjugativas (kcal mol⁻¹) obtidas com a análise NBO.

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)	(13)
ϕ C ₁ -C ₇ -C ₄ -H ₄	180,0	180,0	180,0	179,0	179,0	179,0	179,0	180,0	180,0	179,0	178,0	179,0	179,0
ϕ C ₄ -C ₇ -C ₁ -H ₁	179,0	178,0	177,0	178,0	177,0	179,0	179,0	180,0	179,0	179,0	180,0	180,0	179,0
$\angle$ C ₁ -C ₂ -C ₃	105,0	105,0	105,0	105,0	106,0	103,0	103,0	102,0	103,0	103,0	103,0	104,0	105,0
$\angle$ C ₄ -C ₃ -C ₂	102,0	102,0	102,0	103,0	102,0	103,0	103,0	103,0	103,0	103,0	103,0	103,0	102,0
$\sigma_{C1-C7} \rightarrow \pi^*_{C2=X}$	2,2	2,3	2,2	2,0	2,3	2,2	-	-	-	-	-	-	2,0
$\sigma_{C1-C7} \rightarrow \sigma^*_{C2=X}^a$	3,8	3,9	3,8	4,0	3,8	4,7	-	4,3	-	-	-	-	4,0
$\sigma_{C3-C4} \rightarrow \sigma^*_{C2=X}^a$	4,8	4,2	4,5	4,4	5,0	5,6	1,1	1,4	1,0	2,0	2,4	2,7	5,1

^aX= O, S, CH₂

Uma análise completa das interações hiperconjugativas obtidas com os cálculos de NBO,⁵³ mostrou que as interações hiperconjugativas mais significativas e que podem explicar a assimetria dos acoplamentos $^3J_{C1H4}$ e $^3J_{C4H1}$ são aquelas apresentadas na Tabela 10.

Também analisamos os comprimentos das ligações químicas envolvidas nos caminhos dos acoplamentos $^3J_{CH}$ (C₁-C₇-C₄-H₁ e C₄-C₇-C₁-H₄), para avaliar algum efeito destes comprimentos nas constantes de acoplamento $^3J_{C1H4}$ e $^3J_{C4H1}$. Os comprimentos de ligações obtidos teoricamente são mostrados na Tabela 11.

Tabela 11. Comprimento das ligações (Å) presente nos caminhos dos acoplamentos $^3J_{C1H4}$ e $^3J_{C4H1}$. Os valores foram obtidos com cálculos de otimização realizados com método B3LYP e funções de bases aug-cc-pVTZ.

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)	(13)
r_{C1-H1}	1,085	1,085	1,085	1,085	1,085	1,085	1,087	1,088	1,087	1,086	1,086	1,085	1,087
r_{C1-C7}	1,542	1,541	1,540	1,542	1,539	1,546	1,540	1,540	1,541	1,539	1,539	1,539	1,545
r_{C7-C4}	1,544	1,544	1,544	1,547	1,545	1,541	1,540	1,544	1,541	1,541	1,541	1,541	1,542
r_{C4-H4}	1,087	1,086	1,085	1,086	1,087	1,087	1,088	1,088	1,088	1,088	1,088	1,088	1,088
Σ	5,258	5,256	5,254	5,260	5,256	5,259	5,255	5,260	5,257	5,254	5,254	5,253	5,267

Podemos observar na Tabela 11 que os comprimentos de ligações não apresentam variações significativas entre os compostos **1-5**, que possuem a assimetria observada, bem como para os compostos **6-13** que não apresentam assimetria significativa. Desta forma descartamos qualquer efeito dos comprimentos das ligações químicas envolvidas nos caminhos dos acoplamentos. É importante destacar que as ligações C₁-C₇ e C₄-C₇ estão presentes, simultaneamente, no caminho dos dois acoplamentos $^3J_{C_1H_4}$ e $^3J_{C_4H_1}$ e influenciariam de forma semelhante as duas constantes. Logo, teríamos que observar com maior atenção os comprimentos das ligações C₁-H₁ e C₄-H₁, os quais possuem valores semelhantes (Tabela 11) em todos os compostos, não podendo, portanto, ser utilizado para justificar a assimetria das constantes de acoplamento.

É conhecido e muito discutido na literatura que as interações hiperconjugativas são importantes na transmissão do termo de contato de Fermi para acoplamentos entre núcleos a longa distância.⁴⁴ Assim, acreditamos que o comportamento observado para os acoplamentos $^3J_{C_1H_4}$ e $^3J_{C_4H_1}$ dos compostos **1-5** (Tab. 8), provavelmente, está sendo causado por interações hiperconjugativas que envolvem ligações químicas dos caminhos dos acoplamento com o grupo carbonila. Para verificar a influência do grupo carbonila na assimetria observada entre os acoplamentos $^3J_{C_1H_4}$ e $^3J_{C_4H_1}$ dos compostos **1-5**, realizamos uma comparação com os compostos **6-12** (Tab. 9), que não apresentam o grupo carbonila na sua estrutura.

A partir da comparação dos acoplamentos mostrados nas Tabelas 8 e 9 acreditamos que a diferença existente entre os acoplamentos $^3J_{C_1H_4}$ e $^3J_{C_4H_1}$ é originada principalmente pela redução do acoplamento $^3J_{C_1H_4}$. Foi discutido previamente na literatura^{42,44} que as interações hiperconjugativas que retiram carga (densidade eletrônica) do caminho do acoplamento $^3J_{CH}$ causam uma diminuição deste. Para o caso dos compostos **1-5**, são duas as interações hiperconjugativas $\sigma_{C_1-C_7} \rightarrow \pi^*_{C_2=O}$ e $\sigma_{C_1-C_7} \rightarrow \sigma^*_{C_2=O}$ (Tab. 10) envolvendo o grupo carbonila, que retiram densidade eletrônica do caminho do acoplamento de ambas

as constantes ${}^3J_{C1H4}$ e ${}^3J_{C4H1}$ ($C1-C7-C4-H4$ e $C4-C7-C1-H1$), o que levaria à diminuição de ambas (Fig. 65).

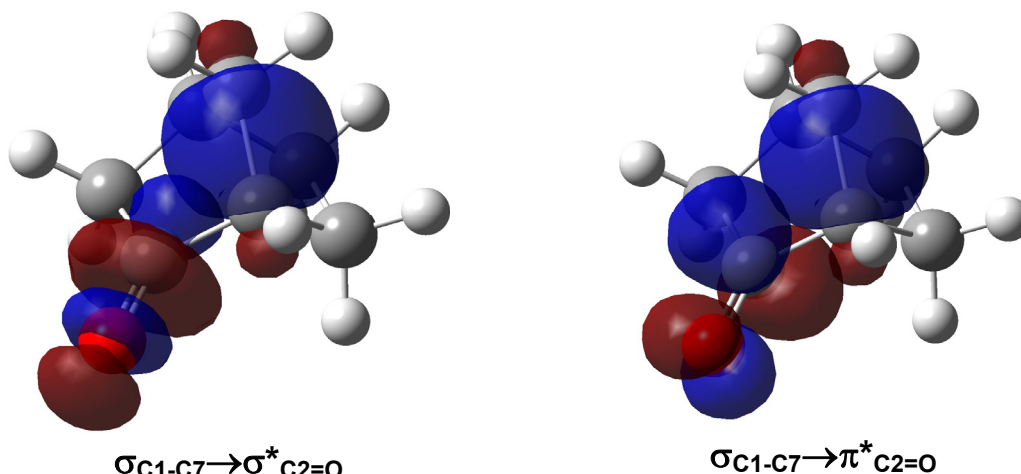


Figura 65. Interações de orbitais $\sigma_{C1-C7} \rightarrow \sigma^*_{C2=O}$ e $\sigma_{C1-C7} \rightarrow \pi^*_{C2=O}$, que leva a diminuição de ambos os acoplamentos ${}^3J_{C1H4}$ e ${}^3J_{C4H1}$ por retirar carga do caminho do acoplamento.

Na Tabela 10, é possível observar que existe uma terceira interação hiperconjugativa $\sigma_{C4-C3} \rightarrow \sigma^*_{C2=O}$ para os compostos **1-5** (Fig. 66). Tal interação hiperconjugativa define um caminho adicional a quatro ligações (aumento da transmissão do acoplamento *via* quatro ligações) para o acoplamento ${}^{3,4}J_{C4H1}$ ($C4-C3-C2-C1-H1$), mas não para ${}^3J_{C1H4}$, pois no caso deste último não existe nenhuma interação que favoreça a transmissão *via* quatro ligações.

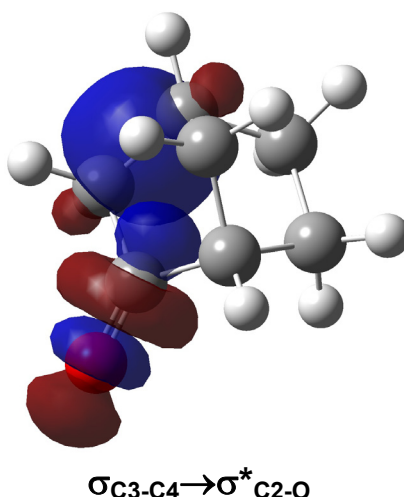


Figura 66. Interação de orbital $\sigma_{C3-C4} \rightarrow \sigma^*_{C2=O}$ responsável pelo aumento da transmissão do acoplamento ${}^{3,4}J_{C4H1}$ a quatro ligações.

Este caminho adicional a quatro ligações para o acoplamento $^{3,4}J_{C4H1}$ é bastante similar ao acoplamento observado em sistemas homoalílicos,¹¹⁹ sendo que para o caso dos sistemas alílicos, o orbital antiligante envolvido é do tipo π^* , enquanto para os nossos sistemas moleculares o orbital é do tipo σ^* (Fig. 67).

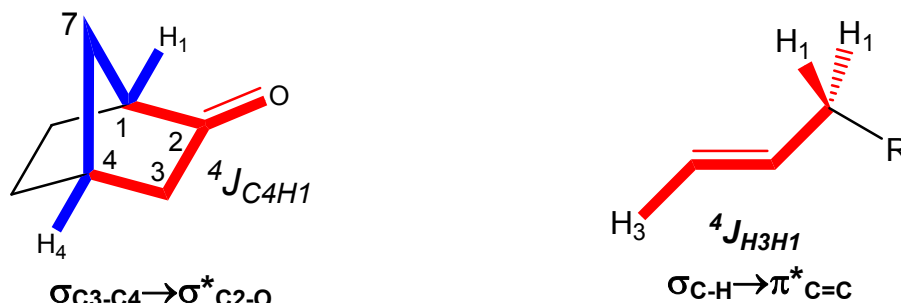


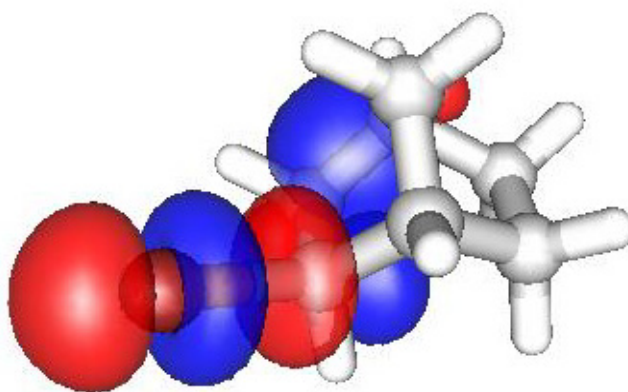
Figura 67. Comparação entre o caminho a quatro ligações em nossos sistemas moleculares e os sistemas homoalílicos.

Portanto, podemos explicar o comportamento observado para a constante de acoplamento $^3J_{C4H1}$ e $^3J_{C1H4}$ dos compostos **1-5** da seguinte maneira: as interações hiperconjugativas $\sigma_{C1-C7} \rightarrow \sigma^*_{C2=O}$ e $\sigma_{C1-C7} \rightarrow \pi^*_{C2=O}$ são responsáveis pela diminuição da transmissão do contato de Fermi para as duas constantes $^3J_{C1H4}$ e $^{3,4}J_{C4H1}$ via caminho a três ligações. Entretanto, para o caso do acoplamento $^{3,4}J_{C4H1}$ a interação $\sigma_{C4-C3} \rightarrow \sigma^*_{C2=O}$ recupera parte da transmissão do contato de Fermi que havia sido diminuída pelas interações $\sigma_{C1-C7} \rightarrow \sigma^*_{C2=O}$ e $\sigma_{C1-C7} \rightarrow \pi^*_{C2=O}$ via caminho a três ligações, por um caminho a quatro ligações (C4-C3-C2-C1-H1) o que aumenta a eficiência do acoplamento. Este caminho adicional a quatro ligações é aumentado pela interação hiperconjugativa $\sigma_{C4-C3} \rightarrow \sigma^*_{C2=O}$, e define a assimetria das constantes $^3J_{C1H4}$ e $^{3,4}J_{C4H1}$ nos derivados **1-5**.

Para demonstrar que tais interações hiperconjugativas estão realmente influenciando o comportamento dos acoplamentos $^3J_{C1H4}$ e $^{3,4}J_{C4H1}$ dos compostos **1-5**, resolvemos estudar os derivados **6** e **13** (Tab 9) os álcoois **7** e **8**, e os derivados halogenados do norbornano **9-12** (Tab. 9). Observamos nos resultados apresentados na Tabela 9, que para os compostos **7-12** ocorreu uma significativa diminuição na assimetria entre os acoplamentos $^3J_{C1H4}$ e $^{3,4}J_{C4H1}$. Em tais compostos não são observadas as interações hiperconjugativas do tipo

$\sigma_{C1-C7} \rightarrow \sigma^*_{C2-X}$ e $\sigma_{C1-C7} \rightarrow \pi^*_{C2=X}$ (Tab. 10). A ausência de tais interações hiperconjugativas e a menor assimetria observada para os acoplamentos $^3J_{C1H4}$ e $^3J_{C4H1}$ comprova que tais interações são as responsáveis pela diminuição nos compostos **1-5** da transmissão dos referido acoplamentos *via* mecanismo a três ligações.

Apesar da menor assimetria observada para os acoplamentos dos compostos **7-12**, ela ainda existe. Podemos notar na Tabela 9, que o acoplamento $^3J_{C1H4}$ tem valores em torno de 8,5 Hz enquanto o acoplamento $^{3,4}J_{C4H1}$ apresenta valores em torno de 9,5 Hz. Isto é causado pela interação $\sigma_{C4-C3} \rightarrow \sigma^*_{C2-X}$ (Fig. 68), que nos compostos **7** e **9-12**, também define uma transmissão do acoplamento $^3J_{C1H4}$ *via* um caminho a quatro ligações para o acoplamento ($^{3,4}J_{C4H1}$).



$\sigma_{C3-C4} \rightarrow \sigma^*_{C2-X}$

Figura 68. Interação de orbitais $\sigma_{C3-C4} \rightarrow \sigma^*_{C2-X}$ (X = OH, F, Cl, Br e I) responsável pela pequena assimetria existente nos acoplamentos $^3J_{C1H4}$ e $^{3,4}J_{C4H1}$ nos derivados do 2-exo-X-norbornano.

No caso do composto **8** (substituinte OH com orientação *endo*) observamos uma particularidade. Neste exemplo, existe uma interação hiperconjugativa $\sigma_{C1-C7} \rightarrow \sigma^*_{C2-OH}$ (Fig. 69), que também leva a uma redução do valor do acoplamento $^3J_{C1H4}$. Conforme mostrado na Tabela 9, o composto **8** apresenta a maior assimetria entre os derivados do norbornano ($^3J_{C1H4} = 7,3$ Hz e $^{3,4}J_{C4H1} = 9,0$ Hz). Isto prova que a interação $\sigma_{C1-C7} \rightarrow \sigma^*_{C2-O}$ diminui a transmissão do acoplamento $^3J_{C1H4}$, *via* caminho a três ligações, comprovando que a orientação do substituinte também é importante para o

comportamento do acoplamento, pois tal orientação causa efeito nas interações hiperconjugativas.

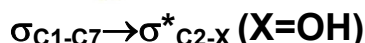
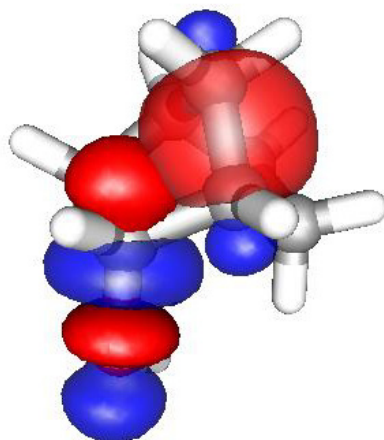


Figura 69. Interação de orbitais $\sigma_{C1-C7} \rightarrow \sigma^*_{C2-X}$ ($X = OH$) responsável pela assimetria entre os acoplamentos $^3J_{C1H4}$ e $^{3,4}J_{C4H1}$ no 2-*endo*-norbornanol (**8**)

Este resultado observado para o composto **8** é interessante, pois Aydin e Günther,⁵¹ haviam discutido em seu trabalho que a presença de substituintes no caminho do acoplamento $^3J_{CH}$ não exercia influencia significativa. Porém, no caso dos derivados do norbornano **7-12**, a orientação do substituinte exerce algum efeito no acoplamento $^3J_{CH}$, como foi notado no caso do álcool **8**.

Os compostos **6** e **13** foram estudados para que pudéssemos realizar uma comparação dos resultados obtidos com os derivados da norcânfora, pois no caso de **6** e **13**, a troca do grupo carbonila $C=O$ por um grupo $C=C$ e $C=S$ leva a uma mudança no caráter doador e receptor dos orbitais σ_{C-X} , $\pi_{C=X}$, σ^*_{C-X} e $\pi^*_{C=X}$. Vale ressaltar que o composto **6** foi estudado apenas de maneira teórica.

Os resultados observados em **6** e **13** são muito interessantes e corroborarão as explicações propostas. Podemos notar que a assimetria existente entre os acoplamentos $^3J_{C1H4}$ e $^{3,4}J_{C4H1}$ nos compostos **6** e **13** ($^3J_{C1H4} \sim 7,0$ Hz e $^{3,4}J_{C4H1} \sim 9,0$ Hz) é menor que a observada para norcânfora e seus derivados (**1-5**).

Nos compostos **6** e **13** ambas as interações hiperconjugativas $\sigma_{C1-C7} \rightarrow \sigma^*_{C2-X}$ e $\sigma_{C1-C7} \rightarrow \pi^*_{C2=X}$ estão presentes (Fig 65), entretanto para os grupos

C=C e C=S existe a retro-doação (“back donation”) $\pi_{C2-X} \rightarrow \sigma^*_{C1-C7}$ (Fig. 70). Esta retro-doação não existe no caso dos compostos **1-5**, conforme pôde ser observado na análise NBO (Tab. 10), porque o orbital ligante π da carbonila ($\pi_{C2=O}$) possui menor energia em comparação aos orbitais π dos grupos C=C e C=S ($\pi_{C2=C}$ e $\pi_{C2=S}$).

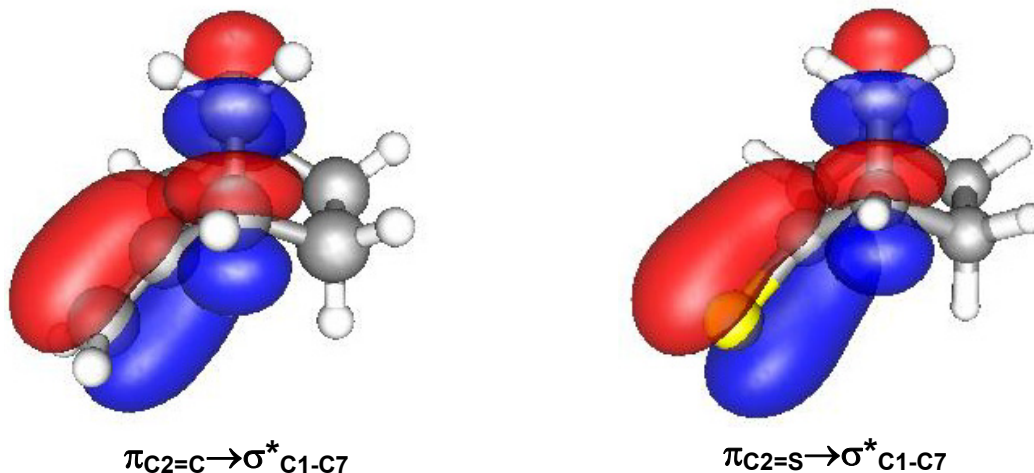


Figura 70. Interação de orbital $\pi_{C2=C} \rightarrow \sigma^*_{C1-C7}$ e $\pi_{C2=S} \rightarrow \sigma^*_{C1-C7}$ responsável pela diminuição da assimetria entre $^3J_{C1H4}$ e $^3J_{C4H1}$ nos compostos **6** e **13**.

Para os compostos **6** e **13**, a interação $\pi_{C2-X} \rightarrow \sigma^*_{C1-C7}$ tem energia em torno de 1,5 kcal mol⁻¹, e recupera parte da densidade eletrônica (aumentando a transmissão do contato de Fermi) retirada do caminho a três ligações C₁-C₇-C₄-H₄ pelas interações $\sigma_{C1-C7} \rightarrow \pi^*_{C2=X}$ e $\sigma_{C1-C7} \rightarrow \sigma^*_{C2=X}$ (X = C e S), o que deixa o acoplamento $^3J_{C1H4}$ semelhante aos obtidos pela equação de Aydin e Günther⁵¹ (9 Hz).⁴³ Ressaltamos que apesar da energia da interação $\sigma_{C2-X} \rightarrow \sigma^*_{C1-C7}$ ser menor que a energia das interações $\sigma_{C1-C7} \rightarrow \sigma^*_{C2-X}$ e $\sigma_{C1-C7} \rightarrow \pi^*_{C2=X}$ (C e S) tal fato não é considerado, pois estamos realizando uma análise apenas qualitativa das interações hiperconjugativas.

5 – CONCLUSÃO

Para a determinação das constantes de acoplamento ${}^nJ_{CH}$ podemos concluir que o experimento HSQMBC é útil para determinar acoplamentos ${}^nJ_{CH}$ à longa distância, desde que, os sinais de hidrogênio apresentem boa resolução. Outro ponto que vale ressaltar é que com a aplicação desta técnica é possível obter os valores dos acoplamentos ${}^nJ_{CH}$ ($n = 2, 3$, e 4) para carbonos não hidrogenados.

Observamos que foi possível determinar com boa precisão as constantes de acoplamento do crotonato de etila, pois o espectro de hidrogênio apresenta uma ótima resolução e boa dispersão entre os sinais. Entretanto, para a determinação dos acoplamentos entre os átomos da cabeça de ponte da norcânfora e derivados concluímos que o experimento HSQMBC se mostrou ineficaz, devido à baixa resolução apresentada pelos sinais dos hidrogênios da cabeça de ponte. Esta baixa resolução está associada ao fato dos hidrogênios da cabeça de ponte possuírem muitos acoplamentos homonucleares, o que deixa as correlações dos acoplamentos ${}^3J_{C1H4}$ e ${}^3J_{C4H1}$ muito distorcidas, impossibilitando a determinação precisa dos valores dos acoplamentos. Para a utilização deste experimento seria necessária a aplicação do ajuste que é proposto na literatura,⁴⁸ desta maneira deixamos de aplicar este experimento em nossos estudos.

Com relação à aplicação do HSQC-TOCSY-IPAP concluímos que é uma técnica bastante adequada para a determinação experimental dos acoplamentos ${}^nJ_{CH}$ ($n = 1, 2, 3$ e 4) em nossos sistemas moleculares, porém observamos o problema da sobreposição das correlações TOCSY com acoplamentos ${}^1J_{CH}$ (HSQC), desta forma introduzimos as modificações pertinentes no experimento. Tal modificação consistiu em editar a seqüência original do HSQC-TOCSY-IPAP e obter separadamente as correlações TOCSY das correlações HSQC. Observamos que esta modificação não causou grandes problemas de sensibilidade, conforme mostrado, e solucionou de forma satisfatória os problemas de sobreposição. Entretanto, a seqüência foi recentemente desenvolvida e necessita de maiores aplicações para avaliar de forma satisfatória sua funcionalidade.

Quanto aos cálculos teóricos, observamos que foi obtida uma boa correlação entre valores experimentais e calculados das constantes de acoplamento o que nos leva a concluir que o nível de teoria utilizado descreveu corretamente os sistemas moleculares estudados.

Com relação à assimetria existente entre os valores dos acoplamentos $^3J_{C1H4}$ e $^{3,4}J_{C4H1}$ para a norcânfora e seus derivados (**1-5**), concluímos que o acoplamento $^3J_{C1H4}$ não segue a relação do tipo Karplus, pois conforme mostrado, o acoplamento $^3J_{C1H4}$ apresenta um valor pequeno considerando o ângulo diedro entre C₁-C₇-C₄-H₁ que é de ~180,0°. Desta forma após a análise das interações hiperconjugativas, ambos os acoplamentos $^3J_{C1H4}$ e $^3J_{C4H1}$ deveriam apresentar uma redução em seus valores, devido as interações hiperconjugativas $\sigma_{C1-C7} \rightarrow \pi^*_{C2=O}$ e $\sigma_{C1-C7} \rightarrow \sigma^*_{C2=O}$ que retiram carga dos caminhos dos acoplamentos C₁-C₇-C₄-H₄ e C₄-C₇-C₁-H₁ de ambas as constantes $^3J_{C1H4}$ e $^3J_{C4H1}$. Entretanto, observamos que a existência de uma terceira interação $\sigma_{C3-C4} \rightarrow \sigma^*_{C2=O}$ recupera parte da densidade de carga para o acoplamento $^3J_{C4H1}$ através de um caminho adicional a quatro ligações (C₄-C₃-C₂-C₁-H₁), fazendo com que a constante agora seja $^{3,4}J_{C4H1}$ e possua valores mais próximos dos valores descritos pela equação de Aydin e Günther.⁵¹ Concluimos ainda, que para os compostos **6** e **13**, a menor assimetria entre os acoplamentos $^3J_{C1H4}$ e $^{3,4}J_{C4H1}$ se deve a energia dos orbitais ligantes $\pi_{C2=X}$ (X = C e S) ser maior que a energia do orbital ligante $\pi_{C2=O}$. Isto causa uma interação de retro-doação do tipo $\pi_{C2=X} \rightarrow \sigma^*_{C1-C7}$, que recupera parte da densidade de carga do caminho *via* três ligações para o acoplamento $^3J_{C1H4}$ (C₁-C₇-C₄-H₄) diminuindo assim a assimetria entre $^3J_{C1H4}$ e $^{3,4}J_{C4H1}$ nos compostos **6** e **13**. Podemos concluir também, que para os compostos **1-5** não existe influência significativa do substituinte α -carbonílico nos acoplamentos estudados.

Para os compostos **7-12** concluímos que a não existência das interações $\sigma_{C1-C7} \rightarrow \pi^*_{C2=O}$ e $\sigma_{C1-C7} \rightarrow \sigma^*_{C2=O}$ justifica os valores observados para os acoplamentos $^3J_{C1H4}$, que são mais próximos dos valores descritos por Aydin e Günther.⁵¹ Já os acoplamentos $^{3,4}J_{C4H1}$, apresentam valores de 9,5 Hz devidos aos múltiplos caminhos a três (C₄-C₇-C₁-H₁) e quatro ligações (C₄-C₃-C₂-C₁-H₁), sendo este último causado pela interação $\sigma_{C3-C4} \rightarrow \sigma^*_{C2-X}$

(X = O, F, Cl, Br e I). Para o composto **12** concluímos que a maior assimetria é causada pela interação $\sigma_{C1-C7} \rightarrow \sigma^*_{C2-O}$ que retira densidade eletrônica do caminho C₁-C₇-C₄-H₄.

6 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

-
- 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 J. R. Tolman, J. H. Prestegard, *J. Magn. Reson. B* 112 (1996) 245.
- ⁴ G. W. Vuister, T. Yamazaki, D. A. Torchia, A. Bax, *J. Biomol. NMR.* 3 (1993) 297.
- ⁵ S. S. Hu, S. Grzesiek, A. Bax, *J. Am. Chem. Soc.* 119 (1997) 1803.
- ⁶ F. Lohr, H. Ruterjans, *J. Am. Chem. Soc.* 119 (1997) 1468.
- ⁷ A. Pardi, *Methods Enzymol.* 261 (1995) 350.
- ⁸ S. S. Wijimenga, M. M. W. Mooren, C. W. Hilbers, in: G. C. K. Roberts (Ed.), *NMR of Macromolecules*, Oxford, Oxford, 1993.
- ⁹ A. C. Wang, A. Bax, *J. Am. Chem. Soc.* 118 (1996) 2483.
- ¹⁰ M. J. Minch, *Concepts Magn. Reson.* 6 (1994) 41.
- ¹¹ N. Juranic, P. K. Ilich, J. Macura, *J. Am. Chem. Soc.* 117 (1995) 405.
- ¹² M. P. Freitas, R. Rittner, C. F. Tormena, R. J. Abraham, *J. Phys. Org. Chem.* 14 (2001) 317.
- ¹³ M. P. Freitas, R. Rittner, C. F. Tormena, R. J. Abraham, *Spectrochim. Acta A* 61 (2005) 1771.
- ¹⁴ C. F. Tormena, M. P. Freitas, R. Rittner, R. J. Abraham, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 6 (2004) 1152.
- ¹⁵ E. Kleinpeter, A. Koch, K. Pihlaja, *Tetrahedron* 61 (2005) 7349.
- ¹⁶ L. C. Dias, M. A. B. Ferreira, C. F. Tormena, *J. Phys. Chem. A* 112 (2008) 232.
- ¹⁷ P. R. Anizelli, J. D. Vilcachagua, A. Cunha Neto, C. F. Tormena, *J. Phys. Chem. A* 112 (2008) 8785.
- ¹⁸ R. H. Contreras, P. F. Provasi, F. P. dos Santos, C. F. Tormena, *Magn. Reson. Chem.* 47 (2009) 113.
- ¹⁹ J. V. Coelho, M. P. Freitas, C. F. Tormena, R. Rittner, *Magn. Reson. Chem.* 47 (2009) 348.
- ²⁰ M. Karplus, *J. Chem. Phys.* 30 (1959) 11.
- ²¹ M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.* 85 (1963) 2870.
- ²² C. A. G. Haasnoot, F. A. A. M. De Leeuw, C. Altona, *Tetrahedron* 36 (1980) 2783.
- ²³ W. A. Thomas, *Prog. NMR Spectrosc.* 30 (1997) 183.
- ²⁴ M. Barfield, W. B. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* 114 (1992) 1574.
- ²⁵ W. B. Smith, M. Barfield, *Magn. Reson. Chem.* 31 (1993) 696.
- ²⁶ K. Imai, E. Osawa, *Magn. Reson. Chem.* 28 (1990) 668.

-
- ²⁷ E. Osawa, T. Ouchi, N. Saito, M. Yamato, O.-S. Lee, M.-K. Seo, *Magn. Reson. Chem.* 30 (1992) 1104.
- ²⁸ C. Altona, J. H. Ippel, A. J. A. W. Hoekzema, C. Erkelens, M. Groesbeek, L. A. Donders, *Magn. Reson. Chem.* 27 (1989) 564.
- ²⁹ C. Altona, R. Francke, R. De Haan, J. H. Ippel, G. J. Daalmans, A. J. A. W. Hoekzema, J. Van Vijk, *Magn. Reson. Chem.* 32 (1994) 670.
- ³⁰ E. Diez, J. San Fabian, J. Guilleme, C. Altona, L. A. Donders, *Mol. Phys.* 68 (1989) 49.
- ³¹ L. A. Donders, F. A. A. M. De Leeuw, C. Altona, *Magn. Reson. Chem.* 27 (1989) 556.
- ³² J. Guilleme, J. San-Fabian, E. Diez, F. Bermejo, A. Esteban, *Mol. Phys.* 68 (1989) 65.
- ³³ M. P. Freitas, C. F. Tormena, R. Rittner, R. J. Abraham, *J. Mol. Struct.* 734 (2005) 211.
- ³⁴ M. P. Freitas, C. F. Tormena, R. Rittner R. J. Abraham, *J. Phys. Org. Chem.* 16 (2002) 27.
- ³⁵ C. C. Bocca, E. A. Basso, B. C. Fiorin, C. F. Tormena, F. P. dos Santos, *J. Phys. Chem. A* 110 (2006) 9438
- ³⁶ J. C. Cedran, F. P. dos Santos, E. A. Basso, C. F. Tormena, *J. Phys. Chem. A* 111 (2007) 11701.
- ³⁷ C. F. Tormena, R. Rittner, R. H. Contreras, J. E. Peralta, *J. Phys. Chem. A* 108 (2004) 7762.
- ³⁸ J. I. Musher, *Mol. Phys.* 6 (1963) 93
- ³⁹ P. Laszlo, P. Von Rague-Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* 86 (1964) 1171.
- ⁴⁰ P. M. Subramanian, M. T. Emerso, N. A. Le Bel, *J. Org. Chem.* 30 (1965) 2624.
- ⁴¹ A. P. Marchand, N. W. Marchand, A. L. Segre, *Tetrahedron Lett.* (1969) 5207
- ⁴² R. H. Contreras, J. E. Peralta, C. G. Giribet, M. C. Ruiz de Azuá, J. C. Facelli, *Annu. Rep. NMR Spectrosc.* 41 (2000) 55.
- ⁴³ R. J. Abraham, J. Fisher, *Magn. Reson. Chem.* 23 (1985) 862.
- ⁴⁴ R. H. Contreras, J. E. Peralta, *Prog. NMR Spectrosc.* 37 (2000) 321.
- ⁴⁵ R. Wasylischen, T. Schaefer, *Can. J. Chem.* 50 (1972) 2710.
- ⁴⁶ G. E. Martin, A. S. Zektzer, *Magn. Reson. Chem.* 26 (1988) 631
- ⁴⁷ T. Parella, F. Sánchez-Ferrando, A. Virgili, *Bull. Magn. Reson.* 14 (1992).
- ⁴⁸ B. L. Marquez, W. H. Gerwick, R. T. Williamson, *Magn. Reson. Chem.* 39 (2001) 499.
- ⁴⁹ V. Lacerda Jr, G. V. J. da Silva, M. G. Constantino, C. F. Tormena, R. T. Williamson, B. L. Marquez, *Magn. Reson. Chem.* 44 (2006) 95.
- ⁵⁰ V. Lacerda Jr, G. V. J. da Silva, M. G. Constantino, C. F. Tormena, R. T. Williamson, B. L. Marquez, *Magn. Reson. Chem.* 45 (2007) 82.

-
- ⁵¹ R. Aydin, H. Gunther, *Magn. Reson. Chem.* 28 (1990) 448.
- ⁵² V. Barone, J. E. Peralta, R. H. Contreras, *J. Comp. Chem.* 22 (2001) 1615.
- ⁵³ 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>
- ⁵⁴ M. Barfield, B. Chakrabarti, *Chem. Rev.* 69 (1969) 757.
- ⁵⁵ S. Sternehell, *Quart. Rev.* 23 (1969) 236.
- ⁵⁶ J. N. Murrell, *Prog. NMR. Spectrosc.* 6 (1970) 1.
- ⁵⁷ W. A. Thomas, *Annu. Rep. NMR. Spectrosc.* (1974) 6.
- ⁵⁸ H. Günther, G. Jikeli, *Chem. Rev.* 77 (1977) 599.
- ⁵⁹ K. E. Rowland, R.D. Thomas, *Magn. Reson. Chem.* 23 (1985) 916.
- ⁶⁰ V. Neirinck, R. Robert, R. Nardin, *Magn. Reson. Chem.* 31 (1993) 815.
- ⁶¹ M. Duncan, M.J. Gallagher, *Org. Magn. Reson.* 15 (1981) 37.
- ⁶² A. C. Diz, C.G. Giribet, C.C. Ruiz de Azúa, R. H. Contreras, *Int. J. Quantum Chem.* 37 (1990) 663.
- ⁶³ M. C. Ruiz de Azúa, A. C. Diz, C. G. Giribet, R. H. Contreras, I.D. Rae, *Int. J. Quantum Chem.* S20 (1986) 585.
- ⁶⁴ J. A. Pople, D. L. Beveridge, "Approximate Molecular Orbital Theory" McGraw-Hill, New York, 1970.
- ⁶⁵ J. Oddershede, in : Löwdin (Ed.) "Advances in Quantum Chemistry" vol. 11, Academic, New York, 1978.
- ⁶⁶ T. Parella, F. Sánchez-Ferrando, A. Virgili, *Magn. Reson. Chem.* 32 (1994), 657.
- ⁶⁷ P. Nolis, "Disseny i aplicació de nous mètodes de RMN" Tese de doctorado, UAB, 2007.
- ⁶⁸ 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.
- ⁶⁹ T. Parella, *Magn. Reson. Chem.* 36 (1998) 467.
- ⁷⁰ 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.
- ⁷¹ J. R. Garbow, D. P. Weitekamp, A. Pines, *Chem. Phys. Lett.* 93 (1982) 504.
- ⁷² a) G. W. Vuister, J. Ruiz-Cabello, P.C. M. Van Zijl, *J. Magn. Reson.* 100 (1992) 215. b) W. Wilker, D. Leibfritz, R. Kerssebaum, W. Bermel, *Magn. Reson. Chem.* 31 (1993) 287.

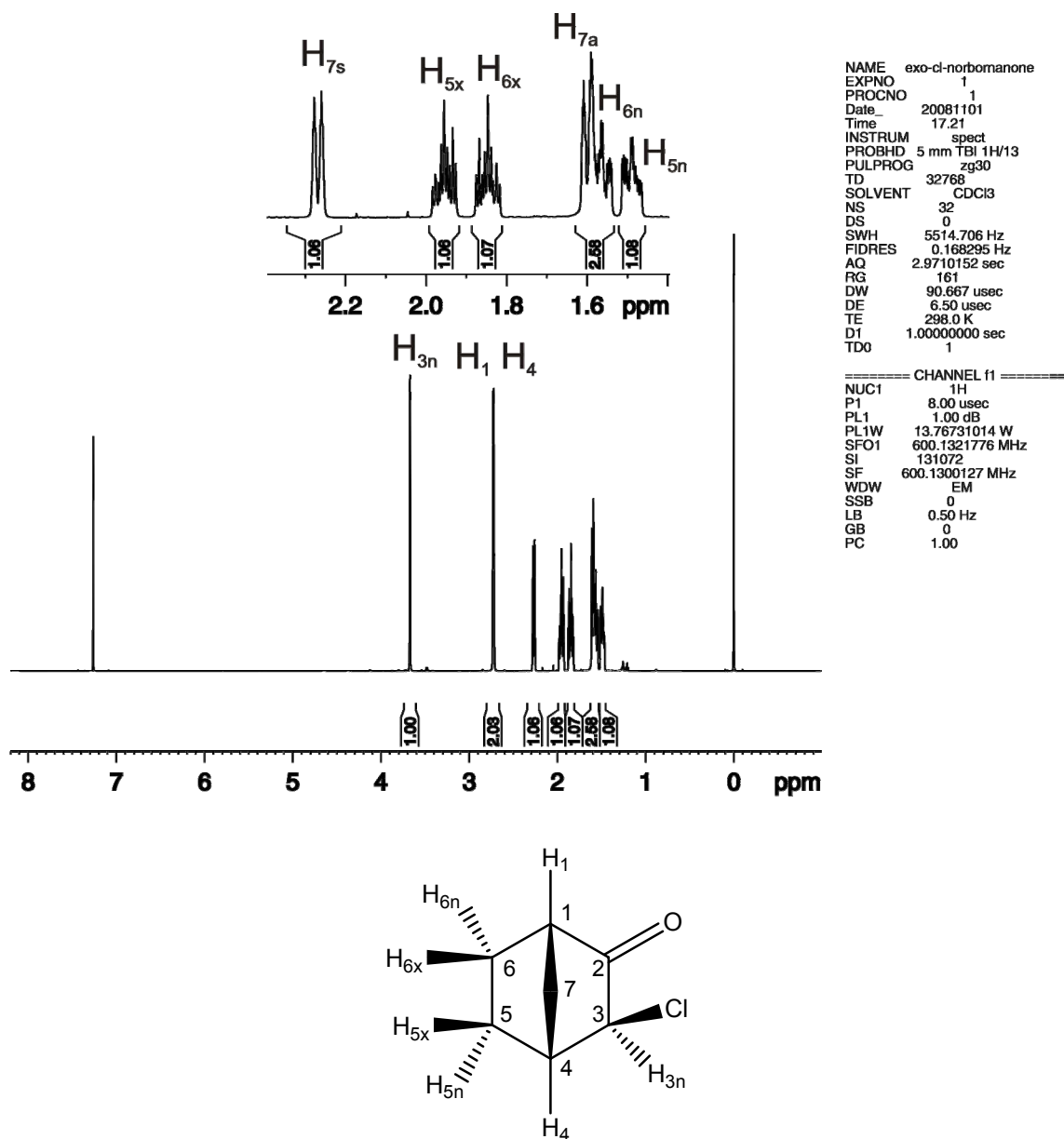
-
- ⁷³ a) J. R. Tolman, J. Cheng, J. H. Presteggaard, J. Magn. Reson. 98 (1992) 462. b) A. L. Davis, J. Keeler, E. D. Laue, D. Moskau, J. Magn. Reson. 98 (1992) 207. c) J. Boyd, N. Soffe, B. John, D. Plant, R. Hard, J. Magn. Reson. 98 (1992) 660.
- ⁷⁴ G. Zhu, X. Kong, K. Sze, J. Magn. Reson. 135 (1998) 232.
- ⁷⁵ G. Bodenhausen, D. J. Ruben, Chem. Phys. Lett. 69 (1980) 185.
- ⁷⁶ G. Morris, R. Freeman, J. Am. Chem. Soc. 101 (1979) 760.
- ⁷⁷ D. J. States, R. A. Haberkorn, D. J. Ruben, J. Magn. Reson. 48 (1982) 286.
- ⁷⁸ D. Marion, K. Wüthrich, Biochem. Biophys. Res. Comm. 113 (1983) 967.
- ⁷⁹ J. Keeler, "Understanding NMR Spectroscopy". John Wiley & sons, Ltd, Chichester, (2005).
- ⁸⁰ - a) J. Cavanagh, M. Rance, J. Magn. Reson. 88 (1990) 72. b) J. Cavanagh, A. G. Palmer III, M. Wright, M. Rance, J. Magn. Reson. 91 (1991) 429. c) A. G. Palmer III, P. E. Cavanagh, M. Wright, M. Rance, J. Magn. Reson. 93 (1991) 151.
- ⁸¹ L. E. Kay, P. Keifer, T. Saarinen, J. Am. Chem. Soc. 114 (1992) 10633.
- ⁸² V. Dötsch, R. Oswald, G. Wagner, J. Magn. Reson. B. 108 (1995) 255.
- ⁸³ E. Kupcê, Methods in Enzimology. 338 (2001) 82.
- ⁸⁴ a) G. W. Vuister, J. Ruiz-Cabello, P.C. M. Van Zijl, J. Magn. Reson. 100 (1992) 215. b) S. I. Tate, Y. Masui, F. Inakaki, J. Magn. Reson. 94 (1991) 625. c) Parella, T.; F. Sanchez-Ferrando, A. Virgili, J. Magn. Reson. 126 (1997) 274. d) T. Domke, D. Leibfritz, J. Magn. Reson. 88 (1990), 401. e) J. Stelten, D. Leibfritz, Magn. Reson. Chem. 34 (1996) 951.
- ⁸⁵ a) J. Santoro, G. C King, J. Magn. Reson. 97 (1992) 202. b) G. W. Vuister, A. Bax, J. Magn. Reson. 98 (1992) 428.
- ⁸⁶ H. Kessler, C. Griesinger, J. Lautz, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 23 (1984) 444.
- ⁸⁷ 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.
- ⁸⁸ a) G. E. Martin, R. C. Crouch, Nat. Prod. 54 (1991) 1. b) G. E. Martin, R. C. Crouch, Mod. Methods Plant. Anal. 15 (1994) 25. c) D. J. Falkner, Nat. Prod. Rep. 17 (2000) 7.
- ⁸⁹ a) W. Wilker, D. Leibfritz, R. Kerssebaum, W. Bermel, Magn. Reson. Chem. 31 (1993) 287. b) P. L. Rinaldi, P. A. Keifer, J. Magn. Reson. A. 108 (1994) 259.
- ⁹⁰ J. Keeler, D. Nehaus, J. J. Titman, Chem. Phys. Lett. 146 (1988) 157.
- ⁹¹ H. Kogler, O.W. Sørensen, G. Bodenhausen, R. R. Ernst, J. Magn. Reson. 55 (1985) 157.
- ⁹² R. T. Williamson, B. L. Marquez, W. H. Gerwick, K. E. Köver, Magn. Reson. Chem. 38 (2000) 265.

-
- ⁹³ - a) D. Bruhwiler, G. J. Wagner, *Magn. Reson.* 69 (1986) 546. b) B. K. John, D. Plant, R. E. Hurd, *J. Magn. Reson.* 101 (1993) 113.
- ⁹⁴ a) L. Lerner, A. Bax, *J. Magn. Reson.* 69 (1986) 375. b) D. G. Davix, *J. Magn. Reson.* 84 (1989) 417.
- ⁹⁵ L. Braunschweiler, R. R. Ernst, *J. Magn. Reson.* 53 (1983) 521.
- ⁹⁶ a) W. Willker, D. Leibfritz, R. Kerssebaum, W. Bermel, *Magn. Reson. Chem.* 31 (1993) 287. b) K. E. Köver, V. J. Hruby, D. Uhrin, *J. Magn. Reson.* 129 (1997) 125.
- ⁹⁷ T. Parella, J. Belloc, F. Sánchez-Ferrando, A. Virgili, *Magn. Reson. Chem.* 36 (1998) 715.
- ⁹⁸ a) N. F. Ramsey, *Phys. Rev.* 91 (1953) 303. b) T. Helgaker., M. Jaszunski, K. Ruud, *Chem. Rev.* 99 (1999) 293.
- ⁹⁹ T. Helgaker, M. Jaszunski, M. Pecul, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* 53 (2008) 249
- ¹⁰⁰ a) J. Kowalewski, *Annu. Rep NMR Spectrosc.* 12 (1982) 81 b) J. Autchabach, B. L. Guennic, *J. Chem. Edu.* 84 (2007) 156.
- ¹⁰¹ P. Löwdin, *Phys. Rev.* 97 (1955) 1474.
- ¹⁰² J. P. Foster, F. Weinhold, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 7211.
- ¹⁰³ a) J. K. Bandrup, F. Weinhold, *J. Chem. Phys.* 107 (1997) 5406. b) J. E. Carpenter, F. Weinhold, *J. Mol. Struct. THEOCHEM* 169 (1988) 41. c) A. E. Reed, L. A. Curtiss, F. Weinhold, *Chem. Rev.* 88 (1988) 899. d) A. E. Reed, F. Weinhold, *Isr. J. Chem.* 31 (1991) 227. e) A. E. Reed, F. Weinhold, *J. Chem. Phys.* 78 (1983) 4066. f) F. Weinhold, *J. Chem. Educ.* 76 (1999) 1141.
- ¹⁰⁴ M. G. Campos, "Estudos de Ressonância Magnética Nuclear de 3-endo e 3-exo halobis[2.2.1]heptan-2-onas." Dissertação de Mestrado, Unicamp, 2001.
- ¹⁰⁵ D. Scholz, *Synthesis* (1983) 944.
- ¹⁰⁶ J. A. Hirsch, *Top. Stereochem.* 1 (1967) 199.
- ¹⁰⁷ D. Liotta, G. Zima, C. Barnum, M. Saindane, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 3643.
- ¹⁰⁸ F. Leroux, L. Garamszegi, M. Schlosser, *J. Fluorine. Chem.* 117 (2002) 177.
- ¹⁰⁹ B.S. Furniss, A. J. Hannaford, P. W. G. Smith, A. R. Tatchell, "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry" 5th Ed (1989) 437-438.
- ¹¹⁰ S. Irifune, T. Kibayashi, Y. Ishii, M. Ogawa, *Synthesis* (1988) 366.
- ¹¹¹ 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.
- ¹¹² D. E. Woon, T. H. Dunning, *J. Chem. Phys.* 98 (1993) 1358.

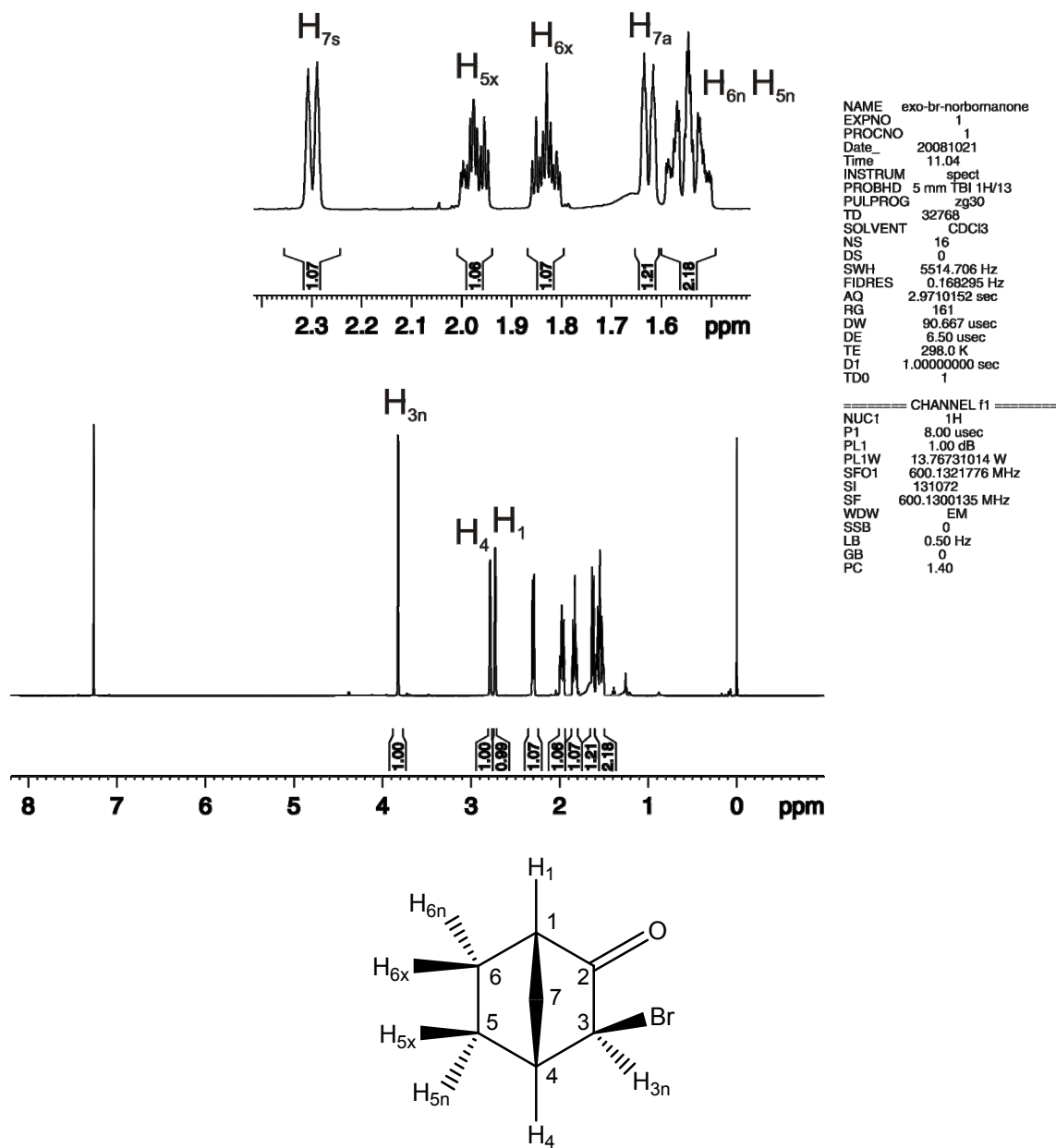
-
- ¹¹³ M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, 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.
- ¹¹⁴ V. Sychrovsky, J. Grafenstein, D. Cremer, *J. Chem. Phys.* 113 (2000) 3530.
- ¹¹⁵ V. Barone, *J. Chem. Phys.* 101 (1994) 6834.
- ¹¹⁶ P. Nolis, J. F. Espinosa, T. Parella, *J. Magn. Reson.* 180 (2006) 39.
- ¹¹⁷ K. E. Kövér, G. Botta, K. Fehér, *J. Magn. Reson. Chem.* 181 (2006) 89.
- ¹¹⁸ H. Gunther, "NMR Spectroscopy: Basic Principles , Concepts, and Applications in Chemistry" Second Edition, John Wiley & Sons, (1995).
- ¹¹⁹ T. Parella, F. Sánchez-Ferrando, A. Virgili, *Magn. Reson. Chem.* 35 (1997) 30.

7 - ANEXOS

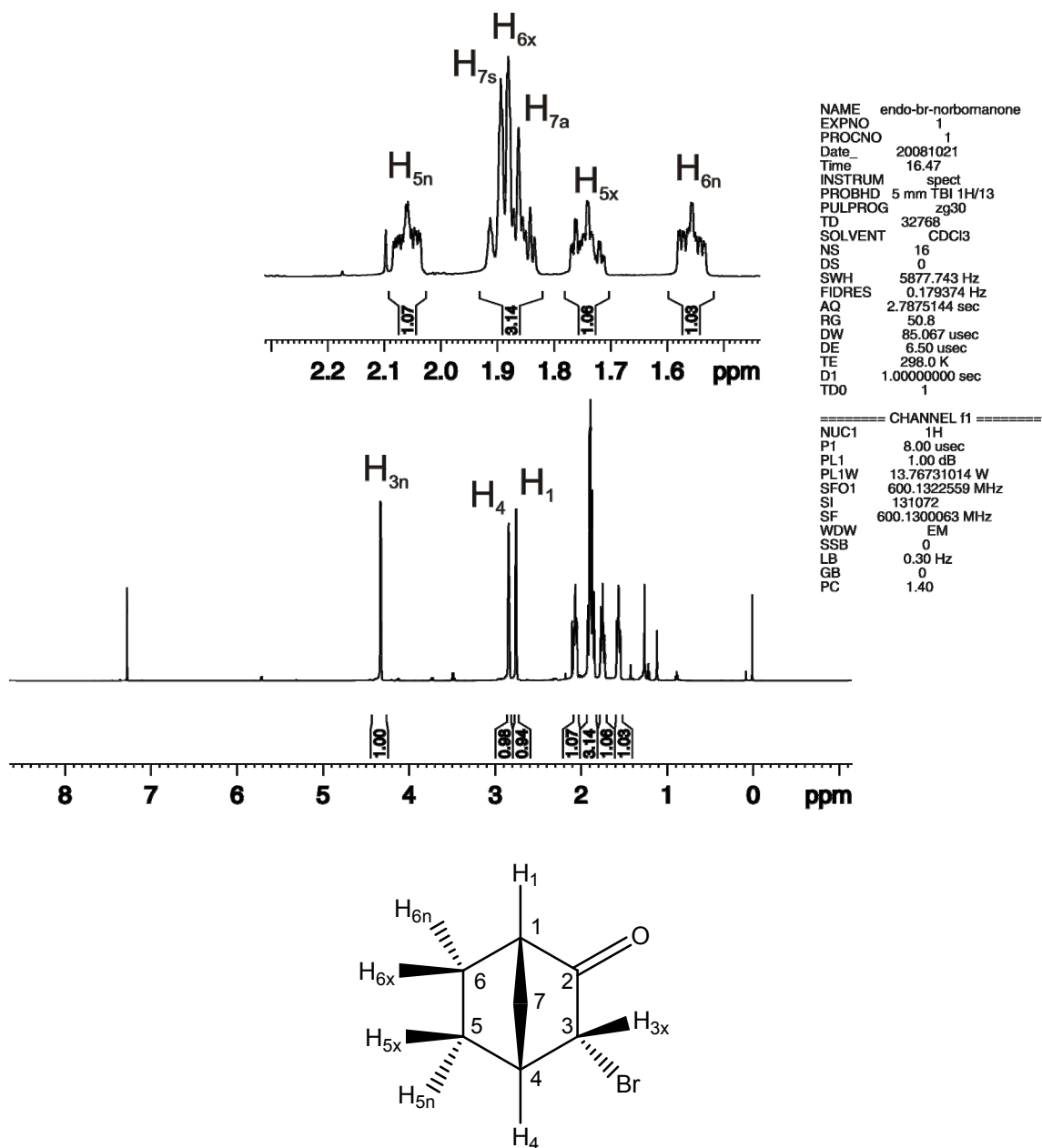
Anexo 1. Espectro de RMN de ^1H da 3-*exo*-cloronorcânfora em CDCl_3 . (600 MHz).



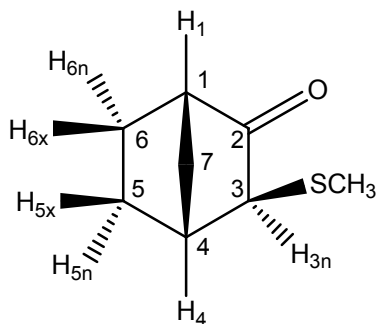
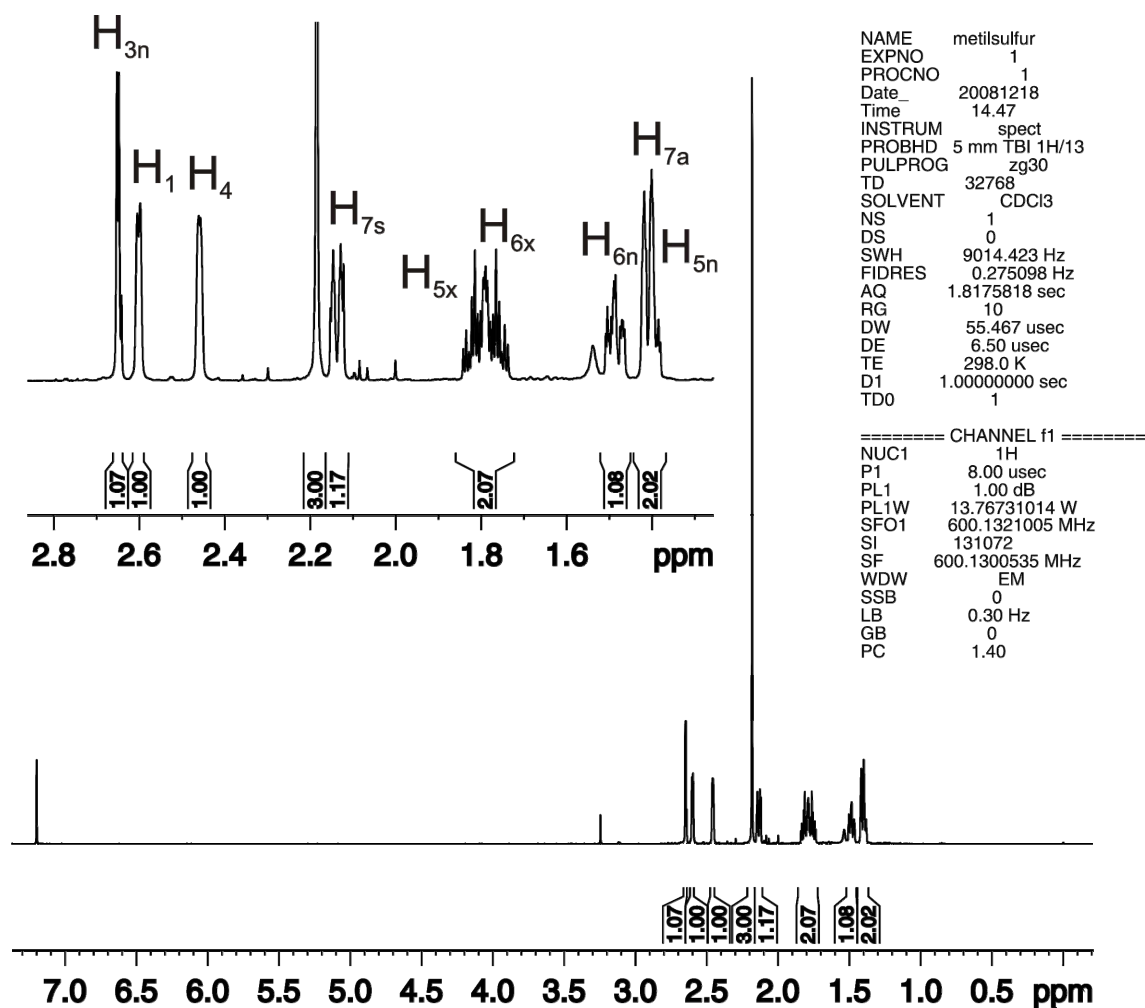
Anexo 2. Espectro de RMN de ^1H da 3-exo-bromonorcânfora em CDCl_3 . (600 MHz).



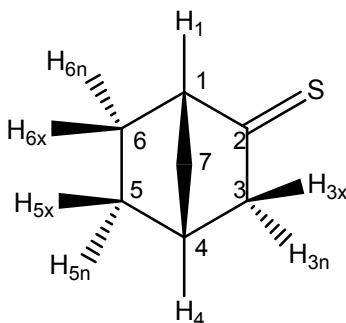
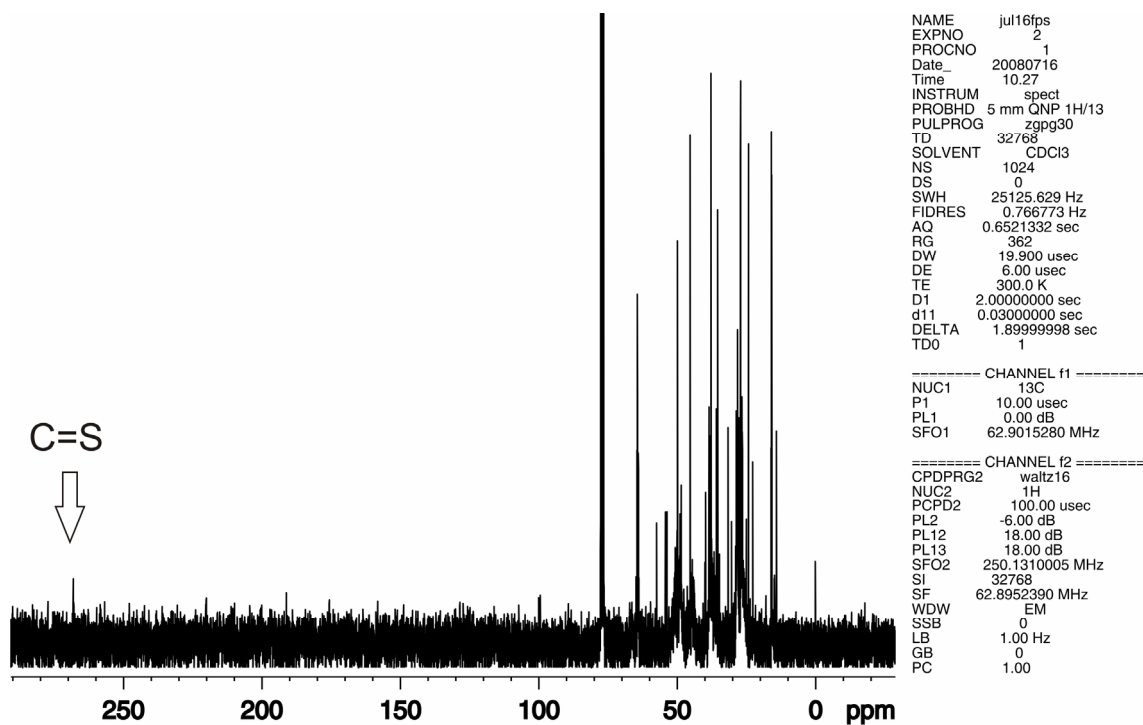
Anexo 3. Espectro de RMN de ^1H da 3-*endo*-bromonorcânfora em CDCl_3 . (600 MHz).



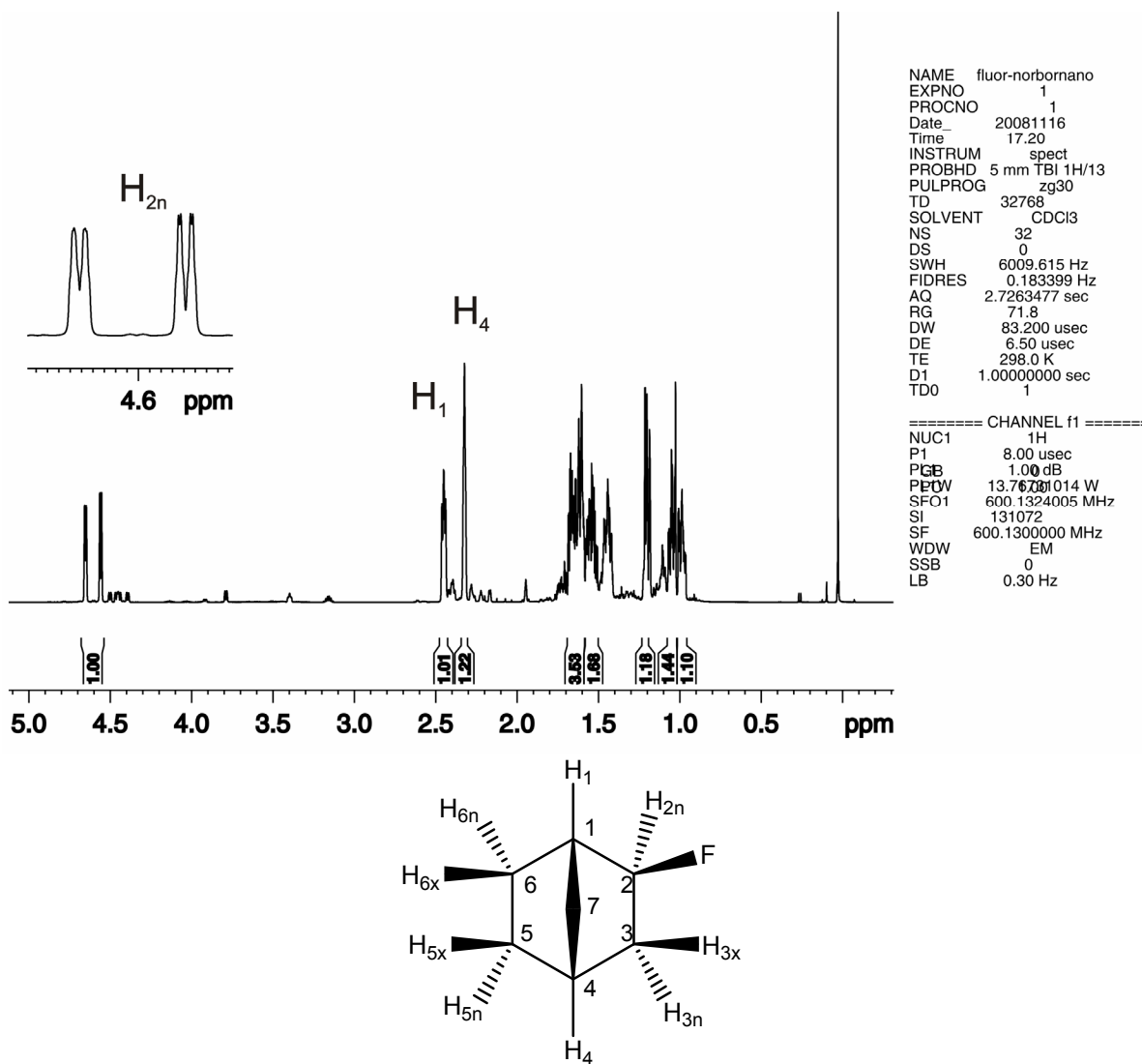
Anexo 4. Espectro de RMN de ^1H da 3-*exo*-metil-tionorcânfora em CDCl_3 . (600 MHz).



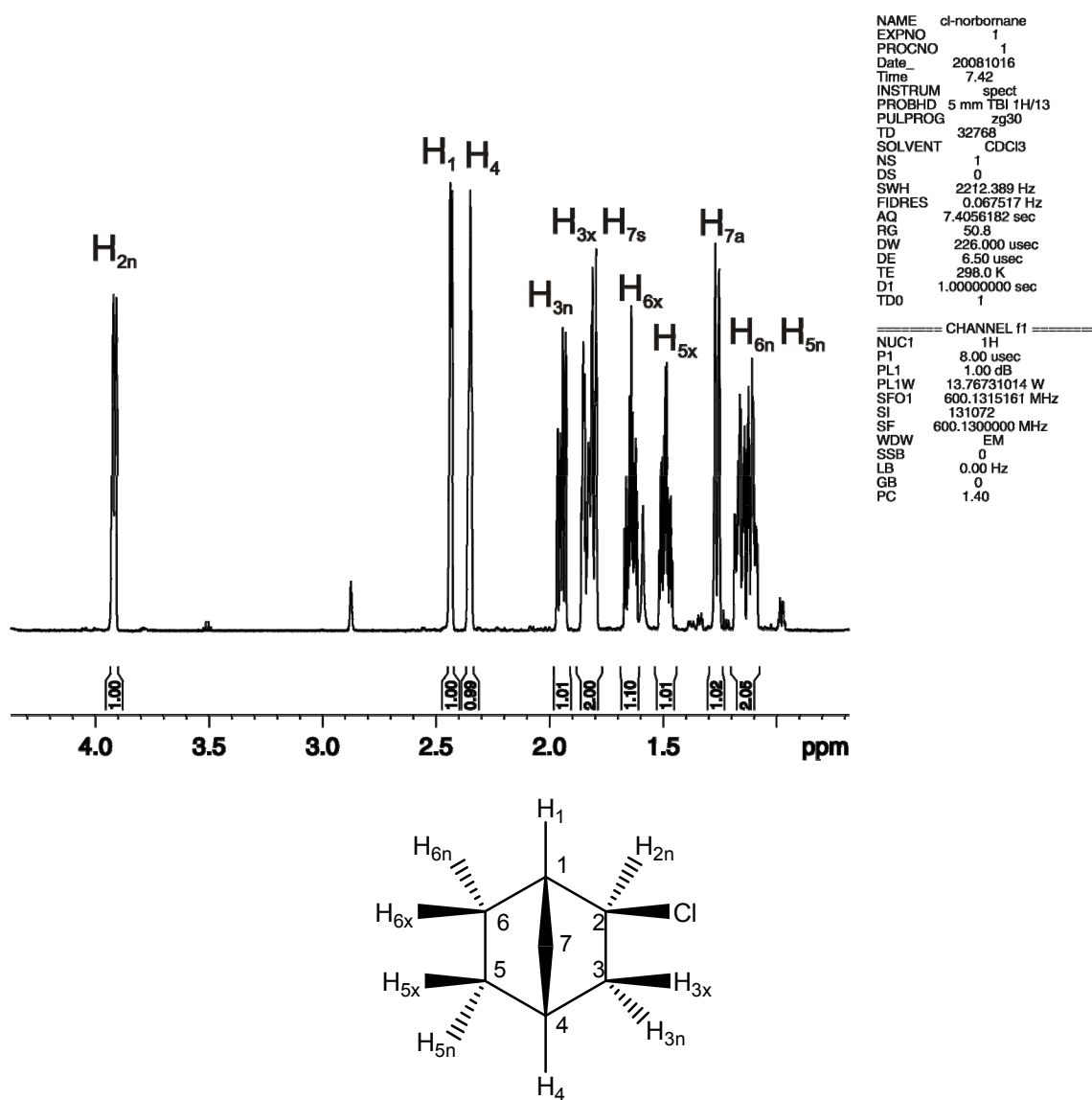
Anexo 5. Espectro de RMN de ^{13}C da tionorcânfora em CDCl_3 . (250 MHz).



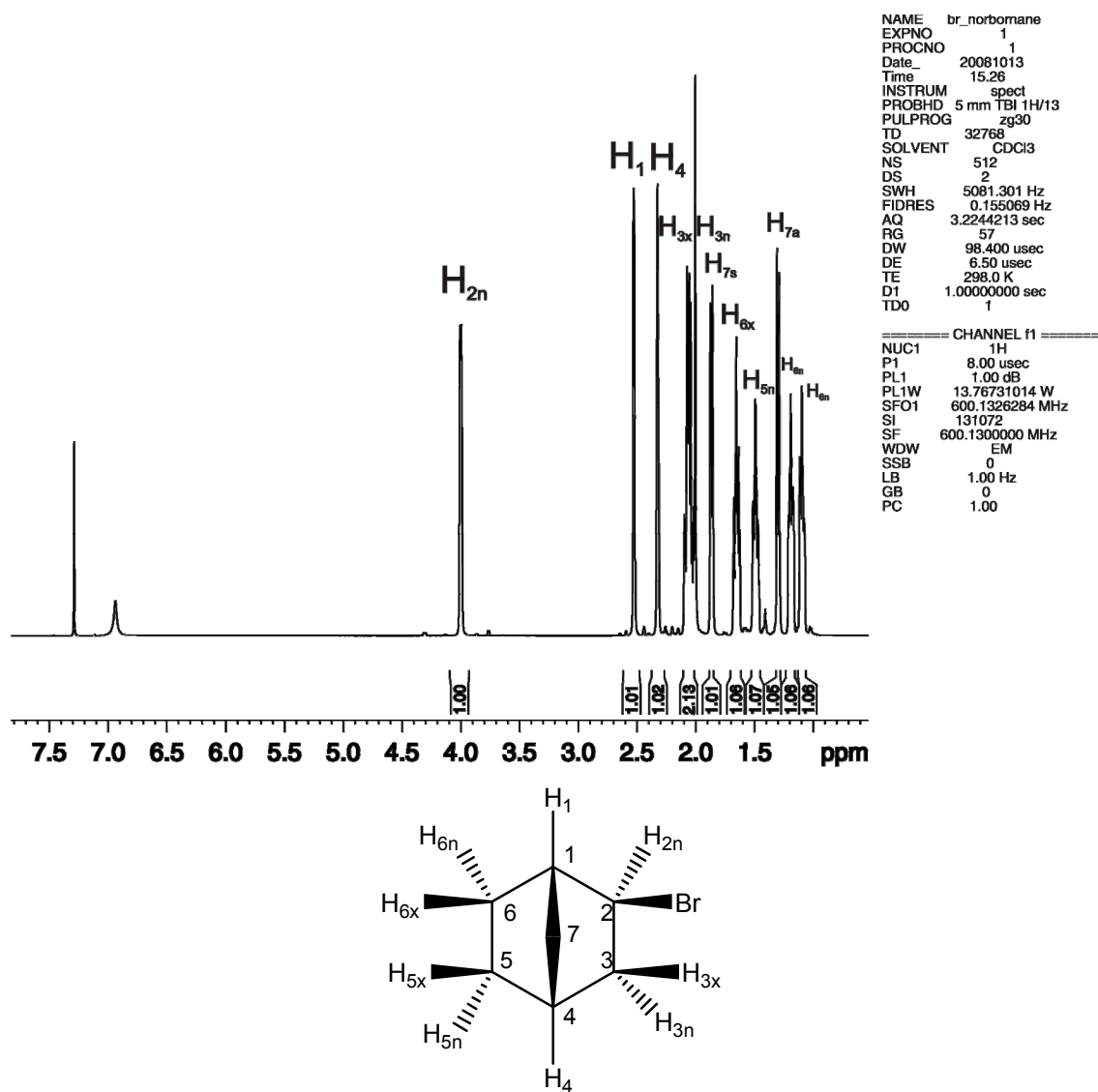
Anexo 6. Espectro de RMN de ^1H do 2-exo-fluornorbornano em CDCl_3 . (600 MHz).



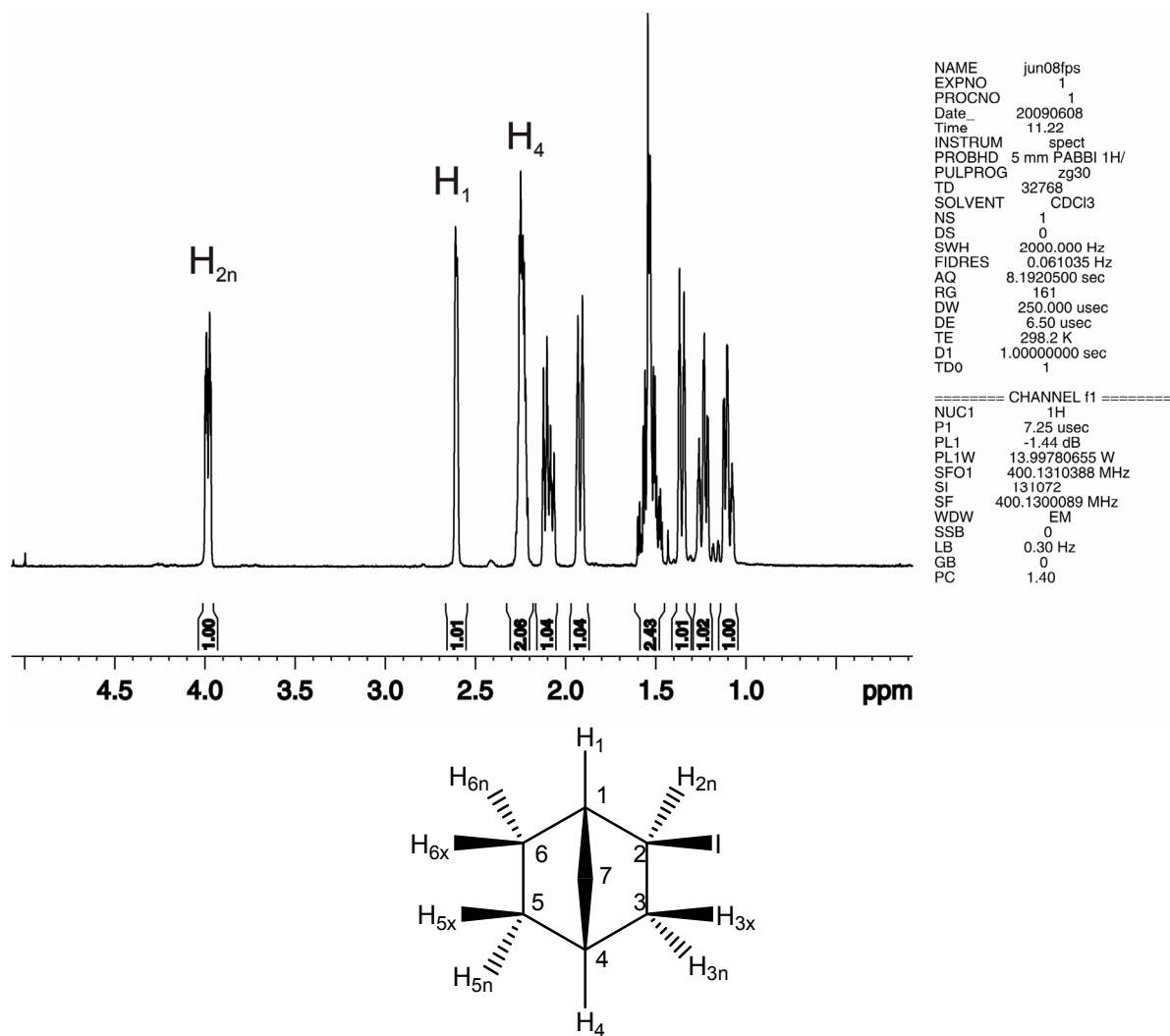
Anexo 7. Espectro de RMN de ^1H do 2-*exo*-cloronorbornano em CDCl_3 . (600 MHz).



Anexo 8. Espectro de RMN de ^1H do 2-exo-bromonorbornano em CDCl_3 . (600 MHz).



Anexo 9. Espectro de RMN de ^1H do 2-*exo*-iodonorbornano em CDCl_3 . (400 MHz).



NAME exo-norbornanol
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20081026
Time 9.34
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm TBI 1H/13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 32
DS 2
SWH 6009.615 Hz
FIDRES 0.183399 Hz
AQ 2.7263477 sec
RG 57
DW 83.200 usec
DE 6.50 usec
TE 298.0 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 8.00 usec
PL1 1.00 dB
PL1W 13.76731014 W
SFO1 600.1330006 MHz
SI 131072
SF 600.1300531 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.00 Hz
GB 0
PC 1.00

1.6 1.5 1.4 1.3 1.2 1.1 1.0 ppm

1.08 1.88 1.08 1.08 1.08 1.07 2.11

7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 ppm

1.02 1.02 1.06 1.86 1.08 1.08 1.06 1.07 2.11

H_{3n} H_{7s} H_{6x} H_{5x} H_{3x} H_{7a} H_{5n} H_{6n}

H_{2n} H₄ H₁

H₁ H_{6n} H_{6x} H_{5x} H_{5n} H₄ H_{3x} H_{3n} H_{5n} H₄

NAME endo-norbomanol
 EXPNO 1
 PROCNO 1
 Date_ 20081025
 Time 18.57
 spect
 INSTRUM 5 mm TBI 1H/13
 PROBHD zg30
 PULPROG 32768
 TD
 SOLVENT CDCl3
 NS 32
 DS 2
 SWH 6009.615 Hz
 FIDRES 0.183399 Hz
 AQ 2.7263477 sec
 RG 57
 DW 83.200 usec
 DE 6.50 usec
 TE 298.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 8.00 usec
 PL1 1.00 dB
 PL1W 13.76731014 W
 SFO1 600.1330006 MHz
 SI 131072
 SF 600.1300000 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.00 Hz
 GB 0
 PC 1.00

1.06 1.06 1.19 4.28 1.06
 1.8 1.6 1.4 1.2 1.0 ppm

H_{3x} H_{6x} H_{5x} H_{7a} H_{6n} H_{5n} H_{7a} H_{3n} H_{2x} H₁ H₄

1.00 1.06 1.06 1.06 1.19 4.28 1.04
 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 ppm

H₁
 H_{6n}
 H_{6x}
 H_{5x}
 H_{5n}
 H₄
 H_{3n}
 H_{3x}
 H_{2x}
 OH

ANEXO-12. Constantes de acoplamento $^nJ_{CH}$ experimentais para 3-exo-cloronorbornanona. (CDCl₃)

	H ₁ 2,7	H _{3x}	H _{3n} 3,6	H ₄ 2,7	H _{5x} 1,9	H _{5n} 1,4	H _{6x} 1,8	H _{6n} 1,5	H _{7s} 2,2	H _{7a} 1,6
C ₁ 48,6	151.0	-	1.9	4.9	1.2	1.7	-3.7	-2.6	-1.2	-3.1
C ₂ 210,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C ₃ 59,3	?	-	158.7	?	?	?	?	?	1.6	5.4
C ₄ 44,2	8.3	-	-0.8	149.4	-3.2	-2.9	0.7	1.9	-2.8	-3.1
C ₅ 25,6	?	-	4.7	?	?	?	-3.4	?	8.2	?
C ₆ 23,7	?	-	0	?	?	?	?	?	8.9	3.7
C ₇ 34,3	?	-	7.3	?	0.5	6.9	0.7	7.4	136.7	138.6

³J_{CH} / ¹J_{CH} / ²J_{CH} / ⁴J_{CH}

^aδ ppm

ANEXO-13. Constantes de acoplamento $^nJ_{CH}$ experimentais para 3-exo-bromonorbornanona. (CDCl₃)

	H ₁ 2.7 ^a	H _{3x} -	H _{3n} 3.8	H ₄ 2.7	H _{5x} 1.9	H _{5n} 1.5	H _{6x} 1.8	H _{6n} 1.5	H _{7s} 2.3	H _{7a} 1.6
C ₁ 49.2 ^a	151.4	-	2.0	5.0	1.6	2.0	-3.9	-2.6	-1.7	-3.1
C ₂ 210.9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C ₃ 49.6	4.8	-	159.5	-2.3	?	?	?	?	1.4	5.5
C ₄ 44.5	8.4	-	-0.5	150.2	-3.0	-2.8	1.0	2.0	-2.7	-2.8
C ₅ 26.3	6.8	-	4.0	-0.9	134.2	133.7	-3.2	?	8.4	2.0
C ₆ 23.5	-0.4	-	0.0	6.4	-3.4	?	134.6	136.6	9.4	2.2
C ₇ 35.1	1.2	-	7.3	-0.3	0.0	?	1.0	7.2	136.1	137.8

³J_{CH} / ¹J_{CH} / ²J_{CH} / ⁴J_{CH}

^aδ ppm

ANEXO-14. Constantes de acoplamento $^nJ_{CH}$ experimentais para 3-*endo*-bromonorbornanona. (CDCl₃)

	H ₁ 2.7	H _{3x} 4.3	H _{3n}	H ₄ 2.8	H _{5x} 1.7	H _{5n} 2.0	H _{6x} 1.8	H _{6n} 1.5	H _{7s} 1.9	H _{7a} 1.8
C ₁ 48.3	151.1	0.6	-	4.8	1.3	1.9	-2.4	-2.4	-0.7	-3.9
C ₂ 210.9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C ₃ 55.3	4.6	150.1	-	-2.3	9.6	5.7	?	0	2.9	8.3
C ₄ 42.2	8.0	-1.8	-	149.3	-2.8	-3.5	2.3	1.6	-1.1	-1.4
C ₅ 22.7	5.3	6.0	-	0.7	?	135.9	-3.4	?	7.5	?
C ₆ 25.1	-1.0	-0.9	-	5.4	?	?	?	?	?	?
C ₇ 35.4	-0.5	1.3	-	0.8	?	7.0	1.0	7.7	?	?

³J_{CH} / ¹J_{CH} / ²J_{CH} / ⁴J_{CH}
^aδ ppm

ANEXO-15. Constantes de acoplamento $^nJ_{CH}$ experimentais para 3-exo-metil-tionorbornanona. (CDCl₃)

	H ₁ 2.6	H _{3x}	H _{3n} 2.7	H ₄ 2.5	H _{5x} 1.8	H _{5n} 1.5	H _{6x} 1.8	H _{6n} 1.5	H _{7s} 2.2	H _{7a} 1.4
C ₁ 49.0	150.0	-	2.45	4.9	1.2	1.7	-3.8	-2.6	-1.8	-3.0
C ₂ 213.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C ₃ 53,6	4.7	-	148.2	-2.2	?	?	?	?	1.7	5.3
C ₄ 41.5	8.5	-	-2.1	146.4	-2.6	-2.9	1.1	2.3	-3.3	-2.1
C ₅ 27.1	6.1	-	4.8	0,0	133.0	134.6	?	-3.0	8.3	2.0
C ₆ 24.8	0	-	0	6.9	-1.4	?	137.6	136.1	9.3	?
C ₇ 35.5	1.4	-	7.4	0	0	7.1	0	7.7	135.9	137.1

$^3J_{CH}$ / $^1J_{CH}$ / $^2J_{CH}$ / $^4J_{CH}$
^{a.} δ ppm

ANEXO-16. Constantes de acoplamento $^nJ_{CH}$ experimentais para 2-exo-norbornanol. (CDCl₃)

	H ₁ 2,1	H _{2x} -	H _{2n} 3,1	H _{3x} 1,3	H _{3n} 1,6	H ₄ 2,2	H _{5x} 1,4	H _{5n} 1,0	H _{6x} 1,4	H _{6n} 1,0	H _{7s} 1,6	H _{7a} 1,1
C ₁ 44,3	141.9	-	0.6	0.0	3.3	8.3	1.2	?	-3.6	?	-2.4	-2.3
C ₂ 75,0	-2.4	-	149.8	-6.4	0.0	7.7	-0.4	?	?	?	3.0	8.1
C ₃ 42,4	5.2	-	0.8	128.9	131.6	0.0	9.1	?	0.7	?	1.7	8.3
C ₄ 35,4	9.7	-	2.4	-2.6	-2.8	141.2	-3.1	?	1.7	?	-2.2	-2.3
C ₅ 28,1	5.7	-	-0.2	?	5.2	1.0	131.3	131.8	-2.9	-2.3	8.5	2.7
C ₆ 24,4	1.0	-	2.7	-0.7	-0.5	7.7	-5.4	-2.7	133.0	132.7	9.8	2.8
C ₇ 34,1	0.7	-	5.2	0.5	7.7	0.1	0.6	7,6	?	5,5	132.0	133.3

$^3J_{CH}$ / $^1J_{CH}$ / $^2J_{CH}$ / $^4J_{CH}$
^a δ ppm

ANEXO-17. Constantes de acoplamento $^nJ_{CH}$ experimentais para 2-endo-norbornanol. (CDCl₃)

	H ₁ 2,2	H _{2x} 4,2	H _{2n}	H _{3x} 1,8	H _{3n} 0,8	H ₄ 2,1	H _{5x} 1,5	H _{5n} 1,3	H _{6x} 1,3	H _{6n} 1,6	H _{7s} 1,3	H _{7a} 1,3
C ₁ 42,5	141.5	-0.4	-	2.0	0.7	7.3	-0.4	?	?	-4.1	?	?
C ₂ 73,1	-0.7	146.0	-	-3.3	-5.1	7.3	?	?	?	?	?	?
C ₃ 39,5	6.4	-1.4	-	129.5	130.4	-0.2	8.2	4.8	?	?	1.0	7.1
C ₄ 37,1	9.0	0.7	-	-2.7	-3.5	142.1	-3.0	-2.2	?	3.1	-1.6	-2.1
C ₅ 29,8	6.6	0.0	-	8.3	5.2	0.0	130.4	?	?	-2.4	?	-1.6
C ₆ 19,9	2.0	4.7	-	?	0.0	6.8	-3.9	?	?	0.0	?	?
C ₇ 37,6	-0.2	-0.3	-	0.0	8.2	-0.6	-0.2	7.4	?	?	131.0	133.7

³J_{CH} / ¹J_{CH} / ²J_{CH} / ⁴J_{CH}

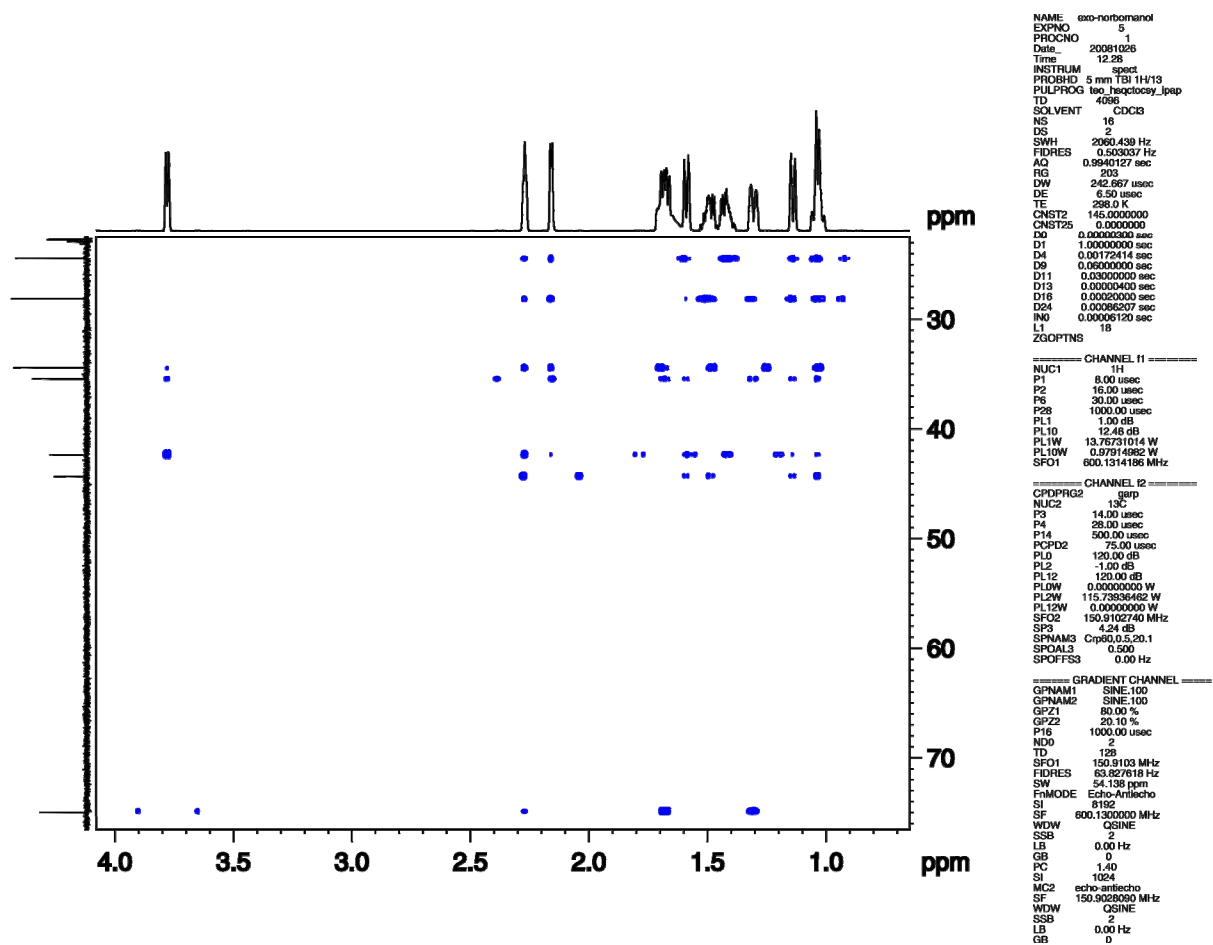
^aδ ppm

ANEXO-18. Constantes de acoplamento $^nJ_{CH}$ experimentais para 3-exo-cloronorbornano. (CDCl ₃)												
	H ₁ 2,4	H _{2x} -	H _{2n} 3,9	H _{3x} 1,8	H _{3n} 1,9	H ₄ 2,3	H _{5x} 1,4	H _{5n} 1,1	H _{6x} 1,6	H _{6n} 1,1	H _{7s} 1,8	H _{7a} 1,2
C ₁ 46,0	146.8	-	-1.1	0.0	2.9	8.3	0.7	1.6	-3.2	-3.1	-2.1	-2.5
C ₂ 62,6	-2.9	-	158.9	-6.9	0.8	8.9	?	?	13.9	5.3	2.4	7.1
C ₃ 43,6	5.4	-	0	134.3	132.6	0	8.8	3.8	?	?	1.7	8.9
C ₄ 36,5	9.2	-	2.6	-3.3	-2.8	154.6	-3.3	-3.0	1.2	1.4	-2.1	-2.6
C ₅ 28,1	6.1	-	0.0	8.4	5.2	0.0	133.9	133.1	-4.5	?	8.4	1.8
C ₆ 26,7	-0.4	-	3.8	-0.7	-0.5	7.4	-3.6	?	130.7	132.3	8.8	?
C ₇ 35,1	0.0	-	5.3	1.1	7.3	0.0	1.0	7.5	0.3	6.6	133.1	133.6
³ J _{CH} / ¹ J _{CH} / ² J _{CH} / ⁴ J _{CH} ^a δ ppm												

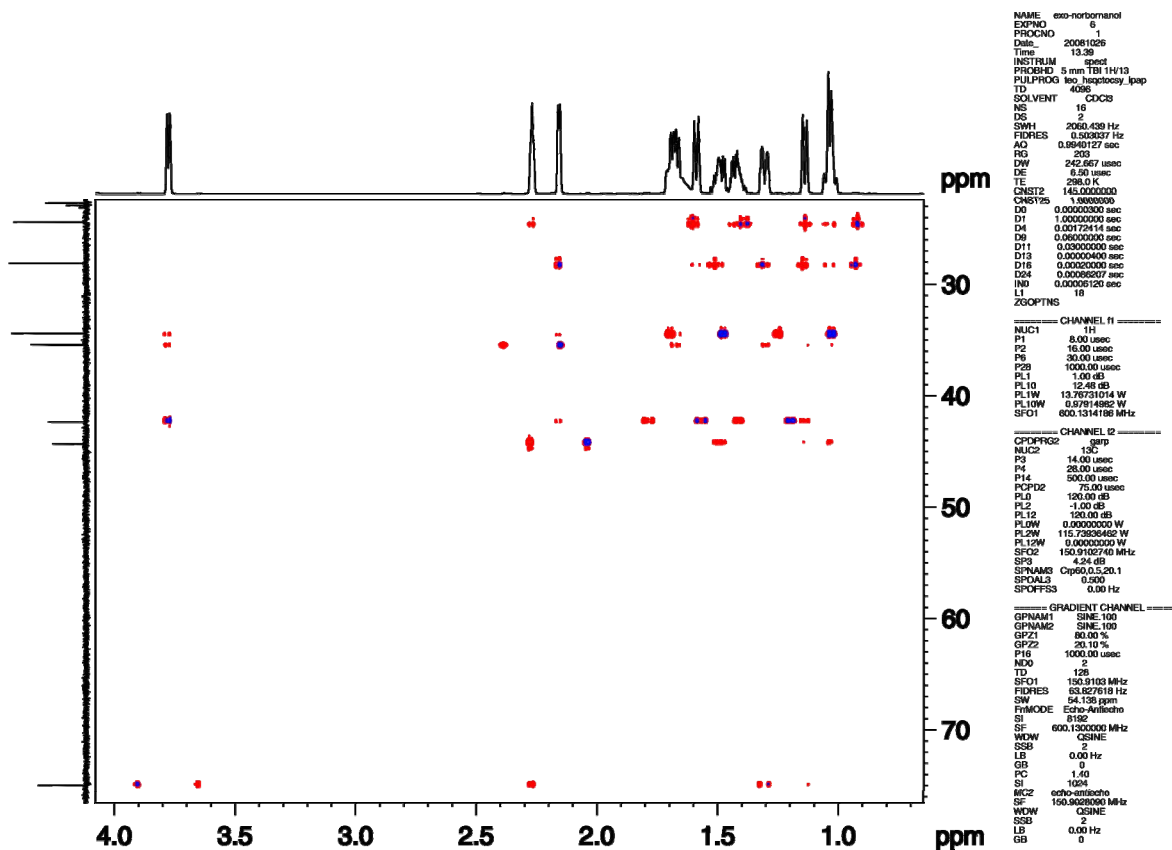
ANEXO-19. Constantes de acoplamento $^nJ_{CH}$ experimentais para 3-exo-bromonorbornano. (CDCl ₃)												
	H ₁ 2,5	H _{2x} -	H _{2n} 3,9	H _{3x} 2,0	H _{3n} 2,0	H ₄ 2,2	H _{5x} 1,4	H _{5n} 1,0	H _{6x} 1,6	H _{6n} 1,1	H _{7s} 1,8	H _{7a} 1,2
C ₁ 46,0	147.3	-	-0.9	0.7	2.4	8.2	1.0	2.4	-2.9	-2.7	-2.5	-2.0
C ₂ 54,0	-3.0	-	160.3	-6.6	?	9.5	-0.4	?	9.0	7.3	2.2	9.6
C ₃ 44,5	5.4	-	0.0	?	?	0	8.8	5.0	-0.3	0	1.8	8.4
C ₄ 37,1	9.0	-	2.5	-2.7	-3.5	142.8	-3.2	-3.1	1.3	2.5	-2.0	-2.5
C ₅ 28,2	6.2	-	0.0	8.1	5.3	0.0	125.0	127.0	-3.2	?	8.5	2.0
C ₆ 27,7	-0.8	-	4.8	?	?	7.7	?	?	-3.4	?	8.5	?
C ₇ 35,5	0.3	-	5.7	1.0	6.9	-0.3	0.7	7.4	0.4	?	133.1	133.0

³J_{CH} / ¹J_{CH} / ²J_{CH} / ⁴J_{CH}
^aδ ppm

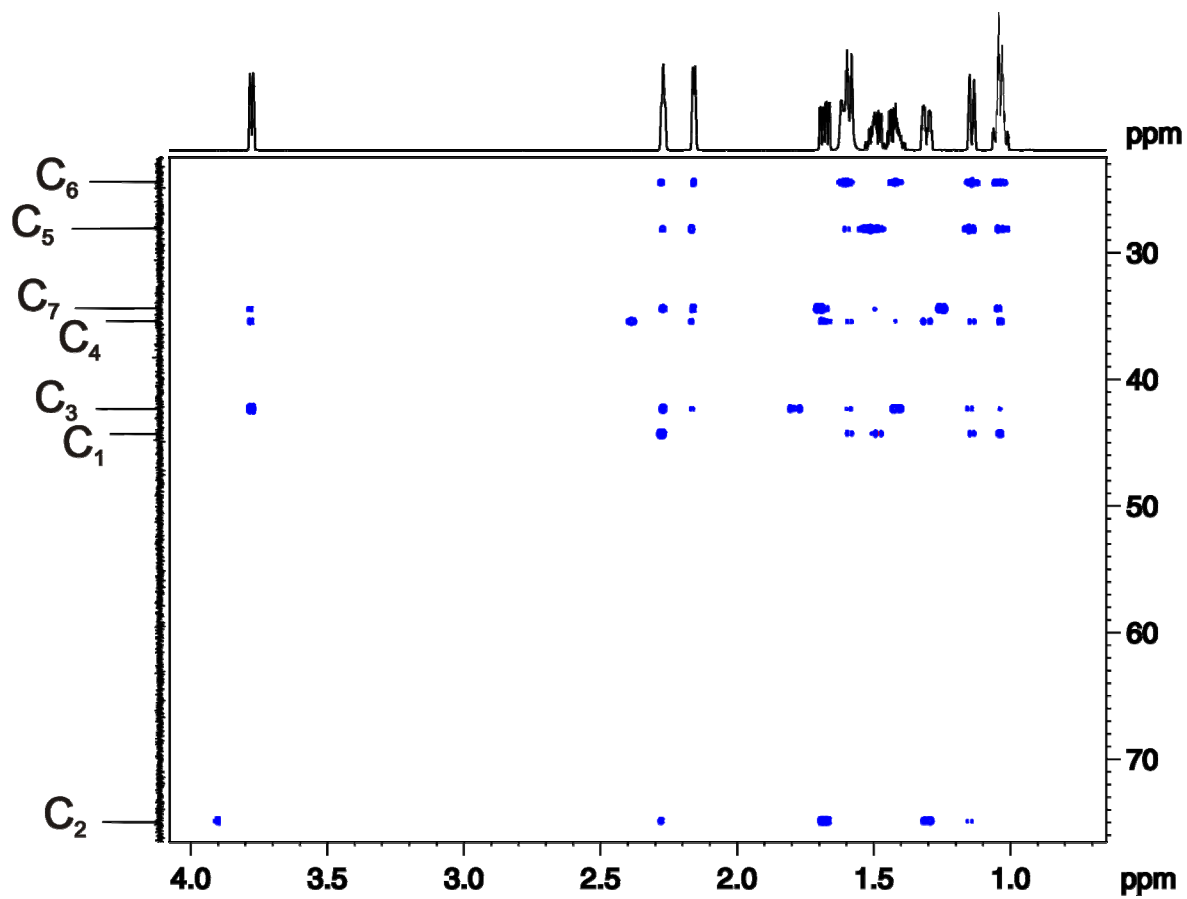
Anexo 20. Espectro HSQC-TOCSY-IP-original do 2-exo-norbornanol.



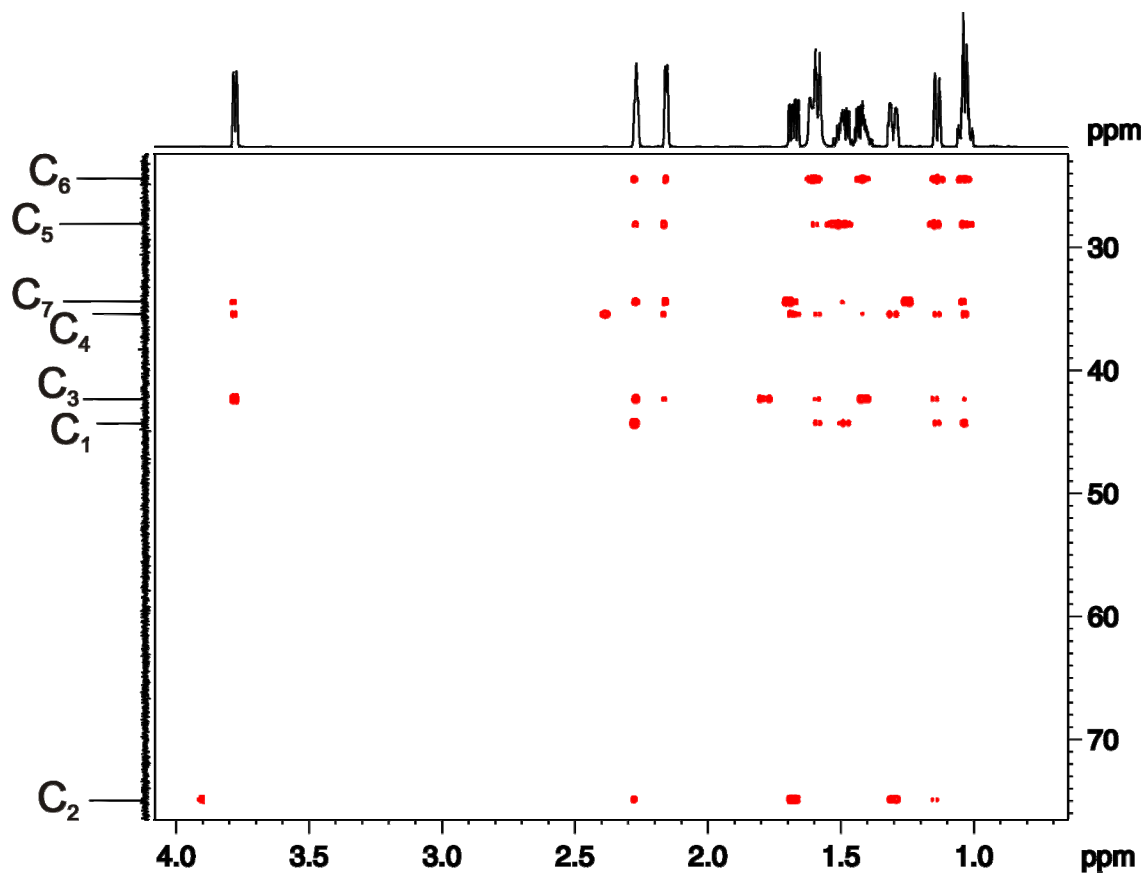
Anexo 21. Espectro HSQC-TOCSY-AP-original do 2-exo-norbornanol.



Anexo 22. Espectro α -HSQC-TOCSY processado com a metodologia da Figura 44 (IP+AP) para a molécula do 2-*exo*-norbornanol.



Anexo 23. Espectro β -HSQC-TOCSY processado com a metodologia da Figura 44 (IP-AP) para a molécula do 2-*exo*-norbornanol.



Anexo 24. Seqüência de pulsos HSQC-TOCSY-IPAP triplamente editada.

```
;avance-version
;HSQC-TOCSY
;2D H-1/X correlation via double inept transfer
;using sensitivity improvement and DIPSI2
;for homonuclear Hartman-Hahn mixing
;phase sensitive using Echo/Antiecho-TPPI gradient selection
;with decoupling during acquisition - using f2
;using trim pulses in inept transfer
;using shaped pulses for all 180degree pulses on f2 - channel
;with multiplicity editing during selection step
;with inversion of directly coupled protons
;
;$CLASS=HighRes
;$DIM=2D
;$TYPE=
;$SUBTYPE=
;$COMMENT=
```

```
#include <Avance.incl>
#include <Grad.incl>
#include <Delay.incl>
```

```
"p2=p1*2"
```

```
"p4=p3*2"
```

```
"d13=4u"
```

```
"d2=1s/(cnst2*2)"
```

```
"d4=1s/(cnst2*4)"
```

```
"d11=30m"
```

```
"d0=3u"
```

```
"in0=inf1/2"
```

```
"FACTOR1=(d9/(p6*115.112))/2+0.5"
```

```
"l1=FACTOR1*2"
```

```
"DELTA=d21-p4/2-p16-d16-p2-d0*2"
```

```
"DELTA1=d2-p2/2-4u"
```

```
"DELTA5=d2-p2/2-p16-d16-4u"
```

```
"DELTA2=d4-larger(p2,p14)/2-4u"
```

```
"DELTA3=d21-p2/2-4u"
```

```
"DELTA4=d24-p4/2-4u"
```

```
1 ze
```

```
  d11 pl12:f2
```

```
2 d1 do:f2
```

```
  10u pl2:f2
```

```
3 (p1 ph1)
```

```
  DELTA2 pl0:f2
```

```
  4u
```

```

(center (p2 ph1) (p14:sp3 ph6):f2 )
4u
DELTA2 pl2:f2 UNBLKGRAD
p28 ph1
4u
(center (p1 ph2) (p3 ph3):f2)
d0
(p2 ph7)
d0
p16:gp1*EA
d16
DELTA

if "cnst26 == 0"
{
  (center (p2 ph1) (p4 ph4):f2 )
}
else
{
  (p4 ph4):f2
}

4u
DELTA3 pl2:f2
(center (p1 ph1) (p3 ph4):f2 )
4u
DELTA4
(center (p2 ph1) (p4 ph1):f2 )
4u
DELTA4 pl2:f2

if "cnst25 == 0"
{
  (center (p1 ph2) (p3 ph5):f2 )
}
else
{
  (center (p1 ph1) (p3 ph5):f2 )
}

4u
DELTA2 pl0:f2
(center (p2 ph1) (p14:sp3 ph1):f2 )
4u
DELTA2 pl10:f1

;begin DIPSI2
4 p6*3.556 ph22
p6*4.556 ph24
p6*3.222 ph22
p6*3.167 ph24
p6*0.333 ph22
p6*2.722 ph24
p6*4.167 ph22
p6*2.944 ph24

```

```

p6*4.111 ph22
p6*3.556 ph24
p6*4.556 ph22
p6*3.222 ph24
p6*3.167 ph22
p6*0.333 ph24
p6*2.722 ph22
p6*4.167 ph24
p6*2.944 ph22
p6*4.111 ph24
p6*3.556 ph24
p6*4.556 ph22
p6*3.222 ph24
p6*3.167 ph22
p6*0.333 ph24
p6*2.722 ph22
p6*4.167 ph24
p6*2.944 ph22
p6*4.111 ph24
p6*3.556 ph22
p6*4.556 ph24
p6*3.222 ph22
p6*3.167 ph24
p6*0.333 ph22
p6*2.722 ph24
p6*4.167 ph22
p6*2.944 ph24
p6*4.111 ph22
lo to 4 times l1
;end DIPSI2

```

```

4u pl1:f1
if "cnst25 == 0"
{
(p1 ph1)
}
else
{
(p1 ph2)
}
DELTA1 pl2:f2
4u

```

```

if "cnst27 == 0"
{
(center (p2 ph1) (p4 ph6):f2 )
}
else
{
(p2 ph1)
}

```

```

4u
p16:gp2
d16 pl12:f2

```

```

DELTA5 BLKGRAD
go=2 ph31 cpd2:f2
d1 do:f2 mc #0 to 2
  F1EA(igrad EA & ip5*2, id0 & ip3*2 & ip6*2 & ip31*2)
exit
ph1=0
ph2=1
ph3=0 2
ph4=0 0 2 2
ph5=1 1 3 3
ph6=0
ph7=0 0 2 2
ph22=3
ph24=1
ph31=0 2 2 0

;p10 : 120dB
;p11 : f1 channel - power level for pulse (default)
;p12 : f2 channel - power level for pulse (default)
;p110: f1 channel - power level for TOCSY-spinlock
;p112: f2 channel - power level for CPD/BB decoupling
;sp3: f2 channel - shaped pulse (180degree inversion)
;spnam3: Crp60,0.5,20.1
;sp7: f2 channel - shaped pulse (180degree refocussing)
;spnam7: Crp60comp.4
;p1 : f1 channel - 90 degree high power pulse
;p2 : f1 channel - 180 degree high power pulse
;p3 : f2 channel - 90 degree high power pulse
;p6 : f1 channel - 90 degree low power pulse
;p14: f2 channel - 180 degree shaped pulse for inversion
;    = 500usec for Crp60,0.5,20.1
;p16: homospoil/gradient pulse [1 msec]
;p24: f2 channel - 180 degree shaped pulse for refocussing
;    = 2msec for Crp60comp.4
;p28: f1 channel - trim pulse [1 msec]
;d0 : incremented delay (2D) [3 usec]
;d1 : relaxation delay; 1-5 * T1
;d2 : 1/(2J(XH))
;d4 : 1/(4J(XH))
;d9 : TOCSY mixing time
;d11: delay for disk I/O [30 msec]
;d16: delay for homospoil/gradient recovery
;d21: set d21 according to multiplicity selection
;    1/(2J(XH)) XH, XH3 positive, XH2 negative
;d24: 1/(8J)XH for all multiplicities
;    1/(4J)XH for XH
;cnst2: = J(XH)
;cnst17: = -0.5 for Crp60comp.4
;cnst25: = IPAP 0=IP
;cnst26: = Multiplicity edited 0=ON, 1=OFF
;cnst27: = Direct response 1JCH 0=ON 1=OFF
;l1: loop for DIPSI cycle: ((p6*115.112) * l1) = mixing time
;inf1: 1/SW(X) = 2 * DW(X)
;in0: 1/(2 * SW(X)) = DW(X)
;nd0: 2

```

```

;NS: 1 * n
;DS: >= 16
;td1: number of experiments
;FnMODE: echo-antiecho
;cpd2: decoupling according to sequence defined by cpdprg2
;pcpd2: f2 channel - 90 degree pulse for decoupling sequence
;use gradient ratio:      gp 1 : gp 2
;                        80 : 20.1    for C-13
;                        80 : 8.1     for N-15
;

;for z-only gradients:
;gpz1: 80%
;gpz2: 20.1% for C-13, 8.1% for N-15

;use gradient files:
;gpnam1: SINE.100
;gpnam2: SINE.100

;cnst17: Factor to compensate for coupling evolution during a pulse
;        (usually +1). A positive factor indicates that coupling
;        evolution continues during the pulse, whereas a negative
;        factor is necessary if the coupling is (partially) refocussed.

;$Id: hsqcdiedetgpsisp.3,v 1.4 2007/04/11 13:34:30 ber Exp $

```