

UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ
DEPARTAMENTO ACADÊMICO DE QUÍMICA E BIOLOGIA
BACHARELADO EM QUÍMICA

PATRICK RODRIGUES BATISTA

**EFEITO DOS SUBSTITUINTES NO EQUILÍBRIO
CONFORMACIONAL DO *CIS*-3-AMINOCICLOEXANOL E DE SEUS
DERIVADOS UTILIZANDO ANÁLISE TOPOLOGICA,
TERMODINÂMICA ESTATÍSTICA E NBO**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

CURITIBA

2015

PATRICK RODRIGUES BATISTA

**EFEITO DOS SUBSTITUINTES NO EQUILÍBRIO
CONFORMACIONAL DO *CIS*-3-AMINOCICLOEXANOL E DE SEUS
DERIVADOS UTILIZANDO ANÁLISE TOPOLOGICA,
TERMODINÂMICA ESTATÍSTICA E NBO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso 2 do Curso Superior de Bacharelado em Química do Departamento Acadêmico de Química e Biologia – DAQBI – da Universidade Tecnológica Federal do Paraná – UTFPR – *Campus* Curitiba, como requisito parcial para obtenção de título de Bacharel em Química.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto de Oliveira.

CURITIBA

2015

PATRICK RODRIGUES BATISTA

EFEITO DOS SUBSTITUINTES NO EQUILÍBRIO CONFORMACIONAL DO CIS-3-AMINOCICLOEXANOL E DE SEUS DERIVADOS UTILIZANDO ANÁLISE TOPOLÓGICA, TERMODINÂMICA ESTATÍSTICA E NBO

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado como requisito parcial à obtenção do grau de BACHAREL EM QUÍMICA pelo Departamento Acadêmico de Química e Biologia (DAQBI) do Campus Curitiba da Universidade Tecnológica Federal do Paraná – UTFPR, pela seguinte banca examinadora:

Membro 1 – PROF. DR. FERNANDO MOLIN
Departamento Acadêmico de Química e Biologia, (UTFPR)

Membro 2 – PROF^a. DR^a. CRISTIANE PILISSÃO
Departamento Acadêmico de Química e Biologia, (UTFPR)

Orientador – PROF. DR. PAULO ROBERTO DE OLIVEIRA
Departamento Acadêmico de Química e Biologia, (UTFPR)

Coordenador de Curso – PROF^a. DR^a. DANIELLE CAROLINE SCHNITZLER

Curitiba, 19 de fevereiro de 2015.

Ao homem que nunca mediu esforços para que eu tivesse a melhor educação possível e para que eu jamais desistisse dos meus sonhos: meu pai, Jalmir.

À Mariana, que com tão pouco tempo tornou-se indispensável e muito importante em minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço inicialmente a Deus por me guiar e ajudar a superar todos os obstáculos em todos os instantes.

Ao meu pai, melhor amigo e grande homem, Jalmir, por todo esforço realizado para que eu chegasse até aqui, pois sem seu apoio incondicional nada disto seria possível.

Ao Professor Doutor Paulo Roberto de Oliveira, gostaria de agradecer não somente pela orientação neste trabalho, mas pelo grande papel na minha formação acadêmica e científica até aqui. Por três anos de orientação em projetos de pesquisa, pelos ensinamentos e pela grande amizade.

À Mariana, primeiramente como grande amiga e depois por me proporcionar a felicidade de tornar-se a mulher da minha vida, estando sempre ao meu lado nos momentos de dificuldades. Por todo apoio e amor incondicionais, por ser o catalisador de minha perseverança em atingir meus objetivos e também pela compreensão da minha ausência.

À Marisa, por todo apoio, carinho, amizade e pelos bons conselhos que contribuem para tomada de boas decisões e em meu crescimento pessoal.

Ao Professor Doutor Luciano Nassif Vidal pelo grande auxílio no presente trabalho, pela paciência e disposição em me esclarecer as dúvidas e sugerir melhorias e por aceitar compor a banca avaliadora do TCC 1.

Ao Professor Doutor Fernando Molin, por aceitar a compor a banca avaliadora do TCC 1 e TCC 2, e por ter auxiliado na melhoria deste trabalho.

À Professora Doutora Cristiane Pilissão por aceitar compor a banca avaliadora do TCC 2 e estágio obrigatório.

Ao Professor Doutor Palimécio Gimenes Guerrero Junior por todo o auxílio no Laboratório de Química Orgânica.

Aos amigos Gustavo, Renan e Leonardo pelos primeiros ensinamentos sobre cálculos teóricos, pelo auxílio em diversos trabalhos e na realização deste e pela grande amizade.

Aos amigos Lucas, Ana Flávia e Jane pelo companheirismo, apoio, aprendizado e pelos momentos de descontração.

Ao Laboratório de Físico-Química Orgânica da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) e ao Laboratório de Química Teórica da Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR) por permitirem o uso da infraestrutura computacional.

Agradeço ao CNPq e Fundação Araucária pelas bolsas de Iniciação Científica, fornecidas durante a realização do trabalho.

*Research is also a bit of devotion and family.
Join hands and minds, teachers and students, energy and matter.
In basic, a few times comes to light the result.
Applied in even more rarely the product.
Worth the effort, forget failure, to live the emotion.
This is the true heart of the researcher. (FONTANA, J. D., 1990)*

A pesquisa é também um pouco de devoção e família.
Unem-se mãos e mentes, mestres e discípulos, energia e matéria.
Na básica, umas poucas vezes vem à luz o resultado.
Na aplicada, ainda mais raramente o produto.
Vale o esforço, se esquece do insucesso, se vive a emoção.
Este é o verdadeiro coração do pesquisador. (FONTANA, J. D., 1990)

RESUMO

BATISTA, Patrick R. Efeito dos substituintes no equilíbrio conformacional do *cis*-3-aminocicloexanol e de seus derivados utilizando análise topológica, termodinâmica estatística e NBO. 2015. 73 f. Trabalho de Conclusão de Curso – Bacharelado em Química Tecnológica, Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Curitiba, 2015.

A química computacional há muito tempo já atingiu uma posição de competitividade com os métodos experimentais, gerando diversos dados como arranjo geométrico e energias relativas, permitindo estudos de análise conformacional e da ligação de hidrogênio (LH). Para estes estudos, os anéis de seis membros mono, 1,2-, 1,3- e 1,4-dissubstituídos são modelos muito utilizados. O conhecimento da estabilidade das ligações de hidrogênio se torna importante por determinarem estruturas tridimensionais como proteínas, DNA e RNA. Neste trabalho o *cis*-3-aminocicloexanol e de seus derivados foram estudados teoricamente através de cálculos utilizando a teoria do funcional de densidade com o nível M06-2X/6-311++G(3df, 3pd). Os resultados teóricos foram de comum acordo com os experimentais para o MACOL, EACOL e DEACOL, mostrando que o confôrmero diaxial para estes confôrmeros foram de 92% ($\Delta G = 1,73 \text{ kcal.mol}^{-1}$), 96% ($\Delta G = 1,80 \text{ kcal.mol}^{-1}$) e 41% ($\Delta G = -0,21 \text{ kcal.mol}^{-1}$), respectivamente. Para o ACOL e para o DMACOL a conformação diaxial também foi predominante 83% ($\Delta G = 0,93 \text{ kcal.mol}^{-1}$) e 91% ($\Delta G = 1,34 \text{ kcal.mol}^{-1}$), respectivamente, porém um pouco divergente dos resultados experimentais. A análise topológica utilizando os programas AIMALL e NCIPLOT confirmaram e caracterizaram a presença da ligação de hidrogênio intramolecular O-H...N em todos os confôrmeros diaxiais. Os resultados obtidos pelo NBO 6.0 mostraram o aumento da densidade eletrônica no nitrogênio para ACOL, MACOL, EACOL e DEACOL, respectivamente. A interação $LP(1)N \rightarrow \sigma^*O-H$ aumenta com o aumento do grupo substituinte no nitrogênio, evidenciando o aumento do efeito indutivo doador de densidade eletrônica com o aumento do volume destes grupos. Os resultados do NLMO mostraram que o DMACOL ($43,82 \text{ kcal.mol}^{-1}$) e DEACOL ($43,32 \text{ kcal.mol}^{-1}$) apresentaram maiores energias estéricas do que o MACOL ($41,07 \text{ kcal.mol}^{-1}$) e EACOL ($40,94 \text{ kcal.mol}^{-1}$), respectivamente. O ACOL foi o que apresentou o menor valor de energia ($39,49 \text{ kcal.mol}^{-1}$). A análise dos resultados obtidos pelo NBO e NLMO mostrou que o efeito indutivo doador de densidade eletrônica e o efeito estérico aumentam na mesma ordem, porém com a predominância dos efeitos estéricos.

Palavras-chave: Cálculos Teóricos. Ligação de Hidrogênio Intramolecular. Análise Conformacional. Cicloexanos 1,3-dissubstituídos.

ABSTRACT

BATISTA, Patrick R. Substituent effect in the conformational equilibrium of *cis*-3-aminocyclohexanol and derivatives using topological analysis, statistical thermodynamics and NBO. 2015. 73 f. Trabalho de Conclusão de Curso - Bacharelado em Química, Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Curitiba, 2015.

The computational chemistry has long since reached a position of competitiveness with experimental methods, generating many data as geometrical arrangement and relative energies, enabling studies of conformational analysis and hydrogen bonding (HB). For these studies, the rings of six members mono, 1,2-, 1,3- and 1,4-disubstituted models are widely used. Knowledge of the stability of hydrogen bonds becomes important to determine three-dimensional structures such as proteins, DNA and RNA. In this work five *cis*-1,3-disubstituted aminocyclohexanols were theoretically studied by calculation using the density functional theory with the level M06-2X / 6-311 ++ G (3df, 3pd). The theoretical results were in agreement with the experimental to the MACOL, EACOL and DEACOL, showing that the diaxial conformer for these conformers were 92% ($\Delta G = 1.73 \text{ kcal.mol}^{-1}$), 96% ($\Delta G = 1.80 \text{ kcal.mol}^{-1}$) and 41% ($\Delta G = -0.21 \text{ kcal.mol}^{-1}$), respectively. For ACOL and DMACOL the diaxial predominant conformation was also 83% ($\Delta G = 0.93 \text{ kcal mol}^{-1}$) and 91% ($\Delta G = 1.34 \text{ kcal.mol}^{-1}$), respectively, but slightly diverging from the experimental results. The topological analysis using the AIMALL and NCIPLOT programs confirmed and characterized the presence of intramolecular hydrogen bond O-H \cdots N in all diaxial conformers. The results obtained by NBO 6.0 showed increased electron density on the nitrogen to ACOL, MACOL, EACOL and DEACOL respectively. The interaction LP(1)N \rightarrow σ^* O-H increases with increasing nitrogen in the substituent group, demonstrating increased donor inductive effect of the electron density with the increase in the volume of these groups. The results showed that the NLMO of DMACOL ($43.82 \text{ kcal.mol}^{-1}$) and DEACOL ($43.32 \text{ kcal.mol}^{-1}$) had higher energy than the steric effect for MACOL ($41.07 \text{ kcal.mol}^{-1}$) and EACOL ($40.94 \text{ kcal.mol}^{-1}$), respectively. The ACOL was presented the lower energy value ($39.49 \text{ kcal.mol}^{-1}$). The results obtained by NBO and NLMO showed that the inductive effect of donor electron density and the steric effect increases in the same order, but with the predominance of steric effects

Keywords : Theoretical calculations. Intramolecular hydrogen bond. Conformational Analysis. Cyclohexanes 1,3-disubstituted.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Representação dos substituintes axiais (A) e equatoriais (B) do cicloexano....	20
Figura 2 -	a) Representação do comportamento das densidades atômicas; b) Aparecimento de um $s(\rho)$ na densidade eletrônica entre dois átomos; c,d) Comparação entre o comportamento de s em valores de baixa densidade para o benzeno monômero e seu dímero; e) Monômero benzeno; f) Aspecto de uma superfície de interação não covalente intermolecular no dímero de benzeno. A isosuperfície foi gerada com $s=0,7$ u.a. e $\rho<0,01$ u.a. Fonte: JOHNSON et al. (2010).	28
Figura 3 -	Fluxograma da metodologia utilizada para o estudo do equilíbrio conformacional do <i>cis</i> -3-aminocicloexanol e de seus derivados.	32
Figura 4 -	Ângulos diedros escolhidos para obtenção de cada rotâmero dos confôrmeros diequatoriais e diaxiais dos compostos estudados.	33
Figura 5 -	Equilíbrio conformacional do <i>cis</i> -3-aminocicloexanol formado pelos rotâmeros aa1 e ee2.....	38
Figura 6 -	Representação esquemática do processo de inversão que ocorre com os grupos substituintes e o par de elétrons livres do nitrogênio.....	39
Figura 7 -	Equilíbrio conformacional do <i>cis</i> -3-N-metilaminocicloexanol formado pelos rotâmeros aa1 e ee11.....	40
Figura 8 -	Representação do equilíbrio conformacional do <i>cis</i> -3-N-etilaminocicloexanol com os rotâmeros mais estáveis.....	42
Figura 9 -	Equilíbrio conformacional do <i>cis</i> -3-N,N-dimetilaminocicloexanol formado pelos rotâmeros aa3 e ee9.	44
Figura 10 -	Equilíbrio conformacional do <i>cis</i> -3-N,N-dietilaminocicloexanol formado pelos rotâmeros aa7 e ee17.....	45
Figura 11 -	Representação da possível LHI no <i>cis</i> -3-aminocicloexanol e de seus derivados.	47
Figura 12 -	Gráfico molecular dos rotâmeros mais estáveis das conformações diaxial e diequatorial do ACOL (A), MACOL (B) e do EACOL (C) utilizando o QTAIM.	48
Figura 13 -	Gráfico molecular dos rotâmeros mais estáveis das conformações diaxial e diequatorial do DMACOL (D) e DEACOL (E) utilizando o QTAIM.	49

Figura 14 -	Análise Topológica usando a NCI para o confômero ACOL: a) Isosuperfície NCI = 0,4 com escala de cores azul-vermelho-verde de $-0,2 < \text{ sinal } (\lambda^2) \cdot \rho(r) < 0,2$ u.a. b) Gráfico do Gradiente de Densidade Reduzida (GDR) versus sinal $(\lambda^2) \cdot \rho(r)$	51
Figura 15 -	Análise Topológica usando a NCI para o confômero MACOL: a) Isosuperfície NCI = 0,4 com escala de cores azul-vermelho-verde de $-0,2 < \text{ sinal } (\lambda^2) \cdot \rho(r) < 0,2$ u.a. b) Gráfico do Gradiente de Densidade Reduzida (GDR) versus sinal $(\lambda^2) \cdot \rho(r)$	52
Figura 16 -	Análise Topológica usando a NCI para o confômero DMACOL: a) Isosuperfície NCI = 0,4 com escala de cores azul-vermelho-verde de $-0,2 < \text{ sinal } (\lambda^2) \cdot \rho(r) < 0,2$ u.a. b) Gráfico do Gradiente de Densidade Reduzida (GDR) versus sinal $(\lambda^2) \cdot \rho(r)$	53
Figura 17 -	Análise Topológica usando a NCI para o confômero EACOL: a) Isosuperfície NCI = 0,4 com escala de cores azul-vermelho-verde de $-0,2 < \text{ sinal } (\lambda^2) \cdot \rho(r) < 0,2$ u.a. b) Gráfico do Gradiente de Densidade Reduzida (GDR) versus sinal $(\lambda^2) \cdot \rho(r)$	54
Figura 18 -	Análise Topológica usando a NCI para o confômero DEACOL: a) Isosuperfície NCI = 0,4 com escala de cores azul-vermelho-verde de $-0,2 < \text{ sinal } (\lambda^2) \cdot \rho(r) < 0,2$ u.a. b) Gráfico do Gradiente de Densidade Reduzida (GDR) versus sinal $(\lambda^2) \cdot \rho(r)$	55
Figura 19 -	Numeração dos átomos utilizada para o estudo de NBO: A) ACOL; B) MACOL; C) DMACOL; D) EACOL; E) DEACOL.	56
Figura 20 -	Gráficos de orbitais NBO para a interação $LP(1)N_9 \rightarrow \sigma^* H_8-O_7$ com os respectivos valores de energia indicados. a) ACOL; b) MACOL; c) DMACOL; d) EACOL; e) DEACOL.	58
Figura 21 -	Gráfico comparativo entre os compostos estudados usando: a) Energias estérica (■) e de dissociação da LHI (▲) em função do aumento dos substituintes; b) Energias estéricas (■) e densidade de energia eletrônica no PCL (▲) em função do aumento dos substituintes.	64
Figura 22 -	Efeito indutivo e redução do polo positivo provocado pelos grupos alquilas sobre o átomo de nitrogênio, gerando a redução na diferença de carga e consequente redução do momento dipolo.....	65

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Relação entre parâmetros geométricos e força das LHs.	21
Tabela 2 -	Energias relativas de Gibbs (ΔG) ^a e populações térmicas ^b para os rotâmeros diaxiais e diequatoriais do <i>cis</i> -3-aminocicloexanol.	37
Tabela 3 -	Propriedades termodinâmicas para uma mistura de rotâmeros do <i>cis</i> -3-aminocicloexanol, obtidas a 298,15 K e 1 atm para o nível de teoria M06-2X/6-311++G(3df,3pd).	38
Tabela 4 -	Energias relativas de Gibbs (ΔG) ^a e populações térmicas ^b para os rotâmeros diaxiais e diequatoriais do <i>cis</i> -3-N-metilaminocicloexanol.	39
Tabela 5 -	Propriedades termodinâmicas para uma mistura de rotâmeros do <i>cis</i> -3-N-metilaminocicloexanol, obtidas a 298,15 K e 1 atm para o nível de teoria M06-2X/6-311++G(3df,3pd).	40
Tabela 6 -	Energias relativas de Gibbs (ΔG) ^a e populações térmicas ^b para os rotâmeros diaxiais e diequatoriais do <i>cis</i> -3-N-etilaminocicloexanol.	41
Tabela 7 -	Propriedades termodinâmicas para uma mistura de rotâmeros do <i>cis</i> -3-N-etilaminocicloexanol, obtidas a 298,15 K e 1 atm para o nível de teoria M06-2X/6-311++G(3df,3pd).	42
Tabela 8 -	Energias relativas de Gibbs (ΔG) ^a e populações térmicas ^b para os rotâmeros diaxiais e diequatoriais do <i>cis</i> -3-N,N-dimetilaminocicloexanol para o nível de teoria M06-2X/6-311++G(3df,3pd).	43
Tabela 9 -	Propriedades termodinâmicas para uma mistura de rotâmeros do <i>cis</i> -3-N,N-dimetilaminocicloexanol, obtidas a 298,15 K e 1 atm para o nível de teoria M06-2X/6-311++G(3df,3pd).	44
Tabela 10 -	Energias relativas de Gibbs (ΔG) ^a e populações térmicas ^b para os rotâmeros diaxiais e diequatoriais do <i>cis</i> -3-N,N-dietilaminocicloexanol.	45
Tabela 11 -	Propriedades termodinâmicas para a mistura de rotâmeros do <i>cis</i> -3-N,N-dietilaminocicloexanol, obtidas a 298,15 K e 1 atm para o nível de teoria M06-2X/6-311++G(3df,3pd).	46
Tabela 12 -	Critérios de Koch e Popelier para ligações de hidrogênio.	50
Tabela 13 -	Segundo, terceiro, quinto, sexto e sétimo critérios de Koch e Popelier (em unidades atômicas) para caracterização das ligações de hidrogênio intramoleculares utilizando o método M06-2X/6-311++G(3df,3pd).	50

Tabela 14 -	Quarto e oitavo critérios de Koch e Popelier (em unidades atômicas) para caracterização das ligações de hidrogênio intramoleculares utilizando o método M06-2X/6-311++G(3df,3pd).....	51
Tabela 15 -	Energias de interações entre orbitais (em kcal.mol ⁻¹) do ACOL, MACOL, EACOL, DMACOL e DEACOL obtidas através da teoria de perturbação de segunda ordem por análise de NBO para o nível teórico M06-2X/6-311++G(3df,3pd).	57
Tabela 16 -	Importantes interações estéricas (em kcal.mol ⁻¹) entre orbitais moleculares naturais localizados (NLMO's) e suas energias de troca, ΔE (i,j) (kcal.mol ⁻¹), do ACOL, MACOL, EACOL, DMACOL e DEACOL obtidas para o nível teórico M06-2X/6-311++G(3df,3pd).....	59
Tabela 17 -	Parâmetros geométricos para os compostos estudados.....	61
Tabela 18 -	Força da LHI dos compostos estudados em ordem decrescente em relação aos parâmetros geométricos estudados.	62
Tabela 19 -	Laplaciano da densidade eletrônica e densidade de energia eletrônica total no PCL $H(r)$, obtida através da soma da densidade de energia cinética $G(r)$ e da densidade de energia potencial $V(r)$, em unidades atômicas (u.a.) usando a QTAIM.	62
Tabela 20 -	Densidade de energia potencial no PCL ($V(r)_{PCL}$) e energia de dissociação da LHI (E_{LHI}) (em unidades atômicas).	63
Tabela 21-	Momento dipolo (em Debye) do par eletrônico livre do nitrogênio para os compostos estudados.....	65
Tabela 22 -	Valores das energias de Gibbs (ΔG) ^a e frações molares da conformação diaxial (X_{aa}) obtidos teórica e experimentalmente.	66

LISTA DE SIGLAS

aa	Confômero Diaxial
ACOL	<i>cis</i> -3-aminocicloexanol
B3LYP	Funcional de troca de três parâmetros de Becke com funcional de correlação de Lee, Yang e Parr
B3PW91	Funcional de troca de três parâmetros de Becke com funcional de correlação não local de Perdew e Wang 91
CL	Caminho de Ligação
DEACOL	<i>cis</i> -3-N,N-dietilaminocicloexanol
DFT	Teoria do Funcional da Densidade
DMACOL	<i>cis</i> -3-N,N-dimetilaminocicloexanol
EACOL	<i>cis</i> -3-N-etilaminocicloexanol
ee	Confômero Diequatorial
GDR	Gradiente de Densidade Reduzida
GTO	Orbitais Gaussianos
LH	Ligação de Hidrogênio
LHI	Ligação de Hidrogênio Intramolecular
LHIM	Ligação de Hidrogênio Intermolecular
M06-2X	Funcional Minnessota06 com o dobro de troca não local
MACOL	<i>cis</i> -3-N-metilaminocicloexanol
NAO	Natural Atomic Orbitals
NBO	Natural Bond Orbitals
NCI	Non Covalents Interactions
NLMO	Natural Localized Molecular Orbitals
NLMO	Natural Localized Molecular Orbitals
PCA	Ponto Crítico de Anel
PCG	Ponto Crítico de Gaiola
PCL	Ponto Crítico de Ligação

PCN

QTAIM

RMN

STO

ZPE

Ponto Critico Nuclear

Teoria Quântica de Átomos em Moléculas

Ressonância Magnética Nuclear

Orbital do tipo Slater

Zero Point Energy

LISTA DE SÍMBOLOS

A	Alongamento da ligação
D	Deslocamento batocrômico da frequência vibracional
ϵ_0	Energia eletrônica molecular do estado fundamental
ΔE	Energia Relativa
E	Energia
E_{aa}	Energia do confôrmero diaxial
E_{ee}	Energia do confôrmero diequatorial
$E(H)$	Energia eletrônica do átomo de hidrogênio
E_{LHI}	Energia de dissociação da ligação de hidrogênio intramolecular
ΔG	Energia de Gibbs relativa
G	Energia de Gibbs
$G(r)$	Densidade de energia cinética
ΔH	Entalpia relativa
$H(r)$	Densidade de energia eletrônica total
K	Kelvin
λ	Autovalores
$M(H)$	Módulo do momento dipolo do átomo de Hidrogênio
LP	Par eletrônico livre
$\rho(r)$	Densidade eletrônica
$\nabla \rho$	Gradiente da densidade eletrônica
$\nabla^2 \rho$	Laplaciano da densidade eletrônica
$q(H)$	Carga atômica líquida do Hidrogênio
Δr	Interpenetração do átomo
r^0	Raio não ligado
r	Raio ligado
R	Constante universal dos gases perfeitos
ΔS	Entropia relativa
σ^*	Orbital σ antiligante
T	Temperatura

$V(H)$	Volume do átomo de Hidrogênio
$V(r)$	Densidade de energia potencial
$\nu_{O_{17}-H_{18}}$	Frequência de estiramento do grupo $O_{17}-H_{18}$
$C_{O_{17}-H_{18}}$	Comprimento da ligação $O_{17}-H_{18}$
\hbar	Quociente da constante de Planck por 2π
m	Massa do elétron
$s(\vec{r})$	Gradiente Reduzido
s	Gradiente de densidade reduzida
\bar{U}	Energia interna molar
\bar{H}	Entalpia molar
\bar{S}	Entropia molar
\bar{G}	Energia de Gibbs molar
X_{aa}	Fração molar do confômero diaxial
X_{ee}	Fração molar o confômero diequatorial
K_{eq}	Constante de equilíbrio
s	Gradiente Reduzido
$s(\rho)$	Gradiente de Densidade Reduzida

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 JUSTIFICATIVA	18
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	19
3.1 ANÁLISE CONFORMACIONAL DO CICLOHEXANO	19
3.2 CICLOEXANOS SUBSTITUÍDOS	19
3.3 EFEITOS DA LIGAÇÃO DE HIDROGÊNIO	20
3.4 CÁLCULOS TEÓRICOS	21
3.4.1 Teoria do Funcional da Densidade	22
3.4.2 Conjunto de Funções de Base.....	23
3.4.3 Teoria Quântica de Átomos em Moléculas	24
3.4.4 Interações Não Covalentes	27
3.4.5 Orbitais Naturais Ligantes	29
3.4.6 Termodinâmica Estatística	29
4 OBJETIVOS	31
4.1 OBJETIVO GERAL	31
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	31
5 METODOLOGIA	32
6 RESULTADOS	36
6.1 CIS-3-AMINOCICLOEXANOL	37
6.2 CIS-3-N-METILAMINOCICLOEXANOL	39
6.3 CIS-3-N-ETILAMINOCICLOEXANOL.....	41
6.4 CIS-3-N,N-DIMETILAMINOCICLOEXANOL	43
6.5 CIS-3-N,N-DIETILAMINOCICLOEXANOL	44
6.6 IDENTIFICAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DA LIGAÇÃO DE HIDROGÊNIO INTRAMOLECULAR O ₇ -H ₈ ···N ₉	47
6.6.1 Identificação da ligação de hidrogênio intramolecular O ₇ -H ₈ ···N ₉	47
6.6.2 Caracterização da ligação de hidrogênio intramolecular O ₇ -H ₈ ···N ₉	50
6.7 ORBITAIS NATURAIS LIGANTES.....	56
6.7.1 Interações Hiperconjugativas	57
6.7.2 Interações Estéricas	59
6.8 FORÇA DA LIGAÇÃO DE HIDROGÊNIO.....	60
6.9 COMPARAÇÃO ENTRE OS RESULTADOS TEÓRICOS E EXPERIMENTAIS.....	65
7 CONCLUSÕES	67
8 SUGESTÃO PARA TRABALHOS FUTUROS	68
REFERÊNCIAS	69

1 INTRODUÇÃO

A análise conformacional teve origem na descoberta de duas conformações para o ciclohexano, com ligações axiais e equatoriais, conhecidas como cadeira e bote, realizada por SACHSE, 1890. Mas foi com a publicação do trabalho de Barton (BARTON, 1950), sobre as consequências físicas e químicas da conformação cadeira nas propriedades dos esteroides, que se originou o “*Estudo dos Equilíbrios Conformacionais de Compostos Alicíclicos*”. Através destes estudos, foi observado que os efeitos eletrônicos, estéricos e de dipolo-dipolo são os que mais influenciam o equilíbrio conformacional de uma molécula (OLIVEIRA; RITTNER, 2005).

Através da química teórica, métodos matemáticos são combinados com as leis fundamentais da física para estudar processos químicos. As moléculas são consideradas como um conjunto de partículas carregadas, núcleos positivos e elétrons negativos. A interação de Coulomb entre estas partículas é a força física mais importante para se calcular medidas geométricas, energias relativas, momento dipolo, polarizabilidade, RMN, constantes de acoplamento, interações moleculares entre outras (JENSEN, 2007).

Diversos métodos podem ser utilizados na química computacional, entre eles a Teoria do Funcional da Densidade (DFT) que parte do princípio de representar a energia de um sistema em função da densidade eletrônica, que é dependente das coordenadas espaciais (r), denominando-se a energia do sistema de funcional da densidade eletrônica (FIOLHAIS; NOGUEIRA; MARQUES, 2003).

Uma interação muito importante que se pode estudar através dos métodos computacionais, são as ligações de hidrogênio (LH) inter e intramoleculares. Elas são de grande interesse, pois influenciam nas propriedades químicas de diversas moléculas. Estas ligações são representadas por $X-H\cdots Y$, onde os átomos X e Y são eletronegativos, possuindo pelo menos um par de elétrons livres. Ligações de hidrogênio intramoleculares (LHI) $C-H\cdots O$ também têm sido estudadas intensamente nos últimos anos. Apesar da sua menor força quando comparada as LHI $O-H\cdots O$ e $N-H\cdots O$, ela possui uma magnitude capaz de influenciar o equilíbrio conformacional de alguns isômeros (VIESSER, 2012).

Há diversos estudos recentes relacionados com ligações de hidrogênio, utilizando proteínas e ácidos nucleicos, pois tal interação é um dos fatores responsáveis em prever os desdobramentos de complexos biológicos (CORMANICH et al., 2013, DUARTE et al., 2013).

2 JUSTIFICATIVA

A estereoquímica é uma área de estudo da química que descreve como os átomos de moléculas são arranjados no espaço tridimensional. Cada arranjo de uma molécula caracteriza uma conformação e as características conformacionais podem influenciar na reatividade desta molécula, favorecendo um produto específico (CAREY; SUNDBERG, 2007). Para entender qualquer estrutura tridimensional e as formas que estas adquirem no espaço, é necessário caracterizar as interações inter e intramoleculares que estão presentes (CORMANICH et al., 2011). Para estudar uma estrutura molecular tridimensional, métodos experimentais como cristalografia de raios-X e espectroscopia de RMN são muito utilizados. Porém, as informações experimentais não são suficientes para determinar a estrutura do sistema. Por isto, códigos computacionais teóricos e empíricos baseados em potenciais de interação entre os átomos, estão presentes nos programas de computador que são usados para analisar o padrão de difração de uma investigação de raios-X ou os acoplamentos spin-spin obtidos a partir de um experimento de RMN, com a função de calcular a energia da molécula. Sendo esta uma das razões dos modelos teóricos e da química computacional serem ferramentas essenciais para qualquer químico experimental. (KARPLUS; LEVI; WARSHEL, 2013).

A ligação de hidrogênio intramolecular é um tipo de interação que exerce grande influência na preferência conformacional em sistemas moleculares (KARPLUS; LEVI; WARSHEL, 2013), algumas vezes mais do que os efeitos estéricos. O entendimento destas interações pode ser de grande importância para estudos de equilíbrios conformacionais do isômero *cis* de ciclohexanos 1,3-dissubstituídos, para verificar a influência do efeito estérico 1,3-diaxial e para estudos estruturais relacionados a grandes moléculas, como por exemplo, as proteínas que possuem várias ligações de hidrogênio intramoleculares (OLIVEIRA; RITTNER, 2008).

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 ANÁLISE CONFORMACIONAL DO CICLOHEXANO

A análise conformacional tem como objeto de estudo, os vários estados de estabilidade termodinâmica de uma molécula (FRANCO, 2008), os quais são representados pelos diversos arranjos espaciais denominados confôrmeros. No caso do cicloexano, o confôrmero mais estável é a forma “cadeira”, que é bastante rígida, porém outra forma, mais flexível, foi reconhecida por Sachse e chamada de “bote” (VOLLHARDT; SCHORE, 2004).

O cicloexano é a molécula mais abundante e uma das mais importantes da química orgânica, principalmente por fazer parte de diversos produtos naturais e por não apresentar tensões angulares ou torcionais na sua conformação “cadeira”. Nesta molécula existem diferentes possibilidades de posições para os seus átomos, cada qual correspondendo a um mínimo energético, resultando nos isômeros conformacionais (VOLLHARDT; SCHORE, 2004).

A existência de mais de um confôrmero deve-se às interações atrativas e repulsivas entre os átomos da molécula ou formação de interações fracas, onde todas contribuem para a existência de mínimos energéticos (FRANCO, 2008, OLIVEIRA, 2004). Devido a isto, em diferentes temperaturas existirão conformações mais estáveis em maiores proporções e conformações menos estáveis em menores proporções. Portanto, numa análise conformacional, deve-se realizar um estudo termodinâmico estatístico considerando uma conformação, em maior ou menor proporção, como uma fração de moléculas em relação ao conjunto total de moléculas, onde a conformação de maior estabilidade mantém sua proporção constante. Podendo assim, prever as propriedades físicas e químicas de um sistema molecular tendo como base a conformação mais abundante, mais estável (FRANCO, 2008, COSTA, 2013).

3.2 CICLOEXANOS SUBSTITUÍDOS

Com relação aos cicloexanos substituídos, um aspecto muito importante refere-se à origem de mais de uma conformação dependendo do número de substituintes, isto é, devido à existência das posições axiais e equatoriais do cicloexano. As diferentes posições dos substituintes provocam a existência de diferentes conformações, sendo que para cada

confômero podem ser encontrados vários rotâmeros, originados das livres rotações dos substituintes seguindo as projeções de Newman (CAREY; SUNDBERG, 2007).

Nos cicloexanos *cis*-1,3-dissubstituídos há duas conformações possíveis, com ambos os substituintes na posição axial ou ambos na posição equatorial, como mostra a Figura 1.

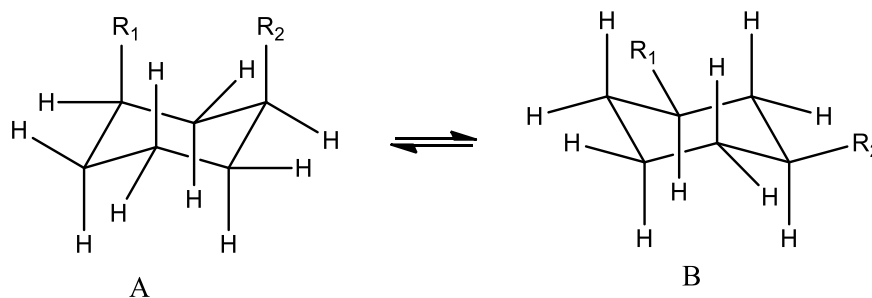


Figura 1 - Representação dos substituintes axiais (A) e equatoriais (B) do cicloexano.

A ocorrência de interações repulsivas *syn* 1,3-diaxiais fortes faz com que o confômero do isômero *cis* que possui os dois substituintes nas posições equatoriais seja predominante sobre o confômero com os substituintes nas posições axiais (CAREY; SUNDBERG, 2007). Já ambos confômeros do isômero *trans* possui cada substituinte em uma conformação, ou seja, equatorial-axial. Desta maneira o confômero do isômero *cis* que possui os dois substituintes na posição equatorial, pode ser considerado mais estável que os dois confômeros do isômero *trans*, pois este possui um substituinte na axial, o que o torna menos estável devido às interações *syn* 1,3-diaxiais com os hidrogênios (OLIVEIRA, 2004).

No entanto, esta preferência pela conformação equatorial pode ser reduzida ou até revertida dependendo da natureza dos substituintes. Alguns estudos relatam que efeitos hiperconjugativos e ligações de hidrogênio intramoleculares têm influência na estabilização da conformação diaxial (KLEINPETER; THIELEMANN, 2007, RIBEIRO; RITTNER, 2003).

3.3 EFEITOS DA LIGAÇÃO DE HIDROGÊNIO

As ligações de hidrogênio (LH), tanto intra quanto intermoleculares, são interações muito importantes, pois influenciam nas propriedades químicas de diversas moléculas. Estas ligações são representadas por X-H...Y, onde os átomos X e Y são eletronegativos e possuem pelo menos um par de elétrons livres. Para que ocorra esta interação, a distância entre H e Y

deve ser menor que a soma correspondente aos raios de van der Waals destes átomos (RAISSI et al., 2011).

As LH muitas vezes tem papel fundamental na estabilização de moléculas orgânicas influenciando no seu equilíbrio conformacional, o que interfere muitas vezes em reações químicas e biológicas (SOLOMONOV et al., 2006). Outra característica das LH é o deslocamento que ela causa na banda de OH livre na espectroscopia de infravermelho, o que torna uma maneira de identificação desta interação. OLIVEIRA e RITTNER (2008) confirmaram o aumento da força da ligação de hidrogênio intramolecular OH...O para a estabilização do confômero diaxial de ciclohexanodios substituídos, através do deslocamento da banda de OH no infravermelho (DUARTE et al., 2013). Este deslocamento ocorre quando há a formação da LH devido às mudanças nas distâncias interatômicas e ao rearranjo da densidade eletrônica dos átomos envolvidos (GOROBETSA et al., 2012). Sendo assim, a formação da LH provoca um enfraquecimento da ligação X-H do átomo doador de prótons, o que gera um alongamento desta ligação, diminuição na sua frequência vibracional (deslocamento para o vermelho ou batocrômico), aumento da intensidade e alargamento de banda. Pode haver LHs que provocam deslocamentos para o azul (hipsocrômicos), porém estas são mais raras (CAO et al., 2012).

A partir de parâmetros geométricos e espectroscópicos, as LHs podem ser classificadas em relação as suas forças (JEFFREY, 1997). Um resumo destes parâmetros é mostrado na Tabela 1. No entanto, as relações apresentadas, não devem ser seguidas de forma tão rigorosa (STEINER, 2002).

Tabela 1 - Relação entre parâmetros geométricos e força das LHs.

Parâmetro	LH Forte	LH média	LH fraca
Comprimento H...A (Å)	1,2 a 1,5	1,5 a 2,2	2,2 a 3,2
Alongamento de X-H (Å)	0,08 a 0,25	0,02 a 0,08	< 0,02
Comprimento X-H vs H...A	X-H ≈ H...A	X-H < H...A	X-H <<< H...A
Comprimento X...A (Å)	2,2 a 2,5	2,5 a 3,2	3,2 a 4,0
Ângulo entre X-H...A	170° a 180°	> 130°	> 90°
Deslocamento da frequência de estiramento X-H (cm ⁻¹)	25 %	10 a 25%	< 10%

Fonte: (STEINER, 2002)

3.4 CÁLCULOS TEÓRICOS

A química teórica é uma das subáreas da química que vem crescendo muito nos últimos anos, ela incorpora métodos matemáticos e leis fundamentais da física para estudos de

sistemas químicos. Atuando como ferramenta de apoio à química experimental, a química teórica pode prever resultados e até mesmo gerar dados não obtidos experimentalmente (JENSEN, 2007, MORGON, 2001).

A química teórica utiliza a química computacional para a obtenção de resultados, simulando estruturas e reações, permitindo o estudo de fenômenos químicos como estabilidade molecular, estados de transição, intermediários, determinação de propriedades estruturais na físico-química, estabelecimento e entendimento de mecanismos de reações na química orgânica, diferenças energéticas e de barreiras rotacionais, através de cálculos (OLIVEIRA, 2004, MORGON, 2001, FORESMAN; FRISCH, 1996).

Diversos métodos são utilizados na química computacional, entre eles a Mecânica Molecular, Métodos de Estrutura Eletrônica, Teoria do Funcional da Densidade, Métodos de Ligação de Valência e outros (JENSEN, 2007).

3.4.1 Teoria do Funcional da Densidade

O método da Teoria do Funcional da Densidade (DFT) é um dos principais métodos para estudos de moléculas, antes tratados por métodos Hartree-Fock e pós Hartree-Fock. O DFT se tornou um método muito utilizado porque nele é levada em consideração a correlação eletrônica, a menor demanda por recursos e tempos computacionais, boa precisão e por possibilitar o cálculo de moléculas com mais de 100 átomos, gerando dados com boa concordância com os resultados experimentais (SHÄFFER et al., 2009, MORGON, 2007).

O método DFT não utiliza a função de onda do sistema, mas parte do princípio de representar a energia de um sistema em função da densidade eletrônica, que é dependente das coordenadas espaciais (r), denominando-se a energia do sistema de funcional da densidade eletrônica (LEVINE, 2009, VIESSER, 2012) conforme representado pela Equação (1).

$$E = E[\rho(r)] \quad (1)$$

Na Equação (1), E representa a energia do sistema, ρ a densidade eletrônica e r as coordenadas espaciais.

Os métodos DFT são representados por acrônimos que indicam o funcional de troca e o funcional de correlação, sendo o primeiro originário da anti-simetria das funções de onda para os elétrons e o segundo da influência de um elétron sobre os movimentos dos outros elétrons

(PONTES, 2006). Dentre os métodos mais utilizados estão o B3LYP e o B3PW91 (BACHRACH, 2007), sendo o método B3LYP um funcional híbrido, que utiliza métodos DFT e Hartree-Fock. Outro funcional híbrido, desenvolvido em 2008, é o M06-2X (ZHAO; TRUHLAR, 2008), que apresentou um bom desempenho para o estudo de interações não covalentes, bem como para ligações de hidrogênio (LU et al., 2012).

3.4.2 Conjunto de Funções de Base

Nos cálculos teóricos, os orbitais moleculares são representados por funções atômicas combinadas e o conjunto de tais combinações é chamado de conjunto de funções de bases. Estas bases delimitam o espaço ocupado pelos elétrons e são fundamentais na precisão das propriedades físicas e químicas do sistema molecular em estudo (FORESMANN; FRISCH, 1996).

Há dois tipos de funções de bases normalmente utilizadas nos cálculos teóricos: Orbitais do Tipo Slater (STO) e Orbitais do Tipo Gaussianos (GTO). As funções do primeiro tipo não são muito utilizadas atualmente, devido às dificuldades de integração de tais funções. Já nas funções do segundo tipo isto não acontece, pois suas integrais são multicêntricas, tornando os cálculos mais fáceis (JENSEN, 2007, LIMA, 2013). Devido às facilidades apresentadas pelas funções de base do tipo GTOs, estas se tornaram grandes substitutas das STOs, porém, as GTOs devem ser combinadas linearmente para uma melhor representação das STOs e quanto maior o número de GTOs melhor se torna a descrição da STO (LIMA, 2013). A representação que se utiliza é STO-NG, onde N é o número de GTOs utilizadas para descrever a STO.

As bases STO-NG, são as mais simples utilizadas para representar um átomo utilizando orbitais atômicos de tamanhos fixos, gerando imprecisões nos cálculos. Devido a isto, outras bases foram desenvolvidas para melhor descrever os orbitais moleculares, como as bases de valência, valência dividida, polarizadas, difusas e outras (JENSEN, 2007, FORESMANN; FRISCH, 1996).

As bases de valência são formadas somente pelos orbitais mais externos e as de valência dividida separam as GTOs utilizadas em grupos que podem ser otimizadas e combinadas, gerando orbitais de tamanhos ajustáveis. As bases polarizadas adicionam orbitais com momentos angulares em excesso a fim de descrever os átomos nos seus estados fundamentais permitindo a mudança de forma dos orbitais para que sejam consideradas as

deformações sofridas pelos orbitais atômicos quando uma ligação química é formada. As bases difusas permitem que os orbitais ocupem uma região do espaço maior, melhorando a descrição das regiões mais afastadas do núcleo (JENSEN, 2007, FORESMANN; FRISCH, 1996).

Os conjuntos de bases de Pople como 3-21G, 6-31G e 6-311G, podem ter adições de funções difusas e de polarização. Tais conjuntos foram inicialmente desenvolvidos para representação dos primeiros átomos de linhas da tabela periódica e para o hidrogênio, mas alguns também foram desenvolvidos para os segundos átomos de linha e átomos maiores (JENSEN, 2007, FORESMANN; FRISCH, 1996).

O conjunto de função de base 6-311++G(3df, 3pd) é o maior conjunto de bases de Pople, o qual consiste em uma base de valência triplamente dividida, com os orbitais da camada interna representadas por 6 GTOs e os orbitais de valência representados por três conjuntos de GTOs, sendo o primeiro conjunto formado por 3 funções gaussianas e os outros dois conjuntos formados por uma função gaussiana cada. O conjunto conta com a adição de 3 funções de polarização do tipo-*d* e uma função do tipo-*f* para átomos pesados, e 3 funções de polarização do tipo-*p* e uma função do tipo-*d* para os hidrogênios. Os símbolos “++” indicam a adição de funções difusas para átomos pesados e hidrogênios (JENSEN, 2007).

3.4.3 Teoria Quântica de Átomos em Moléculas

Desenvolvida nas décadas de setenta e oitenta por Richard F. W. Bader e colaboradores, a Teoria Quântica de Átomos em Moléculas (QTAIM) apresenta sua base na abordagem variacional quântica (LIMA, 2013) e tem como princípio fundamental, o papel da densidade eletrônica, $\rho(\mathbf{r})$, na explicação e compreensão de observações experimentais da química como, estruturas e ligações químicas, transferência de grupos funcionais e reatividade química. Assim, a QTAIM prevê propriedades moleculares a partir de funções escalares definidas em cada ponto do espaço tridimensional, ou seja, densidades eletrônicas (MATTA; BOYD, 2007).

A aplicação da QTAIM consiste em evidenciar propriedades topológicas de $\rho(\mathbf{r})$, obtidas pela análise do gradiente $\nabla \rho(\mathbf{r})$. Estas propriedades resumem-se em números e tipos de pontos críticos (PC), os quais são pontos da distribuição da densidade eletrônica em que as derivadas primeiras de $\rho(\mathbf{r})$ se tornam nulas e estão associados a pontos de máximo, mínimo ou de sela. Os PCs são classificados em: ponto crítico nuclear (PCN), ponto crítico de ligação (PCL) e ponto crítico de anel (PCA), indicando a existência de um núcleo, uma região de

máxima densidade eletrônica, caminho de ligação (CL), e anéis de átomos quimicamente ligados, respectivamente (MATTA; BOYD, 2007).

Oito critérios foram estipulados para confirmar a presença das ligações de hidrogênio (LH). Estes critérios fornecem uma base para distinção de LH de interações de van der Waals (MATTA; BOYD, 2007). Os critérios são:

1. PCL – entre os átomos de hidrogênio e o acceptor deve existir um CL ligando estes dois átomos;
2. Densidade eletrônica no PCL, $(\rho(r)_{\text{PCL}})$ entre 0,002 u.a. e 0,035 u.a.;
3. Laplaciano da densidade eletrônica no PCL, $\nabla^2 \rho(r)_{\text{PCL}}$, no intervalo de 0,024 u.a. até 0,139 u.a.;
4. Penetração mútua entre H e o átomo acceptor. Compara-se o raio atômico não ligado ($r_{\text{átomo}}^0$) e o raio atômico ligado ($r_{\text{átomo}}$), sendo $\Delta r_{(\text{átomo})} > 0$;
5. Aumento na carga líquida, $q(\Omega)$, no H. O átomo de hidrogênio sofre uma perda de densidade eletrônica na formação da LH, ou seja, o H fica mais positivo quando há a formação da LH;
6. Desestabilização energética de H. O átomo de hidrogênio é energeticamente desestabilizado na formação da LH (aumento na energia total do átomo, $E(H)$);
7. Decréscimo na polarização dipolar do H. O átomo de hidrogênio sofre um decréscimo na magnitude de seu momento dipolo ($M_1(H)$) na formação da LH;
8. Decréscimo no volume atômico de H. O átomo de hidrogênio sofre um decréscimo no volume atômico na formação da LH.

Nos critérios 4, 5, 6, 7 e 8 observa-se uma complicação extra em relação a sua aplicação às ligações de hidrogênio intramoleculares, pois não há existência de um monômero onde não há ligação, no qual os valores relativos aos sistemas possam ser obtidos diretamente. Portanto, os parâmetros mais utilizados para o estudo de interações intramoleculares são o 1, 2 e 3 (KOCH; POPELIER, 1995).

Uma avaliação do Laplaciano da densidade eletrônica pode ser utilizada para caracterizar as ligações de hidrogênio, relacionando-a com a energia de interação de ligação através da expressão do teorema do virial, Equação (2) (BADER, 1990).

$$\left(\frac{\hbar^2}{4m}\right)\nabla^2\rho(r) = 2G(r) + V(r) \quad (2)$$

Na Equação (2) $G(r)$ representa a densidade de energia cinética, a qual possui valores sempre positivos. $V(r)$ é a densidade de energia potencial, a qual pode ser negativa (CREMER, KRAKA, 1984). \hbar é o quociente da constante de Planck por 2π , m é a massa do elétron e $\nabla^2\rho(r)$ é o Laplaciano da densidade eletrônica no ponto crítico de ligação, o qual caracteriza a natureza da ligação de acordo com o seu sinal. Quando o Laplaciano apresenta um sinal negativo, significa que há um excesso de energia potencial no PCL, o que implica uma interação compartilhada como as ligações covalentes. Entretanto, um sinal positivo do Laplaciano representa uma maior contribuição da energia cinética, implicando uma interação de camada fechada.

A densidade de energia eletrônica $H(r)$ no PCL é definida matematicamente pela Equação (3) (KOCH; POPELIER, 1995).

$$H(r) = G(r) + V(r) \quad (3)$$

Quando uma ligação comum de hidrogênio está presente, ou seja, apenas interação eletrostática, o Laplaciano e a densidade de energia eletrônica no PCL possuem valores positivos, mas quando o $\nabla^2\rho(r)$ é positivo e $H(r)$ é negativa, a LH possui características de interações compartilhadas. Assim, este tipo de interação é caracterizada como sendo parcialmente eletrostática e parcialmente covalente (PAUL, GUCHHAIT, 2012, GÁLVEZ, GÓMEZ, PACIOS, 2003, MOHAJERI NOBANDEGANI, 2008).

Pode-se ainda utilizar a densidade de energia potencial no PCL da ligação de hidrogênio para calcular o valor da energia de dissociação desta ligação, obtendo-se assim uma estimativa quantitativa da força das LHs. Para isto pode-se utilizar a relação estabelecida por ESPINOSA, MOLINS e LECOMTE (1998), apresentada na Equação (4).

$$E_{LH} = -0,5v(r)_{BCP} \quad (4)$$

Na Equação (4), E_{LH} é a energia de dissociação da ligação de hidrogênio, que é obtida através da densidade de energia potencial no PCL desta ligação, $v(r)_{PCL}$.

3.4.4 Interações Não Covalentes

Recentemente uma nova abordagem foi introduzida por JOHNSON et al. (2010) para o estudo de interações não covalentes. Fundamentada na densidade de elétrons e em seus gradientes reduzidos, $s(\vec{r})$, esta nova abordagem tem a capacidade de revelar interações muito fracas, de baixa densidade de elétrons, utilizando para isto apenas informações de geometria molecular, complementando assim os métodos existentes para interações covalentes e eletrostáticas. Abreviado com a sigla NCI que significa do inglês *Non Covalents Interactions*, este método fornece a visualização e representação através de superfícies geradas por sua implementação no software NCIPLOT, de interações de van der Waals, ligações de hidrogênio e repulsão estérica de pequenas moléculas, complexos moleculares e sólidos (GARCÍA et al., 2011).

A análise de NCI fornece uma representação 2D baseada em um índice denominado gradiente de densidade reduzida (GDR), $s(\rho)$, e na densidade eletrônica, ρ , onde o gradiente reduzido é calculado através da Equação (5).

$$s = (1|\nabla\rho|) / (2(3\pi^2)^{1/3} \rho^{4/3}) \quad (5)$$

Quando há a presença de uma interação inter ou intramolecular, o gradiente reduzido sofre uma grande mudança entre os átomos que interagem, produzindo assim pontos críticos de densidade entre tais átomos. Quando um gráfico do gradiente reduzido, $s(\rho)$, em função da densidade eletrônica, ρ , é representado (Figura 2a,b), observa-se picos em $s(\rho)$ associados com cada ponto crítico (GARCÍA et al., 2011).

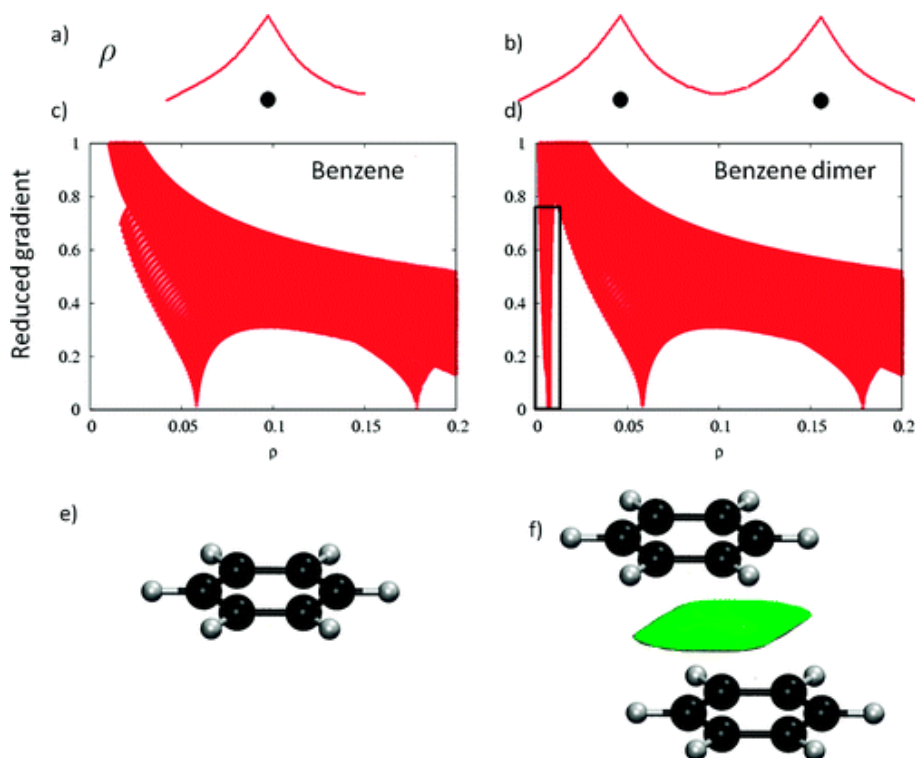


Figura 2 - a) Representação do comportamento das densidades atômicas; **b)** Aparecimento de um $s(\rho)$ na densidade eletrônica entre dois átomos; **c,d)** Comparação entre o comportamento de s em valores de baixa densidade para o benzeno monômero e seu dímero; **e)** Monômero benzeno; **f)** Aspecto de uma superfície de interação não covalente intermolecular no dímero de benzeno. A isosuperfície foi gerada com $s=0,7$ u.a. e $\rho < 0,01$ u.a. Fonte: JOHNSON et al. (2010).

De acordo com a Equação (5), o comportamento de s em densidades baixas é determinado por ρ , assim s tende a divergir aproximando-se de zero. Isto pode ser observado na Figura 2c e 2d, que mostra que a principal diferença nos gráficos de $s(\rho)$ de um monômero e um dímero é o pico em baixa densidade. Ao analisar os pontos no espaço real, uma região não covalente aparece dando origem ao pico (Figura 2e e 2f) (GARCÍA et al., 2011).

Para determinar a força das interações e se as origens dos picos são correspondentes a repulsões estéricas, ligações de hidrogênio etc., é necessário uma análise da densidade eletrônica nestes picos. Porém, interações atrativas e repulsivas aparecem na mesma região do gradiente reduzido, tornando-se necessário uma avaliação das segundas derivadas da densidade eletrônica (GARCÍA et al., 2011).

Baseado no teorema da divergência, o sinal do Laplaciano ($\nabla^2 \rho$) da densidade eletrônica determina quando a densidade está concentrada (interação atrativa) ou esgotada (interação repulsiva) no ponto desejado. Como o sinal do Laplaciano é determinado por contribuições dos sinais dos autovalores, λ_i , da matriz Hessiana elétron-densidade, de modo que $\nabla^2 \rho = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3$, ($\lambda_1 < \lambda_2 < \lambda_3$), tais contribuições devem ser analisadas (GARCÍA et

al. 2011). Quando uma ligação entre átomos existe, os autovalores serão $\lambda_1 < 0, \lambda_2 < 0, \lambda_3 > 0$, por isto em interações covalentes, o sinal do Laplaciano será negativo devido a maior contribuição negativa dos autovalores. Para interações não covalentes fracas, o autovalor λ_2 terá seu sinal determinado pelo tipo de interação, atrativa ou repulsiva, que está presente. Portanto quando λ_2 apresentar um sinal negativo haverá uma interação atrativa, como uma ligação de hidrogênio, por exemplo, e quando λ_2 apresentar um sinal positivo é resultado da presença de uma interação repulsiva (JOHNSON et al., 2010). Para interações de van der Waals o sinal de λ_2 será igual à zero ou levemente negativo. Em resumo, a análise do sinal de λ_2 permite distinguir os diferentes tipos de interações fracas, enquanto que a densidade permite avaliar a força das interações (GARCÍA et al., 2011).

3.4.5 Orbitais Naturais Ligantes

Os cálculos de Orbitais Naturais Ligantes (NBO) são ferramentas teóricas muito utilizadas para obter informações moleculares. Considerando os orbitais formados a partir de orbitais naturais híbridos, estes cálculos correspondem a uma aproximação de uma estrutura de ligações localizadas e pares de elétrons como unidades básicas da estrutura molecular (PONTES, 2006). Os cálculos de NBO fornecem informações como a ocupação e energia dos orbitais atômicos, análise populacional, estruturas de Lewis, energias relativas dos orbitais, cargas atômicas, configurações eletrônicas, propriedades angulares dos orbitais naturais e interações de orbitais. Dentre os resultados fornecidos por estes cálculos, as interações entre orbitais ligantes e antiligantes estão entre os mais discutidos, principalmente em estudos energéticos (VIESSER, 2012). OLIVEIRA et al. (2006), estudaram através de cálculos de NBO, a influência das interações entre pares de elétrons e orbitais antiligantes de ciclohexanois e metóxiciclohexanos, que auxiliaram na explicação dos efeitos de diferentes grupos substituintes na estabilização destas substâncias.

3.4.6 Termodinâmica Estatística

A termodinâmica estatística tem como objetivo compreender propriedades macroscópicas a partir de um ponto de vista molecular, utilizando-se de métodos físicos

(MCQUARRIE, 2000, FRANCO, 2008). Mais precisamente, procura-se a determinação das informações pertinentes ao arranjo geométrico dos átomos numa molécula na fase gás em termos de distâncias interatômicas, ângulos de ligação e ângulos diedros (FRANCO, 2008).

Para obtenção teórica de informações das propriedades do sistema molecular em estudo, é preciso ter conhecimento do conceito de função de partição, a qual compreende os graus de liberdade translacional, rotacional, vibracional e eletrônico (FRANCO, 2008).

Como no sistema molecular do cicloexano substituído há a possibilidade da existência de vários rotâmeros que contribuem individualmente para a estabilidade de cada conformação, é necessário que isto seja levado em consideração nos cálculos das propriedades termodinâmicas. Tais propriedades compreendem a energia interna molar, \bar{U} , entalpia molar, \bar{H} , entropia molar, \bar{S} e energia de Gibbs molar, \bar{G} , das quais a energia interna molar é a principal, pois a partir dela pode-se derivar direta ou indiretamente as outras. Com a energia do ponto zero, ZPE, é possível também obter a população térmica dos rotâmeros utilizando a Distribuição de Boltzmann (MCQUARRIE, 2000).

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

O principal objetivo deste trabalho é estudar os efeitos das ligações de hidrogênio intramoleculares O-H...N e N-H...O nos equilíbrios conformacionais do isômero *cis* do 3-aminocicloexanol (ACOL), 3-N-metilaminocicloexanol (MACOL), 3-N-etilaminocicloexanol (EACOL), 3-N,N-dimetilaminocicloexanol (DMACOL) e 3-N,N-dietilaminocicloexanol (DEACOL) através de cálculos teóricos, termodinâmica estatística, QTAIM e NBO.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Obter as geometrias otimizadas, a energia eletrônica do estado fundamental com a correção de energia vibracional do ponto zero, a energia eletrônica do estado fundamental com a correção térmica para a energia de Gibbs de todos os rotâmeros para o *cis*-3-aminocicloexanol e de seus derivados;
- Determinar quantos rotâmeros são possíveis para cada confôrmero;
- Realizar um estudo termodinâmico estatístico para verificar quais rotâmeros das conformações diaxial e diequatorial contribuem com maior população térmica para o equilíbrio conformacional e para a estabilização de cada composto.
- Determinar a entropia, entalpia e as energias vibracionais do ponto zero, interna e de Gibbs;
- Verificar quais conformações, diaxiais ou diequatoriais, são mais favorecidas de acordo com os percentuais nos equilíbrios determinados;
- Obter frequências vibracionais harmônicas, cargas atômicas e a análise dos orbitais ligantes (NBO) para os rotâmeros mais estáveis;
- Identificar, caracterizar e determinar a força das possíveis ligações de hidrogênio intramoleculares OH...N e NH...O e a influência destas na estabilização dos confôrmeros;
- Observar a influência do efeito estérico 1,3-diaxial com o aumento do volume dos substituintes na estabilização das ligações de hidrogênios intramoleculares e consequentemente dos confôrmeros.

5 METODOLOGIA

Um resumo da metodologia que será realizada pode ser visualizado no fluxograma da Figura 3 e cada etapa será detalhada na sequência.

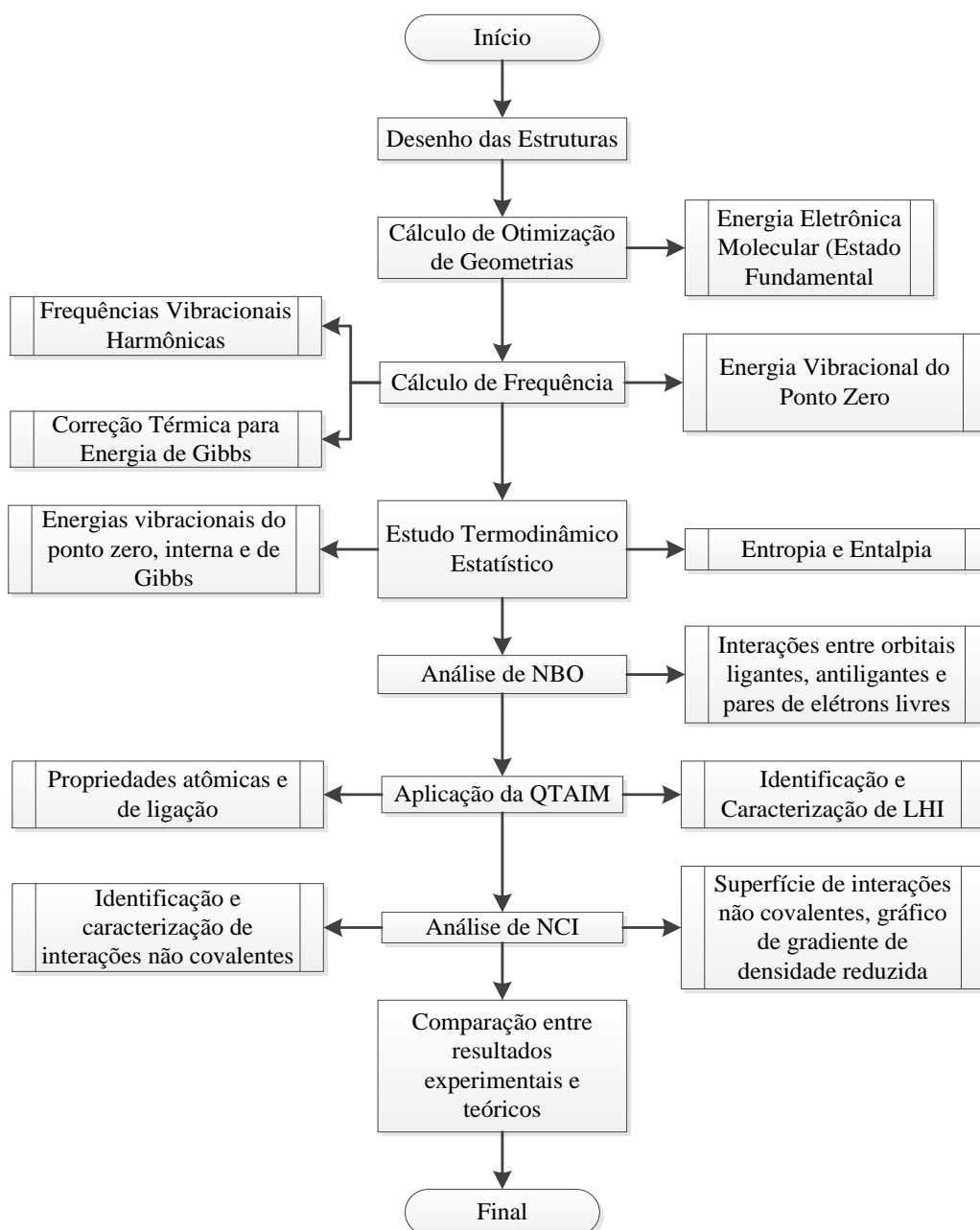


Figura 3 - Fluxograma da metodologia utilizada para o estudo do equilíbrio conformacional do *cis*-3-aminocicloexanol e de seus derivados.

A metodologia para o estudo do *cis*-3-aminocicloexanol e de seus derivados consistiu em desenhar as estruturas e criar os *inputs* com o programa molden 4.6 (SCHAFTENAAR;

NOORDIK, 2000). Diferentes diedros foram selecionados, com base nas estruturas de Newman, para gerar os rotâmeros a serem estudados tanto na conformação diaxial (aa) como na diequatorial (ee), a partir da combinação de valores dos ângulos. Os ângulos diedros escolhidos para cada isômero são mostrados na Figura 4.

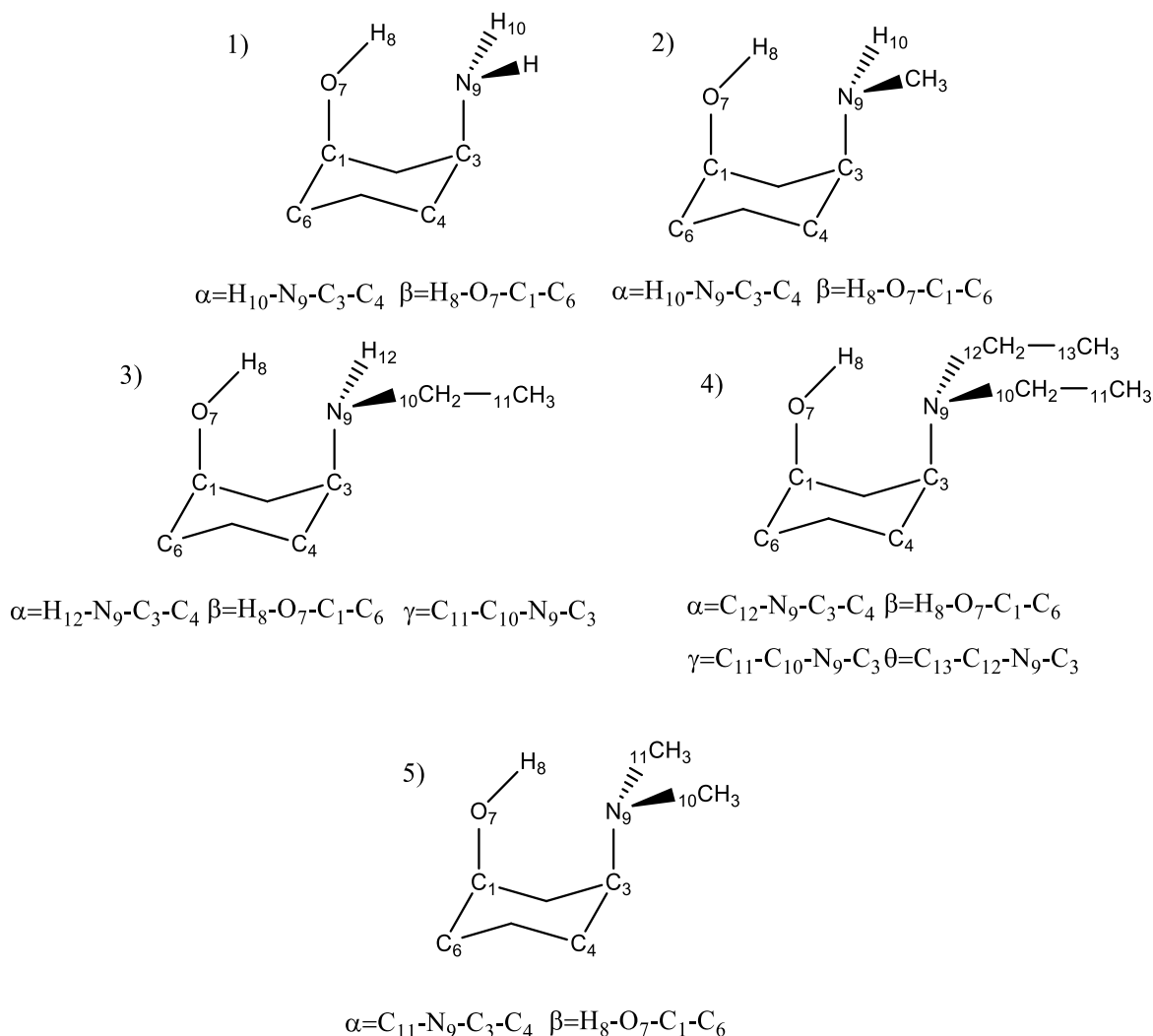


Figura 4 - Ângulos diedros escolhidos para obtenção de cada rotâmero dos conformêros diequatoriais e diaxiais dos compostos estudados.

Para a obtenção da energia eletrônica molecular do estado fundamental (ϵ_0) e da estrutura otimizada dos rotâmeros, foram realizadas otimizações destes rotâmeros utilizando o software Gaussian09 (FRISCH et al., 2009). Para isto foi utilizado a teoria do funcional de densidade (DFT) com o híbrido funcional M06-2X (ZHAO; TRUHLAR, 2008) e com a função de base 6-311++G(3df,3pd) (JENSEN, 2007) adotando os critérios de convergência padrões.

Após a otimização dos rotâmeros, estes foram submetidos ao cálculo de frequência vibracional para obtenção da frequência vibracional harmônica, a correção térmica da energia

de Gibbs (G_{corr}) e a carga atômica APT. O cálculo foi realizado com o software Gaussian09, utilizando o DFT M06-2X/6-311++G(3df, 3pd), com temperatura de 298,15 K e pressão de 1 atm.

A partir das geometrias otimizadas dos rotâmeros, foram obtidas as estruturas possíveis e estáveis para as conformações diaxial e diequatorial. Para facilitar a análise da estabilidade dos rotâmeros, foram utilizadas energias relativas, definidas pela Equação (6), onde ΔE_i corresponde à energia relativa do rotâmero de interesse, E_i corresponde ao valor da energia deste rotâmero e $E_{\text{menor energia}}$ é o valor da energia para o rotâmero de menor energia dentro dos analisados.

$$\Delta E_i = E_i - E_{\text{menor energia}} \quad (6)$$

Após a definição dos rotâmeros estáveis, um estudo termodinâmico estatístico foi realizado para verificar quais rotâmeros das conformações diaxial e diequatorial contribuem com maior população térmica para a estabilização da molécula e dos equilíbrios conformacionais. Obtendo-se assim a entropia, entalpia e as energias vibracionais do ponto zero, interna e de Gibbs utilizando o software de análise termodinâmica estatística Gibbs01 (COSTA, 2013) com temperatura de 298,15 K e pressão de 1 atm.

Após determinar quais os rotâmeros que compõem os equilíbrios conformacionais, realizou-se a análise dos orbitais naturais ligantes (NBO) no nível de teoria DFT/M06-2X/6-311++G(3df, 3pd) com o software Gaussian09.

Para identificação e caracterização das ligações de hidrogênio intramoleculares, propriedades de ligação e propriedades atômicas, foi aplicada a Teoria Quântica de Átomos em Moléculas (QTAIM) com sua implementação computacional no software AIMALL 12.05.09 (KEITH, 2009). Todas as funções de onda dos rotâmeros que compõem os equilíbrios conformacionais foram obtidas no nível de teoria DFT/M06-2X/6-311++G(3df,3pd), utilizando o software Gaussian09.

Para complementar a identificação e caracterização das ligações de hidrogênio e das possíveis interações van der Waals, estéricas repulsivas e atrativas, também foi realizada a análise de Interações Não Covalentes (NCI) através da sua implementação no software NCIPLOT (GARCÍA et al., 2011). Através dos resultados do NCIPLOT obteve-se as superfícies de interações não covalentes e os gráficos de gradiente de densidade reduzida,

utilizando o software VMD (Visualização Molecular Dinâmica) (HUMPHREY, W., DALKE, A. e SCHULTEN, K, 1996).

6 RESULTADOS

Neste trabalho o *cis*-3-aminocicloexanol e seus derivados foram estudados teoricamente através de cálculos utilizando a teoria do funcional de densidade com o nível M06-2X/6-311++G(3df, 3pd). Ângulos diedros em cada molécula foram rotacionados em 60°, 180° e 300° para gerar os rotâmeros diaxiais (aa) e diequatoriais (ee) iniciais que tiveram suas geometrias otimizadas. A definição das geometrias e dos equilíbrios estáveis, bem como a identificação e caracterização das ligações de hidrogênio intramoleculares (LHI) e das interações que influenciam nos equilíbrios conformacionais foram realizadas considerando os critérios geométricos, energéticos, parâmetros topológicos utilizando a QTAIM e NCI, análise de NBO, propriedades termodinâmicas, parâmetros espectroscópicos e principalmente o aumento do volume dos substituintes R₁ e R₂ no átomo de nitrogênio (R₁=R₂=H; R₁=H e R₂=CH₃; R₁=R₂=CH₃; R₁=H e R₂=CH₂CH₃ e R₁=R₂=CH₂CH₃).

Todos os resultados foram obtidos utilizando o nível de teoria M06-2X/6-311++G(3df,3pd) e os rotâmeros gerados após as otimizações de geometrias que tiveram suas energias relativas acima de 2,00 kcal.mol⁻¹ foram excluídos, uma vez que estes contribuem com uma população térmica menor que 0,01 %, não tendo assim representatividade significativa para o equilíbrio conformacional. Através da energia de Gibbs da reação foi possível obter as constantes de cada equilíbrio conformacional (K_{eq}) através da Equação (7).

$$K_{eq} = \exp(-\Delta G / RT) \quad (7)$$

Na Equação (7), K_{eq} é a constante de equilíbrio, R é constante universal dos gases (0,001987 kcal.K⁻¹.mol⁻¹), T é a temperatura (298,15 K) e ΔG é a energia de Gibbs da reação.

Em seguida as frações molares de cada confôrmero (X_{aa} e X_{ee}) no equilíbrio, foram calculadas através da Equação (8).

$$X_{aa} = (K_{eq} + 1)^{-1} \quad (8)$$

Na Equação (8), X_{aa} representa a fração do confôrmero diaxial no equilíbrio, sendo que a fração do confôrmero diequatorial, X_{ee}, corresponde a 1-X_{aa}.

Como o equilíbrio dos cicloexanos substituídos tende a apresentar seus substituintes na posição equatorial, devido a esta conformação apresentar menor repulsão estérica entre os grupos substituintes, a conformação diequatorial foi considerada espontânea para a realização dos cálculos das propriedades termodinâmicas.

6.1 CIS-3-AMINOCICLOEXANOL

Para o *cis*-3-aminocicloexanol (ACOL), 18 rotâmeros foram propostos através da combinação dos ângulos diedros $\alpha = \text{H}_{10}\text{-N}_9\text{-C}_3\text{-C}_4$ e $\beta = \text{H}_8\text{-O}_7\text{-C}_1\text{-C}_6$ (Figura 4), sendo 9 diaxiais e 9 diequatoriais. Após as otimizações de geometrias foram determinados os rotâmeros que mais contribuem para o equilíbrio conformacional, conseqüentemente os mais estáveis, através das populações térmicas destes. Na Tabela 2 estão dispostos os resultados das energias relativas de Gibbs (ΔG) e das populações térmicas dos rotâmeros diaxiais e diequatoriais obtidas para o *cis*-3-aminocicloexanol.

Tabela 2 - Energias relativas de Gibbs (ΔG)^a e populações térmicas^b para os rotâmeros diaxiais e diequatoriais do *cis*-3-aminocicloexanol.

Rotâmeros	ΔG	População Térmica
aa1	0,00	99,9
ee2	0,00	17,0
ee3	0,29	9,5
ee4	0,27	12,3
ee5	0,24	13,4
ee6	0,25	11,3
ee7	0,36	9,7
ee8	0,28	11,7
ee9	0,12	15,0

^a kcal.mol⁻¹. ^b % Boltzman.

Como pode ser observado na Tabela 2, dos 18 rotâmeros iniciais gerados apenas 9 possuem energias significativas para o equilíbrio conformacional, sendo 8 rotâmeros ee e somente um aa. Para os rotâmeros diaxiais, o aa1 representa 99,9 %, enquanto que para os diequatoriais o ee2 representa 17,0 % das moléculas.

As propriedades termodinâmicas obtidas para a mistura de rotâmeros permitiram uma análise da espontaneidade da reação, dos fatores que mais contribuem para a formação do equilíbrio conformacional e qual a proporção de cada confôrmero aa e ee no equilíbrio. A Figura 5 representa o equilíbrio formado pelos rotâmeros mais estáveis do ACOL, aa1 e ee2,

na qual se pode observar as geometrias obtidas após a otimização com uma possível ligação de hidrogênio intramolecular $O_7-H_8 \cdots N_9$ no rotâmero diaxial.

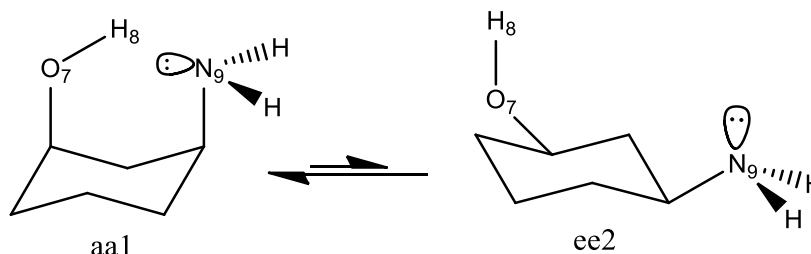


Figura 5 - Equilíbrio conformacional do *cis*-3-aminocicloexanol formado pelos rotâmeros aa1 e ee2.

Na Tabela 3 estão dispostos os valores obtidos, através de uma análise termodinâmica estatística, da energia de Gibbs (ΔG), entalpia (ΔH) e entropia (ΔS) para o equilíbrio conformacional do ACOL.

Tabela 3 - Propriedades termodinâmicas para uma mistura de rotâmeros do *cis*-3-aminocicloexanol, obtidas a 298,15 K e 1 atm para o nível de teoria M06-2X/6-311++G(3df,3pd).

Propriedades	Energia
ΔH (kcal.mol ⁻¹)	2,11
ΔS (cal.mol ⁻¹ .K ⁻¹)	3,91
$T\Delta S$ (kcal.mol ⁻¹)	1,18
ΔG (kcal.mol ⁻¹)	0,93

Os resultados da Tabela 3 mostram que a interconversão do confômero diaxial para o diequatorial corresponde a uma reação não espontânea e endotérmica, pois apresenta um ΔG positivo, e que esta característica da reação se deve principalmente por fatores entálpicos e não entrópicos.

Através das Equações (7) e (8), o confômero diaxial apresentou uma fração de 82,8 % do total das moléculas contra 17,2 % do confômero diequatorial. Os resultados mostram a grande preferência do ACOL pela conformação diaxial, o que pode ser explicado pela possível formação da LHI $O_7-H_8 \cdots N_9$ que estabiliza a molécula mesmo com a presença do efeito estérico *syn* 1,3-diaxial entres os grupos hidroxila e amino.

6.2 CIS-3-N-METILAMINOCICLOEXANOL

O grupo metil foi inserido nas posições R₁ e R₂ para verificar o processo de inversão, onde a molécula passa por um estado de transição com o nitrogênio saindo de sua hibridização sp^3 , passando por uma hibridização sp^2 e voltando para a hibridização sp^3 , representado esquematicamente na Figura 6.

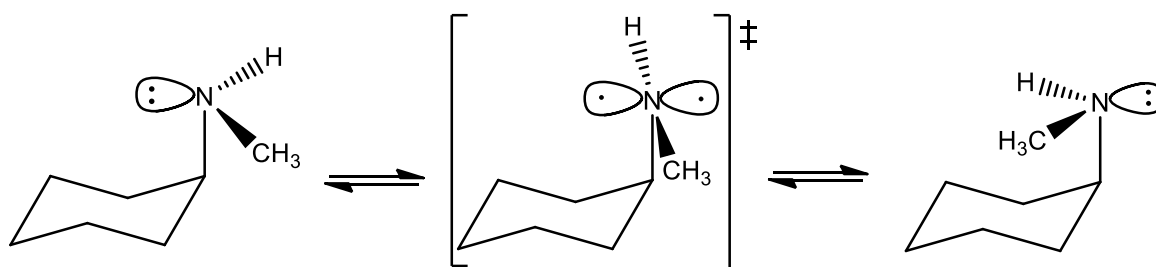


Figura 6 - Representação esquemática do processo de inversão que ocorre com os grupos substituintes e o par de elétrons livres do nitrogênio.

Com a combinação dos ângulos diedros $\alpha = H_{10}-N_9-C_3-C_4$ e $\beta = H_8-O_7-C_1-C_6$ (Figura 4) o MACOL apresentou 36 rotâmeros, sendo 18 diaxiais (aa) e 18 diequatoriais (ee), e na Tabela 4 estão dispostas as energias relativas de Gibbs (ΔG) e as populações térmicas dos rotâmeros obtidos após as otimizações de geometrias.

Tabela 4 - Energias relativas de Gibbs (ΔG)^a e populações térmicas^b para os rotâmeros diaxiais e diequatoriais do *cis*-3-N-metilaminocicloexanol.

Rotâmeros	ΔG	População Térmica	Rotâmeros	ΔG	População Térmica
aa1	0,00	62,3	ee9	1,14	1,5
aa2	0,34	37,7	ee10	1,34	1,1
ee1	0,21	5,7	ee11	0,00	12,0
ee2	0,15	11,4	ee12	0,65	4,1
ee3	1,43	0,9	ee13	1,50	1,0
ee4	0,15	7,1	ee14	0,16	9,8
ee5	0,34	9,6	ee15	0,66	4,4
ee6	1,57	0,8	ee16	1,25	1,2
ee7	0,30	5,7	ee17	0,14	9,8
ee8	0,48	7,8	ee18	0,54	6,1

^akcal.mol⁻¹. ^b% Boltzman.

Apenas dois rotâmeros diaxiais foram obtidos com energias menores que 2,00 kcal.mol⁻¹, com o aa1 apresentando a menor energia sendo o mais estável, com uma população térmica de 62,3 %, e o aa2 com energia relativa de 0,34 kcal.mol⁻¹ e com uma população térmica de 37,7 %. Em relação ao conformero diequatorial, os 18 rotâmeros apresentaram energias significativas para a formação do equilíbrio conformacional, com o

rotâmero ee11 sendo o mais estável e apresentando-se como 12,0 % dos rotâmeros diequatoriais. Destaque da Tabela 4 também foi o rotâmero ee2, que apresentou uma população térmica (11,4 %) próxima do ee11 e uma energia relativa baixa (0,15 kcal.mol⁻¹). Contudo, como o rotâmero ee11 foi o mais estável, este foi utilizado para a formação do equilíbrio conformacional apresentado na Figura 7.

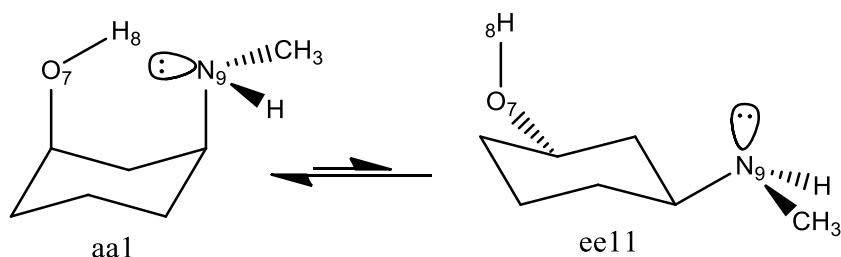


Figura 7 - Equilíbrio conformacional do *cis*-3-N-metilaminocicloexanol formado pelos rotâmeros aa1 e ee11.

Como pode ser observado na Figura 7, o equilíbrio conformacional está deslocado para o rotâmero diaxial e isto ocorre porque os resultados das propriedades termodinâmicas para a mistura de rotâmeros, apresentados na Tabela 5, mostram que a reação de interconversão do confôrmero diaxial para o diequatorial corresponde a uma reação endotérmica e não espontânea.

Tabela 5 - Propriedades termodinâmicas para uma mistura de rotâmeros do *cis*-3-N-metilaminocicloexanol, obtidas a 298,15 K e 1 atm para o nível de teoria M06-2X/6-311++G(3df,3pd).

Propriedades	Energia
ΔH (kcal.mol ⁻¹)	2,86
ΔS (cal.mol ⁻¹ .K ⁻¹)	4,50
T ΔS (kcal.mol ⁻¹)	1,34
ΔG (kcal.mol ⁻¹)	1,52

Assim como para o ACOL, os fatores entálpicos foram predominantes para determinação da espontaneidade da reação do MACOL. Utilizando as Equações (7) e (8) foram calculadas as proporções do confôrmero diaxial e diequatorial no equilíbrio, as quais foram de 92,8 % e 7,2 %, respectivamente. Com o aumento do grupo substituinte de hidrogênio para o grupo metil, houve um aumento da proporção do confôrmero diaxial em 10,0 % em relação ao ACOL. Isto pode ser explicado pelo aumento do pK_a e conseqüentemente o aumento da basicidade do grupo amino, devido ao efeito indutivo do grupo metil, o qual será discutido detalhadamente nas próximas subseções, fazendo com que o par de elétrons livres do nitrogênio esteja mais disponível para a realização da possível LHI O₇-H₈···N₉ no confôrmero diaxial, que o estabiliza e predomina-se sobre as interações de repulsão estérica.

6.3 CIS-3-N-ETILAMINOCICLOEXANOL

O grupo substituinte etil, do mesmo modo que o grupo metil, pode sofrer o processo de inversão representado na Figura 6 e para verificar a influência deste processo, o grupo etil foi inserido nas posições R₁ e R₂. 108 rotâmeros iniciais, 54 diaxiais e 54 diequatoriais, foram determinados com base na combinação dos ângulos diedros $\alpha = \text{H}_{12}\text{-N}_9\text{-C}_3\text{-C}_4$, $\beta = \text{H}_8\text{-O}_7\text{-C}_1\text{-C}_6$ e $\gamma = \text{C}_{11}\text{-C}_{10}\text{-N}_9\text{-C}_3$ representados na Figura 4. Os rotâmeros gerados após as otimizações de geometrias estão dispostos na Tabela 6 com suas respectivas energias de Gibbs relativas (ΔG) e suas populações térmicas (% Boltzman).

Tabela 6 - Energias relativas de Gibbs (ΔG)^a e populações térmicas^b para os rotâmeros diaxiais e diequatoriais do *cis*-3-N-etilaminocicloexanol.

Rotâmeros	ΔG	População Térmica	Rotâmeros	ΔG	População Térmica
aa1	1,93	3,8	ee11	1,81	1,5
aa2	0,86	22,2	ee12	1,81	1,2
aa3	0,00	69,8	ee13	0,54	4,1
aa4	1,95	4,2	ee14	1,56	1,6
ee1	1,63	1,7	ee15	0,27	5,7
ee2	0,24	8,7	ee16	1,86	1,2
ee3	1,55	1,6	ee17	0,57	4,4
ee4	0,23	7,8	ee18	0,00	12,2
ee5	1,79	1,3	ee19	1,76	1,5
ee6	0,32	7,4	ee20	0,08	11,2
ee7	0,63	3,7	ee21	1,62	1,5
ee8	0,57	4,2	ee22	0,18	9,3
ee9	1,92	1,1	ee23	1,87	1,1
ee10	0,39	6,0			

^a kcal.mol⁻¹. ^b % Boltzman.

Apenas 27 rotâmeros resultaram com percentuais relevantes para o equilíbrio conformacional, sendo 4 diaxiais e 23 diequatoriais. O rotâmero aa3 apresentou-se como o mais estável para os diaxiais representando 69,8 % de todos os rotâmeros desta conformação. Para a conformação diequatorial, o rotâmero ee18 apresentou-se como o mais estável, representando 12,2 % da preferência conformacional de todos os rotâmeros.

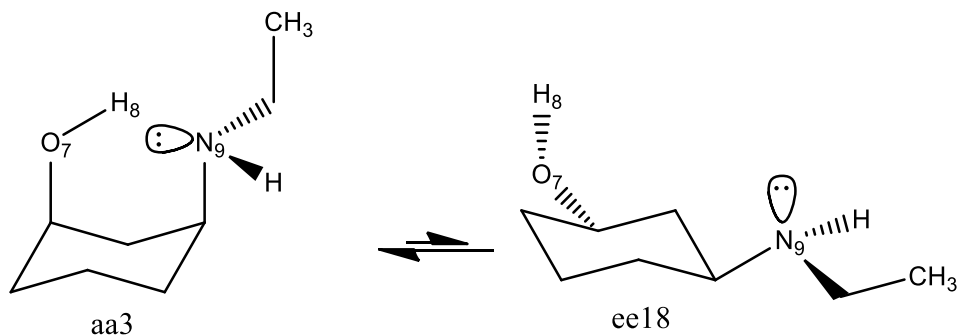


Figura 8 – Representação do equilíbrio conformacional do *cis*-3-N-etilaminocicloexanol com os rotâmeros mais estáveis.

O rotâmero aa3 apresentou sua geometria com a metila do grupo etil apontada para cima em relação ao anel e com o hidrogênio do grupo hidroxila voltado para dentro do anel realizando a LHI $O_7-H_8 \cdots N_9$, como pode ser observado na representação do equilíbrio conformacional do EACOL na Figura 8. No rotâmero ee18, o grupo etil e os hidrogênios do grupo amino e da hidroxila apresentaram-se com a maior distância possível em relação ao anel, com a finalidade de diminuir o efeito estérico. As propriedades termodinâmicas para o equilíbrio do EACOL estão dispostas na Tabela 7.

Tabela 7 - Propriedades termodinâmicas para uma mistura de rotâmeros do *cis*-3-N-etilaminocicloexanol, obtidas a 298,15 K e 1 atm para o nível de teoria M06-2X/6-311++G(3df,3pd).

Propriedades	Energia
ΔH (kcal.mol ⁻¹)	2,78
ΔS (cal.mol ⁻¹ .K ⁻¹)	3,29
$T\Delta S$ (kcal.mol ⁻¹)	0,98
ΔG (kcal.mol ⁻¹)	1,80

Utilizando as Equações (7) e (8) e o valor obtido para o ΔG , foram calculadas as frações dos confôrmeros diaxiais e diequatoriais. O confôrmero diaxial apresentou-se como 95,4 % e o diequatorial como 4,6 % do total de moléculas. Como já mencionado, o efeito estérico tende a aumentar com a proximidade dos grupos hidroxila e amino, mas com os resultados obtidos, há a possibilidade da LHI $O_7-H_8 \cdots N_9$ fortalecer-se, sendo mais significativa para a formação do equilíbrio. Em relação ao ACOL o EACOL teve sua preferência pela conformação diaxial aumentada em 12,6 % e em relação ao MACOL aumentou em 2,6 %, mostrando assim que mais uma vez com o aumento do grupo substituinte do nitrogênio houve o aumento do pK_a e conseqüentemente o aumento da basicidade do grupo amino, devido ao efeito indutivo do grupo etil, fazendo com que o par de elétrons livres do nitrogênio esteja mais disponível para a realização da possível LHI $O_7-H_8 \cdots N_9$ no confôrmero diaxial, que o estabiliza e predomina-se sobre as interações de repulsão estérica (VOLLHARDT, 2004).

Os resultados termodinâmicos mostram ainda que da mesma forma para os demais equilíbrios, os fatores entálpicos foram predominantes sobre a preferência conformacional da molécula em estudo, sendo a reação de interconversão do confômero diaxial em diequatorial endotérmica e não espontânea.

6.4 CIS-3-N,N-DIMETILAMINOCICLOEXANOL

Para o DMACOL, 18 rotâmeros iniciais também foram gerados a partir da combinação dos ângulos diedros $\alpha = C_{11}-N_9-C_3-C_4$ e $\beta = H_8-O_7-C_1-C_6$ (Figura 4) e após as otimizações das geometrias, foram obtidas as energias relativas de Gibbs de 10 rotâmeros (Tabela 8), sendo 9 diequatoriais e apenas um diaxial.

Tabela 8 - Energias relativas de Gibbs (ΔG)^a e populações térmicas^b para os rotâmeros diaxiais e diequatoriais do *cis*-3-N,N-dimetilaminocicloexanol para o nível de teoria M06-2X/6-311++G(3df,3pd).

Rotâmeros	ΔG	População Térmica
aa3	0,00	99,9
ee1	0,20	11,9
ee2	0,19	13,0
ee3	0,17	12,7
ee4	0,47	9,3
ee5	0,52	8,6
ee6	0,59	7,6
ee7	0,04	11,1
ee8	0,23	10,5
ee9	0,00	15,3

^a kcal.mol⁻¹. ^b % Boltzman.

Na Tabela 8 pode ser observado que o rotâmero aa3 é o mais estável e o que representa 99,9 % das moléculas do confômero diaxial, e para o confômero diequatorial o rotâmero ee9 possui a menor energia e representa 15,3 % das moléculas. Portanto o equilíbrio formado na maior parte do tempo de interconversão entre os dois confômeros se dá entre os rotâmeros aa3 e ee9 e suas geometrias otimizadas estão representadas na Figura 9, onde pode ser observada novamente a possibilidade da formação da LHI O₇-H₈...N₉ no confômero diaxial.

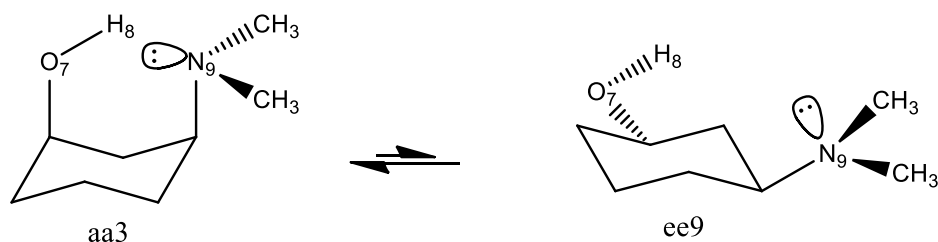


Figura 9 - Equilíbrio conformacional do *cis*-3-N,N-dimetilaminocicloexanol formado pelos rotâmeros aa3 e ee9.

As propriedades termodinâmicas, entalpia (ΔH), entropia (ΔS) e energia de Gibbs (ΔG) para a mistura de rotâmeros, ou seja, para a reação de interconversão do confôrmero diaxial no diequatorial estão dispostas na Tabela 9.

Tabela 9 - Propriedades termodinâmicas para uma mistura de rotâmeros do *cis*-3-N,N-dimetilaminocicloexanol, obtidas a 298,15 K e 1 atm para o nível de teoria M06-2X/6-311++G(3df,3pd).

Propriedades	Energia
ΔH (kcal.mol ⁻¹)	2,72
ΔS (cal.mol ⁻¹ .K ⁻¹)	4,54
T ΔS (kcal.mol ⁻¹)	1,38
ΔG (kcal.mol ⁻¹)	1,34

Novamente os fatores entálpicos são os que mais influenciam na espontaneidade da reação e não os fatores entrópicos, gerando assim um $\Delta G = 1,34$ kcal.mol⁻¹ caracterizando uma reação não espontânea e de acordo com o $\Delta H = 2,72$ kcal.mol⁻¹, uma reação endotérmica. A preferência conformacional e a fração de cada confôrmero no equilíbrio foram obtidas com as aplicações das Equações (7) e (8), resultando em uma fração de 90,6 % do total de moléculas do confôrmero diaxial e 9,4 % do confôrmero diequatorial.

O resultado das frações dos confôrmeros mostrou que a adição de mais um substituinte metil, reduz a fração do confôrmero diaxial em 2,2 % quando comparado com o MACOL e em 4,8 % em relação ao EACOL, mas ainda é 7,8 % maior, quando comparado com o ACOL.

6.5 CIS-3-N,N-DIETILAMINOCICLOEXANOL

O DEACOL apresentou um número grande de rotâmeros com a combinação dos ângulos diedros $\alpha = C_{12}-N_9-C_3-C_4$, $\beta = H_8-O_7-C_1-C_6$, $\gamma = C_{11}-C_{10}-N_9-C_3$ e $\theta = C_{13}-C_{12}-N_9-C_3$ (Figura 4), sendo 162 no total, 81 diaxiais e 81 diequatoriais. Após as otimizações de geometrias, foram obtidas as energias relativas de Gibbs (ΔG) de apenas 7 rotâmeros diaxiais e

27 rotâmeros diequatoriais e suas respectivas populações térmicas (% Boltzman). Na Tabela 10 estão dispostos os resultados obtidos.

Tabela 10 - Energias relativas de Gibbs (ΔG)^a e populações térmicas^b para os rotâmeros diaxiais e diequatoriais do *cis*-3-N,N-dietilaminocicloexanol.

Rotâmeros	ΔG	População Térmica	Rotâmeros	ΔG	População Térmica
aa1	1,24	8,5	ee11	0,93	6,6
aa2	1,23	8,5	ee12	1,08	4,0
aa3	1,76	4,0	ee13	1,85	1,8
aa4	1,39	5,2	ee14	1,89	1,0
aa5	1,40	5,2	ee15	1,79	1,7
aa6	1,27	12,9	ee16	1,52	2,3
aa7	0,00	55,6	ee17	0,00	22,5
ee1	0,18	16,2	ee18	1,89	1,5
ee2	1,90	1,0	ee19	1,25	3,5
ee3	1,20	3,9	ee20	1,24	3,5
ee4	1,21	3,9	ee21	1,71	1,9
ee5	1,19	3,9	ee22	1,78	1,5
ee6	1,79	1,9	ee23	1,87	1,4
ee7	1,88	0,9	ee24	1,93	0,7
ee8	1,77	1,8	ee25	1,90	1,2
ee9	1,89	1,5	ee26	1,02	3,2
ee10	1,88	1,5	ee27	1,00	5,4

^a kcal.mol⁻¹. ^b % Boltzman.

Dentre os rotâmeros diaxiais resultantes, o rotâmero aa7 foi o que apresentou a menor energia e possui um percentual de 55,6 % de todos os rotâmeros desta conformação. Para os diequatoriais, o rotâmero ee17 é o que tem a maior representação desta conformação com um percentual de 22,5 % e assim o equilíbrio formado na maior parte do tempo de interconversão entre os dois confôrmeros se dá entre os rotâmeros aa7 e ee17. Suas geometrias otimizadas estão representadas na Figura 10, onde pode ser observada novamente a possibilidade da formação da LHI O₇-H₈...N₉ no confôrmero diaxial.

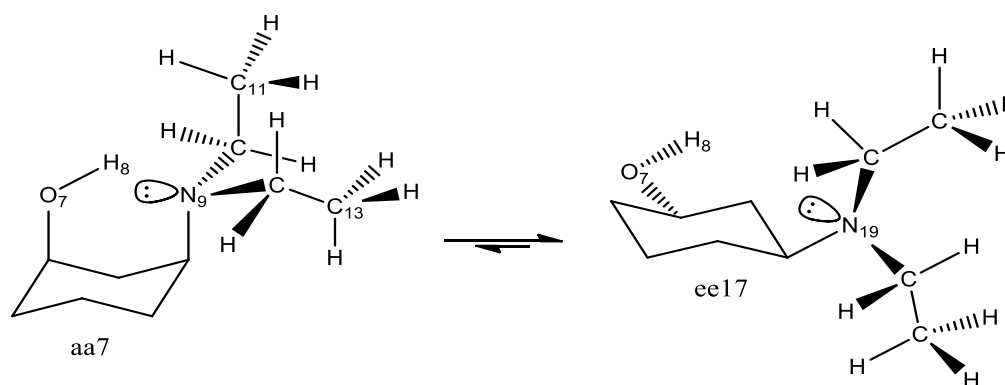


Figura 10 - Equilíbrio conformacional do *cis*-3-N,N-dietilaminocicloexanol formado pelos rotâmeros aa7 e ee17.

Mesmo com grupos substituintes muito volumosos do nitrogênio, a geometria do rotâmero aa7 apresentou-se com o hidrogênio da hidroxila voltado para o interior do anel na direção do nitrogênio, realizando a LHI $O_7-H_8 \cdots N_9$ apesar do efeito estérico 1,3-diaxial. Observa-se ainda na Figura 10, que o carbono C_{13} está em uma posição ortogonal ao carbono C_{11} nas duas conformações, evitando uma maior repulsão. A Tabela 11 apresenta as propriedades termodinâmicas, entalpia (ΔH), entropia (ΔS) e energia de Gibbs (ΔG) para o equilíbrio conformacional do DEACOL.

Tabela 11 - Propriedades termodinâmicas para a mistura de rotâmeros do *cis*-3-N,N-dietilaminocicloexanol, obtidas a 298,15 K e 1 atm para o nível de teoria M06-2X/6-311++G(3df,3pd).

Propriedades	Energia
ΔH (kcal.mol ⁻¹)	2,48
ΔS (cal.mol ⁻¹ .K ⁻¹)	9,05
T ΔS (kcal.mol ⁻¹)	2,70
ΔG (kcal.mol ⁻¹)	-0,22

O equilíbrio conformacional apresentou um ΔG de -0,22 kcal.mol⁻¹, o que mostra que a interconversão da conformação diaxial na conformação diequatorial é uma reação espontânea. Assim, o equilíbrio conformacional está deslocado preferencialmente no sentido da conformação diequatorial e os fatores termodinâmicos responsáveis por isto são os fatores entrópicos. Utilizando as Equações (7) e (8), foram calculados os percentuais de cada conformação no equilíbrio, resultando em 41 % para a diaxial e em 59 % para a diequatorial.

Estes resultados mostram que a conformação diequatorial tem maior predominância no equilíbrio devido ao efeito estérico 1,3-diaxial causado pelos substituintes volumosos do nitrogênio. O DEACOL teve sua conformação diaxial reduzida no equilíbrio em 41,8 % em relação ao ACOL, que apresenta substituintes com menores volumes e teoricamente o menor efeito estérico, e em 54,4 % em relação ao EACOL que apresentou a maior proporção da conformação diaxial no equilíbrio.

A identificação da LHI $O_7-H_8 \cdots N_9$ e os fatores que afetam as preferências conformacionais nos cinco equilíbrios serão discutidos em seguida. Foram realizados estudos de interações entre orbitais para verificar efeitos doadores e retiradores de densidade eletrônica e também para avaliar as principais interações estéricas.

6.6 IDENTIFICAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DA LIGAÇÃO DE HIDROGÊNIO INTRAMOLECULAR $O_7-H_8 \cdots N_9$

O *cis*-3-aminocicloexanol e seus derivados podem apresentar a ligação de hidrogênio intramolecular $O_7-H_8 \cdots N_9$ na conformação diaxial (representada na Figura 11) e para a identificação e caracterização, ou não, da interação como LHI foram empregadas três análises, a QTAIM, a NCI e o NBO.

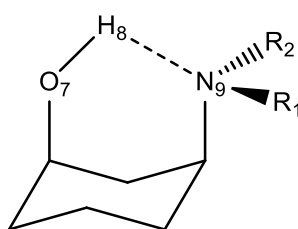


Figura 11 - Representação da possível LHI no *cis*-3-aminocicloexanol e de seus derivados.

A identificação de existência de uma ligação química foi realizada utilizando o QTAIM e sua caracterização, como uma LH, foi feita através dos 8 critérios estabelecidos por Koch e Popelier (1995).

6.6.1 Identificação da ligação de hidrogênio intramolecular $O_7-H_8 \cdots N_9$

A identificação de existência de ligações químicas foi realizada pela constatação da presença de um Caminho de Ligação (CL) e de um Ponto Crítico de Ligação (PCL) relativos à interação analisada. As Figuras 12 e 13 apresentam os gráficos moleculares (conjunto de CLs e PCLs) para os rotâmeros mais estáveis das conformações diaxial e diequatorial do *cis*-3-aminocicloexanol e de seus derivados.

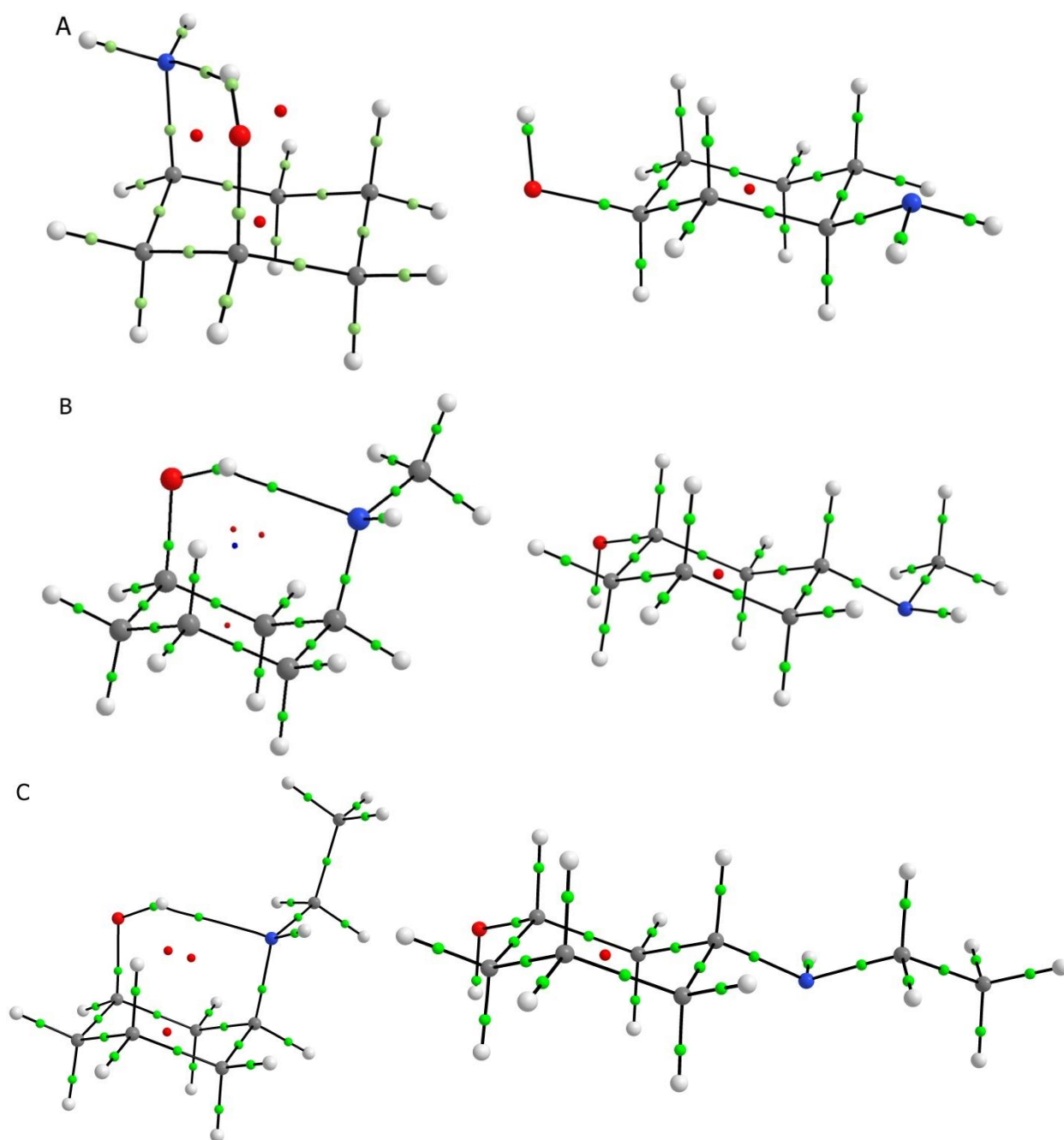


Figura 12 - Gráfico molecular dos rotâmeros mais estáveis das conformações diaxial e diequatorial do ACOL (A), MACOL (B) e do EACOL (C) utilizando o QTAIM.

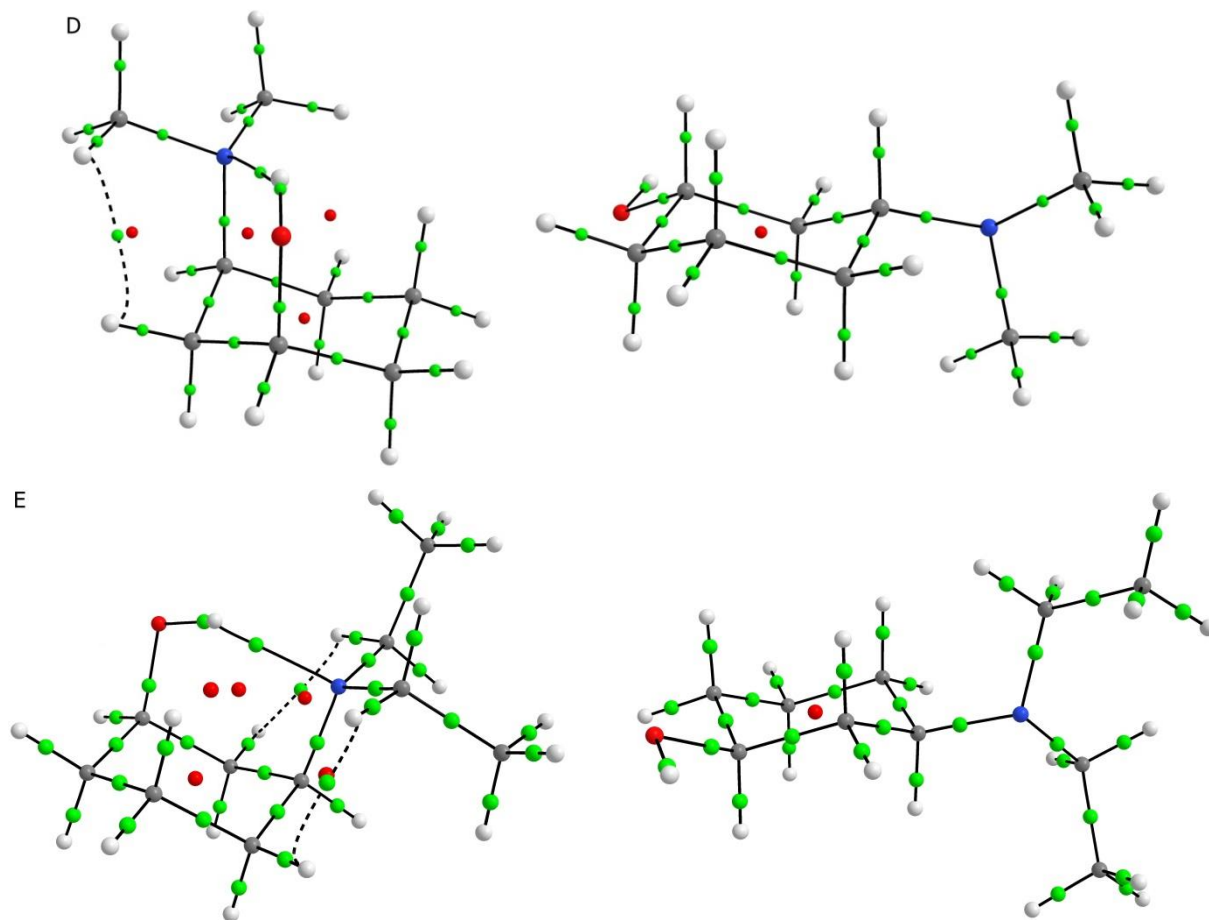


Figura 13 - Gráfico molecular dos rotâmeros mais estáveis das conformações diaxial e diequatorial do DMACOL (D) e DEACOL (E) utilizando o QTAIM.

Nas Figuras 12 e 13 observa-se que em todos os confôrmeros diaxiais a interação $O_7-H_8 \cdots N_9$ foi constatada como existente, devido à presença de um CL (linha preta) e de um PCL (ponto verde) associados a esta interação, além de um PCA (ponto vermelho) relacionado ao anel de átomos formando com a presença da LHI, de modo que esta corresponde a uma ligação química.

Também é possível observar que no DMACOL e no DEACOL foram constatadas ligações do tipo dihidrogênio, ou seja, ligações intramoleculares entre dois átomos de hidrogênio. Esta LH apesar de muito rara e muito fraca, já foi detectada em vários trabalhos (OLIVEIRA, 2012, DIXIT, RATHI e BHARATAM, 2010, PAKIARI e JAMSHIDI, 2004, YANG e ZHANG, 2007, WOJTULEWSKI e GRABOWSKI, 2002), sendo em alguns destes o principal objeto de estudo. Estas interações dihidrogênio também apresentaram CL, PCL e PCA, caracterizando-se como ligações químicas. Em seguida a LHI $O_7-H_8 \cdots N_9$ foi caracterizada, mas as LHI dihidrogênio não, pois os parâmetros de Koch e Popelier (1995) obtidos da QTAIM não permitem isto e também porque esta interação como já mencionada

anteriormente é muito fraca e não é o principal foco deste estudo. Contudo elas foram utilizadas para analisar as preferências conformacionais do *cis*-3-aminocicloexanol e de seus derivados.

6.6.2 Caracterização da ligação de hidrogênio intramolecular O₇-H₈...N₉

Uma ligação química pode ser classificada como uma LH quando essa cumpre os 8 critérios estabelecidos por Koch e Popelier (1995), os quais podem ser verificados por parâmetros obtidos pela aplicação da QTAIM. A Tabela 12 apresenta um resumo prático dos oito critérios, definidos na seção 3.4.3.

Tabela 12 - Critérios de Koch e Popelier para ligações de hidrogênio.

Critério	Condição
Padrão topológico	Presença de PCL, CL e PCA
$\rho(r)_{PCL}$	$0,002 \text{ u.a.} < \rho(r)_{PCL} < 0,035 \text{ u.a.}$
$\nabla^2 \rho(r)_{PCL}$	$0,024 \text{ u.a.} < \nabla^2 \rho(r)_{PCL} < 0,139 \text{ u.a.}$
Δr_H e Δr_A	$\Delta r_H > 0$ e $\Delta r_A > 0$
Carga Atômica	$q(H)_{aa} > q(H)_{ee}$
Energia Atômica	$E(H)_{aa} > E(H)_{ee}$
Momento Dipolo	$\mu(H)_{aa} < \mu(H)_{ee}$
Volume Atômico	$V(H)_{aa} < V(H)_{ee}$

O primeiro critério, presença de PCL, CL e PCA, foi cumprido para o *cis*-3-aminocicloexanol e de seus derivados estudados, conforme observado nas Figuras 12 a 16. A Tabela 13 apresenta os resultados obtidos para os segundo, terceiro, quinto, sexto e sétimo critérios para o *cis*-3-aminocicloexanol e de seus derivados estudados.

Tabela 13 - Segundo, terceiro, quinto, sexto e sétimo critérios de Koch e Popelier (em unidades atômicas) para caracterização das ligações de hidrogênio intramoleculares utilizando o método M06-2X/6-311++G(3df,3pd).

Confômero	Rotâmero	$\rho(r)_{PCL}$	$\nabla^2 \rho(r)_{PCL}$	$q(H)$	$E(H)$	$\mu(H)$
ACOL	aa1	0,0264	0,0869	0,6200	-0,3436	0,1410
	ee2	-----	-----	0,5710	-0,3729	0,1761
MACOL	aa3	0,0282	0,0829	0,6184	-0,3448	0,1404
	ee2	-----	-----	0,5708	-0,3731	0,1763
EACOL	aa9	0,0292	0,0903	0,6187	-0,3441	0,1399
	ee11	-----	-----	0,5708	-0,3730	0,1763
DMACOL	aa3	0,0288	0,0892	0,6170	-0,3453	0,1410
	ee9	-----	-----	0,5750	-0,3718	0,1735
DEACOL	aa7	0,0310	0,0905	0,6183	-0,3440	0,1394
	ee17	-----	-----	0,5748	-0,3719	0,1737

Os dados da Tabela 13 mostram que o segundo, terceiro, quinto, sexto e sétimo critérios foram cumpridos para *cis*-3-aminocicloexanol e de seus derivados estudados. Na Tabela 14 estão os resultados para o quarto e oitavo critérios de Koch e Popelier (1995).

Tabela 14 - Quarto e oitavo critérios de Koch e Popelier (em unidades atômicas) para caracterização das ligações de hidrogênio intramoleculares utilizando o método M06-2X/6-311++G(3df,3pd).

Confômero	Rotâmero	r(H)	$\Delta r(H)$	r(N)	$\Delta r(N)$	V(H)
ACOL	aa1	1,38	0,97	2,48	1,08	14,87
	ee2	2,35		3,56		23,38
MACOL	aa3	1,36	0,99	2,46	1,19	14,48
	ee2	2,35		3,65		23,42
EACOL	aa9	1,34	1,01	2,45	1,36	14,52
	ee11	2,35		3,81		23,41
DMACOL	aa3	1,35	1,00	2,46	1,31	14,46
	ee9	2,35		3,77		22,83
DEACOL	aa7	1,32	1,03	2,44	1,57	14,23
	ee17	2,35		4,01		22,87

Os resultados apresentados na Tabela 14 também estão dentro dos padrões estabelecidos, assim a aplicação da QTAIM permitiu afirmar que a interação $O_7-H_8 \cdots N_9$ corresponde a uma LHI em todos os casos estudados.

A caracterização de uma interação não covalente como LH, foi realizada também pela aplicação da mais recente análise topológica NCI.

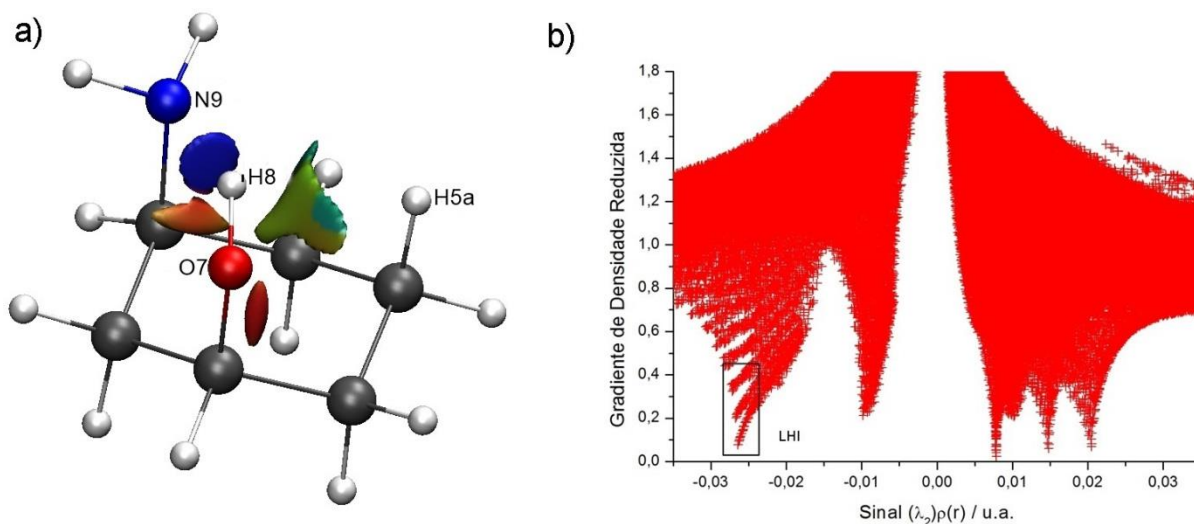


Figura 14 - Análise Topológica usando a NCI para o confômero ACOL: a) Isosuperfície NCI = 0,4 com escala de cores azul-vermelho-verde de $-0,2 < \text{sinal } (\lambda^2) \cdot \rho(r) < 0,2$ u.a. b) Gráfico do Gradiente de Densidade Reduzida (GDR) versus sinal $(\lambda^2) \cdot \rho(r)$.

A aplicação da análise topológica NCI forneceu a isosuperfície NCI e o gráfico do Gradiente de Densidade Reduzida (GDR) versus o sinal de $(\lambda^2) \cdot \rho(r)$ apresentados nas figuras 14a e 14b respectivamente para o confômero ACOL. O gradiente de cores azul-vermelho-

verde na isosuperfície NCI é obtido de acordo com os valores correspondentes ao sinal de $(\lambda_2)\cdot\rho(r)$, e pode ser utilizado para avaliar as forças das interações.

Na Figura 14b, existem dois picos com valores negativos de $(\lambda_2)\cdot\rho(r)$ (-0,0264 e -0,0098 u.a.), sendo o primeiro correspondente a uma interação atrativa da ligação de hidrogênio $O_7-H_8\cdots N_9$, o que pode ser observado na isosuperfície (Figura 14a) pela cor azul. Este resultado está de acordo com a análise topológica realizada pela aplicação da QTAIM, visto que a densidade eletrônica obtida no PCL foi exatamente 0,0264 u.a. O segundo valor negativo corresponde à alguma interação de van der Waals muito fraca. Há também três valores positivos do sinal $(\lambda_2)\cdot\rho(r)$ (0,0078, 0,0148 e 0,0205 u.a.), que correspondem as sobreposições de orbitais antiligantes e podem ser observados na Figura 14a pelas isosuperfícies em vermelho. O valor de sinal $(\lambda_2)\cdot\rho(r)$ próximo de zero, 0,0078 u.a., corresponde a isosuperfície de cor verde na Figura 14a que trata-se de uma interação de van der Waals entre o hidrogênio do grupo O-H com o H_{5a} de orientação axial.

A Figura 15a e 15b mostram os resultados obtidos das isosuperfícies NCI e do gráfico de GDR versus o sinal $(\lambda_2)\cdot\rho(r)$, respectivamente para o MACOL.

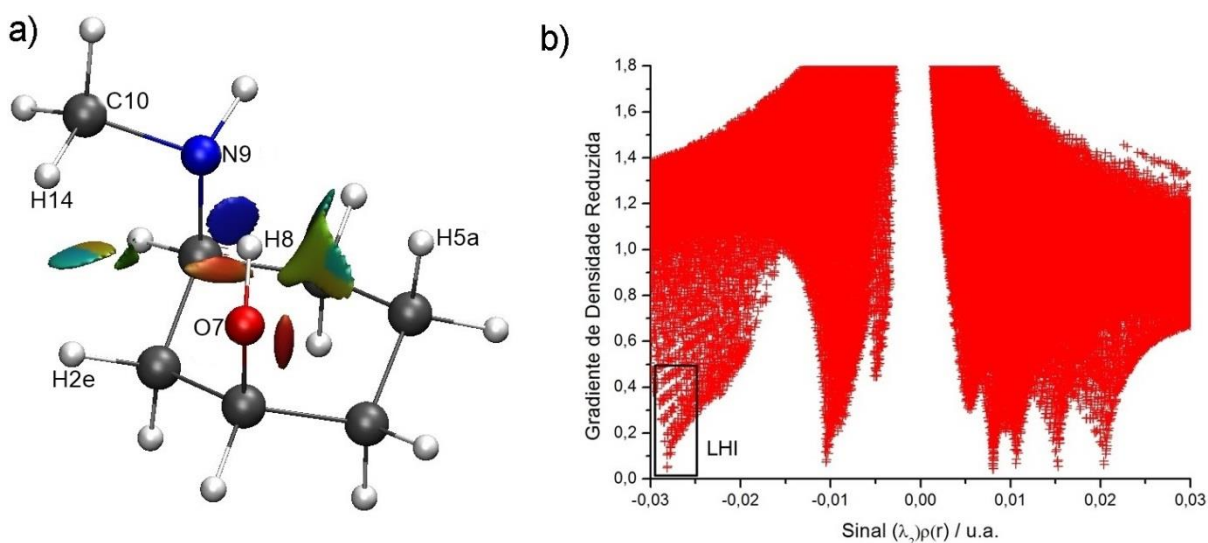


Figura 15 - Análise Topológica usando a NCI para o conformero MACOL: a) Isosuperfície NCI = 0,4 com escala de cores azul-vermelho-verde de $-0,2 < \text{sinal } (\lambda^2)\cdot\rho(r) < 0,2$ u.a. b) Gráfico do Gradiente de Densidade Reduzida (GDR) versus sinal $(\lambda^2)\cdot\rho(r)$.

Na Figura 15b, existem três principais picos com valores negativos do sinal $(\lambda_2)\cdot\rho(r)$ (-0,0281, -0,0105 e -0,0048 u.a.), sendo o primeiro correspondente a uma interação atrativa da ligação hidrogênio $O_7-H_8\cdots N_9$, o que pode ser observado na isosuperfície (Figura 15a) pela cor azul. Este resultado está de acordo com a análise topológica realizada pela aplicação da QTAIM, visto que a densidade eletrônica obtida no PCL foi de 0,0282 u.a. O segundo valor

negativo corresponde à interação atrativa entre o oxigênio do grupo O-H e nitrogênio, porém, esta interação torna-se mais forte no MACOL quando comparado com o ACOL. O terceiro valor negativo do sinal $(\lambda_2)\rho(r)$ corresponde a uma interação de van der Waals entre os hidrogênios H₁₄ e o H_{2e}.

Há também quatro valores positivos do sinal $(\lambda_2)\rho(r)$ (0,0081, 0,0106, 0,0153 e 0,0204 u.a.), que correspondem a sobreposições de orbitais antiligantes e podem ser observados na Figura 15b pelas isosuperfícies em vermelho. O valor de sinal $(\lambda_2)\rho(r)$ próximo de zero, 0,0081 u.a., corresponde a isosuperfície de cor verde na Figura 15a que trata-se de uma interação de van der Waals entre o hidrogênio do grupo O-H com o H_{5a} de orientação axial.

A análise topológica NCI para o DMACOL está representada na Figura 16a e 16b, que mostra as isosuperfícies NCI e o gráfico de GDR versus sinal $(\lambda_2)\rho(r)$, respectivamente.

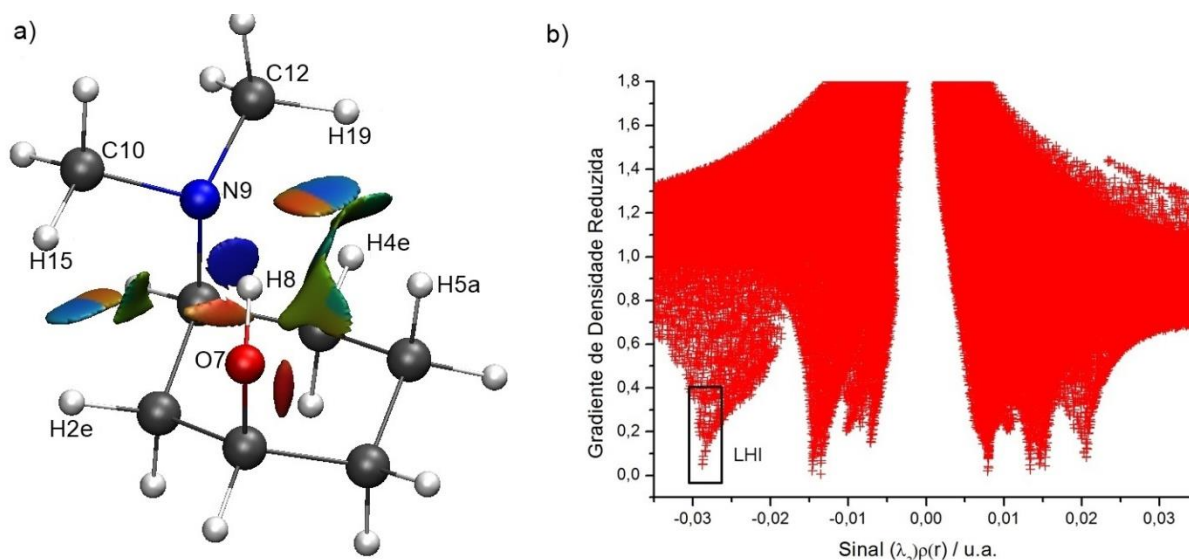


Figura 16 - Análise Topológica usando a NCI para o conformero DMACOL: a) Isosuperfície NCI = 0,4 com escala de cores azul-vermelho-verde de $-0,2 < \text{sinal } (\lambda_2)\rho(r) < 0,2$ u.a. b) Gráfico do Gradiente de Densidade Reduzida (GDR) versus sinal $(\lambda_2)\rho(r)$.

O DMACOL apresentou muitas interações não covalentes, tanto atrativas quanto repulsivas. Na Figura 16b observam-se quatro picos com valores negativos de sinal $(\lambda_2)\rho(r)$ (-0,0287, -0,0146, -0,0135, -0,0103 u.a.), dos quais os três primeiros correspondem a interações atrativas representadas pelas isosuperfícies NCI de cor azul (Figura 16a). A LHI O₇-H₈⋯N₉ foi identificada pelo valor do sinal $(\lambda_2)\rho(r)$ -0,0287 u.a. que está em pleno acordo com a análise QTAIM, a qual obteve o mesmo resultado de densidade eletrônica no PCL. Os demais picos compreendem as interações entre os hidrogênios dos grupos metilas H₁₅ e H₁₉ e os hidrogênios do anel ciclohexano H_{2e} e H_{4e}. A interação entre o H₁₅ e o H_{2e} também foi identificada pela análise da QTAIM, mas a interação entre o H₁₉ e o H_{4e} só foi identificada pela análise NCI, pois

esta última possui uma intensidade menor não compreendendo os critérios adotados pela QTAIM para identificação de interações químicas.

Na Figura 16b os picos com valores positivos do sinal $(\lambda_2)\cdot\rho(r)$ (0,0104, 0,0134, 0,0146, 0,0153, 0,0206 u.a.) correspondem as isosuperfícies NCI de cor vermelha na Figura 16b que são as interações repulsivas originadas das sobreposições de orbitais antiligantes. As interações de van der Waals entre os átomos H₈, C₁₂, H₁₉ e o H_{5a} são representadas pelas isosuperfícies de cor verde na Figura 16a e correspondem aos valores mais próximos de zero e levemente negativos (-0,0085, -0,0071 e 0,0079 u.a.).

A análise NCI realizada para o EACOL está representada na Figura 17a e 17b, a qual mostra as isosuperfícies NCI e o gráfico de GDR versus sinal $(\lambda_2)\cdot\rho(r)$, respectivamente.

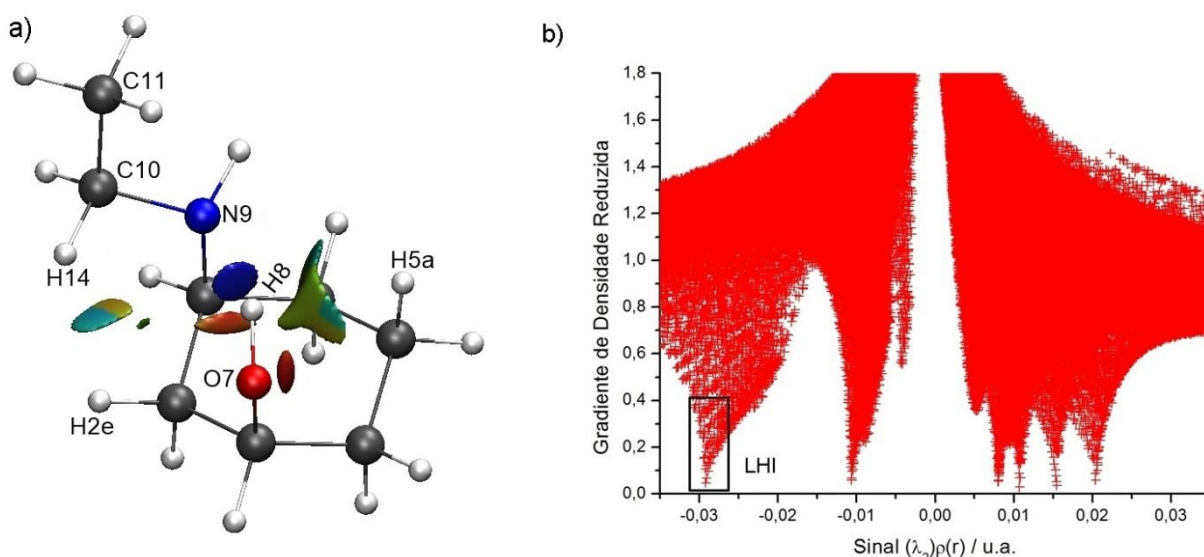


Figura 17 - Análise Topológica usando a NCI para o conformero EACOL: a) Isosuperfície NCI = 0,4 com escala de cores azul-vermelho-verde de $-0,2 < \text{sinal } (\lambda^2)\cdot\rho(r) < 0,2$ u.a. b) Gráfico do Gradiente de Densidade Reduzida (GDR) versus sinal $(\lambda^2)\cdot\rho(r)$.

Foram observados no gráfico da Figura 17b dois picos de valores negativos do sinal $(\lambda_2)\cdot\rho(r)$ (-0,0291, e -0,0106 u.a.), dos quais o primeiro corresponde a LHI O₇-H₈...N₉, representada pela isosuperfície de cor azul na Figura 17a. O resultado da densidade eletrônica na LHI (0,0291 u.a.) determinada pela análise NCI está em plena concordância com o resultado gerado pela análise QTAIM, que obteve o mesmo valor de densidade eletrônica no PCL. O último valor negativo, -0,0042 u.a. corresponde a interação de van der Waals entre os hidrogênios H_{2e} e H₁₄. A análise resultou também em cinco picos de valores positivos do sinal $(\lambda_2)\cdot\rho(r)$ (0,0054, 0,0080, 0,0107, 0,0154 e 0,0204 u.a.) sendo os valores do sinal $(\lambda_2)\cdot\rho(r)$ próximos de zero, 0,0054 u.a. e 0,0080 u.a., relacionados às interações de van der Waals entre os hidrogênios H₈ e H_{5a} e entre o carbono C₁₀ e o hidrogênio H_{2e} que são representadas pelas

isosuperfícies de cor verde na Figura 17a. Os demais valores correspondem às sobreposições de orbitais antiligantes e são representadas pelas isosuperfícies de cor vermelha na Figura 17a.

Por fim, na Figura 18a e 18b estão as isosuperfícies NCI e o gráfico de GDR versus sinal $(\lambda_2)\cdot\rho(r)$ respectivamente, para o DEACOL.

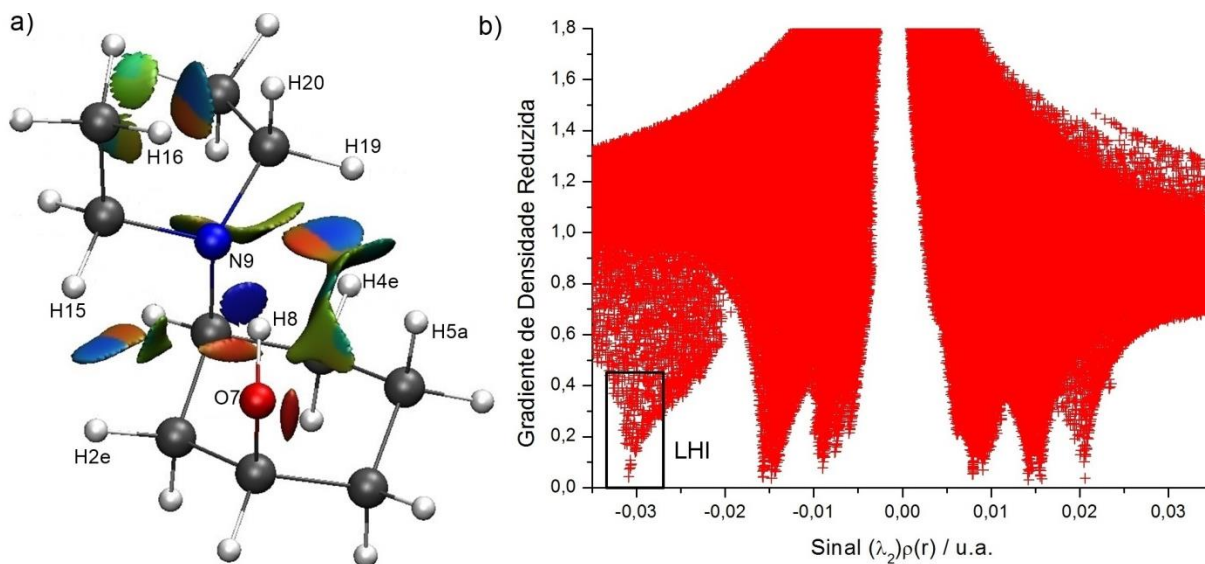


Figura 18 - Análise Topológica usando a NCI para o conformero DEACOL: a) Isosuperfície NCI = 0,4 com escala de cores azul-vermelho-verde de $-0,2 < \text{sinal } (\lambda_2)\cdot\rho(r) < 0,2$ u.a. b) Gráfico do Gradiente de Densidade Reduzida (GDR) versus sinal $(\lambda_2)\cdot\rho(r)$.

No gráfico do GDR versus sinal $(\lambda_2)\cdot\rho(r)$ (Figura 18b) seis valores negativos foram gerados (-0,0310, -0,0157, -0,0148, -0,0090, -0,0076 e -0,0079 u.a.). Os quatro primeiros valores são resultados de interações atrativas representadas pelas isosuperfícies NCI de cor azul (Figura 18a). A LHI $\text{O}_7\text{-H}_8\cdots\text{N}_9$ foi identificada pelo valor do sinal $(\lambda_2)\cdot\rho(r)$ -0,0310 u.a. que está em pleno acordo com a análise QTAIM, a qual obteve o mesmo resultado de densidade eletrônica no PCL.

O DEACOL apresentou interações atrativas fracas de dihidrogênio entre os hidrogênios H_{2e} e H_{15} e entre H_{19} e H_{4e} , as quais também foram identificadas pela análise QTAIM com PCL's, CL's e PCA's, mas através da análise NCI outra interação deste tipo também foi identificada entre os hidrogênios H_{20} e H_{16} . Estas interações apesar de fracas contribuem para a estabilização e preferência da conformação diaxial sobre a conformação diequatorial.

Os valores positivos do sinal $(\lambda_2)\cdot\rho(r)$ (0,0142, 0,0157 e 0,0206 u.a.) correspondem as isosuperfícies NCI de cor vermelha na Figura 18a que são as interações repulsivas originadas das sobreposições de orbitais antiligantes. As interações de van der Waals são representadas pelas isosuperfícies de cor verde na Figura 18a e correspondem aos valores mais próximos de

zero e levemente negativos (-0,0076, -0,0060, 0,0079 e 0,0091 u.a.). Tais interações, assim como as interações atrativas, também contribuem para a estabilização e preferência da conformação diaxial no equilíbrio.

6.7 ORBITAIS NATURAIS LIGANTES

A Figura 19 mostra a numeração dos átomos utilizada para a discussão dos estudos de orbitais naturais ligantes.

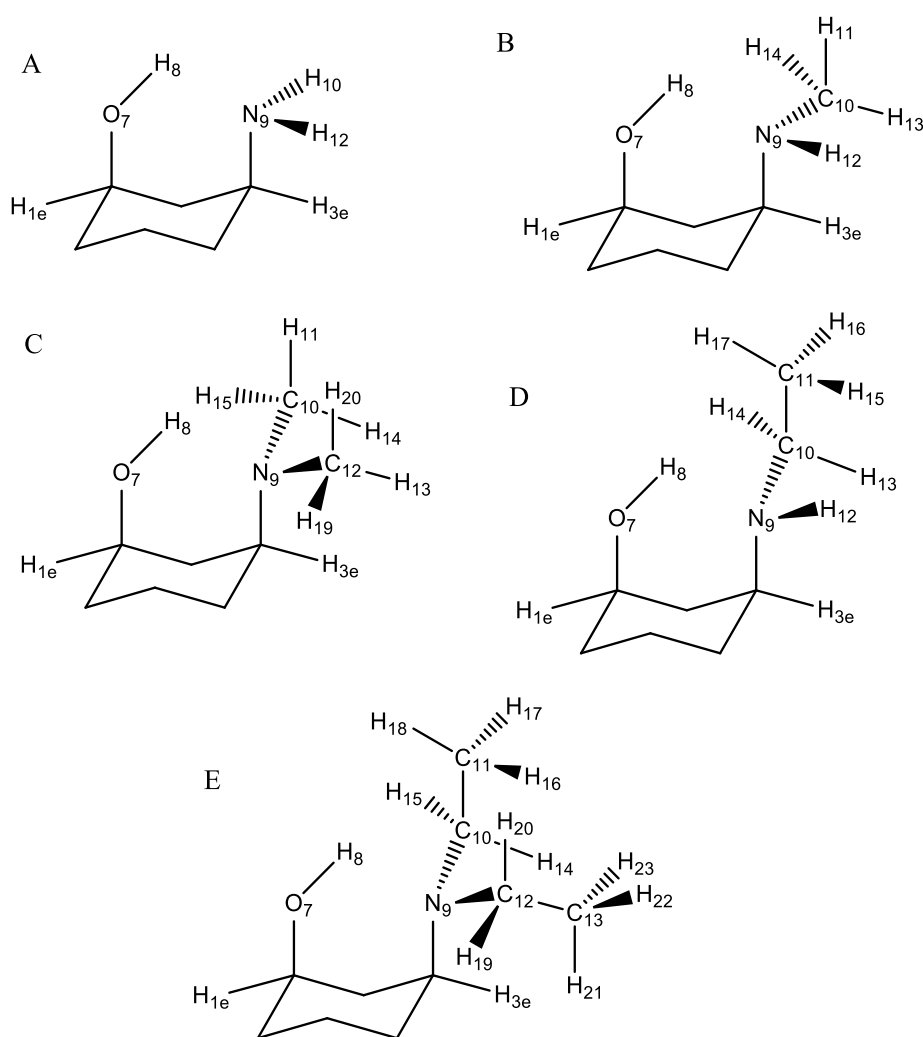


Figura 19 - Numeração dos átomos utilizada para o estudo de NBO: A) ACOL; B) MACOL; C) DMACOL; D) EACOL; E) DEACOL.

Para avaliar os efeitos indutivos e hiperconjugativos nas moléculas estudadas, foi realizado o estudo dos orbitais naturais ligantes (NBO) através da teoria de perturbação de segunda ordem. O estudo de NBO também possibilitou a avaliação das interações repulsivas

entre os orbitais, utilizando para isto a opção de cálculo de “NBO steric”. As interações avaliadas foram as que estão envolvidas principalmente com os grupos amino e hidroxila, pois são os grupos que interferem na formação da LHI e no aumento dos efeitos estéricos. Os cálculos foram realizados com os rotâmeros mais estáveis de cada conformação com o nível de teoria M062X/6-311++G(3df,3pd).

6.7.1 Interações Hiperconjugativas

As interações de transferência eletrônica entre orbitais naturais ligantes e antiligantes estão dispostas na Tabela 15.

Tabela 15 - Energias de interações entre orbitais (em kcal.mol⁻¹) do ACOL, MACOL, EACOL, DMACOL e DEACOL obtidas através da teoria de perturbação de segunda ordem por análise de NBO para o nível teórico M06-2X/6-311++G(3df,3pd).

(continua)

Confômero		ACOL		MACOL		DMACOL		EACOL		DEACOL	
Doador	Receptor	aa	ee	aa	ee	aa	ee	aa	ee	aa	ee
LP(1)N ₉	σ*O ₇ – H ₈	8,07	-	8,39	-	7,99	-	8,86	-	9,09	-
σC ₃ – C ₂	σ*N ₉ – H ₁₂	2,56	2,47	2,50	2,47	-	-	2,65	0,51	-	-
σN ₉ – H ₁₂	σ*C ₃ – C ₂	3,03	3,26	3,39	3,63	-	-	3,28	0,49	-	-
σC ₃ – C ₄	σ*N ₉ – H ₁₀	2,30	2,43	-	-	-	-	-	-	-	-
σN ₉ – H ₁₀	σ*C ₃ – C ₄	3,09	3,22	-	-	-	-	-	-	-	-
σC ₄ – H _{4a}	σ*C ₃ – N ₉	4,86	-	4,59	-	5,23	-	4,58	-	5,40	-
σC ₃ – N ₉	σ*C ₄ – H _{4a}	1,38	-	1,29	-	1,05	-	1,28	-	1,08	-
σC ₂ – H _{2a}	σ*C ₃ – N ₉	4,69	-	4,89	-	4,92	-	4,89	-	5,08	-
σC ₃ – N ₉	σ*C ₂ – H _{2a}	1,42	-	1,24	-	1,14	-	1,24	-	1,14	-
σC ₁₀ – H ₁₄	σ*N ₉ – H ₁₂	-	-	3,17	3,18	-	-	3,84	3,69	-	-
σN ₉ – H ₁₂	σ*C ₁₀ – H ₁₄	-	-	2,29	2,48	-	-	2,44	2,47	-	-
σC ₁₀ – H ₁₁	σ*C ₃ – N ₉	-	-	3,80	3,82	3,59	3,76	-	-	-	-
σC ₃ – N ₉	σ*C ₁₀ – H ₁₁	-	-	1,02	1,01	1,15	1,06	-	-	-	-
σC ₃ – C ₄	σ*N ₉ – C ₁₀	-	-	3,21	3,39	2,93	-	2,92	-	2,81	-
σN ₉ – C ₁₀	σ*C ₃ – C ₄	-	-	2,04	2,18	2,52	-	1,87	-	2,36	-
σC ₃ – C ₂	σ*N ₉ – C ₁₂	-	-	-	-	3,18	3,02	-	-	3,15	2,97
σN ₉ – C ₁₂	σ*C ₃ – C ₂	-	-	-	-	2,24	2,35	-	-	1,91	2,28
σC ₁₀ – H ₁₅	σ*N ₉ – C ₁₂	-	-	-	-	3,59	3,98	-	-	4,11	3,47
σN ₉ – C ₁₂	σ*C ₁₀ – H ₁₅	-	-	-	-	1,15	1,56	-	-	1,15	1,35
σC ₁₂ – H ₂₀	σ*C ₃ – N ₉	-	-	-	-	3,78	4,05	-	-	4,39	4,19
σC ₃ – N ₉	σ*C ₁₂ – H ₂₀	-	-	-	-	1,11	1,01	-	-	1,14	1,05
σC ₁₂ – H ₁₉	σ*N ₉ – C ₁₀	-	-	-	-	3,35	3,86	-	-	4,12	-
σN ₉ – C ₁₀	σ*C ₁₂ – H ₁₉	-	-	-	-	1,58	1,64	-	-	1,44	-
σC ₁₀ – C ₁₁	σ*C ₃ – N ₉	-	-	-	-	-	-	3,04	3,21	2,88	2,67
σC ₃ – N ₉	σ*C ₁₀ – C ₁₁	-	-	-	-	-	-	1,14	1,65	2,11	1,45
σC ₁₁ – H ₁₆	σ*N ₉ – C ₁₀	-	-	-	-	-	-	3,88	3,74	4,59	4,14
σN ₉ – C ₁₀	σ*C ₁₁ – H ₁₆	-	-	-	-	-	-	1,14	1,18	0,81	0,99
σC ₁₃ – H ₂₂	σ*N ₉ – C ₁₂	-	-	-	-	-	-	-	-	4,87	4,27
σN ₉ – C ₁₂	σ*C ₁₃ – H ₂₂	-	-	-	-	-	-	-	-	0,83	0,87

Na Tabela 15 foram dispostas as principais interações de NBO's, ou seja, as que apresentam transferência eletrônica com energias mais significativas e que influenciam na estabilidade da conformação diaxial. Algumas interações estão presentes nas duas conformações estudadas com energias muito próximas. Dentre as interações, as que mais chamam a atenção e que mais contribuem para a preferência conformacional de todos os equilíbrios, são as que se encontram destacadas na Tabela 15.

A interação $LP(1)N_9 \rightarrow \sigma^*O_7 - H_8$ é encontrada apenas nas conformações diaxiais e com uma energia muito significativa. Esta interação mostra uma transferência eletrônica muito forte do par eletrônico livre do nitrogênio para o orbital σ antiligante do grupo hidroxila. A energia desta interação aumenta conforme há o aumento do grupo substituinte no nitrogênio, exceto para o DMACOL. No entanto, esta interação não pode ser tomada como uma forma quantitativa da LHI, pois as interações de transferência de carga são fortemente dependentes da função de base utilizada (GRABOWSKI, 2011, SOLHA et. al, 2014), o que exige certa cautela na avaliação da interação $LP(1)N_9 \rightarrow \sigma^*O_7 - H_8$. Mas a Figura 20 mostra qualitativamente a presença desta interação nos confôrmeros estudados.

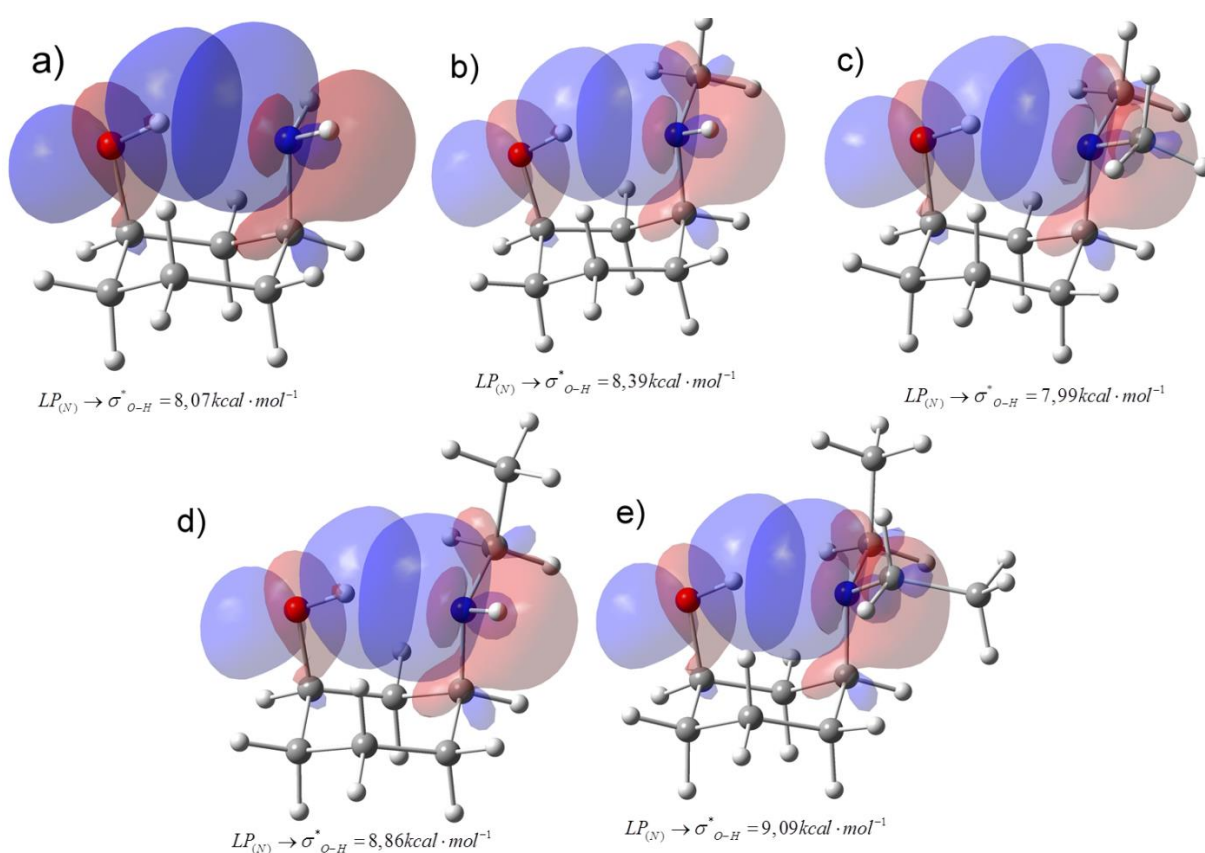


Figura 20 - Gráficos de orbitais NBO para a interação $LP(1)N_9 \rightarrow \sigma^* H_8-O_7$ com os respectivos valores de energia indicados. a) ACOL; b) MACOL; c) DMACOL; d) EACOL; e) DEACOL.

Todas as interações da Tabela 15 contribuem para o aumento da densidade eletrônica sobre o nitrogênio, porém algumas se destacam por apresentar energias maiores que 2,00 kcal.mol⁻¹. As interações $\sigma C_4 - H_{4a} \rightarrow \sigma^* C_3 - N_9$ e $\sigma C_2 - H_{2a} \rightarrow \sigma^* C_3 - N_9$ apresentam energias em média de 4,9 kcal.mol⁻¹ enquanto as interações $\sigma C_3 - N_9 \rightarrow \sigma^* C_4 - H_{4a}$ e $\sigma C_3 - N_9 \rightarrow \sigma^* C_2 - H_{2a}$ apresentam energias em média de 1,2 kcal.mol⁻¹, mostrando uma grande doação de densidade eletrônica para o nitrogênio. Estas interações se encontram em todas as conformações diaxiais e apresentam leves aumentos de energia conforme há o aumento dos grupos substituintes a fim de estabilizar a molécula e vencer as interações repulsivas.

O DMACOL e o DEACOL apresentaram as interações $\sigma C_{10} - H_{15} \rightarrow \sigma^* N_9 - C_{12}$, $\sigma C_{12} - H_{20} \rightarrow \sigma^* C_3 - N_9$, $\sigma C_{12} - H_{19} \rightarrow \sigma^* N_9 - C_{10}$, com energias de aproximadamente 4 kcal.mol⁻¹ e as interações $\sigma N_9 - C_{12} \rightarrow \sigma^* C_{10} - H_{15}$, $\sigma C_3 - N_9 \rightarrow \sigma^* C_{12} - H_{20}$, $\sigma N_9 - C_{10} \rightarrow \sigma^* C_{12} - H_{19}$ com energias de aproximadamente 1 kcal.mol⁻¹. Estas interações são referentes à doação de densidade eletrônica para o nitrogênio por efeito indutivo dos grupos CH₃ substituintes. Há um leve aumento de energia dessas interações no DEACOL, pois nesta molécula há a presença das interações $\sigma C_{11} - H_{17} \rightarrow \sigma^* N_9 - C_{10}$, $\sigma C_{13} - H_{22} \rightarrow \sigma^* N_9 - C_{12}$, $\sigma N_9 - C_{10} \rightarrow \sigma^* C_{11} - H_{17}$ e $\sigma N_9 - C_{12} \rightarrow \sigma^* C_{13} - H_{22}$ que são referentes às segundas metilas dos substituintes etilas. Estas interações evidenciam o efeito doador dos grupos metilas e quanto maior o número destes grupos maior é o efeito indutivo provocado.

6.7.2 Interações Estéricas

Para analisar a influência dos efeitos estéricos sobre a estabilização das conformações diaxiais foram obtidas as energias de interações de troca entre os orbitais ligantes, as quais estão dispostas na Tabela 16.

Tabela 16 - Importantes interações estéricas (em kcal.mol⁻¹) entre orbitais moleculares naturais localizados (NLMO's) e suas energias de troca, ΔE (i,j) (kcal.mol⁻¹), do ACOL, MACOL, EACOL, DMACOL e DEACOL obtidas para o nível teórico M06-2X/6-311++G(3df,3pd).

(continua)

Confômero		ACOL	MACOL	DMACOL	EACOL	DEACOL
NLMO(i)	NLMO(j)	aa	aa	aa	aa	aa
C ₃ -C ₄	N ₉ -H ₁₀	4,79	-	-	-	-
C ₃ -C ₂	N ₉ -H ₁₀	1,45	-	-	-	-
C ₃ -C ₂	N ₉ -C ₁₂	-	-	3,10	-	3,26
C ₃ -C ₄	N ₉ -C ₁₂	-	-	4,69	-	4,37
C ₃ -C ₂	N ₉ -C ₁₀	-	1,89	3,15	1,47	2,82
C ₃ -C ₄	N ₉ -C ₁₀	-	2,64	3,49	2,94	3,68
C ₃ -C ₂	N ₉ -H ₁₂	4,71	4,69	-	4,37	-

Tabela 16 - Importantes interações estéricas (em kcal.mol⁻¹) entre orbitais moleculares naturais localizados (NLMO's) e suas energias de troca, ΔE (i,j) (kcal.mol⁻¹), do ACOL, MACOL, EACOL, DMACOL e DEACOL obtidas para o nível teórico M06-2X/6-311++G(3df,3pd).

(conclusão)

Confômero		ACOL	MACOL	DMACOL	EACOL	DEACOL
NLMO(i)	NLMO(j)	aa	aa	aa	aa	aa
C ₃ -C ₄	N ₉ -H ₁₂	2,42	4,15	-	4,49	-
C ₃ -N ₉	C ₂ -H _{2a}	4,03	4,58	5,71	4,51	5,53
C ₃ -N ₉	C ₄ -H _{4a}	4,12	4,74	5,89	4,67	5,67
C ₂ -H _{2a}	C ₁ -O ₇	3,75	3,76	4,04	3,74	4,05
C ₁ -O ₇	C ₆ -H _{6a}	3,95	3,92	3,85	3,91	3,86
C ₁ -H _{1e}	O ₇ -H ₈	5,41	5,44	5,73	5,35	5,66
C ₄ -H _{4e}	N ₉ -H ₁₂	0,95	1,33	-	1,42	-
C ₂ -C ₁	O ₇ -H ₈	3,91	3,93	4,17	4,07	4,42
TOTAL		39,49	41,07	43,82	40,94	43,32

Foram analisadas as interações com energias mais significativas presentes na conformação diaxial, pois esta foi a predominante em todos os equilíbrios estudados e de acordo com a literatura é a conformação que apresenta os maiores efeitos estéricos.

Nota-se na Tabela 16 que ao aumentar o volume dos substituintes no nitrogênio as energias das interações estéricas também aumentam. Mas no caso do EACOL, as energias não sofrem grandes aumentos, sendo menores que as energias do DMACOL. Isto pode ser explicado pelo fato de que o grupo metil do carbono C₁₁ está voltado para cima em relação ao anel ciclohexano, o que diminui os efeitos estéricos com o hidrogênio H_{5a} com orientação axial, com grupo hidroxila e também com o próprio anel, o que não acontece com os demais confômeros.

Para melhor avaliar os efeitos estéricos, as energias das interações de cada confômero estudado foram somadas a fim de obter uma energia total estérica. E como resultado pode-se perceber que o ACOL apresentou o menor efeito estérico, como já era esperado, e que o DMACOL apresentou o maior efeito estérico superando o DEACOL, que apresenta os substituintes com maiores volumes, em 0,50 kcal.mol⁻¹. O MACOL e o EACOL apresentaram energias estéricas totais muito próximas, 41,07 kcal.mol⁻¹ e 40,94 kcal.mol⁻¹ respectivamente.

6.8 FORÇA DA LIGAÇÃO DE HIDROGÊNIO

A LHI O₇-H₈...N₉ existente no *cis*-3-aminocicloexanol e em seus derivados estudados neste trabalho, é a principal interação responsável pela estabilidade das estruturas na conformação diaxial. Por isto foi realizada uma estimativa da força da LHI utilizando os parâmetros geométricos e espectroscópicos apresentados na Tabela 1. Utilizando os parâmetros

da Tabela 1 foi possível comparar a força da LHI destes compostos com relação as distâncias $H_8 \cdots N_9$ e $O_7 \cdots N_9$, ao alongamento da ligação O_7-H_8 , ao ângulo entre os átomos $O_7-H_8 \cdots N_9$ e o deslocamento da frequência de estiramento da ligação O_7-H_8 .

O alongamento da ligação O_7-H_8 foi obtido pela aplicação da Equação (9), onde $(C_{O_7-H_8})_{aa}$ é o comprimento da ligação do rotâmero mais estável na conformação diaxial e $(C_{O_7-H_8})_{ee}$ é o comprimento da ligação do rotâmero mais estável na conformação diequatorial.

$$A = (C_{O_7-H_8})_{aa} - (C_{O_7-H_8})_{ee} \quad (9)$$

Como a formação da LHI $O_7-H_8 \cdots N_9$ promove uma diminuição da frequência vibracional da ligação O_7-H_8 (deslocamento batocrômico), este deslocamento foi obtido através da Equação (10), onde $(\nu_{O_7-H_8})_{aa}$ é a frequência na conformação diaxial e $(\nu_{O_7-H_8})_{ee}$ é a frequência na conformação diequatorial.

$$D = (\nu_{O_7-H_8})_{ee} - (\nu_{O_7-H_8})_{aa} \quad (10)$$

Os parâmetros geométricos obtidos para cada composto estudado estão dispostos na Tabela 17.

Tabela 17 - Parâmetros geométricos para os compostos estudados.

Parâmetro	ACOL	MACOL	DMACOL	EACOL	DEACOL
Comprimento $H_8 \cdots N_9 / \text{Å}$	2,0240	1,9966	1,9964	1,9870	1,9800
Alongamento $O_7-H_8 / \text{Å}$	0,0063	0,0081	0,0093	0,0083	0,0103
Comprimento $O_7 \cdots N_9 / \text{Å}$	2,847	2,8289	2,8290	2,826	2,823
Ângulo entre $O_7-H_8 \cdots N_9 / ^\circ$	141,642	142,685	142,722	143,519	143,957
Diminuição da frequência de estiramento O_7-H_8 / cm^{-1}	138	170	222	215	250

Para melhor analisar a força da LHI em relação aos parâmetros geométricos da Tabela 18, os confôrmeros estudados foram organizados na Tabela 18 na ordem decrescente da força da LHI para cada parâmetro.

Tabela 18 – Força da LHI dos compostos estudados em ordem decrescente em relação aos parâmetros geométricos estudados.

Parâmetro	Ordem decrescente da força da LHI				
Comprimento H ₈ ...N ₉ / Å	DEACOL	EACOL	DMACOL	MACOL	ACOL
Alongamento O ₇ -H ₈ / Å	DEACOL	DMACOL	EACOL	MACOL	ACOL
Comprimento O ₇ ...N ₉ / Å	DEACOL	EACOL	MACOL	DMACOL	ACOL
Ângulo entre O ₇ -H ₈ ...N ₉ / °	DEACOL	EACOL	DMACOL	MACOL	ACOL
Diminuição da frequência de estiramento O ₇ -H ₈ / cm ⁻¹	DEACOL	DMACOL	EACOL	MACOL	ACOL
Média dos resultados	DEACOL	EACOL	DMACOL	MACOL	ACOL

Na Tabela 18, um balanço geral foi realizado considerando os resultados de todos os parâmetros geométricos. Com isto, a maior força da LHI O₇-H₈...N₉ foi observada no DEACOL e a menor força no ACOL. Estes resultados também revelam que a força da LHI aumenta com o aumento do volume dos substituintes.

Foram realizadas também as análises de densidade eletrônica total e da energia potencial no PCL da LHI. A primeira permitiu verificar a força da LHI e identificá-la como uma interação apenas eletrostática ou parcialmente eletrostática e parcialmente covalente. A segunda permitiu avaliar a energia de dissociação da LHI e assim verificar qual a força da mesma. Na Tabela 19 estão os resultados da análise da densidade eletrônica total no PCL ($H(r)$) obtidos pela aplicação da Equação (3), juntamente com os resultados da densidade eletrônica $\rho(r)_{\text{PCL}}$, do Laplaciano da densidade eletrônica $\nabla^2 \rho(r)_{\text{PCL}}$, da densidade de energia cinética $G(r)$ e da densidade de energia potencial $V(r)$ no PCL.

Tabela 19 - Laplaciano da densidade eletrônica e densidade de energia eletrônica total no PCL $H(r)$, obtida através da soma da densidade de energia cinética $G(r)$ e da densidade de energia potencial $V(r)$, em unidades atômicas (u.a.) usando a QTAIM.

Confômero	$\rho(r)_{\text{PCL}}$	$\nabla^2 \rho(r)_{\text{PCL}}$	$G(r)$	$V(r)$	$H(r)$
DEACOL	0,0310	0,09046	0,02379	-0,02497	-11,8.10 ⁻⁴
EACOL	0,0292	0,09027	0,02292	-0,02327	-3,5.10 ⁻⁴
DMACOL	0,0288	0,08911	0,02256	-0,02283	-2,7.10 ⁻⁴
MACOL	0,0282	0,08926	0,02232	-0,02232	0,00
ACOL	0,0264	0,08694	0,02108	-0,02044	6,4.10 ⁻⁴

Com os resultados apresentados na Tabela 19, foi verificado que a $\rho(r)_{\text{PCL}}$ aumenta com o aumento do volume dos substituintes, o que significa que a força da LHI também aumenta. Isto está de acordo com vários trabalhos que mostram que a densidade eletrônica no PCL entre os átomos doador e aceptor (N...H), também é um indicador da força da LHI (GRABOWSKI e FUSTER, 2011, BOYD, RANKIN E KNOP, 2003, PACIOS, 2004, SATHYAMURTHY, SUBRAMANIAN E PARTHASARATHI, 2006). A LHI O₇-H₈...N₉ nos confômeros DMACOL, EACOL e DEACOL apresentou características eletrostáticas e covalentes, pois os valores do $\nabla^2 \rho(r)_{\text{PCL}}$ foram todos positivos e os valores da $H(r)$ foram todos

negativos. No entanto nos confôrmers MACOL e ACOL a LHI apresentou apenas características de uma interação eletrostática, pois todos os valores do $\nabla^2\rho(r)_{\text{PCL}}$ e da $H(r)$ foram positivos. Assim, quanto mais negativo o valor da $H(r)$, maior será a característica covalente da LHI e conseqüentemente maior será sua força. Portanto, a Tabela 19 mostra de forma decrescente a força da LHI nos compostos estudados, apresentando a mesma seqüência que nos parâmetros geométricos: DEACOL > EACOL > DMACOL > MACOL > ACOL.

Na Tabela 20 estão os resultados obtidos da análise da densidade de energia potencial no PCL ($V(r)_{\text{PCL}}$) e da energia de dissociação da LHI (E_{LHI}) obtida através da aplicação da Equação (4).

Tabela 20 - Densidade de energia potencial no PCL ($V(r)_{\text{PCL}}$) e energia de dissociação da LHI (E_{LHI}) (em unidades atômicas).

Confômero	$V(r)_{\text{PCL}}$	E_{LHI}
DEACOL	-0,02497	0,01248
EACOL	-0,02327	0,01164
DMACOL	-0,02283	0,01142
MACOL	-0,02231	0,01116
ACOL	-0,02044	0,01022

Através dos resultados da energia de dissociação pode-se obter uma estimativa da força da LHI. Os resultados obtidos mostraram que a energia de dissociação aumenta ao aumentar o volume dos substituintes, desta forma a seqüência decrescente de força da LHI obtida foi novamente: DEACOL > EACOL > DMACOL > MACOL > ACOL.

A Figura 21 apresenta um gráfico comparativo entre os compostos estudados usando energias estérica e de dissociação da LHI (Figura 21a) e um gráfico da energia estérica e da densidade de energia eletrônica no PCL (Figura 21b).

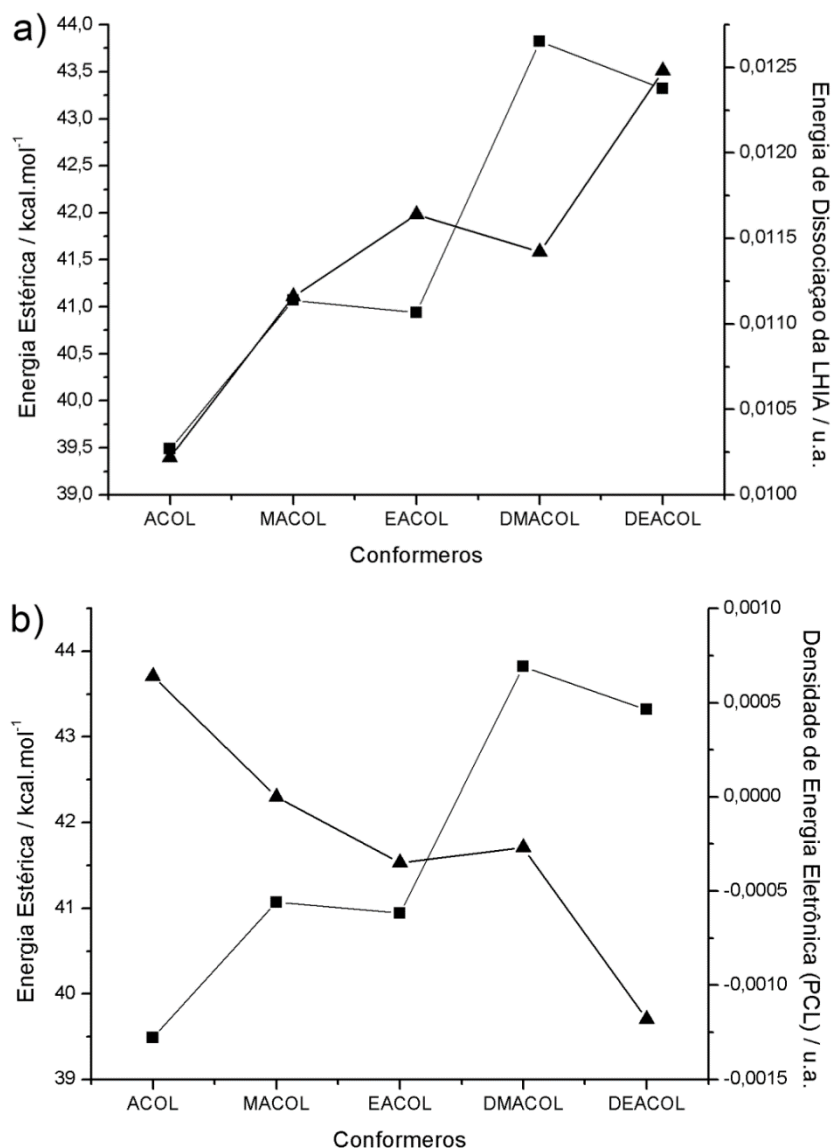


Figura 21 – Gráfico comparativo entre os compostos estudados usando: a) Energias estérica (■) e de dissociação da LHI (▲) em função do aumento dos substituintes; b) Energias estéricas (■) e densidade de energia eletrônica no PCL (▲) em função do aumento dos substituintes.

Pode-se observar através da Figura 21 que o efeito estérico assim como a força da LHI aumentam simultaneamente com o aumento dos substituintes alquilas no nitrogênio. Nos compostos aminos secundários, os efeitos indutivos aumentam quase que linearmente fortalecendo a LHI, pois há também um aumento na densidade de energia eletrônica no PCL da LHI. Mas nos aminos terciários mais simples, como é o caso do DMACOL, os efeitos indutivos se reduzem provocando uma leve diminuição na força da LHI e um aumento do efeito estérico, o que pode ser verificado pela leve diminuição da densidade de energia eletrônica no PCL da LHI. Contudo, quando os aminos terciários têm seus substituintes alquilas com volumes mais elevados, como é o caso do DEACOL, os efeitos indutivos voltam a se intensificarem, aumentando novamente a força da LHI e diminuindo levemente os efeitos estéricos. Apesar da

LHI ficar mais forte com o aumento do substituinte, os efeitos estéricos são predominantes na preferência pela conformação diequatorial nos compostos aminos terciários.

O momento dipolo do par eletrônico livre do nitrogênio também mostrou a grande influência do efeito indutivo dos grupos alquilas dos substituintes do nitrogênio para a força da LHI.

Tabela 21- Momento dipolo (em Debye) do par eletrônico livre do nitrogênio para os compostos estudados.

Confômero	$\mu_{LP(N_{19})}$
ACOL	3,03
MACOL	2,85
DMACOL	2,59
EACOL	2,87
DEACOL	2,59

Os dados da Tabela 21 mostram que ao aumentar o número de grupos alquilas no nitrogênio o momento dipolo diminui, isto porque o polo positivo formado sobre o átomo de nitrogênio tende a reduzir, uma vez que este está ganhando densidade eletrônica. Estes resultados são ilustrados através do esquema da Figura 22.

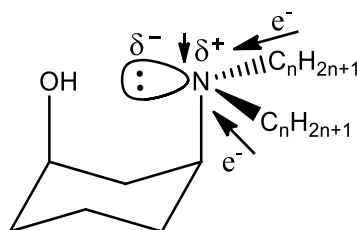


Figura 22 - Efeito indutivo e redução do polo positivo provocado pelos grupos alquilas sobre o átomo de nitrogênio, gerando a redução na diferença de carga e consequente redução do momento dipolo.

Ainda na Tabela 21, nota-se que o número de carbonos do grupo alquila não é tão significante quanto o número de substituições realizadas no nitrogênio, sendo os confômeros DMACOL e DEACOL os que apresentaram a maior redução no momento dipolo.

6.9 COMPARAÇÃO ENTRE OS RESULTADOS TEÓRICOS E EXPERIMENTAIS

Os resultados experimentais foram obtidos durante o estudo do *cis*-3-aminocicloexanol e de seus derivados por OLIVEIRA, 2004 em seu trabalho de pós-doutorado. Os resultados para o ACOL, MACOL e DMACOL já foram publicados (OLIVEIRA et al., 2011, OLIVEIRA, RIBEIRO e RITTNER, 2004), mas os resultados para o EACOL e DEACOL

ainda são inéditos. Portanto, para verificar se o estudo teórico foi realizado corretamente, foi realizada a comparação com os resultados experimentais de todos os confôrmeros estudados.

A Tabela 22 apresenta a relação dos valores de energia de Gibbs obtidos teórica e experimentalmente, como também as frações molares da conformação diaxial para cada um dos cinco equilíbrios estudados.

Tabela 22 – Valores das energias de Gibbs (ΔG)^a e frações molares da conformação diaxial (X_{aa}) obtidos teórica e experimentalmente.

Confôrmeros	$\Delta G_{exp.}$	$\Delta G_{teórico}$	$X_{aa_{exp.}}$	$X_{aa_{teórico}}$
ACOL	0,06	0,93	0,53	0,83
MACOL	1,54	1,52	0,93	0,92
EACOL	1,48	1,80	0,92	0,96
DMACOL	0,10	1,34	0,54	0,91
DEACOL	-0,33	-0,22	0,36	0,41

^a kcal.mol⁻¹

Para o MACOL, EACOL e DEACOL os resultados foram muito satisfatórios, os confôrmeros diaxiais para o MACOL, EACOL e DEACOL foram de 92% ($\Delta G = 1,52$ kcal.mol⁻¹), 96% ($\Delta G = 1,80$ kcal.mol⁻¹) e 41% ($\Delta G = -0,21$ kcal.mol⁻¹), respectivamente. Estes resultados indicam que a mudança de um grupo amino secundário $-NHCH_3$ (MACOL) e $-NHCH_2CH_3$ (EACOL) para um grupo amino terciário $-N(CH_2CH_3)_2$ (DEACOL) aumenta o efeito estérico 1,3-diaxial, apesar da maior doação de densidade eletrônica das duas etilas para o nitrogênio. Os resultados teóricos estão de comum acordo com os resultados experimentais para o MACOL (93%), EACOL (92%) e DEACOL (36%) usando CCl₄ como solvente.

Os resultados teóricos para o ACOL e DMACOL foram aceitáveis por indicar o confôrmero mais estável, mas os cálculos teóricos superestimaram a proporção do confôrmero diaxial em relação ao diequatorial. Assim, seria necessária a realização de novos estudos com diferentes métodos e bases. Isto porque algumas bases descrevem melhor as distribuições dos elétrons e neste caso específico, a descrição do par de elétrons livre do nitrogênio pode influenciar consideravelmente na obtenção da energia do confôrmero diaxial. Alguns níveis teóricos também influenciam muito nos cálculos das frequências vibracionais, principalmente o método utilizado, e assim a energia de Gibbs pode apresentar erros muito significativos (TENTSCHER e AREY, 2012). Para o ACOL e DMACOL, alguns efeitos como hiperconjugação, indutivo e estérico, podem ter maiores influências gerando uma descrição errônea do par de elétrons do nitrogênio.

7 CONCLUSÕES

A conformação diaxial foi mais estável para os compostos *cis*-3-aminocicloexanol (ACOL), *cis*-3-N-metilaminocicloexanol (MACOL), *cis*-3-N-etilaminocicloexanol (EACOL) e *cis*-3-N,N-dimetilaminocicloexanol (DMACOL). O composto *cis*-3-N,N-dietilaminocicloexanol (DEACOL) apresentou a conformação diequatorial como mais estável no equilíbrio conformacional. A conformação diaxial foi predominante para o ACOL, MACOL, EACOL e DMACOL devido à formação da LHI O-H...N e aos fortes efeitos indutivos provocados pelos substituintes alquila no nitrogênio. O DEACOL apresentou a maior força da LHI, assim como maiores interações hiperconjugativas e efeitos indutivos, porém, a proporção da conformação diaxial foi reduzida em 55% em relação ao EACOL. Isto ocorre porque os efeitos estéricos também se intensificam, predominam-se sobre os efeitos indutivos e sobre a força da LHI O-H...N.

As análises de QTAIM e de NCI identificaram e caracterizaram as LHIs presentes nas conformações diaxiais de ambos os compostos estudados, revelando a grande intensidade desta interação que apresentou características covalentes e eletrostáticas. Com o estudo de NBO foi possível verificar as principais interações hiperconjugativas e estéricas presentes nas conformações e revelar que ao aumentar o volume do substituinte no nitrogênio, tanto os efeitos indutivos quanto os estéricos, aumentam em todos os confôrmeros, com a predominância dos efeitos estéricos nas conformações diaxiais. A análise termodinâmica estatística promoveu uma melhor avaliação da contribuição de todos os rotâmeros para a formação dos equilíbrios conformacionais e quais são os que apresentam maior população térmica nas conformações diaxial e diequatorial.

Os resultados obtidos através dos cálculos teóricos foram muito satisfatórios, com exceção do ACOL e do DMACOL, pois tiveram uma boa concordância com os resultados experimentais, revelando que o nível teórico (M06-2X/6-311++G(3df,3pd)), utilizado no estudo, foi mais uma vez eficiente para a análise conformacional com a presença de interações não covalentes como a ligação de hidrogênio intramolecular.

8 SUGESTÃO PARA TRABALHOS FUTUROS

Como sugestões para continuação deste trabalho ou para trabalhos futuros, podem ser estudadas as influências de substituintes retiradores de densidade eletrônica, bem como de outros substituintes doadores na força da LHI e nos efeitos estéricos, como também avaliar as divergências dos resultados experimentais e teóricos encontrados para o ACOL e DMACOL.

REFERÊNCIAS

- BACHRACH, Steven M. **Computational Organic Chemistry**. New Jersey: John Wiley & Sons, 2007.
- BADER, R.F.W. **Atoms in Molecules, A Quantum Theory**. Oxford University Press, 1990.
- BARTON, D.H. R. The conformation of the steroid nucleus. **Experientia**, v. 6, p. 316-320, 1950.
- BOYD, Russell J., RANKIN, Katryn N. e KNOP, Osvald. Coming to Grips with N-H...N Bonds. 2. Homocorrelations between Parameters Deriving from the Electron Density at the Bond Critical Point. **J. Phys. Chem. A**, v. 107, p. 272-284, 2003.
- CAO, Li J.; LI, An Y.; XU, Li; ZHANG, Ying. A Computational Study on the Ring Stretching Modes of Halogen-Substituted Pyridine Involved in H-Bonding. **International Journal of Quantum Chemistry**, v. 112, p. 498-508, 2012.
- CAREY, Francis A.; SUNDBERG, Richard J. **Advanced organic chemistry**. 5. ed. New York: Springer, 2007.
- CORMANICH, Rodrigo A.; DUCATI, Lucas C.; RITTNER, Roberto. Are hydrogen bonds responsible for glycine conformational preferences?. **Chemical Physics**, v. 387, p. 85-91, 2011.
- CORMANICH, Rodrigo A.; DUCATI, Lucas C.; TORMENA, Cláudio F.; RITTNER, Roberto. A theoretical investigation of the dictating forces in small amino acid conformational preferences: The case of glycine, sarcosine and N,N-dimethylglycine. **Chemical Physics**, v. 421, p. 32-38, 2013.
- COSTA, Gustavo J. **Estudo espectroscópico e termodinâmico do equilíbrio conformacional do metanoato de *cis*-3-hidroxi-cicloexila**. 2013. 22 f. Relatório de estágio supervisionado – Departamento Acadêmico de Química e Biologia, Universidade Tecnológica Federal do Paraná, 2013.
- CREMER, D., KRAKA, E. **Angew. Chem.**, v. 23, p. 627, 1984.
- DIXIT, A. Vaibhav, RATHI, C. Prakash, BHARATAM, V. Prasad. Intramolecular dihydrogen bond: A new perspective in Lewis acid catalyzed nucleophilic epoxide ring opening reaction. **Journal of Molecular Structure: THEOCHEM**, v. 962, p. 97-100, 2010.
- DUARTE, Claudimar J.; CORMANICH, Rodrigo A.; DUCATI, Lucas C.; RITTNER, Roberto. ¹H NMR and theoretical studies on the conformational equilibrium of tryptophan methyl ester. **Journal of Molecular Structure**, v. 1050, p. 174-179, 2013.
- ESPINOSA, E.; ALKORTA, I.; ROZAS, I.; ELGUERO, J.; MOLINS, E. About the Evaluation of the Local Kinetic, Potencial and Total Energy Density in Closed-Shell Interactions. **Chemical Physical Letters**, v. 336, p. 457-461, 2001.

FIOLHAIS, C.; NOGUEIRA, Fernando; MARQUES, M. **A Primer in Density-Functional Theory**. v. 620. Berlin: Springer, p. 1-55. 2003.

FORESMAN, James B.; FRISCH, AEleen. **Exploring Chemistry With Electronic Structure Methods: A Guide to Using Gaussian**. Pittsburgh: Gaussian, 1996.

FRANCO, Mauro L. **Análise Conformacional e Correções Térmicas em Moléculas de Cicloalcanos e Etano-Substituídos**. 2008. 119 f. Tese (Doutorado em Ciências – Química) – Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2008.

FRISCH, M. J.; TRUCKS, G. W.; SCHLEGEL, H. B.; SCUSERIA, G. E.; ROBB, M. A.; CHEESEMAN, J. R.; SCALMANI, G.; BARONE, V.; MENNUCCI, B.; PETERSSON, G. A.; NAKATSUJI, H.; CARICATO, M.; LI, X.; HRATCHIAN, H. P.; IZMAYLOV, A. F.; BLOINO, J.; ZHENG, G.; SONNENBERG, J. L.; HADA, M.; EHARA, M.; TOYOTA, K.; FUKUDA, R.; HASEGAWA, J.; ISHIDA, M.; NAKAJIMA, T.; HONDA, Y.; KITAO, O.; NAKAI, H.; VREVEN, T.; MONTGOMERY, JR., J. A.; PERALTA, J. E.; OGLIARO, F.; BEARPARK, M.; HEYD, J. J.; BROTHERS, E.; KUDIN, K. N.; STAROVEROV, V. N.; KOBAYASHI, R.; NORMAND, J.; RAGHAVACHARI, K.; RENDELL, A.; BURANT, J. C.; IYENGAR, S. S.; TOMASI, J.; COSSI, M.; REGA, N.; MILLAM, J. M.; KLENE, M.; KNOX, J. E.; CROSS, J. B.; BAKKEN, V.; ADAMO, C.; JARAMILLO, J.; GOMPERTS, R.; STRATMANN, R. E.; YAZYEV, O.; AUSTIN, A. J.; CAMMI, R.; POMELLI, C.; OCHTERSKI, J. W.; MARTIN, R. L.; MOROKUMA, K.; ZAKRZEWSKI, V. G.; VOTH, G. A.; SALVADOR, P.; DANNENBERG, J. J.; DAPPRICH, S.; DANIELS, A. D.; FARKAS, Ö.; FORESMAN, J. B.; ORTIZ, J. V.; CIOSLOWSKI, J.; FOX, D. J. Gaussian 09, Revision A.1. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.

GARCÍA, C. Julia., JOHNSON, R. Erin, KEINAN, Shahar, CHAUDRET, Robin, PIQUEMAL, Jean-Philip, BERATN, N. David, YANG, Weitao. NCIPLLOT: A Program for Plotting Noncovalent Interaction Regions. **Journal of Chemical Theory and Computational**, v. 7, p. 625-632, 2011.

GÓMEZ, P.C., GÁLVEZ, O., PACIOS, L.F. **Journal of Chemical Physics**. V. 118, nº. 11, 2003.

GOROBETSA, Nikolay Y.; YERMOLAYEVA, Sergey A.; GURLEYA, Thomas; GURINOV, Andrey A.; TOLSTOY, Peter M.; SHENDEROVICH, Ilya G.; LEADBEATER, Nicholas E. Difference Between ¹H NMR Signals of Primary Amide Protons as a Simple Spectral Index of the Amide Intramolecular Hydrogen Bond Strength. **Journal of Physical Organic Chemistry**, v. 25, p. 287–295, 2012.

GRABOWSKI, Slawomir J. What Is the Covalency of Hydrogen Bonding?. **Chemical Reviews**, v. 111, p. 2597-2625, 2011.

HUMPHREY, W., DALKE, A. e SCHULTEN, K., “VMD - Visual Dinâmica Molecular” **J. Moles. Gráficos**, v. 14.1 , p. 33-38, 1996.

JEFFREY, G. A. **An Introduction to Hydrogen Bonding**. New York: Oxford University Press, 1997.

JENSEN, Frank. **Introduction to Computational Chemistry**. 2. ed. England: Wiley, 2007.

JOHNSON, R. Erin, KEINAN, Shahar, SÁNCHEZ, M. Paula, GARCÍA, C. Julia, COHEN, J. Aron, YANG Weitao. **Journal of American Chemical Society**, v. 132, p. 6498-6506, 2010.

KARPLUS, Martin; LEVITT, Michael; WARSHEL, Arieh. Development of multiscale models for complex chemical systems. Scientific Background on the Nobel Prize in Chemistry 2013. Disponível em: <http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2013/advanced.html>. Acesso em: 02 fev. 2014.

KEITH, Todd A. AIMAll (Version 12.05.09 Professional). Overland Park: TK Gristmill Software, 2009.

KLEINPETER, Erich; THIELEMANN, Jörg. Syntheses and conformational analyses of mono- and trans-1,4-dialkoxy substituted cyclohexanes - the steric substituent/skeleton interactions. **Tetrahedron**, v. 63, p. 9071-9081, 2007.

KOCH, U.; POPELIER, P. L. A. Characterization of C-H-O Hydrogens Bonds on the Basis of the Charge Density. **J. Phys. Chem.**, v. 99, p. 9747-9754, 1995.

LEVINE, Ira N. **Physical chemistry**. 6. ed. Boston: McGraw-Hill, 2009.

LIMA, Leonardo V. das C. **Estudo do Efeito de Diferentes Substituintes no Equilíbrio Conformacional de acilatos de *cis*-3-hidroxi-cicloexila**. 2013. 113 f. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Química Tecnológica com ênfase em Ambiental) – Departamento Acadêmico de Química e Biologia, Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Curitiba, 2013.

LU, Xiaoquan; SHI, Haicai; CHEN, Jing; JI, Dongqin. Theoretical Study of Different Substituent Benzenes and Benzene Dimers Blue-shifted Hydrogen Bonds. **Computational and Theoretical Chemistry**, v. 982, p. 34–39, 2012.

MATTA Cheríf F.; BOYD, Russell J. **The Quantum Theory of Atoms in Molecules: From Solid State to DNA and Drug Design**. Weinheim: Wiley-VCH, 2007.

MCQUARRIE, D. A. **Statistical mechanics**. University Science Books, 2000.

MOHAJERI, A., NOBANDEGANI, F.F. **J. Phys. Chem. A**. v. 112, p. 281 - 295, 2008.

MORGON, Nelson H. Computação em Química Teórica: Informações Técnicas. **Química Nova**, v. 24, n. 5, p. 676-682, 2001.

MORGON, Nelson H.; COUTINHO, Kaline. **Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular**. São Paulo: Livraria da Física, 2007.

OLIVEIRA, G. Boaz. Interplay between dihydrogen and alkali-halogen bonds: Is there some covalency upon complexation of ternary systems?. **Computational and Theoretical Chemistry**, v. 998, p. 173-182, 2012.

OLIVEIRA, P. R. de; TASIC, L.; ROCCO, S. A.; RITTNER, R. Stereoelectronic and inductive effects on ^1H and ^{13}C NMR chemical shifts of some *cis*-1,3-disubstituted cyclohexanes. **Magnetic Resonance in Chemistry**, v. 44, p. 790-796, 2006.

OLIVEIRA, Paulo R. de. **Isomerismo conformacional de cicloexanos 1,3-dissubstituídos por ressonância magnética nuclear e cálculos teóricos**. 2004. 289 f. Tese (Doutorado em Química) – Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2004.

OLIVEIRA, Paulo R. de; RITTNER, Roberto. 1,3-Diaxial steric effects and intramolecular hydrogen bonding in the conformational equilibria of new *cis*-1,3-disubstituted cyclohexanes using low temperature NMR spectra and theoretical calculations. **Spectrochimica Acta Part A**, v. 62, p. 30-37, 2005.

OLIVEIRA, Paulo R. de; RITTNER, Roberto. The subtle electronic effects of alkyl groups on the conformational equilibria and intramolecular hydrogen-bond strength in *cis*-3-alkoxycyclohexanols. **Spectrochimica Acta Part A**, v. 70, p. 1079-1086, 2008.

PACIOS, Luis F. Topological Descriptors of the Electron Density and the Electron Localization Function in Hydrogen Bond Dimers at Short Intermonomer Distances. **J. Phys. Chem. A**, v. 108, p. 1177-1188, 2004

PAKIARI, A. H., JAMSHIDI, Z. Intra-molecular dihydrogen bond in the amino acid. **Journal of Molecular Structure: THEOCHEM**, v. 685, p. 155-161, 2004.

PAUL, B., K., GUCHHAIT, N. **Chemical Physics**. V. 403, p. 94 – 104, 2012.

PONTES, Rodrigo M. **Barreiras Rotacionais em Sistemas Amídicos. Estudo Experimental e Teórico de Congêneros de Carbamatos e Uréias**. 2006. 205 f. Tese (Doutorado em Química) – Universidade Estadual de Maringá, Maringá, 2006.

RAISSI, Heidar; YOOSEFIAN, Mehdi; MOLLANIA, Fariba; FARZAD, Farzaneh; NOWROOZI, Alireza; LOGHMANINEJAD, Danial. Ab initio and DFT computational studies on molecular conformations and strength of the intramolecular hydrogen bond in different conformers of 3-amino-2-iminomethyl acryl aldehyde. **Computational and Theoretical Chemistry**, v. 955, p. 299-305, 2011.

RIBEIRO, Douglas S.; RITTNER, Roberto. The Role of Hyperconjugation in the Conformational Analysis of Methylcyclohexane and Methylheterocyclohexanes. **Journal Organic Chemistry**, v. 68, p. 6780-6787, 2003.

SACHSE, H. Ueber morrer geometrischen Isomerien der Hexamethylenderivate. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, v. 23, p.1363-1370, 1890.

SATHYAMURTHY, N., SUBRAMANIAN, V., PARTHASARATHI, R. Hydrogen Bonding without Borders: An Atoms-in-Molecules Perspective. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 110, p. 3349-3351, 2006.

SCHÄFFER, Claus E.; ANTHON, Christian; BENDIX, Jesper. Kohn-Sham DFT results projected on ligand-field models: Using DFT to supplement ligand-field descriptions and to supply ligand-field parameters. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 253, p. 575-593. 2009.

SCHAFTENAAR, G.; NOORDIK, J.H. Molden: a pre- and post-processing program for molecular and electronic structures. **Journal of Computer-Aided Molecular Design**, v. 14, p. 123-134, 2000.

SOLHA, Daniela C., BARBOSA, Thaís M., VIESSER, Renan V., RITTNER, Roberto e TORMENA, Cláudio F. Experimental and Theoretical Studies of Intramolecular Hydrogen Bonding in 3-Hydroxytetrahydropyran: Beyond AIM Analysis. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 118, p. 2794-2800, 2014.

SOLOMONOV, Boris N.; VARFOLOMEEV, Mikhail A.; NOVIKOV, Vladimir B.; KLIMOVITSKII, Alexander E. New thermochemical parameter for describing solvent effects on IR stretching vibration frequencies Communication 2. Assessment of cooperativity effects. **Spectrochimica Acta Part A**, v. 64, p. 405-411. 2006.

STEINER, Thomas. The Whole Palette of Hydrogen Bonds. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 41, p. 48-76, 2002.

TENTSCHER, P. R. e AREY, J. S. Geometries and Vibrational Frequencies of Small Radicals: Performance of Coupled Cluster and More Approximate Methods. **J. Chem. Theory Comput.**, v. 8, p. 2165-2179, 2012.

VIESSER, Renan V. **Acetalização da Glicerina e Estudo da Análise Conformacional do Acetais por Cálculos Teóricos**. 2012. 133 f. Dissertação (Mestrado em Processos Ambientais) – Departamento Acadêmico de Química e Biologia, Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Curitiba, 2012.

VOLLHARDT, K. Peter C.; SCHORE, Neil E. **Química orgânica: estrutura e função**. 4. ed. Porto Alegre: Bookman, 2004.

WOJTULEWSKI, Slawomir, GRABOWSKI, Slawomir. Ab initio and AIM studies on intramolecular dihydrogen bonds. **Journal of Molecular Structure**, v. 645, p. 287-294, 2003.

YANG, Yong, ZHANG, Weijun. Theoretical study of N–H H–B blue-shifted dihydrogen bond. **Journal of Molecular Structure: THEOCHEM**, v. 814, p. 113-117, 2007.

ZHAO, Yan; TRUHLAR, Donald G. The M06 Suite of Density Functionals for Main Group Thermochemistry, Thermochemical Kinetics, Noncovalent Interactions, Excited States, and Transition Elements: Two New Functionals and Systematic Testing of Four M06-Class Functionals and 12 Other Functionals. **Theor. Chem. Account**, v. 120, p. 215-241, 2008.