UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO INSTITUTO DE QUÍMICA Programa de Pós-Graduação em Química

NELSON LUÍS DE CAMPOS DOMINGUES

"Análise Conformacional e aplicações sintéticas de algumas N-metóxi-N-metil-2-feniltiopropanamidas 4'- substituídas e suas formas *mono-* e *di-*oxigenadas."

PROF. DR. PAULO ROBERTO OLIVATO ORIENTADOR

São Paulo

Data do Depósito na SPG: 25/05/2007

NELSON LUÍS DE CAMPOS DOMINGUES

"Análise Conformacional e aplicações sintéticas de algumas N-metóxi-N-metil-2-feniltiopropanamidas 4'substituídas e suas formas mono- e di-oxigenadas."

Tese apresentada ao Instituto de Química da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Doutor em Química (Química Orgânica)

Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto Olivato

São Paulo 2007

Louvo imensamente ao meu Deus, pois, por sua grande misericórdia, pude concluir a presente Tese.

Louvo ao meu Deus pela benção de ter uma grande e verdadeira esposa que amo muito e que foi e é presente, dedicada, compreensiva, conselheira e amorosa em todos os momentos.

Agradeço ao meu Deus pelo grande presente que me deu: meus pais Nelson de Jesus Domingues e Analete de Campos Domingues e minha irmã Jeanine de Campos Domingues que me deram muito amor, paciência e suporte nesta caminhada.

Agradeço a Deus pelo companheirismo, cuidados, carinho, paciência e ensinamentos que foram dispensados pela Prof. Mirta Gladis Mondino a mim.

Agradeço a Deus pela a orientação, ensinamentos e amizade dispensados pelo Professor Paulo Roberto Olivato a mim.

"Elevo os olhos para os montes: de onde me virá o socorro?

O meu socorro vem do Senhor que fez o céu e a terra"(...)

(...) "O Senhor te guardará de todo mal; guardará a tua alma.

O Senhor guardará a tua saída e a tua entrada, desde agora e para sempre".

Salmos 121 vs 1,2,7 e 8.

Agradecimentos

- A todos os meus grandes amigos, muito obrigado: José Eduardo Cardoso Pandinni Jr., Roberto da Silva Gomes, Celso Moreira, Ricardo Curilazo, Eduardo Gomes, Ricardo Szulc, Derisvaldo Rosa Paiva, Mário Lee Tsung Hui, Filipe da Silva Lima.
- > À família Belão,: tio Antônio, tia Zenilda, Anelise e Tiago, muito obrigado!
- > À Professora Adriana Karla Amorim Reis pela amizade e colaboração.
- > Ao Professor Mauricio Dal Colle pela colaboração e realização dos cálculos dos compostos desta Tese.
- > Ao Professor Júlio Zukermann-Schpector pela colaboração e elucidação das estruturas de raios-X presentes nesta Tese.
- > Aos colegas de laboratório: Alessandro, Elisângela, Carlos e Thiago.
- > A todos os amigos/funcionários do bloco 5: Nilza, Sandra e Laerte.
- > A todos os funcionários da Central Analítica.
- > A todos os Professores do instituto de Química que direta ou indiretamente influenciaram na minha formação acadêmica.
- > À Igreja Presbiteriana Independente de Paraguaçu Paulista pelas muitas orações.
- > À Igreja Batista no Butantã pelas muitas orações.
- > Agrade a Capes e CNPq pelas bolsas concedidas.

RESUMO

DOMINGUES, N.L.C. "Análise Conformacional e aplicações sintéticas de algumas N-metóxi-Nmetil-2-feniltiopropanamidas 4'-substituídas e suas formas mono- e di-oxigenadas." 2007. Tese (Doutorado)- Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

A presente Tese relata a síntese e a análise conformacional das: N-metóxi-N-metil-2-feniltiopropanamidas 4'-substituídas **(I)**, N-metóxi-N-metil-2fenilssulfinilpropanamidas 4'-substituídas **(II)** е N-metóxi-N-metil-2fenilssulfonilpropanamidas 4'-substituídas (III), através da espectroscopia no Infravermelho na região da banda da carbonila (v_{CO}), apoiada por cálculos teóricos. A análise conformacional de (I) indicou, através de dados de DFT/cc-pVDZ a existência de um equilíbrio entre duas conformações gauche devido à ocorrência de uma forte interação orbitalar estabilizante π^*_{CO}/σ_{C-S} nas mesmas. A série dos derivados sulfinilados (II) apresentou-se como um par de diastereoisômeros. A análise conformacional para o diast₁ (par enantiomérico C_BS_S/C_SS_B), através do cálculo HF/6-31G** e IV, indicou a existência de um equilíbrio conformacional entre dois confôrmeros quasi-cis (q- c_1 e q- c_2) e outro gauche (g), sendo os confôrmeros *quasi-cis* (q- c_1 e q- c_2) mais estáveis devido à interação de transferência de carga $O^{0^{-1}}$ $_{(CO)} \rightarrow S^{\delta_{+}}SO}$ mais intensa do que a interação $O^{\delta_{-}}(SO) \rightarrow C^{\delta_{+}}CO}$ presente no confôrmero gauche (g). A análise para o diast₂ utilizando-se o cálculo HF/6-31G^{**} indicou a presença dos confôrmeros quasi-gauche (q-q), e quasi-cis $(q-c_3)$ sendo o primeiro mais estável no estado gasoso por apresentar uma interação transferência de carga cruzada $O^{\overline{o}_{-}}(CO) \rightarrow S^{\overline{o}_{+}}SO} \in O^{\overline{o}_{-}}(SO) \rightarrow C^{\overline{o}_{+}}CO}$. Os dados de cálculo HF/6-31G^{**} para os derivados sulfonilados (III) indicaram um equilíbrio conformacional entre duas conformações gauche (g_1 e g_2) decorrente de uma interação Coulômbica e de transferência de carga cruzada $O^{\delta_{-}}(SO2) \rightarrow C^{\delta_{+}}CO \in O^{\delta_{-}}(CO) \rightarrow S^{\delta_{+}}SO2$.

A presente Tese também relata a obtenção de compostos β -lactâmicos acilados no carbono C3 e C4. As N-metóxi-N-metil-2-feniltiopropanamidas-4'-substituídas (I) agem como acilantes do anel β -lactâmico (N-fenil-2-azetidinona) para obtenção dos derivados β -lactâmico C3 acilados. A reação foi realizada com sucesso, contudo, a purificação dos compostos alvo não se mostrou eficaz obtendo-se apenas as 3-[2-(4'-feniltio)propanoil]-N-fenil- e 3-[2-(4'- clorofeniltio)propanoil]-N-fenil-2-azetidinonas através de um processo de cristalização. Para a obtenção dos derivados β -lactâmicos C4 acilados utilizou-se a N-metóxi-N-metil-4-oxo-1-fenilazetidina-2-carboxamida como acilante dos carbânions derivados de 4'-fenilmetilssulfóxidos [4'-

YPhS(O)CH₃ Y= OMe, Me, H]. Esta reação forneceu as 1-fenil- (4-fenilssulfinilacetil-4'-substituídos)-2-azetidinonas correspondentes com bons rendimentos. A redução destas azetidinonas-sulfóxidos forneceu as azetidinonas-sulfetos correspondentes também com bons rendimentos.

Palavras chaves: Infravermelho, análise conformacional, interações eletrônicas, amidas.

ABSTRACT

DOMINGUES, N.L.C. "Conformational Analysis and synthetical applications of some Nmethoxy- N-methyl-2-[(4'-substituted)-phenylthio]-propanamides and their mono- e dioxigenated forms" 2007. Tese (Doutorado)- Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

This Thesis reports the synthesis and the conformational analysis of: N-methoxy-Nmethyl-2-[(4'-substituted)-phenylthio]-propanamides (I), N-methoxy-N-methyl-2-[(4'substituted)-phenylsulfinyl]-propanamides (II) and N-methoxy- N-methyl-2-[(4'substituted)-phenylsulfonyl]-propanamides (III) by Infrared spectroscopy through the analysis of the carbonyl stretching band supported by theoretical calculations. The conformational analysis of (I) through DFT computations have indicated the equilibrium of two gauche conformations due to a strong stabilizing π^*_{CO} / σ_{C-S} orbital interaction. The group of sulfinyl derivatives (II) exist as a diastereomeric pair. The conformational analysis of $diast_1$ (enantiomeric pair C_BS_S/C_SS_B) through IR and HF/6-31G** has shown the existence of an equilibrium between two quasi-cis (q-c1 and $q-c_2$ and one gauche (g) conformers, being the quasi-cis conformers the more stable ones due to the $O^{\delta_{(CO)}} \rightarrow S^{\delta_{+}}SO}$ charge transfer interaction which in turn is stronger than the $O^{\delta_{(SO)}} \rightarrow C^{\delta_{+}}C^{O}$ orbital interaction which takes place in the gauche (g) conformer. As for diast₂ the HF/6-31G**computations along IR data has indicated the occurrence of the quasi-gauche (q-g) and quasi-cis $(q-c_3)$ conformers, being the former the more stable one in gaseous phase due to the $O^{\delta_{-}}(CO) \rightarrow S^{\delta_{+}}SO \in O^{\delta_{-}}$ $_{(SO)} \rightarrow C^{\delta_{+}}_{CO}$ crossed charge transfer. The HF/6-31G** and v_{CO} data for the sulfonylated derivatives (III) have shown the existence of the equilibrium between two gauche (g_1 and g_2) conformations which are stabilized through $O^{\delta_{-}}(SO2) \rightarrow C^{\delta_{+}}CO^{\delta_{+}}$ and $O^{\delta_{(CO)}} \rightarrow S^{\delta_{+}}$ so electrostatic and charge transfer interactions.

This Thesis also deals with the preparation of some C3 and C4 acylated β -lactamic compounds. The N-methoxy- N-methyl-2-[(4'-substituted)-phenylthio-propanamides (I) act as acylating agents of the β -lactamic ring (N-phenyl-2-azetidinone) in order to obtain the C-3 acylated β -lactamic derivatives. These reactions gave the target products contaminated with starting material in good yields except for the 3-[2-(4'phenylthio)propanoyl]-N-phenyl- and 3-[2-(4'-chlorophenylthio)propanoyl]-N-phenyl-2-azetidinones which were obtained in pure form after crystallization. As for the C-3 acylated β -lactamic derivatives they were obtained from the reaction of N-methoxy-N-methyl-4-oxo-1-phenylazetidine-2-carboxamide and the appropriate

carbanions of 4'-substituted phenylmethylsulfoxides. This reaction gave the corresponding 1-phenyl- (4-substituted-phenylsulfinylacetyl)-2-azetidinones in good yields. The corresponding azetidinone-sulfides were obtained from the reduction of the azetidinone-sulfoxides.

Keywords: Infrared, conformational analysis, eletronic interactions, amides.

<u>Sumário.</u>

1- Introdução	01				
2- Revisão bibliográfica	03				
2.1- Utilização sintética das Amidas de Weinreb.					
2.2- Análise Conformacional e de Interações Eletrônicas					
2. 2.1- Fatores que afetam a isomeria conformacional	04				
2.3- Estudo da Isomeria conformacional	07				
2.3.1- Definições de nomenclaturas adotadas em estudo de análise	07				
conformacional.					
2.3.1- Estudo conformacional de amidas:	08				
3- Resultados e discussões	18				
3. 1- Análise conformacional das N-metóxi-N-metil-2-feniltiopropanamidas-	18				
4'-substituídas.					
3.2- Análise conformacional das N-metóxi-N-metil-2-	32				
fenilssulfinilpropanamidas-4'-substituídas.					
3.3- Análise conformacional das N-metóxi-N-metil-2-	67				
fenilssulfonilpropanamidas- 4'-substituídas.					
4. Utilização sintética das N-metóxi-N-metil- 2-feniltiopropanamidas-4'-	79				
substituídas					
5. Conclusão	87				
6. Parte Experimental	<i>93</i>				
6.1- Procedimentos gerais empregados nas medidas espectroscópicas.	<i>93</i>				
6.1.1- Medidas no infravermelho	<i>93</i>				
6.1.1.a - Região correspondente à transição fundamental da vibração de	<i>93</i>				
estiramento da carbonila.					
6.1.1.b - Região correspondente ao 1º harmônico da vibração de estiramento	94				
da carbonila.					
6.1.2 - Medidas de ressonância magnética nuclear de ¹ H e ¹³ C.	95				
6.2 - Pontos de fusão e análise elementar.	95				
6.3 - Reagentes e solventes utilizados (Purificação).	96				
6. 4. Descrição das sínteses:	97				
6.4.1-Procedimento geral de síntese dos ácidos 2-feniltiopropanóicos-4'-	97				
substituídos.					

6.4.2-Procedimento geral de síntese dos cloretos de 2-feniltiopropionila- 4'	100
substituídos	
6.4.3- Procedimento geral de obtenção das N-metóxi-N-metil -2-	102
feniltiopropanamidas- 4'- substituídas:	
6.4.4- Procedimento geral de obtenção da N-metóxi-N-metil -2-(4'-	107
nitrofeniltio)propanamida:	
6.4.5- Procedimento geral de obtenção das N-metóxi-N-metil -2-	108
(fenilsulfinil)propanamidas – 4'- substituídos	
6.4.6- Procedimento geral de obtenção das N-metóxi-N-metil- 2-	114
fenilsulfonilpropanamidas- 4'-substituídas.	
6.4.7- Obtenção da 1-fenil-2-azetidinona:	120
6.4.8- Obtenção das 3-(2-feniltiopropionil-4'- substituídas)-N-fenil-2-	121
azetidinonas	
6.4.9-Obtenção das 3-(2metil-2-[(4'-metóxifenil)tio]propionil-4'-	124
substituídas)-1-fenil-2-azetidinona:	
6.4.10- Obtenção dos 4-(fenilsulfinilacetil-4'-substituídos)-2-azetidinona	128
6.4.11- Síntese das 1-fenil-4-(fenilsulfinilacetil- 4' -substituídos)-2-	134
azetidinonas:	
6.4.12- Síntese das 1-fenil-4-[(feniltio-4'-substituído)acetil]-2-azetidinonas	138
7. Anexos	141

1. INTRODUÇÃO:

A presente Tese faz parte de uma linha de pesquisa do grupo do Professor Paulo Roberto Olivato que visa o estudo das interações eletrônicas e da isomeria conformacional em compostos amídicos α-tiossubstituídos.

O trabalho apresentado nesta Tese dá continuidade a alguns estudos realizados que foram executados utilizando a espectroscopia no infravermelho, ressonância magnética nuclear, cálculos *ab initio* e análise de estruturas obtidas de difratogramas de raios-X como, por exemplo, a Tese de doutoramento de Vinhato¹ a qual tratou do estudo da análise conformacional e das interações eletrônicas de N,N-dialquil-2-feniltioacetamidas- 4`- substituídas e suas formas *mono-* e *di*-oxigenadas.

Esta Tese tem por objetivo:

- ✓ Sintetizar as N-metóxi-N-metil-2-feniltiopropanamidas 4⁻-substituídas e suas formas *mono* e *di*-oxigenadas 4⁻-Y-PhS(O)_n(CH₃)CHC(O)N(OMe)Me (n = 0, 1 e 2; Y = substituintes atraentes de elétrons e doadores de elétrons);
- ✓ Realizar um estudo conformacional e das interações eletrônicas através da banda de vibração da carbonila no infravermelho, apoiada por cálculos teóricos, da série das N-metóxi-N-metil-2-feniltiopropanamidas 4`-substituídas e suas formas *mono-* e *di*-oxigenadas 4'-Y-PhS(O)_n(CH₃)CHC(O)N(OMe)Me (n = 0, 1 e 2; Y = substituintes atraentes e doadores de elétrons);
- ✓ Estudar rotas sintéticas para a obtenção de compostos β-lactâmicos acilados no carbono C3 e C4.

Para tanto, esta Tese apresenta-se dividida em cinco partes:

¹ Vinhato, E., *Tese de doutoramento*, Instituto de Química-Universidade de São Paulo, **2007.**

A primeira parte, intitulada de capítulo 2, contém uma revisão bibliográfica sobre a utilização sintética das N-metóxi-N-metilamidas (amidas de Weinreb); fatores que afetam a análise conformacional e estudo da isomeria conformacional das: α -sulfanilamidas, α -sulfanilamidas e α -sulfonilamidas.

Na segunda parte, capítulo 3 é relatado e discutido os resultados experimentais e teóricos obtidos. Este capítulo encontra-se subdividido em três sub-capítulos, os quais tratam, respectivamente, da análise conformacional das N-metóxi-N-metil- 2-feniltiopropanamidas-4'-substituídas, das N-metóxi-N-metil- 2-fenilssulfinilpropanamidas-4'-substituídas e das N-metóxi-N-metil- 2-fenilssulfonilpropanamidas-4'-substituídas.

O capítulo 4 contém uma descrição sobre algumas utilizações sintéticas das N-metóxi-N-metil- 2-feniltiopropanamidas-4'-substituídas na síntese de derivados β -lactâmicos C3 acilados. Adicionalmente, este Capítulo descreve a obtenção dos derivados β -lactâmicos C4 acilados utilizando-se a N-metóxi-N-metil-4-oxo-1-fenilazetidina-2-carboxamida como acilante dos carbânions derivados de 4'-fenilmetilsulfóxidos.

Já o capítulo 5 apresenta as conclusões obtidas dos estudos realizados nesta Tese e, por fim, o capítulo 6 descreve a parte experimental contida neste trabalho, tratando da síntese dos compostos referentes a esta Tese, bem como espectros representativos para cada série de compostos.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Utilização sintética das Amidas de Weinreb.

As N-metóxi-N-metilamidas são denominadas amidas de Weinreb devido a sua primeira utilização sintética por Steven M. Weinreb e Steven Nahn² em síntese de cetonas e aldeídos. Até então a síntese destes compostos apresentava rendimentos não satisfatórios e subprodutos isto porque a rota sintética adotada quase sempre utilizava derivados de ácidos carboxílicos como cloretos de ácidos e ésteres. Todavia, a primeira adição do nucleófilo à carbonila processava-se muito bem e o produto cetônico era obtido. Contudo, este sofria uma segunda adição levando ao álcool terciário³ (Figura 1).



Figura 1. Reação de nucleófilos à carbonila de derivados de ácidos carboxílicos - dupla adição.

Soluções variadas foram propostas para este problema, mas, as mesmas sempre requeriam um cuidadoso controle, por exemplo, de temperatura e da quantidade do nucleófilo. Mesmo com todos estes esforços, estas reações nem sempre apresentavam um alto rendimento do produto cetônico.

Contudo, em 1981, Weinreb e Nahn² reportaram a utilização das N-metóxi-Nmetilamidas na síntese de cetonas e aldeídos, que eram obtidos em altos rendimentos. Os

² Nahn, S., Weinreb, S. M.; *Tetrahedron Lett.*, 22, (39), 3815, **1981.**

³ Allinger, N. L., et al, *Química Orgânica*, 2ª Ed., LTC-Livros Técnicos e Científicos Editora S.A. pg 487, **1976**.

autores atribuíram o fato a um intermediário tetraédrico resultante da adição do nucleófilo à carbonila e a complexação do metal com o oxigênio do grupo N-metóxiamido (Figura 2).



Figura 2. Reação de adição à carbonila das amidas de Weinreb.

Várias utilizações sintéticas para as amidas de Weinreb foram propostas e, dentre algumas, podemos citar a síntese de amino-cetonas⁴, cetonas⁵, cetonas assimétricas⁶, α -ceto-amidas⁷ e reações de Wittig⁸.

2.2- Análise Conformacional e de Interações Eletrônicas:

2. 2.1- Fatores que afetam a isomeria conformacional

A análise conformacional visa identificar as diferentes geometrias que as moléculas podem adotar (ou adotam) no espaço através de rotação de grupos de átomos em torno de uma ligação simples. Estas geometrias adotadas são chamadas de conformações.

⁴ Reetz, M.T., Drewes, M. W., Lennick, K., Holdgrün, X, Schmitz, A., *Tetrahedron Assim.*, 1, 375, **1990**.

⁵ Turner J. A., Jacks, W. S., J. Org. Chem., 54, 4229, **1989**.

⁶ Whipple W. L., Reich, H. J., J. Org. Chem., 56, 2911, **1991**.

⁷ Sibi, M. P., Marvin, M., Sharma, R., J. Org. Chem., 60, 5016, **1995**.

⁸ Murphy J.A., Commeureuc A. G. J., Snaddon, T. N., McGuire, T.M., Khan, T. A., Hisler, K., Dewis, M. L., Carling, R., *Org. Lett.*, 7(7), 1427, **2005**.

As conformações estáveis advêm de interações estéreo-eletrônicas presentes no confôrmero e são, principalmente, provenientes de interações orbitalares, interações Coulômbicas e interações estéricas.

No tocante às interações orbitalares, as mesmas podem ser provenientes da interação de um orbital ocupado com outro orbital desocupado (vazio) (interação estabilizante) ou entre dois orbitais ocupados (interação desestabilizante).

Estas interações, entre orbitais ocupados, conferem ao confôrmero uma instabilização, pois, neste, há uma efeito instabilizante entre 4 elétrons. Decorrente desta instabilização a molécula tende a adotar outra geometria mudando sua conformação para que se minimize este efeito.

Porém, a interação entre um orbital ocupado e outro não ocupado (vazio) gera novos orbitais, um deles estabilizante (de menor energia) e outro de maior energia (desestabilizante). Contudo, como esta interação é entre dois elétrons e apenas o orbital estabilizante é ocupado (Figura **3**).



Figura 3. Diagrama qualitativo de energia ilustrando a interação entre dois orbitais (um ocupado e outro não ocupado).

Isto pode ser compreendido com o auxílio da teoria de perturbação simples (Equação 1) onde ΔE é a diferença de energia dos orbitais "não perturbados" *i* e *j* (sem a interação); δE é a diferença em energia entre o nível perturbado (após a interação) e o não perturbado e H*ij* é o hamiltoniano de interação entre os níveis que interagem.

$$\delta E = \frac{(Hij)^2}{\Delta E}$$

Equação 1. Equação da teoria da perturbação simples.

A interpretação desta teoria indica que quanto menor o ΔE , ou seja, quanto menor for a diferença energética entre os níveis, maior será a intensidade desta interação.

Contudo, a diferença energética por si só não é suficiente para garantir a ocorrência de alguma interação. Orientação (simetrias dos orbitais), a distância entre os átomos envolvidos devem ser consideradas, fatores estes que estão embutidos no hamiltoniano H*ij*.

Estas interações acima citadas podem ou não estar presentes nas diversas conformações de uma determinada molécula.

Portanto, é de se supor que as interações acima apresentadas conferem a cada confôrmero uma diferenciação na geometria (energias, ângulos, distâncias de ligação) e, conseqüentemente, modificações espectrais como freqüência vibracional, deslocamentos químicos etc.

2.3- Estudo da Isomeria conformacional

2.3.1. Definições de nomenclaturas adotadas em estudos de análise conformacionais.

Neste ponto deve-se realizar uma breve elucidação da nomenclatura adotada para confôrmeros obtidos dos dados de cálculos para todas as séries estudadas.

Os confôrmeros podem adotar diversas geometrias definidas pelos seus ângulos diedros. A nomenclatura para estas conformações advém da Figura 4 abaixo. Nela podemos notar que o círculo (que simboliza o segundo átomo do diedro) é dividido, primeiramente em duas partes sendo a porção à direita do círculo é denominada positiva (+) e a esquerda é denominada negativa (-) (Figura 4 A). Nota-se que mantendo-se como referência os ângulos 0° a 180° podemos dividir o circulo formando quatro porções distintas as quais denominaremos *periplanar* a porção superior e inferior do círculo e chamaremos de *clinal* as porções intermediárias do mesmo (Figura 4 B). Contudo, o círculo pode ser dividido novamente formando duas novas regiões distintas: a parte superior denominada *sin* e a inferior denominada *anti* (Figura 4 C). Por fim, a análise conjunta de todas as regiões do círculo confere quatro regiões distintas denominadas *sin-periplanar (sp)*, *sin-clinal (sc)*, *anticlinal (ac)* e *antiperiplanar(ap)* (Figura 4 D e Tabela 1).

As diversas conformações são decorrentes de diversos ângulos diedros. Estes ângulos dão ao confôrmero designações específicas conforme descrito na tabela abaixo (Tabela 1)⁹.

⁹ Eliel, E. L, et al, Conformational Analysis, Wiley & Sons, Inc, New York, 1967.



Figura 4. Definição das conformações quasi-cis (sin periplanar), quasi-gauche e gauche (sin clinal).

Outras denominações para os confôrmeros são adotadas como *quasi-cis* que refere-se à mesma definição de *sin-periplanar* tendo em vista a orientação da ligação O=C-C-S, a *gauche* e *quasi-gauche* são aquelas que adotam a conformação *sin-clinal* ou *anti-clinal* tomando como referncial o mesmo ângulo diedro O=C-C-S.

Ângulo τ	Denominação	Sinônimos
-30°a -30°	± sin-periplanar	cis
+30°a 90°	+ sin-clinal	gauche
+90° a 150°	+ anti-clinal	gauche
$+150^{\circ} a + 210^{\circ}$	± anti-periplanar	trans
-30° a -90°	- sin-clinal	gauche
-90° a -150°	- anti-clinal	gauche

Tabela 1. Descrição das conformações segundo o ângulo diedro adotado e suas denominações usuais.

2.3.2- Estudo conformacional de Amidas:

A análise conformacional de amidas é descrita na literatura principalmente com a utilização da RMN de 1 H ou 13 C.

Sabe-se que as amidas apresentam uma conjugação entre o par de elétrons não ligado do nitrogênio e a carbonila resultando, assim, em estruturas de ressonância (Figura 5, **A** e **B**).

Todavia, uma terceira estrutura (Figura 5, \mathbf{C}) foi proposta por Wiberg et al¹⁰ baseando-se na comparação de dados de densidade eletrônica de C, N, O em amidas planares e torcidas.



Figura 5. Estruturas possíveis de ressonância para a carbonila amídica.

Ciente de que as estruturas **B** e **C** contribuem preferencialmente para o híbrido de ressonância de amidas, Tormena¹¹ diz que o grupo carbonila nas amidas é mais bem descrito pela estrutura dipolar $C^+ - O^-$.

Estas estruturas de ressonância trazem algumas conseqüências como: (a) a não equivalência magnética e geométrica dos substituintes do nitrogênio e (b) uma grande barreira rotacional entre a ligação C(O)-NR₂.

Levando-se em conta a conseqüente não equivalência dos grupos ligados ao nitrogênio amídico, La Planche e Rogers¹² realizaram o estudo de Ressonância Magnética Nuclear tendo em vista o equilíbrio entre as conformações cis/trans em amidas N,N-dissubstituídas não simétricas (onde $R_2 \neq R_3$) em solução (Figura 6).



Figura 6. Estrutura dos compostos amídicos N,N-dissubstituídas não simétricas estudados por La Planche e Rogers.

¹⁰ Wiberg. K. B.; Breneman, C. M.; Liebman, J. F. (Eds.). *The Amide Linkage: Structual Significance in* Chemistry. Biochemistry and Materials Science. Wiley. New York. 2002.

¹¹ Martins. C.; Rittner, R; Tormena, C.F.; J. Mol. Struc.(THEOCEM), 728, 79, 2005.

¹² LaPlanche, L. A.; Rogers, M. T., J. Amer. Chem. Soc. 85, 3728, 1963.

Os dados revelaram a predisposição de grupos volumosos ligados ao nitrogênio preferirem ocupar a posição *cis* ao oxigênio quando $R_1 = H$. Já quando R_1 for um grupo maior que H *e.g.* alquila, está tendência é atenuada (Figura 7). Isto se deve segundo os autores a um efeito estérico entre os grupos alquila (o ligado ao nitrogênio amídico e o grupo alquila ligado ao carbono carbonílico) e, portanto, uma maior atenuação na proporção do confôrmero *cis* ao oxigênio. Isto é evidenciado no composto N-isopropil- N-metilacetamida^{13,14}.



Figura 7. Proporções para os confôrmeros trans (A) e cis (B) para diversas amidas não simétricas.

Todavia, o estudo realizado por Bourn¹⁵ relata que a proporção isomérica da N-etil formanilida em solução apresenta 95% *exo* (onde o grupo fenil se apresenta *trans* ao oxigênio carbonílico) e 5% *endo* (onde o grupo fenil se apresenta *cis* ao oxigênio) (Figura 8). Isto não corrobora com os dados apresentados por La Planche e Rogers¹². A explicação para tal fato é proveniente de fatores que devem ser levados em consideração para se determinar a distribuição isomérica neste caso tais como (a) conjugação entre o grupo fenil-amida; (b) ligação de hidrogênio intramolecular entre o hidrogênio do grupo formila e a nuvem eletrônica π e (c) π - π repulsão entre o grupo fenila e o grupo carbonila. Tais efeitos, se presentes, podem estabilizar a forma *exo* ou *trans*¹³.

¹³ A conformação onde o grupo isopropil se apresenta *cis* ao oxigênio carbonílico é de 58%; Stewart, W.E.; Siddall III, T. H.; *Chem. Rev.*70 (5), 517, **1970**.

¹⁴ Laurine, A., LaPlanche, L.A., Rogers , M.T., J. Amer. Chem. Soc. 86, 337, 1964.

¹⁵ Bourn, A. J. R.; Gillies, D. G.; Randall, E. W., *Tetrahedron*, 22. 1825. **1966**.



Figura 8. Confôrmeros obtidos da N-etil formanilida nas formas exo (95%) e endo (5%).

Alguns trabalhos sobre análise de amidas utilizando-se a espectroscopia no infravermelho para a banda da carbonila são encontrados na literatura. Dentre elas podemos citar a análise de N,N-dietilacetamidas- α -heterossubstituídas¹⁶, N,N-dietil- α -alquiltioacetamidas-4'-substituídas¹⁷, N,N-dietil-2-feniltioacetamidas-4'-substituídas¹⁸ e suas formas mono- (sulfóxidos correspondentes)¹⁹ e di-oxigenadas (sulfonas correspondente)¹⁸ variando os substituintes de atraentes a doadores de elétrons.

Para o caso das N,N-dietilcetamidas- α -heterossubstittuídas¹⁶ [X-CH₂C(O)N(CH₂CH₃)₂ onde X= H, OCH₃, N(CH3)₂, Cl, Br, SCH₃, SCH₂CH₃, I] os autores puderam observar que a banda de v_{CO} apresentava-se como um dubleto contendo um componente de maior freqüência que fora atribuído ao confôrmero *cis* e outro componente de menor freqüência atribuído ao confôrmero *gauche*. As populações relativas aos confôrmeros *cis/gauche* variavam com o substituinte embora, em solventes de baixa polaridade, o confôrmero *gauche* é o privilegiado populacionalmente e em solventes de alta polaridade o confôrmero preponderante é o *cis*. Isto é decorrente, segundo os autores, de um efeito orbitalar π^*_{CO}/σ_{C-X} (efeito hiperconjugativo), na conformação menos polar, a *gauche*, que a torna muito estável. Já na conformação mais polar, *cis*, há um Efeito de Campo Repulsivo que a instabiliza mais intensamente ou não

¹⁶ Martins, M. A. P., Rittner, R., Olivato, P. R; Spectroscopy Letters, 14(7), 505, 1981.

¹⁷ Oike, F; *Tese de Doutoramento*, Universidade de São Paulo, Instituto de Química, **1992**.

¹⁸ Vinhato, E; Dados não publicados.

¹⁹ Olivato, P. R., Vinhato, E., Rodrigues, A., Zukerman-Schpector, J., Rittner, R., Dal Colle, M.; *J. Molec. Struc* (*THEOCHEM*). 827, 25, **2007**.

dependendo do substituinte α-X (por exemplo, dependendo do volume do substituinte e/ou a polaridade da ligação C-X) (Figura 9).



Figura 9. Conformação descritas para as N,N-dietilacetamidas-α-heterossubstituídas.

No trabalho realizado por Oike¹⁷ em N,N-dietilacetamamidas- α -alquiltio substituídas e seus respectivos sulfóxidos e sulfonas [EtS(O)_nCH₂C(O)N(Et)₂ sendo n=0, 1 e 2 respectivamente], o autor, utilizando dados de v_{CO} e cálculos de Mecânica Molecular, observou a presença de quatro confôrmeros para os sulfetos, seis confôrmeros para os sulfóxidos e quatro confôrmeros para as sulfonas.

O autor descreve que, os dados de deslocamento de freqüência no IV (Δv_{CO}) para as citadas amidas em relação à amida de referência [CH₃C(O)N(Et)₂] são sempre negativos, ou seja, a freqüência do composto é sempre menor que a da amida de referência. Decorrente deste fato pôde-se determinar, através efeito do substituinte na banda de v_{CO} , que a amplitude deste deslocamento na banda de v_{CO} seguia a ordem SOR (sulfóxido) \approx SR (sulfeto)> SO₂R (sulfona). Utilizando os dados acima e sabendo que para os sulfetos os quatro confôrmeros são *gauche*, os autores concluíram que a interação hiperconjugativa π^*_{CO} (σ_{C-X} é mais importante do que a interação σ^*_{C-X} / π_{CO} (Figura 10).

Os dados de UV para a série corroboraram com as conclusões acima, pois foi observado um efeito batocromico na banda $n \rightarrow \pi^*$ em relação à amida de referência (não substituída) em n-hexano e metanol. Estes dados indicaram a estabilização do orbital π^*_{CO} por

hiperconjugação com o orbital σ_{C-S} originando assim uma diminuição na energia de transição $n \rightarrow \pi^*$.

Já no caso dos sulfóxidos o inverso ocorre sendo então a interação mais importante é a σ_{C-X}/π_{CO} do que a π_{CO}^*/σ_{C-X} . Contudo a somatória das duas interações deve ser da mesma ordem decorrente do fato de que a diminuição da freqüência de v_{CO} (Δv_{CO}) dos sulfóxidos ser da mesma ordem em comparação aos sulfetos correspondentes.



Figura 10. Interações estabilizantes para os confôrmeros gauche derivados da N,N-dietilacetamidas-α-alquiltio substituída.

Decorrente do menor deslocamento da banda v_{CO} (Δv_{CO}) para as sulfonas, os autores concluíram que as interações acima relacionadas para os sulfetos e sulfóxidos estariam presentes em menor intensidade nas sulfonas.

Os dados de RMN ¹³C concordam com os dados de IV, pois o deslocamento químico para o carbono carbonílico nas três séries estudadas apresenta, em relação ao composto de referência, um efeito e blindagem seguindo-se a ordem SO₂R> SOR >SR. Os autores atribuíram esse efeito ao efeito indutivo do grupo relacionado (sulfona, sulfóxido e sulfeto).

Outro trabalho, realizado por Olivato et al¹⁹, trata de N,N-dietil- α fenilssulfinilacetamidas *para*-sustituídos por grupos atraentes de doadores de elétrons [Y-PhS(O)CH₂C(O)N(Et)₂, Y= OMe, Me, H, Cl, Br e NO₂] em solventes de polaridade crescente. Neste os autores observaram independente do solvente uma única banda. Os dados de cálculo HF/6-31G** indicaram a presença de quatro confôrmeros: dois *cis* (a diferenciação dos confôrmeros *cis* é que uma delas apresenta as metilas do grupo N,N-dietilcarboxamido *anti* e outro em *sin*) e dois *gauche* (novamente a diferenciação está na orientação das metilas em *sin* e *anti*) o mais estável.

Segundo os autores, o confôrmero *cis* é o mais estável devido apresentar uma interação Coulômbica e de transferência de carga $O^{\delta_{SO}} = O^{\delta_{CO}} = 0$ uma interação eletrostática entre $O^{\delta_{CO}} = O^{\delta_{O}} = O^{\delta_{O}} = O^{\delta_{O}} = 0$ apresenta uma fraca interação entre $O^{\delta_{SO}} = O^{\delta_{O}} = O^{\delta_{O}} = O^{\delta_{O}} = 0$ (Figura 11).

A presença de uma única banda simétrica de v_{CO} corresponde ao par de confôrmeros *cis* os quais são os mais polares e mais estáveis.



Figura 11. Interações presentes nas conformações *cis* e *gauche* para os derivados N,N-dietil- α -fenilssulfinilacetamidas *para*-substituídas

Os autores descrevem que os compostos da série apresentam um abaixamento de freqüência, em relação ao composto de referência N,N-dietilacetamida, de 11 cm⁻¹. Isto corrobora com a proposição de que para os confôrmeros *cis* há uma interação Coulômbica e de transferência de carga $O^{\delta_{-}}SO^{-\dots-}C^{\delta_{+}}CO}$ e uma interação eletrostática entre $O^{\delta_{-}}CO^{-\dots-}H^{\delta_{+}}$ *orto-*Ph.

Por fim, a análise conformacional de N,N-dietil-α-fenilssulfonilacetamidas *para*substituídas¹⁸ no IV indicou, após o tratamento computacional de deconvolução da banda de v_{CO} , um dubleto em solventes de baixa polaridade sendo o componente de menor freqüência o de maior intensidade e em solventes de maior polaridade a mesma apresentava-se com uma única banda referente ao componente de maior freqüência. Os dados de cálculo HF\6-31G** para a N,N-dietil-α-fenilssulfonilacetamida revelaram a existência de quatro confôrmeros *gauche*: dois confôrmeros referentes à *gauche*₁, referente ao ângulo O_{CO}-C_{CO}-C-S_{SO2} com valores positivos de ca. 81°, um *sin* e outro *anti* (um referente aos metilas do grupo N-etilamido em *anti* e outro em *sin*) e dois *gauche*₂, referente ao ângulo O_{CO}-C_{CO}-C-S_{SO2} com valores negativos de ca. -65° um *sin* e outro *anti* (um referente aos metilas do grupo N,N-dietilcarboxamido em *anti* e outro em *sin*). Os dados de cálculos revelaram que os *gauche*₁ *sin* e *anti* apresentavam um momento de dipolo μ= 2,8D e os dois confôrmeros *gauche*₂ um momento de dipolo μ= 3,7D.

Os autores concluíram, utilizando os dados de IV e momento de dipolo, que o componente de maior freqüência correspondia aos confôrmero *gauche*² e ao componente de menor freqüência aos confôrmeros *gauche*¹. Os dados de distância interatômicas para o confôrmero *gauche*¹ indicam uma intensa interação orbitalar de transferência de carga $O^{\delta}_{S02} \dots C^{\delta+}_{CO}$ e uma pequena interação Coulômbica entre $O^{\delta-}_{S02} \dots C^{\delta+}_{CO}$. Já o confôrmero *gauche*² apresenta também intensa interação orbitalar de transferência de carga $O^{\delta-}_{S02} \dots C^{\delta+}_{CO}$ e uma interação Coulômbica entre $O^{\delta-}_{S02} \dots C^{\delta+}_{CO}$. Contudo, esta interação confere ao confôrmero uma proximidade entre os oxigênios carbonílico e sulfonílico, apresentando, este confôrmero um Efeito de Campo Repulsivo $O^{\delta-}_{CO} \dots O^{\delta-}_{S02}$ (Figura 12). Isto corrobora os dados de v_{CO}, pois, este efeito aumenta a freqüência da carbonila como fora anteriormente dito. Este fato foi ainda comprovado com o cálculo de Δv_{CO} onde o deslocamento de freqüência para o confôrmero *gauche*¹ é sempre discretamente negativo em relação à N,N-dietilacetamida (amida de referência) e para o confôrmero *gauche*² sempre positivo relativo à mesma amida de referência. Estes dados reforçam assim a proposta de um

efeito de transferência de carga $O^{\delta_{SO2}} C^{\delta_{CO}}$ no confôrmero *gauche*₁ o qual diminui a ordem de ligação da carbonila e para de um Efeito de Campo Repulsivo para o confôrmero *gauche*₂ que aumenta a ordem de ligação da carbonila.



Figura 12. Projeções de Newman das conformações gauche₁ (A) e gauche₂ (B)

Em relação a estudos de cálculo para compostos amídicos, recentemente Dal Colle²⁰ efetuou um estudo comparativo entre a N,N-dietilacetamida e a N-metóxi-N-metilacetamida e os dados obtidos pelo autores estão apresentado na Figura 13.

Os autores concluíram que há um aumento da energia de ionização dos orbitais n_N , $n_{O(CO)}$ e π_{CO} de 0,3-0,6 eV comparando-se a N,N-dietilacetamida com a N-metóxi-Nmetilacetamida. Esta tendência é acompanhada com um significativo aumento da afinidade eletrônica do orbital antiligante π^* de ca. 0,5 eV comparando a N,N-dietilacetamida com a Nmetóxi,N-metilacetamida.

Isto, segundo os autores, deve-se ao efeito indutivo -**I** do grupo metoxila ($\sigma_I = 0,27$) que é significativamente maior que o efeito do grupo metila (+**I**, $\sigma_I = -0,05$).

Portanto esperar-se-ia que para a N-metóxi-N-metilacetamida- α -heterossubstituídas a ocorrência de interações hiperconjugativas (como $\sigma_{C-X} \rightarrow \pi^*_{CO}$ e $n_X \rightarrow \pi^*_{CO}$) mais fortes do que as apresentadas nas N,N-dietilacetamidas- α -substituídas devido à interação conjugativa $n_N \rightarrow \pi^*_{CO}$ ser dificultada pela separação de níveis de energia dos orbitais relevantes.

²⁰ Dal Colle, M., Olivato, P.R., dados não publicados, 2007



Figura 12. Comparação dos orbitais obtidos no HF/6-31G(d,p) para a N,N-dietilacetamida e N-metóxi-N-metilacetamida.

Do acima exposto pretende-se na presente Tese avaliar o equilíbrio conformacional e efetuar o estudo das interações eletrônicas em N-metóxi-N-metilamidas α -feniltio-, α -fenilssulfinil- e α -fenilssulfonil-substituídas que são provenientes de uma substituição de um grupo alquila (nas N,N-dialquiamidas) por um grupo metóxila ligado ao nitrogênio amídico. Para tanto sintetizou-se as: N-metóxi-N-metil-2-feniltiopropanamidas 4'-substituídas, N-metóxi-N-metil-2-fenilssulfinilpropanamidas 4'-substituídas e N-metóxi-N-metil-2-fenilssulfinilpropanamidas 4'-substituídas.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1- Análise conformacional das N-metóxi-N-metil-2feniltiopropanamidas-4'-substituídas.

Os dados de freqüência da carbonila (v_{CO}) para as N-metóxi-N-metil-2feniltiopropanamidas-4'-substituídas (**1-5**) e as populações relativas dos componentes da banda da carbonila analiticamente resolvida na transição fundamental, em solventes de polaridades crescentes (CCl₄, CHCl₃, CH₂Cl₂, CH₃CN), juntamente com a aquisição do espectro de infravermelho na região do primeiro harmônico, em CCl₄ estão apresentados na Tabela 2 Figura 14.

Constata-se na Tabela 2 uma única banda de v_{CO} nos solventes apolares ($\varepsilon_{(hexano)} = 1,9$ e $\varepsilon_{(CC14)} = 2,2)^{21}$, porém em solvente de maior polaridade ($\varepsilon_{(CHC13)} = 4,8)^{21}$ aparece um novo componente de v_{CO} de maior freqüência em relação à banda da carbonila já existente em solventes apolares, sendo as intensidades relativas de cada componente do dubleto praticamente iguais.

Já em solventes mais polares como CH_2Cl_2 e CH_3CN ($\varepsilon_{(CH2Cl_2)} = 9,1$ e $\varepsilon_{(CH3CN)} = 38$)²¹ o componente de maior freqüência diminui sua intensidade em relação ao CHCl₃.

²¹ Riddick, J. A.; Bunger, W. B., "Organic Solvents of Theoriques of Organic Chemistry" vol II, C, 3rd. Ed., **1970**.

Tabela 2. Freqüência (v/cm^{-1}) e população relativa (P) no IV das bandas correspondentes ao estiramento da carbonila das N-metóxi-N-metil- 2feniltiopropanamidas-4'-substituídas (**1-5**) em solventes em polaridade crescente na transição fundamental e na região do primeiro harmônico em CCl₄.

Comp.	Y	Hexano		CCl ₄				СН	Cl ₃	CH ₂	$_2Cl_2$	CH	3CN
-		ν	P^{a}	ν	D	ν^{b}	D	ν	D	ν	D	ν	D
					P		P		P		P		P
1	OMe	-	-	-	-	-	-	1661	48.6	1667	23.1	1666	25.7
	01120	1681	100	1671	100	3324	100	1647	51.4	1655	76.9	1658	74.3
2	Me	-	-	-	-	-	-	1661	49.1	1669	20.8	1665	32.4
		1682	100	1671	100	3324	100	1648	50.9	1656	79.2	1658	67.6
3	Н	-	-	-	-	-	-	1661	54.2	1664	36.3	1666	26.2
		1682	100	1671	100	3325	100	1647	45.8	1656	63.7	1659	73.8
4	Cl	-	-	-	-	-	-	1661	58.7	1667	26.4	1667	22.0
		1681	100	1672	100	3325	100	1648	41.3	1657	73.6	1659	78.0
5	NO ₂	-	-	-	-	_	-	-	-	1668	32.1	1673	20.9
-		1682	100	1673	100	3327	100	1659	100	1658	67.9	1661	79.1

^a Intensidade de cada componente do dubleto da carbonila expressa em percentagem de absorbância.

^b vibração no primeiro harmônico em CCl₄.



Figura 14. Bandas de estiramento da carbonila analiticamente resolvidas para mistura diastereomérica do Nmetóxi-N-metil- 2-feniltiopropanamidas (**3**) em n-henano (**a**); CCl_4 [(**b**) fundamental e (**c**) harmônico]; $CHCl_3$ (**d**); CH_2Cl_2 (**e**) e CH_3CN (**f**).

O efeito do solvente anômalo constatado em CHCl₃, CH₂Cl₂ e CH₃CN nos componentes da banda de v_{CO} sugere a ocorrência de um efeito vibracional (por exemplo, ressonância de Fermi) na transição fundamental da carbonila. Para esta análise, foi realizada a medida de vibração da carbonila no primeiro harmônico ($v = 2 \rightarrow v = 0$), em CHCl₃, de alguns compostos (Figura 15), mas, conforme observado na Tabela 3 e na Figura 15, a banda de vibração da carbonila no primeiro harmônico apresentava-se como um dubleto para os derivados (1) e (4) e como uma única banda para o derivado (5), confirmando os dados obtidos na Tabela 2 e excluindo a possibilidade de algum efeito vibracional sobre a banda da carbonila no estado fundamental e, ainda, confirmando a existência de um equilíbrio conformacional para os compostos estudados na série.



Figura 15. Bandas de vibração no primeiro harmônico, em CHCl₃, para os compostos 1 (a), 4 (b) e 5 (c).

Tabela 3. Dados de infravermelho para o estiramento da carbonila (fundamental e harmônico) em $CHCl_3$ para os compostos (1), (4) e (5)

Comp				
	ν	P ^a	ν^{b}	P ^a
1	1661	48.6	3303	62.1
	1647	51.4	3274	37.9
4	1661	58.7	3304	68.8
	1648	41.3	3276	31.2
5	1659	100	3302	100

^a Intensidade de cada componente do dubleto da carbonila expressa em percentagem de absorbância.

^b Freqüência de vibração para a carbonila no primeiro harmônico
Através da análise comparativa do efeito do solvente sobre os componentes da banda de v_{CO} das N-metóxi-N-metil-2-feniltiopropanamidas-4'-substituídas (**1-5**) com as N,N-dietil-2-feniltioacetamidas-4'-substituídas¹⁸ pode-se concluir que o novo componente de maior freqüência do dubleto que aparece em CHCl₃ refere-se ao componente de maior freqüência das N,N-dietil-2-feniltioacetamidas-4'-substituídas. De fato, em média, tomando-se qualquer um dos componentes do dubleto e comparando as freqüências de v_{CO} indo-se de CCl₄ para CHCl₃, para as N,N-dietil-2-feniltioacetamidas-4'-substituídas, observa-se um abaixamento de ca. 18 cm⁻¹ para todos os componentes da série. Este valor é muito próximo dos valores apresentados para as N-metóxi-N-metil-2-feniltiopropanamidas-4'-substituídas (**1-5**), que é de ca. 23 cm⁻¹ nos mesmos solventes.

A veracidade desta informação é ratificada pelo fato de que se assim não fosse à diminuição de freqüência nestes solventes seria por volta de 10 cm⁻¹ que é um valor muito baixo para compostos amídicos.

Para uma melhor compreensão dos dados obtidos dos espectros de infravermelho fezse necessário a realização de cálculos (B3LYP/ccpVDZ). Os dados obtidos do cálculo teórico para o a N-metóxi-N-metil-2-feniltiopropanamida (**3**) estão apresentados na Tabela 4.

Observando-se os dados de cálculo (B3LYP/cc-pVDZ) pôde-se notar a presença de dois confôrmeros *gauche* (g_1 e g_2).

O calculo de B3LYP/cc-pVDZ apresentado na Tabela 4 mostra a existência de duas conformações *gauche* ($g_1 e g_2$) sendo a conformação mais estável a que apresenta uma menor freqüência da carbonila.

Estes dados estão de pleno acordo com os dados de v_{CO} experimentais. Assim sendo pode-se atribuir que a conformação de menor freqüência corresponde ao confôrmero g_1 e que a conformação de maior freqüência corresponde ao confôrmero g_2 .

Tabela 4. Energia relativa (E, KJ/mol), momento de dipolo (μ, D), ângulos diédros (°) otimizado para o mínimo de energia das conformações para o composto (**3**) em B3LYP cc-pVDZ.

Com	Conf ^a	Eb	P% c	μ	ν _{co}			Ân	gulos dié	dros ^d		
р				•		α	α'	β	Φ	δ	δ'	δ"
1	<i>g</i> 1	0.0	68.0	2.60	1682	96.54	-31.83	-88.25	57.20	-22.00	-164.58	-117.80
Ĩ	<i>B</i> ₂	0.45	32.0	4.35	1696	84.58	-36.32	138.65	109.79	-22.88	-166.27	-116.23

^a Notação dos confôrmeros g refere-se conformação gauche.

^b Energia relativa

^c Fração molar em porcentagem

^d Veja o esquema 1.



Esquema 1.

Tabela 5. Cargas (e) de átomos selecionados, obtidos por DFT (B3LYP/cc-pVDZ) para PhSCH(CH3)C(O)N(OMe)Me (3)

Comp	Conf ^a	O(2) _{CO}	C(1) _{CO}	S (6)	N(3)	$H(11, 13)_{Ph}$	H(5) _{CH}	H(28) _{CH3}
	g 1	-0,260	0,237	0,012	-0,155	-0,029	0,041	0,057
1	g_2	-0,272	0,284	0,038	-0,155	-0,031	0,054	0,060

^a Refere-se ao conformações gauche.

Tabela 6. Distâncias interatômicas (Å) envolvendo oxigênio carbonílico [O(2)] para as conformações no mínimo de energia para o PhSCH(CH3)C(O)N(OMe)Me (3) para o nível DFT (B3LYP cc-pVDZ).

Comp	Conf. ^a	O(2) S(6)	Δl^{b}	O(2) H(21)	Δl	O(2) H(11)	Δl	O(2)"H(28)	Δl	C(2) S(4)	Δl	O(22) H(5)	Δl
3	g 1	3,51	0,20	2,65	-0,06	2,38	-0,38	2,37	-0,37	2,76	-0,74	2,36	-0,40
	g ₂	3,33	0,01	2,59	-0,13	>4	-	2,36	-0,39	2,71	-0,79	2,35	-0,41
ΣvdW ^c	-	3,32Å	-	2,72 Å	-	2,72 Å	-	2,72 Å	-	3,75 Å	-	2,72 Å	-

^a Refere-se ao conformações *gauche*.
^b Diferença entre a distância obtida dos dados de cálculo e a soma dos raios de van der Walls.

^c Somatória do raios de van der Walls.



A partir da análise das cargas dos átomos (Tabela 5) e das distâncias interatômicas intramoleculares (Tabela 6) pôde-se identificar que para o confôrmero g_1 há: (**a**) um contato curto^{*} entre o carbono carbonílico e o enxofre ($\Delta l = -0,74$ Å), (**b**) um contato curto ^{*} entre o oxigênio carbonílico e o hidrogênio *orto* ($\Delta l = -0,38$ Å), (**c**) um pequeno contato^{*} entre o oxigênio carbonílico e o hidrogênio metílico do carbono *beta* ($\Delta l = -0,06$ Å), (**d**) um contato curto ^{*} entre o oxigênio carbonílico e o hidrogênio metílico e o hidrogênio metílico do grupo N-metilamido ($\Delta l = -0,37$ Å) e (**e**) um contato curto ^{*} entre o oxigênio do grupo N-metoxiamido e o hidrogênio metínico ($\Delta l = -0,40$ Å).

Já a mesma análise realizada para a conformação g_2 apresentou: (**a**) um contato curto * entre o carbono carbonílico e o enxofre ($\Delta l = -0.79 \text{ Å}$), (**b**) um contato curto * entre o oxigênio carbonílico e o hidrogênio metílico do carbono *beta* ($\Delta l = -0.13 \text{ Å}$), (**c**) um contato curto * entre o oxigênio carbonílico e o hidrogênio metílico do grupo N-metilamido ($\Delta l = -0.39 \text{ Å}$), e (**d**) um contato curto * da distância interatômica entre o oxigênio do grupo N-metóxiamido e o hidrogênio metínico ($\Delta l = -0.41 \text{ Å}$).

Na realidade os dados obtidos de cálculo de Teoria Funcional de Densidade (B3LYP/cc-pVDZ, Tabela 4) indicam claramente que a conformação mais estável corresponde, no estado gasoso e em solventes de baixa polaridade (g_1) é estabilizada por uma ligação de hidrogênio intramolecular do H_{orto} do grupo fenila com o oxigênio carbonílico. Assim sendo, em solventes de média polaridade (CHCl₃) o aparecimento da banda correspondente ao confôrmero menos estável e de mais alta freqüência (g_2) decorre de uma ligação de hidrogênio entre o H acídico do CHCl₃ e o oxigênio carbonílico que desloca o equilíbrio de g_1 para g_2 .

Este raciocínio é corroborado no caso do nitro-derivado (5), em CHCl₃, onde o hidrogênio *orto* do grupo feniltio- é mais acídico da série, formando uma ligação de

^{*} A distância interatômica apresentada pela conformação é menor do que a soma dos raios de van der Walls.

hidrogênio mais forte com o oxigênio carbonílico na conformação g_1 , dificultando em maior escala o rompimento da ligação de hidrogênio intramolecular. Assim sendo, a banda em freqüência maior no caso do nitro-derivado (**5**), somente aparece em solvente de maior constante dielétrica como CH₂Cl₂ e CH₃CN.

As duas estruturas obtidas dos cálculos teóricos $(g_1 e g_2)$ estão apresentadas nas Figuras 16 e 17.



Figura 16. Principais interações para os confôrmeros *gauche* ($g_1 e g_2$).



Figura 17. Visão frontal para os confôrmeros *gauche* ($g_1 e g_2$) com as respectivas interações mostrando a maior janela de solvatação da carbonila em g_2 do que em g_1 .

Realizou-se também o cálculo dos orbitais naturais de ligação NBO (*Natural Bond Orbital*) (Tabela 7) em B3LYP/ccp-VDZ para derivado (**3**) a qual forneceu as seguintes interações orbitalares abaixo descritas:

Constata-se, também neste cálculo, que em ambas as conformações ($g_1 e g_2$) há uma forte interação conjugativa $n_{N3}/\pi^*_{C1=O2}$ cuja energia de interação é de ca. 36 Kcal que corresponde na Teoria de Valência a estruturas de ressonância [N-C=O \leftrightarrow ⁺N=C-O⁻]. Esta interação apresenta uma elevada ocupação do $\pi^*_{C1=O2}$ de ca. 0,253 e de uma diminuição da ocupação do orbital doador n_{N3} (1,744).

Adicionalmente o esqueleto carboxamido apresenta duas interações (através da cadeia) significativas de praticamente mesma intensidade para ambas conformações ($g_1 e g_2$) que são n_{O2}/σ^*_{C1-N3} de ca. 26 Kcal e n_{O2}/σ^*_{C1-C4} de ca. 19 Kcal.

Nestes casos a ocupância do orbital n_{O2} é de aproximadamente de 1,85 e a ocupância dos orbitais receptores σ^*_{C1-N3} e σ^*_{C1-C4} é 0,086 e 0,074 respectivamente.

É digno de nota que a interação $\sigma_{C4-S6}/\pi^*_{CO}$ é mais intensa para o confôrmero g_2 do que para g_1 cujos valores são respectivamente 6,4 e 5,9 Kcal respectivamente. Já a interação inversa $\pi_{CO}/\sigma^*_{C4-S6}$ é mais intensa para o confôrmero g_1 do que para g_2 sendo os valores correspondentes à referida interação de 2,36 e 1,93 respectivamente.

As interações acima descritas praticamente se compensam e não indicam nenhuma a diferenciação entre confôrmero g_1 frente à g_2 , pois enquanto a interação hiperconjugativa estabiliza a conformação g_2 ca. de 0,5 Kcal, a interação inversa estabiliza g_1 na mesma extensão.

Contudo, a interação suprajacente²² $n_{S6}/\pi^*_{C1=O2}$ é muito mais intensa para o confôrmero g_1 que apresenta uma geometria apropriada do orbital 2p de caráter π do enxofre do que o mesmo orbital para o confôrmero g_2 . De fato a interação é 2,44 Kcal para o

²² O. Eisenstein, O., Anh, N. T., Devaquet, J. A., Cantacuzene, J., Salem, L., *Tetrahedron*, 30, 1717, **1974**.

confôrmero g_1 enquanto é de 1,72 Kcal para a conformação g_2 . Adicionalmente a ocupância do orbital n_{S6} para g_1 é menor do que para g_2 (1,897 para g1 e 1,915 para g_2).

Outra interação orbitalar significativa é a interação conjugativa $n_{S6}/\pi^*_{C7=C9(Ph)}$ que é bem mais intensa em g_1 do que em g_2 (6,30 Kcal para a conformação g_1 e 2,40 Kcal para a conformação g_2). Estes valores estão de pleno acordo com a ocupância do o orbital $\pi^*_{C7=C9}$ em g_1 cujo valor é 0,38 Kcal em relação ao mesmo orbital para o confôrmero g_2 sendo o valor da ocupância nesta conformação de 0,36 Kcal.

Merece destaque o fato da interação $n_{S6}/\pi^*_{C7=C9}$ ser mais intensa para o confôrmero g_1 do que a do confôrmero g_2 , justificando o fato da interação $\sigma_{C4-S6}/\pi^*_{C1=O2}$ ser mais dificultada em 0,5 Kcal. Esta evidência está de acordo com a carga do enxofre para os confôrmero g_1 e g_2 (Tabela 5) o qual apresenta uma maior densidade de carga positiva ligeiramente maior para g_2 frente à g_1 (0,038 para o confôrmero g_2 e 0,012 para o confôrmero g_1).

É digno de nota que a conformação g_1 apresenta um contato curto entre $H^{\delta_{orto}}$ (vide discussão acima) enquanto que o ângulo β para a conformação g_2 impossibilita tal interação (ligação de hidrogênio). Contudo, a energia para esta interação, no confôrmero g_1 , é de 0,52 Kcal (n_{O2}/σ_{C8-H11}^*) e a ocupância do orbital receptor é de 0,0183 (σ_{C8-H11}^*).

Portanto, as interações orbitalares analisadas para os confôrmeros g_1 e g_2 indicam claramente que a conformação g_1 é estabilizada em maior extensão do que a conformação g_2 decorrente de duas interações principais:

- a) n_{S6}/π*_{C1=O2}, a qual ocorre nas duas conformações, porém em maior extensão em g₁
 e;
- b) da ligação de hidrogênio $H^{\delta+}_{orto}$ -CO que somente estabiliza g_1 .

Decorrente dos fatos acima apresentados pode-se explicar o efeito do solvente sobre a banda de vibração da carbonila. A análise efetuada para v_{CO} de ambos os confôrmeros está de pleno acordo, tanto com o fato da maior estabilidade do confôrmero g_1 frente ao confôrmero g_2 quanto ao fato de haver, em solventes de baixa polaridade, uma única banda de v_{CO} e em solventes de média e alta polaridade a ocorrência de um dubleto. Este efeito mais pronunciado em CHCl₃ por ser este solvente prótico, assim solvatando mais a carbonila e dificultando a ligação de hidrogênio que estabiliza g_1 . Isto também é decorrente da janela de solvatação ser maior para o confôrmero g_2 e em solvente mais polar (Figuras 16 e 17), fator este importante para a estabilidade do confôrmero em fase condensada.

De todos os fatos apresentados acima aliado ao fato do confôrmero g_2 ser mais polar frente ao confôrmero g_1 pode-se concluir que com o aumento da polaridade do solvente o confôrmero g_2 tende a ter aumentada a sua concentração.

Orbitais envolvidos	E^{a}	Ocupação do	Ocupação do
		orbital doador	orbital receptor
n_N/π^*_{CO}	35,21	1,73983	0,26051
n_{O2}/σ^*_{C1-N3}	25,84	1,85710	0,08635
n_{O2}/σ^*_{C8-H11}	0,52	1,85710	0,01836
n _{O2} /σ* _{C27-H30}	0,51	1,85710	0,00892
n_{O2}/σ^*_{C1-C4}	18,55	1,85710	0,07686
$\pi_{O2}/\sigma^*_{C4-S6}$	2,36	1,98374	0,04631
$\sigma_{C4-S6}/\pi^{*}_{C1=O2}$	5,88	1,95020	0,26051
$n_{S6}/\pi^{*}_{C1=O2}$	2,44	1,89712	0,26051
$n_{S6}/\pi^{*}_{C7=C9(Ph)}$	6,30	1,89712	0,38166
$\pi^*_{C1-O2} / \sigma^*_{C4-S6}$	7,89	1,73983	0,04631
$\pi^*_{C1-O2}/\sigma^*_{N3-O22}$	1,62	1,98374	0,04970
$n_{O22}/\sigma^{*}_{C1-N3}$	3,12	1,93803	0,08635
n _{O22} /σ* _{N3-C27}	3,73	1,93803	0,02272
$n_{O22}/\sigma^*_{C23-H25}$	5,53	1,93803	0,01840
$n_{O22}/\sigma^*_{C23-H26}$	5,92	1,93803	0,01949
$n_{O22}/\sigma^{*}_{C4-H5}$	<0,5	1,93803	0,01973

Tabela 7. Interações determinadas por NBO para o confôrmero $gauche_1$ (g_1) da N-metóxi-N-metil-2-feniltiopropanamida (**3**) utilizando B3LYP/ccpVDZ.

^a Energia de estabilização em Kcal/mol.



Tabela	8.	Interações	determinadas	por	NBO	para	0	confôrmero	gauche ₂	(g_2)	da	N-metóxi-N-metil-2-
feniltiop	orop	anamida (3)	utilizando B3I	LYP/	ccpVD	Z.						

Orbitais envolvidos	E^{a}	Orbital doador	Orbital receptor
n_N/π^*_{CO}	36,07	1,74465	0,25346
n_{O2}/σ^*_{C1-N3}	26,33	1,97199	0,08873
n _{O2} /σ* _{C8-H11}	-	-	-
n _{O2} /σ* _{C27-H30}	0,54	1,97199	0,00908
n_{O2}/σ^*_{C1-C4}	18,88	1,97199	0,07163
$\pi_{O2}/\sigma^*_{C4-S6}$	1,93	1,98576	0,04277
$\sigma_{C4-S6}/\pi^*_{C1=O2}$	6,36	1,94467	0,25346
$n_{S6}/\pi^{*}_{C1=O2}$	1,72	1,91571	0,25346
$n_{S6}/\pi^{*}_{C7=C9(Ph)}$	2,40	1,91571	0,36960
$\pi^*_{C1-O2} / \sigma^*_{C4-S6}$	6,91	0,25346	0,04277
$\pi_{C1-O2}/\sigma_{N3-O22}^{*}$	1,48	1,98576	0,05037
$n_{O22}/\sigma^{*}_{C1-N3}$	3,16	1,93950	0,08873
$n_{O22}/\sigma^*_{N3-C27}$	3,75	1,93950	0,02238
n _{O22} /σ* _{C23-H25}	5,59	1,93950	0,01824
n _{O22} /σ* _{C23-H26}	5,67	1,93950	0,01889
$n_{O22}/\sigma^{*}_{C4-H5}$	<0,5	1,93950	0,02173
n _{O22} /σ* _{C9-H13}	0,79	1,93950	0,01675

^a Energia de estabilização em Kcal/mol.



3.2- Análise conformacional das N-metóxi-N-metil-2fenilssulfinilpropanamidas-4'-substituídas.

Estão apresentados, na Tabela 9 e Figura 18, os dados de freqüência da carbonila (v_{CO}) para as N-metóxi-N-metil-2-fenilssulfinilpropanamidas-4'-substituídas (**6-10**) e as populações relativas dos componentes da banda da carbonila analiticamente resolvida na transição fundamental em solventes de polaridades crescentes (CCl₄, CHCl₃, CH₂Cl₂, CH₃CN), e na região do primeiro harmônico, em CCl₄.

O processo computacional de deconvolução da banda, de (v_{CO}), resultou em dois componentes que se comportam da seguinte maneira: em solventes de baixa constante dielétrica ($\varepsilon_{(CC14)} = 2,2$ e $\varepsilon_{(CHC13)} = 4,8$)²¹ constata-se um componente de maior freqüência menos intenso *ca*. 20% e um componente de menor freqüência mais intenso *ca* de 80%. Contudo, com o aumento da constante dielétrica do solvente ($\varepsilon_{(CH2C12)} = 9,1$ e $\varepsilon_{(CH3CN)} = 38$)²¹ ocorre um aumento significativo do componente de maior freqüência em relação ao de menor freqüência.

O efeito do solvente nos componentes da banda de v_{CO} por si só não é uma evidência da isomeria conformacional. No entanto, a presença de um dubleto da região do primeiro harmônico da carbonila em CCl₄ (cujas freqüências são *ca.* duas vezes o valor daquela observada na transição fundamental) e de intensidades relativas nos componentes próximas às observadas na região fundamental, sugere a presença da isomeria conformacional. A Figura 18 ilustra o efeito do solvente nos componentes da banda da carbonila. Sabendo-se que, para esta classe de compostos, a mistura é composta de dois pares de estereoisômeros (um centro

Tabela 9. Freqüência (n) e população relativa (P) no IV das bandas correspondentes ao estiramento da carbonila da mistura diastereomérica das N-metóxi-N-metil-2-fenilssulfinilpropanamidas-4'-substituídas (6-10) em solventes em polaridade crescente na transição fundamental e na região do primeiro harmônico em CCl₄.

Comp.	Y		CCl_4			СН	Cl ₃	СН	$_2Cl_2$	СН	₃ CN
		v	P^{a}	v	Р	v	Р	v	Р	v	Р
6	OMe	1677	20,3	3329	24.4	1669	13,7	1662	38,5	1665	49.3
	01120	1660	79,7	3301	75.6	1650	86,3	1649	61,5	1651	50.7
7	Me	1678	21.4	3328	27.6	1669	16,2	1665	40.6	1665	48.6
		1661	78.6	3302	72.4	1651	83,8	1650	59.4	1651	51.4
8	Н	1677	22.3	3331	23.7	1667	31.3	1664	45.2	1666	48.6
		1661	77.6	3303	76.3	1650	68.7	1649	54.8	1652	51.4
9	Cl	1676	21.4	3324	30,1	1666	20.9	1665	39.1	1668	41.5
		1661	78.6	3301	69,9	1650	79.1	1650	60.9	1654	58.5
10	NO ₂	1679	17.1	3322	24.3	1667	23.6	1667	37.4	1667	43.4
	-	1661	82.9	3302	75.7	1650	76.4	1651	62.6	1651	56.6

^a Intensidade de cada componente do dubleto da carbonila expressa em percentagem de absorbância.

^b Primeiro harmônico



Figura 18. Bandas de estiramento da carbonila analiticamente resolvidas para mistura diastereomérica do Nmetóxi-N-metil- 2-(4'-nitrofenilssulfinil) propanamida (**10**) em CCl₄ (a) e (b); CHCl₃ (c); CH₂Cl₂ (d) e CH₃CN (e).

estereogênico no carbono α -carbonílico e outro centro no enxofre sulfinílico Figura 19), fazse necessário denominar os dois diatereoisômeros como sendo *diast*₁ para o par enantiomérico C_RS_S/C_SS_R (mais abundante 80%) e *diast*₂ para o par C_SS_S/C_RS_R (menos abundante20%) (vide discussão abaixo sobre a comprovação desta atribuição através da RMN ¹H).



Figura 19. Fórmula geral para os compostos da séria das N-metóxi-N-metil-2-fenilssulfinilpropanamidas.

A análise da Tabela 9, em todos os solventes, não indicou a existência de um efeito do substituinte evidente para os compostos da série (6-10).

Para a elucidação dos dados experimentais (IV e RMN ¹H), foram efetuados cálculos teóricos (HF e B3LYP/6-31G**) os quais estão apresentados na Tabela 10 e 11.

A análise dos dados obtidos (HF/ 6-31G^{**} e B3LYP/6-31G^{**}) indicou a presença de cinco confôrmeros (três deles para o diastereoisômero mais abundante *diast*₁ que chamaremos de, <u>quasi-cis</u>₁ (q-c₁), <u>quasi-cis</u>₂ (q-c₂) e <u>gauche</u> (g); e dois confôrmeros para o <u>diast</u>₂ os quais chamaremos de <u>quasi-cis</u>₃ (q-c₃) e, <u>quasi-gauche</u> (q-g).

É digno de nota que para ambas as bases de cálculo (HF e DFT) as geometrias para confôrmeros obtidos eram equivalentes apresentando apenas insignificantes diferenças nos ângulos diedros correspondentes. Contudo, no que se refere às freqüências v_{CO} diferenças significativas são observadas.

Tomando-se como referência os dados do HF/6-31G^{**} (Tabela 10) observou-se que, para o $diast_{I_1}$ todos os confôrmeros apresentavam a mesma freqüência de vibração da carbonila. Contudo, para o $diast_2$, o confôrmero q- c_3 (quasi- cis_3) apresentava uma freqüência de vibração da carbonila maior do que para confôrmero q-g (quasi-gauche).

Tabela 10. Energia relativa (E, kJ/mol⁻¹), momento de dipolo (μ , D), freqüências (ν , cm⁻¹), ângulos diedros (°) otimizado para o mínimo de energia para os confôrmeros dos diatereoisômeros (*diast*₁ e *diast*₂) do composto (**8**), do cálculo *ab initio* HF/6-31G** e dados de geometria obtidos por difração de raios-X para o composto (**10**).

Comp	Config	Conf ^a	E ^b	P% ^c	μ	ν^{d}				Ângulos	diédros ^e			
							α	α'	β	γ	Φ	δ	δ'	δ"
		q - c_1	0.00	69.2	6.11	1669	35.6	-84.4	66.0	175.0	-91.2	21.5	161.4	118.0
8	diast.1	q - c_2	5.39	7.8	5.87	1669	46.3	-72.7	62.6	172.1	-91.3	-20.6	-159.6	-116.9
		g	7.34	3.6	1.71	1668	82.8	-43.3	-64.5	47.6	-91.1	18.8	162.8	116.5
	diast.2	q - c_3	6.55	4.9	4.42	1673	35.70	-93.1	-87.9	162.5	82.6	22.6	162.7	118.2
		q- g	3.88	14.5	4.63	1663	68.7	-53.2	173.7	64.1	-87.9	17.3	167.5	110.1
10	diast.1	g	-	-	-	-	100.2(6)	-21.0(7)	148.7(4)	-102.8(4)	94.9(5)	-13.0(8)	-166.2(5)	-114.2(5)
raio- X	diast.2	g	-	-	-	-	104.5(3)	-20.2(5)	-52.6(3)	-162.3(2)	-90.6(3)	-6.2(6)	-178.8(3)	-101.3(4)

^a Notação dos confôrmeros; q-c, q-g e g referem-se aos confôrmeros quasi-cis, quasi-gauche e gauche respectivamente.

^b Energia relativa

^c Fração molar em porcentagem

^d Fator de escala de 0.860.

^e Veja o esquema 2.



Esquema 2

Comp	Config	Conf ^a	ц	$P\%^{c}$	<u>д</u>	۷ ^d				Ângulos	diédros ^e			
						I	α	ά	β	λ	Φ	δ	8'	8"
		q - c_I	1,75	22,1	5,70	1668	44,72	-73,64	64,82	173,66	-86,57	17,51	164,30	115,03
8	diastI	q - c_2	5,46	5,0	5,60	1668	52,94	-64,34	62,05	171,44	-86,56	-17,75	-165,28	-112,45
		00	1,46	25,0	0,96	1675	86,44	-37,22	-58,10	53,32	-88,85	15,78	162, 37	118,94
	diast.2	q - c_3	6,73	С	4,34	1676	-35,45	92,61	89,10	-161,73	-78,03	-19,10	-164,52	-116,48
		9-8	0,00	44,9	3,86	1675	73,59	-49,49	171,79	62,42	-92,83	12,50	169,68	109,64
^a Notação dos	confôrmeros	;; <i>q-c</i> , <i>q-g</i> e	g referer	n-se aos	confôrm	ieros qua:	si-cis, quasi	i-gauche e g	anche respec	tivamente.				
^b Energia rela	tiva													
° Fração mola	r em porcent:	agem							O ⁽¹⁾	O (5)		<u> </u>	$\alpha = 0(1)-(1)-(1)-(1)-(1)-(1)-(1)-(1)-(1)-(1)-$	C(2)-C(3)-S(4)
d Freqüência	v _{co} obtida do	B3LYP/6-	31G**; f	ator de e	scala 0.5	.09		(6)))	(12)		$ \begin{array}{l} \alpha = 0 \\ \beta = 0 $	(2)-C(2)-C(0)
f Veja o esque	tma 2.						(10)		∕ C (3) (3) (3)	$\sim S^{(4)}$ (11)		3)	$\gamma = C(2)-C(2)$	C(3)-S(4)-O(5)
							H ₃ C	z	5—	7		(14)	$\Psi = C(3)-3$	5(4)-C(11)-C(1) 2(2)-N(7)-C(8)
								(%) CH2	_ <u>-</u> C	۱, (6) (16		>	$\delta' = 0(1)-C$	C(2)-N(7)-O(9)
								··· · · · · · · ·	;	<u></u>	(15)	-	$\delta'' = C(2)-\Gamma$	4(7)-O(9)-C(10

Г

(15)



Contudo, havia uma proposta para a interpretação dos dados experimentais descrita na literatura para as α -metilssulfinil- α -dietóxifosforilacetofenonas²³ a qual previa que cada diastereoisômero apresentava uma freqüência distinta para o espectro de IV e os mesmos se interconverteriam através de um processo de enolização. Isto resultava em espectros de RMN de ¹H que continham intensidades integradas diferentes para os hidrogênios metínicos dos dois diastereoisômeros variando-se o solvente.

Para se tentar comprovar essa hipótese em nossos compostos foi realizada a aquisição do espectro de RMN ¹H do N-metóxi-N-metil-2-fenilssulfinilpropanamida (**8**) em vários solventes.

Devido a não alteração da intensidade integrada, tanto do dubleto correspondente ao próton metílico ligada ao grupo metínico quanto do quarteto correspondente do hidrogênio metínico variando a polaridade do solvente (CCl₄, CDCl₃ e CD₃CN), esta hipótese foi descartada (Figura 20).

Partiu-se, então, para a análise dos dados advindos do DFT (B3LYP/6-31G**) (Tabela 11) os quais indicaram que, para o *diast*₁, os dois confôrmeros *quasi-cis* (*q*-*c*₁ e *q*-*c*₂) apresentavam uma freqüência (referente à carbonila) menor e distinta da apresentada para o confôrmero *gauche* (*g*). Já para o *diast*₂, ambos os confôrmeros apresentavam a mesma freqüência. É digno de nota que, apesar dos dois confôrmeros para o *diast*₂ apresentarem a mesma freqüência para a banda de vibração da carbonila, o confôrmero *q-g* (*quasi-gauche*) do *diast*₂ apresenta a mesma freqüência apresentada para o confôrmero *g* (*gauche*) no *diast*₁.

Porém, para confirmar realmente qual hipótese é a verdadeira, seria necessária a análise de dados obtidos de Infravermelho, Ressonância Magnética Nuclear e difração de raios-X dos dois diatereoisômeros separadamente.

²³ Olivato, P. R., Reis, A. K. C. A., Rodrigues, A., Zukerman-Schpector, J., Rittner, R., Tormena, C.F., Dal Colle, M., J. Mol. Struct., 707, 199, 2004.



Figura 20. Espectro de ¹H RMN da metila (CH₃CH) da N-metóxi-N-metil-2-fenilssulfinilpropanamida (8) em CCl4 (a), CDCl₃ (b) e CD₃CN (c).

Este grupo de compostos (6-9) são líquidos viscosos em que os diastereosômeros não são separados através de coluna cromatográfica. Contudo, o nitro-derivado (10) foi obtido como um sólido e que, através de cristalizações sucessivas, pôde-se obter os diastereoisômeros separadamente com alto excesso diasteromérico (*ca.* 97%). Com esta separação pôde-se também determinar, utilizando dados de RMN de¹H e difração de raios-X, que o sinal em $\delta \sim 4,1$ ppm do próton metínico (denominado *diast*₁) correspondia ao par enantiomérico C_RS_S/C_SS_R e que o sinal em $\delta \sim 4,4$ ppm (denominado *diast*₂) correspondia, por conseguinte ao par enantiomérico C_RS_R/C_SS_S (Figuras 21 e 22) e que ambos os diastereoisômeros (*diast*₁ e *diast*₂) adotam, no estado sólido, uma conformação *gauche anti* ($\alpha \approx 100^{\circ}$) (Tabela 10 e Figuras 23 A e B).



Figura 21. Apresentação dos deslocamentos químicos dos prótons metínicos $[CH-CH_3]$ de **10** para o *diast*₂ e para a mistura separadamente.



Figura 22. Apresentação dos deslocamentos químicos dos prótons metínicos $[CH-CH_3]$ de **10** para o *diast*₁ e para a mistura separadamente.

Ao se obter a configuração relativa dos centros estereogênicos utilizando as considerações acima, mediu-se a freqüência do estiramento da banda da carbonila (v_{CO}) para ambos os diastereoisômeros separadamente. Os dados constam na Tabela 12 e Figuras 24 e 25.

Analisando os dados obtidos da Tabela 12, a primeira constatação que obtivemos é que cada diastereoisômero se apresenta, no infravermelho em quase todos os solventes como um dubleto à exceção do *diast*₂ em acetonitrila apresenta uma única banda. Este dado juntamente com os dados de RMN ¹H para o composto **8** exclui a possibilidade de que cada um dos pares diastereoméricos se apresentasse como uma única banda e se interconvertessem através de um processo de enolização.

Outra constatação foi que os confôrmeros *quasi-cis* (*q*-*c*₁ e *q*-*c*₂) proveniente do *diast*₁ apresentam-se, praticamente em todos os solventes, a mesma freqüência da vibração da carbonila do confôrmero *quasi-cis* (*q*-*c*₃) do *diast*₂. Isto também é válido para a vibração da carbonila na transição v =2 \rightarrow v =0 (harmônico) (Tabela 12).



Figura 23. Estrutura obtida pela difração de raios-X para o diastereoisômero $C_R S_S$ (majoritário, **A**) e $C_R S_R$ (minoritário **B**) da N-metóxi-N-metil- 2-(4⁻nitrofenilssulfinil)propanamida (10) mostrando os elipsóides teóricos com 50% de probabilidade.

Tabela 12. Freqüências (v, cm⁻¹) e intensidade da banda de vibração da carbonila no espectro de infravermelho para o *diast*₁ e *diast*₂ da N-metóxi-N-metil-2[(4'-nitrofenil)sulfinil]propanamidas Y-Ph-S(O)CH(Me)C(O)N[OMe][Me] (**10**)

$Config^{a,b}$.	Conf ^e .		С	Cl_4		CH	ICl_3	CH_2	Cl_2	CH_3	CN
		v	P^{d}	v^{e}	$P^{d, e}$	ν	P^{d}	ν	P^{d}	ν	P^{d}
diast.1	g	1680	17.1	3322	24.3	1668	19.1	1668	34.8	1668	38.7
	q- c	1661	82.9	3302	75.7	1650	80.9	1650	65.2	1651	61.2
diast2	q- g	1671	74.7	3324	76	1665	51.1	1665	32.1	-	-
	q- c	1663	25.3	3304	24	1653	48.9	1653	67.9	1661	100

^{*a*} diast.₁ e diast.₂ referem-se aos pares diastereoisômeros C_RS_S/ C_SS_R e C_RS_R/ C_SS_S, respectivamente.

 $^{b}C_{R}S_{S}$ e $C_{R}S_{R}$ referem-se à especificação da configuração do estereocentro no carbono α e no enxofre.

^c Notação dos confôrmeros; *q-c, q-g* e *g* referem-se aos confôrmeros *quasi-cis, quasi-gauche* e *gauche* respectivamente.

^d Intensidade de cada componente do dubleto proveniente do estiramento da carbonila, expresso em porcentagem de absorbância.

^e Primeiro harmônico



Figura 24. Bandas de estiramento da carbonila analiticamente resolvidas para o par diastereomérico C_RS_S / C_SS_R (*diast*₁) da N-metóxi-N-metil-2-(4`-nitrofenilssulfinil) propanamidas (**10**) em CCl₄ [fundamental (**a**) e harmônico (**b**)]; CHCl₃ (**c**); CH₂Cl₂ (**d**) e CH₃CN (**e**).



Figura 25. Bandas de estiramento da carbonila analiticamente resolvidas para o par diastereomérico $C_R S_R / C_S S_S$ (*diast*₂) da N-metóxi-N-metil- 2-(4`-nitrofenilssulfinil)propanamidas (**10**) em CCl₄ [fundamental (**a**) e harmônico(**b**)]; CHCl₃ (**c**); CH₂Cl₂ (**d**) e CH₃CN (**e**).

Esta constatação estende-se para os confôrmeros g (*gauche*) do *diast*₁ e o confôrmero q-g (*quasi-gauche*) do *diast*₂.

Outra conclusão advinda dos dados de IV é que para o *diast*¹ o confôrmero *gauche* tende a aumentar a sua concentração com o aumento da polaridade do solvente e que para o *diast*² o aumento da polaridade do solvente aumenta a concentração do confôrmero *quasi-cis*, sendo este o único confôrmero presente em acetonitrila (vide Tabela 12).

Portanto, a análise conjunta dos dados de infravermelho e dados de cálculo teórico utilizando a Tabela de dados de HF^{Δ} (Tabela 10) forneceu algumas informações adicionais como: para o *diast*₁ os confôrmeros *quasi-cis* (*q*-*c*₁ e *q*-*c*₂) têm um momento dipolar maior (em torno de 5,9 D) do que o confôrmero *gauche* (*g*) (1,7 D), enquanto que para o *diast*₂ os confôrmeros (*q*-*c*₃ e *q*-*g*) apresentam praticamente o mesmo momento de dipolo (~ 4,5 D) (Tabela 10 página 36).

> <u>Análise do par diasteriomérico diast₁ (C_RS_S/C_SS_R)</u>

Tomando como ponto de partida a análise do *diast*₁ (C_RS_S/C_RS_R) (*c.a.* 80% na mistura diastereomérica), a análise dos dados de cálculo (Tabela 10 página 36) revelou-nos que os confôrmeros *quasi-cis* (*q*-*c*₁ e *q*-*c*₂) possuem um momento de dipolo maior (*c.a.* 5,9 D) de que o confôrmero *gauche* (*g*) (*c.a.* 1,7 D), e que o confôrmero *q*-*c*₂ é oriundo de uma inversão do nitrogênio amídico. Adicionalmente os confôrmeros *quasi-cis* (*q*-*c*₁ e *q*-*c*₂) apresentam uma freqüência da banda de vibração da carbonila menor da que foi obtida para o confôrmero *gauche* (*g*).

Ao analisarmos os dados de infravermelho obtidos para o $diast_1$ observa-se um aumento significativo da população do confôrmero *gauche* (g) com o aumento da constante dielétrica do solvente (Tabela 12). Todavia, era de se esperar que, com o aumento da

^A Decorrente da análise das populações relativas obtidas do cálculo e do IV para os diastereoisômeros separadamente pode-se inferir que os dados apresentados na Tabela 10 são mais coerentes e por esse motivo foi utilizado tal Tabela para a análise dos confôrmeros ao invés da Tabela 11 (B3LYP/ccpVDZ).

polaridade do solvente, os confôrmeros com maior momento de dipolo $(q-c_1 e q-c_2)$ tendessem a aumentar a sua concentração. Mas, o observado experimentalmente não corresponde a tal afirmativa.

Ao se observar os dados contidos na tabela de cargas de átomos relevantes (Tabela 13) pode-se constatar somente pequenas diferenças entre as cargas dos átomos de interesse como oxigênio carbonílico, enxofre sulfinílico, oxigênio sulfinílico nos confôrmeros (*quasi-cis* em relação ao *gauche*). Somente no caso do carbono carbonílico uma discreta diferença é constatada.

Construindo o modelo para o *diast*¹ utilizando-se os dados das Tabelas 10, 13, 14 e 15, pode-se observar que para a conformação *quasi-cis* (*q*-*c*₁ e *q*-*c*₂) apresenta dentre outras, (**a**) um contato curto entre o oxigênio carbonílico e o enxofre $O^{\delta_{-CO}} = O^{\delta_{+SO}}$ relativo à $\Sigma v dW$ ($\Delta l =$ -0,31 Å), (**b**) um contato curto entre o oxigênio carbonílico e o hidrogênio metílico do grupo N-metilamido $O^{\delta_{-CO}} = H^{\delta_{+}} =$

Por sua vez, a análise das Tabelas de distâncias interatômicas intramoleculares (Tabelas 14 e 15) para o confôrmero *gauche* (*g*) revelou-nos a presença de algumas interações oriundas da aproximação dos átomos de interesse como (**a**) um contato curto entre o oxigênio carbonílico e o hidrogênio do grupo metílico na posição *beta* $O^{\delta_{CO}}$ - $M^{\delta_{+}}_{\beta CH3}$ menor que $\Sigma v dW$ ($\Delta l = -0,13 \text{ Å}$), (**b**) um contato curto entre o oxigênio carbonílico e o hidrogênio do grupo N-metilamido $O^{\delta_{-CO}}$ - $M^{\delta_{+}}_{CH3N}$ menor que $\Sigma v dW$ ($\Delta l = -0,31 \text{ Å}$), (**c**) um contato curto

entre o oxigênio do grupo N-metoxíamido e o hidrogênio metínico $O^{\delta_{-}}_{OCH3}$ ⁻⁻⁻⁻⁻ $H^{\delta_{+}}_{CH}$ menor que $\Sigma v dW$ ($\Delta l = -0,46 \text{\AA}$), (e) um contato curto entre o oxigênio sulfinílico e o hidrogênio *orto* do anel fenílico $O^{\delta_{-}}_{SO}$ ⁻⁻⁻⁻⁻ $H^{\delta_{+}}_{orto}$ menor que $\Sigma v dW$ ($\Delta l = -0,21 \text{\AA}$), , (d) um contato curto entre o oxigênio sulfinílico e o carbono carbonílico $O^{\delta_{-}}_{SO}$ ⁻⁻⁻⁻ $C^{\delta_{+}}_{CO}$ menor que $\Sigma v dW$ ($\Delta l = -0,20 \text{\AA}$)

A estrutura dos confôrmeros com algumas interações no estado gasoso está apresentada na Figura 26.



Figura 26. Principais interações para os confôrmero quasi-cis $(q-c_3)$ e quasi-gauche do diast₂.

Genricamente os contatos curtos para as ligações de hidrogênio praticamente se compensam nas conformações *quasi-cis* e *gauche* : $O_9^{\dots}H_3 \Delta l \approx -0,40$ Å; $O_5^{\dots}H_{12} \Delta l \approx -0,25$ Å; $O_1^{\dots}H_8 \Delta l \approx -0,29$ Å.

Já o contato curto que ocorre na conformação *quasi-cis* de $\Delta l \approx -0,30$ Å é responsável por uma forte interação Coulômbica entre os átomos $O^{\delta_{CO}} S^{\delta_{+}} S^{\delta_{+}} S^{\delta_{+}}$ e uma transferencia de carga significativa como demostra a análise dos auto vetores.

Contudo, no caso do contato curto entre $O^{\delta_{SO}} C^{\delta_{CO}}$ para a conformação *gauche* ocorre uma significativa interação Coulômbica.

Por conseguinte, esta análise indica claramente que a conformação *quasi-cis* é prevalente sobre a conformação *gauche* no diast₁.

Comp.	Config ^a	Conf.	O(1) _(CO)	C(2) _(CO)	$S(4)_{(SO)}$	O(5) _(SO)	N(7)	H(12,16) _(Ph) ^a	H(3) _(CH) ^a	H(8) _(CH3) ^a
	$C_R S_S$	q - c_1	-0.602	0.770	1.074	-0.811	-0.342	0.207	0.189	0.127
	$C_R S_S$	q - c_2	-0.601	0.770	1.066	-0.808	-0.351	0.205	0.206	0.126
8	$C_R S_S$	g	0604	0.809	1.015	-0.813	-0.338	0.202	0.213	0.126
	$C_R S_R$	q - c_3	-0.605	0.779	1.047	-0.817	-0.344	0.209	0.197	0.128
	$C_R S_R$	q- g	-0.609	0.782	1.062	-0.815	-0.338	0.174	0.206	0.127

Tabela 13. Cargas (e) de átomos selecionados, obtido do cálculo ab initio HF/6-31G**, para PhS(O)CH(CH₃)N(OMe)Me (5)

^a Refere-se à carga do átomo de hidrogênio fenílico, metílico ou metínico que apresenta o contato mais próximo com o átomo de oxigênio carbonílico.



Comp	Config. ^{a,b}	Conf. ^c	O(1)S(4)	Δl ^d	O(1) H(6)	Δl ^d	O(1) H(16)	Δl ^d	O(1)H(8)	∆l ^d
	$C_R S_S$	q - c_1	2.990	-0.33	2.964	0.19	2.650	-0.07	2.439	-0.29
3	$C_R S_S$	<i>q</i> - <i>c</i> ₂	3.043	-0.28	2.827	0.11	2.744	0.02	2.44	-0.28
	$C_R S_S$	g	3.388	0.07	2.591	-0.13	3.157	0.44	2.413	-0.31
	$C_R S_R$	q - c_3	3.000	-0.32	3.125	0.41	2.395	-0.33	2.434	-0.29
	$C_R S_R$	<i>q-g</i>	3.114	-0.21	2.639	-0.08	> 4	-	2.400	-0.32
5	$C_R S_S$	g	3.525 (4)	0.20	2.66	-0.06	> 4	-	2.48	-0.24
-	$C_R S_R^{\ e}$	g	3.602(2)	0.28	2.50	-0.22	3.36	0.64	2.40	-0.32
ΣvdW	-	-	3,32Å	-	2,72Å	-	2,72Å	-	2,72Å	-

Tabela 14. Distâncias interatômicas selecionadas (Å) envolvendo o átomo de oxigênio carbonílico [O(1)]para a conformação no mínimo de energia do composto PhS(O)CH(CH₃)N(OMe)Me (**8**) para cálculo *ab initio* HF/6-31G** e dados de geometria de raios-X para 4-NO₂PhS(O)CH(CH₃)N(OMe)Me (**10**).

^{*a*} diast.₁ e diast.₂ referem-se aos diastereoisômeros C_RS_S e C_RS_R, respectivamente (veja o texto)

- $^{b}C_{R}S_{S}$ e $C_{R}S_{R}$ referem-se à especificação da configuração do estereocentro no carbono α e no enxofre.
- ^c Notação dos confôrmeros; q-c, q-g e g referem-se aos confôrmeros quasi-cis, quasi-gauche e gauche respectivamente.

^d Diferença entre a distância obtida dos dados de cálculo e a soma dos raios de van der Walls.

^e Referência²⁴



²⁴ Zukerman-Schpector, J. Domingues, N.L.C., Olivato, P. R., Mondino, M.G., Reis A.K.C.A., Rittner, R., Lima F. S., Zettschrift fur Kristallographie-New Cristal Structures 221 (2): 161-162 **2006**.

Comp	Config. ^{a,b}	Conf. ^c	C(2) O(5)	Δl ^d	O(5) H(6)	Δl ^d	O(9)***H(3)	ΔI ^d	O(5) H(12)	Δl ^d
3	$C_R S_S$	q - c_1	3.937	0.72	2.626	-0.10	2.420	-0.30	2.436	-0. 28
	$C_R S_S$	q - c_2	3.933	0.71	2.667	-0.05	2.316	-0.40	2.458	-0.26
	$C_R S_S$	g	3.022	-0.20	> 4	-	2.262	-0.46	2.514	-0.21
	$C_R S_R$	q - c_3	3.910	0.69	2.804	0.08	2.452	-0.27	2.362	-0.36
	$C_R S_R$	q- g	3.020	-0.20	> 4	-	2.289	-0.43	2.508	-0.21
5	$C_R S_S$	g	3.543(6)	0.32	2.52	-0.20	2.46	-0.26	2.55	-0.17
	$C_R S_R^{\ e}$	g	3.953(4)	0.73	2.39	-0.33	2.46	-0.26	2.57	-0.15
ΣvdW radii	-	-		-	2,72Å	-	2,72 Å	-	2,72 Å	-

Tabela 15. Distâncias interatômicas selecionadas (Å) envolvendo o átomo de oxigênio sulfinílico [O(5)] e oxigênio metoxílico [O(9)] para a conformação no mínimo de energia do composto PhS(O)CH(CH₃)N(OMe)Me (**8**) para cálculo *ab initio* HF/6-31G** e dados de geometria de raios-X para 4-NO₂PhS(O)CH(CH₃)N(OMe)Me (**10**).

^{*a*} diast.₁ e diast.₂ referem-se aos diastereoisômeros C_RS_S e C_RS_R, respectivamente (veja o texto)

^b $C_RS_S \in C_RS_R$ referem-se à especificação da configuração do estereocentro no carbono α e no enxofre.

^c Notação dos confôrmeros; *q-c, q-g* e *g* referem-se aos confôrmeros *quasi-cis, quasi-gauche* e *gauche* respectivamente.

^d Resultado referente à distância obtida do cálculo subtraída do valor dos raios de van der Waals.

^eReferência²⁴



Do exposto acima pode-se concluir que a interação $O^{\delta_{CO}} = S^{\delta_{+}}SO}$ presente na conformação *quasi-cis* é mais forte que a interação $O^{\delta_{-SO}} = C^{\delta_{+}}CO}$, por conseguinte, temos na conformação *quasi-cis* uma maior diminuição da constante de força da carbonila e portanto, uma menor frequencia da mesma em relação a da conformação *gauche*. Contudo, as considerações sobre as interações acima apresentadas não evidenciaram o fato do confôrmero *quasi-cis* (*q*-*c*₁) tender a diminuir sua concentração frente ao confôrmero *gauche* (*g*) com o aumento do momento dipolar do solvente, sendo o confôrmero *quasi-cis* (*q*-*c*₁) mais polar que o confôrmero *gauche* (*g*).

Todavia, há um fator muito importante até então não considerado. Os espectros de IV são obtidos em fase condensada e, portanto a solvatação é um fator de suma importância.

A análise conjunta dos dados experimentais, de cálculos teóricos juntamente com modelos moleculares e dados da literatura²⁵ sugeriram que para a conformação *quasi-cis* (*q* c_1) o grupo fenila ligado ao enxofre sulfinílico adota uma posição no espaço muito próxima ao oxigênio carbonílico (formando ligação de hidrogênio com o hidrogênio *orto*). Este fato indica que o confôrmero *quasi-cis* (*q*- c_1) apresenta uma janela de solvatação menor do que o confôrmero *gauche* (*g*) (Figuras 27 e 28) sendo que para ambos os casos (*q*- c_1 e *g*) a solvatação no grupo sulfinila permanece a mesma.

Decorrente de uma menor solvatação específica do grupo carbonílico, o confôrmero *quasi-cis* terá menor estabilidade frente ao confôrmero *gauche* com o aumento da polaridade do solvente. Portanto, ao invés de se observar um aumento da população relativa do confôrmero mais polar observa-se, com o aumento da polaridade do solvente, um aumento do confôrmero menos polar (*gauche*) decorrente da solvatação específica.

²⁵ Olivato, P.R., et al, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 (1), 109, **1998.**



Figura 27. Solvatação específica dos grupos carbonila e sulfonila para os confôrmeros *quasi-cis* $(q-c_3)$ e *quasi-gauche* (q-g) do *diast*₂.



Figura 28. Visão frontal para os confôrmeros *quasi-cis* $(q-c_3)$ e *quasi-gauche* (q-g) do *diast*₂ ressaltando as áreas de solvatação.

<u>Análise do par diasteriomérico diast₂ (C_RS_R/C_SS_S)</u>

Realizada a análise para o diastereoisômero majoritário passaremos então, a análise conformacional do par diastereomérico minoritário, o *diast*₂.

Partindo-se da analise da Tabela de cargas dos átomos (Tabela 13, página 49) pôde-se notar que, em relação às cargas dos átomos de interesse como carbono carbonílico, oxigênio carbonílico, enxofre sulfinílico e oxigênio sulfinílico apresentavam em ambos confôrmeros, pequenas diferenças. Tomando a análise realizada para as Tabelas de distâncias interatômicas intramoleculares (Tabela 14 e 15) pôde-se notar que para a conformação *quasi-cis* (*q-c₃*) apresenta, dentre outras, (**a**) uma interação entre o oxigênio carbonílico e o enxofre sulfinílico $O^{\delta_{-}}_{CO}$ $S^{\delta_{+}}_{SO}$ relativo à ΣvdW ($\Delta l = -0,32\dot{A}$), (**b**) uma interação eletrostática entre o oxigênio carbonílico e o hidrogênio metílico do grupo amido $O^{\delta_{-}}_{CO}$ $H^{\delta_{+}}_{NCH3}$ relativo à ΣvdW ($\Delta l = -0,29\dot{A}$), (**c**) uma interação entre o oxigênio carbonílico e o hidrogênio *orto* do anel fenílico $O^{\delta_{-}}_{CO}$ $H^{\delta_{+}}_{Ph}$ relativo à ΣvdW ($\Delta l = -0,33\dot{A}$), (**d**) uma interação entre o oxigênio sulfinílico e o hidrogênio *orto* do anel fenílico $O^{\delta_{-}}_{CO}$ $H^{\delta_{+}}_{Ph}$ relativo à ΣvdW ($\Delta l = -0,33\dot{A}$), (**d**) uma interação entre o oxigênio sulfinílico e o hidrogênio *orto* do anel fenílico $O^{\delta_{+}}_{SO}$ $H^{\delta_{+}}_{Ph}$ relativo à ΣvdW ($\Delta l = -0,33\dot{A}$), (**d**) uma interação entre o oxigênio sulfinílico e o hidrogênio *orto* do anel fenílico $O^{\delta_{+}}_{SO}$ $H^{\delta_{+}}_{Ph}$ relativo à ΣvdW ($\Delta l = -0,36\dot{A}$) e (**e**) uma interação eletrostática entre o oxigênio metoxílico e o hidrogênio metínico $O^{\delta_{-}}_{OCH3}$ $H^{\delta_{+}}_{CH}$ relativo à ΣvdW ($\Delta l = -0,27\dot{A}$)

Já a análise da Tabela de distância interatômica para o confôrmero *quasi-gauche* (*q-g*) (Tabela 14 e 15) revelou-nos a presença de algumas interações advindas da aproximação dos átomos de interesse como (**a**) uma interação orbitalar e eletrostática entre o oxigênio carbonílico e o enxofre sulfinílico O^{δ}_{CO} $S^{\delta+}_{SO}$ relativo à $\Sigma v dW$ ($\Delta l = -0,21 \text{ Å}$), (**b**) uma interação eletrostática entre o oxigênio carbonílico e o hidrogênio do grupo N-metilamido O^{δ}_{CO} $H^{\delta+}_{NCH3}$ relativo à $\Sigma v dW$ ($\Delta l = -0,32 \text{ Å}$), (**c**) uma interação eletrostática entre o oxigênio carbonílico e o hidrogênio do grupo metila na posição *beta* (carbono 6) O^{δ}_{CO} $H^{\delta+}_{\beta CH3}$ relativo à $\Sigma v dW$ ($\Delta l = -0,08 \text{ Å}$), (**d**) uma interação orbitalar e eletrostática entre o oxigênio sulfinílico e o carbono carbonílico O^{δ}_{SO} $C^{\delta+}_{CO}$ relativo à $\Sigma v dW$ ($\Delta l = -0,20 \text{ Å}$), (**e**) uma interação eletrostática entre o ovigênio sulfinílico e o carbono carbonílico O^{δ}_{SO} $C^{\delta+}_{CO}$ relativo à $\Sigma v dW$ ($\Delta l = -0,20 \text{ Å}$), (**e**) uma interação eletrostática entre o oxigênio do grupo N-metóxiamido e o hidrogênio metínico O^{δ}_{OCH3} $H^{\delta+}_{CH}$ relativo à $\Sigma v dW$ ($\Delta l = -0,43 \text{ Å}$), (**f**) uma interação eletrostática entre o oxigênio sulfinílico e o hidrogênio *orto* do anel benzênico O^{δ}_{SO} $H^{\delta+}_{Ph}$ relativo à $\Sigma v dW$ (Δl = -0,21 Å), (**g**). A estrutura dos confôrmeros e suas interações no estado gasoso estão apresentadas na Figura 29.

A análise das tabelas 14 e 15 indicam uma serie de estabilizações por ligações de hidrogênio que operam praticamente na mesma extensão para os confôrmeros $q-c_3$ quanto no q-g. Enquanto a conformação q- c_3 é fortmente estabilizada pela interação Coulômbica e de transferência de carga $O^{\delta_{CO}} = S^{\delta_{SO}}$ cujo contato curto é de $\Delta l = -0.32$ Å a conformação q-g é estabilizada não somente pela interação $O^{\delta_{SO}} C^{\delta_{+}} C^{\delta_{+}} C^{\delta_{+}} (\Delta l = -0.20 \text{Å})$ como ocorre na conformação gauche do diast₁ na mesma extensão mas também pela interação Coulômbica e orbitalar O^{δ}_{CO} originando assim um contato curto de $\Delta I = -0,21$ Å. A interação sinérgica observada entre $O^{\delta_{CO}} S^{\delta_{+}} O O^{\delta_{-}} O^{\delta_{+}} O O^{\delta_{+}} O$ na conformação *gauche* conjuntamente com as ligações de hidrogênio acima citadas fazem com que esta conformação seja mais estabilizada do que a conformação $q-c_3$. No entanto, como a forte interação que ocorre na conformação $q-c_3$ é da mesma ordem daquela observada para os confôrmeros $q-c_1$ e $q-c_2$ $(diast_1)$ e considerando que essa interação tem uma forte caracteristica de transferência de carga pode-se, por conseguinte, admitir que a mesma provoque uma maior diminuição na constante de força da carbonila na conformação $q-c_3$ do que no confôrmero q-g devido a maior intensidade desta interação naquele confôrmero (Tabela 14 página 50). Portanto, é de se esperar que a freqüência da carbonila deste confôrmero em relação ao confôrmero quasigauche. Isto porque como mencionado anteriormente, a interação $O^{\delta_{-}}{}_{SO}$ é principalmente uma interação Coulômbica contribuindo em menor extensão para a diminuição da constante de força da carbonila.

Os dados experiementais da Tabela 12 (página 43) mostram claramente que a diminuição da freqüência do confôrmero q- c_1 em relação ao gauche é de 19 cm⁻¹ enquanto que a diminuição do confôrmero q- c_3 em relação ao q-g é de apenas 8 cm⁻¹. Isto concorda com os dados experimentais e com a atribuição das conformações (Tabelas 10 e 12) que nos diz que o confôrmero quasi-cis tem uma menor freqüência de vibração para a carbonila em relação à conformação quasi-gauche.



Figura 29. Principais interações para os confôrmero quasi-cis $(q-c_3)$ e quasi-gauche do diast₂.

Analisando-se os dados de IV e cálculos teóricos acima expostos conjuntamente com modelos moleculares pôde-se concluir que para o confôrmero *quasi-cis* (q- c_3) apresenta uma maior janela de solvatação do que a apresentada para o confôrmero *quasi-gauche* (q-g).

Esta conclusão provém da análise da interação de carga cruzada existente para o confôrmero *quasi-gauche* (*q-g*) que aproxima os grupos carbonila e o grupo sulfinila impedindo a aproximação do solvente entre esses grupos diminuindo, assim, a solvatação efetiva tanto da carbonila quanto do grupo sulfinila. Esta explicação está apresentada na Figura 30 e Figura 31.



Figura 30. Solvatação específica dos grupos carbonila e sulfonila para os confôrmeros *quasi-cis* $(q-c_3)$ e *quasi-gauche* (q-g) do *diast*₂.



Figura 31. Visão frontal para os confôrmeros quasi-cis $(q-c_3)$ e quasi-gauche (q-g) do diast₂ ressaltando as áreas de solvatação.

Devido ao fato do confôrmero *quasi-gauche* (q-g) ter uma diminuição na solvatação específica dos dois grupos de interesse (carbonila e sulfinila) conclui-se que, quando houver um aumento da polaridade do solvente a maior interação solvente-carbonila e solvente-sulfinila (solvatação específica destes grupos) será para o confôrmero *quasi-cis* (q- c_3) e, portanto, o mesmo tende a ser privilegiado populacionalmente (ter sua concentração na mistura acentuada). Por isso, observamos uma inversão populacional (Tabela 12, página 42) partindo-se de solvente de baixa polaridade, que privilegia o confôrmero *gauche* (q-g), e em solventes de alta polaridade o qual privilegia o confôrmero *quasi-cis* (q- c_3).

Cabe salientar neste ponto que diferentemente das N,N-dialquil-2-sulfinilamidas¹⁸ que não apresentam a conformação *gauche* ou *quasi-gauche*, no caso das N-metóxi-N-metil-2-fenilssulfinilpropanamidas (**6-10**) esta conformação é presente em porcentagem significativa.

Pois então o que explicaria a existência deste nesta classe de compostos?

A explicação para a existência da conformação *gauche* ou *quasi-gauche* nesta classe de compostos provém da introdução do grupo metoxila ligado ao nitrogênio que apresenta como ilustrado na Figura 12 página 17, principalmente um efeito atraente de elétrons (-I) do
grupo OMe de $\sigma_I = 0,27$. Este efeito (-I) do grupo metoxila no átomo de nitrogênio faz com que o par de elétrons do nitrogênio apresente um aumento de energia de ionização quando comparamos a N-metóxi-N-metilacetamida com a N,N-dietilacetamida de 0,6 eV e, portanto, a conjugação entre $n_N \rightarrow \pi^*_{CO}$ fica mais dificultada para as N-metóxi-N-metilacetamidas.

Observa-se também que o orbital π^*_{CO} é mais estável (de menor energia) em torno de 0,5 eV²⁰ comparando novamente a N-metóxi-N-metilacetamida com a N,N-dietilacetamida. Decorrente desta estabilização de orbitais, ou seja, deste aumento da afinidade eletrônica destes orbitais, poder-se-ia esperar a ocorrência de interações orbitalares (hiperconjugativas) entre $\sigma_{C-SO} \rightarrow \pi^*_{CO}$ e $n_{SO} \rightarrow \pi^*_{CO}$. Isto realmente ocorre e a decorrência destes fatos apresentados é o surgimento, nesta classe de compostos, dos confôrmeros *gauche*.

Isto posto, foi realizado uma análise sobre uma previsão do espectro de IV utilizando os dados de IV e RMN ¹H para os pares diastereoméricos.

A análise dos dados de infravermelho em CHCl₃, obtidos para os diastereoisômeros do nitro-derivado (**10**) separadamente (Tabela 12), indicou que o *diast*₁ se apresenta na proporção de 19,1% do componente de maior freqüência e 80,9% do componente de menor freqüência e, para que o *diast*₂, do mesmo derivado apresenta-se na proporção de 51,1% do componente de maior freqüência e 48,9% do componente de menor freqüência.

Config.	Conf ^e .	CH	ICl ₃
		ν	Р
mistura	g	1667	23.6
	q- c	1650	76.4
diast.1	g	1668	19.1
	q- c	1650	80.9
diast.2	q- g	1665	51.1
	<i>a-c</i>	1653	489

Tabela 16. Dados de IV para a N-metóxi-N-metil-2-[(4'-nitrofenil)sulfinil]propanamida (10) na mistura diastereomérica e separada em seus pares diastereoméricos (*diast*₁ e *diast*₂).

Analisando-se agora a proporção de cada diastereoisômero na mistura através de dados de RMN de¹H em CDCl₃ para o mesmo nitro-derivado (**10**) podemos observar que a proporção populacional obtido é de 83,4% para *diast*₁ e 16,6% para o *diast*₂ respectivamente (Figura 32). Contudo, o espectro de infravermelho da mistura no mesmo solvente analisado para o nitro-derivado (**10**) (Tabela 9, página 32) apresenta uma proporção de 23,6% do componente de maior freqüência (*gauche* ou *quasi-gauche*) e 76,4% do componente de menor freqüência (*gauche* ou *quasi-gauche*) e 76,4% do componente de menor freqüência (*gauche* ou *quasi-gauche*) e 76,4% do componente de menor freqüência (*gauche* ou *quasi-gauche*) e 76,4% do componente de menor freqüência (*gauche* ou *quasi-gauche*) e 76,4% do componente de menor freqüência (*gauche* ou *quasi-gauche*) e 76,4% do componente de menor freqüência (*gauche* ou *quasi-gauche*) e 76,4% do componente de menor freqüência (*gauche* ou *quasi-gauche*) e 76,4% do componente de menor freqüência (*gauche* ou *quasi-gauche*) e 76,4% do componente de menor freqüência (*gauche* ou *quasi-gauche*) e 76,4% do componente de menor freqüência (*gauche* ou *quasi-gauche*) e 76,4% do componente de menor freqüência (*gauche* ou *quasi-gauche*) e 76,4% do componente de menor freqüência (*gauche* ou *quasi-gauche*) e 76,4% do componente de menor freqüência (*gauche* ou *quasi-gauche*) e 76,4% do componente de menor freqüência (*gauche* ou *quasi-gauche*) e 76,4% do componente de menor freqüência (*gauche* ou *quasi-gauche*) e 76,4% do componente de menor freqüência (*gauche* ou *quasi-gauche*) e 76,4% do componente de menor freqüência (*gauche* ou *quasi-gauche*) e 76,4% do componente de menor freqüência (*gauche* ou *quasi-gauche*) e 76,4% do componente de menor freqüência (*gauche* ou *quasi-gauche*) e 76,4% do componente de menor freqüência (*gauche* ou *quasi-gauche*) e 76,4% do componente de menor freqüência (*gauche* ou *quasi-gauche*) e 76,4% do componente de menor freqüência (*gauche*

Os dados de infravermelho indicam que há um equilíbrio conformacional quasicis/gauche nos dois diastereoisômeros.



Figura 32. Espectro de ¹H RMN para a N-metóxi-N-metil-2-[(4'-nitrofenil)sulfinil]propanamida (10) em $CDCl_3$ indicando o dubleto referente ao CH_3 metílico.

Contudo, a diferença de proporções entre a ressonância magnética e o infravermelho pode ser resolvida observando como os diastereoisômeros ($diast_1$ e $diast_2$) se apresentavam em CHCl₃. Logo, sabendo-se que para os dados obtidos de RMN de ¹H na mistura do nitroderivado (**10**) há 83,4% do $diast_1$ pode-se realizar um cálculo da seguinte forma: da proporção diastereomérica correspondente ao $diast_1$ que é de 83,4%, temos que 80,9% desta população corresponde ao confôrmero *quasi-cis* (dado obtido da Tabela de infravermelho para o *diast*₁, Tabela 12, página 43) e que *19,1%* correspondem, no infravermelho, ao confôrmero *gauche*. Obtem-se, assim, duas proporções conformacionais para o espectro de infravermelho: igual a *67,5%* para o confôrmero *quasi-cis* e outra de *15,9%* para o confôrmero *gauche*.

Realizando-se o mesmo cálculo para o *diast*² que apresenta uma população corrigida de 16,6% advinda do espectro de ¹H RMN observa-se que *51,1%* destes correspondem ao confôrmero *gauche* (dado obtido da Tabela de infravermelho para o *diast*₂, Tabela 12, página 43) obtendo-se, assim, uma proporção conformacional de *8,5%* do confôrmero *quasi-gauche* e outra de *8,1%* para o *quasi-cis* (Figura 33). Somando-se os confôrmeros *quasi-cis* de ambos os diastereoisômeros (pois através dos dados contidos na Tabela 12, pode-se afirmar que os confôrmeros *quasi-cis* ou *gauche*, independente de seus estereocentros, apresentam uma freqüência degenerada) obtêm-se uma proporção de <u>75,6%</u> deste e <u>24,4%</u> do confôrmero *gauche*, o que é muito coerente com o observado no espectro de infravermelho da mistura (Tabela 9, página 32) que é de 76,4% e 23,6% respectivamente (Figura 33).

Isto posto, extendeu-se este raciocínio para todos os componentes da série tomando primeiramente a N-metóxi-N-metil-2-fenilssulfinilpropanamidas (**8**) que apresenta, em CHCl₃, uma proporção de 31,3% da população do confôrmero *gauche* ou *quasi-gauche* e 68,7% referente aos confôrmeros *quasi-cis* na mistura diastereomérica (Tabela 9, página 33).

Os dados obtidos do espectro de RMN de ¹H para a N-metóxi-N-metil-2fenilssulfinilpropanamidas (**8**) em CDCl₃ revela-nos que há (**a**) dois dubletos, um em 1,17 ppm com integração igual a 3,0 e outro em 1,64 ppm com integração igual a 2,1 e (b) dois quartetos em 3.98 e 4.27 ppm. (Figura 34 e 35).



Figura 33. Obtenção da proporção (intensidade em %) dos confôrmeros no espectro de infravermelho da mistura a partir da intensidade de cada diastereoisômero isolado do nitro-derivado (**10**).



Figura 34. Espectro de ¹H RMN para a N-metóxi-N-metil-2(fenilssulfinil)propanamida (8) em $CDCl_3$ indicando o quarteto referente ao CH metónico.



Figura 35. Espectro de ¹H RMN para a N-metóxi-N-metil-2(fenilssulfinil)propanamida (8) em $CDCl_3$ indicando o dubleto referente ao CH_3 metílico.

Estendendo o que foi observado no nitro-derivado (**10**) para o hidrogênio-derivado (**8**), pode-se afirmar que o dubleto em 1,17 ppm corresponde ao $diast_1$ e o dubleto em 1,64 ppm correspondente ao $diast_2$. Essas intensidades correspondem a 58,8% do $diast_1$ e 41,2% do $diast_2$.

Assumindo-se, como uma proximação, que a proporção dos confôrmeros q-c/g para o $diast_1$ e q-c/q-g do $diast_2$ do nitro-derivado (10) é praticamente a mesma para todos os membros da série e realizando o mesmo cálculo anteriormente realizado para o nitro-derivado (10), obtemos, para o $diast_1$, do hidrogênio derivado (8), utilizando a proporção de 80% deste par diastereomérico corresponde ao confôrmero quasi-cis e 20% corresponde ao confôrmero gauche logo o dois confôrmeros possuem a intensidade de 45,8% do confôrmero quasi-cis (de menor freqüência) e 13% para o confôrmero gauche (de mais alta freqüência). O $diast_2$ para o hidrogênio-derivado (8) contém dois confôrmeros cuja intensidade é de 20,6% para o de mais

alta freqüência (*gauche*) e 20,6% para o de menor freqüência (*quasi-cis*) corresponde a proporção ser de 50% para cada um dos confôrmeros (*quasi-cis* e *gauche*).

Somando-se as proporções dos confôrmeros *quasi-cis* e dos confôrmeros *quasi-gauche* ou *gauche* de cada diastereoisômero temos a proporção igual a *66,4%* dos confôrmeros *quasi-cis* e *33,6%* dos confôrmeros *quasi-gauche* ou *gauche* na mistura independente da natureza dos estereocentros dos compostos, o que foi muito próximo aos dados obtidos para a vibração da carbonila na mistura diastereomérica (31,3% *gauche* e 68,7% *quasi-cis*, Tabela 9, página 32).

Esta análise foi estendida para todos os compostos e os dados estão apresentados na Tabela 17 e nos leva à conclusão que os dados de v_{CO} obtido para o nitro-derivado (**10**) é um bom fator para a previsão da tendência adotada pela banda de vibração da carbonila na mistura diastereomérica dos compostos da série estudada.

calculados e experimentais para a banda de estiramento da carbonila utilizando como fator de transformação dos dados de população relati a o composto NO ₂ -PhS(O)(CH ₃)CHC(O)N(OMe)Me (10) em clorofórmio.
--

			P(%), V	$_{\rm CO}(10)^{a}$	V _{CO} , I	nistura	V co,	mistura
					(CALC	ULADA)	(EXPERI	[MENTAL]
	$Diast_I$	diast ₂	diast ₁	diast ₂	V _{CO} (gauche)/ %	V _{CO} (quasi-cis)%	$v_{co}(g)$	V _{CO} (q-c)
9	69,1	30,9	80% (q-c)	50% (q-c)	$29,3^{b}$	70,8 ^b	13,7	86,3
			20%(g)	50% (g)	[13,8 (g)diast ₁ .+	$[55,3 (q-c) diast_{l} +$		
					$15,5 (g) diast_2 \int^{c}$	$I5,5(q-c)diast_2 \int^{c}$		
٢	64,7	35,3	80% (q-c)	50% (q-c)	$30,6^{\mathrm{b}}$	69,5 ^b	16,2	83,8
			20%(g)	50%~(g)	$[12,9 (g) diast_{1} +$	$[51, 8 (q-c) diast_{1} +$		
					$17,7 (g) diast_2 J^{c}$	$17,7 (q-c)diast_2]^{c}$		
×	58,8	41,2	80% (q-c)	50% (q-c)	$33,6^{\mathrm{b}}$	66,4 ^b	31,3	68,7
			20%(g)	50%~(g)	[13,0 (g)diast ₁ +	$[45,8 (q-c) diast_{l} +$		
					$20,6~(g)diast_2J^{c}$	$20,6 \ (q-c) diast_2 f^{c}$		
6	68,2	31,8	80% (q-c)	50% (q-c)	29,5 ^b	70,5 ^b	20.9	1.97
			20%(g)	50%~(g)	$[13,6~(g)diast_{l}+$	$[54,6 \ (q-c) diast_{l} +$		
					$15,9 (g) diast_2 \int^{c}$	$15,9 (q-c) diast_2 \int^{c}$		
10	83,4	16,6	80,9% (q-c)	48,9% (q-c)	$24,4^{\mathrm{b}}$	75,6 ^b	23,6	76,4
			19, 1%(g)	51,1% (g)	$[15,9 (g) diast_{l} +$	$[67,5 (q-c)diast_{l} +$		
					(g, 5(g)) (g)	8,1 (q-c)diast ₂] ^c		

5 UTILICIOS SUMURE O AMUSI-CIS IIA lliuu cun cu aiui ia uas propuições caie no a sundes nos

^e Porcentagem correspondentes a cada conformação quasi-cis e gauche no diast₁ e diast₂.

^d Vide tabela 9 página 33.

Para se efetuar a comparação do equilíbrio conformacional *cis/gauche* que deve estar presente neste derivado em relação aos confôrmeros q-c e g ($diast_1$) e q-c/q-g ($diast_2$) realizou-se a medida do estiramento da banda da carbonila para a N-metóxi-N-metil-fenilssulfinilacetamida (**11**) e posterior deconvolução computacional (Tabela 18).

Foi observado, para **11**, que a banda de v_{CO} apresenta-se, em solução, como um dubleto de intensidade variável em função da polaridade do solvente conforme a Figura 36.

De uma maneira geral a proporção relativa do componente de menor freqüência (correspondente ao confôrmero *gauche*) e ao componente de maior freqüência (correspondente ao confôrmero *quasi-cis*) para **11** apresenta, em quase todos os solventes (com exceção de CH₃CN) um comportamento análogo às proporções *quasi-cis/gauche* observdo no diastereoisômero 1 (diast₁) das N-metóxi-N-metil-2-fenilssulfinilpropanamidas-4'-substitutídas.

A presença do dubleto em (11) comprova as conformações apresentadas para as Nmetóxi-N-metil-2-fenilssulfinilpropanamidas 4'-substituídas (6-10) e as conclusões obtidas para os componentes da série (6-10) podem ser extendidas ás N-metóxi-N-metil-2fenilssulfinilacetamidas (11), ou seja, a banda de maior freqüência do dubleto corresponde ao confôrmero *gauche* e a de menor freqüência corresponde ao confôrmero *quasi-cis*.

Tabela 18. Freqüência (v/ cm⁻¹) e população relativa (P) no IV das bandas correspondentes ao estiramento da carbonila das N-metóxi-N-metil- 2-fenilssulfinilacetamidas (**11**) em solventes em polaridade crescente na transição fundamental e na região do primeiro harmônico em CCl₄.

Comp.		CO	Cl ₄		CHC	213	CH ₂	Cl_2	CH ₃	CN
	ν	P ^a	ν ^b	Р	ν	Р	ν	Р	ν	Р
	1685	11	3330	32	1665	46	1651	39	-	-
11	1665	89	3306	68	1649	54	1664	61	1661	100

^a Intensidade de cada componente do dubleto da carbonila expressa em percentagem de absorbância.

^b Primeiro harmônico



Figura 36. Bandas de estiramento da carbonila analiticamente resolvidas para a N-metóxi-N-metil-2-fenilssulfinilacetamida (**11**) em CCl_4 [fundamental (**a**) e harmônico (**b**)]; $CHCl_3$ (**c**); CH_2Cl_2 (**d**) e CH_3CN (**e**).

3.3- Análise conformacional das N-metóxi-N-metil-2fenilssulfonilpropanamidas- 4'-substituídas.

Os dados de freqüência da carbonila (v_{CO}) para as N-metóxi-N-metil-2fenilssulfonilpropanamidas-4'-substituídas (**12-16**) e as populações relativas dos componentes da banda da carbonila analiticamente resolvida na transição fundamental, em solventes de polaridades crescentes (CCl₄, CHCl₃, CH₂Cl₂, CH₃CN), e na região do primeiro harmônico, em CCl₄ estão apresentados na Tabela 19 e Figura 37.

O processo computacional de deconvolução da banda obtido de vibração fundamental do oscilador C=O (v_{CO}) resultou em dois componentes que se comportam da seguinte maneira: em solventes de baixa constante dielétrica como tetracloreto de carbono e clorofórmio, constata-se genericamente, um componente de maior freqüência menos intenso *ca*. 20% e um componente de menor freqüência mais intenso *ca* de 80% e, com o aumento da constante dielétrica do solvente ($\varepsilon_{(CH2CI2)} = 9,1 e \varepsilon_{(CH3CN)} = 38$)²¹, a intensidade do componente de menor freqüência aumenta até resultar em uma única banda (Tabela 19.)

Apenas o efeito do solvente nos componentes da banda de v_{CO} não é uma evidência da isomeria conformacional. No entanto, a presença de um dubleto da região do primeiro harmônico da carbonila (*ca.* duas vezes o valor daquela observada na transição fundamental) e de intensidades relativas próximas às observadas na região fundamental, sugerem a presença de um equilíbrio conformacional.

Nos derivados N-metóxi-N-metil-2-fenilssulfonilpropanamida-4'-substituídas (**12-16**) observa-se, em quase todos os compostos da série estudada, a existência de duas bandas em CCl_4 , uma única banda em $CHCl_3$ (a exceção dos compostos **15** e **16** a que apresentam duas bandas), uma banda para os compostos da série em CH_2Cl_2 (com a exceção do composto **16** que apresenta duas bandas) e em CH_3CN observam-se apenas uma única banda.

Tabela 19. Freqüência (v/ cm⁻¹) e população relativa (P) no IV das bandas correspondentes ao estiramento da carbonila da mistura diastereomérica das N-metóxi-N-metil- 2-fenilssulfonilpropanamidas-4'-substituídas (12-16) em solventes em polaridade crescente na transição fundamental e na região do primeiro harmônico em CCl₄.

CN	Ρ	- 100	- -	- -	- -	- 100
CH ₃ C	>	- 1666	_ 1666	- 1667	- 1667	- 1667
Cl ₂	4	- 100	- -	- -	-	6,1 93,9
CH ₂	>	- 1665	- 1665	- 1666	- 1665	1682 1666
CI3	Ч	- 96,9	- -	-	11,2 88,8	16,4 83,6
CHG	>	- 1662	- 1669	- 1664	1676 1662	1675 1661
	Р	18,5 81,5	21,4 78,6	24,7 75,3	20,0 80,0	21,9 78,1
34	٩٧	3344 3317	3338 3317	3338 3318	3341 3317	3339 3316
C	\mathbf{P}^{a}	35,0 65,0	36,5 63,5	12,7 87,3	21,2 78,8	13,3 86,7
	>	1676 1666	1675 1666	1682 1669	1677 1667	1681 1667
Y		OMe	Me	Н	CI	NO ₂
Comp.		12	13	14	15	16

^a Intensidade de cada componente do dubleto da carbonila expressa em percentagem de absorbância. ^b Primeiro harmônico



Figura 37: Bandas de estiramento da carbonila analiticamente resolvidas da N-metóxi-N-metil- 2- fenilssulfonil propanamida (**14**) em: CCl₄ (**a**), 1º harmônico em CCl₄ (**b**), CHCl₃ (**c**), CH₂Cl₂ (**d**) e CH₃CN (**e**).



Figura 38. Fórmula geral para os compostos da séria das N-metóxi-N-metil-2-fenilssulfonilpropanamidas-. 4'-substituídas

A análise dos dados obtidos na Tabela 19 indicou a ausência do efeito do substituinte comparando-se os resultados de todos os compostos analisados em um mesmo solvente.

Com a finalidade de verificar a geometria do composto (14) no estado sólido foi obtido o difratograma de raios-X o qual indicou a presença de dois confôrmeros *gauche* g_A e g_B (Figura 39), que se diferenciam apenas na conformação do grupo carboxiamido, sendo que a proporção dos dois confôrmeros (g_A e g_B) encontrada foi de 90:10 respectivamente.

Os dados obtidos pelo difratograma de raios-X estão apresentados na Tabela 20 juntamente com os dados de cálculos *ab initio* HF/6-31G**.

É digno de nota que o cálculo ab initio HF/6-31G^{**} (Tabela 20) indicou também a presensa de dois confôrmeros *gauche* (g_1 e g_2) que analogamente às duas estruturas do raio-X diferem apenas na conformação do grupo carboxiamido.

O confôrmero que se apresentava com maior estabilidade nos dados de cálculo fora denominado de g_1 e, por conseguinte o que apresentava menor estabilidade foi denominado g_2 .



Figura 39. Estrutura obtida pela difração de raios-X para a N-metóxi-N-metíl- 2-(4[°]-nitrofenilssulfonil)propanamida (14) mostrando os elipsóides teóricos com 50% de probabilidade.

Tabela 20. Energia relativa (E, kJ/mol⁻¹), momento de dipolo (µ, D), freqüências (v, cm⁻¹), ângulos diedros (°) otimizado para o mínimo de energia para os confôrmeros do cálculo *ab initio* HF/6-31G** e dados de geometria obtidos por difração de raios-X para o composto (14).

Conf g1 gA ^c	E 0,00 7,42 -	vco ^a 1669 1681	P (%) 95 90	Ju/D 2,826 4,325	α 75,47 73,81 84,1	β -73,07 -79,47 151,93	↑ 43,54 37,00 29,93	Ân; 171,69 165,83 160,12	gulos Died φ -96,25 -97,10 -80,35	ros/° ^b -50,73 -52,28 -38,3	8 18,08 -23,66 -6,8	8' 165,66 -162,89 -161,9	8'' 112,71 -117,93 -121,0
gB	1		I0		84,1	151,93	29,93	160,12	-80,35	-38,3	-6,8	131,7	131,5

^a Fator de conversão igual a 0,862.

^b Veja o esquema 3 ^c Dados obtidos do difratograma de raios-X





A análise dos dados de infravermelho juntamente com os dados de cálculos teóricos (Tabelas 19 e 20) indicam que o confôrmero de menor momento dipolar (g_1) apresenta uma menor freqüência de vibração da carbonila e, com o aumento da constante dielétrica do solvente, o mesmo é privilegiado populacionalmente sobre o confôrmero de maior momento de dipolar e maior freqüência (g_2) chegando ser o único presente a partir de diclorometano com a exceção do nitro-derivado (**16**). Para explicar este comportamento aparentemente anômalo efetuou-se uma análise mais detalhada dos dados de cálculo. A análise das Tabelas de distância interatômica intramoleculares (Tabela 21) e cargas de alguns átomos de interesse (Tabela 22) proporcionaram a seguinte descrição abaixo.

Construindo os modelos para o confôrmero g_1 observamos que há (**a**) uma interação eletrostática entre o oxigênio sulfonílico e o carbono carbonílico $O^{\delta_{-}SO2}$ ⁻⁻⁻C $^{\delta_{+}CO}$ em relação à ΣvdW ($\Delta l = -0,27 \text{ Å}$) (**b**) uma pequena interação eletrostática entre o oxigênio carbonílico e o enxofre $O^{\delta_{-}CO}$ ⁻⁻⁻⁻S $^{\delta_{+}SO2}$ em relação à ΣvdW ($\Delta l = -0,04 \text{ Å}$), (**c**) uma interação eletrostática entre o oxigênio carbonílico e o hidrogênio do grupo N-metílamido $O^{\delta_{-}CO}$ ⁻⁻⁻⁻H $^{\delta_{+}}_{NCH3}$ em relação à ΣvdW ($\Delta l = -0,31 \text{ Å}$), (**d**) uma pequena interação eletrostática entre o oxigênio carbonílico e o hidrogênio do grupo metila em *beta* $O^{\delta_{-}CO}$ ⁻⁻⁻H $^{\delta_{+}}_{\beta CH3}$ em relação à ΣvdW ($\Delta l = -0,07 \text{ Å}$) e (**e**) uma interação eletrostática entre o oxigênio do grupo Nmetoxílamido $O^{\delta_{-}SO2}$ ⁻⁻⁻H $^{\delta_{+}}_{OCH3}$ em relação à ΣvdW ($\Delta l = -0,12 \text{ Å}$).

Já para o confôrmero g_2 a análise dos mesmos dados referentes a este confôrmero revelaram (**a**) uma interação eletrostática entre o oxigênio sulfonílico e o carbono carbonílico $O^{\delta_{-}}{}_{SO2}$... $C^{\delta_{+}}{}_{CO}$ em relação à $\Sigma v dW$ ($\Delta l = -0,35 \text{ Å}$), (**b**) uma pequena interação eletrostática entre o oxigênio carbonílico e o enxofre sulfonílico $O^{\delta_{-}}{}_{CO}$... $S^{\delta_{+}}{}_{SO2}$ em relação à $\Sigma v dW$ ($\Delta l = -0,08 \text{ Å}$), (**c**) uma interação eletrostática entre o oxigênio carbonílico e o hidrogênio do grupo N-metilamido $O^{\delta_{-}}{}_{CO}$... $H^{\delta_{+}}{}_{NCH3}$ em relação à $\Sigma v dW$ ($\Delta l = -0,28 \text{ Å}$), (**d**) uma pequena interação eletrostática entre o oxigênio carbonílico e o hidrogênio do grupo metila em *beta* $O^{\delta_{CO}} H^{\delta_{\beta}}_{CO} H^{\delta_{\beta}}_{\beta}$ em relação à $\Sigma v dW$ ($\Delta l = -0.04 \text{ Å}$).

A conclusão advinda dos dados da Tabela de distância interatômica intramolecular (Tabela 21) revela para ambos confôrmeros, a ocorrência de duas principais interações eletrônicas estabilizantes da conformação *gauche* muito comum em ceto-sulfonas: a interação orbitalar e Coulômbica de transferência de carga cruzada $O^{\delta-}_{(SO2)} \rightarrow C^{\delta+}_{CO}$ e $O^{\delta-}_{(CO)} \rightarrow S^{\delta+}_{SO2}$.

Portanto esta interação não poderia ser o fator que explicaria o aumento da concentração do confôrmero g_1 sobre o confôrmero g_2 com o aumento da constante dielétrica do solvente.

A análise da Tabela de cargas (Tabela 22) para alguns átomos de interesse indicou uma razoável igualdade das mesmas entre os confôrmeros e, portanto nenhuma conclusão poderia ser extraída da mesma quanto ao efeito do solvente sobre g_1 e g_2 .

A partir dos dados acima observa-se que a diferença entre os confôrmeros consiste sempre na inversão da configuração do grupo carboxamido [Me(OMe)N-C(O)]. Portanto, a estabilidade relativa de cada confôrmero está intrinsecamente ligada a este grupo.

Tabela 21. Distâncias interatômicas (Å) das conformações no mínimo de energia para o PhSO₂CH(CH3)C(O)N(OMe)Me (14) obtidos do cálculo HF/6-31G**.

	g1	Δl ^a	6 2	A
C=0	1,200	ı	1,198	I
O(11)C(2)	2,943	-0,27	2,869	-0,35
O(1)S(4)	3,287	-0,04	3,239	-0,08
O(1)H(_{NCH3)}	2.407	-0.31	2.437	-0.28
$O(1)$ $H(_{\beta CH3})$	2.646	-0.07	2.667	-0.04
O(11)H(_{OCH3})	2.596	-0.12	ı	ı
0(11)0(15)	3,728	0,69	3,384	0,34

^a Resultado referente à distância obtida do cálculo subtraída do valor dos raios de van der Waals ($\Sigma v dW$).



-0,602 0,802 1,547
0,802 1,547
1,547
-0,692
-0,702
-0,476
-0,352
0.144
0.169
0.167

ດ

Tabela 22. Cargas (e) de átomos selecionados, obtido do cálculo *ab initio* HF/6-31G**, para PhSO₂CH(CH₃)N(OMe)Me (14)

Pode-se concluir da análise dos dados de distância interatômica e carga (Tabelas 21 e 22) que para o confôrmero g_2 a interação eletrostática e de transferência de carga cruzada $(O^{\delta_{-}}SO^{--}C^{\delta_{+}}CO)$ é mais eficaz quando comparada à mesma interação para g_1 . Logo, esperarse-ia uma maior estabilidade para g_2 em comparação a g_1 .

Embora o confôrmero g_2 apresente uma maior intensidade na interação de transferência de carga cruzada, este apresenta um Efeito de Campo Repulsivo (ECR) entre o oxigênio do grupo N-metóxilamido e o oxigênio sulfonílico, sendo este o oxigênio que responsável pela interação eletrostática com o carbono carbonílico $O^{\delta-}_{SO}$ (Figura 40).



Figura 40. Interações, ponte de hidrogênio e efeito de campo repulsivo nas conformações $g_1 e g_2$.

Pode-se também observar que na conformação g_1 os oxigênios acima citados estão distantes e que nesta conformação há uma interação eletrostática entre o oxigênio sulfonílico e o hidrogênio do grupo N-metoxílamídico (Tabela 21).

Dos dados expostos acima e com o auxílio de modelos moleculares pode-se concluir também que para a conformação g_2 há uma diminuição da solvatação específica dos grupos sulfonila e metoxíla (Figura 41 e 42).



Figura 41. Solvatação específica dos grupos carbonila e sulfonila para os confôrmeros g_1 e g_2 das N-metóxi-N-metil-2-fenilssulfonilpropanamida-4'-substituídas



Figura 42. Visão frontal para os confôrmeros g1 e g2 das N-metóxi-N-metil-2-fenilssulfonilpropanamida-4'substituídas

Decorrente de todas as considerações acima pode-se concluir que, inversamente ao esperado, o confôrmero que apresenta o menor momento dipolar (g_1) será o confôrmero a ser privilegiado populacionalmente com o aumento da polaridade do solvente.

4. UTILIZAÇÃO SINTÉTICA DAS N-METÓXI-N-METIL- 2-(4'-SUBSTITUÍDO-FENILTIO)PROPANAMIDAS:

Sabe-se que reações visando sintetizar novos compostos com atividade biológica que contenham o anel β -lactâmico vêm sendo realizadas e compostos derivados da 2-azetidinona funcionalizados vêm sendo obtidos.

Algumas rotas sintéticas²⁶ presentes na literatura que visam acetilar a posição C3 do anel β -lactâmico, resultam nos derivados 3-acetilados e 3-(1-hidroxietil) (Figura 43). Estas transformações foram realizadas pelo fato destes derivados apresentarem atividade biológica, principalmente, para os compostos que contém o grupamento OH na configuração R^{26} (Figura 43 B). Dentre os compostos sintetizados com estas características podemos citar os antibióticos nocardicina- A^{27} , thienamicina^{28,29}, e carbapena(e)mos³⁰.



Figura 43. Fórmula geral para compostos C3-acetilados (A) e C3-hidroxietil substituídos (B).

As reações de acetilação no carbono C3 são realizadas formando um enolato com posterior adição do acilante. Geralmente estes acilantes são ésteres ou cloretos de ácidos.

 $^{^{26}}$ George I. G, The Organic Chemistry of β -Lactams, VCH Publishers, Inc, pg 60,1993.

²⁷ Tufariello J. J, Pinto D.J; *Tetrahedron Letters* 45, (28), 5485, **1987.**

²⁸ HamLet, A. B., Durst, T; Canadian Journal of Chemistry, 61, 411, 1983.

²⁹ Bouffard, F.A, Christensen, B. G. Journal of Organic Chemistry, 46, 2208, 1981.

³⁰ Durst, T., Sharma, M. K.; Journal of Organic Chemistry, 55, 5525, 1990.

Entretanto, reações com estes derivados não fornecem o composto cetônico desejado, resultando sim em um composto dilactâmico e a β -lactama de partida²⁹ (Figura 44).



Figura 44. Acilações de derivados β -lactâmicos utilizando-se derivados de ácidos como agentes acilantes segundo Bouffard.

Contudo, acilação de anéis β -lactâmicos se processam razoavelmente bem com derivados do acetilimidazol²⁹.

Decorrente disto foi proposto, na presente Tese, a utilização as N-metóxi-N-metil -2feniltiopropanamidas-4'- substituídas nas reações de acetilação de β -lactamas na posição C3, conforme descrito nas páginas 114 a 117, utilizando uma aproximação da metodologia descrita por Bouffard²⁹. Entretanto, não mais utilizando-se derivados da acetilimimdazol e sim derivados da N-metóxi-N-metilamidas (amidas de Weinreb) por formarem estes derivados, após a adição do nucleófilo, uma estrutura intermediária tetraédrica de cinco membros entre o oxigênio carbonílico, o cátion e o oxigênio metoxílico a qual só será decomposta utilizando-se um meio acídico. Este fato impossibilita um duplo ataque que formaria um álcool terciário (vide Capítulo 2, página 03, Figura 1). Portanto, a metodologia consistiu primeiramente com a formação do ânion da βlactama (1-fenil-2-azetidinona) na posição C3 do anel e posterior adição do acilante derivado das N-metóxi-N-metil-2-feniltioacetamida.

O acompanhamento da reação por CCD (cromatografia de camada delgada) indicava a não obtenção do composto de interesse apresentando a mesma somente as manchas dos compostos de partida.

Isto foi confirmado com dados de RMN de ¹H para o bruto de reação que apresentou os sinais de deslocamento químico da 1-fenil-2-azetidinona e da N-metóxi-N-metil-2-feniltioacetamida. A conclusão obtida destes dados era que, para esta síntese, o hidrogênio α da N-metóxi-N-metil-2-feniltioacetamida era mais ácido do que o hidrogênio no carbono C3 do anel β -lactâmico e, portanto ocorria uma reação de ácido-base entre ambos formando assim o ânion na N-metóxi-N-metil-2-feniltioacetamida e impossibilitando a síntese do composto desejado (Figura 45).



Figura 45. Tentativa de síntese da 1-fenil-3-(2-feniltioacetil)-2-azetidinona

Decorrente desta impossibilidade sintética optou-se pela utilização das N-metóxi-Nmetil-2-feniltiopropanamidas 4'-substituídas como acilantes da 1-fenil-2-azetidinona por haver nestes derivados uma metila que com seu efeito indutivo (+I) pudesse diminuir a acidez do hidrogênio α-carbonílico.

Foram realizadas as sínteses utilizando a mesma metodologia acima citada e a análise da reação processou-se da mesma forma. Todavia, diferentemente dos dados apresentados acima para a N-metóxi-N-metil-2-feniltioacetamida os dados de RMN ¹H do bruto de reação utilizando-se as N-metóxi-N-metil-2-feniltiopropanamidas -4'-substituídas (ie. OMe, Me, H, Cl, NO₂) comprovavam a obtenção dos derivados C3 acetilados com rendimentos apreciáveis exceto para o caso do nitro-derivado que não forneceu o composto desejado apresentando somente os compostos de partida ao término da reação.

Embora o processo de síntese ocorresse de maneira aceitável (comprovado por dados de RMN¹H), todas as tentativas de purificação utilizando coluna cromatografia de sílica ou alumina neutra foram insatisfatórias por ficar a β -lactama acilada retida na coluna.

Na tentativa de se purificar os compostos obtidos foi realizada uma cristalização fracionada, sendo obtidos apenas os derivados cloro e hidrogênio de maneira satisfatória (Figura 46).



Figura 46. Síntese das 1-fenil-3-(2-feniltiopropanoil)-2-azetidinonas 4'-substituídas.

Destes dois derivados, foi obtida, apenas para o cloro-derivado, a estrutura utilizando difração de raios-X estando a mesma publicada no Zeitschrift für Kristallographie³¹.

Propôs-se, observando-se dados da literatura³² que, de alguma forma, os derivados β lactâmicos C3 acilados sofriam um processo de complexação juntamente com uma enolização do hidrogênio α -carbonílico em sílica ou alumna. Para que essa hipótese fosse confirmada

³¹ Zukerman-Schpector, J., Domingues, N.L.C., Olivato, P.R., Mondino, M. G., Reis, A.K.C.A., Rittner, R,

Lima, F. S., Zeitschrift für Kristallographie, NCS, 221, 163, **2006** ³² Kawashima, Y; et al, *Chem. Pharm. Bull*, 38 (2), 393, **1990.**

realizou-se as sínteses das N-metóxi-2,N-dimetil-2-feniltiopropanamida (ou N-metóxi-Nmetil-2-feniltioisobutiramida) e a N-metóxi-2,N-dimetil-2-[(4'-metóxifenil)tio]propanamida (ou N-metóxi-N-metil-2-[(4'-metóxifenil)tio]isobutiramida) para posterior adição do carbânion derivado da 1-fenil-2-azetidinona.

As reações produziram os derivados 3-[2-metil-2-feniltiopropionil]-1-fenil-2azetidinona e o 3-[2-metil-2-(4'-metóxifenil)tiopropionil]-1-fenil-2-azetidinona e a mesma pôde ser purificada utilizando-se cromatografia de camada delgada preparativa confirmando hipótese de uma complexação dos derivados juntamente com a fase estacionária (Figura 47).



Figura 47. Síntese das 3-(2-metil-2-fenilsulfanilpropionil)-1-fenil-2-azetidinonas 4'-substituídas.

Decorrente da não obtenção de todos os derivados da série das 1-fenil-3-(2feniltiopropanoil)-2-azetidinonas 4'-substituídas o estudo conformacional que era de interesse não foi realizado.

Outra variação na estrutura de anéis β-lactâmicos acetilados proposta nesta Tese é a presença de grupos acetila na posição C4 do anel.

Portanto, com o intuito de sintetizar e realizar o estudo conformacional nos compostos β -lactâmicos C4 derivados, foi efetuado uma modificação da metodologia utilizada por Prasad³³ a qual consistia na síntese de derivados β -lactâmicos contendo na posição C4 um grupo N-metóxi-N-metilcarboxiamido e a posterior reação com diversos nucleófilos (Figura 48).

³³ Prasad, J.S., Liebeskind, L.S; *Tetrahedron Lett.*, 28(17), 1857, **1987.**



Figura 48. Síntese de derivados da β -lactama descrito por Prasad.

Sintetizou-se, primeiramente a 1-fenil-4-carboxil-2-azetidinona utilizando-se a metodologia descrita por Sheeran³⁴ com posterior síntese da N-metóxi-N-metil-4-oxo-1-fenilazetidina-2-carboxamida (Figura 49).



Figura 49. Síntese da N-metóxi-N-metil-4-oxo-1-fenilazetidina-2-carboxamida (B) via 1-fenil-4-carboxil-2-azetidinona (A).

Obtido a N-metóxi-N-metil-4-oxo-1-fenilazetidina-2-carboxamida (**B**) processou-se a adição de derivados fenil-metilsulfóxidos 4'-substituídos (*ie.* H, Me, OMe) conforme descrito por Prasad³³ (Figura 50).

A adição se processava com bons rendimentos e a purificação, diferentemente dos derivados C3, processava-se com sucesso. Contudo, devido à insolubilidade dos compostos em solventes necessários para o estudo de análise conformacional (exemplo n-hexano, tetracloreto de carbono, e às vezes em clorofórmio) não foi possível à realização da referida análise utilizando-se esses derivados.



Figura 50. Síntese de derivados 1-fenil-4-(fenilssulfinilacetil- 4' -substituídos)-2-azetidionas:

Por serem os sulfóxidos compostos muito polares, objetivou-se a redução dos mesmos a sulfetos, os quais são menos polares e assim aumentar a solúbilidade em solventes menos polares e assim realizarmos o estudo conformacional.

A redução processou-se como descrito por Fujiki³⁵ (Figura 51) com bons rendimentos, mas a insolubilidade ainda existia, para estes derivados, em solventes menos polares (nhexano e tetracloreto de carbono) e o estudo conformacional não foi realizado.



Figura 51. Redução das 1-fenil-4-(fenilssulfinilacetil- 4' -substituídos)-2-azetidinonas à seus correspondentes sulfetos.

Pelo fato da insolubilidade e a não possibilidade de se realizar o estudo conformacional nestes compostos os demais substituintes não foram sintetizados.

É digno de nota que, mesmo não sendo possível o estudo de análise conformacional destes derivados sulfinilados e sulfanilados β-lactâmicos tanto na posição C3 quanto na C4,

³⁵ Fujiki, K; Kurita, S; Yoshida, E.; Synthetic Communications, 26(19), 3619-3626, 1996

ainda assim, a síntese dos mesmos merece destaque por ser tanto a metodologia quanto os compostos inéditos.

5. CONCLUSÃO

As conclusões possíveis, decorrentes deste trabalho foram:

No tocante aos derivados α -tiossubstituídos das N-metóxi-N-metilamidas sabe-se que os mesmos são de grande valia na síntese de cetonas e aldeídos, mas, pouco se conhece sobre a análise conformacional destes compostos. Portanto, foi de suma importância avaliar o efeito do grupo metoxila na conformação de amidas α -tiossubstituídas.

Do estudo de análise conformacional realizado para as N-metóxi-N-metil-2feniltiopropanamidas-4'-substituídas (1-5) [4'-Y-PhSCH(CH₃)C(O)N(OCH₃)CH₃], pode-se concluir que, como apresentada nas N,N-dietil-2-feniltioacetamidas-4'-substituídas, as mesmas adotam conformações *gauche* devido a uma forte interação orbitalar π^*_{CO}/σ_{C-S} . Isto corrobora com os dados obtidos por Dal Colle e Olivato²⁰ nos qual os autores apresentam, para a N-metóxi-N-metilacetamida, a estabilização do orbital π^*_{CO} , ou seja, o mesmo apresenta uma maior afinidade eletrônica, do que a N,N-dietilacetamida. Portanto, como esperado, há para a N-metóxi-N-metil-2-feniltiopropanamida uma maior estabilização da conformação *gauche*, e, logo, a não observação da conformação *cis* (o que anteriormente fora detectada por Olivato para as N,N-dietil-2-etiltioacetamidas¹⁶ e nas N,N-dietil-2feniltioacetamidas¹⁸).

O estudo de análise conformacional para esta série de compostos indicou, através de dados de cálculos (B3LYP cc-pVDZ), um equilíbrio entre duas conformações *gauche* diferentes entre si, principalmente, pela rotação da ligação C-S.

Para esta série de compostos não se observou o efeito do substituinte na banda da carbonila (v_{CO}). Porém, um grande efeito do solvente sobre o equilíbrio conformacional é observado. Isto é confirmado por ser detectado o confôrmero *gauche* g_2 , menos estável apenas

em solventes polares (clorofórmio, diclorometano e acetonitrila) diferentemente do cálculo que indica a sua presença mesmo em solventes de baixa polaridade.

O confôrmero g_1 é mais estável devido a uma maior interação orbitalar n_s/π^*_{CO} , a qual também ocorre na conformação g_2 , porém em maior extensão em g_1 e a ligação de hidrogênio $H^{\delta+}_{orto} \cdots O^{\delta-}_{CO}$ que somente estabiliza g_1 . O equilíbrio, que anteriormente é totalmente deslocado para g_1 , apenas é afetado com a solvatação em solventes mais polares, pois com esses fator a ligação de hidrogênio é quebrada. Isto fica muito evidente para o composto (10) no qual o confôrmero g_2 somente é detectado em CH₂Cl₂.

Os compostos N-metóxi-N-metil-2-fenilssulfinilproapanamidas-4'-substituídas (6-10) [4'-Y-PhS(O)CH(CH₃)C(O)N(OCH₃)CH₃] apresentam um espectro de IV como um dubleto que contém um componente de maior freqüência menos intenso e um componente de menor freqüência mais intenso.

Sabe-se que esta classe de compostos apresenta-se como um par de diastereoisômeros. Através de uma cristalização sucessiva foi possível a obtenção dos diastereoisômeros separadamente para o caso do nitro-derivado (**10**). Portanto, a análise conformacional para os compostos da série foi realizada separadamente considerando *diast*₁ o par enantiomérico C_RS_S/C_SS_R mais abundante na mistura (ca. 80%) e o *diast*₂ o par enantiomérico C_SS_S/C_RS_R menos abundante na mistura (ca. 20%). Logo as conclusões serão também feitas separadamente para *diast*₁ e *diast*₂.

O *diast*¹ apresentou uma freqüência de carbonila v_{CO} no IV como um dubleto contendo, em solventes de baixa polaridade, um componente de maior freqüência menos intenso e um componente de menor freqüência mais intenso. Logo, pode-se concluir, através dos cálculos de cálculo [HF/6-31G**] e IV, que há um equilíbrio conformacional entre dois confôrmeros *quasi-cis* (*q*-*c*₁ e *q*-*c*₂) e outro *gauche* (*g*). Destes, o que se refere ao componente de maior freqüência é o confôrmero *gauche* e, portanto, o que e refere ao componente de menor freqüência são os confôrmeros *quasi-cis* (q- c_1 e q- c_2). Os confôrmeros *quasi-cis* (q- c_1 e q- c_2) diferem entre si somente pela inversão do nitrogênio amídico e são ambos mais estáveis e mais polares que o confôrmero *gauche* (g). Cabe salientar que os dados de cálculo indicam que os confôrmeros *quasi-cis* (q- c_1 e q- c_2) são mais polares que o confôrmero *gauche*.

Dos dados de cálculo concluí-se que os confôrmeros *quasi-cis* $(q-c_1 e q-c_2)$ são os mais estáveis devido uma interação Coulômbica e de transferência de carga $O^{\delta_{-}(CO)} \rightarrow S^{\delta_{+}SO}$ mais intensa do que a interação presente no confôrmero *gauche* (g) que é a $O^{\delta_{-}(SO)} \rightarrow C^{\delta_{+}CO}$. Contudo, a conformação *gauche* (g) é mais facilmente solvatada do que as conformações *quasi-cis* $(q-c_1 e q-c_2)$ devido a seu arranjo espacial proporcionar uma maior janela de solvatação para os grupos de interesse (carbonila e sulfinila). Portanto com o aumento da polaridade do solvente a conformação *gauche* (g) tem sua população relativa aumentada.

Já o *diast*₂ apresenta a banda de vibração da carbonila v_{CO} como um dubleto e com a utilização de cálculos HF/6-31G** pôde-se determinar que o componente de maior freqüência, mais intenso, corresponde, como no *diast*₁, ao confôrmero *quasi-gauche* (*q-g*), e que o componente de menor freqüência, menos intenso, correspondente ao confôrmero *quaisi-cis* (*q-c*₃) da mesma forma que para o *diast*₁.

Neste caso, o confôrmero *quasi-gauche* (*q-g*) apresenta uma maior estabilidade frente o confôrmero *quasi-cis* (*q-c₃*), no estado gasoso e em solvente de baixa polaridade, devido ao fato do mesmo apresentar uma transferência de carga cruzada e interação Coulômbica $O^{\delta_{(CO)}} \rightarrow S^{\delta_{+}}S_{O} \in O^{\delta_{-}}S_{O} \rightarrow C^{\delta_{+}}C_{O}$ enquanto que o confôrmero *quasi-cis* (*q-c₃*) apresenta somente uma interação orbitalar e Coulômbica $O^{\delta_{-}}(CO) \rightarrow S^{\delta_{+}}S_{O}$. Contudo, a interação de transferência de carga cruzada presente no confôrmero *quasi-gauche* (*q-g*) diminui a solvatação nos grupos de interesse (carbonila e sulfinila) o que não ocorre no confôrmero *quasi-cis* (*q-c₃*). Consequentemente com o aumento a polaridade do solvente, a população relativa do confôrmero *quasi-cis* (*q-c₃*) tende a aumentar, restando, neste caso, uma única banda. Isto é coerente, pois no caso do $diast_1$ a diminuição da janela de solvatação é diminuída apenas na carbonila e, portanto, não há uma inversão tão intensa quanto no caso do $dias_2$ no qual a janela de solvatação é diminuída para ambos os grupos de interesse restando assim apenas uma banda em acetonitrila.

É de suma importância ressaltar que qualquer que seja a configuração adotada pelos confôrmeros, os confôrmeros *quasi-cis* (q- c_1 , q- c_2 e q- c_3) apresentam uma mesma freqüência de vibração da carbonila e os confôrmeros *quasi-gauche* e *gauche* (q-g e g) apresentam, da mesma forma, uma freqüência de vibração da carbonila próxima.

A banda de vibração da carbonila da mistura v_{CO} comporta-se praticamente como a banda de vibração da carbonila v_{CO} do *diast*₁ o qual é o mais abundante (ca. 80%) na mistura.

É digno de nota que a conformação *gauche* (*q*-*g* e *g*), apresentada nos compostos da séria das N-metóxi-N-metil-2-fenilssulfinilpropanamidas 4'-substituídas, não é detectada em seus correspondentes N,N-dialquilados (N,N-dietil-2-fenilssulfinilacetamidas)¹⁸. Isto também é coerente com Dal Colle e Olivato²⁰ (Capítulo 2, página 16, Figura 17) que prediz uma estabilização no orbital π^*_{CO} da N-metóxi-N-metilacetamidas e um aumento no potencial de ionização do par de elétrons do nitrogênio amídico decorrente do efeito (-I) do grupo metoxíla ligado ao nitrogênio referente à N,N-dietilacetamida. Decorrente disso há uma maior dificuldade na conjugação característica de amidas [N-C=O \leftrightarrow ⁺N=C-O⁻] possibilitando assim a ocorrência e uma discreta transferência de carga e interação Coulômbica do oxigênio sulfinílico para o carbono carbonílico, ou seja, a interação O^{δ-}_(SO) \rightarrow C^{δ+}_{CO} que é responsável pela conformação *gauche*.

> Por fim, os derivados sulfonilados presentes nos compostos da série (**12-16**) [4'-Y-PhSO₂CH(CH₃)C(O)N(OCH₃)CH₃] apresentam uma banda de vibração da carbonila v_{CO} como um dubleto em solventes de baixa polaridade (CCl₄ e CHCl₃) e uma única banda em solventes de maior polaridade (CH₂Cl₂ e CH₃CN). Com o auxílio de dados de cálculo pôde-se determinar que há, nesta classe de compostos, um equilíbrio conformacional entre duas conformações *gauche* (g_1 e g_2) sabendo-se que g_1 é mais estável e menos polar do que g_2 .

Os confôrmeros g_1 e g_2 são decorrentes de uma inversão do nitrogênio (efeito guardachuva). Isto foi confirmado também com a utilização do difratograma de raios-X que indica a presença, já em estado sólido, das duas conformações (Figura 39 página 71).

Em ambos os confôrmeros há uma interação Coulômbica e de transferência de carga muito importante: $O^{\delta_{-}}_{SO2}$ $C^{\delta_{+}}_{CO} e O^{\delta_{-}}_{CO}$ $S^{\delta_{+}}_{SO2}$.

Decorrente da inversão do nitrogênio há, para g_2 , uma aproximação do oxigênio sulfonílico e o oxigênio do grupo N-metoxilamido. Isto confere ao confôrmero um Efeito de Campo Repulsivo. Outra decorrência deste efeito é a diminuição da janela de solvatação nesta conformação. Logo, diferentemente do esperado, a conformação g_2 (mais polar que g_1) (ver Tabela 19 página 68) tende a diminuir sua população relativa.

A utilização das N-metóxi-N-metil-2-feniltiopropanamidas-4'-substituídas (1-5) [4'-Y-PhSCH(CH₃)C(O)N(OCH₃)CH₃] como acilantes do anel β-lactâmico (1-fenil-2azetidinona) na posição C3 fornece derivados acilados em bons rendimentos. Porém a purificação destes derivados, contrariamente, não se mostrou tão eficaz. Embora, não seja possível obter todos os derivados da série, foi possível, através de uma cristalização fracionada obter os derivados 3-[2-(4'-feniltio)propionil]-1-fenil-2-azetidinona e 3-[2-(4'clorofeniltio)propionil]-1-fenil-2-azetidinona (Capítulo VI, página 123 a página 125).

A estrutura de raios-X do composto 3-[2-(4'- clorofeniltio)propionil]-1-fenil-2azetidinona está publicada no Zeitschrift für Kristallographie³¹. Outra rota sintética realizada nesta Tese foi a utilização das amidas N-metóxi-N-metil-4-oxo-1-fenilazetidina-2-carboxamida como acilantes dos carbânions derivados de 4'-fenilmetil-sulfóxidos [4'-YPhS(O)CH₃ Y= OMe, Me e H].

A utilização de derivados β -lactâmicos que contém na posição C4 do anel o grupo Nmetóxi-N-metilcarboxiamido como acilantes de diversas classes foi realizado por Prasad³³ e modificado em nosso estudo. Como esperado a adição dos carbânions mostrou-se muito eficaz e realizou-se na carbonila exocíclica (N-metóxi-N-metilcarboxiamido) não se observando o composto derivado do ataque na carbonila endocíclica.

Decorrente da insolubilidade dos compostos C4 acilados em solventes de baixa e média polaridade necessários para o estudo de análise conformacional no infravermelho, o mesmo não foi realizado.

Na tentativa de se aumentar a solubilidade e realizar o estudo de análise conformacional processaram-se as reações de redução do grupo sulfinila utilizando-se a metodologia descrita por Fujiki³⁵. Obtidos os compostos (derivados OMe e H) pôde-se constatar que ainda persistia a insolubilidade em solventes de baixa e média polaridade.

É digno de nota que embora não fosse possível realizar o estudo conformacional dos derivados C3-acilados e C4-acilados da β-lactama a rota sintética empregada para obtenção dos mesmos e os compostos são inéditos.

6- PARTE EXPERIMENTAL

6.1- Procedimentos gerais empregados nas medidas espectroscópicas.

6.1.1- Medidas no infravermelho.

As medidas no infravermelho foram registradas em um espectrofotômetro FT-IR"BOMEN".

As medidas dos espectros em solução foram realizadas utilizando-se os seguintes solventes espectroscópicos da Merck: n-C₆H₁₄, CCl₄, CHCl₃, CH₂Cl₂ e CH₃CN.

As regiões de interesse analisadas nos espectros N-metóxi-N-metil -2feniltiopropanamidas-4'- substituídas, N-metóxi-N-metil -2-fenilssulfinilpropanamidas-4'substituídas e N-metóxi-N-metil -2-fenilssulfonilpropanamidas-4'- substituídas foram: Região correspondente à transição fundamental da vibração de estiramento da carbonila (1750 – 1600 cm⁻¹).

Região correspondente ao 1° harmônico da banda da carbonila ($3500 - 3100 \text{ cm}^{-1}$).

6.1.1.a - Região correspondente à transição fundamental da vibração de estiramento da carbonila.

As bandas correspondentes à vibração do estiramento da carbonila na transição fundamental dos compostos em estudo foram analisadas no intervalo de freqüência de 1800 à 1600 cm^{-1} em solução de concentração cerca de 1,0 x 10^{-2} M nos solventes citados acima,
utilizando-se cela de NaCl 0,5 mm de caminho óptico. Os espectros foram registrados à temperatura ambiente.

As condições gerais nas quais as bandas foram registradas, sendo as mesmas para os cinco solventes, são:

Número de scans (varreduras) por amostra: 198

Número de background (brancos) por amostra: 198

> Resolução: 1,0 cm⁻¹

Para se realizar as rotinas de tratamento das bandas referentes ao estiramento da carbonila, ou seja, as derivadas, deconvoluções (FSD) e os justes da curva (*curve fitting*), utilizou-se os *softwares* Omnic 3.03 e Grams/4.0

6.1.1.b - Região correspondente ao 1º harmônico da vibração de estiramento da carbonila.

As bandas correspondentes ao 1° harmônico da carbonila das N-metóxi-N-metil-2feniltiopropanamidas-4'-substituídas, N-metóxi- N-metil-2-fenilssulfinilpropanamidas-4'substituídas e N-metóxi-N-metil-2-fenilssulfonilpropanamidas-4'-substituídas foram analisadas em solução de tetracloreto de carbono e clorofórmio (neste solvente foram medidos os primeiros harmônicos somente para as N-metóxi-N-metil-2-feniltiopropanamidas-4'substituídas) de concentração cerca de 1,0 x 10^{-2} mol.dm⁻³, no intervalo de freqüência de 3500 a 3100 cm⁻¹, utilizando-se uma cela de quartzo de 1,00 cm de caminho óptico.

6.1.2 - Medidas de ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H foram registrados no espectrometros Varian Inova 1-300.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H e ¹³C foram determinados em soluções de concentração em torno de 5.10^{-1} M em CDCl₃ e tetrametilsilano (TMS), como referência interna, usando-se radiofreqüência de 300 MHz num campo magnético de 7,05 Tesla e 200 MHz num campo de 4,69 Tesla.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de ¹³C foram determinados em soluções de concentração em torno de 2,0 M em CDCl₃ e TMS como referência interna, usando-se radiofreqüência de 50 MHz num campo magnético de 4,69 Tesla. Os valores de deslocamentos químicos foram atribuídos em parte por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). As áreas dos picos dos espectros de RMN de ¹H foram obtidas por integração eletrônica e suas multiplicidades descritas do seguinte modo: s: singleto; d: duplo dubleto; t: tripleto; q: quarteto e m: multipleto.

6.2 - Pontos de fusão e análise elementar.

O ponto de fusão da N-metóxi-N-metil -2-[(4'-nitrofenil)sulfinil]propanamidas (10) e das N-metóxi-N-metil-2-fenilssulfonilpropanamidas-4'- substituídas (12-16) foi determinado utilizando-se um aparelho de microfusão modelo Büchi Melting Point B-540 corrigidos utilizando-se cafeína.

As análises elementares foram realizadas em um Analisador Elementar "Perkin Elmer" modelo CC2400 CHN.

Genericamente as análises elementares dos compostos estudados apresentavam um

desvio da %C menores do que $4^{\circ}/_{oo}$. Os dados espectrais de RMN de ¹H e ¹³C e IV comprovam as estruturas desses compostos.

6.3 - Reagentes e solventes utilizados (Purificação).

As N-metóxi-N-metil-2-feniltiopropanamidas 4'-substituídas (1-5) e seus correspondentes sulfóxidos (6-11) e sulfonas (12-16) foram secas em dessecador contendo pentóxido de fósforo (*Aldrich*) e cloreto de cálcio (*Aldrich*) à pressão reduzida. A diisopropilamina (*Aldrich*) e o cloreto de tionila foram destilados a pressão reduzida.

Todos os solventes anidros utilizados foram obtidos empregando-se os procedimentos convencionais descritos na literatuta³⁶.

Para purificação dos compostos em coluna cromatográfica utilizou-se sílica gel "Kieselgel"230-400 Mesh, na proporção de 30g de sílica para cada grama de amostra.

³⁶ D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, "*Purification of Laboratory Chemicals* – 3 rd. Ed." Oxford: Pergamon Press, 1998.

6. 4. Descrição das sínteses:

6.4.1-Procedimento geral de síntese dos ácidos 2feniltiopropanóicos-4'-substituídos.

Método A³⁷.

A síntese se processou conforme descrito por Cavalito³⁷.

Em um balão de três bocas de foi adicionado o ácido 2-cloropropanóico (1,0 mol) e uma solução aquosa (1,0 mol) de NaOH 18%. Agitou-se essa solução por trinta minutos. Após esse tempo, adicionou-se uma solução aquosa previamente obtida de tiofenol (1,0 mol) e uma solução de NaOH 18% (1,0 mol). Continuou-se a agitação e aqueceu-se até o refluxo mantendo-se o mesmo por 2 horas. O produto bruto foi tratado com uma solução 0,2 N de HCl e extraído com clorofórmio. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e roto-evaporado Após este procedimento o produto obtido foi extraído com uma solução de NaHCO₃ 10% e éter etílico. À fase aquosa obtida foi adicionada uma solução de HCl 0,2 N e extraída com éter etílico. A fase etérea foi separada, seca e roto-evaporada.





Este composto foi obtido seguindo o procedimento descrito no método A.

³⁷ Mooradian, A., Cavalito, C. J., Bergman, A. J., Lawson, E. J., Suter, C. M., *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 3372, **1949**.

Foram utilizados 6,72 g (43,90 mol) do ácido 2-cloropropanóico; 4,73 g (36,92 mmol) de tiofenol; 3,50 g (87,80 mmol) de hidróxido de sódio divididos em duas partes; fornecendo 6,80 g (85%) do ácido desejado.

p.e. = 117° C / 0,1 mmHg; [p.e³⁸ = 134° C/2mmHg]

¹H δ (CDCl₃ / TMS): 1,49 (3H, d, J= 6,9 Hz), 3,75 (1H, q, J = 7,2 Hz); 7,30 (3H, m); 7,50 (2H, m); 11,00 (1H, br).

> Ácido 2- (4'-clorofeniltio)-propanóico:



Este composto foi obtido seguindo o procedimento descrito no método A.

Foram utilizados 5,65 g (36,92 mmol) do ácido 2-cloropropanóico; 5,34 g (36,92 mmol) de 4'-clorotiofenol; 2,95 g (73,84 mmol) de hidróxido de sódio divididos em duas partes; fornecendo 5,60 g (70%) do ácido desejado.

p.f. = 78° C [**p.f.**³⁹ = $79-81^{\circ}$ C]

¹H δ (CDCl₃ / TMS): 1,45 (3H, d, J = 6,9 Hz); 3,7 (1H, q, J= 7,2 Hz); 7,25 (2H, d); 7,38, (2H, d) 8,63 (1H, bs).





Este composto foi obtido seguindo o procedimento descrito no método A.

 ³⁸ Minamida, I., Ikeda, Y., Uneyama, K., Tagaki, W., Oae, S., *Tetrahedron*, 24, 5293, **1968**.
 ³⁹ Romsted, K. J., et al; *Il Fármaco*, 51(2),107-114, **1996**.

Foram utilizados 6,24 g (40,76 mmol) do ácido 2-cloropropanóico; 5,06 g (40,76 mmol) do 4-tiocresol; 3,26 g (81,52 mmol) de hidróxido de sódio divididos em duas partes; fornecendo 4,09 g (51%) do ácido desejado.

¹H δ (CDCl₃ / TMS): 1,49 (3H, d, J = 7,2 Hz); 3,77 (1H, q, J = 7,1 Hz); 7,30 (3H, m); 7,45 (2H, m); 10,63 (1H, br)

Ácido 2-(4'- metóxifeniltio)propanóico:



Este composto foi obtido seguindo o procedimento descrito no método A.

Foram utilizados 7,21g (41,11 mmol) do ácido 2-cloropropanóico; 5,80 mL (47,11 mmol) da 4-metóxibenzenotiol; 7,54 g (94,22 mmol) de hidróxido de sódio divididos em duas partes; fornecendo 8,50 g (85%) do ácido desejado.

¹H δ (CDCl₃ / TMS): 1,69 (3H, d, J = 7,2 Hz); 3,61 (1H, q, J = 7,1 Hz); 7,30 (3H, m); 7,45 (2H, m); 10,51 (1H, br).

> Ácido 2-(4'- nitrofeniltio)propanóico:



Este composto foi obtido seguindo o procedimento descrito no método A.

Foram utilizados 4,44 g (29,00 mmol) do ácido 2-cloropropanóico; 4,50 g (29,00 mmol) da 4-nitrobenzenotiol; 2,33 g (58,00 mmol) de hidróxido de sódio divididos em duas partes; fornecendo 5,27 g (80%) do ácido desejado.

¹H δ (CDCl₃ / TMS): 1,61 (3H, d, J = 7,5 Hz); 4,03 (1H, q, J = 6,9 Hz); 7,51 (3H, m); 8,14 (2H, m);

6.4.2-Procedimento geral de síntese dos cloretos de 2feniltiopropionila- 4' substituídos.

Método B³⁷:

Em um balão de três bocas foi adicionado 1,00 mmol do ácido 2- feniltiopropanóico correspondente em benzeno e 1,00 mmol de cloreto de tionila. Esta solução foi agitada e aquecida até o refluxo por 4 horas, resfriada e o benzeno foi destilado. O produto bruto foi destilado produzindo o respectivo cloreto.

<u>Cloreto de 2- feniltiopropanoíla.</u>



Este composto foi obtido seguindo o procedimento descrito no método B.

Foram utilizados 3,65 g (20,00 mmol) do ácido 2- feniltiopropanóico; 2,9 mL (20,00 mmol) de cloreto de tionila em 20 mL de benzeno; fornecendo 3,55 g (85%) do cloreto desejado.

p.e. = 74°C / 0,15 mmHg



Este composto foi obtido seguindo o procedimento descrito no método B.

Foram utilizados 2,65g (12,23 mmol) do ácido 2-(4'-clorofeniltio)propanóico; 1,75 mL (24,00 mmol) de cloreto de tionila em 5 mL de benzeno; fornecendo 1,61 g (51%) do cloreto desejado.

p.e. =85°C / 0,15 mmHg

Cloreto de 2-(4'-metilfeniltio)propanoíla:



Este composto foi obtido seguindo o procedimento descrito no método B.

Foram utilizados 7,00g (35,66 mmol) do ácido - 2-(4'-metilfeniltio)propanóico; 5,2 mL (71,33 mmol) de cloreto de tionila em 35 mL de benzeno; fornecendo 6,69 g (87%) do cloreto desejado.

p.e. = 140°C / 9mmHg





Este composto foi obtido seguindo o procedimento descrito no método B.

Foram utilizados 4,60g (21,67 mmol) do ácido 2-(4'-metóxifeniltio)propanóico; 3,15 mL (24,00 mmol) de cloreto de tionila em 25 mL de benzeno; fornecendo 4,16 g (83%) do cloreto desejado.

p.e. = 110°C /0,1 mmHg

6.4.3- Procedimento geral de obtenção das N-metóxi-N-metil -2feniltiopropanamidas- 4'- substituídas:

Método C²:

A um balão de três bocas adaptado com um dedo frio foi adicionado o cloridrato de Nmetóxi-N-metilamina (1,00 mmol) em acetonitrila seca sob atmosfera de nitrogênio a 0°C. No mesmo balão foi adaptado um funil de adição no qual foi transferido 1,00 mmol do cloreto 2feniltiopropionila correspondente em acetonitrila. Antes do início da adição do cloreto de ácido, com a utilização de uma seringa, transferiu-se, em uma única porção, 2,20 mmol de piridina. O meio reacional foi mantido a 0°C até o término da adição do cloreto e, então, deixado por uma noite à temperatura ambiente. Transcorrido esse tempo, roto-evaporou-se a acetonitrila à pressão reduzida, o produto bruto foi dissolvido em clorofórmio e transferido para um funil de adição onde se lavou com uma solução de 0,2 N de HCl. A fase orgânica foi separada, lavada mais duas vezes. Primeiramente, com uma solução aquosa saturada com NaCl e, posteriormente, com água. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e rotoevaporada. O composto obtido foi purificado com coluna cromatográfica de camada delgada de sílica ou destilação fracionada conforme descrito abaixo.

Cabe salientar que todos os compostos desta série são inéditos.

N-metóxi-N-metil- 2- feniltiopropanamida:



Este composto foi obtido seguindo o método C:

Foram utilizados 5,72 g (28,50 mmol) do cloreto de 2- feniltiopropanoíla em 5 mL de acetonitrila; 2,78 g (28,50 mmol) do cloridrato de N-metoxi- N- metilamina em 15 mL de acetonitrila seca; 4,70 mL (57,00 mmol) de piridina. O composto foi purificado através de destilação fracionada fornecendo 5,3 g (83%) do composto desejado.

P.E. = 113°C / 0,07 mmHg.

¹**H δ** (CDCl₃ / TMS): 1,43 (3H, d, J= 6,9Hz); 3,18 (3H, s); 3,64 (3H, s); 4,25 (1H, q,

J= 6,9 Hz); 7,30 (3H, m); 7,50 (2H, m) (Ver anexo 1, página 123).

¹³C δ (CDCl₃ / TMS): 17,81; 32,53; 41,68; 61,42; 127,94; 128,83; 133,26; 133,42;
172,98. (Ver anexo 2, página 124).

I.R. (CCl₄): v_{CO} 1672 cm⁻¹.

	% teórica	% experimental	Desvio
C	58.64	58.68	-0,04
Н	6.71	6.65	0,06
N	6.22	6.52	0,30

<u>N-metóxi-N-metil- 2-(4'-clorofeniltio)propanamida:</u>



Este composto foi obtido seguindo o método C:

Foram utilizados 4,84g (20,58 mmol) do cloreto de 2-(4'-clorofeniltio)propanoíla em 5 mL de acetonitrila; 2,00 g (20,70 mmol) do cloridrato de N-metoxi- N- metilamina em 15 mL de acetonitrila seca; 3,30 mL (41,16 mmol) de piridina. Purificado através de coluna cromatográfica de camada delgada de sílica cujo eluente utilizado foi clorofórmio fornecendo 3,93 g (70%) do composto desejado.

¹H δ (CDCl₃ / TMS): 1.42 (3H, d, J= 6.9Hz); 3.19 (3H, s); 3.67 (3H, s), 4.24 (1H, q, J= 6.9 Hz); 7.27 (2H, d, J=8.4 Hz); 7.40 (2H, d, J = 9.0 Hz).

¹³C δ (CDCl₃ / TMS): 17.46; 32.42; 41.32; 61.37; 128.81; 131.24; 134.17; 134.91;
172.64.

I.R. (CCl₄): v_{CO} 1671 cm⁻¹.

	% teórica	% experimental	Erro
C	50,86	51.11	-0,25
Н	5.43	5.36	0,07
N	5.39	5.56	-0,17

N-metóxi-N-metil- 2-(4'-metilfeniltio)propanamida:



Este composto foi obtido seguindo o método C:

Foram utilizados 3,12g (14,53 mmol) do cloreto de 2-(4'-clorofeniltio)propanoíla em 5 mL de acetonitrila; 1,42 g (14,53 mmol) do cloridrato de N-metoxi- N- metilamina em 10 mL de acetonitrila seca; 2,50 mL (30,51 mmol) de piridina. Purificado através de coluna cromatográfica de camada delgada de sílica cujo eluente utilizado foi clorofórmio fornecendo 2,80 g (81%) do composto desejado.

¹H δ (CDCl₃ / TMS): 1.41 (3H, d, J = 6.9Hz); 2.33 (3H, s); 3.19 (3H, s); 3.66 (3H, s); 4.27 (1H, q, J= 7.2 Hz); 7.11 (2H, d, J = 8.1Hz); 7.37 (2H, d, J= 8.1 Hz).

¹³C δ (CDCl₃ / TMS): 17.68; 21.14; 32.54; 41.74; 61.43; 129.22; 129.60; 134.24;
138.28; 173.17.

I.R. (CCl₄): v_{CO} 1671 cm⁻¹, $v_{C=C}$ 1598 cm⁻¹.

	% teórica	% experimental	Erro
С	60.22	60.43	-0,21
Н	7.16	7.14	0,02
N	5.85	6.14	-0,29

<u>N-metóxi-N-metil- 2-(4'- metóxifeniltio)propanamida:</u>



Este composto foi obtido seguindo o método C:

Foram utilizados 4,16g (18,03 mmol) do cloreto de 2-(4'- metóxifeniltio)propanoíla em 5 mL de acetonitrila; 1,76 g (18,03 mmol) do cloridrato de N-metoxi- N- metilamina em 15 mL de acetonitrila seca; 2,92 mL (30,51 mmol) de piridina. Purificado através de coluna cromatográfica de camada delgada de sílica cujo eluente utilizado foi clorofórmio fornecendo 2,99 g (65%) do composto desejado.

¹H δ (CDCl₃ / TMS): 1.38 (3H, d, J= 6.9Hz); 3.17 (3H, s); 3.64 (3H, s), 3.79 (3H, s); 4.11 (1H, q, J= 6.6 Hz); 6.83 (2H, m); 7.43 (2H, m).

¹³C δ (CDCl₃ / TMS): 17.43; 32.53; 41.90; 55.28; 61.45; 114.36; 122.89; 136.89; 160.22; 173.36.

	% teórica	% experimental	Erro
С	56.45	56.46	-0,01
Н	6.71	6.51	0,20
N	5.49	5.73	-0,24

I.R. (CCl₄): v_{CO} 1672 cm⁻¹, $v_{C=C}$ 1592 cm⁻¹.

6.4.4- Procedimento geral de obtenção da N-metóxi-N-metil -2-(4'-nitrofeniltio)propanamida:

Método D.



Este composto foi obtido através da reação entre o ácido 2-(paranitrofeniltio)propanóico e cloreto de tionila em benzeno. Retirou-se o solvente através de destilação e realizou-se a reação do cloreto de ácido, sem prévia purificação, com o cloridrato de N-metóxi-N-metilamina como descrito no método C.

Foram utilizados, para a síntese do cloreto de ácido, 3,30 g (14,53 mmol) de ácido 2-(para-nitrofeniltio)propanóico em 14 mL de benzeno e 2,10 mL (29,00 mmol) de cloreto de tionila. A reação processou-se por 2 horas em refluxo.

Foram utilizados para a síntese da N-metóxi-N-metil-2-(4'-nitrofeniltio)propanamida, o bruto obtido da reação de síntese do cloreto de ácido em 5 mL de acetonitrila; 1.42 g (14,53 mmol) do cloridrato de N-metoxi- N- metilamina em 10 mL de acetonitrila seca; 1.42 g (14.53 mmol) de piridina. Purificado através de coluna cromatográfica de camada delgada de sílica cujo eluente utilizado foi clorofórmio fornecendo 2.80 g (81%) do composto desejado como um óleo amarelado.

Cabe salientar que este composto é inédito.

¹H δ (CDCl₃ / TMS): 1.58 (3H, d, J = 6.9 Hz); 3.23 (3H, s); 3.77 (3H, s); 4.50 (1H, q, J = 7.2 Hz); 7.49 (2H, m); 8.14 (2H, m);

¹³C δ (CDCl₃ / TMS): 17.81; 32.68; 40.71; 61.75; 123.91; 129.53; 144.51; 146.11; 172.10.

I.R. (CCl₄, cm⁻¹): v_{CO} 1672 cm⁻¹, $v_{C=C}$ 1599 cm⁻¹.

	% teórica	% experimental	Erro
С	48.88	48.90	-0,02
Н	5.22	5.25	-0,03
N	10.36	10.15	0,21

6.4.5- Procedimento geral de obtenção das N-metóxi-N-metil -2fenilssulfinilpropanamidas – 4'- substituídas:

Método E⁴⁰.



Em um balão de uma boca a 0°C foi adicionado 1,00 mmol da correspondente Nmetóxi, N- metil-2-feniltiopropanamida 4'-substituída em acetona e 5,00 mmol de bicarbonato de sódio. A esta solução foi adicionada, gota a gota, uma solução aquosa de 0,60 mmol de oxone (2KHSO₅. KHSO₄. K₂SO₄). A reação foi acompanhada através de TLC até o desaparecimento do composto de partida. Após a verificação do composto de partida, adicionou-se uma quantidade de água destilada até a solubilização do sólido contido no balão e esta solução foi transferida para um funil de separação. Processou-se a extração com

⁴⁰ Ferraz, H.M.C, Muzzi, R.M., Vieira, T. D., Viertler, H., *Tetrahedron Lett.*, 41 (26), 5021, 2000.

clorofórmio por duas vezes, a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, roto-evaporada e purificada através de coluna cromatográfica de camada delgada de sílica.

Cabe salientar que todos os compostos desta série são inéditos.

N-metóxi-N-metil –2-(fenilssulfinil)propanamida²⁴:



Este composto foi obtido seguindo o método E:

Foram utilizados 0,47 g (1,82 mmol) da N-metóxi-N-metil-2-feniltiopropanamida em 3,7 mL de acetona; 0,67 g (1,09 mmol) de oxone em 4,8 mL de água destilada; 0,76 g (9,10 mmol) de bicarbonato de sódio. Através de purificação com coluna cromatográfica de camada delgada de sílica tendo como eluente um gradiente de solução de clorofórmio/acetona 100:0 até 90:10, foi obtido 1,00 g do composto (55%).

¹H δ (CDCl₃ / TMS): 1.17 (3H, d, J = 6.9 Hz); 1.64 (2H, d, J = 6.9 Hz); 3.02 (2H, s); 3.25 (3H, s); 3.32 (2H, s); 3.85 (3H, s); 3.98 (0,7 H, q, J = 6.9 Hz); 4.27 (1H, q, J = 6.9 Hz), 7.54 (6 H, m); 7.68 (4H, m). (Ver anexo 3, página 125).

¹³C δ (CDCl₃ / TMS): 9.93; 11.76; 31.91; 32.40; 61.31; 61.88; 62.01; 64.13; 124.84;
125.62; 128.98; 129.27; 131.50; 131.86; 141.16; 142.77; 168.94; 169.30. (Ver anexo 4, página 126).

I.R. (CCl₄): v_{CO} 1662 cm⁻¹, v_{SO} 1052 cm⁻¹.

	% teórica	% experimental	Erro
С	54.75	54.64	0,11
Н	6.27	6.31	-0,04
N	5.80	5.52	0,28

N-metóxi-N-metil -2-(4'-metóxifenilssulfinil)propanamida:



Este composto foi obtido seguindo o método E:

Foram utilizados 0,45 g (1,76 mmol) do N-metóxi-N-metil-2-(4'metóxifeniltio)propanamida em 3,6 mL de acetona; 1,40 g (2,29 mmol) de oxone em 4,6 mL de água destilada; 0,74 mL (8,81 mmol) de bicarbonato de sódio. Através de purificação com coluna cromatográfica de camada delgada de sílica tendo como eluente um gradiente de solução de clorofórmio/acetona 100:0 até 90:10, foi obtido 0,24 g do composto (50%).

¹H δ (CDCl₃ / TMS): 1.14 (1H, d, J = 6.9 Hz); 1.65 (3H, d, J = 6.9 Hz); 3.01 (3H, s); 3.26 (1H, s); 3.38 (3H, s); 3.86 (6 H, ds); 4.00 (1H, q, J = 6.9 Hz); 4.24 (0.4 H, q, J = 6.9 Hz); 7.00 (3H, m); 7.60 (3H, m).

¹³C δ (CDCl₃ / TMS): 9.86; 12.23; 29.70; 31.93; 32.41; 55.52; 61.44; 61.96; 62.03;
64.19; 114.85; 114.52; 126.85; 127.48; 131.90; 133.43; 162.26; 162.57; 169.19; 169.49

I.R. (CCl₄): v_{CO} 1662 cm⁻¹, $v_{C=C}$ 1599 cm⁻¹, v_{SO} 1056 cm⁻¹.

	% teórica	% experimental	Erro
C	53.12	53.21	-0,09
Н	6.32	6.32	0,00
N	5.16	5.03	0,13

<u>N-metóxi-N-metil -2-(4'-metilfenilssulfinil)propanamida:</u>



Este composto foi obtido seguindo o método E:

Foram utilizados 0,48 g (2,00 mmol) do N-metóxi-N-metil-2-(4'metilfeniltio)propanamida em 0,9 mL de acetona; 0,67 g (1,10 mmol) de oxone em 2,3 mL de água destilada; 1,17 mL (14,00 mmol) de bicarbonato de sódio. Através de purificação com coluna cromatográfica de camada delgada de sílica tendo como eluente um gradiente de solução de clorofórmio/acetona 100:0 até 90:10, foi obtido 0,35 g do composto (70%).

¹H δ (CDCl₃ / TMS): 1.15 (1.3 H, d, J = 6.9 Hz); 1.62 (3H, d, J = 7.2 Hz); 2.41 (4.4 H, ds); 3.03 (3H, s); 3.26 (1.4H, s); 3.36 (3H, s); 3.86 (1.4H, s); 3.98 (1H, q, J = 7.2 Hz); 4.26 (0.5 H, q, J = 6.6 Hz); 7.22 (3H, m); 7.55 (3H, m).

¹³C δ (CDCl₃ / TMS): 9.83; 11.77; 21.46; 21.51; 31.93; 32.40; 61.36; 61.88; 62.03;
63.95; 124.87; 125.61; 129.63; 129.70; 137.80; 139.38; 141.96; 142.45; 169.08; 169.38.

I.R. (CCl₄): v_{CO} 1662 cm⁻¹, $v_{C=C}$ 1597 cm⁻¹, v_{SO} 1056 cm⁻¹.

	% teórica	% experimental	Erro
C	56.45	56.38	0,07
Н	6.71	6.32	0,39
N	5.49	5.03	0,26

> <u>N-metóxi-N-metil -2-(4'-clorofenilssulfinil)propanamida:</u>



Este composto foi obtido seguindo o método E:

Foram utilizados 0,56 g (1,89 mmol) do N-metóxi-N-metil-2-(4'clorofeniltio)propanamida em 3,7 mL de acetona; 0,69 g (1,13 mmol) de oxone em 4,8 mL de água destilada; 0,79 g (8,45 mmol) de bicarbonato de sódio. Através de purificação com coluna cromatográfica de camada delgada de sílica tendo como eluente um gradiente de solução de clorofórmio/acetona 100:0 até 90:10, foi obtido 0,48 g do composto (81%).

¹H δ (CDCl₃ / TMS): 1.17 (1.4H; d, J = 7.2 Hz); 1.65 (3 H, d, J = 7.2Hz); 3.04 (3H, s); 3.25 (1.5H, s); 3.40 (3H, s); 3.84 (1.4H, s) 3.94 (1H, q, J = 6.9 Hz), 4.32 (0.4 H, q, J = 6.9 Hz); 7.49 (3H, m); 7.61 (3H, m);

¹³C δ (CDCl₃ / TMS): 9.39; 12.13; 31.91; 32.44; 61.48; 61.72; 64.32; 125.47; 127.05; 129.19; 129.23; 137.74; 138.12; 139.24; 141.17; 165.59.

I.R. (CCl₄): $v_{CO} 1661 \text{ cm}^{-1}$, $v_{C=C} 1581 \text{ cm}^{-1}$, $v_{SO} 1057 \text{ cm}^{-1}$.

	% teórica	% experimental	Erro
C	47.91	47.69	0,22
Н	5.12	5.04	0,08
N	5.08	4.89	0,19

N-metóxi-N-metil - 2-(4'-nitrofenilssulfinil)propanamida:



Este composto foi obtido seguindo o método E:

Foram utilizados 0,67 g (1,63 mmol) do N-metóxi-N-metil-2- paranitrofeniltiopropanamida em 3,2 mL de acetona; 0,60 g (0,98 mmol) de oxone em 4,2 mL de água destilada; 0,68 mL (8,14 mmol) de bicarbonato de sódio. Através de purificação com coluna cromatográfica de camada delgada de sílica tendo como eluente um gradiente de solução de clorofórmio/acetona 100:0 até 90:10, foi obtido 0,38 g do composto (58 %).

¹H δ (CDCl₃ / TMS): 1.12 (0.6 H, d, J = 6.9 Hz); 1.64 (3H, d, J = 7.2 Hz); 3.09 (3H, s); 3.26 (0.6 H, s); 3.48 (3H, s); 3.87 (0.6H, s); 4.07 (1H, q, J = 6.9 Hz); 4.40 (0.2 H, q, J = 6.6 Hz); 7.89 (2H, m); 8.37 (2H, m);

¹³C δ (CDCl₃ / TMS): 9.01; 11.75; 32.03; 32.43; 61.48; 61.65; 62.10; 64.07; 123.78;
123.92; 126.20; 126.89; 148.06; 149.73; 149.89; 150.25; 167.81; 168.59.

I.R. (CCl₄) ν_{CO} 1662 cm⁻¹, $\nu_{C=C}$ 1603 cm⁻¹, $\nu_{NO2 assim.}$ 1532 cm⁻¹, $\nu_{NO2 sim.}$ 1345 cm⁻¹, ν_{SO} 1058 cm⁻¹.

	% teórica	% experimental	Erro
C	46.15	45.92	0,23
H	4.93	4.94	-0,01
N	9.78	9.37	0,41

6.4.6- Procedimento geral de obtenção das N-metóxi-N-metil- 2fenilssulfonilpropanamidas- 4'-substituídas.

Método F^{40, 41}



Em um balão de uma boca a 0°C foi adicionado 1,00 mmol da N- metóxi, N- metil-2-(4'-substituído-feniltio)propanamida em acetona e 5,00 mmol de bicarbonato de sódio. A esta solução foi adicionada, gota a gota, uma solução aquosa de 1,60 mmol de oxone. A reação se processou a temperatura ambiente e foi acompanhada através de TLC até o desaparecimento do composto de partida. Após a verificação do composto de partida adicionou-se uma quantidade de água destilada até a solubilização do sólido contido no balão e esta solução foi transferida para um funil de separação. Processou-se a extração com clorofórmio por duas

⁴¹ Domingues, N. L. C., Olivato, P. R., Mondino, M. G., Reis, A. K. C. A., Rittner, R., Lima F. S.; *Magnetic Ressonance in Chemistry*, 45 (1): 87-89 **2007.**

vezes, a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, roto-evaporada e purificada através de coluna cromatográfica de camada delgada de sílica.

Cabe salientar que todos os compostos desta série são inéditos.

> N-metóxi-N-metil - 2-(fenilssulfonil) propanamida:



Este composto foi obtido seguindo o método F:

Foram utilizados 0,45 g (2,00 mmol) da N- metóxi, N- metil-2-(feniltio)propanamida em 4,0 mL de acetona; 1,97 g (3,20 mmol) de oxone em 6,5 mL de água destilada; 0,84 g (10,00 mmol) de bicarbonato de sódio. Através de purificação com coluna cromatográfica de camada delgada de sílica tendo como eluente um gradiente de solução de clorofórmio/acetona 100:0 até 95:5 foi obtido 0,46 g do composto desejado (90%).

m.p. 92-93 °C

¹H δ (CDCl₃ / TMS): 1.46 (3H, d, J = 7.2 Hz); 3.18 (3H, s); 3.80 (3H, s); 4.75 (1H, q, J = 7.2 Hz); 7.57 (2H, m); 7.66 (1H, m); 7.90 (2H, m). (Ver anexo 5, página 127).

¹³C δ (CDCl₃ / TMS): 13.09; 32.24; 60.22; 61.69; 128.64; 129.97; 133.99; 136.44;
166.43. (Ver anexo 6, página 128).

I.R. (CCl₄): v_{CO} 1669 cm⁻¹, v_{SO2 assim.} 1322 cm⁻¹, v_{SO2 sim.} 1148 cm⁻¹

	% teórica	% experimental	Erro
С	51.35	51.50	-0,15
Н	5.88	5.88	0,00
N	5.44	5.78	-0,34

> <u>N-metóxi-N-metil - 2-(4'-metóxifenilssulfonil)propanamida:</u>



Este composto foi obtido seguindo o método F:

Foram utilizados 0,45g (1,74 mmol) do N-metóxi-N-metil-2-(4'metóxifeniltio)propanamida em 3,5 mL de acetona; 1,71 g (2,78 mmol) de oxone em 6,0 mL de água destilada; 0,73 mL (8,70 mmol) de bicarbonato de sódio. Através de purificação com coluna cromatográfica de camada delgada de sílica tendo como eluente um gradiente de solução de clorofórmio/acetona 100:0 até 95:5, foi obtido 0,48 g do composto (96%).

p.f. 113,5- 116,8 °C.

¹H δ (CDCl₃ / TMS): 1.44 (3H, d, J = 6.9 Hz); 3.19 (3H, s); 3.81 (3H, s); 3.88 (3H, s); 4.72 (1H, q, J = 6.9 Hz); 7.00 (2H, d, J = 9.3 Hz); 7.80 (2H, d, J = 9.0 Hz).

¹³C δ (CDCl₃ / TMS): 13.33; 32.31; 55.66; 60.242; 61.78; 113.92; 127.72; 132.31; 164.10; 166.81.

I.R. (CCl₄): $v_{CO} 1667 \text{ cm}^{-1}$, $v_{C=C} 1599 \text{ cm}^{-1}$, $v_{SO2 \text{ assim.}} 1321 \text{ cm}^{-1}$, $v_{SO2 \text{ sim.}} 1145 \text{ cm}^{-1}$.

	% teórica	% experimental	Erro
C	50.16	49.79	0,37
Н	5.96	5.85	0,11
N	4.87	4.69	0,18

> <u>N-metóxi-N-metil- 2-(4'-metilfenilssulfonil)propanamida:</u>



Este composto foi obtido seguindo o método F:

Foram utilizados 0,44 g (1,84 mmol) do N-metóxi-N-metil –2-(4'metilfeniltio)propanamida em 3,7 mL de acetona; 1,81 g (2,95 mmol) de oxone em 6,0 mL de água destilada; 0,77 mL (9,21 mmol) de bicarbonato de sódio. Através de purificação com coluna cromatográfica de camada delgada de sílica tendo como eluente um gradiente de solução de clorofórmio/acetona 100:0 até 95:5, foi obtido 0,46 g do composto (92%).

p.f. 64,2-67,4 °C.

¹H δ (CDCl₃ / TMS): 1.44 (3H, d, J = 7.2 Hz); 2.44 (3H, s); 3.19 (3H, s); 3.80 (3H, s); 4.73 (1H, q, J = 6.9 Hz); 7.38 (2H, m); 7.77 (2H, m).

¹³C δ (CDCl₃ / TMS): 13.27; 21.70; 32.30; 60.18; 61.75; 129.35; 130.07; 133.31; 145.11; 166.59.

I.R. (CCl₄); $v_{CO} 1667 \text{ cm}^{-1}$, $v_{C=C} 1599 \text{ cm}^{-1}$, $v_{SO2 \text{ assim.}} 1321 \text{ cm}^{-1}$, $v_{SO2 \text{ sim.}} 1146 \text{ cm}^{-1}$.

	% teórica	% experimental	Erro
C	53.12	52.82	0,30
Н	6.32	6.20	0,12
N	5.16	4.83	0,33

N-metóxi-N-metil-2-(4'-clorofenilssulfonil)propanamida:



Este composto foi obtido seguindo o método F:

Foram utilizados 0,59 g (2,00 mmol) do N-metóxi-N-metil- 2- paraclorofeniltiopropanamida em 4,0 mL de acetona; 1,97 g (3,20 mmol) de oxone em 6,5 mL de água destilada; 0,84 mL (10,00 mmol) de bicarbonato de sódio. Através de purificação com coluna cromatográfica de camada delgada de sílica tendo como eluente um gradiente de solução de clorofórmio/acetona 100:0 até 90:10, foi obtido 0,66 g do composto (100%).

p.f.= 81.1-84.5 °C.

¹H δ (CDCl₃ / TMS): 1.45 (3H, d, J = 7.2 Hz); 3.19 (3H, s); 3.82 (3H, s); 4.75 (1H, q, J = 7.2 Hz); 7.53 (2H, m); 7.81 (2H, m).

¹³C δ (CDCl₃ / TMS): 13.26; 32.26; 60.37; 61.77; 128.97; 131.59; 134.70; 140.92; 166.35.

I.R. (CCl₄): $v_{CO} 1667 \text{ cm}^{-1}$, $v_{C=C} 1582 \text{ cm}^{-1}$, $v_{SO2 \text{ assim.}} 1325 \text{ cm}^{-1}$, $v_{SO2 \text{ sim.}} 1148 \text{ cm}^{-1}$.

	% teórica	% experimental	Erro
C	45.28	45.26	0,02
Н	4.84	4.83	0,01
N	4.80	5.20	-0,40

> <u>N-metóxi-N-metil-2-(4'-nitrofenilssulfonil)propanamida:</u>



Este composto foi obtido seguindo o método F:

Foram utilizados 0,37 g (1,63 mmol) do N-metóxi-N-metil- 2-(4'nitrofeniltio)propanamida em 3,2 mL de acetona; 0,60 g (0,98 mmol) de oxone em 4,2 mL de água destilada; 0,68 mL (8,14 mmol) de bicarbonato de sódio. Através de purificação com coluna cromatográfica de camada delgada de sílica tendo como eluente um gradiente de solução de clorofórmio/acetona 100:0 até 90:10, foi obtido 0,40 g do composto (82 %).

p.f. 105,7- 107,8 °C

¹H δ (CDCl₃ / TMS): 1.48 (3H, d, J = 6.9 Hz); 3.20 (3H, s); 3.84 (3H, s); 4.81 (1H, q, J = 6.9 Hz); 8.08 (2H, m); 8.39 (2H, m).

¹³C δ (CDCl₃ / TMS): 13.42; 32.31; 60.74; 61.93; 123.69, 131.79; 141.83; 151.02;
 165.96.

I.R. (CCl₄): v_{CO} 1667 cm⁻¹, $v_{C=C}$ 1608 cm⁻¹, $v_{NO2 assim.}$ 1536 cm⁻¹, $v_{NO2 sim.}$ 1349 cm⁻¹, $v_{SO2 assim.}$ 1332 cm⁻¹, $v_{SO2 sim.}$ 1148 cm⁻¹.

	% teórica	% experimental	Erro
C	43.70	44.01	-0,31
Н	4.67	4.73	-0,06
N	9.27	9.59	-0,40

6.4.7- Obtenção da 1-fenil-2-azetidinona:

Procedimento G⁴²:

A um balão de três bocas adaptado com condensador de refluxo adicionou-se 6,8 mL (74,4 mmol) de anilina recém destilada e 11,8 mL de N,N- dietilanilina recém destilada em 20 mL de diclorometano. Através de um funil de adição foram transferidos para o meio reacional, gota a gota, 11,1g (64,7 mmol) de cloreto de 3-bromopropanoila. O meio reacional foi mantido por 3 horas a 0°C. Após esse tempo, a solução foi lavada com solução saturada de NaHCO₃ (2x 25 mL) e água. A fase orgânica foi seca com MgSO₄, roto-evaporada e identificada.

p.f. = 123-125°C [Lit ⁴².124-126 °C]

¹H δ (CDCl₃ / TMS): 2,94 (2H, t, J= 6,6 Hz); 3,71 (2H, t, J= 6,6 Hz); 7,5 (6H, m);

> Síntese da 1-fenil-2-azetidinona ⁴²:



⁴² Meegan M. J., Fleming, B. G., Walsh, O. M., J. Chem. Research (S), 157, 1991.

A um balão de três bocas contendo 0,34 g (6,0 mmol) de KOH e 0,28 g (1,0 mmol) de cloreto de tetrabutilamônio, adaptou-se um funil de adição, e, gota a gota, adicionou-se uma solução 1,14 g (5,0 mmol) N-(3-bromo-propanoil)-anilina por um período de 6 horas sob agitação magnética. Decorrido o tempo descrito, o meio reacional foi agitado por um tempo adicional de trinta minutos.

Após esse tempo, a solução foi filtrada, seca com MgSO₄ e roto-evaporada. O sólido obtido foi recristalizado em acetato de etila:dietil éter.

p.e. = 78-80°C [Lit.⁴² 79-80°C]; rendimento de 53%. ¹H δ (CDCl₃ / TMS): 3,12 (2H, t, J= 4,5 Hz), 3, 68 (2H, t, J= 4,5 Hz) IR (CCl₄): 1760 cm⁻¹ (v_{CO} azetidinona);

6.4.8- Obtenção das 3-(2-feniltiopropionil-4'- substituídas)-1-fenil-2azetidinonas:

Procedimento H^{29,43}:



A um balão sob atmosfera de nitrogênio foram adicionados 15,0 mL de THF anidro e 10,0 mmol de diisopropilamina e resfriados a – 78°C. A seguir foram adicionados 5,0 mL

⁴³ Kawashima, Y., Sato, M., Hatada, Y., Goto, J., Nakashima, Y., Hatayama, K., Shibuya, S; *Chem Pharm. Bull*, 38(2), 393, **1990.**

10,0 mmol de butillítio 1,9M e a reação foi agitada por 15 minutos. Após esse tempo, adicionou-se através de uma seringa, gota a gota, uma solução de 9,00 mL de THF anidro contendo 10,0 mmol de 1-fenil-2-azetidinona e deixou-se reagir por 30 minutos. Decorrido esse tempo, foi adicionada uma solução de 9,0 mmol da N-metóxi-N-metil-2-feniltiopropanamida correspondente em 4,50 mL de THF anidro. A reação se processou por 2 horas e então foi transferido para um funil de separação contendo uma solução saturada de cloreto de amônio, extraída duas vezes com clorofórmio, seca e roto-evaporada.

Síntese da 3-[(2-4'- clorofeniltio)propionil]-1-fenil-2-azetidinona³¹



Este composto foi obtido seguindo o procedimento H:

Foi utilizado 0.80 g (5.47 mmol) da 1-fenil – 2-azetidinona em 11,00 mL de THF anidro; LDA ($iPr_2NH 0.80$ mL, 5,47 mmol em 6,6 mL THF, 3,0 mL de nBuLi 1.9 M solução em hexano, 6,00 mmol); 1.19 g (4.56 mmol) da N-metóxi-N-metil-2-(4'-feniltio)propiônamida em 2,0 mL de THF anidro. Através de purificação com cristalizações sucessivas (utilizando metanol) foi obtido 1.30 g do composto (45 %) como um sólido branco.

Deve-se mensionar que este composto, obtido por mim, encontra-se descrito na literatura

¹**H** NMR δ (CDCl₃ / TMS):1.4 (0.4H, d, J_{Diast. B} = 6.9 Hz); 1.58 (3H, d, J_{Diast. A} = 7.2 Hz); 3.69 (1H, t, Jcis_{Diast. A} = 5.55, Jgem_{Diast. A} = 5.4 Hz); 3.86 (1H, dd, Jtrans_{Diast. A} = 2.7 Hz,

 $Jgem_{Diast. A} = 5.4 Hz); 4.02 (1H, q, J_{Diast. A} = 7.2Hz); 4.72 (1H, dd, Jtrans_{Diast. A} = 2.7 Hz, J_{Cis_{Diast. A}} = 5.55 Hz), 4.96 (0.1H, dd, J_{Diast. B} indeterminado)$

¹³C NMR (CDCl₃ / TMS):15.32; 40.98; 51.83; 56.27; 116.41; 124.45; 129.33; 130.39;
134.27; 134.58; 137.76; 159.52; 198.51.

I.R. (CCl₄): $v_{CO azet.}$ 1754 cm⁻¹, $v_{CO ket.}$ 1710 cm⁻¹, $v_{C=C}$ 1600 cm⁻¹

	% teórica	% experimental	Erro
C	62.51	62.73	-0,22
Н	4.66	4.88	-0,22
N	4.05	4.37	-0,32

> <u>Síntese da 3-(2-feniltiopropionil)-1-fenil-2-azetidinona:</u>



Este composto foi obtido seguindo o procedimento H:

Foi utilizado 0.37 g (2.50 mmol) da 1-fenil – 2-azetidinona em 11,00 mL de THF anidro; LDA (iPr_2NH 0.35 mL, 2.50 mmol em 3.2 mL THF, 1.3 mL de nBuLi 1.9 M solução em hexano, 2.50 mmol); 0.45 g (2.00 mmol) da N-metóxi-N-metil-2- feniltiopropiônamida em 0,9 mL de THF anidro. Através de purificação com cristalizações sucessivas (utilizando clorofórmio:hexano) foi obtido 0,60 g do composto (75 %) como um sólido branco.

¹**H** NMR (CDCl₃, sinal duplicado devido aos diastereoisômeros): 1.42 (3H. d, J = 6.9Hz); 1.58 (1 H,d, J = 7.2 Hz); 3.67 (1.4H, dt, Jcis_{Diast. B} = 5.55 Hz; Jgem_{Diast. B} = 5.7 Hz; Jcis_{Diast.} $_{A} = 5.25$ Hz, Jgem_{Diast. A} = 5.85Hz); 3.82 (0.4H,dd, Jtrans_{Diast. B} = 2.7 Hz, Jgem_{Diast. B} = 5.7 Hz); 4.03 (0.4H,q, J = 7.2 Hz); 4.09 (1H, dd, Jtrans_{Diast. A} = 2.7Hz, Jgem_{Diast. A} = 5.25 Hz); 4.16 (1H,q, J= 6.9 Hz); 4.77 (0.3H, dd, Jtrans_{Diast. B} = 2.7 Hz, Jcis_{Diast. B} = 5.55 Hz); 4.92 (1H, dd, Jtrans_{Diast. A} = 2.7 Hz, Jcis_{Diast. A} = 5.25 Hz); 4.92 (1H, dd, Jtrans_{Diast. A} = 2.7 Hz, Jcis_{Diast. A} = 2.7 Hz, Jcis_{Diast. A} = 5.25 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃, sinal duplicado devido aos diastereoisômeros) δ. 15.21; 15.26; 39.80;
40.93; 50.00; 51.78; 55.85; 58.23; 116.30; 124.26; 124.31; 128.08; 128.70; 129.07; 129.12;
131.13; 132.04; 132.59; 133.91; 137.70; 137.74; 159.93; 197.69; 198.86. (Ver anexo 8, página 129).

I.R. (CCl₄) $v_{CO azet.}$ 1753cm⁻¹, $v_{CO ket.}$ 1710 cm⁻¹, $v_{C=C}$ 1600 cm⁻¹. (Ver anexo 9, página 130).

	% teórica	% experimental	Erro
С	69.43	69.26	0,17
Н	5.50	5.36	0,14
N	4.50	4.34	0,16

6.4.9- Obtenção das 3-2metil-2-(feniltiopropionil-4'- substituídas)-1-

fenil-2-azetidinona:

Procedimento I.

> <u>Síntese das N-metóxi-2,N-dimetil-2-[(4'-metóxifenil)tio]propanamida.</u>



A síntese deste derivado processou-se conforme descrito no procedimento C

Foram utilizados 2,11 g (8,02 mmol) do cloreto de 2-metil-2- [(4'- metóxifenil)tio]propanoíla em 10 mL de acetonitrila; 0,94 g (9,60 mmol) do cloridrato de N- metoxi- N- metilamina em 5 mL de acetonitrila seca; 1,6 mL (19,2 mmol) de piridina. O composto foi purificado através de coluna cromatográfica utilizando como solvente clorofórmio e fornecendo 2,1 g (89%) do composto desejado.

¹**H** NMRδ (CDCl₃ / TMS): 1,48 (6H, s); 3,38 (3H, s); 3,79 (3H, s); 3,85 (3H, s); 6,84 (2H, d, J = 9Hz), 7,35 (2H, d, J = 9Hz).

¹³**C NMR** (CDCl₃ / TMS): 26,24; 33,84; 50,10; 54,69; 60,15; 113, 77; 122,33; 137,23; 159,93; 173,93.

	% teórica	% experimental	Erro
С	57,97	57,74	0,23
Н	7,11	7,03	0,08
N	5,20	4.90	0,30

Síntese da 3[2-(4'-metóxifeniltio)-2-metilpropanoil]-1-fenil-2-azetidinona:



A reação de acilação processou-se conforme descrito no procedimento H.

Foi utilizado 0.92 g (6,25 mmol) da 1-fenil – 2-azetidinona em 6,0 mL de THF anidro; LDA (iPr_2NH 0,9 mL, 6,3 mmol em 10,0 mL THF, 2,5 mL de nBuLi 2,5 M solução em hexano, 6,25 mmol); 1,3 g (4,5 mmol) da N-metóxi-N-metil-2- metil-2-[(4'metóxifenil)tio]propiônamida em 3,0 mL de THF anidro. Através de purificação utilizando-se coluna cromatográfica (eluente clorofórmio:hexano, 6:4) foi obtido 0,9 g do composto (50 %) como um sólido branco.

Cabe salientar que este composto é inédito.

¹**H NMR**δ (CDCl₃ / TMS): 1,37 (3H, s); 1,63 (3H,s); 3,71 (1H, t J=5,4Hz); 3,79 (3H, s); 3,93 (1H, dd, Jcis = 5.1Hz, Jgem = 5.4Hz); 5,16 (1H, dd, Jtrans = 5,4 Hz, Jcis = 5.4 Hz); 6,84 (2H, d, J= 8,7 Hz); 7,12 (1H, m); 7,25 (2H, d, J = 9,0Hz); 7,34 (4H, m).

¹³C NMR (CDCl₃ / TMS): 22,96; 23,47; 41,13; 54,83; 55,33; 56,57; 114,55; 116,42;
121,07; 124,27; 129,20; 137,96; 138,32; 160,26; 160,97; 198,67.

	% teórica	% experimental	Desvio
С	67.58	67,77	0,19
Н	5.95	5.86	0,09
N	3.94	4.10	-0,16

> <u>Síntese da N-metóxi-2,N-dimetil-2-feniltiopropanamida.</u>



A síntese deste derivado processou-se conforme descrito no procedimento C

Foram utilizados 2,19 g (10,20 mmol) do cloreto de 2-metil-2-(feniltio)propanoíla em 10 mL de acetonitrila; 1,00 g (10,20 mmol) do cloridrato de N-metoxi- N- metilamina em 5,0 mL de acetonitrila seca; 3,0 mL (20,40 mmol) de trietilamina. O composto foi purificado através de coluna cromatográfica utilizando como solvente clorofórmio e fornecendo 2,20 g (90%) do composto desejado.

¹**H NMR**δ (CDCl₃ / TMS): 1,48 (6H, s); 3,38 (3H, s); 3,79 (3H, s); 3,85 (3H, s); 6,84 (2H, d, J = 9Hz), 7,35 (2H, d, J = 9Hz).

¹³C NMR (CDCl₃ / TMS): 26,72; 34,40; 50,60; 52,27; 60,71; 114, 28; 122,87; 137,71; 160,41; 174,62.



> <u>Síntese da 3-(2-feniltio-2-metilpropanoil)-1-fenil-2-azetidinona:</u>

A reação de acilação processou-se conforme descrito no procedimento H.

Foi utilizado 0.45 g (3,10 mmol) da 1-fenil – 2-azetidinona em 6,0 mL de THF anidro; LDA (iPr_2NH 0,5 mL, 3,10 mmol em 10,0 mL THF, 1,30 mL de nBuLi 2,5 M solução em hexano, 3,10 mmol); 0,90 g (3,72 mmol) da N-metóxi-N-metil-2- metil-2-(feniltio)propanamida em 3,0 mL de THF anidro. Através de purificação utilizando-se coluna cromatográfica (eluente clorofórmio:hexano, 6:4) foi obtido 0,5 g do composto (50 %) como um sólido branco.

Cabe salientar que este composto é inédito.

¹**H** NMRδ (CDCl₃ / TMS): 1,37 (3H, s); 1,63 (3H,s); 3,71 (1H, t J=5,4Hz); 3,79 (3H, s); 3,93 (1H, dd, Jcis = 5.1Hz, Jgem = 5.4Hz); 5,16 (1H, dd, Jtrans = 5,4 Hz, Jcis = 5.4 Hz); 6,84 (2H, d, J= 8,7 Hz); 7,12 (1H, m); 7,25 (2H, d, J = 9,0Hz); 7,34 (4H, m).

¹³C NMR (CDCl₃ / TMS): 23,16; 23,60; 41,03; 54,77; 56,50; 116,37; 124,24; 128,96;
129,14; 129,60; 130,42; 136,37; 137,88; 160,06; 198,83.

	% teórica	% experimental	Desvio
С	70,12	69,87	0,25
Н	5.88	5.76	0,12
N	4,30	4,02	0,28

6.4.10- Obtenção dos 4-(fenilssulfinilacetil-4'-substituídos)-2azetidiona:



Síntese do anilinomalonato de dietila (i)³⁴:



Em um balão de uma boca de 100 mL foram adicionados 18,23 mL (0,2 mol) de anilina, 3,00 mL (0,10 mol) de bromomalonato de dietila e mantidos a uma pressão de 40 mmHg a 70°C por oito horas. O sólido obtido após as oito horas foi lavado com benzeno e roto-evaporado. Foram obtidos 45,0 g N-fenilamino-malonato de dietila (90%).

¹**H δ** (CDCl₃ / TMS): 1,17 (6H, t, J= 7,2Hz); 3,95 (4H, q, J = 6,6 Hz); 5,20 (1H, s); 7,41 (5H, m).



Síntese do (N-fenil- N-cloroacetil)aminomalonato de dietila (ii)³⁴:

Em um balão de três bocas de 100 mL adaptado com um condensador de refluxo foram adicionados 23,07 g (91,81 mmol) do N-fenilamino-malonato de dietila, 7,4 mL (91,81 mmol) de cloreto de cloroacetila 30 mL de diclorometano a 0°C. Após a adição deixou-se a temperatura ambiente por quatro horas. Decorrido esse tempo a solução foi transferida cuidadosamente a um funil de separação que continha uma solução de NaHCO₃ 10% e extraída com três vezes com cloroformio. A solução orgânica foi seca com sulfato de
magnésio, filtrada e roto-evaporada. O sólido obtido foi recristalizado com acetato de etila e hexano obtendo-se 27,81g, (93%) do (N-fenil- N-cloroacetil)aminomalonato de dietila.

¹H δ (CDCl₃ / TMS): 1,20 (6H, t, J= 7,2Hz); 3,88 (2H, s); 4,17 (4H, q, J = 6,6 Hz); 5,42 (1H, s); 7,41 (5H, m).

Síntese do 4,4-dietoxicarbonil-1-fenil-2-azetidinona (iii)³⁴:



Em um balão de três bocas de 250 mL foram adicionados 14,76 g (45,03 mmol) do (N-fenil- N-cloroacetil)aminomalonato de dietila em 50 mL de benzeno e 8,00 mL (45,03 mmol) de trietilamina e a reação foi agitada por dois dias. Após esse tempo, obteve-se um sólido que foi lavado com benzeno, filtrado e a solução benzênica foi seca com sulfato de magnésio, filtrada e roto-evaporado fornecendo 11,68 g (89%) de 4,4-dietoxicarbonil-1-fenil-2-azetidinona.

p.e. = 160-165°C / 1,0 mmHg [**p.e.**^{lit 34}= 160-165°C / 1,2 mmHg]

¹**H δ (CDCl₃ / TMS):** 1,26 (6H, t, J = 6,9 Hz); 3,54 (2H, s); 4,31 (4H, q, J = 7,5 Hz); 7,17 (1H, m); 7,35 (2H, m); 7,57 (2H, m).



A um balão de uma boca de 125 mL foi adicionado 11,68 g (40,10 mmol) do 4,4dietoxicarbonil-1-fenil-2-azetidinona dissolvidos em 21,00 mL de álcool etílico. A seguir, adicionou-se lentamente uma solução de 2,25 g (40,10 mmol) de hidróxido de potássio dissolvidos em 21,00 mL de álcool etílico. A reação foi agitada por oito horas e o álcool foi roto-evaporado. O sólido obtido foi dissolvido em água e transferido a um funil de adição contendo uma solução de éter etílico. A fase etérea foi descartada, a fase aquosa foi novamente transferida ao funil de separação e acidificada com HCl 2N até pH aproximadamente igual a 3 e extraído com éter etílico. A fase etérea obtida foi lavada com água, seca com sulfato de magnésio, filtrada e roto-evaporada obtendo-se 7,64 g (72%) do 4carboxi-4-carboetóxi- 1-fenil-2-azetidinona.

¹H δ (CDCl₃ / TMS): 1,23 (3H, t, J = 6,9 Hz); 3,57 (2H, s); 4,33 (4H, q, J = 7,2 Hz); 5,47 (1H, br); 7,15 (1H, m); 7,42 (2H, m); 7,61 (2H, m).

Síntese do 4-carboxi-4-etoxicarbonil- 1-fenil- 2-azetidinona (iv)³⁴:

Síntese do 4-carboetóxi- 1-fenil- 2-azetidinona (iv)³⁴:



Em um balão de três bocas de 50 mL adaptado um condensador de refluxo foram adicionados 7,64 g (29,02 mmol) de 4-carboxi-4-carboetóxi- 1-fenil -2-azetidinona e 5 gotas de piridina. A reação foi aquecida até 160°C e mantida na mesma temperatura por uma hora. O composto foi destilado obtendo-se 4,17 g (66%) da 4-carboetóxi- 1-fenil- 2-azetidinona.

p.e. = 120-125°C / 0,2 mmHg, [**p.e.**^{lit} ₃₄ = 120- 130°C/ 0,2 mmHg]

¹H δ (CDCl₃ / TMS): 1,27 (3H, t, J= 6,9 Hz); 3,14 (1H, dd, $J_1 = 2,7$ Hz; $J_2 = 6,3$ Hz); 4,25 (2H, q, J = 6,9 Hz); 4,48 (1H, dd, $J_1 = 2,7$ Hz, $J_2 = 6,0$ Hz); 7,10 (1H, m); 7,37 (4H, m)

Síntese do 4-carboxi- 1-fenil- 2-azetidinona (v)³⁴:



Foram utilizados 2,56 g (11,62 mmol) do 4-carboxietil- 1-fenil-2-azetidinona em 20,00 mL de álcool etílico; 0,72 g (12,84 mmol) de hidróxido de potássio em 20,00 mL de álcool etílico; fornecendo 2,00 g (89%) do 4-carboxi-1-fenil-2-azetidinona.

¹H δ (CDCl₃ / TMS): 3,15 (1H, dd, $J_1 = 2,7Hz$); 3,40 (1H, dd, $J_2 = 5,7$); 4,50 (1H, dd, $J_3 = 2,7$); 7,10 (1H, m) 7,30 (4H, m); 8,19 (1H, br).





Em um balão de três bocas de 100,0 mL adaptado um condensador de refluxo foram adicionados 2,00 g (10,42 mmol) do 4-carboxi-1-fenil -2-azetidinona dissolvido em 40,0 mL de benzeno e 1,52 mL (20,84 mmol) de cloreto de tionila. A solução foi mantida sob refluxo por quatro horas. A seguir o benzeno foi destilado, adicionou-se mais 30 mL de benzeno para se retirar todo o cloreto de tionila.

Em outro balão de três bocas de 50,0 mL adaptado com um dedo frio, foi adicionado 1,03 g (10,50 mmol) do cloridrato de N-metóxi-N-metilamina em 5,0 mL de acetonitrila seca sob atmosfera de nitrogênio a 0°C. No mesmo balão foi adaptado um funil de adição no qual foi transferido o cloreto de ácido bruto obtido acima em 5,0 mL de acetonitrila. Antes do início da adição do cloreto, com a utilização de uma seringa, transferiu-se, em uma única porção, 1,70 mL (21,00 mmol) de piridina O meio reacional foi mantido a 0°C até o término da adição do cloreto e, então, deixado por uma noite à temperatura ambiente. Transcorrido esse tempo, roto-evaporou-se acetonitrila à pressão reduzida, o produto bruto foi dissolvido em clorofórmio e transferido a um funil de separação onde foi adicionado uma solução de 0,2 N de HCl. A fase orgânica foi separada, lavada outras duas vezes primeiramente com uma solução aquosa saturada com NaCl e posteriormente com água.A fase orgânica foi seca com

sulfato de magnésio, filtrada e roto-evaporada.O composto obtido foi purificado com coluna cromatográfica de sílica com clorofórmio: acetona 7,5: 2,5 como eluente fornecendo 1,81g (80%) da N-metóxi-N-metil-4-oxo-1-fenilazetidina-2-carboxamida.

Cabe salientar que este composto é inédito.

¹H δ (CDCl₃ / TMS): 3,05 (1H, dd, J₁= 2,7 Hz, J₂ = 3,0 Hz); 3,23 (3H, s); 3,33 (1H, dd, J₁ = 5,7 Hz, J₂ = 6,0 Hz); 3,75 (3H, s); 4,89 (1H, dd, J₁ = 2,7 Hz, J₂ = 6,0Hz); 7,05 (1H, m); 7,30 (4H, m) (Ver anexo 10, página 131).

¹³ C δ (CDCl₃ / TMS/ 200 MHz): 32,36; 41,28; 48,32; 61,73; 116,27; 123,89; 128,89;
 137,57; 162,88; 169,60. (Ver anexo 11, página 132).

	% teórica	% experimental	Erro
С	61,53	61,50	0,03
Н	6,02	5,89	0,13
N	11,96	11,62	0,34

6.4.11- Síntese das 1-fenil-4-(fenilssulfinilacetil- 4' -substituídos)-2-

azetidionas:

Procedimento J 33



A um balão em meio de nitrogênio foram adicionados THF seco e diisopropilamina (2,4 eq) e resfriado a – 78°C. Em seguida, foi adicionado butillítio (2,2 eq) e a reação foi agitada por 15 minutos. Posteriormente a isto foi adicionada através de uma seringa, gota a gota, uma solução de THF contendo a metilfenilssulfóxido 4'-substituído (1,2 eq) e deixado reagir por trinta minutos. Por conseguinte, adicionou-se uma solução da amida de Weinreb (1,0 eq) em THF. A reação se processou por 2 horas e então foi transferida para um funil de separação contendo uma solução saturada de cloreto de amônio, extraído duas vezes com clorofórmio, seca e roto-evaporada e o bruto de reação foi purificado através de uma coluna de sílica Flash cujo eluente fora clorofórmio: hexano na proporção de 9,5: 0,5 e por fim clorofórmio: diclorometano 50:50.

Cabe salientar que todos os compostos desta série são inéditos.

<u>1-fenil-4-[(fenilssulfinil)acetil]azetidin-2-ona:</u>



Este composto foi obtido seguindo o método J:

Foram utilizados 0.36 g (3,6 mmol) de diisopropilamina, 1,5 mL (3,6 mmol) de butillítio 2,4 M, 0,25 g (1,8 mmol) de fenil-metilsulfóxido e 0,37 g (1,6 mmol) de *N*-metóxy-*N*-metil-4-oxo-1-fenilazetidina-2-carboxamida; Coluna cromatográfica de sílica resultando em 0,25g do produto (50%). Sólido branco;

¹H δ (CDCl₃ / TMS): 2,95 (dd, 1H diástero A, J_{gem} = 3Hz, J_{cis} = 13,7 Hz); 3,17 (dd, 0,2H, diástero B, J_{gem} = 3Hz; J_{trans} = 15,3 Hz); 3,35 (m, 1,2 H); 3,63 (d, 0,2H, J=13,5Hz); 3,8

(d, 1H, J=13,5Hz); 4,09 (d, 0,2H, J= 13,8Hz); 4,17 (d, 1H, J= 13,8Hz); 4,7 (m, 1,2H); 7,1 (m, 3H); 7,3 (m, 3H); 7,6 (m, 4H).

¹³C δ (CDCl₃ / TMS): 39,4; 40,0; 57,11; 57,58; 62,69; 64,65; 116,26; 116,62; 123,90;
124,25; 124,63; 124,74; 129,23; 129,44; 129,64; 129,73; 131,96; 132,03; 137,18; 141,85;
161,75; 162,02; 197,65; 199,11.

I.R. (**CCl**₄): v_{CO} 1766 cm⁻¹, v_{SO} 1722 cm⁻¹.

	% teórica	% experimental	Erro
С	65,16	65,23	-0,07
Н	4,82	4,84	-0,02
N	4,47	4,47	0,00

<u>4-{[(4-metilfenil)sulfinil]acetil}-1-fenilazetidin-2-ona:</u>



Este composto foi obtido seguindo o método J:

Foram utilizados 0,34 g (3,34 mmol) de diisopropilamina, 1,7 mL (3,34 mmol) de butillítio 2,0 M, 0,26 g (1,67 mmol) de metilfenil-metilsulfóxido e 0,36 g (1,52 mmol) de *N*-metóxy-*N*-metil-4-oxo-1-fenilazetidina-2-carboxamida; Coluna cromatográfica de sílica resultando em 0,30g do produto (60%). Sólido branco.

¹H δ (CDCl₃ / TMS): 2,92 (dd diástero A, 1H, J_{gem} = 15,1Hz, J_{trans} = 3,0 Hz); 3,18 (dd, diástero B, 1H, J_{gem} = 15,3 Hz, J_{trans} = 3,0 Hz); 3,36 (m, 2H) 3,60 (d, 1H, J = 13,5Hz); 3,75 (d,

1H, J = 13,8 Hz); 4,10 (dd, 2H, $J_{\text{diást A}}$ = 13,5 Hz, $J_{\text{diást B}}$ = 13,8 Hz)7,10-7,38 (m, 5H); 7,55-7,51 (m, 4H).

¹³C δ (CDCl₃ / TMS): 21,45; 29,64; 39,43; 40,0; 57,03; 57,52; 62,70; 64,69; 116,25;
116,61; 123,92; 124,23; 124,53; 124,62; 129,10; 129,33; 130,26; 130,33; 137,16; 139,46;
142,72; 161,77; 162,01; 197,59; 199,02.

	% teórica	% experimental	Erro
С	63,03	62,78	0,25
Н	5,23	4,89	0,34
N	4,28	3,90	0,38

> <u>4-{[(4-metóxifenil)sulfinil]acetil}-1-fenilazetidin-2-ona:</u>



Este composto foi obtido seguindo o método J:

Foram utilizados 0,49g (4,9 mmol) de diisopropilamina, 2,0 ml (4,9 mmol) de butillítio 2,4 M, 0,44 g (2,56 mmol) de metóxifenil-metilsulfóxido e 0,54 g (2,33 mmol) de *N*-metóxy-*N*-metil-4-oxo-1-fenilazetidina-2-carboxamida; Coluna cromatográfica de sílica resultando em 0,6g do produto (75%). Sólido branco;

¹H δ (CDCl₃ / TMS): 2,44 (ds, 6H); 2,90 (dd, 1H diástero A, J_{gem}=15,1Hz, J_{trans}= 3,0 Hz); 3,19 (ds, 1H diástero B, J_{gem}= 15,3 Hz; J_{trans}= 3,0 Hz); 3,36 (m, 2H), 3,60 (d, 1H, J=

13,5Hz); 3,75 (d, 1H, J=13,8Hz), 4,05 (d, 1H, J= 13,8Hz), 4,12 (d, 1H, J= 13,8Hz), 4,70 (m, 2H), 7,10-7,55 (m, 9H).

¹³C δ (CDCl₃ / TMS): 21,45; 29,64; 39,43; 40,0; 57,03; 57,52; 62,70; 64,69; 116,25;
116,61; 123,92; 124,23; 124,53; 124,62; 129,10; 129,33; 130,26; 130,33; 137,16; 139,46;
142,72; 161,77; 162,01; 197,59; 199,02.

	% teórica	% experimental	Erro
C	62,96	62,68	0,28
Н	4,99	4,59	0,40
N	4,08	3,72	0,36

6.4.12- Síntese das 1-fenil-4-[(feniltio-4'-substituído)acetil]-2azetidinonas

Procedimento K³⁵:



Em um balão foi adicionada uma mistura de acetona: diclorometano 50:50 juntamente com o 4-(fenilssulfinilacetil-4'-substituídos)-2-azetidiona (1,0 eq), ácido 4-toluenosulfônio (3,0 eq) e iodeto de potásio (3,0 eq). A mistura foi agitada com o uso de um agitador magnético e acompanhada por TLC até que a mancha do sulfóxido tenha desaparecido. Após, o composto foi adicionado em um funil de separação, extraído com clorofórmio, seco com sulfato de magnésio e roto-evaporado. O composto foi purificado com coluna de sílica de camada delgada tendo como eluente clorofórmio:

Cabe salientar que todos os compostos desta série são inéditos.

<u>1-fenil-4-[(feniltio)acetil]azetidin-2-ona:</u>



Este composto foi obtido seguindo o método K:

Foram utilizados 0,1 g (3,19 mmol) de 1-fenil-4-[(fenilssulfinil)acetil]azetidin-2-ona, 0,18 g (9,57 mmol) de ácido *para*-toluenossulfônico, 0,16g (9,57 mmol) de iodetode potássio em 10,0 mL de uma solução de acetona:diclorometano 50%; Coluna cromatográfica de sílica resultando em 47,5g do produto (50%). Sólido branco;

¹H δ (CDCl₃ / TMS): 2,86 (dd, 1H, J_{gem}= 14,8 Hz, J_{trans} = 3 Hz); 3,32 (dd, 1H, J_{gem}=14,7 Hz, J_{cis}= 6,3Hz); 3,80 (d, 2H, J=3,6Hz); 4,88 (dd, 1H, J_{trans}= 3,0 Hz; J_{cis}= 6,4 Hz); 7,0-7,38 (m, 10H)

¹³C δ (CDCl₃ / TMS): 40,76; 41,66; 54,43; 116,38; 124,45; 127,52; 129,22; 129,45; 129,72; 133,55; 137,22; 162,25; 200,91

	% teórica	% experimental	Erro
С	68,66	68,26	0,40
H	5,08	5,36	-0,28
N	4,71	4,34	0,37

> 1-fenil-4-[(4'-metóxifeniltio)acetil]azetidin-2-ona:



Este composto foi obtido seguindo o método K:

Foram utilizados 85,7 mg (0,25 mmol) de 4-{[(4-metóxifenil)sulfinil]acetil}-1fenilazetidin-2-ona, 143 mg (0,75 mmol) de ácido tolúico, 124 mg (0,75 mmol) de iodeto de potássio em 2,0 ml de uma solução de acetona:diclorometano 50%; Coluna cromatográfica de sílica resultando em 54 mg do produto (66%). Sólido branco;

¹**H** δ (CDCl₃ / TMS): 2,90 (dd, 1H, J_{trans}= 3 Hz, J_{gem}= 14,7 Hz); 3,31 (dd, 1H, J_{cis}= 6,3 Hz, J_{gem}= 15Hz); 3,71(q, 2H, J= 14,7 Hz); 3,79 (s, 3H); 4,84 (dd, 1H, J_{cis}= 6,3 Hz, J_{trans}= 6,3Hz); 6,84 (m, 2H); 7,0-7,4 (m, 7H).

¹³C δ (CDCl₃ / TMS): 41,53; 42,33; 54,61; 65,29; 115,07; 116,48; 124,45; 129,20; 133,59; 136,32; 158,21; 172,83; 199,51

	% teórica	% experimental	Erro
C	66,03	65,71	0,32
Н	5,23	5,15	0,08
N	4,28	4,16	0,12

Anexos

(Espectros representativos de cada série)



Anexo 1: Espectro de ¹H RMN da N-metóxi- N-metil-2-feniltiopropanamida



Anexo 2: Espectro de ¹³C RMN da N-metóxi-N-metil-2-feniltiopropanamida



Anexo 3: Espectro de ¹ H RMN da N-metóxi-N-metil-2-(fenilssulfinil)propanamida



Anexo 4: Espectro de ¹³ C RMN da N-metóxi-N-metil-2-(fenilssulfinil)propanamida



Anexo 5: Espectro de ¹ H RMN da N-metóxi-N-metil-2-(fenilssulfonil)propanamida



Anexo 6: Espectro de ¹³ C RMN da N-metóxi-N-metil-2-(fenilssulfonil)propanamida



Anexo 7: Espectro de ¹ H RMN da 3-(2-feniltiopropionil)-1-fenil-2-azetidinona.



Anexo 8: Espectro de ¹³ C RMN da 3-(2-feniltiopropionil)-1-fenil-2-azetidinona.



C3-N(OME)ME-FIM

Anexo 9: Espectro de infravermelho da 3-(2-feniltiopropionil)-1-fenil-2-azetidinona em tetracloreto de carbono.



Anexo 10: Espectro de ¹H RMN da N-metóxi-2,N-dimetil-2-feniltiopropanamida.



Anexo 11: Espectro de ¹³C RMN da N-metóxi-2,N-dimetil-2-feniltiopropanamida.



Anexo 12: Espectro de ¹ H RMN da 3-(2-feniltio-2-metilpropanoil)-1-fenil-2-azetidinona.



Anexo 13: Espectro de ¹ H RMN da 3-(2-feniltio-2-metilpropanoil)-1-fenil-2-azetidinona.



Anexo 14: Espectro de ¹ H RMN da 3[2-(4'-metóxifeniltio)-2-metilpropanoil]-1-fenil-2-azetidinona



Anexo 14: Espectro de ¹³ C RMN da 3[2-(4'-metóxifeniltio)-2-metilpropanoil]-1-fenil-2-azetidinona



Anexo 15: Espectro de ¹ H RMN da N-metóxi-N-metil-4-oxo-1-fenilazetidina-2-carboxamida



Anexo 16: Espectro de ¹³ C RMN da N-metóxi-N-metil-4-oxo-1-fenilazetidina-2-carboxamida



Anexo 17: Espectro de ¹ H RMN da 1-fenil-4-[(fenilssulfinil)acetil]azetidin-2-ona:



Anexo 18: Espectro de ¹³C RMN da 1-fenil-4-[(fenilssulfinil)acetil]azetidin-2-ona:



Anexo 19: Espectro de ¹ H RMN da 1-fenil-4-[(feniltio)acetil]azetidin-2-ona:



Anexo 20: Espectro de ¹ H RMN da 1-fenil-4-[(feniltio)acetil]azetidin-2-ona:

SÚMULA CURRICULAR

DADOS PESSOAIS

Nome: Nelson Luís de Campos Domingues

Local e data de nascimento: Paraguaçu Paulista, 25 de março de 1980.

FORMAÇÃO ACADÊMICA

1998- 2002: Universidade Estadual de Londrina, Londrina-PR. Bacharelado em Química com Opção em Química Tecnológica.

PUBLICAÇÕES:

Artigos Completos:

1) Domingues, N. L. C., Olivato, P. R., Mondino, M. G., Reis, A. K. C. A., Rittner, R., Lima F. S.; *Magnetic Ressonance in Chemistry*, 45 (1): 87-89 **2007.**

2) Reis A.K.C.A., Olivato P.R., Zukerman-Schpector J., Tormena C.F., Rittner R., Domingues N.L.C., Dal Colle M., *Journal of Molecular Structure* 798 (1-3): 57-63 **2006.**

3) Zukerman-Schpector J., Domingues N.L.C., Olivato P.R., Mondino M.G., Reis A.K.C.A., Rittner R. Lima F.S., *Zeitschrift fur Kristallographie- New Crystal Structures* 221 (2): 161-162 **2006.**

4) Zukerman-Schpector J, Domingues N.L.C., Olivato P.R., Mondino M.G., Reis A.K.C.A., Rittner R., Lima F.S., *Zeitschrift fur Kristallographie- New Crystal Structures* 221 (2): 163-164 **2006.**

Publicações em Congressos:

1) DOMINGUES, N. L. C. ; OLIVATO, P. R. ; LIMA, F. S. ; MONDINO, M. G. ; ZUKERMAN-SCHPECTOR, J. ; DAL COLLE, M. . *Estudo estereoquímico e das interações*

eletrônicas de algumas N-metóxi-N-metilalfa-fenilsulfinilpropanamidas-para-substituídas. In: 29° RASBQ, **2006**, Águas de Lindóia. Livro de Resumos, 2006. p. 66-66.

 DOMINGUES, N. L. C. ; MOREIRA, C. ; OLIVATO, P. R. ; RODRIGUES, A. ; CORRERA, T. C. ; DAL COLLE, M. . *Estudo conformacional e das interações eletrônicas de algumas alfa-seleno-alfa-dietóxifosforilacetofenonas-para-substituídas*. In: 29° RASBQ,
 2006, Águas de Lindóia. Livro de Resumos, 2006. p. 83-83.

3) DOMINGUES, N. L. C. ; MONDINO, M. G. ; OLIVATO, P. R. . *Síntese e utilização de derivados da (R)- N-metóxi, N-metil- 2-fenitlio-propionamidas.* In: 28ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2005, Poços de Caldas-MG. 28ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química-Química para o Desenvolvimento Sustentável e Inclusão Social, **2005**.

4) DOMINGUES, N. L. C. ; MONDINO, M. G. ; OLIVATO, P. R. . *Síntese e utilização de derivados da (R)- N-metóxi, N-metil- 2-fenitlio-propionamidas.* In: 28ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2005, Poços de Caldas-MG. 28ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química-Química para o DEsenvolvimento Sustentável e Inclusão Social, **2005**.

5) DOMINGUES, N. L. C. ; MONDINO, M. G. ; OLIVATO, P. R. . *Síntese de 2azetidinonas 1-, 3- e 4- fenilsulfenilacetil-substituídas*. In: XXVI- Congresso Latinoamericano de Química/ 27^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2004, Salvador-BA. XXVI- Congresso Latinoamericano de Química/ 27^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, **2004**.

6) DOMINGUES, N. L. C. . *Estudo fitoquimico das flores de Erythrina speciosa*. In: Sociedade Brasileira de Química, 2001, Poços de Caldas. XXIII- Congresso Latinoamericano de Química, **2001**.