UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

INSTITUTO DE QUÍMICA

ESTUDO CONFORMACIONAL E ESTEREOELETRÔNICO DE
OXIMAS DE CICLOEXANONAS α -HETEROSSUBSTITUÍDAS E
DE SEUS ÉTERES METÁLICOS

Douglas da Silva Ribeiro

Tese de Doutorado

Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto Olivato

SÃO PAULO

1999

Ficha Catalográfica
Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

Ribeiro, Douglas da Silva

R484es Estudo conformacional e estereoeletrônico de oximas
de cicloexanonas α -heterossubstituídas e de seus éteres
metílicos / Douglas da Silva Ribeiro. -- São Paulo, 1999.
146p.

Tese (doutorado) – Instituto de Química da Universidade
de São Paulo. Departamento de Química Fundamental.
Orientador: Olivato, Paulo Roberto

1. Isomeria conformacional : Química orgânica 2. Interação
eletrônica : Química orgânica 3. Cicloexanonas : Química
orgânica I. T. II. Olivato, Paulo Roberto, orientador.

547.036 CDD

“Estudo Conformacional e Estereoeletrônico de Oximas de Cicloexanonas α -Heterossubstituídas e de seus Éteres Metílicos”.

DOUGLAS DA SILVA RIBEIRO

Tese de Doutorado submetida ao Instituto de Química da Universidade de São Paulo como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Doutor em Ciências - Área: Química Orgânica.

Aprovado por:

Prof. Dr. PAULO ROBERTO OLIVATO
IQ - USP
(Orientador e Presidente)

Prof. Dr. PAULO SÉRGIO SANTOS
IQ - USP

Prof. Dr. JOÃO PEDRO SIMON FARAH
IQ - USP

Prof. Dr. ROBERTO RITTNER NETO
IQ - UNICAMP

Prof. Dr. PAULO JOSÉ SAMENHO MORAN
IQ - UNICAMP

SÃO PAULO
27 DE OUTUBRO DE 1999.

AGRADEÇO

Ao Prof. Paulo Olivato pela orientação e ensinamentos transmitidos ao longo destes anos

Ao Prof. Júlio pelas estruturas obtidas por difração de raio-X

A Luzia por sua ajuda constante

Aos colegas de laboratório: Sandra, Mirta, Rubens, Emili, Marcelo, Lee, Alessandro e Adriana pela amizade

Aos funcionários do Instituto de Química pelos serviços prestados

Ao Júlio Lopes, Fausto, Alejandro, Prof. Farah e Prof. Eusébio Juaristi por discussões valiosas

Ao CNPq pela bolsa concedida

ÍNDICE

INTRODUÇÃO

CAPÍTULO 1

1- HISTÓRICO

1.1 Análise conformacional.....	3
1.2 - Fatores que determinam o equilíbrio conformacional	
1.2.1- Interações eletrônicas.....	4
1.2.2 - Interações estéricas.....	7
1.2.3- Interações eletrostáticas.....	7
1.3-Isomeria conformacional em compostos carbonílicos α -heterossustituídos	
1.3.1- Cicloexanonas α -heterossustituídas.....	7
1.3.2 - Acetonas α -heterossustituídas.....	9
1.4- Configuração E e Z em oximas.....	11
1.5-Auto-associação em oximas.....	12
1.6 -Isomeria conformacional em oximas α -heterossustituídas	
1.6.1- Oximas de acetonas α -heterossustituídas.....	13
1.6.2- Oximas de cicloexanonas α -heterossustituídas.....	15
1.7 Parâmetros espectroscópicos de acidez e basicidade.....	19

CAPÍTULO 2

2-RESULTADOS E DISCUSSÃO

2.1- Plano de pesquisa inicial.....	21
2.2 - Equilíbrio conformacional nas oximas de <i>cis</i> -2-cloro (2-bromo)-4-metil-cicloexanonas e compressão estérica CH ₃ / X 1,3 sin diaxial.....	23
2.3-Compostos sob estudo.....	28
2.4- Espectroscopia de RMN de ¹ H	29
2.4.1- Oxima de <i>cis</i> -2-cloro-4- <i>t</i> -butil-cicloexanona	29
2.4.2 Outras oximas de configuração <i>cis</i>	32

2.4.3- Oximas de configuração <i>trans</i>	34
2.4.4- Oximas de cicloexanonas α -heterossubstituídas	39
2.5- Determinação do equilíbrio conformacional por RMN de ^1H	
2.5.1- Método.....	44
2.5.2- Aplicação do método à oxima da 2-cloro-cicloexanona.....	47
2.5.3- Aplicação do método à oxima e O-metil oxima da <i>trans</i> -2-cloro-3-metil-cicloexanona.....	48
2.6- O emprego do grupo 4- <i>t</i> -butila como modelo de conformação rígida.....	49
2.7- Espectroscopia de RMN de ^{13}C	52
2.7.1- Atribuição.....	52
2.7.2- Emprego de $\delta_{\text{C-4}}$ no cálculo da porcentagem de confômeros axiais.....	59
2.7.3- Ressonância na função oxima.....	60
2.7.4- População dos confômeros axiais	63
2.8 Aspectos vibracionais	
2.8.1-Estiramento CN.....	66
2.8.2-Estiramento NO.....	75
2.8.3- Bandas de estiramento OH.....	78
2.8.3.1-Acidez relativa.....	79
2.8.3.2-Basicidade relativa.....	83
2.9- Transições $\pi \rightarrow \pi^*$ nos éteres metílicos de oximas de cicloexanonas α -heterossubstituídas.....	86
2.10-CÁLCULOS AB INITIO	
2.10.1 Geometrias calculadas e por difração de raio-X.....	88
2.10.2-Cargas calculadas para as oximas e O-metil oximas de 2-X-cicloexanonas	97
2.10.3- Ordens de ligação e frequências de estiramento.....	98
2.10.4- Energia relativa entre os confômeros e momentos de dipolo.....	101
2.10.5- Análise dos orbitais de fronteira.....	102

CAPÍTULO 3

Conclusões.....	107
-----------------	-----

CAPÍTULO 4

Parte Experimental.....	111
Solventes e reagentes.....	111
Pontos de Fusão e Análises Elementares.....	111
Medidas no ultravioleta.....	111
Medidas no infravermelho.....	111
Medidas de basicidade relativa.....	112
Medidas de acidez relativa.....	112
Medidas de RMN de ^1H	112
Medidas de RMN de ^{13}C	113
Procedimento Geral de purificação em coluna cromatográfica e caracterização.....	114
Método geral de preparação de éteres metílicos de oximas(Método 1)	114
Método geral de preparação de oximas(Método 2)	115
O-metil oxima de 2-fluoro-cicloexanona	115
Esquema de preparação da 2-fluoro-cicloexanona.....	116
Cicloexeno.....	116
2-cloro-cicloexanol.....	116
Óxido de Cicloexeno.....	117
2-fluoro-cicloexanol.....	117
2-fluoro-cicloexanona.....	117
O-metil oxima de 2-cloro-cicloexanona	118
2-cloro-cicloexanona.....	118
O-metil oxima de 2-bromo-cicloexanona.....	119
2-bromo-cicloexanona.....	120
O-metil oxima de 2-metóxi-cicloexanona	120
2-metóxi-cicloexanona.....	120
O-metil oxima de 2-metiltio-cicloexanona.....	121

2-metiltio-cicloexanona.....	122
O-metil oxima de 2-dimetilamino-cicloexanona.....	122
O-metil oxima de Cicloexanona	123
Oxima de 2-fluoro-cicloexanona	123
Oxima de 2-cloro-cicloexanona	124
Oxima de 2-bromo-cicloexanona	124
Oxima de 2-metóxi-cicloexanona	124
Oxima de 2-metiltio-cicloexanona	125
Oxima de 2-dimetilamino-cicloexanona	125
Oxima de Cicloexanona	126
O-metil oxima de <i>cis</i> -2-cloro-4-tercio-butil-cicloexanona	126
<i>Cis</i> e <i>trans</i> -2-cloro-4-tercio-butil-cicloexanona	126
O-metil oxima de <i>cis</i> -2-bromo-4-tercio-butil-cicloexanona.....	127
<i>Cis</i> e <i>trans</i> -2-bromo-4-tercio-butil-cicloexanona	127
O-metil oxima de <i>cis</i> -2-metóxi-4-tercio-butil-cicloexanona	128
<i>Cis</i> e <i>trans</i> -2-metóxi-4-tercio-butil-cicloexanona	128
O-metil oxima de <i>cis</i> -2-metiltio-4-tercio-butil-cicloexanona	129
<i>Cis</i> e <i>trans</i> -2-metiltio-4-tercio-butil-cicloexanona	129
Oxima <i>cis</i> -2-cloro-4-tercio-butil-cicloexanona	130
Oxima de <i>cis</i> -2-bromo-4-tercio-butil-cicloexanona	130
Oxima de <i>cis</i> -2-metóxi-4-tercio-butil-cicloexanona	131
Oxima de <i>cis</i> -2-metiltio-4-tercio-butil-cicloexanona	131
Oxima de 4-tercio-butil-cicloexanona	131
O-metil oxima de <i>trans</i> -2-cloro-4-tercio-butil-cicloexanona	132
O-metil oxima de <i>trans</i> -2-bromo-4-tercio-butil-cicloexanona.....	132
O-metil oxima de <i>trans</i> -2-metóxi-4-tercio-butil-cicloexanona	133
O-metil oxima de <i>trans</i> -2-metiltio-4-tercio-butil-cicloexanona	133
Oxima de <i>trans</i> -2-cloro-4-tercio-butil-cicloexanona	134
Oxima de <i>trans</i> -2-bromo-4-tercio-butil-cicloexanona	134
Oxima de <i>trans</i> -2-metóxi-4-tercio-butil-cicloexanona	134
Oxima de <i>trans</i> -2-metiltio-4-tercio-butil-cicloexanona	135
Oxima de <i>trans</i> -2-dimetilamino-4-tercio-butil-cicloexanona.....	136
O-acetil oxima de 2-cloro-cicloexanona	136

Oxima de <i>cis</i> -2-cloro-4-metil-cicloexanona	137
<i>Cis</i> -2-cloro-4-metil-cicloexanona	137
Oxima de <i>cis</i> -2-bromo-4-metil-cicloexanona	138
<i>Cis</i> -2-bromo-4-metil-cicloexanona	138
Resumo.....	140
Summary.....	141
Referências.....	142
Curriculum Vitae.....	146

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Diagrama qualitativo de energia ilustrando a interação entre dois níveis ocupados.	5
Figura 2: Estruturas das conformações I e II de alcoxitetraidropirano mostrando a repulsão entre os pares eletrônicos em I e ilustrando a interação $n_{(O)}/\sigma^*_{CO}$ em II.	6
Figura 3: Equilíbrio conformacional nas cicloexanonas 2-X-substituídas.	8
Figura 4: Conformações de acetonas α -heterossubstituídas.	10
Figura 5: Conformação <i>Cis</i> do isômero Z de 2-X-acetoxima. Ilustração da compressão estérica entre o substituinte X e o oxigênio.	14
Figura 6: Ausência de inversão do anel na oxima da <i>cis</i> -2,6- dimetil-cicloexanona devido à compressão estérica entre o metila e o oxigênio no confôrmero <i>cis</i> -diequatorial	15
Figura 7: Estrutura da oxima (E) da 2-X-cicloexanona mostrando a proximidade dos pares eletrônicos $n_{(X)}$ e $n_{(N)}$	16
Figura 8: Espectros de RMN de 1H da oxima da 2-hidróxi-cicloexanona em metanol (A) e $CDCl_3$ (B) reproduzidos da referência 28.	17
Figura 9: Mudança conformacional pela oximação de 3-alkil-2-cloro-cicloexanonas, onde $R_1 = CH_3, CH_3CH_2$ e $(CH_3)_2CH$ e $R = H, CH_3$ e $SiPh_2Me$.	18
Figura 10: Equilíbrio que se espera obter ao se confrontar a repulsão estérica CH_3/X com o efeito anomérico vinílico.	22
Figura 11: Compostos constituintes do plano de pesquisa original ($R_1 = H, Me$; $R_2 = Me$, <i>t</i> érccio-butila e $X = NMe_2, OMe, F, SMe, Cl, Br$).	22
Figura 12: Espectros de RMN de 1H de : A: oxima de <i>cis</i> -2-cloro-4-metil-cicloexanona e B: oxima de <i>cis</i> -2-bromo-4-metil-cicloexanona	24
Figura 13: Espectro de RMN de 1H da oxima da <i>cis</i> -2-cloro-4-metil-cicloexanona, espectro adquirido com uma amostra preparada na hora.	25

Figura 14: Equilíbrio conformacional dos <i>cis</i> 1-halo-3-metil-cicloexanos e diferença de energia entre os confôrmeros calculados por mecânica molecular MM2. A Figura ilustra uma pequena distorção de ângulos que ocorre para se aliviar a compressão estérica CH ₃ /X.	27
Figura 15: Espectro de RMN de ¹ H da oxima da <i>cis</i> -2-cloro-4- <i>t</i> -butil-cicloexanona (19).	30
Figura 16: Espectro normal de RMN de ¹ H da oxima da <i>cis</i> -2-cloro-4- <i>t</i> -butil cicloexanona (19) com atribuição dos sinais	30
Figura 17: Espectro de RMN de ¹ H de (19) com desacoplamento homonuclear do próton 6 equatorial, notar modificações nos sinais dos prótons 6 axial e 5 axial pela perda de acoplamento com o próton 6 equatorial.	31
Figura 18: Espectro de RMN de ¹ H de (19) com desacoplamento homonuclear do próton 2 axial, notar modificações nos sinais dos prótons 3 equatorial e 3 axial pela perda de acoplamento com o próton 2 axial.	31
Figura 19: Espectro de RMN de ¹ H de (19) com desacoplamento homonuclear do próton 3 equatorial, notar modificações nos sinais dos prótons 3 axial, 4 axial e 5 equatorial pela perda de acoplamento com o próton 3 equatorial.	32
Figura 20: Espectros de RMN de ¹ H da mistura das oximas de <i>cis</i> e <i>trans</i> -2-cloro-4- <i>t</i> -butil-cicloexanona: A Espectro normal, B: Espectro com desacoplamento do próton H-2 equatorial da <i>trans</i> -oxima e C: Espectro com desacoplamento do próton H-6 equatorial da <i>trans</i> -oxima	35
Figura 21: Espectro da oxima da 2-cloro-cicloexanona, sinais do próton 6 axial do isômero Z a 2,59 ppm e do próton 6 axial do isômero E a 2,30 ppm sobreposto ao sinal do próton 6 equatorial - Z.	36
Figura 22: Espectro de RMN de próton da O-metil oxima da <i>trans</i> -2-cloro-4- <i>t</i> -butil-cicloexanona (24), destaque para os prótons 6 equatorial do isômero Z, 3 equatorial e 6 axial do isômero E.	37
Figura 23: Espectro de RMN de ¹ H da oxima da 2-bromo-cicloexanona (10), acima espectro normal e abaixo com desacoplamento do próton 6 equatorial, notar o ganho de resolução do próton 2.	40
Figura 24: Sinal do próton 6 axial do isômero E da oxima da 2-cloro-cicloexanona, mostrando os três acoplamentos que este próton possui.	41

Figura 25: Espectro HETCOR ^{13}C x ^1H da 2-cloro-cicloexanona, a seta indica o sinal do carbono 6, notar o acoplamento com dois prótons distintos.	45
Figura 26: Espectro HETCOR ^{13}C x ^1H da O-metil oxima da 2-cloro-cicloexanona, a seta indica o sinal do carbono 6, notar o acoplamento com dois prótons distintos.	46
Figura 27: Equilíbrio conformacional da oxima da 2-cloro-cicloexanona mostrando os prótons 6 <i>cis</i> e <i>trans</i> e os modelos das duas conformações.	47
Figura 28: Equilíbrio conformacional na oxima da <i>trans</i> -2-cloro-3-metil cicloexanona	49
Figura 29: Equilíbrio conformacional da oxima da cicloexanona e o composto modelo usado para calcular a fração molar de cada confômero	51
Figura 30: Espectro normal (totalmente desacoplado) de RMN de ^{13}C da O-metil oxima da 2-cloro-cicloexanona (2)	53
Figura 31: Espectro de RMN de ^{13}C de (2) com irradiação seletiva no próton 6 axial do isômero Z permitindo a atribuição do sinal de C-6.	54
Figura 32: Espectro de RMN de ^{13}C de (2) com irradiação seletiva no próton 6 equatorial-E (3,2 ppm) permitindo a distinção entre C-6 e C-4	54
Figura 33: Diagrama qualitativo de energia ilustrando a mistura dos orbitais $n_{(\text{O})}$, π_{CN} e π^*_{CN} nas oximas	61
Figura 34: Estruturas canônicas de ressonância da função oxima	61
Figura 35: Gráfico de δ_{C1} dos éteres de oximas versus δ_{C1} das oximas, $\delta_{\text{C1}}(\text{éter}) = -27,62 + 1,17\delta_{\text{C1}}(\text{oxima})$, $r=0,985$, $\text{sd}= 0,325$ ppm, $n=7$	62
Figura 36: Gráfico de ΔG versus fração molar de um dos confômeros.	64
Figura 37: Estruturas canônicas de conjugação da O-acetil oxima da 2-cloro-cicloexanona	65
Figura 38: Espectro da oxima da 2-bromo-cicloexanona a 61 mM em CCl_4 , a seta aponta para a banda de estiramento CN	67

Figura 39: Bandas de estiramento CN da oxima da ciclohexanona; A: 0,132 M em CCl ₄ , B: 0,021M em CCl ₄ e C: 0,061 M em acetonitrila	69
Figura 40: Bandas de estiramento CN; A: oxima deuterada da ciclohexanona a 0,2M em CCl ₄ , B: oxima da ciclohexanona a 0,132M em CCl ₄ e C: O-metil oxima da ciclohexanona a 0,12 M em CCl ₄	72
Figura 41: Bandas de estiramento CN de O-Metil oximas de 2-X-ciclohexanonas em CCl ₄ ; A: X= Cl, B: X=SCH ₃ e C: X= Br	73
Figura 42: Bandas de estiramento CN da O-metil oxima da 2-cloro-ciclohexanona em A: acetonitrila, B: hexano e C: CCl ₄ .	74
Figura 43: Região de ν_{NO} da oxima da ciclohexanona em CCl ₄ . A: 0,132 M, B: 0,021 M e C: 0,006 M	75
Figura 44: Região de ν_{NO} da O-Metil oxima da ciclohexanona em CCl ₄ .	76
Figura 45 Gráfico da frequência de estiramento ν_{NO} livre das oximas de 2-X-Ciclohexanona versus os parâmetros indutivos dos substituintes σ_I . ($\nu_{NO}=889,7 + 44,44\sigma_I$, $R=0.9985$, $SD = 0.572$, $N =6$, OCH ₃ excluído).	76
Figura 46: Gráfico da frequência de estiramento ν_{NO} das O-Metil-oximas da 2-X-ciclohexanona versus os parâmetros indutivos dos substituintes σ_I ($\nu_{NO}= 871,16 + 60,14\sigma_I$, $R = 0,99$, $SD = 1,8 \text{ cm}^{-1}$, $N = 7$).	77
Figura 47: Estrutura do dímero das <i>Cis</i> -oximas ilustrando os dipolos em posição anti-paralela	79
Figura 48: Região de ν_{OH} de A: Oxima da 2-bromo-ciclohexanona a 20 mM e B: oxima de <i>cis</i> -2-bromo-4- <i>t</i> -butil-ciclohexanona a 16 mM em CCl ₄ Figura 49: Região de ν_{OH} do espectro do complexo oxima da 2-bromo-ciclohexanona e piridina em CCl ₄ .	79
Figura 49: Região de ν_{OH} do espectro do complexo oxima da 2-bromo-ciclohexanona e piridina em CCl ₄ .	80
Figura 50: Oxima da ciclohexanona a 0,061M em acetonitrila , região de estiramento ν_{OH} Figura 51: Espectro de metanol a 0,08 M em CCl ₄	82
Figura 51: Espectro de metanol a 0,08 M em CCl ₄	84

Figura 52: Região de ν_{OH} do espectro do complexo entre metanol e O-metil oxima da 2-metóxi-cicloexanona: A: Banda de ν_{OH} livre, B: Banda do dímero do metanol, C: Banda do metanol complexado com o grupo metóxi, D: metanol com nitrogênio.	85
Figura 53: Numeração dos átomos para consulta nas Tabelas 17 e 18	88
Figura 54: Estrutura obtida por difração de raio-X da oxima da 2-metiltio-cicloexanona	91
Figura 55: Estrutura obtida por difração de raio-X do dímero da oxima da 2-metiltio-cicloexanona	92
Figura 56: Estrutura obtida por difração de raio-X da O-metil oxima de <i>cis</i> -2-bromo-4- <i>tér</i> cio-butil-cicloexanona	93
Figura 57: Estrutura obtida por difração de raio-X da oxima da 2-dimetilamino-cicloexanona	94
Figura 58: Conformação preferida da oxima da acetona	95
Figura 59: Comparação entre as ordens de ligação NO dos éteres e das oximas de 2-X-cicloexanonas, O.L.(éter)= -0,12589 + 1,09984 O.L.(oximas), $r=0,99968$, SD = 0,00013, N = 5	100
Figura 60: Diagrama qualitativo de energia ilustrando as interações $n_{(X)}/\pi_{CN}$ e $n_{(X)}/\pi^*_{CN}$	104
Figura 61: Ilustração do HOMO da oxima da 2-bromo-cicloexanona gerado pelo program Spartan.	105

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Deslocamentos químicos dos prótons H-C(2), H _{ax,eq} -C(6), H-C(7) e H-XCH ₃ e constantes de acoplamento J _{2,3} , J _{6,6'} e J _{5,6eq} de oximas de (E)- <i>cis</i> -2-X-4- <i>t</i> érzio-butil-cicloexanonas e de seus éteres metílicos	33
Tabela 2: Deslocamentos químicos dos prótons H-C(2), H _{ax,eq} -C(6), H-C(7) e H-XCH ₃ e constantes de acoplamento J _{2,3} , J _{6,6'} e J _{5,6eq} de oximas de <i>trans</i> -2-X-4- <i>t</i> érzio-butil-cicloexanonas e de seus éteres metílicos	38
Tabela 3: Deslocamentos químicos dos prótons H-C(2), H _{ax,eq} -C(6), e H-XCH ₃ e constantes de acoplamento J _{2,3} , J _{6,6'} e J _{5,6eq} de oximas de 2-X-cicloexanonas	42
Tabela 4: Deslocamentos químicos dos prótons H-C(2), H _{ax,eq} -C(6), H-C(7) e H-XCH ₃ e constantes de acoplamento J _{2,3} , J _{6,6'} e J _{5,6eq} de O-metil oximas de 2-X-cicloexanonas	43
Tabela 5: Deslocamentos químicos de ¹³ C de oximas de 2-X-cicloexanonas	55
Tabela 6: Deslocamentos químicos de ¹³ C de O-metil oximas de 2-X-cicloexanonas	56
Tabela 7: Deslocamentos químicos de ¹³ C de oximas de <i>trans</i> -2-X-4- <i>t</i> érzio-butil-cicloexanonas	57
Tabela 8: Deslocamentos químicos de ¹³ C de oximas de <i>cis</i> -2-X-4- <i>t</i> érzio-butil-cicloexanonas	58

Tabela 9: Porcentagens de confôrmeros axiais em oximas e O-metil oximas de 2-X-cicloexanonas obtidas por vários métodos. 63

Tabela 10 : Frequências de estiramento ν_{CN} , ν_{NO} e ν_{OH} dos monômeros de (E)-oximas de 2-X-cicloexanonas e de seus éteres metílicos em CCl_4 a 20 - 50 mM. Parâmetros indutivos de Taft e polarizabilidade média da ligação CX. 68

Tabela 11 : Frequências de estiramento ν_{CN} , ν_{NO} e ν_{OH} dos monômeros de oximas (E) de *cis*-2-X-4-térrio-butil cicloexanonas e de seus éteres metílicos em CCl_4 a 20 - 50 mM. 70

Tabela 12 : Frequências de estiramento ν_{CN} , ν_{NO} e ν_{OH} dos monômeros de oximas (E) de *trans*-2-X-4-térrio-butil cicloexanonas e de seus éteres metílicos em CCl_4 a 20 - 50 mM. 71

Tabela 13: Frequências de ν_{OH} das oximas de 2-X-cicloexanonas 81

Tabela 14: Frequências de ν_{OH} do metanol complexado com O-metil-oxima de 2-X-cicloexanona em CCl_4 83

Tabela 15: Máximos da banda de transição $\pi \rightarrow \pi^*$ e absorvidade molar aparente dos éteres de oximas de 2-X-cicloexanonas 86

Tabela 16: Máximos da banda de transição $\pi \rightarrow \pi^*$ e absorvidade molar aparente das O-metil oximas de *cis*-2-X-4-térrio-butil-cicloexanonas 86

Tabela 17: Distâncias de ligação e ângulos calculados por método *ab initio* RHF/3-21G* para O-metil oximas de 2-X-cicloexanonas 17

Tabela 18: Distâncias de ligação e ângulos calculados por método ab initio RHF/3-21G* das conformações axial e equatorial das oximas de 2-X-cicloexanonas	90
Tabela 19: Ângulos selecionados de oximas de 2-X-cicloexanonas	91
Tabela 20: Distâncias entre o nitrogênio hidroximínico e o heteroátomo X na conformação equatorial nas oximas e O-metil oximas de 2-X-cicloexanonas e soma dos raios de van der Waals de N e X	96
Tabela 21: Cargas obtidas por cálculo de potencial eletrostático (ESP) para a conformação axial das oximas de 2-X-cicloexanonas e de seus éteres metílicos	97
Tabela 22: Cargas obtidas por cálculo de potencial eletrostático (ESP) para a conformação equatorial das oximas de 2-X-cicloexanonas e de seus éteres metílicos	98
Tabela 23: Ordens de ligação de Lowdin obtidas por método ab initio RHF/3-21G* para conformação axial	99
Tabela 24: Ordens de ligação de Lowdin obtidas por método ab initio RHF/3-21G* para conformação equatorial	99
Tabela 25: Energias relativas calculadas e experimentais e momentos de dipolo das conformações equatorial e axial de oximas de 2-X-cicloexanonas e de seus éteres metílicos	101

INTRODUÇÃO

O estudo da isomeria conformacional de acetoximas α -heterossustituídas foi objeto de minha dissertação de mestrado, apresentada em 1995. Estas oximas adotam predominantemente a conformação *gauche*, independentemente da natureza do substituinte, enquanto as acetonas correspondentes têm um comportamento diverso, isto é, a relação entre as populações dos rotâmeros *gauche* e *cis* varia consideravelmente com os substituintes. Estas diferenças de comportamento foram explicadas em termos de uma maior interação estabilizante entre os orbitais π_{CN} e σ^*_{CX} que ocorrem na conformação *gauche* destas oximas comparadas às acetonas correspondentes, uma vez que o orbital π_{CN} possui uma energia mais alta (9,6 eV) do que o orbital π_{CO} (13,4 eV).

Dando continuidade à estes estudos e com o intuito de se esclarecer aspectos desconhecidos destes sistemas, iniciei um programa de doutoramento com o Professor Dr. Paulo Roberto Olivato em um sistema químico análogo, derivados da cicloexanona, e a presente Tese é o resultado deste esforço.

Este trabalho descreve a análise conformacional de oximas de cicloexanonas α -heterossustituídas e de seus éteres metílicos. Os substituintes estudados são: cloro, bromo, flúor, metóxi, metiltio e dimetilamino.

As constantes do equilíbrio axial / equatorial nestas oximas foram determinadas pela primeira vez, utilizando-se uma abordagem também algo inédita.

Este trabalho envolve estudos de ressonância magnética nuclear de próton e de carbono 13, de espectroscopia no infravermelho e no ultravioleta, difração de raio-X e cálculos *ab initio* e teve como objetivo principal responder a duas perguntas: 1- Qual é a porcentagem de confôrmeros axiais em oximas de cicloexanonas 2-heterossustituídas? e 2- Quais são os principais fatores que determinam o equilíbrio axial/equatorial nestes compostos?

O capítulo 1 apresenta um histórico completo sobre os estudos anteriores destas oximas, o que não é de se admirar, visto que apenas três grupos realizaram estudos conformacionais nestes sistemas. Pretende-se ainda que este capítulo seja um sumário dos conceitos mais relevantes necessários para o

entendimento deste trabalho, como, por exemplo, a tensão alílica presente nas oximas ou os parâmetros espectroscópicos $\Delta\nu_{\text{OH}}$ como medidas de acidez e basicidade.

O capítulo 2 apresenta os resultados e discussões de uma forma integrada, pois sentimos que há um ganho em clareza neste procedimento. Incluiu-se no texto o plano de pesquisa original e a razão pela qual foi modificado, visto que os resultados obtidos são relevantes. Este capítulo apresenta uma discussão sobre os espectros de RMN de próton e de carbono destas oximas e os métodos usados para a determinação do equilíbrio conformacional, analisando o efeito do grupo 4-*ter*cio-butila e aplicando o método às oximas anteriormente estudadas. Em seguida, apresentam-se aspectos vibracionais deste estudo e suas relações com as interações eletrônicas propostas para estes sistemas e as frequências de transição $\pi \rightarrow \pi^*$ dos éteres no ultravioleta. Em seguida, apresentam-se os estudos *ab initio* e de difração de raio-X relacionados às geometrias moleculares. Apresentam-se também as cargas calculadas, as ordens de ligação, as energias calculadas e finalmente uma análise dos orbitais de fronteira obtidos nos cálculos.

O capítulo 3 é curto e se dedica exclusivamente às principais conclusões deste trabalho, onde as questões levantadas no plano de pesquisa são analisadas.

O capítulo 4 reúne a parte experimental deste trabalho, onde se apresentam detalhes das medidas feitas e os métodos de preparação das oximas e das cetonas precursoras e finalmente uma relação das referências bibliográficas.

CAPÍTULO 1

1- HISTÓRICO

1.1 Análise conformacional

As rotações ao longo de ligações simples, em uma molécula, dão origem a diferentes arranjos espaciais, ou conformações, que normalmente apresentam energias internas diferentes umas das outras. Aquelas que estão em um mínimo de energia em relação ao ângulo de rotação (torção) são chamadas de *confômeros*¹.

As populações relativas dos diferentes *confômeros* são ditadas pela distribuição de Boltzman, levando a uma preferência daquelas de menor energia.

A história da análise conformacional, mais amplamente difundida, tem aproximadamente 50 anos, com estudos pioneiros de Barton, Mizushima, Allinger e outros. A análise conformacional compreende a determinação das conformações de mais baixa energia que uma espécie química pode adotar e das possíveis causas que contribuem para as diferenças de energia entre os *confômeros*.

O conjunto das interações estéricas, eletrostáticas e eletrônicas entre átomos ou grupo de átomos não diretamente ligados é o que determina os *confômeros* mais estáveis². A quantificação da importância relativa de cada uma destas interações é sempre um alvo almejado, no entanto, nem sempre alcançado.

O interesse pela análise conformacional está intimamente ligado ao fato das propriedades moleculares serem dependentes das conformações, isto é, cada *confômero* apresenta propriedades físico-químicas distintas, o que, aliás, é o que possibilita o estudo deste ramo da química. Assim, em princípio, qualquer medida que distingua um *confômero* de outro pode ser usada para se determinar o equilíbrio conformacional. Atualmente, as medidas espectroscópicas (infravermelho e ressonância magnética nuclear) são de longe as mais usadas na análise destes equilíbrios, mas na sua história, métodos de equilibração química,

de medidas de momento de dipolo, de dispersão ótica rotatória, etc, tiveram um papel mais acentuado.

Kohlrausch et al.^{3,4} introduziram o conceito de isomeria rotacional para explicar a presença de mais linhas no espectro Raman do que seria previsto para um único arranjo espacial em moléculas do tipo C_3H_7X e C_4H_9X onde X é um halogênio. Esta idéia constituiu um critério para a avaliação da isomeria rotacional.

A escala de tempo da espectroscopia vibracional permite a observação direta dos diversos confôrmeros presentes no equilíbrio, bastando, é claro, que a população de cada espécie seja grande o suficiente para ser detectada e que não haja uma coincidência nas frequências vibracionais. Atualmente, existem programas de computador que permitem analisar bandas bastante sobrepostas, não sendo necessário, portanto, uma perfeita resolução entre elas.

A dependência da intensidade relativa com a temperatura e com a polaridade do solvente permitiu a atribuição de bandas, que é normalmente difícil em espectroscopia vibracional.

O uso de cálculos computacionais nesta área é corrente, e de fato, mereceria um capítulo a parte, no entanto, nos restringiremos a dizer que as conformações podem ser obtidas com bastante precisão, e nos casos em que se dispõe de dados cristalográficos ou que de outra forma, se conhecem os ângulos e distâncias de ligação, a concordância é notável.

1.2 - Fatores que determinam o equilíbrio conformacional

1.2.1- Interações eletrônicas

Dentro do contexto conformacional, as interações eletrônicas são importantes pelo caráter direcional que possuem, favorecendo um ou outro confôrmero de acordo com o possível alinhamento dos orbitais envolvidos. São duas as possibilidades de maior interesse: 1) a interação entre um orbital cheio e um vazio e 2) a interação entre dois orbitais cheios. Esta última, se traduz em uma desestabilização do confôrmero com máxima sobreposição dos orbitais pois

o ganho de energia de um dos orbitais não é compensado pela perda de energia do outro, forçando a molécula a adotar uma conformação que minimize esta interação, como nos casos da água oxigenada, hidroxilamina, hidrazina e também das oximas (ângulo diedro C=N–O–H de 180°)⁵.

No caso 1 acima, ocorre normalmente uma estabilização pois o orbital de mais alta energia que se mistura está vazio, enquanto que o orbital cheio tem sua energia diminuída. O comportamento destas interações eletrônicas pode ser melhor compreendido com o auxílio da Teoria da perturbação simples⁶, Equação (1), em que o valor ΔE é a diferença de energia dos níveis “não perturbados” (Figura 1), δE é a diferença em energia entre o nível perturbado e o não perturbado e $H_{\sigma\pi}$ é o hamiltoniano de perturbação entre os níveis considerados. Nota-se que a interação é máxima quanto mais próximos em energia forem os orbitais que interagem. A proximidade espacial também é importante e está embutida no termo $H_{\sigma\pi}$, assim como a natureza dos orbitais.

$$\delta E = \frac{(H_{\sigma\pi})^2}{\Delta E} \quad (1)$$

Figura 1: Diagrama qualitativo de energia ilustrando a interação entre dois níveis ocupados.

Além da influência sobre a estabilidade relativa dos conformeros, as interações eletrônicas modificam antes, a estrutura eletrônica da molécula causando deslocamentos espectrais (frequências vibracionais, deslocamentos químicos, potenciais de ionização, frequências na espectroscopia ótica) e

variações em ângulos e distâncias de ligação (efeito anomérico), nucleofilicidade (efeito alfa), basicidade, acidez e reatividade.

O conhecimento do efeito anomérico nasceu na química de açúcares⁷, e se generalizou por praticamente todas as outras áreas, sendo exemplificado geralmente pela preferência anomérica de grupos alcóxi em tetraidropiranos.

Figura 2: Estruturas das conformações I e II de alcoxitetraidropirano mostrando a repulsão entre os pares eletrônicos em I e ilustrando a interação $n_{(O)}/\sigma^*_{CO}$ em II.

Além da adoção de conformações estericamente desfavoráveis, o efeito anomérico também apresenta como característica, variações nos comprimentos e ângulos das ligações, o que parece apoiar a visão da hiperconjugação como causa primeira do efeito anomérico. Na conformação II da Figura 2, ilustra-se a interação entre um orbital não ligante do oxigênio endocíclico $n_{(O)}$ e o orbital anti-ligante σ^*_{CO} do grupo alcóxido, o que levaria a uma estabilização desta conformação.

O orbital $n_{(O)}$ é visto como doador (de densidade eletrônica) e o orbital σ^*_{CO} como receptor. A ligação entre o oxigênio endocíclico e o carbono 2 é encurtada devido a esta interação, enquanto que a ligação C(2)-O é alongada.

Existe também a explicação alternativa ilustrada na conformação I em que os orbitais não ligantes dos oxigênios $n_{(O)}$ interagem pelo espaço levando a uma desestabilização desta conformação. Note-se que o resultado líquido é o mesmo. Esta situação tem sido um terreno fértil para discussões na literatura, no entanto, a visão hiperconjugativa parece desfrutar hoje de uma aceitação mais generalizada.^{8a}

1.2.2 - Interações estéricas

As interações estéricas estão relacionadas com a proximidade entre dois átomos. Estas interações são nulas a uma distância grande e se tornam atrativas com a aproximação até atingir um mínimo de energia, em que a distância entre os átomos é igual à soma dos raios de van der Waals, e a partir daí aumenta rapidamente e é conhecida como compressão estérica^{9a}.

Os cálculos de mecânica molecular modelam muito bem estas energias, e nos casos em que não há interações eletrônicas contribuindo para a energia dos conformeros, os resultados de cálculo e de experimentos revelam uma concordância muito boa. De fato, a preferência conformacional isoladamente não é mais tida como evidência do efeito anomérico, mas toma-se normalmente a diferença entre a energia experimental e a calculada por mecânica molecular como evidência de efeitos orbitales.^{8b}

1.2.3- Interações eletrostáticas

As interações eletrostáticas se revelam quando existem dois grupos polares próximos na mesma molécula. Então, o mínimo de energia global estará também afetado por repulsões ou atrações dipolares como no caso de 1,2 - dihalo-etanos ou da 2,3-butanodiona que se apresenta exclusivamente na conformação s-trans. Nestes casos, pode ocorrer um efeito de grande interesse prático e teórico, que é o da estabilização do conformero mais polar por solventes mais polares.

1.3- Isomeria conformacional em compostos carbonílicos α -heterossustituídos.

1.3.1- Cicloexanonas α -heterossustituídas

A análise do equilíbrio entre as duas formas cadeira de cicloexanonas 2-sustituídas (equilíbrio conformacional) (Figura 3) foi exaustivamente estudado

por uma grande variedade de métodos, entre eles pode-se citar: Espectroscopia de Infravermelho, Ultravioleta, medidas de momento de dipolo, ORD, equilibração química, e espectroscopia de RMN.¹⁰

Figura 3: Equilíbrio conformacional nas cicloexanonas 2-X-substituídas.

A aplicação da espectroscopia de RMN baseia-se normalmente na análise das constantes de acoplamentos entre prótons vicinais 2 e 3 ($J_{2,3}$) e dos deslocamentos químicos dos prótons 2 (δH_2) e carbonos (δC_1 e δC_2). Isto se dá, porque o sinal do próton 2 aparece isolado no espectro enquanto que os sinais dos outros prótons aparecem em regiões bem mais congestionadas. Este sinal é a parte X de um sistema ABX, quando na posição axial, ele apresenta um acoplamento *trans*-diaxial com o próton 3 de cerca de 11 Hz e um acoplamento com o próton 3 equatorial de cerca de 8 Hz. Na posição equatorial, os dois acoplamentos se mostram reduzidos e sua soma é cerca de 8 Hz. A escala de tempo da ressonância de próton e carbono não permite a observação dos sinais dos dois confôrmeros isoladamente e o que se observa é uma média ponderada pela fração molar de cada confôrmero. Assim, a medida de um deslocamento químico será $\delta_m = X_{ax}\delta_{ax} + (1 - X_{ax})\delta_{eq}$, onde δ_m é o deslocamento químico observado, δ_{ax} e δ_{eq} são os deslocamentos químicos relativos aos confôrmeros axial e equatorial, respectivamente, e X_{ax} é a fração molar do confôrmero axial. Como os valores de δ_{ax} e δ_{eq} não são conhecidos, toma-se os respectivos parâmetros dos compostos modelo. O mesmo se dá quando se considera as constantes de acoplamento. O método de Eliel¹¹ tem sido muito útil neste contexto e faz uso de *cis*- e *trans*-4-*ter*cio-butil-2-X-cicloexanonas como modelos para os confôrmeros equatorial e axial respectivamente. Entretanto, o uso destes modelos foi criticado e não é recomendado para estudos de grande precisão^{9b}. O

grupo 4-tercio-butila provoca pequenas distorções no anel afetando os deslocamentos químicos dos prótons que estão em uma relação 1,3 com ele.

A posição deste equilíbrio varia bastante com o substituinte X. Para X= F e OCH₃ (em clorofórmio), o confômero equatorial predomina sobre o axial, para X= Cl há uma quase igualdade de população e para substituintes mais volumosos a forma axial predomina. Além disso, o equilíbrio é fortemente dependente da polaridade do solvente, sendo que a forma equatorial, mais polar, é favorecida em solventes mais polares.

Particularmente a estas cetonas, que apresentam apenas dois confômeros, a diferença de energia entre eles é dado pela relação $\Delta G = -RT \ln K$, onde $\Delta G = \Delta H$ na maioria dos casos, porque a variação de entropia neste equilíbrio é nula ou quase nula, R é a constante dos gases, T a temperatura absoluta e K a constante de equilíbrio que é dada por $X/(1-X)$ onde X é a fração molar de um dos confômeros.

1.3.2 - Acetonas α -heterosubstituídas

O grupo de pesquisa do Professor Paulo Roberto Olivato estuda há vários anos a isomeria conformacional de compostos carbonílicos α -heterosubstituídos através de uma abordagem multi-disciplinar que envolve as espectroscopias no infravermelho, ultravioleta, de ressonância magnética nuclear e fotoeletrônica, além de cálculos de mecânica molecular e ab initio. Foram estudados ésteres, tioésteres, cetonas e amidas contendo, no carbono alfa, substituintes como flúor, cloro, bromo, iodo, metóxi, dimetilamino, selênio, fósforo e enxofre, sendo este último na forma de sulfetos, sulfóxidos e sulfonas. O assunto foi revisto recentemente.¹²

Esta isomeria ocorre pela rotação da ligação simples entre o carbono carbonílico e o carbono substituído. Assim, a posição relativa entre a ligação carbono-heteroátomo (C—X) e a carbonila definem os confômeros ou rotâmeros representados pela Figura 4, abaixo:

Figura 4: Conformações de acetonas α -heterossustituídas.

O confômero *cis* (*sin* periplanar), geralmente mais polar, é favorecido por solventes polares, isto é, sua população relativa aumenta com o aumento da polaridade do solvente em detrimento da população relativa dos confômeros *gauche* e *trans*, o que denuncia uma considerável repulsão entre os dipolos da carbonila e da ligação carbono-heteroátomo.

Um espectro de infravermelho típico de um composto carbonílico α -heterossustituído apresenta duas bandas de estiramento de carbonila (ν_{CO}). A banda de frequência mais alta é atribuída geralmente ao confômero *cis* (*sin*-periplanar), devido ao efeito indutivo do substituinte e ao efeito de campo (repulsão entre os dipolos) que fazem aumentar a ordem de ligação da carbonila e sua frequência de estiramento. A banda de frequência mais baixa é atribuída ao confômero *gauche*, no qual a interação $\pi^*_{\text{CO}}/\sigma_{\text{CX}}$, conhecida como interação hiperconjugativa, tem um efeito oposto daqueles causados pelo efeito indutivo do substituinte e efeito de repulsão dipolar.

As interações eletrônicas que ocorrem entre os orbitais π_{CO} e σ^*_{CX} e π^*_{CO} e σ_{CX} nos confômeros *gauche* não podem ocorrer nos *cis* e *trans* devido à ortogonalidade dos orbitais nestes dois últimos confômeros. Estas interações eletrônicas, que se dão pela sobreposição parcial dos orbitais, estabilizam os rotâmeros *gauche*, e percebe-se de forma geral, um aumento da população deste confômero com a aproximação entre os níveis de energia de σ_{CX} e π^*_{CO} e de π_{CO} e σ^*_{CX} . Estas interações fazem diminuir a densidade eletrônica na carbonila e, por consequência, causam uma diminuição na sua frequência.

Em 1983, Olivato et al.¹³ estudaram uma série de acetonas α -heterossustituídas, $\text{H}_3\text{CCOCH}_2\text{X}$, onde $\text{X} = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{OCH}_3, \text{SCH}_2\text{CH}_3, \text{N}(\text{CH}_3)_2, \text{I}$, e, através de seus espectros no infravermelho em solventes de

polaridade crescente, obtiveram os deslocamentos de frequência da carbonila para cada efeito separadamente, isto é, efeito de campo, efeito hiperconjugativo e efeito indutivo do substituinte. Estes deslocamentos de frequência são calculados pela diferença de frequência do composto substituído e o composto não substituído, neste caso, a 2-pentanona. Percebe-se que os deslocamentos de frequência devidos ao efeito hiperconjugativo ($\Delta\nu_H$) aumentam com a diminuição da energia dos orbitais σ_{CX} . Assim, o efeito hiperconjugativo é máximo para a iodoacetona e mínimo para a fluoracetona.

1.4- Configuração E e Z em oximas

O método de laboratório mais simples e largamente utilizado para a preparação de oximas é a reação de uma cetona com a hidroxilamina, formando intermediariamente um aduto (amino-carbinol) que sofre eliminação para gerar a oxima. Nesta etapa pode-se formar dois isômeros devido à assimetria da função oxima. Estes isômeros são classificados de acordo com a nomenclatura E/Z.¹⁴

Devido provavelmente às compressões estéricas, o isômero E predomina sobre o Z.

Este tipo de isomeria foi intensamente estudado no passado, através do rearranjo de Beckmann.

A ressonância magnética nuclear de próton pode ser utilizada para se quantificar a proporção entre os isômeros E e Z. O oxigênio da função oxima desblinda¹⁵ os prótons próximos. Assim, basta integrar os sinais de cada isômero para se ter diretamente a relação entre eles. Os carbonos do mesmo lado do oxigênio sofrem, por sua vez, uma blindagem. Assim a RMN de ^{13}C e de ^1H permitem uma boa caracterização deste tipo de isomeria.

Este efeito de blindagem foi observado em uma distância de até 6 ligações carbono-carbono e é atribuído a efeitos elétricos, provavelmente a polaridade da ligação N–O.^{16,17}

1.5-Auto-associação em oximas

A auto-associação por pontes de hidrogênio em oximas é muito forte e é a causa do alto ponto de fusão e ebulição delas frente a álcoois de mesmo peso molecular. Estudos de difração de raio-X mostraram que as oximas da acetona e da ciclohexanona formam camadas de trímeros planares cíclicos cuja ligação é do tipo $N \cdots H-O$ no cristal^{18,19}. Este tipo de ligação também se encontra em solução ocorrendo a possibilidade de formação de dímeros e trímeros. A existência de outros oligômeros é incerta.

A região de estiramento ν_{OH} no espectro infravermelho das oximas atraiu a atenção de muitos investigadores pela sua complexidade. As bandas de ν_{OH} associado (em 3250, 3120 e 2900 cm^{-1}) tem sido atribuídas à diferentes oligômeros. Estudos de concentração variável em solução²⁰ e em matriz de argônio²¹ procuraram identificar quais são as formas associadas responsáveis pela ocorrência das referidas bandas.

Kurkchi e Zimina²² demonstraram que estas bandas laterais do OH (3120 e 2900 cm^{-1}) são causadas por ressonância de Fermi entre a vibração de estiramento e os harmônicos das vibrações de deformação do mesmo grupo, que surgem inevitavelmente pela formação das pontes de hidrogênio, e não estão relacionadas com o tipo de complexo formado. Mesmo em soluções bem diluídas, abaixo de 5 mM em CCl_4 , o perfil de absorção é o mesmo.

A banda de estiramento $\nu_{C=N}$ também apresenta uma dependência com a concentração devido às auto-associações, e contrariamente ao comportamento de compostos carbonílicos, ocorre um aumento da frequência $\nu_{C=N}$ com a associação. Caso análogo ocorre com o grupo ciano de nitrilas na presença de um doador de prótons, onde o aumento da constante de força K_{CN} e o acoplamento mecânico no sistema $R-C \equiv N \rightarrow HX$ foram usados para explicar o aumento da frequência $\nu_{C=N}$.²³

Esse aumento da frequência de estiramento também ocorre nas iminas e, neste caso existem evidências que se trata de um acoplamento mecânico com o modo de deformação do oscilador $C=N \cdots H$ ²⁴.

1.6 -Isomeria conformacional em oximas α -heterossubstituídas

1.6.1- Oximas de acetonas α -heterossubstituídas

De uma forma análoga às acetonas descritas na seção anterior, estudou-se suas oximas correspondentes, que foram objeto de minha dissertação de mestrado^{15, 25}. Os isômeros E (grupo CH_2X do lado oposto ao grupo OH) existem na proporção de aproximadamente 80%. Diferentemente das absorções de carbonila das acetonas, as oximas apresentam uma absorção do grupo hidroxiimínico ($\nu_{\text{C=NOH}}$) muito fraca no infravermelho, acresce que a existência de uma banda devido à espécie associada em frequência cerca de 10 cm^{-1} mais alta que a do monômero nos levou a trabalhar com soluções diluídas, cerca de 0,005 M. Foram necessárias grandes ampliações no registro destas bandas, além do uso de celas com caminho ótico de 5,0 mm de espessura. Observou-se apenas uma banda de estiramento $\nu_{\text{C=N}}$ em toda a série, com frequências menores do que a do composto de referência, acetoxima. Os deslocamentos de frequências observados (diferença de frequência $\nu_{\text{C=N}}$ da oxima 2-substituída e da acetoxima) se correlacionaram muito bem com os deslocamentos $\Delta\nu_{\text{H}}$ dos rotâmeros *gauche* das acetonas correspondentes¹³, indicando que estas oximas devem estar predominantemente na conformação *gauche* e que há interações eletrônicas similares aquelas que ocorrem nas acetonas.

Estas absorções de estiramento $\nu_{\text{C=N}}$ mostraram-se insensíveis à polaridade do solvente. Assim, por exemplo, enquanto a banda de carbonila tem sua frequência diminuída em clorofórmio de 5 a 10 cm^{-1} em relação a CCl_4 , nas oximas não há variação. Notou-se também, que o efeito indutivo do substituinte não se manifesta nestas absorções enquanto que na banda da carbonila a variação é de 12 cm^{-1} , tendo o flúor como substituinte. Estes comportamentos foram atribuídos ao reduzido momento de dipolo da acetoxima, comparado ao da acetona.

A observação de apenas um rotâmero foi racionalizada pelo aumento significativo da energia do orbital π_{CN} em relação ao orbital π_{CO} , tornando a interação $\pi_{\text{CN}}/\sigma^*_{\text{CX}}$ bem mais pronunciada do que a interação $\pi_{\text{CO}}/\sigma^*_{\text{CX}}$, o que

estabilizaria bem mais o rotâmero *gauche* em relação ao *cis* e *trans* nestes compostos. O aumento da energia do orbital π_{CN} ocorre pela mistura deste com o orbital não ligante do oxigênio da função oxima $n_{(O)}$, tornando esta função similar a um sistema vinílico.

Foram realizados cálculos de mecânica molecular e, mais tarde, cálculos ²⁶ *ab initio* com bases MP2/6-31G**, nos quais se evidenciou que os heteroátomos não podem adotar a conformação *cis* nos isômeros Z. Ocorreria uma compressão estérica muito grande entre os substituintes e o oxigênio da função oxima (Figura 5).

Figura 5: Conformação *Cis* do isômero Z de 2-X-acetoxima. Ilustração da compressão estérica entre o substituinte X e o oxigênio.

Esta tensão alílica também explica a conformação não usual da oxima da *cis*-2,6-dimetil-cicloexanona²⁷ (Figura 6) que possui os dois grupos metilas na posição 1,3 *cis*-diaxial apesar da grande repulsão estérica entre eles, aparentemente a compressão estérica entre o oxigênio e a metila seria ainda maior.

Figura 6: Ausência de inversão do anel na oxima da *cis*-2,6- dimetil-cicloexanona devido à compressão estérica entre o metila e o oxigênio no confôrmero *cis*-diequatorial

1.6.2- Oximas de cicloexanonas α -heterossubstituídas

Saitô et al.²⁸ foram os primeiros a estudar o equilíbrio conformacional em oximas de cicloexanonas α -heterossubstituídas. O método utilizado pelos autores foi a ressonância magnética nuclear de próton, mais especificamente, a análise das constantes de acoplamento entre os prótons 2 e 3 do anel, que conforme já relatado na seção 1.3.1, variam apreciavelmente com a inversão do anel. No entanto, foram utilizados as *cis*- e *trans*-4-*t*-tercio-butil-cicloexanonas como modelos rígidos e não suas oximas. Os substituintes analisados foram os grupos -OCH₃, -OCH₂CH₃, -Cl, -CH₃, -OH, -O(O)CCH₃, -O(O)CC₆H₅, piperidinil e morfolinil. Com exceção da oxima da 2-metil-cicloexanona, todos os substituintes permanecem quase que exclusivamente na posição axial, observação feita devido às reduzidas constantes de acoplamento $J_{2,3}$ que variam de 5,2 a 7,8 Hz.

Os autores acreditaram que as oximas da 2-cloro- e 2-metóxi-cicloexanonas permaneciam fixas na conformação axial sem inversão do anel, pois as constantes $J_{2,3}$ não se alteravam ao se aquecer estes compostos até 150°C.

Também foram estudados os cloridratos correspondentes (protonando o par eletrônico do nitrogênio com HCl) e observou-se um certo aumento destas constantes de acoplamento. Baseados nestes resultados, a forte preferência axial dos substituintes foi atribuída a uma repulsão eletrostática entre os pares

eletrônicos não ligantes do nitrogênio e do heteroátomo no confômero equatorial (Figura 7).

Figura 7: Estrutura da oxima (E) da 2-X-cicloexanona mostrando a proximidade dos pares eletrônicos $n_{(X)}$ e $n_{(N)}$

Os autores estimaram a diferença de energia entre os confômeros em 2,7 kcal / mol admitindo-se a presença de 1% do confômero equatorial.

Um resultado curioso, que merece destaque, é o efeito do solvente sobre o equilíbrio conformacional da oxima da 2-hidróxi-cicloexanona, que apresenta as seguintes constantes de acoplamento $J_{2,3}$: 6,9, 9,1 e 13,4 Hz em DMSO- d_6 , metanol- d_4 e $CDCl_3$, respectivamente. Em $CDCl_3$, existe uma proporção apreciável do confômero equatorial, decrescendo em metanol e muito pequena em DMSO- d_6 . Este comportamento é devido à uma estabilização do confômero equatorial pela formação de uma ligação de hidrogênio intramolecular entre a hidroxila e o nitrogênio. Esta ligação de hidrogênio intramolecular compete com outras ligações de hidrogênio intermoleculares nos solventes metanol e DMSO.

Os espectros de RMN de 1H deste composto em metanol e $CDCl_3$ são apresentados no artigo original e reproduzidos aqui na Figura 8. Os autores interpretaram as diferenças nas absorções dos prótons 6 nos dois solventes como sendo originadas por uma diferença na velocidade de interconversão dos confômeros equatorial e axial. Em metanol, onde aparece uma única absorção para estes prótons, haveria uma troca rápida enquanto que em $CDCl_3$ a troca seria mais lenta e observa-se o sinal do próton 6 equatorial em uma região distinta daquela do próton 6 axial.

Figura 8: Espectros de RMN de ^1H da oxima da 2-hidróxi-cicloexanona em metanol (A) e CDCl_3 (B) reproduzidos da referência 28.

Em 1990, Denmark et al.²⁹, estudaram o chamado efeito anomérico vinílico em oximas de 3-alkil-2-cloro-(metóxi) cicloexanonas, seus éteres metílicos e com silício. Os autores observaram que ao se transformar estas cetonas, onde o grupo alkila é o metila, etila, isopropila e tércio-butila, em suas oximas correspondentes (Figura 9), ocorria uma mudança conformacional. Os substituintes passavam da posição diequatorial para a posição diaxial, com exceção do grupo tércio-butila que força o anel a ficar numa conformação de barco torcido. A configuração predominante obtida é a *anti* (E).

Figura 9: Mudança conformacional pela oximação de 3-alkil-2-cloro-cicloexanonas, onde $R1 = \text{CH}_3$, CH_3CH_2 e $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ e $R = \text{H}$, CH_3 e SiPh_2Me .

A posição axial no anel de cicloexano é menos favorável para substituintes do que a posição equatorial, devido às interações de repulsão estérica 1,3. Isto torna a conformação diequatorial bem mais estável nas cetonas de partida.

Esta mudança conformacional foi observada pela análise conjunta de dados de frequências da carbonila das cetonas no infravermelho e das constantes de acoplamento de prótons vicinais $J_{2,3}$ das cetonas e das oximas correspondentes.

Sabe-se que a frequência de estiramento da carbonila $\nu_{\text{C=O}}$ em 2-cloro- e 2-bromo cicloexanonas varia com a posição do halogênio: quando o halogênio se encontra na posição equatorial, a frequência é mais alta do que quando axial. Além disso, quando os prótons 2 e 3 estão em uma relação *trans* diaxial, sua constante de acoplamento $J_{2,3}$ é de cerca de 10 Hz e quando estes prótons estão em uma relação *trans* diequatorial esse valor é de 1 a 3 Hz. A mudança conformacional ficou evidenciada através destes dados.

Os autores²⁹ explicaram tal aumento na população diaxial nas oximas como sendo uma consequência da forte interação $\pi_{\text{CN}}/\sigma_{\text{CCl}}^*$, uma vez que interações do tipo $\pi_{\text{C=O}}^* / \sigma_{\text{CX}}$ já existem nas cetonas em maior extensão e nem por isso o grupo alquila é forçado a ficar na posição axial. Tal explicação apoia-se no fato de as constantes $J_{2,3}$ diminuírem na sequência; cetona, oxima, O-metil oxima e O-silil oxima. Com a diminuição da eletronegatividade do átomo ligado ao oxigênio hidroxiiimínico aumenta-se o grau de interação entre os orbitais $n_{(\text{O})}$ e π_{CN} elevando-se este último em energia favorecendo assim a interação orbitalar proposta. Em outras palavras, ao se ir do grupo C=NOH para C=NOCH_3 e daí para C=NOSi aumenta-se a habilidade de doadores π .

As tentativas de se estabelecer as populações relativas dos conformeros neste equilíbrio através de medidas de RMN à baixas temperaturas (-100°C) não obtiveram êxito. No entanto, os autores apresentaram dados de cristalografia de raio-X, em que o comprimento da ligação C-Cl é aumentada (uma das evidências do efeito anomérico) e estimaram o efeito anomérico vinílico em cerca de 2,5 kcal/mol. Cálculos de mecânica molecular MM2 resultaram em uma diferença de energia de 1,2 kcal/mol em favor do conformero diequatorial para a *trans*-3-metil-2-cloro-cicloexanona, considerou-se também que a população *trans*-diaxial da *trans*-3-metil-2-cloro-cicloexanona oxima era de 90%, resultando em um ΔG (298 K) de 1,3 kcal/mol e os dois valores somam 2,5 kcal/mol.

1.7 Parâmetros espectroscópicos de acidez e basicidade

A força de uma ligação de hidrogênio está relacionada à acidez do doador de prótons e à basicidade do receptor de prótons. Quanto maior for a acidez e a basicidade maior será o calor de formação (ΔH_f) da ligação de hidrogênio. A relação entre a força da ligação e o deslocamento de frequência do grupo OH é conhecida como relação de Badger e Bauer.^{30,31}

Os valores de $\Delta\nu_{OH}$ (frequência de estiramento do grupo OH do doador sem formação de ligação de hidrogênio menos frequência do grupo OH no complexo) são uma escala de acidez relativa, quando se comparam vários ácidos complexados com uma mesma base, e uma escala de basicidade relativa, quando se comparam várias bases complexadas com um ácido comum.

Essas escalas não são universais, isto é, não englobam todos os ácidos e todas as bases em uma mesma correlação, pois que as frequências vibracionais são também dependentes de outros fatores que não apenas ΔH_f . O cuidado que se deve ter é não misturar classes diferentes de ácidos e bases na mesma escala³². Por exemplo, pode-se comparar os valores de $\Delta\nu_{OH}$ de fenol complexado com bases contendo oxigênio como sítio receptor com ligações duplas, como em cetonas, amidas, ésteres e sulfóxidos. Enquanto que os éteres devem estar em outra correlação.

A vantagem do uso destas relações é a facilidade com que estes parâmetros ($\Delta\nu_{\text{OH}}$) podem ser obtidos em contraposição a ΔH_f de uma ligação de hidrogênio. Mesmo assim os critérios abaixo devem ser observados:

- 1- O ácido RAH e a base B não devem reagir quimicamente entre si.
- 2- A base B não pode ser capaz de sofrer auto-associação por ligações de hidrogênio.
- 3- A base não deve possuir múltiplos sítios de protonação.
- 4- A concentração do ácido na solução usada para estes estudos espectroscópicos deve ser baixa para suprimir a auto-associação, mas alta o suficiente para formar o complexo $\text{RA-H}\cdots\text{B}$.
- 5- O espectro do ácido RAH, na região de estiramento AH deve ser bem estabelecido para permitir a atribuição de todos os componentes individuais na forma global da banda AH.

CAPÍTULO 2

2-RESULTADOS E DISCUSSÃO

2.1- Plano de pesquisa inicial

Os resultados obtidos no estudo conformacional de acetoximas α -heterossustituídas indicaram a presença exclusiva do rotâmero *gauche* em toda a série estudada, muito embora se reconheça as limitações da espectroscopia de infravermelho neste caso particular. Como já discutido na seção 1.6.1, a análise das bandas de estiramento ν_{CN} é algo difícil e não propiciou o conhecimento da população relativa entre os conformeros *cis* e *gauche*.

Foram obtidas evidências espectroscópicas de que ocorre nestas oximas o mesmo tipo de interação proposto por Denmark et al.²⁹ nas oximas de cicloexanonas, isto é, uma interação eletrônica do tipo π_{CN}/σ^*_{CX} que estabiliza o rotâmero *gauche*. Esta estabilização deveria ser bem mais pronunciada na 2-bromo-acetoxima, por exemplo, do que na 2-metóxi-acetoxima, visto que o orbital σ^*_{CBr} tem uma energia mais baixa do que o orbital σ^*_{CO} (2,11 e 6,0 eV, respectivamente) e portanto mais próxima da energia do orbital π_{CN} . No entanto, a maior proporção deste rotâmero na bromo-acetoxima em relação a metóxi-acetoxima não pode ser confirmado já que todos os substituintes permanecem na conformação *gauche*. É digno de nota que no caso das acetonas correspondentes, o derivado bromado possui uma população *gauche* bem maior que a metóxi-acetona, concordando com a expectativa descrita acima.

Considerando-se que a constante de equilíbrio conformacional também era desconhecida no caso das oximas de cicloexanonas, e que de fato, a própria existência do equilíbrio não havia sido categoricamente demonstrada, e ainda, que os trabalhos anteriores estimavam a preferência axial dos substituintes em pelo menos 2,5 kcal/mol (o que resultaria numa população de conformeros equatoriais inferior a 2%), pretendeu-se estudar as oximas das *cis*-4-metil-2-X-cicloexanonas (Figura 10).

Figura10: Equilíbrio que se espera obter ao se confrontar a repulsão estérica CH_3/X com o efeito anomérico vinílico.

Estas oximas devem apresentar uma desestabilização estérica do confôrmero axial maior do que aquelas estudadas por Denmark (seção 1.6.2), visto que, como já foi apontado pelos autores, o “3-alkyl-ketone-effect” e uma possível tensão estérica *gauche* na conformação *trans*-diequatorial fazem com que a diferença de energia entre os dois confôrmeros da *trans*-2-cloro-3-metil-cicloexanona seja apenas de 1,2 kcal/mol em favor do confôrmero *trans*-diequatorial. Em outras palavras, é bem mais difícil manter o heteroátomo na posição axial nas oximas das *cis*-4-metil-2-X-cicloexanonas do que nas oximas das *trans*-3-metil-2-X-cicloexanonas.

O plano de pesquisa inicial constituiu-se da análise conformacional de oximas e O-Metil oximas de cicloexanonas 2,4 substituídas (Figura 11). Os substituintes da posição 2 são heteroátomos da primeira a terceira fila da Tabela periódica e o substituinte da posição 4 é o grupo *térccio*-butila.

Figura 11: Compostos constituintes do plano de pesquisa original ($\text{R}_1 = \text{H}, \text{Me}$; $\text{R}_2 = \text{Me}, \text{térccio-butila}$ e $\text{X} = \text{NMe}_2, \text{OMe}, \text{F}, \text{SMe}, \text{Cl}, \text{Br}$).

Os derivados da oxima da 4-*t*-tercio-butil-cicloexanona serão utilizados como modelos conformacionalmente rígidos de onde se deve extrair parâmetros espectroscópicos usados na determinação do equilíbrio conformacional das oximas 2-heterosubstituídas (método de Eliel, seção 1.3.1). Estes parâmetros espectroscópicos são: os deslocamentos químicos do carbono 2 (δ_{C-2}) e do próton ligado ao carbono 2 ($\delta_{H-C(2)}$) e as constantes de acoplamento $J_{2,3}$ entre os prótons 2 e 3.

São dois os objetivos deste estudo: 1- Determinar pelo método de Eliel as constantes do equilíbrio conformacional nestas oximas, deslocando-se o equilíbrio em favor do confôrmero equatorial pela compressão estérica *sin* 1,3 diaxial metila / heteroátomo e 2- Analisar as principais causas que determinam este equilíbrio, confirmando ou não a importância do efeito anomérico vinílico (interação π_{CN}/σ^*_{CX}), para tanto, variamos o substituinte na posição 2 (modificando assim a energia do orbital σ^*_{CX}) e também o substituinte do oxigênio (espera-se assim variar a energia do orbital π_{CN} , veja seção 1.6.2)

Esperava-se ver nestas oximas a mesma ordem da relação axial/equatorial observada nas cetonas correspondentes (seção 1.3.1), ou, descontando-se os efeitos estéricos (por cálculos de mecânica molecular) correlacionar as energias da interação de orbitais com algum parâmetro espectroscópico.

2.2 - Equilíbrio conformacional nas oximas de *cis*-2-cloro- (2-bromo-)-4-metil-cicloexanonas e compressão estérica CH_3 / X 1,3 *sin* diaxial.

A 4-metil-cicloexanona foi clorada (bromada) e os isômeros *cis* (isolados em uma coluna de sílica) foram usados na preparação das oximas de *cis*-2-cloro (bromo)-4-metil-cicloexanona. Estas oximas foram obtidas em forma cristalina com um ponto de fusão bem definido. (página 136,137)

A Figura 12 apresenta a região entre 3,0 e 5,0 ppm dos espectros de RMN de 1H destas oximas em $CDCl_3$ onde aparecem as absorções dos prótons 2 e 6 equatorial. Nota-se nos espectros das duas oximas a presença de dois sinais para o H-C(2) e dois sinais para o Heq-C(6). O duplete de duplete que aparece em 4,60 ppm ($J_{2,3} = 16,2$ Hz) na oxima bromada e em 4,49 ppm ($J_{2,3} = 16,9$ Hz) na

clorada indicam a presença de um próton na posição axial, e o singlete alargado que aparece em 4,72 ppm e 4,91 ppm nos espectros das oximas clorada e bromada, respectivamente indica a presença de um próton equatorial.

Figura 12: Espectros de RMN de ^1H de : A: oxima de *cis*-2-cloro-4-metil-cicloexanona e B: oxima de *cis*-2-bromo-4-metil-cicloexanona

Imaginamos inicialmente que se tratava de um caso atípico no qual a barreira de interconversão dos dois confôrmeros fosse alta o suficiente para observá-los separadamente no espectro de RMN de ^1H (Figura 10).

No entanto, durante o estudo que se realizou com a oxima de *cis*-2-cloro-4-*t*-butil cicloexanona, descrito na seção 2.4.1, cujo objetivo era esclarecer alguns detalhes do espectro de próton desta oxima, observamos, com o passar do tempo, o aparecimento de sinais correspondentes a oxima da *trans*-2-cloro-4-*t*-butil-cicloexanona. Visto que os compostos com o grupo 4-*t*-butila não

apresentam equilíbrio conformacional, estávamos na verdade, com um exemplo de uma isomerização rápida e espontânea *cis* para *trans*.

Para confirmar esta conclusão, efetuou-se a aquisição do espectro de próton da oxima da *cis*-2-cloro-4-metil-cicloexanona imediatamente após a preparação da amostra (Figura 13) e da mesma amostra após aquecimento. O espectro da amostra preparada na hora contém apenas os sinais em 4,49 ppm e após aquecimento aparecem os sinais em 4,72 ppm (como na Figura 12 acima).

Figura 13: Espectro de RMN de ^1H da oxima da *cis*-2-cloro-4-metil-cicloexanona, espectro adquirido com uma amostra preparada na hora.

Também com o intuito de confirmar esta isomerização, obtivemos o espectro de massa da oxima da *cis*-2-cloro-4-*ter*cio-butil cicloexanona.

Os dois sinais que aparecem no cromatograma gasoso apresentam espectros de massa iguais, com picos principais em $m/z = 57, 147, 112$.

O pico molecular não aparece, mas os principais são facilmente atribuídos:

m/z	fragmento
57	$(\text{H}_3\text{C})_3\text{C}$
147
112

Concluimos assim, inequivocamente, que estas oximas de configuração *cis* (2-cloro e 2-bromo somente) sofrem uma isomerização espontânea e relativamente rápida em solução à temperatura ambiente. Elas foram obtidas puras graças a baixa temperatura do procedimento de preparação e à pequena solubilidade que apresentam.

A soma das constantes de acoplamento $J_{2,3}$ da oxima da *cis*-2-cloro (2-bromo)-4-metil-cicloexanona são muito próximas dos compostos modelo nos quais o heteroátomo está fixo na posição equatorial. Este resultado nos confundiu a princípio, porque como relatado na seção 2.1, esperava-se ver nestes compostos uma razão axial / equatorial mais próxima da unidade e estes novos resultados indicavam que a compressão estérica CH_3 / X deveria ser maior do que a esperada, isto é, cerca de 2,4 kcal/mol para o par CH_3 / Br ³³.

Realizamos então cálculos de mecânica molecular MM2 para os dois confôrmeros do *cis*-1-cloro (1-bromo)-3-metil-cicloexano, ilustrados na Figura 14. Os confôrmeros *cis*-diequatoriais são mais estáveis, sendo que a diferença de energia é de 3,4 kcal / mol para o *cis*-1-cloro-3-metil-cicloexano e 3,8 kcal / mol para o *cis*-1-bromo-3-metil-cicloexano.

Figura 14: Equilíbrio conformacional dos *cis* 1-halo-3-metil-cicloexanos e diferença de energia entre os confôrmeros calculados por mecânica molecular MM2. A Figura ilustra uma pequena distorção de ângulos que ocorre para se aliviar a compressão estérica CH_3/X .

Estes resultados nos pareceram conflitantes, se o efeito anomérico na oxima da 2-cloro-cicloexanona é de 2,7 kcal / mol e a interação Cl / CH_3 é de 3,4 kcal / mol, o equilíbrio conformacional na oxima da *cis*-2-cloro-4-metil-cicloexanona não poderia estar totalmente deslocado em favor do confôrmero equatorial, mas a diferença de energia entre os confôrmeros seria próxima de 0,7 kcal / mol resultando em uma população equatorial de apenas 76 % a 298 K.

Com se verá adiante (seção 2.5.2) a preferência axial na oxima da 2-cloro-cicloexanona não é tão grande quanto imaginada anteriormente, mas de apenas 1,24 kcal / mol o que explica a permanência do cloro quase que exclusivamente na posição equatorial na oxima da *cis*-2-cloro-4-metil-cicloexanona.

Ficou claro então que o efeito anomérico nestas oximas não é tão grande quanto se pensava e o uso, portanto, de derivados da oxima de 4-metil-cicloexanona não era apropriado. Como consequência, decidiu-se estudar as oximas de cicloexanonas α -heterossubstituídas já que o equilíbrio conformacional se manifestava de uma forma mais conveniente nestas oximas.

2.3-COMPOSTOS SOB ESTUDO

O esquema 1 abaixo apresenta o equilíbrio conformacional sob estudo nesta Tese com a numeração dos compostos.

R=CH₃ X = F (1), Cl (2), Br (3), OCH₃ (4), SCH₃ (5), N(CH₃)₂ (6), H (7)

R= H X = F (8), Cl (9), Br (10), OCH₃ (11), SCH₃ (12), N(CH₃)₂ (13), H (14)

Esquema 1: Equilíbrio conformacional de oximas de 2-X-cicloexanonas e de seus éteres metílicos apresentando a numeração adotada dos compostos e dos carbonos.

O esquema 2 abaixo apresenta as estruturas dos compostos modelo sob estudo nesta Tese.

Trans-oximas

X	R=CH ₃	R=H
Cl	(24)	(28)
Br	(25)	(29)
OCH ₃	(26)	(30)
SCH ₃	(27)	(31)
H		
N(CH ₃) ₂		(32)

Cis-oximas

R=CH ₃	R=H
(15)	(19)
(16)	(20)
(17)	(21)
(18)	(22)
	(23)

Esquema 2: Compostos modelo para as conformações equatorial e axial.

Numeração dos compostos e dos carbonos

2.4- Espectroscopia de RMN de ^1H .

2.4.1- Oxima da *cis*-2-cloro-4-*t*ércio-butil-cicloexanona

A Figura 15 apresenta o espectro de RMN de ^1H da oxima da *cis*-2-cloro-4-*t*ércio-butil cicloexanona (19), os parâmetros mais relevantes estão na Tabela 1 e o conjunto completo de atribuições está apresentado na parte experimental (página 130). O sinal em 4,48 ppm é um dubleto de dubleto e é atribuído facilmente ao próton ligado ao carbono 2, ocorre um acoplamento grande *trans* diaxial de 11,9 Hz com o próton 3 axial e um menor de 5,1 Hz com o próton 3 equatorial. O sinal em 3,52 ppm é devido ao próton 6 equatorial, é um dubleto de dubleto de dubleto, com um acoplamento grande geminal de 14,9 Hz e dois acoplamentos pequenos com os prótons 5. Este próton sofre um grande efeito de desblindagem devido ao oxigênio (seção 1.4) por estar muito próximo a ele (distância Heq-O = 2,236 Å, Tabela 17, página 89). O sinal em 2,46 ppm é um multiplete complexo, primeiramente atribuído ao próton 6 axial, e que, em primeiro lugar, nos levou a uma análise detalhada deste composto em um espectrômetro de 500 MHz usando-se a técnica de dupla irradiação para se simplificar o espectro (Figuras 16 a 19). A soma das constantes de acoplamento deste sinal, ~18 Hz, (separação em Hz entre as linhas terminais) não estava de acordo com o esperado para um próton 6 axial que deve apresentar dois acoplamentos grandes (um geminal e um *trans* diaxial) e um acoplamento pequeno ($J_{5\text{eq},6\text{ax}}$) somando cerca de 32 Hz. Imaginava-se que uma possível repulsão entre o cloro e o nitrogênio (seção 1.6.2) levaria a algum tipo de distorção neste anel para aliviar a tensão. Ficou demonstrado pelas experiências de desacoplamento homonuclear que este sinal pertence ao próton 3 equatorial (Figura 18) e que o próton 6 axial absorve na verdade em 1,74 ppm.

Todos os prótons desta oxima apresentaram sinais livres de recobrimento e puderam ser analisados totalmente, o que resultou em um perfil de absorção coerente com uma conformação cadeira regular para este composto.

Figura 15: Espectro de RMN de ^1H da oxima da *cis*-2-cloro-4-*ter*cio-butilcicloexanona (19).

Figura 16: Espectro normal de RMN de ^1H da oxima da *cis*-2-cloro-4-*ter*cio-butilcicloexanona (19) com atribuição dos sinais

Figura 17: Espectro de RMN de ^1H de (19) com desacoplamento homonuclear do próton 6 equatorial, notar modificações nos sinais dos prótons 6 axial e 5 axial pela perda de acoplamento com o próton 6 equatorial.

Figura 18: Espectro de RMN de ^1H de (19) com desacoplamento homonuclear do próton 2 axial, notar modificações nos sinais dos prótons 3 equatorial e 3 axial pela perda de acoplamento com o próton 2 axial.

Figura 19: Espectro de RMN de ^1H de (19) com desacoplamento homonuclear do próton 3 equatorial, notar modificações nos sinais dos prótons 3 axial, 4 axial e 5 equatorial pela perda de acoplamento com o próton 3 equatorial.

2.4.2 Outras oximas de configuração *cis*

As outras oximas de configuração *cis* apresentaram um espectro semelhante ao da oxima da *cis*-2-cloro-4-*tér*cio-butil-cicloexanona (19) (Tabela 1), mas com bem mais recobrimento entre as diversas absorções de prótons. O sinal do próton 6 axial foi discernido em alguns casos onde o seu perfil de tripleto de dubleto se evidenciava no envoltório das absorções, mas em outros casos estimou-se sua posição pela média do envoltório.

Tabela 1: Deslocamentos químicos dos prótons H-C(2), H_{ax,eq}-C(6), H-C(7) e H-XCH₃ e constantes de acoplamento J_{2,3}, J_{6eq,6ax} e J_{5,6eq} de (E)- oximas da *cis*-2-X-4-*tert*-cício-butil-cicloexanona e de seus éteres metílicos.

comp.	X	Y	$\delta_{\text{H-C}(2)}^a$	J _{2,3} ^b	$\delta_{\text{H-C}(6)}$	J _{6eq,6ax}	J _{5,6eq}	$\delta_{\text{CH}_3}^c$	$\delta \text{ (NOCH}_3\text{)}$
					axial				
					equatorial				
19	Cl	H	4,48	16,9	1,74	14,7	6,6		
15	Cl	CH ₃	4,46	16,0	1,79	15,3	6,6		3,91
20	Br	H	4,60	17,0	d	14,7	6,7		
16	Br	CH ₃	4,62	15,6	1,9	15,4	7,2		3,90
21	OCH ₃	H	3,76	15,1	1,67	14,7	6,7	3,46	
17	OCH ₃	CH ₃	3,75	14,7	1,73	15,4	7,3	3,47	3,90
22	SCH ₃	H	3,30	16,2	1,8	14,5	6,9	2,14	
18	SCH ₃	CH ₃	3,28	15,3	1,9	15,0	6,9	2,13	3,87
23	H	H	2,43	7,2	1,69	14,7	7,2		

a: em ppm relativo a TMS em CDCl₃; b: em Hz; c: metila ligado ao heteroátomo ; d: não determinado

2.4.3- Oximas de configuração *trans*

A Tabela 2 (página 38) apresenta os principais parâmetros espectrais de RMN de ^1H das oximas da *trans*-2-X-4-*t*-butil-cicloexanonas. Nesta série, os sinais dos isômeros Z aparecem conjuntamente com os do isômero E, mas como a proporção de Z é normalmente pequena, não há uma maior dificuldade na atribuição dos sinais.

Os prótons ligados ao carbono 2 dos isômeros Z apresentam-se desblindados em relação aos mesmos prótons do isômero E de 0,6 a 1,2 ppm (seção 1.4), e tem o aspecto de um singlete alargado.

Estes sinais nos isômeros E apresentam-se como um falso tripleto, permitindo apenas a determinação da soma dos acoplamentos $J_{2,3}$ através da diferença entre as linhas terminais, na realidade estes sinais deveriam ser um dubleto de dubletos. Nos casos em que os substituintes X são cloro e bromo, eles aparecem também como um singlete alargado, sendo que as constantes $J_{2,3}$ tiveram que ser obtidas através dos espectros com desacoplamento dos prótons 6 equatoriais. (Figura 20).

Os sinais dos prótons 6 equatoriais são um duplete de multipletos, pois o acoplamento em W de longa distância de 1,2 Hz com os prótons 2 modificam seu aspecto de duplete de duplete aumentando o número de linhas. A Figura 20 ilustra o efeito do acoplamento de longa distância em W entre os prótons equatoriais 2 e 6 na oxima da *trans*-2-cloro-4-*t*-butil-cicloexanona em uma amostra da *cis*-oxima que sofreu uma isomerização parcial por aquecimento (seção 2.2). Quando o sinal do próton 6 equatorial é irradiado, o acoplamento em W desaparece e o sinal do próton 2 aparece resolvido (falso tripleto), quando o sinal do próton 2 é irradiado, o sinal do próton 6 equatorial da oxima *trans* se torna semelhante ao da oxima *cis*.

Figura 20: Espectros de RMN de ^1H da mistura das oximas de *cis* e *trans*-2-cloro-4-*tér*cio-butil-cicloexanona: A Espectro normal, B: Espectro com desacoplamento do próton H-2 equatorial da *trans*-oxima e C: Espectro com desacoplamento do próton H-6 equatorial da *trans*-oxima

Todas as constantes de acoplamentos relatadas nas Tabelas não incluem estes acoplamentos de longa distância.

O único sinal de próton 6 equatorial que não pôde ser estudado é o da oxima da *trans*-2-metóxi-4-*ter*cio-butil-cicloexanona (30) porque coincide com o singlete do grupo metoxila.

Os sinais dos prótons 6 axiais dos isômeros Z são facilmente percebidos porque ocorrem em uma região livre do espectro, devido ao efeito de desblindagem do substituinte axial. Estes sinais tem a aparência de um tripleto de duplete. Em alguns casos, se discerne também a presença do próton 6 equatorial do isômero Z (Figura 21).

Figura 21: Espectro da oxima da 2-cloro-cicloexanona, sinais do próton 6 axial do isômero Z a 2,59 ppm e do próton 6 axial do isômero E a 2,30 ppm sobreposto ao sinal do próton 6 equatorial - Z.

Os sinais dos prótons 6 axial do isômero E tem o mesmo perfil daqueles do isômero Z, ocorrendo porém em uma região mais congestionada, mas são também discernidos com facilidade.

O sinal do próton 3 equatorial também é discernido em alguns casos (Figura 22) e apresenta um perfil de absorção de um aparente dubleto de quarteto. Este próton apresenta um acoplamento grande geminal, e três outros acoplamentos pequenos e de mesma grandeza, com os prótons vicinais 2 equatorial, 4 axial e um acoplamento de longa distância com o próton 5 equatorial. Este último, possui um valor de 2,7 Hz que embora maior do que os

acoplamentos de longa distância entre os prótons 2 e 6 equatoriais está de acordo com o mesmo acoplamento na cetona correspondente que é de 3,35 Hz.³⁴

Figura 22: Espectro de RMN de próton da O-metil oxima da *trans*-2-cloro-4-terc-butil-cicloexanona (24), destaque para os prótons 6 equatorial do isômero Z, 3 equatorial e 6 axial do isômero E.

Os sinais que aparecem abaixo de 2,0 ppm apresentam envoltórios muito complicados para serem analisados.

Tabela 2: Deslocamentos químicos dos prótons H-C(2), H_{ax,eq}-C(6), H-C(7) e H-XCH₃ e constantes de acoplamento J_{2,3}, J_{6eq,6ax} e J_{5,6eq} de oximas da *trans*-2-X-4-tercio-butil-ciclohexanona e de seus éteres metílicos

comp.	X	Z/E	Y	δ _{H-C(2)} ^a	J _{2,3} ^b	axial	δ _{H-C(6)}	equatorial	J _{6eq,6ax}	J _{5,6eq}	δ _{CH3} ^d	δ _(NOCH3)
28	Cl	24/76	E	H	4,78	6,3	2,17	3,26	15,0	6,9		
			Z	H	5,64	c	2,59	2,35				
24	Cl	14/86	E	CH ₃	4,77	6,1	2,14	3,15	14,7	6,6		3,85
			Z	CH ₃	5,53	c	2,56	2,33				3,87
29	Br	30/70	E	H	4,98	6,3	2,28	3,27	15,0	6,9		
			Z	H	5,70	c	2,70					
25	Br	30/70	E	CH ₃	4,98	6,3	2,26	3,15	14,7	6,5		3,84
			Z	CH ₃	5,60	c	2,66					3,86
30	OCH ₃	11/89	E	H	3,78	5,7	1,92	3,23	-----	----	3,23	
			Z	H	4,91	c	2,38				3,28	
26	OCH ₃	0/100	E	CH ₃	3,76	5,7	1,90	3,11	13,0	6,0	3,24	3,87
			Z	CH ₃								
31	SCH ₃	18/82	E	H	3,49	5,7	2,26	3,22	14,7	6,9	2,02	
			Z	H	4,68	c	2,66				2,09	
27	SCH ₃	34/66	E	CH ₃	3,46	6,6	2,22	3,11	14,7	6,9	2,03	3,84
			Z	CH ₃	4,58	c	2,63				2,04	3,79
32	N(CH ₃) ₂	0/100	E	H	2,60	5,8	1,98	3,23		6,7	2,19	

a: em ppm em relação ao TMS em CDCl₃; b: em Hz ; c: singlete alargado ; d: metila ligado ao heteroátomo

2.4.4- Oximas de cicloexanonas α -heterossubstituídas

Os espectros de RMN de ^1H das oximas de cicloexanonas α -heterossubstituídas são muito parecidos com aqueles das oximas de *trans*-2-X-4-*t*-butil-cicloexanonas. A Tabela 3 apresenta os principais parâmetros das oximas e a Tabela 4 os dos éteres metílicos. Outros detalhes sobre estes espectros estão descritos na parte experimental.

As constantes de acoplamento $J_{2,3}$ variam de 5,1 a 8,0 Hz enquanto que nos compostos modelos *trans* (Tabela 2) $J_{2,3}$ variam de 5,7 a 6,6 Hz, mostrando que todos os substituintes apresentam-se predominantemente na conformação axial.

Também nesta série de compostos os sinais do próton 2 se apresentaram, no caso das oximas das 2-cloro- e 2-bromo-cicloexanona, como singletos alargados cuja constante de acoplamento só foi obtida a partir dos espectros com desacoplamento do próton 6 equatorial (Figura 23).

Os sinais dos prótons 6 equatoriais aparecem como um dubleto de multipletos. Contrariamente às oximas *trans*, estes multipletos não apresentam o perfil de um dubleto de dubletos após desacoplamento com o próton 2 devido a um segundo acoplamento em W de longa distância, nesse caso com o próton 4 equatorial. Nestes casos também, os valores relatados nas Tabelas referem-se apenas à soma dos acoplamentos com os prótons 5.

Os sinais dos prótons 6 axiais se apresentam algo sobrepostos com outros sinais, mas sendo o seu perfil de absorção conhecido, torna-se fácil a atribuição. Nos casos da oxima da 2-cloro- e 2-metiltio-cicloexanona estes sinais apresentam acoplamento com 3 prótons distintos, permitindo o conhecimento de todas as constantes de acoplamento com exatidão (Figura 24).

Figura 23: Espectro de RMN de ^1H da oxima da 2-bromo-cicloexanona (10), acima espectro normal e abaixo com desacoplamento do próton 6 equatorial, notar o ganho de resolução do próton 2.

Figura 24: Sinal do próton 6 axial do isômero E da oxima da 2-cloro-cicloexanona, mostrando os três acoplamentos que este próton possui.

Tabela 3: Deslocamentos químicos dos prótons H-C(2), H_{ax,eq}-C(6), e H-XCH₃ e constantes de acoplamento J_{2,3}, J_{6eq,6ax} e J_{5,6eq} de oximas de 2-X-ciclohexanonas

comp	X	Z/E	$\delta_{\text{H-C}(2)}^a$	$J_{2,3}^b$	$\delta_{\text{H-C}(6)}$		$J_{6\text{eq},6\text{ax}}$	$J_{5,6\text{eq}}$	δCH_3^d
					axial	equatorial			
8	F	6/94	E	4,99	6,90	2,22	3,05	14,7	7,8
			Z	6,01	c				
9	Cl	17/83	E	4,70	6,0	2,30	3,08	14,7	8,1
			Z	5,61	c	2,58		$J_{6,6'} + J_{5,6\text{ax}} = 33$	
10	Br	30/70	E	4,90	5,4	2,34	3,17	15,0	7,5
			Z	5,67	c	2,69	2,17	$J_{6,6'} + J_{5,6\text{ax}} = 33$	
11	OCH ₃	11/89	E	3,75	6,6	2,05	3,05	14,6	7,5
			Z	4,88	c	2,36	2,20		3,26 3,29
12	SCH ₃	27/73	E	3,43	8,0	2,37	3,02	14,0	8,0
			Z	4,66	c	2,64	2,19	14,0	2,02 2,08
13	NMe ₂	0/100	E	2,63	6,8	2,13	3,01	13,5	6,9
									2,21
14	H			2,23	11,8	2,51	0	-	

a: em ppm em relação ao TMS em CDCl₃; b: em Hz; c: singlete alargado; d: metila ligado ao heteroátomo

Tabela 4: Deslocamentos químicos dos prótons H-C(2), H_{ax,eq}-C(6), H-C(7) e H-XCH₃ e constantes de acoplamento J_{2,3}, J_{6eq,6ax} e J_{5,6eq} de O-metil oximas de 2-X-cicloexanonas.

comp.	X	Z/E	$\delta_{\text{H-C}(2)}^a$	J _{2,3} ^b	$\delta_{\text{H-C}(6)}$	J _{6eq,6ax}	J _{5,6eq}	δ_{NOCH_3}	$\delta_{\text{CH}_3}^d$
axial equatorial									
1	F	0/100	E 4,94	6,60	3,02	14,7	7,5	3,87	
2	Cl	19/81	E 4,70	5,7	2,17	3,06	14,0	7,0	3,85
	Z		5,49	c	2,55		J _{6,6'} + J _{5,6ax} = 32,9		3,86
3	Br	27/73	E 4,90	5,1	2,26	3,09	14,8	6,9	3,84
	Z		5,56	c	2,64	2,16	J _{6,6'} + J _{5,6ax} = 33,0		3,86
5	SCH ₃	36/64	E 3,41	7,2	2,27	2,99	14,5	7,2	3,83
	Z		4,55	5,8	2,61		J _{6,6'} + J _{5,6ax} = 32,6		3,78
6	N(CH ₃) ₂	E	2,58	6,5	2,06	2,95	12,43	7,8	3,83
	Z		3,56	5,5	2,46	2,04	J _{6,6'} + J _{5,6ax} = 31,7		3,80
4	OCH ₃	6/94	E 3,70	6,1	1,98	2,97	13,8	7,2	3,86
	Z		4,74	c	2,34				3,81
7	H		2,19	12,5	2,44	0	J _{5,6} =12,8	3,80	

a: em ppm relativo a TMS em CDCl₃; b: em Hz; c: singlete alargado; d: metila ligado ao heteroátomo

2.5- Determinação do equilíbrio conformacional por RMN de ^1H

2.5.1- Método

As constantes de acoplamento $J_{2,3}$ são os principais parâmetros usados na determinação do equilíbrio conformacional nas cicloexanonas α -heterossustituídas (seção 1.3.1), mas a aplicação deste parâmetro às oximas leva a resultados errôneos. Por exemplo, as oximas das 2-cloro- e 2-bromo-cicloexanonas e seus éteres metílicos apresentam constantes de acoplamento $J_{2,3}$ (Tabelas 3 e 4) menores que dos compostos modelo *trans* (Tabela 2), indicando que estes substituintes estão totalmente fixos na posição axial, o que levou os investigadores anteriores a imaginar que a preferência axial fosse no mínimo de 2,5 kcal/mol.

Quando observamos que esta preferência não poderia ser tão grande (seção 2.2) passamos a analisar os sinais dos prótons 6 equatorial. Contrariamente à explicação oferecida por Saitô et al. (seção 1.6.2), a presença dos sinais dos prótons 6 equatorial e 6 axial no mesmo espectro não se deve a uma reduzida velocidade de interconversão dos confôrmeros, mas sim ao fato que estes prótons não apresentam o mesmo deslocamento químico. O chamado próton 6 equatorial deve, na realidade, ser chamado de próton *trans* (em relação ao substituinte X) pois ele muda de equatorial para axial com a inversão do anel, no entanto, quando na posição axial, o substituinte X está equatorial e não exerce sobre ele o efeito de desblindagem que exerce em relação ao outro próton (até aqui designado de próton 6 axial e que está em relação *cis* com o substituinte X).

Assim, o espectro (Figura 8, página 17) da oxima da 2-hidroxi-cicloexanona apresenta em CDCl_3 um equilíbrio conformacional muito deslocado (bem mais do que calcularam os autores visto que as constantes $J_{2,3}$ nesta oxima é menor do que os 18 Hz usados no cálculo) para o confôrmero equatorial, e os prótons 6 *cis* e *trans* tem os deslocamentos químicos próximos do composto modelo *cis*-2-metóxi-4-tercio-butil-cicloexanona oxima. Em metanol

deuterado há uma relação bem mais igualitária entre os dois confôrmeros, e as absorções dos prótons 6 *cis* e *trans* estão próximas do meio da escala (veja abaixo) coincidindo seus sinais e não coalescendo.

Com o objetivo de demonstrar a veracidade destes conceitos, obtivemos o espectro HETCOR $^{13}\text{C} \times ^1\text{H}$ da 2-cloro-cicloexanona (Figura 25). O carbono 6 (sinal em 39,48 ppm) está acoplando com dois prótons diferentes, mostrando que os prótons 6 neste composto tem deslocamentos químicos diferentes. O mesmo se dá com sua O-metil oxima (Figura 26).

Figura 25: Espectro HETCOR $^{13}\text{C} \times ^1\text{H}$ da 2-cloro-cicloexanona, a seta indica o sinal do carbono 6, notar o acoplamento com dois prótons distintos.

Figura 26: Espectro HETCOR $^{13}\text{C} \times ^1\text{H}$ da O-metil oxima da 2-cloro-cicloexanona, a seta indica o sinal do carbono 6, notar o acoplamento com dois prótons distintos.

Os prótons 6 foram então utilizados para a determinação deste equilíbrio conformacional através do método de Eliel (seção 1.3.1). Apresentamos a seguir um exemplo de cálculo das populações relativas dos confôrmeros.

2.5.2- Aplicação do método à oxima da 2-cloro-cicloexanona.

Figura 27: Equilíbrio conformacional da oxima da 2-cloro-cicloexanona mostrando os prótons 6 *cis* e *trans* e os modelos das duas conformações.

A escala do próton *cis* (Figura 27) vai de 2,17 ppm (deslocamento químico do próton 6 axial da oxima *trans*)(Tabela 2) a 3,52 ppm (deslocamento químico do próton 6 equatorial da oxima *cis*)(Tabela 1). O valor observado no espectro é 2,30 ppm (Tabela 3), logo $(2,30-2,17)/(3,52-2,17)= 0,096$ o que corresponde a 9,6% do confôrmero equatorial e 90,4% do axial.

A escala do próton *trans* (Figura 27) vai de 3,26 ppm (deslocamento químico do próton 6 equatorial da oxima *trans*)(Tabela 2) a 1,74 ppm (deslocamento químico do próton 6 axial da oxima *cis*)(Tabela 1). O valor observado no espectro é 3,08 ppm (Tabela 3), logo $(3,08-1,74)/(3,26-1,74)= 0,88$ o que corresponde a 88% do confôrmero axial.

Os resultados destes cálculos estão reunidos na Tabela 9, para a oxima (8) e O-metil oxima (1) da 2-fluorocicloexanona, cujos derivados com o grupo 4-*t*-tercio-butila não foram preparados, foi feita uma estimativa das populações

axiais por considerar que os deslocamentos químicos dos prótons 6 equatoriais das oximas da *trans*-2-X-cicloexanonas variam apenas de 3,22 ppm a 3,27 ppm com o substituinte X para as oximas e de 3,11 a 3,15 ppm para os éteres metílicos (Tabela 2), utilizou-se nesse caso os mesmos deslocamentos químicos do derivado clorado. Para a O-metil oxima da 2-dimetilamino-cicloexanona, cujos compostos modelo também não foram preparados, estimou-se o teor do confômero axial admitindo-se que a escala do próton 6 *trans* vai de 3,11 a 1,8 ppm. Estas estimativas se justificam pela quase invariabilidade do deslocamento do próton 6 *trans* com o substituinte do carbono 2.

As constantes de acoplamento entre os prótons 5 e 6 equatorial ($J_{5,6eq.}$) também podem ser usadas para se calcular a população de confômeros axiais. No entanto, como foi relatado na seção 2.4.2, os sinais dos prótons 6 axiais das *cis*-oximas aparecem em uma região muito congestionada do espectro, e nos falta portanto a constante de acoplamento $J_{5,6ax.}$ que só é conhecida para o caso da oxima da *cis*-2-cloro-4-*t*-butil cicloexanona (19). Tomando-se este valor de $J_{5,6ax}$ como válido para toda a série podemos calcular a porcentagem dos confômeros axiais. Como exemplo, usamos de novo o caso da oxima da 2-cloro-cicloexanona. Esta escala vai de 6,9 Hz (do espectro da oxima *trans*)(Tabela 2) a 18,7 Hz (do espectro da oxima *cis*, observando-se o sinal do próton 6 axial quando o próton 6 equatorial é irradiado). O valor observado é de 8,1 Hz, logo $(8,1-6,9)/(18,7-6,9)= 0,102$ o que corresponde a 10% do confômero equatorial e 90% do confômero axial .

2.5.3- Aplicação do método à oxima e O-metil oxima da *trans*-2-cloro-3-metil-cicloexanona

Utilizando-se os deslocamentos químicos publicados por Denmark et al, (seção 1.6.2), para a oxima da *trans*-2-cloro-3-metil-cicloexanona ($\delta_{Heq-C(6)} = \delta_{Hax-C(6)} = 2,65$ ppm) e seu éter metílico ($\delta_{Heq-C(6)} = 2,88$ ppm), e os valores dos compostos modelos (Tabelas 1 e 2) calculamos a porcentagem dos confômeros axiais no equilíbrio ilustrado na Figura 28 para essas duas oximas.

Para o caso do éter ($R = \text{CH}_3$), o cálculo fornece $(2,88 - 1,79) / (3,15 - 1,79) = 0,80$, isto é, 80% do confôrmero *trans* diaxial e 20% do confôrmero *trans*-diequatorial, o que nos leva a uma diferença de energia de 820 cal / mol (através da equação $\Delta G = -RT \ln k$, seção 1.3.1) em favor do confôrmero *trans* diaxial, o que, segundo a abordagem dos autores, sugere que a preferência axial do cloro é de 2,0 kcal/mol. Este valor está muito próximo daquele obtido por nós na O-metil oxima da 2-cloro-cicloexanona (Tabela 25) de 1,89 kcal/mol.

Para o caso da oxima ($R=\text{H}$), pela escala do próton *trans* calcula-se $(2,65 - 1,74)/(3,26 - 1,74) = 0,60$, ou seja, 60% do confôrmero *trans* diaxial e pela escala do próton *cis* calcula-se $(2,65 - 2,17)/(3,52 - 2,17) = 0,36$, isto é, 64% do confôrmero *trans* diaxial. Tomando-se um valor médio de 62%, calcula-se que a diferença de energia entre os confôrmeros é de 0,29 kcal/mol neste caso, e usando-se a mesma abordagem anterior, chega-se ao valor de 1,49 kcal/mol para a preferência axial do cloro na oxima da 2-cloro-cicloexanona. O valor obtido por nós é 1,3 kcal/mol (Tabela 25) novamente muito próximo.

Figura 28: Equilíbrio conformacional na oxima da *trans*-2-cloro-3-metil cicloexanona

2.6- O emprego do grupo 4-*t*-tercio-butila em modelos de conformação rígida

O uso do grupo 4-*t*-tercio-butila para fixar a conformação de cicloexanos foi introduzido por Allinger e tem sido muito usado para fornecer modelos das conformações cadeira de derivados de cicloexano e de cicloexanonas. No

entanto, desde logo se reconheceu que a presença deste grupo pode alterar os deslocamentos químicos dos prótons que estão em uma relação 1,3 com ele^{9b}. Se as diferenças de deslocamentos químicos entre as duas conformações for pequena, esta alteração pode resultar em um erro muito grande na determinação da população relativa entre os confôrmeros.

As oximas sob estudo neste trabalho fornecem um meio muito interessante de se analisar o efeito que o substituinte 4-térccio-butila exerce sobre os deslocamentos químicos dos prótons 2 e 6. No esquema 3 estão apresentados os deslocamentos químicos dos prótons 2 equatorial e 6 axial de algumas oximas de configuração Z. As duas estruturas estão conformacionalmente rígidas, como já foi discutido na seção 1.6.1, a tensão alílica no isômero Z não permite a isomeria conformacional, e portanto os deslocamentos químicos podem ser comparados diretamente.

X	$\delta_{\text{Heq-C(2)}}$	$\delta_{\text{Hax-C(6)}}$	$\delta_{\text{Heq-C(2)}}$	$\delta_{\text{Hax-C(6)}}$
SMe	4,58	2,64	4,55	2,61
Cl	5,52	2,56	5,49	2,55
Br	5,60	2,67	5,56	2,64

Esquema 3: Deslocamentos químicos selecionados de algumas oximas de configuração Z

Nota-se que o grupo 4-*ter*-cício-butila desblinda estes prótons de 0,03 ppm em média, o que pode ser entendido por uma pequena deformação do anel tornando os carbonos mais eletronegativos³⁵.

Uma outra forma de se avaliar este efeito nestas oximas é calcular a fração molar de cada confômero da oxima da ciclohexanona através dos deslocamentos químicos dos prótons 6 da oxima da 4-*ter*-cício-butil ciclohexanona (Figura 29).

Figura 29: Equilíbrio conformacional da oxima da ciclohexanona e o composto modelo usado para calcular a fração molar de cada confômero

Os deslocamentos químicos dos prótons 6 equatorial e axial da oxima da 4-*ter*-cício-butil ciclohexanona foram retirados da Tabela 1, e os deslocamentos químicos dos prótons 6 da oxima da ciclohexanona da Tabela 3. Ao se calcular a fração molar de um dos confômeros temos (veja seção 2.5.2):

$(2,51-1,69)/(3,36-1,69) = 0,49$, se aplicarmos uma correção arbitrária de 0,02 ppm sobre os deslocamentos químicos do composto modelo temos: $(2,51 - 1,67) / (3,34 - 1,67) = 0,50$ que é o valor correto.

Como os compostos modelo apresentam deslocamentos químicos cerca de 0,03 ppm em campo mais baixo, as populações de confôrmers axiais calculadas através da escala do próton *trans* são ligeiramente menores do que aquelas calculadas através da escala do próton *cis*. Isto pode ser observado na Tabela 9, e o valor mais correto seria uma média entre estes dois números.

2.7- Espectroscopia de RMN de ^{13}C

2.7.1- Atribuição

Os deslocamentos químicos dos carbonos das oximas e O-metil oximas de cicloexanonas 2-substituídas estão nas Tabelas 5 e 6, respectivamente.

Os espectros de RMN de carbono 13 destas oximas obviamente apresentam os sinais dos dois isômeros (E e Z). Felizmente, a grande predominância do isômero E permite a separação, segundo a intensidade, destes sinais em dois grupos, pouco intenso, que correspondem ao isômero Z e mais intenso, que correspondem ao isômero E.

Os sinais dos carbonos 1, 2 e 3 não apresentam dificuldade alguma na atribuição.

Para os isômeros E, os sinais dos carbonos 4 e 6 são os mais blindados, devido ao efeito γ *gauche* do heteroátomo e, para o carbono 6, também o efeito de anisotropia da função oxima (seção 1.4). Assim, por exclusão, o sinal que aparece em cerca de 25 ppm se deve ao carbono 5.

Para se discernir entre os sinais do carbono 4 e 6 do isômero E utilizou-se o critério de que o carbono 4 do isômero Z deve ser mais blindado que o carbono 4 do isômero E visto que naquele o efeito gama *gauche* deve ser maior decorrente da conformação fixa.

No caso do derivado com cloro, no qual o critério acima não resolve, foi usada a correlação heteronuclear C X H para O-Metil oxima da 2-cloro-cicloexanona (2) (Figura 26, página 46). Outra forma de se distinguir entre os sinais de C-6 e C-4 nesta oxima é o desacoplamento seletivo ('single frequency

decoupling') com o próton 6 equatorial, o sinal cuja intensidade aumenta é a do carbono 6 pela perda do acoplamento com Heq-C(6)(Figuras 30 e 32).

Em relação ao isômero Z, a dificuldade está em discernir entre os sinais do carbono 5 e 6 e para tanto foi feito o espectro de carbono com desacoplamento parcial de prótons (para a O-metil oxima da 2-cloro-cicloexanona). O próton irradiado foi o próton 6 axial do isômero Z e observou-se claramente que o sinal que foi intensificado foi aquele com maior deslocamento químico (Figuras 30 e 31).

Figura 30: Espectro normal (totalmente desacoplado) de RMN de ^{13}C da O-metil oxima da 2-cloro-cicloexanona (2)

Figura 31: Espectro de RMN de ^{13}C de (2) com irradiação seletiva no próton 6 axial do isômero Z permitindo a atribuição do sinal de C-6.

Figura 32: Espectro de RMN de ^{13}C de (2) com irradiação seletiva no próton 6 equatorial-E (3,2 ppm) permitindo a distinção entre C-6 e C-4

Tabela 5: Deslocamentos químicos de ^{13}C de oximas de 2-X-cicloexanonas

comp.	X		C-1 ^a	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	outros
8	F	E	157,4	89,4 ^b	32,7 ^c	20,0	24,6	21,7	
		Z			31,8 ^e	19,6	26,6	28,4	
9	Cl	E	158,6	59,0	35,6	20,1	24,9	20,4	
		Z		47,2	33,8	19,6	26,1	27,2	
10	Br	E	159,1	51,1	35,9	20,7	24,8	20,3	
		Z	157,5	38,5	34,1	20,4	25,9	27,2	
11	OCH_3	E	159,6	78,0	33,0	20,5	25,4	21,3	56,0
		Z	159,7	68,6	31,8	20,0	27,1	28,3	56,3
12	SCH_3	E	159,7	47,4	32,5	21,8	25,4	20,4	14,7
		Z	159,5	37,4	30,9	21,1	26,8	27,5	14,5
13	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	E	161,9	66,6	30,5	20,4	26,1	21,6	43,2
14	H^e		160,0	31,6	26,6	25,5	25,3	24,2	

a: em ppm em relação ao TMS em CDCl_3 b: $J_{\text{C-2,F}} = 169,1 \text{ Hz}$ c: $J_{\text{C-3,F}} = 23,0 \text{ Hz}$ d: $J_{\text{C-3,F}} = 23,0 \text{ Hz}$

e: Atribuição de acordo com a referência 16

Tabela 6: Deslocamentos químicos de ¹³C de O-metil oximas de 2-X-ciclohexanonas

comp	X	C-1 ^a	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	Outros
1	F	156,5	89,5 ^b	32,7 ^c	19,9	24,7	22,1	61,6	
2	Cl	157,4	59,3	35,4	19,8	25,0	20,6	61,6	
3	Br	156,3	47,9	33,9	19,7	26,3	27,2	62,8	
		157,7	51,8	35,9	20,6	24,9	20,6	61,6	
4	OCH ₃	156,3	39,2	34,2	20,6	26,0	27,2	61,7	
		158,6	77,7	32,9	20,3	25,5	21,7	61,3	55,7
5	SCH ₃	159,1	68,9	31,8	20,0	27,1	28,2	61,1	56,1
		158,7	47,3	32,4	21,5	25,5	20,8	61,4	14,6
6	NMe ₂	158,6	38,0	30,9	21,1	26,9	27,5	61,0	14,4
		161,5	66,2	30,6	20,1	26,2	22,4	60,9	42,9
7	H ^d	161,5	57,9	29,3	19,4	27,7	28,6	60,8	42,8
		160,1	32,2	27,1	25,8	25,9	25,2	60,9	

a: em ppm em relação ao TMS em CDCl₃

b: J_{C-2,F} = 168,2 Hz

c: J_{C-3,F} = 23,0 Hz

d: Atribuição de acordo com a referência 36

Tabela 7: Deslocamentos químicos de ^{13}C de oximas de *trans*-2-X-4-tercio-butil-ciclohexanonas

comp	X	Y	C-1 ^a	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	C-10	
28	Cl	E	H	159,0	59,7	36,6	40,9	26,1	20,0	-	32,0	27,5	-
		Z	H	157,1	47,5	35,3	41,0	27,3					
24	Cl	E	CH ₃	157,4	59,7	36,5	40,7	26,1	20,5	61,6	31,9	27,4	-
		Z	CH ₃	156,2	48,1	35,2	40,9	27,3					
29	Br	E	H	159,4	51,9	37,0	41,6	26,0	20,0	-	32,0	27,5	-
		Z	H	157,7	38,6	35,4	41,8	27,1					
25	Br	E	CH ₃	157,9	52,3	37,0	41,5	26,1	20,6	61,7	31,9	27,5	-
		Z	CH ₃	156,4	39,4	35,5	41,7	27,1	61,7				
30	OCH ₃	E	H	159,7	78,1	33,9	40,8	26,3	20,8	-	32,0	27,4	55,8
		Z	H			32,8		27,9	28,2				56,3
26	OCH ₃	E	CH ₃	158,8	78,0	33,9	40,8	26,4	21,4	61,4	32,0	27,4	55,7
		Z ^b	CH ₃										
31	SCH ₃	E	H	160,2	47,8	33,5	42,3	26,5	20,0	-	32,2	27,4	14,9
		Z	H	160,0	37,7		42,2	27,9	27,8				14,7
27	SCH ₃	E	CH ₃	158,8	47,7	33,5	42,3	26,6	20,6	61,4	32,2	27,4	14,8
		Z	CH ₃		38,3	32,3	42,2	27,8	28,0	61,0			14,6
32	N(CH ₃) ₂	E	H	162,6	66,8	32,0	40,3	27,0	21,1	-	32,1	27,4	43,2

a: em ppm em relação ao TMS em CDCl₃; b: População muito pequena

Tabela 8: Deslocamentos químicos de ^{13}C de oximas de cis-2-X-4-tercio-butil-ciclohexanonas

comp.	X	Y	C-1 ^a	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	outros
19	Cl	H	156,5	58,3	39,8	47,6	25,5	24,2	-	32,6	27,5	-
15	Cl	CH ₃	156,4	57,7	39,0	47,0	24,8	24,6	61,7	32,6	27,4	-
20	Br	H	b									
16	Br	CH ₃	157,6	48,3	39,2	47,6	24,6	24,2	61,7	32,6	27,3	-
21	OCH ₃	H	159,3	80,0	34,7	45,8	25,8	23,1	-	32,5	27,5	57,7
17	OCH ₃	CH ₃	158,3	79,6	34,5	45,6	25,6	23,8	61,5	32,3	27,4	57,4
22	SCH ₃	H	158,4	48,1	35,0	47,5	25,7	24,3	-	32,7	27,5	14,6
18	SCH ₃	CH ₃	158,0	46,8	34,1	46,7	24,8	24,4	61,5	32,6	27,4	14,6
23 ^c	H	H	160,9	32,0	27,5	47,5	26,3	24,3	-	32,5	27,5	-

a: em ppm em relação ao TMS em CDCl₃; b: Dados não disponíveis dada a rápida isomerização deste composto

c: Atribuição de acordo com a referência 37

Os deslocamentos químicos dos carbonos das oximas e das O-metil oximas de *trans*-2-X-4-tercio-butil cicloexanonas estão na Tabela 7. Nestes casos, a atribuição de todos os sinais foi direta baseando-se nos valores de deslocamentos químicos das cicloexanonas correspondentes.

Os deslocamentos químicos dos carbonos das oximas e das O-metil oximas de *cis*-2-X-4-tercio-butil cicloexanona estão na Tabela 8. A atribuição foi baseada nas cicloexanonas correspondentes e na intensidade dos sinais. A única dificuldade maior foi na distinção entre os sinais dos carbonos 5 e 6 que são muito próximos. Foi seguida a mesma ordem que o do composto de referência, oxima da 4-tercio-butil cicloexanona, cuja atribuição consta na literatura³⁷ e é C-6 mais blindado que C-5.

2.7.2- Emprego de δ_{C-4} no cálculo da porcentagem de confôrmeros axiais

Quando o substituinte do carbono 2 (C-2) está na posição axial ele exerce uma blindagem máxima sobre o carbono 4 e 6, efeito gama *gauche*. Enquanto que na posição equatorial a blindagem sobre estes carbonos é bem menor (efeito gama *anti*), sendo que pode ocorrer uma desblindagem, dependendo do substituinte^{9c}.

Os deslocamentos químicos do carbono 4 dos isômeros E das oximas e O-metil oximas de 2-X-cicloexanonas são uma média ponderada de ambos os efeitos. Assim:

$$\delta_{C-4} = X_{ax}\delta_{C-4ax} + (1-X_{ax})\delta_{C-4eq}$$

onde X_{ax} é a fração molar do confôrmero axial, e δ_{C-4ax} e δ_{C-4eq} são os deslocamentos químicos à temperatura ambiente do carbono 4 dos confôrmeros axial e equatorial, respectivamente.

Nesta equação, a única quantidade exatamente conhecida é δ_{C-4} que é observada no espectro de RMN de ^{13}C , X_{ax} é o valor que se deseja calcular e δ_{C-4ax} e δ_{C-4eq} não podem ser conhecidos com exatidão à temperatura ambiente.

A abordagem adotada aqui é baseada em uma aproximação bem razoável dos valores destes dois deslocamentos químicos.

O valor de δ_{C-4ax} é considerado como o mesmo do deslocamento químico do carbono 4 do isômero Z, que está fixo na conformação axial, como já relatado (seção 1.6.1). Embora a distância de C-4 ao grupo OH da oxima deva ser a mesma para ambos isômeros E e Z, o efeito deste grupo é exercido ao longo de caminhos algo diferentes, o que causa uma pequena diferença nos deslocamentos químicos.

Esta diferença é conhecida com exatidão nas O-metil oximas das *trans*-2-(cloro, bromo e metiltio)-4-tercio-butil cicloexanonas que apresentam isômeros E e Z. A diferença é 0,2 ppm para o cloro e bromo e 0,1 ppm para o derivado 2-metiltio (Tabela 7). Isto demonstra que esta aproximação é boa.

O valor de δ_{C-4eq} é, em primeira aproximação, igual aquele do δ_{C-4} do composto de referência, ou seja, oxima da cicloexanona, porque, como já visto acima, o efeito gama *anti* é geralmente pequeno. Também aqui esta aproximação pode ser avaliada analisando-se as cis-oximas (Tabela 8). O substituinte equatorial apresenta os seguintes desvios em relação ao composto não substituído: Cloro, -0,6 ppm, bromo, 0 ppm, metiltio -0,9 ppm e metóxi -2,0 ppm.

Assim, esta metodologia deve funcionar melhor para o cloro, bromo e metiltio do que para o derivado metóxido. O maior desvio é aquele do metóxi equatorial, assim, se tomarmos o efeito gama *anti* deste derivado como sendo -2,0 ppm obtemos uma população axial de 91%, invés de 94% como na Tabela 9 e bem mais próxima do valor obtido através da RMN de 1H .

Em geral, esta metodologia fornece valores da porcentagem dos confôrmeros axiais muito próximas daquelas obtidas através da RMN de 1H , mas certamente envolve incertezas maiores. Entretanto, o ponto importante é que oferece uma forte evidência da existência de uma população mensurável de confôrmeros equatoriais.

2.7.3- Ressonância na função oxima

A mistura dos orbitais π_{CN} com o orbital $n_{(O)}$ da função oxima gera dois outros orbitais (Figura 33), um totalmente ligante, que é o orbital $n_{(O)}$ perturbado e

um outro que possui um nó entre o oxigênio e o nitrogênio, reconhecido como o orbital π_{CN} perturbado.

Figura 33: Diagrama qualitativo de energia ilustrando a mistura dos orbitais $n_{(\text{O})}$, π_{CN} e π_{CN}^* nas oximas

Segundo a teoria da valência, esta mistura pode ser ilustrada pela estrutura abaixo.

Figura 34: Estruturas canônicas de ressonância da função oxima

Esta ressonância é parecida com a de um sistema vinílico e ganha maior importância com o aumento do caráter doador π do orbital $n_{(\text{O})}$ (seção 1.6.2).

O efeito indutivo do substituinte X favorece a forma carregada da Figura 34 acima, isto se percebe pela maior blindagem do C-1 e desblindagem do C-7 (metílico) destas oximas com o aumento da constante σ_I de Taft (Tabela 6). Assim, por exemplo, para a O-metil oxima da 2-fluoro-cicloexanona $\delta_{\text{C-1}}$ é 156,5 ppm e $\delta_{\text{C-7}}$ é 61,6 ppm ($\sigma_I = 0,51$) e para a O-metil oxima da cicloexanona $\delta_{\text{C-1}}$ é 160,1 ppm e $\delta_{\text{C-7}}$ é 60,9 ppm ($\sigma_I = 0$).

Como se verá adiante na seção 2.8.3.1, a acidez das oximas também é aumentada por este mesmo efeito, e as frequências de estiramento do oscilador NO (seção 2.8.2) também aumentam.

Ao se comparar as oximas com seus éteres metílicos, espera-se que estes últimos tenham uma maior ressonância da função oxima (Figura 34 acima). Esta expectativa é confirmada pela análise dos deslocamentos químicos dos carbonos 1 das duas séries (Tabelas 5 e 6). Nos éteres, δ_{C-1} são cerca de 1 ppm menores do que nas oximas correspondentes, portanto mais blindados. Além disso, a blindagem do C-1 nos éteres é mais sensível ao efeito indutivo do substituinte (Figura 35 abaixo, inclinação da reta de 1,17) indicando a ressonância da função oxima é mais importante para os éteres. Esta conclusão é apoiada pela análise das frequências de estiramento ν_{NO} (seção 2.8.2).

Figura 35: Gráfico de δ_{C1} dos éteres de oximas versus δ_{C1} das oximas,

$$\delta_{C1}(\text{éter}) = -27,62 + 1,17\delta_{C1}(\text{oxima}), r=0,985, \text{sd}= 0,325 \text{ ppm}, n=7$$

Os carbonos que estão do mesmo lado do oxigênio hidroxiimínico (C-2 isômero Z e C-6 E) são blindados (seção 1.4), mas esta blindagem é menor nos éteres metílicos do que nas oximas, visto que a densidade eletrônica no oxigênio

dos éteres é menor (Figura 34 acima e Tabela 21 da seção 2.10.2). Isto ocorre, porque esta blindagem tem sua origem em campos elétricos (seção 1.4).

Este fenômeno também pode ser observado nos deslocamentos químicos dos prótons 2 $\delta_{H-C(2)}$ dos isômeros *Z* que estão mais desblindados nas oximas do que nos éteres (Tabelas 5 e 6), e nos isômeros *E* das oximas *trans*, cujos deslocamentos $\delta_{Heq-C(6)}$ estão sempre mais desblindados nas oximas comparado aos éteres (Tabela 2).

2.7.4- População dos confôrmeros axiais

A Tabela 9 reúne as porcentagens dos confôrmeros axiais calculadas pelos deslocamentos químicos dos prótons 6 *cis* e *trans*, pela constante de acoplamento $J_{5,6eq}$ e pelo deslocamento químico do carbono 4.

Tabela 9: Porcentagens de confôrmeros axiais em oximas e O-metil oximas de 2-X-cicloexanonas obtidas por vários métodos, em $CDCl_3$.

comp	X		Método				
			δH_{trans}	δH_{cis}	$J_{5,6eq}$	$\delta C-4$	$J_{2,3}$
9	Cl	oxima	88	90	90	91	a
2		éter	94	97	96	98	a
10	Br	oxima	94	95	95	94	a
3		éter	96	99	96	100	
12	SCH ₃	oxima	86	90	91	84	78
5		éter	90	94	97	91	93
11	OCH ₃	oxima	89	91		92	
4		éter	90	92	90	94	96
8	F	oxima	86			90	
1		éter	91				
13	N(CH ₃) ₂	oxima	88	89			
6		éter	85			88	

a: fora da escala

Observa-se que a dispersão dos resultados com os diferentes métodos de cálculo é muito pequena, podendo assegurar um desvio de no máximo 2% nestas populações. Embora haja uma boa precisão nas medidas das populações relativas, os erros nos valores de ΔG são relativamente grandes nestes equilíbrios axial / equatorial. Isto ocorre pela natureza da relação entre ΔG e X (fração molar) (seção 1.3.1), que é dada pela expressão $\Delta G = -RT \ln ((1-X)/X)$ e ilustrada na Figura 36 abaixo. Note-se que na região de fração molar entre 0,9 e 1, a variação de ΔG com X é muito grande.

Figura 36: Gráfico de ΔG versus fração molar de um dos confômeros.

As populações dos confômeros axiais variam de 88 a 98% nos compostos estudados em CDCl_3 . Esta constância indica claramente que as interações eletrônicas não são os principais fatores que determinam este equilíbrio conformacional. A interação entre os orbitais π_{CN} e σ^*_{CX} (seção 1.6.1), invocada para explicar a grande preferência axial nestes compostos, levaria substituintes com menor energia do orbital σ^*_{CX} a terem estes confômeros privilegiados. De fato, tal expectativa não se verificou, sendo que todos os substituintes apresentaram uma grande predominância do confômero axial.

No entanto, nos derivados com bromo, cloro e enxofre, há um aumento da população axial nos éteres comparados às oximas, enquanto que para os casos em que os substituintes são flúor, metóxi e dimetilamino, as populações axiais são iguais nos éteres comparados às oximas. Estes resultados estão coerentes com o aumento da interação π_{CN}/σ^*_{CX} nos éteres para os derivados com substituintes mais polarizáveis (veja no entanto seção 2.9.5). Assim, devido ao maior poder doador π dos éteres, os confôrmeros axiais seriam ainda mais favorecidos onde a interação eletrônica π_{CN}/σ^*_{CX} pode ocorrer, nos casos em que a energia dos orbitais σ^*_{CX} é muito alta, a mudança de oxima para O-metil oxima não faz diferença.

Com o objetivo de testar a importância da interação π_{CN}/σ^*_{CX} na estabilização do confôrmero axial, preparamos a O-acetil oxima da 2-cloro-cicloexanona.

O orbital p não ligante do oxigênio hidroxiimínico está agora em conjugação com uma carbonila o que o torna menos disponível para conjugar com o orbital π_{CN} (Figura 37). Em outras palavras, o fragmento $C=NOCOCH_3$ deve ser um doador π bem mais fraco do que o fragmento $C=NOH$ o que resultaria em uma população de confôrmero axial menor do que na oxima da 2-cloro-cicloexanona.

Figura 37: Estruturas canônicas de conjugação da O-acetil oxima da 2-cloro-cicloexanona

O espectro de RMN de 1H deste composto apresentou sinais do $H-C(2)$ e do $H_{eq}-C(6)$ mais estreitos ($J_{2,3}$ e $J_{5,6eq}$ menores) do que da oxima da 2-cloro-

cicloexanona, indicando que a população axial na O-acetil oxima da 2-cloro-cicloexanona é ainda maior. A análise dos deslocamento químicos de C-4 levaram à mesma conclusão. Estes resultados apóiam a conclusão de que a interação eletrônica π_{CN}/σ^*_{CX} possui uma importância secundária na posição do equilíbrio axial / equatorial nestas oximas.

No entanto, as oximas da 2-cloro-cicloexanona e da *cis*-2-bromo-4-metil-cicloexanona em acetonitrila possuem uma maior população de confôrmeros axiais em relação a $CDCl_3$. Deve-se salientar que as constantes de acoplamento $J_{2,3}$ da oxima da *cis*-2-bromo-4-*t*-butil-cicloexanona em $CDCl_3$ e acetonitrila deuterada são 17,0 Hz e 16,8 Hz, respectivamente. No caso da oxima da *cis*-2-bromo-4-metil-cicloexanona as constantes de acoplamento $J_{2,3}$ são 16,2 Hz em $CDCl_3$ e 15,6 Hz em acetonitrila deuterada. Já na oxima da 2-cloro-cicloexanona as constantes de acoplamento $J_{5,6eq}$ são de 8,1 Hz em $CDCl_3$ e de 8,7 Hz em acetonitrila deuterada.

Usualmente, o efeito de solvente é de estabilização do confôrmero mais polar, que nestes casos são os equatoriais. Este resultado portanto, está em oposição àquele observado nos éteres correspondentes (seção 2.8.1).

Como se verá na seção 2.8.2, o grupo $C=NOH$ ao formar ligação de hidrogênio com o solvente, torna-se um melhor doador π e através da interação com o orbital σ^*_{CX} pode estabilizar o confôrmero axial em maior extensão do que o confôrmero equatorial é estabilizado por fatores dielétricos.

2.8 Aspectos vibracionais

2.8.1-Estiramento CN

A tabela 10 apresenta as frequências de estiramento CN (ν_{CN}) das oximas de cicloexanonas 2-X-substituídas e de seus éteres metílicos. As bandas de absorção ν_{CN} são genericamente muito fracas, como relatado na seção 1.6.1 e ilustrado na Figura 38 abaixo.

Figura 38: Espectro da oxima da 2-bromo-cicloexanona a 61 mM em CCl_4 , a seta aponta para a banda de estiramento CN

Devido às auto-associações por pontes de hidrogênio (seção 1.5) ocorre o aparecimento de bandas ν_{CN} associadas a frequências cerca de 10 cm^{-1} maiores que as dos monômeros. Quando a associação é entre a oxima como doadora de próton e o solvente como receptor (Figura 39) aparece apenas uma banda em frequência muito próxima do monômero (oxima não associada). Este aumento de frequência nas oximas pode estar ligado a um acoplamento entre o modo de deformação de ângulo do grupo $\text{C}=\text{N}\cdots\text{H}$ e o estiramento CN tal qual o que ocorre nas iminas²⁴ (página 12).

Uma segunda evidência disto é que na oxima deuterada (Figura 40) não aparece a banda de ν_{CN} associada a maiores frequências, de forma análoga ao que ocorre nas iminas.

Tabela 10 : Frequências de estiramento ν_{CN} , ν_{NO} e ν_{OH} dos monômeros de (E)-oximas de 2-X-cicloexanonas e seus éteres metílicos em CCl_4 a 20 - 50 mM.

Parâmetros indutivos de Taft e polarizabilidade média da ligação CX.

Comp.	X	Y	ν_{CN}^a	ν_{NO}	ν_{OH}	σ_I^b	α^c
9	Cl	OH	1656	910	3597	0,46	2,53
2	Cl	OCH_3	1638 1625 ^d	901			
10	Br	OH	1648	909	3596	0,44	3,61
3	Br	OCH_3	1633 1620 ^d	898			
11	OCH_3	OH	1657	905	3601	0,27	0,60
4	OCH_3	OCH_3	1641	889			
8	F	OH	1663	912	3597	0,51	0,67
1	F	OCH_3	1644	899			
13	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	OH	1657	897	3603	0,15	0,65
6	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	OCH_3	1642	880			
12	SCH_3	OH	1646	896	3601	0,13	1,75
5	SCH_3	OCH_3	1630 1622 ^d	878			
14	H	OH	1657	889	3606	0	0,666
7	H	OCH_3	1640	871			

a: em cm^{-1} ; b: da referência 38; c: em $\text{\AA}^{-3}$ da referência 13; d: Conômero equatorial

Figura 39: Bandas de estiramento CN da oxima da ciclohexanona; A: 0,132 M em CCl_4 , B: 0,021M em CCl_4 e C: 0,061 M em acetonitrila

O efeito de solvente sobre as frequências de estiramento CN é muito pequeno, isto pode estar ligado ao pequeno momento de dipolo da função oxima²⁵.

Nas oximas de *cis*-2-X-4-*ter*cio-butil-ciclohexanonas, devido ao grande aumento de auto-associação, as frequências ν_{CN} (Tabela 11) foram obtidas em clorofórmio ou em acetonitrila, porque as bandas dos monômeros são mais facilmente visíveis e não tem sua frequência alterada pela polaridade do solvente.

Nas oximas de 2-X-ciclohexanonas observou-se apenas uma banda de monômero, da mesma forma que nas acetoximas α -heterossustituídas (seção 1.6.1), estas bandas são atribuídas ao confôrmero axial. As bandas dos confôrmeros equatoriais bem como dos isômeros Z devem estar encobertas pelas primeiras já que a diferença de frequência entre elas é pequena. Por exemplo, a frequência das oximas de *cis* e da *trans*-2-metóxi-4-*ter*cio-butil-ciclohexanona são 1661 e 1657 cm^{-1} respectivamente.

Tabela 11 : Frequências de estiramento ν_{CN} , ν_{NO} e ν_{OH} dos monômeros de (E)-oximas de *cis*-2-X-4-tercio-butil cicloexanonas e de seus éteres metílicos em CCl_4 a 20 - 50 mM.

Comp.	X	Y	$\nu_{\text{CN}}^{\text{a}}$	ν_{NO}	ν_{OH}
19	Cl	OH	1658 ^b		3597
15	Cl	OCH ₃	1632	901,4	
20	Br	OH	1655 ^b		3596
16	Br	OCH ₃	1625	898	
21	OCH ₃	OH	1661 ^b		3601
17	OCH ₃	OCH ₃	1641		
22	SCH ₃	OH	1654 ^b		3599
18	SCH ₃	OCH ₃	1624	883	

a: em cm^{-1}

b: em CHCl_3

A única banda conhecida de isômero Z é aquela da O-metil oxima da 2-dimetilamino-cicloexanona que ocorre a 1638 cm^{-1} , portanto 4 cm^{-1} abaixo daquela do isômero E, nestas oximas foi possível a separação em coluna de sílica dos dois isômeros.

As frequências dos éteres metílicos correspondentes são cerca de 17 cm^{-1} menores, nas oximas há provavelmente um acoplamento entre a deformação de ângulo NOH no plano e o modo de estiramento CN. Assim, com o aumento da massa do átomo ligado ao oxigênio, esse acoplamento diminui, como na Figura 40 abaixo mostrando as bandas CN na série NOH, NOD, NOCH₃.

Tabela 12 : Frequências de estiramento ν_{CN} , ν_{NO} e ν_{OH} dos monômeros de (E)-oximas de *trans*-2-X-4-tercio-butil cicloexanonas e de seus éteres metílicos em CCl_4 a 20 - 50 mM.

Comp.	X	Y	ν_{CN}^a	ν_{NO}	ν_{OH}
28	Cl	OH	1658		3597
24	Cl	OCH_3	1638	899	
29	Br	OH	1647		3596
25	Br	OCH_3	1631	899	
30	OCH_3	OH	1657	902	3600
26	OCH_3	OCH_3	1641		
31	SCH_3	OH	1648		3601
27	SCH_3	OCH_3	1630	891	
32	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	OH	1658	898	3603

a: em cm^{-1}

Figura 40: Bandas de estiramento CN; A: oxima deuterada da ciclohexanona a 0,2M em CCl_4 , B: oxima da ciclohexanona a 0,132M em CCl_4 e C: O-metil oxima da ciclohexanona a 0,12 M em CCl_4

Nas O-metil oximas das 2-bromo-, 2-cloro- e 2-metiltio-ciclohexanonas há duas bandas de estiramento ν_{CN} (Figura 41), a banda de menor intensidade em frequência menor é atribuída ao confômero equatorial destes éteres e as bandas mais intensas de frequência maior são atribuídas aos confômeros axiais. Este é um comportamento anômalo (veja seção 1.3.2), mas a atribuição é apoiada pelos dados dos compostos modelos da Tabela 11, na qual as O-metil-oximas de *cis*-2-X-4-*ter*cio-butil ciclohexanonas correspondentes apresentam frequências ν_{CN} menores do que as O-metil-oximas das *trans*-2-X-4-*ter*cio-butil ciclohexanonas da Tabela 12.

Figura 41: Bandas de estiramento CN de O-Metil oximas de 2-X-cicloexanonas em CCl_4 ; A: X= Cl, B: X= SCH_3 e C: X= Br

Além disso, o efeito do solvente sobre o equilíbrio conformacional nestas oximas também apóiam esta atribuição, na Figura 42 abaixo estão apresentadas as bandas de ν_{CN} da O-metil oxima de 2-cloro-cicloexanona em hexano, CCl_4 e acetonitrila. Nota-se o aumento relativo da banda em menor frequência com o aumento da polaridade do solvente como esperado para o confôrmero mais polar. O máximo de absorção se desloca para frequências menores com o aumento da polaridade do solvente, como usual, no entanto o efeito é pequeno como já se destacou.

Figura 42: Bandas de estiramento CN da O-metil oxima da 2-cloro-cicloexanona em A: acetonitrila, B: hexano e C: CCl₄.

As frequências de estiramento (em cm⁻¹) do grupo CN dos confôrmers axiais das oximas de 2-X-cicloexanonas obedecem a relação $\nu_{\text{CN}} = 1658,2 + 13,25\sigma_I - 4,08\alpha$, $r=0,935$, $sd= 2,2 \text{ cm}^{-1}$, $n=6$, nesta correlação múltipla, σ_I é a constante que mede o efeito indutivo do substituinte e α é a polarizabilidade média (em Å⁻³) da ligação C—X (Tabela 10). A oxima da 2-metiltio-cicloexanona é retirada da correlação pois seu desvio é significativo.

Para os confôrmers axiais dos éteres correspondentes tem-se $\nu_{\text{CN}} = 1642,2 + 7,53\sigma_I - 3,33\alpha$, $r = 0,979$ e $sd = 1 \text{ cm}^{-1}$, $n=6$.

A dependência da frequência de ν_{CN} com a polarizabilidade da ligação CX pode ser entendida como uma evidência da interação $\pi_{\text{CN}}/\sigma^*_{\text{CX}}$, pois, como já se relatou na seção 1.2.1, quanto menor a energia do orbital σ^*_{CX} maior será a mistura com o orbital π_{CN} , fazendo com que a densidade eletrônica ao longo da ligação C=N diminua causando um abaixamento de frequência.

As frequências das oximas de configuração *cis* são bem próximas do composto de referência, acetoxima, 1657 cm⁻¹. Deveria-se esperar que o substituinte na posição equatorial provocasse um aumento na frequência do oscilador CN, tal qual ocorre com as cetonas e outros compostos carbonílicos (seção 1.3.2), isto de fato ocorre para a oxima da *cis*-2-metóxi-4-tércio-butil cicloexanona cuja frequência é 1661 cm⁻¹, mas para os átomos mais polarizáveis

(Br, SCH₃) há um pequeno decréscimo de frequência indicando que nesta posição equatorial pode estar ocorrendo algum tipo de interação eletrônica responsável por este decréscimo. No caso dos éteres correspondentes, os derivados com Cl, Br e SCH₃ tem de fato uma frequência menor até que os éteres *trans* correspondentes (Tabela 11).

2.8.2-Estiramento NO

As frequências dos osciladores NO estão na Tabela 10 da página 68.

Na região espectral entre 850-1000 cm⁻¹ existem algumas bandas que são dependentes da concentração das oximas (Figura 43), a banda de estiramento ν_{NO} é a mais intensa desta região e está em uma posição coerente com atribuições da literatura^{39,40}. A banda que aparece em 948 cm⁻¹ é provavelmente do dímero ou trímero, considerando-se seu comportamento com a concentração e o fato de que está ausente no espectro da O-Metil oxima da ciclohexanona (Figura 44). Com a diminuição da concentração e portanto da auto-associação das oximas, observa-se que o espectro da oxima da ciclohexanona se assemelha ao do seu éter metílico.

Figura 43: Região de ν_{NO} da oxima da ciclohexanona em CCl₄. A: 0,132 M, B: 0,021 M e C: 0,006 M

As bandas de ν_{NO} associado ocorrem de 5 a 10 cm^{-1} em frequências maiores que as de ν_{NO} livres.

Figura 44: Região de ν_{NO} da O-Metil oxima da cicloexanona em CCl_4 .

As frequências de estiramento ν_{NO} livre se correlacionam com os parâmetros indutivos dos substituintes, tanto na série das oximas como das O-Metil oximas.

Figura 45 Gráfico da frequência de estiramento ν_{NO} livre das oximas de 2-X-Cicloexanona versus os parâmetros indutivos dos substituintes σ_I . ($\nu_{\text{NO}} = 889,7 + 44,44\sigma_I$, $R = 0.9985$, $SD = 0.572$, $N = 6$, OCH_3 excluído).

Na Figura 45 acima nota-se claramente que o ponto correspondente a oxima da 2-metóxi-cicloexanona está fora da reta. A banda ν_{NO} deste composto é mais larga que dos outros elementos da série. No caso da oxima da *trans*-2-metóxi-4-tercio-butil cicloexanona esta frequência é 902 cm^{-1} o que coincidiria com a reta.

Figura 46: Gráfico da frequência de estiramento ν_{NO} das O-Metil- oximas da 2-X-cicloexanona versus os parâmetros indutivos dos substituintes σ_I ($\nu_{\text{NO}} = 871,16 + 60,14\sigma_I$, $R = 0,99$, $SD = 1,8\text{ cm}^{-1}$, $N = 7$).

Este aumento de frequência ν_{NO} com o aumento do poder atraente de elétrons do substituinte pode ser entendido através da Figura 34 da página 61, o caráter de dupla ligação entre o oxigênio e o nitrogênio aumenta com σ_I . Nota-se nas Figuras 45 e 46 acima que este aumento é mais pronunciado nos éteres metílicos do que nas oximas, o que está de acordo com o que já foi discutido na seção 2.7.3 sobre o maior poder doador π do grupo OCH_3 comparado ao OH .

Da mesma forma se explicam as maiores frequências ν_{NO} das oximas associadas comparadas às livres, a ressonância da função oxima é facilitada quando ocorre a ligação de hidrogênio. O efeito da polaridade do solvente sobre estas frequências é muito pequeno, por exemplo, na O-metil oxima da cicloexanona a frequência ν_{NO} é apenas 1 cm^{-1} menor em acetonitrila do que em

CCl_4 . No entanto, a mesma banda da oxima da cicloexanona tem uma frequência maior em acetonitrila do que em CCl_4 porque ocorre ligação de hidrogênio com o solvente.

Estas frequências não mostram dependência com a polarizabilidade da ligação carbono-heteroátomo como os estiramentos ν_{CN} . O orbital π_{CN} apresenta uma grande contribuição do oxigênio, mas existe um nó entre o nitrogênio e o oxigênio, isto é, este orbital não contribui para a ordem de ligação entre estes dois átomos e portanto as interações eletrônicas propostas para estes compostos não se refletem neste oscilador.

2.8.3- Bandas de estiramento OH

A Tabela 10 (página 68) apresenta as frequências de estiramento ν_{OH} livre das oximas das 2-X-cicloexanonas. Não há diferença em frequência entre isômeros E e Z e entre confôrmeros axial e equatorial nestas oximas. Note na Figura 48 abaixo que a banda de ν_{OH} livre da oxima com o bromo equatorial coincide com aquela do bromo na posição axial. Todas as oximas apresentaram apenas uma banda de ν_{OH} livre o que não permite o seu uso no estudo do equilíbrio conformacional. De fato, a única evidência obtida através da espectroscopia de infravermelho que existe uma população mensurável de confôrmeros equatoriais provém dos espectros das O-metil oximas das 2-cloro-, 2-bromo- e 2-metiltio-cicloexanonas (Figura 41).

As oximas de configuração *cis* apresentam uma extraordinária auto-associação por pontes de hidrogênio, bem maior que as *trans* oximas (Figura 48) dificultando o estudo da banda ν_{CN} e impossibilitando o conhecimento das frequências ν_{NO} . Este grande aumento na auto-associação está provavelmente ligado a uma estabilização eletrostática quando da formação do dímero já que os dipolos podem ficar anti-paralelos (Figura 47).

Figura 47: Estrutura do dímero das *Cis*-oximas ilustrando os dipolos em posição anti-paralela

Figura 48: Região de ν_{OH} de A: Oxima da 2-bromo-cicloexanona a 20 mM e B: oxima de *cis*-2-bromo-4-tercio-butil-cicloexanona a 16 mM em CCl_4

As frequências ν_{OH} das oximas de 2-X-cicloexanonas obedecem a relação $\nu_{OH} = 3606,2 - 17,24\sigma_I - 0,66\alpha$, $r^2 = 0,9959$, $SD = 0,33 \text{ cm}^{-1}$, $n=6$ (SCl_3 excluído)

2.8.3.1-Acidez relativa

Com o intuito de se estudar a influência do heteroátomo sobre o grupo hidroxiíminico, mediu-se a acidez relativa destas oximas (seção 1.7) através dos seus complexos com uma base comum, piridina. A piridina foi escolhida pela sua basicidade elevada, já que o doador de próton está a uma concentração muito baixa para se evitar auto-associação, cerca de 5 mM. Por outro lado, a basicidade não poderia ser muito elevada, pois as oximas da 2-cloro- e 2-bromo-cicloexanonas sofrem eliminação de HX muito facilmente. Outro aspecto importante desta escolha foi o fato da piridina não apresentar absorções acima

de 3000 cm^{-1} . As condições escolhidas foram, piridina a 100 mM e oxima de 2-X-ciclohexanona a 5 mM em CCl_4 . A Figura 49 apresenta um espectro típico deste complexo. A banda de ν_{OH} associada está parcialmente sobreposta as absorções dos grupos CH a $2900 - 3000\text{ cm}^{-1}$, dificultando a análise desta banda. Os valores obtidos de $\Delta\nu_{\text{OH}}$ estão na Tabela 13. Nota-se que a acidez aumenta com o poder atraente de elétrons dos substituintes.

Figura 49: Região de ν_{OH} do espectro do complexo oxima da 2-bromo-ciclohexanona e piridina em CCl_4 .

Com o objetivo de se obter uma banda de ν_{OH} associado mais fácil de ser analisada registrou-se os espectros destas oximas em acetonitrila.

A Tabela 13 apresenta as frequências de ν_{OH} das oximas de 2-X-ciclohexanonas em acetonitrila e a Figura 50 apresenta um espectro nesta região como exemplo. A seguinte relação é obedecida: $\nu_{\text{OH}} = 3454,86 - 76,2\sigma_I - 3,63\alpha$, $r^2 = 0,9948$, $\text{SD} = 1,7\text{ cm}^{-1}$, $n = 6$ (SCH_3 excluído).

O poder atraente de elétrons do substituinte, medido através do parâmetro σ_I de Taft e a interação $\pi_{\text{CN}}/\sigma^*_{\text{CX}}$ representada pela polarizabilidade da ligação C—X se somam para aumentar a acidez do grupo OH das oximas. Como já se comentou (seção 1.7) os desvios de ν_{OH} para frequências menores indicam uma maior força de ligação de hidrogênio. Assim, graças à polarizabilidade da ligação carbono-bromo a oxima da 2-bromo-ciclohexanona apresenta a maior acidez de toda a série, mesmo tendo o flúor e o cloro maiores valores de σ_I .

O aumento da acidez devido ao efeito indutivo pode ser facilmente entendido pelo o que já foi exposto na seção 2.7.3, enquanto que o papel da

interação entre os orbitais π_{CN} e σ^*_{CX} é o de diminuir a densidade eletrônica no fragmento C=NOH em favor da ligação C—X levando a um aumento da acidez do grupo OH.

Tabela 13: Frequências de ν_{OH} das oximas de 2-X-cicloexanonas

Comp.	X	Dímero ^a	complexo piridina ^b	acetonitrila ^c	$\Delta\nu_{\text{OH}}$ ^d
9	Cl	3296	3191	3409	406
10	Br	3293	3189	3403	407
11	OCH ₃	3301	3210	3433	391
8	F	3300	3196	3414	401
13	N(CH ₃) ₂	3278	3205	3439	398
12	SCH ₃	3285	3213	3435	388
14	H	3288	3234	3453	372

a: auto-associação em CCl₄ a 20 - 50 mM

b: mistura em CCl₄ da oxima a 5 mM e piridina a 100 mM

c: 50 mM em acetonitrila

d: diferença entre o valor de ν_{OH} do monômero e do complexo com piridina

Figura 50: Oxima da ciclohexanona a 0,061M em acetonitrila , região de estiramento ν_{OH}

2.8.3.2-Basicidade relativa

A basicidade relativa dos éteres metílicos das oximas de 2-X-cicloexanonas foi medida através dos parâmetros dos complexos de metanol e das referidas oximas.

O metanol, a 0,1 M em CCl_4 , se associa como doador de próton a O-metil oxima de 2-X-cicloexanona a 0,5 M. Nestas condições a auto-associação do metanol é muito pequena (Figura 51). A frequência ν_{OH} do metanol livre de ligações de hidrogênio é 3643 cm^{-1} em CCl_4 . A Tabela 14 apresenta os valores de $\Delta\nu_{\text{OH}}$ destes complexos e a Figura 52 apresenta um exemplo destes espectros.

Tabela 14: Frequências de ν_{OH} do metanol complexado com O-metil oxima de 2-X-cicloexanona em CCl_4

Comp.	X	ν_{OH}^a	$\Delta\nu_{\text{OH}}$	σ_I
2	Cl	3478	165	0,46
3	Br	3478	165	0,44
4	OCH_3	3444	199	0,27
1	F	3477	166	0,51
5	SCH_3	3445	198	0,13
7	H	3433	210	0

a: em cm^{-1} ; b: diferença entre a frequência ν_{OH} do metanol livre e associado

Nota-se que a diminuição da basicidade relativa destas oximas é dominada pelo efeito indutivo do substituinte, assim, o composto mais básico é a O-metil oxima da cicloexanona. Os dados da Tabela 14 indicam que as basicidades das oximas cujos substituintes são Cl, Br e F são iguais, embora haja uma diferença no poder atraente de elétrons destes substituintes. Tal comportamento pode estar relacionado a uma interação dos orbitais π_{CN}/σ^*_{CX} nas oximas com cloro e bromo, visto que, de forma análoga ao que ocorre com a acidez do grupo OH das oximas de 2-X-cicloexanonas, esta interação deve diminuir a densidade eletrônica no orbital π_{CN} .

Figura 51: Espectro de metanol a 0,08 M em CCl_4

Na Figura 52 abaixo está apresentado o espectro do complexo entre metanol e a O-metil oxima da 2-metóxi-cicloexanona na região de estiramento OH. Este espectro apresenta claramente dois tipos de complexo por ligação de hidrogênio. Um deles, o qual apresenta maior frequência de ν_{OH} associado é devido à associação do metanol com o oxigênio do substituinte da oxima (o grupo metóxi), o outro é devido à associação entre o metanol e o nitrogênio da função oxima. Embora o ombro seja evidente, não é possível visualmente estabelecer com exatidão a frequência de interesse, sendo necessária uma deconvolução computacional desta banda. Tal deconvolução foi feita utilizando-se o programa grams/32. Observa-se na Figura 52 que o espectro na região de OH do referido

complexo é constituído de 4 bandas, uma devido ao estiramento OH livre em 3643 cm^{-1} , uma devido ao dímero de metanol em 3540 cm^{-1} , a banda do complexo do metanol com o grupo metóxi da oxima tem seu máximo de absorção em 3508 cm^{-1} e aquela do metanol com o nitrogênio da oxima em 3444 cm^{-1} . É interessante notar que a banda referente ao complexo do metanol com o grupo metóxi da oxima tem aproximadamente a mesma frequência que a do complexo entre metanol e éter etílico⁴¹, em 3503 cm^{-1} . Isto demonstra que o grupo metóxi desta oxima não é mais básico do que o éter etílico, em concordância com um efeito nulo de interações eletrônicas do tipo $\pi_{\text{CN}}/\sigma^*_{\text{CO}}$.

Figura 52: Região de ν_{OH} do espectro do complexo entre metanol e O-metil oxima da 2-metóxi-cicloexanona: A: Banda de ν_{OH} livre, B: Banda do dímero do metanol, C: Banda do metanol complexado com o grupo metóxi, D: metanol com nitrogênio.

2.9- Transições $\pi \rightarrow \pi^*$ nos éteres metílicos de oximas de cicloexanonas α -heterossustituídas

A Tabela 15 apresenta os máximos de absorção e a absorvidade molar aparente da transição $\pi \rightarrow \pi^*$ dos éteres metílicos das oximas de cicloexanonas 2-heterossustituídas em n-hexano.

Tabela 15: Máximos da banda de transição $\pi \rightarrow \pi^*$ e absorvidade molar aparente dos éteres de oximas de 2-X-cicloexanonas

Composto	X	$\lambda_{\text{máx}}^a$	$\epsilon^b (\times 10^{-2})$
1	F	200,4	70
2	Cl	207,6	95
3	Br	217,0	77
4	OCH ₃	200,6	85
5	SCH ₃	203,2	97
6	N(CH ₃) ₂	197,8	101
7	H	198,5	113

a em nm; **b** absorvidade molar aparente em $\text{dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$; Medidas em cubetas de quartzo de 0,2 cm de caminho ótico a $5,0 \times 10^{-4}$ M

A Tabela 16 apresenta os máximos de absorção e a absorvidade molar aparente da transição $\pi \rightarrow \pi^*$ dos éteres metílicos das cis-oximas em n-hexano.

Tabela 16: Máximos da banda de transição $\pi \rightarrow \pi^*$ e absorvidade molar aparente das O-metil oximas de *cis*-2-X-4-tercio-butil-cicloexanonas

Composto	X	$\lambda_{\text{máx}}^a$	$\epsilon^b (\times 10^{-2})$
15	Cl	204,8	81
16	Br	210,0	80
17	OCH ₃	201,6	67
18	SCH ₃	201,2	100

a em nm; **b** absorvidade molar aparente em $\text{dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$; Medidas em cubetas de quartzo de 0,2 cm de caminho ótico a $5,0 \times 10^{-4}$ M

Os máximos de absorção das transições $\pi \rightarrow \pi^*$ para as oximas correspondentes estão abaixo de 190 nm e não podem ser medidas.

Não se observam as transições $n \rightarrow \pi^*$.

Nota-se pelos dados das Tabelas 15 e 16 acima que há uma batocromia nos éteres substituídos com bromo, cloro e enxofre. Este comportamento é devido à interações eletrônicas discutidas na seção 2.9.5.

2.10-CÁLCULOS AB INITIO

Os cálculos ab initio foram realizados para as duas conformações cadeira das oximas e O-metil oximas de cicloexanonas α -heterossustituídas. O programa utilizado foi o Spartan⁴². Obteve-se convergência em todos os casos com exceção do conformero equatorial da oxima e O-metil oxima da 2-dimetilamino-cicloexanona.

O programa Spartan realiza cálculos ab initio com vários conjuntos de funções base. Os cálculos reportados nesta tese são do tipo RHF/3-21G*. Este programa possui uma interface gráfica que permite uma fácil entrada e saída de dados, tornando mais abrangente o acesso de muitos químicos aos cálculos teóricos.

Foram realizadas otimizações de geometria em todos os casos.

2.10.1 Geometrias calculadas e por difração de raio-X

Na Tabela 17 abaixo estão reunidos as distâncias e ângulos de ligação mais relevantes para as oximas de cicloexanonas α -heterossustituídas e na Tabela 18 estão os mesmos dados para os éteres correspondentes. A Figura 53 abaixo apresenta a numeração dos átomos.

Figura 53: Numeração dos átomos para consulta nas Tabelas 17 e 18

Tabela17: Distâncias de ligação^a e ângulos^b calculados por método ab initio RHF/3-21G* para O-metil oximas de 2-X-cicloexanonas

X	Conf	C=N	N—O	O—C7	C2—X	C1—C2	ϕ^c	θ^d	ω^e	ω^f	H...O ^g
Cl	axial	1,2592	1,4397	1,4433	1,8291		111,99	177,72	50,9	54,96	2,272
	equatorial	1,2558	1,4422	1,4437	1,8025	1,5112	2,89	178,94	57,15	55,85	2,240
Br	axial	1,2597	1,4406	1,4428	1,9733	1,5063	111,72	178,08	50,86	54,83	2,272
	equatorial	1,2564	1,4427	1,4433	1,9507	1,5107	2,26	179,02	56,93	55,94	2,237
Raio-X ^h											
		1,288	1,429	1,415	1,951	1,486	4,1	172,9	55	55,7	
OCH ₃	axial	1,2590	1,4451	1,4408	1,4388	1,5126	123,86	179,44	56,72	54,72	2,299
	equatorial	1,2580	1,4474	1,4408	1,4235	1,5152	1,19	177,49	56,22	55,73	2,252
SCH ₃	axial	1,2623	1,4458	1,4408	1,8313	1,5132	106,75	178,07	51,01	54,58	2,253
	equatorial	1,2585	1,4457	1,4416	1,8149	1,5178	0,4813	177,60	56,37	55,69	2,233
F	axial	1,2570	1,4416	1,4424	1,4157	1,5042	129,28	176,71	58,81	54,12	2,321
	equatorial	1,2564	1,4439	1,4427	1,3986	1,5057	0,28	179,42	56,77	55,12	2,262
H											

a: em Angstroms; b: em graus ; c: Ângulo N-C1-C2-X

d: Ângulo C1-N-O-H

e: Ângulo C1-C2-C3-C4;

f: Ângulo C1-C6-C5-C4

g: Distância entre o hidrogênio 6 equatorial e o Oxigênio

h: Cis-2-bromo-4-tercio-butil-cicloexanona O-metil oxima

Tabela 18: Distâncias de ligação^a e ângulos^b calculadas por método ab initio RHF/ 3-21G* das conformações Axial e equatorial das oximas de 2-X-cicloexanonas

X	Conf	C=N	N—O	O—H	C2—X	C1—C2	ϕ^c	θ^d	ω^e	ω^f	H...O ^g
Cl	axial	1,2586	1,4456	0,9662	1,8283	1,5077	112,05	178,3	50,9	54,95	2,267
	equatorial	1,2552	1,448	0,9662	1,8022	1,5110	2,9	179,5	57,11	55,83	2,236
Br	axial	1,2590	1,4466	0,9661	1,9727	1,5062	111,79	178,53	50,86	54,81	2,267
	equatorial	1,2558	1,4485	0,9662	1,9505	1,5102	2,27	179,22	56,9	55,92	2,233
OCH ₃	axial	1,2583	1,4508	0,966	1,4385	1,5125	123,93	179,45	56,7	54,7	2,294
	equatorial	1,2573	1,4532	0,9659	1,4234	1,5150	1,03	177,55	56,2	55,71	2,247
SCH ₃	axial	1,2616	1,4517	0,966	1,8308	1,5131	107,23	177,75	51,08	54,63	2,249
	equatorial	1,2578	1,4515	0,966	1,8148	1,5176	0,65	177,43	56,35	55,67	2,229
F	Raio-X	1,275	1,410		1,829	1,502	101		48,8	50,7	
	axial	1,2563	1,4472	0,9661	1,4154		129,26	177,53	58,78	54,11	2,316
	equatorial	1,2558	1,4496	0,966	1,3985		0,27	179,5	56,7	55,09	2,258
N(CH ₃) ₂	axial	1,2592	1,4535	0,9659	1,4760		121,81	179,85	58,43	54,11	
	Raio-X	1,2733	1,4110		1,4826		109,59		58,54	49,96	
H											

a: em Angstroms; b: em graus; c: Ângulo N-C1-C2-X; d: Ângulo C1-N-O-H; e: Ângulo C1-C2-C3-C4; f: Ângulo C1-C6-C5-C4; g: Distância entre o hidrogênio 6 equatorial e o Oxigênio

Tabela 19: Ângulos selecionados de oximas de 2-X-cicloexanonas

X	Conf	N-C1-C2	N-C1-C6	C1-C2-X
Cl	axial	115,8	127,65	109,1
	equatorial	120,4	126,8	113,3
Br	axial	115,9	127,6	108,7
	equatorial	120,5	126,6	113,3
OCH ₃	axial	117,5	128,1	109,8
	equatorial	119,3	126,9	114,0
SCH ₃ ^a	axial	115,8	126,8	111,9
	equatorial	120,0	126,2	116,4
	Raio-X	115,8	126,2	109,9
Br ^b	axial	116,0	127,6	108,7
	equatorial	120,5	126,7	113,3
	Raio-X ^c	118,6	128,2	114,3

a: Resultados de cálculo usando-se RHF/6-31G*

b: 2 O-metil oxima da 2-bromo-cicloexanona

Figura 54: Estrutura obtida por difração de raio-X da oxima da 2-metiltio-cicloexanona

Figura 55: Estrutura obtida por difração de raio-X do dímero da oxima da 2-metiltio-cicloexanona

A oxima da 2-metiltio-cicloexanona cristaliza na conformação axial na forma de um dímero com ligações de hidrogênio do tipo O—H···N

Figura 56: Estrutura obtida por difração de raio-X da O-metil oxima de *cis*-2-bromo-4-*ter*cio-butil-cicloexanona

Figura 57: Estrutura obtida por difração de raio-X da oxima da 2-dimetilamino-cicloexanona

A distância N-O é sempre menor no éter do que na oxima, e correspondentemente a distância C=N é sempre maior no éter do que na oxima, isto está de acordo com a maior ressonância da função oxima conforme visto pelas frequências ν_{NO} (seção 2.8.2) e deslocamentos químicos C1, e pode ser entendido como explicado na seção 2.7.3.

Os ângulos diedros N,C1,C2,X , ϕ nos confôrmeros axiais são menores para cloro, bromo e enxofre, e maiores para oxigênio, flúor e nitrogênio. Há possibilidade de duas explicações: 1- os átomos mais pesados tem uma repulsão com os prótons axiais dos carbonos 6 e 4 (interação X/H 1,3) o que faz diminuir este ângulo em relação aos átomos menores e/ou 2- os átomos mais pesados procuram um ângulo mais eficaz para ocorrer a interação entre os orbitais π_{CN} e σ^*_{CX} . Em relação a isto, também nota-se que para os substituintes mais volumosos o ângulo ω_1 (C1,C2,C3,C4) é algo menor do que o ângulo

normal na conformação cadeira, indicando uma leve distorção, provavelmente para aliviar a tensão 1,3 X/H.

Nas oximas em geral há uma tensão alílica no fragmento planar ONC1C6. Nas acetoximas já estudadas, dois hidrogênios do grupo metila permanecem bisectados (Figura 58) com o oxigênio, mantendo uma distância de 2,5 - 2,6 Angstrons que é menor que a soma dos raios de van der Waals (2,72 Angstrons), o que indica uma compressão estérica.

O ângulo formado entre C6-C1-N é algo maior que o ângulo correspondente na cicloexanona que é 122° , na 2-dimetilamino-acetoxima este ângulo é 125° .

O ângulo C2-C1-N é algo menor que 122° , tipicamente $115 - 116^\circ$, estas variações nos ângulos ocorrem para minimizar a compressão estérica entre o átomo de oxigênio e o carbono 6.

Figura 58: Conformação preferida da oxima da acetona

Nas oximas de cicloexanonas em estudo, o hidrogênio 6 equatorial deve, por imposição da conformação cadeira destas moléculas, permanecer no plano C6-C1-N-O, o que faz com que a distância H-O seja ainda menor (cerca de 2,25 Angstrons).

A distância entre o hidrogênio 6 equatorial e o oxigênio hidroxiiimínico é menor nos confôrmeros equatoriais comparado aos axiais. Para aliviar a compressão estérica entre o substituinte equatorial e o nitrogênio o ângulo C2-C1-N aumenta e o ângulo C6-C1-N diminui (Tabela 19) encurtando a distância entre o Heq-C(6) e o oxigênio. O efeito de desblindagem do oxigênio sobre este

próton é portanto maior no confômero equatorial do que no axial de acordo com os dados de RMN (Tabelas 7 e 8, páginas 57 e 58).

O ângulo C1-C2-X nos confômeros axiais são muito próximos do ângulo tetraédrico ($109,5^\circ$) mas nos confômeros equatoriais este ângulo se abre para aliviar a tensão estérica entre o nitrogênio e o heteroátomo.

As distâncias entre o substituinte equatorial X e o nitrogênio são menores do que as somas dos raios de van der Waals (Tabela 20 abaixo) aumentando a energia deste confômero devido à repulsão estérica. Esta compressão estérica é o fator determinante do equilíbrio conformacional das oximas e O-metil oximas de 2-X-cicloexanonas quando $X = F, N(CH_3)_2$ e OCH_3 . Para os outros derivados, participam ainda fatores eletrônicos que sujeitam este equilíbrio à um delicado equilíbrio de várias forças.

Tabela 20: Distâncias^a entre o nitrogênio hidroximínico e o heteroátomo X na conformação equatorial nas oximas e O-metil oximas de 2-X-cicloexanonas e soma dos raios de van der Waals de N e X

X		$R_{N \cdots X}$	Σr_{ij}^b
Cl	Oxima	2,92	3,3
	éter	2,92	
Br	Oxima	3,00	3,5
	éter	3,00	
OCH_3	Oxima	2,73	2,9
	éter	2,73	
SCH_3	Oxima	3,00	3,4
	éter	3,00	
F	Oxima	2,62	2,9
	éter	2,62	

a: em Angstroms; b: da referência 43

2.10.2-Cargas calculadas para as oximas e O-metil oximas de 2-X-cicloexanonas

A Tabela 21 apresenta as cargas calculadas para os confôrmeros axiais das oximas e O-metil oximas de 2-X-cicloexanonas.

Tabela 21: Cargas obtidas por cálculo de potencial eletrostático (ESP) para a conformação axial das oximas de 2-X-cicloexanonas e de seus éteres metílicos

X		H	C7	O	N	C1	C2	X
Cl	oxima	0,46		-0,49	-0,43	0,55	-0,19	-0,21
	éter		-0,11	-0,19	-0,37	0,37	-0,01	-0,22
Br	oxima	0,46		-0,49	-0,40	0,51	-0,31	-0,13
	éter		0	-0,22	-0,37	0,41	-0,21	-0,13
OCH ₃	oxima	0,46		-0,50	-0,49	0,55	0,17	-0,44
	éter		-0,07	-0,19	-0,47	0,43	0,29	-0,46
SCH ₃	oxima	0,46		-0,51	-0,43	0,46	-0,08	-0,26
	éter		-0,08	-0,20	-0,42	0,43	-0,11	-0,25
F	oxima	0,46		-0,48	-0,43	0,40	0,23	-0,32
	éter		-0,13	-0,17	-0,41	0,32	0,30	-0,33
N(CH ₃) ₂	oxima	0,46		-0,52	-0,47	0,49	0,26	-0,41
H	oxima	0,45		-0,50	-0,42	0,47	-0,24	

O oxigênio do grupo C=NOR possui nas oximas (R=H) uma densidade eletrônica maior que nos etéres metílicos (R=CH₃), enquanto que o carbono hidroxiimínico C1 tem um comportamento oposto, isto já foi discutido na seção 2.7.3, e as cargas obtidas por cálculo ab initio (Tabela 21) apóiam a conclusão da maior ressonância da função oxima nos etéres.

O carbono 2 (C-2) tem uma densidade eletrônica maior nas oximas comparado aos etéres, com exceção do SCH₃, cuja carga de C-2 no éter é de -0,11u.é. e na oxima é de -0,08 u.é.. Os deslocamentos químicos destes carbonos (Tabelas 5 e 6) estão de acordo com estas cargas calculadas, isto é, estes carbonos estão mais blindados nas oximas do que nos etéres.

Tabela 22: Cargas obtidas por cálculo de potencial eletrostático (ESP) para conformação equatorial das oximas de 2-X-cicloexanonas e de seus éteres metílicos

X		H	C7	O	N	C1	C2	X
Cl	oxima	0,46		-0,50	-0,40	0,53	-0,20	-0,19
	éter		-0,16	-0,17	-0,38	0,39	-0,06	-0,21
Br	oxima	0,47		-0,51	-0,41	0,63	-0,47	-0,10
	éter		-0,12	-0,20	-0,41	0,52	-0,29	-0,13
OCH ₃	oxima	0,45		-0,51	-0,31	0,34	0,30	-0,55
	éter		-0,12	-0,21	-0,25	0,14	0,43	-0,57
SCH ₃	oxima	0,45		-0,51	-0,37	0,54	-0,22	-0,26
	éter		-0,09	-0,22	-0,33	0,44	-0,18	-0,27
F	oxima	0,45		-0,49	-0,35	0,33	0,35	-0,36
	éter		-0,11	-0,18	-0,32	0,19	0,45	-0,38

2.10.3- Ordens de ligação e frequências de estiramento

As Tabelas 23 e 24 abaixo reúnem as ordens de ligação de Lowdin entre os átomos C1 e N, N e O e O e H para as conformações axial e equatorial, respectivamente.

A ordem crescente de ordem de ligação C=N para a oxima da 2-X-cicloexanona na conformação axial é SCH₃ < Br < Cl < OCH₃ < F < H e a ordem crescente de frequência de estiramento ν_{CN} é (Tabela 10 página 68): SCH₃ < Br < Cl < OCH₃ = H < F. No caso dos éteres temos para a ordem de ligação: SCH₃ < Br < Cl < OCH₃ < F < H e para frequências ν_{CN} SCH₃ < Br < Cl < H < OCH₃ < F. Percebe-se portanto uma boa concordância entre as ordens de ligação calculadas para a ligação C=N e as frequências obtidas dos estiramentos ν_{CN} .

Analogamente percebe-se uma boa concordância entre as ordens de ligação NO e as frequências de estiramento ν_{NO} . Percebe-se que a variação da ordem de ligação NO com o substituinte X é maior nos éteres do que nas oximas (Figura 59 abaixo, inclinação da reta de 1,1) da mesma forma como indicado

Tabela 23: Ordens de ligação de Lowdin obtidas por método ab initio RHF/3-21G* para conformação axial

X		C=N	N—O	O—H
Cl	oxima	2,0377	1,0578	0,93627
	éter	2,0363	1,0376	
Br	oxima	2,0326	1,0562	0,93669
	éter	2,0312	1,0358	
OCH ₃	oxima	2,0402	1,0496	0,93902
	éter	2,0389	1,0284	
SCH ₃	oxima	2,0272	1,0490	0,93866
	éter	2,0252	1,0280	
F	oxima	2,0435	1,0549	0,93741
	éter	2,0422	1,0342	
H	oxima	2,04393	1,0465	0,93973
H	éter	2,04255		

Tabela 24: Ordens de ligação de Lowdin obtidas por método ab initio RHF/3-21G* para conformação equatorial

X		C=N	N—O	O—H
Cl	oxima	2,0520	1,0550	0,9359
	éter	2,0509	1,0351	
Br	oxima	2,0498	1,0543	0,93628
	éter	2,0487	1,03394	
OCH ₃	oxima	2,0443	1,04811	0,9387
	éter	2,0427	1,02684	
SCH ₃	oxima	2,0408	1,04963	0,93779
	éter	2,0393	1,02867	
F	oxima	2,0518	1,05397	0,93696
	éter	2,0505	1,0333	

pelas frequências de estiramento ν_{NO} (página 76 e 77) e pelos deslocamentos químicos de C1 (página 62).

Figura 59: Comparação entre as ordens de ligação NO dos éteres e das oximas de 2-X-cicloexanonas, $O.L.(éter) = -0,12589 + 1,09984 O.L.(oximas)$, $r=0,99968$, $SD = 0,00013$, $N = 5$

2.10.4- Energia relativa entre os confôrmeros e momentos de dipolo

A Tabela 25 abaixo apresenta as energias relativas e os momentos de dipolo obtidos por cálculos ab initio HF/3-21G* e as energias relativas obtidas experimentalmente através da relação $\Delta G = -RT \ln (X/1-X)$ para as conformações axial e equatorial de oximas e O-metil oximas de 2-X-cicloexanonas.

Tabela 25: Energias relativas calculadas e experimentais e momentos de dipolo das conformações equatorial e axial de oximas de 2-X-cicloexanonas e de seus éteres metílicos

X			E ^a exp.	E calc.	μ ^b
Cl	oxima	equatorial	1,24	2,33	2,97
		axial	0	0	2,29
	éter	equatorial	1,89	2,36	2,84
		axial	0	0	2,33
Br	oxima	equatorial	1,75	2,95	2,64
		axial	0	0	1,97
	éter	equatorial	2,3	2,98	2,52
		axial	0	0	2,01
SCH ₃	oxima	equatorial	1,13	1,80	1,74
		axial	0	0	0,79
	éter	equatorial	1,45	1,78	1,70
		axial	0	0	0,99
OCH ₃	oxima	equatorial	1,31	3,09	1,54
		axial	0	0	0,74
	éter	equatorial	1,4	3,05	1,46
		axial	0	0	0,86
F	oxima	equatorial	1,0	2,97	2,82
		axial	0	0	1,78
	éter	equatorial	1,3	3,01	2,66
		axial	0	0	1,83
H	oxima				1,2
	éter				

a: energia em kcal /mol : b: em Debye

Observa-se que os confôrmeros axiais são mais estáveis que os equatoriais em todos os casos, mas as diferenças de energia calculadas são maiores que as experimentais. Isto pode ser explicado, pelo menos em parte, pela solvatação que faz diminuir esta diferença de energia, pois o confôrmero equatorial, mais polar, é mais estabilizado que o confôrmero axial, menos polar. A existência do efeito de solvente sobre este equilíbrio ficou demonstrado na seção 2.8.1, página 74.

Estas diferenças de energia calculadas para as oximas aumentam na ordem $\text{SCH}_3 < \text{Cl} < \text{Br} \cong \text{F} \cong \text{OCH}_3$, enquanto que a ordem obtida experimentalmente é para oximas : $\text{N}(\text{CH}_3)_2 \cong \text{F} \cong \text{SCH}_3 < \text{Cl} \cong \text{OCH}_3 < \text{Br}$ e para éteres : $\text{F} \cong \text{OCH}_3 < \text{SCH}_3 < \text{Cl} < \text{Br}$ nota-se portanto que estes cálculos não reproduzem a mesma ordem obtida experimentalmente. Além disso, as diferenças de energia calculadas não variam de oximas para éteres, enquanto que para os substituintes Cl, Br e SCH_3 há um aumento desta diferença ao se ir de oximas para éteres, que foi atribuída ao aumento da estabilização do confôrmero axial nos éteres devido a maior interação $\pi_{\text{CN}}/\sigma^*_{\text{CX}}$ (seção 2.7.4). Isto pode significar que estes cálculos não estão modelando adequadamente as interações eletrônicas entre os substituintes X e o grupo hidroxiimínico. Porém, os resultados dos cálculos parecem explicar bem a ordem de frequências de estiramento ν_{CN} nestes compostos, e estas frequências foram usadas como evidência da existência da interação $\pi_{\text{CN}}/\sigma^*_{\text{CX}}$ (seção 2.8.1, página 74).

2.10.5- Análise dos orbitais de fronteira

A análise dos coeficientes dos orbitais atômicos que compõem os orbitais de fronteira mostram que a função de onda, identificada como o orbital π_{CN} , tem coeficientes de mesma grandeza no C1, no N e no O, sendo ligante entre o C1 e o N e apresentando um nó entre o N e o O. Nos casos em que o substituinte pertence à primeira fila da Tabela periódica (N, O e F) este orbital se apresenta praticamente da mesma forma que do composto não substituído. Em outras palavras, não há contribuições de orbitais atômicos dos substituintes na composição do orbital π_{CN} , seja na conformação axial seja na equatorial. Isto está

de acordo com os dados experimentais de frequências do estiramento ν_{CN} (seção 2.8.1) e das transições $\pi \rightarrow \pi^*$ no ultravioleta (seção 2.9). Além disso, o fato das populações de confôrmeros axiais não variar entre oximas e éteres nestes compostos suporta a idéia de que o fator estérico é o que dita o equilíbrio nestes compostos.

Para as oximas com cloro e especialmente bromo ligados ao carbono 2, há contribuições de orbitais destes átomos tanto no orbital π_{CN} quanto no π^*_{CN} (LUMO), estas misturas de orbitais, traduzidas para a visão dos orbitais localizados, indicam uma interação entre os orbitais p não ligantes do heteroátomo $n_{(\text{X})}$ e os orbitais π_{CN} e π^*_{CN} nas duas conformações consideradas.

Também se percebe claramente uma mistura entre os orbitais $n_{(\text{N})}$ e orbitais $n_{(\text{X})}$ nas duas conformações.

Para os derivados sulfurados não se percebe interação do tipo $n_{(\text{S})}$ e π_{CN} , mas nota-se uma contribuição de orbitais do enxofre no orbital π^*_{CN} .

As interações $n_{(\text{X})}/\pi_{\text{CN}}$ e $n_{(\text{X})}/n_{(\text{N})}$ são desestabilizantes porque envolvem quatro elétrons e as interações $n_{(\text{X})}/\pi^*_{\text{CN}}$ são estabilizantes. Nos confôrmeros axiais existem ainda as interações $\pi_{\text{CN}}/\sigma^*_{\text{CX}}$.

Quando da análise dos dados de infravermelho (seção 2.8.1, página 66) e pelos dados de UV (seção 2.9) já se imaginava interações eletrônicas apreciáveis nos confôrmeros equatoriais. Note que uma interação do tipo $n_{(\text{X})}/\pi^*_{\text{CN}}$ faz diminuir a ordem de ligação entre os átomos C1 e N diminuindo sua frequência.

A Figura 60 abaixo ilustra as interações eletrônicas citadas através de um diagrama qualitativo de energia.

Figura 60: Diagrama qualitativo de energia ilustrando as interações $n_{(X)}/\pi_{CN}$ e $n_{(X)}/\pi_{CN}^*$

O aumento de energia do orbital π_{CN} pela interação $n_{(X)}/\pi_{CN}$ faz com que a frequência de estiramento ν_{CN} diminua e faz também diminuir a diferença de energia entre os orbitais π_{CN} e π_{CN}^* causando a batocromia observada na transição $\pi \rightarrow \pi^*$ (seção 2.9).

A Figura 61 abaixo é uma representação gráfica do HOMO da oxima da 2-bromo-cicloexanona gerado pelo programa Spartan. Nota-se que há uma combinação anti-ligante entre um orbital p do Bromo e o orbital π_{CN} .

Figura 61: Ilustração do HOMO da oxima da 2-bromo-cicloexanona gerado pelo program Spartan.

As correlações encontradas entre as frequências de estiramento ν_{CN} (em cm^{-1}) e a polarizabilidade média da ligação (em $\text{\AA}^3$) carbono-heteroátomo (α) e as constantes empíricas dos substituintes relacionadas ao efeito indutivo (σ_I) (seção 2.8.1) foram refeitas substituindo-se a polarizabilidade média da ligação C—X pela polarizabilidade do heteroátomo, e resultaram nas seguintes relações:

$$\nu_{CN}(\text{oximas}) = 1660,1 + 11,6\sigma_I - 5,28\alpha, \quad r = 0,973 \text{ e } sd = 1,63 \text{ cm}^{-1}, \quad n=7 \text{ e}$$

$$\nu_{CN}(\text{éteres}) = 1643,5 + 7,66\sigma_I - 4,59\alpha, \quad r = 0,967 \text{ e } sd = 1,57 \text{ cm}^{-1}, \quad n=7$$

Nestas novas equações o substituinte SCH_3 foi incluído, significando que a origem destes deslocamentos de frequência tem ligação com orbitais do heteroátomo.

Portanto, para as oximas e O-metil oximas das 2-cloro-, 2-bromo- e 2-metiltio-cicloexanonas há, além da compressão estérica do confôrmero equatorial, interações eletrônicas variadas que estabilizam / desestabilizam os dois confôrmeros. Assim, por exemplo, a maior população de confôrmeros axiais nos éteres comparados às oximas pode ser explicado por uma diminuição da

interação desestabilizante $n_{(X)} / \pi_{CN}$ nos confômeros axiais nos éteres comparados às oximas.

O mesmo fato experimental pode também ser atribuído a uma maior interação $n_{(X)} / \pi_{CN}$ nos confômeros equatoriais dos éteres comparados às oximas.

O resultado inesperado sobre o equilíbrio conformacional na O-acetil oxima da 2-cloro-cicloexanona pode ser explicado, por exemplo, como sendo uma menor desestabilização do confômero axial devido à interação $n_{(X)} / \pi_{CN}$ do que do confômero equatorial devido à mesma interação.

Nos parece arriscado atribuir à esta ou àquela interação como causa dos dados observados.

CAPÍTULO 3

CONCLUSÕES

As oximas e O-metil oximas de cicloexanonas α -heterossubstituídas apresentam um equilíbrio conformacional bem deslocado em favor do confôrmero axial. A determinação das populações relativas dos confôrmeros foi possível através da análise dos deslocamentos químicos dos prótons ligados ao carbono 6 e ao efeito de blindagem do substituinte sobre o carbono 4. A dispersão dos resultados é pequena, embora seja um equilíbrio tão deslocado. Isto se deve à grande diferença de deslocamento químico entre o próton 6 equatorial e 6 axial, o que faz expandir as escalas usadas nos cálculos deste equilíbrio.

O uso dos isômeros Z destas oximas como modelos conformacionalmente rígidos também contribuiu para o sucesso destas determinações. A tensão alílica é muita alta nestes isômeros, impedindo o substituinte do carbono 2 de ficar na posição equatorial.

O uso dos deslocamentos químicos do próton ligado ao carbono 2, bem como as constantes de acoplamento $J_{2,3}$ não forneceram bons resultados na determinação deste equilíbrio, embora tenham sido muito usados nas cicloexanonas correspondentes.

O método de determinação do equilíbrio conformacional apresentado nesta tese não é em essência novo, pois se baseia em deslocamentos químicos e faz uso dos derivados 4-tercio-butilícos como modelos das conformações destas oximas, no entanto, o uso dos prótons ligados ao carbono-6 não havia sido ainda utilizado. Ficou demonstrado pelos espectros de correlação heteronuclear que estes prótons possuem deslocamentos químicos distintos, o que permitiu a criação de duas escalas para se medir o equilíbrio, aquela do próton *trans* ao grupo X e a do próton *cis*.

Esta nova abordagem apresentou resultados coerentes para a preferência axial do cloro, não só justificando a posição do equilíbrio para a oxima da *cis*-2-cloro-4-metil-cicloexanona, mas também mostrando que os dados publicados por

Denmark et al sobre a oxima e O-metil oxima da *trans*-2-cloro-3-metil-cicloexanona levam aos mesmos valores desta preferência.

A interpretação dos espectros de próton da oxima da 2-hidroxi-cicloexanona oferecida na literatura não está correta. A velocidade de inversão do anel neste composto é sempre grande e as diferenças observadas nos espectros em solventes diferentes se devem a variações das populações relativas.

O uso de oximas de *cis* e *trans*-2-X-4-térccio-butil cicloexanonas foi criterioso, isto é, demonstrou-se que o grupo 4-térccio-butila não modifica consideravelmente os deslocamentos químicos dos prótons estudados e sua influência pôde ser levada em consideração de uma maneira adequada. O primeiro objetivo do projeto de pesquisa, que era a determinação das populações relativas, foi enfim atingido de forma satisfatória

Procurou-se determinar estas populações relativas também pela espectroscopia de infravermelho, mas as bandas estudadas não permitiram este intento. Com exceção das bandas de estiramento ν_{CN} das O-metil oximas das 2-bromo-, 2-cloro- e 2-metiltio-cicloexanonas, todas as outras mostraram uma coincidência de frequências entre os dois confôrmeros. No entanto, para estes casos, mostrou-se que existe um efeito de solvente que faz aumentar a população do confôrmero equatorial ao se passar de solventes apolares a polares. Tal efeito é comum e se explica normalmente pelo aumento da constante dielétrica do meio. No entanto, as oximas da 2-cloro-cicloexanona e da *cis*-2-bromo-4-metil-cicloexanona apresentam em acetonitrila uma proporção maior de confôrmeros axiais comparada a clorofórmio. Isto ocorre pela variação da energia do orbital π_{CN} quando da formação de ligação de hidrogênio com o solvente. Nesta situação, o grupo C=NOH se torna um melhor doador π assemelhando-se ao éter metílico correspondente.

Com exceção dos estiramentos ν_{CN} , o efeito predominante dos substituintes sobre as características espectroscópicas destes compostos é o indutivo, que polariza a ligação C=N blindando o C1, desblindando o C7, aumentando a acidez do grupo OH, aumentando a frequência dos osciladores

NO e diminuindo a basicidade do nitrogênio. Isto se torna claro ao se inspecionar as estruturas canônicas de ressonância da função oxima.

Os confôrmeros equatoriais destas oximas apresentam uma compressão estérica grande entre o nitrogênio e o heteroátomo, que faz aumentar a energia deste confôrmero em relação ao confôrmero axial. Esta é a razão pela qual este último prevalece no equilíbrio mesmo para substituintes da primeira fila como nitrogênio, oxigênio e flúor, os quais não apresentaram nenhuma evidência espectroscópica de interações eletrônicas. Para os substituintes mais volumosos, e portanto mais polarizáveis, se somam interações eletrônicas que também concorrem no estabelecimento das energias dos confôrmeros.

As interações eletrônicas são evidenciadas pela diminuição de frequência de estiramento ν_{CN} , pelo aumento da acidez do grupo OH, pela diminuição da basicidade do nitrogênio, pela batocromia da transição $\pi \rightarrow \pi^*$ no ultravioleta, pelo efeito de solvente sobre a população do confôrmero axial discutido acima, além da análise das funções de onda obtidas pelo cálculo *ab initio*.

Ocorrem interações desestabilizantes do tipo $n_{(\text{X})}/\pi_{\text{CN}}$ para ambos confôrmeros equatoriais e axiais de oximas e de O-metil oximas de 2-bromo- e 2-cloro-cicloexanonas, e interações estabilizantes do tipo $n_{(\text{X})}/\pi^*_{\text{CN}}$ e $\pi_{\text{CN}}/\sigma^*_{\text{CX}}$. Todas estas interações eletrônicas influenciam as populações relativas, que conseqüentemente se revelam como uma somatória de um equilíbrio delicado de forças. Portanto, a racionalização do equilíbrio conformacional nestes compostos não pode ser baseada em apenas um tipo de interação eletrônica, como se pretendeu no passado. Dai se explica também o comportamento então inesperado da O-acetil oxima da 2-cloro-cicloexanona que possui uma população de confôrmeros axiais maior que da oxima da 2-cloro-cicloexanona.

As frequências de estiramento ν_{NO} mostraram uma dependência apenas com o efeito indutivo dos substituintes, pois as interações eletrônicas envolvem o orbital π_{CN} que possui um nó entre o nitrogênio e o oxigênio. Quando a oxima esta formando ponte de hidrogênio, esta frequência aumenta devido ao aumento da ressonância da função oxima.

As frequências de estiramento ν_{CN} aumentam em cerca de 10 cm^{-1} na forma de auto-associação, mas quando a oxima é apenas doadora de próton a

frequência ν_{CN} permanece inalterada. No caso da oxima O-deuterada não há aumento da frequência pela auto-associação, o que indica que, analogamente as iminas, este aumento de frequência ν_{CN} esteja associado a um acoplamento mecânico entre o modo de deformação de ângulo $C=N\cdots H$ e o estiramento $C=N$.

De uma forma genérica, os parâmetros obtidos pelos cálculos ab initio RHF/3-21G* estão de acordo com os dados experimentais. As cargas calculadas comprovaram a maior ressonância da função oxima nos éteres metílicos comparados às oximas, as ordens de ligação também mostraram um acordo razoável com as frequências dos monômeros obtidas no infravermelho, as distâncias e ângulos de ligação também são próximos nos casos em que se pode comparar. Porém, as contribuições mais importante dos cálculos foram as indicações da grande compressão estérica que existe nos confôrmeros equatoriais e das diversas interações eletrônicas que ocorrem nestes compostos envolvendo os orbitais não ligantes dos heteroátomos. Estas últimas permitem uma racionalização melhor dos resultados experimentais.

CAPÍTULO 4

Parte Experimental

Solventes e reagentes

Todos os solventes usados nas medidas espectroscópicas são comerciais (Aldrich ou Merck) de qualidade espectroscópica e foram utilizados sem purificação prévia. Os solventes utilizados em preparações e em coluna cromatográfica são comerciais de qualidade p.a. e foram utilizados sem purificação.

Todos os reagentes utilizados são de qualidade p.a. (Aldrich ou Merck) e foram utilizados sem purificação prévia.

Pontos de Fusão e Análises Elementares

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho “Kofler” e não foram corrigidos.

As análises elementares foram realizadas em um Analisador Elementar “Perkin Elmer” modelo “2400 CHN”, no laboratório de microanálise do Instituto de Química da Universidade de São Paulo.

Medidas no Ultravioleta

As medidas no ultravioleta foram realizadas em n-hexano grau espectroscópico a 5×10^{-4} mol. dm⁻³ em um espectrofotômetro Hitachi U-2000 na região de 190 a 300 nm. Utilizou-se uma cubeta de quartzo de 0,2 cm de espessura para minimizar a absorção do solvente a 200 nm, esta não ultrapassou 0,2 unidades de absorbância.

Medidas no infravermelho

As medidas no infravermelho foram realizadas em um espectrômetro Nicolet Magna 550 FT-IR acoplado a um sistema de purga da Balston.

Os espectros foram obtidos em celas de NaCl de 0,5 mm e de 0,2 mm de caminho ótico em concentrações que variaram de 0,005 a 0,5 mol.dm⁻³ em CCl₄. e de 0,05 a 0,10 mol. dm⁻³ em acetonitrila e CHCl₃. A região de ν_{OH} foi

estudada em uma cela de quartzo de 1 cm em concentrações de 0,001 a 0,005 mol.dm⁻³ em CCl₄.

A região de ν_{CN} foi estudada em uma cela de 1 mm de NaCl.

A resolução foi de 1 cm⁻¹ em todos os casos, O número de varreduras foi de 128 e de 256. Os solventes foram usados como referência em todos os casos.

Medidas de basicidade relativa

As medidas de basicidade relativa foram feitas usando-se uma solução de metanol a 0,1 mol.dm⁻³ e do éter metílico da oxima de cicloexanonas α -heterossustituídas a 0,5 mol.dm⁻³ em CCl₄. Utilizou-se uma cela de NaCl de 0,5 mm de caminho ótico. Os espectros foram deconvoluídos com o programa Grams/32.

Medidas de acidez relativa

As medidas de acidez relativa foram feitas em concentrações de piridina de 0,10 mol. dm⁻³ e de oximas de cicloexanona α -heterossustituída a 0,005 mol dm⁻³ em CCl₄ usando-se uma cela de quartzo de 1 cm de espessura e uma solução de piridina a 0,10 mol. dm⁻³ em CCl₄ como referência. Utilizou-se piridina da Merck recentemente tratada e destilada.

Medidas de RMN de ¹H

Os espectros de RMN de ¹H foram obtidos em espectrômetros da Bruker de 200, 300 e 500 MHz, AC-200, DPX-300 e DRX-500, respectivamente e também em um espectrômetro da Varian de 300 MHz , UNITYplus-300 em tubos de 5 mm de diâmetro.

As condições padrão foram:

Solvente: CDCl₃

Referência: TMS

Concentração: de 0,2 a 0,4 mol. dm⁻³

Janela espectral: Correspondente a 10 ppm

Pulso: Correspondente a 30 graus

Intervalo entre pulsos: 7 segundos

Número de transientes: 16

Tempo de aquisição: de 2,7 a 3,7 segundos

Resolução: de 0,08 a 0,15 Hz por ponto.

Foi obtido um espectro com 256 transientes de uma solução de *cis*-2-cloro-4-tercio-butil-cicloexanona oxima a $0,010 \text{ mol.dm}^{-3}$ em CDCl_3 . Observou-se rigorosamente os mesmos deslocamentos químicos de soluções mais concentradas. A auto-associação por ligações de hidrogênio não produz desvios de frequência dos prótons.

Adotou-se a seguinte notação na descrição dos sinais: s (singleto), d (duplete), dd (duplete de duplete), ddd (duplete de duplete de duplete), dddd (duplete de duplete de duplete de duplete), m (multiplete), dm (duplete de multiplete).

Medidas de RMN de ^{13}C

Os espectros de RMN de ^{13}C foram obtidos em espectrômetros da Bruker de 50 e 75 MHz, AC-200 e DPX-300, respectivamente e também em um espectrômetro da Varian de 75 MHz, UNITYplus-300 em tubos de 5 mm.

As condições padrão foram:

Solvente: CDCl_3

Referência: TMS

Concentração: de 0,2 a $0,4 \text{ mol. dm}^{-3}$

Janela espectral: Correspondente a 250 ppm

Pulso: Correspondente a 30 graus

Intervalo entre pulsos: 1 e 2 segundos

Número de transientes: de 500 a 1000

Tempo de aquisição: 0,83 segundos

Resolução: 0,59 Hz por ponto.

Com desacoplamento total de prótons

Procedimento Geral de purificação em coluna cromatográfica e caracterização

Utilizou-se uma coluna de vidro de capacidade para 80 g de sílica com camisa externa de refrigeração. Cerca de 1,5 g de amostra é dissolvida em 5 ml do eluente e a solução resultante é transferida para o topo da coluna. Utilizou-se um fluxo rápido de coleta. As frações eram de 15 a 20 ml e tipicamente coletou-se de 12 a 20 frações. Utilizou-se sílica gel 60 (Merck artigo 7734) e usualmente uma mistura de n-hexano e acetona em proporções que variaram de 10:1 a 15:1 hexano:acetona.

As frações foram analisadas em um cromatógrafo a gás da HP. As frações puras foram reunidas e o solvente evaporado. A caracterização foi feita por espectroscopia de infravermelho analisando-se as cetonas em soluções de CCl_4 (Banda de ν_{CO}), os éteres metílicos de oximas (Banda característica em 1050 cm^{-1}) e oximas (Região de ν_{OH})

Método geral de preparação de éteres metílicos de oximas (Método 1)

Dissolve-se 1,0 Equivalente da cetona em etanol (0,50 -0,80M) e adiciona-se 1,5 Equivalentes de cloreto de metoxiamônia. Deixa-se sob agitação por 30 minutos à temperatura ambiente, adiciona-se bicarbonato de sódio sólido aos poucos para neutralização e deixa-se mais 15 minutos sob agitação. Adiciona-se um volume de diclorometano e de água igual ao meio reacional, e extrai-se o produto. Lava-se a fase orgânica com solução de hidróxido de sódio diluída, e 3 vezes com água, seca-se com sulfato de magnésio anidro, filtra-se o secante, elimina-se o solvente e purifica-se o produto em coluna de sílica usualmente usando-se uma mistura de hexano e acetona (10:1). As frações puras da oxima (por cromatografia gasosa) são reunidas, o solvente evaporado.

Método geral de preparação de oximas (Método 2)

Dissolve-se 1,0 Equivalente da cetona em etanol (0,6 - 0,9 M), resfria-se externamente com banho de água e gelo, e adiciona-se solução aquosa de cloreto (ou sulfato para bromo-cetonas) de hidroxilamônia (cerca 160 g/L) contendo 1,3 - 1,5 Equivalentes. Deixa-se sob agitação por 40 minutos. Para os casos nos quais ocorre cristalização do produto no meio reacional, filtra-se e lava-se os cristais com água gelada, seca-se a vácuo e recristaliza-se de diclorometano. Quando a oxima não cristaliza no meio reacional, adiciona-se 60 ml de diclorometano, 60 ml de água e extrai-se o produto para a fase orgânica que é lavada 3 vezes com água, seca com sulfato de magnésio anidro, e após filtração do secante o solvente é evaporado. Adiciona-se 10 ml de hexano ao resíduo e coloca-se no freezer para cristalizar. Filtra-se os cristais e seca-se a vácuo.

O-metil oxima da 2-fluoro-cicloexanona (1)

Partiu-se de 2,0 g (0,017 mol) de 2-fluoro-cicloexanona e 2,5 g (0,03 mol) de $\text{NH}_2\text{OCH}_3\cdot\text{HCl}$ segundo método 1. Obteve-se 1,90 g de produto . Rendimento 77%, Calc para $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{FNO}$: C 57,93 H 8,27 N 9,65 , Obtido: C 57,66 H 8,15 N 9,47 RMN de ^1H (200 MHz) δ 4,94 (ddd; $J_{\text{H-F}}=49,2$ Hz; 3,3; 3,3; 1H ;H-C(2)); 3,87 (s; 3H; H-C(7)-E); 3,84(s; 0,1H; H-C(7)-Z), 3,02 (ddd; $J=14,7$; 3,8; 3,8; 1H, Heq-C(6)-E); 2,27-2,02 (m, 2H); 1,93-1,14(m; 5H) (Inédito)

A 2-fluoro-cicloexanona foi obtida segundo esquema abaixo:

Esquema da preparação da 2-fluoro-cicloexanona

Adicionou-se a 133,0 g de cicloexanol, uma mistura de 5,0 ml de ácido sulfúrico concentrado com 2,0 ml de água destilada. Destilou-se lentamente a mistura de cicloexeno e água. O destilado é saturado com NaCl e a fase orgânica é retirada e seca com sulfato de magnésio anidro. O secante é filtrado e o cicloexeno é novamente destilado. P.E.= 80°C (lit⁴⁴ = 83°C). Rendimento= 80 g ,61%.

2-cloro-cicloexanol

(Método adaptado da referência 45)

Adicionou-se a um balão de 1 litro, 200,0 ml de água , 60,0 ml de cicloexeno, e 40,0 ml de ácido acético. Manteve-se a mistura sob agitação mecânica. Adicionou-se gradualmente uma solução comercial de hipoclorito de sódio aproximadamente a 10 %. O consumo de hipoclorito e o pH da solução foram monitorados simultaneamente com papel indicador. O pH foi mantido em cerca de 4 a 5 pela adição de ácido acético. Ocorreu aquecimento da solução, mas não foi necessário o resfriamento. O término da reação foi indicado pela persistência de hipoclorito na solução por mais de dez minutos. A fase superior

inicial de cicloexeno foi substituída pela fase inferior viscosa do 2-cloro-cicloexanol.

O excesso de hipoclorito foi eliminado com sulfito de sódio e o produto foi extraído da fase aquosa com clorofórmio, reunido a fase orgânica e lavado 3 vezes com água. Secou-se com sulfato de sódio, filtrou-se e eliminou-se o solvente no rotoevaporador. O produto foi destilado a 90°C/ 25 mmHg (lit⁴⁵ = 88-90°C / 20 mmHg). Rendimento= 48,0 g , 61 %.

Óxido de Cicloexeno⁴⁶

Dissolveu-se 20,5 g (0,51 mol) de hidróxido de sódio em 200 ml de água destilada e adicionou-se 68,5 g de 2-cloro-cicloexanol (0,51 mol). Deixou-se sob agitação por cerca de uma hora. Extraiu-se o produto com diclorometano, lavou-se com água, secou-se com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se o secante e destilou-se através de uma coluna Vigreux. Foram obtidos 20 ml de oxido de cicloexeno, P.E.= 130°C (lit⁴⁶=130°C).

2-fluoro-cicloexanol⁴⁷

Adicionou-se a um balão de vidro de 1 boca, provido de boa agitação magnética e condensador de refluxo, 24,0 g de KHF₂, 17,0 g (0,173 mol) de óxido de cicloexeno e 25,0 ml de dietilenoglicol. A mistura refluxou por poucos minutos e parou, então o aquecimento foi desligado, filtrou-se o sal de fluoreto de potássio em funil de Buchner e destilou-se o filtrado a 68-72°C / 15 mmHg (lit⁴⁸= 65-70 °C /14 mmHg). Rendimento= 54%

2-fluoro-cicloexanona⁴⁷

Adicionou-se a um balão de 500 ml de 3 bocas uma solução de 9,25 g (0,078 mol) de 2-fluoro-cicloexanol em 150,0 ml de acetona anidra. Dissolveu-se em 18,5 ml de água destilada, 7,4 ml de ácido sulfúrico concentrado e após

resfriamento adicionou-se 9,3 g de CrO_3 . Aqueceu-se levemente para completar a dissolução do óxido de crômio.

Adicionou-se esta solução oxidante através de um funil de adição à solução de 2-fluoro-cicloexanol, resfriou-se o balão com um banho de gelo e adicionou-se toda a solução oxidante. Deixou-se sob agitação por duas horas e depois uma noite em repouso. Filtrou-se, eliminou-se o solvente, e extraiu-se o produto com diclorometano, lavou-se com água, secou-se com sulfato de magnésio, filtrou-se o secante, eliminou-se o solvente e destilou-se a 2-fluoro-cicloexanona a $75-79^\circ\text{C}$ / 20 mmHg (lit⁴⁹= $76-77^\circ\text{C}$ / 17 mmHg). Obteve-se 5,2 g de produto. Rendimento de 56%.

O-metil oxima da 2-cloro-cicloexanona (2)

Partiu-se de 10,0 g (0,075 mol) de 2-cloro-cicloexanona e de 8,5 g (0,1 mol) de $\text{NH}_2\text{OCH}_3\cdot\text{HCl}$ segundo método 1. Rendimento = 58%, P.E.= 72°C / 7 mmHg. Calc para $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{ClNO}$: C 52,01, H 7,43, N 8,67 Obtido: C 52,30 H 7,32 N 8,54 RMN de ^1H (300 MHz) δ 5,50(s largo, 0,19H, H-C(2)-Z), 4,70(s largo, 0,81H, H-C(2)-E), 3,86 (s, 0,55H, H-C(7)-Z), 3,85 (s, 2,45H, H-C(7)-E), 3,06 (ddd; J= 14,7; 3,5; 3,5; 0,82H; Heq.-C(6)-E); 2,55 (ddd; J= 14,0; 14,0; 4,7; 0,2H; Hax-C(6)-Z); 2,29-2,11 (m; 2H); 2,00-1,82 (m; 3H); 1,66-1,61 (m; 1H); 1,43-1,32 (m; 1H)

2-clorocicloexanona

(Método adaptado da referência 50)

O cloro usado na reação foi obtido de um cilindro que foi conectado a um frasco de segurança (um frasco vazio) e este a um frasco de lavagem contendo água e finalmente a um balão de 3 bocas de 1L através de um tubo de vidro mergulhado no meio reacional preso à boca do balão por uma rolha de cortiça. A saída do balão foi acoplada à um frasco lavador de gases, adaptado como válvula de tal forma que o aumento de pressão no balão de reação era indicado pela ascensão do nível de água dentro do tubo interno do

frasco lavador de gases. Tal aparelhagem foi montada em uma capela de boa exaustão.

Colocou-se em um balão, 500,0 ml de água destilada e 150,0 g (1,53 mol) de ciclohexanona. Usou-se agitação magnética. A corrente de cloro foi ajustada de acordo com a coluna de água que se formava no frasco lavador usado como válvula. A quantidade de cloro adicionada foi monitorada através de titulações ácido-base do ácido clorídrico liberado na reação, retirando-se pequenas alíquotas da fase aquosa do meio reacional. Toda vez que o sistema era aberto para a retirada de amostra passava-se uma corrente de cloro para se deslocar o ar. Ao final da reação separou-se as fases, e a fase aquosa foi tratada com diclorometano para se extrair o produto da reação. A solução orgânica obtida foi então misturada com o produto bruto e lavados com água até o meio ficar neutro. Secou-se a solução obtida com sulfato de sódio anidro, eliminou-se o solvente no rotoevaporador e procedeu-se a uma destilação simples onde foi recolhido em um mesmo balão tudo o que destilava abaixo de 100°C / 10mmHg. Então foi feita uma destilação através de uma coluna Vigreux de 50 cm de altura. Foram coletadas 30,0 g de uma primeira fração que destilou a 60-65°C / 10 mmHg . Depois foi recolhido a 2-clorociclohexanona a 79-80°C / 9 mmHg (lit⁵⁰=81°/ 8 mmHg). Foi obtido um rendimento de 109,9 g, 55%.

O produto obtido cristalizou ao ser colocado na geladeira. A pureza foi confirmada por cromatografia de camada delgada.

O-metil oxima da 2-bromo-ciclohexanona (3)

Partiu-se de 3,0 g (0,0169 mol) de 2-bromo-ciclohexanona e de 2,0 g (0,024 mol) de NH₂OCH₃.HCl segundo método 1. Rendimento 77%, P.E.=100°C/5 mmHg. Calc para C₇H₁₂BrNO: C 40,79, H 5,83, N 6,80 Obtido: C 41,52, H 5,86, N 6,53 RMN de ¹H (300 MHz) δ 5,56 (s largo; 0,28H; H-C(2)-Z); 4,90 (s largo; 0,72H; H-C(2)-E); 3,86 (s; 0,84H; H-C(7)-Z); 3,84(s; 2,21H; H-C(7)-E); 3,09 (dm; 14,8; 0,74H; Heq-C(6)-E); 2,64 (ddd; J=14,1; 14,1; 4,9; 0,28H; Hax-C(6)-Z); 2,32-2,21 (m; 2H); 1,98-1,82 (m; 3H); 1,69-1,64 (m; 1H); 1,48-1,2(m; 1H)
(Inédito)

2-bromo-cicloexanona⁵¹

Adicionou-se em um balão de 250 ml de 3 bocas, 7,5g (0,077 mol) de cicloexanona e 80,0 ml de água, Adicionou-se através do funil de adição 4,0 ml de bromo (~0,077 mol) mantendo-se o meio reacional sob agitação magnética. A reação se deu à temperatura ambiente, o meio permaneceu sob agitação até a descoloração se completar. Separou-se a bromo-cicloexanona da fase aquosa, e esta foi submetida a extração com hexano. Misturou-se a fase orgânica com a cetona bruta e lavou-se duas vezes com água, uma vez com solução diluída de bicarbonato de sódio e duas vezes com solução saturada de cloreto de sódio. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, filtrou-se, evaporou-se o solvente e a cetona bruta foi destilada a 70°C/0,6 mmHg (lit⁵¹= 83°C/ 6 mmHg). Obteve-se 7,5 g de produto, 55,1%.

O-metil oxima da 2-metóxi-cicloexanona (4)

Partiu-se de 7,3 g (0,051 mol) de 2-metóxi-cicloexanona e de 6,0 g de NH₂OCH₃.HCl segundo método 1. Rendimento= 65%, P.E..= 70°C/20 mmHg. Calc para C₈H₁₅NO₂: C 61,15; H 9,55; N 8,92; Obtido: C 61,05; H 9,50; N 8,87 RMN de ¹H (300 MHz) δ 4,74 (s largo; 0,06H; H-C(2)-Z); 3,86 (s; 2,8H; H-C(7)-E); 3,81 (s; 0,21H; H-C(7)-Z); 3,70 (dd; 3,1; 3,1; 0,94H; H-C(2)-E); 3,25(s; 3H; OCH₃); 2,97 (ddd; J=13,8; 3,6; 3,6; 1H; Heq-C(6)-E); 2,05-1,92 (m; 2H); 1,85-1,70 (m; 2H); 1,64-1,49 (m; 2H); 1,45-1,25 (m; 1H) (Inédito)

2-Metóxi-cicloexanona⁵²

Dissolveu-se em 40,0 ml de etanol, 7,2 g (0,054 mol) de 2-cloro cicloexanona e resfriou-se a solução em banho de sal e gelo. Dissolveu-se 6,0 g (0,086 mol) de cloreto de hidroxilamônia em 30,0 ml de água, adicionou-se gelo aumentando o volume a 50 ml de solução que foi adicionada de uma só

vez a solução da cetona. O meio reacional permaneceu sob agitação por duas horas.

Adicionou-se diretamente ao meio reacional cerca de 100 ml de diclorometano e a oxima formada foi extraída do meio. Lavou-se com duas frações de água, secou-se com MgSO_4 , filtrou-se o secante e rotoevaporou-se o solvente sem aquecimento do balão. Obteve-se 8,0 g de um líquido cujo espectro de infravermelho revelou as bandas características da função oxima e a ausência da banda de carbonila.

Preparou-se uma solução de metóxido de sódio em metanol pela adição de Sódio metálico a 100,0 ml de metanol absoluto. Dissolveu-se a oxima em cerca de 10,0 ml de metanol e adicionou-se esta solução de oxima sobre a solução de metóxido de sódio. Após o término da adição o meio reacional foi aquecido brandamente por alguns minutos.

Adicionou-se cerca de 10,0 ml de ácido acético ao meio reacional e rotoevaporou-se o metanol. O resíduo foi dissolvido em diclorometano e lavado com água, secou-se com MgSO_4 .

O óleo obtido foi misturado com 10,0 ml de acetona 20,0 ml de água e 10,0 ml de HCl concentrado e deixado sob agitação por seis horas à temperatura ambiente. No final da hidrólise o produto foi extraído com diclorometano, lavado com água, seco, e submetido a destilação. A metóxi-cicloexanona destilou a $70^\circ\text{C}/15\text{ mmHg}$ ($\text{lit}^{52} = 70\text{-}72^\circ\text{C}/12\text{ mmHg}$). Obteve-se 3,38 g, 49%. Teor de 85% segundo cromatografia gasosa.

A 2-metóxi-cicloexanona foi purificada em coluna de sílica usando-se uma mistura de hexano e acetona na proporção em volume de 15 para 1.

O-metil oxima da 2-metiltio-cicloexanona (5)

Partiu-se de 2,7 g (0,0187 mol) de 2-metiltio-cicloexanona e de 2,4 g (0,029 mol) de $\text{NH}_2\text{OCH}_3\cdot\text{HCl}$ segundo método 1. Rendimento = 68%, P.E. = $80^\circ\text{C}/10\text{ mmHg}$. Calc para $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NOS}$: C 55,49; H 8,67; N 8,09; Obtido: C 55,35; H 8,51; N 7,95 RMN de ^1H (300 MHz) δ 4,55 (s largo; 0,35H; H-C(2)-Z); 3,83 (s; 1,9H; H-C(7)-E); 3,78 (s; 1,1H; H-C(7)-Z); 3,41 (dd; $J=3,6, 3,6$; 0,65H;

H-C(2)-E); 2,99 (dm; 14,5; 0,65H; Heq-C(6)-E); 2,61 (ddd; J=13,8; 13,8; 4,9; 0,38H; Hax-C(6)-Z); 2,32-2,15 (m; 1H); 2,03 (s; 2H; SCH₃), 2,01-1,90 (m; 1H); 1,88-1,65 (m; 3H); 1,64-1,52 (m; 1H); 1,49-1,32 (m; 1H)

(Inédito)

2-Metiltio-cicloexanona

(Método adaptado da referência 53)

Em um balão de 250 ml de 3 bocas munido de condensador de refluxo, protegido na saída com um tubo secante, funil de adição e agitação magnética foram adicionados 70,0 ml de etanol absoluto. Adicionou-se gradualmente 2,65 g de sódio metálico (0,12 mol) e deixou-se reagir. Adicionou-se de uma proveta resfriada 6,65 ml (0,12 mol, $d_4^{20} = 0,866$ g/ml) de metanotiol de uma vez à solução de etóxido de sódio. Dissolveu-se 15,0 g (0,113 mol) de cloro-cicloexanona em 80,0 ml de hexano e adicionou-se gota à gota a solução de metanotiolato de sódio. Ocorreu precipitação imediata de NaCl, após o término da adição aqueceu-se o meio sob agitação a 50 °C por 30 minutos. Adicionou-se 100,0 ml de hexano e 100,0 ml de água ao meio reacional, o sal se dissolveu. Separou-se as fases e a fase orgânica foi lavada 3 vezes com água e depois seca com sulfato de sódio anidro. Filtrou-se o secante, rotoevaporou-se o solvente e destilou-se o produto obtido a 85-90°C/ 5 mmHg (lit⁵⁴ = 45°C/ 0,1 mmHg). Foram obtidas 10,0 g de produto, 61,4%. Analizou-se por C.G.

O-metil oxima da 2-dimetilamino-cicloexanona (6)

Dissolveu-se 3,0g (0,014 mol) da O-metil oxima da 2-bromo-cicloexanona em 40,0 ml de etanol, adicionou-se 7,0 g de cloreto de dimetilamônia e 6,0 g de carbonato de sódio. Manteve-se a mistura sob refluxo por 4 horas. Adicionou-se 100,0 ml de água e extraiu-se o produto com

diclorometano, lavou-se com água, secou-se com sulfato de sódio anidro, filtrou-se o secante, e eliminou-se o solvente no rotoevaporador. O líquido obtido foi destilado bulbo a bulbo e obteve-se 2,0 g de destilado. O produto foi então purificado por cromatografia de coluna usando-se como eluente uma mistura de 12 partes de hexano para 1 parte de acetona. As frações puras no isômero E foram reunidas, o solvente foi eliminado, e obteve-se 0,63 g da (E)-O-Metil oxima da 2-dimetilamino-cicloexanona. Foi obtida também uma fração pura de isômero Z.

Composto inédito.

Calc para $C_9H_{18}N_2O$: C 63,53; H 10,59; N 16,47; Obtido: C 63,42; H 10,34; N 16,26 RMN de 1H (300 MHz) isômero E δ 3,83 (s; 3H; H-C(7)); 2,95 (ddd; 12,4; 3,9; 3,9; 1H; Heq-C(6)); 2,58 (dd; 3,3; 3,3; 1H; H-C(2)); 2,2 (s; 6H; NCH_3); 2,17-1,97 (m; 2H); 1,87-1,7 (m; 2H); 1,54-1,36 (m; 3H); RMN de 1H (300 MHz) isômero Z δ 3,80 (s; 3H; H-C(7)); 3,56 (dd; 2,8; 2,8; 1H; H-C(2)); 2,46 (ddd; 13,4; 13,4; 5,3; 1H; Hax-C(6)); 2,19 (s; 6H; NCH_3); 2,12-2,0 (m; 2H); 1,96-1,89 (m; 1H) 1,80-1,70 (m; 1H) 1,52-1,27 (m; 3H).

O-metil oxima da cicloexanona (7)⁵⁵

Partiu-se de 6,0 g (0,061 mol) de cicloexanona e de 5,1 g de cloreto de hidroxilamônia segundo método 1. Rendimento = 84%, P.E.= 59-60°C/ 29 mmHg (lit⁵⁵ = 50 -51,5°C / 12 mmHg). Calc para $C_7H_{13}NO$: C 66,14; H 10,24; N 11,02; Obtido: C 66,04; H 10,16; N 10,96 RMN de 1H (300 MHz) δ 3,80 (s; 3H; H-C(7)); 2,44 (dd; 6,4; 6,4; 2H; H-C(6)); 2,19 (dd; 6,3; 6,3; 2H; H-C(2)); 1,69-1,57 (m; 6H)

Oxima da 2-fluoro-cicloexanona (8)

Partiu-se de 2,1 g (0,0178 mol) de 2-fluoro-cicloexanona e 2,0 g (0,025 mol) de sulfato de hidroxilamônia. Rendimento (após cromatografia em coluna ($CHCl_3$)) = 51,4%, óleo. Calc para $C_6H_{10}FNO$: C 54,96; H 7,63; N 10,69; Obtido: C 54,52; H 7,49 N 10,40 RMN de 1H (200 MHz) δ 9,77 (s largo; 1H; NOH); 6,01 (d; J_{H-F} =48,5 Hz; 0,06H; H-C(2)-Z); 4,99 (ddd; J_{H-F} =48,9 Hz; 4,2;

2,7; 0,94H; H-C(2)-E); 3,05 (ddd; 14,7; 3,7; 3,7; 0,96H; Heq-C(6)-E); 2,30-2,14 (m; 2H); 1,86-1,35 (m; 5H)

(Inédito)

A preparação da 2-fluoro-cicloexanona está descrita nas páginas 116 – 118.

Oxima da 2-cloro-cicloexanona (9)

Partiu-se de 10,0 g (0,075 mol) de 2-cloro-cicloexanona e de 6,8 g (0,097 mol) de cloreto de hidroxilamônia segundo método 2. Rendimento = 83%, P.F.= 78-80°C (lit⁵⁶= 78-79°C). RMN de ¹H (300 MHz) δ 9,10 (s largo; 1H; NOH); 5,61 (s largo; 0,17H; H-C(2)-Z); 4,70 (dd; 3,0; 3,0; 0,83H; H-C(2)-E); 3,08 (ddd; 14,7; 4,5; 3,6; 0,8H; Heq-C(6)-E); 2,58 (ddd; 14,1; 14,1; 4,8; 0,19H; Hax-C(6)-Z); 2,30 (ddd; 14,6; 12,9; 5,4; 1H; Hax-C(6)-E); 2,18-2,10 (m; 1H); 2,00-1,80 (m; 3H); 1,67-1,62 (m; 1H); 1,46-1,38 (m; 1H)

Oxima da 2-bromo-cicloexanona (10)

Partiu-se de 5,5 g (0,031 mol) de 2-bromo-cicloexanona e de 2,9 g (0,034 mol) de sulfato de hidroxilamônia segundo método 2. Rendimento = 64,3%, P.F.= 86-88°C (lit⁵⁶= 87-89°C). Calc para C₆H₁₀BrNO: C 37,49; H 5,20; N 7,29; Obtido: C 37,20; H 4,90; N 7,12. RMN de ¹H (300 MHz) δ 5,67 (s largo; 0,3H; H-C(2)-Z); 4,90 (s largo; 0,7H; H-C(2)-E); 3,17 (dm; 15,0; 0,7H; Heq-C(6)-E); 2,69 (ddd; 14,1; 14,1; 4,8; 0,3H; Hax-C(6)-Z); 2,34 (ddd; 14,6; 12,6; 5,6; 1H; Hax-C(6)-E); 2,26-2,22 (m; 0,7H); 2,18-2,15 (m; 0,3H); 2,02-1,83 (m; 3H); 1,70-1,65 (m; 1H); 1,47-1,35 (m; 1H)

A preparação da 2-bromo-cicloexanona está descrita na página 120.

Oxima da 2-metóxi-cicloexanona (11)

Partiu-se de 2,1 g (0,0164 mol) de 2-metóxi-cicloexanona e de 1,6 g (0,023 mol) de cloreto de hidroxilamônia segundo método 2. Rendimento =

76,7%, óleo. Calc para $C_7H_{13}NO_2$: C 58,74; H 9,09; N 9,79; Obtido: C 58,01; H 8,86; N 9,32. RMN de 1H (300 MHz) δ 9,79 (s largo; 1H; NOH); 4,88 (s largo; 0,11H; H-C(2)-Z); 3,75 (dd; 3,3; 3,3; 0,89H; H-C(2)-E); 3,29 (s; 0,35H; OCH_3 -Z); 3,26 (s; 2,8H; OCH_3 -E); 3,05 (ddd; 14,6; 3,8; 3,8; 0,9H; Heq-C(6)-E); 2,36 (ddd; 13,7; 13,7; 5,1; 0,16H; Hax-C(6)-Z); 2,20 (dm; 14,7; 0,16H; Heq-C(6)-Z); 2,11-2,00 (m; 2H, Hax-C(6) + Heq-C(3)); 1,90-1,35 (m; 5H)

Oxima da 2-metiltio-cicloexanona (12)

Partiu-se de 3,3 g (0,023 mol) de 2-metiltio-cicloexanona e de 2,0 g (0,029 mol) de cloreto de hidroxilamônia segundo método 2. Rendimento = 32,4%, P.F. = 71 -72°C. Calc para $C_7H_{13}NOS$: C 52,83; H 8,17; N 8,80. Obtido: C 52,98; H 7,90; N 8,65. RMN de 1H (300 MHz) δ 9,19 (s; 1H; OH); 4,66 (s largo, 0,27H, H-C(2)-Z); 3,43 (dd; 4,0; 4,0; 0,73H; H-C(2)); 3,02 (ddd; 14,6; 4,0; 4,0; 0,73H; Heq-C(6)); 2,63 (ddd, 13,9; 13,9; 5,0; 0,27H; Hax-C(6)-Z); 2,37 (ddd; J=14,6; 12,5; 5,4 ; 0,73H; Hax-C(6)-E) ; 2,19 (dm; 14,0; 0,27H; Heq-C(6)-Z); 2,08 (s; 0,8H; SCH_3 -Z); 2,02 (s; 2,2H; SCH_3 -E); 1,93 -2,00 (m; 2H); 1,74-1,87 (m; 2H); 1,57-1,62 (m; 1H); 1,41-1,47 (m; 1H)

(Inédito)

A preparação da 2-metiltio-cicloexanona está descrita na página 122.

Oxima da 2-dimetilamino-cicloexanona (13)

Dissolveu-se 6,4 g (0,048 mol) de cloro-cicloexanona em 30,0 ml de etanol, resfriou-se a solução em banho de gelo e adicionou-se 4,0g (0,05 mol) de cloreto de hidroxilamônia dissolvido em 20,0 ml de água. A mistura permaneceu sob agitação por 40 minutos, depois o meio reacional foi extraído com éter, lavado com água e seco com sulfato de magnésio anidro, o secante foi filtrado. A solução obtida de oxima da cloro cicloexanona foi adicionada à uma solução de dimetilamina anidra em éter (5,0 g (0,11 mol) em 50 ml de éter). Lavou-se o meio reacional com água, secou-se com sulfato de sódio anidro, filtrou-se o secante, e evaporou-se o solvente. Foram obtidos 4,0 g de

cristais, 53,4%. P.F.=119-121°C (lit⁵⁷ = 120-121°C). RMN de ¹H (300 MHz) δ 3.01 (ddd; J=13,5, 3,4, 3,4, 1H, Heq-C(6)), 2.63 (dd; J= 3,4, 3,4, 1H, Heq-C(2)), 2.21 (s; 6H; NCH₃) 2.09-2.19 (m; 2H), 1.77-1.85 (m; 2H), 1.39-1.58 (m; 3H).

Oxima da cicloexanona (14)

Adicionou-se a 50,0 ml de água, 20,0 g (0,20 mol) de cicloexanona e 18,40 g (0,22 mol.) de sulfato de hidroxilamônia. Deixou-se o sistema sob agitação e neutralizou-se o ácido liberado na reação com 9,5 g de carbonato de sódio. Filtrou-se os cristais obtidos e lavou-se com água. Os cristais foram secos a vácuo sobre CaCl₂. Foram obtidos 20,8 g de oxima da cicloexanona com um rendimento de 90,4%. P.F. = 88° C (lit⁵⁸= 89-90° C).

O-metil oxima de *cis*-2-cloro-4-*t*-tercio-butil-cicloexanona (15)

Partiu-se de 1,1 g (5,8 mmol) de *cis*-2-cloro-4-*t*-tercio-butil-cicloexanona e de 0,8 g (9,2 mmol) de NH₂OCH₃.HCl segundo método 1. Rendimento = 87%, P.F.= 40-49°C. Calc para C₁₁H₂₀ClNO: C 60,69; H 5,19; N 6,44; Obtido: C 60,77; H 4,97; N 6,26. RMN de ¹H (300 MHz) δ 4,46 (dd; 10,8; 5,1; 1H; H-C(2)); 3,91 (s; 3H; H-C(7)); 3,31 (dm; 15,3; 1H; Heq-C(6)); 2,43 (m; 1H; Heq-C(3)); 1,90-1,74 (m; 2H); 1,65 (ddd; 12,7; 11,2; 11,2; 1H; Hax-C(3)); 1,41- 1,25 (m; 2H); 0,89 (s; 9H; C(CH₃)₃)

(Inédito)

***Cis* e *trans*-2-cloro-4-*t*-tercio-butil-cicloexanona⁵⁹**

Foram dissolvidos em 50 ml de ácido acético 20,0 g (0,13 mol) de 4-*t*-tercio-butil-cicloexanona, o balão foi resfriado em banho de água e gelo e foram adicionados gradualmente 220 ml de uma solução 0,594 M de cloro em ácido acético (0,131 mol de Cl₂). A cloração foi imediata. Ao final da adição, a

ausência de cloro foi testado com papel de filtro embebido de uma solução de iodeto de potássio. Uma análise por cromatografia de camada delgada mostrou a presença de 3 manchas. O solvente foi parcialmente eliminado no rotoevaporador e depois foi adicionado água e éter. A fase orgânica foi lavada com água e depois com uma solução de bicarbonato de sódio. O éter foi seco com sulfato de sódio anidro e eliminado.

O produto obtido foi destilado a pressão reduzida e fracionado. Primeiramente obteve-se uma fração a 53-60°C, depois uma fração a 70-75°C e uma última fração a 90-115°C / 0,2 mmHg. Estas frações foram analisadas por cromatografia de camada delgada e nenhuma delas estava pura. Os espectros de infravermelho dessas frações em CCl₄ mostraram que a mais volátil apresentava um máximo em 1720 cm⁻¹ com um ombro em 1740 cm⁻¹ e a menos volátil mostrava apenas uma absorção em 1740 cm⁻¹. A fração correspondente a *cis*-4-tercio-butil-2-clorocicloexanona cristalizou totalmente no freezer, e a fração da *trans* cristalizou parcialmente. Foram obtidos 9,97 g da *cis*-2-cloro-4-tercio-butil-cicloexanona (P.F. = 55 - 57°C, lit⁶⁰=58,5 -59,5°C) e 7,9 g da *trans*-2-cloro-4-tercio-butil-cicloexanona .

O-metil oxima de *cis*-2-bromo-4-tercio-butil-cicloexanona (16)

Partiu-se de 2,0 g (0,009 mol) de *cis*-2-bromo-4-tercio-butil-cicloexanona e 2,0 g (0,024 mol) de NH₂OCH₃.HCl segundo método 1.

Rendimento = 76 %, P.F. = 55 - 63°C. Calc para C₁₁H₂₀BrNO: C 50,40; H 7,64; N 5,34; Obtido: C 50,16; H 7,31; N 5,07. RMN de ¹H (300 MHz) δ 4,62 (dd; 9,8; 5,7; 1H; H-C(2)); 3,90 (s; 3H; H-C(7)); 3,20 (ddd; 15,4; 4,6; 2,6; 1H; Heq-C(6)); 2,57-2,49 (m; 1H; Heq-C(3)); 2,01-1,82 (m; 3H); 1,46-1,28 (m; 2H); 0,88 (s; 9H; C(CH₃)₃)

(Inédito)

Cis e *trans*-2-bromo-4-tercio-butil-cicloexanona⁶¹

Em um balão de 3 bocas, munido de funil de adição e condensador de refluxo, dissolveu-se 10,0g (0,065 mol) de 4-tercio-butil cicloexanona em 40,0 ml de ácido acético e adicionou-se 30,0 ml de água.

Adicionou-se através do funil, 3,5 ml (0,065 mol) de bromo gota à gota sobre a solução da cetona à temperatura ambiente sob agitação.

Ao final da adição, o balão foi aquecido com um banho de água até descoloração completa, o que levou cerca de 15 minutos.

Extraiu-se o produto com diclorometano (2x100 ml) e lavou-se duas vezes com água, uma vez com solução diluída de bicarbonato de sódio e uma vez com solução saturada de cloreto de sódio. Secou-se com MgSO_4 . Filtrou-se o secante e rotoevaporou-se o solvente. Destilou-se o óleo remanecente a 100 -120°C/ 1,5 mmHg recolhendo o destilado em 3 frações.

A fração que foi coletada por último, que é essencialmente uma mistura de *cis* e *trans* 2-bromo-4-tercio-butil cicloexanona, foi separada em coluna de sílica usando-se hexano:acetona 15:1 como eluente. Obteve-se frações enriquecidas com teores da ordem de 93% da *trans* e da *cis* cetona (Por C.G.).

O-metil oxima de *cis*-2-metóxi-4-tercio-butil-cicloexanona (17)

Partiu-se de 0,9 g (0,004 mol) de *cis*-2-metóxi-4-tercio-butil-cicloexanona e 1,0 g (0,012 mol) de $\text{NH}_2\text{OCH}_3\cdot\text{HCl}$ segundo método 1.

Rendimento = 55 %, óleo. Calc para $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}_2$: C 67,60; H 10,80; N 6,57 ;
Obtido: C 67,22; H 10,58; N 6,33. RMN de ^1H (200 MHz) δ 3,90 (s; 3H; H-C(7)); 3,75 (dd; 9,6; 5,1; 1H; H-C(2)); 3,47 (s; 3H; OCH_3); 3,19 (ddd; 15,4; 4,4; 2,9; 1H; Heq-C(6)); 2,30-2,22 (m; 1H; Heq-C(3)); 1,86-1,61 (m; 2H); 1,43-1,12 (m; 3H); 0,88 (s; 9H; $\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

(Inédito)

***Cis* e *trans*-2-metóxi-4-tercio-butil-cicloexanona**

(Método adaptado da referência 52)

O produto bruto da preparação da *trans*-2-metóxi-4-tercio-butil-cicloexanona oxima foi misturado a 20,0 ml de água, 15,0 ml de ácido clorídrico e 10,0 ml de acetona. Deixou-se sob agitação por cinco horas. Extraiu-se o produto com diclorometano, lavou-se 3 vezes com água, secou-se com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se o secante, eliminou-se o solvente e

purificou-se em coluna de sílica usando-se clorofórmio como eluente. As frações puras foram reunidas. Obteve-se frações enriquecidas nos dois isômeros.

O-metil oxima de *cis*-2-metiltio-4-tercio-butil-cicloexanona (18)

Partiu-se de 0,4 g (0,002 mol) de uma mistura de *cis* (80%) e *trans* (18%)-2-metiltio-4-tercio-butil-cicloexanona e 0,5 g (0,006 mol) de $\text{NH}_2\text{OCH}_3\cdot\text{HCl}$ segundo método 1. Rendimento = 86%, óleo. Calc para $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NOS}$: C 62,88; H 10,04; N 6,11; Obtido: C 62,55; H 9,82; N 5,88. RMN de ^1H (300 MHz) δ 3,87 (s; 3H; H-C(7)); 3,28 (dd; 9,6; 5,7; 1H; H-C(2)); 3,12 (dm; 15,0; 1H; Heq-C(6)); 2,35-2,29 (m; 1H; Heq-C(3)); 2,13 (s; 3H; SCH_3); 1,95-1,80 (m; 2H); 1,40-1,25 (m; 3H); 0,88 (s; 9H; $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) (Inédito)

***Cis* e *trans*-2-metiltio-4-tercio-butil-cicloexanona**

(método adaptado da referência 53)

Em um balão de 3 bocas de 100 ml, munido de agitação magnética e funil de adição, foram adicionados 15,0 ml de etanol e 1,0 g de KOH (0,018 mol). Após dissolução da base, adicionou-se de uma vez 1,6 ml (0,029 mol) de metanotiol (Através de uma proveta de 5 ml resfriada em um banho de gelo que recebeu o metanotiol de um cilindro resfriado).

4,0 g (0,017 mol) de uma mistura de *cis* e *trans*-2-bromo-4-tercio-butil cicloexanona foram dissolvidas em 20,0 ml de etanol e adicionadas através do funil de adição à solução do metanotiolato de potássio. A precipitação de KBr é imediata com algum desprendimento de calor, deixou-se sob agitação por 10 minutos. Adicionou-se 50,0 ml de água e extraiu-se o produto com diclorometano, lavou-se com água e uma vez com solução de NaOH, e novamente com água. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro. O secante foi filtrado e o solvente evaporado. O produto bruto foi purificado em coluna de sílica usando-se uma mistura de hexano e acetona

20:1. Obteve-se frações enriquecidas no isômero *cis* (80% *cis*, 18% *trans*) e frações enriquecidas no isômero *trans* (96% *trans*, 2,8% *cis*) (Análise por CG).

Oxima de *cis*-2-cloro-4-*t*ércio-butil-cicloexanona (19)

Partiu-se de 2,5 g (0,013 mol) de *cis*-2-cloro-4-*t*ércio-butil-cicloexanona e de 1,3 g (0,018 mol) de cloreto de hidroxilamônia segundo método 2. Rendimento = 93%, P.F.= 133-134°C (lit²⁹ =135°C). Calc para C₁₀H₁₈ClNO: C 58,97; H 8,84; N 6,88; Cl 17,44 Obtido: C 59,31; H 8,72; N 7,11; Cl 17,1. RMN de ¹H (500 MHz) δ 9,34 (s; 1H; NOH); 4,48 (dd; 11,9; 5,1; 1H; Hax-C(2)); 3,52 (ddd; 14,9; 4,3; 2,7; 1H; Heq-C(6)); 2,46 (m; 1H; Heq-C(3)); 1,94 (m; 1H; Heq-C(5)); 1,74 (ddd; 13,1; 13,1; 5,3; 1H; Hax-C(6)); 1,63 (ddd; 12,2; 12,2; 12,2; 1H; Hax-C(3)); 1,40 (dddd; 12,2; 12,2; 2,9; 2,9; 1H; Hax-C(4)); 1,23 (m; 1H; Hax-C(5)); 0,90 (s; 9H; C(CH₃)₃).

A preparação da *cis*-2-cloro-4-*t*ércio-butil-cicloexanona está descrita na página 126.

Oxima de *cis*-2-bromo-4-*t*ércio-butil-cicloexanona (20)

Partiu-se de 3,0 g (0,013 mol) de *cis*-2-bromo-4-*t*ércio-butil-cicloexanona e 2,0 g (0,025 mol) de sulfato de hidroxilamônia. Rendimento = 90%, P.F.= 102-103 °C. Calc para C₁₀H₁₈BrNO: C 48,40; H 7,26; N 5,65; Obtido: C 48,27; H 7,15; N 5,37. RMN de ¹H (300 MHz) δ 4,98 (s largo; 0,64H; Heq-C(2)-*Trans*-oxima); 4,60 (dd; 12,0; 5,1; 1H; H-C(2)); 3,49 (ddd; 14,7; 4,1; 2,6; 1H; Heq-C(6)); 3,27 (dm; 15,0; 0,70H; Heq-C(6)- *Trans*-oxima); 2,56 (m; 1H; Heq-C(3)); 2,34-2,22 (m; 1,4 H); 1,98-1,65 (m); 1,41-1,10 (m; 2H); 0,89 (s; 9H; C(CH₃)₃).
(Inédito)

A preparação da *cis*-2-bromo-4-*t*ércio-butil-cicloexanona está descrita na página 127.

Oxima de *cis*-2-metóxi-4-térccio-butil-cicloexanona (21)

Partiu-se de 1,0 g (0,005 mol) de *cis*-2-metóxi-4-térccio-butil-cicloexanona e 0,8 g de cloreto de hidroxilamônia segundo método 2. Rendimento = 65% , P.F.= 146-148°C. Calc para C₁₁H₂₁NO : C 66,33; H 10,55; N 7,03; Obtido: C 66,01; H 10,39; N 6,88. RMN de ¹H (300 MHz) δ 3,76 (dd; 9,8; 5,3; 1H; H-C(2)); 3,46 (s; 3H; OCH₃); 3,32 (ddd; 15,0; 4,1; 2,7; 1H; Heq-C(6)); 2,30-2,24 (m; 1H; Heq-C(3)); 1,87-1,82 (m; 1H); 1,73-1,62 (m; 2H); 1,34-1,18 (m; 2H); 0,89 (s; 9H; C(CH₃)₃).

(Inédito)

A preparação da *cis*-2-metóxi-4-térccio-butil-cicloexanona está descrita na página 128

Oxima de *cis*-2-metiltio-4-térccio-butil-cicloexanona (22)

Partiu-se de 1,3 g (0,007 mol) de uma mistura de *cis*- e *trans*-2-metiltio-4-térccio-butil-cicloexanona segundo método 2. Rendimento = 0,1 g, P.F.= 149-154°C. Calc para C₁₁H₂₁NOS: C 61,39; H 9,77; N 6,51; Obtido: C 61,51; H 9,58; N 6,35 RMN de ¹H (300 MHz) δ 9,7 (s; 1H; NOH); 3,41 (ddd; 14,5; 4,2; 2,7; 1H; Heq-C(6)); 3,30 (dd; 11,1; 5,1; 1H; H-C(2)); 2,36-2,27 (m; 2H); 2,14 (s; 3H; SCH₃); 1,95-1,89 (m; 1H); 1,80 (m; 1H; Hax-C(6)); 1,40-1,22 (m; 2H); 0,89 (s; 9H; C(CH₃)₃).

(Inédito)

A preparação de *cis* e *trans*-2-metiltio-4-térccio-butil-cicloexanona está descrita na página 129.

Oxima da 4-térccio-butil-cicloexanona (23)

Partiu-se de 1,0 g de 4-térccio-butil-cicloexanona segundo método 2. Rendimento = 84%, P.F.= 135 -136°C (lit⁶²= 133°C). RMN de ¹H (200 MHz) δ 3,36 (d; 14,7; 1H; Heq-C(6)); 2,43 (d; 14,7; 1H; Heq-C(2)); 2,14-1,89 (m; 3H); 1,77-1,61 (m; 1H; Hax-C(6)); 1,28-1,10 (m; 4H); 0,87 (s; 9H; C(CH₃)₃),

O-metil oxima da *trans*-2-cloro-4-*ter*cio-butil-cicloexanona (24)

Partiu-se de 0,85 g (0,0045 mol) de *trans*-2-cloro-4-*ter*cio-butil-cicloexanona e 0,75 g (0,009 mol) de $\text{NH}_2\text{OCH}_3\cdot\text{HCl}$ segundo método 2. Rendimento = 74 % , óleo. Calc para $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{ClNO}$: C 60,69; H 5,19; N 6,44; Obtido: C 60,81; H 5,05; N 6,15 RMN de ^1H (300 MHz) δ 5,53 (s largo; 0,14H; H-C(2)-Z); 4,77 (s largo; 0,86H; H-C(2)-E); 3,87 (s; H-C(7)-Z); 3,85 (s; 2,6H; H-C(7)-E); 3,15 (dm; 14,7; 0,88H; Heq-C(6)-E); 2,56 (ddd; 14,7; 13,8; 4,5; 0,16H; Hax-C(6)-Z); 2,33 (dm; 14,7; 0,13H; Heq-C(6)-Z); 2,25 (dddd; 14,1; 2,7; 2,7; 2,7; 0,86H; Heq-C(3)-E); 2,14 (ddd; 14,7; 13,8; 5,4; 0,86H; Hax-C(6)-E); 1,93 (m; 0,86H; Heq-C(5)-E); 1,85 (dddd; 12,3; 12,3; 2,7; 2,7; 1H; Hax-C(4)-E); 1,67 (ddd; 13,5; 11,5; 3,6; 1H; Hax-C(3)-E); 1,20-1,05 (m; 1H; Hax-C(5)); 0,88 (s; 9H; $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

(Inédito)

A preparação da *trans*-2-cloro-4-*ter*cio-butil-cicloexanona está descrita na página 126.

O-metil oxima da *trans*-2-bromo-4-*ter*cio-butil-cicloexanona (25)

Partiu-se de 2,4 g (0,01 mol) de *trans*-2-bromo-4-*ter*cio-butil-cicloexanona e 2,0 g (0,023 mol) de $\text{NH}_2\text{OCH}_3\cdot\text{HCl}$ segundo método 1. Rendimento = 45 % , óleo. Calc para $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{BrNO}$: C 50,40; H 7,64; N 5,34; Obtido: C 50,67; H 7,38; N 5,08. RMN de ^1H (300 MHz) δ 5,60 (s largo; 0,27 H; H-C(2)-Z); 4,98 (s largo; 0,72 H; H-C(2)-E); 3,86 (s; 0,92 H; H-C(7)-Z); 3,84 (s; 2,04 H; H-C(7)-E); 3,15 (dm; 14,7; 0,72H; Heq-C(6)-E); 2,66 (m; 0,27H; Hax-C(6)-Z); 2,4-2,1 (m; 2H); 1,95-1,60 (m; 3H); 1,21-1,00 (m; 1H); 0,88 (s; 9H; $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

(Inédito)

A preparação da *trans*-2-bromo-4-*ter*cio-butil-cicloexanona está descrita na página 127.

O-metil oxima da *trans*-2-metóxi-4-térccio-butíliciclohexanona (26)

Partiu-se de 0,080 g (0,46 mmol) de *trans*-2-metóxi-4-térccio-butíliciclohexanona e 0,1 g (1,2 mmol) de $\text{NH}_2\text{OCH}_3\cdot\text{HCl}$ segundo método 1.

Rendimento = 73%, óleo. Calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}_2$: C 67,60; H 10,80; N 6,57; Obtido: C 67,42; H 10,57; N 6,29. RMN de ^1H (300 MHz) δ 3,87 (s; 3H; H-C(7)); 3,76 (dd; 3,0; 2,7; 1H; H-C(2)); 3,24 (s; 3H; OCH_3); 3,11 (ddd; 13,0; 3,0; 3,0; 1H; Heq-C(6)); 2,17 (m; 1H; Heq-C(3)); 1,95-1,80 (m; 2H); 1,78-1,58 (m; 2H); 1,40-1,20 (m; 1H); 0,88 (s; 9H; $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

A preparação da *trans*-2-metóxi-4-térccio-butíliciclohexanona está descrita na página 128.

(Inédito)

O-metil oxima da *trans*-2-metiltio-4-térccio-butíliciclohexanona (27)

Partiu-se de 1,7 g (0,009 mol) de *trans*-2-metiltio-4-térccio-butíliciclohexanona e 1,5 g (0,018 mol) de $\text{NH}_2\text{OCH}_3\cdot\text{HCl}$ segundo método 1.

Rendimento = 84 %, óleo. Calc para $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NOS}$: C 62,88; H 10,04; N 6,11; Obtido: C 62,79; H 9,81; N 6,02 RMN de ^1H (300 MHz) δ 4,58 (s largo; 0,34H; H-C(2)-Z); 3,84 (s; 2H; H-C(7)-E); 3,79 (s; 1H; H-C(7)-Z); 3,46 (dd; 4,2; 2,1; 0,66H; H-C(2)-E); 3,11 (dm; 14,7; 0,66H; Heq-C(6)-E); 2,64 (ddd; 14,2; 14,2; 4,6; 0,35 H; Hax-C(6)-Z); 2,22 (ddd; 14,2; 14,2; 5,1; 1H; Hax-C(6)-E); 2,13-1,80 (m; 2H); 2,04 (s; SCH_3 -Z); 2,03 (s; SCH_3 -E); 1,71-1,50 (m; 2H); 1,21-1,05 (m; 1H); 0,86 (s; 9H; $\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

(Inédito)

A preparação da *trans*-2-metiltio-4-térccio-butíliciclohexanona está descrita na página 129.

Oxima da *trans*-2-cloro-4-*t*ércio-butil-cicloexanona (28)

Partiu-se de 1,1 g (5,8 mmol) de *trans*-2-cloro-4-*t*ércio-butil-cicloexanona e 0,65 g (9,3 mmol) de cloreto de hidroxilamônia segundo método 2. Rendimento = 79%, óleo (lit²⁹=88 -93°C), Calc para C₁₀H₁₈ClNO: C 58,97; H 8,84; N 6,88; Obtido: C 59,40; H 8,52; N 6,47 RMN de ¹H (300 MHz) δ 5,64 (s largo; 0,22 H; H-C(2)-Z); 4,78 (s largo; 0,77H; H-C(2)-E); 3,26 (dm; 15,0; 0,77H; Heq-C(6)-E); 2,59 (ddd; 13,8; 13,8; 4,8; 0,21 H; Hax-C(6)-Z); 2,35 (dm; 14,1; 0,21H; Heq-C(6)-Z); 2,25 (dddd; 14,1; 2,7; 2,7; 2,7; 0,78H; Heq-C(3)-E); 2,17 (ddd; 14,4; 13,5; 5,4; 0,74H; Hax-C(6)-E); 1,97-1,91 (m; 1H); 1,88-1,59 (m; 2H); 1,22-1,10 (m; 1,5H); 0,88 (s; 9H; C(CH₃)₃)

A preparação da *trans*-2-cloro-4-*t*ércio-butil-cicloexanona está descrita na página 126.

Observação: Este composto foi obtido como um óleo devido provavelmente à maior proporção de isômeros Z na nossa amostra comparada ao da literatura.

Oxima da *trans*-2-bromo-4-*t*ércio-butil-cicloexanona (29)

Partiu-se de 0,9 g (3,8 mmol) de *trans*-2-bromo-4-*t*ércio-butil-cicloexanona e 0,4 g (4,9 mmol) de sulfato de hidroxilamônia segundo método 2. Rendimento = 72 %, óleo. Calc para C₁₀H₁₈BrNO: C 48,40; H 7,26; N 5,65; Obtido: C 48,59; H 7,05; N 5,37. RMN de ¹H (300 MHz) δ 5,70 (s largo; 0,3H; H-C(2)-Z); 4,98 (s largo; 0,7H; H-C(2)-E); 3,27 (dm; 15,0; 0,7H; Heq-C(6)-E); 2,70 (m; 0,3 H; Hax-C(6)-Z); 2,34-2,23(m; 1,5H); 2,0-1,80(m; 1,8H); 1,75-1,62 (m; 1H); 0,89 (s; 9H; C(CH₃)₃)

(Inédito)

A preparação da *trans*-2-bromo-4-*t*ércio-butil-cicloexanona está descrita na página 127.

Oxima da *trans*-2-metóxi-4-tércio-butil-cicloexanona (30)

Preparou-se segundo método geral uma mistura de *cis* e *trans* 2-cloro-4-tércio-butil-cicloexanona oxima a partir de 6,1 g de uma mistura das cetonas *cis* e *trans* correspondentes.

Em um balão de 3 bocas, munido de condensador, funil de adição e agitação magnética, protegido da umidade com tubo secante de cloreto de cálcio, adicionou-se 70,0 ml de metanol absoluto. Adicionou-se aos poucos 2,0 g (0,087 mol) de sódio metálico. Adicionou-se então, a oxima dissolvida em 50,0 ml de metanol. Deixou-se sob agitação por uma hora.

Adicionou-se 4,0 ml de ácido acético, rotoevaporou-se o metanol, adicionou-se diclorometano, lavou-se 3 vezes com água, secou-se a fase orgânica, filtrou-se o secante, e eliminou-se o solvente. Cerca de 1,0 ml do produto bruto foi purificado em coluna de sílica usando-se diclorometano como eluente. Rendimento = 55%

P.F.= 50 - 65 °C. Calc para $C_{11}H_{21}NO_2$: C 66,33; H 10,55; N 7,03; Obtido: C 66,08; H 10,39; N 6,85. RMN de 1H (300 MHz) δ 9,33 (s largo; 1H; NOH); 4,91 (s largo; 0,11H; H-C(2)-Z); 3,78 (s largo; 0,89 H; H-C(2)-E); 3,28 (s; 0,35H; OCH₃-Z); 3,23 (s; 3,6H; OCH₃-E + Heq-C(6)-E); 2,17 (dddd; 13,7; 2,7; 2,7; 2,7; 1H; Heq-C(3)-E); 1,97-1,86 (m; 2H); 1,70 (dddd; 12,5; 12,5; 2,8; 2,8; 1H; Hax-C(4)-E); 1,38-1,26 (m; 1,6H); 1,20-1,05 (m; 1H); 0,87 (s; 9H; C(CH₃)₃) (Inédito)

Oxima da *trans*-2-metiltilio-4-tércio-butil-cicloexanona (31)

A água-mãe da preparação de (22) foi evaporada e o óleo obtido foi purificado em coluna de cromatografia usando uma mistura de CHCl₃ e acetona 20:1 como eluente. As frações puras (por CG) foram reunidas, e o solvente evaporado. Rendimento = 30 %, P.F.= 118 - 124°C. Calc para $C_{11}H_{21}NOS$: C 61,39; H 9,77; N 6,51; Obtido: C 61,23; H 9,61; N 6,29. RMN de 1H (300 MHz) δ 8,78 (s largo; 1H; NOH); 4,68 (s largo; 0,18H; H-C(2)-Z); 3,49 (s largo; 0,82 H; H-C(2)-E); 3,22 (dm; 14,7; 0,82H; Heq-C(6)-E); 2,66

(ddd; 13,9; 13,9; 4,6; 0,18H; Hax-C(6)-Z); 2,26 (ddd; 14,4; 14,4; 5,4; 1,19H; Hax-C(6)-E); 2,09 (s; SCH₃-Z); 2,02 (s; SCH₃-E); 1,97-1,88 (m; 2H); 1,75-1,52 (m; 2H); 1,22-1,05 (m; 1H); 0,86 (s; 9H; C(CH₃)₃)
(Inédito)

Oxima da *trans*-2-(N,N-dimetilamino)-4-*t*érccio-butil-cicloexanona (32)

Preparou-se segundo método geral uma mistura de *cis* e *trans*-2-bromo-4-*t*érccio-butil-cicloexanona oxima a partir de 5,0 g da mistura de cetonas e 2,5 g de sulfato de hidroxilamônia.

Preparou-se uma solução de dimetilamina em 50,0 ml de etanol pela reação de 6,8 g de KOH e 10,0 g de cloreto de dimetilamônia. Dissolveu-se a oxima em etanol e adicionou-se a solução de dimetilamina.

Adicionou-se cerca de 200 ml de água ao meio e extraiu-se o produto com diclorometano, lavou-se com água, secou-se com sulfato de magnésio, filtrou-se o secante, eliminou-se o solvente e adicionou-se 10,0 ml de hexano ao resíduo. A cristalização ocorreu após vários dias no freezer, filtrou-se e recristalizou-se o produto em diclorometano. Secou-se a vácuo. Rendimento 24%. P.F. = 118-125°C. Calc para C₁₂H₂₄N₂O: C 67,92; H 11,32; N 13,20; Obtido: C 67,75; H 11,16; N 13,05.

RMN de ¹H (300 MHz) δ 8,68 (s largo; 1H; NOH); 3,26-3,20 (m; 1H; Heq-C(6)-E); 2,60 (dd; 2,8; 2,8; 1H; H-C(2)); 2,25-2,19 (m; 1H); 2,19 (s; 6H; N(CH₃)₂); 2,04-1,90 (m; 3H); 1,73 (dddd; 12,4; 12,4; 2,8; 2,8; 1H; Hax-C(4)); 1,25-1,10 (m; 1H); 0,87 (s; 9H; C(CH₃)₃)
(Inédito)

O-acetil oxima da 2-cloro-cicloexanona

Dissolveu-se 0,74 g de 2-cloro-cicloexanona oxima em 6,0 ml de anidrido acético. Adicionou-se duas gotas de ácido nítrico. Ocorreu despreendimento de calor e a formação de cor azul. Adicionou-se o meio reacional à água fria e extraiu-se o produto com diclorometano, lavou-se e

secou-se com sulfato de sódio anidro, filtrou-se, eliminou-se o solvente e purificou-se o produto em coluna de sílica usando-se uma mistura de hexano e acetona 10:1 como eluente. As frações puras (por CG) foram reunidas e o solvente eliminado.

Rendimento 87%. Calc para $C_8H_{12}NO_2Cl$: C 50,66; H 6,33; N 7,39 Obtido: 50,42; H 6,50; N 7,02

RMN de 1H (500 MHz) δ 5,46 (s largo; 0,23H; H-C(2)-Z); 4,87 (s largo; 0,77 H; H-C(2)-E); 3,13 (dm; 14,5 Hz; 0,77 H; Heq-C(6)-E); 2,68 (ddd; 14,0; 14,0; 5,1; 0,22H; Hax-C(6)-Z), 2,54 (dm; 0,23H; Heq-C(6)-Z); 2,39 (ddd; 14,3; 14,3; 5,5; 1,1 H; Hax-C(6)-E); 2,22(s; COCH₃-Z); 2,18(s; COCH₃-E); 2,05-1,92 (m; 3,6H); 1,7-1,65 (m; 1H); 1,5-1,4 (m; 1H)

RMN de ^{13}C (75 MHz) isômero E (168,50; 165,70; 57,79 (C-2); 35,19 (C-3); 25,23; 22,45; 19,59; 19,46) isômero Z (168,20; 164,22; 48,32 (C-2); 33,92 (C-3); 27,35; 26,10; 19,30 (C-4))

(Inédito)

Oxima de *cis*-2-cloro-4-metil-cicloexanona

Partiu-se de 3,5 g (0,024 mol) de *cis* 2-cloro-4-metil-cicloexanona e de 2,1 g (0,03 mol) de cloreto de hidroxilamônia segundo método 2. Rendimento 2,4 g de oxima (E) da *cis* 2-cloro-4-metil-cicloexanona.

P.F.= 116-118°C

Análise elementar:

Calculado para $C_7H_{12}ClNO$: C 52,01%; H 7,43%; N 8,67%.

Obtido: C 51,78%; H 7,63%; N 8,55%.

RMN de 1H (200 MHz) δ 9,99 (s, 1H, NOH); 4,48 (dd, 5,1; 11,7 Hz; 1H, H-C(2)); 3,50 (ddd; 14,7; 4,4; 4,4 Hz; 1H, Heq-C(6)); 2,38 (m, 1H, Heq-C(3)); 1,90- 1,71 (m, 3H); 1,57 (ddd; 11,7; 11,7; 11,7 Hz; 1H, Hax-C(3)); 1,26 - 1,11 (m; 1H); 1,00 (d, 5,9 Hz, 3-H, CH₃).

Este composto é inédito.

***Cis*-2-cloro-4-metil-cicloexanona**

Borbulhou-se cloro em ácido acético e determinou-se a concentração por iodometria. Em um balão de 250 ml foram adicionados 12,7 g (0,113 mol) de 4-metil cicloexanona (Aldrich) e 50,0 ml de água, manteve-se esta mistura sob agitação e adicionou-se 200,0 ml de uma solução de cloro em ácido acético 0,566M (0,113 mol de Cl₂). Deixou-se sob agitação à temperatura ambiente por 3 horas, no final deste tempo não havia mais cloro no sistema, adicionou-se água e extraiu-se o produto com clorofórmio, a fase orgânica foi lavada duas vezes com água, uma vez com solução diluída de bicarbonato de sódio e duas vezes com solução de cloreto de sódio concentrado, secou-se com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e eliminou-se o solvente.

O produto de cloração da 4 metil-cicloexanona foi destilado a vácuo e separado em 3 frações. A *cis* 2-cloro-4-metil-cicloexanona destilou a 85°C/ 4 mmHg (lit⁶³ = 107 - 108°C / 10 mmHg). Uma análise por cromatografia de camada delgada revelou que o produto estava praticamente puro.

Oxima de *cis*-2-bromo-4-metil-cicloexanona

Partiu-se de 3,6 g (0,019 mol) de *cis*-2-bromo-4-metil-cicloexanona e de 1,7 g (0,021 mol) de sulfato de hidroxilamônia segundo método 2. Foram obtidas 2,0 g de produto. Rendimento de 52%. P.F.= 85-88°C.

Análise elementar:

Calculado para C₇H₁₂BrNO C 40,79%; H 5,83%; N 6,80 %

Experimental C 41,01 %; H 5,88 %; N 6,58%.

RMN de ¹H (200 MHz) δ 4,91 (s largo; 0,27 H; H-C(2) – trans-oxima); 4,60 (dd; 5,1; 11,0; 0,73 H; H-C(2)); 3,48 (dm; 14,5 Hz; 0,73 H; Heq-C(6)); 3,24 (dm; 14,7 Hz; 0,27H; Heq-C(6)-trans-oxima); 2,52-2,45 (m; 0,75H; Heq-C(3)-cis-oxima); 2,34-2,18 (m; 0,7H); 1,00 (d; 5,9 Hz; CH₃ – cis oxima); 0,97 (d; 6,6 Hz; CH₃-oxima trans).

Este composto é inédito.

Cis-2-bromo-4-metil-cicloexanona

Em um balão de 3 bocas, munido de agitação magnética, funil de adição e condensador foram adicionados 45,0 ml de água e 16,4 g (0,146 mol) de 4-metil-cicloexanona. Sob agitação, à temperatura ambiente, foi gotejado 23,0 g (0,144 mol) de bromo. Após o término da adição o meio permaneceu sob agitação até ocorrer a descoloração completa, o produto separa-se da fase aquosa.

A fase aquosa foi tratada com clorofórmio e este foi reunido ao produto da reação, lavou-se duas vezes com água, uma vez com solução diluída de bicarbonato de sódio e duas vezes com solução concentrada de cloreto de sódio.

Secou-se com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente.

Foram feitas duas destilações a vácuo, separou-se o destilado em quatro frações (T= 91-94°C/ 5 mmHg). Rendimento de 14,9 g (53,4%). mesmo usando-se uma coluna Vigreux de 45 cm não ocorreu separação alguma da *cis* e *trans* 2-bromo-4-metil-cicloexanona, análises por cromatografia de gás revelaram que todas as frações da destilação possuem aproximadamente a mesma proporção de *cis* e *trans* cetona.

O isômero *cis* foi isolado em coluna de sílica usando-se uma mistura de 12 partes de hexano e 1 parte de acetona como eluente. As frações puras (por CG) foram reunidas e o solvente evaporado.

RESUMO

As populações axial/equatorial em oximas e O-metil oximas de 2-X-cicloexanonas ($X = F, Cl, Br, OCH_3, SCH_3$ e $N(CH_3)_2$) foram efetivamente determinadas pela análise dos deslocamentos químicos dos prótons 6, utilizando-se os derivados da 4-tercio-butil-cicloexanona como modelos das conformações equatorial e axial.

As populações dos confôrmeros axiais também foram determinadas pela análise dos deslocamentos químicos do carbono 4. Este carbono está em uma posição *gama gauche* em relação ao heteroátomo e sofre assim uma blindagem quando a conformação é axial. Usando-se os deslocamentos químicos observados do carbono 4 do isômero Z, foi possível calcular estas populações no isômero E. Os isômeros Z não apresentam este equilíbrio axial / equatorial porque existe uma compressão estérica grande entre o heteroátomo e o oxigênio na hipotética conformação equatorial.

As populações axiais nestes compostos variam de 86% a 96% e apresentam uma dispersão muito pequena com os diferentes métodos utilizados. Ao se comparar oximas com éteres nota-se que para os substituintes mais polarizáveis, como metiltio, cloro e bromo há um aumento da população axial nos éteres comparado às oximas.

As frequências de estiramento ν_{CN} se correlacionaram com os parâmetros indutivos de Taft (σ_I) e com a polarizabilidade média da ligação carbono-heteroátomo, o que apoia a idéia de uma interação π_{CN}/σ^*_{CX} . Além disso, as frequências de estiramento ν_{OH} também se correlacionaram com estes parâmetros e neste caso o efeito indutivo e a polarizabilidade levam a um aumento de acidez destas oximas.

SUMMARY

The axial / equatorial populations of oximes and O-methyl oximes of 2-X-cyclohexanones ($X = F, Cl, Br, OCH_3, SCH_3$ e $N(CH_3)_2$) were determined by the chemical shifts of the protons bonded to carbon 6, making use of the 4-tert-butyl-cyclohexanone derivatives as models for the equatorial and axial conformations.

The axial conformer populations were also determined by the C-4 chemical shift analysis. This carbon lies in a gamma gauche position to the heteroatom and suffers shielding when the conformation is axial. It has been possible to calculate those populations in the E isomer, using the C-4 chemical shift of the Z isomer. The latter do not present an axial / equatorial equilibrium because there is a too high steric compression between the nitrogen and the heteroatom in the hypothetical equatorial conformation.

The axial populations of these compounds vary from 86 to 96% and present a small deviation along the different methods used. All substituents are preferentially in the axial conformation, even fluorine and methoxyl, which are predominantly equatorial in the corresponding ketones. It is noted that there is a increase in the axial population for more polarizable substituents like methylthio, chloro and bromo, on going from the oximes to the oximes O-methyl ethers.

The ν_{CN} stretching frequencies are correlated with Taft's inductive parameters (σ_I) and the mean polarizability of the carbon-heteroatom bond, which supports the view of a π_{CN}/σ^*_{CX} interaction. Besides, the ν_{OH} stretching frequencies are also correlated with those parameters and in this case, both the inductive effect and polarizability lead to a increase of the oximes acidity.

REFERÊNCIAS

- 1- W.J. Orville-Thomas, "Internal Rotation in Molecules", in : Internal Rotation in Molecules, W.J. Orville-Thomas, John Wiley & sons Ltd (1974), p. 7
- 2- B. M. Pinto, R.Y.N. Leung, "X-C-Z Anomeric effect and Y-C-C-Z Gauche effect (X,Y = O,S ; Z = O,N), Evaluation of the Steric, Electrostatic, and Orbital Interaction components" in : G.R.J. Thatcher, "The anomeric Effect and Associated Stereoelectronic Effects", American Chemical Society, Washington D.C. (1993) p. 134
- 3- P.J.D. Park, R.A. Pethrick, B.H. Thomas, "Infrared and Raman band intensities and conformational change", in: Internal Rotation in Molecules, W.J. Orville-Thomas, John Wiley & sons Ltd (1974), p. 20
- 4- K.W. Kohlrausch, *Z. Physik. Chem. (Leipzig)*, **18B**, 61 (1932)
- 5- J.D. Aubort, R.F. Hudson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 937 (1970)
- 6- R. Hoffmann, *Acc. Chem. Res.*, **4**, 1 (1971)
- 7- J.T. Edward, "Anomeric effect, How it came to be postulated" in: G.R.J. Thatcher, "The anomeric Effect and Associated Stereoelectronic Effects", American Chemical Society, Washington D.C. (1993) p. 1-5
- 8- G.R.J. Thatcher, "Anomeric and Associated Stereoelectronic effects, Scope and Controversy" in : G.R.J. Thatcher, "The anomeric Effect and Associated Stereoelectronic Effects", American Chemical Society, Washington D.C. (1993) a) p. 11 , b) p. 8.
- 9- E.L. Eliel, S.H. Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons (1994) a) p. 36, b) p. 693, c) p. 717
- 10- E.A. Basso, C. Kaiser, R. Rittner, J.B. Lambert, *J. Org. Chem.*, **58**, 7865 (1993)
- 11- E.L. Eliel, *Chem. Ind. (London)*, 568 (1959)
- 12- P.R. Olivato, R. Rittner, *Rev. Heteroat. Chem.*, **15**, 115 (1996)
- 13- S.A. Guerrero, J.R.T Barros, B. Wladislaw, R. Rittner, P.R. Olivato, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, 1053 (1983)
- 14- J. March, "Advanced Organic Chemistry", John Wiley & Sons, (1992) 4ª Edição, p. 906
- 15- D.S. Ribeiro, "Estudo da Estereoquímica e das Interações Eletrônicas de Acetoximas α -Heterossustituídas", Dissertação de Mestrado, Universidade de São Paulo, 1995 , p. 23-26

- 16- F.J. Hoogesteger, D.M. Grove, L.W. Jenneskens, T.J.M de Bruin, B.A.J. Jansen, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, 2327 (1996)
- 17- M. Rowllard, Y. Girault, M. Decouzon, M. Azzaro, *Org. Magn. Reson.*, **21**, 357 (1983)
- 18- T.K. Bierlein, E.C. Lingafelter, *Acta Crystallogr., Section A*, **4**, 450 (1951)
- 19- Y. Okaya, A. Shimada, I. Nitta, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **29**, 210 (1956)
- 20- G. Geiseler, S. Lück, J. Fruwert, *Spectrochim. Acta, Part A*, **310**, 789 (1975)
- 21- A. Behrens, W.A.P. Luck, B. Mann, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.*, **82**, 47 (1978)
- 22- G. A. Kurkchi, L.M. Zimina, *J. Struct. Chem.*, **29**, 552 (1989)
- 23- S. C. White, H. W. Thompson, *Proc. Roy. Soc. A*, **291**, 460 (1966)
- 24- Y. Wang, R.A. Poirier, *J. Phys. Chem. A*, **101**, 907 (1997)
- 25- P.R. Olivato, D.S. Ribeiro, R. Rittner, Y. Hase, D. del Pra, G. Bombieri, *Spectrochim. Acta Part A*, **51**, 1479 (1995)
- 26- M. Dal Colle, G. Distefano, A. Modelli, D. Jones, M. Guerra, P.R. Olivato, D.S. Ribeiro, *J. Phys.Chem. A*, **102**, 8037 (1998)
- 27- R. Durand, P. Geneste, C. Moreau, A. A Pavia, *Org. Magn. Reson.*, **6**, 73 (1974)
- 28- H. Saitô, I. Terasawa, M. Ohno, K. Nukada, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 6696 (1969)
- 29- S.E. Denmark, M.S. Dappen, N.L. Sear, R.T. Jacobs, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 3466 (1990)
- 30- B.C. Bricknell, T.A. Ford, T.M. Letcher, *Spectrochim. Acta Part A*, **53**, 299 (1997)
- 31- R.M. Badger, S.H. Bauer, *J. Chem. Phys.*, **5**, 839 (1937)
- 32- M.J. Kamlet, A. Solomonovici, R.W. Taft, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 3734 (1979)
- 33- N.L. Allinger, J. Allinger, L.W. Chow, G.L. Wang, *J. Org. Chem.*, **32**, 522 (1967)
- 34- M.F. Grenier-Loustalot, A. Lectard, A. Lichanot, F. Metras, *Org. Magn. Reson.*, **10**, 86 (1977)
- 35- F.G. Riddell, "Studies of conformational equilibria in cyclic compounds by chemical methods" in : *Internal Rotation in Molecules*, W.J. Orville-Thomas, John Wiley & sons Ltd (1974), p. 24
- 36- R.R. Fraser, K.L. Dhawan, K.Taymaz, *Org. Magn. Reson.*, **11**, 269, (1978)

- 37- P. Geneste, R. Durand, J.M. Kamenka, H. Beirbeck, R. Martino, J.K. Saunders, *Can. J. Chem.*, **56**, 1940 (1978)
- 38- N.B. Chapman, J. Shorter, "Correlation Analysis in Chemistry", Plenum Press, New York and London, p. 500
- 39- A. Palm, H. Werbin, *Can. J. Chem.*, **32**, 858 (1955)
- 40- W.C. Harris, S.F. Bush, *J. Chem. Phys.*, **56**, 6147 (1972)
- 41- A. Allerhand, P.V.R Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 371 (1963)
- 42- Spartan version 4.0, Wavefunction, Inc., Irvine, CA 92715 USA
© 1995 Wavefunction, Inc.
- 43- M. Ladd, "Introduction to Physical Chemistry", Cambridge University Press, 3ª Edição, 1998, p. 252
- 44- A.I. Vogel, "Química Orgânica", vol. 1, 3ª Edição, Ao Livro técnico S.A. Indústria e comércio, p. 265
- 45- G.H. Coleman, H.F. Johnstone, *Org. Synth.*, **1**, 158 (1941)
- 46- A.E. Osterberg, *Org. Synth.*, **1**, 185 (1941)
- 47- E. A. Basso, "Estudos de R.M.N. de ^1H e de ^{13}C de Cicloexanonas α -Heterossustituídas", Tese de Doutorado, Unicamp, 1991
- 48- G. Wittig, V. Mayer, *Chem. Ber.*, **96**, 329 (1963)
- 49- A.S. Kende, *Tetrahedron Lett.*, **14**, 13 (1959)
- 50- M. S. Newman, M. D. Farbman, H. Hipsher, *Org. Synth.*, **3**, 188 (1955)
- 51- J. Allinger, N.L. Allinger, *Tetrahedron*, **2**, 64 (1958)
- 52- M. Ohno, N. Naruse, S. Torimitsu, M. Okamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **39**, 1119 (1966)
- 53- M. Mousseron, J. Jacquier, A. Fontaine, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 767 (1952)
- 54- D. Scholz, *Synthesis*, 944 (1983)
- 55- M. Hudlicky, J. Hokr, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **14**, 561 (1949)
- 56- J. Wrobel, V. Nelson, J. Surniejski, P. Kovacic, *J. Org. Chem.*, **44**, 2345 (1979)
- 57- Y.L. Chow, C.J. Colón, *J. Org. Chem.* **33**, 2598 (1968)

- 58- E.W. Bousquet, *Org. Synth.*, **2**, 313 (1943)
- 59-J.W. Thorpe, J. Warkentin, *Can. J. Chem.*, **51**, 927 (1973)
- 60-N.L. Allinger, J. Allinger, L.A. Freiberg, R.F. Czaja, N.A. Lebel, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 5876 (1960)
- 61-N.L. Allinger, J. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 5476 (1958)
- 62-W. Ziegenbein, A. Schäffler, R. Kaufhold, *Chem. Ber.*, **88**, 1906 (1955)
- 63- R.N. MacDonald, T.E. Tabor, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 6573 (1967)