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

HENRIQUE JOEL TRAESEL

**Análise Conformacional e estudo das interações
eletrônicas de algumas (α -oxa- α -tio-) e (α -oxa- α -seleno-)
acetofenonas-*para*-substituídas**

Versão corrigida da Tese conforme Resolução CoPGr 5890
O original se encontra disponível na Secretaria de Pós-Graduação do IQ-USP

PROF. DR. PAULO ROBERTO OLIVATO
ORIENTADOR

São Paulo

Data do Depósito na SPG:
06/09/2018

HENRIQUE JOEL TRAESEL

**Análise Conformacional e estudo das interações
eletrônicas de algumas (α -oxa- α -tio-) e (α -oxa- α -seleno-)
acetofenonas-*para*-substituídas**

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

Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto Olivato

**São Paulo
2018**

AGRADECIMENTOS

Aos meus familiares pelo apoio incondicional.

Ao Prof. Paulo Roberto Olivato não apenas pela orientação, mas também pela confiança, dedicação e sobretudo pela amizade durante esses anos.

Ao Prof. Julio Zukermann-Schpector e seus colaboradores pelas estruturas de difração de raios-X e pelas contribuições nas análises de dados cristalográficos.

Aos membros da banca avaliadora pela disposição. É um prazer contar com vocês.

Aos amigos Prof. Alessandro Rodrigues e Prof. Daniel N. S. Rodrigues, sem os quais, essa tese não teria saído.

À minha amada companheira Stella dos Santos Alves.

Aos colegas de laboratório e colaboradores do grupo de pesquisa Daniel e Jéssica, pela companhia e ensinamentos sobre cálculos teóricos e sínteses.

Aos amigos Marcelo M. Reginato e Prof. Ataulpa A. C. Braga pelo apoio com infinitas dúvidas científicas e pelas consultorias prestadas em assuntos aleatórios.

Aos amigos, professores e funcionários que, muito injustamente, estão fora desta humilde lista, mas que exerceram papel de igual importância nisso tudo.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

Às agências de fomento à pesquisa no Brasil e em São Paulo, em especial CNPq e FAPESP, pelo auxílio ao longo dos anos.

Ao Instituto de Química da USP pela concessão da infraestrutura necessária.

*O que seriam as forças da Natureza
senão a mão de Deus
mostrando sua grandeza?*

Henrique J. Traesel

RESUMO

TRAESSEL, H. J. **Análise conformacional e estudo das interações eletrônicas de algumas (α -oxa- α -tio-) e (α -oxa- α -seleno-) acetofenonas-*para*-substituídas.** 2018. 173 p. Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Química. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

A presente tese trata da análise conformacional e estudo das interações eletrônicas de algumas 2-(fenilselanyl)-2-(metoxi)-4'-substituídas-acetofenonas (série I) e das 2-(4-substituídas-fenilsulfanyl)-2-(metoxi)-4'-substituídas-acetofenonas (série II) contendo grupos doadores, hidrogênio e atraentes de elétrons na posição *para* dos anéis fenacílico [4'-Y-PhC(O)] e fenilsulfanílico (S-Ph-4-X). Através da resolução das bandas de ν_{CO} , foi constatada a ocorrência de isomerismo conformacional nos solventes de constante dielétrica crescente (n -C₆H₁₄, CCl₄, CHCl₃, CH₂Cl₂, CH₃CN) em ambas as séries. Cinco compostos da série II apresentaram ressonância de Fermi (RF) no infravermelho e precisaram ser deuterados. Os dados espectroscópicos são concordantes tanto com os resultados dos cálculos de otimização e frequência em fase gasosa quanto com a simulação do efeito do solvente (PCM), no nível de teoria B3LYP/6-31+G(d,p). Em ambas as séries, foram encontradas três conformações estáveis c_1 , c_2 e c_3 , sendo que c_2 é significativamente mais estável que c_1 e c_3 . O conformero c_1 possui o oxigênio *metoxílico* e o carbonílico em *sinperiplanar* enquanto os grupos -SePh/-SPh estão em *anticlinal*. Os conformeros c_2 e c_3 possuem o hidrogênio *metínico* em *sinperiplanar* com a carbonila enquanto os grupos -OMe e -SePh/-SPh estão na *anticlinal*. O conformero c_1 pode ser atribuído ao componente de banda (IR) de maior frequência ν_{CO} . Da mesma forma, c_2 e c_3 são o componente de frequência intermediária e de menor frequência, respectivamente, na série I enquanto que na série II eles coalescem em apenas um componente de menor frequência. Os cálculos de PCM mimetizam os dados espectroscópicos, *i.e.* é possível constatar a inversão populacional entre c_1 e c_2 , conforme a polaridade do solvente aumenta. Através do cálculo de frequências anarmônicas e construção da PED, foram encontrados dois modos vibracionais que combinados interagem com ν_{CO} originando a RF (série II). Um modo é de alta frequência e envolve uma porcentagem considerável de $\delta_{C-H(\text{metínico})}$, o outro modo é esquelético. A análise das interações orbitais (NBO) mostrou que os conformeros c_1 e c_2 são estabilizados pela transferência de cargas entre $Lp_{O5} \rightarrow \sigma^*_{CS/Se}$ (ca. 18 kcal mol⁻¹) enquanto c_3 é estabilizado pela interação menos intensa $Lp_{O5} \rightarrow \sigma^*_{C-C}$ (ca. 9,5 kcal mol⁻¹). As interações eletrônicas foram investigadas a partir dos contatos interatômicos

curtos com apoio das cargas atômicas parciais. Apesar de c_1 e c_2 apresentarem praticamente a mesma estabilidade em termos de interações orbitales, o primeiro é fortemente desestabilizado pela repulsão eletrostática entre os átomos $O^{\delta-}_{CO} \dots O^{\delta-}_{OMe}$ negativamente carregados separados por uma distância menor que a soma dos raios de van der Waals. Este contato curto entre os dipolos $C^{\delta+}=O^{\delta-}$ e $C^{\delta+}-O^{\delta-}$ é responsável pela maior frequência de ν_{CO} de c_1 frente c_2 e c_3 . A maior estabilidade de c_1 nos solventes mais polares, porém, deve-se à melhor solvatação local destes dipolos. As análises dos monocristais (raios-X) indicou que os compostos assumem, no estado sólido, a conformação menos estável c_1 , obtida em fase gasosa. Não foram encontradas diferenças significativas no que se refere aos substituintes Y e X. Conclui-se que a estabilidade global das conformações é determinada pelo balanço energético entre as interações orbitales e eletrostáticas, nas duas séries estudadas.

Palavras-chave: espectroscopia no infravermelho, análise conformacional, cálculos teóricos, ressonância de Fermi, α -seleno- α -oxa e α -tio- α -oxa-acetofenonas.

ABSTRACT

TRAESSEL, H. J. **Conformational analysis and electronic interactions study of some (α -oxa- α -thio-) and (α -oxa- α -seleno-) acetophenones-*para*-substituted.** 2018. 173 p. PhD Thesis – Graduate Program in Chemistry. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

This thesis reports the conformational analysis and the electronic interactions study of some 2-(phenylselanyl)-2-(methoxy)-4'-substituted-acetophenones (series I) and 2-(4-substituted-phenylsulphanyl)-2-(methoxy)-4'-substituted-acetophenones (series II) bearing electron donating, hydrogen and electron attracting substituents in the *para* position of the *phenacyl* [4'-Y-PhC(O)] and *phenylsulphanyl* (S-Ph-4-X). The occurrence of conformational isomerism in crescent dielectric constant solvents (*n*-C₆H₁₄, CCl₄, CHCl₃, CH₂Cl₂, CH₃CN) in the two series was studied through the ν_{CO} infrared band decomposition. From the series II compounds, five presented Fermi resonance (FR) and had to be deuterated. The spectroscopic data are in line with theoretical calculations results for optimization and frequency in gas phase as well as for solvent effect simulation (PCM), both in B3LYP/6-31+G(d,p) level. Three stable conformers (c_1 , c_2 and c_3) were found for both series being the c_2 significantly more stable than c_1 and c_3 . Particularly in the c_1 conformer, the *methoxyl* and the carbonyl oxygens are in *sinperiplanar* orientation while the -SePh/-SPh groups are in *anticlinal*. In the c_2 and c_3 conformers the *methyne* hydrogen assume a *sinperiplanar* geometry with respect to the carbonyl whereas both -OMe and -SePh/-SPh are in *anticlinal*. The c_1 conformer can be ascribed to the highest frequency ν_{CO} band component (IR). So, c_2 and c_3 ones can be ascribed to the medium and the lowest frequency ν_{CO} component, respectively, in the series I whereas in the series II they come together (coalescence) in one single band component. The PCM calculations are in good agreement with spectroscopic data *i.e.* it is possible to observe a populational inversion between c_1 and c_2 conformers as the solvent polarity increases. The anharmonic frequencies and PED theoretical treatment revealed that the combination of two vibrational modes interact with the ν_{CO} giving rise to the FR (series II): the high frequency one involves a considerable $\delta_{\text{C-H(methyne)}}$ percentage; whilst the other is skeletal. The orbital interactions analysis (NBO) showed that the c_1 and c_2 conformers are mainly stabilized by charge transfer $\text{Lp}_{\text{O5}} \rightarrow \sigma^*_{\text{CS/Se}}$ (*ca.* 18 kcal mol⁻¹) while c_3 is stabilized by the less intense interaction $\text{Lp}_{\text{O5}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-C}}$ (*ca.* 9,5 kcal mol⁻¹). The electronic interactions were investigated by means of interatomic short contacts supported by partial atomic charges calculations. In

contrast with the almost similar orbital interactions stability of c_1 and c_2 , the former is strongly destabilized by the electrostatic repulsion between $O^{\delta-}_{CO} \dots O^{\delta-}_{OMe}$ atoms which are negatively charged separated by a distance shorter than the van der Waals radius sum. This short contact between $C^{\delta+}=O^{\delta-}$ and $C^{\delta+}-O^{\delta-}$ dipoles is responsible for the highest ν_{CO} frequency of c_1 compared to c_2 and c_3 . In the other hand, the greater stabilization of c_1 in the more polar solvents is due to the better solvation of those local dipoles. Last, but not least, the X-ray analysis showed that the compounds in the solid state assume the less stable conformation c_1 , obtained in gas phase. No significative differences were found in terms of the Y and X substituents. It is suggestive that an energetic balance between orbital and electrostatic interactions determines the global stability of conformations in both studied series.

Keywords: infrared spectroscopy, conformational analysis, theoretical calculations, Fermi resonance, α -seleno- α -oxa e α -thio- α -oxa-acetophenones.

LISTA DE SIGLAS

B3LYP = **B**ecke **3**-parameter **L**ee-**Y**ang-**P**arr: função de Becke triparametrizada com o termo de correlação de Lee-Yang-Parr

6-31+G(d,p) = funções base de Pople: uma contração de 6 primitivas para orbitais internos e duas contrações, sendo 3 primitivas e 1 primitiva, do tipo Gaussiana, para orbitais de valência. Simulação de orbitais **d** e polarização (+) para átomos diferentes de hidrogênio e orbitais **p** para hidrogênio

ChELPG = **C**harges from **E**lectrostatic **P**otentials using a **G**rid based method: cargas de potencial eletrostático

d = **d**ubleto

DFT = **D**ensity **F**unctional **T**heory: teoria do funcional de densidade

eV = **e**létron-volt

HF = **H**artree-**F**ock

m = **m**ultiplete

NBO = **N**atural **B**ond **O**rbitals: orbitais naturais de ligação

ORTEP = **O**ak **R**idge **T**hermal-**E**llipsoid **P**lot **P**rogram

PCM = **P**olarizable **C**ontinuum **M**odel: modelo do contínuo polarizável

RF = **R**essonância de **F**ermi

RMN = **R**essonância **M**agnética **N**uclear

s = **s**inglete

STO-3G = **S**later-type **O**rbital with **3** **G**aussian function: orbitais do tipo Slater com 3 funções do tipo Gaussiana

THF = **t**etra**h**ydrofuran = tetraidrofurano

LISTA DE SÍMBOLOS

α = grupo ligado ao primeiro átomo de carbono vizinho a uma carbonila

β = grupo ligado ao segundo átomo de carbono vizinho a uma carbonila

ν_{CO} = frequência de estiramento da carbonila

δ^+ = carga parcial positiva

δ^- = carga parcial negativa

c_1, c_2, c_3 = confôrmeros estáveis de cada composto

$\alpha, \beta, \phi, \delta$ = ângulos diedros da torção contendo oxigênio

$\alpha', \beta', \gamma', \phi'$ = ângulos diedros da torção contendo selênio ou enxofre

E = energia eletrônica relativa ao confôrmero mais estável

ΔE = energia de interação orbitalar

μ = momento de dipolo

σ = orbital sigma ligante

σ^* = orbital sigma antiligante

π = orbital pi ligante

π^* = orbital pi antiligante

LP = lone pair: par de elétrons não compartilhado

ϵ = constante dielétrica

$\text{\AA}$ = angstrom ($1\text{\AA} = 10^{-10}\text{m}$)

Σr_{vdW} = soma dos raios de van der Waals

Δl = diferença entre a distância entre dois átomos não ligados e a correspondente soma dos raios de van der Waals

δ = deslocamento químico

$[\text{M-H}]^+$ = relação massa/carga do íon molecular protonado

Y = substituinte na posição *para* do anel fenacílico [Y-4'-PhC(O)]

X = substituinte na posição *para* do anel fenilsulfanílico (-SPh-4-X)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
1.1 Compostos contendo oxigênio, enxofre e selênio	14
1.2 Análise Conformacional	15
1.2.1 Conceitos	15
1.2.2 Equilíbrio conformacional	18
1.2.3 Historicamente falando	20
1.3 Espectroscopia no Infravermelho (IV)	21
1.4 Ressonância de Fermi	23
1.5 Métodos computacionais	27
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	31
3. OBJETIVOS	38
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	40
4.1 Série I [2-(fenilselanil)-2-(metoxi)-acetofenonas 4'-substituídas]	41
4.1.1 Infravermelho	41
4.1.2 Equilíbrio Conformacional	46
4.1.3 Efeito do solvente	50
4.1.4 Interações eletrônicas e orbitales	52
4.1.5 Análise de Raios-X	57
4.1.6 Efeito do substituinte Y	58
4.2 Série II [2-(fenilsulfanil)-2-(metoxi)-acetofenonas 4- e 4'-substituídas]	60
4.2.1 Infravermelho	60
4.2.2 Ressonância de Fermi e Níveis Não Perturbados	68
4.2.3 Equilíbrio Conformacional	72
4.2.4 Cálculos de Frequências Anarmônicas	77
4.2.5 PED e descrição dos modos	78
4.2.6 Efeito do solvente (PCM)	81

4.2.7	Interações orbitales e eletrônicas	85
4.2.8	Análises de Raio-X	92
4.3	Estudo comparativo entre as Séries I e II	96
5.	CONCLUSÕES	108
6.	PARTE EXPERIMENTAL	110
6.1	Apresentação das sínteses	110
6.2	Instrumentação	112
6.3	Execução dos cálculos teóricos	113
6.4	Preparação dos compostos	115
6.4.1	Método geral de preparação das 2-(fenilselanil)-2-(metoxi)-acetofenonas 4'-substituídas ⁸⁹	115
6.4.2	Método geral de preparação das 2-(fenilsulfanil)-2-(metoxi)-acetofenonas 4 e 4'-substituídas ⁸⁹	118
6.4.3	Método geral para deuteração das acetofenonas 4-substituídas ⁷⁹	125
6.5	Problemas e dificuldades encontrados	126
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	128
8.	APÊNDICES	139
9.	SÚMULA CURRICULAR	175

1. INTRODUÇÃO

1.1 Compostos contendo oxigênio, enxofre e selênio

É conhecido que os compostos carbonílicos são amplamente utilizados em síntese para aumento de cadeia, haja visto as muitas reações das quais eles participam, citam-se a adição e substituição nucleofílica além da adição conjugada. Uma vez que os compostos carbonílicos não são nucleófilos fortes, eles comumente passam por adição de grupos protetores para evitar ataques nucleofílicos e/ou para se tornarem mais ativos na formação de carbânions. Como exemplo, têm-se a aplicação de adutos de bis-tio carbânions com posterior regeneração da carbonila¹. Por outro lado, as adições α carbonila (e formação de β -ceto-sulfetos) são, talvez, a classe de reação mais importante destes resíduos, dada a sua versatilidade sintética²⁻⁵. Não obstante, as oxidações dos β -ceto-sulfetos aos correspondentes sulfóxidos e sulfonas também estão extensivamente descritos⁶.

De aplicações sintéticas bastante análogas aos compostos com enxofre, os compostos contendo selênio possuem interesse biológico bastante acentuado, muito em função da provável estreita relação com o sistema imunológico. Esse elemento, na forma de micronutriente, faz parte de nosso cotidiano. A ingestão demasiada pode levar à intoxicação, enquanto a escassez deste pode levar à quadros de insuficiência nutritiva e agravamento de cânceres. Nesse sentido, a seleno-enzima capaz de reduzir peróxidos (glutathiona-peroxidase) está envolvida com mecanismos de proteção contra processos de estresse oxidativos⁷. Ademais, são notáveis os estudos sobre a formação de seleno-proteínas via rotas de incorporação de selênio pelo organismo⁸.

Um estudo recente⁹ sugeriu a possível atividade biológica anti-inflamatória de algumas acetofenonas α -(etiltio)- α -(fenilselanil)-, uma vez que estas possuem similaridade estrutural ao ligante cristalográfico que inibe a enzima ciclooxigenase-2 (COX-2). Foram modelados e estudados 15 compostos da classe das α -(etil-X)- α -(fenilselanil)-acetofenonas-4'-Y-substituídas com Y=H, Br, CH₃, OMe, NO₂ e X=SO₂, SO e S, todos com estruturas similar à do fármaco seletivo celecoxibe. Os resultados do *docking* molecular apontaram que o composto com Y=OMe e X=SO₂ foi o que apresentou o melhor potencial para atuar como anti-inflamatório, sendo seletivo à COX-2. Os experimentos *in vitro* e *in vivo* confirmaram os resultados dos experimentos *in silico*, uma vez que o ensaio imuno-enzimático mostrou que este composto apresenta maior inibição da COX-2 em relação à COX-1. Mais ainda, o teste da atividade deste composto no modelo de edema de pata induzido em camundongos resultou

em uma diminuição significativa da espessura das patas após duas horas e diminuição da temperatura após uma hora da aplicação do agente anti-inflamatório¹⁰.

Os compostos α -tio-ceto (cetonas α -monosubstituídas com enxofre), mais especificamente, constituem importantes cadeias orgânicas amplamente utilizadas como intermediários em muitas rotas sintéticas¹¹ sendo frequentemente usados como *building blocks* (compostos “curinga”, fragmentos de moléculas que podem ser transformados em muitas classes diferentes de compostos através de rotas sintéticas específicas) em sínteses de drogas e compostos bioativos¹². De maneira análoga, α -ceto tioacetais (cetonas α,α -disubstituídas com um oxigênio e um enxofre) são comumente utilizados em aplicações sintéticas como na preparação de complexos intermediários de síntese¹³, inclusive de produtos com possível atividade biológica¹⁴.

Uma vez descrita a importância sintética dos compostos de interesse, deve-se ressaltar que nossa intenção ao sintetizá-los é investigar, no equilíbrio conformacional, as possíveis conformações estáveis envolvendo os α,α -substituintes em relação à carbonila, além de analisar o comportamento deste equilíbrio com os substituintes atraentes e doadores de elétrons em dois anéis aromáticos, a saber, o fenacílico [4'-Y-PhC(O)] e o fenilsulfanílico (S-Ph-4-X). Tendo em vista a contribuição significativa que os estudos em análise conformacional fornecem à compreensão de fatores estruturais de estabilização de moléculas (conformações), buscamos, no presente trabalho, preencher a lacuna que tange a análise conformacional de algumas α -(fenilselanil)- α -(metoxi)-4'-substituídas- e α -(4-substituídas-fenilsulfanil)- α -(metoxi)-4'-substituídas- acetofenonas.

1.2 Análise Conformacional

1.2.1 Conceitos

A diferença espacial entre os arranjos que as moléculas podem adotar, devido às rotações das ligações σ internas, são chamadas conformações. Estruturas estáveis que diferem apenas nessas rotações são isômeros conformacionais, confôrmeros ou rotâmeros. O estudo das variações energéticas que ocorrem durante essas rotações é chamado análise conformacional¹⁵.

Se considerarmos uma molécula contendo uma única ligação simples (σ) entre dois átomos A e B, e dois grupos, X e Y, conectados cada um em um destes átomos, então

podemos considerar um número infinito de isômeros causados simplesmente pela rotação sobre essa ligação:

Obviamente não é necessário fazer uma rotação de exatos 90° como no exemplo acima, mas, sim, qualquer grau ou fração de graus entre 0 e 360° . Se plotarmos a energia do sistema em função dessa rotação, um ou mais mínimos (poços de uma superfície de energia potencial) serão obtidos. Estes mínimos têm vibrações moleculares e, portanto, energia de ponto-zero, entropia e energia livre. Cada um desses poços é chamado, então, de isômero conformacional (ou confômero) ou apenas conformação.

Uma outra analogia bastante didática, disponível no livro do Clayden¹⁶, é imaginar a ligação A–B como sendo a junção das páginas de um livro aberto. Dessa maneira, as ligações X–A e B–Y estariam planificadas sobre cada uma das páginas desse livro. Naturalmente, o ângulo entre as duas páginas abertas descreve o ângulo diedro da torção X–A–B–Y. Dessa maneira, o ângulo diedro, ou ângulo de torção, é um artifício prático para definir a posição relativa dos grupos X e Y em termos da ligação A–B. O sistema de classificação de Klyne e Prelog¹⁷ é uma ferramenta bastante apropriada para nomear os principais intervalos dos ângulos diedros possíveis. O **Esquema 1** abaixo traz uma representação deste sistema.

Esquema 1. Nomenclatura das faixas de ângulo de torção.

A análise conformacional pode ser considerada como a análise das formas que as moléculas podem adotar como resultado de rotações em torno de ligações simples. Uma molécula pode adotar um equilíbrio entre várias dessas posições, cuja abundância relativa é determinada pela distribuição de Boltzmann, que leva em conta simplesmente a energia livre interna de cada uma dessas formas. Análise conformacional é o estudo de como algumas propriedades (particularmente energia livre e reatividade) de uma molécula estão relacionadas à sua forma. A forma de uma molécula não é estática, mas sim um equilíbrio dinâmico entre o número de conformações, sendo as preferidas aquelas que encontraríamos mais vezes do que qualquer outra se fôssemos tirar uma série de instantâneos da população, por que eles têm menor energia livre. Podemos considerar a análise conformacional como sendo composta de duas partes: a análise do porquê algumas conformações são preferidas em função de outras. Estes estudos possuem viés mais termodinâmico concentrando-se mais nas energias livres, onde as conformações diferem em energia livre por ΔG ; outra parte concentra-se na reatividade e pode ser considerada a parte cinética, uma vez que depende da energia livre de ativação¹⁸.

Para entender os fatores que influenciam nas energias livres das conformações, dois conceitos emergem da mecânica quântica:

- 1) Um efeito estereoeletrônico (ou efeito anomérico, conforme descrito por Eliel¹⁵) é o efeito que o arranjo eletrônico espacial das moléculas, em particular a interação entre

orbitais atômicos e/ou moleculares, causa sobre a geometria, reatividade ou propriedades físicas destas. Os efeitos estereoeletrônicos podem também ser definidos como as restrições geométricas que as moléculas experimentam em decorrência das sobreposições orbitais. Assim, através do estudo das interações estabilizadoras ou desestabilizadoras e das orientações relativas dos elétrons no espaço, pode-se explicar uma propriedade molecular específica ou sua reatividade. A somatória das contribuições das interações representa a energia relativa (estabilidade) de uma determinada conformação em função de outra.

- 2) Efeitos estéricos são interações não-ligantes que *influenciam* a conformação e reatividade das moléculas. Diferentemente do efeito anomérico, os efeitos estéricos surgem de forças repulsivas entre nuvens eletrônicas. Uma consequência do efeito estérico é o impedimento estérico, muito útil em síntese para controle de reações secundárias indesejadas e estereoseletivas.

Uma vez descrita a dicotomia da análise conformacional, atualmente é bastante aceito o consenso de que o balanço das contribuições das interações de natureza tanto eletrostáticas quanto orbitais determinam a preferência conformacional da molécula. Assim, as interações eletrostáticas dependem da carga parcial em cada átomo e da distância entre eles, enquanto interações orbitais ocorrem através da cadeia ou através do espaço¹⁹.

1.2.2 Equilíbrio conformacional

Isômeros conformacionais existem em um equilíbrio dinâmico, onde as energias livres relativas dos isômeros determinam a população de cada isômero e a energia da barreira rotacional determinam a razão da interconversão entre os isômeros:

$$K = e^{-\Delta G^0/RT}$$

Onde K é a constante de equilíbrio, ΔG^0 é a diferença de energia livre padrão entre os dois conformeros, R é a constante universal dos gases e T é a temperatura do sistema.

As frações molares da distribuição populacional dos diferentes conformeros segue uma distribuição de Boltzmann:

$$\frac{N_x}{N_{\text{total}}} = \frac{e^{-E_{\text{rel}}/RT}}{\sum_{y=1}^{N_{\text{total}}} e^{-E_y/RT}}$$

O lado esquerdo da igualdade representa a porcentagem do conformero x em razão do total. E_{rel} são as energias relativas nos mínimos dos conformeros x e y. R é a constante do gás

ideal e T é a temperatura. O denominador do lado direito da igualdade também é conhecido como coeficiente de partição.

Os efeitos eletrostáticos e estéricos dos substituintes assim como as interações orbitales, como a hiperconjugação, são responsáveis pela estabilidade relativa dos conformeros e dos estados de transição. As contribuições desses fatores variam dependendo da natureza dos substituintes podendo ser negativa ou positiva para a barreira energética. Estudos computacionais de moléculas pequenas sugerem que os efeitos eletrostáticos e orbitales contribuem de maneira majoritária para a barreira energética mesmo que, tradicionalmente, os efeitos estéricos sejam os primeiros a serem lembrados.

Algumas reações são altamente sensíveis às conformações adotadas pelos reagentes. Por exemplo, as taxas de conversão das reações de eliminação, que envolvem a remoção de um próton (com uso de base) e a saída concomitante de um grupo de partida de uma posição vicinal dando origem à dupla ligação. O estado de transição deste mecanismo (E_2) requer que o grupo de partida possua necessariamente a orientação *antiperiplanar* com relação ao próton. Automaticamente isso também se torna um requisito para a ocorrência da reação. Para substâncias de cadeia aberta esse pré-requisito é atingido em pelo menos um dos três conformeros alternados. Para substâncias cíclicas, por outro lado, um arranjo *antiperiplanar* pode não ser possível dependendo dos substituintes. Substituintes adjacentes num ciclohexano podem ser anti-coplanares apenas quando eles ocupam as posições trans diaxiais, por exemplo¹⁸.

Em sistemas cíclicos, a dimensão das eliminações *syn* e *anti* depende, dentre outros fatores, do tamanho do anel. Cicloexanos possuem uma preferência muito forte pela eliminação *anti* via conformações nas quais ambos o grupo de partida (geralmente um haleto) e o próton ocupam posições axiais adjacentes. Essa orientação permite o alinhamento dos orbitais de modo que a eliminação *anti* ocorra de maneira concertada. No exemplo clássico, o brometo de cis-4-terc-butilcicloexano sofre eliminação E_2 numa velocidade de *ca.* 500 vezes maior do que o isômero trans, justamente por que o isômero cis permite a eliminação *anti*, favorecido pela conformação cadeira (o ligante terc-butil trava a cadeira conformação na posição equatorial)²⁰:

1.2.3 Historicamente falando...

H. Sachse²¹, em seu trabalho de 1890, que versava sobre a não planaridade do ciclohexano (especialmente na chamada conformação cadeira) normalmente é atribuído como patrono da análise conformacional. Apesar disso, a análise conformacional só teve um amplo crescimento 40 anos mais tarde quando, entre os anos de 1930 e 1950, aliada a estudos na área de cristalografia, ajudou a elucidar importantes efeitos estéreo-eletrônicos (efeito de campo repulsivo, hiperconjugação, efeito anomérico, efeito *gauche*, etc.) que versam sobre a estabilidade das moléculas em assumir de maneira majoritária algumas conformações. Barton e Hassel (1950)^{22,23} demonstraram a importância da consequência química das conformações, principalmente dos confôrmeros resultantes de substituições em moléculas cíclicas. Estas considerações levaram estes pesquisadores ao Nobel de química em 1969.

Ainda que possa existir um número infinito de conformações possíveis geradas pela rotação em torno de uma ligação σ , Pitzer²⁴ (1936) demonstrou que esta rotação não é totalmente livre, sendo que existe uma barreira energética para tal. Esta energia, que na época foi atribuída ao eclipsamento dos hidrogênios da molécula em questão – o etano – foi denominada de energia torcional ou tensão de Pitzer. Segundo a teoria dos raios de Van der Waals, porém, os hidrogênios eram muito pequenos para que pudessem causar tamanho efeito estérico. Cabe ressaltar que não se sabe com certeza a razão da instabilidade do confôrmero eclipsado em relação ao alternado, muito embora as explicações modernas considerem sempre o balanço da repulsão dos efeitos estéricos com a estabilização orbitalar^{25,26}.

Com o advento de métodos computacionais, o papel da análise conformacional recaiu bastante sobre o estudo de classes mais específicas de compostos de interesse

sintético/biológico. Cabe ressaltar que por vezes a análise conformacional figura dentro de outras áreas de pesquisa, com menor protagonismo, mas como componente fundamental de uma cadeia de etapas. Por exemplo, trabalhos teóricos de detalhamento de mecanismos de reação passam necessariamente por processos de busca e avaliação conformacional, especialmente na descrição do(s) estado(s) de transição.

1.3 Espectroscopia no Infravermelho (IV)

Existem diversas abordagens teóricas e experimentais para a detecção de confômeros e a avaliação do equilíbrio entre eles. Como exemplos, temos as investigações experimentais do equilíbrio conformacional feitas por RMN, espectroscopia em micro-ondas e espectroscopia vibracional. Micro-ondas (através da obtenção dos momentos de inércia e aplicação na equação de Kraitchman^{27,28}) e RMN (através da equação de Karplus^{29,30} com os deslocamentos químicos e as constantes de acoplamento) fornecem dados precisos sobre as geometrias dos confômeros, além das estabilidades relativas entre eles.

No caso de espectroscopias vibracionais (Raman e infravermelho), não é possível determinar diretamente as geometrias dos diferentes confômeros, exceto quando se considera o efeito roto-vibracional³¹. No entanto, através da análise das intensidades dos componentes de uma determinada banda pode-se estimar as populações relativas (concentrações) das conformações mais estáveis.

Sabendo-se que o equilíbrio que se estabelece entre duas ou mais conformações é função da diferença de energia destas, a determinação experimental das concentrações relativas de dois ou mais confômeros permite calcular o valor da energia de estabilização destes. O espectro no infravermelho de dois confômeros distintos (digamos A e B) deve, em princípio, apresentar bandas distintas para cada um. A intensidade (I) de cada banda, expressa em absorbância (A), será proporcional à população da conformação, portanto:

$$\log\left(\frac{I_0}{I}\right)_{\nu_{maxA}} = A_A = \varepsilon_A c_A l$$

$$\log\left(\frac{I_0}{I}\right)_{\nu_{maxB}} = A_B = \varepsilon_B c_B l$$

onde ε é a absortividade molar (em $\text{Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$), c são os valores de concentração (em molL^{-1}) e l é o caminho óptico da cela (em cm). Uma vez que o caminho óptico não varia, a constante de equilíbrio das conformações torna-se:

$$K = \frac{c_A}{c_B} = \frac{\varepsilon_A I_A}{\varepsilon_B I_B}$$

A razão I_A/I_B é medida no espectro, razão pela qual é possível atribuir cada componente da banda à uma conformação estável. Contudo, como a razão $\varepsilon_A/\varepsilon_B$ não é conhecida, uma aproximação é necessária. No caso de compostos carbonílicos, têm-se utilizado da banda de estiramento da carbonila como referência, admitindo-se que o coeficiente de absorvidade molar (ε) dos diferentes confôrmeros é aproximadamente igual. Essa aproximação se mostra válida pela concordância dos valores de populações obtidas por infravermelho quando comparados à outras técnicas, especialmente RMN^{32,33}.

É digno de nota que o coeficiente de intensidade integrada ($\bar{A}$), que é a medida de intensidade total da banda, é o valor mais seguro a ser usado para estimar as populações dos confôrmeros em equilíbrio. Uma vez que ela é proporcional ao quadrado da variação do momento de dipolo sobre a coordenada normal, ela é menos sensível à resolução dos equipamentos, principalmente aos mais modernos a *laser*. A altura dos componentes da banda, por outro lado, é notoriamente mais utilizada nas análises quantitativas mostrando resultados equivalentes. Para isso, uma condição precisa ser respeitada: a largura na meia altura dos componentes da banda (por vezes chamada de meia largura – *half-band width*) não pode diferir muito de um componente para outro³⁴. Na verdade, esse artifício é uma consequência da aproximação de que os confôrmeros possuem ε parecidos.

$$\begin{aligned}\bar{A} &= \int_{-\infty}^{+\infty} \ln\left(\frac{I_0}{I}\right)_v dv \\ \bar{A} &= \int_{-\infty}^{+\infty} \varepsilon_v dv = \frac{1}{cl} \int_{-\infty}^{+\infty} \ln\left(\frac{I_0}{I}\right)_v dv \\ \bar{A} &= \frac{\pi N_A}{3c^2 \mu_{red}} \left(\frac{\partial \mu}{\partial Q}\right)_{q=0}^2\end{aligned}$$

Por ser um oscilador praticamente puro e com uma grande variação de momento de dipolo durante a vibração de estiramento da carbonila (ν_{CO}) apresenta as condições necessárias para se estimar populações relativas de confôrmeros em solução. Se as frequências de ν_{CO} dos confôrmeros forem suficientemente diferentes, as bandas correspondentes podem ser matematicamente resolvidas através de um programa de ajuste de curva, ainda que estejam sobrepostas. Uma vez que a carbonila interage com os grupos vizinhos, sua ordem de ligação varia refletindo essas interações. Com isso, os confôrmeros normalmente apresentam frequências vibracionais de ν_{CO} distintas o suficiente para que a banda no IV seja decomposta em suas componentes. Cada componente de banda pode ser,

então, atribuído à pelo menos uma conformação estável, desde que não sejam detectados efeitos vibracionais interferentes na região analisada³⁵.

1.4 Ressonância de Fermi

Por vezes, alguns efeitos vibracionais constituem importantes ferramentas na explicação e atribuição de bandas em espectros vibracionais que não seriam esperados pelas vibrações de estados fundamentais. Como exemplo, temos as bandas de combinação, bandas quentes, harmônicas e a ressonância de Fermi. Uma vez que o modelo de oscilador harmônico não prevê tais efeitos, um modelo mais realista é necessário e, nesse sentido, a curva de potencial anarmônico juntamente com o oscilador anarmônico são uma melhor aproximação das moléculas reais. Não obstante, todos esses efeitos só são possíveis graças a anarmonicidade, ou seja, a diferença entre os níveis de energia do modelo harmônico e do anarmônico³⁶.

Frequências de vibrações fundamentais (por vezes chamadas apenas de fundamentais) de uma molécula correspondem à transição $v=0$ para $v=1$. Em uma molécula não linear haverá $3N-6$ (sendo N o número de átomos) modos normais de vibração, enquanto numa molécula linear haverão $3N-5$, uma vez que a molécula linear possui um grau rotacional de liberdade a menos (na verdade, dois graus de liberdade vibracionais são degenerados e, portanto, equivalentes). Num diagrama de energia potencial das vibrações de uma molécula, cujos níveis são números quânticos (v) e representam a energia do oscilador harmônico, uma transição $0 \rightarrow 1$ é fundamental, as transições $0 \rightarrow n$ ($n > 1$) são harmônicas (*overtones*) e as transições $1 \rightarrow n$ ($n > 1$) são as bandas quentes (*hot bands*).

Formalmente, a simetria de uma transição vibracional é dada pela integral do momento de transição:

$$\mu = \int \psi^* \boldsymbol{\mu} \psi d\tau \neq 0$$

Onde $\boldsymbol{\mu}$ pode ser separado nas componentes x , y e z :

$$\boldsymbol{\mu} = \mathbf{i}\mu_x + \mathbf{j}\mu_y + \mathbf{k}\mu_z$$

A aproximação do oscilador harmônico é convenientemente utilizada para moléculas diatômicas onde os níveis de energia vibracional quantizada são dados pela equação:

$$E_v = \left(v + \frac{1}{2} \right) \omega_e$$

Uma descrição mais precisa das energias vibracionais é dada pelo oscilador anarmônico (também conhecido como curva de Morse), cujas energias são:

$$E_v = \omega_e \left(v + \frac{1}{2} \right) - \omega_e x_e \left(v + \frac{1}{2} \right)^2 + \omega_e y_e \left(v + \frac{1}{2} \right)^3 + \dots$$

Onde ω_e é a frequência vibracional para a distância da separação internuclear r_e e $\omega_e \gg \omega_e x_e \gg \omega_e y_e$. Isso significa que quanto mais alto o nível vibracional (maior o número quântico) mais ele desvia da forma da parábola perfeita (modelo harmônico). Esse desvio, também conhecido como anarmonicidade mecânica, é o que permite a ocorrência de vibrações harmônicas (*overtones*).

Apesar das semelhanças, os osciladores harmônico e anarmônico não são tão aparentes assim. As diferenças nas funções de onda permitem uma quebra das regras de seleção. Mais especificamente, quando desvios das regras de seleção $\Delta v = \pm 1$ são observados, termos de maior ordem devem ser levados em conta nos cálculos de energia.

Apenas uma pequena correção é necessária quando vamos do estado fundamental ao nível $v=1$, no poço anarmônico, mas a correção se torna muito mais significativa nos estados mais excitados (que se tornam populados com o aumento da temperatura, por exemplo). Os desvios dos dois modelos de oscilador são contabilizados na equação de energia adicionando-se mais termos e tratando esses termos com teoria de perturbação. Como resultado, temos as correções nas energias vibracionais e um relaxamento das regras de seleção. A transição $\Delta v = \pm 1$ continua predominante, mas *overtones* onde $\Delta v = \pm 2, \pm 3$, etc., passam a ocorrer. Nota-se, também, que a transição $v=0 \rightarrow v=2$ não acontece no dobro da frequência da transição fundamental, mas em uma frequência um pouco menor.

No espectro, as bandas referentes a vibrações de combinação ou harmônicas geralmente possuem menor intensidade do que as fundamentais. Entretanto, por vezes, uma vibração de combinação ou harmônica pode apresentar uma banda com intensidade tão grande quanto sua fundamental. Quando a vibração fundamental e a vibração de combinação ou harmônica apresentarem a mesma espécie de simetria e forem suficientemente próximas, esse fenômeno é conhecido como ressonância de Fermi (RF).

Experimentalmente, tanto no IV quanto no Raman, a RF provoca o afastamento de duas bandas perturbadas resultando num deslocamento das frequências e variação das intensidades destas bandas no espectro. Têm-se que a banda de maior frequência é deslocada para frequências mais altas enquanto a banda de menor frequência aparece em frequências mais baixas. Sobre a variação das intensidades, a banda de combinação ou harmônica aparece mais intensa do que deveria enquanto a fundamental aparece menos intensa, ou seja, há uma

transferência de intensidade da banda fundamental para a banda de combinação ou harmônica. A **Figura 1**, retirada da referência 37, traz uma representação³⁷ do exposto.

Figura 1. Efeito da ressonância de Fermi em dois níveis vibracionais a e b interagindo; o nível a é espectroscopicamente visível enquanto b não. A RF resulta em dois novos níveis c e d , que são combinações lineares de a e b . Ambos c e d são espectroscopicamente visíveis. A inserção mostra a localização relativa dos níveis c e d em função da separação entre a e b .

Quanticamente, os níveis de energia que dão origem às frequências ν_a e ν_b são perturbados. A RF pode ser entendida, então, como uma perturbação no operador hamiltoniano $\hat{H}$ da função de onda, e tratada através da teoria de perturbação de primeira ordem para estados degenerados. Assim, como os modos vibracionais possuem mesma espécie de simetria e energias próximas, diz-se que suas funções de onda estão misturadas. Esse efeito pode ser expresso pela equação do coeficiente de Fermi:

$$W = \langle \psi_a^0 | \hat{H}' | \psi_b^0 \rangle$$

onde W é o coeficiente de acoplamento de Fermi, ψ_a^0 e ψ_b^0 são as funções de onda dos modos acoplados e $\hat{H}'$ é o fator de acoplamento na função potencial. Quanto maior for esse acoplamento, maior será a repulsão entre os níveis de energia dos estados envolvidos.

Numericamente, o coeficiente de acoplamento de Fermi (W) está relacionado ao afastamento entre as frequências perturbadas ($\nu_a - \nu_b$) e as frequências dos níveis não perturbadas ($\nu_a^0 - \nu_b^0$) como:

$$\begin{aligned}\Delta &= \nu_a - \nu_b \\ \Delta_0 &= \nu_a^0 - \nu_b^0 \\ \Delta^2 &= \Delta_0^2 + 4W^2\end{aligned}$$

Não obstante, os níveis não perturbados são obtidos através da equação:

$$\nu_{a,b}^0 = \frac{\nu_a + \nu_b}{2} \pm \frac{\nu_a - \nu_b}{2} \left(\frac{\rho - 1}{\rho + 1} \right)$$

O coeficiente ρ é uma medida, em porcentagem, do grau de transferência de intensidade (I_a) entre as bandas:

$$\rho = \frac{I_a}{I_b}$$

Alguns métodos experimentais como substituição isotópica, variação de pressão e variação de fração molar de solvente em misturas binárias, são amplamente utilizados para determinar e/ou inibir a RF. Como as vibrações têm quase a mesma frequência, a interação será afetada se um modo sofrer uma mudança de frequência (seja por efeito de solvente ou de deuteração, por exemplo) enquanto o outro não.

A molécula amplamente estudada para explicar este tipo de efeito, o próprio Enrico Fermi³⁸ usou para explicar este fenômeno, é o dióxido de carbono, CO_2 . De acordo com a teoria de grupos, o CO_2 pertence ao grupo de ponto $D_{\infty h}$ e deveria apresentar quatro modos normais de vibração: $\nu_1 = 667 \text{ cm}^{-1}$ (deformação angular ou *bending*; duplamente degenerada), $\nu_2 = 1337 \text{ cm}^{-1}$ (vibração de estiramento simétrico) e $\nu_3 = 2349 \text{ cm}^{-1}$ (vibração de estiramento assimétrico), sendo que ν_2 é ativa no Raman enquanto ν_1 e ν_3 são ativas no IV. O primeiro *overtone* de ν_1 ($2\nu_1$) com frequência de *ca.* 1334 cm^{-1} interage de maneira perturbativa (Ressonância de Fermi) com o modo ν_2 . Portanto, no espectro Raman do CO_2 , observa-se um dubleto intenso decorrente desta interação sendo um componente em *ca.* 1388 cm^{-1} e o outro em *ca.* 1285 cm^{-1} .

Outro típico exemplo de ressonância de Fermi é encontrado nos espectros vibracionais de aldeídos, onde o estiramento da ligação C–H do grupo CHO ($\nu_{\text{CHO}} = \text{ca. } 2820 \text{ cm}^{-1}$) interage com o nível harmônico da frequência da vibração de deformação do mesmo grupo ($2\nu_{\delta\text{CHO}} = \text{ca. } 2780 \text{ cm}^{-1}$). O resultado é um dubleto de Fermi com picos em torno de 2850 cm^{-1} e 2750 cm^{-1} , característico dessa função orgânica.

Sempre que utilizamos o oscilador da carbonila para determinar as populações relativas de confôrmeros em uma mistura, a anarmonicidade mecânica ($\omega_e x_e$) de cada componente da banda precisa ser verificada. A diferença entre o dobro da frequência fundamental e a frequência obtida no primeiro harmônico resulta no dobro da anarmonicidade mecânica.

1.5 Métodos computacionais

Os cálculos teóricos constituem poderosa ferramenta de estudos e constantemente figuram atrelados a métodos experimentais, mas também compor uma área independente, a química computacional. A química computacional, por sua vez, pode ser dividida em duas grandes áreas: a mecânica molecular, baseada nas leis da física clássica, busca prever estruturas e propriedades físico-químicas das moléculas e; os métodos de estrutura eletrônica, baseado em mecânica quântica, procura prever efeitos quânticos.

Os métodos de estrutura eletrônica são subdivididos em três categorias: semi-empíricos, *ab initio* e métodos híbridos (por exemplo, o DFT).

Os cálculos semi-empíricos utilizam parâmetros experimentais juntamente com resoluções da equação de Schrödinger para elétrons de valência. É o método mais rápido e também o mais limitado por não considerar os efeitos dos elétrons internos.

Cálculos *ab initio*³⁹ são derivados unicamente dos princípios teóricos, sem inclusão de dados experimentais. O método de Hartree-Fock⁴⁰ (HF) é o mais comum e, geralmente, o primeiro a ser lembrado nessa metodologia. No HF, cada elétron é representado por uma função de onda dependente das coordenadas do elétron, que seria equivalente a uma aproximação orbitalar. A probabilidade de se encontrar um elétron é determinada apenas pela posição do elétron em relação ao núcleo, sem contabilizar os efeitos dos outros elétrons separadamente. Cada elétron interage com o campo médio dos outros, mas não há dependência mútua nas equações de SCF, portanto, não há interações instantâneas (explícitas) entre elétrons. Por consequência, a falta de correlação eletrônica é uma grande limitação dos cálculos HF.

Outros métodos foram desenvolvidos para o cálculo de energias de correlação sendo que a maioria deles parte do resultado HF e sobre ele se realizam as correções. Nesse sentido, surge a Teoria do Funcional de Densidade⁴¹ (DFT) que, através de mecânica quântica, trata de sistemas atômicos e moleculares em termos da densidade eletrônica. O B3LYP^{42,43,44} é um método híbrido amplamente utilizado e que une os métodos HF e DFT. Nele, utiliza-se o

funcional de troca-correlação de Becke no qual estão incluídos os funcionais de correlação eletrônica desenvolvidos por Lee, Yang e Parr. O número 3 vem do uso de três parâmetros empíricos utilizados para compor o funcional. Não obstante a sigla B3LYP é uma referência direta aos seus idealizadores.

Juntamente com o funcional, faz-se necessário também o uso de um conjunto de funções-base linearmente combinadas para gerar os orbitais moleculares, sendo que a funções-base de Pople [3-21G, 6-31G, 6-31+G(d,p), etc.] e as funções de correlação-consistente [cc-pVDZ, cc-pVTZ, aug-cc-pVDZ, etc.] são as mais utilizadas na literatura.

Uma vez definido o nível de teoria que será utilizado e o conjunto atômico (ou molécula) a ser estudado, procede-se a busca conformacional, ou seja, a análise da curva de energia potencial de uma molécula em busca dos pontos de mínimo (confôrmeros). Este procedimento é altamente afetado pela quantidade de graus de liberdade da molécula em questão, uma vez que é impossível prever, mesmo qualitativamente, as principais conformações. Em moléculas menores, com até 120 graus de liberdade, recomenda-se o uso de métodos sistemáticos de busca conformacional, nos quais os ângulos de torção das ligações são variados de maneira sistemática. Em moléculas maiores, esse sistema torna-se impraticável e métodos de combinações aleatórias (como Monte Carlo) são mais eficientes por explorar uma região suficientemente ampla do espaço conformacional em busca do mínimo global.

Obtidas as prováveis conformações das moléculas em estudo, há de se considerar que elas são tratadas isoladamente no vácuo, é interessante simular o efeito de diferentes solventes sobre elas. As metodologias explícitas consideram uma expressiva quantidade de moléculas do solvente no cálculo e a análise das interações dá-se dentro de um intervalo de tempo onde as moléculas movimentam-se, considerando as energias translacionais e rotacionais. Geralmente estes modelos possuem custo computacional elevado, dado a grande quantidade de átomos considerados. Já os modelos de solvatação implícita, também conhecidos como métodos contínuos, consistem em aplicar um campo dielétrico constante ao redor da molécula e calcular a variação da energia livre de Gibbs de solvatação através da polarização do soluto.

O modelo mais simples de solvatação é o Onsager⁴⁵ que se baseia na interação do dipolo do soluto com o campo elétrico do solvente. O dipolo molecular induz um campo elétrico no solvente que, por sua vez, interage com o soluto o estabiliza. A energia obtida é calculada de forma auto-consistente (SCF), ou seja, o efeito do campo elétrico sobre a energia molecular é incluído no Hamiltoniano eletrônico. A maior limitação do método Onsager é a forma da cavidade molecular. O soluto é colocado em uma cavidade esférica, fora da qual se

localiza o contínuo, sendo essa aproximação razoável apenas para moléculas pequenas. Uma segunda limitação é o uso apenas do momento de dipolo da molécula.

No modelo do contínuo polarizável^{46,47} (PCM), por sua vez, a cavidade do soluto é definida pela junção de um conjunto de esferas de tamanhos diferentes. Mais do que isso, nas fronteiras da cavidade situam-se cargas pontuais que se adaptam durante os cálculos de forma a melhor reproduzir o campo de resposta do solvente induzido pelo soluto. Esse tratamento é equivalente a considerar todos os momentos elétricos da molécula.

Conhecendo-se as geometrias e respectivas energias dos confôrmeros de uma determinada molécula, é possível investigar os fatores que estabilizam uma conformação em detrimento das outras, e também como essa estabilização é afetada pelas mudanças de natureza conformacional, estrutural ou do meio. A energia eletrônica total é calculada para uma molécula isolada (molécula no vácuo ou em fase gasosa são sinônimos). Nesse sentido, as interações orbitais e eletrostáticas intramoleculares constituem a natureza conformacional da molécula, uma vez que não há outros tipos de interação. A teoria dos orbitais naturais de ligação⁴⁸ (NBO) é bastante útil pois permite quantificar a energia de perturbação de segunda ordem resultante da interação de um orbital molecular preenchido (doador) e um orbital molecular vazio (receptor). A energia de estabilização orbitalar é proporcional à ocupância do orbital doador e a integral do operador de Fock (que leva em conta a sobreposição dos orbitais que interagem – ou *overlap* orbitalar) e é inversamente proporcional à diferença de energia dos orbitais doador e receptor⁴⁹.

A análise de NBO permite subdividir a energia eletrônica de uma molécula em um número grande de contribuições perturbativas, de modo que é possível avaliar como as interações são afetadas por mudanças estruturais como, por exemplo, a inclusão de grupos eletronegativos ou a variação na geometria das torções afeta a sobreposição orbitalar. Por fim, é possível ter uma noção das interações mais e menos significativas em cada confôrmero, uma vez que elas são normalizadas.

Todavia, é preciso ter em mente que as interações orbitais por si só não são totalmente elucidativas de todos efeitos presentes numa molécula e/ou conformação. As interações eletrostáticas (coulômbicas) surgem como complementos às orbitais e, por vezes, possuem papel dominante. Como essas interações são proporcionais ao produto das cargas e ao inverso das distâncias interatômicas (Lei de Coulomb), o cálculo das cargas atômicas parciais é imprescindível pois proporciona uma visualização destes efeitos. Dentre as metodologias que se baseiam na análise da função de onda da molécula para localizar a densidade de carga nos átomos, tem-se a análise populacional de Mulliken⁵⁰, que faz parte do

algoritmo de obtenção de energia eletrônica, e a análise de populações naturais⁵¹ (NPA), que faz parte do NBO. Destaca-se ainda o ChELPG⁵², uma metodologia que se baseia na correlação das cargas parciais atômicas com o potencial eletrostático ao redor da molécula, cujos resultados são dependentes da conformação.

Nesta tese usaremos cálculos DFT como apoio para os resultados experimentais coletados. Primeiramente, faz-se uma busca conformacional rápida pelo método Monte Carlo, no nível HF/STO-3G. As estruturas obtidas são reotimizadas no nível B3LYP/6-31+G(d,p). Após a triagem das melhores conformações, procede-se para o cálculo de frequências vibracionais, PCM, NBO e cargas ChELPG. Por fim, a inspeção dos contatos curtos é realizada em busca das interações eletrostáticas significativas. Essa rotina está melhor detalhada na **Seção Experimental**.

Cumpramos ressaltar que os estudos tanto dos compostos da **série I** (apresentados na **Seção 4.1**) quanto dos compostos da **série II (Seção 4.2)** já estão publicados^{53,54} em forma de artigo completo em revistas de importância internacional e ampla circulação.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Neste capítulo são apontados os principais resultados de estudos realizados no âmbito do grupo de pesquisas liderado pelo professor Paulo Roberto Olivato, que envolvem os compostos análogos aos deste projeto, ou seja, acetofenonas α -monossustituídas e α,α -disustituídas.

Estudos anteriores de alguns β -ceto-sulfetos e β -ceto-sulfonas $\text{RC}(\text{O})\text{CH}_2\text{SO}_n\text{R}'$ (R = metila, arila; R' = alquila, arila)⁵⁵⁻⁶⁴ para $n=0$ e 2, por intermédio das espectroscopias de infravermelho, ressonância magnética nuclear de ^{13}C , fotoeletrônica e difração de raios-X, com suporte de cálculos teóricos (mecânica molecular, cálculos semi-empíricos e *ab initio*), indicaram que esses compostos preferem, tanto em fase gasosa quanto em solução e no estado sólido, a conformação *gauche*.

A estabilidade dos confôrmeros *gauche* dos β -ceto-sulfetos, β -ceto-sufóxidos e β -ceto-sulfonas⁵⁵ foi atribuída, genericamente, à ocorrência simultânea das interações eletrônicas $\sigma_{\text{C-SO}_n}/\pi^*_{\text{CO}}$ e $\pi_{\text{CO}}/\sigma^*_{\text{C-SO}_n}$. No entanto, no caso das β -ceto-sulfonas^{62,63,64}, o confôrmero *gauche* é estabilizado, adicionalmente, pela ocorrência de transferências de carga cruzadas entre os átomos de cargas opostas *i.e.* $\text{O}_{(\text{SO}_2)} \rightarrow \text{C}_{(\text{CO})}$ e $\text{O}_{(\text{CO})} \rightarrow \text{S}_{(\text{SO}_2)}$. Quanto aos β -ceto-sulfóxidos^{65,66} $\text{RC}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{R}'$ o rotâmero *gauche* é o mais estável para os derivados da acetona (R = metila; R' = alquila, arila), porém o rotâmero *cis* torna-se mais estável nos derivados da acetofenona^{67,68} (R = fenila; R' = metila, etila, isopropila e fenila), com exceção do derivado com R' = *terc*-butila onde o rotâmero *gauche* torna-se, novamente, mais estável que o *cis*. Nestes dois últimos casos, das α -alquil(fenil)sulfinil acetofenonas^{67,68}, foi descoberto que o rotâmero *cis* é estabilizado por intermédio de uma forte interação eletrostática entre os dipolos $\text{C}^{\delta+}=\text{O}^{\delta-}$ e $\text{S}^{\delta+}=\text{O}^{\delta-}$ além da interação de transferência de carga $\text{nO}(\text{CO}) \rightarrow \pi^*_{\text{SO}}$ enquanto o rotâmero *gauche* do derivado *terc*-butilico é mais estável que o *cis* devido a uma significativa repulsão estérica que ocorre neste confôrmero entre o oxigênio carbonílico e o grupo *terc*-butilico. Adicionalmente, um estudo espectroscópico e teórico mais recente das α -etilsulfinil-acetofenonas-*para*-substituídas⁶⁹ *para*-X-Ph-C(O)CH₂S(O)Et (X = substituintes atraentes e doadores de elétrons) corroborou o estudo anterior indicando que o rotâmero *cis* é estabilizado pelas mesmas interações que ocorrem nas alquilsulfinil acetofenonas, sendo portanto o confôrmero *cis* mais estável em relação ao *gauche*, em toda a série analisada.

A análise de algumas α -fenilselenopropiofenonas-*para*-substituídas⁷⁰ indicou a existência da isomeria conformacional *cis/gauche* nos referidos compostos, sendo o

confômero *gauche* o mais estável e o mais polar. O confômero *gauche* é estabilizado pelas interações orbitais σ_{C-Se}/π^*_{CO} e π_{CO}/σ^*_{C-Se} , enquanto que o confômero *cis* (menos estável) é estabilizado pela interação $n_{O(CO)}/\sigma^*_{C-Se}$. Este trabalho também evidenciou que as interações σ_{C-Se}/π^*_{CO} e π_{CO}/σ^*_{C-Se} das α -fenilselenopropiofenonas são mais fortes do que as interações σ_{C-S}/π^*_{CO} e π_{CO}/σ^*_{C-S} das α -feniltioacetofenonas correspondentes. Por conseguinte, o confômero *gauche* das α -fenilselenopropiofenonas é estabilizado em maior extensão do que o confômero *gauche* das α -feniltioacetofenonas em comparação aos confômeros *cis* de cada série.

O estudo das α -(*p*-fenóxi)-(p'-acetofenonas)-substituídas⁷¹ [X-PhC(O)-CH₂-OPh-Y], sendo X e Y (NO₂, H, OMe), através da espectroscopia no infravermelho, indicou a existência do rotamerismo *cis-gauche*. Os valores positivos dos deslocamentos de frequência da carbonila ($\Delta\nu$) dos confômeros *cis*, praticamente constantes, foram interpretados como sendo devido à somatória dos efeitos eletrônicos F (de campo), -I_o (indutivo) e M (mesomérico) que se compensam na série estudada originando, por conseguinte, a mesma ordem de ligação e a mesma energia da conformação ao longo da série. Adicionalmente, nas *p*-nitroacetofenonas *p*-fenóxi-substituídas (X = NO₂; Y = NO₂, H, OMe) no solvente apolar, tetracloreto de carbono, o confômero *gauche* é mais estável do que o *cis*, enquanto que nas *p*-metóxiacetofenonas-*p*-fenóxi-substituídas (X = OMe; Y = NO₂, H, OMe) e nas acetofenonas-*p*-fenóxi-substituídas (X = H; Y = NO₂, H, OMe) o confômero *cis* é ligeiramente mais estável do que o *gauche*. Este comportamento foi justificado pela estabilização da conformação *gauche* através da série pela interação orbitalar $\pi^*_{CO(LUMO)}/n_{O(OPh-Y)}$.

Dando continuidade ao estudo conformacional das acetofenonas mono-tiossubstituídas e suas formas mono- e di- oxigenadas, foram analisadas as acetofenonas α,α -dissubstituídas⁷²: PhC(O)CH[SR][S(O)R], PhC(O)CH[SR][SO₂R], PhC(O)CH[S(O)R][SO₂R] sendo (R = Me, Ph). É digno de nota que a orientação preferencial (*cis*) *sinperiplanar* ou (*gauche*) (*sin* ou *anti*)*clinal* da ligação C-SO_nR (n=0, 1 e 2) em relação ao grupo carbonila constatada nos derivados monossustituídos é genericamente mantém-se nos derivados α,α -dissubstituídos. De fato, nas α -tio, α -sulfinil-acetofenonas (**I**), e nas α -sulfonil, α -sulfinil-acetofenonas (**III**) as ligações C-SR e C-SO₂R preferem a geometria (*sin* ou *anti*)*clinal* (*gauche*) enquanto que a ligação C-S(O)R assume a geometria *sinperiplanar* (*cis*). Já, nas α -tio, α -sulfonil-acetofenonas (**II**) a ligação C-SR mantém a geometria (*sin* ou *anti*)*clinal* (*gauche*), enquanto que a ligação C-SO₂R assume orientação *quasi-sinperiplanar* (*quasi-cis*). As conformações preferenciais (com suas respectivas interações eletrônicas) assumidas por estes compostos estão representados pelas estruturas (**I-III**), respectivamente, do **Esquema 2**.

Esquema 2: Conformações preferenciais dos compostos da referência 67 juntamente com as respectivas interações eletrônicas mais significativas.

A conformação (I) é fortemente estabilizada pelo efeito sinérgico das interações orbitais: ns/π^*_{CO} e σ_{C-S}/π^*_{CO} que aumentam a densidade de carga do oxigênio carbonílico e que por sua vez facilita a interação de transferência de carga de $O^{\delta-}_{(CO)} \rightarrow S^{\delta+}_{(SO)}$. Analogamente a conformação (II) é estabilizada pelas interações orbitais: ns/π^*_{CO} e σ_{C-S}/π^*_{CO} que aumentam a densidade de carga do oxigênio carbonílico e agem facilitando a interação Coulombica e de transferência de carga entre $O^{\delta-}_{(CO)} \rightarrow S^{\delta+}_{(SO_2)}$. Já a conformação (III) é estabilizada pelo efeito sinérgico das interações: orbital $n_{O(CO)}/\pi^*_{CO}$ e Coulombica $O^{\delta-}_{(SO_2)} \rightarrow C^{\delta+}_{(CO)}$, que originam um aumento da densidade de carga do oxigênio carbonílico e atuam facilitando a ocorrência da transferência de carga $O^{\delta-}_{(CO)} \rightarrow S^{\delta+}_{(SO)}$.

Recentemente efetuou-se o estudo de algumas acetofenonas- α -seleno- α -tio-substituídas⁶⁹ *i.e* X-PhC(O)CH[SePh][SEt] (IV), X-PhC(O)CH[SePh][S(O)Et] (Va e Vb) e X-PhC(O)CH[SePh][SO₂Et] (VI) (X = substituintes atraentes, hidrogênio e substituintes doadores de elétrons), cujas conformações preferenciais estão representadas no **Esquema 3**.

Esquema 3: Conformações preferenciais dos compostos da referência 68.

Foi constatado que para o derivado (**IV**), no estado gasoso e em solventes de baixa polaridade, as ligações C–Se e C–S assumem, respectivamente, as geometrias *quasi-sinperiplanar* e *sinclinal* em relação à carbonila, no confôrmere c_2 (o mais estável). Contrariamente, no caso do confôrmere c_1 (menos estável) ocorre uma troca da posição dos heteroátomos *i.e.* as ligações C–S e C–Se assumem as geometrias *quasi-sinperiplanar* e *sinclinal*, respectivamente, em relação à carbonila. As interações envolvendo a carbonila e esses α -heterossubstituintes (LP_Y/π^*_{CO} , π_{CO}/σ^*_{CY} , σ_{CY}/π^*_{CO} e π^*_{CO}/σ^*_{CY} com $Y=S$ ou Se) dependem do ângulo de torção $O=C-C-Y$, de modo que a energia de estabilização é mais alta quando o referido ângulo é próximo de 90° , pelo fato da sobreposição dos orbitais ser maximizada. Apesar da somatória das energias das interações orbitais (NBO) indicarem um valor maior para o confôrmere c_1 (*ca.* 97 kcal mol⁻¹) do que c_2 (*ca.* 86 kcal mol⁻¹), a maior estabilidade de c_2 em relação a c_1 decorre do fato de que a carga do átomo de selênio em c_2 (-0,075e) é significativamente menos negativa do que a carga negativa do átomo de enxofre em c_1 (-0,30e). Por conseguinte, o Efeito de Campo Repulsivo entre os dipolos $C^{\delta+}=O^{\delta-}/C^{\delta+}-X^{\delta-}$ desestabiliza sobremaneira a conformação c_1 em relação à c_2 , tornando o confôrmere c_2 mais estável do que c_1 .

As α -sulfinil- α -seleno-acetofenonas (**V**) possuem dois centros estereogênicos na sua estrutura, o enxofre sulfinílico e o carbono metínico, de modo que há dois possíveis diastereômeros. A oxidação não estereosseletiva dos compostos da série (**IV**) forneceu através da cristalização fracionada as misturas racêmicas dos dois diastereômeros ($C_R S_R/C_S S_S$) (Série **Va**) e ($C_R S_S/C_S S_R$) (Série **Vb**).

No diastereômero (**Va**) foi constatado a existência de dois confôrmers *i.e.* o c_1 (menos polar e mais estável) e o c_3 (mais polar e menos estável). No confôrmere c_1 as ligações C–Se e C–S assumem as geometrias *quasi-sinperiplanar* e *sinclinal*, respectivamente, em relação à carbonila. Novamente ocorre uma troca de posição de heteroátomos entre as ligações C–Se e C–S, no confôrmere c_3 *i.e.* as ligações C–Se e C–S assumem geometrias *sinclinal* e *quasi-sinperiplanar*, respectivamente, em relação à carbonila.

No diastereômero (**Vb**) foram detectados, por sua vez, dois confôrmers *i.e.* c_2 (menos polar e mais estável) e c_3 (mais polar e menos estável). É interessante notar que ambos possuem a ligação C–S *quasi-sinperiplanar* em relação à carbonila e a ligação C–Se na geometria *sinclinal* em relação à carbonila. É digno de nota que na conformação c_2 (mais estável) o grupo sulfinila adota a geometria *quasi-antiperiplanar* em relação ao oxigênio carbonílico propiciando as interações: orbitalar e Coulombica $C^{\delta+}=O^{\delta-} \rightarrow S^{\delta+}=O^{\delta-}$ que estabilizam sobremaneira esta conformação. Já, na conformação c_3 os dipolos $C^{\delta+}=O^{\delta-}$ e

$S^{\delta+}=O^{\delta-}$ apontam na mesma direção e são responsáveis pela repulsão Coulombica ($O^{\delta-}....O^{\delta-}$) entre eles que age desestabilizando este conformero em relação a c_2 .

O aumento da afinidade eletrônica do orbital σ^*_{C-S} nos sulfinil derivados (séries **V**) em comparação com os sulfanil derivados (série **IV**) faz com que as interações $\pi_{CO} \rightarrow \sigma^*_{C-S}$ e $\pi^*_{CO} \rightarrow \sigma^*_{C-S}$ sejam mais intensas nos compostos das séries **V** do que na série **IV**. Decorrente destas fortes interações orbitales o grupo etilsulfinila mantém a preferência conformacional *gauche* em relação à carbonila, fazendo o conformero c_1 ser o mais estável da série **V** (**a**). Já, no conformero c_3 desta série, analogamente ao conformero c_3 da série **V** (**b**), o grupo etilsulfinila apresenta-se na geometria *quasi-cis* onde os dipolos $S^{\delta+}=O^{\delta-}$ e $C^{\delta+}=O^{\delta-}$ apontam na mesma direção agindo no sentido de desestabilizar esta conformação.

Nos derivados da série (**VI**) o conformero c_2 é o mais estável no estado gasoso e em solução e discretamente mais polar do que o conformero c_3 . No conformero c_2 as ligações C-SO₂ e C-Se assumem ambas a geometria *sinclinal* em relação à carbonila enquanto no conformero c_3 essas ligações apresentam-se na geometria *anticlinal*. Neste caso, foi encontrado que o conformero c_2 é estabilizado tanto por interações orbitales [$LP_{Se} \rightarrow \pi^*_{CO}$, $\pi_{CO} \rightarrow \sigma^*_{CSe}$, $\sigma_{CSe} \rightarrow \pi^*_{CO}$ e $\pi^*_{CO} \rightarrow \sigma^*_{CSe}$] quanto por interações eletrostáticas cruzadas [$O^{\delta-}_{(CO)} \rightarrow S^{\delta+}_{SO_2}$ e $O^{\delta-}_{SO_2} \rightarrow C^{\delta+}_{(CO)}$]. O fato da distância interatômica $O^{\delta-}_{(CO)}... O^{\delta+}_{(SO_2)}$ ser próxima à soma dos raios de van der Waals implica numa repulsão Coulombica e na maior frequência de estiramento da carbonila do conformero c_2 em relação ao c_3 . O conformero c_3 bem menos estável do que o c_2 , é estabilizado pelo conjunto das interações hiperconjugativas $\sigma_{CSe} (\sigma^*_{CSe}) / \pi_{CO} / (\pi^*_{CO})$.

Como já foi citado na **Introdução**, um estudo teórico recente de *docking* molecular^{9,10} indicou que os compostos das séries (**IV**, **V** e **VI**) possuem similaridade estrutural ao ligante cristalográfico que inibe a enzima ciclooxigenase-2 (COX-2), relacionada a estímulos que resultam em processos inflamatórios. O estudo *in silico* (modelagem molecular) e *in vitro*, desenvolvido pelo grupo da Prof^a. Ignez Caracelli, da Universidade Federal de São Carlos, indicou uma significativa atividade anti-ciclooxigenase (COX-2) dos compostos das três séries estudadas, sendo o efeito da série dos sulfonil derivados (**VI**) o mais pronunciado.

Muitos dos trabalhos mencionados não possuem a discussão dos resultados pautada em termos de cálculos teóricos, uma vez que alguns datam de cerca de 30 anos atrás. Algumas destas discussões foram feitas com base na análise de modelos moleculares e dados experimentais onde inferiu-se qualitativamente as interações orbitales e de efeito de solvente que agiam nas conformações. Hoje é perfeitamente razoável afirmar que vivemos num século de muitos avanços, sobretudo o tecnológico, que possibilitou, por exemplo, o

aprimoramento de métodos científicos relacionados à conceitos de informática através da instrumentação computacional⁷⁴. Através da mecânica quântica, é possível estimar propriedades físico-químicas e termodinâmicas como energia eletrônica, energia livre de Gibbs, energia de formação, de rede, térmica e interna, além de efeito de solvente, cargas atômicas relativas, frequências vibracionais, interações orbitales, etc. Não obstante, o refinamento em ‘pesquisas teóricas’ pode incluir maior ou menor precisão dos dados obtidos em troca de três fatores preponderantes: robustez da metodologia de cálculo (quanto mais robusto o conjunto de parâmetros utilizados para simular o sistema químico em estudo, maior a precisão e mais demorado se torna o cálculo); poder computacional empregado (limitador universal, uma vez que a maioria dos programas não possuem melhora significativa de desempenho mesmo com o emprego de uma quantidade maior de núcleos processadores; normalmente computadores mais potentes são melhores empregados no trabalho de múltiplos cálculos não significando que são capazes de realizar um cálculo único mais rapidamente) e; o sistema químico em termos atomísticos (a quantidade, tamanho e arranjo dos átomos simulados pode tornar um sistema mais ou menos rápido de ser calculado).

Isto posto, uma das propostas deste projeto é empregar modelos teóricos computacionais para auxiliar na elucidação do equilíbrio conformacional de acetofenonas contendo dois α substituintes diferentes, a saber, oxigênio-selênio e oxigênio-enxofre. Esta proposta compreende, portanto, uma extensão lógica dos estudos anteriores e cobre uma classe de compostos pouco explorada e com nítido potencial.

3. OBJETIVOS

Esta tese, redigida no âmbito do grupo de pesquisa do Prof. Paulo Roberto Olivato, objetiva o estudo e elucidação de interações que regem o equilíbrio conformacional existente em solução para algumas acetofenonas α,α -disubstituídas. Assim, apresenta-se a análise conformacional das 2-(fenilselanil)-2-(metoxi)-4'-substituídas-acetofenonas (**série I**) e das 2-(4-substituídas-fenilsulfanil)-2-(metoxi)-4'-substituídas-acetofenonas (**série II**), apresentadas na **Figura 2**.

Figura 2. Definição dos compostos estudados em cada série.

Como objetivos específicos deste trabalho temos: o estudo do equilíbrio conformacional em solução por espectroscopia no infravermelho (região da carbonila); a análise da influência da variação da constante dielétrica do meio na estabilidade relativa dos confôrmeros; investigação do efeito do *para*-substituinte na estabilização dos confôrmeros; a busca, através de cálculos teóricos, pelos confôrmeros mais estáveis em fase gasosa e fase condensada e análise de interações orbitales intramoleculares, para os compostos apresentados na **Figura 2**; a análise comparativa dos dados experimentais e calculados, com a elucidação das interações orbitales e coulombicas relevantes que agem na estabilização dos confôrmeros estudados; comparação dos resultados obtidos com trabalhos anteriores.

Esta tese se apresenta dividida em seis capítulos, sendo que os três primeiros dão conta da revisão teórica e bibliográfica pertinentes aos estudos desenvolvidos. No quarto capítulo são apresentados e discutidos os resultados referentes a cada uma das séries estudadas, bem como são incluídas algumas comparações entre elas. O quinto capítulo consiste das considerações finais, relativas às discussões apresentadas no capítulo quatro, enquanto o sexto capítulo contém o detalhamento experimental desenvolvido. Por fim, na seção **Anexos** estão os espectros de ressonância magnética nuclear dos compostos obtidos. Cabe ressaltar que todos são inéditos.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste capítulo estão discutidos os resultados obtidos. A **série I** é apresentada primeiro (tópico **4.1**) por ser menor, seguida da **série II** (tópico **4.2**) mais extensa. Um breve estudo comparativo entre as duas séries é apresentado no tópico **4.3**.

O tópico **4.1** é estruturado da seguinte maneira: primeiro são apresentados os resultados experimentais das medidas de infravermelho; depois vêm os resultados dos cálculos teóricos em fase gasosa seguidos dos cálculos em fase condensada; na sequência, as análises das interações orbitales juntamente com os contatos curtos e cargas atômicas visam esclarecer a estabilidade relativa dos confôrmeros encontrados; os dados de análise de raios-X, que corroboram os resultados obtidos, em conjunto com uma breve análise do efeito do substituinte na posição Y, encerram o tópico.

De maneira análoga, o tópico **4.2** possui a mesma estrutura, mas com inclusões sobre a Ressonância de Fermi (RF) encontrada *i.e.* primeiro são apresentados os resultados experimentais juntamente com o devido tratamento da RF presente, incluindo os estudos dos níveis não perturbados; em seguida, os resultados dos cálculos teóricos em fase gasosa são acrescidos de cálculos mais complexos de frequências anarmônicas, construção da matriz de distribuição de energia potencial bem como da descrição dos modos envolvidos na RF; uma vez resolvida a questão da RF, os cálculos em fase condensada e a análise das interações orbitales e eletrônicas transcorrem normalmente; uma coleção de dados de raios-X encerram o tópico.

Cumprе ressaltar que todos os resultados neste capítulo são descritos em função dos dados obtidos através da aplicação das metodologias formalmente descritas no capítulo **6 Parte Experimental**. Cronologicamente falando, todos os compostos apresentados foram sintetizados e purificados (tópicos **6.1** e **6.4**) para depois serem caracterizados e medidos no Infravermelho (tópico **6.2**) enquanto os cálculos teóricos (tópico **6.3**) são rodados de maneira concomitante.

4.1 Série I [2-(fenilselanil)-2-(metoxi)-acetofenonas 4'-substituídas]

4.1.1 Infravermelho

Na **Tabela 1** estão reunidos os valores de frequência e intensidades relativas dos componentes analiticamente resolvidos da banda de estiramento da carbonila na transição fundamental (ν_{CO}), em solventes de constante dielétrica crescente⁷⁵: *n*-C₆H₁₄ ($\epsilon = 1,9$), CCl₄ ($\epsilon = 2,2$), CHCl₃ ($\epsilon = 4,8$), CH₂Cl₂ ($\epsilon = 9,1$) e CH₃CN ($\epsilon = 38$); e na região do primeiro harmônico (em CCl₄) das 2-(fenilselanil)-2-(metoxi)-acetofenonas 4'-substituídas. Como forma de facilitar a leitura e dar utilidade a espaços vazios, optou-se por apresentar esquemas reduzidos dos compostos das séries em questão juntamente com algumas das tabelas. Nestes casos, os esquemas são ilustrativos e nem sempre terão subtítulos, devendo ser entendidos como auxiliares visuais.

Para todos os compostos, constata-se a existência de um tripleto de ν_{CO} em todos os solventes analisados. De modo geral, o componente de banda com frequência intermediária é o de maior intensidade nos solventes de menor constante dielétrica (*n*-hexano, tetracloreto de carbono e clorofórmio), enquanto o componente de maior frequência é o de maior intensidade nos solventes de maior constante dielétrica (diclorometano e acetonitrila). O componente de banda de menor frequência tem sua intensidade diminuída de acordo com o aumento da constante dielétrica do meio. O efeito do solvente sobre a banda da carbonila para os compostos da **série I** está ilustrado nas **Figuras 3 - 5**.

Tabela 1. Frequências de estiramento da carbonila (ν , cm^{-1}) e intensidades das bandas (P, %) das 2-(fenilselanil)-2-(metoxi)-acetofenonas 4'-substituídas 4'-Y-PhC(O)CH[SePh][OMe] resolvidas em solventes de polaridade crescente.

Comp.	Y	<i>n</i> -C ₆ H ₁₄		CCl ₄				CHCl ₃		CH ₂ Cl ₂		CH ₃ CN	
		ν_{CO} ^a	P ^b	ν_{CO}	P	$2\nu_{\text{CO}}$ ^c	P	ν_{CO}	P	ν_{CO}	P	ν_{CO}	P
1	OMe	1692	24,3	1686	34,8	3353	34,3	1680	35,5	1679	56,1	1680	68,9
		1680	59,5	1675	52,3	3333	51,6	1673	48,0	1674	32,3	1676	23,2
		1671	16,2	1665	12,9	3313	14,1	1663	16,5	1663	11,6	1666	7,9
2	H	1701	28,6	1695	42,2	3366	48,1	1690	42,4	1690	52,0	1691	56,6
		1689	48,0	1682	43,1	3345	38,4	1679	42,0	1680	36,2	1682	38,6
		1679	23,4	1675	14,7	3330	13,5	1671	15,6	1670	11,8	1672	4,8
3	Cl	1701	22,7	1694	36,1	3368	37,2	1690	41,6	1690	46,2	1690	56,5
		1688	53,4	1683	47,4	3349	44,3	1681	42,6	1683	38,5	1686	31,0
		1678	23,9	1674	16,5	3333	18,5	1671	15,8	1673	15,3	1676	12,5

^a em cm^{-1} ; ^b intensidade dos componentes da banda analiticamente resolvida, expresso em porcentagem de absorbância; ^c primeiro harmônico.

Série I

Y = OMe (**1**), H (**2**) e Cl (**3**)

Figura 3. Bandas de estiramento da carbonila de **1** analiticamente resolvidas no infravermelho em solventes de polaridade crescente: *n*-hexano (a); tetracloreto de carbono [transição fundamental (b) e primeiro harmônico (c)]; clorofórmio (d); diclorometano (e); acetonitrila (f).

Figura 4. Bandas de estiramento da carbonila de **2** analiticamente resolvidas no infravermelho em solventes de polaridade crescente: *n*-hexano (a); tetracloreto de carbono [transição fundamental (b) e primeiro harmônico (c)]; clorofórmio (d); diclorometano (e); acetonitrila (f).

Figura 5. Bandas de estiramento da carbonila de **3** analiticamente resolvidas no infravermelho em solventes de polaridade crescente: *n*-hexano (a); tetracloreto de carbono [transição fundamental (b) e primeiro harmônico (c)]; clorofórmio (d); diclorometano (e); acetonitrila (f).

A intensidade relativa dos componentes do tripleto de ν_{CO} , em CCl_4 , na transição fundamental é reproduzido na região do primeiro harmônico da carbonila. A frequência de cada componente do tripleto de ν_{CO} no 1º harmônico é cerca de duas vezes aquela encontrada na transição fundamental a menos de duas vezes a anarmonicidade mecânica⁷⁶ ($2\omega_e\chi_e$) de *ca.* 16 cm^{-1} para a **série I**. Este comportamento indica a existência de pelo menos três confôrmeros em solução e anula a possibilidade de ocorrência de efeitos vibracionais, tais como a Ressonância de Fermi, na transição fundamental do modo de ν_{CO} ^{35,76}.

A tendência das intensidades relativas dos componentes do tripleto observada nos solventes de menor polaridade parece não estar relacionado ao efeito dos substituintes em *para* (4') no anel fenacila. Portanto, a existência de um grupo atraente ou doador de elétrons neste anel aromático pouco interfere no perfil da banda de ν_{CO} , nos solventes supracitados. Já nos solventes mais polares, observa-se um progressivo aumento da intensidade do componente de banda de maior frequência seguido de uma redução do componente de frequência intermediária, indo-se do cloro derivado ($\text{Y}=\text{Cl}$) até o metoxi ($\text{Y}=\text{OMe}$). Nesse caso, o substituinte doador de elétrons favorece a intensificação do componente de banda de maior frequência.

4.1.2 Equilíbrio Conformacional

A fim de estudar o equilíbrio conformacional observado em solução, efetuou-se uma rotina de cálculos teóricos sobre as geometrias dos compostos. Os resultados para as energias, populações relativas, frequências de ν_{CO} , momentos de dipolo e as geometrias obtidas por cálculo DFT no nível de teoria B3LYP/6-31+G(d,p) para os compostos da **série I** são apresentados na **Tabela 2**. Esta tabela inclui os ângulos diedros das estruturas presentes na célula unitária do monocristal (estrutura de Raio-X) dos derivados **1** e **2**, cujas geometrias são muito próximas à geometria do confôrmero c_I do estado gasoso.

A enumeração dos átomos e a atribuição dos ângulos diedros de interesse é apresentada no **Esquema 4**, bem como as estruturas otimizadas dos confôrmeros estáveis representativas para esta série. Optou-se por denominar os diedros contendo oxigênio por α , β etc. enquanto os diedros contendo selênio são denominados α' , β' e assim sucessivamente.

Tabela 2. Energia relativa (E , kcal mol⁻¹), população relativa (P , %), momento de dipolo (μ , D), frequências (ν , cm⁻¹) e ângulos diedros (°) selecionados otimizados para os conformeros mais estáveis dos compostos **1-3** no nível de teoria B3LYP/6-31+G(d,p) e geometrias obtidas nas estruturas de raio-X de **1** e **2**.

Comp	Y	Conf. ^a	E^b	P^c (%)	μ	ν_{CO}	Ângulos Diedros ^d							
							α	β	ϕ	δ	α'	β'	γ'	ϕ'
1	OMe	c_1	2,68	1,0	2,95	1744,9	-30,8	-164,4	74,4	-8,5	94,9	-48,3	-53,9	73,3
		c_2	0	96,2	1,55	1728,6	131,4	-162,0	-114,2	-5,6	-102,8	121,4	-55,6	76,6
		c_3	2,10	2,7	2,22	1725,8	130,7	-74,9	-78,8	-1,5	-107,1	155,2	-93,0	163,3
2	H	c_1	2,25	2,1	2,55	1754,0	-31,5	-163,3	73,8	12,4	94,8	-49,5	-49,4	73,4
		c_2	0	95,1	2,53	1737,7	133,1	-159,8	-111,7	-8,0	-100,0	123,1	-54,7	77,8
		c_3	2,09	2,8	2,48	1735,0	131,2	-75,4	-80,5	-2,7	-105,9	152,9	-90,8	162,1
3	Cl	c_1	2,41	1,6	1,88	1752,5	-32,0	-163,8	69,6	3,5	93,0	-52,6	-64,5	75,7
		c_2	0	95,3	3,38	1737,3	131,8	-162,7	-115,5	-3,6	-102,6	120,5	-54,9	76,7
		c_3	2,04	3,0	3,11	1736,1	131,8	-76,2	-79,9	-2,2	-106,0	154,4	-94,8	162,5
1	X-ray	-	-	-	-	-	-18,7(3)	-173,6(2)	72,6(2)	-25,0(3)	105,3(2)	-48,2(2)	61,5(2)	67,3(2)
2		-	-	-	-	-	-13,9(9)	-166,3(6)	67,2(5)	29,2(9)	109,4(6)	-53,5(4)	-70,2(6)	73,5(6)

^a Designação dos conformeros. ^b Energia relativa. ^c Fração molar, em porcentagem. ^d Ver **Esquema 4**.

Série I

Y = OMe (**1**), H (**2**) e Cl (**3**)

conformero c_1 conformero c_2 conformero c_3

Esquema 4. Enumeração dos átomos, definição dos principais ângulos diedros e representação das geometrias otimizadas por B3LYP/6-31+G(d,p) dos conformeros mais estáveis das 2-(fenilselanyl)-2-(metoxi)-acetofenonas 4'-substituídas.

Para cada composto da **série I** foram encontradas três conformações estáveis distintas c_1 , c_2 e c_3 cujas geometrias dos ângulos diedros α e α' são parecidas dentro da série. No que diz respeito à torção entre os grupos C–O e C=O, o confômero c_1 assume geometria *quasi-sinperiplanar* ($\alpha \approx 31^\circ$) enquanto c_2 e c_3 possuem geometrias *anticlinal* ($\alpha \approx 130^\circ$). Quanto aos grupos C–Se e C=O, todos os confômeros apresentam orientação *anticlinal*, sendo $\alpha' \approx 94^\circ$ para c_1 e $\alpha' \approx 104^\circ$ para c_2 e c_3 :

O confômero c_1 é caracterizado pela proximidade entre o átomo de oxigênio O₍₅₎ e a carbonila enquanto o átomo de selênio Se₍₁₀₎ encontra-se perpendicular à carbonila. Já os confômeros c_2 e c_3 possuem o hidrogênio metínico H₍₄₎ na orientação *sinperiplanar* em relação à carbonila e, com isso, tanto O₍₅₎ quanto Se₍₁₀₎ assumem posições mais distantes, em orientações *anticlinal* em relação à carbonila. Estes dois últimos confômeros diferem entre si principalmente pelas torções dos ângulos β e β' , que implica em diferentes orientações dos grupos *metila* (ligado ao oxigênio) e *fenila* (ligado ao selênio) (**Esquema 4**).

Os cálculos para fase gasosa indicaram que o confômero c_2 é significativamente mais estável ($P \approx 95\%$) que c_1 ($P \approx 2\%$) e c_3 ($P \approx 3\%$), como é apresentado na **Tabela 2**. O confômero c_1 apresenta maior valor de frequência vibracional de estiramento da carbonila (ν_{CO}) em toda a série, enquanto c_2 e c_3 apresentam valores de ν_{CO} ligeiramente próximos. Dessa forma, é possível atribuir o componente de maior intensidade e frequência intermediária do dubleto da carbonila no espectro de infravermelho ao confômero c_2 . Analogamente, os componentes da banda de ν_{CO} de maior e menor frequência correspondem aos confômeros menos estáveis c_1 e c_3 , respectivamente.

Para verificar a consistência desses resultados, outras metodologias de cálculos, juntamente com conjuntos de bases mais extensas, foram testadas. Esses resultados, descritos detalhadamente na **Seção 4.3**, mostram que as mesmas tendências são obtidas, mesmo com cálculos mais robustos e refinados. Assim, o refinamento não justificou o elevado custo computacional empregado de maneira que optou-se por manter a metodologia de cálculos mais rápida e igualmente eficiente *i.e.* B3LYP/6-31+G(d,p).

4.1.3 Efeito do solvente

Os cálculos de solvatação (PCM) para os solventes de polaridade crescente são apresentados na **Tabela 3**. É possível constatar uma inversão populacional entre os confôrmeros c_1 e c_2 . Nos solventes de menor constante dielétrica (*n*-hexano, tetracloreto de carbono e clorofórmio) o confôrmero de frequência intermediária c_2 se expressa com maior população relativa. Porém, há uma tendência de aumento da população relativa de c_1 , acompanhado por uma diminuição das populações de c_2 e c_3 , com o aumento da polaridade do solvente. Isso se torna evidente em diclorometano e acetonitrila, onde ocorre a inversão populacional entre c_1 e c_2 . O confôrmero de menor frequência e menor população relativa c_3 apresenta apenas uma gradativa diminuição de população com o aumento da constante dielétrica do solvente.

Ainda que o modelo de solvatação PCM tenha reproduzido populações bastante distantes das encontradas experimentalmente, destaca-se que as tendências gerais (aumento de c_1 seguido da diminuição de c_2 e c_3) são observações mais significativas pois denotam a exatidão deste tipo de cálculo, apesar da sua imprecisão. Outrora, os cálculos de PCM mimetizam satisfatoriamente os efeitos de solvente observados espectroscopicamente sobre as frequências dos três confôrmeros. Têm-se que os resultados obtidos pelos cálculos de solvatação (PCM) apresentam a mesma tendência observada experimentalmente (IR) em fase condensada e reforçam, portanto, a atribuição dos componentes das bandas de ν_{CO} onde o componente de maior frequência corresponde ao confôrmero c_1 , o componente de frequência intermediária ao c_2 e o de menor frequência ao c_3 .

É digno de nota que, no solvente mais polar acetonitrila, a população relativa de c_1 torna-se mais significativa que a de c_2 evidenciando a maior estabilização obtida graças à melhor solvatação dos dipolos locais praticamente paralelos $\text{C}^{\delta+}=\text{O}^{\delta-}$ e $\text{C}^{\delta+}-\text{O}^{\delta-}$.

Tabela 3. Fração molar em porcentagem (P, %), frequências harmônicas de ν_{CO} (cm^{-1}) e momento de dipolo (μ , D) dos conformeros mais estáveis dos compostos da **série I**, obtidas por PCM no nível de teoria B3LYP/6-31+G(d,p) nos meios de diferentes constantes dielétricas.

Comp.	Y	Conf. ^a	<i>n</i> -C ₆ H ₁₄				CCl ₄				CHCl ₃				CH ₂ Cl ₂				CH ₃ CN			
			E ^b	P ^c	$\nu_{\text{C=O}}$	μ^d	E	P	$\nu_{\text{C=O}}$	μ	E	P	$\nu_{\text{C=O}}$	μ	E	P	$\nu_{\text{C=O}}$	μ	E	P	$\nu_{\text{C=O}}$	μ
1	OMe	<i>c1</i>	1,92	3,6	1734,2	2,99	1,74	4,9	1731,4	3,08	0,96	15,8	1719,4	3,34	0,42	32,5	1712,9	3,54	0	58,8	1705,7	3,77
		<i>c2</i>	0	92,9	1717,8	1,81	0	91,5	1715,4	1,86	0	80,4	1706,7	2,08	0	64,3	1702,1	2,21	0,24	39,2	1697,6	2,35
		<i>c3</i>	1,94	3,5	1714,1	2,49	1,90	3,7	1711,4	2,56	1,81	3,8	1702,3	2,87	1,78	3,2	1697,5	3,03	1,98	2,1	1692,8	3,19
2	H	<i>c1</i>	1,88	3,8	1744,5	2,86	1,74	4,8	1741,8	2,83	1,08	13,4	1731,0	3,23	0,61	25,5	1724,0	3,47	0	66,1	1715,9	3,83
		<i>c2</i>	0	92,9	1728,8	2,90	0	91,9	1726,4	2,99	0	83,1	1718,7	3,34	0	71,3	1714,0	3,53	0,42	32,3	1709,5	3,72
		<i>c3</i>	1,99	3,2	1724,4	2,83	1,96	3,3	1721,9	2,91	1,87	3,5	1713,6	3,18	1,83	3,3	1708,9	3,34	2,21	1,6	1704,5	3,50
3	Cl	<i>c1</i>	1,83	4,2	1742,7	2,16	1,65	5,5	1740,1	2,24	0,90	17,3	1730,7	2,56	0	49,0	1724,6	3,01	0	74,9	1717,7	3,27
		<i>c2</i>	0	92,1	1729,3	3,78	0	90,7	1727,3	3,86	0	79,0	1719,7	4,17	0,01	48,6	1715,6	4,35	0,68	23,8	1711,2	4,52
		<i>c3</i>	1,90	3,7	1726,0	3,41	1,88	3,8	1723,7	3,48	1,81	3,7	1715,4	3,68	1,77	2,5	1710,9	3,79	2,39	1,3	1706,4	3,91

^a Atribuição dos conformeros. ^b Energia relativa. ^c Fração molar, expressa em porcentagem. ^d Momento de dipolo.

Série I

Y = OMe (**1**), H (**2**) e Cl (**3**)

4.1.4 Interações eletrônicas e orbitales

Os valores das cargas ChELPG bem como das distâncias interatômicas dos átomos selecionados para os três conformêros dos compostos **1-3**, obtidos via cálculos no nível de teoria B3LYP/6-31+G(d,p) são apresentados nas **Tabelas 4 e 5**, respectivamente. A **Tabela 6** contém as energias de estabilização resultante das interações orbitales mais relevantes, obtidas via NBO, calculadas no mesmo nível para todos os conformêros da **série I**.

As duas interações orbitales mais fortes para os três conformêros são: **(a)** a conjugação direta entre o anel fenacílico e a carbonila $\pi_{C22=C30} \rightarrow \pi^*_{O1=C2}$ com valor médio de *ca.* 21 kcal mol⁻¹ (*c*₂ e *c*₃) e *ca.* 19 kcal mol⁻¹ (*c*₁) e; **(b)** as interações de acoplamento através das ligações (*through bond coupling*)⁷⁷ $Lp_{O5} \rightarrow \sigma^*_{C2-C3}$ (*ca.* 22 kcal mol⁻¹) e $Lp_{O5} \rightarrow \sigma^*_{C2-C22}$ (*ca.* 19 kcal mol⁻¹), que são praticamente constantes para os três conformêros dentro da série. Adicionalmente, os conformêros *c*₁ e *c*₂ são fortemente estabilizados pela interação de transferência de carga entre $Lp_{O5} \rightarrow \sigma^*_{C3-Se10}$ (*ca.* 18 kcal mol⁻¹) intensificada pela geometria favorável do ângulo diedro β (*ca.* 163°) que torna o par de elétrons isolados de O₍₅₎ praticamente paralelo ao orbital antiligante $\sigma^*_{C3-Se10}$. A geometria desfavorável do ângulo β (*ca.* 75°) inibe esta interação no conformêro *c*₃ mas permite, por outro lado, a interação $Lp_{O5} \rightarrow \sigma^*_{C2-C3}$ (*ca.* 9,5 kcal mol⁻¹), intensa neste conformêro. Graças ao arranjo *quasi-antiperiplanar* das ligações C₃-Se₁₀ e O₅-C₆ (diedro ϕ' de *ca.* 163°), as interações $\sigma_{C3-Se10} \rightarrow \sigma^*_{O5-C6}$ e $\sigma_{O5-C6} \rightarrow \sigma^*_{C3-Se10}$ (*ca.* 2,7 kcal mol⁻¹, cada) estabilizam apenas o conformêro *c*₃ ao passo que são ausentes nos conformêros *c*₁ e *c*₂ (ângulo ϕ' de *ca.* 75°).

Tabela 4. Cargas CHELPG (e) de átomos selecionados obtidas por B3LYP/6-31+G(d,p) para os compostos **1-3** da **série I**.

Comp.	Y	Conf.	O(1)	C(2)	C(3)	O(5)	Se(10)	H(4)	H(7)	H(31)
1	OMe	<i>c</i> ₁	-0,43	0,28	0,48	-0,51	-0,26	0,037	-0,071	0,10
		<i>c</i> ₂	-0,51	0,40	0,39	-0,52	-0,27	0,029	-0,075	0,15
		<i>c</i> ₃	-0,57	0,58	0,16	-0,39	-0,26	0,036	0,030	0,045
2	H	<i>c</i> ₁	-0,40	0,23	0,53	-0,51	-0,25	0,026	-0,074	0,083
		<i>c</i> ₂	-0,48	0,30	0,49	-0,54	-0,28	0,013	-0,083	0,14
		<i>c</i> ₃	-0,55	0,53	0,19	-0,40	-0,26	0,034	0,024	0,035
3	Cl	<i>c</i> ₁	-0,42	0,24	0,53	-0,51	-0,29	0,024	-0,069	0,14
		<i>c</i> ₂	-0,48	0,35	0,44	-0,52	-0,27	0,012	-0,079	0,16
		<i>c</i> ₃	-0,55	0,57	0,17	-0,38	-0,25	0,029	0,030	0,046

Tabela 5. Distâncias interatômicas selecionadas (Å) para as conformações mais estáveis dos compostos **1-3** da **série I** no nível de teoria B3LYP/6-31+G(d,p) além dos contatos intramoleculares do estado cristalino (Raios-X) para **1** e **2**.

Comp.	Y	Conf.	O1···O5	Δl ^b	O1···H4	Δl	O5···H31	Δl	Se10···H7	Δl	Se10···H31	Δl
1	OMe	<i>c</i> ₁	2,67	-0,37	3,25	-	4,02	-	3,01	-0,09	3,19	-
		<i>c</i> ₂	3,40	- ^c	2,42	-0,30	2,38	-0,34	3,06	-0,04	2,98	-0,12
		<i>c</i> ₃	3,46	-	2,43	-0,29	2,37	-0,35	4,35	-	2,97	-0,13
2	H	<i>c</i> ₁	2,68	-0,36	3,24	-	4,04	-	3,01	-0,09	3,12	-
		<i>c</i> ₂	3,40	-	2,42	-0,30	2,41	-0,31	3,09	-0,01	3,02	-0,08
		<i>c</i> ₃	3,46	-	2,43	-0,29	2,39	-0,33	4,34	-	2,99	-0,11
3	Cl	<i>c</i> ₁	2,69	-0,35	3,25	-	3,99	-	3,04	-0,06	3,35	-
		<i>c</i> ₂	3,40	-	2,43	-0,29	2,36	-0,36	3,06	-0,04	3,05	-0,05
		<i>c</i> ₃	3,46	-	2,44	-0,28	2,36	-0,36	4,35	-	2,99	-0,11
1	X-Ray		2,619(3)	-0,42	3,06	-	4,01	-	2,93	-0,17	3,68	-
2			2,619(7)	-0,42	2,80	-	4,01	-	2,90	-0,20	3,68	-
		ΣvdWr ^a	3,04		2,72		2,72		3,10		3,10	

^a Soma dos raios de van der Waals. ^b Diferença entre a distância dos átomos não ligados e a soma dos raios de van der Waals. ^c Distância interatômica maior que a soma dos raios de van der Waals.

Tabela 6. Comparação das energias de NBO (kcal mol⁻¹) significativas dos conformeros c_1 , c_2 e c_3 dos compostos da **série I**, calculados no nível B3LYP/6-31+G(d,p).

Orbitais	Y = OMe (1)			Y = H (2)			Y = Cl (3)		
	c_1	c_2	c_3	c_1	c_2	c_3	c_1	c_2	c_3
$\pi_{C22=C30} \rightarrow \pi^*_{O1=C2}$	20,6	22,7	22,7	17,9	20,7	20,8	18,3	20,6	20,6
$LP_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C2-C3}$	22,8	20,6	21,1	22,8	20,5	21,0	22,4	22,4	20,9
$LP_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C2-C22}$	19,2	18,6	18,7	19,6	19,0	19,1	19,9	19,2	19,4
$LP_{O5} \rightarrow \sigma^*_{C3-Se10}$	17,8	17,8	1,0	17,7	17,8	1,1	18,2	17,7	1,1
$LP_{O5} \rightarrow \sigma^*_{C2-C3}$	1,5	1,4	9,4	1,4	1,4	9,5	1,4	1,4	9,5
$\sigma_{C3-Se10} \rightarrow \sigma^*_{O5-C6}$	- ^a	-	2,6	-	-	2,6	-	-	2,6
$\sigma_{O5-C6} \rightarrow \sigma^*_{C3-Se10}$	-	-	2,8	-	-	2,8	-	-	2,8
$LP_{Se10} \rightarrow \sigma^*_{C3-O5}$	4,7	4,6	6,4	4,7	4,9	6,6	4,3	4,5	6,4
$LP_{Se10} \rightarrow \sigma^*_{C2-C3}$	1,6	1,3	-	1,7	1,3	-	1,7	1,3	-
$LP_{Se10} \rightarrow \pi^*_{C11=C12}$	5,2	4,7	0,5	6,1	4,8	0,5	3,0	4,8	0,5
$LP_{O5} \rightarrow \pi^*_{O1=C2}$	-	-	0,8	-	-	0,8	-	-	0,8
$LP_{Se10} \rightarrow \pi^*_{O1=C2}$	1,6	2,1	-	1,6	2,1	0,6	2,0	2,5	0,6
$\pi_{O1=C2} \rightarrow \sigma^*_{C3-O5}$	0,6	2,0	2,1	0,6	1,9	2,0	0,6	2,0	2,0
$\pi_{O1=C2} \rightarrow \sigma^*_{C3-Se10}$	2,4	2,0	1,8	2,3	2,0	1,9	2,3	2,0	1,8
$\sigma_{C3-O5} \rightarrow \pi^*_{O1=C2}$	-	0,7	0,7	-	0,7	0,7	-	0,7	0,7
$\sigma_{C3-Se10} \rightarrow \pi^*_{O1=C2}$	6,5	6,0	5,4	6,3	6,1	5,4	7,4	6,5	5,7
$LP_{O5} \rightarrow \sigma^*_{C3-H4}$	3,4	3,2	3,5	3,3	3,3	3,5	3,5	3,2	3,4
$LP_{O5} \rightarrow \sigma^*_{C30-H31}$	-	0,5	0,9	-	-	0,8	-	0,7	0,9
$LP_{Se10} \rightarrow \sigma^*_{C6-H7}$	1,0	0,7	-	1,0	0,6	-	0,9	0,7	-
$LP_{Se10} \rightarrow \sigma^*_{C30-H31}$	-	-	0,6	-	-	0,5	-	-	0,6
ΣE	108,9	108,9	101,0	107,0	107,1	100,2	105,9	110,2	100,3

^a Energia de interação menor que 0,5 kcal mol⁻¹.

Para todos os compostos da **série I**, a geometria do confômero c_1 é responsável pela repulsão eletrostática entre os átomos $O^{\delta-}(1)_{CO} \dots O^{\delta-}(5)_{OMe}$ negativamente carregados separados por uma distância interatômica (**Tabela 5**) significativamente menor do que a soma dos raios de van der Waals (Σvdw) de ambos os átomos (Δl ca. $-0,36$ Å). Este contato curto origina um efeito de campo repulsivo (*Repulsive Field Effect* – RFE⁷⁶) entre os dipolos $C^{\delta+}=O^{\delta-}$ e $C^{\delta+}-O^{\delta-}$, o que diminui a carga no oxigênio carbonílico (**Tabela 4**) deste confômero frente c_2 e c_3 . Por consequência, a carbonila tem sua ordem de ligação aumentada (maior caráter de dupla ligação) que, por sua vez, reflete numa frequência de ν_{CO} de maior para c_1 do que c_2 e c_3 . Não obstante, esse efeito é também responsável pela diminuição de ca. $2,4$ kcal mol⁻¹ na energia da conjugação $\pi_{C22=C30} \rightarrow \pi^*_{O1=C2}$ no confômero c_1 , comparado com c_2 e c_3 .

No que diz respeito à menor frequência de ν_{CO} de c_3 perante c_1 e c_2 , a interação $Lp_{O5} \rightarrow \sigma^*_{C2-C3}$ (ca. $9,5$ kcal mol⁻¹), presente em maior escala neste confômero, é responsável por este efeito devido à maior polarização do grupo carbonila que fica com maior caráter de ligação simples (menor ordem de ligação, consequentemente menor frequência de ν_{CO}), com mais carga concentrada no oxigênio $O_{(1)}$ (**Tabela 5**).

A torção adequada de β' (ca. 50° e ca. 120°) permite as interações suprajacentes⁷⁸ $Lp_{Se10} \rightarrow \sigma^*_{C2-C3}$ e $Lp_{Se10} \rightarrow \pi^*_{O1=C2}$ nos confômeros c_1 e c_2 (ca. $3,5$ kcal mol⁻¹) enquanto que em c_3 estas interações são dificultadas ($< 0,6$ kcal mol⁻¹) conforme este ângulo se aproxima de 150° . Por outro lado, graças à conformação do ângulo β em *gauche* (ca. -75°), apenas o confômero c_3 é fracamente estabilizado pela interação $Lp_{O5} \rightarrow \pi^*_{O1=C2}$ (ca. $0,8$ kcal mol⁻¹), ao passo que o ângulo β desfavorável (ca. 163°) impossibilita esta ocorrência em c_1 e c_2 .

Algumas interações orbitais são maximizadas conforme as torções α ou α' se aproximam de 90° : $Lp_Y \rightarrow \pi^*_{C2=O1}$ (**a**), $\pi_{C2=O1} \rightarrow \sigma^*_{C-Y}$ (**b**), $\sigma_{C-Y} \rightarrow \pi^*_{C2=O1}$ (**c**) ($Y = O$ ou Se). Conforme descrito (ver **Seção 4.3**), todas interações que envolvam $Y = Se$ devem ser mais efetivas do que aquelas com $Y = O$ uma vez que os orbitais envolvidos apresentam melhor sobreposição.

As interações hiperconjugativas que envolvem selênio *ie.* $\sigma_{C3-Se10} \rightarrow \pi^*_{O1=C2}$ têm o maior valor de energia para o confômero c_1 (ca. $6,7$ kcal mol⁻¹) e vão diminuindo para c_2 (ca. 6 kcal

mol^{-1}) e c_3 (ca. 5,5 kcal mol^{-1}) à medida que o diedro α' aumenta progressivamente de ca. 94° para ca. 102° e ca. 153°, respectivamente. Além do mais, nas hiperconjugações onde há participação do oxigênio *ie.* $\sigma_{\text{C3-O5}} \rightarrow \pi^*_{\text{O1=C2}}$, os valores de energia são praticamente constantes para c_2 e c_3 (ca. 0,7 kcal mol^{-1}) e menores para c_1 (<0,5 kcal mol^{-1}) enquanto a torção α diminui de ca. 130° (para os dois primeiros confôrmeros) até ca. 31°, para o último. Como esperado, o ângulo diedro α' favorece que a energia da interação $\pi_{\text{O1=C2}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C3-Se10}}$ siga a mesma tendência que $\sigma_{\text{C3-Se10}} \rightarrow \pi^*_{\text{O1=C2}}$, ou seja, ela diminui progressivamente indo de c_1 (ca. 2,4 kcal mol^{-1}), para c_2 (ca. 2,0 kcal mol^{-1}) até c_3 (ca. 1,8 kcal mol^{-1}), respectivamente. De maneira análoga, a energia da interação $\pi_{\text{O1=C2}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C3-O5}}$ vai de ca. 0,6 kcal mol^{-1} (para c_1) até 2,0 kcal mol^{-1} (para c_2 e c_3), seguindo a variação de α já descritos acima.

Adicionalmente, todos os confôrmeros da **série I** são significativamente estabilizados pelo efeito anomérico $\text{Lp}_{\text{O5}}/\sigma^*_{\text{C3-H4}}$ cuja energia média é ca. 3,4 kcal mol^{-1} . Os contatos $[\text{O}^{\delta-}_{5...}\text{H}^{\delta+}_{31}]$ e $[\text{Se}^{\delta-}_{10}...\text{H}^{\delta+}_{7}]$ cujas distâncias interatômicas são menores que ΣvdWr de ca. -0,34 Å e -0,07 Å são responsáveis, respectivamente, pelas ligações de hidrogênio: $\text{Lp}_{\text{O5}}/\sigma^*_{\text{C30-H31}}$ (ca. 0,8 kcal mol^{-1}) que estabiliza os confôrmeros c_2 e c_3 ; e $\text{Lp}_{\text{Se10}}/\sigma^*_{\text{C6-H7}}$ (ca. 0,8 kcal mol^{-1}) que estabiliza c_1 e c_2 . Mais ainda, os confôrmeros c_2 e c_3 são eletrostaticamente estabilizados pelos contatos cujas distâncias interatômicas são um pouco menores que ΣvdWr : $[\text{Se}^{\delta-}_{10}...\text{H}^{\delta+}_{7}]$ (ca. -0,08 Å e -0,05 Å) e $[\text{Se}^{\delta-}_{10}...\text{H}^{\delta+}_{31}]$ (ca. -0,07 Å e -0,12 Å), respectivamente. Por outro lado, o confôrmero c_3 é apenas fracamente estabilizado pela interação do tipo ligação de hidrogênio $\text{Lp}_{\text{Se10}}/\sigma^*_{\text{C30-H31}}$ (ca. 0,6 kcal mol^{-1}).

A soma das contribuições energéticas das interações orbitales obtidas via NBO, para os compostos da **série I**, mostra que os confôrmeros c_1 e c_2 possuem praticamente a mesma somatória de energia (ca. 108 kcal mol^{-1}), ou seja, eles possuem estabilidades bastante próximas enquanto o confôrmero c_3 é menos estável (ca. 101 kcal mol^{-1}). Num primeiro momento essa menor estabilidade pode ser atribuída às duas interações $\text{Lp}_{\text{O5}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C3-Se10}}$ e $\text{Lp}_{\text{O5}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C2-C3}}$ cuja soma das contribuições é maior para c_1 e c_2 em comparação com c_3 de ca. 9 kcal mol^{-1} . Como mencionado, o efeito de campo repulsivo (RFE) presente entre os dipolos $\text{C}^{\delta+}=\text{O}^{\delta-}$ e $\text{C}^{\delta+}-\text{O}^{\delta-}$ em c_1 o desestabilizam fortemente frente c_2 e c_3 .

Dessa maneira, é sensato concluir que a maior estabilidade de c_2 em comparação com c_1 e c_3 , conforme mostram os cálculos de DFT no vácuo (**Tabela 2**), é concordante com a análise apresentada até aqui, ou seja, há um balanço energético entre a ocorrência simultânea da delocalização orbitalar e da interação coulômbica repulsiva.

Figura 6. Estrutura ORTEP da unidade assimétrica de **1** com a numeração dos principais átomos. Parâmetros de deslocamento atômicos com 30% de probabilidade.

Figura 7. Estrutura ORTEP das duas moléculas independentes de **2** na unidade assimétrica com a numeração dos principais átomos. Parâmetros de deslocamento atômicos com 50% de probabilidade.

As estruturas cristalinas de **1** e **2** são estabilizadas por uma série interações intermoleculares do tipo ligação de hidrogênio: C–H...O e C–H... π . No composto **1**, as moléculas estão arranjadas em trímeros através de duas interações C–H... π , que por sua vez estão unidas por interações C–H...O. Já no composto **2**, há duas moléculas enantioméricas independentes na unidade assimétrica (**Figura 7**). Os ângulos diedros entre os anéis aromáticos são $18,2(3)^\circ$ para a molécula com Se₁₀ e $15,6(4)^\circ$ para a outra molécula. As duas moléculas independentes estão unidas através de uma interação C–H...O que está ligada à outro par de moléculas através de outra interação C–H...O que, por sua vez, estão conectadas por uma interação C–H... π .

4.1.6 Efeito do substituinte Y

A análise dos compostos da **série I** indicaram que o substituinte 4'-Y não influencia em praticamente nada as geometrias e a ordem de estabilidade dos conformeros *c*₁, *c*₂ e *c*₃ encontrados. Como era de se esperar, as frequências de ν_{CO} são afetadas pelo efeito anomérico deste substituinte, uma vez que a ordem de ligação da carbonila se altera com a variação do mesmo *i.e.* quando o substituinte é doador de elétrons (Y=OMe), as frequências de ν_{CO} são menores, em comparação com os substituintes Y=H/Cl.

Por outro lado, os dados experimentais sugerem que, no IV, o componente de banda de alta frequência (referente ao confômero c_I) têm sua população relativa aumentada nos solventes de maior polaridade (diclorometano e acetonitrila), indo do substituinte atraente de elétrons ($Y=Cl$) até o substituinte doador de elétrons ($Y=OMe$). Apesar de esta observação não ser suportada pelos dados obtidos via PCM (na verdade, os cálculos apontam para uma tendência inversa), ela é bastante consistente do ponto de vista de estabilidade eletrostática. Isto é, o efeito +M do substituinte OMe confere maior carga parcial negativa na carbonila $O_{(1)}$ e, por consequência, maior efeito de RFE com o oxigênio $O_{(5)}$, também carregado negativamente. Esta situação, com o substituinte $Y=OMe$, gera dipolos locais $C^{\delta+}=O^{\delta-}$ e $C^{\delta+}-O^{\delta-}$ maiores no confômero c_I onde eles são praticamente paralelos. Uma vez que a estabilidade de c_I em solventes polares está intimamente ligada à forte solvatação destes dipolos, é compreensível que esse confômero seja mais estabilizado com substituintes 4' com efeito +M significativo. O inverso ocorre com $Y=Cl$.

4.2 Série II [2-(fenilsulfanil)-2-(metoxi)-acetofenonas 4- e 4'-substituídas]

4.2.1 Infravermelho

Na **Tabela 7** estão reunidos os valores de frequência e intensidades relativas dos componentes analiticamente resolvidos da banda de estiramento da carbonila na transição fundamental (ν_{CO}), nos solventes de crescente constante dielétrica: $n\text{-C}_6\text{H}_{14}$, CCl_4 , CHCl_3 , CH_2Cl_2 e CH_3CN , e na região do primeiro harmônico (em CCl_4) dos compostos que seriam as 2-(4-substituídas-fenilsulfanil)-2-(metoxi)-4'-substituídas-acetofenonas, mas que chamaremos de 2-(fenilsulfanil)-2-(metoxi)-acetofenonas 4- e 4'-substituídas (**4-10**) por conveniência. Assim, o substituinte 4-X ocupa a posição *para* do anel fenilsulfanílico (S-fenil) enquanto o substituinte 4'-Y ocupa a mesma posição só que do anel fenacílico (**Esquema 7**).

Nos solventes analisados, constata-se a existência de dubletos e tripletos de ν_{CO} . Os componentes de banda apresentam comportamento irregular *ie.* o composto **4** apresenta um tripleto em tetracloreto e diclorometano, e um dubleto em clorofórmio e acetonitrila; os compostos **5** e **6** exibem tripletos em n -hexano e tetracloreto, mas exibem dubletos no restante dos solventes; os compostos **7** e **8** apresentam tripletos em todos os solventes nos quais foram solúveis.

Em nenhum destes compostos a intensidade relativa dos componentes de ν_{CO} na transição fundamental é reproduzida na região do primeiro harmônico, em CCl_4 . Como foram observadas três bandas na transição fundamental e apenas duas bandas na região do primeiro harmônico, não há correspondência direta entre elas e fica impossível sua atribuição. Este comportamento é altamente sugestivo da ocorrência de um efeito vibracional interferente, neste caso de Ressonância de Fermi (RF), entre uma frequência harmônica de um modo vibracional de baixa frequência ou de uma banda de combinação (de soma) de modos vibracionais de baixa frequência. Em ambos os casos, se as bandas possuírem frequência próxima e forem de mesma espécie de simetria do modo vibracional de estiramento da carbonila, ocorre a perturbação. Como o modo vibracional de deformação do oscilador C–H_(metínico) é um candidato forte para a ocorrência de Ressonância de Fermi, efetuou-se a deuteração do mesmo para verificar o desacoplamento entre os modos vibracionais da transição fundamental da carbonila (ν_{CO}) e a frequência do primeiro harmônico de deformação ($\delta_{\text{C-H}}$) ou com uma banda de combinação que envolva este modo^{79,80,81}.

Tabela 7. Frequências de estiramento da carbonila (ν , cm^{-1}) e intensidades das bandas (P, %) das 2-(fenilsulfanil)-2-(metoxi)-acetofenonas 4- e 4'-substituídas 4'-Y-PhC(O)CH[SPh-4-X][OMe] resolvidas em solventes de polaridade crescente.

Comp.	Y	X	<i>n</i> -C ₆ H ₁₄		CCl ₄				CHCl ₃		CH ₂ Cl ₂		CH ₃ CN	
			ν_{CO} ^a	P ^b	ν_{CO}	P	$2\nu_{\text{CO}}$ ^c	P	ν_{CO}	P	ν_{CO}	P	ν_{CO}	P
4	H	OMe	-	-	1705	14,5	-	-	-	-	1703	7,1	-	-
			-	-	1695	45,1	3377	59,5	1691	68,0	1691	78,9	1693	90,0
			-	-	1680	40,4	3346	40,5	1682	32,0	1675	14,0	1684	10,0
5	H	Me	1708	25,3	1705	22,0	-	-	-	-	-	-	-	-
			1798	27,5	1696	32,6	3378	53,1	1694	41,8	1692	85,2	1695	64,8
			1688	47,2	1683	45,4	3349	46,9	1685	58,2	1676	14,8	1689	35,2
6	H	H	1708	24,4	1704	19,9	-	-	-	-	-	-	-	-
			1695	42,2	1695	38,4	3378	50,9	1695	48,4	1696	56,8	1697	64,5
			1686	33,4	1683	41,7	3351	49,1	1683	51,6	1684	43,2	1686	35,5
7	H	Cl	-	-	1705	25,1	-	-	1703	14,7	1703	18,9	1704	13,8
			-	-	1696	40,5	3378	59,8	1691	68,9	1692	62,9	1693	78,9
			-	-	1682	34,6	3349	40,2	1676	16,4	1679	18,2	1676	7,3
8	H	Br	-	-	1704	18,4	-	-	1701	16,7	1702	21,1	1703	23,4
			-	-	1696	43,9	3377	59,4	1689	71,6	1692	61,1	1693	61,9
			-	-	1684	37,7	3349	40,6	1670	11,7	1680	17,8	1682	14,7
9	OMe	H	1697	24,1	1692	29,0	3367	30,8	1684	55,3	1685	61,8	1686	77,6
			1683	75,9	1679	71,0	3341	69,2	1674	44,7	1674	38,2	1675	22,4
10	Cl	H	1703	25,9	1699	37,7	3378	43,0	1694	57,2	1695	65,6	1696	81,0
			1790	74,1	1686	62,3	3353	57,0	1683	42,8	1684	34,4	1685	19,0

^a em cm^{-1} ; ^b intensidade dos componentes da banda analiticamente resolvida, expresso em porcentagem de absorbância; ^c primeiro harmônico.

Após a deuteração do hidrogênio metínico dos compostos **4-8**, novas medidas no infravermelho foram efetuadas. Para evitar confusão com sua numeração, esses compostos deuterados foram renomeados conforme o encaixe dentro da série. Por exemplo, o composto **4**, após ser deuterado, assume a nomenclatura **4a**, o composto **6** se torna **6a**, e assim sucessivamente. Os compostos **9** [Y=OMe] e **10** [Y=Cl] não apresentaram Ressonância de Fermi e não precisaram ser deuterados. Na **Tabela 8** estão resumidas essas informações ao passo que são apresentados os dados definitivos de frequências de ν_{CO} e intensidades relativas dos componentes de banda para a **série II**. As **Figuras 8 e 9** apresentam os espectros de **6**, composto padrão desta série, e de seu análogo deuterado **6a**, enquanto as **Figuras 10 e 11** trazem os espectros dos compostos **9 e 10**, que não apresentaram RF. Os espectros dos compostos **4, 5, 7 e 8** e de seus análogos deuterados, são apresentados na **Seção Apêndices**.

Isto posto, verificou-se a existência de dubletos de ν_{CO} em todos os solventes para todos os compostos da **série II**. O componente de banda de menor frequência é o de maior intensidade em solventes de baixa polaridade (*i.e.* *n*-hexano e tetracloreto) enquanto o componente de maior frequência assume maior intensidade nos solventes mais polares. A intensidade relativa dos componentes de ν_{CO} na transição fundamental é reproduzida na região do primeiro harmônico, em CCl_4 , para todos os compostos. A anarmonicidade mecânica ($\omega_e \chi_e$) média encontrada é de *ca.* **9** cm^{-1} . Têm-se, portanto, a extinção da Ressonância de Fermi e a constatação de existência de pelo menos dois confôrmeros em solução para todos os compostos da **série II**.

É possível verificar que ocorre o desacoplamento entre a transição fundamental de ν_{CO} ($\nu=0 \rightarrow \nu=1$) com uma banda de combinação ou harmônica do modo vibracional de deformação do oscilador C–H do grupo metínico quando este é trocado por deutério (compostos **4a-8a**). Já nos compostos **9 e 10**, o não aparecimento da Ressonância de Fermi deve estar relacionado ao grau de substituição no anel fenacílico, uma vez que essa é a única diferença entre eles e os compostos que apresentaram a RF.

Tabela 8. Frequências de estiramento da carbonila (ν , cm^{-1}) e intensidades das bandas (P, %) das 2-(deutero)-2-(fenilsulfanil)-2-(metoxi)-acetofenonas 4-substituídas (**4a-8a**), além da repetição das **9** e **10**, resolvidas nos solventes de polaridade crescente.

Comp.	Y	X	<i>n</i> -C ₆ H ₁₄		CCl ₄				CHCl ₃		CH ₂ Cl ₂		CH ₃ CN	
			ν_{CO} ^a	P ^b	ν_{CO}	P	$2\nu_{\text{CO}}$ ^c	P	ν_{CO}	P	ν_{CO}	P	ν_{CO}	P
4a	H	OMe	-	-	1698	45,3	3376	50,1	1689	85,6	1689	85,7	1692	91,6
			-	-	1683	54,7	3347	49,9	1674	14,4	1673	14,3	1679	8,4
5a	H	Me	1700	35,8	1697	43,3	3377	43,4	1690	67,8	1691	78,6	1693	82,8
			1687	64,2	1683	56,7	3348	56,6	1682	32,2	1680	21,4	1687	17,2
6a	H	H	1702	31,7	1698	43,0	3379	45,8	1691	74,6	1692	78,9	1694	82,8
			1689	68,3	1684	57,0	3351	54,2	1679	25,4	1679	21,1	1685	17,2
7a	H	Cl	-	-	1698	47,5	3378	48,1	1690	82,5	1692	81,8	1692	89,8
			-	-	1685	52,5	3351	51,9	1674	17,5	1678	18,2	1680	10,2
8a	H	Br	-	-	1697	45,4	3378	50,7	1690	81,4	1692	80,7	1693	85,0
			-	-	1684	54,6	3352	49,3	1673	18,6	1677	19,3	1675	15,0
9	OMe	H	1697	24,1	1692	29,0	3367	30,8	1684	55,3	1685	61,8	1686	77,6
			1683	75,9	1679	71,0	3341	69,2	1674	44,7	1674	38,2	1675	22,4
10	Cl	H	1703	25,9	1699	37,7	3378	43,0	1694	57,2	1695	65,6	1696	81,0
			1690	74,1	1686	62,3	3353	57,0	1683	42,8	1684	34,4	1685	19,0

^a em cm^{-1} ; ^b intensidade dos componentes da banda analiticamente resolvida, expresso em porcentagem de absorbância; ^c primeiro harmônico.

Figura 8. Bandas de estiramento da carbonila de **6** analiticamente resolvidas no infravermelho em solventes de constante dielétrica crescente: *n*-hexano (**a**), tetracloreto de carbono [transição fundamental (**b**) e primeiro harmônico (**c**)], clorofórmio (**d**), diclorometano (**e**), acetoneitrila (**f**).

Figura 9. Bandas de estiramento da carbonila de **6a** analiticamente resolvidas no infravermelho em solventes de constante dielétrica crescente: *n*-hexano (**a**), tetracloreto de carbono [transição fundamental (**b**) e primeiro harmônico (**c**)], clorofórmio (**d**), diclorometano (**e**), acetonitrila (**f**).

Figura 10. Bandas de estiramento da carbonila de **9** analiticamente resolvidas no infravermelho em solventes de constante dielétrica crescente: *n*-hexano (**a**), tetracloreto de carbono [transição fundamental (**b**) e primeiro harmônico (**c**)], clorofórmio (**d**), diclorometano (**e**), acetoneitrila (**f**).

Figura 11. Bandas de estiramento da carbonila de **10** analiticamente resolvidas no infravermelho em solventes de constante dielétrica crescente: *n*-hexano (**a**), tetracloreto de carbono [transição fundamental (**b**) e primeiro harmônico (**c**)], clorofórmio (**d**), diclorometano (**e**), acetoneitrila (**f**).

4.2.2 Ressonância de Fermi e Níveis Não Perturbados

Como verificado, as bandas de ν_{CO} eram perturbadas antes da deuteração. É possível calcular as frequências dos níveis energéticos não perturbados (ν^0). Para isso, os máximos de absorção das duas bandas perturbadas (*i.e.* as duas bandas de maior frequência no espectro) são tomados para o cálculo de ρ , como segue:

$$\rho = \frac{I_n}{I_m} = \frac{A_n}{A_m}$$

A exemplo do que ocorre com as porcentagens de absorbância (intensidade do componente de banda), não foram utilizadas as intensidades integradas nesse cálculo, mas somente as absorbâncias nos máximos dos componentes de banda (A_n e A_m), dada a boa correlação dos resultados. Os níveis não perturbados são obtidos pela equação:

$$\nu_{n,m}^0 = \frac{\nu_n + \nu_m}{2} \pm \frac{\nu_n - \nu_m}{2} \left(\frac{\rho - 1}{\rho + 1} \right)$$

Os resultados obtidos são apresentados na **Tabela 9**. Como análise, temos que quando os níveis não perturbados estão próximos, a interação entre eles é forte. Os níveis observados se repelem bastante e há uma pronunciada transferência de intensidade do componente de banda de ν_{CO} original (de frequência intermediária no espectro) para o componente da banda de combinação (de maior frequência). A única banda obtida após a deuteração de todos os compostos situa-se próxima do componente de banda de frequência intermediária, por isso inferiu-se que esse seja o componente de estiramento da carbonila (ν_{CO}) enquanto o componente de maior frequência deve ser o modo de combinação interferente.

A fim de ilustrar o comportamento dos componentes de bandas interferentes para os compostos supracitados, fez-se um gráfico de linhas em escala para cada composto mostrando a proximidade e a intensidade de cada componente, juntamente com os respectivos níveis teóricos não perturbados (ν_n^0 e ν_m^0). O **Esquema 5** refere-se ao composto **7**, enquanto o **Esquema 6** traz os diagramas referentes aos demais compostos que apresentaram RF. Optou-se por usar os valores fracionários das frequências (mesmo eles sendo irrealis – a resolução do equipamento onde os espectros foram obtidos é de 1 cm^{-1}) por motivos de fidelidade gráfica.

É possível notar o maior afastamento das bandas (*splitting*) quanto maior a proximidade de seus níveis não perturbados (**Esquema 5**, CCl_4). O mesmo vale para a transferência de intensidade do componente de banda de ν_{CO} para o componente advindo da combinação. A banda de combinação é intensificada, se tornando mais pronunciada no espectro, enquanto o componente de banda da carbonila tem sua intensidade relativa decrescida.

Tabela 9. Frequências de ν_{CO} experimentais ($\nu_{\text{n/m}}$, cm^{-1}), níveis não perturbados teóricos ($\nu_{\text{n/m}}^0$, cm^{-1}) (**4-8**) juntamente com o componente de banda correspondente [$\nu_{\text{CO(C-D)}}$, cm^{-1}] dos compostos deuterados (**4a-8a**).

Comp.	4			5			6			7			8		
Solvente	$\nu_{\text{n/m}}$	$\nu_{\text{n/m}}^0$	$\nu_{\text{CO(C-D)}}$	$\nu_{\text{n/m}}$	$\nu_{\text{n/m}}^0$	$\nu_{\text{CO(C-D)}}$	$\nu_{\text{n/m}}$	$\nu_{\text{n/m}}^0$	$\nu_{\text{CO(C-D)}}$	$\nu_{\text{n/m}}$	$\nu_{\text{n/m}}^0$	$\nu_{\text{CO(C-D)}}$	$\nu_{\text{n/m}}$	$\nu_{\text{n/m}}^0$	$\nu_{\text{CO(C-D)}}$
<i>n</i>-C₆H₁₄	--	--	--	1708,2	1703,8		1708,4	1703,6		--	--	--	--	--	--
				1697,9	1702,3	1700,4	1695,2	1700,0	1702,2						
CCl₄	1704,8 ^a	1702,4 ^c		1705,1	1701,3		1704,3	1700,9		1705,3	1701,6		1704,4	1702,4	
	1694,7 ^b	1697,2 ^d	1697,5 ^e	1695,7	1699,4	1697,2	1694,5	1697,8	1697,7	1695,5	1699,3	1697,6	1696,1	1698,2	1697,3
CHCl₃	--	--	--	--	--	--	--	--	--	1702,7	1700,6		1701,4	1699,5	
										1690,5	1692,6	1690,1	1689,4	1691,3	1690,0
CH₂Cl₂	1703,0	1702,0		--	--	--	--	--	--	1702,5	1700,1		1701,7	1699,4	
	1691,2	1692,2	1688,8							1692,1	1694,5	1691,6	1691,8	1694,2	1692,0
CH₃CN	--	--	--	--	--	--	--	--	--	1703,6	1702,0		1702,8	1700,2	
										1693,0	1694,6	1692,4	1692,9	1695,6	1692,6

^{a,b} Componentes de maior frequência e frequência intermediária do tripleto de ν_{CO} perturbado. ^{c,d} Frequências dos níveis não perturbados corrigidos para o deslocamento causado pela RF. ^e Frequência de ν_{CO} correspondente do derivado deuterado.

Esquema 5. Diagrama com os componentes de banda de maior frequência e frequência intermediária ($\nu_{n/m}$, cm^{-1} , barras azuis) experimentais perturbados e níveis não perturbados ($\nu_{n/m}^0$, cm^{-1} , pontos pretos) calculados do composto **7**, além do componente de alta frequência do dubleto encontrado no composto deuterado **7a** (barra verde). As frequências e intensidades relativas dos componentes de banda da carbonila foram desenhados com fidelidade aos valores experimentais.

Esquema 6. Diagrama de barras dos componentes de banda ($v_{n/m}$, cm⁻¹, barras azuis) perturbados e níveis não perturbados ($v_{n/m}$, cm⁻¹, pontos pretos) calculados dos compostos **4-6** e **8**.

4.2.3 Equilíbrio Conformacional

A fim de estudar o equilíbrio conformacional observado em solução, cálculos teóricos foram efetuados. Os resultados para as energias, corrigidas para o *zero-point vibrational energies* (ZPVE), populações relativas, frequências de ν_{CO} , momentos de dipolo e as geometrias obtidas por cálculo DFT no nível de teoria B3LYP/6-31+G(d,p), para os compostos da **série II**, são apresentados na **Tabela 10**. Esta tabela, que teve de ser dividida em duas páginas, inclui os ângulos diedros das estruturas de **4**, **5**, **7** e **9** presentes na célula unitária do cristal (estrutura de Raio-X) cujas geometrias são muito próximas à do confômero c_1 do estado gasoso. A enumeração dos átomos e a atribuição dos ângulos diedros de interesse é apresentada na **Esquema 7**, bem como as estruturas otimizadas dos confômeros estáveis representativas para esta série. Analogamente à **série I**, optou-se por denominar os diedros contendo oxigênio por α , β etc. enquanto os diedros contendo enxofre são denominados α' , β' e assim sucessivamente.

Como os compostos da **série II** possuem duas substituições, faz-se necessário atentar para as diferenças na nomenclatura e numeração destes:

Os compostos que formam um conjunto com o substituinte 4-X na posição *para* do anel fenilsulfanílico vai dos colocadores de elétrons [X=OMe (**4**) e Me (**5**)], passando pelo composto padrão [X=H (**6**)], até os retiradores de elétrons [X=Cl (**7**) e Br (**8**)]. Estes cinco compostos apresentaram Ressonância de Fermi e foram deuterados;

Os compostos que formam outro conjunto, cujo substituinte 4'-Y na posição *para* do anel fenacílico vai do colocador de elétrons [Y=OMe (**9**)], passando pelo composto padrão [Y=H (**6**)] até um substituinte retirador de elétrons [Y=Cl (**10**)], respectivamente.

Por vezes, estes substituintes serão tratados separadamente nesta tese. Quando isto acontecer, as tabelas, esquemas e figuras trarão as identificações necessárias. É importante notar que genericamente os substituintes 4' são Y enquanto os substituintes em 4 são X.

Tabela 10. Energia relativa (E , kcal mol⁻¹), população relativa (P , %), momento de dipolo (μ , D), frequências (ν , cm⁻¹) e ângulos diedros (°) selecionados otimizados para os confôrmeros mais estáveis dos compostos **4-10** no nível de teoria B3LYP 6-31+G(d,p).

Comp	Y	X	Conf. ^a	E^b	P^c (%)	μ	ν_{CO}	Ângulos Diedros ^d							
								α	β	ϕ	δ	α'	β'	γ'	ϕ'
4	H	OMe	c_1	1,67	4,5	1,06	1758,4	-25,9	-165,0	71,4	-0,2	100,1	-51,1	-72,9	71,9
			c_2	0	74,8	3,85	1737,7	131,4	-162,8	-119,7	-3,8	-103,5	117,3	-67,6	75,0
			c_3	0,76	20,7	1,75	1734,5	126,2	-74,6	-83,6	3,8	-110,8	150,8	-101,2	-76,8
5	H	Me	c_1	1,93	3,2	1,82	1758,8	-26,0	-164,4	71,2	1,6	100,1	-51,5	-70,9	72,3
			c_2	0	83,6	2,43	1734,8	131,8	-162,7	-120,0	-3,7	-103,3	116,8	-60,0	75,1
			c_3	1,09	13,2	2,47	1732,8	126,1	-73,6	-81,5	3,1	-110,8	153,1	-105,1	163,8
7	H	Cl	c_1	1,72	4,6	4,16	1758,5	-25,2	-164,4	73,5	-0,4	101,0	-49,4	-56,2	72,1
			c_2	0	83,3	3,12	1734,3	134,3	-161,9	-125,2	-4,7	-101,2	111,4	-54,1	75,9
			c_3	1,14	12,1	2,58	1736,3	126,4	-73,0	-81,4	3,1	-110,6	153,0	-109,0	164,4
8	H	Br	c_1	1,66	5,0	4,12	1758,2	-24,5	-164,9	74,4	-5,8	101,8	-48,4	-54,6	71,8
			c_2	0	82,9	3,08	1733,8	133,9	-161,9	-125,9	-3,7	-101,7	110,7	-53,3	76,1
			c_3	1,28	12,1	2,53	1736,6	126,1	-73,3	-81,9	3,5	-111,0	152,6	-110,2	164,2
4	X-ray		-	-	-	-	-	19,8(4)	161,9(3)	-74,1(3)	-0,6(4)	-104,5(3)	46,6(3)	-101,2(3)	-76,7(3)
5			-	-	-	-	-	-18,2(5)	-164,3(3)	63,2(4)	4,9(6)	105,9(4)	-57,9(3)	-83,1(4)	74,4(4)
7			-	-	-	-	-	19,3(7)	163,9(5)	-63,7(4)	-2,9(8)	-105,1(5)	57,3(5)	80,5(5)	-75,3(6)

^a Designação dos confôrmeros. ^b Energia relativa. ^c Fração molar, em porcentagem. ^d Ver **Esquema 7**.

Tabela 10 (Continuação). Energia relativa (E, kcal mol⁻¹), população relativa (P, %), momento de dipolo (μ , D), frequências (ν , cm⁻¹) e ângulos diedros (°) selecionados otimizados para os confôrmeros mais estáveis dos compostos **4-10** no nível de teoria B3LYP 6-31+G(d,p).

Comp	Y	X	Conf. ^a	E ^b	P ^c (%)	μ	ν_{CO}	Ângulos Diedros ^d							
								α	β	ϕ	δ	α'	β'	γ'	ϕ'
9	OMe	H	<i>c</i> ₁	2,10	2,4	2,90	1751,0	-24,4	-164,4	74,4	0,3	102,1	-48,7	-58,5	71,6
			<i>c</i> ₂	0	84,4	1,33	1724,8	133,8	-161,7	-125,4	-3,4	-101,7	111,2	-53,2	75,9
			<i>c</i> ₃	1,10	13,2	1,91	1726,2	126,9	-73,6	-82,0	3,3	-110,1	152,4	-108,0	163,8
6	H	H	<i>c</i> ₁	2,00	2,9	2,38	1759,6	-24,3	-164,4	73,7	0,2	102,1	-49,4	-56,0	71,8
			<i>c</i> ₂	0	85,9	2,25	1735,5	133,3	-161,9	-123,7	-4,2	-102,1	113,1	-54,6	75,9
			<i>c</i> ₃	1,21	11,1	2,15	1736,2	125,7	-73,3	-83,3	4,0	-111,2	151,2	-108,7	164,1
6a^c	H	H	<i>c</i> ₁	2,03	2,8	2,38	1758,2	-24,3	-164,4	73,7	0,2	102,1	-49,4	-56,0	71,8
			<i>c</i> ₂	0	86,2	2,25	1733,3	133,3	-161,9	-123,7	-4,2	-102,1	113,1	-54,6	75,9
			<i>c</i> ₃	1,22	11,0	2,15	1733,9	125,7	-73,3	-83,3	4,0	-111,2	151,2	-108,7	164,1
10	Cl	H	<i>c</i> ₁	2,19	2,1	1,67	1760,0	-24,8	-164,8	73,3	2,2	101,5	-49,5	-61,3	71,6
			<i>c</i> ₂	0	86,7	3,23	1736,3	133,2	-162,0	-124,2	-3,5	-102,4	112,9	-55,9	76,0
			<i>c</i> ₃	1,21	11,1	2,91	1736,5	126,2	-74,3	-83,0	4,0	-110,9	151,8	-106,7	163,4
9	X-ray		-	-	-	-	-	-18,3(2)	-171,9(2)	71,2(2)	-27,4(2)	106,4(2)	-49,6(2)	-62,4(2)	68,2(2)

^a Designação dos confôrmeros. ^b Energia relativa. ^c Fração molar, em porcentagem. ^d Ver **Esquema7**.

$X = \text{OMe (4), Me (5), H (6), Cl (7), Br (8)}$

$Y = \text{OMe (9), Cl (10)}$

$\alpha = \text{O(1)-C(2)-C(3)-O(5)}$

$\alpha' = \text{O(1)-C(2)-C(3)-S(10)}$

$\beta = \text{C(2)-C(3)-O(5)-C(6)}$

$\beta' = \text{C(2)-C(3)-S(10)-C(11)}$

$\delta = \text{O(1)-O(2)-C(22)-C(23)}$

$\gamma' = \text{C(3)-S(10)-C(11)-C(12)}$

$\phi = \text{O(5)-C(3)-S(10)-C(11)}$

$\phi' = \text{S(10)-C(3)-O(5)-C(6)}$

conformero c_1

conformero c_2

conformero c_3

Esquema 7. Enumeração dos átomos, definição dos principais ângulos diedros e representação das geometrias otimizadas por B3LYP/6-31+G(d,p) dos conformeros mais estáveis das 2-(fenilsulfanil)-2-(metoxi)-acetofenonas 4 e 4'-substituídas.

Os cálculos teóricos para os compostos da **série II** apresentam comportamento muito similar aos resultados encontrados na **série I**, seguindo praticamente a mesma tendência dos compostos com Selênio. Ou seja, foram encontradas três conformações estáveis distintas c_1 , c_2 e c_3 cujas geometrias dos diedros α e α' são bastante parecidas dentro da série. O confômero c_1 assume geometria *sinperiplanar* ($\alpha \approx 25^\circ$) enquanto c_2 e c_3 possuem geometrias *anticlinal* ($\alpha \approx 130^\circ$) para a torção entre C–O e C=O. Todos os confômeros também apresentam orientação *anticlinal* para a torção entre C–S e C=O, sendo $\alpha' \approx 101^\circ$ (para c_1 e c_2) e $\alpha' \approx 111^\circ$ (para c_3). A geometria dos confômeros c_1 , c_2 e c_3 não sofre alterações significativas em função dos substituintes X e Y, conforme visto na inspeção dos diedros.

O confômero c_1 é caracterizado pela proximidade entre o átomo de oxigênio O₍₅₎ e a carbonila enquanto o átomo de enxofre S₍₁₀₎ encontra-se perpendicular à carbonila. Já os confômeros c_2 e c_3 possuem o hidrogênio metínico H₍₄₎ na orientação *sinperiplanar* em relação à carbonila. Com isso, tanto O₍₅₎ quanto S₍₁₀₎ assumem posições mais distantes da carbonila, numa orientação *anticlinal* em relação a ela. Estes dois últimos confômeros diferem entre si principalmente pelas torções dos ângulos β e β' , que implica em diferentes orientações dos grupos *metila* (ligado ao oxigênio) e *fenila* (ligado ao enxofre).

Os cálculos em fase gasosa indicaram que o confômero c_2 é significativamente mais estável com a população relativa aumentando de ($P \approx 74,8\%$) em **4** para ($P \approx 86,7\%$) em **10**, como apresentado na **Tabela 10**. Em contrapartida, os confômeros menos estáveis c_3 e c_1 têm suas populações reduzidas indo de ($P \approx 20,7\%$) em **4** até ($P \approx 11,1\%$) em **10** e de ($P \approx 4,5\%$) em **4** até ($P \approx 2,1\%$) em **10**, respectivamente.

A análise das frequências vibracionais harmônicas mostra que o confômero c_1 sempre apresenta maior valor de frequência de estiramento da carbonila em toda a série, enquanto c_2 e c_3 apresentam valores de ν_{CO} menores e praticamente idênticos. Assim, o componente de maior frequência e menor intensidade do duplete de ν_{CO} no espectro de infravermelho dos compostos **9** e **10**, bem como dos compostos deuterados **4a-8a**, nos solventes apolares (*n*-hexano e tetracloreto), podem ser atribuídos ao confômero c_1 . Consequentemente, o componente de menor frequência e maior intensidade pode ser atribuído a ambos os confômeros c_2 e c_3 . Diferentemente da **série I**, as frequências de ν_{CO} de c_2 e c_3 são invertidas na fase gasosa na maioria dos casos *i.e* a frequência de c_3 se torna maior do que a de c_2 . Esse comportamento acaba sendo corrigido nos cálculos de fase condensada (PCM). Mesmo assim, ele reforça a suposição de um envoltório de banda único para esses dois confômeros.

A fim de investigar se os cálculos com os compostos α -deuterados (**4a-8a**) apresentam inconsistências nos resultados (em função da deuteração), os respectivos confômeros do

composto **6a** foram calculados através da mesma metodologia. Como esperado, as mesmas geometrias e momentos de dipolos são obtidos, enquanto as energias relativas e as frequências vibracionais de ν_{CO} sofrem alterações modestas apenas. Além disso, as frequências de ν_{CO} para os três confômeros ficam menores em *ca.* 2 cm^{-1} daquelas encontradas no composto não-deuterado **3**, certamente devido ao efeito de massa em $\nu_{CO(D)}$. Não obstante, as frequências dos confômeros c_2 e c_3 são praticamente iguais (1733 cm^{-1}) e menores do que a frequência de c_1 corroborando, portanto, com o dubleto encontrado experimentalmente no IV, tanto dos compostos deuterados **4a-8a** quanto dos não deuterados **9** e **10** (**Tabela 10**).

Nota-se que o substituinte 4'-Y não provoca nenhuma variação significativa na frequência nem na população relativa dos confômeros dentro da **série II**, no vácuo.

4.2.4 Cálculos de Frequências Anarmônicas

Para identificar quais os modos vibracionais geram a banda de combinação responsável pela perturbação, foram efetuados cálculos teóricos de frequências anarmônicas utilizando a *keyword* Fermi (esse cálculo busca por modos vibro-rotacionais que possam acoplar entre si) para os confômeros c_1 , c_2 e c_3 do composto **6** ($Y = X = H$), no nível de teoria B3LYP/6-31+G(d,p).

Os resultados estão sumarizados na **Tabela 11**. Foi encontrado para o confômero c_2 uma combinação de bandas na região da carbonila. Os modos vibracionais em $1264,6\text{ cm}^{-1}$ (modo 32) e $437,3\text{ cm}^{-1}$ (modo 72) geram uma banda de combinação em $1701,9\text{ cm}^{-1}$ (valores anarmônicos). Esse modo de combinação interage com a componente de ν_{CO} em $1708,2\text{ cm}^{-1}$ (valor anarmônico), causando a ressonância. É possível identificar o *splitting* entre as bandas, *i.e.* a banda de ν_{CO} sobe de $1708,2\text{ cm}^{-1}$ para $1709,0\text{ cm}^{-1}$ enquanto o modo de combinação cai de $1701,9\text{ cm}^{-1}$ para $1696,1\text{ cm}^{-1}$. Apesar de serem valores pequenos, sua observação é muito importante, isso por que eles mostram que há uma tendência no cálculo teórico em mimetizar o comportamento obtido experimentalmente, fato este que valida os resultados. Ainda nesse sentido, nota-se que o dobro da anarmonicidade mecânica ($2\omega_e\chi_e$) obtida computacionalmente (*ca.* $19,6\text{ cm}^{-1}$) está muito próxima do valor encontrado experimentalmente (*ca.* 18 cm^{-1}).

Tabela 11. Frequências (cm^{-1}) Harmônicas, Anarmônicas não perturbadas e perturbadas (Fermi) dos modos vibracionais 15 (ν_{CO}), 32 (δ_{CH}) e 72 (esqueletal), e a anarmonicidade mecânica ($2\omega_e\chi_e$, cm^{-1}) do composto **6**, obtidos para fase gasosa no nível B3LYP/6-31+G(d,p).

Modo Vibracional	Y = X = H (6)						
	c ₁		c ₂			c ₃	
	Harm.	Anarm. ^a	Harm.	Anarm. ^a	Fermi ^b	Harm.	Anarm. ^a
Modo 15 $\nu_{\text{C=O}}$							
Fundamental	1760,7	1728,1	1735,6	1708,2	1709,0	1736,2	1705,9
1º Harmônico	3521,4	3435,9	3471,2	3397,3	-	3472,4	3392,4
$2\omega_e\chi_e$	0	20,3	0	19,1	-	0	19,4
Modo 32 $\delta_{\text{C-H}}$	1273,1	1235,8	1296,8	1264,6	-	1286,8	1262,2
Modo 72 esqueletal	430,3	422,8	441,3	437,3	-	425,0	413,2
72+32 ^c	1703,5	1658,6	1737,8	1701,9	1696,1	1708,7	1675,4

^a Modos não perturbados. ^b Modos perturbados pela RF. ^c Modo de combinação resultante.

Através de inspeção visual simples dos modos vibracionais harmônicos (utilização do programa GaussView 5.0), é possível inferir que o modo 15 corresponde ao estiramento da carbonila ($1735,6 \text{ cm}^{-1}$) enquanto o modo 32 ($1296,8 \text{ cm}^{-1}$) envolve o *bending* $\delta_{\text{C-H(metínico)}}$. Já o modo 72 ($441,3 \text{ cm}^{-1}$), é incompreensível visualmente, pois envolve o movimento simultâneo de muitas coordenadas podendo ser considerado um modo esqueletal. Com isso, pode-se explicar a ocorrência de Ressonância de Fermi nos compostos **4-8** da **série II**, *i.e.* dois modos de baixa frequência se combinam gerando uma banda que interage quanto-mecanicamente com a banda fundamental da carbonila ($\nu=1$).

4.2.5 PED e descrição dos modos

Uma vez que a inspeção visual por si só não é quantitativa, buscou-se uma forma de descrever as vibrações que causam a Ressonância de Fermi em termos das suas componentes, numa tentativa de especificar mais profundamente o que acontece. Para isso, as contribuições das componentes foram obtidas através de um processo de construção da matriz de distribuição de energia potencial (*Potential Energy Distribution*) dos modos vibracionais, com o auxílio do programa Veda⁸². Os resultados obtidos deste procedimento são apresentados na **Tabela 12**.

Tabela 12. Distribuição de energia potencial (PED) vibracional dos confôrmeros c_1 , c_2 e c_3 do composto **6** obtida no nível de teoria B3LYP/6-31+G(d,p).

Conf.	Modo normal ^a	ν ^b	Coordenadas combinantes ^c	% ^{d,e}
c_1	15 ν_{CO}	1760,7	$\nu_{(O1=C2)}$	90
	32 δ_{CH}	1273,1	$\tau_{(H4-C3-O5-C6)}$	25
			$\nu_{(C2-C22)}$	18
	72 esqueletal	430,3	$\tau_{(C22-C31-C29-C27)}-\tau_{(C25-C27-C29-C31)}$	17
			$\delta_{(C3-C2-C22)}-\delta_{(C3-O5-C6)}+\delta_{(C22-C2-O1)}+\delta_{(C22-C31-C29)}$	13
			$\delta_{(O5-C3-S10)}$	11
			$\omega_{(S10-C12-C16-C11)}+\tau_{(C12-C14-C16-C18)}$	11
c_2	15 ν_{CO}	1735,6	$\nu_{(O1=C2)}$	87
	32 δ_{CH}	1296,8	$\nu_{(C2-C22)}-\nu_{(C2-C3)}$	46
			$\delta_{(H32-C31-C29)}+\delta_{(H24-C23-C25)}+\delta_{(H26-C25-C27)}-\delta_{(H30-C29-C31)}$	10
	72 esqueletal	441,3	$\nu_{(S10-C11)}+\nu_{(C18-C20)}+\nu_{(C11-C20)}+\nu_{(C2-C22)}$	30
			$\delta_{(C14-C16-C18)}$	15
			$\tau_{(C14-C16-C18-C20)}-\omega_{(S10-C12-C20-C11)}-\tau_{(C12-C14-C16-C18)}$	11
c_3	15 ν_{CO}	1736,2	$\nu_{(O1=C2)}$	88
	32 δ_{CH}	1286,8	$\nu_{(C2-C22)}$	38
			$\tau_{(H7-C6-O5-C3)}-\tau_{(H4-C3-O5-C6)}$	14
	72 esqueletal	425,0	$\nu_{(S10-C11)}$	23
			$\delta_{(C14-C16-C18)}$	15

^a Modo Normal analisado. ^b Frequência harmônica. ^c Coordenadas dos modos vibracionais envolvidas no modo normal resultante (os sinais + e – indicam a fase). ^d Porcentagem da coordenada no modo normal de vibração. ^e Coordenadas com menos de 10% de contribuição nos modos normais não são consideradas.

Como era esperado, a única coordenada significativa que compõe o modo vibracional 15, atribuído ao ν_{CO} (na faixa entre 1761-1736 cm^{-1}) é o movimento de estiramento $\nu_{O1=C2}$ propriamente dito, com *ca.* 88% de participação, em todos os três confôrmeros. Esse modo é altamente puro.

Já para o confôrmero c_1 , o modo 32 ($\nu = 1273,1 \text{ cm}^{-1}$) é essencialmente composto por uma torção envolvendo o átomo de $H_{(4)}$ (25%) e pelo estiramento da ligação C_2-C_{22} (18%). Quanto ao modo esqueletal 72 ($\nu = 430,3 \text{ cm}^{-1}$), ele é composto por quatro coordenadas importantes. A primeira consiste em duas torções fora de fase no anel fenacílico (17%) que são equivalentes à uma vibração do anel fora do plano. A segunda é uma mistura de vários movimentos de *bending* envolvendo o átomo de carbono do grupo metóxi, a carbonila e o anel fenacílico (13%). Há ainda outros dois modos envolvendo o anel fenilsulfanílico (S-fenil), cada um contribuindo com *ca.* 11% para o modo esqueletal (**Tabela 12**). Da descrição

das coordenadas participantes, fica evidente que ambos os modos 32 e 72 são mecanicamente acoplados ao longo da cadeia de átomos $C_6-O_5-C_3(H_4)-C_2-C_{22}$. A PED indica ainda uma alta participação do $H_{(4)}$ no modo 32. Esta constatação é de suma importância, uma vez que a deuteração deste hidrogênio abaixa a frequência deste modo evitando, portanto, a ocorrência da Ressonância de Fermi, exatamente como verificou-se experimentalmente, nos compostos **4a-8a**.

Não obstante, a contribuição do modo esquelético 72 para a banda de combinação, sendo que este modo é afetado por vibrações do anel fenacila, também sugere que a mudança do padrão de substituição do mesmo (de *mono* para *para*-substituído) deve alterar a frequência deste modo e, conseqüentemente, mudar a frequência da banda de combinação. De fato, este comportamento foi observado nos compostos **9** e **10** (ambos *para*-substituídos) onde a RF também foi extinta.

Como pode ser visto da **Tabela 12**, no confôrmico c_2 , o modo 32 não apresenta a contribuição explícita do *bending* $\delta_{C-H(\text{metínico})}$. Mesmo assim, o modo 32 envolve o grupo fenacila em uma série de *bendings* além de um estiramento assimétrico entre $\nu_{C_2-C_{22}}-\nu_{C_2-C_3}$, que deve acoplar mecanicamente com $\nu_{C_2-C_{22}}$ presente em uma das coordenadas do modo 72. Assim como no confôrmico c_3 , o modo 32 é composto por *bending* $\delta_{C-H(\text{metínico})}$ (14%) enquanto o modo esquelético 72 é composto apenas por coordenadas que envolvem o grupo fenilsulfanila (S-fenil), o que inibe qualquer tipo de acoplamento mecânico.

É sabido que o aumento da constante dielétrica do meio provoca a diminuição da frequência de ν_{CO} ^{76,79} ao passo que frequências de bandas de combinação, na maioria das vezes devido ao modo δ_{C-H} , aumentam^{79,83,84}. A **Tabela 13** traz as frequências anarmônicas não perturbadas dos três modos participantes na RF, e a diferença entre a banda de combinação (32+72) e a frequência de ν_{CO} . No vácuo, a diferença entre o modo de combinação e ν_{CO} é alta o suficiente para c_I ($\Delta\nu = 69,5 \text{ cm}^{-1}$) justificando a ausência da RF. Por outro lado, no solvente não polar CCl_4 , essa diferença cai para $-5,8 \text{ cm}^{-1}$, valor próximo ao encontrado experimentalmente $-3,1 \text{ cm}^{-1}$ (**Tabela 5**), onde a RF está presente. Mais ainda, em CH_3CN os níveis estão novamente afastados ($\Delta\nu = -33,7 \text{ cm}^{-1}$) impedindo a RF e mimetizando o observado experimentalmente.

Tabela 13. Efeito do solvente nas frequências anarmônicas (cm^{-1}) dos modos vibracionais não perturbados e a distância entre as frequências de ν_{CO} e da banda de combinação, obtidos via cálculos de PCM para o composto **6**, no nível de teoria B3LYP/6-31+G(d,p).

Conf.	Modo normal	Gás	CCl_4	CH_3CN
c_1	15 ($\nu_{\text{C2=O1}}$)	1728,1	1714,7	1697,1
	32 ($\delta_{\text{C3-H4}}$)	1235,8	1296,7	1299,4
	72 (esqueletal)	422,8	423,8	431,4
	32+72 ^a	1658,6	1720,5	1730,8
	$\Delta\nu^b$	69,5	-5,8	-33,7
c_2	15 ($\nu_{\text{C2=O1}}$)	1708,2	1696,5	1676,4
	32 ($\delta_{\text{C3-H4}}$)	1264,6	1268,8	1291,8
	72 (esqueletal)	437,3	439,2	438,0
	32+72	1701,9	1708,0	1729,8
	$\Delta\nu$	6,3	-11,5	-53,4
c_3	15 ($\nu_{\text{C2=O1}}$)	1705,9	1700,5	1668,1
	32 ($\delta_{\text{C3-H4}}$)	1262,2	1256,4	1257,9
	72 (esqueletal)	413,2	413,4	415,3
	32+72	1675,4	1669,8	1673,2
	$\Delta\nu$	30,5	30,7	-5,1

^a Modo de combinação (soma). ^b Diferença (distância) entre as frequências de ν_{CO} e da banda de combinação [15-(72+32)].

Para o conformero c_2 , no vácuo, a diferença entre os níveis não perturbados é $6,3 \text{ cm}^{-1}$, o que explica a RF prevista pelos cálculos para molécula isolada. Em solução de CCl_4 , esses níveis se encontram afastados ($\Delta\nu = -11,5 \text{ cm}^{-1}$) enquanto em CH_3CN eles se separam mais ainda ($\Delta\nu = -53,4 \text{ cm}^{-1}$) sugerindo que a RF não deve ser observada em fase condensada neste conformero.

Quanto ao c_3 , a diferença entre os níveis não perturbados é pequena apenas em CH_3CN . No entanto, como foi visto na PED, os modos vibracionais 32 e 72 (esqueletal) não devem se combinar devido à falta de acoplamento mecânico entre eles. Assim sendo, nenhuma RF deve ser observada em nenhum solvente para esse conformero.

4.2.6 Efeito do solvente (PCM)

Os cálculos de solvatação (PCM) para os solventes de polaridade crescente são apresentados na **Tabela 14** (dividida em duas páginas). De modo bastante geral, esses cálculos indicam um aumento da população relativa do conformero c_1 com a concomitante

diminuição das populações de c_2 e c_3 , conforme a polaridade do solvente aumenta. Essa tendência observada nos cálculos teóricos é análoga à encontrada experimentalmente. Na prática, conforme observado no IV, o aumento da polaridade do solvente promove uma maior estabilização do confômero c_1 , em relação à c_2 e c_3 , que atinge a maior abundância relativa no solvente mais polar (acetonitrila).

Uma vez que os resultados teóricos de PCM mimetizam o comportamento experimental apresentando uma tendência análoga, eles acabam reforçando a atribuição dos componentes de bandas de ν_{CO} *i.e.* o componente de banda de maior frequência corresponde ao confômero c_1 enquanto o componente de menor frequência refere-se aos confômeros c_2 e c_3 .

Assim como foi visto na **série I**, uma peculiaridade do confômero c_1 que, graças a geometria apropriada do diedro α , possui o arranjo quase paralelo dos dipolos $C^{\delta+}=O^{\delta-}$ e $C^{\delta+}-O^{\delta-}$, diferentemente de c_2 e c_3 . Por consequência, a solvatação destes dipolos locais aumenta progressivamente de acordo com o aumento da constante dielétrica do meio, fazendo com que o confômero c_1 se torne o mais abundante nos solventes mais polares. Se, por um lado, esse acoplamento de dipolos locais estabiliza c_1 nos solventes mais polares, por outro, ele aumenta a frequência de estiramento da carbonila (ν_{CO}) graças a atuação do forte efeito de campo repulsivo atuante (para maiores informações sobre a atuação das cargas e interações orbitales nas frequências, ver próxima seção).

Tabela 14. Fração molar em porcentagem (P, %), frequências harmônicas de ν_{CO} (cm^{-1}) e momento de dipolo (μ , D) dos conformeros mais estáveis dos compostos da **série II**, obtidas por PCM no nível de teoria B3LYP/6-31+G(d,p) em meios de diferentes constantes dielétricas.

Comp.	X	Conf. ^a	<i>n</i> -C ₆ H ₁₄				CCl ₄				CHCl ₃				CH ₂ Cl ₂				CH ₃ CN			
			E ^b	P ^c	$\nu_{\text{C=O}}$	μ^{d}	E	P	$\nu_{\text{C=O}}$	μ	E	P	$\nu_{\text{C=O}}$	μ	E	P	$\nu_{\text{C=O}}$	μ	E	P	$\nu_{\text{C=O}}$	μ
4	OMe	<i>c</i> ₁	1,14	10,3	1747,5	1,39	1,02	12,4	1745,1	1,50	0,80	26,6	1734,6	2,04	0,06	42,4	1728,2	2,31	0	61,6	1721,2	2,63
		<i>c</i> ₂	0	70,5	1729,1	4,41	0	69,3	1727,1	4,53	0	58,4	1718,7	5,00	0	46,9	1713,7	5,20	0,38	32,4	1703,4	4,61
		<i>c</i> ₃	0,77	19,2	1723,7	1,84	0,79	18,2	1721,5	1,85	0,47	15,1	1713,2	1,89	0,87	10,7	1708,8	1,92	1,37	6,0	1704,5	1,96
5	Me	<i>c</i> ₁	1,43	7,2	1747,6	2,11	1,26	9,3	1745,0	2,18	0,52	26,3	1734,4	2,49	0,10	42,2	1727,8	2,70	0	64,6	1720,7	2,95
		<i>c</i> ₂	0	80,0	1726,6	2,83	0	77,7	1724,9	2,93	0	63,4	1717,1	3,28	0	50,2	1712,5	3,44	0,44	30,7	1707,7	3,60
		<i>c</i> ₃	1,08	12,8	1722,5	2,75	1,06	13,0	1720,4	2,81	1,07	10,3	1712,1	3,05	1,12	7,6	1707,6	3,18	1,55	4,7	1703,1	3,31
7	Cl	<i>c</i> ₁	1,26	9,5	1748,8	4,57	1,09	12,2	1746,1	4,70	0,40	31,1	1735,4	5,20	0	50,1	1729,2	5,50	0	71,6	1722,5	5,81
		<i>c</i> ₂	0	79,6	1728,5	3,32	0	77,2	1726,5	3,38	0	60,9	1719,4	3,60	0,07	44,3	1715,4	3,75	0,61	25,4	1711,3	3,90
		<i>c</i> ₃	1,18	10,9	1726,0	2,88	1,18	10,6	1723,6	2,95	1,20	8,0	1715,4	3,20	1,30	5,6	1710,6	3,35	1,87	3,0	1706,0	3,50
8	Br	<i>c</i> ₁	1,29	9,0	1748,9	4,59	1,14	11,4	1746,0	4,72	0,42	30,2	1736,2	5,07	0	49,9	1730,1	5,38	0	75,8	1723,2	5,71
		<i>c</i> ₂	0	80,2	1728,1	3,27	0	78,1	1726,3	3,33	0	61,7	1719,5	3,56	0,07	44,4	1715,5	3,70	0,62	25,0	1711,4	3,84
		<i>c</i> ₃	1,19	10,8	1726,0	2,85	1,18	10,6	1723,7	2,93	1,21	8,0	1715,6	3,17	1,28	5,7	1710,5	3,23	1,85	3,2	1706,4	3,37

^a Atribuição dos conformeros. ^b Energia relativa. ^c Fração molar, expressa em porcentagem. ^d Momento de dipolo.

Tabela 14 (Continuação). Fração molar em porcentagem (P, %), frequências harmônicas de ν_{CO} (cm^{-1}) e momento de dipolo (μ , D) dos conformeros mais estáveis dos compostos da **série II**, obtidas por PCM no nível de teoria B3LYP/6-31+G(d,p) em meios de diferentes constantes dielétricas.

Comp.	Y	Conf. ^a	<i>n</i> -C ₆ H ₁₄				CCl ₄				CHCl ₃				CH ₂ Cl ₂				CH ₃ CN			
			E ^b	P ^c	$\nu_{\text{C=O}}$	μ^{d}	E	P	$\nu_{\text{C=O}}$	μ	E	P	$\nu_{\text{C=O}}$	μ	E	P	$\nu_{\text{C=O}}$	μ	E	P	$\nu_{\text{C=O}}$	μ
9	OMe	<i>c</i> ₁	1,69	4,7	1739,0	3,21	1,52	6,2	1736,1	3,29	0,80	18,2	1724,3	3,48	0,29	34,6	1717,5	3,69	0	58,7	1710,3	3,91
		<i>c</i> ₂	0	82,5	1716,7	1,47	0	80,9	1714,7	1,50	0	70,7	1707,9	1,72	0	56,6	1703,3	1,85	0,29	35,7	1698,8	1,96
		<i>c</i> ₃	1,10	12,8	1714,6	2,16	1,09	12,9	1711,9	2,22	1,09	11,1	1703,4	2,50	1,10	8,8	1698,4	2,57	1,39	5,6	1694,1	2,78
6	H	<i>c</i> ₁	1,48	6,6	1749,5	2,58	1,35	8,1	1746,9	2,66	0,74	20,2	1736,2	3,01	0,26	36,2	1729,8	3,30	0	60,0	1722,7	3,57
		<i>c</i> ₂	0	81,4	1729,2	2,75	0	79,8	1727,4	2,83	0	70,2	1719,7	3,15	0	56,1	1715,2	3,32	0,31	35,3	1710,8	3,49
		<i>c</i> ₃	1,13	12,0	1725,1	2,43	1,12	12,1	1722,9	2,48	1,18	9,6	1714,7	2,81	1,18	7,7	1710,2	2,95	1,51	4,7	1706,0	3,08
10	Cl	<i>c</i> ₁	1,68	4,9	1750,2	1,93	1,51	6,5	1747,7	2,00	0,69	21,6	1737,1	2,31	0,15	40,8	1730,9	2,51	0	65,8	1724,0	2,74
		<i>c</i> ₂	0	84,7	1730,0	3,71	0	83,1	1728,3	3,80	0	69,0	1721,5	4,12	0	52,1	1717,9	4,31	0,46	30,1	1713,7	4,50
		<i>c</i> ₃	1,24	10,4	1727,0	3,20	1,23	10,4	1725,2	3,32	1,18	9,4	1717,2	3,51	1,18	7,1	1712,7	3,61	1,64	4,1	1708,7	3,78

^a Atribuição dos conformeros. ^b Energia relativa. ^c Fração molar, expressa em porcentagem. ^d Momento de dipolo.

Ainda que o modelo de solvatação PCM não tenha reproduzido de maneira exata as populações relativas obtidas por infravermelho, nota-se uma discreta tendência de aumento da população referente ao confômero de maior frequência (c_1) indo-se de 61,6% no derivado **4** (4-X doador de elétrons) para 75,8% em **8** (4-X atraente de elétrons) e de 58,7% no derivado **9** (4'-Y doador de elétrons) para 65,8% em **10** (4'-Y atraente de elétrons). Ao mesmo tempo há a correspondente diminuição das populações relativas de c_2 e c_3 , nessa mesma tendência, de maneira compensatória. Não é possível verificar a concordância dessa análise com o resultado experimental (**Tabela 7**, seção **4.2.1**), uma vez que os dados espectroscópicos obtidos não são conclusivos quanto aos efeitos de nenhum dos substituintes (4 e 4'). Porém, não bastasse esses resultados de PCM serem suficientemente consistentes entre si, eles são ainda validados pelas tendências encontradas na fase condensada.

4.2.7 Interações orbitales e eletrônicas

As **Tabelas 15-17** apresentam, respectivamente, as energias de NBO das interações orbitales selecionadas, as cargas atômicas relativas de ChELPG e as distâncias interatômicas dos átomos selecionados, para os três confômeros dos compostos **4-10**, obtidos no nível de teoria B3LYP/6-31+G(d,p).

As interações orbitales mais fortes para os três confômeros são: **a)** a conjugativa $\pi_{C22=C30} \rightarrow \pi^*_{O1=C2}$ com valor médio de *ca.* 20 kcal mol⁻¹ para **4-8** e **10** e *ca.* 22 kcal mol⁻¹ para **9** (c_2 e c_3) devido ao forte efeito mesomérico do 4'-substituinte (Y=OMe) atuante neste composto, enquanto que a conjugação é sempre *ca.* 2 kcal mol⁻¹ mais fraca em c_1 ; **b)** e os acoplamentos através das ligações $Lp_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C2-C3}$ (*ca.* 22 kcal mol⁻¹) e $Lp_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C2-C22}$ (*ca.* 19 kcal mol⁻¹), praticamente constantes para os três confômeros dentro da série. Os confômeros c_1 e c_2 são amplamente estabilizados, ainda, pela interação $Lp_{O5} \rightarrow \sigma^*_{C3-S10}$ (*ca.* 16 kcal mol⁻¹) graças à geometria do ângulo diedro β (*ca.* 163°) que força o par de elétrons isolados de O₍₅₎ à uma posição praticamente paralela ao orbital antiligante. Já no confômero c_3 , uma torção desfavorável de β (*ca.* 74°) faz com que essa interação seja substituída pela $Lp_{O5} \rightarrow \sigma^*_{C2-C3}$ (*ca.* 9,3 kcal mol⁻¹), de forte intensidade.

Adicionalmente, o confômero c_3 é o único que apresenta uma geometria *antiperiplanar* das ligações C₃-S₁₀ e O₅-C₆ (diedro ϕ' de *ca.* 163°) responsáveis pelas interações simultâneas $\sigma_{C3-Se10} \rightarrow \sigma^*_{O5-C6}$ e $\sigma_{O5-C6} \rightarrow \sigma^*_{C3-Se10}$ (cuja soma é *ca.* 5 kcal mol⁻¹).

Tabela 15. Comparação das energias de NBO (kcal mol⁻¹) significativas dos conformêros *c*₁, *c*₂ e *c*₃ dos compostos da **série II**, calculados no nível B3LYP/6-31+G(d,p).

Orbitais	X = OMe (4)			X = Me (5)			X = Cl (7)			X = Br (8)		
	<i>c</i> ₁	<i>c</i> ₂	<i>c</i> ₃	<i>c</i> ₁	<i>c</i> ₂	<i>c</i> ₃	<i>c</i> ₁	<i>c</i> ₂	<i>c</i> ₃	<i>c</i> ₁	<i>c</i> ₂	<i>c</i> ₃
$\pi_{C22=C30} \rightarrow \pi^*_{O1=C2}$	18,4	20,6	20,7	18,4	20,7	20,8	18,8	21,1	21,0	18,7	21,2	21,0
$LP_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C2-C3}$	23,2	20,7	21,1	23,3	20,7	21,2	23,5	20,6	21,4	23,5	20,6	21,4
$LP_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C2-C22}$	19,6	19,0	19,0	19,6	18,9	19,0	19,4	18,8	18,6	19,4	18,8	19,0
$LP_{O5} \rightarrow \sigma^*_{C3-S10}$	15,9	15,1	1,0	16,0	15,1	0,9	16,0	15,4	0,9	15,9	15,3	0,9
$LP_{O5} \rightarrow \sigma^*_{C2-C3}$	0,6	0,6	9,3	0,7	0,6	9,2	0,6	0,7	9,3	0,6	0,7	9,3
$\sigma_{C3-S10} \rightarrow \sigma^*_{O5-C6}$	- ^a	-	2,4	-	-	2,4	-	-	2,4	-	-	2,4
$\sigma_{O5-C6} \rightarrow \sigma^*_{C3-S10}$	-	-	2,6	-	-	2,6	-	-	2,6	-	-	2,6
$LP_{S10} \rightarrow \sigma^*_{C3-O5}$	6,2	5,7	8,7	6,1	5,6	8,6	6,1	4,7	8,4	6,2	4,7	8,4
$LP_{S10} \rightarrow \sigma^*_{C2-C3}$	2,5	2,2	-	2,6	2,3	-	2,5	2,5	-	2,5	2,5	-
$LP_{S10} \rightarrow \pi^*_{C11=C12}$	1,6	2,8	0,6	2,3	4,8	1,0	5,9	6,6	1,8	6,3	6,9	2,0
$LP_{O5} \rightarrow \pi^*_{O1=C2}$	-	-	1,0	-	-	1,0	-	-	1,0	-	-	1,0
$LP_{S10} \rightarrow \pi^*_{O1=C2}$	1,6	2,1	0,7	1,6	2,2	0,6	1,5	2,4	0,6	1,5	2,4	0,6
$\pi_{O1=C2} \rightarrow \sigma^*_{C3-O5}$	-	1,9	2,2	-	1,9	2,2	-	1,8	2,2	-	1,8	2,2
$\pi_{O1=C2} \rightarrow \sigma^*_{C3-S10}$	2,3	2,0	1,8	2,3	2,0	1,8	2,4	2,1	1,8	2,4	2,1	1,8
$\sigma_{C3-O5} \rightarrow \pi^*_{O1=C2}$	-	0,8	0,9	-	0,7	0,8	-	0,7	0,8	-	0,7	0,8
$\sigma_{C3-S10} \rightarrow \pi^*_{O1=C2}$	5,1	4,3	3,7	4,9	4,3	3,7	4,8	4,4	3,6	4,9	4,5	3,7
$LP_{O5} \rightarrow \sigma^*_{C3-H4}$	3,4	3,2	3,2	3,3	3,1	3,3	3,4	3,1	3,3	3,4	3,1	3,3
$LP_{O5} \rightarrow \sigma^*_{C30-H31}$	-	0,6	0,9	-	0,6	0,8	-	0,7	0,8	-	0,7	0,8
$LP_{S10} \rightarrow \sigma^*_{C6-H7}$	0,8	0,6	-	0,8	0,6	-	0,8	0,6	-	0,8	0,6	-
ΣE	101,2	102,2	99,8	101,9	104,1	99,9	105,7	106,2	100,5	106,1	106,6	101,2

^a Energia de interação menor que 0,5 kcal mol⁻¹.

Tabela 15 (Continuação). Comparação das energias de NBO (kcal mol⁻¹) significativas dos conformêros *c*₁, *c*₂ e *c*₃ dos compostos da **série II**, calculados no nível B3LYP/6-31+G(d,p).

Orbitais	Y = OMe (9)			Y = H (6)			Y = Cl (10)		
	<i>c</i> ₁	<i>c</i> ₂	<i>c</i> ₃	<i>c</i> ₁	<i>c</i> ₂	<i>c</i> ₃	<i>c</i> ₁	<i>c</i> ₂	<i>c</i> ₃
$\pi_{C22=C30} \rightarrow \pi^*_{O1=C2}$	20,7	22,8	22,6	18,6	20,9	20,8	18,3	20,6	20,5
$LP_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C2-C3}$	23,6	20,6	21,3	23,5	20,6	21,3	23,4	20,6	21,2
$LP_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C2-C22}$	19,1	18,5	18,6	19,5	18,9	19,0	19,7	19,1	19,2
$LP_{O5} \rightarrow \sigma^*_{C3-S10}$	15,7	15,0	0,9	15,7	15,1	0,9	15,9	15,0	1,0
$LP_{O5} \rightarrow \sigma^*_{C2-C3}$	0,6	0,7	9,2	0,6	0,7	9,2	0,6	0,7	9,3
$\sigma_{C3-S10} \rightarrow \sigma^*_{O5-C6}$	- ^a	-	2,4	-	-	2,4	-	-	2,4
$\sigma_{O5-C6} \rightarrow \sigma^*_{C3-S10}$	-	-	2,6	-	-	2,6	-	-	2,6
$LP_{S10} \rightarrow \sigma^*_{C3-O5}$	6,3	4,8	8,5	6,2	5,0	8,5	6,2	5,0	8,6
$LP_{S10} \rightarrow \sigma^*_{C2-C3}$	2,5	2,5	-	2,6	2,5	-	2,5	2,5	-
$LP_{S10} \rightarrow \pi^*_{C11=C12}$	5,3	6,8	1,6	5,9	6,3	1,7	4,5	5,9	1,3
$LP_{O5} \rightarrow \pi^*_{O1=C2}$	-	-	1,0	-	-	1,0	-	-	1,0
$LP_{S10} \rightarrow \pi^*_{O1=C2}$	1,4	2,3	0,6	1,5	2,3	0,6	1,5	2,4	0,6
$\pi_{O1=C2} \rightarrow \sigma^*_{C3-O5}$	-	1,8	2,2	-	1,9	2,2	-	1,9	2,2
$\pi_{O1=C2} \rightarrow \sigma^*_{C3-S10}$	2,4	2,1	1,8	2,3	2,0	1,8	2,3	2,0	1,8
$\sigma_{C3-O5} \rightarrow \pi^*_{O1=C2}$	-	0,9	0,8	-	0,7	0,8	-	0,7	0,8
$\sigma_{C3-S10} \rightarrow \pi^*_{O1=C2}$	4,6	4,3	3,6	4,7	4,4	3,7	4,8	4,4	3,7
$LP_{O5} \rightarrow \sigma^*_{C3-H4}$	3,4	3,1	3,3	3,4	3,1	3,3	3,5	3,1	3,2
$LP_{O5} \rightarrow \sigma^*_{C30-H31}$	-	0,7	0,8	-	0,6	0,8	-	0,7	0,9
$LP_{S10} \rightarrow \sigma^*_{C6-H7}$	0,8	0,6	-	0,8	0,6	-	0,8	0,6	-
ΣE	106,4	107,5	101,8	105,3	105,6	100,6	104,0	105,2	100,3

^a Energia de interação menor que 0,5 kcal mol⁻¹.

Série II

X = OMe (**4**), Me (**5**),
H (**6**), Cl (**7**) e Br (**8**)

Y = OMe (**9**) e Cl (**10**)

A exemplo do que acontece nos compostos da **série I**, o contato curto entre os átomos $O^{\delta-}(1)_{CO} \dots O^{\delta-}(5)_{OMe}$ negativamente carregados, que ocorre unicamente no confômero c_1 , gera uma forte repulsão eletrostática e um efeito de campo repulsivo (RFE) entre os dipolos $C^{\delta+}=O^{\delta-}$ e $C^{\delta+}-O^{\delta-}$. Esse RFE é responsável pela menor carga no oxigênio carbonílico (**Tabela 16**), observada neste confômero, ao passo que simultaneamente aumenta a energia da delocalização $Lp_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C2-C3}$ em (ca. 2-3 kcal mol⁻¹) e diminui a energia da conjugação $\pi_{C22=C30} \rightarrow \pi^*_{O1=C2}$, pela mesma quantidade. Como resultado, a soma destes efeitos promove um aumento da frequência de ν_{CO} de c_1 frente c_2 e c_3 , uma vez que aumenta a ordem de ligação da carbonila.

O confômero c_3 é significativamente estabilizado em ca. 8,5 kcal mol⁻¹ pela interação $Lp_{S10} \rightarrow \sigma^*_{C3-O5}$ que só ocorre graças a geometria favorável do diedro β' (ca. 151°) que torna o par de elétrons isolados de $S_{(10)}$ praticamente paralelo ao orbital antiligante σ^*_{C3-O5} , enquanto nos confômeros c_1 e c_2 , o ângulo β' parcialmente desfavorável (ca. 49° e 113°) promove uma sobreposição orbitalar menos eficiente acarretando uma delocalização menor (ca. 6 kcal mol⁻¹). Além disso, a interação $Lp_{S10} \rightarrow \sigma^*_{C2-C3}$ é ausente em c_3 e promove apenas uma discreta estabilização (ca. 2,5 kcal mol⁻¹) em c_1 e c_2 .

Os confômeros c_1 e c_2 , cujos ângulos diedros γ' é ca. 60°, são estabilizados em ca. 6 kcal mol⁻¹ devido a conjugação $Lp_{S10} \rightarrow \pi^*_{C11=C12}$ nos derivados **6-10** enquanto nos derivados **4** (X = OMe) e **5** (X = Me) essa estabilização cai pela metade, devido a presença dos substituintes doadores de elétrons no anel fenilsulfanílico (S-Ph). Já no confômero c_3 , a geometria imprópria de γ' (ca. 110°) praticamente inibe essa interação, que assume o valor irrisório de (ca. 1 kcal mol⁻¹), na série inteira.

As interações suprajacentes $Lp_{S10} \rightarrow \pi^*_{O1=C2}$ e $Lp_{O5} \rightarrow \pi^*_{O1=C2}$ são observadas nos três confômeros. A primeira apresenta valores razoáveis (ca. 2 kcal mol⁻¹) para os confômeros c_1 e c_2 , conforme o ângulo β' se aproxima dos 90°, enquanto que para c_3 os valores são irrisórios (< 0,6 kcal mol⁻¹), uma vez esse ângulo se aproxima dos 150°. Já a segunda, é inexistente em c_1 e c_2 , mas apresenta valores bastante modestos (ca. 1 kcal mol⁻¹) no confômero c_3 , pelos mesmos motivos, embora o ângulo envolvido seja β .

As interações orbitales que são potencializadas à medida que as torções α e/ou α' se aproximam dos 90° i.e. $\pi_{O1=C2} \rightarrow \sigma^*_{C-Y}$ (a), $\sigma_{C-Y} \rightarrow \pi^*_{O1=C2}$ (b) (Y= O ou S) também estão presentes. Como era esperado, essas interações são praticamente idênticas daquelas encontradas na **série I**, à única exceção da hiperconjugação com S no lugar do Se, ou seja, interação (b) com Y=S. No caso da **série II**, a interação mencionada é mais forte evidenciando a maior carga negativa de S (**Tabela 16**), com relação à carga do Se (**Tabela 4**,

na **Seção 4.1.4**). Em termos energéticos, essa mesma hiperconjugação perde eficiência, indo de 4,6 kcal mol⁻¹ em *c*₁ para 3,6 kcal mol⁻¹ em *c*₃, conforme o ângulo α' aumenta de 100° para 110°. A interação correspondente com Y=O é praticamente desprezível (< 0,8 kcal mol⁻¹) para todos os confôrmers, posto que os ângulos α divergem significativamente do valor ótimo para essa interação (*ca.* 90°) em todos os casos. Seguindo essa mesma tendência e com o mesmo comportamento da **série I**, as interações (a) são enfraquecidas indo-se de *ca.* 2,4 kcal mol⁻¹ (*c*₁) para *ca.* 1,8 kcal mol⁻¹ (*c*₃) (com Y=S) e indo-se de *ca.* 2,2 kcal mol⁻¹ (*c*₃) para *ca.* 1,8 kcal mol⁻¹ (*c*₂), ausente em *c*₁ (com Y=O).

O efeito anomérico Lp_{O5}/σ*_{C3-H4} estabiliza os três confôrmers pela mesma grandeza, *ca.* 3,3 kcal mol⁻¹. Os contatos O^{δ-}₅... H^{δ+}₃₂ e S^{δ-}₁₀...H^{δ+}₇ cujas distâncias interatômicas são menores que ΣvdWr em *ca.* -0,34 Å para *c*₂ e *c*₃ e *ca.* -0,06 Å para *c*₁ e *c*₂, respectivamente, são responsáveis pelas ligações de hidrogênio Lp_{O5}/σ*_{C30-H31} e Lp_{S10}/σ*_{C6-H7} (*ca.* 0,7 kcal mol⁻¹, cada uma) que estabilizam *c*₁ e *c*₂. Mais ainda, o confômero *c*₃ é estabilizado apenas eletrostaticamente pelo contato S^{δ-}₁₀/H^{δ+}₃₂ cuja distância é menor que a soma dos raios de van der Waals (ΣvdWr) em *ca.* -0,05 Å.

A análise das interações orbitais (NBO) mostra que, nos compostos **6-10**, os confôrmers *c*₁ e *c*₂ apresentam praticamente a mesma somatória energética (*ca.* 106 kcal mol⁻¹) enquanto o confômero *c*₃ é menos estável (*ca.* 100 kcal mol⁻¹). Num primeiro momento essa menor estabilidade pode ser atribuída às duas interações Lp_{O5}→σ*_{C3-S10} e Lp_{O5}→σ*_{C2-C3} cuja soma das contribuições é maior para *c*₁ e *c*₂ em comparação com *c*₃ de *ca.* 6 kcal mol⁻¹. Contudo, a menor energia da conjugação Lp_{S10}→σ*_{C11=C12} (*ca.* 3 kcal mol⁻¹) nos confôrmers *c*₁ e *c*₂, dos derivados **4** e **5** (com substituintes X doadores de elétrons) em comparação com os mesmos confôrmers dos compostos **6-10** (cuja energia de conjugação é *ca.* 6 kcal mol⁻¹), justificaria em partes a menor soma das interações orbitais em *c*₁ e *c*₂ nesses compostos (**Tabela 15**). Todavia, essa diferença energética ainda é maior para *c*₁ e *c*₂ do que para *c*₃ em *ca.* 2 kcal mol⁻¹, enquanto nos compostos **6-10** essa diferença é de *ca.* 5 kcal mol⁻¹. Como efeito, o confômero *c*₃ se pronuncia com maior população relativa nos compostos **4** e **5** (**Tabela 10**).

Como é sabido, assim como ocorre na **série I**, a geometria do ângulo α ocasiona o efeito de campo repulsivo (RFE) entre os dipolos C^{δ+}=O^{δ-} e C^{δ+}-O^{δ-} que desestabiliza fortemente o confômero *c*₁. Dessa maneira, se torna lógico e racional concluir que a maior estabilidade de *c*₂ frente *c*₁ e *c*₃, conforme mostram os cálculos DFT no vácuo, é decorrência do balanço entre a delocalização orbital e da interação repulsiva (coulômbica).

Tabela 16. Cargas CHELPG (e) de átomos selecionados obtidas por B3LYP/6-31+G(d,p) para os compostos da **série II**.

Comp.	Y	X	Conf	O(1) _[CO]	C(2) _[CO]	C(3)	O(5)	S(10)	H(4) _[CH]	H(7) _[OCH3]	H(31) _[o-PhC(O)]
4	H	OMe	<i>c</i> ₁	-0,43	0,20	0,64	-0,52	-0,39	-0,020	-0,040	0,129
			<i>c</i> ₂	-0,48	0,34	0,51	-0,51	-0,37	-0,026	-0,037	0,160
			<i>c</i> ₃	-0,52	0,52	0,22	-0,38	-0,34	0,017	0,040	0,054
5	H	Me	<i>c</i> ₁	-0,42	0,22	0,59	-0,51	-0,39	-0,005	0,039	0,123
			<i>c</i> ₂	-0,47	0,32	0,50	-0,52	-0,37	-0,017	-0,046	0,163
			<i>c</i> ₃	-0,52	0,53	0,20	-0,37	-0,34	0,019	0,038	0,056
6	H	H	<i>c</i> ₁	-0,41	0,22	0,56	-0,50	-0,36	0,009	-0,040	0,111
			<i>c</i> ₂	-0,47	0,32	0,51	-0,52	-0,36	-0,019	-0,044	0,169
			<i>c</i> ₃	-0,52	0,49	0,28	-0,38	-0,35	-0,008	0,040	0,052
7	H	Cl	<i>c</i> ₁	-0,41	0,25	0,50	-0,49	-0,35	0,036	-0,042	0,180
			<i>c</i> ₂	-0,47	0,33	0,48	-0,50	-0,34	-0,010	-0,041	0,182
			<i>c</i> ₃	-0,52	0,53	0,23	-0,37	-0,34	0,006	0,040	0,048
8	H	Br	<i>c</i> ₁	-0,42	0,27	0,47	-0,50	-0,35	0,050	-0,038	0,101
			<i>c</i> ₂	-0,47	0,31	0,53	-0,52	-0,35	-0,023	-0,047	0,169
			<i>c</i> ₃	-0,51	0,50	0,27	-0,37	-0,34	-0,007	0,033	0,044
9	OMe	H	<i>c</i> ₁	-0,44	0,27	0,55	-0,50	-0,37	0,006	-0,038	0,125
			<i>c</i> ₂	-0,49	0,36	0,46	-0,51	-0,35	-0,007	-0,045	0,180
			<i>c</i> ₃	-0,55	0,56	0,26	-0,38	-0,36	-0,003	0,041	0,061
10	Cl	H	<i>c</i> ₁	-0,42	0,26	0,50	-0,49	-0,36	0,022	-0,039	0,133
			<i>c</i> ₂	-0,48	0,38	0,42	-0,49	-0,34	0,006	-0,037	0,185
			<i>c</i> ₃	-0,54	0,57	0,20	-0,37	-0,35	0,014	0,039	0,074

Tabela 17. Distâncias interatômicas (Å) selecionadas para as conformações estáveis das 4'-Y-PhC(O)CH[OMe][SPh-4-X] (**4-10**), no nível B3LYP/6-31+G(d,p), além dos contatos intramoleculares do estado cristalino (Raios-X) para **4**, **5**, **7** e **9**.

Comp.	Y	X	Conf.	O ₁ ···O ₅	Δl ^b	O ₁ ···H ₄	Δl	O ₅ ···H ₃₁	Δl	S ₁₀ ···H ₇	Δl	S ₁₀ ···H ₃₁	Δl
4	H	OMe	c ₁	2,65	-0,39	3,23	-	4,00	-	2,93	-0,07	3,16	-
			c ₂	3,38	- ^c	2,42	-0,30	2,37	-0,35	2,97	-0,03	2,99	-0,01
			c ₃	3,43	-	2,41	-0,31	2,39	-0,33	4,22	-	2,95	-0,05
5	H	Me	c ₁	2,65	-0,39	3,23	-	4,01	-	2,93	-0,07	3,12	-
			c ₂	3,39	-	2,41	-0,31	2,37	-0,35	2,96	-0,04	3,00	-
			c ₃	3,42	-	2,41	-0,31	2,40	-0,32	4,23	-	2,94	-0,06
6	H	H	c ₁	2,64	-0,40	3,22	-	4,02	-	2,93	-0,07	3,10	-
			c ₂	3,40	-	2,41	-0,31	2,36	-0,36	2,96	-0,06	3,02	-
			c ₃	3,42	-	2,41	-0,31	2,39	-0,33	4,23	-	2,94	-0,06
7	H	Cl	c ₁	2,64	-0,40	3,23	-	4,00	-	2,93	-0,07	3,14	-
			c ₂	3,40	-	2,41	-0,31	2,35	-0,37	2,95	-0,05	3,04	-
			c ₃	3,43	-	2,41	-0,31	2,40	-0,32	4,23	-	2,94	-0,06
8	H	Br	c ₁	2,64	-0,40	3,22	-	3,99	-	2,92	-0,08	3,25	-
			c ₂	3,40	-	2,41	-0,31	2,35	-0,37	2,95	-0,05	3,05	-
			c ₃	3,43	-	2,41	-0,31	2,40	-0,32	4,23	-	2,94	-0,06
9	OMe	H	c ₁	2,64	-0,40	3,22	-	4,03	-	2,92	-0,08	3,10	-
			c ₂	3,40	-	2,41	-0,31	2,35	-0,37	2,94	-0,06	3,06	-
			c ₃	3,43	-	2,41	-0,31	2,39	-0,33	4,23	-	2,96	-0,04
10	Cl	H	c ₁	2,64	-0,40	3,22	-	4,03	-	2,93	-0,07	3,08	-
			c ₂	3,39	-	2,42	-0,30	2,35	-0,37	2,96	-0,06	3,03	-
			c ₃	3,42	-	2,42	-0,30	2,39	-0,33	4,23	-	2,95	-0,05
4	H	OMe	X-ray	2,58	-0,46	3,05	-	4,00	-	2,90	-0,10	3,03	-
5	H	Me		2,58	-0,46	3,04	-	4,07	-	2,87	-0,13	2,98	-0,02
7	H	Cl		2,59	-0,45	3,05	-	4,04	-	2,92	-0,08	2,99	-0,01
9	OMe	H		2,62	-0,42	3,05	-	4,02	-	2,85	-0,15	3,60	-
ΣvdWr ^a				3,04		2,72		2,72		3,00		3,00	

^a Soma dos raios de van der Waals. ^b Diferença entre a distância dos átomos não ligados e a soma dos raios de van der Waals. ^c Distância interatômica maior que a soma dos raios de van der Waals

4.2.8 Análises de Raio-X

As análises dos monocristais dos compostos **4**, **5**, **7** e **9** (raios-X) indicou que estes compostos apresentam praticamente as mesmas geometrias. As **Figuras 12 - 17** trazem as estruturas ORTEP das unidades assimétricas desses compostos. De fato, para obterem o maior ganho energético devido ao acoplamento dos momentos de dipolo, as moléculas assumem, no estado sólido, a conformação menos estável c_I obtida em fase gasosa, evidenciado pelos valores praticamente coincidentes dos ângulos torcionais $\alpha-\phi'$, onde os dipolos $C^{\delta+}=O^{\delta-}$ e $C^{\delta+}-O^{\delta-}$ são quase paralelos (*sinperiplanar*). É digno de nota que o contato intramolecular $S_{10}\dots H_7$ (ligação de hidrogênio) cuja distância interatômica é menor do que $\Sigma vdWr$ ($\Delta l = -0.13$ Å) contribui para a estabilização do conformero c_I no sólido, assim como previsto na fase gasosa. Conforme é apresentado na **Figura 15** (*packing*), o composto **9** é estabilizado no cristal através de duas interações $C-H\dots O$: $C_6-H_7\dots O_1^i$ ($H\dots O = 2,60$ Å, $C-H\dots O = 123^\circ$) e $C_{33}-H_{34}\dots O_5^{ii}$ ($H\dots O = 2,56$ Å, $C-H\dots O = 129^\circ$). Operações de simetria: $i = x, 1+y, z$ e $ii = x, 1.5-y, 0.5+z$.

Figura 12. Estrutura ORTEP da unidade assimétrica de **4**. Parâmetros de deslocamento atômicos com 35% de probabilidade. Desprezar a numeração.

Figura 13. Cadeia supramolecular de **4**, sustentada por interações C–H...O mostradas pelas linhas pontilhadas em laranja. Os hidrogênios não participantes das interações foram omitidos por questões de clareza.

Figura 14. Célula unitária de **4** apresentada em projeção no eixo *c*. Interações intermoleculares C–H...O são representadas por linhas pontilhadas em laranja. Uma cadeia supramolecular está destacada no retângulo.

Figura 15. Estrutura ORTEP da unidade assimétrica de **7**. Parâmetros de deslocamento atômicos com 40% de probabilidade.

Figura 16. Estrutura ORTEP da unidade assimétrica de **9** com a numeração dos principais átomos. Parâmetros de deslocamento atômicos com 40% de probabilidade.

Figura 17. Visão ORTEP de **9** mostrando as moléculas alinhadas através de interações C–H...O (*packing*); elipsoides com 40% de probabilidade.

4.3 Estudo comparativo entre as Séries I e II

Neste tópico são abordados alguns pontos comparativos entre as duas séries estudadas nesta tese.

Seguramente a primeira ressalva a ser feita diz respeito sobre a Ressonância de Fermi que atua na maioria dos compostos da **série II**, e não nos compostos da **série I**. Porém, com a discussão apresentada até aqui, uma pergunta bastante óbvia surge naturalmente: quem garante que a **série I** não apresenta RF de fato? Mesmo que o perfil da banda da transição fundamental seja reproduzido na região do primeiro harmônico, alguém pode sugerir que essa percepção seja apenas aparente uma vez que as bandas harmônicas possuem intensidades extremamente baixas e se localizam numa região influenciada por ruídos espectrais consideráveis. De fato, para excluir essa possibilidade, foi efetuada a deuteração do composto **2**, padrão desta série. Na **Tabela 18** estão os valores das intensidades e das frequências dos componentes de banda do composto 2-(deutero)-2-(metoxi)-2-(fenilselanil)-acetofenona (**2a**) e do análogo não deuturado (**2**), enquanto a **Figura 18** traz os espectros obtidos do composto deuturado. É possível observar que apesar do perfil das bandas ter mudado um pouco com a deuteração, as intensidades e frequências dos componentes não mudou, em comparação com o análogo não deuturado. Isso elimina a possibilidade de Ressonância de Fermi neste composto e, por consequência, nesta série. A alteração observada no perfil das bandas é decorrente do abaixamento de frequências (aproximação dos componentes) através do efeito de massa do deutério no lugar do hidrogênio promovido pela deuteração.

Tabela 18. Frequências de estiramento da carbonila (ν , cm^{-1}) e intensidades das bandas (P, %) da 2-(fenilselanil)-2-(metoxi)-acetofenona (**2**) e da 2-(deutero)-2-(fenilselanil)-2-(metoxi)-acetofenona (**2a**), resolvidas nos solventes de polaridade crescente.

Comp.	<i>n</i> -C ₆ H ₁₄		CCl ₄				CHCl ₃		CH ₂ Cl ₂		CH ₃ CN	
	ν_{CO} ^a	P ^b	ν_{CO}	P	$2\nu_{\text{CO}}$ ^c	P	ν_{CO}	P	ν_{CO}	P	ν_{CO}	P
2	1701	28,6	1695	42,2	3366	48,1	1690	42,4	1690	52,0	1691	56,6
	1689	48,0	1682	43,1	3346	38,4	1679	42,0	1680	36,2	1682	38,6
	1679	23,4	1675	14,7	3330	13,5	1671	15,6	1670	11,8	1672	4,8
2a	1698	31,0	1692	42,4	3367	46,2	1686	38,7	1685	55,5	1686	58,0
	1687	48,6	1682	38,4	3347	41,7	1680	38,7	1681	33,2	1683	34,8
	1678	20,4	1673	19,2	3331	12,1	1672	22,6	1671	11,3	1672	7,2

^a em cm^{-1} ; ^b intensidade dos componentes da banda analiticamente resolvida, expresso em porcentagem de absorbância; ^c primeiro harmônico.

Figura 18. Bandas de estiramento da carbonila de **2a** resolvidas no infravermelho em solventes de polaridade crescente: *n*-hexano (a); tetracloreto de carbono [transição fundamental (b) e primeiro harmônico (c)]; clorofórmio (d); diclorometano (e); acetonitrila (f)

Outra diferença observada versa sobre os perfis das bandas obtidos no infravermelho nas duas séries *i.e.* na **série I** temos que todos os compostos apresentaram, de maneira linear, três componentes de banda bem definidos no espectro enquanto na **série II**, após as deuterações, apenas dois componentes de banda são observados em todos os compostos. Isto ocorre por que na **série I** os três confôrmeros existentes possuem frequências mais espaçadas entre si gerando, portanto, componentes de banda de máximo de absorção bastante definidos e afastados. Já na **série II**, os mesmos confôrmeros possuem frequências mais próximas entre c_2 e c_3 , a ponto de gerar um envoltório único para ambos. Ou seja, os componentes de banda possuem frequências no máximo de absorção mais próximas a ponto de coalescerem dando origem a apenas um componente maior e mais alargado. Este comportamento já havia sido observado em trabalhos sobre acetofenonas α -seleno- α -tio- substituídas⁷³.

Para ilustrar melhor o efeito do solvente nas duas séries, foram construídos histogramas representativos do comportamento observado em fase condensada (experimental) e do PCM (**Esquema 8**). Essa visualização ilustra, resumidamente, os resultados obtidos nesta tese: o aumento da intensidade do componente de banda de maior frequência seguido da diminuição dos componentes de média e baixa frequências com o aumento da constante dielétrica do solvente (experimental) e; o aumento gradativo da população relativa de c_1 frente c_2 e c_3 na mesma tendência (PCM).

Esquema 8. Histograma comparativo entre os dados experimentais (IR) e teóricos (PCM) denotando a tendência de aumento de estabilidade de c_1 (componente de maior frequência – barra azul) frente c_2 (frequência intermediária – barra vermelha) e c_3 (menor frequência – barra verde), com o aumento da polaridade do meio.

Para verificar se a inclusão de funções difusas nos átomos de hidrogênio ou se um conjunto de bases com triplo ζ (zeta) é capaz de modificar a ordem de estabilidade e/ou as geometrias dos confôrmeros obtidos no nível B3LYP/6-31+G(d,p) para ambas as séries, os cálculos nos níveis B3LYP/6-31++G(d,p) e B3LYP/6-311++G(d,p) foram feitos para o composto **2** (Y=H), representativo da **série I**, tanto em fase gasosa quanto em solução (PCM). Os resultados, apresentados nas **Tabelas 19** e **20**, mostram que tanto as geometrias quanto as frequências de ν_{CO} e a ordem de estabilidade dos três confôrmeros seguem a mesma tendência dos valores obtidos através do cálculo B3LYP/6-31+G(d,p), no vácuo. Além disso, em fase condensada (PCM), a ordem de estabilidade e as frequências de ν_{CO} dos confôrmeros apontam para a mesma direção dos cálculos obtidos por B3LYP/6-31+G(d,p) e conduzem às mesmas conclusões. Por outro lado, os cálculos mais extensos feitos com uma funcional diferente juntamente com o conjunto de bases de Dunning, *i.e.* M06-2x/cc-pVDZ e M06-2x/cc-pVTZ, para o mesmo composto **2** no vácuo, não reproduzem os dados experimentais obtidos (**Tabela 19**). De fato, estes cálculos resultam em uma frequência de ν_{CO} menor para o confôrmero c_2 e maior para c_3 , invertendo a posição destes, o que difere significativamente dos resultados experimentais. É digno de nota que na literatura encontram-se relatos de que as frequências vibracionais experimentais são bastante confiáveis quando obtidas através de cálculos com o funcional B3LYP juntamente com as bases de Pople, tanto com duplo^{85,86} ζ quanto com triplo⁸⁷ ζ .

Uma sugestão recorrente é a utilização de metodologias de cálculos mais refinadas como, por exemplo, *Møller-Plesset perturbation theory* e/ou *Coupled Cluster*. O fato de estes métodos considerarem efeitos dispersivos e de correlação eletrônica *ie.* os efeitos que o campo de força de um elétron causa sobre outro bem como sobre as distorções de nuvem eletrônica, através de perturbações altamente parametrizadas, faz com que efeitos de campo diferentes possam ser observados, sobretudo quando consideramos as diferenças entre os átomos de enxofre e selênio. Por outro lado, faz-se necessário atentar para o elevado custo computacional dessas metodologias, mesmo quando aplicadas em apenas um ou dois átomos. Uma vez que os resultados obtidos pelos cálculos de *DFT*, na presente tese, são bastante satisfatórios *ie.* há uma correspondência muito boa entre as tendências observadas experimentalmente e as obtidas pelos cálculos teóricos, foi decidido pela manutenção deste modelo.

Tabela 19. Energia relativa (E, kcal mol⁻¹), população relativa (P, %), momento de dipolo (μ , D), frequências (ν , cm⁻¹) e ângulos diedros (°) selecionados otimizados para os conformeros estáveis da 2-(fenilselanil)-2-(metoxi)-acetofenona (**2**) em diferentes níveis de teoria.

Metodologia	Conjunto de bases	Conf. ^a	E ^b	P ^c	μ	ν_{CO}	Ângulos Diedros ^d							
							α	β	ϕ	δ	α'	β'	γ'	ϕ'
B3LYP	6-31G+(d,p)	<i>c</i> ₁	2,25	2,1	2,55	1754,0	-31,5	-163,3	73,8	12,4	94,8	-49,5	-49,4	73,4
		<i>c</i> ₂	0	95,1	2,53	1737,7	133,1	-159,8	-111,7	-8,0	-100,0	123,1	-54,7	77,8
		<i>c</i> ₃	2,09	2,8	2,48	1735,0	131,2	-75,4	-80,5	-2,7	-105,9	152,9	-90,8	162,1
B3LYP	6-31++G(d,p)	<i>c</i> ₁	1,51	7,0	2,43	1753,5	-30,6	-165,5	72,7	11,7	94,6	-49,2	-55,0	72,9
		<i>c</i> ₂	0	90,0	2,37	1736,2	134,3	-162,7	-120,6	-9,0	-100,3	115,0	-53,6	76,0
		<i>c</i> ₃	2,02	3,0	2,77	1734,9	132,9	-75,5	-71,6	-3,9	-104,9	162,5	-101,7	162,4
B3LYP	6-311++G(d,p)	<i>c</i> ₁	2,16	2,5	2,25	1746,4	-26,2	-165,8	71,5	-2,8	98,9	-50,7	-70,3	73,0
		<i>c</i> ₂	0	95,0	2,36	1726,7	132,9	-162,8	-119,6	-2,8	-101,8	116,3	-57,8	75,5
		<i>c</i> ₃	2,15	2,5	2,14	1726,1	127,9	-73,4	-84,5	2,7	-108,9	149,1	-109,9	164,0
M06-2X	cc-pVDZ	<i>c</i> ₁	0,82	18,8	2,07	1848,6	-17,6	-168,1	75,7	-4,0	106,5	-45,4	-49,8	71,1
		<i>c</i> ₂	0	74,7	2,11	1828,5	135,3	-165,1	-126,2	-5,4	-100,1	110,3	-50,9	74,0
		<i>c</i> ₃	1,45	6,5	1,85	1837,5	128,5	-64,4	-86,4	2,2	-109,1	148,6	-136,5	173,9
M06-2X	cc-pVTZ	<i>c</i> ₁	0,90	17,1	2,20	1828,3	-14,0	-168,5	84,7	-11,7	109,9	-36,4	-62,1	71,2
		<i>c</i> ₂	0	78,6	2,59	1810,9	130,4	-167,1	-107,5	-4,7	-104,0	128,6	-57,1	71,2
		<i>c</i> ₃	1,72	4,3	1,84	1814,9	126,7	-63,4	-89,5	1,4	-110,1	145,2	-138,1	174,4

^a Designação dos conformeros. ^b Energia relativa. ^c Fração molar, em porcentagem. ^d Ver **Esquema 4**.

Tabela 20. Energia relativa (E, kcal mol⁻¹), fração molar em porcentagem (P, %), frequências harmônicas de ν_{CO} (cm⁻¹) e momento de dipolo (μ , D) dos confôrmeros estáveis da 2-(fenilselanil)-2-(metoxi)-acetofenona (**2**) obtidas por PCM em diferentes níveis de teoria.

Método	Conjunto de bases	Conf. ^a	<i>n</i> -C ₆ H ₁₄				CCl ₄				CHCl ₃				CH ₂ Cl ₂				CH ₃ CN			
			E ^b	P ^c	$\nu_{\text{C=O}}$	μ^d	E	P	$\nu_{\text{C=O}}$	μ	E	P	$\nu_{\text{C=O}}$	μ	E	P	$\nu_{\text{C=O}}$	μ	E	P	$\nu_{\text{C=O}}$	μ
B3LYP	6-31+G(d,p)	c ₁	1,88	3,8	1744,5	2,86	1,74	4,8	1741,8	2,83	1,08	13,4	1731,0	3,23	0,61	25,5	1724,0	3,47	0	66,1	1715,9	3,83
		c ₂	0	92,9	1728,8	2,90	0	91,9	1726,4	2,99	0	83,1	1718,7	3,34	0	71,3	1714,0	3,53	0,42	32,3	1709,5	3,72
		c ₃	1,99	3,2	1724,4	2,83	1,96	3,3	1721,9	2,91	1,87	3,5	1713,6	3,18	1,83	3,3	1708,9	3,34	2,21	1,6	1704,5	3,50
B3LYP	6-31++G(d,p)	c ₁	0,94	16,3	1743,5	2,62	0,77	20,7	1740,9	2,72	0,03	47,5	1730,0	3,11	0	67,8	1723,9	3,37	0	85,2	1717,1	3,68
		c ₂	0	80,5	1728,6	2,76	0	76,2	1726,7	2,85	0	50,3	1718,9	3,22	0,47	30,8	1714,4	3,42	1,06	14,2	1709,9	3,62
		c ₃	1,91	3,2	1724,3	3,03	1,89	3,1	1721,8	3,11	1,84	2,2	1712,7	3,39	2,30	1,4	1708,0	3,57	2,91	0,6	1703,4	3,77
B3LYP	6-311++G(d,p)	c ₁	1,52	6,9	1743,5	2,58	1,33	9,3	1732,4	2,68	0,49	29,5	1721,0	3,10	0	52,2	1714,2	3,34	0	76,8	1707,0	3,64
		c ₂	0	90,3	1719,0	2,77	0	87,9	1716,8	2,86	0	68,2	1708,5	3,18	0,08	46,3	1703,7	3,36	0,73	22,5	1698,5	3,52
		c ₃	2,06	2,8	1714,5	2,35	2,04	2,8	1712,0	2,40	2,01	2,3	1703,5	2,60	2,08	1,6	1698,7	2,74	2,78	0,7	1694,2	2,97

^a Atribuição dos confôrmeros. ^b Energia relativa. ^c Fração molar, expressa em porcentagem. ^d Momento de dipolo.

Dessa maneira, optou-se por manter a metodologia de cálculos B3LYP/6-31+G(d,p), uma vez que existe uma boa correspondência entre a tendência observada nos resultados teóricos com os dados experimentais. Apesar de alguns cálculos com bases mais extensas resultarem em populações relativas e frequências mais próximas dos valores experimentais, eles acabam não justificando o elevado custo computacional nem o tempo despendido no tratamento dos dados. É importante lembrar que a revisão/avaliação dos métodos teóricos disponíveis (*benchmark*) foge ao escopo desta tese, uma vez que buscamos apenas uma metodologia de cálculos consistente que ao ser aplicada venha a gerar resultados satisfatórios em termos de tendências observadas em comparação com os dados experimentais.

Um ponto que merece atenção são as contribuições das interações orbitales que estabilizam os três confôrmeros nas duas séries estudadas. Sobre as diferenças das energias destas interações, temos pela teoria de perturbação de segunda ordem que:

$$\delta E_{i,j} = [H_{ij}]^2 / \Delta E_{i,j}$$

onde $\delta E_{i,j}$ é a medida da interação entre os orbitais i e j , H_{ij} é uma medida do grau de interação entre os orbitais i e j (que é o elemento matricial de interação) e $\Delta E_{i,j}$ corresponde à diferença entre os níveis de energia dos orbitais i e j . Logo, quanto mais próximos os níveis que interagem, maior a interação e também a repulsão entre eles. Os **Esquemas 9 e 10** trazem, respectivamente: os valores experimentais das energias de ionização e de captura de elétrons (afinidade eletrônica) dos principais orbitais citados nesta tese e; uma representação da interação de dois orbitais genéricos e o efeito da proximidade destes sobre δE .

Assim sendo, há três fatores que regem a intensidade das interações orbitales:

- o primeiro fator é a proximidade dos níveis energéticos que interagem ($\Delta E_{i,j}$);
- como segundo fator temos a integral de sobreposição (*overlap*) dos orbitais que interagem. Esse fator está contido no operador H_{ij} que pode ser compreendido como uma medida da efetividade da sobreposição orbitalar e, por consequência, da transferência de carga entre os orbitais que interagem;
- o terceiro fator diz respeito à proximidade espacial dos átomos envolvidos. Esse fator está associado não apenas à geometria dos orbitais que interagem, mas também ao raio de van der Waals dos átomos envolvidos sendo, portanto, altamente sensível a variações dos arranjos espaciais atômicos.

Esquema 9. Energias (eV) dos principais orbitais citados nesta tese.

Esquema 10. Representação das interações orbitales n_O e σ^*_{CX} demonstrando a influência da proximidade dos níveis que interagem.

Por consequência, as diferenças nas energias das interações de uma série para outra *i.e.* a comparação de uma mesma interação em termos dos diferentes substituintes selênio (**série I**) ou enxofre (**série II**), são sempre resultado de um balanço entre os três fatores supracitados. Por vezes é impossível identificar qual fator é o preponderante, visto que cada um deles opera de uma maneira.

Como consequência, as interações $LP_{O5} \rightarrow \sigma^*_{C3-S/Se10}$ são mais intensas com selênio em *ca.* 2,4 k cal mol⁻¹ enquanto as interações $LP_{S/Se10} \rightarrow \sigma^*_{C3-O5}$ são mais intensas com enxofre em *ca.* 1,5 k cal mol⁻¹. No primeiro caso, temos que o nível de energia do par de elétrons do oxigênio encontra-se mais próximo do nível energético do orbital antiligante carbono-selênio (σ^*_{CSe}) do que do orbital com enxofre (σ^*_{CS}). Portanto, a proximidade energética dos níveis interagindo (ΔE) acaba se sobressaindo. Já no segundo caso, os níveis energéticos $\Delta E(LP)_S$ e $\Delta E(LP)_{Se}$ são muito próximos (*ca.* 0,3 eV) e não dá para justificar essa diferença de δE (*ca.* 1,5 k cal mol⁻¹) entre deles. Decorrente do fato do orbital 4p do selênio ser muito mais difuso do que o orbital 3p do enxofre, a integral de *overlap* dos orbitais torna-se o fator preponderante. A **Figura 19** abaixo traz uma representação visual destas duas interações. É possível ter uma noção da sobreposição orbitalar em cada caso, mas é preciso ter em mente que os fatores que regem a estabilidade nas interações são a intensidade da transferência de carga e a efetividade da sobreposição orbitalar, muito maiores na primeira interação (a) do que na segunda (b). Sendo assim, é compreensível a maior estabilidade de c_1 e c_2 frente c_3 .

Figura 19. Representação visual das interações orbitais (NBO) predominantes em cada confôrmero.

Quanto à energia das interações orbitais remanescentes, o balanço e atuação simultânea dos três fatores torna praticamente impossível a atribuição do fator mais importante em cada caso. Como exemplo, as interações $LP_{S/Se10} \rightarrow \sigma^*_{C2-C3}$ e $LP_{S/Se10} \rightarrow \pi^*_{C11=C12}$ (apenas em c_2 e c_3) são discretamente mais intensas com enxofre em *ca.* 1 k cal mol^{-1} cada, enquanto as interações $\sigma_{C3-S/Se10} \rightarrow \pi^*_{O1=C2}$ são mais significativas com Se em *ca.* $1,9 \text{ k cal mol}^{-1}$. O balanço dos fatores fica evidente nas energias das interações $LP_{S/Se10} \rightarrow \pi^*_{O1=C2}$ e $\pi_{O1=C2} \rightarrow \sigma^*_{C3-S/Se10}$ que não se alteram com a variação dos grupos S/Se apresentando valores constantes nas duas séries.

Por fim, as interações pouco pronunciadas $LP_{S/Se10} \rightarrow \sigma^*_{C6-H7}$ são mais fortes com Se em *ca.* $0,1 \text{ k cal mol}^{-1}$. Também a ligação de hidrogênio intramolecular $LP_{Se10} \rightarrow \sigma^*_{C30-H31}$ só ocorre com Se, e apenas no conformero c_3 . Em ambos os casos, a maior participação do selênio está diretamente relacionada ao fato de seu raio de van der Waals ser maior do que o do enxofre. Apesar de contribuir pouco para somatória das energias ΣE , esses valores são relevantes para compreensão da geometria das conformações que envolve o balanço energético global das interações orbitales com as repulsões e atrações eletrostáticas.

5. CONCLUSÕES

Nesta tese, apresentou-se o estudo do equilíbrio conformacional das 2-(fenilselanil)-2-(metoxi)-4'-substituídas-acetofenonas (**série I**) e das 2-(4-substituídas-fenilsulfanil)-2-(metoxi)-4'-substituídas-acetofenonas (**série II**), em solução.

Os compostos da **série II** com substituintes $Y = H$ apresentaram ressonância de Fermi (RF) e precisaram passar por um processo de deuteração do hidrogênio metínico.

De modo geral, os dados obtidos espectroscopicamente no infravermelho possuem boa concordância com os resultados dos cálculos teóricos. Para ambas as séries, foram encontrados três confômeros estáveis c_1 , c_2 e c_3 , ordenados em ordem decrescente de frequência de ν_{CO} . O confômero c_1 é caracterizado pela proximidade entre os oxigênios *metoxílico* e o *carbonílico* que estão em *sinperiplanar*. Nos confômeros c_2 e c_3 , ambos os grupos -OMe e -SePh/-SPh estão na *anticlinal*.

A forte interação orbitalar $Lp_{O5} \rightarrow \sigma^*_{CS/Se}$, presente tanto em c_1 quanto em c_2 , é dependente apenas da orientação do par de elétrons do oxigênio *metoxílico* ou, mais especificamente, do grupo metila.

O confômero c_1 é o único que é fortemente desestabilizado pela repulsão eletrostática entre os átomos $O^{\delta-}_{CO} \dots O^{\delta-}_{OMe}$ negativamente carregados e bastante próximos. O contato curto entre os dipolos $C^{\delta+}=O^{\delta-}$ e $C^{\delta+}-O^{\delta-}$ é o principal motivo de c_1 ser tão menos estável do que c_2 , em fase gasosa, apesar de ambos apresentarem praticamente a mesma somatória das contribuições orbitales. Não obstante, esse também o motivo pelo qual c_1 possui maior ordem de ligação na carbonila e, conseqüentemente, maior frequência de ν_{CO} , dentre os três confômeros.

O confômero c_2 é muito mais estável em fase gasosa, mas é ultrapassado por c_1 conforme a constante dielétrica do meio aumenta. Têm-se, portanto, que os confômeros com grande momento de dipolo local (como c_1) são mais estabilizados nos solventes mais polares.

Utilizando cálculos de frequências anarmônicas, foi possível a construção da PED dos modos vibracionais que causavam a RF nos compostos da **série II**. Um modo, de mais alta frequência, envolve uma porcentagem o $\delta_{C-H(\text{metínico})}$ enquanto o outro modo é esquelético, e envolve deformação fora do plano dos hidrogênios do anel fenacílico. Assim sendo, duas maneiras de extinguir a RF nestes compostos são possíveis: a deuteração do hidrogênio metínico, que causa um abaixamento de frequência do modo de δ_{C-H} e o desacoplamento da RF ou; a mudança do grau de substituição do anel fenacílico, que causa uma mudança no padrão de absorção dos hidrogênios adjacentes e altera a frequência destes modos.

As medidas de raios-X revelam que os compostos assumem a conformação menos estável c_1 , encontrada nos cálculos de fase gasosa.

Não foram observadas variações significativas no comportamento dos confômeros, relacionadas aos efeitos dos substituintes no anel fenacílico.

Uma vez que o grupo -SPh não assume orientação *sinperiplanar* com a carbonila em nenhuma das conformações estáveis, os efeitos de nenhum dos substituintes neste anel aromático são observados.

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1 Apresentação das sínteses

Foram efetuadas as sínteses das 2-(fenilselanil)-2-(metoxi)-4'-substituídas-acetofenonas (**série I**) bem como das 2-(4-substituídas-fenilsulfanil)-2-(metoxi)-4'-substituídas-acetofenonas (**série II**). O método geral empregado para a síntese destas acetofenonas foi a substituição nucleofílica do brometo de fenilselanila (**série I**) ou do difenil dissulfeto-*para*-substituído (**série II**) pelo enolato da acetofenona correspondente. O enolato ataca, através do carbono α -carbonílico negativamente carregado, o átomo do calcogênio correspondente deslocando o fragmento restante da molécula na forma de grupo de partida (Br^- ou S-Ph). O HMPA é usado para aumento de rendimento, uma vez que promove a quelação do Li^+ deixando o enolato mais disponível para realizar o ataque nucleofílico⁸⁸. O **Esquema 12** traz uma representação das etapas de reação do método geral empregado.

Esquema 12. Etapas de reação do método geral empregado na preparação das acetofenonas.

Este método consiste na adição lenta da solução de 2-(metoxi)-acetofenona em THF à uma solução de di-isopropilamido de lítio (LDA) em THF, a frio e em atmosfera inerte. A formação do enolato é imediata e pode ser acompanhada pela mudança da coloração da solução no frasco reagente, indo-se de alaranjado da acetofenona para verde chá do enolato. Por fim, a solução do eletrófilo em THF é lentamente adicionada, juntamente com o HMPA, promovendo a $\text{S}_{\text{N}}2$. Este procedimento corresponde, portanto, a uma adaptação do método de substituição α à carbonila em lactamas, descrito por Zoretic & Soja⁸⁹.

Os produtos com substituinte X pertencentes à **série II** tiveram o hidrogênio metínico substituído por deutério, a fim de evitar a ocorrência de Ressonância de Fermi no

Infravermelho. Neste procedimento, uma alíquota da acetofenona α -hidrogenada é enolizada com auxílio de um sal básico (carbonato de potássio) em metanol totalmente deuterado, um solvente prótico que atua como fonte de deutério. A conversão atinge o equilíbrio com porcentagem de troca Hidrogênio/Deutério em *ca.* 95%. Esta metodologia foi adaptada do método utilizado por Angell *et al.* para a α deuteração da ciclopentanona⁷⁴. Cumpre ressaltar que estes experimentos foram realizados em colaboração com o professor Alessandro Rodrigues, da UNIFESP Campus Diadema.

A rota sintética da preparação dos compostos estudados é representada no **Esquema 13**.

Esquema 13. Rotas de preparação das 2-(fenilselânil)-2-(metoxi)-acetofenonas 4'-substituídas (**série I**) e das 2-(fenilsulfanil)-2-(metoxi)-acetofenonas 4- e 4'-substituídas (**série II**) e dos correspondentes compostos 2-deuterados dos derivados **4**, **5**, **6**, **7** e **8**.

Os produtos puros obtidos são todos inéditos foram caracterizados por análises de CHN (análise elementar), espectrometria de massas de alta resolução, ponto de fusão, além de ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C. O capítulo **8 APÊNDICES** traz a coleção dos espectros de RMN.

6.2 Instrumentação

A identificação tanto dos compostos utilizados nas sínteses quanto dos subprodutos e produtos puros obtidos foi realizada por ressonância magnética nuclear (RMN) através de um espectrômetro Varian Gemini 200 operando a 200 MHz (^1H), um aparelho Bruker DPX300 operando a 300 MHz (^1H) e 75 MHz (^{13}C) além de um aparelho Bruker DRX500 operando a 500 MHz (^1H) e 125 MHz (^{13}C). Nestes casos, todas as amostras foram preparadas em clorofórmio deuterado (CDCl_3) e o pico de absorção do tetrametilsilano (TMS) foi usado como referência interna.

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho Büchi Melting Point B-540 sem correção, enquanto as análises elementares dos compostos inéditos foram realizadas em um aparelho Perkin-Elmer CHN 2400. Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos num aparelho LC-MS-Bruker Daltonics MicroTOF com analisador de tempo de voo (*time of flight*).

Na purificação dos compostos por cromatografia em coluna utilizou-se sílica-gel Kieselgel Acros de 0,035-0,070 μm de granulação com diâmetro de poro de *ca.* 6 nm, na proporção aproximada de 30 g de sílica para cada grama de amostra.

Os experimentos de difração de raios-X foram efetuados num difratômetro Nonius KappaCCD a 20°C com ângulo de varredura entre 26,38° e 2,53°, empregando radiação monocromatizada de Mo com $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$. Estes experimentos foram realizados pelo professor Julio Zukerman-Schpector da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar).

Para as medidas no infravermelho, foi utilizado um espectrofotômetro FT-IR Michelson Bomem – Modelo MB100 com resolução de $1,0 \text{ cm}^{-1}$, num intervalo de número de onda de 4000 a 600 cm^{-1} . Foram preparadas soluções em $n\text{-C}_6\text{H}_{14}$, CCl_4 , CHCl_3 , CH_2Cl_2 e CH_3CN (solventes de grau de pureza espectroscópica: Aldrich e Merck), a uma concentração de $1,0 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$, sendo as medidas efetuadas a 22 °C. Utilizou-se cela de NaCl de 0,519 mm de caminho óptico para registrar a banda de estiramento da carbonila na transição fundamental e cela de quartzo de 1,00 cm de caminho óptico para o primeiro harmônico em CCl_4 . O tratamento das bandas de infravermelho foi realizado pelo método de deconvolução seguido de ajuste de curva (*curve fitting*) por meio do software Grams/4.04.

Os demais solventes e reagentes comerciais foram convenientemente tratados e purificados de acordo com métodos usuais⁹⁰.

6.3 Execução dos cálculos teóricos

Para a realização dos cálculos teóricos, foram utilizados os programas Spartan 06⁹¹ (ambiente Windows), Gaussian 09⁹² (ambiente Linux), sendo a visualização e a elaboração das imagens efetuadas no programa GaussView 5.0.8 (ambiente Windows).

Foram empregadas quatro estações de trabalho disponíveis, sendo duas delas contendo oito processadores Intel de 1,86 GHz cada e 16 GB de memória RAM, uma com dezesseis processadores Intel de 2,4 GHz e 24 GB de memória RAM, além de uma máquina de 12 processadores Intel de 3,2 GHz e 32 GB de RAM.

Fez-se a busca conformacional a partir de uma geometria arbitrária de cada composto utilizando o algoritmo de campo de força *Merk Molecular Force Field* (MMFF), pelo método de busca *Monte-Carlo*. Esta escolha leva em conta o fato da molécula possuir muitos graus de liberdade (*ca.* 90), o que implicaria em um custo computacional muito elevado para outras metodologias mais sofisticadas.

Subsequentemente, efetuou-se a otimização das geometrias obtidas no passo anterior no método Hartree-Fock (HF) juntamente com o conjunto de funções de bases 6-31+G(d,p). Eliminam-se as conformações idênticas entre si e aquelas com energia eletrônica maior que 5 kcal.mol⁻¹ em relação a mais estável, visando eliminar as menos estáveis. Um novo cálculo de otimização juntamente com o cálculo de frequências harmônicas é feito com as estruturas remanescentes, agora por meio do método DFT com o funcional híbrido de 3 parâmetros de Becke e funções de correlação de Lee-Yang-Parr (B3LYP) utilizando-se as funções de base 6-31+G(d,p).

A partir das geometrias otimizadas no vácuo são efetuados mais três procedimentos: o cálculo de solvatação empregando o método PCM⁴⁷ (*Polarizable Continuum Model*) visando determinar a energia livre de solvatação de cada conformação utilizando parâmetros que simulem os mesmos solventes empregados nas medidas de infravermelho; o cálculo de NBO (*Natural Bond Orbital*) que serve para medir a contribuição energética de cada interação eletrônica isoladamente e; o cálculo das cargas atômicas relativas utilizando-se a metodologia CHELPG⁵² (*Charges from Electrostatic Potentials using a Grid based method*).

A funcional B3LYP foi utilizada juntamente com o conjunto de bases 6-31+G(d,p) para a obtenção das geometrias, energias, frequências, cargas e interações orbitais das conformações analisadas. Escolheu-se esse conjunto de bases do tipo dupla ζ (zeta) não apenas devido à boa correlação entre a funcional B3LYP e as bases de Pople, mas também

visando o desempenho em termos de ganho computacional e a capacidade de simular átomos maiores, como Br e Se.

A fim de verificar a consistência dos resultados obtidos, outros cálculos com outras rotinas e metodologias também foram realizados gerando uma quantidade enorme de dados. Esta prática, conhecida também como *benchmark*, é usada para garantir que resultados viciados não se propaguem. Ela consiste basicamente na aplicação de sucessivas rotinas diferentes da descrita, na tentativa de encontrar resultados incoerentes (ou que não façam sentido experimentalmente) que possam indicar inconsistências no método principal. Nesse sentido, o método de busca conformacional através do *scan* relaxado foi testado. Ele permite construir uma superfície de energia potencial (PES) de acordo com sucessivas torções de ângulos diedros importantes, a partir de uma geometria estável do composto. As estruturas de possíveis confôrmeros são selecionadas diretamente na PES, escolhendo-se mínimos locais e/ou pontos de sela. As geometrias são otimizadas no vácuo e com solvatação. Como resultado, foram obtidos os mesmos confôrmeros e as mesmas tendências em termos de estabilidade e frequências daquelas da rotina adotada (via Spartan).

A rotina de cálculos exposta acima segue o fluxograma apresentado no **Esquema 13**.

Esquema 13. Fluxograma da rotina empregada na realização dos cálculos teóricos.

6.4 Preparação dos compostos

6.4.1 Método geral de preparação das 2-(fenilselanil)-2-(metoxi)-acetofenonas 4'-substituídas⁸⁹

Num balão de fundo redondo flambado, isolado por septo, com fluxo de nitrogênio, em banho de gelo seco e etanol, adiciona-se uma porção de THF seco e destilado, além de diisopropilamina e *n*-butil-lítio, mantendo-se sob constante agitação magnética por cerca de 30 minutos. Em seguida, uma solução (cor amarelo ouro translúcido) da acetofenona 4'-substituída e THF é adicionada ao balão reacional. Esperam-se outros 30 minutos até a estabilização do enolato (cor verde chá translúcido). Por fim, o brometo de fenilselenila juntamente com o HMPA, ambos em solução de THF, são adicionados ao balão reacional gota-a-gota (observa-se a descoloração da solução do enolato). A reação perdura por mais 3 horas sendo que após a primeira hora, ela atinge temperatura ambiente, na qual é mantida pelo tempo restante. O *work-up* é feito adicionando-se água destilada e a extração é feita com éter etílico 3 vezes. A fase etérea é seca com MgSO₄ depois de ter seu pH ajustado à neutralidade com NH₄Cl. Depois de filtrado e rotoevaporado, obtém-se o produto bruto, um óleo castanho bastante viscoso.

- *Preparação da 2-(fenilselanil)-2-(metoxi)-4'-metoxiacetofenona*

Foram utilizados 0,77 ml de diisopropilamina (5,5 mmol), 3,3 ml de *n*-BuLi (5 mmol), 0,9 g de 2-(metoxi)-4'-metoxiacetofenona (5 mmol), 1,3 g de BrSePh (5,5 mmol) e 0,9 ml de HMPA (5 mmol).

A purificação é feita através de coluna *flash* em duas etapas: a primeira consiste da aplicação de *n*-hexano até a total remoção do difenil-disseleneto (Ph-Se-Se-Ph); a segunda consiste na aplicação do eluente hexano:acetato 7:3 e fracionamento da amostra em tubos de ensaio. Juntam-se as frações com maior concentração de produto.

O produto puro (95% de pureza) é obtido através da recristalização desta mistura diluída no mínimo de clorofórmio e turvada com *n*-hexano, após descansar em geladeira por dois dias.

Ponto de Fusão: 85,1 – 85,4°C (Composto Inédito)

Análise Elementar:	C (%)	H (%)
Calculado para C ₁₆ H ₁₆ O ₃ Se (MM=335,26)	57,32	4,81
Experimental:	57,47	4,52

RMN de ¹H (500 MHz) em CDCl₃, δ (ppm):

7,92-7,90 (m, 2H₉); 7,51-7,49 (m, 2H₅); 7,34-7,32 (m, 1H₇); 7,29-7,26 (m, 2H₆); 6,91-6,89 (m, 2H₁₀); 6,09 (s, 1H₂); 3,87 (s, 3H₁₂); 3,63 (s, 3H₃).

RMN de ¹³C (125 MHz) em CDCl₃, δ (ppm):

189,52 (C₁); 163,64 (C₁₁); 135,82 (C₆); 131,11 (C₉); 129,18 (C₅); 128,65 (C₇); 127,89 (C₄); 126,90 (C₈); 113,70 (C₁₀); 88,94 (C₂); 57,22 (C₃); 55,50 (C₁₂).

- *Preparação da 2-(fenilselanil)-2-(metoxi)-acetofenona*

Foram utilizados 0,42 ml de diisopropilamina (3,04 mmol), 2,0 ml de *n*-BuLi (2,76 mmol), 0,4 ml de acetofenona (2,76 mmol) e 0,72 g de BrSePh (3,04 mmol). Não se usou HMPA.

A obtenção do produto puro (95% de pureza) é feita em dois passos: o primeiro consiste da aplicação de *n*-hexano como eluente até a total remoção do difenil-disseleneto através de uma coluna *flash* com sílica ativada; seguido da recristalização por difusão de vapores da mistura remanescente, ou seja, a mistura é dissolvida no mínimo de clorofórmio possível e turvada com *n*-hexano e guardada em geladeira por dois dias.

Ponto de Fusão: 70,8 – 71,1°C (Composto Inédito)

Análise Elementar:	C (%)	H (%)
Calculado para C ₁₅ H ₁₄ O ₂ Se (MM=305,02)	59,02	4,62
Experimental:	58,97	4,68

RMN de ¹H (500 MHz) em CDCl₃, δ (ppm):

7,89-7,87 (m, 2H₉); 7,56-7,53 (m, 1H₁₁); 7,47-7,45 (m, 2H₅); 7,43-7,40 (m, 2H₁₀); 7,35-7,32 (m, 1H₇); 7,29-7,26 (m, 2H₆); 6,15 (s, 1H₂); 3,67 (s, 3H₃).

RMN de ¹³C (125 MHz) em CDCl₃, δ (ppm):

190,36 (C₁); 135,95 (C₆); 134,30 (C₈); 133,22 (C₁₁); 129,21 (C₅); 128,81 (C₇); 128,61 (C₉); 128,47 (C₁₀); 127,40 (C₄); 88,28 (C₂); 57,26 (C₃).

- Preparação da 2-(fenilselanil)-2-(metoxi)-4'-cloroacetofenona*

Foram utilizados 0,66 ml de diisopropilamina (5,4 mmol), 4 ml de *n*-BuLi (4,9 mmol), 0,9 g de 2-(metoxi)-4'-cloroacetofenona (4,9 mmol), 1,1 g de BrSePh (5,4 mmol) e 0,8 ml de HMPA (4,9 mmol).

A purificação é feita através de coluna *flash* em duas etapas: a primeira consiste da aplicação de *n*-hexano até a total remoção do difenil-disseleneto (Ph-Se-Se-Ph); a segunda consiste na aplicação do eluente tolueno:acetato 9:3 e fracionamento da amostra em tubos de ensaio. O produto puro (95% de pureza) é obtido de maneira direta, sem a necessidade de mais nenhuma manipulação. Como foi verificado que o produto é instável, optou-se por não prosseguir sua recristalização.

Ponto de Fusão: 77,9 – 78,3°C (Composto Inédito)

Análise Elementar:	C (%)	H (%)
Calculado para C ₁₅ H ₁₃ ClO ₂ Se (MM=339,67)	53,04	3,89
Experimental:	52,94	4,05

RMN de ¹H (500 MHz) em CDCl₃, δ (ppm):

7,83-7,81 (m, 2H₉); 7,46-7,44 (m, 2H₅); 7,39-7,37 (m, 2H₁₀); 7,36-7,33 (m, 1H₇); 7,29-7,26 (m, 2H₆); 6,07 (s, 1H₂); 3,66 (s, 3H₃).

RMN de ¹³C (125 MHz) em CDCl₃, δ (ppm):

189,25 (C₁); 139,60 (C₁₁); 135,96 (C₆); 132,58 (C₈); 130,12 (C₉); 129,29 (C₅); 128,94 (C₇); 128,78 (C₁₀); 127,21 (C₄); 88,47 (C₂); 57,33 (C₃).

6.4.2 Método geral de preparação das 2-(fenilsulfanil)-2-(metoxi)-acetofenonas 4 e 4'-substituídas⁸⁹

Num balão de fundo redondo flambado, isolado por septo, com fluxo de nitrogênio, em banho de gelo seco e etanol, adiciona-se uma porção de THF seco e destilado, além de diisopropilamina e *n*-butil-lítio, mantendo-se sob constante agitação magnética por cerca de 30 minutos. Em seguida, uma solução (cor amarelo ouro translúcido) da acetofenona 4'-substituída e THF é adicionada ao balão reacional. Esperam-se outros 30 minutos até a estabilização do enolato (cor verde chá translúcido). Por fim, uma solução de THF com o difenil-dissulfeto 4-substituído e HMPA é adicionada ao balão reacional gota-a-gota (observa-se a descoloração da solução do enolato). A reação perdura por mais 3 horas sendo que após a primeira hora, ela atinge temperatura ambiente, na qual é mantida pelo tempo restante. O *work-up* é feito adicionando-se água destilada e a extração é feita com éter etílico 3 vezes. A fase etérea é seca com MgSO₄ depois de ter seu pH ajustado à neutralidade com NH₄Cl. Depois de filtrado e rotoevaporado, obtém-se o produto bruto, um óleo castanho bastante viscoso.

- *Preparação da 2-(4-metoxifenilsulfanil)-2-(metoxi)-acetofenona*

Foram utilizados 0,90 ml de diisopropilamina (6,4 mmol), 4,3 ml de *n*-BuLi (5,8 mmol), 0,8 ml de 2-(metoxi)-acetofenona (5,8 mmol), 1,78 g de bis(4-metoxifenil)-dissulfeto (6,4 mmol) e 1 ml de HMPA (5,8 mmol).

A obtenção do produto puro (95% de pureza) é feita em dois passos: o primeiro consiste da aplicação de tolueno como eluente até a total remoção do dissulfeto (MeO-Ph-S-S-Ph-

OMe) através de uma coluna *flash* com sílica ativada; seguido de sucessivas recristalizações por difusão de vapores da mistura remanescente, ou seja, a mistura é dissolvida no mínimo de clorofórmio possível e turvada com *n*-hexano e guardada em geladeira por dois dias. O produto apresentou Ressonância de Fermi no IV.

Ponto de Fusão: 120,5 – 121,2°C (Composto Inédito)

Análise Elementar:	C (%)	H (%)
Calculado para C ₁₆ H ₁₆ O ₃ S (MM=288,08)	66,64	5,59
Experimental:	66,52	5,53

RMN de ¹H (500 MHz) em CDCl₃, δ (ppm):

7,95-7,94 (m, 2H₁₀); 7,57 (m, 1H₁₂); 7,46-7,44 (m, 2H₁₁); 7,26-7,24 (m, 2H₅); 6,81-6,80 (m, 2H₆); 5,76 (s, 1H₂); 3,78 (s, 3H₈); 3,68 (s, 3H₃).

RMN de ¹³C (125 MHz) em CDCl₃, δ (ppm):

190,26 (C₁); 160,49 (C₇); 136,75 (C₅); 134,53 (C₉); 133,28 (C₁₂); 128,84 (C₁₀); 128,49 (C₁₁); 120,83 (C₄); 114,64 (C₆); 89,79 (C₂); 56,16 (C₃); 55,28 (C₈).

- Preparação da 2-(4-metilfenilsulfanil)-2-(metoxi)-acetofenona**

Foram utilizados 0,4 ml de diisopropilamina (3,0 mmol), 2,0 ml de *n*-BuLi (2,8 mmol), 0,4 ml de 2-(metoxi)-acetofenona (2,8 mmol), 0,75 g de bis(4-metilfenil)-dissulfeto (3,0 mmol) e 0,5 ml de HMPA (2,8 mmol).

A obtenção do produto puro (95% de pureza) é feita em dois passos: o primeiro consiste da aplicação de *n*-hexano como eluente até a total remoção do dissulfeto (Me-Ph-S-S-Ph-Me) através de uma coluna *flash* com sílica ativada; seguido de sucessivas recristalizações por difusão de vapores da mistura remanescente, ou seja, a mistura é dissolvida no mínimo de

clorofórmio possível e turvada com *n*-hexano e guardada em geladeira por dois dias. O produto apresentou Ressonância de Fermi no IV.

Ponto de Fusão: 86,3 – 86,8°C (Composto Inédito)

Análise Elementar:

Calculado para C₁₆H₁₆O₂S (MM=272,09)

Experimental:

C (%)	H (%)
70,56	5,92
69,96	6,02

RMN de ¹H (500 MHz) em CDCl₃, δ (ppm):

7,97-7,95 (m, 2H₁₀); 7,57 (m, 1H₁₂); 7,46-7,44 (m, 2H₁₁); 7,25-7,24 (m, 2H₅); 7,10-7,08 (m, 2H₆); 5,81 (s, 1H₂); 3,67 (s, 3H₃); 2,33 (s, 3H₈).

RMN de ¹³C (125 MHz) em CDCl₃, δ (ppm):

190,55 (C₁); 139,07 (C₇); 134,60 (C₅); 134,44 (C₉); 133,32 (C₁₂); 129,86 (C₆); 128,91 (C₁₀); 128,49 (C₁₁); 127,25 (C₄); 90,01 (C₂); 56,13 (C₃); 21,25 (C₈).

- Preparação da 2-(fenilsulfanil)-2-(metoxi)-acetofenona**

Foram utilizados 0,4 ml de diisopropilamina (3,0 mmol), 2,0 ml de *n*-BuLi (2,8 mmol), 0,4 ml de 2-(metoxi)-acetofenona (2,8 mmol), 0,66 g de difenil-dissulfeto (3,0 mmol) e 0,5 ml de HMPA (2,8 mmol).

A obtenção do produto puro (95% de pureza) é feita em dois passos: o primeiro consiste da aplicação de *n*-hexano como eluente até a total remoção do difenil-dissulfeto (Ph-S-S-Ph) através de uma coluna *flash* com sílica ativada; seguido de sucessivas recristalizações por difusão de vapores da mistura remanescente, ou seja, a mistura é dissolvida no mínimo de clorofórmio possível e turvada com *n*-hexano e guardada em geladeira por dois dias. Foram necessárias várias lavagens azeotrópicas com benzeno para remover a água presente nos cristais. O produto apresentou Ressonância de Fermi no IV.

Ponto de Fusão: 54,8 – 55,3°C (Composto Inédito)

Análise Elementar:	C (%)	H (%)
Calculado para C ₁₅ H ₁₄ O ₂ S (MM=258,07)	69,74	5,46
Experimental:	69,74	5,72

RMN de ¹H (500 MHz) em CDCl₃, δ (ppm):

7,97-7,95 (m, 2H₉); 7,58 (m, 1H₁₁); 7,46-7,43 (m, 2H₁₀); 7,39-7,37 (m, 2H₅); 7,32-7,28 (m, 3H_{6,7}); 5,86 (s, 1H₂); 3,68 (s, 3H₃).

RMN de ¹³C (125 MHz) em CDCl₃, δ (ppm):

190,65 (C₁); 134,34 (C₈); 134,19 (C₆); 133,40 (C₁₁); 131,23 (C₄); 129,04 (C₅); 128,93 (C₉); 128,72 (C₇); 128,50 (C₁₀); 90,07 (C₂); 56,10 (C₃).

- Preparação da 2-(4-clorofenilsulfanil)-2-(metoxi)-acetofenona**

Foram utilizados 0,8 ml de diisopropilamina (5,6 mmol), 2,8 ml de *n*-BuLi (5,1 mmol), 0,7 ml de 2-(metoxi)-acetofenona (5,1 mmol), 1,6 g de bis(4-clorofenil)-dissulfeto (5,1 mmol) e 0,9 ml de HMPA (5,1 mmol).

A obtenção do produto puro (95% de pureza) é feita em dois passos: o primeiro consiste da aplicação de *n*-hexano como eluente até a total remoção do dissulfeto (Cl-Ph-S-S-Ph-Cl) através de uma coluna *flash* com sílica ativada; seguido de uma recristalização por difusão de vapores da mistura remanescente, ou seja, a mistura é dissolvida no mínimo de clorofórmio possível e turvada com *n*-hexano e guardada em geladeira por dois dias. O produto apresentou Ressonância de Fermi no IV.

Ponto de Fusão: 85,5 – 85,8°C (Composto Inédito)

Espectro de Massas de Alta Resolução:	M⁺	M²⁺
Calculado:	292,0325	294,0295
Experimental:	292,0324	294,0296

Análise Elementar:	C (%)	H (%)
Calculado para C ₁₅ H ₁₃ ClO ₂ S (MM=292,78)	61,53	4,48
Experimental:	61,47	4,55

RMN de ¹H (500 MHz) em CDCl₃, δ (ppm):

7,95-7,93 (m, 2H₉); 7,60-7,57 (m, 1H₁₁); 7,47-7,44 (m, 2H₁₀); 7,29-7,24 (m, 4H_{6,5}); 5,86 (s, 1H₂); 3,67 (s, 3H₃).

RMN de ¹³C (125 MHz) em CDCl₃, δ (ppm):

190,20 (C₁); 135,60 (C₆); 135,25 (C₄); 134,23 (C₈); 133,55 (C₁₁); 129,22 (C₅); 128,84 (C₉); 128,59 (C₁₀); 89,38 (C₂); 56,13 (C₃).

- *Preparação da 2-(4-bromofenilsulfanil)-2-(metoxi)-acetofenona*

Foram utilizados 1,1 ml de diisopropilamina (8 mmol), 5,4 ml de *n*-BuLi (7,3 mmol), 1 ml de 2-(metoxi)-acetofenona (7,3 mmol), 3 g de bis(4-bromofenil)-dissulfeto (7,3 mmol) e 1,3 ml de HMPA (7,3 mmol).

A obtenção do produto puro (95% de pureza) é feita em dois passos: o primeiro consiste da aplicação de *n*-hexano como eluente até a total remoção do dissulfeto (Br-Ph-S-S-Ph-Br) através de uma coluna *flash* com sílica ativada; seguido de sucessivas recristalizações por difusão de vapores da mistura remanescente, ou seja, a mistura é dissolvida no mínimo de clorofórmio possível e turvada com *n*-hexano e guardada em geladeira por dois dias. O produto apresentou Ressonância de Fermi no IV.

Ponto de Fusão: 84,0 – 84,5°C (Composto Inédito)

Espectro de Massas de Alta Resolução:

	M ⁺	M ²⁺
Calculado:	335,9820	337,9799
Experimental:	335,9797	337,9778

Análise Elementar:

	C (%)	H (%)
Calculado para C ₁₅ H ₁₃ BrO ₂ S (MM=337,23)	53,42	3,89
Experimental:	53,19	3,85

RMN de ¹H (500 MHz) em CDCl₃, δ (ppm):

7,94-7,92 (m, 2H₉); 7,62-7,57 (m, 1H₁₁); 7,47-7,44 (m, 2H₁₀); 7,41-7,39 (m, 2H₆); 7,23-7,20 (m, 2H₅); 5,87 (s, 1H₂); 3,67 (s, 3H₃).

RMN de ¹³C (125 MHz) em CDCl₃, δ (ppm):

190,16 (C₁); 135,73 (C₆); 134,18 (C₈); 133,53 (C₁₁); 132,13 (C₅); 129,92 (C₄); 128,81 (C₉); 128,57 (C₁₀); 123,41 (C₇); 89,28 (C₂); 56,10 (C₃).

- Preparação da 2-(fenilsulfanil)-2-(metoxi)-4'-metoxiacetofenona**

Foram utilizados 0,85 ml de diisopropilamina (6,1 mmol), 4,4 ml de *n*-BuLi (5,6 mmol), 1,0 g de 2-(metoxi)-4'-metoxiacetofenona (5,6 mmol), 1,33 g de difenil-dissulfeto (6,1 mmol) e 1,0 ml de HMPA (5,6 mmol).

A obtenção do produto puro (95% de pureza) é feita através de coluna *flash* usando uma mistura de *n*-hexano:acetato 7:3 como eluente e fracionando as amostras recolhidas em tubos de ensaio. O produto não apresentou Ressonância de Fermi no IV.

Ponto de Fusão: 70,3 – 70,8°C (Composto Inédito)

Análise Elementar:	C (%)	H (%)
Calculado para C ₁₆ H ₁₆ O ₃ S (MM=288,08)	66,64	5,59
Experimental:	66,60	5,57

RMN de ¹H (500 MHz) em CDCl₃, δ (ppm):

7,98-7,97 (m, 2H₉); 7,41-7,39 (m, 2H₅); 7,31-7,28 (m, 3H_{6,7}); 6,93-6,91 (m, 2H₁₀); 5,81 (s, 1H₂); 3,87 (s, 3H₁₂); 3,67 (s, 3H₃).

RMN de ¹³C (125 MHz) em CDCl₃, δ (ppm):

189,63 (C₁); 163,77 (C₁₁); 133,98 (C₆); 131,77 (C₄); 131,43 (C₉); 129,02 (C₅); 128,55 (C₇); 127,00 (C₈); 113,73 (C₁₀); 90,55 (C₂); 56,01 (C₃); 55,50 (C₁₂).

- *Preparação da 2-(fenilsulfanil)-2-(metoxi)-4'-cloroacetofenona*

Foram utilizados 0,66 ml de diisopropilamina (5,4 mmol), 4 ml de *n*-BuLi (4,9 mmol), 0,9 g de 2-(metoxi)-4'-cloroacetofenona (4,9 mmol), 1,2 g de difenil-dissulfeto (5,4 mmol) e 0,8 ml de HMPA (4,9 mmol).

A purificação é feita através de coluna *flash* em duas etapas: a primeira consiste da aplicação de *n*-hexano até a total remoção do difenil-dissulfeto (Ph-S-S-Ph); a segunda consiste na aplicação do eluente tolueno:acetato 9:3 e fracionamento da amostra em tubos de ensaio. O produto puro (95% de pureza) é obtido de maneira direta, sem a necessidade de mais nenhuma manipulação. Como foi verificado que o produto é instável, optou-se por não prosseguir sua recristalização. O produto não apresentou Ressonância de Fermi no IV.

Ponto de Fusão: 64,4 – 64,9°C (Composto Inédito)

Análise Elementar:	C (%)	H (%)
Calculado para C ₁₅ H ₁₃ ClO ₂ S (MM=292,03)	61,53	4,48
Experimental:	61,07	4,49

RMN de ¹H (500 MHz) em CDCl₃, δ (ppm):

7,91-7,89 (m, 2H₉); 7,42-7,40 (m, 2H₁₀); 7,37-7,36 (m, 2H₅); 7,32-7,28 (m, 3H_{6,7}); 5,77 (s, 1H₂); 3,67 (s, 3H₃).

RMN de ¹³C (125 MHz) em CDCl₃, δ (ppm):

189,57 (C₁); 139,83 (C₁₁); 134,22 (C₆); 132,55 (C₄); 130,95 (C₈); 130,43 (C₉); 129,10 (C₅); 128,86 (C₇); 128,81 (C₁₀); 90,39 (C₂); 56,21 (C₃).

6.4.3 Método geral para deuteração das acetofenonas 4-substituídas⁷⁹

Adicionam-se cerca de 150 mg do composto a ser deuteroado em dois tubos de centrífuga (tipo falcon) limpos e secos. Os tubos são agitados no *vortex* até a completa dissolução dos cristais em 1 ml de clorofórmio deuteroado (CDCl₃). Adiciona-se 0,5 ml de metanol deuteroado (CD₃OD) e uma ponta de espátula (cerca de 50 mg) de K₂CO₃. Após uma hora de agitação, os tubos são levados para rotacionar em alta velocidade numa centrífuga por 15 minutos, até o sal decantar totalmente. A fase orgânica é então cuidadosamente separada, filtrada, rotoevaporada e seca em linha de vácuo por pelo menos uma hora. Ao final, obtém-se cerca de 120 mg do composto com uma porcentagem de troca hidrogênio/deutério por volta de 95%.

6.5 Problemas e dificuldades encontrados

Durante o tempo despendido nesta pesquisa, muitos problemas adicionaram algumas dificuldades extras à realização e conclusão a contento desta tese. Abaixo são listados alguns deles.

O projeto inicial envolvia o trabalho com as 2-fenóxi ao invés das 2-metoxi acetofenonas. Após o preparo do primeiro composto, isto é, da 2-(fenóxi)-2-(fenilselanil)-acetofenona, foi verificada uma imensa dificuldade de separação entre produto e reagente, ou seja, as duas acetofenonas não se separavam nas TLC. Foram feitas colunas cromatográficas e placas preparativas e o resultado se repetiu. A mancha do produto correu sobreposta na mancha do reagente, não sendo possível separar ambos. O recolhimento da mancha do produto significava recolher, necessariamente, uma quantidade de reagente. Isso foi atribuído ao fato de que reagente e produto possuem RF muito parecidos, ou seja, a polaridade e a interação destes com a sílica é praticamente a mesma de modo que a corrida cromatográfica nas escalas testadas não foi suficiente para separação. Depois disso, o reagente do projeto inteiro foi substituído pela 2-metoxi acetofenona, um composto mais polar e líquido. Como resultado, o processo de purificação dos produtos foi beneficiado, muito pelo fato de os produtos formarem cristais enquanto o reagente era líquido.

Por serem *fine chemicals* importados, com um elevadíssimo custo por grama, a aquisição dos reagentes 2-(metoxi)-acetofenona com os substituintes 4'-metoxi e 4'-cloro foi bastante burocrática e demorada (cabe aqui um agradecimento especial ao Prof. Alessandro Rodrigues, que intermediou a compra junto à FAPESP). Isso também inibiu a aquisição dos reagentes com outros substituintes (como NH₂, Me, F, Br, NO₂), tanto na posição *para*, como nas posições *orto* e *meta*. Ressaltamos que o estudo conformacional com os compostos com substituição nas posições 2' e 3' torna-se fundamental uma vez que fecharia a discussão da Ressonância de Fermi (verificando a ocorrência ou não de RF nos compostos com 3 e 4 hidrogênios adjacentes no anel da acetofenona), tão importante nesta tese. Por hora, continuamos com isso em mente, como uma visão de um projeto futuro.

Durante a maior parte do terceiro ano de trabalho (2015), os dois aparelhos de Ressonância Magnética que são abertos ao uso pelos alunos e também um dos equipamentos de uso tarifado ficaram inoperantes. Isso congestionou o sistema de filas do único equipamento disponível que estava funcionando tornando praticamente inviável o trabalho de síntese e purificação de compostos no laboratório neste período. Muito em função disto, nesse ano eu me dediquei às disciplinas de Seminários IV (na qual há a obrigação de apresentar um

seminário de 40 minutos muito bem estruturado) e Tópicos de Espectroscopia no Infravermelho (ministrada em caráter particular pelo professor Paulo), além do meu exame de qualificação. Na metade do ano seguinte, meu pai passou por duas cirurgias de risco em caráter de emergência para remoção de coágulos sanguíneos na cabeça, decorrentes de traumatismo craniano, devido à um acidente que ele sofreu. Entre cirurgias, recuperação e readaptação, foram dois meses de ausência do laboratório.

As tentativas de oxidação do derivado 2-(fenilsulfanil)-2-(metoxi)-4'-metoxiacetofenona em sulfóxido e sulfona não foram eficientes. O tratamento com ácido perselenioso, em metanol, formou o produto de reação de Baeyer-Villiger, ao invés do sulfóxido. Por outro lado, a 'reação' em acetonitrila com quantidade equimolar de solução aquosa de metaperiodato de sódio⁹³ (0,5 mol.L⁻¹) não formou nenhum produto insolúvel, e a mancha referente ao produto em TLC praticamente não se manifestou, mesmo depois de transcorridos o período de 7 dias. Com isso, as reações de oxidação dos sulfetos foram adiadas ao passo que elas precisam de mais estudo e testes com outras metodologias (o emprego de dioxiranos^{94,95} parece muito viável, mas não chegou a ser testado por falta de tempo).

Por algum motivo físico-químico não investigado, as preparações das acetofenonas descritas nesta tese sofrem uma significativa perda de rendimento quando têm a escala aumentada. Ou seja, as tentativas que usaram menores quantidades de reagentes tiveram maior rendimento enquanto as tentativas de obter mais produto foram frustradas e geraram consumo ineficiente dos reagentes. Como os preparos demandam condições específicas de secagem, manuseio e conhecimento exato do título dos reagentes (em especial do BuLi) parece oportuno assumir que, nesse caso, quanto maior a quantidade de reagente usado, maior a quantidade de erros acumulados no processo total.

Os cálculos que visaram a validação do método foram motivados pela ausência de um dos confôrmeros na busca conformacional via *Spartan* do composto clorado na posição 4 do anel sulfanílico. O *scan* relaxado permitiu não apenas encontrar o confôrmero ausente, mas também verificar que todos eles faziam parte de regiões de mínimos locais de energia.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Blatcher, P.; Warren, S. Acyl Anion Equivalents. Synthesis of Ketones and α -(Phenylthio)ketones from the Adducts of Bis(phenylthiol)carbanions and Carbonyl Compounds. *J.C.S. Perkin I*, **0**(1), pp. 1074, 1979.
- [2] Trost, B. M.; Salzmann, T. N. New Synthetic Reactions. Sulfenylation-Dehydrosulfenylation as a Method for Introduction of Unsaturation. *J. Am. Chem. Soc.*, **95**(20), pp. 6840, 1973.
- [3] Trost, B. M. α -Sulfenylated Carbonyl Compounds in Organic Synthesis. *Chem. Rev.*, **78**(4), pp. 363, 1978.
- [4] Trost, B. M. Some Aspects of Organosulfur-Mediated Synthetic Methods. *Acc. Chem. Res.*, **11**, pp. 453, 1978.
- [5] Truce, W. E.; Knospe, R. H. The Preparation of β -Keto Sulfones by the Claisen Condensation. *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, pp. 5063, 1955.
- [6] Crumbie, R. L.; Deol, B. S.; Nemorin, J. E.; Ridley D. D. Asymmetric Reduction of Carbonyl Compounds by Yeast. IV Preparation of Optically Active β -Hydroxy Sulfides, Sulfoxides and Sulfones. *Aust. J. Chem.*, **31**, pp. 1965, 1978.
- [7] Nikolic, K. M. QSAR Study of Aromatic Organochalcogens with Glutathione Peroxidase – like Antioxidant Activity. *QSAR Comb. Sci.*, **26**(3), pp. 358, 2007.
- [8] Shen, H.; Yang, C.; Liu, J.; Ong, C. Dual Role Of Glutathione in Selenite-Induced Oxidative Stress and Apoptosis in Human Hepatoma Cells. *Free Radical Biol. Med.*, **28**(7), pp. 1115, 2000.
- [9] Baptistini, N.; Caracelli, I.; Zukerman-Schpector, J.; Olivato, P.R.; Cerqueira Jr, C.R., Docking molecular de compostos organocalcogênicos anti-inflamatórios na enzima COX-2. In: 52º Congresso Brasileiro de Química, 2012, Recife, PE.

- [10] Baptistini, N. Análise *in silico*, *in vitro* e *in vivo* de compostos organocalcogênicos como possíveis anti-inflamatórios. Tese de Doutorado, Universidade Federal de São Carlos, 2015.
- [11] Chauhan, P.; Mahajan, S.; Enders, D. Organocatalytic Carbon–Sulfur Bond-Forming Reactions. *Chem. Rev.*, **114**(18), pp. 8807, 2014.
- [12] Schulz, R.; Atef, A.; Becker, D.; Gottschalk, F.; Tauber, C.; Wagner, S.; Arkona, C.; Abdel-Hafez, A. A.; Farag, H. H.; Rademann, J.; Wolber, G. Phenylthiomethyl Ketone-Based Fragments Show Selective and Irreversible Inhibition of Enteroviral 3C Proteases. *J. Med. Chem.*, **61**(3), pp. 1218, 2018.
- [13] Piras, E.; Secci, F.; Caboni, P.; Casula, M. F.; Frongia, A. α -Benzoyloxylation of β -keto sulfides at ambient temperature. *RSC Adv.*, **7**(78), pp. 49215, 2017.
- [14] Paterson, I.; Steadman neé Doughty, V. A.; McLeod, M. D.; Trieselmann, T. Stereocontrolled total synthesis of (+)-concanamycin F: the strategic use of boron-mediated aldol reactions of chiral ketones. *Tetrahedron*, **67**(52), pp. 10119, 2011.
- [15] Eliel, E.L. *Stereochemistry of organic compounds*, John Wiley & Sons, Inc.: New York, **1994**.
- [16] Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry*, Oxford University Press: UK, **2001**.
- [17] Klyne, W.; Prelog, V. Description of steric relationships across single bonds. *Experientia*, **16**(12), pp. 521, 1960.
- [18] Carey, F.A.; Sundberg, R. *Advanced Organic Chemistry: Part A*; 3rd ed., Plenum Press: USA, **1990**.
- [19] Kirby, A.J. *Stereoelectronic Effects*. Oxford University Press Inc.: New York, **1996**.

- [20] Zavada, J.; Krupicka, J.; Sicher, J. Stereichemical Studies. II. The Mechanism of Cycloalkene Formation from Cycloalkyl Bromides. The Scope of the *syn-anti* Bimolecular Elimination Dichotomy. *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **33**(5), pp.1393, 1968.
- [21] Sachse, H. Ueber die geometrischen Isomerien der Hexamethylenderivate. *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft*. **23**(1), pp. 1363, 1890.
- [22] Hassel, O. Stereochemistry of cyclohexane. *Quart. Rev., Chem. Soc.* **7**(3), pp. 221, 1953.
- [23] Barton, D.H.R. The Conformation of the Steroid Nucleus. *Experientia.*, **6**(8), pp. 316, 1950.
- [24] Kemp, J.D.; Pitzer, K.S. Hindered Rotation of the Methyl Groups in Ethane. *J. Chem. Phys.*, **4**(11), pp. 749, 1936.
- [25] Weinhold, F. A new twist on molecular shape. *Nature.*, **411**(6837), pp. 539, 2001.
- [26] Pophristic, V.; Goodman, L. Hyperconjugation not steric repulsion leads to the staggered structure of ethane. *Nature.*, **411**(6837), pp. 565, 2001.
- [27] Blanco, S.; Lesarri, A.; López, J.C.; Alonso, J.L. Axial and Equatorial Hydrogen Bonds: Jet-Cooled Rotational Spectrum of the Pentamethylene Sulfide...Hydrogen Fluoride Complex. *Chem. A Europ. J.*, **8**(7), pp. 1603, 2002.
- [28] Kraitchman, J. Determination of Molecular Structure from Microwave Spectroscopic Data. *Am. J. Phys.*, **21**(1), pp. 17, 1953.
- [29] Karplus, M. Contact Electron-Spin Coupling of Nuclear Magnetic Moments. *J. Chem. Phys.* **30**(1), pp. 11, 1959.
- [30] Karplus, M. Vicinal Proton Coupling in Nuclear Magnetic Resonance. *J. Am. Chem. Soc.* **85**(18), pp. 2870, 1963.

- [31] Sala, O. *Fundamentos da espectroscopia Raman e no Infravermelho*, Editora UNESP: São Paulo, **1996**.
- [32] Hallam, H.E.; Jones, C.M. Conformational isomerism of the amide group – a review of the IR and NMR spectroscopic evidence. *J. Mol. Struct.* **5**(1), pp. 1, 1970.
- [33] Olivato, P.R.; Rittner, R. Conformational and electronic interaction studies of some α -mono-heterosubstituted carbonyl compounds. *Rev. Heteroatom Chem.*, **15**, pp. 115, 1996.
- [34] Ramsay, D.A. Intensities and Shapes of Infrared Absorption Bands of Substances in the Liquid Phase. *J. Am. Chem. Soc.*, **74**(1), pp. 72, 1952.
- [35] Gaset, A.; Lafaille, L.; Verdier, A.; Lattes, A. Infrared spectra of α -aminoketones: conformational study and evidence of an enol form. *Bull. Soc. Chim. Fran.* **10**, pp. 4108, 1968.
- [36] Colthup, N.B. *Introduction to Infrared and Raman Spectroscopy*. 3rd ed., Academic Press, New York, **1990**.
- [37] Kondratyuk, P. Analytical formulas for Fermi resonance interactions in continuous distributions of states. *Spectrochim. Acta A.*, **61**(4), pp. 589, 2005.
- [38] Fermi, E. Über den Ramaneffekt des Kohlendioxyds. *Z. Physik*, **71**(3-4), pp. 250, 1931.
- [39] Foresman, J.B.; Frisch A.E. *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*, 2 ed.; Gaussian, Inc.: Pittsburgh, **1996**.
- [40] Young, D. *Computational Chemistry*, John Wiley & Sons: New York, **2001**.
- [41] Cramer, J.C. *Essentials of Computational Chemistry*, John Wiley & Sons: Cornwall, **2003**.
- [42] Becke, A.D. A new mixing of Hartree-Fock and local density-functional theories, *J. Chem. Phys.*, **98**(2), pp. 1372, 1993.

- [43] Becke, A.D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange, *J. Chem. Phys.*, **98**(7), pp. 5648, 1993.
- [44] Lee, C.; Yang, W.; Parr, R.G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density, *Phys. Rev. B*, **37**(2), pp. 785, 1988.
- [45] Onsager, L. Electric Moments of Molecules in Liquids, *J. Am. Chem. Soc.*, **58**(8), pp. 1486, 1936.
- [46] Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Barone, V. New developments in the polarizable continuum model for quantum mechanical and classical calculations on molecules in solution. *J. Chem. Phys.*, **117**(1), pp. 43, 2002.
- [47] Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. Quantum mechanical continuum solvation models. *Chem. Rev.*, **105**(8), pp. 2999, 2005.
- [48] Glendening, E.D.; Reed, A.E.; Carpenter, J.E.; Weinhold, F. NBO Version 3.1 (Implemented in the GAUSSIAN 09 package of programs).
- [49] Weinhold, F.; Landis, C. *Valency and Bonding – A Natural Bond Donor-Acceptor Perspective*. Cambridge University Press: Cambridge, **2005**.
- [50] Mulliken, R.S. Criteria for the Construction of Good Self-Consistent-Field Molecular Orbital Wave Functions, and the Significance of LCAO-MO Population Analysis. *J. Chem. Phys.*, **36**(12), pp. 3428, 1962.
- [51] Reed, A.E.; Weinstock, R.B.; Weinhold, F. Natural population analysis. *J. Chem. Phys.*, **83**(2), pp. 735, 1985.
- [52] Breneman, C.M.; Wiberg, K.B. Determining atom-centered monopoles from molecular electrostatic potentials. The need for high sampling density in formamide conformational analysis. *J. Comp. Chem.*, **11**(3), pp. 361, 1990.

- [53] Traesel, H.J.; Olivato, P.R.; Valença, J.; Rodrigues, D.N.S.; Zukerman-Schpector, J. Conformational analysis of some 4-substituted 2-(phenylselanyl)-2-(methoxy)-acetophenones. *J. Mol. Struct.*, **1157**(5), pp. 29, 2018.
- [54] Traesel, H.J.; Olivato, P.R.; Rodrigues, D.N.S.; Valença, J.; Rodrigues, A.; Zukerman-Schpector, J.; Dal Colle, M. Spectroscopic and theoretical studies of some 2-(methoxy)-2-[(4-substituted)-phenylsulfanyl]-(4'-substituted)-acetophenones. *Spectrochim. Acta Part A: Mol. and Biomol. Spec.*, **210**(5), pp. 82, 2019.
- [55] Olivato, P. R.; Mondino, M. G. Conformational and electronic interaction studies of some (alkylthio)-substituted propanones and their mono- and di-oxidated derivatives. *Phosphorus, Sulfur, Silicon e Relat. Elem.*, **58**, pp. 219, 1991.
- [56] Olivato, P. R.; Guerrero S. A.; Martins, E.A.L. Conformational and electronic interaction studies of α -substituted carbonyl compounds. VI. ω -substituted α -phenylthioacetones. *Phosphorus, Sulfur, Silicon e Relat. Elem.*, **44**, pp. 9, 1989.
- [57] Lumbroso, H.; Bertin, D. M.; Olivato, P. R.; Bonfada, E.; Mondino, M. G.; HASE, Y. Preferred conformations of methylthio-acetone and -acetophenone, methylsulphonyl-acetone and acetophenone, from molecular-mechanics and dipole-moment techniques. *J. Mol. Struct.*, **212**, pp. 13, 1989.
- [58] Olivato, P. R.; Wladislaw, B.; Guerrero, S. A. Conformational studies of α -substituted carbonyl compounds. IV. Electronic interaction in 2-thiasubstituted carbonyl systems. ω -ethylthio- substituted acetophenones. *Phosphorus, Sulfur, Silicon e Relat. Elem.*, **33**, pp. 135, 1987.
- [59] Olivato, P. R.; Guerrero, S. A. Conformational and electronic interaction studies of α -substituted carbonyl compounds. XI. ω -(p-Phenylthio)-p-substituted acetophenones. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, **66**, pp. 207, 1992.
- [60] Bonfada, E. Estudo da Isomeria Conformacional e da Interação Eletrônica nas Omega-(Etilsulfonil)- e Omega-(Etilsulfinil)- acetofenonas-para-Substituídas. Dissertação de Mestrado, Universidade de São Paulo, 1989.

- [61] Olivato, P. R.; Bonfada, E.; Rittner, R. Carbon-13 NMR spectra of some 2-ethylthio-4'-substituted acetophenones and their mono- and di-oxygenated derivatives. *Magn. Reson. Chem.*, **30**, pp. 81, 1992.
- [62] Distefano, G.; Dal Colle, M.; Bertolasi, V.; Olivato, P.R.; Bonfada, E.; Mondino, M. G. Electronic interactions in 2-(ethylsulphonyl) ketones studied by ultraviolet photoelectron spectroscopy. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, pp. 1195, 1991.
- [63] Jones, D.; Modelli, A.; Olivato, P. R.; Dal Colle, M.; de Palo, M.; Distefano, G. Ab initio and electron spectroscopy study of carbonyl derivatives. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, pp. 1651, 1994.
- [64] Dal Colle, M.; Bertolasi, V.; de Palo, M.; Distefano, G.; Jones, D.; Modelli, A.; Olivato, P. R. X-ray Diffraction, UV Photoelectron, and Ab Initio Study of Intramolecular Interactions in β -Carbonyl Sulfones. *J. Phys. Chem.*, **99**, pp. 15011, 1995.
- [65] Bueno, E. Análise conformacional e estudo das interações eletrônicas de algumas alfa-fenilsulfinil e alfa-fenilsulfonil-acetonas-para-substituídas. Dissertação de Mestrado, Universidade de São Paulo, 1996.
- [66] Olivato, P. R.; Bueno, E.; Guerrero, S. A.; Zukerman-Schpector, J.; *18th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur*, Florença, Itália. Abstract Book, pp. 214, 1998.
- [67] Distefano, G.; Dal Colle, M.; de Palo, M.; Jones, D.; Bombieri, G.; Del Pra, A.; Olivato, P. R.; Mondino, M. Experimental and theoretical study of the intramolecular interactions determining the conformation of β -carbonyl sulfoxides. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.*, pp. 1861, 1996.
- [68] Olivato, P. R.; Mondino, M. G.; Yreijo, M. H.; Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Bjorklund, M. B.; Distefano, G.; Dal Colle, M.; Bombieri, G.; Del Pra, A. Spectroscopic and theoretical studies on the conformation of some α -sulfinylacetophenones. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.*, pp. 109, 1998.

- [69] Olivato, P. R.; Reis, A.K.C.A.; Ruiz Filho, R.; Dal Colle, M.; Distefano, G. Conformational and electronic interaction studies of some alpha-ethylsulfinyl-p-substituted acetophenones. *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **577**(2-3), pp. 177, 2002.
- [70] Olivato, P.R.; Ruiz Filho, R.; Lopes, J.C.D. Conformational and electronic interaction studies of 2-seleno-substituted carbonyl compounds and the comparison with the 2-thio-analogues. XIII. alpha-Phenylseleno-p-substituted propiophenones. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, **92**, pp. 109, 1994.
- [71] Guerrero, S.A.; Olivato, P.R.; Rittner, R. A conformational analysis of some alpha-aryloxy-p-substituted acetophenones: solvent effects on the ν_{CO} infrared bands. *Can. J. Anal. Sci. Spect.*, **48**(3), pp. 181, 2003.
- [72] Mondino, M. G. Análise Conformacional e Estudo das Interações Eletrônicas de Acetofenonas Alfa,Alfa-Ditiossubstituídas e de Antibióticos Beta-Lactâmicos. Tese de Doutorado, Universidade de São Paulo, 1996.
- [73] Cerqueira Jr., C.R. Análise conformacional e estudo das interações eletrônicas de algumas (alfa-fenilseleno-alfa-etiltio)-, (alfa-fenilseleno-alfa-etilsulfinil)- e (alfa-fenilseleno-alfa-etilsulfonil)-acetofenonas-para-substituídas. Tese de Doutorado, Universidade de São Paulo, 2013.
- [74] Shao, Y.; Molnar, L.F.; Jung, Y.; Kussmann, J.; Ochsenfeld, C.; Brown, S.T.; Gilbert, A.T.B.; Slipchenko, L.V.; Levchenko, S.V.; O'Neill, D.P.; DiStasio Jr, R.A.; Lochan, R.C.; Wang, T.; Beran, G.J.O.; Besley, N.A.; Herbert, J.M.; Lin, C.Y.; Voorhis, T.V.; Chien, S.H.; Sodt, A.; Steele, R.P.; Rassolov, V.A.; Maslen, P.E.; Korambath, P.P.; Adamson, R.D.; Austin, B.; Baker, J.; Byrd, E.F.C.; Dachsel, H. Doerksen, R.J.; Dreuw, A.; Dunietz, B.D.; Dutoi, A.D.; Furlani, T.R.; Gwaltney, S.R.; Heyden, A.; Hirata, S.; Hsu, C-P.; Kedziora, G.; Khalliulin, R.Z.; Klunzinger, P.; Lee, A.M.; Lee, M.S.; Liang, W.; Lotan, I.; Nair, N.; Peters, B.; Proynov, E.I.; Pieniazek, P.A.; Rhee, Y.M.; Ritchie, J.; Rosta, R.; Sherrill, C.D.; Simmonett, A.C.; Subotnik, J.E.; Woodcock III, H.L.; Zhang, W.; Bell, A.T.; Chakraborty, A.K.; Chipman, D.M.; Keil, F.J.; Warshel, A.; Hehre, W.J.; Schaefer III, H.F.; Kong, J.; Krylov, A.I.; Gilla, P.M.W.; Head-Gordon, M. Advances in methods and algorithms in a

modern quantum chemistry program package. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **8**(27), pp. 3172, 2006.

[75] Lide, D.R. (ed.) *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, CRC Press, Boca Raton, FL, **2005**.

[76] Bellamy, L.J. *Advances in Infrared Group Frequencies*, Chapman and Hall, London, **1975**.

[77] Levi, C.C.; Hoffmann, R.; Hehre, W.J.; Hudec, J. Orbital Interaction in Amino-ketones. *J. Chem. Soc. Perkin 2*, **2**, pp. 210, 1973.

[78] David, S.; Eisenstein, O.; Here, W.J.; Salem, L; Hoffmann, R. Superjacent Orbital Control. An Interpretation of the Anomeric Effect. *J. Am. Chem. Soc.*, **95**(11), pp. 3806, 1973.

[79] Angell, C.L.; Krueger, P.J.; Lauzon, R.; Leitch, L.C.; Noack, K.; Smith, R.J.D.; Jones, R.N. The carbonyl stretching frequency of cyclopentanone. *Spectrochim. Acta*, **11**, pp. 926, 1959.

[80] Bertrand, J.F.; Ballester, L.; Dobrihalova, L.; Sanchez, N.; Arrieta, R. Study of Fermi resonance by the method of solvent variation. *Spectrochim. Acta Part A*, **24**(11), pp. 1765, 1968.

[81] Cataliotti, R.; Jones, R.N. Further evidence of Fermi resonance in the C–O stretching band of cyclopentanone. *Spectrochim. Acta Part A: Molecular Spectroscopy*, **27**(9), pp. 2011, 1971.

[82] Jamróz, M. H. Vibrational energy distribution analysis (VEDA): Scopes and limitations. *Spectrochim. Acta Part A: Molecular Spectroscopy*, **114**, pp. 220, 2013.

[83] Nyquist, R.A. Solvent-Induced Carbonyl Frequency Shifts: Cyclopentanone and Cyclohexanone, *Appl. Spectrosc.*, **44**(3), pp. 426, 1990.

- [84] J. Xiu-Lan, L. Dong-Fei, S. Cheng-Lin, L. Zhan-Long, Y. Guang, Z. Mi, L. Zuo-Wei, G. Shu-Quin, Relationship between Fermi Resonance and Solvent Effects. *Chin. Phys. Lett.*, **28**, pp. 053301-1, 2011.
- [85] Das, G.; Mandal, S. Ab initio- and density-functional studies of conformational behaviour of N-formylmethionine in gaseous phase. *Chem. Pap. Chem. Zvesti*, **68**, pp. 1608, 2014.
- [86] Mandal, S.; Das, G.; Askari, H. Amino acid-type interactions of L-3,4-dihydroxyphenylalanine with transition metal ions: An experimental and theoretical investigation. *J. Mol. Struct.* **1100**, pp. 162, 2015.
- [87] Andersson, M.P.; Uvdal, P. New Scale Factors for Harmonic Vibrational Frequencies Using the B3LYP Density Functional Method with the Triple- ζ Basis Set 6-311+G(d,p). *J. Phys. Chem. A*. **109**(12), pp. 2937, 2005.
- [88] Reich, H.J.; Sikorski, W.H. Regioselectivity of Addition of Organolithium Reagents to Enones: The Role of HMPA. *J. Org. Chem.*, **64**(1), pp. 14, 1999.
- [89] Zoretic, P.A.; Soja, P. Sulfenylation and Selenylation of Lactams. *J. Org. Chem.*, **41**(22), pp. 3587, 1976.
- [90] Armarego, W.L.; Perrin, D.D. *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th edition, Butterworth-Heinemann, **1997**.
- [91] *Spartan'06*, Wavefunction, Inc., Irvine, CA. Y. Shao, L.F. Molnar, Y. Jung, J. Kussmann, C. Ochsenfeld, S.T. Brown, A.T.B. Gilbert, L.V. Slipchenko, S.V. Levchenko, D.P. O'Neill, R.A. DiStasio Jr., R.C. Lochan, T. Wang, G.J.O. Beran, N.A. Besley, J.M. Herbert, C.Y. Lin, T. Van Voorhis, S.H. Chien, A. Sodt, R.P. Steele, V.A. Rassolov, P.E. Maslen, P.P. Korambath, R.D. Adamson, B. Austin, J. Baker, E.F.C. Byrd, H. Dachsel, R.J. Doerksen, A. Dreuw, B.D. Dunietz, A.D. Dutoi, T.R. Furlani, S.R. Gwaltney, A. Heyden, S. Hirata, C-P. Hsu, G. Kedziora, R.Z. Khallilulin, P. Klunzinger, A.M. Lee, M.S. Lee, W.Z. Liang, I. Lotan, N. Nair, B. Peters, E.I. Proynov, P.A. Pieniazek, Y.M. Rhee, J. Ritchie, E. Rosta, C.D. Sherrill, A.C. Simmonett, J.E. Subotnik, H.L. Woodcock III, W. Zhang, A.T.

Bell, A.K. Chakraborty, D.M. Chipman, F.J. Keil, A. Warshel, W.J. Hehre, H.F. Schaefer, J. Kong, A.I. Krylov, P.M.W. Gill and M. Head-Gordon, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **8**, pp. 3172, 2006.

[92] *Gaussian 09, Revision D.01* M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H.P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J.A. Montgomery Jr., J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, M.J. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, Ö. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford, CT, **2009**.

[93] Leonard, N. J.; Johnson, C. R. Periodate Oxidation of Sulfides to Sulfoxides. Scope of the Reaction. *J. Org. Chem.*, **27**(1), pp. 282, 1962.

[94] Curi, D.; Pardini, V.L.; Viertler, H. Dimetildioxirano. 1. Oxidação de compostos de enxofre. *Química Nova*, **22**(1), pp. 85, 1999.

[95] Curi, D.; Pardini, V.L.; Viertler, H.; Baumstark, A.L.; Harden Jr., D.B. Oxidation of Ketene-S,S-Acetals, Thioacetals, and Thioketals by Dimethyldioxirane: A Convenient Method for the Preparation of Bis-Sulfones. *Heteroatom Chem.*, **5**(5/6), pp. 555, 1994.

8. APÊNDICES

Espectros de ^1H e ^{13}C dos compostos **1-10** das séries **I** e **II**, e espectros de IV dos compostos **4, 4a, 5, 5a, 7, 7a, 8 e 8a**, da série **II**.

Figura 20. Bandas de estiramento da carbonila de **4** analiticamente resolvidas no infravermelho em solventes de polaridade crescente: tetracloreto de carbono [transição fundamental (a) e primeiro harmônico (b)]; clorofórmio (c); diclorometano (d); acetonitrila (e).

Figura 21. Bandas de estiramento da carbonila de **4a** analiticamente resolvidas no infravermelho em solventes de polaridade crescente: tetracloreto de carbono [transição fundamental (a) e primeiro harmônico (b)]; clorofórmio (c); diclorometano (d); acetonitrila (e).

Figura 22. Bandas de estiramento da carbonila de **5** analiticamente resolvidas no infravermelho em solventes de polaridade crescente: *n*-hexano (a); tetracloreto de carbono [transição fundamental (b) e primeiro harmônico (c)]; clorofórmio (d); diclorometano (e); acetonitrila (f).

Figura 23. Bandas de estiramento da carbonila de **5a** analiticamente resolvidas no infravermelho em solventes de polaridade crescente: *n*-hexano (a); tetracloreto de carbono [transição fundamental (b) e primeiro harmônico (c)]; clorofórmio (d); diclorometano (e); acetonitrila (f).

Figura 24. Bandas de estiramento da carbonila de **7** analiticamente resolvidas no infravermelho em solventes de polaridade crescente: tetracloreto de carbono [transição fundamental (a) e primeiro harmônico (b)]; clorofórmio (c); diclorometano (d); acetonitrila (e).

Figura 25. Bandas de estiramento da carbonila de **7a** analiticamente resolvidas no infravermelho em solventes de polaridade crescente: tetracloreto de carbono [transição fundamental (a) e primeiro harmônico (b)]; clorofórmio (c); diclorometano (d); acetonitrila (e).

Figura 26. Bandas de estiramento da carbonila de **8** analiticamente resolvidas no infravermelho em solventes de polaridade crescente: tetracloreto de carbono [transição fundamental (a) e primeiro harmônico (b)]; clorofórmio (c); diclorometano (d); acetonitrila (e).

Figura 27. Bandas de estiramento da carbonila de **8a** analiticamente resolvidas no infravermelho em solventes de polaridade crescente: tetracloreto de carbono [transição fundamental (a) e primeiro harmônico (b)]; clorofórmio (c); diclorometano (d); acetonitrila (e).

Apêndice A – Espectro de RMN de ¹H (500 MHz) da 2-(fenilselanil)-2-(metoxi)-4'-metoxiacetofenona (**1**) em CDCl₃.

Apêndice B – Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz) da 2-(fenilselanil)-2-(metoxi)-4'-metoxiacetofenona (**1**) em CDCl₃.

Apêndice C – Espectro de RMN de ¹H (500 MHz) da 2-(fenilselanil)-2-(metoxi)-acetofenona (2) em CDCl₃.

Apêndice D – Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz) da 2-(fenilselanil)-2-(metoxi)-acetofenona (**2**) em CDCl₃.

Parameter	Value
1 Origin	Bruker BioSpin GmbH
2 Owner	nmrsu
3 Spectrometer	spect
4 Solvent	CDCl_3
5 Temperature	298.2
6 Pulse Sequence	zg30
7 Number of Scans	32
8 Receiver Gain	362
9 Relaxation Delay	1.0000
10 Pulse Width	10.8000
11 Spectrometer Frequency	300.13
12 Spectral Width	6009.6
13 Lowest Frequency	-1158.2
14 Nucleus	^1H
15 Acquired Size	32768
16 Spectral Size	65536

Apêndice E – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) da 2-(deutero)-2-(fenilselanil)-2-(metoxi)-acetofenona (**2a**) em CDCl_3 .

Apêndice F – Espectro de RMN de ¹H (500 MHz) da 2-(fenilselanyl)-2-(metoxi)-4'-cloroacetofenona (**3**) em CDCl₃.

Parameter	Value
1 Origin	Bruker BioSpin GmbH
2 Owner	nmrsu
3 Spectrometer	spect
4 Solvent	CDCl ₃
5 Temperature	298.2
6 Pulse Sequence	zgpg30
7 Number of Scans	3527
8 Receiver Gain	203
9 Relaxation Delay	2.0000
10 Pulse Width	12.0000
11 Spectrometer Frequency	125.76
12 Spectral Width	32894.7
13 Lowest Frequency	-2614.0
14 Nucleus	¹³ C
15 Acquired Size	16384
16 Spectral Size	32768

Apêndice G – Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz) da 2-(fenilselanyl)-2-(metoxi)-4'-cloroacetofenona (**3**) em CDCl₃.

Apêndice H – Espectro de RMN de ¹H (500 MHz) da 2-(4-metoxifenilsulfanil)-2-(metoxi)-acetofenona (**4**) em CDCl₃.

Apêndice I – Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz) da 2-(4-metoxifenilsulfanil)-2-(metoxi)-acetofenona (**4**) em CDCl₃.

Apêndice J – Espectro de RMN de ¹H (500 MHz) da 2-(deutero)-2-(4-metoxifenilsulfanil)-2-(metoxi)-acetofenona (**4a**) em CDCl₃.

Apêndice K – Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz) da 2-(deutero)-2-(4-metoxifenilsulfanil)-2-(metoxi)-acetofenona (**4a**) em CDCl₃.

Apêndice L – Espectro de RMN de ¹H (500 MHz) da 2-(4-metilfenilsulfanil)-2-(metoxi)-acetofenona (5) em CDCl₃.

Apêndice M – Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz) da 2-(4-metilfenilsulfanil)-2-(metoxi)-acetofenona (**5**) em CDCl₃.

Apêndice N – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) da 2-(deutero)-2-(4-metilfenilsulfanil)-2-(metoxi)-acetofenona (**5a**) em CDCl_3 .

Apêndice O – Espectro de RMN de ¹H (500 MHz) da 2-(4-fenilsulfanil)-2-(metoxi)-acetofenona (**6**) em CDCl₃.

Parameter	Value
1 Origin	Bruker BioSpin GmbH
2 Owner	nmrsu
3 Spectrometer	spect
4 Solvent	CDCl ₃
5 Temperature	298.1
6 Pulse Sequence	zgpg30
7 Number of Scans	19290
8 Receiver Gain	128
9 Relaxation Delay	1.0000
10 Pulse Width	12.5500
11 Spectrometer Frequency	125.76
12 Spectral Width	32894.7
13 Lowest Frequency	-2615.2
14 Nucleus	¹³ C
15 Acquired Size	32768
16 Spectral Size	65536

Apêndice P – Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz) da 2-(4-fenilsulfanil)-2-(metoxi)-acetofenona (**6**) em CDCl₃.

Apêndice Q – Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) da 2-(4-fenilsulfanil)-2-(metoxi)-acetofenona (**6a**) em CDCl₃.

Apêndice R – Espectro de RMN de ¹H (500 MHz) da 2-(4-clorofenilsulfanil)-2-(metoxi)-acetofenona (7) em CDCl₃.

Apêndice S – Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz) da 2-(4-clorofenilsulfanil)-2-(metoxi)-acetofenona (7) em CDCl₃.

Apêndice T – Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) da 2-(deutero)-2-(4-clorofenilsulfanil)-2-(metoxi)-acetofenona (**7a**) em CDCl₃.

Apêndice U – Espectro de RMN de ¹H (500 MHz) da 2-(4-bromofenilsulfanil)-2-(metoxi)-acetofenona (**8**) em CDCl₃.

Apêndice V – Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz) da 2-(4-bromofenilsulfanil)-2-(metoxi)-acetofenona (**8**) em CDCl₃.

Apêndice W – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) da 2-(deutero)-2-(4-bromofenilsulfanil)-2-(metoxi)-acetofenona (**8a**) em CDCl_3 .

Parameter	Value
1 Origin	Bruker BioSpin GmbH
2 Owner	nmrsu
3 Spectrometer	spect
4 Solvent	CDCl ₃
5 Temperature	298.2
6 Pulse Sequence	zg30
7 Number of Scans	64
8 Receiver Gain	114
9 Relaxation Delay	1.0000
10 Pulse Width	8.0000
11 Spectrometer Frequency	500.13
12 Spectral Width	10000.0
13 Lowest Frequency	-1924.5
14 Nucleus	¹ H
15 Acquired Size	32768
16 Spectral Size	65536

Apêndice X – Espectro de RMN de ¹H (500 MHz) da 2-(fenilsulfanil)-2-(metoxi)-4'-metoxiacetofenona (**9**) em CDCl₃.

Apêndice Y – Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz) da 2-(fenilsulfanil)-2-(metoxi)-4'-metoxiacetofenona (**9**) em CDCl₃.

Apêndice Z – Espectro de RMN de ¹H (500 MHz) da 2-(fenilsulfanil)-2-(metoxi)-4'-cloroacetofenona (**10**) em CDCl₃.

Parameter	Value
1 Origin	Bruker BioSpin GmbH
2 Owner	nmrsu
3 Spectrometer	spect
4 Solvent	CDCl ₃
5 Temperature	298.2
6 Pulse Sequence	zgpg30
7 Number of Scans	2137
8 Receiver Gain	203
9 Relaxation Delay	2.0000
10 Pulse Width	12.0000
11 Spectrometer Frequency	125.77
12 Spectral Width	32894.7
13 Lowest Frequency	-2614.0
14 Nucleus	¹³ C
15 Acquired Size	16384
16 Spectral Size	32768

Apêndice AA – Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz) da 2-(fenilsulfanil)-2-(metoxi)-4'-cloroacetofenona (**10**) em CDCl₃.

9. SÚMULA CURRICULAR

DADOS PESSOAIS:

Nome: Henrique Joel Traesel

Data de Nascimento: 11 de janeiro de 1990

Local de Nascimento: Alecrim – RS

FORMAÇÃO ACADÊMICA:

2005 – 2007: Ensino Médio na Escola Estadual de 1º e 2º Graus Querência, Querência – MT.

2009 – 2012: Licenciatura em Química pelo Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo, *Campus* São Paulo – SP.

BOLSA:

CAPES – Programa PROEX: Cota Institucional – Processo 33002010191P0/20013-3.

Vigência: março de 2013 a fevereiro de 2017.

PUBLICAÇÕES EM PERIÓDICOS:

1. Traesel, H.J.; Olivato, P.R.; Rodrigues, D.N.S.; Valença, J.; Rodrigues, A.; Zukerman-Schpector, J.; Dal Colle, M. Spectroscopic and theoretical studies of some 2-(methoxy)-2-[(4-substituted)-phenylsulfanyl]- (4'-substituted) acetophenones. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, v. 210, p. 82-97, **2019**.
2. Caracelli, I.; Zukerman-Schpector, J.; Traesel, H.J.; Olivato, P.R.; Jotani, M.M.; Tiekink, E.R.T. 2-[(4-chlorophenyl)sulfanyl]-2-methoxy-1-phenylethan-1-one: crystal structure and Hirshfeld surface analysis. *Acta Crystallographica Section E, Crystallographic Communications*, v. 74, p. 703-708, **2018**.

3. Traesel, H.J.; Olivato, P.R.; Valença, J.; Rodrigues, D.N.S.; Zukerman-Schpector, J.; Dal Colle, M. Conformational analysis of some 4'-substituted 2-(phenylselenyl)-2-(methoxy)-acetophenones. *Journal of Molecular Structure*, v. 1151, p. 29-39, **2017**
4. Caracelli, I.; Olivato, P.R.; Traesel, H.J.; Valença, J.; Rodrigues, D.N.S.; Tiekink, E.R.T. Crystal structure of 2-methoxy-2-[(4-methoxyphenyl) sulfanyl]-1-phenylethanone. *Acta Crystallographica Section E, Crystallographic Communications*, v. 71, p. o657-o658, **2015**.
5. Zukerman-Schpector, J.; Olivato, P.R.; Traesel, H.J.; Valença, J.; Rodrigues, D.N.S.; Tiekink, E.R.T. Crystal structure of 2-methoxy-2-[(4-methylphenyl) sulfanyl]-1-phenylethanone. *Acta Crystallographica Section E, Crystallographic Communications*, v. 71, p. o3-o4, **2015**.

CAPÍTULOS DE LIVROS:

1. Traesel, H.J.; Baldinato, J.O. Potencial Didático das Nobel Lectures: o caso de Arrhenius. In: Ana Paula Bispo da Silva; Alessandro Frederico da Silveira. (Org.). *História da Ciência e Ensino: Fontes primárias*. 1ªed. São Paulo: Livraria da Física, v. 2, p. 91-138, **2018**.

TRABALHOS APRESENTADOS EM CONGRESSOS, SIMPÓSIOS E EVENTOS:

1. Traesel, H.J.; Olivato, P.R.; Rodrigues, D.N.S.; Valença, J.; Zukerman-Schpector, J. *Síntese e Estudo Conformational da a-metoxi-a-fenilseleno-acetofenona*. 37º Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, **2014**, Natal, RN, Brasil.
2. Traesel, H.J.; Olivato, P.R.; Rodrigues, D.N.S.; Valença, J.; Zukerman-Schpector, J. *Comparative Conformational Studies of [2-(phenylseleno)-2-(methoxy)]- and [2-(phenylseleno)-2-(ethylsulfanyl)]- acetophenones*. 25º International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur, **2014**, Istanbul, Turkey.