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

JÉSSICA VALENÇA

**Análise conformacional e estudo das interações
eletrônicas de alguns 2-heteroacetil-furanos -5 substituídos
e
do 2-cloroacetil-1-metilpirrol**

Versão corrigida da Tese defendida

São Paulo

Data do Depósito na SPG:
20/02/2018

Circular CoPGr/0009/2000 de 25/02/2000

JÉSSICA VALENÇA

**Análise conformacional e estudo das interações eletrônicas
de alguns 2-heteroacetil-furanos -5 substituídos e
do 2-cloroacetil-1-metilpirrol**

Tese apresentada ao Instituto de Química
da Universidade de São Paulo para a obtenção do
Título de Doutora em Química

Orientador : Prof. Dr. Paulo Roberto Olivato

São Paulo

2018

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha Catalográfica elaborada eletronicamente pelo autor, utilizando o programa desenvolvido pela Seção Técnica de Informática do ICMC/USP e adaptado para a Divisão de Biblioteca e Documentação do Conjunto das Químicas da USP

Bibliotecária responsável pela orientação de catalogação da publicação:
Marlene Aparecida Vieira - CRB - 8/5562

V152a Valença, Jéssica
Análise conformacional e estudo das interações eletrônicas de alguns 2-heteroacetil-furanos -5 substituídos e do 2-cloroacetil-1-metilpirrol / Jéssica Valença. - São Paulo, 2018.
159 p.

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

1. espectroscopia no infravermelho. 2. análise conformacional. 3. cálculos teóricos. 4. 2-heteroacetil-furanos -5-substituídos. 5. 2-cloroacetil-1-metilpirrol. I. T. II. Olivato, Paulo Roberto, orientador.

AGRADECIMENTOS

À Trindade divina por toda graça e motivo de viver.

Às mulheres da minha vida: minha mãe, minha irmã Amandinha, tia Bete, vó e bisa por me amarem e me ensinarem tanto sempre. E ao meu irmão Thiago, e família.

Ao Prof. Dr. Roberto Gomes por ter acreditado no meu potencial todas as vezes que desacreditei, mesmo longe ter me acompanhado. Sem você eu não teria entrado nesse doutorado, e nada disso existiria.

Ao Prof. Dr. Paulo Roberto Olivato pela oportunidade, orientação e por tudo que aprendi nessa jornada.

Aos Professores Drs. Alessandro Rodrigues, Elisângela Vinhato, Carlos Cerqueira Jr, principalmente Daniel Rodrigues, por toda assistência e disposição desde que entrei nesse doutorado.

Ao Prof. Dr. Julio Zukermann-Schpector e seus colaboradores pelas estruturas de difração de raio-x e pela contribuição na análise dos dados cristalográficos.

Ao Prof. Dr. Ducati por tantas dúvidas tiradas.

Ao Júnior por todo amor, incentivo, paciência, e à toda sua família pela compreensão.

Aos amigos, Marcelo por ter sido como um irmão, e Henrique pela companhia.

À Giselia, por ter cuidado de mim.

Aos estagiários Bruna e Felipe.

Aos colegas e amigos da pós-graduação Maria Rosana, Fabiana, Veronica, Lais, Camila, Marina, Kevin, Ronaldo, Erika, Juliana, Rebeca.

Aos amigos que me acompanham na vida: Andressa, Dani, Thay, Lu, Chel, Jorgi, Cacá, Cy, Ed, Fúvia, Gica, Renata, Lelê, Kelly, Vini e Mari (*in memoriam*).

Aos funcionários do IQ. Do laboratório Laerte, Luiz, Rafael, Suzana, e Perpétua. Aos da secretaria de pós-graduação, com destaque ao Milton e a Cibeles por serem sempre tão solícitos. E os da central analítica Marcos, Cristiane, Giovanna, Adriana e principalmente ao Nardelli e a Janaína que me ajudaram em tantos aspectos.

Às agências de fomento CNPq, pela bolsa, Capes e Fapesp pelos auxílios concedidos.

Ao LCCA – Laboratório de Computação Científica Avançada da USP

Meu fado é o de não saber quase tudo.
Sobre o nada eu tenho profundidades.

Manoel de Barros

RESUMO

Valença, J. **Análise conformacional e estudo das interações eletrônicas de alguns 2-heteroacetil-furanos -5-substituídos e do 2-cloroacetil-1-metilpirrol**. 2018. 159 p. Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Química. Instituto de Química, Universidade de São Paulo.

A presente tese trata do estudo conformacional e do estudo das interações eletrônicas de alguns 2-(2'-haloacetil)-5-substituído: furanos e 1-metilpirrol (Série **I**), como também dos 2-[2'-(4'- substituído-fenilsulfanil)-acetil]-5-metilfuranos, 2-(2'-substituído-selenil-acetil)-5-metilfuranos (Série **II**) e 2-[2'-(4'- substituídos-fenilsufinil)-acetil]-5-metilfuranos (Série **III**) contendo substituintes doadores e atraentes de elétrons, além de hidrogênio, na posição 4 do grupo fenila. Foi constatada a ocorrência de isomerismo conformacional por espectroscopia no infravermelho em solventes de constante dielétrica crescente (n -C₆H₁₄, CCl₄, CHCl₃, CH₂Cl₂, CH₃CN) em todas as séries estudadas. Os resultados obtidos por infravermelho são concordantes com as estruturas obtidas por otimização estrutural no nível de teoria M05-2X/aug-cc-pVTZ para a Série **I** e M06-2X/aug-cc-pVDZ para as Séries **II** e **III**, juntamente com o efeito de solvente simulado pelo método PCM. As interações eletrônicas foram investigadas por meio dos contatos interatômicos e por meio da análise das interações orbitales (NBO). As estruturas cristalográficas dos compostos 2-[2'-(4'- metil-fenilsufinil)-acetil]-5-metilfurano (**15**) e 2-[2'-(4'- cloro-fenilsufinil)-acetil]-5-metilfurano (**17**) foram obtidas por difração de raio-X. Na Série **I** quatro conformações estáveis foram reveladas chamadas *ac(sin)*, *sp(sin)*, *ac(anti)* e *sp(anti)*. Para o derivado do pirrol, há somente conformeros com a forma *sin* em relação ao diedro δ (X_{het}-C-C=O), enquanto que nos derivados do furano predomina-se a forma *anti*. Os dupletos de ν_{CO} observados experimentalmente, decorrem do equilíbrio *anticlinal* (*ac*) / *sinperiplanar* (*sp*) do ângulo diedro α (O=C-C-Z), sendo a forma *anticlinal* a mais estável e de menor frequência de ν_{CO} em todos os compostos. O equilíbrio conformacional *sin/anti* é regido principalmente pelas interações eletrostáticas, enquanto o *anticlinal/sinclinal* depende de ambas as interações orbitales e eletrostáticas. Na Série **II** para o composto com Z=SeMe foram revelados os conformeros *ac(anti)*, o mais estável, e *ac(sin)*, o de maior frequência de ν_{CO} , e desestabilizado em decorrência do efeito de campo repulsivo entre os oxigênios do anel aromático e da carbonila. Já para os compostos com Z=SePh, SPhW, ocorrem três

conformações estáveis, *sc(anti)*, de menor frequência ν_{CO} e maior estabilidade em fase gasosa e condensada, *sc(sin)* de maior frequência ν_{CO} , e *ac(anti)*, que somente é detectada experimentalmente em *n*-hexano nos compostos com W= MeO, Me e H . Há um aumento gradual da população do conformero *sc(sin)* com o aumento da polaridade do meio. Na Série **III**, foram revelados três conformeros, *sc(anti)*₁ e *sc(anti)*₂ que apresentam interações intramoleculares de empilhamento π - π em fase gasosa, e *ac(sin)* com populações relativas de no máximo 1% em fase condensada. O aumento da polaridade do meio, de forma geral, estabiliza o conformero *sc(anti)*₂ em relação ao conformero *sc(anti)*₁. A conformação encontrada em fase sólida para os compostos **15** e **17** são estabilizadas por interações intermoleculares de empilhamento π - π entre os anéis aromáticos fenílicos e furanílicos, bem como por uma série de interações de hidrogênio intermoleculares entre o oxigênio carbonílico e hidrogênios fenílicos.

Palavras chave: espectroscopia no infravermelho, análise conformacional, cálculos teóricos, 2-heteroacetil-furanos -5-substituídos, 2-cloroacetil-1-metilpirrol

ABSTRACT

Valença, J. **Conformational Analysis and interaction electronic study of some 2-heteroacetyl-furan-5-substituted and the 2-chloroacetyl-1-methylpirrole**. 2018. 159 p. PhD Thesis – Graduate Program in Chemistry. Instituto de Química, Universidade de São Paulo.

This thesis reports the conformational and electronic interactions study of some 2-(2'-haloacetyl)-5-substituted: furans and 1-methylpirrol (Série **I**), 2-[2'-(4'-substituted-phenylsulfanyl)-acetyl]-5-methylfurans plus 2-(2'-substituted-selenyl-acetyl)-5-methylfurans (Série **II**) and 2-[2'-(4'-substituted-phenylsufinyl)-acetyl]-5-methylfurans (Série **III**) bearing in the 4'-position of the phenyl group electron donating, hydrogen and electron attracting substituents. It has been found the existence of conformational isomerism through infrared spectroscopy in solvents of increasing dielectric constant (*n*-C₆-H₁₄, CCl₄, CHCl₃, CH₂Cl₂, CH₃CN) in all studied series. The infrared results are consistent with the conformers obtained by structural optimization on the M05-2X/aug-cc-pVTZ level of theory for Series **I** and M06-2X/aug-cc-pVDZ for Series **II** and **III** along with the solvent effect calculated by the PCM method. The electronic interactions were investigated from interatomic contacts and by orbital interactions analysis (NBO). Structures for solids of 2-[2'-(4'-methyl-phenylsufinyl)-acetyl]-5-methylfuran and 2-[2'-(4'-chloro-phenylsufinyl)-acetyl]-5-methylfuran were obtained through X-ray diffraction analysis. In the series **I** the computational results predicted the presence of four stable conformers, classified by the orientation of the X_{ring}-C-C=O (*syn/anti*) and the O=C-C-Z (*anticlinal/synperiplanar*) moieties as *ac(syn)*, *sp(syn)*, *ac(anti)* and *sp(anti)*. The *anti/syn* equilibrium controls the relative stabilities of the conformers to a large extent while the *anticlinal/synperiplanar* accounts for the observed trend of the IR carbonyl band components. The *syn/anti* conformational equilibrium is governed mainly by electrostatic interactions, while the *anticlinal/synperiplanar* depends to different extension both orbital and electrostatic interactions. In series **II** for compound with Z=SeMe, have been found *ac(anti)* as the more stable conformer, and the conformer *ac(sin)* with the highest ν_{CO} frequency which is less stable as a result of the repulsion between the oxygen aromatic ring and the carbonyl oxygen. In the same series for compounds with Z=SePh and SPhW, have been revealed three stable conformations that are *sc(anti)* the most stable with the lowest ν_{CO} frequency, *sc(syn)* which has the ν_{CO} highest frequency, and *ac(anti)* which has been detected

exclusively in compounds with Z=MeO, Me and H, in IR *n*-hexane experimental results. The relative population of the conformer *sc(syn)* gradually increase when the solvent polarity increases. In series **III** (**Esquema 1**) have been revealed three conformers *sc(anti)*₁, *ac(syn)* and *sc(anti)*₂. The conformers *sc(anti)*₁ and *sc(anti)*₂ have been shown in gas phase intramolecular π - π stacking interaction, and *ac(sin)* is unstable in solvents. As the polarity medium increases more stable turn the conformer *sc(anti)*₂ than *sc(anti)*₁. The conformer found in solid phase for compounds **15** and **17** is stabilized by intermolecular π - π stacking interaction between the aromatic rings phenyl and furyl, and intermolecular hydrogen bond between the carbonyl oxygen and phenyl hydrogen.

Keywords: infrared spectroscopy, conformational analysis, theoretical calculations, 2-heteroacetyl-furans-5-substituted, 2-chloroacetyl-1-methylpirrole.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fórmula estrutural da Ranitidina.....	20
Figura 2. Heme B e a clorofila.....	21
Figura 3. Equilíbrio conformacional.....	28
Figura 4. Séries estudadas e a numeração dos respectivos compostos	30
Figura 5. Espectro infravermelho do 2-(-2'-cloroacetil)-1-metilpirrol (1) mostrando a banda do estiramento da carbonila em solventes de polaridade crescente. A linha vermelha é o perfil experimental; a linha azul é o perfil ajustado; as linhas pretas são os componentes de banda.....	35
Figura 6. Espectro infravermelho do 2-(-2'-cloroacetil)-furano (2) mostrando a banda do estiramento da carbonila em solventes de polaridade crescente. A linha vermelha é o perfil experimental; a linha azul é o perfil ajustado; as linhas pretas são os componentes de banda.....	36
Figura 7. Superfície de energia potencial obtida do scan M05-2X/aug-cc-pVDZ, e estruturas otimizadas dos conformações de menor energia dos compostos 1 e 2 M05-2X/aug-cc-pVDZ.....	37
Figura 8. Geometrias otimizadas em M05-2x/aug-cc-pVTZ dos confôrmeros dos compostos 1 , 3 , e 5	38
Figura 9. Histograma com as populações relativas calculadas de cada confôrmero dos compostos 2-5	40
Figura 10. Histograma dos cálculos em fase condensada do composto 1	41
Figura 11. Histograma que relaciona as populações do componente de menor frequência de vco com a soma dos confôrmeros [ac(sin) e ac(anti)] que são os de menores frequência de vco calculadas em fase condensada; e do de maior frequência de vco com a soma dos confôrmeros [sp(sin) e sp(anti)] que são os de maiores frequência de vco calculadas em fase condensada.....	43
Figura 12. Estruturas dos complexos de ligação de hidrogênio entre o 2-(-2'-cloroacetil)-pirrol e uma molécula de clorofórmio obtida de cálculos em nível M05-2x/aug-cc-pVDZ: Complexo 1 [sp(sin)...HCCl ₃]; Complexo 2 [ac(sin)...HCCl ₃]; Complexo 3 [ac(sin)...HCCl ₃].	45

Figura 13. Superfície de Energia Potencial monodimensional do ângulo diedro α do composto 2 , onde o diedro δ é 0° (linha preta) ou 180° (linha vermelha).	47
Figura 14. Interconversão dos quatro confôrmeros do composto 2 . Todos os valores de energia estão em kcal mol^{-1} . $E_{(\text{Rel})}$ indica a energia relativa a estrutura do mínimo de energia $\text{ac}(\text{sin})$. ΔE a refere-se à diferença de energia entre dois confôrmeros. ΔE^* refere-se à diferença de energia entre uma estrutura mínima e a de um ponto de sela.	48
Figura 15. Distâncias interatômicas dos confôrmeros sinperiplanares; entre o $\text{Cl}^{\delta-}$ e o $\text{O}^{\delta-}$ do confôrmero $\text{sp}(\text{sin})$ representando a desestabilização dos confôrmeros sp (a), e o confôrmero $\text{sp}(\text{anti})$ representando a desestabilização dos confôrmeros anti pela repulsão entre os $\text{H}^{\delta+}$ de NMe e os $\text{H}^{\delta+}$ metilínicos (b).	51
Figura 16. Confôrmero $\text{sp}(\text{sin})$ representando a desestabilização dos confôrmeros sinperiplanar pelas repulsões de interação de contato curto entre $\text{Cl}^{\delta-} \dots \text{O}^{\delta-}$, e entre $\text{O}_{\text{fur}}^{\delta-} \dots \text{O}_{\text{C=O}}^{\delta-}$	52
Figura 17. Interação $\text{LP}_{\text{O}(1)}/\sigma^*_{\text{C}(15)-\text{H}(16)}$ presente nos confôrmeros (sin) em relação ao diedro δ	56
Figura 18. Espectro infravermelho do 2-(2'-metilselenil-acetil)-5-metilfurano (6) mostrando a banda do estiramento da carbonila em solventes de polaridade crescente. A linha vermelha é o perfil experimental; a linha azul é o perfil ajustado; as linhas pretas são os componentes de banda.	59
Figura 19. Espectro infravermelho do 2-(2'-fenilsulfanil-acetil)-5-metilfurano (10) mostrando a banda do estiramento da carbonila em solventes de polaridade crescente. A linha vermelha é o perfil experimental; a linha azul é o perfil ajustado; as linhas pretas são os componentes de banda.	60
Figura 20. Estruturas otimizadas dos confôrmeros dos compostos 6 e 10 em nível M06-2X/aug-cc-pVDZ.	63
Figura 21. Histograma das populações relativas calculadas dos confôrmeros dos compostos 7 a 13 otimizados em nível M06-2x/aug-cc-pVDZ.	63
Figura 22. Diferença do efeito do solvente nos confôrmeros do composto 6 . O oxigênio carbonílico no confôrmero $\text{ac}(\text{anti})$ é menos solvatado devido a interação de hidrogênio em comparação aos confôrmeros $\text{sc}(\text{sin})$ e $\text{sc}(\text{anti})$	67
Figura 23. Histograma das populações relativas calculadas em PCM (M06-2x/aug-cc-pVDZ) e experimentais dos componentes de ν_{CO} de menor frequência dos compostos 6 a 12 em CCl_4	68

Figura 24. Espectro infravermelho do 2-(2'-fenilsulfinil-acetil)-5-metilfurano (15) mostrando a banda do estiramento da carbonila em solventes de polaridade crescente. A linha vermelha é o perfil experimental; a linha azul é o perfil ajustado; as linhas pretas são os componentes de banda.	76
Figura 25. Estruturas otimizadas dos confômeros de 15 em M06-2X/aug-cc-pVDZ.....	80
Figura 26. Gráfico das populações relativas calculadas dos confômeros de 14 a 17 otimizados em M06-2x/aug-cc-pVDZ.....	80
Figura 27. Distâncias em Å que em azul indicam as interações atrativas e em vermelho as repulsiva do composto 15	89
Figura 28. Visão ORTEP da estrutura cristalina da S-2-[2'-(4'- metil-fenilsufinil)-acetil]-5-metilfurano (15) e da S-2-[2'-(4'-cloro-fenilsufinil)-acetil]-5-metilfurano (15).....	91
Figura 29. Representação dos dímeros centrossimétricos $C_{(14)}-H_{(22)}...Cg_1$ que por sua vez estão ligados por uma ligação centrossimétrica $C_{(15)}-H_{(21)}...O_{(1)}$ da S-2-[2'-(4'- metil-fenilsufinil)-acetil]-5-metilfurano (15).....	93
Figura 30. As moléculas se unem em dímeros centrosimétricos pela interação $C_{(15)}-H_{(21)}...O_{(1)}$ que por sua vez cada uma das moléculas do dímero se conecta com dímeros adjacentes mediante a interação $C_{(13)}-Cl_{(23)}...Cg_2$	93
Figura 31. Gráfico de superfície da energia das conformações anti (a) e sin (b), relacionado ao ângulo diedro δ , em função da rotação dos ângulos diedros α e β em M06-2X/cc-pVDZ.	101
Figura 32. Conformações sc(anti), ac(anti), sc(sin)e ac(sin) do composto 6 em M06-2X/cc-pVDZ.	101

LISTA DE ESQUEMAS

<i>Esquema 1. Acetil furanos com um grupo alquil ou alquenil grandes, ligados por meio de um grupo éter (tioéter) ou um grupo hidróximetil (tiometil) na posição 5 do anel furano, e acetil furanos, com um grupo alquil ou alquenil ligados em um oxigênio na posição 5.....</i>	<i>21</i>
<i>Esquema 2. Ângulos de torção de um ângulo diedro e suas designações.....</i>	<i>22</i>
<i>Esquema 3. Compostos heterocíclicos de cinco membros contendo um grupo acetila na posição-2 e um segundo substituinte na posição 5-do anel</i>	<i>27</i>
<i>Esquema 4. Equilíbrio conformacional e compostos dos trabalhos apresentados por Dubis et al.....</i>	<i>28</i>
<i>Esquema 5. Compostos estudados na Tese de doutorado de D. N. S. Rodrigues</i>	<i>29</i>
<i>Esquema 6. Numeração dos átomos e definição dos principais ângulos diedros da Série I.</i>	<i>38</i>
<i>Esquema 7. Numeração dos átomos e definição dos principais ângulos diedros dos compostos da Série II.</i>	<i>62</i>
<i>Esquema 8. Numeração dos átomos e definição dos principais ângulos diedros dos compostos da Série III.</i>	<i>78</i>
<i>Esquema 9. Fluxograma da rotina empregada na parte experimental.....</i>	<i>96</i>
<i>Esquema 10. Fluxograma resumindo as rotinas de cálculo empregadas.....</i>	<i>97</i>
<i>Esquema 11. Resumo da rota sintética de alguns compostos presentes na tese.</i>	<i>106</i>

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Frequências (ν , cm^{-1}), Absorbância integrada (B , cm^{-1}) e intensidades relativas dos componentes da banda de estiramento do espectro de infravermelho dos compostos da Série I (1-5).....	34
Tabela 2. Energias relativas (E , kcal.mol^{-1}), momentos de dipolo (μ , D), ângulos diedros selecionados ($^{\circ}$) e estiramento no IV da carbonila (ν , cm^{-1}) das conformações de menor energia dos compostos da Série I em M05-2x/aug-cc-pVTZ.	39
Tabela 3. Energias relativas (kcal mol^{-1}), frequências de ν_{CO} (cm^{-1}) dos compostos 1-5 da Série I em fase condensada, calculados em M06-2X/aug-cc-pVTZ usando o modelo de solvatação PCM.	44
Tabela 4. Energias Relativas (kcal.mol^{-1}), distâncias interatômicas selecionadas ($\text{\AA}$), ângulos selecionados (deg), frequências do estiramento da carbonila (cm^{-1}), interações NBO selecionadas (kcal.mol^{-1}) das conformações dos mínimos de energia do 2-(2'-cloroacetil)-1-metilpirrol 1 em nível M05-2x/aug-cc-pVDZ.	45
Tabela 5. Energia Relativa (E , kcal.mol^{-1}), momentos de dipolo (μ , D), ângulos diedros selecionados ($^{\circ}$)-para as conformações dos pontos de sela de primeira ordem do composto 2 em M05-2x/aug-cc-pVTZ.	47
Tabela 6. Cargas NPA (e) dos átomos selecionados das conformações de menor energia dos compostos da Série I em M05-2x/aug-cc-pVTZ level.	49
Tabela 7. Distâncias interatômicas selecionadas ($\text{\AA}$) das conformações dos mínimos de energia do composto 1 da Série I em M05-2x/aug-cc-pVTZ.	50
Tabela 8. Distâncias interatômicas selecionadas ($\text{\AA}$) das conformações dos mínimos de energia dos compostos 2-5 da Série I em M05-2x/aug-cc-pVTZ.	50
Tabela 9. Energias de interação NBO selecionadas (kcal. mol^{-1}) para o composto 1 calculado em M05-2X/aug-cc-pVTZ.	53
Tabela 10. Energias de interação NBO selecionadas (kcal mol^{-1}) para os compostos 2-5 calculado em M05-2X/aug-cc-pVTZ	54
Tabela 11. Frequências (ν , cm^{-1}), Absorbância integrada (B , cm^{-1}) e intensidades relativas dos componentes da banda de estiramento do espectro de infravermelho dos compostos da Série II.....	58

Tabela 12. Energias Relativas (E , kcal mol ⁻¹), momentos de dipolo (μ , D), ângulos diedros selecionados ($^\circ$) e frequência de ν_{CO} (ν , cm ⁻¹) dos confômeros da Série II calculados em M06-2x/aug-cc-pVDZ.....	64
Tabela 13. Energias relativas (kcal mol ⁻¹), frequências de ν_{CO} (cm ⁻¹) dos compostos 6-13 da Série II em fase condensada, calculados em M06-2X/aug-cc-pVDZ usando o modelo de solvatação PCM.	69
Tabela 14. Energias de interação NBO selecionadas (kcal mol ⁻¹) dos compostos 6-8,10 e 13 da Série II em M06-2x/aug-cc-pVDZ.....	71
Tabela 15. Cargas CHelpG (e) dos átomos selecionados dos confômeros da Série II em nível M06-2x/aug-cc-pVDZ.....	73
Tabela 16. Distâncias interatômicas selecionadas (Å) dos confômeros dos compostos da Série II em nível M06-2x/aug-cc-pVDZ.....	74
Tabela 17. Frequências (ν , cm ⁻¹), Absorbância integrada (B , cm ⁻¹) e intensidades relativas dos componentes da banda do modo de estiramento do espectro de infravermelho dos compostos da Série III	77
Tabela 18. Energias relativas (kcal mol ⁻¹), populações relativas (%), momentos dipolares (D), frequências de ν_{CO} (cm ⁻¹) e ângulos diedros dos compostos da Série III calculados no nível de teoria M06-2X/aug-cc-pVDZ (14-17) e dados torsionais de 15 e 17 obtidos por Raio-X.....	79
Tabela 19. Energias relativas (kcal mol ⁻¹), populações relativas (%), frequências de ν_{CO} (cm ⁻¹) dos compostos da Série III em fase condensada, calculados em M06-2X/aug-cc-pVDZ usando o modelo de solvatação PCM.....	83
Tabela 20. Energias de NBO (kcal.mol ⁻¹) dos confômeros dos compostos 14-17 da Série III em M06-2x/aug-cc-pVDZ.....	86
Tabela 21. Continuação.....	87
Tabela 22. Cargas CHelpG (e) dos átomos selecionados dos confômeros da Série III em nível M06-2x/aug-cc-pVDZ.....	88
Tabela 23. Distâncias interatômicas selecionadas (Å) dos confômeros dos compostos da Série III em nível M06-2x/aug-cc-pVDZ.	90
Tabela 24. Contatos intermoleculares curtos dos compostos 15 e 17 da Série III no estado sólido.	92
Tabela 25. Energias (kcal.mol ⁻¹), populações relativas (%), momentos dipolares (D), frequências de ν_{CO} (cm ⁻¹) e ângulos diedros de 10 calculados em B3LYP/aug-cc-pVDZ e em M06-2X/aug-cc-pVDZ em fase gasosa.....	102

Tabela 26. Energias (kcal.mol^{-1}), populações relativas (%), momentos dipolares (D), frequências de ν_{CO} (cm^{-1}) e ângulos diedros de **6** calculados em B3LYP/aug-cc-pVDZ usando os métodos de solvatação PCM e SMD. 103

Tabela 27. Energias (kcal.mol^{-1}), populações relativas (%), momentos dipolares (D), frequências de ν_{CO} (cm^{-1}) e ângulos diedros de **10** calculados em M06-2X/aug-cc-pVDZ usando os métodos de solvatação PCM e SMD. 104

LISTA DE SIGLAS, SÍMBOLOS E ABREVIACÕES

6-31G = função base de Pople.

α = substituinte ligado ao átomo de carbono adjacente a uma carbonila.

$\alpha, \beta, \gamma, \delta, \theta$ = ângulos diedros originados por uma sequência de 4 átomos

Å = Angstrom ($1 \text{ Å} = 10^{-10} \text{ m}$)

aug-cc-pVDZ ou aug-cc-pVTZ = função base de Dunning, ou de correlação consistente.

CHelpG = charges from electrostatic potentials using a grid based method = cargas de potencial eletrostático.

ΔE = ganho energético proveniente de interações orbitales

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

δ^- = carga parcial negativa

δ^+ = carga parcial positiva

DFT = density functional theory (teoria do funcional da densidade)

ϵ = constante dielétrica

eV = elétron-volt

E = Energia relativa ao conformero mais estável

IV = infravermelho

J = constante de acoplamento

M05-2X ou M06-2X = funções de Minnesota (Truhlar)

μ = Momento de dipolo, em Debyes (D)

m = multiplete

n = par eletrônico isolado

NBO = natural bond orbital (orbitais naturais de ligação)

npa = natural population analysis (análise da população natural)

ν_{CO} = frequência de estiramento da carbonila

ppm = partes por milhão

π = orbital pi ligante

π^* = orbital pi antiligante

PCM = polarizable continuum model (modelo do contínuo polarizável)

RMN= ressonância magnética nuclear

σ = orbital sigma ligante

σ^* = orbital sigma antiligante

s = singleto

SMD = solvation model density (modelo de solvatação por densidade)

Σr_{vdW} = soma dos raios de *van der waals* de dois átomos

X= único heteroátomo do anel aromático de 5 membros

Y= substituinte na posição 5 do anel heteroaromático

Z= substituinte ligado ao átomo de carbono adjacente a uma carbonila

W=substituinte na posição 4 do anel fenila

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	20
1.1. A IMPORTÂNCIA DOS DERIVADOS DE FURANO E PIRROL.	20
1.2. ANÁLISE CONFORMACIONAL.	22
1.2.1. O USO DO INFRAVERMELHO NO ESTUDO CONFORMACIONAL DE COMPOSTOS CARBÔNÍCOS.	23
1.2.2. O USO DE CÁLCULOS TEÓRICOS PARA O ESTUDO CONFORMACIONAL.	24
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	27
3. OBJETIVOS.....	30
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	32
4.1. SÉRIE I - 2-(2'-HALOACETIL)-5-SUBSTITUÍDOS: FURANOS E 1-METILPIRROL	32
4.1.1. INFRAVERMELHO.....	32
4.1.2. EQUILÍBRIO CONFORMACIONAL	37
4.1.3. EFEITO DO SOLVENTE.....	41
4.1.5. INTERCONVERSÕES CONFORMACIONAIS	46
4.1.5. INTERAÇÕES ORBITALARES E ELETRÔNICAS.....	49
4.2. SÉRIE II - 2-[2'-(4'- SUBSTITUÍDO-FENILSULFANIL)-ACETIL]-5-METILFURANOS E 2-(2'- SUBSTITUÍDO-SELENIL-ACETIL)-5-METILFURANOS	57
4.2.1. INFRAVERMELHO.....	57
4.2.2. EQUILÍBRIO CONFORMACIONAL	61
4.2.3. EFEITO DO SOLVENTE.....	66
4.2.4. INTERAÇÕES ORBITALARES E ELETRÔNICAS.....	70
4.3. SÉRIE III - {2-[2'-(4'- SUBSTITUÍDOS-FENILSUFINIL)-ACETIL]-5-METILFURANOS}.....	75
4.3.1. INFRAVERMELHO.....	75
4.3.2. EQUILÍBRIO CONFORMACIONAL	78
4.3.3. EFEITO DO SOLVENTE.....	81
4.3.4. INTERAÇÕES ORBITALARES E ELETRÔNICAS.....	84
4.3.4. ESTRUTURA CRISTALINA.....	91

5. CONCLUSÕES	94
6. PARTE EXPERIMENTAL.....	95
6.1. INSTRUMENTOS UTILIZADOS	95
6.2. CÁLCULOS TEÓRICOS.....	96
6.2.1. CÁLCULOS TEÓRICOS DA SÉRIE I	98
6.2.2. CÁLCULOS TEÓRICOS DA SÉRIE II	98
6.2.3. CÁLCULOS TEÓRICOS DAS SÉRIE III	105
6.3. PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS	106
6.3.1. MÉTODO GERAL DE PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS 6 E 7 (SÉRIE II) ⁶⁶	106
6.3.2. MÉTODO DE PREPARAÇÃO DO 2-(2'-BROMOACETIL)-5-METILFURANO ⁶⁷	109
6.3.3. MÉTODO GERAL DE PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS 8-13 DA SÉRIE II.....	109
6.3.4. MÉTODO GERAL DE PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS DOS COMPOSTOS 2-[2'-(4'- SUBSTITUÍDOS-FENILSULFINIL)-ACETIL]-5-METILFURANOS (14-17).....	115
7. REFERÊNCIAS	119
8. APÊNDICES.....	125
ANEXOS	160
SÚMULA CURRICULAR	160

1. INTRODUÇÃO

1.1. A importância dos derivados de furano e pirrol.

Os derivados de furano atraem a atenção de químicos sintéticos devido ao seu largo espectro de atividade biológica sendo uma classe de compostos muito explorada.^{1,2} Um exemplo de medicamento famoso derivado do furano é a Ranitidina (**Figura 1**), antagonista dos receptores H_2 , amplamente utilizada desde 1988 no tratamento de doenças gastrointestinais relacionados a acidez como úlceras gástricas, sendo considerada pela Organização Mundial da Saúde como um agente essencial anti-úlcer. ^{3,4} A literatura descreve uma gama de compostos derivados do furano usadas no tratamento de úlceras, doenças cardiovasculares, assim como aqueles que apresentam atividade antibacteriana, antiviral, citostática, anti-tumoral, psicotrópica, anti-inflamatória e hipoglicemiante.¹

Figura 1. Fórmula estrutural da Ranitidina

Acetil furanos com um grupo alquil ou alquenil grandes, ligados por meio de um grupo éter (tioéter) ou um grupo hidróximetil (tiometil) na posição 5 do anel furano apresentaram atividade em infecções retrovirais, inclusive no vírus da herpes simples tipo 1 (HSV-1).⁵ As propriedades antivirais destes compostos foram determinadas pela habilidade de inibir o crescimento e replicação do retrovírus oncogênico da leucemia de ratos *in vitro*. Os compostos 5-tetradeciltiometil-2-acetilfurano e 5-tetradecilóxi-2-acetilfurano na concentração de 30 $\mu\text{g/ml}$ suprimiram o vírus do HIV em 100%. Já na concentração de 15 $\mu\text{g/ml}$, o 5-tetradeciltiometil-2-acetilfurano suprimiu em 90% enquanto o tetradecilóxi-2-acetilfurano em 34%. Outros derivados acetil furanos, com um grupo alquil ou alquenil ligados em um oxigênio na posição 5 apresentaram atividade antirrinovirus. Ainda há uma série de ésteres de ácidos furanóxi-fenilalcanóicos, resultantes da modificação de ácidos fenilalcanóicos, dos quais apresentaram propriedades anti-inflamatórias (**Esquema 1**).⁶

$R = C_{8-20}$ alquil; C_{8-20} alquil com 1-4 duplas ligações $R^2 = C_{12-16}$ alquil ou alquenil com 1-4 duplas ligações
 $R^1 = C_{1-6}$ alquil $n = 0, 1$ $Y = O; S$

Esquema 1. Acetil furanos com um grupo alquil ou alquenil grandes, ligados por meio de um grupo éter (tioéter) ou um grupo hidróximetil (tiometil) na posição 5 do anel furano, e acetil furanos, com um grupo alquil ou alquenil ligados em um oxigênio na posição 5.

Além das aplicações biológicas, as aplicações industriais dos derivados de furano são conhecidas desde a década de 30, sem contar a importância destes derivados na química do vinho e na química polimérica.⁷⁻⁹

Os derivados do pirrol tem grande importância bioquímica, estão presentes nas porfirinas, compostas por 4 anéis pirrólicos interligados entre si formando um macrociclo que pode acomodar um íon metálico, como o Fe^{2+} na Heme B, ou como o Mg^{2+} na clorofila.¹⁰⁻¹³ Recentemente, surgiu o interesse teórico em relação a aromaticidade dos anéis pirrólicos que foi estudado através de cálculos de blindagem magnética nuclear de algumas porfirinas, clorinas e bacterioclorinas.¹⁴

Figura 2. Heme B e a clorofila

Uma vez que os compostos derivados desses grupos apresentam importância em diferentes áreas da química e biologia, a análise conformacional de seus derivados se torna imprescindível para compreensão de fatores estruturais de estabilização.

1.2. Análise conformacional.

Conformações são os diferentes arranjos tridimensionais que átomos de uma molécula podem ocupar no espaço, dados por um conjunto de coordenadas internas ou cartesianas, sem quebrar nenhuma ligação, através da rotação de uma ligação σ (simples).¹⁵ Uma conformação pode ser descrita pela magnitude e sinal de seus ângulos diedros, ou pela aproximação dos intervalos de ângulos. O sistema de classificação desses ângulos diedros definidos em função de um ângulo diedro (A-B-C-D) de torção, encontra-se no

Esquema 2.

Esquema 2. Ângulos de torção de um ângulo diedro e suas designações

Um confômero para determinada substância deve corresponder a um mínimo na Superfície de Energia Potencial (PES) sendo assim considerado um ponto no espaço conformacional.¹⁶ Diferentes confômeros possuem valores de energia distintos devido as diversas interações intramoleculares e intermoleculares decorrentes de suas geometrias e do meio em que se encontram, pois as diferenças nos ângulos destas conformações influenciam nas interações entre orbitais ou vetores de dipolo que podem ocorrer através dos espaço, ou

através de ligações ou por ambas.¹⁷ O resultado da dependência da geometria molecular (estereoquímica) com as interações eletrônicas são chamados de fatores estereoeletrônicos.

Portanto, a análise conformacional é a análise das propriedades físicas e químicas dos compostos em função das diferentes conformações dos estados de menor energia das moléculas estudadas, e tem como objetivo elucidar os fatores de natureza estereo-eletrônica que estabilizam as possíveis conformações das moléculas em um equilíbrio conformacional.¹⁸

Para a análise conformacional experimental são comumente empregadas a espectroscopia de ressonância magnética nuclear, a espectroscopia de absorção no infravermelho e a difração de raio-x, suportadas por cálculos teóricos, com a intenção de detectar a existência de equilíbrio conformacional.¹⁹

1.2.1. O uso do infravermelho no estudo conformacional de compostos carbonílicos.

A análise conformacional de compostos carbonílicos utilizando-se a metodologia por espectroscopia no infravermelho apresenta resultados que corroboram com as demais técnicas espectroscópicas e apresenta algumas vantagens.¹⁹ Uma delas refere-se à existência da banda de ν_{CO} intensa e isolada no espectro, outra vantagem está relacionada com a possibilidade de estipular as populações relativas dos confôrmeros presentes em solução pela intensidade relativa dos componentes de banda de ν_{CO} , que podem ser decompostas por meio de um algoritmo de ajuste de curva (*curve fitting*).

Por exemplo, caso existam duas conformações presentes no equilíbrio conformacional ($A \rightleftharpoons B$) que possuam frequências distintas, temos:

$$K_{eq} = \frac{[B]}{[A]}, \text{ onde suas frações molares são } \chi_A = \frac{[A]}{[A]+[B]} \text{ e } \chi_B = \frac{[B]}{[A]+[B]}$$

pode-se utilizar a lei de Lambert Beer, levando a

$$I_A = \alpha_A[A]l \text{ e } I_B = \alpha_B[B]l$$

sendo I =intensidade da banda expressa em absorbância, α =absortividade molar, l =caminho óptico. Considerando que as absortividades molares são praticamente iguais, temos

$$I = I_A + I_B \Rightarrow I = \alpha_A[A]l + \alpha_B[B]l \quad \therefore I = \alpha l([A] + [B])$$

Pode-se assim reescrever as frações molares em função das intensidades relativas.

$$\chi_A = \frac{I_A}{I_A + I_B} \quad \text{e} \quad \chi_B = \frac{I_B}{I_A + I_B}.$$

Entretanto, para que a análise conformacional de compostos carbonílicos utilizando o infravermelho seja válida o perfil da banda de ν_{CO} na transição da fundamental tem que ser reproduzida na região do primeiro harmônico da carbonila. Adicionalmente, as frequências de cada componente da banda de ν_{CO} no 1º harmônico devem ser *ca.* duas vezes aquela encontrada na transição fundamental, menos duas vezes a anarmonicidade mecânica ($2\chi_e\nu_e$). Nestas condições, descarta-se qualquer outro efeito de natureza vibracional, como por exemplo ressonância de Fermi.^{20,21} Em bandas assimétricas de ν_{CO} , as larguras das meias alturas dos componentes de ν_{CO} devem ser muito próximas, para se assumir que as absorvidades molares dos confôrmeros presentes em solução ou gás são iguais. Sendo assim, a existência de 2 ou mais componentes de banda de ν_{CO} na região harmônica, em frequências de aproximadamente duas vezes da região do fundamental e com aproximadamente a mesma intensidade relativa para cada componente da banda é considerada uma evidência do isomerismo conformacional.²⁰

Deve-se salientar que na presente Tese as frações molares dos confôrmeros no infravermelho foram estimadas através da relação das intensidades integradas dos componentes de cada banda dada pela expressão: $B = \int \log \left(\frac{I_0}{I} \right)_v dv$. Nesta metodologia assume-se que a intensidade integrada específica, $\bar{A} = \frac{1}{c \times l} \int \log \left(\frac{I_0}{I} \right)_v dv$, dos componentes da banda da carbonila são aproximadamente iguais.²¹

A vantagem da utilização da relação do emprego das intensidades integradas é que as mesmas se relacionam diretamente com o quadrado da variação do momento de dipolo em

relação a coordenada normal: $A = \frac{\pi N_A}{3c^2(\log_e 10)} \left(\frac{\partial \mu}{\partial Q} \right)^2$.²¹

1.2.2. O uso de cálculos teóricos para o estudo conformacional.

A análise conformacional utilizando apenas a espectroscopia de absorção no infravermelho, em fase condensada, não descreve a geometria dos confôrmeros presentes em solução, sendo necessário comparar as informações obtidas pela espectroscopia do infravermelho com os resultados de cálculos teóricos, e assim, atribuir os confôrmeros obtidos nos cálculos às bandas decompostas de ν_{CO} no infravermelho.

Na química computacional existe uma extensa variedade de metodologias que permitem que sejam calculadas as energias das conformações, assim como as suas frequências e outras propriedades. As metodologias computacionais podem utilizar a mecânica clássica, conhecidos como métodos de mecânica molecular (ou campo de força), ou podem derivar da mecânica quântica. A escolha do conjunto de metodologia ideal dependerá do tipo de sistema, do grau de exatidão em que o sistema estudado é descrito e o tempo necessário para se obter o resultado, que pode ser chamado de custo computacional.

Dentre as metodologias que se baseiam em mecânica quântica, encontram-se a teoria do funcional da densidade (DFT) que descrevem sistemas atômicos e moleculares em termos de densidade eletrônica e permitem investigar a energia desses sistemas no estado fundamental. A teoria do funcional da densidade é amplamente utilizada na comunidade da química computacional, sendo o funcional B3LYP um dos mais utilizadas.²² Apesar da popularidade do B3LYP, ele apresenta algumas falhas, por exemplo, subestima a altura das barreiras reacionais, e é impreciso ao tratar interações dominadas pela energia de correlação de médio alcance, como as atrações de van der Waals, o empilhamento (*stacking*) entre anéis aromáticos e as energias de isomerização dos alcanos.^{22,23} Para corrigir estes erros, Zhao e Truhlar, desenvolveram novos funcionais de densidade chamados de classes M05, e posteriormente, M06. Os funcionais M05-2X e M06-2X mostraram bons resultados para cálculos de sistemas onde os fatores termoquímicos, cinéticos, e interações não-covalentes, são todos importantes.²²⁻²⁵ Destaca-se que o funcional M06-2X é um funcional excelente para interações de empilhamento aromático-aromático.^{22,25-28}

Junto com o funcional de densidade, usou-se um conjunto de funções-base que, através de combinações lineares, geram os orbitais moleculares. Existem duas classes de funções base amplamente utilizadas, as de Pople, por exemplo a 6-31G, e as de Dunning, ou de correlação consistente, como as aug-cc-pVDZ e aug-cc-pVTZ.^{29,30}

Os cálculos DFT de otimização de geometria são de moléculas isoladas em fase gasosa, ou seja, no vácuo, e apesar de serem necessários para avaliar as propriedades moleculares fundamentais, não são suficientes para descrever o comportamento experimental das bandas de ν_{CO} em solução sendo fundamental comparar os resultados obtidos experimentalmente com cálculos de solvatação.

Os cálculos de solvatação podem ser classificados como explícito ou implícito. Os modelos de solvatação explícita ainda são limitados, pelo fato de que é muito custoso calcular as inúmeras possibilidades de um soluto ser rodeado por moléculas de solvente usando

métodos quânticos. Para empregar o modelo explícito é comum usar um número pequeno de moléculas do solvente em torno da molécula de soluto e calcular as propriedades em fase gasosa, o que já é suficiente para gerar um alto custo computacional. Outra abordagem para calcular explicitamente a solvatação, é o emprego de métodos de dinâmica molecular.^{31,32}

Os modelos de solvatação implícitos, ou modelos contínuos, também possuem suas limitações onde interações específicas, como ligações de hidrogênio intermoleculares não são descritas. Esses modelos inserem um dielétrico contínuo em torno da molécula de soluto que, ao ter sua energia minimizada, deve alterar a distribuição de suas densidades eletrônicas locais, alterando suas propriedades em relação àquela obtidas no vácuo.³³ O modelo do contínuo polarizável (PCM – polarizable continuum model), utilizado na presente Tese, é um modelo implícito de solvatação que cria a cavidade do soluto através um conjunto de esfera sobrepostas para simular uma área de acesso ao solvente mais realista.³⁴

Para melhor compreender as contribuições energéticas das principais interações orbitais envolvidas na estabilização de cada conformero pode se empregar cálculos NBO (natural bond orbitals) que, através da teoria da perturbação de segunda ordem, fornece as energias de deslocalização eletrônica resultantes da interação de um orbital doador (σ , π e n) e um orbital receptor (σ^* , π^* e RY^*).^{35,36,37,38} O NBO também fornece as cargas dos átomos da geometria estudada provenientes da análise das populações naturais (NPA) que podem contribuir para a análise de interações eletrostáticas.^{39,40}

Outra metodologia para calcular cargas é o ChElPG (charges from electrostatic potentials using a grid-based method) que se baseia na correlação das cargas parciais atômica com o potencial eletrostático ao redor da molécula.^{41,42}

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O grupo de pesquisa do Prof. Dr. Paulo Roberto Olivato, têm vasta experiência no estudo de 2-heteroacetofenonas-4'-substituídas.^{19,43-47} Recentemente surgiu o interesse em estudar o equilíbrio conformacional de composto análogos aos 2-heteroacetofenonas-4'-substituídas contendo heterociclos aromáticos no local da fenila do grupo fenacila.⁴⁸

Estudos relativamente recentes da isomeria conformacional de compostos heterocíclicos de cinco membros contendo um grupo acetila na posição 2 e um segundo substituinte na posição 5-do anel (**Esquema 3**), foram efetuados através da análise da banda de estiramento da carbonila no infravermelho e de espectros de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C (a baixa temperatura), em solventes de diversas polaridades.⁴⁹⁻⁵¹

Esquema 3. Compostos heterocíclicos de cinco membros contendo um grupo acetila na posição-2 e um segundo substituinte na posição 5-do anel

A análise conjunta dos cálculos teóricos e dados experimentais (em solventes de baixa polaridade) mostrou a existência de duas conformações estáveis (**Figura 3**): a *cis* (*s-cis*) (II) [ângulo diedro $\text{X}-\text{C}-\text{C}=\text{O} = 0^\circ$] e *trans* (*s-trans*) (III) [ângulo diedro $\text{X}-\text{C}-\text{C}=\text{O} = 180^\circ$]. A forma *trans* é a mais estável para os derivados do furano (AF e AMF), enquanto que a forma *cis* é a mais estável para os derivados do tiofeno (AT, ACT e ABT) bem como para os derivados do pirrol (AP e AMP).

A menor estabilidade da conformação *cis* (8%) em relação à *trans* (92%), do 2-acetilfurano e do 2-acetil-5-metilfurano, no estado gasoso, decorre: a) na conformação *cis*, do forte Efeito de Campo Repulsivo entre os oxigênios $\text{O}^{\delta-}_{(\text{CO})} \cdot (-0,544\text{e})^a \dots \text{O}^{\delta-}_{(\text{Het.})} \cdot (-0,430\text{e})^a$ negativamente carregados cuja distância interatômica é menor do que a soma dos raios de van

^a As cargas apresentadas na presente tese são as de Mulliken.

der Waals; b) na conformação *trans*, ocorre a interação orbitalar $n_{O(CO)} \rightarrow \sigma^*_{C-O \text{ (Het.)}}$ que a estabiliza em $1,25 \text{ kcal mol}^{-1}$. Já, em solução de solventes polares ocorre um aumento da população da conformação *cis* (a mais polar) em relação à *gauche*.

Figura 3. Equilíbrio conformacional

Nos acetiltiofenos, a predominância do conformero *cis* se deve à atração eletrostática entre o oxigênio carbonílico negativamente carregado e o enxofre do anel aromático com carga positiva ($O^{\delta-} \dots S^{\delta+}$).

Tanto o 2-acetilpirrol (AP) como o 1-metil-2-acetilpirrol (AMP) apresentam, em fase gasosa e condensada, a conformação menos polar *cis* (99-100%) com maior estabilidade do que a conformação mais polar *trans* (0-1%).

O grupo de Dubis fez o estudo conformacional de algumas 2-pirrol-2-il-clorometil cetonas (**Esquema 4**) utilizando as espectroscopias de infravermelho, RMN de ^1H e ^{13}C , cálculos DFT em nível B3LYP/6-311++G(d,p) onde foram encontradas duas conformações em solução: s-cis (III) e s-trans (IV).^{52,53} O conformero s-cis foi atribuído ao componente de maior intensidade e menor frequência de ν_{CO} para o *N*-metil-2-(2-cloroacetil)pirrol. No estado sólido o *N*-metil-2-cloro-tricloroacetilpirrol assume a conformação s-cis estabilizado por uma rede de interações intermoleculares C-Cl...O.

Esquema 4. Equilíbrio conformacional e compostos dos trabalhos apresentados por Dubis *et al.*

Os resultados da Tese de doutorado de D.N.S. Rodrigues (**Esquema 5**), pertencente ao grupo de pesquisas do Prof. Olivato, mostraram que a adição do grupo S-etila em α -carbonila (V) não provocou mudanças significativas no equilíbrio conformacional em comparação aos seus respectivos acetil-heteroaromáticos de referência, ou seja, no equilíbrio conformacional é em relação ao diedro δ (X-C-C=O) a conformação *cis*, é a mais estável para os acetiltiofenos, e a conformação *anti* é a mais estável para os acetilfuranos. Ressalta-se que o diedro α (O=C-C-S) é *gauche*, ca. 92° em ambas conformações presentes no equilíbrio conformacional.⁴⁸

(V)

X = O [Y = H, Me], S [Y = Cl, H, Me]

(VI)

Y = Cl, H

Esquema 5. Compostos estudados na Tese de doutorado de D. N. S. Rodrigues

Quanto aos tiofenos bromados (VI), encontraram-se 4 confôrmeros: dois *gauche* e dois *cis* em relação ao ângulo diedro α (O=C-C-Br) que podem ser *sin* ou *anti* em relação ao diedro δ (S-C-C=O). As conformações *sin* (*sin-gauche* e *sin-cis*) são estáveis e observados na espectroscopia no infravermelho, enquanto as conformações *anti* (*anti-gauche* e *anti-cis*) são pouco estabilizadas em fase condensada não detectáveis. Em outras palavras, os tiofenos bromados o equilíbrio conformacional está relacionado ao ângulo diedro α .

3. OBJETIVOS

Essa tese faz parte de uma das linhas de pesquisas desenvolvidas pelo grupo orientado pelo Prof. Paulo Roberto Olivato, que investiga as interações estereo-eletrônicas que determinam o equilíbrio conformacional de diversas classes de compostos carbonílicos α -heterosubstituídos.

Na presente tese é efetuada a análise conformacional dos 2-(2'-haloacetil)-5-substituídos: furanos e metilpirrol – (Série I), 2-[2'-(4'- substituídos-fenilsulfanil)-acetil]-5-metilfurano e 2-[2'-(substituídos-selenil)-acetil]-5-metilfuranos – (Série II), e por último, os 2-[2'-(4'- substituídos-fenilsulfinil)-acetil]-5-metilfuranos – (Série III). (Figura 5).

Série I

X = NMe(1), O (2-5)

Y = H (1-3), Me (4) NO₂ (5)

Z = Cl (1,2), Br (3-5)

Série II

Y = H (13), Me (6-12)

Z = SeMe(6), SePh (7), SPhW(8-13)

W = MeO(8), Me(9), H(10),

Cl(11), Br(12), NO₂(13)

Série III

W = MeO(14), Me(15), H (16), Cl(17)

Figura 4. Séries estudadas e a numeração dos respectivos compostos

Os objetivos principais desse trabalho foram: síntese dos compostos de interesse seguido do estudo conformacional em solução por espectroscopia no infravermelho em solventes de constante dielétrica variadas através da análise das intensidades dos componentes das bandas de estiramento da carbonila (ν_{CO}) suportados por cálculos teóricos.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Série I - 2-(2'-haloacetil)-5-substituídos: furanos e 1-metilpirrol

4.1.1. Infravermelho

Na **Tabela 1** estão apresentadas as frequências das bandas de estiramento da carbonila (ν_{CO}) na transição fundamental em solventes de constante dielétrica crescente (*n*-C₆H₁₄, CCl₄, CHCl₃, CH₂Cl₂ e CH₃CN) e na região do primeiro harmônico, em CCl₄, assim como as intensidades relativas de cada componente dos 2-(2'-haloacetil)-5-substituídos: furano e 1-metilpirrol.

Nos compostos **1-5**, o dubleto de ν_{CO} no primeiro harmônico em CCl₄ reproduz as intensidades relativas dos dubletos encontrados na transição fundamental, indicando a existência de isomeria conformacional nesta série, e descartando a existência de qualquer efeito vibracional na transição fundamental do modo ν_{CO} .

Ao longo de toda Série **I**, observa-se um dubleto nas bandas de estiramento da carbonila, indicando a presença de pelo menos dois confôrmers em solução.^{20,54,55} Os componentes dos dubletos de ν_{CO} apresentam a diferença de frequência de *ca.* 18 cm⁻¹. Para todos os compostos a intensidade relativa do componente de maior frequência cresce com o aumento da constante dielétrica do meio. Em clorofórmio, nos compostos **1**, **3**, e **5**, é detectado um componente adicional de ν_{CO} com a menor frequência. Este componente do tripleto em clorofórmio é o mais intenso no composto **3**, e o menos intenso nos compostos **1** e **5**.

O efeito do solvente nos componentes da banda da carbonila dos compostos **1** e **2**, está ilustrado nas **Figura 5** e **Figura 6**, sendo o composto **1** o 2-(2'-cloroacetil)- 1-metilpirrol e o composto **2** o representante dos furanos 2-(2'-haloacetil)-5- substituído (**2-5**).

Nos furanos, quando o substituinte α -carbonílico Z é o cloro (**2**), a população relativa do componente de menor frequência é *ca.* 26% menor do que quando o substituinte é o bromo (**3-5**). Em ambos os casos, as populações relativas deste componente decrescem em *ca.* 20% ao passar do solvente menos polar (*n*-hexano) até o mais polar (acetonitrila) da série.

A mudança do substituinte Y, na posição 5 do furano (**3-5**), não altera significativamente—as populações relativas do componentes dos dubletos ou seja, não há

evidência experimental de que o efeito deste substituinte influencie no equilíbrio conformacional.

No pirrol, cujo substituinte α -carbonílico Z é o cloro (**1**), as populações relativas do componente de menor frequência do dubleto de ν_{CO} decrescem em 18% ao passar do solvente menos polar (*n*-hexano) até o mais polar (acetonitrila).

Tabela 1. Frequências (ν , cm^{-1}), Absorbância integrada (B , cm^{-1}) e intensidades relativas dos componentes da banda de estiramento do espectro de infravermelho dos compostos da Série I (1-5).

Comp	X	Y	Z	$n\text{-C}_6\text{H}_{14}$ ($\epsilon=1,9$)				CCl_4 ($\epsilon=2,2$)								CHCl_3 ($\epsilon=4,8$)				CH_2Cl_2 ($\epsilon=9,1$)				CH_3CN ($\epsilon=38$)			
				ν	P^a	HW^b	B^c	ν	P	HW	B	ν^d	P	HW	B	ν	P	HW	B	ν	P	HW	B	ν	P	HW	B
1	NMe	H	Cl	1685	30	14,7	4,18	1680	26	15,0	3,53	3342	34	31,7	0,43	1672	29	18,9	5,89	1672	37	17,8	5,95	1673	48	15,8	5,49
				1664	70	10,5	9,53	1659	74	12,9	9,88	3399	66	32,1	0,82	1655	53	22,8	10,77	1654	63	20,9	9,99	1655	52	17,4	5,97
				- ^e				-				-				1641	18	19,7	3,74	-				-			
2	O	H	Cl	1713	40	13,4	2,88	1707	37	12,5	3,01	3393	47	27,8	0,98	1696	51	20,0	6,89	1697	56	16,4	4,95	1697	63	15,6	4,87
				1693	60	10,7	4,35	1688	63	12,9	5,07	3356	53	26,2	1,12	1679	49	21,9	6,50	1681	44	17,2	3,82	1682	37	14,3	2,88
3	O	H	Br	1709	14	9,4	1,49	1705	17	8,9	1,11	3382	18	33,6	0,51	1697	14	15,4	1,45	1692	37	18,5	2,70	1693	33	15,8	2,75
				1691	86	8,7	9,39	1686	83	13,8	5,42	3348	82	28,9	2,25	1684	33	16,9	3,57	1677	73	19,6	7,43	1678	67	16,3	5,68
				-				-				-				1672	53	18,4	5,74	-				-			
4	O	Me	Br	1700	16	14,9	1,64	1691	26	21,2	2,61	3367	23	31,3	0,42	1682	25	21,7	2,70	1683	35	20,0	4,55	1684	30	18,6	5,57
				1683	84	14,4	9,12	1675	74	14,6	7,32	3333	77	27,9	1,40	1665	75	21,0	8,03	1667	65	16,3	8,58	1669	70	14,6	12,70
5	O	NO_2	Br	1718	9	8,7	0,18	1715	14	10,9	0,92	3408	16	26,8	0,29	1712	21	12,8	1,38	1712	17	10,7	0,55	1711	33	13,7	0,76
				1702	91	13,3	1,76	1698	86	15,8	5,87	3375	83	28,4	1,52	1697	57	14,8	3,66	1695	83	14,5	2,77	1695	67	14,9	1,54
				-				-				-				1687	22	18,6	1,43	-				-			

ϵ = permissividade relativa, ^a Intensidade relativa de cada componente de estiramento da banda de carbonila expressa em porcentagem da absorbância integrada. ^b Largura na à meia altura (Full width at the half maximum-FWHM). ^c Absorbância integrada. ^d Primeiro harmônico. ^e Componente não-detectado.

Figura 5. Espectro infravermelho do 2-(2'-cloroacetil)-1-metilpirrol (**1**) mostrando a banda do estiramento da carbonila em solventes de polaridade crescente. A linha vermelha é o perfil experimental; a linha azul é o perfil ajustado; as linhas pretas são os componentes de banda.

Figura 6. Espectro infravermelho do 2-(-2'-cloroacetyl)-furano (2) mostrando a banda do estiramento da carbonila em solventes de polaridade crescente. A linha vermelha é o perfil experimental; a linha azul é o perfil ajustado; as linhas pretas são os componentes de banda.

4.1.2. Equilíbrio Conformacional

As superfícies de energia potencial (potential energy surfaces - PES) dos compostos **1-5** foram obtidas variando os ângulos diedros $O=C-C-Z$ (α) e $O_{\text{fur}}-C-C=O$ (δ) de 0 a 180 através de 18 varreduras (SCAN) de 10° em nível M05-2X/aug-cc-pVDZ. Os gráficos de PES gerados na busca conformacional dos compostos **1** e **2** com os quatro confôrmeros revelados nos mínimos locais e global no vácuo, já otimizadas, encontram-se na **Figura 7**.

Figura 7. Superfície de energia potencial obtida do scan M05-2X/aug-cc-pVDZ, e estruturas otimizadas das conformações de menor energia dos compostos **1** e **2** M05-2X/aug-cc-pVDZ.

A enumeração dos átomos e a definição dos ângulos diedros para o estudo conformacional do composto da Série **I** encontram-se no **Esquema 6**.

Os resultados dos cálculos de otimização, **Tabela 2**, sugerem a presença no vácuo de quatro confôrmeros que podem ser *anticlinal* (*ac*) ou *sinperiplanar* (*sp*) em relação ao ângulo diedro α , e em relação ao ângulo diedro δ podem ser *sinperiplanar* (*sin*) ou *antiperiplanar* (*anti*). Para tanto, os quatro confôrmeros encontrados foram nomeados como *ac(sin)*, *sp(sin)*, *ac(anti)* e *sp(anti)*. As estruturas otimizadas dos compostos **1-3** encontram-se na **Figura 8**.

Esquema 6. Numeração dos átomos e definição dos principais ângulos diedros da Série **I**.

Figura 8. Geometrias otimizadas em M05-2x/aug-cc-pVTZ dos confôrmeros dos compostos 1, 3, e 5.

Tabela 2. Energias relativas (E , kcal.mol⁻¹), momentos de dipolo (μ , D), ângulos diedros selecionados ($^\circ$) e estiramento no IV da carbonila (ν , cm⁻¹) das conformações de menor energia dos compostos da Série **I** em M05-2x/aug-cc-pVTZ.

Comp.	X	Y	Z	Conf, ^a	E^b	ω^c	P^d	μ	ν	Ângulos diedros ^e	
										α	δ
1	NMe	H	Cl	<i>ac(sin)</i>	0	2	84	2,9	1762,7	106	-2
				<i>sp(sin)</i>	0,59	1	16	4,1	1789,6	0	0
				<i>ac(anti)</i>	5,70	2	0	4,6	1768,6	110	168
				<i>sp(anti)</i>	7,59	1	0	6,0	1793,9	0	180
2	O	H	Cl	<i>ac(sin)</i>	1,00	2	12	3,8	1808,2	113	-1
				<i>sp(sin)</i>	2,03	1	1	5,5	1830,5	0	0
				<i>ac(anti)</i>	0	2	64	3,5	1807,9	106	174
				<i>sp(anti)</i>	0,19	1	23	5,0	1827,6	0	180
3	O	H	Br	<i>ac(sin)</i>	1,20	2	11	4,0	1811,4	105	0
				<i>sp(sin)</i>	2,82	1	1	5,4	1826,7	0	0
				<i>ac(anti)</i>	0	2	81	3,6	1806,0	102	175
				<i>sp(anti)</i>	1,01	1	7	5,0	1821,2	0	180
4	O	Me	Br	<i>ac(sin)</i>	1,01	2	14	4,2	1801,6	106	-1
				<i>sp(sin)</i>	2,65	1	1	5,7	1825,3	0	0
				<i>ac(anti)</i>	0	2	79	4,4	1792,5	102	176
				<i>sp(anti)</i>	1,10	1	6	5,8	1818,9	0	180
5	O	NO ₂	Br	<i>ac(sin)</i>	2,00	2	3	5,9	1830,8	109	0
				<i>sp(sin)</i>	4,03	1	0	6,2	1855,2	5	1
				<i>ac(anti)</i>	0	2	90	2,3	1822,6	103	173
				<i>sp(anti)</i>	1,13	1	7	2,1	1838,2	0	180

^a designação dos confômeros

^b Energias relativas com o ZPE harmônico corrigido a 298 K.

^c Fator de probabilidade termodinâmica. $\omega = e^{(S/R)}$

^d Fração molar em porcentagem.

^e Vide **Esquema 6**.

O ângulo diedro α nos confômeros *ac* variam entre 102-113°C, já nos confômeros *sp*, este diedro possui exatamente 0 °C (exceto no composto 5 em que os confômeros *sp* possuem o ângulo diedro α de 5°). Em relação ao ângulo diedro δ , os valores são próximos ou iguais a 0° nos confômeros *sin* e 180° nos confômeros *anti*. Desse modo, as geometrias *sinperiplanar*, *sp(sin)* e *sp(anti)*, possuem o grupo de ponto C_s enquanto os compostos *anticlinal ac(sin)* e *ac(anti)* possuem grupo de ponto C_1 .

No *N*-metilpirrol, derivado (**1**), o confômero *ac(sin)* é o mais estável e o de menor frequência, seguido pelo *sp(sin)*. Os dois rotâmeros anti, *ac(anti)* e *sp(anti)*, são instáveis,

possuindo energias relativas maiores que $5,7 \text{ kcal.mol}^{-1}$, apresentando populações relativas desprezíveis (próximas de 0%).

O substituinte X (O e NMe) afeta o equilíbrio conformacional, pois, ao contrário do que foi obtido para o derivado N-metilpirrol para todos os derivados furanos **2-5**, os confôrmeros *ac(anti)* são os mais estáveis e possuem a menor frequência de *vco*, enquanto o confôrmeros *sp(sin)* são os menos estáveis e com a maior frequência de *vco*.

A estabilidade relativa dos confôrmeros *sp(anti)* e *ac(sin)* dos derivados de furano são afetados pela natureza dos substituintes Z ou Y, como pode ser visualizado na **Figura 9**. Em relação ao substituinte Z, os confôrmeros *sp(anti)* nos derivados **3-5** (Z=Br) possuem valores de energia relativa praticamente iguais *ca.* $1,1 \text{ kcal.mol}^{-1}$, diferente do *sp(anti)* do composto **2** (Z=Cl) que possui energia de $0,19 \text{ kcal}$. Já em relação a Y, a abundância relativa do confôrmeros *ac(sin)* é menor no composto **5** (Y=NO₂) do que nos compostos **2** e **4** (Y=H e Me).

Figura 9. Histograma com as populações relativas calculadas de cada confôrmero dos compostos **2-5**

Nos compostos **2-5**, as diferenças das frequências de *vco* calculadas entre confôrmeros com o mesmo ângulo α , isto é, variando-o diedro δ (*sin/anti*) são muito pequenas. No equilíbrio *anticlinal/sinperiplanar*, relacionado ao diedro α , nos compostos **1-5**, a diferença de

frequência de ν_{CO} é de *ca.* de 20 cm^{-1} . Esses resultados estão de acordo com a diferença de frequência dos componentes de banda de ν_{CO} observada experimentalmente.

4.1.3. Efeito do Solvente

Para a compreensão das preferências conformacionais em fase condensada para os compostos **1-5**, os quatro confôrmeros encontrados foram otimizados através do modelo PCM (Polarizable Continuum Model) em nível M05-2X/aug-cc-pVTZ, os resultados podem ser visualizados na **Tabela 3**.

No composto **1**, assim como em vácuo, os rotâmeros *anti* são altamente instáveis de modo que suas populações são de 0% em todos os solventes nos cálculos de fase condensada. A população relativa do componente de maior frequência no vácuo *sp(sin)* aumenta com o aumento da constante dielétrica do meio, apresentando populações relativas de 16% em *n*-hexano e 36% em acetonitrila. Esse resultado mimetiza o resultado observado no infravermelho no qual o componente de maior frequência de ν_{CO} em *n*-hexano apresenta o aumento de 18% em acetonitrila. O confôrmero *sp(sin)* pode ser atribuído ao componente de maior frequência de ν_{CO} no infravermelho com exceção do clorofórmio, já que experimentalmente em clorofórmio, foi observado um tripleto.

Figura 10. Histograma dos cálculos em fase condensada do composto **1**.

Em trabalhos anteriores foram observadas ligações de hidrogênio intermoleculares da carbonila com o H do clorofórmio, e a fim de justificar o comportamento anômalo observado experimentalmente em clorofórmio simulou-se essa possível interação.^{56,57} Para tanto, foram efetuados cálculos de PCM em M05-2X dos complexos dos confôrmeros *sp(sin)* e *ac(sin)* com uma única molécula de clorofórmio próxima à carbonila. Esta interação está ilustrada na **Figura 12**, e na **Tabela 4** encontram-se as energias calculadas, as frequências da carbonila, as interações orbitais e os parâmetros da geometria que envolvem as interações dos átomos selecionados nos complexos.

No que se trata dos complexos formados, o confôrmero de maior frequência de ν_{CO} , *sp(sin)* é simétrico, apresentando plano simetria *C_s*, e a aproximação da molécula de clorofórmio ao oxigênio carbonílico por qualquer um dos planos, leva ao mesmo complexo (*complexo 1*). Diferente do complexo formado pelo confôrmero simétrico, o confôrmero de menor frequência de ν_{CO} , *sp(sin)*, pode gerar dois complexos distintos (*complexo 2* e *complexo 3*), nos quais suas frequências calculadas se diferenciam em 4,5 cm⁻¹.

Ainda que as populações relativas dos complexos calculados no vácuo e em clorofórmio (PCM) não tenham apresentado grande precisão, os cálculos de solvatação dos complexos 1, 2 e 3, apresentaram três frequências de carbonila distintas, que concordam com os resultados experimentais de três componentes de banda de ν_{CO} encontradas no IV em clorofórmio (**Tabela 1**) (**Figura 11**).

Ressalta-se que estes resultados não correspondem com as interpretações de Dubis *et al* (ver introdução), nos quais foram atribuídos ao componente de maior frequência do duplete os confôrmeros *s-trans* [tanto o *ac(anti)* quanto o *sp(anti)*] no equilíbrio conformacional *sin/anti* (diedro δ).⁵³ Os resultados presentes nessa tese indicam que, para o composto **1**, os dois componentes da banda de ν_{CO} estão relacionadas com o equilíbrio conformacional *sinperiplanar/antiperiplanar* (diedro α). Este comportamento é similar ao descrito no duplete em *n*-hexano no espectro de IV das α -haloacetofenonas Ph-C(O)CH₂-X (X=F, Cl, Br e I) e também concordam com o resultado de Ducati *et al.* no qual concluiu-se que somente o confôrmero *s-cis* era o estável o suficiente para ser observado a temperatura ambiente.^{45,50}

Figura 11. Histograma que relaciona as populações do componente de menor frequência de *vco* com a soma dos confôrmeros [*ac(sin)* e *ac(anti)*] que são os de menores frequência de *vco* calculadas em fase condensada; e do de maior frequência de *vco* com a soma dos confôrmeros [*sp(sin)* e *sp(anti)*] que são os de maiores frequência de *vco* calculadas em fase condensada

Os resultados experimentais encontrados para os derivados do furano **2-5** em solução também podem ser explicados com base no equilíbrio *sinperiplanar/antiperiplanar*. Os cálculos PCM em *n*-hexano indicam a mesma ordem de estabilidade encontrada em fase gasosa. No entanto, o efeito do solvente afeta as frequências da carbonila dos quatro confôrmeros, em particular, diminui a diferença de frequência entre os dois rotâmeros *anticlinal* (*sin* e *anti*), e da mesma forma acontece entre as duas geometrias *sinperiplanar* (*sin* e *anti*). Nos confôrmeros *anticlinal* a diferença entre as frequência de *ac(sin)* e *ac(anti)* diminui progressivamente assim que a constante dielétrica do meio aumenta, variando de 5,8 cm^{-1} no vácuo a 2,4 cm^{-1} em acetonitrila. Os dois confôrmeros *anticlinal* coalescem em um único componente de banda de menor frequência de carbonila, uma vez que a largura a meia altura (Full Width at Half Maximum - FWHM) dos componentes de banda variam entre 11,7 a 18,3 cm^{-1} (veja **Tabela 1**).

Tabela 3. Energias relativas (kcal mol⁻¹), frequências de ν_{CO} (cm⁻¹) dos compostos **1-5** da Série **I** em fase condensada, calculados em M06-2X/aug-cc-pVTZ usando o modelo de solvatação PCM.

Comp.	X	Y	Z	Conf. ^a	<i>n</i> -C ₆ H ₁₄			CCl ₄			CHCl ₃			CH ₂ Cl ₂			CH ₃ CN		
					<i>E</i> ^b	<i>P</i> ^c	ν	<i>E</i>	<i>P</i>	ν	<i>E</i>	<i>P</i>	ν	<i>E</i>	<i>P</i>	ν	<i>E</i>	<i>P</i>	ν
1	NMe	H	Cl	<i>ac(sin)</i>	0	84	1750,1	0	83	1747,4	0		1735,0	0,00	69	1729,2	0,07	64	1722,0
				<i>sp(sin)</i>	0,58	16	1775,1	0,51	17	1771,9	0,22		1758,7	0,07	31	1751,6	0	36	1743,7
				<i>ac(anti)</i>	5,08	0	1751,9	4,98	0	1748,3	4,62		1735,2	4,41	0	1727,8	4,06	0	1720,0
				<i>sp(anti)</i>	6,21	0	1772,8	5,97	0	1769,5	5,01		1755,2	4,49	0	1755,2	4,29	0	1743,2
2	O	H	Cl	<i>ac(sin)</i>	0,84	15	1793,8	0,83	16	1790,8	0,76	21	1777,9	0,70	23	1770,1	0,63	24	1762,1
				<i>sp(sin)</i>	1,37	3	1813,6	1,26	4	1809,9	0,78	10	1794,6	0,48	16	1785,8	0,18	25	1777,1
				<i>ac(anti)</i>	0,13	51	1792,5	0,20	47	1789,3	0,49	32	1776,9	0,66	24	1770,2	0,81	17	1763,7
				<i>sp(anti)</i>	0	31	1812,4	0	33	1809,9	0	37	1795,9	0	37	1787,8	0	34	1780,0
3	O	H	Br	<i>ac(sin)</i>	0,85	17	1795,0	0,77	19	1791,5	0,41	28	1776,7	0,17	34	1767,6	0	40	1760,4
				<i>sp(sin)</i>	2,07	1	1810,3	1,89	1	1807,7	1,16	4	1791,8	0,72	7	1783,3	1,48	11	1774,4
				<i>ac(anti)</i>	0	72	1790,8	0,00	69	1788,0	0	55	1775,5	0	45	1768,7	0,20	35	1761,9
				<i>sp(anti)</i>	0,73	10	1806,9	0,66	11	1805,0	0,41	14	1791,1	0,27	14	1783,8	0,08	14	1776,4
4	O	Me	Br	<i>ac(sin)</i>	0,70	21	1784,3	0,62	23	1781,6	0,24	34	1764,6	0	40	1754,9	0,25	31	1745,3
				<i>sp(sin)</i>	1,93	1	1805,3	1,77	2	1800,8	1,07	4	1784,9	0,66	7	1775,1	0,49	10	1765,1
				<i>ac(anti)</i>	0	69	1776,7	0	66	1773,4	0	51	1760,4	0	40	1753,1	0	47	1745,8
				<i>sp(anti)</i>	0,81	9	1801,4	0,74	9	1797,7	0,47	11	1783,0	0,33	13	1774,7	0,43	12	1766,3
5	O	NO ₂	Br	<i>ac(sin)</i>	1,61	6	1819,7	1,50	7	1817,1	0,12	13	1806,7	0,65	20	1800,1	0,12	24	1800,1
				<i>sp(sin)</i>	3,10	0	1843,4	2,86	0	1841,7	0,46	2	1829,3	1,20	4	1823,6	0,46	9	1823,2
				<i>ac(anti)</i>	0	84	1813,3	0	82	1811,3	0	70	1804,2	0	59	1800,3	0	42	1805,9
				<i>sp(anti)</i>	0,85	10	1829,2	0,78	11	1827,1	0,20	15	1819,1	0,33	17	1815,0	0,20	15	1819,8

^a Designação dos conformeros. ^b Energias relativas com o ZPE harmônico corrigido. ^c Fração Molar em porcentagem.

Figura 12. Estruturas dos complexos de ligação de hidrogênio entre o 2-(2'-cloroacetil)-pirrol e uma molécula de clorofórmio obtida de cálculos em nível M05-2x/aug-cc-pVDZ: *Complexo 1* [*sp(sin)*...HCCl₃]; *Complexo 2* [*ac(sin)*...HCCl₃]; *Complexo 3* [*ac(sin)*...HCCl₃].

Tabela 4. Energias Relativas (kcal.mol⁻¹), distâncias interatômicas selecionadas (Å), ângulos selecionados (deg), frequências do estiramento da carbonila (cm⁻¹), interações NBO selecionadas (kcal.mol⁻¹) das conformações dos mínimos de energia do 2-(2'-cloroacetil)-1-metilpirrol **1** em nível M05-2x/aug-cc-pVDZ.

Complexos	Fase gasosa			PCM (CHCl ₃)			Cargas NPA		interações NBO			Distância interatômica e ângulo		
	<i>E</i> ^a	<i>P</i> ^b	<i>ν</i> _{CO}	<i>E</i>	<i>P</i>	<i>ν</i> _{CO}	O ₍₁₎	H _(CHCl₃)	n _{O1} →σ _{HC} ^c	n _{O1} →σ _{HC} ^d	π _{CO} →σ _{HC}	O ₍₁₎ ...H ^e	Δl ^{f,g}	∠O...H-C
Complexo 1 ^h	0	69	1771,8	0	74	1764,9	-0,619	0,293	1,92	1,16	0,75	2,19	-0,53	132,6
Complexo 2 ⁱ	0,56	26	1747,3	0,67	23	1737,5	-0,632	0,284	1,97	0,08	2,07	2,20	-0,52	148,3
Complexo 3 ^j	1,55	5	1753,9	1,96	3	1742,0	-0,642	0,296	5,62	0,36	0,06	2,08	-0,64	155,1

^a Energia relativa da transferência de carga da interação O_(CO)...H_(CHCl₃). ^b População relativa em porcentagem. ^c Caráter sp do par de elétrons (n). ^d Caráter p do par de elétrons. ^e Distância interatômica. ^f Diferença entre a distância interatômica e a soma dos raios de van der Waals (ΣrvdW). ^g ΣrvdW = 2,72 Å. ^h Referente a: *sp(sin)*...HCCl₃. ⁱ Referente a: *ac(sin)*...HCCl₃. ^j Referente a: *ac(sin)*...HCCl₃.

Os mesmos argumentos servem para os confômeros *sinperiplanar* (*sin* e *anti*) nos compostos **2-5**. Apesar da grande diferença de frequência calculada para o composto **5**, a largura a meia altura dos componentes de banda de ν_{CO} variam de 17 cm^{-1} no vácuo a 14 cm^{-1} em *n*-hexano, CCl_4 e CHCl_3 . Entretanto, como a abundância relativa correspondente ao confômero *sp(sin)* é por volta de 0 a 2%, não é experimentalmente detectado. A soma das populações relativas calculadas (PCM) dos dois confômeros *anticlinal* diminui em relação a soma das geometrias *sinperiplanar* ao aumentar-se a permissividade do solvente, ou seja, as populações variam de *ca.* 84% em *n*-hexano para *ca.* 65% em acetonitrila. Esta tendência está de acordo com a diminuição do componente de menor frequência do duplete da carbonila observado experimentalmente que varia de *ca.* de 80% em *n*-hexano a 61% em acetonitrila. Adicionalmente, o tripleto na banda do modo de estiramento da carbonila em clorofórmio observada nos compostos **3** e **5** pode ser explicado pela formação de complexos analogamente ao composto **1**.

Portanto, pode-se atribuir nos compostos **2-5** os confômeros *sinperiplanar*, *sp(sin)* e *sp(anti)*, ao componente de maior frequência de carbonila, e ao componente de menor frequência os confômeros *anticlinal ac(sin)* e *ac(anti)*.

4.1.5. Interconversões conformacionais

A superfície de energia potencial (PES) de duas dimensões gerada para a busca conformacional (**Figura 7**) também foi necessária para detectar os seis pontos de sela do composto **2**. Após efetuar-se a otimização dos pontos de sela, eles foram nomeados de *sp1* a *sp6*. Suas energias e geometrias encontram-se na **Tabela 5**. Os diagramas com as interconversões conformacionais do composto **2**, encontram-se na **Figura 14**.

A interconversão do confômero *sin* ao *anti* requer a rotação do ângulo X-C-C=O (diedro δ) através dos pontos de sela de alta energia *ps2* e *ps4* (barreiras de *ca.* 9.0 kcal.mol^{-1}), cujas geometrias são caracterizadas pela falta de conjugação entre o anel aromático e o grupo carbonila

Tabela 5. Energia Relativa (E , kcal.mol⁻¹), momentos de dipolo (μ , D), ângulos diedros selecionados (°)-para as conformações dos pontos de sela de primeira ordem do composto **2** em M05-2x/aug-cc-pVTZ.

Comp.	X	Y	Z	Conf.	E^a	μ	Ângulo diedro ^b	
							α	δ
2	O	H	Cl	<i>ps1</i>	2,82	5,2	53,2	2,4
				<i>ps2</i>	9,22	4,5	-0,4	87,3
				<i>ps3</i>	1,50	4,7	53,0	-179,1
				<i>ps4</i>	9,58	2,5	115,8	86,6
				<i>ps5</i>	3,33	2,7	180	0
				<i>ps6</i>	4,44	2,4	180	180

^a Energia relativa de cada um dos pontos de sela. ^b Veja **Esquema 6**.

Já a interconversão entre os confôrmeros *anticlinal* a *sinperiplanar*, envolve pontos de sela de baixa energia, *ps1* e *ps3* (barreiras por volta de 2,1 kcal.mol⁻¹, no qual o ângulo O=C-C-Z(diedro α) assume a geometria *sinclinal* (ca. 50°)

Os outros pontos de sela, *ps5* e *ps6* (barreiras de ca. 4,1 kcal. mol⁻¹), são planares e transforma os confôrmeros anticlinais em suas imagens espelhadas, nas quais tem as mesmas propriedades das apresentas na **Tabela 2** para os confôrmeros anticlinal. Essas interconversões estão mostradas na PES monodimensional na **Figura 13**.

Figura 13. Superfície de Energia Potencial monodimensional do ângulo diedro α do composto **2**, onde o diedro δ é 0° (linha preta) ou 180° (linha vermelha).

Figura 14. Interconversão dos quatro conformêros do composto **2**. Todos os valores de energia estão em kcal mol^{-1} . $E_{\text{(rel)}}$ indica a energia relativa a estrutura do mínimo de energia *ac(sin)*. ΔE a refere-se à diferença de energia entre dois conformêros. ΔE^* refere-se à diferença de energia entre uma estrutura mínima e a de um ponto de sela.

4.1.5. Interações Orbitales e eletrônicas

A fim de identificar quais interações eletrostáticas contribuem para a estabilização de cada conformero, alguns dados foram selecionados como as cargas da Análise das Populações Naturais (Natural Population Analysis-NPA) (**Tabela 6**) e distâncias interatômicas, e estão apresentados nas **Tabela 7** e **Tabela 8**.

Tabela 6. Cargas NPA (e) dos átomos selecionados das conformações de menor energia dos compostos da Série **I** em M05-2x/aug-cc-pVTZ level.

Comp.	X	Y	Z	Conf.	Cargas NPA					
					O(1)	X(9)	H(12)	H(16/17/18) ^a	Z(4)	H(11/10) ^b
1	NMe	H	Cl	<i>ac(sin)</i>	-0,591	-0,389	0,239	0,235	-0,062	0,256
				<i>sp(sin)</i>	-0,579	-0,388	0,236	0,236	-0,045	0,251
				<i>ac(anti)</i>	-0,571	-0,406	0,252	0,217	-0,571	0,234
				<i>sp(anti)</i>	-0,563	-0,410	0,254	0,219	-0,038	0,243
2	O	H	Cl	<i>ac(sin)</i>	-0,522	-0,394	0,240	---	-0,050	0,238
				<i>sp(sin)</i>	-0,511	-0,392	0,234	---	-0,019	0,233
				<i>ac(anti)</i>	-0,537	-0,420	0,248	---	-0,044	0,235
				<i>sp(anti)</i>	-0,527	-0,428	0,249	---	-0,024	0,238
3	O	H	Br	<i>ac(sin)</i>	-0,523	-0,393	0,238	---	0,008	0,243
				<i>sp(sin)</i>	-0,512	-0,392	0,235	---	0,034	0,239
				<i>ac(anti)</i>	-0,538	-0,422	0,248	---	0,013	0,240
				<i>sp(anti)</i>	-0,528	-0,428	0,250	---	0,029	0,244
4	O	Me	Br	<i>ac(sin)</i>	-0,531	-0,413	0,236	---	0,005	0,243
				<i>sp(sin)</i>	-0,519	-0,411	0,233	---	0,030	0,238
				<i>ac(anti)</i>	-0,545	-0,442	0,247	---	0,010	0,240
				<i>sp(anti)</i>	-0,533	-0,441	0,248	---	0,025	0,243
5	O	NO₂	Br	<i>ac(sin)</i>	-0,495	-0,363	0,248	---	0,021	0,248
				<i>sp(sin)</i>	-0,486	-0,361	0,244	---	0,049	0,240
				<i>ac(anti)</i>	-0,516	-0,390	0,257	---	0,030	0,245
				<i>sp(anti)</i>	-0,506	-0,395	0,259	---	0,043	0,250

^a Refere-se ao átomo de hidrogênio metílico mais próximo aos átomos de O(1) ou H(10 ou 11).

^b Refere-se ao átomo de hidrogênio metílico mais próximo aos átomos de O(1) ou H(16, 17 ou 18).

De modo geral, conformeros podem ser estabilizados ou desestabilizados pela atração ou repulsão eletrônica, respectivamente, entre os átomos separados por distâncias menores do que a soma dos raios de van der Waals (Σr_{vdW}).

Tabela 7. Distâncias interatômicas selecionadas (Å) das conformações dos mínimos de energia do composto **1** da Série **I** em M05-2x/aug-cc-pVTZ.

Comp.	X	Y	Z	Conf.	Distância interatômicas									
					O ₍₁₎ ...N ₍₉₎ ^a	ΔI ^{b,c}	O ₍₁₎ ...H ₍₁₂₎	ΔI ^d	O ₍₁₎ ...Z ₍₄₎	ΔI ^e	O ₍₁₎ ...H _(16/17/18)	ΔI	H _(16/17/18) ...H _(10/11)	ΔI ^f
1	NMe	H	Cl	<i>ac(sin)</i>	2,88	-0,19	>4	---	3,51	0,24	2,61	-0,11	>4	---
				<i>sp(sin)</i>	2,87	-0,20	>4	---	2,91	-0,36	2,60	-0,12	>4	---
				<i>ac(anti)</i>	>4	---	2,68	-0,04	3,53	0,16	>4	---	2,27	-0,13
				<i>sp(anti)</i>	>4	---	2,63	-0,09	2,88	-0,49	>4	---	2,18	-0,22

^a Distâncias interatômicas. ^b Diferença entre a distâncias dos átomos não ligados a uma distância e a soma dos raios de van der Waals ^c ΣrvdW = 3,07 Å (N...O). ^d ΣrvdW = 2,72 Å ^e ΣrvdW = 3,27 Å (Cl...O). ^f ΣrvdW = 2,40 Å (H...H)

Tabela 8. Distâncias interatômicas selecionadas (Å) das conformações dos mínimos de energia dos compostos **2-5** da Série **I** em M05-2x/aug-cc-pVTZ.

Comp.	X	Y	Z	Conf.	Distância interatômicas			
					O ₍₁₎ ...X ₍₉₎ ^a	ΔI ^{b,c}	O ₍₁₎ ...Z ₍₄₎	ΔI ^{d,e}
2	O	H	Cl	<i>ac(sin)</i>	2,75	-0,29	3,59	0,32
				<i>sp(sin)</i>	2,74	-0,30	2,92	-0,35
				<i>ac(anti)</i>	>4	---	3,50	0,23
				<i>sp(anti)</i>	>4	---	2,93	-0,34
3	O	H	Br	<i>ac(sin)</i>	2,74	-0,30	3,63	0,26
				<i>sp(sin)</i>	2,75	-0,29	3,04	-0,33
				<i>ac(anti)</i>	>4	---	3,58	0,21
				<i>sp(anti)</i>	>4	---	3,04	-0,33
4	O	Me	Br	<i>ac(sin)</i>	2,75	-0,29	3,64	0,27
				<i>sp(sin)</i>	2,74	-0,30	3,04	-0,33
				<i>ac(anti)</i>	>4	---	3,58	0,21
				<i>sp(anti)</i>	>4	---	3,03	-0,34
5	O	NO₂	Br	<i>ac(sin)</i>	2,72	-0,32	3,66	0,29
				<i>sp(sin)</i>	2,72	-0,32	3,04	-0,33
				<i>ac(anti)</i>	>4	---	3,57	0,20
				<i>sp(anti)</i>	>4	---	3,05	-0,32

^a Distâncias interatômicas. ^b Diferença entre a distâncias dos átomos não-ligados a uma distância e a soma dos raios de van der Waals (ΣrvdW). ^c ΣrvdW = 3,04 Å (O...O) ^d ΣrvdW = 3,27 Å (Cl...O) ^e 3,37 Å (Br...O).

Nos conformêros *anti* do composto **1**, a repulsão envolve os átomos positivamente carregados dos hidrogênios da metila ligada ao nitrogênio do pirrol (NMe) e o grupo metileno. Já nos conformêros *sin*, ocorre a repulsão entre o oxigênio carbonílico negativamente carregado e o átomo de nitrogênio. Entretanto, os conformêros *sin* são fortemente estabilizados pela interação entre os átomos opostamente carregados $H^{\delta+}_{NMe}$ e $O^{\delta-}_{C=O}$ que se encontram separados por uma distância menor do que a $\Sigma rvdW$. Os dois conformêros *sinperiplanar* são desestabilizados, devido a interação eletrostática dos átomos negativamente carregados de oxigênio (carbonílico) e o cloro. Essas interações, destacadas na **Figura 15**, contribuem para maior estabilidade dos conformêros *sin* em relação aos *anti*, assim como a preferência *anticlinal* sobre a *sinperiplanar*.

Figura 15. Distâncias interatômicas dos conformêros *sinperiplanares*; entre o $Cl^{\delta-}$ e o $O^{\delta-}$ do conformêro *sp(sin)* representando a desestabilização dos conformêros *sp* (a), e o conformêro *sp(anti)* representando a desestabilização dos conformêros *anti* pela repulsão entre os $H^{\delta+}$ de NMe e os $H^{\delta+}$ metilínicos (b).

Para os furano-derivados, a interação curto contato entre $O^{\delta-}_{C=O} \dots O^{\delta-}_{(furano)}$ contribui com a desestabilização dos conformêros *sin* como pode ser visualizado na **Figura 16**. Essas interações e a ausência do átomo de hidrogênio do grupo NMe descrito no composto **1**, justificam a preferência pelos conformêros *anti* nos furano-derivados. Esse comportamento já é conhecido da literaturas.^{51,58} O efeito de campo repulsivo (Repulsive Field Effect) entre os dipolos $C=O \cdots C-Z$ ($Z = Cl$ ou Br), nos compostos **2-5**, é responsável pela menor estabilidade de conformêros *sinperiplanar* (*anti*) e (*sin*) com relação às formas *anticlinal* (*anti*) e (*sin*), respectivamente.²⁰

Figura 16. Confômero *sp(sin)* representando a desestabilização dos confômeros *sinperiplanar* pelas repulsões de interação de contato curto entre $\text{Cl}^{\delta-}\dots\text{O}^{\delta-}$, e entre $\text{O}_{\text{fur}}^{\delta-}\dots\text{O}_{\text{C=O}}^{\delta-}$.

A análise dos orbitais naturais de ligação (natural bond orbital - NBO) foi efetuada para todos os compostos para identificar as interações orbitais relevantes que contribuem na estabilização de cada confômero. Nas **Tabela 9** e **Tabela 10** são apresentadas algumas interações orbitais selecionadas e energias de interação.

O par de elétrons do heteroátomo n_X está deslocalizado entre os orbitais $\pi^*_{\text{C5-C6}}$ e $\pi^*_{\text{C7-C8}}$. Os valores médios da soma das interações $n_X \rightarrow \pi^*_{\text{C5-C6}}$ e $n_X \rightarrow \pi^*_{\text{C7-C8}}$ que possuem o mesmo heteroátomo nessa série, decrescem progressivamente quando o número atômico aumenta, indo de 54,4 kcal mol⁻¹ (X=N) a *ca.de* 38,5 kcal mol⁻¹ (X=O). Nos derivados de tiofenos (X=S) apresentados na tese de Rodrigues, esses valores são de *ca.* de 34,8 kcal. mol⁻¹.

Para os derivados de furano (**2-5**), a soma das duas interações presentes somente nos confômeros *sinperiplanar* os estabilizam levemente na magnitude em média de 0,5 kcal.mol⁻¹ na orientação *sin* e em 1,3 kcal.mol⁻¹ na orientação *anti*. Em contrapartida, a sua soma desempenha um papel relevante no equilíbrio *sin/anti*, favorecendo os confômeros *anti* sobre os *sin* por um valor médio de cerca de 4,6 kcal mol⁻¹.

Tabela 9. Energias de interação NBO selecionadas (kcal. mol⁻¹) para o composto **1** calculado em M05-2X/aug-cc-pVTZ.

Orbitais	X=NMe, Y=H, Z=Cl (1)	
	<i>ac(sin)</i>	<i>sp(sin)</i>
$n_{X9(p)} \rightarrow \pi^*_{C7=C8}$	59,3	58,4
$n_{X9(p)} \rightarrow \pi^*_{C5=C6}$	49,4	50,6
$\pi_{C7=C8} \rightarrow \pi^*_{C5=C6}$	33,1	32,3
$\pi_{C5=C6} \rightarrow \pi^*_{C7=C8}$	25,6	25,2
$\pi_{C5=C6} \rightarrow \pi^*_{C2=O1}$	33,5	30,7
$n_{O1(p)} \rightarrow \sigma^*_{C2-C3}$	25,5	28,4
$n_{O1(p)} \rightarrow \sigma^*_{C2-C5}$	23,1	23,7
$n_{Z4(p)} \rightarrow \pi^*_{C2=O1}$	2,0	---- ^a
$n_{Z4(p)} \rightarrow \sigma^*_{C2-C3}$	5,0	6,9
$n_{Z4(p)} \rightarrow \sigma^*_{C2-C5}$	---	0,7
$\sigma_{C3-Z4} \rightarrow \pi^*_{C2=O1}$	4,6	----
$\pi_{C2-O1} \rightarrow \sigma^*_{C3-Z4}$	3,1	----
$n_{O1(p)} \rightarrow \sigma^*_{C8-X9}$	0,6	0,6
$n_{O1(p)} \rightarrow \sigma^*_{C5-X9}$	----	----
$\sigma_{C3-Z4} \rightarrow \sigma^*_{C2-C5}$	----	2,7
$n_{O1(p)} \rightarrow \sigma^*_{C15-H16}$	0,8	0,9
Σ	265,6	261,1

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

O orbital π_{C5-C6} do anel interage tanto com a carbonila $\pi^*_{C2 \rightarrow O1}$ quanto com o orbital do anel π^*_{C7-C8} . A última interação contribui para a conjugação aromática do anel, junto com a interação $\pi_{C7-C8} \rightarrow \pi^*_{C5-C6}$. A comparação entre as energias de deslocalização indicam que a interação $\pi_{C5-C6} \rightarrow \pi^*_{C2-O1}$ geralmente excedem as interações de $\pi_{C5-C6} \rightarrow \pi^*_{C7-C8}$ por volta de 1 a 10 kcal. mol⁻¹, com a exceção de todos os confôrmers do composto nitro-substituído **5** e do confôrmers *ac(anti)* do composto **4**. Nesses casos a interação $\pi_{C5-C6} \rightarrow \pi^*_{C(7)-C(8)}$ também excedem a interação $\pi_{C7-C8} \rightarrow \pi^*_{C5-C6}$, e favorece a conjugação do anel sobre a deslocalização com a carbonila em grande extensão. Em relação ao equilíbrio *anticlinal/sinperiplanar* dos compostos **2-5** a deslocalização da carbonila, $\pi_{C5-C6} \rightarrow \pi^*_{C2-O1}$, favorece nas orientações *sin* e *anti*, o confôrmere *anticlinal* frente ao *sinperiplanar* em média de 1,7 kcal.mol⁻¹. Analogamente, o efeito das interações do anel $\pi_{C5-C6} \rightarrow \pi^*_{C7-C8}$ e $\pi_{C7-C8} \rightarrow \pi^*_{C5-C6}$ sempre estabilizam os confôrmers *anticlinal* em comparação as formas *sinperiplanar* em menos de 1 kcal.mol⁻¹ nos compostos **1-3** e **5**, e em 4,8 kcal.mol⁻¹ no composto **4**.

Tabela 10. Energias de interação NBO selecionadas (kcal mol⁻¹) para os compostos **2-5** calculado em M05-2X/aug-cc-pVTZ .

Orbitais	X=O, Y=H, Z=Cl (2)				X=O, Y=H, Z=Br(3)				X=O, Y=Me, Z=Br(4)				X=O, Y=NO ₂ , Z=Br (5)			
	<i>ac(sin)</i>	<i>sp(sin)</i>	<i>ac(anti)</i>	<i>sp(anti)</i>	<i>ac(sin)</i>	<i>sp(sin)</i>	<i>ac(anti)</i>	<i>sp(anti)</i>	<i>ac(sin)</i>	<i>sp(sin)</i>	<i>ac(anti)</i>	<i>sp(anti)</i>	<i>ac(sin)</i>	<i>sp(sin)</i>	<i>ac(anti)</i>	<i>sp(anti)</i>
$n_{X9(p)} \rightarrow \pi^*_{C7=C8}$	40,9	40,5	39,1	38,1	40,9	40,5	38,9	34,9	43,7	43,3	41,7	40,6	42,7	42,5	40,7	40,1
$n_{X9(p)} \rightarrow \pi^*_{C5=C6}$	37,1	38,1	35,3	34,9	37,3	38,0	35,2	38,2	35,7	36,4	33,6	33,1	38,2	38,9	36,5	36,2
$\pi_{C7=C8} \rightarrow \pi^*_{C5=C6}$	20,2	24,8	24,9	24,5	20,2	24,9	24,9	24,6	27,0	26,6	18,5	23,4	22,3	22,1	24,2	21,8
$\pi_{C5=C6} \rightarrow \pi^*_{C7=C8}$	25,3	20,0	21,2	21,1	25,2	20,0	21,3	21,1	17,6	17,4	27,6	18,5	22,9	22,6	21,8	24,2
$\pi_{C5=C(6)} \rightarrow \pi^*_{C2=O1}$	26,2	24,3	25,9	24,4	26,1	24,3	25,9	24,5	27,8	25,7	25,4	25,9	21,7	20,3	21,2	20,3
$n_{O1(p)} \rightarrow \sigma^*_{C2-C3}$	26,0	28,9	26,1	28,5	25,7	28,2	25,5	27,8	25,7	28,2	25,3	27,9	25,6	27,9	25,1	27,1
$n_{O1(p)} \rightarrow \sigma^*_{C2-C5}$	26,5	27,3	25,5	25,9	26,8	27,6	25,6	26,1	26,2	27,1	25,3	25,8	28,4	29,9	27,0	27,3
$n_{Z4(p)} \rightarrow \pi^*_{C2=O1}$	1,7	---- ^a	2,4	----	2,0	----	2,5	----	1,9	----	3,7	----	2,1	----	2,9	----
$n_{Z4(p)} \rightarrow \pi^*_{C2-C3}$	5,2	7,0	4,8	6,9	4,0	5,8	3,7	5,7	4,0	5,7	----	5,7	4,1	5,9	3,7	5,8
$n_{Z4(p)} \rightarrow \pi^*_{C2-C5}$	----	0,7	----	0,7	----	0,6	----	0,7	----	0,6	7,2	0,7	----	0,7	----	0,7
$\sigma_{C3-Z4} \rightarrow \pi^*_{C2=O1}$	4,0	----	5,1	----	6,4	----	7,5	----	3,4	----	6,2	----	6,4	----	8,2	----
$\pi_{C2-O1} \rightarrow \sigma^*_{C3-Z4}$	3,2	----	3,1	----	3,5	----	3,3	----	3,5	----	3,4	----	3,4	----	3,2	----
$n_{O1(p)} \rightarrow \sigma^*_{C8-X9}$	0,5	0,5	----	----	0,5	0,5	----	----	0,5	0,5	----	----	0,6	0,6	----	----
$n_{O1(p)} \rightarrow \sigma^*_{C5-X9}$	----	----	1,4	1,6	----	----	1,5	1,6	----	----	----	----	----	----	1,7	1,8
$\sigma_{C3-Z4} \rightarrow \sigma^*_{C2-C5}$	----	2,6	----	----	----	3,2	----	----	----	3,2	----	3,3	----	3,4	----	----
$n_{O1(p)} \rightarrow \sigma^*_{C15-H16}$	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----
Σ	216,8	214,7	214,8	206,6	218,6	213,6	215,8	205,2	217,0	214,7	217,9	204,9	218,4	214,8	216,2	205,3

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

Seguindo os mesmos argumentos do equilíbrio *sin/anti*, a soma das interações do anel $\pi_{C7-C8} \rightarrow \pi^*_{C5-C6}$ e $\pi_{C5-C6} \rightarrow \pi^*_{C7-C8}$ indicam a preferência da forma *anti*, em *ca.* 1,2 kcal.mol⁻¹ a mais, para ambos os confômeros *anticlinal* e *sinperiplanar*, exceto para *sp(sin)* do composto **4**. A deslocalização $\pi_{C5=C6} \rightarrow \pi^*_{C2-O1}$ estabiliza somente a orientação *anti*, em um valor menor do que 1,0 kcal.mol⁻¹, em relação aos confômeros *sp(anti)* nos compostos **2-4**. O efeito geral dessas três interações indicam a preferência para a conformação *anti* (*ca.* 0,7 kcal mol⁻¹), exceto para o composto **4**.

Para os compostos **1-5** a interação de transferência de carga $n_{O1} \rightarrow \sigma^*_{X9-C8}$ estabiliza somente os confômeros *sin* (*ca.* 0,6 kcal.mol⁻¹) enquanto a interação $n_{O1} \rightarrow \sigma^*_{X(9)-C(5)}$ afeta exclusivamente os confômeros *anti* por *ca.* 1,5 kcal.mol⁻¹.

Em relação ao ângulo diedro O₁=C₂-C₃-Z₄, as interações de acoplamento através de ligação $n_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C2-C3}$ e $n_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C2-C5}$ estabilizam quase todos os confômeros *sp(sin, anti)* em mesma extensão (*ca.* 3 kcal.mol⁻¹).

Adicionalmente, os confômeros *sp(sin e anti)* são favorecidos pela interação de transferência de carga $n_{Z4} \rightarrow \sigma^*_{C2-C3}$ de *ca.* 1,9 kcal mol⁻¹. Vale ressaltar que a interação $n_{Z4} \rightarrow \sigma^*_{C2-C5}$, somente afeta os confômeros *sp(sin, anti)* em *ca.* de 0,7 kcal.mol⁻¹. As interações $n_{Z4} \rightarrow \pi^*_{C2-O1}$, $\sigma_{C3-Z4} \rightarrow \pi^*_{C2-O1}$ e $\pi_{C2-O1} \rightarrow \sigma^*_{C3-Z4}$ afetam somente *ac(sin, anti)* (com a soma de *ca.* 12,1 kcal.mol⁻¹), sendo que a diferença de estabilização do *ac(anti)* é maior em *ca.* de 2,2 kcal.mol⁻¹ em relação ao confômero *ac(sin)*. A interação $\sigma_{C3-Z4} \rightarrow \sigma^*_{C2-C5}$ (*ca.* 3,1 kcal.mol⁻¹) ocorre somente nos confômeros *ac(sin)*.

Cabe ressaltar que no composto **1** a interação $n_{O1(p)} \rightarrow \sigma^*_{C15-H16}$ nos confômeros *ac(sin)* e *sp(sin)* os estabilizam em *ca.* 8,5 kcal.mol⁻¹, justificando a estabilidade dos confômeros (*sin*) frente aos (*anti*) (**Figura 17**).

Figura 17. Interação $LP_{O(1)}/\sigma^*_{C(15)-H(16)}$ presente nos conformêros (*sin*) em relação ao diedro δ .

Como pode ser visto nas **Tabela 9 e Tabela 10**, a soma de todas as interações orbitales reproduzem a preferência da forma *anticlinal* sobre a *sinclinal* em todos os compostos, na ordem exata de estabilidade dos conformêros do composto **1**, e os dois conformêros mais estáveis, *ac(anti)* e *ac(sin)*, no composto **4**. Entretanto, nos derivados de furano **2,3** e **5**, as interações orbitales favorecem o conformêros menos estáveis *ac(sin)* e *sp(sin)* às formas mais estáveis *ac(anti)* e *sp(anti)*, indicando que um balanço entre as interações eletrostáticas e orbitales deve governar o equilíbrio conformacional.

4.2. Série II - 2-[2'-(4'- substituído-fenilsulfanil)-acetil]-5-metilfuranos e 2-(2'-substituído-selenil-acetil)-5-metilfuranos

4.2.1. Infravermelho

Na **Tabela 11** estão apresentadas as frequências das bandas do modo de estiramento da carbonila (ν_{CO}) na transição fundamental em solventes de constante dielétrica crescente (*n*-C₆H₁₄, CCl₄, CHCl₃, CH₂Cl₂ e CH₃CN) e na região do primeiro harmônico, em CCl₄, assim como as intensidades relativas de cada componente dos compostos desta série. Devido a baixa solubilidade do composto 2-[2'-(4'- nitro-fenilsulfanil)-acetil]-5-metilfurano (**13**), não foi possível medir o estiramento da carbonila na região fundamental em *n*-C₆H₁₄ e CCl₄, assim como, na região do 1º harmônico em CCl₄.

Na **Figura 18** encontram-se os espectros no IV de ν_{CO} do composto **6** representando os compostos selenilados (**6** e **7**), e na **Figura 19** encontram-se os espectros no IV de ν_{CO} do composto **10** representando os compostos fenilsulfanilados (**8-13**).

Nos compostos **6-12**, em CCl₄, o dubleto de ν_{CO} no harmônico reproduz a intensidade relativa do dubleto de ν_{CO} encontrado no fundamental menos de *ca.* 19 cm⁻¹ que corresponde a duas vezes a anarmonicidade mecânica ($2\chi_e\nu_e$) (**Tabela 11**). Uma vez que o perfil da banda na região fundamental é reproduzido no primeiro harmônico em CCl₄, infere-se a existência de isomeria conformacional nesta série. A presença do dubleto indica a presença de pelo menos dois confôrmers em solução.^{20,54} No caso do composto **13**, que não teve medida em CCl₄ e não foi possível detectar a banda na região do harmônico nos outros solventes utilizados, observando o padrão da série, considerou-se a existência da isomeria conformacional.

O componente de menor frequência é o mais intenso ao longo de toda Série II em todos os solventes em que um dubleto é observado. O efeito do solvente é discreto, menor que 15% nas populações relativas, ou seja, alterando-se o solvente de *n*-hexano ($\epsilon=1,9$)⁵⁹ para acetonitrila ($\epsilon=38$)⁵⁹ não se observa grandes mudanças nas intensidades relativas de cada um dos componentes de bandas ν_{CO} . É observada uma discreta diminuição da intensidade relativa do componente de menor frequência de ν_{CO} com o aumento da polaridade do meio nos compostos sulfanilados. Já nos compostos selenilados, o componente de menor frequência de ν_{CO} desaparece com o aumento da polaridade.

Tabela 11. Frequências (ν , cm^{-1}), Absorbância integrada (B , cm^{-1}) e intensidades relativas dos componentes da banda de estiramento do espectro de infravermelho dos compostos da Série II.

Comp.	Z	Y	$n\text{-C}_6\text{H}_{14}$ ($\epsilon=1,9$)				CCl_4 ($\epsilon=2,2$)				CHCl_3 ($\epsilon=4,8$)				CH_2Cl_2 ($\epsilon=9,1$)				CH_3CN ($\epsilon=38$)			
			ν	P^a	HW^b	B^c	ν	P	HW	B	ν^d	P	HW	B	ν	P	HW	B	ν	P	HW	B
6	SeMe	CH_3	1675	49	13,1	3,30	1671	29	17,6	1,87	3328	16	30,3	0,16	-	-	-	-	-	-	-	-
			1668	51	9,2	3,49	1662	71	12,8	4,67	3306	84	26,7	0,89	1653	100	22,8	9,29	1657	100	18,8	5,85
7	SePh	CH_3	1683	19	14,0	1,09	1682	11	15,3	0,77	3337	13	29,8	0,19	-	-	-	-	-	-	-	-
			1675	81	12,2	4,64	1668	89	15,6	6,15	3316	87	29,1	1,24	1656	100	24,7	9,89	1659	100	19,8	10,46
8	SPhOMe	CH_3	1696	9	11,1	0,15	1689	5	13,4	1,10	3355	13	30,5	0,09	-	-	-	-	1679	15	18,6	1,08
			1683	19	11,8	0,35	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			1678	72	8,8	1,31	1672	95	14,4	23,31	3324	87	29,1	0,62	1664	100	21,4	5,36	1663	85	19,7	6,01
9	SPhMe	CH_3	1696	11	11,5	0,51	1689	7	12,9	0,22	3356	14	30,3	0,21	-	-	-	-	1681	10	17,0	1,04
			1685	11	10,1	0,53	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			1679	78	8,4	3,58	1673	93	14,0	2,87	3326	86	29,6	1,29	1662	100	12,0	26,88	1664	90	20,9	9,70
10	SPh	CH_3	1695	13	13,0	0,79	1688	10	16,1	0,75	3358	18	35,5	0,25	-	-	-	-	1679	16	12,2	17,23
			1685	5	6,7	0,32	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			1679	81	8,9	4,86	1673	90	13,9	6,70	3326	82	29,2	1,16	1663	100	9,3	27,61	1664	84	87,8	20,35
11	SPhCl	CH_3	1693	9	13,8	0,49	1687	13	16,4	0,74	3360	10	34,8	0,27	-	-	-	-	1678	9	17,2	0,84
			1678	91	12,4	4,99	1673	87	13,0	4,95	3326	90	38,5	2,31	1663	100	27	9,87	1665	91	21,0	8,21
12	SPhBr	CH_3	1693	9	12,9	0,54	1689	11	14,3	1,01	3357	22	35,1	0,43	-	-	-	-	1680	12	16,7	1,24
			1678	91	12,6	5,49	1673	89	13,6	7,81	3326	78	31,3	1,53	1664	100	27,7	10,25	1665	88	20,8	9,29
13	SPhNO ₂	H	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1686	27	18,3	2,32	1687	29	15,3	3,15
			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1672	73	19,6	6,11	1674	71	16,2	7,61

ϵ = permissividade relativa, ^a Intensidade relativa de cada componente de estiramento da banda de carbonila expressa em porcentagem da absorbância integrada. ^b Largura à meia altura ^c Absorbância integrada. ^d Primeiro harmônico. ^e Componente não-detectado.

Figura 18. Espectro infravermelho do 2-(2'-metilselenil-acetil)-5-metilfurano (**6**) mostrando a banda do estiramento da carbonila em solventes de polaridade crescente. A linha vermelha é o perfil experimental; a linha azul é o perfil ajustado; as linhas pretas são os componentes de banda.

Figura 19. Espectro infravermelho do 2-(2'-fenilsulfanil-acetil)-5-metilfurano (**10**) mostrando a banda do estiramento da carbonila em solventes de polaridade crescente. A linha vermelha é o perfil experimental; a linha azul é o perfil ajustado; as linhas pretas são os componentes de banda.

Em CCl₄, na Série **II**, os compostos que possuem uma fenila (**7-12**) apresentaram intensidades relativas dos componentes do dubleto muito próximas, mesmo variando o substituinte na posição 4' da fenila. Este comportamento indica que o substituinte fenílico não tem efeito significativo na estabilização de um ou mais confôrmeros presentes no equilíbrio conformacional. Os derivados fenilsulfanilados contendo os para-substituintes: W= OMe(**8**), Me(**9**) e H(**10**) apresentam em *n*-hexano um tripleto, ao surgir um componente de banda de ν_{CO} de frequência intermediária e intensidade relativa intermediária variável.

Nos compostos com grupos retiradores de elétrons (**11,12,13**) em acetonitrila a população relativa do componente de maior frequência é maior (ca. 26%) comparada aos compostos com grupos doadores de elétrons (**8 e 9**) (ca. 11%).

Vale ressaltar que na série estudada foi observado um singlete de ν_{CO} em CHCl₃ para todos os compostos com exceção do *para*-nitro derivado (**13**).

Ao que se refere aos compostos selenilados, no composto **7** o componente de menor frequência da banda de ν_{CO} tem população maior (em média de 24% a mais) se comparado ao composto **6** que não possui a fenila ligada ao selênio.

4.2.2. Equilíbrio Conformacional

A fim de racionalizar o equilíbrio conformacional observado em solução no infravermelho, fez-se uma busca conformacional a partir de dois *scans* duplos relaxados em M06-2x/cc-pVDZ em que se manteve o ângulo diedro δ [O_(fur)-C_(fur)-C=O] fixo, ou seja um scan para o diedro δ em (*sin*) e o outro com diedro δ em (*anti*), e rotacionou-se os diedros α [O=C-C- S(ou Se)] e β [C_(co)-C-S(ou Se)-C] de 0-360° de 20 em 20°. A enumeração dos átomos e atribuição dos ângulos diedros de interesse estão apresentados no **Esquema 7**.

Foram efetuados cálculos teóricos de otimização da geometria de molécula isolada no vácuo das conformações selecionadas dos mínimos de energia da PES. Alguns ângulos diedros foram selecionados e definidos como α [O=C-C- S(ou Se)], β [C_(co)-C-S(ou Se)-C], γ [C-S(ou Se)-C_(Ph)-C_(Ph)] e δ [O_(fur)-C_(fur)-C=O].

Na **Tabela 12** são apresentados os resultados obtidos por cálculos DFT no nível de teoria M06-2X/aug-cc-pVDZ dos compostos da Série **II**.

Esquema 7. Numeração dos átomos e definição dos principais ângulos diedros dos compostos da **Série II**.

Na **Série II** os cálculos de otimização em vácuo resultaram em confôrmeros que podem ser *anticlinal* (*ac*) ou *sinclinal* (*sc*) em relação ao ângulo diedro α , e em relação ao ângulo diedro δ podem ser sinperiplanar (*sin*) ou antiperiplanar (*anti*). No composto **6** dois confôrmeros *anticlinal* foram encontrados e nomeados como *ac(anti)* e *ac(sin)*. Já nos compostos **7** a **13** três confôrmeros foram encontrados e nomeados como *sc(anti)*, *ac(anti)* e *sc(sin)*. Os confôrmeros do composto **6** e do composto **10**, representante dos compostos **8-13**, podem ser visualizados na **Figura 20**. As populações relativas relacionadas a cada confôrmero dos compostos **7** a **13** está graficamente representados na **Figura 21**.

Todos os confôrmeros da **Série III** possuem ângulo α entre 78° e 110°. A diferença dos confôrmeros *sc(anti)* e *ac(anti)* nos compostos **7** a **13** está relacionada a posição dos anéis aromáticos da molécula: em *sc(anti)* os anéis aromáticos são praticamente paralelos (diedro γ com *ca.* 90°), enquanto em *ac(anti)* são quase perpendiculares (diedro γ com *ca.* 20°), e em *sc(sin)* a posição dos anéis aromáticos é semelhante a observada em *sc(anti)*.

Figura 20. Estruturas otimizadas dos conformêros dos compostos **6** e **10** em nível M06-2X/aug-cc-pVDZ

Figura 21. Histograma das populações relativas calculadas dos conformêros dos compostos **7** a **13** otimizados em nível M06-2x/aug-cc-pVDZ

Tabela 12. Energias Relativas (E , kcal mol⁻¹), momentos de dipolo (μ , D), ângulos diedros selecionados ($^\circ$) e frequência de ν_{CO} (ν , cm⁻¹) dos confôrmeros da Série **II** calculados em M06-2x/aug-cc-pVDZ.

Comp.	Z	Y	Conf. ^a	E^b	P^c	μ	ν	Ângulos diedros ^d			
								α	β	γ	δ
6	SeMe	CH ₃	ac(<i>anti</i>)	0	88	2,7	1782,6	94	-6	-	178
			ac(<i>sin</i>)	1,15	12	2,6	1789,8	91	-65	-	-1
7	SePh	CH ₃	sc(<i>anti</i>)	0	94	5,2	1795,3	87	72	90	171
			ac(<i>anti</i>)	2,03	3	3,0	1796,3	106	-91	30	178
			sc(<i>sin</i>)	2,09	3	5,3	1797,2	83	68	85	-6
8	SPhOMe	CH ₃	sc(<i>anti</i>)	0	98	6,3	1792,2	86	70	89	173
			ac(<i>anti</i>)	3,10	0	3,1	1800,6	107	-92	30	177
			sc(<i>sin</i>)	2,40	2	6,4	1802,3	79	56	92	-8
9	SPhMe	CH ₃	sc(<i>anti</i>)	0	97	5,6	1795,3	85	67	89	175
			ac(<i>anti</i>)	2,50	1	2,7	1801,7	109	-86	19	176
			sc(<i>sin</i>)	2,50	2	5,6	1805,1	79	55	91	-8
10	SPh	CH ₃	sc(<i>anti</i>)	0	89	5,3	1794,2	86	70	-90	173
			ac(<i>anti</i>)	1,50	8	3,1	1796,5	110	-84	-164	175
			sc(<i>sin</i>)	2,00	3	5,3	1803,9	79	60	-87	-7
11	SPhCl	CH ₃	sc(<i>anti</i>)	0	97	3,8	1795,2	84	67	89	176
			ac(<i>anti</i>)	2,40	1	5,1	1798,1	108	-86	19	176
			sc(<i>sin</i>)	2,50	2	3,9	1803,1	78	54	91	-9
12	SPhBr	CH ₃	sc(<i>anti</i>)	0	97	3,7	1800,6	84	67	90	176
			ac(<i>anti</i>)	2,40	1	5,1	1790,6	110	-83	17	175
			sc(<i>sin</i>)	2,60	2	3,9	1800,8	79	54	91	-10
13	SPhNO ₂	CH ₃	sc(<i>anti</i>)	0	82	2,2	1795,3	84	68	88	175
			ac(<i>anti</i>)	1,00	15	8,5	1796,7	109	-81	12	176
			sc(<i>sin</i>)	2,10	3	2,8	1799,0	77	54	91	-10

^a Designação dos confôrmeros

^b Energias relativas com o ZPE harmônico corrigido a 298 K.

^c Fração molar em porcentagem.

^d Vide **Esquema 7**.

No composto **6**, o confôrmere *ac(anti)* é o de menor frequência de ν_{CO} e maior população relativa. O momento de dipolo dos confôrmers *ac(anti)* e *ac(sin)* são quase iguais, com valores de 2,7 e 2,6 D respectivamente.

Nos compostos **7-13**, o confôrmere *sc(anti)* possui a maior população relativa, e, com exceção do composto **12**, menor frequência de ν_{CO} . As populações relativas desse confôrmere nos compostos **7-13** são próximas *ca.* 95%. Sendo assim, o efeito do substituinte W na estabilidade destes confôrmers é desprezível.

Os confôrmers *ac(anti)* e *sc(sin)* dos compostos **8 e 9**, possuem frequências de ν_{CO} maiores e muito próximas (*ca.* 1803 cm^{-1}) ambos com populações relativas (entre 0-2%).

Já nos compostos **10 e 11** o confôrmere *ac(anti)* possui frequência próxima a de *sc(anti)* (diferença $\pm 3 \text{ cm}^{-1}$), e *sc(sin)* é o confôrmere de maior frequência. As populações relativas de *ac(anti)* e *sc(sin)* são baixas (entre 2-8%).

No composto **12**, o confôrmere de menor frequência é o *ac(anti)*, enquanto os confôrmers *sc(anti)* e *sc(sin)*, possuem frequências idênticas (1801 cm^{-1}). O confôrmere *sc(anti)* é o mais abundante com população relativa de 97%.

No composto **7 e 13** a frequência dos confôrmers *sc(anti)*, *ac(anti)* e *sc(sin)* são próximas ($\pm 2 \text{ cm}^{-1}$).

Em **7** as populações de *ac(anti)* e *sc(sin)* são de 3%.

No composto **13**, diferente dos demais compostos a população de *ac(anti)* é apreciável *i.e.* 15%. O confôrmere *ac(anti)* do composto **13** é também o confôrmere com maior momento de dipolo da série.

O substituinte **X** não altera os ângulos diedros ao longo da Série **II** nos compostos **7-13**.

4.2.3. Efeito do Solvente

Na **Tabela 13**, encontram-se os resultados obtidos por cálculos otimizados PCM no nível de teoria M06-2X/aug-cc-pVDZ dos compostos da Série **II**.

Em relação aos compostos **7-13**, os cálculos indicam o confômero *sc(anti)* como o mais estável em todos os solventes. Em todos os compostos e solventes da Série **II**, o confômero *sc(anti)* é o de menor frequência e maior população relativa, com exceção do composto **6** que não possui este confômero. À medida que se aumenta a constante dielétrica do solvente, a população relativa do confômero *sc(anti)* apresenta um pequeno decréscimo. O comportamento observado nos dados experimentais para estes compostos, obtidos no infravermelho do componente de menor frequência e maior intensidade, é satisfatoriamente reproduzido pelos cálculos computacionais para confômero *sc(anti)*. Logo, pode-se atribuir o confômero *sc(anti)* ao componente de menor frequência no infravermelho.

O confômero *sc(sin)* apresenta um leve acréscimo na sua população e estabilidade relativa a medida que aumenta-se a constante dielétrica do meio nos compostos **7-13**, comportamento similar com o observado no componente de maior frequência de ν_{CO} e menor população relativa no infravermelho.

Observa-se o aumento de energia relativa do confômero *ac(anti)* a medida que aumenta a constante dielétrica do meio nos compostos **7-12**, chegando-se a populações relativas próximas a zero. O componente de banda ν_{CO} de frequência intermediária que ocorre nos compostos **10-12** em *n*-hexano formando um tripleto, pode ser atribuído ao confômero *ac(anti)* e o seu desaparecimento pode ser relacionado ao aumento de sua energia relativa com aumento da constante dielétrica do meio, uma vez que o sítio de solvatação de *ac(anti)* é menos acessível do que nos outros confômeros, por fazer ligação de hidrogênio com o H *orto*-fenílico, como pode ser visualizado na **Figura 22**.

Figura 22. Diferença do efeito do solvente nos confôrmeros do composto **6**. O oxigênio carbonílico no confôrmero *ac(anti)* é menos solvatado devido a interação de hidrogênio em comparação aos confôrmeros *sc(sin)* e *sc(anti)*.

Já no composto **13**, o confôrmero *ac(anti)* apresenta população relativa praticamente constante com o aumento da constante dielétrica do meio (população média de 15%) e frequências muito próximas ao do confôrmero *sc(sin)*. Ou seja, o componente de banda de ν_{CO} correspondente ao confôrmero *ac(anti)* e *sc(sin)* não pode ser decomposto por conta da sobreposição.

Uma possível justificativa para o singlete de ν_{CO} , observado experimentalmente em CHCl_3 , por volta de 1663 cm^{-1} , *ca.* 16 cm^{-1} a menos comparado ao componente de banda de ν_{CO} de maior frequência em CH_2Cl_2 nos compostos **8-12**, é o fato do clorofórmio poder fazer ligações de hidrogênio com a carbonila, e os confôrmeros *sc(anti)* e *sc(sin)* tem evidentemente um bom acesso ao solvente. O método PCM por ser um modelo de solvatação implícito simplesmente não é capaz de reproduzir esse comportamento.

É importante notar que para o oxigênio carbonílico dos compostos **8-12** a diferença entre as cargas parciais negativas nos confôrmeros *sc(anti)* e *sc(sin)* [vide **Tabela 15** (seção 4.2.4.)] são da ordem de 0,04 e, enquanto no nitro (**13**) a diferença é de apenas 0,008 e. Em decorrência desta diferença de carga parcial, a ligação de hidrogênio entre o clorofórmio e o

oxigênio carbonílico dos compostos **8-12** favorecem a estabilização do conformero *sc(anti)*. Já para o nitro derivado **13**, como as cargas são próximas, ambos os conformeros são estabilizados aproximadamente na mesma extensão.

No composto **6**, os resultados dos cálculos indicam o conformero *ac(anti)* como o componente de menor frequência em todos os solventes. A população de relativa de *ac(anti)* diminui com o aumento da constante dielétrica, este conformero que em *n*-hexano é o mais estável, torna-se o menos estável em acetonitrila. Outro resultado que deve ser destacado é a proximidade das frequências de ν_{CO} dos conformeros *ac(anti)* e *ac(sin)* em CH_2Cl_2 e CH_3CN com diferença de ca. 3 cm^{-1} , indicando que não poderiam ser ajustadas experimentalmente, condizendo com os resultados obtidos no infravermelho em que se observa um singlete de ν_{CO} . No composto **7** também ocorre a sobreposição de bandas dos conformeros *sc(anti)* e *sc(sin)*, nos mesmos solventes, por conta das diferenças das frequências serem menores de 3 cm^{-1} .

Na **Figura 23** estão relacionadas a soma da população relativa calculada dos conformeros que coalescem em um único componente de menor frequência de ν_{CO} com o componente de ν_{CO} de menor frequência encontrado nos dados experimentais do IV, ambos em CCl_4 .

Figura 23. Histograma das populações relativas calculadas em PCM (M06-2x/aug-cc-pVDZ) e experimentais dos componentes de ν_{CO} de menor frequência dos compostos **6** a **12** em CCl_4 .

Portanto, os resultados dos cálculos M06-2X/aug-cc-pVDZ em fase condensada praticamente mimetizaram os resultados experimentais para os compostos da Série **II**.

Tabela 13. Energias relativas (kcal mol⁻¹), frequências de ν_{CO} (cm⁻¹) dos compostos **6-13** da Série **II** em fase condensada, calculados em M06-2X/aug-cc-pVDZ usando o modelo de solvatação PCM.

Comp.	X	Y	Conf. ^a	<i>n</i> -C ₆ H ₁₄			CCl ₄			CHCl ₃			CH ₂ Cl ₂			CH ₃ CN		
				<i>E</i> ^b	<i>P</i> ^c	ν	<i>E</i>	<i>P</i>	ν	<i>E</i>	<i>P</i>	ν	<i>E</i>	<i>P</i>	ν	<i>E</i>	<i>P</i>	ν
6	SeMe	CH ₃	<i>ac(anti)</i>	0	79	1770,9	0	76	1767,9	0	64	1757,8	0	55	1752,0	0,12	45	1746,5
			<i>ac(sin)</i>	0,79	21	1776,5	0,69	24	1773,2	0,32	36	1761,2	0,11	45	1754,4	0,00	55	1747,2
7	SePh	CH ₃	<i>sc(anti)</i>	0	92	1779,1	0	91	1775,0	0	86	1760,3	0	80	1752,1	0,00	76	1744,1
			<i>ac(anti)</i>	2,24	2	1784,2	2,29	2	1781,4	2,48	1	1771,6	2,57	1	1767,1	2,66	1	1761,9
			<i>sc(sin)</i>	1,64	6	1779,5	1,53	7	1775,0	1,11	13	1758,9	0,86	19	1749,3	1,84	23	1742,1
8	SPhOMe	CH ₃	<i>sc(anti)</i>	0	97	1775,6	0	96	1772,0	0	93	1756,6	0	89	1749,6	0,00	84	1741,1
			<i>ac(anti)</i>	3,37	0	1788,5	3,42	0	1785,8	3,64	0	1776,1	4,12	0	1771,2	3,21	0	1765,5
			<i>sc(sin)</i>	2,01	3	1785,6	1,9	4	1780,9	1,5	7	1764,2	1,25	11	1754,7	0,96	16	1745,8
9	SPhMe	CH ₃	<i>sc(anti)</i>	0	96	1778,2	0	96	1777,7	0	93	1764,8	0	91	1757,1	0	86	1749
			<i>ac(anti)</i>	2,76	1	1790,3	2,81	1	1787,2	3,02	1	1787,2	3,23	0	1772,8	3,45	0	1767
			<i>sc(sin)</i>	2,09	3	1791,5	1,99	3	1787,9	1,61	6	1787,9	1,29	9	1769,5	0,98	13	1755
10	SPh	CH ₃	<i>sc(anti)</i>	0	88	1778,9	0	87	1775,4	0	82	1760,8	0	77	1752,9	0	70	1744,9
			<i>ac(anti)</i>	1,65	5	1784,8	1,7	5	1782,0	1,89	4	1771,8	1,99	3	1766,1	2,11	2	1760,3
			<i>sc(sin)</i>	1,54	7	1788,5	1,44	8	1784,6	1,04	14	1769,2	0,79	20	1759,9	0,54	28	1749,8
11	SPhCl	CH ₃	<i>sc(anti)</i>	0	96	1781,7	0	89	1781,7	0	92	1766,3	0	88	1754,5	0	83	1751,7
			<i>ac(anti)</i>	2,51	1	1786,2	2,02	3	1783,4	2,65	1	1773,5	2,71	1	1768,1	2,78	1	1762,7
			<i>sc(sin)</i>	2,06	3	1786,3	1,44	8	1782,2	1,52	7	1769,0	1,25	11	1759,1	0,98	16	1757,8
12	SPhBr	CH ₃	<i>sc(anti)</i>	0	96	1783,3	0	90	1777,1	0	93	1759,5	0	90	1749,3	0	86	1740,1
			<i>ac(anti)</i>	2,67	1	1778,2	2,18	2	1775,2	2,79	1	1764,0	2,85	1	1759,6	2,90	1	1754,9
			<i>sc(sin)</i>	2,07	3	1787,2	1,45	8	1778,9	1,59	6	1762,3	1,36	9	1752,9	1,08	14	1747,3
13	SPhNO ₂	CH ₃	<i>sc(anti)</i>	0	78	1781,4	0	77	1778,2	0	74	1767,5	0	71	1761,0	0	67	1754,0
			<i>ac(anti)</i>	0,88	18	1784,2	0,86	18	1781,8	0,85	18	1771,8	0,86	17	1766,4	0,89	15	1760,9
			<i>sc(sin)</i>	1,75	4	1786,1	1,66	5	1783,3	1,25	9	1776,0	1,02	13	1767,9	0,76	18	1758,7

^a Designação dos confôrmers. ^b Energias relativas com o ZPE harmônico corrigido. ^c Fração Molar em porcentagem.

4.2.4. Interações Orbitales e eletrônicas

Na **Tabela 14** encontram-se as interações orbitales relevantes obtidas via NBO dos confôrmeros *sc(anti)*, *ac(anti)* e *sc(sin)* dos compostos **6-8,10** e **13** da Série **II**.

Na Série **II** as interações orbitales selecionadas que mais estabilizam os compostos são as conjugativas [$n_{O9} \rightarrow \pi^*_{C7=C8}$ (1) *ca.* 42 kcal.mol⁻¹, $n_{O9} \rightarrow \pi^*_{C5=C6}$ (2) *ca.* 34 kcal.mol⁻¹ e $\pi_{C5=C6} \rightarrow \pi^*_{C2=O1}$ (3) *ca.* 25 kcal.mol⁻¹]. É digno de nota que essas interações estabilizam o confôrmero *ac(anti)* em maior extensão do que os confôrmeros *sc(anti)* e *sc(sin)* por *ca.* 4 kcal mol⁻¹.

As interações envolvidas no acoplamento através das ligações do oxigênio carbonílico e os orbitais σ^* dos carbonos adjacentes [$n_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C2-C3}$ (4) e $n_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C2-C5}$ (5)] são de *ca.* 23 kcal.mol⁻¹. A mudança do heteroátomo (S ou Se) ou do substituinte em 4' provoca variações de energia inferiores a 1 kcal.mol⁻¹. Nas interações envolvidas na ressonância do grupo furanoílico [$\pi_{C2=O1} \rightarrow \pi^*_{C5=C6}$ (10) *ca.* 5,5 kcal.mol⁻¹] e nas interações envolvendo os α -calcogênios com a carbonila [$n_{S/Se(4)} \rightarrow \sigma^*_{C2=O1}$ (6), $\sigma_{C3-S/Se4} \rightarrow \pi^*_{C2=O1}$ (7), $\pi_{C2=O1} \rightarrow \sigma^*_{C3-S/Se4}$ (8)], e também a interação $n_{S/Se4} \rightarrow \sigma^*_{C2-C3}$ (9), não se observam grandes variações ao longo dos confôrmeros dos compostos selecionados.

As interações $\sigma_{C3-S/Se4} \rightarrow \pi^*_{C10=C11}$ (11) e $\pi_{C10=C11} \rightarrow \sigma^*_{C3-S/Se4}$ (12) estabilizam em *ca.* 6 kcal.mol⁻¹ os confôrmeros *sinclinal* [*sc(anti)* e *sc(sin)*]. Já os confôrmeros *anticlinal ac(anti)*, incluindo o *ac(sin)* no caso do composto **6**, são estabilizados pela interação $\sigma_{C3-S/Se4} \rightarrow \sigma^*_{C2=O1}$ (20) em *ca.* 0,5 kcal mol⁻¹ para os compostos selenilados (**6** e **7**). Para os compostos sulfanilados o quanto maior o efeito sacador de elétrons do substituinte W, maior é a estabilização do confôrmero, passando de 1,38 kcal mol⁻¹ para o composto **8** (W = OMe) a 2,64 kcal mol⁻¹ para o composto **13** (W=NO₂). A interação orbitalar $\pi_{C2=O1} \rightarrow \sigma^*_{C11-H25}$ (22) ocorre exclusivamente nos confôrmeros *ac(anti)* dos compostos **7-13**, sendo estes estabilizados em *ca.* 0,65 kcal.mol⁻¹.

No que se refere ao ângulo diedro δ , o confôrmero *sinperiplanar*, *sc(sin)*, é estabilizado em *ca.* 5,5 kcal mol⁻¹ pelas interações $n_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C5-C6}$ (13), $\sigma_{C5-C6} \rightarrow \sigma^*_{C2=O1}$ (14), $\sigma_{C2=O1} \rightarrow \sigma^*_{C5-C6}$ (15) e $\sigma_{C3-S/Se4} \rightarrow \sigma^*_{C2-C5}$ (16). Já os confôrmeros *antiperiplanares* [*sc(anti)* e *ac(anti)*] são estabilizados pelas interações $n_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C5-O9}$ (16), $\sigma_{C5-O9} \rightarrow \sigma^*_{C2=O1}$ (17), $\sigma_{C2=O1} \rightarrow \sigma^*_{C5-O9}$ (18), cujos valores médios são de *ca.* 6,5 kcal mol⁻¹.

Tabela 14. Energias de interação NBO selecionadas (kcal mol⁻¹) dos compostos **6-8,10** e **13** da Série **II** em M06-2x/aug-cc-pVDZ.

Orbitais ^a		SeMe (6)		SePh (7)			SPhW								
							W=MeO (8)			W=H (10)			W=NO ₂ (13)		
		<i>ac(anti)</i>	<i>ac(sin)</i>	<i>sc(anti)</i>	<i>ac(anti)</i>	<i>sc(sin)</i>	<i>sc(anti)</i>	<i>ac(anti)</i>	<i>sc(sin)</i>	<i>sc(anti)</i>	<i>ac(anti)</i>	<i>sc(sin)</i>	<i>sc(anti)</i>	<i>ac(anti)</i>	<i>sc(sin)</i>
		<i>E^b</i>	<i>E</i>	<i>E</i>	<i>E</i>	<i>E</i>	<i>E</i>	<i>E</i>	<i>E</i>	<i>E</i>	<i>E</i>	<i>E</i>	<i>E^b</i>	<i>E</i>	<i>E</i>
n _{O9} →π* _{C7-C8}	(1)	41,16	42,83	41,88	41,02	42,94	41,88	43,01	41,28	42,03	42,8	41,31	41,31	42,62	41,16
n _{O9} →π* _{C5-C6}	(2)	34,22	36,62	33,92	33,81	36,06	33,74	36,23	33,95	33,80	36,22	33,95	33,29	35,99	33,6
π _{C5=C6} →π* _{C2=O1}	(3)	25,59	25,59	24,74	25,86	25,41	24,79	25,72	24,90	24,95	25,95	25,18	25,43	27,03	25,43
n _{O1} →σ* _{C2-C3}	(4)	23,14	23,68	24,24	23,13	24,75	24,12	23,29	24,41	24,31	23,41	24,86	24,61	23,74	24,93
n _{O(1)} →σ* _{C2-C5}	(5)	22,88	23,73	22,94	22,77	23,97	22,72	22,77	23,73	22,74	22,61	23,71	22,62	22,4	23,63
n _{S/Se4} →π* _{C2-O1}	(6)	3,59	2,98	2,36	2,91	1,75	2,23	2,93	1,27	2,24	2,55	1,45	1,58	2,47	0,98
n _{S/Se 4} →σ* _{C2-C3}	(7)	3,94	4,11	4,15	4,54	4,19	5,3	5,75	4,39	5,31	6,13	4,81	5,18	5,93	4,00
σ _{C3-S/Se4} →π* _{C2-O1}	(8)	9,73	8,73	8,60	7,72	7,69	6,7	5,92	6,18	6,65	5,36	6,06	6,23	5,2	5,8
π _{C2=O1} →σ* _{C3-S/Se4}	(9)	2,60	2,67	4,94	2,60	2,40	2,53	2,59	2,37	2,52	2,62	2,39	2,54	2,72	2,42
π _{C2=O1} →π* _{C5=C6}	(10)	5,18	6,03	5,23	5,23	6,03	5,29	5,26	5,99	5,33	5,27	6,04	5,29	5,25	5,84
Σp ₁ ^e		172,03	176,97	173,00	169,59	175,19	169,3	173,47	168,47	169,88	172,92	169,76	168,08	173,35	167,79
σ _{C3-S/ Se4} →π* _{C10=C11}	(11)	- ^c	- ^c	2,71	- ^d	2,90	3,19	- ^d	3,1	3,08	- ^d	3,22	3,84	- ^d	4,2
π _{C10=C11} →σ* _{C3-S/Se4}	(12)	- ^c	- ^c	3,06	- ^d	2,86	3,41	- ^d	3,48	3,08	- ^d	3,00	2,56	- ^d	2,64
n _{O1} →σ* _{C5-C6}	(13)	- ^d	0,51	- ^d	- ^d	0,51	- ^d	- ^d	0,52	- ^d	- ^d	0,51	- ^d	- ^d	0,51
σ _{C5-C6} →σ* _{C2-O1}	(14)	- ^d	- ^d	- ^d	- ^d	2,14	- ^d	- ^d	2,2	- ^d	- ^d	0,74	- ^d	- ^d	2,2
σ _{C2-O1} →σ* _{C5-C6}	(15)	- ^d	1,70	- ^d	- ^d	1,75	- ^d	- ^d	1,79	- ^d	- ^d	1,78	- ^d	- ^d	1,8
n _{O1} →σ* _{C5-O9}	(16)	1,53	- ^d	0,75	1,53	- ^d	1,6	1,51	- ^d	1,57	1,5	- ^d	1,58	1,47	- ^d
σ _{C5-O9} →σ* _{C2-O1}	(17)	2,00	- ^d	1,88	2,05	- ^d	1,82	2,05	- ^d	1,89	2,02	- ^d	1,86	2,06	- ^d
σ _{C2-O1} →σ* _{C5-O9}	(18)	2,37	- ^d	2,40	2,32	- ^d	5,21	2,31	- ^d	2,44	2,35	- ^d	2,5	2,36	- ^d
σ _{C3-S/ Se4} →σ* _{C2-C5}	(19)	- ^d	- ^d	- ^d	- ^d	0,51	- ^d	- ^d	0,59	- ^d	- ^d	0,59	- ^d	- ^d	0,63
σ _{C3-S/ Se4} →σ* _{C2-O1}	(20)	0,72	0,56	- ^d	0,57	- ^d	- ^d	1,38	- ^d	- ^d	1,42	- ^d	- ^d	2,64	- ^d
π _{C5=C6} →π* _{C15=C14}	(21)	- ^c	- ^c	0,80	- ^d	- ^d	0,91	- ^d	- ^d	0,82	- ^d	- ^d	0,78	- ^d	- ^d
π _{C2=O1} →σ* _{C11-H25}	(22)	- ^c	- ^c	- ^d	0,65	- ^d	- ^d	0,66	- ^d	- ^d	0,51	- ^d	- ^d	0,85	- ^d
Σp ₂ ^f		6,62	2,57	11,6	7,12	10,67	16,14	7,91	11,68	12,88	7,80	9,84	13,12	9,38	11,98
Σ _{TOTAL}		178,65	179,54	184,60	176,71	185,86	185,44	181,38	180,15	182,76	180,72	179,60	181,2	182,73	179,77

^a Orbitais envolvidos na interações. ^b Ganho energético em decorrência da interação. ^c Interação inexistente ^d Energias menores que 0,5 kcal.mol⁻¹. ^e Somatória das interações (1) a (10). ^f Somatória das interações (11) a (22).

Os confômeros *sc(anti)* possuem uma interação adicional do empilhamento π entre os anéis furanólicos e fenílicos $\pi_{C5=C6} \rightarrow \pi^*_{C15=C14}$ (21) cujo valor médio de estabilização é 0,85 kcal.mol⁻¹.

Para melhor compreender a estabilidade de cada confômero, serão analisadas as cargas parciais e distâncias interatômicas. Na **Tabela 15** são apresentadas as cargas atômicas CHelPG de átomos selecionados, e na **Tabela 16** estão as distâncias interatômicas relevantes e a diferença entre estas e a soma dos correspondentes raios de van der Walls (Δl).

No confômero *sc(anti)* existe uma atração eletrostática entre o átomo de oxigênio furanílico O(9) negativamente carregado (*ca.* -0,16 e) e o átomo C(10) positivamente carregado (*ca.* 0,18 e) [$O^{\delta-}_{(9)} \dots C^{\delta+}_{(10)}$] que se encontram a uma distância *ca.* 3,08 Å, ou seja, 0,12 Å menor que soma dos raios de van der Walls (Σr_{vdW}).

No confômero *ac(anti)*, dos compostos sulfanilados, há a repulsão eletrostática entre os átomos de O(9) furanílico e S/Se(4), ambos negativamente carregados [$O^{\delta-}_{(9)} \dots S/Se^{\delta-}_{(4)}$] (-0,10 e e -0,26 e respectivamente) que se encontram a uma distância *ca.* 3,27 Å, 0,23 Å menor que a Σr_{vdW} . Este mesmo confômero possui um contato curto ($\Delta l \cong -0,4$ Å) entre o O(9) carbonílico negativamente carregado (*ca.* -0,9e) e o H(25) do anel fenílico positivamente carregado (*ca.* 0,13e). A estabilidade maior deste confômero, quando o substituinte 4' é o grupo nitro em relação aos outros substituintes, pode ser justificado pela carga do O(1) que é mais acentuada (maior em *ca.* 0,02e) quando possui este substituinte. No composto **6**, os dois confômeros *anti* possuem uma distância interatômica curta ($\Delta l \cong -0,18$ Å) entre o átomo negativamente carregado do O(1) carbonílico (*ca.* -0,49 e) e o H(25) metílico positivamente carregado (*ca.* 0,08 e).

O confômero *sc(sin)* possui a repulsão eletrostática entre o átomo de O(1) carbonílico e o oxigênio do anel aromático, ambos negativamente carregados [$O^{\delta-}_{(1)} \dots O^{\delta-}_{(9)}$] (*ca.* -0,48e e -0,18e respectivamente) que se encontram em uma distância de *ca.* 2,74 Å, 0,3 Å menor que a Σr_{vdW} . Já o confômero *ac(sin)* presente somente no composto **6**, similarmente, possui um Δl de -0,3 Å entre os átomos negativamente carregados O(1) carbonílico e O(9) furanoílico (-0,484e e -0,173e respectivamente). Estas repulsões justificam a menor estabilidade dos confômeros *sinperiplanares*.

Como a soma das energias de NBO não reproduzem a ordem de estabilidade obtida pelos cálculos DFT, as presentes interações eletrostáticas são necessárias para explicar a ordem de estabilidade dos confômeros.

Tabela 15. Cargas CHelpG (e) dos átomos selecionados dos conformêros da Série **II** em nível M06-2x/aug-cc-pVDZ.

Comp.	Z	Y	Conf.	O(1)	O(9)	S/ Se(4)	C(10)	H(25)
6	SeMe	CH ₃	<i>ac(anti)</i>	-0,504	-0,136	-0,148	-0,168	0,086
			<i>ac(sin)</i>	-0,484	-0,173	-0,171	-0,122	0,082
7	SePh	CH ₃	<i>sc(anti)</i>	-0,525	-0,161	-0,199	0,190	0,044
			<i>ac(anti)</i>	-0,509	-0,062	-0,175	0,117	0,129
			<i>sc(sin)</i>	-0,500	-0,177	-0,179	0,154	0,074
8	SPhOMe	CH ₃	<i>sc(anti)</i>	-0,509	-0,181	-0,274	0,131	0,081
			<i>ac(anti)</i>	-0,506	-0,094	-0,246	0,089	0,144
			<i>sc(sin)</i>	-0,467	-0,191	-0,267	0,141	0,111
9	SPhMe	CH ₃	<i>sc(anti)</i>	-0,508	-0,154	-0,267	0,163	0,083
			<i>ac(anti)</i>	-0,504	-0,074	-0,250	0,127	0,139
			<i>sc(sin)</i>	-0,463	-0,178	-0,276	0,162	0,101
10	SPh	CH ₃	<i>sc(anti)</i>	-0,504	-0,162	-0,288	0,224	0,072
			<i>ac(anti)</i>	-0,498	-0,098	-0,258	0,141	0,133
			<i>sc(sin)</i>	-0,479	-0,18	-0,268	0,066	0,100
11	SPhCl	CH ₃	<i>sc(anti)</i>	-0,505	-0,166	-0,277	0,217	0,094
			<i>ac(anti)</i>	-0,500	-0,100	-0,243	0,143	0,149
			<i>sc(sin)</i>	-0,470	-0,175	-0,269	0,231	0,119
12	SPhBr	CH ₃	<i>sc(anti)</i>	-0,503	-0,164	-0,256	0,205	0,096
			<i>ac(anti)</i>	-0,502	-0,113	-0,246	0,140	0,149
			<i>sc(sin)</i>	-0,473	-0,180	-0,273	0,237	0,115
13	SPhNO ₂	CH ₃	<i>sc(anti)</i>	-0,500	-0,163	-0,246	0,199	0,100
			<i>ac(anti)</i>	-0,492	-0,115	-0,222	0,134	0,149
			<i>sc(sin)</i>	-0,492	-0,199	-0,232	0,176	0,111

Tabela 16. Distâncias interatômicas selecionadas (Å) dos conformeros dos compostos da Série II em nível M06-2x/aug-cc-pVDZ.

Comp.	Z	Y	Conf.	$[\text{O}^{\delta-}_{(9)}\dots\text{C}^{\delta+}_{(10)}]^a$	$\Delta l^{b,c}$	$[\text{O}^{\delta-}_{(9)}\dots\text{S}^{\delta-}/\text{Se}^{\delta-}_{(4)}]^d$	Δl	$[\text{O}^{\delta-}_{(1)}\dots\text{O}^{\delta-}_{(9)}]^e$	Δl	$[\text{O}^{\delta-}_{(1)}\dots\text{H}^{\delta+}_{(25)}]^f$	Δl
6	SeMe	CH ₃	<i>ac(anti)</i>	4,91	- ^g	3,52	-	3,55	-	2,52	-0,20
			<i>ac(sin)</i>	5,14	-	4,71	-	2,74	-0,30	2,55	-0,17
7	SePh	CH ₃	<i>sc(anti)</i>	4,91	-	3,85	-	3,54	-	3,81	-
			<i>ac(anti)</i>	5,02	-	3,37	-0,05	3,54	-	2,32	-0,40
			<i>sc(sin)</i>	4,32	-	4,79	-	2,74	-0,30	3,73	-
8	SPhOMe	CH ₃	<i>sc(anti)</i>	3,07	-0,18	3,78	-	3,55	-	3,64	-
			<i>ac(anti)</i>	4,85	-	3,28	-0,04	3,54	-	2,31	-0,41
			<i>sc(sin)</i>	4,07	-	4,69	-	2,74	-0,30	3,07	-
9	SPhMe	CH ₃	<i>sc(anti)</i>	3,08	-0,17	3,8	-	3,55	-	3,88	-
			<i>ac(anti)</i>	4,79	-	3,28	-0,04	3,54	-	2,31	-0,41
			<i>sc(sin)</i>	4,07	-	4,7	-	2,74	-0,30	3,06	-
10	SPh	CH ₃	<i>sc(anti)</i>	3,09	-0,16	3,77	-	3,54	-	3,62	-
			<i>ac(anti)</i>	4,77	-	3,28	-0,04	3,54	-	2,31	-0,41
			<i>sc(sin)</i>	4,15	-	4,71	-	2,75	-0,29	3,24	-
11	SPhCl	CH ₃	<i>sc(anti)</i>	3,08	-0,17	3,8	-	3,55	-	3,46	-
			<i>ac(anti)</i>	4,8	-	3,29	-0,03	3,54	-	2,29	-0,43
			<i>sc(sin)</i>	4,01	-	4,68	-	2,74	-0,30	2,98	-
12	SPhBr	CH ₃	<i>sc(anti)</i>	3,08	-0,17	3,8	-	3,55	-	3,89	-
			<i>ac(anti)</i>	4,76	-	3,28	-0,04	3,54	-	2,29	-0,43
			<i>sc(sin)</i>	3,97	-	4,66	-	2,74	-0,30	2,99	-
13	SPhNO ₂	CH ₃	<i>sc(anti)</i>	3,87	-	3,82	-	3,55	-	3,51	-
			<i>ac(anti)</i>	4,75	-	3,3	-0,02	3,54	-	2,29	-0,43
			<i>sc(sin)</i>	3,97	-	4,69	-	2,75	-0,29	2,92	-

^a Distâncias interatômicas. ^b Diferença entre a distâncias dos átomos não-ligados e a soma dos raios de van der Waals (ΣrvdW). ^c $\Sigma\text{rvdW} = 3,25 \text{ \AA}$ (C...O) ^d $3,32 \text{ \AA}$ (O...S) para **8-13** ou $3,42 \text{ \AA}$ (O...Se) para **6-7**, ^e $\Sigma\text{rvdW} = 3,04 \text{ \AA}$ (O...O), ^f $\Sigma\text{rvdW} = 2,72 \text{ \AA}$ (O...H), ^g Distância interatômicas maior que a soma dos raios de van der Waals.

4.3. Série III - {2-[2'-(4'- substituídos-fenilsufinil)-acetil]-5-metilfuranos}

4.3.1. Infravermelho

Na **Tabela 17** estão apresentadas as frequências de estiramento das bandas do modo de estiramento da carbonila (ν_{CO}) dos compostos **14-17** na transição fundamental em solventes de constante dielétrica crescente (CCl_4 , $CHCl_3$, CH_2Cl_2 e CH_3CN) e na região do primeiro harmônico, em CCl_4 , assim como as intensidades relativas de cada componente dos compostos desta série. Devido a baixa solubilidade dos 2-[2'-(4'-substituídos-fenilsufinil)-acetil]-5-metilfuranos em $n-C_6H_{14}$ não foi possível obter medidas de ν_{CO} na transição fundamental neste solvente. Não foram feitas medidas no infravermelho para a análise conformacional do composto 2-[2'-(4'-nitro-fenilsufinil)-acetil]-5-metilfurano, pois este é insolúvel em quaisquer solventes usados neste estudo.

Na **Figura 24** encontram-se os espectros no IV de ν_{CO} do composto **16** representando os compostos desta série (**14-17**).

Nos compostos **14-17** em CCl_4 o dubleto de ν_{CO} no primeiro harmônico reproduz a intensidade relativa do dubleto de ν_{CO} encontrado no fundamental, com o dobro de sua frequência menos *ca.* 19 cm^{-1} , que corresponde a duas vezes a anarmonicidade mecânica ($2\chi_e\nu_e$) (**Tabela 17**). Uma vez que o perfil da banda na região fundamental é reproduzido no primeiro harmônico em CCl_4 , infere-se a existência de isomeria conformacional nesta série. A presença do dubleto indica a presença de pelo menos dois confôrmeros em solução.^{20,54}

O componente de menor frequência de ν_{CO} é o mais intenso em CCl_4 , $CHCl_3$, CH_2Cl_2 nos compostos da Série **III**. O efeito do solvente é perceptível nas populações relativas nos derivados desta série, ou seja, alterando-se o solvente de tetracloreto de carbono ($\epsilon=1,9$) para acetonitrila ($\epsilon=38$) a intensidade relativa do componente de banda ν_{CO} de maior frequência aumenta em *ca.* de 25%.

Adicionalmente, o aumento do efeito sacador do substituinte W na posição 4' genericamente provoca um aumento sistemático de *ca.* 6% na intensidade relativa do componente de menor frequência em CCl_4 . Isso indica que, nesta série, o substituinte W influencia no equilíbrio conformacional.

Figura 24. Espectro infravermelho do 2-(2'-fenilsulfinil-acetil)-5-metilfurano (**15**) mostrando a banda do estiramento da carbonila em solventes de polaridade crescente. A linha vermelha é o perfil experimental; a linha azul é o perfil ajustado; as linhas pretas são os componentes de banda.

Tabela 17. Frequências (ν , cm^{-1}), Absorbância integrada (B , cm^{-1}) e intensidades relativas dos componentes da banda do modo de estiramento do espectro de infravermelho dos compostos da Série **III**.

Comp.	W	$\text{CCl}_4(\epsilon=2,2)$								$\text{CHCl}_3(\epsilon=4,8)$				$\text{CH}_2\text{Cl}_2(\epsilon=9,1)$				$\text{CH}_3\text{CN}(\epsilon=38)$			
		ν	P^a	HW^b	B^c	ν^d	P	HW	B	ν	P	HW	B	ν	P	HW	B	ν	P	HW	B
14	MeO	1670	40	19,2	2,17	3332	39	35,9	0,37	1662	47	23,5	4,66	1664	53	23,5	4,66	1663	59	20,2	8,97
		1661	60	16,2	3,26	3306	61	30,7	0,57	1651	53	20,6	5,27	1654	47	20,5	4,10	1657	41	16,8	6,24
15	Me	1673	34	19,2	1,62	3327	30	29,0	0,21	1663	45	22,3	4,91	1666	45	19,3	4,29	1664	53	17,8	8,40
		1663	66	16,6	3,16	3306	70	28,7	0,49	1651	55	20,2	6,08	1654	55	17,4	5,24	1656	47	15,2	7,54
16	H	1674	30	21,7	3,05	3326	34	30,0	0,44	1662	51	25,1	6,78	1664	49	21,6	5,88	1664	51	18,3	6,66
		1663	70	17,8	7,07	3305	66	28,9	0,86	1652	49	21,8	6,45	1655	51	18,6	6,19	1657	49	16,6	6,41
17	Cl	1676	24	20,0	0,80	3328	32	34,5	0,15	1662	47	25,1	5,03	1665	45	20,8	7,63	1664	45	19,1	4,76
		1663	76	18,0	2,56	3306	68	31,3	0,31	1652	53	21,3	5,70	1655	55	18,0	9,24	1657	55	17,7	5,74

ϵ = permissividade relativa, ^a Intensidade relativa de cada componente de estiramento da banda de carbonila expressa em porcentagem da absorbância integrada. ^b Largura à meia altura (Full width at the half maximum -FWHM). ^c Absorbância integrada. ^d Primeiro harmônico

4.3.2. Equilíbrio Conformacional

Fez-se uma busca conformacional a partir de dois *scans* duplos relaxados em M06-2x/cc-pVDZ em que se manteve o ângulo diedro δ [O_(fur)-C_(fur)-C=O] fixo, ou seja um scan para o diedro δ em (*sin*) e o outro com diedro δ em (*anti*), e rotacionou-se os diedros α [O=C-C-S(ou Se)] e θ [C_(co)-C-S=O] de 0-360° de 20 em 20°. A enumeração dos átomos e atribuição dos ângulos diedros de interesse estão apresentados no

Esquema 8.

Para o estudo conformacional foram efetuados cálculos teóricos de otimização de geometria de molécula isolada no vácuo. Os ângulos diedros selecionados para a análise conformacional foram definidos como α (O=C-C-S), β [C_(co)-C-S-C], γ [C-S-C_(Ph)-C_(Ph)], θ [C_(co)-C-S=O] e δ [O_(fur)-C_(fur)-C=O] (**Esquema 8**).

W= OMe (14), Me (15), H (16), Cl (17)

Esquema 8. Numeração dos átomos e definição dos principais ângulos diedros dos compostos da Série **III**.

Na **Tabela 18** são apresentados os resultados obtidos por cálculos DFT no nível de teoria M06-2X/aug-cc-pVDZ dos compostos da Série **III** e foram adicionados os dados obtidos da difração de raios-X dos compostos **15** e **17** que serão discutidos posteriormente.

Tabela 18. Energias relativas (kcal mol⁻¹), populações relativas (%), momentos dipolares (D), frequências de ν_{CO} (cm⁻¹) e ângulos diedros dos compostos da Série **III** calculados no nível de teoria M06-2X/aug-cc-pVDZ (**14-17**) e dados torsionais de **15** e **17** obtidos por Raio-X.

Comp.	W	Conf.	E ^a	P ^b	μ^c	ν_{CO}	Ângulos diedros ^d				
							α	β	γ	θ	δ
14	MeO	<i>sc(anti)</i> ₁	0	95,7	7,49	1785,4	76,0	64,9	90,5	173,1	-177,8
		<i>ac(sin)</i>	2,81	0,8	2,58	1793,7	105,8	-22,5	-74,0	87,4	-2,3
		<i>sc(anti)</i> ₂	1,98	3,4	7,50	1801,4	-86,1	-69,1	-85,4	40,3	-171,5
15	Me	<i>sc(anti)</i> ₁	0	94,9	7,02	1787,2	76,8	63,3	92,8	171,6	-177,6
		<i>ac(sin)</i>	2,48	1,4	2,13	1787,8	104,9	-28,7	-76,5	81,4	0,1
		<i>sc(anti)</i> ₂	1,95	3,5	7,78	1796,9	-86,8	-68,8	-86,0	40,6	-170,8
16	H	<i>sc(anti)</i> ₁	0	88,1	6,56	1779,9	76,3	61,3	95,7	169,7	-176,4
		<i>ac(sin)</i>	1,35	8,9	6,59	1787,2	71,1	58,2	-85,8	166,3	-4,1
		<i>sc(anti)</i> ₂	1,98	3,0	7,47	1798,4	-86,5	-67,3	-88,3	42,2	-172,3
17	Cl	<i>sc(anti)</i> ₁	0	94,3	5,96	1777,5	76,3	62,7	93,5	170,7	-176,6
		<i>ac(sin)</i>	2,03	3,0	4,90	1784,1	72,3	53,6	-83,9	161,8	-9,5
		<i>sc(anti)</i> ₂	2,10	2,1	6,15	1801,4	-86,2	-68,6	-85,9	40,3	-171,3
15	<i>X-ray</i>	<i>sc(sin)</i>	-	-	-	-	-50.6(2)	-176.19(11)	104.81(15)	-66.41(13)	-4.6(2)
17		<i>sc(sin)</i>	-	-	-	-	48.0(2)	179.41(12)	-102.11(16)	69.40(14)	5.6(3)

^a Energia relativa entre os conformêros. ^b Fração molar expressa em porcentagem. ^c Momento dipolar dos conformêros. ^d Em grau, (vide

Esquema 8)

Figura 25. Estruturas otimizadas dos conformêros de **15** em M06-2X/aug-cc-pVDZ

Figura 26. Gráfico das populações relativas calculadas dos conformêros de **14** a **17** otimizados em M06-2x/aug-cc-pVDZ

Três conformêros foram encontrados podendo ser *anticlinal* (*ac*) ou *sinclinal* (*sc*) em relação ao ângulo diedro α , e em relação ao ângulo diedro δ podem ser *sinperiplanar* (*sin*) ou *antiperiplanar* (*anti*). Portanto, os conformêros encontrados da Série **III**, apresentados na **Figura 25**, foram nomeados como $sc(anti)_1$, $ac(sin)$ e $sc(anti)_2$. As populações relativas relacionadas a cada conformêro dos compostos **14** a **17** estão graficamente representadas na **Figura 26**.

Os cálculos computacionais indicaram o conformêro $sc(anti)_1$ como o de menor frequência de ν_{CO} e maior população relativa (ca. 90%). Ambos os conformêros, $sc(anti)_2$ e $ac(sin)$, possuem populações relativas menores e frequências de ν_{CO} maiores em relação ao $sc(anti)_1$, sendo o conformêro $sc(anti)_2$ o de maior frequência, em todos compostos da Série **III**. Nos compostos **14** (W=MeO) e **15** (W=Me) a conformação $sc(anti)_2$ é a segunda mais estável (ca. 3,4 %), enquanto para os compostos **16** (W=H) e **17** (W=Cl) a conformação $ac(sin)$, com populações de 8,9% e 3,4% respectivamente, é a segunda mais estável.

Em todas as conformações estáveis, a semelhança dessas estruturas está no ângulo diedro γ de ca. 90° ou ca. -90° o que mantém os anéis aromáticos da molécula quase paralelos. A diferença dos conformêros $sc(anti)_1$ e $sc(anti)_2$ está relacionado principalmente ao ângulo θ : quando este é ca. 40° [$sc(anti)_2$] o oxigênio sulfinílico O(26) fica paralelo ao oxigênio carbonílico O(1). O conformêro $ac(sin)$, possui o ângulo diedro θ com valores muito próximos ao do $sc(anti)_1$, onde o oxigênios O(1) e O(26) estão distantes um do outro.

Em relação ao momento dipolar, o conformêro $ac(sin)$ é o que possui o menor valor (ca. 2 D), enquanto os conformêros *anti*, $sc(anti)_1$ e $sc(anti)_2$, possuem momento dipolar muito próximos de 7 D.

4.3.3. Efeito do Solvente

Somente os dados calculados dos conformêros isolados no vácuo não foram suficientes para se descrever o que foi observado experimentalmente, para tanto, foram necessários os cálculos de solvatação PCM em nível M06-2X/aug-cc-pVDZ, e os dados obtidos estão tabelados na **Tabela 19**.

Os cálculos de solvatação indicaram o conformêro $sc(anti)_1$ como o mais estável nos solventes CCl₄, CHCl₃ e CH₂Cl₂ ao longo de toda Série **III**. Em CH₃CN, o conformêro mais estável é o $sc(anti)_2$. Em relação ao conformêro $ac(sin)$, este possui energia relativa

demasiadamente alta ($E_{\text{Rel}} \geq 2,47 \text{ kcal.mol}^{-1}$) para possuir populações relativas apreciáveis, exceto para o composto **16**. O conformero $sc(anti)_2$ é o de maior frequência, e a medida que constante dielétrica do meio foi aumentada, a sua população relativa aumenta, ou seja, ao mudar o solvente menos polar (CCl_4) para o mais polar (CH_3CN), a população de $sc(anti)_2$ teve o acréscimo de ca. 50%. Embora os resultados dos cálculos de PCM superestimem a estabilização do conformero $sc(anti)_2$ com o aumento da constante dielétrica do meio, a tendência é a mesma observada experimentalmente. Portanto, pode-se atribuir o conformero $sc(anti)_2$ ao componente de maior frequência no infravermelho.

Por conta da instabilidade de $ac(sin)$, o conformero $sc(anti)_1$ pode ser atribuído ao componente de menor frequência de ν_{CO} na Série **III**, com exceção do composto **16** ($\text{W}=\text{Cl}$), uma vez que o conformero $ac(sin)$ no composto **16** é estável (população ca. 20%). É importante notar que nos solventes CHCl_3 , CH_2Cl_2 e CH_3CN as frequências de $ac(sin)$ e $sc(anti)_1$ são muito próximas, de menos de 2 cm^{-1} , o que indicam que seus componentes de banda de ν_{CO} não poderiam ser resolvidos. Apesar da diferença de quase 5 cm^{-1} dos conformeros $ac(sin)$ e $sc(anti)_1$ em CCl_4 , ou seja, seria observado um tripleto de ν_{CO} , considera-se que em CCl_4 a frequência do conformero $ac(sin)$ foi superestimada.

Tabela 19. Energias relativas (kcal mol⁻¹), populações relativas (%), frequências de ν_{CO} (cm⁻¹) dos compostos da Série **III** em fase condensada, calculados em M06-2X/aug-cc-pVDZ usando o modelo de solvatação PCM.

Comp.	W	Conf. ^a	Gas			CCl ₄			CHCl ₃			CH ₂ Cl ₂			CH ₃ CN		
			<i>E</i> ^b	<i>P</i> ^c	ν ^d	<i>E</i>	<i>P</i>	ν	<i>E</i>	<i>P</i>	ν	<i>E</i>	<i>P</i>	ν	<i>E</i>	<i>P</i>	ν
14	MeO	<i>sc(anti)</i> ₁	0	95,7	1785,4	0	90	1769,4	0	76	1757,5	0	62	1750,5	0,24	43	1743,1
		<i>ac(sin)</i>	2,81	0,8	1793,7	2,90	1	1771,4	2,72	1	1754,9	2,54	1	1747,9	2,49	1	1739,6
		<i>sc(anti)</i> ₂	1,98	3,4	1801,4	1,34	9	1782,7	0,71	23	1769,5	0,30	37	1762,4	0	56	1754,2
15	Me	<i>sc(anti)</i> ₁	0	94,9	1787,2	0	89	1769,4	0	73	1754,7	0	57	1747,8	0,30	37	1740,6
		<i>ac(sin)</i>	2,48	1,4	1787,8	2,55	1	1772,8	2,47	1	1762,7	2,35	1	1756,1	2,49	1	1737,7
		<i>sc(anti)</i> ₂	1,95	3,5	1796,9	1,27	10	1777,5	0,61	26	1763,0	0,18	42	1754,5	0	62	1745,8
16	H	<i>sc(anti)</i> ₁	0	88,1	1779,9	0,00	76	1766,5	0	59	1757,0	0	45	1751,6	0,32	30	1746,3
		<i>ac(sin)</i>	1,35	8,9	1787,2	0,94	16	1771,0	0,62	21	1758,3	0,43	22	1750,6	0,54	20	1742,6
		<i>sc(anti)</i> ₂	1,98	3,0	1798,4	1,33	8	1784,5	0,65	20	1772,6	0,20	33	1765,4	0	50	1757,3
17	Cl	<i>sc(anti)</i> ₁	0	94,3	1777,5	0	90	1763,0	0	76	1753,1	0	59	1747,8	0,31	37	1742,6
		<i>ac(sin)</i>	2,03	3,0	1784,1	2,86	1	1772,4	2,79	1	1762,6	2,34	1	1744,9	2,72	1	1737,4
		<i>sc(anti)</i> ₂	2,10	2,1	1801,4	1,39	9	1784,9	0,69	23	1762,9	0,22	40	1754,5	0	62	1746,2

^a designação dos confômeros. ^b Energias relativas com o ZPE harmônico corrigido. ^c Fração Molar em porcentagem.

4.3.4. Interações Orbitales e eletrônicas

Com o intuito de compreender os fatores que estabilizam os diferentes conformêros, foram selecionadas algumas interações orbitales através de cálculos de NBO. Nas **Tabela 20** e **Tabela 21** encontram-se estas interações orbitales para os compostos **14- 17** da **Série III**.

Na **Série III** as interações orbitales selecionadas que mais estabilizam os compostos são as conjugativas [$n_{O9} \rightarrow \pi^*_{C7=C8}$ (1) *ca.* 41 kcal.mol⁻¹, $n_{O9} \rightarrow \pi^*_{C5=C6}$ (2) *ca.* 34 kcal.mol⁻¹ e $\pi_{C5=C6} \rightarrow \pi^*_{C2=O1}$ (3) *ca.* 25 kcal.mol⁻¹].

As interações orbitales envolvidas no acoplamento através das ligações do oxigênio carbonílico e as ligações adjacentes são, $n_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C2-C3}$ (1) e $n_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C2-C5}$ (2), possuem energia de *ca.* 27 kcal.mol⁻¹ nos conformêros *ac(sin)* e *sc(anti)*₂, e de *ca.* 25 kcal.mol⁻¹ o conformêro *sc(anti)*₂. As interações que envolvem a ressonância do anel heterocíclico e a carbonila, $\pi_{C2=O1} \rightarrow \pi^*_{C5=C6}$ (11) *ca.* 5,5 kcal.mol⁻¹ são próximas. Já a interação $\pi_{C5=C6} \rightarrow \pi^*_{C2=O1}$ (12) difere entre os conformêros em cerca de ± 5 kcal.mol⁻¹, sendo o conformêro *ac(sin)* o que possui maior energia de estabilização em todos os compostos (*ca.* 30 kcal.mol⁻¹) e o *sc(anti)*₂ o menos estabilizado. (*ca.* 24 kcal.mol⁻¹)

As interações orbitales envolvidas no acoplamento através das ligações do oxigênio sulfínico e os orbitais adjacentes [$n_{O26} \rightarrow \sigma^*_{S4-C3}$ (3) e $n_{O1} \rightarrow \sigma^*_{S4-C10}$ (4)] estabilizam significativamente os conformêros. Para cada composto, a energia destas interações variam em *ca.* de 2 kcal mol⁻¹ entre os conformêros, sendo o conformêro *sc(anti)*₂ o de maior energia de estabilização. É importante notar que as interações $n_{O26} \rightarrow \sigma^*_{S4-C3}$ (3) e $n_{O1} \rightarrow \sigma^*_{S4-C10}$ (4) em cada conformêro são influenciadas pelo substituinte em 4', ou seja, as energias de interação dos conformêros de **14** (W=MeO) são maiores que as dos conformêros de **16**, que por sua vez, são maiores que as dos conformêros de **17**.

As interações envolvendo o enxofre com a carbonila [$\sigma_{C3-S4} \rightarrow \pi^*_{C2=O1}$ (9) e $\pi_{C2=O1} \rightarrow \sigma^*_{C3-S4}$ (10)] estabilizam os conformêros *sc(anti)*₂ em *ca.* 10 kcal.mol⁻¹, enquanto os conformêros *sc(anti)*₁ e *ac(sin)* são estabilizados em *ca.* de 9 kcal.mol⁻¹ e 8 kcal.mol⁻¹, respectivamente.

As interações que envolvem o enxofre e aos átomos adjacentes são $n_{S4} \rightarrow \pi^*_{C10-C11}$ (5), $\sigma_{C3-S4} \rightarrow \pi^*_{C10-C11}$ (6), $n_{S4} \rightarrow \sigma^*_{C10-C11}$ (7), e $\pi_{C10-C11} \rightarrow \sigma^*_{C3-S4}$ (8) estabilizam os conformêros

$sc(anti)_1$ e $sc(anti)_2$ em *ca.* 11 kcal.mol⁻¹, enquanto que o $ac(anti)$ é estabilizado em *ca.* 10 kcal.mol⁻¹.

Os confôrmers *sinclinal*, [$sc(anti)_1$ e $sc(anti)_2$] possuem as interações orbitais $n_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C5-O9}$ (13), $\sigma_{C5-O9} \rightarrow \sigma^*_{C2-O1}$ (14), e $\sigma_{C2-O1} \rightarrow \sigma^*_{C5-O9}$ (15) que os estabilizam em *ca.* 2,5 kcal mol⁻¹ cada uma, em decorrência do ângulo α . Já o conformero *anticlinal* $ac(sin)$ é estabilizado pela interação $\sigma_{C2-O1} \rightarrow \sigma^*_{C3-S4}$ (21) em *ca.* 1,8 kcal mol⁻¹.

As interações orbitais $n_{S4} \rightarrow \sigma^*_{C2-C3}$ (16), $n_{S4} \rightarrow \pi^*_{C2=O1}$ (17), $\pi_{C2=O1} \rightarrow \sigma^*_{C11-H25}$ (18) estão presentes apenas nos confôrmers $ac(sin)$ e $sc(anti)_2$. A interação $n_{S4} \rightarrow \sigma^*_{C2-C3}$ (16) é *ca.* de 2,3 kcal mol⁻¹ para os compostos **14** e **16** enquanto esse valor é de *ca.* 1,22 kcal mol⁻¹ para o composto **17**. As outras interações (17 e 18) estabilizam esses confôrmers em menor extensão, *i.e.* *ca.* 0,7 kcal mol⁻¹.

Os confôrmers $sc(anti)_1$ possuem as interações $\sigma_{S4-O26} \rightarrow \sigma^*_{C2-C3}$ (19), $\sigma_{C3-S4} \rightarrow \sigma^*_{C2-C5}$ (20), $\sigma_{C2-C3} \rightarrow \sigma^*_{S4-O26}$ (22) e $n_{O26} \rightarrow \sigma^*_{C2-C3}$ (23) onde cada interação o estabiliza em menos de 1 kcal mol⁻¹. Apenas no composto **16** o conformero $ac(sin)$ possui a interação $\sigma_{S4-O26} \rightarrow \sigma^*_{C2-C3}$ (19).

Considerando somente o somatório das interações orbitais (13) a (23) é possível notar que os menores valores são do conformero *anticlinal*, $ac(sin)$, concordando com os resultados anteriores dele ser o menos estável da Série **III**; e que os confôrmers *sinclinais*, [$sc(anti)_1$, e $sc(anti)_2$] possuem valores de somatório bem próximos.

Ainda na **Tabela 21**, encontram-se as interações de empilhamento π - π entre os orbitais dos dois anéis aromáticos presentes. Todos os confôrmers são estabilizados entre 0,56 e 0,91 kcal mol⁻¹ por estas interações entre carbonos furânicos com os carbonos fenílicos [(24) a (28)], com exceção dos confôrmers $sc(anti)_1$ e $ac(sin)$ em W=H. Adicionalmente pela interação dos carbonos do anel fenila com a carbonila $\pi_{C(10)=C(15)} \rightarrow \pi^*_{C(2)=O(1)}$ (29) (*ca.* 1,3 kcal mol⁻¹).

Ainda há as interações entre o π ligante do anel fenilílico e a metila do anel heteroaromático $\pi_{C(Ph)=C(Ph)} \rightarrow \sigma^*_{C16-H16a}$ que estabilizam os confôrmers *sinclinais* dos compostos **16** e **17**. É digno de nota que, a interação $\pi_{C10=C11} \rightarrow \sigma^*_{C3-H19}$ ocorre em todos os confôrmers do composto **16**, estabilizando-os em *ca.* 0,6 kcal mol⁻¹.

Tabela 20. Energias de NBO (kcal.mol⁻¹) dos confôrmers dos compostos **14-17** da Série **III** em M06-2x/aug-cc-pVDZ.

Orbitais ^a		W= MeO(14)			W = Me(15)			W=H(16)			W=Cl(17)		
		<i>sc(anti)₁</i>	<i>ac(sin)</i>	<i>sc(anti)₂</i>	<i>sc(anti)₁</i>	<i>ac(sin)</i>	<i>sc(anti)₂</i>	<i>sc(anti)₁</i>	<i>ac(sin)</i>	<i>sc(anti)₂</i>	<i>sc(anti)₁</i>	<i>ac(sin)</i>	<i>sc(anti)₂</i>
		<i>E^b</i>	<i>E</i>	<i>E</i>	<i>E^b</i>	<i>E</i>	<i>E</i>	<i>E</i>	<i>E</i>	<i>E</i>	<i>E</i>	<i>E</i>	<i>E</i>
n _{O9} →π* _{C7-C8}	(1)	42,34	43,38	41,50	42,23	41,33	41,33	42,15	42,84	41,24	38,04	39,84	36,91
n _{O9} →π* _{C5-C6}	(2)	33,94	35,02	33,71	33,83	33,65	33,65	33,73	35,97	33,62	30,56	31,97	30,24
π _{C5=C6} →π* _{C2=O1}	(3)	26,04	29,18	23,94	26,17	29,29	24,00	26,57	26,78	24,44	29,70	31,82	25,80
n _{O1} →σ* _{C2-C3}	(4)	23,4	24,57	24,66	23,55	24,77	24,86	22,16	23,83	25,02	21,17	22,11	23,04
n _{O1} →σ* _{C2-C5}	(5)	22,17	22,73	22,73	22,16	22,74	22,76	23,8	23,23	22,69	19,68	20,34	20,61
n _{O26} →σ* _{S4-C3}	(6)	18,13	20,16	21,6	17,71	19,90	20,97	17,37	16,77	20,29	10,21	10,35	12,65
n _{O26} →σ* _{S4-C10}	(7)	12,54	10,97	12,62	13,10	11,52	13,22	13,54	14,11	13,89	8,67	8,00	8,7
n _{S4} →π* _{C10=C11}	(8)	0,76	1,56	0,83	0,88	1,63	0,98	1,15	0,90	1,03	0,86	1,47	0,99
σ _{C3-S4} →π* _{C10=C11}	(9)	3,58	2,36	3,34	3,54	2,76	3,18	3,37	3,32	3,02	3,31	2,16	2,98
n _{S4} →σ* _{C10-C11}	(10)	4,24	3,32	4,32	4,05	3,46	- ^c	3,96	3,98	4,25	3,12	2,31	3,14
π _{C10=C11} →σ* _{C3-S4}	(11)	3,13	3,67	3,48	2,73	4,00	2,86	2,68	2,60	2,77	2,52	3,34	3,10
σ _{C3-S4} →π* _{C2-O1}	(12)	6,51	5,23	6,98	6,42	5,09	6,90	6,23	6,16	6,74	7,22	6,32	7,53
π _{C2=O1} →σ* _{C3-S4}	(13)	2,57	3,61	3,17	2,62	3,66	3,16	2,61	2,41	3,17	3,11	4,14	3,96
π _{C2=O1} →π* _{C5=C6}	(14)	5,31	5,91	5,56	5,29	5,95	5,54	5,29	5,93	5,57	5,85	6,11	5,98
π _{C5=C6} →π* _{C2=O1}	(15)	26,04	29,18	23,94	26,17	29,29	24,00	26,57	26,78	24,44	29,70	31,82	25,8
Σ _{(1) a (15)}		230,70	240,85	232,38	230,45	239,04	227,41	231,18	235,61	232,18	213,72	222,10	211,43

Tabela 21. Continuação

Orbitais ^a		W= MeO(14)			W=Me(15)			W=H(16)			W=Cl(17)		
		<i>sc(anti)</i> ₁	<i>ac(sin)</i>	<i>sc(anti)</i> ₂	<i>sc(anti)</i> ₁	<i>ac(sin)</i>	<i>sc(anti)</i> ₂	<i>sc(anti)</i> ₁	<i>ac(sin)</i>	<i>sc(anti)</i> ₂	<i>sc(anti)</i> ₁	<i>ac(sin)</i>	<i>sc(anti)</i> ₂
		E ^b	E	E	E ^b	E	E	E	E	E	E	E	E
$n_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C5-O9}$	(16)	1,55	- ^c	1,54	1,53	- ^c	1,51	1,48	- ^c	1,51	1,55	- ^c	1,46
$\sigma_{C5-O9} \rightarrow \sigma^*_{C2-O1}$	(17)	1,87	- ^c	1,74	1,91	- ^c	1,78	2,01	- ^c	1,83	2,29	- ^c	2,13
$\sigma_{C2-O1} \rightarrow \sigma^*_{C5-O9}$	(18)	2,58	- ^c	2,58	2,53	- ^c	2,52	2,43	- ^c	2,5	2,87	- ^c	2,70
$n_{S4} \rightarrow \sigma^*_{C2-C3}$	(19)	- ^c	2,2	2,23	- ^c	2,11	2,25	- ^c	2,32	2,32	- ^c	1,05	1,40
$n_{S4} \rightarrow \pi^*_{C2=O1}$	(20)	- ^c	0,64	0,66	- ^c	0,66	0,67	- ^c	- ^c	0,67	- ^c	- ^c	0,51
$n_{O26} \rightarrow \sigma^*_{C11-H25}$	(21)	- ^c	0,86	0,54	- ^c	- ^c	0,53	- ^c	- ^c	0,54	- ^c	- ^c	0,88
$\sigma_{S4-O26} \rightarrow \sigma^*_{C2-C3}$	(22)	0,93	- ^c	- ^c	0,94	- ^c	- ^c	0,95	0,89	- ^c	1,07	- ^c	- ^c
$\sigma_{C3-S4} \rightarrow \sigma^*_{C2-C5}$	(23)	0,77	- ^c	- ^c	2,53	- ^c	- ^c	0,74	-	- ^c	0,71	- ^c	- ^c
$\sigma_{C2-O1} \rightarrow \sigma^*_{C5-C6}$	(24)	- ^c	1,72	- ^c	- ^c	1,74	- ^c	- ^c	1,81	- ^c	- ^c	1,86	- ^c
$\sigma_{C2-C3} \rightarrow \sigma^*_{S4-O26}$	(25)	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c
$n_{O26} \rightarrow \sigma^*_{C2-C3}$	(26)	1,01	- ^c	- ^c	0,99	- ^c	- ^c	0,96	- ^c	- ^c	0,77	- ^c	- ^c
$\Sigma p_{(16)} \text{ a } (26)$		9,63	5,42	9,29	11,33	4,51	9,26	9,47	5,55	10,28	10,05	3,97	10,16
$\pi_{C5=C6} \rightarrow \pi^*_{C10=C15}$	(27)	0,80	- ^c	0,79	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	0,53	0,69
$\pi_{C10=C15} \rightarrow \pi^*_{C5=C6}$	(28)	0,84	- ^c	0,89	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	0,74
$\pi_{C5=C6} \rightarrow \pi^*_{C10=C11}$	(29)	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	0,81	- ^c	- ^c	- ^c
$\pi_{C5-C6} \rightarrow \pi^*_{C14=C15}$	(30)	- ^c	0,69	- ^c	0,56	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	0,56	0,91	- ^c
$\pi_{C5-C6} \rightarrow \pi^*_{C11=C12}$	(31)	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	0,83	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c
$\pi_{C(10)=C15} \rightarrow \pi^*_{C2=O1}$	(32)	- ^c	1,14	- ^c	- ^c	1,49	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	1,50	- ^c
$n_{O26} \rightarrow \sigma^*_{C6-H18}$	(33)	- ^c	0,86	- ^c	- ^c	1,03	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	0,63	- ^c
$\pi_{C11=C12} \rightarrow \sigma^*_{C16-H16a}$	(34)	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	0,69	- ^c	- ^c
$\pi_{C12=C13} \rightarrow \sigma^*_{C16-H16a}$	(35)	- ^c	- ^c	- ^c	0,79	- ^c	- ^c	0,75	- ^c	1,05	- ^c	- ^c	- ^c
$\pi_{C13=C14} \rightarrow \sigma^*_{C16-H16a}$	(36)	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	0,93	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c
$\pi_{C10=C11} \rightarrow \sigma^*_{C3-H19}$	(37)	- ^c	- ^c	- ^c	0,66	- ^c	- ^c	0,58	0,65	0,54	- ^c	- ^c	- ^c
$\Sigma p_{(27)} \text{ a } (37)$		1,64	2,69	1,68	2,01	2,52	1,76	1,33	0,65	2,40	1,25	3,57	1,43
$\Sigma_{TOTAL(1)} \text{ a } (37)$		241,97	248,96	243,35	243,79	246,07	238,43	241,98	241,81	244,86	225,02	229,64	223,02

^a Orbitais envolvidos na interações. ^b Ganho energético em decorrência da interação. ^c Energias menores que 0,5 kcal.mol⁻¹

Na **Tabela 22** são apresentadas as cargas atômicas CHelpG de átomos selecionados, e na **Tabela 23** estão as distâncias interatômicas relevantes e a diferença entre tais distâncias e a soma dos correspondentes raios de *van der Walls* (Δl).

Os conformêros $sc(anti)_1$ e $sc(anti)_2$ possuem a atração eletrostática entre o átomo de oxigênio furanílico O(9) negativamente carregado (*ca.* -0,18 e) e o átomo C(10) positivamente carregado [$O^{\delta-}_{(9)}...C^{\delta+}_{(10)}$] que se encontram a uma distância *ca.* 3,1 Å *i.e.*, 0,14 Å menor que $\Sigma rvdW$.

Já o conformêro $ac(sin)$ possui uma repulsão eletrostática entre os átomos de oxigênio carbonílico e furanico, ambos negativamente carregados [$O^{\delta-}(1)...O^{\delta-}(9)$] (*ca.* -0,46e e -0,19e respectivamente) que se encontram a uma distância de *ca.* 2,74 Å, ou seja, 0,3 Å menor que a soma dos raios de *van der Walls* ($\Sigma rvdW$). Em decorrência do ângulo δ nesta conformação, o átomo de oxigênio sulfínico negativamente carregado O(26) (*ca.* -0,4 e) encontra-se em uma distância de *ca.* de 2,4 Å do átomo de H(18) positivamente carregado (*ca.* 0,17e) do furano, logo, a uma distância de *ca.* 0,3 Å menor do que a $\Sigma rvdW$.

Tabela 22. Cargas CHelpG (e) dos átomos selecionados dos conformêros da Série **III** em nível M06-2x/aug-cc-pVDZ

Comp.	W	Conf. ^a	O(1)	O(9)	O(26)	S(4)	C(10)	H(18)	H(25)
14	MeO	$sc(anti)_1$	-0,502	-0,199	-0,464	0,203	0,101	0,144	0,129
		$ac(sin)$	-0,467	-0,194	-0,352	0,116	0,070	0,173	0,097
		$sc(anti)_2$	-0,473	-0,181	-0,417	0,142	0,044	0,143	0,094
15	Me	$sc(anti)_1$	-0,497	-0,187	-0,461	0,197	0,117	0,136	0,101
		$ac(sin)$	-0,473	-0,191	-0,440	0,114	0,105	0,171	0,084
		$sc(anti)_2$	-0,469	-0,178	-0,415	0,126	0,131	0,141	0,094
16	H	$sc(anti)_1$	-0,492	-0,172	-0,452	0,170	0,175	0,140	0,118
		$ac(sin)$	-0,481	-0,180	-0,457	0,222	0,122	0,141	0,110
		$sc(anti)_2$	-0,468	-0,165	-0,419	0,121	0,173	0,134	0,098
17	Cl	$sc(anti)_1$	-0,507	-0,187	-0,489	0,180	0,182	0,137	0,157
		$ac(sin)$	-0,447	-0,198	-0,473	0,102	0,141	0,189	0,120
		$sc(anti)_2$	-0,462	-0,212	0,439	0,103	0,193	0,112	0,145

Todos os confômeros possuem um contato curto entre o oxigênio sulfinílico e o átomo de hidrogênio 26. A distância média entre estes átomos é *ca.* 0,3 Å menor do que a Σ_{rvdW} .

Os confômeros $sc(anti)_1$ e $sc(anti)_2$, em toda série, são estabilizados pela interação atrativa de curto contato entre o O(1) carbonílico e o S(4) [$O^{\delta-}_{(1)} \dots S^{\delta+}_{(4)}$] que se encontram a uma distância muito próxima a Σ_{rvdW} . Somente em **16** (W=H), por conta da geometria de $ac(sin)$ ser diferente dos confômeros $ac(sin)$ da série, há a interação atrativa de $S^{\delta+}_{(4)} \dots O^{\delta-}_{(1)}$ que se encontram a uma distância de 3,26 Å, 0,06 Å menor que Σ_{rvdW} , estabilizando-o (**Figura 27**).

Apesar do confômero $sc(anti)_2$ ser estabilizado pela interação $S^{\delta+}_{(4)} \dots O^{\delta-}_{(1)}$, ele é desestabilizado pela repulsão eletrostática entre os átomos de oxigênio carbonílico e sulfinílico, ambos negativamente carregados [$O^{\delta-}_{(1)} \dots O^{\delta-}_{(26)}$] que se encontram a uma distância próxima a Σ_{rvdW} . O confômero $sc(anti)_2$, de maior frequência de ν_{CO} calculada pode ser atribuído ao componente de banda de ν_{CO} de frequência mais alta, pois devido a este efeito de Campo Repulsivo, a ordem de ligação aumenta, assim como sua alta frequência de estiramento pode ser justificada.

De forma geral, as interações de contato curto sugerem uma maior estabilidade para os confômeros $sc(anti)_1$ e $sc(anti)_2$ em relação ao confômero $ac(sin)$.

Figura 27. Distâncias em Å que em azul indicam as interações atrativas e em vermelho as repulsivas do composto **15**.

Tabela 23. Distâncias interatômicas selecionadas (Å) dos confômeros dos compostos da Série **III** em nível M06-2x/aug-cc-pVDZ.

Comp.	W	Conf. ^a	O ₍₁₎ ...S ₍₄₎ ^a	Δl^b	O ₍₉₎ ...C ₍₁₀₎	Δl	O ₍₁₎ ...O ₍₉₎	Δl	O ₍₁₎ ...O ₍₂₆₎	Δl	O ₍₂₆₎ ...H ₍₁₈₎	Δl	O ₍₂₆₎ ...H ₍₂₅₎	Δl
14	MeO	<i>sc(anti)</i> ₁	3,31	-0,01	3,13	-0,09	- ^g	- ^c	4,65	-	-	-	2,45	-0,27
		<i>ac(sin)</i>	3,66	+0,34	- ^d	-	2,76	-0,28	4,59	-	2,38	-0,34	2,42	-0,3
		<i>sc(anti)</i> ₂	3,41	+0,10	3,07	-0,15	-	-	3,12	+0,08	-	-	2,46	-0,26
15	Me	<i>sc(anti)</i> ₁	3,34	+0,02	3,12	-0,1	-	-	4,70	-	-	-	2,43	-0,29
		<i>ac(sin)</i>	3,65	+0,33	-	-	2,75	-0,29	4,52	-	2,35	-0,37	2,42	-0,3
		<i>sc(anti)</i> ₂	3,42	+0,1	3,05	-0,17	-	-	3,13	+0,09	-	-	2,45	-0,27
16	H	<i>sc(anti)</i> ₁	3,34	+0,02	3,12	-0,1	-	-	4,67	-	-	-	2,43	-0,29
		<i>ac(sin)</i>	3,26	-0,06	-	-	2,74	-0,3	4,62	-	2,41	-0,31	2,41	-0,31
		<i>sc(anti)</i> ₂	3,42	+0,1	3,04	-0,18	-	-	3,13	+0,09	-	-	2,45	-0,27
17	Cl	<i>sc(anti)</i> ₁	3,36	+0,04	3,09	-0,13	-	-	4,63	-	-	-	2,32	-0,4
		<i>ac(sin)</i>	3,65	+0,32	-	-	2,8	-0,24	4,73	-	2,47	-0,25	2,3	-0,42
		<i>sc(anti)</i> ₂	3,48	+0,1	3,02	-0,2	-	-	3,12	+0,08	-	-	2,31	-0,41
15	<i>X-ray</i>	<i>sc(sin)</i>	2,992(2)	-0,33	-	-	2,744(2)	-0,30	-	-	-	-	2,52	-0,20
17		<i>sc(sin)</i>	2,975(2)	-0,34	-	-	2,737(2)	-0,30	-	-	-	-	2,54	-0,18
	$\Sigma v d W r^b$		3,32		3,22		3,04		3,04		2,72		2,72	

^a Distâncias interatômicas. ^b Diferença entre a distâncias dos átomos não-ligados e a soma dos raios de van der Waals ($\Sigma v d W$). ^c distância interatômicas maior que a soma dos raios de van der Waals.

4.3.4. Estrutura Cristalina

Foi possível determinar por difração de raios-X a geometria adotada no estado sólido dos compostos **15** e **17**

Constata-se que a conformação adotada pelo composto no estado sólido dos compostos **15** e **17** difere dos confôrmeros obtidos em nível M06-2x/aug-cc-pVDZ, como pode ser visualizado na **Figura 28**. No estado sólido, os anéis aromáticos estão afastados, impedindo a ocorrência das interações intramoleculares de empilhamento π previamente discutidas. A conformação no estado sólido destes compostos, nomeada de *sc(sin)* possui o ângulo diedro α *sinclinal* (*sc*) com *ca.* $|50^\circ|$ e o ângulo diedro δ *sinperiplanar* com *ca.* $|5^\circ|$ (**Tabela 18**).

Figura 28. Visão ORTEP da estrutura cristalina da S-2-[2'-(4'- metil-fenilsufinil)-acetil]-5-metilfurano (**15**) e da S-2-[2'-(4'-cloro-fenilsufinil)-acetil]-5-metilfurano (**15**)

Na **Tabela 24** estão descritas as interações intermoleculares que ocorrem nos cristais para os compostos **15** e **17**. Os confôrmeros encontrados no cristal possuem o ângulo δ em *sinperiplanar*, de tal forma que as mesmas interações repulsivas que ocorrem no confôrmero *sc(sin)* devem ocorrer nas celas unitárias (**Tabela 22** e **Tabela 23**). Embora a repulsão deva desestabilizar o sistema, o alinhamento dos dipolos de ambos os átomos de oxigênios, maximizam a interação intermolecular $O^{\delta-}_{(1B)} \dots H^{\delta+}_{(21A)}$, presente em ambos os compostos.

Tabela 24. Contatos intermoleculares curtos dos compostos **15** e **17** da Série **III** no estado sólido.

A	H	B	H...B	A...B	A-H...B	Operação de simetria
15						
C ₍₁₄₎	H ₍₂₂₎	Cg ₁ ^a	2,78	3,529(2)	138	2-x, 1-y, 2-z
C ₍₁₆₎	H _(16B)	O ₍₂₆₎	2,57	3,425(3)	149	3/2-x, -1/2+y, 3/2-z
C ₍₆₎	H ₍₁₈₎	O ₍₁₎	2,54	3,288(2)	137	x, 1+y, z
C ₍₁₅₎	H ₍₂₁₎	O ₍₁₎	2,49	3,357(2)	156	2-x, -y, 2-z
17						
C ₍₁₄₎	H ₂₂	Cg ₁ ^a	2,71	3,440(2)	136	1-x, -y, 1-z
C ₍₁₃₎	Cl ₂₃	Cg ₂ ^b	-	4,541(2)	99,84(7)	x, -1+y, z
C ₍₁₆₎	H _{16A}	O ₍₂₆₎	2,56	3,439(3)	152	3/2-x, 1/2+y, 3/2-z
C ₍₁₅₎	H ₂₁	O ₍₁₎	2,50	3,351(3)	152	1-x, 1-y, 1-z

a O₍₉₎-C₍₅₎-C₍₆₎-C₍₇₎-C₍₈₎ (furano).

b C₍₁₀₎-C₍₁₁₎-C₍₁₂₎-C₍₁₃₎-C₍₁₄₎-C₍₁₅₎ (fenila).

Na **Figura 29** e na **Tabela 24**, é possível identificar as interações intermoleculares existentes em **15** entre o hidrogênio meta da fenila C₍₁₄₎-H₍₂₂₎ com o centro do anel heteroaromático (Cg₁) formando dímeros centrossimétricos que por sua vez estão ligados por uma ligação centrossimétrica entre o hidrogênio orto da fenila C₍₁₅₎-H₍₂₁₎ com o oxigênio carbonílico O₍₁₎.

Já para **17**, **Figura 30** e **Tabela 24**, observa-se dímeros centrosimétricos pela interação entre o hidrogênio meta da fenila C₍₁₅₎-H₍₂₁₎ com o oxigênio carbonílico O₍₁₎ que por sua vez cada uma das moléculas do dímero se conecta com dímeros adjacentes mediante a interação do cloro para-fenílico C₍₁₃₎-Cl₍₂₃₎ com o centro do furano (Cg₂).

Figura 29. Representação dos dímeros centrossimétricos $C_{(14)}-H_{(22)}\dots Cg_1$ que por sua vez estão ligados por uma ligação centrossimétrica $C_{(15)}-H_{(21)}\dots O_{(1)}$ da S-2-[2'-(4'- metil-fenilsufinil)-acetil]-5-metilfurano (**15**).

Figura 30. As moléculas se unem em dímeros centrosimétricos pela interação $C_{(15)}-H_{(21)}\dots O_{(1)}$ que por sua vez cada uma das moléculas do dímero se conecta com dímeros adjacentes mediante a interação $C_{(13)}-Cl_{(23)}\dots Cg_2$.

Cumprе ressaltar que, no estado sólido, as interações de empilhamento π que ocorriam entre os dois anéis aromáticos de uma mesma molécula em solução ou em fase gasosa, passam a ocorrer entre moléculas vizinhas. Essas interações são responsáveis por manter os anéis aromáticos afastados e devem promover um ganho energético significativo para a estrutura cristalina.

5. CONCLUSÕES

De modo geral, os cálculos teóricos corroboraram com os resultados obtidos experimentalmente em todas as séries.

Nas séries estudadas as interações de natureza eletrostática foram determinantes no equilíbrio conformacional, uma vez que a somatória das energias das interações orbitales deram resultados muito próximos entre os confôrmeros.

As conformações mais estáveis nos compostos furânicos em todos os compostos e solventes apresentados nessa tese apresentaram ângulo diedro δ $[O_{(fur)}-C-C=O]$ *antiperiplanar*.

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1. Instrumentos utilizados

A identificação dos compostos intermediários e produtos finais **4** e **6-17** foi possível por meio de espectros de ressonância magnética nuclear (RMN), obtidos em um espectrômetro Varian Gemini 200 operando a 200 MHz (1H) e nos aparelhos Bruker DPX300 operando a 300 MHz (1H).

Os compostos sintetizados puros e inéditos foram caracterizados por espectroscopia de RMN nos aparelhos Bruker DPX300 operando a 75 MHz (13C), Bruker DPX300 operando a 300 MHz (1H) e Bruker DRX500 operando a 500 MHz (1H), e análise elementar no aparelho CHN 2400 Perkin-Elmer. Os intervalos de fusão dos compostos foram obtidos em um aparelho Büchi Melting Point B-540 sem correção.

Todas as amostras para análise de RMN foram preparadas com clorofórmio deuterado (CDCl₃), e o pico de absorção do tetrametilsilano foi usado como referência.

As purificações dos compostos foram feitas por cromatografia em coluna flash utilizando a sílica-gel Kieselgel Acros de 0,035-0,070 µm de granulação com diâmetro de poro de em média 6 nm. A quantidade de sílica e os eluentes utilizados são descritos em cada caso.

A difração de raio-x foi realizado no difratômetro Bruker APEXII CCD com radiação MoK α em 293 K. Os experimentos foram realizados em colaboração com o Prof. Julio Zukerman-Schepector, da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar).

As medidas no infravermelho foram obtidas no espectrofotômetro FT-IR Michelson Bomem – Modelo MB100 com resolução de 1,0 cm⁻¹, em um intervalo de número de onda de 4000 a 400 cm⁻¹. Foram usados os solventes espectroscópicos n-hexano, tetracloreto de carbono, diclorometano, clorofórmio e acetonitrila para preparar soluções de concentração de 0,01M. As medidas foram feitas a temperatura de 25°C em uma cela de NaCl de 1 mm de caminho óptico para registrar a banda de estiramento da carbonila na transição fundamental e uma cela de quartzo de 1,0 cm de caminho óptico para o primeiro harmônico em tetracloreto de carbono. O tratamento das bandas de infravermelho via ajuste de curva (*curve fitting*) foi efetuado no programa Grams/4.04.

MÉTODO EXPERIMENTAL

Esquema 9. Fluxograma da rotina empregada na parte experimental

6.2. Cálculos Teóricos

Os cálculos teóricos foram realizados no programas Gaussian 09 revisão D.01 (Linux). A representação gráfica das conformações mais estáveis foi por meio do programa GaussView 4.1 (Windows).^{60,61} Os cálculos foram executados em três máquinas de 8 processadores de 1,86 GHz cada e 16 GB de RAM na estação de trabalho (Carpa) deste grupo de pesquisa, e no Cluster Aguiá do High Performance Computing USP. O **Esquema 10** apresenta a rotina de cálculo empregada.

Esquema 10. Fluxograma resumindo as rotinas de cálculo empregadas

6.2.1. Cálculos Teóricos da Série I

Escolheu-se o funcional M05-2X, pois apresentou resultados praticamente iguais aos obtidos usando-se o funcional M06-2X, com a diferença que o custo computacional usando-se M06-2X foi muito maior.

Os cálculos de busca conformacional de SCAN em nível M05-2X/aug-cc-pVDZ para obtenção das conformações mais estáveis por meio dos mínimos de energias local e global foram feitos girando os ângulos diedros α (O=C-C-Br) e δ (X-C-C=O) de 0° a 180°, com o passo de 10° para obter a superfície de energia potencial.

As geometrias selecionadas foram otimizadas pelo método DFT M05-2x/ aug-cc-pVTZ, e suas frequências foram calculadas. Usando-se a distribuição de Boltzmann das energias, calcularam-se as populações relativas dos confôrmeros. Escolheu-se otimizar as geometrias com a base aug-cc-pVTZ pois apresentou resultados mais próximos do experimental do que usando-se a base aug-cc-pVDZ.³⁰

Efetuaram-se os cálculos de solvatação otimizados utilizando-se o modelo PCM (polarizable continuum model). Os confôrmeros solvatados tiveram suas frequências calculadas e usando-se a distribuição de Boltzmann das energias calcularam-se as populações relativas dos confôrmeros.

Fez-se os cálculos de Orbitais Naturais de Ligação “Natural Bond Orbital” (NBO) pelo mesmo método descrito anteriormente. As cargas dos átomos utilizadas foram as cargas NPA (natural population analysis) pela boa descrição dos resultados.

6.2.2. Cálculos Teóricos da Série II

O funcional escolhida para os cálculos computacionais das Séries **II** foi a M06-2X com a base aug-cc-pVDZ.²³

Para selecionar as geometrias efetuou-se um SCAN em nível M06-2x/cc-pVDZ dos ângulos diedros α (O=C-C-S) e β [(O)C-C-S-C(Ph)] de 0° a 360, em passos de 20° para obter a superfície de energia potencial.

Os mínimos locais e global encontrados foram otimizados com as funcionais M06-2X utilizando a base aug-cc-pVDZ para a obtenção das energias (a partir da distribuição de

Boltzmann das energias), e frequências das geometrias selecionadas. Eliminaram-se as geometrias duplicadas e as com populações relativa de 0%.

Efetuararam-se os cálculos de otimização e frequência em fase condensada empregando o método PCM no mesmo nível de teoria anterior. Por fim efetuaram-se os cálculos de Orbitais Naturais de Ligação “Natural Bond Orbital” (NBO) e cargas CHelpG foram obtidas para as geometrias selecionadas.⁴¹

Crterios de seleo das metodologias de cculos Srie II

Para escolher a metodologia de cculo da Srie II foi necessrio fazer um estudo comparativo entre funcionais. O composto utilizado para este estudo comparativo foi o 2-(2'-fenilsufenil-acetil)-5-metilfurano (**10**).

Escolheu-se para o estudo comparativo o funcional B3LYP porque na ltima dcada ele foi amplamente utilizado para estudos computacionais de compostos orgnicos.^{62,63}

A outro funcional escolhida para o estudo comparativo foi a M06-2X, pois em estudos computacionais comparativos entre diferentes funcionais, o funcional M06-2X apresentou bom desempenho frente outras funcionais para interaes de van der Waals, principalmente em casos de empilhamento π - π . Portanto, uma vez que o composto **10** apresenta dois anis aromticos, sensato utilizar o funcional M06-2X.^{22,23,25}

Foi escolhida a base aug-cc-pVDZ pelo mesmo motivo descrito na Srie I.

Os cculos de solvatao foram necessrios na anlise do comportamento dos confrmeros em fase condensada ao comparar as bandas analiticamente resolvidas no infravermelho, coletados em solventes de constante dieltrica crescente, com os dados tericos. Escolheu-se os mtodos SMD (*Solvation Model based on Density*) e PCM (*Polarizable Continuum model*), ambos mtodos de solvatao implcita amplamente utilizados.^{34,64,65}

Estudo comparativo

Efetou-se um scan duplo em nvel M06-2x/cc-pVDZ girando os ngulos diedros α (O=C-C-S) e β [(O)C-C-S-C(Ph)] de 0 a 360 de 20 em 20 de cada uma das geometrias com o diedro δ sin (0) e em anti (180) para obter uma superfcie de energia potencial. As

conformações mais estáveis foram obtidas por meio dos mínimos de energias local e global da superfície de energia potencial.

O gráfico de superfície gerado da busca conformacional com scan usando o método M06-2X/cc-pVDZ (**Figura 31**) apresenta oito mínimos de energia. Ao verificar, esses oito mínimos descrevem quatro pares de imagens espelhadas, logo, pode-se dizer que foram encontradas quatro possíveis conformações estáveis, sendo *anticlinal* (*ac*) ou *sinclinal* (*sc*) em relação ao ângulo diedro α (O=C-C-S), e em relação ao ângulo diedro δ (O-C-C=O) sinperiplanar (*sin*) ou antiperiplanar (*anti*) (**Figura 32**)(**Esquema 7**) i.e. *sc(anti)*, *ac(anti)*, *sc(sin)* e *ac(sin)*.

As possíveis conformações estáveis foram otimizadas em B3LYP/aug-cc-pVDZ e em M06-2X/aug-cc-pVDZ. As energias, as populações relativas, as frequências de ν_{CO} , os momentos de dipolo e as geometrias obtidas pelos cálculos no vácuo em B3LYP/aug-cc-pVDZ e em M06-2X/aug-cc-pVDZ estão representados na **Tabela 25**.

Os cálculos em fase gasosa usando o funcional B3LYP indicaram a existência de quatro confôrmeros, *sc(anti)* (ν_{CO} 1711 cm^{-1}) com população relativa de 5%, *ac(anti)* (ν_{CO} 1710 cm^{-1}) com população relativa de 83%, *sc(sin)* (ν_{CO} 1715 cm^{-1}) com população relativa de 2%, e *ac(sin)* (ν_{CO} 1714 cm^{-1}) com população relativa de 10%.

Usando-se o funcional M06-2X constatou-se a existência três conformações estáveis: *sc(anti)* (ν_{CO} 1794 cm^{-1}) com população relativa de 89%, *ac(anti)* (ν_{CO} 1796 cm^{-1}) com população relativa de 8% e *sc(sin)* (ν_{CO} 1804 cm^{-1}) com população relativa de 3%. O confôrmero *ac(sin)* (ν_{CO} 1797 cm^{-1}) possui alta energia relativa e por tanto não foi abordado nas discussões (Sessão 4.2).

Em fase gasosa, as funcionais B3LYP e M06-2X apresentaram resultados distintos. Enquanto o resultado do funcional B3LYP mostrou a conformação *ac(anti)* como sendo a mais estável, os resultados do funcional M06-2X apresentou a conformação *sc(anti)* como sendo a mais estável.

Figura 31. Gráfico de superfície da energia das conformações *anti* (a) e *sin* (b), relacionado ao ângulo diedro δ , em função da rotação dos ângulos diedros α e β em M06-2X/cc-pVDZ.

Figura 32. Conformações *sc(anti)*, *ac(anti)*, *sc(sin)* e *ac(sin)* do composto **6** em M06-2X/cc-pVDZ.

Tabela 25. Energias (kcal.mol⁻¹), populações relativas (%), momentos dipolares (D), frequências de ν_{CO} (cm⁻¹) e ângulos diedros de **10** calculados em B3LYP/aug-cc-pVDZ e em M06-2X/aug-cc-pVDZ em fase gasosa

Método	conformero	E^a	P^b	ν_{CO}^c	μ^d	Ângulos diedros ^e			
						α	β	γ	δ
B3LYP	<i>sc(anti)</i>	1,6	5	1711	5,6	85	88	71	174
	<i>ac(anti)</i>	0,0	83	1710	3,5	104	-87	22	176
	<i>sc(sin)</i>	2,4	2	1715	5,6	89	98	63	-2
	<i>ac(sin)</i>	1,3	10	1714	3,4	99	-91	28	-2
M06-2X	<i>sc(anti)</i>	0,0	89	1794	5,3	86	70	-90	173
	<i>ac(anti)</i>	1,5	8	1796	3,1	110	-84	-164	175
	<i>sc(sin)</i>	2,0	3	1804	5,3	79	60	-87	-7
	<i>ac(sin)</i>	2,5	0	1797	2,9	113	-79	-171	-1

^a Energia relativa entre os conformeros. ^b Fração molar expressa em porcentagem. ^c Frequências de ν_{CO} . ^d Momento dipolar dos conformeros. ^e Em grau, (vide **Esquema 7**).

Em ambas funcionais, as frequências obtidas corresponderiam a um duplete de ν_{CO} no infravermelho em fase gasosa. No resultado com funcional B3LYP os conformeros *anti* [*sc(anti)* e *ac(anti)*] correspondem ao componente de menor frequência e os conformeros *sin* [*sc(sin)* e *ac(sin)*] ao de maior frequência. Já no resultado com o funcional M06-2X, é o contrário os conformeros *anti* correspondem ao componente de menor frequência e o conformero *sc(sin)* ao de maior frequência.

Não foi possível escolher o funcional que melhor descrevesse os resultados obtidos no infravermelho utilizando somente os resultados das otimizações em fase gasosa. Uma vez que os resultados experimentais do infravermelho foram todos obtidos em fase condensada, cálculos de solvatação (PCM e SMD) foram efetuados.

As energias, as populações relativas, as frequências do estiramento de ν_{CO} , e os momentos de dipolo obtidos pelos cálculos em fase condensada (PCM e SMD) estão na **Tabela 26** para B3LYP, e na **Tabela 27** para M06-2X.

Os cálculos de solvatação tanto em PCM quanto em SMD em B3LYP, para os quatro conformeros [*sc(anti)*, *ac(anti)*, *sc(sin)* e *ac(sin)*], obtidos na fase gasosa usando-se a mesmo funcional, indicam a presença de singlete em *n*-C₆H₁₄ e em CCl₄ em decorrência da proximidade das frequências dos componentes. Para os demais solventes, as frequências se distanciam, sugerindo um duplete. Adicionalmente, ocorre a inversão das populações relativas dos componentes de banda, o componente de maior frequência e menor população em *n*-C₆H₁₄ apresentou um aumento da população a medida que aumenta-se a polaridade do meio. Estes resultados são contrários aos observados experimentalmente, no qual a população permanece praticamente a mesma com o aumento polaridade. Logo, os resultados obtidos das

solvatações SMD e PCM em B3LYP não mimetizaram o comportamento observado no experimental.

Os cálculos SMD em nível M06-2X/aug-cc-pVDZ não concordam com os resultados experimentais, pois indicam a existência de um componente de banda em $n\text{-C}_6\text{H}_{14}$ e em CCl_4 , dois componentes de banda para CHCl_3 , CH_2Cl_2 e CHCN_3 . A população relativa do conformero $sc(anti)$, o mais estável em todos os solventes e de menor frequência, apresenta um decréscimo significativo na população relativa com o aumento da polaridade do meio.

Tabela 26. Energias (kcal.mol^{-1}), populações relativas (%), momentos dipolares (D), frequências de ν_{CO} (cm^{-1}) e ângulos diedros de **6** calculados em B3LYP/aug-cc-pVDZ usando os métodos de solvatação PCM e SMD.

	conf.	B3LYP/PCM				B3LYP/SMD			
		E	P	ν_{CO}	μ	E	P	ν_{CO}	μ
$n\text{-C}_6\text{H}_{14}$	$sc(anti)$	1,3	8	1696	6,4	1,2	9	1702	6,5
	$ac(anti)$	0,0	72	1697	3,9	0,0	71	1702	3,9
	$sc(sin)$	1,7	4	1698	6,5	1,7	4	1704	6,5
	$ac(sin)$	0,9	16	1700	3,9	0,9	16	1704	3,9
CCl_4	$sc(anti)$	1,2	9	1692	6,6	1,1	10	1699	6,7
	$ac(anti)$	0,0	68	1694	4,0	0,0	67	1699	4,0
	$sc(sin)$	1,6	5	1694	6,7	1,5	5	1701	6,7
	$ac(sin)$	0,8	18	1697	4,0	0,8	18	1702	4,0
CHCl_3	$sc(anti)$	0,9	11	1679	7,4	0,9	12	1677	7,5
	$ac(anti)$	0,0	52	1683	4,4	0,0	50	1682	4,4
	$sc(sin)$	0,9	12	1678	7,4	0,9	12	1677	7,6
	$ac(sin)$	0,4	25	1683	4,4	0,4	27	1681	4,6
CH_2Cl_2	$sc(anti)$	0,7	12	1672	7,8	0,7	11	1673	7,9
	$ac(anti)$	0,0	41	1677	4,6	0,0	37	1679	4,6
	$sc(sin)$	0,5	18	1669	7,9	0,4	19	1672	8,0
	$ac(sin)$	0,2	29	1676	4,7	0,0	34	1678	4,8
CH_3CN	$sc(anti)$	0,6	12	1664	8,2	1,0	8	1669	8,3
	$ac(anti)$	0,1	29	1671	4,8	0,3	22	1675	4,8
	$sc(sin)$	0,1	27	1661	8,3	0,1	31	1667	8,4
	$ac(sin)$	0,0	32	1668	4,9	0,0	39	1673	5,1

^a Energia relativa entre os conformeros. ^b Fração molar expressa em porcentagem. ^c Frequências de ν_{CO} . ^d Momento dipolar dos conformeros.

Os resultados que melhor descrevem o comportamento observado experimentalmente foram os da solvatação em PCM no nível M06-2X/aug-cc-pVDZ. Nestes cálculos a população relativa do $sc(anti)$, o mais estável em todos os solventes e de menor frequência, à medida que se aumenta a polaridade permaneceu praticamente a mesma, apresentando um pequeno decréscimo (88% em $n\text{-C}_6\text{H}_{14}$, e 70% em CHCN_3). Assim como o conformero

sc(sin) ,de maior frequência e população intermediária em *n*-C₆H₁₄, apresenta um leve acréscimo na sua população e estabilidade a medida em que se aumenta a constante dielétrica do meio. O confômero *ac(anti)*, apresenta pequena população em *n*-C₆H₁₄ e a medida que se aumenta a constante dielétrica do meio apresenta aumento em sua energia relativa, chegando a população de 2% em CH₃CN.

Tabela 27. Energias (kcal.mol⁻¹), populações relativas (%), momentos dipolares (D), frequências de ν_{CO} (cm⁻¹) e ângulos diedros de **10** calculados em M06-2X/aug-cc-pVDZ usando os métodos de solvatação PCM e SMD.

		M06-2X /PCM				M06-2X /SMD			
	conf.	<i>E</i> ^a	<i>P</i> ^b	ν_{CO} ^c	μ ^d	<i>E</i>	<i>P</i>	ν_{CO}	μ
n-C ₆ H ₁₄	<i>sc(anti)</i>	0,0	88	1779	6,0	0,0	78	1789	6,1
	<i>ac(anti)</i>	1,6	5	1785	3,4	1,0	13	1788	3,4
	<i>sc(sin)</i>	1,5	7	1788	6,1	1,2	9	1791	6,1
CCl ₄	<i>sc(anti)</i>	0,0	87	1775	6,2	0,0	75	1788	6,3
	<i>ac(anti)</i>	1,7	5	1782	3,5	1,0	13	1786	3,5
	<i>sc(sin)</i>	1,4	8	1784	6,2	1,1	12	1791	6,4
CHCl ₃	<i>sc(anti)</i>	0,0	81	1761	6,9	0,0	73	1761	7,0
	<i>ac(anti)</i>	1,8	4	1772	3,8	1,4	7	1769	3,8
	<i>sc(sin)</i>	1,0	15	1769	6,9	7,0	20	1766	7,0
CH ₂ Cl ₂	<i>sc(anti)</i>	0,0	77	1753	7,2	0,0	64	1758	7,3
	<i>ac(anti)</i>	2,0	3	1766	4,0	1,4	6	1767	4,0
	<i>sc(sin)</i>	0,8	20	1760	4,0	0,4	30	1761	4,0
CH ₃ CN	<i>sc(anti)</i>	0,0	70	1745	7,6	0,0	49	1752	7,7
	<i>ac(anti)</i>	2,0	2	1760	4,1	1,7	3	1762	4,1
	<i>sc(sin)</i>	0,5	28	1750	7,8	0,0	48	1758	7,7

^a Energia relativa entre os confômeros. ^b Fração molar expressa em porcentagem. ^c Frequências de ν_{CO} . ^d Momento dipolar dos confômeros.

6.2.3. Cálculos Teóricos das Série III

O funcional escolhida para os cálculos computacionais da Série **III** foi a M06-2X.²³ Para selecionar as geometrias efetuou-se um SCAN em nível M06-2x/6-31g girando os ângulos diedros α (O=C-C-S) e θ [(O)C-C-S=O] de 0° a 360 de 20 em 20° para obter uma superfície de energia potencial de uma geometria. Escolheu-se a base 6-31g, pois os resultados encontrados foram muito similares cc-pvDZ, no entanto, com um custo computacional menor.²⁹

Os mínimos locais e global encontrados foram otimizados com as funcionais M06-2X utilizando-se a base aug-cc-pVDZ para a obtenção das energias (a partir da distribuição de Boltzmann das energias), e frequências das geometrias selecionadas. Eliminaram-se as geometrias que eram idênticas e as que possuíam populações relativas de 0%.

Efetuaram-se os cálculos de solvatação em PCM otimizando as estruturas com o mesmo conjunto de metodologia/base anterior. Assim, verificou-se se as populações relativas dos confôrmeros solvatados e suas respectivas distribuições de Boltzmann mimetizavam o comportamento experimental.

Por fim, efetuaram-se os cálculos de Orbitais Naturais de Ligação “Natural Bond Orbital” (NBO) e as cargas foram calculadas em CHelpG para geometrias selecionadas.⁴¹

6.3. Preparação dos compostos

Os compostos **1-3**, e **5** foram obtidos comercialmente. Os compostos **1-3** foram provenientes da Ablock Pharmaceuticals e o composto **5** da Sigma-Aldrich. O composto **4** e os compostos inéditos **6-17** foram sintetizados no laboratório.

Esquema 11. Resumo da rota sintética de alguns compostos presentes na tese.

6.3.1. Método geral de preparação dos compostos 6 e 7 (Série II)⁶⁶

Em um balão de fundo redondo previamente flambado e vedado com septo, em atmosfera de N₂ contendo THF anidro, sob banho de gelo seco e etanol (-78°C) adicionou-se diisopropilamina (1,1 equivalente), e posteriormente adicionou-se butil-lítio (1 eq). A mistura foi agitada magneticamente durante 30 min, e em seguida adicionou-se a solução de 2-acetil-5-metilfurano (1 equivalente) em THF de coloração amarela, tornando-se alaranjada. Aguardou-se mais 30 min, e adicionou-se a solução do seleneto (1,1 equivalente) correspondente em THF, e esperou-se por volta de 4 h até que a solução retornasse a temperatura ambiente.

Adicionou-se água à mistura reacional, e a fase orgânica foi extraída com éter etílico. Ajustou-se o pH com solução de NH₄Cl até a neutralidade. Após a secagem da fase orgânica com MgSO₄, rotoevaporou-se o solvente.

Purificou-se o produto com uma coluna cromatográfica com sílica gel *flash* e se necessário recristalização usando-se clorofórmio:hexano.

Preparação do 2-[2'-(metilselenil)-acetil]-5-metilfurano (6)

Utilizou-se 1 mL (9,09 mmol) de 2-acetil-5-metilfurano, 1,4 mL (10 mmol) de diisopropilamina, 7,7 mL (9,09 mmol) de butil-lítio e 1ml (10 mmol) de dimetildiseleneto. Obteve-se 0,9063 g de produto bruto líquido e alaranjado. Após as purificações com coluna flash usando o eluente na proporção 7 hexano: 3 acetato de etila e recristalização usando-se clorofórmio:hexano obteve-se 14 mg (0,7% de rendimento) de composto sólido amarelo.

Ponto de Fusão: 66,9- 67,8 °C

Análise elementar:

	C (%)	H (%)
Calculado para C ₈ H ₁₀ O ₂ Se (MM=217,12):	44,20	4,64
Experimental:	44,31	4,83

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

7,13-7,14 (d, J= 4 Hz, 1H₄) 6,16-6,17 (d, J= 4 Hz, 1H₃); 3,56(s, 2H₇); 2,40 (s, H₈); 2,13 (s, 3H₁).

RMN de ¹³C (75 MHz) em CDCl₃, δ (ppm):

183 (C₆); 157 (C₅); 150 (C₂); 119 (C₄); 109 (C₃); 27 (C₇); 14 (C₁); 5 (C₈).

Preparação do 2-[2'-(fenilselenil)-acetil]-5-metilfurano (7)

Utilizou-se 2 mL (17,2 mmol) de 2-acetil-5-metilfurano, 2,63 mL (18,9 mmol) de diisopropilamina, 13,3 mL (17,2 mmol) de butil-lítio, e 4,5g (18,9 mmol) de brometo de fenilselenila. Obteve-se 1,98 g de um produto líquido marrom. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica flash com o eluente tolueno.

Obteve-se 300 mg de produto sólido amarelo (7% de rendimento).

Ponto de Fusão: 60,7-61,8 °C

Análise elementar:

	C (%)	H (%)
Calculado para C ₁₃ H ₁₂ O ₂ Se (MM=279,20):	55,93	4,33
Experimental:	56,19	4,47

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

7,56-7,58 (m, 2H_{9,9'}); 7,26- 7,28 (m, 2H_{10,10'}, 1H₁₁); 6,99-7,00 (d, J=2 Hz, 1H₄); 6,11-6,12 (dd, J=2 Hz, 1H₃); 3,94 (s, 2H₇); 2,34 (s, 3H₁).

RMN de ^{13}C (75 MHz) em CDCl_3 , δ (ppm):

184 (C_6); 158 (C_5); 150 (C_2); 134 (C_{10}); 129 (C_9, C_8); 128 (C_{11}); 119 (C_4); 109 (C_3); 32 (C_7); 14 (C_1).

6.3.2. Método de preparação do 2-(2'-bromoacetil)-5-metilfurano ⁶⁷

Em um balão tritubulado de fundo redondo, com condensador de refluxo, dissolveu-se 12,8 mL (0,11 mol) de 2-acetil-5-metilfurano na solução de éter etílico 50mL e dioxano 20 mL (5:2 v/v). À mistura reacional, adicionou-se lentamente com um funil de adição, à temperatura ambiente, uma quantidade equimolar de bromo (5,36 mL). Aguardou-se três h e adicionou-se a mistura em água gelada. Extraíu-se duas vezes com éter etílico. Adicionou-se sulfato de magnésio, aguardou-se 2 h e filtrou-se. Rotoevaporou-se o solvente e obteve-se um sólido marrom. Purificou-se recristalizando o sólido obtido com clorofórmio e hexano. Obteve-se 15,56g de um sólido incolor (70% de rendimento). Ponto de fusão= 65,2-66,1°C (Lit=65-65,5°C).

6.3.3. Método geral de preparação dos compostos 8-13 da Série II

Em um balão de tritubulado de fundo redondo de 125 mL, com condensador de refluxo, prepara-se a solução alcóolica 2-(2'-bromoacetil)-5-metilfurano [ou 2-(2'-cloroacetil)-furano no caso do composto **13**] em 20 ml de etanol. Em seguida, sob agitação, com um funil de adição, adiciona-se lentamente a solução previamente preparada com $\text{Na}_{(s)}$ (1 equivalente), 4-substituído-tiofenol (1,1 equivalente) em 15 mL de metanol. Aguarda-se 6 h.

Rotoevapora-se o etanol e adiciona-se 10 mL de solução saturada de NaCl gelada e extraí-se com diclorometano (3x20mL). À fase orgânica, adiciona-se o secante MgSO_4 , e aguarda-se 2 h. Filtra-se e rotoevapora-se. O produto é purificado com uma coluna cromatográfica com sílica gel flash usando-se como eluente acetato de etila e hexano na proporção 7:3, e se necessário, o produto foi recristalizado usando-se clorofórmio:hexano.

Preparação do 2-[2'-(4'- metóxi-fenilsulfanil)-acetil]-5-metilfurano (8)

Utilizou-se 800 mg (3,9 mmol) de 2-(2'-bromoacetil)-5-metilfurano, 90 mg de sódio metálico (3,9 mmol), 470 mg 4-metóxitiofenol (3,3 mmol). O produto bruto foi purificado

somente por coluna cromatográfica flash. Obteve-se 850 mg de produto sólido amarelo (73% de rendimento).

Ponto de Fusão: 78,1-78,5° °C

Análise elementar:

	C	H
Calculado para C ₁₄ H ₁₄ O ₃ S (MM=262,32):	64,10	5,38
Experimental:	64,07	5,33

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

7,40-7,38 (m, ²J=9Hz, 2H_{9,9'}); 7,06-7,07 (d, ²J=4Hz, 1H₄); 6,80-6,10- (m, 2H_{10,10'}); 6,13-6,14 (1H₃); 3,89 (s, 2H₇); 3,78 (s, 3H₁₂); 2,36 (s, 3H₁)

RMN de ¹³C (75 MHz) em CDCl₃, δ (ppm):

183 (C₆); 159 (C₂); 158 (C₁₁); 150 (C₅); 134 (C₉); 124 (C₈); 120 (C₄); 115 (C₁₀); 109 (C₃); 55 (C₁₂); 42 (C₇); 14 (C₁).

Preparação do 2-[2'-(4'- metil-fenilsulfanil)-acetil]-5-metilfurano(9)

Utilizou-se 1,0 g (4,9 mmol) de 2-(2'-bromoacetil)-5-metilfurano, 112 mg de sódio metálico (4,9 mmol), 608 mg 4-metiltiofenol (4,9 mmol). O produto bruto foi purificado somente por coluna cromatográfica flash. Obteve-se 1,02g de produto sólido amarelo (84% de rendimento).

Ponto de Fusão: 66,3 -67,6° C

Análise elementar:

	C	H
Calculado para C ₁₄ H ₁₄ O ₂ S (MM=246,32):	68,26	5,38
Experimental:	67,96	5,22

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

7,31-7,41 (m, 2H_{9,9'}); 7,07-7,10 (m, 1H₄, 2H_{10,10'}); 6,14-6,15 (m, 1H₃); 3,97 (s, 2H₇); 2,36 (s, 3H₁₂); 2,30 (s, 3H₁).

RMN de ¹³C (75 MHz) em CDCl₃, δ (ppm):

183 (C₆); 158 (C₅); 150 (C₂); 137 (C₁₁); 135 (C₈); 132 (C₉); 130 (C₁₀); 120 (C₄); 109 (C₃); 41 (C₇); 21 (C₁₂); 14 (C₁).

Preparação do 2-(2'-fenilsulfanil-acetil)-5-metilfurano (10)

Utilizou-se 500 mg (2,3 mmol) de 2-(2'-bromoacetil)-5-metilfurano, 56 mg de sódio metálico (2,3 mmol), 270 mg tiofenol (2,3 mmol). O produto bruto foi purificado somente por coluna cromatográfica flash. Obteve-se 505 mg de produto sólido amarelo (94% de rendimento).

Ponto de Fusão: 64,2-64,4

Análise elementar:

	C (%)	H (%)
Calculado para C ₁₃ H ₁₂ O ₂ S (MM=232,30):	67,21	5,21
Experimental:	66,98	5,14

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

7,43 -7,43 (m, 2H_{9,9'}) 7,26- 7,28(m, 2H_{10,10'}); 7,22-7,23(1H₁₁); 7,12-7,18(m, 1H₄); 6,15-6,16 (m, 1H₃); 4,04 (s, 2H₇); 2,37(s, 3H₁).

RMN de ¹³C (75 MHz) em CDCl₃, δ (ppm):

182 (C₆); 158 (C₅); 135 (C₂); 130 (C₁₀); 129 (C₉,C₈); 127 (C₁₁); 120 (C₄); 109 (C₃); 40 , 14 (C₁).

Preparação do 2-[2'-(4'- cloro-fenilsulfanil)-acetil]-5-metilfurano (11)

Utilizou-se 1,0 g (4,9 mmol) de 2-(2'-bromoacetil)-5-metilfurano, 112 mg de sódio metálico (4,9 mmol), 708 mg 4-clorotiofenol (4,9 mmol). O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica flash e recristalização. Obteve-se 1,19g de produto sólido amarelo (91% de rendimento).

Ponto de Fusão: 57,6-58,0 °C

Análise elementar:

	C	H
Calculado para C ₁₃ H ₁₁ ClO ₂ S (MM=266,74):	58,54%	4,16%
Experimental:	58,77%	4,46%

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

7,34-7,36 (m, 2H_{9,9'}); 7,23-7,25 (m, 2H_{10,10'}); 7,13-7,14 (m, 1H₄); 6,16-6,17 (m, 1H₃); 4,01 (s, 2H₇); 2,38 (s, 3H₁).

RMN de ¹³C (75 MHz) em CDCl₃, δ (ppm):

182 (C₆); 158 (C₅); 150 (C₂); 133 (C₈); 132 (C₉); 129 (C₁₀); 120 (C₄); 109 (C₃); 40 (C₇); 14 (C₁).

Preparação do 2-[2'-(4'- bromo-fenilsulfanil)-acetil]-5-metilfurano (12)

Utilizou-se 500 mg (2,3 mmol) de 2-(2'-bromoacetil)-5-metilfurano, 56 mg de sódio metálico (2,3 mmol), 432 mg 4-bromotiofenol (2,3 mmol). O produto bruto foi purificado somente por coluna cromatográfica flash. Obteve-se 408 mg de produto sólido amarelo (57% de rendimento).

Ponto de Fusão: 72,4-73,2

Análise elementar:

	C	H	N
Calculado para C ₁₃ H ₁₁ BrO ₂ S (MM=311,19):	50,17%	3,56%	-
Experimental:	50,48%	3,91%	0,09%

RMN de ^1H (500 MHz) em CDCl_3 , δ (ppm):

7,38-7,40 (m, $\text{H}_{9,9'}$); 7,27-7,92 (m, $\text{H}_{10,10'}$); 7,14 -7,15 (m, 1H_4); 6,16-6,17 (m, 1H_3); 4,01 (s, 2H_7), 2,38 (s, 3H_1)

RMN de ^{13}C (75 MHz) em CDCl_3 , δ (ppm):

179 (C_6); 159 (C_5); 149 (C_2); 135 (C_{11}); 132 (C_9); 131 (C_{10}); 123 (C_8); 121 (C_4); 110 (C_3); 61 (C_7); 14 (C_1).

Preparação do composto 2-[2'-(4'- nitro-fenilsulfanil)-acetil]-5-metilfurano (13)

Utilizou-se 150 mg (1,04 mmol) de 2-(2'-cloroacetil)-furano, 23,9 mg (1,04mmol) de sódio metálico (1,04 mmol), 161mg (1,04 mmol)de 4-nitro-tiofenol. O produto bruto foi purificado somente por coluna cromatográfica flash. Obteve-se 183 mg de sólido amarelo (63% de rendimento).

Ponto de Fusão: 140,4-141,7 °C

Análise elementar:

	C	H	N
Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}_4\text{S}$ (MM= 263,27):	54,75%	3,45%	5,32
Experimental:	54,83	3,50	5,22

RMN de ^1H (500 MHz) em CDCl_3 , δ (ppm):

8,12-8,14 (m, $2\text{H}_{9,9'}$); 7,64-7,64 (m, $2\text{H}_{8,8'}$); 7,45-7,466 (m, 1H_4); 7,32-7,33 (m, 1H_3); 6,60-6,61 (m, 1H_2); 4,27 (s, 2H_6)

RMN de ^{13}C (75 MHz) em CDCl_3 , δ (ppm):

187 (C_6); 166 (C_5); 156 (C_2); 142 (C_1); 139 (C_9); 138 (C_{10}); 130 (C_8); 128 (C_4); 117 (C_3); 68 (C_7).

6.3.4. Método geral de preparação dos compostos dos compostos 2-[2'-(4'-substituídos-fenilsulfinil)-acetil]-5-metilfuranos (14-17)

Em um balão de fundo redondo adiciona-se o 2-[2'-(4'-substituído-fenilsulfinil)-acetil]-5-metilfurano e metanol, e sob agitação magnética, adiciona-se o dióxido de selênio (1 equivalente). Resfria-se o sistema com banho de gelo, e adiciona-se o peróxido de hidrogênio (30%, 1 equivalente). O sistema retorna à temperatura ambiente, e a reação é acompanhada por cromatografia em cama delgada com o eluente hexano-acetato de etila na proporção 7:3. Após 24 h, adiciona-se água gelada, e a extração é feita com diclorometano 3 vezes. A fase orgânica é separada e seca com sulfato de magnésio. Filtra-se, rotoevapora-se e o produto bruto é obtido. O produto bruto é purificado em coluna flash, com o mesmo eluente utilizado na cromatografia de camada delgada, e recristalizado em hexano-clorofórmio.

Preparação do 2-[2'-(4'- metóxi-fenilsulfinil)-acetil]-5-metilfurano (14)

Utilizou-se de 800 mg (3,0 mmol) de 2-[2'-(4'- metóxi-fenilsulfinil)-acetil]-5-metilfurano, 360 mg (3,3 mmol) de dióxido de selênio, 74 mg de água oxigenada (3,0 mmol). Após a purificação, obteve-se 617 mg de produto sólido amarelo (74% de rendimento).

Ponto de Fusão: 114,7 – 115,2 °C

Análise elementar:

	C	H
Calculado para C ₁₄ H ₁₄ O ₄ S (MM=278,32):	60,42	5,07
Experimental:	60,34	5,19

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

7,59-7,62 (m, 2H_{9,9'}); 7,15-7,18 (m, 1H₄); 6,97-7,00 (m, 2H_{10,10'}); 6,16-6,18 (m, 1H₃); 4,32-4,367 (m 1H₇); 4,03-4,08 (m, 1H₇); 3,84 (s, 3H₁₂); 2,36 (s, 3H₁).

RMN de ^{13}C (75 MHz) em CDCl_3 , δ (ppm):

178 (C_6); 162 ($\text{C}_{11}, \text{C}_2$); 159 (C_5); 151 (C_9); 134 (C_8); 126 (C_4); 114 (C_{10}); 110 (C_3); 65 (C_7); 55 (C_{12}).

.Preparação do 2-[2'-(4'- metil-fenilsulfinil)-acetil]-5-metilfurano (15)

Utilizou-se de 400 mg (1,64 mmol) de 2-[2'-(4'- metil-fenilsulfanil)-acetil]-5-metilfurano, 180 mg (1,64 mmol) de dióxido de selênio, 186 mg (1,64 mmol) de água oxigenada. Purificou e obteve-se 300 mg de produto sólido amarelo (78% de rendimento).

Ponto de Fusão: 94,2-94,8

Análise elementar:

	C	H
Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}$ (MM=262,32):	64,10	5,38
Experimental:	64,09	5,40

RMN de ^1H (500 MHz) em CDCl_3 , δ (ppm):

7,54- 7,56 (m, 2H_9); 7,26-7,31 (m, 2H_{10}); 7,15-7,17 (m, 1H_4); 6,16-6,17 (m 1H_3); 4,29-4,34 (m, 1H_7); 4,02-4,067 (m, 1H_7); 2,40 (s, 3H_{12}); 2,36 (s, 3H_1)

RMN de ^{13}C (75 MHz) em CDCl_3 , δ (ppm):

178 (C_6); 159 (C_5); 151 (C_2); 142 (C_{11}); 139 (C_8); 130 (C_{10}); 124 (C_9); 122 (C_4); 110 (C_3); 65 (C_7); 21 (C_{12}); 14 (C_1).

Preparação do 2-(2'-fenilsulfinil-acetil)-5-metilfurano (16)

Utilizou-se de 500 mg (2,15 mmol) de 2-[2'-fenilsulfanil]-acetil]-5-metilfurano, 240 mg (2,15 mmol) de dióxido de selênio, 52 mg (2,15 mmol) de água oxigenada. Purificou e obteve-se 303 mg de produto sólido amarelo (56% de rendimento).

Ponto de Fusão: 94,2-94,8 °C

Análise elementar:

	C (%)	H (%)
Calculado para C ₁₃ H ₁₂ O ₃ S (MM=248,30):	62,88	4,87
Experimental:	62,85	4,81

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

7,66-7,66 (m, 2H_{9,9'}); 7,49-7,51 (m, 2H_{10,10'}); 7,14-7,15 (m, 1H₄), 6,16-6,17 (m, 1H₃), 4,31-4,34 (m, 1H₇); 4,06-4,08 (m; 1H₇); 2,35 (s, 3H₁).

RMN de ¹³C (75 MHz) em CDCl₃, δ (ppm):

182, (C₆); 158 (C₅); 135 (C₂); 130 (C₁₀ + C₁₁); 129 (C₈); 127 (C₉); 120 (C₄); 109 (C₃); 40 (C₇); 14 (C₁).

Preparação do 2-[2'-(4'- cloro-fenilsulfinil)-acetil]-5-metilfurano (17)

Utilizou-se de 500 mg (1,76 mmol) de 2-[2'-(4'-cloro-fenilsulfanil)-acetil]-5-metilfurano, 211 mg (1,76 mmol) de dióxido de selênio, 52 mg (2,15mmol) de água oxigenada. Purificou e obteve-se 194 mg de produto sólido amarelo (39% de rendimento).

Ponto de Fusão: 137,8-138,4°C

Análise elementar:

	C	H
Calculado para C ₁₃ H ₁₁ ClO ₃ S (MM=282,74):	55,22	3,92
Experimental:	55,47	4,02

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

7,63-7,60 (m, 2H₉), 7,46-7,49 (m, 2H₁₀); 7,16-7,17 (m, 1H₄), 6,18-6,19 (m, 1H₃);
4,31-4,35 (m, 1H₇); 4,07-4,11 (m, 1H₇); 2,365(s, 3H₁);

RMN de ¹³C (75 MHz) em CDCl₃, δ (ppm):

167 (C₆); 160 (C₅); 151, (C₂); 138(C₈); 137 (C₁₀); 129 (C₉); 125 (C₄); 110 (C₃); 65 (C₇); 14 (C₁);

7. REFERÊNCIAS

1. Lukevits, É. & Demicheva, L. Biological activity of furan derivatives (review). *Chem. Heterocycl. Compd.* **29**, 243–267 (1993).
2. Lokeshwari, D. M., Rekha, N. D., Srinivasan, B., Vivek, H. K. & Kariyappa, A. K. Design, synthesis of novel furan appended benzothiazepine derivatives and in vitro biological evaluation as potent VRV-PL-8a and H⁺/K⁺ATPase inhibitors. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **27**, 3048–3054 (2017).
3. Mills, J. G. *et al.* The safety of ranitidine in over a decade of use. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **11**, 129–137 (1997).
4. Tzvetkov, M. V., Meyer, M. J. & Seitz, T. Effects of genetic polymorphisms on the OCT1 and OCT2-mediated uptake of ranitidine. 1–20 (2017).
5. Parker, R. A. & Sunkara, S. P. US4980371A. (1990).
6. Parker, R. A. US4602099A. (1986).
7. Peters, F. N. Industrial uses of furans. *Ind. Eng. Chem.* **31**, 178–180 (1939).
8. Gandini, A. Furans as offspring of sugars and polysaccharides and progenitors of a family of remarkable polymers: a review of recent progress. *Polym. Chem.* **1**, 245–251 (2010).
9. Pereira, A. C., Reis, M. S., Saraiva, P. M. & Marques, J. C. Analysis and assessment of Madeira wine ageing over an extended time period through GC-MS and chemometric analysis. *Anal. Chim. Acta* **660**, 8–21 (2010).
10. Dasgupta, D., Parrack, P. & Sasisekharan, V. Correction: Interaction of synthetic analogs of distamycin with poly(dA-dT): Role of the conjugated N-methylpyrrole system (Biochemistry (1987) 26(20) (6381–6386) 10.1021/bi00394a011. *Biochemistry* **27**, 3892 (1988).
11. Sinyakov, A. N., Lokhov, S. G., Kutyavin, I. V., Gamper, H. B. & Meyer, R. B. Exceptional and Selective Stabilization of A-T Rich DNA·DNA Duplexes by N-Methylpyrrole Carboxamide Peptides Conjugated to Oligodeoxynucleotides. *J. Am. Chem. Soc.* **117**, 4995–4996 (1995).
12. Mitra, S. N., Wahl, M. C. & Sundaralingam, M. Structure of the side-by-side binding

- of distamycin to d(GTATATAC)₂. *Acta Crystallogr. Sect. D Biol. Crystallogr.* **55**, 602–609 (1999).
13. Albert L. Lehninger, David L. Nelson, M. M. C. *Lehninger Principles of Biochemistry*. (W. H. Freeman, 2005).
 14. Jusélius, J. & Dage, S. The aromatic pathways of porphins, chlorins and bacteriochlorins. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2**, 2145–2151 (2000).
 15. Carey, F. A. & Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry: Part A: Structure and Mechanisms*. (2007).
 16. Rasmussen, K. *Potencial Energy functions in conformational Analysis*. (Springer, 1985).
 17. Hoffmann, R. Interaction of Orbitals through Space and through Bonds. *Acc. Chem. Res.* **4**, 1–9 (1971).
 18. Eliel, Ernest L. Wilen, S. H. *Stereochemistry of organic compounds*. (John Wiley & Sons, 1994).
 19. Olivato, P. R. & Rittner, R. Conformational and eletronic interaction studies of some α -mono-heterosubstituted carbonyl compounds. *Rev. Heteroat. Chem.* **15**, 115–159 (1996).
 20. Bellamy, L. J. *Advances in Infrared Group Frequencies*. (Chapman and Hall, 1975).
 21. Colthup, N. B., Daly, L. H. & Wiberley, S. . *Introduction to Infrared and Raman Spectroscopy*. (Academic Press, 1990).
 22. Zhao, Y. & Truhlar, D. G. Density functionals with broad applicability in chemistry. *Acc. Chem. Res.* **41**, 157–167 (2008).
 23. Zhao, Y. & Truhlar, D. G. A new local density functional for main-group thermochemistry, transition metal bonding, thermochemical kinetics, and noncovalent interactions. *J. Chem. Phys* **125**, 194101 (2006).
 24. Zhao, Y. & Truhlar, D. G. A density functional that accounts for medium-range correlation energies in organic chemistry. *Org. Lett.* **8**, 5753–5755 (2006).
 25. Zhao, Y. & Truhlar, D. G. Applications and validations of the Minnesota density functionals. *Chem. Phys. Lett.* **502**, 1–13 (2011).
 26. Josa, D., Rodríguez-Otero, J., Cabaleiro-Lago, E. M. & Rellán-Piñeiro, M. Analysis of

- the performance of DFT-D, M05-2X and M06-2X functionals for studying $\pi\cdots\pi$ interactions. *Chem. Phys. Lett.* **557**, 170–175 (2013).
27. Denis, P. A. Theoretical investigation of the stacking interactions between curved conjugated systems and their interaction with fullerenes. *Chem. Phys. Lett.* **516**, 82–87 (2011).
 28. Gu, J., Wang, J. & Leszczynski, J. Stacking and H-bonding patterns of dGpdC and dGpdCpdG: Performance of the M05-2X and M06-2X Minnesota density functionals for the single strand DNA. *Chem. Phys. Lett.* **512**, 108–112 (2011).
 29. HARIHARAN, P. C. & POPL, J. A. The influence of polarization functions on molecular orbital hydrogenation energies. *Theo.Chim. Acta* **28**, 213 (1973).
 30. Kendall, R. A., Dunning, T. H., J. & Harrison, R. Electron affinities of the first-row atoms revisited. Systematic basis sets and wave functions. *J. Chem. Phys.* **96**, 67 (1992).
 31. Anslyn, E. V. *Modern Physical Organic Chemistry*. (2006). doi:10.1351/pac199769020259
 32. Gonçalves, P. F. B. & Stassen, H. Calculation of the free energy of solvation from molecular dynamics simulations. *Pure Appl. Chem.* **76**, 231–240 (2004).
 33. Mennucci, B. *et al.* Polarizable continuum model (PCM) calculations of solvent effects on optical rotations of chiral molecules. *J. Phys. Chem. A* **106**, 6102–6113 (2002).
 34. TOMASI, J. & PERSICO, M. Molecular Interactions in Solution: An Overview of Methods Based on Continuous Distributions of the Solvent. *Chem. Rev.* **94**, 2027–2094 (1994).
 35. Carpenter, J. E. & Weinhold, F. Transferability of Natural Bond Orbitals. *J. Am. Chem. Soc.* **110**, 368–372 (1988).
 36. Reed, A. E., Curtiss, L. A. & Weinhold, F. Intermolecular Interactions from a Natural Bond Orbital, Donor—Acceptor Viewpoint. *Chem. Rev.* **88**, 899–926 (1988).
 37. Kaufmann, K., Baumeister, W. & Jungen, M. Universal Gaussian basis sets for an optimum representation of Rydberg and continuum wavefunctions. *J. Phys. B At. Mol. Opt. Phys.* **22**, 2223–2240 (1989).
 38. DAVIDSON, E. R. Properties and Uses of Natural Orbitals. *Rev. Mod. Phys.* **44**, 451–464 (1972).

39. Freitas, M. P. The anomeric effect on the basis of natural bond orbital analysis. *Org. Biomol. Chem.* **11**, 2885 (2013).
40. Rozas, I. Atomic charges derived from different methods: A comparative study applied to SO₂ heterocycles. *Int J Quant Chem* **62**, 477–487 (1997).
41. 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**, 361–73 (1990).
42. Jacquemin, D., Le Bahers, T., Adamo, C. & Ilaria, C. What is the ‘best’ atomic charge model to describe through-space charge-transfer excitations? *Phys. Chem. Chem. Phys.* **14**, 5383–5388 (2012).
43. Distefano, G; Granozzi, G. & ; Bertoncello, R.; Olivato, P. R.; Guerrero, S. A. Hyperconjugative interactions in halogen-substituted carbonyls: ultraviolet photoelectron spectroscopy of ω -haloacetophenones. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **10**, 1459–1463 (1987).
44. Lumbroso, H.; Liegeois, Ch.; Olivato, P. R. The solution-state conformations of iodoacetone and ω -iodoacetophenone. *J. Mol. Struct.* **162**, 141–9 (1987).
45. Olivato, P. R., Guerrero, S. A., Hase, Y. & Rittner, R. Conformational and eletronic interation studies of alpha-substitutes carbonyl compounds. Part 9. omega-hetero-substituted acetophenones. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 2* 465–471 (1990).
46. Olivato, P. R., Guerrero, S. a. & Santos, P. S. Conformational studies of α -substituted carbonyl compounds—V. Evidence for hyperconjugative interactions in 2-iodosubstituted carbonyl systems. ω -iodo-p-substituted acetophenones. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Spectrosc.* **44**, 677–682 (1988).
47. Cerqueira Júnior, C. R. Análise conformacional e estudo das interações eletrônicas de algumas (α -fenilseleno- α -etilíio)-, (α -fenilseleno- α -etilsulfinil)-, e (α -fenilseleno- α -etilsulfonil)-acetofenonas-para-substituídas. (Instituto de Química da Universidade de São Paulo, 2012).
48. Rodrigues, D. N. S. Análise Conformacional de alguns: α -etilíio-, α -etilsulfinil-, e α -etilsulfonil- acetatos de fenila p-substituídos; 2-(2etilíioacetil)furanos- e 2-(2-etilíioacetil)tiofenos-5-substituídos; 2-(2bromoacetil)tiofenos- 5-substituídos. (Instituto de Química da Universidade de São Paulo, 2014).

49. Rittner, R., Ducati, L. C., Tormena, C. F., Fiorin, B. C. & Braga, C. B. Conformational preferences for some 5-substituted 2-acetylthiophenes through infrared spectroscopy and theoretical calculations. *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **79**, 1071–1076 (2011).
50. Ducati, L. C., Braga, C. B., Rittner, R. & Tormena, C. F. A critical evaluation of the s-cis-trans isomerism of 2-acetylpyrrole and its N-methyl derivative through infrared and NMR spectroscopies and theoretical calculations. *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **116**, 196–203 (2013).
51. Rittner, R. *et al.* Studies on the s-cis-trans isomerism for some furan derivatives through IR and NMR spectroscopies and theoretical calculations. *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **103**, 84–89 (2013).
52. Bilewicz, E., Rybarczyk-Pirek, A. J., Dubis, A. T. & Grabowski, S. J. Halogen bonding in crystal structure of 1-methylpyrrol-2-yl trichloromethyl ketone. *J. Mol. Struct.* **829**, 208–211 (2007).
53. Dubis, A. T., Domagala, M. & Grabowski, S. J. Spectroscopic and theoretical studies on some new pyrrol-2-yl-chloromethyl ketones. *New J. Chem.* **34**, 556–566 (2010).
54. Introduction to Infrared and Raman Spectroscopy. *Colthup, N.B.; Daly, L.H.; Wiberley, S.E.* (1990).
55. Gaset, A., Lafaille, A., Verdier, A. & Lattes, A. Spectres d, absorption infrarouge d, α -aminocétones: Étude conformationnelle et mise en évidence de formes énoliques. *Bull. Soc. Chim. Fr* 4108 (1968).
56. Kagarise, R. E. & Whetsel, K. B. No Title. *Spectrochim. Acta* **18**, 341–352 (1962).
57. Whetsel, K. B. & Kagarise, R. E. No Titl. *Spectrochim. Acta* **18**, 329–339 (1962).
58. Capdevila, J. & E. Canadell. No Title. *J. Heterocycl. Chem* **18**, 1055–1056 (1980).
59. LIDE, D. R. *CRC Handbook of Chemistry and Physics*. (CRC Press, 2005).
60. 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. Had, and D. J. F. Gaussian 09. (2009).
61. Dennington, R.; Keith, T.; Millam, J. GaussView 4.1. (2007).

62. Uvdal, M. P. A. and 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**, 2937–2941 (2005).
63. BECKE, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J. Chem. Phys* **98**, 5648–5652 (1993).
64. Marenich, A. V., Jerome, S. V., Cramer, C. J. & Truhlar, D. G. Charge Model 5: An Extension of Hirshfeld Population Analysis for the Accurate Description of Molecular Interactions in Gaseous and Condensed Phases. *J. Chem. Theory Comput.* **8**, 527 (2012).
65. Marenich, A. V., Cramer, C. J. & Truhlar, D. G. Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions. *J. Phys. Chem. B* **113**, 6378–6396 (2009).
66. Zoretic, P. A. & Soja, P. Sulfenylation and selenenylation of lactams. *J. Org. Chem.* **41**, 3587–3589 (1976).
67. Saldabol, N., Shatz, V. & Slavinskaya, V. Bromination of 2-acetyl-5-methylfuran. **35**, 184–186 (1999).

8. APÊNDICES

Espectros de ^1H , ^{13}C dos compostos **1** a **17**, das séries **I**, **II** e **III**.

Frequency (MHz)	500.13	Nucleus	¹ H	Number of Transients	32	Origin	spect
Original Points Count	32768	Acquisition Time (sec)	5.0463	Points Count	32768	Pulse Sequence	zg30
Receiver Gain	203.00	SW(cyclical) (Hz)	6493.51	Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	2738.5479
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6493.31	Temperature (degree C)	25.149

Apêndice 1. Espectro de ¹H (500 MHz) de 1.

Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	¹³ C	Number of Transients	1215	Origin	spect
Original Points Count	16384	Acquisition Time (sec)	0.8389	Points Count	16384	Pulse Sequence	zgpg30
Receiver Gain	36.00	SW(cyclical) (Hz)	19531.25	Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	8301.1396
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	19530.06	Temperature (degree C)	25.008

Apêndice 2. Espectro de ¹³C (75 MHz) de 1.

Nucleus	1H	Number of Transients	32	Origin	spect	Original Points Count	32768
Acquisition Time (sec)	5.0463	Points Count	32768	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	203.00
SW(cyclical) (Hz)	6493.51	Solvent	CHLOROFORM-d			Spectrum Offset (Hz)	2740.3396
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6493.31	Temperature (degree C)	25.152	Frequency (MHz)	500.13

Apêndice 3. Espectro de ¹H (500 MHz) de 2.

Nucleus	¹³ C	Number of Transients	2094	Origin	spect	Original Points Count	32768
Acquisition Time (sec)	1.6777	Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	25.40
SW(cyclical) (Hz)	19531.25	Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	8301.4531	Spectrum Type	STANDARD
Sweep Width (Hz)	19530.65	Temperature (degree C)	24.998	Frequency (MHz)	75.47

Apêndice 4. Espectro de ¹³C (75 MHz) de 2

Apêndice 5. Espectro de ¹H (300 MHz) de 3

Apêndice 6. Espectro de ¹³C (75 MHz) de 3.

Frequency (MHz)	125.76	Nucleus	¹³ C	Number of Transients	12817	Origin	spect
Original Points Count	32768	Owner	nmsu	Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30
Receiver Gain	203.00	SW(cyclical) (Hz)	32894.74	Solvent	CHLOROFORM-d	Acquisition Time (sec)	0.9961
Spectrum Offset (Hz)	13833.3584	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	32893.73	Temperature (degree C)	25.110

Apêndice 7. Espectro de ¹H (300 MHz) de 4

Frequency (MHz)	500.13	Nucleus	¹ H	Number of Transients	32	Origin	spect
Original Points Count	32768	Owner	nmrsu	Points Count	32768	Pulse Sequence	zg30
Receiver Gain	203.00	SW(cyclical) (Hz)	6493.51	Solvent	CHLOROFORM-d	Acquisition Time (sec)	5.0463
Spectrum Offset (Hz)	2743.7024	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6493.31	Temperature (degree C)	25.103

Apêndice 8. Espectro de ¹³C (75 MHz) de 4.

Nucleus	1H	Number of Transients	32	Origin	spect	Original Points Count	32768
Owner	nmrsu	Points Count	32768	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	203.00
SW(cyclical) (Hz)	7075.47	Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	2471.3840	Spectrum Type	STANDARD
Sweep Width (Hz)	7075.26	Temperature (degree C)	25.153	Acquisition Time (sec)	4.6312	Frequency (MHz)	500.13

Apêndice 9. Espectro de ¹H (500 MHz) de 5.

Nucleus	¹³ C	Number of Transients	10978	Origin	spect	Original Points Count	32768
Owner	nmrsu	Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	32.00
SW(cyclical) (Hz)	19531.25	Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	8301.4531	Spectrum Type	STANDARD
Sweep Width (Hz)	19530.65	Temperature (degree C)	25.237	Acquisition Time (sec)	1.6777	Frequency (MHz)	75.47

Apêndice 10. Espectro de ¹³C (75 MHz) de 5.

Frequency (MHz)	500.13	Nucleus	¹ H	Number of Transients	64	Origin	spect
Original Points Count	32768	Owner	nmrsl	Points Count	32768	Pulse Sequence	zg30
Receiver Gain	203.00	SW(cyclical) (Hz)	6493.51	Solvent	CHLOROFORM-d	Acquisition Time (sec)	5.0463
Spectrum Offset (Hz)	2738.3875	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6493.31	Temperature (degree C)	25.148

Apêndice 11. Espectro de ¹H (500 MHz) de 6.

Nucleus	¹³ C	Number of Transients	9875	Origin	spect	Original Points Count	32768
Acquisition Time (sec)	1.6777	Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	912.00
SW(cyclical) (Hz)	19531.25	Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	8301.4531	Spectrum Type	STANDARD
Sweep Width (Hz)	19530.65	Temperature (degree C)	25.013	Frequency (MHz)	75.47

Apêndice 12. Espectro de ¹³C (75 MHz) de 6.

Nucleus	1H	Number of Transients	32	Origin	spect	Original Points Count	32768
Acquisition Time (sec)	4.6662	Points Count	32768	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	203.00
SW(cyclical) (Hz)	7022.47	Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	2582.8384	Spectrum Type	STANDARD
Sweep Width (Hz)	7022.26	Temperature (degree C)	22.145	Frequency (MHz)	500.13

Apêndice 13. Espectro de ¹H (500 MHz) de 7.

				Frequency (MHz)	75.47
Nucleus	¹³ C	Number of Transients	20480	Origin	spect
Acquisition Time (sec)	1.6777	Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30
SW(cyclical) (Hz)	19531.25	Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	8301.4531
Sweep Width (Hz)	19530.65	Temperature (degree C)	25.392	Receiver Gain	25.40
				Spectrum Type	STANDARD

Apêndice 14. Espectro de ¹³C (75 MHz) de 7.

Frequency (MHz)	500.13	Nucleus	¹ H	Number of Transients	32	Origin	spect
Original Points Count	32768	Acquisition Time (sec)	5.0463	Points Count	32768	Pulse Sequence	zg30
Receiver Gain	203.00	SW(cyclical) (Hz)	6493.51	Solvent	CHLOROFORM-d		
Spectrum Offset (Hz)	2740.3396	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6493.31	Temperature (degree C)	25.154

Apêndice 15. Espectro de ¹H (500 MHz) de 8.

Frequency (MHz)	125.76	Nucleus	¹³ C	Number of Transients	2048	Origin	spect
Original Points Count	16384	Acquisition Time (sec)	0.4981	Points Count	16384	Pulse Sequence	zgpg30
Receiver Gain	203.00	SW(cyclical) (Hz)	32894.74	Solvent	CHLOROFORM-d		
Spectrum Offset (Hz)	13833.3584	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	32892.73	Temperature (degree C)	25.149

Apêndice 16. Espectro de ¹³C (75 MHz) de 8.

Acquisition Time (sec)	6.8276				
Frequency (MHz)	299.95	Nucleus	¹ H	Number of Transients	48
Points Count	32768	Pulse Sequence	s2pul	Receiver Gain	60.00
Spectrum Offset (Hz)	1798.2650	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	4799.33
				Solvent	CHLOROFORM-d
				Temperature (degree C)	AMBIENT TEMPERATURE

Apêndice 17. Espectro de ¹H (500 MHz) de **9**.

Acquisition Time (sec)	1.7379				
Frequency (MHz)	75.43	Nucleus	¹³ C	Number of Transients	20104
Points Count	32768	Pulse Sequence	s2pul	Receiver Gain	60.00
Spectrum Offset (Hz)	8296.5215	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	18854.58
				Original Points Count	32768
				Solvent	CHLOROFORM-d
				Temperature (degree C)	AMBIENT TEMPERATURE

Apêndice 18. Espectro de ¹³C (75 MHz) de 9.

Nucleus	1H	Number of Transients	32	Origin	spect	Original Points Count	32768
Owner	nmr su	Points Count	32768	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	203.00
SW(cyclical) (Hz)	7440.48	Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	2774.3052	Spectrum Type	STANDARD
Sweep Width (Hz)	7440.25	Temperature (degree C)	25.152	Acquisition Time (sec)	4.4040	Frequency (MHz)	500.13

Apêndice 19. Espectro de ¹H (500 MHz) de 10.

Acquisition Time (sec)	1.6712				
Frequency (MHz)	75.43	Nucleus	¹³ C	Number of Transients	9168
Points Count	32768	Pulse Sequence	s2pul	Receiver Gain	60.00
Spectrum Offset (Hz)	8277.9053	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	19607.84
				Original Points Count	32768
				Solvent	CHLOROFORM-d
				Temperature (degree C)	25.000

Apêndice 20. Espectro de ¹³C (75 MHz) de 10.

Nucleus	1H	Number of Transients	32	Origin	spect	Original Points Count	32768
Owner	nmrsu	Points Count	32768	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	203.00
SW(cyclical) (Hz)	7309.94	Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	2445.7563	Spectrum Type	STANDARD
Sweep Width (Hz)	7309.72	Temperature (degree C)	25.150	Acquisition Time (sec)	4.4827	Frequency (MHz)	500.13

Apêndice 21. Espectro de ¹H (500 MHz) de 11.

Acquisition Time (sec)	0.8389				
Frequency (MHz)	75.4678	Spectrum Offset (Hz)	8301.4531	Original Points Count	16384
Nucleus	¹³ C	Number of Transients	2969	Solvent	CHLOROFORM-d
Points Count	16384	Receiver Gain	36.00	Sweep Width (Hz)	19530.06
				Pulse Sequence	zgpg30
				TE	297.9986
				Temperature (degree C)	24.999

Apêndice 22. Espectro de ¹³C (75 MHz) de 11.

Nucleus	¹ H	Number of Transients	16	Origin	spect	Original Points Count	32768
Owner	nmrsu	Points Count	32768	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	203.00
SW(cyclical) (Hz)	7075.47	Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	2498.5483	Spectrum Type	STANDARD
Sweep Width (Hz)	7075.26	Temperature (degree C)	25.149	Acquisition Time (sec)	4.6312	Frequency (MHz)	500.13

Apêndice 23. Espectro de ¹H (500 MHz) de 12.

Acquisition Time (sec)	0.8389				
Frequency (MHz)	75.4678	Spectrum Offset (Hz)	8301.4531	Original Points Count	16384
Nucleus	¹³ C	Number of Transients	1024	Solvent	CHLOROFORM-d
Points Count	16384	Receiver Gain	36.00	TE	298.006
				Temperature (degree C)	25.006
				Sweep Width (Hz)	19530.06

Apêndice 24. Espectro de ¹³C (75 MHz) de 12.

Frequency (MHz)	500.13	Nucleus	¹ H	Number of Transients	32	Origin	spect
Original Points Count	32768	Owner	nmrsu	Points Count	32768	Pulse Sequence	zg30
Receiver Gain	203.00	SW(cyclical) (Hz)	6493.51	Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	2739.9883
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6493.31	Temperature (degree C)	25.149	Acquisition Time (sec)	5.0463

Apêndice 25. Espectro de ¹H (300 MHz) de 13.

Frequency (MHz)	75.45	Nucleus	¹³ C	Number of Transients	1024	Acquisition Time (sec)	1.6778
Original Points Count	16384	Owner	nmrsu	Points Count	16384	Pulse Sequence	zgpg30
Receiver Gain	36.00	SW(cyclical) (Hz)	19531.25	Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	8842.7441
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	19530.06	Temperature (degree C)	25.006

Apêndice 26. Espectro de ¹³C (75 MHz) de 13.

Frequency (MHz)	299.95	Nucleus	¹ H	Number of Transients	64	Original Points Count	32768
Points Count	32768	Pulse Sequence	s2pul	Receiver Gain	58.00	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Offset (Hz)	1799.7156	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	4799.33	Temperature (degree C)	AMBIENT TEMPERATURE
Acquisition Time (sec)	6.8276

Apêndice 27. Espectro de ¹H (300 MHz) de 14.

Acquisition Time (sec)	1.7379				
Frequency (MHz)	75.43	Nucleus	¹³ C	Number of Transients	8000
Points Count	32768	Pulse Sequence	s2pul	Receiver Gain	60.00
Spectrum Offset (Hz)	8296.5215	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	18854.58
				Original Points Count	32768
				Solvent	CHLOROFORM-d
				Temperature (degree C)	AMBIENT TEMPERATURE

Apêndice 28. Espectro de ¹³C (75 MHz) de 14.

Acquisition Time (sec)	6.8276	Nucleus	1H	Number of Transients	12	Original Points Count	32768
Frequency (MHz)	299.95	Pulse Sequence	s2pul	Receiver Gain	60.00	Solvent	CHLOROFORM-d
Points Count	32768	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	4799.33	Temperature (degree C)	AMBIENT TEMPERATURE
Spectrum Offset (Hz)	1799.7156

Apêndice 29. Espectro de ¹H (300 MHz) de 15.

Acquisition Time (sec)	1.7379				
Frequency (MHz)	75.43	Nucleus	13C	Number of Transients	12000
Points Count	32768	Pulse Sequence	s2pul	Receiver Gain	60.00
Spectrum Offset (Hz)	8296.5215	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	18854.58
				Original Points Count	32768
				Solvent	CHLOROFORM-d
				Temperature (degree C)	AMBIENT TEMPERATURE

Apêndice 30. Espectro de ¹³C (75 MHz) de 15.

Nucleus	1H	Number of Transients	32	Origin	spect	Original Points Count	32768
Acquisition Time (sec)	5.0332	Points Count	32768	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	128.00
SW(cyclical) (Hz)	6510.42	Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	2754.6992	Spectrum Type	STANDARD
Sweep Width (Hz)	6510.22	Temperature (degree C)	25.144	Frequency (MHz)	500.13

Apêndice 31. Espectro de ¹H (500 MHz) de 16.

Frequency (MHz)	125.76	Nucleus	¹³ C	Number of Transients	2863	Origin	spect
Original Points Count	16384	Acquisition Time (sec)	0.4981	Points Count	16384	Pulse Sequence	zgpg30
Receiver Gain	203.00	SW(cyclical) (Hz)	32894.74	Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	13833.3584
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	32892.73	Temperature (degree C)	25.150

Apêndice 32. Espectro de ¹³C (75 MHz) de 16.

Acquisition Time (sec)	6.8276				
Frequency (MHz)	299.95	Nucleus	1H	Number of Transients	24
Points Count	32768	Pulse Sequence	s2pul	Receiver Gain	60.00
Spectrum Offset (Hz)	1800.1692	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	4799.33
				Original Points Count	32768
				Solvent	CHLOROFORM-d
				Temperature (degree C)	AMBIENT TEMPERATURE

Apêndice 33. Espectro de ^1H (300 MHz) de 17.

Acquisition Time (sec)	1.7379				
Frequency (MHz)	75.43	Nucleus	¹³ C	Number of Transients	19600
Points Count	32768	Pulse Sequence	s2pul	Receiver Gain	60.00
Spectrum Offset (Hz)	8296.5215	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	18854.58
					Original Points Count 32768
					Solvent CHLOROFORM-d
					Temperature (degree C) AMBIENT TEMPERATURE

Apêndice 34. Espectro de ¹³C (75 MHz) de 17

ANEXOS

SÚMULA CURRICULAR

Dados Pessoais

Nome: Jéssica Valença

Data de Nascimento: 19 de junho de 1990

Local de Nascimento: Osasco - SP

Educação

2005 – 2007: Ensino Médio na Escola Estadual Antônio Raposo Tavares. Osasco – SP.

2006 – 2007: Técnica em Logística pela Escola Técnica Estadual de São Paulo. Osasco – SP.

2008 – 2012: Licenciada em Química pelo IFSP - Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo – Campus São Paulo, São Paulo-SP.

Ocupação

Bolsista de Doutorado, CNPq, 02/2012 - 02/2016

Professora Assistente, Faculdade Oswaldo Cruz, segundo semestre de 2017 até o presente momento.

Publicações (Artigos Completos e Resumos em Congressos)

Valença, Jéssica; Rodrigues, Daniel N.S.; Olivato, Paulo R.; Dal Colle, Maurizio . Spectroscopic and theoretical studies of some 2-(2--haloacetyl)-5-substituted: 1-Methylpyrrole, furan and thiophene. *Journal of Molecular Structure*, v. 1151, p. 301-314, 2017.

Traesel, Henrique J.; Olivato, Paulo R.; Valença, J.; Rodrigues, Daniel N.S.; Zukerman-Schpector, Julio; Colle, Maurizio Dal. Conformational analysis of some 4--substituted 2-(phenylselanyl)- 2-(methoxy)- acetophenones. *Journal of Molecular Structure*, v. 1157, p. 29-39, 2017.

Zukerman-Schpector, Julio; Olivato, Paulo R. ; Traesel, Henrique J.; Valença, Jéssica; Rodrigues, Daniel N. S.; Tiekink, Edward R. T. Crystal structure of 2-methoxy-2-[(4-methylphenyl)sulfanyl]-1-phenylethan-1-one. *Acta Crystallographica Section E Crystallographic Communications*, v. 71, p. o3-o4, 2015.

Caracelli, Ignez; Olivato, Paulo R.; Traesel, Henrique J.; Valença, Jéssica; Rodrigues, Daniel N. S.; Tiekink, Edward 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.

Valença, J. ; D.N.S. Rodrigues; Olivato, P. R. Conformational analysis of 2-chloro-1-(furan-2-yl)ethanone. In: 39a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2016, Goiânia. 39a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2016.

Valença, J. ; D.N.S. Rodrigues; Olivato, PR. Conformational study of 2-bromo-1-(furan-2-yl)ethanone and 2-bromo-1-(5-nitrofur-2-yl)ethanone. In: 38a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2015, Aguas de Lindóia-SP. 38a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2015.

Traesel, H. J. ; Olivato, P. R.; D.N.S. Rodrigues; Valença, J. ; Zukerman-Schpector, J. . Síntese e estudo conformacional de alfa-metoxii-alfa-fenilseleno-acetofenona. In: 37a

Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química (SBQ), 2014, Natal. Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2014.

Valença, J. ; Olivato, P ; D.N.S. Rodrigues . Estudo conformacional de 2-cloro-1-(1-metilpirrol-2-il) etanona. In: 37a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2014, Natal. Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2014.

Olivato, Paulo Roberto; TRAESEL, H. J. ; Valença, J; D. N. S. Rodrigues; Zukerman-Schpector, Julio. Comparative conformational studies of [2- (phenylseleno)-2-(methoxy)] and [2-(phenylseleno)-2- (ethylsulfanyl)]-acetophenones. In: 26th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur, 2014, Istambul, Turkey. 26th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur, 2014. v. 26. p. 112.

Valença, J ; Olivato, Paulo Roberto ; M. Dal Colle . Conformational stability of some 2-[(4-substituted phenyl)sulfanyl]-1-(5-methylfuran-2-yl)ethanone. In: 26th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur, 2014, Istambul, Turkey. 26th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur, 2014. v. 26. p. 113.

Olivato, P. R.; Valença, J; D. N. S. Rodrigues. Estudo conformacional de 1-(5-metilfuranil)-2-selenilmetil etanona e 1-(5-metilfuranil)-2-selenilfenil etanona. In: 36ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2013, Águas de Lindóia. Livro de Resumos - T0535-1, 2013. v. 36. p. T0535-1-T0535-1.