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

CARLOS ROGÉRIO CERQUEIRA JUNIOR

Análise Conformacional e estudo das interações eletrônicas de algumas (α -fenilseleno- α -etiltio)-, (α -fenilseleno- α -etilsulfinil)- e (α -fenilseleno- α -etilsulfonil)-acetofenonas-*para*-substituídas

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

São Paulo

Data do Depósito na SPG:
28/11/2012

CARLOS ROGÉRIO CERQUEIRA JUNIOR

Análise Conformacional e estudo das interações eletrônicas de algumas (α -fenilseleno- α -etiltio)-, (α -fenilseleno- α -etilsulfinil)- e (α -fenilseleno- α -etilsulfonil)-acetofenonas-*para*-substituídas

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

Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto Olivato

São Paulo

2012

Ficha Catalográfica

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

C416a	<p>Cerqueira Júnior, Carlos Rogério</p> <p>Análise conformacional e estudo das interações eletrônicas de algumas (α-fenilseleno-α-etiltio)-(α-fenilseleno-α-etilsulfinil)- e (α-fenilseleno-α-etilsulfonil)-acetofenonas-<i>para</i>- substituídas / Carlos Rogério Cerqueira Júnior. -- São Paulo, 2012. 206p.</p> <p>Tese (doutorado) – Instituto de Química da Universidade de São Paulo. Departamento de Química Fundamental. Orientador: Olivato, Paulo Roberto</p> <p>1. Isomeria conformacional : Química orgânica 2. Interação eletrônica : Química orgânica I. T. III. Olivato, Paulo Roberto, orientador.</p> <p>547.036 CDD</p>
-------	--

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA

“Análise conformacional e estudo das interações eletrônicas de algumas (α -fenilseleno- α -etiltio)-, (α -fenilseleno- α -etilsulfinil)- e (α -fenilseleno- α -etilsulfonil)-acetofenonas-*para*-substituídas”

CARLOS ROGÉRIO CERQUEIRA JUNIOR

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

Aprovado (a) por:

Prof. Dr. Paulo Roberto Olivato
(Orientador e Presidente)

Prof. Dr. Paulo Sérgio Santos
IQ - USP

Prof. Dr. Jose Augusto Rosario Rodrigues
IQ - UNICAMP

Prof. Dr. Paulo José Samenho Moran
IQ - UNICAMP

Prof. Dr. Claudio Francisco Tormena
IQ - UNICAMP

SÃO PAULO
29 de janeiro de 2013

AGRADECIMENTOS

Ao meu pai, minha mãe e minha irmã por tudo aquilo que eu certamente falharia em elencar.

Ao Prof. Dr. Paulo Roberto Olivato pela orientação ao longo de todos esses anos.

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

Aos amigos Professores Drs. Alessandro Rodrigues e Elisângela Vinhato pela amizade, paciência e contribuição inestimável ao meu aprendizado desde os tempos de Iniciação Científica.

Aos amigos do Colóquio: Arnaldo, André, Thiago, Renato-Maurício, Bruno, Marina e Júlio pelo companheirismo de todo momento durante toda a difícil jornada da pós-graduação.

Aos colegas de laboratório: Daniel, Jean, Bruna, Jéssica, Adriana, Roberto, Nelson e por todos os outros que passaram por nosso grupo de pesquisa ao longo desses anos.

Aos funcionários da Central Analítica do IQ-USP pela presteza na realização dos experimentos de RMN, massas e análise elementar.

Ao CNPq pela bolsa concedida.

À FAPESP pelos auxílios de pesquisa, fundamentais para a manutenção e modernização da infraestrutura do nosso laboratório.

Pesquisa desenvolvida com o auxílio do LCCA – Laboratório de Computação Científica Avançada da Universidade de São Paulo.

Quando nasci, um anjo torto
desses que vivem na sombra
disse: Vai, Carlos! ser *gauche* na vida

Carlos Drummond de Andrade

RESUMO

CERQUEIRA Jr., C. R. **Análise Conformacional e estudo das interações eletrônicas de algumas (α -fenilseleno- α -etiltio)-, (α -fenilseleno- α -etilsulfinil)- e (α -fenilseleno- α -etilsulfonil)-acetofenonas-*para*-substituídas.** 2012. 206 p. Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Química. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

A presente tese trata da análise conformacional e estudo das interações eletrônicas de algumas 2-(fenilseleno)-2-(etiltio)acetofenonas (série I), 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfinil)-acetofenonas [série II_a para (C_RS_R/C_SS_S) e série II_b para (C_RS_S/C_SS_R)] e 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfonil)acetofenonas (série III) contendo substituintes doadores e atraentes de elétrons, além de hidrogênio na posição *para* do grupo fenacila. 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 B3LYP/6-31+G(d,p) com o efeito do solvente simulado pelo método PCM. As interações eletrônicas foram investigadas a partir dos contatos interatômicos e por meio da análise das interações orbitais (NBO). Foram obtidas as estruturas cristalográficas de alguns compostos selecionados das séries II_a, II_b e III por difração de raio-X. Na série I, o confômero mais estável é caracterizado pelas interações orbitais entre carbonila e enxofre, com o grupo *etiltio* numa geometria *sinclinal* em relação à carbonila, enquanto o grupo *fenilselenila* se aproxima da carbonila devido à repulsão eletrostática ser pequena. O efeito do solvente nas populações relativas dos confômeros ao longo da série I é menor que nas demais séries. As interações são significativamente modificadas com o grupo *etilsulfinila* (séries II_a e II_b): o átomo de enxofre é positivo, de modo que as interações orbitais $\pi_{\text{CO}} \rightarrow \sigma^*_{\text{CS}}$ e $\pi^*_{\text{CO}} \rightarrow \sigma^*_{\text{CS}}$ são mais intensas. Assim, em solventes de baixa polaridade, o grupo *etilsulfinila* mantém a preferência conformacional *sinclinal* em relação à carbonila na série II_a enquanto na série II_b esse confômero é altamente desestabilizado devido à repulsão eletrostática $\text{O}^{\delta-}_{(\text{CO})} \cdots \text{O}^{\delta-}_{(\text{SO})}$. O aumento na constante dielétrica do solvente favorece a conformação na qual o grupo *etilsulfinila* tende a geometria *sinperiplanar* em relação à carbonila, com os dipolos S=O e C=O apontando na mesma direção. Na série II_b o grupo *fenilselenila* adota a geometria *sinclinal* (que favorece as interações orbitais) enquanto o grupo *etilsulfinila* tende à geometria *sinperiplanar* em relação à carbonila nos dois confômeros estáveis. A orientação do oxigênio sulfínico em

relação ao oxigênio carbonílico define a estabilidade dos confôrmeros da série II_b: enquanto solventes apolares e grupos doadores de elétrons estabilizam a conformação na qual os dipolos S=O e C=O apontam em direções opostas, solventes polares e grupos atraentes de elétrons estabilizam a conformação na qual os referidos dipolos apontam na mesma direção. Por fim, na série III (que contém o grupo *etilsulfonila*) a atração eletrostática cruzada entre os grupos carbonila e *sulfonila* é suficientemente forte para estabilizar uma mesma conformação em todos os solventes. Nessa conformação, o arranjo geométrico desfavorece as interações orbitales entre heteroátomos e carbonila, reforçando a importância do fator eletrostático para o equilíbrio conformacional nos compostos estudados. Conclui-se que a soma das interações orbitales envolvendo enxofre ou selênio são praticamente as mesmas para os diferentes confôrmeros de todas as séries estudadas (I-III), sendo o balanço entre as interações eletrostáticas repulsivas e atrativas o fator principal que determina a estabilidade relativa dos confôrmeros em solução.

Palavras-chave: análise conformacional, interações eletrônicas, espectroscopia no infravermelho, cálculos teóricos, α -seleno- α -tio-acetofenonas-4'-substituídas

ABSTRACT

CERQUEIRA Jr., C. R. **Conformational analysis and electronic interactions study of some (α -phenylseleno- α -ethylthio)-, (α -phenylseleno- α -ethylsulfinyl)- and (α -phenylseleno- α -ethylsulfonyl)-acetophenones-*para*-substituted.** 2012. 206 p. PhD Thesis – Graduate Program in Chemistry. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

This thesis reports the conformational analysis and the electronic interactions study of some 2-(phenylseleno)-2-(ethylthio)acetophenones (series I), 2-(phenylseleno)-2-(ethylsulfinyl)-acetophenones [series II_a (C_RS_R/C_SS_S) and series II_b (C_RS_S / C_SS_R)] and 2-(phenylseleno)-2-(ethylsulfonyl)acetophenones (series III) bearing in the *para* position of the *phenacyl* group electron donating, hydrogen and electron attracting substituents. It has been found the occurrence of conformational isomerism through infrared spectroscopy in solvents of increasing dielectric constant (*n*-C₆H₁₄, CCl₄, CHCl₃, CH₂Cl₂, CH₃CN) in all studied series. The infrared results are consistent with the conformers obtained by structural optimization on the B3LYP/6-31+G(d,p) level of theory along with the solvent effect simulated by the PCM method. The electronic interactions were investigated from interatomic contacts and by orbital interactions analysis (NBO). Structures for selected solids of series II_a, II_b and III were obtained through X-ray diffraction analysis. In the series I, the most stable conformer is characterized by interactions between carbonyl and sulfur orbitals, with the *ethylthio* group bearing a *synclinal* geometry relative to the carbonyl group while the *phenylselenyl* moiety approaches the carbonyl group, due to the reduced electrostatic repulsion. The solvent effect on the relative population of the conformers through the series I is smaller than the other series. The interactions are significantly modified due the *ethylsulfinyl* group (series II_a and II_b): the sulfur atom is positive, leading to stronger $\pi_{\text{CO}} \rightarrow \sigma^*_{\text{CS}}$ and $\pi^*_{\text{CO}} \rightarrow \sigma^*_{\text{CS}}$ orbital interactions. Thus, in solvents of low polarity, the *ethylsulfinyl* group retains the *synclinal* geometry relative to the carbonyl group in the serie II_a while in serie II_b this conformer is highly desistabilized due the $\text{O}^{\delta-}_{(\text{CO})} \cdots \text{O}^{\delta-}_{(\text{SO})}$ electrostatic repulsion. The increase in the dielectric constant of the solvent stabilizes the conformation in which the *ethylsulfinyl* group adopts a *sinperiplanar* geometry in relation to the carbonyl group, with the S=O and C=O dipoles pointing towards the same direction in both series. In the series II_b, the *phenylselenyl* group adopts the *synclinal* geometry (which favors the orbital interactions) while the *ethylsulfinyl* group tends to a *sinperiplanar* geometry relative to the carbonyl group in both conformers. The orientation of the sulfinyl oxygen relative to the carbonyl oxygen defines the

stability of the conformers in series II_b: while nonpolar solvents and electron donating substituents stabilize the conformation in which the S=O and C=O dipoles point in opposite directions, on the other hand, polar solvents and attractive electron groups stabilize the conformation in which these dipoles point in the same direction. Finally, in the series III (which contains the *ethylsulfonyl* group) the crossed electrostatic attraction between the carbonyl and *sulfonyl* groups is strong enough to stabilize the same conformation in all solvents. In this conformation, the geometrical arrangement disfavors the orbital interactions between heteroatoms and carbonyl group, reinforcing the importance of the electrostatic factor for the conformational equilibrium in the studied compounds. It may be concluded that the sum of the orbital interactions involving sulfur or selenium atoms are practically the same for the different conformers of the studied series (I-III), being the balance of the attractive and repulsive electrostatic interactions the main factor which determine their relative stabilization in solution.

keywords: conformational analysis, electronic interactions, infrared spectroscopy, theoretical calculations, 4'-substituted α -seleno- α -thio-acetophenones

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Séries em estudo e numeração dos respectivos compostos	21
Figura 2 - Nomenclatura das faixas de ângulo de torção	24
Figura 3 - Desestabilização da conformação <i>equatorial</i> devido ao acoplamento de dipolos ..	25
Figura 4 - Estabilização da conformação <i>axial/gauche</i> por meio da interação orbitalar hiperconjugativa.	26
Figura 5 - Equações fundamentais do equilíbrio-químico aplicadas ao equilíbrio conformacional.	27
Figura 6 - Exemplo de análise de bandas vibracionais parcialmente sobrepostas de dois confômeros A e B visando estimar suas respectivas populações relativas.	28
Figura 7 - Ciclo termodinâmico empregado para se obter a energia livre relativa dos confômeros em solução.	33
Figura 8 - Projeção de Newman ao longo da ligação C _(CO) –C α da conformação mais estável de cada uma das séries de acetofenonas α,α -(SO _n)(SO _m) substituídas (n, m = 0,1,2; m $\neq$ n). ...	37
Figura 9 - Projeção de Newman ao longo da ligação P–C α das conformações mais estáveis das α -(fenilseleno)- α -(dietoxifosforil)acetofenonas 4'-substituídas.	38
Figura 10 - Bandas de estiramento da carbonila, analiticamente resolvidas, no infravermelho da 2-(fenilseleno)-2-(etiltio)-4'-metoxiacetofenona em solventes de polaridade crescente	42
Figura 11 - Enumeração dos átomos, definição dos principais ângulos diedros e representação das geometrias otimizadas por B3LYP/6-31+G(d,p) dos confômeros mais estáveis dos compostos 1-5 (série I).	45
Figura 12 - Diagrama de níveis de energia dos orbitais antiligantes relevantes na série I.....	51
Figura 13 - Sinais de RMN de ¹ H (500 MHz) dos prótons metilênicos das misturas de diastereoisômeros das 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfinil)-4'-Y-acetofenonas com as configurações relativas atribuídas por difração de raio-X.	57
Figura 14 - Bandas de estiramento da carbonila, analiticamente resolvidas, no infravermelho da (C _R S _R /C _S S _S) 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfinil)-4'-bromoacetofenona (7) em solventes de polaridade crescente	60

Figura 15 - Enumeração dos átomos e definição dos principais ângulos diedros dos compostos das séries Π_a e Π_b	61
Figura 16 - Representação das geometrias otimizadas por B3LYP/6-31+G(d,p) dos confôrmeros mais estáveis da ($C_R S_R / C_S S_S$) 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfinil)-acetofenona (7) ...	61
Figura 17 - Diagrama de níveis de energia dos orbitais antiligantes relevantes na série Π_a ...	67
Figura 18 - Visão ORTEP da estrutura cristalina da ($C_S S_S / C_R S_R$) 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfinil)-acetofenona (8) com elipsoides de 35% de probabilidade.	72
Figura 19 - Representação do arranjo irregular de duas camadas de moléculas sobrepostas.	73
Figura 20 - Visão ORTEP da estrutura cristalina do componente majoritário da ($C_R S_R / C_S S_S$) 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfinil)-acetofenona com elipsoides de 35% de probabilidade (esferas arbitrárias para os átomos de hidrogênio).....	73
Figura 21 - Estrutura otimizada da conformação c_2 do enantiômero $C_R S_R$ da 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfinil)-acetofenona (8) na mesma perspectiva da visão ORTEP da estrutura cristalina.....	74
Figura 22 – Bandas de estiramento da carbonila, analiticamente resolvidas, no infravermelho da ($C_S S_R / C_R S_S$) 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfinil)-4'-bromoacetofenona (12) em solventes de polaridade crescente.	77
Figura 23 - Bandas de estiramento da carbonila, analiticamente resolvidas, no infravermelho da ($C_S S_R / C_R S_S$) 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfinil)-4'-metilacetofenona (14) em solventes de polaridade crescente.	78
Figura 24 - Representação das geometrias otimizadas por B3LYP/6-31+G(d,p) dos confôrmeros mais estáveis da 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfinil)-4'-bromoacetofenona (12).....	80
Figura 25 - Visão ORTEP da estrutura cristalina da ($C_S S_R / C_R S_S$) 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfinil)-4'-bromoacetofenona (12) com elipsoides de 35% de probabilidade (esferas arbitrárias para os átomos de hidrogênio).....	86
Figura 26 - Estrutura otimizada do enantiômero $C_S S_R$ da conformação c_3 da 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfinil)-4'-bromoacetofenona (12) na mesma perspectiva da visão ORTEP da estrutura cristalina.	86
Figura 27 - Cadeia linear supramolecular ao longo do eixo b conectada por ligações de hidrogênio O—H---O (linha laranja tracejada) de 12	87

Figura 28- Vista da célula unitária de 12 a partir da projeção ao longo do eixo <i>b</i>	88
Figura 29 - Bandas de estiramento da carbonila, analiticamente resolvidas, no infravermelho da 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfonil)-4'-metoxiacetofenona (20) em solventes de polaridade crescente.	92
Figura 30- Enumeração dos átomos, definição dos principais ângulos diedros dos compostos da série III e representação das geometrias otimizadas por B3LYP/6-31+G(d,p) dos conformeros mais estáveis do derivado 17	94
Figura 31 - Variação do ângulo diedro α em função de cada passo das tentativas de otimização de c_2' dos derivados 18-20 partindo da geometria do conformero c_2' de 17	96
Figura 32- Visão ORTEP da estrutura cristalina da 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfonil)-4'-metilacetofenona (19) com elipsoides de 35% de probabilidade (esferas arbitrárias para os átomos de hidrogênio).	105
Figura 33 - Estrutura otimizada em B3LYP/6-31+G(d,p) do conformero mais estável (c_2) da 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfonil)-4'-metilacetofenona (19) na mesma perspectiva da visão ORTEP da estrutura cristalina.	105
Figura 34 - Projeção do retículo cristalino de 19 evidenciando o contato $\text{Se}^{\cdots}\text{C4}$ entre moléculas ao longo do eixo <i>a</i>	107
Figura 35 - Projeção do retículo cristalino de 19 evidenciando os contatos intermoleculares $\text{O3}^{\cdots}\text{H11}$ e $\text{O3}^{\cdots}\text{H15}$ ao longo do eixo <i>a</i>	107
Figura 36 - Projeção do retículo cristalino de 19 evidenciando os contatos $\text{O2}^{\cdots}\text{H5}$, $\text{O1}^{\cdots}\text{H13}$ e $\text{O1}^{\cdots}\text{H17}$	108
Figura 37 - Projeção de Newman de três conformeros característicos das séries estudadas em função dos ângulos torsionais O-C-C-S e O-C-C-Se.	112
Figura 38 - Projeções de Newman ao longo do eixo da ligação $\text{C}_{(\text{CO})}-\text{C}\alpha$ evidenciando a posição relativa dos grupos SePh e SO_nEt nos diferentes conformeros de cada série.	113
Figura 39 - Comparação entre os conformero c_I da série II_a e seu hipotético correspondente c_I' da série II_b	115
Figura 40 - Fluxograma da rotina empregada na realização dos cálculos teóricos.	122
Figura 41 – Rota sintética da preparação dos compostos 1-20	123

Figura 42 - Enumeração dos átomos de carbono dos compostos estudados. Os átomos numerados com a notação A-A' possuem equivalência química. 130

Figura 43 - Expansão do sinal de RMN ^1H 200 MHz correspondente ao hidrogênio metínico de: (a) de cada um dos diastereoisômeros (derivados **9** e **14**) na mistura; (b) derivado **9** isolado; (c) derivado **14** isolado..... 138

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Principais trabalhos sobre o estudo conformacional de acetofenonas α -monossustituídas e α,α -disubstituídas.	35
Tabela 2 - Frequências de estiramento da carbonila e intensidades das bandas deconvoluídas das 2-(fenilseleno)-2-(etilíio)acetofenonas em solventes de polaridade crescente, na transição fundamental e na região do primeiro harmônico.	41
Tabela 3 - Energia relativa (E , kcal mol ⁻¹), momento de dipolo (μ , D), frequências (ν , cm ⁻¹) e ângulos diedros selecionados otimizados para os conformeros mais estáveis os compostos 1-5 (série I) no nível de teoria B3LYP 6-31+G(d,p).	44
Tabela 4 - Populações relativas (%) dos conformeros mais estáveis dos compostos 1-5 (série I) obtidas por PCM no nível de teoria B3LYP/6-31+G(d,p) em meios de diferentes constantes dielétricas.	48
Tabela 5 - Comparação das energias de NBO (kcal mol ⁻¹) significativas dos conformeros mais estáveis dos compostos 1, 3 e 5 (série I).	49
Tabela 6 - Cargas ChElPG de átomos selecionados obtidas por B3LYP/6-31+G(d,p) dos conformeros mais estáveis dos compostos 1-5 (série I).	52
Tabela 7 - Distâncias interatômicas selecionadas (Å) para as conformações mais estáveis dos compostos 1-5 (série I) no nível de teoria B3LYP/6-31+G(d,p).	53
Tabela 8 - Frequências de estiramento da carbonila e intensidades das bandas deconvoluídas dos compostos 6-10 (série II _a) em solventes de polaridade crescente, na transição fundamental e na região do primeiro harmônico.	59
Tabela 9 - Energia relativa (E , kcal mol ⁻¹), momento de dipolo (μ , D), frequências (ν , cm ⁻¹) e ângulos diedros selecionados otimizados para os conformeros mais estáveis os compostos 6-10 (série II _a) no nível de teoria B3LYP 6-31+G(d,p).	62
Tabela 10 - Populações relativas (%) dos conformeros mais estáveis dos compostos 6-10 (série II _a) obtidas por PCM no nível de teoria B3LYP/6-31+G(d,p) em meios de diferentes constantes dielétricas.	64
Tabela 11 - Comparação das energias de NBO (kcal mol ⁻¹) significativas dos conformeros mais estáveis dos compostos 6, 8 e 10 (série II _a)	66
Tabela 12 - Cargas ChElPG de alguns átomos selecionados dos conformeros mais estáveis dos compostos 6-10 (série II _a) no nível de teoria B3LYP/6-31+G(d,p).	69

Tabela 13 - Distâncias interatômicas selecionadas (Å) dos confôrmeros mais estáveis do composto (8) da série II _a no nível de teoria B3LYP/6-31+G(d,p).	70
Tabela 14 - Frequências de estiramento da carbonila e intensidades das bandas deconvoluídas dos compostos 12 e 14 (série II _b) em solventes de polaridade crescente, na transição fundamental e na região do primeiro harmônico.....	76
Tabela 15 - Energia relativa (E, kcal mol ⁻¹), momento de dipolo (μ, D), frequências (ν, cm ⁻¹) e ângulos diedros selecionados otimizados para os confôrmeros mais estáveis de 12 e 14 (série II _b) por B3LYP 6-31+G(d,p) e ângulos diedros obtidos por raio-X do composto 12	80
Tabela 16 - Populações relativas (%) dos confôrmeros mais estáveis dos compostos 12 e 14 série II _b obtidas por PCM no nível de teoria B3LYP/6-31+G(d,p) em meios de constante dielétrica crescente.	81
Tabela 17 - Comparação das energias de NBO (kcal mol ⁻¹) significativas dos confôrmeros dos compostos 12 e 14 da série II _b	82
Tabela 18 - Cargas CHELPG (e ⁻) de átomos selecionados dos confôrmeros de 12 e 14 da série II _b por B3LYP/6-31+G(d,p).	84
Tabela 19 - Distâncias interatômicas selecionadas (Å) dos confôrmeros de 12 e 14 da série II _b por B3LYP/6-31+G(d,p).	84
Tabela 20 - Contatos intermoleculares do retículo cristalino do composto 12 da série II _b	88
Tabela 21 - Frequências de estiramento da carbonila e intensidades das bandas deconvoluídas dos compostos 16-20 (série III) em solventes de polaridade crescente, na transição fundamental e na região do primeiro harmônico.....	91
Tabela 22 - Energia relativa (E, kcal mol ⁻¹), momento de dipolo (μ, D), frequências (ν, cm ⁻¹) e ângulos diedros selecionados para os confôrmeros mais estáveis de 16-20 (série III) no nível de teoria B3LYP 6-31+G(d,p) e ângulos diedros obtidos por raio X do derivado 4	93
Tabela 23 - Populações relativas (%) dos confôrmeros mais estáveis dos compostos 16-20 (série III) obtidas por PCM no nível de teoria B3LYP/6-31+G(d,p) em meios de constante dielétrica crescente.	97
Tabela 24 - Comparação das energias de NBO (kcal.mol ⁻¹) significativas dos confôrmeros mais estáveis dos compostos 16, 18 e 20 (série III)	99
Tabela 25 - Cargas ChElPG de átomos selecionados obtidas por B3LYP/6-31+G(d,p) dos confôrmeros mais estáveis dos compostos 16-20 (série III).....	101

Tabela 26 - Distâncias Interatômicas selecionadas (Å) para as conformações mais estáveis dos compostos **16-20** (série III) por B3LYP/6-31+G(d,p). 102

Tabela 27 - Contatos intermoleculares curtos do composto **19** da série III no estado sólido 106

Tabela 28 - Deslocamentos de frequência ($\Delta\nu_{\text{CO}}$, cm^{-1}) dos componentes da banda de estiramento da carbonila dos compostos das séries I, II_a, II_b e III em relação às respectivas acetofenonas de referência^a (4'-Y-PhCOCH₃). 110

LISTA DE SIGLAS

6-31+G(d,p) = funções base de Pople de uma contração de **6** primitivas para orbitais internos e duas contrações, de **3** primitivas e **1** primitiva, do tipo **G**aussian, para orbitais de valência. Inclui primitivas **d** e de polarização (+) a átomos não hidrogenóides e primitivas **p** aos átomos de hidrogênio.

B3LYP = **B**ecke **3**-parameter **L**ee-**Y**ang-**P**ak: função de Becke triparametrizada com a correção do termo de correlação pela função de Lee-Yang-Parr.

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

d = **d**ubleto

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

dq = **d**uplo **q**uarteto

eV = **e**létron-volt

HSQC = **H**eteronuclear **S**ingle **Q**uantum **C**oherence **S**pectroscopy

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

m = **m**ultiplete

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

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

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

ppm = **p**artes **p**or **m**ilhão

q = **q**uarteto

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

s = **s**inglete

STO-3G = **S**later-**t**ype **O**rbital with **3** **G**aussian function = Orbitais do tipo Slater com três funções do tipo Gaussian

t = **t**ripleto

THF = **tetra**hydrofuran = tetraidrofurano

LISTA DE SÍMBOLOS

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

Y = substituinte na posição *para* do anel aromático

ν_{CO} = frequência de estiramento da carbonila

$\Delta\nu_{\text{CO}}$ = deslocamento de frequência

δ^+ = carga parcial positiva

δ^- = carga parcial negativa

$\alpha, \beta, \gamma, \delta$ = ângulos diedros originados por uma sequência de quatro átomos contendo enxofre

α', β', γ' = ângulos diedros originados uma sequência de quatro átomos contendo selênio

c_1, c_2, c_3, c_4 = confôrmers de cada composto analisado

E = energia eletrônica relativa ao confômero mais estável

ΔE = energia de interação orbitalar

μ = momento de dipolo

σ = orbital sigma ligante

σ^* = orbital sigma antiligante

π = orbital pi ligante

π^* = orbital pi antiligante

LP = par de elétrons não compartilhado

ϵ = constante dielétrica

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

$\sum r_{\text{vdW}}$ = soma dos raios de Van der Waals de dois átomos.

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

$C_R S_R / C_S S_S$ e $C_R S_S / C_S S_R$ = representar a mistura racêmica de um dado diastereoisômero. O sub-índice indica a configuração relativa do centro estereogênico correspondente.

σ_I = efeito indutivo

δ = deslocamento químico

J = constante de acoplamento

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

SUMÁRIO

1. OBJETIVOS	21
2. INTRODUÇÃO.....	23
2.1 Compostos orgânicos contendo enxofre e/ou selênio.....	23
2.2 Análise Conformacional	24
2.3 Métodos Experimentais para o Estudo Conformacional	27
2.4 Métodos Computacionais de Interesse para o Estudo Conformacional	30
2.4.1. Cálculo de Energia	30
2.4.2 Busca Conformacional	31
2.4.3 Efeito da solvatação.....	32
2.4.5 Interações orbitales e eletrostáticas	33
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	35
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	40
4.1 Série I [2-(fenilselênio)-2-(etiltio)acetofenonas 4'-substituídas]	40
4.1.1 Infravermelho	40
4.1.2 Equilíbrio Conformacional.....	43
4.1.3 Efeito do solvente	47
4.1.4 Interações orbitales e eletrônicas.....	50
4.2 Série II [2-(fenilselênio)-2-(etilsulfinil)acetofenonas 4'-substituídas]	56
4.2.1. Série II _a [(C _R S _R /C _S S _S) 2-(fenilselênio)-2-(etilsulfinil)acetofenonas 4'-substituídas]	58
4.2.1.1 Infravermelho	58
4.2.1.2 Equilíbrio Conformacional	61
4.2.1.3 Efeito do solvente	64
4.2.1.4 Interações orbitales e eletrônicas.....	65
4.2.1.5 Estrutura Cristalina	71
4.2.2. Série II _b [(C _R S _S /C _S S _R) 2-(fenilselênio)-2-(etilsulfinil)acetofenonas 4'-substituídas]	75
4.2.2.1 Infravermelho	75
4.2.2.2 Equilíbrio Conformacional	79
4.2.2.3 Efeito do solvente	81
4.2.2.4 Interações orbitales e eletrônicas.....	81
4.2.2.5 Estrutura Cristalina	85
4.3 Série III [2-(fenilselênio)-2-(etilsulfonil)acetofenonas 4'-substituídas].....	90
4.3.1 Infravermelho	90

4.3.2 Equilíbrio Conformacional.....	90
4.3.3 Efeito do solvente	96
4.3.4 Interações orbitales e eletrônicas.....	98
4.3.5 Estrutura Cristalina.....	104
4.4 Análise Comparativa	109
4.4.1 Comparação entre as diferentes séries de compostos.....	109
4.4.2 Comparação com outras acetofenonas α -substituídas	116
5. CONCLUSÕES	118
6. PARTE EXPERIMENTAL.....	120
6.1 Instrumentos Utilizados.....	120
6.2 Cálculos teóricos	121
6.3 Preparação dos Compostos.....	122
6.3.1 Resumo da Rota Sintética.....	122
6.3.2 Método geral de preparação das 2-bromoacetofenonas 4'-substituídas.....	123
6.3.3 Método geral de preparação das 2-(etiltio)acetofenonas 4'-substituídas	125
6.3.4 Método geral de preparação das 2-(etilsulfinil)acetofenonas 4'-substituídas	126
6.3.5 Método geral de preparação das 2-(etilsulfonil)acetofenonas 4'-substituídas	127
6.3.6 Método geral de preparação dos compostos das séries I e III	129
6.3.6.1 Preparação da 2-(fenilseleno)-2-(etiltio)-4'-nitroacetofenona (1).....	129
6.3.6.2 Preparação da 2-(fenilseleno)-2-(etiltio)-4'-bromoacetofenona (2)	131
6.3.7 Método geral de preparação, separação e caracterização dos compostos das séries II _a e II _b	137
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	146
8. APÊNCIDES.....	152
9. SÚMULA CURRICULAR.....	200

1. OBJETIVOS

A presente tese é parte integrante de uma das linhas de pesquisa desenvolvidas pelo grupo liderado pelo Prof. Paulo Roberto Olivato, que investiga as interações estéreo-eletrônicas que determinam o equilíbrio conformacional em solução de diversas classes de compostos carbonílicos α -heterosubstituídos.

Nessa tese é efetuada a análise conformacional das α -(fenilseleno)- α -(etiltio)- (série I), (α -fenilseleno- α -etilsulfinil)- (séries II_a e II_b) e (α -fenilseleno- α -etilsulfonil)- (série III) acetofenonas contendo na posição *para* do grupo fenacila substituintes: atraentes, hidrogênio e doadores de elétrons, conforme é ilustrado na **Figura 1**.

Figura 1 – Séries em estudo e numeração dos respectivos compostos

Os principais objetivos do trabalho são os seguintes: (a) investigação do equilíbrio conformacional em solução por espectroscopia no infravermelho, (b) análise da variação na constante dielétrica do solvente na estabilidade relativa dos confôrmeros dos compostos apresentados na **Figura 1**; (c) investigação do efeito mesomérico do *para*-substituinte na estabilidade relativa dos confôrmeros dos referidos compostos; (d) cálculo teórico para a

modelagem dos confôrmeros mais estáveis em fase gasosa, inclusão do efeito do solvente e cálculos de interações orbitales intramoleculares; (e) análise conjunta dos dados experimentais e calculados visando investigar as interações que regem o equilíbrio conformacional das séries estudadas; (f) comparação entre os resultados obtidos das diferentes séries e trabalhos anteriormente publicados.

A tese está dividida em seis capítulos, sendo os primeiros dedicados à revisão dos fundamentos teóricos e de estudos conformacionais correlatos a presente tese. O quarto capítulo é dedicado à apresentação e discussão dos resultados referente a cada uma das quatro séries de compostos (**Figura 1**) bem como algumas comparações entre pontos comuns e divergentes no equilíbrio conformacional das séries estudadas e de trabalhos anteriores, com o intuito de dar uma visão geral dos principais resultados obtidos. O quinto capítulo corresponde às conclusões, enquanto o último capítulo contém o detalhamento da parte experimental desenvolvida. Por fim, segue-se a compilação dos espectros de ressonância magnética nuclear dos compostos sintetizados e isolados, uma vez que todos são inéditos.

2. INTRODUÇÃO

2.1 Compostos orgânicos contendo enxofre e/ou selênio

Os derivados de cetonas dissustituídos com enxofre e selênio (na forma de $-SR$, $-SOR$, $-SO_2R$, $-SeR$, com $R = \text{alquila e fenila}$) tem grande importância na química orgânica sintética. Esta classe de compostos, mais especificamente sulfóxidos e sulfonas selenilados, são empregados na formação de ligações $C-C$ em reações com alcenos, pela migração do grupo *fenilselenila* via radicalar¹. Além disso, a conversão de cetonas em enonas (cetonas α,β insaturadas), compostos de grande versatilidade sintética, pode ser realizada por rotas que envolvem compostos que possuem grupos atraentes de elétrons, derivados de enxofre, e contendo o grupo *fenilselenila*, cuja eliminação na forma de selenóxido promove a formação da insaturação^{2,3}.

Cabe citar também o grande número de estudos referentes às rotas bioquímicas de incorporação de selênio pelo organismo, que ocorre via redução dependente de compostos sulfenilados, para se gerar seleno-proteínas⁴ contendo o resíduo de aminoácido selenocisteína.

É sabido que a seleno-enzima glutathiona-peroxidase está envolvida com mecanismos de proteção de biomoléculas contra processos oxidativos (por meio da redução de peróxidos), sendo efetuados estudos de modelagem de fármacos com compostos aromáticos selenilados que mimetizam a ação desta enzima⁵.

A enzima tioredoxina redutase é fundamental para a formação de pontes de dissulfeto que controlam o processo de transcrição nas células⁶. Uma característica notável da selenoproteína tioredoxina redutase é sua sensibilidade a condições oxidantes que levam a mudanças conformacionais capazes de alterar a interação da enzima com outras moléculas, tornando-se uma importante rota de ativação da sinalização celular em resposta ao estresse oxidativo⁷.

Um estudo teórico recente de *docking* molecular⁸ indicou que os compostos das séries I a III possuem similaridade estrutural ao ligante cristalográfico que inibe a enzima ciclooxigenase-2 (COX-2), relacionada a estímulos que resultam em processos inflamatórios. Logo, essas substâncias apresentam potencial atividade inibidora dessa enzima, podendo ser utilizadas no desenvolvimento de fármacos com propriedades anti-inflamatórias. No momento, estão sendo realizados testes *in vitro* sobre a ação dos compostos sintetizados na presente tese na atividade da enzima COX-2, pelo grupo de pesquisa da Prof. Dra. Ignez Caracelli, da Universidade Federal de São Carlos.

Embora seja grande a importância dos compostos orgânicos substituídos com enxofre e selênio, bem como dos estudos que envolvam a reatividade e uso de suas propriedades, há uma lacuna no que tange aos aspectos conformacionais. Tendo em vista a significativa contribuição que a análise conformacional fornece à compreensão dos fatores estruturais de estabilização das moléculas e a conexão destes conhecimentos com outras linhas de pesquisa, mostra-se relevante o estudo das interações existentes em substratos α,α -disubstituídos com grupos contendo enxofre e selênio, tema da presente tese.

2.2 Análise Conformacional

A estereoquímica é o ramo da química que estuda o arranjo espacial relativo dos átomos de um dado sistema. Dentre suas várias subdivisões, das quais é possível destacar o isomerismo constitucional e configuracional, existe o isomerismo conformacional, que abrange o estudo das diferentes estruturas que uma determinada molécula pode assumir pela rotação dos átomos através das ligações simples. Para tanto, é importante definir alguns termos relacionados com a torção de ligações nas moléculas.

A posição relativa de dois grupos separados por dois átomos pode ser definida em função do ângulo de torção, conforme o sistema de classificação⁹ apresentado na **Figura 2**.

Figura 2 - Nomenclatura das faixas de ângulo de torção

Com o propósito de descrever a estrutura tridimensional de moléculas, a análise conformacional ganhou importância em meados dos anos de 1950 nos estudos envolvendo a estabilidade relativa dos derivados cíclicos da glicose. Experimentalmente constatou-se que a alfa-glucopirranose é mais estável que a forma beta, ainda que o grupo hidroxila do carbono anomérico esteja na posição *axial*, em tese, mais impedida que a posição *equatorial* adotada na beta-glucopirranose (fato esse conhecido como efeito anomérico). Nos anos seguintes

constatou-se que o efeito anomérico não é exclusivo dos sacarídeos, estando presente em qualquer sistema do tipo R-Y-C-Z, no qual Y é um átomo com pares de elétrons não compartilhados e Z é um grupo eletronegativo. Um exemplo ilustrativo é o clorometoximetano ($\text{ClCH}_2\text{OCH}_3$), no qual a conformação *gauche* é mais estável que a conformação *anti* (razão pela qual esse fenômeno é conhecido como *efeito gauche*)^{9,11}.

Duas explicações¹⁰ para a ocorrência do efeito *gauche* ganham destaque^a:

(I) A repulsão eletrostática entre os dipolos originados pelo heteroátomo e pelo grupo eletronegativo é maior na posição *equatorial* do que na posição *axial* (**Figura 3**).

Figura 3 - Desestabilização da conformação *equatorial* devido ao acoplamento de dipolos

Dessa forma, o confômero de maior momento de dipolo é, genericamente, menos estável em fase gasosa e em solvente apolares, sendo que o aumento da polaridade do solvente tende a estabilizá-lo.

(II) A interação orbitalar hiperconjugativa entre um dos pares eletrônicos não compartilhados do heteroátomo e o orbital antiligante da ligação carbono — átomo

^a Obviamente, todas as considerações aqui apresentadas podem ser aplicadas na investigação do equilíbrio conformacional de sistemas acíclicos, pois a única diferença é a não conectividade dos grupos ligados a CZ e Y.

eletronegativo ($LP_Y \rightarrow \sigma^*_{CZ}$) é possível na conformação *axial/gauche* devido à sobreposição favorecida dos orbitais envolvidos (**Figura 4**)

Figura 4 - Estabilização da conformação *axial/gauche* por meio da interação orbitalar hiperconjugativa.

A interpretação orbitalar rapidamente tornou-se mais aceita e largamente empregada, uma vez que condiz com dados cristalográficos e calculados de encurtamento da distância de ligação Y-C e correspondente aumento da distância de ligação C-Z verificado em moléculas que adotam a conformação *axial* ou *gauche*⁹. Desse modo, a interpretação baseada em interações eletrostáticas assumiu um papel secundário.

Entretanto, o rápido desenvolvimento computacional verificado nas duas últimas décadas possibilitou que o efeito *gauche* pudesse ser investigado por meio de métodos teóricos mais refinados. Assim, sistemas clássicos como o dimetoximetano¹², 1,3-dioxano¹², tetraidropiranos^{12,15}, bem como piranoses^{13,14}, cujos valores experimentais de energia relativa dos confôrmeros são bem conhecidos, foram reexaminados empregando-se novos métodos computacionais capazes de contabilizar o efeito anomérico com maior exatidão, servindo de parâmetro para a modelagem de moléculas mais complexas.

Nesse contexto, a ideia de que a hiperconjugação é sempre o fator determinante na estabilização da conformação *gauche* é posta em xeque em alguns trabalhos, dado o pequeno valor de energia de estabilização decorrente da interação hiperconjugativa em comparação à interação eletrostática calculada a partir de cargas atômicas parciais obtidas por métodos mais refinados¹¹. Nesse sentido, percebe-se que a análise conformacional mantém-se atual e em constante processo de aprimoramento e reformulação.

2.3 Métodos Experimentais para o Estudo Conformacional

Dado o grande número de possíveis conformações que uma molécula pode assumir, é importante dispor de metodologias capazes de determinar qual(is) a(s) conformação(ões) preferencial(is) em determinado estado físico, seja este cristalino, em solução ou mesmo gasoso, bem como as mudanças ocasionadas pela alteração das condições, tais como temperatura, estado de agregação ou solvente.

Sabendo-se que o equilíbrio estabelecido por duas ou mais conformações é função da diferença de energia das conformações (**Figura 5**), a determinação experimental das concentrações relativas de dois ou mais confôrmeros permite calcular o valor da energia de estabilização relativa dos diferentes confôrmeros. Tal diferença de energia experimental serve de ponto de partida para discussões mais aprofundadas sobre as possíveis origens de tal diferenciação.

Figura 5 - Equações fundamentais do equilíbrio-químico aplicadas ao equilíbrio conformacional.

A espectroscopia no infravermelho é uma importante ferramenta utilizada identificação e estimativa das populações relativas de confôrmeros presentes em solução ou em fase gasosa¹³.

Valendo-se da Lei de Lambert-Beer, é possível determinar a concentração de confôrmeros a partir das intensidades relativas de suas respectivas bandas de absorção um mesmo modo vibracional (**Figura 6**).

Substituindo (I) e (II) em (III)

$$(VI) \quad I = \alpha_A[A]l + \alpha_B[B]l$$

Assumindo que $\alpha_B = \alpha_A = \alpha$

$$(VII) \quad I = \alpha l([A] + [B])$$

Assim, substituindo (I) e (VII) em (IV)

$$X_A = \frac{I_A}{I_A + I_B}$$

E, analogamente, substituindo (II) e (VII) em (V)

$$X_B = \frac{I_B}{I_A + I_B}$$

Onde

I = intensidade da banda expressa em absorbância

I_A e I_B = intensidade relativa da banda de absorção dos confômeros A e B

α_A e α_B = coeficiente de absorptividade molar dos confômeros A e B

$[A]$ e $[B]$ = concentração dos confômeros A e B no equilíbrio

l = caminho óptico

X_A e X_B = População relativa dos confômeros A e B, expressa em fração molar

Figura 6 - Exemplo de análise de bandas vibracionais parcialmente sobrepostas de dois confômeros A e B visando estimar suas respectivas populações relativas.

Nesse tipo de abordagem, considera-se que os coeficientes de absorptividade molar dos confômeros são iguais, aproximação que tem se mostrado válida pela concordância dos valores de populações obtidas por infravermelho quando comparados à outras técnicas^{17,18}.

A carbonila é um oscilador largamente utilizado para se estimar as populações relativas de confômeros em solução, pois a grande variação no momento de dipolo que ocorre durante o estiramento da ligação C=O gera bandas bastante intensas. Para tanto, é importante que a frequência correspondente ao estiramento da carbonila (ν_{CO}) seja suficientemente diferente em cada confômero para que as bandas correspondentes, ainda que sobrepostas, possam ser computacionalmente resolvidas (linhas pontilhadas da **Figura 6**). Como a ordem de ligação

da carbonila e, conseqüentemente, o valor de número de onda correspondente, são afetados pela interação com substituintes vizinhos (tais como os grupos –SePh e –SO_nEt da presente tese), geralmente os diferentes confôrmeros apresentam frequências vibracionais suficientemente distintas, de modo que o uso da espectroscopia no infravermelho mostrou-se bastante adequado para a presente tese.

O deslocamento do máximo de absorção da banda de estiramento da carbonila em relação a compostos de referência ($\Delta\nu_{\text{CO}}$) é uma informação adicional que contribui para a compreensão dos fatores que influenciam o equilíbrio conformacional. O aumento da frequência vibracional está relacionado ao aumento da ordem de ligação da carbonila devido ao efeito indutivo e mesomérico atraente de elétrons gerado pelos substituintes, à repulsão eletrostática e a interações orbitales que diminuem a ocupância do orbital π^*_{CO} . Analogamente, a diminuição da frequência vibracional deve-se à diminuição da ordem de ligação da carbonila devido à atração eletrostática, ao efeito mesomérico doador de elétrons, bem como a interações orbitales que reduzem a ocupância do orbital π_{CO} ou aumentam a ocupância do orbital π^*_{CO} . Assim, o valor de $\Delta\nu_{\text{CO}}$ corresponde ao balanço dessas contribuições.

Além do infravermelho, é importante citar o uso da ressonância magnética nuclear na determinação de constantes de equilíbrio conformacionais. Dentre as metodologias comumente empregadas, destaca-se a análise das constantes de acoplamento (J) ou o deslocamento químico (δ) de hidrogênio, carbono ou outros átomos de interesse, como por exemplo, o selênio. Dessa maneira, procura-se correlacionar as diferenças observadas nos valores de J e δ com os diferentes confôrmeros. Em algumas situações, podem ser empregados compostos-modelo conformacionalmente rígidos (geralmente cíclicos) em combinação aos dados experimentais da molécula que admite isomeria conformacional para se obter a constante de equilíbrio conformacional (método de Eliel²²). Em casos onde não é viável o uso de modelos conformacionalmente rígidos, como nos sistemas alifáticos onde as barreiras rotacionais são relativamente pequenas, é possível utilizar a ressonância magnética nuclear a baixas temperaturas, para que os sinais referentes a cada confôrmero possam ser devidamente resolvidos.

Obviamente, o conhecimento das energias relativas dos confôrmeros de uma molécula não tem nenhum sentido sem que as mesmas possam ser correlacionadas às estruturas (geometrias) de tais confôrmeros. Tais geometrias podem ser obtidas por uma simples inspeção de modelos moleculares (no caso de moléculas pequenas), por cálculos teóricos, por

meio de técnicas experimentais (como a difração de raio-X) ou pela combinação dessas abordagens.

A difração de raios-X permite determinar com notável precisão a conformação mais estável no estado sólido e a partir daí discutir as possíveis interações estabilizantes, suportar resultados obtidos por cálculos teóricos e inclusive fazer extrapolações para a estabilidade conformacional em solução²³. Assim, a técnica de difração de raio-X constitui uma valiosa ferramenta para a análise conformacional.

2.4 Métodos Computacionais de Interesse para o Estudo Conformacional

2.4.1. Cálculo de Energia

É intuitivo admitir que cada confômero possua um valor de energia distinto em função das diversas interações intra- e intermoleculares decorrentes de sua geometria e do meio. Existe uma grande variedade de metodologias que permitem calcular tais energias, desde as que empregam os conceitos da mecânica clássica (mecânica molecular) até os métodos que empregam estritamente os conceitos da mecânica quântica. O enorme conjunto de metodologias deriva essencialmente da relação entre o grau de exatidão (isto é, o quanto se aproxima do dado real), da abrangência (ou seja, o conjunto de sistemas sobre o qual determinada metodologia é capaz de adequadamente ser aplicada) e da velocidade (tempo necessário para se obter um resultado).

A revisão das abordagens teóricas, dos respectivos métodos computacionais bem como do princípio de composição das funções base mais utilizadas foge do escopo dessa tese, uma vez que a mesma não envolve o desenvolvimento, mas sim a aplicação de metodologias de cálculo.

A Teoria do Funcional de Densidade (conhecida pela sigla em inglês DFT) é um método que permite investigar a energia eletrônica de moléculas no estado fundamental, no qual comumente se utiliza o funcional híbrido B3LYP (sigla para a função de Becke tripametrizada com a correção do termo de correlação pela função de Lee-Yang-Parr)²⁴. Tal método foi amplamente popularizado ao longo das últimas duas décadas pelo fato de atender de modo satisfatório os quesitos de exatidão, abrangência e velocidade, embora tenha algumas limitações em sistemas muito grandes, na estimativa de barreiras de energia e no valor de entalpias de dissociação²⁵.

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

Definido o nível de teoria (ou seja, a maneira como a correlação eletrônica será tratada e o conjunto de funções base) procede-se a chamada otimização de geometria, ou seja, a variação dos ângulos e distâncias de ligação visando-se atingir um ponto de mínimo na superfície de energia potencial da molécula (de modo que a geometria obtida corresponda a um confôrmero). Para garantir que a estrutura corresponda a um ponto de mínimo (e não um ponto de máximo da superfície de energia potencial) são calculadas as frequências vibracionais da molécula. A inexistência de modos vibracionais imaginários (número de onda negativo) garante que a estrutura obtida está situada num ponto de mínimo.

Finalmente, é possível calcular as populações relativas dos confôrmers de uma molécula a partir de suas respectivas energias eletrônicas calculadas num mesmo nível de teoria.

2.4.2 Busca Conformacional

Quando uma determinada molécula possui algumas dezenas de graus de liberdade, torna-se inviável fazer uma predição, ainda que qualitativa, das principais conformações sem o uso de metodologias capazes de analisarem as várias torções existentes a fim de varrerem de modo eficiente o maior número de possibilidades conformacionais. Entende-se por *busca conformacional* justamente a análise da curva de energia potencial de uma molécula em busca dos pontos de mínimo (confôrmers) bem como de suas respectivas energias, permitindo avaliar a estabilidade relativa dos diferentes confôrmers.

A busca conformacional precisa ser adequadamente realizada para que o mínimo global (isto é, a geometria de mais baixa energia dentre todas as possibilidades) seja localizado, pois o equilíbrio conformacional é referenciado na estrutura mais estável. Assim, em moléculas pequenas (isto é, com até 120 graus de liberdade) recomenda-se o uso de métodos sistemáticos de busca conformacional, nos quais os ângulos de torção das ligações são variados em discretos incrementos de maneira multivariada. Em moléculas grandes (com mais de 120 graus de liberdade), tal análise torna-se exponencialmente mais lenta, de modo métodos do tipo Monte Carlo (baseados em variações aleatórias dos parâmetros iniciais) são

mais eficientes para explorar uma região ampla do espaço conformacional em busca do mínimo global²⁶.

Como a busca conformacional requer a otimização estrutural de um número bastante elevado de geometrias, comumente são utilizados métodos ou conjuntos de funções-base mais simples (tornando os cálculos mais rápidos). Ainda assim, o número de pontos de mínimo calculados pode ser muito elevado, de modo que se usa um patamar máximo de energia em relação ao mínimo global para restringir o tamanho do conjunto de conformeros obtido.

Por fim, as geometrias geradas na busca conformacional podem ser usadas como dados de entrada (*input*) para cálculos mais refinados e demorados.

2.4.3 Efeito da solvatação

A maneira mais fácil e direta de se avaliar se um cálculo teórico descreve de maneira adequada o sistema em estudo é comparar os dados calculados com resultados experimentais. Aplicar tal premissa à análise conformacional significa comparar as populações relativas obtidas das energias eletrônicas com aquelas obtidas por infravermelho, por exemplo. No entanto, essa comparação direta frequentemente é inviável, pois requer simplificações muito grosseiras.

A energia eletrônica é calculada para uma molécula isolada, de modo que não são contabilizadas quaisquer interações intermoleculares. O resultado experimental que melhor se adequaria a essa situação seria aquele obtido utilizando-se um gás a baixas pressões. No caso de equilíbrio conformacional em solução, o resultado calculado poderia ser comparado ao obtido numa solução de baixa concentração usando solvente apolar pouco polarizável, considerando que as interações soluto-soluto e soluto-solvente são desprezíveis. Porém, tal aproximação deixa de ser válida quando são utilizados solventes polarizáveis ou polares. Assim, é importante incluir o efeito da solvatação nas energias eletrônicas dos conformeros.

A simulação em fase condensada por si só é um campo de estudos bastante amplo, de modo que há teorias que envolvem desde apenas o efeito do campo elétrico do meio (solvente) na energia eletrônica do soluto até as mais complexas que incluem a otimização da geometria das moléculas do solvente ao redor do soluto (solvatação específica) e a evolução temporal desse sistema (dinâmica molecular).

Um método bastante útil para calcular saldo energético decorrente da solvatação é o PCM²⁷ (modelo do contínuo polarizável), no qual o soluto é representado por um conjunto de esferas de raio proporcionais aos raios de van der Waals dos átomos não-hidrogenóides da

molécula e o solvente, modelado como um contínuo caracterizado por uma série de parâmetros, como sua constante dielétrica e volume molar. A energia de solvatação (ΔG_{solv}) corresponde a soma de três termos: (a) energia eletrônica, devida a redistribuição de densidade eletrônica resultante da interação do soluto com o solvente, (b) energia de dispersão, resultante das interações de natureza dispersiva (forças de London) e por fim, (c) energia de cavitação, a energia necessária para criar uma cavidade no solvente com volume e forma adequados à molécula de soluto.

Como o resultado do cálculo PCM fornece a energia de solvatação é possível calcular a diferença de energia dos confôrmeros em solução empregando-se o ciclo termodinâmico²⁸ representado na **Figura 7**.

Figura 7 - Ciclo termodinâmico empregado para se obter a energia livre relativa dos confôrmeros em solução.

É possível assim corrigir as energias eletrônicas obtidas para molécula isolada com parâmetros que simulem o efeito dos mesmos solventes utilizados nas medidas experimentais, de modo que a comparação entre dados calculados e obtidos experimentalmente se torna mais coerente.

2.4.5 Interações orbitales e eletrostáticas

Conhecendo-se as geometrias e respectivas energias dos confôrmeros de uma determinada molécula é possível investigar os fatores que estabilizam preferencialmente um confôrmero em relação aos demais e como essa estabilização é afetada por mudanças de natureza conformacional, estrutural (alterações nos substituintes) ou do meio (como a polaridade do solvente).

Conforme discutido na seção 2.2, as interações orbitales constituem um importante fator de estabilização de uma molécula. A teoria NBO (Orbitais Naturais de Ligação) permite quantificar a energia de perturbação de segunda ordem resultante da interação de um orbital

molecular preenchido (doador) e um orbital molecular vazio (receptor). A energia de estabilização orbitalar é proporcional à ocupância do orbital doador e a integral do operador de Fock (que leva em conta a sobreposição dos orbitais que interagem) e é inversamente proporcional à diferença de energia dos orbitais doador e receptor²⁹. Nesse contexto, as interações orbitales são comumente classificadas como conjugativas, σ -conjugativas e hiperconjugativas, em função dos tipos de orbitais (σ , π e LP) envolvidos na interação.

A análise de NBO permite subdividir a energia eletrônica de uma molécula em um número bastante grande de contribuições perturbativas, de modo que é possível verificar como as interações que ocorrem em determinadas regiões da molécula são afetadas por mudanças estruturais, como a inclusão de grupos eletronegativos capazes de estabilizar orbitais vizinhos ou afetar a ocupância dos orbitais doadores ou variações nas geometrias dos confôrmeros que afetam a sobreposição dos orbitais doador e receptor.

Por sua vez, a análise das interações eletrostáticas (vide seção 2.2) é também bastante elucidativa. Como tais interações são proporcionais ao produto das cargas e ao inverso das distâncias interatômicas (Lei de Coulomb), uma estimativa acurada das cargas atômicas parciais é importante.

O cálculo de cargas atômicas é um problema *per se*, uma vez que o resultado do cálculo DFT é a densidade eletrônica da molécula, uma grandeza contínua, ao invés das cargas atômicas parciais, que não são obtidas a partir do tratamento quântico do sistema³⁰. Assim, há diversas metodologias utilizadas para localizar a densidade de carga nos átomos do sistema estudado.

Dentre as metodologias que se baseiam na análise da função de onda da molécula, tem-se a análise populacional de Mulliken³², que é parte do algoritmo para obtenção da energia eletrônica, e a Análise das Populações Naturais³³ (NPA), que por sua vez, é parte da análise de NBO. Ambas as metodologias têm a desvantagem de apresentarem valores de cargas atômicas fortemente dependentes do conjunto de funções-base empregadas³⁴. Além disso, há metodologias que se baseiam na densidade eletrônica, como o método “Átomos em Moléculas”³⁵ (AIM) e outras que se baseiam na correlação das cargas parciais atômicas com o potencial eletrostático ao redor da molécula, com o ChEIPG³⁶, cujo resultado é dependente da conformação adotada pela molécula.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A seguir são pontuados os principais resultados publicados pelo grupo de pesquisa liderado pelo Prof. Paulo Roberto Olivato, sobre a preferência conformacional de acetofenonas α -monossustituídas e α,α -dissustituídas, com o objetivo de comparar tais resultados com as conclusões da presente tese.

A produção bibliográfica, em ordem cronológica, envolvendo compostos análogos às acetofenonas deste projeto é resumida na **Tabela 1**.

Tabela 1 - Principais trabalhos sobre o estudo conformacional de acetofenonas α -monossustituídas e α,α -dissustituídas.

A	B	Ano de Publicação [referência]
H	SEt	1987 [37], 1989 [38], 1990 [39]
H	SOEt	2002 [40]
H	SO ₂ Et	2004 [41]
Me	SePh	1994 [42]
SMe,	SOMe	1996 [43]
SOMe	SO ₂ Me	1996 [43]
SMe	SO ₂ Me	1996 [43]
Br	SO ₂ Et	2004 [44]
PO(OEt) ₂	SePh	2006 [45]
SEt	SePh	Projeto atual – série I
SOEt	SePh	Projeto atual – séries II _a /II _b
SO ₂ Et	SePh	Projeto atual – série III

Y = grupos doadores e atraentes de elétrons

O estudo pioneiro de 1987, por espectroscopia de infravermelho, conjuntamente ao trabalho de 1989, por espectroscopia fotoeletrônica, constataram a existência do isomerismo *cis/gauche* nas α -(etiltio)-acetofenonas, sendo o confômero *gauche* (no qual o grupo *etiltio* fica numa geometria *sin*- ou *anti-clinal* em relação à carbonila) menos polar e mais estável em solução do que o confômero *cis* (substituinte *sinperiplanar* em relação a carbonila)^a. A maior estabilidade do confômero *gauche* é justificada pela ocorrência das interações orbitais $\sigma_{CS} \rightarrow \pi^*_{CO}$ e $\pi_{CO} \rightarrow \sigma^*_{CS}$.

No caso das α -(etilsulfinil)-acetofenonas⁴⁰ o confômero *cis* é mais estável em solventes de baixa constante dielétrica enquanto o confômero *gauche* torna-se mais estável em solvente de alta constante dielétrica. A estabilidade do confômero *cis* é justificada pela atração

^a A denominação *cis/gauche* é aqui empregada para nomear as conformações dos compostos monossustituídos. Nos derivados dissustituídos preferiu-se utilizar as denominações *sinperiplanar*, *sinclinal* e *anticlinal* para caracterizar o ângulo de torção de cada α -substituinte.

eletrostática entre o átomo de oxigênio carbonílico e o átomo de enxofre sulfinílico ($O^{\delta-}_{(CO)} \cdots S^{\delta+}$), que se intensifica conforme a carga parcial no oxigênio carbonílico aumenta, levando a maior estabilidade do conformero *cis* em derivados contendo grupos doadores de elétrons. Por sua vez, o conformero *gauche* é estabilizado pela interação eletrostática e de transferência de carga entre o oxigênio sulfinílico e carbono carbonílico ($O^{\delta-}_{(SO)} \cdots C^{\delta+}_{(CO)}$).

Nas α -(etilsulfonyl)-acetofenonas⁴¹ também é verificado o isomerismo *cis/gauche* em solução, com o conformero *gauche* sendo destacadamente mais estável, principalmente nos derivados contendo substituintes atraentes de elétrons. O aumento da polaridade do solvente aumenta ligeiramente a estabilidade do conformero *cis*. A maior estabilidade do conformero *gauche* é atribuída à ocorrência das interações orbitais $\pi_{CO} \rightarrow \sigma^*_{CS(SO_2)}$ e $\sigma_{CS(SO_2)} \rightarrow \pi^*_{CO}$ além do contato $O^{\delta-}_{(SO_2)} \cdots C^{\delta+}_{(CO)}$. No conformero *cis*, embora haja interações eletrostáticas atrativas entre $O^{\delta-}_{(CO)} \cdots S^{\delta+}$ e em menor extensão $O^{\delta-}_{(SO_2)} \cdots C^{\delta+}_{(CO)}$, ocorre a forte repulsão eletrostática entre os átomos de oxigênio carbonílico e e sulfonyl desestabilizando essa conformação.

As α -(fenilseleno)-propiofenonas⁴² constituem a série de seleno-derivados mais próxima do presente projeto. Nessa classe de compostos, constatou-se por infravermelho que o conformero *gauche* é mais estável que o conformero *cis* em solvente apolar para todos os derivados, sendo que o aumento da polaridade do solvente aumenta a estabilidade do conformero *gauche*, de modo que em clorofórmio é o único conformero detectado. As interações envolvendo selênio ($LP_{Se} \rightarrow \pi^*_{CO}$ e $\sigma_{CSe} \rightarrow \pi^*_{CO}$) são mais intensas que aquelas envolvendo enxofre ($LP_S \rightarrow \pi^*_{CO}$ e $\sigma_{CS} \rightarrow \pi^*_{CO}$) pelo fato da diferença de energia entre os orbitais ligante e antiligante ser menor nos seleno-derivados. Tal raciocínio condiz com o resultado experimental, da maior estabilidade da conformação *gauche*, que favorece as referidas interações, e de um maior abaixamento de frequência dos conformeros *cis* e *gauche* no caso das α -fenilselenopropiofenonas quando comparadas às α -etiltioacetofenonas.

É digno de nota que a orientação preferencial *sinperiplanar* ou *clinal* da ligação $C-SO_n$ ($n = 0, 1$ e 2) em relação ao grupo carbonila constatada nos derivados monossustituídos é genericamente mantida nos derivados α, α -disustituídos⁴³. De fato, nas α -tio- α -sulfinil-acetofenonas **I**, e nas α -sulfonyl- α -sulfinil-acetofenonas **II** as ligações $C-S$ e $C-SO_2$ adotam a geometria *clinal* enquanto que a ligação $C-S(O)$ assume a geometria *sinperiplanar*. Por outro lado, nas α -tio- α -sulfonyl-acetofenonas **III** (na qual ambos os grupos, separadamente, são estabilizados na geometria *clinal*) a ligação $C-S$ mantém a geometria *clinal*, enquanto que a

ligação C–SO₂ assume orientação *quasi-sinperiplanar*. As conformações preferenciais (com suas respectivas interações eletrônicas) são representadas pelas estruturas **I-III** da **Figura 8**.

Figura 8 - Projeção de Newman ao longo da ligação C_(CO)–C_α da conformação mais estável de cada uma das séries de acetofenonas α,α-(SO_n)(SO_m) substituídas (n, m = 0,1,2; m ≠ n).

A conformação **I** é fortemente estabilizada pelo efeito sinérgico da interação orbitalar $LP_S \rightarrow \pi^*_{CO}$ que aumenta a densidade de carga do oxigênio carbonílico e que por sua vez facilita a interação de transferência de carga de $O^{\delta-}_{(CO)} \rightarrow S^{\delta+}_{(SO_2)}$. Analogamente, a conformação **III** é estabilizada pela interação orbitalar $LP_S \rightarrow \pi^*_{CO}$ que aumenta a densidade de carga do oxigênio carbonílico e age facilitando a interação eletrostática e de transferência de carga entre $O^{\delta-}_{(CO)} \rightarrow S^{\delta+}_{SO_2}$. Já a conformação **II** é estabilizada pelo efeito sinérgico da interação orbitalar $O^{\delta-}_{SO_2} \rightarrow C^{\delta+}_{(CO)}$ que origina um aumento da densidade de carga do oxigênio carbonílico e age facilitando a ocorrência da transferência de carga $O^{\delta-}_{(CO)} \rightarrow S^{\delta+}_{(SO)}$.

Adicionalmente, tem-se o estudo das α-bromo-α-etilsulfonilacetofenonas 4'-substituídas⁴⁴ que, em termos comparativos, é interessante pelo fato do bromo estar no mesmo período que o selênio. Constatou-se a existência de uma única conformação em solução, na qual o grupo *etilsulfonila* adota uma geometria *quasi-cis* em relação à carbonila, enquanto o átomo de bromo adota a geometria *gauche*. A grande estabilidade desta conformação foi explicada com base nas interações orbitales halogênio/carbonila: $LP_{Br} \rightarrow \pi^*_{CO}$ e $\sigma_{C-Br} \rightarrow \pi^*_{CO}$ e interações eletrostáticas $O^{\delta-}_{(CO)} \cdots S^{\delta+}_{SO_2}$ e $O^{\delta-}_{SO_2} \cdots C^{\delta+}_{(CO)}$.

Por fim, a análise conformacional das α-(fenilseleno)-α-(dietoxifosforil)acetofenonas 4'-substituídas⁴⁵ é a única que envolve um selênio-derivado dissustituído. Por infravermelho foi verificada a existência de um dubleto na região da carbonila, na qual a banda de baixa frequência é mais intensa (sendo a única detectada em alguns derivados) com o efeito do solvente pouco pronunciado. Os cálculos teóricos indicaram a existência de duas conformações estáveis, de modo que em ambas a ligação C-Se apresenta uma geometria

anticlinal (*gauche*) em relação à carbonila enquanto a ligação C-P assume uma geometria sin-periplanar (*cis*) em relação à carbonila. A maior diferença dos confôrmeros é a orientação relativa do anel aromático do grupo *fenilselenila* e do oxigênio fosforílico em relação à carbonila, que leva a diferentes interações intramoleculares, representadas na **Figura 9**.

Figura 9 - Projeção de Newman ao longo da ligação P-Ca das conformações mais estáveis das α -(fenilseleno)- α -(dietoxifosforil)acetofenonas 4'-substituídas.

Ambos os confôrmeros são estabilizados pelas interações eletrostáticas cruzadas entre $\text{O}^{\delta-}_{(\text{CO})} \cdots \text{P}^{\delta+}$ e $\text{O}^{\delta-}_{\text{O}=\text{P}} \cdots \text{C}^{\delta+}_{(\text{CO})}$, justificando a preferência do grupo fosfonato pela geometria *sinperiplanar* em relação à carbonila. Além disso, em ambas as conformações ocorre interação entre o oxigênio fosforílico e hidrogênio *orto* do grupo *fenilselenila*. No confôrmero II ocorre a aproximação do oxigênio carbonílico em relação a um dos oxigênios do grupo etoxifosforil, de modo que a repulsão eletrostática decorrente aumenta a frequência de ν_{CO} e desestabiliza essa conformação.

Os trabalhos revisados foram publicados ao longo dos últimos vinte e cinco anos, de modo que boa parte das discussões dos resultados experimentais foi baseada em análises qualitativas das interações orbitais e do efeito do solvente.

O avanço da informática possibilitou a difusão de métodos computacionais cada vez mais sofisticados para se estimar as propriedades químicas com base na descrição da estrutura eletrônica por meio da mecânica quântica⁴⁶. Atualmente, é possível estimar propriedades como energia eletrônica com satisfatória precisão e aplicar modelos que considerem o efeito da solvatação na estabilização do sistema (uma vez que o custo computacional cresce exponencialmente com o número de átomos considerados no cálculo). Finalmente, aplicando-se a teoria de perturbação por meio do NBO, é possível estimar a interação entre orbitais “ocupados” (doadores) e “vazios” (receptores) da qual resulta a estabilização energética de

um dado sistema⁴⁶. Assim, o uso de ferramentas computacionais permite, a partir dos modelos quântico-matemáticos empregados, quantificar as interações estabilizantes sugeridas nos trabalhos discutidos, agora nos derivados das acetofenonas α -tio- α -seleno-substituídas.

O ineditismo do projeto atual está no fato de buscar a elucidação do equilíbrio conformacional de acetofenonas contendo dois calcogênios distintos como α -substituintes: logo, o estudo das acetofenonas α,α -dissubstituídas com enxofre e selênio soma importantes contribuições na compreensão do equilíbrio conformacional de cetonas conjugadas α -heterossubstituídas.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Série I [2-(fenilseleno)-2-(etiltio)acetofenonas 4'-substituídas]

4.1.1 Infravermelho

Na **Tabela 2** são apresentados os valores de frequência e intensidades relativas dos componentes analiticamente resolvidos da banda de estiramento da carbonila na transição fundamental (ν_{CO}), em solventes de constante dielétrica crescente ($n\text{-C}_6\text{H}_{14}$, CCl_4 , CHCl_3 , CH_2Cl_2 e CH_3CN) e na região do primeiro harmônico (em CCl_4) das 2-(fenilseleno)-2-(etiltio)-acetofenonas 4'-substituídas.

Primeiramente, nota-se que o perfil da banda de estiramento da carbonila na transição fundamental se repete na região do primeiro harmônico, conforme é possível observar na **Figura 10**: em **5** há um dubleto em ambas as regiões, sendo que as intensidades relativas de cada componente do dubleto são análogas. O dobro da anarmonicidade mecânica (diferença entre o dobro do valor da frequência da transição fundamental e o valor registrado no harmônico) é de $(19 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, em média, para a série I. Logo, tais resultados indicam a existência de isomeria conformacional em solução nesta série de compostos.

Para todos os compostos da série I, o componente de baixa frequência é mais intenso. O efeito do solvente na proporção relativa dos componentes é pouco pronunciado, ou seja, alterando-se o solvente de $n\text{-hexano}$ ($\epsilon = 1,9$)⁴⁷ para acetonitrila ($\epsilon = 36,6$)⁴⁷ não se observa alterações pronunciadas nas intensidades relativas dos componentes das bandas. Não obstante, é possível notar uma discreta tendência em função do *para*-substituinte: no caso do derivado **1** ($p\text{-NO}_2$, *i.e.* atraente de elétrons), em tetracloreto de carbono e clorofórmio a banda de alta frequência não é detectada, enquanto em diclorometano, surge uma banda de alta frequência, cuja intensidade aumenta em acetonitrila (19%). Nos derivados **2** e **3** o efeito do solvente é muito pequeno, enquanto nos derivados **4** e **5** ($p\text{-Me}$ e $p\text{-OMe}$, *i.e.* doadores de elétrons) ocorre o oposto: a banda de alta frequência, com intensidade relativa de 29-35% em $n\text{-hexano}$ cai para 17-22% em acetonitrila.

Tabela 2 - Frequências de estiramento da carbonila e intensidades das bandas deconvoluídas das 2-(fenilseleno)-2-(etiltio)acetofenonas em solventes de polaridade crescente, na transição fundamental e na região do primeiro harmônico.

<i>Comp</i>	<i>Y</i>	<i>n-C₆H₁₄</i>		<i>CCl₄</i>				<i>CHCl₃</i>		<i>CH₂Cl₂</i>		<i>CH₃CN</i>	
		$\nu_{\text{CO}}^{\text{b}}$	P^{c}	ν_{CO}	P	$2\nu_{\text{CO}}^{\text{d}}$	P	ν_{CO}	P	ν_{CO}	P	ν_{CO}	P
1	NO ₂	- ^a	-	-	-	-	-	-	-	1691	6	1690	19
		-	-	1683	100	3347	100	1680	100	1679	94	1679	81
2	Br	1689	12	1688	4	3360	6	1679	15	1684	14	1684	20
		1679	88	1676	96	3333	94	1671	85	1672	86	1672	80
3	H	1687	13	1685	9	3348	10	-	-	1682	7	1683	8
		1678	87	1676	91	3332	90	1672	100	1672	93	1672	92
4	Me	1682	35	1679	36	3339	32	1676	25	1678	26	1678	22
		1674	65	1670	64	3323	67	1665	75	1667	74	1668	78
5	OMe	1677	29	1674	32	3331	33	1675	13	1672	20	1674	17
		1669	71	1666	68	3314	67	1662	87	1661	80	1663	83

^a composto pouco solúvel neste solvente; ^b em cm⁻¹; ^c intensidade de cada componente da banda analiticamente resolvida, expresso em porcentagem de absorbância; ^d primeiro harmônico.

Figura 10 - Bandas de estiramento da carbonila, analiticamente resolvidas, no infravermelho da 2-(fenilseleno)-2-(etiltio)-4'-metoxiacetofenona em solventes de polaridade crescente

Observando-se as intensidades relativas dos componentes do dubleto em solventes apolares (*n*-C₆H₁₄ e CCl₄) nota-se que o componente de baixa frequência torna-se mais intenso indo-se de substituintes doadores de elétrons a substituintes atraentes de elétrons. Portanto, a existência de um grupo atraente de elétrons no anel aromático do grupo fenacila favorece a estabilização do conformero correspondente ao componente de baixa frequência da banda de ν_{CO} .

4.1.2 Equilíbrio Conformacional

Com o intuito de racionalizar o equilíbrio conformacional observado em solução, foram efetuados cálculos teóricos de otimização de geometria de molécula isolada. Na **Tabela 3** são apresentados os resultados obtidos por cálculo DFT no nível de teoria B3LYP/6-31+G(d,p) para os compostos da série I. A enumeração dos átomos e a atribuição dos ângulos diedros de interesse é apresentada na **Figura 11** conjuntamente com as estruturas otimizadas dos conformeros estáveis do derivado **3**.

Optou-se por denominar os diedros contendo enxofre por α , β etc. enquanto os diedros contendo selênio são denominados α' , β' e assim sucessivamente.

Tabela 3 - Energia relativa (E, kcal mol⁻¹), momento de dipolo (μ , D), frequências (ν , cm⁻¹) e ângulos diedros selecionados otimizados para os conformeros mais estáveis os compostos **1-5** (série I) no nível de teoria B3LYP 6-31+G(d,p).

Comp.	Y	Conf. ^a	E ^b	P ^c (%)	μ	ν_{CO} ^d	Ângulos diedros ^e					
							α	β	γ	α'	β'	γ'
1	NO ₂	<i>c</i> ₁	1,44	4,7	4,84	1689,6	38,0	145,4	75,4	-90,5	64,1	-105,4
		<i>c</i> ₂	0	53,3	4,41	1680,3	89,5	-70,0	-109,3	-37,9	-149,0	-52,5
		<i>c</i> ₃	0,14	42,0	5,52	1681,7	-135,3	153,6	-77,0	98,3	-76,1	98,7
2	Br	<i>c</i> ₁	1,33	8,4	1,98	1682,2	34,0	161,3	-175,2	-93,5	58,4	-104,8
		<i>c</i> ₂	0	79,0	2,25	1673,7	89,1	-63,7	174,2	-39,2	-154,8	-80,5
		<i>c</i> ₃	1,08	12,6	2,70	1674,6	-134,2	153,8	-77,3	99,0	-75,7	98,7
3	H	<i>c</i> ₁	1,04	10,8	2,45	1685,8	38,1	161,4	75,9	-89,2	58,9	-105,8
		<i>c</i> ₂	0	62,4	2,89	1672,7	84,0	-63,4	175,3	-44,5	-152,1	-75,6
		<i>c</i> ₃	0,50	26,8	1,86	1675,9	-129,0	158,9	-74,5	101,4	-101,3	38,6
4	CH ₃	<i>c</i> ₁	0,51	28,1	3,39	1679,8	53,8	-66,6	-170,5	-77,1	-134,9	-48,3
		<i>c</i> ₂	0	66,4	3,41	1669,0	87,5	-63,8	174,0	-40,8	-153,5	-76,8
		<i>c</i> ₃	1,47	5,5	0,98	1671,9	-134,5	152,8	-77,4	98,7	-76,7	96,3
5	OCH ₃	<i>c</i> ₁	0	36,9	3,32	1674,4	52,8	-67,2	-170,0	-78,0	-135,8	-50,5
		<i>c</i> ₂	0,02	35,6	3,30	1661,9	87,1	-69,2	-109,6	-40,0	-149,1	-49,2
		<i>c</i> ₃	0,18	27,5	3,27	1665,2	-126,9	159,3	-75,6	103,9	-101,3	40,5

^a Designação dos conformeros. ^b Energia relativa. ^c Fração molar, em porcentagem. ^d Fator de escala (razão entre ν_{CO} experimental médio e ν_{CO} calculado médio) de 0.971. ^e Vide **Figura 11**.

Figura 11 - Enumeração dos átomos, definição dos principais ângulos diedros e representação das geometrias otimizadas por B3LYP/6-31+G(d,p) dos conformeros mais estáveis dos compostos **1-5** (série I).

Em cada um dos compostos da série I há três conformações distintas: c_1 em que o átomo de enxofre tende a ficar mais próximo do plano da carbonila enquanto o selênio fica praticamente perpendicular; c_2 , em que as posições se invertem e o enxofre está perpendicular em relação à carbonila enquanto o selênio fica a aproximadamente 40° do plano da carbonila; c_3 na qual tanto enxofre como selênio são *anti-clinais* em relação à carbonila.

A inspeção dos ângulos diedros mostra que a geometria dos confôrmeros c_2 e c_3 não sofrem alterações significativas em função do 4'-substituinte, enquanto o confôrmero c_1 apresenta geometrias distintas quando há grupos doadores de elétrons (**4** e **5**)

O confôrmero c_1 é caracterizado pela proximidade entre o átomo de enxofre e a carbonila ($\alpha = 34^\circ$ - 54°) enquanto o átomo de selênio é tende à perpendicularidade em relação à carbonila ($\alpha' = -77$ a -93°): assim, a geometria de ambos os grupos é formalmente *sin-clinal* (*gauche*) em relação à carbonila. Nota-se um desvio de cerca de 15° nos valores dos ângulos diedros α e α' das geometrias de **1**, **2** e **3** em relação à geometria de **4** e **5**, o que implica em alterações nos ângulos de torção dos grupos *etiltio* e *fenilselenila* (β e β' , respectivamente).

No confôrmero c_2 , o átomo de enxofre é perpendicular em relação à carbonila ($\alpha \approx 87^\circ$) enquanto o átomo de selênio se aproxima da carbonila ($\alpha' \approx 40^\circ$). Por fim, o confôrmero c_3 apresenta os grupos *etiltio* e *fenilselenila anticlinais* em relação à carbonila ($\alpha \approx 132^\circ$ e $\alpha' \approx 100$, respectivamente) com pequenas diferenças na posição do grupo *fenilselenila* (diedros β' e γ') nos derivados **3** e **5**.

Constata-se que o confôrmero c_1 é aquele que apresenta o maior valor de frequência vibracional de estiramento da carbonila (ν_{CO}) em toda a série, enquanto os confôrmeros c_2 e c_3 apresentam valores de ν_{CO} bastante próximos (ca. $2,5 \text{ cm}^{-1}$ de diferença, em comparação a uma diferença média de $9,7 \text{ cm}^{-1}$ em relação a frequência de c_1). Dessa forma, é possível atribuir o confôrmero c_1 ao componente de alta frequência do dubleto da carbonila no espectro de infravermelho enquanto os confôrmeros c_2 e c_3 correspondem ao componente de baixa frequência (que coalescem devido à proximidade das frequências vibracionais computadas).

A soma das populações relativas dos confôrmeros c_2 e c_3 diminui indo-se de substituinte atraente de elétron para doador de elétron, *i.e.*, de 95% a 63% indo-se de **1** a **5**. Consequentemente, a população relativa do confôrmero c_1 aumenta de 5% para 37% na mesma direção. Essa tendência é bastante similar às frações molares obtidas

experimentalmente em *n*-hexano (**Tabela 2**), indicando que os cálculos reproduzem adequadamente os resultados experimentais.

4.1.3 Efeito do solvente

Na fase gasosa, os cálculos indicaram que c_2 é o confômero mais estável para os compostos **1-4** enquanto a estabilidade relativa do confômero c_1 aumenta indo-se de **1** ($E_{\text{rel}} = 1,44 \text{ kcal mol}^{-1}$; 4,7%) para **5** ($E_{\text{rel}} = 0,00 \text{ kcal mol}^{-1}$; 36,9%) no qual a energia é praticamente equivalente a do confômero c_2 . Enquanto isso, a energia relativa do confômero c_3 tem um valor intermediário para **1-3** sendo o menos estável para **4** e **5**.

Os resultados de infravermelho (**Tabela 2**) indicaram que o efeito do solvente é pouco pronunciado em todos os compostos da série, de modo que o componente de baixa frequência é mais intenso (entre 100% e 70%).

Geralmente, a variação da proporção dos componentes da banda de ν_{CO} com o solvente é atribuída à diferença de momento de dipolo dos confômeros, sendo que o confômero de maior momento de dipolo calculado tende a ser mais estável em meios de alta constante dielétrica^{48,49}. Todavia, a análise do efeito do solvente pela simples comparação da polaridade das diferentes conformações não é trivial no presente estudo, pelo fato dos valores de momento de dipolo serem muito próximos, principalmente no derivado **5** (**Tabela 3**). Adicionalmente, como o componente de baixa frequência no infravermelho é composto por dois confômeros, pode haver efeitos compensatórios: enquanto o confômero mais polar torna-se mais estável em meios de maior constante dielétrica, o confômero menos polar torna-se menos estável, levando a indeterminação da predição.

Os cálculos de solvatação foram realizados empregando-se meios de mesma constante dielétrica que os solventes utilizados nas medidas experimentais^a. Efetuou-se apenas o cálculo de energia (*single point*) de modo que a geometria de cada conformação manteve-se inalterada. As populações relativas percentuais dos confômeros de cada composto da série I estão listadas na **Tabela 4**.

^a Para a comparação com as medidas experimentais em *n*-hexano ($\epsilon = 1,89$) foram realizados cálculos simulando a solvatação por *n*-heptano ($\epsilon = 2,09$) devido a notória similaridade entre os solventes e o fato dos parâmetros para *n*-heptano estarem convenientemente incluídos no pacote Gaussian 03, dispensando a necessidade de descrevê-los explicitamente no *input* de cada cálculo.

Tabela 4 - Populações relativas (%) dos confôrmeros mais estáveis dos compostos **1-5** (série I) obtidas por PCM no nível de teoria B3LYP/6-31+G(d,p) em meios de diferentes constantes dielétricas.

Comp.	Y	Conf.	Fase gasosa	<i>n</i> -C ₇ H ₁₆	CCl ₄	CHCl ₃	CH ₂ Cl ₂	CH ₃ CN
1	NO ₂	<i>c</i> ₁	4,7	7,0	9,1	20,0	26,8	40,8
		<i>c</i> ₂	53,3	66,4	63,6	52,4	51,8	42,2
		<i>c</i> ₃	42,0	26,6	27,3	27,6	21,5	16,9
2	Br	<i>c</i> ₁	8,3	10,9	14,3	24,4	30,3	45,8
		<i>c</i> ₂	78,9	79,8	75,0	67,2	63,7	49,0
		<i>c</i> ₃	12,7	9,3	10,7	8,4	6,1	5,3
3	H	<i>c</i> ₁	10,8	11,2	13,6	24,3	30,2	44,6
		<i>c</i> ₂	62,4	64,9	60,4	57,5	57,3	47,7
		<i>c</i> ₃	26,8	23,9	25,9	18,2	12,5	7,7
4	Me	<i>c</i> ₁	28,0	21,1	18,8	16,1	12,6	9,5
		<i>c</i> ₂	66,4	73,6	75,2	77,5	81,0	83,0
		<i>c</i> ₃	5,5	5,4	6,1	6,5	6,4	7,5
5	OMe	<i>c</i> ₁	36,8	28,6	23,6	20,6	17,9	16,2
		<i>c</i> ₂	35,6	43,7	55,8	60,8	64,8	64,9
		<i>c</i> ₃	27,6	27,7	20,6	18,6	17,3	18,9

Ainda que o modelo de solvatação PCM não tenha reproduzido de maneira exata as populações relativas obtidas por infravermelho, nota-se que a tendência de aumento da população referente ao confôrmero de alta frequência (*c*₁) nos derivados **1** e **2** (4'Y atraente de elétrons) e a correspondente diminuição da população de *c*₁ nos derivados **4** e **5** (doadores de elétrons) concorda com o resultado experimental (**Tabela 2**). Contudo, a discreta variação das populações relativas dos confôrmeros do derivado **3** com o aumento da polaridade do solvente não foi adequadamente reproduzida no PCM.

Tabela 5 - Comparação das energias de NBO (kcal mol⁻¹) significativas dos conformêros mais estáveis dos compostos **1**, **3** e **5** (série I).

Orbitals	Y = NO ₂ (1)			Y = H (3)			Y = OMe (5)		
	<i>c</i> ₁	<i>c</i> ₂	<i>c</i> ₃	<i>c</i> ₁	<i>c</i> ₂	<i>c</i> ₃	<i>c</i> ₁	<i>c</i> ₂	<i>c</i> ₃
LP _S →π* _{C=O}	-	3,30	-	-	2,11	-	-	2,67	-
LP _{Se} →π* _{C=O}	3,42	-	2,90	2,50	-	2,86	2,04	-	2,64
LP _S →σ* _{C-Se}	11,25	4,62	8,79	10,66	6,30	9,39	7,65	5,00	8,25
LP _{Se} →σ* _{C-S}	2,28	5,46	-	2,68	5,17	-	3,84	5,23	2,15
LP _O →σ* _{S-C(Et)}	0,62	-	-	0,68	-	-	-	-	-
LP _O →σ* _{C-S}	-	-	0,96	-	-	0,86	-	-	0,76
LP _O →σ* _{Se-Ph}	-	1,00	-	-	0,86	-	-	1,10	-
LP _O →σ* _{C-Se}	-	-	-	-	-	-	-	-	-
LP _O →σ* _{C-H(Et)}	-	0,78	-	-	0,55	-	-	0,97	-
LP _O →σ* _{C-H(SePh)}	-	-	-	-	-	0,91	-	-	0,72
LP _O →σ* _{C(CO)-C(Ph)}	20,64	20,50	19,71	19,78	19,61	18,88	19,08	19,27	18,54
LP _O →σ* _{C(CO)-C(CH)}	21,04	20,02	20,22	21,36	20,32	20,57	21,88	20,18	20,74
π _{C-C} →π* _{C=O}	16,52	17,75	16,88	18,12	19,58	19,99	20,82	22,69	22,42
π _{C=O} →σ* _{C-S}	-	1,88	1,44	-	1,82	1,50	0,81	1,86	1,56
π _{C=O} →σ* _{C-Se}	2,05	-	2,12	2,15	-	2,06	1,32	-	2,07
σ _{C-S} →π* _{C=O}	0,98	5,66	1,59	1,18	4,31	1,95	1,65	4,95	1,95
σ _{C-Se} →π* _{C=O}	8,95	1,52	7,12	7,38	2,46	5,80	6,36	1,76	4,54
π* _{C=O} →σ* _{C-S}	0,75	2,51	0,97	0,81	2,51	1,27	1,43	3,03	1,47
π* _{C=O} →σ* _{C-Se}	8,07	1,39	5,93	8,80	2,35	5,60	8,04	2,04	6,29
Σenergia	96,57	86,39	88,63	96,1	87,40	90,73	95,43	90,75	94,10

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

4.1.4 Interações orbitales e eletrônicas

Como os compostos da série possuem aproximadamente 40 átomos, torna inviável a análise de todas as interações orbitales. Por esta razão, optou-se por levar em consideração apenas as interações envolvendo o grupo carbonila e os substituintes *etiltio* e *fenilselenila*. As energias de estabilização resultante das interações orbitales^a, obtidas por NBO, para cada um dos confômeros dos três derivados da série constam na **Tabela 5**.

Conforme o esperado, as interações orbitales mais fortes (*ca.* 20 kcal.mol⁻¹) são aquelas envolvidas na ressonância do grupo fenacila ($\pi_{C-C} \rightarrow \pi^*_{C=O}$) e o acoplamento através das ligações do oxigênio carbonílico e os carbonos adjacentes [$LP_O \rightarrow \sigma^*_{C(CO)-C(Ph)}$ e $LP_O \rightarrow \sigma^*_{C(CO)-C(CH_3)}$]. Embora haja variações nas energias dessas interações variando-se o 4'-substituinte, não são observadas grandes diferenças entre os diferentes confômeros.

As interações envolvendo a carbonila e os α -heterossustituintes ($LP_Y \rightarrow \pi^*_{CO}$, $\pi_{CO} \rightarrow \sigma^*_{CY}$, $\sigma_{CY} \rightarrow \pi^*_{CO}$ com Y = S ou Se) dependem do ângulo de torção O=C-C-Y, de modo que a energia de estabilização é mais alta quando o referido ângulo é de 90°, pelo fato da sobreposição dos orbitais ser maximizada.

Assim, as interações orbitales envolvendo enxofre são favorecidas no confômero *c*₂ (no qual o ângulo diedro α é *ca.* 90°) de todos os derivados da série enquanto as interações envolvendo selênio são mais intensas no confômero *c*₁ (ângulo diedro α' próximo de 90°).

Nota-se que a interação entre os α -heterossustituintes possuem valores apreciáveis de energia de estabilização, principalmente a interação $LP_S \rightarrow \sigma^*_{CSe}$, que é mais intensa nos confômeros *c*₁ e *c*₃.

Os pares de elétrons não compartilhados do oxigênio carbonílico fazem uma série de interações fracas ($\Delta E < 1,1$ kcal.mol⁻¹) com o grupo *etiltio* ($LP_O \rightarrow \sigma^*_{SC}$ no confômero *c*₁; $LP_O \rightarrow \sigma^*_{CS}$ no confômero *c*₃) e com o grupo *fenilselenila* no confômero *c*₂ ($LP_O \rightarrow \sigma^*_{SePh}$).

A principal interação orbitalar entre a carbonila e os α -heterossustituintes ocorre entre dois orbitais antiligantes ($\pi^*_{CO} \rightarrow \sigma^*_{CY}$). Essa interação atípica, também detectada

^a Representadas seguindo a notação orbital doador $\rightarrow$ orbital receptor, onde LP = par de elétrons não compartilhado; σ = orbital sigma ligante; σ^* = orbital sigma antiligante, π = orbital pi ligante e π^* = orbital pi antiligante.

nas 2-(fenilsulfonil)-delta-valerolactamas⁵⁰, é possível devido à alta ocupância do orbital π^*_{CO} por causa da conjugação com o anel aromático (evidenciada pela elevada energia de interação $\pi_{CC} \rightarrow \pi^*_{CO}$, **Tabela 5**). A interação $\pi^*_{CO} \rightarrow \sigma^*_{CSe}$ é *ca.* 5 kcal.mol⁻¹ mais estável que a interação $\pi^*_{CO} \rightarrow \sigma^*_{CS}$. Tal constatação está de acordo com as energias relativas dos orbitais envolvidos^a: o orbital σ^*_{CSe} (1,40 eV) é menos desestabilizado que o orbital σ^*_{CS} (3,68 eV), o que aumenta a interação com o orbital π^*_{CO} (-0,04 eV) que por possuir a energia mais baixa, age como orbital doador (**Figura 12**).

Figura 12 - Diagrama de níveis de energia dos orbitais antiligantes relevantes na série I

A análise dos resultados de NBO mostra que há diversas interações de energia apreciável ocorrendo simultaneamente, de modo que não é possível apontar uma interação específica como a única responsável pela estabilização de determinada conformação. No entanto, a soma das energias das interações aponta a conformação c_1 como a que possui a maior estabilização devido às interações orbitais, enquanto c_2 é a que possui a menor estabilização. Tal resultado é contrário aos valores de energia eletrônica (**Tabela 4**) que apontam a conformação c_2 como a mais estável para os derivados **1-4** e praticamente com a mesma energia em relação a c_1 para o derivado **5**. Logo, há outros fatores que determinam a estabilização dos confôrmeros do que as interações orbitais.

^a O valor apresentado corresponde à média das energias relativas dos orbitais do cálculo de NBO das conformações c_1 , c_2 e c_3 dos compostos **1**, **3** e **5**.

Na **Tabela 6** são apresentadas as cargas atômicas (ChElPG) de átomos selecionados enquanto na **Tabela 7** constam as distâncias interatômicas relevantes e a diferença entre tais contatos e a soma dos correspondentes raios de van der Waals (Δl).

Tabela 6 - Cargas ChElPG de átomos selecionados obtidas por B3LYP/6-31+G(d,p) dos confôrmeros mais estáveis dos compostos **1-5** (série I).

Comp	Y	Conf	O(1) _[CO]	C(2) _[CO]	C(3)	S(5)	Se(13)	H(16) _[o-Ph]	H(7) _[CH₂]
1	NO ₂	<i>c</i> ₁	-0,392	0,251	0,240	-0,299	-0,256	0,089	0,038
		<i>c</i> ₂	-0,385	0,267	0,204	-0,268	-0,075	0,065	0,001
		<i>c</i> ₃	-0,481	0,362	0,190	-0,340	-0,235	0,037	0,014
2	Br	<i>c</i> ₁	-0,383	0,211	0,344	-0,342	-0,273	0,035	-0,054
		<i>c</i> ₂	-0,386	0,242	0,207	-0,344	-0,179	0,080	0,016
		<i>c</i> ₃	-0,496	0,382	0,161	-0,345	-0,242	0,035	0,003
3	H	<i>c</i> ₁	-0,372	0,201	0,281	-0,298	-0,247	0,035	0,034
		<i>c</i> ₂	-0,370	0,209	0,206	-0,334	-0,173	0,024	0,024
		<i>c</i> ₃	-0,472	0,332	0,199	-0,336	-0,245	0,127	0,051
4	Me	<i>c</i> ₁	-0,427	0,408	0,137	-0,356	-0,136	0,058	0,000
		<i>c</i> ₂	-0,386	0,229	0,257	-0,345	-0,124	0,083	0,017
		<i>c</i> ₃	-0,500	0,391	0,181	-0,351	-0,251	0,034	0,002
5	OMe	<i>c</i> ₁	-0,438	0,455	0,058	-0,338	-0,130	0,059	0,003
		<i>c</i> ₂	-0,402	0,232	0,120	-0,300	-0,099	0,057	0,008
		<i>c</i> ₃	-0,499	0,424	0,083	-0,330	-0,237	0,125	0,035

Tabela 7 - Distâncias interatômicas selecionadas (Å) para as conformações mais estáveis dos compostos **1-5** (série I) no nível de teoria B3LYP/6-31+G(d,p)

Comp	Y	Conf.	S···C(2)	Δl ^b	Se···C(2)	Δl	S···Se	Δl	O···S	Δl	O···Se	Δl	O···H _{7(Et)}	Δl	O···H _{16(o-Ph)}	Δl
1	NO ₂	<i>c</i> ₁	2,75	-0,75	2,82	-0,78	3,32	-0,38	2,97	-0,35	3,46	-	4,77	-	3,52	-
		<i>c</i> ₂	2,73	-0,77	2,84	-0,76	3,28	-0,42	3,39	- ^c	2,99	-0,43	2,45	-0,27	5,23	-
		<i>c</i> ₃	2,83	-0,65	2,87	-0,73	3,21	-0,49	3,83	-	3,57	-	5,02	-	3,45	-
2	Br	<i>c</i> ₁	2,74	-0,76	2,85	-0,75	3,29	-0,41	2,92	-0,40	3,52	-	4,92	-	3,66	-
		<i>c</i> ₂	2,76	-0,74	2,85	-0,75	3,27	-0,43	3,41	-	3,00	-0,42	2,49	-0,23	5,30	-
		<i>c</i> ₃	2,83	-0,67	2,88	-0,72	3,21	-0,49	3,82	-	3,58	-	5,01	-	3,47	-
3	H	<i>c</i> ₁	2,74	-0,76	2,87	-0,73	3,28	-0,42	2,95	-0,37	3,49	-	4,92	-	3,66	-
		<i>c</i> ₂	2,77	-0,73	2,83	-0,77	3,28	-0,42	3,38	-	3,01	-0,41	2,46	-0,26	5,34	-
		<i>c</i> ₃	2,81	-0,69	2,88	-0,72	3,25	-0,45	3,78	-	3,61	-	5,07	-	2,50	-0,22
4	Me	<i>c</i> ₁	2,82	-0,68	2,82	-0,78	3,29	-0,41	3,19	-0,13	3,32	-0,10	2,47	-0,10	5,77	-
		<i>c</i> ₂	2,76	-0,74	2,85	-0,75	3,28	-0,42	3,40	-	3,01	-0,41	2,46	-0,26	5,32	-
		<i>c</i> ₃	2,83	-0,67	2,88	-0,72	3,21	-0,49	3,82	-	3,58	-	5,00	-	3,40	-
5	OMe	<i>c</i> ₁	2,82	-0,68	2,83	-0,77	3,29	-0,41	3,19	-0,13	3,34	-0,08	2,47	-0,08	5,29	-
		<i>c</i> ₂	2,76	-0,74	2,83	-0,77	3,27	-0,43	3,38	-	2,98	-0,44	2,42	-0,30	5,48	-
		<i>c</i> ₃	2,82	-0,68	2,89	-0,73	3,24	-0,46	3,77	-	3,65	-	5,07	-	2,53	-0,19
		ΣrvdW ^a	3,50		3,60		3,70		3,32		3,42		2,72		2,72	

^a Soma dos raios de van der Waals (valores obtidos da ref. 51).^b Diferença entre a distância dos átomos não ligados e a soma dos raios de van der Waals.^c Distância interatômica maior que a soma dos raios de van der Waals.

Primeiramente, constata-se o significativo encurtamento das distâncias $C_{(CO)}\cdots S$ e $C_{(CO)}\cdots Se$ e $S\cdots Se$ em relação as respectivas somas dos raios de van der Waals. Como tais átomos estão obrigatoriamente próximos pelo fato de estarem separados por apenas um núcleo [C(2), ou seja, carbono metínico], cabe discutir as diferenças de Δl entre os confômeros.

As interações $C_{(CO)}\cdots S$ e $C_{(CO)}\cdots Se$ são atrativas pelo fato do carbono carbonílico possuir carga parcial positiva enquanto os heteroátomos possuem carga parcial negativa (**Tabela 6**), enquanto, pelo mesmo raciocínio, a interação entre heteroátomos é repulsiva. Adicionalmente, a análise das cargas revela que o átomo de enxofre possui carga parcial mais negativa (*ca.* -0,33e) que o átomo de selênio (*ca.* -0,20e), o que condiz com sua maior eletronegatividade.

Desse modo, constata-se que para os compostos **1-3**, os confômeros c_1 e c_2 apresentam valores próximos de Δl ($\approx -0,75$ Å) para a interação $C_{(CO)}\cdots S$ enquanto para os compostos **4 e 5** o confômero c_2 é o que apresenta maior encurtamento da referida distância interatômica Δl ($\approx -0,74$ Å) enquanto o confômero c_3 apresenta o menor valor de Δl ($\approx -0,67$ Å). O mesmo vale para a distância $C_{(CO)}\cdots Se$ em que o encurtamento é um pouco maior nos confômeros c_1 e c_2 ($\Delta l \approx -0,75$ Å) do que em c_3 ($\Delta l \approx -0,72$ Å) de todos os compostos da série. Assim, comparativamente, o confômero c_3 é aquele que possui a menor estabilização decorrente do contato curto entre carbono carbonílico e os α -heteroátomos

Comparando-se os contatos entre os átomos negativamente carregados, tem-se que devido ao maior encurtamento da distância $S\cdots Se$ em relação a soma dos raios de van der Waals, o confômero c_3 sofre maior desestabilização ($\Delta l \approx -0,48$ Å) que os confômeros c_1 ($\Delta l \approx -0,41$ Å) e c_2 ($\Delta l \approx -0,42$ Å).

Considerando os átomos separados por duas ou mais ligações, tem-se que o confômero c_1 é caracterizado pela aproximação do oxigênio carbonílico e o átomo de enxofre (devido ao ângulo de torção α ser pequeno) enquanto o confômero c_2 apresenta a aproximação entre o oxigênio carbonílico e o selênio (pois nesse caso, α' é pequeno). No confômero c_3 , ambos os heteroátomos afastam-se do oxigênio carbonílico. Assim, o confômero c_1 dos derivados **1-3** apresenta o maior encurtamento da distância $O\cdots S$ ($\Delta l \approx$ *ca.* -0,37Å), que resulta numa forte repulsão eletrostática entre os átomos com elevada densidade eletrônica. No caso dos derivados **4 e 5**, a carga negativa do oxigênio carbonílico aumenta devido ao caráter doador de elétrons do 4'-Y substituinte, o que tornaria a repulsão eletrostática ainda mais pronunciada. Ocorre então um aumento de

aproximadamente 15° no ângulo diedro α , reduzindo o encurtamento da distância O...S ($\Delta l = -0,13\text{\AA}$), aumentando a estabilidade relativa de c_1 em relação a c_2 e c_3 nos derivados **4** e **5**. Adicionalmente, o Efeito de Campo Repulsivo⁵¹ $O^{\delta-}_{(CO)} \cdots S^{\delta-}$ aumenta a ordem da ligação C=O, implicando em um maior valor de ν_{CO} para c_1 confômero em relação a c_2 e c_3 .

O confômero c_2 apresenta encurtamento da distância O...Se de *ca.* 0,42 Å. No entanto, como a carga parcial do átomo de selênio é sempre menor no confômero c_2 (**Tabela 6**), a repulsão eletrostática é bem menos pronunciada que aquela entre O...S, de tal modo que o confômero c_2 continua a ser o mais estável. Adicionalmente, ocorre a interação orbitalar $LP_O \rightarrow \sigma^*_{SePh}$ exclusivamente no confômero c_2 ($\Delta E \approx 1,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$) devido a proximidade entre a carbonila e o grupo *fenilselenila* e a geometria favorável. Além disso, c_2 é estabilizado pela ligação de hidrogênio intramolecular entre o oxigênio carbonílico e o hidrogênio metilênico do grupo etiltio [$O \cdots H_{(Et)}$]. Embora a carga parcial calculada do átomo de hidrogênio seja praticamente zero, detectou-se a correspondente interação orbitalar ($LP_O \rightarrow \sigma^*_{CH(Et)}$) no NBO (**Tabela 5**), o que reforça a ocorrência dessa interação estabilizante. Analogamente, no confômero c_3 ocorre a ligação de hidrogênio entre o oxigênio carbonílico e o hidrogênio *orto* do grupo *fenilselenila* nos derivados **3** e **5** [evidenciada pelo contato curto $O \cdots H_{16(o-Ph)}$ e pela interação orbitalar $LP_O \rightarrow \sigma^*_{CH(Ph)}$].

Logo, a análise dos contatos é muito mais elucidativa que a análise das interações orbitales para a racionalização da estabilidade relativa dos confômeros da série I. Assim, conclui-se que as interações eletrostáticas são mais importantes que as orbitales para o equilíbrio conformacional, destacando-se a repulsão eletrostática entre oxigênio carbonílico e enxofre, que desestabiliza c_1 . Por sua vez, a despeito das interações orbitales menos intensas, c_2 é o confômero mais estável por possuir o maior encurtamento de distância entre carbono carbonílico e heteroátomos, enquanto a repulsão eletrostática O...Se é pequena, devido a menor carga parcial no átomo de selênio verificada nesse confômero. Enquanto isso, a estabilidade de c_3 é intermediária devido ao balanço entre valores intermediários das interações orbitales (**Tabela 5**) e menores interações eletrostáticas, sejam atrativas ou repulsivas, entre a carbonila e os heteroátomos, pelo fato dos grupos *etiltio* e *fenilselenila* encontrarem-se simultaneamente mais afastados da carbonila do que ocorre ora em c_1 e ora em c_2 .

4.2 Série II [2-(fenilseleno)-2-(etilsulfinil)acetofenonas 4'-substituídas]

As α -sulfinil- α -seleno-acetofenonas possuem dois centros esterogênicos na sua estrutura (enxofre sulfinílico e carbono metínico, **Figura 1**) de modo que há dois possíveis diastereoisômeros. A rota sintética empregada na preparação dos compostos da série II envolve oxidação com metaperiodato de sódio e senelização via enolato (vide seção 6.3.7 da Parte Experimental), não havendo, portanto, enantiosseletividade.

Assim, na reação são obtidos simultaneamente os dois diastereoisômeros que ao serem separados, dão origem a duas séries distintas de compostos na forma de misturas racêmicas, aqui denominadas: **série II_a**, correspondente ao diastereoisômero cujos centros esterogênicos possuem a mesma configuração relativa (*i.e.* C_RS_R/C_SS_S) e **série II_b**, correspondente ao diastereoisômero com centros esterogênicos de configuração opostas (C_RS_S/C_SS_R).

Constatou-se por RMN de ¹H que na reação havia a formação preferencial de um dos diastereoisômeros, devido a diferença na área relativa do par de sinais correspondentes aos hidrogênios metilênicos diastereotópicos. A **Figura 13** ilustra a maior proporção dos sinais em *ca.* 3,2 e 2,6 ppm em todos os derivados, estando esses sinais relacionados a mesma configuração dos centros esterogênicos.

Figura 13- Sinais de RMN de ^1H (500 MHz) dos prótons metilênicos das misturas de diastereoisômeros das 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfinil)-4'-Y-acetofenonas com as configurações relativas atribuídas por difração de raio-X.

Foi possível separar por cristalização fracionada o diastereoisômero mais abundante de todos os derivados. Só foi possível separar o diastereoisômero menos abundante para os derivados contendo os grupos 4'-Br e 4'-Me (vide detalhes na seção 6.3.7 da Parte Experimental).

Embora o experimento de RMN de ^1H permita correlacionar os derivados isolados em função do deslocamento químico dos hidrogênios diastereotópicos do grupo *etilsulfinil*, não há informações sobre a configuração relativa dos centros estereogênicos (isto é, se um composto corresponde ao par $\text{C}_\text{R}\text{S}_\text{R}/\text{C}_\text{S}\text{S}_\text{S}$ ou $\text{C}_\text{R}\text{S}_\text{S}/\text{C}_\text{S}\text{S}_\text{R}$). Assim, por meio da difração de raio-X dos monocristais de um dos derivados isolados contendo o grupo 4'-Br, constatou-se que o mesmo possuía a configuração relativa $\text{C}_\text{R}\text{S}_\text{S}/\text{C}_\text{S}\text{S}_\text{R}$ (série II_b), permitindo assim atribuir a configuração relativa de todos os demais compostos isolados de maneira inequívoca. Posteriormente a difração de raio-X do composto **8** ($\text{Y} = 4'\text{-H}$) pertencente à série II_a corroborou a atribuição $\text{C}_\text{R}\text{S}_\text{R}/\text{C}_\text{S}\text{S}_\text{S}$ realizada anteriormente.

Por se tratarem de compostos com propriedades físicas distintas, as séries II_a e II_b foram estudadas separadamente. Por fim, investigou-se como a mudança da orientação dos centros estereogênicos influencia o equilíbrio conformacional.

4.2.1. Série II_a [(C_RS_R/C_SS_S) 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfinil)acetofenonas 4'-substituídas]

4.2.1.1 Infravermelho

Na **Tabela 8** são apresentados os valores de frequência e intensidades relativas dos componentes analiticamente resolvidos da banda de estiramento da carbonila (ν_{CO}) na transição fundamental, em solventes de constante dielétrica crescente (CCl₄, CHCl₃, CH₂Cl₂ e CH₃CN) e na região do primeiro harmônico (em CCl₄ e CH₂Cl₂) das (C_RS_R/C_SS_S) 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfinil)-acetofenonas 4'-substituídas. Não foi possível efetuar as medidas em *n*-C₆H₁₄ devido à baixa solubilidade. Embora tenha sido possível efetuar a medida da transição fundamental em CCl₄ no derivado **6**, o sinal na região do primeiro harmônico ficou muito baixo, sendo encoberto pelo ruído. Por esta razão, a medida de primeiro harmônico para este derivado foi efetuada em CH₂Cl₂.

Constatou-se a existência de um dubleto na região da transição fundamental do estiramento da carbonila que se repete na região do primeiro harmônico, conforme o exemplo representativo da **Figura 14**. Observa-se que a banda de baixa frequência do dubleto da carbonila é mais intenso, sendo que o aumento na constante dielétrica do solvente aumenta a intensidade relativa do componente de alta frequência. O dobro da anarmonicidade mecânica é de $(20 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, em média, de modo que os resultados sugerem a ocorrência de isomerismo conformacional nesta série de compostos.

Tabela 8 - Frequências de estiramento da carbonila e intensidades das bandas deconvoluídas dos compostos **6-10** (série II_a) em solventes de polaridade crescente, na transição fundamental e na região do primeiro harmônico.

Comp.	Y	CCl ₄				CHCl ₃		CH ₂ Cl ₂				CH ₃ CN	
		v _{CO} ^a	P ^b	harm. ^c	P	v _{CO}	P	v _{CO}	P	1º harm	P	v _{CO}	P
6	NO ₂	-	-	- ^d	-	-	-	1685	13	3350	15	1683	44
		1672	100	- ^d	-	1672	100	1672	87	3323	85	1672	56
7	Br	1681	13	3339	15	1675	22	1676	22			1676	43
		1665	87	3310	85	1662	78	1663	78			1663	57
8	H	-	-	-	-	-	-	1676	5			1675	27
		1666	100	3312	100	1663	100	1663	95			1663	73
9	Me	1675	8	3330	8	1672	11	1671	18			1670	35
		1660	92	3304	92	1657	89	1658	82			1658	65
10	OMe	1669	6	3315	5	-	-	1667	8			1666	25
		1656	94	3295	95	1653	100	1653	92			1654	75

^a em cm⁻¹; ^b intensidade de cada componente da banda analiticamente resolvida, expresso em porcentagem de absorbância; ^c primeiro harmônico; ^d não foi possível analisar o espectro na região do primeiro harmônico devido à baixa solubilidade do composto em CCl₄, que diminui a relação sinal/ruído.

Figura 14 - Bandas de estiramento da carbonila, analiticamente resolvidas, no infravermelho da (C_RS_R/C_SS_S) 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfinil)-4'-bromoacetofenona (**7**) em solventes de polaridade crescente

4.2.1.2 Equilíbrio Conformacional

A enumeração dos átomos e a atribuição dos ângulos diedros de interesse dos compostos da série II_a é apresentada na **Figura 15**. As estruturas otimizadas dos confôrmeros estáveis do composto **8** são apresentadas na **Figura 16** e os principais parâmetros obtidos por cálculo teórico estão resumidos na **Tabela 9**.

série II_a: Y = NO₂ **6**, Br **7**, H **8**, CH₃ **9**, OCH₃ **10**

série II_b: Y = NO₂ **11**, Br **12**, H **13**, CH₃ **14**, OCH₃ **15**

Figura 15 - Enumeração dos átomos e definição dos principais ângulos diedros dos compostos das séries II_a e II_b

Figura 16 - Representação das geometrias otimizadas por B3LYP/6-31+G(d,p) dos confôrmeros mais estáveis da (C_RS_R/C_SS_S) 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfinil)-acetofenona (**7**)

Tabela 9 - Energia relativa (E , kcal mol⁻¹), momento de dipolo (μ , D), frequências (ν , cm⁻¹) e ângulos diedros selecionados otimizados para os conformeros mais estáveis os compostos **6-10** (série II_a) no nível de teoria B3LYP 6-31+G(d,p).

Comp.	Y	Conf.	E ^a	Pop ^b	μ	ν _{CO} ^c	Ângulos Diedros ^d (°)						
							α	β	γ	δ	α'	β'	γ'
6	NO ₂	c ₁	0	85,2	6,17	1668,2	91,8	-43,5	-175,0	67,7	-30,0	-156,0	77,5
		c ₂	1,07	14,0	1,49	1669,7	27,6	56,7	171,2	164,7	-89,2	-125,8	130,1
		c ₃	2,85	0,7	3,09	1687,5	33,4	157,5	170,2	-94,0	-93,3	36,1	-119,5
		c ₄	4,38	0,1	7,17	1677,4	-127,9	134,0	62,2	-114,5	108,5	-65,8	104,9
7	Br	c ₁	0	87,9	2,63	1663,5	88,9	-41,7	-175,7	69,4	-33,7	-157,2	77,8
		c ₂	1,20	11,6	3,42	1662,2	28,2	56,8	170,8	164,7	-92,2	-126,6	130,1
		c ₃	3,16	0,4	3,69	1681,7	30,2	158,2	171,2	-93,5	-96,4	35,0	-117,3
		c ₄	4,77	0,0	3,59	1669,1	-126,3	134,0	61,7	-114,7	109,1	-70,5	92,9
8	H	c ₁	0	82,1	1,74	1662,0	89,6	-41,6	-174,7	69,4	-32,2	-156,1	78,8
		c ₂	0,94	16,8	5,09	1661,7	30,3	55,6	169,9	163,5	-90,4	-126,4	129,9
		c ₃	2,86	0,7	5,10	1682,8	35,4	156,3	172,4	-95,2	-92,2	36,7	-121,7
		c ₄	3,07	0,5	2,12	1668,3	-128,9	146,1	166,7	-104,6	104,9	-75,5	98,9
9	Me	c ₁	0	92,3	1,63	1655,3	92,4	-40,6	-173,6	70,6	-28,7	-158,2	78,6
		c ₂	1,56	6,6	5,91	1657,6	30,2	53,4	60,9	162,1	-90,3	-126,6	131,3
		c ₃	2,24	0,4	5,98	1679,7	33,9	160,2	-75,2	-92,0	-92,8	35,3	-119,8
		c ₄	2,88	0,7	1,48	1664,8	-124,0	145,7	167,3	-105,0	109,3	-75,1	102,4
10	OMe	c ₁	0	83,0	2,75	1648,7	95,0	-41,8	-173,1	69,3	-26,1	-157,9	-105,7
		c ₂	0,99	15,6	6,51	1651,9	30,0	56,2	170,9	164,0	-90,9	-127,7	129,4
		c ₃	3,19	0,4	5,86	1673,0	32,5	157,3	171,4	-94,4	-94,4	35,5	-119,2
		c ₄	2,62	1,0	0,75	1658,7	-121,9	145,6	167,0	-104,8	111,0	-75,2	100,7
8	Raio-X						23,1(3)	73,15(19)	175,2(3)	178,2(2)	-98,1(2)	63,55(17)	85,6(2)

^a Designação dos conformeros, ^b Fração molar, em porcentagem. ^c Fator de escala de 0,970. ^d Vide **Figura 15**.

Os resultados obtidos por B3LYP/6-31+G(d,p) para os compostos da série II_a são apresentados na **Tabela 9**. Em cada um dos compostos da série há quatro conformações distintas: *c*₁, na qual o grupo *etilsulfinila* tende a ficar perpendicular em relação à carbonila (*sinclinal*) enquanto o grupo *fenilselenila* tende a ser coplanar em relação à carbonila (*sinperiplanar*); *c*₂ e *c*₃, nas quais o grupo *etilsulfinila* tende a ser coplanar a carbonila enquanto o grupo *fenilselenila* fica perpendicular em relação à carbonila e por fim *c*₄, na qual ambos os grupos são *anticlinais* em relação à carbonila. Nota-se que a grande diferença entre as conformações *c*₂ e *c*₃ em cada um dos derivados da série se dá nos ângulos diedros γ e β' , ou seja: a orientação do oxigênio sulfinílico em relação à carbonila e a orientação do grupo fenila ligado ao selênio (em ambos os casos, *anti* em *c*₂ e *sin* em *c*₃)

Adicionalmente, constata-se que o 4'-Y substituinte praticamente não afeta a geometria de cada conformação, de acordo com os valores dos ângulos diedros apresentados na **Tabela 9**. Somente o ângulo γ (relacionado à rotação do grupo etila) é diferente nos confôrmeros *c*₂ e *c*₃ do derivado **9** e no confôrmero *c*₄ dos derivados **6** e **7**.

Analizando-se as energias relativas das conformações, percebe-se que para todos os compostos da série II_a, a conformação *c*₁ é significativamente a mais estável com população relativa de *ca.* 82-92% para molécula isolada. A conformação *c*₂ é a segunda em ordem de estabilidade (pop. relativa entre 7-17%) enquanto as conformações *c*₃ e *c*₄ apresentam populações relativas com valores inferiores a 1%. As frequências de estiramento da carbonila (ν_{CO}) das conformações *c*₁ e *c*₂ apresentam valores próximos (diferenças inferiores a 3 cm⁻¹) enquanto as conformações *c*₃ e *c*₄, de menor população relativa, apresentam valores de ν_{CO} mais altos. Os valores de momento de dipolo de cada conformação mudam em cada derivado, não sendo possível estabelecer uma ordem de polaridade entre as quatro conformações ao longo de toda a série.

Desse modo, apenas os dados de molécula isolada são insuficientes para admitir que o equilíbrio conformacional verificado experimentalmente (**Tabela 8**) se dê entre as duas conformações calculadas mais estáveis para molécula isolada (*c*₁ e *c*₂), devido à proximidade nos valores calculados de ν_{CO} , enquanto as outras duas conformações menos estáveis (*c*₃ e *c*₄) não são detectadas. A correta atribuição das conformações aos componentes do dubleto da carbonila requer a inclusão do efeito da solvatação na estabilidade relativa das conformações em estudo.

4.2.1.3 Efeito do solvente

As populações relativas percentuais dos confôrmeros de cada composto da série calculadas por PCM em solventes de polaridade crescente estão listadas na **Tabela 10**.

Tabela 10 - Populações relativas (%) dos confôrmeros mais estáveis dos compostos **6-10** (série II_a) obtidas por PCM no nível de teoria B3LYP/6-31+G(d,p) em meios de diferentes constantes dielétricas.

Comp.	Y	Conf.	Gás	CCl ₄	CHCl ₃	CH ₂ Cl ₂	CH ₃ CN
6	NO ₂	<i>c</i> ₁	85,2	88,6	83,6	71,7	51,3
		<i>c</i> ₂	14,0	8,7	7,3	7,2	5,9
		<i>c</i> ₃	0,7	2,5	8,8	20,9	42,6
		<i>c</i> ₄	0,1	0,1	0,2	0,2	0,3
7	Br	<i>c</i> ₁	87,9	90,7	86,3	78,9	58,8
		<i>c</i> ₂	11,6	7,7	7,7	7,8	6,6
		<i>c</i> ₃	0,4	1,5	5,9	13,1	34,3
		<i>c</i> ₄	0,0	0,1	0,2	0,2	0,3
8	H	<i>c</i> ₁	82,1	86,3	82,1	75,2	59,7
		<i>c</i> ₂	16,8	10,6	10,1	9,1	7,0
		<i>c</i> ₃	0,7	2,2	6,6	13,9	31,4
		<i>c</i> ₄	0,5	0,8	1,2	1,9	1,9
9	Me	<i>c</i> ₁	92,3	92,0	85,4	78,5	62,7
		<i>c</i> ₂	6,6	1,7	1,4	0,9	0,7
		<i>c</i> ₃	0,4	5,4	11,6	19,3	35,3
		<i>c</i> ₄	0,7	0,9	1,6	1,4	1,4
10	OMe	<i>c</i> ₁	83,0	88,9	87,7	83,1	71,6
		<i>c</i> ₂	15,6	8,8	7,5	6,7	5,3
		<i>c</i> ₃	0,4	1,6	4,1	9,6	22,8
		<i>c</i> ₄	1,0	0,8	0,7	0,5	0,3

A conformação *c*₁ permanece sendo a mais estável, embora sua população relativa diminua com o aumento da constante dielétrica do meio. A população relativa da conformação *c*₂ é inferior a 10% em todos os meios, enquanto a estabilidade relativa da conformação *c*₃ aumenta consideravelmente indo-se de CCl₄ para CH₃CN. Por fim, tem-se que a conformação *c*₄ possui uma população relativa desprezível (~0,1 – 1,9%) independentemente do meio.

Os dados de infravermelho (**Tabela 8**) demonstram que o aumento da constante dielétrica do meio leva a um aumento da intensidade relativa da banda de alta frequência da carbonila, aumento este que é mais pronunciado indo-se de substituinte

doador para atraente de elétrons (6% em CCl₄ para 25% em CH₃CN no derivado **10** e 0% em CCl₄ para 44% em CH₃CN no derivado **6**).

Assim, a partir dos resultados de PCM é possível concluir que a banda de alta frequência do dubleto da carbonila corresponde à conformação *c*₃ enquanto o componente de baixa frequência corresponde aos confômeros *c*₁ e *c*₂. Vale salientar que as populações calculadas por PCM estão de acordo com as intensidades relativas dos componentes da banda de ν_{CO} (**Tabela 8**) reproduzindo inclusive o aumento de estabilidade do confômero *c*₃ (de alta frequência de ν_{CO}) indo-se de substituintes doadores para substituintes atraentes de elétrons em solvente polar.

4.2.1.4 Interações orbitales e eletrônicas

As energias de NBO, para cada um dos confômeros dos derivados **6**, **8** e **10** da série II_a constam na **Tabela 11**.

Conforme o esperado, as interações orbitales mais fortes (*ca.* 20 kcal.mol⁻¹) são aquelas relacionadas à ressonância do grupo fenacila ($\pi_{C-C} \rightarrow \pi^*_{C=O}$) e ao acoplamento através das ligações entre o oxigênio carbonílico e os carbonos adjacentes [$LP_O \rightarrow \sigma^*_{C(CO)-C(Ph)}$ e $LP_O \rightarrow \sigma^*_{C(CO)-C(CH_3)}$]. Tal como na série I, embora haja variações nas energias dessas interações variando-se o 4'-substituinte, principalmente na interação $\pi_{C-C} \rightarrow \pi^*_{C=O}$ que se torna mais intensa indo-se de substituinte atraente para doador de elétrons, não são observadas grandes diferenças nas energias de estabilização entre os diferentes confômeros.

Observa-se que o confômero *c*₁ apresenta as interações orbitales $\pi_{CO} \rightarrow \sigma^*_{CS}$ e $\sigma_{CS} \rightarrow \pi^*_{CO}$ mais fortes ao longo de toda a série, bem como é o único confômero em que ocorre a interação entre o par de elétrons do enxofre e a carbonila ($n_S \rightarrow \pi^*_{CO}$). Isso se deve a geometria *sinclinal* com ângulo diedro próximo de 90° adotada pelo grupo *etilsulfinila* em relação à carbonila, que favorece a sobreposição entre os orbitais citados. Adicionalmente há ligações de hidrogênio entre selênio e o hidrogênio metilênico do grupo *etilsulfinila* e destacadamente entre o oxigênio sulfinílico e o hidrogênio *orto* do grupo fenacila. Esta última interação torna-se mais forte à medida que o caráter atraente de elétrons do 4'-Y substituinte aumenta devido a estabilização do orbital $\sigma^*_{CH(o-Ph)}$.

Tabela 11 - Comparação das energias de NBO (kcal mol⁻¹) significativas dos conformeros mais estáveis dos compostos **6**, **8** e **10** (série II_a)

Interação	Y = NO ₂ (6)				Y = H (8)				Y = OMe (10)			
	<i>c</i> ₁	<i>c</i> ₂	<i>c</i> ₃	<i>c</i> ₄	<i>c</i> ₁	<i>c</i> ₂	<i>c</i> ₃	<i>c</i> ₄	<i>c</i> ₁	<i>c</i> ₂	<i>c</i> ₃	<i>c</i> ₄
LP _{O(CO)} →σ* _{S=O}	-	0,51	-	-	-	0,54	-	-	-	0,58	-	-
LP _{O(CO)} →σ* _{C-S(SO)}	-	-	-	0,81	-	-	-	0,96	-	-	-	0,78
LP _{O(CO)} →σ* _{C-C}	19,63	20,06	20,24	19,39	18,93	19,22	19,51	18,37	18,56	18,80	19,01	17,88
LP _{O(CO)} →σ* _{C-C}	20,38	20,37	20,93	20,65	20,79	20,64	21,29	20,87	20,58	20,69	21,38	21,07
π _{C=C} →π* _{C=O}	18,73	18,57	17,24	18,17	21,59	21,19	18,67	21,38	25,00	23,60	21,96	24,01
LP _S →π* _{C=O}	0,59	-	-	-	0,56	-	-	-	0,54	-	-	-
LP _S →σ* _{C-Se}	-	-	3,39	1,91	-	-	3,48	2,69	-	-	3,46	2,68
LP _{Se} →π* _{C=O}	-	2,89	1,20	1,52	-	2,64	1,07	1,70	-	2,41	0,97	1,28
LP _{Se} →σ* _{C-S}	5,65	3,30	6,36	-	5,47	3,40	6,55	0,61	5,43	3,52	6,47	0,59
π _{C=O} →σ* _{C-S}	2,61	-	-	1,81	2,57	-	-	1,84	2,70	-	-	1,95
π _{C=O} →σ* _{C-Se}	-	1,92	2,40	2,28	-	1,87	2,38	2,30	-	1,90	2,46	2,34
σ _{C-S} →π* _{C=O}	4,62	0,55	0,95	2,43	4,21	0,67	1,18	1,93	4,34	0,65	0,89	2,33
σ _{C-Se} →π* _{C=O}	1,34	8,73	6,65	5,09	1,17	8,02	5,83	5,19	0,96	7,75	5,90	4,23
π* _{C=O} →σ* _{C-S}	8,22	1,30	1,91	3,69	8,50	1,65	2,04	3,39	9,60	1,74	2,12	4,05
π* _{C=O} →σ* _{C-Se}	0,86	4,05	4,69	3,21	1,18	4,45	5,09	4,81	0,94	4,96	5,80	5,12
LP _{Se} →σ* _{C-H(Et)}	0,78	-	0,83	1,19	0,71	-	0,84	1,19	0,77	-	0,85	1,29
LP _S →σ* _{C-H(Et)}	1,95	1,81	1,95	1,87	1,94	1,80	1,96	1,86	1,90	1,80	1,98	1,87
LP _{Se} →σ* _{C-H(metínico)}	1,95	0,85	-	2,06	1,90	0,87	-	1,58	1,98	0,96	-	1,62
LP _{O(SO)} →σ* _{C-H(Et)}	0,61	0,53	0,65	-	0,58	0,53	0,62	-	0,59	0,52	0,63	-
LP _{O(SO)} →σ* _{C-H(o-PhSe)}	-	3,68	4,87	-	-	3,63	5,14	-	-	3,95	5,08	-
LP _{O(SO)} →σ* _{C-H(o-Y-Ph)}	3,50	-	-	2,13	3,04	-	-	3,51	2,10	-	-	3,51
Σenergia	91,42	89,12	94,26	88,21	93,14	91,12	95,65	94,18	95,99	93,83	98,96	96,60

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

A interação orbitalar que estabiliza o conformero c_1 em relação aos demais conformeros (entre 8,2 e 9,6 kcal.mol⁻¹) ocorre entre dois orbitais antiligantes ($\pi^*_{CO} \rightarrow \sigma^*_{CS}$). No entanto, enquanto na série I, a interação mais forte ocorria entre os orbitais π^*_{CO} e σ^*_{CSe} , nos sulfóxidos, a interação mais forte ocorre entre os orbitais π^*_{CO} e σ^*_{CS} . Essa mudança é explicada pelo efeito atraente de elétrons exercido pelo oxigênio sulfinílico, que aumenta a afinidade eletrônica do σ^*_{CS} , estabilizando-o. De fato, a energia relativa média^a do orbital π^*_{CO} é de -0,26 eV, do orbital σ^*_{CSe} é 1,52 eV (praticamente igual ao valor de 1,40 eV apresentado na série I), enquanto para o orbital σ^*_{CS} a energia é de 2,19 eV (significativamente menor que o valor médio de 3,68 eV obtido na série I), conforme ilustrado na **Figura 17**.

Figura 17 - Diagrama de níveis de energia dos orbitais antiligantes relevantes na série II_a

Os ângulos diedros α (O=C—C—S) e α' (O=C—C—Se) são bastante similares nos conformeros c_2 e c_3 , de modo que as interações orbitais existentes possuem energias próximas. Como nestas duas conformações é o grupo *fenilselenila* que fica numa geometria *sinclinal* em relação à carbonila, as interações envolvendo selênio tais como $\sigma_{CSe} \rightarrow \pi^*_{CO}$ e $n_{Se} \rightarrow \pi^*_{CO}$ são mais fortes. Constata-se que na conformação c_3 as interações entre os α -heterossubstituintes ($LP_S \rightarrow \sigma^*_{CSe}$ e $LP_{Se} \rightarrow \sigma^*_{CS}$) são mais intensas que nos demais conformeros, sendo um importante fator de estabilização da conformação c_3 .

Quanto às ligações de hidrogênio, nos conformeros c_2 e c_3 ocorre a interação orbitalar entre o oxigênio sulfinílico e o hidrogênio *orto* do grupo *fenilselenila*

^a O valor apresentado corresponde à média das energias relativas dos orbitais do cálculo de NBO das conformações c_1 , c_2 , c_3 e c_4 dos compostos **6**, **8** e **10**.

[LP_{O(SO)}→σ*_{CH(o-PhSe)}], de modo que tal interação é mais intensa no conformero *c*₃. Percebe-se que a conjugação do grupo fenacila (π_{CC}→π*_{CO}) é significativamente menor no conformero *c*₃, o que concorda com o maior valor de ν_{CO} apresentado por esta conformação.

No conformero *c*₄, de menor estabilidade, tanto o grupo *etilsulfinila* quanto o grupo *fenilselenila* adotam a geometria *anticlinal* em relação à carbonila, com ângulo diedro entre -130° e -105°. Logo, ambos os grupos interagem com a carbonila, embora as energias de estabilização das interações orbitales apresentem valores intermediários quando comparadas aos demais conformeros. O conformero *c*₄ é o único que não apresenta a ligação de hidrogênio LP_{O(SO)}→σ*_{CH(metínico)}, enquanto apresenta a interação n_{O(SO)}→σ*_{CH (o-fenacila)}, analogamente ao conformero *c*₁.

Para a melhor compreensão da estabilidade relativa das conformações estudadas, efetuou-se a análise das interações eletrostáticas correlacionadas às interações orbitales existentes. Na **Tabela 12** são relacionadas as cargas dos átomos revelantes, obtidas por ChElPG.

Tabela 12 - Cargas ChELPG de alguns átomos selecionados dos confôrmeros mais estáveis dos compostos **6-10** (série II_a) no nível de teoria B3LYP/6-31+G(d,p).

Comp.	Y	Conf.	C(2)	O(1)	Se(13)	S(5)	O(35)	H(7)	H(16)	H(34)
6	NO ₂	<i>c</i> ₁	0,471	-0,430	-0,111	0,199	-0,461	0,057	0,037	0,142
		<i>c</i> ₂	0,469	-0,488	-0,105	0,148	-0,474	0,003	0,100	0,011
		<i>c</i> ₃	0,263	-0,368	-0,187	0,118	-0,414	0,050	0,118	0,064
		<i>c</i> ₄	0,457	-0,512	-0,110	0,059	-0,378	0,057	0,117	0,090
7	Br	<i>c</i> ₁	0,457	-0,439	-0,127	0,189	0,477	0,041	0,034	0,164
		<i>c</i> ₂	0,453	-0,464	-0,120	0,132	-0,479	0,001	0,104	0,025
		<i>c</i> ₃	0,185	-0,369	-0,223	0,078	-0,409	0,036	0,097	0,090
		<i>c</i> ₄	0,482	-0,528	-0,135	0,036	-0,388	0,051	0,095	0,142
8	H	<i>c</i> ₁	0,417	-0,431	-0,124	0,192	-0,473	0,051	0,050	0,134
		<i>c</i> ₂	0,405	-0,453	-0,122	0,116	-0,478	0,004	0,092	0,005
		<i>c</i> ₃	0,230	-0,366	-0,197	0,108	-0,422	0,045	0,122	0,058
		<i>c</i> ₄	0,431	-0,511	-0,160	0,041	-0,398	0,032	0,100	0,119
9	Me	<i>c</i> ₁	0,463	-0,442	-0,126	0,209	-0,477	0,053	0,057	0,139
		<i>c</i> ₂	0,517	-0,490	-0,152	0,120	-0,472	0,042	0,092	0,020
		<i>c</i> ₃	0,177	-0,349	-0,200	0,129	-0,461	0,076	0,136	0,057
		<i>c</i> ₄	0,472	-0,530	-0,150	0,069	-0,406	0,016	0,099	0,135
10	OMe	<i>c</i> ₁	0,411	-0,450	-0,132	0,166	-0,471	0,057	0,055	0,154
		<i>c</i> ₂	0,486	-0,482	-0,122	0,125	-0,479	0,002	0,099	0,020
		<i>c</i> ₃	0,217	-0,380	-0,230	0,081	-0,416	0,043	0,110	0,066
		<i>c</i> ₄	0,423	-0,534	-0,162	0,057	-0,409	0,038	0,100	0,135

Conforme discutido anteriormente, não há mudança na geometria dos confôrmeros *c*₁, *c*₂, *c*₃ e *c*₄ em função do 4'-Y substituinte, de modo que as distâncias interatômicas são muito similares para todos os compostos da série. Por esta razão, na **Tabela 13**, são apresentadas as distâncias interatômicas selecionadas apenas do derivado **8**, seguindo a enumeração dos átomos da **Figura 15**.

Tabela 13 - Distâncias interatômicas selecionadas (Å) dos confôrmeros mais estáveis do composto (**8**) da série II_a no nível de teoria B3LYP/6-31+G(d,p).

Conf.	Interações atrativas										Interações repulsivas									
	C(2)... Se(13)	Δl	O(1)... S(5)	Δl	O(35)... . C(2)	Δl	O(1)... H(7)	Δl	O(35)... . H(16)	Δl	O(35)... H(34)	Δl	C(2)... S(5)	Δl	O(1)... Se(13)	Δl	O(35)... O(1)	Δl	O(35)... Se(13)	Δl
<i>c</i> ₁	2,84	-0,76	3,57	0,28	3,43	0,21	2,77	0,05	4,99	-	2,35	-0,37	2,90	-0,60	2,95	-0,47	4,32	-	4,47	-
<i>c</i> ₂	2,82	-0,78	3,04	-0,28	4,02	0,80	2,57	-0,15	2,36	-0,36	4,72	-	2,86	-0,64	3,45	0,03	4,46	-	3,58	0,16
<i>c</i> ₃	2,91	-0,69	2,95	-0,37	3,59	0,37	4,81	-	2,21	-0,51	5,50	-	2,79	-0,71	3,57	0,15	3,41	0,37	3,37	-0,05
<i>c</i> ₄	2,95	-0,65	3,83	0,51	3,74	0,52	4,46	-	5,21	-	2,30	-0,42	2,88	-0,62	3,71	0,29	4,87	-	3,11	-0,31
ΣrvdW ^a	3,60		3,32		3,22		2,72		2,72		2,72		3,50		3,42		3,04		3,42	

^a soma dos raios de van der Waals

Devido à separação por apenas um átomo, invariavelmente as distâncias entre os α -heteroátomos e o carbono carbonílico sempre são significativamente menores que a soma dos raios de van der Waals. Assim, percebe-se que o conformero c_1 é aquele que possui a situação mais favorável eletrostaticamente, com a menor distância $C^{\delta+}_{(CO)} \cdots Se^{\delta-}$ (atrativa) e a maior distância $C^{\delta+}_{(CO)} \cdots S^{\delta+}$ (repulsiva). Ocorre também o contato curto $O^{\delta-}_{(SO)} \cdots H^{\delta+}_{(o-Ph)}$, acentuado pelo fato da carga parcial no átomo de hidrogênio citado ser a maior dentre todos os conformeros (Tabela 12). Tais interações eletrostáticas, combinadas as interações de natureza orbitalar (destacadamente as interações $\pi^*_{CO} \rightarrow \sigma^*_{CS}$, $\sigma_{CS} \rightarrow \pi^*_{C=O}$ e $LP_{O(SO)} \rightarrow \sigma^*_{CH(o-Y-Ph)}$) tornam o conformero c_1 o mais estável em todos os derivados, mesmo havendo uma interação repulsiva entre os átomos de oxigênio carbonílico e selênio.

A análise das interações orbitales dos conformeros c_2 e c_3 mostrou-se ser insuficiente para explicar a diferença de estabilidade desses dois conformeros. Contudo, a análise dos contatos é bastante elucidativa: enquanto no conformero c_2 o oxigênio sulfínico afasta-se da carbonila, no conformero c_3 , há a aproximação dos dois grupos (**Figura 16**). Dessa forma, no conformero c_3 , ocorre a aproximação entre $O^{\delta-}_{(CO)}$ e $O^{\delta-}_{(SO)}$, os átomos com maior densidade de carga negativa da molécula, de modo que o Efeito de Campo Repulsivo⁵¹ diminui a estabilidade relativa dessa conformação além de justificar o aumento de mais de 20 cm^{-1} no valor calculado de ν_{CO} (**Tabela 9**).

No conformero c_4 , a interação eletrostática $C^{\delta+}_{(CO)} \cdots Se^{\delta-}$ é a menos intensa dentre os quatro conformeros estudados já que a distância entre os átomos é a maior. Além disso, a interação $O^{\delta-}_{(SO)} \cdots H^{\delta+}_{(o-Ph)}$ é também mais fraca que no conformero c_1 , já que as cargas parciais de ambos os átomos são menores. Como tanto o grupo *etilsulfinila* quanto o grupo *fenilselenila* encontram-se afastados da carbonila (geometria *anticlinal*), a conformação c_4 não apresenta fatores estabilizantes pronunciados, sendo assim, a de maior energia relativa.

4.2.1.5 Estrutura Cristalina

A difração de raio-X dos cristais do composto ($C_S S_S / C_R S_R$) 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfinil)-acetofenona foi realizada. Contudo, o refinamento da estrutura mostrou-se bastante dificultosa por não ser possível determinar uma estrutura condizente com nenhuma das redes de Bravais⁵³. Constatou-se então que havia duas conformações no cristal, conforme é possível constatar na **Figura 18**.

Figura 18 - Visão ORTEP da estrutura cristalina da (C_8S_8/C_8SR) 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfinil)-acetofenona (**8**) com elipsoides de 35% de probabilidade.

O padrão apresentado na **Figura 18** não se repete ao longo do cristal, de modo que não pode ser considerada uma cela unitária. De fato, a **Figura 19** mostra como estão arranjadas as camadas de moléculas no cristal: observa-se a existência de pares centrossimétricos com elevada desordem, inviabilizando um melhor refinamento das estruturas.

A estrutura supramolecular é desordenada, com a proporção entre os componentes majoritário e minoritário não podendo ser refinada, de modo que foi trabalhada manualmente para ser 95:5. Para o componente minoritário, os grupos fenacila e fenilselenila foram restringidos à planaridade. As distâncias de ligação carbono-carbono alifáticas foram limitadas ao intervalo de $(1,50 \pm 0,01\%) \text{ \AA}$, e a distância de ligação da carbonila como $(1,25 \pm 0,01\%) \text{ \AA}$.

Figura 19 - Representação do arranjo irregular de duas camadas de moléculas sobrepostas.

Na **Figura 20** é representada a estrutura do confôrmoro de maior proporção. Como o erro na determinação da posição de cada átomo na estrutura do confôrmoro de menor proporção é muito grande, sua estrutura não pode ser adequadamente refinada.

Figura 20 - Visão ORTEP da estrutura cristalina do componente majoritário da (C_8SR/C_8SS) 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfinil)-acetofenona com elipsoides de 35% de probabilidade (esferas arbitrárias para os átomos de hidrogênio)

De acordo com os valores de ângulos diedros listados na **Tabela 9**, constata-se que a estrutura do componente majoritário do cristal assemelha-se ao conformero c_2 obtida no vácuo. Para efeitos comparativos, a estrutura otimizada desse conformero é apresentada na mesma perspectiva da estrutura cristalina na **Figura 21**.

Figura 21 - Estrutura otimizada da conformação c_2 do enantiômero $C_R S_R$ da 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfinil)-acetofenona (8) na mesma perspectiva da visão ORTEP da estrutura cristalina.

O grupo *fenilselenila* adota uma geometria *sinclinal* em relação à carbonila (ângulo diedro $\alpha = -98^\circ$), enquanto o grupo *etilsulfinila* é *sinperiplanar* em relação à carbonila (ângulo diedro $\alpha = 23^\circ$), com o oxigênio sulfinílico *anti* em relação ao oxigênio carbonílico, reduzindo a repulsão eletrostática. No entanto, a rotação do grupo do grupo *fenila* ligado ao átomo de selênio ($\beta' = 63,6^\circ$) é diferente daquela encontrada no conformero c_2 ($\beta' = -126,4^\circ$), o que poderia levar a um empacotamento mais estável. Adicionalmente, o elevado momento de dipolo da conformação c_2 (5,1 D, **Tabela 9**) condiz com maior estabilização dessa conformação no estado cristalino.

4.2.2. Série II_b [(C_RS_S/C_SS_R) 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfinil)acetofenonas 4'-substituídas]

4.2.2.1 Infravermelho

Os valores de frequência e intensidades relativas dos componentes analiticamente resolvidos da banda de estiramento da carbonila (ν_{CO}) na transição fundamental, em solventes de constante dielétrica crescente (CCl₄, CHCl₃, CH₂Cl₂ e CH₃CN) e na região do primeiro harmônico (em CCl₄ e CH₂Cl₂) das (C_RS_S/C_SS_R) 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfinil)-acetofenonas 4'-substituídas são apresentados na **Tabela 14**. Não foi possível efetuar as medidas em *n*-C₆H₁₄ devido à baixa solubilidade. Embora tenha sido possível efetuar a medida da transição fundamental em CCl₄ no derivado *p*-Br, a intensidade da banda de ν_{CO} na região do primeiro harmônico ficou muito baixa, sendo encoberta pelo ruído. Por esta razão, a medida de primeiro harmônico para este derivado foi efetuada em CH₂Cl₂.

As intensidade relativas dos componentes da banda de ν_{CO} na transição fundamental se repetem na região do primeiro harmônico, conforme é possível observar nas **Figuras 20** e **Figura 23**. O dobro do valor da anarmonicidade mecânica é de $(19 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$, em média, sugerindo a existência de isomeria conformacional nos dois compostos isolados.

No derivado **12**, observa-se um dubleto na banda de ν_{CO} em todos solventes, exceto em acetonitrila, em que se observa somente uma banda. Por sua vez, no derivado **14** observa-se um dubleto em todos os solventes. Nos dois compostos observa-se que em CCl₄, a banda de menor frequência é mais intensa, enquanto o aumento da constante dielétrica do meio aumenta a intensidade relativa da banda de alta frequência, que se torna a mais intensa em CH₃CN.

Tabela 14 - Frequências de estiramento da carbonila e intensidades das bandas deconvoluídas dos compostos **12** e **14** (série II_b) em solventes de polaridade crescente, na transição fundamental e na região do primeiro harmônico.

Comp.	Y	CCl ₄				CHCl ₃		CH ₂ Cl ₂				CH ₃ CN	
		ν_{CO}	P	$2\nu_{\text{CO}}$ ^c	P	ν_{CO}	P	ν_{CO}	P	$2\nu_{\text{CO}}$ ^c	P	ν_{CO}	P
12	Br	1683	16	- ^d		1675	49	1673	93	3328	92	1673	100
		1670	84	- ^d		1668	51	1667	7	3309	8	-	-
14	Me	1678	21	3338	20	1673	41	1671	48	-	-	1670	79
		1664	79	3312	80	1662	59	1663	52	-	-	1663	21

^a em cm⁻¹; ^b intensidade de cada componente da banda analiticamente resolvida, expresso em porcentagem de absorbância; ^c primeiro harmônico; ^d não foi possível analisar o espectro na região do primeiro harmônico devido à baixa solubilidade do composto em CCl₄, que diminui a relação sinal / ruído.

Figura 22 – Bandas de estiramento da carbonila, analiticamente resolvidas, no infravermelho da (C_SS_R/C_RS_S) 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfinil)-4'-bromoacetofenona (**12**) em solventes de polaridade crescente.

Figura 23 - Bandas de estiramento da carbonila, analiticamente resolvidas, no infravermelho da ($\text{C}_5\text{S}_\text{R}/\text{C}_\text{R}\text{S}_\text{S}$) 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfinil)-4'-metilacetofenona (**14**) em solventes de polaridade crescente.

4.2.2.2 Equilíbrio Conformacional

A enumeração dos átomos e definição dos ângulos diedros é a mesma que aquela utilizada na seção 4.2.2 (**Figura 15**).

Na **Tabela 15** constam os principais parâmetros obtidos por cálculo teórico dos compostos **12** e **14**. Na **Figura 24** estão representados os confôrmeros mais estáveis do composto **12**.

Em cada um dos compostos há três confôrmeros, denominados c_1 , c_2 e c_3 . No confôrmero c_1 , o grupo *etilsulfinila* é *sinclinal* em relação à carbonila enquanto o grupo *fenilselenila* é *anticlinal* em relação à carbonila. Nos confôrmeros c_2 e c_3 o grupo *etilsulfinila* tende à coplanaridade em relação à carbonila (*quasi-sinperiplanar*) enquanto o grupo *fenilselenila* fica perpendicular em relação à carbonila (*sinclinal*). Nota-se que a grande diferença entre os confôrmeros c_2 e c_3 ocorre nos ângulos diedros δ e β' , ou seja: a orientação do oxigênio sulfinílico em relação ao oxigênio carbonílico e a orientação do grupo fenila ligado ao selênio em relação ao carbono carbonílico (*anti* em c_1 e *sin* em c_2 dos dois compostos).

Analisando-se as energias relativas das conformações, percebe-se que em ambos os derivados, a conformação c_2 é significativamente mais estável, com população relativa próxima de 100% para molécula isolada. No entanto, constatou-se por infravermelho que o equilíbrio conformacional é fortemente influenciado pelo solvente: a intensidade relativa da banda correspondente ao confôrmero de alta frequência aumenta de 21% para 79% indo-se de CCl_4 para CH_3CN no derivado **14**, enquanto no derivado **12**, o confôrmero de alta frequência possui 16% de população relativa em CCl_4 e em CH_3CN ele é o único confôrmero detectado. Portanto, a inclusão do efeito do solvente é importante para a compreensão do equilíbrio conformacional verificado experimentalmente.

Tabela 15 - Energia relativa (E, kcal mol⁻¹), momento de dipolo (μ , D), frequências (ν , cm⁻¹) e ângulos diedros selecionados otimizados para os conformeros mais estáveis de **12** e **14** (série II_b) por B3LYP 6-31+G(d,p) e ângulos diedros obtidos por raio-X do composto **12**.

Comp.	Y	Conf. ^a	E	Pop ^b	μ	ν_{CO} ^c	Ângulos Diedros ^d (°)						
							α	β	γ	δ	α'	β'	γ'
12	Br	<i>c</i> ₁	4,46	0,1	4,40	1657,2	-98,0	48,9	67,5	-61,9	133,0	-139,2	85,0
		<i>c</i> ₂	0	99,5	2,29	1663,2	38,5	-78,9	177,3	170,9	-90,9	-127,7	128,3
		<i>c</i> ₃	3,21	0,4	4,38	1681,1	38,9	175,6	-163,7	67,8	-88,6	41,0	-126,4
		<i>Raio-X</i>	-	-	-		28,0(3)	168,7(2)	172,0(3)	61,3(2)	-93,0(3)	27,7(2)	106,9(2)
14	Me	<i>c</i> ₁	5,43	0,0	1,80	1651,7	-99,9	48,4	67,3	-62,5	131,5	-141,2	82,5
		<i>c</i> ₂	0	99,1	3,51	1660,4	39,0	-79,2	176,2	170,7	-90,2	-129,0	128,3
		<i>c</i> ₃	2,80	0,9	4,22	1678,1	42,8	177,1	-59,8	68,5	-84,9	44,8	-133,9

^a Designação dos conformeros, ^b Fração molar, em porcentagem. ^c Fator de escala de 0,969. ^d Vide **Figura 15**.

conformero c₁

conformero c₂

conformero c₃

Figura 24 - Representação das geometrias otimizadas por B3LYP/6-31+G(d,p) dos conformeros mais estáveis da 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfinil)-4'-bromoacetofenona (**12**)

4.2.2.3 Efeito do solvente

As populações relativas percentuais dos confôrmers de **12** e **14** calculadas por PCM em solventes de polaridade crescente estão listadas na **Tabela 16**.

Tabela 16 - Populações relativas (%) dos confôrmers mais estáveis dos compostos **12** e **14** série II_b obtidas por PCM no nível de teoria B3LYP/6-31+G(d,p) em meios de constante dielétrica crescente.

Comp.	Y	Conf.	Gás	CCl ₄	CHCl ₃	CH ₂ Cl ₂	CH ₃ CN
12	Br	<i>c</i> ₁	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0
		<i>c</i> ₂	99,5	97,6	84,1	64,0	26,9
		<i>c</i> ₃	0,4	2,3	15,8	36,0	73,1
14	Me	<i>c</i> ₁	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
		<i>c</i> ₂	99,1	96,1	87,1	75,3	53,0
		<i>c</i> ₃	0,9	3,9	12,9	24,7	47,0

Nota-se que em ambos os derivados, o confômero *c*₂ é mais estável em meio de baixa constante dielétrica, enquanto a estabilidade relativa do confômero *c*₃ aumenta consideravelmente com o aumento da constante dielétrica do meio. Enquanto isso, o confômero *c*₁, de alta energia, tem população relativa desprezível (< 0,1%) em todos os meios.

Comparando-se as populações calculadas por PCM com as populações obtidas por infravermelho (**Tabela 14**) nota-se que o modelo de solvatação reproduz a tendência experimental do aumento significativo da intensidade da banda de alta frequência (confômero *c*₃) com o aumento da polaridade do meio, ainda que a população calculada da conformação *c*₂ esteja sobrestimada em cerca de 20 % em todos os solventes.

4.2.2.4 Interações orbitales e eletrônicas

As energias de NBO, para cada um dos confôrmers dos compostos **12** e **14** da série II_b constam na **Tabela 17**.

Tabela 17 - Comparação das energias de NBO (kcal mol⁻¹) significativas dos confôrmeros dos compostos **12** e **14** da série II_b.

Interação	Y = Br (12)			Y = Me (14)		
	<i>c</i> ₁	<i>c</i> ₂	<i>c</i> ₃	<i>c</i> ₁	<i>c</i> ₂	<i>c</i> ₃
LP _{O(CO)} →σ* _{SO}	-	-	-	-	-	-
LP _{O(CO)} →σ* _{SC}	-	-	-	-	-	-
LP _{O(CO)} →σ* _{CC}	18,09	19,32	19,36	17,70	18,94	19,07
LP _{O(CO)} →σ* _{CC}	20,99	20,32	21,69	21,09	20,46	22,10
π _{CC} →π* _{CO}	20,56	20,79	19,25	23,51	21,94	19,75
LP _S →π* _{C=O}	0,55	-	-	0,53	-	-
LP _S →σ* _{CSe}	-	4,22	-	-	4,20	-
LP _{Se} →π* _{C=O}	0,52	2,33	1,28	-	2,14	1,37
LP _{Se} →σ* _{CS}	5,27	4,93	5,85	5,14	5,07	6,05
π _{C=O} →σ* _{CS}	2,56	-	-	2,56	-	-
π _{C=O} →σ* _{CSe}	1,39	1,89	2,29	1,49	1,90	2,08
σ _{CS} →π* _{C=O}	3,35	0,87	1,14	3,37	0,89	1,46
σ _{CSe} →π* _{C=O}	3,04	7,31	6,06	2,89	7,00	5,49
π* _{C=O} →σ* _{CS}	7,42	2,04	2,16	7,90	2,17	2,77
π* _{C=O} →σ* _{CSe}	2,15	4,78	5,49	2,55	4,97	5,28
LP _{Se} →σ* _{CH(Et)}	-	1,79	0,94	-	1,73	1,29
LP _S →σ* _{CH(Et)}	-	1,79	1,87	-	1,78	-
LP _{Se} →σ* _{CH(metínico)}	0,83	0,83	-	0,58	-	0,82
LP _S →σ* _{CH(metínico)}	-	-	1,51	-	-	1,70
LP _{O(CO)} →σ* _{CH(Et)}	-	1,97	-	-	1,99	-
LP _{S(SO)} →σ* _{CH(Et)}	2,12	1,79	1,87	2,13	1,78	-
LP _{O(SO)} →σ* _{CH(o-PhSe)}	-	3,65	-	-	3,94	-
LP _{O(SO)} →σ* _{CH(o-PhCO)}	3,69	-	-	3,84	-	-
Σenergia	92,53	100,62	90,76	95,28	100,90	89,23

Os ângulos diedros α e α' são bastante similares nos confôrmeros *c*₂ e *c*₃, de modo que as interações orbitales existentes possuem energias próximas. Como nestas duas conformações é o grupo *fenilselenila* que fica numa geometria *sinclinal* em relação à carbonila, as interações envolvendo selênio tais como σ_{CSe}→π*_{CO} e n_{Se}→π*_{CO} são mais intensas, enquanto as interações envolvendo enxofre (σ_{CS}→π*_{CO} e n_S→π*_{CO}) são

fracas. Nota-se que em ambos os compostos, as interações $\sigma_{\text{CSe}} \rightarrow \pi^*_{\text{CO}}$ e $n_{\text{Se}} \rightarrow \pi^*_{\text{CO}}$ são mais intensas no conformero c_2 .

Percebe-se que no conformero c_2 , as ligações de hidrogênio são mais fortes. Destacam-se as interações $n_{\text{O}(\text{CO})} \rightarrow \sigma^*_{\text{CH}(\text{Et})}$ e $n_{\text{O}(\text{SO})} \rightarrow \sigma^*_{\text{CH}(\text{o-PhSe})}$ que ocorrem exclusivamente em c_2 e que contribuem para que tal conformação seja a mais estável para molécula isolada e em solventes de baixa constante dielétrica.

Enquanto isso, a mudança de cerca de 100° no ângulo γ ($\text{C}_{(\text{CO})}-\text{C}-\text{S}=\text{O}$) aproxima o par de elétrons não compartilhado do átomo de enxofre sulfinílico do hidrogênio metínico, de modo que ocorre a interação $n_{\text{S}(\text{SO})} \rightarrow \sigma^*_{\text{CH}}$. Além disso, ocorre também a interação entre o átomo de enxofre sulfinílico e o hidrogênio *orto*- do grupo fenilselenila ($n_{\text{S}(\text{SO})} \rightarrow \sigma^*_{\text{CH}(\text{o-PhSe})}$).

Na **Tabela 18** são relacionadas as cargas parciais dos átomos relevantes, obtidas por CHELPG e na **Tabela 19**, os contatos interatômicos mais relevantes. Devido à separação por apenas um átomo, invariavelmente a distância entre os átomos de enxofre ou selênio e o carbono carbonílico sempre é significativamente menor que a soma dos raios de van der Waals. Assim, percebe-se que o conformero c_2 é aquele que possui a situação mais favorável eletrostaticamente, com a menor distância $\text{C}^{\delta+}_{(\text{CO})} \cdots \text{Se}^{\delta-}$ (atrativa) e a maior distância $\text{C}^{\delta+}_{(\text{CO})} \cdots \text{S}^{\delta+}$ (repulsiva).

No conformero c_2 ocorrem interações de natureza eletrostática do oxigênio sulfinílico com hidrogênio *orto* do grupo fenilselenila e com hidrogênio metilênico. Em contrapartida, no conformero c_3 é detectada a interação eletrostática cruzada entre oxigênio carbonílico e enxofre sulfinílico ($\text{O}^{\delta-}_{(\text{CO})} \cdots \text{S}^{\delta+}_{(\text{SO})}$) e entre oxigênio sulfinílico e carbono carbonílico ($\text{O}^{\delta-}_{(\text{SO})} \cdots \text{C}^{\delta+}_{(\text{CO})}$). Entretanto, na conformação c_3 ocorre a aproximação entre o oxigênio carbonílico e o oxigênio sulfinílico ($3,11\text{\AA}$), ambos com carga parcial negativa e altamente polarizados, diminuindo a estabilidade relativa dessa conformação para molécula isolada além de justificar o aumento quase 20 cm^{-1} no valor calculado de ν_{CO} , devido ao Efeito de Campo Repulsivo (**Tabela 15**).

É altamente provável que a solvatação atenua a repulsão entre os dipolos $\text{C}=\text{O}$ e $\text{S}=\text{O}$, de modo que a estabilização decorrente da interação cruzada $\text{O}^{\delta-}_{(\text{CO})} \cdots \text{S}^{\delta+}_{(\text{SO})} / \text{O}^{\delta-}_{(\text{SO})} \cdots \text{C}^{\delta+}_{(\text{CO})}$ torne o conformero c_2 mais estável, especialmente nos solventes mais polares.

Tabela 18 - Cargas CHELPG (e⁻) de átomos selecionados dos confôrmeros de **12** e **14** da série II_b por B3LYP/6-31+G(d,p).

Comp.	Y	Conf.	C(2)	O(1)	Se(13)	S(5)	O(35)	H(7)	H(16)	H(34)
12	Br	<i>c</i> ₁	0,586	-0,495	-0,208	0,245	-0,497	0,022	0,068	0,133
		<i>c</i> ₂	0,385	-0,449	-0,117	0,060	-0,453	0,011	0,086	0,087
		<i>c</i> ₃	0,473	-0,444	-0,141	0,320	-0,535	0,008	0,093	0,046
14	Me	<i>c</i> ₁	0,600	-0,505	-0,213	0,239	-0,497	0,038	0,071	0,133
		<i>c</i> ₂	0,451	-0,461	-0,116	0,074	-0,454	0,016	0,081	0,060
		<i>c</i> ₃	0,453	-0,446	-0,139	0,305	-0,529	0,011	0,052	0,076

Tabela 19 - Distâncias interatômicas selecionadas (Å) dos confôrmeros de **12** e **14** da série II_b por B3LYP/6-31+G(d,p).

Comp	Y	Conf.	Interações atrativas										Interações repulsivas									
			C(2)...	ΔI	O(1)...	ΔI	O(7)...	ΔI	O(1)...	ΔI	O(35)...	ΔI	C(2)...	ΔI	O(1)...	ΔI	O(35)...	ΔI	O(35)...	ΔI		
			Se(13)		S(5)		C(2)		H(7)		.H(16)		S(5)		Se(13)		O(1)		Se(13)			
12	Br	c ₁	2,93	-0,67	3,64	-	3,42	-	2,88	-	4,34	-	2,93	-0,57	3,92	-	4,35	-	3,61	0,19		
		c ₂	2,84	-0,76	3,06	-0,26	4,04	-	2,42	-0,30	2,34	-0,38	2,84	-0,66	3,49	0,07	4,48	-	3,60	0,18		
		c ₃	2,89	-0,71	2,96	-0,36	3,18	-0,04	4,86	-	4,41	-	2,77	-0,73	3,51	0,09	3,42	0,38	4,49	-		
		Raio-X	2,89	-0,71	2,85	-0,47	3,07	-0,15	4,85	-	4,71	-	2,72	-0,78	3,56	0,14	3,11	0,07	4,38	-		
14	Me	c ₁	2,95	-0,65	3,65	-	3,42	-	2,83	-	4,31	-	2,92	-0,58	3,93	-	4,37	-	3,60	0,18		
		c ₂	2,84	-0,76	3,05	-0,27	4,04	-	2,41	-0,31	2,32	-0,40	2,83	-0,67	3,48	0,06	4,48	-	3,60	0,18		
		c ₃	2,90	-0,70	2,96	-0,36	3,18	-0,04	4,84	-	4,28	-	2,76	-0,74	3,48	0,06	3,46	0,42	4,48	-		
		ΣrvdW ^a	3,60		3,32		3,22		2,72		2,72		3,50		3,42		3,04		3,42			

^a soma dos raios de van der Waals

4.2.2.5 Estrutura Cristalina

A difração de raio-X da ($C_S S_R/C_R S_S$) 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfinil)-4'-bromoacetofenona⁵⁴ foi de fundamental importância para o estudo, uma vez que por meio da estrutura do monocristal conjuntamente aos dados de RMN foi possível atribuir inequivocamente a configuração relativa dos centros estereogênicos dos compostos das séries II_a e II_b .

Adicionalmente, a estrutura no estado sólido contribui para a análise conformacional da série II_b , uma vez que o empacotamento do retículo cristalino indica quais são as interações de estabilização predominantes enquanto os ângulos diedros e distâncias interatômicas “experimentais” podem ser comparadas com os valores calculados, permitindo avaliar a adequação dos resultados de cálculo teórico.

Em primeiro lugar, constata-se que a conformação adotada pelo composto no estado sólido é bastante similar ao confôrmero c_3 calculado no nível de teoria B3LYP/6-31+G(d,p), conforme é possível constatar comparando-se as **Figura 25** e **Figura 26**, bem como os ângulos diedros (**Tabela 15**) e distâncias interatômicas (**Tabela 19**). Assim, o grupo *etilsulfinila* é *sinperiplanar* em relação à carbonila (ângulo diedro $\alpha = 27,9^\circ$) com o oxigênio sulfinílico *sinclinal* (ângulo diedro $\delta = 61,5^\circ$) enquanto o grupo *fenilselenila* é *sinclinal* em relação à carbonila (ângulo diedro $\alpha' = -93,0^\circ$). Esta conformação mostrou ser a menos estável para molécula isolada, devido à repulsão eletrostática gerada pela proximidade entre oxigênio carbonílico e oxigênio sulfinílico negativamente carregados. Porém, constatou-se por PCM que o aumento da constante dielétrica aumenta a estabilidade relativa dessa conformação. Logo, o fato do composto cristalizado adotar a conformação c_3 está de acordo com a previsão teórica do PCM, uma vez que no estado sólido as interações intermoleculares são maximizadas (acoplamento de dipolos).

Figura 25 - Visão ORTEP da estrutura cristalina da ($C_S S_R/C_R S_S$) 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfinil)-4'-bromoacetofenona (**12**) com elipsoides de 35% de probabilidade (esferas arbitrárias para os átomos de hidrogênio).

Figura 26 - Estrutura otimizada do enantiômero $C_S S_R$ da conformação c_3 da 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfinil)-4'-bromoacetofenona (**12**) na mesma perspectiva da visão ORTEP da estrutura cristalina.

Quando o difratograma foi resolvido, notou-se a existência de um átomo extra, fora da estrutura do composto esperado (O1w). A partir do raio atômico, constatou-se ser um átomo de oxigênio, havendo assim uma molécula de água por molécula de composto (monohidrato). Embora a existência de moléculas de água seja bastante corriqueira em estruturas cristalinas de compostos orgânicos⁵⁵, tal fato não foi verificado em diversas acetofenonas correlatas^{56,57,58,59,60}.

Vale lembrar que não foi possível obter monocristais de outros derivados da série. Tais compostos solidificam de modo amorfo ou então na forma de placas ou agulhas bastante finas que não são adequadas para a difração de raio-X. Tal constatação mostra que as interações no estado sólido dessas classes de acetofenonas dissustituídas não favorecem a formação de monocristais. Por isso, a existência da molécula de água na estrutura provavelmente está diretamente relacionada com a estabilização do retículo cristalino. A **Figura 27**, bem como os dados da **Tabela 20**, corrobora essa hipótese.

Figura 27 - Cadeia linear supramolecular ao longo do eixo b conectada por ligações de hidrogênio O—H...O (linha laranja tracejada) de **12**.

Tabela 20 - Contatos intermoleculares do retículo cristalino do composto **12** da série II_b.

contato	Distância (Å)	Δl^a (Å)
$H^{\delta+}_{(H_2O)} \cdots O^{\delta-}_{(SO)}$	1,823	-0,897
$H^{\delta+}_{(H_2O)} \cdots O^{\delta-}_{(SO)}$	1,843	-0,893
$H^{\delta+}_{(CH)} \cdots O^{\delta-}_{(H_2O)}$	2,398	-0,322
$H^{\delta+}_{(CH_2)} \cdots O^{\delta-}_{(H_2O)}$	2,552	-0,168
$H^{\delta+}_{(H-mBr)} \cdots O^{\delta-}_{(SO)}$	2,581	-0,132
$H^{\delta+}_{(H-oBr)} \cdots O^{\delta-}_{(H_2O)}$	2,559	-0,161

^a diferença entre a distância interatômica e a soma dos raios de van der Waals de oxigênio e hidrogênio (2,72 Å)⁵¹.

A conformação adotada permite que os hidrogênios de uma molécula de água se liguem com o oxigênio sulfinílico [$H^{\delta+}_{(H_2O)} \cdots O^{\delta-}_{(SO)}$] de duas moléculas do composto gerando cadeias lineares supramoleculares ao longo do eixo *b*. As cadeias lineares ligam-se entre si por meio de ligação de hidrogênio [$H^{\delta+}_{(H_2O)} \cdots O^{\delta-}_{(SO)}$] com outra molécula de água. Nota-se que o grande encurtamento das distâncias interatômicas em relação aos raios de van der Waals caracteriza a ligação de hidrogênio nos dois casos.

Além disso, ocorrem as seguintes interações eletrostáticas envolvendo o oxigênio da molécula de água: com o hidrogênio metínico ($H^{\delta+}_{(CH)} \cdots O^{\delta-}_{(H_2O)}$), o hidrogênio metilênico ($H^{\delta+}_{(CH_2)} \cdots O^{\delta-}_{(H_2O)}$) e o hidrogênio *orto* ao bromo do grupo fenacila ($H^{\delta+}_{(H-oBr)} \cdots O^{\delta-}_{(H_2O)}$).

Portanto, cada molécula de água estabelece duas ligações de hidrogênio e três interações eletrostáticas, constituindo assim um fator determinante para a estabilização do retículo cristalino. As demais interações relevantes são destacadas na **Figura 28**.

Figura 28- Vista da célula unitária de **12** a partir da projeção ao longo do eixo *b*.

A linha pontilhada azul representa a ligação C–H_{para} do grupo fenilselenila apontando para a nuvem π do grupo fenacila das moléculas de cada cadeia linear, enquanto a linha pontilhada roxa representa a ligação C–Br apontando para a nuvem π do grupo fenilselenila, estabelecendo a interação entre as cadeias lineares. Por fim, ocorre a interação entre o oxigênio sulfinílico e o hidrogênio *meta* ao bromo do grupo fenacila [$\text{H}^{\delta+}_{(m-\text{Br})} \cdots \text{O}^{\delta-}_{(\text{SO})}$]. Provavelmente, essas três interações não são suficientemente fortes para estabilizar o retículo cristalino sem a presença da água de cristalização.

4.3 Série III [2-(fenilseleno)-2-(etilsulfonil)acetofenonas 4'-substituídas]

4.3.1 Infravermelho

Na **Tabela 21** estão listados as frequência e intensidades relativas dos componentes analiticamente resolvidos da banda (ν_{CO}), 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 e CH_2Cl_2) das 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfonil)-acetofenonas 4'-substituídas. O perfil da banda de ν_{CO} na transição fundamental e no primeiro harmônico são análogos, conforme é possível observar na Figura 27 e nas populações relativas tanto em CCl_4 como em CH_2Cl_2 . A anarmonicidade média é de $(18 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ para a série III. Assim, é possível admitir que o dubleto na região da carbonila deve-se ao equilíbrio conformacional.

Nos compostos da série III, o componente de alta frequência da banda de ν_{CO} é mais intenso em solvente apolar (entre 51-84% em CCl_4), sendo que o aumento da polaridade do solvente aumenta a intensidade relativa do componente de alta frequência (entre 84-100% em CH_3CN) em todos os compostos da série III. Além disso, constata-se também uma clara influência da natureza do 4'-substituente nas proporções relativas do dubleto da carbonila: indo-se de substituinte doador de elétrons para atraente de elétrons aumenta-se a proporção relativa do componente de alta frequência (**Tabela 21**).

4.3.2 Equilíbrio Conformacional

Os resultados obtidos por cálculo DFT no nível de teoria B3LYP/6-31+G(d,p) para os compostos da série III são apresentados na Tabela 22. A enumeração dos átomos e a atribuição dos ângulos diedros de interesse é apresentada na **Figura 30** conjuntamente com as estruturas otimizadas dos confôrmeros estáveis do composto **17**.

Tabela 21- Frequências de estiramento da carbonila e intensidades das bandas deconvoluídas dos compostos **16-20** (série III) em solventes de polaridade crescente, na transição fundamental e na região do primeiro harmônico.

<i>Comp</i>	<i>Y</i>	<i>CCl₄</i>				<i>CHCl₃</i>		<i>CH₂Cl₂</i>				<i>CH₃CN</i>	
		ν_{CO} ^a	P ^c	1 ^o harm. ^d	P	ν_{CO}	P	ν_{CO}	P	1 ^o harm	P	ν_{CO}	P
16	NO ₂	1687	83	- ^b	-	1685	95	1686	100	3354	100	1687	100
		1679	17	- ^b	-	1673	5	-	-	-	-	-	-
17	Br	1679	84	3339	84	1676	100	1677	100	3336	100	1679	100
		1672	16	3321	16	-	-	-	-	-	-	-	-
18	H	1680	71	3343	70	1678	72	1679	69	3340	69	1679	91
		1671	29	3325	30	1667	28	1668	31	3322	31	1668	9
19	Me	1677	51	3335	51	1673	68	1673	70	3328	75	1674	90
		1669	49	3321	49	1665	32	1667	30	3312	25	1668	10
20	OMe	1671	63	3325	60	1667	71	1668	74	3320	70	1669	84
		1661	37	3307	40	1656	29	1658	26	3303	30	1658	16

^a em cm⁻¹; ^b baixa razão sinal/ruído na região do primeiro harmônico; ^c intensidade de cada componente da banda analiticamente resolvida, expresso em porcentagem de absorbância; ^d primeiro harmônico.

Figura 29 - Bandas de estiramento da carbonila, analiticamente resolvidas, no infravermelho da 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfonil)-4'-metoxiacetofenona (**20**) em solventes de polaridade crescente.

Tabela 22 - Energia relativa (E, kcal mol⁻¹), momento de dipolo (μ , D), frequências (ν , cm⁻¹) e ângulos diedros selecionados otimizados para os conformeros mais estáveis de **16-20** (série III) no nível de teoria B3LYP 6-31+G(d,p) e ângulos diedros obtidos por raio X do derivado **4**.

Comp.	Y	Conf. ^a	E	P ^b (%)	μ	ν _{CO} ^c	Ângulos diedros ^d							
							α	β	γ	δ	ε	α'	β'	γ'
16	NO ₂	c ₁	4,36	0,1	2,8	1687,4	24,6	45,0	173,9	158,4	-72,3	-96,2	-121,5	-54,7
		c ₂	0	84,9	4,8	1684,1	49,3	-70,5	168,6	174,0	46,3	-78,1	-130,3	-56,6
		c _{2'}	1,32	6,0	5,3	1682,1	72,6	-70,2	-106,3	173,0	45,0	-52,9	-134,1	-58,8
		c ₃	1,56	9,0	6,0	1672,7	-100,0	46,9	64,5	161,7	-68,1	131,8	-123,3	-71,8
17	Br	c ₁	4,14	0,1	2,8	1679,9	25,5	44,8	173,6	157,8	-72,9	-95,3	-121,4	-55,2
		c ₂	0	84,3	3,5	1676,0	56,4	-70,5	168,2	174,2	46,2	-69,8	-132,9	-59,9
		c _{2'}	1,27	9,8	2,5	1674,5	77,4	-69,7	88,6	176,4	48,4	-48,3	-138,9	-81,9
		c ₃	1,59	5,8	2,6	1666,2	-100,4	46,6	172,6	160,5	-69,3	130,4	-121,7	-68,6
18	H	c ₁	4,11	0,1	6,7	1679,8	27,9	43,2	173,3	156,5	-74,1	-93,4	-122,6	-52,8
		c ₂	0	80,1	4,0	1670,1	59,0	-71,0	165,3	173,6	45,6	-66,5	-133,5	-58,8
		c ₃	0,83	19,9	2,6	1663,8	-99,1	44,9	65,0	160,0	-70,2	131,8	-124,1	-72,3
19	CH ₃	c ₁	4,54	0,0	7,3	1676,8	25,9	43,7	173,6	157,0	-73,7	-95,2	-123,6	-53,3
		c ₂	0	71,6	4,8	1668,4	54,9	-70,6	166,3	174,2	46,1	-70,8	-132,4	-59,3
		c ₃	0,55	28,4	2,8	1660,0	-100,6	47,1	63,8	161,6	-68,0	130,6	-124,4	-70,1
20	OCH ₃	c ₁	4,31	0,0	7,9	1671,0	27,0	43,5	173,4	156,7	-73,9	-94,5	-123,5	-53,1
		c ₂	0	59,6	5,2	1660,8	57,1	-70,8	167,1	173,9	45,9	-68,4	-133,1	-58,2
		c ₃	0,23	40,3	4,3	1655,1	-101,3	46,0	64,0	160,6	-69,1	130,4	-124,0	-72,1
19	raio X						45,9	-69,7	177,4	173,2	47,2	-80,9	-124,3	-85,3

^a Designação dos conformeros, ^b Fração molar, em porcentagem. ^c Fator de escala de 0.971. ^d Vide **Figura 30**.

 $\alpha = \text{O}(1)\text{-C}(2)\text{-C}(3)\text{-S}(5)$
 $\beta = \text{C}(2)\text{-C}(3)\text{-S}(5)\text{-C}(6)$
 $\gamma = \text{C}(3)\text{-S}(5)\text{-C}(6)\text{-C}(9)$
 $\delta = \text{C}(2)\text{-C}(3)\text{-S}(5)\text{-O}(35)$
 $\varepsilon = \text{C}(2)\text{-C}(3)\text{-S}(5)\text{-O}(36)$
 $\alpha' = \text{O}(1)\text{-C}(2)\text{-C}(3)\text{-Se}(13)$
 $\beta' = \text{C}(2)\text{-C}(3)\text{-Se}(13)\text{-C}(14)$
 $\gamma' = \text{C}(3)\text{-Se}(13)\text{-C}(14)\text{-C}(15)$

Y = NO₂ **16**, Br **17**, H **18**, CH₃ **19**, OCH₃ **20**

conformero *c*₁

conformero *c*₂

conformero *c*_{2'}

conformero *c*₃

Figura 30- Enumeração dos átomos, definição dos principais ângulos diedros dos compostos da série III e representação das geometrias otimizadas por B3LYP/6-31+G(d,p) dos conformeros mais estáveis do derivado **17**.

Foram obtidas quatro conformações distintas para os compostos **16** e **17** e três conformações para os compostos **18-20**. As conformações foram designadas como c_1, c_2, c_2' e c_3 .

Comparando-se os valores dos ângulos diedros de cada confômero (**Tabela 22**), constata-se que não há alterações significativas com a mudança do 4'-substituinte. Assim, temos que na conformação c_1 o átomo de enxofre é *sinperiplanar* em relação à carbonila ($\alpha \approx 26^\circ$) enquanto o átomo de selênio fica perpendicular à carbonila ($\alpha \approx -95^\circ$). Nas conformações c_2 e c_2' , tanto enxofre quanto selênio são *sinclinais* em relação à carbonila com ângulo diedro α/α' entre 50° e 80° . Por fim, na conformação c_3 , tanto enxofre como selênio são *anti-clinais* em relação à carbonila.

A designação c_2/c_2' deve-se ao fato dessas duas conformações serem muito similares em termos de polaridade, frequência de ν_{CO} e geometria. Comparando-se os valores de ângulos diedros, nota-se que as conformações c_2 e c_2' diferem por cerca de 20° nos valores dos ângulos diedros α e α' e pela rotação do grupo etila (ângulo γ), enquanto os valores de ν_{CO} diferem por menos de 2 cm^{-1} .

Foi possível obter a geometria otimizada da conformação c_2' apenas para os derivados **16** e **17** (grupos atraentes de elétrons). No caso dos derivados **18-20**, tal geometria não foi obtida.

Embora o algoritmo da busca conformacional explore sistematicamente o espaço conformacional disponível, existe a possibilidade de que algumas geometrias que correspondam pontos de mínimos da superfície de energia potencial da molécula não sejam encontradas. Por essa razão, utilizou-se como *input* as geometrias dos confômeros c_2 e c_2' dos derivados **16** e **17**, alterando-se o substituinte na posição 4' por H, Me e OMe e procedeu-se a otimização dessas geometrias. Observou-se que durante a otimização, as geometrias gradativamente convergiram para c_2 ($\alpha \approx 55-60^\circ$), conforme é ilustrado na **Figura 31**.

Figura 31 - Variação do ângulo diedro α em função de cada passo das tentativas de otimização de c_2' dos derivados **18-20** partindo da geometria do confôrmere c_2' de **17**.

O confôrmere c_1 apresenta o maior valor de ν_{CO} em toda a série, enquanto os confôrmere c_2 e c_2' apresentam valores de ν_{CO} bastante próximos (*ca.* 2 cm^{-1} de diferença entre si e *ca.* 7 cm^{-1} em média comparados à frequência de c_1). Por sua vez, o confôrmere c_3 é o que apresenta o menor valor de ν_{CO} para toda a série (*ca.* 9 cm^{-1} abaixo das frequências médias de c_2 e c_2' e 16 cm^{-1} em média menor que a frequência de c_1).

O confôrmere mais estável de toda a série é c_2 , sendo que a diferença de energia desse confôrmere em relação aos demais aumenta indo-se de substituinte doador para atraente de elétrons. Logo, a população relativa de c_2 é menor no derivado **20** (60 %) e maior no derivado **16** (85 %).

4.3.3 Efeito do solvente

As populações relativas obtidas por PCM de cada confôrmere dos compostos da série III estão listadas na **Tabela 23**.

Tabela 23 - Populações relativas (%) dos confôrmeros mais estáveis dos compostos **16-20** (série III) obtidas por PCM no nível de teoria B3LYP/6-31+G(d,p) em meios de constante dielétrica crescente.

Comp.	Y	Conf.	gás	CCl ₄	CHCl ₃	CH ₂ Cl ₂	CH ₃ CN
16	NO ₂	<i>c</i> ₁	0,1	0,1	0,4	0,8	2,4
		<i>c</i> ₂	84,9	74,4	80,4	82,6	81,6
		<i>c</i> ₂ '	9,0	14,7	11,9	11,1	10,7
		<i>c</i> ₃	6,0	10,8	7,3	5,5	5,2
17	Br	<i>c</i> ₁	0,1	0,2	0,4	0,8	1,3
		<i>c</i> ₂	84,3	74,3	74,8	75,5	77,9
		<i>c</i> ₂ '	5,7	10,6	10,0	9,3	8,7
		<i>c</i> ₃	9,9	14,9	14,8	14,4	12,1
18	H	<i>c</i> ₁	0,1	0,2	0,4	0,7	1,4
		<i>c</i> ₂	80,2	70,6	78,6	83,1	86,5
		<i>c</i> ₃	19,7	29,3	21,0	16,1	12,2
19	Me	<i>c</i> ₁	0,0	0,1	0,2	0,2	0,5
		<i>c</i> ₂	71,7	67,1	71,9	79,3	83,8
		<i>c</i> ₃	28,3	32,8	27,9	20,5	15,7
20	OMe	<i>c</i> ₁	0,0	0,1	0,2	0,3	0,7
		<i>c</i> ₂	59,6	54,2	58,7	61,5	64,0
		<i>c</i> ₃	40,3	45,7	41,1	38,2	35,3

A partir do cálculo de solvatação constata-se que embora o confôrmero *c*₁ seja o mais polar nos derivados **18-20**, sua população relativa é desprezível (< 2,4%) em todos os solventes utilizados ao longo da série III. Isso se deve ao fato da energia relativa dessa conformação ser acentuadamente alta no estado gasos ($E_{\text{rel}} > 4 \text{ kcal.mol}^{-1}$), de modo que o ganho energético devido à solvatação não é o bastante para tornar o confôrmero *c*₁ suficientemente estável para que pudesse ser detectado experimentalmente.

Nota-se também que a população relativa de *c*₂' é baixa e praticamente constante (9 a 11% em **16** e 6 a 9% em **17**). Logo, a conformação *c*₂' não provoca significativas diferenças no equilíbrio conformacional dos derivados **16** e **17**, quando comparados aos derivados **18-20**.

Por sua vez, as populações relativas das conformações *c*₂ e *c*₃ são significativas ao longo da série III e nos diferentes solventes. O confôrmero mais estável em toda a série

é c_2 , sendo que o aumento da constante dielétrica do solvente ocasiona um ligeiro aumento de sua população relativa (de 74% em CCl_4 para 82% em CH_3CN no composto **16** e de 52% em CCl_4 para 62% em CH_3CN no composto **20**). Enquanto isso, o confômero c_3 é cada vez menos estabilizado com o aumento da constante dielétrica do meio (de 11% em CCl_4 para 5% em CH_3CN no composto **16** e de 48% em CCl_4 para 38% em CH_3CN no composto **20**).

Sabendo-se que o valor calculado de ν_{CO} na fase gasosa para o confômero c_2 é em média 9 cm^{-1} maior que para c_3 (**Tabela 22**), conclui-se que o cálculo de solvatação condiz com os resultados experimentais, uma vez que ambos apontam a conformação correspondente à banda de alta frequência como a mais estável (c_2), sendo que o aumento da polaridade do solvente bem como o caráter atraente de elétrons do 4'-Y-substituinte aumentam a estabilidade de c_2 em relação a c_3 .

Como o cálculo de solvatação demonstra que as conformações c_2 e c_3 são as mais significativas para o estabelecimento do equilíbrio conformacional nos compostos da série III, estas duas conformações serão analisadas mais detalhadamente.

4.3.4 Interações orbitales e eletrônicas

As energias de NBO, para cada um dos confômeros dos derivados **16**, **18** e **20** da série III constam na **Tabela 24**.

Tabela 24 - Comparação das energias de NBO (kcal.mol^{-1}) significativas dos confôrmers mais estáveis dos compostos **16**, **18** e **20** (série III)

Interação	Y = NO ₂ (16)				Y = H (18)			Y = OMe (20)		
	<i>c</i> ₁	<i>c</i> ₂	<i>c</i> _{2'}	<i>c</i> ₃	<i>c</i> ₁	<i>c</i> ₂	<i>c</i> ₃	<i>c</i> ₁	<i>c</i> ₂	<i>c</i> ₃
LP _{Se} → $\pi^*_{\text{C=O}}$	2,74	2,34	0,65	0,78	2,48	1,42	0,71	2,24	1,54	0,63
LP _{Se} → σ^*_{CS}	3,34	5,17	5,69	4,67	3,53	5,34	4,87	3,59	5,31	4,70
LP _{O(SO₂)} → $\sigma^*_{\text{CH(SePh)}}$	2,38	1,25	3,07	1,27	2,04	3,43	1,54	2,88	3,24	1,72
LP _{O(SO₂)} → π^*_{CO}	-	-	-	-	-	0,50	-	0,57	-	-
LP _{O(CO)} → σ^*_{CSe}	-	-	-	0,93	-	-	0,98	-	-	0,98
LP _{O(CO)} → $\sigma^*_{\text{CH(Et)}}$	-	2,44	1,73	-	-	2,64	-	0,54	2,81	-
LP _{O(CO)} → σ^*_{CC}	20,17	19,84	19,66	18,79	19,35	18,95	17,99	18,92	18,60	17,59
LP _{O(CO)} → σ^*_{CC}	21,89	21,36	21,02	21,21	22,21	21,25	21,51	22,33	21,19	21,62
π_{CC} → π^*_{CO}	18,03	17,58	17,63	19,54	20,64	20,96	21,96	23,11	24,03	24,83
$\pi_{\text{C=O}}$ → σ^*_{CS}	-	0,75	1,62	2,61	-	1,11	2,62	-	1,00	2,60
$\pi_{\text{C=O}}$ → σ^*_{CSe}	1,98	1,34	0,71	1,40	1,95	1,08	1,39	1,99	1,13	1,46
σ_{CS} → $\pi^*_{\text{C=O}}$	-	1,23	2,99	2,64	-	1,87	2,51	-	1,70	2,48
σ_{CSe} → $\pi^*_{\text{C=O}}$	8,20	6,83	3,64	3,13	7,50	5,55	2,93	7,18	5,65	2,84
$\pi^*_{\text{C=O}}$ → σ^*_{CS}	1,59	3,96	7,86	8,01	2,07	6,47	8,59	2,04	6,39	8,91
$\pi^*_{\text{C=O}}$ → σ^*_{CSe}	4,07	3,82	2,09	1,79	4,49	3,74	1,98	5,09	4,41	2,47
Σenergia	84,39	87,91	88,36	86,77	86,26	93,31	89,58	90,48	97,00	92,83

^a Energia de interação menor que 0,5 kcal mol^{-1}

Conforme o esperado, as interações orbitais mais fortes (*ca.* 20 kcal.mol⁻¹) são aquelas envolvidas na ressonância do grupo fenacila. A interação LP_{O(CO)}→σ*_{CC} é cerca de 1 kcal.mol⁻¹ mais forte no conformero *c*₂ em comparação ao conformero *c*₃. Por sua vez, a interação π_{CC}→π*_{CO} é mais intensa no conformero *c*₃ do que no conformero *c*₂, sendo que a diferença de energia é influenciada pelo *para*-substituinte: no derivado *p*-NO₂ a diferença de energia é de 2,0 kcal.mol⁻¹ enquanto no derivado *p*-OMe, a diferença cai para 0,8 kcal.mol⁻¹.

As interações envolvendo a carbonila e os α-heterossbstituintes (LP_{Se}→π*_{CO}, π_{CO}→σ*_{CY}, σ_{CY}→π*_{CO} com Y = S ou Se) dependem do ângulo de torção O=C–C–Y, de modo que a energia de estabilização é maior quando o referido ângulo é próximo de 90°, pelo fato da sobreposição dos orbitais ser maximizada. Na conformação *c*₂ (α ≈ 55° e α ≈ 71°) nota-se que nem o grupo etilsulfonila ou o grupo fenilselenila aproximam-se do ângulo ideal, de modo que as energias de estabilização resultantes da interação de cada α-substituinte com a carbonila são similares. Por sua vez, na conformação *c*₃ (α ≈ 100° e α ≈ 131°) há um favorecimento das interações envolvendo o grupo *etilsulfonila* e a carbonila. Apesar da proximidade entre os grupos *etilsulfonila* e *fenilselenila* em relação à carbonila, as interações LP_{O(SO2)}→π*_{CO}, LP_{O(CO)}→σ*_{CSe} e LP_{O(CO)}→σ*_{CS} não possuem valores apreciáveis (ΔE_{int} < 1 kcal mol⁻¹).

Adicionalmente, constata-se a existência de ligações de hidrogênio intramoleculares significativas: entre um dos oxigênios sulfonílicos e o hidrogênio orto do grupo fenilselenila [LP_{O(SO2)}→σ*_{CH(SePh)}] presente em todos os conformeros, mas mais intensa no conformero *c*₂/*c*₂'. Essa interação restringe a rotação do anel aromático do grupo fenilselenila, fazendo com que o mesmo aponte para um dos oxigênios sulfonílicos. Outra ligação de hidrogênio detectada ocorre entre o oxigênio carbonílico e o hidrogênio metilênico do grupo etilsulfonila [LP_{O(CO)}→σ*_{CH(Et)}], sendo muito mais intensa no conformero *c*₂.

Na **Tabela 25** são apresentadas as cargas atômicas (ChElPG) de átomos selecionados enquanto na **Tabela 26** constam as distâncias interatômicas relevantes e a diferença entre tais contatos e a soma dos correspondentes raios de van der Waals (ΔI).

Tabela 25 - Cargas ChEIPG de átomos selecionados obtidas por B3LYP/6-31+G(d,p) dos confôrmeros mais estáveis dos compostos **16-20** (série III).

Comp	Y	Conf	O(1)	C(2)	C(3)	S(5)	O(35)	O(36)	Se(13)	H(7)	H(16)
16	NO ₂	<i>c</i> ₁	-0,417	0,459	-0,013	0,750	-0,520	-0,487	-0,039	0,013	0,096
		<i>c</i> ₂	-0,449	0,495	-0,185	0,858	-0,538	-0,533	-0,096	0,038	0,131
		<i>c</i> _{2'}	-0,459	0,469	-0,341	1,153	-0,600	-0,564	-0,026	0,142	0,126
		<i>c</i> ₃	-0,453	0,491	-0,210	0,932	-0,587	-0,510	-0,174	0,073	0,137
17	Br	<i>c</i> ₁	-0,430	0,433	0,014	0,753	-0,494	-0,525	-0,048	0,012	0,098
		<i>c</i> ₂	-0,459	0,447	-0,260	1,041	-0,573	-0,587	-0,077	0,043	0,128
		<i>c</i> _{2'}	-0,338	0,274	0,053	0,915	-0,555	-0,540	-0,131	0,023	0,076
		<i>c</i> ₃	-0,501	0,549	-0,288	0,912	-0,568	-0,520	-0,169	0,012	0,143
18	H	<i>c</i> ₁	-0,408	0,360	0,098	0,727	-0,522	-0,498	-0,065	0,004	0,086
		<i>c</i> ₂	-0,445	0,445	-0,315	1,056	-0,568	-0,585	-0,072	0,050	0,132
		<i>c</i> ₃	-0,459	0,451	-0,132	0,896	-0,508	-0,585	-0,186	0,066	0,124
19	Me	<i>c</i> ₁	-0,426	0,425	0,032	0,750	-0,497	-0,525	-0,058	0,009	0,082
		<i>c</i> ₂	-0,467	0,526	-0,367	1,026	-0,578	-0,564	-0,069	0,059	0,126
		<i>c</i> ₃	-0,483	0,510	-0,198	0,916	-0,589	-0,520	-0,198	0,038	0,146
20	OMe	<i>c</i> ₁	-0,455	0,444	0,085	0,758	-0,532	-0,508	-0,070	0,026	0,093
		<i>c</i> ₂	-0,487	0,541	-0,347	1,022	-0,565	-0,575	-0,075	0,064	0,124
		<i>c</i> ₃	-0,498	0,536	-0,215	0,919	-0,593	-0,591	-0,220	0,052	0,132

Tabela 26 - Distâncias Interatômicas selecionadas (Å) para as conformações mais estáveis dos compostos **16-20** (série III) por B3LYP/6-31+G(d,p).

Comp	Y	Conf.	Interações repulsivas						Interações atrativas									
			O(1)... O(35)	Δl	O(1)... Se(13)	Δl	O(35)... Se(13)	Δl	O(1)... S(5)	Δl	C(1)... O(35)	Δl	S(5)... Se(13)	Δl	O(1)... H(7)	Δl	O(35)... H(24)	Δl
16	NO ₂	<i>c</i> ₁	3,25	0,21	3,55	0,13	3,29	-0,13	3,10	-0,22	3,44	0,22	3,11	-0,59	2,46	-0,26	2,46	-0,26
		<i>c</i> ₂	3,31	0,27	3,33	-0,09	3,55	0,13	3,14	-0,18	3,06	-0,16	3,24	-0,46	2,37	-0,35	2,33	-0,39
		<i>c</i> _{2'}	3,54	0,50	3,12	-0,30	3,55	0,13	3,28	-0,04	2,98	-0,24	3,22	-0,48	2,44	-0,28	2,33	-0,39
		<i>c</i> ₃	4,35	-	3,94	-	3,47	0,05	3,61	0,29	3,38	0,16	3,16	-0,54	3,03	-	2,47	-0,25
17	Br	<i>c</i> ₁	3,25	0,21	3,55	0,13	3,29	-0,13	3,09	-0,23	3,45	0,23	3,11	-0,59	2,45	-0,27	2,48	-0,24
		<i>c</i> ₂	3,39	0,35	3,24	-0,18	3,54	0,12	3,17	-0,15	3,05	-0,17	3,23	-0,47	2,35	-0,37	2,34	-0,38
		<i>c</i> _{2'}	3,71	0,67	3,08	-0,34	3,47	0,05	3,35	0,03	3,07	-0,15	3,21	-0,49	3,25	-	2,53	-0,19
		<i>c</i> ₃	4,38	-	3,94	-	3,49	0,07	3,61	0,29	3,41	0,19	3,16	-0,54	3,06	-	2,44	-0,28
18	H	<i>c</i> ₁	3,26	0,22	3,53	0,11	3,29	-0,13	3,09	-0,23	3,46	0,24	3,11	-0,59	2,45	-0,27	2,45	-0,27
		<i>c</i> ₂	3,41	0,37	3,22	-0,20	3,54	0,12	3,19	-0,13	3,05	-0,17	3,22	-0,48	2,34	-0,38	2,31	-0,41
		<i>c</i> ₃	4,38	-	3,94	-	3,48	0,06	3,6	0,28	3,42	0,20	3,16	-0,54	3,01	-	2,47	-0,25
19	Me	<i>c</i> ₁	3,25	0,21	3,56	0,14	3,29	-0,13	3,08	-0,24	3,45	0,23	3,11	-0,59	2,43	-0,29	2,41	-0,31
		<i>c</i> ₂	3,38	0,34	3,25	-0,17	3,53	0,11	3,17	-0,15	3,07	-0,15	3,22	-0,48	2,33	-0,39	2,34	-0,38
		<i>c</i> ₃	4,36	-	3,94	-	3,49	0,07	3,61	0,29	3,39	0,17	3,16	-0,54	3,03	-	2,41	-0,31
20	OMe	<i>c</i> ₁	3,25	0,21	3,55	0,13	3,3	-0,12	3,08	-0,24	3,46	0,24	3,11	-0,59	2,43	-0,29	2,41	-0,31
		<i>c</i> ₂	3,39	0,35	3,22	-0,20	3,54	0,12	3,17	-0,15	3,06	-0,16	3,22	-0,48	2,33	-0,39	2,33	-0,39
		<i>c</i> ₃	4,38	-	3,94	-	3,47	0,05	3,61	0,29	3,40	0,18	3,15	-0,55	3,05	-	2,44	-0,28
19	(raio X)		3,26	0,22	3,4	-0,02	3,43	0,01	3,10	-0,22	2,96	-0,26	3,15	-0,55	2,52	-0,20	2,95	0,23
Σr_{vdW}^a			3,04		3,32		3,22		3,42		3,42		3,70		2,72		2,72	

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

As interações eletrostáticas entre carbonila e sulfonila (ou seja, $O^{\delta-}_{(CO)} \cdots S^{\delta+}_{(SO_2)}$ e $O^{\delta-}_{(SO_2)} \cdots C^{\delta+}_{(CO)}$) desempenham um papel fundamental no equilíbrio conformacional de compostos carbonílicos α -sulfonil substituídos^{50,61,62}. Analisando-se os dados da **Tabela 26** percebe-se que no conformero c_2 ocorre a máxima estabilização decorrente das referidas interações, uma vez que há um significativo encurtamento das distâncias interatômicas $O(1) \cdots S(5)$ e $C(1) \cdots O(35)$ (ca. -0,13 a -0,18 Å) em relação à soma dos raios de van der Waals. No caso do conformero c_2' dos derivados **16** e **17**, a distância $O(1) \cdots S(5)$ é praticamente equivalente a soma dos raios de van der Waals, levando a uma estabilização menor. Por sua vez, no conformero c_1 não é verificado o encurtamento da distância $C(1) \cdots O(35)$ enquanto no conformero c_3 os grupos carbonila e sulfonila encontram-se afastados devido a geometria *anticlinal* entre os dois grupos. Portanto, essas duas interações por si só justificam a maior estabilidade da conformação c_2 em relação às demais.

Contudo, apenas as interações $O^{\delta-}_{(CO)} \cdots S^{\delta+}_{(SO_2)}$ e $O^{\delta-}_{(SO_2)} \cdots C^{\delta+}_{(CO)}$ não são suficientes para racionalizar a maior estabilidade da conformação c_3 (que não apresenta tais interações atrativas) em relação à conformação c_1 , que embora apresente a interação $O^{\delta-}_{(CO)} \cdots S^{\delta+}_{(SO_2)}$, tem uma população relativa desprezível em relação aos demais conformeros (**Tabelas 22** e **Tabela 23**). É preciso levar a interação eletrostática repulsiva $O^{\delta-}_{(CO)} \cdots O^{\delta-}_{(SO_2)}$, uma vez que ambos os átomos de oxigênio apresentam cargas parciais negativas apreciáveis (**Tabela 25**). Assim, constata-se que no conformero c_1 os átomos de oxigênio negativamente carregados estão bastante próximos ($\Delta l \approx 0,21$ Å), enquanto no conformero c_2 essa distância é maior ($\Delta l \approx 0,35$ Å) e no conformero c_3 , o afastamento é maior que 1 Å. Logo, o conformero c_1 apresenta uma forte repulsão eletrostática que a desestabiliza de sobremaneira, inviabilizando sua detecção. No conformero c_2 há um balanço entre as interações eletrostáticas repulsivas e atrativas, enquanto no conformero c_3 não há interações eletrostáticas consideráveis entre a carbonila e o grupo sulfonila.

O efeito do *para*-substituinte do grupo fenacila no equilíbrio conformacional pode ser correlacionado com a repulsão eletrostática $O^{\delta-}_{(CO)} \cdots O^{\delta-}_{(SO_2)}$: grupos atraentes de elétrons diminuem a polarização da carbonila, reduzindo a repulsão eletrostática em comparação a derivados contendo grupos doadores de elétrons. Assim, a verificação experimental de aumento de população do conformero c_3 (correspondente à banda de baixa frequência, **Tabela 21**) indo-se de substituinte atraentes para doadores de elétrons deve-se não à maior estabilização de do conformero c_3 , mas sim a desestabilização do

confômero c_2 (que corresponde à banda de alta frequência, **Tabela 21**). Em solventes polares, a interação dos átomos de oxigênio carbonílico e sulfonílico com o meio alivia a repulsão eletrostática entre os referidos átomos, favorecendo a estabilização do confômero c_2 , que em todos os derivados, exceto **1**, é mais polar que o confômero c_3 .

Já as interações eletrostáticas envolvendo o átomo de selênio são pouco significativas, devido à pequena carga parcial negativa calculada para esse átomo (**Tabela 25**). Ainda que no confômero c_3 o átomo de selênio apresente uma carga parcial negativa cerca de duas vezes maior em módulo que nos demais confômeros, a distância O(35)···Se(13) é praticamente igual à soma dos raios de van der Waals enquanto o encurtamento S(5)···Se(13) é similar em todos os confômeros ($\Delta l \approx -0,5$ Å).

Por fim, há duas interações eletrostáticas envolvendo hidrogênio e oxigênio: entre oxigênio carbonílico e hidrogênio metilênico do grupo *etilsulfonila* [O(1)···H(7)] e entre oxigênio sulfonílico e hidrogênio *orto* do grupo *fenilselenila* [O(35)···H(24)]. Ambos os encurtamentos de distância são maiores no confômero c_2 de todos os compostos da série III e estão de acordo com as respectivas ligações de hidrogênio calculadas por NBO, que também possuem maior energia de estabilização nesse confômero. Assim, tais interações constituem um fator adicional que estabiliza preferencialmente o confômero c_2 em relação aos demais.

4.3.5 Estrutura Cristalina

Foi possível determinar por difração de raio-X a geometria adotada no estado sólido do composto **19**. Constata-se que tal geometria é análoga a do confômero c_2 , com ambos os grupos *etilsulfonila* e *fenilselenila* numa geometria *clinal* em relação à carbonila (Tabela 22). As **Figura 32** e **Figura 33** ilustram a similaridade entre a geometria adotada no retículo cristalino e a geometria do confômero c_2 otimizado em fase gasosa. É importante salientar que o referido confômero mostrou ser o mais estável em fase gasosa bem como em todos os solventes utilizados para a série III, conforme discutido anteriormente.

Figura 32-Visão ORTEP da estrutura cristalina da 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfonyl)-4'-metilacetofenona (**19**) com elipsoides de 35% de probabilidade (esferas arbitrárias para os átomos de hidrogênio).

Figura 33 - Estrutura otimizada em B3LYP/6-31+G(d,p) do conformero mais estável (c_2) da 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfonyl)-4'-metilacetofenona (**19**) na mesma perspectiva da visão ORTEP da estrutura cristalina.

A estrutura cristalina é estabilizada por uma série de contatos intermoleculares curtos (**Tabela 27**): a) selênio e carbono *para* do grupo fenilselenila ($\text{Se}^{\delta-}\cdots\text{C}^{\delta+}_{(p\text{-PhSe})}$); b) oxigênio carbonílico e hidrogênio metílico do grupo *p*-metilfenacila ($\text{O}3^{\delta-}\cdots\text{H}15$) e hidrogênio *orto* do grupo *p*-metilfenacila ($\text{O}3^{\delta-}\cdots\text{H}14$); c) um dos átomos de oxigênio sulfonílico e hidrogênio *meta* do grupo fenilselenila ($\text{O}2^{\delta-}\cdots\text{H}5$); d) o outro oxigênio sulfonílico e hidrogênio *meta* do grupo *p*-metilfenacila ($\text{O}1^{\delta-}\cdots\text{H}13$) e hidrogênio metílico do grupo *etilsulfonila* ($\text{O}1^{\delta-}\cdots\text{H}17$).^a

Tabela 27 - Contatos intermoleculares curtos do composto **19** da série III no estado sólido

contato	denominação	distância (Å)	Δl^a (Å)
$\text{Se}^{\delta-}\cdots\text{C}^{\delta+}_{(p\text{-PhSe})}$	$\text{Se}\cdots\text{C}4$	3,549	-0,051
$\text{H}^{\delta+}_{(\text{CH}_3\text{-Ph})}\cdots\text{O}^{\delta-}_{(\text{CO})}$	$\text{O}3\cdots\text{H}15$	2,702	-0,018
$\text{H}^{\delta+}_{(o\text{-Ph})}\cdots\text{O}^{\delta-}_{(\text{CO})}$	$\text{O}3\cdots\text{H}14$	2,747	+0,027
$\text{H}^{\delta+}_{(m\text{-PhSe})}\cdots\text{O}^{\delta-}_{(\text{SO}_2)}$	$\text{O}2\cdots\text{H}5$	2,619	-0,101
$\text{H}^{\delta+}_{(m\text{-Ph-CH}_3)}\cdots\text{O}^{\delta-}_{(\text{SO}_2)}$	$\text{O}1\cdots\text{H}13$	2,688	-0,032
$\text{H}^{\delta+}_{(\text{CH}_2\text{CH}_3)}\cdots\text{O}^{\delta-}_{(\text{SO}_2)}$	$\text{O}1\cdots\text{H}17$	2,589	-0,131

^a diferença entre a distância experimental e a soma dos raios de van der Waals

Constata-se que os contatos $\text{O}3\cdots\text{H}15$, $\text{O}3\cdots\text{H}14$ e $\text{O}1\cdots\text{H}13$ são praticamente iguais a soma dos raios de van der Waals, de modo que a interação é essencialmente entre dipolos. Em contrapartida, os encurtamentos de distância $\text{O}2\cdots\text{H}5$ e $\text{O}1\cdots\text{H}17$ são maiores, de modo que há ligação de hidrogênio. Porém, constata-se que tais ligações de hidrogênio são significativamente mais fracas que aquelas apresentadas pelo composto **12** da série II_b (vide seção 4.2.2.5, **Tabela 20**)

A **Figura 34** mostra o arranjo supramolecular que se estabelece em função do contato curto entre selênio e carbono *para* do grupo *fenilselenila* ao longo do eixo *a* da cela unitária que leva a formação de cadeias lineares.

^a A numeração utilizada ao longo dessa seção refere-se à mesma empregada na **Figura 32**.

Figura 34 - Projeção do retículo cristalino de **19** evidenciando o contato $\text{Se}^{\cdots}\text{C4}$ entre moléculas ao longo do eixo a .

Na **Figura 35** é possível identificar as interações entre o oxigênio carbonílico negativamente carregado e os átomos de hidrogênio *meta*- e metílico dos grupos *para*-metilfenacila, positivamente carregados, de diferentes moléculas, formando estruturas centrossimétricas tridimensionais.

Figura 35 - Projeção do retículo cristalino de **19** evidenciando os contatos intermoleculares O3...H11 e O3...H15 ao longo do eixo *a*.

E por fim, têm-se as interações dos dois átomos de oxigênio sulfonílicos que interagem com os hidrogênios vizinhos (**Figura 36**), estruturando a rede cristalina tridimensionalmente.

Figura 36 - Projeção do retículo cristalino de **19** evidenciando os contatos O2^{···}H5, O1^{···}H13 e O1^{···}H17.

4.4 Análise Comparativa

4.4.1 Comparação entre as diferentes séries de compostos

Após a análise detalhada do equilíbrio conformacional das séries I, II_a, II_b e III, é possível fazer algumas comparações entre as diferentes séries a fim de investigar as preferências conformacionais dos grupos —SePh e —SO_nEt (n=0,1,2) em relação à carbonila, objetivo central do projeto de pesquisa.

Primeiramente, detectou-se por infravermelho a ocorrência de equilíbrio conformacional com duas bandas parcialmente sobrepostas na região da carbonila em todas as séries de compostos. Assim, é possível analisar como o valor de ν_{CO} de cada uma dessas bandas varia entre as diferentes séries estudadas, considerando-se que o valor da frequência vibracional é uma medida experimental do conjunto de interações orbitales e eletrostáticas que afetam a ordem de ligação da carbonila. Por meio do deslocamento de frequência ($\Delta\nu_{\text{CO}}$), dado pela diferença entre o valor de ν_{CO} de uma acetofenona α,α -disubstituída [Y-PhC(O)CH(SO_nEt)(SePh)] e sua respectiva acetofenona não substituída na posição α [Y-PhC(O)CH₃], é possível estimar qual o efeito combinado dos grupos —SePh e —SO_nEt.

Na **Tabela 28** são apresentados os valores de $\Delta\nu_{\text{CO}}$ para os compostos das séries I, II_a, II_b e III em CCl₄, CHCl₃ e CH₃CN.

Caso fosse considerado apenas o efeito indutivo gerado pelos grupos —SePh ($\sigma_I = 0.13$), —SEt ($\sigma_I = 0.23$), —SOEt ($\sigma_I = 0.52$) e —SO₂Et ($\sigma_I = 0.59$) (valores obtidos da ref. 63), esperar-se-ia um deslocamento de frequência positivo em todas as séries de compostos, proporcionais ao efeito atraente de elétrons ocasionado pelos α -substituintes. Contudo, os dados da **Tabela 28** mostram que os deslocamentos de frequência são substancialmente negativos, evidenciando a ocorrência de interações orbitales e eletrostáticas capazes de estabilizarem significativamente a forma canônica polar do híbrido de ressonância da carbonila ($\text{C}^+-\text{O}^- \leftrightarrow \text{C}=\text{O}$).

Tabela 28 - Deslocamentos de frequência ($\Delta\nu_{\text{CO}}$, cm^{-1}) dos componentes da banda de estiramento da carbonila dos compostos das séries I, II_a, II_b e III em relação às respectivas acetofenonas de referência^a (4'-Y-PhCOCH₃).

Y	Série I			Série II _a			Série II _b			Série III		
	CCl ₄	CHCl ₃	CH ₃ CN	CCl ₄	CHCl ₃	CH ₃ CN	CCl ₄	CHCl ₃	CH ₃ CN	CCl ₄	CHCl ₃	CH ₃ CN
NO ₂			-7			-14	- ^b	-	-	-14	-10	-10
	-17	-15	-18	-29	-23	-25	-	-	-	-22	-22	
Br	-5	-6	-4	-13	-10	-12	-11	-10	-15	-15	-9	-9
	-18	-14	-16	-29	-23	-25	-24	-17	-	-22		
H	-6		-3			-11	- ^b	-	-	-11	-5	-7
	-15	-11	-14	-25	-20	-23	-	-	-	-20	-16	-18
Me	-8	-2	-4	-12	-6	-12	-9	-7	-12	-10	-5	-4
	-17	-13	-14	-28	-21	-24	-23	-16	-19	-18	-13	-11
OMe	-9	+1	-4	-14		-12	- ^b	-	-	-12	-6	-5
	-17	-11	-15	-27	-21	-24	-	-	-	-22	-17	-16
$\overline{\Delta\nu_{\text{CO}}}_{\text{alta}}$	-7	-2	-4	-13	-8	-12	-10	-9	-14	-12	-7	-7
$\overline{\Delta\nu_{\text{CO}}}_{\text{baixa}}$	-17	-13	-15	-28	-22	-24	-24	-17	-19	-21	-17	-15

^a valores de ν_{CO} das 4'-Y-acetofenonas obtidos da referência 41

^b compostos não isolados

Comparando-se os deslocamentos de frequência médios de cada série em solvente apolar (CCl_4), tem-se que a série IIa apresenta os deslocamentos de frequência mais pronunciados (*ca.* -13 e -28 cm^{-1} para as bandas de alta e baixa frequência, respectivamente). Em seguida tem-se a série diastereoisomérica IIb com deslocamentos de frequência médio da ordem de -10 e -24 cm^{-1} , valores similares aos encontrados para a série III, com valores de -12 e -21 cm^{-1} . Por fim, a série I é a que apresenta os menores abaixamentos de frequência (*ca.* -7 e -17 cm^{-1} para as bandas de alta e baixa frequência, respectivamente).

Nota-se também que em todas as séries ocorre uma redução do deslocamento de frequência com o aumento da constante dielétrica do solvente. Isso se deve ao fato do valor de ν_{CO} nas 4'-Y-acetofenonas de referência sofrer um abaixamento de frequência mais pronunciado com o aumento da constante dielétrica do solvente que nos compostos estudados.

Considerando-se a intensidade relativa das bandas de infravermelho, há mudanças significativas de acordo com a série: no caso da série I, o componente de baixa frequência é mais intenso e o efeito do solvente é pouco pronunciado. Nas séries IIa e IIb, a banda de baixa frequência é mais intensa em solvente apolar, enquanto o aumento da polaridade do solvente aumenta de modo significativo a intensidade relativa da banda de alta frequência (sendo o efeito mais pronunciado na série IIa em relação à série IIb). Por fim, na série IIIb, o comportamento é diferente, com a banda de alta frequência mais intensa em todos os solventes.

É possível racionalizar a relação entre estabilidade relativa dos confôrmeros em cada série e os valores das intensidades relativas e frequências dos componentes da bandas da carbonila, no infravermelho, em função dos ângulos torsionais α (O-C-C-S) e α' (O-C-C-Se). Como as interações aqui discutidas ocorrem entre a ligação π da carbonila (que é perpendicular ao plano da ligação carbono-oxigênio) e a ligação carbono α – heteroátomo tem-se que a melhor sobreposição dos orbitais (e conseqüente máxima energia de estabilização) ocorre quando os ângulos torsionais α e α' se aproximam de 90° , conforme é ilustrado na **Figura 37**.

Figura 37 - Projeção de Newman de três confôrmeros característicos das séries estudadas em função dos ângulos torsionais O-C-C-S e O-C-C-Se.

Assim, nos confôrmeros similares à estrutura A da figura acima, as interações entre carbonila e enxofre são favorecidas, enquanto na estrutura B são favorecidas as interações entre carbonila e selênio. Quando o átomo de hidrogênio é eclipsado pelo oxigênio carbonílico (estrutura C), nenhum dos heteroátomos fica num ângulo ideal, de modo que as energias de interação orbitalar atingem valores intermediários.

Além das interações entre carbonila e heteroátomos, foram detectadas diversas ligações de hidrogênio entre O_(CO) e O_(SO_n) e os hidrogênios dos grupos –SO_nEt e –SePh que contribuem para a estabilização de uma determinada conformação em detrimento das demais, sendo que tais interações dependem dos ângulos de torção dos grupos *etila* e *fenilselenila*. Assim, dado o grande número de variáveis não foi possível apontar uma única interação orbitalar como determinante para a estabilização de cada conformação nas séries estudadas.

Por outro lado, a racionalização feita com base nos contatos interatômicos é bem mais elucidativa. Na **Figura 38** são apresentadas as projeções de Newman das conformações obtidas para cada série de compostos evidenciando a disposição e o sinal da carga parcial dos átomos mais relevantes.

Figura 38 - Projeções de Newman ao longo do eixo da ligação $C_{(CO)}-C\alpha$ evidenciando a posição relativa dos grupos $SePh$ e SO_nEt nos diferentes conformeros de cada série.

Na série I, tem-se que no conformero mais estável (c_2) as interações orbitais entre carbonila e enxofre são favorecidas pelo fato do grupo *etiltio* adotar uma geometria *gauche* em relação à carbonila, enquanto o átomo de selênio se aproxima da carbonila pelo fato da repulsão eletrostática ser pequena (já que a carga parcial negativa do átomo de selênio é menor que no átomo de enxofre). O efeito do solvente nessa série de compostos é pequeno

pelo fato dos momentos de dipolo das conformações serem similares. A presença de grupo doador de elétrons aumenta a densidade de carga negativa no oxigênio carbonílico, ocasionando uma ligeira modificação na geometria do confômero de alta frequência (c_1) que resulta numa maior distância $O^{\delta-}_{(CO)} \cdots S^{\delta-}_{(SEt)}$ e consequente menor repulsão, desestabilizando menos essa conformação.

Com a oxidação do grupo *etiltio* para *etilsulfinila*, as interações são significativamente modificadas: o átomo de enxofre passa a ser positivo, enquanto o efeito indutivo gerado pela ligação S=O aumenta a afinidade eletrônica do orbital σ^*_{CS} , de modo que as interações $\pi_{CO} \rightarrow \sigma^*_{CS}$ e $\pi^*_{CO} \rightarrow \sigma^*_{CS}$ são mais intensas nos compostos das séries II_a e II_b do que na série I. Assim, o grupo *etilsulfinila* mantém a preferência conformacional *gauche* em relação à carbonila, fazendo do confômero c_1 o mais estável da série II_a. O aumento na polaridade do solvente favorece a conformação c_3 , na qual o grupo *etilsulfinila* tende a geometria *sinperiplanar* em relação à carbonila, com os dipolos S=O e C=O apontando na mesma direção, resultando num maior momento de dipolo. Na conformação c_3 o fator eletrostático predomina, com o balanço entre a interação repulsiva $O^{\delta-}_{(CO)} \cdots O^{\delta-}_{(SO)}$ e a interação atrativa $O^{\delta-}_{(CO)} \cdots S^{\delta+}_{(SO)}$, afetado diretamente pela constante dielétrica do solvente, implicando num efeito do solvente muito mais pronunciado.

Verificou-se também uma notória diferença na preferência conformacional entre as duas séries diastereoisoméricas: no caso dos compostos da série II_b em ambos os confômeros detectados em solução ocorre a preferência do grupo *fenilselenila* pela geometria *gauche* com o grupo *etilsulfinila* tendendo a geometria *sinperiplanar* em relação à carbonila. Isso decorre do fato das interações $\sigma_{CSe} \rightarrow \pi^*_{CO}$, $LP_{Se} \rightarrow \pi^*_{CO}$ e $\pi^*_{CO} \rightarrow \sigma^*_{CSe}$ serem mais intensas nos confômeros da série II_b do que nos confômeros da série II_a. A principal diferença entre as conformações da série II_b é na orientação do oxigênio sulfinílico em relação ao oxigênio carbonílico: enquanto solvente apolar e grupos doadores de elétrons estabilizam a conformação c_1 , na qual os dipolos S=O e C=O apontam em direções opostas, solventes mais polares e grupos atraentes de elétrons estabilizam a conformação c_2 , na qual os dipolos S=O e C=O apontam na mesma direção.

Em ambas as séries há um confômero de alta energia, que devido a sua instabilidade não é detectado em solução: o confômero c_4 da série II_a e o confômero c_1 da série II_b, conforme é facilmente constatado pelas projeções de Newman correspondentes. Nesses confômeros, os grupos *etilsulfinila* e *fenilselenila* são *clinais* em relação à carbonila, tornando tanto as interações eletrônicas quanto orbitais mais fracas.

É bastante interessante o fato de o conformero mais estável da série II_a (*c*₁) sequer ter sido detectado dentre os conformeros da série II_b. Isso significa que a mudança na posição dos grupos ligados ao átomo de enxofre provoca uma grande desestabilização da conformação quando o grupo etilsulfonila é sinperiplanar em relação à carbonila. Na **Figura 39**, é feita a comparação da projeção de Newman do conformero *c*₁ de alta estabilidade da série II_a e seu hipotético correspondente (*c*₁') da série II_b.

Figura 39 - Comparação entre os conformero *c*₁ da série II_a e seu hipotético correspondente *c*₁' da série II_b.

Nota-se que a permutação do grupo *etila* com o oxigênio sulfinílico ocasiona a forte repulsão eletrostática entre os átomos de oxigênio negativamente carregados [$O^{\delta-}_{(CO)} \cdots O^{\delta-}(SO)$], desestabilizando o conformero *c*₁'. De fato, considerando-se que a distância interatômica $O_{(CO)} \cdots C_{(CH_2-Et)}$ é de 3,17 Å na conformação *c*₁, a troca do átomo de carbono por um átomo de oxigênio levaria a uma diferença de apenas 0,13 Å maior que a soma dos raios de van der Waals. Por essa razão, a conformação *c*₁' sequer convergiu nos cálculos teóricos realizados.

Por fim, a oxidação do enxofre à sulfona altera o equilíbrio conformacional dos compostos da série III: a conformação *c*₃ é estabilizada essencialmente pelas já citadas interações orbitales ($LP_{Se} \rightarrow \pi^*_{CO}$, $\sigma_{CY} \rightarrow \pi^*_{CO}$, $\pi_{CO} \rightarrow \sigma^*_{CY}$, $\pi^*_{CO} \rightarrow \sigma^*_{CY}$ Y = S, Se) sem interações eletrostáticas significativas. No entanto, a conformação mais estável da série (*c*₂) é caracterizada pela interação eletrostática cruzada entre carbonila e *sulfonila* ($S^{\delta+} \cdots O^{\delta-}_{(CO)}$ e $C^{\delta+}_{(CO)} \cdots O^{\delta-}_{(SO_2)}$) suficientemente forte para tornar o conformero *c*₂ o mais estável em todos os solventes utilizados. Nessa conformação, o arranjo geométrico para a ocorrência dos contatos desfavorece as interações orbitales entre heteroátomos e carbonila (ângulos torsionais α e α' desviando-se do valor ideal de 90°), reforçando a importância do fator eletrostático para o equilíbrio conformacional nos compostos estudados.

4.4.2 Comparação com outras acetofenonas α -substituídas

Nas α -(fenilseleno)propiofenonas⁴² e nas α -(etiltio)acetofenonas^{37,38,39}, o α -heterossubstituinte adota preferencialmente uma geometria *clinal* em relação à carbonila por favorecer as interações orbitales entre carbonila e heteroátomo. Por sua vez, os compostos da série I possuem tanto o grupo –SePh quanto –SEt ligados ao mesmo átomo de carbono, de modo que tendem a competir pela geometria *clinal* preferencial para ambos. Constatou-se que a geometria mais estável é aquela com o grupo –SEt na posição *sinclinal*, obrigando o grupo –SePh a adotar a geometria *sinperiplanar* em relação à carbonila. Contudo isso não se deve ao fato das interações orbitales entre enxofre e carbonila serem mais intensas que as correspondentes interações envolvendo selênio e carbonila, mas à repulsão eletrostática que existe entre o substituinte na posição *sinperiplanar* e o oxigênio carbonílico: como a densidade de carga negativa do heteroátomo no grupo –SePh é menor que no grupo –SEt, a repulsão eletrostática é menor, fazendo com que o conformero de menor repulsão seja favorecido, a despeito das interações orbitales.

As α -(etilsulfinil)acetofenonas⁴⁰ são estabilizadas na conformação *cis* em solventes de baixa polaridade e na conformação *gauche* em solvente polar. Observa-se o comportamento inverso nos compostos da série II_a: o conformero mais estável em solvente de baixa polaridade possui o grupo *etilsulfinila* na geometria *sinclinal* em relação à carbonila enquanto o aumento da polaridade do solvente estabiliza o grupo *etilsulfinila* na geometria *sinperiplanar*. Tal diferença provavelmente decorre da presença do grupo *fenilselenila*, cujas interações com a carbonila modificam o balanço energético do equilíbrio conformacional. Essa afirmação é corroborada pela comparação entre as α -(metilsulfinil)- α -(metiltio)acetofenonas⁴³ e os compostos da série II_b, que possuem a mesma configuração relativa dos centros estereogênicos: em ambos os casos, o grupo cujas interações orbitales com a carbonila são mais intensas fica na geometria preferencial *clinal* (ou seja, o grupo –SMe e o grupo –SePh, respectivamente) enquanto o grupo que faz as interações eletrostáticas e de transferência de carga mais fortes com a carbonila, adota a geometria *sinperiplanar* (o grupo sulfóxido em ambas as séries).

As α -metiltio- α -metilsulfonil-acetofenonas⁴³ e as α -bromo- α -etilsulfonilacetofenonas³⁶ exibem o mesmo comportamento conformacional dos compostos da série III, na qual o grupo *sulfonila* tende a uma geometria *quasi-sinperiplanar* em relação à carbonila possibilitando a ocorrência as interações eletrostáticas $S^{\delta+} \cdots O^{\delta-}_{(CO)}$ e $C^{\delta+}_{(CO)} \cdots O^{\delta-}_{(SO_2)}$ enquanto o grupo com pares de elétrons não compartilhados adota uma geometria *clinal*, favorecendo as interações

orbitales $LP_Y \rightarrow \pi^*_{CO}$, $\sigma_{CY} \rightarrow \pi^*_{CO}$, $\pi_{CO} \rightarrow \sigma^*_{CY}$, $Y = SEt, Br, SePh$. A importância da contribuição das interações orbitales é demonstrada pelo comportamento conformacional da série monossubsituída das α -etilsulfonilacetofenonas na qual o α -substituente é estabilizado geometria *clinal* em relação a carbonila, que permite a ocorrência simultânea das interações orbitales $\pi_{CO}/\sigma^*_{CSO_2}$ e $\sigma_{CSO_2}/\pi^*_{CO}$ e da atração eletrostática $C^{\delta+}_{(CO)} \cdots O^{\delta-}_{(SO_2)}$.

Por fim, as α -fenilseleno- α -dietoxifosforil-acetofenonas⁴⁵ corroboram essa tendência: nesse caso, o grupo *fenilselenila* adota a geometria *clinal* em relação a carbonila enquanto o grupo *dietoxifosforila* adota a geometria *sinperiplanar* nos dois confôrmers estáveis da molécula (que se diferenciam pela orientação dos grupos *etoxila*). Desse modo, analogamente aos compostos da série III, a conformação de maior estabilidade é aquela que simultaneamente possibilita as interações orbitales entre selênio e carbonila e as interações eletrostáticas entre os átomos de cargas opostas, *i.e.* $C^{\delta+}_{(CO)} \cdots O^{\delta-}_{[PO(OEt)_2]}$ e $P^{\delta+}_{[PO(OEt)_2]} \cdots O^{\delta-}_{(CO)}$.

5. CONCLUSÕES

O equilíbrio conformacional das: (α -fenilseleno- α -etiltio)-, (α -fenilseleno- α -etilsulfinil)- e (α -fenilseleno- α -etilsulfonil) acetofenonas-*para*-substituídas em solução ocorre em função da mudança da geometria relativa dos α -substituintes em relação à carbonila.

Genericamente, o substituinte que adota a geometria *clinal* em relação à carbonila contribui para a estabilização do confômero por meio de interações orbitales, dentre as quais se destacam $LP_Y \rightarrow \pi^*_{CO}$, $\sigma_{CY} \rightarrow \pi^*_{CO}$, $\pi_{CO} \rightarrow \sigma^*_{CY}$ e $\pi^*_{CO} \rightarrow \sigma^*_{CY}$ ($Y = S, Se$). Não há diferenças significativas nas energias de interação envolvendo enxofre ou selênio capazes de justificar as energias relativas dos confômeros em função do grupo na posição *clinal*.

As interações eletrostáticas do grupo que adota a geometria *sinperiplanar* ou *quasi-sinperiplanar* em relação à carbonila são mais intensas, podendo ser de natureza repulsiva [e.g. $S^{\delta-} \cdots O^{\delta-}_{(CO)}$, $Se^{\delta-} \cdots O^{\delta-}_{(CO)}$, $O^{\delta-}_{(SO/SO_2)} \cdots O^{\delta-}_{(CO)}$], desestabilizando a conformação, ou de natureza atrativa [e.g. $S^{\delta+} \cdots O^{\delta-}_{(CO)}$, $Se^{\delta-} \cdots C^{\delta+}_{(CO)}$, $O^{\delta-}_{(SO/SO_2)} \cdots C^{\delta+}_{(CO)}$] que por sua vez estabilizam a conformação.

As interações eletrostáticas envolvendo o átomo de selênio são pouco significativas para a estabilidade conformacional quando comparadas com as interações eletrostáticas envolvendo enxofre, em função do maior raio atômico e menor carga parcial negativa. Logo, a preferência conformacional do grupo *fenilselenila* pela geometria *sinperiplanar* nos derivados α - α -disubstituídos é consequência da estabilização do grupo contendo enxofre na geometria *clinal*, conforme é verificado ao longo da série I.

Adicionalmente há interações intramoleculares envolvendo hidrogênios do grupo *etila* e do grupo *fenilselenila* com átomos de oxigênio [$O^{\delta-}_{(CO)}$, $O^{\delta-}_{(SO/SO_2)}$] criando barreiras rotacionais para o arranjo espacial desses grupos.

A influência do *para*-substituinte é mais significativa nas interações eletrostáticas em função da polarização da carbonila do que nas interações orbitales, uma vez que há efeitos compensatórios entre as diversas interações simultâneas. No entanto, apenas na série das (α -fenilseleno- α -etiltio)-acetofenonas houve mudança significativa na geometria de um dos confômeros em função do *para*-substituinte, devido a variação na intensidade da repulsão eletrostática $S^{\delta-} \cdots O^{\delta-}_{(CO)}$. Nas demais séries de compostos o *para*-substituinte não afeta a geometria das conformações calculadas.

O efeito do solvente não é tão pronunciado na série das (α -fenilseleno- α -etiltio)-acetofenonas quanto nas demais outras séries de compostos, pois a polaridade das diferentes conformações é similar. Nas demais séries o aumento da polaridade do solvente tende a

estabilizar a conformação que gera um maior momento dipolar resultante entre a carbonila e o α -substituente. Assim, nas (α -fenilseleno- α -etilsulfinil)-acetofenonas o efeito do solvente é o mais pronunciado, com a conformação menos estável em solvente apolar tornando-se a mais estável em solvente polar (pelo fato da resultante de momento de dipolo ser maior). Nas (α -fenilseleno- α -etilsulfonil)-acetofenonas o efeito do solvente é pequeno, pois a conformação mais estável em solvente apolar é estabilizada pelo aumento da polaridade do solvente devido ao mesmo efeito.

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1 Instrumentos Utilizados

A identificação dos compostos empregados nas rotas sintéticas foi realizada por ressonância magnética nuclear (RMN), utilizando-se um espectrômetro Varian Gemini 200 operando a 200 MHz (^1H). Os compostos finais foram caracterizados por RMN num aparelho Bruker DPX300 operando a 75 MHz (^{13}C) e num aparelho Bruker DRX500 operando a 500 MHz (^1H) e 125 MHz (^{13}C). Em todos os casos, tanto na identificação como na caracterização, o solvente utilizado foi deutero-clorofórmio (CDCl_3) e o pico de absorção do tetrametilsilano serviu como referência interna. Para atribuir os sinais de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos inéditos, efetuou-se adicionalmente o experimento bidimensional de correlação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ (HSQC).

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

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

A difração de raio-X foi efetuada num difratômetro Nonius KappaCCD a 17°C com ângulo de varredura entre 26,7° e 3,6°, empregando filtro de Mo com $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$. O experimento foi realizado em colaboração com os professores Julio Zukerman-Schpector, da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) e Edward Tiekink, da Universidade de Malaya, Malásia.

Para as medidas no infravermelho, foi utilizado um espectrofotômetro FT-IR Michelson Bomem – Modelo MB100 com resolução de $1,0 \text{ cm}^{-1}$, num intervalo de número de onda de 4000 a 600 cm^{-1} . Foram preparadas soluções em $n\text{-C}_6\text{H}_{14}$, CCl_4 , CHCl_3 , CH_2Cl_2 e CH_3CN (solventes de grau de pureza espectroscópico Aldrich e Merck), a uma concentração de $0,02 \text{ mol.L}^{-1}$, sendo as medidas efetuadas a 21 °C. Utilizou-se cela de NaCl de 0,5 mm de caminho óptico para registrar a banda de estiramento da carbonila na transição fundamental e cela de quartzo de 1,0 cm de caminho óptico para o primeiro harmônico em CCl_4 e CH_2Cl_2 . O

programa Grams/4.04⁶⁴ foi utilizado para o tratamento das bandas de infravermelho, por meio de ajuste de curva (*curve fitting*).

Os solventes e reagentes comerciais foram convenientemente tratados e purificados de acordo com métodos usuais⁶⁵.

6.2 Cálculos teóricos

Para a realização dos cálculos teóricos, foram utilizados os programas Spartan 06⁴⁶ (ambiente Windows), Gaussian 03⁶⁶ (ambiente Linux), sendo a visualização e a elaboração das imagens efetuadas no programa GaussView 4.1.2 (ambiente Windows).

Empregou-se a infraestrutura disponibilizada pelo Laboratório de Computação Científica Avançada da Universidade de São Paulo (LCCA) denominada SGI Jaguar⁶⁷, que consiste num servidor de 56 processadores Intel Itanium 2 com 112 GB de RAM, no qual os recursos são alocados em função da demanda e requisição dos usuários.

Concomitantemente foram empregadas as quatro estações de trabalho disponíveis em nosso laboratório, três delas contendo oito processadores Intel Xeon 5320 de 1,86 GHz cada e 16 GB de memória RAM e uma com dezesseis processadores Intel Xeon E5620 de 2,4 GHz e 32 GB de memória RAM.

O espaço conformacional de todos os compostos (*i.e.* busca conformacional) foi explorado utilizando o algoritmo de varredura sistemática com o método *ab initio* Hartree-Fock (HF) com o conjunto de 3 funções base do tipo Slater (STO-3G) implementado no programa Spartan 06. Subsequentemente, efetuou-se a otimização das geometrias por meio do método DFT com o funcional híbrido de 3 parâmetros de Becke e funções de correlação de Lee-Yang-Parr (B3LYP)²⁴ utilizando-se o conjunto de funções base 6-31+G(d,p) implementados no programa Gaussian 03^a.

A escolha do conjunto de funções base foi realizada na fase inicial do projeto, por meio da comparação das populações relativas dos confôrmeros mais estáveis com as intensidades relativas das bandas de infravermelho do derivado **3** (série I) em *n*-hexano (vide seção 4.1.1). Foram realizados testes no nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p), comumente utilizado. Constatou-se que a inclusão de funções difusas (denotado pelo sinal "+") melhorou significativamente os valores de energia eletrônica e frequência calculados, tornando-os mais consistentes com os valores experimentais obtidos por infravermelho. Isso pode ser explicado

^a Excetuando-se a busca conformacional, executada no programa Spartan 06, todos os demais cálculos teóricos apresentados foram realizados no programa Gaussian 03.

pelo fato dos elétrons de valência do átomo de selênio estarem situados em orbitais 4s e 4p, de modo o uso de funções difusas descreve de maneira mais adequada a função de onda em regiões mais distantes do núcleo³⁴, levando, portanto, a resultados melhores.

Após a otimização estrutural das geometrias geradas pela busca conformacional, foram desprezadas aquelas com energia maior que 5 kcal.mol⁻¹ em relação a mais estável, visando eliminar conformações pouco estáveis e, desse modo, não significativas para a discussão. A seguir, foi realizado o cálculo de frequências, descartando-se as geometrias que apresentassem modos vibracionais com frequências negativas.

Efetuuou-se o cálculo *single point* (isto é, apenas energia, sem a reotimização da geometria) empregando-se o método de solvatação PCM²⁷ visando determinar a energia livre de solvatação de cada conformação utilizando parâmetros que simulem os mesmos solventes empregados nas medidas de infravermelho. Por fim, efetuou-se o cálculo das cargas atômicas utilizando-se a metodologia ChElPG³⁶. Todos os cálculos teóricos apresentados nessa tese foram realizados no mesmo nível de teoria, isto é, B3LYP/6-31+G(d,p).

A rotina de cálculos exposta acima está resumido no fluxograma da **Figura 40**.

Figura 40 - Fluxograma da rotina empregada na realização dos cálculos teóricos.

6.3 Preparação dos Compostos

6.3.1 Resumo da Rota Sintética

A rota sintética selecionada para a preparação dos compostos **1-20** está representada na **Figura 41**.

Figura 41 – Rota sintética da preparação dos compostos **1-20**.

O primeiro passo consiste na α -monobromação da acetofenona 4'-substituída, de modo que o composto halogenado obtido é empregado numa substituição nucleofílica, a fim de se obter o ceto-sulfeto. A introdução do grupo fenilselenila se dá via enolato, sendo necessário que o enxofre esteja previamente no estado de oxidação desejado.

Nota-se que as moléculas pertencentes à série das 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfinil)acetofenonas 4'-substituídas possuem dois centros estereogênicos (enxofre e carbono metínico), de modo que é possível obter dois diastereoisômeros racematos ($C_R S_R / C_S S_S$, série II_a e $C_R S_S / C_S S_R$, série II_b) concomitantemente, uma vez que as reações empregadas não são enantiosseletivas.

6.3.2 Método geral de preparação das 2-bromoacetofenonas 4'-substituídas

Método A⁶⁸

Num balão tritubulado de fundo redondo, com condensador de refluxo, dissolve-se a acetofenona 4'-substituída em ácido acético glacial, adicionando-se lentamente quantidade equimolar de bromo com um funil de adição à temperatura ambiente sob agitação magnética. Observa-se que no decorrer da reação, a coloração da solução muda de marrom para amarelo, indicando o consumo do bromo. Após cerca de duas horas, adiciona-se água gelada à mistura

reacional, devidamente resfriada num banho de gelo. O sólido formado é então filtrado e o produto é recristalizado em etanol aquoso.

Método B⁶⁹

Num balão tritubulado de fundo redondo, com condensador de refluxo, dissolve-se a acetofenona 4'-substituída numa mistura de éter etílico e dioxano (2:1 v/v) adicionando-se lentamente quantidade equimolar de bromo com um funil de adição à temperatura ambiente sob agitação magnética. No decorrer da reação, a coloração da solução muda de laranja para amarelo, indicando o consumo do bromo. Após cerca de quatro horas, adiciona-se água gelada à mistura reacional. A fase orgânica é separada e a fase aquosa é extraída duas vezes com éter. As fases etéreas são reunidas e neutralizadas com solução de NaHCO₃ (5%) até a neutralidade. Após secagem com MgSO₄ e filtração, o solvente é evaporado à pressão reduzida e o sólido resultante é recristalizado em etanol aquoso.

Preparação da 2-bromo-4'-nitroacetofenona

Utilizando-se o método B, partiu-se de 20 g (0,12 mol) de 4'-nitroacetofenona, dissolvendo-se em 70 mL de dioxano e 140 mL de éter, adicionando-se 19,5 g (6,2 mL, 0,12 mol) de bromo. Isolou-se 11,0 g do produto puro (38% de rendimento). Ponto de fusão = 99–100° C (Lit. 98 – 99 °C)⁷¹.

Preparação da 2,4'-dibromoacetofenona

Utilizando-se o método B, partiu-se de 13,7 g (69 mmol) de 4'-bromoacetofenona, dissolvendo-se em 40 mL de dioxano e 80 mL de éter, adicionando-se 11,0 g (3,2 mL; 69 mmol) de bromo. Isolou-se 11,8 g do produto puro (62% de rendimento). Ponto de fusão = 108–111 °C (Lit. 109 °C)⁷¹.

Preparação da 2-bromoacetofenona

Seguindo-se o método A, foram utilizados 7,8 mL (67 mmol) de acetofenona, 3,1 mL (67 mmol) de bromo em 30 mL de ácido acético glacial. Após a recristalização, obteve-se 5,2 g (40% de rendimento) de 2-bromoacetofenona. Ponto de fusão = 48–49 °C (Lit. 49 °C)⁷¹.

Preparação da 2-bromo-4'-metilacetofenona

Empregando-se o método A, partiu-se de 12 g (89 mmol) de 4'-metilacetofenona em 100 mL de ácido acético, adicionou-se 14,2 g (4,1 mL, 89 mmol) de bromo. Obteve-se 12,7 g do produto purificado (67% de rendimento). Ponto de fusão = 49–50 °C (Lit. 51°C)⁷¹.

Preparação da 2-bromo-4'-metoxiacetofenona

Empregando-se o método A, partiu-se de 30,0 g (0,20 mol) de 4-metóxiacetofenona em 150 mL de ácido acético, adicionou-se 31,8 g (10,2 mL, 0,20 mol) de bromo. Obteve-se 19,2 g do produto purificado (42% de rendimento). Ponto de fusão = 70–72 °C (Lit. 73-74 °C)⁷¹.

6.3.3 Método geral de preparação das 2-(etiltio)acetofenonas 4'-substituídas⁷⁰

Num balão de fundo redondo munido de agitação magnética, adiciona-se hidróxido de potássio em etanol. A seguir a solução é resfriada em banho de gelo e adiciona-se rapidamente quantidade equimolar de etanotiol, para formar o etilmercapteto de sódio.

Esta solução de etilmercapteto de sódio é adicionada lentamente, via funil de adição, a uma solução de 2-bromoacetofenona 4'-substituída em etanol (além de acetona no caso do derivado *p*-nitro substituído) numa concentração de aproximadamente 0,5 mol/L. A reação é mantida sob agitação a temperatura ambiente por duas horas. Após esse período, a reação é aquecida a 50 °C por mais uma hora.

Procede-se a extração adicionando-se água destilada e extraíndo-se com diclorometano em três porções. A fase orgânica é lavada com solução de HCl (1%) e água, até que a água de lavagem esteja neutra. Efetua-se a secagem com sulfato de magnésio anidro e após a filtração o solvente é evaporado à pressão reduzida. O produto é purificado por destilação à pressão reduzida.

Preparação da 2-(etiltio)-4'-nitroacetofenona

Foram utilizados 14,6 g (60 mmol) de 2-bromo-4'-nitroacetofenona, 3,72 g (4,48 mL, 60 mmol) de etanotiol e 3,96 g de KOH (60 mmol). Utilizou-se 100 mL de etanol e 80 mL de acetona. Isolou-se um líquido amarelo, que foi destilado a 140 °C sob uma pressão de 0,05 Torr com auxílio de pistola de secagem, resultando em 11,8 g de um líquido amarelo (87% de rendimento). (Lit. 145 °C a 0,3 Torr)⁷¹

Preparação da 2-(etiltio)-4'-bromoacetofenona

Foram utilizados 6,2 g (22 mmol) de 2-bromo-4'-bromoacetofenona, 1,40 g (1,7 mL, 22 mmol) de etanotiol e 1,30 g de KOH (22 mmol). Utilizou-se 50 mL de etanol. Isolou-se um líquido amarelo que solidificava sob resfriamento a 5°C. Uma das tentativas de destilação foi malsucedida devido ao elevado ponto de ebulição da substância. Assim, utilizou-se o produto na reação seguinte sem purificação.

Preparação da 2-(etiltio)acetofenona

Foram utilizados 4,00 g (20 mmol) de 2-bromo-acetofenona, 1,12 g (20 mmol) de KOH, 1,5 mL (20 mmol) de etanotiol e 50 mL de etanol. A destilação foi efetuada a 87 °C sob uma pressão de 0,5 Torr (Lit = 106 °C a 2 Torr)⁷¹, resultando em 2,2 g de 2-etiltioacetofenona (61% de rendimento).

Preparação da 2-(etiltio)-4'-metilacetofenona

Foram utilizados 3,80 g (18 mmol) de 2-bromo-4'-metilacetofenona, 1,1 g (1,3 mL, 18 mmol) de etanotiol e 1,05 g de KOH (18 mmol) em 50 mL de etanol. Isolou-se um líquido amarelo, que foi destilado a 110 °C sob uma pressão de 0,9 Torr, resultando em 2,26 g de um líquido amarelo claro (65% de rendimento). (Lit. 103-106 °C a 0,15 Torr)⁷¹

Preparação da 2-(etiltio)-4'-metoxiacetofenona

Foram utilizados 10,60g (46 mmol) de 2-bromo-4'-metóxiacetofenona, 3,0 g (3,6 mL, 48 mmol) de etanotiol e 3,21g de KOH (48 mmol). Utilizou-se 110 mL de etanol. Isolou-se um líquido laranja escuro, que foi destilado a 122 °C sob uma pressão de 0,13 Torr, resultando em 5,47 g de um líquido amarelo (56% de rendimento). (Lit. 138,0-140,0 °C a 0,5 Torr)⁷¹.

6.3.4 Método geral de preparação das 2-(etilsulfinil)acetofenonas 4'-substituídas⁷¹

Num balão de fundo redondo, dissolve-se o correspondente cetosulfeto em acetonitrila. Adiciona-se, sob agitação magnética, quantidade equimolar de solução aquosa de metaperiodato de sódio (0,5 mol.L⁻¹). A reação é mantida sob agitação a temperatura ambiente por aproximadamente 4 horas, acompanhando-se o progresso por cromatografia em camada delgada. Ao longo da reação, forma-se um sal branco insolúvel. A mistura reacional é filtrada e extraída com diclorometano. Após a adição de secante (MgSO₄) e filtração, o

solvente é evaporado, produzindo um sólido que é purificado por recristalização em hexano/clorofórmio por difusão de vapor.

Preparação da 2-(etilsulfinil)-4'-nitroacetofenona

Partiu-se de 1,5 g (6,7 mmol) de 2-etiltio-4'-nitroacetofenona e 13 mL de solução 0,5 mol/L de NaIO₄ em 18 mL de acetonitrila. Após a recristalização, obteve-se 0,98 g do produto purificado (61% de rendimento). Ponto de fusão = 101-102 °C (Lit. 91-98 °C)⁷³⁷¹.

Preparação da 2-(etilsulfinil)- 4'-bromoacetofenona

Partiu-se de 1,6 g (6,2 mmol) de 2-(etiltio)-4'-bromoacetofenona e 12 mL de solução 0,5 mol/L de NaIO₄ em 16 mL de acetonitrila. Após a recristalização, obteve-se 1,0 g do produto purificado (59 % de rendimento). Ponto de fusão = 88-90 °C (Lit. 84-90 °C)⁷³

Preparação da 2-(etilsulfinil)-acetofenona

Partiu-se de 0,86 g (4,8 mmol) de 2-(etiltio)acetofenona e 10 mL de solução 0,5 mol/L de NaIO₄ em 10 mL de acetonitrila. Após a recristalização, obteve-se 0,63 g do produto purificado (67% de rendimento). Ponto de fusão = 82-83 °C (Lit. 74-85 °C)⁷³

Preparação da 2-(etilsulfinil)- 4'-metilacetofenona

Partiu-se de 1,0 g (5,1 mmol) de 2-(etiltio)-4'-metilacetofenona e 15 mL de solução 0,5 mol/L de NaIO₄ em 20 mL de acetonitrila. Após a recristalização, obteve-se 0,77 g do produto purificado (74% de rendimento). Ponto de fusão = 95-96 °C (Lit. 94-97 °C)⁷³

Preparação da 2-(etilsulfinil)- 4'-metoxiacetofenona

Utilizou-se 2,0 g (9,5 mmol) de 2-etiltio-4'-metoxiacetofenona e 19 mL de solução 0,5 mol/L de NaIO₄ em 25 mL de acetonitrila. Após a recristalização, obteve-se 1,33 g do produto purificado (62% de rendimento). Ponto de fusão = 75-77 °C (Lit. 78-81 °C)⁷³

6.3.5 Método geral de preparação das 2-(etilsulfonyl)acetofenonas 4'-substituídas⁷⁴

Num balão de fundo redondo, dissolve-se o ceto-sulfeto em metanol e adiciona-se quantidade equimolar de dióxido de selênio, sob agitação magnética. Resfria-se o sistema com banho de gelo e em seguida são adicionados cinco equivalentes molares de peróxido de hidrogênio (30%). O sistema, mantido sob agitação, retorna gradualmente à temperatura

ambiente, enquanto o progresso da reação é acompanhado por cromatografia em camada delgada com clorofórmio como eluente. Após cerca de quatro horas, adiciona-se água gelada ao meio reacional, procedendo-se a extração com diclorometano, por três vezes. A fase orgânica é separada e seca com sulfato de magnésio anidro. O sólido bruto é recristalizado de benzeno.

Preparação da 2-(etilsulfonyl)-4'-nitroacetofenona

Utilizou-se 8,49 g (38 mmol) de 2-(etiltio)-4'-nitroacetofenona, 3,9 g (38 mmol) de SeO_2 e 21,5 mL (0,19 mol) de H_2O_2 (30 %) em 200 mL de metanol. Após a recristalização em obteve-se 6,1 g (rendimento de 56%) do produto na forma de um sólido amarelo pálido. Ponto de fusão = 108-109 °C (Lit. 105-108 °C)⁷³

Preparação da 2-(etilsulfonyl)-4'-bromoacetofenona

Utilizou-se 2,1 g (8,1 mmol) de 2-(etiltio)-4'-bromoacetofenona, 0,89 g (8,1 mmol) de SeO_2 e 5,2 mL (46 mmol) de H_2O_2 (30 %) em 90 mL de metanol. Após a recristalização em obteve-se 1,8 g (rendimento de 76%) do produto na forma de cristais incolores. Ponto de fusão = 93-94 °C (Lit. 91-95 °C)⁷³

Preparação da 2-(etilsulfonyl)-acetofenona

Utilizou-se 2,2 g (12 mmol) de 2-(etiltio)acetofenona, 1,3 g (12 mmol) de SeO_2 e 6,9 mL (60 mmol) de H_2O_2 (30 %) em 90 mL de metanol. Após a recristalização em obteve-se 1,5 g (rendimento de 63%) do produto na forma de cristais incolores. Ponto de fusão = 60-61 °C (Lit. 58-59 °C)⁷³

Preparação da 2-(etilsulfonyl)-4'-metilacetofenona

Utilizou-se 1,0 g (5,2 mmol) de 2-(etiltio)-4'-metilacetofenona, 0,57 g (5,2 mmol) de SeO_2 e 2,9 mL (26 mmol) de H_2O_2 (30 %) em 30 mL de metanol. Após a recristalização em obteve-se 0,90 g (rendimento de 82%) do produto na forma de um sólido branco. Ponto de fusão = 64-67 °C (Lit. 68-70 °C)⁷³

Preparação da 2-(etilsulfonil)-4'-metoxiacetofenona

Utilizou-se 2,05 g (9,7 mmol) de 2-(etiltio)-4'-metoxiacetofenona, 1,0 g (9,7 mmol) de SeO_2 e 5,5 mL (49 mmol) de H_2O_2 (30 %) em 40 mL de metanol. Após a recristalização em obteve-se 1,2 g (rendimento de 51%) do produto na forma de um sólido branco. Ponto de fusão = 102-104 °C (Lit. 103-104 °C)⁷³

6.3.6 Método geral de preparação dos compostos das séries I e III²

Um balão de fundo redondo previamente flambado e vedado com septo é submetido a um fluxo de N_2 com o intuito de remover qualquer traço de umidade. Todos os reagentes devem ser previamente secos e adicionados empregando-se seringas. Adiciona-se diisopropilamina (20 % de excesso molar em relação à correspondente acetofenona) em THF seco. A solução é resfriada a -78 °C, empregando-se banho de gelo seco e etanol e então adiciona-se solução de butil-lítio em hexano (20 % de excesso molar em relação ao composto carbonílico). A mistura é agitada durante 20 minutos e em seguida adiciona-se lentamente a 4'-Y- $\text{PhCH}_2\text{SO}_n\text{Et}$ (Y = NO_2 , Br, H, Me, OMe, n = 0, 2) dissolvida em THF (concentração de aproximadamente 0,5 mol/L). O sistema é mantido sob agitação por 40 minutos para formar o enolato de lítio. Paralelamente é preparado um equivalente molar de uma solução 0,5 mol/L de brometo de fenilselenila em THF. A solução de brometo de fenilselenila, intensamente roxa, descolore ao ser gotejada na mistura reacional. Após cerca de 3 horas, adiciona-se água à reação e procede-se a extração com éter, lavando-se a fase orgânica com solução de HCl 1 mol/L e a seguir com água até a neutralidade.

Após a secagem com MgSO_4 e a evaporação do solvente, o produto bruto é purificado por coluna cromatográfica *flash*. Inicialmente, utiliza-se hexano como eluente para remover o disseleneto de difenila (que se forma como subproduto e possui um fator de retenção bem distinto do produto). Após isso, utiliza-se determinado solvente ou mistura de solventes para separar cada composto. Após análise por cromatografia em camada delgada, as frações contendo o produto puro são reunidas e o solvente evaporado.

6.3.6.1 Preparação da 2-(fenilseleno)-2-(etiltio)-4'-nitroacetofenona (1)

Utilizou-se 2,5 g (11,1 mmol) de 2-(etilíio)-4'-nitroacetofenona, 1,85 mL de diisopropilamina (13,3 mmol), 5,0 mL (11,6 mmol) de butil-lítio e 2,73 g (11,6 mmol) de brometo de fenilselenila. Isolou-se 4,0 g de um óleo amarelo. Após a purificação, por coluna cromatográfica (tolueno) obteve-se 1,16 g de produto puro (rendimento de 28%) na forma de um sólido amarelo.

Ponto de fusão: 98-99 °C (composto inédito)

Análise Elementar:

Calculado para $C_{17}H_{18}O_2SSe$ (380,32): C 50,53% H 3,98% N 3,68%

Obtido: C 50,52% H 3,89% N 3,71%

A atribuição dos sinais de 1H e ^{13}C segue a numeração da **Figura 42**. As atribuições dos sinais de RMN dos compostos **1-20** seguem esta numeração. As abreviações utilizadas são as seguintes: **m** = multipeto; **s** = singeto; **d** = dubeto, **t** = tripeto, **dq** = duplo quarteto, 2J = constante de acomplamento entre hidrogênios geminais, 3J = constante de acoplamento entre hidrogênios vicinais.

Figura 42 - Enumeração dos átomos de carbono dos compostos estudados. Os átomos numerados com a notação A-A' possuem equivalência química.

RMN de 1H (500 MHz) em $CDCl_3$: δ (ppm): 8,27-8,24 (m; 2H_{3,3'}); 8,08-8,06 (m; 2H_{2,2'}); 7,55-7,53 (m; 2H_{7,7'}); 7,40-7,37 (m; 1H₈); 7,32-7,29 (m, 2H_{6,6'}); 5,53 (s; 1H₁₀); 2,89-2,82 (dq, $^2J=12,5$ Hz, $^3J=7,5$ Hz, 1H₁₁); 2,76-2,69 (dq, $^2J=12,5$ Hz, $^3J=7,5$ Hz, 1H₁₁); 1,32-1,29 (t; $^3J=7,5$ Hz, 3H₁₂)

RMN de ^{13}C (75 MHz) em CDCl_3 : δ (ppm): 190,38 (C_9); 150,27 (C_4); 139,40 (C_1); 135,94 ($\text{C}_{7,7'}$); 129,93 ($\text{C}_{6,6'}$); 129,32 (C_8); 129,30 ($\text{C}_{2,2'}$); 127,75 (C_5); 123,70 ($\text{C}_{3,3'}$); 52,62 (C_{10}); 26,16 (C_{11}); 13,78 (C_{12}).

6.3.6.2 Preparação da 2-(fenilseleno)-2-(etiltio)-4'-bromoacetofenona (2)

Utilizou-se 1,0 g (3,9 mmol) de 2-(etiltio)-4'-bromoacetofenona, 0,6 mL de diisopropilamina (4,3 mmol), 3,3 mL (3,9 mmol) de solução de butil-lítio e 0,97 g (4,1 mmol) de brometo de fenilselenila. Após a coluna cromatográfica, isolou-se 270 mg de um óleo amarelo claro (rendimento de 17%).

Análise Elementar

Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BrOSSe}$: C 46,39% H 3,65%

Obtido: C 46,27% H 3,45%

RMN de ^1H (500 MHz) em CDCl_3 : δ (ppm): 7,83-7,81 (m; $2\text{H}_{2,2'}$); 7,60-7,58 (m; $4\text{H}_{3,3',7,7'}$); 7,41-7,38 (m; 1H_8); 7,34-7,29 (m; $2\text{H}_{6,6'}$); 5,53 (s; 1H_{10}); 2,89-2,83 (dq, $^2\text{J}=12,2$ Hz, $^3\text{J}=7,5$ Hz, 1H_{11}); 2,75-2,69 (dq, $^2\text{J}=12,2$ Hz, $^3\text{J}=7,5$ Hz, 1H_{11}); 1,32-1,29 (t; $^3\text{J}=7,5$ Hz, 3H_{12})

RMN de ^{13}C (75 MHz) em CDCl_3 : δ (ppm): 191,31 (C_9); 135,88 ($\text{C}_{3,3'}$); 133,14 (C_1); 131,88 ($\text{C}_{7,7'}$); 130,43 ($\text{C}_{2,2'}$); 129,17 (C_8); 129,03 (C_4); 128,55 ($\text{C}_{6,6'}$); 128,23 (C_5); 52,47 (C_{10}); 26,02 (C_{11}); 13,78 (C_{12}).

6.3.6.3 Preparação da 2-(fenilseleno)-2-(etiltio)acetofenona (3)

Utilizou-se 2,3 g (13 mmol) de 2-(etiltio)acetofenona, 2,1 mL de diisopropilamina (15 mmol), 6,5 mL (15 mmol) de butil-lítio e 3,0 g (13 mmol) de brometo de fenilselenila. A massa isolada de bruto foi de 4,2 g. Após a purificação, por coluna cromatográfica (tolueno) obteve-se 0,70 g (16% de rendimento) do produto puro.

Ponto de fusão: 36-37 °C (composto inédito)

Análise Elementar:

Calculado para C₁₆H₁₆OSe (336,01): C 57,31% H 4,81%

Obtido: C 57,06% H 4,67%

RMN de ¹H (500 MHz) em CDCl₃: δ (ppm): 7,94-7,92 (m; 2H_{3,3'}); 7,60-7,54 (m; 3H_{4,7,7'}); 7,44-7,41 (m; 2H_{3,3'}); 7,37-7,34 (m; 1H₈); 7,31-7,28 (m, 2H_{6,6'}); 5,59 (s; 1H₁₀); 2,88-2,81 (dq, ²J=12,5 Hz, ³J=7,5 Hz, 1H₁₁); 2,73-2,66 (dq, ²J=12,5 Hz, ³J=7,5 Hz, 1H₁₁); 1,34-1,26 (t; ³J=7,5Hz, 3H₁₂)

RMN de ¹³C (75 MHz) em CDCl₃: δ (ppm): 192,29 (C₉); 135,86 (C₄); 134,41 (C₁); 133,36 (C_{7,7'}); 129,09 (C_{6,6'}); 128,90 (C_{2,2'}); 128,88 (C_{3,3'}); 128,58 (C₈); 128,44 (C₅); 52,61 (C₁₀); 25,79 (C₁₁); 13,79 (C₁₂).

6.3.6.4 Preparação da 2-(fenilseleno)-2-(etiltio)-4'-metilacetofenona (4)

Utilizou-se 1,0 g (5,2 mmol) de 2-(etiltio)-4'-metilacetofenona, 0,8 mL de diisopropilamina (5,7 mmol), 4,6 mL (5,2 mmol) de solução de butil-lítio e 1,35 g (5,7 mmol) de brometo de fenilselenila. Após a coluna cromatográfica, isolou-se 680 mg de um líquido amarelo claro (rendimento de 37%).

Análise Elementar

Calculado para C₁₇H₁₈OSe: C 58,45% H 5,19%

Encontrado: C 58,73% H 5,19%

RMN de ¹H (500 MHz) em CDCl₃: δ (ppm): 7,90-7,86 (m; 2H); 7,63-7,61 (m; 2H); 7,40-7,36 (m; 1H); 7,34-7,30 (m; 2H); 7,27-7,24 (m; 2H); 5,60 (s; 1H); 2,89-2,82 (dq, ²J=12,2 Hz, ³J=7,5 Hz, 1H); 2,75-2,68 (dq, ²J=12,2 Hz, ³J=7,5 Hz, 1H); 1,30-1,27 (t; ³J=7,5Hz)

RMN de ¹³C (75 MHz) em CDCl₃: δ (ppm): 192,07 (C₉); 144,34 (C₄); 135,80 (C_{7,7'}); 131,78 (C₁); 129,30 (C_{6,6'}); 129,07 (C_{2,2',3,3'}); 128,79 (C₈); 128,62 (C₅); 52,66 (C₁₀); 25,89 (C₁₁); 21,70 (C₁₃); 13,79 (C₁₂).

* sinais sobrepostos

5.3.6.5 Preparação da 2-(fenilseleno)-2-(etiltio)-4'-metoxiacetofenona (5)

Utilizou-se 2,5 g (11,9 mmol) de 2-(etiltio)-4'-metoxiacetofenona, 2,0 mL de diisopropilamina (14,3 mmol), 5,4 mL (12,5 mmol) de butil-lítio e 2,9 g (12,4 mmol) de brometo de fenilselenila. Isolou-se 4,65 g de um semi-sólido amarelo. Após a purificação por coluna cromatográfica (tolueno), obteve-se 1,40 g de produto puro (rendimento de 32%) na forma de um sólido branco.

Ponto de fusão: 50-51 °C (composto inédito)

Análise Elementar:

Calculado para $C_{17}H_{18}O_2SSe$ (365,35): C 55,89% H 4,97%

Encontrado: C 55,75% H 4,86%

RMN de 1H (500 MHz) em $CDCl_3$: δ (ppm): 7,94-7,92 (m; $2H_{2,2'}$); 7,61-7,59 (m; $2H_{7,7'}$); 7,37-7,35 (m; $1H_8$); 7,31-7,28 (m; $2H_{6,6'}$); 6,92-6,89 (m; $2H_{3,3'}$); 5,55 (s; $1H_{10}$); 3,87 (s; $3H_{13}$); 2,87-2,80 (dq, $^2J=12,5$ Hz, $^3J=7,5$ Hz, $1H_{11}$); 2,72-2,65 (dq, $^2J=12,5$ Hz, $^3J=7,5$ Hz, $1H_{11}$); 1,28-1,25 (t; $^3J=7,5$ Hz, $3H_{12}$)

RMN de ^{13}C (75 MHz) em $CDCl_3$: δ (ppm): 191,22 (C_9); 163,76 (C_4); 135,75 ($C_{7,7'}$); 131,32 ($C_{2,2'}$); 129,06 ($C_{6,6'}$); 128,74 (C_8); 127,02 (C_1); 113,79 ($C_{3,3'}$); 55,51 (C_{13}); 52,65 (C_{10}); 25,90 (C_{11}); 13,79 (C_{12}).

6.3.6.6 Preparação da 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfonil)-4'-nitroacetofenona (16)

Utilizou-se 2,00 g (7,8 mmol) de 2-(etilsulfonil)-4'-nitroacetofenona, 1,30 mL (9,3 mmol) de diisopropilamina, 3,5 mL (8,2 mmol) de butil-lítio e 1,93 g (8,2 mmol) de brometo de fenilselenila. A massa isolada de bruto foi de 2,89 g.

Após a coluna cromatográfica (acetato de etila/hexano 1:1), obteve-se um sólido alaranjado. A massa final do produto isolado foi de 380 mg (12% de rendimento). O baixo rendimento é justificado por apenas uma parte do produto ter sido separada sem que fosse detectada por TLC a presença de 2-(etilsulfonil)-4'-nitroacetofenona como impureza.

Ponto de fusão: 67-68 °C (composto inédito)

Análise Elementar:

Calculado para $C_{16}H_{15}NO_5SSe$ (412,32): C 46,61% H 3,67% N 3,40%

Encontrado: C 46,89% H 3,72% N 3,54%

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

8,32-8,29 (m; $2H_{3,3'}$); 8,04-8,01 (m; $2H_{2,2'}$); 7,72-7,69 (m; $2H_{7,7'}$); 7,47-7,43 (m; $2H_8$); 7,38-7,35 (m; $1H_{6,6'}$); 5,59 (s, $1H_{10}$); 3,70-3,63 (dq, $1H_{11}$; $^2J = 15,0$ Hz; $^3J = 7,5$ Hz); 3,50-3,43 (dq, $1H_{11}$; $^2J = 15,0$ Hz; $^3J = 7,5$ Hz); 1,50-1,47 (t, $3H_{12}$, $^3J = 7,5$ Hz)

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

188,96(C_9); 150,86(C_4); 139,26(C_1); 135,82($C_{7,7'}$); 130,34(C_8); 130,05($C_{2,2'}$); 129,89($C_{6,6'}$); 126,87(C_5); 124,03($C_{3,3'}$); 65,59(C_{10}); 45,57(C_{11}); 5,54(C_{12}).

6.3.6.7 Preparação da 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfonil)-4'-bromoacetofenona (17)

Utilizou-se 1,0 g (3,4 mmol) de 2-(etilsulfonil)-4'-bromoacetofenona, 0,56 mL (4,1 mmol) de diisopropilamina, 1,5 mL (3,6 mmol) de butil-lítio e 870 mg (3,7 mmol) de brometo de fenilselenila. A massa isolada de bruto foi de 1,37 g e a purificação foi realizado por coluna cromatográfica, empregando-se uma mistura de hexano e acetato de etila (7:3 v/v). A massa final do produto puro foi de 550 mg (rendimento = 38%) na forma de um sólido amarelo.

Ponto de fusão: 73-74 °C (composto inédito)

Análise Elementar:

Calculado para $C_{16}H_{15}BrO_3SSe$ (446,22): C 43,07% H 3,39%

Encontrado: C 42,87% H 3,41%

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

7,74-7,70 (m; $4H_{2,2'}$); 7,63-7,60 (m; $2H_{3,3',7,7'}$); 7,44-7,43 (m; $1H_8$); 7,35-7,33 (m; $2H_{6,6'}$); 5,55 (s, $1H_{10}$); 3,68-3,61 (dq, $1H_{11}$; $^2J = 15,1$ Hz; $^3J = 7,5$ Hz); 3,49-3,43 (dq, $1H_{11}$; $^2J = 15,1$ Hz; $^3J = 7,5$ Hz); 1,48-1,45 (t, $3H_{12}$, $^3J = 7,5$ Hz)

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

189,46(C_9); 135,87($\text{C}_{3,3'}$); 133,46(C_1); 132,33($\text{C}_{7,7'}$); 130,46($\text{C}_{2,2'}$); 130,12(C_8); 130,05(C_5); 129,76($\text{C}_{6,6'}$); 127,30(C_5); 65,38(C_{10}); 45,31(C_{11}); 5,53(C_{12}).

6.3.6.8 Preparação da 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfonil)-acetofenona (18)

Utilizou-se 1,2 g (5,6 mmol) de 2-(etilsulfonil)acetofenona, 0,9 mL de diisopropilamina (6,4 mmol), 2,8 mL (6,4 mmol) de butil-lítio e 1,5 g (6,4 mmol) de brometo de fenilselenila. A massa obtida foi de 2,0 g e a purificação foi realizado por coluna cromatográfica, empregando-se uma mistura de hexano e acetato de etila (7:3 v/v).

A massa final do produto puro foi de 810 mg (rendimento = 40%) na forma de um sólido branco.

Ponto de fusão: 108-109 °C (composto inédito)

Análise Elementar:

Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{SSe}$ (367,32): C 52,32% H 4,39%

Encontrado: C 52,08% H 4,10%

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

7,88-7,86 (m; $2\text{H}_{2,2'}$); 7,73-7,71 (m; $2\text{H}_{7,7'}$); 7,65-7,61 (m; 1H_4); 7,49-7,46 (m; $2\text{H}_{3,3'}$); 7,43-7,40 (m; 1H_8); 7,35-7,32 (m; $2\text{H}_{6,6'}$); 5,64 (s, 1H_{10}); 3,70-3,63 (dq, 1H_{11} ; $^2\text{J} = 15,1$ Hz; $^3\text{J} = 7,5$ Hz); 3,51-3,44 (dq, 1H_{11} ; $^2\text{J} = 15,1$ Hz; $^3\text{J} = 7,5$ Hz); 1,48-1,45 (t, 3H_{12} , $^3\text{J} = 7,5$ Hz)

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

190,37(C_9); 135,87($\text{C}_{7,7'}$); 134,80(C_1); 134,46(C_4); 129,96(C_8); 129,66($\text{C}_{3,3'}$); 129,04($\text{C}_{2,2'}$); 128,96($\text{C}_{6,6'}$); 127,49(C_5); 65,41(C_{10}); 45,32(C_{11}); 5,56(C_{12}).

6.3.6.9 Preparação da 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfonil)-4'-metilacetofenona (19)

Utilizou-se 1,0 g (3,4 mmol) de 2-(etilsulfonil)-4'-bromoacetofenona, 0,56 mL (4,1 mmol) de diisopropilamina, 1,5 mL (3,6 mmol) de butil-lítio e 870 mg (3,7 mmol) de brometo de fenilselenila. A massa isolada de bruto foi de 1,37 g e a purificação foi realizado por coluna

cromatográfica, empregando-se uma mistura de hexano e acetato de etila (7:3 v/v). A massa final do produto puro foi de 550 mg (rendimento = 38%) na forma de um sólido amarelo.

Ponto de fusão: 75-76 °C (composto inédito)

Análise Elementar:

Calculado para $C_{17}H_{18}O_3SSe$ (365,35):	C	53,54%	H	4,76%
Encontrado:	C	53,52%	H	4,94%

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

7,78-7,76 (m; $2H_{2,2'}$); 7,74-7,72 (m; $2H_{7,7'}$); 7,43-7,40 (m; $1H_4$); 7,35-7,32 (m; $2H_{6,6'}$); 7,28-7,26 (m; $2H_8$); 5,62 (s, $1H_{10}$); 3,69-3,62 (dq, $1H_{11}$; $^2J = 15,1$ Hz; $^3J = 7,5$ Hz); 3,50-3,43 (dq, $1H_{11}$; $^2J = 15,1$ Hz; $^3J = 7,5$ Hz); 1,47-1,44 (t, $3H_{12}$, $^3J = 7,5$ Hz)

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

189,96(C_9); 145,80(C_4); 135,86($C_{7,7'}$); 132,21(C_1); 129,90(C_8); 129,69($C_{3,3'}$); 129,63($C_{2,2'}$); 129,23($C_{6,6'}$); 127,60(C_5); 65,46(C_{10}); 45,19(C_{11}); 21,80(C_{13}); 5,53(C_{12}).

6.3.6.10 Preparação da 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfonil)-4'-metoxiacetofenona (20)

Utilizou-se 820 mg (3,4 mmol) de 2-(etilsulfonil)-4'-metoxiacetofenona, 0,56 mL (4,1 mmol) de diisopropilamina, 1,5 mL (3,6 mmol) de butil-lítio e 870 mg (3,7 mmol) de brometo de fenilselenila. A massa isolada de bruto foi de 1,30 g.

Após a coluna cromatográfica com solução de hexano e acetato de etila como eluente (7:3 v/v), as frações contendo apenas o produto foram reunidas e o solvente evaporado, resultando num óleo amarelo claro de alta viscosidade que solidificou após alguns dias. A massa final do produto isolado foi de 710 mg (53% de rendimento).

Ponto de fusão: 61-62 °C (composto inédito)

Análise Elementar:

Calculado para $C_{17}H_{18}O_4SSe$ (380,32):	C	51,39%	H	4,55%
Encontrado:	C	51,47%	H	4,36%

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

7,88-7,85 (m; $2\text{H}_{2,2'}$); 7,75-7,72 (m; $2\text{H}_{7,7'}$); 7,43-7,39 (m; 1H_8); 7,36-7,32 (m; $2\text{H}_{6,6'}$); 6,95-6,92 (m; $1\text{H}_{3,3'}$); 5,64 (s, 1H_{10}); 3,88 (s, 3H_{13}); 3,70-3,63 (dq, 1H_{11} ; $^2\text{J} = 15,1$ Hz; $^3\text{J} = 7,5$ Hz); 3,51-3,44 (dq, 1H_{11} ; $^2\text{J} = 15,1$ Hz; $^3\text{J} = 7,5$ Hz); 1,48-1,45 (t, 3H_{12} , $^3\text{J} = 7,5$ Hz) .

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

188,79(C_9); 164,75(C_4); 135,83($\text{C}_{7,7'}$); 131,66($\text{C}_{2,2'}$); 129,84(C_8); 129,60($\text{C}_{6,6'}$); 127,68(C_1); 127,58(C_5); 114,24($\text{C}_{3,3'}$); 65,51(C_{10}); 55,67(C_{13}); 45,11(C_{11}); 5,53(C_{12}).

6.3.7 Método geral de preparação, separação e caracterização dos compostos das séries II_a e II_b

A metodologia empregada para a síntese dos compostos é a mesma que aquela descrita no item 6.3.6. No entanto, os compostos pertencentes a série das 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfinil)acetofenonas 4'substituídas possuem dois centros estereogênicos (enxofre e carbono metínico), de modo que é possível obter dois diastereoisômeros racêmicos (séries II_a e II_b), uma vez que as reações empregadas não são enantiosseletivas.

Após a reação, foi efetuada uma coluna cromatográfica empregando primeiramente hexano para remover o diseleneto de difenila seguido de uma mistura de acetato de etila e hexano em proporções iguais. Essa purificação remove apenas o reagente de partida e não é suficiente para separar os diastereoisômeros. Para separá-los, empregou-se recristalização por difusão de vapor, conforme descrito em cada caso.

Foi possível detectar a presença dos diferentes diastereoisômeros por RMN de ^1H , através do sinal do hidrogênio metínico, uma vez que cada diastereoisômero apresenta um singlete com deslocamento químico característico. Dessa forma, foi possível avaliar a eficiência dos métodos de purificação empregados para separar os diastereoisômeros.

A **Figura 43** ilustra como a separação dos diastereoisômeros correspondentes às séries II_a e II_b pode ser avaliada por RMN de ^1H .

Figura 43 - Expansão do sinal de RMN ^1H 200 MHz correspondente ao hidrogênio metínico de: (a) de cada um dos diastereoisômeros (derivados **9** e **14**) na mistura; (b) derivado **9** isolado; (c) derivado **14** isolado.

Foi possível determinar inequivocamente a configuração relativa dos centros estereogênicos (*i.e.* $\text{C}_\text{R}\text{S}_\text{R}/\text{C}_\text{S}\text{S}_\text{S}$ ou $\text{C}_\text{R}\text{S}_\text{S}/\text{C}_\text{S}\text{S}_\text{R}$) dos compostos isolados graças à difração de raio-X do diastereoisômero $\text{C}_\text{R}\text{S}_\text{S}/\text{C}_\text{S}\text{S}_\text{R}$ do derivado **17**⁵⁴. Assim, a partir da correspondência do deslocamento químico dos hidrogênios metilênicos diastereotópicos (H_{11} , **Figura 42**) nos diferentes derivados foi possível determinar a estereoquímica de todos os compostos isolados.

6.3.7.1 Preparação da ($\text{C}_\text{R}\text{S}_\text{R}/\text{C}_\text{S}\text{S}_\text{S}$) 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfinil)-4'-nitroacetofenona (**6**)

Utilizou-se 0,50 g (2,1 mmol) de 2-(etilsulfinil)-4'-nitroacetofenona, 0,3 mL de diisopropilamina (2,3 mmol), 1,5 mL (2,1 mmol) de butil-lítio e 0,50 g (2,2 mmol) de brometo de fenilselenila. Após a coluna cromatográfica, isolou-se 310 mg de um óleo amarelo contendo a mistura dos diastereoisômeros.

Num erlenmeyer, o óleo foi dissolvido num pequeno volume de clorofórmio seguido da adição de hexano até a turbidez e algumas gotas de clorofórmio para que a solução ficasse novamente translúcida. O erlenmeyer foi colocado dentro de um frasco contendo hexano. O sistema foi mantido sob refrigeração (5° C) por algumas horas, até que se observou a formação de cristais. Os cristais foram removidos e lavados com hexano gelado. Foram obtidos 160 mg do diastereoisômero ($C_R S_R / C_S S_S$) (rendimento de 39%) na forma de um sólido amarelo.

Não foi possível obter o diastereoisômero ($C_S S_R / C_R S_S$) devido à lenta epimerização deste composto, que levava a formação do outro diastereoisômero, menos solúvel. Em outras misturas de solventes, ocorria a co-precipitação da mistura dos diastereoisômeros.

Ponto de Fusão = 95-96 °C (composto inédito)

Espectro de Massas de Alta Resolução (ionização química):

$[M-H]^+$ calculado para $[C_{16}H_{16}NO_4SSe]^+$: 397,9965; experimental 397,9971.

Análise Elementar:

Calculado para $C_{16}H_{15}NO_4SSe \cdot H_2O$ (414,33): C 46,38% H 4,14% N 3,38 %

Encontrado: C 46,17% H 3,86% N 3,43%

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

8,33-8,31 (m; 2H_{3,3'}); 8,13-8,11 (m; 2H_{2,2'}); 7,64-7,62 (m; 2H_{7,7'}); 7,43-7,41 (m; 1H₈); 7,36-7,33 (m; 1H_{6,6'}); 5,52 (s, 1H₁₀); 3,20-3,13 (dq, 1H₁₁; $^2J = 13,1$ Hz; $^3J = 7,5$ Hz); 2,70-2,62 (dq, 1H₁₁; $^2J = 13,1$ Hz; $^3J = 7,5$ Hz); 1,41-1,38 (t, 3H₁₂, $^3J = 7,5$ Hz) .

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

191,20(C₉); 150,83(C₄); 139,83(C₁); 136,28(C_{7,7'}); 130,52(C₈); 130,01(C_{2,2'}); 129,74(C_{6,6'}); 126,05(C₅); 123,98(C_{3,3'}); 66,13(C₁₀); 43,06(C₁₁); 7,81(C₁₂).

6.3.7.2 Preparação da ($C_R S_R / C_S S_S$) 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfinil)-4'-bromoacetofenona (7)

Utilizou-se 0,73 g (2,6 mmol) de 2-(etilsulfinil)-4'-bromoacetofenona, 0,4 mL de diisopropilamina (2,9 mmol), 2,4 mL (2,6 mmol) de butil-lítio e 0,64 g (2,7 mmol) de brometo de fenilselenila. Após a coluna cromatográfica, isolou-se 400 mg de um óleo amarelo contendo a mistura dos diastereoisômeros.

Num erlenmeyer, o óleo foi dissolvido num pequeno volume de clorofórmio seguido da adição de hexano até que a turbidez e algumas gotas de clorofórmio para que a solução ficasse novamente translúcida. O erlenmeyer foi colocado dentro de um frasco contendo hexano. O sistema foi mantido sob refrigeração (5° C) por 2 horas, até que ocorreu a formação de cristais amarelos (1° cristalização). Os cristais foram removidos e lavados com hexano gelado. A água-mãe foi mantida sob refrigeração, sendo que após 24 horas observou-se a formação de placas amarelas (2° cristalização), visualmente diferentes do sólido cristalizado anteriormente. Tal sólido foi separado e lavado com hexano gelado. A análise por RMN de ^1H mostrou que o produto de cada cristalização correspondia a um diastereoisômero puro. Pela comparação dos espectros de RMN de ^1H das substâncias isoladas, concluiu-se que o produto da segunda cristalização correspondia ao diastereoisômero ($\text{C}_\text{R}\text{S}_\text{R}/\text{C}_\text{S}\text{S}_\text{S}$).

Ponto de Fusão = 63-64 °C (composto inédito)

Espectro de Massas de Alta Resolução (ionização química):

$[\text{M}-\text{H}]^+$ calculado para $[\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{BrO}_2\text{SSe}]^+$: 430,9214; experimental: 430,9233

Análise Elementar

Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BrO}_2\text{SSe}$: C 44,67% H 3,51%

Encontrado: C 44,38% H 3,54%

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

7,85-7,82 (m; $2\text{H}_{2,2'}$); 7,67-7,64 (m; $4\text{H}_{3,3',7,7'}$); 7,44-7,42 (m; 1H_8); 7,37-7,34 (m; $2\text{H}_{6,6'}$); 5,48 (s, 1H_{10}); 3,15-3,11 (dq, 1H_{11} ; $^2\text{J} = 13,1$ Hz; $^3\text{J} = 7,5$ Hz); 2,65-2,60 (dq, 1H_{11} ; $^2\text{J} = 13,1$ Hz; $^3\text{J} = 7,5$ Hz); 1,41-1,38 (t, 3H_{12} , $^3\text{J} = 7,5$ Hz) .

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

191,40(C_9); 136,33($\text{C}_{3,3'}$); 134,14(C_1); 132,24($\text{C}_{7,7'}$); 130,88($\text{C}_{2,2'}$); 129,99(C_4); 129,79(C_8); 129,59($\text{C}_{6,6'}$); 126,31(C_5); 66,08(C_{10}); 43,02(C_{11}); 7,75(C_{12}).

6.3.7.3 Preparação da ($C_R S_S/C_S S_R$) 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfinil)-4'-bromoacetofenona (12)

O produto da primeira cristalização do item anterior (6.3.7.2) foi recristalizado por difusão de vapor de uma solução de clorofórmio e hexano. Após alguns dias foram obtidos monocristais, sendo possível efetuar a difração por raio-X.

A análise do difratograma mostrou que o composto correspondia ao diastereoisômero $C_R S_S/C_S S_R$.

Ponto de Fusão = 93-94 °C (composto inédito).

Espectro de Massas de Alta Resolução (ionização química):

$[M-H]^+$ calculado para $[C_{16}H_{16}BrO_2SSe]^+$: 430,9214; experimental: 430,9233

Análise Elementar

Calculado para $C_{16}H_{15}BrO_2SSe.H_2O$: C 42,87% H 3,82%

Encontrado: C 42,76% H 3,84%

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

7,76-7,73 (m; 2H_{2,2'}); 7,61-7,59 (m; 2H_{3,3'}); 7,54-7,52 (m; 1H_{7,7'}); 7,41-7,38 (m; 1H₈); 7,33-7,29 (m; 1H_{6,6'}); 5,44 (s, 1H₁₀); 3,32-3,25 (dq, 1H₁₁; $^2J = 13,0$ Hz; $^3J = 7,5$ Hz); 2,99-2,92 (dq, 1H₁₁; $^2J = 13,0$ Hz; $^3J = 7,5$ Hz); 1,45-1,42 (t, 3H₁₂, $^3J = 7,5$ Hz) .

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

190,20(C₉); 136,01(C_{3,3'}); 133,90(C₁); 132,14(C_{7,7'}); 130,33(C_{2,2'}); 129,82(C₄); 129,73(C₈); 129,45(C_{6,6'}); 126,30(C₅); 64,24(C₁₀); 43,01(C₁₁); 6,97(C₁₂).

6.3.7.4 Preparação da ($C_R S_R/C_S S_S$) 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfinil)acetofenona (8)

Utilizou-se 0,62 g (3,2 mmol) de 2-(etilsulfinil)-acetofenona, 0,5 mL de diisopropilamina (3,5 mmol), 2,2 mL (3,2 mmol) de butil-lítio e 0,54 g (3,4 mmol) de brometo de fenilselenila. Após a coluna cromatográfica, isolou-se 300 mg de um sólido amarelo pálido contendo a mistura dos diastereoisômeros.

O sólido foi dissolvido num pequeno volume de clorofórmio. Foram adicionadas porções de hexano, até que se percebeu a formação de um precipitado branco cristalino. O precipitado foi filtrado e lavado com hexano gelado. Mantendo-se a água-mãe refrigerada a 5 °C por um dia levou a formação de mais cristais. Obteve-se com esse processo 120 mg do diastereoisômero ($C_R S_R / C_S S_S$) na forma de um sólido branco (rendimento de 21%). Constatou-se que o sólido cristalizado por mais de um dia apresentava-se a mistura dos diastereoisômeros. Assim, não foi possível obter isoladamente o diastereoisômero ($C_S S_R / C_R S_S$).

Ponto de Fusão = 130-131 °C (composto inédito)

Espectro de Massas de Alta Resolução (ionização química):

$[M-Na]^+$ calculado para $[C_{16}H_{16}O_2SSeNa]^+$ (aduto de sódio): 374,9934; experimental 374,9938.

Análise Elementar

Calculado para $C_{16}H_{16}O_2SSe$: C 54,70% H 4,59%

Encontrado: C 54,72% H 4,54%

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

7,96-7,94 (m; $2H_{2,2'}$); 7,66-7,61 (m; $3H_{4,7,7'}$); 7,51-7,48 (m; $2H_{3,3'}$); 7,42-7,39 (m; $1H_8$); 7,35-7,31 (m; $1H_{6,6'}$); 5,50 (s, $1H_{10}$); 3,15-3,08 (dq, $1H_{11}$; $^2J = 13,0$ Hz; $^3J = 7,5$ Hz); 2,68-2,61 (dq, $1H_{11}$; $^2J = 13,0$ Hz; $^3J = 7,5$ Hz); 1,38-1,35 (t, $3H_{12}$, $^3J = 7,5$ Hz) .

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

192,30(C_9); 136,39(C_4); 135,36(C_1); 134,31($C_{7,7'}$); 129,68(C_8); 129,49($C_{6,6'}$); 129,34($C_{2,2'}$); 128,89($C_{3,3'}$); 126,50(C_5); 66,29(C_{10}); 43,29(C_{11}); 7,66(C_{12}).

6.3.7.5 Preparação da ($C_R S_R / C_S S_S$) 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfinil)-4'-metilacetofenona (9)

Utilizou-se 770 mg (3,7 mmol) de 2-(etilsulfinil)-4'-metilacetofenona, 0,6 mL de diisopropilamina (4,1 mmol), 3,3 mL (3,7 mmol) de solução de butil-lítio e 920 mg (3,9 mmol) de brometo de fenilselenila. Após a coluna cromatográfica, isolou-se 500 mg de um óleo amarelo claro contendo a mistura dos diastereoisômeros.

O óleo foi dissolvido num pequeno volume de clorofórmio seguida da adição de hexano até a turvação. Mais algumas gotas de clorofórmio foram adicionadas até que a solução ficasse límpida. O sistema foi deixado num frasco com tampa sob refrigeração (5 °C). Após alguns dias ocorreu a formação de um precipitado que foi filtrado e lavado com hexano gelado. Após a purificação, obteve-se 120 mg do diastereoisômero C_RS_R/C_SS_S (rendimento de 9%) na forma de um sólido branco (1^o cristalização).

Ponto de Fusão = 82-83 °C (composto inédito)

Espectro de Massas de Alta Resolução (ionização química):

[M-H]⁺ calculado para [C₁₇H₁₉O₂SSe]⁺: 367,0271; experimental: 367,0269

Análise Elementar

Calculado para C₁₇H₁₈O₂SSe:

C 55,89% H 4,97%

Encontrado:

C 55,70% H 4,76%

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

7,85-7,83 (m; 2H_{2,2'}); 7,66-7,64 (m; 2H_{7,7'}); 7,42-7,37 (m; 1H₈); 7,34-7,32 (m; 2H_{6,6'}); 7,30-7,27 (m; 1H_{3,3'}); 5,48 (s, 1H₁₀); 3,14-3,08 (dq, 1H₁₁; ²J = 13,0 Hz; ³J = 7,5 Hz); 2,65-2,58 (dq, 1H₁₁; ²J = 13,0 Hz; ³J = 7,5 Hz); 2,43 (s, 3H₁₃); 1,37-1,34 (t, 3H₁₂, ³J = 7,5 Hz) .

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

191,77(C₉); 145,60(C₄); 136,33(C_{7,7'}); 132,94(C₁); 129,61*(C_{2,2',3,3'}); 129,54(C₈); 129,46(C_{6,6'}); 126,65(C₅); 66,38(C₁₀); 43,17(C₁₁); 21,80(C₁₃); 7,66(C₁₂).

* sinais sobrepostos

6.3.7.6 Preparação da (C_SS_R/C_RS_S) 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfinil)-4'-metilacetofenona (14)

A água mãe resultante da purificação do composto do item anterior (6.3.7.6) foi mantida sob refrigeração, levando a formação de cristais incolores após um dia. Os cristais foram filtrados e lavados com hexano gelado. A análise por RMN de ¹H revelou tratar-se do diastereoisômero (C_SS_R/C_RS_S) puro. Não foi possível realizar o experimento de difração de raio-X desse composto.

Ponto de Fusão = 114-115°C (composto inédito)

Espectro de Massas de Alta Resolução (ionização química):

$[M-H]^+$ calculado para $[C_{17}H_{19}O_2SSe]^+$: 367,0271; experimental: 367,0269

Análise Elementar

Calculado para $C_{17}H_{18}O_2SSe$:

C 55,89% H 4,97%

Encontrado:

C 55,81% H 4,67%

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

7,81-7,79 (m; $2H_{2,2'}$); 7,59-7,57 (m; $2H_{7,7'}$); 7,40-7,36 (m; $1H_8$); 7,32-7,29 (m; $2H_{6,6'}$); 7,27-7,25 (m; $1H_{3,3'}$); 5,52 (s, $1H_{10}$); 2,43 (s, $3H_{13}$); 3,28-3,21 (dq, $1H_{11}$; $^2J = 13,0$ Hz; $^3J = 7,5$ Hz); 2,97-2,91 (dq, $1H_{11}$; $^2J = 13,0$ Hz; $^3J = 7,5$ Hz); 1,44-1,41 (t, $3H_{12}$, $^3J = 7,5$ Hz).

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

190,90(C_9); 145,23(C_4); 135,87($C_{7,7'}$); 132,70(C_1); 129,62($C_{2,2'}$); 129,53*($C_{3,3',8}$); 129,08($C_{6,6'}$); 126,99(C_5); 64,98(C_{10}); 44,09(C_{13}); 21,78(C_{11}); 7,02(C_{12}).

* sinais sobrepostos

5.3.7.7 Preparação da ($C_R S_R / C_S S_S$) 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfinil)-4'-metoxiacetofenona (10)

Utilizou-se 1,2 g (5,3 mmol) de 2-(etilsulfinil)-4'-metoxiacetofenona, 0,8 mL de diisopropilamina (5,8 mmol), 3,6 mL (5,3 mmol) de solução de butil-lítio e 1,3 g (5,6 mmol) de brometo de fenilselenila. Após a coluna cromatográfica, isolou-se 1,15 g de um óleo amarelo claro contendo a mistura dos diastereoisômeros.

A cristalização com clorofórmio e hexano não foi bem sucedida. O óleo foi então dissolvido num pequeno volume de tetracloreto de carbono e deixado num frasco com tampa sob refrigeração (5 °C). Após alguns dias constatou-se a formação de um sólido branco impregnado de óleo viscoso. O sólido branco foi colocado num funil de placa porosa e lavado repetidamente com tetracloreto de carbono gelado para remover o óleo. Durante a lavagem, parte do sólido foi perdida. Obteve-se 150 mg (rendimento de 15%) do diastereoisômero ($C_R S_R / C_S S_S$) na forma de um sólido branco.

Não foi possível isolar o diastereoisômero ($C_R S_S / C_S S_R$), pois mesmo com uma maior concentração de tal diastereoisômero, não houve cristalização da mistura viscosa dos dois diastereoisômeros.

Ponto de Fusão = 86-87 °C (composto inédito)

Espectro de Massas de Alta Resolução (ionização química):

$[M-Na]^+$ calculado para $[C_{17}H_{18}O_3SSeNa]^+$ (aduto de sódio): 405,0040; experimental 405,0040.

Análise Elementar

Calculado para $C_{17}H_{18}O_3SSe$: C 53,54% H 4,76%

Encontrado: C 53,51% H 4,87%

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

7,95-7,93 (m; $2H_{2,2'}$); 7,67-7,65 (m; $2H_{7,7'}$); 7,41-7,38 (m; $1H_8$); 7,34-7,31 (m; $2H_{6,6'}$); 6,96-6,94 (m; $1H_{3,3'}$); 5,49 (s, $1H_{10}$); 3,89 (s, $3H_{13}$); 3,13-3,09 (dq, $1H_{11}$; $^2J = 13,1$ Hz; $^3J = 7,5$ Hz); 2,63-2,56 (dq, $1H_{11}$; $^2J = 13,1$ Hz; $^3J = 7,5$ Hz); 1,37-1,34 (t, $3H_{12}$, $^3J = 7,5$ Hz) .

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

190,47(C_9); 164,62(C_4); 136,21($C_{7,7'}$); 132,05($C_{2,2'}$); 129,51(C_8); 129,46($C_{6,6'}$); 128,52(C_1); 126,82(C_5); 114,12($C_{3,3'}$); 66,35(C_{10}); 55,63(C_{13}); 42,89(C_{11}); 7,76(C_{12}).

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] BYERS, J. H.; HARPER, B. C. Radical Addition of Varied Functionality via Phenylselenenyl Transfer. *Tetrahedron Lett.*, **33** (46), p. 6953-54, 1992.
- [2] REICH, H.; RENG, J.; REICH, I. Organoselenium chemistry. Conversion of ketones to enones by selenoxide *syn* elimination. *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, p. 5434-47, 1975.
- [3] YAMAZAKI, S.; YANASE, Y.; TANIGAWA, E.; YAMABE, E. [2+1] Cycloaddition Reactions of a 1-Seleno-2-silylethene to 2-Sulfonylacrylates: Stereoselective Synthesis of Sulfone-Substituted Cyclopropanes. *J. Org. Chem.*, **64**, p. 9521-28, 1995.
- [4] SHEN, H.; YANG, C.; LIU, J.; ONG, C. Dual role of glutathione in selenite-induced oxidative stress and apoptosis in human hepatoma cells. *Free Radical Biol. Med.*, **28**, p. 1115-28, 2000.
- [5] NIKOLIC, K. M. QSAR Study of Aromatic Organochalcogens with Glutathione Peroxidase – like Antioxidant Activity. *QSAR Comb. Sci.*, **26**, p. 358-367, 2007.
- [6] LILLIG, C.; ARNE H. Thioredoxin and related molecules - from biology to health and disease. *Antioxid. & Redox Signaling*, **9** (1), p. 25-47, 2007.
- [7] GANTHER, H. E. Selenium metabolism, selenoproteins and mechanisms of cancer prevention: complexities with thioredoxin reductase. *Carcinogenesis* **20**, p. 1657-66, 1999.
- [8] BAPTISTINI, N.; CARACELLI, I.; ZUKERMAN-SCHPECTOR, J.; OLIVATO, P.R.; CERQUEIRA JR, C. R., Docking molecular de compostos organocalcogênicos anti-inflamatórios na enzima COX-2. In: 52º Congresso Brasileiro de Química, 2012, Recife, PE.
- [9] IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book"). Edited by MCNAUGHT, A. D. and WILKINSON, A. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1997. <http://goldbook.iupac.org/T06406.html>, acessado em 02 de outubro de 2012
- [10] PERRIN, C.L.; ARMSTRONG, K.B.; FABIAN, M.A. The origin of the anomeric effect: conformational analysis of 2-methoxy-1,3-dimethylhexahydropyrimidine, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, p. 715-22, 1994.
- [11] VILA, A.; MOSQUERA, R. A. Atoms in molecules interpretation of the anomeric effect in the O—C—O unit. *J. Comp. Chem.*, **28** (9), p. 1516-1530, 2007.
- [12] LII, J-H; CHEN, K-H; DURKIN, K.A.; ALLINGER, N. L. Alcohols, ethers, carbohydrates, and related compounds. II. The anomeric effect. *J. Comp. Chem.*, **24**, p. 1473-89, 2003.
- [13] COCINERO, E. J., ÇARÇABAL, P., VADEN, T. D., SIMONS, J. P., DAVIS, B. G. Sensing the anomeric effect in a solvent-free environment. *Nature*, **469**, p. 76-80, 2011.
- [14] HUANG, Y., ZHONG, A., YANG, Q., LIU, S. Origin of anomeric effect: A density functional steric analysis. *J. Chem. Phys.* **134**, p. 084103, 2011.

- [15] MO, Y. Computational evidence that hyperconjugative interactions are not responsible for the anomeric effect. *Nature Chem.* **2**, p. 666-671, 2010.
- [16] STEPANIAN, S.G.; REVA, I. D.; RADCHENKO, E. D.; ROSADO, M. T. S.; DUARTE, M. L. T. S.; FAUSTO, R.; ADAMOWICZ, L. Matrix-Isolation Infrared and Theoretical Studies of the Glycine Conformers *J. Phys. Chem. A.* **102**, p. 1041-54, 1998.
- [17] HALLAM, H. E.; JONES, C. M., Conformational isomerism of the amide group - a review of the IR and NMR spectroscopic evidence. *J. Mol. Struct.*, **5**, p. 1-19, 1970.
- [18] VINHATO, E. Análise Conformacional das 2-feniltio, 2-fenilsulfinil, 2-fenilsulfonil-*N,N*-dietilacetamidas e 2-feniltio, 2-fenilsulfinil e 2-fenilsulfonil-cicloexanonas 4'-substituídas. Tese de Doutorado, Universidade de São Paulo, 2007.
- [19] RUSAKOV, Y. Y., KRIVDIN, L. B., KUMAR, A. A., SZILÁGYI, L., KÖVÉR, K. E. Resonance assignments of diastereotopic CH₂ protons in the anomeric side chain of selenoglycosides by means of ²*J*(Se,H) spin-spin coupling constants. *Magn. Reson. Chem.* **50**, 488-495, 2012.
- [20] RUSAKOV, Y. Y. KRIVDIN, L. B. Stereochemical behavior of ²*J*(Se,H) and ³*J*(Se,H) spin-spin coupling constants across sp³ carbons: a theoretical scrutiny. *Magn. Reson. Chem.* **50**, 557-562, 2012.
- [21] Rusakov, Y. Y., Krivdin, L. B., Penzik, M. V., Potapov, V. A., Amosova, S. V. Open-chair unsaturated selanyl-sulfides: stereochemical, structure and stereochemical behavior of their ⁷⁷Se-¹H spin-spin coupling constants. *Magn. Reson. Chem.* **50**, 653-658, 2012.
- [22] ELIEL, E. L.; MARTIN, ROBERT J. L. Conformational analysis. XIII. Validity of the nuclear magnetic resonance method of establishing conformational equilibriums, *J. Am. Chem. Soc.*, **90** (3), p. 682-89, 1968.
- [23] Huber, R. Nobel Lecture: A Structural Basis of Light Energy and Electron Transfer in Biology". Nobelprize.org. acessado em 2 de outubro de 2012
http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1988/huber-lecture.html
- [24] LEE, C.; YANG, W.; PARR, R.G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys. Rev. B*, **37**, p. 785, 1988.
- [25] ZHANG, I. Y.; JIANMING, W., XU, X. Extending the reability and applicability of B3LYP. *Chem. Commun.* **46**, p. 3057-3070, 2010.
- [26] KLUNZINGER, P. Conformational Analysis Overview, 2006, Spartan 06 User Manual, Wavefunction, acessado em 04 de outubro de 2012
http://www.wavefun.com/support/sp_compfaq/Conf_FAQ.html
- [27] TOMASI, J.; MENNUCCI, B.; CAMMI, R. Quantum mechanical continuum solvation models. *Chem. Rev.*, **105**, p. 2999-3093, 2005.

- [28] NGUYEN, D. T.; COLVIN, M. E.; YEH, Y.; FEENEY, R. E.; FINK, W. H. The Dynamics, Structure, and Conformational Free Energy of Proline-Containing Antifreeze Glycoprotein. *Biophysical J.*, **82**, p. 2892-2905, 2002.
- [29] WEINHOLD, F.; LANDIS, C. *Valency and Bonding – A Natural Bond Donor-Acceptor Perspective*. Cambridge University Press, Cambridge, p.16-20, 2005.
- [30] ALABUGIN, I. V., GILMORE, K. M., PETERSON, P. W. Hyperconjugation. *WIREs Comput. Mol. Sci.*, **1**, p. 109-141, 2011.
- [31] KELLY, C. P; CRAMER, C. J.; TRUHLAR, D. G. SM6: A Density Functional Theory Continuum Solvation Model for Calculating Aqueous Solvation Free Energies of Neutrals, Ions, and Solute-Water Clusters, *Theor. Chim. Acta*, **113** (3), p. 133-151, 2005.
- [32] MULLIKEN, R.S. Criteria for the Construction of Good Self-Consistent-Field Molecular Orbital Wave Functions, and the Significance of LCAO-MO Population Analysis. *J. Chem. Phys.* **36**, p. 3428, 1962.
- [33] REED, A. E.; WEINSTOCK, R. B.; WEINHOLD, F. Natural population analysis, *J. Chem. Phys.*, **83**, p. 735, 1985.
- [34] YOUNG, D. C. *Computational Chemistry – A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems*. John Wiley & Sons, Inc, New York, 2001, p. 81-82, 99-102 e 115.
- [35] BADER, R. F. W.; LAROUCHE, A.; GATTI, C.; CARROLL, M. T.; MACDOUGAL, P. J.; WIBERG, K. B. Properties of atoms in molecules: Dipole moments and transferability of properties, *J. Chem. Phys.*, **87**, p. 1142, 1987.
- [36] BRENEMAN, C. M.; WIBERG, K. B. Determining atom-centered monopoles from molecular electrostatic potentials. The need for high sampling density in formamide conformational analysis, *J. Comp. Chem.*, **11**(3), p. 361-373, 1990.
- [37] OLIVATO, P. R.; WLADISLAW, B.; GUERRERO, S. A. Conformational studies of alpha-substituted carbonyl compounds. IV. Electronic interaction in 2-thiasubstituted carbonyl systems. omega-ethylthio-p-substituted acetophenones, *Phosphorus, Sulfur, Silicon e Relat. Elem.*, **33**, p. 135-145, 1987.
- [38] LUMBROSO, H.; BERTIN, D. M.; OLIVATO, P. R.; BONFADA, E.; MONDINO, M. G.; HASE, Y. Preferred conformations of methylthio-acetone and -acetophenone, methylsulphonyl-acetone and acetophenone, from molecular-mechanics and dipole-moment techniques, *J. Mol. Struct.*, **212**, p. 113-122, 1989.
- [39] OLIVATO, P. R.; GUERREIRO, S.; HASE, Y.; RITTNER, R. Conformational and electronic interaction studies of alpha-substituted carbonyl compounds. Part 9. omega-hetero-substituted acetophenones, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2*, p. 465-471, 1990.
- [40] OLIVATO, P. R.; REIS, A. K. C. A.; RUIZ FILHO, R.; DAL COLLE, M.; DISTEFANO, G. Conformational and electronic interaction studies of some alpha-ethylsulfinyl-p-substituted acetophenones, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **577**, p. 177-186, 2002.

- [41] OLIVATO, P. R.; REIS, A. K. C. A.; RUIZ FILHO, R.; ZUKERMAN-SCHPECTOR, J.; RITTNER, R.; DAL COLLE, M. Spectroscopic and theoretical studies of some para-substituted alpha-ethylsulfonylacetophenones, *J. Mol. Struct.*, **677**, p. 199-209, 2004.
- [42] OLIVATO, P. R.; RUIZ FILHO, R.; LOPES, J. C. D. Conformational and electronic interaction studies of 2-seleno-substituted carbonyl compounds and the comparison with the 2-thio-analogues. XIII. alpha-Phenylseleno-p-substituted propiophenones. *Phosphorus, Sulfur, Silicon e Relat. Elem*, **92**, p. 109-128, 1994.
- [43] DISTEFANO, G.; DAL COLLE, M.; DE PALO, M.; JONES, D.; BOMBIERI, G.; DEL PRA, A.; OLIVATO, P. R.; MONDINO, M. G. Experimental and theoretical study of the intramolecular interactions determining the conformation of beta-carbonyl sulfoxides, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, p. 1661-1669, 1996.
- [44] OLIVATO, P.R.; REIS, A. K. C. A.; ZUKERMAN-SCHPECTOR, J.; RITTNER, R.; DAL COLLE, M. Conformational and electronic interaction studies of some alpha-bromo, alpha-ethylsulfonyl para-substituted acetophenones, *J. Mol. Struct.*, **671**, p. 97-104, 2004.
- [45] MOREIRA, C. Análise conformacional e estudo das interações eletrônicas de algumas alfa-fenilseleno-alfa-dietóxifosforilacetofenonas-para-substituídas. Dissertação de Mestrado, Universidade de São Paulo, 2006.
- [46] *Spartan'06*, Wavefunction, Inc., Irvine, CA. Y. SHAO, L.F. MOLNAR, Y. JUNG, J. KUSSMANN, C. OCHSENFELD, S.T. BROWN, A.T.B. GILBERT, L.V. SLIPCHENKO, S.V. LEVCHENKO, D.P. O'NEILL, R.A. DISTASIO JR., R.C. LOCHAN, T. WANG, G.J.O. BERAN, N.A. BESLEY, J.M. HERBERT, C.Y. LIN, T. VAN VOORHIS, S.H. CHIEN, A. SODT, R.P. STEELE, V.A. RASSOLOV, P.E. MASLEN, P.P. KORAMBATH, R.D. ADAMSON, B. AUSTIN, J. BAKER, E.F.C. BYRD, H. DACHSEL, R.J. DOERKSEN, A. DREUW, B.D. DUNIETZ, A.D. DUTOI, T.R. FURLANI, S.R. GWALTNEY, A. HEYDEN, S. HIRATA, C-P. HSU, G. KEDZIORA, R.Z. KHALLIULIN, P. KLUNZINGER, A.M. LEE, M.S. LEE, W.Z. LIANG, I. LOTAN, N. NAIR, B. PETERS, E.I. PROYNOV, P.A. PIENIAZEK, Y.M. RHEE, J. RITCHIE, E. ROSTA, C.D. SHERRILL, A.C. SIMMONETT, J.E. SUBOTNIK, H.L. WOODCOCK III, W. ZHANG, A.T. BELL, A.K. CHAKRABORTY, D.M. CHIPMAN, F.J. KEIL, A. WARSHEL, W.J. HEHRE, H.F. SCHAEFER, J. KONG, A.I. KRYLOV, P.M.W. GILL, M. HEAD-GORDON, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **8**, p. 3172, 2006.
- [47] LIDE, D. R. (ed.) *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, CRC Press, Boca Raton, 2005.
- [48] ABRAHAM, R. J.; GRIFFITHS, L. Conformational equilibria in halocyclohexanones, an NMR and solvation study, *Tetrahedron*, **37**, p. 575-583, 1981.
- [49] ALLINGER, J.; ALLINGER, N. L. The conformers of 2-bromo cyclohexanone, *Tetrahedron*, **2**, p. 64, 1958.
- [50] OLIVATO, P. R.; SANTOS, J. M. M.; CERQUEIRA JR., C. R.; VINHATO, E.; ZUKERMAN-SCHPECTOR, J.; NG, S. W.; TIEKINK, E. R. T.; DAL COLLE, M. Conformational preferences for some 3-(4'-substituted phenylsulfonyl)-1-methyl-2-

piperidones through spectroscopic and theoretical studies, *J. Mol. Struct.* **1028**, p. 97-106, 2012.

[51] BOND, A. van der Waals Volumes and Radii, *J. Phys. Chem.*, **68**, p. 441-452, 1964.

[52] KATRITZKY, A. R.; TOPSON, R. D. Infrared intensities: a guide to intramolecular interactions in conjugated systems, *Chem. Rev.* **77**, p. 639, 1977.

[53] KITTEL, C. *Introduction to Solid State Physics*, 8th edition, Wiley, Berkeley, 2004.

[54] ZUKERMAN-SCHPECTOR, J.; DE SIMONE, C. A.; OLIVATO, P.R.; CERQUEIRA JR., C.R.; TIEKINK, E. R. T. 1-(4-Bromophenyl)-2-ethylsulfinyl-2-(phenylselanyl)ethanone monohydrate, *Acta Crystallogr. Sect. E*, **E67**, o-1099-1100, 2011.

[55] FUCHE, K.; STEED, J. W. X-ray and Neutron Diffraction in the Study of Organic Crystalline Hydrates, *Water* **2**, p. 333-350, 2010.

[56] CREED, T.; LEARDINI, R.; MCNAB, H.; NANNI, D.; NICOLSON, I. S.; PARKIN, A.; PARSONS, S. Short intramolecular S...O interactions in S-substituted 2-mercaptoacetophenones, *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **57**, p. 1174-76, 2001.

[57] SEENA, E.B.; MANOJ, E.; PRATHAPACHANDRA KURUP, M. R. 2-Hydroxyacetophenone 4-phenylthiosemicarbazone, *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **62**(8) o486-o488, 2006.

[58] OLIVATO, P. R.; GUERRERO, S. A.; ZUKERMAN-SCHPECTOR, Preferred conformations in the solid state of some α -(p-phenylsulfinyl)-p-substituted acetophenones. *J. Acta Crystallogr. Sect. B* **56**(1) p. 112-117, 2000.

[59] LIU, Y.; MA J.; MA. 4-(2-Hydroxybenzylideneamino)acetophenone thiosemicarbazone, *J. Acta Crystallogr. Sect. E*. **62**(9) o3788-o3789, 2006.

[60] MUTHUKRISHNAN, S.; MANDEL, S.; HACKETT, J. C.; SINGH P. N. D.; HADAD, C. M.; KRAUSE, J. A.; GUDMUNDSDÓTTIR, A. D. Competition between α -Cleavage and Energy Transfer in α -Azidoacetophenones, *J. Org. Chem.* **72**, p. 2757-2768, 2007.

[61] OLIVATO, P. R.; RODRIGUES, A.; ZUKERMAN-SCHPECTOR, J.; DAL COLLE, M.; VINHATO, E. Spectroscopic and theoretical studies of some *N,N*-diethyl-2-[(4'-substituted)phenylsulfonyl]acetamides, *J. Mol. Struct.*, **1002**, p. 97-106, 2011.

[62] REIS, A. K. C. A.; OLIVATO, P. R.; TORMENA, C. F.; RITTNER, R.; DAL COLLE, M. Conformational and electronic interaction studies of some p-substituted α -methylsulfonyl- α -diethoxyphosphorylacetophenones, *J. Mol. Struct.*, **892**, p. 300-304, 2008.

[63] HANSCH, C.; LEO, A.; TAFT, R. W. A survey of Hammett substituent constants and resonance and field parameters, *Chem. Rev.*, **91**, p. 165-195, 1991.

[64] Galactic Industries Corporation, Salem, NH, USA, 1991-1998.

[65] ARMAREGO, W. L.; PERRIN, D. D., *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th edition, Butterworth-Heinemann, 1997.

[66] Gaussian 03, Revision E.01, FRISCH, M. J.; TRUCKS, G. W.; SCHLEGEL, H. B.; SCUSERIA, G. E.; ROBB, M. A.; CHEESEMAN, J. R.; MONTGOMERY, JR., J. A.; VREVEN, T.; KUDIN, K. N.; BURANT, J. C.; MILLAM, J. M.; IYENGAR, S. S.; TOMASI, J.; BARONE, V.; MENNUCCI, B.; COSSI, M.; SCALMANI, G.; REGA, N.; PETERSSON, G. A.; NAKATSUJI, H.; HADA, M.; EHARA, M.; TOYOTA, K.; FUKUDA, R.; HASEGAWA, J.; ISHIDA, M.; NAKAJIMA, T.; HONDA, Y.; KITAO, O.; NAKAI, H.; KLENE, M.; LI, X.; KNOX, J. E.; HRATCHIAN, H. P.; CROSS, J. B.; BAKKEN, V.; ADAMO, C.; JARAMILLO, J.; GOMPERTS, R.; STRATMANN, R. E.; YAZYEV, O.; AUSTIN, A. J.; CAMMI, R.; POMELLI, C.; OCHTERSKI, J. W.; AYALA, P. Y.; MOROKUMA, K.; VOTH, G. A.; SALVADOR, P.; DANNENBERG, J. J.; ZAKRZEWSKI, V. G.; DAPPRICH, S.; DANIELS, A. D.; STRAIN, M. C.; FARKAS, O.; MALICK, D. K.; RABUCK, A. D.; RAGHAVACHARI, K.; FORESMAN, J. B.; ORTIZ, J. V.; CUI, Q.; BABOUL, A. G.; CLIFFORD, S.; CIOŚŁOWSKI, J.; STEFANOV, B. B.; LIU, G.; LIASHENKO, A.; PISKORZ, P.; KOMAROMI, I.; MARTIN, R. L.; FOX, D. J.; KEITH, T.; AL-LAHAM, M. A.; PENG, C. Y.; NANAYAKKARA, A.; CHALLACOMBE, M.; GILL, P. M. W.; JOHNSON, B.; CHEN, W.; WONG, M. W.; GONZALEZ, C.; AND POPLE, J. A.; Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.

[67] Configurações disponíveis em <http://www.usp.br/lcca/jaguar.html>, acessado em 01 de junho de 2011.

[68] SHEVCHUK, M. J.; DRABOVSKII, A.V.; *J. Gen. Chem. USSR*, **33**, p. 1118, 1963

[69] BAKER, J. W. Reactions of ω -substituted acetophenone derivatives. Part I. ω -Halogeno-derivatives of ω m-and ω p-dinitroacetophenone, *J. Chem. Soc.*, **53**(6), p. 2416-26, 1931.

[70] LONG, L. M. 5-R-Thiomethyl- and 5-R-Sulfonylmethyl-5-phenylhydantoins, *J. Am. Chem. Soc.*, **68**(11), p. 2159-61, 1946.

[71] REIS, A. K. C. A., Análise Conformacional e das alfa-etilsulfinil- e .alfa-etilsulfinonil-acetofenonas-para-substituídas; alfa-metiltio-alfa-dietoxifosforilacetofenonas-para-substituídas e suas formas mono- e di-oxigenadas. Tese de Doutorado, Universidade de São Paulo, 2003.

[72] LEONARD, N. J.; JOHNSON, C. R. Periodate Oxidation of Sulfides to Sulfoxides. Scope of the Reaction, *J. Org. Chem.*, **27**, p. 282-84, 1962.

[73] OLIVATO, P. R.; BONFADA, E.; RITTNER, R. Carbon-13 NMR Spectra of Some 2-Ethylthio-4'-Substituted Acetophenones and Their Mono- and D-Oxygenated Derivatives. *Magn. Res. Chem.*, **30**, p. 81-88, 1992.

[74] DRABOWICZ, J.; LYZWA, P.; MIKOLAJCZYK, M. A new procedure for oxidation of sulfides to sulfones, *Phosphorus and Sulfur*, **17**, p. 169-172, 1983.

8. APÊNDICES

Espectros de ^1H , ^{13}C e HSQC dos compostos **1-10**, **12**, **14** e **16-20** das séries I, II_a, II_b e III

Apêndice A – Espectro de RMN de ¹H (500 MHz) da 2-(fenilseleno)-2-(etiltio)-4'-nitroacetofenona (**1**) em CDCl₃.

Apêndice B – Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) da 2-(fenilseleno)-2-(etiltio)-4'-nitroacetofenona (**1**) em CDCl₃.

Apêndice C – Espectro de RMN HSQC ($^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$) da 2-(fenilseleno)-2-(etiltio)-4'-nitroacetofenona (**1**) em CDCl_3 .

Apêndice D – Espectro de RMN de ¹H (500 MHz) da 2-(fenilseleno)-2-(etiltio)-4'-bromoacetofenona (**2**) em CDCl₃.

Apêndice E – Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) da 2-(fenilseleno)-2-(etiltio)-4'-bromoacetofenona (**2**) em CDCl₃.

Apêndice F – Espectro de RMN HSQC ($^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$) da 2-(fenilseleno)-2-(etiltio)-4'-bromoacetofenona (**2**) em CDCl_3 .

Apêndice G – Espectro de RMN de ¹H (500 MHz) da 2-(fenilseleno)-2-(etiltio)-acetofenona (**3**) em CDCl₃.

Apêndice H – Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) da 2-(fenilseleno)-2-(etiltio)-acetofenona (**3**) em CDCl₃.

Apêndice I – Espectro de RMN HSQC ($^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$) da 2-(fenilseleno)-2-(etiltio)-acetofenona (**3**) em CDCl_3 .

Apêndice J – Espectro de RMN de ¹H (500 MHz) da 2-(fenilseleno)-2-(etiltio)-4'-metilacetofenona (**4**) em CDCl₃.

Apêndice K – Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) da 2-(fenilseleno)-2-(etiltio)-4'-metilacetofenona (**4**) em CDCl₃.

Apêndice L – Espectro de RMN HSQC (^1H x ^{13}C) da 2-(fenilseleno)-2-(etiltio)-4'-metilacetofenona (**4**) em CDCl_3 .

Apêndice M – Espectro de RMN de ¹H (500 MHz) da 2-(fenilseleno)-2-(etiltio)-4'-metoxiacetofenona (**5**) em CDCl₃.

Apêndice N – Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) da 2-(fenilseleno)-2-(etiltio)-4'-metoxiacetofenona (**5**) em CDCl₃.

Apêndice O – Espectro de RMN HSQC (¹H x ¹³C) da 2-(fenilseleno)-2-(etiltio)-4'-metoxiacetofenona (**5**) em CDCl₃.

Apêndice P – Espectro de RMN de ¹H (500 MHz) da (C_RS_R/C_SS_S) 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfinil)-4'-nitroacetofenona (**6**) em CDCl₃.

Apêndice Q – Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) da (C_RS_R/C_SS_S) (2-fenilseleno-2-etilsulfinil)-4'-nitroacetofenona (**6**) em CDCl₃.

Apêndice R – Espectro de RMN HSQC (¹H x ¹³C) da (C_RS_R/C_SS_S) (2-fenilseleno-2-etilsulfinil)-4'-nitroacetofenona (**6**) em CDCl₃.

Apêndice S – Espectro de RMN de ¹H (500 MHz) da (C_RS_R/C_SS_S) 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfinil)-4'-bromoacetofenona (**7**) em CDCl₃.

Apêndice T – Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) da (C_RS_R/C_SS_S) 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfinil)-4'-bromoacetofenona (**7**) em CDCl₃.

Apêndice U – Espectro de RMN HSQC ($^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$) da ($\text{C}_\text{R}\text{S}_\text{R}/\text{C}_\text{S}\text{S}_\text{S}$) 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfinil)-4'-bromoacetofenona (**7**) em CDCl_3 .

Apêndice V – Espectro de RMN de ¹H (500 MHz) da (C_RS_R/C_SS_S) 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfinil)-acetofenona (**8**) em CDCl₃.

Apêndice X – Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) da (C_RS_R/C_SS_S) 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfinil)-acetofenona (**8**) em CDCl₃.

Apêndice Y – Espectro de RMN HSQC (^1H x ^{13}C) da ($\text{C}_\text{R}\text{S}_\text{R}/\text{C}_\text{S}\text{S}_\text{S}$) 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfinil)-acetofenona (**8**) em CDCl_3

Apêndice W – Espectro de RMN de ¹H (500 MHz) da (C_RS_R/C_SS_S) 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfinil)-4'-metilacetofenona (**9**) em CDCl₃.

Apêndice Z – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) da ($\text{C}_R\text{S}_R/\text{C}_S\text{S}_S$) 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfinil)-4'-metilacetofenona (**9**) em CDCl_3 .

Apêndice AA – Espectro de RMN de ¹H (500 MHz) da (C_RS_R/C_SS_S) 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfinil)-4'-metoxiacetofenona (**9**) em CDCl₃.

Apêndice AB – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) da ($\text{C}_6\text{H}_5\text{Se}/\text{C}_2\text{H}_5\text{S}$) 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfinil)-4'-metoxiacetofenona (**10**) em CDCl_3 .

Apêndice AC – Espectro de RMN HSQC ($^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$) da (C_RS_R/C_SS_S) 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfinil)-4'-metoxiacetofenona (**10**) em CDCl₃.

Apêndice AD – Espectro de RMN de ¹H (500 MHz) da (C_RS_S/C_SS_R) 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfinil)-4'-bromoacetofenona (**12**) em CDCl₃.

Apêndice AD – Espectro de RMN de ¹H (500 MHz) da (C_RS_S/C_SS_R) 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfinil)-4'-metilacetofenon (**14**) em CDCl₃.

Apêndice AE – Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) da (C_RS_S/C_SS_R) 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfinil)-4'-metilacetofenona (**14**) em CDCl₃.

Apêndice AF – Espectro de RMN de ¹H (500 MHz) da 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfonyl)-4'-nitroacetofenona (**16**) em CDCl₃.

Apêndice AG – Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) da 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfonyl)-4'-nitroacetofenona (**16**) em CDCl₃.

Apêndice AH – Espectro de RMN HSQC (¹H x ¹³C) da 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfonil)-4'-nitroacetofenona (**16**) em CDCl₃.

Apêndice AI – Espectro de RMN de ¹H (500 MHz) da 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfonyl)-4'-bromoacetofenona (**17**) em CDCl₃.

Apêndice AJ – Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) da 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfonil)-4'-bromoacetofenona (**17**) em CDCl₃.

Apêndice AK – Espectro de RMN HSQC ($^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$) da 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfonyl)-4'-bromoacetofenona (**17**) em CDCl_3 .

Apêndice AL – Espectro de RMN de ¹H (500 MHz) da 2-(fenilselênio)-2-(etilsulfonyl)-acetofenona (**18**) em CDCl₃.

Apêndice AM – Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) da 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfonyl)-acetofenona (**18**) em CDCl₃.

Apêndice AN – Espectro de RMN HSQC (^1H x ^{13}C) da 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfonyl)-acetofenona (**18**) em CDCl_3 .

Apêndice AO – Espectro de RMN de ¹H (500 MHz) da 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfonil)-4'-metilacetofenona (**19**) em CDCl₃.

Apêndice AP – Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) da 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfonil)-4'-metilacetofenona (**19**) em CDCl₃.

Apêndice AQ – Espectro de RMN HSQC (¹H x ¹³C) da 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfonyl)-4'-metilacetofenona (**19**) em CDCl₃.

Apêndice AR – Espectro de RMN de ¹H (500 MHz) da 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfonyl)-4'-metoxiacetofenona (**20**) em CDCl₃.

Apêndice AS – Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) da 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfonil)-4'-metoxiacetofenona (**20**) em CDCl₃.

Apêndice AT – Espectro de RMN HSQC (¹H x ¹³C) da 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfonil)-4'-metoxiacetofenona (**20**) em CDCl₃.

Apêndice AU – Espectro de RMN HSQC (¹H x ¹³C) da 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfonil)-4'-metoxiacetofenona (**20**) em CDCl₃.

SÚMULA CURRICULAR

DADOS PESSOAIS:

Nome: Carlos Rogério Cerqueira Júnior

Data de Nascimento: 26 de maio de 1985

Local de Nascimento: São Paulo - SP

FORMAÇÃO ACADÊMICA:

2000 – 2002: Ensino Médio no CEFET-SP, atual Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo – Campus São Paulo – SP.

2003 – 2007: Bacharelado em Química com Atribuições Tecnológicas pelo Instituto de Química da Universidade de São Paulo, São Paulo – SP.

2003 – 2008: Licenciatura em Química pelo Instituto de Química e Faculdade de Educação da Universidade de São Paulo, São Paulo – SP.

BOLSA:

CNPq – Cota Institucional – Processo 141992/2007-7

Vigência: agosto de 2007 a julho de 2012

PUBLICAÇÕES EM PERIÓDICOS

1. Olivato, P. R.; Cerqueira Jr, C. R.; Santos, J. M. M.; Contieri, B.; Zukerman-Schpector, J. Conformational preferences for some 3,3-bis[(4'-substituted phenylsulfany)]-1-methyl-2-piperidinones through spectroscopic and theoretical studies. (2012) Aceito para publicação no *Journal of Sulfur Chemistry*.

2. Caracelli, I.; Olivato, P. R.; Cerqueira Jr, C. R.; Santos, J. M. M.; Ng, S. W.; Tiekink, E. R. T. 1-Methyl-3,3-bis(phenylsulfanyl)piperidin-2-one. (2012) *Acta Crystallographica Section E*, 68, o1793-o1794.

3. Caracelli, I.; Olivato, P. R.; Cerqueira, C. R. ; Santos, J. M. M.; Ng, S. W.; Tiekink, E. R. T. 3,3-Bis[(4-methoxyphenyl)sulfanyl]-1-methylpiperidin-2-one. (2012) *Acta Crystallog. Section E*, v. 68, p. o2076-o2077.

4. Olivato, P. R.; Santos, J. M. M.; Cerqueira, C. R. ; Vinhato, E.; Zukerman-Schpector, J.; Ng, S. W.; Tiekink, E. R. T.; Dal Colle, M.. Conformational preferences for some 3-(4-substituted phenylsulfonyl)-1-methyl-2-piperidones through spectroscopic and theoretical studies. (2012) *Journal of Molecular Structure* (Print), v. 1028, p. 97-106.

5. Zukerman-Schpector, J.; De Simone, C. A. ; Olivato, P. R. ; Cerqueira, C. R.; Tiekink, E. R. T. 1-(4-Bromophenyl)-2-ethylsulfinyl-2-(phenylselanyl)ethanone mono-hydrate. (2011) *Acta Crystallographica. Section E*, 67, p. o1099-o1100.

6. Zukerman-Schpector, J.; Olivato, P. R. ; Cerqueira Jr, C. R. ; Santos, J. M. M. ; Ng, S. W.; Tiekink, E. R. T. 1-Methyl-3,3-bis[(4-methylphenyl)sulfanyl]piperidin-2-one. (2011) *Acta Crystallographica. Section E*, 67, p. o2759-o2759.

7. Zukerman-Schpector, J.; De Simone, C. A. ; Olivato, P. R. ; Cerqueira, C. R.; Santos, J. M. M.; Tiekink, E. R. T. 3,3-Bis[(4-chlorophenyl)sulfanyl]-1-methylpiperidin-2-one. (2010) *Acta Crystallographica. Section E*, 66, p. o1863-o1863.

8. Olivato, P. R.; Hui, M. L. T.; Rodrigues, A.; Cerqueira Jr., C. R.; Zukerman-Schpector, J.; Rittner, R.; Colle, Maurizio Dal. Spectroscopic and theoretical studies of some 2-

ethylsulfinyl-(4'-substituted)-phenylthioacetates. (2010) *Journal of Molecular Structure (Print)*, 981, 93-102.

9. Zukerman-Schpector, J.; Vinhato, E.; Cerqueira Jr, C. R. ; Rodrigues, A.; Olivato, P. R. 2-(4-Methoxyphenylsulfinyl)cyclohexan-1-one. (2009) *Acta Crystallographica. Section E*, v. 65, p. o1075-o1075.

10. Zukerman-Schpector, J.; Vinhato, E.; Olivato, P. R. ; Rodrigues, A.; Dal Colle, M.; Cerqueira Jr., C. R. ; Arman, H. D. ; Tiekink, E. R. T. . Crystal and molecular structures of three 2-sulphur-substituted cyclohexanones studied by X-ray crystallography and by molecular orbital calculations. (2009) *Zeitschrift für Kristallographie*, 224, 484-492.

11. Zukerman-Schpector, J.; Olivato, P. R. ; Cerqueira Jr, C. R. ; Vinhato, E.; Tiekink, E. R. T. 1-Methyl-3-phenylsulfonyl-2-piperidone. (2008) *Acta Crystallographica. Section E*, 64, o835-o836.

12. Vinhato, E.; Olivato, P. R.; Cerqueira Jr., C. R. ; Zukerman-Schpector, J.; Maganhi, S. Crystal structure of cis-4-tert-butyl-2-(4-nitro-phenylsulfonyl)cyclohexanone, C₁₆H₂₁NO₅S. (2008) *Zeitschrift für Kristallographie. New Crystal Structures*, 221, 165-166.

13. Vinhato, E. ; Zukerman-Schpector, J. ; Olivato, P. R. ; Rodrigues, A.; Cerqueira Jr., C. R.; Silva, R. O. Crystal structure of 2-phenylsulfinyl-cyclohexanone, C₁₂H₁₄O₂S.(2006) *Zeitschrift für Kristallographie. New Crystal Structures*, 221, 311-312.

TRABALHOS APRESENTADOS EM CONGRESSOS, SIMPÓSIOS E EVENTOS

1. Baptisitni, N.; Caracelli, I., Zukerman-Schpector, J., Olivato, P.R., Cerqueira Jr, C. R., *Docking molecular de compostos organocalcogênios anti-inflamatórios na enzima COX-2*. 52º Congresso Brasileiro de Química, **2012**, Recife, PE.
2. Contieri, B., Santos, J. M. M., Cerqueira Jr. C. R., Olivato, P. R. *Síntese e Estudo Conformacional de algumas 3,3-bis(feniltio)-1-metil-piperidin-2-onas-4'-Y-substituídas* 20º Simpósio de Iniciação Científica da USP (SIICUSP), **2012**, São Paulo, SP.
3. Cerqueira Jr., C.R, Olivato, P.R. *Síntese e Análise Conformacional de algumas 2-(fenilseleno)-2-(etiltio)-acetofenonas 4'-substituídas*. 35ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, **2012**, Águas de Lindóia, SP.
4. Olivato, P. R., Cerqueira Jr., C. R. *Conformational study of some 4'-substituted 2-(phenylseleno)-2-(ethylsulfinyl)-acetophenones*. 25th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur, **2012**, Czestochowa, Poland. Book of Abstracts p. 112.
5. Olivato, P. R., Santos, J. M. M., Cerqueira Jr., C. R., Vinhato, E., Zukerman-Schpector, J., Dal Colle, M. *Conformational preferences for some 3-(4'-substituted phenylsulfonyl)-1-methyl-2-piperidones through spectroscopic and theoretical studies*. 25th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur, **2012**, Czestochowa, Poland. Book of Abstracts p. 148.
6. Vinhato, E., Olivato, P. R., Cerqueira Jr., C. R., Zukerman-Schpector, J., Dal Colle, M. *Theoretical and spectroscopic studies on the conformational preferences of 2-(4'-substituted)phenylsulfonylcyclohexanones*. 25th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur, **2012**, Czestochowa, Poland. Book of Abstracts p. 149.
7. Santos, J. M. M., Cerqueira Jr. C. R., Olivato, P. R. *Síntese e Estudo Conformacional de algumas N-metil-delta-valerolactamas-alfa-fenisulfonyl 4'-substituídas*. 19º Simpósio de Iniciação Científica da USP (SIICUSP), **2011**, São Paulo, SP.

8. Cerqueira Jr., C.R, Olivato, P.R. Síntese e Estudo Conformacional de algumas 2-(fenilseleno)-2-(etilsulfonyl)-acetophenones 4'-substituídas, 34^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, **2011**, Florianópolis, SC.

9. Santos, J. M. M., Cerqueira Jr. C. R., Olivato, P. R. *Síntese e Estudo Conformacional de algumas N-metil- δ -valerolactamas α -fenilsulfonyl 4'-substituídas.* , 34^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, **2011**, Florianópolis, SC.

10. Santos, J. M. M., Cerqueira Jr. C. R., Olivato, P. R. *Síntese e Estudo Conformacional de algumas N-metil-delta-valerolactamas-alfa-feniltio para-substituídas.* 20^o Simpósio de Iniciação Científica da USP (SIICUSP), **2010**, São Paulo, SP

11. Rodrigues, D.N.S, Olivato, P.R., Cerqueira Jr., C.R. *Estudo da Solvatação do α -etilsulfonyl-acetato de p-bromo fenila.* 33^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, **2010**, Águas de Lindóia, SP.

12. Santos, J. M. M., Cerqueira Jr. C. R., Olivato, P. R. *Síntese e Estudo Conformacional de algumas N-metil- δ -valerolactamas 4'-substituídas.* 33^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, **2010**, Águas de Lindóia, SP.

13. Olivato, P. R., Cerqueira Jr., C. R. *Conformational analysis of some 4'-substituted 2-(phenylseleno)-2-(ethylthio)-acetophenones.* 24th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur. Florence Italy, **2010**. Book of Abstracts v. 24 p. 105.

14. Cerqueira Jr., C. R.; Olivato, P. R. *Síntese e Estudo Conformacional de acetofenonas (α -fenilseleno- α -etiltio) e (α -fenilseleno- α -etilsulfonyl) substituídas.* 32^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, **2009**, Fortaleza – CE.

15. Rodrigues, D.N.S., Cerqueira Jr., C. R.; Olivato, P. R. *Síntese e Estudo Conformacional de α -etilsulfonylacetato de para-bromofenila.* 32^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, **2009**, Fortaleza – CE.

16. Santos, J. M. M., Cerqueira Jr., C. R.; Olivato, P. R. *Síntese e estudo conformacional de algumas N-metil- δ -valerolactamas- α -feniltio e N-metil- δ -valerolactamas- α -fenilsulfonil 4'-substituídas*. Evento “Alunos na Ciência” IQ-USP, São Paulo – SP, **2009**.

17. Cerqueira Jr., C. R.; Olivato, P. R.; Vinhato, E. *Síntese e Estudo Conformacional de piperidinonas feniltio e fenilsulfonil substituídas*. 31ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, **2008**, Águas de Lindóia.

18. Olivato, P. R.; Hui, M. L. T.; Rodrigues, A.; Domingues, N. L. C.; Cerqueira Jr., C. R.; Schpector, J. Z.; Rittner, R.; Dal Colle, M. *Spectroscopic and theoretical studies of some 4'-substituted 2-ethylsulfinyl-phenylthioacetates*. 23nd International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur. **2008**, Moscow, Russia. Abstract Book P120, 2008. p. 121-122.

19. Cerqueira Jr., C. R.; Olivato, P. R.; Vinhato, E. *Síntese e Estudo Conformacional da 3-feniltio-1-metil-2-piperidona*. 30ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, **2007**, Águas de Lindóia.

20. Cerqueira Jr., C. R.; Olivato, P. R.; Vinhato, E. *Efeito do substituinte e do solvente no Equilíbrio Conformacional de ceto-sulfonas 4'-substituídas*. 29ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, **2006**, Águas de Lindóia.

21. Cerqueira Jr. C. R., Olivato, P. R. Zukerman-Schpector, J. Dal Colle, M., Vinhato, E. *Estudo Conformacional de alguns ceto-sulfóxidos-4'-substituídos*. 14º Simpósio de Iniciação Científica da USP (SIICUSP), **2006**, São Paulo, SP.

22. Cerqueira Jr., C. R.; Olivato, P. R.; Zukerman-Schpector, J., Dal Colle, M., Vinhato, E., *Estudo conformacional de alfa-fenilsulfonil-N,N-dietilacetamidas para-substituídas*. 28ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, **2005**, Poços de Caldas, MG.

23. Cerqueira Jr., C. R.; Olivato, P. R.; Vinhato, E. *Estudo Conformacional de 2-fenilsulfonilcicloexanonas-4'-substituídas*. 22ª Semana da Química – IQ-USP, **2005**, São Paulo - SP.