

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
INSTITUTO DE QUÍMICA**

**ROBERTO DA SILVA GOMES**

**Análise conformacional e das interações eletrônicas de  
algumas *N*-metóxi-*N*-metil-acetamidas- $\alpha$ -  
heterossubstituídas**

**PROF. PAULO ROBERTO OLIVATO  
ORIENTADOR**

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

São Paulo, 01 de Junho de 2011

**ROBERTO DA SILVA GOMES**

**Análise conformacional e das interações eletrônicas de algumas  
*N*-metóxi-*N*-metil-acetamidas- $\alpha$ -heterossubstituídas**

Tese apresentada ao Instituto de Química da  
Universidade de São Paulo para obtenção do  
título de Doutor em Ciências (Programa de  
Química)

Área de concentração: Química Orgânica  
Orientador: Prof. Paulo Roberto Olivato

**São Paulo 2011**

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

G633a Gomes, Roberto da Silva  
Análise conformacional e das interações eletrônicas de algumas  
*N*-metóxi-*N*-metil-acetamidas- $\alpha$ -heterossustituídas / Roberto  
da Silva Gomes. -- São Paulo, 2011.  
167p.

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

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

547.036 CDD



“Análise conformacional e das interações eletrônicas de  
algumas N-metóxi-N-metil-acetamidas- $\alpha$ -heterossustituídas”

**ROBERTO DA SILVA GOMES**

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)

Profa. Dra. Marcia Laudelina Arruda Temperini  
IQ - USP

Prof. Dr. João Pedro Simon Farah  
IQ - USP

Prof. Dr. Roberto Rittner Neto  
IQ - UNICAMP

Profa. Dra. Mirta Gladis Mondino  
FOC

SÃO PAULO  
30 de junho de 2011

Agradeço a Deus, pois devido à sua graça e misericórdia, consegui concluir esta tese.

Agradeço à minha amada Simone, que através do seu incentivo e paciência me motivou a seguir até o fim.

Agradeço à minhas filhas Ana, Beatriz e Gabriela que confiaram na minha vitória desde o começo.

Agradeço aos meus pais pela confiança e dedicação dispensadas todos esses anos. Sem eles nada teria acontecido.



Agradeço à minha tia Mana, minha querida vó (em memória), meus irmãos e irmã que desde o início compartilharam comigo os bons e os maus momentos.

Agradeço ao Prof. Paulo, pela orientação, sabedoria e tempo dedicados a mim nestes últimos anos, pois foram fundamentais para a elaboração desta tese.

“Os anjos do Senhor acampam ao redor daqueles que O temem e os livra.” Sl 34:7  
Agradeço a Deus por ter me enviado dois.  
Ao meu amigo Nelson Luis e à minha querida professora Mirta, dedico o meu mais sincero obrigado.

“Ainda que a figueira não floresça, nem haja fruto na vide; o produto da oliveira minta, e os campos não produzam mantimentos; as ovelhas fujam do aprisco nos currais não haja gado, ainda sim eu exalto o Deus da minha salvação, o Senhor é a minha fortaleza, e faz os meus pés como os da corça, e me faz anda altaneiramente.” Hab. 3: 17-19  
Através dele eu obtive a vitória.

## AGRADECIMENTOS

- ➡ A todos os meus amigos: Derivaldo Rosa Paiva, Eduardo da Costa Ramos, Celso Moreira, Ricardo Curilazzo, Andreas Albert, Adriana Karla e Rafael Germano.
- ➡ Aos meus colegas de laboratório: Carlos Rogério Cerqueira Júnior, Daniel Nopper Silva Rodrigues, Elisângela Vinhato, Alessandro Rodrigues, Jean Miguel e Douglas
- ➡ Aos meus amigos e funcionários do bloco 5: Nilza, Laerte e Sandra.
- ➡ Ao professor Maurizio Dal Colle pela colaboração e os cálculos realizados
- ➡ À professora Adriana Karla Cardoso Amorim Reis pela amizade, tempo e os cálculos realizados.
- ➡ Ao professor Alessandro Rodrigues pelos cálculos realizados.
- ➡ A todos os funcionários da central analítica.
- ➡ A todos os professores do Instituto de Química da USP que participaram direta ou indiretamente participaram da minha formação.
- ➡ Aos amigos da Igreja Adventista do 7<sup>o</sup> dia pelas orações a meu favor.
- ➡ A CAPES e CNPQ pelas bolsas concedidas.

## RESUMO

Gomes, R.S. “Análise conformacional e das interações eletrônicas de algumas *N*-metóxi-*N*-metil-acetamidas- $\alpha$ -heterossubstituídas”, 2011. 171f, Tese (Doutorado)-Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

A presente tese trata da síntese e a análise conformacional de algumas *N*-metóxi-*N*-metil-amidas  $\alpha$ -heterossubstituídas (amidas de Weinreb) Z-C(O)-N(OMe)Me (Z= CH<sub>2</sub>F (**1**), CH<sub>2</sub>OMe (**2**), CH<sub>2</sub>OPh (**3**), CH<sub>2</sub>Cl (**4**), CH<sub>2</sub>Br (**5**), CH<sub>2</sub>SEt (**6**) e Me<sub>2</sub>CSEt (**7**)). A análise da banda da carbonila no infravermelho apoiada por cálculos teóricos B3LYP/6-311++G(3df, 3pd), juntamente com a análise de NBO indicou a existência de um equilíbrio conformacional *cis/gauche*, isto é, (*c*) e (*g*) para (**1**) e (**3**), (*c*<sub>1</sub>, *c*<sub>2</sub>) e (*g*<sub>1</sub>, *g*<sub>2</sub>) para (**2**), (*c*) e (*g*<sub>1</sub>, *g*<sub>2</sub>) para (**4-6**) e (*g*<sub>1</sub>, *g*<sub>2</sub>) para (**7**). Em fase gasosa a população do confômero *gauche* prevalece ligeiramente sobre a população do confômero *cis* para os compostos (**1**) e (**3**); a população de (*c*<sub>1</sub> + *c*<sub>2</sub>) prevalece sobre a população de (*g*<sub>1</sub> + *g*<sub>2</sub>) para o composto (**2**) e a soma das populações de (*g*<sub>1</sub> + *g*<sub>2</sub>) é mais abundante que a população de (*c*) para os compostos (**4**), (**5**) e (**6**). Já para o composto (**7**) a população do confômero *g*<sub>1</sub> prevalece sobre a do *g*<sub>2</sub>. Nos compostos (**4**), (**5**) e (**6**), em solução de *n*-hexano, a ocorrência da ressonância de Fermi na região da vibração de estiramento da carbonila ( $\nu_{CO}$ ), impede qualquer estimativa das populações relativas dos confômeros (*c*, *g*<sub>1</sub> e *g*<sub>2</sub>). Já, no composto (**7**) constata-se, em *n*-hexano, somente a presença do confômero (*g*<sub>1</sub>). Os resultados dos espectros da banda do composto (**7**), que contém duas metilas ligadas ao carbono  $\alpha$  exclui a possibilidade da ocorrência da ressonância de Fermi. Os cálculos SCI-PCM concordam com o efeito do solvente sobre a intensidade relativa dos componentes da banda da

carbonila para os compostos (1-3). A análise de NBO mostrou que a interação orbitalar  $n_N \rightarrow \pi^*_{CO}$  é o principal fator que estabiliza o conformero *gauche* ( $g$ ,  $g_1$ , e  $g_2$ ) em maior extensão do que o conformero *cis* ( $c$ ,  $c_1$  e  $c_2$ ) para os compostos de (1-6). As interações orbitales  $n_Y \rightarrow \pi^*_{CO}$ ,  $\sigma_{C-Y} \rightarrow \pi^*_{CO}$ ,  $\pi_{CO} \rightarrow \sigma^*_{C-Y}$  e  $\pi^*_{CO} \rightarrow \sigma^*_{C-Y}$  também contribuem para a estabilização do conformero *gauche* ( $g$ ,  $g_1$ ,  $g_2$ ) em relação ao conformero *cis* ( $c$ ,  $c_1$ ,  $c_2$ ), porém em menor extensão. A existência de uma piramidalização no átomo de nitrogênio das amidas de Weinreb é responsável pela ocorrência dos contatos curtos entre  $Y^{\delta-}(4) \cdots O^{\delta-}(9)$  e  $Y^{\delta-}(4) \cdots N^{\delta-}(7)$  nos conformeros *gauche* ( $g$ ,  $g_1$ ,  $g_2$ ), que origina uma forte interação coulombica repulsiva, agindo fortemente em oposição à estabilização dos conformeros *gauche* ( $g$ ,  $g_1$ ,  $g_2$ ) em relação aos conformeros *cis* ( $c$ ,  $c_1$ ,  $c_2$ ). Portanto, um delicado equilíbrio entre as interações Coulômbicas e as interações orbitales, pode ser responsável pela estabilização observada nos conformeros *cis* ( $c$ ,  $c_1$ ,  $c_2$ ) em relação aos conformeros *gauche* ( $g$ ,  $g_1$ ,  $g_2$ ), tanto em fase gasosa, quanto em solução.

Contrariamente ao que seria esperado, a predominância do conformero *cis* (em solução de *n*-hexano e tetracloreto de carbono) para as *N*-metóxi-*N*-metil amidas  $\alpha$ -heterossustituídas (1-3), contendo em  $\alpha$  átomos da primeira fila (flúor e oxigênio) está em direção oposta à preferência do conformero *gauche* para as *N*-metóxi-*N*-metil amidas  $\alpha$ -heterossustituídas remanescentes (4-6) contendo em  $\alpha$  átomos da segunda e terceira filas (cloro, enxofre, bromo), onde os conformeros  $g_1$  e  $g_2$  são preponderantes ou exclusivos no caso de (7).

**Palavras chaves:** *Análise conformacional, infravermelho, cálculos teóricos, interações eletrônicas, N-metóxi-N-metilamidas  $\alpha$ -substituídas.*

## ABSTRACT

Gomes, R.S. "Conformational analysis and electronic interactions of some *N*-methoxy-*N*-methyamides  $\alpha$ -heterosubstituted", 2011. 171s, PhD Thesis - Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

This thesis deals with the synthesis and conformational analysis of some  $\alpha$ -heterosubstituted *N*-methoxy-*N*-methyl-amides (Weinreb amides) Z-C(O)-N(OMe)Me (Z = CH<sub>2</sub>F (**1**), CH<sub>2</sub>OMe (**2**), CH<sub>2</sub>OPh (**3**), CH<sub>2</sub>Cl (**4**), CH<sub>2</sub>Br (**5**), CH<sub>2</sub>SEt (**6**) and Me<sub>2</sub>CSEt (**7**)). The analysis of the carbonyl band in the IR spectra supported by B3LYP/6-311++G(3df, 3pd) calculations along with the NBO analysis indicated the existence of a *cis-gauche* conformational equilibrium *i.e.* (*c*) and (*g*) for (**1**) and (**3**), (*c*<sub>1</sub>, *c*<sub>2</sub>) and (*g*<sub>1</sub>, *g*<sub>2</sub>) for (**2**), (*c*) and (*g*<sub>1</sub>, *g*<sub>2</sub>) for (**4-6**) and (*g*<sub>1</sub>, *g*<sub>2</sub>) for (**7**). In the gas phase the *g* conformer population prevails slightly over the *c* one for (**1**) and (**3**); the (*c*<sub>1</sub> + *c*<sub>2</sub>) population prevails over the (*g*<sub>1</sub> + *g*<sub>2</sub>) for (**2**), and the (*g*<sub>1</sub> + *g*<sub>2</sub>) conformer population is more abundant than the population (*c*) for (**4**), (**5**) and (**6**). In n-hexane solution the *cis* conformer is more abundant for (**1-3**). The occurrence of Fermi resonance in the  $\nu_{CO}$  region, in n-hexane, precludes the estimative of relative populations of the (*c*, *g*<sub>1</sub>, *g*<sub>2</sub>) conformers for (**4-6**). The SCI-PCM calculations agree with the solvent effect on the  $\nu_{CO}$  band component relative intensities for (**1-3**). NBO analysis showed that the  $n_N \rightarrow \pi^*_{CO}$  orbital interaction is the main factor which stabilizes the *gauche* (*g*, *g*<sub>1</sub>, *g*<sub>2</sub>) conformers for (**1-6**) into a larger extent relative to the *cis* (*c*, *c*<sub>1</sub>, *c*<sub>2</sub>) ones. The  $n_Y \rightarrow \pi^*_{CO}$ ,  $\sigma_{C-Y} \rightarrow \pi^*_{CO}$ ,  $\pi_{CO} \rightarrow \sigma^*_{C-Y}$  and  $\pi^*_{CO} \rightarrow \sigma^*_{C-Y}$  orbital interactions still contribute, but into a minor extent for the stabilization of the *gauche* conformers relative to the *cis* ones. The existence of some pyramidalization at the nitrogen atom of the Weinreb amides (**1-6**) is responsible



for the occurrence of  $Y^{\delta-}(4)\cdots O^{\delta-}(9)$  and  $Y^{\delta-}(4)\cdots N^{\delta-}(7)$  short contacts in the *gauche* ( $g$ ,  $g_1$ ,  $g_2$ ) conformers, which originates strong repulsive Coulombic interactions, acting in opposition to the large orbital stabilization of the *gauche* conformer with respect to the *cis* one. The same effects are responsible for the larger stabilization of the ( $g_1$ ,  $g_2$ ) conformers of **(7)** which in turn precludes the existence of the *c* conformer. Therefore, a delicate balance of the Coulombic and orbital interactions seems to be responsible for the observed stabilization of the *gauche* ( $g$ ,  $g_1$ ,  $g_2$ ) and *cis* ( $c$ ,  $c_1$ ,  $c_2$ ) conformers, both in the gas phase and in the solution for **(1-6)** and **(7)**. However, the *cis* conformer predominance, in non polar solvents, for the  $\alpha$ -substituted *N*-methoxy-*N*-methyl acetamides **(1-3)**, bearing in  $\alpha$  first row (fluorine and oxygen) atoms, is in the opposite direction to the *gauche* conformer preference for the remaining  $\alpha$ -substituted *N*-methoxy-*N*-methyl acetamides **(4-6)**, bearing in  $\alpha$  second and third rows (chlorine, sulfur, bromine) atoms. However the  $g_1$  and  $g_2$  conformers are the only ones present for **(7)**.

*Keywords:* Conformational analysis; Infrared spectroscopy; Theoretical calculations;  $\alpha$ -substituted *N*-methoxy-*N*-methyl acetamides

# SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>18</b>
<b>2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....</b>	<b>22</b>
2.1 Análise conformacional .....	22
2.2 Análise conformacional de amidas.....	28
2.3 Utilização sintética das amidas de Weinreb.....	38
<b>3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>50</b>
3.1 Análise conformacional das <i>N</i> -metóxi- <i>N</i> -metil-acetamidas- $\alpha$ -heterossubstituídas $\alpha$ =F, OMe, OPh e Cl .....	50
3.2 Análise conformacional das <i>N</i> -metóxi- <i>N</i> -metil-acetamidas- $\alpha$ -heterossubstituídas $\alpha$ =Br, SEt e SEt(Me) <sub>2</sub> .....	92
<b>4. CONCLUSÃO .....</b>	<b>125</b>
<b>5. PARTE EXPERIMENTAL.....</b>	<b>128</b>
5.1 Procedimentos gerais utilizados nas medidas espectroscópicas.....	128
5.1.1 Medidas de infravermelho .....	128
5.1.1a Região correspondente à transição fundamental da vibração de estiramento da carbonila.....	128
5.1.1b Região correspondente ao 1 <sup>o</sup> harmônico da vibração de estiramento da carbonila.....	129
5.1.2 Medidas de ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C.....	129
5.2 Ponto de fusão, análise elementar e cromatografia.....	130
5.3 Reagentes e solventes utilizados.....	131
5.4 Descrições das sínteses .....	132
5.4.1 Síntese das <i>N</i> -metóxi- <i>N</i> -metil- $\alpha$ -flúor-acetamida.....	134
5.4.2 Síntese das <i>N</i> -metóxi- <i>N</i> -metil- $\alpha$ -cloro-acetamida .....	136
5.4.3 Síntese das <i>N</i> -metóxi- <i>N</i> -metil- $\alpha$ -bromo-acetamida.....	138
5.4.4 Síntese das <i>N</i> -metóxi- <i>N</i> -metil- $\alpha$ -fenóxi-acetamida .....	139
5.4.5 Síntese das <i>N</i> -metóxi- <i>N</i> -metil- $\alpha$ -metóxi-acetamida .....	141
5.4.6 Síntese das <i>N</i> -metóxi- <i>N</i> -metil- $\alpha$ -etiltio-acetamida .....	143

5.4.7 Síntese das <i>N</i> -metóxi- <i>N</i> -metil- $\alpha$ -etiltio-isobutiramida .....	146
<b>6. ANEXOS .....</b>	<b>.151</b>
<b>7. CURRICULUM VITAE .....</b>	<b>166</b>

## 1 - INTRODUÇÃO E OBJETIVO

A presente tese faz parte de uma das linhas de pesquisa do grupo dirigido pelo professor Paulo Roberto Olivato, que estuda a isomeria conformacional baseando-se nas interações de compostos carbonílicos  $\alpha$ -heterossustituídos.

O trabalho apresentado nesta Tese é uma continuidade de alguns estudos realizados pelo nosso grupo de pesquisa, utilizando como ferramentas espectroscopia no IV, UV, RMN, cálculos teóricos (*ab initio* e DFT) e também análise de estruturas obtidas por difração de raios X.

Estudos teóricos e de infravermelho anteriormente realizado de algumas *N*, *N*-dialquilacetamidas  $\alpha$ -heterossustituídas  $Y-CH_2C(O)NR_2$  (R= Et, Me; Y = F, OMe,  $NR_2$ , Cl, Br, SEt e I)<sup>1,2,3</sup> têm mostrado que na fase gasosa e em solventes de baixa polaridade (CCl<sub>4</sub>) estes compostos preferem a conformação *gauche*.

No entanto, indo-se do substituinte Flúor para Iodo, a razão das populações *cis/gauche* diminui progressivamente neste sentido, sendo o confômero *gauche* praticamente o único presente para os substituintes Iodo e Bromo.

A crescente estabilização do confômero *gauche* do composto *N*, *N*-dialquilacetamidas  $\alpha$ -heterossustituídas tem sido atribuída à contribuição das interações orbitales  $n_X/\pi^*_{CO}$ ,  $\sigma_{C-X}/\pi^*_{CO}$  e  $\pi^*_{CO}/\sigma^*_{C-X}$ .

Uma comparação entre as energias de alguns orbitais relevantes (calculado a nível de teoria HF/6-31G(d, p)) das *N*, *N*-dietilacetamidas (a) com os das *N*-metóxi-*N*-metilacetamidas (b) foi realizada em um trabalho anterior<sup>4</sup>.

---

<sup>1</sup> Olivato, P. R.; Rittner, R. *Rev. Heteroat. Chem.* **1996**, *15*, 115

<sup>2</sup> P.R. Olivato, S.A. Guerreiro, M.H. Yreijo, R. Rittner, C. Tormena, *J. Mol. Struct.*, **2002**, *607*, 87.

<sup>3</sup> Martins. C.; Rittner, R; Tormena, C.F.; *J. Mol. Struct.(THEOCHEM)*, **2005**, *728*, 79.

<sup>4</sup> Olivato, P. R., Domingues, N.L.C., Mondino, M.G., Lima, F.S., Zukerman-Schpector, J., Rittner, R., Dal Colle, M.; *J. Mol. Struct.* **2008**, *892*, 360-372.

Na amida (b), contendo o grupo metoxila atraente de elétrons ligada ao átomo de nitrogênio, a energia de ionização do par de elétrons isolados  $n_N$  do nitrogênio é aumentada de 0,64 eV com relação à amida (a) e, simultaneamente, a afinidade eletrônica do orbital  $\pi^*_{CO}$  aumenta no mesmo sentido de 0,45 eV (vide página 40).

A maior energia de ionização do par de elétrons isolados  $n_N$  de (b) em relação à amida (a) é responsável pela menor interação  $n_N/\pi^*_{CO}$  (conjugação  $O-C=N \leftrightarrow \overset{-}{O}-C=N^+$ ), que por sua vez origina uma certa piramidalização do átomo de nitrogênio no fragmento  $MeO-N(Me)-C(O)$  para a amida (b).

Além disso, a maior afinidade eletrônica do orbital  $\pi^*_{CO}$  na *N*-metóxi-*N*-metilamida também deve ocorrer no confômero *gauche* das *N*-metóxi-*N*-metilamidas  $\alpha$ -heterossustituídas em comparação com o confômero *gauche* da  $\alpha$ -heterossustituída *N*-metóxi-*N*-metil amida correspondente.

Isto deve originar uma forte interação entre os orbitais  $n_X/\pi^*_{CO}$  e  $\sigma_{C-X}/\pi^*_{CO}$  nas *N*-metóxi-*N*-metil acetamida  $\alpha$ -heterossustituída, o que leva a um aumento das interações orbitales  $n_X/\pi^*_{CO}$  e  $\sigma_{C-X}/\pi^*_{CO}$  e assim, para uma maior estabilização da conformação *gauche* em relação ao confômero *cis*, em comparação com a menor estabilização do confômero *gauche* em relação ao confômero *cis* para as  $\alpha$ -heterossustituída *N*, *N*-dialquilacetamidas.

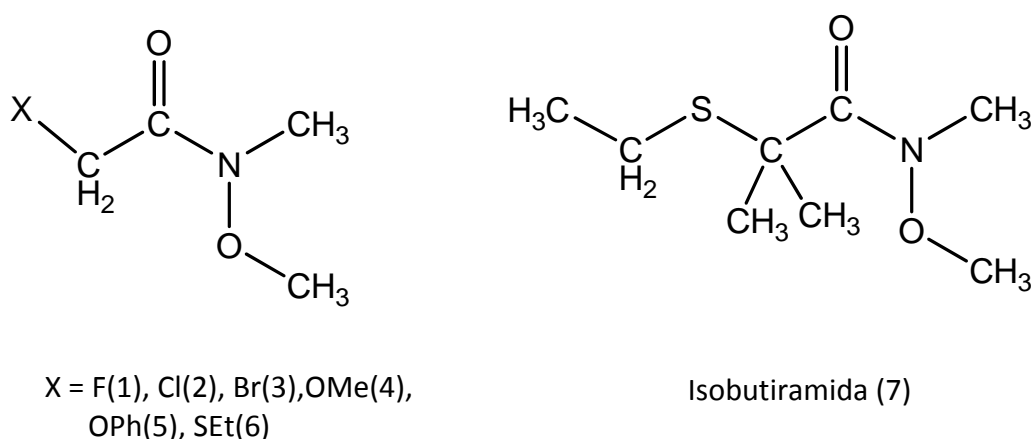
Nosso estudo recente sobre o *N*-metóxi-*N*-metil-2-(4'-substituída)feniltio propanamidas<sup>5</sup> está em conformidade com estas previsões. Como apenas dois confômeros *gauche* estão presentes na fase gasosa e em solução, sendo estabilizados pelas interações orbitales  $n_X/\pi^*_{CO}$   $\sigma_{C-X}/\pi^*_{CO}$  (cerca de 6 kcal mol<sup>-1</sup>) em uma extensão

---

<sup>5</sup> Olivato, P. R., Domingues, N.L.C., Mondino, M.G., Tormena, C.F., Rittner, R., Dal Colle, M.; *J. Mol. Struct.* **2009**, 920, 393-400.

maior do que as interações correspondentes (cerca de 4 kcal mol<sup>-1</sup>) nas *N, N*-dietil-2-(4'-substituídas)feniltio acetamidas<sup>6</sup>.

Assim sendo, se tornou de interesse ampliar o estudo da  $\alpha$ -tio-substituída *N*-metóxi-*N*-metil-amida para a *N*-metóxi-*N*-metil-acetamida- $\alpha$ -heterossubstituída tendo como substituintes F (**1**), OMe (**2**), OPh (**3**), Cl (**4**), Br (**5**), SEt (**6**) e *N*-metóxi-*N*-metil- $\alpha$ -etil-tio-isobutiramida (**7**) (Esquema 1), por meio de espectroscopia no infravermelho, juntamente com a teoria do funcional de densidade (DFT) e cálculos de Orbitais Naturais de Ligação (NBO).



Esquema 1

Estes compostos foram selecionados tendo em conta que as interações eletrostáticas orbitales que poderiam atuar para estabilizar as conformações *cis* e *gauche*, pode ser afetada significativamente pela mudança da natureza do  $\alpha$ -heteroátomo, que por sua vez, devem influenciar a estabilização dos confôrmeros em questão.

---

<sup>6</sup> Vinhato, E; *Tese de Doutorado*, Universidade de São Paulo, Instituto de Química, 2007.

Este trabalho tem como objetivo os seguintes tópicos:

- Sintetizar os compostos envolvidos neste estudo;
- Analisar o efeito do substituinte na estabilização das conformações de menor energia.
- Analisar o efeito do solvente nas bandas de estiramento da carbonila obtidas nos espectros de IV.
- Identificar as interações que estabilizam as conformações de mais baixa energia dos compostos estudados.

Devido a semelhança do comportamento frente às interações e efeito do solvente encontrada em alguns dos compostos envolvidos neste estudo, os resultados desta tese serão divididos em duas partes, sendo a primeira envolvendo os resultados obtidos na análise das *N*-metóxi-*N*-metil-acetamidas  $\alpha$ -heterossustituídas  $XCH_2C(O)N[OMe][Me]$ , onde X= F (**1**), OMe(**2**), OPh (**3**) e Cl (**4**) e a segunda apresenta os resultados obtidos pelo estudo das *N*-metóxi-*N*-metil--acetamidas  $\alpha$ -heterossustituídas  $XCH_2C(O)N[OMe][Me]$ , onde X= Br (**5**) e SEt (**6**), juntamente com o estudo da *N*-metóxi-*N*-metil- $\alpha$ -etiltio-isobutiramida (**7**).

## 2 - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 - Análise conformacional

A análise conformacional<sup>7</sup> virou foco de estudo a partir 1890 com o trabalho de Sacht, até que em 1950 foi divulgado o trabalho de Barton, (ganhador do prêmio Nobel em 1969, junto com Hassel, devido ao pioneirismo em análise conformacional).

As ideias de Barton foram prontamente aceitas resultando na rápida ampliação dos conhecimentos nesta área. Como consequência, há diversas décadas o tema análise conformacional tornou-se parte integral da química e faz parte de praticamente todos os livros de química orgânica, sendo essencial para a compreensão da estereoquímica, mecanismos e reatividade entre outros.

O termo conformação foi criado por Haworth<sup>8</sup> em 1929, e pode ser definido como o arranjo ao redor de todas as ligações sigma conforme definido pela magnitude e sinal de todos os ângulos diedros. Portanto, diferentes conformações diferem no ângulo diedro ao redor de uma ou mais ligações. Uma conformação pode ser descrita exatamente especificando a magnitude e o sinal dos ângulos diedros, ou ainda pode ser descrita aproximadamente por intervalos de ângulos. Um sistema de classificação bastante apropriado é o de Klyne e Prelog<sup>9,10</sup>, que pode ser resumido conforme a Tabela 1 e Figura 1.

---

<sup>7</sup> Juaristi, E. *Conformational behavior of six-membered rings: analysis, dynamics and stereochemical effects*, VCH Publisher, Inc., New York, **1995**, pp. 1-20.

<sup>8</sup> Eliel, E. L. *J. Chem. Educ.*, **1975**, 762.

<sup>9</sup> Klyne, W.; Prelog, V. *Experientia*, **1960**, 16, 521.

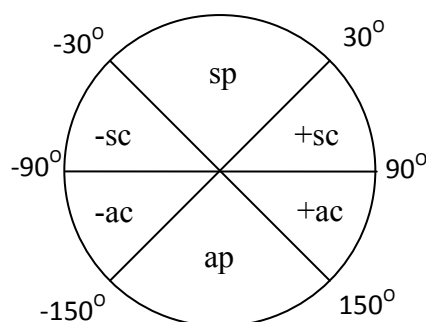
<sup>10</sup> Eliel, E. L. *Stereochemistry of organic compounds*, John Wiley & Sons, Inc., New York, **1994**, p. 21.



**Tabela 1** - Especificação do ângulo de torção segundo Klyne e Prelog.

Ângulo de Torção	Designação	Símbolo
-30 até +30°	<i>sin</i> -periplanar	sp <sup>a</sup>
+30 até +90°	+ <i>sin</i> -clinal	+sc
+90 até +150°	+ <i>anti</i> -clinal	+ac
+150 até -150°	<i>anti</i> -periplanar	ap
-150 até -90°	- <i>anti</i> -clinal	-ac
-90 até -30°	- <i>sin</i> -clinal	-sc

<sup>a</sup> A designação *sin* ou eclipsada são sempre usadas para ângulo diedro ~0°; A designação *gauche* é frequentemente usada para ângulo diedro ~60° a 90°; A designação *anti* é sempre usada para ângulo diedro ~180°.

**Figura 1** – Especificação do ângulo de torção (Klyne-Prelog)

As diferenças nos ângulos das diferentes conformações influenciam as interações que ocorrem na molécula. As interações podem ocorrer através do espaço, ou através das ligações ou as vezes pela combinação das duas<sup>11</sup>. Independentemente de qual interação, existe uma forte magnitude da interação em relação à orientação do fragmento doador e receptor<sup>12,13</sup>. Os resultados destas interações são sempre chamados estereoeletrônicos, uma descrição que reflete sua base eletrônica e reconhece a dependência em relação à estereoquímica.

O espectro no infravermelho apresenta inicialmente uma mistura de confôrmeros, onde as intensidades relativas das bandas serão proporcionais à

<sup>11</sup> Hoffman, R. *Acc. Chem. Res.*, **1971**, *4*(1), p. 1.

<sup>12</sup> Kirby, A. J. *Stereoelectronic Effects*, Oxford University Press Inc., New York, **1996**, p. 14.

<sup>13</sup> Thatcher, G. R. J. *Anomeric and Associated Stereoelectronic Effect, Scope and Controversy*, American Chemical Society, Washington D.C., **1993**, p.11.

população de cada confômero. Por exemplo, em uma mistura de dois confômeros A e B a constante de equilíbrio será  $K=c_A/c_B$  e as intensidades  $A_A = \alpha_A c_A l$  e  $A_B = \alpha_B c_B l$ , onde  $\alpha$  é a absorvidade molar,  $c$  são os valores de concentração e  $l$  é o comprimento da cela (caminho óptico). Ao substituímos as concentrações na equação de equilíbrio, a partir das equações de intensidade, temos  $K=A_A\alpha_A/A_B\alpha_B$ . Então a razão  $A_A/A_B$  pode ser calculada pelo espectro, sendo então possível atribuir a banda à respectiva conformação.

A utilização da banda de estiramento da carbonila no estudo conformacional, admitindo-se que o coeficiente de absorção é igual para os diferentes confômeros tem fornecido resultados plenamente concordantes<sup>1</sup> com os resultados de outras técnicas espectroscópicas, especialmente ressonância magnética nuclear e indica que a aproximação é perfeitamente válida.

Juntamente com os dados experimentais, os cálculos teóricos realizados por programas computacionais para descrever o comportamento dos confômeros é uma ferramenta importante na elucidação do estudo conformacional. Estes estudos teóricos visam obter as conformações mais estáveis da molécula isolada (ou no estado gasoso) e conseqüentemente a estereoquímica.

Este tipo de estudo traz grandes informações, pois não necessitam da realização de reações, contudo, também não garantem a total veracidade dos dados. Isto porque vários são os tipos e as bases de cálculos utilizadas neste estudo. É importante salientar que havendo a concordância dos dados experimentais com os dados de cálculos teóricos ou computacionais, obtém-se a informação de todas as propriedades e um modelo muito eficaz é identificado.

Existem duas áreas dentro da química computacional voltada somente para o estudo de moléculas, são elas a da mecânica molecular (que utiliza as leis da física clássica para prever as estruturas e as propriedades das moléculas) e a da estrutura eletrônica (que se utiliza de mecânica quântica).

O método da estrutura eletrônica subdivide-se em *ab initio*, semi-empírico e métodos híbridos.

No método *ab initio*<sup>14</sup>, o mais comum é o Hartree-Fock (HF)<sup>15,16</sup>, o método *ab initio* é diretamente derivado de princípios teóricos, sem a participação de dados experimentais. Neste método cada elétron é representado por uma função de onda que só depende das coordenadas daquele elétron, ou seja, aproximação de orbitais. A probabilidade de se encontrar um elétron em um dado ponto da vizinhança de um núcleo não é determinada pela posição em relação aos outros elétrons e sim em relação ao núcleo. Um certo elétron interage somente com o campo médio dos outros elétrons, mas não se considera as interações instantâneas entre esses elétrons.

Um problema limitante para os cálculos realizados com a utilização do método HF e que estes não incluem correlação eletrônica, o que significa que o método HF leva em consideração o efeito médio da repulsão eletrônica, mas não a interação direta entre os elétrons.

Outros métodos foram desenvolvidos para o cálculo de energia de correlação eletrônica, sendo que a maioria deles utiliza parte do resultado obtido pelo HF e sobre ele realizam-se correções. Entre estes podemos citar a Teoria do Funcional de Densidade (DFT).

---

<sup>14</sup> Foresman, J. B.; Frisch, A. E., *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*, 2 ed.; Gaussian, Inc.: Pittsburgh, 1996.

<sup>15</sup> Young, D. *Computational Chemistry*, John Wiley & Sons: New York, 2001.

<sup>16</sup> Fock, V. *Z. Phys.* **1930**, *61*, 126. b-) Hartree, D. R.; Hartree, W. *Proc. Roy. Soc.* **1935**, *A150*, 9. c-) Slater, J. C. *Phys Rev.* **1930**, *35*, 210.

Os cálculos DFT<sup>17</sup>, são cálculos teóricos que tratam da descrição mecânico-quântica de sistemas atômicos e moleculares em termos de densidade eletrônica. O método conhecido como B3LYP<sup>18,19</sup> é um método híbrido que uniu os métodos de Hartree-Fock e DFT. A sigla B3LYP identifica o uso do funcional de troca-correlação de Becke no qual está incluído o funcional de correlação desenvolvido por Lee, Yang e Parr. O número três vem do uso de três parâmetros empíricos utilizados para compor o funcional. Por utilizar esses parâmetros empíricos, é comum não classificar o método B3LYP como *ab initio*.

Nas últimas décadas os estudos de cálculos teóricos puderam elucidar muitas propriedades de moléculas de interesse dos químicos, porém levava-se em consideração moléculas na fase gasosa. Já na década de 90 houve um grande aumento nas pesquisas de modelos para descrever o efeito do solvente nas moléculas estudadas. O mais simples dos modelos de solvatação é o de Onsager<sup>20,21</sup> que se baseia na interação do dipolo do soluto com o campo elétrico do solvente. O dipolo molecular induz um campo elétrico no solvente, que, por sua vez, interage com o soluto e causa estabilização. Por essa razão, diz-se que este é um modelo de campo de reação. Em sua forma atual, a energia obtida pelo modelo de Onsager é calculada de forma auto consistente (SCF), ou seja, o efeito do campo elétrico sobre a energia molecular é incluído no Hamiltoniano eletrônico e participa do processo SCF. A maior limitação do método de Onsager é a forma da cavidade molecular. O soluto é colocado em uma cavidade esférica, fora da qual se localiza o contínuo caracterizado pela constante dielétrica e uma cavidade esférica é uma aproximação razoável apenas para moléculas

---

<sup>17</sup> Cramer, J. C. *Essentials of Computational Chemistry*, John Wiley & Sons: Cornwall, **2003**.

<sup>18</sup> Becke, A. D. *J. Chem. Phys.*, **1993**, *98*, 1372.

<sup>19</sup> Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B*, **1988**, *37*, 785.

<sup>20</sup> Onsager, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1936**, *58*, 1486.

<sup>21</sup> Wong, M. W.; Wiberg, K. B.; Frish, M. J., *J. Chem. Phys.*, **1991**, *95*, 8991.

pequenas. Em isomerização rotacional, a forma molecular, particularmente o volume, não se modifica muito e pode-se contar nestes casos com um cancelamento de erros. Outra limitação é a consideração apenas do momento de dipolo, mas esta é mais branda do que a forma da cavidade.

O modelo do contínuo polarizável (PCM, *polarizable continuum model*)<sup>22,23</sup> melhora bastante as duas limitações que citamos para Onsager. A cavidade do soluto é definida pela junção de um conjunto de esferas de tamanhos diferentes. Além disso, nas fronteiras da cavidade situa-se um elevado número de cargas pontuais que se adaptam, durante os cálculos, de forma a melhor reproduzirem o campo de resposta do solvente induzido pelo soluto. O tratamento desse modelo é equivalente a considerar todos os momentos elétricos da molécula.

A estrutura eletrônica das moléculas pode ser analisada pela teoria NBO<sup>24,25</sup>, *Natural Bond Orbitals*, que localiza os orbitais canônicos e os transforma em orbitais de centro, orbitais de ligação, orbitais internos e de pares isolados, de acordo com a visão de estrutura química de Lewis. Ainda são encontrados os orbitais de Rydberg, difusos, quando a função de base é maior que a base mínima. Os (NBO)s são compostos de *orbitais naturais híbridos*, NHOs, os quais são combinações lineares de orbitais atômicos naturais NAOs em um dado centro. A transformação geral para orbitais naturais de ligação também conduz à formação de orbitais antiligantes, formalmente desocupados. A teoria NBO fornece ferramentas para analisar transferências de carga de orbitais ligantes para antiligantes, bem como as implicações energéticas associadas.

---

<sup>22</sup> Tomasi, J.; Persico, M., *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2017.

<sup>23</sup> Miertus, S.; Srocco, E.; Tomasi, J., *Chem. Phys.* **1981**, *55*, 117.

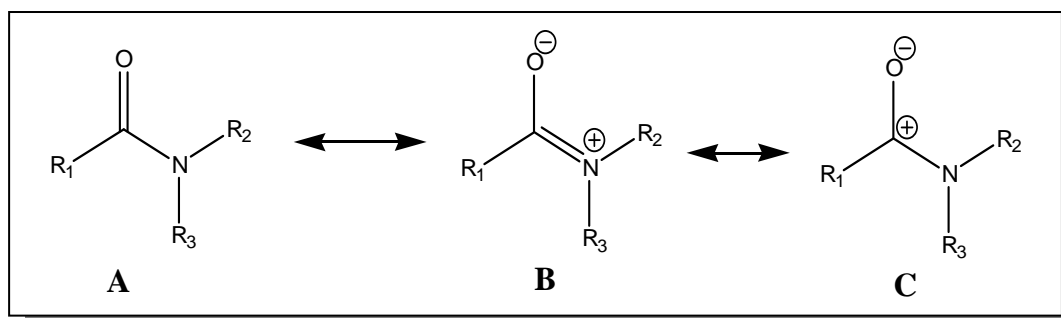
<sup>24</sup> Carpenter, J. E.; Weinhold, F. J. *Mol. Struct.* **1988**, *169*, 41.

<sup>25</sup> Reed, A. E.; Curtiss, L. A.; Weinhold, F. *Chem. Rev.*, **1988**, *88*, 899.

## 2.2 - Análise conformacional de amidas

A análise conformacional de amidas é descrita na literatura, principalmente, com a utilização de RMN de  $^1\text{H}$  ou  $^{13}\text{C}$ .

Sabe-se que as amidas apresentam uma conjugação entre o par de elétrons não ligado do nitrogênio e a carbonila resultando, assim, em estruturas de ressonância (Figura 2 **A** e **B**). Todavia, uma terceira estrutura (Figura 2 **C**) foi proposta por Wiberg *et. al.*<sup>26</sup> baseando-se na comparação de dados de densidade eletrônica de C, N, O em amidas planares e torcidas.



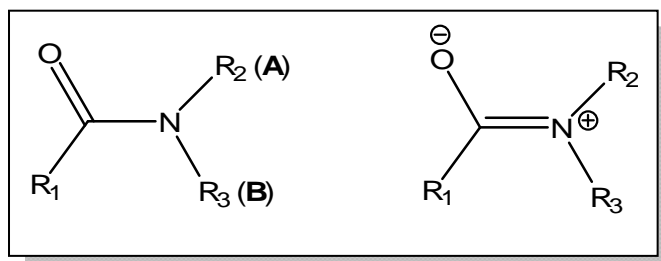
**Figura 2** – Estruturas possíveis de ressonância para a carbonila amídica.

Ciente de que as estruturas **B** e **C** contribuem preferencialmente para o híbrido de ressonância de amidas, Tormena<sup>3</sup> diz que o grupo carbonila nas amidas é mais bem descrito pela estrutura dipolar  $\text{C}^+ - \text{O}^-$ .

Estas estruturas de ressonância trazem algumas consequências como: a não equivalência magnética e geométrica dos substituintes do nitrogênio e, ainda, uma grande barreira rotacional entre a ligação  $\text{C}(\text{O}) - \text{NR}_2$ .

<sup>26</sup> Wiberg, K. B.; Breneman, C. M.; Liebman, J. F. (Eds.). *The Amide Linkage: Structural Significance in Chemistry, Biochemistry and Materials Science*. Wiley. New York. 2002.

Levando-se em conta a conseqüente não equivalência dos grupos ligados ao nitrogênio amídico, La Planche e Rogers<sup>27</sup> realizaram o estudo de Ressonância Magnética Nuclear tendo em vista o equilíbrio entre as conformações *cis/trans* em amidas *N,N*-dissubstituídas não simétricas (onde  $R_2 \neq R_3$ ) em solução (Figura 3).



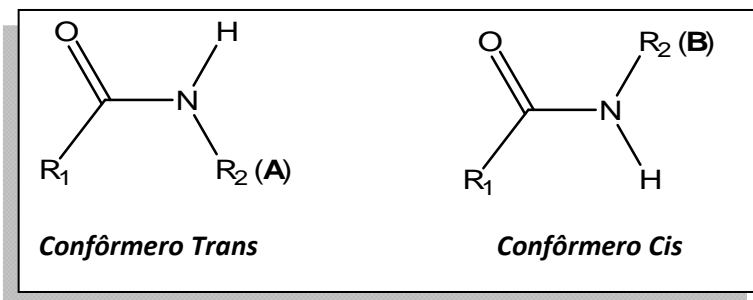
**Figura 3** – Estrutura das amidas *N, N*-dissubstituídas não simétricas estudadas por La Planche e Rogers.

Os dados revelaram a predisposição de grupos volumosos ligados ao nitrogênio preferirem ocupar a posição *cis* ao oxigênio quando  $R_1 = H$ . Já quando  $R_1$  for um grupo maior que H *e.g.* alquila, esta tendência é atenuada (Figura 4). Segundo os autores, isto se deve a um efeito estérico entre os grupos alquila (ligados ao nitrogênio amídico e ao carbono carbonílico) e, portanto, uma maior atenuação na proporção do confômero *cis* ao oxigênio. Isto é evidenciado no composto *N*-isopropil- *N*-metilacetamida<sup>28,29</sup>.

<sup>27</sup> LaPlanche, L. A.; Rogers, M. T., *J. Amer. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3728.

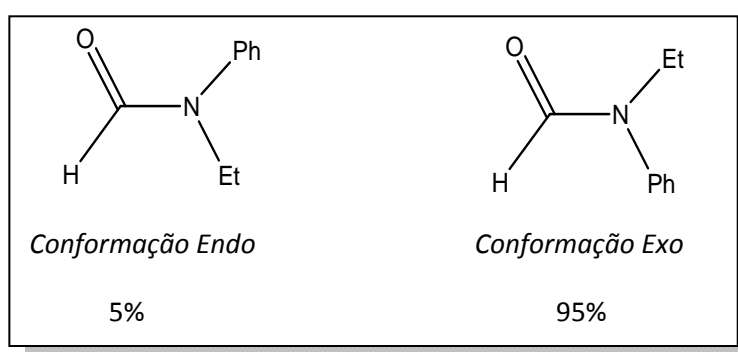
<sup>28</sup> A conformação onde o grupo isopropil se apresenta *cis* ao oxigênio carbonílico é de 58%; Stewart, W.E.; Siddall III, T. H.; *Chem. Rev.* **70** (5), 517, **1970**.

<sup>29</sup> Laurine, A., LaPlanche, L.A., Rogers, M.T., *J. Amer. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 337.



**Figura 4** – Proporções para os confômeros trans (A) e cis (B) para diversas amidas não simétricas

Todavia, o estudo realizado por Bourn<sup>30</sup> relata que a proporção isomérica da *N*-etil formanilida em solução apresenta 95% *exo* (onde o grupo fenila se apresenta *trans* ao oxigênio carbonílico) e 5% *endo* (onde o grupo fenila se apresenta *cis* ao oxigênio) (Figura 5). Isto não corrobora com os dados apresentados por La Planche e Rogers<sup>27</sup>. A explicação para tal fato é proveniente de fatores que devem ser levados em consideração para se determinar a distribuição isomérica neste caso, tais como: (a) conjugação entre o grupo fenil-amida; (b) ligação de hidrogênio intramolecular entre o hidrogênio do grupo formila e a nuvem eletrônica  $\pi$  e (c) repulsão  $\pi$ - $\pi$  entre o grupo fenila e o grupo carbonila. Tais efeitos, se presentes, podem estabilizar a forma *exo* ou *trans*<sup>28</sup>.



**Figura 5** – Confômeros obtidos da *N*-etil formanilida nas formas *exo* (95%) e *endo* (5%).

<sup>30</sup> Bourn, A. J. R.; Gillies, D. G.; Randall, E. W., *Tetrahedron*, **1966**, *22*, 1825.



Alguns trabalhos sobre análise de amidas utilizando-se a espectroscopia no infravermelho para a banda da carbonila são encontrados na literatura. Dentre eles podemos citar a análise de *N, N*-dietilacetamidas- $\alpha$ -heterossustituídas<sup>31</sup>, *N, N*-dietil- $\alpha$ -alquiltioacetamidas-4'-sustituídas<sup>32</sup>, *N,N*-dietil-2-feniltioacetamidas-4'-sustituídas<sup>6</sup> e suas formas mono- (sulfóxidos correspondentes)<sup>33</sup> e di-oxigenadas (sulfonas correspondente) variando os substituintes de atraentes a doadores de elétrons.

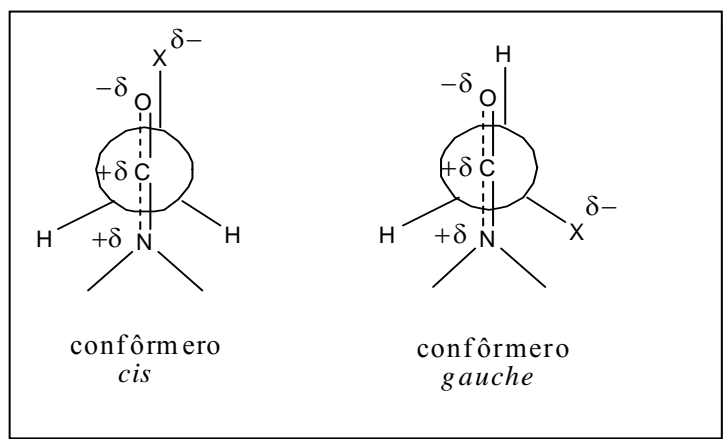
Para o caso das *N, N*-dietilcetamidas- $\alpha$ -heterossustituídas<sup>31</sup> [ $X-CH_2C(O)N(CH_2CH_3)_2$  onde  $X= H, OCH_3, N(CH_3)_2, Cl, Br, SCH_3, SCH_2CH_3, I$ ] os autores puderam observar que a banda de  $\nu_{CO}$  apresentava-se como um dubleto contendo um componente de maior frequência que fora atribuído ao conformero *cis* e outro componente de menor frequência atribuído ao conformero *gauche*. As populações relativas aos conformeros *cis/gauche* variavam com o substituinte embora, em solventes de baixa polaridade, o conformero *gauche* seja o privilegiado populacionalmente e em solventes de alta polaridade o conformero preponderante é o *cis*. Isto é decorrente, segundo os autores, da interação orbitalar  $\pi^*_{CO} / \sigma_{C-X}$  (efeito hiperconjugativo), na conformação menos polar, a *gauche*, que a torna muito estável. Já na conformação mais polar, *cis*, há um Efeito de Campo Repulsivo que a instabiliza mais intensamente ou não dependendo do substituinte  $\alpha-X$  (por exemplo, dependendo do volume do substituinte e/ou a polaridade da ligação C-X) (Figura 6).

---

<sup>31</sup> Martins, M. A. P., Rittner, R., Olivato, P. R.; *Spectroscopy Letters*, **1981**, 14(7), 505.

<sup>32</sup> Oike, F; *Tese de Doutorado*, Universidade de São Paulo, Instituto de Química, **1992**.

<sup>33</sup> Olivato, P. R., Vinhato, E., Rodrigues, A., Zukerman-Schpector, J., Rittner, R., Dal Colle, M.; *J. Mol. Struct.* **2007**, 827, 25.



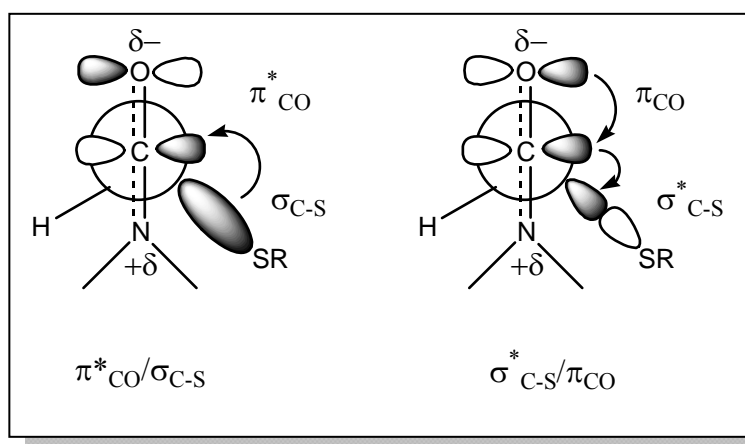
**Figura 6** – Conformações descritas para as *N, N*-dietilacetamidas- $\alpha$ -heterossustituídas.

No trabalho realizado por Oike<sup>32</sup> em *N, N*-dietilacetamidas- $\alpha$ -alquíltio substituídas e seus respectivos sulfóxidos e sulfonas [EtS(O)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>C(O)N(Et)<sub>2</sub> sendo n=0, 1 e 2 respectivamente] o autor, utilizando dados de  $\nu_{CO}$  e cálculos de Mecânica Molecular, observou a presença de quatro confôrmeros para os sulfetos, seis confôrmeros para os sulfóxidos e quatro confôrmeros para as sulfonas.

O autor descreve que os dados de deslocamento de frequência no IV ( $\Delta\nu_{CO}$ ) para as citadas amidas em relação à amida de referência [CH<sub>3</sub>C(O)N(Et)<sub>2</sub>] são sempre negativos, ou seja, a frequência do composto é sempre menor que a da amida de referência. Decorrente deste fato pôde-se determinar, através efeito do substituinte na banda de  $\nu_{CO}$ , que a amplitude deste deslocamento na banda de  $\nu_{CO}$  seguia a ordem SOR (sulfóxido)  $\approx$  SR (sulfeto) > SO<sub>2</sub>R (sulfona). Utilizando os dados acima e sabendo que para os sulfetos os quatro confôrmeros são *gauche*, os autores concluíram que a interação hiperconjugativa  $\pi^*_{CO} / \sigma_{C-X}$  é mais importante do que a interação  $\sigma^*_{C-X} / \pi_{CO}$  (Figura 7).

Os dados de UV para a série corroboraram com as conclusões acima, pois foi observado um efeito batocrômico na banda  $n \rightarrow \pi^*$  em relação à amida de referência (não substituída) em *n*-hexano e metanol. Estes dados indicaram a estabilização do orbital  $\pi^*_{CO}$  por hiperconjugação com o orbital  $\sigma_{C-S}$  originando, assim, uma diminuição na energia de transição  $n \rightarrow \pi^*$ .

Já no caso dos sulfóxidos, ocorre o inverso sendo, então, a interação mais importante a  $\sigma^*_{C-X} / \pi_{CO}$  do que a  $\pi^*_{CO} / \sigma_{C-X}$ . Contudo, a somatória das duas interações deve ser da mesma ordem decorrente do fato de que a diminuição da frequência de  $\nu_{CO}$  ( $\Delta\nu_{CO}$ ) dos sulfóxidos é da mesma ordem em comparação aos sulfetos correspondentes.



**Figura 7** – Interações estabilizantes para os confôrmeros gauche derivados da *N, N*-dietilacetamidas- $\alpha$ -alquiltio substituída.

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

Os dados de RMN  $^{13}C$  concordam com os dados de IV, pois o deslocamento químico para o carbono carbonílico nas três séries estudadas apresenta, em relação ao

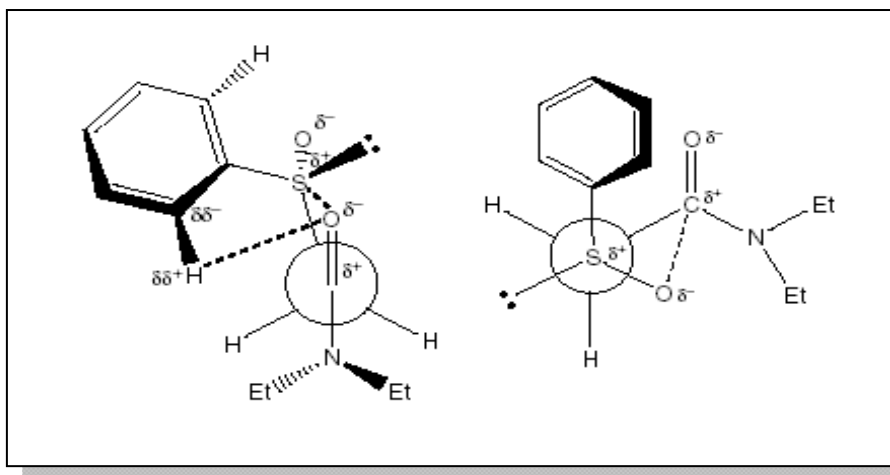
composto de referência, um efeito e blindagem seguindo-se a ordem  $SO_2R > SOR > SR$ .

Os autores atribuíram esse resultado ao efeito indutivo do grupo relacionado (sulfona, sulfóxido e sulfeto).

Outro trabalho realizado por Olivato et al<sup>33</sup> trata de *N,N*-dietil- $\alpha$ -fenilssulfonilacetamidas *para*-substituídos por grupos atraentes e doadores de elétrons [Y-PhS(O)CH<sub>2</sub>C(O)N(Et)<sub>2</sub>, Y= OMe, Me, H, Cl, Br e NO<sub>2</sub>] em solventes de polaridade crescente. Nele os autores observaram independente do solvente uma única banda. Os dados de cálculo HF/6-31G\*\* indicaram a presença de quatro confôrmeros: dois *cis* (a diferenciação dos confôrmeros *cis* é que uma delas apresenta as metilas do grupo *N,N*-dietilcarboxamido *anti* e outro em *sin*) e dois *gauche* (novamente a diferenciação está na orientação das metilas em *sin* e *anti*) sendo este o mais estável.

Segundo os autores, o confôrmero *cis* tem maior estabilidade por apresentar uma interação Coulômbica e de transferência de carga  $O^{\delta-}_{SO} \cdots C^{\delta+}_{CO}$  e uma interação eletrostática entre  $O^{\delta-}_{CO} \cdots H^{\delta+}_{orto-Ph}$ . Já a conformação *gauche* apresenta uma fraca interação entre  $O^{\delta-}_{SO} \cdots C^{\delta+}_{CO}$  (Figura 8).

A presença de uma única banda simétrica de  $\nu_{CO}$  corresponde ao par de confôrmeros *cis* sendo estes os mais polares e mais estáveis.



**Figura 8** – Interações presentes nas conformações *cis* e *gauche* para os derivados *N, N*-dietil- $\alpha$ -fenilssulfonilacetamidas *para*-substituídas

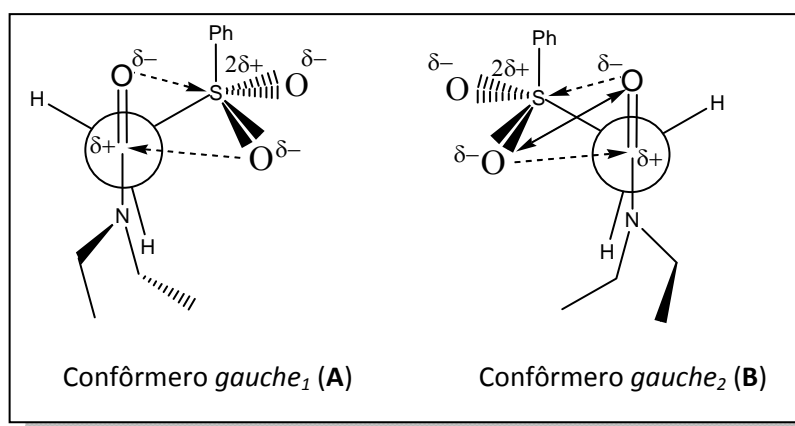
Os autores descrevem que os compostos da série apresentam um abaixamento de frequência em relação ao composto de referência *N, N*-dietilacetamida, de  $11\text{cm}^{-1}$ . Isto corrobora com a proposição de que para os confôrmeros *cis* há uma interação Coulômbica e de transferência de carga  $\text{O}^{\delta-}_{\text{SO}}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

Por fim, a análise conformacional de *N, N*-dietil- $\alpha$ -fenilssulfonilacetamidas *para*-substituídas<sup>34</sup> no IV indicou, após o tratamento computacional de deconvolução da banda de  $\nu_{\text{CO}}$ , um dubleto em solventes de baixa polaridade, sendo o componente de menor frequência o de maior intensidade e, em solventes de maior polaridade, a mesma apresentava-se com uma única banda referente ao componente de maior frequência. Os dados de cálculo HF/6-31G\*\* para a *N, N*-dietil- $\alpha$ -fenilssulfonilacetamida revelaram a existência de quatro confôrmeros *gauche*: dois confôrmeros referentes à *gauche*<sub>1</sub>, referente ao ângulo  $\text{O}_{\text{CO}}-\text{C}_{\text{CO}}-\text{C}-\text{S}_{\text{SO}_2}$  com valores positivos de *ca.*  $81^\circ$ , um *sin* e outro *anti* (um referente às metilas do

<sup>34</sup> Vinhato, E.; Olivato, P. R., Rodrigues, A.; Zukerman-Schpector, J., Dal Colle, M.; *J. Mol. Struct.* **2011**, 1002, 97-106.

grupo *N*-etilamido em *anti* e outro em *sin*) e dois *gauche*<sub>2</sub>, referentes ao ângulo O<sub>CO</sub>-C<sub>CO</sub>-C-S<sub>SO<sub>2</sub></sub> com valores negativos de *ca.* -65° um *sin* e outro *anti* (um referente às metilas do grupo *N*, *N*-dietilcarboxamido em *anti* e outro em *sin*). Os dados de cálculos revelaram que os confômeros *gauche*<sub>1</sub> (*sin* e *anti*) apresentavam um momento de dipolo  $\mu = 2,8D$  e os dois confômeros *gauche*<sub>2</sub> um momento de dipolo  $\mu = 3,7D$ .

Os autores concluíram, utilizando os dados de IV e momento de dipolo, que o componente de maior frequência correspondia aos confômeros *gauche*<sub>2</sub> e ao componente de menor frequência aos confômeros *gauche*<sub>1</sub>. Os dados de distância interatômicas para o confômero *gauche*<sub>1</sub> indicam uma intensa interação orbitalar de transferência de carga O<sup>δ-</sup><sub>SO<sub>2</sub></sub> ..... C<sup>δ+</sup><sub>CO</sub> e uma pequena interação Coulômbica entre O<sup>δ-</sup><sub>SO<sub>2</sub></sub> ..... C<sup>δ+</sup><sub>CO</sub>. Já o confômero *gauche*<sub>2</sub> apresenta também intensa interação orbitalar de transferência de carga O<sup>δ-</sup><sub>SO<sub>2</sub></sub> ..... C<sup>δ+</sup><sub>CO</sub> e uma interação Coulômbica entre O<sup>δ-</sup><sub>SO<sub>2</sub></sub> ..... C<sup>δ+</sup><sub>CO</sub>. Contudo, esta interação confere ao confômero uma proximidade entre os oxigênios carbonílico e sulfonílico, apresentando este confômero um Efeito de Campo Repulsivo O<sup>δ-</sup><sub>CO</sub> ..... O<sup>δ-</sup><sub>SO<sub>2</sub></sub> (Figura 9). Isto corrobora os dados de  $\nu_{CO}$ , pois, este efeito aumenta a frequência da carbonila como citado anteriormente. Este fato foi ainda comprovado com o cálculo de  $\Delta\nu_{CO}$  onde o deslocamento de frequência para o confômero *gauche*<sub>1</sub> é sempre discretamente negativo em relação à *N*, *N*-dietilacetamida (amida de referência) e para o confômero *gauche*<sub>2</sub> sempre positivo relativo à mesma amida de referência. Estes dados reforçam, assim, a proposta de um efeito de transferência de carga O<sup>δ-</sup><sub>SO<sub>2</sub></sub> ..... C<sup>δ+</sup><sub>CO</sub> no confômero *gauche*<sub>1</sub> o qual diminui a ordem de ligação da carbonila e para de um Efeito de Campo Repulsivo para o confômero *gauche*<sub>2</sub> que aumenta a ordem de ligação da carbonila.

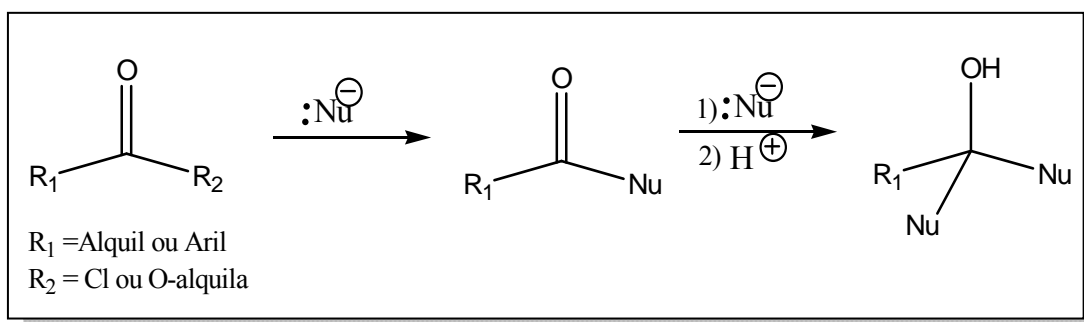


**Figura 9** – Projeções de Newman das conformações *gauche*<sub>1</sub> (A) e *gauche*<sub>2</sub> (B)

A preferência conformacional e as interações orbitales das *N, N*-dimetilacetamidas 2-substituídas (F, Cl, Br e I) foi analisada por Tormena<sup>22</sup> através de infravermelho (diversos solventes) e cálculos teóricos (B3LYP), juntamente com análise de NBO. Os autores verificaram que a conformação *gauche* da 2-flúor-*N, N*-dimetilacetamida é a mais estável no gás e em solvente apolar, porém a conformação *cis* predomina em solvente polar. Para os demais compostos da série a preferência pela conformação *gauche* foi observada no gás e nos demais solventes, entretanto, a 2-bromo-*N, N*-dimetilacetamida apresentou maior preferência pela conformação *gauche* que a 2-iodo-*N, N*-dietilacetamida, resultado que não era concordante com as interações orbitales  $\sigma_{C-X}/\pi^*_{CO}$  e  $n_X/\pi^*_{CO}$  que geralmente estabilizam a conformação *gauche*. A análise dos dados de NBO esclareceu as observações experimentais, indicando a ocorrência da interação  $\pi^*_{CO}/\sigma^*_{C-X}$  que era *ca.* 17 kcal/mol maior para a 2-bromo-*N, N*-dimetilacetamida em relação à do Iodo derivado.

### 2.3 - Utilização sintética das amidas de Weinreb

As *N*-metóxi-*N*-metilamidas são denominadas amidas de Weinreb devido a sua primeira utilização sintética por Steven M. Weinreb e Steven Nahn<sup>35</sup> em síntese de cetonas e aldeídos. Até então a síntese destes compostos apresentava rendimentos não satisfatórios e subprodutos isto porque a rota sintética adotada quase sempre utilizava derivados de ácidos carboxílicos como cloretos de ácidos e ésteres. Todavia, a primeira adição do nucleófilo à carbonila processava-se muito bem e o produto cetônico era obtido. Contudo, este sofria uma segunda adição levando a um álcool terciário<sup>36</sup> (Figura 10).



**Figura 10** – Reação de nucleófilos à carbonila de derivados de ácidos carboxílicos - dupla adição.

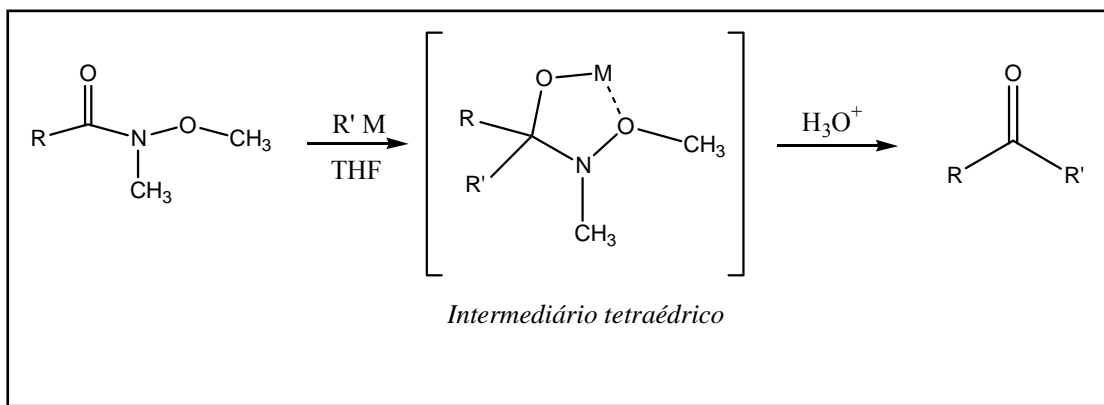
Soluções variadas foram propostas para este problema, mas, as mesmas sempre requeriam um cuidadoso controle, por exemplo, de temperatura e da quantidade do nucleófilo. Mesmo com todos estes esforços, estas reações nem sempre apresentavam um alto rendimento do produto cetônico.

<sup>35</sup> Nahn, S., Weinreb, S. M.; *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, (39), 3815.

<sup>36</sup> Allinger, N. L., et al, *Química Orgânica*, 2ª Ed., LTC-Livros Técnicos e Científicos Editora S.A. **1976**, pg 487.



Contudo, em 1981, Weinreb e Nahn<sup>35</sup> reportaram a utilização das *N*-metóxi-*N*-metilamidas na síntese de cetonas e aldeídos, que eram obtidos em altos rendimentos. Os autores atribuíram o fato a um intermediário tetraédrico resultante da adição do nucleófilo à carbonila e a complexação do metal com o oxigênio do grupo *N*-metóxiâmido (Figura 11).



**Figura 11** – Reação de adição à carbonila das amidas de Weinreb

Várias utilizações sintéticas para as amidas de Weinreb foram propostas e, dentre algumas, podemos citar a síntese de amino-cetonas<sup>37</sup>, cetonas<sup>38</sup>, cetonas assimétricas<sup>39</sup>,  $\alpha$ -ceto-amidas<sup>40</sup> e reações de Wittig<sup>41</sup>.

O estudo comparativo entre *N,N*-dimetilacetamidas e *N*-metóxi-*N*-metilacetamidas através do cálculo *ab initio* HF/6-31 G(d, p), indicou um aumento da energia de ionização dos orbitais  $n_N$ ,  $n_{O(CO)}$  e  $\pi_{(CO)}$  de 0,6 a 0,3 eV indo-se da *N,N*-dimetilacetamida à *N*-metóxi-*N*-metil acetamida (Estruturas **a** e **b**, respectivamente, Esquema 1). Esta tendência é acompanhada de um significativo

<sup>37</sup> Reetz, M.T., Drewes, M. W., Lennick, K., Holdgrün, X, Schmitz, A., *Tetrahedron Assim.*, **1990**, *1*, 375.

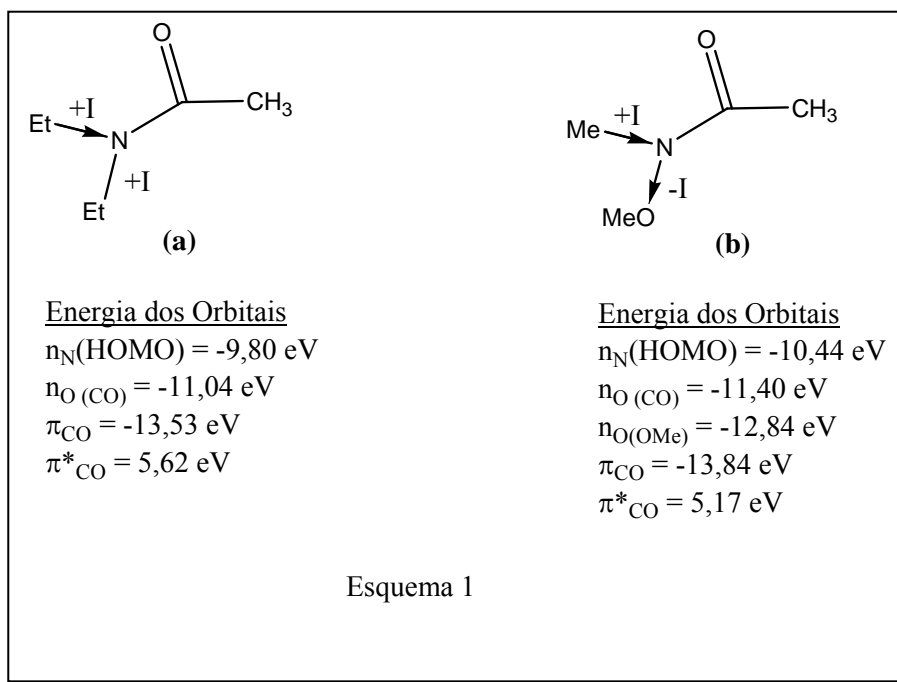
<sup>38</sup> Turner J. A., Jacks, W. S., *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 4229.

<sup>39</sup> Whipple W. L., Reich, H. J., *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 291.

<sup>40</sup> Sibi, M. P., Marvin, M., Sharma, R., *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 5016.

<sup>41</sup> Murphy J.A., Commeureuc A. G. J., Snaddon, T. N., McGuire, T.M., Khan, T. A., Hisler, K., Dewis, M. L., Carling, R., *Org. Lett.*, **2005**, *7(7)*, 1427.

aumento da afinidade eletrônica do orbital antiligante  $\pi^*_{(CO)}$  de *ca.* 0,5 eV indo-se da *N,N*-dimetilamida à *N*-metóxi-*N*-metilamida .



**Esquema 1** – Comparação dos orbitais obtidos no HF/6-31G(d, p) para a *N,N*-dietilacetamida e *N*-metóxi-*N*-metilacetamida

O comportamento acima decorre do fato do grupo do Efeito indutivo (+I) do grupo Me ser ( $\sigma_1 = -0,05$ ), em valor absoluto e que aumenta significativamente no caso do grupo OMe cujo valor do Efeito indutivo (-I) é de ( $\sigma_1 = 0,27$ ). Portanto, têm-se um aumento de *ca.* 0,32 unidades de  $\sigma_1$ , indo-se da *N,N*-dimetilamida à *N*-metóxi-*N*-metilamida, originando genericamente tanto um aumento da energia de ionização dos orbitais ocupados de baixa energia como um aumento da afinidade eletrônica dos orbitais anti-ligantes (vide Esquema 1).

Assim sendo esperar-se-ia que nas *N*-metóxi-*N*-metilamidas  $\alpha$ -heterossubstituídas ocorresse interações orbitales (hiperconjugativas)  $\sigma_{C-Y} \rightarrow \pi^*_{(CO)}$  e  $n_Y \rightarrow \pi^*_{(CO)}$  mais fortes em relação às *N,N*-dimetilacetamidas correspondentes previamente estudadas, uma vez que a interação conjugativa

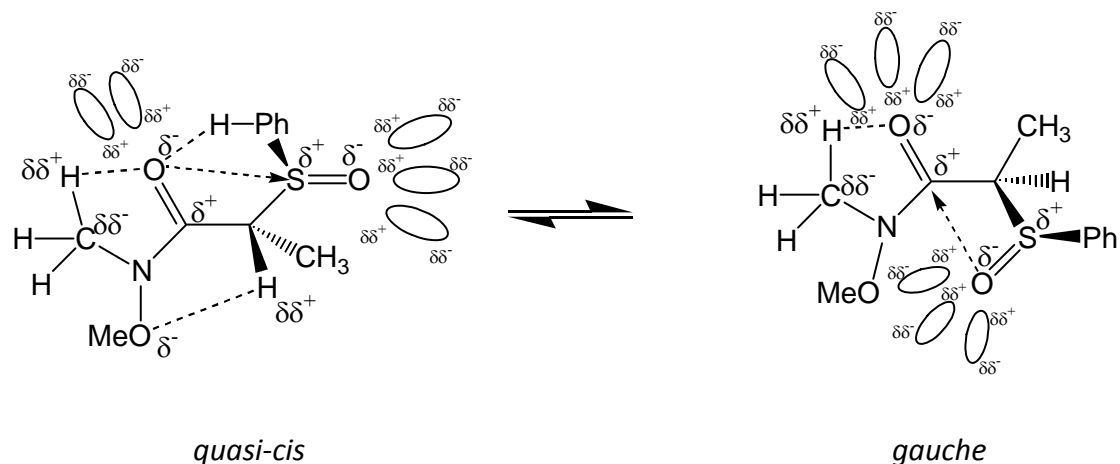
$n_N \rightarrow \pi^*_{(CO)}$  deverá ser dificultada pela maior separação dos níveis de energia dos orbitais relevantes nas *N*-metóxi-*N*-metilamidas em comparação à separação dos mesmos Níveis de energia dos mesmos orbitais nas *N,N*-dimetilacetamidas correspondentes.

Neste contexto Olivato *et. al.*, estudaram recentemente as *N*-metóxi-*N*-metil-propanamidas 2-fenilsulfinil-<sup>4</sup>, 2-feniltio-<sup>5</sup>, e 2-fenilsulfonyl-<sup>34</sup> 4'-substituídas.

Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H das 2-fenilsulfinil-*N*-metóxi-*N*-metil-propanamidas-4'-substituídas<sup>39</sup> (sendo o substituinte em *para*: OMe (**1**), Me (**2**), H (**3**), Cl (**4**), NO<sub>2</sub> (**5**), em CDCl<sub>3</sub>, conjuntamente com a análise de difração de Raio-X do *para*-nitro derivado (**5**), mostrou a existência da mistura racêmica de dois diastereômeros [*C<sub>R</sub>S<sub>S</sub>/C<sub>S</sub>S<sub>R</sub>* (*diast<sub>1</sub>*) e *C<sub>R</sub>S<sub>R</sub>/C<sub>S</sub>S<sub>S</sub>* (*diast<sub>2</sub>*)] em uma proporção de 7:3 respectivamente.

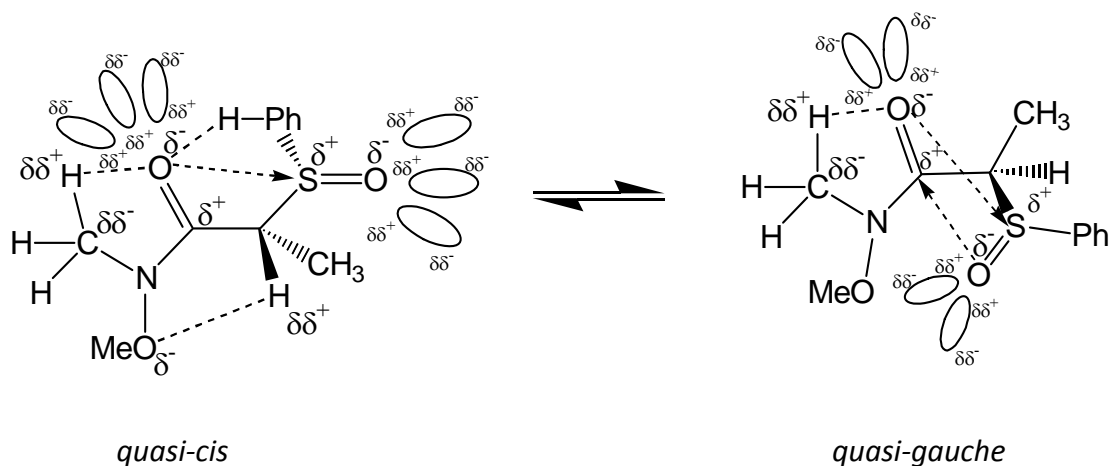
A análise da banda de estiramento da carbonila ( $\nu_{CO}$ ), dos derivados (**1-5**), no IV, em solventes de polaridade crescente, conjuntamente com os cálculos de orbitais moleculares HF e B3LYP do *p*-hidrogênio derivado (**3**), indicou para o *diast<sub>1</sub>* a existência de um equilíbrio entre os dois confôrmeros mais polares: *quasi-cis* (*q-c<sub>1</sub>* e *q-c<sub>2</sub>*) e um confôrmero *gauche* (*g*), sendo os confôrmeros *quasi-cis* os mais estáveis (componente de menor frequência de  $\nu_{CO}$ ), devido à ocorrência nos mesmos de uma interação de transferência de carga  $O^{\delta-}_{(CO)} \rightarrow S^{\delta+}_{(SO)}$  que por sua vez é mais forte do que a interação eletrostática  $O^{\delta-}_{(SO)}/C^{\delta+}_{(CO)}$  que estabiliza o confôrmero *gauche* (componente de maior frequência de  $\nu_{CO}$ ) (Esquema 2). Contrariamente ao que seria esperado, a população do confôrmero *gauche* menos polar, aumenta em relação à população dos confôrmeros *quasi-cis*, conforme a polaridade do solvente aumenta. Este comportamento está de acordo com a maior solvatação do grupo carbonila do

confômero *gauche*, enquanto que a solvatação do grupo sulfinila ocorre praticamente na mesma extensão para os dois confôrmeros (Esquema 2).



**Esquema 2** – Efeito de solvatação diferencial dos confôrmeros *quasi-cis* ( $q-c_1$  e  $q-c_2$ ) e *gauche* ( $g$ ).

O  $diast_2$  existe no estado gasoso como sendo um equilíbrio entre o confôrmero *quasi-gauche* ( $q-g$ ) (componente de maior frequência de  $\nu_{CO}$ ) e o confôrmero *quasi-cis* ( $q-c$ ) (componente de menor frequência de  $\nu_{CO}$ ), sendo ambos de mesma polaridade. Onde o primeiro confôrmero *quasi-gauche* é o mais estável devido ao sinergismo das interações eletrostáticas e de transferência de carga:  $O^{\delta-}_{(CO)} \rightarrow S^{\delta+}_{(SO)}$  e  $O^{\delta-}_{(SO)}/C^{\delta+}_{(CO)}$  (Esquema 3). Estas interações cruzadas aproximam os átomos relevantes que por sua vez dificultam a solvatação dos grupos carbonílicos e sulfinílicos do confôrmero *quasi-gauche* em relação aos mesmos grupos do confôrmero *quasi-cis* (Esquema 3).



**Esquema 3** – Efeito de solvatação diferencial dos confôrmeros *quasi-cis* (*q-c*) e *quasi-gauche* (*q-g*).

Adicionalmente, ambos os confôrmeros *q-c* e *g* do *diast*<sub>1</sub> e ambos os confôrmeros *q-c* e *q-g* do *diast*<sub>2</sub> são estabilizados praticamente na mesma extensão através de várias ligações de hidrogênio intramoleculares:  $O^{\delta-}_{[CO, SO]} \dots H^{\delta+}_{[CH, CH_3, o-Ph]}$ .

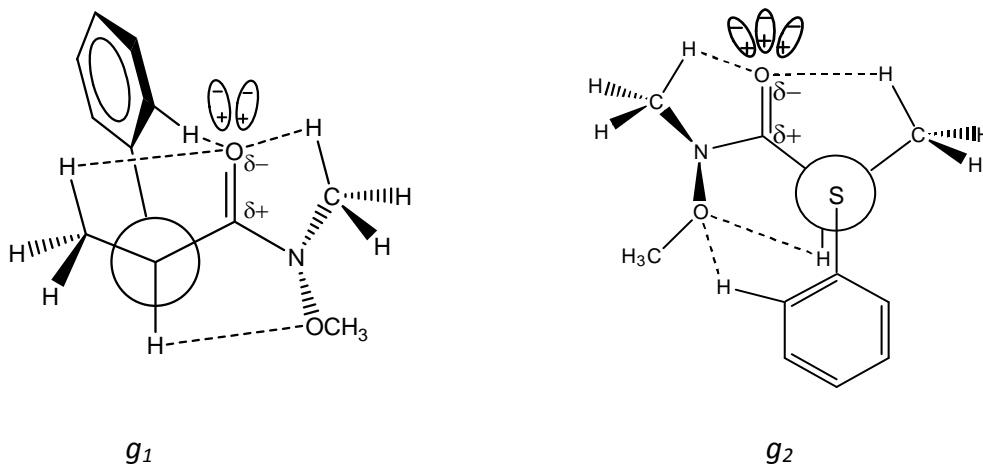
A preferência conformacional das 2-feniltio-*N*-metóxi-*N*-metil-propanamidas-4'-substituídas<sup>40</sup> (sendo o substituinte em *para*: OMe (**1**), Me (**2**), H (**3**), Cl (**4**), NO<sub>2</sub> (**5**)) foi determinada através da análise da banda da carbonila ( $\nu_{CO}$ ) no IV e por cálculos B3LYP/cc-pVDZ do *para*-hidrogênio derivado (**3**) conjuntamente com a análise de NBO (Orbitais Naturais de Ligação). Os cálculos teóricos indicaram a presença de dois confôrmeros *gauche* ( $g_1$  e  $g_2$ ), sendo o primeiro o mais estável e o menos polar. Ambas as conformações  $g_1$  e  $g_2$  apresentam praticamente a mesma geometria do fragmento MeCH-C(O)-N(Me)-OMe, porém diferem significativamente nos ângulos torcionais do fragmento C(O)-C-S-Ph. As frequências calculadas da carbonila dos confôrmeros  $g_1$  (1680 cm<sup>-1</sup>) e  $g_2$  (1694 cm<sup>-1</sup>) de (**3**) correspondem, respectivamente, aos componentes de menor e maior frequência dos componentes do duplete da carbonila em solventes polares (CHCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e CH<sub>3</sub>CN). No entanto uma única frequência de  $\nu_{CO}$  é observada em solução de solventes não polares (n-C<sub>6</sub>H<sub>14</sub> e CCl<sub>4</sub>).

A análise de NBO permitiu concluir que a soma do efeito hiperconjugativo  $\sigma_{C-S} \rightarrow \pi^*_{CO}$ , (interação mais forte) e do  $\pi_{CO} \rightarrow \sigma^*_{C-S}$ , (interação mais fraca), contribuem para a estabilização dos dois confômeros ( $g_1$  e  $g_2$ ) na mesma extensão. No entanto a inesperada interação forte  $\pi^*_{CO} \rightarrow \sigma^*_{C-S}$ , que envolve dois orbitais antiligantes, estabiliza o confômero  $g_1$  em maior extensão do que o confômero  $g_2$ . Adicionalmente, duas interações que envolvem dois orbitais isolados do enxofre [ $n_S \rightarrow \pi^*_{CO}$  (fraca) e  $n_S \rightarrow \pi^*_{Ph}$  (forte)] estabiliza mais o confômero  $g_1$  em relação ao confômero  $g_2$ .

A geometria do confômero  $g_1$  permite um contato curto significativo entre  $O_{[CO]} \dots H_{[o-Ph]}$ , o que leva à sua estabilização através da ligação de hidrogênio  $LP_{O_2} \rightarrow \sigma^*_{C8-H11}$ , juntamente com a forte ligação de hidrogênio  $O^{\delta-}_{[CO]} \dots H^{\delta+}_{[o-Ph]}$ .

Por outro lado, a geometria de  $g_2$  origina um discreto contato curto  $O_{[OMe]} \dots H_{[o-Ph]}$  que conduz à sua estabilização através da ligação de hidrogênio  $LP_{O_2} \rightarrow \sigma^*_{C9-H13}$ , juntamente com a fraca interação eletrostática de  $O^{\delta-}_{[OMe]} \dots H^{\delta+}_{[o'-Ph]}$ .

Quanto ao derivado 4'-nitro, o hidrogênio do *o*-fenil torna-se mais ácido, o que leva a uma forte interação de  $O^{\delta-}_{[CO]} \dots H^{\delta+}_{[o-Ph]}$  e assim origina uma estabilização mais forte do confômero  $g_1$  em toda a série. Assim, a diferença do somatório de todas as energias de interação que estabilizam ambos os confômeros indica que o confômero  $g_1$  é mais estável que o confômero  $g_2$  (Esquema 4).



**Esquema 4** – Ilustração da estabilização dos confôrmeros  $g_1$  e  $g_2$  mostrando as principais ligações de hidrogênio que estabilizam cada conformação e a consequente solvatação diferencial dos mesmos.

As conformações preferenciais de algumas 2-fenilsulfonyl-*N*-metóxi-*N*-metilpropanamidas -4'-substituídas<sup>41</sup> (onde o substituinte 4': OMe (**1**), Me (**2**), H (**3**), Cl (**4**), NO<sub>2</sub> (**5**)) foram determinadas através da vibração de estiramento da carbonila ( $\nu_{CO}$ ) no IV (**1-5**), cálculos *ab initio* HF/6-31G(d,p) e difração de raio-X de (**3**).

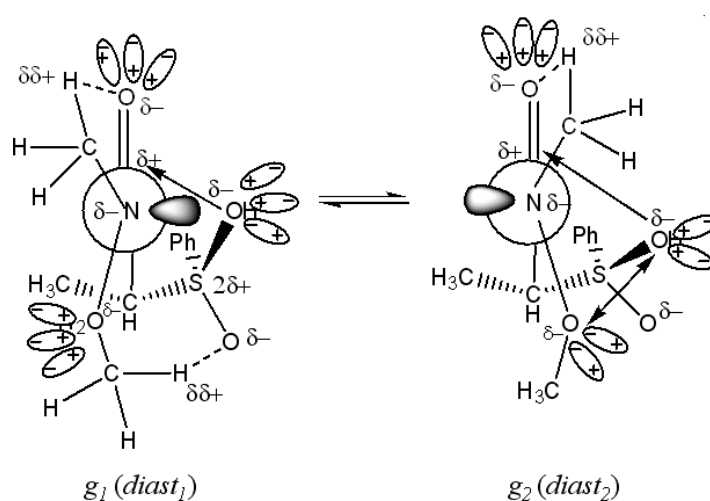
Os dados teóricos indicaram a existência de dois confôrmeros *gauche* ( $g_1$  e  $g_2$ ), sendo o primeiro o mais estável e menos polar.

A geometria dos confôrmeros  $g_1$  e  $g_2$  apresentaram praticamente quase os mesmos ângulos diedros do fragmento 2-fenilssulfonylpropanoil de (**3**). Devido à inversão piramidal do nitrogênio amídico, o fragmento *N*-metóxi-*N*-metil-carbonil apresentou duas configurações opostas, ou seja, N(R) ou N(S) para  $g_1$  e N(S) ou N(R) para  $g_2$ .

Assim,  $g_1$  e  $g_2$  correspondem a dois pares enantioméricos de diastereômeros ( $diast_1$  e  $diast_2$ ), cujas configurações relativas são [C(3)RNR/C(3)SNS] e [C(3)RNS/C(3)SNR], respectivamente. As frequências calculadas de  $\nu_{CO}$  calculadas para

$g_1$  ( $diast_1$ ) e  $g_2$  ( $diast_2$ ) de **(3)** estão de acordo com os valores experimentais correspondentes.

Conforme a polaridade do solvente aumenta, observa-se uma diminuição ou um desaparecimento da intensidade da banda do componente de maior frequência do duplete que corresponde ao confômero  $g_2$ . Nos solventes mais polares ( $CH_3CN$ ) há um completo desaparecimento do referido componente (confômero).



**Esquema 5** – Ilustração da estabilização dos confômeros  $g_1$  e  $g_2$  mostrando as principais interações que estabilizam cada conformação e a consequente solvatação diferencial dos mesmos.

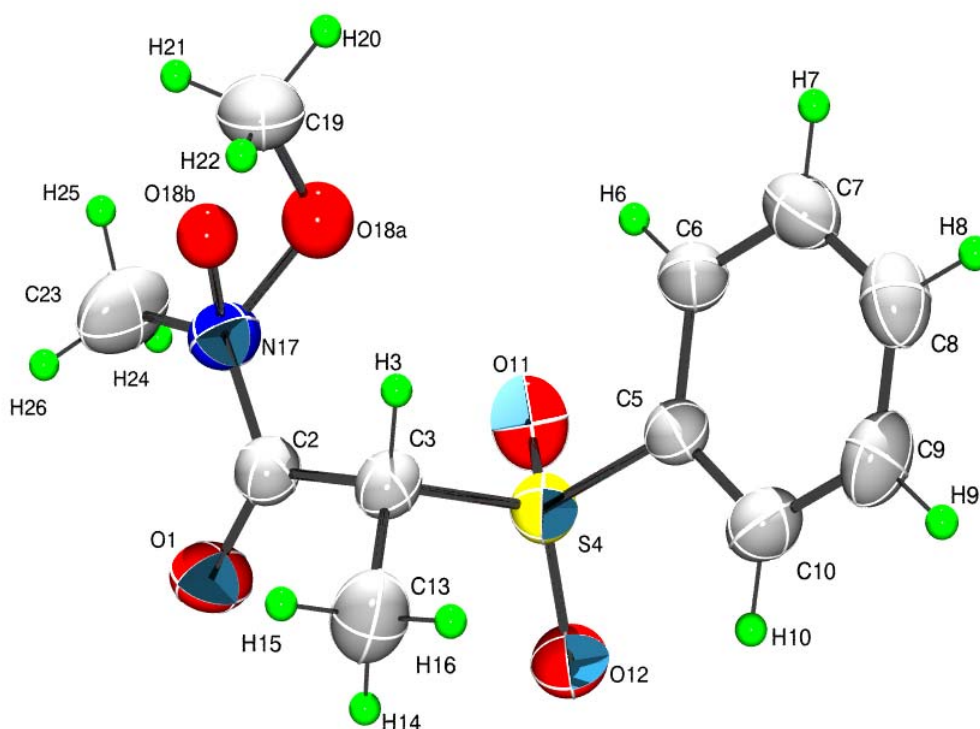
A análise de NBO mostra que a interação orbitalar mais importante de **(3)** é a  $n_N \rightarrow \pi^*_{CO}$ , interação conjugativa [ $O=C=N \leftrightarrow \overset{-}{O}-C=N^+$ ], que apresenta uma energia de deslocalização maior para o confômero  $g_1$  em relação ao confômero  $g_2$ . Além da interação  $n_N \rightarrow \pi^*_{CO}$  as seguintes interações orbitales também estabilizam o confômero  $g_1$  em maior extensão do que o  $g_2$ :  $LP_{O(SO_2)} \rightarrow \sigma^*_{C-H(OMe)}$ ,  $LP_{O(CO)} \rightarrow \sigma^*_{C-H(NMe)}$ ,  $\pi^*_{C=O} \rightarrow \sigma^*_{C-S}$ , enquanto que as seguintes interações orbitales estabilizam o confômero  $g_2$  em extensão maior do que o confômero  $g_1$ :  $LP_{O(SO_2)} \rightarrow \sigma^*_{C_3-S_4}$ ,  $LP_{O(SO_2)} \rightarrow \sigma^*_{S-C}$ ,  $\sigma_{C-S} \rightarrow \pi^*_{C=O}$ ,  $\pi_{C=O} \rightarrow \sigma^*_{C-S}$ . O somatório das interações orbitales que



estabilizam ambas as conformações indica que o confômero  $g_1$  é mais estável do que o confômero  $g_2$  em  $10,7 \text{ kcal.mol}^{-1}$ , resultados estes que estão de acordo com os dados experimentais.

O efeito anormal do solvente observados nas intensidades relativas dos componentes do dubleto de ( $\nu_{CO}$ ), pode ser explicada pela proximidade entre o oxigênio sulfonílico e o oxigênio metoxílico do confômero  $g_2$  ( $diast_2$ ), o que dificulta a solvatação desses átomos em relação aos mesmos átomos do confômero  $g_1$  ( $diast_1$ ) (Esquema 5).

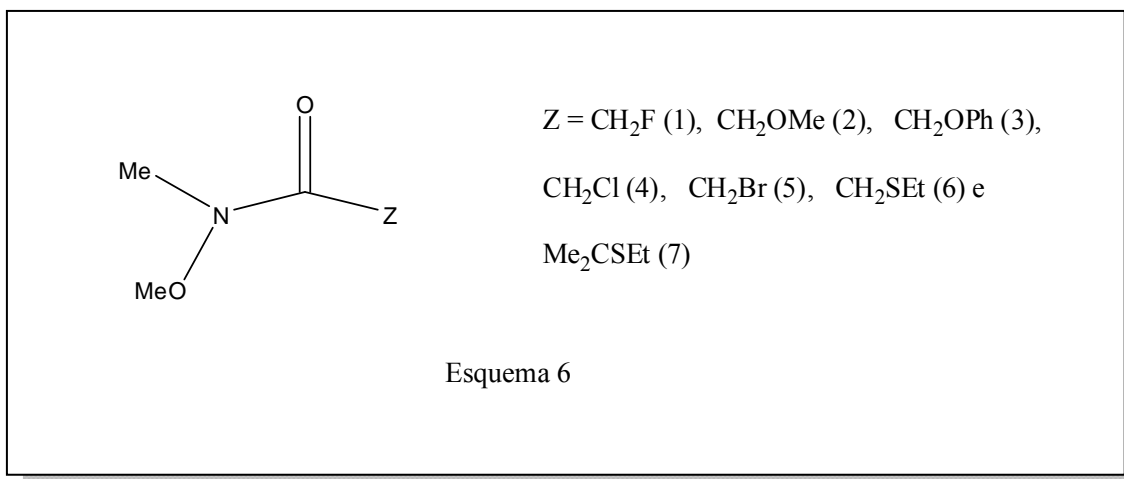
A análise de difração de Raio-X de monocristal de **(3)** mostra a existência de dois confômeros  $g_{2a}$  e  $g_{1b}$  dos diatereômeros  $diast_{2a}$  e  $diast_{1b}$ , cujas configurações absolutas são  $[C(3)_R N_S]$  e  $[C(3)_R N_R]$ , respectivamente. No cristal a conformação mais polar  $g_{2a}$  é a mais estável (91%) e a conformação menos polar  $g_{1b}$  é a menos abundante (9%). Portanto, pode-se concluir que a maior estabilização do confômero  $g_{2a}$  em relação ao confômero  $g_{1b}$  no monocristal pode ser associada a um maior ganho de energia que deriva do acoplamento dos momentos dipolares no confômero mais polar  $g_{2a}$ . Adicionalmente as moléculas estão ligadas intermolecularmente no cristal através de uma série de interações eletrostática e ligações de hidrogênio C-H...O.



**Figura 12** - Estrutura de monocristal de difração de Raio-X mostrando as conformações sobrepostas de  $g_{2a}$  (O18a; 91%) e  $g_{1b}$  (O18b; 9%) dos diastereômeros  $[C(3)_{RNS}]$  e  $[C(3)_{RN_R}]$ , do *para*-hidrogenado derivado (**3**).

Da relevância sintética e mecanística das *N*-metóxi-*N*-metilamidas como agentes acilantes, achamos de interesse na presente Tese efetuar o estudo conformacional e das interações eletrônicas das *N*-metóxi-*N*-metilacetamidas  $\alpha$ -heterossustituídas contendo em *alfa*- elementos representativos da 1ª à 4ª filhas da Tabela Periódica (Esquema 6), através do estudo da banda da carbonila na transição fundamental e no 1º harmônico, em tetracloreto de carbono, e em solventes de polaridade crescente ( $CHCl_3$ ,  $CH_2Cl_2$ ,  $CH_3CN$ , na transição fundamental, apoiado por cálculos teóricos (HF/6-31G d,p) e Teoria Funcional de Densidade

DFT/6-311++G (3df,3p), NBO (Natural Bond Orbital) DFT/6-311++G (3df,3pd)<sup>42</sup> e Ressonância Magnética Nuclear de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C.



**Esquema 6** – Representação das *N*-metóxi-*N*-metilacetamidas  $\alpha$ -heterossubstituídas.

---

<sup>42</sup> E.D. Glendening, A.E. Reed, J.E. Carpenter and F.Weinhold,NBO version 3.1.(Included in the Gaussian 98 package of programs)

### 3 - RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1 - Análise conformacional das *N*-metóxi-*N*-metil-acetamidas- $\alpha$ -heterossubstituídas [ $\alpha$ = F (1), OMe (2), OPh (3) e Cl(4)]

Os dados da frequência da vibração de estiramento da carbonila ( $\nu_{CO}$ ) para as *N*-metóxi-*N*-metil-acetamidas- $\alpha$ -heterossubstituídas (1-4) e as populações relativas dos componentes da banda de estiramento da carbonila analiticamente resolvida na transição fundamental em solventes de polaridade crescente (*n*-C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>, CCl<sub>4</sub>, CHCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>Cl e CH<sub>3</sub>CN), juntamente com a aquisição dos espectros de infravermelho na região do primeiro harmônico da carbonila, em CCl<sub>4</sub>, estão apresentados na Tabela 2.

Observa-se nos espectros do composto *N*-metóxi-*N*-metil- $\alpha$ -fluoracetamida (1), em *n*-C<sub>6</sub>H<sub>14</sub> ( $\epsilon_{n\text{-hexano}} = 1,9$ )<sup>43</sup> (Tabela 2, Figura 13), a existência de um dubleto com o componente de maior frequência (1725cm<sup>-1</sup>) sendo o mais intenso (ca. 69%) e o componente de menor frequência (1694cm<sup>-1</sup>) menos intenso (ca. 31%).

Em CCl<sub>4</sub> ( $\epsilon_{CCl_4} = 2,2$ )<sup>45</sup>, na região da transição fundamental, constata-se um dubleto cujas intensidades relativas são: 69% para o componente de maior frequência (1713cm<sup>-1</sup>) e 31% para o componente de menor frequência (1682cm<sup>-1</sup>). A análise do espectro da região do primeiro harmônico de ( $\nu_{CO}$ ), em CCl<sub>4</sub>, indicou a existência de um dubleto com intensidades relativas de 73,3% para o componente de maior frequência (3405cm<sup>-1</sup>) e 26,7% para o de menor frequência (3344cm<sup>-1</sup>).

A análise dos espectros para CHCl<sub>3</sub> e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( $\epsilon_{CHCl_3} = 4,8$  e  $\epsilon_{CH_2Cl_2} = 9,1$ )<sup>45</sup> indicou a

<sup>43</sup> Riddick, J.A.; Bunger, W.B.; "Organic solvents techniques of Organic chemistry"; Vol. 2, C, 3<sup>rd</sup>. Ed.; 1970.

presença de um dubleto com favorecimento do componente de maior frequência e uma diminuição do componente de menor frequência restando em CH<sub>3</sub>CN ( $\epsilon_{\text{CH}_3\text{CN}} = 38$ )<sup>45</sup> praticamente o de maior frequência (1694 cm<sup>-1</sup>) com 94% e o de menor frequência (1670 cm<sup>-1</sup>) com 6%.

Portanto, para o composto (**1**), indo-se do solvente apolar *n*-hexano ao de alta polaridade acetonitrila, nota-se na Tabela 2, um aumento progressivo da intensidade do componente de maior frequência em relação ao componente de baixa frequência do dubleto.

Os dados de frequência da carbonila (Tabela 2, Figura 14) para a *N*-metóxi-*N*-metil- $\alpha$ -metóxi-acetamida (**2**) e as populações relativas dos componentes da banda da carbonila analiticamente resolvida na transição fundamental, em *n*-hexano, revelou a presença de um dubleto, sendo o de maior frequência (1708 cm<sup>-1</sup>) com população relativa com *ca.* 71,3% e o de menor frequência (1686 cm<sup>-1</sup>) com *ca.* 28,7%, já em CCl<sub>4</sub> apresentou um dubleto com *ca.* 71,1% o de maior intensidade (1696 cm<sup>-1</sup>) e o de menor intensidade (1670 cm<sup>-1</sup>) com *ca.* 28,9%.

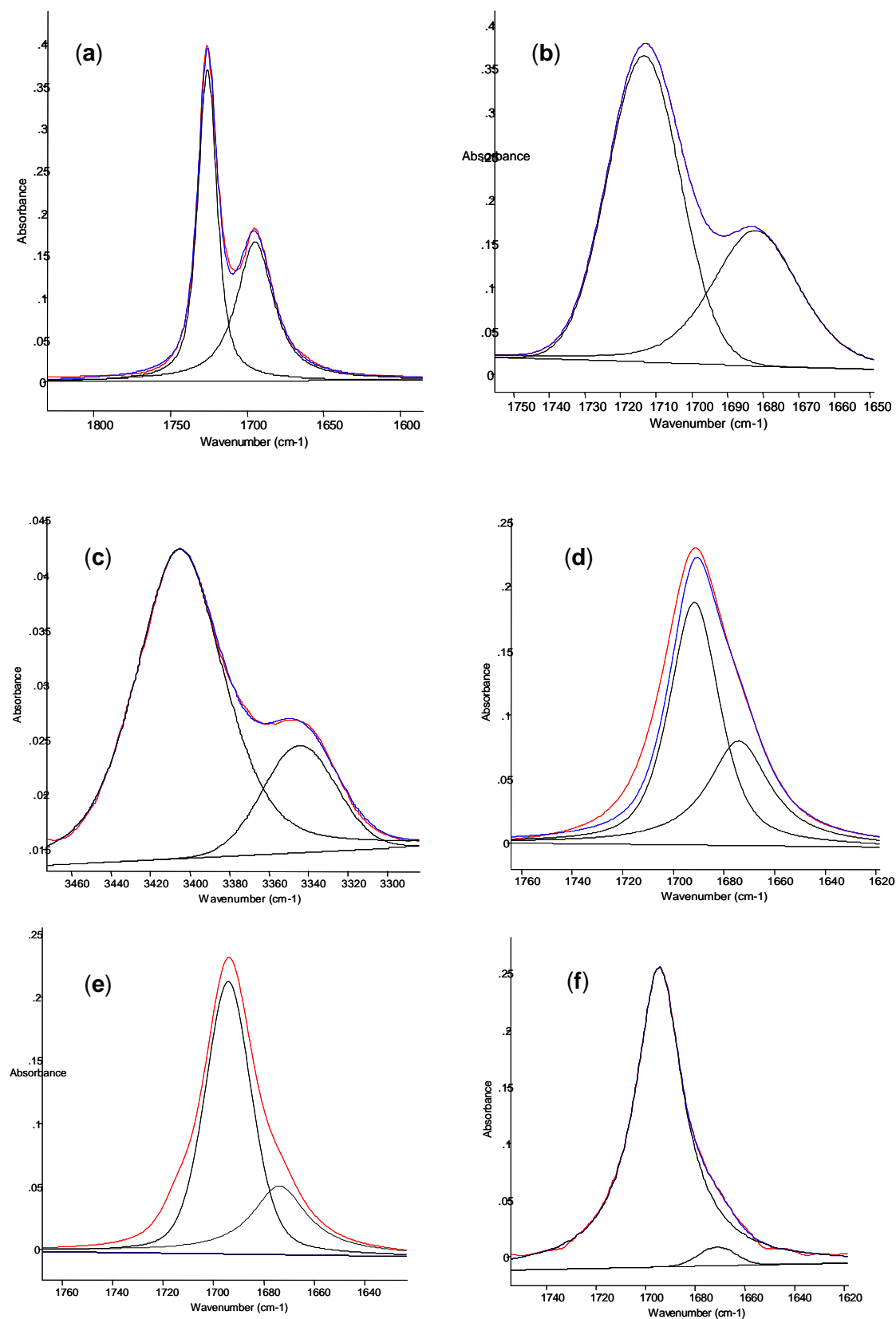
Tabela 2

Frequências ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) e intensidades relativas da banda de estiramento da carbonila no espectro de IV da *N*-metóxi-*N*-metil-acetamida- $\alpha$ -substituída,  $\text{YCH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}[\text{OMe}][\text{Me}]$  (**1-4**).

Comp.	Y	n-C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>		CCl <sub>4</sub>				CHCl <sub>3</sub>		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>		CH <sub>3</sub> CN	
		$\nu$	$P^a$	$\nu$	$P$	$\nu^b$	$P$	$\nu$	$P$	$\nu$	$P$	$\nu$	$P$
<b>1</b>	F	1725	69	1713	69,0	3405	73,3	1691	69,9	1694	77,4	1694	94
		1694	31	1682	31,0	3344	26,7	1674	30,1	1673	19,1	1670	6
<b>2</b>	OMe	1708	71,3	1696	71,1	3373	69,7	1678	88,2	1681	90,3	1682	90,3
		1686	28,7	1670	28,9	3327	30,3	1653	11,8	1657	9,7	1660	9,7
<b>3</b>	OPh	1718	59,7	1704	60,9	3389	62,9	1684	88	1687	90,4	1687	100
		1683	40,3	1675	39,1	3334	37,1	1656	22	1663	9,6	-	-
<b>4</b>	Cl	1717	26	1707	28,5	3391	20,9	1702	6,2	1701	15,8	1704	7,6
		1694	74	1687	53,0	3366	22,4	1681	59,2	1683	49,7	1684	66,8
		-	-	1671	18,5	3341	56,7	1660	34,6	1665	34,5	1666	25,6

<sup>a</sup> Intensidade de cada componente do duplete da carbonila expresso em porcentagem de absorbância.

<sup>b</sup> Primeiro harmônico.



**Figura 13** - Espectro de IV da *N*-metóxi-*N*-metil- $\alpha$ -flúoracetamida (**1**) mostrando a banda de estiramento da carbonila, em n-hexano (**a**), CCl<sub>4</sub> [fundamental (**b**) e 1<sup>o</sup> harmônico (**c**)], CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (**d**), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (**e**) CH<sub>3</sub>CN (**f**).

O espectro em  $\text{CCl}_4$ , na região do primeiro harmônico, indica a presença de um dubleto, com a banda de maior frequência ( $3373\text{ cm}^{-1}$ ) apresentando intensidade relativa *ca.* 69,7% e a banda de menor frequência ( $3327\text{ cm}^{-1}$ ) com população relativa *ca.* 30,3%. Para o restante dos solventes os espectros do IV para a banda de vibração de estiramento da carbonila ( $\nu_{\text{CO}}$ ), apresentou um favorecimento do componente de maior frequência com o aumento da polaridade ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), e  $\text{CH}_3\text{CN}$  prevaleceu praticamente a banda do componente de maior frequência ( $1682\text{ cm}^{-1}$ ) com *ca.* 90,3% e a banda do componente de menor frequência ( $1660\text{ cm}^{-1}$ ) com população *ca.* 9,7%.

Os dados obtidos nos espectros da frequência da vibração de estiramento da carbonila ( $\nu_{\text{CO}}$ ) das *N*-metóxi-*N*-metil- $\alpha$ -fenóxiacetamida (**3**) (Figura 15), em *n*-hexano, indicaram a presença de um dubleto, sugerindo a presença de um equilíbrio conformacional onde o componente de maior frequência ( $1718\text{ cm}^{-1}$ ), apresenta maior intensidade *ca.* 59,7% e o componente de menor frequência ( $1683\text{ cm}^{-1}$ ) é o de menor intensidade do dubleto 40,3%.

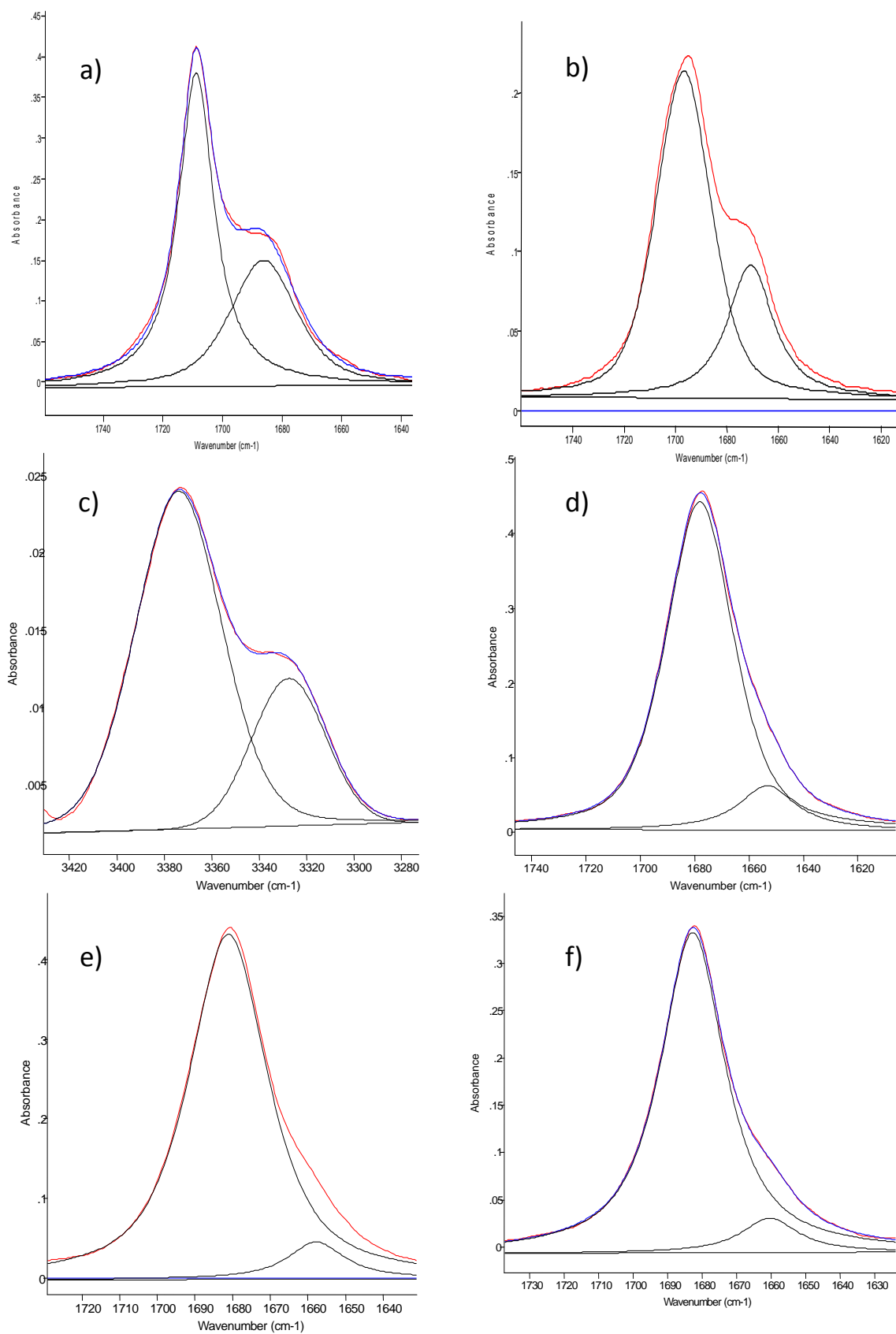
Já, em tetracloreto de carbono, constatou-se um dubleto de ( $\nu_{\text{CO}}$ ) cujas intensidades relativas são de 60,9% para o componente de maior frequência ( $1704\text{ cm}^{-1}$ ) e 39,1% para o componente de menor frequência ( $1675\text{ cm}^{-1}$ ). A análise do espectro da região do primeiro harmônico, em  $\text{CCl}_4$ , indicou a existência de um dubleto com intensidades relativas de 62,9% para o componente de maior frequência ( $3389\text{ cm}^{-1}$ ) e 37,1% para o de menor frequência ( $3334\text{ cm}^{-1}$ ).

A análise dos espectros para o composto (**3**), em solução de  $\text{CHCl}_3$  ( $\epsilon_{\text{CHCl}_3} = 4,8$ ), indicou a presença de um dubleto sendo o componente de maior frequência ( $1684\text{ cm}^{-1}$ ) também o de maior intensidade relativa *ca.* 88% e o componente de menor frequência ( $1656\text{ cm}^{-1}$ ) apresentando menor intensidade relativa com *ca.* 22%.



Já os espectros em solução de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $\epsilon_{\text{CH}_2\text{Cl}_2} = 9,1$ ) para o composto (**3**) indicaram a presença de um dubleto, com o componente de maior frequência ( $1687 \text{ cm}^{-1}$ ) sendo o de maior intensidade relativa *ca.* 90,4% e o componente de menor frequência ( $1663 \text{ cm}^{-1}$ ) apresentando intensidade relativa *ca.* 9,6%.

A análise dos espectros indicou um favorecimento do componente de maior frequência e uma diminuição do componente de menor frequência com o aumento da polaridade do solvente, restando em  $\text{CH}_3\text{CN}$  ( $\epsilon_{\text{CH}_3\text{CN}} = 38$ ) somente o componente de maior frequência ( $1687 \text{ cm}^{-1}$ ).

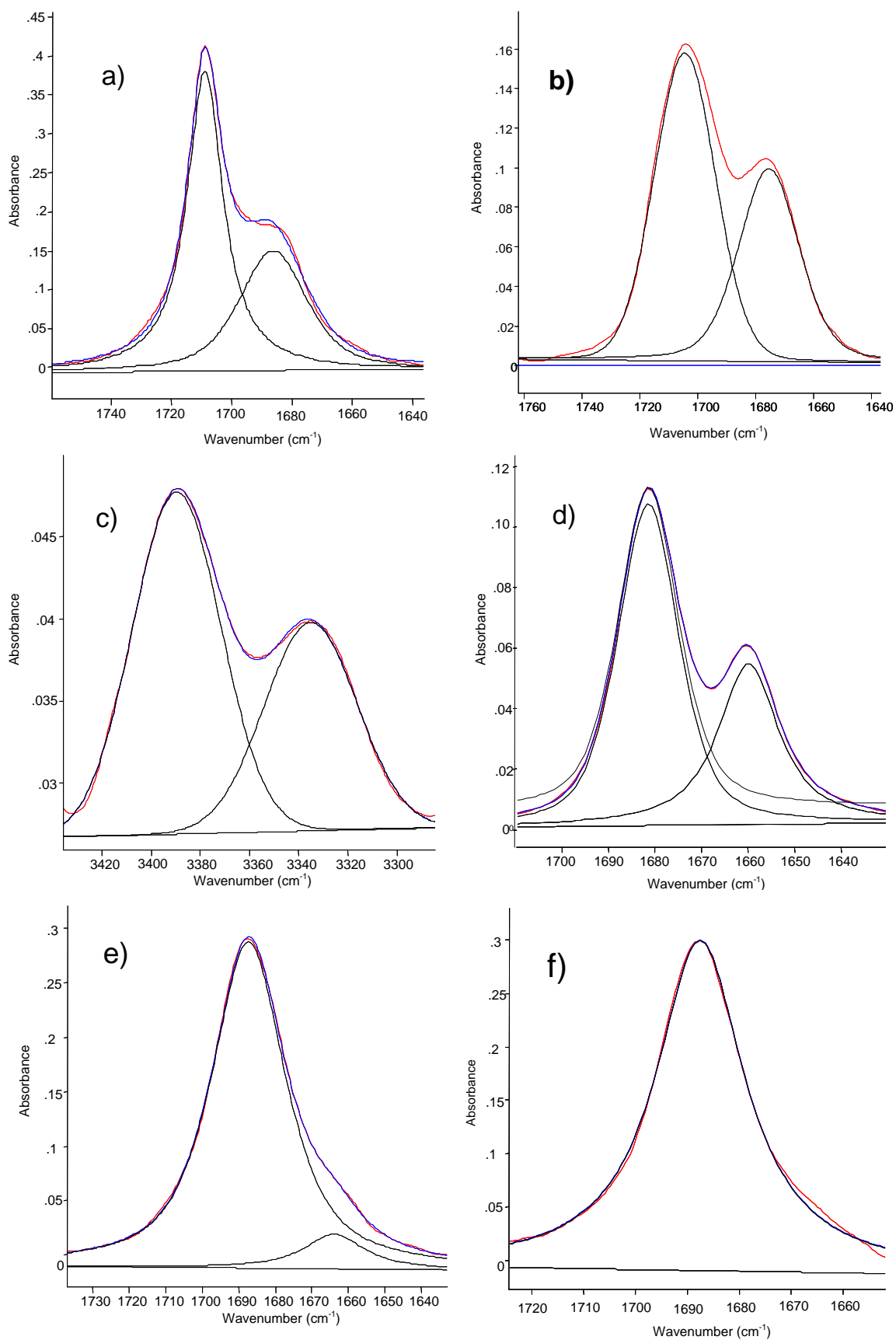


**Figura 14** - Espectro de IV da *N*-metóxi-*N*-metil- $\alpha$ -metóxiacetamida (**2**) mostrando a banda de estiramento da carbonila, em n-hexano (**a**), CCl<sub>4</sub> [fundamental (**b**) e 1<sup>o</sup> harmônico (**c**)], CH<sub>3</sub>Cl (**d**), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (**e**) CH<sub>3</sub>CN (**f**).

Analisando a Tabela 2, observa-se que com o aumento da polaridade do solvente os compostos (1) a (3) ocorre no dubleto da banda da carbonila um aumento progressivo do componente de maior frequência em relação ao componente de menor frequência, resultando somente o componente de maior frequência no composto (3) (singleto).

A constatação de um dubleto na região do primeiro harmônico para os compostos (1) a (3) (em tetracloreto de carbono) com intensidades relativas próximas às encontradas na região fundamental com frequências duas vezes a da região fundamental e com anarmonicidade *ca.*  $15\text{ cm}^{-1}$  sugere fortemente que o efeito do solvente está ligado a um equilíbrio conformacional.

Porém, a análise dos espectros da região fundamental da frequência de vibração de estiramento da carbonila ( $\nu_{\text{CO}}$ ) para a *N*-metóxi-*N*-metil- $\alpha$ -cloroacetamida (4) (Tabela 2, Figura 16) indica um comportamento anômalo ao esperado, em solução de *n*-hexano observou-se a presença de um dubleto sendo o componente de menor frequência ( $1694\text{ cm}^{-1}$ ) o de maior intensidade relativa *ca.* 74% e o componente de maior frequência ( $1717\text{ cm}^{-1}$ ) o de menor população relativa *ca.* 26%. Contudo, na região do primeiro harmônico, em  $\text{CCl}_4$ , constatou-se um tripleto com intensidades relativas invertidas com relação às observadas na região fundamental para os componentes de média e baixa frequência, porém para o componente de frequência mais alta as intensidades relativas encontradas tanto na região fundamental como na região do 1<sup>o</sup> harmônico permaneceram semelhantes.

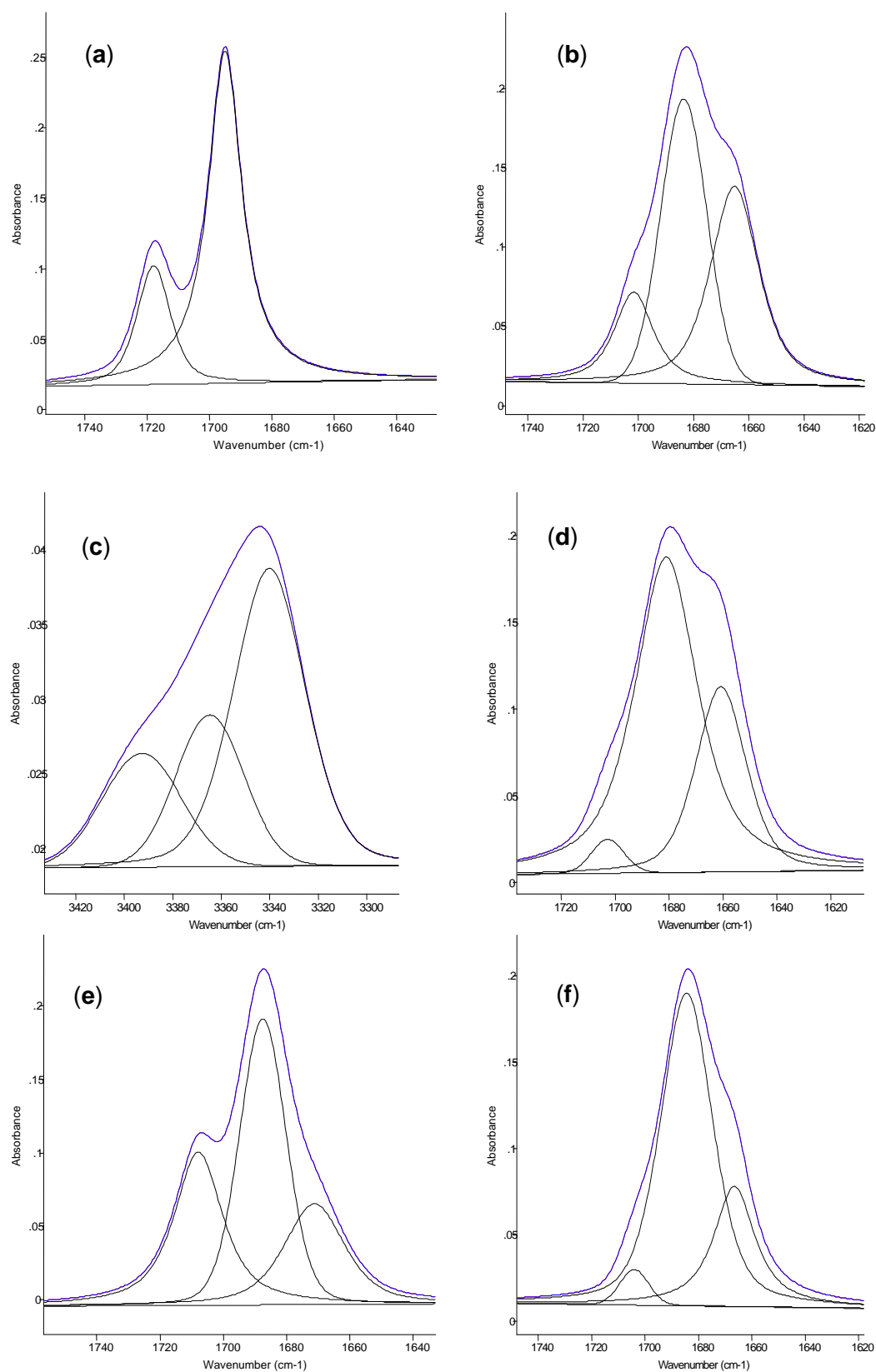


**Figura 15** - Espectro de IV da *N*-metóxi-*N*-metil- $\alpha$ -fenóxiacetamida (**3**) mostrando a banda de estiramento da carbonila, em *n*-hexano (a), CCl<sub>4</sub> [fundamental (b) e 1<sup>o</sup> harmônico (c)], CH<sub>3</sub>Cl (d), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (e) CH<sub>3</sub>CN (f).

Estes resultados sugerem a ocorrência de ressonância de Fermi, entre o modo vibracional de estiramento da carbonila na transição fundamental e um harmônico, ou uma banda de combinação de modos vibracionais de baixa frequência.

A análise do espectro em  $\text{CCl}_4$  indica o componente de menor frequência (1671  $\text{cm}^{-1}$ ) sendo o de menor intensidade relativa *ca.* 18,5%, o componente de frequência intermediária (1687  $\text{cm}^{-1}$ ) o de maior intensidade relativa *ca.* 53,0% e o componente de maior frequência (1707  $\text{cm}^{-1}$ ) o de intensidade relativa intermediária *ca.* 28,5%. Já na região do 1º harmônico observou-se o componente de maior frequência (3391  $\text{cm}^{-1}$ ) o de menor intensidade relativa *ca.* 20,9%, o componente de frequência intermediária (3366  $\text{cm}^{-1}$ ) com população relativa *ca.* 22,4% e o componente de menor frequência (3341  $\text{cm}^{-1}$ ) o de maior intensidade relativa *ca.* 56,7%.

Observou-se também que com o aumento da polaridade do solvente o composto (4) apresentou um tripleto com intensidades relativas praticamente constantes com o componente de maior frequência sendo o de menor intensidade, o de frequência intermediária o de maior população relativa e o de menor frequência sendo o de intensidade relativa intermediária. Os dados obtidos a partir da análise dos espectros de IV na região da vibração de estiramento da carbonila ( $\nu_{\text{CO}}$ ) corroboram a ocorrência da ressonância de Fermi sugerida.



**Figura 16** - Espectro de IV da *N*-metóxi-*N*-metil- $\alpha$ -cloroacetamida (**4**) mostrando a banda de estiramento da carbonila, em n-hexano (**a**), CCl<sub>4</sub> [fundamental (**b**) e 1<sup>o</sup> harmônico (**c**)], CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (**d**), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (**e**) CH<sub>3</sub>CN (**f**).

Com o objetivo de determinar as geometrias das conformações mais estáveis da série (**1-4**), cálculos ao nível de teoria B3LYP/6-311<sup>++</sup>G(3df, 3pd) para as *N*-metóxi-*N*-metil-acetamidas- $\alpha$ -heterossubstituídas foram realizados.

A Tabela 3 mostra os dados mais relevantes dos compostos (**1-4**). Os dados de cálculos teóricos para os compostos (**1**) e (**3**) indicam a existência de dois confômeros estáveis, um *cis* (*c*) e um *gauche* (*g*) (Esquema 7) sendo o confômero *cis* discretamente menos estável que o confômero *gauche* e também o mais polar.

As frequências dos confômeros *cis* (1725 e 1714 cm<sup>-1</sup>) sendo este o menos abundante e o confômero *gauche* (1688 e 1683 cm<sup>-1</sup>), em fase gasosa, para (**1**) e (**3**), correspondem aos componentes de mais alta e mais baixa frequência do dubleto da banda de vibração de estiramento da carbonila, respectivamente, para esses compostos (Tabela 2).

Para o composto (**2**), dois pares de confômeros *cis* (*c*<sub>1</sub> e *c*<sub>2</sub>) e *gauche* (*g*<sub>1</sub> e *g*<sub>2</sub>) são observados, em fase gasosa, sendo os confômeros *cis* (*c*<sub>1</sub> e *c*<sub>2</sub>) os mais estáveis e também os mais polares em relação aos confômeros *gauche* (*g*<sub>1</sub> e *g*<sub>2</sub>). Adicionalmente, os pares de confômeros encontrados têm frequências calculadas da vibração de estiramento da carbonila próximas, cujos valores são *ca.* 1705 cm<sup>-1</sup> para o par de confômeros *cis* (*c*<sub>1</sub> e *c*<sub>2</sub>) e *ca.* 1684 cm<sup>-1</sup> para o par de confômeros *gauche* (*g*<sub>1</sub> e *g*<sub>2</sub>), e apresentaram boa concordância com os componentes de alta (1708 cm<sup>-1</sup>) e baixa (1686cm<sup>-1</sup>) frequências do dubleto da carbonila, em solução de *n*-hexano (Tabela 2). Por outro lado, a soma das populações observadas nos cálculos teóricos para os componentes *cis* (*c*<sub>1</sub> e *c*<sub>2</sub>) e *gauche* (*g*<sub>1</sub> e *g*<sub>2</sub>) que são *ca.* 68% e 32%, respectivamente, concordam com as populações relativas estimadas para os

componentes do dubleto observados na banda da frequência de estiramento da carbonila ( $\nu_{CO}$ ), em solução de *n*-hexano, cujos valores são *ca.* 71% e 29%, para o componente de maior e menor frequência, respectivamente.

Os cálculos teóricos para o composto (**4**) indicam a presença de um confômero *cis* (*c*) e dois confômeros *gauche* ( $g_1$  e  $g_2$ ), sendo o componente  $g_1$  o mais estável e o confômero menos polar, enquanto o confômero *c* é o mais polar e o menos estável.

Como apresentado anteriormente, devido à ocorrência de uma possível sobreposição de banda ou uma combinação de modos de vibração de baixa simetria, que deve originar uma ressonância de Fermi ( $\nu_{CO}$ ) na região fundamental no modo de estiramento da carbonila no composto (**4**), em solução de  $CCl_4$ , se opõe a qualquer comparação entre as populações relativas obtidas a partir dos dados teóricos para os três confômeros (*c*,  $g_1$  e  $g_2$ ) com as intensidades relativas obtidas a partir da deconvolução das bandas do tripleto encontrado no espectro de vibração de estiramento da carbonila no IV, em solução.



## RESULTADO E DISCUSSÃO

Tabela 3

Energia relativa ( $\text{KJ mol}^{-1}$ ), momento de dipolo ( $\mu$ , D), ângulos diedros selecionados ( $^\circ$ ), frequência da carbonila ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) para o mínimo de energia das conformações das *N*-metóxi-*N*-metil-acetamidas- $\alpha$ -heterossustituídas,  $\text{YCH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}[\text{OMe}][\text{Me}]$  (**1-4**), em nível B3LYP/6-311++g(3df,3pd).

Comp.	Y	Conf. <sup>a</sup>	E <sup>b</sup>	P(%) <sup>c</sup>	$\mu$	$\nu_{\text{CO}}$	Ângulos diedros <sup>d</sup>					
							$\alpha$	$\beta$	$\gamma$	$\delta$	$\delta'$	$\delta''$
<b>1</b>	<b>F</b>	<i>c</i>	0,37	46,3	5,25	1775 <sup>e</sup>	7,3	-	-	21,9	164,4	120,3
		<i>g</i>	0,00	53,7	2,84	1737	129,4	-	-	13,4	159,3	119,0
<b>2</b>	<b>OMe</b>	<i>c</i> <sub>1</sub>	0,00	35,5	4,21	1707 <sup>f</sup>	3,3	74,2	-	21,1	163,7	119,4
		<i>c</i> <sub>2</sub>	0,14	33,5	3,69	1708	9,5	-77,9	-	20,9	164,8	118,1
		<i>g</i> <sub>1</sub>	2,00	15,8	2,58	1685	113,8	-70,5	-	15,2	162,2	115,2
		<i>g</i> <sub>2</sub>	2,70	15,2	3,37	1683	120,8	-178,6	-	14,3	161,2	117,3
<b>3</b>	<b>OPh</b>	<i>c</i>	0,98	40,2	4,5	1717 <sup>e</sup>	9,5	-177,3	180,0	21,5	163,8	120,2
		<i>g</i>	0,00	59,8	3,1	1984	118,8	-179,2	178,0	14,2	161,5	118,9
<b>4</b>	<b>Cl</b>	<i>c</i>	2,20	24	5,14	1733 <sup>e</sup>	9,5	-	-	20,8	163,4	120,0
		<i>g</i> <sub>1</sub>	0,00	58,7	3,43	1701	105,7	-	-	15,5	164,3	120,9
		<i>g</i> <sub>2</sub>	3,02	17,3	4,31	1707	-94,9	-	-	19,7	166,8	116,7

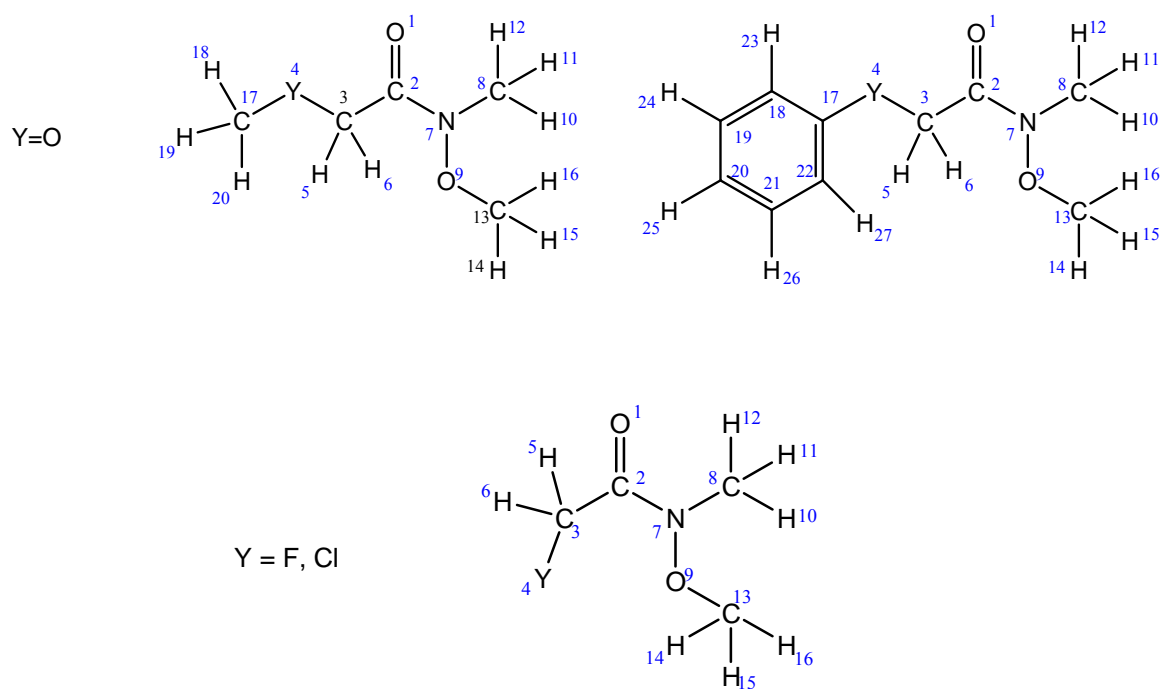
<sup>a</sup> *C* e *g* representam os confômeros *cis* e *gauche*, respectivamente.

<sup>b</sup> Energia relativa.

<sup>c</sup> Fração molar em porcentagem.

<sup>d</sup> Ver esquema 7.

<sup>e,f</sup> Fator de correção: 0,972; 0,967 e 0,980, respectivamente.



- $\alpha =$  O(1)-C(2)-C(3)-Y(4)
- $\beta =$  C(2)-C(3)-Y(4)-C(17)
- $\gamma =$  C(3)- Y(4)- C(17)-C(18)
- $\delta =$  O(1)-C(2)-N(7)-C(8)
- $\delta' =$  O(1)-C(2)-N(7)-O(9)
- $\delta'' =$  C(2)-N(7)-O(9)-C(13)

Esquema 7

A falta de concordância entre os valores das populações relativas teóricas (fase gasosa) para os confôrmeros *cis* (*c*) e *gauche* (*g*) com as populações relativas estimadas a partir da deconvolução das bandas obtidas no espectro de IV, em solução de *n*-hexano para os compostos **(1)** e **(3)** nos levou a realizar o cálculo single point Self-Consistent Isodensity PCM (SCI-PCM), para analisar os efeitos de solvatação sobre a estabilidade relativa obtida para as conformações de menor energia em fase gasosa, para os compostos de **(1)** a **(4)**.

A Tabela 4 apresenta os dados de cálculo SCI-PCM para as populações relativas das conformações *cis* e *gauche* nos solventes, *n*-heptano, tetracloreto de carbono, clorofórmio, diclorometano e acetonitrila.

É importante notar que ao analisar os dados observou-se uma boa concordância com os valores das populações teóricas e os valores experimentais encontrados nos espectros de IV para os confôrmeros *c* e *g* ou (*c*<sub>1</sub> e *c*<sub>2</sub>) e (*g*<sub>1</sub> e *g*<sub>2</sub>), dos compostos **(1)** e **(3)**, e para o composto **(2)**, respectivamente (Tabela 2). Adicionalmente, há um aumento progressivo da população do confôrmero *cis* (*c*, *c*<sub>1</sub> e *c*<sub>2</sub>) mais polar, com relação à população do confôrmero *gauche* (*g*, *g*<sub>1</sub> e *g*<sub>2</sub>) para os compostos **(1)** e **(3)**, cujos valores das populações relativas são muito próximos aos encontrados nos espectros de IV nos solventes utilizados nas soluções que foram utilizadas na realização das análises de IV (Tabela 2).

Para o composto **(4)** observa-se um progressivo aumento da população do confôrmero mais polar *cis* e a diminuição simultânea da intensidade do confôrmero *g*<sub>1</sub> menos polar, enquanto que a população relativa do confôrmero *g*<sub>2</sub> que é ligeiramente mais polar que *g*<sub>1</sub>, permanece praticamente constante passando de *n*-hexano a

## RESULTADO E DISCUSSÃO

Tabela 4

Conformações de menor energia obtidas no gás utilizadas para o cálculo de efeito do solvente pelo método SCI-PCM em B3LYP/6-311++g(3df,3pd) das *N*-metóxi-*N*-metil-acetamidas- $\alpha$ -substituídas, YCH<sub>2</sub>C(O)N[OMe][Me] (**1-4**).

Comp.	Y	Conf <sup>a</sup>	gás	n-C <sub>7</sub> H <sub>14</sub>	CCl <sub>4</sub>	CHCl <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CN
<b>1</b>	F	<i>c</i>	43,9 <sup>b</sup> / 1775 <sup>c</sup> / 5,25 <sup>d</sup>	67,7 <sup>b</sup>	72,8 <sup>b</sup>	88,2 <sup>b</sup>	92,5 <sup>b</sup>	95,5 <sup>b</sup>
		<i>g</i>	56,1 <sup>b</sup> / 1737 / 2,85	32,3	27,2	11,8	7,5	4,5
<b>2</b>	OMe	<i>c</i> <sub>1</sub>	35,4 <sup>b</sup> / 1755 / 4,21	37,8	39,2	45,2	48,0	49,3
		<i>c</i> <sub>2</sub>	33,5 <sup>b</sup> / 1753 / 3,69	34,5	35,1	37,0	37,2	39,5
		<i>g</i> <sub>1</sub>	15,7 <sup>b</sup> / 1728/2,59	14,9	13,6	9,0	7,5	5,7
		<i>g</i> <sub>2</sub>	15,4 <sup>b</sup> / 1735/3,38	12,6	12,1	8,8	7,3	5,5
<b>3</b>	OPh	<i>c</i>	40,2 <sup>b</sup> / 1772,8/4,50	47,2	69,7	77,4	78,4	84,2
		<i>g</i>	59,8 <sup>b</sup> / 1739,4/3,11	52,8	30,3	22,6	21,6	15,8
<b>4</b>	Cl	<i>c</i>	24,0 <sup>b</sup> / 1768,7 <sup>c</sup> /5,15 <sup>d</sup>	26,5	29,3	39,9	46,9	53,2
		<i>g</i> <sub>1</sub>	58,7/ 1735,9/3,43	51,6	48,1	33,9	27,5	20,8
		<i>g</i> <sub>2</sub>	17,3/ 1742,8/4,31	21,9	22,6	26,2	25,6	26,0

<sup>a</sup>*C* e *g* representam os confômeros *cis* e *gauche* respectivamente.

<sup>b</sup>Fração molar em porcentagem.

<sup>c</sup>Frequência do estiramento da carbonila (cm<sup>-1</sup>).

<sup>d</sup>Momento de dipolo (Debye).

acetonitrila. Além disso, exceto em tetracloreto de carbono, que há uma coincidência entre as populações relativas encontradas nos dados de cálculo e as populações relativas estimadas obtidas a partir dos dados experimentais para os confômeros  $c$ ,  $g_1$  e  $g_2$ , para o restante dos solventes há uma forte divergência entre as populações relativas teóricas e experimentais para os mesmos confômeros em questão, isso corrobora com a ocorrência da ressonância de Fermi na região da banda fundamental de vibração de estiramento da carbonila em solução.

A Tabela 2 mostra que para o composto (1), o confômero ligeiramente mais estável ( $E_{rel.}=0,0$  KJmol<sup>-1</sup>;  $\mu=2,84D$ ) apresenta geometria *anti-clinal* ou *gauche* ( $\alpha=+129,4^\circ$ ) para o substituinte flúor em relação ao oxigênio carbonílico. Já o confômero menos estável ( $E_{rel.}=0,37$  KJmol<sup>-1</sup>;  $\mu=5,25D$ ) apresenta geometria *sin-periplanar* ou *cis* ( $\alpha=+7,3^\circ$ ) para o substituinte flúor em relação ao oxigênio carbonílico (Figura 17a).

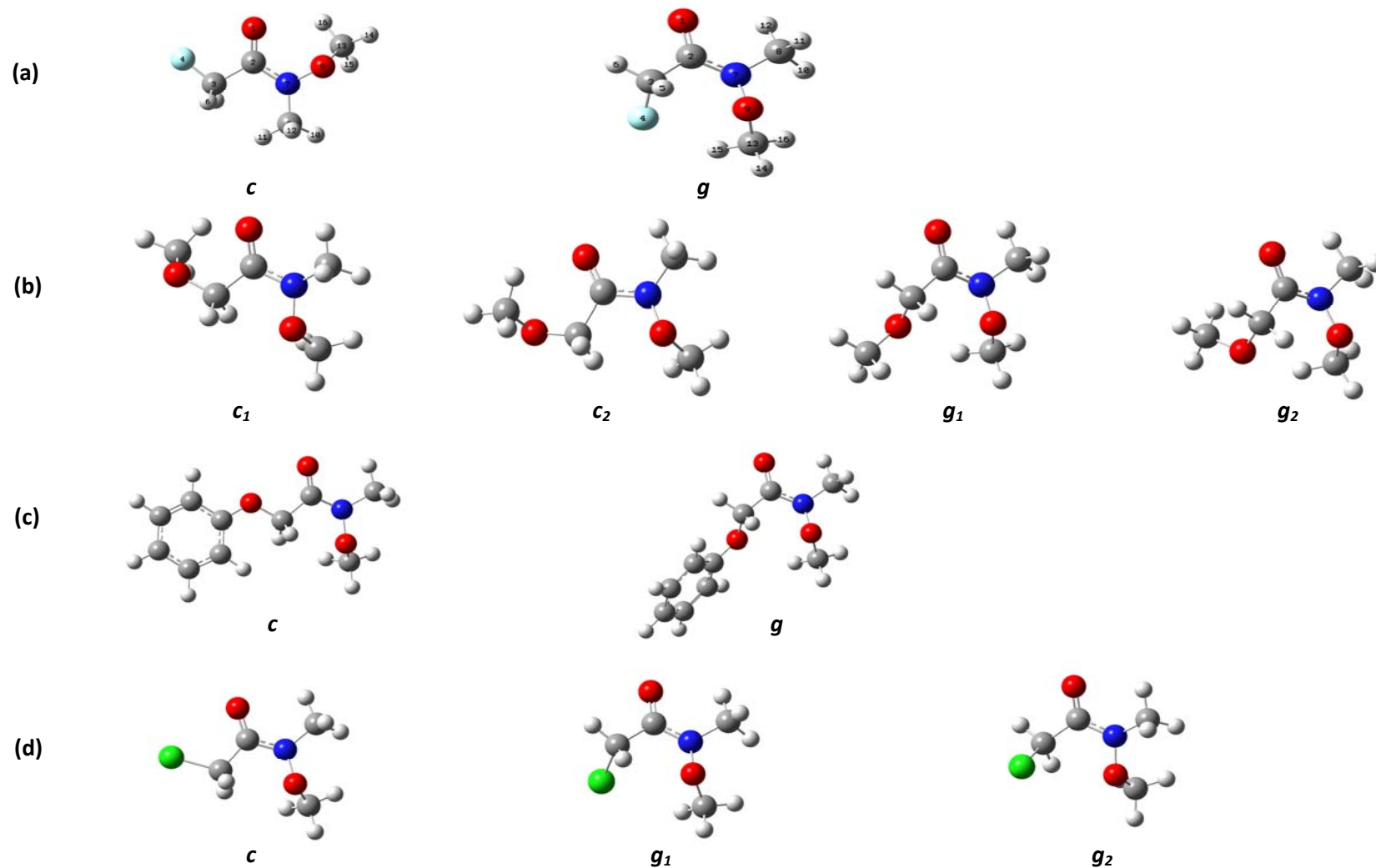
O composto (2) apresenta duas conformações mais estáveis sendo o confômero  $c_1$  ( $E_{rel.}=0,0$  KJmol<sup>-1</sup>;  $\mu=4,21D$ ) e o confômero  $c_2$  ( $E_{rel.}=0,14$  KJmol<sup>-1</sup>;  $\mu=3,69D$ ) apresentam geometria *sin-periplanar* ou *cis* ( $\alpha=+5,0^\circ$ ) do substituinte (OMe) em relação ao oxigênio carbonílico. Os confômeros menos estáveis  $g_1$  ( $E_{rel.}=2,0$  KJmol<sup>-1</sup>;  $\mu=2,58D$ ) e  $g_2$  ( $E_{rel.}=2,70$  KJmol<sup>-1</sup>;  $\mu=3,37D$ ) apresentam geometria *anti-clinal* ou *gauche* ( $\alpha=+117,0^\circ$ ) para o substituinte (OMe) em relação ao oxigênio carbonílico (Figura 17b). Além disso, o ângulo diedro  $\beta$  para os confômeros  $c_1$ ,  $c_2$  e  $g_1$  é *ca.*74° enquanto que o mesmo ângulo diedro do confômero  $g_2$  é de *ca.*-178,6° (Figura 17b).

Da mesma forma que o composto (1), os dados do composto (3) indicam que o confômero  $g$  apresenta uma maior estabilidade ( $E_{rel.}=0,0$  KJmol<sup>-1</sup>;  $\mu=3,11D$ ) com o

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

---

ângulo diedro apresentando uma geometria *anti-clinal* ou *gauche* ( $\alpha=+118,8^\circ$ ) para  $O_{(OPh)}$  em relação ao oxigênio carbonílico. Já o confômero menos estável ( $E_{rel}=0,98 \text{ KJmol}^{-1}$ ;  $\mu=4,5D$ ) apresenta uma geometria *sin-periplanar* ou *cis* formado pelo diedro  $O_{(OPh)}$  e o oxigênio carbonílico .



**Figura 17** - Conformeros *cis* (*c*, *c*<sub>1</sub>, *c*<sub>2</sub>) e *gauche* (*g*, *g*<sub>1</sub>, *g*<sub>2</sub>) obtidos a partir do cálculo a nível B3LYP/6-311++G(3df, 3pd), para os compostos (1)(a), (2)(b), (3)(c), (4)(d).

Deve-se salientar que os ângulos diedros  $\beta$  e  $\gamma$  apresentam valores de *ca.*  $-178^\circ$  e  $+180^\circ$ , respectivamente, que são ângulos formados pelo anel do grupo fenóxi (Figura 17c).

Para o composto **(4)**, o confômero mais estável  $g_1$  ( $E_{\text{rel}}=0,0$  KJmol $^{-1}$ ;  $\mu=3,43D$ ) apresenta uma geometria *anti-clinal* ou *gauche* ( $\alpha=+105,7^\circ$ ) formada pelo diedro do substituinte cloro em relação ao oxigênio carbonílico. O segundo confômero mais estável  $c$  ( $E_{\text{rel}}=2,20$  KJmol $^{-1}$ ;  $\mu=5,14D$ ) apresenta uma geometria *sin-periplanar* ou *cis* ( $\alpha=+9,5^\circ$ ) para o ângulo diedro formado pelo substituinte cloro em relação ao oxigênio carbonílico. O confômero  $g_2$  que é o menos estável dos confômeros encontrado para o composto **(4)** ( $E_{\text{rel}}=3,02$  KJmol $^{-1}$ ;  $\mu=4,31D$ ) apresenta geometria *quase-anti-clinal* ou *gauche* ( $\alpha=-94,7^\circ$ ) formada pelo diedro do substituinte cloro em relação ao oxigênio carbonílico.

Como era de se esperar, para as *N*-metóxi-*N*-metil-amidas de **(1-4)**<sup>4,5,44</sup> os ângulos diedros  $\delta$ ,  $\delta'$  e  $\delta''$  para MeO—N(Me)—C=O são quase os mesmos para os confômeros *cis* ( $c$ ,  $c_1$  e  $c_2$ ) e *gauche* ( $g$ ,  $g_1$  e  $g_2$ ) e o fragmento O=C—N—OMe ( $\delta'=\square 163^\circ$ ) assume uma geometria *anti* para todos os confômeros. É digno de nota que a soma dos ângulos internos do fragmento [MeO—N(Me)—C=O] apresenta um valor de *ca.*  $350^\circ$  para os confômeros *cis* ( $c$ ,  $c_1$  e  $c_2$ ) e *gauche* ( $g$ ,  $g_1$  e  $g_2$ ), indicando a ocorrência de uma piramidalização no átomo de nitrogênio como frequentemente encontramos nas amidas de Weinreb<sup>5,45</sup>.

A Tabela 5 apresenta as cargas CHELPG para os átomos selecionados a nível B3LYP/6-311++g(3df, 3pd) para *N*-metóxi-*N*-metil-acetamidas- $\alpha$ -heterossubstituídas **(1-4)** e a Tabela 6 apresenta as distâncias interatômicas entre alguns átomos

---

<sup>44</sup> P.R. Olivato, N.L.C. Domingues, A.K.C.A. Reis, E. Vinhato, M.G. Mondino, J. Zukerman-Schpector, R. Rittner, M. Dal Colle, J. Mol. Struct. 935 (2009) 60-65.



selecionados e mostra também a diferença destas distâncias entre esses átomos juntamente com a soma dos raios de van der Waals ( $\Sigma vDW$ ) para os mesmos compostos.

A geometria dos confôrmeros *cis* (*c*, *c*<sub>1</sub> e *c*<sub>2</sub>) para os compostos de **(1)** a **(4)** permite um contato curto relacionado à existência de uma interação eletrostática atrativa entre as cargas opostas de  $O^{\delta-}(9)_{[OMe]} \cdots H^{\delta+}_{[\alpha-CH_2]}$  [tanto para o átomo de hidrogênio H(5) quanto para o átomo H(6)] e  $O^{\delta-}(1)_{[CO]} \cdots H^{\delta+}(12)_{[NMe]}$ , cuja soma das distâncias são menores que a soma dos raios de van der Waals que são  $\Delta l = -0,14 \text{ \AA}$  e  $\Delta l = -0,30 \text{ \AA}$ , respectivamente.

Quanto aos confôrmeros *gauche* (*g*, *g*<sub>1</sub> e *g*<sub>2</sub>) dos compostos em questão, são observados os seguintes contatos curtos relacionados a uma atração eletrostática atrativa de cargas opostas dos átomos  $O^{\delta-}(9)_{[OMe]} \cdots H^{\delta+}(5)_{[\alpha-CH_2]}$ ,  $O^{\delta-}(1)_{[CO]} \cdots H^{\delta+}(12)_{[NMe]}$ ,  $O^{\delta-}(1)_{[CO]} \cdots H^{\delta+}(6)_{[\alpha-CH_2]}$  e  $Y(4) \cdots H^{\delta+}(15)_{[OMe]}$ , cuja soma das distâncias são menores que a soma dos raios de van der Waals que variam de  $\Delta l = -0,04 \text{ \AA}$  para o composto **(1)** a  $\Delta l = -0,27 \text{ \AA}$  para o composto **(4)**,  $\Delta l = -0,30 \text{ \AA}$ ,  $\Delta l = -0,25 \text{ \AA}$  e o  $\Delta l$  varia de *ca.*  $-0,20 \text{ \AA}$  para os compostos de **(1-3)** até *ca.*  $-0,06 \text{ \AA}$  para o composto **(4)**, respectivamente. Estes contatos curtos originam uma atração eletrostática atraente do tipo ligação de hidrogênio que contribuem para uma estabilização dos confôrmeros *cis* e *gauche* em diferentes intensidades. Adicionalmente, os confôrmeros *gauche* (*g*, *g*<sub>1</sub> e *g*<sub>2</sub>) dos compostos de **(1)** a **(4)** apresentam um contato curto entre o  $\alpha$ -heteroátomo e o átomo de carbono carbonílico com valor de  $\Delta l$  *ca.*  $-0,76 \text{ \AA}$ , sendo responsável pela estabilização do confôrmero *gauche* através da interação  $\sigma_{C-Y}/\pi^*_{CO}$ ,  $\pi_{CO}/\sigma^*_{C-Y}$ ,  $n_S/\pi^*_{CO}$  e  $\pi^*_{CO}/\sigma^*_{C-Y}$  como será descrito.

Tabela 5

Carga de CHELPG (e) dos átomos selecionados obtidas no cálculo a nível B3LYP/6-311++g(3df, 3pd) para *N*-metóxi-*N*-metil-acetamidas- $\alpha$ -substituídas, YCH<sub>2</sub>C(O)N[OMe][Me] (**1-4**)

Comp	Y	Conf <sup>a</sup>	O(1)	C(2)	C(19)	Y(4)	N(7)	O(9)	H(12) <sup>b</sup>	H(15)	H(24)	C(3)
<b>1</b>	F	<i>c</i>	-0,527	0,621	-	-0,272	-0,223	-0,240	0,057	0,061	-	0,141
		<i>g</i>	-0,558	0,577	-	-0,232	-0,088	-0,245	0,108	0,043	-	0,097
<b>2</b>	OMe	<i>c</i> <sub>1</sub>	-0,509	0,603	-	-0,392	-0,242	-0,225	0,048	0,049	-	0,070
		<i>c</i> <sub>2</sub>	-0,505	0,581	-	-0,429	-0,195	-0,243	0,050	0,061	-	0,114
		<i>g</i> <sub>1</sub>	-0,574	0,595	-	-0,318	-0,038	-0,256	0,112	0,039	-	0,039
		<i>g</i> <sub>2</sub>	-0,563	0,595	-	-0,315	-0,089	-0,247	0,102	0,025	-	0,002
<b>3</b>	OPh	<i>c</i>	-0,524	0,620	-0,276	-0,479	-0,237	-0,232	0,051	0,051	0,141	0,244
		<i>g</i>	-0,565	0,603	-0,295	-0,432	-0,091	-0,244	0,099	0,036	0,141	0,152
<b>4</b>	Cl	<i>c</i>	-0,562	0,825	-	-0,131	-0,281	-0,216	0,072	0,052	-	-0,342
		<i>g</i> <sub>1</sub>	-0,563	0,674	-	-0,139	-0,144	-0,238	0,081	0,044	-	-0,205
		<i>g</i> <sub>2</sub>	-0,560	0,721	-	-0,118	-0,192	-0,223	0,065	0,034	-	-0,328

<sup>a</sup> Refere-se aos conformeros *cis* e *gauche*.

<sup>b</sup> Refere-se ao átomo de hidrogênio próximo ao oxigênio carbonílico.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tabela 6

Distâncias interatômicas selecionadas (Å) para as conformações de menor energia das *N*-metóxi-*N*-metil-acetamidas- $\alpha$ -heterossubstituídas, YCH<sub>2</sub>C(O)N [OMe][Me] (**1-4**), a nível B3LYP/6-311++g(3df,3pd).

Comp.	Y	Conf. <sup>a</sup>	C(2)···Y(4)	$\Delta$ <sup>b</sup>	O(9)···H(5)	$\Delta$	O(9)···H(6)	$\Delta$	O(1)···H(6)	$\Delta$	O(1)···H(12)	$\Delta$	Y(4)···H(15)	$\Delta$	Y(4)···O(1)	$\Delta$	Y(4)···O(9)	$\Delta$	Y(4)···N(7)	$\Delta$
1	F	<i>c</i>	2,37	-0,80	2,60	-0,12	2,57	-0,15	-	-	2,43	-0,29	-	-	2,67	-0,32	-	-	-	-
		<i>g</i>	2,43	-0,74	2,68	-0,04	-	-	2,47	-0,25	2,43	-0,29	2,45	-0,22	-	-	2,82	-0,17	2,89	-0,13
		$\Sigma$ vdW <sup>c</sup>	<b>3,17</b>		<b>2,72</b>				<b>2,72</b>		<b>2,72</b>		<b>2,67</b>		<b>2,99</b>		<b>2,99</b>		<b>3,02</b>	
2	OMe	<i>c</i> <sub>1</sub>	2,45	-0,77	2,61	-0,11	2,56	-0,16	-	-	2,42	-0,30	-	-	2,77	-0,27	-	-	-	-
		<i>c</i> <sub>2</sub>	2,45	-0,77	2,60	-0,12	2,57	-0,15	-	-	2,41	-0,31	-	-	2,69	-0,36	-	-	-	-
		<i>g</i> <sub>1</sub>	2,47	-0,75	2,51	-0,21	-	-	2,46	-0,26	2,42	-0,30	2,53	-0,19	-	-	3,07	0,03	3,03	-0,04
		<i>g</i> <sub>2</sub>	2,42	-0,80	2,60	-0,12	-	-	2,48	-0,24	2,42	-0,30	2,49	-0,23	-	-	2,94	-0,10	2,93	-0,14
		$\Sigma$ vdW	<b>3,22</b>		<b>2,72</b>				<b>2,72</b>		<b>2,72</b>		<b>2,72</b>		<b>3,04</b>		<b>3,04</b>		<b>3,07</b>	
3	OPh	<i>c</i>	2,37	-0,85	2,55	-0,17	2,58	-0,14	-	-	2,42	-0,30	-	-	2,66	-0,38	-	-	-	-
		<i>g</i>	2,41	-0,81	2,55	-0,17	-	-	2,46	-0,26	2,41	-0,31	2,55	-0,17	-	-	2,95	-0,09	2,93	-0,14
		$\Sigma$ vdW	<b>3,22</b>		<b>2,72</b>				<b>2,72</b>		<b>2,72</b>		<b>2,72</b>		<b>3,04</b>		<b>3,04</b>		<b>3,07</b>	
4	Cl	<i>c</i>	2,74	-0,71	2,57	-0,15	2,60	-0,12	-	-	2,42	-0,30	-	-	2,96	-0,31	-	-	-	-
		<i>g</i> <sub>1</sub>	2,70	-0,75	2,45	-0,27	-	-	2,47	-0,25	2,39	-0,33	2,89	-0,06	-	-	3,39	0,12	3,33	0,03
		<i>g</i> <sub>2</sub>	2,72	-0,73	2,48	-0,24	--	--	2,51	-0,21	2,40	-0,32	-	-	-	-	3,29	0,02	3,43	0,13
		$\Sigma$ vdW	<b>3,45</b>		<b>2,72</b>				<b>2,72</b>		<b>2,72</b>		<b>2,95</b>		<b>3,27</b>		<b>3,27</b>		<b>3,30</b>	

<sup>a</sup> Refere-se aos conformêros *cis* (*c*) e *gauche* (*g*).

<sup>b</sup> Diferença entre a distância dos átomos não ligantes e a soma dos raios de van der Walls.

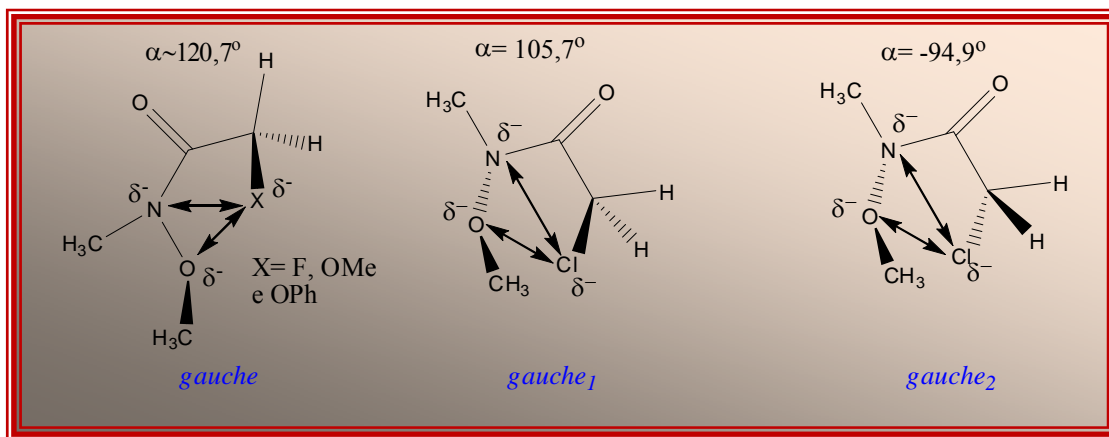
<sup>c</sup> Refere-se à soma dos raios de van der Walls.

Como era de se esperar, existe um contato curto entre a carga negativa do heteroátomo Y com a carga negativa do oxigênio carbonílico  $Y^{\delta-}(4)\cdots O^{\delta-}(1)$ , com relação à soma dos raios de van der Waals para os confômeros *cis* dos compostos de (1) a (4). Isso origina um forte efeito de campo repulsivo entre os dipolos  $C^{\delta+}-Y^{\delta-}$  e  $C^{\delta+}=O^{\delta-}$ , o que causa uma desestabilização significativa nos confômeros *cis* em relação aos confômeros *gauche* para toda a série.

Deve-se observar que para as amidas  $\alpha$ -heterossubstituídas há um aumento expressivo da carga negativa do oxigênio carbonílico devido à conjugação  $[O=C=N \leftrightarrow O^-C=N^+]$  em comparação a outras classes de compostos carbonílicos. Isso origina um efeito de repulsão forte entre os dipolos  $C^{\delta+}-Y^{\delta-}$  e  $C^{\delta+}=O^{\delta-}$ , o que causa uma desestabilização nos confômeros *cis* em relação aos confômeros *gauche*, tanto em fase gasosa quanto em solução, para os solventes de baixa polaridade para os compostos (1) a (3).

Vale ressaltar, que diferentemente das amidas 2-heterossubstituídas onde o fragmento  $RN(R)C=O$ , que apresenta geometria planar, as *N*-metóxi-*N*-metil amidas (amidas de Weinreb), apresentam um comportamento inesperado nos confômeros *gauche* devido a uma piramidalização do átomo de nitrogênio amídico.

Ocorre que nos confômeros *gauche* ( $g$ ,  $g_1$  e  $g_2$ ) observa-se um contato curto entre a carga negativa do  $\alpha$ -heteroátomo e as cargas negativas do oxigênio metoxílico e o átomo de nitrogênio  $MeO-N(Me)C=O$  (Figura 18)



**Figura 18** – Representação da interação coulômbica repulsiva entre a carga negativa do  $\alpha$ -heteroátomo com as cargas negativas do oxigênio metoxílico e o nitrogênio amídico.

A Tabela 5 também mostra que, para os confôrmeros *gauche* dos compostos (1-4), os contatos entre  $Y(4)\cdots O(9)$  e  $Y(4)\cdots N(7)$  são mais curtos ou perto da soma dos raios de van der Waals e como consequência, um significativo efeito de repulsão Coulombica  $Y^{\delta-}(4)\cdots O^{\delta-}(9)$  e  $Y^{\delta-}(4)\cdots N^{\delta-}(7)$  é observado, que a originam uma desestabilização dos confôrmeros *gauche* (*g*, *g*<sub>1</sub> e *g*<sub>2</sub>) para as *N*-metóxi-*N*-metil acetamidas- $\alpha$ -heterossubstituídas (1) a (4).

A Tabela 7 apresenta os valores do comprimento de ligação calculados computacionalmente juntamente com as frequências dos correspondentes modos vibracionais de estiramento no IV e também a diferença entre os comprimentos de ligação ( $\Delta l$ ) e as frequências dos confôrmeros *cis* e *gauche*, e dá suporte para a análise realizada dos contatos curtos acima descritos.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tabela 7

Comprimentos de ligação selecionados (Å) e as correspondentes frequências vibracionais de estiramento no IV ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) das *N*-metóxi-*N*-metil-acetamidas- $\alpha$ -heterossustituídas,  $\text{YCH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}[\text{OMe}][\text{Me}]$  (**1-4**), em nível B3LYP/6-311++g(3df,3pd).

Comp.	Y	A-B/A=B	$l^a_{\text{A-B/A=B}}$				$\nu^b_{\text{A-B/A=B}}$				$\Delta l^d$	$\Delta \nu^e$	$\Delta l^d$	$\Delta \nu^e$
			$c_1$	$c_2$	$g_1$	$g_2$	$c_1$	$c_2$	$g_1$	$g_2$				
<b>1</b>	<b>F</b>	C=O	1,209	-	1,217	-	1774,6	-	1737,2	-	-0,008	37,4	-	-
		C-F	1,374	-	1,391	-	1137,7	-	1053,0	-	-0,017	84,0	-	-
		N-O	1,408	-	1,401	-	1194,2	-	1209	-	+0,007	-15,0	-	-
		C=N	1,379	-	1,369	-	1348,4	-	1413,5	-	+0,010	-65,1	-	-
<b>2</b>	<b>OMe</b>	C=O	1,213	1,213	1,219	1,217	1755,4	1753,2	1728,1	1735,2	-0,006 <sup>f</sup>	22,6 <sup>g</sup>	-	-
		C-O-Me <sup>c</sup>	1,396	1,397	1,415	1,413	1165,3	1166,5	1158,9	1134,8	-0,008 <sup>f</sup>	19,1 <sup>g</sup>	-	-
		N-O	1,407	1,406	1,401	1,400	1194,7	1194,5	1206,3	1207,2	0,006 <sup>f</sup>	-12,0 <sup>g</sup>	-	-
		C=N	1,381	1,380	1,373	1,371	1343,3	1344,7	1403,7	1416,3	0,009 <sup>f</sup>	-28,0 <sup>g</sup>	-	-
<b>3</b>	<b>OPh</b>	C=O	1,209	-	1,217	-	1772,8	-	1739,4	-	-0,009	33,4	-	-
		C-O-Ph <sup>c</sup>	1,404	-	1,420	-	1088,1	-	1067,6	-	-0,016	20,5	-	-
		N-O	1,407	-	1,401	-	1194,3	-	1204,9	-	0,006	-10,6	-	-
		C=N	1,382	-	1,370	-	1347,2	-	1416,9	-	0,012	-69,7	-	-
<b>4</b>	<b>Cl</b>	C=O	1,209	-	1,216	1,215	1768,6	-	1735,9	1742,8	-0,007 <sup>h</sup>	32,7 <sup>i</sup>	-0,006 <sup>h</sup>	25,8 <sup>i</sup>
		C-Cl	1,780	-	1,805	1,801	790,2	-	651,2	651,7	-0,025 <sup>h</sup>	139,0 <sup>i</sup>	-0,021 <sup>h</sup>	138,5 <sup>i</sup>
		N-O	1,407	-	1,400	1,401	1193,5	-	1217,9	1214,8	0,007 <sup>h</sup>	-24,4 <sup>i</sup>	0,006 <sup>h</sup>	-21,3 <sup>i</sup>
		C=N	1,381	-	1,371	1,373	1380,7	-	1408,9	1402,9	0,010 <sup>h</sup>	-28,2 <sup>i</sup>	0,008 <sup>h</sup>	-22,2 <sup>i</sup>

<sup>a</sup> Distância interatômica.

<sup>b</sup> Frequência de estiramento.

<sup>c</sup> Refere-se à vibração de estiramento assimétrica  $\nu_{\text{C-O-C}}$ .

<sup>d</sup> Refere-se à diferença entre os valores do comprimento de ligação dos conformeros *cis* e *gauche*.

<sup>e</sup> Refere-se à diferença entre os valores da frequência de estiramento da carbonila dos conformeros *cis* e *gauche*.

<sup>f</sup> Refere-se à diferença entre a média dos valores do comprimento de ligação dos conformeros *cis* e *gauche*.

<sup>g</sup> Refere-se à diferença entre a media dos valores da frequência de estiramento da carbonila dos conformeros *cis* e *gauche*.

<sup>h</sup> Refere-se à diferença entre os valores do comprimento de ligação do conformero *cis* ( $c$ ) e *gauche* ( $g_1$  e  $g_2$ ), respectivamente.

<sup>i</sup> Refere-se à diferença entre os valores da frequência do estiramento dos osciladores C=O, C-Y, N-O, C=N do conformero *cis* ( $c$ ) e *gauche* ( $g_1$  e  $g_2$ ), respectivamente.

De fato, pode-se observar que o forte efeito de repulsão entre os dipolos  $C^{\delta+}-Y^{\delta-}$  e  $C^{\delta+}=O^{\delta-}$  para os confômeros *cis* (*c*, *c*<sub>1</sub> e *c*<sub>2</sub>) dos compostos de **(1)** a **(4)** age aumentando a ordem de ligação, diminuindo o comprimento de ligação e conseqüentemente, aumentando a frequência de estiramento da carbonila (C=O) e da ligação C—Y do confômero *cis* em relação ao confômero *gauche*.

Na verdade, os valores negativos de  $\Delta l$  (que variam de -0,007Å a -0,025Å) e os valores positivos de  $\Delta\nu$  (que variam de +22,6cm<sup>-1</sup> a +13,9cm<sup>-1</sup>) corroboram esse comportamento.

Além disso, parece razoável sugerir que as interações eletrostáticas de efeito repulsivo entre os átomos  $Y^{\delta-}(4)\cdots O^{\delta-}(9)$  e  $Y^{\delta-}(4)\cdots N^{\delta-}(7)$  que operam nos confômeros *gauche* (*g*, *g*<sub>1</sub> e *g*<sub>2</sub>) aumentam a ordem de ligação de N-O e C=N, que por sua vez, diminui seus comprimentos de ligação, e conseqüentemente, aumentam a frequência de estiramento de N-O ( $\nu_{N-O}$ ) e C=N ( $\nu_{C=N}$ ) em relação aos confômeros *cis* (*c*, *c*<sub>1</sub> e *c*<sub>2</sub>).

Assim sendo, os valores de  $\Delta l$  positivos para ambos os grupos N-O e C=N (que variam de +0,006Å a +0,012Å) e os valores negativos variação da frequência  $\Delta\nu$  (que variam de -10,6cm<sup>-1</sup> a -69,7cm<sup>-1</sup>) concordam com a proposição acima descrita.

Este comportamento explica bem a diminuição das populações do confômero *gauche* em relação ao confômero *cis* para as *N*-metóxi-*N*-metil-acetamidas- $\alpha$ -heterossubstituídas **(1)** a **(3)**, em fase gasosa e em solução de solventes de baixa polaridade (Tabelas 2, 3 e 4).

O fato de que as populações dos confômeros *gauche* (*g*<sub>1</sub> e *g*<sub>2</sub>) predominam em grande parte no composto **(4)** pode ser atribuída à ocorrência de interações orbitales que superam as interações eletrostáticas de caráter repulsivo entre  $Y^{\delta-}(4)\cdots O^{\delta-}(9)$  e  $Y^{\delta-}(4)\cdots N^{\delta-}(7)$ .

Assim sendo, para entender a natureza dessas interações orbitales foram realizados cálculos para análise de NBO *Natural Bond Orbital* a nível de teoria B3LYP/6-311++G(3df, 3pd).

As Tabelas 8 e 9 apresentam as interações de NBO selecionadas, as ocupâncias dos orbitais doadores e aceptores dos confôrmeros *cis* (*c*, *c*<sub>1</sub> e *c*<sub>2</sub>) e *gauche* (*g*, *g*<sub>1</sub> e *g*<sub>2</sub>) dos compostos de **(1)** a **(4)** e as energias de NBO de alguns orbitais selecionados que são apresentados na Tabela 10.

A interação orbitalar mais relevante é a  $n_N \rightarrow \pi^*_{CO}$ , que corresponde à conjugação  $[O=C-N \leftrightarrow \overset{-}{O}-C=N^+]$ , com energia *ca.* 25 kcal.mol<sup>-1</sup> para os confôrmeros *cis* (*c*, *c*<sub>1</sub> e *c*<sub>2</sub>) e *ca.* 45 kcal.mol<sup>-1</sup> para os confôrmeros *gauche* (*g*, *g*<sub>1</sub> e *g*<sub>2</sub>), [ $\Delta E = 20$  kcal.mol<sup>-1</sup>; onde  $\Delta E$  corresponde ao valor de energia  $E_{(c)}$  ou a média da energia de  $E_{(c_1 \text{ e } c_2)}$  menos o valor de energia  $E_{(g)}$  ou a média da energia de  $E_{(g_1 \text{ e } g_2)}$ ].

É digno de nota que a energia da conjugação  $[O=C-N \leftrightarrow \overset{-}{O}-C=N^+]$  para ambos os confôrmeros *cis* e *gauche* das *N,N*-dialquil amidas- $\alpha$ -heterossubstituídas<sup>3,5</sup> é *ca.* 64 kcal.mol<sup>-1</sup>, que é significativamente maior do que a média do valor da energia de conjugação dos confôrmeros *cis* e *gauche*, por *ca.* 35 kcal.mol<sup>-1</sup>.

Como apresentado acima, a interação  $n_N \rightarrow \pi^*_{CO}$  é mais forte para *N,N*-dialquil acetamidas comparada com a mesma interação para as *N*-metóxi-*N*-metil-acetamidas que é de *ca.* 0,2 eV. Além disso, a ocorrência de uma piramidalização do átomo de nitrogênio para as *N*-metóxi-*N*-metil-acetamidas **(1-4)** pode ser responsável pela diminuição da conjugação  $n_N \rightarrow \pi^*_{CO}$  para estes compostos em relação à mesma interação nas *N,N*-dialquil acetamidas.

O maior valor da interação orbitalar dos confôrmeros *gauche* (*g*, *g*<sub>1</sub> e *g*<sub>2</sub>) em comparação à mesma interação orbitalar dos confôrmeros *cis* (*c*, *c*<sub>1</sub> e *c*<sub>2</sub>) pode ser justificada pelo fato dos confôrmeros *gauche* (*g*, *g*<sub>1</sub> e *g*<sub>2</sub>) terem um contato curto entre a carga negativa do heteroátomo e ambas as cargas negativas do nitrogênio amídico e do oxigênio metoxílico.



**RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Tabela 8

Comparação das interações significantes de NBO (kcal mol<sup>-1</sup>) para as interações orbitales correspondentes aos confôrmeros *cis* (c) e *gauche* (g) das *N*-metóxi-*N*-metil-acetamidas- $\alpha$ -heterossubstituídas, YCH<sub>2</sub>C(O)N[OMe][Me] (**1-4**), a nível B3LYP/6-311++g(3df,3pd).

Orbitais	Flúor (1)		Metóxi (2)				Fenóxi (3)		Cloro (4)		
	c	g	c <sub>1</sub>	c <sub>2</sub>	g <sub>1</sub>	g <sub>2</sub>	c	g	c	g <sub>1</sub>	g <sub>2</sub>
LP <sub>N7</sub> → $\pi^*$ <sub>C2=O1</sub>	24,0	48,0	23,7	21,3	41,5	41,6	23,4	43,6	27,0	53,3	37
LP <sub>O1</sub> → $\sigma^*$ <sub>C2-N7</sub>	26,4	25,4	25,9	25,7	25,6	25,4	26,3	25,5	26,9	25,7	26,1
LP <sub>O1</sub> → $\sigma^*$ <sub>C2-C3</sub>	22,5	20,4	20,9	20,7	19,6	19,4	22,0	19,7	22,3	20,0	20,3
LP <sub>Y4</sub> → $\sigma^*$ <sub>C2-C3</sub>	7,0	6,2	9,0	9,3	7,8	1,9	2,5	2,3	5,5	4,1	4,1
LP <sub>Y4</sub> → $\sigma^*$ <sub>C3-H6</sub>	6,1	3,5	2,8	2,1(4,5)	4,6	6,6	6,1	5,6	4,0	2,5	3,4
LP <sub>Y4</sub> → $\sigma^*$ <sub>C3-H5</sub>	4,9	6,1	5,4	2,7	2,5	6,5	6,5	5,9	3,4	3,8	3,2
LP <sub>O9</sub> → $\sigma^*$ <sub>C3-H6</sub>	- <sup>a</sup>	0,5	-	-	0,6	0,6	-	0,6	- <sup>a</sup>	0,6	0,7
LP <sub>Y4</sub> → $\pi^*$ <sub>C2=O1</sub>	-	0,5	-	-	0,8	-	-	-	-	1,2	1,3
$\sigma_{C3-Y4}$ → $\pi^*$ <sub>C2=O1</sub>	-	1,2	-	-	1,2	1,4	-	0,5	-	2,4	4,0
$\pi_{C2=O1}$ → $\sigma^*$ <sub>C3-Y4</sub>	-	0,5	-	-	1,9	1,8	-	2,0	-	2,6	2,7
$\pi^*_{C2=O1}$ → $\sigma^*$ <sub>C3-Y4</sub>	-	2,0	-	-	2,0	1,5	-	1,7	-	5,9	16,4
LP <sub>Y4</sub> → $\sigma^*$ <sub>C17-H18</sub>	-	-	2,7	2,7	2,6	2,6	-	-	-	-	-
LP <sub>Y4</sub> → $\sigma^*$ <sub>C17-H19</sub>	-	-	0,6(6,4)	0,9(5,5)	5,5(0,8)	6,3(0,7)	-	-	-	-	-
LP <sub>Y4</sub> → $\sigma^*$ <sub>C17-H20</sub>	-	-	0,9(5,7)	0,6(6,4)	6,6(0,6)	6,2(0,6)	-	-	-	-	-
LP <sub>Y4</sub> → $\pi^*$ <sub>C17-C18[Ph]</sub>	-	-	-	-	-	-	30,2	29,2	-	-	-

<sup>a</sup>Energia de interação menor que 0,5 kcal mol<sup>-1</sup>

Tabela 9

Ocupâncias (NBO) de orbitais selecionados calculadas a nível B3LYP/6-311++G(3df, 3pd) para os confôrmeros *cis* e *gauche* das *N*-metóxi-*N*-metil-acetamidas- $\alpha$ -heterossubstituída Y-CH<sub>2</sub>C(O)N[OMe][Me] (**1-4**)

Orbital	Ocupância										
	F (1)		OMe (2)				OPh (3)		Cl(4)		
	<i>c</i> <sup>a</sup>	<i>g</i> <sup>a</sup>	<i>c</i> <sub>1</sub>	<i>c</i> <sub>2</sub>	<i>g</i> <sub>1</sub>	<i>g</i> <sub>2</sub>	<i>C</i>	<i>g</i>	<i>c</i> <sup>a</sup>	<i>g</i> <sub>1</sub> <sup>a</sup>	<i>g</i> <sub>2</sub> <sup>a</sup>
LP <sub>N7</sub>	1,754	1,724	1,752	1,749	1,723	1,724	1,755	1,723	1,751	1,721	1,726
LP <sub>O9</sub>	1,939	1,942	1,940	1,940	1,943	1,942	1,940	1,943	1,938	1,943	1,940
LP <sub>O1</sub>	1,848	1,865	1,854	1,854	1,868	1,867	1,849	1,865	1,851	1,861	1,859
LP <sub>Y4</sub>	1,970	1,968	1,915	1,916	1,918	1,924	1,844	1,851	1,966	1,969	1,967
$\pi^*_{C2=O1}$	0,207	0,198	0,207	0,198	0,258	0,258	0,204	0,262	0,217	0,286	0,254

<sup>a</sup> *C* e *g* referem-se aos confôrmeros *cis* e *gauche*, respectivamente.

Tabela 10

Energias (NBO) de orbitais selecionados (kcal mol<sup>-1</sup>) calculado a nível B3LYP/6-311++G(3df, 3pd) para os confôrmeros *cis* e *gauche* das *N*-metóxi-*N*-metil-acetamidas- $\alpha$ -heterossustituídas Y-CH<sub>2</sub>C(O)N[OMe][Me] (**1-4**)

Orbital	Energia										
	F (1)		OMe (2)				OPh (3)		Cl(4)		
	<i>c</i>	<i>g</i>	<i>c</i> <sub>1</sub>	<i>c</i> <sub>2</sub>	<i>g</i> <sub>1</sub>	<i>g</i> <sub>2</sub>	<i>c</i>	<i>g</i>	<i>c</i>	<i>g</i> <sub>1</sub>	<i>g</i> <sub>2</sub>
LP <sub>N7</sub>	-198,9	-192,3	-193,0	-191,4	-184,7	-185,1	-196,2	-189,1	-198,8	-191,5	-194,1
LP <sub>O9</sub>	-217,6	-212,5	-213,1	-213,2	-208,5	-207,4	-216,1	-211,0	-218,4	-215,3	-215,6
LP <sub>O1</sub>	-163,6	-166,6	-160,9	-160,8	-161,6	-159,9	-161,4	-166,6	-165,6	-166,3	-165,9
LP <sub>Y4</sub>	-252,5	-260,0	-183,6	-183,3	-191,8	-192,0	-199,3	-204,5	-196,0	-206,6	-205,4
$\pi^*_{C2=O1}$	86,9	9,4	91,5	52,3	30,2	31,1	90,2	22,8	70,2	1,9	43,0

<sup>a</sup> *C* e *g* referem-se aos confôrmeros *cis* e *gauche*, respectivamente.

Isso leva, não somente à interação eletrostática repulsiva entre os átomos  $Y^{\delta-}(4)\cdots O^{\delta-}(9)$  e  $Y^{\delta-}(4)\cdots N^{\delta-}(7)$ , mas também à diminuição da energia de ionização dos orbitais dos pares de elétrons isolados de  $n_N$  e  $n_{OMe}$  nos confômeros *gauche* em relação aos confômeros *cis*, cujos valores são *ca.* 7 e 5 kcal.mol<sup>-1</sup>, respectivamente (Tabela 10).

Simultaneamente, a Tabela 10 indica que há um grande aumento da afinidade eletrônica do orbital  $\pi^*_{CO}$  para os confômeros *gauche* em relação aos confômeros *cis*, cujo valor da energia é de *ca.* 20 e 72 kcal.mol<sup>-1</sup>, respectivamente. Assim sendo, ambos os efeitos justificam o valor da energia da interação  $n_N \rightarrow \pi^*_{CO}$  ser de *ca.* 20 kcal.mol<sup>-1</sup> maior nos confômeros *gauche* ( $g$ ,  $g_1$  e  $g_2$ ) quando comparado com os confômeros *cis* ( $c$ ,  $c_1$  e  $c_2$ ). Essa explicação é apoiada pela energia de deslocalização  $n_N \rightarrow \pi^*_{CO}$  mais fraca no confômero  $g_2$  em relação ao confômero  $g_1$  no composto (**4**), cujos valores são de *ca.* 37 e 53 kcal.mol<sup>-1</sup>, respectivamente.

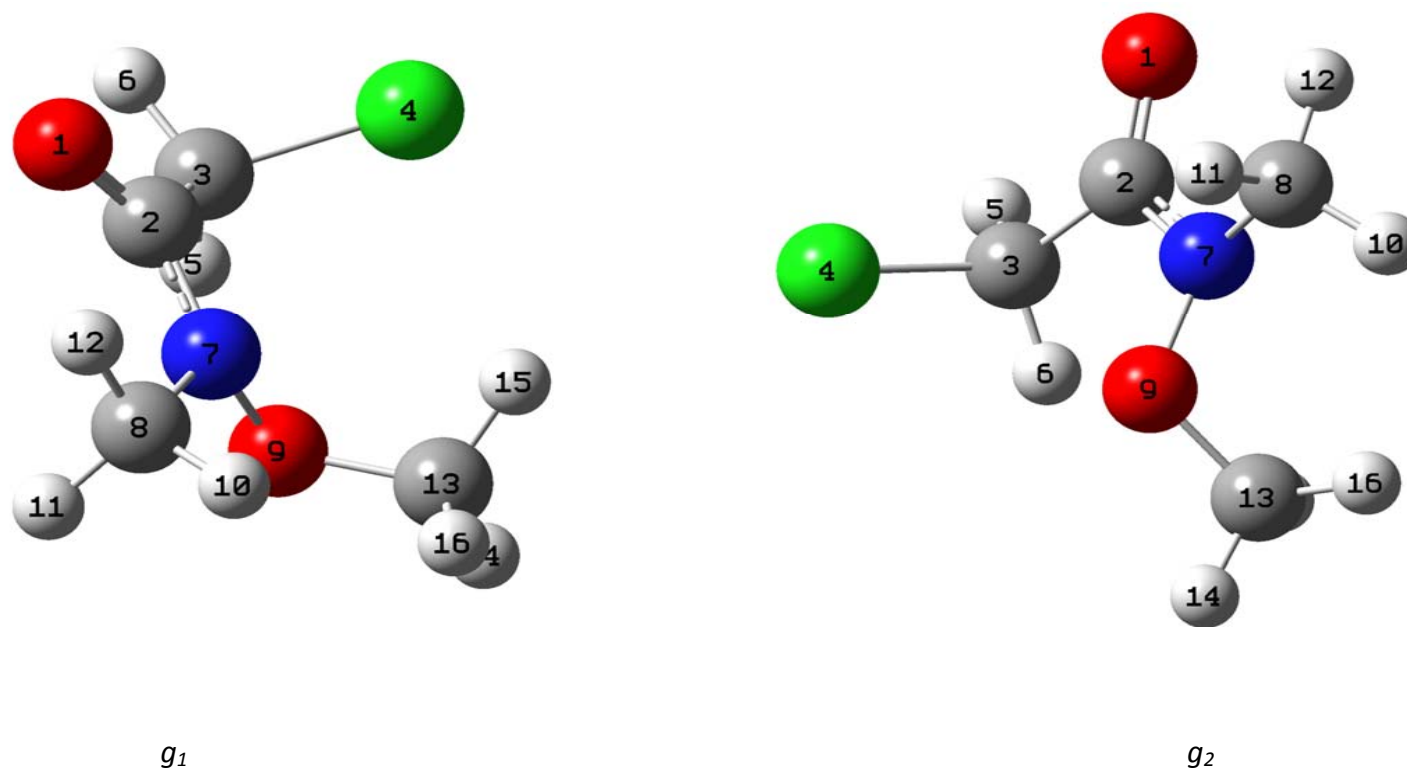
Na verdade, o maior ângulo diedro  $\alpha$  do confômero  $g_1$  (106°) comparado com o mesmo ângulo diedro do confômero  $g_2$  (-95°) do composto (**4**) deixa mais próximo os átomos  $Y^{\delta-}(4)\cdots O^{\delta-}(9)$  e  $Y^{\delta-}(4)\cdots N^{\delta-}(7)$ , que por sua vez gera repulsões coulômbicas mais fortes para o confômero  $g_1$  em comparação à  $g_2$ . Essa tendência dá lugar a uma menor energia de ionização para o par de elétrons isolado  $n_N$  no confômero  $g_1$  em relação ao confômero *gauche* ( $g_2$ ) que é de *ca.* 2,5 kcal.mol<sup>-1</sup> (sem qualquer variação na energia de ionização no confômero  $g_2$  em relação ao confômero  $g_1$  para o par de elétrons isolado  $n_O$ ). Assim sendo, uma maior afinidade eletrônica no orbital  $\pi^*_{CO}$  para o confômero  $g_1$  (*ca.* 2 kcal.mol<sup>-1</sup>) em relação ao confômero *cis* do composto (**4**) é observada.

A maior deslocalização de energia na interação  $n_N \rightarrow \pi^*_{CO}$  para os confômeros *gauche* ( $g$ ,  $g_1$  e  $g_2$ ) em comparação aos confômeros *cis* ( $c$ ,  $c_1$  e  $c_2$ ) está ligada com a maior ocupância do orbital  $\pi^*_{CO}$  para os confômeros *gauche* em relação aos confômeros *cis* que é de *ca.* 0,266 e 0,208, respectivamente, juntamente com a baixa ocupância dos orbitais  $n_{N7}$  para os confômeros *gauche* em relação ao *cis* por *ca.* 1,725 e *ca.* 1,752, respectivamente (Tabela 9). Essa tendência é responsável pela diminuição da ordem de ligação da carbonila, e conseqüentemente, o abaixamento da frequência ( $\nu_{CO}$ ) para os confômeros *gauche* em relação aos confômeros *cis*, que foram encontrados, tanto nos dados teóricos para os compostos (**1-4**) (Tabela 3), quanto nos dados experimentais para os compostos (**1-3**) (Tabela 2).

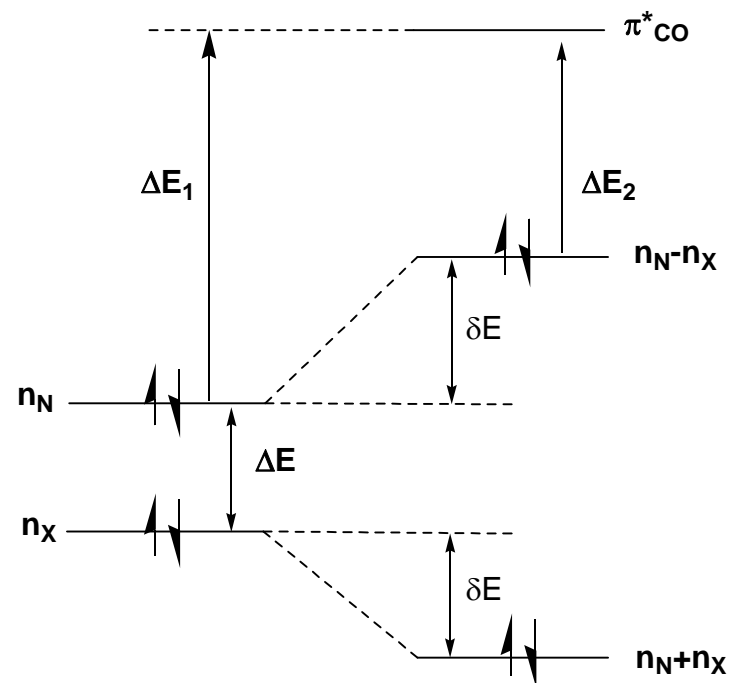
Adicionalmente, na(s) conformação (ões) mais estável (eis) *gauche* ( $g$ ) ou ( $g_1$ ,  $g_2$ ) em decorrência da ligeira piramidalização do átomo nitrogênio, o lobo do orbital  $2p_N$  fica próximo de um dos dois orbitais  $3p_\pi$  do cloro, propiciando a ocorrência de uma combinação linear entre os referidos orbitais (Figura 19 e Esquema 8 e 9). Por conseguinte enquanto a combinação em fase dos orbitais ( $n_N + n_X$ ) é dois elétrons estabilizante, a combinação fora de fase ( $n_N - n_X$ ) é dois elétrons desestabilizante. Assim sendo, a deslocalização  $n_N \rightarrow \pi^*_{CO}$  para o confômero *gauche* ( $g_1$  e  $g_2$ ) apresenta uma energia de interação ( $\delta E_2$ ) maior do que a energia de deslocalização do confômero *cis* ( $c$ ) ( $\delta E_1$ ), visto que pela teoria de Perturbação de 2ª ordem  $\delta E_{ij}$  é igual a  $F_{ij}^2 / \Delta E^{[42]}$  (sendo  $F_{ij}$  o operador de Fock). Este raciocínio está de pleno acordo com a maior energia de conjugação  $n_N \rightarrow \pi^*_{CO}$  para os confômeros *gauche* ( $g_1$  e  $g_2$ ) em relação ao confômero *cis* ( $c$ ) de *ca.* 20 kcal.mol<sup>-1</sup>.

Por outro lado a conformação menos estável  $g_2$ , em decorrência tanto da inversão do ângulo alfa como da inversão da piramidalização do átomo nitrogênio

(Figura 19), faz com que o lobo do orbital  $2p_N$  fique distante de um dos dois orbitais  $3p_\pi$  do cloro. Assim sendo, a integral de sobreposição dos referidos orbitais será menor originando uma interação  $n_N \rightarrow \pi^*_{CO}$  mais fraca. Esta racionalização está de pleno acordo com a menor energia de interação  $n_N \rightarrow \pi^*_{CO}$  de *ca.*  $16 \text{ kcal mol}^{-1}$  do confôrmero  $g_2$  em relação ao  $g_1$ .



**Figura 19** Confôrmeros *gauche* de (4) evidenciando a menor distância Cl(4)...N(7) para  $g_1$  em relação a  $g_2$  e a concomitante menor distância de O(9)...Cl(4) para  $g_2$  em relação a  $g_1$

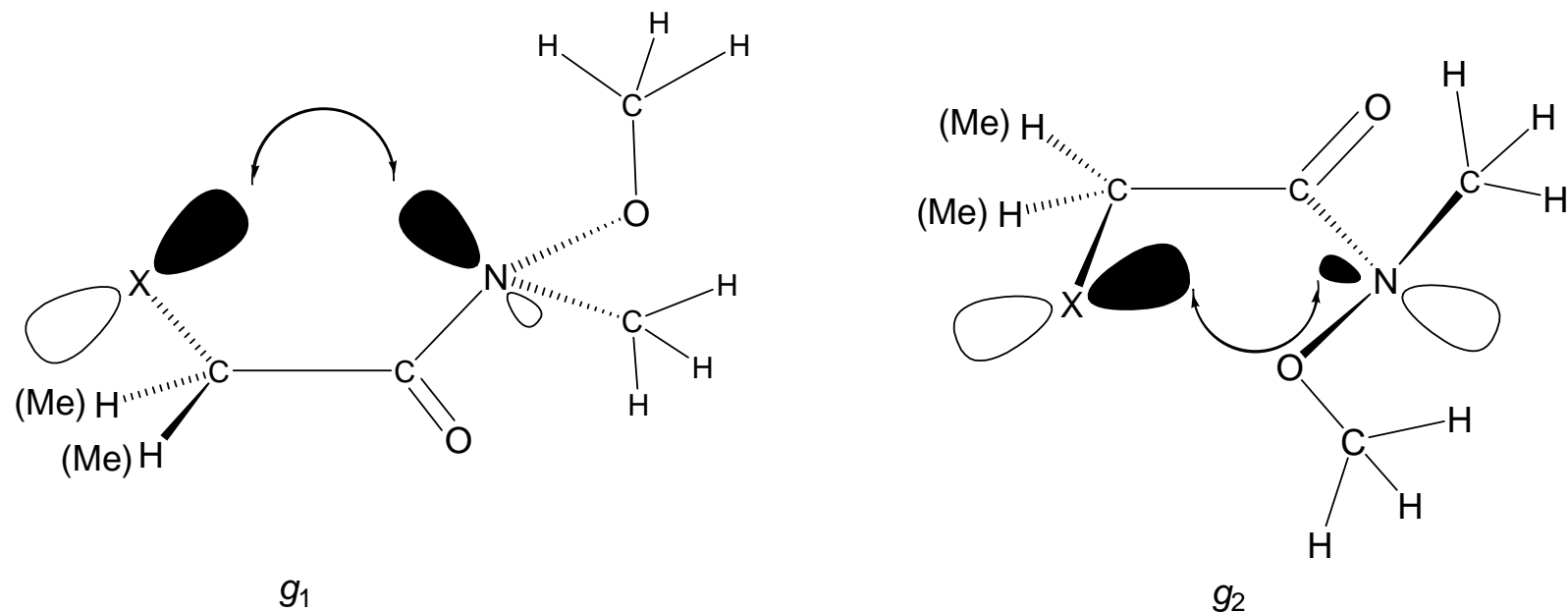


$$\delta E_{ij} = F_{ij}^2 / \Delta E$$

$$\Delta E_2 < \Delta E_1$$

**Esquema 8** Diagrama energético evidenciando a maior energia de interação  $n_N \rightarrow \pi^*_{CO}$  para os confôrmeros *gauche* ( $g_1$  e  $g_2$ ) ( $\Delta E_2$ ) em relação ao *cis* ( $c$ ) ( $\Delta E_1$ ) decorrente do nível de energia da combinação anti-ligante entre os orbitais  $n_N$  e  $n_X$  ficar mais próximo do orbital  $\pi^*_{CO}$ .





**Esquema 9** Representação esquemática das estruturas dos conformeros *gauche* ( $g_1$  e  $g_2$ ) das  $N$ -metóxi- $N$ -metilamidas- $\alpha$ -heterossubstituídas (**1-7**), evidenciando o maior entrosamento entre os orbitais  $Np_x$  e  $2p_{\pi(N)}$  em  $g_1$  do que em  $g_2$  decorrente da inversão da piramidalização do nitrogênio amídico.

No grupo carboxiamido, existem duas interações com alta energia de interação que são  $LP_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C2-N7}$  e  $LP_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C2-C3}$ , cujas energias são *ca.* 26 e *ca.* 21 kcal.mol<sup>-1</sup>, respectivamente, para ambos os confôrmeros *cis* (*c*, *c*<sub>1</sub> e *c*<sub>2</sub>) e *gauche* (*g*, *g*<sub>1</sub> e *g*<sub>2</sub>) (Tabela 8).

A interação  $LP_{Y4} \rightarrow \sigma^*_{C2-C3}$  apresenta valores médios de energia para ambos os confôrmeros *cis* e *gauche* de *ca.* 7,9kcal.mol<sup>-1</sup> para os compostos **(1)** e **(2)**; 2,4 kcal.mol<sup>-1</sup> para o composto **(3)** e 4,6kcal.mol<sup>-1</sup> para o composto **(4)**.

A baixa deslocalização de energia encontrada no derivado  $\alpha$ -fenóxi **(3)** (2,4 kcal.mol<sup>-1</sup>) pode ser atribuída à forte interação conjugativa  $LP_{O4} \rightarrow \pi^*_{C17=C(18)(Ph)}$  de *ca.* 30 kcal.mol<sup>-1</sup> (para os dois confôrmeros *cis* e *gauche*) que ocorre entre o par de elétrons isolado  $2p_{\pi}$  do oxigênio do grupo fenoxila e o  $\pi^*_{Ph}$ (LUMO). A interação conjugativa  $n_{O(Ph)} \rightarrow \pi^*_{Ph}$  deve aumentar a energia de ionização do par de elétrons isolado  $2p_{\sigma}$  do átomo de oxigênio do grupo fenoxila que torna difícil a interação  $LP_{O4} \rightarrow \sigma^*_{C2-C3}$ .

Isto é uma evidência para que a interação  $n_{O} \rightarrow \pi^*_{Ph}$  venha ter maior ocupância no orbital antiligante  $\pi^*_{C17=C(18)(Ph)}$  (0,309), que ocorre tanto nos confôrmeros *cis* quanto nos confôrmeros *gauche*.

Além disso, duas interações anoméricas  $LP_{Y4} \rightarrow \sigma^*_{C3-H5}$  e  $LP_{Y4} \rightarrow \sigma^*_{C3-H6}$  estabilizam ambos os confôrmeros *cis* e *gauche* para os compostos **(1-4)** de 2,1 a 6,6 kcal.mol<sup>-1</sup>.

Deve-se salientar que as energias de deslocalização dos resultados acima resultam em um contato curto entre  $O^{\delta-}(9)_{[OMe]} \cdots H^{\delta+}_{[\alpha-CH_2]}$  para os átomos H(5) e H(6),  $O^{\delta-}(1)_{[CO]} \cdots H^{\delta+}(12)_{[NMe]}$ ,  $O^{\delta-}(9)_{[OMe]} \cdots H^{\delta+}(5)_{[\alpha-CH_2]}$ ,  $O^{\delta-}(1)_{[CO]} \cdots H^{\delta+}(12)_{[NMe]}$ ,  $O^{\delta-}(1)_{[CO]} \cdots H^{\delta+}(6)_{[\alpha-CH_2]}$  e  $Y^{\delta-}(4) \cdots H^{\delta+}(15)_{[OMe]}$  para os dois confôrmeros *cis* e *gauche*

(Tabela 5), que são inferiores a  $0,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$ , provavelmente devido à geometria desfavorável para a sobreposição apropriada dos orbitais.

No entanto, a Tabela 8 apresenta somente uma interação fraca entre  $LP_{O9} \rightarrow \sigma^*_{C3-H6}$  ( $E \cong 0,6 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ), que ocorre apenas nos confôrmeros *gauche* para os compostos (**1-4**) devido à geometria *quasi-anti* favorável à sobreposição do orbital do par de elétrons isolados do oxigênio com o orbital antiligante  $\sigma^*_{C3-H6}$ . Portanto os contatos curtos acima mencionados devem estabilizar somente por interações eletrostáticas os confôrmeros *cis* e *gauche*.

No fragmento  $O=C-C-Y$  existem quatro interações orbitales  $n_Y \rightarrow \pi^*_{CO}$ ,  $\sigma_{C-Y} \rightarrow \pi^*_{CO}$ ,  $\pi_{CO} \rightarrow \sigma^*_{C-Y}$  e  $\pi^*_{CO} \rightarrow \sigma^*_{C-Y}$ <sup>2,10,42</sup> que são atribuídas aos confôrmeros *gauche* preferencialmente. Esta última interação, que já foi relatada na literatura<sup>42,49</sup>, correspondem à uma interação de deslocalização incomum, entre dois orbitais antiligantes que só é possível devido à alta ocupância desses orbitais de *ca.* 0,27 para os confôrmeros *gauche* ( $g$ ,  $g_1$  e  $g_2$ )

A Tabela 8 mostra que, em geral, as interações acima referidas apresentam interações de menor energias de deslocalização para os derivados  $\alpha$ -flúor (**1**),  $\alpha$ -metóxi (**2**),  $\alpha$ -fenóxi (**3**) quando comparados com o derivado  $\alpha$ -cloro. Na verdade, os valores médios da energia de deslocalização para as interações  $n_Y \rightarrow \pi^*_{CO}$ ,  $\sigma_{C-Y} \rightarrow \pi^*_{CO}$ ,  $\pi_{CO} \rightarrow \sigma^*_{C-Y}$ ,  $\pi^*_{CO} \rightarrow \sigma^*_{C-Y}$  são de 0,7; 1,0; 1,6 e 1,8  $\text{kcal mol}^{-1}$ , respectivamente.

Por outro lado, valores médios maiores de energia de deslocalização foram encontrados para as mesmas interações para o composto (**4**), ou seja, 1,2; 3,2; 2,7 e 11,2  $\text{kcal.mol}^{-1}$ , respectivamente.

Além disso, a Tabela 8 mostra os valores de baixa energia de deslocalização para as interações  $n_{O4} \rightarrow \pi^*_{CO}$  e  $\sigma_{C3-O4} \rightarrow \pi^*_{CO}$  para os confômeros *gauche* do composto **(3)** ( $E \leq 0,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ) comparado com o alto valor de energia de deslocalização do confômeros  $g_1$  do composto **(2)** por uma diferença ( $E \leq 1 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ) ligado com a forte interação conjugativa  $LP_{O4} \rightarrow \pi^*_{C17=C(18)(Ph)}$  (acima descrita), que competem com as interações  $n_{O4} \rightarrow \pi^*_{CO}$ ,  $\sigma_{C3-O4} \rightarrow \pi^*_{CO}$ . Essa conjugação O-Ph leva ao aumento da energia de ionização dos orbitas  $n_{O4}$  e  $\sigma_{C3-O4}$  do confômeros *gauche* para o composto **(3)** comparado com o composto **(2)** por 13,2 e 10  $\text{kcal.mol}^{-1}$  (Tabela 10).

Assim sendo, o saldo global das energias de interações orbitales para os confômeros *cis* ( $c$ ,  $c_1$  e  $c_2$ ) e *gauche* ( $g$ ,  $g_1$  e  $g_2$ ) indica claramente o confômero *gauche* é mais estável em grande parte por *ca.* 23  $\text{kcal.mol}^{-1}$  do que o confômero *cis* para os compostos **(1)** a **(4)**. No entanto, como acima salientado, a média das energias das interações orbitales de efeito repulsivo  $Y^{\delta-}(4) \cdots O^{\delta-}(9)$  e  $Y^{\delta-}(4) \cdots N^{\delta-}(7)$  presentes nos confômeros *gauche* (que é maior para os derivados **(1-3)**) do que para o derivado **(4)** agem em oposição à estabilização orbitalar no confômero *gauche* em relação ao confômero *cis*. De fato, em fase gasosa, para os compostos **(1)** e **(3)**, a população relativa do confômero *gauche* prevalece ligeiramente mais do que a população relativa do confômero *cis*. Já para o metóxi derivado **(2)** o somatório das populações relativas do confômero *cis* ( $c_{11}$  e  $c_{12}$ ) prevalece sobre a população relativa do somatório dos confômeros *gauche* ( $g_1$  e  $g_2$ ). No caso do composto **(4)**, o somatório das populações relativas dos confômeros *gauche* ( $g_1$  e  $g_2$ ) é significativamente mais abundante do que a população relativa do confômero *cis* ( $c$ ).

Finalmente, parece razoável admitir que o somatório das energias de interação orbitalar dos confômeros *gauche* ( $g_1$  e  $g_2$ ) das *N*-metóxi-*N*-metil-2-(4'-substituído)

feniltio propanamidas<sup>5</sup> previamente estudada deverá prevalecer de forma significativa sobre o somatório de ambas as interações eletrostáticas repulsivas entre os átomos  $S^{\delta-}\cdots O^{\delta-}$  e  $S^{\delta-}\cdots N^{\delta-}$  em maior extensão do que no composto **(4)** do presente trabalho, tendo em vista o fato de que o confômero *cis* está ausente nas *N*-metóxi-*N*-metil-2-(4'-substituído)feniltio propanamidas.

### **3.2 - Análise conformacional das N-metóxi-N-metil-acetamidas- $\alpha$ -heterossustituídas [ $\alpha$ = Br (5), SEt (6)] e da $\alpha$ -etilíio N-metóxi-N-metil-isobutiramida (7)]**

A análise dos espectros da região fundamental da frequência de vibração de estiramento da carbonila ( $\nu_{CO}$ ) para a N-metóxi-N-metil- $\alpha$ -bromoacetamida (5) (Tabela 11, Figura 20) indicou um comportamento anômalo ao esperado, análogo ao resultado obtido para o cloro derivado (4) (Tabela 2, Figura 16), os espectros, em solução de *n*-hexano, indicaram a presença de duas bandas, sendo o componente de maior frequência ( $1713\text{ cm}^{-1}$ ) também o de maior intensidade relativa *ca.* 91,5%, já o componente de menor frequência ( $1691\text{ cm}^{-1}$ ) com intensidade relativa com *ca.* 8,5%.

Em solução de  $\text{CCl}_4$ , a análise dos espectros para este composto, na região da transição fundamental, indicou a presença de três bandas de  $\nu_{CO}$ , sendo o componente de frequência intermediária ( $1681\text{ cm}^{-1}$ ) o de maior intensidade relativa *ca.* 76,8%, o componente de maior frequência ( $1703\text{ cm}^{-1}$ ) o de intensidade relativa intermediária *ca.* 13,4% e o componente da banda de menor frequência ( $1660\text{ cm}^{-1}$ ) sendo o de menor intensidade relativa com *ca.* 9,8%. Já, o resultado da análise dos espectros do mesmo composto (5), em solução de  $\text{CCl}_4$ , na região do 1º harmônico, indicou a presença de um tripleto, com intensidades relativas parecidas com as encontradas na região da transição fundamental, no mesmo solvente, sendo o componente de frequência intermediária ( $3340\text{ cm}^{-1}$ ) o de maior intensidade relativa *ca.* 58,4%, já o componente do tripleto de maior frequência ( $3367\text{ cm}^{-1}$ ) com intensidade relativa *ca.* 21,6% e o componente de menor frequência ( $3324\text{ cm}^{-1}$ ) sendo também o de menor intensidade relativa com *ca.* 20,0%. Porém, a análise

conjunta dos espectros dos componentes da banda de  $\nu_{CO}$  na região da transição fundamental juntamente com os espectros na região do 1º harmônico do composto (5), em solução de  $CCl_4$ , apresenta uma anarmonicidade totalmente discordante com a esperada, sendo de  $39\text{ cm}^{-1}$  para o componente da banda de maior frequência,  $22\text{ cm}^{-1}$  para o componente de frequência intermediária e  $-4\text{ cm}^{-1}$  para o componente de menor frequência da banda. Esse comportamento sugere fortemente a existência de ressonância de Fermi para a banda da vibração de estiramento da carbonila ( $\nu_{CO}$ ). Em solução de  $CHCl_3$ , a análise dos espectros de IV indicou o desaparecimento do componente da banda da carbonila de maior frequência que foi observado nos espectros anteriores, mostrando somente um dubleto, sendo o componente de maior frequência ( $1670\text{ cm}^{-1}$ ) também o de maior intensidade relativa *ca.* 74,0% e consequentemente, o componente de menor frequência ( $1652\text{ cm}^{-1}$ ) apresentando a menor intensidade relativa com *ca.* 26%. Com o aumento da polaridade do solvente, indo-se de  $CH_2Cl_2$  para  $CH_3CN$ , a análise dos espectros indicou um favorecimento da banda de maior frequência do dubleto para ambos os solventes, com o aumento da intensidade relativa da banda de maior frequência do par, restando em  $CH_3CN$ , somente uma banda.

Tabela 11

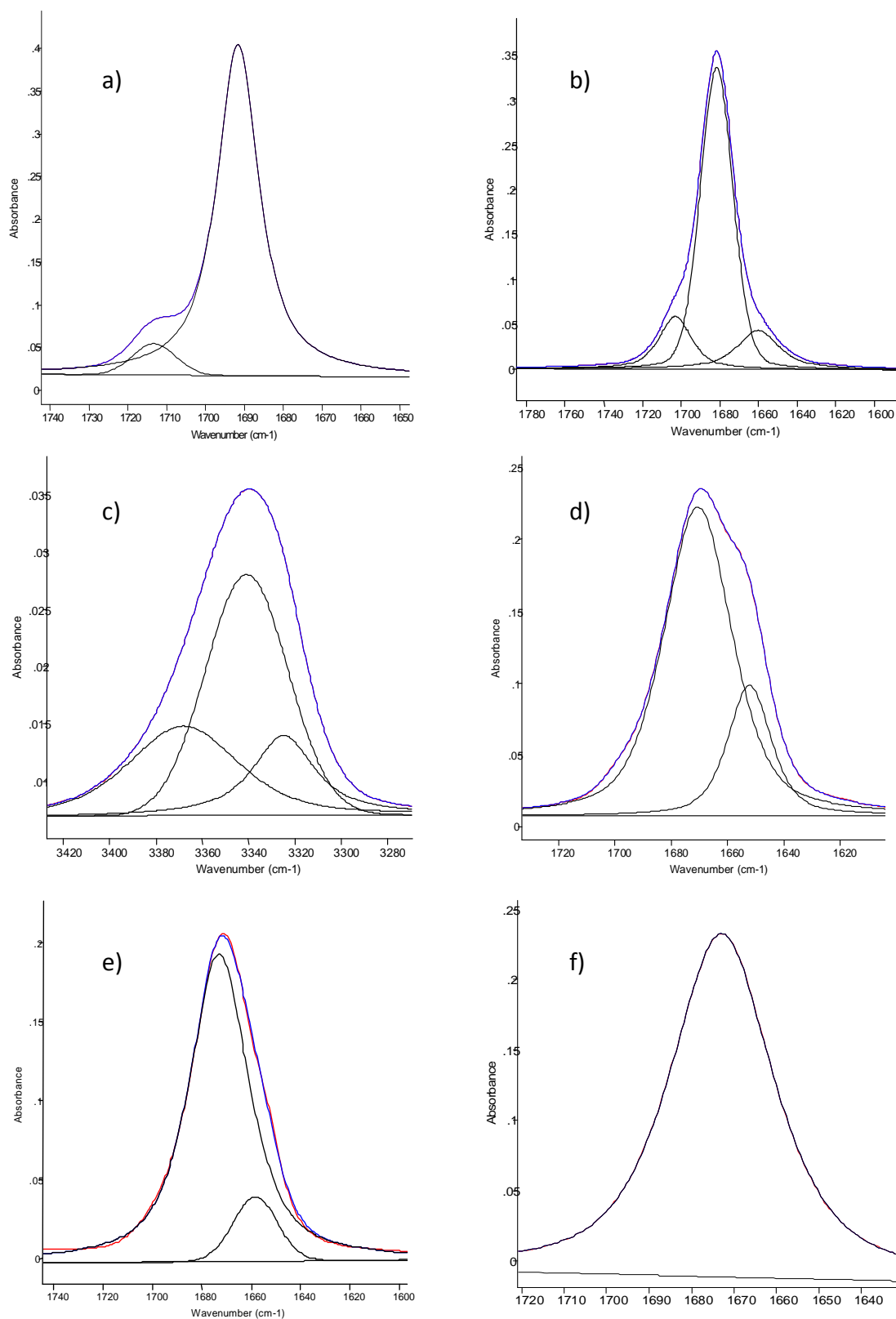
Frequências ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) e intensidades relativas da banda de estiramento da carbonila no espectro de IV das *N*-metóxi-*N*-metil-acetamidas- $\alpha$ -substituídas (**5**), (**6**) e da  $\alpha$ -etilíio *N*-metóxi-*N*-metil-isobutiramida (**7**) Z-C(O)N[OMe][Me].

Comp.	Z	n-C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>		CCl <sub>4</sub>				CHCl <sub>3</sub>		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>		CH <sub>3</sub> CN	
		$\nu$	$P^a$	$\nu$	$P$	$\nu^b$	$P$	$\nu$	$P$	$\nu$	$P$	$\nu$	$P$
<b>5</b>	CH <sub>2</sub> Br	1713	91,5	1703	13,4	3367	21,6	-	-	-	-	-	-
		1691	8,5	1681	76,8	3340	58,4	1670	74,0	1671	68,7	1672	100
		-	-	1660	9,8	3342	20,0	1652	26,0	1665	34,5	-	-
<b>6</b>	CH <sub>2</sub> SEt	1679	94,8	1673	64	3342	25,8	1670	32,4	1667	48,2	1670	48
		1660	5,2	1657	36	3311	74,2	1649	67,6	1651	51,8	1655	52
<b>7</b>	Me <sub>2</sub> CSEt	-	-	-	-	-	-	1670	32,4	1642	37,1	1649	22,4
		1656	100	1645	100	3268	100	1649	67,6	1629	62,9	1634	77,6

<sup>a</sup>Intensidade de cada componente do dubleto da carbonila expresso em porcentagem de absorvância.

<sup>b</sup>Primeiro harmônico.





**Figura 20** - Espectro de IV da  $\alpha$ -bromo-*N*-metóxi-*N*-metil-acetamida (5) mostrando a banda de estiramento da carbonila, em n-hexano (a), CCl<sub>4</sub> [fundamental (b) e 1<sup>o</sup> harmônico (c)], CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (d), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (e) CH<sub>3</sub>CN (f).

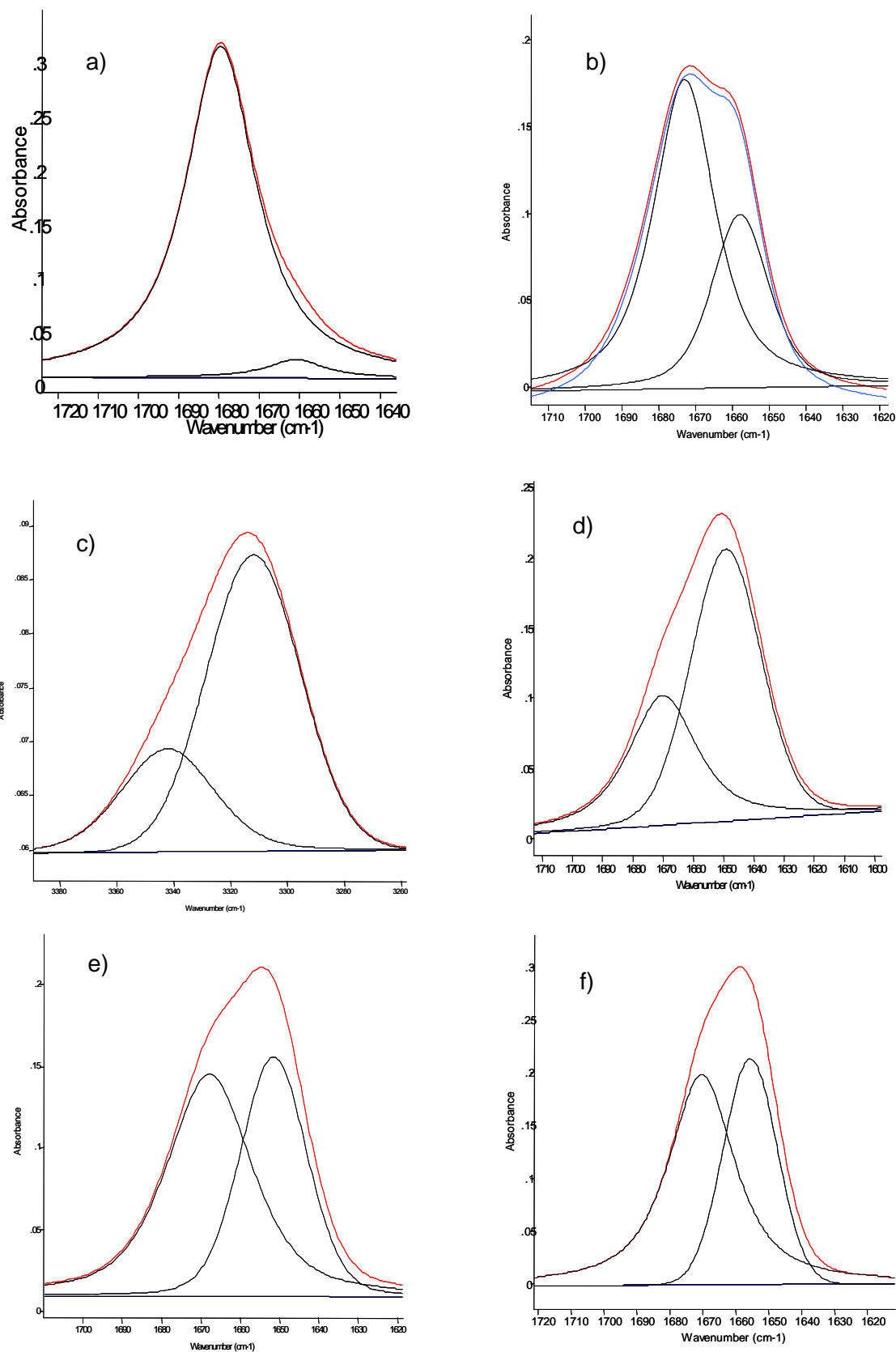
Os dados obtidos através da análise dos espectros de IV para a  $\alpha$ -etiltio *N*-metóxi-*N*-metil -acetamida (**6**) (Tabela 11, Figura 21) indicou a presença de um dubleto em todos os solventes, sendo em solução de *n*-hexano, o componente de maior frequência do dubleto ( $1679\text{ cm}^{-1}$ ), também o de maior intensidade relativa com *ca.* 94,8% e o componente de menor frequência ( $1660\text{ cm}^{-1}$ ) com intensidade relativa *ca.* 5,2%.

A constatação de duas bandas na região da transição fundamental e do 1<sup>o</sup> harmônico da vibração de estiramento da carbonila ( $\nu_{\text{CO}}$ ), em  $\text{CCl}_4$ , cujas frequências e intensidades relativas são ( $1673\text{ cm}^{-1}$ ) com *ca.* 64% e ( $1657\text{ cm}^{-1}$ ) com *ca.* 36% e ( $3342\text{ cm}^{-1}$ ) com *ca.* 25,8% e ( $3311\text{ cm}^{-1}$ ) com *ca.* 74,2%, respectivamente, sugere a ocorrência de um efeito vibracional.

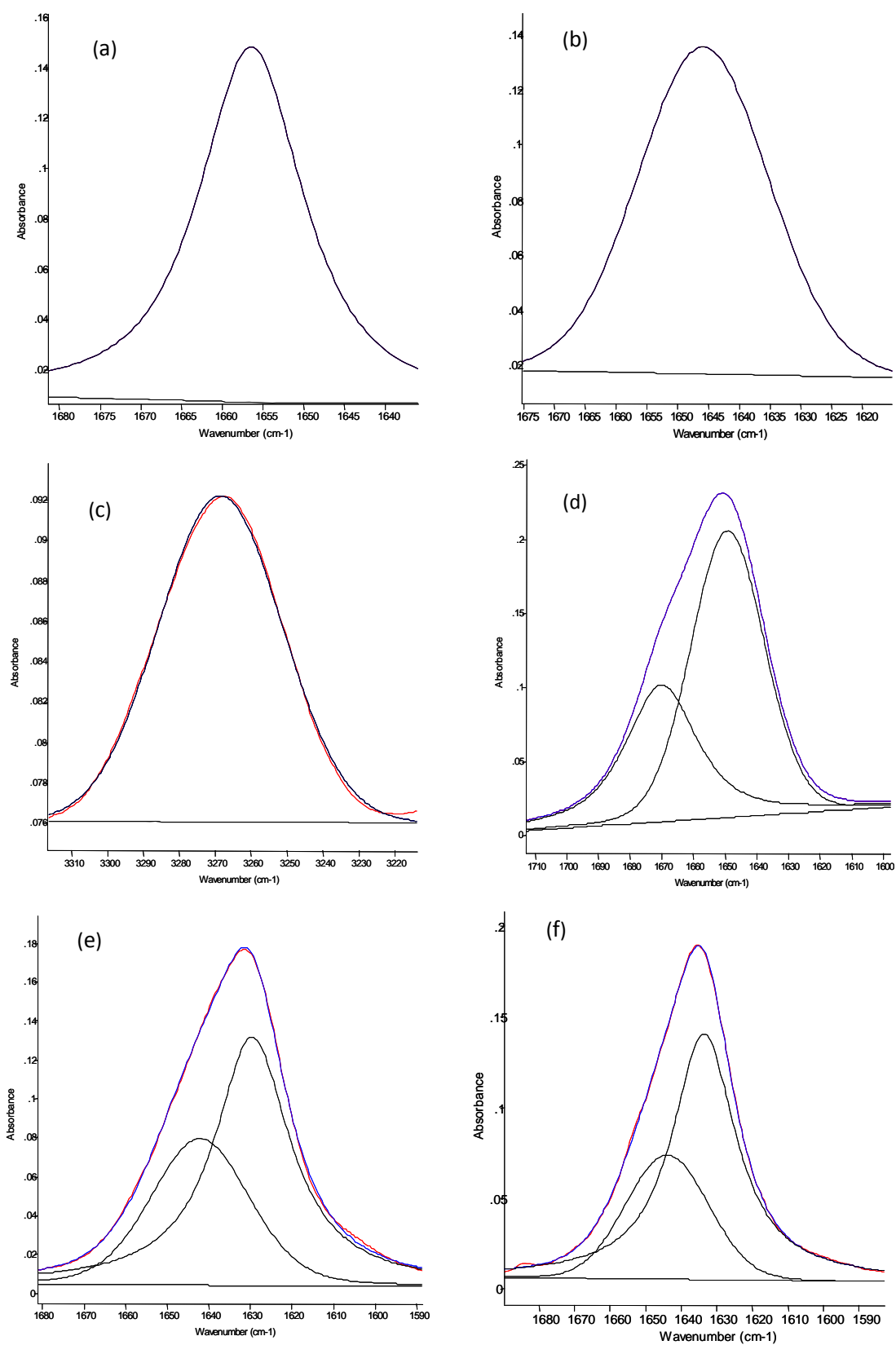
De fato, a anarmonicidade é *ca.* de  $4\text{ cm}^{-1}$  para os dois componentes do dubleto, com simultânea ocorrência da inversão das intensidades relativas indo-se da transição fundamental para o 1<sup>o</sup> harmônico, é um forte indicativo de uma ressonância de Fermi para este composto. Este efeito decorre, provavelmente, de uma harmônica ou uma banda de combinação envolvendo o grupo  $\alpha\text{-CH}_2$  cuja frequência cai na mesma região da transição fundamental da carbonila.

Objetivando comprovar esta hipótese, efetuou-se o estudo da  $\alpha$ -etiltio- *N*-metóxi-*N*-metil-isobutiramida (**7**). Este composto foi selecionado tendo em vista a substituição dos dois hidrogênios em *alfa* da  $\alpha$ -etiltio-*N*-metóxi-*N*-metilacetamida (**6**), por dois grupos metila ( $\text{CH}_3$ ).

A análise da Tabela 11, do composto (**7**), indica no IV (Figura 22) uma única banda em solventes de baixa polaridade (*n*-hexano e  $\text{CCl}_4$ ), enquanto que em



**Figura 21** - Espectro de IV da *N*-metóxi-*N*-metil- $\alpha$ -etilacetamida (**6**) mostrando a banda de estiramento da carbonila, em *n*-hexano (**a**), CCl<sub>4</sub> [fundamental (**b**) e 1<sup>o</sup> harmônico (**c**)], CH<sub>3</sub>Cl (**d**), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (**e**) CH<sub>3</sub>CN (**f**).



**Figura 22** - Espectro de IV da  $\alpha$ -etilio-*N*-metóxi-*N*-metil-isobutiramida (**7**) mostrando a banda de estiramento da carbonila, em n-hexano (a), CCl<sub>4</sub> [fundamental (b) e 1<sup>o</sup> harmônico (c)], CH<sub>3</sub>Cl (d), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (e) CH<sub>3</sub>CN (f).

solventes polares ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e  $\text{CH}_3\text{CN}$ ), aparece um segundo componente da banda da carbonila em frequência mais alta cuja intensidade relativa é de *ca.* 30% e a do componente de menor frequência é de *ca.* 70%.

É digno de nota, que o comportamento do efeito do solvente no derivado **(7)** é análogo ao previamente observado na  $\alpha$ -feniltio *N*-metóxi-*N*-metil-propionamida<sup>5</sup> **(8)** (Tabela 12), onde se constatou, em solução de *n*- $\text{C}_6\text{H}_{14}$  e  $\text{CCl}_4$ , a presença de uma única banda de carbonila no IV, enquanto que em solução de  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e  $\text{CH}_3\text{CN}$ , foi constatado a existência de uma segunda banda da carbonila cuja intensidade varia de *ca.* 54% em  $\text{CHCl}_3$  a *ca.* 26% em  $\text{CH}_3\text{CN}$ .

Deve-se salientar que o dubleto observado em  $\text{CHCl}_3$  em  $1661\text{ cm}^{-1}$  e  $1647\text{ cm}^{-1}$ , com intensidades relativas de *ca.* 54,2% e 45,8%, respectivamente, apoia fortemente a existência de dois confôrmeros em equilíbrio, vez que, as frequências do harmônico deste dubleto aparecem em frequências *ca.* 2 vezes às da transição fundamental, com uma anarmonicidade de *ca.*  $20\text{ cm}^{-1}$  e com as intensidades relativas muito próximas às observadas na região fundamental (Tabela 12).

Este último composto **(8)** faz parte de um trabalho anterior do grupo<sup>5</sup>, onde os cálculos DFT indicaram a existência de dois confôrmeros *gauche* ( $g_1$  e  $g_2$ ) em equilíbrio.

Os resultados dos espectros da banda do composto **(7)** e **(8)**, que contém respectivamente, duas metilas e uma metila, ligadas ao carbono  $\alpha$  eliminam a existência da ressonância de Fermi.

Assim sendo, como sugerido anteriormente o oscilador  $\alpha\text{-CH}_2$  mostra-se, de fato, envolvido na ressonância de Fermi observada nos compostos **(4)**, **(5)** e **(6)** desta série.

Tabela 12

Frequências ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) e intensidades relativas da banda de estiramento da carbonila no espectro de IV da  $\alpha$ -feniltio *N*-metóxi-*N*-metilpropanamida  $\text{PhSCH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{N}[\text{OMe}][\text{Me}]^{\text{a}}$  (**8**)

n-C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>		CCl <sub>4</sub>				CHCl <sub>3</sub>				CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>		CH <sub>3</sub> CN	
$\nu$	<i>P</i> <sup>b</sup>	$\nu$	<i>P</i>	$\nu^{\text{c}}$	<i>P</i>	$\nu$	<i>P</i>	$\nu^{\text{c}}$	<i>P</i>	$\nu$	<i>P</i>	$\nu$	<i>P</i>
-	-	-	-	-	-	1661	54,2	3303	62,5	1664	36,3	1666	26,2
1682	100	1671	100	3325	100	1647	45,8	3272	37,5	1656	63,7	1659	73,8

<sup>a</sup>Referência [5]

<sup>b</sup>Intensidade de cada componente do dubleto da carbonila expresso em porcentagem de absorbância.

<sup>c</sup>Primeiro harmônico.

A Tabela 13 apresenta os dados mais relevantes, obtidos a partir do cálculo DFT a nível B3LYP/6-311<sup>++</sup>G(3df, 3pd) para as *N*-metóxi-*N*-metil-amidas- $\alpha$ -heterossubstituídas (**5-7**) (Esquema 10).

Analogamente ao derivado clorado (**4**) (Tabela 3), os dados de cálculos teóricos referentes aos compostos (**5**) e (**6**) indicaram a presença de três conformações mais estáveis, sendo um confômero *cis* (*c*) e dois confômeros *gauche* ( $g_1$  e  $g_2$ ) (Figura 23a e 23b). Adicionalmente, as duas conformações mais estáveis e menos polares são sempre os confômeros *gauche* ( $g_1$  e  $g_2$ ) para os três compostos (**4**), (**5**) e (**6**) em relação ao confômero *cis* (*c*), que é mais polar.

É importante notar que, semelhantemente ao composto clorado (**4**) o composto (**6**) apresenta o confômero  $g_1$  (67,7%) mais estável em comparação ao confômero  $g_2$  (28,8%) e no composto (**5**) a conformação  $g_1$  (67,2%) apresenta-se mais estável que  $g_2$  (22,4%). O confômero *cis* (*c*) apresenta sempre maior frequência em relação aos confômeros *gauche* ( $g_1$  e  $g_2$ ) para os três derivados (**4**), (**5**) e (**6**).

Já, para o composto (**7**), os dados obtidos a partir dos cálculos teóricos, indicam a presença de dois confômeros *gauche* ( $g_1$  e  $g_2$ ) (Tabela 13, Figura 23c), sendo  $g_1$  ( $\alpha=118,9^\circ$ ) o mais estável (81,2%), enquanto o confômero  $g_2$  ( $\alpha=98,1^\circ$ ) é o menos estável (18,8%) e ligeiramente menos polar (2,18 *D*) em relação ao confômero  $g_1$  ( $\mu=2,26$  *D*). Deve-se salientar que, para o composto (**7**), os confômeros  $g_1$  e  $g_2$  apresentam frequências próximas *i.e.* (1656  $\text{cm}^{-1}$ ) e (1653  $\text{cm}^{-1}$ ), respectivamente. Analogamente às *N*-metóxi-*N*-metil-acetamidas- $\alpha$ -heterossubstituídas (**1-4**), os ângulos diedros  $\delta$ ,  $\delta'$ ,  $\delta''$  para o fragmento MeO—N(Me)—C=O de (**5-7**), são quase os

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

---

mesmos para os confôrmeros *cis* (*c*) e *gauche* (*g*<sub>1</sub> e *g*<sub>2</sub>) e o ângulo diedro O=C—N—OMe ( $\delta = 163^\circ$ ) assume uma geometria *anti* para todos os confôrmeros.



Tabela 13

Energia relativa (kJ mol<sup>-1</sup>), momento de dipolo ( $\mu$ , D), ângulos diedros selecionados (Å), frequências da carbonila ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>) para as conformações de menor energia das *N*-metóxi-*N*-metil-acetamidas- $\alpha$ -substituídas (**5**) e (**6**) e da  $\alpha$ -etilto *N*-metóxi-*N*-metil-isobutiramida (**7**), Z-C(O)N[OMe][Me], em nível B3LYP/6-311++g(3df,3pd).

Comp.	Y	Conf. <sup>a</sup>	E <sup>b</sup>	P(%) <sup>c</sup>	$\mu$	$\nu_{CO}$	Ângulos diedros <sup>d</sup>							
							$\alpha$	$\alpha'$	$\alpha''$	$\beta$	$\gamma$	$\delta$	$\delta'$	$\delta''$
<b>5</b>	CH <sub>2</sub> Br	<i>c</i>	4,63	10,4	5,06	1703 <sup>e</sup>	11,5	-	-	-	-	20,5	163	119,9
		<i>g</i> <sub>1</sub>	0	67,2	3,53	1673	99,1	-	-	-	-	16,0	164,6	120,3
		<i>g</i> <sub>2</sub>	2,39	22,4	4,30	1679	-93,4	-	-	-	-	19,5	166,7	116,9
<b>6</b>	CH <sub>2</sub> SEt	<i>c</i>	7,46	3,5	4,19	1683 <sup>f</sup>	7,8	-	-	179,4	179,3	20,5	163,4	118,8
		<i>g</i> <sub>1</sub>	0,0	67,7	2,15	1653	91,7	-	-	-67,6	177,3	16,0	167,0	114,2
		<i>g</i> <sub>2</sub>	2,12	28,8	2,40	1657	-87,6	-	-	74,2	-177,1	20,1	165,4	116,1
<b>7</b>	Me <sub>2</sub> CSEt	<i>g</i> <sub>1</sub>	0,0	81,2	2,26	1656 <sup>g</sup>	118,9	122,0	-2,0	-59,7	174,1	18,3	163,8	124,4
		<i>g</i> <sub>2</sub>	3,69	18,8	2,18	1653	-98,1	21,5	144,4	68,8	168,1	18,8	159,2	129,3

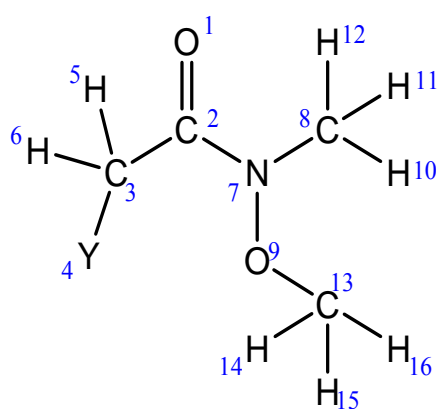
<sup>a</sup> *c* e *g* representam os confôrmeros *cis* e *gauche*, respectivamente.

<sup>b</sup> Energia relativa.

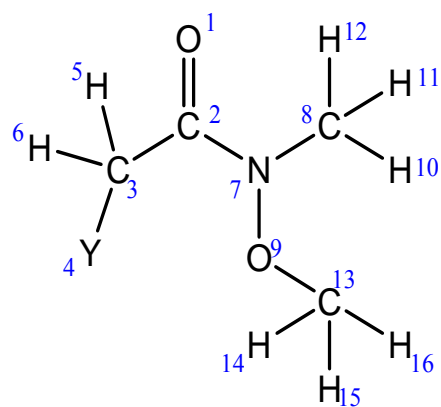
<sup>c</sup> Fração molar em porcentagem.

<sup>d</sup> Esquema 10

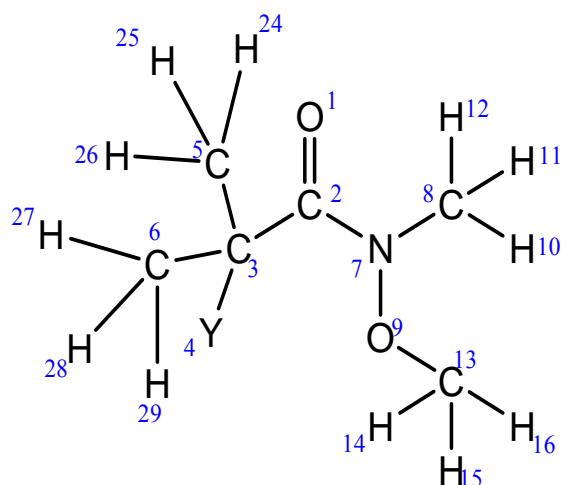
<sup>e,f,g</sup> Fator de correção: 0,972, 0,967 e 0,975, respectivamente.



Y = Br



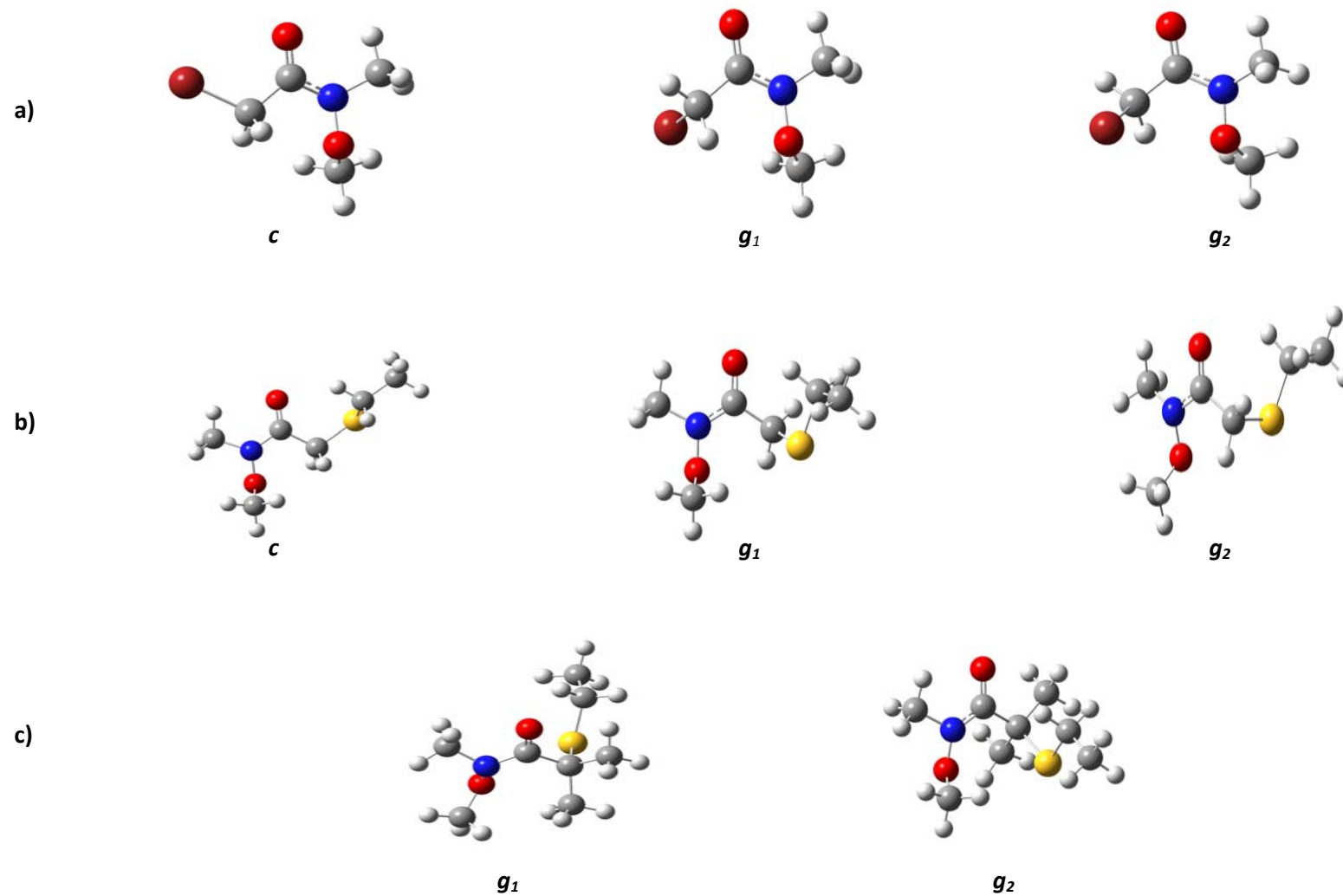
Y = SEt



Y = SEt

- $\alpha$  = O(1)-C(2)-C(3)-Y(4)
- $\alpha'$  = O(1)-C(2)-C(3)-C(5)
- $\alpha''$  = O(1)-C(2)-C(3)-C(6)
- $\beta$  = C(2)-C(3)-Y(4)-C(17)
- $\gamma$  = C(3)-Y(4)-C(17)-C(18)
- $\delta$  = O(1)-C(2)-N(7)-C(8)
- $\delta'$  = O(1)-C(2)-N(7)-O(9)
- $\delta''$  = C(2)-N(7)-O(9)-C(13)

Esquema 10



**Figura 23** - Confôrmeros *cis* (*c*) e *gauche* ( $g_1$ ,  $g_2$ ) obtidos a partir do cálculo a nível B3LYP/6-311++G(3df, 3pd), para os compostos (5)(a), (6)(b) e (7)(c).

Analogamente aos derivados (**1-4**), a soma dos ângulos internos do fragmento [MeO—N(Me)—C=O] para (**5-7**) apresenta um valor de *ca.* 350° para todos os confômeros, indicando a ocorrência de uma piramidalização no átomo de nitrogênio como frequentemente encontramos nas amidas de Weinreb<sup>46,47,48</sup>.

Como no caso dos compostos (**1**) e (**3**), os compostos **5** e **6** apresentam uma falta de concordância entre os valores das populações relativas teóricas (fase gasosa), para os confômeros *cis* e *gauche* com as populações relativas estimadas pela deconvolução das bandas de vibração de estiramento da carbonila no IV, em solução de *n*-hexano. Isto nos levou a realizar o cálculo single point “Self-Consistent Isodensity Polarizable Continuum Model” (SCI-PCM) para analisar o efeito da solvatação sobre a estabilidade relativa das conformações de menor energia, em fase gasosa, para os compostos (**5**), (**6**) e (**7**).

A Tabela 14 apresenta os dados de cálculo SCI-PCM para as populações relativas das conformações *cis* (*c*) e *gauche* (*g*<sub>1</sub> e *g*<sub>2</sub>) dos compostos (**5**), (**6**) e *gauche* (*g*<sub>1</sub> e *g*<sub>2</sub>) do composto (**7**), nos solventes *n*-heptano, tetracloreto de carbono, clorofórmio, diclorometano e acetonitrila.

Para o composto bromado (**5**), indo-se de *n*-heptano a acetonitrila ocorre um ligeiro aumento da população relativa do confômero mais polar *cis* e a diminuição simultânea da intensidade do confômero *g*<sub>1</sub> menos polar, enquanto que a população relativa do confômero *g*<sub>2</sub>, que é mais polar que *g*<sub>1</sub>, aumenta significativamente. Deve-se salientar que, para os confômeros *g*<sub>1</sub> e *g*<sub>2</sub> do composto (**5**), o aumento da população relativa do confômero de frequência intermediária *g*<sub>2</sub> e a simultânea diminuição da população relativa do confômero de menor frequência *g*<sub>1</sub>, cujas populações relativas variam de *ca.* 36,6% a 52,2 para *g*<sub>2</sub> e de 54,8 a 46,3 para *g*<sub>1</sub>,

indo-se de  $\text{CCl}_4$  a  $\text{CH}_3\text{CN}$ , não corroboram os dados experimentais obtidos nos espectros IV nestes solventes, para o mesmo composto. Deve-se salientar que o efeito do solvente sobre os confômeros *cis* (*c*) e *gauche* ( $g_1$  e  $g_2$ ) do composto (6) é praticamente o mesmo do derivado (5), e por consequência não concorda com os dados experimentais.

O efeito do solvente calculado para os confômeros *gauche* ( $g_1$  e  $g_2$ ) do composto (7) (Tabela 14) mimetizam parcialmente os dados no infravermelho. De fato o cálculo SCI-PCM indica um aumento progressivo da população do confômero  $g_1$ , indo-se de (26,4%) em *n*-heptano a (38,5%) em acetonitrila com uma diminuição simultânea da população do confômero  $g_2$ , na mesma direção *i.e.* de (73,6%) a (61,5%). Já, no infravermelho constata-se somente uma única banda (singleto) de carbonila nos solventes de baixa constante dielétrica (*n*- $\text{C}_6\text{H}_{14}$  e  $\text{CCl}_4$ ), enquanto que nos solventes mais polares ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) surge um outro componente da banda da carbonila em frequência maior, cuja intensidade relativa mantém-se relativamente constante nestes solventes (*ca.* 30%). Assim sendo, pode-se atribuir o singleto de  $\nu_{\text{CO}}$  ao confômero  $g_1$  e o componente de mais alta frequência do dubleto ao confômero  $g_2$ . Deve-se salientar que apesar das frequências (*ca.*  $1654\text{ cm}^{-1}$ ) e dos momentos dipolares (*ca.* 2,2D) calculados de  $g_1$  e  $g_2$ , na fase gasosa, serem praticamente coincidentes, pode-se dizer que o cálculo SCI-PCM apresenta uma tendência crescente de solvatação do confômero  $g_2$ , que concorda com o aparecimento da banda de  $\nu_{\text{CO}}$  atribuída a ele somente nos solventes polares ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e  $\text{CH}_3\text{CN}$ ).

Tabela 14

Conformações de menor energia obtidas no gás utilizadas para o cálculo de efeito do solvente pelo método SCI-PCM em B3LYP/6-311++g(3df, 3pd) das *N*-metóxi-*N*-metil-amidas- $\alpha$ -substituídas, Z-C(O)N[OMe][Me] (**5-7**) a nível B3LYP/6-311++g(3df,3pd).

Comp.	Z	Conf <sup>a</sup>	Gás	n-C <sub>7</sub> H <sub>14</sub>	CCl <sub>4</sub>	CHCl <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CN
<b>5</b>	CH <sub>2</sub> Br	<i>c</i>	10,0/1763,7/5,07	9,8	10,7	11,0	13,3	1,5
		<i>g</i> <sub>1</sub>	64,5/1732,5/3,53	54,8	52,2	42,7	37,2	46,3
		<i>g</i> <sub>2</sub>	24,5/1738,5/4,30	35,4	37,1	46,3	49,5	52,2
<b>6</b>	CH <sub>2</sub> SEt	<i>c</i>	3,3/1747,8/4,18	3,6	4,0	6,4	8,2	10,9
		<i>g</i> <sub>1</sub>	67,8/1715,7/2,15	61,5	60,0	51,4	46,9	41,8
		<i>g</i> <sub>2</sub>	28,9/1721,0/2,40	34,9	36,0	42,2	44,9	47,3
<b>7</b>	Me <sub>2</sub> CSEt	<i>g</i> <sub>1</sub>	81,2/1656/2,26	73,6	72,6	69,5	64,3	61,5
		<i>g</i> <sub>2</sub>	18,8/1653/2,18	26,4	27,4	30,5	35,7	38,5

<sup>a</sup>C e *g* representam os confôrmeros *cis* e *gauche* respectivamente.

<sup>b</sup>Fração molar em porcentagem.

<sup>c</sup>Frequência do estiramento da carbonila (cm<sup>-1</sup>).

<sup>d</sup>Momento de dipolo (Debye).

Tabela 15

Cargas (e) CHELPEG dos átomos selecionados obtidas no cálculo a nível B3LYP/6-311++g(3df,3pd) para *N*-metóxi-*N*-metil-amidas- $\alpha$ -substituídas, Z-C(O)N[OMe][Me] (5-7), em nível B3LYP/6-311++g(3df,3pd).

Comp.	Z	Conf <sup>a</sup>	O(1) <sub>CO</sub>	C(2) <sub>CO</sub>	Y(4)	N(7)	O(9) <sub>OMe</sub>	H(10,12) <sub>NMe</sub> <sup>b</sup>	H(15) <sub>OMe</sub>	C(3) <sub>C-Y</sub>
<b>5</b>	<b>CH<sub>2</sub>Br</b>	<i>c</i>	-0,573	0,843	-0,115	-0,299	-0,207	0,083	0,078	-0,315
		<i>g</i> <sub>1</sub>	-0,578	0,749	-0,106	-0,219	-0,232	0,075	0,084	-0,263
		<i>g</i> <sub>2</sub>	-0,576	0,670	-0,123	-0,135	-0,241	0,106	0,074	-0,115
<b>6</b>	<b>CH<sub>2</sub>SEt</b>	<i>c</i>	-0,519	0,750	-0,277	-0,254	-0,226	0,057	0,093	-0,252
		<i>g</i> <sub>1</sub>	-0,571	0,660	-0,216	-0,115	-0,299	0,089	0,041	-0,228
		<i>g</i> <sub>2</sub>	-0,573	0,712	-0,243	-0,230	-0,195	0,064	0,087	-0,343
<b>7</b>	<b>Me<sub>2</sub>CSEt</b>	<i>g</i> <sub>1</sub>	-0,579	0,657	-0,341	-0,118	-0,243	0,107	0,045	0,258
		<i>g</i> <sub>2</sub>	-0,538	0,584	-0,352	-0,185	-0,237	0,068	0,089	0,242

<sup>a</sup> Refere-se aos confôrmeros *cis* e *gauche*.

<sup>b</sup> Refere-se ao átomo de hidrogênio próximo ao oxigênio carbonílico.

Tabela 16

Distâncias interatômicas selecionadas (Å) para as conformações de menor energia das *N*-metóxi-*N*-metil-amidas- $\alpha$ -substituídas, Z-C(O)N[OMe][Me] (**5-7**), a nível B3LYP/6-311++g(3df,3pd).

Comp.	Z	Conf. <sup>a</sup>	C(2)Y(4) <sup>c</sup>	$\Delta$ <sup>b</sup>	O(9)H(5)	$\Delta$	O(9)H(6)	$\Delta$	O(1)H(5,6)	$\Delta$	O(1)H(12)	$\Delta$	Y(4)H(15)	$\Delta$	Y(4)O(1)	$\Delta$	Y(4)O(9)	$\Delta$	Y(4)N(7)	$\Delta$
<b>5</b>	<b>CH<sub>2</sub>Br</b>	<i>c</i>	2,89	-0,66	2,56	-0,16	2,64	-0,08	-	-	2,42	-0,30	-	-	3,07	-0,30	-	-	-	-
		<i>g</i> <sub>1</sub>	2,90	-0,65	2,41	-0,31	-	-	2,49	-0,23	2,39	-0,33	3,05	0	-	-	3,63	0,26	3,52	0,12
		<i>g</i> <sub>2</sub>	2,87	-0,68	-	-	2,47	-0,25	2,52	-0,20	2,40	-0,32	-	-	-	-	3,42	0,05	3,57	0,17
		$\Sigma$ r <sub>vdW</sub>	<b>3,55</b>		<b>2,72</b>		<b>2,72</b>		<b>2,72</b>		<b>2,72</b>		<b>3,05</b>		<b>3,37</b>		<b>3,37</b>		<b>3,40</b>	
<b>6</b>	<b>CH<sub>2</sub>SEt</b>	<i>c</i>	2,74	-0,76	2,61	-0,11	2,60	-0,12	-	-	2,41	-0,31	-	-	2,90	-0,42	-	-	-	-
		<i>g</i> <sub>1</sub>	2,79	-0,71	2,37	-0,35	-	-	2,53	-0,19	2,37	-0,35	3,01	0,01	-	-	3,67	0,35	3,49	0,14
		<i>g</i> <sub>2</sub>	2,76	-0,74	-	-	2,43	-0,29	2,55	-0,17	2,40	-0,32	-	-	-	-	3,45	0,13	3,53	0,18
		$\Sigma$ r <sub>vdW</sub>	<b>3,50</b>		<b>2,72</b>		<b>2,72</b>		<b>2,72</b>		<b>2,72</b>		<b>3,0</b>		<b>3,32</b>		<b>3,32</b>		<b>3,35</b>	
<b>7</b>	Me <sub>2</sub> CSEt	<i>g</i> <sub>1</sub>	2,81	-0,69	-	-	-	-	-	-	2,34	-0,38	2,87	-0,13	-	-	3,30	-0,02	3,29	-0,06
		<i>g</i> <sub>2</sub>	2,72	-0,78	-	-	-	-	-	-	2,38	-0,34	-	-	-	-	3,28	-0,04	3,43	0,08
		$\Sigma$ r <sub>vdW</sub>	<b>3,50</b>		<b>2,72</b>		<b>2,72</b>		<b>2,72</b>		<b>2,72</b>		<b>3,0</b>		<b>3,32</b>		<b>3,32</b>		<b>3,35</b>	

<sup>a</sup>Refere-se aos conformêros *cis* (*c*) e *gauche* (*g*).

<sup>b</sup>Diferença entre a distância dos átomos não ligados e a soma dos raios de van der Walls.

<sup>c</sup>Refere-se à soma dos raios de van der Walls.



Tabela 16a

Distâncias interatômicas selecionadas (Å) para as conformações de menor energia da *N*-metóxi-*N*-metil-isobutiramida- $\alpha$ -etiltio-substituída, Z-Me<sub>2</sub>C(SET)C(O)N[OMe][Me] (**7**), a nível B3LYP/6-311++g(3df,3pd).

Conf. <sup>a</sup>	O(9)...H(24) <sup>c</sup>	$\Delta I^b$	O(1)...H(29)	$\Delta I$	O(1)...H(28)	$\Delta I$	O(1)...H(24)	$\Delta I$	O(9)...H(29)	$\Delta I$
<i>g</i> <sub>1</sub>	2,30	-0,42	2,56	-0,16	2,66	-0,06	-	-	-	-
<i>g</i> <sub>2</sub>	-	-	-	-	-	-	2,44	-0,28	2,35	-0,37

<sup>a</sup>Refere-se aos confômeros *gauche*.

<sup>b</sup>Diferença entre a distância dos átomos não ligados e a soma dos raios de van der Walls.

<sup>c</sup>Soma dos raios de van der Walls= 2,72 Å.

A Tabela 15 apresenta as cargas CHELPEG para os átomos selecionados em nível de teoria B3LYP/6-311++g(3df, 3pd) para as *N*-metóxi-*N*-metil-amidas- $\alpha$ -heterossubstituídas (5), (6) e (7) e as Tabelas 16 e 16a apresentam as distâncias interatômicas selecionadas e a diferença das distâncias entre esses átomos com as respectivas somas dos raios de van de Waals ( $\Delta l$ ), para os mesmos compostos.

A análise das distâncias interatômicas selecionadas indicam que a média das distâncias entre o heteroátomo Y(4) e o átomo N(7) nas conformações *gauche* apresentam-se maior que a soma dos raios de van der Waals, de *ca.*  $\Delta l = 0,13 \text{ \AA}$  para os confôrmeros  $g_1$  e  $g_2$  dos compostos (5-7). Vale salientar que este contato é distinto do que foi observado no derivado clorado (4) onde a distância entre Cl(4) e N(7) na conformação  $g_1$  é praticamente igual à soma dos raios de van der Waals, enquanto que para o confôrmero  $g_2$  a soma da distância interatômica dos mesmos átomos envolvidos é *ca.*  $0,13 \text{ \AA}$  maior que a soma dos raios de van der Waals.

A geometria *cis* para o composto (5) e (6) permite um contato curto relacionado a uma interação eletrostática atrativa (do tipo ligação de hidrogênio) entre as cargas opostas de  $O^{\delta-}(9)_{[OMe]} \cdots H^{\delta+}_{[\alpha-CH_2]}$  [H(5) ou H(6)] e  $O^{\delta-}(1)_{[CO]} \cdots H^{\delta+}(12)_{[NMe]}$ , cuja média da soma das distâncias interatômicas são menores que a soma dos raios de van der Waals que são *ca.*  $\Delta l = -0,13 \text{ \AA}$  e  $\Delta l = -0,30 \text{ \AA}$ , respectivamente, para ambos os compostos em questão. Já para os confôrmeros *gauche* ( $g_1$  e  $g_2$ ) dos referidos compostos, são observados os mesmos contatos curtos relacionados às mesmas interações eletrostáticas atrativas (do tipo ligação de hidrogênio) entre as cargas opostas de  $O^{\delta-}(9)_{[OMe]} \cdots H^{\delta+}_{[\alpha-CH_2]}$  [H(5) ou H(6)], cuja média da soma das distâncias interatômicas são menores que a soma dos raios de van der Waals, que são *ca.*  $\Delta l = -0,30 \text{ \AA}$  e  $\Delta l = -0,33 \text{ \AA}$ , para  $g_1$  e  $g_2$ , respectivamente, e  $O^{\delta-}(1)_{[CO]} \cdots H^{\delta+}(12)_{[NMe]}$ , cuja média da soma

das distâncias interatômicas são menores que a soma dos raios de van der Waals que são *ca.*  $\Delta l = -0,34 \text{ \AA}$  e  $\Delta l = -0,32 \text{ \AA}$  para  $g_1$  e  $g_2$ , respectivamente, para ambos os compostos (5) e (6).

Para o composto (7), a interação  $O^{\delta-}(9)_{[OMe]} \cdots H^{\delta+}_{[\alpha-CH_2]}$  não é observada, tendo em vista o fato de que os hidrogênios alfa foram substituídos por dois grupos metila, porém, a interação  $O^{\delta-}(1)_{[CO]} \cdots H^{\delta+}(12)_{[NMe]}$  para ambos conformêros  $g_1$  e  $g_2$  é menor que a soma dos raios de van der Waals *ca.*  $-0,38$  e  $-0,34 \text{ \AA}$  para os conformêros  $g_1$  e  $g_2$ , respectivamente.

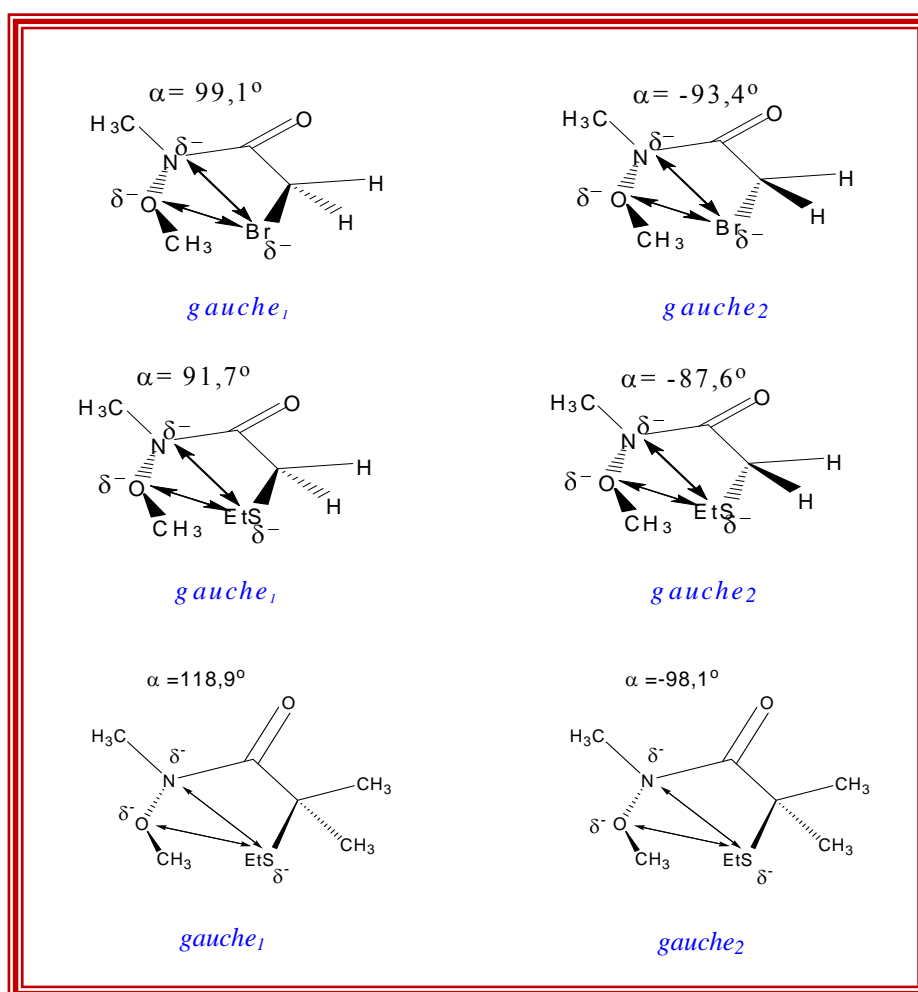
É importante ressaltar que, para os compostos (5) e (6), outro contato curto é observado, relacionado a uma interação eletrostática atrativo entre as cargas opostas de  $Y^{\delta-}(4) \cdots C(2)^{\delta+}_{[CO]}$  com valor médio de  $\Delta l$  *ca.*  $-0,68 \text{ \AA}$  para  $g_1$  e *ca.*  $-0,71 \text{ \AA}$  para  $g_2$ , sendo responsável pela estabilização do conformêro *gauche*. Através das interações orbitales  $\pi(\pi^*)/\sigma(\sigma^*)$ .

Como era de se esperar, existe na conformação *cis* dos compostos de (5) e (6) um contato curto entre a carga negativa do heteroátomo Y com a carga negativa do oxigênio carbonílico  $Y^{\delta-}(4) \cdots O^{\delta-}(1)$ , em relação à soma dos raios de van der Waals. Isso origina um forte efeito de campo repulsivo entre os dipolos  $C^{\delta+} - Y^{\delta-}$  e  $C^{\delta+} = O^{\delta-}$ , o que causa uma desestabilização significativa nos conformêros *cis* em relação aos conformêros *gauche* para ambos os compostos.

Deve-se lembrar de que para as amidas  $\alpha$ -heterossubstituídas há um aumento expressivo da carga negativa do oxigênio carbonílico devido à conjugação  $[O-C=N \leftrightarrow O^- - C=N^+]$  em comparação a outras classes de compostos carbonílicos. Isso origina um efeito de repulsão forte entre os dipolos  $C^{\delta+} - Y^{\delta-}$  e  $C^{\delta+} = O^{\delta-}$ , o que causa uma desestabilização nos conformêros *cis* em relação aos conformêros *gauche*, tanto em

fase gasosa quanto em solução, para os solventes de baixa polaridade para os compostos (5) e (6).

Semelhante ao composto (4), ocorre nos confôrmeros *gauche* ( $g_1$  e  $g_2$ ) dos compostos (5-7), um contato entre a o  $\alpha$ -heteroátomo e os átomos do oxigênio metoxílico e do nitrogênio amídico [MeO—N(Me)C=O] (Figura 24) cuja distância interatômica é maior do que a soma dos raios de van der Waals (Tabela 16).



**Figura 24** – Representação da interação coulômbica repulsiva entre a carga negativa do  $\alpha$ -heteroátomo com as cargas negativas do oxigênio metoxílico e do nitrogênio amídico para os confôrmeros *gauche* ( $g_1$  e  $g_2$ ).

**RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Tabela 17

Comprimentos de ligação selecionados (Å) e as correspondentes frequências vibracionais de estiramento no IV ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) das *N*-metóxi-*N*-metil-acetamidas- $\alpha$ -substituídas,  $\text{YCH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}[\text{OMe}][\text{Me}]$  (**5**) e (**6**), a nível B3LYP/6-311++g(3df,3pd).

Comp.	Y	A-B/A=B	$\bar{l}_{\text{A-B/A=B}}^{\text{a}}$			$\bar{\nu}_{\text{A-B/A=B}}^{\text{b}}$			$\Delta l(c, g_1)^{\text{c}}$	$\Delta \nu(c, g_1)^{\text{d}}$	$\Delta l(c, g_2)^{\text{c}}$	$\Delta \nu(c, g_2)^{\text{d}}$
			$c_1$	$g_1$	$g_2$	$c_1$	$g_1$	$g_2$				
<b>5</b>	<b>Br</b>	C=O	1,209	1,216	1,215	1763,7	1732,5	1738,5	-0,007	31,2	-0,006	25,2
		C-Br	1,947	1,974	1,971	708,2	610,3	609,0	-0,027	97,9	-0,024	99,2
		N-O	1,407	1,400	1,401	1192,1	1206,4	1205,7	0,007	-14,3	0,006	-13,6
		C=N	1,382	1,372	1,375	1371,5	1404,1	1400,0	0,010	-32,6	0,007	-28,5
<b>6</b>	<b>SEt</b>	C=O	1,213	1,220	1,219	1745,7	1715,7	1721,0	-0,007	30,0	-0,006	24,7
		C-S	1,817	1,827	1,828	682,2	649,6	667,1	-0,010	32,6	-0,011	15,1
		N-O	1,406	1,399	1,403	1106,9	1113,6	1111,5	0,007	~0	0,003	~0
		C=N	1,382	1,373	1,378	1382,0	1402,1	1392,7	0,009	-20,0	0,004	-10,7

<sup>a</sup> Distância interatômica.

<sup>b</sup> Frequência de estiramento.

<sup>c</sup> Refere-se à diferença entre o comprimento de ligação dos confôrmeros *cis* ( $c$ ) e *gauche* ( $g_1$  e  $g_2$ ).

<sup>d</sup> Refere-se à diferença entre a frequência de estiramento dos osciladores (C=O, C-Y, N-O, C=N) dos confôrmeros *cis* ( $c$ ) e *gauche* ( $g_1$  e  $g_2$ ).

Tabela 17a

Comprimentos de ligação selecionados (Å) e as correspondentes frequências vibracionais de estiramento no IV ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) da  $\alpha$ -etilto-*N*-metóxi-*N*-metil-isobutiramida,  $\text{Me}_2\text{C}(\text{SEt})\text{C}(\text{O})\text{N}[\text{OMe}][\text{Me}]$  (**7**), a nível B3LYP/6-311++g(3df,3pd).

A-B/A=B	<i>gauche</i> <sub>1</sub>		<i>gauche</i> <sub>2</sub>		$\Delta l^c$	$\Delta \nu^d$
	$l^a_{\text{A-B/A=B}}$	$\nu_{\text{A-B/A=B}}$	$l^a_{\text{A-B/A=B}}$	$\nu_{\text{A-B/A=B}}$		
C=O	1,219	1698,7	1,220	1695,6	-0,001	3,1
C-S	1,854	637,2	1,861	629,0	-0,007	8,2
N-O	1,401	1102,3	1,405	1096,6	-0,004	5,7
C=N	1,381	1367,0	1,386	1357,1	-0,005	9,9

<sup>a</sup> Distância interatômica.

<sup>b</sup> Frequência de estiramento.

<sup>c</sup> Refere-se à diferença entre os comprimentos de ligação de *gauche*<sub>1</sub> e *gauche*<sub>2</sub>.

<sup>d</sup> Refere-se à diferença entre as frequências de estiramento de *gauche*<sub>1</sub> e *gauche*<sub>2</sub>.

A Tabela 17 e 17a apresentam os valores de comprimento de ligação juntamente com as frequências da vibração de estiramento dos osciladores C=O, C—Y (Y= Br e S), N—O e C=N e também a diferença entre os comprimentos de ligação ( $\Delta l$ ) e as diferenças de frequências [ $\Delta v_{(c,g)}$ ] entre o confômero *cis* (*c*) e *gauche* ( $g_1$ ,  $g_2$ ) desses osciladores e serve de ferramenta para a análise dos contatos curtos acima descritos para os compostos (5-7).

Analogamente aos dados obtidos nos compostos de (1) a (4), o forte efeito repulsivo entre os dipolos  $C^{\delta+}-Y^{\delta-}$  e  $C^{\delta+}=O^{\delta-}$ , observado nos confômeros *cis* dos compostos (5) e (6) agem aumentando a ordem de ligação, diminuindo o comprimento de ligação e conseqüentemente, aumentando a frequência de estiramento da carbonila (C=O) e também da ligação C—Y deste confômero em relação aos confômeros *gauche* ( $g_1$  e  $g_2$ ) dos mesmos compostos. De fato, os valores negativos de  $\Delta l$  (que vão de -0,006Å a -0,027Å) e os valores positivos de  $\Delta v$  (que vão de 24,7  $cm^{-1}$  a 99,2  $cm^{-1}$ ) para os compostos (5) e (6) corroboram com esse comportamento. Assim sendo, é razoável sugerir que a interação eletrostática repulsiva entre os átomos  $Y^{\delta-}(4)\cdots O^{\delta-}(9)$  e  $Y^{\delta-}(4)\cdots N^{\delta-}(7)$  que operam nos confômeros *gauche* ( $g_1$  e  $g_2$ ) para os compostos (5) e (6) e também para os confômeros *gauche* ( $g_1$  e  $g_2$ ) do composto (7) (Figura 24), agem aumentando a ordem de ligação de N—O e C=N, que por sua vez diminui seus comprimentos de ligação, e conseqüentemente, aumentam a frequência dos confômeros *gauche* em relação aos confômeros *cis* dos compostos (5) e (6), onde as referidas interações repulsivas estão ausentes. Portanto, os valores de  $\Delta l$  positivos para os dois grupos, N—O e C=N (que vão de +0,003 a + 0,010Å) e os valores negativos de  $\Delta v$  (que vão de -13,6 a -32,6Å), concordam com o comportamento acima citado.

A razão de que as populações relativas dos confôrmeros *gauche* ( $g_1$  e  $g_2$ ) predominarem em grande parte nos compostos **(4)**, Simultaneamente, a Tabela 19 indica que há um grande aumento da afinidade eletrônica do orbital  $\pi^*_{CO}$  para os confôrmeros *gauche* em relação aos confôrmeros *cis*, cujo valor da energia é de *ca.* 38 e 70 kcal.mol<sup>-1</sup>, respectivamente. Assim sendo, parece razoável afirmar que ambos os efeitos justificam o valor da energia da interação  $n_N \rightarrow \pi^*_{CO}$  ser de *ca.* 13 kcal.mol<sup>-1</sup> maior nos confôrmeros *gauche* ( $g_1$  e  $g_2$ ) quando em relação aos confôrmeros *cis* (*c*) pode ser atribuída ao fato de que as interações eletrostáticas de caráter repulsivo entre  $Y^{\delta-}(4) \cdots O^{\delta-}(9)$  e  $Y^{\delta-}(4) \cdots N^{\delta-}(7)$  diminuem significativamente nestes derivados, vez que estas distâncias interatômicas tornam-se progressivamente maiores do que a soma dos raios de van der Waals ( $\Sigma vdW$ ) dos átomos envolvidos, indo-se de (4) a (7). De fato a somatória das distâncias  $Y^{\delta-}(4) \cdots O^{\delta-}(9)$  e  $Y^{\delta-}(4) \cdots N^{\delta-}(7)$  em relação à  $\Sigma vdW$  varia de +0,14 Å a +0,49 Å (para  $g_1$ ) e de +0,15 Å a +0,31 Å (para  $g_2$ ).

Assim como nos compostos **(1)** a **(4)**, para entender a natureza das interações orbitales que operam em **(5-7)** foram realizados cálculos para a análise de NBO *Natural Bond Orbital* em nível de teoria B3LYP/6-311++G(3df, 3pd).

As Tabelas 18 e 19 apresentam as interações de NBO selecionadas, as ocupâncias dos orbitais doadores e receptores de elétrons dos confôrmeros *cis* (*c*) e *gauche* ( $g_1$  e  $g_2$ ) dos compostos **(5-7)** e as energias de NBO de alguns orbitais selecionados que estão incluídos na Tabela 19.

Assim como apresentado nos compostos **(1-4)**, a Tabela 18 indica que a interação orbitalar mais relevante é a  $n_N \rightarrow \pi^*_{CO}$  que corresponde à conjugação  $[O=C-N \leftrightarrow \overset{-}{O}-C=N^{\overset{+}{}}]$ , com energia *ca.* 27,5 kcal.mol<sup>-1</sup> para os confôrmeros *cis* dos compostos **(5)** e **(6)** e *ca.* 40,7 kcal.mol<sup>-1</sup> para os confôrmeros *gauche* ( $g_1$  e  $g_2$ ) dos



mesmos compostos (5) e (6), [ $\Delta E_{g,c} = 13,2 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ]; onde  $\Delta E$  é a média da energia ( $E_g$ ) dos confôrmeros *gauche* ( $g_1$  e  $g_2$ ) dos compostos (5) e (6) menos o valor da média da energia ( $E_c$ ) dos dois confôrmeros *cis* ( $c$ ) para os mesmos compostos. Já, o valor médio da interação  $n_N \rightarrow \pi^*_{CO}$  para os confôrmeros *gauche* ( $g_1$  e  $g_2$ ) do composto (7) é  $29,8 \text{ kcal.mol}^{-1}$

Vale relembrar que a energia da conjugação [ $O=C-N \leftrightarrow \overset{-}{O}-C=N^+$ ] para ambos os confôrmeros *cis* e *gauche* das *N, N*-dialquil amidas- $\alpha$ -heterossubstituidas<sup>3 e 5</sup> é *ca.*  $64 \text{ kcal.mol}^{-1}$  que é significativamente maior do que a média do valor da energia de conjugação dos confôrmeros *cis* e *gauche*, por *ca.*  $34 \text{ kcal.mol}^{-1}$ .

O maior valor da interação orbitalar  $n_N \rightarrow \pi^*_{CO}$  dos confôrmeros *gauche* ( $g_1$  e  $g_2$ ) em comparação à mesma interação orbitalar dos confôrmeros *cis* ( $c$ ) para ambos os compostos (5) e (6) pode ser justificado pelo fato dos confôrmeros *gauche* ( $g_1$  e  $g_2$ ) terem um contato curto entre a carga negativa do heteroátomo e ambas as cargas negativas do nitrogênio amídico e do oxigênio metoxílico que é observado também nas conformações *gauche* ( $g_1$  e  $g_2$ ) do composto (7), como mencionado anteriormente. Assim sendo, esses contatos curtos, também observados na série anterior leva não somente à interação eletrostática repulsiva entre os átomos  $Y^{\delta-}(4) \cdots O^{\delta-}(9)$  e  $Y^{\delta-}(4) \cdots N^{\delta-}(7)$ , mas também à diminuição da energia de ionização dos pares de elétrons isolados de  $n_N$  e  $n_{OMe}$  nos confôrmeros *gauche* em relação aos confôrmeros *cis*, cujos valores são *ca.*  $6,8$  e  $2,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$ , respectivamente (Tabela 19).

Simultaneamente, a Tabela 19 indica que há um grande aumento da afinidade eletrônica do orbital  $\pi^*_{CO}$  para os confôrmeros *gauche* em relação aos confôrmeros *cis*, cujo valor da energia é de *ca.*  $38$  e  $70 \text{ kcal.mol}^{-1}$ , respectivamente. Assim sendo, parece razoável afirmar que ambos os efeitos justificam o valor da energia da interação

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

---

$n_{\text{N}} \rightarrow \pi^*_{\text{CO}}$  ser de *ca.* 13 kcal.mol<sup>-1</sup> maior nos confôrmeros *gauche* ( $g_1$  e  $g_2$ ) quando comparado com os confôrmeros *cis* (c).

Tabela 18

Comparação das interações orbitales (NBO) significantes ( $\text{kcal mol}^{-1}$ ) dos confôrmeros *cis* (*c*) e *gauche* (*g*) das *N*-metóxi-*N*-metil-amidas- $\alpha$ -substituídas, Z-C(O)N[OMe][Me] (**5-7**), a nível B3LYP/6-311++g(3df, 3pd).

Orbitais	Z = CH <sub>2</sub> Br ( <b>5</b> )			Z = CH <sub>2</sub> SEt ( <b>6</b> )			Z = Me <sub>2</sub> CSEt ( <b>7</b> )	
	<i>c</i>	<i>g</i> <sub>1</sub>	<i>g</i> <sub>2</sub>	<i>c</i>	<i>g</i> <sub>1</sub>	<i>g</i> <sub>2</sub>	<i>g</i> <sub>1</sub>	<i>g</i> <sub>2</sub>
LP <sub>N7</sub> → $\pi^*$ <sub>C2=O1</sub>	27,5	53,9	37,3	27,5	43,0	28,7	35,3	24,4
LP <sub>O1</sub> → $\sigma^*$ <sub>C2-N7</sub>	27,0	25,8	26,1	26,3	25,6	25,8	24,2	24,6
LP <sub>O1</sub> → $\sigma^*$ <sub>C2-C3</sub>	21,8	19,7	19,9	19,8	18,6	18,6	18,9	18,3
LP <sub>Y4</sub> → $\sigma^*$ <sub>C2-C3</sub>	4,3	3,0	3,0	-	5,0	5,0	4,6	4,3
LP <sub>Y4</sub> → $\sigma^*$ <sub>C3-H6</sub>	2,8	1,7	2,4	4,6	2,9	-	-	-
LP <sub>Y4</sub> → $\sigma^*$ <sub>C3-H5</sub>	2,4	2,6	2,2	4,4	-	2,2	-	-
LP <sub>O9</sub> → $\sigma^*$ <sub>C3-H6</sub>	-	0,6	0,7	-	-	0,6	-	-
LP <sub>Y4</sub> → $\pi^*$ <sub>C2=O1</sub>	-	1,3	1,1	-	1,5	1,4	0,7	2,3
$\sigma_{C3-Y4}$ → $\pi^*$ <sub>C2=O1</sub>	-	3,9	5,2	-	2,9	4,9	1,3	5,5
$\pi_{C2=O1}$ → $\sigma^*$ <sub>C3-Y4</sub>	-	2,9	2,9	-	1,3	1,9	0,8	2,1
$\pi^*_{C2=O1}$ → $\sigma^*$ <sub>C3-Y4</sub>	-	13,7	-	1,4	4,4	8,9	3,2	16,1
LP <sub>O9</sub> → $\sigma^*$ <sub>C3-S4</sub>	-	-	-	-	1,1	-	-	-

<sup>a</sup>Energia de interação menor que 0,5  $\text{kcal mol}^{-1}$ .

Tabela 19

Ocupâncias e energias (NBO) de orbitais selecionados ( $\text{kcal.mol}^{-1}$ ) calculado a nível B3LYP/6-311++G(3df, 3pd) para os confômeros *cis* e *gauche* da *N*-metóxi-*N*-metil-amidas  $\alpha$ - substituídas Z-C(O)N[OMe][Me] (5-7).

Orbital	Ocupância									Energia <sup>a</sup>						
	Z = CH <sub>2</sub> Br(5)			Z = CH <sub>2</sub> SEt (6)			Z = Me <sub>2</sub> CSEt (7)			Z = CH <sub>2</sub> Br(5)		Z = CH <sub>2</sub> SEt (6)		Z = Me <sub>2</sub> CSEt (7)		
	<i>c</i>	<i>g</i> <sub>1</sub>	<i>g</i> <sub>2</sub>	<i>c</i>	<i>g</i> <sub>1</sub>	<i>g</i> <sub>2</sub>	<i>g</i> <sub>1</sub>	<i>g</i> <sub>2</sub>	<i>c</i>	<i>g</i> <sub>1</sub>	<i>g</i> <sub>2</sub>	<i>c</i>	<i>g</i> <sub>1</sub>	<i>g</i> <sub>2</sub>	<i>g</i> <sub>1</sub>	<i>g</i> <sub>2</sub>
LP <sub>N7</sub>	1,750	1,722	1,726	1,751	1,722	1,737	1,735	1,750	-198,6	-190,9	-193,1	-192,6	-183,1	-188,1	-185,6	-190,4
LP <sub>O9</sub>	1,938	1,943	1,940	1,940	1,944	1,941	-	-	-218,0	-215,5	215,3	-212,8	-210,7	-210,2	-206,8	-206,8
LP <sub>O1</sub>	1,852	1,860	1,859	1,856	1,864	1,863	1,863	1,866	-166,0	-165,7	165,2	-161,7	-159,9	-160,2	-160,2	-160,2
LP <sub>V4</sub>	1,973	1,974	1,972	1,929	1,924	1,920	1,921	1,911	-183,1	-195,8	-195,7	-140,6	-148,8	-146,7	-144,9	-144,9
$\pi_{\text{C2=O1}}$	1,986	1,982	1,982	1,986	1,986	1,984	1,984	1,981	-315,9	-242,0	-287,6	-311,1	-267,1	-312,3	-280,8	-315,0
$\sigma_{\text{C3-Y4}}$	1,987	1,971	1,970	1,979	1,964	1,962	1,955	1,947	-379,4	-370,0	-368,2	-368,9	-368,2	-365,1	-358,3	-351,6
$\sigma^*_{\text{C3-Y4}}$	0,014	0,020	0,018	0,014	0,017	0,017	0,046	0,046	42,2	27,4	29,9	111,1	102,9	103,0	96,9	94,1
$\pi^*_{\text{C2=O1}}$	0,219	0,292	0,260	0,221	0,276	0,241	0,249	0,233	67,0	0,4 <sup>b</sup>	41,9 <sup>b</sup>	72,2	34,6	75,1	48,0	78,1

<sup>a</sup>Fator de conversão : 1 hartree = 627,51 kcal mol<sup>-1</sup>.

<sup>b</sup>Valores anômalos de afinidade eletrônica.

Analogamente ao derivado (4), a interação orbitalar  $n_N \rightarrow \pi^*_{CO}$  é mais fraca no confômero  $g_2$  em relação ao  $g_1$  nos três compostos (5-7) (Tabela 18), cujos valores médios são de *ca.* 30 e 44 kcal mol<sup>-1</sup>, respectivamente.

Na verdade, os maiores ângulos diedros  $\alpha$  dos confômeros  $g_1$  [99,1° para o composto (5)], [91,7° para o composto (6)] e [118,9° para o composto (7)] quando comparado com os mesmos ângulos diedros dos confômeros  $g_2$  [-93,4° para o composto (5)], [-87,6° para o composto (6)] e [-98,1° para o composto (7)] deixam mais próximos os átomos  $Y^{\delta-}(4) \cdots O^{\delta-}(9)$  e  $Y^{\delta-}(4) \cdots N^{\delta-}(7)$ , que por sua vez geram fortes repulsões coulômbicas para o confômero  $g_1$  em comparação à  $g_2$ . Essa tendência dá lugar a uma menor energia de ionização para o par de elétrons isolado  $n_N$  no confômero  $g_1$  em relação ao confômero *gauche* ( $g_2$ ) que é *ca.* 4,0 kcal mol<sup>-1</sup>.

Como descrito na série anterior, a maior deslocalização de energia na interação  $n_N \rightarrow \pi^*_{CO}$  para os confômeros *gauche* ( $g_1$  e  $g_2$ ) em comparação aos confômeros *cis* (c) está ligada com a alta ocupância do orbital  $\pi^*_{CO}$  para os confômeros *gauche* em relação aos confômeros *cis* que é de *ca.* 0,267 e 0,220, respectivamente, juntamente com a baixa ocupância dos orbitais  $n_{N7}$  para os confômeros *gauche* em relação ao *cis* por *ca.* 1,726 e *ca.* 1,751, respectivamente (Tabela 19). Essa tendência é responsável pela diminuição da ordem de ligação da carbonila, e consequentemente, o abaixamento da frequência ( $\nu_{CO}$ ) para os confômeros *gauche* em relação aos confômeros *cis*, que foram encontrados, tanto nos dados teóricos para os compostos (5-6) (Tabela 13), quanto nos dados experimentais para os mesmos compostos (Tabela 12).

Conforme descrito acima para os compostos (1-4), uma explicação que achamos ainda mais adequada para os compostos (5-7) (Figura 19 e Esquema 8 e 9 págs. 86 e

87) é que na(s) conformação (conformações) mais estável (estáveis) *gauche* ( $g$ ) ou ( $g_1$ ,  $g_2$ ) em decorrência da ligeira piramidalização do átomo nitrogênio, o lobo do orbital  $2p_N$  fica próximo de um dos dois orbitais  $3p_\pi$  do heteroátomo (Br e S), propiciando a ocorrência de uma combinação linear entre os referidos orbitais. Por conseguinte enquanto a combinação em fase dos orbitais ( $n_N + n_X$ ) é dois elétrons estabilizante, a combinação fora de fase ( $n_N - n_X$ ) é dois elétrons desestabilizante. Assim sendo, a deslocalização  $n_N \rightarrow \pi^*_{CO}$  para o confômero *gauche* ( $g_1$  e  $g_2$ ) apresenta uma energia de interação ( $\delta E_2$ ) maior do que a energia de deslocalização do confômero *cis* ( $c$ ) ( $\delta E_1$ ), visto que pela teoria de Perturbação de 2ª ordem  $\delta E_{ij}$  é igual a  $F_{ij}^2 / \Delta E^{[42]}$  (sendo  $F_{ij}$  o operador de Fock). Este raciocínio está de pleno acordo com a maior energia de conjugação  $n_N \rightarrow \pi^*_{CO}$  para os confômeros *gauche* ( $g_1$  e  $g_2$ ) em relação ao confômero *cis* ( $c$ ) de *ca.* 20 kcal.mol<sup>-1</sup>.

Por outro lado a conformação menos estável  $g_2$  para os compostos (5-7), em decorrência tanto da inversão do ângulo alfa como da inversão da piramidalização do átomo nitrogênio (Figura 19), faz com que o lobo do orbital  $2p_N$  fique distante de um dos dois orbitais  $3p_\pi$  do heteroátomo. Assim sendo, a integral de sobreposição dos referidos orbitais será menor originando uma interação  $n_N \rightarrow \pi^*_{CO}$  mais fraca. Esta racionalização está de pleno acordo com a menor energia de interação  $n_N \rightarrow \pi^*_{CO}$  de *ca.* 14 kcal mol<sup>-1</sup> do confômero  $g_2$  em relação ao  $g_1$ .

No grupo carboxiamido, existem duas interações de alta energia para os compostos (5-7):  $LP_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C2-N7}$  e  $LP_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C2-C3}$ , cujas energias médias são *ca.* 25,5 e *ca.* 19,5 kcal.mol<sup>-1</sup>, respectivamente, para ambos os confômeros *cis* ( $c$ ) e *gauche* ( $g_1$  e  $g_2$ ) (Tabela 18).

A interação  $LP_{Y4} \rightarrow \sigma^*_{C2-C3}$  apresenta valores médios de energia para ambos os confôrmeros *gauche* ( $g_1$  e  $g_2$ ) de *ca.* 4 kcal.mol<sup>-1</sup> dos compostos (5-7).

Adicionalmente, duas interações anoméricas  $LP_{Y4} \rightarrow \sigma^*_{C3-H5}$  e  $LP_{Y4} \rightarrow \sigma^*_{C3-H6}$  estabilizam ambos os confôrmeros *cis* e *gauche* para os compostos (5-6) no intervalo 4,4 – 5,6 kcal mol<sup>-1</sup>. Decorrente da ausência dos hidrogênios em alfa o derivado (7) não apresenta estas interações.

Deve-se salientar que as energias de deslocalização obtidas acima resultam nos contatos curtos:  $O^{\delta-}(1)_{[CO]} \cdots H^{\delta+}(12)_{[NMe]}$ ,  $O^{\delta-}(9)_{[OMe]} \cdots H^{\delta+}(5,6)_{[\alpha-CH_2]}$ ,  $O^{\delta-}(1)_{[CO]} \cdots H^{\delta+}(12)_{[NMe]}$ ,  $O^{\delta-}(1)_{[CO]} \cdots H^{\delta+}(6)_{[\alpha-CH_2]}$  e  $Y^{\delta-}(4) \cdots H^{\delta+}(15)_{[OMe]}$  para os confôrmeros *cis* e *gauche* (Tabela 15). No entanto, a Tabela 18 apresenta uma interação fraca entre  $LP_{O9} \rightarrow \sigma^*_{C3-H6}$  ( $E \cong 0,6 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ), idêntica à encontrada nos compostos de (1-4), que ocorre apenas nos confôrmeros *gauche* para os compostos (5) e (6) devido à geometria *quasi-anti* favorável do par de elétrons isolados do oxigênio com relação ao orbital antiligante  $\sigma^*_{C3-H6}$ .

Já, para o fragmento O=C-C-Y dos derivados (5-7) apresenta quatro interações orbitales  $n_Y \rightarrow \pi^*_{CO}$ ,  $\sigma_{C-Y} \rightarrow \pi^*_{CO}$ ,  $\pi_{CO} \rightarrow \sigma^*_{C-Y}$  e  $\pi^*_{CO} \rightarrow \sigma^*_{C-Y}$ <sup>2,10,42</sup> atribuídas aos confôrmeros *gauche*. Esta última interação, já discutida anteriormente nesta Tese e que já foi relatada na literatura<sup>42,49</sup>, corresponde à uma deslocalização incomum, entre dois orbitais antiligantes que só é possível devido à alta ocupância desses orbitais de *ca.* 0,27 para os confôrmeros *gauche* ( $g_1$  e  $g_2$ ).

De fato, em fase gasosa, para os compostos (5) e (6), a população relativa do confôrmero *gauche* prevalece significativamente em relação à população relativa do confôrmero *cis*, enquanto que no derivado (7) somente as conformações *gauche* ( $g_1$  e  $g_2$ ) estão presentes.

## 4 - CONCLUSÕES

A preferência conformacional de algumas *N*-metóxi-*N*-metil-amidas- $\alpha$ -heterossubstituídas, sendo  $\alpha$ = F (1), MeO (2), PhO (3), Cl (4), Br (5), SEt (6) e Me<sub>2</sub>CSEt (7), foi determinada por análise dos espectros de IV na região da vibração de estiramento da carbonila ( $\nu_{CO}$ ), apoiado por cálculos teóricos a nível de teoria B3LYP/6-311++G(3df, 3pd), juntamente com a análise de NBO para todos os compostos da série estudada.

Os dados teóricos indicaram a existência de um equilíbrio conformacional *cis/gauche*, ou seja, (*c*) e (*g*) para os compostos (1) e (3), (*c*<sub>1</sub> e *c*<sub>2</sub>) e (*g*<sub>1</sub> e *g*<sub>2</sub>) para o composto (2), (*c*) e (*g*<sub>1</sub> e *g*<sub>2</sub>) para os compostos (4) a (6) e (*g*<sub>1</sub> e *g*<sub>2</sub>) para o composto (7).

Em fase gasosa, a população do confômero *gauche* prevalece ligeiramente sobre a população do confômero *cis* para os compostos (1) e (3); as populações de (*c*<sub>1</sub> e *c*<sub>2</sub>) prevalecem sobre as populações de (*g*<sub>1</sub> e *g*<sub>2</sub>) para o composto (2); e as populações de (*g*<sub>1</sub> + *g*<sub>2</sub>) são mais abundantes que a população de (*c*) para os compostos (4), (5) e (6). Já para o composto (7) o confômero *g*<sub>1</sub> prevalece sobre a do *g*<sub>2</sub>.

Em solução de *n*-hexano, o confômero *cis* é mais abundante que o confômero *gauche*, para os compostos (1) a (3). Nos compostos (4), (5) e (6), em solução de *n*-hexano, a ocorrência de uma ressonância de Fermi na região da vibração de estiramento da carbonila ( $\nu_{CO}$ ), impede qualquer estimativa das populações relativas dos confômeros (*c*) e (*g*<sub>1</sub> e *g*<sub>2</sub>). Já, no composto (7) constata-se, em *n*-hexano, somente a presença do confômero (*g*<sub>1</sub>).



Os cálculos SCI-PCM concordam com o efeito do solvente sobre a banda de estiramento da carbonila ( $\nu_{CO}$ ) para os compostos **(1)** a **(3)**.

Os cálculos teóricos indicam que os confôrmeros *cis* ( $c, c_1, c_2$ ) e *gauche* ( $g, g_1, g_2$ ) para os compostos **(1)** a **(7)**, apresentam para o substituinte em  $\alpha$ , geometrias *syn-periplanar* ( $\alpha \cong 8,3^\circ$ ) e *anti-clinal* ( $\alpha \cong 106,0^\circ$ ) respectivamente, em relação ao oxigênio do grupo carbonílico.

Nestes compostos a somatória dos ângulos internos do [MeO-N(Me)-C = O], que é de *ca.*  $350^\circ$  para os confôrmeros *cis* ( $c, c_1, c_2$ ) e *gauche* ( $g, g_1, g_2$ ), para toda a série, indica a ocorrência de uma piramidalização no átomo de nitrogênio como normalmente é encontrado nas amidas de Weinreb.

A análise de NBO mostrou que a interação orbitalar  $n_N \rightarrow \pi^*_{CO}$  é o principal fator que estabiliza o confôrmero *gauche* ( $g, g_1, g_2$ ) em maior extensão do que o confôrmero *cis* ( $c, c_1, c_2$ ). As interações orbitales  $n_Y \rightarrow \pi^*_{CO}$ ,  $\sigma_{C-Y} \rightarrow \pi^*_{CO}$ ,  $\pi_{CO} \rightarrow \sigma^*_{C-Y}$  e  $\pi^*_{CO} \rightarrow \sigma^*_{C-Y}$  também contribuem para a estabilização do confôrmero *gauche* ( $g, g_1, g_2$ ) em relação ao confôrmero *cis* ( $c, c_1, c_2$ ), porém em menor extensão.

A existência de uma piramidalização no átomo de nitrogênio das amidas de Weinreb é responsável pela ocorrência de um contato curto entre  $Y^{\delta-}(4) \cdots O^{\delta-}(9)$  e  $Y^{\delta-}(4) \cdots N^{\delta-}(7)$  nos confôrmeros *gauche* ( $g, g_1, g_2$ ), que origina uma forte interação coulômbica repulsiva, agindo fortemente em oposição à estabilização dos confôrmeros *gauche* ( $g, g_1, g_2$ ) em relação aos confôrmeros *cis* ( $c, c_1, c_2$ ).

Portanto, um delicado equilíbrio entre as interações Coulômbicas e as interações orbitales, pode ser responsável pela estabilização observada nos confôrmeros *cis* ( $c, c_1, c_2$ ) em relação aos confôrmeros *gauche* ( $g, g_1, g_2$ ), tanto em fase gasosa, quanto em solução.

De fato, em fase gasosa, a população relativa do confômero *gauche* prevalece ligeiramente sobre a população relativa do confômero *cis*, para os compostos **(1)** e **(3)**.

Quanto ao composto **(2)**, o somatório das populações relativas dos confômeros *cis* ( $c_1$  e  $c_2$ ) prevalece sobre o somatório das populações relativas dos confômeros *gauche* ( $g_1$  e  $g_2$ ), enquanto que para os compostos **(4)**, **(5)** e **(6)**, o somatório das populações relativas dos confômeros *gauche* ( $g_1$  e  $g_2$ ) prevalece sobre a população relativa do confômero *cis* ( $c$ ). Já para o composto **(7)**, foi observado somente dois confômeros *gauche* ( $g_1$  e  $g_2$ ). Na série **(4-7)** o confômero  $g_1$  apresentou-se mais abundante do que o  $g_2$ .

Por outro lado, em solução de solventes não polares, o confômero *cis* prevalece significativamente em relação ao confômero *gauche*, para os compostos **(1-3)**.

Ao contrário ao que deveria ser esperado, a predominância do confômero *cis* (em solução de *n*-hexano e tetracloreto de carbono), para as *N*-metóxi-*N*-metil acetamidas  $\alpha$ -heterossubstituídas **(1-3)**, tendo átomos da primeira fila (flúor e oxigênio) está em direção oposta à preferência do confômero *gauche* para as *N*-metóxi-*N*-metil amidas  $\alpha$ -heterossubstituídas remanescentes **(4-6)** contendo em  $\alpha$  átomos da segunda e terceira filas (cloro, enxofre e bromo), onde os confômeros  $g_1$  e  $g_2$  são preponderantes ou exclusivos no caso de **(7)**.

.

.

## **5 - PARTE EXPERIMENTAL**

### **5.1 Procedimentos gerais utilizados nas análises espectroscópicas**

#### **5.1.1 Medidas no infravermelho**

As medidas no infravermelho foram registradas em um espectrofotômetro FT-IR “BOMEN”, modelo MB-100.

As medidas dos espectros em solução foram realizadas utilizando-se os seguintes solventes espectroscópicos da MERCK: *n*-C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>, CCl<sub>4</sub>, CH<sub>3</sub>Cl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e CH<sub>3</sub>CN.

As regiões de interesse analisadas nos espectros das *N*-metóxi-*N*-metil- $\alpha$ -heterosubstituídas foram:

- a) Região correspondente à transição fundamental da vibração de estiramento da carbonila (1750 – 1600 cm<sup>-1</sup>);
- b) Região correspondente ao 1<sup>o</sup> harmônico da banda da carbonila (3500-3100 cm<sup>-1</sup>).

#### **5.1.1a Região correspondente à transição fundamental da carbonila**

As banda correspondentes à vibração de estiramento da carbonila na transição fundamental dos compostos em estudo foram analisadas no intervalo de frequência de 1800 a 1600 cm<sup>-1</sup>, em solução de concentração cerca de 1,0.10<sup>-2</sup> mol.dm<sup>-3</sup>, nos solventes acima citados, utilizando-se cela de NaCl de 0,5 mm de caminho ótico. Os espectros foram registrados à temperatura ambiente.

As condições gerais nas quais as bandas foram registradas foram:

- a) número de scans (varreduras) por amostra: 198
- b) número de background (brancos) por amostra: 198
- c) resolução:  $1 \text{ cm}^{-1}$

Para se realizar as rotinas de tratamento das bandas referentes à vibração de estiramento da carbonila, ou seja, as derivadas, deconvoluções (FSD) e os ajustes da curva (curve fitting), utilizou-se os softwares OMINIC 3.03 e GRAMS/4.0.

### ***5.1.1b Região correspondente ao 1º harmônico da vibração de estiramento da carbonila***

As bandas correspondentes ao 1º harmônico da carbonila das *N*-metóxi-*N*-metil-acetamidas- $\alpha$ -heterossubstituídas foram analisadas em solução de tetracloreto de carbono de concentração cerca de  $1,0 \cdot 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ , no intervalo de frequência de 3500 a  $3100 \text{ cm}^{-1}$ , utilizando-se uma cela de quartzo de 1,00 cm de caminho ótico.

### ***5.1.2 – Medidas de ressonância magnética nuclear de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$***

Os espectros de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  foram registrados no espectrômetro VARIAN INOVA I-300 de 200 MHz e um GEMINI, modelo GEMINI 200 de 200 MHz.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram determinados em solução de concentração em torno de  $5 \cdot 10^{-1} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$  em  $\text{CDCl}_3$  e tetrametilsilano (TMS), como referência interna, usando-se radiofrequência de 300 MHz num campo magnético de 7,05 Tesla e 200 MHz num campo de 4,69 Tesla.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de  $^{13}\text{C}$  foram determinados em soluções de concentração de 2,0 M em  $\text{CDCl}_3$  e TMS como referência interna, usando

radiofrequência de 50 MHz num campo magnético de 4,69 Tesla. Os valores de deslocamentos químicos foram atribuídos em parte por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). As áreas dos picos dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  foram obtidas por integração eletrônica e suas multiplicidades descritas do seguinte modo: s: singlete; d: dublete; t: tripleto; q: quarteto e m: multipeto.

## **5.2 - Pontos de fusão, análise elementar e análises cromatográficas**

O ponto de fusão da *N*-metóxi-*N*-metil- $\alpha$ -cloroacetamida foi determinado utilizando-se um aparelho de microfusão modelo Buchi Melting Point B-540 corrigido utilizando-se cafeína.

As análises elementares foram realizadas em um Analisador Elementar “Perkin Elmer”, modelo CC2400 CHN.

Genericamente as análises elementares dos compostos estudados apresentavam um desvio da %C menores que 4%. Os dados espectrais de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e IV comprovam as estruturas desses compostos.

As análises cromatográficas líquido-gás (CG) foram efetuadas em um cromatógrafo da Hewlett Packard, modelo HP6890, utilizando detector de ionização de chama acoplado a um integrador modelo HP6890. O gás de arraste foi o nitrogênio e a coluna empregada foi uma Megabor, com tubo de sílica fundida de diâmetro interno de 0,53 mm e comprimento de 15 m, revestida com a goma de metil-silicone SE-30, com espessura de filme 1,5  $\mu\text{m}$ . As condições de análise foram: temperatura inicial de 80°C durante 1 minuto, com taxa de aquecimento de 10°C/min até 220°C.

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

### **5.3 – Reagentes e solventes utilizados**

As *N*-metóxi-*N*-metil-acetamidas- $\alpha$ -heterossubstituídas e seus intermediários foram secos em dessecador contendo pentóxido de fósforo (*Aldrich*) e cloreto de cálcio (*Aldrich*) à pressão reduzida. A trietilamina e o cloreto de tionila foram destilados à pressão reduzida.

Todos os solventes anidros utilizados foram obtidos empregando-se os procedimentos convencionais descritos na literatura<sup>45</sup>

---

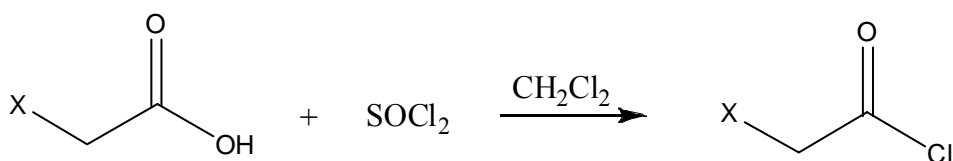
<sup>45</sup> D.D.Perrin, W. L. F. Armarego, “Purification of laboratory Chemicals – 3<sup>rd</sup>. Ed.”Oxford: Pergamon Press, 1998

### 5.4 – Descrições das sínteses

➤ O método geral de síntese dos cloretos de ácido correspondentes se processou seguindo o método descrito por Cavalito<sup>46</sup>:

#### Método A:

A um balão de três bocas foram adicionados 1,00 mmol do ácido correspondente em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e 1,00 mmol de cloreto de tionila (SOCl<sub>2</sub>). Essa solução foi agitada e aquecida até o refluxo por 4 horas, resfriada e em seguida o CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi destilado. O produto foi bruto foi destilado, produzindo o respectivo cloreto.



➤ O método geral de síntese das *N*-metóxi-*N*-metil-amidas se processou seguindo o método descrito por Nahn<sup>34</sup>:

#### Método B:

Em um balão de três bocas adaptado com um dedo frio foi adicionado 1,00 mmol cloridrato de *N*-metóxi-*N*-metilamina em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0°C. No mesmo balão foi adaptado um funil de adição e transferido 1,00 mmol do cloreto de ácido correspondente em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Antes do início da adição do cloreto de ácido, com a utilização de uma seringa, transferiu-se, em uma única porção, 2,20 mmol de piridina. O meio reacional foi mantido a 0 °C até o término da adição do cloreto, e então,

---

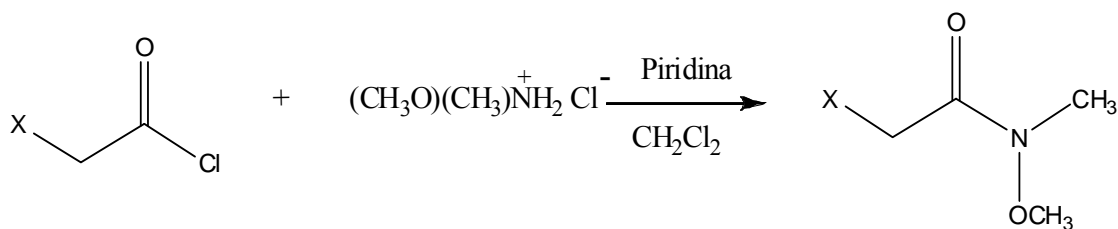
<sup>46</sup> Mooradian, A.; Cavalito, C. J.; Bergman, A. J.; Lawson, E. J.; Suter, C.M., *J. Am. Chem.Soc.*, **1949**, *71*, 3372.

## PARTE EXPERIMENTAL

---

deixado por 6 horas à temperatura ambiente sob agitação constante. Transcorrido este tempo, o produto bruto foi transferido para um funil de separação onde foi lavado com solução de 0,2 M de HCl. A fase orgânica foi separada e lavada mais duas vezes, primeiramente com solução aquosa saturada de NaCl, posteriormente com H<sub>2</sub>O. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e roto-evaporada. O composto obtido foi purificado com coluna cromatográfica de sílica ou destilação fracionada conforme descrito abaixo.

Vale destacar que a maioria dos compostos desta série são patenteados, com exceção dos compostos (6) e (7) que são inéditos.

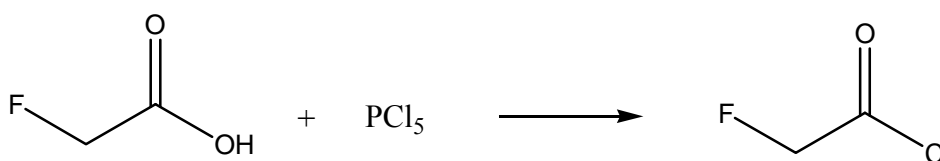




### 5.4.1 – Síntese da *N*-metóxi-*N*-metil- $\alpha$ -flúor-acetamida (1)

#### **Método C<sup>47</sup>:**

A síntese do cloreto de flúoracetila se processou seguindo o método descrito por Truce<sup>47</sup>:



A síntese da foi realizada em uma capela com sistema de exaustão ligada, pois o produto formado trata-se de um forte veneno, podendo causar a morte do manipulador.

Em um balão de uma boca adicionou-se 5,2g (52 mmol) de ácido flúor acético e 12,49g (60 mmol) de PCl<sub>5</sub>, ao balão foi acoplado um equipamento de destilação, o sistema ficou aberto para pressão atmosférica através de um tubo secante e então aquecido até a fusão dos dois reagentes e em seguida a mistura foi aquecida até 80°C.

O aquecimento continuou até que a destilação se encerrasse. Durante a reação o produto formado foi destilado fracionadamente obtendo-se o produto desejado.

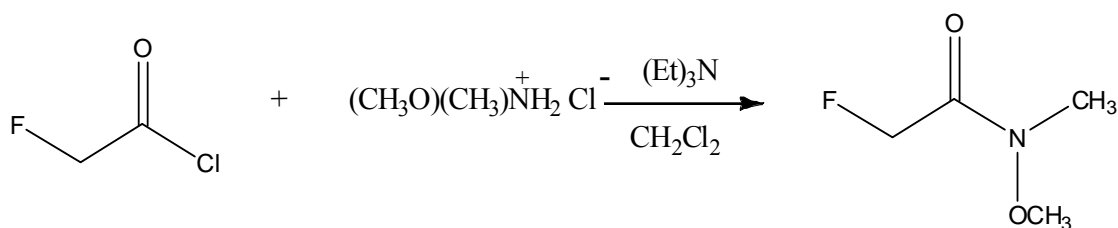
Em seguida o produto foi redistilado, obtendo-se 82% de rendimento.

**P.E.**=76°C [Lit<sup>47</sup>: 75-80°C, 760mmHg].

---

<sup>47</sup> Truce, William E., "Journal American Chemical Society", 70, 2828; 1948

**Método B<sup>34</sup>:**



A um balão de três bocas contendo 100mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, foi adicionado, 2,7g (27,0 mmol) de cloridrato de metóxi-metil-amônio e 8,43 mL (60,0 mmol) de trietilamina. Na próxima etapa, foi acoplado ao balão um funil de adição que continha 2,67g (27,0 mmol) de cloreto de flúoracetila, em seguida o cloreto foi adicionado lentamente a 0°C, a temperatura permaneceu constante até o final da adição do cloreto.

Após o final da adição, a reação se processou com agitação magnética a temperatura ambiente por 6 horas.

Após o final da reação, o produto bruto foi transferido para um funil de separação onde foi lavado com solução de 0,2 M de HCl. A fase orgânica foi separada e lavada mais duas vezes, primeiramente com solução aquosa saturada de NaCl, posteriormente com H<sub>2</sub>O. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e roto-evaporada e o produto sólido obtido foi purificado através de coluna cromatográfica usando como eluentes: hexano e acetona na proporção 7:3, respectivamente.

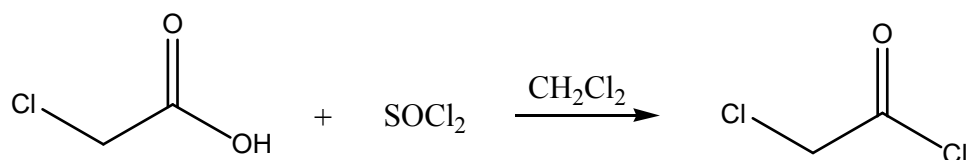
<sup>1</sup>H δ (CDCl<sub>3</sub> / TMS): 5,09 (2H, d) J=71,7; 3,71 (3H, s); 3,22 (3H).

<sup>13</sup>C δ (CDCl<sub>3</sub> / TMS): 168,63; 168,35; 79,85; 77,52; 61,64; 32,30.

Análise Elementar	Calculado	Obtido	Desvio
%C	39,67	39,59	<b>0,08</b>
%H	6,66	6,62	<b>0,04</b>
%N	11,57	11,51	<b>0,06</b>

#### 5.4.2 - Síntese da *N*-metóxi-*N*-metil- $\alpha$ -cloro-acetamida (4)

##### **Método A**<sup>46</sup>:



Em um balão de três bocas que continha 50 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , foi adicionado 9,4g (100 mmol) de ácido- $\alpha$ -cloro-acético juntamente com 14,6 mL (200 mmol) de cloreto de tionila.

A reação se processou com agitação magnética vagarosa a temperatura ambiente por 6 horas.

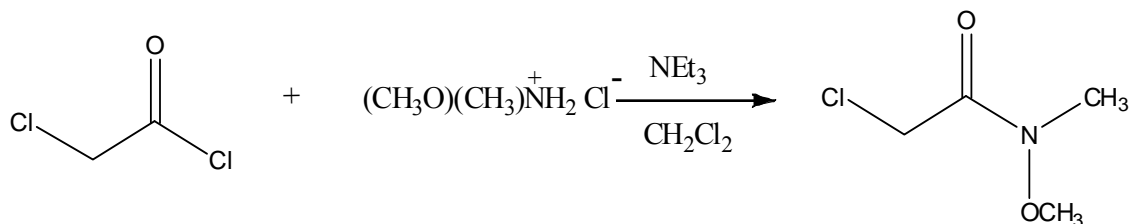
Após o término da reação o  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foi roto-evaporado com redução de pressão e o produto foi destilado.

**P.E.** = 104°C [Lit<sup>48</sup>. 105°C/ 760mmHg]

---

<sup>48</sup> ALDRICH Catálogo, pg. 409, (2003-2004)

**Método B<sup>34</sup>:**



Em um balão de três bocas contendo 100mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, foram adicionados 6,82g (70 mmol) de cloridrato de metóxi-metil-amônio e 19,6 mL (140 mmol) de trietilamina, em seguida foi acoplado um funil de adição ao balão que continha 5,5 mL (70mmol) de cloreto de cloroacetila, em seguida o cloreto foi adicionado vagorosamente a 0°C. A temperatura foi mantida constante até o final da adição do cloreto.

A reação se processou com agitação magnética vagarosa a temperatura ambiente por 6 horas.

Após o final da reação, o produto bruto foi transferido para um funil de separação onde foi lavado com solução de 0,2 M de HCl. A fase orgânica foi separada e lavada mais duas vezes, primeiramente com solução aquosa saturada de NaCl, posteriormente com H<sub>2</sub>O. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e roto-evaporada e o produto sólido obtido foi purificado através de coluna cromatográfica usando como eluentes: hexano e acetona na proporção 7:3, respectivamente.

**P.F.**= 38,5-39,5°C [Lit.<sup>49</sup> 39,5-40,5°C]

<sup>1</sup>H δ (CDCl<sub>3</sub> / TMS): 4,25 (2H, s); 3,76 (3H, s); 3,24 (3H, s).

<sup>13</sup>C δ (CDCl<sub>3</sub> / TMS): 167,56; 61,70; 40,80; 32,67.

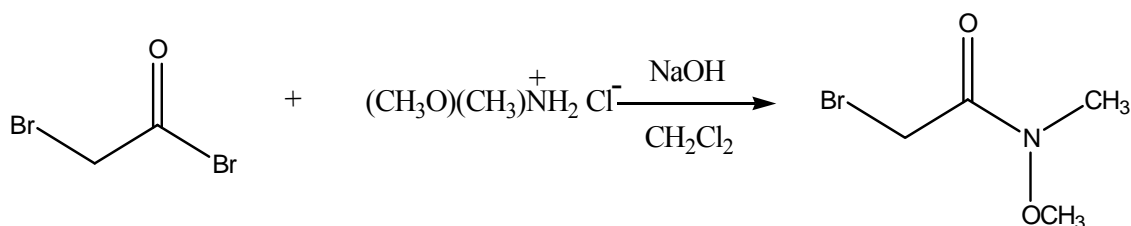
<sup>49</sup> Zengming, S.; Peter, K. D.; Hasan, A. K.; Tom, K. W.; Vy, M. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *3*, 1077-1091

Análise Elementar	Calculado	Obtido	Desvio
%C	34,92	34,87	<b>0,05</b>
%H	5,86	5,72	<b>0,11</b>
%N	5,86	5,48	<b>0,06</b>

### 5.4.3 - Síntese da *N*-metóxi-*N*-metil- $\alpha$ -bromo-acetamida (5)

#### Método D<sup>50</sup>:

A síntese da *N*-metóxi-*N*-metil- $\alpha$ -bromo-acetamida se processou seguindo o método descrito por Mechelke<sup>50</sup>:



Em um balão de três bocas que continha 22,5mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, foram adicionados 6,05g (30 mmol) de brometo de bromoacetila, 2,80g (30 mmol) de cloridrato de metóxi-metilamônio e 7,5mL de hidróxido de sódio 40% m/v.

A reação se processou com agitação magnética a temperatura ambiente por 1 hora.

Após o término da reação a fase orgânica foi separada e seca com sulfato de magnésio, em seguida o CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi roto-evaporado com redução de pressão e o

<sup>50</sup> Mechelke, M. F.; Meyers, A. I., *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4339– 4342

produto foi purificado através de coluna cromatográfica usando como eluentes: hexano e acetona na proporção 7:3, respectivamente.

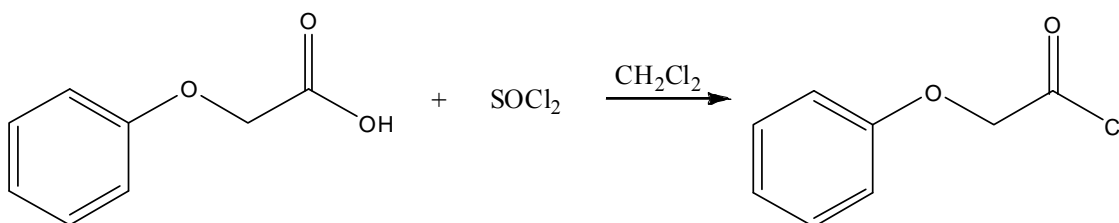
$^1\text{H } \delta$  ( $\text{CDCl}_3$  / TMS): 4,02 (2H, s); 3,81 (3H, s); 3,24 (3H, s).

$^{13}\text{C } \delta$  ( $\text{CDCl}_3$  / TMS): 167,74; 61,68; 32,57; 32,17; 25,17.

Análise Elementar	Calculado	Obtido	Desvio
%C	26,39	26,20	<b>0,19</b>
%H	4,43	4,31	<b>0,12</b>
%N	7,70	7,62	<b>0,08</b>

#### 5.4.4 - Síntese da *N*-metóxi-*N*-metil- $\alpha$ -fenóxi-acetamida (3)

##### Método A<sup>46</sup>



Em um balão de três bocas que continha 50mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , foi adicionado 2,67g (17 mmol) de ácido- $\alpha$ -fenóxi-acético e 2,71g (17 mmol) de cloreto de tionila  $\text{SOCl}_2$ .

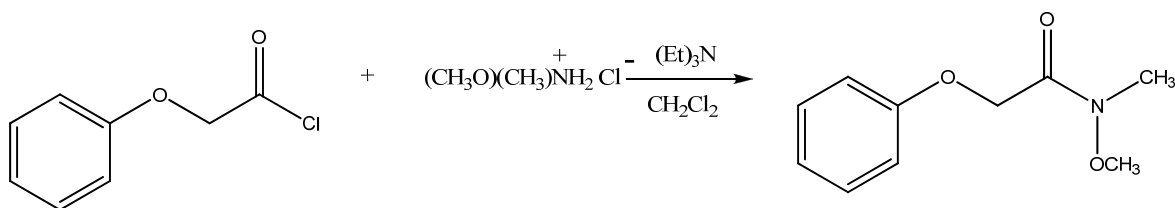
A reação se processou com agitação magnética e refluxo por 4 horas.

Após o término da reação o  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foi roto-evaporado com redução de pressão e o produto foi destilado.

**P.E.** = 127°C/0,1mmHg [Lit.<sup>51</sup> 225-226°C/760mmHg]

<sup>51</sup> ALDRICH Catálogo, pg. 2098, (2003-2004)

**Método B**<sup>34</sup>



Em um balão de três bocas contendo 100 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, foram adicionados 2,92g (30 mmol) de cloridrato de metóxi-metil-amônio e 14,0 mL (100 mmol) de trietilamina, em seguida foi acoplado um funil de adição ao balão que continha 4 mL (30 mmol) de cloreto de 2-fenóxiacetila, em seguida o cloreto foi adicionado vagorosamente a 0°C. A temperatura foi mantida constante até o final da adição do cloreto.

A reação se processou com agitação magnética vagarosa a temperatura ambiente por 6 horas.

Após o final da reação, o produto bruto foi transferido para um funil de separação onde foi lavado com solução de 0,2 M de HCl. A fase orgânica foi separada e lavada mais duas vezes, primeiramente com solução aquosa saturada de NaCl, posteriormente com H<sub>2</sub>O. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e roto-evaporada .

Ao término da extração, o produto foi purificado por destilação.

**P.E.** = 122-123°C/ 0,1 mmHg [Lit.<sup>52</sup> 123°C/ 0,1 mmHg]

<sup>52</sup> Olivato, P. R.; Gomes, R. S.; Rodrigues, A.; Reis, A. K. C. A.; Domingues, N. L. C.; Rittner, R.; Dal Colle, M., *J. Mol. Struct.* **2010**, 977, 1-3, 106-116

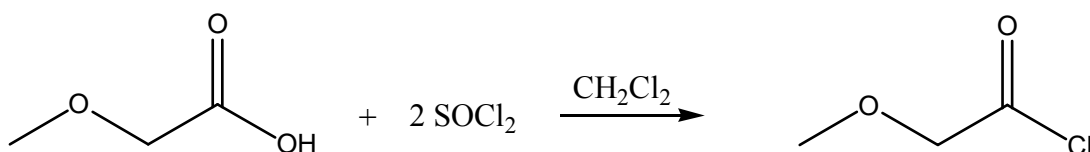
$^1\text{H}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$  / TMS): 7,29 (2H, o, s); 7,01 (3H, m e p, m); 4,85 (2H, s); 3,69 (3H, s); 3,21 (3H, s).

$^{13}\text{C}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$  / TMS): 170,70; 153,31; 130,68; 120,31; 114,61; 76,30; 61,48; 27,17.

Análise Elementar	Calculado	Obtido	Desvio
%C	61,53	61,44	0,09
%H	6,71	6,69	0,02
%N	7,18	7,11	0,09

#### 5.4.5 - Síntese da *N*-metóxi-*N*-metil- $\alpha$ -metóxi-acetamida (2)

**Método A**<sup>46</sup>:



Em um balão de três bocas que continha 100mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , foi adicionado 4,69g (52 mmol) de ácido- $\alpha$ -metóxi-acético e 12g (100 mmol) de cloreto de tionila.

A reação se processou com agitação magnética por 4 horas em refluxo.

Após o término da reação o  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foi roto-evaporado com redução de pressão e o excesso de cloreto de tionila foi retirado por destilação.

O bruto da reação foi destilado.

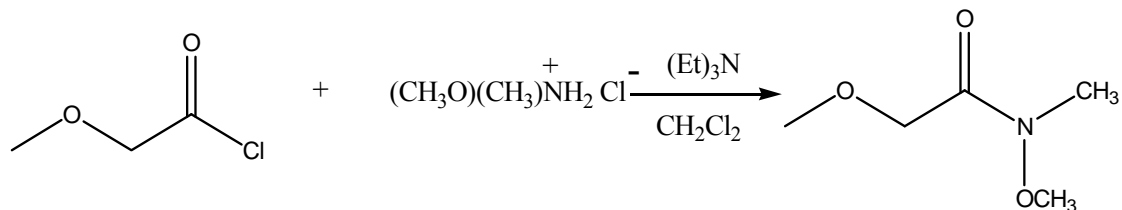
P.E. = 113-114°C/ 760 mmHg [Lit.<sup>53</sup> 112-113°C/760 mmHg]

---

<sup>53</sup> ALDRICH Catálogo, pg. 1758, (2003-2004)



**Método B<sup>34</sup>:**



Em um balão de três bocas contendo 100 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , foram adicionados 5,00g (52 mmol) de cloridrato de metóxi-metil-amônio e 14,0 mL (100 mmol) de trietilamina, em seguida foi acoplado um funil de adição ao balão que continha 4,75 mL (52 mmol) de cloreto de 2-metóxiacetila, em seguida o cloreto foi adicionado vagarosamente a  $0^\circ\text{C}$ . A temperatura foi mantida constante até o final da adição do cloreto.

A reação se processou com agitação magnética vagarosa a temperatura ambiente por 6 horas.

Após o final da reação, o produto bruto foi transferido para um funil de separação onde foi lavado com solução de 0,2 M de HCl. A fase orgânica foi separada e lavada mais duas vezes, primeiramente com solução aquosa saturada de NaCl, posteriormente com  $\text{H}_2\text{O}$ . A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e roto-evaporada.

Ao término da extração, o produto foi purificado por destilação.

**P.E.** =  $42\text{-}43^\circ\text{C}/0,3\text{mmHg}$  [Lit.<sup>52</sup>  $43^\circ\text{C}/0,3\text{mmHg}$ ]

$^1\text{H}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$  / TMS): 4,22 (2H, s); 3,69 (3H, s); 3,47 (3H, s); 3,20 (3H, s).

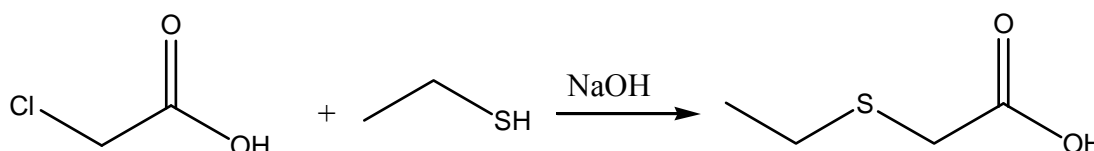
$^{13}\text{C}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$  / TMS): 170,99; 74,00; 61,55; 58,41; 28,10.

Análise Elementar	Calculado	Obtido	Desvio
%C	45,10	44,98	<b>0,12</b>
%H	8,33	8,27	<b>0,06</b>
%N	10,52	10,44	<b>0,08</b>

#### 5.4.6 - Síntese da *N*-metóxi-*N*-metil- $\alpha$ -etiltio-acetamida (6)

##### Método E<sup>46</sup>:

A síntese do ácido etiltio-acético se processou de acordo como descrito por Cavalito<sup>46</sup>.

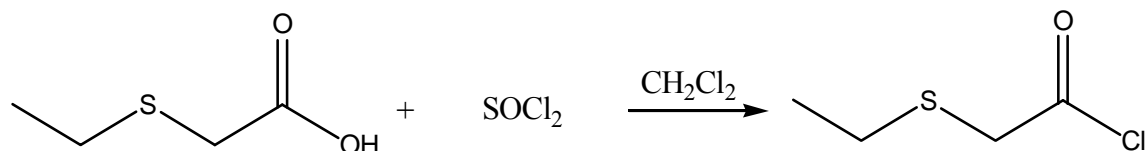


Em um balão de três bocas de 100 mL adicionou-se 6,10g (64 mmol) de ácido cloro-acético e 4,7 mL de NaOH 18%. Agitou-se essa solução por 30 minutos. Após esse tempo, com o auxílio de um funil de adição, vagarosamente, adicionou-se gota a gota uma solução previamente preparada de 4,0g (64 mmol) de etilmercaptana e 8,5mL de NaOH 18%, A reação se processou com agitação magnética e refluxo por 2 horas, o produto foi tratado com solução 0,2 mol dm<sup>-3</sup> de HCl e extraído com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Após este procedimento o produto obtido foi extraído com uma solução de NaHCO<sub>3</sub> 10% e éter etílico. A fase etérea foi separada, seca sulfato de magnésio e roto-evaporada.

O produto obtido foi utilizado na etapa seguinte da síntese.

**Método A<sup>46</sup>:**



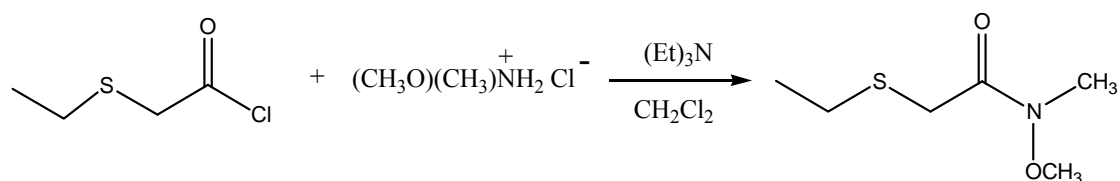
Em um balão de três bocas, contendo 40 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, foi adicionado 3,24g (27 mmol) de ácido etiltioacético e 3,94 mL (54 mmol) de SOCl<sub>2</sub>.

A reação processou-se com agitação magnética por 4 horas em refluxo.

Após o término da reação o CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi roto-evaporado com redução de pressão e o excesso de cloreto de tionila foi retirado por destilação.

O produto da reação foi utilizado na etapa seguinte.

**Método B<sup>34</sup>:**



Em um balão de três bocas contendo 100mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, foram adicionados 5,06g (52 mmol) de cloridrato de metóxi-metil-amônio e 7,0 mL (54 mmol) de trietilamina, em seguida foi acoplado um funil de adição ao balão que continha 3,74g (52 mmol) de cloreto de etiltioacetila, em seguida o cloreto foi adicionado

## PARTE EXPERIMENTAL

---

vagarosamente a 0°C. A temperatura foi mantida constante até o final da adição do cloreto.

A reação se processou com agitação magnética vagarosa a temperatura ambiente por 6 horas.

Após o final da reação, o produto bruto foi transferido para um funil de separação onde foi lavado com solução de 0,2 mol dm<sup>-3</sup> de HCl. A fase orgânica foi separada e lavada mais duas vezes, primeiramente com solução aquosa saturada de NaCl, posteriormente com H<sub>2</sub>O. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e roto-evaporada .

Ao término da extração, o produto foi purificado por destilação.

**P.E.**= 62-63°C/14 mmHg

**<sup>1</sup>H δ (CDCl<sub>3</sub> / TMS):** 3,76 (3H, s); 3,38 (2H, s); 3,22 (3H, s) ; 2,70 (2H, q) J=7,4; 1,28 (3H, t) J=7,4.

**<sup>13</sup>C δ (CDCl<sub>3</sub> / TMS):** 170,31; 61,68; 33,49; 31,52; 26,70; 14,52.

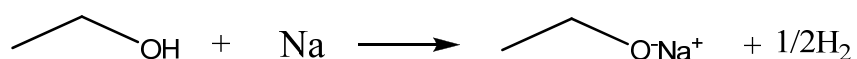
Análise Elementar	Calculado	Obtido	Desvio
%C	44,15	44,07	<b>0,08</b>
%H	8,03	7,98	<b>0,05</b>
%N	8,58	7,46	<b>0,12</b>

### 5.4.7 - Síntese da *N*-metóxi-*N*-metil- $\alpha$ -etiltio-isobutiramida (7)

#### **Método F<sup>32</sup>:**

A síntese do ácido etiltioisobutanóico se processou de acordo como foi descrito por Oike<sup>32</sup>:

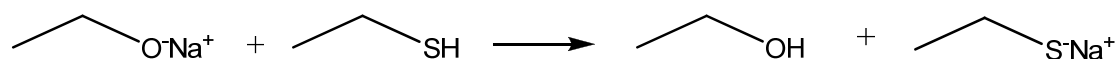
#### **Etapa 1**



Em um balão de três bocas munido de agitador e condensador de refluxo protegido contra umidade foi dissolvido 2,00g (0,08 mmol) de sódio metálico em etanol absoluto.

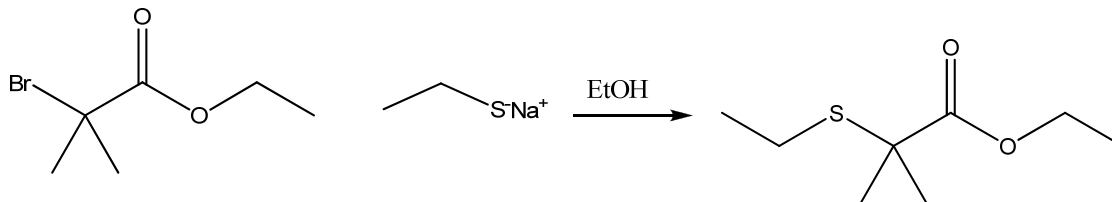
A reação ocorre com agitação magnética por 2 horas.

#### **Etapa 2**



Após o término da etapa 1, foi acoplado um funil de adição que continha 13,3 mL (180 mmol) de etilmercaptana que foi adicionada à primeira solução vagorosamente a 0°C.

**Etapa 3**



Em seguida, outro funil de adição contendo uma solução previamente preparada de 30g (150 mmol) de 2-bromo isobutirato de etila em etanol absoluto foi acoplado ao balão que continha a mistura reacional. A solução foi adicionada ao meio reacional vagorosamente sobre resfriamento constante e agitação magnética moderada

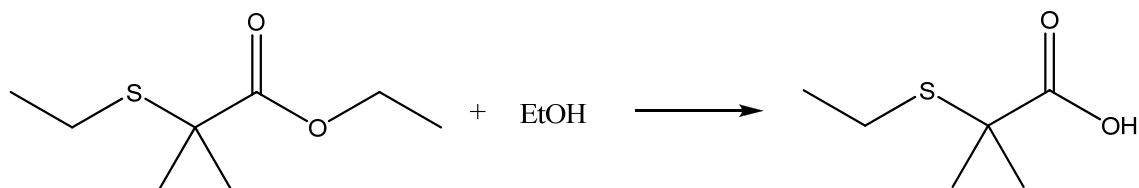
A mistura resultante foi refluxada por 2 horas. Após o final da reação, eliminou-se a maior quantidade possível de etanol, e então, adicionou-se água gelada.

O óleo formado foi extraído com éter e a fase etérea resultante foi lavada com água, seca com sulfato de sódio e o solvente foi roto-evaporado com pressão reduzida.

O produto da reação destilado.

**P.E.**=107,0°C/6 mmHg [Lit.<sup>32</sup> 128°C/16 mmHg]

**Etapa 4**

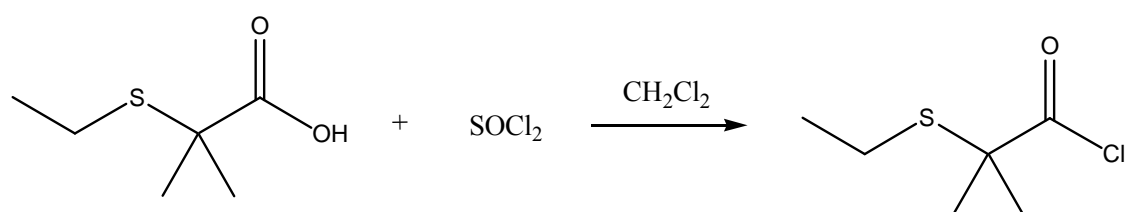


Ao produto bruto obtido na etapa 3, adicionou-se uma solução de NaOH 10%, deixando a mistura reacional sob refluxo até o desaparecimento do odor peculiar de éster (aproximadamente 4 horas).

Evaporou-se o solvente e adicionou-se água e HCl concentrado. O óleo formado foi extraído com éter. O éter foi removido e o produto destilado a pressão reduzida.

P.E. = 126°/6mmHg (Lit<sup>32</sup> 128°/16mmHg)

**Método A<sup>46</sup>:**



Em um balão de três bocas que continha 50mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, foi adicionado 10g (67 mmol) de ácido 2-etiltio-isobutírico e 9,85 mL (135 mmol) de cloreto de tionila (SOCl<sub>2</sub>).

A reação se processou com agitação magnética por 4 horas sob refluxo.

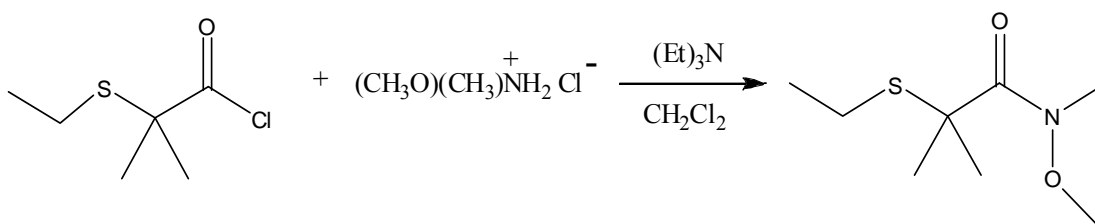
## PARTE EXPERIMENTAL

---

Após o término da reação o  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foi roto-evaporado com redução de pressão e o produto foi destilado.

P.E. =  $59^\circ\text{C}/8\text{ mmHg}$  [Lit.<sup>32</sup>  $60\text{-}61^\circ\text{C}/8\text{ mmHg}$ ]

### Método B<sup>34</sup>:



Em um balão de três bocas contendo 100mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , foram adicionados 1,46g (15 mmol) de cloridrato de metóxi-metil-amônio e 1,47 mL (30 mmol) de piridina, em seguida foi acoplado um funil de adição ao balão que continha 2,58g (15mmol) de cloreto de etioacetila, em seguida o cloreto foi adicionado vagarosamente a  $0^\circ\text{C}$ . A temperatura foi mantida constante até o final da adição do cloreto.

A reação se processou com agitação magnética vagarosa a temperatura ambiente por 6 horas.

Após o final da reação, o produto bruto foi transferido para um funil de separação onde foi lavado com solução de 0,2 M de HCl. A fase orgânica foi separada e lavada mais duas vezes, primeiramente com solução aquosa saturada de NaCl, posteriormente com  $\text{H}_2\text{O}$ . A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e roto-evaporada .

Ao término da extração, o produto foi purificado por destilação.



**PARTE EXPERIMENTAL**

---

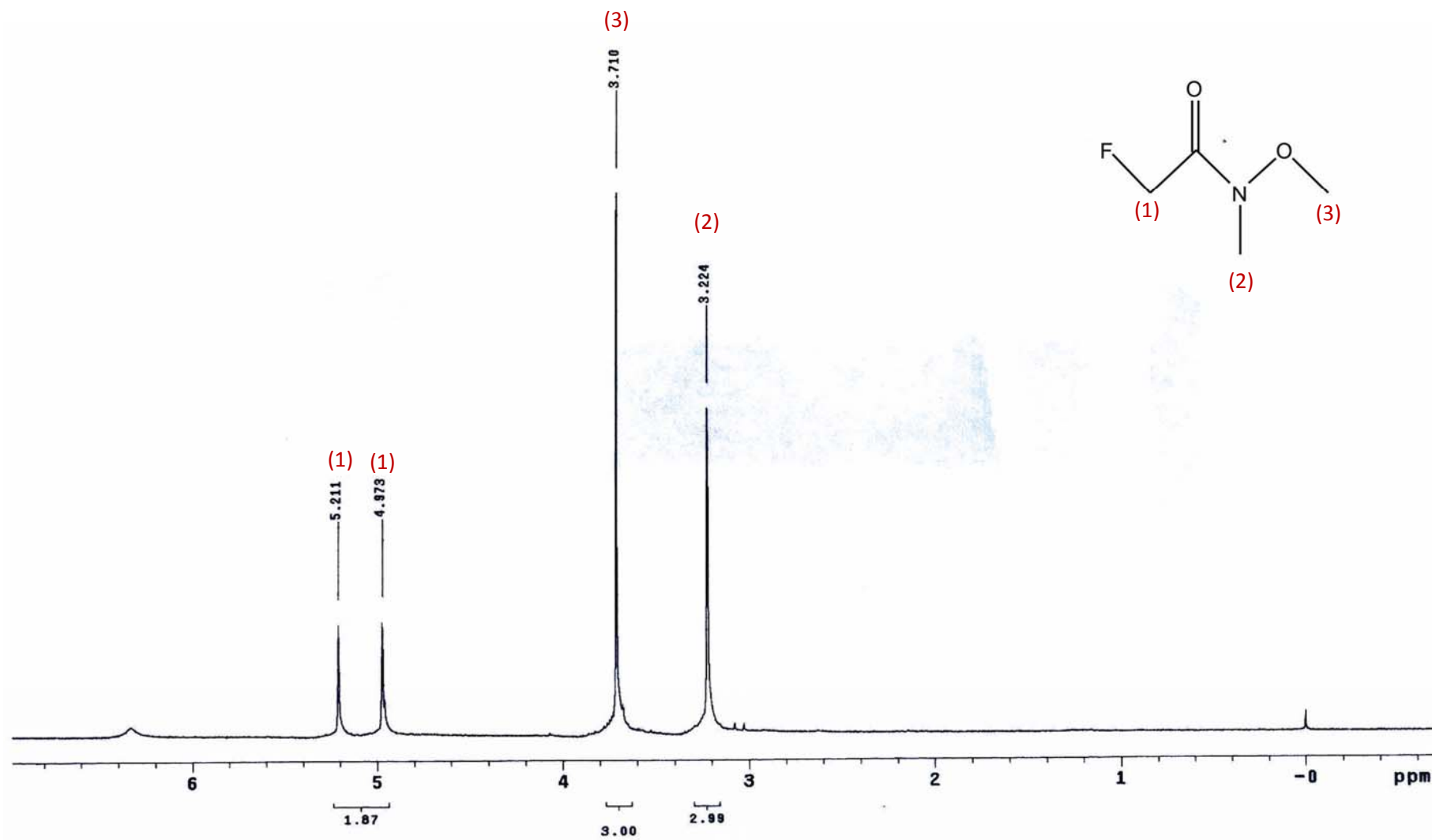
P.E.= 126°C/4 mmHg

$^1\text{H}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$  / TMS): 3,76 (3H, s); 3,24 (3H, s); 2,55 (2H, q) J=7,4; 1,56 (6H, s); 1,20(3H, t)  
J=7,0.

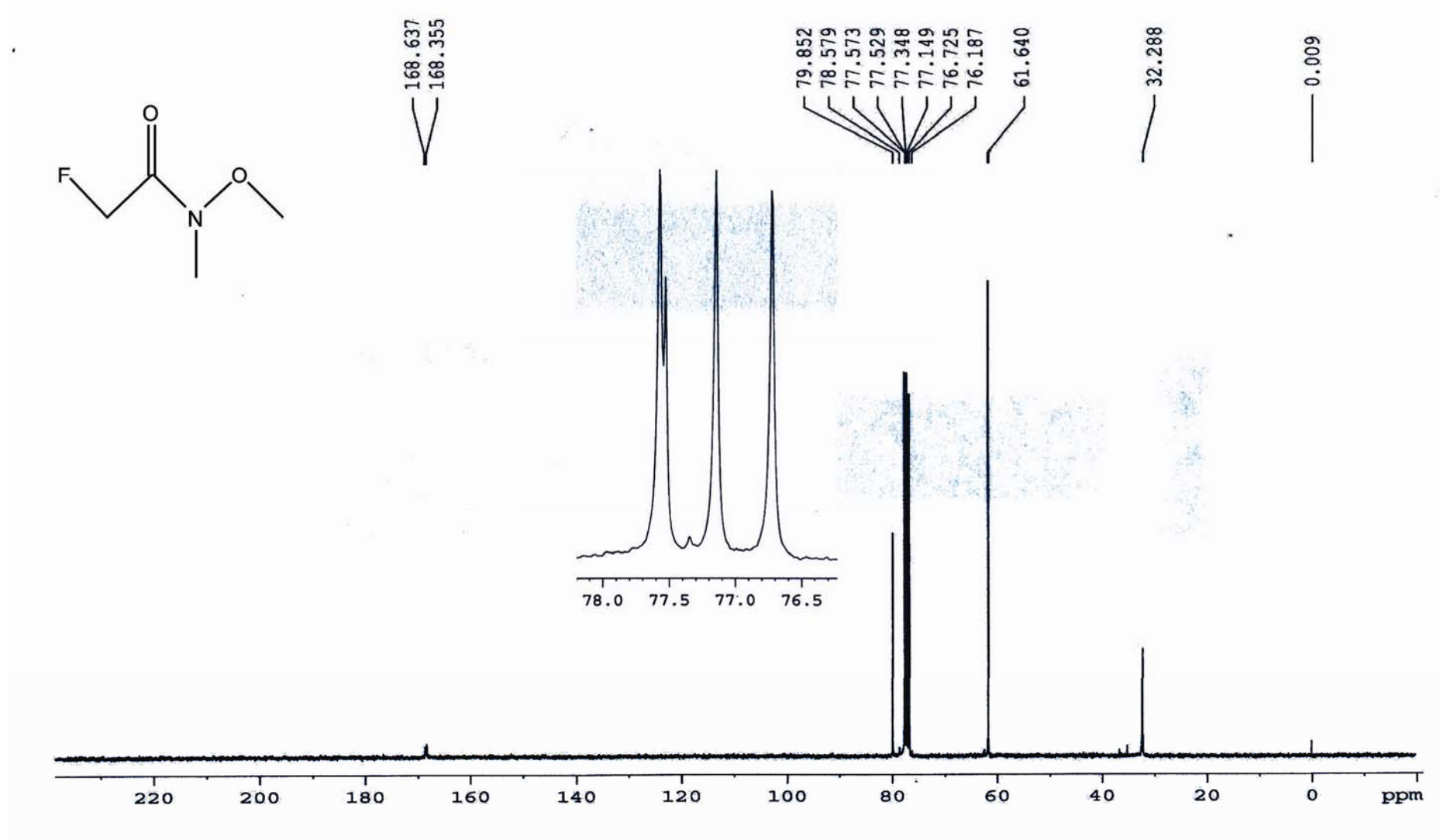
$^{13}\text{C}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$  / TMS):174,39; 60,62; 47,27; 34,22; 26,63; 23,62; 14,25.

Análise Elementar	Calculado	Obtido	Desvio
%C	50,23	49,98	<b>0,25</b>
%H	8,96	8,79	<b>0,17</b>
%N	7,32	7,29	<b>0,03</b>

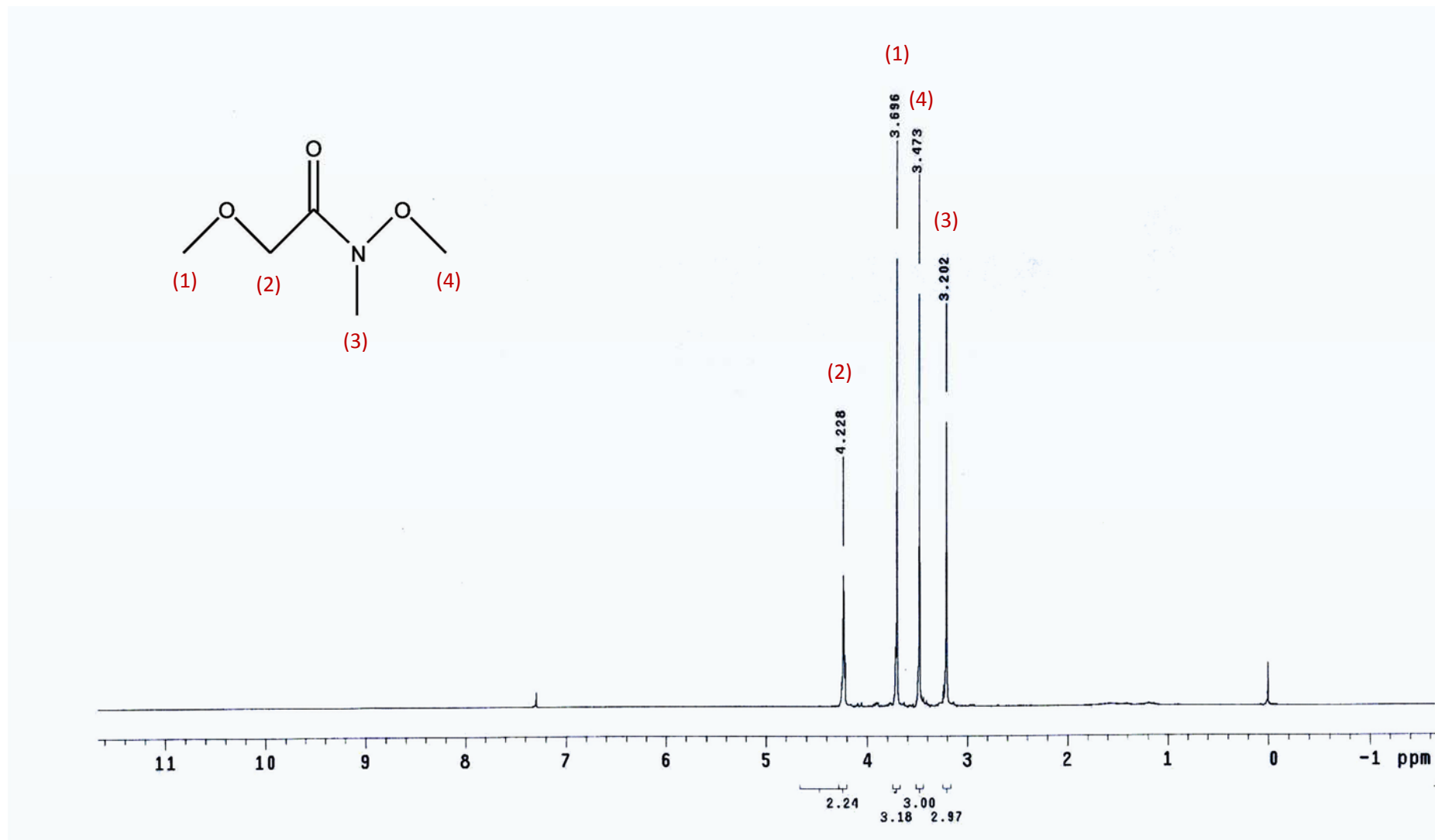
## **6 - ANEXOS**



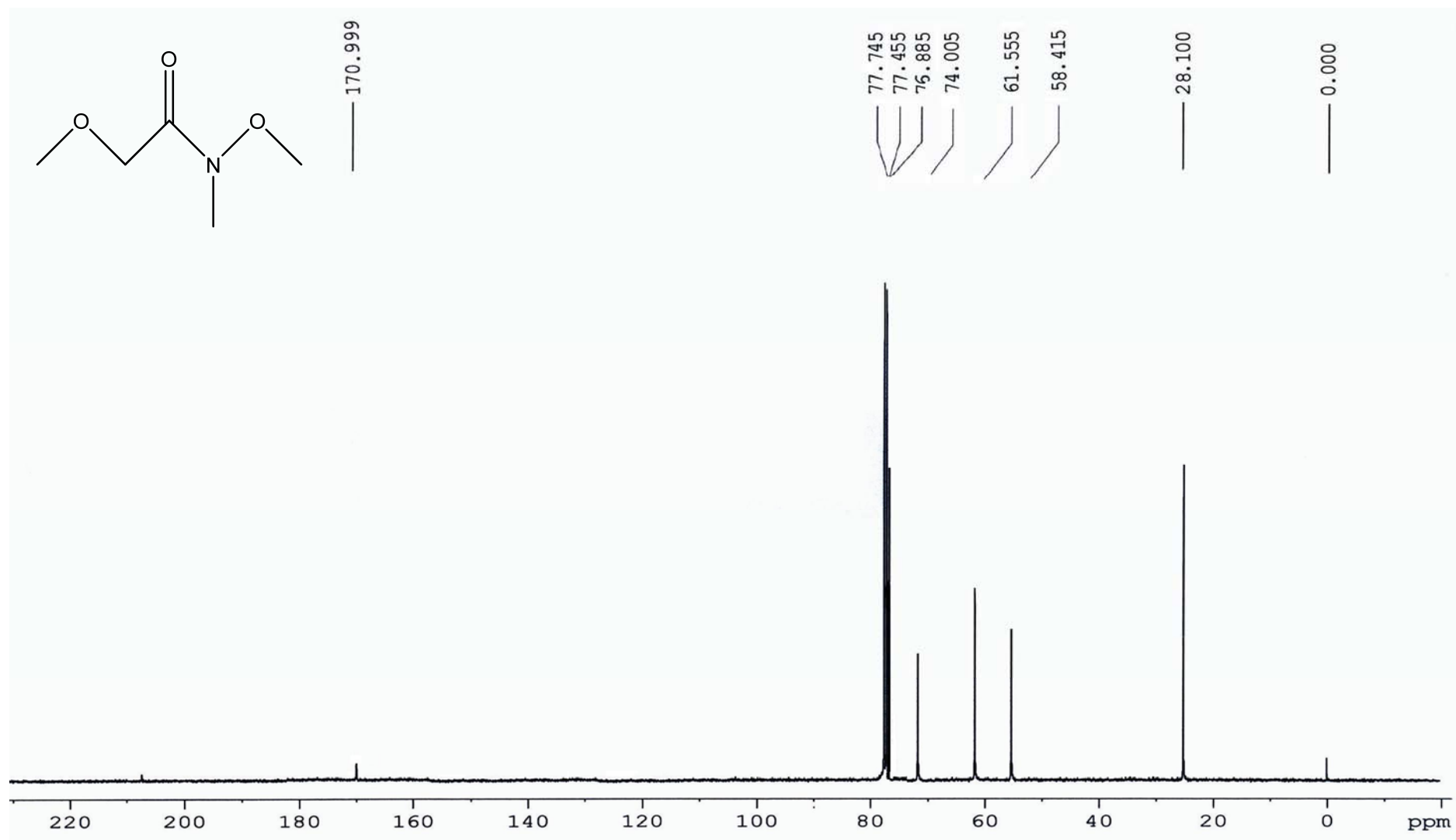
Anexo 1 – Espectro de  $^1\text{H}$  RMN da *N*-metóxi-*N*-metil- $\alpha$ -flúor acetamida (1) em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz.



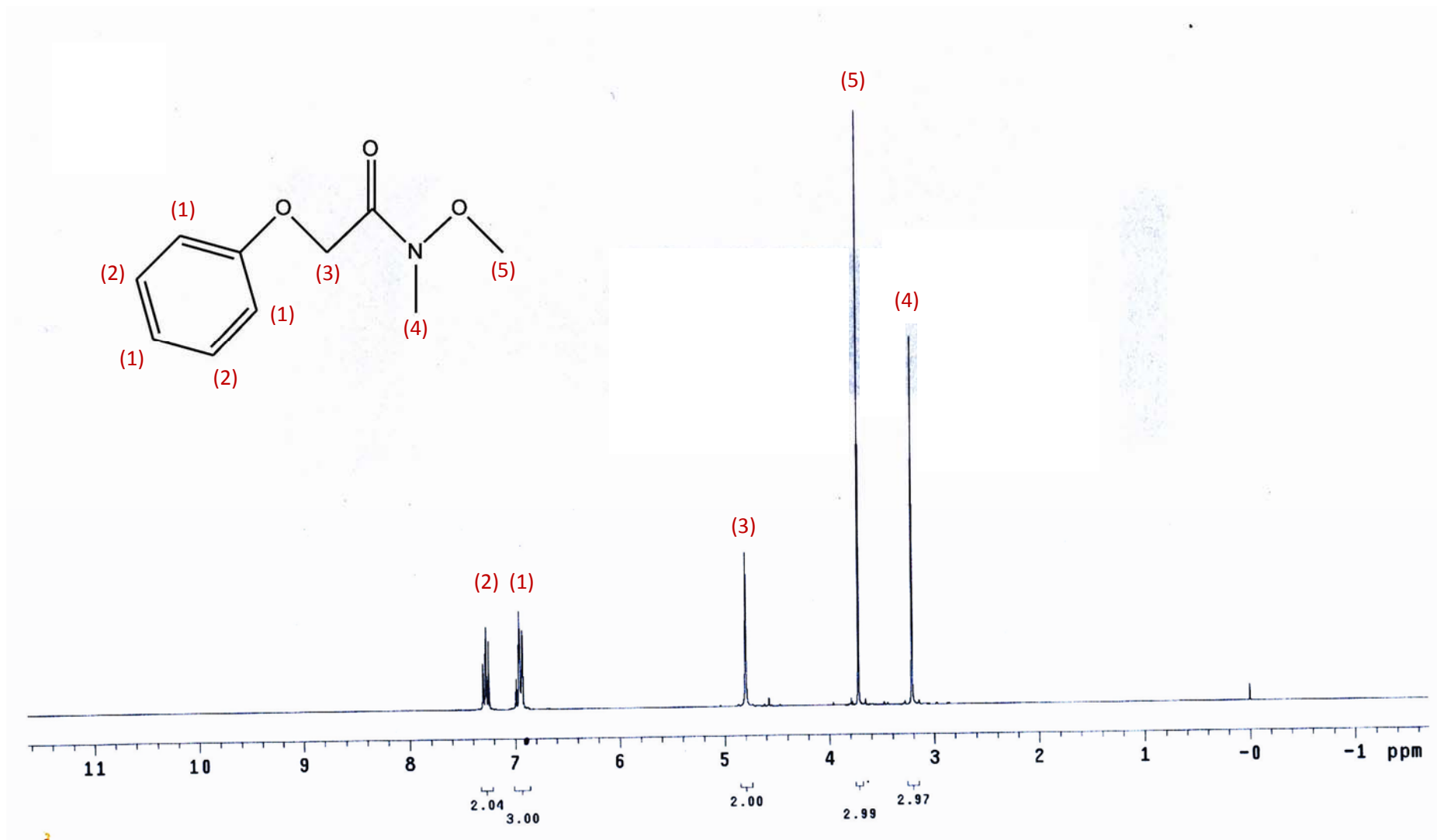
Anexo 2 – Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN da *N*-metóxi-*N*-metil- $\alpha$ -flúor acetamida (1) em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.



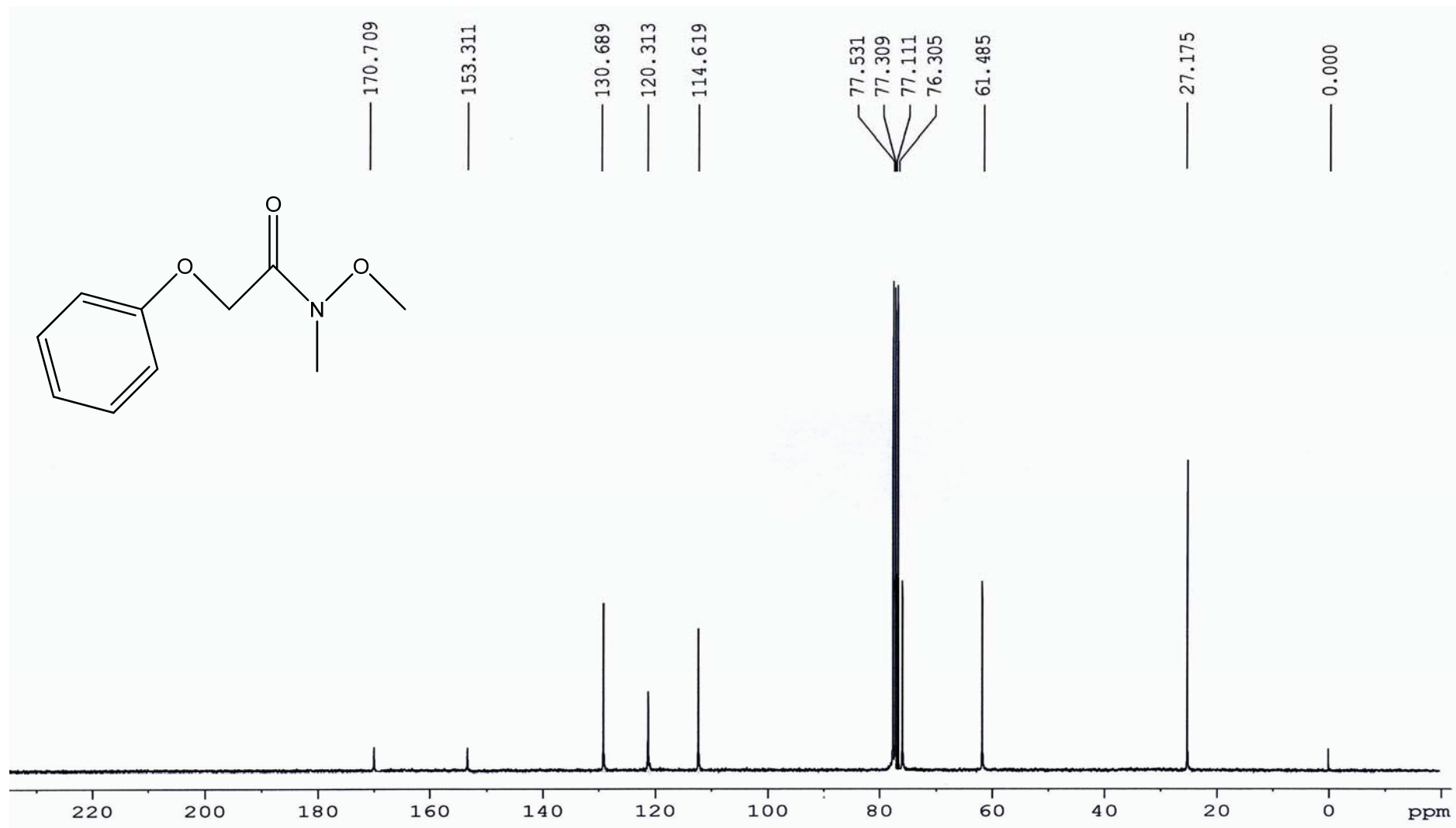
Anexo 3 – Espectro de  $^1\text{H}$  RMN da *N*-metóxi-*N*-metil- $\alpha$ -metóxi acetamida (2) em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz.



Anexo 4 – Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN da *N*-metóxi-*N*-metil- $\alpha$ -metóxi acetamida (2) em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.

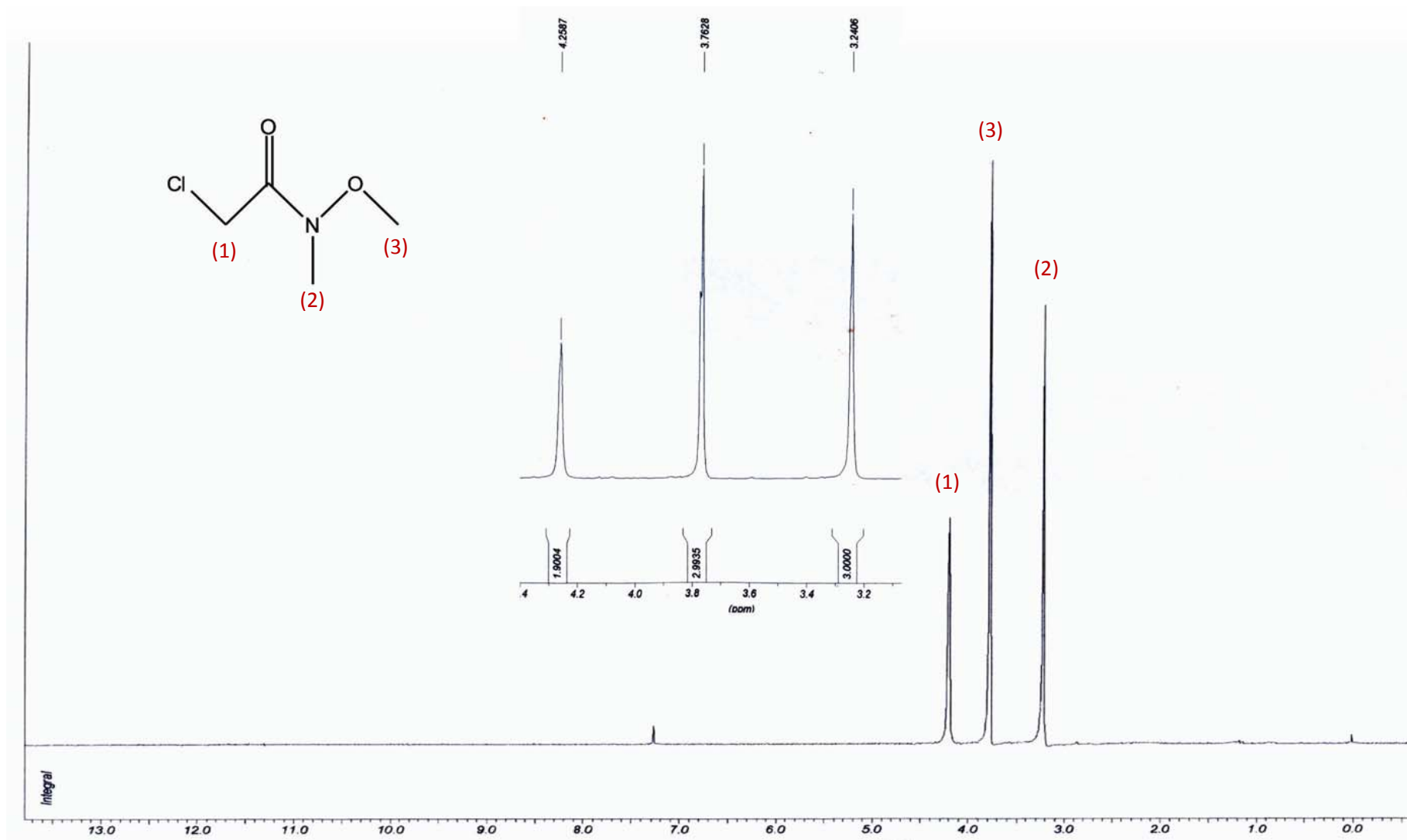


Anexo 5 – Espectro de  $^1\text{H}$  RMN da *N*-metóxi-*N*-metil- $\alpha$ -fenóxi acetamida (**3**) em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz.

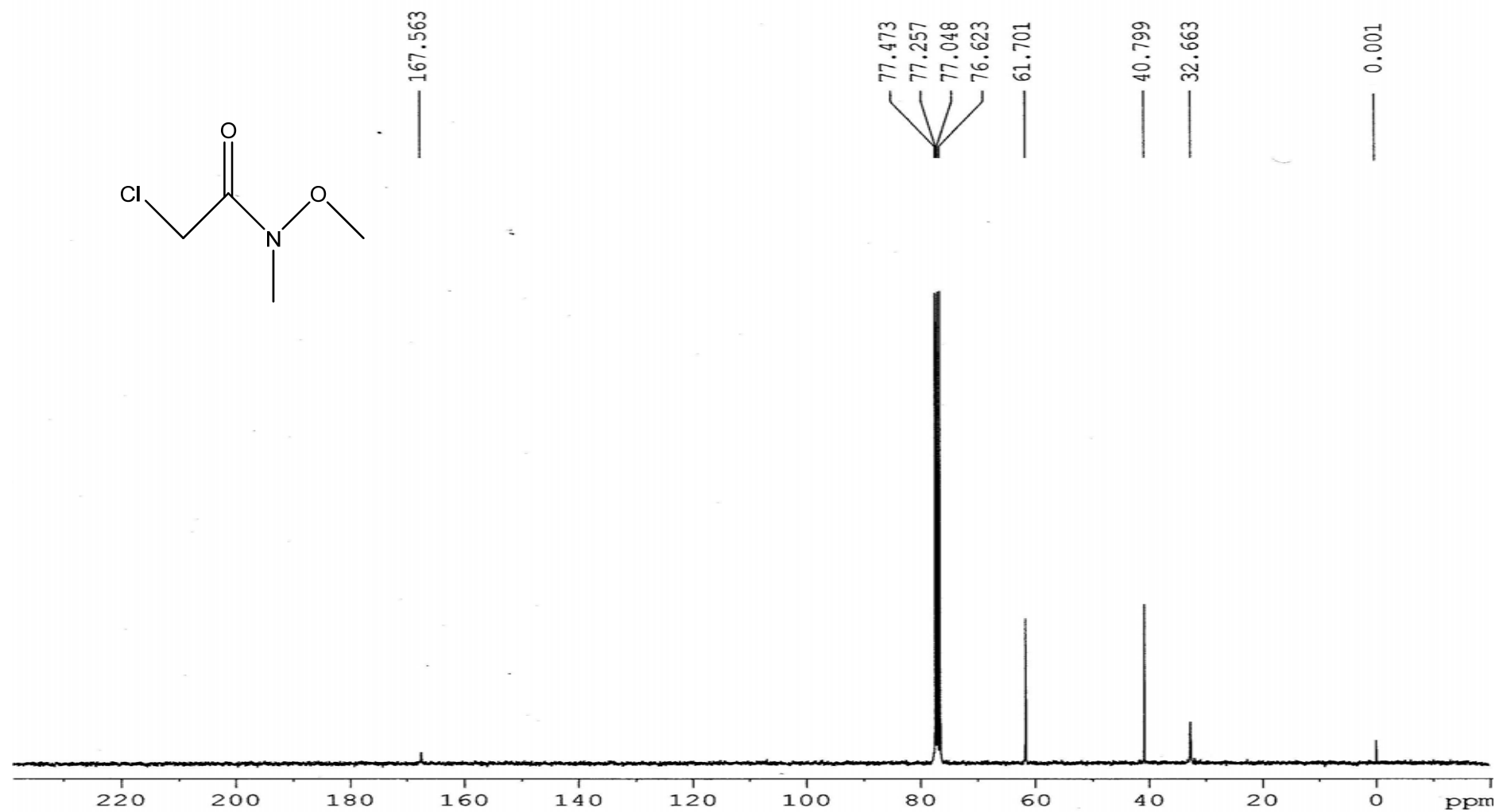


Anexo 6 – Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN da *N*-metóxi-*N*-metil- $\alpha$ -fenóxi acetamida (3) em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.

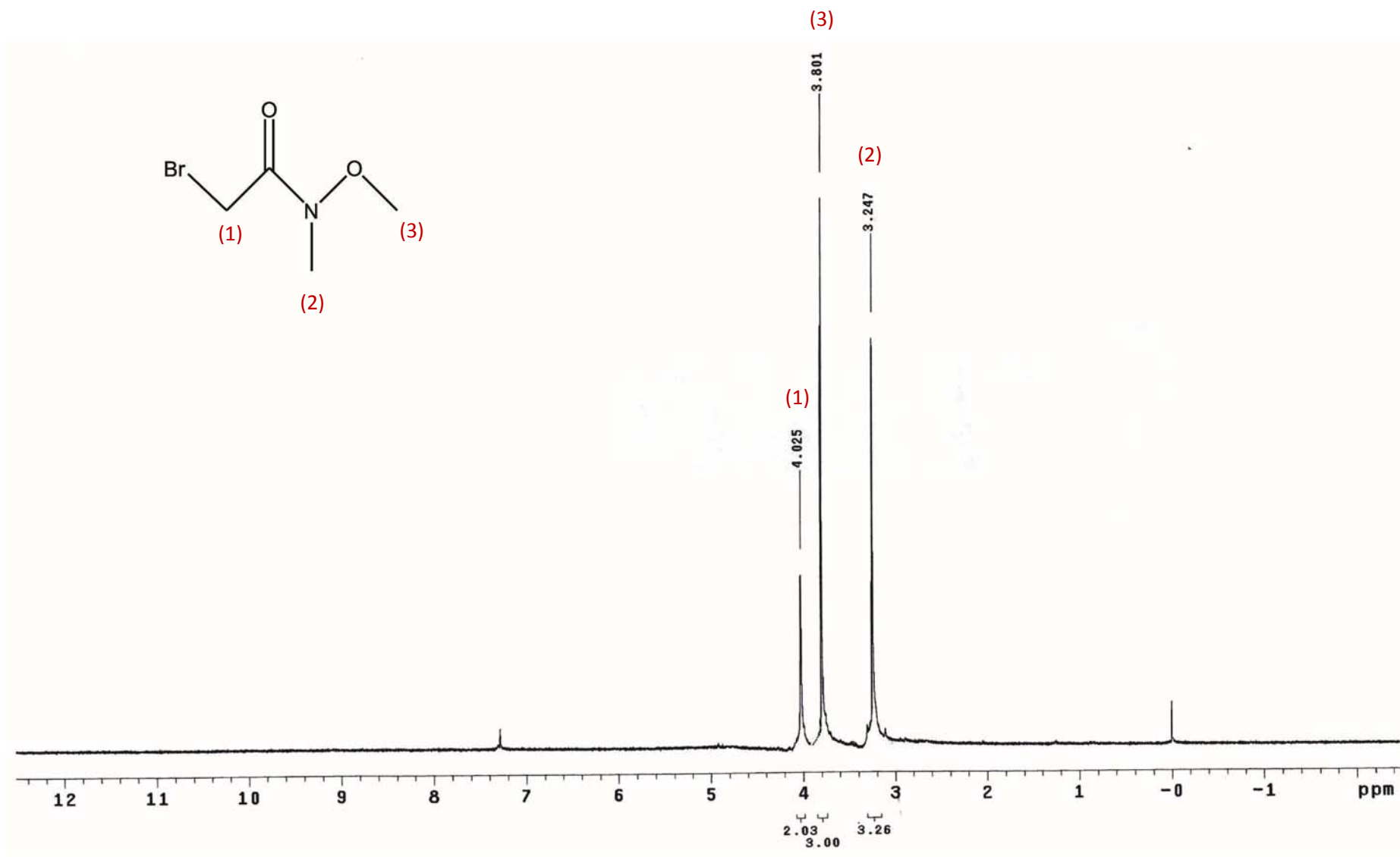




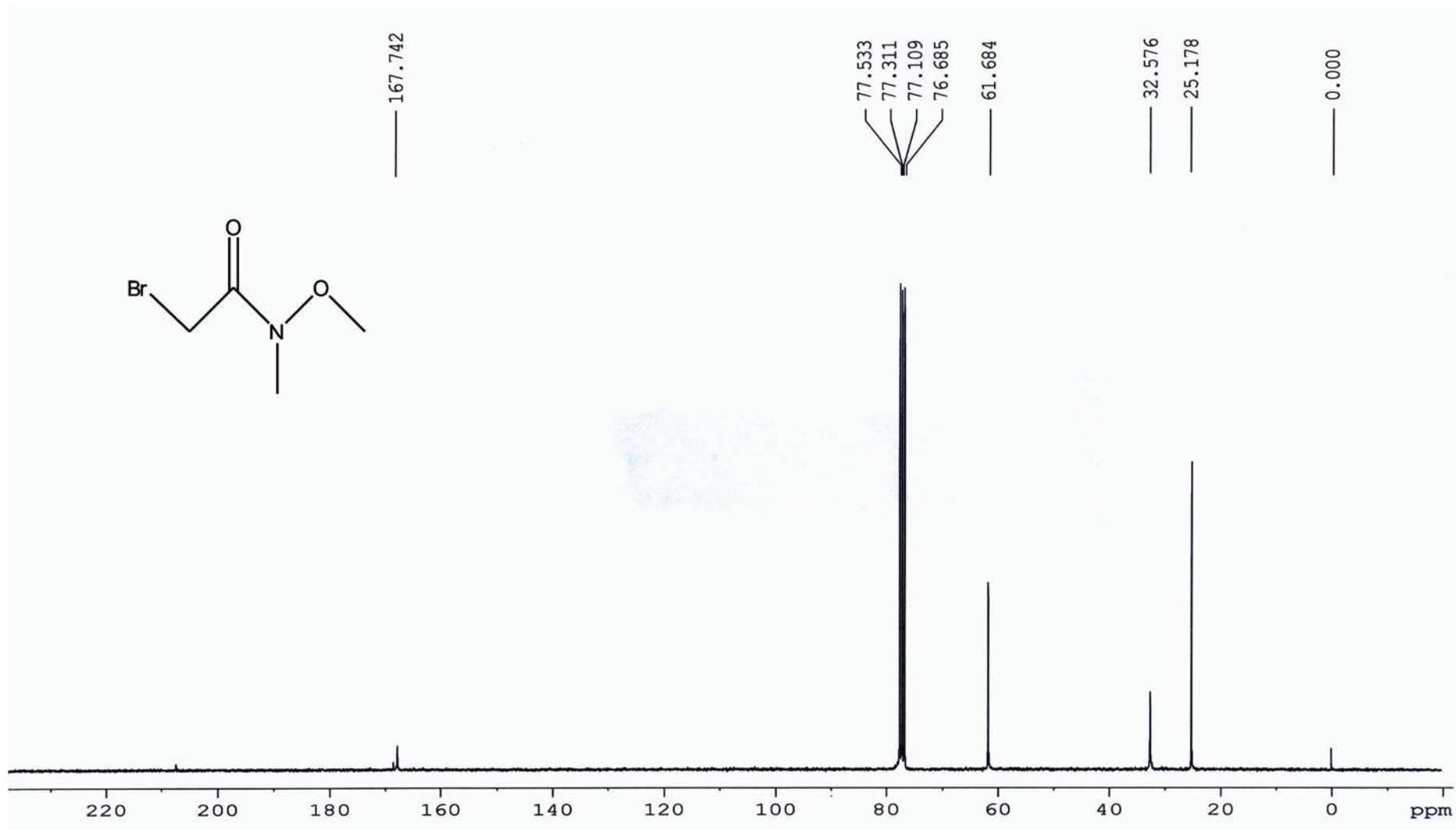
Anexo 7 – Espectro de  $^1\text{H}$  RMN da *N*-metóxi-*N*-metil- $\alpha$ -cloro acetamida (4) em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz.



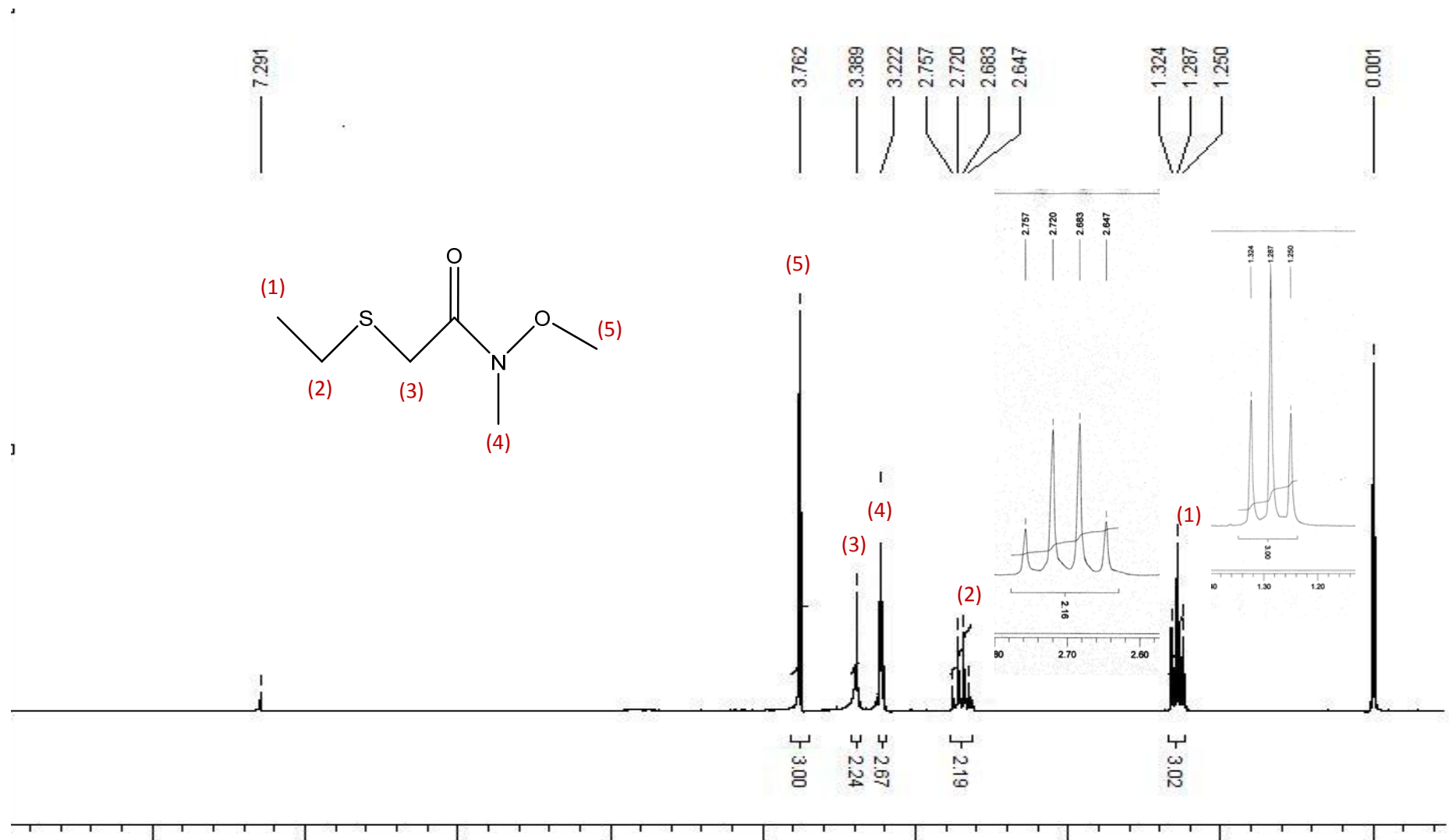
Anexo 8 – Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN da *N*-metóxi-*N*-metil- $\alpha$ -cloro acetamida (4) em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.



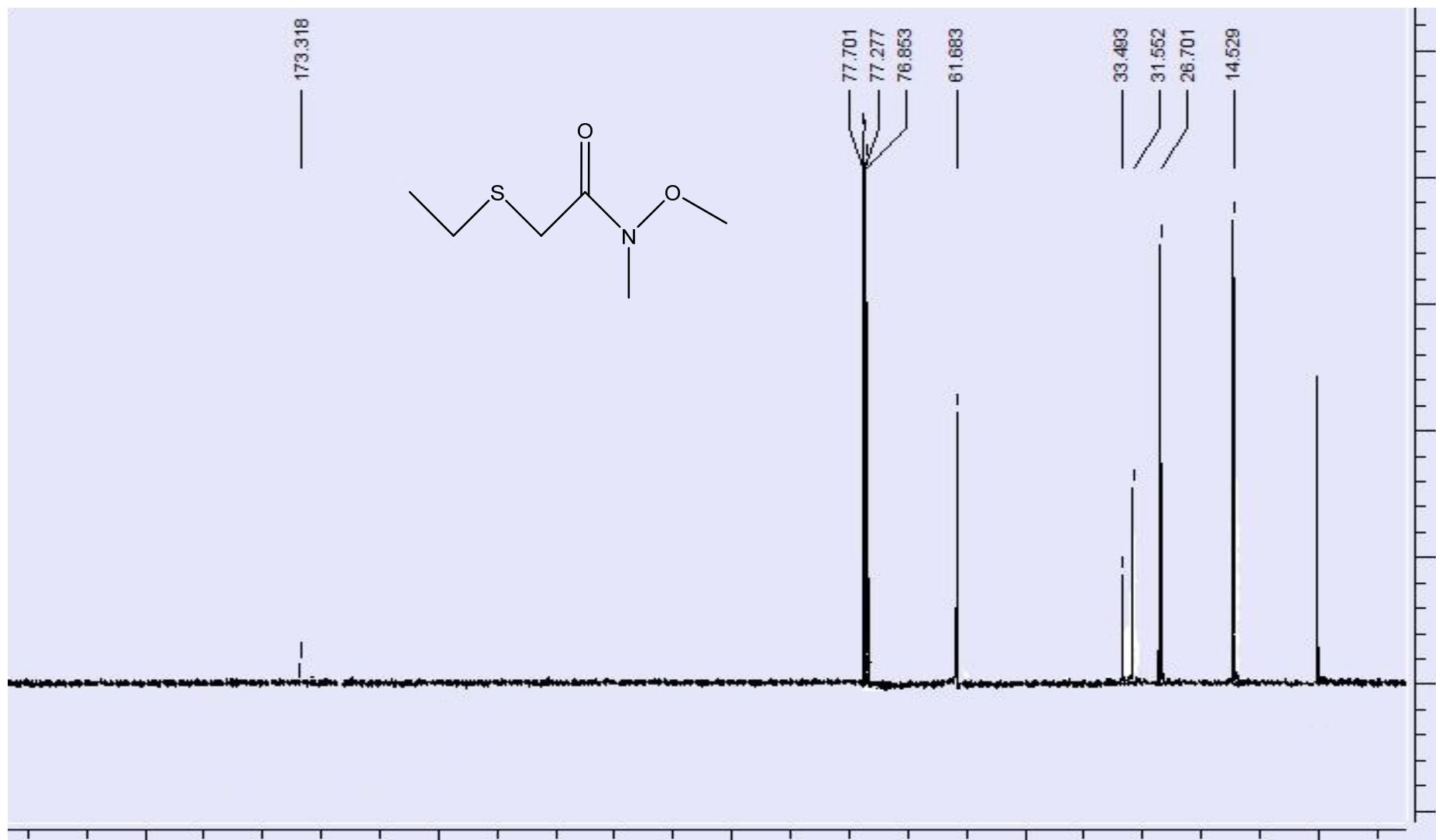
Anexo 9 – Espectro de  $^1\text{H}$  RMN da *N*-metóxi-*N*-metil- $\alpha$ -bromo acetamida (5) em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz.



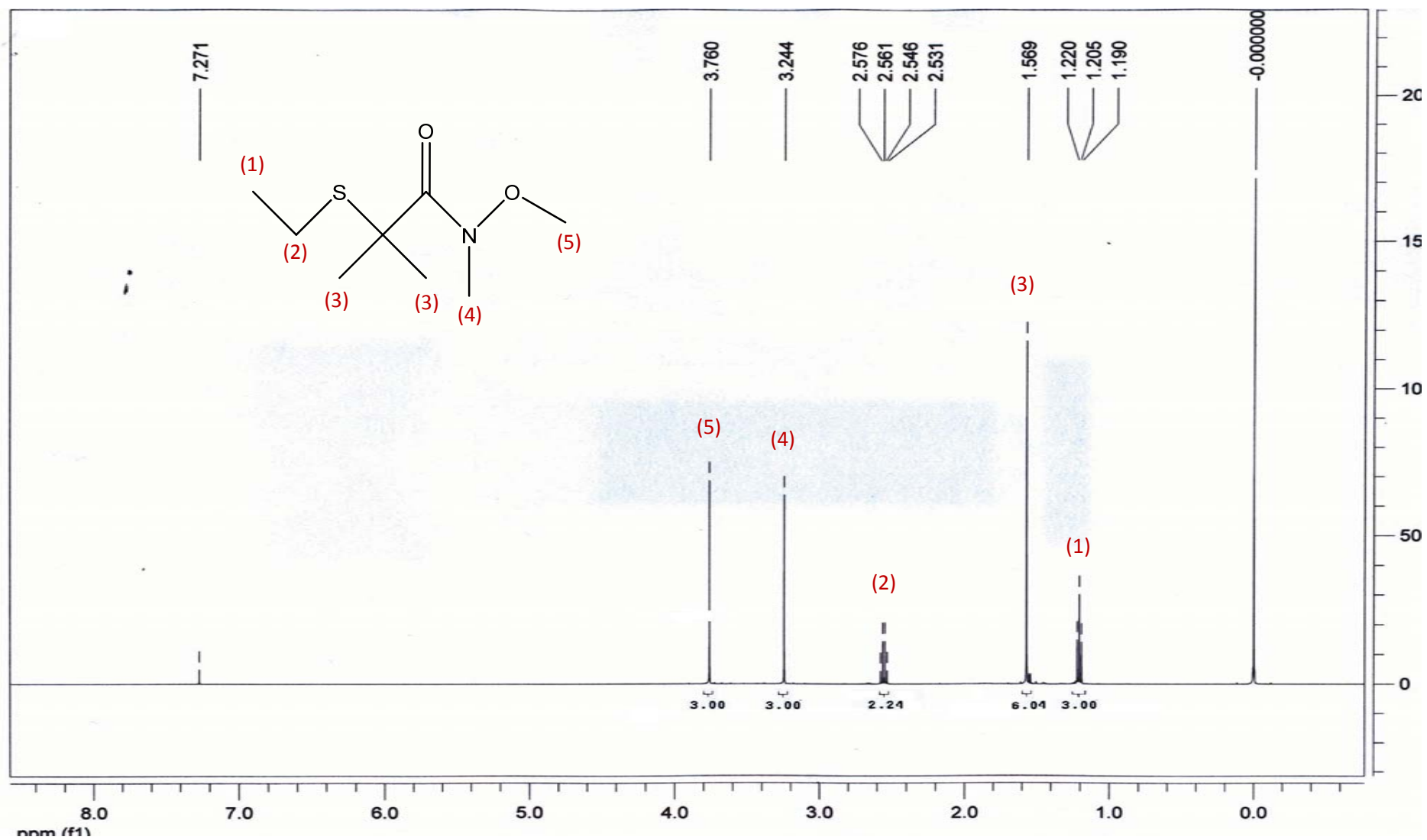
Anexo 10 – Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN da *N*-metóxi-*N*-metil- $\alpha$ -bromo acetamida (5) em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.



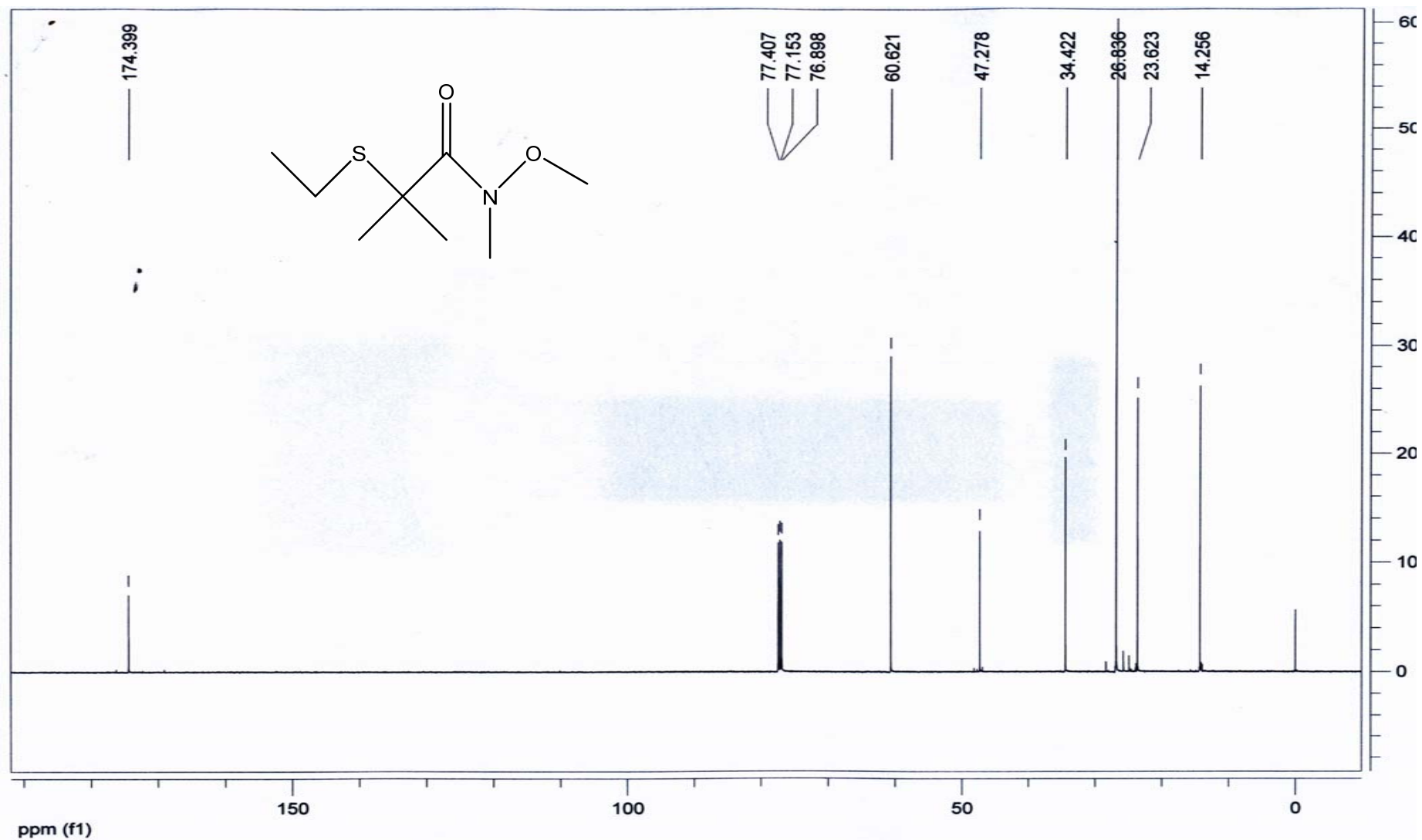
Anexo 11 – Espectro de  $^1\text{H}$  RMN da *N*-metóxi-*N*-metil- $\alpha$ -etiltio acetamida (6) em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz.



Anexo 12 – Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN da *N*-metóxi-*N*-metil- $\alpha$ -etilto acetamida (6) em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.



Anexo 13 – Espectro de <sup>1</sup>H RMN da *N*-metóxi-*N*-metil- $\alpha$ -etilto isobutiramida (7) em CDCl<sub>3</sub> a 200 MHz.



Anexo 14 – Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN da *N*-metóxi-*N*-metil- $\alpha$ -etiltio isobutiramida (7) em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.



## **7 - CURRÍCULO**

### **DADOS PESSOAIS**

**Nome:** Roberto da Silva Gomes

**Local e data de nascimento:** Rio de Janeiro, 09 de Setembro de 1978.

### **FORMAÇÃO ACADÊMICA**

**2001-2004** – Universidade Ibirapuera – São Paulo – SP

Licenciatura e Bacharelado em química

### **ARTIGOS COMPLETOS**

- 1) Olivato, P. R.; **Gomes, R. S.**; Rodrigues, A.; Reis, A. K. C. A.; Domingues N. L.C.; Rittner; R.; Dal Colle, M. *“Conformational preferences for some 2-substituted N-methoxy-N-methyl- $\alpha$ -acetamides through spectroscopic and theoretical studies.” J. Mol. Struct., 977, 106-116, 2010.*

### **PUBLICAÇÕES EM ANAIS DE CONGRESSO**

- 1) **Gomes, R. S.**; Olivato, P. R.; Domingues, N. L. C.; Reis, A. K. C. A.; Rodrigues, A.; Dal Cole, M. “Estudo conformacional e das interações eletrônicas de algumas N-metóxi-N-metilamidas heterossubstituídas”. 32<sup>a</sup> RASBQ, 2009.
- 2) **Gomes, R. S.**; Olivato, P. R.; Domingues, N. L. C.; Reis, A. K. C. A.; Rodrigues, A.; Dal Cole, M. “Estudo teórico comparativo da N-metóxi-N-metil- $\alpha$ -fluoracetamida”. 32<sup>a</sup> RASBQ, 2009.

- 3) **Gomes, R. S.**; Olivato, P. R.; Domingues, N. L. C.; Reis, A. K. C. A.; Rodrigues, A.; Dal Cole, M. “Estudo conformacional de *N*-metóxi-*N*-metilamidas derivadas de aminoácidos protegidos”. 32<sup>a</sup> RASBQ, **2009**.
- 4) **Gomes, R. S.**; Olivato, P. R.; Domingues, N. L. C.; Reis, A. K. C. A.; Dal Cole, M. “Estudo conformacional e das interações eletrônicas de algumas *N*-metóxi-*N*-metil- $\alpha$ -acetamidas heterossustituídas”. 30<sup>a</sup> RASBQ, **2007**.