



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ

CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS

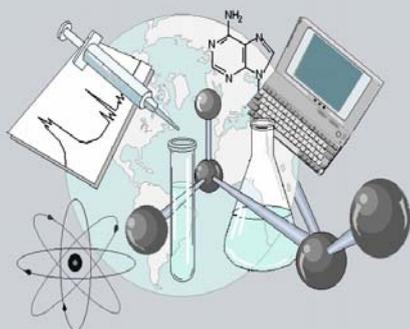
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**“Síntese e análise conformacional de alguns derivados do
N,N dimetil carbamato cicloexila”**

Dissertação apresentada por
Jaime da Costa Cedran ao
Programa de Pós-Graduação em
Química do Departamento de
Química do Centro de Ciências
Exatas da Universidade Estadual de
Maringá como parte dos requisitos
para a obtenção do título de Mestre
em Química

CE



Centro de
Ciências Exatas

MARINGÁ, SETEMBRO/2006

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
(Biblioteca Central - UEM, Maringá – PR., Brasil)

C389s	<p>Cedran, Jaime da Costa</p> <p>Síntese e análise conformacional de alguns derivados do N,N-Dimetil Carbamato de Cicloexila / Jaime da Costa Cedran. -- Maringá : [s.n.], 2006.</p> <p>xiv, 92 f. : il. figs., tabs.</p> <p>Orientador : Prof. Dr. Ernani Abicht Basso.</p> <p>Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Maringá. Programa de Pós-Graduação em Química, 2006.</p> <p>1. Análise conformacional. 2. Cicloexanos dissustituídos. 3. Cálculos teóricos. 4. Pista1. I. Universidade Estadual de Maringá. Programa de Pós-Graduação em Química. II. Título.</p>
-------	---

CDD 21.ed. 547.1



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Síntese e Análise Conformacional de Alguns Derivados do N,N – Dimetil Carbamato de Cicloexila

Mestrando: Jaime da Costa Cedran
Orientador: Prof. Dr. Ernani Abicht Basso



Maringá, Setembro/2006

"Toda a nossa ciência, comparada com a realidade, é primitiva e infantil - e, no entanto, é a coisa mais preciosa que temos."

Albert Einstein

À meus pais e irmãos pelo apoio incondicional. E a Débora pela paciência, companhia e compreensão.

Obrigado.

Vocês são muito especiais.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer ao Professor Ernani pela orientação, paciência e oportunidade de trabalhar em seu grupo de pesquisa por mais de seis anos.

A todos os integrantes do grupo ECO: Agrinaldo, Andressa, Denize, Fernanda, Gláucia, Layara, Lucas, Michel, Rafael, Rodolfo e Thiago, em especial ao Cleverson e Gisele que ajudaram muito na conclusão desta dissertação.

Agradeço ao Rodrigo, pela ajuda em tempos difíceis, orientação e pela sabedoria em dizer as coisas certas nas horas certas. Bárbara com quem iniciei meu trabalho na pesquisa e me ensinou, sempre com muita paciência, os como trabalhar num laboratório.

Ao Chico, pelo companheirismo de sempre e pela ajuda com os cálculos e espectros. Ao Professor Cláudio Tormena por abrir as portas de seu laboratório para a conclusão dos experimentos.

A todos meus amigos, impossível de citar todos, mas vocês são muito importantes na minha vida.

Aos colegas do Bloco 31 e aos professores do departamento, em especial Professor Ourides, Professor Hioka e Professora Florângela, pelas discussões e reflexões sobre os mais diversos assuntos.

Agradeço a CAPES pela bolsa de mestrado e ao Cenapad pelo suporte técnico

Índice

Resumo.....	vii
Abstract.....	ix
Índice de Tabelas.....	xi
Índice de Figuras.....	xii
Índice de Esquemas.....	xiii
Abreviações.....	xiv
Capítulo 1: Introdução	01
1.1 Análise Conformacional.....	02
1.2 Ressonância Magnética Nuclear (RMN) aplicada à análise conformacional	06
1.2.1 Análise conformacional por RMND	07
1.2.2 Deslocamento Químico.....	09
1.2.3 Constante de Acoplamento.....	10
1.3 Cálculos de Estrutura Eletrônica.....	12
1.3.1 Cálculos de Estrutura Eletrônica aplicados à análise conformacional.....	14
1.3.2 – Mapa de Potencial Eletrostático.....	18
1.4 Objetivos.....	22
Capítulo 2: Apresentação e Discussão dos Resultados	20
2.1 Síntese dos Compostos.....	24
2.2 Experimentos de RMN.....	28
2.2.1 Espectros de RMN à temperatura ambiente.....	28

2.2.2 Espectros de RMN à baixa temperatura.....	32
2.3 Cálculos Teóricos.....	35
2.3.1 Cálculos de Otimização.....	35
2.3.2 Cálculos de Solvatação.....	39
2.3.3 Cálculos de NBO.....	40
2.3.4 Mapas de Potenciais Eletrostáticos.....	43
Capítulo 3: Parte Experimental	42
3.1 Instrumentação.....	48
3.2 Espectros de RMN.....	48
3.2.1 Espectros de RMN à temperatura ambiente.....	48
3.2.2 Espectros de RMN à baixa temperatura.....	48
3.3 Solventes.....	49
3.4 Compostos Sintetizados.....	49
3.5 Cálculos Computacionais.....	53
Capítulo 4: Conclusões.....	50
Referências Bibliográficas.....	52
Anexos.....	56
Anexo A – Espectros de RMN.....	57
Anexo B – Tabela de Interações de NBO.....	88

Resumo

Síntese e análise conformacional de alguns derivados do N,N dimetilcarbamato de cicloexila por Ressonância Magnética Nuclear e Cálculos Teóricos.

Palavras-Chave: Análise Conformacional, Cicloexanos dissubstituídos, cálculos teóricos.

Neste trabalho realizou-se a análise conformacional dos isômeros *cis* e *trans* dos compostos N,N - dimetilcarbamato de 2 – metoxicicloexila (**1**), N,N - dimetilcarbamato de 2 – metiltiocicloexila (**2**), e N,N - dimetilcarbamato de 2 – metilselenocicloexila (**3**) utilizando a espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) e cálculos teóricos.

Por meio da RMN dinâmica, à 203 – 210 K, quantificamos a população de cada conformero presente nos equilíbrios estudados integrando-se os sinais de RMN de ^1H de cada conformero. Estes experimentos revelaram a preferência, no caso do isômero *cis*, dos conformeros em que o grupo carbamato se orienta a posição axial, enquanto que o substituinte XCH_3 , prefere a posição equatorial para os compostos (**1**), (**2**) e (**3**) em 80%, 90% e 80% respectivamente. Para o isômero *trans* só foi possível obter-se os compostos (**1**) e (**2**) e ambos apresentaram preferência pelo conformero em que ambos substituintes se orientam na posição equatorial (88% e 90% respectivamente).

Os cálculos teóricos foram realizados para determinar a diferença de energia entre os conformeros e para confirmar os resultados experimentais. Foram realizados cálculos no vácuo e na presença do solvente (acetona), sendo que estes últimos originaram resultados concordantes com os experimentais.

Finalmente foram realizados os cálculos de NBO (Natural Bond Orbitals) que forneceram dados precisos com respeito aos tipos de interações

que ditam a preferência conformacional (hiperconjugativas e/ou estéricas) em cada um dos compostos.

Abstract

Conformational analysis of some cyclohexyl N,N – dimethylcarbamates 2 - substituted by Nuclear Magnetic Resonance and Theoretical calculations.

Keywords: Conformational Analysis, Disubstituted cyclohexanes, theoretical calculations.

The conformational equilibrium of *cis* and *trans* isomers from 2 – methoxycyclohexyl N,N - dimethylcarbamate (**1**), 2 – methylthiocyclohexyl N,N - dimethylcarbamate (**2**), and 2 – methylselenocyclohexyl N,N - dimethylcarbamate (**3**) were studied through NMR spectroscopy and theoretical calculations.

Dynamic NMR spectroscopy experiments at 203-210K were performed, which, after ^1H NMR spectra integration, provided the percentages of each conformer in the equilibrium. These experiments showed the preference, in *cis* isomer, to the conformer with the carbamate group in the axial position and XCH_3 group in the equatorial position for the compounds (**1**), (**2**) and (**3**) as 80%, 90% and 80% respectively. The *trans* isomer was obtained just for compounds (**1**) and (**2**) and both preferred the conformer which both substituents are in the equatorial position (88% e 90% respectively).

Theoretical calculations were applied to determine the energy difference between conformers and to confirm the experimental results. Optimizations were done in vacuum and in the solvent presence (acetone). The later yield results in agreement with the experimental data.

The NBO theoretical calculations were performed to explain these experimental results, and to understand which interactions (hyperconjugative and/or steric) are responsible for conformational preference in each isomer from each compound.

Índice de Tabelas

Tabela 1. Deslocamentos químicos de RMN de ^1H dos isômeros <i>cis</i> e <i>trans</i> dos compostos (1), (2) e (3).....	26
Tabela 2. Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C dos isômeros <i>cis</i> e <i>trans</i> dos compostos (1), (2), e (3).....	27
Tabela 3. Largura do sinal a meia altura (W) dos Hidrogênios H_1 e H_2 nos isômeros <i>cis</i> e <i>trans</i> dos compostos (1), (2), e (3).....	28
Tabela 4. Valores das populações de cada confôrmere dos isômeros <i>cis</i> e <i>trans</i> dos compostos (1), (2), e (3) obtidos experimentalmente.....	31
Tabela 5. Valores de energia e das populações de cada confôrmere dos isômeros <i>cis</i> e <i>trans</i> dos compostos (1), (2), e (3) obtidos por cálculos teóricos.....	33
Tabela 6. Valores de energia e das populações de cada confôrmere dos isômeros <i>cis</i> e <i>trans</i> dos compostos (1), (2), e (3) obtidos por cálculos teóricos que levaram em conta o efeito do solvente.....	37
Tabela 7. Energia de Interação entre orbitais obtidas pela análise de NBO.....	38
Tabela 8. Energia dos confôrmere dos isômeros <i>cis</i> , e <i>trans</i> após a deleção das interações hiperconjugativas.....	39
Tabela 9. Energia das Interações estéricas obtidas pela análise de NBO.....	40

Índice de Figuras

Figura 1. Equilíbrio conformacional do clorocicloexano.....	4
Figura 2. Equilíbrio conformacional dos isômeros <i>cis</i> e <i>trans</i> do 1 – N,N – dimetilcarbamato – 2 – N,N – dimetilaminocicloexila.....	5
Figura 3. Sinais de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C do 1 – N,N – dimetilcarbamato de cicloexila em CF_2Br_2 contendo 10% de CD_2Cl_2 em função da temperatura: (a) -100°C , (b) -50°C e (c) -10°C	8
Figura 4. Ângulo Diedro e Curva de Karplus.....	11
Figura 5. Representação da rotação realizada durante o cálculo de superfície de energia potencial.....	14
Figura 6. Gráfico que representa a variação de energia com a rotação do grupo OCH_3 do composto N,N dimetilcarbamato de 2-metoxicicloexila.....	15
Figura 7. Ilustração do modelo de solvatação de Onsager para a molécula de amônia.....	17
Figura 8. Orbital $\sigma_{\text{C-Z}}$ doando densidade eletrônica para $\sigma^*_{\text{C-Y}}$	18
Figura 9. Potenciais eletrostáticos calculados sobre a superfície molecular, para a anilina, benzeno e nitrobenzeno.....	19
Figura 10. Integração dos espectros de RMN de ^1H (a) e de ^{13}C (b) a 203K do isômero <i>trans</i> do N,N dimetilcarbamato de 2 – metiltiocicloexila em acetona- d_6	30
Figura 11. Estruturas otimizadas do isômero <i>cis</i> dos compostos (1), (2), e (3).....	35
Figura 12. Estruturas otimizadas do isômero <i>trans</i> dos compostos (1), (2), e (3).....	36

Índice de Esquemas

Esquema 1. Compostos sintetizados e/ou purificados.....	22
Esquema 2. Síntese da 2 – Metiltiocicloexanona.....	23
Esquema 3. Síntese da 2 – metilselenocicloexanona.....	23
Esquema 4. Rota sintética para os compostos <i>cis</i> e <i>trans</i> N,N dimetilcarbamato 2 – cicloexila.....	24

Tabela de Abreviações

DFT	Teoria do funcional de densidade, do inglês “density functional theory”.
MP2	Teoria de perturbação de Segunda ordem Møller-Plesset.
NBO	Orbital Natural de Ligação, do inglês “natural bonding orbital”.
RMN	Ressonância magnética nuclear.
RMND	Ressonância magnética nuclear dinâmica
W	Largura do sinal de RMN de ^1H a meia altura.

Capítulo 1

Introdução

1.1 Análise Conformacional.

Confôrmeros são as estruturas equivalentes que existem em consequência da rotação da ligação sigma entre determinados átomos. Geralmente à temperatura ambiente, os confôrmeros não são distinguíveis, pois a energia necessária para converter um confômero no outro é tão baixa que os instrumentos são incapazes de detectar alguma diferença entre eles. Entretanto, abaixando-se a temperatura, diminui-se a velocidade de interconversão tornando possível detectar-se os diferentes confôrmeros em equilíbrio. Este estudo das relações da energia entre confôrmeros, bem como a avaliação minuciosa do arranjo espacial de todos os átomos da molécula é chamado de "Análise Conformational".

A primeira indicação de que a rotação em torno de uma ligação simples não era livre foi feita por Christie e Kenner¹ em 1922 em seus estudos sobre alguns ácidos carboxílicos.

Na década de 30 alguns químicos notaram discrepância entre a entropia observada e calculada para o etano. Este fato poderia ser explicado pela diferença de energia entre as possíveis conformações (rotâmeros), porém, não estava entendido quais seriam as posições dos átomos de hidrogênio de um grupo metil em relação ao outro, na conformação mais estável. Os cientistas da época imaginaram que a possibilidade de rotação não era exclusividade do etano, e que essa rotação poderia ocorrer entre as ligações simples dos demais compostos alicíclicos e alifáticos. Os primeiros estudos sobre as estruturas presentes em equilíbrios conformacionais foram realizados por Hassel^{2,3} que determinou através de difração eletrônica as estruturas do cicloexano e alguns

de seus derivados. A partir destes trabalhos, foram utilizados os mesmos métodos para se determinar a(s) conformação(ões) mais estáveis das demais moléculas, inclusive do etano.

A partir de então, a importância da análise conformacional foi crescendo, e em 1969, Barton, após trabalhar com conformação de biomoléculas como esteróides e enzimas⁴, publicou um trabalho intitulado “The principles of conformational analysis”,⁵ no qual ele apresentou um levantamento histórico sobre análise conformacional, além de algumas discussões sobre a conformação de compostos (em geral biomoléculas) que eram alvos das discussões da época. Com este trabalho, Barton foi laureado com o prêmio Nobel de química de 1969, que foi dividido com Hassel pelo trabalho intitulado “Structural Aspects of interatomic charge-transfer bonding”.

Mesmo com o desenvolvimento da análise conformacional após a publicação dos trabalhos já mencionados, o cicloexano, que foi um dos primeiros compostos a ter a sua conformação estudada, ainda continua sendo alvos de estudos nesta área.

Nas primeiras lições de química orgânica aprende-se que o conformero mais estável para o cicloexano, é a chamada “cadeira” na qual os dois hidrogênios ligados ao mesmo carbono são considerados não-equivalentes. Isso pode ser facilmente entendido pelo estudo de qualquer halocicloexano, por exemplo, o clorocicloexano. Ao realizarmos um experimento de ressonância magnética nuclear de hidrogênio, à temperatura ambiente apenas um sinal será observado para o hidrogênio metínico. Porém, ao realizarmos este mesmo experimento à baixa temperatura observaremos dois sinais para este hidrogênio, um deles referente ao hidrogênio na posição axial e outro

referente ao hidrogênio na posição equatorial, ou seja, é possível observar cada um dos confôrmeros (Figura 1).

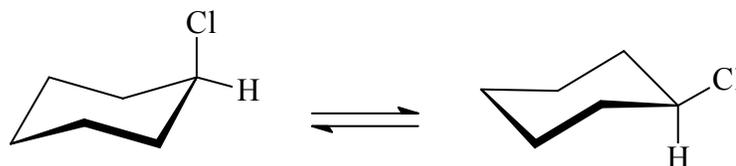


Figura 1. Equilíbrio conformacional do clorocicloexano.

Cicloexanos 1,2 dissustituídos são modelos muito úteis na análise conformacional, e conseqüentemente no entendimento dos fatores que governam o equilíbrio entre os confôrmeros,⁶⁻⁹ pois além de apresentarem o isomerismo *cis-trans*, cada um destes isômeros apresentam equilíbrios conformacionais em que as posições dos substituintes variam de acordo com a inversão de conformação da cadeira do ciclohexano. O isômero *trans* é aquele que possui ambos os grupos substituintes na posição axial ou na posição equatorial, em geral têm-se como confôrmero mais estável aquele em que ambos os substituintes estão na posição equatorial. Já o isômero *cis* apresenta um substituinte na posição axial e o outro na posição equatorial, e sua estabilidade depende do tipo destes substituintes.

Para se determinar a preferência conformacional, as interações intramoleculares apresentam um papel importante nas mais diversas classes de compostos¹⁰⁻¹³, incluindo também os cicloexanos,¹⁴⁻¹⁹ entretanto, estas interações nem sempre são claramente entendidas, uma vez que os efeitos clássicos, estéricos e eletrostáticos, as vezes não explicam completamente os resultados obtidos.

Recentemente, foi estudado o equilíbrio conformacional dos isômeros *cis* e *trans* do 1 – N,N-dimetilcarbamato – 2 – N,N – dimetilaminocicloexila,²⁰

(Figura 2) que mostrou que a população preferencial no isômero *cis*, é aquela na qual o grupo carbamato se orienta na posição axial, e no isômero *trans*, o grupo carbamato possui orientação equatorial. Neste trabalho, estes resultados foram explicados pelo efeito estérico, pois no isômero *trans* os dois substituintes se orientariam na posição equatorial não havendo as interações repulsivas 1,3 diaxiais. Já no isômero *cis*, as interações citadas acima seriam menores quando o grupo carbamato estivesse na posição axial ao invés do outro grupo estudado (dimetilamino).

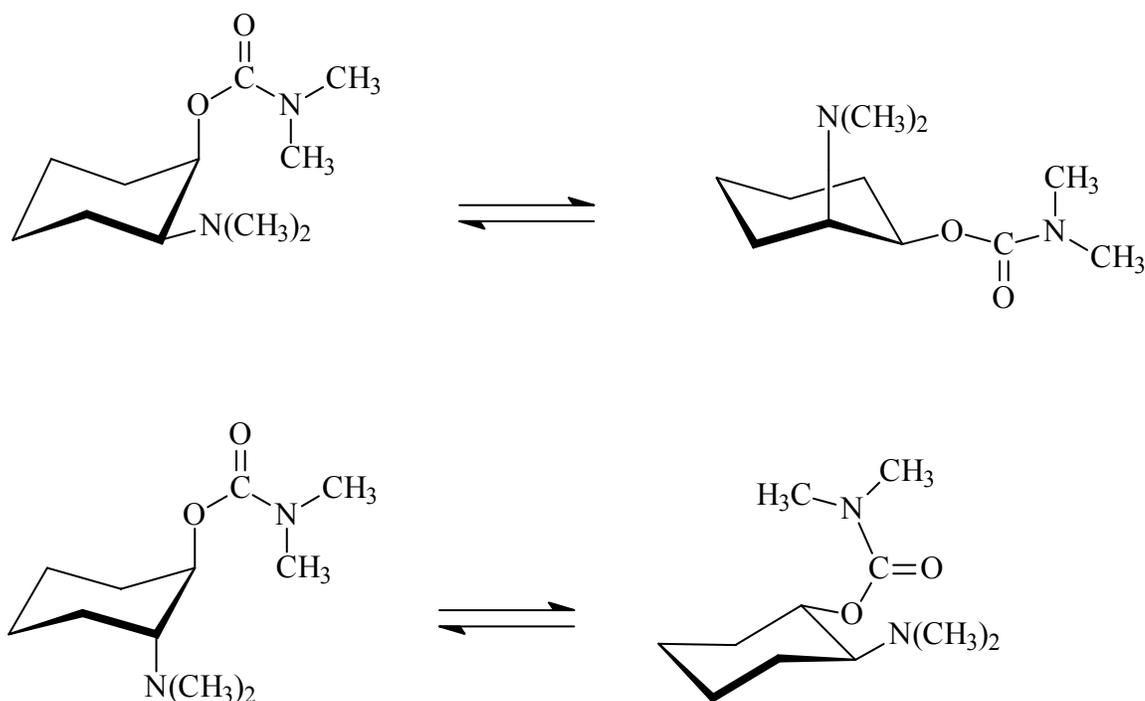


Figura 2. Equilíbrio conformacional dos isômeros *cis* e *trans* do 1 – N,N – dimetilcarbamato – 2 – N,N – dimetilaminocicloexila.

Nos últimos anos, várias publicações^{14,21,22} tem mostrado que apenas o efeito estérico não é suficiente para se entender a preferência conformacional de cicloexanos substituídos. Os efeitos hiperconjugativos vem sendo empregados com sucesso neste tipo de estudo.^{10,19}

1.2 Ressonância Magnética Nuclear (RMN) aplicada à análise conformacional.

A espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN), é uma ferramenta de fundamental importância para os pesquisadores da área de química em geral. Através dela, pode-se obter dados fundamentais para a realização dos mais diversos estudos, desde a elucidação estrutural de algumas moléculas (com auxílio de outras técnicas como espectrometria de massas e espectroscopia na região do infravermelho, por exemplo), até quantificação de conformeros em equilíbrio (dependendo dos compostos em estudo é necessária a realização de experimentos à baixa temperatura, que serão discutidos posteriormente).

A espectroscopia de RMN pode ser descrita como uma técnica pela qual um determinado núcleo é utilizado para caracterizar as propriedades estruturais da molécula. Os principais parâmetros obtidos nos espectros de RMN são o deslocamento químico (δ) e a constante de acoplamento spin-spin (J), que serão discutidos nos próximos itens.

O uso desta técnica no estudo de equilíbrios conformacionais iniciou-se com o trabalho de Garbish²³ baseado no método de Eliel^{24,25} para a determinação das proporções dos conformeros de derivados cicloexânicos.^{23,26} Esta metodologia utilizava modelos conformacionais rígidos, como os

derivados 4-t-butílicos, para obtenção dos valores limites de deslocamentos químicos e das constantes de acoplamento.

Outra opção é a determinação das proporções feita por experimentos de RMN realizados à baixa temperatura, a chamada RMN Dinâmica (RMND), que foi utilizada neste trabalho e, por esta razão, será discutida em maiores detalhes.

1.2.1 Análise conformacional por RMND.

Para se realizar um experimento de RMN, para estudo de equilíbrio conformacional, é preciso entender a escala de tempo da espectroscopia de RMN que pode ser mais rápida ou mais lenta, em relação à escala de tempo da interconversão dos confôrmeros. À temperatura ambiente, essa interconversão geralmente é rápida em relação à escala de tempo do RMN, e os principais parâmetros que são o deslocamento químico e a constante de acoplamento resultantes são de fato, uma somatória de todas as conformações, levando-se em conta a fração molar de cada uma delas no equilíbrio. Entretanto, em temperaturas mais baixas, a interconversão torna-se mais lenta, as conformações podem então serem observadas individualmente, e através das áreas dos sinais é possível quantificar cada confôrmero²⁷. Esta técnica utilizada para determinar a população de confôrmeros de um composto utilizando experimentos à baixa temperatura é chamada de Ressonância Magnética Nuclear Dinâmica (RMND).

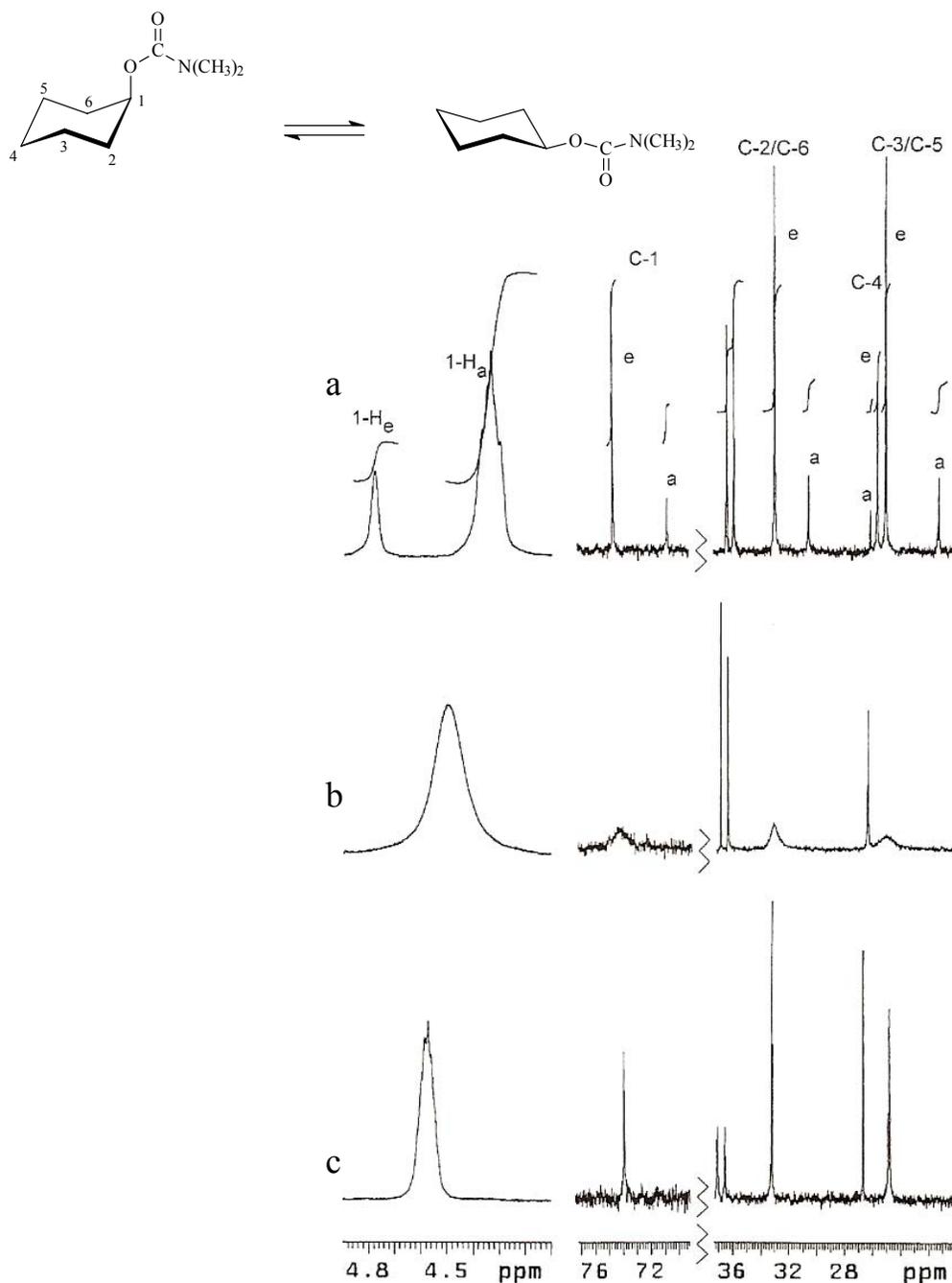


Figura 3. Sinais de RMN de ¹H e ¹³C do 1 -N,N dimetilcarbamato de cicloexila em CF₂Br₂ contendo 10% de CD₂Cl₂, em função da temperatura: (a) -100°C, (b) -50°C e (c) -10°C.

A Figura 3 ilustra um exemplo deste experimento realizado com o 1 – N,N - dimetilcarbamato de cicloexila, em diversas temperaturas.¹⁶ Quando a temperatura é reduzida para -100°C, nota-se que é possível observar dois sinais referentes a apenas um átomo, cada um deles se refere a um dos confôrmeros presentes no equilíbrio conformacional. Os valores das populações de cada um destes confôrmeros pode ser obtido através da integração dos seus respectivos sinais.

1.2.2 Deslocamento Químico

O deslocamento químico ou constante de blindagem é um parâmetro espectral que caracteriza a vizinhança química de um dado núcleo. Ele reflete a distribuição da densidade eletrônica e pode ser uma sonda sensível para as características conformacionais e configuracionais dos átomos de uma molécula. No caso específico dos derivados cicloexânicos é conhecido (já demonstrado) que os hidrogênios axiais são mais blindados que os respectivos equatoriais.¹⁶ Desta forma, é possível utilizar o deslocamento químico destes hidrogênios para a caracterização do confôrmero observado.

1.2.3 Constante de Acoplamento

A constante de acoplamento é um dos principais parâmetros que se pode medir em experimentos de RMN. A constante de acoplamento possui quatro contribuições distintas: Contato de Fermi (CF), o termo spin-dipolar (SD) além das contribuições paramagnéticas (PSO) e diamagnéticas (DSO)²⁸. Os dois primeiros, CF e SD, descrevem as interações dos dois spins nucleares via spin dos elétrons, e os demais, PSO e DSO, ocorrem devido às interações dos spins nucleares com o momento angular do orbital eletrônico. Via de regra, a contribuição mais importante para o acoplamento é o termo Contato de Fermi.

Os valores de constante de acoplamento dependem de uma variedade de parâmetros estereoquímicos, tais como, ângulo e comprimento de ligações, eletronegatividade e orientação dos substituintes.

Se determinada molécula apresenta mais do que uma conformação estável, cada uma delas apresentará alguns núcleos com ambientes químicos diferentes, sendo assim, têm-se deslocamentos químicos diferentes e as constantes de acoplamento são afetadas como resultado das mudanças dos comprimentos e ângulos de ligação. Isto foi demonstrado por Karplus²⁹ no caso da constante de acoplamento vicinal $^3J_{HH}$. A Figura 4 (curva de Karplus) ilustra a relação do ângulo diedro com a magnitude da constante de acoplamento.

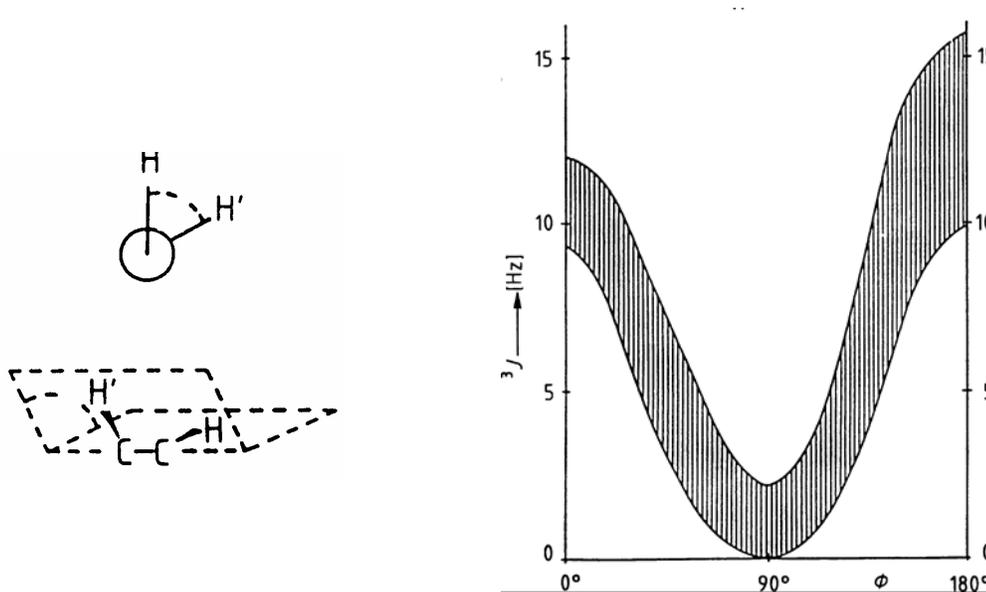


Figura 4. Ângulo Diedro e Curva de Karplus

Sabe-se que o ângulo de torção (ângulo diedro) entre os núcleos que se acoplam é o parâmetro que mais afeta a magnitude da constante de acoplamento,³⁰ por isso, a curva de Karplus é fundamental na análise conformacional, em especial de cicloexanos substituídos. Através dela sabe-se, por exemplo, que o acoplamento entre dois hidrogênios orientados na posição axial terá maior magnitude que dois hidrogênios orientados na posição equatorial por causa do ângulo diedro entre estes átomos. Então ao analisar-se um espectro, pode-se deduzir quais são os sinais referentes a hidrogênios axiais e equatoriais pela magnitude do acoplamento observada.

1.3 - Cálculos de Estrutura Eletrônica.

Os métodos de estrutura eletrônica aplicam as leis da mecânica quântica para descrever as propriedades de uma imensa gama de moléculas, utilizando uma descrição criteriosa sobre as moléculas em estudo. Os cálculos de estrutura eletrônica se dividem em semi-empíricos e *ab initio*.

Os cálculos semi-empíricos utilizam parâmetros obtidos experimentalmente para simplificar os cálculos. Este método é mais aplicado a moléculas grandes, pelo ganho no tempo de máquina. Sua vantagem é justamente o tempo, pois são mais rápidos que os *ab initio*, porém seus resultados podem não ser confiáveis e as propriedades obtidas por meio destes cálculos podem ser preditas erroneamente.

Os métodos *ab initio* não utilizam nenhum parâmetro experimental, apenas os valores da velocidade da luz, massa, carga do elétron e dos núcleos e a constante de Planck,³¹ e através destes valores, realizam aproximações da equação de Schrödinger, já que esta só apresenta resultado exato para átomos hidrogenóides.

Dentre os métodos *ab initio*, o mais comum é o chamado método de Hartree–Fock (HF), porém existem outros métodos que também vem sendo amplamente empregados como a teoria de perturbação de Segunda ordem Møller-Plesset (MP2) e o método da teoria do funcional de densidade (DFT, sigla proveniente do inglês “density functional theory”). Dos métodos DFT, o mais utilizado atualmente é o modelo híbrido de três parâmetros do tipo Becke, com correlação de Lee-Yang-Parr, o chamado B3LYP.

Os métodos B3LYP e MP2 levam em conta as interações individuais entre os elétrons (correlação eletrônica),³¹ produzindo assim melhores

resultados que os cálculos em HF porém, na maioria das vezes, necessitam de melhores recursos computacionais e mais tempo de máquina.

Acima foram descritos alguns métodos utilizados no desenvolvimento de um cálculo computacional, porém para criarmos um nível de teoria, ou seja, um conjunto completo de informações para a execução de um cálculo é necessário também um conjunto de funções de base.³² Essas funções são utilizadas para descrever os orbitais moleculares, os quais são formados como uma combinação linear dos orbitais atômicos.

Existem vários conjuntos de funções de base, cada um com uma característica diferente de representar os orbitais. Assim, os conjuntos de base, possuem algumas funções definidas (gaussianas) que podem ser combinadas de maneira diferente para representar um orbital. Podemos tomar como exemplo algumas funções de base de Pople, que são representadas como: 3-21g, 6-31g, 6-311+g** dentre outras. Nesta notação 6-31 significa que existe uma função de base do tipo s consistindo de seis funções gaussianas, e o número 31 indica que existem duas funções de base do tipo p consistindo de três e uma funções gaussianas. Também aparecem as notações + e *. O símbolo + indica adição de funções difusas, importantes nos cálculos de ânions os quais possuem elevada distribuição de densidade eletrônica, também são empregadas para descrever interações a longa distancia. A notação * indica a inclusão de funções de polarização, estas aumentam a confiabilidade dos resultados da geometria e frequência vibracionais calculadas.³³

Munidos destas informações, podemos montar um nível de teoria (método mais conjunto de funções de bases) para realizarmos um determinado cálculo. Dependendo do tipo de molécula que queremos analisar, há a possibilidade de aplicarmos diferentes níveis de teoria, cada qual com sua

característica particular. É importante salientar que à medida que melhoramos o nível de teoria aumentamos a confiabilidade de um cálculo, mas em contrapartida aumentamos também o tempo necessário para concluir este cálculo.

1.3.1 Cálculos de estrutura eletrônica aplicados a análise conformacional.

Para o estudo de análise conformacional através de cálculos teóricos, o primeiro passo a ser seguido é encontrar a(s) estrutura(s) mais estável(is), de acordo com as possíveis rotações dos substituintes envolvidos. Tais estruturas são obtidas através de cálculos de superfície de energia potencial (PES), nos quais, geralmente, se realiza uma rotação de 360° de um grupo pré-determinado (Figura 5), obtendo-se o valor da energia da molécula em cada ângulo desta rotação.

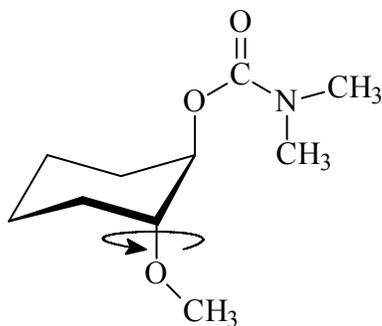


Figura 5. Representação da rotação realizada durante um cálculo de superfície de energia potencial, para rotação do grupo metoxila (C₁-C₂-O-CH₃).

Com o resultado obtido pelo cálculo constrói-se um gráfico (Figura 6), no qual é possível observar a estrutura que possui menor energia. Em outras palavras, determina-se a posição de menor energia de um substituinte que gira livremente.

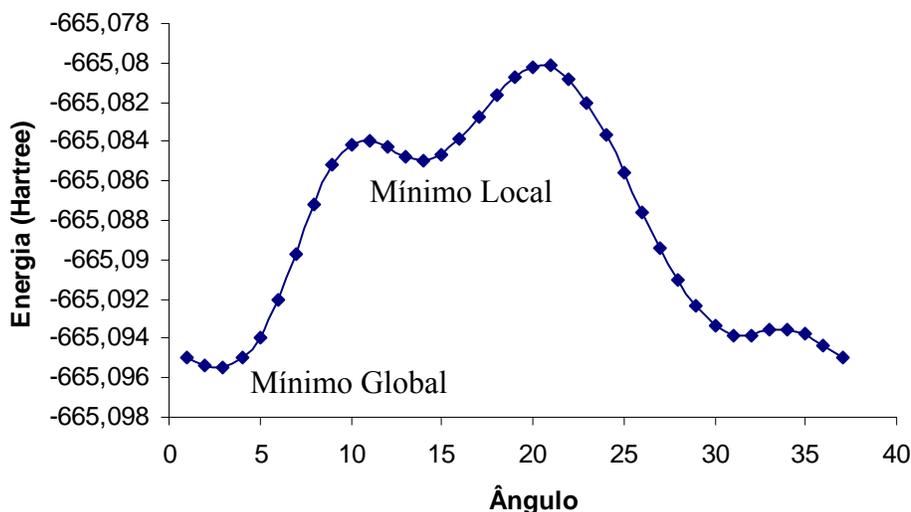


Figura 06. Gráfico que representa a variação de energia com a rotação do grupo OCH_3 do composto N,N - dimetilcarbamato de 2-metoxicicloexila (Figura 5).

Com as estruturas de energia mínima encontradas, passa-se a próxima etapa, que é a realização de cálculos de otimização em níveis de teoria mais elevados, nos quais se obtém com maior confiabilidade toda a geometria da molécula.

Com as estruturas mínimas já otimizadas em nível mais elevado, partimos para o próximo passo, os cálculos de frequência, que nos confirmam se a estrutura obtida no cálculo anterior é realmente o mínimo global, ou seja, a

estrutura em que a molécula em estudo é a mais estável. Esse tipo de cálculos nos fornece as frequências vibracionais de cada ligação.

Considerando as ligações como osciladores harmônicos, a energia vibracional no estado de mais baixa energia de uma ligação é dada pela Equação (1).

$$E_0 = \frac{1}{2} \hbar \left(\frac{\kappa}{m} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (1)$$

Nesta equação E_0 é a energia do ponto zero do oscilador harmônico, κ é a constante de força; m é a massa do átomo. Através da mesma pode-se notar que a única forma de E_0 ser negativo é através da presença de algum número imaginário i .

A partir desta equação nota-se que as estruturas obtidas pelos cálculos de otimização não podem possuir nenhuma frequência vibracional negativa, pois se isso ocorrer não podemos considerá-la como mínimo de energia.

Então, se não existir nenhuma frequência com valor negativo pode-se concluir que nossa busca conformacional foi concluída para esta molécula.

A partir daí são realizados cálculos mais específicos de acordo com o objeto de estudo. Por exemplo, os cálculos de solvatação e cálculos de NBO.

Os cálculos de solvatação são cálculos nos quais se leva em conta o efeito de determinado solvente, sobre o composto em estudo, este solvente é escolhido de acordo com o objetivo do estudo. Existem diferentes métodos de solvatação nos quais, a molécula em estudo é inserida em uma cavidade “imaginária” e tal cavidade é rodeada por solvente, considerando este como um campo contínuo e uniforme de constante dielétrica ϵ . O método utilizado

neste trabalho foi o método de Onsager.³¹ Este método o soluto é inserido numa cavidade de mesmo raio que a molécula (Figura 7).

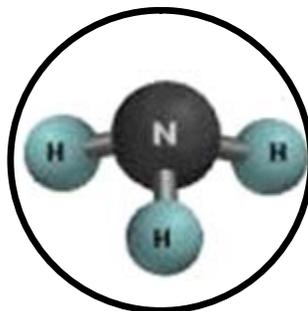


Figura 7. Ilustração do modelo de solvatação de Onsager para a molécula de amônia. A linha preta se refere a cavidade na qual a molécula está inserida.

Outro tipo de cálculo computacional é conhecido como cálculo dos orbitais naturais de ligação (NBO, do inglês, “natural bonding orbitals”)³⁴, que fornecem os efeitos eletrônicos, tais como, interações hiperconjugativas além do efeito estérico, que neste caso, é o efeito entre os orbitais presentes na molécula. Os NBO’s são orbitais localizados em cada ligação presente na molécula, diferentemente dos orbitais moleculares, os quais se estendem por toda molécula. A grande vantagem deste tipo de cálculo é a possibilidade de investigar as interações existentes especificamente entre determinados orbitais, sendo assim possível analisar as interações atrativas/repulsivas existentes entre orbitais de cada ligação. A Figura 8 mostra um exemplo destas interações³⁵.

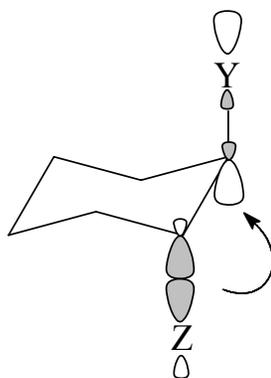


Figura 8. Orbital σ_{C-Z} doando densidade eletrônica para σ^*_{C-Y} .

A descrição da estrutura molecular pelo NBO assemelha-se muito à descrição de Lewis (em termos de ligações com pares de elétrons ligantes e pares de elétrons não ligantes), facilitando assim o estudo dos efeitos eletrônicos.

1.4 - Objetivos

O presente trabalho tem como objetivo a síntese e a análise conformacional dos isômeros *cis* e *trans* do N,N - dimetilcarbamato de 2 - metoxicicloexila, N,N - dimetilcarbamato de 2 - metiltiocicloexila, e N,N - dimetilcarbamato de 2 - metilselenocicloexila conforme demonstrado na Figura 9, por meio da Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e cálculos teóricos.

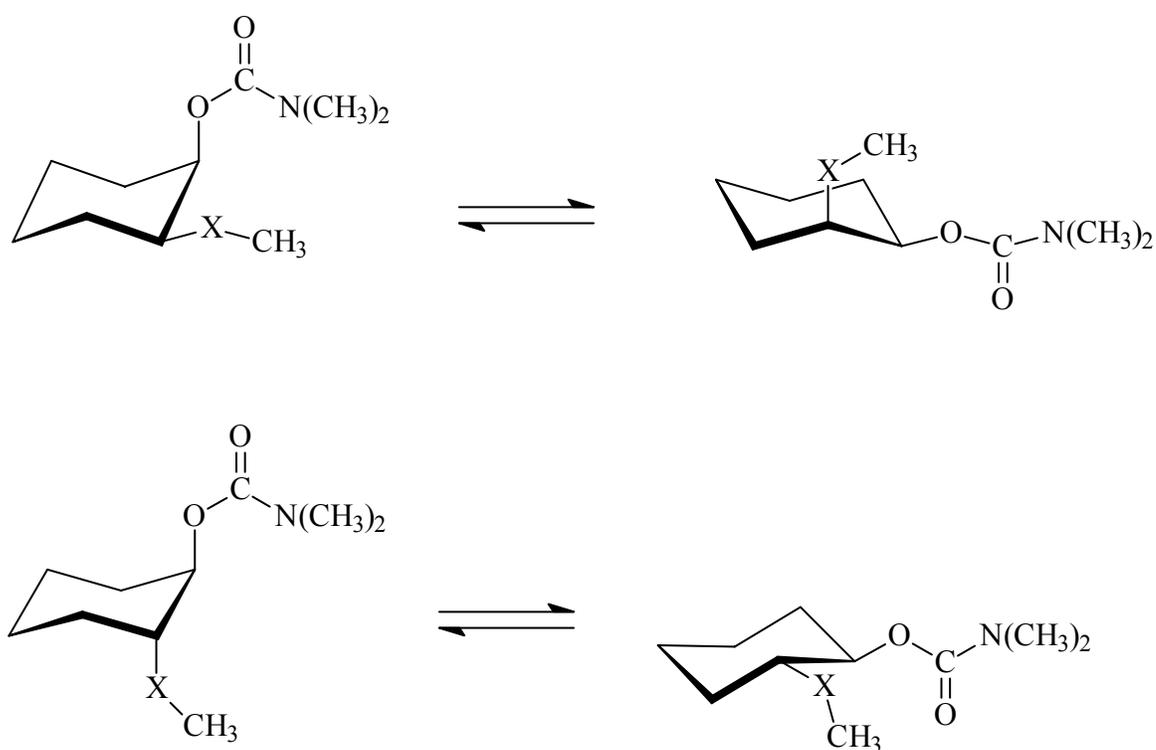


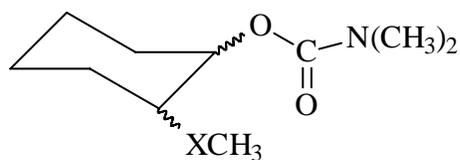
Figura 9. Equilíbrio conformacional dos isômeros *cis* e *trans* N,N - dimetilcarbamato de cicloexila 2-monossustituído (X = O, S e Se)

Capítulo 2

Apresentação e Discussão dos Resultados

2.1 Síntese dos Compostos.

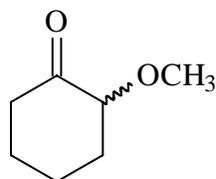
Os compostos de interesse no presente estudo, incluindo reagentes de partida e intermediários sintetizados, encontram-se representados nas suas fórmulas estruturais e enumerados no Esquema 1. Vale ressaltar que para cada um dos isômeros (*cis* e *trans*) dos compostos **(1)**, **(2)** e **(3)**, existe equilíbrio entre duas conformações possíveis, e para cada conformação, além do número está associada uma sigla de duas letras (**a** = axial, **e** = equatorial), sendo a primeira delas referente a orientação do grupo carbamato, e a segunda referente a orientação do grupo XCH₃ (na qual X = O, S ou Se). Por exemplo, a sigla **1ae** corresponde ao confôrmero do composto 1 que apresenta o grupo carbamato na posição axial e o grupo OCH₃ na posição equatorial.



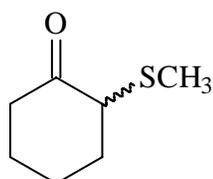
X = O cis 1ae/1ea
trans 1aa/1ee

X = S cis 2ae/2ea
trans 2aa/2ee

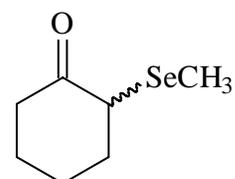
X = Se cis 3ae/3ea
trans 3aa/3ee



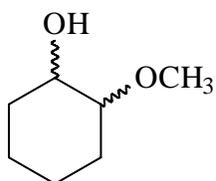
(4)



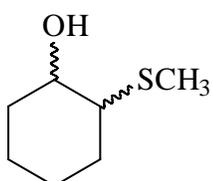
(5)



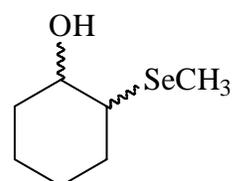
(6)



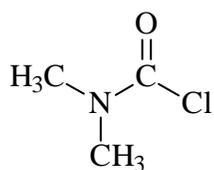
(7)



(8)



(9)



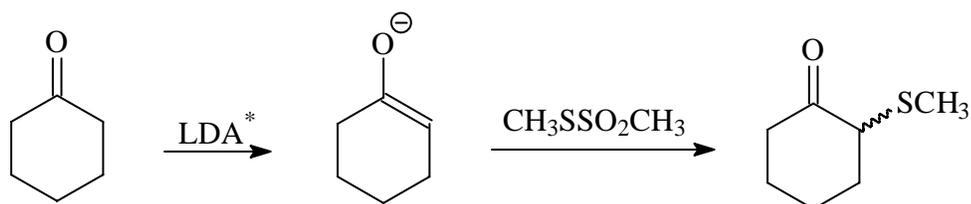
(10)



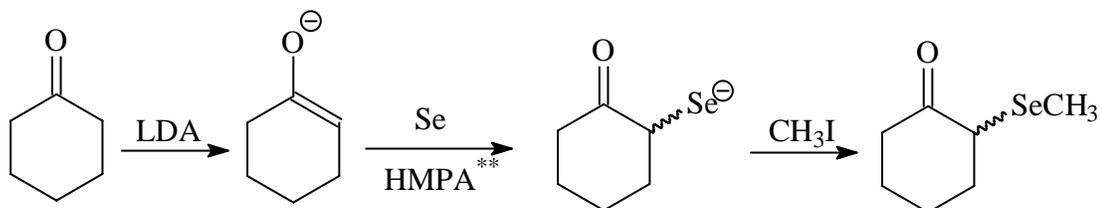
(11)

Esquema 1. Compostos sintetizados e/ou purificados.

Os três compostos alvos do presente trabalho ((1), (2) e (3)), foram obtidos pela redução de suas respectivas cetonas. A 2-metoxicicloexanona (4) foi adquirida comercialmente. As outras duas (5) e (6), foram obtidas pela reação do íon enolato da cicloexanona com o metanotiosulfonato de metila (11) e com selênio em pó seguido de iodeto de metila, respectivamente, conforme demonstrado nos Esquemas 2 e 3.



Esquema 2. Síntese da 2 – metilcicloexanona.

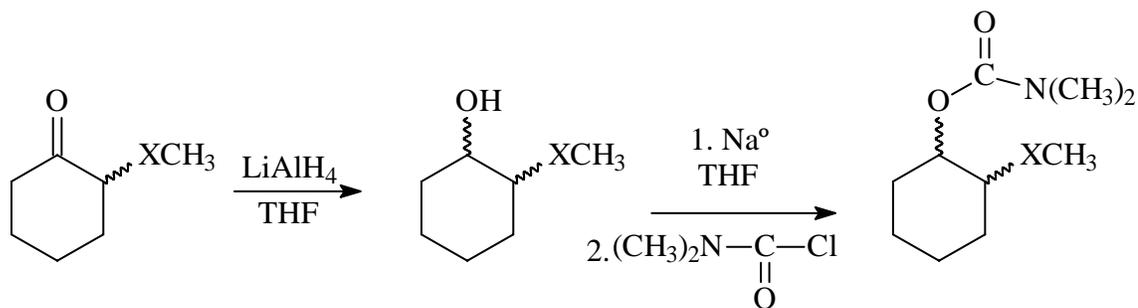


Esquema 3. Síntese da 2 – metilselenocicloexanona.

Com as respectivas cetonas sintetizadas e purificadas, realizou-se a redução das mesmas com hidreto de lítio alumínio obtendo-se uma mistura dos isômeros *cis* e *trans* dos respectivos álcoois (7), (8) e (9). Posteriormente realizou-se a carbamoilação, com cloreto de dimetil carbamoíla (10), conforme mostra o Esquema 4. Esta rota foi utilizada para os três compostos.

* LDA – Lítio Diisopropilamina

** HMPA – Hexametilfosforamida



Esquema 4. Rota sintética para os compostos *cis* e *trans* N,N dimetilcarbamato 2 – cicloexila, onde X = O, S e Se.

A carbamoilação dos álcoois manteve a proporção dos isômeros *cis* e *trans* obtidos na redução os quais foram separados por eluição em coluna cromatográfica de sílica. Para o composto (1), o eluente foi hexano / acetato de etila 8:2. Para o composto (2), após diversas tentativas, obteve-se sucesso utilizando benzeno / acetato de etila 8:2. Já para o composto (3), a quantidade do isômero *trans* era muito pequena na mistura de isômeros, o que tornou inviável a separação dos mesmos, de forma que este isômero não foi isolado.

2.2 Experimentos de RMN.

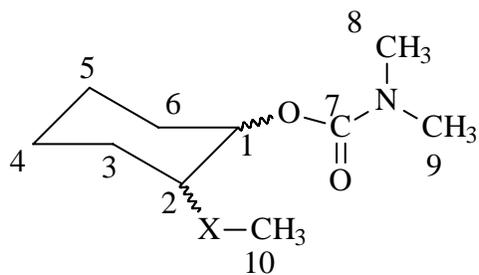
2.2.1 Espectros de RMN a temperatura ambiente.

Os espectros de RMN de ^1H , ^{13}C , COSY e HMQC, foram determinados da maneira usual, e através deles foi possível identificar os compostos em questão.

A identificação de cada isômero foi feita pela atribuição dos sinais de RMN de ^1H , através do deslocamento químico, já que o hidrogênio orientado na posição equatorial cai em campo mais baixo que o orientado na posição axial; e pela constante de acoplamento que é maior para os hidrogênios axiais.

As Tabelas 1 e 2 trazem os valores dos deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C para os compostos em estudo. Os espectros de RMN de ^1H , ^{13}C , COSY e HMQC encontram-se no Anexo A.

Tabela 1. Deslocamentos químicos^a de RMN de ¹H para os isômeros *cis* e *trans* dos compostos *N,N* - dimetilcarbamato de 2 – metoxicicloexila (**1**), *N,N* - dimetilcarbamato de 2 – metiltiocicloexila (**2**), e *N,N* - dimetilcarbamato de 2 – metilselenocicloexila (**3**).

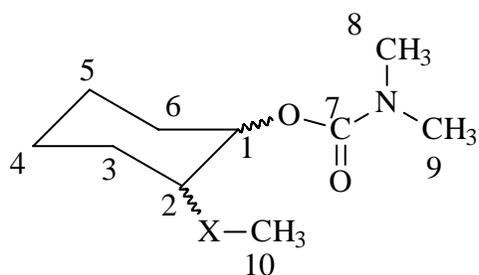


X = O, S e Se

	(1)		(2)		(3)
	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cis</i>
H₁	5,04	4,67	5,03	4,67	4,96
H₂	3,31	3,19	2,83	2,65	3,12
H_{3a}	1,66	1,36	1,70	1,60	1,87
H_{3e}	1,76	1,93	1,82	2,07	1,91
H_{4a}	1,39	1,34	1,44	1,34	1,44
H_{4e}	1,57	1,63	1,55	1,66	1,61
H_{5a}	1,33	1,30	1,49	1,37	1,39
H_{5e}	1,72	1,62	1,73	1,69	1,67
H_{6a}	1,52	1,31	1,51	1,44	1,61
H_{6e}	1,90	1,92	1,99	2,08	1,97
H₈	2,93	2,91	2,94	2,92	2,94
H₉	2,93	2,91	2,94	2,92	2,64
H₁₀	3,37	3,39	2,11	2,11	1,99

^a Experimentos realizados em CDCl₃, valores em ppm relativos ao TMS.

Tabela 2. Deslocamentos químicos^a de RMN de ^{13}C para os isômeros *cis* e *trans* dos compostos *N,N* - dimetilcarbamato de 2 – metoxicicloexila (**1**), *N,N* - dimetilcarbamato de 2 – metiltiocicloexila (**2**), e *N,N* - dimetilcarbamato de 2 – metilselenocicloexila (**3**).



X = O, S e Se

	(1)		(2)		(3)
	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cis</i>
C ₁	71,5	75,2	71,9	74,9	73,4
C ₂	79,2	80,4	49,3	48,6	44,1
C ₃	27,8	29,0	28,8	30,9	29,9
C ₄	21,6	23,0	21,3	23,6	21,6
C ₅	22,6	23,1	24,7	24,8	24,9
C ₆	28,5	29,9	30,0	31,3	30,2
C ₇	156,5	156,4	156,3	156,3	156,1
C ₈	36,5	36,0	36,6	36,6	36,5
C ₉	36,1	36,5	36,1	36,0	36,0
C ₁₀	56,8	57,4	14,9	13,8	4,8

^a Experimentos realizados em CDCl₃, valores em ppm com relação ao TMS.

Os valores das constantes de acoplamento podem ser obtidas apenas para os hidrogênios H_1 e H_2 visto que os outros são de segunda ordem e não podem ser interpretados. Neste trabalho optamos por determinarmos os valores de W (largura do sinal a meia altura) que equivale à somatória de todas as constantes de acoplamento do núcleo que está sendo observado. Estes valores são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3. Largura do sinal a meia altura (W) dos hidrogênios H_1 e H_2 nos isômeros *cis* e *trans* dos compostos *N,N* – dimetilcarbamato de 2 – metoxicicloexila (**1**), *N,N* – dimetilcarbamato de 2 – metiltiocicloexila (**2**), e *N,N* – dimetilcarbamato de 2 – metilselenocicloexila (**3**).

	(1)		(2)		(3)
	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cis</i>
H₁	6,6	20,4	10,8	21,3	12,0
H₂	14,7	26,4	16,2	26,4	16,2

Tendo em vista que em cada composto existe equilíbrio entre confôrmeros e que o valor de W observado é uma média ponderada das respectivas constantes em cada confôrmero, pode-se notar quais são os confôrmeros majoritários em cada um dos compostos. Para os três isômeros *cis*, o átomo H_1 apresenta valores de W entre 6 e 12Hz, o que nos sugere que o confôrmero dominante é aquele no qual H_1 está orientado na posição equatorial. Para o H_2 , os valores de W no isômero *cis* estão em torno de 15Hz, indicando que pelo menos um dos acoplamentos deve ser da relação diaxial, o que confirma o predomínio do confôrmero *ae*. Para o isômero *trans*, tanto o

H_1 como o H_2 apresentam os valores de W maiores que 20Hz, o que nos sugere a presença de acoplamentos diaxiais. Portanto, através desta análise preliminar pode-se presumir que o confômero majoritário para o isômero *cis* é o **ae**, e para o isômero *trans* é o **ee**. Estes dados foram confirmados através dos experimentos de RMN a baixa temperatura.

2.2.2 Espectros de RMN à baixa temperatura.

Foram realizados experimentos de RMN de 1H e ^{13}C para os isômeros *cis* e *trans* dos compostos **1** e **2** e para o isômero *cis* do composto **3**. Integrando-se os sinais de cada confômero, pode-se calcular suas respectivas percentagens presentes no equilíbrio.

Nos espectros de RMN de 1H , como há sobreposição dos sinais, optou-se em utilizar apenas o sinal do H-1 para a realização do cálculo da população dos confômeros, já que este é menos blindado, e sem nenhuma sobreposição. Nos espectros de ^{13}C , utilizou-se apenas os carbonos em que foi possível medir com precisão as integrações.

A Figura 10 mostra a expansão dos sinais de RMN de 1H e ^{13}C do isômero *trans* do composto N,N - dimetilcarbamato de 2 – metiltiocicloexila e os respectivos valores da integração. Os demais espectros com suas respectivas integrações encontram-se no anexo A.

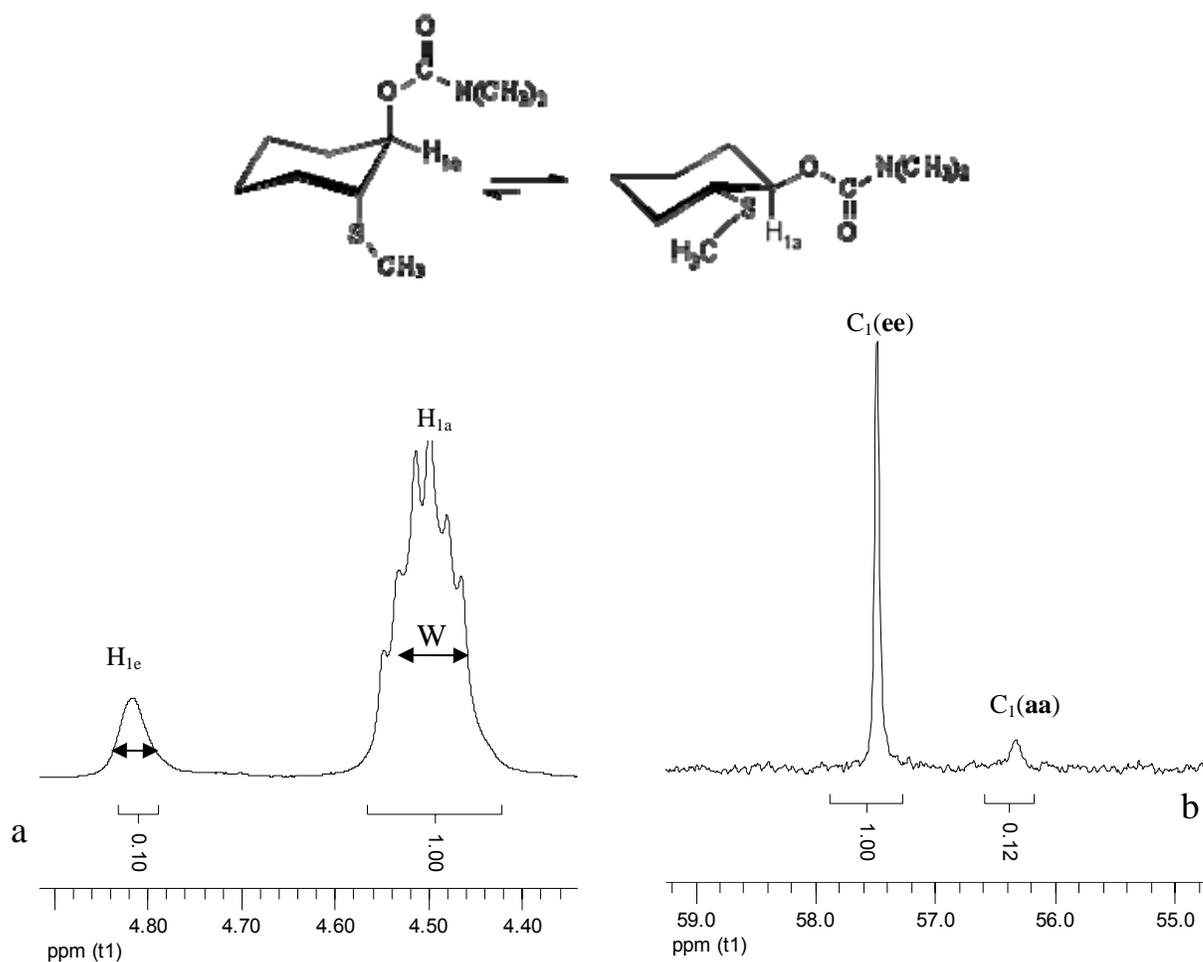


Figura 10. Integração dos espectros de RMN de ¹H (a) e de ¹³C (b) a 203 K do isômero *trans* do N,N – dimetilcarbamato de 2 – metiltiocicloexila, em acetona-d₆

A identificação de cada confômero nos experimentos a baixa temperatura, foi feita da mesma maneira para todos os compostos. Por isso, exemplificaremos o procedimento de identificação dos confômeros **aa** e **ee** apenas do isômero *trans* do N,N - dimetilcarbamato de 2 – metiltiocicloexila (Figura 10).

Nos experimentos de RMN de ¹H a baixa temperatura, observamos dois sinais para o mesmo hidrogênio (H₁), um para cada confômero. O sinal que

aparece em 4,50 ppm corresponde ao H₁ axial e o sinal que está em 4,80 ppm corresponde ao H₁ equatorial.

A integração de ambos os sinais nos mostra a forte preferência pelo confôrmero com ambos substituintes orientados na posição equatorial (**ee**). Outra evidência é o deslocamento químico, pois o sinal menos intenso pertence ao menos blindado (4,82 ppm) e como já foi citado, os hidrogênios orientados na posição equatorial são menos blindados do que os axiais.

Os valores percentuais de cada confôrmero nos equilíbrios estão mostrados na Tabela 4, sendo estes valores a média aritmética dos valores das integrais obtidos dos espectros de RMN de ¹H e de ¹³C.

Tabela 4. Valores das populações de cada confôrmero dos isômeros *cis* e *trans* dos compostos (1), (2) e (3) obtidos experimentalmente.^a

Composto	<i>cis</i>		<i>trans</i>	
	ae (%)	ea (%)	aa (%)	ee (%)
(1)	80	20	12	88
(2)	90	10	10	90
(3)	81	19	-- ^b	-- ^b

^a Experimentos realizados à temperaturas entre 203 – 210K em acetona-d₆

^b Isômero não obtido (item 2.1)

2.3 Cálculos Teóricos.

2.3.1 Cálculos de otimização

Paralelamente aos estudos por RMN, o equilíbrio conformacional dos compostos foi estudado por métodos teóricos. Primeiramente foram realizados os cálculos de superfície de energia potencial, obtendo-se as estruturas mais estáveis de cada confômero dos isômeros *cis* e *trans*. Estas estruturas foram otimizadas e os valores de energia obtidos (Tabela 5) foram utilizados para determinar a contribuição (população) de cada confômero no equilíbrio. Para estes cálculos foi utilizada a Equação (2)

$$k = \frac{n1}{n2} = 2 \exp\left(\frac{-\Delta E}{RT}\right) \quad (2)$$

na qual k é a constante de equilíbrio, $n1$ e $n2$ as frações molares de cada isômero, ΔE a diferença de energia entre os isômeros, em kcal, R é constante, com valor de 1,98 cal/K.mol, e T é a temperatura absoluta.

Os percentuais obtidos por este método estão mostrados na Tabela 5.

Comparando os dados da Tabela 5 com os resultados experimentais, notamos que eles se mostraram coerentes apenas para o isômero *cis* dos compostos (1) e (2), enquanto que para o isômero *cis* do composto (3) e para o isômero *trans* dos compostos (1) e (2) obtivemos resultados opostos ao resultado experimental. A possível causa desta discrepância, poderia ser o fato destes cálculos não considerarem o efeito do solvente.

Tabela 5. Valores de energia e das populações de cada confômero dos isômeros *cis* e *trans* dos compostos **(1)**, **(2)** e **(3)** obtidos por cálculos teóricos.^a

Compostos		Energia (Hartree)		
		1	2	3
<i>cis</i>	ae	-670,962787	-993,5947160	-2995,8727368
	ea	-670,9612921	-993,5932869	-2995,8737562
<i>trans</i>	aa	-670,9618778	-993,5930804	-2995,8734990
	ee	-670,959293	-993,5915546	-2995,8744841
		População dos Confômeros (%)		
<i>cis</i>	ae	83	82	25
	ea	17	18	75
<i>trans</i>	aa	94	83	26
	ee	06	17	74

^a Cálculos realizados no vácuo no nível MP2/cc-PVDZ.

2.3.2 Cálculos de solvatação.

A diferença observada na população dos confôrmeros determinada experimentalmente daquela obtida teoricamente, levou-nos a realizar cálculos que levam em conta o efeito do solvente, no caso, o mesmo solvente (acetona) utilizado na aquisição dos espectros. Foram realizados novamente todos os cálculos, desde os cálculos de energia de superfície potencial e também os cálculos de otimização aplicando o método de Onsager, já explicado no item 1.3.1 desta dissertação.

Seguindo o mesmo procedimento feito anteriormente (item 2.3.1), com os valores de energia obtidos nos cálculos de solvatação foram calculadas as populações dos confôrmeros. Os resultados obtidos estão na Tabela 6, e desta vez, todos concordaram com os valores experimentais.

As estruturas otimizadas do isômero *cis* estão apresentadas na Figura 11 e do isômero *trans* na Figura 12.

Fica desta forma evidente que o fato dos resultados dos cálculos no vácuo não se mostrarem concordantes com os dados experimentais, se deve ao efeito do solvente que não foi considerado. Este efeito altera de maneira determinante alguns equilíbrios conformacionais já estudados^{21,36}, devido à polaridade do solvente e dos confôrmeros.

Uma vez conhecidas as populações dos confôrmeros nos equilíbrios faz-se necessário agora explicar as tendências observadas bem como as interações responsáveis por cada preferência. Recorremos então aos cálculos de orbitais naturais de ligação (NBO).

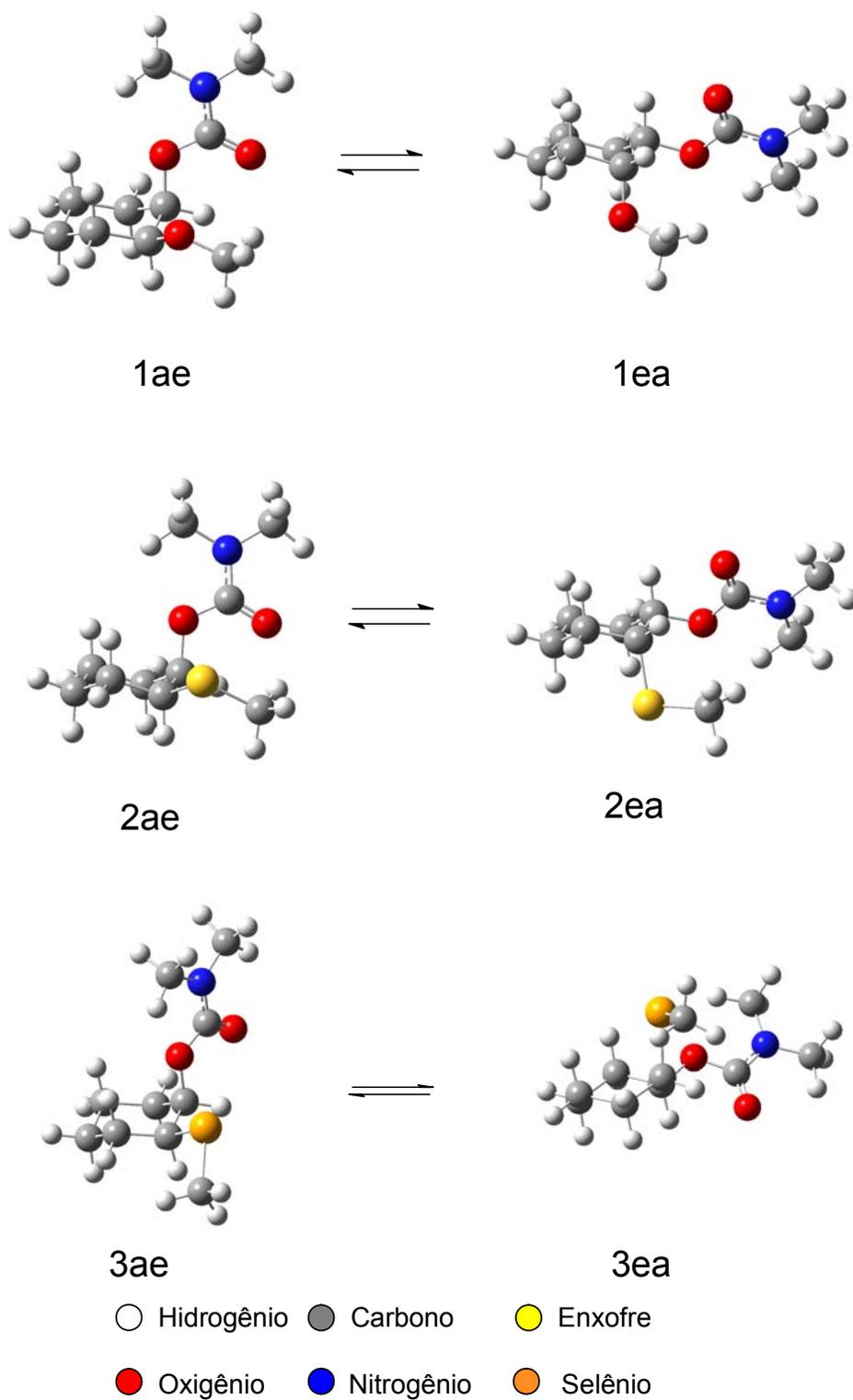


Figura 11. Estruturas otimizadas do isômero *cis* dos compostos (1), (2) e (3)

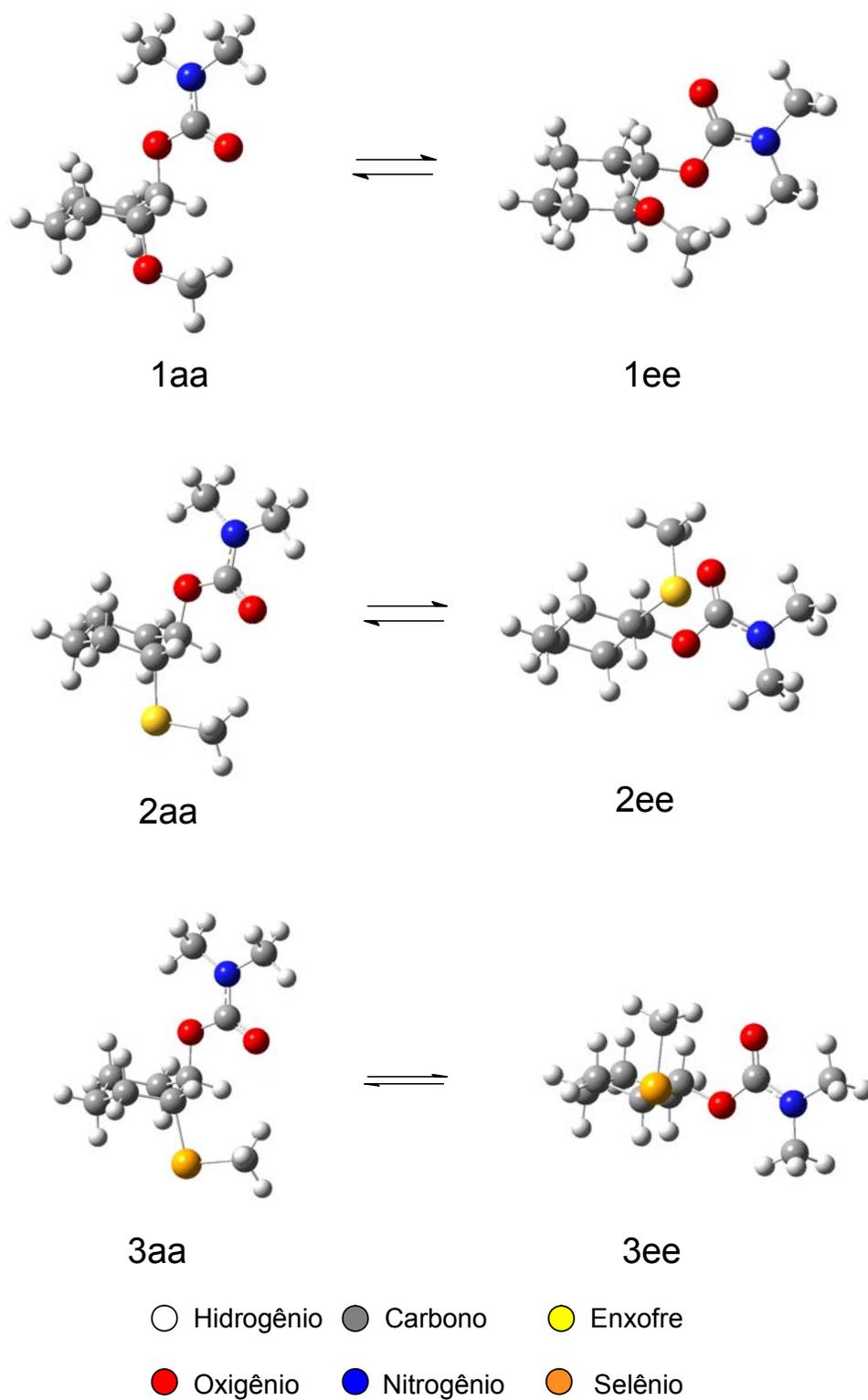


Figura 12. Estruturas otimizadas do isômero *trans* dos compostos (1), (2) e (3)

Tabela 6. Valores de energia e das populações de cada confômero dos isômeros *cis* e *trans* dos compostos **(1)**, **(2)** e **(3)** obtidos por cálculos teóricos que levaram em conta o efeito do solvente.^a

Compostos		Energia (Hartree)		
		1	2	3
<i>cis</i>	ae	-672,9813649	-995,9756272	-2.999,3248599
	ea	-672,9805822	-995,9749886	-2999,3230444
<i>trans</i>	aa	-672,9802792	-995,9745668	-2999,3224984
	ee	-672,9821256	-995,9776705	-2.999,3245137
		População dos Confômeros (%)		
<i>cis</i>	ae	70	66	87
	ea	30	34	13
<i>trans</i>	aa	14	04	11
	ee	86	96	89

^a Cálculos realizados em acetona no nível B3LYP/cc-PVDZ.

2.3.3 Cálculos de NBO

Foram realizados cálculos para investigar as interações hiperconjugativas e estéricas. Estes cálculos foram realizados para as estruturas mais estáveis, otimizadas na presença de solvente. Foram feitos cálculos para a obtenção das interações hiperconjugativas e para as interações estéricas, ambos com a finalidade de determinar quais efeitos governam a preferência conformacional dos compostos estudados.

Na Tabela 7 são apresentados os somatórios dos valores de energia das interações mais importantes que envolvem os grupos substituintes. O detalhamento de cada uma destas interações estão compiladas no Anexo B.

Tabela 7. Energia de Interação entre orbitais obtidas pela análise de NBO.

Compostos		Energia (kcal/mol)		
		1	2	3
<i>cis</i>	ae	96,30	91,46	89,95
	ea	94,11	89,04	87,78
<i>trans</i>	aa	85,26	81,71	80,72
	ee	83,91	82,69	80,97

Quanto maior o valor energético envolvido nas interações hiperconjugativas, mais estável será o confômero.

Uma forma de comprovarmos a importância destas interações é deletando as mesmas e recalculando os valores de energia de cada confômero. O resultado destas deleções mostraram a inversão da preferência conformacional de **(1)** e **(2)** do isômero *cis* e **(2)** e **(3)** do isômero *trans*, conforme os dados de energia apresentados na Tabela 8. Chamamos de inversão conformacional o fato do confômero que apresentava menor energia quando as interações foram consideradas, passaram a apresentar maior energia quando as interações citadas são excluídas.

Esta inversão pode ser melhor visualizada comparando-se os dados da Tabela 6 com os dados da Tabela 8, se tomarmos como exemplo o isômero *cis* do composto **(1)**, na Tabela 6, notamos que o confômero **ae**, possui menor energia em relação ao confômero **ea**, já na Tabela 8, esta situação se inverte, o que deixa claro que são as interações que foram excluídas as responsáveis pela estabilidade do confômero **ae**.

Tabela 8. Valores de energia cada confômero dos isômeros *cis* e *trans* dos compostos **(1)**, **(2)** e **(3)** obtidos após deleção de todas as interações hiperconjugativas.

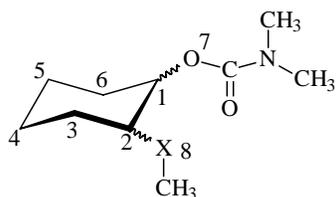
Compostos		Energia (Hartree) ^a		
		1	2	3
<i>cis</i>	ae	-667,653296230	-990,060501660	-2992,663377337
	ea	-667,659813573	-990,370658820	-2992,658571852
<i>trans</i>	aa	-667,662533275	-990,374453944	-2992,662240970
	ee	-667,659422501	-990,032318796	-2992,336989091

^a Cálculos realizados no nível HF/cc-PVDZ.

Nos outros dois casos tivemos resultados distintos. Para o isômero *cis* do composto **(3)**, após a deleção das interações não foi observada a inversão na preferência conformacional, o que indica que não são as interações hiperconjugativas que determinam a preferência deste composto. Já para o isômero *trans* do composto **(1)**, os resultados obtidos pela análise das interações mostram que o confômero **(1aa)** é o mais estável, o que não condiz com o resultado experimental, nem com as energias dos confômeros obtidas pelos cálculos de otimização quando o solvente foi considerado (Tabela 6).

Como as interações hiperconjugativas explicaram apenas parcialmente os resultados obtidos, outro tipo de efeito deve existir nestes compostos, que em conjunto com estas interações explicam de forma satisfatória os fatores que governam este equilíbrio conformacional.

Este efeito é devido às interações estéricas entre os orbitais, que foram calculadas também através da teoria dos orbitais naturais de ligação (NBO). O somatório destas interações demonstra um efeito desestabilizante da estrutura, visto serem as mesmas repulsivas. As interações relevantes se encontram na Tabela 9.

Tabela 9. Energia de Interação estéricas obtidas pela análise de NBO.

X = O(1), S(2), Se(3)

		E (kcal.mol ⁻¹)		
		(1)	(2)	(3)
ae				
σ^* C1-C2	LP _{O7}	12,58	11,72	7,93
σ^* C1-Heq	LP _{O7}	8,55	8,05	4,97
σ^* C2-Hax	LP _{O7}	-	-	0,56
σ^* C1-C2	LP _x	14,05	6,59	2,73
σ^* C1-Heq	LP _x	-	-	1,34
σ^* C2-Hax	LP _x	11,00	7,5	3,10
TOTAL		46,18	33,86	20,63
ea				
σ^* C1-C2	LP _{O7}	12,94	12,46	12,32
σ^* C1-Hax	LP _{O7}	10,09	10,12	10,84
σ^* C2-Heq	LP _{O7}	-	-	-
σ^* C1-C2	LP _x	13,81	7,72	1,65
σ^* C1-Hax	LP _x	-	-	-
σ^* C2-Heq	LP _x	8,77	3,87	3,94
TOTAL		45,61	34,17	28,75
aa				
σ^* C1-C2	LP _{O7}	13,95	12,31	11,95
σ^* C1-Heq	LP _{O7}	10,10	10,07	9,96
σ^* C2-Heq	LP _{O7}	-	0,74	0,74
σ^* C1-C2	LP _x	12,67	7,95	5,84
σ^* C1-Heq	LP _x	-	1,65	2,03
σ^* C2-Heq	LP _x	9,04	3,96	1,58
TOTAL		45,76	36,68	32,10
ee				
σ^* C1-C2	LP _{O7}	7,43	11,86	11,61
σ^* C1-Hax	LP _{O7}	9,59	8,07	8,15
σ^* C2-Hax	LP _{O7}	0,52	-	-
σ^* C1-C2	LP _x	13,79	6,50	4,24
σ^* C1-Hax	LP _x	0,65	-	-
σ^* C2-Hax	LP _x	8,15	3,64	2,82
TOTAL		40,13	30,07	26,82

Através destes dados é possível notar que para o isômero *trans*, todos os confôrmeros que apresentam os dois grupos substituintes orientados na posição axial (**1aa**, **2aa** e **3aa**) apresentam maior repulsão entre os pares de elétrons livres e os orbitais antiligantes, do que nos respectivos confôrmeros quando ambos substituintes se encontram na posição equatorial (caso dos confôrmeros **1ee**, **2ee** e **3ee**). Em outras palavras, existe menor repulsão entre os elétrons o que favorece estes confôrmeros. Podemos afirmar então que no caso do isômero *trans*, para os compostos (**2**) e (**3**) o efeito estérico se soma às interações hiperconjugativas na explicação da preferência conformacional. No caso do equilíbrio **1aa** \rightleftharpoons **1ee** pode-se afirmar que como a diferença entre as interações hiperconjugativas entre os dois confôrmeros é relativamente pequena, é o efeito estérico que determina a preferência conformacional deste composto.

Para o isômero *cis*, no caso dos compostos (**1**) e (**2**), a diferença de energia das interações estéricas entre os dois confôrmeros é pequena (Tabela 9), enquanto que as diferenças entre as interações hiperconjugativas são bem mais significativas (Tabela 7), indicando que estas é que determinam a preferência conformacional destes compostos. Já para o composto (**3**), a diferença de energia das interações estéricas (Tabela 9) entre os dois confôrmeros é bem maior. Como o resultado obtido através da análise das interações hiperconjugativas indicam uma preferência contrária em relação ao determinado nos cálculos, podemos afirmar que são as interações estéricas dos orbitais as responsáveis pela desestabilização do confôrmero (**3ea**), explicando assim a preferência pelo confôrmero (**3ae**).

Capítulo 3

Parte Experimental

3.1 – Instrumentação

- Espectrômetro de RMN Varian, modelo Mercury Plus, 300MHz-BB.
- Espectrômetro de RMN Bruker, modelo Avance DPX, 300 MHz

3.2 Espectros de RMN

3.2.1 Espectros de RMN à temperatura ambiente

Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C foram obtidos a 300,056MHz e 75,449MHz respectivamente, utilizando-se CDCl_3 como solvente. A aquisição dos espectros foi realizada utilizando soluções de aproximadamente 0,6 mol/L em condições típicas de operação.

3.2.2 Espectros de RMN à baixa temperatura.

Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C foram obtidos a 300,130MHz e 75,467MHz respectivamente utilizando, acetona- d_6 como solvente. A aquisição dos espectros foi realizada em temperaturas entre 203K e 210K em condições típicas de operação.

3.3 Solventes

O solvente utilizado na obtenção dos espectros à temperatura ambiente foi o CDCl_3 e à baixa temperatura foi a acetona- d_6 . Para a síntese e extração dos compostos foram utilizados solventes próprios para análise, purificados segundo procedimentos usuais.³⁷

3.4 Compostos Sintetizados.

a-) 2-metoxicicloexanona

De procedência comercial (Aldrich), destilada em coluna de Vigreux, fornecendo uma fração média de p.e. 45-48⁰C a 2,2 mmHg.

b-) 2-metiltiocicloexanona³⁸

Em um balão de 250 mL, previamente flambado e sob atmosfera de nitrogênio, equipado com agitador magnético, termômetro de álcool e septo de borracha, dissolveu-se 10 ml (70mmol) de diisopropilamina em 100 mL de tetrahydrofurano (ambos secos sob Na^0 e estocados sob peneira molecular). A esta solução, a -15⁰C (banho de EtOH/ $\text{N}_{2(\text{liq})}$), foram adicionados 50 mL (70 mmol) de uma solução 1,5mol/L de *n*-butillítio em hexano. Decorridos 20 min, mantendo-se a temperatura a -15⁰C, adicionou-se 7,3 mL (70 mmol) de cicloexanona (previamente destilada e estocada sob peneira molecular). Após 30 min de reação abaixou-se a temperatura para -40⁰C, seguida da adição lenta de 7,3 mL (70 mmol) de metanotiosulfonato de metila (obtenção

descrita abaixo). Manteve-se a mistura sob agitação a -40°C por 2h. Decorrido 2h retirou-se o banho de EtOH/N₂(liq) e permitiu-se que o sistema atingisse a temperatura ambiente. A mistura reacional foi então vertida sobre 100 mL de uma solução de bicarbonato de sódio a 3% e posteriormente extraiu-se o produto com éter etílico (3 vezes de 30 mL). A fase etérea foi lavada com água (3x de 30 mL), seca com sulfato de sódio anidro e, após filtração do secante, o solvente foi removido em evaporador rotatório. O produto obtido foi destilado em coluna de Vigreux, obtendo-se 6,5g (64%) de um líquido esverdeado, referente a uma fração média de p.e. $59^{\circ}\text{C}/1,5$ mmHg, e estocado sob peneira molecular.

c-) Metanotiosulfonato de metila³⁹ ($\text{CH}_3\text{S}_2\text{O}_2\text{CH}_3$)

Em um balão de 500 mL, equipado com agitador magnético e funil de adição, misturou-se 90 mL (1 mol) de dissulfeto de dimetila e 300 mL de ácido acético glacial. Abaixou-se a temperatura para 0°C (banho de gelo), adicionando-se em seguida 205 mL (6,7 mol) de peróxido de hidrogênio a 30% (adição realizada em 3h). Terminada a adição, permitiu-se que a temperatura atingisse 20°C . Após a estabilização da mesma, manteve-se a agitação por mais 30 min. Destilou-se então o ácido acético, extraído posteriormente o produto com diclorometano. A fase orgânica foi seca sob sulfato de sódio anidro e, após a filtração, removeu-se o solvente em evaporador rotatório, em seguida destilou-se o produto bruto em coluna de Vigreux, obtendo-se 80g (63%), de um líquido incolor, referente a uma fração média de p.e. $81-83^{\circ}\text{C}/1,2$ mmHg.

d) 2-metilselenocicloexanona⁴⁰

Em um balão de 250 mL com três bocas, previamente flambado, sob atmosfera de nitrogênio, equipado com agitador magnético, termômetro de álcool e septo de borracha dissolveu-se 6,4 mL (46 mmol) de diisopropilamina seca em 100 mL de THF seco. À solução, a -15°C (banho de EtOH/N_{2(liq)}), adicionou-se 30 ml (46 mmol) de uma solução 1,5 M de *n*-butil-lítio em hexano. Decorridos 15 min, abaixou-se a temperatura para -40°C (banho de EtOH/N_{2(liq)}), e adicionou-se 4,8 mL (46 mmol) de cicloexanona. Após 20 min de reação adicionou-se 21,2 mL (122 mmol) de hexametilfosforamida (HMPA) e 3,6 g de selênio em pó aumentando-se a temperatura para -20°C , mantendo-se assim por 1 h. Após este tempo, permitiu-se que a temperatura atingisse -15°C . Tornou-se a abaixá-la para -20°C e então adicionou-se 5,8 mL (46 mmol) de iodeto de metila, mantendo-se a agitação por mais 5 min. Interrompeu-se a agitação e adicionou-se 8,0 mL de uma solução saturada de cloreto de amônio.

A mistura reacional foi diluída em éter e lavada com uma solução de ácido clorídrico a 1% (2 vezes de 30 ml), com uma solução de bicarbonato de sódio a 3% (2 vezes de 30 mL) e, finalmente, com água (2 vezes de 30 mL). A fase etérea foi seca com sulfato de sódio anidro e após filtragem do secante, o solvente foi removido no evaporador rotatório. O rendimento obtido foi de aproximadamente 51%.

Os procedimentos descritos a seguir (redução e de carbamoilação) foram análogos para os três compostos, de forma que será descrito apenas para um dos compostos.

e) 2-metoxicicloexanol ⁴¹

Em um balão de 250 mL, previamente flambado, sob atmosfera de nitrogênio e agitação magnética, foram dispersos 0,5g (11 mmol) de LiAlH_4 em 125 mL de THF seco. Em seguida, foram adicionados lentamente, 2g (11 mmol) de 2-metoxicicloexanona, mantendo-se o sistema em agitação contínua por 45 horas à temperatura ambiente. Decorrido este período, adicionou-se, lentamente, água até a formação de um sal de coloração branca. Extraíu-se o composto com éter etílico (3 vezes de 30mL). A fase etérea foi seca com sulfato de sódio anidro e, após filtragem do secante, o solvente foi removido em evaporador rotatório. O produto foi destilado em coluna de Vigreux, obtendo-se 1,3g (65%) de um líquido amarelado, referente a uma fração média de p.e. 80-90⁰C/0,9 mmHg e estocado sob peneira molecular.

f) Carbamoilação ⁴²

Em um balão de 3 bocas de 50 mL, previamente flambado, sob atmosfera de N_2 , equipado com agitador magnético, adicionou-se 1,0 g (78,1 mmol) de 2-metoxiciclohexanol. Sob agitação continua adicionou-se 0,84 g (78,1 mmol) de sódio metálico previamente cortado em pedaços pequenos. A mistura reacional foi aquecida a 80°C deixando-a sob refluxo por 4 horas.

Após este período, adicionou-se 0,72 mL (78,1 mmol) de cloreto de dimetilcarbamoíla destilado e seco, deixando-se reagir por 15 horas.

Passado este período, retirou-se o aquecimento e verteu-se a mistura reacional, após atingir a temperatura ambiente, sobre uma solução gelada de NaHCO_3 1%. Extraiu-se em seguida com éter etílico. Lavou-se a fase etérea com solução gelada de NaHCO_3 1% (2 vezes de 30 mL) e água destilada gelada (2 vezes de 30 mL). Secou-se com sulfato de sódio anidro e após filtragem do secante, o solvente foi removido em evaporador rotatório. Obteve-se rendimento de aproximadamente 60%.

3.5 Cálculos Computacionais.

Os cálculos computacionais foram realizados com o pacote de programas Gaussian 03.⁴³ Primeiramente foi necessário desenhar as moléculas de cada um dos confôrmeros de cada isômero dos três compostos que foram estudados, totalizando 12 estruturas. Então, como descrito no item 1.3.1 foram realizados os cálculos de superfície de energia potencial para cada uma das estruturas, sendo que para cada uma delas foi necessário fazer dois desses cálculos, pois existem dois grupos que possuem livre rotação nos compostos estudados. Estes cálculos foram realizados no nível HF/3-21g.

Com as estruturas mais estáveis já encontradas, passamos a realizar os cálculos de otimização num nível de teoria bem superior, MP2/cc-PVDZ, a base de Dunning (cc-PVDZ) foi usada, pois ela apresenta descrição para os átomos presentes neste trabalho.^{44,45}

Com as estruturas otimizadas, realizamos cálculos de frequência no nível B3LYP/cc-PVDZ e confirmamos que havíamos encontrado o mínimo global de cada estrutura.

Posteriormente realizamos cálculos que levaram em conta o efeito do solvente, já que os resultados experimentais e os cálculos realizados no vácuo não foram concordantes. Os cálculos de solvatação foram realizados em B3LYP/cc-PVDZ, obtendo-se resultados coerentes com os dados experimentais como já citado (item 2.3).

Para a compreensão de quais eram as interações que explicam as preferências conformacionais, foram realizados cálculos de NBO, para determinação das interações hiperconjugativas foi utilizado o pacote NBO 3.0⁴⁶ e para a determinação das interações estéricas foi utilizado o pacote NBO 5.0.⁴⁷

Capítulo 4

Conclusões

No presente trabalho procedeu-se a análise conformacional dos isômeros *cis* e *trans* dos compostos: N,N - dimetilcarbamato de 2 - metoxicicloexila **(1)**, N,N - dimetilcarbamato de 2 - metiltiocicloexila **(2)**, e N,N - dimetilcarbamato de 2 - metilselenocicloexila **(3)**, sendo todos eles inéditos na literatura. As metodologias utilizadas foram: a Ressonância Magnética Nuclear Dinâmica (RMND) e cálculos teóricos, sendo que ambas apresentaram resultados concordantes. Concluiu-se que para o isômero *cis*, os três compostos têm preferência pelo confômero que apresenta o substituinte carbamato orientado na posição axial e o substituinte XCH₃ (no qual X = O, S e Se) orientados na posição equatorial. Para os compostos **(1)** e **(2)**, as preferências podem ser explicadas pelas interações hiperconjugativas. No caso do composto **(3)**, são as interações estéricas que possuem papel fundamental no entendimento da preferência conformacional.

Com relação ao isômero *trans*, os três compostos têm preferência pelo confômero em que ambos substituintes estão orientados na posição equatorial. Para os compostos **(2)** e **(3)**, a preferência conformacional é ditada pelo somatório do efeito estérico com do efeito hiperconjugativo. Já para o composto **(1)**, são as interações estéricas que ditam a preferência conformacional.

Referências Bibliográficas

- (1) Christie, G. H.; Kenner, J.; *J. Chem. Soc.*, **1922**, 121, 614.
- (2) Hassel, O.; Ottar, B.; *Acta Chem. Scand.*, **1947**, 1, 929.
- (3) Hassel, O.; Viervoll, H.; *Acta Chem. Scand.*, **1947**, 1, 149.
- (4) Barton, D. H. R.; *Experientia*, **1950**, 6.
- (5) Barton, D. H. R.; The principles of conformational analysis, Nobel Lecture 1969, http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1969/barton-lecture.pdf.
- (6) Freitas, M. P.; Tormena, C. F.; Rittner, R.; Abraham, R. J.; *J. Phys. Org. Chem.*, **2001**, 14, 317.
- (7) Abraham, R. J.; Rosset, Z. L.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2*, **1973**, 2, 582.
- (8) Zefirov, S.; V.V. Samoshin; Subbotin, O. A.; Baranenkov, L. V.; Wolfe, S.; *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 34, 2953.
- (9) Freitas, M. P.; Tormena, C. F.; Rittner, R.; Abraham, R. J.; *J. Phys. Org. Chem.*, **2001**, 14.
- (10) Basso, E. A.; Sarragioto, M. H.; Bocca, C. C.; Dusman, L. T.; *J. Mol. Struct.*, **2006**, 754, 45.
- (11) Tormena, C. F.; Basso, E. A.; Rittner, R.; Abraham, R. J.; Fiorin, B. C.; *J. Phys. Org. Chem.*, **2004**, 17, 1.
- (12) Tormena, C. F.; Basso, E. A.; Rittner, R.; Fiorin, B. C.; *Can. J. Chem.*, **2004**, 84, 3.
- (13) Basso, E. A.; Pontes, R. M.; Fiorin, B. C.; *Chem. Phys. Lett.*, **2004**, 395, 205.
- (14) Freitas, M. P.; Tormena, C. F.; Luýzar, C.; Ferreira, M. M. C.; Rittner, R. J. *Mol. Struct.*, **2002**, 618, 219.
- (15) Basso, E. A.; Tormena, C. F.; Santos, F. P.; Rittner, R.; Abraham, R. J.; Cedran, J. C.; Garcia, J. C.; Freitas, M. P.; *J. Phys. Org. Chem.*, **2003**, 16, 11.
- (16) Basso, E. A.; Oliveira, P. R.; Caetano, J.; Schuquel, I. T.; *J. Braz. Chem. Soc.*, **2001**, 12, 2.
- (17) Freitas, M. P.; Tormena, C. F.; Rittner, R.; *J. Mol. Struct.*, **2005**, 734, 211.
- (18) Basso, E. A.; Rittner, R.; Kaiser, C.; Lambert, J. B.; *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 7865.
- (19) Rittner, R.; Ribeiro, D. S.; *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 6780.

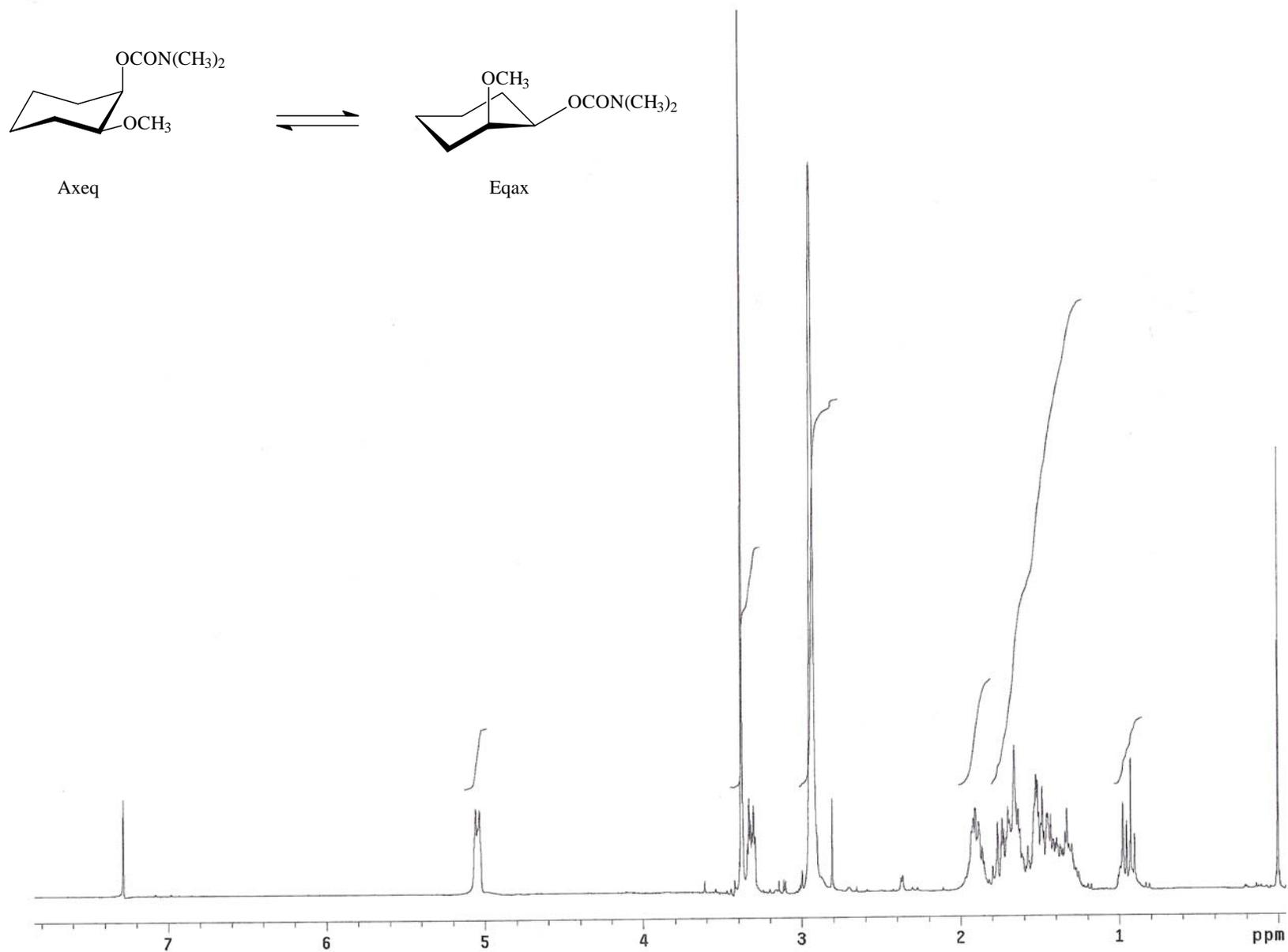
- (20) Wieczykoski, F.; Basso, E. A.; Pontes, R. M.; Gonçalves, R. A. C.; Oliveira, P. R.; *J. Mol. Struct.*, **2003**, 657, 191.
- (21) Wiberg, K. B.; Hinz, W.; Marret, R. M.; Aubrecht, K. B.; *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 21.
- (22) Freitas, M. P.; Tormena, C. F.; Oliveira, P. R.; Rittner, R.; *J. Mol. Struct.*, **2002**, 589, 147.
- (23) Garbisch, W.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 1780.
- (24) Eliel, E. L.; *Chem. Ind.*, **1964**, London, 568.
- (25) Eliel, E. L.; Allinger, N. L.; Angyal, S. J.; Morrison, G. A. *Conformational Analysis*; Interscience, Ed. London, 1965.
- (26) Allinger, N. L.; Allinger, J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, 80, 5476.
- (27) Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley Interscience: New York, 1994.
- (28) Alkorta, I.; Elguero, J.; *Int. J. Mol. Sci.*, **2003**, 4, 64.
- (29) Hore, P. J.; *Nuclear Magnetic Resonance*; Oxford Science Publication: New York, 1995.
- (30) Minch, M. J.; *Concept Magnetic Res.*, **1994**, 6, 41.
- (31) Foreman, J. B.; *Frish Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*; Gaussian, Inc: New York, 1993; Vol. Second.
- (32) <http://www.ccl.net/cca/documents/basis-sets/basis.html>.
- (33) Young, D.; *Computational Chemistry: A practical Guide for Applying Techniques to Real World Problems*; John-Wiley et Sons: New York, 2001.
- (34) Weinhold, F.; Landis, C. R.; *Chemistry Education: Research and Practice in Europe*, 2001.
- (35) Bocca, C. C.; Gauze, G. F.; Basso, E. A.; *Chem. Phys. Lett.*, **2005**, 413, 434.
- (36) Freitas, M. P.; Abraham, R. J.; Rittner, R.; Tormena, C. F.; *Spectrochim. Acta A*, **2005**, 61, 1771.
- (37) Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R.; *Purification of Laboratory Chemicals*; Pergamon Press: Camberra, 1980.
- (38) Scholz, D.; *Synthesis*, **1983**, 944.
- (39) Schneider, H. J.; Hoppen, V.; *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 7, 579.

- (40) Liotta, D.; Zima, G.; Barnum, C.; Saindane, M.; *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 3643.
- (41) Bernard, C.; Maurette, M. T.; A., L.; *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1976**, 145.
- (42) Allinger, N. L.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 3443.
- (43) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, J. A., Jr.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A.; Gaussian 03; revision B. 04 ed.; Gaussian, Inc., 2003.
- (44) Woon, D. E.; Dunning, T. H. J.; *J. Chem. Phys.*, **1993**, *98*, 1358.
- (45) Alabugin, I. V.; Zeidan, T. A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 12.
- (46) Glendening, E. D.; Reed, A. E.; Carpenter, J. E.; Weinhold, F.; NBO 3.0; Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin.
- (47) Glendening, E. D.; Badenhoop, J. K.; Reed, A. E.; Carpenter, J. E.; Bohmann, J. A.; Morales, C. M.; Weinhold, F.; NBO 5.0; Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin: Madison, **2001**.

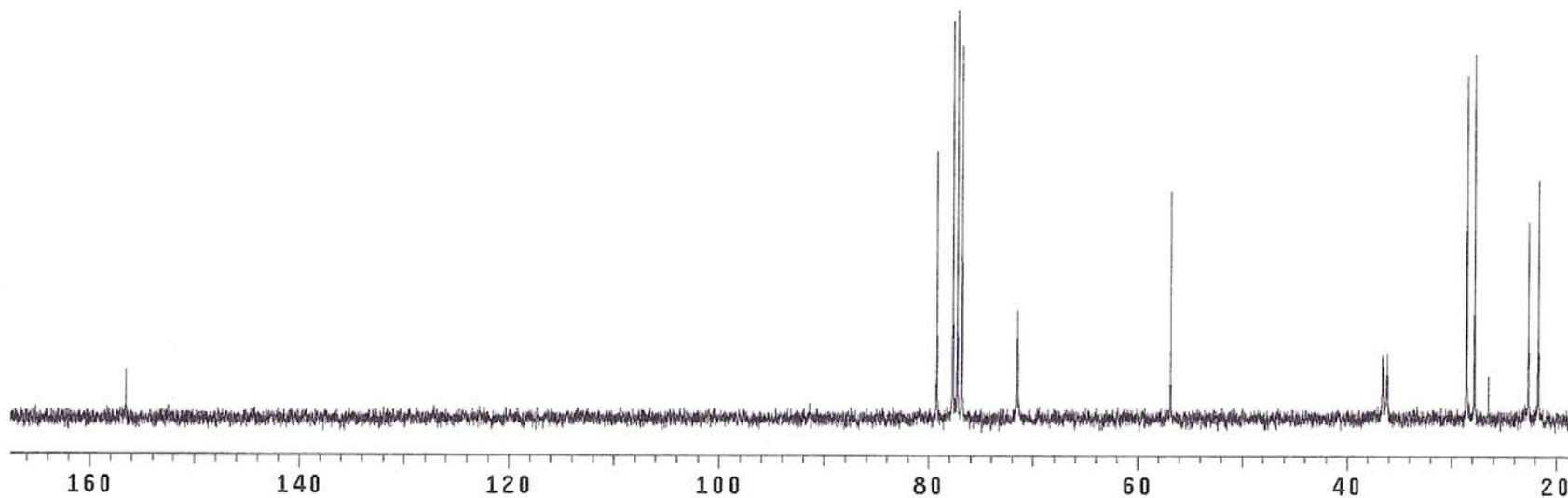
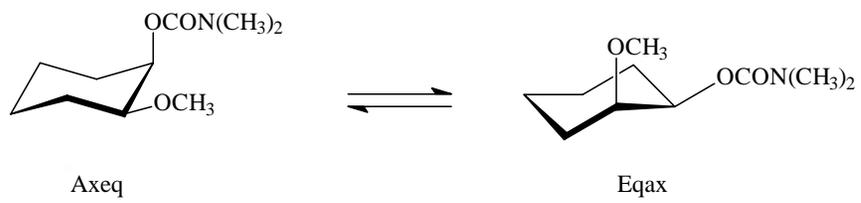
Anexos

Anexo A

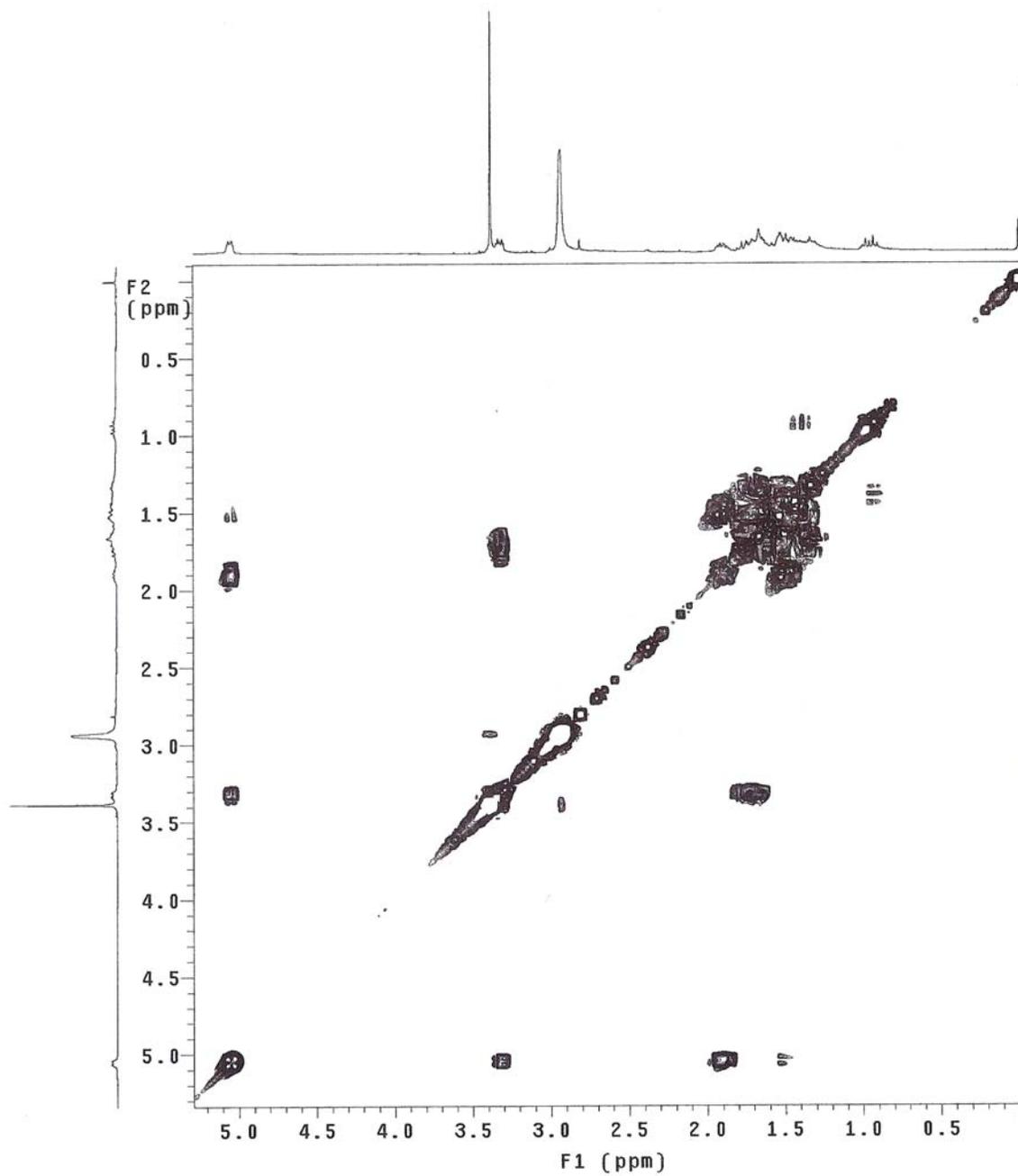
Espectros de RMN



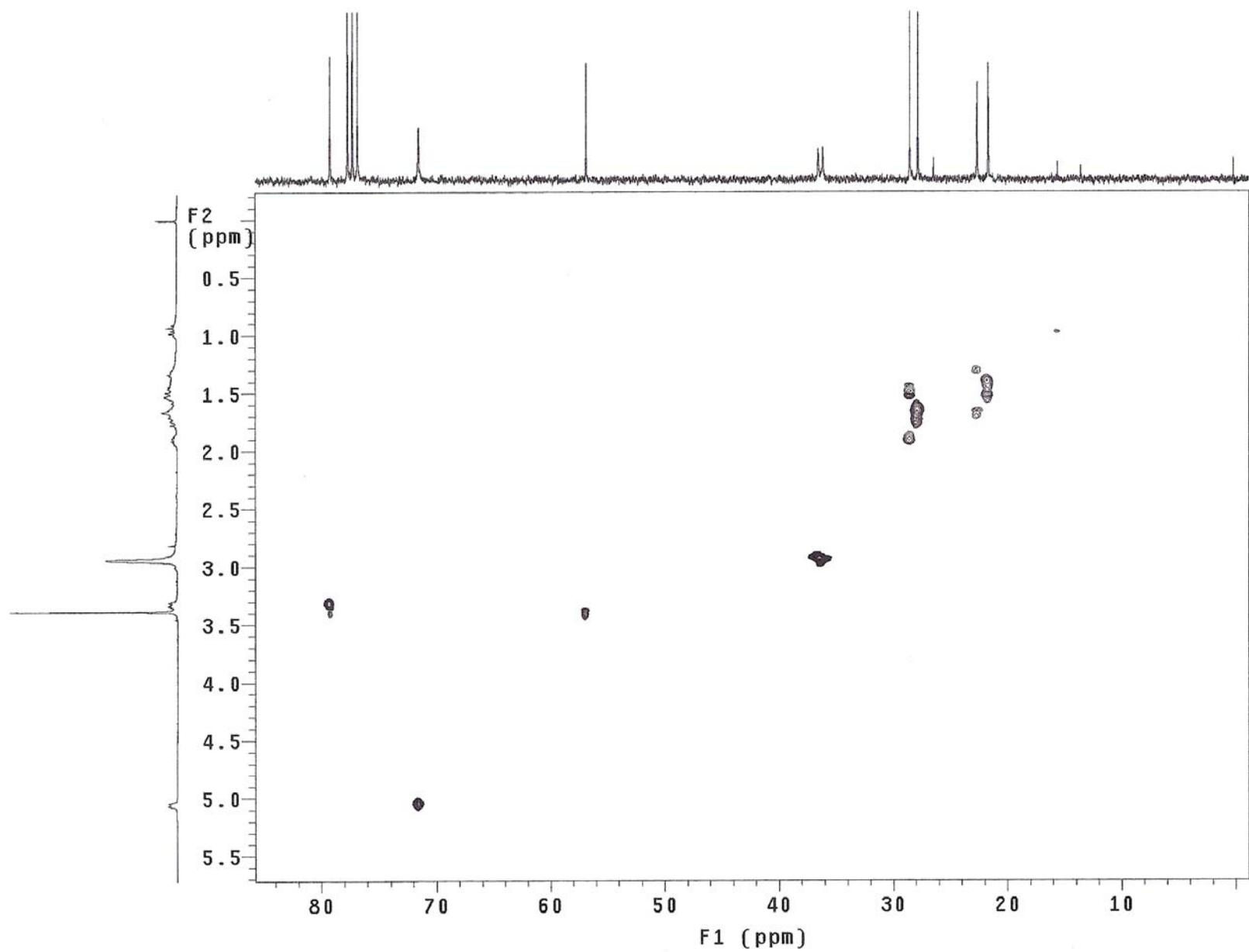
Anexo A1-1. Espectro de RMN de ¹H do isômero *cis* do N, N – dimetilcarbamato de 2 – metoxicicloexila em CDCl₃ à 300 MHz.



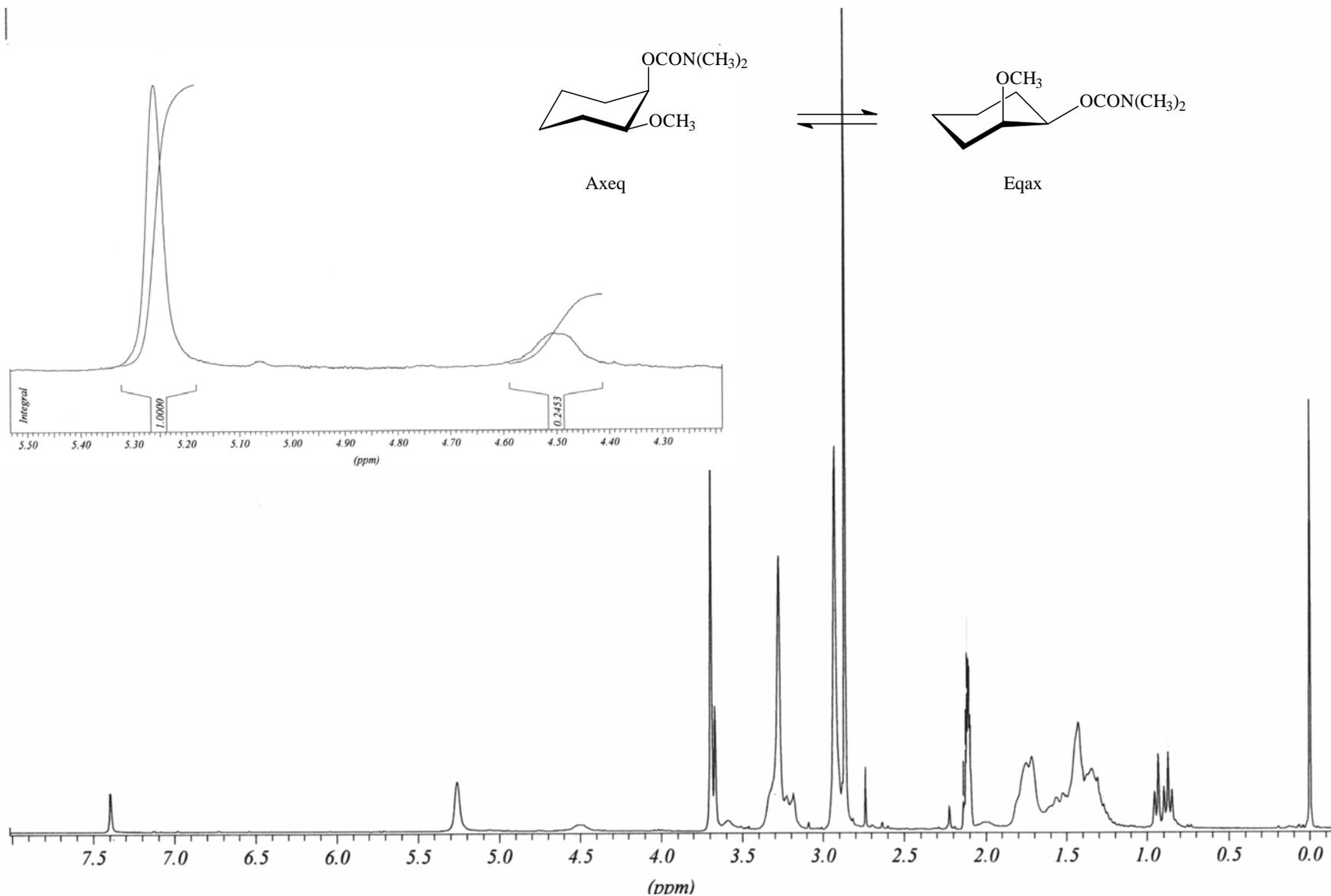
Anexo A1- 2. Espectro de RMN de ^{13}C do isômero *cis* do N, N – dimetilcarbamato de 2 – metoxicicloexila em CDCl_3 à 300 MHz.



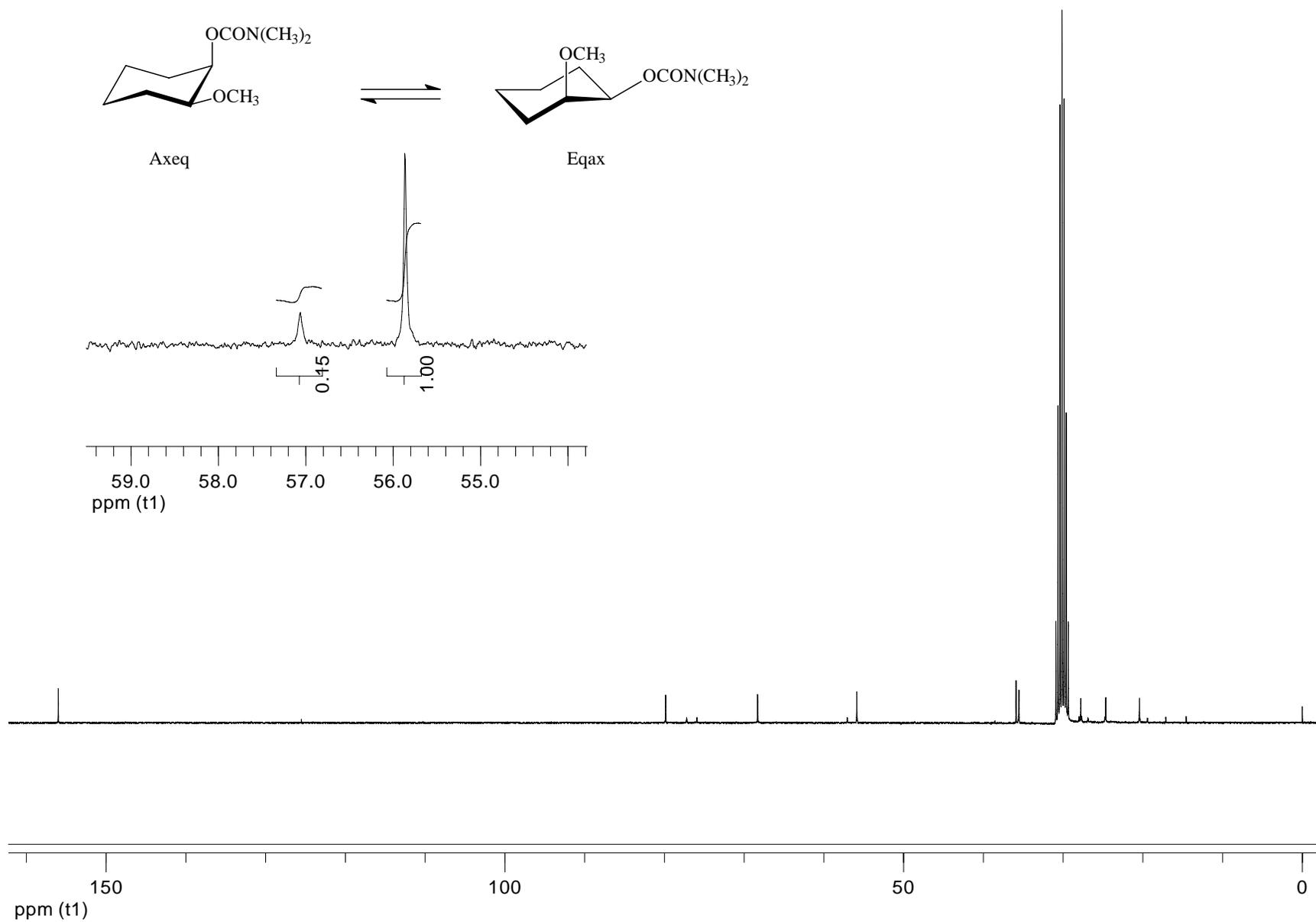
Anexo A1-3. Espectro de RMN $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ COSY do isômero *cis* do N, N – dimetilcarbamato de 2 – metoxicicloexila em CDCl_3 à 300 MHz.



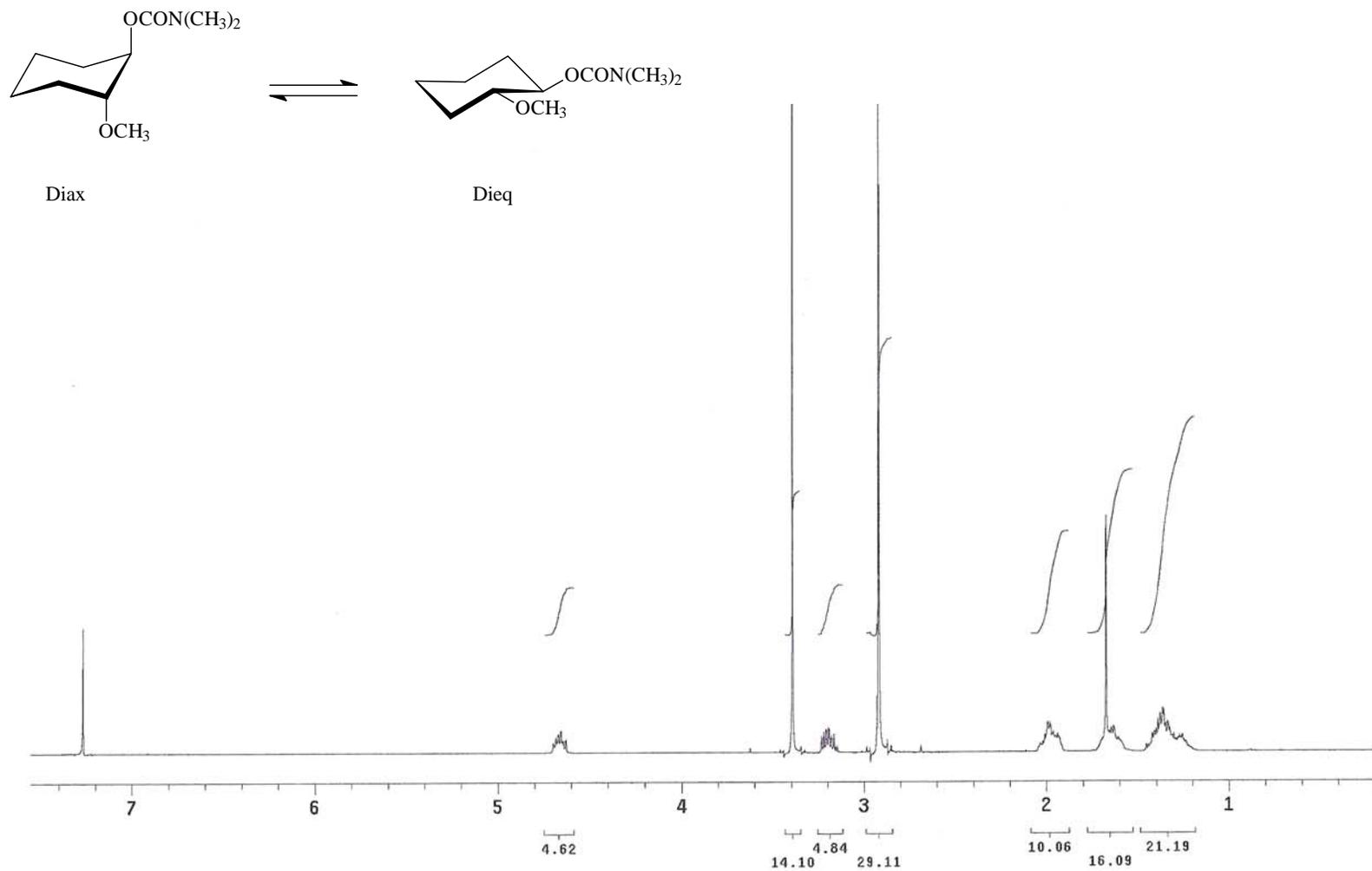
Anexo A1-4. Espectro de RMN ^1H x ^{13}C HMQC do isômero *cis* do N, N – dimetilcarbamato de 2 – metoxicicloexila em CDCl_3 à 300 MHz.



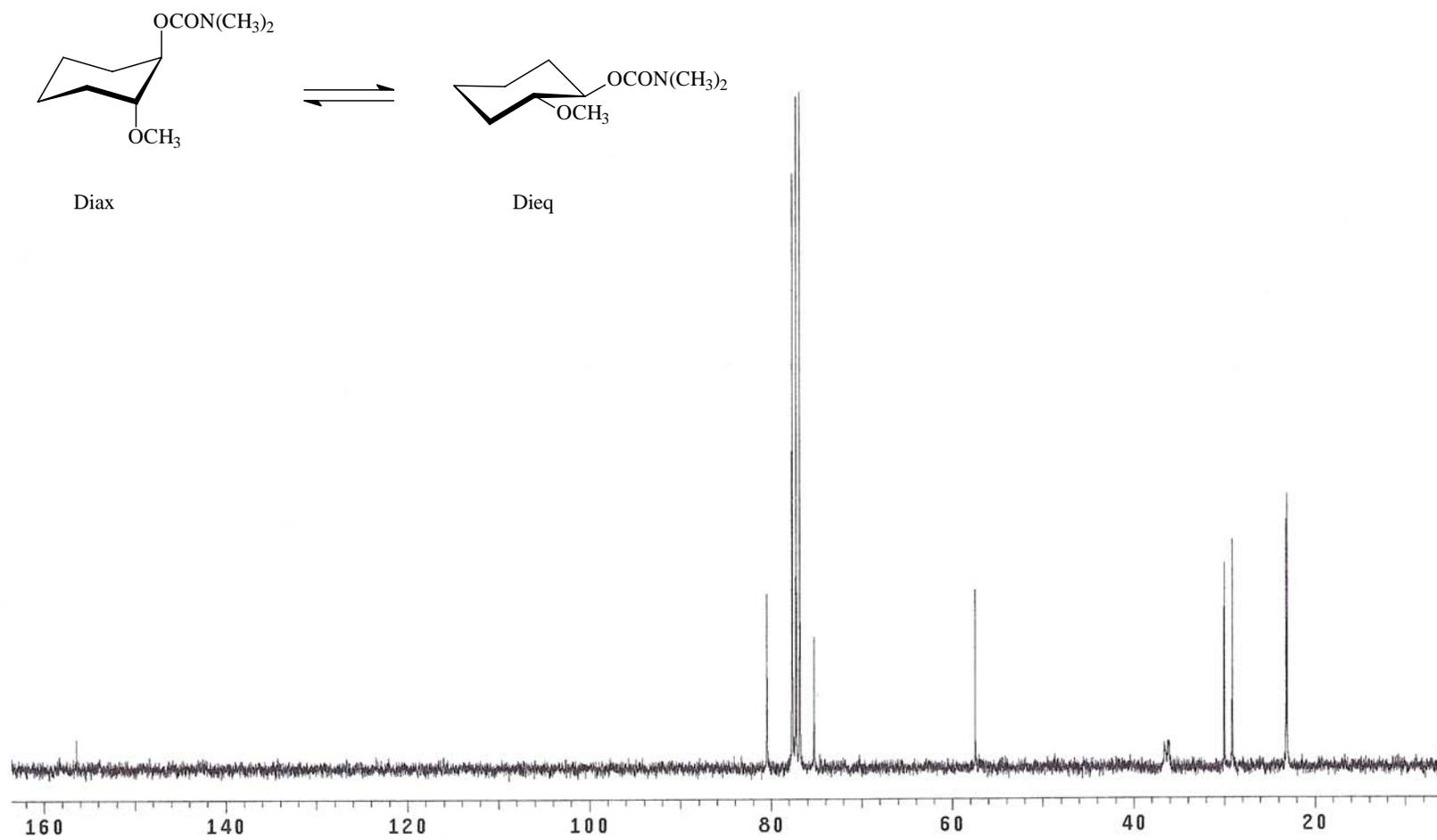
Anexo A1-5. Espectro de RMN de ^1H do isômero cis do N,N – dimetilcarbamato de 2-metoxicicloexila à 203 K em acetona- d_6 à 300MHz



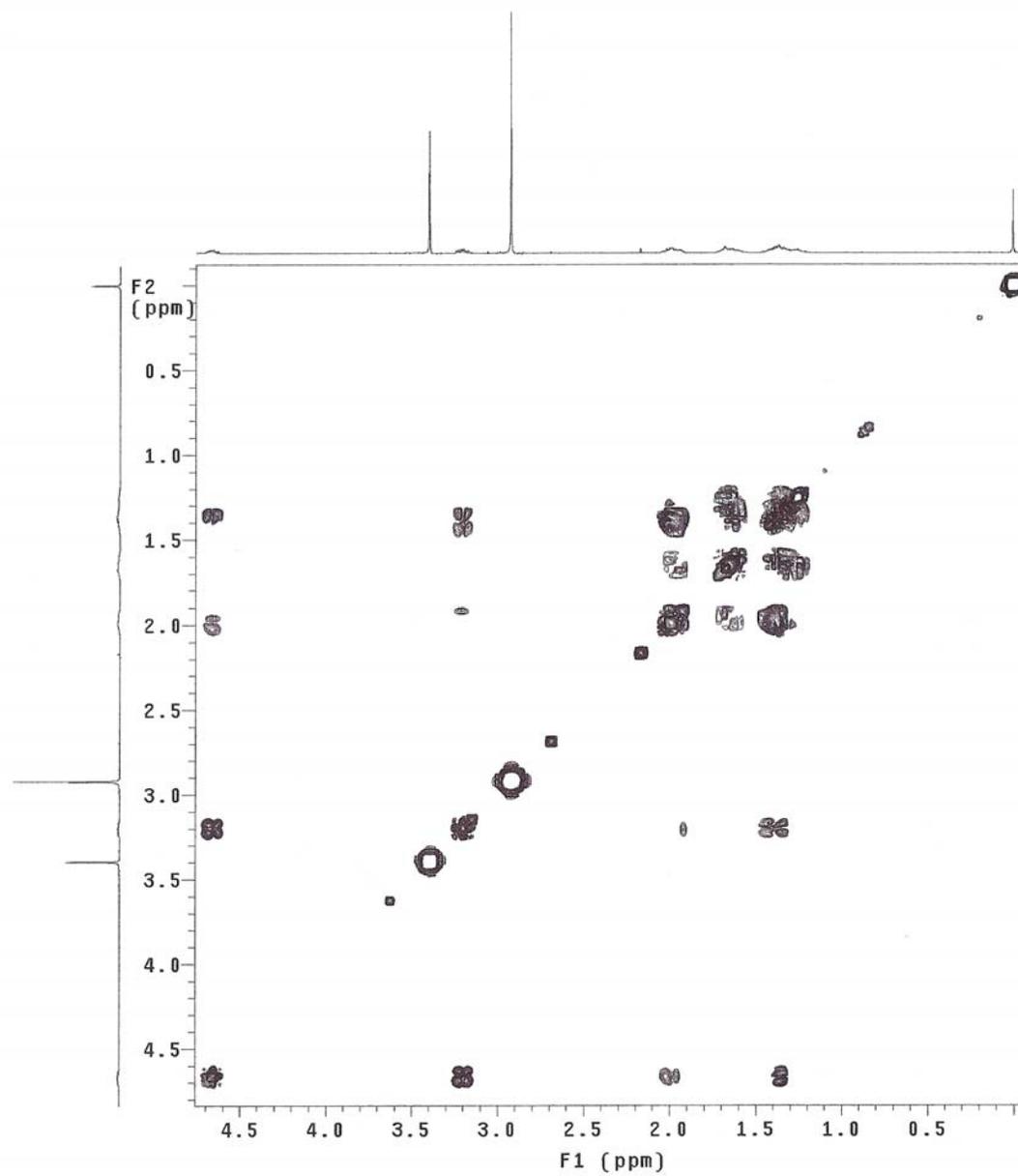
Anexo A1-6. Espectro de RMN de ^{13}C do isômero cis do N,N – dimetilcarbamato de 2-metoxicicloexila à 203 K em acetona- d_6 à 300MHz



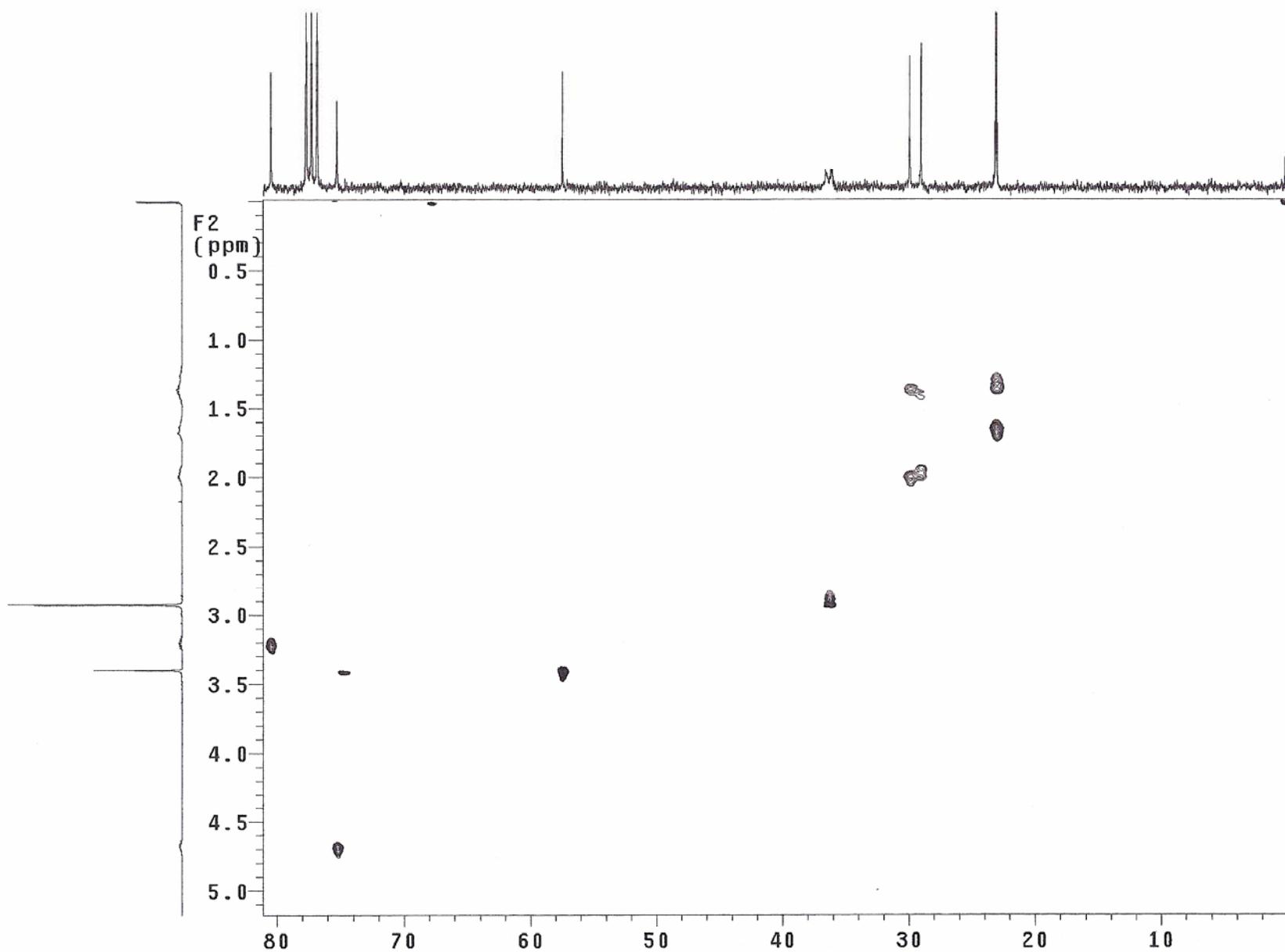
Anexo A2-1. Espectro de RMN de ¹H do isômero *trans* do N, N – dimetilcarbamato de 2 – metoxicicloexila em CDCl₃ à 300 MHz.



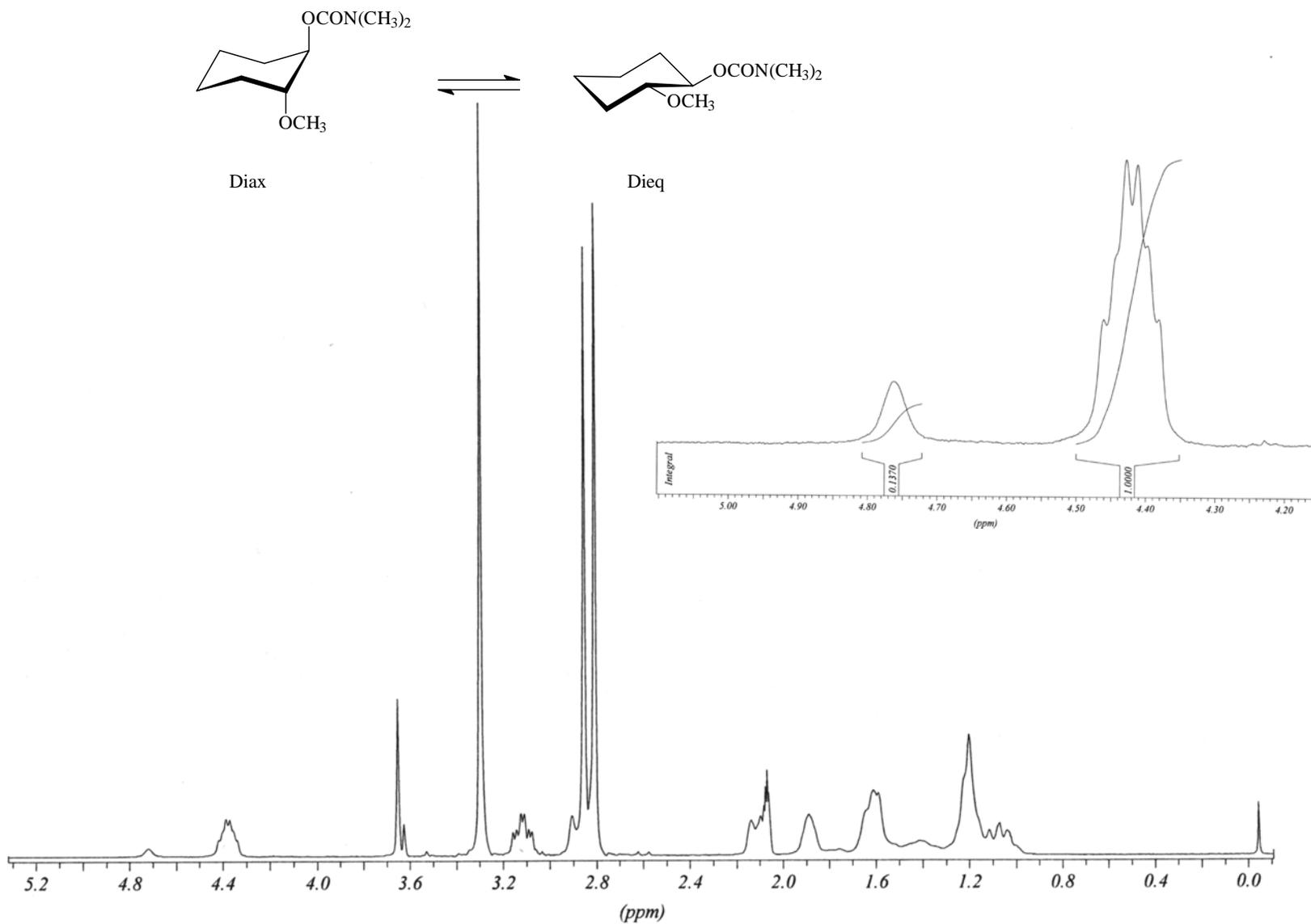
Anexo A2-2. Espectro de RMN de ¹³C do isômero *trans* do N, N – dimetilcarbamato de 2 – metoxicicloexila em CDCl₃ à 300 MHz.



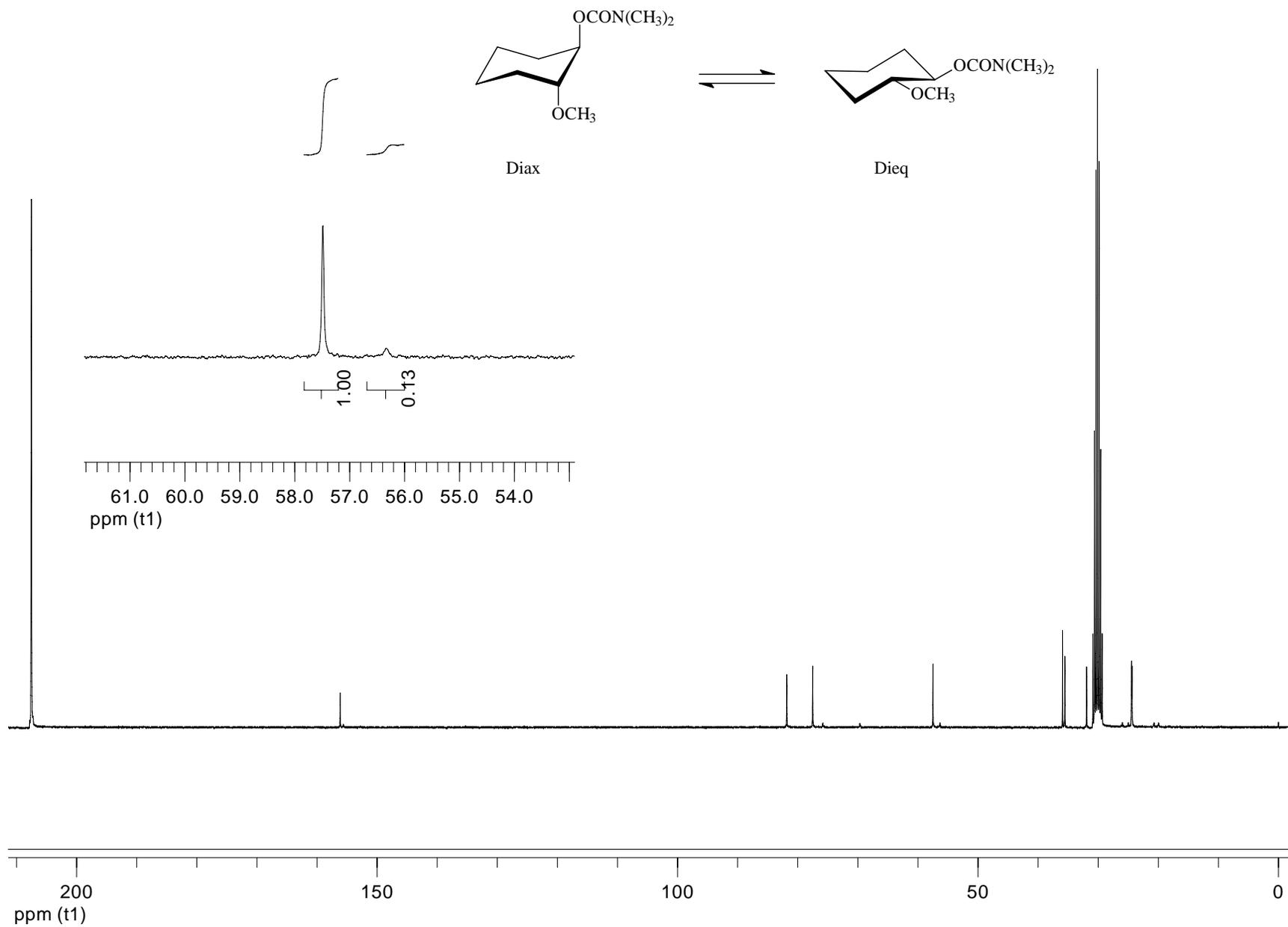
AnexoA2-3. Espectro de RMN $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ COSY do isômero *trans* do N, N – dimetilcarbamato de 2 – metoxicicloexila em CDCl_3 à 300 MHz.



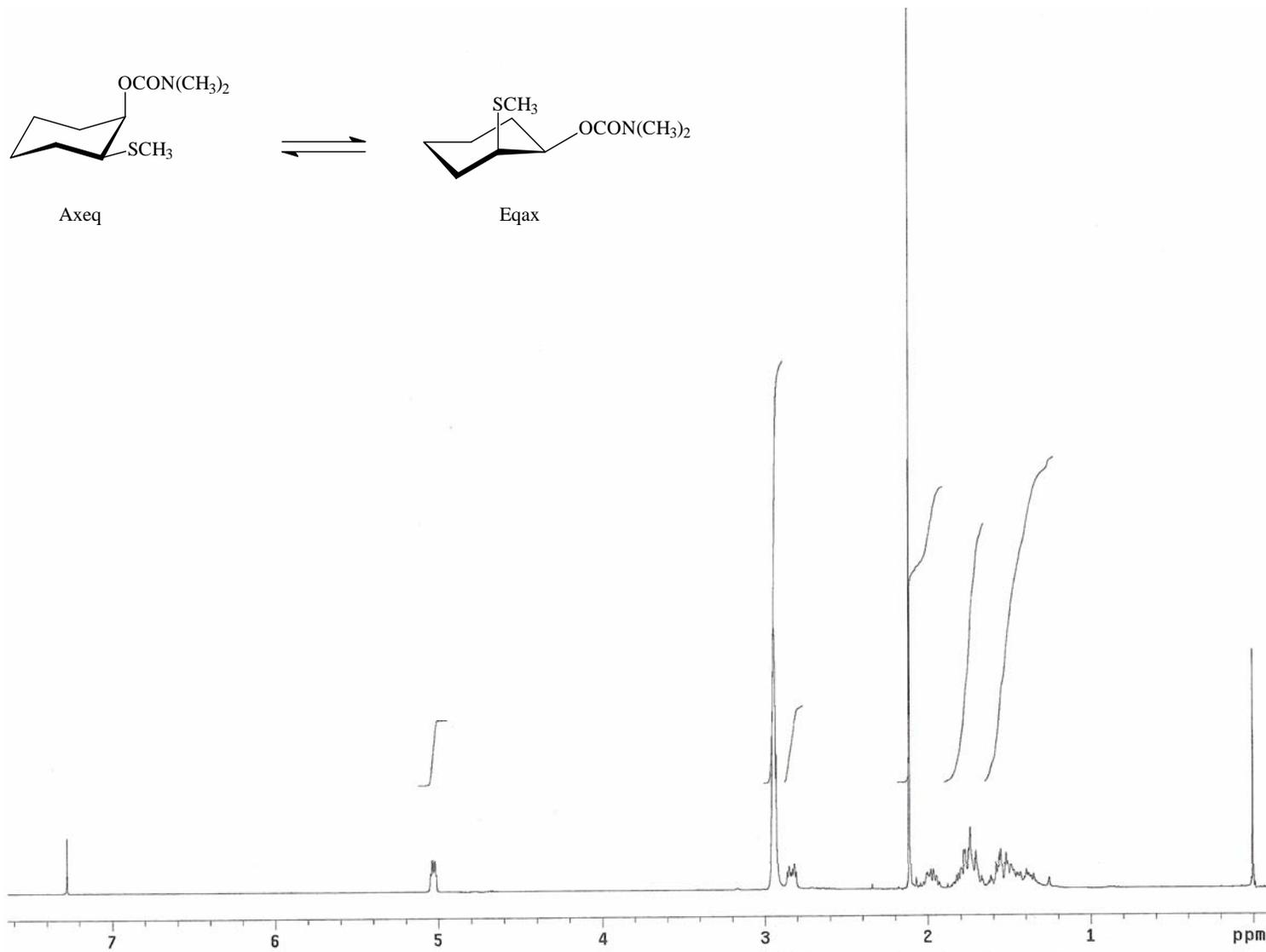
Anexo A2-4. Espectro de RMN $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HMQC do isômero *trans* do N, N – dimetilcarbamato de 2 – metoxicicloexila em CDCl_3 à 300 MHz.



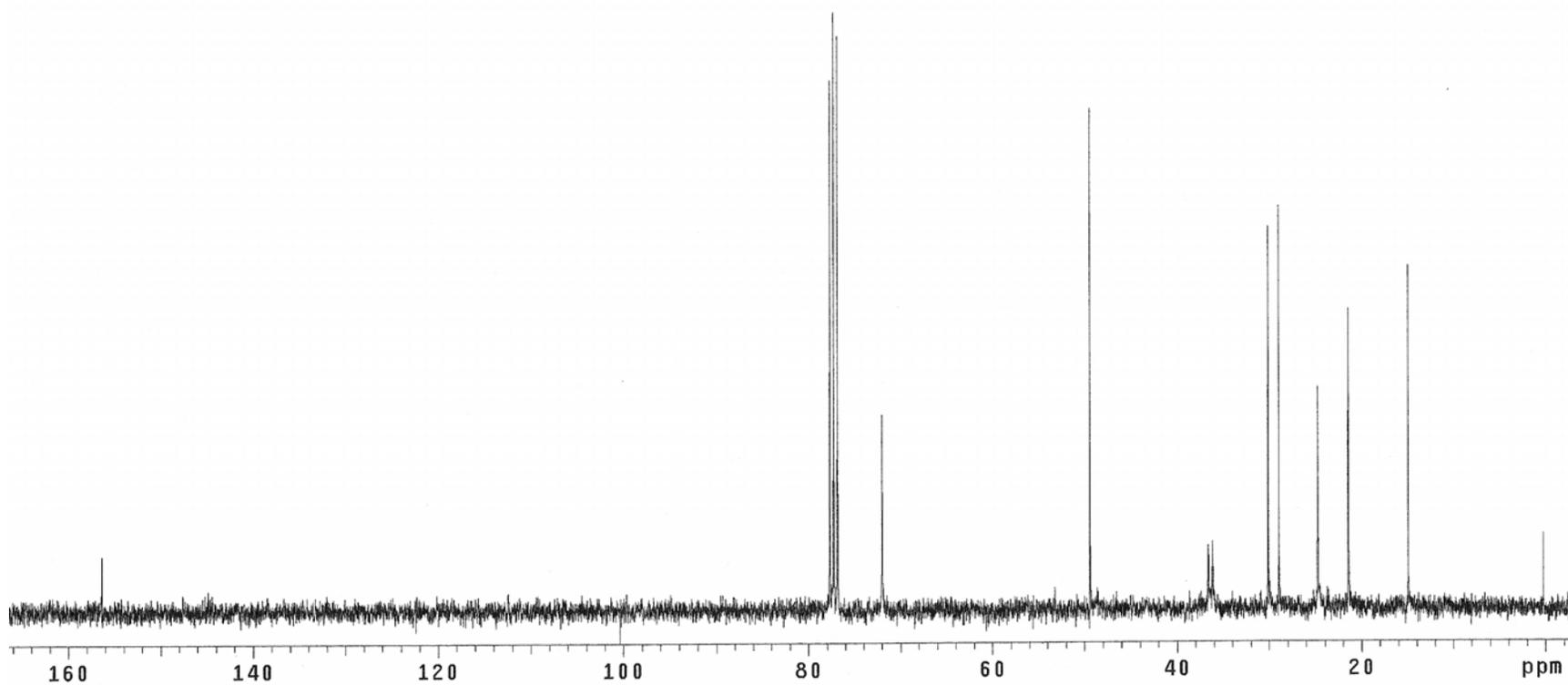
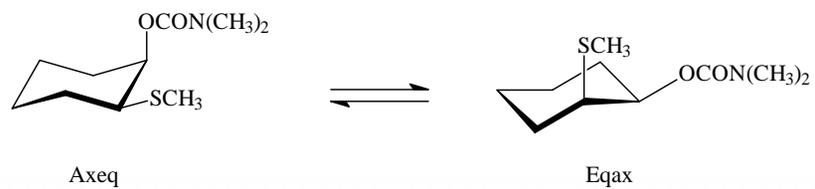
Anexo A2-5. Espectro de RMN de ¹H do isômero trans do N,N – dimetilcarbamato de 2-metoxicicloexila à 210 K em acetona-d₆ à 300 MHz



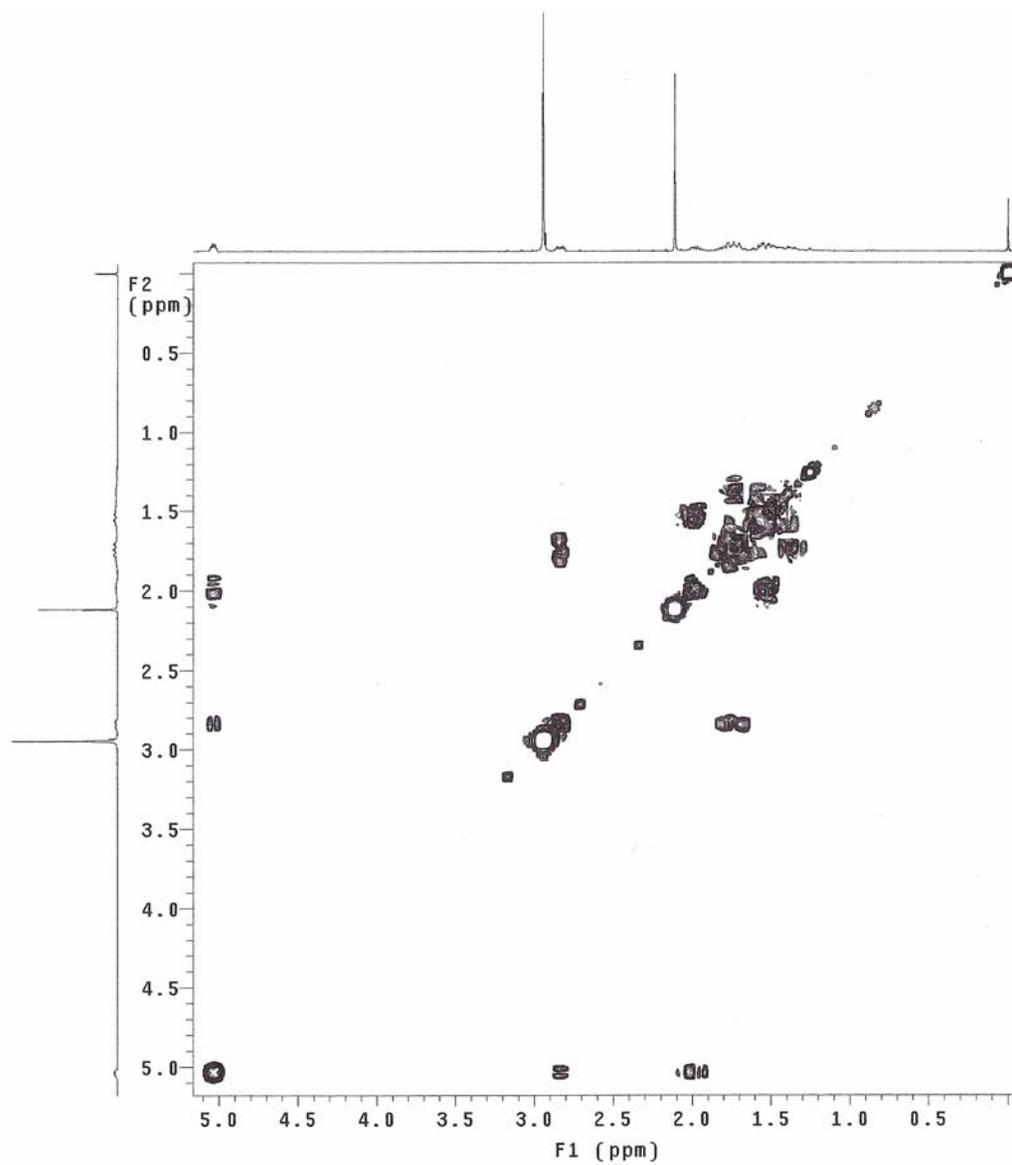
Anexo A2-6. Espectro de RMN de ^{13}C do isômero trans do N,N – dimetilcarbamato de 2-metoxicicloexila à 210 K em acetona- d_6 à 300 MHz



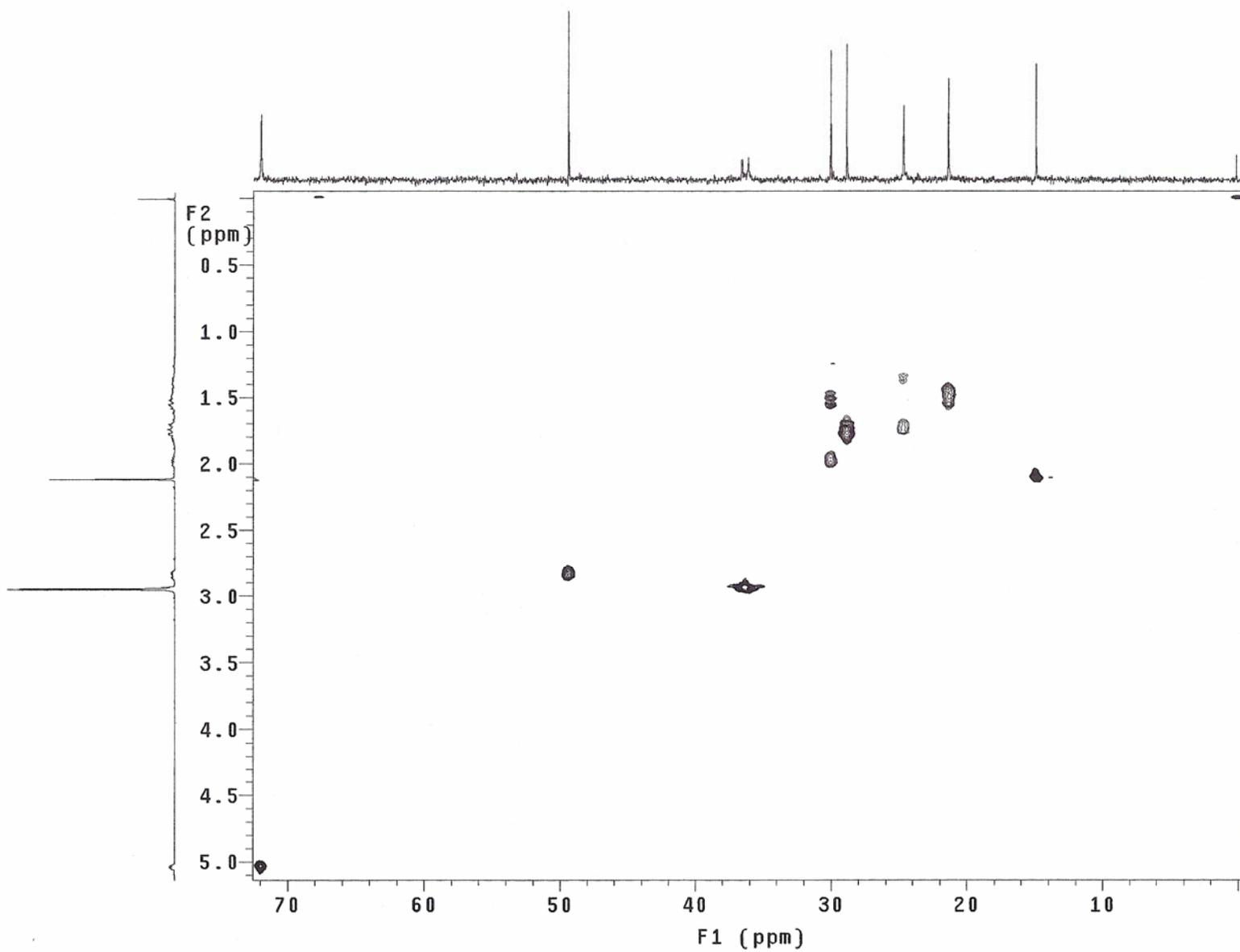
Anexo A3-1. Espectro de RMN de ¹H do isômero *cis* do N, N – dimetilcarbamato de 2 – metiltiocicloexila em CDCl₃ à 300 MHz.



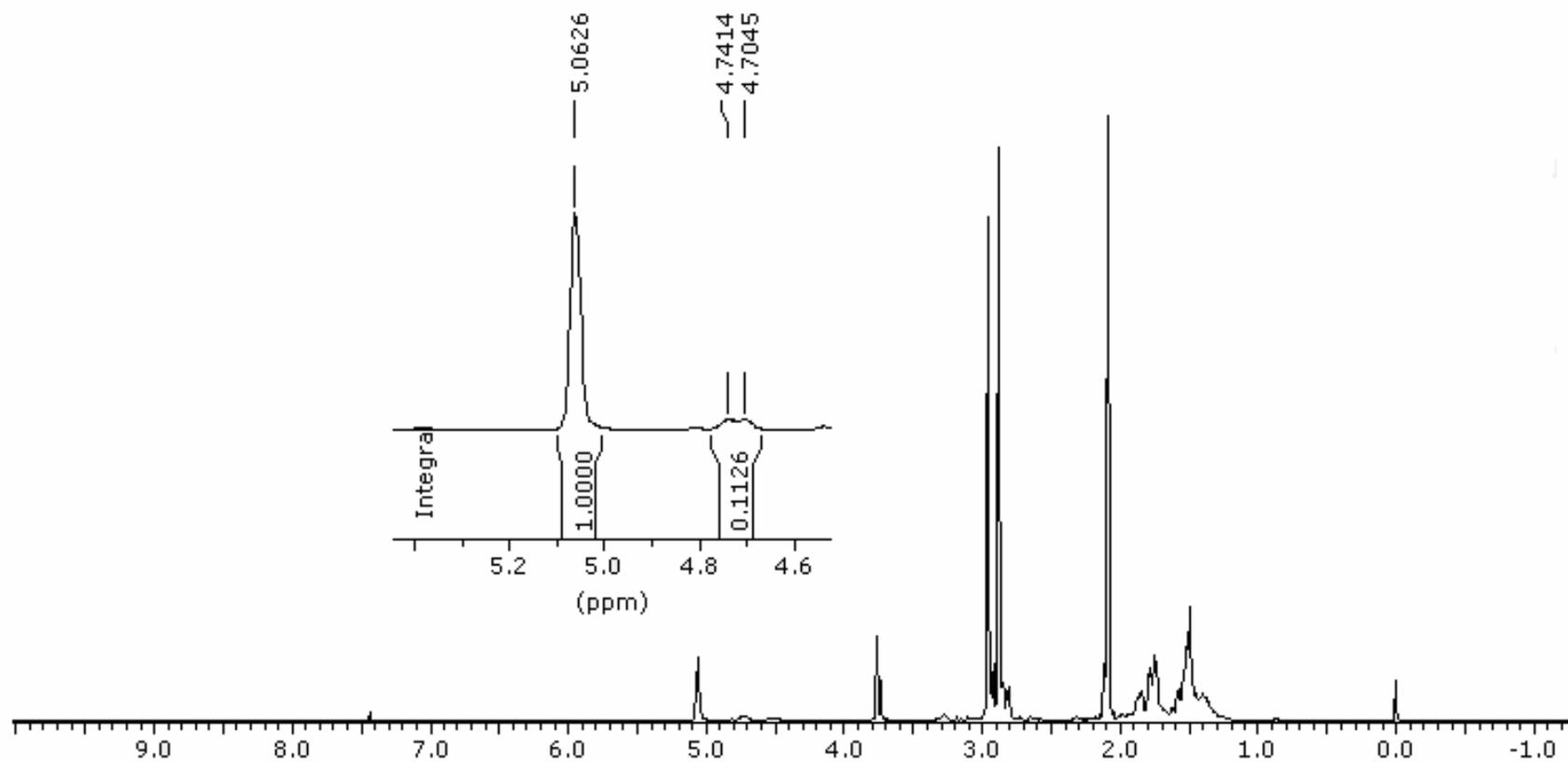
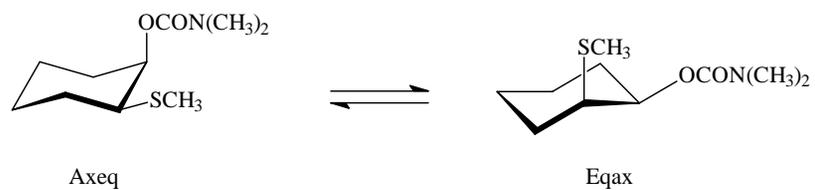
Anexo A3-2. Espectro de RMN de ^{13}C do isômero *cis* do N, N – dimetilcarbamato de 2 – metiltiocicloexila em CDCl_3 à 300 MHz.



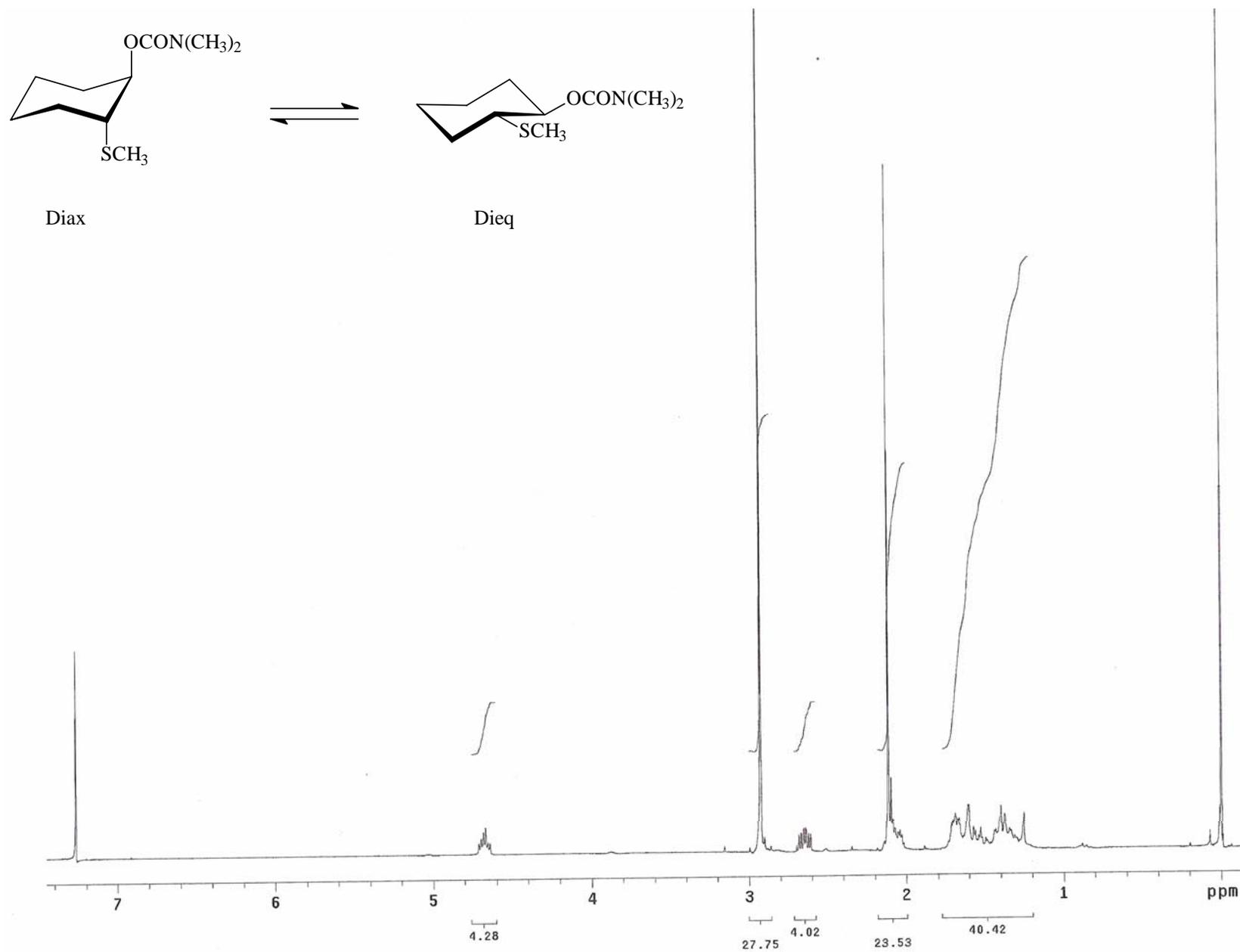
Anexo A3-3. Espectro de RMN ¹H x ¹H COSY do isômero *cis* do N, N – dimetilcarbamato de 2 – metilcicloexila em CDCl₃ à 300 MHz.



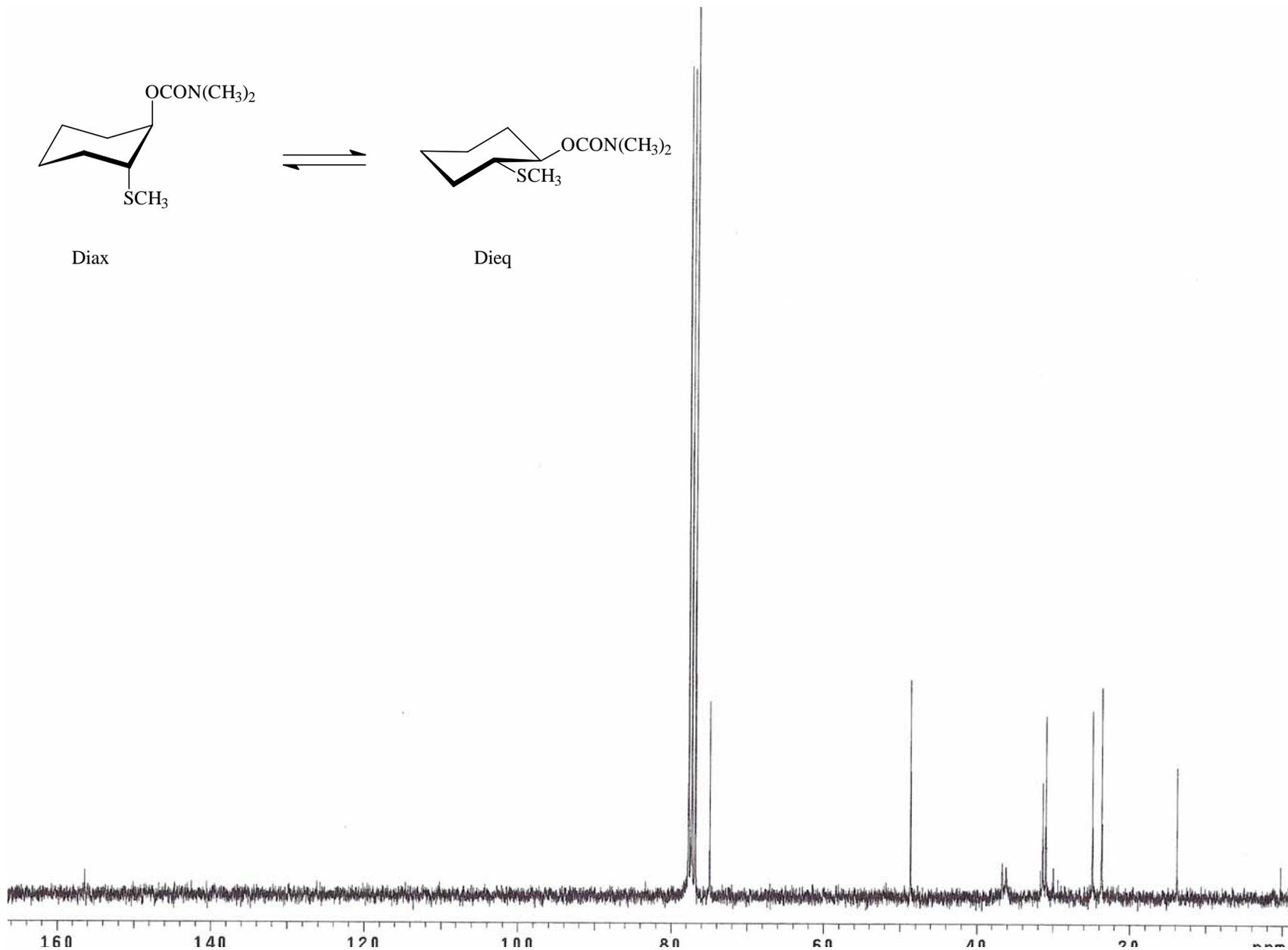
Anexo A3-4. Espectro de RMN $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HMQC do isômero *cis* do N, N – dimetilcarbamato de 2 – metiltiocicloexila em CDCl_3 à 300 MHz.



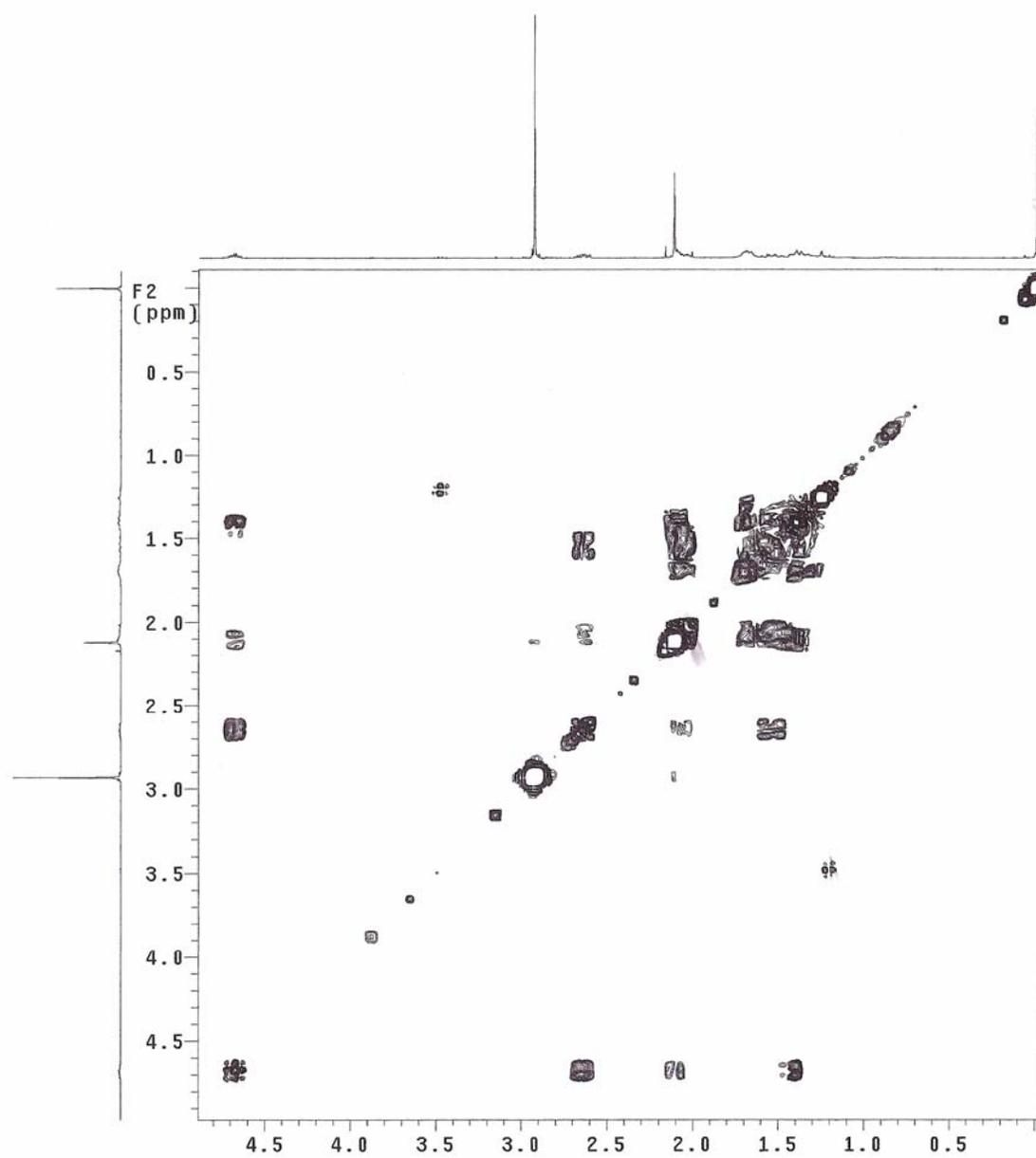
Anexo A3-5. Espectro de RMN de ^1H do isômero *cis* do N, N – dimetilcarbamato de 2 – metilcicloexila em $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$ à 300 MHz à 203 K



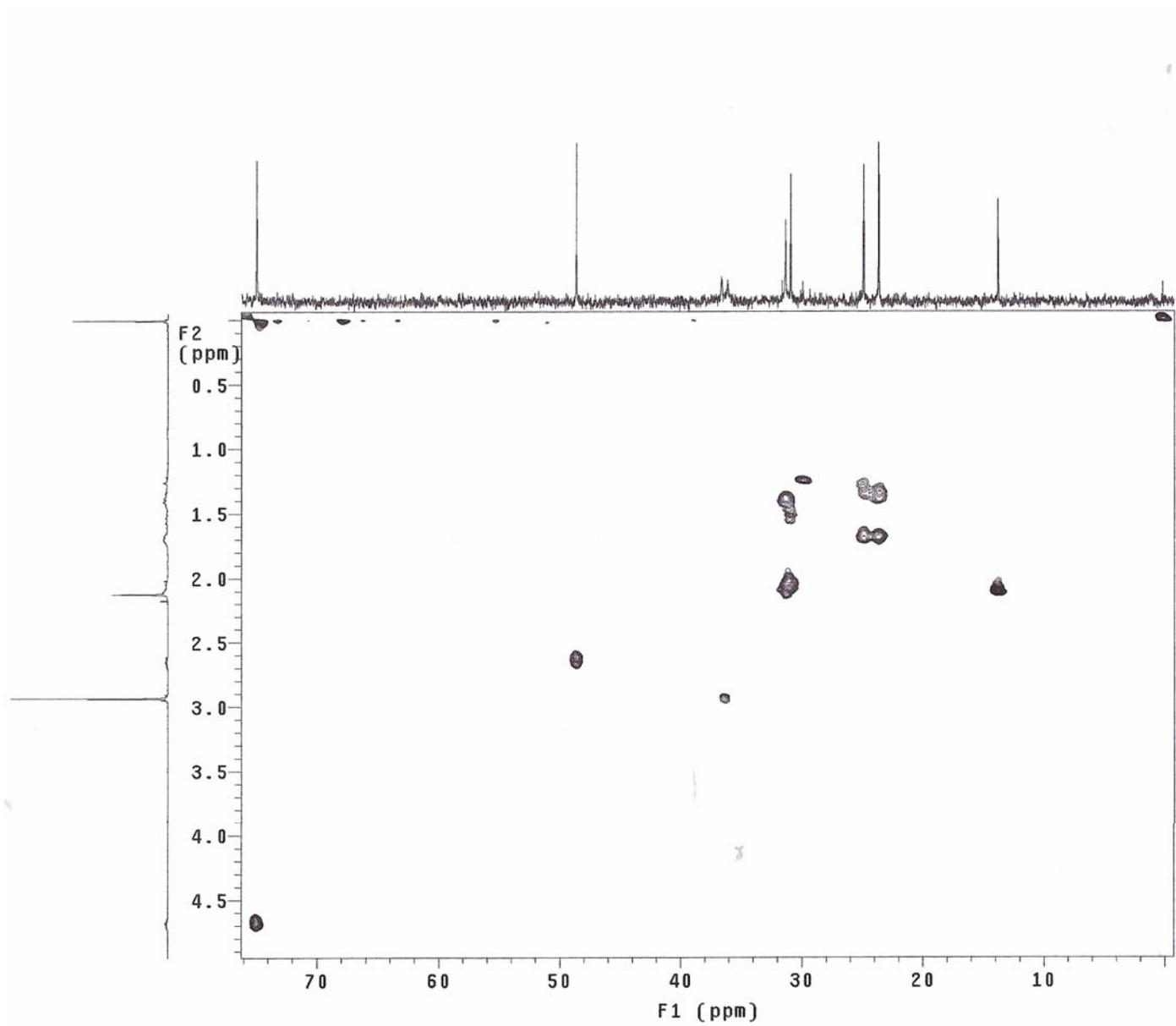
Anexo A4-1. Espectro de RMN de ^1H do isômero *trans* do *N,N* – dimetilcarbamato de 2 – metilcicloexila em CDCl_3 à 300 MHz.



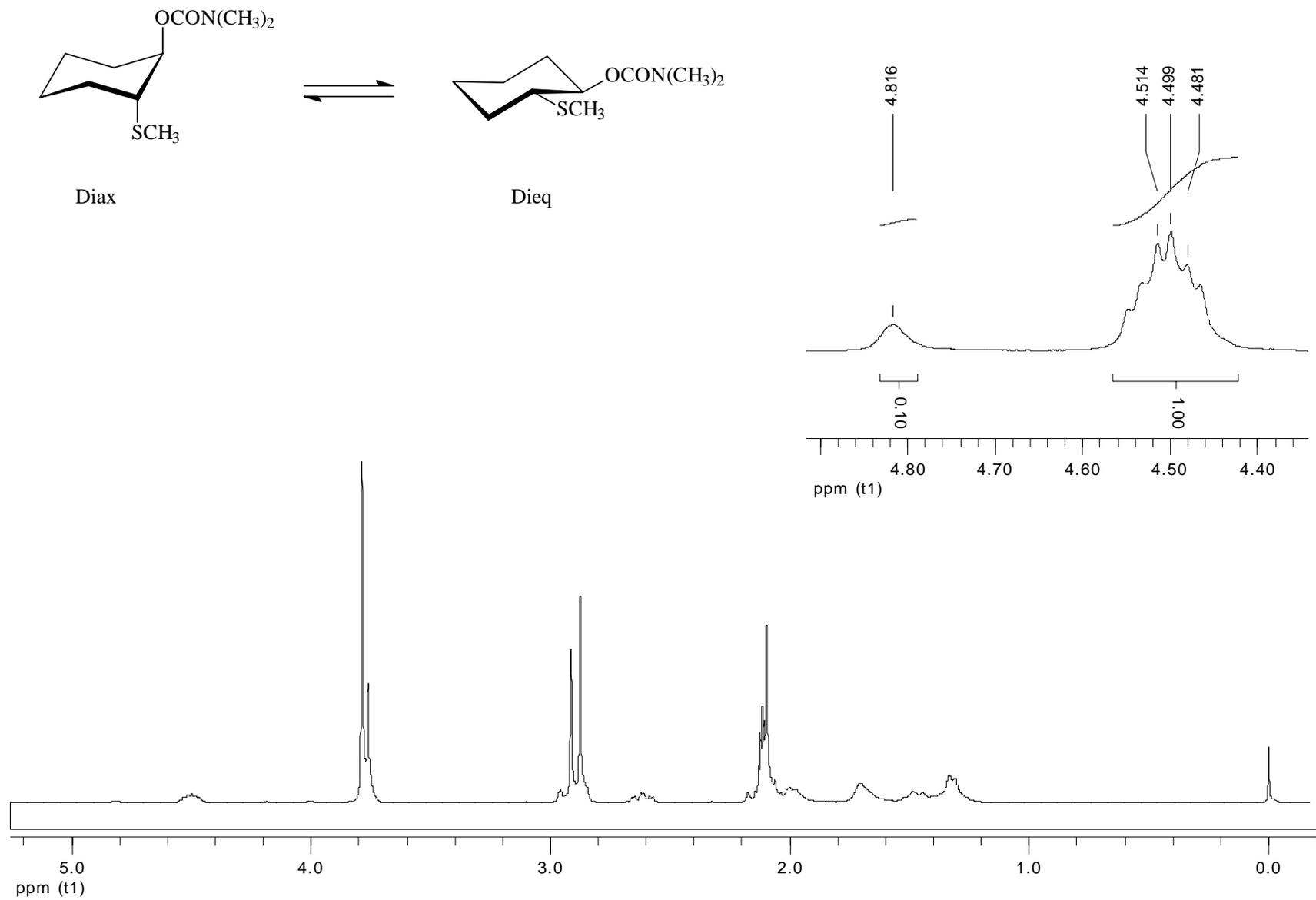
Anexo A4-2. Espectro de RMN de ¹³C do isômero *trans* do N, N – dimetilcarbamato de 2 – metilcicloexila em CDCl₃ à 300 MHz.



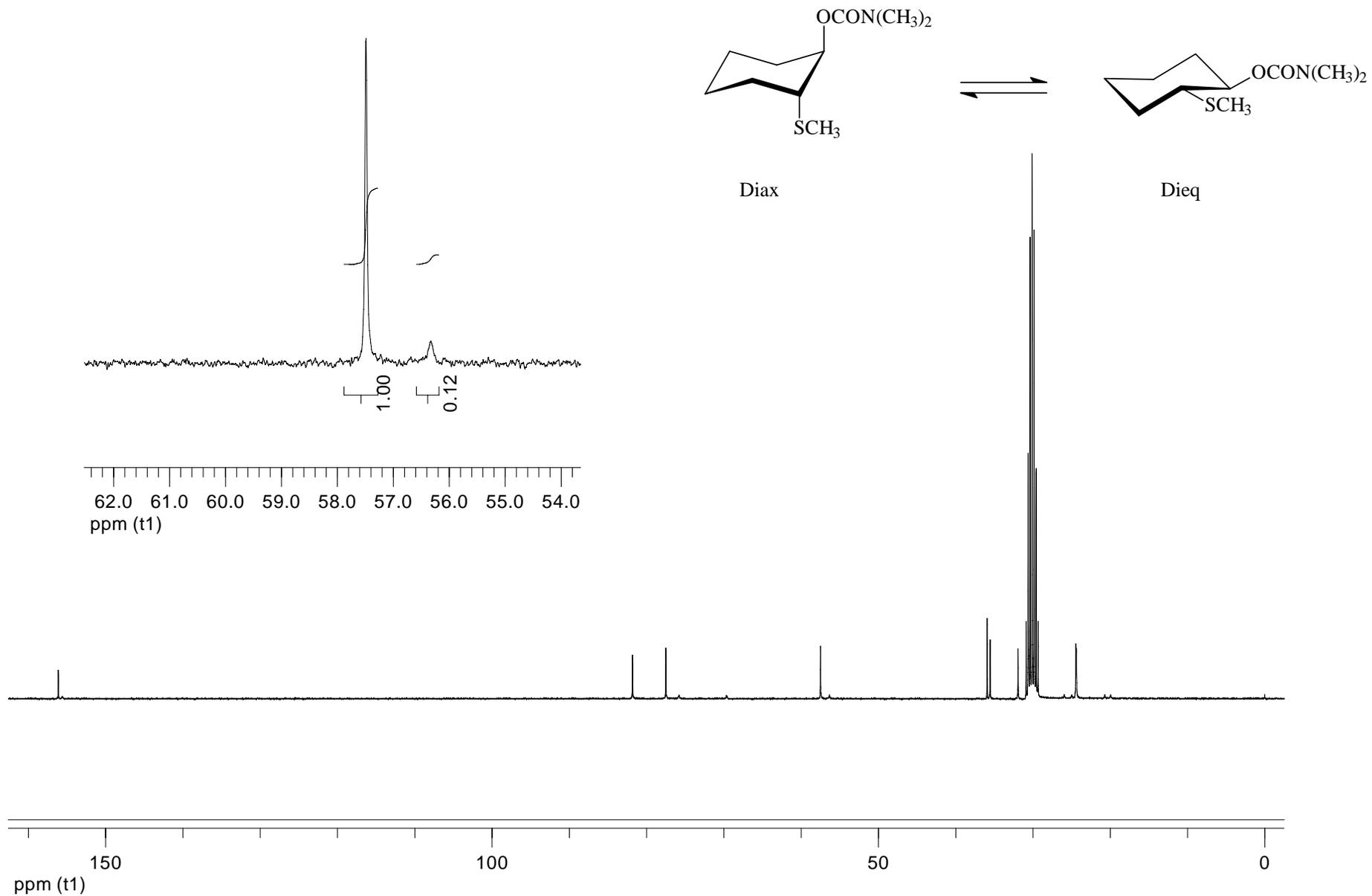
Anexo A4-3. Espectro de RMN $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ COSY do isômero *trans* do N, N – dimetilcarbamato de 2 – metilcicloexila em CDCl_3 à 300 MHz.



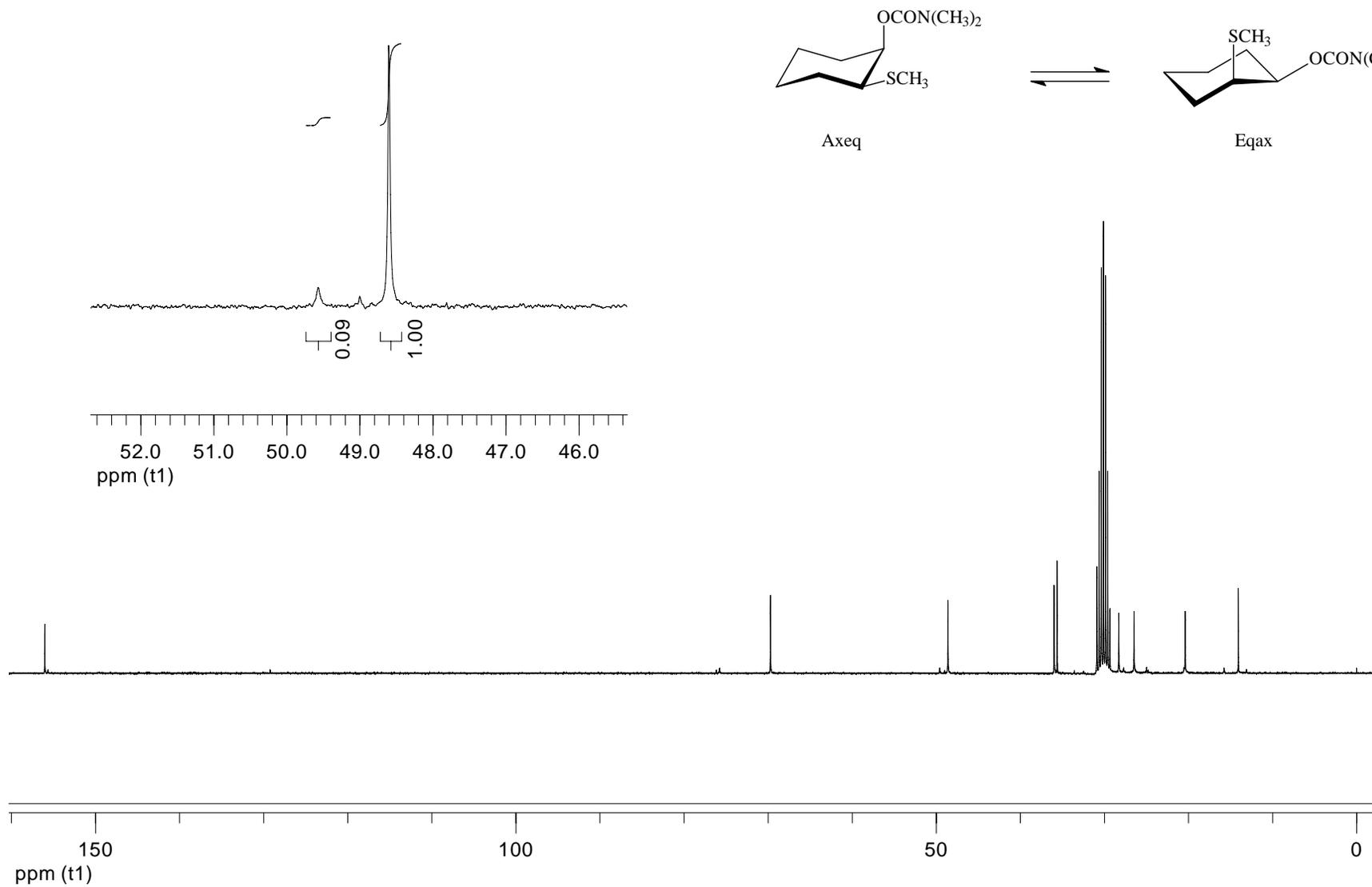
Anexo A4-4 Espectro de RMN $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HMQC do isômero *trans* do N, N – dimetilcarbamato de 2 – metilcicloexila em CDCl_3 à 300 MHz.



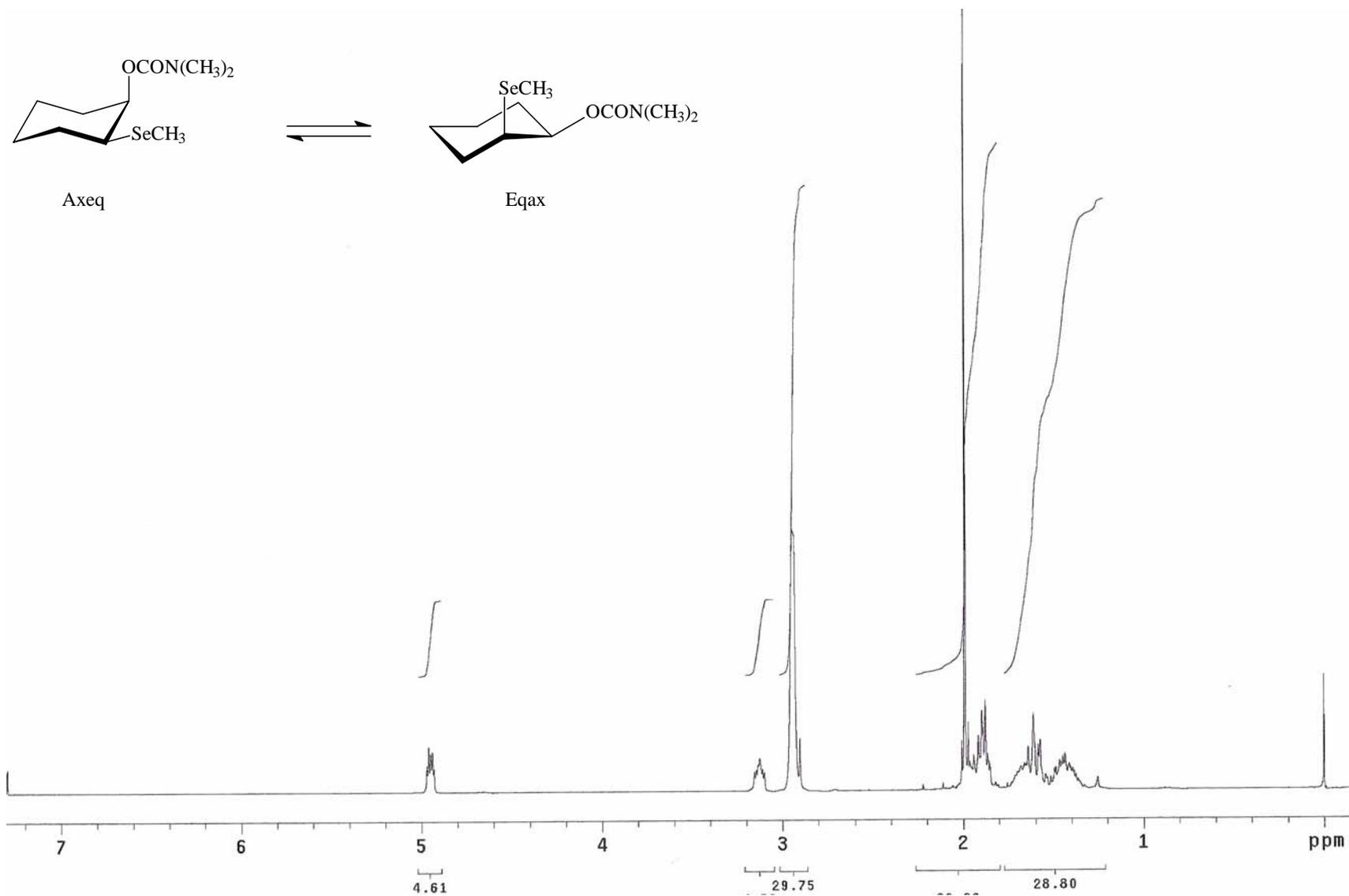
Anexo A4-5. Espectro de RMN de ¹H do isômero *trans* do N, N – dimetilcarbamato de 2 – metiltiocicloexila em C₃D₆O à 300 MHz à 203 K



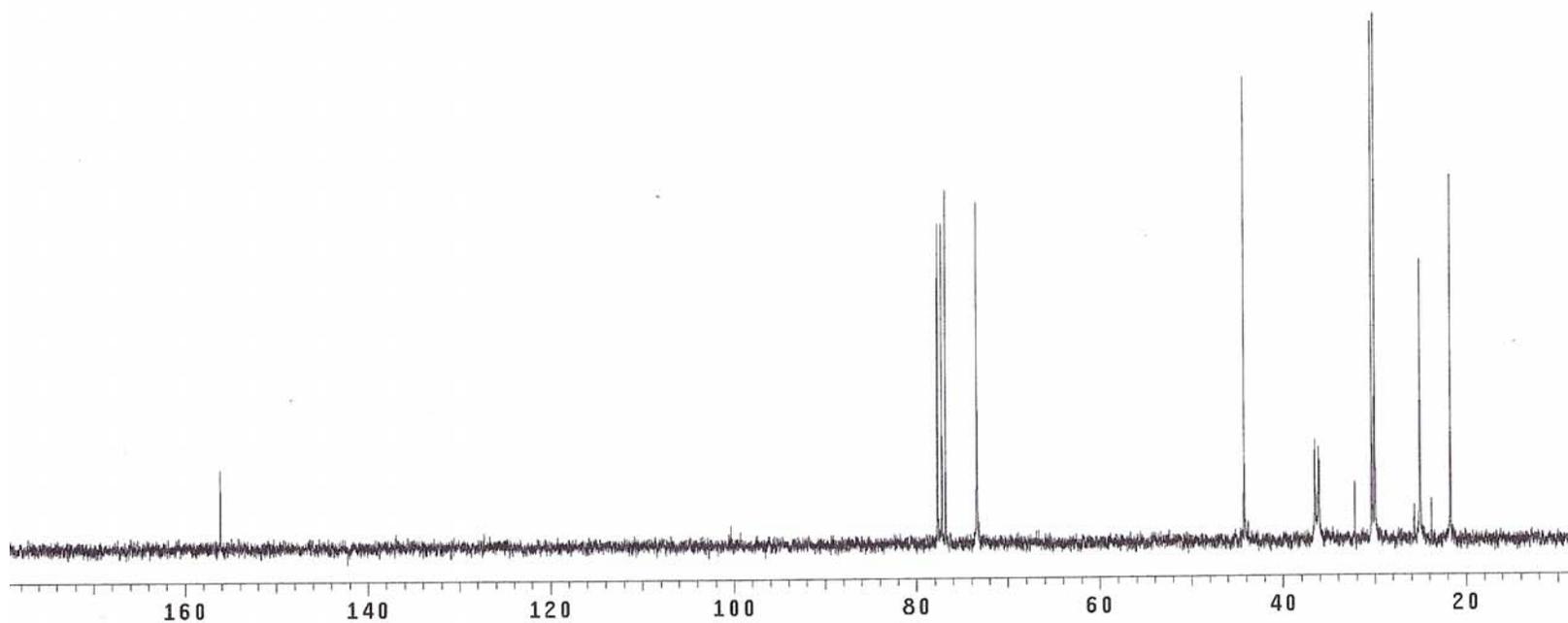
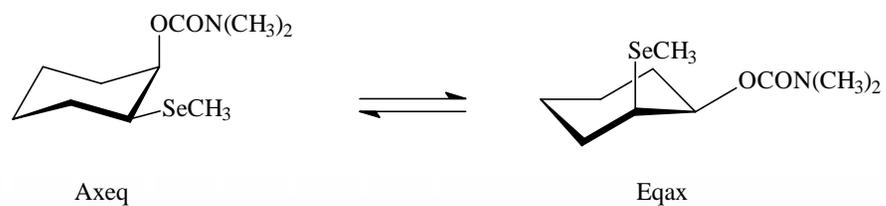
Anexo A4-6. Espectro de RMN de ^{13}C do isômero *trans* do *N,N* – dimetilcarbamato de 2 – metiltiocicloexila em $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$ à 300 MHz à 203 K



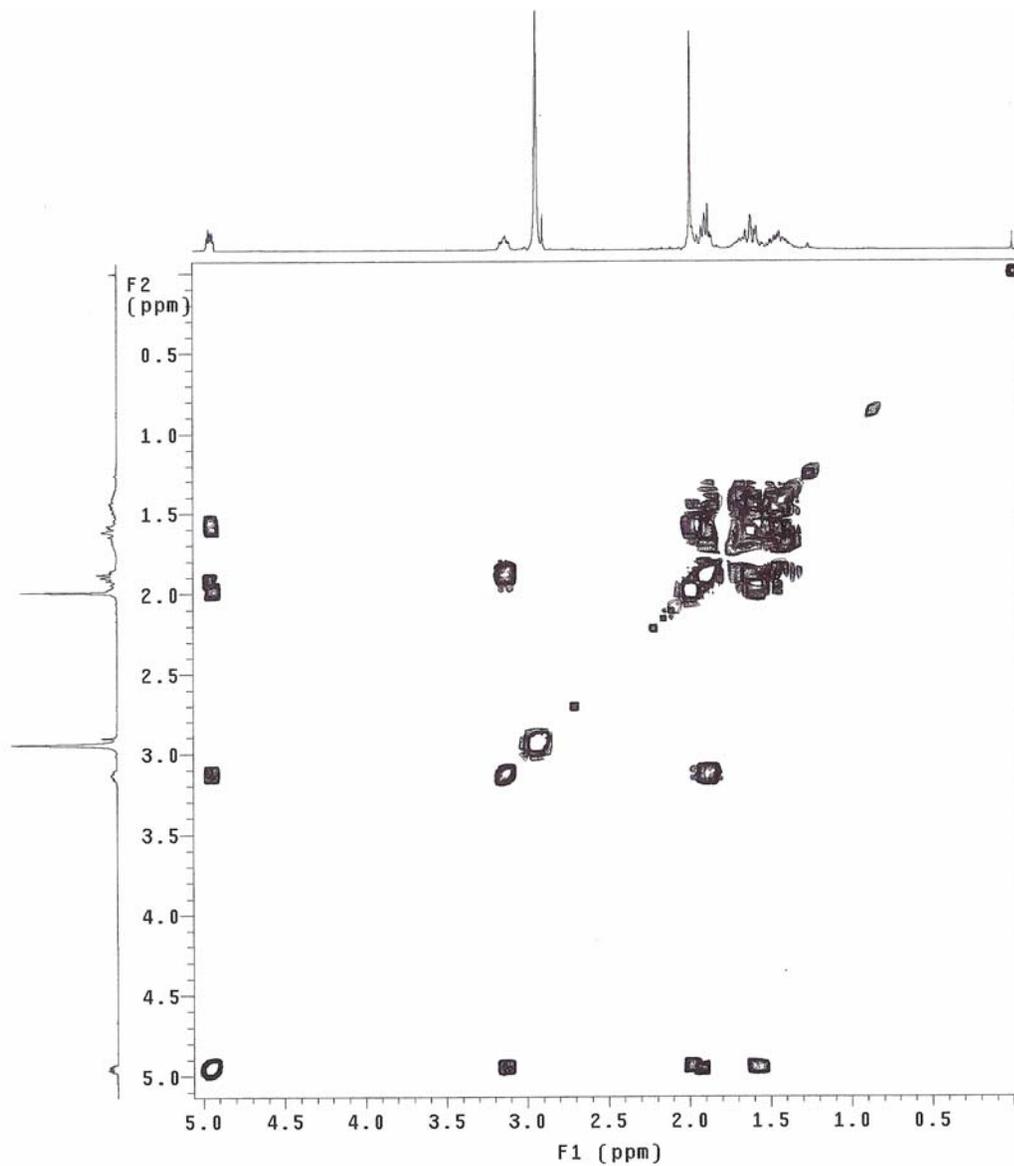
Anexo A3-6. Espectro de RMN de ^{13}C do isômero *cis* do N, N – dimetilcarbamato de 2 – metiltiocicloexila em $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$ à 300 MHz à 203 K



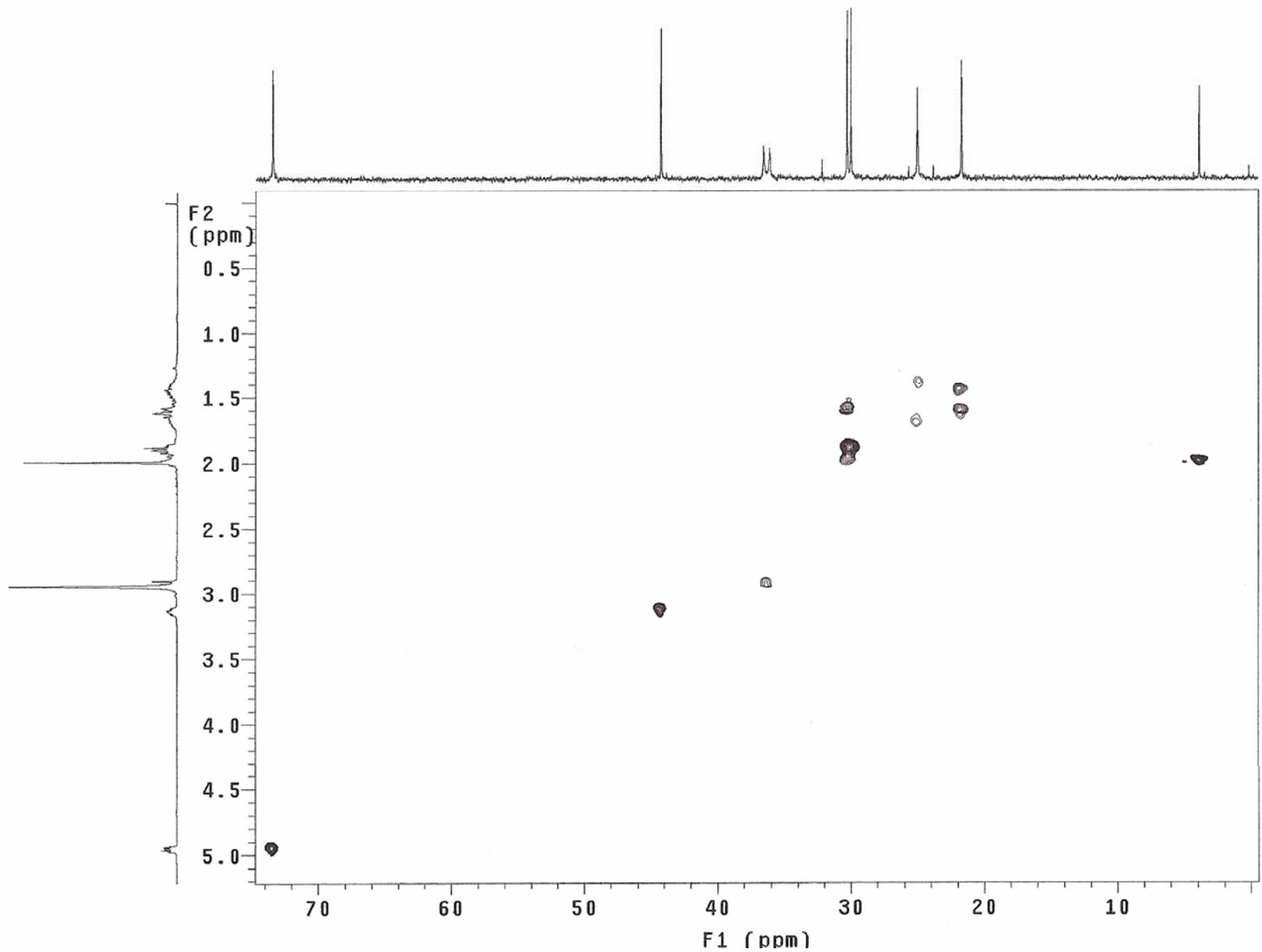
Anexo A5-1. Espectro de RMN de ¹H do isômero *cis* do N, N – dimetilcarbamato de 2 – metilselenocicloexila em CDCl₃ à 300 MHz



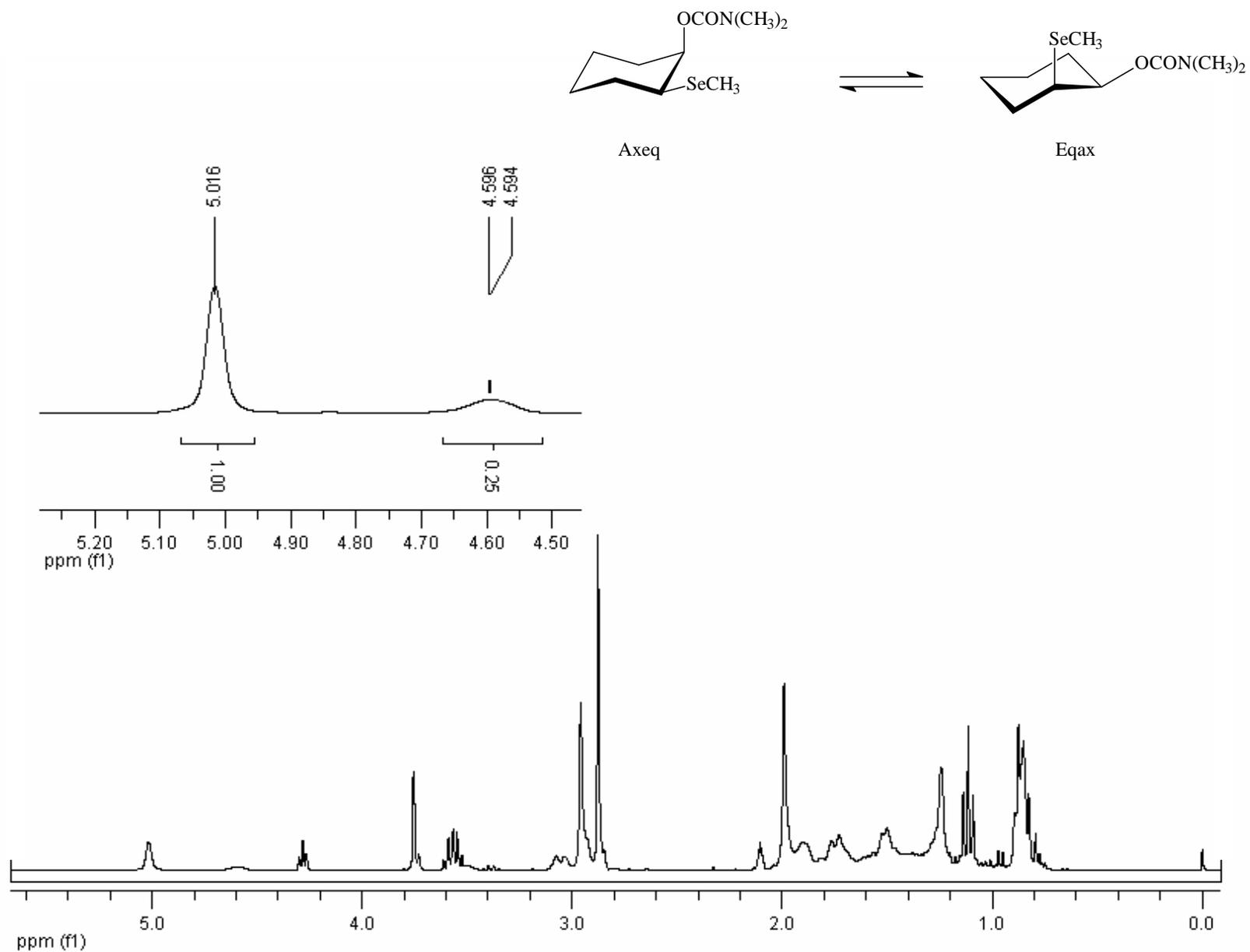
Anexo A5-2. Espectro de RMN de ^{13}C do isômero *cis* do N, N – dimetilcarbamato de 2 – metilselenocicloexila em CDCl_3 à 300 MHz.



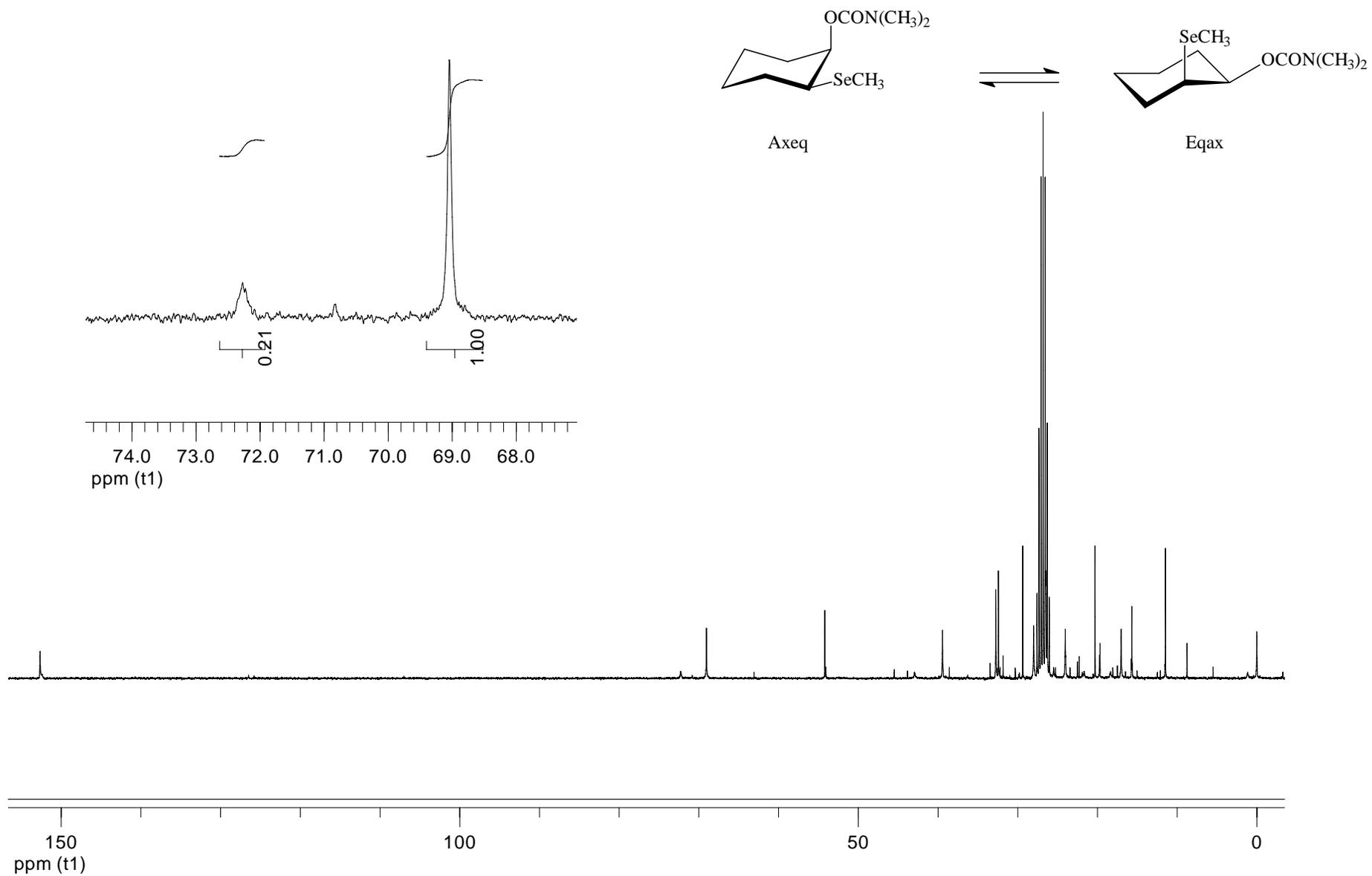
Anexo A5-3. Espectro de RMN $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ COSY do isômero *cis* do N, N – dimetilcarbamato de 2 – metilselenocicloexila em CDCl_3 à 300 MHz.



Anexo A5-4. Espectro de RMN $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ HMQC do isômero *cis* do N, N – dimetilcarbamato de 2 – metilselenocicloexila em CDCl_3 à 300 MHz.



Anexo A5-5. Espectro de RMN de ^1H do isômero *cis* do N, N – dimetilcarbamato de 2 – metilselenocicloexila em $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$ à 300 MHz.



Anexo A5-6. Espectro de RMN de ^{13}C do isômero *cis* do *N,N* – dimetilcarbamato de 2 – metilselenocicloexila em $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$ à 300 MHz.

Anexo B

Tabela de Interações de NBO

Anexo B1. Interações relevantes para o confômero **ae** para todos os compostos.

ae	NBO doador	NBO aceptor	E (kcal/mol)		
			(1)	(2)	• (3)
σ C3-C4		σ^* C2-CHeq	2,82	2,97	3,60
σ C2-C3		σ^* C3-C4	0,75	0,77	0,78
σ C2-C3		σ^* C3-Heq	0,55	0,53	0,57
σ C2-C3		σ^* C4-Heq	1,99	1,87	1,82
σ C2-C3		σ^* C1-C2	0,96	1,04	1,09
σ C2-C3		σ^* C1-Heq	2,01	1,97	1,93
σ C2-C3		σ^* C2-Hax	0,53	0,60	0,54
σ C2-C3		σ^* X-Cmet	2,78	0,75	-
σ C3-Heq		σ^* C1-C2	4,07	4,00	4,10
σ C3-Heq		σ^* C2-Xeq	0,56	-	-
σ C3-Hax		σ^* C2-Xeq	0,64	-	-
σ C3-Hax		σ^* C2-Hax	3,62	3,58	3,65
σ C1-C6		σ^* C5-C6	0,84	0,82	0,78
σ C1-C6		σ^* C5-Heq	1,88	1,90	1,91
σ C1-C6		σ^* C6-Heq	0,52	0,51	0,56
σ C1-C6		σ^* C1-C2	0,89	1,18	1,38
σ C1-C6		σ^* C1-Heq	0,78	0,77	0,59
σ C1-C6		σ^* C2-Xeq	3,06	3,55	3,39
σ C6-Hax		σ^* C1-Oax	5,55	5,42	5,87
σ C6-Heq		σ^* C1-C2	3,72	3,92	4,02
σ C6-Heq		σ^* C1-Oax	0,75	0,76	0,72
σ C1-C2		σ^* C2-C3	1,07	1,20	1,10
σ C1-C2		σ^* C3-Heq	1,99	1,93	1,84
σ C1-C2		σ^* C1-C6	0,96	0,96	1,03
σ C1-C2		σ^* C6-Heq	2,01	1,86	1,74
σ C1-C2		σ^* Oax-Ccarbonila	1,03	1,20	2,14
σ C1-Oax		σ^* C6-Hax	1,49	1,47	1,34
σ C1-Oax		σ^* C2-Hax	1,36	1,31	1,61
σ C1-Heq		σ^* C2-C3	3,36	3,63	3,84
σ C1-Heq		σ^* C5-C6	3,64	3,59	3,58
σ C2-Xeq		σ^* C3-C4	1,88	3,34	3,46
σ C2-Xeq		σ^* C1-C6	1,40	2,55	3,83
σ C2-Hax		σ^* C3-Hax	3,33	3,34	3,20
σ C2-Hax		σ^* C1-Oax	5,17	5,48	5,06
LP _{Oax}		σ^* C1-Heq	3,19	3,42	4,35
LP _{Oax}		σ^* C1-C6	2,22	3,05	5,41
LP _{Oax}		σ^* C1-C2	5,08	4,65	1,37
LP _{Oax}		σ^* C2-Hax	0,73	0,71	0,69
LP _{Xeq}		σ^* C1-C2	8,91	5,87	0,46
LP _{Xeq}		σ^* C2-Hax	7,03	4,41	1,95
LP _{Xeq}		σ^* C2-C3	0,51	-	4,06
LP _{Xeq}		σ^* C1-C6	0,67	0,58	0,59
Total			96,30	91,46	89,95

Anexo B2. Interações relevantes para o confômero **ea** para todos os compostos.

ea	NBO doador	NBO aceptor	E (kcal/mol)		
			(1)	(2)	• (3)
	σ C3-C4	σ^* C2-CHeq	2,11	1,94	1,93
	σ C2-C3	σ^* C3-C4	0,80	0,76	0,87
	σ C2-C3	σ^* C3-Heq	0,51	0,52	0,57
	σ C2-C3	σ^* C4-Heq	1,97	1,92	1,87
	σ C2-C3	σ^* C1-C2	0,87	0,94	0,99
	σ C2-C3	σ^* C1-Oeq	3,86	3,85	3,66
	σ C2-C3	σ^* C2-Heq	0,66	0,83	0,66
	σ C2-C3	σ^* X-Cmet	2,43	0,49	-
	σ C3-Heq	σ^* C1-C2	3,56	3,51	3,60
	σ C3-Heq	σ^* C2-Xax	0,65	0,10	-
	σ C3-Hax	σ^* C2-Xax	4,63	4,78	5,75
	σ C1-C6	σ^* C5-C6	0,76	0,76	0,77
	σ C1-C6	σ^* C5-Heq	2,01	1,97	1,95
	σ C1-C6	σ^* C6-Heq	0,55	0,54	0,54
	σ C1-C6	σ^* C1-C2	1,07	1,10	1,16
	σ C1-C6	σ^* C1-Hax	0,61	0,59	0,58
	σ C1-C6	σ^* C2-Heq	1,94	1,79	1,79
	σ C6-Hax	σ^* C1-Oeq	0,56	0,55	0,56
	σ C6-Hax	σ^* C1-Hax	3,58	3,46	3,37
	σ C6-Heq	σ^* C1-C2	3,88	4,24	4,25
	σ C6-Heq	σ^* C1-Oeq	0,64	0,65	0,64
	σ C1-C2	σ^* C2-C3	0,90	1,00	0,94
	σ C1-C2	σ^* C3-Heq	2,08	2,01	2,01
	σ C1-C2	σ^* C1-C6	1,21	1,27	1,27
	σ C1-C2	σ^* C6-Heq	2,13	2,01	1,96
	σ C1-C2	σ^* Oeq-Ccarbonila	0,77	0,77	0,67
	σ C1-Oeq	σ^* C2-C3	1,31	1,35	1,35
	σ C1-Oeq	σ^* C5-C6	1,77	1,77	1,80
	σ C1-Heq	σ^* C6-Hax	3,22	3,31	3,38
	σ C1-Heq	σ^* C2-Xax	4,92	5,43	5,54
	σ C2-Xax	σ^* C3-Hax	1,56	2,60	2,75
	σ C2-Xax	σ^* C1-Hax	1,23	2,16	2,66
	σ C2-Heq	σ^* C3-C4	3,47	3,58	3,63
	σ C2-Heq	σ^* C1-C6	3,58	3,77	3,86
	LP _{Oeq}	σ^* C2-C3	0,62	0,66	0,58
	LP _{Oeq}	σ^* C1-C6	1,55	1,54	1,30
	LP _{Oeq}	σ^* C1-C2	5,74	6,17	6,91
	LP _{Oeq}	σ^* C1-Hax	4,57	4,65	5,10
	LP _{Xax}	σ^* C2-C3	2,37	0,85	0,36
	LP _{Xax}	σ^* C2-Heq	5,04	2,26	1,97
	LP _{Xax}	σ^* C1-C2	7,69	5,84	4,23
	LP _{Xax}	σ^* C1-Hax	0,73	0,75	-
	Total		94,11	89,04	87,78

Anexo B3. Interações relevantes para o confômero **aa** para todos os compostos.

aa	NBO doador	NBO acceptor	E (kcal/mol)		
			(1)	(2)	• (3)
	σ C3-C4	σ^* C2-CHeq	2,05	1,95	2,02
	σ C2-C3	σ^* C3-C4	0,85	0,82	0,85
	σ C2-C3	σ^* C3-Heq	0,56	0,55	0,57
	σ C2-C3	σ^* C4-Heq	1,94	1,89	1,91
	σ C2-C3	σ^* C1-C2	0,88	0,96	0,92
	σ C2-C3	σ^* C1-Heq	1,91	1,86	1,84
	σ C2-C3	σ^* C2-Heq	0,62	0,78	0,77
	σ C1-C6	σ^* C5-C6	0,85	0,85	0,84
	σ C1-C6	σ^* C5-Heq	1,84	1,80	1,79
	σ C1-C6	σ^* C6-Heq	0,54	0,53	0,52
	σ C1-C6	σ^* C1-C2	0,99	1,09	1,11
	σ C1-C6	σ^* C1-Heq	0,73	0,75	0,74
	σ C1-C6	σ^* C2-Heq	1,84	1,81	1,83
	σ C6-Hax	σ^* C1-Oax	5,78	5,59	5,57
	σ C6-Heq	σ^* C1-C2	3,88	4,16	4,16
	σ C6-Heq	σ^* C1-Oax	0,82	0,92	0,95
	σ C1-C2	σ^* C2-C3	0,96	1,04	1,00
	σ C1-C2	σ^* C3-Heq	2,06	1,92	1,89
	σ C1-C2	σ^* C1-C6	1,09	1,16	1,18
	σ C1-C2	σ^* C6-Heq	2,11	1,96	1,93
	σ C1-C2	σ^* C1-Heq	0,56	0,62	0,65
	σ C1-Oax	σ^* C6-Hax	1,46	1,48	1,48
	σ C1-Oax	σ^* C2-Xax	1,89	2,04	2,15
	σ C1-Heq	σ^* C2-C3	3,36	3,57	3,60
	σ C1-Heq	σ^* C5-C6	3,71	3,71	3,69
	σ C2-Xax	σ^* C3-Hax	1,53	2,48	2,92
	σ C2-Xax	σ^* C1-Oax	2,34	4,19	5,09
	σ C2-Heq	σ^* C3-C4	3,69	3,67	3,64
	σ C2-Heq	σ^* C1-C6	3,48	3,57	3,63
	σ C5-C6	σ^* C1-Heq	2,01	1,96	1,95
	LP _{Oax}	σ^* C1-C2	5,66	5,55	5,40
	LP _{Oax}	σ^* C1-C6	1,45	1,34	1,32
	LP _{Oax}	σ^* C2-Xax	1,24	1,16	1,23
	LP _{Oax}	σ^* C1-Heq	4,35	4,31	4,18
	LP _{Xax}	σ^* C2-C3	2,08	0,86	0,72
	LP _{Xax}	σ^* C2-Heq	5,06	2,21	1,31
	LP _{Xax}	σ^* C1-C2	7,22	4,57	3,45
	LP _{Xax}	σ^* C1-Oax	1,87	2,03	1,92
	Total		85,26	81,71	80,72

Anexo B4. Interações relevantes para o confômero **ee** para todos os compostos.

ee	NBO doador	NBO aceptor	E (kcal/mol)		
			(1)	(2)	• (3)
σ C3-C4		σ^* C2-CHeq	2,60	3,38	3,48
σ C2-C3		σ^* C3-C4	0,76	0,79	0,79
σ C2-C3		σ^* C3-Heq	0,51	0,54	0,55
σ C2-C3		σ^* C4-Heq	1,93	1,81	1,80
σ C2-C3		σ^* C1-C2	0,97	0,89	0,86
σ C2-C3		σ^* C1-Oeq	3,32	3,25	3,25
σ C2-C3		σ^* C2-Hax	0,52	0,66	0,60
σ C1-C6		σ^* C5-C6	0,81	0,77	0,76
σ C1-C6		σ^* C5-Heq	1,95	1,95	1,95
σ C1-C6		σ^* C6-Heq	0,55	0,51	0,51
σ C1-C6		σ^* C1-C2	0,97	1,26	1,31
σ C1-C6		σ^* C1-Hax	0,54	0,64	0,64
σ C1-C6		σ^* C2-Xeq	2,95	3,58	3,70
σ C6-Hax		σ^* C1-Oeq	0,76	0,77	0,78
σ C6-Hax		σ^* C1-Hax	3,34	3,21	3,18
σ C6-Heq		σ^* C1-C2	3,90	4,05	4,08
σ C1-C2		σ^* C2-C3	0,95	0,88	0,86
σ C1-C2		σ^* C3-Heq	1,98	1,86	1,85
σ C1-C2		σ^* C1-C6	1,03	1,00	1,00
σ C1-C2		σ^* C6-Heq	1,79	1,80	1,78
σ C1-C2		σ^* C1-Hax	0,55	0,62	0,65
σ C1-Oeq		σ^* C5-C6	1,59	1,77	1,75
σ C1-Oeq		σ^* C2-C3	1,71	1,62	1,64
σ C1-Hax		σ^* C6-Hax	3,18	3,12	3,10
σ C1-Hax		σ^* C2-Hax	3,29	3,12	3,19
σ C2-Hax		σ^* C3-H3ax	3,09	3,39	3,34
σ C2-Hax		σ^* C1-Hax	3,01	3,36	3,28
σ C2-Xeq		σ^* C3-C4	1,94	2,84	3,43
σ C2-Xeq		σ^* C1-C6	1,64	2,62	3,15
σ C5-C6		σ^* C1-Oeq	3,35	3,07	3,05
LP _{Oeq}		σ^* C1-C2	1,50	4,80	4,56
LP _{Oeq}		σ^* C1-C6	5,46	2,92	3,15
LP _{Oeq}		σ^* C1-Hax	4,45	3,76	3,79
LP _{Oeq}		σ^* C2-C3	0,76	0,80	0,78
LP _{Xeq}		σ^* C2-C3	2,73	4,99	3,71
LP _{Xeq}		σ^* C2-Hax	5,34	0,16	-
LP _{Xeq}		σ^* C1-C2	7,23	5,61	4,19
LP _{Xeq}		σ^* C1-C6	0,96	0,52	0,48
Total			83,91	82,69	80,97

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)