



FRANCISCO ANTONIO MARTINS

**CONFORMATIONAL EXPLOITATION OF
POLYFUNCTIONAL ORGANIC COMPOUNDS USING
SPECTROSCOPIC AND THEORETICAL METHODS**

**LAVRAS-MG
2019**

FRANCISCO ANTONIO MARTINS

**CONFORMATIONAL EXPLOITATION OF POLYFUNCTIONAL ORGANIC
COMPOUNDS USING SPECTROSCOPIC AND THEORETICAL METHODS**

Dissertação apresentada ao Departamento de
Química da Universidade Federal de Lavras
como parte das exigências do curso de pós-
graduação em agroquímica para obtenção do
título de mestre.

Prof. Matheus Puggina de Freitas
Orientador

**LAVRAS - MG
2019**

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da Biblioteca
Universitária da UFLA, com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

Martins, Francisco Antonio.

Conformational exploitation of polyfunctional organic
compounds using spectroscopic and theoretical methods / Francisco
Antonio Martins. - 2019.

100 p. : il.

Orientador(a): Matheus Puggina de Freitas.

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de
Lavras, 2019.

Bibliografia.

1. Análise conformacional. 2. Efeitos conformacionais. 3.
Ressonância magnética nuclear. I. de Freitas, Matheus Puggina. II.
Título.

FRANCISCO ANTONIO MARTINS

**CONFORMATIONAL EXPLOITATION OF POLYFUNCTIONAL ORGANIC
COMPOUNDS USING SPECTROSCOPIC AND THEORETICAL METHODS**

**EXPLORAÇÃO CONFORMACIONAL DE COMPOSTOS ORGÂNICOS
POLIFUNCIONAIS USANDO MÉTODOS ESPECTROSCÓPICOS E TEÓRICOS**

Dissertação apresentada ao Departamento de
Química da Universidade Federal de Lavras
como parte das exigências do curso de pós-
graduação em agroquímica para obtenção do
título de mestre.

APROVADA em 20 de Fevereiro de 2019.

Dr. Matheus Puggina de Freitas

Dr. Sérgio Scherrer Thomasi

Dr. Rodrigo Antonio Cormanich

UFLA

UFLA

UNICAMP

Prof. Matheus Puggina de Freitas
Orientador

**LAVRAS - MG
2019**

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal de Lavras, em especial ao Departamento de Química(DQI), pela oportunidade.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES, pela concessão da bolsa de mestrado (código de financiamento: 001). À FAPEMIG e ao CNPq, pelo apoio financeiro.

Ao professor doutor Matheus Puggina de Freitas, pela valiosa orientação, paciência e grande disposição.

A todos os funcionários do departamento de química e da UFLA.

Aos meus amigos, em especial à Joyce, Bruna, Mateus, Denissander e Felipe, pelo grande apoio e disposição.

Aos meus pais Rogério e Ana Paula, pelo suporte de todos esses anos.

À Ana Fávaro, por todo amor, companheirismo, paciência e apoio em todo momento durante toda essa jornada.

Resumo

A compreensão das preferências conformacionais de moléculas orgânicas tem um papel fundamental em várias áreas da ciência, tais como na agroquímica, química medicinal, ciência dos materiais, síntese orgânica e espectroscopia. Em decorrência, o estudo conformacional de moléculas modelo neste trabalho está dividido em duas partes: i) a primeira parte tem como objetivo elucidar o isomerismo conformacional do 1-cloro-1,1-difluór-2-pentanol (**CDP**) em solução, por meio de espectroscopias de ressonância magnética nuclear (RMN) e infravermelho (IV), auxiliadas por cálculos teóricos. O **CDP** foi escolhido como composto modelo deste estudo pelo fato de preservar algumas características estruturais de vários anestésicos inalatórios de última geração; ii) a segunda parte consiste em analisar, teoricamente, o efeito *counterclockwise* (nome atribuído ao efeito que conduz à orientação oposta aos ponteiros do relógio para os grupos hidroxila da D-glicose), cuja origem ainda é controversa. Para isso, uma série de derivados α -halogenados da D-glicose é investigada, permitindo confrontar as diversas interações intramoleculares que regem o equilíbrio conformacional da molécula em estudo. Os espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e ^{19}F em soluções de cicloexano, clorofórmio e acetonitrila, por meio da análise das constantes de acoplamento $^3J_{\text{H,H}}$, $^3J_{\text{H,F}}$ e $^1J_{\text{C,H}}$, permitiram determinar os principais confômeros do **CDP** no equilíbrio, bem como avaliar como as populações conformacionais variam com a mudança da polaridade do solvente. Os resultados quantitativos obtidos por RMN foram consistentes com os dados obtidos por espectroscopia no infravermelho em solução de cicloexano, bem como com as estimativas computacionais, determinadas em nível $\omega\text{B97X-D}$ e CCSD(T) , usando o conjunto de bases 6-311++g(d,p). Notoriamente, os cálculos usando modelo implícito de solvatação (PCM) não reproduziram satisfatoriamente os resultados experimentais, sobretudo no solvente polar acetonitrila, provavelmente em razão de existirem interações específicas soluto-solvente. Surpreendentemente, contudo, o confômero mais abundante em solvente apolar não foi aquele que maximiza a orientação *gauche* entre os átomos de flúor e o grupo eletronegativo vicinal (OH), contrariando o que seria esperado pelo efeito *gauche*. Em vez disso, a conformação principal exibe o substituinte cloro com orientação *gauche* em relação ao grupo OH, de tal forma que a deslocalização eletrônica do orbital doador de elétrons $\sigma_{\text{C-H}}$ para o bom receptor de elétrons $\sigma^*_{\text{C-Cl}}$ seja efetiva. Cálculos NBO (*Natural Bond Orbital*) confirmaram que a interação hiperconjugativa $\sigma_{\text{C-H}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-Cl}}$ é altamente estabilizante. Para avaliar a origem do efeito *counter-clockwise*, foram propostas várias modificações na estrutura da D-glicose, permitindo confrontar quais tipos de interações intramoleculares (eletrostáticas e estereoeletrônicas) são determinantes para a orientação da D-glicose no espaço tridimensional. Este estudo foi conduzido teoricamente em nível B3LYP/aug-cc-pVDZ , a partir do qual foi possível determinar as energias de cada molécula modelo e a população de seus confômeros. Ao contrário do que tem sido demonstrado em alguns estudos da literatura, a origem do efeito *counterclockwise* não está relacionada a ligações de hidrogênio intramoleculares, e sim a efeitos repulsivos dipolares e estéricos presentes na conformação *clockwise*.

Palavras-chave: Análise conformacional, Efeitos conformacionais, Ressonância magnética nuclear, interações intramoleculares.

Abstract

Comprehension of the conformational preferences in organic molecules plays a fundamental role in several fields of science, such as in agrochemistry, medicinal chemistry, material science, organic synthesis and spectroscopy. Accordingly, the conformational analysis of model compounds in this study is divided in two parts: i) the first part aims at elucidating the conformational isomerism of 1-chloro-1,1-difluoro-2-pentanol (**CDP**) in solution, by means of nuclear magnetic resonance (NMR) and infrared (IR) spectroscopies, with the aid of theoretical calculations. **CDP** was chosen as model compound because it contains some structural features of last generation inhalational anesthetics; ii) the second part aims to analyze, theoretically, the counterclockwise effect (name given to the effect that rules the counterclockwise orientation of the hydroxyl groups in D-glucose), whose origin is still controversial. To achieve this finding, a series of α -halogen derivatives of D-glucose is proposed to confront the possible intramolecular interactions controlling the conformational equilibrium of this molecule. The ^1H , ^{13}C and ^{19}F NMR spectra in cyclohexane, chloroform and acetonitrile solution, through the analysis of $^3J_{\text{H,H}}$, $^3J_{\text{H,F}}$ and $^1J_{\text{C,H}}$ coupling constants, allowed to determine the main conformers of **CDP** in the equilibrium, as well as to evaluate how the conformational populations varied by changing the solvent polarity. The quantitative results obtained through NMR were consistent with the infrared data obtained in cyclohexane solution, as well as with the computational estimations, which were determined at the $\omega\text{B97X-D}$ and CCSD(T) levels, using the 6-311++g(d,p) basis set. It is worth mentioning that calculations using an implicit solvation model (PCM) did not reproduce the experimental results appropriately, mainly for the polar solvent acetonitrile, probably due to specific solute-solvent interactions. Surprisingly, the most stable conformer in nonpolar solvent was not the one that maximizes the *gauche* orientation between the fluorine atoms and the vicinal electronegative group (OH), in disagreement with the well-known *gauche* effect. Instead, the main conformer exhibits the chlorine substituent with *gauche* relationship with the OH group, in such a way that an electronic delocalization from the electron donor orbital $\sigma_{\text{C-H}}$ to the good electron acceptor orbital $\sigma^*_{\text{C-Cl}}$ is effective. NBO (*Natural Bond Orbital*) calculations confirmed that the hyperconjugative interaction $\sigma_{\text{C-H}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-Cl}}$ is highly stabilizing.

To evaluate the counterclockwise effect, some structural modifications at D-glucose were carried out, thus allowing to obtain the relevant intramolecular interactions (electrostatic and stereoelectronic interactions) that rule the tridimensional shape of D-glucose. This work was theoretically carried out at the B3LYP/aug-cc-pVDZ level, from which the compound energies and conformer populations could be achieved. On the contrary of earlier statements, the origin for the counterclockwise effect is not related to intramolecular hydrogen bonds, but it is rather governed by repulsive dipolar and steric effects in the clockwise conformation.

Keywords: Conformational analysis, Conformational effects, Nuclear magnetic resonance, intramolecular interactions.

Lista de ilustrações

Figura 1- Efeito <i>gauche</i> de origem hiperconjugativa e eletrostática.....	2
Figura 2- Repulsão γ - <i>gauche</i> em anel de seis membros.....	6
Figura 3- Preferência axial devido a interações eletrostáticas.....	6
Figura 4- Equilíbrio conformacional do 1,2-difluoroetano.....	7
Figura 5- Preferência conformacional das hidroxilas presentes na molécula de glicose.....	8
Figura 6- Moléculas de a) 1-cloro-1,1-difluoro-2-pentanol e b) D-glicose	11
Figura 7- Relação entre ângulo diedro e constante de acoplamento $^3J_{H,H}$	14
Figura 8- Ângulo determinado pela constante $^2J_{C,H}$	14
Figura 9- Molécula imersa em uma cavidade com representação de cargas.....	22
Figura 10- Definições das superfícies moleculares: (a) superfície de Van der Waals (vdWS); (b) superfície excluída de solvente (SES) e; (c) superfície acessível ao solvente (SAS).....	22

SUMÁRIO

	Primeira Parte.....	1
1	Introdução.....	1
2	Objetivos e Justificativa.....	3
3	Referencial Teórico.....	5
3.1	Análise Conformacional.....	5
3.1.A	Efeito <i>counterclockwise</i>	7
3.2	Moléculas Fluoradas.....	9
3.3	Espectroscopia de RMN.....	11
3.4	Espectroscopia no Infravermelho.....	15
3.5	Cálculos Teóricos.....	17
3.5.A	Teoria do funcional de densidade.....	19
3.5.B	Orbital natural de ligação.....	20
3.5.C	Solvente implícito.....	21
	Referências.....	24
	Considerações Gerais.....	29
	Segunda Parte – Artigos.....	30
	Artigo 1- Solution conformations for the flexible 1-chloro-1,1-difluoro-2-pentanol unveiled using multinuclear magnetic resonance.....	31
	Artigo 2- Revisiting the case of intramolecular hydrogen bonds network forming four- and five-membered rings in D-glucose.....	43
	Apêndice A- Material Suplementar do artigo 1.....	57
	Principais confôrmeros da CDP	58
	Espectros da CDP em C ₆ D ₁₂	59
	Espectros da CDP em CDCl ₃	70
	Espectros da CDP em CD ₃ CN.....	82
	Apêndice B- Material Suplementar do artigo 2.....	93
	Confôrmeros da D-glicose e seus análogos.....	94
	Dados de NBO.....	97
	Dados de RMN.....	99

1 Introdução

A análise conformacional é uma área de pesquisa bem difundida em química orgânica, e seus estudos, normalmente, fazem parte da pesquisa básica. Tem a grande importância de fornecer informações em nível molecular para dar suporte a novas pesquisas que poderão contribuir para o desenvolvimento de novos fármacos e agroquímicos, catalisadores, materiais, entre outros. Um estudo conformacional pode ser conduzido sob dois aspectos: experimental, usualmente baseado em técnicas espectroscópicas (tais como infravermelho e ressonância magnética nuclear), e, também, por cálculos teóricos, que explora a natureza dos efeitos que regem o equilíbrio conformacional computacionalmente (TORMENA, 2016).

Segundo a abordagem espectroscópica, especificamente por meio de ressonância magnética nuclear (RMN), a análise conformacional pode ser realizada por meio da análise dos sinais correspondentes a cada um dos confôrmeros do equilíbrio. Contudo, a escala de tempo da técnica de ressonância magnética nuclear (da ordem 10^{-6} segundos) é, normalmente, mais lenta do que a interconversão conformacional (da ordem de 10^{-12} segundos). Conseqüentemente, o parâmetro de RMN (deslocamento químico ou constante de acoplamento) obtido em condições normais de temperatura é uma média dos parâmetros individuais dos confôrmeros, de acordo com as equações a seguir (exemplificadas para um equilíbrio conformacional entre dois confôrmeros, **A** e **B**):

$$J_{\text{obs}} = n_A J_A + n_B J_B \quad \text{Eq. 1a}$$

$$\delta_{\text{obs}} = n_A \delta_A + n_B \delta_B \quad \text{Eq. 1b}$$

em que J_A e J_B são as constantes de acoplamento, e δ_A e δ_B são os deslocamentos químicos das conformações **A** e **B**, respectivamente, e n_A e n_B são as frações molares de **A** e **B**.

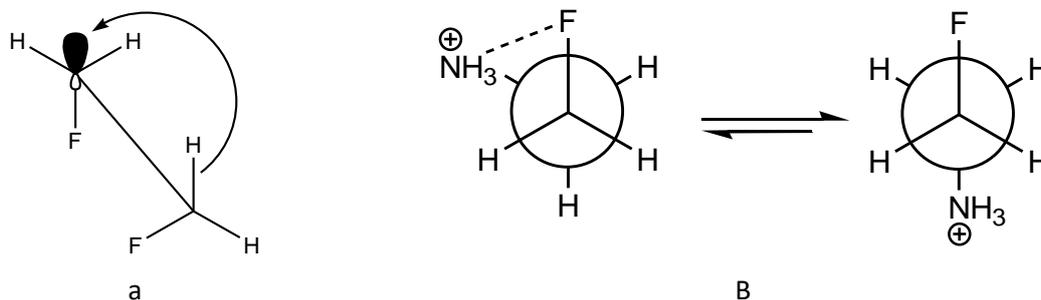
Uma vez que os valores individuais de δ são mais sensíveis ao solvente do que J , o parâmetro constante de acoplamento é mais recomendável de se utilizar (ABRAHAM; FISHER; LOFTUS, 1988; ABRAHAM; BRETSCHEIDER, 1974). O uso de derivados rígidos para obter J_A e J_B é uma alternativa para resolver a Equação 1a (ANIZELLI, 2008). No entanto, esse procedimento tem sido criticado (FREITAS et al., 2001), uma vez que os derivados rígidos contêm grupos volumosos que distorcem a geometria da molécula. Além disso, a análise conformacional de moléculas acíclicas não pode fazer uso dessa estratégia, o que torna o seu estudo muito mais desafiador. De forma geral, a análise para esse tipo de

moléculas consiste em avaliar a magnitude de J e como essa grandeza varia em função do meio. No caso das constantes de acoplamento $^3J_{\text{H,H}}$, existe uma relação diédrica entre a magnitude de J e o ângulo de torção H-C-C-H, conforme descrito por Karplus (1963). Os valores individuais de J podem ser estimados teoricamente, para a resolução da equação 1a.

Pela abordagem teórica, em contrapartida, é possível determinar, com certo grau de precisão, quais são os parâmetros de cada conformação, bem como a origem dos efeitos que controlam a preferência conformacional (efeitos estéricos, eletrostáticos, hiperconjugativos). Porém, as técnicas computacionais são baseadas em aproximações para resolução da função de onda do sistema, o que pode limitar o seu uso. Sendo assim, para uma melhor descrição e compreensão do isomerismo conformacional, as duas abordagens (experimental e teórica) são utilizadas em conjunto.

Moléculas fluoradas têm sido desenvolvidas para aplicação em novos fármacos, materiais e agroquímicos, sendo, então, evidente a importância de estudos para essa classe de compostos. O que torna o átomo de flúor tão atraente é a sua alta eletronegatividade, o que possibilita uma ligação altamente polar com o carbono, além de seu tamanho ser similar ao do hidrogênio, o que faz com que sua substituição não gere efeitos estéricos substanciais, entre outras características (O'HAGAN, 2007). Além disso, muitos efeitos conformacionais podem ser observados ou constatados a partir de moléculas fluoradas modelos, tais como o efeito *gauche* hiperconjugativo ou eletrostático, Figura 1. Ligações de hidrogênio envolvendo o átomo de flúor também têm sido observadas em alguns casos (DIXON, 1991).

Figura 1- Efeito *gauche* de origem hiperconjugativa (a) e eletrostática(b).



Fonte: do autor (2018)

2 Objetivos e justificativa

Objetivo geral

O presente trabalho está dividido em duas partes: a primeira parte tem por objetivo avaliar o isomerismo conformacional do composto 1-cloro-1,1-diflúor-2-pentanol (**CDP**) através de espectroscopia de ressonância magnética multinuclear (^1H , ^{13}C e ^{19}F) e infravermelho, bem como determinar os fatores que regem o seu isomerismo conformacional, com o auxílio de técnicas complementares (espectroscopia no infravermelho e cálculos teóricos). A segunda parte consiste em avaliar o efeito *counterclockwise* presente na D-glicose, por meio de cálculos teóricos, e determinar quais interações intramoleculares são determinantes para a preferência conformacional dessa molécula.

Objetivos específicos

- Determinar o isomerismo conformacional do **CDP** em diferentes solventes por meio de análise de espectros de RMN;
- Realizar cálculos teóricos para confirmar os resultados de RMN;
- Realizar experimentos de infravermelho para corroborar os dados de RMN;
- Determinar o isomerismo conformacional da D-glicose e de seus análogos halo-substituídos;
- Elucidar, por meio de modificação estrutural na D-glicose, os efeitos estereoeletrônicos que determinam a sua preferência conformacional.

Justificativa

A técnica de RMN é uma poderosa ferramenta de elucidação estrutural. Entretanto, suas aplicações para determinar conformações são um pouco limitadas, uma vez que a rápida interconversão dos confôrmeros não gera um sinal claro para cada um deles, mas sim uma média. A **CDP** foi escolhida, pois contém átomos diasterotópicos, o que permite um acoplamento diferente, mesmo para átomos iguais e com a mesma vizinhança. Tal fato pode

ser explorado em estudos conformacionais de moléculas flexíveis por RMN, além de que a CDP, por ser uma molécula polifuncional, permite confrontar vários efeitos que podem se desenvolver devido aos vários substituintes da molécula.

Enquanto o estudo conformacional da **CDP** tem um foco primário na abordagem experimental (com suporte teórico), o estudo da D-glicose é totalmente teórico. A D-glicose, como outros monossacarídeos, é de grande interesse biológico e até mesmo em novos materiais. Além disso, as substituições no carbono anomérico faz com que o anel da glicose sofra vários efeitos conformacionais, permitindo também confrontar quais são determinantes para a conformação counter-clockwise ser mais estável.

3 Referencial teórico

3.1 Análise conformacional

Apesar das características estereoquímicas de moléculas serem conhecidas desde meados do século XIX, foi nos anos 50 que ficou evidente a necessidade de um estudo mais aprofundado sobre o assunto. Foi a partir do desenvolvimento de um fármaco sedativo, chamado talidomida, que se observou que um enantiômero produzia o efeito desejado (sedação), enquanto o outro produzia efeitos teratogênicos. Até então, acreditava-se que em uma mistura racêmica, um enantiômero produzia resposta e o outro seria inativo no organismo (BARREIRO, 1997). Desde então, muitos trabalhos vêm sendo desenvolvidos na área de estereoquímica, o que tem proporcionado o seu desenvolvimento. Uma parte da estereoquímica de grande importância, e por isso há uma linha de pesquisa dedicada especialmente a ela, é a de estudos de conformações moleculares (análise conformacional).

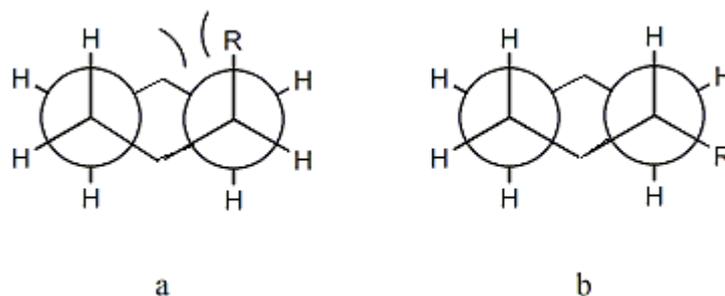
É bem conhecido que uma molécula no espaço tem liberdade para sofrer rotação de suas ligações simples em torno de seu eixo de ligação e a cada passo de rotação é gerada uma nova estrutura. Essas novas estruturas são diferentes umas das outras, em razão da mudança do ângulo diedro entre quatro átomos em função do tempo. Essas diferentes estruturas são chamadas de confôrmeros ou rotâmetros. Em uma rotação completa das ligações simples são gerados infinitos rotâmetros, mas só alguns são estáveis. O que determina o equilíbrio conformacional é sua barreira rotacional, ou seja, a energia necessária para converter uma conformação em outra. Geralmente, a barreira rotacional varia de 1 a 10 kcal mol⁻¹; por ser de baixa energia, o que se observa é uma rápida interconversão dos confôrmeros. Logo, é praticamente impossível isolar as conformações na temperatura ambiente (ELIEL, 1994).

Vários fatores são capazes de influenciar a barreira rotacional e a estabilidade de uma conformação em relação à outra, o que influencia no tempo em que uma molécula permanece em uma determinada conformação. Alguns dos fatores são do tipo clássico (estéricos e eletrostáticos) e outros do tipo não clássico (deslocalizações eletrônicas).

Fatores clássicos foram, por muito tempo, utilizados para uma explicação lógica do porquê uma determinada conformação seria mais estável do que outra. Fatores estéricos determinam que um grupo volumoso tende a não se aproximar de outros grupos, enquanto os

eletrostáticos determinam que cargas iguais tendem a se repelir e opostas a se atrair. As observações para vários sistemas moleculares eram satisfeitas com esse raciocínio, como, por exemplo, a preferência equatorial em cicloexanos substituídos, o que evita interações estéricas do tipo γ -*gauche*, conforme ilustra a Figura 2 (ELIEL, 1994).

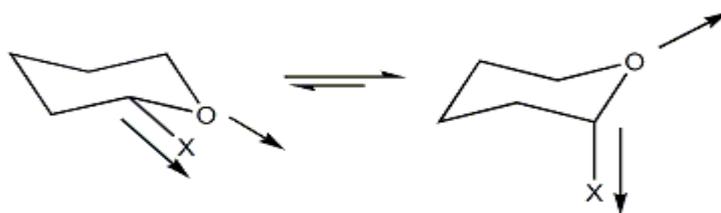
Figura 2- Repulsão γ -*gauche* em anel de seis membros: a) formas axial e b) equatorial.



Fonte: do autor (2018)

Segundo Mo (2012), a preferência axial em compostos derivados de anéis piranosídicos é atribuída à maior repulsão eletrostática na forma equatorial (Figura 3).

Figura 3- Preferência pela forma axial em um anel piranosídico, quando X é um átomo eletronegativo, em decorrência de uma menor repulsão eletrostática.

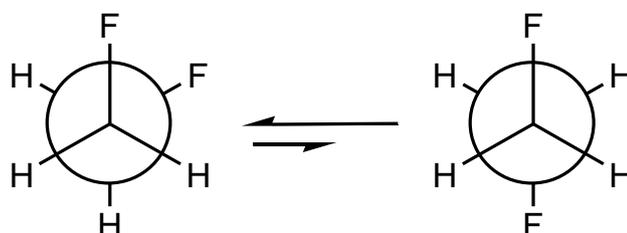


Fonte: do autor (2018)

O argumento clássico, contudo, não é suficiente para explicar alguns casos controversos de equilíbrio conformacional. Um exemplo emblemático disso é o caso do 1,2-difluoroetano, cuja conformação *gauche* é $0,8 \text{ kcal mol}^{-1}$ mais estável do que a *anti* (GOODMAN, 2005; FRANCO, 2008; HIRANO, 1986) (Figura 4), o que contraria o esperado por considerações estéricas e eletrostáticas. Esse comportamento foi atribuído, por conseguinte, a uma estabilização da conformação *gauche* em decorrência de um fenômeno hiperconjugativo

(Figura 1 a), ou seja, uma deslocalização eletrônica entre orbitais antiperiplanares: o bom doador de elétrons σ_{CH} e o bom receptor de elétrons σ^*_{CF} (RABLEN, 1999; O'HAGAN, 2002).

Figura 4- Equilíbrio conformacional do 1,2-difluoroetano.



Fonte: do autor (2019)

A compreensão dos mecanismos que regem o isomerismo conformacional é de suma importância, já que a maneira com que os átomos de uma molécula se arranjam no espaço tem impacto direto em reações, resposta biológica, estrutura de materiais, etc. (HOUK, 2014; SMITH, 1994; GILMOUR, 2011; QUINTARD, 2011).

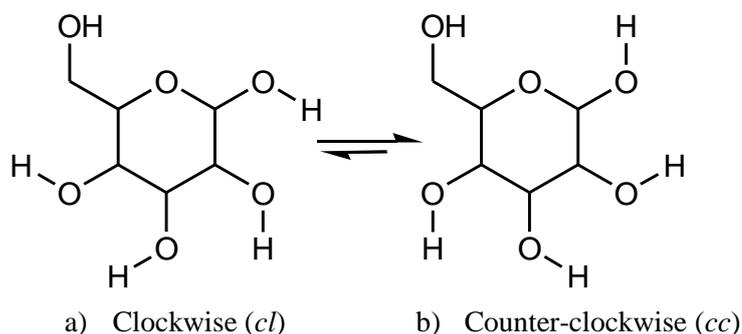
Um estudo conformacional pode ser conduzido sob dois aspectos: quantitativo e qualitativo. Experimentalmente, o aspecto quantitativo se baseia em determinar, usualmente por meio de técnicas espectroscópicas, por exemplo, RMN, IV, Raman, dentre outras, a porcentagem dos confôrmeros em um equilíbrio. O objetivo de um estudo qualitativo, por sua vez, é encontrar explicações para os resultados quantitativos; métodos teóricos/computacionais têm se aprimorado cada vez mais para oferecer respostas a esses questionamentos. A combinação de técnicas computacionais e experimentais é, portanto, uma poderosa maneira para determinar o comportamento conformacional das moléculas, bem como para desvendar as razões que determinam a estabilidade de uma ou outra conformação. Certamente, esses estudos possibilitam a compreensão do sistema e abre oportunidades para propor novos modelos que tenham interesse e potencial para aplicação em várias áreas da ciência.

3.1.A Efeito *Counterclockwise*

Objeto de estudo por muito tempo, os monossacarídeos cíclicos desempenham papel fundamental em sistemas biológicos (ROCKLIN, 1976) ou até mesmo em química dos materiais (FERNANDES et al, 2011). Apesar de bem conhecidas as características dessa classe

de moléculas, suas preferências conformacionais ainda continuam em debate. A glicose é uma interessante fonte de estudo teórico, uma vez que nela são observados vários efeitos conformacionais, dentre eles o efeito anomérico (TVAROSKA, 1989; WOLFE, 1979) e o efeito *gauche* (GOODMAN, 2005; FRANCO, 2008). Além desses, um efeito que também pode ser observado é o efeito *counterclockwise* (*cc*) (anti-horário). Esse efeito está relacionado com a preferência em que os grupos hidroxila da molécula se orientam no espaço (ou com as hidroxilas orientadas a favor dos ponteiros do relógio, para gerar a forma *clockwise*, ou com elas orientadas contra os ponteiros do relógio, para gerar a forma *counterclockwise*). Um estudo recente foi feito para determinar, através de espectroscopia de microondas, qual a preferência dos grupos hidroxílicos na molécula de D-glicose (ALONSO, 2014). Por esse estudo, ficou clara a preferência pela forma *counterclockwise*, na qual as hidroxilas da molécula se orientam no sentido contra o relógio (Figura 5). Apesar de estabelecida a preferência conformacional por espectroscopia de microondas, a origem desse efeito tem sido debatida na literatura. Alguns autores atribuem tal preferência a ligações de hidrogênio intramoleculares (IHB) (CARÇABAL, 2005; PENÃ, 2013), fato que favorece a conformação *cc*; outros atribuem a efeitos eletrostáticos e estéricos (SILLA, 2014), fato que desfavorece a forma *clockwise* (*cl*). Um trabalho recente, após um estudo teórico, afirma que a preferência conformacional da glicose não é determinada nem por IHB e nem por efeitos eletrostáticos ou estéricos, mas sim por uma combinação de ambos (LOMAS, 2017).

Figura 5- Preferência conformacional das hidroxilas presentes na molécula de glicose.



Fonte: do autor (2019)

3.2 Moléculas Fluoradas

É evidente o crescimento do uso de moléculas fluoradas em várias áreas da química; basta observar o número recorde de fármacos que são desenvolvidos contendo em sua estrutura o átomo de flúor. Também é possível observar aplicações em ciências dos materiais, catalisadores, etc. (CHOI, 2018; ALEXAKIS, 2011; GILMOUR, 2011; ZANDA, 2012). Esse interesse crescente pelo átomo de flúor em moléculas orgânicas pode ser atribuído às propriedades químicas e físicas que tal halogênio confere às moléculas.

O átomo de flúor, por ser o mais eletronegativo, faz com que a ligação C–F seja altamente estável e polar. Tal caráter polar da ligação não necessariamente gera um bom doador de elétrons, uma vez que os três pares de elétrons livres do átomo de flúor são fortemente atraídos pelo núcleo. No entanto, essa alta polaridade gera efeitos eletrostáticos, que de alguma forma podem ser explorados para a compreensão de alguns efeitos conformacionais (O'HAGAN, 2006; O'HAGAN, 2010). Além disso, o orbital antiligante σ^*_{CF} possui energia relativamente baixa e, portanto, é capaz de aceitar elétrons de forma eficiente. Essa característica (boa capacidade acceptora de elétrons) tem sido atribuída como determinante para a estabilidade de fragmentos de fluoroetanos 2-substituídos (O'HAGAN, 2002; HIRANO, 1987).

Outro aspecto que pode ser explorado a partir do átomo de flúor em uma molécula é o seu tamanho. O flúor possui tamanho comparável ao do átomo de hidrogênio (com raios de Van der Waals de 147pm e 120pm, respectivamente) e, sendo assim, pode ser útil fazer uma substituição de hidrogênio por flúor, pois não há prejuízo substancial em termos estéricos (O'HAGAN, 2007). Entretanto, a molécula passa a ter estrutura eletrônica diferente, bem como uma maior polaridade, e isso gera grandes implicações, tais como no pKa e, conseqüentemente, na sua solubilidade em meio biológico, uma vez que a permeabilidade pela membrana celular é determinada pela lipossolubilidade.

Sabe-se que o átomo de flúor também pode participar de ligação de hidrogênio (como acceptor de prótons), apesar de ser uma interação mais fraca que as ligações de hidrogênio convencionais (com oxigênio ou nitrogênio). Isso pode ser explorado para avaliar a importância da ligação de hidrogênio em alguns casos.

Na área de análise conformacional, o estudo de moléculas fluoradas pode ajudar na compreensão de como os efeitos que envolvem o átomo de flúor operam no equilíbrio. Tais modificações na estrutura molecular podem ser racionalizadas em termos de efeitos eletrostáticos (estabilizantes ou desestabilizantes) e, também, como discutido anteriormente, a ligação C–F gera orbitais que são passíveis de deslocalização, permitindo a compreensão de efeitos não clássicos (efeitos de deslocalização).

Portanto, o presente trabalho propõe a análise conformacional da molécula fluorada 1-cloro-1,1-diflúor-2-pentanol, uma haloidrinha, a qual pode experimentar vários tipos de interações entre seus substituintes (halogênios e hidroxila), sejam elas clássicas (estéricas e eletrostáticas) ou não clássicas (efeitos de deslocalização), bem como da D-glicose, tendo sua hidroxila na posição 1 substituída por flúor (além de outros substituintes). Além disso, tais moléculas podem apresentar ligação de hidrogênio intramolecular entre o flúor e a hidroxila adjacente, a qual tem sido objeto de muita controvérsia, pois em alguns casos é possível identificar a ligação de hidrogênio (DIXON, 1991), mas em outros não (CORMANICH, 2011). Um estudo recente foi feito para o 3-flúor-1,2-propanodiol, uma molécula modelo que poderia apresentar ligação de hidrogênio entre seus grupos OH e o F, mas que, no entanto, não foi encontrada qualquer evidência de que uma possível interação desse tipo pudesse contribuir substancialmente para a estabilidade conformacional (ANDRADE, 2013).

O estudo conformacional do composto 1-cloro-1,1-diflúor-2-pentanol e da D-glicose (Figura 6) pode servir como base para trabalhos de elucidação estrutural, bem como para o entendimento dos fatores que regem o seu isomerismo conformacional. Além disso, é possível obter informações sobre ligações de hidrogênio do tipo F...HO para fomentar a discussão acerca desse tipo de interação. Análise conformacional da D-glicose mostra como é útil a substituição de átomos dentro de uma molécula para confrontar os vários efeitos possíveis e determinar quais são os principais efeitos que determinam a preferência conformacional.

Figura 6- Moléculas de a) 1-cloro-1,1-difluoro-2-pentanol e b) D-glicose



Fonte: do autor (2019)

3.3 Espectroscopia de RMN

A técnica de RMN é uma poderosa ferramenta de elucidação estrutural e seu princípio se baseia no momento magnético intrínseco do núcleo. Um determinado núcleo tem momento angular que é quantizado e caracterizado pelo *spin* nuclear (I). Os núcleos podem ter *spin* nulo, inteiro e fracionado. O *spin* determina o momento magnético do núcleo quando esse estiver na presença de um campo magnético externo, uma vez que o momento magnético nuclear (μ) é paralelo ao vetor de *spin* nuclear (Equação 2) (HOFFMANN,1971).

$$\mu = \gamma \hbar I \quad (2)$$

em que γ é a razão magnetogírica do núcleo e \hbar é uma constante.

Quando um núcleo com *spin* 1/2 está sob a ação de um campo magnético externo (B_0), ele terá duas maneiras de se orientar: a favor do campo, que gera um estado de menor energia, ou contra o campo, que conduz a um estado de maior energia. Os estados estacionários possíveis para um núcleo com dado *spin* (I), quando este é submetido a um campo externo, é expresso pela relação $2I+1$. Esses estados estacionários têm relação com a inclinação do vetor momento angular em relação ao campo magnético aplicado, sendo que cada inclinação do vetor momento angular apresenta seu próprio número quântico m (HOFFMAN, 1971). Por conseguinte, cada estado estacionário apresenta uma energia (Equação 3), que exibirá uma determinada ressonância com a radiofrequência aplicada, gerando assim os sinais do espectro de RMN

$$E = -\mu B_0 \quad (3)$$

Apesar de muitos núcleos apresentarem momento angular nuclear e, dessa forma, apresentar spin nuclear, nem todos são ativos em espectroscopia de RMN. Para ser ativo, I deve ser diferente de zero e, por essa razão, nem todos os núcleos podem ser empregados. Dentre os núcleos ativos em RMN tem-se, por exemplo, ^1H , ^2H , ^{13}C , ^{14}N , ^{15}N , ^{19}F e ^{31}P .

Outra propriedade magnética que é observada em um núcleo, para aqueles em que $I > 1/2$, é o seu momento de quadrupolo, ou seja, uma medida que indica o afastamento da geometria esférica da distribuição de carga de um núcleo e produz um sinal pouco resolvido no espectro. O momento quadrupolar nuclear interage com o gradiente de campo elétrico e isso torna o processo de relaxação muito eficiente (WEEB, 1978; HOWARTH, 1987). É por essa razão que núcleos que têm $I = 1/2$ são preferidos e bastante difundidos no uso de espectroscopia de RMN. O momento de quadrupolo é observado nos núcleos que possuem massa com número par e, por essa razão, os núcleos mais empregados são ^1H , ^{13}C , ^{19}F e ^{31}P , dos quais todos possuem spin $1/2$ e, portanto, pela relação $2I + 1$, apenas dois possíveis estados estacionários. Isso torna o sinal bem resolvido, uma vez que o núcleo, após absorção de energia, tem o tempo de relaxação suficientemente grande para gerar um sinal.

Como a técnica de RMN se baseia em absorção de ondas de radiofrequência de um núcleo sob a ação de um campo magnético, não só os núcleos estarão sobre ação deste campo, mas também os elétrons. Sendo assim, a nuvem de elétrons em torno do núcleo também sofrerá ação do campo magnético e, por ação e reação, os elétrons (que também são cargas em movimento) irão gerar um campo magnético induzido para se opor ao B_0 . Com isso, o campo magnético que o núcleo sente não é simplesmente B_0 , mas sim um pouco menor (ou em casos específicos em que se observa anisotropia, um pouco maior), em razão do campo induzido (e oposto a B_0) gerado pelo movimento dos elétrons. A esse fato é dado o nome de blindagem (σ) (HOFFMANN, 1971).

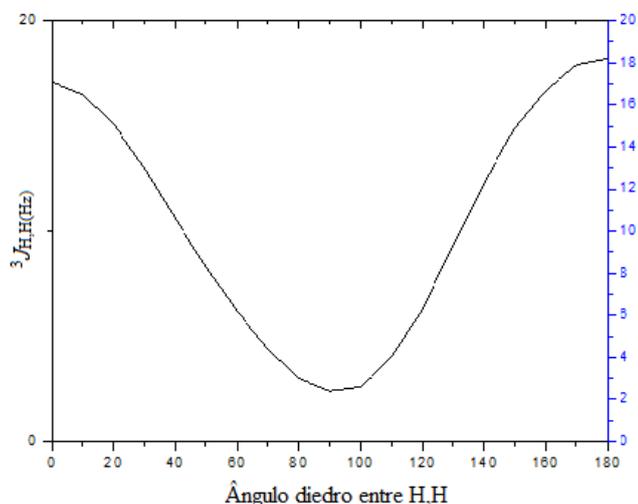
A blindagem é de extrema importância em RMN, uma vez que proporciona a átomos iguais diferentes características no espectro, e é a partir da blindagem que surge um importante parâmetro, chamado deslocamento químico (δ). O deslocamento químico é usado para distinguir os tipos de núcleos (mesmo sendo do mesmo elemento). Para determinar o deslocamento químico, usa-se o parâmetro de blindagem comparando-o com um padrão de

RMN; em RMN de ^1H e ^{13}C é, normalmente, usado o TMS (tetrametilsilano) (HOFFMANN,1971).

Outro parâmetro importante na RMN é a constante de acoplamento (J). Enquanto o deslocamento químico mostra em qual região do espectro o núcleo absorve e, também, como é o seu ambiente eletrônico, a constante de acoplamento proporciona informação acerca da vizinhança do núcleo em estudo. A multiplicidade de um pico de RMN é dada pela equação $n+1$, onde n é o número de átomos vizinhos que são ativos em RMN. Sendo assim, um pico em forma de tripleto mostra que há dois núcleos vizinhos, magneticamente equivalentes, àquele átomo que gerou o pico. Portanto, juntamente com o deslocamento químico, a constante de acoplamento J permite grande poder de elucidação estrutural.

Uma grande descoberta foi feita por Karplus, ao estabelecer uma relação entre a constante de acoplamento com o ângulo diedro dos núcleos que de acoplam por três ligações (3J) (KARPLUS, 1963). Com essa informação, não só a resolução estrutural é possível, mas também a obtenção de informação conformacional. Karplus, através de sua equação, demonstrou que o acoplamento escalar $^3J_{\text{H,H}}$ tem um máximo local quando dois hidrogênios separados por três ligações têm uma relação de 0° , e um máximo global quando a relação é de 180° , o que permite uma maior sobreposição de orbitais e, portanto, um núcleo sente mais o outro. Um mínimo é observado quando há um ângulo de 90° , uma vez que a relação ortogonal impede a sobreposição de orbitais. A partir de medidas experimentais de $^3J_{\text{H,H}}$, é possível ter ideia sobre a disposição espacial dos átomos em uma molécula.

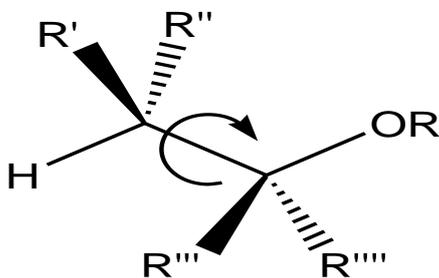
Figura 7- Relação entre a constante de acoplamento ${}^3J_{H,H}$ com o ângulo diedro H–C–C–H estabelecida por Karplus.



Curva obtida em nível HF/6-311G para a molécula de etano
Fonte: do autor (2019)

Outra relação parecida com a de Karplus também é conhecida para átomos geminais ${}^2J_{C,H}$ (MORVAI, 2000). Valores de ${}^2J_{C,H}$ foram usados por ENOMOTO-ROGERS (2016) para indicar o ângulo diedro entre H e O ligado ao átomo de carbono em sistemas como o da Figura 8 (o acoplamento é entre o átomo de hidrogênio com o átomo de carbono que sustenta o grupo OR). Aliados a valores de ${}^3J_{H,H}$, os valores de ${}^2J_{C,H}$ permitiram a determinação conformacional de uma molécula acíclica altamente flexível, no caso, o ácido D-glucárico.

Figura 8- Ângulo determinado pela constante ${}^2J_{C,H}$.



Fonte: do autor (2019)

Muitos trabalhos sobre análise conformacional vêm sendo publicados com estudos feitos a partir de RMN. Em geral, estudos são feitos para moléculas rígidas, cujas barreiras de

rotação têm elevada energia (ANIZELLI, 2008). Nesses casos, moléculas permanecem em uma determinada conformação por um longo período, de tal forma que há tempo suficiente para medições do sinal de cada estrutura, o que permite a determinação do isomerismo conformacional da molécula análoga não rígida. Essa estratégia é praticável para moléculas cíclicas. Por outro lado, para moléculas acíclicas e flexíveis a energia necessária para interconversão é baixa, o que faz com que os confôrmeros se interconvertam rapidamente, gerando um sinal que é uma média das conformações (ELIEL, 1994; PARR, 1980; ABRAHAM, 1974). Conseqüentemente, o estudo conformacional para moléculas desse tipo é bastante desafiador. Um exemplo de análise conformacional de uma molécula flexível foi recentemente reportado, utilizando dados de $^2J_{C,H}$ e $^3J_{H,H}$ para a determinação das preferências conformacionais do ácido D-glucárico (IWATA, 2015).

3.4 Espectroscopia no infravermelho

Assim como na RMN, a técnica de espectroscopia no infravermelho (IV) consiste na absorção de radiação eletromagnética pela matéria. No entanto, a absorção ocorre em comprimentos de onda situados entre a região do visível e de micro-ondas, sendo a região entre 4000 e 400 cm^{-1} a de maior importância para a química orgânica. A técnica de IV se baseia em vibrações de átomos de uma molécula, as quais causam alongamento ou encurtamento da ligação (estiramento) e também variações entre ângulos de ligação (deformação angular). Essas variações na estrutura molecular estão associadas a diferentes níveis de energia, E_0 , E_1 , E_2 ... (energia de vibração) (STUART, 2004). Esses níveis, por sua vez, podem ser determinados a partir da frequência de vibração da molécula, já que a energia é quantizada e dada pela seguinte equação:

$$E = h\nu \quad (4)$$

Para determinar a frequência relacionada a cada modo vibracional e, então, a cada nível de energia, é usada uma aproximação clássica, que considera que a ligação se comporta como uma mola e suas frequências podem ser determinadas pela equação:

$$\nu = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{m}} \quad (5)$$

Em que ν é frequência de vibração, k é a constante de força e m é a massa reduzida dos átomos envolvidos na ligação química.

Alguns fatores podem alterar o valor de k , tais como o grau de insaturação de uma ligação (simples, dupla ou tripla) e a ressonância. Sendo assim, hibridização, ressonância e massa atômica modificam os valores de frequência em uma análise por IV, e cada tipo de ligação terá valores característicos de frequência (SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2006). Por outro lado, nem todo modo vibracional pode ser determinado em um espectro de IV, uma vez que somente modos vibracionais que tenham variação do seu momento de dipolo elétrico têm a capacidade de interagir com o campo elétrico da radiação (Equação 6). Desta forma:

$$\frac{d\mu}{dQ_i} \neq 0 \quad (6)$$

Em que μ é o momento dipolar da ligação e Q_i é a coordenada normal associada ao i -ésimo modo normal da molécula (ANDO et al., 2007).

Para se obter um espectro no IV, uma amostra é irradiada por ondas eletromagnéticas com comprimentos de onda na região do infravermelho e que, ao interagir com a mesma, será parcialmente absorvida, sendo a magnitude da absorção dependente da variação do momento dipolar da ligação. Ligações que geram maiores diferenças em seus dipolos terão bandas mais intensas. Como a fração de energia absorvida é dependente da frequência, cada pico terá relação com um modo vibracional e sua intensidade. A absorbância de um sinal no espectro IV obedece a lei de Lambert-Beer (Equação 7).

$$A = \epsilon bc \quad (7)$$

Em que A é absorbância, ϵ é absortividade molar, b é o caminho óptico e c a concentração.

Além de ser uma ferramenta para determinação estrutural, a espectroscopia no IV tem sido empregada em análise conformacional (SILLA, 2011; O'REILLY, 1981;

BRANDENBURG, 1997), podendo ser aplicada no estudo de amostras em quaisquer estados físicos (KLAEBOE, 1994; WEERT, 2001) Em análise conformacional, é admitido que cada conformação apresente modos vibracionais em regiões ligeiramente distintas do espectro, uma vez os diferentes ângulos e comprimentos de ligação das conformações afetam a constante de força k . Sendo assim, é possível determinar a população de cada conformero no equilíbrio a partir da absorvância de um determinado modo vibracional, admitindo que as absorvidades molares para cada conformero sejam iguais e siga a lei de Lambert-Beer (Equação 7).

3.5 Cálculos Teóricos

A partir do desenvolvimento da mecânica quântica, foi possível estabelecer uma nova interpretação para os efeitos que regem a estabilidade de sistemas químicos. Até então, eram desconhecidas as características ondulatórias das partículas, sendo impossível prever e obter algum tipo de informação acerca do comportamento dos elétrons. Com os conceitos e postulados da mecânica quântica, tornou-se possível um profundo entendimento da química e, por conseguinte, como se comportam as ligações químicas.

A teoria quântica afirma que todo sistema possui uma função de onda (Ψ) relacionada a ele, e dessa função de onda é possível obter qualquer propriedade do sistema. No entanto, por se tratar de uma função complexa (conjunto dos números complexos), nenhum dado pode ser extraído diretamente de tal função de onda. Para isso ser possível, é necessário empregar operadores matemáticos, os quais atribuem significado real e mensurável à função de onda. Vários operadores são conhecidos e úteis na mecânica quântica, tais como: operadores de momento, posição, energia, etc., cada qual será relacionado com observáveis de momento, posição e energia, respectivamente (ALCÁCER, 2007).

O operador mais utilizado é o hamiltoniano (\hat{H}), um operador de energia. A partir do operador hamiltoniano é possível obter várias propriedades do sistema. Sendo assim, para obter uma função de onda que descreve o sistema, é necessária a resolução da Equação 8, proposta por Schrödinger, como segue:

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (8)$$

Em que \hat{H} é o operador hamiltoniano e contempla a energia cinética e potencial do sistema, enquanto E é a energia do sistema, o observável.

Apesar de parecer simples, a Equação 8 só tem resolução analítica para o átomo de hidrogênio, o qual possui apenas um elétron em torno do núcleo. O operador hamiltoniano contempla a energia cinética do núcleo e do elétron, bem como as energias potenciais núcleo-núcleo, núcleo-elétron e elétron-elétron. Dessa forma, o hidrogênio se torna um sistema bastante simplificado, pois não apresenta interações entre elétrons. Além disso, pela aproximação de Born-Oppenheimer, o núcleo é considerado estático, já que tem uma massa muito maior que o elétron e , assim, pode se negligenciar sua energia cinética (JENSEN, 2007).

Quando se resolve a equação para o átomo de hidrogênio, obtêm-se os números quânticos e também a região do espaço onde é provável que o elétron esteja. A essa região é dado o nome de orbital, o qual é descrito pela sua função de onda (φ).

Para sistemas multieletrônicos, ou moleculares, a interação elétron-elétron não pode ser negligenciada, o que dificulta a sua resolução; logo, várias aproximações são necessárias. Uma primeira aproximação é de que cada partícula pode ser resolvida de maneira independente e a energia total do sistema é dada pela soma das energias individuais, como na Equação 9 (conhecido como método de Hartree-Fock).

$$H = h_1 + h_2 + \dots h_n \quad (9)$$

Em que H é o hamiltoniano total, h_1, h_2, \dots, h_n são os hamiltonianos individuais para as partículas até o n -ésimo termo.

$$\Psi = \varphi_1 + \varphi_2 + \dots \varphi_n \quad (10)$$

Em que Ψ é a função de onda do sistema, $\varphi_1, \varphi_2, \dots, \varphi_n$ são as funções de onda de cada partícula.

E a energia total é dada pela soma da energia de cada partícula (ϵ_i), como segue:

$$E = \epsilon_1 + \epsilon_2 + \dots \epsilon_n \quad (11)$$

Portanto, a equação de Schrödinger toma a forma: $h_i\varphi_i = \epsilon_i\varphi_i$

Para um problema de muitas partículas, muitas equações são geradas, tornando o cálculo dispendioso (ALCÁCER, 2007). Logo, é necessário o desenvolvimento de teorias que possam

simplificar os cálculos, tornando-os mais rápidos e eficientes. Pensando nisso, foi desenvolvida a teoria do funcional de densidade (DFT).

3.5.A Teoria do Funcional de Densidade

A teoria do funcional de densidade (DFT, do inglês *Density Functional Theory*) foi desenvolvida para tentar simplificar a resolução dos problemas de muitas partículas, para um sistema contendo muitos elétrons. Uma simplificação consiste em aproximar a energia como a soma das energias de cada partícula, sendo que, para cada uma delas, é necessário a resolução da equação de Schrödinger, uma função dependente da posição da partícula (x,y,z). Dessa forma, um sistema com N elétrons terá $3N$ variáveis. Logo, o esforço para resolver problemas desse tipo tem uma relação exponencial com o número de partículas (JENSEN, 2007).

Para contornar o problema, foi provado por Hohenberg-Kohn que a energia do estado fundamental pode ser completamente determinada pela densidade eletrônica (ρ). Em decorrência disso, o que era um problema de muitas partículas se torna um problema de uma variável apenas; independente do número de elétrons, a densidade eletrônica terá apenas 3 coordenadas. Além disso, a integral da densidade eletrônica determina a quantidade de elétrons; a partir de ρ , é possível determinar a posição do núcleo e, por fim, é possível obter a carga nuclear a partir de ρ .

O grande problema da DFT é que, para relacionar a densidade eletrônica e a energia correspondente, é necessário obter um funcional. Tal funcional ainda não é bem estabelecido e, então, a DFT tem como desafio encontrar um funcional que relacione satisfatoriamente a energia e a densidade eletrônica. Uma sugestão feita por Kohn-Sham é que a energia cinética poderia ser obtida a partir de um conjunto de funções de base que representa a densidade eletrônica. Com isso, o único funcional desconhecido seria o de troca e correlação, o qual pode ser obtido por uma série de aproximações (CRAMER, 2004).

A energia dada pela DFT é calculada da seguinte forma:

$$E[\rho] = T[\rho] + E_{nc}[\rho] + J[\rho] + K[\rho] \quad (12)$$

em que E é a energia total, T é a energia cinética, E_{ne} é a energia potencial de atração elétron-núcleo, e J e K são componentes da energia potencial de repulsão elétron-elétron, em que J é energia de Coulomb e K é a energia de correlação eletrônica.

A primeira dedução para o funcional de densidade foi feita considerando um gás de elétrons uniforme. Mais tarde, outras considerações foram feitas para corrigir a limitação de um modelo estático.

Em suma, a DFT é uma alternativa aos métodos baseados em função de onda. Para o uso da DFT, muitas vezes é necessário a inserção de parâmetros empíricos nas equações, o que faz com que alguns a considerem como um método semi-empírico. Entretanto alguns autores a consideram um método *ab-initio* (MORGON; CUSTÓDIO, 1994).

3.5.B *Natural Bond Orbitals*

Como já foi visto, a partir do desenvolvimento da mecânica quântica, uma nova interpretação foi dada aos sistemas químicos. A abordagem unicamente clássica é incompleta e, portanto, é necessário encontrar uma maneira de diferenciar, em um sistema químico, o que é decorrente de interações clássicas e o que é devido a fenômenos quânticos. Inspirado por essa necessidade, Weinhold (1997) desenvolveu o método NBO (*Natural Bond Orbitals*), o qual consiste em determinar qual é a fração de energia clássica (energia de Lewis) e qual a fração do tipo não clássica (energia de não Lewis) que contribuem para descrever a energia total de um sistema (Equação 13).

$$E_{\text{total}} = E_{\text{Lewis}} + E_{\text{não-Lewis}} \quad (13)$$

Para a obtenção da contribuição não clássica, os orbitais antiligantes e de Rydberg são removidos matematicamente dos cálculos, de tal forma que o sistema resultante corresponde a uma estrutura ideal, de Lewis. A energia de deslocalização eletrônica (não-Lewis) é obtida pela diferença entre a energia total do sistema e a energia obtida a partir da deleção dos orbitais virtuais (REED, A. E. 1988).

A energia de Lewis é normalmente desestabilizante, pois contempla a parte estérica e eletrostática, enquanto a energia de não-Lewis é uma energia estabilizante, pois considera as

possíveis deslocalizações eletrônicas, o que contribui para o abaixamento da energia de um sistema.

3.5.C Solvente Implícito

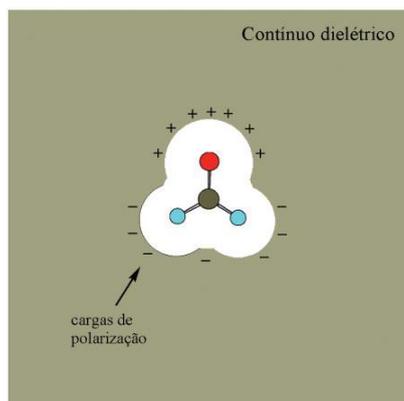
Um aspecto relevante a ser considerado no estudo de estrutura molecular é o meio em que o sistema está inserido, visto que a maior parte da química se passa em solução. Por essa razão, foi desenvolvido um método para o estudo de moléculas em sistemas condensados, chamado de modelo de solvente contínuo (CRAMER, 2004).

O modelo de solvente contínuo é baseado também na mecânica quântica e utiliza da densidade eletrônica para fazer suas considerações, já que foi mostrado que a densidade eletrônica contém informações da função de onda. O modelo de solvente contínuo simula a constante dielétrica do meio de estudo (por exemplo, água, DMSO, cicloexano, entre outros solventes) de uma forma contínua no espaço. Essa aproximação se torna de grande utilidade, pois, para avaliar o sistema químico em solução, não é necessário adicionar moléculas de solvente em torno do sistema em estudo, o que minimiza os custos computacionais.

O método de solvatação implícita considera o solvente como um meio contínuo, passível de polarização por um campo elétrico (E). A polarização é dada pela inserção do soluto nesse contínuo (por conta da distribuição de cargas do soluto), mas ao mesmo tempo em que o soluto polariza o meio contínuo, o meio também causa alterações de distribuição de cargas no soluto (CRAMER, 2004).

Os primeiros modelos de solvatação implícita consideravam o soluto como uma distribuição de carga fixa (Figura 9), em decorrência disso, ocorria apenas a polarização do contínuo. Essa polarização era inserida no hamiltoniano do soluto como uma perturbação. Em modelos mais recentes é considerado que o soluto pode sofrer redistribuição de cargas, e, ao mesmo tempo em que polariza o contínuo ele é capaz de sofrer polarização também, tornando o sistema mais próximo do real. Como é o caso do PCM (TOMASI, 2005).

Figura 9- Molécula imersa em uma cavidade com representação de cargas

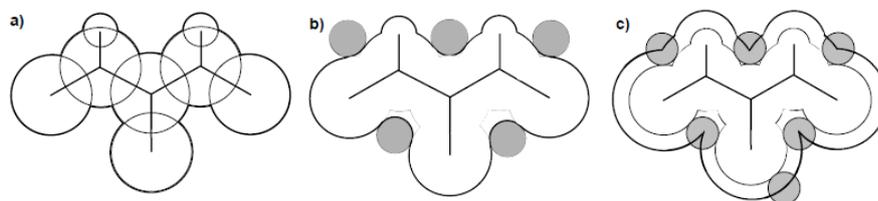


Fonte: Pliego, 2006

Para avaliar como a distribuição de cargas ocorre, é definida a região do contínuo que acomoda a molécula, tal região é chamada de cavidade. É esperado que a cavidade tenha tamanho e desenho o mais próximo possível da molécula de soluto, uma vez que a cavidade terá íntima relação com a energia livre de solvatação. Forma e tamanho da cavidade também são determinantes para o método de solvatação (TOMASI e PERSICO, 1994). Dentro dessa cavidade que se encontra toda distribuição de cargas do soluto.

Em trabalhos pioneiros, a cavidade era construída de forma esférica ou elipsóide, o que era uma aproximação grosseira, mas necessária por conta de limitações computacionais. Outros modelos foram desenvolvidos para a obtenção das cavidades, tais como: superfície de Van der Waals (vdWS), obtida a partir do raio de Van der Waals; superfície excluída de solvente (SES) e; superfície acessível ao solvente (SAS) (Figura 10).

Figura 10- Definições das superfícies moleculares: (a) superfície de Van der Waals (vdWS); (b) superfície excluída de solvente (SES) e; (c) superfície acessível ao solvente (SAS)



Fonte: Karina Shimizu, 2005

Até este ponto, tem-se discutido apenas sob o ponto de vista eletrostático (clássico) dos modelos de solvatação implícita. Porém, a energia de solvatação, representada pela energia livre de Gibbs ($\Delta G^*_{\text{solvatação}}$), é composta por três contribuições: energia eletrostática (ΔG^*_{El}), energia de dispersão (ΔG^*_{dis}) e energia de repulsão de troca (ΔG^*_{RT}). Como segue (equação 14) (PLIEGO, 2006).

$$\Delta G^*_{\text{solvatação}} = \Delta G^*_{\text{El}} + \Delta G^*_{\text{dis}} + \Delta G^*_{\text{RT}} \quad (14)$$

A energia eletrostática é contemplada pelo contínuo dielétrico, enquanto as demais são incluídas por modelos empíricos ou aproximações. Como consequência, interações específicas soluto-solvente podem ser subestimadas.

REFERÊNCIAS

- ABRAHAM, R. J.; BRETSCHEIDER, E. **Internal Rotation in Molecules**. London, Wiley, 1974. cap. 13.
- ABRAHAM, R. J.; FISHER, J.; LOFTUS, P. **Introduction to NMR spectroscopy**. Wiley, 1988.
- ALCÁCER, L. **Introdução à química quântica computacional**. Instituto Superior Técnico, 2007.
- ALONSO, J. L. et al. The conformational behaviour of free D-glucose—at last. **Chemical Science**, v. 5, n. 2, p. 515-522, 2014.
- ALTOMONTE, S.; ZANDA, M. Synthetic chemistry and biological activity of pentafluorosulphanyl (SF₅) organic molecules. **Journal of Fluorine Chemistry**, v. 143, p. 57-93, 2012.
- ANDRADE, L. A. F. et al. The preferred all-gauche conformations in 3-fluoro-1, 2-propanediol. **Organic & biomolecular chemistry**, v. 11, n. 39, p. 6766-6771, 2013.
- ANIZELLI, P. R. et al. Stereoelectronic interaction and their effects on conformational preference for 2-substituted methylenecyclohexane: An experimental and theoretical investigation. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 112, n. 37, p. 8785-8789, 2008.
- ANDO, R. A. et al. Resonance Raman Spectroscopy and Quantum-Chemical Calculations of Push– Pull Molecules: 4-Hydroxy-4'-nitroazobenzene and Its Anion. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 111, n. 51, p. 13452-13456, 2007.
- BADENHOOP, J. K.; WEINHOLD, F. Natural bond orbital analysis of steric interactions. **The Journal of chemical physics**, v. 107, n. 14, p. 5406-5421, 1997.
- BARREIRO, E. J.; FERREIRA, V. F.; COSTA, P. R. R. Substâncias enantiomericamente puras (SEP): a questão dos fármacos quirais. **Química nova**, v. 20, n. 6, p. 647-655, 1997.
- BRANDENBURG, K.; KUSUMOTO, S.; SEYDEL, U. Conformational studies of synthetic lipid A analogues and partial structures by infrared spectroscopy. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes**, v. 1329, n. 1, p. 183-201, 1997.
- BUISSONNEAUD, D. Y.; VAN MOURIK, T.; O'HAGAN, D. A DFT study on the origin of the fluorine gauche effect in substituted fluoroethanes. **Tetrahedron**, v. 66, n. 12, p. 2196-2202, 2010.
- CARÇABAL, P. et al. Hydrogen bonding and cooperativity in isolated and hydrated sugars: mannose, galactose, glucose, and lactose. **Journal of the American Chemical Society**, v. 127, n. 32, p. 11414-11425, 2005.

CORMANICH, R. A. et al. ^1H J_{FH} coupling in 2-fluorophenol revisited: Is intramolecular hydrogen bond responsible for this long-range coupling? **Magnetic Resonance in Chemistry**, v. 49, n. 12, p. 763-767, 2011.

CRAMER, C. J. **Essentials of computational chemistry: theories and models**. NY, Wiley, 2013.

DIXON, D. A.; SMART, B. E. Conformational energies of 2-fluoroethanol and 2-fluoroacetaldehyde enol: strength of the internal hydrogen bond. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 95, n. 4, p. 1609-1612, 1991.

ELIEL, E. L.; WILEN, S. H. **Stereochemistry of organic compounds**. 1st, Wiley, 2008.

ENOMOTO-ROGERS, Y. et al. Conformation analysis of d-glucaric acid in deuterium oxide by NMR based on its J_{HH} and J_{CH} coupling constants. **Magnetic Resonance in Chemistry**, v. 54, n. 7, p. 561-567, 2016.

FERNANDES, A. N. et al. Nanostructure of cellulose microfibrils in spruce wood. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, 2011.

FRANCO, M. L. et al. Ab initio highly correlated conformational analysis of 1, 2-difluoroethane and 1, 2-dichloroethane. **Journal of chemical theory and computation**, v. 4, n. 5, p. 728-739, 2008

FREITAS, M. P. et al. Conformational analysis of 2-bromocyclohexanone. A combined NMR, IR, solvation and theoretical approach. **Journal of Physical Organic Chemistry**, v. 14, n. 6, p. 317-322, 2001.

GOODMAN, L.; GU, H.; POPHRISTIC, V. Gauche effect in 1, 2-difluoroethane. Hyperconjugation, bent bonds, steric repulsion. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 109, n. 6, p. 1223-1229, 2005.

GOOSEMAN, N. E. J. et al. The intramolecular β -fluorine... ammonium interaction in 4- and 8-membered rings. **Chemical Communications**, n. 30, p. 3190-3192, 2006.

HARRIS, R. K.; MANN, B. E. (Ed.). **NMR and the Periodic Table**. London, Academic Press, 1978.

HOFFMANN, R. A.; FORSÉN, S.; GESTBLÖM, B. **NMR Basic Principles and Progress**. NY, Springer, 1971.

JENSEN, F. **Introduction to computational chemistry**. 2nd, NY, Wiley, 2017.

KARPLUS, M. Vicinal proton coupling in nuclear magnetic resonance. **Journal of the American Chemical Society**, v. 85, n. 18, p. 2870-2871, 1963.

KLAEBOE, P. Conformational studies by vibrational spectroscopy: a review of various methods. **Vibrational spectroscopy**, v. 9, n. 1, p. 3-17, 1995.

LOMAS, J. S.; JOUBERT, L. On the importance of intramolecular hydrogen bond cooperativity in d-glucose—an NMR and QTAIM approach. **Magnetic Resonance in Chemistry**, v. 55, n. 10, p. 893-901, 2017.

MASON, J. (Ed.). **Multinuclear Nmr**. NY, Springer Science & Business Media, 2012.

MATSUMURA, K. et al. Macroscale tribological properties of fluorinated graphene. **Applied Surface Science**, v. 432, p. 190-195, 2018.

MIYAJIMA, T.; KURITA, Y.; HIRANO, T. Conformational energies of 1, 2-difluoroethane: an ab initio molecular orbital study. **Journal of Physical Chemistry**, v. 91, n. 15, p. 3954-3959, 1987.

MO, Y. Computational evidence that hyperconjugative interactions are not responsible for the anomeric effect. **Nature chemistry**, v. 2, n. 8, p. 666, 2010.

MORGON, N. H.; CUSTODIO, R. Teoria do funcional de densidade. **Química Nova**, v. 18, n. 1, p. 44-55, 1995.

MORVAI, M. et al. Effect of oxygen substituents on two- and three-bond carbon–proton spin–spin coupling constants. **Magnetic Resonance in Chemistry**, v. 38, n. 5, p. 343-359, 2000.

NEUFELDT, S. R. et al. A Twist on Facial Selectivity of Hydride Reductions of Cyclic Ketones: Twist-Boat Conformers in Cyclohexanone, Piperidone, and Tropinone Reactions. **The Journal of organic chemistry**, v. 79, n. 23, p. 11609-11618, 2014.

O'HAGAN, D. Understanding organofluorine chemistry. An introduction to the C–F bond. **Chemical Society Reviews**, v. 37, n. 2, p. 308-319, 2008.

O'REILLY, J. M.; MOSHER, R. A. Conformational energies of stereoregular poly (methyl methacrylate) by Fourier transform infrared spectroscopy. **Macromolecules**, v. 14, n. 3, p. 602-608, 1981.

PEÑA, I. et al. Six Pyranoside Forms of Free 2-Deoxy-D-ribose. **Angewandte Chemie**, v. 125, n. 45, p. 12056-12061, 2013.

PLIEGO JR, J. R. Modelos contínuos do solvente: fundamentos. **Química Nova**, v. 29, n. 3, p. 535-542, 2006

QUINTARD, A. et al. Conformationally Stabilized Catalysts by Fluorine Insertion: Tool for Enantioselectivity Improvement. **Chemistry—A European Journal**, v. 17, n. 48, p. 13433-13437, 2011.

RABLEN, P. R. et al. Is hyperconjugation responsible for the “gauche effect” in 1-fluoropropane and other 2-substituted-1-fluoroethanes?. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2**, n. 8, p. 1719-1726, 1999.

REED, A. E.; CURTISS, L. A.; WEINHOLD, F. Intermolecular interactions from a natural bond orbital, donor-acceptor viewpoint. **Chemical Reviews**, v. 88, n. 6, p. 899-926, 1988.

REICH, H. J. **Structure determination using NMR**. Chem-605, 2014. Disponível em: <<https://www.chem.wisc.edu/areas/reich/chem605/>>. Acesso em: 17 dez. 2018

ROCKLIN, R. E. Role of monosaccharides in the interaction of two lymphocyte mediators with their target cells. **The Journal of Immunology**, v. 116, n. 3, p. 816-820, 1976.

SHIMIZU, K. **Estudo do método de equalização da eletronegatividade no cálculo de energias livres de solvatação GBEEM-ELR**. 2005. Tese (Doutorado). Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.

SILLA, J. M. et al. Does intramolecular hydrogen bond play a key role in the stereochemistry of α - and β -D-glucose?. **Carbohydrate research**, v. 396, p. 9-13, 2014.

SILLA, J. M. et al. Theoretical and infrared studies on the conformational isomerism of trans-2-bromo-alkoxycyclohexanes. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 81, n. 1, p. 359-362, 2011.

SILVERSTEIN, R. M. et al. **Spectrometric identification of organic compounds**. 7th, NY, Wiley, 2014.

SMITH, M. B. **Organic Synthesis**, McGraw-Hill, NY, USA, 1994

SUART, B. **Infrared spectroscopy: Fundamental and applications**. Wiley, 2004.

TAVASLI, M. et al. The fluorine gauche effect. Langmuir isotherms report the relative conformational stability of (\pm)-erythro- and (\pm)-threo-9, 10-difluorostearic acids. **Chemical Communications**, n. 11, p. 1226-1227, 2002.

TVAROŠKA, I.; BLEHA, T. Anomeric and exo-anomeric effects in carbohydrate chemistry. In: **Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry**. Academic Press, 1989. p. 45-123

TOMASI, J.; MENNUCCI, B.; CAMMI, R. Quantum mechanical continuum solvation models. **Chemical reviews**, v. 105, n. 8, p. 2999-3094, 2005.

TOMASI, J.; PERSICO, M. Molecular interactions in solution: an overview of methods based on continuous distributions of the solvent. **Chemical Reviews**, v. 94, n. 7, p. 2027-2094, 1994.

TORMENA, C. F. Conformational analysis of small molecules: NMR and quantum mechanics calculations. **Progress in nuclear magnetic resonance spectroscopy**, v. 96, p. 73-88, 2016.

VAN DE WEERT, M. et al. Fourier transform infrared spectrometric analysis of protein conformation: effect of sampling method and stress factors. **Analytical biochemistry**, v. 297, n. 2, p. 160-169, 2001.

WOLFE, S.; MYUNG-HWAN, W.; MITCHELL, D. J. On the magnitudes and origins of the “anomeric effects”, “exo-anomeric effects”, “reverse anomeric effects”, and CX and CY bond-lengths in XCH₂YH molecules. **Carbohydrate Research**, v. 69, n. 1, p. 1-26, 1979.

ZIMMER, L. E.; SPARR, C.; GILMOUR, R. Fluorine conformational effects in organocatalysis: an emerging strategy for molecular design. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 50, n. 50, p. 11860-11871, 2011.

CONSIDERAÇÕES GERAIS

A partir do presente trabalho, foi possível determinar experimentalmente (pela técnica de ressonância magnética nuclear) quais as principais conformações do **CDP** e como elas variam em diferentes meios. Resultados de espectroscopia de infravermelho e cálculos teóricos corroboram aqueles determinados por RMN. Além disso, cálculos teóricos possibilitaram observar quais são os principais efeitos estereoeletrônicos que regem o equilíbrio conformacional do **CDP**. Estes resultados são de suma importância, pois permite uma nova abordagem de determinação conformacional para moléculas flexíveis por meio de ressonância magnética multinuclear.

Pelo estudo da D-glicose, por sua vez, foi possível determinar o porquê de a conformação *cc*, já bem conhecida como a conformação predominante, ser a mais estável. Os resultados mostram que ligações de hidrogênio intramolecular não são responsáveis pela preferência, mas sim efeitos clássicos. É possível observar que modificações estruturais, pela alteração de alguns grupos em uma molécula, causam grandes impactos em sua estrutura, pronunciando ou omitindo alguns efeitos estereoeletrônicos, o que permite determinar exatamente quais são os efeitos predominantes. A substituição de grupos pode ser pensada, então, como uma ferramenta para atribuir os efeitos que regem uma determinada molécula.

SEGUNDA PARTE - ARTIGOS

Solution conformations for the flexible 1-chloro-1,1-difluoro-2-pentanol unveiled using multinuclear magnetic resonance

(Artigo publicado – *Tetrahedron*, 74 (2018) 880-883)

Abstract

The preferred conformations of a small polyfunctional molecule containing fluorine, chlorine and hydroxyl groups, the 1-chloro-1,1-difluoro-2-pentanol (**CDP**), were completely elucidated using ^1H , ^{13}C and ^{19}F NMR in three different solvents. While the Cl-C-C-O dihedral angle was asserted using coupling constant data for the diastereotopic fluorines, the Et-C-C-O torsional angle was analyzed by means of ^1H NMR spectra with selective irradiation of the diastereotopic hydrogens and fluorines. In addition, unusual couplings of the hydroxyl hydrogen with a diastereotopic hydrogen and fluorines provided information on the O-H orientation. The behavior of $^1J_{\text{C,F}}$ when the solvents varied agrees with a weak F...HO intramolecular hydrogen bond. These findings were corroborated, and the governing interactions rationalized with the aid of high level CCSD(T) theoretical calculations. Noteworthy, hyperconjugation involving the electron-acceptor $\sigma^*_{\text{C-Cl}}$ orbital drives the conformational equilibrium rather than the fluorine gauche effect.

Introduction

While the well-known Karplus¹ curve describing the angular dependence of the $^3J_{\text{H,H}}$ coupling constant can be readily applied to determine the conformational preferences of substituted six-membered rings,² since a $^3J_{\text{H,H}}$ between antiperiplanar hydrogens is much larger than for *gauche* hydrogens, and only two conformers (axial and equatorial) are expected from the chair inversion, the conformation analysis using NMR data for acyclic systems is enthusiastically more challenging.

In addition, discussion on the conformer stabilities of small organic compounds are mostly focused on a few set of intramolecular interactions, due to the simplicity of the systems usually studied and the status of the knowledge on emerging interactions claimed as ruling forces of conformational equilibria. For instance, the main conformations of the textbook molecules ethane and butane used to be explained in terms of steric hindrance,³ but in the 2000's hyperconjugation was found to contribute at least partially for their rotational barriers.⁴⁻⁷ This finding was conclusive to explain the *gauche* effect in 1,2-difluoroethane and in other small organofluorine compounds,^{8,9} *i.e.* the electrostatic repulsion between the fluorines should favor the anti-conformer, but this is overridden by stabilizing $\sigma_{\text{C-H}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-F}}$ hyperconjugation and the *gauche* conformer is of lower energy. On the other hand, steric effects overweigh such an hyperconjugative interaction in the other 1,2-dihaloethanes.¹⁰

Intramolecular hydrogen bonding is another source of conformer stabilization, but it is usually explored separately from other interactions.¹¹⁻¹³ 1-Chloro-1,1-difluoro-2-pentanol (CDP) is an acyclic organic compound containing bulky (chlorine and alkyl chain), electronegative (fluorine and oxygen), and hydrogen bond donor (a hydroxyl group) substituents capable of performing a variety of concomitant intramolecular interactions that can either stabilize or destabilize the three-dimensional molecular structure. Confrontation of so many interactions (steric, electrostatic and hyperconjugative interactions) as dictating factors of the conformational equilibrium within a single molecule is not a simple task. Most next generation inhalational anesthetics gather some of these structural features. Therefore, the design of performance molecules can benefit from the rationalization of the dominant interactions that rule the conformational preference of this small flexible compound. This is most usually demonstrated theoretically, but we now provide an NMR-based strategy both to

determine and understand the conformational equilibrium of the model compound CDP in solution (Figure 1).

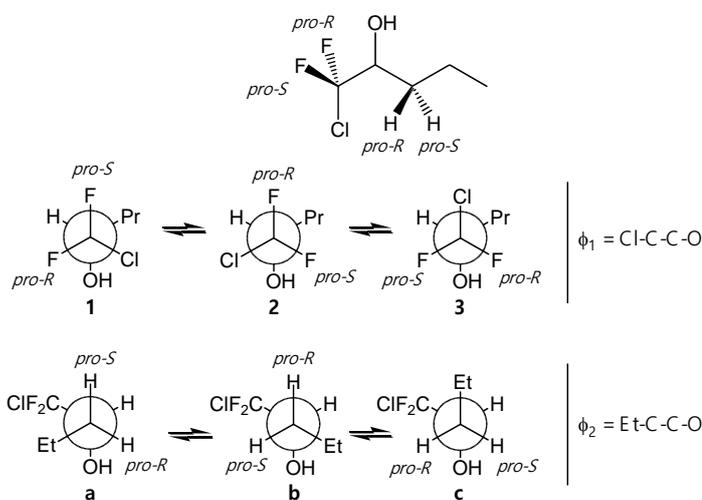


Figure 1. Chemical structure of 1-chloro-1,1-difluoro-2-pentanol (CDP). The Newman projections (with the chiral center depicted arbitrarily) are shown in order to visualize the torsional angles ϕ_1 and ϕ_2 , as well as the relative orientations of the alkyl chain, chlorine, diastereotopic hydrogens and fluorines. The rotation around the C-O bond yields conformers further named with an apostrophe (').

Results and discussion

The Cl-C-C-O dihedral angle (ϕ_1) was first analyzed through ^{19}F NMR. The $^3J_{\text{H,F}}$ values in a non-polar solution (C_6D_{12}) are similar in magnitude (Table 1), thus arising two possibilities: 1) the fluorines have the same dihedral relationship with H-2, leading to a predominance of conformer **1**; 2) conformers **2** and **3** are similarly populated and alternate small and large values for $^3J_{\text{H,F}pro-R}$ and $^3J_{\text{H,F}pro-S}$, in such a way that the average $^3J_{\text{H,F}}$ is of intermediate magnitude; in this case, the amount of **1** should not affect the $^3J_{\text{H,F}}$ values. Fortunately, the solvent effect on $^3J_{\text{H,F}}$ is instructive (Table 1), since one coupling constant increases with the solvent polarity, while the other decreases on going from cyclohexane to acetonitrile solution. This is consistent with a shift from **2** to **3** and, therefore, the coupling constant that increases with the solvent polarity is likely to correspond to $^3J_{\text{H,F}pro-R}$. Moreover, conformer **3** is anticipated to be the most polar conformer (more stabilized in polar solution), due to the mutual orientation of the local dipoles originated from the C-F and C-O bonds. Since the $^3J_{\text{H,F}}$ dependence with the solvent is small (0.50-0.97 Hz from C_6D_{12} to CD_3CN), it follows that **1** should be importantly populated (especially in nonpolar solution), because the calculated difference in both $^3J_{\text{H,F}}$ between **1b**

and **3b** is smaller than between **2b** and **3b** (Table 2). Therefore, an additional conformational shift from **1** to **3** is expected by increasing the solvent polarity. Interestingly, $^3J_{\text{H,F}pro-S}$ decreases more with the solvent polarity than the $^3J_{\text{H,F}pro-R}$ increases, indicating that specific solute-solvent interactions affect more a coupling constant than another. Overall, both possibilities mentioned above happen in the conformational equilibrium of **CDP**, *i.e.* conformer **1** should be importantly populated in a non-polar medium, while **3** increases in population with the solvent polarity.

Table 1. Dependence of ^{19}F chemical shifts (ppm, relative to CFCl_3 , at 470.35 MHz) and $^3J_{\text{H,F}}$ coupling constants (Hz) with the solvent (10 mg mL^{-1}) for **CDP**.^a

Solvent	$\delta_{\text{F}pro-R}$	$\delta_{\text{F}pro-S}$	$^3J_{\text{H,F}pro-R}$	$^3J_{\text{H,F}pro-S}$
C_6D_{12}	-64.1	-66.3	7.50	7.65
CDCl_3	-63.5	-65.6	7.65	7.34
CD_3CN	-63.8	-65.3	8.00	6.68

^a The mean calculated $\delta_{\text{F}pro-R}$ and $\delta_{\text{F}pro-S}$ values for the three most stable conformers of **CDP** in the gas phase (1b, 2b and 3b) are -71.5 and -72.7 ppm, respectively, at the $\omega\text{B97X-D/6-311++G(d,p)}$ level.

Table 2. Calculated coupling constants (Hz) and dihedral angles (deg) for the most stable conformers of **CDP**, in gas phase, at the $\omega\text{B97X-D/6-311++G(d,p)}$ level.

Conformer	$^3J_{\text{H}_2,\text{F}pro-R}$	$^3J_{\text{H}_2,\text{F}pro-S}$	H-C-C-F _{pro-R}	H-C-C-F _{pro-S}
1b	6.0	3.0	62.5	-54.1
1c	3.3	4.9	68.9	-47.4
2b	-0.8	14.9	-57.1	-176.9
2b'	-1.9	15.1	-65.0	177.0
3b	14.6	1.0	-174.3	67.6
3b'	15.0	1.6	-179.9	62.0

Second, the Et-C-C-O dihedral angle (ϕ_2) was checked. The signals for the carbinolic and diastereotopic hydrogens *pro-S* and *pro-R* are very complex and strongly superposed, in such a way that the $^3J_{\text{H}_2,\text{H}pro-R/S}$ coupling constants could not be readily assessed by simple inspection of the ^1H NMR spectrum. However, selective irradiation experiments were informative. In CDCl_3 , the dddd carbinolic hydrogen at 3.94 ppm that appears like a complex split quintet, due to its large coupling with the fluorine atoms, with the hydroxyl hydrogen and

with one of the neighboring diastereotopic hydrogens, by a similar magnitude, and there is also an additional small coupling (≈ 3 Hz) with the other diastereotopic hydrogen (Figure 2). The small splitting disappears after irradiation at the 1.74 ppm. These results indicate that the two diastereotopic hydrogens (at 1.61 and 1.74 ppm) do not have similar angular orientation with the carbinolic hydrogen, thus discarding **a** as a possible driving conformation. In addition, a small $^4J_{\text{H(O),H}}$ of 0.65 Hz is suppressed after irradiation at 1.74 ppm. Consequently, the signal at 1.74 ppm is likely to correspond to $\text{H}_{\text{pro-R}}$ in conformation **b**, where there is only one *gauche* diastereotopic hydrogen relative to H-2 ($^3J_{\text{H-2,H}_{\text{pro-R}}} < ^3J_{\text{H-2,H}_{\text{pro-S}}}$), and it is capable of coupling in a "W" pathway with the H(O). This finding is corroborated by chemical shift calculations for the main conformations of **CDP** in the gas phase discussed hereinafter: $\text{H}_{\text{pro-R}}$ is generally more deshielded than $\text{H}_{\text{pro-S}}$ (average 1.70 against 1.45 ppm) and, therefore, the signal at 1.74 ppm having the smaller $^3J_{\text{H2,H3}}$ is likely to correspond to $\text{H}_{\text{pro-R}}$ in conformation **b**. In conformation **b**, $\text{H}_{\text{pro-S}}$ is antiperiplanar to the carbinolic hydrogen and, consequently, the $^3J_{\text{H2,H}_{\text{pro-S}}}$ is larger, as demonstrated by a COSY experiment, in which the coupling of H-2 (3.94 ppm) with the hydrogen at 1.61 ppm is larger than with the hydrogen at 1.74 ppm. Irradiation of the fluorine nuclei clearly shows a ddd pattern for H-2: $^3J_{\text{H2,H}_{\text{pro-S}}} = 9.5$ Hz, $^3J_{\text{H2,H(O)}} = 6.5$ Hz, $^3J_{\text{H2,H}_{\text{pro-R}}} = 3.0$ Hz. Since the molecular dipole moments in **a**, **b** and **c** are not expected to be significantly different, these conformations should not change importantly with the medium. This is supported by the results obtained in cyclohexane solution, where a broad quartet appears at 3.80 ppm for H-2, as the coupling with the hydroxyl hydrogen disappears and the small coupling of 3.0 Hz observed in CDCl_3 is similar in magnitude to the line width. This quartet changes to a broad doublet (≈ 9.8 Hz) after irradiating the fluorines, due to the coupling of H-2 with $\text{H}_{\text{pro-S}}$; the $^3J_{\text{H2,H}_{\text{pro-R}}}$ is as large as the line width and, therefore, it was not determined. In CD_3CN , the complex signal for H-2 becomes easier to interpret after irradiation of the fluorines, thus appearing as a ddd superposed to the doublet corresponding to the hydroxyl hydrogen. Despite the $^3J_{\text{H2,H}_{\text{pro-S}}}$ could not be accurately measured due to the signal superposition in CD_3CN , the $^3J_{\text{H2,H}_{\text{pro-R}}}$ of 2.5 Hz and a $^3J_{\text{H2,H(O)}}$ of 6.8 Hz confirm that the population of **b** does not change importantly with the medium. Thus, from a joint analysis of ^{19}F and ^1H NMR spectra, in non-polar solution, **1b** should be dominant, while the population of **3b** increases in a more polar solution.

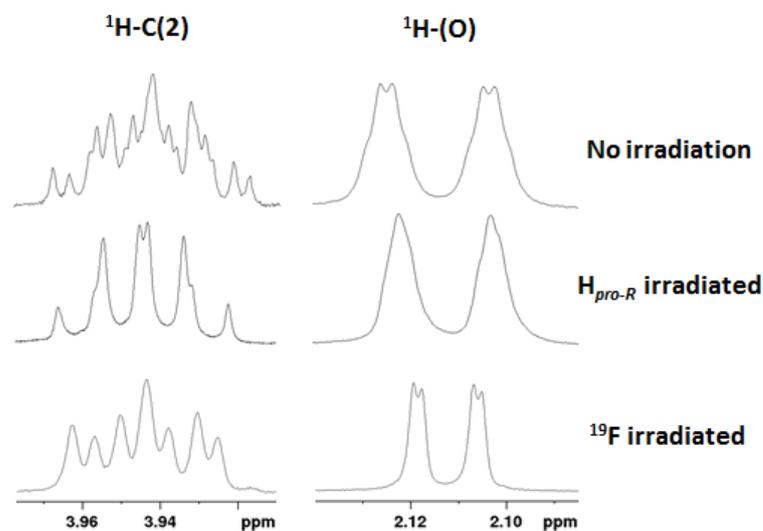


Figure 2. ^1H NMR signals for the carbinolic and hydroxyl hydrogens of **CDP** (499.87 MHz, CDCl_3). A ddd for $^1\text{H-C(2)}$ and a dd for $^1\text{H-(O)}$ appear after ^{19}F decoupling, thus allowing for the identification of the H,H coupling constants (lower). A small coupling with $\text{H}_{\text{pro-R}}$ disappears from both $^1\text{H-C(2)}$ and $^1\text{H-(O)}$ signals after irradiation at 1.74 ppm (medium). The ddddd that appears like a distorted quintet for $^1\text{H-C(2)}$ and the broad dq for $^1\text{H-(O)}$ without irradiation (upper).

The broad doublet of quartets (dq) for the hydroxyl hydrogen at 2.11 ppm (clearer in CDCl_3 , Figure 2) indicates a large coupling constant $^3J_{\text{H,H(O)}}$ of 6.25 Hz, and unusual coupling constants of *ca.* 0.65 Hz, then suggesting a spatial proximity of the hydroxyl group with both fluorines and a "W" coupling pathway with the $\text{H}_{\text{pro-R}}$ (since a small splitting of *ca.* 0.65 Hz disappears after irradiation at 1.74 ppm). The unusual $^{1\text{TS}}J_{\text{H,F}}$ coupling is consistent with a F...HO through-space (TS) interaction experienced by 2-fluorophenol (due to either an hydrogen bond or a superposition of electronic clouds).¹⁴

The $^1J_{\text{C,F}}$ coupling constant has been shown to reveal important stereochemical information,¹⁵ with particular emphasis on electrostatic, hyperconjugative and electron lone pairs involved in interactions controlling the conformational equilibrium of organofluorine compounds. Despite the small changes of $^1J_{\text{C,F}}$ with the solvent for CDP (-296.6 Hz in cyclohexane and chloroform to -294.1 Hz in acetonitrile), these results agree with those obtained for 4-*tert*-butyl-2-fluorocyclohexanol,¹⁶ whose $^1J_{\text{C,F}}$ becomes less negative as the fluorine interacts through hydrogen bonds. The most polar conformer 3 (having increased participation in acetonitrile) is more likely to exhibit a F...HO hydrogen bond than 1 and 2, because the OH group is *gauche* to both fluorines. Since organic fluorine experiences weak or even no hydrogen bond when forming five-membered rings,¹⁷⁻¹⁹ the effect on $^1J_{\text{C,F}}$ is consequently small.

Finally, the theoretical results for the pool of conformers of CDP are in general agreement with the conformational assignment obtained through NMR analysis. Considering that the propyl

chain of CDP exhibits the well-known *zigzag* conformation of hydrocarbons, there would remain three rotatable bonds: C1-C2, C2-C3 and C2-O. Considering the three staggered possibilities for each of the Cl-C-C-O, Et-C-C-O and H-O-C-C1 dihedral angles, a total of 27 conformers would be feasible. Actually, some possible conformers correspond to saddle points and, therefore, only 18 actual minima were obtained in the gas phase after geometry optimization at the ω B97X-D/6-311++G(d,p) level.^{20,21} From these minima, the six conformers of Table 3 are highly populated ($G_{\text{rel}}^0 \leq 1.0$ kcal mol⁻¹, according to CCSD(T)/6-311++G(d,p)^{21,22} single point energy calculations) in the gas phase and implicit solvents, according to the polarizable continuum model.²³ The theoretical results are consistent with a dominant structure **1b**, as predicted spectroscopically, but not with an increasing amount of **3** (**3b** and **3b'** differ from one another only by the orientation of the hydroxyl hydrogen) with the increase in the solvent polarity. Therefore, compared to the experimental NMR outcomes, the solvent effect appears to be underestimated by the calculations, as the theoretical conformational changes with the solvent were not consistent with the difference between the molecular dipole moments of **1** and **3**. Specific interactions of the solute with the acetonitrile solvent (*e.g.* hydrogen and halogen bonds) should take place.²⁴ Conformers **2b/2b'** are also importantly populated.

Table 3. Calculated conformational Gibbs free energies (at 1 atm and 298 K, in kcal mol⁻¹), Gibbs populations (in parenthesis, %), and molecular dipole moments (second entries, in debye) for the most stable conformers of **CDP**, in different media.^a

Conformer	Gas	C ₆ H ₁₂	CHCl ₃	CH ₃ CN
1b	0.00 (36)	0.00 (33)	0.00 (31)	0.00 (31)
	1.96 Db	2.25 Db	2.53 Db	2.84 Db
3b	0.09 (31)	0.11 (28)	0.16 (24)	0.08 (27)
	2.19 Db	2.50 Db	2.79 Db	3.10 Db
2b	0.61 (13)	0.48 (15)	0.33 (18)	0.48 (14)
	2.09 Db	2.40 Db	2.74 Db	3.09 Db
1c	0.85 (8)	0.69 (10)	0.64 (11)	0.61 (11)
	1.76 Db	2.02 Db	2.28 Db	2.59 Db
2b'	0.97 (7)	0.84 (8)	0.74 (9)	0.67 (10)
	2.47 Db	2.77 Db	3.03 Db	3.26 Db
3b'	1.07 (6)	1.01 (6)	0.90 (7)	0.84 (7)
	2.84 Db	3.15 Db	3.41 Db	3.64 Db

^a Geometry optimizations were carried out using the ω B97X-D method, and the energies were computed at the CCSD(T) level, using the 6-311++G(d,p) basis set.

Infrared analysis of the O-H stretching vibration in cyclohexane solution supports the above-mentioned outcomes in a nonpolar medium, since three bands corresponding to three pairs of conformers ($1b + 3b$, $1c + 2b$, and $2b' + 3b'$) were found with relative intensities of 56% (3621 cm^{-1}), 32% (3606 cm^{-1}) and 12% (3590 cm^{-1}), respectively (Figure 3). These frequencies are in qualitative agreement with the calculated wavenumbers of 3620 cm^{-1} for $1b$ and $3b$, 3611 cm^{-1} for $1c$ and $2b$, 3593 cm^{-1} for $2b'$, and 3697 cm^{-1} for $3b'$, using a scaling factor of 0.927. Figure 4 shows a clear solvent-dependence of the **CDP** conformational equilibrium, since the spectroscopic profile in chloroform and acetonitrile solutions changes significantly when compared to the cyclohexane solution, despite a detailed conformational analysis cannot be done in these cases due to a strong band overlapping, in addition to a probable solute-solvent hydrogen bonding in acetonitrile solution (see the broad and low-frequency band at 3548 cm^{-1}).

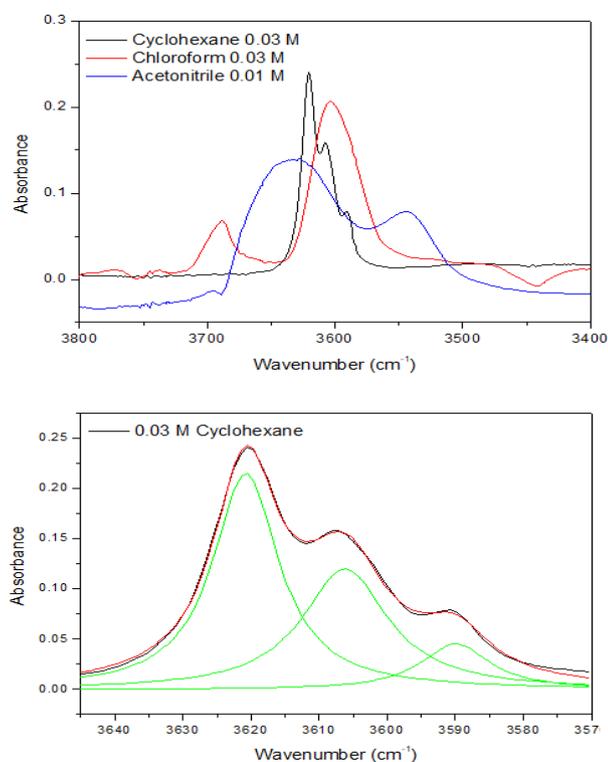


Figure 3. Infrared spectra of **CDP** in different solvents (upper) and deconvoluted O-H stretching bands in cyclohexane solution using a Lorentzian function ($R^2 = 0.9987$) (bottom).

Unlike a double *gauche* effect,²⁵ according to which the electronegative OH group should be *gauche* to both fluorines, the most stable conformer **1b** has the bulky chlorine substituent in a *gauche* relationship with the OH. Such an arrangement allows for a $\sigma_{\text{CH}} \rightarrow \sigma_{\text{C}}^*$.

Cl electron delocalization, which is 7.4 kcal mol⁻¹ stabilizing, according to natural bond orbital (NBO) analysis,²⁶ against *ca.* 6.0 kcal mol⁻¹ for the $\sigma_{\text{CH}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-F}}$ hyperconjugative interaction in **2** and **3**. This sterically unfavorable orientation is surprising, thus revealing the role of the $\sigma_{\text{C-Cl}}$ electron-acceptor ability on the conformational equilibrium of **CDP**. Indeed, the $\sigma_{\text{CH}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-Cl}}$ interaction in 1,2-dichloroethane has been found to be more stabilizing than the corresponding $\sigma_{\text{CH}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-F}}$ interaction in 1,2-difluoroethane (5.6 against 4.5 kcal mol⁻¹), but the former does not exhibit the gauche effect due to a dominant steric effect between the bulky chlorine atoms.¹⁰

A non-covalent interaction (NCI) analysis²⁷ showed that the orientation of the hydroxyl hydrogen is governed by a weak OH...F hydrogen bond in **1b**, **3b** and **3b'**, as the green regions in the isosurfaces shown in Figure 4 denote roughly stabilizing van der Waals-type interactions. However, as observed in weak CF...FC interactions, caution should be taken when using the λ_2 parameter from NCI to characterize a weak van der Waals interaction as either stabilizing or destabilizing.²⁸

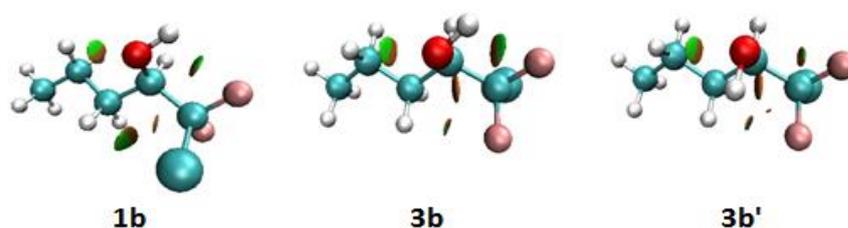


Figure 4. NCI isosurfaces indicating weak intramolecular non-covalent interactions for selected conformers of **CDP**. The isosurfaces were constructed with reduced gradient density = 0.5 a.u. and the blue–red colors were scaled from -0.02 a.u. < $\text{sign}(\lambda_2) \rho$ < +0.02 a.u. In the NCI plots, red regions indicate destabilizing interactions, green regions indicate van der Waals contacts, and blue regions indicate strongly stabilizing interactions.

Conclusion

Summarizing, the NMR coupling constants indicated a decreasing dominance of conformer **1b** in favour of conformer **3b/3b'** on going from a non-polar to a polar solvent. Such solvent effect on the conformational equilibrium of **CDP** was unequivocally accessed experimentally, while the implicit-solvent calculations did not describe the equilibrium shift appropriately. Unlike expectations based on the double fluorine *gauche* effect, the main

conformer of **CDP** experiences the chlorine substituent in a *gauche* relationship with the vicinal electronegative group (OH), underlining the importance of the electron-acceptor $\sigma^*_{\text{C-Cl}}$ orbital for the conformer stabilization.

Experimental section

The 1-chloro-1,1-difluoro-2-pentanol (**CDP**) was commercially available and used without further purification. The NMR spectra were acquired at 499.87 (^1H), 470.35 (^{19}F) and 125.69 MHz (^{13}C) from 10 mg mL⁻¹ solutions in C₆D₁₂, CDCl₃ and CD₃CN solvents. The geometries for the conformers of **CDP** were fully optimized (including frequency calculations) at the $\omega\text{B97X-D/6-311++g(d,p)}$ level,^{20,21} which includes some empirical dispersion effects. Additional single point energy calculations were performed using the HF, MP2, SCS-MP2, MP4(D), MP4(DQ), MP4(SDQ), CCSD and CCSD(T) methods. The calculations were carried out considering both the gas phase and implicit solvation, according to the polarizable continuum model. Subsequent natural bond orbital (NBO)²⁶ analyses at the $\omega\text{B97X-D/6-311++g(d,p)}$ level^{20,21} were performed to compute the electron donor-acceptor interaction energies. Non-covalent interaction (NCI)²⁷ analyses were performed to identify possible attractive intramolecular interactions.

Acknowledgments

The authors are grateful to FAPEMIG (APQ-00383/15 and PPM-00344/17), PRP/FAEPEX (2967/17) and FAPESP for the financial support of this research, as well as to Capes for the studentships (to F.A.M. and L.A.Z.), FAPESP (2017/02364-0) for a fellowship (to R.A.C), and CNPq for a fellowship (to M.P.F.). CESUP, CENAPAD-SP and CENAPAD-UFC are also gratefully acknowledged for the computer facilities.

References and notes

1. Karplus, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2870-2871.

2. Freitas, M. P.; Tormena, C. F.; Rittner, R.; Abraham, R. J. *J. Phys. Org. Chem.* **2003**, *16*, 27-33.
3. Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley: New York, 1994.
4. Pophristic, V.; Goodman, L. *Nature* **2001**, *411*, 565-568.
5. Bickelhaupt, F. M.; Baerends, E. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4183-4188.
6. Cormanich, R. A.; Freitas, M. P. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8384-8387.
7. Mo, Y. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2733-2736.
8. Goodman, L.; Gu, H.; Pophristic, V. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 1223-1229.
9. Buissonneaud, D. Y.; van Mourik, T.; O'Hagan, D. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2196-2202.
10. Souza, F. R.; Freitas, M. P.; Rittner, R. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **2008**, *863*, 137-140.
11. Chen, Y.; Ozaki, Y.; Czarnecki, M. A. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, *15*, 18694-18701.
12. Das, P.; Das, P. K.; Arunan, E. *J. Phys. Chem. A* **2015**, *119*, 3710-3720.
13. Tormena, C. F.; Freitas, M. P.; Rittner, R.; Abraham, R. J. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2004**, *6*, 1152-1156.
14. Cormanich, R. A.; Moreira, M. A.; Freitas, M. P.; Ramalho, T. C.; Anconi, C. P. A.; Rittner, R.; Contreras, R. H.; Tormena, C. F. *Magn. Reson. Chem.* **2011**, *49*, 763-767.
15. Silla, J. M.; Freitas, M. P.; Cormanich, R. A.; Rittner, R. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6385-6388.
16. Anizelli, P. R.; Favaro, D. C.; Contreras, R. H.; Tormena, C. F. *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115*, 5684-5692.
17. Cormanich, R. A.; Freitas, M. P.; Tormena, C. F.; Rittner, R. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 4169-4174.
18. Cormanich, R. A.; Rittner, R.; Freitas, M. P.; Bühl, M. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16*, 19212-19217.
19. Linclau, B.; Peron, F.; Bogdan, F.; Wells, N.; Wang, Z.; Compain, G.; Fontenelle, C. Q.; Galland, N.; Le Questel, J. Y.; Graton, J. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 17808-17816.
20. Chai, J.-D.; Head-Gordon, M. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 6615-6620.
21. Frisch, J. M.; Pople, J. A.; Binkley, J. S. *J. Chem. Phys.* **1984**, *80*, 3265-3269.
22. Purvis III, G. D.; Bartlett, R. J. *J. Chem. Phys.* **1982**, *76*, 1910-1918.
23. Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2999-3094.

24. Robertson, C. C.; Wright, J. S.; Carrington, E. J.; Perutz, R. N.; Hunter, C. A.; Brammer, L. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 5392-5398.
 25. Silla, J. M.; Duarte, C. J.; Cormanich, R. A.; Rittner, R.; Freitas, M. P. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 877-882.
 26. Weinhold, F.; Landis, C. R. *Discovering Chemistry with Natural Bond Orbitals*, Wiley: Hoboken, 2012.
 27. Lu, T.; Chen, F. *J. Comput. Chem.* **2012**, *33*, 580-592.
- Cormanich, R. A.; Rittner, R.; O'Hagan, D.; Bühl, M. *J. Phys. Chem. A* **2014**, *118*, 79017910.

Revisiting the case of intramolecular hydrogen bonds network forming four- and five-membered rings in D-glucose

(Artigo publicado – *ACS Omega*, 3 (2018) 10250-10254)

Abstract

The conformational behavior of cyclic monosaccharides has been widely studied over the past years, but there is not a general agreement about which effects are in fact responsible for the observed conformational preferences. A recent microwave spectroscopy study determined the conformational equilibrium of D-glucose in the gas phase with a preference for a counter-clockwise (*cc*) arrangement of the hydroxyl groups. Nevertheless, the effects that control such orientation are still uncertain, since the role of intramolecular hydrogen bonds (IHB), electrostatic and steric repulsions is not consensual. This work reports a density functional theory (DFT) approach based on the conformational energies of D-glucose and of some derivatives in which the anomeric hydroxyl is replaced with hydrogen (H, small and not prone to participate in proton transfer), fluorine (F, small, electronegative and as capable as OH to perform hydrogen bonds as proton acceptor), and chlorine (Cl, big and not anticipated to be involved in effective hydrogen bonds) to obtain insights on the effects of the substituent at the anomeric carbon that influence the arrangement of the hydroxyl groups in D-glucose. The nature of substituents at this position is crucial to determine the orientation of the remaining hydroxyl groups. Natural bond orbital (NBO) and the quantum theory of atoms in molecules (QTAIM) analyses, in addition to NMR chemical shift calculations, have been provided to support the conformational energy outcomes. Overall, the results agree with the lack of IHB's forming four- and five-membered rings in D-glucose and emphasize that steric and electrostatic repulsions involving the hydroxyl groups in the clockwise orientation are driving forces of the conformational behavior.

1. Introduction

Organic compounds play a fundamental role in biological chemistry, due to their numerous biological properties determined along the years.¹⁻³ However, the properties of biomolecules, such as amino acids, lipids and carbohydrates, are not limited to biological functions. Carbohydrates, for example, have specific applications in material science in addition to their well-known biological role.⁴⁻⁶ In fact, a huge number of studies has been reported with focus on the carbohydrate chemistry, and one of the most important topics highlights the conformational behavior of these molecules.⁷⁻¹⁰

The importance for the complete understanding of the conformational behavior of organic molecules is remarkable, since the stereochemical arrangement of atoms in a molecule can deeply affect its macroscopic features.^{11,12} In this sense, and still regarding carbohydrates, a number of conformational effects are relevant to account for this class of compounds. The most remarkable interaction affecting the stereochemistry of this class of compounds is the anomeric effect, according to which the α -anomer of a pyranoside ring is surprisingly stable if only traditional steric effects are taken into consideration.^{13,14} The *gauche* effect is also important for the conformational preferences in cyclic sugars, since these systems bear vicinal electronegative groups that tend to be arranged in a *gauche* orientation due to hyperconjugative interactions.¹⁵ Nevertheless, another interesting and controversial conformational finding in D-glucose is the counter-clockwise preference for the orientation of the hydroxyl groups.

The complete conformational assignment of D-glucose in gas phase has been recently carried out through a microwave spectroscopy experiment;¹⁶ only one out the seven conformers found for D-glucose adopts a clockwise (*cl*) arrangement of hydroxyl groups. In addition, the authors addressed the conformational preference for the counter-clockwise (*cc*) orientation in D-glucose to a cooperative network of intramolecular hydrogen bonds (IHB's), despite the well-known statement that IHB's forming small rings are weak or even absent.¹⁷⁻¹⁹ Since then, some studies have been focused on clarifying the actual origin of this preference. Silla *et al.*,²⁰ using a joint analysis of NCI, QTAIM and NBO theoretical approaches, described that the *cc* orientation of the hydroxyl groups in D-glucose is caused by electrons lone pair repulsion involving the endocyclic oxygen and the anomeric hydroxyl group in the clockwise conformer. Both arguments based on IHB's and repulsion in the *cl* conformation have been refuted by

Lomas and Joubert,²¹ who established a complexation model of D-glucose with pyridine (a proton acceptor) and NMR chemical shift calculations to conclude that cooperativity of IHB's is not full nor absent, and that interaction with an electron-accepting solvent enhances the IHB strength.

Therefore, a theoretical approach based primarily on an analysis of the structure and conformational energies of D-glucose and some derivatives, where the OH group at C₁ was replaced with H, F and Cl, rather than on topological electron density and NMR chemical shift analyses, was carried out to find out the reason for the *cc* preference in D-glucose (Figure 1). In this way, an evaluation independent of non-covalent interaction methods (which have been demonstrated to be conflicting in some instances²²⁻²⁴) is provided, since only the choice of an accurate method for geometry optimization and energy calculation is required to obtain reliable insights on the effects governing the orientation of hydroxyl groups in D-glucose. The derivative with an H atom at C₁ rather than OH allows to evaluate the absence of either steric repulsion and a proton transfer group at C₁ on the orientation of the remaining hydroxyl groups in the ring; the fluorinated derivative nearly resembles the D-glucose molecule in terms of proton acceptance, due to the similar size and electronegativity of fluorine compared to oxygen; the chlorine substituent in the chlorinated model provides high steric hindrance and it is a weak hydrogen-bond acceptor²⁵⁻²⁸. Moreover, an explicit water molecule was attached to the endocyclic oxygen in order to evaluate the ability of the latter (O₅) in modulating IHB as proton acceptor upon influence of the former (explicit water).

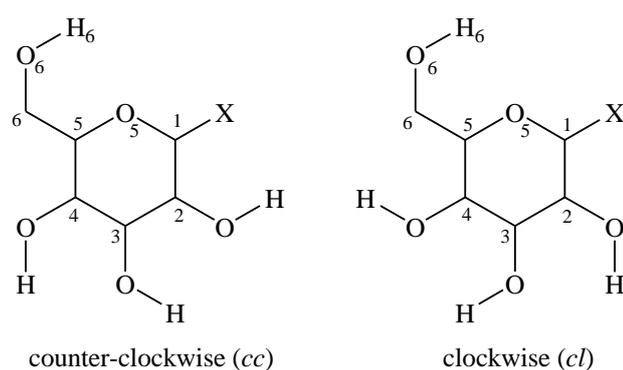


Figure 1. Counter-clockwise (*cc*) and clockwise (*cl*) conformers of D-glucose (X = OH) and the respective derivatives studied herein (X = H, F and Cl).

3. Results and discussion

The conformational energies and populations obtained for D-glucose at the B3LYP/aug-ccpVDZ level in gas phase (Table 1) are in agreement with FT microwave spectroscopy results,¹⁶ as well as with other theoretical levels reported elsewhere,²⁰ thus validating our DFT calculations for further studies with the D-glucose derivatives. For D-glucose, the α -anomer is the major stereoisomer as a result of the well-known anomeric effect, while the hydroxyl groups are mainly oriented in a counter-clockwise arrangement, with only a single minor conformer (α _G-g+/cl/g-) exhibiting a clockwise orientation for these groups. The controversy lies on the nature of this preferential orientation, since a chain of cooperative intramolecular hydrogen bonds and electron lone pairs repulsion between O₅ and the anomeric OH as starting point has been invoked to explain such behavior. Because the difficulty in dissecting the contributions from steric and dipolar repulsions, the general term repulsion will be often used herein. A comparison of D-glucose with derivatives bearing anomeric substituents with different properties relative to the OH group, such as size, electron withdrawing character and proton donor/acceptor ability, is expected to outline the reasons for the observed pattern.

Table 1. Relative conformational energies (kcal mol⁻¹) and Boltzmann conformer populations (% , in parenthesis) for D-glucose (X = OH) and its derivatives (X = H, F and Cl).

Conformer	X = OH	X = H	X = F	X = Cl	X = OH + explicit water
β _G-g-/cc/t	0.7 (9)	0.7 (16)	2.4 (1)	2.9 (0)	1.7 (3)
β _G-g+/cc/t	0.7 (9)	0.7 (16)	2.4 (1)	2.9 (0)	1.2 (7)
β _Tg+/cc/t	1.1 (4)	1.2 (6)	3.1 (0)	3.7 (0)	2.7 (1)
α _G-g-/cc/t	0.1 (25)	1.2 (6)	0.3 (29)	0.2 (35)	0.9 (11)
α _G-g+/cc/t	0.0 (30)	1.3 (5)	0.0 (48)	0.0 (49)	1.4 (4)
α _G-g+/cl/g-	0.8 (8)	0.0 (49)	1.5 (4)	2.2 (1)	0.5 (22)
α _Tg+/cc/t	0.4 (15)	1.8 (2)	0.6 (17)	0.7 (15)	0.0 (52)

Replacement of anomeric OH in D-glucose with an H atom changes significantly the conformational preferences of the resulting compound, which exhibits a clockwise orientation

of the hydroxyl groups at C₂, C₃ and C₄ as the most stable conformer (Table 1). Therefore, the absence of significant steric hindrance at C₁ and the lack of a proton donor/acceptor at this position leads to a shift towards the α _G-g+/cl/g- conformation, while the question on the origin of the counter-clockwise orientation in D-glucose still remains. However, an α -F substituent suppresses the proton donor ability observed for the OH group at C₁, while it retains the steric, electrostatic and proton acceptor feature of the oxygen atom. As a result of considering the fluorinated derivative, tiny conformational changes are observed when compared to D-glucose itself, thus indicating that the effect ruling the significant changes in the H-derivative relates to atomic size (steric hindrance) and electronegativity (dipolar repulsion) rather than to IHB. To better support this finding, the chlorinated derivative was considered to account for a steric increase relative to OH. The replacement of OH in D-glucose with Cl reduces to almost zero the population of the clockwise conformation, confirming the hypothesis that lone pair repulsion between O₅ and X in the clockwise conformation is responsible for the preferred counter-clockwise orientation in D-glucose.

An additional model to evaluate the role of steric effects and IHB's on the arrangement of the hydroxyl groups in D-glucose is to consider an explicit water molecule interacting with O₅ to inhibit intramolecular interactions (either attractive or repulsive) involving this atom (see the best positions in Figure 2). Despite the increase in population of the clockwise arrangement, there is an interchange of stability between counter-clockwise conformers from α _G-g+/cc/t to α _Tg+/cc/t (Table 1). Thus, it follows that the effect of a water molecule on the conformational energies is more related to its preferential mode of interaction with O₅ and neighboring atoms through intermolecular hydrogen bonds than with an attenuation of intramolecular interactions in D-glucose.

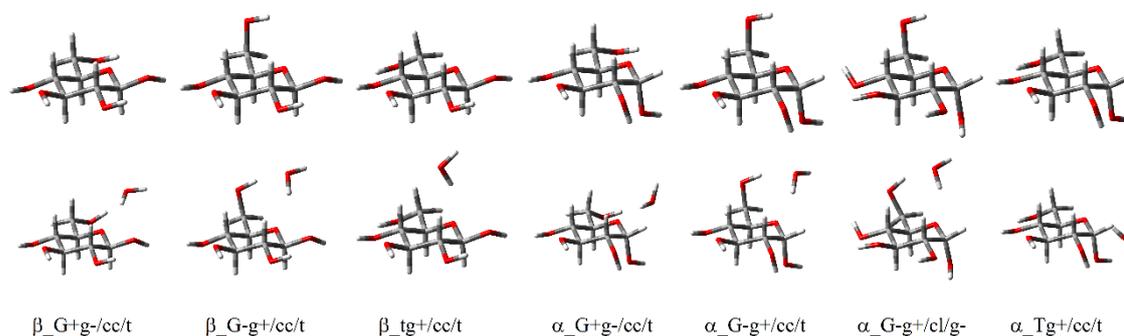


Figure 2. Stable conformers of D-glucose optimized at the B3LYP/aug-cc-pVDZ level in gas phase (upper) and with an explicit water (lower).

In hyperconjugation-based terms, IHB's in D-glucose would be described by $n_{\text{O}} \rightarrow \sigma^*_{\text{O-H}}$ interactions. A second-order perturbation analysis of donor-acceptor interactions in the natural bond orbitals (NBO's) shows that in general only IHB's forming six-membered rings ($\text{O}_6\text{H}_6 \cdots \text{O}_4$) are importantly stabilizing (Supporting Information). The picture changes for the α -anomer of the chlorinated derivative, which exhibits $n_{\text{Cl}} \rightarrow \sigma^*_{\text{O-H}}$ electron delocalization energies of more than 2 kcal mol⁻¹. An analysis based on the quantum theory of atoms in molecules (QTAIM) supports these findings, since a bond path (a region with high electron density between interacting atoms) is not observed to form four- and five-membered rings through $\text{OH} \cdots \text{O}$ IHB, but it appears when the formation of a six-membered ring is possible and it is weaker (but present) for a $\text{OH} \cdots \text{Cl}$ interaction in the chlorinated derivative (Figure 3).

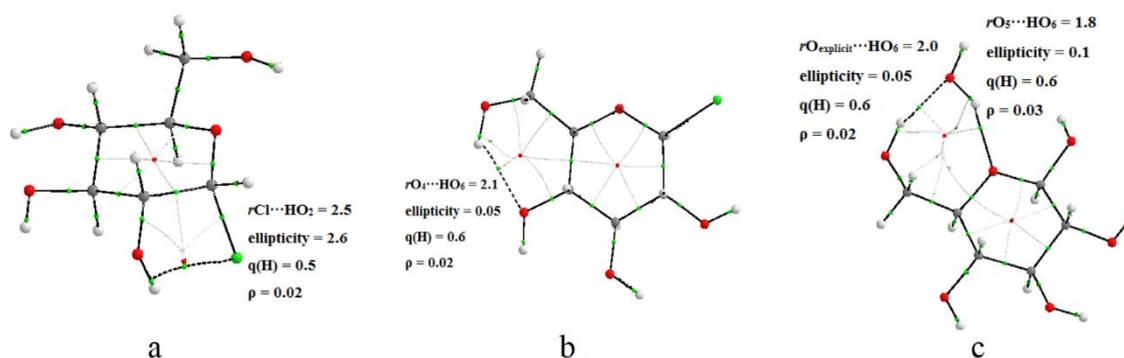


Figure 3. QTAIM plots for some system instances to show: a) a weak $\text{OH} \cdots \text{Cl}$ IHB forming a five-membered ring in the G+g-/cc/t conformer of the chlorinated derivative of α -D-glucose; b) a $\text{OH} \cdots \text{O}$ IHB forming a six-membered ring in the Tg+/cc/t conformer of the chlorinated derivative of β -D-glucose; c) strong intermolecular hydrogen bonds between the explicit water

molecule and O₅ and H₆ of β -D-glucose, forming a seven-membered ring IHB in the G+g-/cc/t conformer. Included are some geometrical and QTAIM data used to characterize hydrogen bonds: r in angstroms, ellipticity (the larger the less stable), $q(\text{H})$ is the atomic charge (in a.u.) on the hydrogen engaged in hydrogen bond, and the electron density ρ between the interacting atoms.

Noteworthy is the *exo*-anomeric effect in D-glucose ($n_{\text{O}1} \rightarrow \sigma^*_{\text{C}5-\text{O}5}$), which is active when the anomeric hydroxyl group is counter-clockwise, but it is disabled for the clockwise conformation, because of a lack of antiperiplanar symmetry between the electron donor orbital ($n_{\text{O}1}$) and the acceptor antibonding orbital (Table 2). Therefore, it is anticipated that the clockwise conformer should be less stabilized than counter-clockwise α -anomers by hyperconjugative interactions. This is similar to the case of some α -substituted tetrahydropyrans and piperidines.¹⁴ In order to search for the role of overall electron delocalization on the conformational stabilities, an energy partitioning scheme named NEDA (natural energy decomposition analysis) was carried and the contributions from hyperconjugation and Lewis-type (steric and electrostatic) interactions to the overall conformational energies through the NBO framework are given in Table 3. Accordingly, the G-g+/cl/g- conformer of α -D-glucose is less stabilized by non-Lewis-type interactions than the remaining α -anomers, but it is more destabilized due to Lewis-type interactions than the counter-clockwise β -anomers. The contribution from steric and electrostatic effects are more important than stabilization due to hyperconjugation for the clockwise conformer (with an explicit water, this difference is reduced), while these Lewis and non-Lewis contributions for the other conformers are more competitive. This finding reinforces the hypothesis that repulsion in the clockwise conformer explains the preference for the counter-clockwise conformation rather than a cooperative chain of IHB's in the latter.

Table 2. NBO anomeric (first entries) and exo-anomeric (second entries) interactions (kcal mol⁻¹) for D-glucose and respective F and Cl derivatives.

Conformer	$n_{O5} \rightarrow \sigma^*_{C1O1}$	$n_{O5} \rightarrow \sigma^*_{C1F}$	$n_{O5} \rightarrow \sigma^*_{C1Cl}$
	$n_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C1O5}$	$n_F \rightarrow \sigma^*_{C1O5}$	$n_{Cl} \rightarrow \sigma^*_{C1O5}$
β _G+g-/cc/t	3.5	5.1	2.5
	14.9	11.6	7.2
β _G-g+/cc/t	3.7	5.3	2.7
	14.7	11.6	7.1
β _Tg+/cc/t	3.7	5.3	2.6
	14.4	11.7	7.2
α _G+g-/cc/t	14.3	21.7	24.3
	14.3	10.6	5.8
α _G-g+/cc/t	14.8	21.9	24.7
	14.4	10.5	5.7
α _G-g+/cl/g-	13.1	18.2	19.7
	3.5	11.7	7.0
α _Tg+/cc/t	14.7	22.0	24.8
	14.2	10.5	5.7

Table 3. Lewis/non-Lewis contributions (kcal mol⁻¹) to the overall system's energy obtained from NEDA analysis.

Conformer	X = OH	X = H	X = F	X = Cl	X = OH + explicit water
β _G+g-/cc/t	0.6/0.0	0.4/0.0	2.2/0.0	2.3/0.0	6.9/-5.2
β _G-g+/cc/t	2.6/-1.9	2.6/-1.9	4.0/-1.7	4.2/-1.7	16.1/-14.6
β _Tg+/cc/t	3.0/-2.1	3.0/-2.0	4.7/-1.8	4.2/-1.2	3.9/0.0
α _G+g-/cc/t	6.1/-6.1	5.6/-4.5	9.5/-9.4	18.5/-18.4	20.4/-19.5
α _G-g+/cc/t	8.2/-8.1	7.9/-6.5	10.8/-10.8	19.9/-19.9	22.8/-21.4
α _G-g+/cl/g-	4.4/-3.4	1.1/-1.1	7.2/-5.7	11.8/-9.5	19.5/-19.0
α _Tg+/cc/t	8.8/-8.7	8.2/-6.6	11.6/-11.2	20.7/-20.4	11.3/-11.3

Lomas and Joubert²¹ examined the effect of the presence of a proton acceptor, pyridine, on the calculated NMR ¹H chemical shifts of D-glucose to probe the role of IHB's on the

orientation of the hydroxyl groups. Surprisingly, the higher calculated ^1H chemical shifts for (O)H₁ and (O)H₂ in the clockwise conformer (not in the counter-clockwise conformers, whose stabilization has been claimed to be governed by IHB) relative to the other conformers (Table 4) suggest that these hydrogens are engaged in IHB. To better understand this behavior, the explicit water in our study is anticipated to reduce the ability of O₅ in performing an IHB with O₁H₁ due to the establishment of a strong intermolecular hydrogen bond O₅⋯H₂O. Consequently, considering the existence of IHB's in free D-glucose, a shielding effect on the ^1H chemical shifts of D-glucose would appear upon the presence of an explicit water attached to O₅. However, $\delta_{\text{H}2}$, $\delta_{\text{H}3}$ and $\delta_{\text{H}4}$ practically do not vary by moving D-glucose from the free molecule to a complex with water, while $\delta_{\text{H}1}$ and $\delta_{\text{H}5}$ in general increase, due to the proximity with the explicit water, then participating in intermolecular hydrogen bonds (Table 4). Therefore, the hypothesis of IHB's forming four- and five-membered rings as driving interactions of the preferential counter-clockwise arrangement of hydroxyls in D-glucose cannot be asserted by our NMR-based model as well.

Table 4. Calculated NMR ^1H chemical shifts (ppm, relative to TMS) for the hydroxyl hydrogens of D-glucose in gas phase and in the presence of an explicit water (in parenthesis).

Conformer	$\delta_{\text{H}1}$	$\delta_{\text{H}2}$	$\delta_{\text{H}3}$	$\delta_{\text{H}4}$	$\delta_{\text{H}6}$
β _G+g-/cc/t	2.0 (2.3)	1.6 (1.6)	2.0 (2.0)	1.8 (1.8)	1.1 (3.7)
β _G-g+/cc/t	2.0 (2.2)	1.6 (1.6)	2.0 (2.0)	1.8 (1.8)	0.9 (4.1)
β _Tg+/cc/t	2.0 (2.1)	1.6 (1.5)	2.0 (1.9)	2.2 (2.1)	2.2 (2.2)
α _G+g-/cc/t	1.4 (1.7)	1.1 (1.0)	2.0 (2.0)	1.8 (1.9)	1.1 (4.0)
α _G-g+/cc/t	1.4 (1.4)	1.0 (0.9)	2.0 (2.0)	1.8 (1.8)	0.7 (3.7)
α _G-g+/cl/g-	2.5 (2.7)	2.2 (2.2)	2.2 (2.3)	1.1 (1.6)	0.8 (4.4)
α _Tg+/cc/t	1.4 (4.8)	1.1 (1.2)	2.0 (2.0)	2.1 (2.2)	2.1 (2.2)

4. Conclusions

Comparison of the conformational energies for different D-glucose derivatives provided an unequivocal assessment of the ruling effects of the arrangement of hydroxyl groups in D-glucose itself. Our findings support the explanation of Silla *et al.* that the counter-clockwise conformation of D-glucose starts with an O₁⋯O₅ repulsive interaction rather than by a network

of cooperative intramolecular hydrogen bonds. In addition, it is worth mentioning that the clockwise conformation disables the exo-anomeric effect in D-glucose, yielding a minimal hyperconjugative stabilization for this conformer compared to others. In summary, all these outcomes are instructive because they suggest that modulation of the structure of D-glucose derivatives can be carried out by the replacement of hydroxyl with other groups looking at steric and dipolar hindrance rather than hydrogen bonds.

2. Computational methods

D-Glucose is known to appear experimentally as seven stable conformers.¹⁶ Therefore, the geometries for each conformer were fully optimized at the B3LYP/aug-cc-pVDZ level²⁹⁻³¹ and an explicit water molecule was further placed neighboring O₅ in order to establish an intermolecular hydrogen bond and then attenuate intramolecular interactions (steric/electrostatic repulsion, intramolecular hydrogen bonds and hyperconjugative interactions) with the endocyclic oxygen (Figure 2). Frequencies were checked to guarantee absence of transition states. The conformers were named based on the O₅-C₅-C₆-O₆, C₅-C₆-O₆-H₆ and C₂-C₁-O₁-H₁ dihedral angles, according to the atom numbering provided elsewhere (Figure 1).¹⁶ The anomeric hydroxyl group of D-glucose was replaced with H, F and Cl, and the same procedure described above was carried out for these derivatives. Natural bond orbital (NBO)³² and quantum theory of atoms in molecules (QTAIM)³³ analyses were additionally performed to check the consistency with the outcomes from optimization and conformational energy calculations. While the QTAIM analysis provided topological parameters related to the electron density along the pathway of interacting atoms, the NBO method allowed to obtain hyperconjugative energies and the contribution from Lewis (repulsive) and non-Lewis-type (electron delocalization) interactions to the overall electronic energy of the system ($E_{\text{full}} = E_{\text{Lewis}} + E_{\text{non-Lewis}}$, $E_{\text{Lewis}} = E_{\text{steric}} + E_{\text{electrostatic}}$). In addition, nuclear magnetic shielding tensors were computed using the gauge-including atomic orbitals (GIAO) method to search for the influence of possible IHB's on ¹H NMR chemical shifts.

Acknowledgments

Authors are grateful to FAPEMIG (APQ-00383/15 and PPM-00344/17) for the financial support of this research, as well as to Capes for the studentship (to F.A.M.) and CNPq for the fellowship (to M.P.F.).

References

1. Parker, F.; Migliore-Samour, D.; Floch, F.; Zerial, A.; Werner, G. H.; Jollès, J.; Casaretto, M.; Zahn, H.; Jollès, P. Immunostimulating hexapeptide from human casein: Amino acid sequence, synthesis and biological properties. *Eur. J. Biochem.* **1984**, *145*, 677–682.
2. Subczynski, W. K.; Wisniewska, A. Physical properties of lipid bilayer membranes: relevance to membrane biological functions. *Acta Biochim. Pol.* **2000**, *47*, 613–625.
3. Feung, C.; Hamilton, R. H.; Mumma, R. Metabolism of indole-3-acetic acid. IV. Biological properties of amino acid conjugates. *Plant Physiol.* **1977**, *59*, 91–93.
4. Kemell, M.; Pore, V.; Ritala, M.; Leskela, M.; Linde, M. Atomic layer deposition in nanometer-level replication of cellulosic substances and preparation of photocatalytic TiO₂/cellulose composites. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14178–14179.
5. Fernandes, A. N.; Thomas, L. H.; Altaner, C. M.; Callow, P.; Forsyth, V. T. Nanostructure of cellulose microfibrils in spruce wood. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **2011**, *108*, E1195–E1203.
6. Fuente, J. M. De; Penadés, S. Glyconanoparticles: Types, synthesis and applications in glycoscience. *biomedicine and material science. Biochim. Biophys. Acta* **2006**, *1760*, 636–651.
7. Thøgersen, H.; Lemieux, R.; Bock, K.; Meyer, B. Further justification for the exo-anomeric effect. conformational analysis based on nuclear magnetic resonance spectroscopy of oligosaccharides. *Can. J. Chem.* **1981**, *60*, 44–57.
8. Tvaroska, I.; Carver, J. P. Ab initio molecular orbital calculation of carbohydrate model compounds. 2. Conformational analysis of axial and equatorial 2-methoxytetrahydropyrans. *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 9477–9485.
9. Asensio, J. L.; Martin-Pastor, M.; Jimenez-Barbero, J. The use of CVFF and CFF91

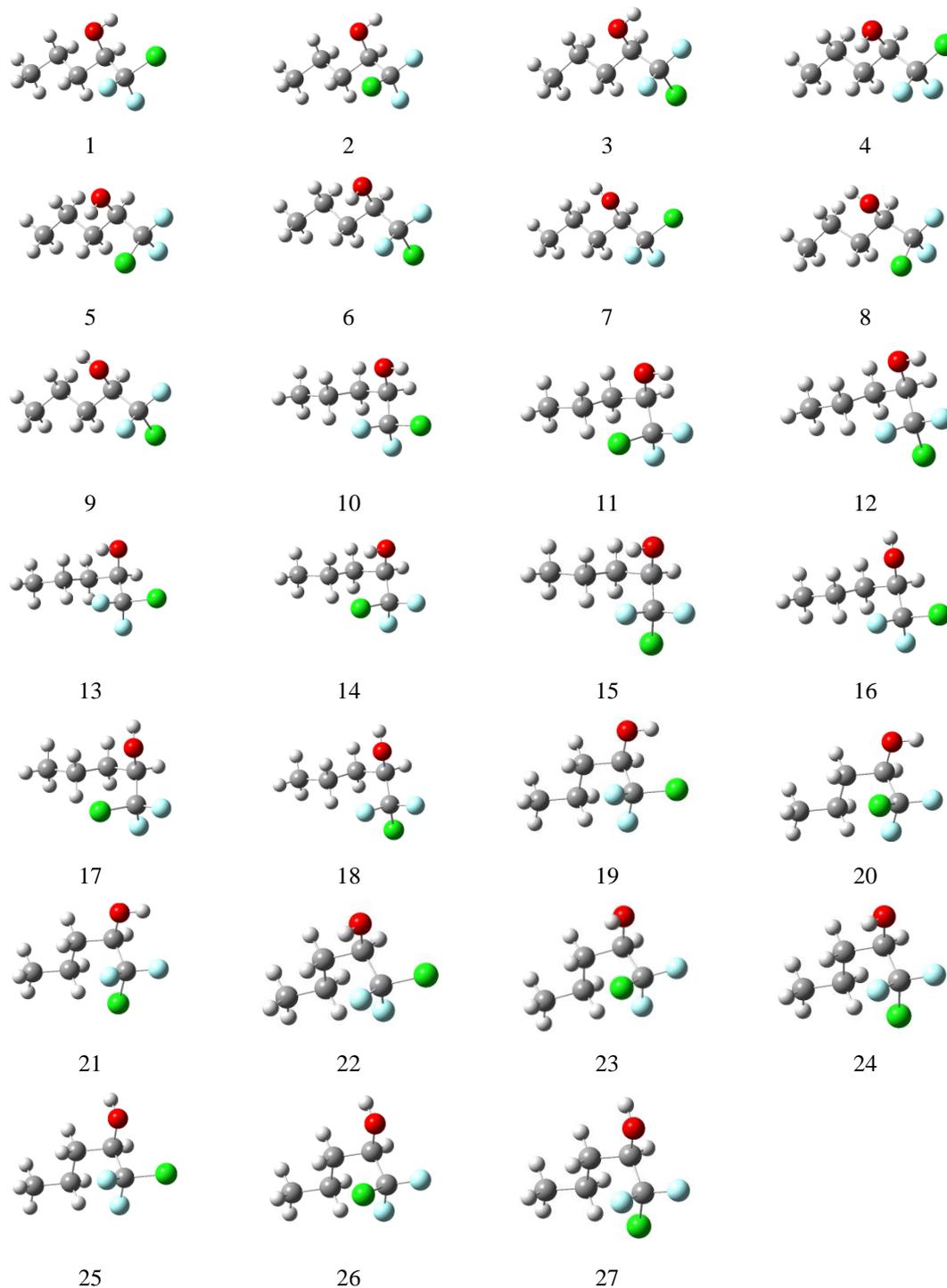
- force fields in conformational analysis of carbohydrate molecules. Comparison with AMBER molecular mechanics and dynamics calculations for methyl α -lactoside. *Int. J. Biol. Macromol.* **1995**, *17*, 137–148.
10. Nyholm, P. G.; Pascher, I. Orientation of the saccharide chains of glycolipids at the membrane surface: Conformational analysis of the glucose-ceramide and the glucose-glyceride linkages using molecular mechanics (MM3). *Biochemistry* **1993**, *32*, 1225–1234.
 11. Li, L.; Wang, J.; Obrinske, M.; Milligan, I.; O'Hara, K.; Bitterman, L.; Du, W. Syntheses of sugar poly(orthoesters) through reverse anomeric effect. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 6972–6975.
 12. Remete, A. M.; Nonn, M.; Fustero, S.; Haukka, M.; Fülöp, F.; Kiss, L. Fluorination of some highly functionalized cycloalkanes: Chemoselectivity and substrate dependence. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 2364–2371.
 13. Perrin, C. L.; Armstrong, K. B.; Fabian, M. A. The origin of the anomeric effect: conformational analysis of 2-methoxy-1, 3-dimethylhexahydropyrimidine. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 715–722.
 14. Martins, F. A.; Silla, J. M.; Freitas, M. P. Theoretical study on the anomeric effect in α -substituted tetrahydropyrans and piperidines. *Carbohydr. Res.* **2017**, *451*, 29–35.
 15. Alabugin, I. V. Stereoelectronic effects: The bridge between structure and reactivity; John Wiley & Sons Ltd: Chichester, 2016.
 16. Alonso, J. L.; Lozoya, M. A.; Peña, I.; López, J. C.; Cabezas, C.; Mata, S.; Blanco, S. The conformational behaviour of free D-glucose - at last. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 515–522.
 17. Silva, W. G. D. P.; Silla, J. M.; Cormanich, R. A.; Fernandes, S. A.; Freitas, M. P. The role of nonbonding interactions and the presence of fluoride on the conformational isomerism of 1,2-ethanediol. *Chem. Phys.* **2016**, *473*, 17–23.
 18. Cormanich, R. A.; Rittner, R.; Freitas, M. P.; Bühl, M. The seeming lack of CF \cdots HO intramolecular hydrogen bonds in linear aliphatic fluoroalcohols in solution. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16*, 19212–19217.
 19. Cormanich, R. A.; Freitas, M. P.; Tormena, C. F.; Rittner, R. The F \cdots HO intramolecular hydrogen bond forming five-membered rings hardly appear in monocyclic organofluorine compounds. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 4169–4174.

20. Silla, J. M.; Cormanich, R. A.; Rittner, R.; Freitas, M. P. Does intramolecular hydrogen bond play a key role in the stereochemistry of α - and β -D-glucose? *Carbohydr. Res.* **2014**, *396*, 9–13.
21. Lomas, J. S.; Joubert, L. On the importance of intramolecular hydrogen bond cooperativity in D-glucose – an NMR and QTAIM approach. *Magn. Reson. Chem.* **2017**, *55*, 893–901.
22. Mo, Y. Computational evidence that hyperconjugative interactions are not responsible for the anomeric effect. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 666–671.
23. Freitas, M. P. The anomeric effect on the basis of natural bond orbital analysis. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2885–2890.
24. Solha, D. C.; Barbosa, T. M.; Viesser, R. V.; Rittner, R.; Tormena, C. F. Experimental and theoretical studies of intramolecular hydrogen bonding in 3-hydroxytetrahydropyran: Beyond AIM analysis. *J. Phys. Chem. A* **2014**, *118*, 2794–2800.
25. Lin, F. -Y.; MacKerell Jr, A. D. Do halogen-hydrogen bond donor interactions dominate the favorable contributions of halogens to ligand-protein binding? *J. Phys. Chem. B* **2017**, *121*, 6813–6821.
26. Manimekalai, M. S. S.; Nanjappa, P. M. Geometrical analysis to understand the ability of halogen atoms to act as hydrogen-bond acceptors: A structural database study. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **2006**, *79*, 1766–1772.
27. Ouvrard, C.; Luçon, M.; Graton, J.; Berthelot, M.; Laurence, C. Determination of the hydrogen-bond basicity of weak and multifunctional bases: The case of lindane (γ -hexachlorocyclohexane). *J. Phys. Org. Chem.* **2003**, *17*, 56–64.
28. Ouvrard, C.; Berthelot, M.; Laurence, C. The first basicity scale of fluoro-, chloro-, bromo- and iodo-alkanes: Some cross-comparisons with simple alkyl derivatives of other elements. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, 1357–1362.
29. Becke, A. D. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098–3100.
30. Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785–789.
31. Kendall, R. A.; Dunning, T. H.; Harrison, R. J.; Harrison, R. J. Electron affinities of the

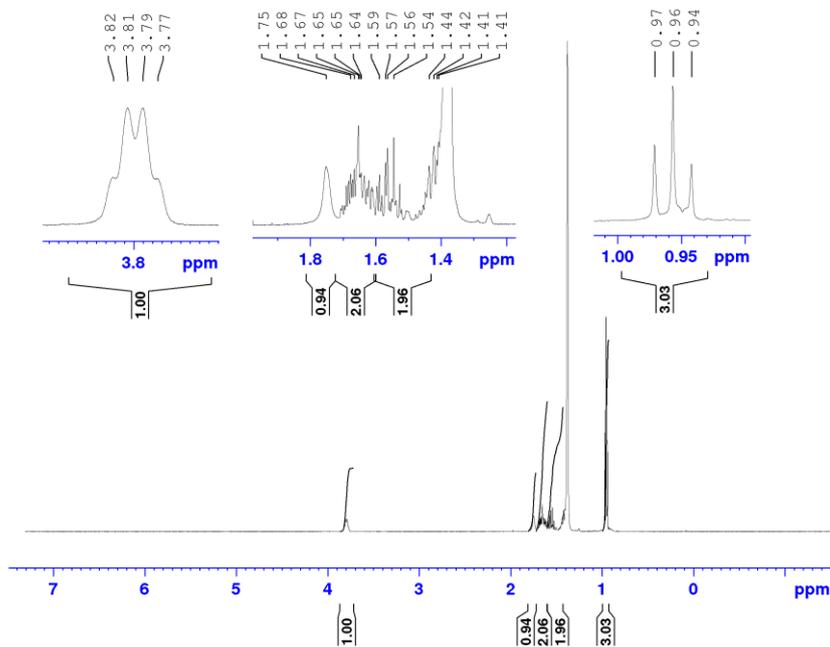
- first-row atoms revisited. Systematic basis sets and wave functions and wave functions. *J. Chem. Phys.* **1998**, *96*, 6796.
32. Weinhold, F.; Landis, C. R. *Discovering chemistry with natural bond orbitals*; Wiley: Hoboken, 2012.
 33. Bader, R. F. W. *Atoms in molecules: A quantum theory*; Oxford University Press: Oxford, 1994.

APÊNDICE A

Figure 1A. Possible stable conformers for **CDP** considering staggered conformation of ϕ_1 , ϕ_2 e ϕ_3 angles.



CF2Cl-pentanol C6D12 0.01M
C6D12 - 500 MHz - 1H



```
Current Data Parameters
NAME      abr21rach1_falcoo1_c6d12
EXPNO    1
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20170421
Time     10.37 h
INSTRUM  spect
PROBHD   Z113652_0120 (
PULPROG  zg30
TD        131072
SOLVENT  Acetone
NS        16
DS        0
SWH       4496.403 Hz
FIDRES    0.068610 Hz
AQ         14.5752068 sec
RG         228
DW         111.200 usec
DE         10.00 usec
TE         300.2 K
D1         1.00000000 sec
TDO        1
SFO1      499.8717578 MHz
NUC1       1H
P1         11.75 usec
PLW1      27.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI         262144
SF         499.8703511 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         0.30 Hz
GB         0
PC         1.00
```

Figure 2A. ^1H NMR Spectrum of 1-Chloro-1,1-difluoro-2-pentanol in C_6D_{12} in 0.01M concentration.

CF2Cl-pentanol C6D12 0.01M
 C6D12 - 500 MHz - 1H

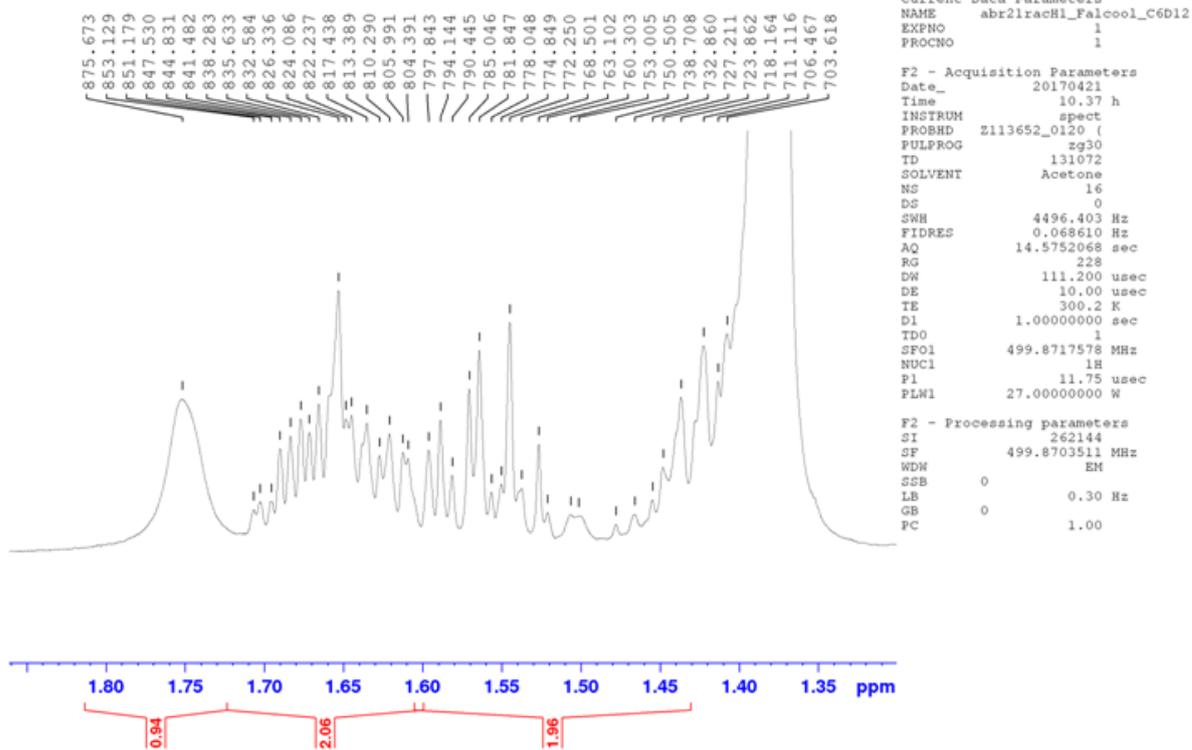


Figure 3A. ^1H extended NMR Spectrum of 1-Chloro-1,1-difluoro-2-pentanol in C_6D_{12} in 0.01M concentration.

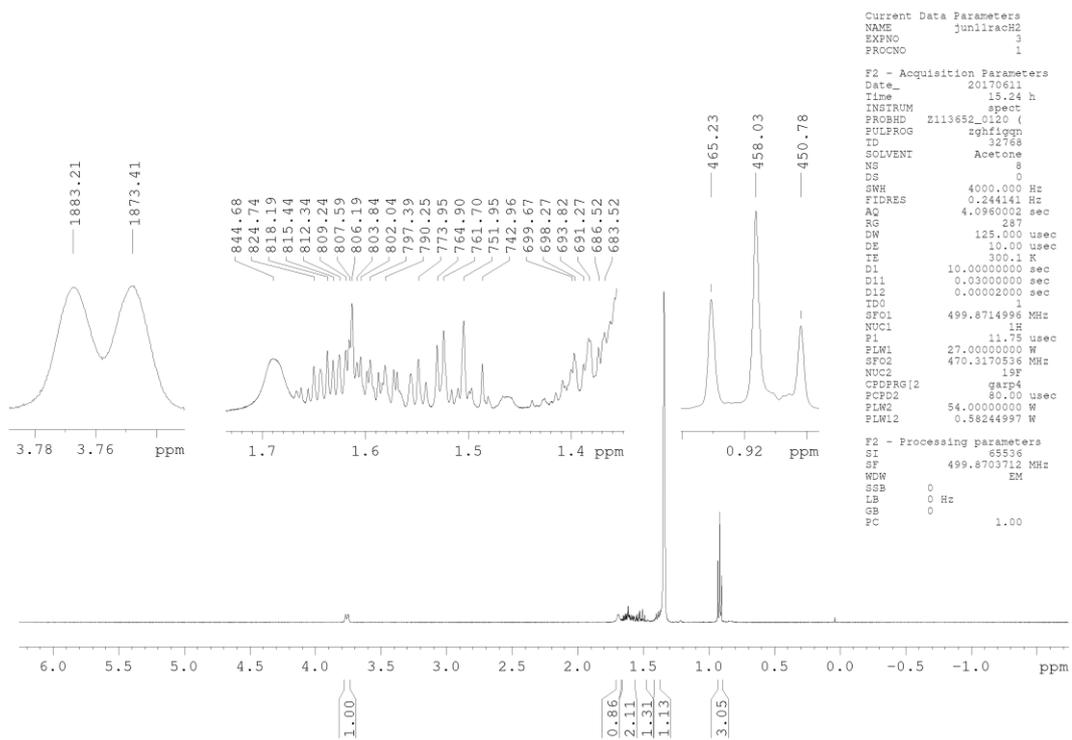
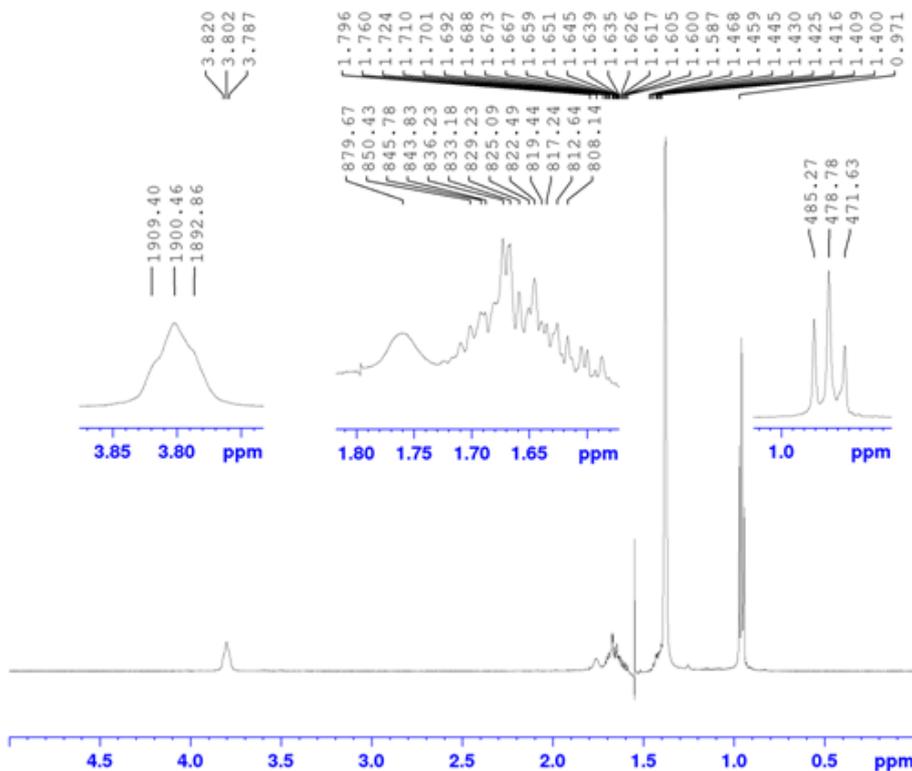


Figure 4A. $^1\text{H}\{^{19}\text{F}\}$ NMR Spectrum of 1-Chloro-1,1-difluoro-2-pentanol in C_6D_{12} in 0.01M concentration.

CF2Cl1-pentanol C6D12 0.01M
 C6D12 - mai07racH1_Falcoool_C6D12 - 500 MHz - 1H-decoupled - pl24=35dB - o2p=2.2!



Current Data Parameters
 NAME mai07racH1_Falcoool_C6D1
 EXPNO 2
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170507
 Time 22.04 h
 INSTRUM spect
 FPROBD Z113652_0120 f
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT Acetone
 NS 8
 DS 2
 SWH 3496.503 Hz
 FIDRES 0.106705 Hz
 AQ 9.3716478 sec
 RG 322
 SW 143.000 usec
 DE 10.00 usec
 TE 300.2 K
 D1 3.00000000 sec
 D12 0.00002000 sec
 HDOU 20.2 %
 TD0 1
 SF01 499.8712485 MHz
 NUC1 1H
 P1 11.75 usec
 PLW1 27.00000000 W
 SF02 499.8711247 MHz
 NUC2 1H
 PLW2 26.85300064 W
 PLW4 0.00031623 W

F2 - Processing parameters
 SI 131072
 SF 499.8703504 MHz
 SWH EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

Figure 5A. $^1\text{H}\{^1\text{H}_{\text{pros}}\}$ NMR Spectrum of 1-Chloro-1,1-difluoro-2-pentanol in C_6D_{12} in 0.01M concentration.

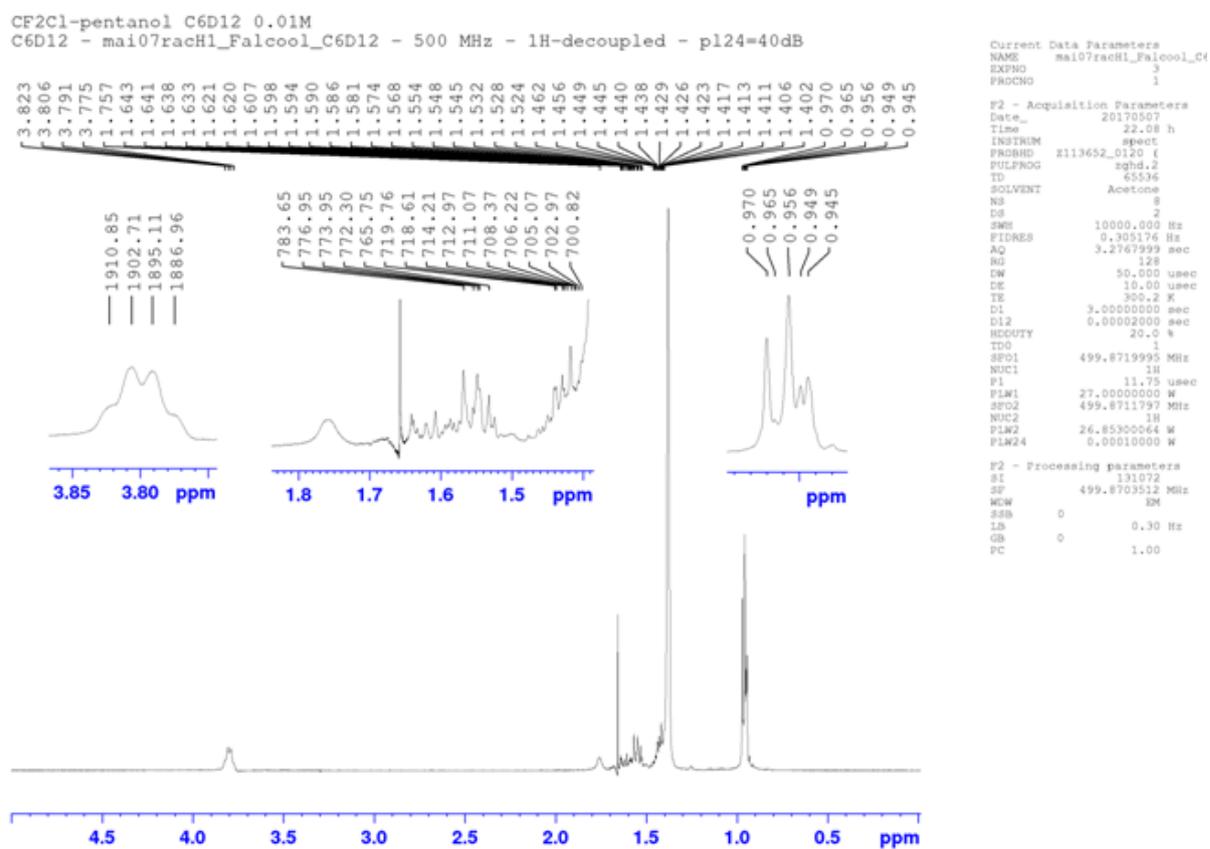
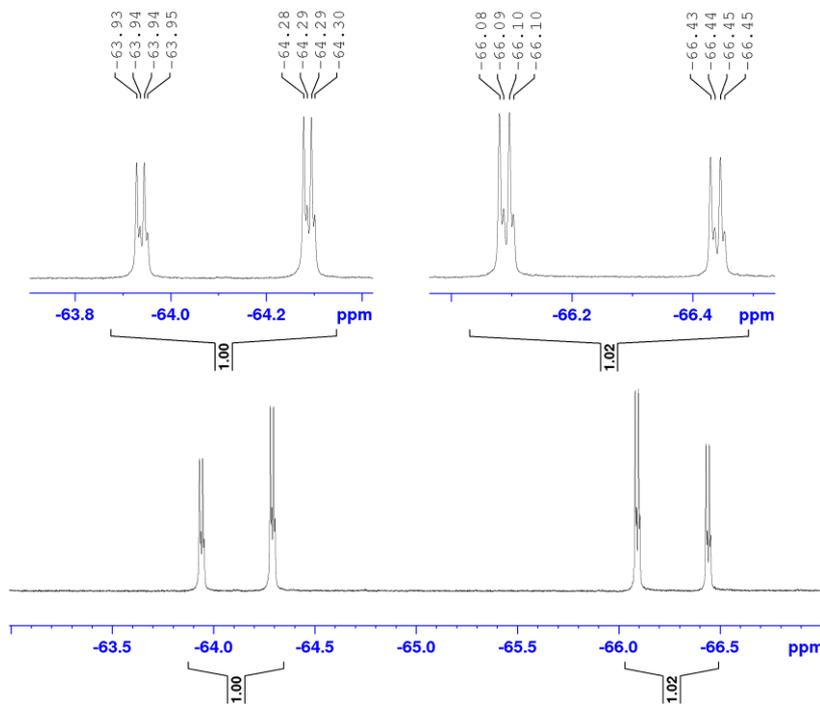


Figure 6A. $^1\text{H}\{^1\text{H}_{\text{proR}}\}$ NMR Spectrum of 1-Chloro-1,1-difluoro-2-pentanol in C_6D_{12} in 0.01M concentration.

CF2Cl-pentanol C6D12 0.01M
 C6D12 - 500 MHz - 19F



```

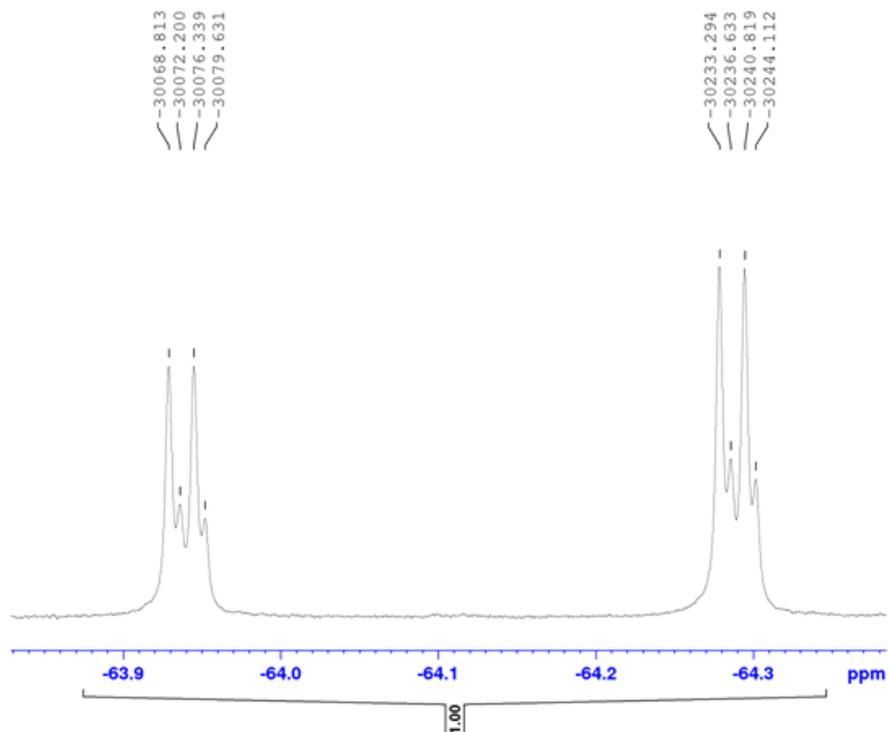
Current Data Parameters
NAME      abr21racH1_Falcoool_C6D12
EXPNO    2
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20170421
Time     12.08 h
INSTRUM  spect
PROBHD   Z113652_0120 (
PULPROG  zgpg30
TD        252144
SOLVENT  Acetone
NS        16
DS        4
SWH       1893.939 Hz
FIDRES    0.014450 Hz
AQ        69.2060165 sec
RG        406
DW        264.000 usec
DE        10.00 usec
TE        300.2 K
D1        1.00000000 sec
TDO       1
SFO1      470.3171586 MHz
NUC1      19F
P1        16.50 usec
PLN1      54.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI        524288
SF        470.3477330 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        0.30 Hz
GB        0
PC        1.00
  
```

Figure 7A. ^{19}F NMR Spectrum of 1-Chloro-1,1-difluoro-2-pentanol in C_6D_{12} in 0.01M concentration.

CF2Cl-pentanol C6D12 0.01M
C6D12 - 500 MHz - 19F



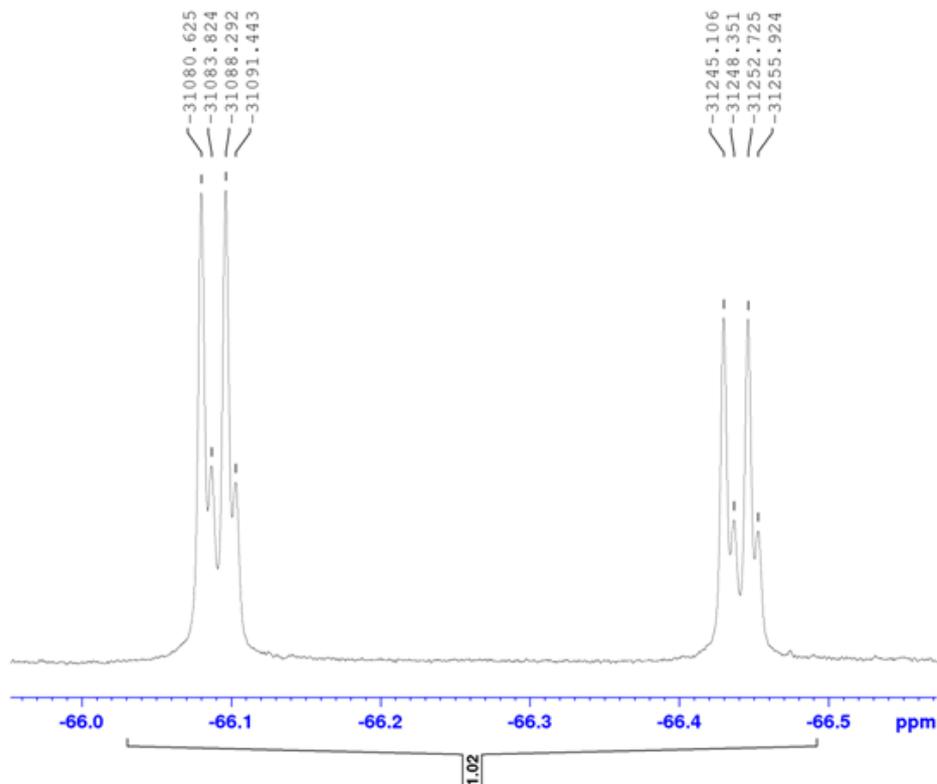
Current Data Parameters
NAME abr21racH1_Falool_C6D12
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20170421
Time 12.08 h
INSTRUM spect
PROBHD zll13652_0120 (4
PULPROG zgpg30
TD 262144
SOLVENT Acetone
NS 16
DS 4
SMH 1893.939 Hz
FIDRES 0.014450 Hz
AQ 69.2060165 sec
RG 406
DM 264.000 usec
DE 10.00 usec
TE 300.2 K
D1 1.00000000 sec
TDD 1
SF01 470.3171586 MHz
NUC1 19F
P1 16.50 usec
PLW1 54.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI 324288
SF 470.3477330 MHz
WUM EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

Figure 8A. ^{19}F extended NMR Spectrum of 1-Chloro-1,1-difluoro-2-pentanol in C_6D_{12} in 0.01M concentration.

CF2Cl-pentanol C6D12 0.01M
C6D12 - 500 MHz - 19F



Current Data Parameters
NAME abr21rac1_Falcoo1_C6D
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20170421
Time 12.08 h
INSTRUM spect
PROBHD Z113652_0120 f
PULPROG zgpg30
TD 262144
SOLVENT Acetone
NS 16
DS 4
SWH 1893.939 Hz
FIDRES 0.014450 Hz
AQ 69.2060165 sec
RG 406
DW 264.000 usec
DE 10.00 usec
TE 300.2 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1
SFO1 470.3171586 MHz
NUC1 19F
P1 16.50 usec
PLW1 54.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI 524288
SF 470.3477330 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

Figure 9A. ^{19}F extended NMR Spectrum of 1-Chloro-1,1-difluoro-2-pentanol in C_6D_{12} in 0.01M concentration.

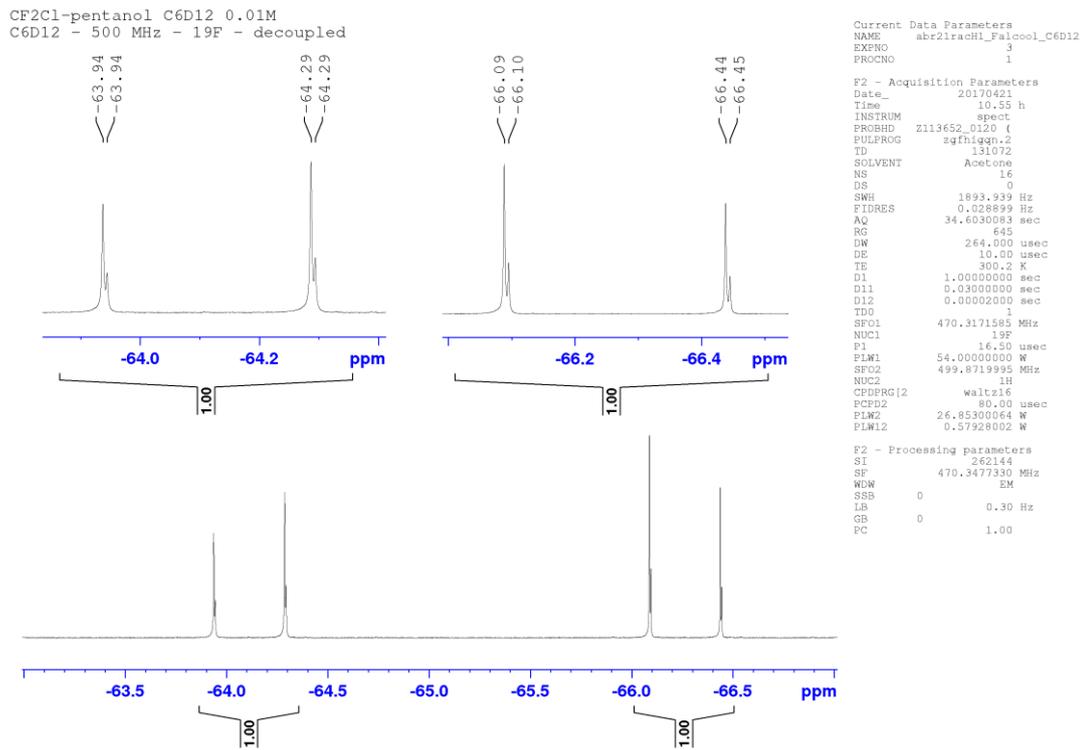


Figure 10A. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR Spectrum of 1-Chloro-1,1-difluoro-2-pentanol in C_6D_{12} in 0.01M concentration.

CF2Cl-pentanol C6D12 0.01M
C6D12 - 500 MHz - 13C

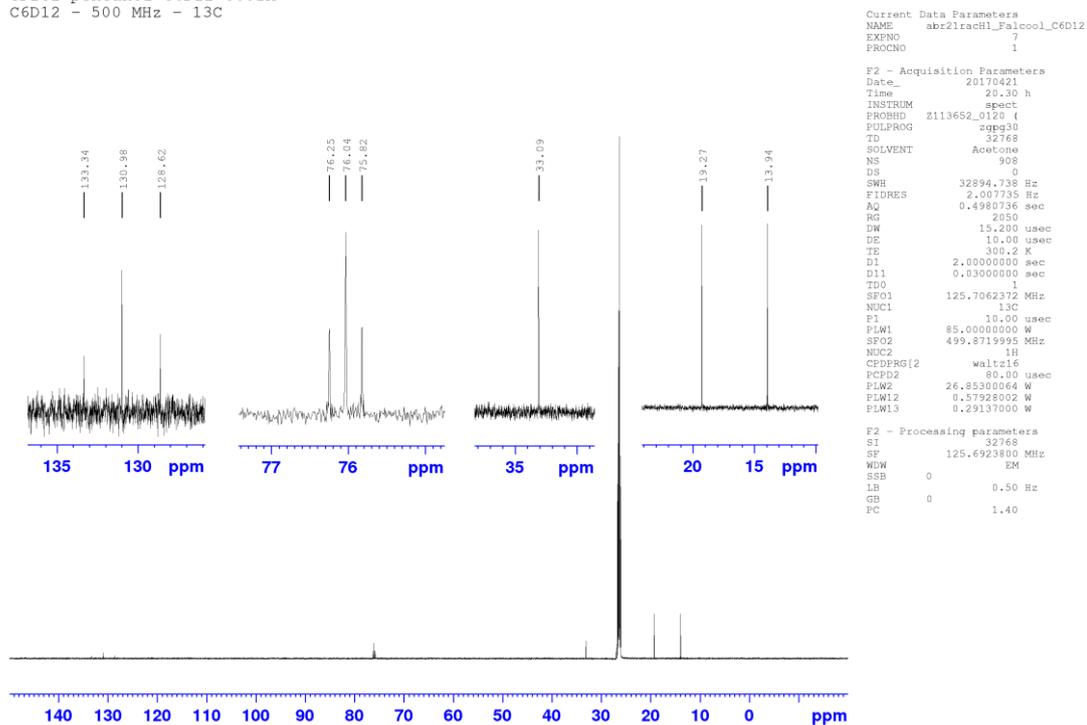
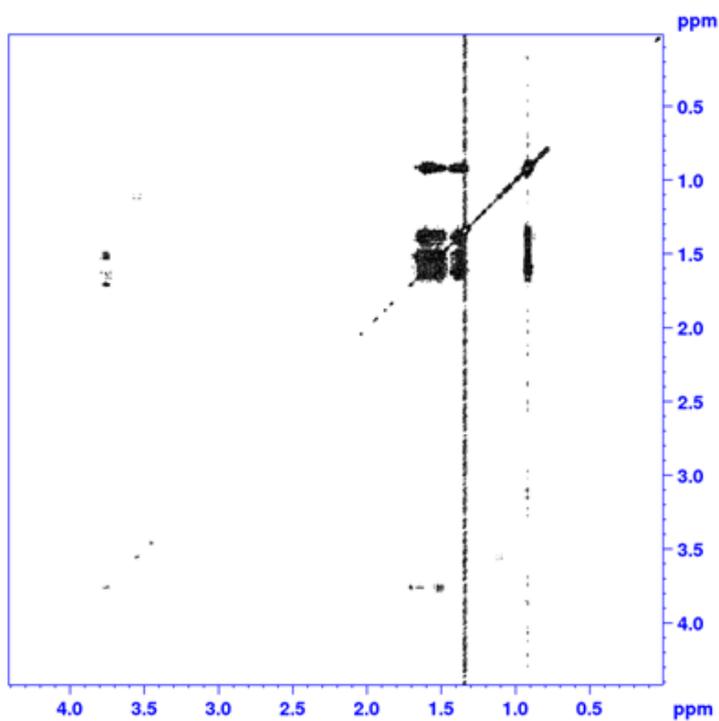


Figure 11A. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR Spectrum of 1-Chloro-1,1-difluoro-2-pentanol in C_6D_{12} in 0.03M concentration.

CF2Cl-pentanol C6D12 0.01M
 C6D12 - abr30racH11_Falcoool_c6d12 - 500 MHz - COSY



```

Current Data Parameters
NAME      abr30racH11_Falcoool_C6D1
EXPNO    2
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20170501
Time      1.17 h
INSTRUM   spect
PROBHD    Z113452_0120 (
PULPROG   cosypppgpgf
TD         2048
SOLVENT   Acetone
NS         4
DS         14
SWH        2202.643 Hz
FIDRES     2.151019 Hz
AQ         0.4648940 sec
RG         114
DW         227.000 usec
DE         10.00 usec
TE         300.2 K
DO         0.0000300 sec
D1         1.4328000 sec
D11        0.0300000 sec
D12        0.0000000 sec
D13        0.0000400 sec
D14        0.0000000 sec
IN0        0.00045400 sec
TD0        1
SFO1       499.871471 MHz
NUC1       1H
FO         11.75 usec
FL         11.75 usec
FL1        2500.00 usec
FLML       27.00000000 W
FLML0      4.14190004 W
GRNAM[1]   SMO01.100
GP1        10.00 %
F1         1000.00 usec

F1 - Acquisition parameters
TD         512
SFO1       499.8715 MHz
FIDRES     8.604074 Hz
SW         4.404 ppm
PRNOGC     QF

F2 - Processing parameters
SI         4096
SF         499.8703728 MHz
WDW        Q0INE
SSB        0 Hz
LB         0 Hz
GB         0
PC         1.40

F1 - Processing parameters
SI         1024
MC2        QF
SF         499.8703685 MHz
WDW        Q0INE
SSB        0 Hz
LB         0 Hz
GB         0
  
```

Figure 12A. COSY NMR Spectrum of 1-Chloro-1,1-difluoro-2-pentanol in C₆D₁₂ in 0.03M concentration.

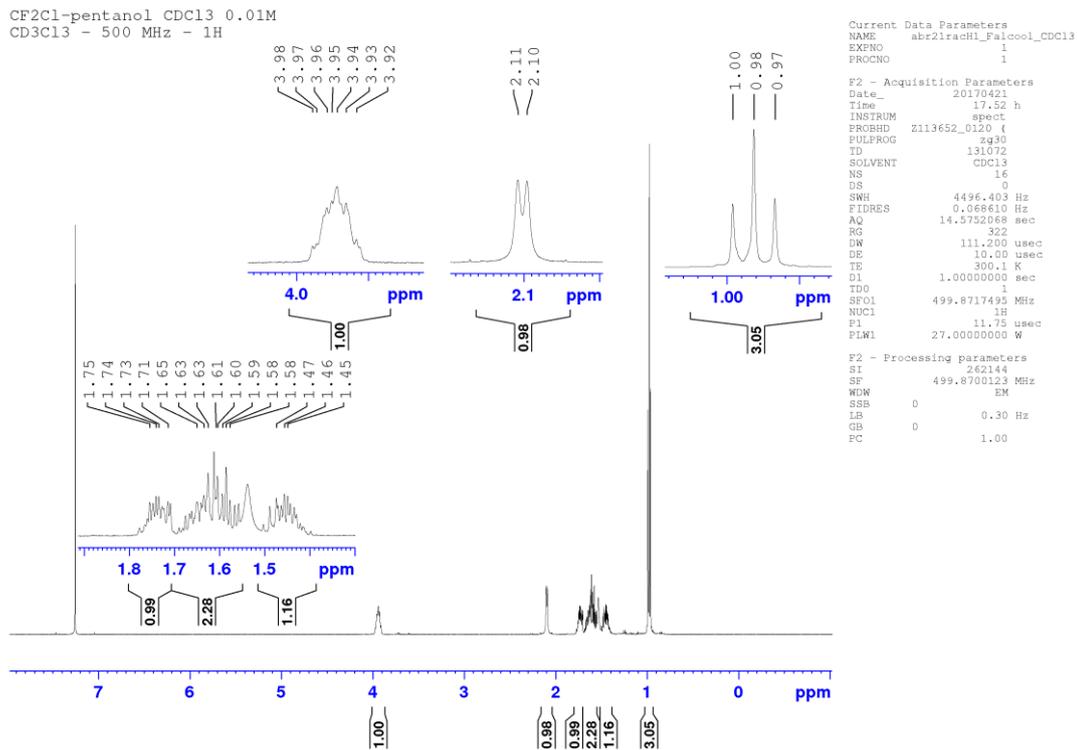


Figure 13A. ^1H NMR Spectrum of 1-Chloro-1,1-difluoro-2-pentanol in CDCl_3 in 0.01M concentration.

CF2Cl-pentanol CDCl3 0.01M
 CD3Cl3 - 500 MHz - 1H

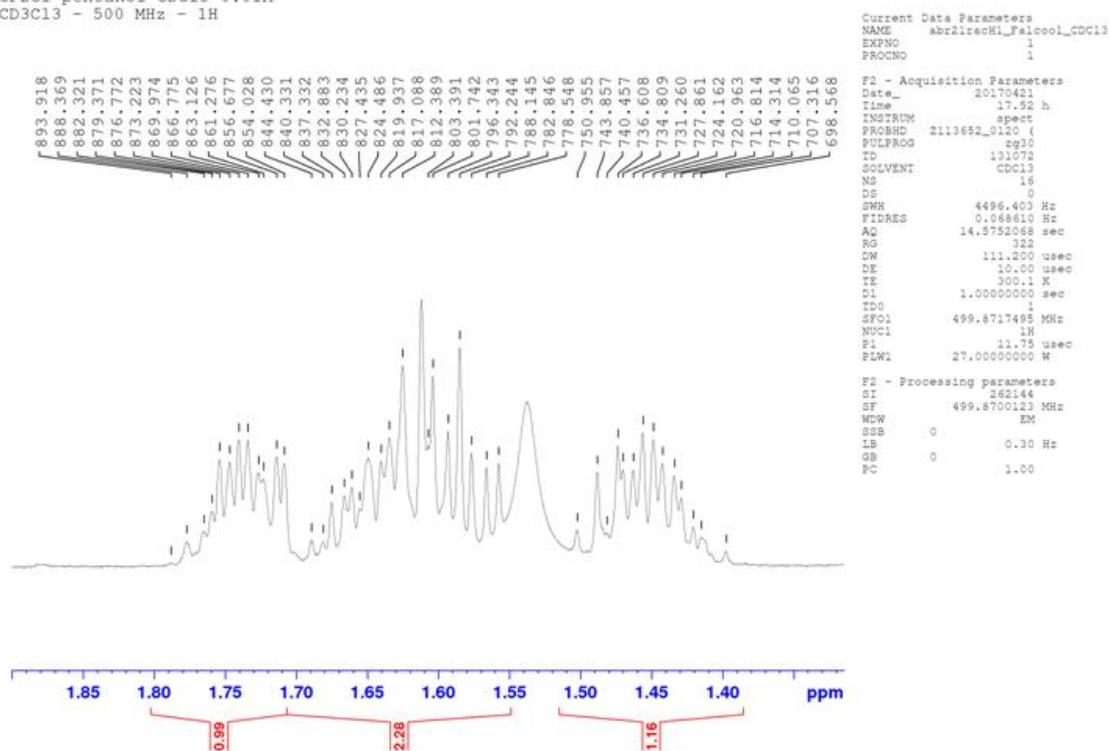


Figure 14A. ¹H extended NMR Spectrum of 1-Chloro-1,1-difluoro-2-pentanol in CDCl₃ in 0.01M concentration.

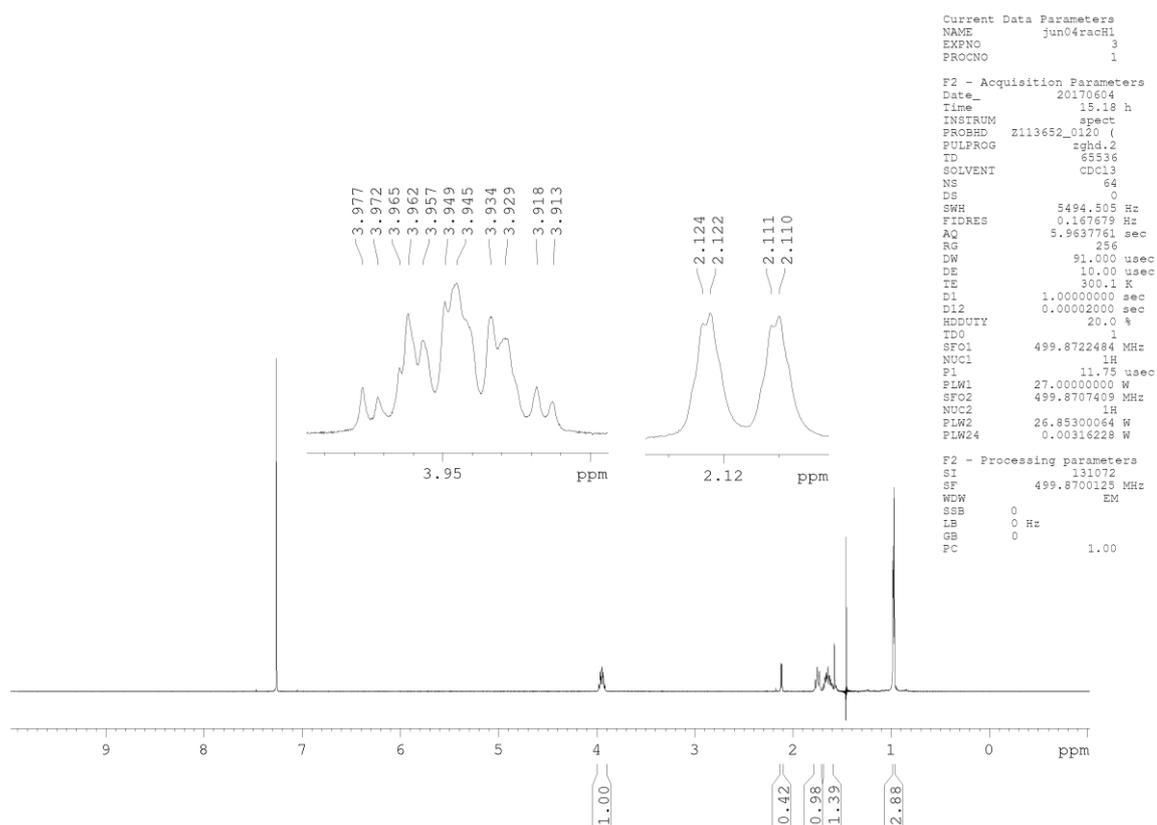


Figure 15A. $^1\text{H}\{^1\text{H}_{\text{proS}}\}$ NMR Spectrum of 1-Chloro-1,1-difluoro-2-pentanol in CDCl_3 in 0.01M concentration.

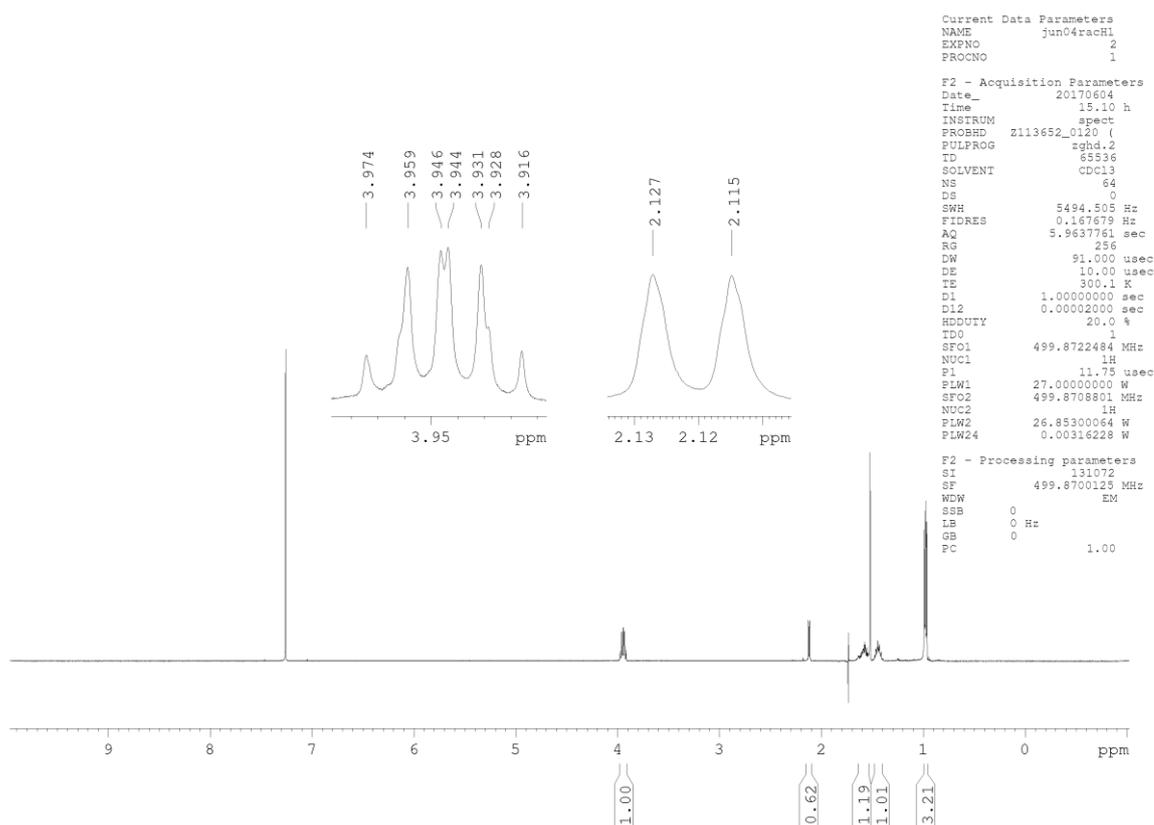
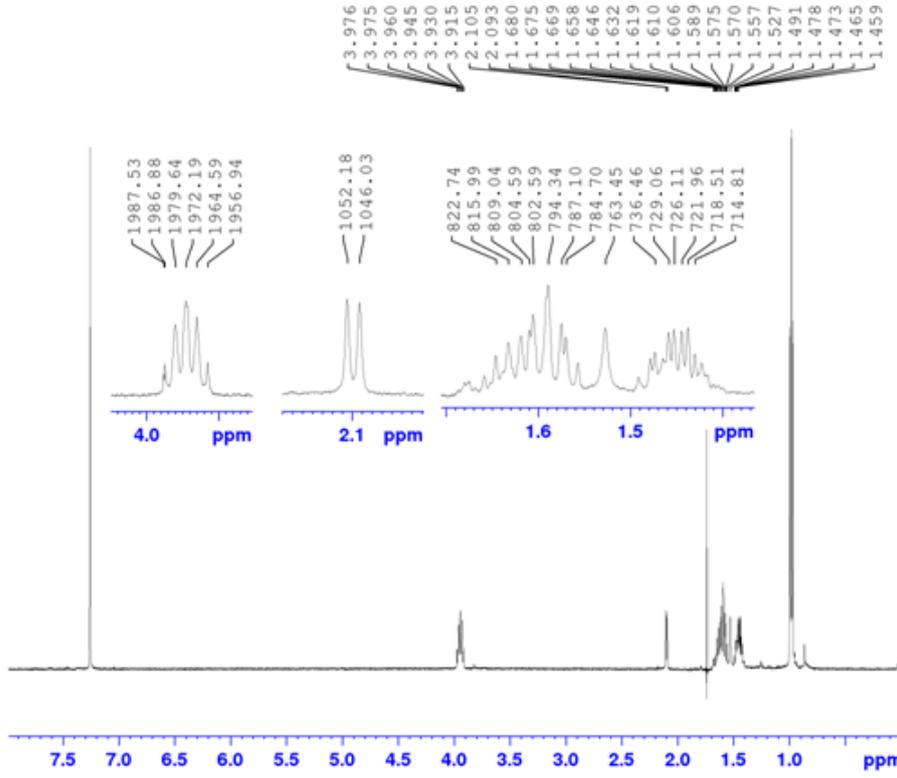


Figure 16A. $^1\text{H}\{^1\text{H}_{\text{proR}}\}$ NMR Spectrum of 1-Chloro-1,1-difluoro-2-pentanol in CDCl_3 in 0.01M concentration.

CF2Cl1-pentanol CDC13 0.01M
 CDC13 - mai07rach2_Falcoo1_CDC13 - 500 MHz - 1H-decoupled - pl24=30dB



Current Data Parameters
 NAME mai07rach2_Falcoo1_CDC1
 EXPNO 3
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170507
 Time 23.02 h
 INSTRUM spect
 PROBHD z113652_C120 4
 PULPROG zgpg2
 TD 65536
 SOLVENT CDC13
 NS 8
 DS 2
 SWSH 10000.000 Hz
 FIDRES 0.305176 Hz
 AQ 3.2767999 sec
 RG 287
 LW 50.000 usec
 DE 10.00 usec
 TE 300.1 K
 D1 3.00000000 sec
 D12 0.00002000 sec
 HDUTY 20.0 %

TG 1
 SFO1 499.8719995 MHz
 NUC1 1H
 P1 11.75 usec
 PLW1 27.00000000 W
 SFO2 499.8708808 MHz
 NUC2 1H
 PLW2 26.85300064 W
 PLW24 0.00100000 W

F2 - Processing parameters
 S1 131072
 SF 499.8700124 MHz
 WCW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

Figure 17A. $^1\text{H}\{^1\text{H}_{\text{proR}}\}$ NMR Spectrum of 1-Chloro-1,1-difluoro-2-pentanol in CDCl_3 in 0.01M concentration.

CF2Cl-pentanol CDC13 0.01M
 CDC13 - mai07racH2_Falcoool_CDC13 - 500 MHz - 1H-decoupled - pl24=30dB

```

Current Data Parameters
NAME      mai07racH2_Falcoool_CDC1
EXPNO     4
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20170507
Time      23.04 h
INSTRUM   spect
PROBHD    z113652_G120 (
PULPROG   zgpg2
TD         65536
SOLVENT   CDC13
NS         8
DS         2
SWH        10000.000 Hz
FIDRES     0.305176 Hz
AQ         3.2767999 sec
RG         362
LW         50.000 usec
DE         10.000 usec
TE         300.2 K
D1         3.00000000 sec
D12        0.00002000 sec
RG2        20.0
TD0        1
SFO1       499.8719995 MHz
NUC1       1H
P1         11.75 usec
PLW1       27.00000000 W
SFO2       499.8708133 MHz
NUC2       1H
PLW2       26.85300064 W
PLW24      0.001000000 W

F2 - Processing parameters
SI         131072
SF         499.8700125 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         0.30 Hz
GB         0
PC         1.00
  
```

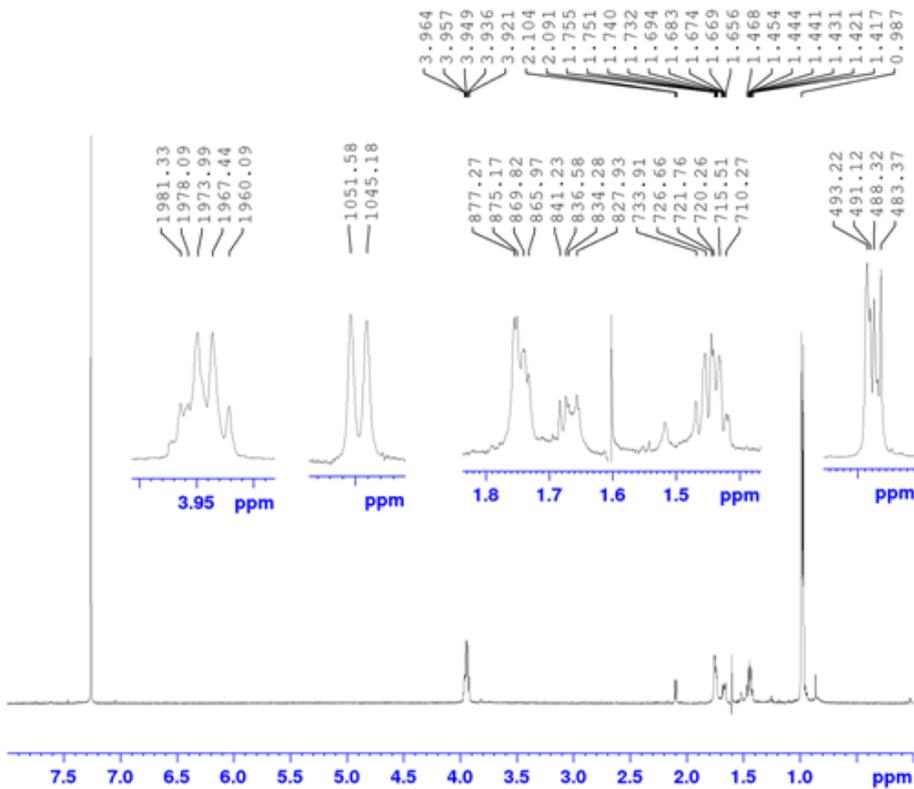


Figure 18A. $^1\text{H}\{^1\text{H}_{\text{proS}}\}$ NMR Spectrum of 1-Chloro-1,1-difluoro-2-pentanol in CDCl_3 in 0.01M concentration.

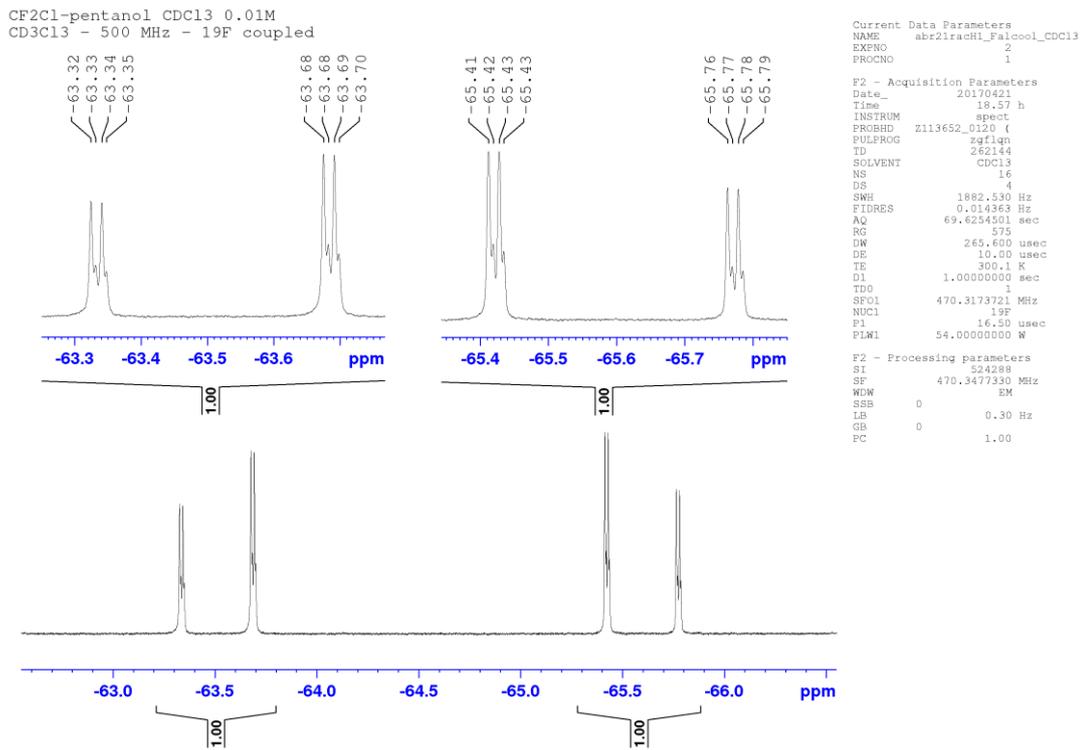


Figure 19A. ^{19}F NMR Spectrum of 1-Chloro-1,1-difluoro-2-pentanol in CDCl_3 in 0.01M concentration.

CF2Cl-pentanol CDCl3 0.01M
CD3Cl3 - 500 MHz - 19F coupled

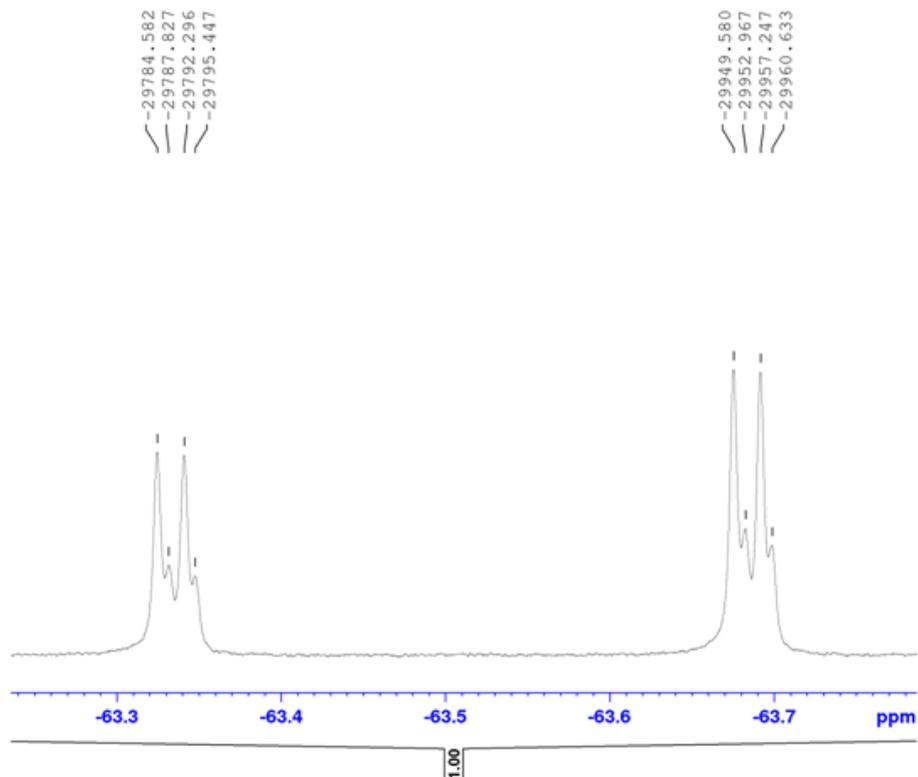
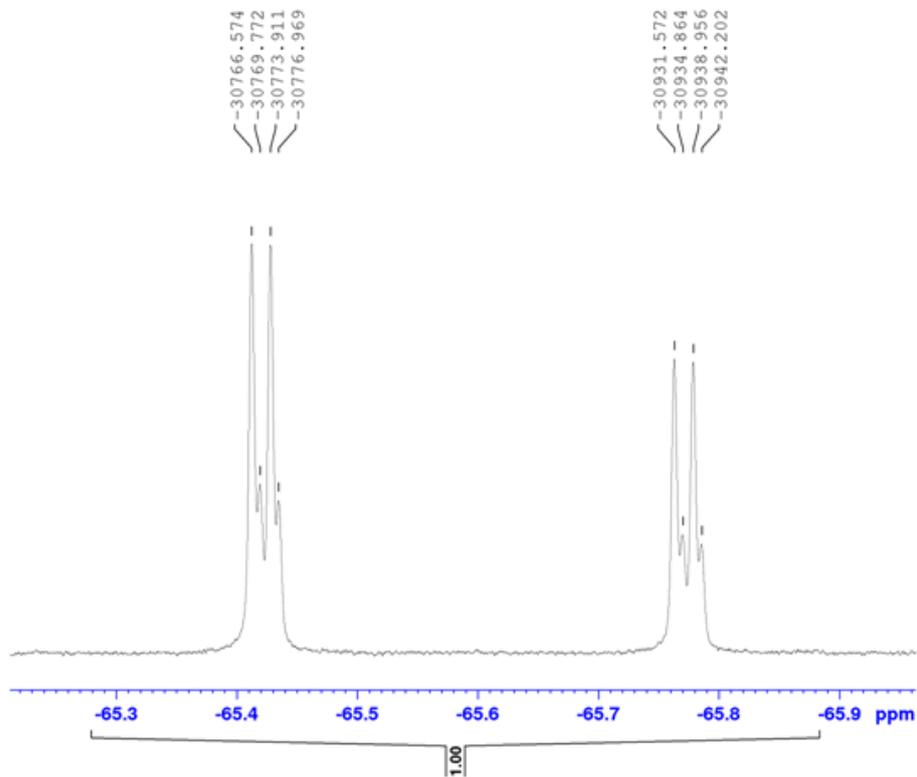


Figure 20A. ^{19}F extended NMR Spectrum of 1-Chloro-1,1-difluoro-2-pentanol in CDCl_3 in 0.01M concentration.

CF2Cl-pentanol CDCl3 0.01M
CD3Cl3 - 500 MHz - 19F coupled



Current Data Parameters
NAME abr2lrach1_Falooool_CDCl3
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20170421
Time 19.57 h
INSTRUM spect
PROBHD Z113652_0120 (
PULPROG zgpg1qn
TD 262144
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 4
SWH 1882.530 Hz
FIDRES 0.014363 Hz
AQ 69.6254501 sec
RG 575
DW 265.600 usec
DE 10.00 usec
TE 300.1 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1
SF01 470.3173721 MHz
NUC1 19F
P1 16.50 usec
PLW1 54.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI 324288
SF 470.3477330 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

Figure 21A. ^{19}F extended NMR Spectrum of 1-Chloro-1,1-difluoro-2-pentanol in CDCl_3 in 0.01M concentration.

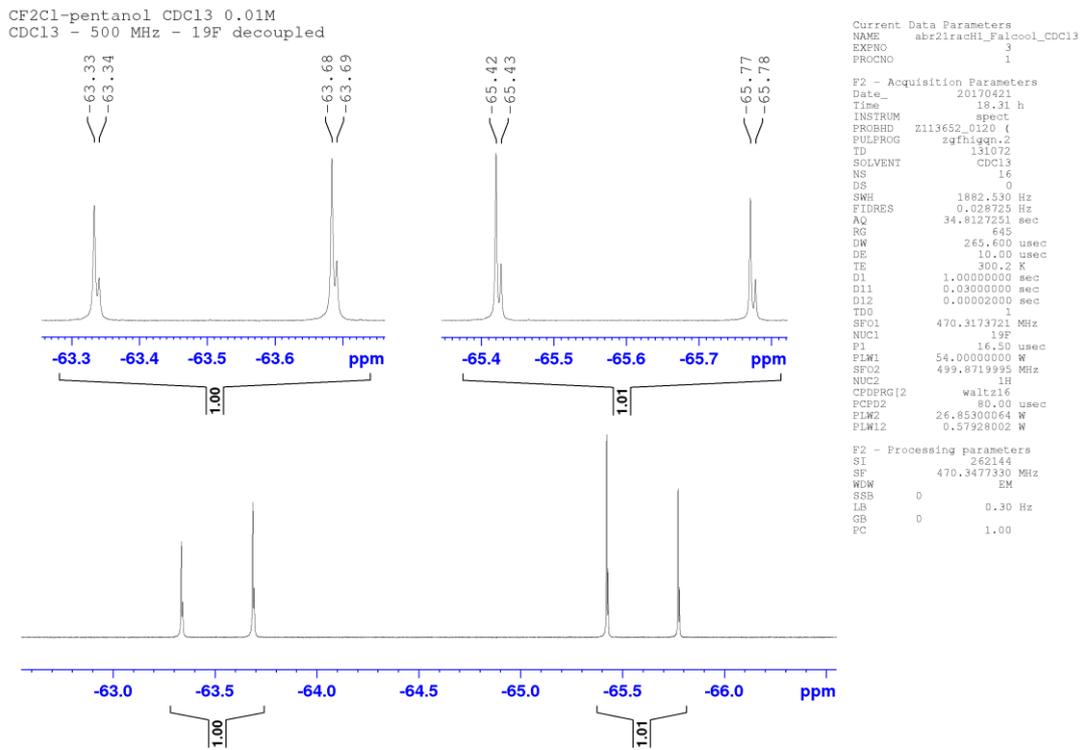


Figure 22A. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR Spectrum of 1-Chloro-1,1-difluoro-2-pentanol in CDCl_3 in 0.01M concentration.

CF2Cl1-pentanol CDCl3 0.01M
 CDCl3 - 500 MHz - 13C
 43 min

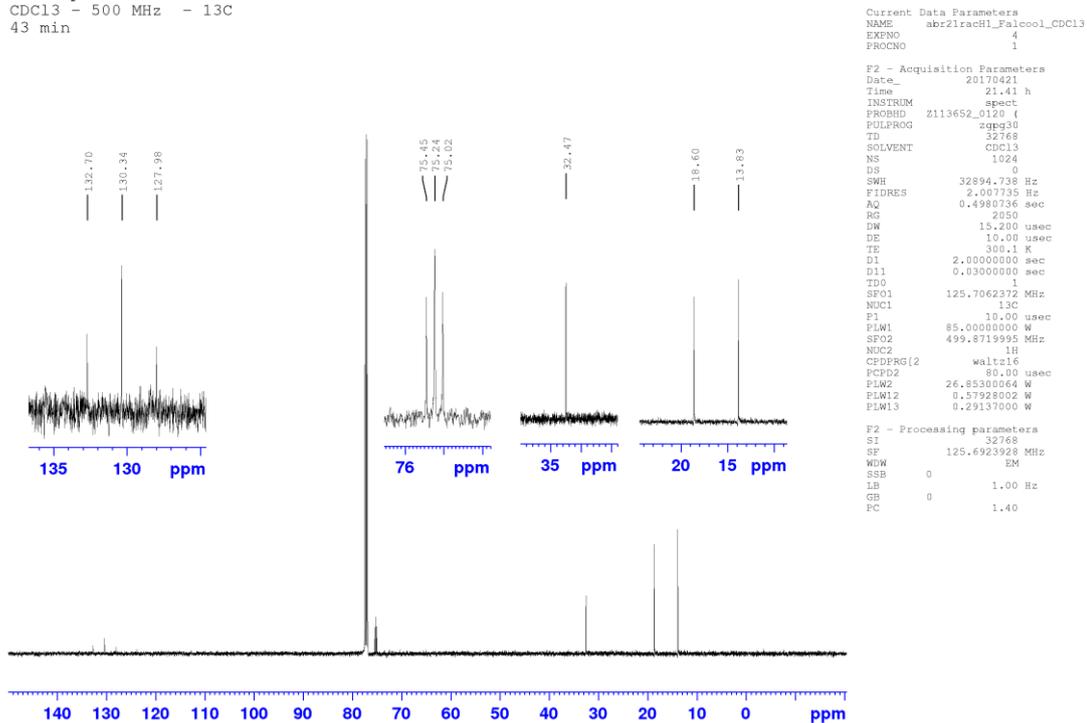
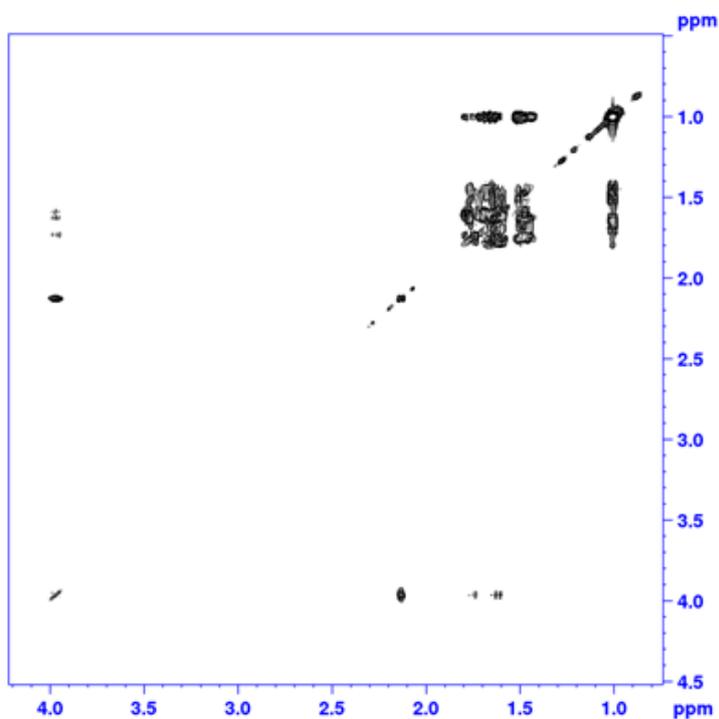


Figure 23A. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR Spectrum of 1-Chloro-1,1-difluoro-2-pentanol in CDCl_3 in 0.03M concentration.

CF2Cl-pentanol CDCl3 0.01M
 CDC13 - abr30rach12_Falcool_cdcl3 - 500 MHz - COSY



```

Current Data Parameters
NAME      abr30rach12_Falcool_CDCl
EXPNO    2
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20170501
Time     2.41 h
INSTRUM  spect
PROBHD   E113652_0120 (
PULPROG  oesypppgqf
TD        3288
SOLVENT  CDCl3
NS        4
DS        16
SWE       4201.681 Kz
FIDRES   4.103204 Hz
AQ        0.2437120 sec
RG         144
DW        119.000 usec
DE         10.00 usec
TE         305.2 K
D0         0.00000300 sec
D1         1.91298394 sec
D11        0.03000000 sec
D12        0.00002000 sec
D13        0.00000400 sec
D14        0.00020000 sec
IM0        0.00523800 sec
TDay      2
SFO1      499.8720590 MHz
NUC1       19
P0         11.75 usec
P1         11.75 usec
P17        2500.00 usec
PLW1       27.00000000 W
PLW10      4.14190006 W
GRAN111    88801.000
GF21       10.00 %
F16        1000.00 usec

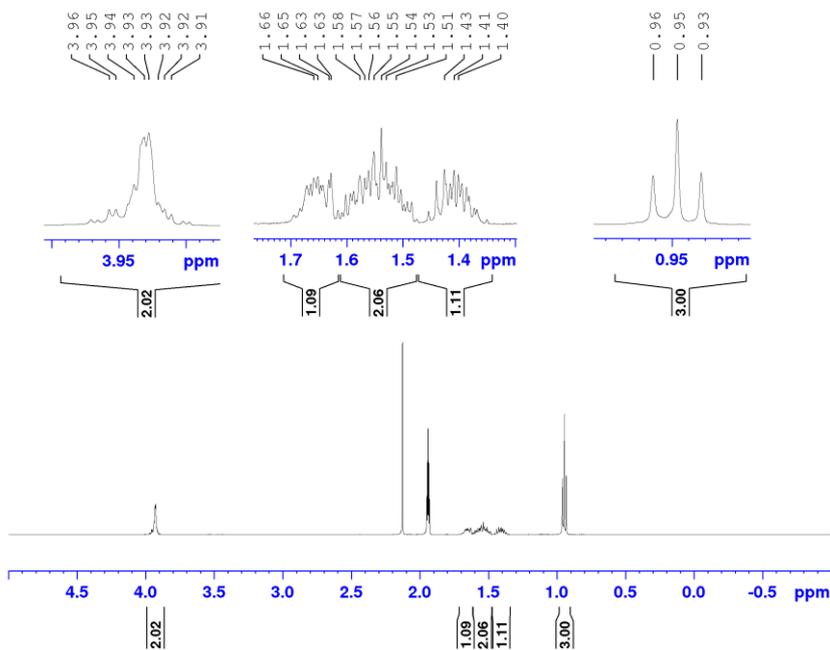
F1 - Acquisition parameters
TD         512
SFO1       499.8721 MHz
FIDRES     14.412815 Hz
SW          8.406 ppm
F1M00E     QF

F2 - Processing parameters
SI          4096
SF          499.870000 MHz
WDW         QSINE
SSB         0 Hz
LB          0 Hz
GB          0 Hz
PC          1.60

F1 - Processing parameters
SI          1024
MC2         QF
SF          499.870000 MHz
WDW         QSINE
SSB         0 Hz
LB          0 Hz
GB          0 Hz
  
```

Figure 24A. COSY NMR Spectrum of 1-Chloro-1,1-difluoro-2-pentanol in CDCl₃ in 0.03M concentration.

CF2Cl-pentanol CD3CN 0.01M
 CD3CN - 500 MHz - 1H



```

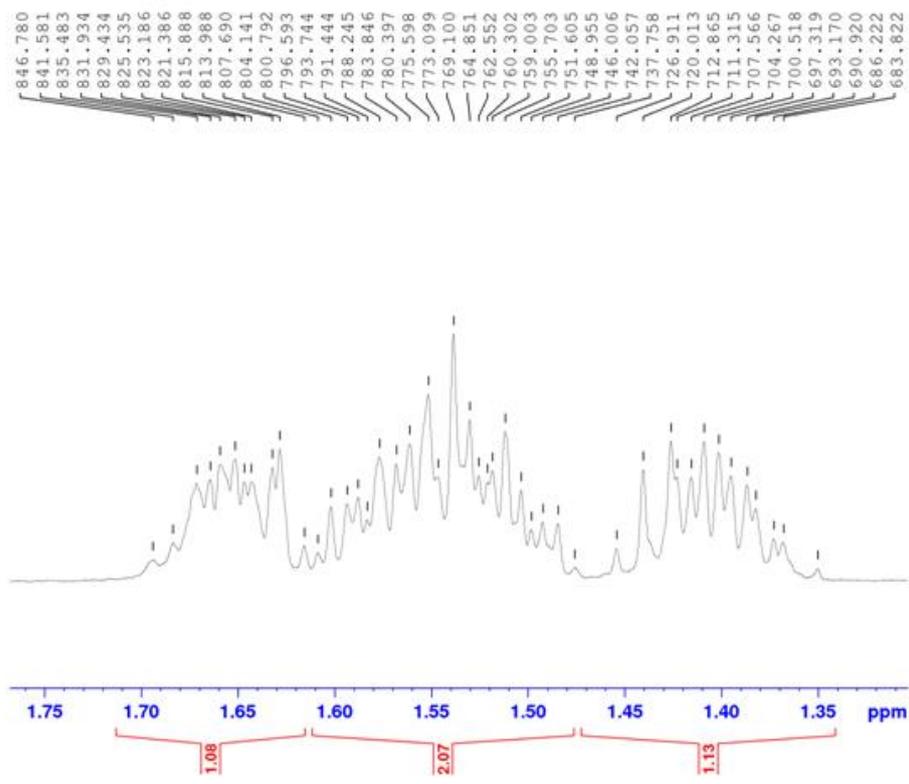
Current Data Parameters
NAME      abr21rach1_Falcooli_CD3CN
EXPNO    7
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20170421
Time     14.55 h
INSTRUM  spect
PROBHD   Z113652_0120 (
PULPROG  zg30
TD       131072
SOLVENT  CD3CN
NS       16
DS       0
SWH      4480.287 Hz
FIDRES   0.068364 Hz
AQ       14.6276350 sec
RG       287
DW       111.600 usec
DE       10.00 usec
TE       300.1 K
D1       1.00000000 sec
TDO      1
SFO1     499.8717516 MHz
NUC1     1H
P1       11.75 usec
PLW1     27.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI       262144
SF       499.8700143 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       0.30 Hz
GB       0
PC       1.00
  
```

Figure 25A. ^1H NMR Spectrum of 1-Chloro-1,1-difluoro-2-pentanol in CD_3CN in 0.01M concentration.

CF2Cl-pentanol CD3CN 0.01M
 CD3CN - 500 MHz - 1H



Current Data Parameters
 NAME abc21racM1_Falcoo1_CD3CN
 EXPNO 7
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170421
 Time 14.55 h
 INSTRUM spect
 PROBHD 2113652_0120 ()
 PULPROG zg30
 TD 111072
 SOLVENT CD3CN
 NS 18
 DS 0
 SMH 4480.287 Hz
 FIDRES 0.068364 Hz
 AQ 14.6276350 sec
 RG 287
 DM 111.600 usec
 DE 10.00 usec
 TE 300.1 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1
 SFO1 499.8717515 MHz
 NUC1 1H
 P1 11.75 usec
 P1M1 27.00000000 W

F2 - Processing parameters
 SI 262144
 SF 499.8700143 MHz
 MCM EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

Figure 26A. ¹H extended NMR Spectrum of 1-Chloro-1,1-difluoro-2-pentanol in CD₃CN in 0.01M concentration.

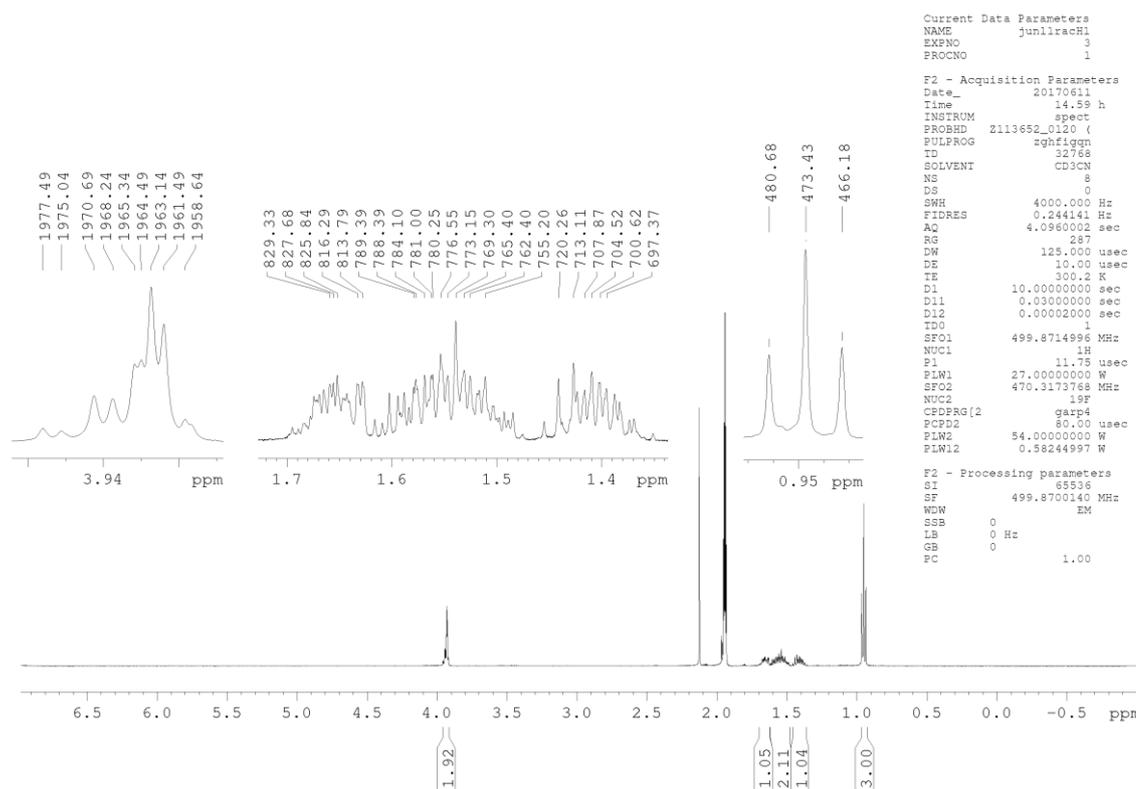
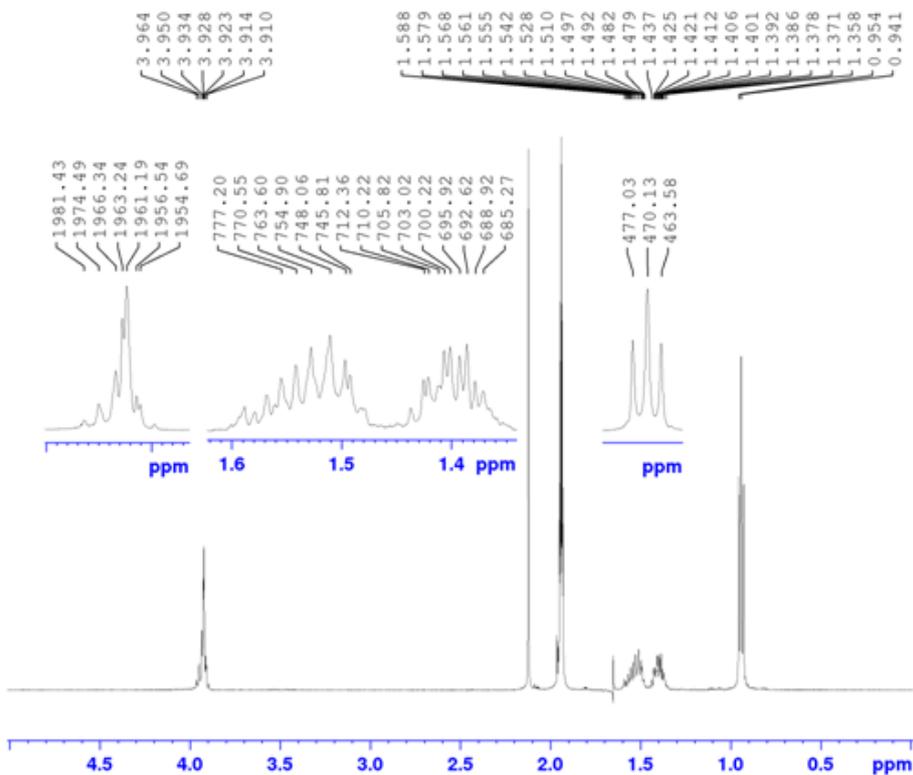


Figure 27A. $^1\text{H}\{^{19}\text{F}\}$ NMR Spectrum of 1-Chloro-1,1-difluoro-2-pentanol in CD_3CN in 0.01M concentration.

CF2Cl-pentanol CD3CN 0.01M
 CD3CN - mai07racH3_Falcoool_CD3CN - 500 MHz - 1H-decoupling - o2p=1.684 - p124=3



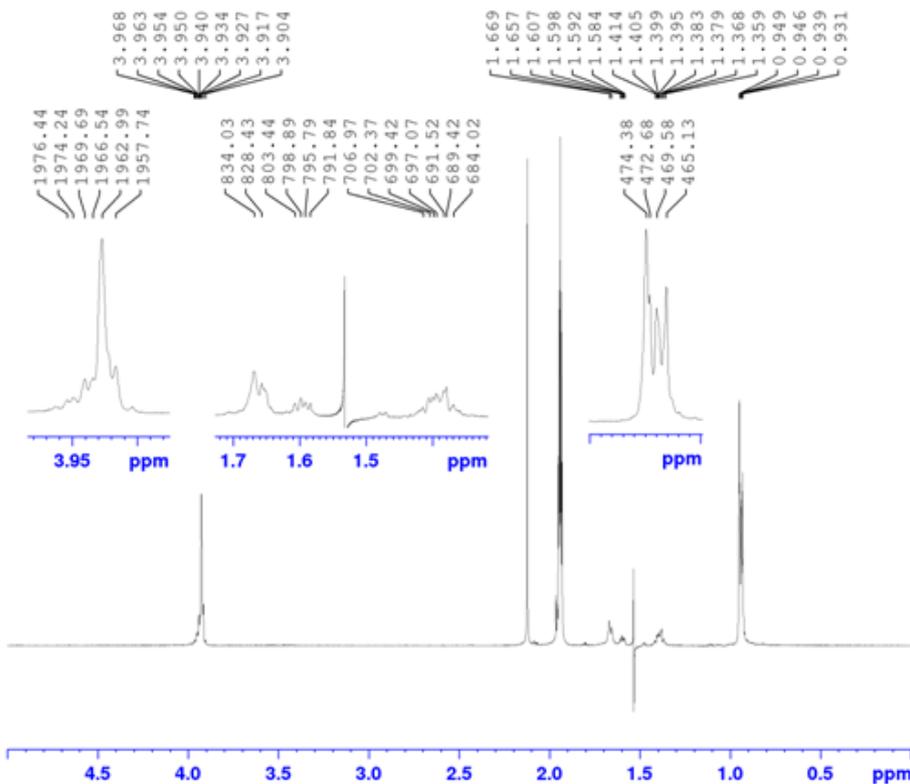
Current Data Parameters
 NAME mai07racH3_Falcoool_CD3CN
 EXPNO 3
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170507
 Time 23.23 h
 INSTRUM spect
 PROBHD z113652_G130 f
 PULPROG zgpg2
 TD 65536
 SOLVENT CD3CN
 NS 8
 DS 2
 SWH 10000.000 Hz
 FIDRES 0.305176 Hz
 AQ 3.2767999 sec
 RG 256
 DW 50.000 usec
 DE 10.00 usec
 TE 300.1 K
 D1 3.00000000 sec
 D12 0.00002000 sec
 HRCOPY 20.0 k
 ID0 1
 SFO1 499.8719995 MHz
 NUC1 1H
 P1 11.75 usec
 PLW1 27.00000000 W
 SFO2 499.8708418 MHz
 NUC2 1H
 PLW2 26.85300004 W
 PLW4 0.00100000 W

F2 - Processing parameters
 SF 499.8700165 MHz
 MDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

Figure 28A. $^1\text{H}\{^1\text{H}_{\text{proR}}\}$ NMR Spectrum of 1-Chloro-1,1-difluoro-2-pentanol in CD_3CN in 0.01M concentration.

CF2Cl-pentanol CD3CN 0.01M
 CD3CN - mai07racH3_Falcoool_CD3CN - 500 MHz - 1H-decoupling - pl24=30 dB



Current Data Parameters
 NAME mai07racH3_Falcoool_CD3C
 EXPNO 4
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170507
 Time 23.26 h
 INSTRUM spect
 PROBHD 8113652_0120 f
 PULPROG zgpg2
 ID 65536
 SOLVENT CD3CN
 NS 2
 DS 2
 SWH 10000.000 Hz
 FIDRES 0.305176 Hz
 AQ 3.2767999 sec
 RG 256
 LW 50.000 usec
 DE 10.00 usec
 TE 300.2 K
 D1 3.00000000 sec
 D12 0.00002000 sec
 REDDUTY 20.0 %
 TDO 1
 SFO1 499.8719995 MHz
 NUC1 1H
 P1 11.75 usec
 PLW1 27.00000000 W
 SFO2 499.8707818 MHz
 NUC2 1H
 PLW2 26.85000064 W
 PLW24 0.00100000 W

F2 - Processing parameters
 SI 131072
 SF 499.8700158 MHz
 RGW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

Figure 29A. $^1\text{H}\{^1\text{H}_{\text{proS}}\}$ NMR Spectrum of 1-Chloro-1,1-difluoro-2-pentanol in CD_3CN in 0.01M concentration.

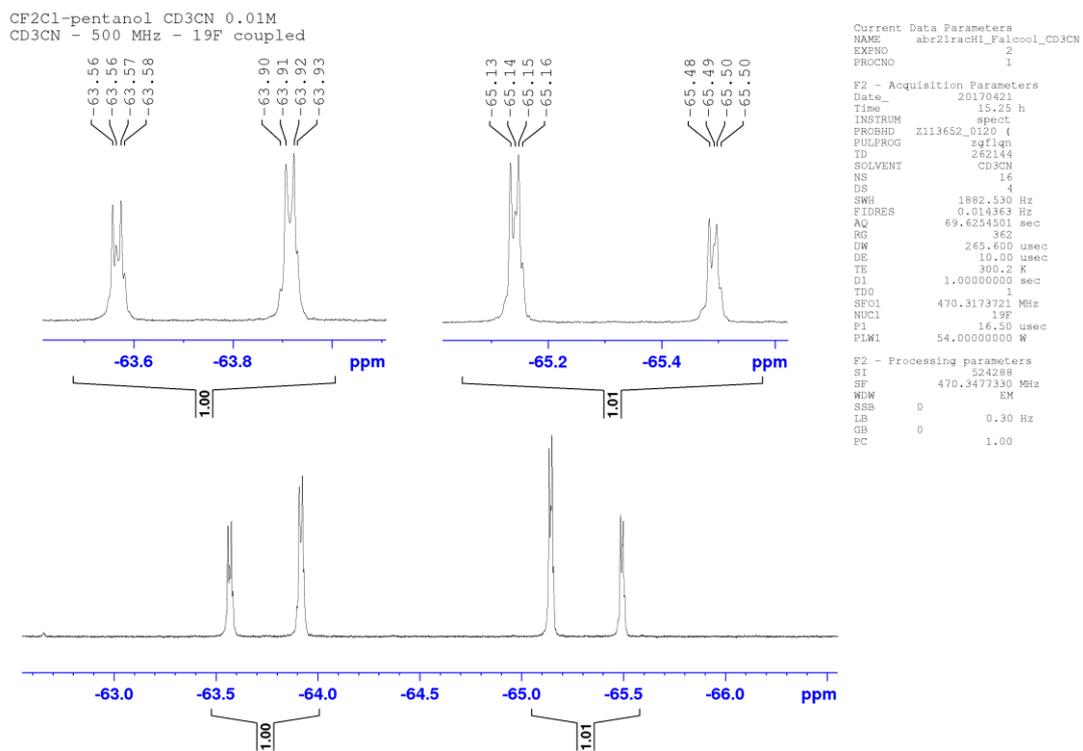
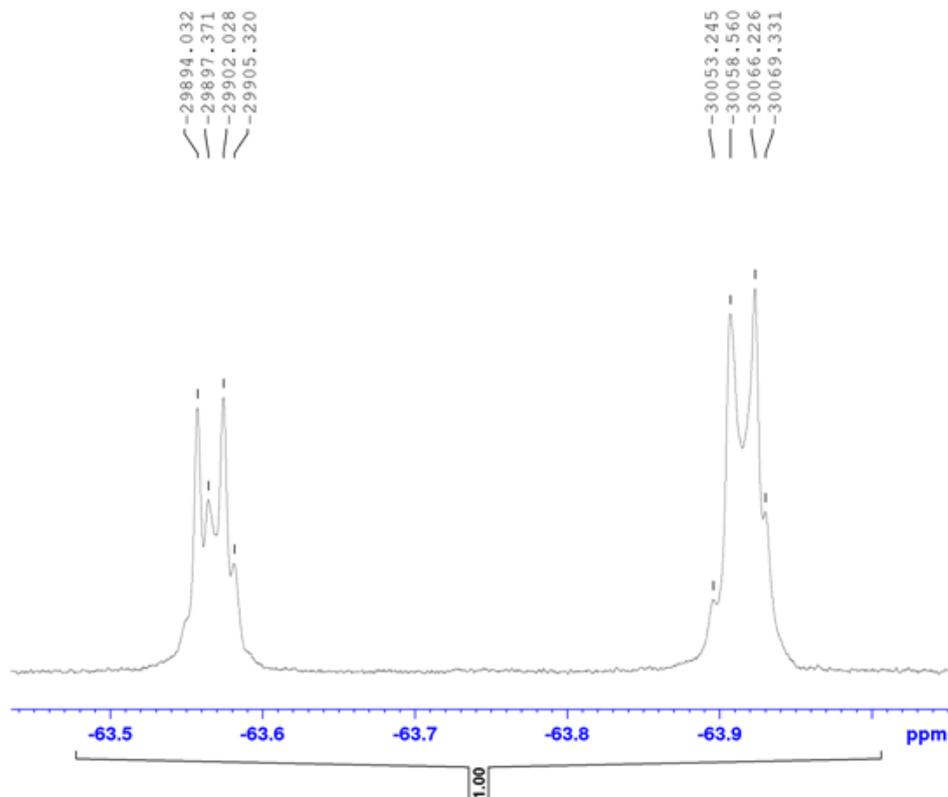


Figure 30A. ^{19}F NMR Spectrum of 1-Chloro-1,1-difluoro-2-pentanol in CD_3CN in 0.01M concentration.

CF2Cl-pentanol CD3CN 0.01M
CD3CN - 500 MHz - 19F coupled



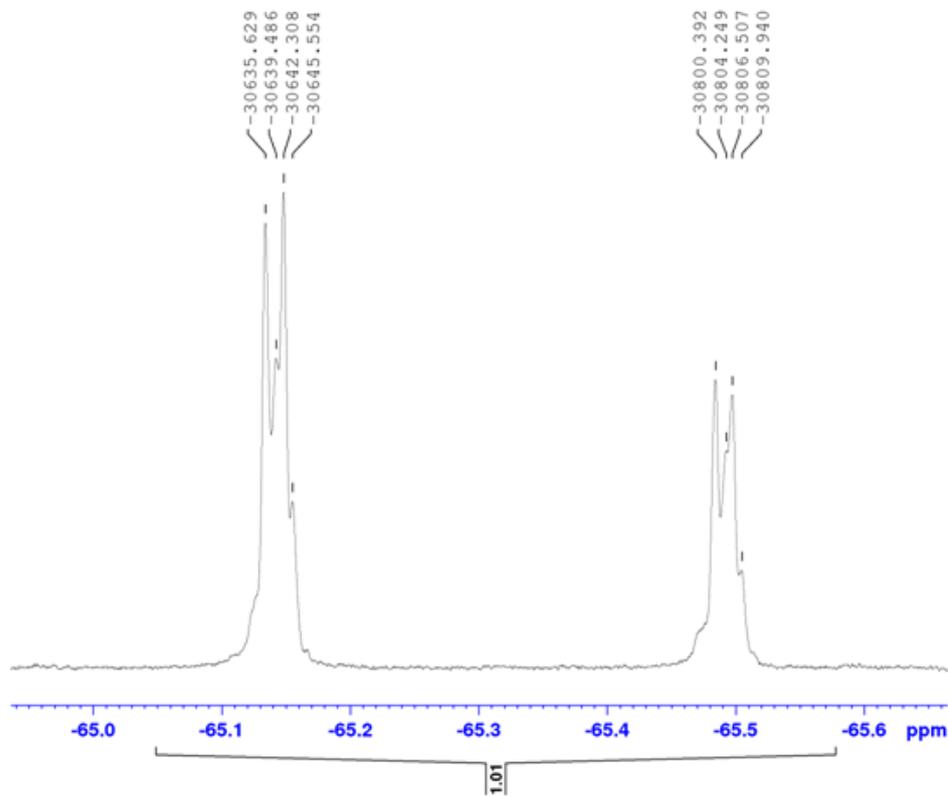
Current Data Parameters
NAME abr21racH1_Falcoo1_CD3
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20170421
Time 15.25 h
INSTRUM spect
PROBHD z113652_0120 (4
PULPROG zgpg30
TD 262144
SOLVENT CD3CN
NS 16
DS 4
SWH 3882.520 Hz
FIDRES 0.014363 Hz
AQ 69.6254501 sec
RG 362
DW 265.600 usec
DE 10.00 usec
TE 300.2 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1
SFO1 470.3173721 MHz
NUCL 19F
PI 16.50 usec
PLW1 54.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI 524288
SF 470.3477330 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

Figure 31A. ^{19}F extended NMR Spectrum of 1-Chloro-1,1-difluoro-2-pentanol in CD_3CN in 0.01M concentration.

CF2Cl-pentanol CD3CN 0.01M
CD3CN - 500 MHz - 19F coupled



Current Data Parameters
NAME abr21racH1_Falcoo1_CD3
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20170421
Time 15.25 h
INSTRUM spect
PROBHD zll13652_0120 (4
PULPROG zgpg30
TD 262144
SOLVENT CD3CN
NS 16
DS 4
SWH 1882.530 Hz
FIDRES 0.014363 Hz
AQ 69.6254501 sec
RG 362
DW 265.600 usec
DE 10.00 usec
TE 300.2 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1
SFO1 470.3173721 MHz
NUCL 19F
P1 16.50 usec
PLW1 54.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI 524288
SF 470.3477330 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

Figure 32A. ^{19}F extended NMR Spectrum of 1-Chloro-1,1-difluoro-2-pentanol in CD_3CN in 0.01M concentration.

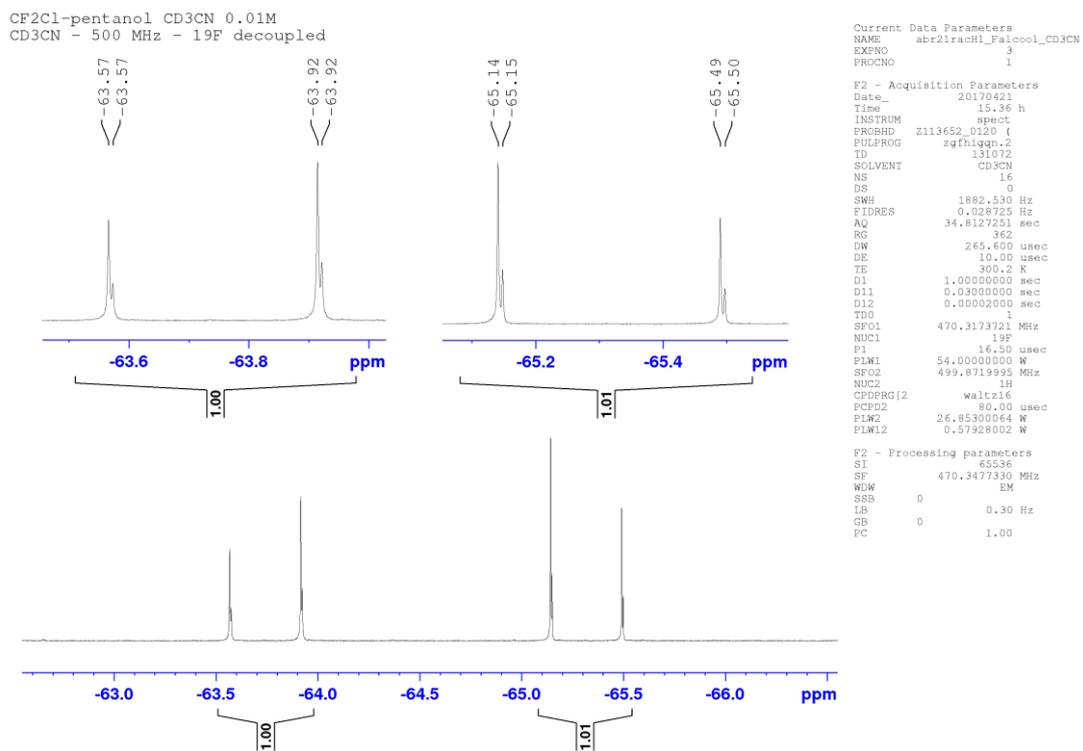


Figure 33A. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR Spectrum of 1-Chloro-1,1-difluoro-2-pentanol in CD_3CN in 0.01M concentration.

CF2Cl-pentanol CD3CN 0.01M
CD3CN - 500 MHz - 13C
43 min

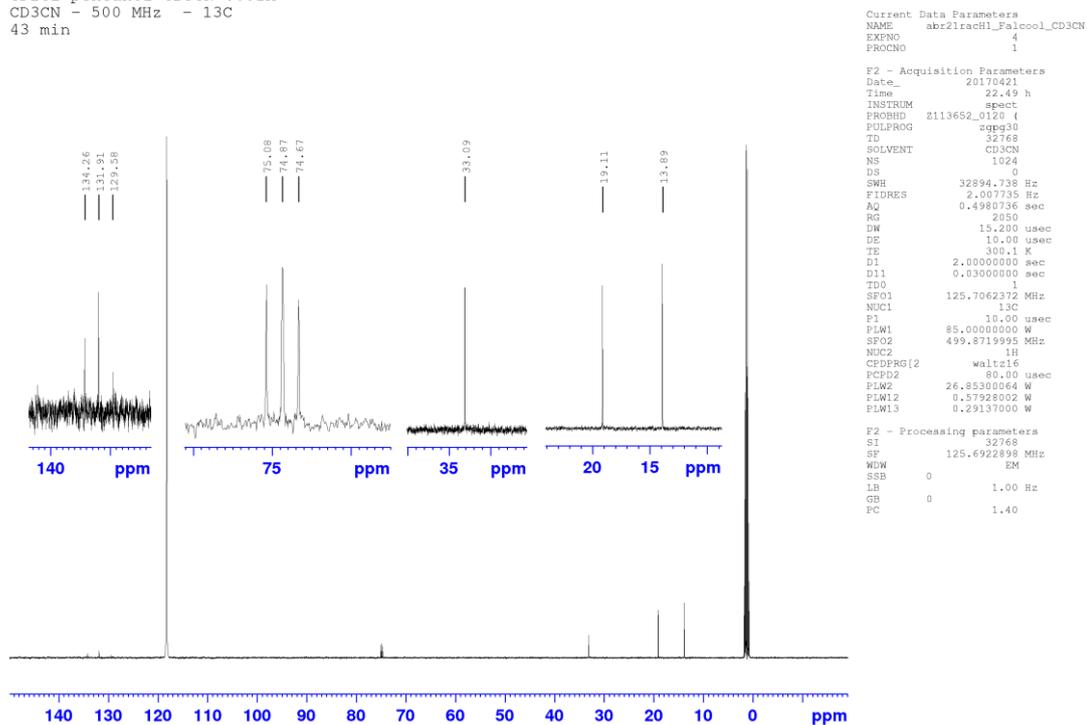
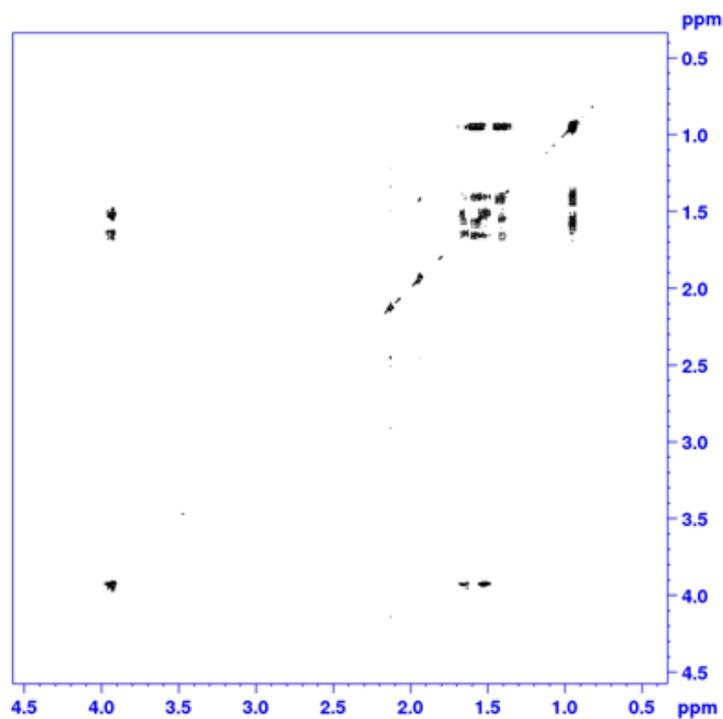


Figure 34A. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR Spectrum of 1-Chloro-1,1-difluoro-2-pentanol in CD_3CN in 0.03M concentration.

CF2Cl-pentanol CD3CN 0.01M
 CD3CN - abr30racH13_Falcool_cd3cn - 500 MHz - COSY



```

Current Data Parameters
NAME      abr30racH13_Falcool_cd3cn
EXPNO    2
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20170501
Time     4.03 h
INSTRUM  spect
PROBHD   E113452_0130 (
PULPROG  gpgp4f
TD        3248
SOLVENT  CD3CN
NS        4
DS        16
SWH       2118.644 Hz
FIDRES    2.068988 Hz
AQ        0.4833280 sec
RG        128
CW        236.000 usec
DE        10.000 usec
TE        300.1 K
DO        0.0000300 sec
D1        1.67436802 sec
D11       0.03000000 sec
D12       0.00002000 sec
D13       0.00004000 sec
D16       0.00020000 sec
IN0       0.00047200 sec
TDev      1
SFO1      499.8712414 MHz
NUC1       13
FO         11.75 usec
F1         11.75 usec
F17        2500.00 usec
FLM1       27.00000000 M
FLM10      4.14190006 M
GPMAM111  SMO20.100
CP11       10.00 %
F16        1000.00 usec

F1 - Acquisition parameters
TD         512
SFO1      499.8712 MHz
FIDRES     8.279353 Hz
SW         4.238 ppm
FNUC1      QF

F2 - Processing parameters
SI         4036
SF         499.8700340 MHz
WDW        QFINE
SSB        0
LB         0 Hz
GB         0
PC         1.40

F1 - Processing parameters
SI         1024
MC2        QF
SF         499.8700337 MHz
WDW        QFINE
SSB        0
LB         0 Hz
GB         0
  
```

Figure 35A. COSY NMR Spectrum of 1-Chloro-1,1-difluoro-2-pentanol in CD₃CN in 0.03M concentration.

APÊNDICE B

Figure 1B. Optimized geometries for D-glucose.

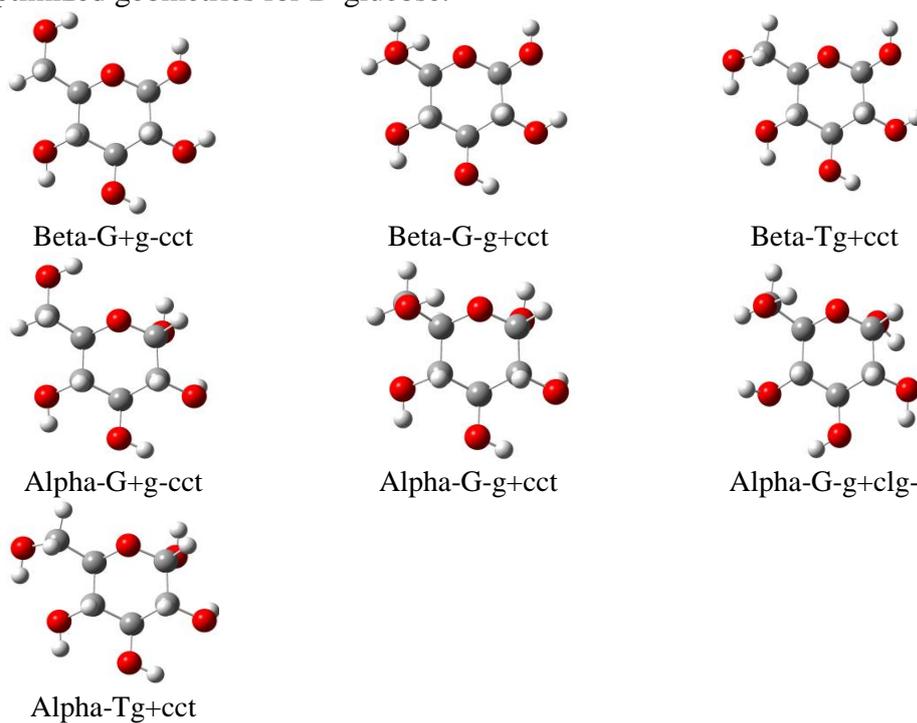


Figure 2B. Optimized geometries for D-glucose. with an explicit water molecule.

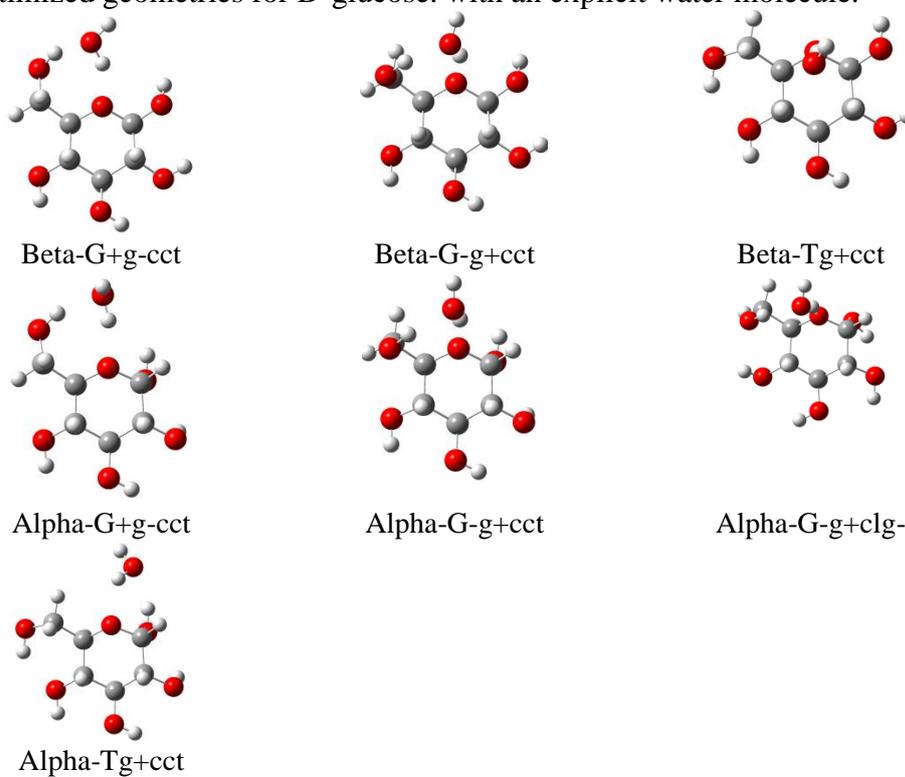


Figure 3B. Optimized geometries for D-glucose derivative (X = H).

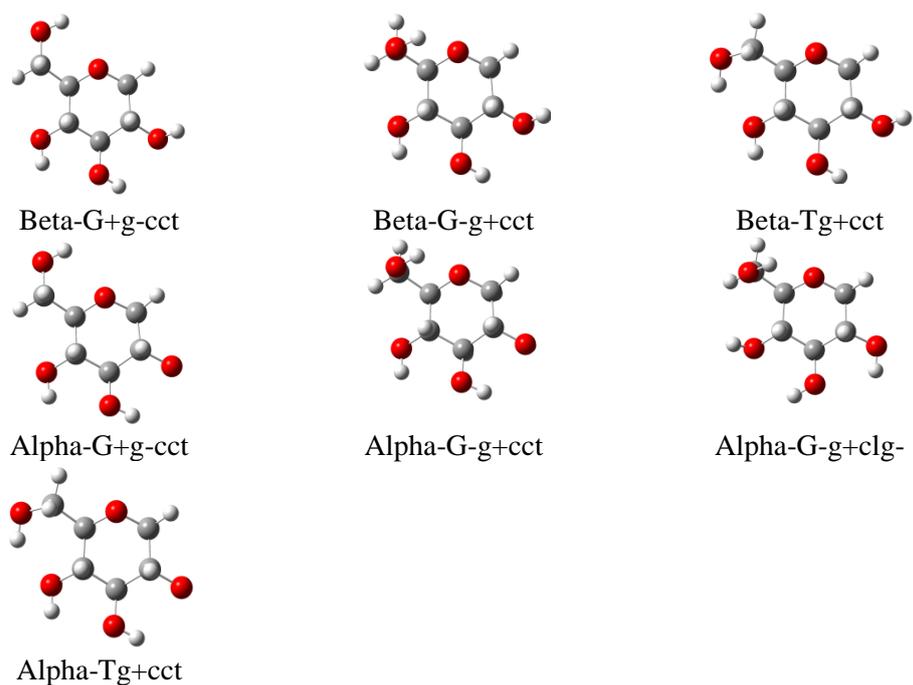


Figure 4B. Optimized geometries for D-glucose derivative (X = F).

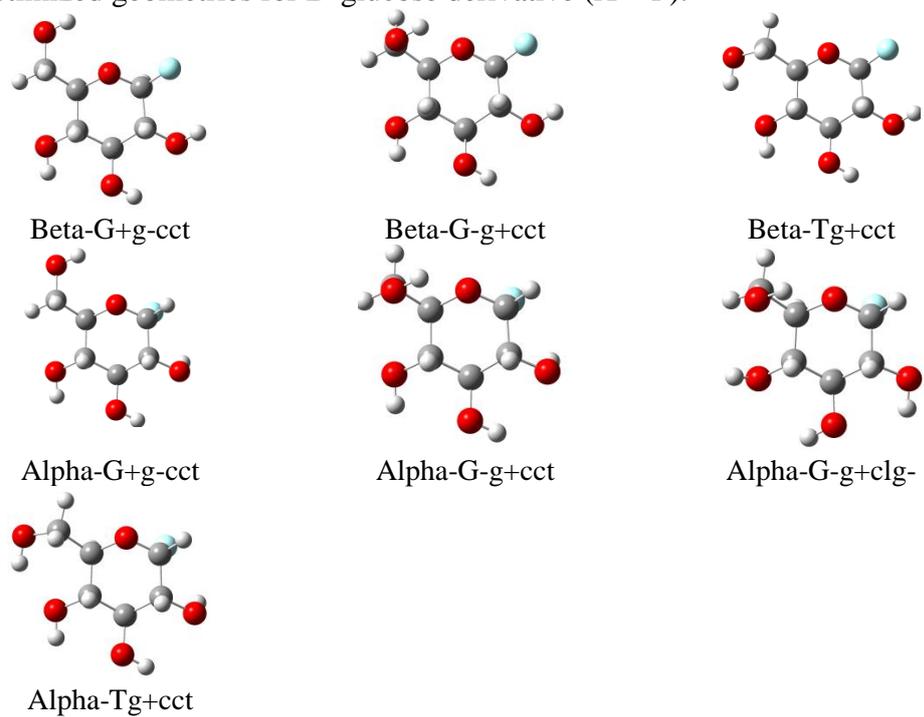
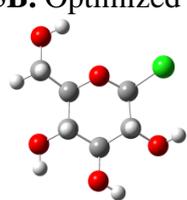
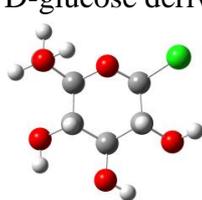


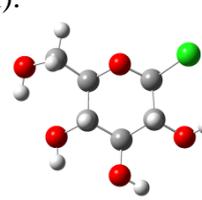
Figure 5B. Optimized geometries for D-glucose derivative (X = Cl).



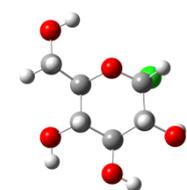
Beta-G+g-cct



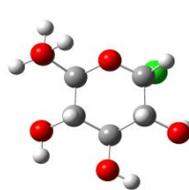
Beta-G-g+cct



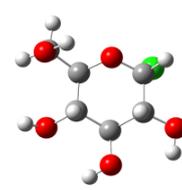
Beta-Tg+cct



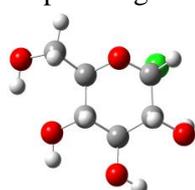
Alpha-G+g-cct



Alpha-G-g+cct



Alpha-G-g+clg-



Alpha-Tg+cct

Table 1B. Electron delocalization interactions leading to intramolecular hydrogen bonds (kcal mol⁻¹) for D-glucose.

Conformer	$n_{\text{Oendo}} \rightarrow \sigma^*_{\text{OH}}$	$n_{\text{O1}} \rightarrow \sigma^*_{\text{OH}}$	$n_{\text{O2}} \rightarrow \sigma^*_{\text{OH}}$	$n_{\text{O3}} \rightarrow \sigma^*_{\text{OH4}}$	$n_{\text{Oendo}} \rightarrow \sigma^*_{\text{OH6}}$ or $n_{\text{O4}} \rightarrow \sigma^*_{\text{OH6}}$
	1	2	3		
Beta-G+g-cct	-	-	-	-	-
Beta-G-g+cct	-	-	-	-	-
Beta-Tg+cct	-	-	-	-	2.5
alpha-G+g-cct	-	0.8	0.7	-	-
alpha-G-g+cct	-	0.8	0.7	-	-
alpha-Tg+cct	-	0.8	0.6	-	2.6
	$n_{\text{O2}} \rightarrow \sigma^*_{\text{OH1}}$	$n_{\text{O3}} \rightarrow \sigma^*_{\text{OH2}}$	$n_{\text{O4}} \rightarrow \sigma^*_{\text{OH3}}$	$n_{\text{Oendo}} \rightarrow \sigma^*_{\text{OH6}}$	
alpha-G-g+clg-	1.3	-	0.6	-	

Table 2B. Electron delocalization interactions leading to intramolecular hydrogen bonds (kcal mol⁻¹) for D-glucose with explicit water molecule.

Conformer	$n_{\text{Oendo}} \rightarrow \sigma^*_{\text{OH}}$	$n_{\text{O1}} \rightarrow \sigma^*_{\text{OH2}}$	$n_{\text{O2}} \rightarrow \sigma^*_{\text{OH3}}$	$n_{\text{O3}} \rightarrow \sigma^*_{\text{OH4}}$	$n_{\text{Oendo}} \rightarrow \sigma^*_{\text{OH6}}$ or $n_{\text{O4}} \rightarrow \sigma^*_{\text{OH6}}$
	1				
Beta-G+g-cct	-	-	-	-	-
Beta-G-g+cct	-	-	-	-	-
Beta-Tg+cct	-	-	-	-	2.0
alpha-G+g-cct	-	0.7	0.7	-	-
alpha-G-g+cct	-	0.7	0.7	-	-
alpha-Tg+cct	-	0.8	0.6	-	2.8
	$n_{\text{O2}} \rightarrow \sigma^*_{\text{OH1}}$	$n_{\text{O3}} \rightarrow \sigma^*_{\text{OH2}}$	$n_{\text{O4}} \rightarrow \sigma^*_{\text{OH3}}$	$n_{\text{Oendo}} \rightarrow \sigma^*_{\text{OH6}}$	
alpha-G-g+clg-	1.4	-	0.5	-	

Table 3B. Electron delocalization interactions leading to intramolecular hydrogen bonds (kcal mol⁻¹) for D-glucose derivative (X = H).

Conformer	$n_{\text{Oendo}} \rightarrow \sigma^*_{\text{OH1}}$	$n_{\text{H}} \rightarrow \sigma^*_{\text{OH2}}$	$n_{\text{O2}} \rightarrow \sigma^*_{\text{OH3}}$	$n_{\text{O3}} \rightarrow \sigma^*_{\text{OH4}}$	$n_{\text{Oendo}} \rightarrow \sigma^*_{\text{OH6}}$ or $n_{\text{O4}} \rightarrow \sigma^*_{\text{OH6}}$
Beta-G+g-cct	-	-	-	-	-
Beta-G-g+cct	-	-	-	-	-
Beta-Tg+cct	-	-	-	-	2.5
alpha-G+g-cct	-	-	0.7	-	-
alpha-G-g+cct	-	-	0.8	-	-
alpha-Tg+cct	-	-	0.7	-	2.5
	$n_{\text{O2}} \rightarrow \sigma^*_{\text{OH1}}$	$n_{\text{O3}} \rightarrow \sigma^*_{\text{OH2}}$	$n_{\text{O4}} \rightarrow \sigma^*_{\text{OH3}}$	$n_{\text{Oendo}} \rightarrow \sigma^*_{\text{OH6}}$	
alpha-G-g+clg-	-	-	0.6	-	

Table 4B. Electron delocalization interactions leading to intramolecular hydrogen bonds (kcal mol⁻¹) for D-glucose derivative (X = F).

Conformer	$n_{O_{endo}} \rightarrow \sigma^*_{OH1}$	$n_F \rightarrow \sigma^*_{OH2}$	$n_{O2} \rightarrow \sigma^*_{OH3}$	$n_{O3} \rightarrow \sigma^*_{OH4}$	$n_{O_{endo}} \rightarrow \sigma^*_{OH6}$ or $n_{O4} \rightarrow \sigma^*_{OH6}$
Beta-G+g-cct	-	-	-	-	-
Beta-G-g+cct	-	-	-	-	-
Beta-Tg+cct	-	-	-	-	2.3
alpha-G+g-cct	-	0.7	0.6	-	-
alpha-G-g+cct	-	0.6	0.6	-	-
alpha-Tg+cct	-	0.7	0.6	-	2.4
	$n_{O2} \rightarrow \sigma^*_{OH1}$	$n_{O3} \rightarrow \sigma^*_{OH2}$	$n_{O4} \rightarrow \sigma^*_{OH3}$	$n_{O_{endo}} \rightarrow \sigma^*_{OH6}$	
alpha-G-g+clg-	-	-	-	-	

Table 5B. Electron delocalization interactions leading to intramolecular hydrogen bonds (kcal mol⁻¹) for D-glucose derivative (X = Cl).

Conformer	$n_{O_{endo}} \rightarrow \sigma^*_{OH1}$	$n_{Cl} \rightarrow \sigma^*_{OH2}$	$n_{O2} \rightarrow \sigma^*_{OH3}$	$n_{O3} \rightarrow \sigma^*_{OH4}$	$n_{O_{endo}} \rightarrow \sigma^*_{OH6}$ or $n_{O4} \rightarrow \sigma^*_{OH6}$
Beta-G+g-cct	-	0.7	-	-	-
Beta-G-g+cct	-	0.7	-	-	-
Beta-Tg+cct	-	0.7	-	-	1.4
alpha-G+g-cct	-	2.4	0.7	-	-
alpha-G-g+cct	-	2.3	0.7	-	-
alpha-Tg+cct	-	2.5	0.6	-	2.4
	$n_{O2} \rightarrow \sigma^*_{OH1}$	$n_{O3} \rightarrow \sigma^*_{OH2}$	$n_{O4} \rightarrow \sigma^*_{OH3}$	$n_{O_{endo}} \rightarrow \sigma^*_{OH6}$	
alpha-G-g+clg-	-	-	-	-	

Table 6B. Calculated ^1H chemical shifts (δ , in ppm relative to TMS) for the hydroxyl hydrogens in D-glucose.

	δ_1	δ_2	δ_3	δ_4	δ_6
Beta-G+g-cct	2.0	1.6	2.0	1.8	1.1
Beta-G-g+cct	2.0	1.6	2.0	1.8	0.9
Beta-Tg+cct	2.0	1.6	2.0	2.2	2.2
alpha-G+g-cct	1.4	1.1	2.0	1.8	1.1
alpha-G-g+cct	1.4	1.0	2.0	1.8	0.7
alpha-G-g+clg-	2.5	2.2	2.2	1.1	0.8
alpha-Tg+cct	1.4	1.1	2.0	2.1	2.1

Table 7B. Calculated ^1H chemical shifts (δ , in ppm relative to TMS) for the hydroxyl hydrogens in D-glucose with an explicit water molecule.

	δ_1	δ_2	δ_3	δ_4	δ_6	H_2O
Beta-G+g-cct	2.3	1.6	2.0	1.8	3.7	3.5
Beta-G-g+cct	2.2	1.6	2.0	1.8	4.1	3.8
Beta-Tg+cct	2.1	1.5	1.9	2.1	2.2	2.7
alpha-G+g-cct	1.7	1.0	2.0	1.9	4.0	4.4
alpha-G-g+cct	1.4	0.9	2.0	1.8	3.7	4.1
alpha-G-g+clg-	2.7	2.2	2.3	1.6	4.4	4.4
alpha-Tg+cct	4.8	1.2	2.0	2.2	2.2	2.8

Table 8B. Calculated ^1H chemical shifts (δ , in ppm relative to TMS) for the hydroxyl hydrogens in D-glucose derivative ($\text{X} = \text{H}$).

	δ_1	δ_2	δ_3	δ_4	δ_6
Beta-G+g-cct	-	0.7	2.1	1.9	1.2
Beta-G-g+cct	-	0.6	2.1	1.9	0.8
Beta-Tg+cct	-	0.6	2.1	2.2	2.2
alpha-G+g-cct	-	0.3	2.2	1.8	1.2
alpha-G-g+cct	-	0.3	2.2	1.8	0.8
alpha-G-g+clg-	-	1.8	2.2	1.1	0.8
alpha-Tg+cct	-	0.3	2.2	2.1	2.1

Table 9B. Calculated ^1H chemical shifts (δ , in ppm relative to TMS) for the hydroxyl hydrogens in D-glucose derivative ($X = \text{F}$).

	δ_1	δ_2	δ_3	δ_4	δ_6
Beta-G+g-cct	-	1.6	2.0	1.8	1.3
Beta-G-g+cct	-	1.5	2.0	1.8	0.9
Beta-Tg+cct	-	1.5	2.0	2.2	2.1
alpha-G+g-cct	-	0.9	2.0	1.9	1.2
alpha-G-g+cct	-	0.9	2.0	1.9	0.7
alpha-G-g+clg-	-	1.9	2.2	1.1	0.7
alpha-Tg+cct	-	0.9	2.0	2.2	2.1

Table 10B. Calculated ^1H chemical shifts (δ , in ppm relative to TMS) for the hydroxyl hydrogens in D-glucose derivative ($X = \text{Cl}$).

	δ_1	δ_2	δ_3	δ_4	δ_6
Beta-G+g-cct	-	1.6	2.1	1.9	1.3
Beta-G-g+cct	-	1.7	2.1	1.8	0.9
Beta-Tg+cct	-	1.7	2.1	2.1	2.1
alpha-G+g-cct	-	1.1	2.0	1.9	1.1
alpha-G-g+cct	-	1.1	2.0	1.9	0.6
alpha-G-g+clg-	-	2.1	2.1	1.1	0.6
alpha-Tg+cct	-	1.1	2.0	2.2	2.1