



LAIZE APARECIDA FERREIRA ANDRADE

**THEORETICAL AND SPECTROSCOPIC STUDY OF
STEREOELETRONIC EFFECTS IN HYDRAZIDE
DERIVATIVES AND ORGANOFLUORINE COMPOUNDS**

**LAVRAS-MG
2019**

LAIZE APARECIDA FERREIRA ANDRADE

**THEORETICAL AND SPECTROSCOPIC STUDY OF STEREOELETRONIC
EFFECTS IN HYDRAZIDE DERIVATIVES AND ORGANOFLUORINE
COMPOUNDS**

Tese apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, área de concentração em Química/Bioquímica, para a obtenção do título de Doutora.

Orientador

Dr. Matheus Puggina de Freitas

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).**

Andrade, Laize Aparecida Ferreira.

Theoretical and spectroscopic study of stereoelectronic effects in
hydrazide derivatives and organofluorine compounds / Laize
Aparecida Ferreira Andrade. - 2019.

150 p. : il.

Orientador(a): Matheus Puggina de Freitas.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Lavras, 2019.

Bibliografia.

1. Efeitos estereoeletrônicos. 2. Análise conformacional. 3.
Espectroscopia. I. Freitas, Matheus Puggina de. II. Título.

LAIZE APARECIDA FERREIRA ANDRADE

**THEORETICAL AND SPECTROSCOPIC STUDY OF STEREOELETRONIC
EFFECTS IN HYDRAZIDE DERIVATIVES AND ORGANOFLUORINE
COMPOUNDS**

Tese apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, área de concentração em Química/Bioquímica, para a obtenção do título de Doutora.

APROVADA em 17 de abril de 2019.

Dr. Daniel Henriques Soares Leal - UFES

Dr. Marcus Vinícius Juliaci Rocha - UFLA

Dr. Sergio Scherrer Thomasi - UFLA

Dr. Teodorico de Castro Ramalho - UFLA

Orientador

Dr. Matheus Puggina de Freitas

LAVRAS-MG

2019

AGRADECIMENTOS

Ao professor Matheus pela orientação.

À Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) pela colaboração.

À Universidade Federal de Lavras e ao Departamento de Química (DQI), pela oportunidade de realizar esta pesquisa.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES – código de financiamento 001) pelo apoio financeiro dos recursos necessários para o desenvolvimento desse trabalho.

RESUMO GERAL

É conhecido que a reatividade e o equilíbrio conformacional podem ser fortemente influenciados por interações estereoeletrônicas, a qual se relaciona com a sobreposição de orbitais atômicos e/ou moleculares. Efeitos *gauche*, anomérico, Bohlmann, entre outros, estão diretamente relacionados a esse tipo de interação. Assim, diferentes classes de compostos orgânicos foram investigadas a fim de avaliar a contribuição desses efeitos para a estabilidade conformacional. Os compostos modelos em estudo foram avaliados teoricamente e por meio de análises de espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e Infravermelho (IR). A investigação computacional utilizou os níveis MP2 e ω B97X-D/6-311++G(d,p), em diversos meios, seguido de análise dos orbitais naturais de ligação (NBO) para determinação das frações energéticas envolvidas. A teoria quântica de átomos em moléculas (QTAIM) e a análise de interações não covalentes (NCI) foram empregadas para caracterização de possíveis ligações de hidrogênio existentes nos compostos. Foi constatado que os efeitos *gauche* eletrostático ($P^{\delta+} \cdots F^{\delta-}$) e hiperconjugativo ($\sigma_{CH} \rightarrow \sigma^*_{CF}$ e $\sigma_{CH} \rightarrow \sigma^*_{CP}$) não parecem determinar o equilíbrio conformacional dos compostos organofosforados fluorados estudados. Nessa classe de compostos, ligações de hidrogênio parecem ser importantes, porém, em geral, as interações repulsivas estéricas e dipolares ditam o equilíbrio conformacional. Para a *N,N*-dietil-(1,1,2,3,3,3-hexafluoropropil)amina (reagente de Ishikawa), o efeito *gauche* desempenha um papel significativo na estabilidade conformacional quando em meio de altamente polar. Esse composto experimenta, também, o efeito anomérico generalizado, determinante para a rotação em torno da ligação N–C–C–(F₂). A interação hiperconjugativa também apresenta forte influência na preferência conformacional da 2-fluorocicloexano-1,3-diona, em que a posição equatorial da ligação C–F, inesperadamente, se mantém em ambos os meios. Dessa forma, esse sistema torna-se uma referência promissora para a modulação conformacional. Com relação às hidrazidas, o principal fator estabilizante das conformações não pode ser atribuído a hiperconjugação; porém, é possível constatar que o modo de vibração de estiramento N–H é realmente sensível a esse tipo de interação, tornando-a eficiente para sondar a conformação de uma porção congênere em sistemas maiores. Notavelmente, o controle conformacional dos compostos organofluorados por meio de interações estereoeletrônicas vai além do conhecido efeito *gauche* do flúor, fornecendo assim perspectivas para o planejamento de moléculas com potencial de aplicação, cuja estereoquímica da ligação C–F desempenha um papel importante.

Palavras-chave: Efeitos estereoeletrônicos. Análise conformacional. Compostos orgânicos. Espectroscopia.

GENERAL ABSTRACT

It's known that reactivity and conformational equilibrium can be strongly influenced by stereoelectronic interactions, which is related to the overlap of atomic and/or molecular orbitals. Gauche, anomeric, Bohlmann, among others, are directly related to this type of interaction. Thus, different classes of organic compounds were investigated in order to evaluate the contribution of these effects to the conformational stability. The model compounds studied were evaluated theoretically and through analyzes of Nuclear Magnetic Resonance (NMR) and Infrared (IR) spectroscopy. The computational research used the MP2 and ω B97X-D/6-311++G (d,p) levels in several solvents, followed by the analysis of the natural bonding orbitals (NBO) to determine the energetic fractions involved. The quantum theory of atoms in molecules (QTAIM) and the analysis of non-covalent interactions (NCI) were used to characterize possible hydrogen bonds in the compounds. It was found that the electrostatic ($P^{\delta+}\cdots F^{\delta-}$) and hyperconjugative gauche effects ($\sigma_{CH}\rightarrow\sigma^*_{CF}$ and $\sigma_{CH}\rightarrow\sigma^*_{CP}$) don't seem to determine the conformational equilibrium of the fluorinated organophosphates compounds studied. In this class of compounds, hydrogen bonds look like to be important, but in general, steric and dipole repulsive interactions dictate conformational equilibrium. For N,N-diethyl-(1,1,2,3,3,3-hexafluoropropyl)amine (Ishikawa reagent), the gauche effect plays a significant role in the conformational stability when in highly polar medium. This compound also experiences the generalized anomeric effect, which is determinant for the rotation around the N–C–C– (F2) bond. The hyperconjugative interaction also has a strong influence on the conformational preference of 2-fluorocyclohexane-1,3-dione, where the equatorial position of the C–F bond unexpectedly remains in both media. Thus, this system becomes a promising reference for conformational modulation. With respect to hydrazides, the main stabilizing factor of the conformations can't be attributed to hyperconjugation; however, it is possible to observe that the N–H stretch vibration mode is really sensitive to this type of interaction, making it efficient to probe the conformation of a congenial portion in larger systems. Notably, the conformational control of organofluorinated compounds by mean of stereochemical interactions goes beyond the well-known gauche effect of fluorine, providing perspectives for the planning of molecules with potential for application, whose stereochemistry of the C–F bond plays an important role.

Keywords: Stereoelectronic effects. Conformational analysis. Organic compounds. Spectroscopy.

LISTA DE FIGURA

PRIMEIRA PARTE

Figura 1 –	Efeito estérico observado nos grupos axiais no metilcicloexano (a). Interação repulsiva do tipo 2 orbitais e 4 elétrons (b).....	18
Figura 2 –	Efeito indutivo positivo e negativo (a). Efeito de campo (b). Ressonância (c).....	19
Figura 3 –	Diagramas de energia para orbitais ligantes e antiligantes da ligação C–X para as séries X = C, N, O e F, e X = F, Cl, Br e I.....	20
Figura 4 –	Compostos organofosforados β -fluorados, estudados computacionalmente.....	21
Figura 5 –	Hidrazidas (a) e amidas (b) análogas sintetizadas neste trabalho.....	22
Figura 6 –	Estrutura do <i>N,N</i> -dietil-(1,1,2,3,3,3-hexafluoropropil)amina.....	22
Figura 7 –	Equilíbrio conformacional de 2-fluorociclohexano-1,3-diona.....	23
Figura 8 –	Proposta de Mecanismo de fosforilação da enzima acetilcolinesterase...	26
Figura 9 –	Efeitos anomérico (a) e <i>gauche</i> (b) esperados para a clorometil fosfina e derivado. Interações eletrostáticas observadas para os enantiômeros do ácido 3-flúor- γ -aminobutírico (c) e para o cátion 3-flúor-piperina (d)	27
Figura 10 –	Proposta de mecanismo de uma reação para formação de um derivado de hidrazida	28
Figura 11 –	Compostos derivados de hidrazidas potenciais para o tratamento de tuberculose (a) e depressão (b) e potenciais antibiótico (c) analgésico e anti-agregante plaquetário (d) e agente antitumoral (e).....	29
Figura 12 –	Hidrazida modelo.....	29
Figura 13 –	Efeito Bohlmann observado para uma amina modelo (a) e esperado em hidrazida (b).....	30
Figura 14 –	Reagente de Ishikawa (a) e reagente de Yarovenko (b).....	31
Figura 15 –	Proposta de mecanismo de fluoração de álcoois utilizando o reagente de Ishikawa.....	32
Figura 16 –	Estrutura química do Florfenicol.....	32
Figura 17 –	Polarização da ligação carbonílica (a). Efeito de ressonância no ânion enolato (b).....	33
Figura 18 –	Efeito de ressonância no ânion 3-metil-but-2-en-2-ol.....	34

Figura 19 –	Mapa de contorno de $\rho(r)$ (a) e linhas de trajetória de $\nabla\rho(r)$, particionamento molecular em <i>bacias atômicas</i> (b) para a molécula de CHClO.....	43
Figura 20 –	Dependência de $s(\vec{r})$, bem como a imagem 3D resultantes, em razão do uso do sinal $(\lambda^2)\rho$. Interações favoráveis aparecem à esquerda, desfavoráveis à direita, e VDW próximo à zero.....	46
Figura 21 –	Descrição das estruturas de ressonância em etano (a). Redução de energia devido à interação hiperconjugativa entre os orbitais σ_{C-H} e σ^*_{C-X} (b). Gráficos de NBO ilustrando a sobreposição dos orbitais vicinais σ_{CH} e σ^*_{CH} no etano (c).....	47
Figura 22 –	Interações hiperconjugativas atuantes nos efeitos cis (a), <i>gauche</i> (b), anomérico (c) e Cieplak (d).....	48
Figura 23 –	Interações hiperconjugativas antiperiplanares atuantes nos efeitos Perlin (a) e Bohlmann (b).....	50
Figura 24 –	Espectro de H^1 para etanol (a). Átomos de hidrogênio magneticamente equivalentes (b). Átomos de hidrogênio magneticamente não equivalentes em compostos enantiotópicos (c) e diastereotópicos (d)....	53
Figura 25 –	Modelo esquemático da curva de Karplus referente ao acoplamento $^3J_{HH}$	54

SEGUNDA PARTE

ARTIGO 1

- Figure 1** – β -Fluorinated organophosphorus compounds computationally studied: (2-fluoroethyl)dimethylphosphane (1), (2-fluoroethyl)(dimethyl) phosphane oxide (2), (2-fluoroethyl)methyl phosphinate (3), (2-fluoroethyl)methylphosphinic acid (4), (2-fluoroethyl)phosphonate (5), and (2-fluoroethyl)phosphonic acid (6)..... 70
- Figure 2** – Conformers anti (a) and gauche (g) of compounds 1–6, obtained for the gas phase at the ω B97X-D/6-311++G(d,p) level..... 72
- Figure 3** – NCI isosurfaces indicating non-covalent interactions (hydrogen bonds) for selected conformers of some fluorinated organophosphorus compounds. The NCI isosurfaces were built at a reduced density gradient (RDG) = 1.0 a.u. and using a blue-red scale from -0.02 a.u. < $\text{sign}(\lambda_2)r$ < +0.02 a.u. 79

ARTIGO 2

- Figure 1** – Geometrical representations of the studied hydrazides (R = CH₃ and CF₃). The main hyperconjugative and repulsive interactions are depicted. Z and E refer to the geometry relative to the N–N–C=O dihedral angle; labels a and s correspond to the anticlinal and synclinal orientation along the C–N–N–C(=O) torsional angle, respectively, while the second label a or e stands for the axial or equatorial orientation of the –NHCOR group. The E-sa isomer did not converge (it is not an energy minimum). For the amides, the endocyclic nitrogen is replaced by a –CH, while for the sulfonyl derivatives, a SO₂ replaces the carbonyl group..... 85
- Figure 2** – IR spectrum of *N*-isopropylacetamide recorded in solution (1 and 5 mM, in CHCl₃). A single transition is observed at 3442 cm⁻¹ (corresponding to the Z-a isomer), in agreement to its high calculated dominance (93%) obtained at the MP2/6-311++g(d,p) level. The calculated value for the $\nu_{\text{N-H}}$ frequency is 3648 cm⁻¹, thus yielding a scaling factor of 0.94..... 87
- Figure 3** – Geometries optimized at the ω B97X-D/6-311++g(d,p) level (in implicit chloroform solution) for the compounds studied in this work, and the Gibbs population in parentheses (%). 88
- Figure 4** – Solution infrared spectra (5 mM, in CHCl₃) for the studied compounds..... 89
- Figure 5** – Tautomers of Hydr_CF3-Ac (X = N) and Am_CF3-Ac (X =CH)..... 92

ARTIGO 3

- Figure 1** – Structure of the Ishikawa’s reagent (**1**) and the respective Newman projections indicating the two key rotatable bonds..... 101
- Figure 2** – Expansion of the ^1H and ^{19}F NMR spectra in the region of CHF and CF_2 , in C_6D_{12} and $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ solvents. The ^{19}F chemical shifts were assigned taking into consideration the signal split patterns, coupling constants and possible geometries for the stable conformers..... 104

ARTIGO 4

- Figure 1** – Conformational equilibria of fluorocyclohexane (**1-F**), 2-fluorocyclohexanone (**2-F**) and 2-fluorocyclohexane-1,3-dione (**3-F**). The conformational preferences are in gas phase 116
- Figure 2** – Pool of relevant hyperconjugative interactions in **1** and **2**. Some interactions are similar for **3**. See Supporting Information for details..... 117

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1

Table 1 -	Relative standard Gibbs free energies (gas/C ₆ H ₁₂ /DMSO, in kcal mol ⁻¹) and the corresponding conformer populations, molecular dipole moments (Db), and QTAIM charges on fluorine and phosphorus atoms (for the gas phase)....	74
Table 2 -	Relative full electronic (E _{FULL}), Lewis (E _L) and non-Lewis (E _{NL}) energies (kcal mol ⁻¹) for the conformers of 1–6 (in gas/C ₆ H ₁₂ /DMSO), and specific stabilizing electron donor/acceptor interactions obtained by NBO analysis	76
Table 3 -	QTAIM parameters (a.u.) used to characterize intramolecular hydrogen bonds for selected conformers of 1, 2, 4 and 6 , in the gas phase.....	77
Table 4 -	Calculated coupling constants (Hz) for the conformers of 1–6 (gas phase).	80

ARTIGO 2

Table 1 -	Calculated Relative Gibbs Energies (at 298 K, in kcal mol ⁻¹), N–H Bond Length (in Å), and Scaled Frequencies for the NH Stretch (in Parentheses, in cm ⁻¹), ^a in Implicit Chloroform (C-PCM) at the MP2/6-311++g(d,p) Level.....	89
Table 2 -	Lewis (Steric and Electrostatic) and Non-Lewis (Hyperconjugation) Contributions for the Full Electronic Energies, and Selected Hyperconjugative Interactions (in kcal mol ⁻¹) Obtained from NBO Analysis at the ωB97X-D/6-311++g(d,p) Level, for Hydr_Ac (First Entries) and Am_Ac (Second Entries).....	90
Table 3 -	Lewis (Steric and Electrostatic) and Non-Lewis (Hyperconjugation) Contributions for the Full Electronic Energies, and Selected Hyperconjugative Interactions (in kcal mol ⁻¹) Obtained from NBO Analysis at the ωB97X-D/6-311++g(d,p) Level, for Hydr_CF3-Ac (First Entries) and Am_CF3-Ac (Second Entries).....	91
Table 4 -	Calculated Relative Gibbs Energies (at 298 K and 1atm, in kcal mol ⁻¹) and Calculated (Not Scaled) Frequencies for the NH Stretch (in Parentheses, in cm ⁻¹), in Implicit Chloroform (C-PCM) at the MP2/6-311++g(d,p) Level.....	93
Table 5 -	Lewis (Steric and Electrostatic) and Non-Lewis (Hyperconjugation) Contributions for the Full Electronic Energies, and Selected Hyperconjugative Interactions (in kcal mol ⁻¹) Obtained from NBO Analysis at the ωB97X-D/6-311++g(d,p) Level, for Hydr_Sf (First Entries) and Am_Sf (Second Entries).....	94

ARTIGO 3

Table 1 -	Experimental coupling constants (Hz) for 1	103
Table 2 -	Relative standard Gibbs free energies (in kcal mol ⁻¹ and Gibbs population in parenthesis) and molecular dipole moments (in Db) for the conformers of 1 , calculated at the ω B97X-D/6-311++g(d,p) level.....	106
Table 3 -	Natural bond orbital (NBO) energies (in kcal mol ⁻¹) for 1 in implicit cyclohexane and pyridine (second entries, in parenthesis) solutions.....	108

ARTIGO 4

Table 1-	Conformational energies (in kcal mol ⁻¹) and respective axial populations (% , in parenthesis), obtained at the CCSD(T)/6-311++g(d,p) level. ^a Lewis (L) and non-Lewis (NL) contributions to the overall electronic energies obtained from NBO analysis at the DFT ω B97X-D/6-311++g(d,p) level (gas phase/implicit MeCN solution) are given in kcal mol ⁻¹	116
-----------------	--	-----

LISTA DE SIGLAS

ATP	Adenosina trifosfato
BCP	Pontos críticos de ligação
BP	Caminhos de ligação
DFT	Teoria do Funcional de Densidade
GTO	Orbitais do tipo Gaussianas
HF	Hartree-Fock
HOMO	Orbital molecular ocupado mais elevado
IR	Infravermelho
LUMO	Orbital molecular desocupado mais baixo
MPn	Perturbação de Möller-Plesset de ordem "n"
NAO	Orbitais Atômicos Naturais
NBO	Orbital natural de ligação
NCI	Interações não covalentes
NEDA	Análise de decomposição de energia natural
NHO	Orbital híbrido de ligação
QTAIM	Teoria Quântica dos Átomos em Moléculas
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
STO	Orbitais do tipo Slater
VDW	Van der Waals

LISTA DE SÍMBOLOS

Å	Angstrom
B	Força do campo magnético
Br	Bromo
C	Carbono
C=O	Carbonila
Cl	Cloro
ϵ	Elipicidade
$E(\Omega)$	Energia atômica
F	Flúor
H	Hidrogênio
h	Constante de Planck
I	Iodo
J	Constante de acoplamento
k	Rigidez da ligação química
LP	Par de elétrons livres
$M_1(\Omega)$	Momento de dipolo
N	Nitrogênio
O	Oxigênio
PO_3^{2-}	Grupo fosforil
$q(\Omega)$	Carga atômica
S	Enxofre
s	Gradiente de densidade reduzida
$V(\Omega)$	Volume atômico
Z	Número atômico
γ	Constante magnetogírica
δ	Deslocamento químico
μ	Dipolo elétrico
v	Estiramento vibracional
$\nabla^2\rho(\rho)$	Laplaciano
$\nabla\rho(\rho)$	Gradiente
$\rho(r)$	Densidade eletrônica
ϕ	Ângulo diedro

SUMÁRIO

PRIMEIRA PARTE	17
1 INTRODUÇÃO GERAL	18
2. OBJETIVOS	24
2.1 Objetivo geral	24
2.2 Objetivos específicos	24
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	25
3.1 Compostos organofosforados	25
3.2 Hidrazidas e derivados.....	27
3.3 Reagente de Ishikawa	31
3.4 Compostos β -dicarbonílicos	33
3.5 Cálculos de Estrutura Eletrônica	34
3.5.1 Teoria do Funcional de Densidade	36
3.5.2 Funcional de densidade ω B97X-D	37
3.5.3 Funções de base	39
3.6 Cálculos de orbitais	40
3.7 Teoria Quântica dos Átomos em Moléculas (QTAIM).....	41
3.8 Método de Interações Não Covalentes (NCI).....	44
3.9 Interações hiperconjugativas	46
3.10 Métodos espectroscópicos	50
3.10.1 Ressonância Magnética Nuclear.....	50
3.10.2 Espectroscopia no Infravermelho	55
CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	57
REFERÊNCIAS	58
SEGUNDA PARTE	67
ARTIGO 1	68
ARTIGO 2	83
ARTIGO 3	100
ARTIGO 4	112
APÊNDICE	119

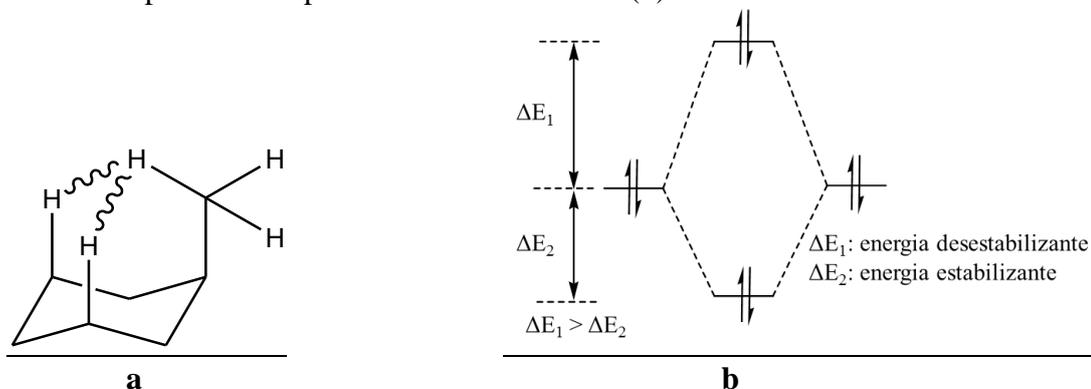
PRIMEIRA PARTE

1 INTRODUÇÃO GERAL

O prelúdio dos estudos envolvendo análise conformacional se deu em meados de 1890 com o surgimento de indícios que apontavam a existência de dois tipos de ligação C–H para o cicloexano: axial e equatorial (SACHSE, 1890). Quase 80 anos depois, os químicos Barton e Hassel receberam o Prêmio Nobel por contribuições para o desenvolvimento do conceito de isomerismo conformacional e suas aplicações em química, trazendo grande visibilidade para a área e estimulando importantes pesquisas que, até hoje, se espalham para as áreas de química orgânica, medicinal, bioquímica e novos materiais. Esses estudos são recorrentes para a compreensão dos principais efeitos operantes na estereoquímica e reatividade de moléculas orgânicas (SMITH, 1994), além de poder esclarecer a influência dos efeitos que regem as propriedades moleculares macroscópicas, tais como atividade biológica (KAY et al., 1970; JUARISTI, 2012).

É conhecido que a reatividade e o equilíbrio conformacional de compostos são fortemente influenciados por efeitos de solventes, efeito dipolar, temperatura, pH, entre outros. Porém, dependem, sobretudo, dos fatores estéricos, eletrônicos e estereoeletrônicos. O efeito estérico está relacionado a interações não ligantes (repulsão de Van der Waals) entre grupos ou átomos volumosos dentro da própria molécula (Figura 1.a), ou entre moléculas reagentes; ou, ainda, refere-se a interações que levam a formação de um orbital preenchido de alta energia, resultando em uma desestabilização do sistema (Figura 1.b) (ALABUGIN; GILMORE; PETERSON, 2011; FREITAS; RAMALHO, 2013).

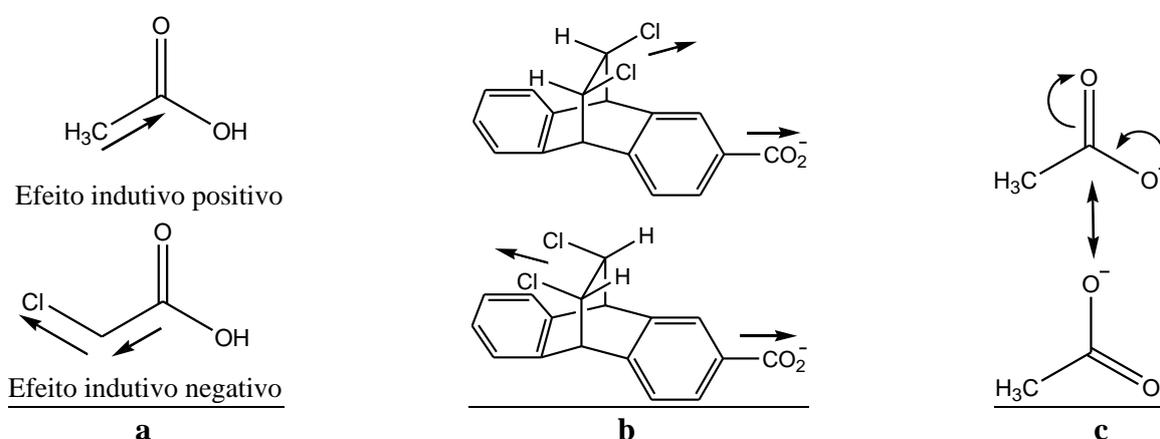
Figura 1 – Efeito estérico observado nos grupos axiais no metilcicloexano (a). Interação repulsiva do tipo 2 orbitais e 4 elétrons (b).



Já os fatores eletrônicos podem ser resultantes dos efeitos indutivo, de campo ou ressonante. O efeito indutivo ocorre quando há atração ou repulsão de pares de elétrons,

decorrentes da diferença de eletronegatividade entre átomos que formam uma ligação sigma (σ), causando um acúmulo ou deficiência eletrônica (Figura 2.a). O efeito de campo (Figura 2.b) é a polarização através do espaço e o efeito ressonante (Figura 2.c) pode ser descrito como a deslocalização eletrônica em sistemas conjugados. Tais fatores interferem no equilíbrio conformacional de compostos orgânicos, levando a estrutura a apresentar preferência por orientações que confirmam maior estabilidade de acordo com os grupos substituintes e com o meio em que está inserida.

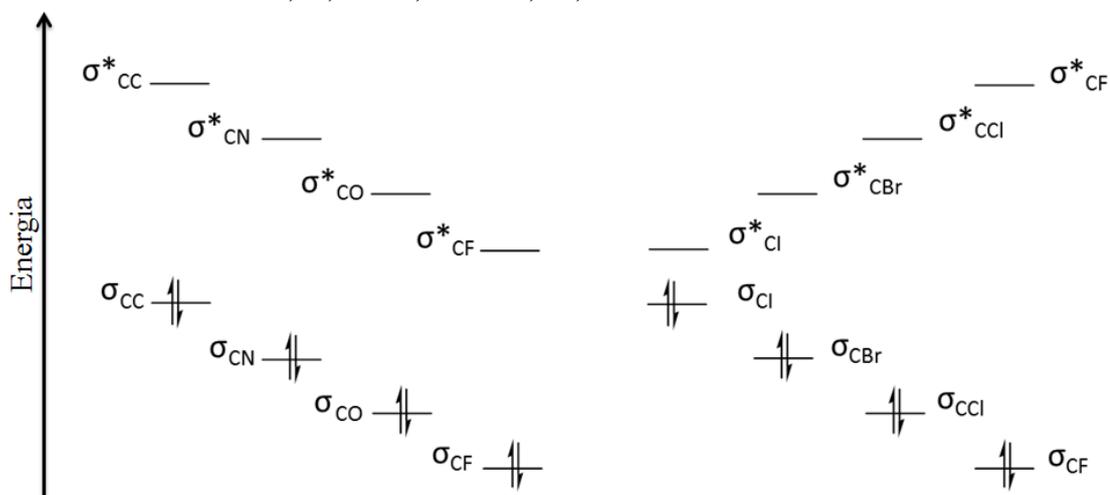
Figura 2 – Efeito indutivo positivo e negativo (a). Efeito de campo (b). Ressonância (c).



Enquanto os efeitos estéricos e eletrostáticos são de natureza clássica, os efeitos estereoeletrônicos são de natureza quântica e envolvem sobreposições de orbitais. Tais interações são importantes em processos de reações químicas e estabilidade estrutural e serão mais significativas quanto menor for a diferença de energia entre os orbitais de fronteira HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital*) e LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) (FUKUI, 1970; FUKUI, 1982). Em outras palavras, além de suas orientações e simetrias, as transferências eletrônicas são favorecidas quando há interação entre orbitais ligantes bons doadores de elétrons (alta energia) e orbitais antiligantes bons aceptores de elétrons (baixa energia) (FREITAS; RAMALHO, 2013).

Diferentes átomos presentes em ligações químicas do tipo C–X influenciam a transferência eletrônica entre orbitais. Em uma mesma família, a estabilidade do orbital ligante e antiligante é direta e inversamente proporcional à eletronegatividade de X, respectivamente. Uma vez que, em um mesmo período, a matriz interação suplanta a eletronegatividade, tanto a estabilidade dos orbitais ligantes quanto dos orbitais antiligantes depende da compatibilidade dos volumes atômicos envolvidos (Figura 3) (RAUK, 2001; FREITAS; RAMALHO, 2013).

Figura 3 – Diagramas de energia para orbitais ligantes e antiligantes da ligação C–X para as séries X = C, N, O e F, e X = F, Cl, Br e I.

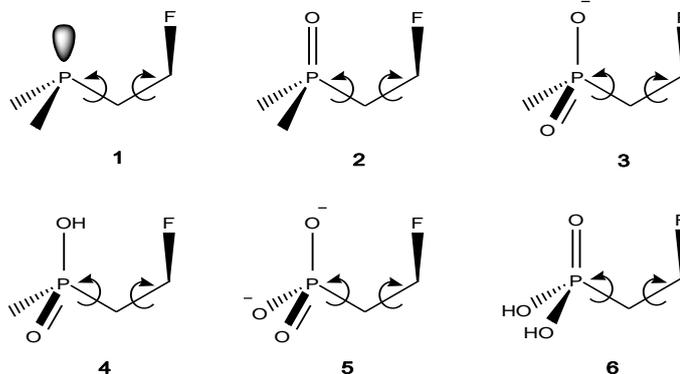


Adaptado: FREITAS; RAMALHO, 2013

Em razão do flúor ser o átomo mais eletronegativo, o que favorece um LUMO σ^*_{C-F} de baixa energia em Química Orgânica, propriedades importantes são observadas em compostos organofluorados, além de fornecer as melhores condições para observar efeitos que envolvam deslocalizações eletrônicas, bem como interações dipolares.

Martins e Freitas (2008) estudaram o efeito anomérico em uma série de compostos pnictogênicos fluorados, mostrando a importância das forças hiperconjugativas entre o par de elétrons livres dos átomos de N, P, As e Sb e o orbital antiligante σ^*_{C-F} sobre o seu equilíbrio conformacional. Semelhante ao efeito anomérico, a hiperconjugação tem mostrado ser a interação dominante do efeito *gauche*. O efeito *gauche* envolvendo elementos do segundo período da Tabela Periódica é bastante recorrente na literatura (ANDRADE; SILLA; FREITAS, 2014; ANDRADE et al., 2015; BARANAC-STOJANOVIĆ; STOJANOVIĆ; ALEKSIĆ, 2017; DALBOUHA; DOMÍNGUEZ-GÓMEZ; SENENT, 2017; SILLA et al., 2014). No entanto, o mesmo não é observado para elementos do terceiro período, tais como estruturas fosforadas. Compostos contendo fósforo são modelos interessantes a serem estudados em razão de sua elevada reatividade e ao grande número de finalidades a que se propõe (CAVALCANTI et al., 2016; FREYRE et al., 2016; PETRONILHO; FIGUEROA-VILLAR, 2014; SANTOS; DONNICI, 2007; SANTOS et al., 2015). Assim, alguns compostos fosforados contendo um átomo de flúor (Figura 4) foram analisados teoricamente, por cálculos de mecânica quântica, com o intuito de se observar uma possível influência do efeito *gauche* eletrostático e/ou hiperconjugativo no isomerismo conformacional desses compostos.

Figura 4 – Compostos organofosforados β -fluorados estudados computacionalmente.



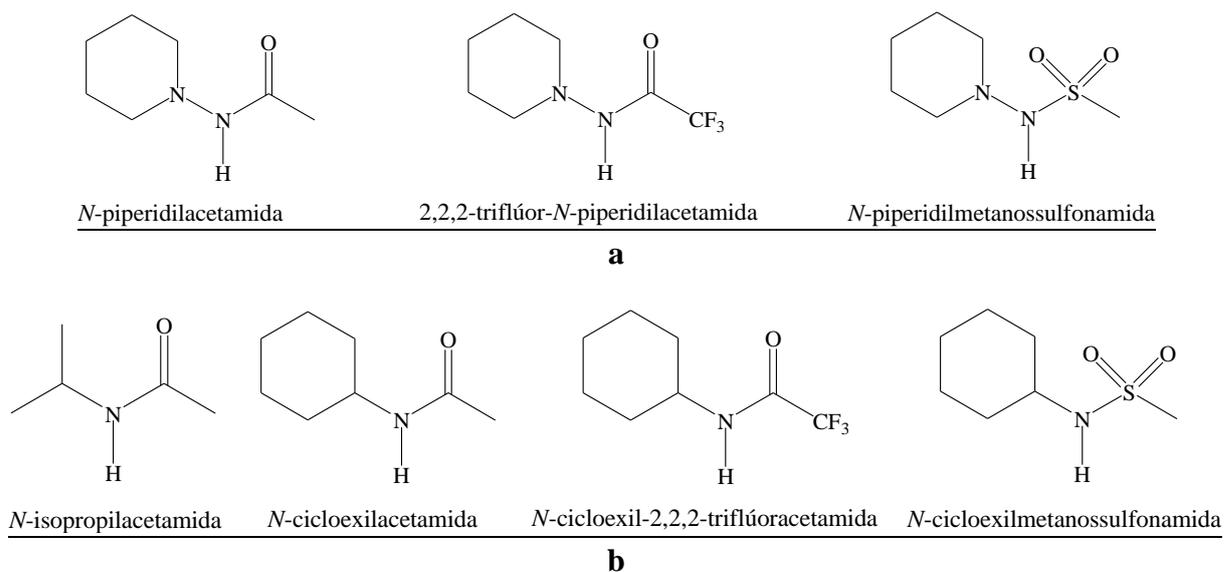
Estruturas contendo átomos de fósforo são interessantes, também, do ponto de vista da espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) (BENE et al., 2011), uma vez que ^{31}P apresenta número de spin igual a $1/2$, tal como ^1H , ^{13}C e ^{19}F , e abundância natural de 100 %, podendo esta análise ser realizada em trabalhos futuros.

As análises espectroscópicas têm sido de grande valia no estudo computacional de compostos orgânicos. Dessa forma, podem auxiliar, não só na investigação teórica das forças que regem o equilíbrio conformacional, como também podem ser utilizados para confrontar valores, de modo a avaliar, experimentalmente, a real importância de diferentes efeitos, tais como hiperconjugativos, na disposição espacial dos conformeros. Para este fim, a utilização de compostos nitrogenados é interessante, uma vez que estiramentos vibracionais do tipo $\nu_{\text{N-H}}$, $\nu_{\text{C-N}}$ e $\nu_{\text{S-N}}$ fornecem sinais bem definidos e em regiões livres de grandes interferências, como já observado para hidrazinas e derivados (GLOAGUEN et al., 2014).

Assim como os organofosforados, hidrazinas e hidrazidas apresentam destinos diversificados, sendo sua maior aplicação voltada para o desenvolvimento de fármacos (DE, P. et al., 2011; EL-SHORAFI et al., 2015; JUDGE et al., 2011; KAPLANCIKLI et al., 2008; MATEI et al., 2013; MISHRA; SURYAPRAKASH, 2015; SAWATARI; NAKANISHI; MATSUSHIMA, 2001). O fato de o átomo de nitrogênio conter um par de elétrons livres confere a esse grupo de moléculas uma característica nucleofílica (base de Lewis), além de diversas estruturas tridimensionais serem possíveis devido a interações intramoleculares, o que leva a características conformacionais e físico-químicas distintas (GLOAGUEN et al., 2014; LICANDRO; PERDICCHIA, 2004). Os compostos derivados da piperidina (Figura 5.a), sintetizados neste trabalho, apresentam possibilidade de interações hiperconjugativas dos tipos $\text{LP}_{\text{N}} \rightarrow \sigma^*_{\text{NH}}$, $\text{LP}_{\text{N}} \rightarrow \sigma^*_{\text{NC}}$ e $\text{LP}_{\text{N}} \rightarrow \sigma^*_{\text{NS}}$, enquanto que nas amidas e sulfonamidas (Figura 5.b) essas interações inexistem, tornando possível avaliar a influência do par de elétrons livres do N

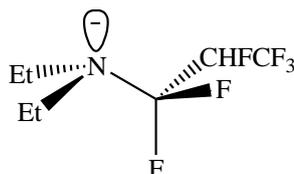
endocíclico no equilíbrio conformacional. O estiramento vibracional N–H (ν_{NH}) foi utilizado como parâmetro para evidenciar o papel da hiperconjugação sobre a orientação preferencial das hidrazidas modelos. Essa região do espectro infravermelho, como dito anteriormente, é livre de interferências de outras vibrações e, portanto, ideal para a observação de um efeito semelhante ao conhecido efeito Bohlmann.

Figura 5 – Hidrazidas (a) e amidas (b) análogas sintetizadas neste trabalho.



De modo análogo às hidrazidas, a *N,N*-dietil-(1,1,2,3,3,3-hexafluoropropil)amina (reagentes de Ishikawa) apresenta um átomo de nitrogênio com um par de elétrons livres capaz de formar interações do tipo anomérica ($LP_{\text{N}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-F}}$), além do efeito *gauche* envolvendo o nitrogênio e o átomo de flúor enantiomérico (Figura 6). Assim, a estrutura mostra-se ideal para sondar as interações governantes do equilíbrio conformacional dos compostos organofluorados e um modelo útil para investigar preferências conformacionais utilizando informação espectroscópica de átomos de flúor diastereotópicos.

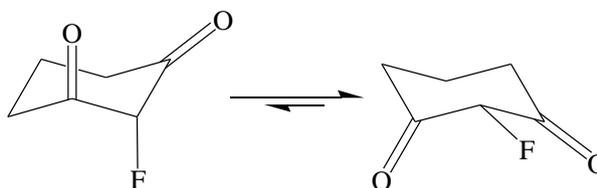
Figura 6 – Estrutura do *N,N*-dietil-(1,1,2,3,3,3-hexafluoropropil)amina.



Em se tratando de efeitos estereoeletrônicos, as dionas compõem um grupo de moléculas com características interessantes a serem estudadas. Análises sistemáticas mostram que as preferências axiais e equatoriais de cicloexanonas 2-substituídas são atribuídas a interações

clássicas, efeitos de solventes e à hiperconjugação entre o par de elétrons livres do substituinte (X), ou a ligação C–X, e o orbital $\pi^*_{C=O}$. Estudos realizados com 2-halotetrahidropiranos indicam preferência pela orientação axial em detrimento da equatorial, justificada pela presença do efeito anomérico. Em 2-halocicloexanonas, a posição axial prevalece em razão de interações hiperconjugativas e repulsão dipolar. É de se esperar que nas 2-halocicloexano-1,3-dionas, o aumento das repulsões eletrostáticas/dipolares na conformação equatorial, causado pela adição de um segundo grupo carbonila, favoreça ainda mais o equilíbrio em direção à estrutura axial. No entanto, quando um átomo de flúor está posicionado entre as carbonilas, a estrutura equatorial é preferida e, portanto, o efeito de um grupo C=O adicional sobre o equilíbrio conformacional dos compostos organofluorados resultantes não é previsível intuitivamente. Atualmente, 25% dos fármacos existentes no mercado correspondem a compostos fluorados (O'HAGAN, 2010). Além disso, o estudo conformacional de 1,3-dicetonas cíclicas mostra-se de interesse, uma vez que o produto pode ser facilmente sintetizado e são precursores para síntese de diversos compostos, tais como pesticidas e derivados de benzopirano. Nesse sentido, investigou-se o comportamento anômalo causado quando o átomo de flúor é utilizado como grupo substituinte na 1,3-ciclo-hexanodiona (Figura 7).

Figura 7 – Equilíbrio conformacional de 2-fluorociclohexano-1,3-diona.



Desse modo, interações hiperconjugativas do tipo $LP \rightarrow \sigma^*$, $\sigma \rightarrow \pi^*$, $\pi \rightarrow \sigma^*$ e $\sigma \rightarrow \sigma^*$ têm, por muitas vezes, auxiliado a compreensão de características conformacionais de sistemas moleculares por meio de cálculos teóricos, além de possibilitarem relevantes análises experimentais, uma vez que afetam as constantes de acoplamento escalar spin-spin (J) envolvendo núcleos como 1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{31}P , entre outros, e as frequências vibracionais do espectro de infravermelho (IR).

Neste trabalho, avaliou-se a presença do efeito *gauche* em compostos organofosforados; o efeito das interações hiperconjugativas relacionadas, principalmente, as transições estereoeletrônicas $LP_N \rightarrow \sigma^*_{NH}$, $LP_N \rightarrow \sigma^*_{CN}$ e $LP_N \rightarrow \sigma^*_{CC}$, bem como o impacto gerado no equilíbrio conformacional. Experimentos utilizando a espectroscopia de RMN podem evidenciar interações intramoleculares por meio de análise do deslocamento químico de

fragmentos de interesse em diferentes conformações. De modo similar, análises no infravermelho envolvendo estiramentos ν_{NH} , ν_{CN} , ν_{SN} e ν_{CF} podem confirmar a presença das interações hiperconjugativas supracitadas, obtidas teoricamente para os compostos propostos neste trabalho. Sendo assim, métodos experimentais menos dispendiosos e de fácil acesso podem consolidar o que há muito tempo tem sido proposto por estudos teóricos referentes à natureza de interações químicas (interações hiperconjugativas). Ademais, foi investigado também o comportamento anômalo do átomo de flúor no equilíbrio conformacional da 2-fluorocicloexano-1,3-diona.

Desse modo, espera-se com esse trabalho sistematizar, através de resultados obtidos teoricamente, a natureza de interações que governam a estabilidade de compostos organofluorados e hidrazidas derivadas. Outro importante propósito é comprovar experimentalmente, por análises espectroscópicas, fenômenos clássicos envolvendo interações eletrostáticas e quânticas, oriundas de deslocalizações eletrônicas (hiperconjugação). Vale ressaltar que abordagens desse tipo podem contribuir para o esclarecimento de como possíveis interações similares, envolvendo estruturas de maior peso molecular, de importância medicinal ou farmacológica, são importantes para o entendimento de uma determinada atividade biológica e também para a proposta de novos compostos ativos.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Realizar estudo teórico e espectroscópico de efeitos estereoeletrônicos em diversas classes de compostos orgânicos.

2.2 Objetivos específicos

- Investigar teoricamente a influência do efeito *gauche* eletrostático no isomerismo conformacional de estruturas que contenham elementos do terceiro período da tabela periódica, utilizando para esse fim compostos organofosforados β -fluorados.
- Examinar, por meio de cálculos teóricos e análise espectroscópica, a influência da remoção do nitrogênio doador de elétrons na interação $\text{LP}_{\text{N}} \rightarrow \sigma^*_{\text{NH}}$ em hidrazidas, observando um resultado semelhante ao conhecido efeito Bohlmann. Bem como, analisar como a substituição do grupo acetila, em hidrazinas acetiladas, por grupos volumosos e de efeito indutivo negativo alteram o perfil conformacional e as energias de interação nos compostos resultantes.

- Estudar computacionalmente a influência do átomo de flúor no equilíbrio conformacional de 2-fluorocicloexano-1,3-diona.

- Utilizar o *N,N*-dietil-(1,1,2,3,3,3-hexafluoropropil)amina (reagente de Ishikawa) para sondar as preferências conformacionais de átomos de flúor diastereotópicos, utilizando dados de constantes de acoplamento spin-spin $^3J_{H,F}$ em diferentes solventes. Bem como, investigar a presença dos efeitos anomérico generalizado e *gauche* neste composto e as interações estereoeletrônicas que governam o equilíbrio conformacional dos compostos organofluorados.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

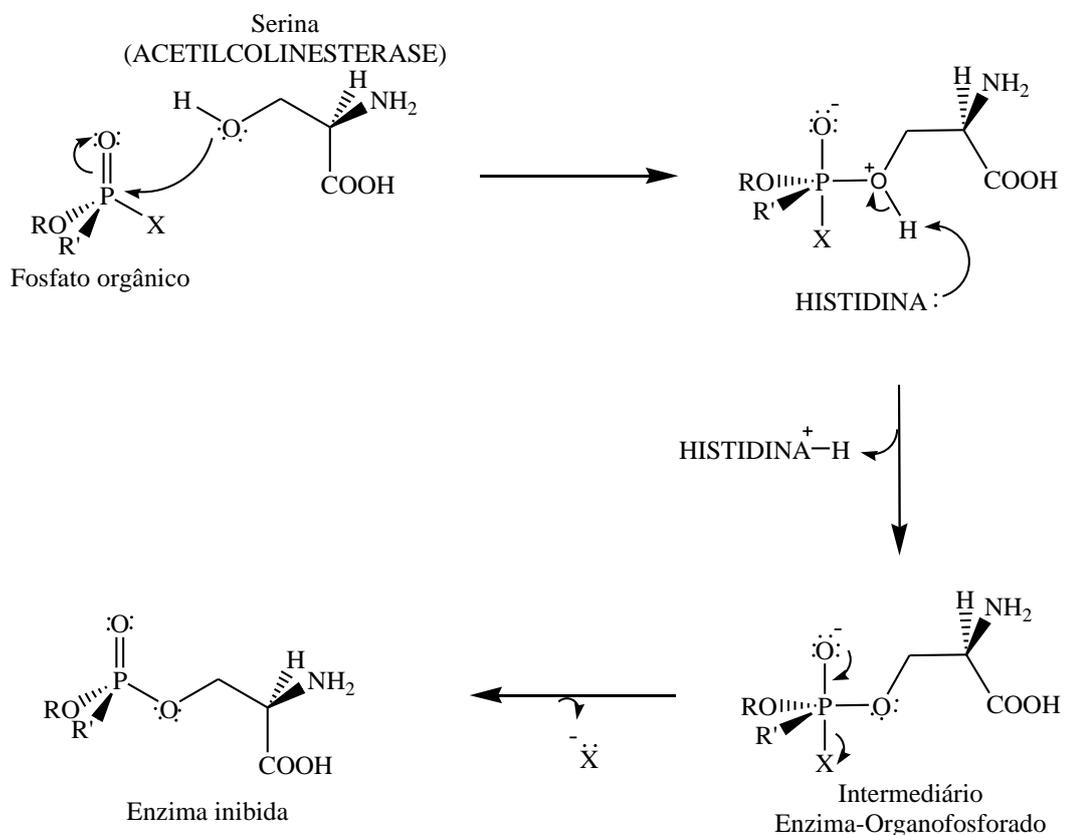
3.1 Compostos organofosforados

Compostos contendo fósforo são modelos interessantes a serem estudados devido à sua elevada reatividade e ao grande número de finalidades a que se propõem. Dentre as diversas aplicações industriais, pode ser citado o uso de compostos fosforados como reagentes de flotação, matéria-prima na síntese de plásticos não inflamáveis, antioxidantes, aditivos para óleos lubrificantes e combustíveis hidrocarbônicos, solventes aplicados em extrações seletivas, armas químicas e, principalmente, agroquímicos (inseticidas, fungicidas, herbicidas) (PETRONILHO; FIGUEROA-VILLAR, 2014; SANTOS et al., 2007, 2015; CAVALCANTI et al., 2016; FREYRE et al., 2016). Compostos fosforados também estão entre os precursores necessários à vida, sendo constituinte essencial de ácidos nucleicos, coenzimas, nucleotídeos, intermediários metabólicos e fosfatídeos, além de fazer parte da estrutura do ATP (LEHNINGER; NELSON; COX, 2014).

Devido ao alto valor da matriz interação entre elementos com raios atômicos similares, átomos de P são comumente encontrados formando ligações envolvendo átomos de carbono (C), oxigênio (O), nitrogênio (N) e enxofre (S) em estruturas biológicas, resultando em compostos de elevada estabilidade. A transferência do grupo fosforil ($-PO_3^{2-}$) desempenha um papel especial nas vias metabólicas, sendo observada também observada no mecanismo de ação de agrotóxicos e armas químicas quando em contato com o organismo humano. Uma das formas de atuação observada para tais organofosforados está relacionada à fosforilação da enzima acetilcolinesterase, responsável pela finalização da transmissão dos impulsos nervosos (FIGURA 8). A inibição da acetilcolinesterase gera um acúmulo de acetilcolina na sinapse nervosa, provocando colapso do sistema nervoso central que ocasiona perda do controle

muscular, convulsões e morte por parada cardiorrespiratória. (KWIATKOWSKA; NOWACKA-KRUKOWSKA; BUKOWSKA, 2014; CAVALCANTI, 2016; CASIDA, 2017;). Em um número muito grande de reações metabólicas, um grupo fosforil, ou derivado, é transferido de uma estrutura a outra. A facilidade da transferência dependerá de como esse grupo é estabilizado no sistema em que se encontra, sendo influenciada pela solvatação, efeitos intramoleculares (ressonância e anomérico, por exemplo), interação com cofatores, como Mg^{2+} , entre outros (LEHNINGER; NELSON; COX, 2014).

Figura 8 – Proposta de mecanismo de fosforilação da enzima acetilcolinesterase.

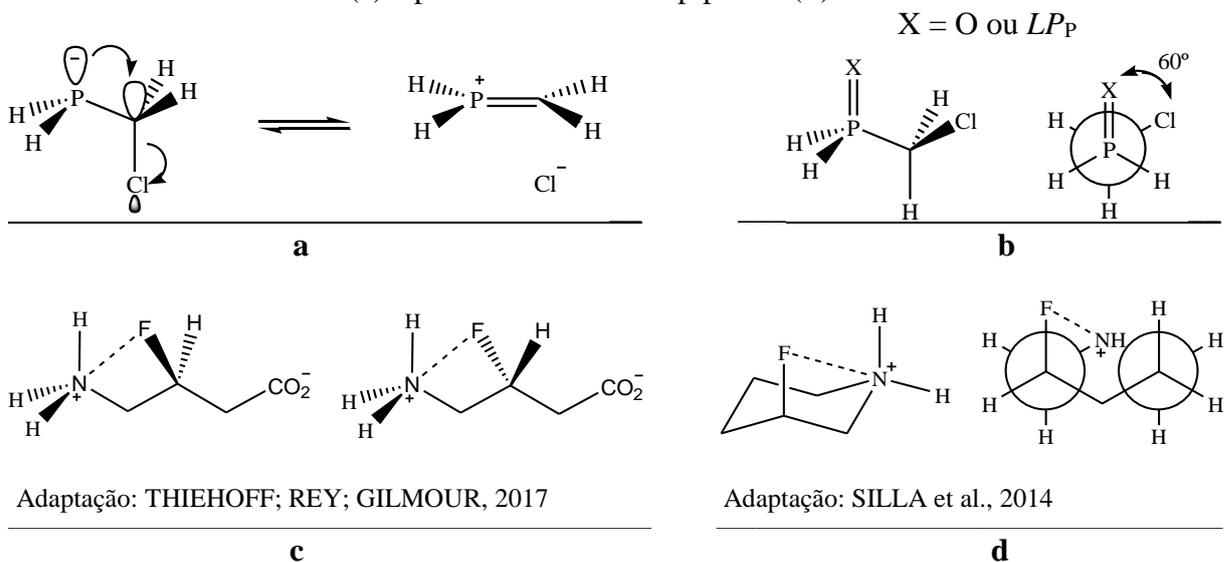


Adaptado de CAVALCANTI, 2016.

Alguns trabalhos elucidam a presença do efeito anomérico em compostos fosforados (Figura 9.a) (GREIN, 2001; FREITAS et al., 2008). Entretanto, poucos esforços têm sido feitos para entender a importância do efeito *gauche* no equilíbrio conformacional dessa classe de compostos (Figura 9.b). O efeito *gauche*, estudado inicialmente por Wolfe (WOLFE, 1972), indica a tendência de algumas espécies em adotar uma estrutura que contenha um número máximo de interações *gauche* entre os pares de elétrons adjacentes e/ou ligações polares em um fragmento etano 1,2-dissubstituído. O ponto chave da preferência conformacional em posição *gauche* está relacionado a interações entre orbitais doadores e aceptores de elétrons, o que

caracteriza um efeito *gauche* hiperconjugativo (THIEHOFF; REY; GILMOUR, 2017). Porém, interações eletrostáticas também podem contribuir para a sustentação desse efeito. Trabalhos teóricos mostram que interações entre cargas parciais e/ou formais (tal como $N^{\delta+} \cdots F^{\delta-}$) desempenham um papel crucial na preferência conformacional do cátion 3-flúoropiperina e dos enantiômeros do ácido 3-flúor- γ -aminobutírico, este último utilizado como neurotransmissor (SILLA, 2014; THIEHOFF; REY; GILMOUR, 2017). Essas interações não covalentes, decorrentes da alta eletronegatividade do átomo de flúor e, portanto, da elevada polarização da ligação C–F, tornam esse efeito fundamentalmente importante e praticamente valioso na química estrutural. Uma vez que o átomo de fósforo pode apresentar carga parcial positiva, é esperado que ele interaja atrativamente com grupos negativos próximos, dando origem ao chamado efeito *gauche* eletrostático (Figura 9.c-d) (SILLA et al., 2014; THIEHOFF; REY; GILMOUR, 2017).

Figura 9 – Efeitos anomérico (a) e *gauche* (b) esperados para a clorometil fosfina e derivado. Interações eletrostáticas observadas para os enantiômeros do ácido 3-flúor- γ -aminobutírico (c) e para o cátion 3-flúoropiperina (d).



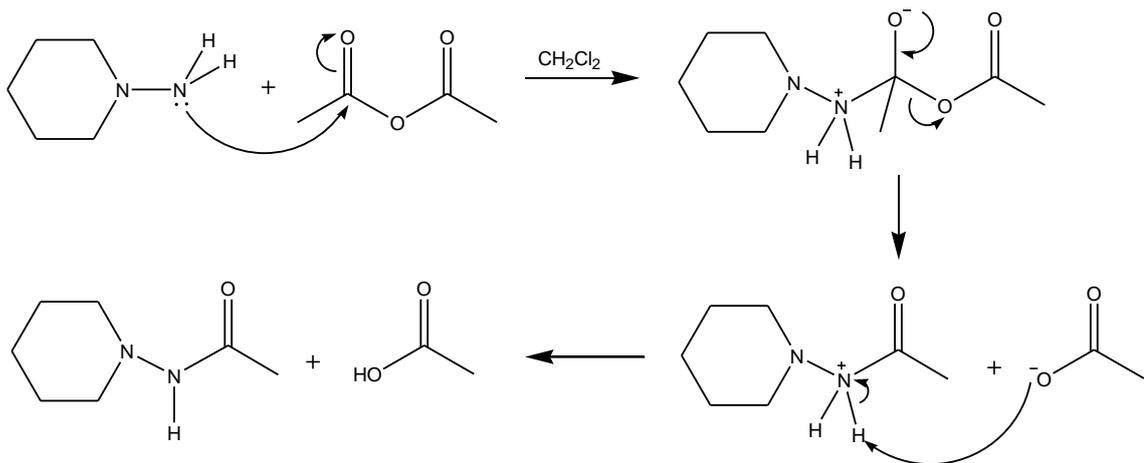
Tal como em compostos organofosforados, efeitos intramoleculares de interesse, envolvendo orbitais doadores e aceptores de elétrons, podem ser observados no estudo conformacional de hidrazidas e derivados.

3.2 Hidrazidas e derivados

Hidrazidas são compostos orgânicos derivados das hidrazinas, em que ao menos um de seus grupos substituintes corresponde a um grupamento acila (PAC, 1995). Devido ao elevado número de pares de elétrons livres capazes de proporcionar ataque nucleofílico, hidrazinas e

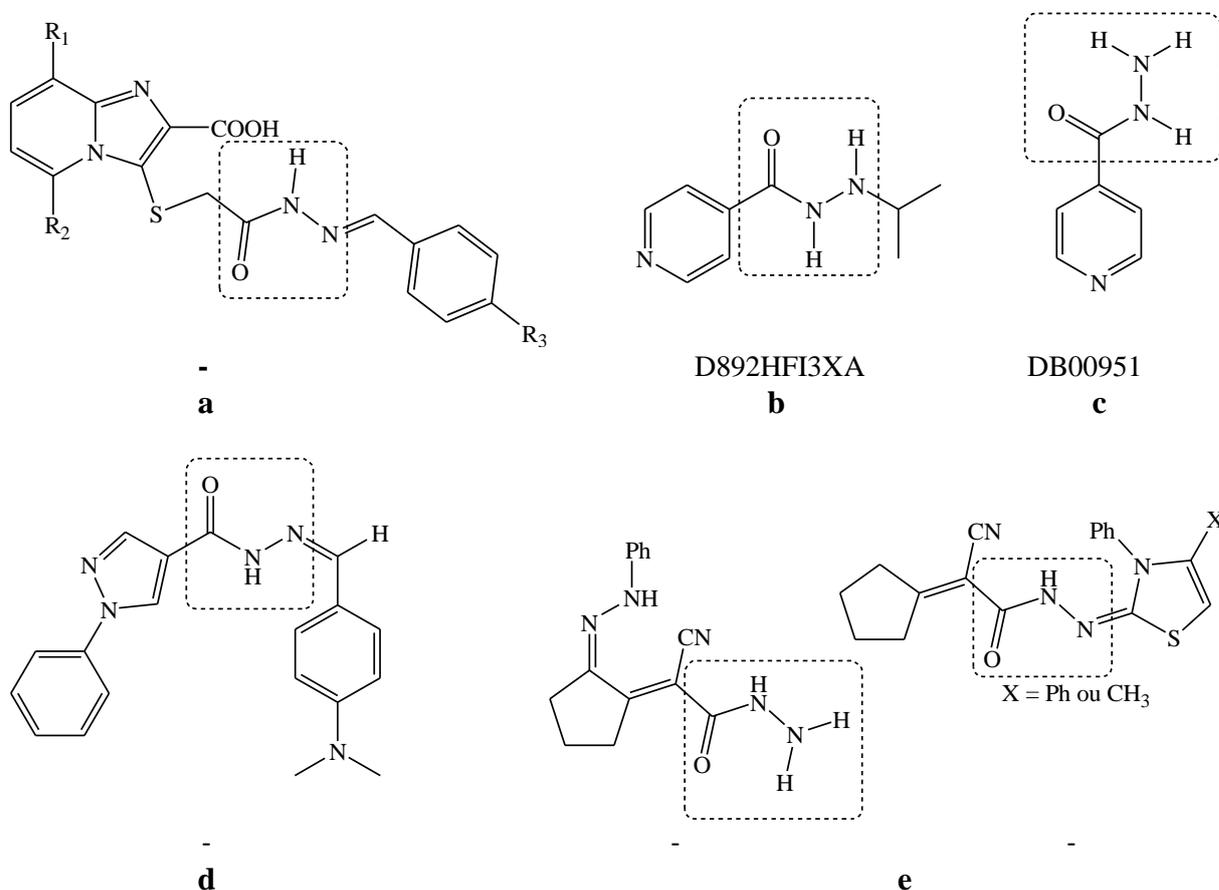
seus derivados mostram grande aplicabilidade para síntese de uma série de compostos originados da substituição de grupos acila de interesse (SAWATARI; NAKANISHI; MATSUSHIMA, 2001; ROTHGERY, 2005; MISHRA; SURYAPRAKASH, 2015). Uma proposta de mecanismo de uma reação para formação de um derivado de hidrazida é apresentada abaixo (Figura 10).

Figura 10 – Proposta de mecanismo de uma reação para formação de um derivado de hidrazida.



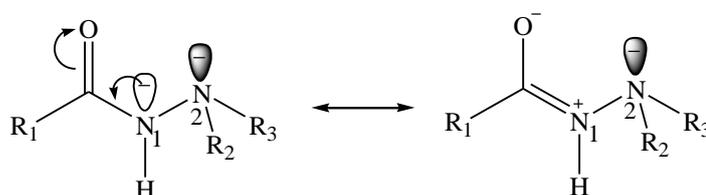
Enquanto as hidrazinas são bases mais fracas que a amônia, as hidrazidas são bases altamente reativas e apresentam propriedades redutoras, sendo, desse modo, utilizadas como intermediários em rotas sintéticas para produção de diferentes compostos (EL-SHORAFI et al., 2015; JUDGE et al., 2011; SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2006). A versatilidade reacional das hidrazidas resulta em diversos produtos e aplicações das mais variadas, como, por exemplo, na produção de fármacos utilizados como agente antitumoral (WARDAKHAN; EL-SAYED; MOHAREB, 2013), no tratamento da tuberculose (DE, P. et al., 2011; KAPLANCIKLI et al., 2008; MATEI, 2013), anemia falciforme e doenças crônicas (ELDER; SNODIN; TEASDALE, 2011), além de apresentar atividade antifúngica (TURAN-ZITOUNI et al., 2013), antimicrobiana e como agentes imunogênicos (GLOAGUEN et al., 2014) (Figura 11).

Figura 11 – Compostos derivados de hidrazidas potenciais para o tratamento de tuberculose (a) e depressão (b) e potenciais antibiótico (c) analgésico e anti-agregante plaquetário (d) e agente antitumoral (e).



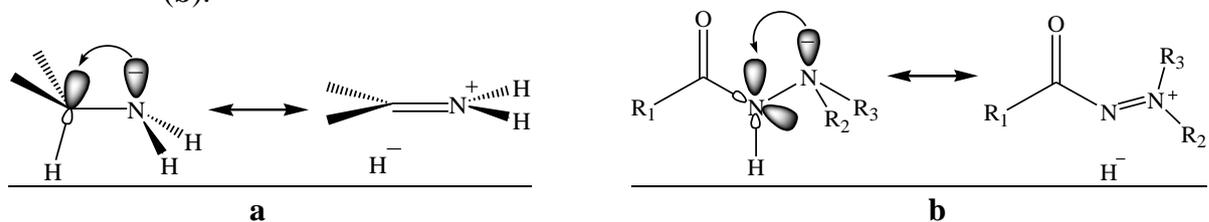
O interesse nesta classe de moléculas orgânicas deve-se não apenas ao número de derivados que têm atividades biológicas e farmacológicas bem estabelecidas, mas também ao fato de a estrutura possuir algumas características estereoquímicas interessantes, em razão do segmento O=C–N1–N2 em seu esqueleto (Figura 12). O átomo de nitrogênio (N1) nas estruturas de hidrazidas, exatamente como o átomo de nitrogênio em amidas, está envolvido em estruturas de ressonância, enquanto que o átomo N2 tem um par de elétrons livres, o que confere ao grupo uma natureza de base de Lewis e leva a características conformacionais e físico-químicas distintas (GLOAGUEN et al., 2014; LICANDRO; PERDICCHIA, 2004).

Figura 12 – Hidrazida modelo.



As conformações de hidrazidas trissubstituídas dependem das características dos substituintes nos átomos de nitrogênio e grupo carbonila, mas decorrem, principalmente, de interações hiperconjugativas entre o orbital preenchido LP_N e os orbitais vazios σ^*_{NH} e σ^*_{CN} . Tal hiperconjugação faz referência ao efeito Bohlmann. Este efeito foi inicialmente observado em estruturas contendo o fragmento $LP_N-N-C-H$ e, posteriormente, expandido para demais átomos que sustentam pares de elétrons livres. Este efeito é geralmente caracterizado por uma hiperconjugação negativa, onde há transferência de densidade eletrônica a partir do par de elétrons livres do nitrogênio para o orbital antiligante σ^*_{CH} (Figura 13.a). A hiperconjugação enfraquece a ligação C–H, podendo causar aumento no comprimento da ligação em até 0,02Å e, conseqüentemente, uma diminuição no estiramento vibracional ν_{C-H} . Em hidrazidas, deve ser observado um aumento no comprimento da ligação N–H devido à interação $LP_N \rightarrow \sigma^*_{NH}$, com conseqüente diminuição do ν_{N-H} . A menor energia de vibração desloca o sinal do estiramento correspondente para o vermelho no espectro vibracional (WOLFE et al., 1974; CHEN et al., 2007; ALPARONE, 2011). O efeito Bohlmann é observado principalmente nos derivados cíclicos da hidrazida em que a ligação N–N é equatorial. Resultados similares foram obtidos por Gloaguen (2014), onde fica claro que a estabilidade da estrutura estudada decorre principalmente de interações hiperconjugativas do tipo $LP_N \rightarrow \sigma^*_{NH}$ e $LP_N \rightarrow \sigma^*_{NC}$ (Figura 13.b). O estiramento N–H (ν_{N-H}) foi utilizado como evidência do papel da hiperconjugação sobre a orientação preferencial de hidrazidas modelo. Foi observado que conformações com uma ótima interação do tipo $LP_N \rightarrow \sigma^*_{NH}$ apresentam deslocamento para $\nu_{NH} < 3306 \text{ cm}^{-1}$ no infravermelho, enquanto o respectivo valor para uma conformação com interação $LP_N \rightarrow \sigma^*_{CN}$ permanece como esperado, ou seja, um estiramento ν_{NH} livre $> 3400 \text{ cm}^{-1}$ (GLOAGUEN et al., 2014).

Figura 13 – Efeito Bohlmann observado para uma amina modelo (a) e esperado em hidrazida (b).



Como citado anteriormente, as conformações de hidrazidas trissubstituídas decorrem também das características dos substituintes nos átomos de nitrogênio (N2) e grupo carbonila. Grupos com alto efeito indutivo retirador de elétrons devem contribuir para o enfraquecimento da ligação N–H. Portanto, é esperado um considerável aumento no comprimento dessa ligação

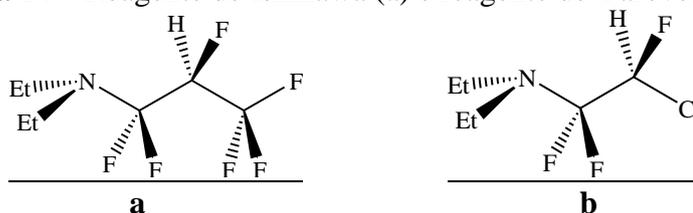
nos compostos em que a carbonila é substituída por um grupo sulfonil, seguido por alongamentos menos acentuados nos compostos fluorados, em relação às estruturas não substituídas (GLOAGUEN et al., 2014; LICANDRO; PERDICCHIA, 2004).

Semelhante às hidrazidas, o reagente de Ishikawa apresenta um átomo de nitrogênio heteroatômico capaz de doar o par de elétrons livre para formação de uma nova interação hiperconjugativa.

3.3 Reagente de Ishikawa

A *N,N*-dietil-(1,1,2,3,3,3-hexafluoropropil)amina (Figura 14.a), estudada inicialmente pelo químico Kaoru Ishikawa e colaboradores (TAKAOKA; IWAKIRI; ISHIKAWA, 1979), ficou conhecida como a espécie ativa do reagente de Ishikawa. Trata-se de um reagente de fluoração utilizado para converter álcoois em fluoretos de alquila e ácidos carboxílicos em fluoretos de acila. Por apresentar um método de preparação mais rápido e maior estabilidade, passou a ser utilizado como uma alternativa ao já conhecido reagente de Yarovenko [*N*-(2-cloro-1,1,2-trifluoroetil)dietilamina] (Figura 14.b) (YAROVENKO; RAKSHA, 1959).

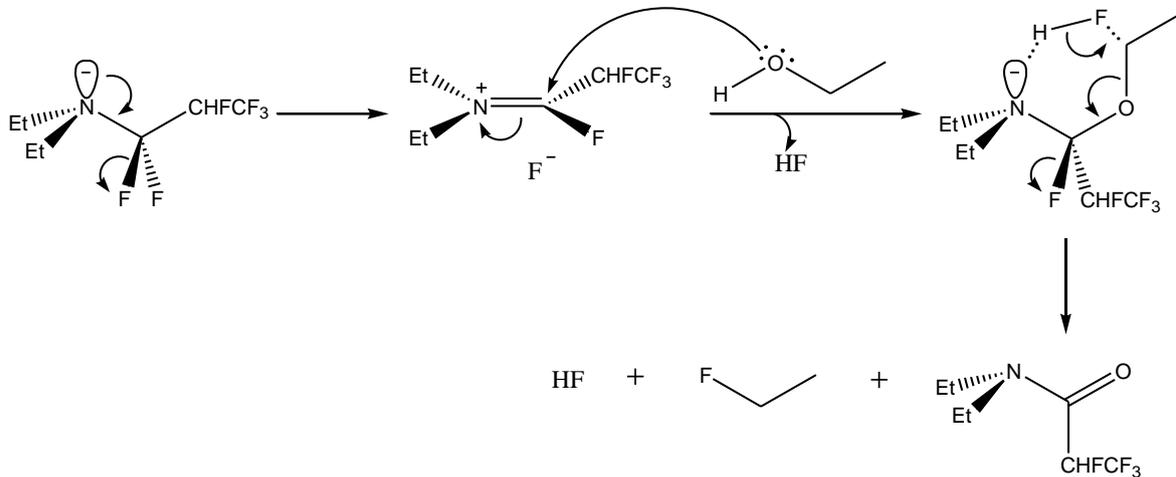
Figura 14 – Reagente de Ishikawa (a) e reagente de Yarovenko (b).



Os efeitos da fluoração em compostos orgânicos são atribuídos à elevada eletronegatividade do elemento, o que resulta na modificação das propriedades eletrônicas das moléculas e na reatividade com grupos vizinhos; além disso, a maior força da ligação carbono-flúor (485 KJ mol^{-1}), quando comparada à ligação carbono-hidrogênio (413 kJ mol^{-1}), confere maior estabilidade química e térmica à molécula. Isso permite, por exemplo, que um fármaco percorra o caminho biológico sem ser metabolizado. Ainda, por possuir o raio de Van der Waals ($1,35 \text{ \AA}$) próximo ao hidrogênio ($1,20 \text{ \AA}$), a introdução do átomo de flúor na molécula causa pouco impacto estérico, de modo que ele mimetiza o H no sítio ativo; além disso, a lipofilicidade dos compostos, quando comparada a análogos não fluorados, é normalmente aumentada, permitindo a sua passagem através das membranas lipídicas (SHAH; WESTWELL,

2007). Um possível mecanismo de fluoração utilizando o reagente de Ishikawa é mostrado abaixo.

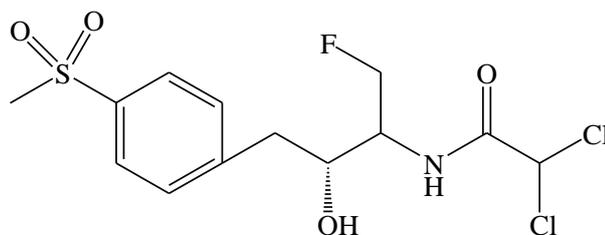
Figura 15 – Proposta de mecanismo de fluoração de álcoois utilizando o reagente de Ishikawa.



Adaptado de COMARE, 2017.

Apesar de descoberto há quase três décadas, o reagente de Ishikawa ainda desperta o interesse de pesquisadores, sendo atualmente aplicado na síntese de Florfenicol (antibiótico – Figura 16) (WANG, 2016), na fluoração de açúcares utilizados na investigação de mecanismos catalíticos de várias enzimas (BILSKA-MARKOWSKA; KORONIAK, 2017) e de pirazóis empregados nas indústrias agroquímicas (GIORNAL, et al., 2013; SCHMITT, et al., 2016). Além disso, o composto em questão possui dois átomos de flúor diastereotópicos, o que torna a estrutura conformacionalmente útil para análise por meio de dados obtidos através de constantes de acoplamento spin-spin de RMN, bem como a influência de interação anomérica do tipo $LP_N \rightarrow \sigma^*_{CF}$ na magnitude do acoplamento.

Figura 16 – Estrutura química do Florfenicol.

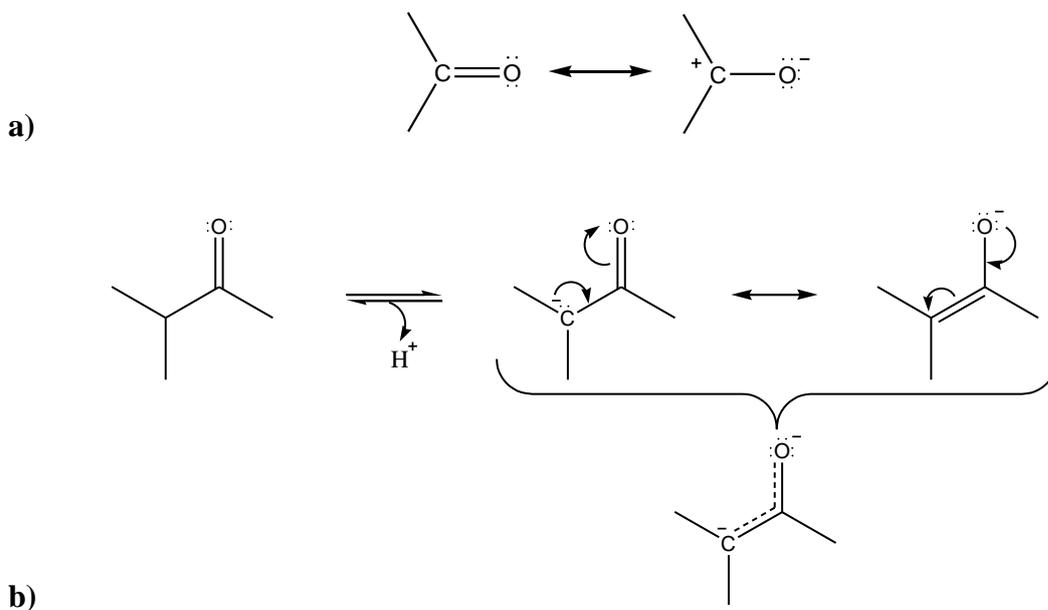


CAS 73231-34-2

3.4 Compostos β -dicarbonílicos

Devido à diferença de eletronegatividade entre os átomos de C e O e à fraca ligação π (sobreposição lateral de orbitais p) se comparada à ligação σ (sobreposição frontal), a ligação carbonílica é altamente polarizada. Essa polarização permite uma importante forma de ressonância, de acordo com a Figura 17.a (FREITAS; RAMALHO, 2013). A reatividade dos compostos carbonílicos se deve ao fato do grupo em questão poder atuar fornecendo um centro deficiente de elétrons em reações de adição nucleofílica ou tornando os átomos de H ligados ao carbono- α anormalmente ácidos (CARDOSO; FREITAS, 2016). O grupo carbonila apresenta um alto efeito indutivo; desse modo, quando o composto perde um próton ácido (α), o ânion enolato produzido é fortemente estabilizado por ressonância (Figura 17.b) (ELIEL, 2001; SOLOMONS; FRYHLE, 2017).

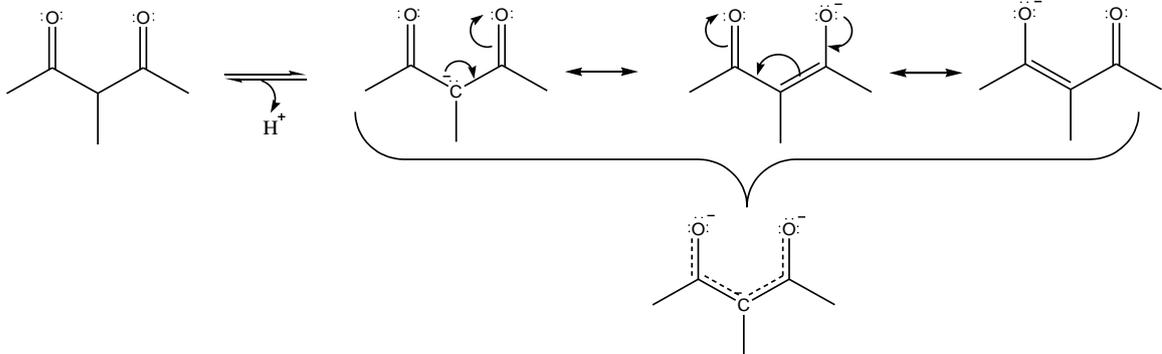
Figura 17 – Polarização da ligação carbonílica (a). Efeito de ressonância no ânion enolato (b).



O ânion enolato formado, por sua vez, pode sofrer halogenação no carbono α , levando à formação de halocetonas (ELIEL, 2001; SOLOMONS; FRYHLE, 2017). Processo semelhante ocorre na presença de compostos β -dicarbonílicos. Nesses sistemas, é possível observar uma deslocalização de carga para os dois átomos de oxigênio, levando a uma maior estabilização da carga negativa se comparada a compostos onde somente uma carbonila está presente (Figura 18). Desse modo, o íon formado pela remoção do próton é altamente estabilizado por ressonância, o que justifica a maior facilidade na remoção do hidrogênio- α

(SOLOMONS; FRYHLE, 2017). Tal como o ânion enolato formado, o ânion 3-metil-but-2-en-2-ol também pode sofrer halogenação no carbono α , levando à formação de halodicetonas.

Figura 18 – Efeito de ressonância no ânion 3-metil-but-2-en-2-ol.



Deste modo, compostos β -dicarbonílicos, também chamados de 1,3-dicetonas, desempenham importante papel em síntese orgânica. Além disso, têm mostrado grande potencial para o desenvolvimento de novos fármacos. Devido às significativas finalidades a que estes compostos se propõem, é importante compreender seu comportamento frente a diferentes situações. Tais informações podem ser obtidas com grande precisão por meio de cálculos de estrutura eletrônica.

3.5 Cálculos de Estrutura Eletrônica

Compostos de tamanho e estrutura eletrônica semelhantes aos propostos neste trabalho podem ser estudados computacionalmente por métodos teóricos relativamente rigorosos, fornecendo resultados que podem estar relacionados a dados obtidos por análises experimentais.

Os métodos de cálculos teóricos destinados à interpretação de sistemas químicos são divididos em Mecânica Molecular (embasados nas leis da física clássica) e Mecânica Quântica (semi-empíricos, *ab initio* e Teoria do Funcional de Densidade - DFT). Enquanto o modelo que se baseia na mecânica molecular clássica é especialmente útil para representar sistemas moleculares grandes, os métodos baseados na mecânica quântica (métodos de estrutura eletrônica) são praticáveis apenas para sistemas menores. Os métodos quânticos utilizados na investigação de sistemas atômicos e moleculares baseiam-se na resolução da Equação de Schrödinger independente do tempo (1). A partir de sua solução é possível obter uma ampla faixa de grandezas físicas e químicas associadas ao comportamento de vários sistemas na escala

macroscópica. Os cálculos de estrutura eletrônica utilizados na resolução da equação são, por vezes, auxiliados pelo método variacional de Monte Carlo (LEVINE, 2001).

$$\frac{-\hbar^2}{2m} \frac{d^2\psi}{dx^2} + V\psi = E\psi \quad (1)$$

Os métodos semi-empíricos utilizam parâmetros empíricos derivados de dados experimentais e restrições matemáticas para a equação de Schrödinger. Esses parâmetros são adicionados de forma a corrigir informações que são aproximadas ou completamente omitidas. Os parâmetros utilizados são variados até que se reproduzam, o mais próximo possível, os valores experimentais da propriedade analisada (LASCHUK, 2005; LEVINE, 2001). A vantagem dos cálculos semi-empíricos é que são muito mais rápidos quando comparados aos cálculos *ab initio*; porém, seus resultados, por depender de dados experimentais, são menos exatos e algumas propriedades podem ser erroneamente previstas (CRAMER, 2004).

Já os métodos *ab initio* (do latim “do início”) se propõem a predizer as propriedades de sistemas atômicos e moleculares sem utilização de nenhum parâmetro experimental, baseando-se somente nas leis fundamentais da mecânica quântica e algumas constantes físicas universais (velocidade da luz, massa e carga do elétron, constante de Planck). Esse método representa os orbitais através dos chamados conjuntos de base, que são descrições matemáticas dos orbitais de um sistema (ALCÁCER, 2007). O método de Hartree-Fock (HF) é o *ab initio* mais comumente usado para moléculas pequenas, no qual cada elétron é representado por uma função de onda que depende apenas das coordenadas desse elétron (FORESMAN; FRISCH, 1993). Posteriormente ao método HF, outros foram desenvolvidos a fim de suprir suas limitações, que se relacionam principalmente aos termos de troca e correlação, porém, ao custo de um aumento na demanda computacional necessário. Como exemplo desses métodos pós-Hartree-Fock, citam-se o método de interação de configuração (CI) e a teoria da perturbação de Möller-Plesset de ordem "n" (MPn) (ALCÁCER, 2007; FORESMAN; FRISCH, 1993; LEVINE, 2001).

A teoria de perturbação de Möller-Plesset visa melhorar o método HF, adicionando o termo de correlação eletrônica utilizando a teoria da perturbação. O método de perturbação consiste adicionar uma perturbação no sistema a partir do hamiltoniano eletrônico não perturbado H_0 , de forma que o hamiltoniano eletrônico total H é dado por

$$H = H_0 + H_1$$

em que H_1^{\wedge} representa o hamiltoniano da perturbação (diferença entre o potencial de interação exata elétron-elétron exato, Vee, e o correspondente potencial na aproximação de Hartree-Fock). Enquanto que o hamiltoniano eletrônico não perturbado H_0^{\wedge} corresponde a soma dos operadores de Fock. A perturbação pode ser adicionada em diversas ordens, os termos de segunda ordem ou mais altas permitem levar em conta a correlação eletrônica que não é apresentada no método de Hartree-Fock. Através da teoria das perturbações, é possível usar soluções de hamiltonianos simples para gerar soluções para um amplo espectro de sistemas complexos com resultados extremamente satisfatórios (ALCÁCER, 2007).

Similarmente aos métodos *ab initio*, os métodos baseados na teoria do funcional de densidade (*Density Functional Theory* - DFT) vêm sendo amplamente utilizados. O método DFT consiste em obter informações sobre um dado sistema tendo por base a densidade eletrônica, $\rho(r)$, para a descrição da distribuição de cargas presentes em uma estrutura molecular (DUARTE, ROCHA, 2007). Nesse processo estão inclusos efeitos de correlação eletrônica, sendo assim, menos dispendiosos em relação à teoria de Hartree-Fock (um modelo *ab initio*). Métodos pós-Hartree-Fock (baseados nas equações *ab initio* de Hartree-Fock-Roothaan), tais como MP2, MP4, CI, CCSD, etc. também levam em consideração a correlação eletrônica, porém a demanda computacional é bem maior em relação à DFT.

3.5.1 Teoria do Funcional de Densidade

Os métodos da DFT são de certa forma, similares aos métodos *ab initio*, sendo que uma de suas propostas é obter as propriedades do estado fundamental das moléculas sem a necessidade de se utilizar uma função de onda multieletrônica. A proposta de descrever a energia em termos da densidade de partículas é conhecida desde os trabalhos de Thomas e Fermi (FERMI, 1928; THOMAS, 1927), seguidos por Dirac e Slater (DIRAC, 1930; SLATER, 1951). Mais tarde, Hohenberg e Kohn (1964) implementaram conceitos modernos para o estudo dos estados não degenerados, e Kohn e Sham realizaram trabalhos visando o desenvolvimento de equações autoconsistentes, incluindo os efeitos de troca e correlação (MORGON; CUSTODIO, 1994).

O alicerce da teoria do funcional de densidade (ρ), estabelecido por Hohenberg-Kohn, é a função de onda do estado fundamental, a partir do qual serão geradas as propriedades deste estado como funcionais da densidade eletrônica $\rho(r)$, e a energia do estado fundamental de um sistema multieletrônico. De acordo com esses princípios, o funcional universal de ρ é definido como:

$$F[\rho] = \langle \psi | \hat{T} + \hat{V} | \psi \rangle \quad (2)$$

onde \hat{T} corresponde ao operador de energia cinética e \hat{V} ao operador de repulsão elétron-elétron, incluindo repulsão coulombiana e os termos não clássicos de troca-correlação.

A grande precisão desse método, aliada à simplicidade e ao constante avanço computacional, permite o estudo de sistemas cada vez mais complexos, sendo de fundamental importância nas mais diversas áreas, tais como nanotecnologia, biotecnologia e no desenvolvimento de novos materiais em pesquisas farmacêuticas e agroquímicas, além de estudos de fenômenos de superfície, química do estado sólido e complexos organometálicos e catalíticos (MARQUES; BOTTI, 2006). Ademais, importantes informações contidas em sistemas que são exploradas por técnicas espectroscópicas também podem ser obtidas teoricamente com bastante precisão por meio da DFT (ANDRADE et al., 2015; MOHAMED et al., 2017; RAJA et al., 2017) mostrando uma exímia relação entre práticas teóricas e experimentais.

A maior fonte de erro em DFT está na natureza aproximada da energia de troca e de correlação. Por isso, numerosos esquemas foram desenvolvidos para obter formas aproximadas do funcional para esta energia. O funcional de densidade ω B97X-D foi desenvolvido com sucesso para esse fim.

3.5.2 Funcional de densidade ω B97X-D

Hohenberg e Kohn já haviam proposto em seus teoremas a existência de um funcional da densidade eletrônica, apesar deste ser inteiramente desconhecido e, portanto, precisar de aproximações. Nesse sentido, a energia de troca-(x) e correlação-(c) (E_{xc}) de Kohn-Sham aparecem como parcela essencial da DFT, sendo a energia de troca o termo de maior contribuição para E_{xc} (CHAI, HEAD-GORDON, 2008). Esse funcional pode ser escrito separadamente nos termos de troca e correlação:

$$E_{xc}[\rho] = E_x[\rho] + E_c[\rho] = \int \rho(\mathbf{r})\epsilon_x[\rho(\mathbf{r})]d\mathbf{r} + \int \rho(\mathbf{r})\epsilon_c[\rho(\mathbf{r})]d\mathbf{r} \quad (3)$$

No entanto, alguns funcionais de densidade de gradiente-corrigido semi-local, apesar de bem-sucedidos em diversos casos, apresentam falhas qualitativas no tratamento preciso da não localidade de cavidades de troca-correlação, como efeitos incorretos de autointeração sobre dissociação e excitações envolvendo transferência de carga a longo alcance. Erros dessa natureza podem ser resolvidos empregando funcionais de densidade híbridos com correções de

longo alcance (LC: *long-range corrected*), gerando melhores resultados de importantes propriedades para um dado sistema químico (SONG; HIRAO, 2015).

Os métodos DFT híbridos se mostraram promissores como uma maneira de incorporar a não localidade da cavidade de troca e correlação sem, para isso, exigir uma alta demanda computacional. Em alguns casos, DFTs híbridos mostraram precisão superior ao método MP2, o que aumentou o interesse de pesquisadores no desenvolvimento do método. Becke propôs modelar o funcional de troca e correlação, $E_{xc}[\rho]$, usando expansões de séries envolvendo apenas a densidade local de spin e sua primeira derivada, além de utilizar uma pequena fração de troca (BECKE, 1986).

Com base no proposto por Becke (1986), foram desenvolvidos dois modelos de funcionais que incluem 100% de troca a longo alcance, aplicando expressões gradientes generalizadas para troca e correlação de curto alcance. O primeiro funcional, ω B97, não inclui troca exata de curto alcance, enquanto o segundo, ω B97X, inclui o efeito de troca em uma pequena fração. Os dois funcionais desenvolvidos se mostraram superiores aos já existentes no desempenho de casos como energia de otimização e interações de empilhamento de bases, presentes na estrutura do DNA, e na resolução de problemas de dissociação e transferência de carga, sensíveis a erros de autointeração. No entanto, as autointerações a curta distância e forças de London ainda não estavam devidamente representadas a longo alcance.

Para suprir essa necessidade, Chai e Head-Gordon (2008) aprimoraram o funcional ω B97X introduzindo uma correção de dispersão empírica e correções para longo alcance (separação gama que utiliza 22% de método Hartree-Fock para interações de curto alcance e 100% de método Hartree-Fock em interações de longo alcance) que proporciona um melhor desempenho do método em relação a interações não coulômbicas. Esse tipo de funcional é descrito para fornecer melhores resultados para átomos com possibilidade de excitação eletrônica e transferência de carga (CHAI; HEAD-GORDON, 2008).

Os diversos funcionais desenvolvidos se enquadram a apenas um determinado tipo de sistema e devem ser escolhidos, juntamente com as funções de base, de maneira criteriosa para que os resultados sejam satisfatórios. Nesse sentido, apesar do método DFT possuir uma exatidão teórica, seus funcionais vêm sendo melhorados e modificados, a fim de descrever melhor as propriedades de um sistema. Assim, funcionais como os descritos acima tentam corrigir problemas referentes a sistemas fracamente ligados, tais como ligações de hidrogênio, halogênio e/ou efeitos eletrostáticos, importantes em sistemas biológicos como, por exemplo, ações enzimáticas, que são altamente governadas por essas interações.

3.5.3 Funções de base

As funções de base são formadas por um conjunto de funções matemáticas, convenientemente usadas para descrever o termo radial da função de onda para resolver a equação de Schrödinger. Trata-se de combinações lineares baseadas no princípio variacional, na aproximação de Born-Oppenheimer e no método do campo autoconsistente (NELSON; COUTINHO, 2007).

As primeiras funções de base empregadas foram desenvolvidas por Slater em meados de 1930 (SLATER, 1951), sendo posteriormente conhecidas como “orbitais do tipo Slater” (Slater-Type Orbitals, STO). Tais funções foram criadas a fim de corrigir a teoria de Hückel estendida, utilizada na época, mas que não correspondia a uma boa representação de sistemas químicos. No entanto, as integrais exponenciais de Slater só podem ser resolvidas por métodos numéricos, dificultando os cálculos computacionais; além disso, para métodos *ab initio* não há soluções analíticas quando são empregadas funções STOs. Tais fatos levaram ao desenvolvimento das funções do tipo gaussianas (GTOs) por Boys em 1950, onde o decaimento radial $-ar$ das STOs foi substituído por $-ar^2$ nas GTO, possibilitando a utilização de integrais mais facilmente resolvidas (CRAMER, 2004).

Pople e colaboradores (FRISCH; POPLÉ; BINKLEY, 1984) sugeriram uma série de funções gaussianas poliatômicas contraídas, como exemplo, 6-311++G(d,p) que corresponde ao conjunto de funções de base de valência dividida (*split valence basis set*), composta de 6 funções gaussianas primitivas representando os orbitais das camadas internas, 3 funções gaussianas contraídas para o interior do orbital de valência e 1 gaussiana duplicada para o exterior do orbital de valência. A notação de Pople para contrações de funções gaussianas (representadas pela letra G), também indica que os orbitais mais próximos do núcleo estão à esquerda do hífen e os de valência à sua direita.

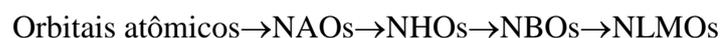
A vantagem de utilizar as GTOs reside no fato de que o produto de duas funções em centros diferentes é equivalente a uma só função em um único centro, o que permite reduzir problemas de sistemas multicêntricos a resoluções de integrais calculadas em termos de funções centradas em um único ponto. A desvantagem é que apesar de possibilitar maior velocidade e eficiência na resolução de sistemas multieletrônicos, as GTOs são menos fieis na representação de regiões do núcleo atômico pontual quando comparada às STOs, tendo em vista que o conjunto de funções de base em ambientes atômicos não leva em consideração a distorção da nuvem eletrônica, que é característica de sistemas multicêntricos, sendo necessário complementá-las com funções de polarização e/ou difusas de modo a possibilitar que ela represente coerentemente cada orbital molecular (CRAMER, 2004).

Como a energia total de um sistema multieletrônico é dependente, em grande parte, dos elétrons mais internos (próximos do núcleo), com a minimização da energia, as funções de base descreverão, de maneira mais apropriada, os elétrons mais internos em relação aos de valência. Contudo, algumas propriedades, como a polarizabilidade, dependem, principalmente, dos elétrons de valência para serem representadas de forma mais adequada. Assim, funções difusas (+ ou ++) são acrescentadas aos conjuntos de bases, sendo totalmente otimizadas em relação à energia atômica no estado fundamental, contribuindo para uma melhor descrição espacial (maior região) dos orbitais ocupados. Essas funções são úteis na descrição de átomos pesados, ânions, moléculas com pares isolados de elétrons e estados excitados (FRISCH; POPLE; BINKLEY, 1984).

Já as funções de polarização (* ou **) auxiliam na descrição das distorções da nuvem eletrônica em ambiente molecular, importantes na descrição das ligações químicas, além de corresponderem a funções adicionais com momento angular diferente daquele apresentado pela base original. Em geral, funções tipo d (*) são adicionadas aos conjuntos de base de átomos mais pesados, enquanto funções tipo p (**) são adicionadas ao conjunto de base de átomos de hidrogênio (MORGON; CUSTÓDIO, 2001).

3.6 Cálculos de orbitais

Com as estruturas devidamente otimizadas, é possível realizar análises minuciosas acerca das forças que regem o equilíbrio conformacional do sistema. A análise de NBO (*Natural Bond Orbital*) localiza os orbitais moleculares e os transformam em orbitais canônicos, orbitais de ligações e de pares isolados, de acordo com a visão química proposta por Lewis, onde os orbitais ligantes e pares de elétrons isolados estão duplamente ocupados. Os NBOs podem ser estimados a partir de uma sequência de transformações, partindo de um conjunto de base de orbitais atômicos χ_i (orbitais canônicos).



Nessa sequência, os termos que representam os orbitais naturais formados são: atômicos (*Natural Atomic Orbitals*- NAOs), híbridos (*Natural Hybrid Orbitals*- NHOs), de ligação (*Natural Bond Orbital* - NBOs) e moleculares (*Natural Localized Molecular Orbitals*- NLMOs) (WEINHOLD; LANDIS, 2005).

A análise dos orbitais naturais de ligação realiza a interpretação de uma função de onda molecular de vários elétrons em termos dos pares de elétrons ligantes. Desse modo,

propriedades com grande relevância para estudos conformacionais podem ser descritos através da densidade eletrônica ao redor do átomo (WEINHOLD; LANDIS, 2012). Os resultados de densidade eletrônica para os orbitais localizados entre os átomos A e B (σ_{AB}) são obtidos através dos orbitais híbridos ortonormais h_A e h_B (4), compostos de um conjunto de orbitais atômicos de valência efetivos e otimizados por uma determinada função de onda.

$$\sigma_{AB} = c_A h_A + c_B h_B \quad (4)$$

Os resultados de NBO também são obtidos para os orbitais não ocupados na estrutura formal de Lewis, podendo ser usados para descrever efeitos de não covalência. Os orbitais não ocupados de maior relevância são os antiligantes σ^*_{AB} , que se originam do mesmo conjunto de orbitais híbridos de valência descritos para funções ligantes (σ_{AB}) (5) (WEINHOLD; LANDIS, 2005).

$$\sigma^*_{AB} = c_B h_A + c_A h_B \quad (5)$$

Além dos orbitais ligantes (σ_{AB}) e não ligantes (σ^*_{AB}), são observados também orbitais do tipo *pi* ligante (π), *pi* antiligante (π^*), pares de elétrons livres (LP), orbitais de Rydberg (RY e RY*) e orbitais que envolvem os elétrons de caroço (CR). O cálculo de NBO é amplamente empregado para estudo dos efeitos de origem clássica (estéricas e eletrostáticas) ou quântica (hiperconjugação). A análise NBO pode também ser utilizada para identificar ligações de hidrogênio pela presença de doação de elétrons do acceptor de prótons para o orbital σ^*_{X-H} (doador de próton), em que X = átomo eletronegativo. Cálculos dessa natureza permitem avaliar a existência de interações mais específicas que podem determinar a preferência conformacional, segundo critérios que envolvem a geometria e a energia de cada confôrmero.

3.7 Teoria Quântica dos Átomos em Moléculas (QTAIM)

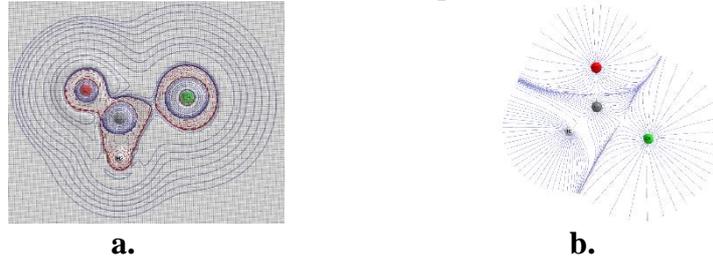
A Teoria Quântica dos Átomos em Moléculas (QTAIM - *Quantum Theory of Atoms in Molecules*) fornece uma descrição mais rigorosa e moderna que as avaliações clássicas supracitadas, sendo considerada um modelo quântico eficiente no estudo das ligações químicas intra e/ou intermoleculares, bem como na caracterização de ligações covalentes, insaturadas e, em especial, ligações de hidrogênio (BADER, 1990; CORTÉS-GUZMÁN; BADER, 2005; OLIVEIRA; ARAÚJO; RAMOS, 2010).

O método desenvolvido por Richard F. W. Bader parte do princípio de que as propriedades observáveis de um sistema químico estão presentes em sua densidade eletrônica, sendo a função de densidade eletrônica $\rho(\mathbf{r})$ obtida multiplicando-se a função densidade de probabilidade $P(\mathbf{r})$ pelos N elétrons presentes em um sistema. Desta forma, as propriedades das estruturas eletrônicas e ligações químicas podem ser elucidadas a partir das derivadas primeira e segunda de $\rho(\mathbf{r})$, correspondentes ao gradiente $\nabla\rho(\mathbf{r})$ e ao Laplaciano $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$, respectivamente (BADER, 1985, 1991).

Na análise QTAIM, um subsistema quântico é definido em termos de uma propriedade do gradiente da densidade eletrônica $\nabla\rho(\mathbf{r})$, de modo que a superfície delimitadora do subsistema não deve ser atravessada por quaisquer vetores gradiente de $\rho(\mathbf{r})$. Como o vetor gradiente deve sempre apontar na direção de maior aumento da densidade eletrônica, será, conseqüentemente, sempre perpendicular às linhas de densidade constante. Assim, o produto escalar entre o vetor gradiente e o vetor unitário normal à superfície deverá ser nulo ($\vec{\nabla}\rho \cdot \vec{n} = 0$). A partir de sucessivos vetores gradientes $\nabla\rho$ é que se obtêm todas as trajetórias ou linhas de contorno da densidade eletrônica.

Duas trajetórias de gradiente irão se interceptar apenas em algum ponto crítico (CP) e, a partir de um conjunto de trajetórias de gradiente provenientes da superfície de contorno, uma dada estrutura se particionará em porções chamadas de *bacias atômicas* (Figura 19). A construção das bacias atômicas, que definem os átomos na análise de QTAIM, sofre influências do ambiente químico; com isso, cada átomo será diferente em ambientes moleculares específicos (OLIVEIRA; ARAÚJO; RAMOS, 2010). As trajetórias do $\nabla\rho$ são bem definidas por um ponto específico no espaço, denominado de atrator (ou atrator nuclear). Um atrator é o domínio do átomo sob a região molecular correspondente às trajetórias de gradiente que este atrai para si. Sendo assim, as trajetórias do gradiente da densidade eletrônica se moldam para descrever um sistema químico e têm origem em um ponto localizado entre dois atratores, que são chamados pontos críticos de ligação (*Bond Critical Points* - BCPs). Quando duas trajetórias de $\nabla\rho(\mathbf{r})$ direcionadas aos núcleos são formadas a partir de um único BCP, estas são chamadas de linhas interatômicas (*Interatomic Lines* - IL) ou caminhos de ligação (*Bond Paths* - BP), que representam a condição necessária e suficiente para a interação entre dois atratores, ou seja, a formação de uma ligação química. Para que seja formada uma ligação de hidrogênio, a densidade eletrônica no BCP entre o átomo de hidrogênio e o átomo aceptor de prótons tem que estar no intervalo de 0,002-0,035 au (KOCH; POPELIER, 1995).

Figura 19 – Mapa de contorno de $\rho(r)$ (a) e linhas de trajetória de $\nabla\rho(r)$, particionamento molecular em *bacias atômicas* (b) para a molécula de CHClO.



A análise do BCP fornece informações sobre a natureza da interação atômica, enquanto a sua localização, como também a dos outros CPs citados anteriormente, está no campo Laplaciano $\nabla^2\rho(r)$, em que dois dos autovalores do Laplaciano (λ_1 e λ_2) têm valores negativos e λ_3 (na direção da ligação) tem valor positivo (6). As ligações de hidrogênio (LHs) são caracterizadas de acordo com o Laplaciano da densidade de elétrons no BCP por apresentarem o intervalo entre 0,024-0,139 au (KOCH; POPELIER, 1995).

$$\nabla^2\rho = \frac{\partial^2\rho}{\partial^2x} + \frac{\partial^2\rho}{\partial^2y} + \frac{\partial^2\rho}{\partial^2z} = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 \quad (6)$$

O Laplaciano ($\nabla^2\rho$) tem a propriedade de descrever a concentração de densidade eletrônica em determinada zona de ligação, assim, se $\nabla^2\rho < 0$, a densidade eletrônica está acumulada nos BCPs das ligações químicas, enquanto que quando $\nabla^2\rho > 0$, os núcleos atômicos suportam toda a concentração da carga. Outra informação importante é a relação entre o laplaciano e a elipicidade (\mathcal{E}) (7), parâmetro que descreve o caráter da ligação química como covalente ($\lambda_1 = \lambda_2$) ou insaturada (altos valores de λ_1), sendo mais estável a ligação quanto menor for o valor de ε (OLIVEIRA, 2009).

$$\mathcal{E} = \lambda_1/\lambda_2 - 1 \quad (7)$$

As relações topológicas de energia e o Laplaciano da densidade eletrônica em algum CP são expressos, em unidades atômicas (ua), por:

$$\frac{1}{4}\nabla^2\rho = 2G + V \quad (\text{ou } H = G + V) \quad (8)$$

em que G representa a energia cinética (com valores positivos), V a energia potencial (com valores negativos) e H a densidade de energia total. Para ligações de hidrogênio, em particular,

Rozas e colaboradores (2000) classificaram-nas com base nos valores de $\nabla^2\rho(r)$ e $H(r)$. LHs fracas e médias apresentam $\nabla^2\rho(r)$ e $H(r)$ positivos enquanto que LHs fortes possuem $\nabla^2\rho(r)$ positivo e $H(r)$ negativo; no caso de LHs muito fortes, tanto $\nabla^2\rho(r)$ quanto $H(r)$ são negativos. De um modo geral, a QTAIM possibilita a classificação da natureza de qualquer interação/ligação química baseada nos parâmetros acima mencionados (GRABOWSKI, 2011).

A QTAIM também pode contribuir com informações químicas a partir da integração de uma propriedade derivada de uma determinada bacia atômica (POPELIER, 1998). Com isso, é possível obter propriedades atômicas individualmente, tais como: carga atômica $q(\Omega)$, volume atômico $V(\Omega)$, momento de dipolo $M_1(\Omega)$ e energia atômica $E(\Omega)$. O somatório dessas propriedades individuais resultará na propriedade total da molécula.

Complementar à análise QTAIM há o método de interações não covalentes (NCI). Ambos podem ser utilizados para caracterização de ligações químicas; porém, enquanto a QTAIM faz uma análise pontual da ligação, o NCI tem por base as variações das nuvens eletrônicas.

3.8 Método de Interações Não Covalentes (NCI)

O método NCI calcula as interações não covalentes com base na análise das regiões onde a densidade de elétrons $\rho(r)$ e o gradiente de densidades (r) são baixos. A origem do método pode ser estudada através da contribuição do gradiente da energia de troca, a partir da teoria do funcional de densidade. A análise NCI fornece um sinal, baseado na plotagem em 2D do gradiente de densidade reduzida, s , e na densidade de elétrons, ρ , (JOHNSON et al., 2011) onde:

$$s = \frac{1}{2(3\pi^2)^{1/3}} \frac{|\nabla\rho|}{\rho^{4/3}} \quad (9)$$

O gradiente de densidade, $\nabla\rho$, sofre alterações de acordo com o tipo de interação existente entre os átomos, produzindo pontos críticos de densidade entre os fragmentos que interagem, representado graficamente pelo aparecimento de depressões. Como o comportamento de s em baixas densidades é influenciado por ρ , s tende a divergir, exceto nas regiões em torno de um ponto crítico de densidade, onde $\nabla\rho$ domina, e s se aproxima de zero (Figura 19) (CONTRERAS-GARCIA et al., 2011).

Os valores de densidade de elétrons nas depressões são um indicador da força da interação existente, porém, tanto interações atrativas quanto repulsivas aparecem na mesma

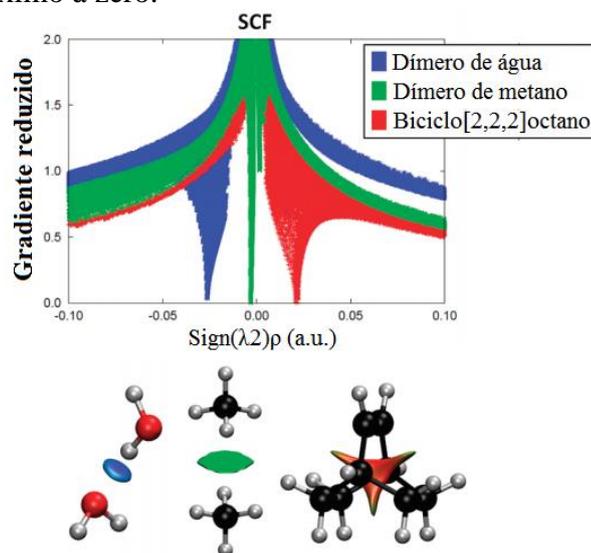
região de densidade do espaço gradiente reduzido. A diferenciação entre os dois tipos de interação é observada com base na segunda derivada da densidade ao longo do eixo principal da variação ($\nabla^2\rho$) (CONTRERAS-GARCIA et al., 2011). O Laplaciano indica se o fluxo de densidade está entrando ($\nabla^2\rho < 0$) ou saindo ($\nabla^2\rho > 0$) em um volume infinitesimal em torno de um ponto de referência, determinando se a densidade será alta ou baixa em relação ao seu entorno.

O valor total do Laplaciano não pode ser utilizado para distinguir interações fracas, devendo estas ser analisadas através das contribuições para o Laplaciano ao longo dos eixos de sua variação máxima, ou seja, com base na densidade eletrônica ao longo do plano perpendicular à interação, caracterizado pela segunda derivada da matriz Hessiana, tal que:

$$\nabla^2\rho = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3, (\lambda_1 < \lambda_2 < \lambda_3) \quad (10)$$

Em uma estrutura molecular, λ_3 varia ao longo da direção intranuclear, enquanto λ_1 e λ_2 variam em direção ao plano normal ao autovetor λ_3 . Enquanto a densidade permite avaliar a força de interação, a análise do sinal de λ_2 permite distinguir os diferentes tipos de interações fracas existentes. Interações de cunho ligantes, como as ligações de hidrogênio, apresentam uma densidade acumulada perpendicularmente à ligação, e $\lambda_2 < 0$ (Figura 20 - cunha azul). Já as interações não ligantes, tal como repulsão estérica, apresentam uma diminuição da densidade, e $\lambda_2 > 0$ (Figura 20 - cunha vermelha). Já as interações do tipo Van der Waals (VDW) são caracterizadas por uma densidade de sobreposição desprezível, sendo $\lambda_2 \approx 0$ (Figura 20 - cunha verde) (CONTRERAS-GARCIA et al., 2011).

Figura 20 – Dependência de $s(\vec{r})$, bem como a imagem 3D resultantes, em razão do uso do sinal $(\lambda_2)\rho$. Interações favoráveis aparecem à esquerda, desfavoráveis à direita, e VDW próximo à zero.



Fonte: Adaptado de Contreras-Garcia et al., (2011).

As interações intramoleculares detectadas por meio da análise de interações não covalentes podem ser oriundas de efeitos clássicos e não clássicos. Os modelos clássicos correspondem aos efeitos de tamanho e carga de átomos ou grupos, enquanto os efeitos não clássicos, ou quânticos, baseiam-se em interações atrativas entre orbitais, tal como ocorre em interações hiperconjugativas.

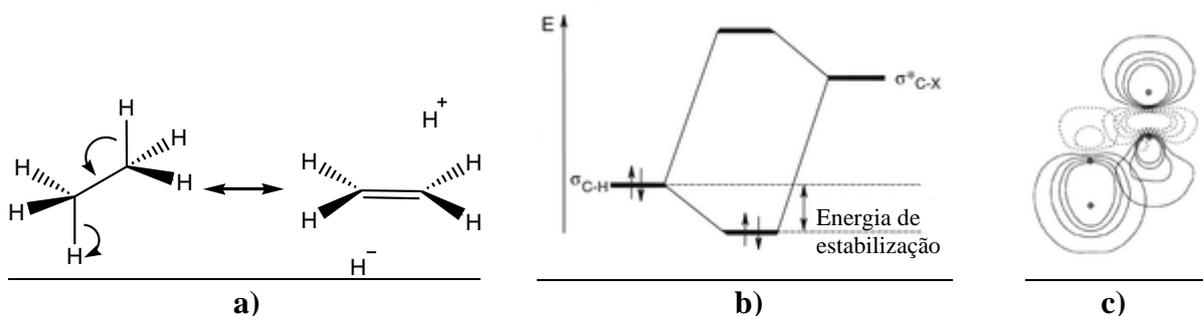
3.9 Interações hiperconjugativas

A importância das interações hiperconjugativas na Química Orgânica é bem reconhecida e tem sido de grande valia para explicar a estabilização de estruturas químicas nos mais variados sistemas moleculares. O conceito de hiperconjugação foi introduzido por Mulliken há mais de 70 anos para a descrição da conjugação σ em interações do tipo $\sigma \rightarrow \pi^*$, $\pi \rightarrow \sigma^*$ e $\sigma \rightarrow \sigma^*$, ou seja, interações entre orbitais doadores e aceptores de elétrons (ALABUGIN; GILMORE; PETERSON, 2011; ALABUGIN, 2016).

Na teoria da ligação de valência, a hiperconjugação surge da presença de estruturas de ressonância adicionais (ligação dupla/ausência de ligação - Figura 21.a). Já na teoria do orbital molecular, a hiperconjugação é comumente descrita como a interação entre orbitais eletrônicos, um dos quais corresponde a uma ligação σ . Para que a interação seja estabilizante, o orbital de maior energia deve estar pelo menos parcialmente vazio (0 ou 1 elétrons), e o orbital de energia mais baixa tem que ser pelo menos parcialmente preenchido. O cenário mais comum corresponde a uma interação de dois elétrons, onde o orbital de energia mais baixa é

completamente preenchido, enquanto o orbital de maior atividade de energia está vazio. Essa transferência de elétrons de orbitais preenchidos para orbitais vazios são ditas do tipo 2 elétrons/2 orbitais (Figura 21.b). Os padrões de hiperconjugação do tipo 1 elétron/2 orbitais e 3 elétrons/2 orbitais também são possíveis e desempenham papéis importantes em espécies que apresentam número ímpar de elétrons, como radicais e estados excitados (HERNÁNDEZ-SOTO; WEINHOLD; FRANCISCO, 2007; KARPICHEV et al, 2008; ALABUGIN; GILMORE; PETERSON, 2011; FREITAS; RAMALHO, 2013)

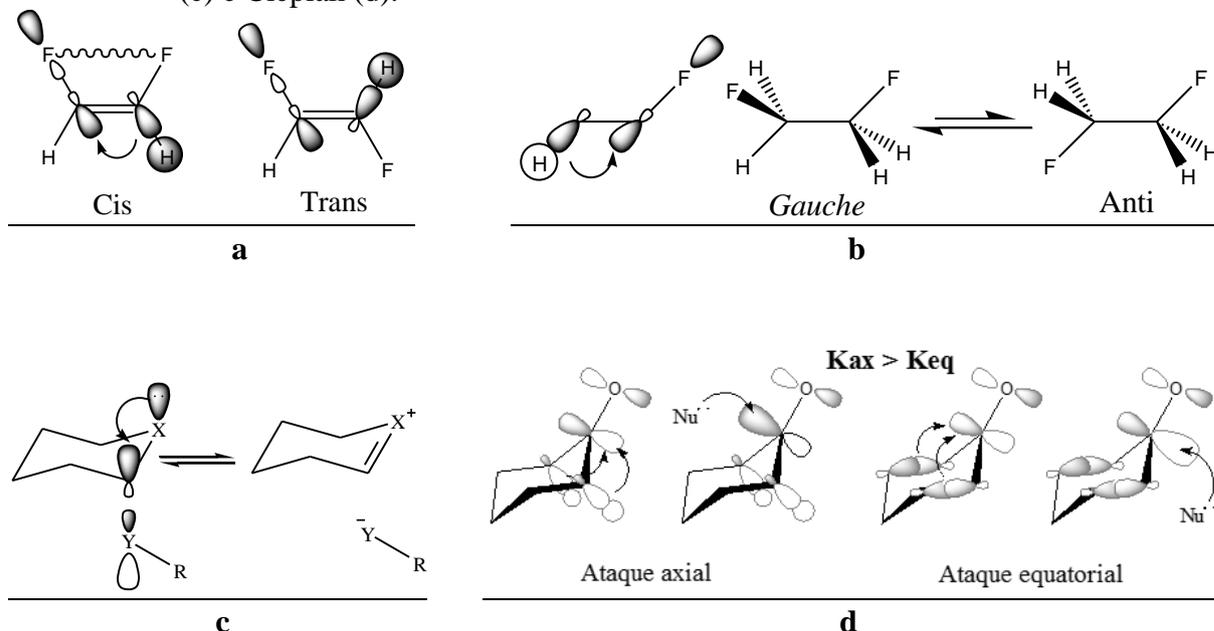
Figura 21 – Descrição das estruturas de ressonância em etano (a). Redução de energia devido à interação hiperconjugativa entre os orbitais σ_{C-H} e σ^*_{C-X} (b). Gráficos de NBO ilustrando a sobreposição dos orbitais vicinais σ_{CH} e σ^*_{CH} no etano (c).



Interações hiperconjugativas apresentam um papel fundamental na determinação de características conformacionais, estando diretamente relacionadas a diversos efeitos intramoleculares relevantes à compreensão do equilíbrio conformacional de estruturas orgânicas, tal como os efeitos *cis*, *gauche*, anomérico e Cieplak. O efeito *cis* é observado em estruturas em que a conformação que apresenta maior impedimento estérico (*cis*) possui estabilidade maior que o esperado, quando comparado a sua forma menos impedida (*trans*). Esse efeito é muito bem analisado em olefinas 1,2-dissubstituídas por grupos eletronegativos. No 1,2-difluoroeteno (Figura 22.a), é observada pequena variação de energia entre a estrutura *trans* e *cis*. Isso ocorre devido à presença de interações hiperconjugativas estabilizantes entre orbitais ditos bons doadores (σ_{CH}) e aceptores (σ^*_{CF}) de elétrons nas estruturas *cis* (FREITAS; RAMALHO, 2013). Interações hiperconjugativas semelhantes são também responsáveis pela sustentação do efeito *gauche* observado em fragmentos etano 1,2-dissubstituídos. Repulsões eletrostáticas entre os átomos de flúor observadas no 1,2-difluoroetano (Figura 22.b) deveriam favorecer a conformação *anti*; no entanto, é observada preferência pela permanência dos substituintes em orientação *gauche*. Assim como ocorre para o efeito *cis*, interações

hiperconjugativas antiperiplanares ($\sigma_{\text{CH}} \rightarrow \sigma^*_{\text{CF}}$) suplantam interações repulsivas, resultando em estabilidade ao confôrmero (FREITAS; RAMALHO, 2013).

Figura 22 – Interações hiperconjugativas atuantes nos efeitos cis (a), *gauche* (b), anomérico (c) e Cieplak (d).



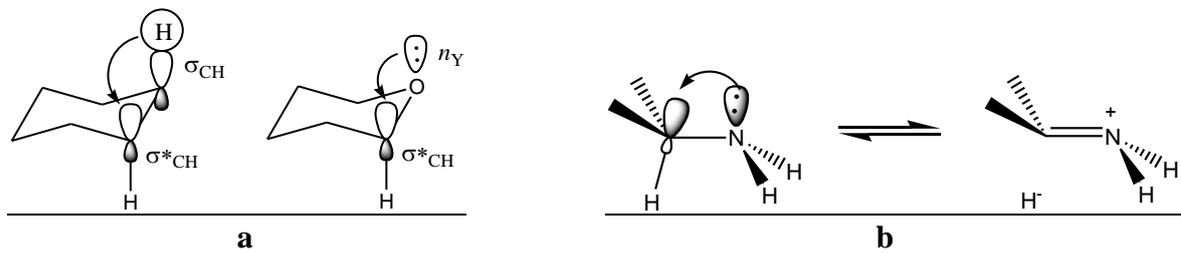
O efeito hiperconjugativo desempenha, também, papel fundamental na preferência do substituinte entre as posições axiais ou equatoriais em compostos cíclicos. O efeito anomérico, observado pela primeira vez em 1955, em estruturas de piranosídeos, refere-se à preferência pela geometria que permite a interação hiperconjugativa entre um dos pares de elétrons livres do heteroátomo (Y) presente no anel e o orbital antiligante antiperiplanar adjacente, que envolve o carbono anomérico (ANDERSON et al., 1997; JUARISTI; NOTARIO, 2015). Deste modo, o substituinte eletronegativo X (σ^*_{CX} = bom acceptor de elétrons) tende a assumir a posição axial de forma que possibilite uma melhor interação hiperconjugativa do que seria observado quando o orbital σ^*_{CH} (mal acceptor de elétrons) está envolvido (Figura 22.c). Tal raciocínio pode ser transferido para estruturas de cadeia aberta, levando ao efeito anomérico generalizado. Já o "efeito Cieplak", proposto por Andrzej Stanislaw Cieplak em meados de 1980, refere-se à estabilização do estado de transição por transferência de densidade eletrônica de átomos ou grupos ricos em elétrons para orbitais adjacentes (CIEPLAK; 1981). Essa interação hiperconjugativa proporciona aumento da energia do orbital σ^* , posicionado em lado oposto à interação, de modo que o ataque nucleofílico é preferido na face oposta ao acúmulo de densidade eletrônica (Figura 22.d). Assim, interações hiperconjugativas são determinantes na estereoseletividade de reações químicas.

Interações hiperconjugativas podem afetar também alguns efeitos espectroscópicos envolvendo, por exemplo, as constantes de acoplamento escalar spin-spin de diferentes núcleos (observadas na ressonância magnética nuclear - RMN), ou por meio do deslocamento de sinais na região do infravermelho (IR).

A interação do tipo anomérica ($LP \rightarrow \sigma^*$) causa grandes variações nas constantes de acoplamento próximas. Enquanto interações hiperconjugativas dos tipos $\sigma \rightarrow \sigma^*$, $\sigma \rightarrow \pi^*$ e $\pi \rightarrow \sigma^*$ são os principais mecanismos de transmissão de informações para as constantes de acoplamentos a longa distância (SANTOS et al, 2007). O efeito Perlin, por sua vez, refere-se ao fato de que ${}^1J_{C-H_{ax}} < {}^1J_{C-H_{eq}}$ em anéis de seis membros, como piranosídeos, podendo ser útil para definir a estereoquímica de estruturas essenciais, tais como carboidratos. A constante de acoplamento ${}^1J_{C-H}$ tem se mostrado importante, também, para a investigação conformacional do naftaldeído, bem como de outras moléculas orgânicas pequenas (VENKATA, et al., 2014). Estudos relatam a dependência da constante de acoplamento ${}^1J_{C-H}$ com o comprimento da ligação C-H e, conseqüentemente, com a hiperconjugação $LP_O \rightarrow \sigma^*_{C-H}$ (Figura 23.a) (PERLIN; CASU, 1969). No cicloexano, a constante de acoplamento ${}^1J_{C-H_{ax}}$ é menor do que a ${}^1J_{C-H_{eq}}$, uma vez que as ligações C-H *axiais* são maiores e mais fracas do que as *equatoriais*, devido às interações hiperconjugativas $\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{C-H}$ das ligações C-H antiperiplanares; o fenômeno conhecido como efeito Perlin é ainda mais acentuado na cicloexanona, onde a interação hiperconjugativa é mais significativa (PERLIN; CASU, 1969; ANDERSON et al. 1992). Entretanto, recentemente, o efeito Perlin tem sido melhor descrito por interações dipolares entre a ligação C-H e o par de elétrons não ligantes do oxigênio ou a ligação polar C-O (CUEVAS et al., 2005; SILLA, 2015).

Assim como para a RMN, alterações no espectro de IR são observadas devido à transferência de elétrons. Essa alteração é bem evidenciada em espectros correspondentes às aminas (Figura 23.b). Nessas estruturas, interações do tipo $LP_N \rightarrow \sigma^*_{CH}$, alteram o comprimento da ligação C-H e, conseqüentemente, modificam o estiramento vibracional ν_{C-H} . O efeito Bohlmann, como é mais conhecido, foi inicialmente designado para interações envolvendo átomos de nitrogênio e, atualmente, é observado em diversos elementos com capacidade de doação de densidade eletrônica (WOLFE et al, 1974; LII; CHEN; ALLINGER, 2004; ALABUGIN, 2016).

Figura 23 – Interações hiperconjugativas antiperiplanares atuantes nos efeitos Perlin (a) e Bohlmann (b).



Pode-se dizer que a hiperconjugação desempenha efeitos notáveis sobre as propriedades moleculares, influenciando de modo significativo a geometria, densidade eletrônica, energia do orbital molecular, espectro no infravermelho, assim como pode alterar o equilíbrio dinâmico de conformeros, acarretando em mudanças de reatividade e seletividade (ELIEL, 2001; ALABUGIN; GILMORE; PETERSON, 2011; SOLOMONS; FRYHLE, 2017).

3.10 Métodos espectroscópicos

A química computacional, ocasionalmente chamada de modelagem molecular, desempenha importante papel no meio científico e mostra grande aplicabilidade em estudos moleculares e de nanomateriais, física do estado sólido, biofísica e outros campos da ciência relacionados à investigação das estruturas eletrônicas dos compostos. O número de trabalhos que se utilizam de dados teóricos e experimentais em conjunto para compreensão dos mais diversos sistemas é crescente. Entre os métodos experimentais empregados, as espectroscopias, em especial a Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e de absorção no Infravermelho (IR), merecem destaque, por apresentar grande auxílio no entendimento das forças inter e intramoleculares atuantes nos sistemas.

3.10.1 Ressonância Magnética Nuclear

A espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) é utilizada por fornecer grande variedade de informações estruturais. A técnica de RMN se aplica ao estudo de núcleos com momento magnético não nulo, ou seja, isótopos com um número ímpar de prótons e/ou um número ímpar de nêutrons. Dessa forma, esses núcleos se comportam como pequenos ímãs. A aplicação de um campo magnético com valores correspondentes à radiofrequência afeta os níveis de energia dos *spins*, permitindo observar, por ressonância, os espectros resultantes das transições entre esses níveis. Cada núcleo absorve a energia em uma determinada frequência; logo, o feixe deve ser ajustado para o núcleo que se está analisando. Núcleos com *spin* igual a

1/2, como, por exemplo, ^1H e ^{19}F , apresentam uma excelente absorção, enquanto núcleos com número de *spin* maior que 1/2 apresentam uma distribuição não esférica (momento de quadrupolo) que permite um maior número de estados de *spin*, o que afeta o tempo de relaxação e, conseqüentemente, causa alargamento do sinal. Núcleos com *spin* igual a zero (aqueles com Z e N igual a números pares) não interagem com o campo magnético e, conseqüentemente, não podem ser detectados pelo método de RMN. Alguns exemplos de núcleos inativos na RMN incluem os abundantes isótopos ^{12}C , ^{16}O e ^{32}S (MACOMBER, 1997; SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2006; PAIVA et al, 2015).

A variação de energia oriunda do desdobramento da energia do *spin* nuclear está relacionada com a constante magnetogírica do núcleo (γ), a força do campo magnético aplicado (B) e a constante de Planck (h) (11).

$$\Delta E = \gamma h B / 2\pi \quad (11)$$

Sabendo que $\Delta E = h\nu$, podemos escrever a equação acima em relação à frequência, sendo esta a equação fundamental da RMN (12).

$$\nu = B\gamma / 2\pi \quad (12)$$

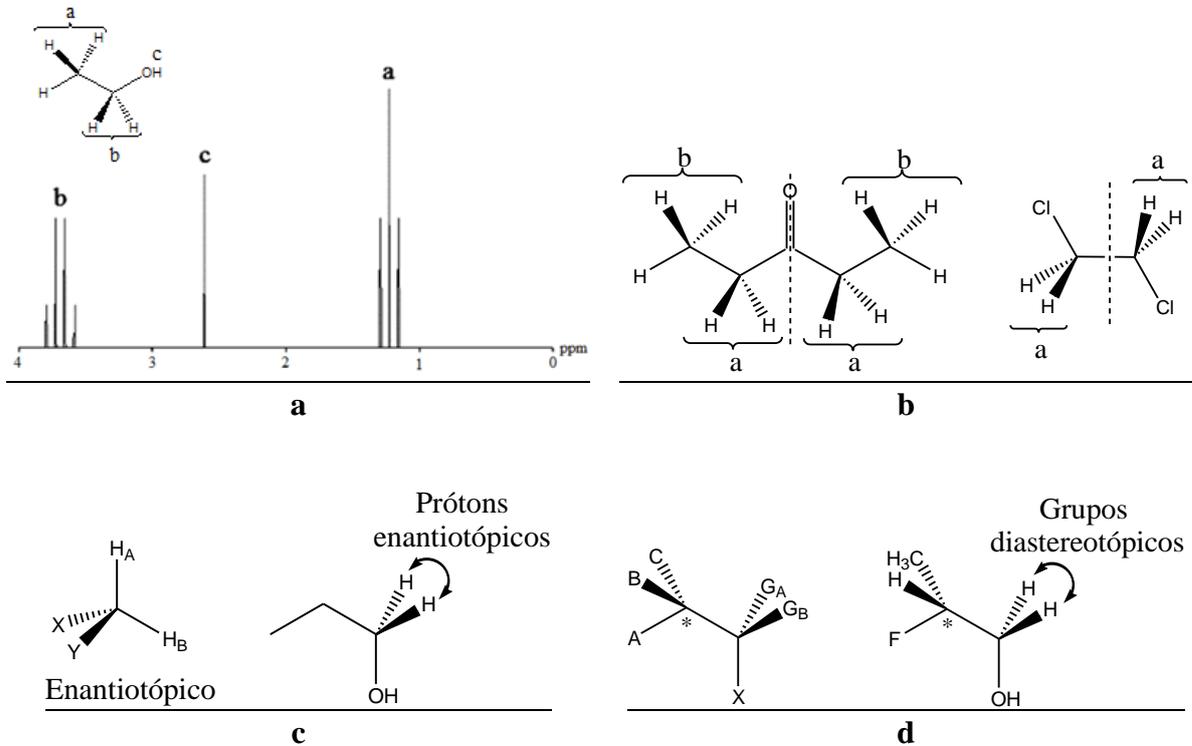
Os dois parâmetros mais relevantes nas análises de RMN são o deslocamento químico (δ) e a constante de acoplamento (J). O deslocamento químico tem sua origem na interação das nuvens eletrônicas com o campo externo aplicado, que induzirá uma circulação adicional dos elétrons nas nuvens eletrônicas (SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2006; PAIVA et al, 2015). De acordo com a lei fundamental da RMN (12), apenas um sinal deveria ser observado para cada átomo de hidrogênio. Entretanto, os hidrogênios são fracamente blindados pelas nuvens eletrônicas que os cercam, sendo que essas nuvens eletrônicas sofrem variações de acordo com o ambiente químico em que se encontram. Essa variação pode resultar em sinais com deslocamentos químicos que variam de 1 a 8 ppm, dependendo do campo magnético empregado. Deste modo, a equação fundamental pode ser reescrita levando em consideração a constante de blindagem (σ), cujo valor é proporcional ao grau de blindagem:

$$\nu_{ef} = \frac{\gamma}{2\pi} B_0 (1 - \sigma) \quad (13)$$

O grau de blindagem depende da densidade dos elétrons em movimento e será afetado pelo efeito indutivo dos demais grupos que o circunda. A ideia de deslocamento químico aplicada aos átomos de hidrogênio também se aplica aos átomos de carbono. A existência de átomos de C equivalentes resulta em discrepância entre o número aparente e real de átomos de carbono na molécula (SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2006; ATKINS; PAULA, 2011).

Cada sinal observado em um deslocamento químico específico deve corresponder a um átomo ou grupo de átomos, sendo que elementos iguais encontrados em ambientes químicos idênticos exibem o mesmo deslocamento químico (Figura 24.a). Com base no δ podemos ainda classificar os núcleos que compõem um sistema em magneticamente equivalentes e magneticamente não equivalentes. No primeiro caso, além de equivalência química, apresentam também plano de simetria de modo que os núcleos envolvidos não causam desdobramento um no outro, gerando um único sinal de RMN para ambos (Figura 24.b). No segundo caso, apesar de quimicamente equivalentes, são observados sinais diferentes correspondentes a cada núcleo envolvido, tal como ocorre em sistemas que apresentam átomos **diastereotópicos**, observados quando grupos semelhantes são substituintes em um carbono adjacente a um estereocentro (Figura 24.c) ou ainda quando se refere a compostos proquirais (Figura 24.d). Quando os grupos diastereotópicos são hidrogênios, frequentemente se desdobram em uma constante de acoplamento germinal 2J (SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2006; PAIVA et al, 2015).

Figura 24 – Espectro de ^1H para etanol (a). Átomos de hidrogênio magneticamente equivalentes (b). Átomos de hidrogênio magneticamente não equivalentes em compostos enantiotópicos (c) e diastereotópicos (d).



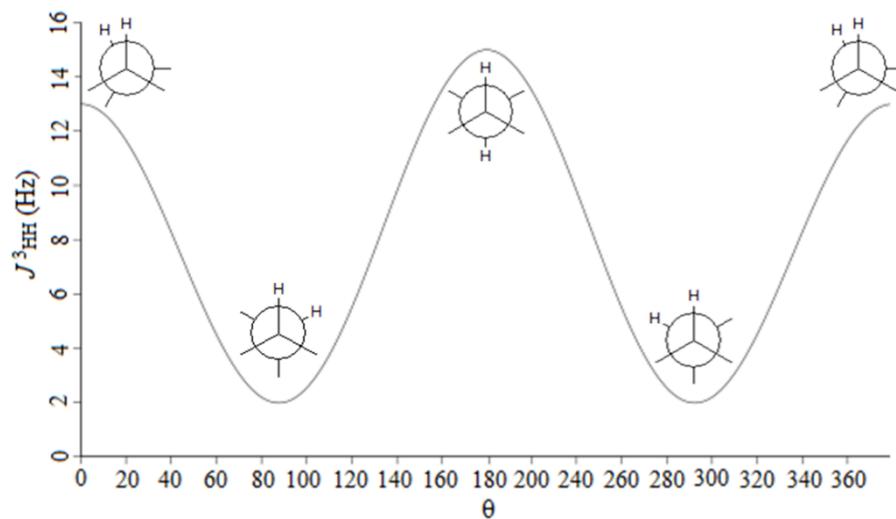
O desdobramento do sinal em linhas características (estrutura fina do espectro) surge da contribuição de cada núcleo eletromagnético sobre o campo local que atua sobre um determinado núcleo, modificando sua frequência de ressonância. A intensidade da interação indireta entre os *spins* nucleares, através dos elétrons de ligação, é expressa pela constante de acoplamento (J), e a diferença de frequência (Hz) entre os componentes de um sinal (seja ele dublete, triplete ou multiplete) é proporcional à eficiência do acoplamento. As constantes de acoplamento são uma propriedade intrínseca da molécula, logo, independe do campo magnético aplicado (SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2006; HOLLER; SKOOG; CROUCH, 2009; ATKINS; PAULA, 2011; PAIVA et al, 2015).

Essa constante de acoplamento pode também sofrer variação de acordo com a curva de Karplus (14), onde $^3J_{\text{H-H}}$ é dependente do ângulo diedro, ϕ , e das constantes A, B e C (parâmetros derivados empiricamente cujos valores dependem dos átomos e dos substituintes envolvidos) (KARPLUS, 1963; ESKANDARI; MAHMOODABADI, 196).

$$^3J = A + B \cos \phi + C \cos 2\phi \quad (14)$$

De acordo com a curva de Karplus, grandes acoplamentos são esperados para átomos em posições sinperiplanar ($\phi \approx 0^\circ$) e/ou antiperiplanar ($\phi \approx 180^\circ$), enquanto acoplamentos pequenos devem ser observados para ligações em posição sinclinal ($\phi \approx 60^\circ$). Átomos em orientações perpendiculares ($\phi \approx 90^\circ$) não se acoplam (Figura 25). Com base nos desdobramentos dos sinais, nos valores observados para as constantes de acoplamento e no conhecimento a respeito da curva de Karplus é possível obter informações importantes acerca do comportamento das conformações em diferentes meios (KARPLUS, 1963).

FIGURA 25 – Modelo esquemático da curva de Karplus referente ao acoplamento $^3J_{\text{HH}}$.



Em suma, uma vez descoberto que núcleos de uma mesma espécie, porém em ambiente químico diferente, absorvem e reemitem energia em radiofrequência com valores distintos, a ressonância magnética nuclear tornou-se de grande utilidade em estudos químicos. Um dado núcleo circundado por um ambiente químico específico em uma molécula pode ser distinguido em uma região característica do espectro, possibilitando análises estruturais que tornam a espectroscopia de RMN uma técnica de grande relevância na identificação de compostos orgânicos (SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2006; HOLLER; SKOOG; CROUCH, 2009; ATKINS; PAULA, 2011; PAIVA et al, 2015). Deste modo, as alterações estruturais propostas neste trabalho devem ser observadas na variação dos deslocamentos químicos obtidos para os átomos de H e C, em especial H(N) e C(O), ao passo que informações a respeito da distribuição espacial dos átomos e possíveis interações intramoleculares são obtidas com base nos valores de acoplamento *spin-spin*.

3.10.2 Espectroscopia no Infravermelho

A radiação infravermelha (IR) corresponde à parte do espectro magnético situada entre as regiões do visível e das microondas. A região do infravermelho médio é a de maior interesse para os químicos orgânicos e está situada entre 4000-400 cm^{-1} . A espectroscopia no infravermelho é uma técnica baseada nas vibrações dos átomos de uma molécula e, em termos gerais, os modos de estiramentos e variações angulares são bem característicos (SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2006; PAIVA et al, 2015). Desde as atribuições das bandas de estiramento da ligação C–OH para os isômeros *cis* e *trans* do 4-terc-butilcicloexanol, em 1958, por Pickering, a espectroscopia no infravermelho vem sendo amplamente utilizada em análises conformacionais.

Um espectro no infravermelho é, geralmente, obtido determinando qual fração de radiação infravermelha é absorvida quando lançada sobre uma determinada amostra. Essa análise envolve a interação ressonante entre fótons e os autoestados vibracionais da molécula, utilizando-se do modelo do oscilador harmônico, onde as possíveis transições envolvem níveis de energia separados por $\Delta v = \pm 1$ (STUART, 2004; HOLLER; SKOOG; CROUCH, 2009; ATKINS; PAULA, 2011; PAIVA et al, 2015). Entretanto, para uma molécula poliatômica modelo que contenha N átomos e, conseqüentemente, $3N-6$ (estrutura não linear) ou $3N-5$ (estrutura linear) graus de liberdade vibracionais, nem todos os modos normais de vibração darão origem a transições vibracionais no espectro IR. Tal fato é justificado por só haver interação entre a molécula e o campo elétrico da radiação eletromagnética desde que haja variação no momento de dipolo elétrico (μ) da molécula. Assim, a regra de seleção para a atividade de qualquer modo vibracional no IR impõe que:

$$\frac{\partial \mu}{\partial Q_i} \neq 0 \quad (15)$$

onde Q_i é a coordenada normal associada ao i -ésimo modo normal da molécula (STUART, 2004; HOLLER; SKOOG; CROUCH, 2009).

O momento de dipolo elétrico é o principal responsável pela intensidade das transições espectroscópicas. Desse modo, a intensidade de transição no IR depende do parâmetro $\partial \mu / \partial Q_i$, que, por sua vez, depende da distribuição de carga do estado eletrônico fundamental da molécula. Outros fatores como a distância entre a fonte de radiação e a amostra, a concentração, o caminho óptico, o tempo de vida dos estados de transição envolvidos e as colisões entre as moléculas também interferem no resultado final do espectro (STUART, 2004).

As bandas observadas para caracterização das conformações investigadas nesse trabalho são as das ligações C=O e N-H, onde é esperado obter bandas próximas, porém, com frequências distintas para cada conformação. O espectro de absorção no infravermelho é dado em função da absorbância *versus* frequência (ν - número de onda, cm^{-1}). Uma vez que a frequência é uma medida que leva em consideração a constante de força (k), como descrito na equação 16, o número de onda será referente ao número de confôrmeros envolvidos no equilíbrio. No caso de rotâmeros, dependendo do posicionamento dos grupos vicinais ao O(C) e H(N), ocorrem variações nos momentos dipolares, tanto da carbonila quanto de N-H, o que acaba por afetar as constantes de força relacionadas a cada ligação fazendo com que, conseqüentemente, cada confôrmero absorva no IR em regiões distintas.

$$\nu = \frac{1}{2\pi c} \sqrt{k \frac{(m_1 + m_2)}{m_1 m_2}} \quad (16)$$

onde c = velocidade da luz (cm s^{-1});

k = constante de força (N m^{-1});

m_1 e m_2 = massas atômicas (kg).

O valor de k pode ser alterado também mediante a presença de efeitos intramoleculares, como hibridização, hiperconjugação e ressonância. Deste modo, a espectroscopia no infravermelho fornece informações não só a respeito do equilíbrio conformacional, mas também acerca dos fenômenos intrínsecos à estrutura. O valor de k corresponde à rigidez da ligação química e, uma vez que a frequência está diretamente relacionada à raiz quadrada da constante de força, a frequência vibracional deve diminuir com o aumento da energia da ligação. Moléculas que apresentam hiperconjugação envolvendo o par de elétrons livres do átomo de nitrogênio (LP_N) e o orbital σ^*_{NH} , possuem o átomo de hidrogênio, N(H), menos preso à sua estrutura, sendo observado aumento no comprimento da ligação N-H. Em outras palavras, a hiperconjugação diminui a constante de força da ligação levando a números de onda consideravelmente menores. Deste modo, é esperado observar vibrações menos intensas em estruturas aptas à hiperconjugação, enquanto que, nas estruturas em que a hiperconjugação não é possível, a frequência de vibração da ligação N-H deve apresentar maior intensidade (HOLLER; SKOOG; CROUCH, 2009; ATKINS; PAULA, 2011).

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Os efeitos estereoeletrônicos, em especial a hiperconjugação, contribuem fortemente para a estabilização estrutural dos compostos. O efeito *gauche* tem grande influência na orientação espacial de moléculas formadas por elementos do segundo período da Tabela Periódica, como, por exemplo, a *N,N*-dietil-(1,1,2,3,3,3-hexafluoropropil)amina (reagente de Ishikawa). Porém, apesar de presente em estruturas que possuem elementos do terceiro período, como os compostos organofosforados, tais efeitos podem ser superados por forças repulsivas estéricas e dipolares. O efeito anomérico generalizado também é facilmente identificado no reagente de Ishikawa, sendo determinante na orientação de sua cadeia. A interação hiperconjugativa também é capaz de explicar o comportamento anômalo da ligação C–F na 2-fluorocicloexano-1,3-diona, onde a orientação equatorial é sustentada pela deslocalização eletrônica $\sigma_{C2H2ax} \rightarrow \pi^*_{CO}$, tornando a classe especialmente interessante para estudos estruturais. Um efeito semelhante ao conhecido efeito Bohlmann (hiperconjugação negativa) pode ser facilmente identificado em compostos derivados de hidrazidas, comprovando que hiperconjugações interferem no estiramento vibracional de ligações próximas, onde a transferência de elétrons é favorável. No entanto, o modelo clássico baseado em impedimento estérico e repulsão eletrostática direciona a orientação conformacional de hidrazidas e análogos. Notavelmente, o controle conformacional dos compostos orgânicos por meio de interações estereoeletrônicas vai além dos bem-elucidados efeitos *gauche* e anomérico, fornecendo, assim, perspectivas para a investigação de importantes interações e propriedades que regem estruturas biológicas.

REFERÊNCIAS

ALABUGIN, I. V.; GILMORE, K. M.; PETERSON, P. Hyperconjugation. **Wiley interdisciplinary reviews: computational molecular science**, [S.l.], v. 1, n. 1, p. 109-141, 2011.

ALABUGIN, I. V. **Stereoelectronic Effects: A Bridge Between Structure and Reactivity**. Wiley: Chichester, 2016. 392 p.

ALCÁCER, L. **Introdução à química quântica computacional**. Rio de Janeiro: Copyright, 2007. 324 p.

ALPARONE, A. Spectroscopic properties of neuroleptics: IR and Raman spectra of Risperidone (Risperdal) and of its mono- and di-protonated forms. **Spectrochimica Acta Part A**, [S.l.], v. 81, sn, p. 631– 639, 2011.

ANDERSON, J. E. et al. One-bond C-H NMR coupling constants in 1,2,4-trioxanes: a reversed Perlin effect. **Journal of Chemical Society, Chemical Communication**, Cambridge, v. 22, sn, p. 1689–1691, 1992.

ANDERSON, J. E. et al. NMR study of stereoelectronic anomeric and homoanomeric effects on the axial and equatorial CH bonds in 1,3-diazacyclohexanes and 1,5-diazabicyclo[2.3.1]octanes. **Journal of Chemical Society, Perkin Transactions 2**, Cambridge, v. 12, sn, p. 1689–1691. 1997.

ANDRADE, L. A. F.; SILLA, J. M.; FREITAS, M. P. The gauche effect is governed by internal hydrogen bond in 2-amino-2-methyl-propanol. **Journal of Molecular Structure**, Amsterdam, v. 1072, n. 1, p. 203–207, 2014.

ANDRADE, L. A. F. et al. Conformational Exploration of Enflurane in Solution and in a Biological Environment. **Journal of Physical Chemistry A**, Washington, v. 119, n. 43, p. 10735–10742, 2015.

ATKINS, P.; PAULA, J. **Físico-Química-Fundamentos**. 5. ed. Rio de Janeiro: LTC. 2011. 516 p.

BADER, R. F. W. Atoms in molecules. **Accounts of Chemical Research**, Los Angeles, v. 18, n. 1, p. 9–15, 1985.

BADER, R. F. W. **Atoms in Molecules: A Quantum Theory**, Clarendon: Oxford, 1990.

BADER, R. F. W. A quantum theory of molecular structure and its applications. **Chemical Reviews**, Washington, v. 91, n. 5, p. 893–928, 1991.

BARANAC-STOJANOVIĆ, M.; STOJANOVIĆ, M.; ALEKSIĆ, J. Theoretical study of azido gauche effect and its origin. **New Journal of Chemistry**, Cambridge, v. 41, n. 11, p. 4644–4661, 2017.

BECKE, A. D. Density functional calculations of molecular bond energies. **The Journal of Chemical Physics**, Ithaca, v. 84, n. 8. p. 4524–4529. 1986

BENE, J. E. D. et al. ^{31}P - ^{31}P spin-spin coupling constants for pnictogen homodimers. **Chemical Physics Letters**, Netherlands, v. 512, n. 4–6, p. 184–187, 2011.

BILSKA-MARKOWSKA, M.; KORONIAK, H. Preparation of chiral sugar-derived fluorides using new nucleophilic fluorinating reagents. **Journal of Fluorine Chemistry**, Amsterdam, v. 203, s. n, p. 185–192, 2017

CARDOSO, M. G., FREITAS, M. P. **Química orgânica: conceitos e reações**. 1. ed. UFLA: Lavras, 2016, 322 p.

CASIDA, J. E. Organophosphorus Xenobiotic Toxicology. **The Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, [SI], v. 57, sn, p. 309–327. 2017.

CAVALCANTI, L. P. A. N. et al. Organophosphorous Poisoning: Treatment and Analytical Methodologies Applied in Evaluation of Reactivation and Inhibition of Acetylcholinesterase. **Revista Virtual de Química**, Niterói, v. 8, n. 3, p. 739–766, 2016.

CHAI, J. D.; HEAD-GORDON, M. Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom–atom dispersion corrections. **Physical Chemistry Chemical Physics**, London, v. 10, p. 6615–6620, Sept. 2008.

CHEN, K-H.; LII J-H.; FAN, Y.; ALLINGER, N. L. Molecular Mechanics (MM4) Study of Amines. **Journal of Computational Chemistry**, Washington, v. 28, n. 15, p. 2391–2411, 2007.

CIEPLAK, A. S. Stereochemistry of nucleophilic addition to cyclohexanone. The importance of two-electron stabilizing interactions. **Journal of the American Chemical Society**, Easton, v. 103, n.15, p. 4540–4552, 1981,

COMARE, B. Fluoroalkyl Amino Reagents (FARs): A General Approach towards the Synthesis of Heterocyclic Compounds Bearing Emergent Fluorinated Substituents. **Molecules**, Basel, v. 22, s.n, p. 977, 2017

CONTRERAS-GARCÍA, J. et al. NCIPLLOT: A program for plotting noncovalent interaction regions. **Journal of Chemical Theory and Computation**, Washington, v. 7, n. 3, p. 625–632, 2011.

CORTÉS-GUZMÁN, F.; BADER, R.F. W. Complementarity of QTAIM and MO theory in the study of bonding in donor–acceptor complexes. **Coordination Chemistry Reviews**, Netherlands, v. 249, n. 5, p. 633–662, 2005.

CRAMER, C. J. **Essentials of computational chemistry: theories and models**. 2. ed. Chichester: John Wiley & Sons, 2004. 618 p.

CUEVAS, G. et al. The origin of one-bond C-H coupling constants in OCH fragments: Not primarily $nO \rightarrow \sigma^*CH$ delocalization. **Angewandte Chemie International Edition**, Weinheim, v. 44, n. 16, p. 2360–2364, 2005.

DALBOUHA, S.; DOMÍNGUEZ-GÓMEZ, R. M.; SENENT, M. L. Structural and spectroscopic characterization of various isotopologues of 2-hydroxyacetonitrile using highly correlated ab initio methods. **European Physical Journal D**, Germany, v. 71, n. 6, p. 1–8, 2017.

DE, P. et al. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of New Cinnamic Derivatives as Antituberculosis Agents. **Journal of Medicinal Chemistry**, Washington, v. 54, p. 1449–1461, 2011.

DIRAC, P. A. M. The principles of quantum mechanics. **Proceedings of the Cambridge Philosophical Society**, Cambridge, v. 26, n. 376, p.1902–1984, 1930.

DUARTE, H. A.; ROCHA, W. R. Teoria do Funcional de Densidade. Em: MORGON, N. H., COUTINHO, K. (Ed.). **Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular**. 2. ed. São Paulo: Livraria da Física, 2007. cap. 3, 73–111 p.

EL-SHORAFA, Y. E. et al. Syntheses, crystal structures, in vitro antitumor and free radical scavenging activity evaluation of a series of 2-substituted thiophenes. **Medicinal Chemistry Research**, Massachusetts, v. 24, n. 7, p. 3021–3036, 2015.

ELDER, D. P.; SNODIN, D.; TEASDALE, A. Control and analysis of hydrazine, hydrazides and hydrazones-Genotoxic impurities in active pharmaceutical ingredients (APIs) and drug products. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, Amsterdam, v. 54, n. 5, p. 900–910, 2011.

ELIEL, E. L.; WILEN, S. H.; DOYLE, M. P. **Basic Organic Stereochemistry**. 1. ed. New Jersey: Wiley-Blackwell, 2001. 704 p.

ESKANDARI, K.; MAHMOODABADI, N. Pnicogen bonds: A theoretical study based on the KARPLUS, M. Vicinal Proton Coupling in Nuclear Magnetic Resonance. **Journal of the American Chemical Society**, Easton, v. 85, n. 18, p. 2870–2871, 1963.

FERMI, E. Eine statistische methode zur bestimmung einiger eigenschaften des atoms und ihre anwendung auf die theorie des periodischen systems der elementev. **Zeitschrift für Physik**, München, v. 48, n. 1, p. 73–79, 1928.

FORESMAN, J. B.; FRISCH, A. E. **Exploring chemistry with electronic structure methods: a guide to using gaussian**. Pittsburg: Gaussian, 1993.

FREITAS, M. P. et al. The role of stereoelectronic interactions in the conformational isomerism of some phosphorus-containing model compounds. **Journal of Physical Organic Chemistry**, Chichester, v. 21, n. 6, p. 505–509, 2008.

FREITAS, M. P.; RAMALHO, T. C. **Princípios de estrutura eletrônica e orbitais em química orgânica**. Lavras: Editora da UFLA, 2013. 126 p.

FREYRE, O. et al. Asociación de la exposición ocupacional a plaguicidas organofosforados con el daño oxidativo y actividad de acetilcolinesterasa. **Journal Critical Reviews in Toxicology**, [SI], v. 33, n. 1, p. 39–43, 2016.

FRISCH, M. J.; POPE, J. A.; BINKLEY, S. Self-consistent molecular orbital methods 25. Supplementary functions for Gaussian basis sets. **Journal of Chemical Physics**. Philadelphia, v. 80, n. 7, p. 3265–3269. 1984.

FUKUI, K. Recognition of stereochemical paths by orbital interaction. **Accounts of Chemical Research**, Utah, v. 4, n. 2, p. 57–64, 1970.

FUKUI, K. The role of frontier orbitals in chemical reactions. **Angewandte Chemie International Edition**, Weinheim, v. 21, n. 5, p. 801–809, 1982.

GIORNAL, F. et al. Synthesis of diversely fluorinated pyrazoles as novel active agrochemical ingredients. **Journal of Fluorine Chemistry**, Amsterdam, v. 152, s.n, p. 2–11, 2013.

GLOAGUEN, E. et al. Direct spectroscopic evidence of hyperconjugation unveils the conformational landscape of hydrazides. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 53, n. 50, p. 13756–13759, 2014.

GRABOWSKI, S. J. What is the covalency of hydrogen bonding?. **Chemical Reviews**, Washington, v. 111, n. 4, p. 2597–2625, 2011.

GREIN, F. The anomeric effect in oxo acids and esters of phosphorus. **Journal of Molecular Structure: THEOCHEM**, Amsterdam, v. 536, n. 1, p. 87–98, 2001.

HERNÁNDEZ-SOTO, H.; WEINHOLD, F.; FRANCISCO, J. S. Radical hydrogen bonding: Origin of stability of radical-molecule complexes. **The Journal of Chemical Physics**, Ithaca, v. 127, n. 16, p. 41, 2007.

HOHENBERG, P.; KOHN, W. Inhomogeneous Electron Gas. **Physical Review B**, Washington, v. 136, n. 3, p. B864–B871, 1964.

HOLLER, F. J.; SKOOG, D. A.; CROUCH, S. R. **Princípio de análise instrumental**. 6. ed. Porto Alegre: Bookman, 2009. 1055 p.

JOHNSON, E. R. et al. Analysis of hydrogen-bond interaction potentials from the electron density: Integration of noncovalent interaction regions. **Journal of Physical Chemistry A**, Washington, v. 115, n. 45, p. 12983–12990, 2011.

JUARISTI, E. Looking for treasure in stereochemistry-land. A part marked by curiosity, obstinacy, and serendipity. **Journal of Organic Chemistry**, Weinheim, v. 77, p. 4861–4884.2012.

JUARISTI, E.; NOTARIO, R. J. Exame Teórico do Efeito Anomérico S – C – P. **Journal of Organic Chemistry**, Weinheim, v. 80, n. 5, p. 2879–2883, 2015.

JUDGE, V. et al. Isonicotinic Acid Hydrazide Derivatives: Synthesis, Antimycobacterial, Antiviral, Antimicrobial Activity and QSAR Studies. **Letters in Drug Design & Discovery**, [S.l.], v. 8, n. 9, p. 792–810, 2011.

KAPLANCIKLI, Z. A. et al. Synthesis and antituberculosis activity of new hydrazide derivatives. **Archiv der Pharmazie**, Weinheim, v. 341, n. 11, p. 721–724, 2008.

KARPICHEV, B. et al. Effect of hyperconjugation on ionization energies of hydroxyalkyl radicals. **The Journal of Physical Chemistry A**, Washington, v. 112, sn, p. 9965–9969, 2008.

KARPLUS, M. Vicinal Proton Coupling in Nuclear Magnetic Resonance. **Journal of the Chemical Society**, Cambridge, v. 85, n. 18, p. 2870–2871, 1963.

KAY, J. B. et al. 1,2-disubstituted cyclohexanes as substrates of acetylcholinesterase and muscarinic agents: a re-investigation. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, London, v. 22, n. 3, p. 214–221, Mar. 1970.

KOCH, U.; POPELIER, P.L.A. Characterization of C-O-H hydrogen bonds on the basis of the charge density, **The Journal of Physical Chemistry**, Washington, v.99, sn, p. 9747–9754. 1995.

KWIATKOWSKA, M.; NOWACKA-KRUKOWSKA, H.; BUKOWSKA, B. The effect of glyphosate, its metabolites and impurities on erythrocyte acetylcholinesterase activity. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, Netherlands, v. 37, sn. p. 1101–1108. 2014.

LASCHUK, E. F. **Novo formalismo semi-empírico para cálculos químicos-quântico**. 2005. 143 p. Tese (Doutorado em Química) -Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2005.

LEHNINGER, A.L.; NELSON, D.L.; COX, M.M. **Princípios de Bioquímica**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. 1328 p.

LEVINE, I. N. **Quantum Chemistry**. Brooklyn College: New York.,7. ed. 2014. 720 p.

LICANDRO, E.; PERDICCHIA, D. N-acylhydrazines: Future perspectives offered by new syntheses and chemistry. **European Journal of Organic Chemistry**, Weinheim, n. 4, p. 665–675, 2004.

LII, J.-H.; CHEN, K.-H.; ALLINGER, N. L. Alcohols, Ethers, Carbohydrates, and Related Compounds Part V. The Bohlmann Torsional Effect. **The Journal of Physical Chemistry A**, Washington, v. 108, sn, p. 3006–3015, 2004.

MACOMBER, R. S. **A complete introduction to modern NMR spectroscopy**. New York: Wiley-Interscience, 1997. 400 p.

MARQUES, M. A. L.; BOTTI, S. O que é e para que serve a Teoria do funcional da densidade. **Gazeta da Física**, Lisboa, v. 24, n. 4, p. 10–14, out. 2006.

MARTINS, L. E.; FREITAS, M. P. **Journal of Physical Organic Chemistry**, Chichester, v.21, sn, p. 881-885. 2008

MATEI, L. et al. Synthesis and bioevaluation of some new isoniazid derivatives. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, Chichester, v. 21, n. 17, p. 5355–5361, 2013.

MISHRA, S. K.; SURYAPRAKASH, N. Intramolecular hydrogen bonds involving organic fluorine in the derivatives of hydrazides: an NMR investigation substantiated by DFT based theoretical calculations. **Physical Chemistry Chemical Physics**, London, v. 17, n. 23, p. 15226–15235, 2015.

MOHAMED, T. A. et al. Conformational stability, spectral analysis (infrared, Raman and NMR) and DFT calculations of 2-Amino-5-(ethylthio)-1,3,4-thiadiazole. **Journal of Molecular Structure**, Amsterdam, v. 1130, p. 434–441, 2017.

MORGON, N. H.; CUSTODIO, R. Teoria do funcional de densidade. **Química Nova**, Campinas, v. 18, n. 1, p. 44–55, 1994.

MORGON, N. H.; CUSTÓDIO, R. **Funções de base: o ajuste variacional**. Campinas; sn, 2001. Disponível em: <<http://chemkeys.com/br/2001/02/18/funcoes-de-base-o-ajuste-variacional>>. Acesso em: 11 outubro. 2017.

NELSON, H. M.; COUTINHO, K. **Métodos de química teórica e modelagem molecular**. São Paulo: Livraria da Física, 2007. 539 p.

PAC, 1995, 67, 1307 (Glossary of class names of organic compounds and reactivity intermediates based on structure (IUPAC Recommendations 1995)) on page 1340

PAIVA, D. L. et al. **Introdução à espectroscopia**. 2. ed. São Paulo: Cengage Learning, 2015. 733 p.

O'HAGAN, D. Fluorine in health care: Organofluorine containing blockbuster drugs. **Journal of Fluorine Chemistry**, Amsterdam, v. 131, n. 11, p. 1071–1081, 2010.

OLIVEIRA, B. G. et al. Uma comprovação químico-quântica sobre a formação de ligações de hidrogênio e interações secundárias em sistemas heterocíclicos intermoleculares. **Orbital: The electronic Journal of Chemistry**, Campo Grande, v. 1, n. 2, p. 167–182, 2009.

OLIVEIRA, B. G.; ARAÚJO, R. C. M. U.; RAMOS, M. N. A Topologia Molecular QTAIM e A Descrição Mecânico-Quântica De Ligações de Hidrogênio e Ligações de Di-Hidrogênio. **Química Nova**, Campinas, v. 33, n. 5, p. 1155–1162, 2010.

PERLIN, A. S.; CASU, B. Carbon-13 and proton magnetic resonance spectra of d-glucose -13C. **Tetrahedron Letters**, Philadelphia, p. 2921–2924, v.10. 1969.

PETRONILHO, E. C. DA; FIGUEROA-VILLAR, J. D. Agentes para Defesa Contra Guerra Química: Reativadores da Acetilcolinesterase Inibida com Organofosforados Neurotóxicos. **Revista Virtual de Química**, Niterói, v. 6, n. 3, p. 671–686, 2014.

PICKERING, R.; PRICE, C. C. An Estimate of the Conformational Equilibrium in Cyclohexanol from Infrared Spectral. **Journal of the American Chemical Society**, Easton, v. 80, n. 18, p. 4931–4933, 1958.

PEPELIER, P. L. A. Characterization of a Dihydrogen Bond on the Basis of the Electron Density. **The Journal of Physical Chemistry A**, Washington, v. 102, n. 10, p. 1873–1878, 1998.

RAJA, M. et al. Synthesis, spectroscopic (FT-IR, FT-Raman, NMR, UV–Visible), Fukui function, antimicrobial and molecular docking study of (E)-1-(3-bromobenzylidene)semicarbazide by DFT method. **Journal of Molecular Structure**, Amsterdam v., 1130, p. 374–384, 2017.

RAUK, A. **Orbital Interaction Theory of Organic Chemistry**. 2. ed. New York: Wiley, 2001. 343 p.

ROTHGERY, E. F. in KIRK-OTTMER. **Encyclopedia of Chemical Technology**. 5. ed., vol 13, Ed: Wiley, New York, 2005.

SACHSE, H. Über die geometrischen isomerien der hex-amethylenderivative. **Bericht der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, Berlin, v. 23, n. 1, p. 1363–1370, Jan. 1890.

SANTOS, V. M. R; DONNICI, C. L. Compostos organofosforados pentavalentes: histórico, métodos sintéticos de preparação e aplicações como inseticidas e agentes antitumorais. **Química Nova**, Campinas, v. 30, n. 1, p. 159–170, 2007.

SANTOS, F. P.; DUCATI, L. C.; TOEMENA, C. F.; RITTNER, R. Efeito das interações hiperconjugativas na constante de acoplamento $1J_{CH}$ da hexametilenotetramina e do adamantano: estudo teórico e experimental. **Química Nova**, Campinas, v. 30, n. 7, p. 1681–1685, 2007

SANTOS, V. M. R. et al. Síntese e caracterização de novos copolímeros fosforilados. **Polímeros**, São Carlos, v. 25, p. 19–24, 2015.

SAWATARI, K.; NAKANISHI, Y.; MATSUSHIMA, T. Relationships between Chemical Structures and Mutagenicity: A Preliminary Survey for a Database of Mutagenicity Test Results of New Work Place Chemicals. **Industrial Health**, Kawasaki, v. 39, p. 341–345, 2001.

SCHMITT, E. et al. A Major Advance in the Synthesis of Fluoroalkyl Pyrazoles: Tuneable Regioselectivity and Broad Substitution Patterns. **Chemistry: A European Journal**. [SI], v. 22, s.n, p. 11239–11244, 2016.

SHAH, P.; WESTWELL, A. D. The role of fluorine in medicinal chemistry. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, Abingdon, v. 22, n.5, p. 527–540. 2007

SILLA, J. M. et al. Gauche preference of beta-fluoroalkyl ammonium salts. **The Journal of Physical Chemistry A**, Washington, v. 118, n. 2, p. 503–507, 2014.

SILLA, J. M.; FREITA, M. P. DFT study of the $1J_{CF}$ coupling constant in X–CHF–X fragments (X = O and S). **Journal of Fluorine Chemistry**, Amsterdam, v. 172, sn, p. 1–6, 2015.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Spectrometric identification of organic compounds**. 7. ed. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos, 2006. 490 p.

SLATER, J. C. A simplification of the Hartree-Fock method. **Physical Review Journals**, Maryland, v. 81, n. 3, p. 385–390, 1951.

SMITH, M. B. **Organic synthesis**. Nova Iorque: McGraw-Hill, 1994.

SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B. **Química orgânica**. 10. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2017. 613 p.

SONG, J.-W.; HIRAO, K. Long-range corrected density functional theory with accelerated Hartree-Fock exchange integration using a two-Gaussian operator [LC- ω PBE(2Gau)]. **The Journal of Chemical Physics**, Ithaca, v. 143, n. 14, p. 1–9, 2015.

STUART, B. **Infrared spectroscopy: fundamentals and applications**. Hoboken: John Wiley & Sons, 2004. 244 p.

TAKAOKA, A.; IWAKIRI, H.; ISHIKAWA, N. Produtos de Reação F -Propeno-Dialquilamina como Agentes Fluorantes. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, Tokyo, v. 52, n. 11, p. 3377–3380. 1979.

THIEHOFF, C.; REY, Y. P.; GILMOUR, R. The Fluorine Gauche Effect: A Brief History. **Israel Journal of Chemistry**, Jerusalem, p. 92–100, 2017.

TURAN-ZITOUNI, G. et al. Synthesis and antifungal activity of new hydrazide derivatives. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, Abingdon, v. 28, n. 6, p. 1211–1216, 2013.

VENKATA, C.; FORSTER, M. J.; HOWE, P. W. A.; STEINBECK, C. The Potential Utility of Predicted One Bond Carbon-Proton Coupling Constants in the Structure Elucidation of Small Organic Molecules by NMR Spectroscopy. **PLOS ONE**, v. 9, n. 11, p. e111576 –e111576. 2014.

WANG, X. et al. Catalytic asymmetric transfer hydrogenation/dynamic kinetic resolution: an efficient synthesis of florfenicol. **Tetrahedron**, Philadelphia, v.72 , sn, p. 1787–1793, 2016.

WARDAKHAN, W. W.; EL-SAYED, N. N. E.; MOHAREB, R. M. Synthesis and anti-tumor evaluation of novel hydrazide and hydrazide-hydrazone derivatives. **Acta pharmaceutica (Zagreb, Croatia)**, Zagreb, v. 63, n. 1, p. 45–57, 2013.

WEINHOLD, F.; LANDIS, C. R. **Valency and bonding: natural bond orbital donor-acceptor perspective**. United States: Cambridge University Press, 2005. 760 p.

WEINHOLD, F.; LANDIS, C. R. **Discovering chemistry with natural bond orbitals**. New Jersey: John Wiley & Sons, 2012. 336 p.

WOLFE, S. The Gauche Effect. Some Stereochemical Consequences of Adjacent Electron Pairs and Polar Bonds. **Accounts of Chemical Research**, Utah, v. 5, p. 102–111, 1972.

WOLFE, S.; SCHLEGEL, B.; WHANGBO, M.-H.; BERNARDI, F. On the Origin of the Bohlmann Bands. **Canadian Journal of Chemistry**, Ottawa, v. 52, sn, p. 3787–3792. 1974.

YAROVENKO, N.N.; RAKSHA, M.A. Fluorination with α -fluorinated amines. **Zhurnal Obshchei Khimii**, Nova York, v. 29, p. 2159–2163. 1959.

SEGUNDA PARTE

ARTIGO 1

Publicado em: New Journal of Chemistry (v. 41, p. 11672-11678, 2017)

DOI: 10.1039 / C7NJ02463K

**Not all third-row elements experience the fluorine gauche effect:
 β -fluorinated organophosphorus compounds**

Laize A. F. Andrade,[†] and Matheus P. Freitas^{*,†}

[†] Department of Chemistry, Federal University of Lavras, P.O. Box 3037, 37200-000, Lavras, MG, Brazil.

Corresponding author: *matheus@dqi.ufla.br*

ABSTRACT

Conformational analyses of β -fluorinated organophosphorus compounds were theoretically carried out to probe the role of a possible fluorine-phosphorus gauche effect on the conformer stabilization, specifically using a phosphine, a phosphine oxide, phosphinic and phosphonic acids, and the corresponding anions as model compounds. This hypothesis emerged from recent findings for β -fluorinated sulfoxides, sulfones, and thionium cations, which exhibit the electrostatic gauche effect. Surprisingly, despite bearing a positively charged phosphorus atom, the studied compounds do not show a gauche preference in most gas phase conformers, while little predominance of gauche conformers in solution was calculated only in some cases, due to intramolecular hydrogen bond. Steric and electrostatic repulsive interactions are invoked as dominating effects rather than electrostatic and/or hyperconjugative gauche effects, since the conformational equilibrium in these compounds is better described by a well-balanced competition between anti and gauche conformers. Since the conformational equilibrium is not polarized towards a single conformer, the unusual three-bond coupling constants $^3J_{P,F}$ and $^3J_{P,H}$ can be useful to verify the changes in conformational populations with the solvent, as confirmed by NMR calculations.

INTRODUCTION

Phosphorus-containing compounds are interesting models to study because of their reactivity and the wide range of applicability. In addition, they are precursors necessary to the life, since they constitute nucleic acids, nucleotides, metabolic intermediates, and the ATP.¹ Despite including some toxic substances, such as the chemical weapons sarin and VX nerve agents, organophosphorus compounds are widely used in agriculture, *e.g.* the herbicide glyphosate, as an alternative to chlorinated hydrocarbons that persist in the environment.²

In the stereochemistry point of view, α -substituted phosphines can exhibit the anomeric effect, since the phosphorus electron lone pair participates in an electron delocalization process with a vicinal low-lying antibonding orbital.^{3,4} However, only few efforts have been made to elucidate the role of the gauche effect in the conformational control of compounds containing third-row elements. Actually, a fluorine gauche effect involving third-row elements has gained widespread interest recently, as the sulfur atom in sulfoxides, sulfones and thionium salts is positively charged, thus allowing for the electrostatic gauche effect.⁵⁻⁹

The fluorine electrostatic gauche effect, which determines the gauche preference over the less hindered anti conformation, due to an electrostatic attraction between the partially negative fluorine and a vicinal positive substituent, is usually referred to β -fluoroethylammonium and β -fluoro-ethylpyridinium cations.¹⁰⁻¹³ In 1,2-difluoroethane, however, the fluorine gauche effect is ruled by hyperconjugative interactions, that is an electron delocalization between antiperiplanar orbitals, namely the electron donation from the σ_{CH} orbital to the electron acceptor σ^*_{CF} orbital.¹⁴⁻¹⁶ Hydrogen bond between vicinal substituents in an ethane fragment can also contribute for the stabilization of the gauche conformation, such as in 2-fluoroalcohols,¹⁷⁻²⁰ in spite of OH...F intramolecular hydrogen bonds forming five-membered rings are assumed to hardly ever appear in organofluorine compounds.^{21,22}

The conformational analysis of β -fluorinated organophosphorus compounds should also be interesting in light of their NMR properties, since both ^{31}P and ^{19}F nuclei are magnetically active and, therefore, the three-bond fluorine-phosphorus spin-spin coupling constant can give insight on the relative populations of gauche and anti conformers. In addition, stereoelectronic effects can be searched using chemical shifts and coupling constant data, such as the fluorine Perlin-like effect.²³⁻²⁶ Thus, some fluorinated phosphorus-containing compounds (Figure 1) were theoretically studied in order to find out the role of the electrostatic gauche effect on their conformational isomerism and NMR properties.

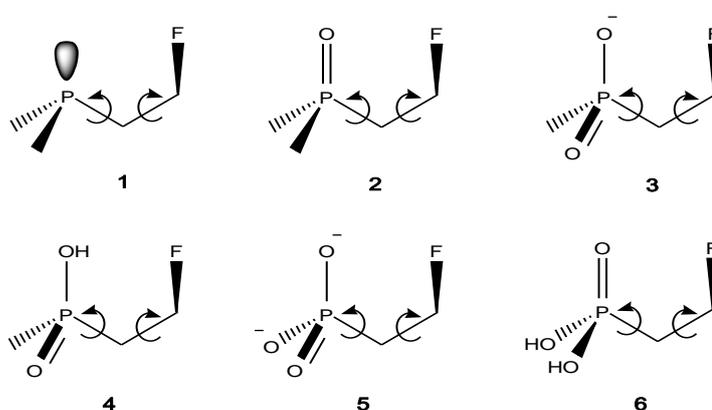


Figure 1. β -Fluorinated organophosphorus compounds computationally studied: (2-fluoroethyl)dimethylphosphane (**1**), (2-fluoroethyl)(dimethyl)oxophosphane (**2**), (2-fluoroethyl)methylphosphinate (**3**), (2-fluoroethyl)methylphosphinic acid (**4**), (2-fluoroethyl)phosphonate (**5**), and (2-fluoroethyl)phosphonic acid (**6**).

COMPUTATIONAL SECTION

The geometries for the fluorinated organophosphorus compounds of Figure 1 (**1-6**) were optimized at the MP2 and ω B97X-D methods,^{27,28} using the 6-311++G(d,p) basis set,²⁹ for the gas phase and implicit solution (cyclohexane and DMSO, according to the conductor-polarizable continuum model³⁰). In addition, frequency calculations were included to ensure the absence of imaginary frequencies, as well as to provide the standard Gibbs free energies (at 298.15 K and 1.00 atm) for the conformations with zero-point energy corrections. Natural bond orbital analysis³¹ was performed over the optimized structures at the DFT level in order to evaluate the steric contribution to the full energy, according to the Lewis idealized structure, and the hyperconjugative effects attributed to the non-Lewis component. Nuclear magnetic

resonance calculations were also carried out at the ω B97X-D/6-311++G(d,p) to obtain the $^1J_{C,F}$, $^3J_{F,P}$, $^3J_{F,H}$, and $^3J_{P,H}$ coupling constant values. The calculations were all performed using the Gaussian 09 program.³²

RESULTS & DISCUSSION

The torsional angles F-C-C-P (which defines the gauche and anti conformations) and C-C-P-X (X = C or O) for compounds **1-6** were rotated and the energy minima were located, yielding the optimized geometries shown in Figure 2. The MP2 and DFT-derived minima, as well as the corresponding relative Gibbs free energies, are comparable and, therefore, further discussion will be carried out for the results obtained at the ω B97X-D/6-311++g(d,p) level, the same level applied for the natural bond orbital (NBO) analyses.

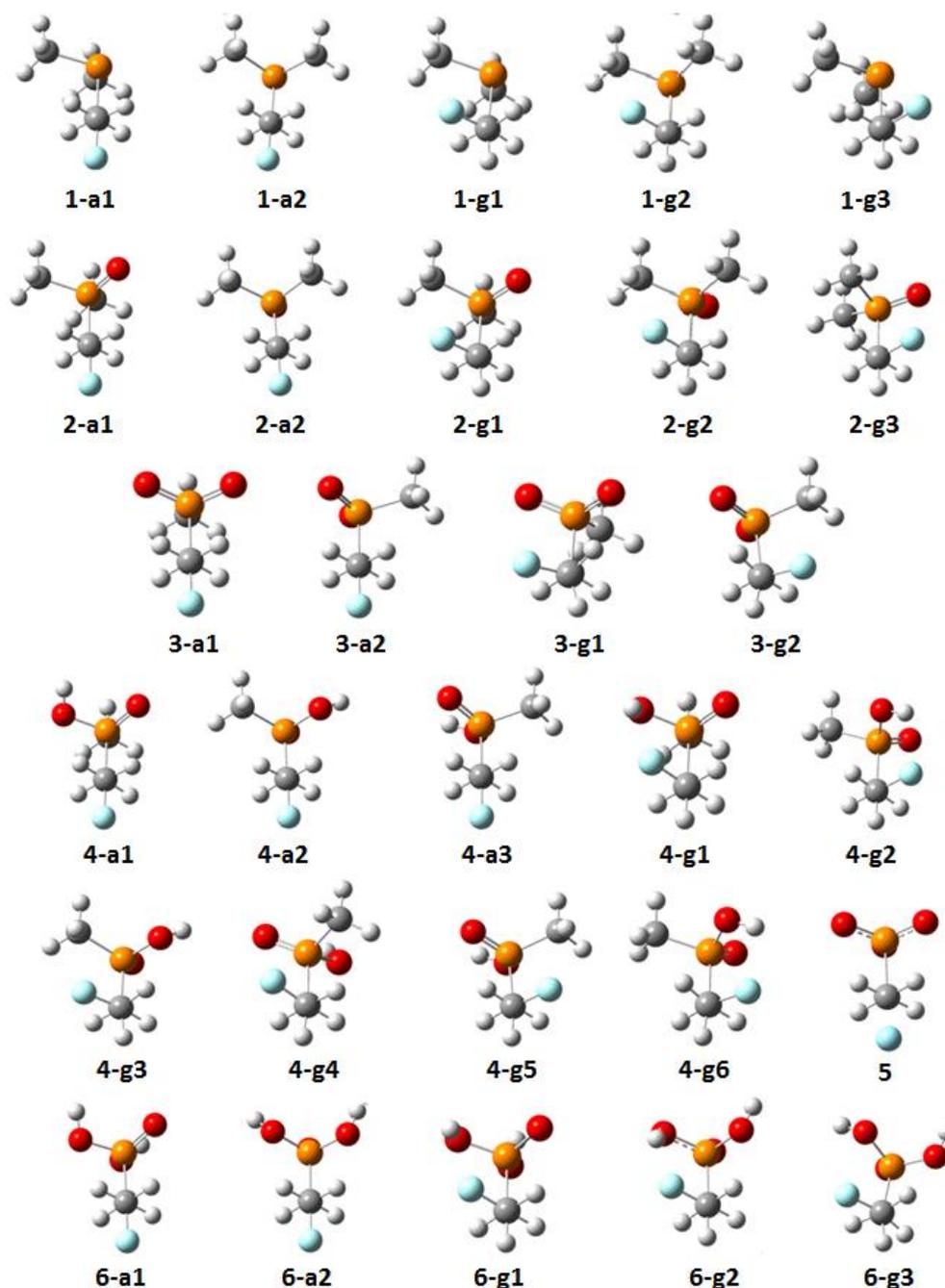


Figure 2. Conformers anti (**a**) and gauche (**g**) for compounds **1-6**, obtained for the gas phase at the ω B97X-D/6-311++G(d,p) level.

Nucleophilic and electrophilic regions in an atom of a molecule may generate intramolecular interactions either due to hyperconjugation or electrostatic effects. Ethane fragments containing vicinal electronegative substituents can experience the gauche effect, which is expected to arise from $\sigma_{\text{CH}} \rightarrow \sigma_{\text{CF}}^*$ and $\sigma_{\text{CH}} \rightarrow \sigma_{\text{CP}}^*$ hyperconjugative interactions, or from an electrostatic attraction $\text{F}^{\delta-} \cdots \text{P}^{\delta+}$ in compounds **1-6**. These latter interactions are more feasible in compounds bearing a strongly positive phosphorus atom, unlike the phosphine **1**.

The QTAIM atomic charges in Table 1 show that the gauche conformers in compounds **2**, **3**, **4** and **6** are prone to exhibit the electrostatic gauche effect, by analogy with β -fluoro sulfoxides, sulfones and thionium cations.⁵⁻⁹ However, only compound **4** shows a meaningful dominance of a gauche arrangement in the equilibrium, both for the gas phase and implicit solution (cyclohexane and DMSO), as depicted in Table 1 for the calculated conformer populations. The NBO and QTAIM data can be valuable in providing information on this surprising behavior.

In phosphine **1**, an anti conformer (**1-a1**) is preferred, since an electrostatic gauche effect is not expected, because the phosphorus atom does not have a formal positive charge nor a strong potential to interact with the partially negative fluorine in the gauche orientation. Even the highly stabilizing $\sigma_{\text{CH}} \rightarrow \sigma_{\text{CF}}^*$ and $\sigma_{\text{CH}} \rightarrow \sigma_{\text{CP}}^*$ hyperconjugative interactions in the gauche conformers, which overcome the corresponding $\sigma_{\text{CF}} \rightarrow \sigma_{\text{CP}}^*$ and $\sigma_{\text{CP}} \rightarrow \sigma_{\text{CF}}^*$ interactions possible for the anti conformers, are not capable of shifting the conformational equilibrium towards the gauche conformation. Consequently, classical interactions based on steric and electrostatic repulsion emerge as a possible explanation for the observed outcomes. In order to search for the contribution of non-Lewis (electron delocalization) and Lewis-type (steric and electrostatic) interactions to the overall electronic energy of the system, the full energy of **1** was decomposed into these two components using the natural energy decomposition analysis ($E_{\text{full}} = E_{\text{NL}} + E_{\text{L}}$). According to this partition scheme, conformer **1-g2** appears to be the most favored by hyperconjugative interactions, but it is also the most destabilized by repulsive interactions, unlike **1-a1**. Thus, Lewis-type interactions rule the conformational preferences for the phosphine **1**, while in polar solution the intramolecular dipolar interactions in the gauche conformers are attenuated, but not sufficient to make them dominant.

Table 1. Relative standard Gibbs free energies (gas/C₆H₁₂/DMSO, in kcal mol⁻¹) and the corresponding conformer populations, molecular dipole moments (Db), and QTAIM charges on fluorine and phosphorus atoms (for the gas phase).

Compound	ΔG (MP2)	ΔG (DFT)	%	% gauche	μ	Charge F	Charge P
1-a1	0.0/0.0/0.0	0.0/0.0/0.0	52/49/48	44/46/42	2.2/0.5/2.8	-0.6326	1.5042
1-a2	1.1/0.9/0.7	1.5/1.4/1.0	4/5/10		2.1/2.4/2.7	-0.6312	1.5092
1-g1	0.2/0.3/0.3	0.3/0.4/0.5	29/26/19		2.2/2.5/3.1	-0.6386	1.5083
1-g2	1.8/1.7/1.7	1.2/1.5/1.6	7/4/3		1.4/1.6/2.0	-0.6404	1.4974
1-g3	1.1/0.8/0.4	1.1/0.7/0.5	8/16/20		3.2/3.7/4.4	-0.6338	1.5184
2-a1	0.6/0.3/0.6	0.0/0.5/0.0	45/26/43	52/68/44	4.4/5.1/6.1	-0.6312	3.0783
2-a2	1.4/1.1/1.9	1.7/1.3/0.7	3/6/13		4.3/5.0/6.0	-0.6267	3.0814
2-g1	0.0/0.0/0.0	0.0/0.0/0.2	45/57/32		4.4/5.2/6.5	-0.6373	3.0759
2-g2	1.2/1.1/1.0	1.0/1.1/1.2	7/10/5		3.7/4.3/5.2	-0.6391	3.0733
2-g3	3.8/2.8/1.5	3.7/2.7/1.1	0/1/7		6.1/7.2/8.7	-0.6301	3.0660
3-a1	0.0/0.0/0.0	1.1/0.6/0.4	13/25/31	1/3/12	4.4/5.3/6.6	-0.6528	3.2731
3-a2	0.5/0.1/0.1	0.0/0.0/0.0	86/72/57		5.4/6.6/8.1	-0.6522	3.2746
3-g1	5.8/4.0/1.2	5.8/4.0/1.6	0/0/4		6.1/7.5/9.3	-0.6439	3.2796
3-g2	3.0/1.9/0.6	3.0/2.0/1.1	1/3/8		5.9/7.1/8.6	-0.6502	3.2759
4-a1	0.6/0.3/0.3	1.2/0.3/0.5	7/18/13	85/68/74	3.0/3.7/5.1	-0.6300	3.2534
4-a2	1.0/0.7/0.9	1.6/1.0/1.0	3/5/6		2.7/3.0/3.8	-0.6280	3.2544
4-a3	0.9/0.8/0.3	1.4/0.7/0.9	5/9/7		2.6/3.0/3.8	-0.6293	3.2518
4-g1	0.2/0.0/0.0	0.7/0.0/0.0	16/28/32		4.2/5.0/6.1	-0.6374	3.2488
4-g2	2.4/1.5/1.0	3.3/2.1/1.6	0/1/2		4.6/5.1/5.4	-0.6348	3.2385
4-g3	0.2/0.1/0.6	0.7/0.3/0.6	16/18/11		2.3/3.1/4.4	-0.6367	3.2453
4-g4	3.1/2.2/1.3	2.9/1.9/1.6	0/1/2		4.4/5.2/6.9	-0.6303	3.2396
4-g5	0.0/0.1/0.0	0.0/0.3/0.3	53/18/20		2.9/3.8/4.4	-0.6303	3.2396
4-g6	2.4/1.6/1.0	3.3/1.7/0.9	0/2/7		4.6/5.2/5.2	-0.6348	3.2386
5	0.0/0.0/0.0	0.0/0.0/0.0	100/100/100		7.5/9.2/11.3	-0.6305	3.3986
6-a1	0.6/0.0/0.0	0.5/0.3/0.1	16/29/23	46/61/67	2.2/2.5/2.8	-0.6283	3.4250
6-a2	0.0/0.1/0.6	0.0/0.9/0.6	38/10/10		2.3/2.6/3.0	-0.6285	3.4248
6-g1	0.6/0.1/0.7	0.0/0.9/0.1	38/10/23		2.4/2.8/3.3	-0.6360	3.4212
6-g2	1.8/1.0/0.9	1.0/1.5/0.0	8/4/27		4.2/4.8/5.6	-0.6361	3.4293
6-g3	1.7/1.1/1.0	3.3/0.0/0.3	0/47/17		1.6/1.8/2.0	-0.6294	3.4193

The oxidized phosphines, however, contain a phosphorus atom sufficiently positive to interact attractively with a gauche fluorine. However, the overall population of gauche conformers in the gas phase exceeds the anti conformers only for compound **4**, while the gauche conformation is also preferred in solution for **3** (C₆H₁₂) and **6** (C₆H₁₂ and DMSO). The electron donor-acceptor interactions of Table 2 do not appear to be responsible for a different conformational behavior of **2-6** relative to the phosphine **1**, since the more positive phosphorus in **2-6** does not induce a more stabilizing electron donation from σ_{C-H} to the acceptor orbital

σ^*_{C-P} ; thus, classical steric and dipolar interactions operate. An evidence that a repulsive interaction between the negative fluorine and oxygen atoms must play a determinant role in destabilizing the gauche conformers is the existence of a single energy minimum for **5**, with an anti geometry. This dipolar repulsion is reduced in a polar solvent (DMSO), thus increasing the participation of gauche conformers that experience such an interaction in the conformational equilibrium.

The above-mentioned electrostatic attraction between the fluorine and phosphorus atoms is indeed present, as demonstrated by the highly populated conformer **2-g1**, but it does not overwhelm the repulsive F/O interaction. Even though, the acids **4** and **6** exhibit the gauche effect, at least in a polar solvent, but its origin does not appear to be due to the well-known hyperconjugative or electrostatic models. Hydrogen bonds OH...F (**4-g1**, **6-g1** and **6-g2**) and CH₃...F (**1-g1**, **2-g1**, **4-g3** and **4-g5**) are invoked as the source of stability of these conformers. The quantum theory of atoms in molecules (QTAIM) was used to characterize these hydrogen bonds in selected conformers (Table 3). According to Bader,³³ the atomic charge (**q**), dipole moment (**M**), volume (**V**), and energy (**E**) of hydrogen atoms engaged in hydrogen bonds are different from those not involved in such interactions. In addition, Koch and Popelier³⁴ established additional criteria to characterize hydrogen bonds, which are based on the electron density and its Laplacian at the bond critical point (BCP). All these criteria are satisfied for the above-mentioned conformers, with an OH...F hydrogen bond stronger than a CH₃...F one.

Table 2. Relative full electronic (E_{FULL}), Lewis (E_{L}) and non-Lewis (E_{NL}) energies (kcal mol⁻¹) for the conformers of **1-6** (in gas/C₆H₁₂/DMSO), and specific stabilizing electron donor/acceptor interactions obtained by NBO analysis.

Compound	E_{FULL}	E_{L}	E_{NL}	$\sigma_{\text{C-F}} \rightarrow \sigma_{\text{C-P}}^*$	$\sigma_{\text{C-P}} \rightarrow \sigma_{\text{C-F}}^*$	$\sigma_{\text{C-H}} \rightarrow \sigma_{\text{C-F}}^*$	$\sigma_{\text{C-F}} \rightarrow \sigma_{\text{C-H}}^*$	$\sigma_{\text{C-H}} \rightarrow \sigma_{\text{C-P}}^*$	$\sigma_{\text{C-P}} \rightarrow \sigma_{\text{C-H}}^*$
1-a1	0.0/0.0/0.3	0.0/0.0/4.4	0.0/0.0/-4.1	1.41/1.42/1.43	5.57/5.74/5.92	-/-	-/-	-/-	-/-
1-a2	0.5/0.5/1.1	5.0/4.8/7.6	-4.5/-4.4/-6.4	1.57/1.57/1.58	4.68/4.84/5.02	-/-	-/-	-/-	-/-
1-g1	0.0/0.2/0.0	0.6/1.1/0.0	-0.6/-1.0/0.0	-/-	-/-	6.40/6.65/6.92	1.02/1.00/0.98	3.98/4.08/4.14	2.66/2.60/2.58
1-g2	0.9/1.0/0.5	6.3/7.0/0.8	-5.4/-5.9/-0.4	-/-	-/-	6.75/6.92/7.01	0.91/0.89/0.89	4.77/4.87/4.95	2.22/2.16/2.11
1-g3	1.4/1.0/0.3	2.4/1.6/1.4	-1.0/-0.6/-1.2	-/-	-/-	6.27/6.28/6.56	1.07/1.03/1.02	4.23/4.24/4.30	2.58/2.55/2.52
2-a1	0.8/0.6/0.7	1.5/1.6/0.0	-0.7/-1.0/0.0	1.28/1.31/1.33	4.74/4.77/4.85	-/-	-/-	-/-	-/-
2-a2	0.8/1.3/0.5	1.5/2.2/0.3	-0.7/-0.9/-0.6	1.38/1.40/1.43	4.30/4.33/4.34	-/-	-/-	-/-	-/-
2-g1	0.0/0.0/0.4	0.0/0.8/1.1	0.0/-0.8/-1.4	-/-	-/-	5.74/5.99/6.31	1.04/1.01/1.02	3.50/3.63/3.79	2.47/2.37/2.33
2-g2	0.6/0.5/1.1	0.8/0.5/3.8	-0.2/0.0/-3.4	-/-	-/-	6.52/6.57/6.55	0.99/0.98/0.97	4.03/4.14/4.31	2.22/2.13/2.00
2-g3	3.8/2.8/0.0	9.1/7.2/1.3	-5.3/-4.4/-2.0	-/-	-/-	5.98/6.12/6.34	0.95/0.97/0.90	3.92/4.01/4.13	2.26/2.23/2.12
3-a1	0.2/0.3/0.5	3.0/2.5/2.1	-2.7/-2.2/-1.6	1.0/1.1/1.2	8.1/7.34/6.53	-/-	-/-	-/-	-/-
3-a2	0.0/0.0/0.0	4.9/3.7/2.1	-4.9/-3.7/-2.1	1.0/ 1.1/1.2	7.7/ 6.90/6.09	-/-	-/-	-/-	-/-
3-g1	5.9/4.2/1.7	10.1/7.6/3.1	-4.2/-3.4/-1.4	-/-	-/-	6.88/6.54/6.97	0.96/0.90/0.93	2.85/3.06/3.46	3.18/2.92/2.67
3-g2	2.6/1.7/0.7	2.6/1.7/0.7	0.0/0.0/0.0	-/-	-/-	7.85/6.98/6.99	0.85/0.98/0.99	3.42/3.17/3.53	3.01/2.89/2.57
4-a1	1.1/1.1/1.2	15.3/18.7/1.3	-14.2/-17.6/-0.1	1.20/1.20/1.32	4.69/4.77/4.64	-/-	-/-	-/-	-/-
4-a2	1.6/1.3/1.0	16.0/19.6/1.0	-14.4/-18.3/0.0	1.30/1.31/1.39	4.4/4.45/4.33	-/-	-/-	-/-	-/-
4-a3	1.5/1.3/1.2	1.5/1.3/1.4	0.0/0.0/-0.2	1.30/1.28/4.76	4.4/4.50/4.76	-/-	-/-	-/-	-/-
4-g1	0.0/0.0/0.0	16.6/19.6/1.7	-16.6/-19.6/-1.7	-/-	-/-	5.9/6.00/6.18	1.1/1.08/1.06	3.20/3.31/3.60	2.74/2.60/2.39
4-g2	2.6/2.0/1.4	10.0/14.9/2.7	-7.4/-12.9/-1.2	-/-	-/-	5.4/5.40/5.74	1.1/1.03/0.96	3.60/3.71/4.17	2.31/2.14/1.92
4-g3	0.8/0.8/0.7	12.1/17.8/0.9	-11.3/-17.0/-0.2	-/-	-/-	5.9/6.03/ 6.19	1.0/0.97/0.95	3.68/3.83/4.16	2.2/2.11/1.97
4-g4	3.4/2.8/1.7	15.6/18.9/2.4	-12.2/-16.1/-0.7	-/-	-/-	6.01/6.11/6.25	0.96/0.95/0.93	2.15/3.78/4.01	3.73/2.05/2.15
4-g5	0.4/0.5/0.8	10.3/12.7/1.2	-9.8/-12.2/-0.4	-/-	-/-	6.0/5.95/6.19	1.0/1.05/1.01	3.73/3.68/3.71	2.2/2.23/2.32
4-g6	2.6/2.0/1.4	10.1/14.4/2.6	-7.5/-12.4/-1.1	-/-	-/-	5.8/5.43/5.82	1.02/1.04/0.94	3.53/3.71/4.24	2.13/2.16/1.89
5	0.0/0.0/0.0	0.0/0.0/0.0	0.0/0.0/0.0	0.84/0.94/1.08	14.47/10.73/7.78	-/-	-/-	-/-	-/-
6-a1	0.5/0.5/1.1	0.5/0.5/1.1	0.0/0.0/0.0	1.29/1.27/1.32	4.32/4.37/4.51	-/-	-/-	-/-	-/-
6-a2	0.3/0.4/0.8	1.5/1.7/1.3	-1.2/-1.3/-0.5	1.38/1.37/1.37	3.87/3.98/4.11	-/-	-/-	-/-	-/-
6-g1	0.0/0.1/0.7	58.3/63.0/1.4	-58.3/-63.0/-0.7	-/-	-/-	5.74/5.85/5.98	1.05/1.03/1.01	3.28/3.44/3.55	2.50/2.37/2.35
6-g2	0.2/0.0/0.0	94.6/4.1/0.7	-94.4/-4.1/-0.7	-/-	-/-	6.11/6.13/6.12	1.03/1.02/1.01	3.49/3.83/1.98	2.28/2.09/3.95
6-g3	1.9/1.4/1.3	79.2/92.3/1.8	-77.3/-90.8/-0.5	-/-	-/-	5.00/5.37/5.84	0.94/0.93/0.91	3.84/4.00/4.27	1.87/1.85/1.80

Table 3. QTAIM parameters (a.u.) used to characterize intramolecular hydrogen bonds for selected conformers of **1**, **2**, **4** and **6**, in the gas phase.

Compound	q (H)	M ₁ (H)	V (H)	E (H)	ρ (r)	∇ ² ρ (r)	ε
1-a1 _{H(C)}	0.0257	0.1461	49.0494	-0.6019	-	-	-
1-g1 _{H(C)}	0.0525	0.1348	45.2091	-0.5946	0.0101	0.0380	0.1624
1-g2 _{H(C)}	0.0478	0.1384	44.3584	-0.5979	0.0077	0.0300	0.3346
2-a1 _{H(C)}	0.0508	0.1407	47.6059	-0.5911	-	-	-
2-g1 _{H(C)}	0.0773	0.1297	43.8179	-0.5834	0.0089	0.0329	0.1831
2-g2 _{H(C)}	0.0598	0.1303	44.3300	-0.5902	0.0080	0.0314	0.3076
4-a1 _{H(O)}	0.6098	0.1480	20.3480	-0.3557	-	-	-
4-g1 _{H(O)}	0.6184	0.1386	18.3144	-0.3507	0.0116	0.0454	0.1901
4-a1 _{H(C)}	0.0487	0.1399	47.6147	-0.5923	-	-	-
4-g3 _{H(C)}	0.0749	0.1284	43.4741	-0.5846	0.0089	0.0338	0.2492
4-g5 _{H(C)}	0.0772	0.1278	43.7522	-0.5831	0.0080	0.0309	0.2874
6-a1 _{H(O)}	0.6180	0.1421	19.6147	-0.3507	-	-	-
6-g2 _{H(O)}	0.6252	0.1321	16.5086	-0.3462	0.0170	0.0645	0.0426

The non-covalent interactions (NCI) plots of Figure 3 confirm the existence of the hydrogen bonds reported by QTAIM analysis and their relative strength, since blue isosurfaces represent highly attractive interactions, green isosurfaces indicate van der Waals-type interactions, and red isosurfaces correspond to repulsive regions. It is worth mentioning, however, that acids such as **4** (pka = 1.23) and **6** (pka₁ = 2.00 e pka₂ = 6.70) are mostly dissociated at physiological conditions (pH = 7.4). Consequently, the gauche effect should not appear in the conjugated bases of **4** and **6** and, therefore, it should be absent in the classes of β-fluorine organophosphorus compounds studied in this work.

Considering the competitive equilibrium between gauche and anti conformers for **1-6**, three-bond spin-spin coupling constants can be of significant diagnostic value for probing their conformations as a function of the solvent. Interestingly, both ³¹P and ¹⁹F are magnetically active and highly sensitive; therefore, ³J_{P,F} coupling constants can be useful to search for conformational shifts by changing the medium. Other coupling constants can be used for this purpose and also to examine stereoelectronic interactions, such as the influence of a phosphorus atom on the fluorine Perlin-like effect,²³⁻²⁶ which is a phenomenon observed on ¹J_{C,F} coupling constants. Indeed, all three-bond coupling constants of Table 4 are significantly dependent on the gauche and anti conformations, with special emphasis to the ³J_{P,F} coupling constant, which

can provide more accurate results of conformer populations (n). For instance, the following combination of equations can be used to obtain the unknown values of populations (the molar ratios n_{gauche} and n_{anti}), since the J_{obs} value can be experimentally obtained from the NMR spectrum, while the intrinsic J_{gauche} and J_{anti} values are calculated.

$$J_{\text{obs}} = n_{\text{gauche}} \times J_{\text{gauche}} + n_{\text{anti}} \times J_{\text{anti}}$$

$$n_{\text{gauche}} + n_{\text{anti}} = 1$$

The ${}^1J_{\text{C,F}}$ coupling constant is apparently less sensitive to conformational changes, but $|{}^1J_{\text{C,F}}|$ is generally smaller in gauche than in anti conformers. Since the fluorine Perlin-like effect has been assumed to be primarily due to dipolar interactions, the electrostatic interaction between P and F in **2-6** seems to affect their ${}^1J_{\text{C,F}}$ (see that $\Delta{}^1J_{\text{C,Fg-a}}$ in **1** is smaller), despite not sufficiently strong to make gauche conformers predominant in an equilibrium.

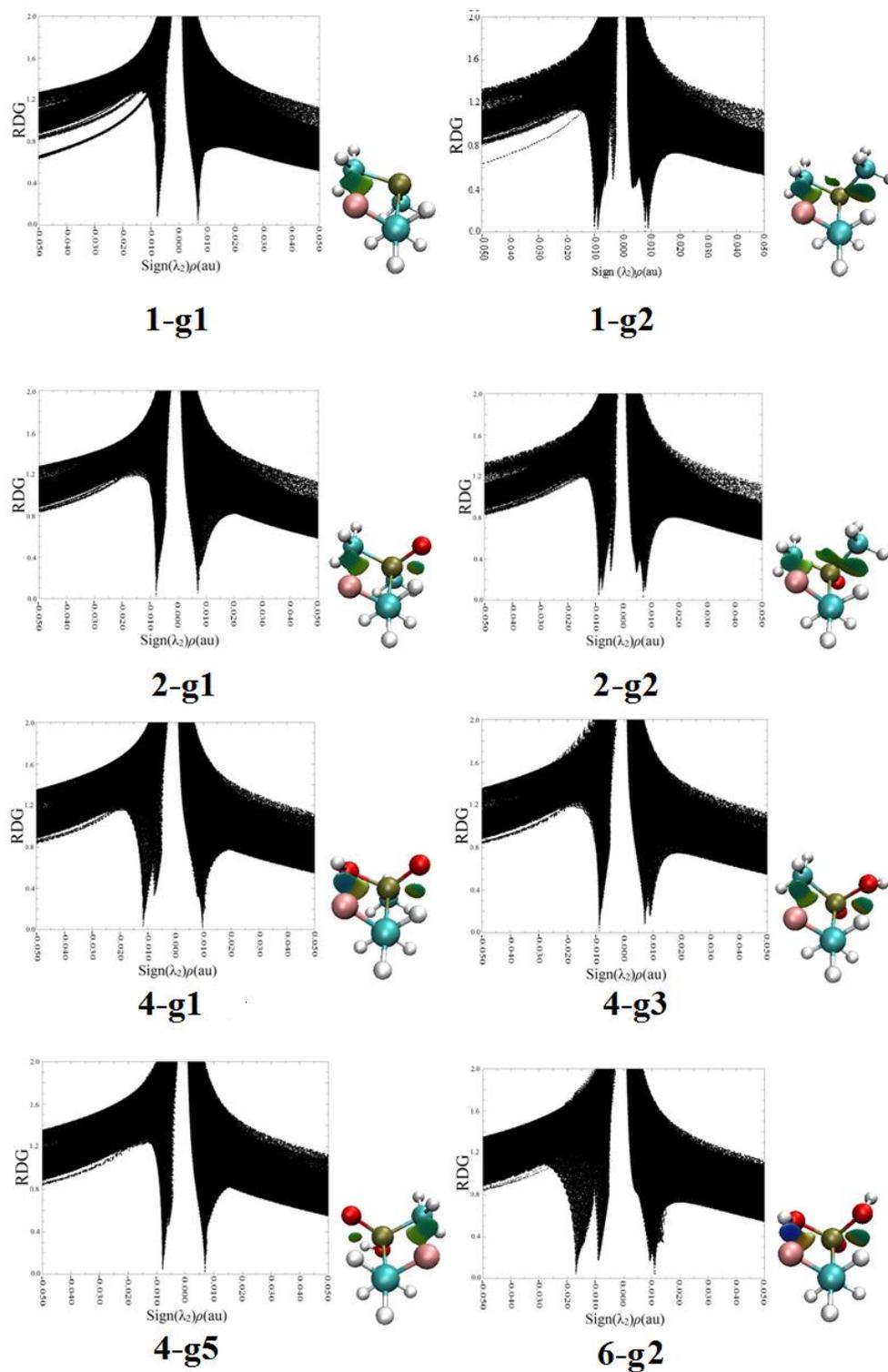


Figure 3. NCI isosurfaces indicating non-covalent interactions (hydrogen bonds) for selected conformers of some fluorinated organophosphorus compounds. The NCI isosurfaces were built at a reduced density gradient (RDG) = 1.0 a.u. and using a blue-red scale from $-0.02 \text{ a.u.} < \text{sign}(\lambda_2)\rho < +0.02 \text{ a.u.}$

Table 4. Calculated coupling constants (Hz) for the conformers of **1-6** (gas phase).

Compound	$^3J_{P,H1}$	$^3J_{P,H2}$	$^3J_{P,F}$	$^3J_{F,H3}$	$^3J_{F,H4}$	$^1J_{CF}$
1-a1	1.6	3.6	5.6	8.6	10.6	-182.1
1-a2	0.8	1.0	-22.0	9.1	9.5	-183.4
1-g1	8.6	25.7	2.8	9.5	44.2	-176.3
1-g2	4.0	5.7	7.0	7.8	43.8	-179.4
1-g3	13.9	6.3	31.8	39.6	6.2	-181.6
2-a1	2.6	1.6	41.1	9.9	8.6	-183.0
2-a2	1.5	1.5	34.8	10.0	9.8	-188.8
2-g1	10.5	26.1	-1.8	10.6	40.6	-175.3
2-g3	6.3	27.8	0.3	5.0	43.5	-175.5
3-a1	1.6	2.6	41.1	10.0	8.7	-183.0
3-a2	1.2	2.0	-8.9	10.8	10.7	-166.5
3-g1	11.6	21.8	-2.7	19.7	43.1	-171.5
3-g2	9.5	21.9	-3.2	16.7	51.0	-164.2
4-a1	2.1	2.5	52.7	9.3	8.9	-183.2
4-a2	1.6	1.6	47.1	8.7	10.3	-186.8
4-a3	2.7	1.1	50.0	8.2	10.2	-185.2
4-g1	27.2	8.4	10.6	6.4	41.4	-167.9
4-g2	11.4	31.1	0.1	40.4	16.7	-174.3
4-g3	31.4	1.0	-3.5	10.6	40.6	-176.3
4-g5	10.2	32.5	-0.7	41.1	9.3	-174.7
4-g6	11.5	31.2	-7.7	40.3	16.9	-174.3
5	1.6	1.6	28.6	12.5	12.5	-147.1
6-a1	2.4	1.5	71.7	8.2	9.6	-184.6
6-a2	1.2	2.0	66.2	9.8	8.2	-185.4
6-g1	37.2	8.7	11.7	5.4	40.6	-172.0
6-g2	34.5	7.1	7.3	5.4	40.5	-167.0

CONCLUSIONS

In summary, the electrostatic and hyperconjugative gauche effects do not appear to determine the conformational equilibrium of the studied fluorinated organophosphorus compounds. However, hydrogen bonds seem to be important, especially for compounds **4** and **6**, but their most probable dissociated forms should not experience such an effect. Overall, steric and dipolar repulsive interactions dictate the conformational equilibrium, and the possible coupling

constants can be informative on the amount of gauche and anti conformers for the equilibrium in solution.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors are grateful to FAPEMIG for the financial support of this research (grant number: APQ-00383/15), and to CAPES and CNPq for a studentship (to L.A.F.A.) and a fellowship (to M.P.F.).

REFERENCES

1. D. Voet, J. G. Voet and C. W. Pratt, *Fundamentals of Biochemistry*, John Wiley & Sons, Hoboken, 1999.
2. K.D. Racke, in *Organophosphates: Chemistry, Fate, and Effects*, ed. J. E. Chambers and P. E. Levi, Academic Press, San Diego, 1992, chapter 3, 47-73.
3. L. E. Martins and M. P. Freitas, *J. Phys. Org. Chem.*, 2008, **21**, 881.
4. E. L. Eliel, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 1972, **11**, 739.
5. J. Aleksic, M. Stojanovic and M. Baranac-Stojanovic, *J. Org. Chem.*, 2015, **80**, 10197.
6. C. Thiehoff, L. Schifferer, C. G. Daniliuc, N. Santschi and R. Gilmour, *J. Fluor Chem.*, 2016, **182**, 121.
7. N. Santschi, C. Thiehoff, M. C. Holland, C. G. Daniliuc, K. N. Houk and R. Gilmour, *Organometallics*, 2016, **35**, 3040.
8. C. Thiehoff, M. C. Holland, C. Daniliuc, K. N. Houk and R. Gilmour, *Chem. Sci.*, 2015, **6**, 3565.
9. C. Thiehoff, Y. P. Rey and R. Gilmour, *Isr. J. Chem.*, 2017, **57**, 92.
10. A. Sun, D. C. Lankin, K. Hardcastle and J. P. Snyder, *Chem.-Eur. J.*, 2005, **11**, 1579.
11. N. E. J. Gooseman, D. O'Hagan, M. J. G. Peach, A. M. Z. Slawin, D. J. Tozer and R. J. Young, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2007, **46**, 5904.
12. J. M. Silla, C. J. Duarte, R. A. Cormanich, R. Rittner and M. P. Freitas, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2014, **10**, 877.
13. J. M. Silla, W. G. D. P. Silva, R. A. Cormanich, R. Rittner, C. F. Tormena and M. P. Freitas, *J. Phys. Chem. A*, 2014, **118**, 503.
14. L. Goodman, H. Gu and V. Pophristic, *J. Phys. Chem. A*, 2005, **109**, 1223.
15. D. Y. Buissonneaud, T. van Mourik and D. O'Hagan, *Tetrahedron*, 2010, **66**, 2196.
16. M. P. Freitas, M. Bühl and D. O'Hagan, *Chem. Commun.*, 2012, **48**, 2433.

17. L. A. F. Andrade, J. M. Silla, C. J. Duarte, R. Rittner and M. P. Freitas, *Org. Biomol. Chem.*, 2013, **11**, 6766.
18. R. A. Cormanich, R. Rittner, M. P. Freitas and M. Bühl, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2014, **16**, 19212.
19. W. G. D. P. Silva, J. M. Silla, R. A. Cormanich, S. A. Fernandes and M. P. Freitas, *Chem. Phys.*, 2016, **473**, 17.
20. B. Linclau, F. Peron, E. Bogdan, N. Wells, Z. Wang, G. Compain, C. Q. Fontenelle, N. Galland, J. -Y. Le Questel and J. Graton, *Chem. -Eur. J.*, 2015, **21**, 17808.
21. J. D. Dunitz and R. Taylor, *Chem. -Eur. J.*, 1997, **3**, 89.
22. R. A. Cormanich, M. P. Freitas, C. F. Tormena and R. Rittner, *RSC Adv.*, 2012, **2**, 4169.
23. J. M. Silla, M. P. Freitas, R. A. Cormanich and R. Rittner, *J. Org. Chem.*, 2014, **79**, 6385.
24. J. M. Silla and M. P. Freitas, *Comput. Theor. Chem.*, 2014, **1037**, 49.
25. J. M. Silla and M. P. Freitas, *J. Fluor. Chem.*, 2015, **172**, 1.
26. J. M. Silla and M. P. Freitas, *RSC. Adv.*, 2016, **6**, 74598.
27. M. Head-Gordon, J. A. Pople and M. J. Frisch, *Chem. Phys. Lett.*, 1988, **153**, 503.
28. Y. S. Lin, G. De Li, S. P. Mao and J. Da Chai, *J. Chem. Theory Comput.*, 2008, **10**, 6615.
29. R. Krishnan, J. S. Binkley, R. Seeger and J. A. Pople, *J. Chem. Phys.*, 1980, **72**, 650.
30. J. Tomasi, B. Mennucci and R. Cammi, *Chem. Rev.*, 2005, **105**, 2999.
31. F. Weinhold and C. R. Landis, *Discovering Chemistry with Natural Bond Orbitals*, Wiley, Hoboken, 2012.
32. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery Jr, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski and D. J. Fox, Gaussian 09, Revision D.01, Gaussian Inc., Wallingford, CT, 2013.
33. R. F. W. Bader, *Chem. Rev.*, 1991, **91**, 893.
34. U. Koch and P. L. A. Popelier, *J. Phys. Chem. A*, 1995, **99**, 9747.

ARTIGO 2

Publicado em: The Journal of Organic Chemistry (v. 82, p. 12181–12187, 2017)

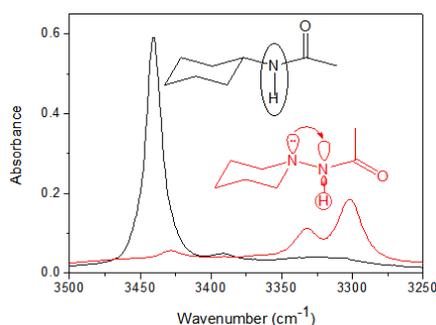
DOI: 10.1021/acs.joc.7b01985

Infrared fingerprints of $n_N \rightarrow \sigma^*_{NH}$ hyperconjugation in hydrazides

Laize A. F. Andrade,^a Josué M. Silla,^a Rodrigo A. Cormanich,^b Matheus P. Freitas,^{*}
^a Department of Chemistry, Federal University of Lavras, 37200-000, Lavras, MG, Brazil
^b Institute of Chemistry, University of Campinas, 13083-970, Campinas, SP, Brazil

* matheus@dqi.ufla.br

Table of Contents/Abstract Graphic



Abstract

An earlier study demonstrated that hyperconjugation operates in hydrazides by analyzing the N-H stretching mode in gas phase infrared (IR) spectroscopy, and then observing two very distinct bands corresponding to isolated isomers experiencing or not the $n_N \rightarrow \sigma^*_{NH}$ electron delocalization. The present work reports a chemical method to obtain insight on the hyperconjugation in hydrazide derivatives from solution IR spectroscopy. The analogous amides did not show a ν_{N-H} red-shifted band, as the electron donor orbital in the above hyperconjugative interaction does not exist. In addition, the effect of electron withdrawing groups bonded to a nitrogen atom, namely the trifluoroacetyl and the methanesulfonyl groups, was analyzed on the conformational isomerism and on the ability to induce a stronger hyperconjugation in the resulting compounds.

INTRODUCTION

Hydrazine is a textbook example of how hyperconjugation can drive the conformational stability of compounds and, in this case, its basicity owing to the preferred gauche conformation.¹⁻³ Hydrazides are compounds that maintain the N-N bond of hydrazines and also contain a carbonyl group attached to a nitrogen atom, yielding the possibility to exist *Z* and *E* isomers, because of the high rotational barrier along the N-C(=O) bond.

These structural features and the similarity with peptides generated substantial interest for hydrazides as peptidomimetics,⁴ in addition to their applications in a variety of fields.^{5,6} The role of hydrazide compounds in asymmetric synthesis, as well as of sulfonylhydrazides as urease inhibitors, is also remarkable.^{7,8}

The hyperconjugation phenomenon is more usually and directly demonstrated by computational estimations^{9,10} than by experiment. The Bohlmann effect is an example of spectroscopic evidence of hyperconjugation and it is originally related to the lower infrared stretching frequency for the antiperiplanar (relative to an electron lone pair) C-H bond in an amine.^{1,11} Interestingly, some hydrazides exhibit a singular spectroscopic behavior as a manifestation of hyperconjugation; the gas phase infrared spectrum of an isomer of hydrazide with appropriate geometry for an $n_{\text{N}} \rightarrow \sigma^*_{\text{N-H}}$ interaction shows a low-frequency N-H stretching band (similar to NH groups engaged in strong hydrogen bonds), while the conformer not prone to such an electron delocalization exhibits a very different absorption.¹² It is worth mentioning, however, that polarization of N2-H bond is unfavorable for $n_{\text{N}} \rightarrow \sigma^*_{\text{N2-H}}$ interactions, because $\sigma^*_{\text{N2-H}}$ is polarized towards hydrogen but overlaps with the lone pair at the nitrogen end of the N-H bond. This inefficiency is a general phenomenon for a variety of X-Y bonds. For example, the low acceptor ability of O-C bonds (in comparison to C-O bonds) was shown to have a role as one of the sources of electronic instability of peroxides.¹³

In this study, we examined the effect of removing the nitrogen electron donor in the above interaction, thus yielding an amide compound, with subsequent infrared analysis and comparison with the corresponding hydrazide, that should provide a further spectroscopic evidence of hyperconjugation in these family of compounds. The absence of a low-frequency N-H stretching band in the amide would indicate a lack of the above-mentioned hyperconjugation, while a residual broad band at this region in solution (as previously observed¹²) would correspond to self-association. In addition, replacement of the acetyl group in acetylated hydrazines with bulkier and electron withdrawing groups is expected to change the conformational profile and the interaction energies in the resulting compounds. Therefore,

N-(piperin-1-yl)acetamide and the corresponding amide (*N*-cyclohexylacetamide) (Figure 1) were studied, as well as the effect of replacing the acetyl group with trifluoroacetyl and methanesulfonyl groups on the conformational isomerism.

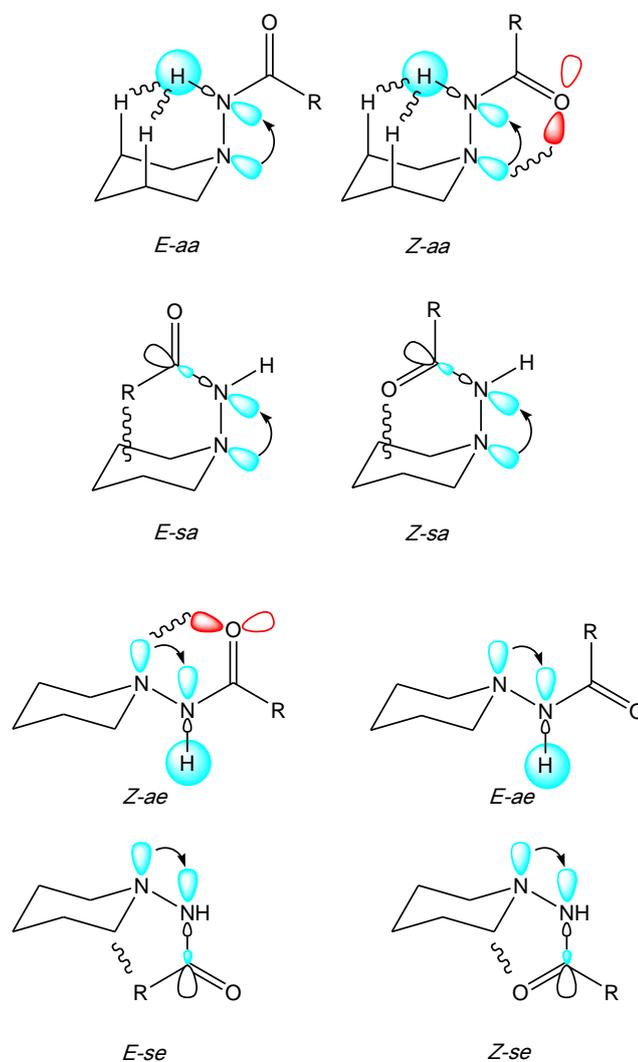


Figure 1. Geometrical representations of the studied hydrazides ($R = \text{CH}_3$ and CF_3). The main hyperconjugative and repulsive interactions are depicted. *Z* and *E* refer to the geometry relative to the N-N-C=O dihedral angle; labels *a* and *s* correspond to the anticlinal and synclinal orientation along the C-N-N-C(=O) torsional angle, respectively, while the second label *a* or *e* stands for the axial or equatorial orientation of the $-\text{NHCOR}$ group. The *E-sa* isomer did not converge (it is not an energy minimum). For the amides, the endocyclic nitrogen is replaced by a $-\text{CH}$, while for the sulfonyl derivatives, a SO_2 replaces the carbonyl group.

RESULTS AND DISCUSSION

Recent spectroscopic measurements for hydrazides are some of the few experimentally-based studies showing an evidence that hyperconjugation unveils the conformational landscape of compounds.¹² These findings are usually demonstrated theoretically. Such study revealed that *N,N'*-dimethylacetohydrazide shows three N-H stretch transitions in the infrared spectrum obtained from 10 mM CHCl₃ solution. Gas phase experiments indicated that the higher-frequency transition (3430 cm⁻¹) corresponds to an isomer not prone to experience an $n_N \rightarrow \sigma^*_{N-H}$ hyperconjugative interaction, while such an interaction was used to explain the unusual low-frequency transition (probably at 3301 cm⁻¹) of another isomer, which is interestingly close to the transition consistent with an N-H group engaged in hydrogen bond due to self-association (probably at 3334 cm⁻¹). We propose that a comparison with the corresponding amide should strengthen the hyperconjugative hypothesis, since the $n_N \rightarrow \sigma^*_{N-H}$ interaction is non-existent and, therefore, low-frequency N-H stretch transitions are not expected to appear for isomers not engaged in intermolecular hydrogen bonds. To prevent any self-association, the infrared experiments for *N*-isopropylacetamide were carried out at lower concentrations (Figure 2). Indeed, a single high-frequency transition is observed for *N*-isopropylacetamide, which is compatible to the calculated dominance of the *Z-a* isomer in implicit chloroform solution. It is worth noting that the observed isomer presents *Z* geometry relative to the N-C(=O) bond and has an anticlinal (*a*) C-C-N-C(=O) torsional angle, rather than *E* and/or synclinal (*s*) orientations. Differently from *N*-isopropylacetamide, the anticlinal C-N-N-C torsional angle in the most stable isomer of *N,N'*-dimethylacetohydrazide (*E-a*) allows for the $n_N \rightarrow \sigma^*_{N-H}$ hyperconjugative interaction, thus decreasing drastically the N-H stretching wavenumber.¹² Interestingly, the replacement of a nitrogen in *N,N'*-dimethylacetohydrazide with a CH to yield the *N*-isopropylacetamide makes the *Z-a* isomer preferred, which is a high-energy isomer in *N,N'*-dimethylacetohydrazide (> 2.5 kcal mol⁻¹). Thus, the steric relief of this change (by removing a n_O/n_N repulsion) should be thermodynamically meaningful.

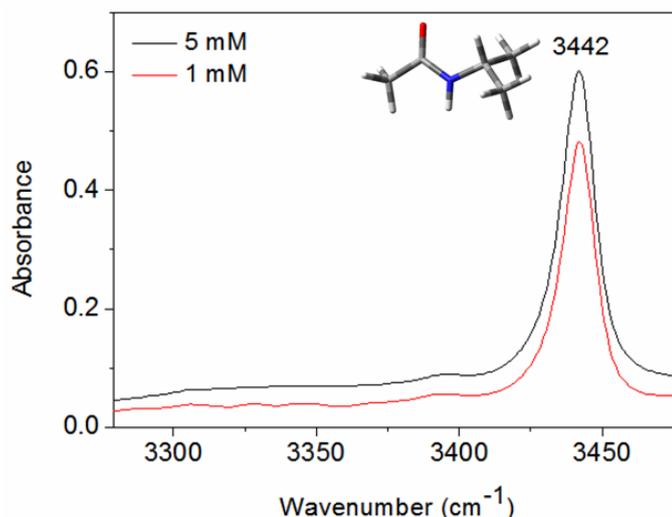


Figure 2. IR spectrum of *N*-isopropylacetamide recorded in solution (1 and 5 mM, in CHCl_3). A single transition is observed at 3442 cm^{-1} (corresponding to the *Z*-*a* isomer), in agreement to its high calculated dominance (93%) obtained at the MP2/6-311++g(d,p) level. The calculated value for the $\nu_{\text{N-H}}$ frequency is 3648 cm^{-1} , thus yielding a scaling factor of 0.94.

Additional compounds (Figure 1) were designed to study the effect of hyperconjugation on the N-H stretching transition, as well as to find out a correlation between the R group bonded to N(H) and the $n_{\text{N}} \rightarrow \sigma^*_{\text{N-H}}$ interaction (and, consequently, the conformational stability). The isomers of Table 1 are all feasible for the hydrazides (**Hydr**) and corresponding amides (**Am**), but only a few exist in solution when Gibbs populations higher than 1% are considered (Figure 3). The infrared spectra of Figure 4 show three transitions for *N*-(piperidin-1-yl)acetamide (**Hydr_Ac**), which are qualitatively consistent with the calculated and scaled frequencies (scaling factor 0.94), as well as with the conformational energies of isomers *E*-*ae*, *Z*-*ae* and *Z*-*se* (Table 1). The low-intensity band at higher frequency (3429 cm^{-1}) corresponds to the *Z*-*se* isomer, which experiences a $n_{\text{N}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-N(H)}}$ interaction rather than a $n_{\text{N}} \rightarrow \sigma^*_{\text{N-H}}$ hyperconjugation. The most populated isomer *E*-*ae* is stabilized by the $n_{\text{N}} \rightarrow \sigma^*_{\text{N-H}}$ hyperconjugative interaction and it is less sterically hindered, thus providing an intense red-shifted N-H stretching band in the solution infrared spectrum, while the *Z*-*ae* absorbs at 3332 cm^{-1} (Figure 4). In turn, the *N*-cyclohexylacetamide (**Am_Ac**) shows a dominant band centered at 3441 cm^{-1} (probably resulting from the combination of bands corresponding to the two most stable isomers *Z*-*ae* and *Z*-*aa*), a less intense band at 3391 cm^{-1} (corresponding to isomer *E*-*ae*), and a small broad band at low frequency (3323 cm^{-1}) corresponding to residual self-association. All the observed anticlinal isomers of **Am_Ac** present high-frequency N-H stretching transitions, thus revealing the role of the $n_{\text{N}} \rightarrow \sigma^*_{\text{N-H}}$ interaction in the anticlinal isomers of

Hydr_Ac. This interaction contributes for the stabilization of the *E-ae* isomer of **Hydr_Ac** (see the hyperconjugative interactions obtained from NBO analysis in Table 2), while a clashing n_O/n_N interaction decreases the *Z-ae* population. In **Am_Ac**, the *Z-ae* isomer dominates the conformational equilibrium, because a weaker repulsion takes place.

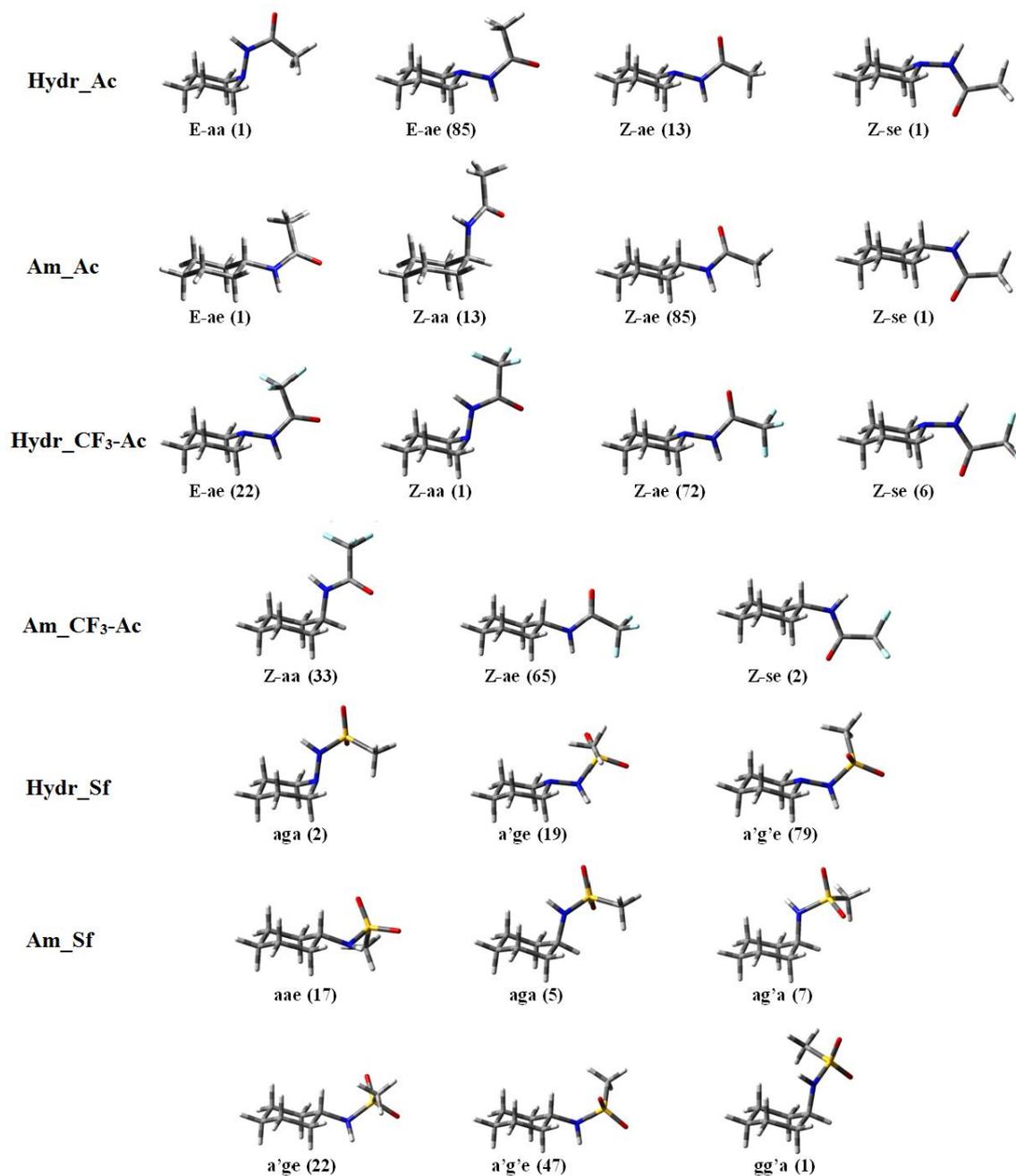


Figure 3. Geometries optimized at the ω B97X-D/6-311++g(d,p) level (in implicit chloroform solution) for the compounds studied in this work, and the Gibbs population in parenthesis (%).

Table 1. Calculated relative Gibbs energies (at 298 K, in kcal mol⁻¹), N-H bond length (in Å), and scaled frequencies for the NH stretch (in parenthesis, in cm⁻¹),^a in implicit chloroform (C-PCM) at the MP2/6-311++g(d,p) level.

Isomer	Hydr_Ac	Am_Ac	Hydr_CF ₃ -Ac	Am_CF ₃ -Ac
<i>E</i> -aa	2.8, 1.018 Å (3334)	4.8, 1.013 Å (3404)	3.6, 1.019 Å (3320)	6.1, 1.014 Å (3390)
<i>E</i> -ae	0.0, 1.020 Å (3301)	2.8, 1.015 Å (3382)	0.7, 1.022 Å (3289)	5.5, 1.016 Å (3371)
<i>E</i> -se	7.0, 1.014 Å (3386)	7.1, 1.013 Å (3399)	10.4, 1.016 Å (3363)	10.8, 1.015 Å (3379)
<i>Z</i> -aa	3.8, 1.014 Å (3365)	1.1, 1.010 Å (3445)	2.8, 1.016 Å (3365)	0.4, 1.011 Å (3429)
<i>Z</i> -ae	1.1, 1.018 Å (3327)	0.0, 1.011 Å (3428)	0.0, 1.018 Å (3328)	0.0, 1.012 Å (3418)
<i>Z</i> -sa	8.1, 1.011 Å (3418)	7.9, 1.009 Å (3445)	7.1, 1.012 Å (3415)	6.9, 1.011 Å (3427)
<i>Z</i> -se	2.6, 1.010 Å (3432)	2.6, 1.010 Å (3446)	1.5, 1.012 Å (3423)	2.2, 1.011 Å (3433)

^a The scaling factor of 0.94 obtained when the *N*-isopropylacetamide was used.

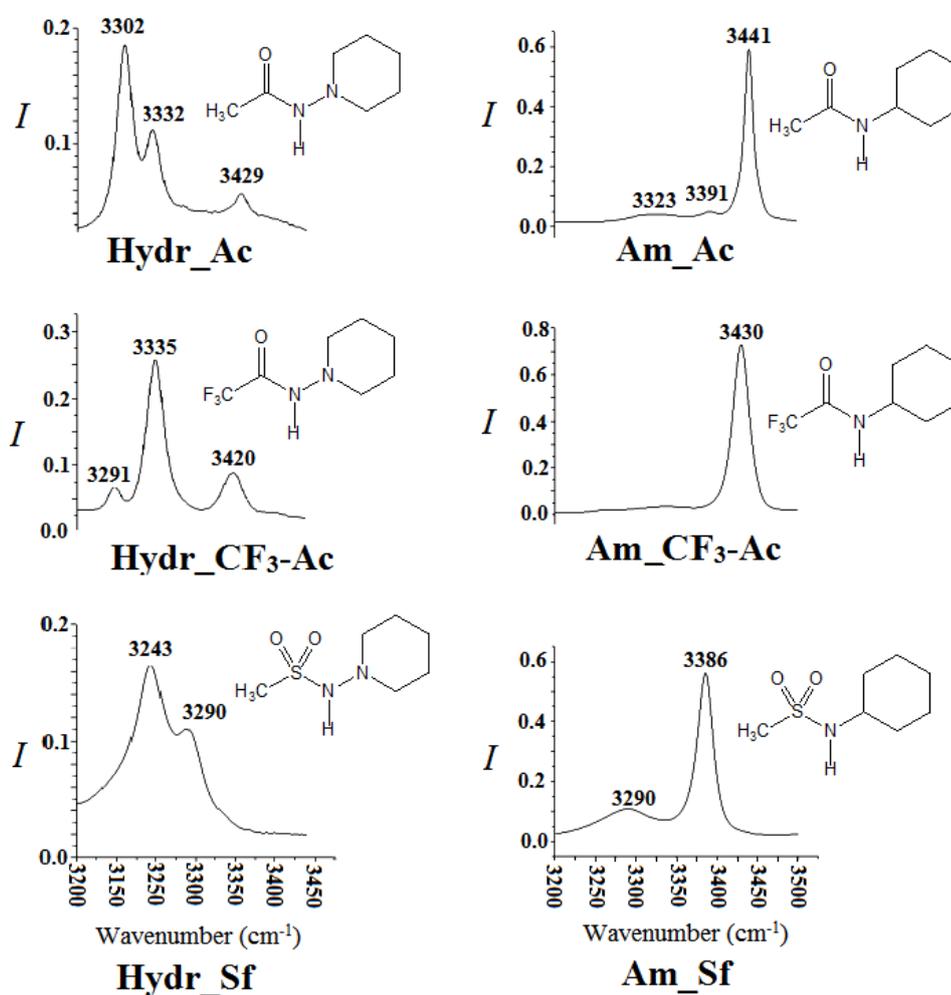


Figure 4. Solution infrared spectra (5 mM, in CHCl₃) for the studied compounds.

Table 2. Lewis (steric and electrostatic) and non-Lewis (hyperconjugation) contributions for the full electronic energies, and selected hyperconjugative interactions (in kcal mol⁻¹) obtained from NBO analysis at the ω B97X-D/6-311++g(d,p) level, for **Hydr_Ac** (first entries) and **Am_Ac** (second entries).

Isomer	ΔE_{full}	ΔE_{Lewis}	$\Delta E_{\text{non-Lewis}}$	$n_{\text{N}} \rightarrow \sigma_{\text{NH}}^*$	$n_{\text{N}} \rightarrow \sigma_{\text{CN(H)}}^*$
<i>E-aa</i>	1.9	1.9	0.0	11.5	2.8
	2.3	2.3	0.0	-	-
<i>E-ae</i>	0.0	0.5	-0.5	11.1	2.5
	1.4	2.0	-0.6	-	-
<i>E-se</i>	4.5	11.3	-6.7	6.2	11.2
	4.6	5.1	-0.5	-	-
<i>Z-aa</i>	3.6	7.5	-3.9	11.6	2.8
	0.6	3.5	-2.9	-	-
<i>Z-ae</i>	1.6	5.4	-3.8	11.2	2.4
	0.0	3.2	-3.2	-	-
<i>Z-sa</i>	6.6	13.5	-6.9	6.4	11.7
	7.1	13.1	-6.0	-	-
<i>Z-se</i>	2.1	6.5	-4.4	5.0	10.6
	2.1	4.8	-2.8	-	-

An inductive effect of the trifluoroacetyl group in 2,2,2-trifluoro-*N*-(piperidin-1-yl)acetamide (**Hydr_CF₃-Ac**) replacing the acetyl group in **Hydr_Ac** should modify the hyperconjugative interaction involving the electron-donor nitrogen and the N-H bond. In addition, steric and electrostatic increments from this change are expected. Consequently, the conformational equilibrium should be affected. Actually, only small changes in the N-H stretching frequencies are observed for the *E-ae* and *Z-ae* isomers when **Hydr_CF₃-Ac** and **Hydr_Ac** are compared, as confirmed by second-order perturbation analysis of the $n_{\text{N}} \rightarrow \sigma_{\text{N-H}}^*$ interaction, which does not vary with the R group (Tables 2 and 3). Probably, the CF₃ group inhibits the electron-donor ability of the nitrogen atom, despite increasing the electron-acceptor character of the $\sigma_{\text{N-H}}^*$ orbital. However, a significant increase of the *Z-ae* population in detriment of *E-ae* appears in **Hydr_CF₃-Ac**, as a consequence of the n_{N}/CF_3 repulsion in the *E-ae* isomer that overcomes the $n_{\text{N}}/n_{\text{O}}$ clashing in the *Z-ae*. Despite the important role of hyperconjugation as contributing effect of the conformational equilibrium, the replacement of the electron-donor nitrogen in **Hydr_CF₃-Ac** by a C-H moiety to yield the *N*-cyclohexyl-2,2,2-trifluoroacetamide (**Am_CF₃-Ac**) causes deep conformational changes due to steric effects. The *Z-ae* is the main conformation of **Am_CF₃-Ac** in chloroform solution with a high-wavenumber transition (3430 cm⁻¹) in the IR spectrum (the high calculated wavenumbers and the large band width at half-height suggests a band composition with the *Z-ae* and *Z-se* isomers), because the lack of $n_{\text{N}} \rightarrow \sigma_{\text{N-H}}^*$ interaction. The stabilizing energies obtained from NBO analysis (Table 3) shows that the *Z-aa* isomer of **Am_CF₃-Ac** is not significantly favored by

hyperconjugation, but it is also not strongly affected by Lewis-type repulsion as in **Hydr_CF₃-Ac**. Here, the non-Lewis and Lewis-type terms were obtained from a partition scheme (Natural Decomposition Energy Analysis, NEDA), $\Delta E_{\text{full}} = \Delta E_{\text{Lewis}} + \Delta E_{\text{non-Lewis}}$, in which ΔE_{Lewis} results from the Lewis structure where all Lewis-type NBOs are doubly occupied, while $\Delta E_{\text{non-Lewis}}$ is the stabilizing effect of the delocalizing (non-Lewis) contributions.

Table 3. Lewis (steric and electrostatic) and non-Lewis (hyperconjugation) contributions for the full electronic energies, and selected hyperconjugative interactions (in kcal mol⁻¹) obtained from NBO analysis at the ω B97X-D/6-311++g(d,p) level, for **Hydr_CF₃-Ac** (first entries) and **Am_CF₃-Ac** (second entries).

Isomer	ΔE_{full}	ΔE_{Lewis}	$\Delta E_{\text{non-Lewis}}$	$n_{\text{N}} \rightarrow \sigma_{\text{NH}}^*$	$n_{\text{N}} \rightarrow \sigma_{\text{CN(H)}}^*$
<i>E-aa</i>	2.0	2.0	0.0	11.8	2.9
	4.2	5.2	-1.0	-	-
<i>E-ae</i>	0.0	2.0	-2.0	11.5	2.6
	3.0	5.9	-2.9	-	-
<i>E-se</i>	7.9	17.1	-9.2	6.7	12.2
	8.3	8.3	0.0	-	-
<i>Z-aa</i>	2.4	6.8	-4.4	11.0	2.6
	0.3	2.0	-1.7	-	-
<i>Z-ae</i>	0.7	5.5	-4.8	10.8	2.3
	0.0	3.4	-3.4	-	-
<i>Z-as</i>	5.7	20.2	-14.5	6.0	12.2
	6.2	12.3	-6.1	-	-
<i>Z-se</i>	1.3	7.0	-5.6	4.8	10.8
	1.5	3.6	-2.0	-	-

Importantly, the N-H stretching frequencies are mirrored by structure effects on the N-H bond lengths, since the $n_{\text{N}} \rightarrow \sigma_{\text{N-H}}^*$ interaction is expected to enlarge the N-H bond. Indeed, the isomers capable of performing this hyperconjugation exhibit a longer N-H bond than amides and hydrazide isomers not prone to experience such an interaction (Table 1). However, when acetyl and trifluoroacetyl derivatives are compared, the differences are smaller.

Amides and hydrazides can undergo tautomerization and the energy differences relative to their tautomers have been shown to be as large as 3 kcal mol⁻¹ in some cases,¹⁴ while the resulting O-H stretching transition can fall within the N-H stretching region expected for the compounds studied herein. Considering the acidity of the N-H hydrogens in the CF₃ derivatives and, therefore, the propensity to tautomerize, the frequencies and energies for the tautomers of **Hydr_CF₃-Ac** and **Am_CF₃-Ac** shown in Figure 5 [*i.e.* (*E*) and (*Z*)-2,2,2-trifluoro-*N*-(piperidin-1-yl)ethanimidic and *N*-cyclohexyl-2,2,2-trifluoroethanimidic acids, respectively] were calculated at the ω B97X-D/6-311++G(d,p) level to guarantee that the observed transitions do not correspond to these tautomers. Indeed, the most stable conformer of **Hydr_CF₃-Ac** is

ca. 10.7 kcal mol⁻¹ lower in energy than the most stable conformer of its corresponding tautomer (Supporting Information). Similar behavior is observed for the amide **Am**_CF₃-**Ac** and its tautomer ($\Delta G = 9.3$ kcal mol⁻¹). In addition, the calculated O-H and N-H frequencies were significantly different, and the O-H data does not appear to correlate with the experimental values (Supporting Information). Therefore, we can assume that there is not tautomeric interference in the present spectroscopic analysis.

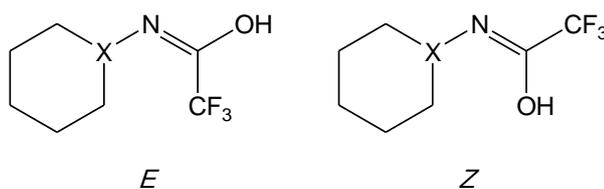


Figure 5. Tautomers of **Hydr**_CF₃-**Ac** (X = N) and **Am**_CF₃-**Ac** (X = CH).

In order to observe a diverse role of hyperconjugation on the N-H stretching frequency and conformational stability, a deeper structural change was evaluated by replacing the acetyl group in **Hydr**_Ac and **Am**_Ac with a methanesulfonyl moiety, yielding the *N*-(piperidin-1-yl)methanesulfonamide (**Hydr**_Sf) and *N*-cyclohexylmethanesulfonamide (**Am**_Sf) compounds. Considering two rotatable bonds (C-X-N-S and X-N-S-C) and three limit conformations for each of them (*gauche*, *gauche'* and *anti*), for each axial and equatorial conformers, a total of 18 conformers are theoretically possible for **Hydr**_Sf and **Am**_Sf. However, only ten geometries converged to energy minima due to spatial restrictions (Table 4), while only a couple of them is observed in solution IR for **Hydr**_Sf and a combination of conformers with similar frequencies (mainly *a'g'e*, *a'ge* and *aae*) for **Am**_Sf (the broad band at 3290 cm⁻¹ is characteristic of self-association).

The hyperconjugative effect on the N-H stretching transition persists in **Hydr**_Sf, since the most probable frequencies for its *a'g'e* (most stable) and *a'ge* isomers, which exhibit a geometry appropriate to an $n_N \rightarrow \sigma^*_{N-H}$ interaction, are much lower than the corresponding frequency for the dominant conformers of **Am**_Sf. However, the strongly electron withdrawing group SO₂Me does not appear to induce a more efficient electron donor-acceptor delocalization, since the experimental $\Delta\nu_{N-H}$ values between the conformers of **Am**_Sf and **Hydr**_Sf (≈ 100 -140 cm⁻¹) are consistent with the corresponding values when hydrazides and amides are compared. This is supported by NBO analysis (Table 5), which shows $n_N \rightarrow \sigma^*_{N-H}$ interactions still weaker for sulfonylhydrazines than for hydrazides. Nevertheless, the effect of these

structural changes on the conformational equilibrium are sound, since both **Am_Sf** and **Hydr_Sf** have the SO₂ group away from either the endocyclic N or C-H, while the carbonyl oxygen is away from the endocyclic N in **Hydr_Ac**, but not from the C-H in **Am_Ac**.

Table 4. Calculated relative Gibbs energies (at 298 K and 1 atm, in kcal mol⁻¹), N-H bond length (in Å), and calculated (not scaled) frequencies for the NH stretch (in parenthesis, in cm⁻¹), in implicit chloroform (C-PCM) at the MP2/6-311++g(d,p) level.

Isomer	Hydr_Sf	Am_Sf
<i>aaa</i>	5.5, 1.025 Å (3452)	-
<i>aae</i>	-	0.6, 1.020 Å (3540)
<i>a'ae</i>	3.2, 1.029 Å (3432)	-
<i>aga</i>	2.3, 1.025 Å (3458)	1.3, 1.018 Å (3563)
<i>ag'a</i>	3.1, 1.021 Å (3509)	1.2, 1.016 Å (3578)
<i>a'ga</i>	9.9, 1.018 Å (3546)	-
<i>ag'e</i>	5.0, 1.017 Å (3561)	3.5, 1.014 Å (3608)
<i>a'ge</i>	0.9, 1.023 Å (3486)	0.4, 1.018 Å (3568)
<i>a'g'e</i>	0.0, 1.027 Å (3428)	0.0, 1.019 Å (3546)
<i>g'aa</i>	10.1, 1.022 Å (3490)	9.4, 1.020 Å (3531)
<i>gg'a</i>	-	2.3, 1.014 Å (3611)
<i>g'g'a</i>	-	8.6, 1.017 Å (3571)
<i>gge</i>	4.4, 1.019 Å (3538)	2.8, 1.018 Å (3554)

Table 5. Lewis (steric and electrostatic) and non-Lewis (hyperconjugation) contributions for the full electronic energies, and selected hyperconjugative interactions (in kcal mol⁻¹) obtained from NBO analysis at the ω B97X-D/6-311++g(d,p) level, for **Hydr_Sf** (first entries) and **Am_Sf** (second entries).

Isomer	ΔE_{full}	ΔE_{Lewis}	$\Delta E_{\text{non-Lewis}}$	$n_{\text{N}} \rightarrow \sigma_{\text{NH}}^*$	$n_{\text{N}} \rightarrow \sigma_{\text{SN(H)}}^*$
<i>aaa</i>	5.8	15.1	-9.3	7.9	6.6
	-	-	-	-	-
<i>aae</i>	-	-	-	-	-
	0.4	0.6	-0.2	-	-
<i>a'ae</i>	3.8	3.8	0.0	7.6	5.0
	-	-	-	-	-
<i>aga</i>	1.8	10.8	-9.1	9.8	5.5
	1.0	5.8	-4.8	-	-
<i>ag'a</i>	2.4	13.3	-10.8	7.5	6.8
	0.8	0.8	0.0	-	-
<i>a'ga</i>	7.4	38.7	-31.3	6.4	24.7
	-	-	-	-	-
<i>ag'e</i>	3.6	23.4	-19.8	4.8	19.7
	2.4	13.7	-11.3	-	-
<i>a'ge</i>	0.6	4.2	-3.7	7.4	5.9
	0.0	7.8	-7.8	-	-
<i>a'g'e</i>	0.0	2.2	-2.2	9.1	5.1
	0.1	5.4	-5.3	-	-
<i>g'aa</i>	8.6	32.6	-24.0	5.0	23.6
	8.1	16.5	-8.3	-	-
<i>gg'a</i>	-	-	-	-	-
	1.4	11.6	-10.2	-	-
<i>g'g'a</i>	-	-	-	-	-
	6.4	18.4	-12.0	-	-
<i>gge</i>	3.6	18.6	-15.0	3.3	21.5
	1.7	7.9	-6.2	-	-

CONCLUSIONS

Despite the $n_{\text{N}} \rightarrow \sigma_{\text{N-H}}^*$ interaction cannot be asserted as a primary source of the conformer stabilization in hydrazides, since the $n_{\text{N}} \rightarrow \sigma_{\text{CN(H)}}^*$ interaction in synclinal conformers counter-balances the reciprocal hyperconjugative stabilization in the anticlinal conformers, our findings are instructive. First, the N-H stretching transition is really sensitive to hyperconjugation, making it efficient to probe the conformation of a congeneric moiety in larger systems. Second, structural modification followed by routine solution infrared spectroscopy can be used to search for the role of hyperconjugation in hydrazides when conformer-selective techniques are not available. Finally, the classical model based on steric hindrance and electrostatic repulsion drives the conformational landscape of hydrazides and analogs, despite the influence of non-Lewis-type interactions, such as the above-mentioned hyperconjugative interactions.

EXPERIMENTAL SECTION

Preparation of compounds

N-(piperidin-1-yl)acetamide (**Hydr_Ac**), *N*-cyclohexylacetamide (**Am_Ac**), and *N*-isopropylacetamide

To an ice cold solution of 1-aminopiperidine (1.82 mL, 17 mmol, 1 eq.) in dichloromethane (10 mL) was added dropwise acetic anhydride (1.65 mL, 17 mmol, 1 eq.). Equimolar amounts of cyclohexylamine and isopropylamine were used instead 1-aminopiperidine to obtain the **Hydr_Ac** and *N*-isopropylacetamide, respectively. The mixture was stirred overnight at room temperature. The solvent was evaporated under reduced pressure and the resulting oil (*N*-isopropylacetamide) or solid (**Hydr_Ac** and **Am_Ac**) was washed with water and diethyl ether, dried with magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The solid products were purified by recrystallization with ethanol. A thick oil was obtained for the *N*-isopropylacetamide (0.51 g, 30%), while white crystals were obtained for **Hydr_Ac** (0.56 g, 23%) and **Am_Ac** (2.16 g, 91%).

2,2,2-trifluoro-*N*-(piperidin-1-yl)acetamide (**Hydr_CF₃-Ac**) and *N*-cyclohexyl-2,2,2-trifluoroacetamide (**Am_CF₃-Ac**)

To an ice cold solution of 1-aminopiperidine (2.23 mL, 26 mmol, 1 eq) in anhydrous THF (45 mL), pyridine (2.1 mL) and dimethylaminopyridine (5 mg), was added dropwise trifluoroacetic anhydride. Cyclohexylamine was used instead 1-aminopiperidine to obtain the **Am_CF₃-Ac**. The solution was stirred for 15 hours at room temperature and then poured into 50 ml of water and extracted with diethyl ether. The organic phase was washed with water, dried with magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. Finally, the product was purified by recrystallization using ethanol. White crystals of **Hydr_CF₃-Ac** (4.42 g, 87%) and **Am_CF₃-Ac** (4.84 g, 95%) were obtained.

N-(piperidin-1-yl)methanesulfonamide (**Hydr_Sf**) and *N*-cyclohexylmethanesulfonamide (**Am_Sf**)

To an ice cold solution of 1-aminopiperidine (2.23 mL, 26 mmol, 1 eq) in anhydrous THF (50 mL) was added dropwise methanesulfonyl chloride (1.18 g, 10.3 mmol). Cyclohexylamine was used instead 1-aminopiperidine to obtain the **Am_Sf**. The solution was stirred for 12 hours at room temperature and the solid was removed by filtration. The filtrate was concentrated under reduced pressure and washed with ammonium chloride (10%) and methylene chloride, then

dried with magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. Finally, the product was recrystallized using ethanol, yielding white crystals corresponding to **Hydr_Sf** (1.32 g, 74 %) and **Am_Sf** (1.57 g, 88 %).

Infrared and NMR measurements

The infrared spectra were acquired from 5 mM CHCl₃ and CH₃CN solutions, using a CaF₂ liquid cell with 1 mm spacer, and recorded at resolution of 1 cm⁻¹ and 64 scans. The identity of the compounds were supported by ¹H (499.87 MHz) and ¹³C (125.69 MHz) NMR obtained from 10 mg mL⁻¹ solutions:

Hydr_Ac (*E* + *Z* isomers, major 70%): δ_{H-1} (CDCl₃): 1.40 (~1H, m), 1.65-1.73 (~6H, m), 1.91 (~1H, s), 2.10 (~3H, s), 2.72 (~2H, m), 6.12 (<1H, b), 6.18 (1H, b); δ_{C-13} (CD₃CN): 20.4, 22.1, 24.2, 24.5, 26.8, 27.0, 57.5, 58.6, 168.1, 174.4.

Am_Ac: δ_{H-1} (CDCl₃): 1.11 (3H, m), 1.36 (2H, m), 1.61 (1H, m), 1.69 (2H, m), 1.91 (2H, m), 1.95 (3H), 3.75 (1H, m), 5.32 (1H, b); δ_{C-13} (CD₃CN): 23.6, 26.1, 26.8, 34.0, 49.4, 170.1.

N-isopropylacetamide: δ_{H-1} (CDCl₃): 1.14 (6H, d, 6.5 Hz), 1.94 (3H, s), 4.06 (1H, dsept, 6.5, 8.0 Hz), 5.32 (1H, b); δ_{C-13} (CD₃CN): 23.1, 23.5, 42.3, 170.3.

Hydr_CF₃-Ac (*E* + *Z* isomers): δ_{H-1} (CDCl₃): 1.47 (2H, b), 1.69-1.80 (4H, b), 2.88 (4H, b), 7.01 (1H, b); δ_{C-13} (CD₃CN): 23.9, 24.0, 26.1, 26.6, 56.9, 58.4.

Am_CF₃-Ac: δ_{H-1} (CDCl₃): 1.23 (3H, m), 1.39 (2H, m), 1.65 (1H, m), 1.75 (2H, m), 1.98 (2H, m), 3.82 (1H, m), 6.07 (1H, b); δ_{C-13} (CD₃CN): 26.0, 26.4, 33.1, 50.9, 157.1, 157.4.

Hydr_Sf: δ_{H-1} (CDCl₃): 1.40 (2H, m), 1.67 (4H, quint, 5.5 Hz), 2.81 (4H, b), 3.00 (3H, s), 5.09 (1H, b); δ_{C-13} (CD₃CN): 24.3, 27.0, 38.4, 59.0.

Am_Sf: δ_{H-1} (CDCl₃): 1.12-1.40 (5H, m), 1.60 (1H, m), 1.72 (2H, m), 1.99 (2H, m), 2.97 (3H, s), 3.31 (1H, m), 4.20 (1H, b); δ_{C-13} (CD₃CN): 26.0, 26.4, 35.4, 42.0, 54.0.

Additional analyses

The melting points were measured in a Gehaka PF1500 Farma equipment at a heating rate of 5 °C min⁻¹ and are corrected (values for the known compounds are given in the literature¹⁵⁻²⁰). High-resolution mass spectra (HRMS) were recorded on a high resolution QToF mass spectrometer using electrospray ionization (ESI).

Hydr_Ac: Melting point = 102-104 °C. HRMS (ESI+) Calcd. for C₇H₁₅N₂O [M + H]⁺ 143.1179, found 143.1146.

Hydr_CF₃-Ac: Melting point = 114-117 °C. HRMS (ESI+) Calcd. for C₇H₁₂F₃N₂O [M + H]⁺ 197.0896, found 197.0902.

Hydr_Sf: Melting point = 114-115 °C. HRMS (ESI+) Calcd. for C₆H₁₅N₂O₂S [M + H]⁺ 179.0854, found 179.0872.

Computational methods

The energy minima for *N*-isopropylacetamide, **Hydr_Ac**, **Am_Ac**, **Hydr_CF₃-Ac**, **Am_CF₃-Ac**, **Hydr_Sf**, and **Am_Sf** were fully optimized (including frequency calculations) at the ωB97X-D²¹ and MP2²² levels using the 6-311++g(d,p) basis set.²³ Subsequent natural bond orbital (NBO) analysis²⁴ at the ωB97X-D/6-311++g(d,p) level was performed to compute electron donor-acceptor interactions. Calculations were performed considering both the gas phase and implicit chloroform solution (according to the polarizable continuum model²⁵). The calculations were all performed using the Gaussian 09 program.²⁶ QTAIM calculations²⁷ were performed to ensure that N-H did not participate in intramolecular hydrogen bonding.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors are grateful to FAPEMIG (APQ-00383/15 and PPM-00344/17) and FAPESP for the financial support of this research, as well as to CAPES for a studentship (to L.A.F.A.) and a fellowship (to J.M.S.), FAPESP for a fellowship (2017/02364-0 to R.A.C.), and CNPq for a fellowship (to M.P.F.). B.Sc. Lucas A. Zeoly is also gratefully acknowledged for providing the HRMS data.

SUPPORTING INFORMATION

Cartesian coordinates for the optimized geometries, NBO data, and NMR spectra for the studied compounds.

REFERENCES

- (1) Alabugin, I. V. *Stereoelectronic Effects: A Bridge Between Structure and Reactivity*; Wiley: Chichester, 2016.
- (2) Rauk, A. *Orbital Interaction Theory of Organic Chemistry*; Wiley: New York, 2001.
- (3) Juaristi, E.; Gomes, G. P.; Terent'ev, A. O.; Notario, R.; Alabugin, I. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 10799-10813.
- (4) Lee, H. J.; Ahn, I. A.; Ro, S.; Choi, K. H.; Choi, Y. S.; Lee, K. B. *J. Peptide Res.* **2000**, *56*, 35-46.
- (5) Rothgery, E. F. In *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*; Seidel, A., Ed.; Wiley: New York, 2005.
- (6) Licandro, E.; Perdicchia, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 665-675.
- (7) Ziarani, G. M.; Vavsari, V. F. *Tetrahedron Asym.* **2017**, *28*, 203-214.
- (8) Arshad, M.; Jadoon, M.; Iqbal, Z.; Fatima, M.; Ali, M.; Ayub, K.; Qureshi, A. M.; Ashraf, M.; Arshad, M. N.; Asiri, A. M.; Waseem, A.; Mahmood, T. *J. Mol. Struct.* **2017**, *1133*, 80-89.
- (9) Landis, C. R.; Weinhold, F. In *The Chemical Bond: Fundamental Aspects of Chemical Bonding*; Frenking, G.; Shaik, S., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2014.
- (10) Weinhold, F.; Landis, C. R. *Discovering Chemistry with Natural Bond Orbitals*; Wiley: Hoboken, 2012.
- (11) Lii, J.-H.; Chen, K.-H.; Allinger, N. L. *J. Phys. Chem. A.* **2004**, *108*, 3006-3015.
- (12) Gloaguen, E.; Brenner, V.; Alauddin, M.; Tardivel, B.; Mons, M.; Zehnacker-Rentien, A.; Declerck, V.; Aitken, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13756-13759.
- (13) Gomes, G. P.; Vil, V.; Terent'ev, A.; Alabugin, I. V. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 6783-6791.
- (14) Tavakol, H.; Farrokhpour, H. *J. Mol. Model.* **2013**, *19*, 3471-3479.
- (15) Henry, C.; Bolien, D.; Ibanescu, B.; Bloodworth, S.; Harrowven, D. C.; Zhang, X.; Craven, A.; Sneddon, H. F.; Whitby, R. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 1491-1499.
- (16) Norell, J. R. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1611-1618.
- (17) Alonso, E.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14355-14368.
- (18) Li, Y.; Wang, C.; Zhu, F.; Wang, Z.; François Soulé, J.; Dixneuf, P. H.; Wu, X.-F. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 142-144.
- (19) Robson, J. H.; Reinhart, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 498-499.

- (20) Kierstead, R. W.; Faraone, A.; Mennona, F.; Mullin, J.; Guthrie, R. W.; Crowley, H.; Simko, B.; Blaber, L. C. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 1561–1569.
- (21) Chai, J.-D.; Head-Gordon, M. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 6615-6620.
- (22) Head-Gordon, M.; Pople, J. A.; Frisch, M. J. *Chem. Phys. Lett.* **1988**, *153*, 503-506.
- (23) Frisch, J. M.; Pople, J. A.; Binkley, J. S. *J. Chem. Phys.* **1984**, *80*, 3265-3269.
- (24) Glendening, E. D.; Badenhop, J. K.; Reed, A. E.; Carpenter, J. E.; Bohmann, J. A.; Morales, C. M.; Landis, C. R.; Weinhold, F. NBO 6.0; Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin: Madison, WI, 2013; <http://nbo6.chem.wisc.edu/>.
- (25) Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2999-3093.
- (26) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian 09, Revision D.01; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2009.
- (27) Bader, R. F. W. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 893–928.

ARTIGO 3

Publicado em: Beilstein Journal of Organic Chemistry (v.15, p. 506-512, 2019)

DOI: 10.3762 / bjoc.15.44

Conformational signature of Ishikawa's reagent using NMR information from diastereotopic fluorinesLaize A. F. Andrade,^a Lucas A. Zeoly,^b Rodrigo A. Cormanich,^b Matheus P. Freitas^{a,*}^a Department of Chemistry, Federal University of Lavras, 37200-000, Lavras, MG, Brazil^b Institute of Chemistry, University of Campinas, 13083-970, Campinas, SP, Brazil

* Corresponding author: matheus@dqi.ufla.br

Abstract

The active species of the Ishikawa's reagent [*N,N*-diethyl-(1,1,2,3,3,3-hexafluoropropyl)amine] is a fluorinating hexafluoropropylamine used to convert alcohols into alkyl fluorides. On the other hand, it is also an example of model compound useful to probe conformational preferences using spectroscopic information from diastereotopic fluorines. Moreover, the possibility of experiencing both the generalized anomeric and *gauche* effects makes the Ishikawa's reagent an ideal choice to study the governing stereoelectronic interactions of the conformational equilibrium of organofluorine compounds. The conformational equilibrium of the Ishikawa's reagent was analyzed using NMR $^3J_{\text{H,F}}$ coupling constant data in different solvents, since the orientation of the diastereotopic fluorines relative to H-2 and F-2 changes with the medium. In nonpolar cyclohexane solvent, the preferred conformation experiences a weaker steric and electrostatic repulsion. The conformational behavior changes in the more polar pyridine solution, where the double fluorine *gauche* effect takes place, since F-2 is preferably *gauche* to both diastereotopic fluorines. An analysis of the rotation around the N–C(F₂) bond indicates the manifestation of anomeric interactions ($n_{\text{N}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-F}}$), which can be demonstrated by means of ^{19}F chemical shifts. The results were rationalized with the aid of theoretical calculations and natural bond orbital (NBO) analysis, allowing for the evaluation of competing steric, electrostatic and hyperconjugative interactions.

Keywords: organofluorine compounds; NMR spectroscopy; anomeric effect; *gauche* effect

Introduction

The active species of Ishikawa's reagent [*N,N*-diethyl-(1,1,2,3,3,3-hexafluoropropyl)amine, **1**] [1] (Figure 1) has diastereotopic substituents (fluorines), which can be useful to provide conformational insights by using NMR spin-spin coupling constants (SSCCs), such as in methyl 2-fluoroesters [2], 3-fluoro-1,2-propanediol [3], 1-halo-2-propanols [4], enflurane [5], and 1-chloro-1,1-difluoro-2-pentanol [6]. This is possible due to an analogy with the Karplus curve that correlates the magnitude of vicinal $^3J_{\text{H,H}}$ SSCCs with the dihedral angle between coupled nuclei [7]. According to this relationship, the SSCC between antiperiplanar nuclei is larger than that observed between *gauche* nuclei. One-bond SSCCs (1J) can also provide relevant information on the conformations of a molecule. For example, the Perlin effect manifests in six-membered rings when $^1J_{\text{C-Hax}} < ^1J_{\text{C-Heq}}$ [8,9]. A similar effect on $^1J_{\text{C-F}}$ has been observed on fluorinated six-membered rings and then called the (reverse) fluorine Perlin-like effect [10]. Despite some controversies on the origin of such effects [11-14], the anomeric-like interaction $n_{\text{X}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-H/F}}$ (X = electron donor atom, usually oxygen) seems to contribute to the magnitude of $^1J_{\text{C-H/F}}$, since the resonance structure originated from this interaction exhibits a longer and weaker C-H_{ax}/F_{ax} bond relative to C-H_{eq}/F_{eq}, thus reducing $^1J_{\text{C-Hax/Fax}}$ relative to $^1J_{\text{C-Heq/Feq}}$. In turn, the incoming fluoride becomes magnetically more shielded than the fluorine not involved in such an interaction.

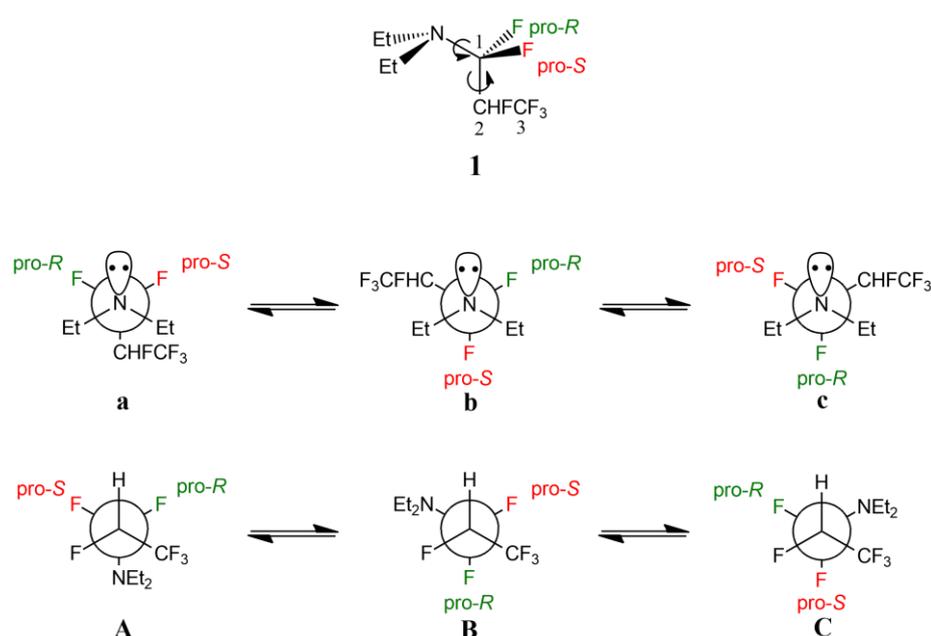


Figure 1. Structure of the Ishikawa's reagent (**1**) and the respective Newman projections indicating the two key rotatable bonds.

Because the positioning of neighboring groups relative to the diastereotopic fluorines (NEt₂ and CHF₂CF₃ groups), the conformational preferences of the Ishikawa's reagent molecule may be influenced by the generalized anomeric effect, as well as by the fluorine *gauche* effect. The former corresponds to a stabilizing effect originated from the electron delocalization from the nitrogen lone pair to an antiperiplanar C–F antibonding orbital ($n_N \rightarrow \sigma^*_{C-F}$), similarly to that observed for some pnictogen compounds and similar systems [15-18]. In turn, the fluorine *gauche* effect may result from the *gauche* orientation between F-1 and F-2, which is sterically and electrostatically disfavored, but it is stabilized by $\sigma_{C-H/C-C} \rightarrow \sigma^*_{C-F}$ hyperconjugative interactions [19-23]. Recently, electrostatic polarization, on the basis of the so-called Interacting Quantum Atoms (IQA) method, has been claimed as the origin of the *gauche* effect [24]. These effects have strongly influenced mechanisms of hydrogen exchange and the spectroscopic behavior of a variety of systems [25]; the respective fluorine scenario would then be worth to evaluate.

It is worth mentioning, however, that the relative and interchangeable orientation of the atoms in a molecule (conformations) is dependent on the medium; while only intramolecular interactions drive the conformational stability of a molecule in the vacuum, the solvent polarity plays a significant effect in the condensed phase. Thus, it is appropriate to study the conformations of the Ishikawa's reagent in different media, of low and high polarity. This is a challenging task, since the conformational analysis of flexible acyclic organic compounds using NMR SSCCs is more complex than the study of six-membered cyclic compounds, which usually exhibit only two conformations as the result of chair interconversion [26].

Results and Discussion

The preferred conformation along the H–C2–C1–F fragment in **1** was first analyzed using $^3J_{H,F(\text{pro-}S/R)}$ SSCC data, since such an NMR parameter is sensitive to this dihedral angle according to a Karplus-like shape [27], while its sign is subjected to other effects [28]. Also, the observed $^3J_{H,F(\text{pro-}S/R)}$ values (Table 1) are expected to be dependent on the medium, because the conformers of **1** are anticipated to have different molecular dipole moments and, consequently, the conformer populations are expected to change with the solvent polarity [29]. Indeed, the ¹H NMR outcomes in C₆D₁₂ (dielectric constant $\epsilon = 2.2$), CDCl₃ ($\epsilon = 4.8$) and C₅D₅N ($\epsilon = 12.4$) solutions are informative on the rotation of H–C2–C1–F and conformational equilibrium in **1**. Some more polar solvents, *e.g.* MeCN and DMSO, were found to convert the Ishikawa's reagent into an amide; therefore, they were not further studied.

Table 1. Experimental coupling constants (Hz) for **1**.

Solvent	$^2J_{\text{H,F}}$	$^3J_{\text{H,Fpro-R}}$	$^3J_{\text{H,Fpro-S}}$	$^3J_{\text{H,F-3}}$
C ₆ D ₁₂	44.46	11.69	3.53	5.89
CDCl ₃	44.06	11.72	4.04	5.92
C ₅ D ₅ N	42.34	11.99	6.00	6.00

In nonpolar solution (C₆D₁₂), a *dddq* split pattern appears for H-2 owing to a large $^2J_{\text{HF}}$ of 44.46 Hz, two doublets (11.69 and 3.53 Hz) due to couplings with the diastereotopic fluorines, and a quartet of 5.89 Hz due to the coupling with CF₃ fluorines (Figure 2). Considering a Karplus-like curve for $^3J_{\text{H,F}}$ SSCCs [27], the magnitude of the $^3J_{\text{H,F(pro-S/R)}}$ SSCCs gives insight into the orientation of the H–C2–C1–F dihedral angles, because the larger value (11.69 Hz) indicates a dominant *anti* orientation for this moiety, while the smaller SSCC (3.53 Hz) would be due to a *gauche* orientation. Accordingly, a dominant contributing conformation regarding the H–C2–C1–F dihedral angle would be expected to be either **1B** or **1C**.

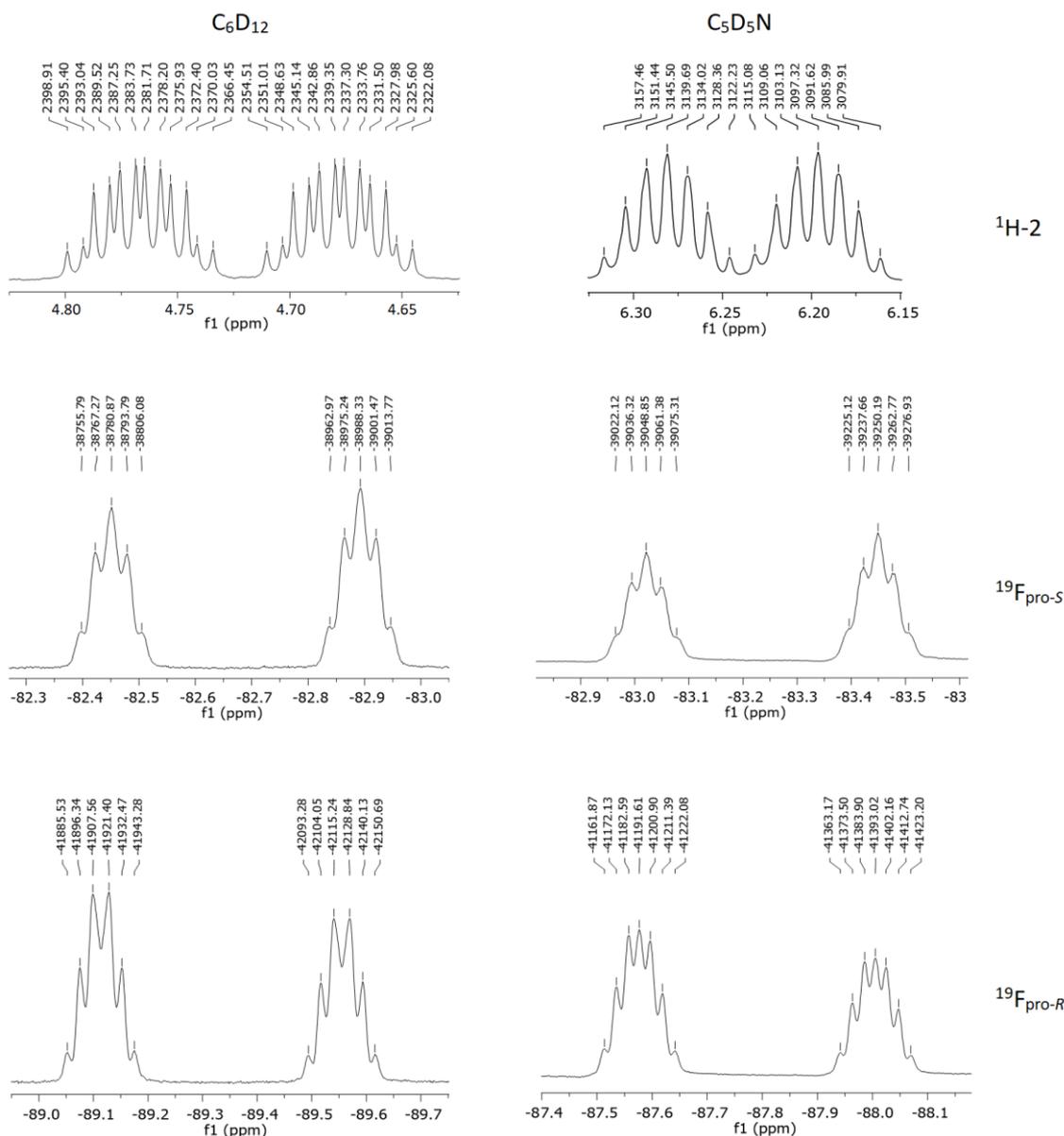


Figure 2. Expansion of the ^1H and ^{19}F NMR spectra in the region of CHF and CF_2 , in C_6D_{12} and $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ solvents. The ^{19}F chemical shifts were assigned taking into consideration the signal split patterns, coupling constants and possible geometries for the stable conformers.

Moreover, there is a subtle solvent dependence of $^3J_{\text{H,F}(\text{pro-S/R})}$, indicating that the conformational equilibrium of **1** changes on going from cyclohexane (nonpolar) to pyridine (polar) solution. According to the calculated molecular dipole moments for the possible conformers of **1** (Table 2), a significant interplay of conformers **1B** and **1C** is not expected when the solvent varies, because of their similar molecular dipole moments. In turn, the populations of conformer **1A** are not prone to increase by increasing the solvent polarity, because of their smaller molecular dipole moments compared to **1B** and **1C**. So, the observed changes in

$^3J_{\text{H,F(pro-S/R)}}$ with the solvent is due to a shift from **1A** towards **1B** or **1C**. According to the Karplus curve, conformers **1A** are not anticipated to have significantly different $^3J_{\text{H,F(1)}}$ SSCCs, since both diastereotopic fluorines are *gauche* to H-2. However, SSCC calculations (Supporting Information) show that conformers **1Ab** and **1Ac** exhibit distinct (a small and a large) $^3J_{\text{H,F(pro-S)}}$ and $^3J_{\text{H,F(pro-R)}}$ values, probably as a result of the generalized anomeric effect $n_{\text{N}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-F}}$ that affects the electron density along the C1–F bond; a smaller $^3J_{\text{H,F(1)}}$ is expected as a C1–F bond is longer and weaker. Because conformer **1Ac** is of very high energy and, therefore, non-populated (Table 2), the larger $^3J_{\text{H,F(1)}}$ SSCC in Table 1 is likely to correspond to $^3J_{\text{H,F(pro-R)}}$, while the smaller one corresponds to $^3J_{\text{H,F(pro-S)}}$. Since the large $^3J_{\text{H,F(pro-R)}}$ SSCC is practically insensitive to solvent changes, while $^3J_{\text{H,F(pro-S)}}$ increases on going from C₆D₁₂ to C₅D₅N solution (from 3.53 Hz in cyclohexane solution to 6.00 Hz in pyridine solution), it follows that the above **1A** conformation shifts toward **1C** (F_{pro-R} *anti* in **1B** and *gauche* in **1C** relative to H-2, while F_{pro-S} is *gauche* in **1B** and *anti* in **1C**). The $^3J_{\text{F,F}}$ SSCC does not follow a Karplus-like shape, due to changes in the Fermi contact term with the rotation around the F–C–C–F dihedral angle that even changes the sign [30]; so, the breakdown of the Karplus-like curve and a possible influence of the anomeric effect make this SSCC of little diagnostic value for probing the conformations of **1**. An intermediate conformational behavior is calculated in chloroform solution, because this solvent has a larger dielectric constant than cyclohexane and a smaller value than pyridine, but the experimental $^3J_{\text{H,F(1)}}$ obtained in CDCl₃ suggests that the conformers population in this solvent is similar to that observed in cyclohexane solution. Thus, further discussion will consider only cyclohexane and pyridine solvents.

Table 2. Relative standard Gibbs free energies (in kcal mol⁻¹ and Gibbs population in parenthesis) and molecular dipole moments (in Db) for the conformers of **1**, calculated at the ω B97X-D/6-311++g(d,p) level.

Conf.	Cyclohexane		Chloroform		Pyridine	
	G ⁰ _{rel} (%)	μ	G ⁰ _{rel} (%)	μ	G ⁰ _{rel} (%)	μ
1Aa	1.5 (3)	1.6	1.5 (3)	1.7	1.6 (4)	1.8
1Ab	0.0 (40)	2.1	0.4 (20)	2.2	0.9 (15)	2.3
1Ac	3.9 (0)	2.5	3.8 (0)	2.6	4.6 (0)	2.7
1Ba	1.7 (2)	4.2	1.6 (2)	4.6	2.0 (2)	4.8
1Bb	0.5 (17)	4.3	0.3 (21)	4.6	1.0 (12)	4.8
1Bc	0.7 (13)	4.5	0.5 (17)	4.9	2.4 (1)	5.2
1Ca	4.2 (0)	4.1	3.4 (0)	4.5	4.0 (0)	4.7
1Cb	4.0 (0)	4.0	3.9 (0)	4.3	4.2 (0)	4.5
1Cc	0.3 (24)	4.2	0.0 (37)	4.6	0.0 (66)	4.9

The assertion of the C–N–C–F dihedral angle can benefit from the well-known generalized anomeric effect (due to an $n_N \rightarrow \sigma^*_{C-F}$ hyperconjugative interaction), which contributes to enhance the fluoride character of the fluorine involved in such interaction. Because of the negative charge on fluorine in the resonance structure derived from the generalized anomeric effect, a shielding effect is expected for this fluorine. The ¹⁹F NMR assignment of the diastereotopic fluorines was possible considering the ³J_{H,F(1)} SSCC earlier reported, and comparing the ¹⁹F and ¹⁹F{¹H} NMR experiments: the more shielded diastereotopic fluorine corresponds to F_{pro-S}, thus yielding **1b** as the dominant conformation. Such a shielding effect decreases on going from cyclohexane (-89.4 ppm) to pyridine solution (-87.8 ppm), as the result of a conformational change towards **1a** or **1c**. Since a slight shielding effect is observed on F_{pro-R} on going from cyclohexane to pyridine solution (from -82.7 ppm to -83.2 ppm), an increase in the **1c** conformation is then expected. Because of the rapid relaxation and the subsequent lack of ¹³C-1 signal, the fluorine Perlin effect could not be probed (although the calculated values can be checked in the Supporting Information). However, from the NMR results, in general, both **1Ab** and **1Cc** were found to be dominant conformations of the conformational equilibrium of the Ishikawa's reagent. In addition, this equilibrium shifts from **1Ab** to **1Cc** when increasing the solvent polarity. These findings are in complete agreement with the conformational energy data provided in Table 2, which were obtained from high level DFT calculations (**1Cb** is not a minimum-energy conformer). The DFT results are also consistent with *ab initio* MP2 electronic energies (Supporting Information).

Opposite to the expectation of a double fluorine *gauche* effect ($\sigma_{\text{C-H/C-C}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-F}}$) [19-23] as ruling mechanism of the conformational stability of **1**, the **1Ab** conformer appears as the main conformer in a nonpolar medium. In part, the hyperconjugative interaction above (which is possible in **1B** and **1C** conformers) is somewhat counterbalanced by an $\sigma_{\text{C-H}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-N}}$ interaction in **1A**, since $\sigma^*_{\text{C-N}}$ is also a good electron acceptor orbital (see NBO energies in Table 3). In addition, this conformation avoids exceedingly strong dipolar repulsions due to two C–F/C–F Coulombic contacts, such as in **1C**. In turn, the double *gauche* effect (in which F-2 is *gauche* to both diastereotopic fluorines) takes place in a more polar solution (due to **1C**), as the dipolar repulsion between the vicinal fluorines is attenuated by the polar solvent, while the highly stabilizing hyperconjugative interactions are evidenced.

Table 3. Natural bond orbital (NBO) energies (in kcal mol⁻¹) for **1** in implicit cyclohexane and pyridine (second entries, in parenthesis) solutions.

Interaction	1Aa	1Ab	1Ac	1Ba	1Bb	1Bc	1Ca	1Cb	1Cc
$n_N \rightarrow \sigma^*_{C-F(\text{pro-}R)}$	4.0 (4.0)	3.4 (3.6)	- (-)	4.8 (4.8)	5.1 (5.6)	34.4 (36.6)	17.4 (18.1)	0.5 -	34.2 (35.1)
$n_N \rightarrow \sigma^*_{C-F(\text{pro-}S)}$	15.7 (16.0)	35.2 (36.6)	- (-)	13.1 (13.6)	36.7 (38.0)	9.3 (10.3)	2.0 (2.1)	23.0 (24.6)	2.3 (2.7)
$n_N \rightarrow \sigma^*_{C1-C2}$	17.7 (17.8)	3.7 (3.6)	- (-)	16.0 (16.2)	2.8 (2.7)	1.4 (1.3)	14.7 (15.0)	8.3 (8.5)	4.0 (3.8)
$\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{C-F(\text{pro-}R)}$	1.0 (1.0)	1.8 (1.8)	0.6 (0.5)	4.6 (4.7)	4.5 (4.6)	4.2 (4.3)	0.9 (0.9)	1.4 (1.4)	0.9 (0.9)
$\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{C-F(\text{pro-}S)}$	0.9 (0.9)	0.5 (0.5)	1.4 (1.5)	0.8 (0.7)	1.2 (1.1)	- (-)	4.6 (4.7)	4.8 (4.8)	4.2 (4.1)
$\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{C-N}$	3.6 (3.7)	4.0 (4.1)	4.6 (4.5)	- (-)	- (-)	0.5 (0.5)	- (-)	- (-)	- (-)
$\sigma_{C-F2} \rightarrow \sigma^*_{C-F(\text{pro-}R)}$	1.3 (1.4)	1.2 (1.2)	0.7 (0.7)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)
$\sigma_{C-F2} \rightarrow \sigma^*_{C-F(\text{pro-}S)}$	- (-)	- (-)	- (-)	1.4 (1.5)	1.3 (1.4)	1.5 (1.5)	- (-)	- (-)	- (-)
$\sigma_{C-F2} \rightarrow \sigma^*_{C-N}$	- (-)	- (-)	0.6 (0.6)	- (-)	- (-)	- (-)	1.2 (1.3)	1.4 (1.4)	1.5 (1.5)
$\sigma_{C2-C3} \rightarrow \sigma^*_{C-F(\text{pro-}R)}$	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	0.7 (0.7)	- (-)	1.8 (1.8)	1.6 (1.6)	2.2 (2.2)
$\sigma_{C-C3} \rightarrow \sigma^*_{C-F(\text{pro-}S)}$	1.6 (1.6)	2.0 (2.0)	1.2 (1.3)	- (-)	- (-)	0.7 (0.7)	- (-)	- (-)	- (-)
$\sigma_{C-C3} \rightarrow \sigma^*_{C-N}$	- (-)	- (-)	- (-)	1.5 (1.5)	1.8 (1.8)	1.7 (1.7)	- (-)	- (-)	- (-)

Conclusions

N,N-diethyl-(1,1,2,3,3,3-hexafluoropropyl)amine (**1**) experiences the generalized anomeric effect in both nonpolar and polar solvents and, therefore, the $n_N \rightarrow \sigma^*_{C-F}$ hyperconjugative interaction plays a determinant role for the rotation around the N—C(F₂) bond in all tested media. However, the conformers capable of maximally performing the fluorine *gauche* effect, which is widely known to be due to an antiperiplanar $\sigma_{C-H/C-C} \rightarrow \sigma^*_{C-F}$ orbital interaction in similar systems, are not dominant in cyclohexane solution. Such an effect is actually manifested totally (as a double *gauche* effect, due to the *gauche* orientation of F-2 relative to both diastereotopic fluorines) in a polar solvent, where the dipolar repulsion is attenuated, and the *gauche* effect interactions then override the repulsive forces. Because of the significant difference in the molecular dipole moments for the conformers of **1**, their populations were sensitive to solvent changes. Since the vicinal ³J_{H₂,F₁ spin-spin coupling}

constants were found to be conformation-dependent, as well as the ^{19}F chemical shifts, these NMR parameters provided detailed account on the H–C2–C1–F dihedral angle as the solvent varied.

Experimental and Computational Details

The *N,N*-diethyl-(1,1,2,3,3,3-hexafluoropropyl)amine (**1**) was commercially available (90% purity) and used without further purification. The NMR spectra were acquired at 400.2 or 499.9 MHz for ^1H , 470.3 for ^{19}F , and 125.7 MHz for ^{13}C , from *ca.* 10 mg mL⁻¹ solutions in C₆D₁₂, CDCl₃ and C₅D₅N solvents. The geometries for the conformers of **1** were fully optimized (including frequency calculations) at the $\omega\text{B97X-D/6-311++G(d,p)}$ level [31,32], which includes some empirical dispersion effects. The calculations were carried out considering both the gas phase and implicit solvation, according to the polarizable continuum model [33]. The nine possible conformers were selected after a previous screening from 81 structures, which differed by the orientation of the *N*-ethyl groups. Subsequent natural bond orbital (NBO) [34] analyses at the $\omega\text{B97X-D/6-311++G(d,p)}$ level [31,32] were performed to obtain the second-order perturbation energies of donor-acceptor interactions. This same level of theory was employed for the chemical shift and SSCC calculations.

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 Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES for the studentships (to L.A.F.A. and L.A.Z.), FAPESP (2018/03910-1) for a fellowship (to R.A.C), and to the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq for a fellowship (to M.P.F.).

Supporting Information

Standard coordinates for the geometries of conformers of **1**, NMR spectra and tables containing calculated spectroscopic data.

References

1. Takaoka, A.; Iwakiri, H.; Ishikawa, N. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1979**, *52*, 3377-3380.
2. Tormena, C. F.; Freitas, M. P.; Rittner, R.; Abraham, R. J. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2004**, *6*, 1152-1156.
3. Andrade, L. A. F.; Silla, J. M.; Duarte, C. J.; Rittner, R.; Freitas, M. P. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 6766-6771.
4. Gonçalves, K. M. S.; Garcia, D. R.; Ramalho, T. C.; Figueroa-Villar, J. D.; Freitas, M. P. *J. Phys. Chem. A* **2013**, *117*, 10980-10984.
5. Andrade, L. A. F.; Silla, J. M.; Stephens, S. L.; Marat, K.; da Cunha, E. F. F.; Ramalho, T. C.; van Wijngaarden, J.; Freitas, M. P. *J. Phys. Chem. A* **2015**, *119*, 10735-10742.
6. Martins, F. A.; Zeoly, L. A.; Cormanich, R. A.; Freitas, M. P. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 880-883.
7. Karplus, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2870-2871.
8. Perlin, A. S.; Casu, B. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 2921-2924.
9. Juaristi, E.; Cuevas, G. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 961-970.
10. Silla, J. M.; Freitas, M. P.; Cormanich, R. A.; Rittner, R. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6385-6388.
11. Cuevas, G.; Martínez-Mayorga, K.; Fernández-Alonso, M. C.; Jiménez-Barbero, J.; Perrin, C. L.; Juaristi, E.; López-Mora, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2360-2364.
12. Hernández-Lima, J. G.; Barquera-Lozada, J. E.; Cuevas, G.; Cortés-Guzmán, F. *J. Comput. Chem.* **2015**, *36*, 1573-1578.
13. Silla, J. M.; Freitas, M. P. *J. Fluor. Chem.* **2015**, *172*, 1-6.
14. Silla, J. M.; Freitas, M. P. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 74598-74603.
15. Martins, L. E.; Freitas, M. P. *J. Phys. Org. Chem.* **2008**, *21*, 881-885.
16. Irwin, J. J.; Ha, T.-K.; Dunitz, J. D. *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 1805-1817.
17. Christen, D.; Mack, H.-G.; Rüdiger, S.; Oberhammer, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3720-3723.
18. Wiberg, K. B.; Bailey, W. F.; Lambert, K. M.; Stempel, Z. D. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 5242-5255.
19. Goodman, L.; Gu, H.; Pophristic, V. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 1223-1229.
20. Souza, F. R.; Freitas, M. P.; Rittner, R. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **2008**, *863*, 137-140.
21. Buissonneaud, D. Y.; van Mourik, T.; O'Hagan, D. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2196-2202.

22. Freitas, M. P.; Bühl, M.; O'Hagan, D. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 2433-2435.
23. Thiehoff, C.; Rey, Y. P.; Gilmour, R. *Isr. J. Chem.* **2017**, *57*, 92-100.
24. Thacker, J. C. R.; Popelier, P. L. A. *J. Phys. Chem. A* **2018**, *122*, 1439-1450.
25. Perrin, C. L. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 819-838.
26. Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N. *Stereochemistry of Organic Compounds*; John Wiley & Sons: New York, 1994.
27. Fabián, J. S.; Guilleme, J. *Chem. Phys.* **1996**, *206*, 325-337.
28. Viesser, R. V.; Ducati, L. C.; Autschbach, J.; Tormena, C. F. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, *18*, 24119-24128.
29. Abraham, R. J.; Bretschneider, E. In *Internal Rotation in Molecules*; Orville-Thomas, W. J., Ed.; Academic Press: London, 1974.
30. Provasi, P. F.; Sauer, S. P. A. *J. Chem. Theory Comput.* **2006**, *2*, 1019-1027.
31. Chai, J.-D.; Head-Gordon, M. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 6615-6620.
32. Frisch, J. M.; Pople, J. A.; Binkley, J. S. *J. Chem. Phys.* **1984**, *80*, 3265-3269.
33. Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2999-3094.
34. Weinhold, F.; Landis, C. R. *Discovering Chemistry with Natural Bond Orbitals*; Wiley: Hoboken, 2012.

ARTIGO 4

Publicado em: Tetrahedron Letters (v. 60, p. 355–357, 2019)

DOI: .org/10.1016/j.tetlet.2018.12.055.

Graphical Abstract

To create your abstract, type over the instructions in the template box below.
Fonts or abstract dimensions should not be changed or altered.

**An anomalous effect of
fluorine on the conformational
equilibrium of 2-
fluorocyclohexane-1,3-dione**

Laize A. F. Andrade, Josué M. Silla, Matheus P. Freitas*



Leave this area blank for abstract info.

An anomalous effect of fluorine on the conformational equilibrium of 2-fluorocyclohexane-1,3-dione

Laize A. F. Andrade, Josué M. Silla, and Matheus P. Freitas

Department of Chemistry, Federal University of Lavras 37200-000, Lavras, MG, Brazil.

ARTICLE INFO

Article history:

Received
Received in revised form
Accepted
Available online

Keywords:

Conformation analysis
Organofluorine compounds
Steric effect
Dipolar interaction
Hyperconjugation

ABSTRACT

Conformational stabilities of 2-halocyclohexane-1,3-diones are strongly affected by steric and dipolar effects involving the carbonyl groups and the equatorial halogen. However, 2-fluorocyclohexane-1,3-dione has been found to be mostly equatorial, because of electron delocalization in this conformer that overcomes repulsive interactions, while the other halogen derivatives perform as expected.

2009 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

1,3-Diaxial steric repulsion and electrostatic interactions are textbook examples of interactions that rule the conformational equilibrium of substituted six-membered rings, such as cyclohexanes and cyclohexanones [1,2]. Hyperconjugation has also been shown to play a significant role for determining the conformational preference of methylcyclohexane and methylheterocyclohexanes due to stabilizing antiperiplanar interactions between electron donors (σ -bonds and electron lone pairs) and antibonding orbitals [3]. Similar interactions have long been known in some six-membered carbohydrates and the resulting phenomenon is called the anomeric effect, in which the α -anomer of a pyranoside ring with an electron-withdrawing substituent X at C1 is surprisingly stable if only traditional steric effects are taken into consideration, due to stabilizing $n_{\text{O}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-X}}$ interactions [4]. Considering organofluorine compounds, which comprise 20-30% of the marketed pharmaceuticals [5] and around 25% of the herbicides licensed worldwide [6], their conformational stabilities can be influenced by the so-called fluorine gauche effect when an electron-withdrawing group is vicinal to the fluorine atom in a fluoroethane fragment [7]. This effect comes from stabilizing $\sigma_{\text{C-H}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-F}}$ interactions possible in the gauche conformation and it is likely responsible for the helicity in perfluorinated n-alkanes [8], as well as for a pool of other properties of organofluorine compounds [9]. 2-Halocyclohexanones experience axial conformational preference in the gas phase along the whole series of halogens (the axial conformer population increases on going

from fluorine to iodine) [10]. It is noteworthy that the conformational preferences of α -fluoroketones may influence their reactivity [11], among other properties.

Despite the important stereoelectronic interactions involving the $\pi^*_{C=O}$ orbital in 2-halocyclohexanones [12], there is a strong solvent effect on their conformational equilibria [10]. A remarkable effect is observed for the fluorinated derivative, whose axial population reduces nearly to zero in DMSO solution, unveiling the important effect of dipolar repulsion in the gas phase on the equatorial conformer. Thus, 2-halocyclohexane-1,3-diones would be expected to exhibit higher axial preference compared to the respective 2-halocyclohexanones, since the halogen in the equatorial conformer would experience repulsive dipolar interactions with two carbonyl groups. Interestingly, the main structural feature of 1,3-diones forms part of the skeleton of many biologically active natural products with both simple and complex structures [13]. To check for this conformational modulation approach, compounds of Figure 1 (only the fluorine derivative is depicted) were theoretically analyzed.

Computational methods

The molecular geometries were fully optimized at the *ab initio* MP2/6-311++g(d,p) level [14], while high-level CCSD(T)/6-311++g(d,p) [15] single point energy calculations were performed over the optimized geometries. Implicit solvent (MeCN) effects were accounted for using the polarizable continuum model [16]. Natural bond orbital (NBO) [17] analysis was performed at the ω B97X-D/6-311++g(d,p) [18] level to compute electron-donating/electron-accepting orbital interactions.

Results and discussion

1-F assumes a preferential equatorial conformation in an equilibrium rather than an axial orientation due to the well-known syn-1,3-diaxial repulsion model and despite the stabilizing antiperiplanar interactions $\sigma_{CH} \rightarrow \sigma^*_{CF}$ possible in the latter conformation (Figure 2). However, the carbonyl group introduces an electrostatic repulsion in the equatorial conformer of **2-F**, leading to an axial preference in the gas phase. In **2-F**, $\sigma_{C3H3ax} \rightarrow \sigma^*_{CFax}$ (ca. 6 kcal mol⁻¹) plus $\pi_{CO} \rightarrow \sigma^*_{CFax}$ (ca. 4 kcal mol⁻¹) hyperconjugative interactions favoring the axial conformer are roughly counterbalanced by a $\sigma_{C2H2ax} \rightarrow \pi^*_{CO}$ interaction (ca. 9 kcal mol⁻¹) in the equatorial (Figure 2). It is therefore anticipated that an additional carbonyl group that yields **3-F** would strengthen the electrostatic repulsion with the equatorial fluorine, increasing the axial conformer population; surprisingly, this compound exhibits an equatorial preference in the gas phase, which is still more favored in solution (Table 1). **3-Cl** and **3-Br** are preferentially

equatorial only in a polar solvent, where intramolecular dipolar interactions are attenuated relative to the gas phase (dielectric constant $\epsilon = 1.0$). Because MeCN ($\epsilon = 37.5$) is a highly polar solvent, the conformational behavior of **3-F**, **3-Cl** and **3-Br** in most aprotic organic solvents could be approximately estimated by interpolation. The counterintuitive behavior found for **3-F** in the gas phase is not observed for other halogenated derivatives: while halocyclohexanes (halo = F, Cl and Br) are preferentially equatorial, the corresponding 2-halocyclohexanones and 2-halocyclohexane-1,3-diones have halogens strongly oriented at the axial position in the gas phase (by at least 73%). Experimental outcomes for 2-halocyclohexanones (including the iodine derivative) are supportive of our theoretical findings [10].

A second-order perturbation analysis of the stereoelectronic interactions in the natural bond orbitals (NBO's) framework (Table 1) indicates that equatorial **3-F** is indeed destabilized by Lewis-type interactions (a convolution of steric and electrostatic repulsion), but it is far more stabilized by electron delocalization than the axial conformer (by ca. 436 kcal mol⁻¹ in the equatorial against 415 kcal mol⁻¹ in the axial). The functional groups are anticipated to mostly affect the hyperconjugative interactions responsible for the overall conformational stabilization in **3-F**. The two neighboring carbonyl groups to the equatorial fluorine provides two significant $\sigma_{\text{C2H2ax}} \rightarrow \pi^*_{\text{CO}}$ interactions (ca. 7.2 kcal mol⁻¹ each), in addition to the reciprocal and weaker $\pi_{\text{CO}} \rightarrow \sigma^*_{\text{CHax}}$ interactions (ca. 1.8 kcal mol⁻¹ each); on the other hand, the corresponding $\sigma_{\text{CFax}} \rightarrow \pi^*_{\text{CO}}$ and $\pi_{\text{CO}} \rightarrow \sigma^*_{\text{CFax}}$ interactions in the axial conformer are much less stabilizing than the $\sigma_{\text{C2H2ax}} \rightarrow \pi^*_{\text{CO}}$ interaction (ca. 2.5 and 3.4 kcal mol⁻¹ each, respectively). Because C—Cl and C—Br σ -bonds are better electron donors to π^*_{CO} than C—H, the axial orientation of these halogens is then more favorable. In addition, replacement of the methylene moiety at C3 in **2-F** with a carbonyl group (that yields **3-F**) suppresses a stabilizing $\sigma_{\text{CHax}} \rightarrow \sigma^*_{\text{CFax}}$ interaction in the axial conformer. Overall, the above-mentioned hyperconjugative interactions in the equatorial conformer appear to overcome the disfavoring electrostatic effect arisen from the incremental carbonyl group relative to the equatorial fluorine.

More substituted 2-fluorocyclohexane-1,3-diones were further studied to evaluate the persistence of the equatorial fluorine as dominant conformation in the equilibrium. The replacement of H-2 with a methyl group in **3-F** makes the axial conformer preferred ($\Delta E_{\text{ax-eq(gas)}} = -2.4$ kcal mol⁻¹), since the incoming σ_{CC} bond is a worse electron-donating orbital than σ_{CH} ($\sigma_{\text{C2-Me(ax)}} \rightarrow \pi^*_{\text{CO}} = 4.8$ kcal mol⁻¹). Also, the axial 2-CH₃ group in 2-fluoro-2-methylcyclohexane-1,3-dione introduces a steric hindrance, leading the fluorine substituent to a dominant axial orientation. The same conformational energy is observed for 2-fluoro-2,4,4,6,6-pentamethylcyclohexane-1,3-dione, favoring the axial conformer. However,

methylation only at both C-4 and C-6 positions, yielding the 2-fluoro-4,4,6,6-tetramethylcyclohexane-1,3-dione, makes the equatorial conformer preferred ($\Delta E_{\text{ax-eq(gas)}} = 2.1 \text{ kcal mol}^{-1}$), because of the steric hindrance between the axial fluorine and the methyl groups, in addition to the highly stabilizing $\sigma_{\text{C2H2ax}} \rightarrow \pi^*_{\text{CO}}$ interaction in the equatorial conformer.

Table 1. Conformational energies (in kcal mol^{-1}) and respective axial populations (% , in parenthesis), obtained at the CCSD(T)/6-311++g(d,p) level.^a Lewis (L) and non-Lewis (NL) contributions to the overall electronic energies obtained from NBO analysis at the DFT $\omega\text{B97X-D}/6-311++g(d,p)$ level (gas phase/implicit MeCN solution) are given in kcal mol^{-1} .

Cpd	$\Delta E_{\text{ax-eq(gas)}}$	$\Delta E_{\text{ax-eq (MeCN)}}$	$\Delta E_{\text{ax-eq (L)}}$	$\Delta E_{\text{ax-eq (NL)}}$
1-F	0.1 (46)	0.3 (38)	-0.4/0.6	0.6/-0.2
1-Cl	1.0 (16)	1.2 (12)	0.9/1.7	-0.6/-1.2
1-Br	1.2 (12)	1.4 (9)	1.9/2.7	-1.4/-2.1
2-F	-0.6 (73)	2.1 (3)	-10.4/-5.4	9.9/7.1
2-Cl	-1.2 (88)	1.0 (16)	-5.8/-1.8	4.4/2.4
2-Br	-1.6 (94)	0.5 (30)	-4.0/-0.5	2.2/0.5
3-F	0.5 (30)	5.5 (0)	-20.8/-11.8	21.6/16.8
3-Cl	-2.3 (98)	1.9 (4)	-15.8/-9.0	14.2/11.1
3-Br	-3.5 (100)	0.4 (34)	-13.2/-6.9	10.4/7.5

^a The CCSD(T) nuclear-electronic conformational energies are in agreement with the standard Gibbs free conformational energies obtained at the *ab initio* MP2/6-311++g(d,p) level (Supporting Information).

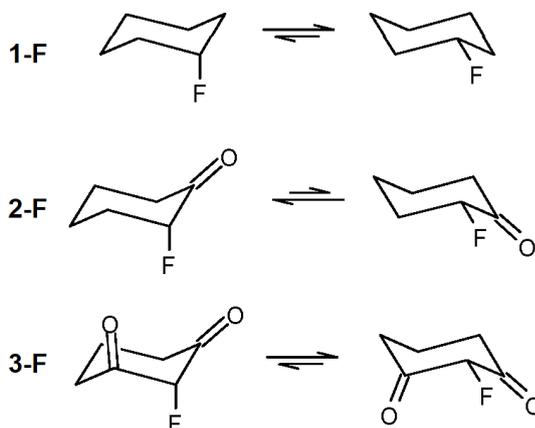


Figure 1. Conformational equilibria of fluorocyclohexane (**1-F**), 2-fluorocyclohexanone (**2-F**) and 2-fluorocyclohexane-1,3-dione (**3-F**). The conformational preferences are in gas phase.

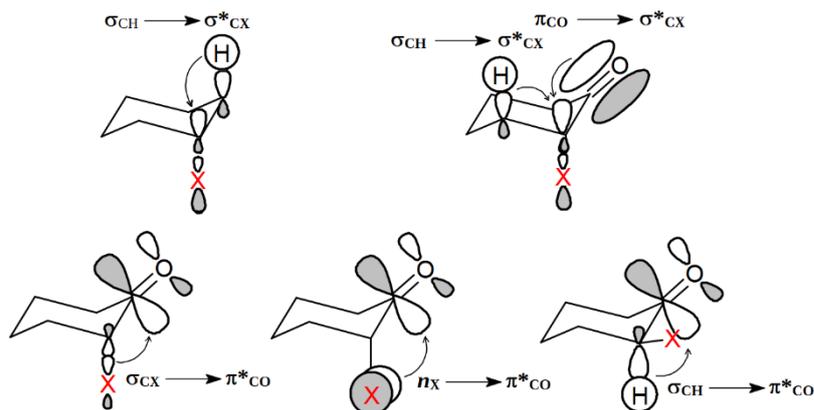


Figure 2. Pool of relevant hyperconjugative interactions in **1** and **2**. Some interactions are similar for **3**. See Supporting Information for details.

Conclusion

The $\sigma_{\text{C2H2ax}} \rightarrow \pi^*_{\text{CO}}$ hyperconjugative interaction dictates the conformational preference in **3-F**, since σ_{CFax} is a worse electron donor than σ_{C2H2ax} , unlike σ_{C2Clax} and σ_{C2Brax} . Dipolar repulsion between the polar bonds is attenuated or neutralized in solution, but **3-F** is predominantly equatorial even in the gas phase. This behavior is unexpected, since the C–F bond is the most polar bond in organic chemistry [19], and thus the equatorial conformer of **3-F** should experience strong electrostatic repulsion. Despite the high acidity of the α -hydrogen, the enol form of **3-F** was calculated to be 1.8 kcal mol⁻¹ less stable than the equatorial keto form in the gas phase and 5.4 kcal mol⁻¹ in implicit acetonitrile solution, thus validating this system as a promising benchmark for conformational modulation. Remarkably, the conformational control of organofluorine compounds using stereoelectronic interactions goes beyond the well-known fluorine gauche effect, thus providing perspectives for the design of performance molecules whose stereochemistry of the C–F bond plays a major role.

Acknowledgments

The authors are grateful to Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) for the financial support of this research (grant numbers: APQ-00383/15 and PPM-00033/17), and to Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES, grant number: 001) and Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, grant number: 301371/2017-2) for a studentship (to L.A.F.A.) and fellowships (to J.M.S. and M.P.F.).

References and notes

- [1] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, Oxford, 2012.
- [2] M. P. Freitas, C. F. Tormena, P. R. Oliveira, R. Rittner, *J. Mol. Struct. (Theochem)*. 147 (2002) 589–590.
- [3] D. S. Ribeiro, R. Rittner, *J. Org. Chem.* 68 (2003) 6780–6787.
- [4] a) A. J. Kirby, *The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen*, Springer, Berlin, 1983; b) K. B. Wiberg, W. F. Bailey, K. M. Lambert and Z. D. Stempel, *J. Org. Chem.* 83 (2018) 5242–5255.
- [5] D. O'Hagan, *J. Fluor. Chem.* 131 (2010) 1071–1081.
- [6] T. Fujiwara, D. O'Hagan, *J. Fluor. Chem.* 167 (2014) 16–29.
- [7] a) P. R. Rablen, R. W. Hoffmann, D. A. Hrovat, W. T. Borden, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* (1999) 1719–1726; b) D. Y. Buissonneaud, T. van Mourik, D. O'Hagan, *Tetrahedron* 66 (2010) 2196–2202.
- [8] R. A. Cormanich, D. O'Hagan, M. Bühl, *Angew. Chem. Int. Ed.* 129 (2017) 7975–7978.
- [9] a) C. Thiehoff, Y. P. Rey, R. Gilmour, *Isr. J. Chem.* 57 (2017) 92–100; b) M. Aufiero, R. Gilmour, *Acc. Chem. Res.* 51 (2018) 1701–1710.
- [10] F. Yoshinaga, C. F. Tormena, M. P. Freitas, R. Rittner, R. J. Abraham, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* (2002) 1494–1498.
- [11] G. Pattison, *Beilstein J. Org. Chem.* 13 (2017) 2915–2921.
- [12] J. V. Coelho, M. P. Freitas, *J. Mol. Struct. (Theochem)* 941 (2010) 53–55.
- [13] D. B. Rubinov, I. L. Rubinova, A. A. Akhrem, *Chem. Rev.* 99 (1999) 1047–1066.
- [14] a) M. Head-Gordon, J. A. Pople, M. J. Frisch, *Chem. Phys. Lett.* 152 (1988) 503–506; b) R. Ditchfield, W. J. Hehre, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* 54 (1971) 724–728.
- [15] G. D. Purvis III, R. J. Barlett, *J. Chem. Phys.* 76 (1982) 1910–1918.
- [16] J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, *Chem. Rev.* 105 (2005) 2999–3094.
- [17] F. Weinhold, C. R. Landis, *Discovering Chemistry with Natural Bond Orbitals*, Wiley, Hoboken, 2012.
- [18] J. -D. Chai, M. Head-Gordon, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 10 (2008) 6615–6620.
- [19] D. O'Hagan, *J. Org. Chem.* 77 (2012) 3689–3699.

Supplementary Material

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/xx.xxxx/j.tetlet.2018.xx.xx>

APÊNDICE

ARTIGO 2

Supporting Information

Solution infrared fingerprints of $nN \rightarrow \sigma^*NH$ hyperconjugation in hydrazides

Laize A. F. Andrade,^a Josué M. Silla,^a Rodrigo A. Cormanich,^b Matheus P. Freitas^{a,*}

^a Department of Chemistry, Federal University of Lavras, 37200-000, Lavras, MG, Brazil

^b Institute of Chemistry, State University of Campinas, P.P. Box 6154, 13083-970, Campinas, SP, Brazil

Page S121. Table S1. Calculated relative Gibbs free energies (at 298.15 K and 1.00 atm, in kcal mol⁻¹) with the corresponding conformer populations (%), for **NPA**, **NCA**, **TNPA** and **NCTC**, in gas phase at the MP2/6-311++g(d,p) level.

Page S122. Table S2. Calculated relative Gibbs free energies (at 298.15 K and 1.00 atm, in kcal mol⁻¹) with the corresponding conformer populations (%), for **NPMS** and **NCMS**, in gas phase at the MP2/6-311++g(d,p) level.

Page S123. Table S3. Calculated relative Gibbs free energies (at 298.15 K and 1.00 atm, in kcal mol⁻¹) and scaled frequencies for the NH (keto form) and OH (enol form) stretchings (in parenthesis, in cm⁻¹),^a in implicit chloroform (C-PCM) at the ω B97X-D/6-311++g(d,p) level. The anti and syn orientations refer to the H and N atoms along the H-O-C=N moiety.

Page S124. Figure S1. ¹H and ¹³C NMR spectra for N-isopropylacetamide, in CDCl₃ (0.1 M).

Page S125. Figure S2. ¹H and ¹³C NMR spectra for **Hydr_Ac**, in CDCl₃ (0.1 M).

Page S126. Figure S3. ¹H and ¹³C NMR spectra for **Am_Ac**, in CDCl₃ (0.1 M).

Page S127. Figure S4. ¹H and ¹³C NMR spectra for **Hydr_CF3-AC**, in CDCl₃ (0.1 M).

Page S128. Figure S5. ¹H and ¹³C NMR spectra for **Am_CF3-AC**, in CDCl₃ (0.1 M).

Page S129. Figure S6. ¹H and ¹³C NMR spectra for **Hydr_Sf**, in CDCl₃ (0.1 M).

Page S130. Figure S7. ¹H and ¹³C NMR spectra for **Am_Sf**, in CDCl₃ (0.1 M).

Page S131. Figure S8. Optimized structures for the studied amides and hydrazides (**Hydr_Ac**, **Am_Ac**, **Hydr_CF3-AC**, and **Am_CF3-Ac** compounds).

Page S132. Figure S9. Optimized structures for the studied sulfonamide and sulfonylhydrazine (**Hydr_Sf** and **Am_Sf** compounds).

Page S133. Figure S10. Optimized structures for the possible enol forms of 2,2,2-trifluoro-N-(piperidin-1-yl)acetamide (**Hydr_CF3-Ac**) and N-cyclohexyl-2,2,2-trifluoroacetamide (**Am_CF 3-Ac**) compounds.

Table S1. Calculated relative Gibbs free energies (at 298.15 K and 1.00 atm, in kcal mol⁻¹) with the corresponding conformer populations (%), **Hydr_Ac**, **Am_Ac**, Hydr_CF3-Ac and **Am_CF3-Ac**, in gas phase at the MP2/6-311++g(d,p) level.

Isomer	NPA	NCA	TNPA	NCTC
<i>E-aa</i>	2.6 (1)	4.4 (0)	3.6 (0)	5.6 (0)
<i>E-ae</i>	0.0 (58)	4.1 (0)	0.5(23)	5.2 (0)
<i>E-sa</i>	-	-	-	-
<i>E-se</i>	5.1 (0)	7.6 (0)	9.3 (0)	10.5 (0)
<i>Z-aa</i>	6.1 (0)	3.0 (1)	5.1 (0)	0.0 (67)
<i>Z-ae</i>	1.2 (7)	0.0 (97)	0.0 (50)	0.6 (26)
<i>Z-sa</i>	5.4 (0)	7.2 (0)	5.4 (0)	6.3 (0)
<i>Z-se</i>	0.3 (34)	2.2 (3)	0.4 (27)	1.4 (6)

Table S2. Calculated relative Gibbs free energies (at 298.15 K and 1.00 atm, in kcal mol⁻¹) with the corresponding conformer populations (%), for **Hydr_Sf** and **Am_Sf**, in gas phase at the MP2/6-311++g(d,p) level.

Isomer	Hydr_Sf	Am_Sf
<i>aaa</i>	6.8 (0)	-
<i>aae</i>	-	0.9 (13)
<i>a'ae</i>	4.2 (0)	-
<i>aga</i>	2.3 (2)	1.1 (9)
<i>ag'a</i>	4.3 (0)	1.5 (4)
<i>a'ga</i>	9.6 (0)	-
<i>ag'e</i>	5.2 (0)	2.9 (0)
<i>a'ge</i>	2.0 (3)	0.9 (13)
<i>a'g'e</i>	0.0 (94)	0.0 (56)
<i>g'aa</i>	9.1 (0)	9.4 (0)
<i>gg'a</i>	-	1.5 (4)
<i>g'g'a</i>	-	8.5 (0)
<i>gge</i>	3.0 (1)	2.9 (0)

Table S3. Calculated relative Gibbs free energies (at 298.15 K and 1.00 atm, in kcal mol⁻¹) and scaled frequencies for the NH (keto form) and OH (enol form) stretchings (in parenthesis, in cm⁻¹),^a in implicit chloroform (C-PCM) at the ω B97X-D/6-311++g(d,p) level. The anti and syn orientations refer to the H and N atoms along the H-O-C=N moiety.

Am_CF3-Ac			
Isomers	Keto	Enol (<i>anti</i>)	Enol (<i>syn</i>)
<i>E-ae</i>	0.0 (3371)	19.5 (3639)	16.6 (3603)
<i>E-se</i>	0.0 (3379)	9.3 (3642)	12.8 (3601)
<i>Z-ae</i>	0.0 (3418)	18.6 (3637)	19.6 (3629)
<i>Z-se</i>	0.0 (3433)	19.8 (3628)	19.8 (3647)
Hydr_CF 3-Ac			
<i>E-ae</i>	0.0 (3289)	19.5 (3629)	19.6 (3602)
<i>E-se</i>	0.0 (3363)	11.3 (3629)	11.4 (3602)
<i>Z-ae</i>	0.0 (3328)	15.7 (3630)	10.7 (3223)
<i>Z-se</i>	0.0 (3423)	14.5 (3630)	17.3 (3667)

^aThe scaling factor of 0.94 obtained for the N-isopropylacetamide was used.

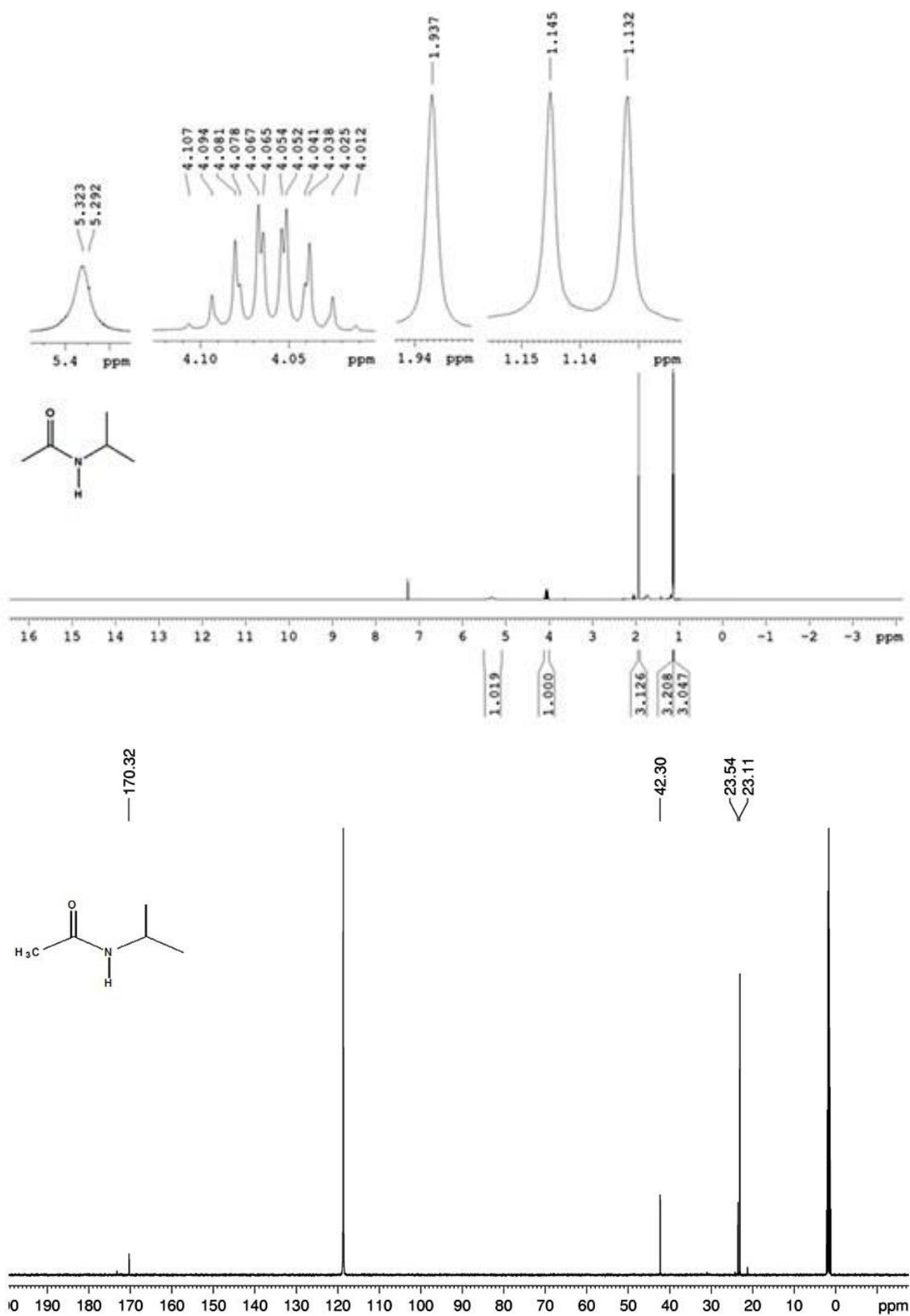


Figure S1. ^1H and ^{13}C NMR spectra for N-isopropylacetamide, in CDCl_3 (0.1 M).

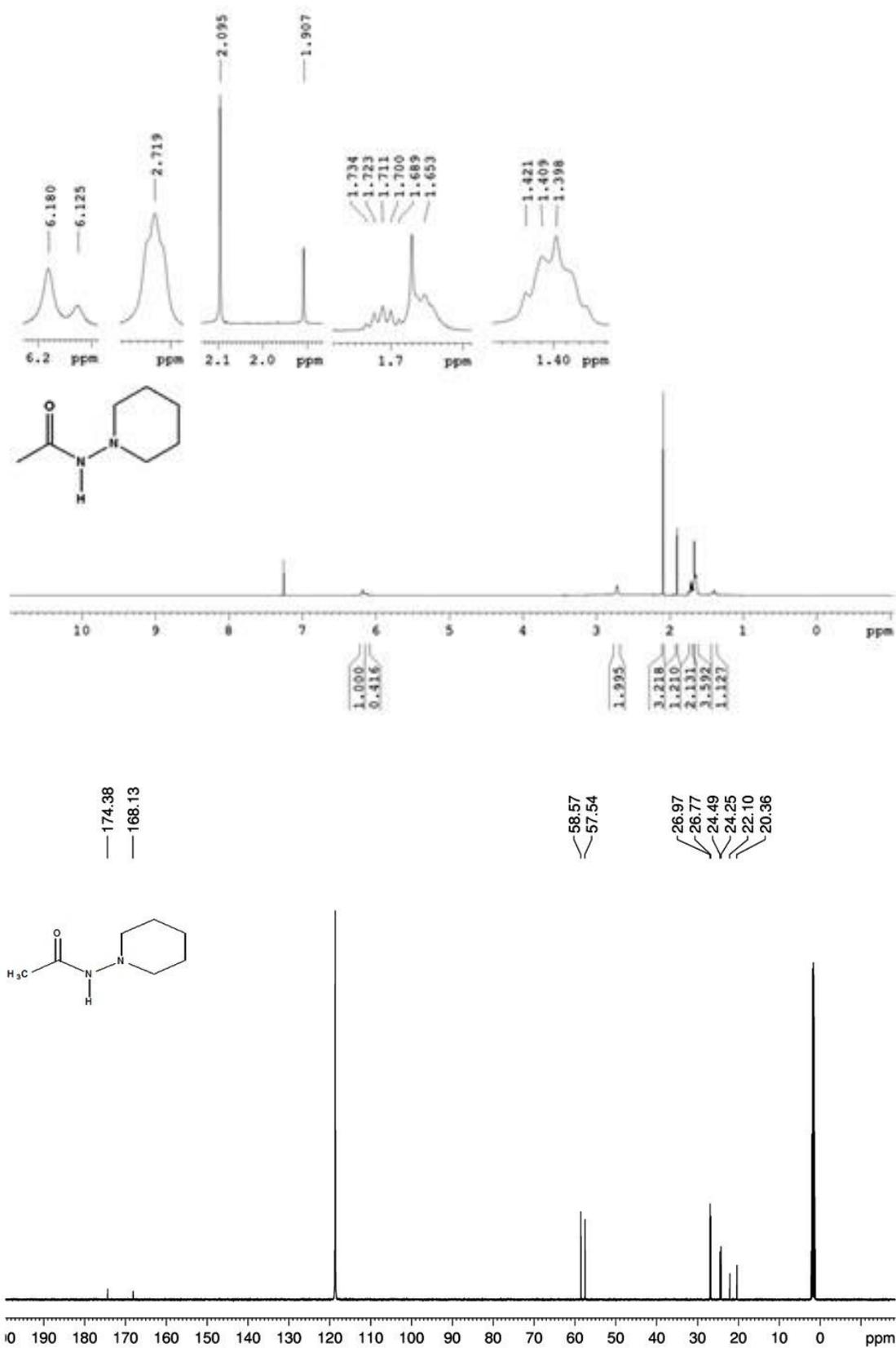


Figure S2. ¹H and ¹³C NMR spectra for Hydr_Ac, in CDCl₃ (0.1 M).

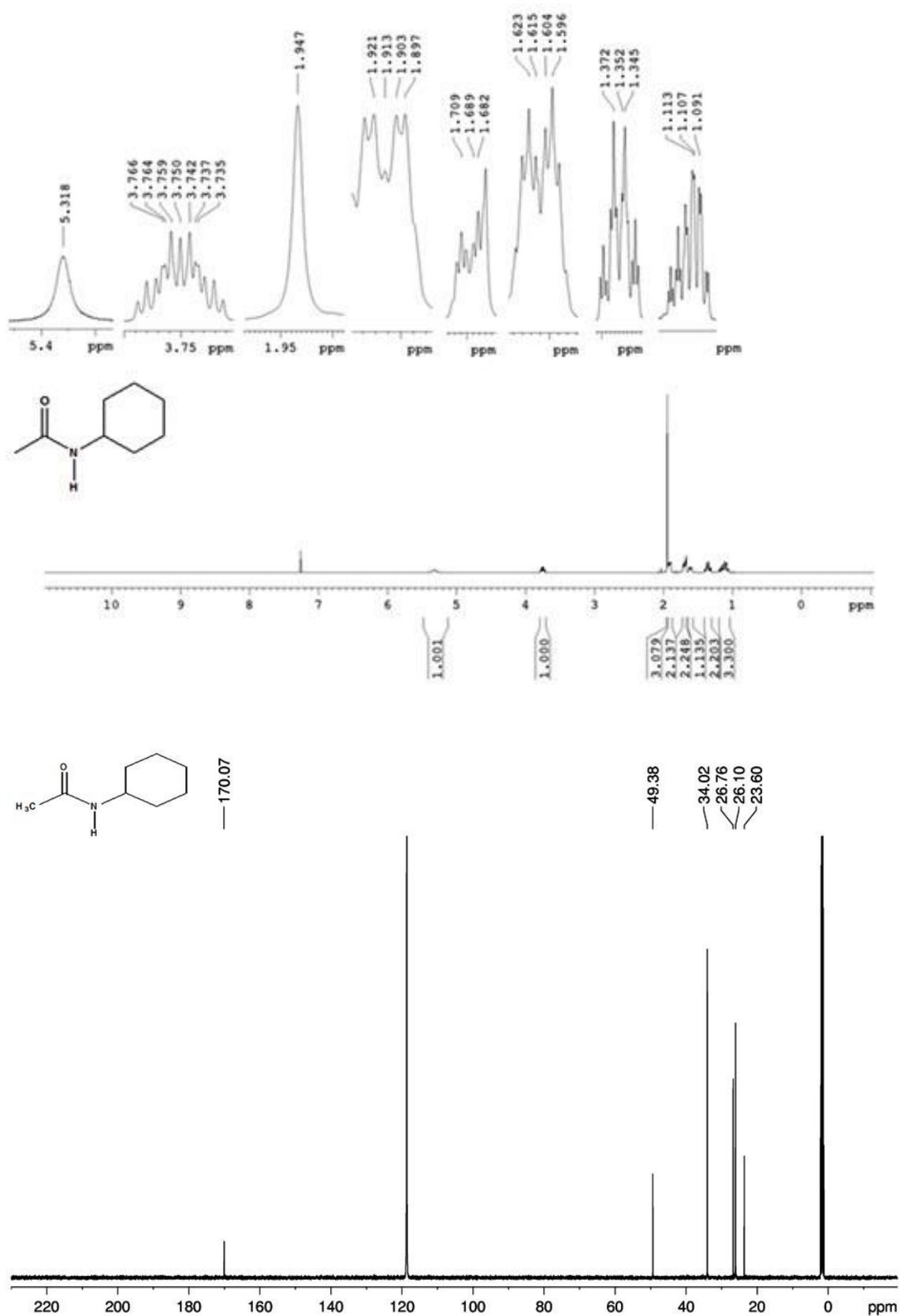


Figure S3. ^1H and ^{13}C NMR spectra for Am_Ac, in CDCl_3 (0.1 M).

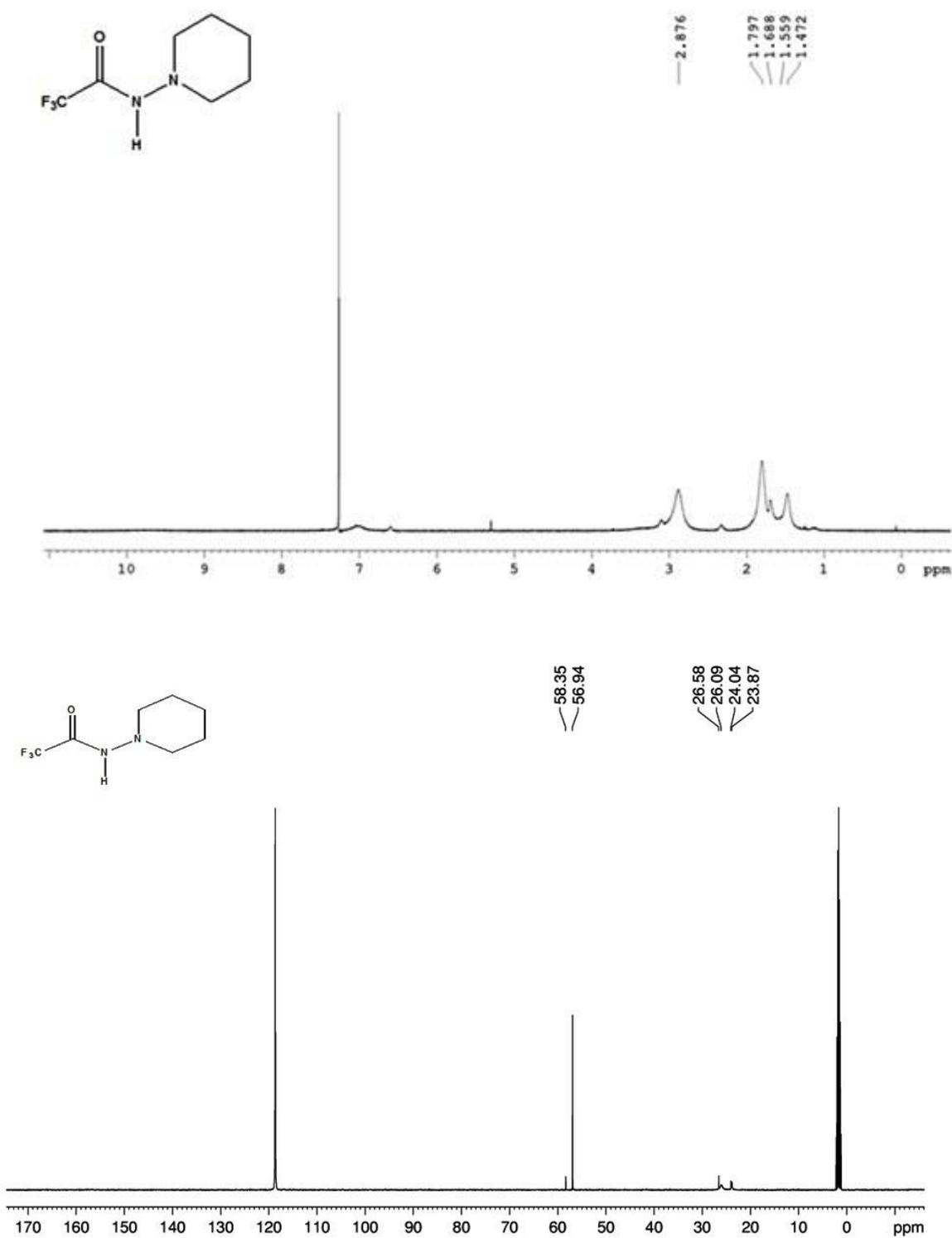


Figure S4. ¹H and ¹³C NMR spectra for Hydr_{CF3}-Ac, in CDCl₃ (0.1 M).

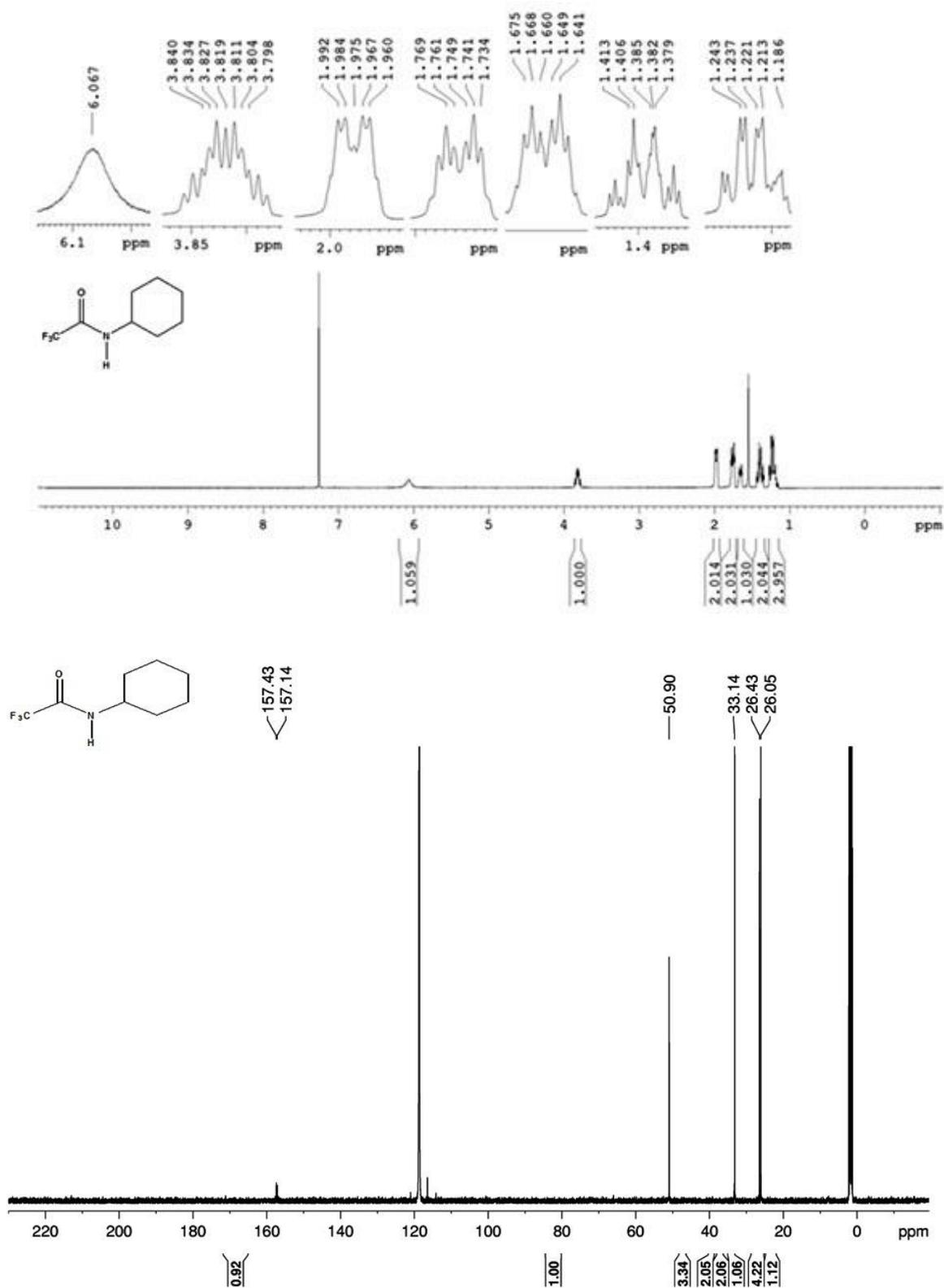


Figure S5. ¹H and ¹³C NMR spectra for Am₃CF₃-Ac, in CDCl₃ (0.1 M).

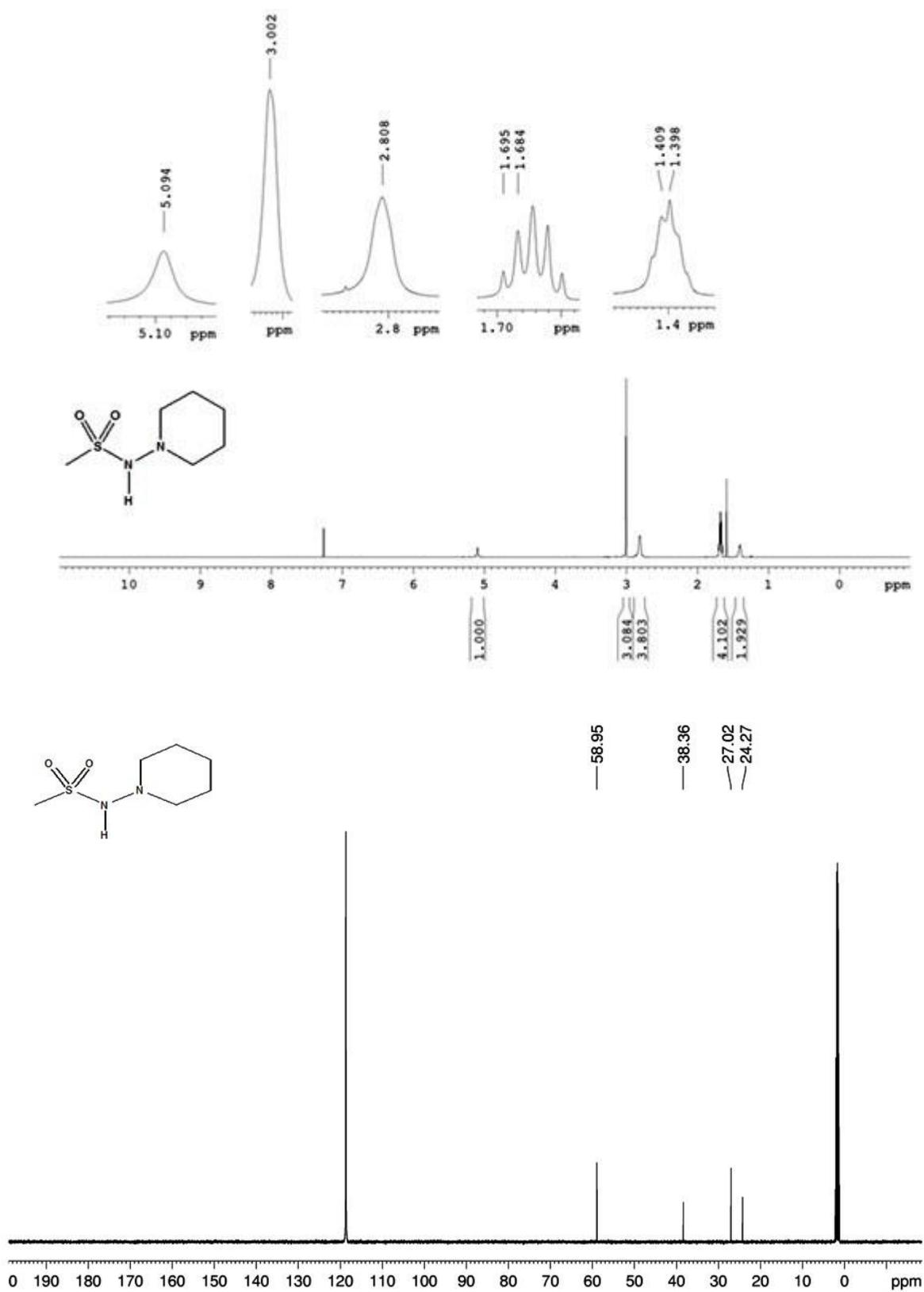


Figure S6. ¹H and ¹³C NMR spectra for Hydr_Sf, in CDCl₃ (0.1 M).

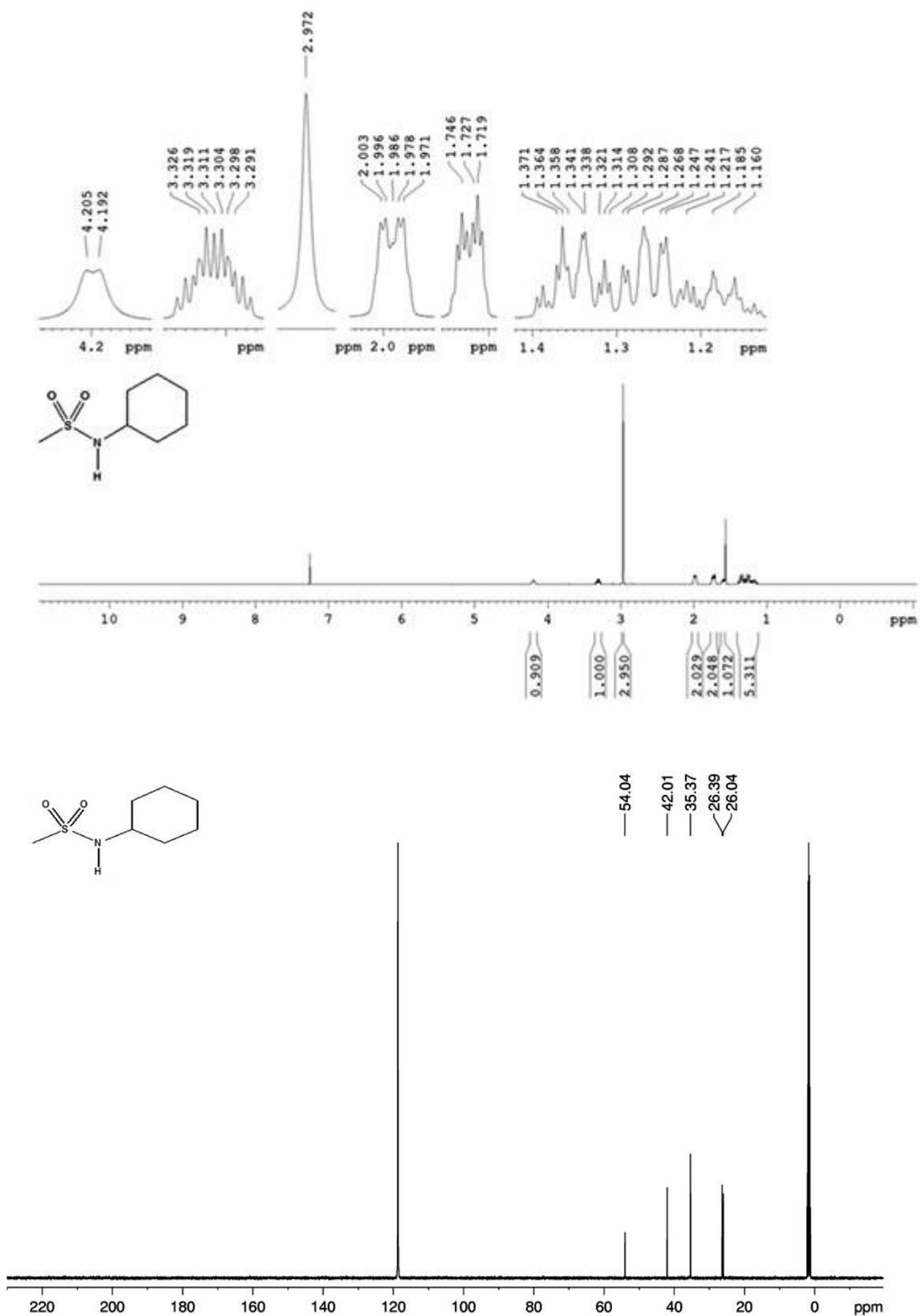


Figure S7. ^1H and ^{13}C NMR spectra for **Am_Sf**, in CDCl_3 (0.1 M).

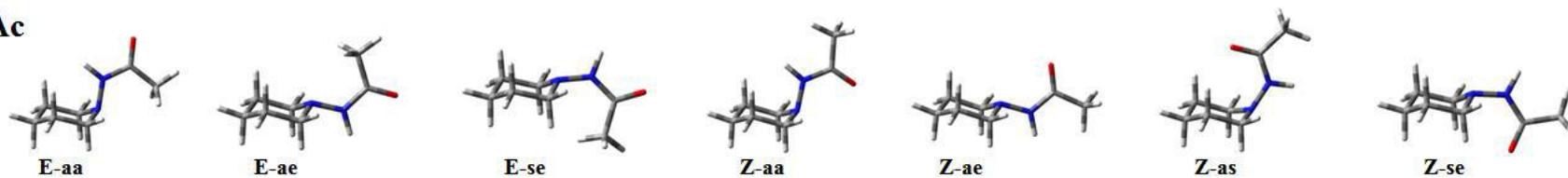
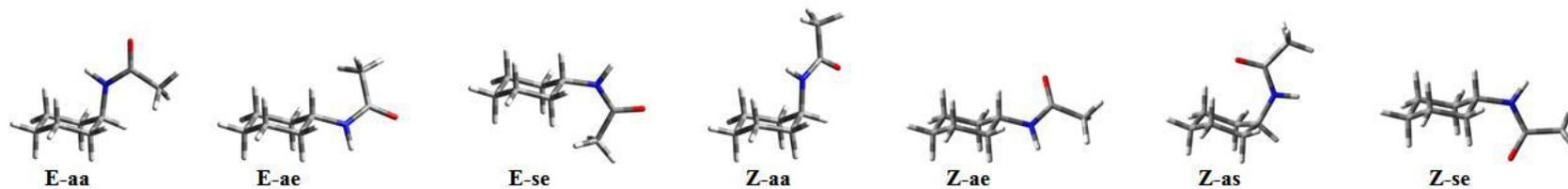
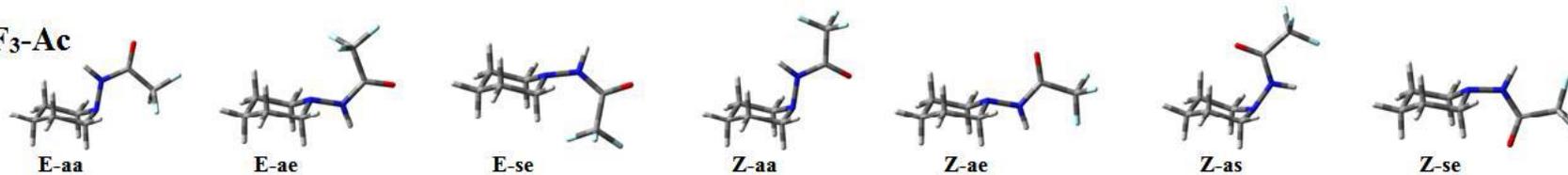
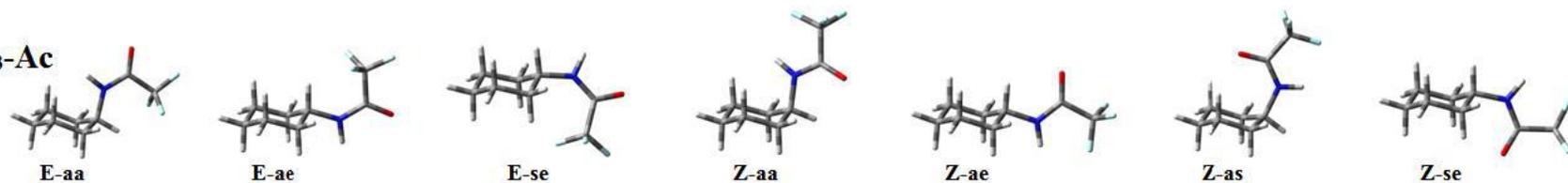
Hydr_Ac**Am_Ac****Hydr_CF₃-Ac****Am_CF₃-Ac**

Figure S8. Optimized structures for the studied amides and hydrazides (Hydr_Ac, Am_Ac, Hydr_CF₃-Ac, and Am_CF₃-Ac compounds).

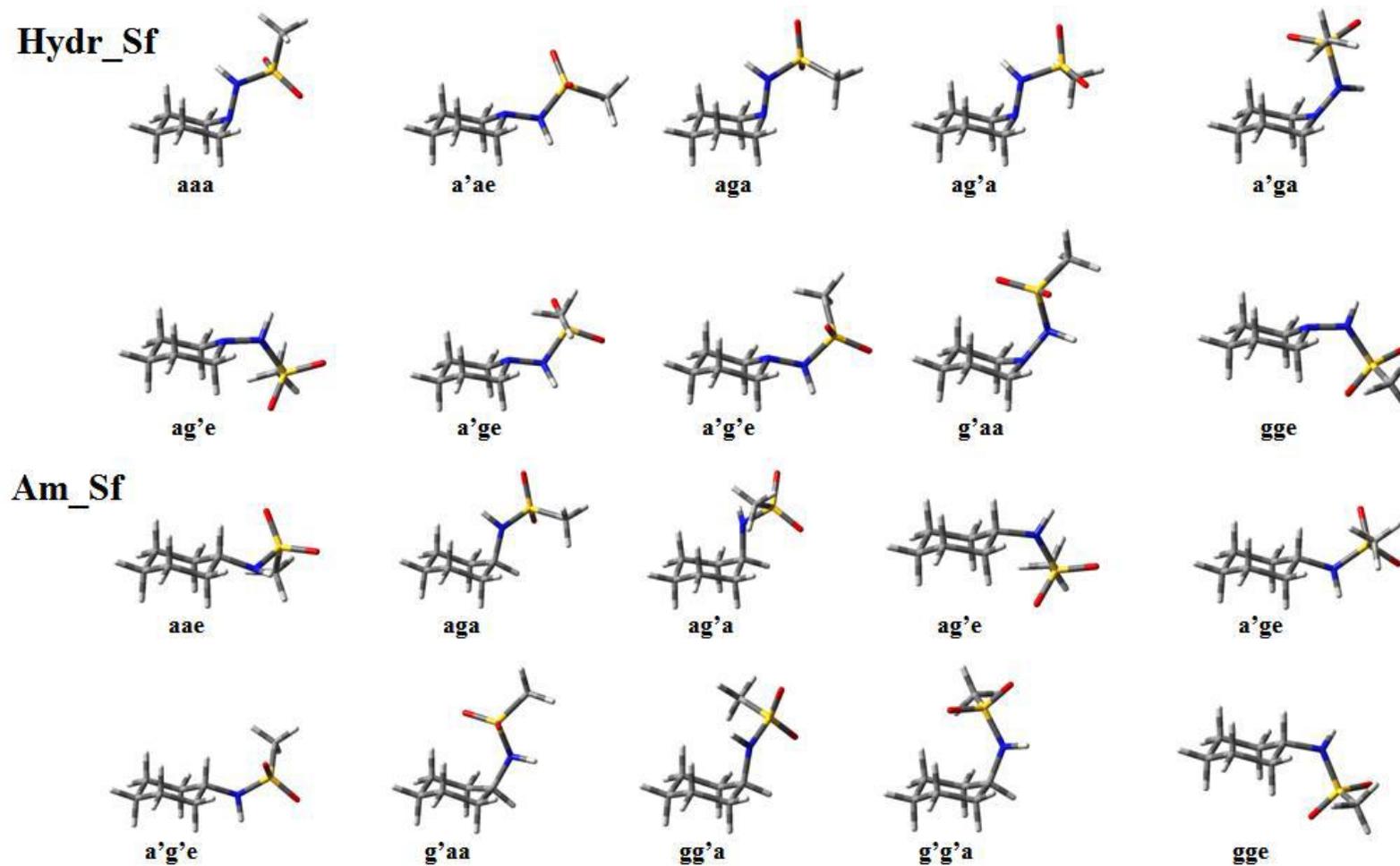


Figure S9. Optimized structures for the studied sulfonamide and sulfonylhydrazine (**Hydr_Sf** and **Am_Sf** compounds).

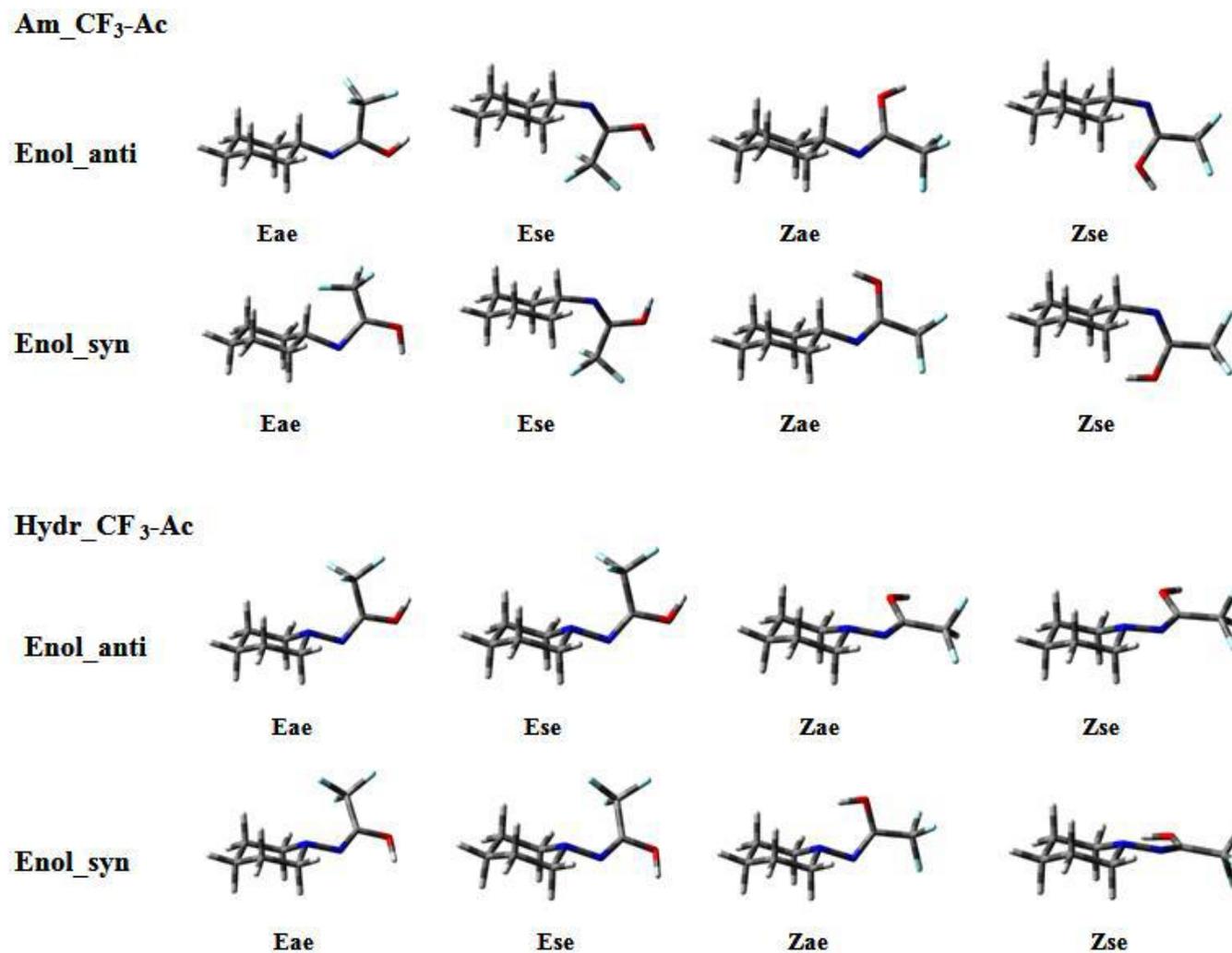


Figure S10. Optimized structures for the possible enol forms of 2,2,2-trifluoro-N-(piperidin-1-yl)acetamide (Hydr_CF₃-Ac) and N-cyclohexyl-2,2,2-trifluoroacetamide (Am_CF₃-Ac) compounds.

ARTIGO 3

SUPPORTING INFORMATION

Conformational signature of the Ishikawa reagent using NMR
information from diastereotopic fluorinesLaize A. F. Andrade,^a Lucas A. Zeoly,^b Rodrigo A. Cormanich,^b Matheus P. Freitas^{a,*}^a Department of Chemistry, Federal University of Lavras, 37200-000, Lavras, MG, Brazil^b Institute of Chemistry, University of Campinas, 13083-970, Campinas, SP, Brazil

* Corresponding author: matheus@dqi.ufla.br

Page 135. Table S1. Calculated [ω B97X-D/6-311++g(d,p)] spin-spin coupling constants and F-C-C-F dihedral angles, in implicit cyclohexane solvent.**Page 136.** Table S2. Calculated [ω B97X-D/6-311++g(d,p)] spin-spin coupling constants and F-C-C-F dihedral angles, in implicit pyridine solvent.**Page 137.** Table S3. Calculated $^3J_{\text{H}_2,\text{F}_1}$ coupling constants (in Hz) and H-C-C-F(1) dihedral angles (in degrees) for the optimized geometries of **1**.**Page 138.** Table S4. Relative standard Gibbs free energies (in kcal mol⁻¹ and Gibbs population in parenthesis) and molecular dipole moments (in Db) for the conformers of **1**, calculated at the MP2/6-311++g(d,p) level.**Page 139-250.** Figures S1 to S12. ¹H, ¹⁹F and ¹³C NMR spectra for **1**, in C₆D₁₂, CDCl₃ and C₅D₅N solutions.

Table S1. Calculated [ω B97X-D/6-311++g(d,p)] spin-spin coupling constants and F-C-C-F dihedral angles, in implicit cyclohexane solvent.

Conformer	$^1J_{C,Fpro-S}$	$^1J_{C,Fpro-R}$	$^3J_{F-2,Fpro-S}$	$^3J_{F-2,Fpro-R}$	F-C-C-F(pro-S)	F-C-C-F(pro-R)
1Aa	-260.7	-253.1	-20.2	-14.09	57.0	169.2
1Ab	-283.3	-235.3	-21.5	-14.69	49.4	159.5
1Ac	-229.9	-251.2	-17.4	-23.22	70.4	177.5
1Ba	-250.0	-262.8	-27.1	-14.89	173.4	-72.2
1Bb	-265.2	-247.1	-30.2	-11.43	163.0	-85.5
1Bc	-236.3	-280.2	-16.7	-27.84	153.6	-45.0
1Ca	-259.4	-280.9	-9.7	-17.18	-46.8	64.5
1Cc	-249.8	-279.7	-8.2	-16.75	-48.0	63.2

Table S2. Calculated [ω B97X-D/6-311++g(d,p)] spin-spin coupling constants and F-C-C-F dihedral angles, in implicit pyridine solvent.

Conformer	$^1J_{C,Fpro-S}$	$^1J_{C,Fpro-R}$	$^3J_{F-2,Fpro-S}$	$^3J_{F-2,Fpro-R}$	F-C-C-F(pro-S)	F-C-C-F(pro-R)
1Aa	-258.0	-252.7	-20.4	-13.1	57.1	168.8
1Ab	-281.2	-234.4	-22.1	-14.3	50.7	159.7
1Ac	-225.8	-252.8	-16.8	-24.1	71.3	177.7
1Ba	-248.7	-260.3	-25.7	-15.4	175.2	-71.2
1Bb	-264.8	-243.1	-30.1	-12.1	166.8	-82.8
1Bc	-231.9	-275.8	-18.0	-30.3	155.8	-45.4
1Ca	-258.4	-255.1	-22.3	-31.7	-56.0	55.5
1Cc	-245.7	-278.5	-8.3	-17.1	-48.7	61.3

Table S3. Calculated $^3J_{H_2,F1}$ coupling constants (in Hz) and H-C-C-F(1) dihedral angles (in degrees) for the optimized geometries of **1**, in cyclohexane and pyridine implicit solvents.

Conf.	Cyclohexane				Pyridine			
	$^3J_{H,F_{pro-R}}$	$^3J_{H,F_{pro-S}}$	H-C-C-F _{pro-R}	H-C-C-F _{pro-S}	$^3J_{H,F_{pro-R}}$	$^3J_{H,F_{pro-S}}$	H-C-C-F _{pro-R}	H-C-C-F _{pro-S}
1Aa	-0.1	-1.5	50.9	-61.3	-0.2	-1.5	50.4	-61.2
1Ab	9.9	-0.3	41.3	-68.9	9.9	-0.3	41.8	-67.2
1Ac	2.8	9.9	59.5	-48.7	1.8	10.8	61.5	-44.9
1Ba	15.6	0.2	169.6	55.2	15.9	-0.3	171.0	57.3
1Bb	13.9	1.0	154.3	42.9	14.3	0.5	157.3	46.9
1Bc	8.3	-0.9	164.6	83.8	8.6	-0.7	-165.1	84.5
1Ca	0.8	9.8	-53.8	-165.0	0.5	14.0	-62.8	-174.3
1Cb	-	-	-	-	-	-	-	-
1Cc	0.1	9.3	-55.0	-166.2	-56.8	-166.8	-0.2	9.5

Table S4. Relative standard Gibbs free energies (in kcal mol⁻¹ and Gibbs population in parenthesis) and molecular dipole moments (in De) for the conformers of **1**, calculated at the MP2/6-311++g(d,p) level.

Conf.	Cyclohexane		Chloroform		Pyridine	
	G ⁰ rel (%)	μ	G ⁰ rel (%)	μ	G ⁰ rel (%)	μ
1Aa	2.5 (1)	1.5	2.8 (0)	1.6	3.1 (0)	1.7
1Ab	0.0 (49)	2.1	0.2 (33)	2.2	0.5 (24)	2.2
1Ac	5.5 (0)	2.4	5.6 (0)	2.5	5.9 (0)	2.6
1Ba	2.6 (1)	4.5	2.6 (1)	4.8	2.7 (1)	5.0
1Bb	0.9 (11)	4.5	0.7 (15)	4.8	0.9 (12)	5.0
1Bc	1.3 (5)	4.7	1.2 (6)	5.1	1.2 (7)	5.4
1Ca	4.1 (0)		3.9 (0)		4.3 (0)	5.1
1Cb	-	-	-	-	-	-
1Cc	0.2 (33)	4.5	0.0 (46)	4.9	0.0 (56)	5.2

C6D12 - 400 MHz - 1H

Current Data Parameters
 NAME nov14luzH1-amineFluor-C6D12
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20171114
 Time 12.51 h
 INSTRUM spect
 PROBHD Z820201_0179 (1
 PULPROG zg30
 TD 32768
 SOLVENT Acetone
 NS 32
 DS 0
 SWH 8012.820 Hz
 FIDRES 0.489064 Hz
 AQ 2.0447233 sec
 RG 203
 DW 62.400 usec
 DE 7.00 usec
 TE 298.3 K
 D1 1.0000000 sec
 TDO 1
 SFO1 400.1824713 MHz
 NUC1 1H
 P1 8.50 usec
 PLW1 11.30000019 W

F2 - Processing parameters

SI 65536
 SF 400.1802810 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

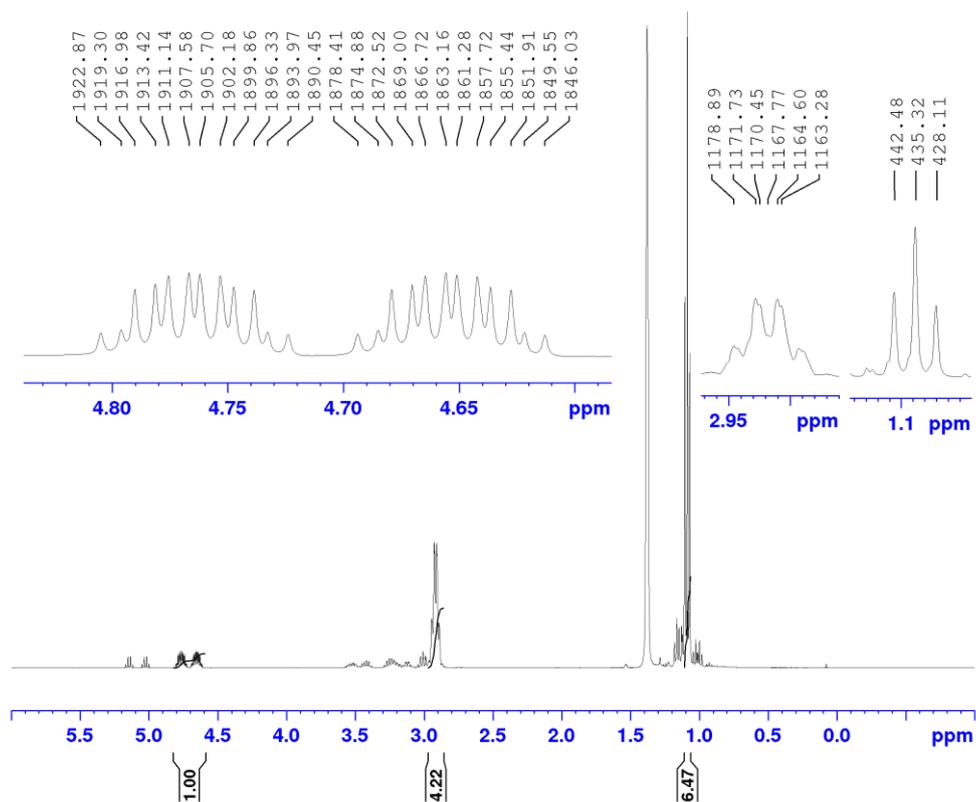


Figure S1. ^1H NMR spectrum of **1** in 10 mg mL^{-1} cyclohexane- d_{12} solution.

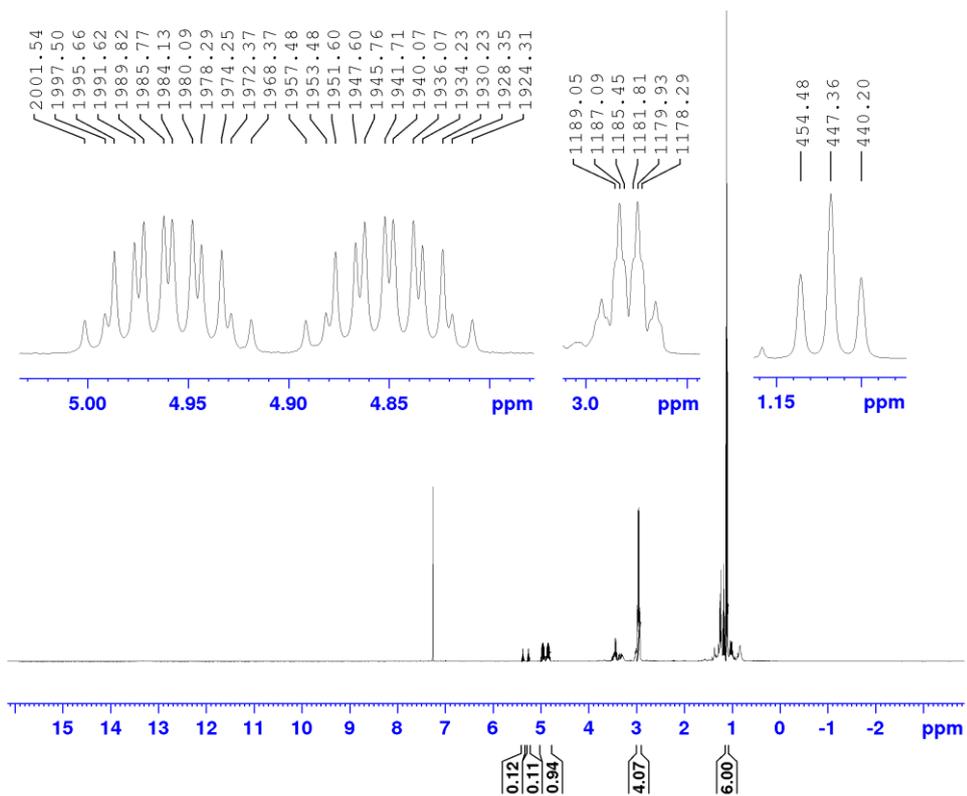
CDCl₃ - 400 MHz - ¹H

Figure S2. ¹H NMR spectrum of **1** in 10 mg mL⁻¹ CDCl₃ solution.

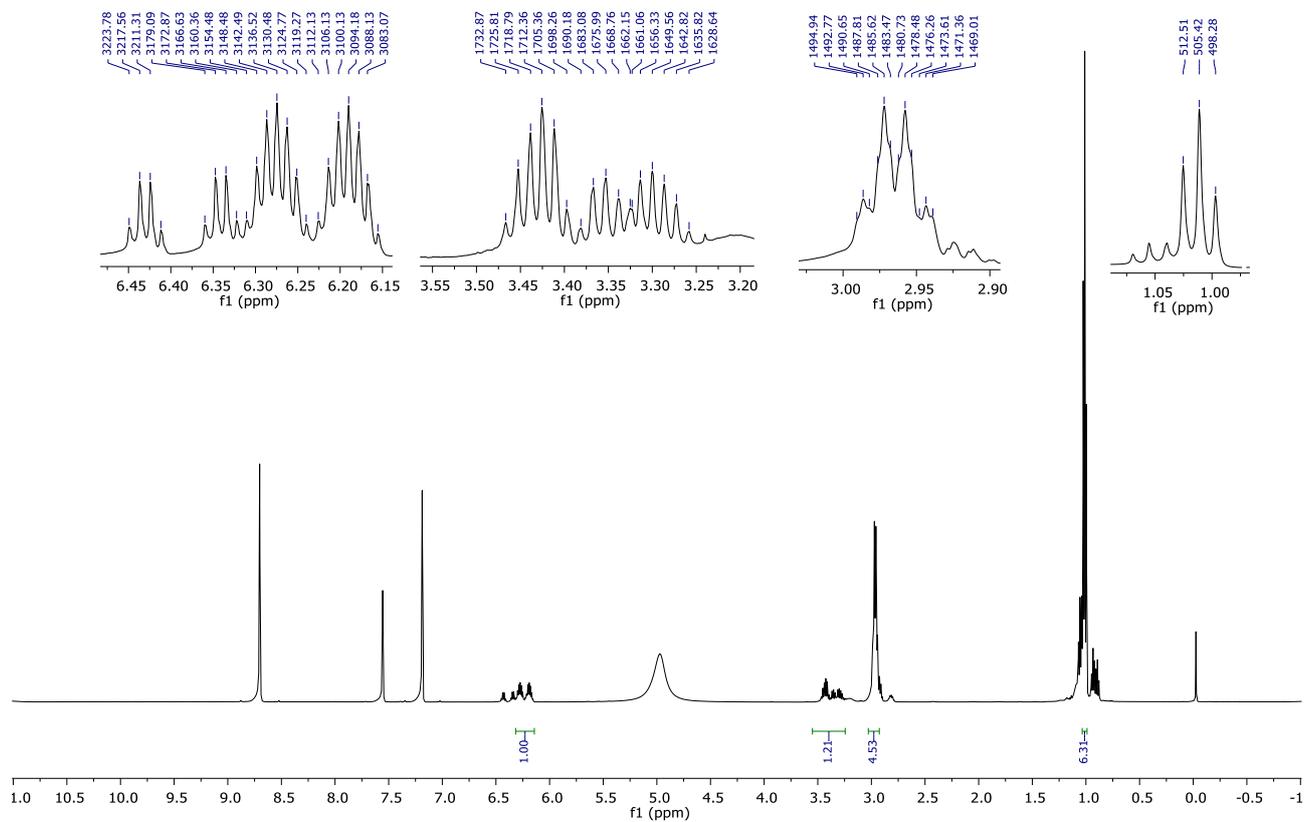


Figure S3. ^1H NMR spectrum of 1 in 10 mg mL^{-1} pyridine- d_5 solution.

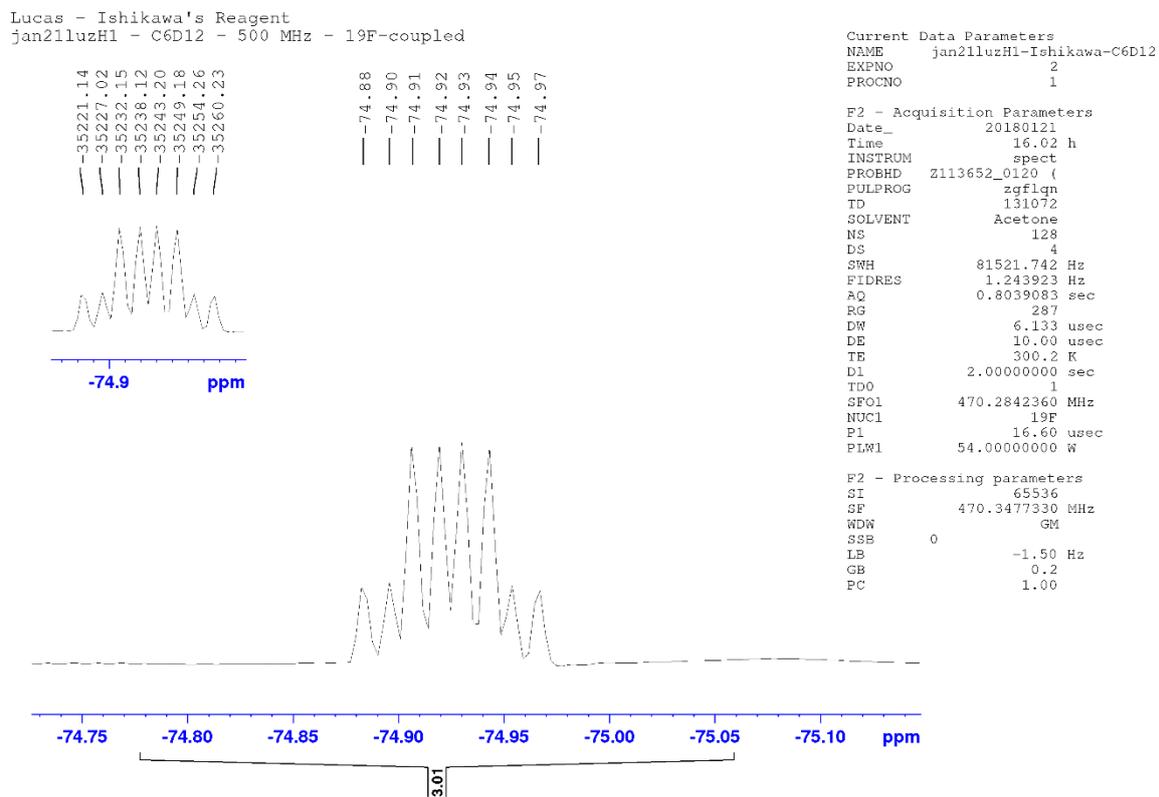
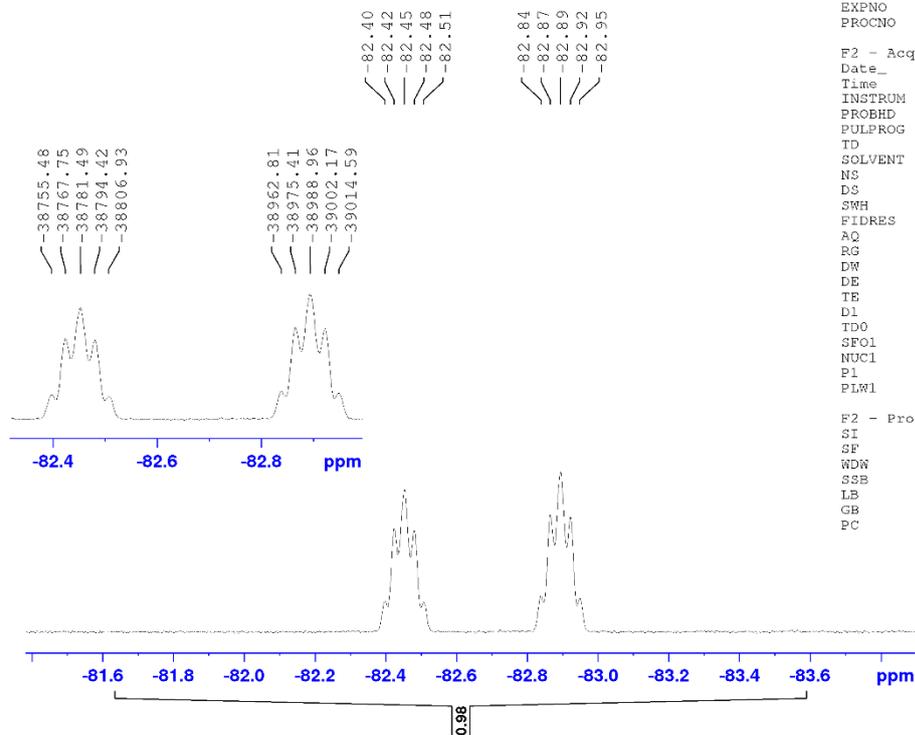


Figure S4. ¹⁹F NMR spectrum (expansion in the CF₃ region) of **1** in 10 mg mL⁻¹ cyclohexane-*d*₁₂ solution.

Lucas - Ishikawa's Reagent
 jan21luzH1 - C6D12 - 500 MHz - 19F-coupled



Current Data Parameters
 NAME jan21luzH1-Ishikawa-C6D12
 EXPNO 2
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20180121
 Time 16.02 h
 INSTRUM spect
 PROBHD Z113652_0120 (
 PULPROG zgfglqn
 TD 131072
 SOLVENT Acetone
 NS 128
 DS 4
 SWH 81521.742 Hz
 FIDRES 1.243923 Hz
 AQ 0.8039083 sec
 RG 287
 DW 6.133 usec
 DE 10.00 usec
 TE 300.2 K
 DL 2.00000000 sec
 TDO 1
 SFO1 470.2842360 MHz
 NUC1 19F
 P1 16.60 usec
 PLW1 54.00000000 W

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 470.3477330 MHz
 WDW GM
 SSB 0
 LB -1.50 Hz
 GB 0.2
 PC 1.00

Figure S5. ^{19}F NMR spectrum (expansion in the $F_{\text{pro-S}}$ region) of **1** in 10 mg mL^{-1} cyclohexane- d_{12} solution.

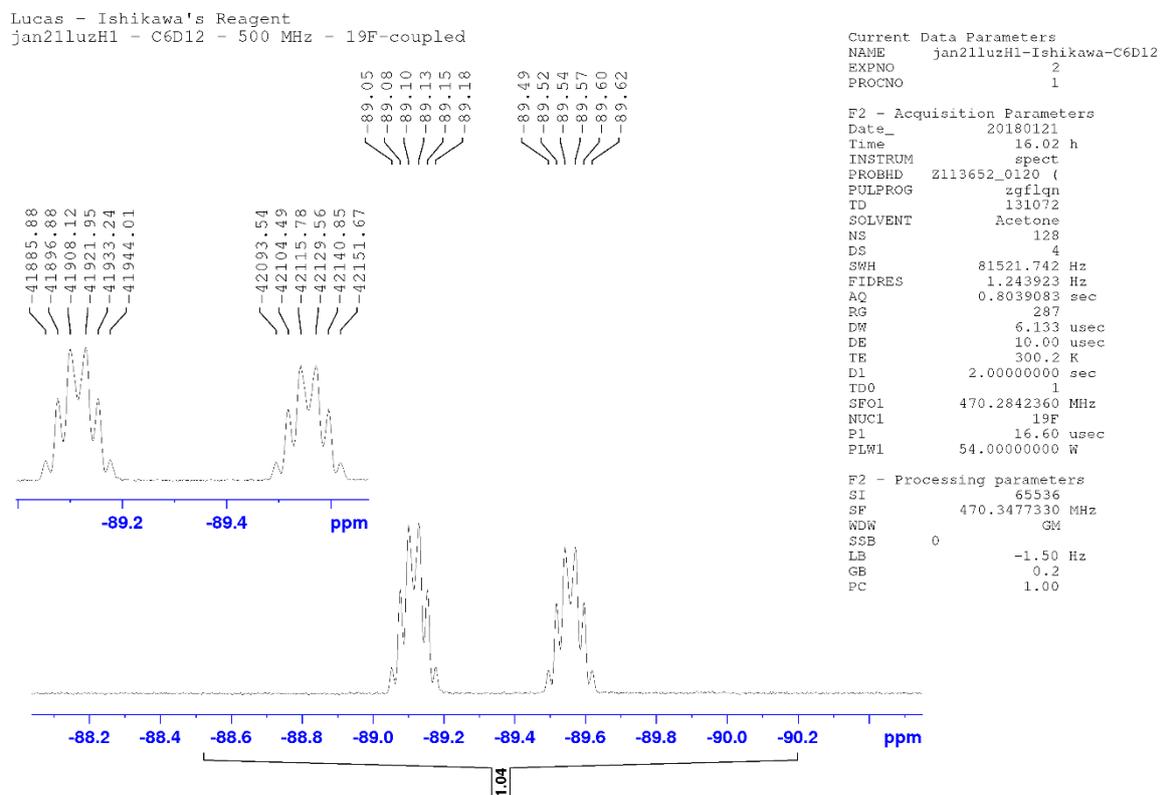


Figure S6. ^{19}F NMR spectrum (expansion in the $F_{\text{pro-R}}$ region) of **1** in 10 mg mL^{-1} cyclohexane- d_{12} solution.

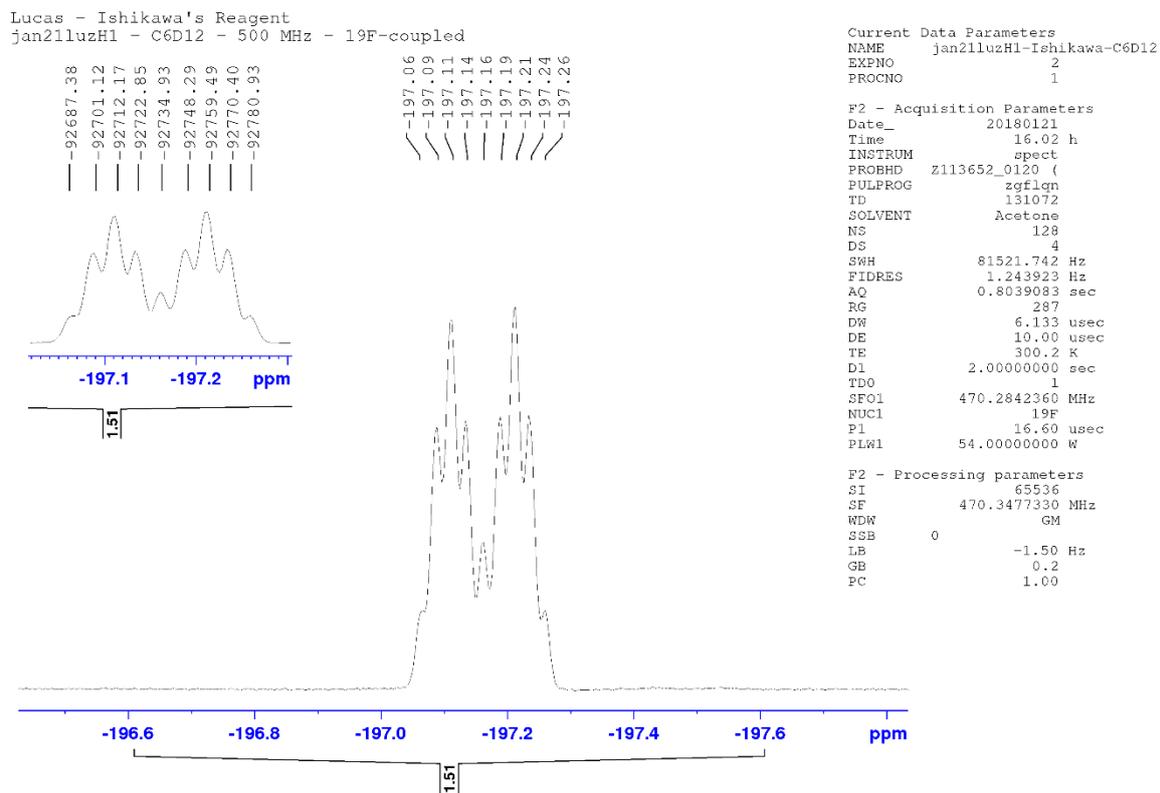
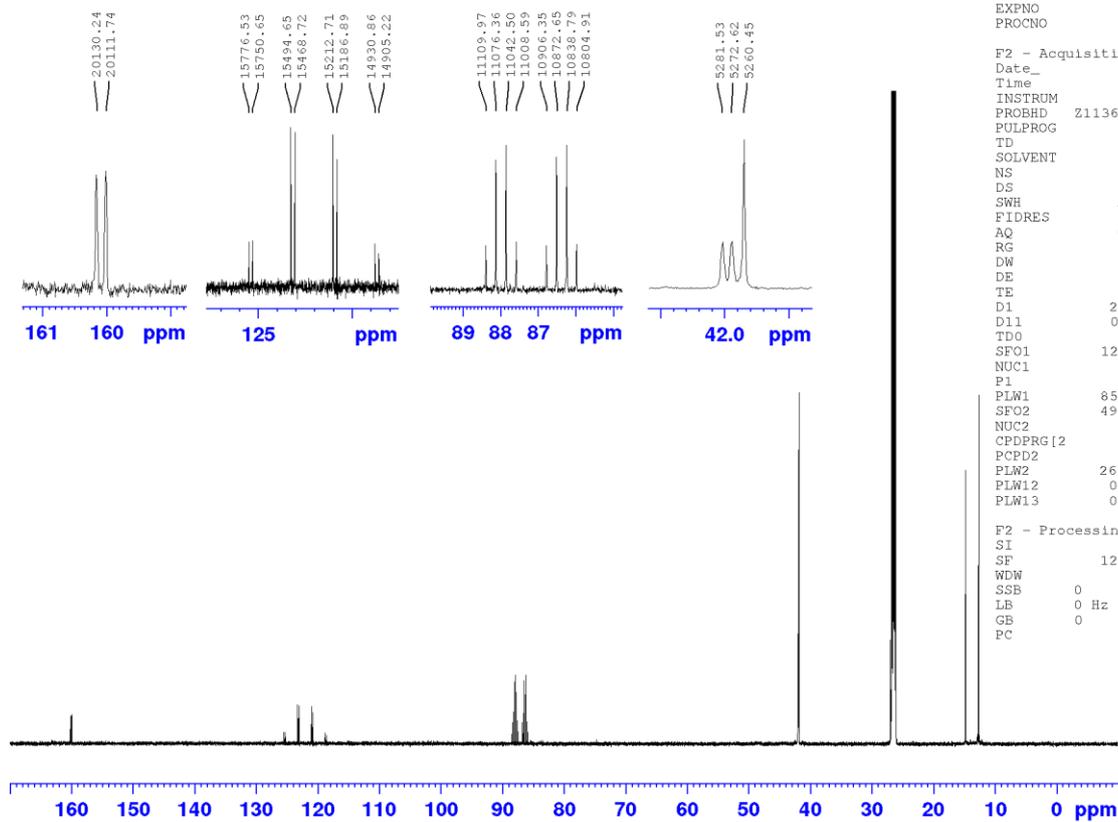


Figure S7. ¹⁹F NMR spectrum (expansion in the F-2 region) of **1** in 10 mg mL⁻¹ cyclohexane-*d*₁₂ solution.

Lucas - ¹³C - Ishikawa - C6D12
500 MHz - fev16luzC1 - ¹³C{¹H}



Current Data Parameters
NAME fev16luzC1-Ishikawa-C6D12
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20180219
Time 7.04 h
INSTRUM spect
PROBHD Z113652_0120 (
PULPROG zgpg30
TD 32768
SOLVENT Acetone
NS 16873
DS 0
SWH 32894.738 Hz
FIDRES 2.007735 Hz
AQ 0.4980736 sec
RG 2050
DW 15.200 usec
DE 10.00 usec
TE 298.2 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1
SFO1 125.7062372 MHz
NUC1 ¹³C
P1 10.00 usec
PLW1 85.00000000 W
SFO2 499.8719995 MHz
NUC2 ¹H
CPDPRG[2] waltz16
PCPD2 80.00 usec
PLW2 26.85300064 W
PLW12 0.57928002 W
PLW13 0.29137000 W

F2 - Processing parameters

SI 32768
SF 125.6923763 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0 Hz
GB 0
PC 1.40

Figure S8. ¹³C NMR spectrum of **1** in 10 mg mL⁻¹ cyclohexane-*d*₁₂ solution.

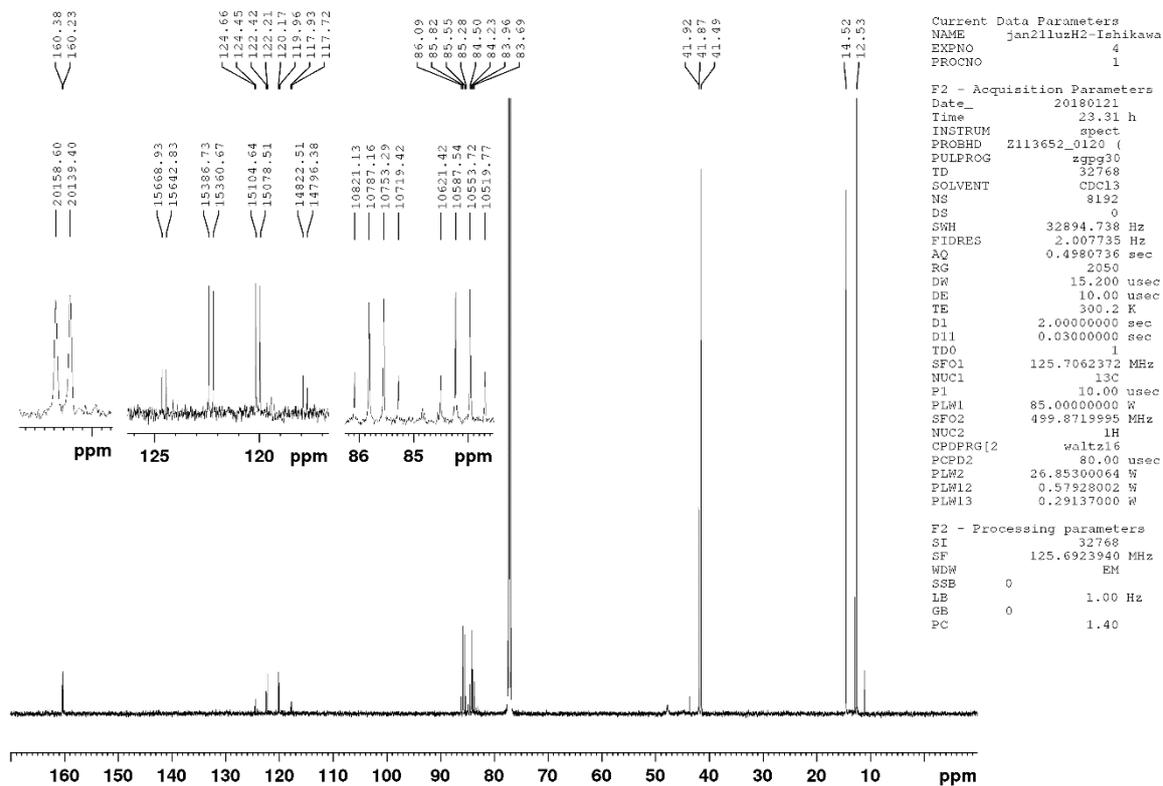


Figure S9. ^{13}C NMR spectrum of **1** in 10 mg mL^{-1} CDCl_3 solution.

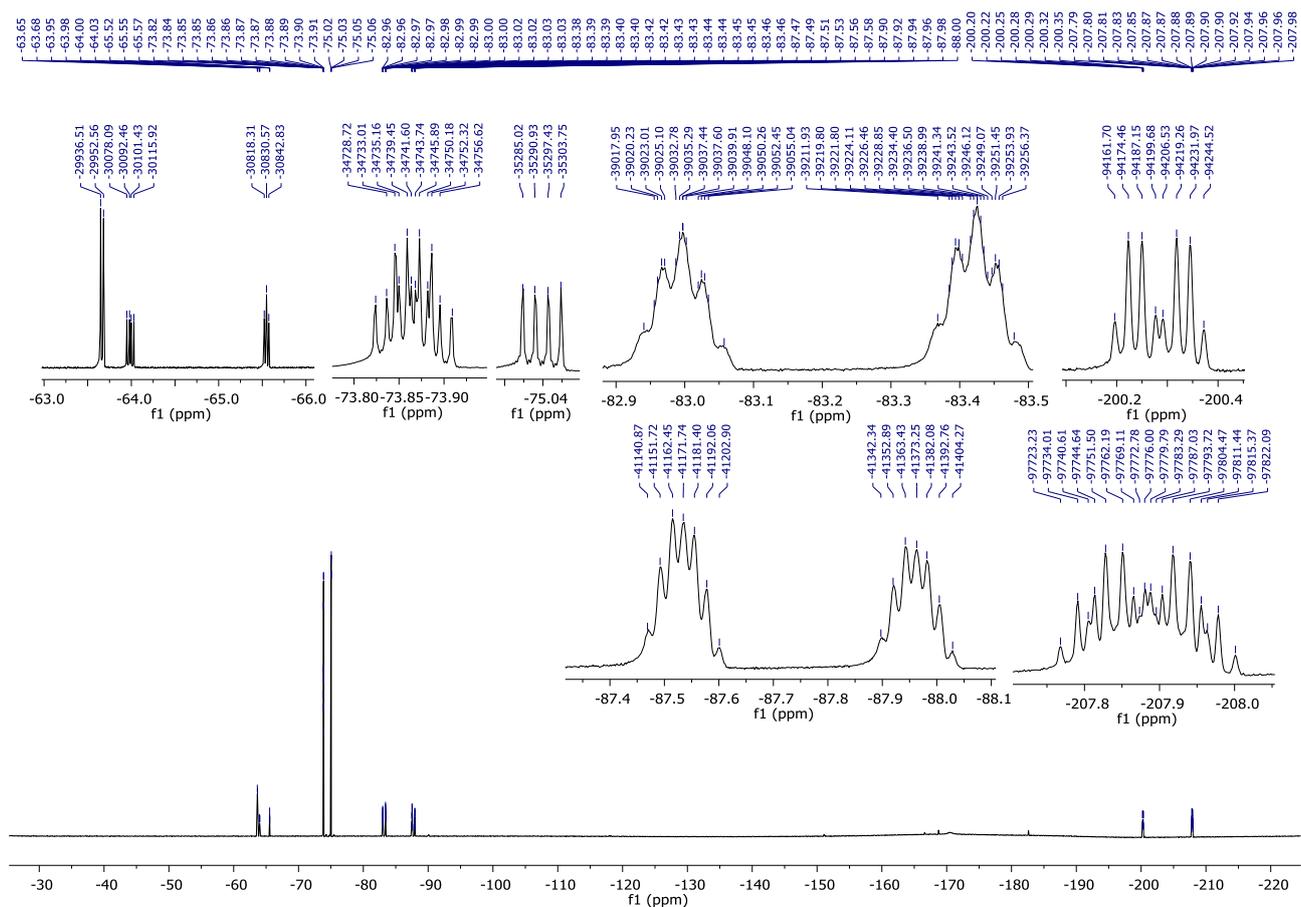


Figure S10. ^{19}F NMR spectrum of **1** in 10 mg mL^{-1} pyridine- d_5 solution.

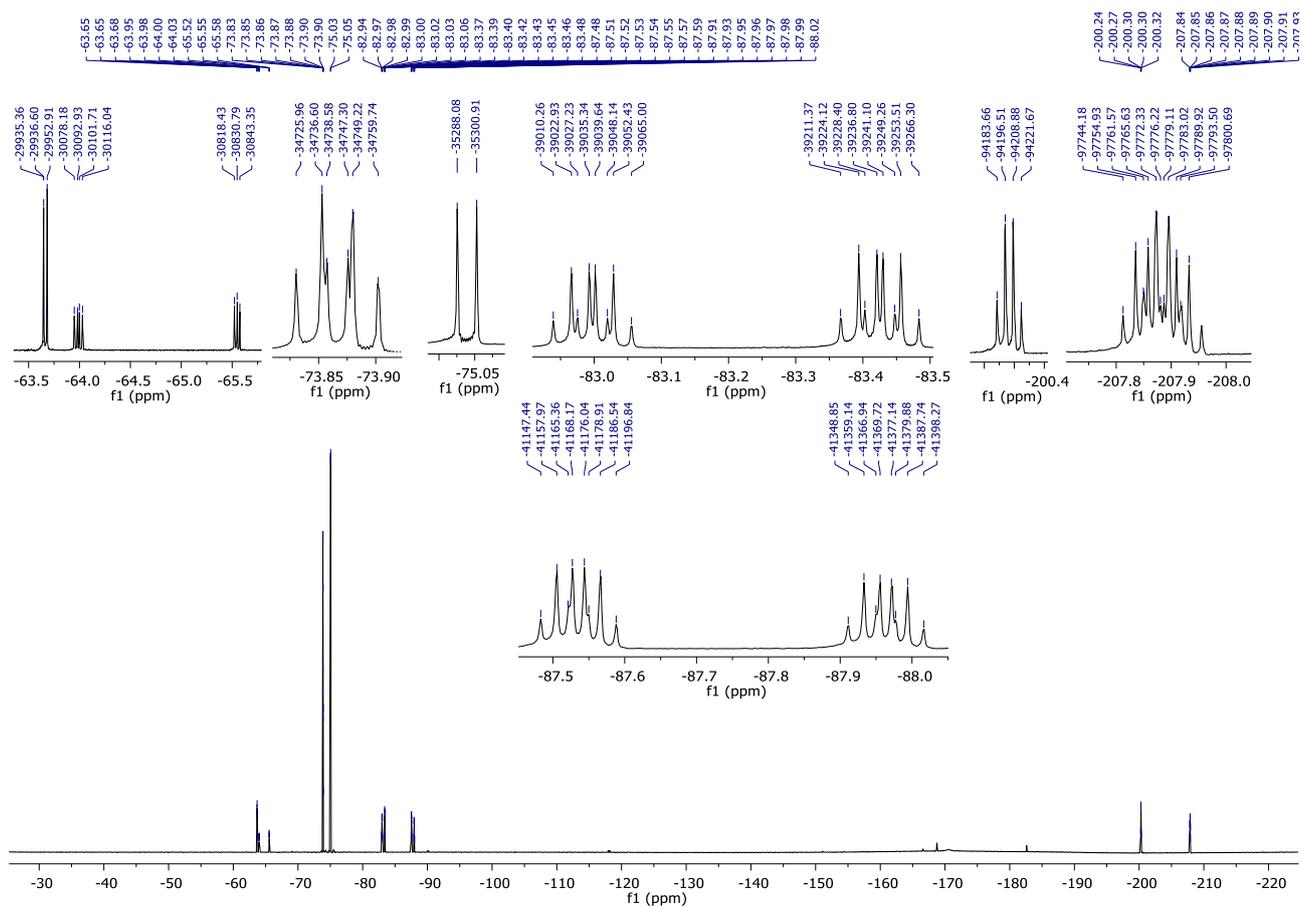


Figure S11. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of **1** in 10 mg mL^{-1} pyridine- d_5 solution.

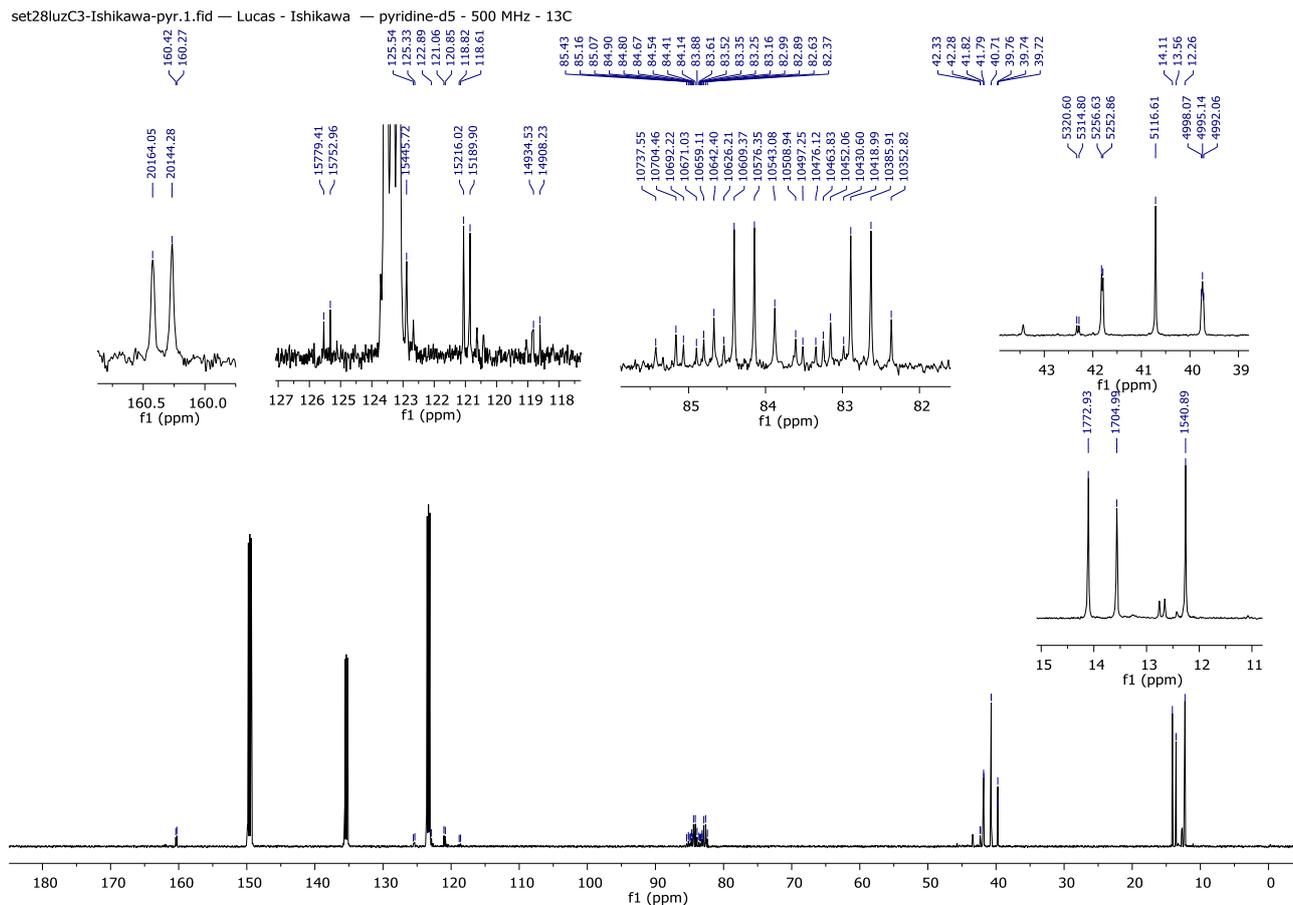


Figure S12. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of **1** in 10 mg mL^{-1} pyridine- d_5 solution.