



JOSUÉ MARIANI SILLA

**CONFORMAÇÃO E EFEITOS
ESTEREOELETRÔNICOS SOBRE AS
CONSTANTES DE ACOPLAMENTO $^1J_{C-F}$ EM
COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS
FLUORADOS**

LAVRAS – MG

2016

JOSUÉ MARIANI SILLA

**CONFORMAÇÃO E EFEITOS ESTEREOELETRÔNICOS SOBRE AS
CONSTANTES DE ACOPLAMENTO $^1J_{C-F}$ EM COMPOSTOS
HETEROCÍCLICOS FLUORADOS**

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

Orientador

Prof. Matheus Puggina de Freitas

LAVRAS - MG

2016

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

Silla, Josué Mariani.

Conformação e efeitos estereoelétrônicos sobre as constantes
de acoplamento $^1J_{C-F}$ em compostos heterocíclicos fluorados / Josué
Mariani Silla. – Lavras : UFLA, 2016.

131 p. : il.

Tese(doutorado) – Universidade Federal de Lavras, 2016.

Orientador(a): Matheus Puggina Freitas.

Bibliografia.

1. Análise conformacional. 2. Interações intramoleculares. 3.
Constante de acoplamento $^1J_{C-F}$. I. Universidade Federal de Lavras.
II. Título.

JOSUÉ MARIANI SILLA

**CONFORMAÇÃO E EFEITOS ESTEREOELETRÔNICOS SOBRE AS
CONSTANTES DE ACOPLAMENTO $^1J_{C-F}$ EM COMPOSTOS
HETEROCÍCLICOS FLUORADOS**

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

APROVADA em 12 de setembro de 2016.

Dr. Cleber Paulo Andrada Anconi	UFLA
Dr. Sérgio Scherrer Thomasi	UFLA
Dr. Teodorico de Castro Ramalho	UFLA
Dr. Rodrigo Antonio Cormanich	UNICAMP

Dr. Matheus Puggina de Freitas
Orientador

LAVRAS - MG

2016

À minha família, amigos e orientador pelo incentivo e apoio para a conclusão desse trabalho,

Dedico.

AGRADECIMENTOS

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

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo financiamento dos recursos necessários para o desenvolvimento desse trabalho.

RESUMO GERAL

Derivados halogenados do metanol (halo = F, Cl e Br) foram estudados teoricamente em fase gasosa e solução aquosa implícita e explícita, segundo suas orientações *anti* e *gauche* obtidas pela rotação do ângulo diedro X–C–O–H. Foi constatado que as conformações *gauche* são mais estáveis em razão da hiperconjugação $n_{\text{O}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-X}}$ (efeito anomérico generalizado). Além disso, uma avaliação entre a dependência da constante de acoplamento $^1J_{\text{C,F}}$ com o momento de dipolo molecular e efeitos hiperconjugativos foi realizada, fazendo uma alusão aos efeitos que regem o conhecido efeito Perlin, que opera em alguns compostos heterocíclicos. O efeito Perlin refere-se ao fato de que $^1J_{\text{C,Hax}} < ^1J_{\text{C,Heq}}$ em anéis de seis membros - cicloexanos ou piranoses - e pode ser útil para definir a estereoquímica de, por exemplo, carboidratos. Assim, avaliações dos efeitos operantes na constante de acoplamento $^1J_{\text{C,F}}$ em α - e β -D-flúor-glicose tetra-acetilada em solução polar e não polar, utilizando técnicas experimentais (RMN) e teóricas, revelam que o fenômeno denominado "efeito Perlin reverso do flúor" apresenta relação com efeitos dipolares, e não com hiperconjugativos, assim como no 2-flúor-1,3-dioxano e no 2-flúor-1,3-ditiano. Entretanto, de acordo com uma análise minuciosa baseada em CMO's (*Canonical Molecular Orbitals*), sugere-se que o efeito Perlin reverso do flúor, em 2-flúor-piperidina e compostos contendo os fragmentos C–X–CHF–X (em que X = O e S), deve ser interpretado em termos de uma compressão espacial referente aos pares de elétrons livres dos heteroátomos sobre o átomo de flúor, provocando um encurtamento da ligação C–F. Essa interação é proporcional aos efeitos dipolares, tornando-as difícil de distinguir. Nas piperidinas 2, 3 e 4-monofluoradas e respectivas espécies iônicas, efeitos indutivos, estéricos, eletrostáticos e hiperconjugativos são responsáveis pelo comportamento de $^1J_{\text{C,F}}$.

Palavras-chave: Análise conformacional. Interações intramoleculares. SSCC $^1J_{\text{C,F}}$. QTAIM. NBO.

GENERAL ABSTRACT

Halogenated methanol derivatives (halo = F, Cl and Br) were theoretically studied in the gas phase and implicit/explicit aqueous solution, taking into account the anti and gauche orientation obtained by rotating the X-C-O-H dihedral angle. It was found that the gauche conformation is more stable because of the hyperconjugative interaction $n_{\text{O}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-X}}$ (generalized anomeric effect). In addition, an assessment of the dependence of the $^1J_{\text{C,F}}$ coupling constant with the molecular dipole moment and hyperconjugation effects was performed, making an allusion to the effects that govern the known Perlin effect. The Perlin effect refers to the fact that $^1J_{\text{C,Hax}} < ^1J_{\text{C,Heq}}$ in six-membered rings - cyclohexanes or pyranoses - and may be useful to define the stereochemistry of, for example, carbohydrates. Thus, evaluation of the effects operating on the $^1J_{\text{C,F}}$ coupling constant in tetra-acetylated α - and β -D-fluoro-D-glucose in polar and nonpolar solution, using experimental (NMR) and theoretical techniques, revealed that the so-called "reverse fluorine Perlin-like effect" is correlated with dipole effects, and not hyperconjugation, as well as in 2-fluoro-1,3-dioxane and 2-fluoro-1,3-dithiane. However, according to a detailed analysis based on CMO's (Canonical molecular orbitals), it is suggested that the reverse fluorine Perlin-like effect in 2-fluoropiperidine and compounds containing the C-X-CHF-X fragment (where X = O and S) should be interpreted in terms of a spatial compression related to the heteroatom electron lone pairs on the fluorine atom, resulting in a shortening of the C-F bond. This interaction is proportional to dipolar effects, making them difficult to distinguish. In 2, 3 and 4-monofluorinated piperidines and respective ionic species, inductive, steric, electrostatic and hyperconjugative effects are responsible for the behavior of $^1J_{\text{C,F}}$.

Keywords: Conformational analysis. Intramolecular interactions. $^1J_{\text{C,F}}$ SSCC. QTAIM. NBO.

LISTA DE FIGURAS

PRIMEIRA PARTE

Figura 1	Interação repulsiva do tipo 2 orbitais e 4 elétrons (A, como em repulsões <i>syn</i> -1,3-diaxiais) e atrativa do tipo 2 orbitais e 2 elétrons (B, como em ligações de hidrogênio).....	16
Figura 2	Interações eletrostáticas envolvendo forças de atração e repulsão em substituintes.....	16
Figura 3	Diagramas de energia para orbitais ligantes e antiligantes da ligação C-X para a série X = C, N, O e F.....	18
Figura 4	Diagramas de energia para orbitais ligantes e antiligantes da ligação C-X para a série X = I, Br, Cl e F.....	19
Figura 5	Anômeros α e β da flúor-glicose tetra-acetilada.....	20
Figura 6	Derivados halogenados do metanol.....	20
Figura 7	Derivados cíclicos e acíclicos de éteres e tioéteres fluorados.....	20
Figura 8	Flúor piperidina (neutra, catiônica e aniônica) 2,3,4-substituídas.....	21
Figura 9	Exemplo de particionamento molecular em <i>bacias atômicas</i>	33
Figura 10	Classificação de interações/ligações químicas por QTAIM (adaptado de Grabowski, 2011).....	35
Figura 11	Exemplos da abordagem hiperconjugativa para o efeito anomérico (A) e estruturas de ressonância originadas dessa interação (B).....	46
Figura 12	Interações hiperconjugativas antiperiplanares $\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{C-H}$ e $n_O \rightarrow \sigma^*_{C-H}$ presentes no cicloexano e tetraidropirano, respectivamente.....	47

SEGUNDA PARTE

ARTIGO 1

- Figure 1 The hyperconjugation model for the anomeric effect in 2-substituted tetrahydropyrans and the generalized anomeric effect in acyclic derivatives containing an electron donor (n_A orbital) and an electron acceptor (σ^*_{C-X} orbital)..... 56
- Figure 2 Conformational isomerism in halomethanols [X = F (**1**), Cl (**2**) and Br (**3**)]...... 57
- Figure 3 Angular dependencies of $^1J_{C,F}$, molecular dipole moment and $n_O \rightarrow \sigma^*_{C-F}$ interaction for **1**, and the exponential relationship between $^1J_{C,F}$, and molecular dipole moment..... 65
- Figure 4 Relationship between $^1J_{C,F}$, and the C—F bond distance in **1** upon rotation of the F—C—O—H dihedral angle..... 66

ARTIGO 2

- Figure 1 Some fluorinated 6-membered rings and the corresponding $^1J_{C-F}$ coupling constant, the studied D-glucopyranosyl fluoride tetracetate (**1**), α -D-galactopyranosyl fluoride tetracetate (**2a**) and 2-fluorotetrahydropyran (**3**)..... 75
- Figure 2 Example of local dipoles originated from bonding and nonbonding orbitals. The electrostatic interaction between polar bonds causes $|^1J_{C-Fax}| < |^1J_{C-Feq}|$, while the interaction between dipoles from polar bond and electron lone pairs causes $|^1J_{C-Fax}| > |^1J_{C-Feq}|$ 81

ARTIGO 3

- Figure 1 $^1J_{CF}$ coupling constants of some organofluorine compounds [1,10,13]..... 93
- Figure 2 Calculated $^1J_{C,F}$ coupling constants (Hz, $^{1(FC)}J_{C,F}$ contribution in parenthesis) and C-F bond lengths (Å) for isolated molecules.... 96
- Figure 3 Angular dependence of $^1J_{C,F}$, molecular dipole moment and $n_X \rightarrow \sigma^*_{C-F}$ hyperconjugative interaction in fluoro(dimethoxy)methane and fluoro(bis-methylsulfanyl)methane..... 99

ARTIGO 4

Figure 1	Gauche effect from hyperconjugative and electrostatic interactions.....	109
Figure 2	Calculated $^1J_{C-F}$ (Hz) coupling constants for <i>n</i> -fluoropiperidines (<i>n</i> = 2, 3 and 4) and their respective cations and anions (the Fermi contact term is given in parenthesis). Data for compounds 10 and 11 were obtained from the literature.....	115
Figure 3	NCI isosurfaces and reduced density gradient (RDG) vs. $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ plots for 8 . The trough at negative $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ marked in the plot for 8a , as well as the green surface between the <i>axial</i> fluorine and the positive nitrogen, indicates a weak attractive transannular interaction $F\cdots N^+$. Similar interaction is not observed in 8b . NCI surfaces correspond to $s = 0.5$ a.u. and a color scale of $-0.02 < \rho < 0.02$ a.u. for SCF densities.....	119
Figure 4	Angular dependence of $^1J_{C-F}$ coupling constant with the molecular dipole moment - μ (A) and $n_{N\rightarrow\sigma^*_{C-F}}$ hyperconjugation (B) for 1-(fluoromethyl)aziridine in the gas phase. A linear relationship was found in the plot $^1J_{C-F} \times \mu$ (C).....	122

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1

Table 1	Bond lengths (\AA) and standard thermodynamic parameters ($\text{kcal mol}^{-1}/298 \text{ K}$) for 1-3 in the gas phase, implicit and explicit solvent (water), obtained at the B3LYP/6-311G++(d,p) and MP2/6-311G++(d,p) (in parenthesis) levels.....	59
Table 2	Steric, electrostatic, hyperconjugative contributions (<i>anti</i> _{stationary} - <i>gauche</i> , kcal mol^{-1}) for the conformational equilibrium of 1-3 obtained through NBO analysis.....	62

ARTIGO 2

Table 1	Calculated E_{rel} in kcal mol^{-1} [ω B97X-D/6-31G(d,p) level], J in Hz [ω B97X-D/6-311+G(d,p)] (the experimental J values are given in parenthesis), molecular dipole moments (μ , in Debye), and C-F bond lengths (in \AA), for 1α and 1β	77
Table 2	NBO data for 1α and 1β (in kcal mol^{-1}), obtained at the ω B97X-D/6-31G(d,p) level ($\Delta = 1\alpha - 1\beta$).....	79

ARTIGO 3

Table 1	Selected computational characterization of cyclic compounds 1-4	98
Table 2	s -Character (%) obtained by NBO calculations in gas phase.....	101
Table 3	MO contributions for ${}^{1(\text{FC})}J_{\text{C-F}}$ SSCC from expansion of the CMOs for compounds 1 and 2 . The orbital energy (E) is given in a.u.....	102

ARTIGO 4

Table 1	Fluorine natural charges (Q_{F} , in a.u.), C-F bond length (\AA) and total ${}^1J_{\text{C-F}}$ coupling constant (Hz), including its FC (Fermi contact), SD (spin dipolar), PSO (paramagnetic spin orbit) and DSO (diamagnetic spin orbit) components.....	117
Table 2	NBO parameters related to the coupling constant ${}^1J_{\text{C-F}}$ for 1a-1d and 4a-4d compounds, calculated at the B3LYP/6-311G++(d,p) level in the gas phase.....	124

LISTA DE SIGLAS

DFT	Teoria do Funcional de Densidade
QTAIM	Teoria quântica de átomos em moléculas
HF	Hartree-fock (método)
TOM	Teoria do orbital molecular
NBO	Orbitais naturais de ligação
CP	Ponto crítico
BP	Caminho de ligação
BCP	Ponto crítico da ligação
RCP	Ponto crítico do anel
SD	Spin dipolar
FC	Contato de Fermi
DSO	Orbital diamagnético
PSO	Orbital paramagnético
RMN	Ressonância magnética nuclear
IV	Infravermelho

LISTA DE SÍMBOLOS

Å	Angstrom
F	Flúor
Cl	Cloro
Br	Bromo
N	Nitrogênio
O	Oxigênio
S	Enxofre
C	Carbono
H	Hidrogênio
μ	Momento de dipolo
ϵ	Constante dielétrica ou elipicidade
ρ	Densidade eletrônica
δ	Deslocamento químico
J	Constante de acoplamento escalar spin-spin
$q(\Omega)$	Carga atômica
$V(\Omega)$	Volume atômico
$M_1(\Omega)$	Primeiro momento de dipolo
$E(\Omega)$	Energia atômica

SUMÁRIO

	Primeira parte.....	15
1	INTRODUÇÃO GERAL.....	15
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	21
2.1	Teoria do Funcional de Densidade.....	21
2.1.1	Funcionais de troca e correlação.....	24
2.2	Funções de base.....	26
2.3	Orbitais naturais de ligação.....	30
2.4	Teoria quântica de átomos em moléculas.....	32
2.5	Mecânica Estatística.....	36
2.5.1	Energia e Função de Partição.....	37
2.6	Constante de acoplamento escalar spin-spin.....	42
2.7	Efeitos de interações intramoleculares na constante de acoplamento.....	45
	REFERÊNCIAS.....	48
	Segunda parte.....	53
	Artigo 1.....	53
	Artigo 2.....	71
	Artigo 3.....	88
	Artigo 4.....	107
	CONCLUSÕES GERAIS.....	130

PRIMEIRA PARTE

1 INTRODUÇÃO GERAL

Em 1890, Sachse identificou a existência de dois tipos de ligação C-H para o cicloexano (*axial* e *equatorial*), fornecendo indícios para o descobrimento de sua conformação cadeira (SACHSE, 1890). Anos mais tarde, Barton e Hassel (1969) receberam o Prêmio Nobel por contribuições para o desenvolvimento do conceito de conformações e suas aplicações em química. Desde então, estudos conformacionais de moléculas orgânicas têm sido objeto de importantes pesquisas atuais em áreas de química orgânica, medicinal e bioquímica. Esses estudos são recorrentes para a compreensão dos principais efeitos operantes na estereoquímica e reatividade de moléculas orgânicas (SMITH, 1994), além disso, eles também podem esclarecer a influência dos efeitos que regem propriedades moleculares macroscópicas, tais como a atividade biológica (KAY et al., 1970).

Nesse sentido, a reatividade e a estabilidade de moléculas dependem, fundamentalmente, de três fatores, que são os efeitos estéricos, eletrônicos e estereoeletrônicos; além de sofrerem influências por efeitos de solventes, temperatura, pH e etc.. O efeito estérico está relacionado à interação entre grupos ou átomos volumosos, resultando em uma desestabilização do sistema (FREITAS e RAMALHO, 2013). Esse efeito pode ser ilustrado de acordo com uma interação entre 2 orbitais e 4 elétrons (Figura 1A). Assim, se o sistema não puder evitar a interação repulsiva por mudanças conformacionais, o resultado será um par de elétrons com maior energia. Para o etano, por exemplo, foi sugerido que efeitos hiperconjugativos favorecem sua estrutura alternada em razão da deslocalização eletrônica $\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{C-H}$ (POPHRISTIC e GOODMAN, 2001). Por outro lado, uma interpretação clássica, envolvendo efeitos de

repulsão estérica, foi julgada dominante sobre a barreira de rotação do etano (MO e GAO, 2007).

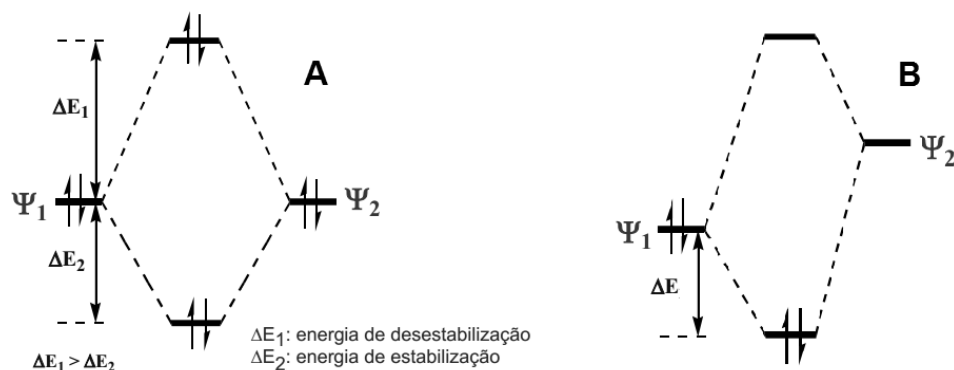


Figura 1. Interação repulsiva do tipo 2 orbitais e 4 elétrons (A, como em repulsões *syn*-1,3-diaxiais) e atrativa do tipo 2 orbitais e 2 elétrons (B, como em ligações de hidrogênio).

Interações repulsivas também podem ter origem eletrostática, embora, nesse caso, forças atrativas também possam ocorrer. Isso se deve ao fato de que muitas ligações químicas são polarizadas por efeito eletrônico indutivo ou de campo, causando um acúmulo ou deficiência eletrônica ao redor de um grupo ou átomo. Assim, por exemplo, em fragmentos onde conformações *anti* e *gauche* são possíveis (Figura 2), a forma *anti* será preferencial quando as cargas dos substituintes envolvidos na interação possuírem o mesmo sinal e, de outro modo, a forma *gauche* poderá ter preferência quando os substituintes tiverem cargas opostas (efeito *gauche* eletrostático).

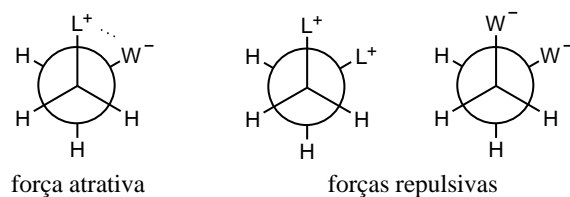


Figura 2. Interações eletrostáticas envolvendo forças de atração e repulsão em substituintes.

Por outro lado, além dessas interações clássicas, efeitos estereoeletrônicos (fenômenos de natureza quântica) envolvem sobreposição de orbitais (tais como a hiperconjugação), e são importantes em processos de reações químicas e estabilidade estrutural. Nesse contexto, segundo a Teoria dos Orbitais de Fronteira (FMO, *Frontier Molecular Orbitals*), Fukui destaca a importância da interação dos orbitais de fronteira HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital*) e LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) nesses processos (FUKUI, 1970; FUKUI, 1982), sendo que transferências eletrônicas são, em geral, facilitadas quando houver interação entre orbitais doadores de elétrons de alta energia e orbitais receptores de baixa energia (Figura 1B). Sendo assim, serão a capacidade doadora e/ou receptora de elétrons dos orbitais que interagem entre si, além de suas orientações e simetrias, que determinarão a eficácia de interações hiperconjugativas (FREITAS et al., 2013).

Diferentes átomos presentes em ligações químicas do tipo C-X influenciam a transferência eletrônica entre orbitais. Em razão da energia relativa dos orbitais atômicos diminuir no período da Tabela Periódica, conforme o aumento da eletronegatividade e também da carga nuclear, os elétrons tendem a ficar presos com maior intensidade aos núcleos e se acomodam em orbitais moleculares de menor energia. Considerando os elementos do segundo período, X = C, N, O e F (Figura 3), a capacidade σ -doadora irá diminuir no sentido da ligação C-C para C-F, uma vez que os elétrons da ligação σ são atraídos com maior força pelo átomo de F. No entanto, a capacidade σ^* -aceptora aumenta em ligações mais polarizadas em decorrência da maior eletronegatividade do átomo e, nesse caso, orbitais σ^*_{C-F} serão melhores aceptores de elétrons (Figura 3).

Considerando agora ligações entre C e halogênios (X = F, Cl, Br e I), podemos notar, pelo diagrama da Figura 4, que a ligação C-I é melhor doadora

de elétrons σ . Isso se deve tanto à menor eletronegatividade do I na série quanto à maior diferença de tamanho entre C e I, que forma uma ligação mais fraca, aumentando o caráter doador do orbital σ_{C-I} . Entretanto, a eletronegatividade não explica a melhor capacidade acceptora do orbital σ^*_{C-I} , esperada para o orbital σ^*_{C-F} . Nesse caso, a fragilidade da ligação C-I, que determina a grande tendência do orbital σ^*_{C-I} em receber elétrons *via* carbono, é descrita pela matriz de interação entre os orbitais atômicos de C e X (h_{CX}) que, por sua vez, é proporcional à integral de *overlap* S_{CX} . A S_{CX} prediz que a sobreposição entre orbitais é tão eficiente quanto à compatibilidade dos volumes atômicos envolvidos (RAUK, 2001; FREITAS, 2013).

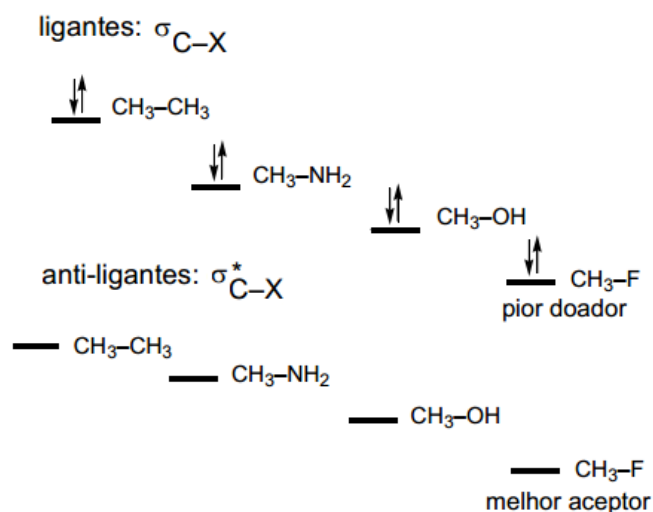


Figura 3. Diagramas de energia para orbitais ligantes e antiligantes da ligação C-X para a série X = C, N, O e F.

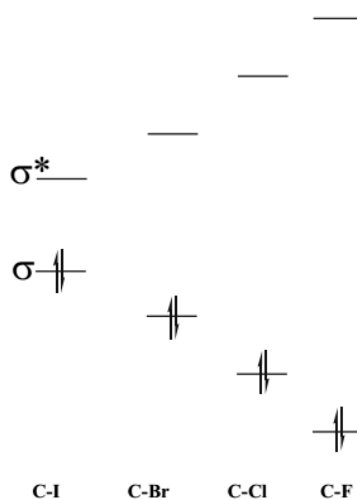


Figura 4. Diagramas de energia para orbitais ligantes e antiligantes da ligação C-X para a série X = F, Cl, Br e I.

Desse modo, interações hiperconjugativas do tipo $n \rightarrow \sigma^*$, $\sigma \rightarrow \pi^*$, $\pi \rightarrow \sigma^*$ e $\sigma \rightarrow \sigma^*$, são utilizadas como mecanismos para explicar características conformacionais de sistemas moleculares (EDISON et al., 1995). Além disso, sabe-se que essas interações afetam constantes de acoplamento escalar spin-spin (J), envolvendo núcleos como ^1H , ^{13}C , ^{19}F , etc.

Em razão de o flúor ser o átomo mais eletronegativo, o que favorece um LUMO $\sigma^*_{\text{C-F}}$ de baixa energia em Química Orgânica, sua ligação com o carbono anomérico, em derivados de monossacarídeos, fornece os melhores prospectos para observar efeitos que envolvam deslocalizações eletrônicas, bem como interações dipolares.

Este trabalho propõe o estudo do comportamento da constante de acoplamento $^1J_{\text{C,F}}$ para os anômeros α e β da flúor-glicose tetra-acetilada (Figura 5). Esses heterociclos modelos são protótipos úteis para se avaliar as interações que governam a magnitude da referida constante de acoplamento, pois não contêm os grupos hidroxila da glicose, que podem interagir por ligação de hidrogênio intramolecular com o átomo de flúor e, portanto, interferir na

magnitude da constante de acoplamento $^1J_{C-F}$. Além disso, análogos cíclicos e acíclicos, representados na Figura 6 (halometanóis), na Figura 7 (éteres e tioéteres fluorados) e na Figura 8 (flúor-piperidinas), foram avaliados computacionalmente para verificar a dependência da constante de acoplamento $^1J_{C-F}$, bem como também as interações intramoleculares (hiperconjugativas e eletrostáticas) de acordo com a torção de seus respectivos ângulos diedros.

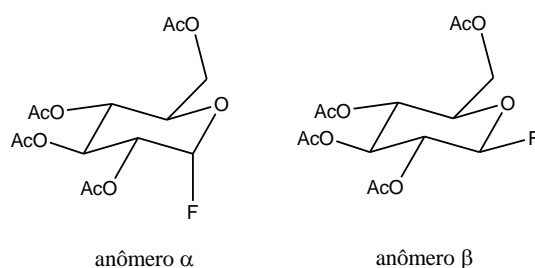


Figura 5. Anômeros α e β da flúor-glicose tetra-acetilada.

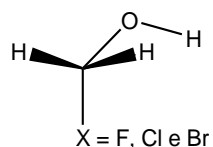


Figura 6. Derivados halogenados do metanol.

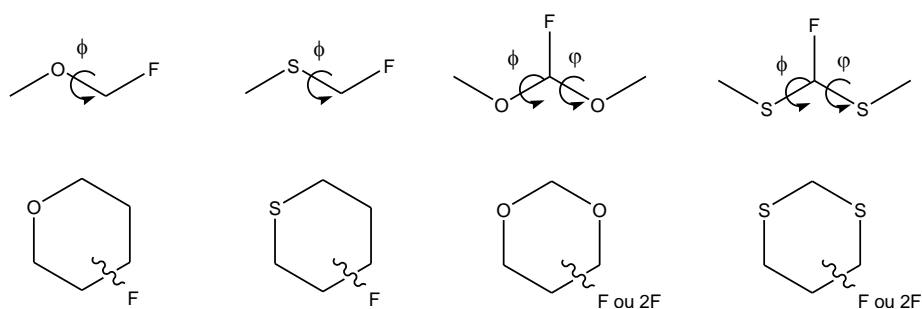


Figura 7. Derivados cíclicos e acíclicos de éteres e tioéteres fluorados.

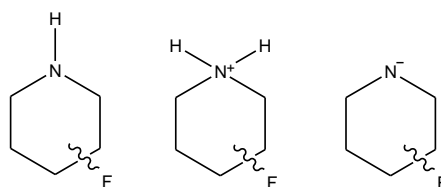


Figura 8. Piperidinas (neutra, catiônica e aniônica) 2, 3 e 4-flúor-substituídas.

Portanto, como objetivo deste trabalho, espera-se definir as origens do acoplamento $^1J_{C-F}$ nos compostos acima ilustrados, com ênfase especial para o derivado fluorado do principal monossacarídeo em química de carboidratos: a glicose. Com isso, espera-se sistematizar o comportamento da referida constante de acoplamento em função da conformação, o que pode ser útil para definir a estereoquímica de carboidratos fluorados e derivados, nos casos em que dados de RMN de 1H não sejam suficientes para fornecerem as informações necessárias.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Teoria do Funcional de Densidade

Com o advento da mecânica quântica moderna, segundo teorias que vão de Heisenberg a Dirac (SILVA, 2003), aliada à ciência da computação, diversas propriedades moleculares podem ser determinadas quantitativamente, além de poderem ser identificadas a natureza de diferentes interações químicas, auxiliando, portanto, na interpretação de resultados experimentais. Os métodos de cálculos teóricos a isso destinados são divididos basicamente em Mecânica Molecular (embasados nas leis da física clássica) e Mecânica Quântica (semi-empíricos, *ab initio* e Teoria do Funcional de Densidade). Uma forma bastante recorrente entre os químicos teóricos para a previsão de tais propriedades é o emprego da Teoria do Funcional de Densidade (*Density Functional Theory* -

DFT), que utiliza como variável básica a densidade eletrônica $\rho(r)$, para a descrição da distribuição de cargas presentes em uma estrutura molecular (DUARTE, ROCHA, 2007). Uma grande vantagem da DFT, em relação à teoria de Hartree-Fock (um modelo *ab initio*) para o cálculo da energia total de um sistema, consiste no fato de o problema da correlação eletrônica estar presente em seu formalismo. 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.

Importantes informações contidas em sistemas que são exploradas por técnicas espectroscópicas, tais como infravermelho, Raman, ressonância magnética nuclear e ressonância eletrônica paramagnética, também podem ser obtidas teoricamente com bastante precisão através da DFT. Além disso, esse método tem capacidade de descrever sistemas moleculares relativamente grandes, descrevendo de forma realística estruturas orgânicas, inorgânicas, metálicas e semi-condutoras. Em decorrência, a metodologia do funcional de densidade vem sendo amplamente utilizada em pesquisas farmacêuticas, agroquímicas, complexos organometálicos e catalíticos, além de fenômenos de superfície e de química do estado sólido. Os conceitos fundamentais da teoria do funcional de densidade remetem aos trabalhos de Thomas-Fermi (1927), Dirac (1930) e Slater (1937); seguido de conceitos mais modernos para estados não degenerados formulados por Hohenberg e Kohn (1964), relativos a gás de elétrons não-homogêneos; e pela elaboração de equações auto-consistentes (incluindo efeito de troca e correlação), segundo trabalhos de Kohn e Sham (MORGON, CUSTODIO, 1994).

Os dois teoremas básicos que servem de suporte para a DFT, estabelecidos por Hohenberg-Kohn, são:

- I. a função de onda do estado fundamental e daí todas as propriedades deste estado são funcionais da densidade eletrônica $\rho(r)$. Desse modo, a densidade eletrônica de um sistema irá determinar o potencial externo $v(r)$ e o número de elétrons N e, portanto, o próprio Hamiltoniano do sistema.
- II. a energia do estado fundamental de um sistema multieletrônico sob um dado potencial externo $v(r)$, pode ser escrita como:

$$E_v[\rho(r)] = \int v(r)\rho(r)dr + F[\rho] \quad (1)$$

em que F é denominado funcional universal de ρ , que independe do potencial externo $v(r)$. Qualquer aproximação da densidade eletrônica $\tilde{\rho}(r)$, de modo que $\tilde{\rho}(r) \geq 0$ e $\int \tilde{\rho}(r)dr = N$, a energia total será sempre maior ou igual à energia exata do sistema, ou seja, $E[\tilde{\rho}] \geq E[\rho] = E_0$.

Pelo segundo teorema, o funcional universal de ρ é definido como:

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

uma vez que os termos \hat{T} (operador energia cinética) e \hat{V} (operador de repulsão elétron-eletron, incluindo repulsão coulombiana e os termos não clássicos de troca-correlação) são universalmente aplicáveis a todos sistemas eletrônicos. Assim, a energia total de um sistema eletrônico (Eq. 3), considerando o Hamiltoniano com aproximação de Born-Oppenheimer para o estado fundamental, pode ser reescrita de acordo com o princípio variacional (Eq. 4).

$$E_0 = \langle \psi | \hat{T} + \hat{V} | \psi \rangle + \int v(r)\rho(r)dr \quad (3)$$

$$E_0 = E_v[\rho] = F[\rho] + \int v(r)\rho(r)dr \leq E_v[\tilde{\rho}] = F[\tilde{\rho}] + \int v(r)\tilde{\rho}(r)dr \quad (4)$$

A Equação 3 é reescrita por Kohn e Sham, e a repulsão elétron-elétron é explicitada, o que fornece uma nova função universal $G[\rho]$:

$$E_v[\rho] = G[\rho] + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{|r_1 - r_2|} dr_1 dr_2 + \int v(r)\rho(r)dr \quad (5)$$

Uma vez que

$$G[\rho] = T_s[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (6),$$

onde $T_s[\rho]$ representa o funcional de energia cinética de um sistema de elétrons que não se interagem, e tem a mesma densidade eletrônica do sistema de elétrons que interagem. Com isso, Kohn e Sham admitem um sistema cuja referência se constitui de partículas independentes. Portanto, o termo $E_{xc}[\rho]$ descreve não somente o termo não-clássico (troca e correlação) de interação elétron-elétron, mas também uma parte residual da energia cinética $T[\rho] - T_s[\rho]$, em que $T_s[\rho]$ é a energia cinética exata para o sistema de elétrons que interagem (DUARTE, ROCHA, 2007).

2.1.1 Funcionais de troca e correlação

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 aparece 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:

$$E_{XC}[\rho] = E_X[\rho] + E_C[\rho] = \int \rho(r)\varepsilon_X[\rho(r)]dr + \int \rho(r)\varepsilon_C[\rho(r)]dr \quad (7)$$

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 auto-interação 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. Um dos funcionais LC desenvolvidos foi denominado ω B97 e seu correspondente funcional, incluindo um parâmetro adicional exato de troca para curto alcance, foi definido como ω B97X. Entretanto, problemas associados à descrição de interações de dispersão de longo alcance (forças de London) foram solucionados com a implementação de um novo funcional, contendo correções de dispersões empíricas (DFT-D). Assim, o funcional ω B97X-D, desenvolvido por Chai e Head-Gordon, produz resultados bastante satisfatórios para termoquímica, cinética, interações não-covalentes e geometrias de equilíbrio.

De modo geral, a energia total de um sistema que inclui correções de dispersão em seu funcional (como B97-D, B3LYP-D, BLYP-D ou ω B97X-D), pode ser decomposta da seguinte forma:

$$E_{DFT-D} = E_{KS-DFT} + E_{disp} \quad (8)$$

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 por processos de otimização ou empíricos, a fim de descrever melhor as propriedades de um sistema. Assim, funcionais como os descritos acima tentam corrigir problemas referentes aos 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.

2.2 Funções de base

Segundo a Teoria do Orbital Molecular (TOM), um orbital molecular individual pode ser escrito como uma combinação linear de orbitais atômicos, de acordo com a equação abaixo (FORESMAN; FRISCH, 1993):

$$\varphi_i = \sum_{\mu=1}^N c_{\mu i} \chi_{\mu} \quad (9)$$

em que φ_i representa o i -ésimo orbital molecular, $c_{\mu i}$ são os coeficientes iniciais da combinação linear, χ_{μ} é o μ -ésimo orbital atômico e N é o número de orbitais atômicos. Na construção de orbitais moleculares pela DFT, a densidade eletrônica é descrita a partir da Equação (9):

$$\rho(r) = \sum |\varphi_i(r)|^2 \quad (10)$$

Programas que realizam cálculos de estrutura eletrônica, tais como o *Gaussian* (usado nesse trabalho), utilizam funções atômicas gaussianas como funções de base. Uma função gaussiana pode ser descrita como:

$$g(\alpha, r) = cx^n y^m z^l e^{-\alpha r^2} \quad (11)$$

em que r são as coordenadas x , y e z ; e α é uma constante que determina o tamanho (dimensão radial) da função. Numa função gaussiana, o termo $e^{-\alpha r^2}$ é multiplicado por potências de x , y e z , e por uma constante para normalização, assim:

$$\int_{-\infty}^{+\infty} g^2 = 1 \quad (12)$$

desse modo, c será dependente de α , l , m e n .

As funções a seguir são exemplos de *gaussianas primitivas* normalizadas tipo $1s$, $2p$ e $3d$, respectivamente.

$$g_{1s}(\alpha, r) = \left(\frac{8\alpha^3}{\pi^3}\right)^{1/4} e^{-\alpha r^2}$$

$$g_{2p_x}(\alpha, r) = \left(\frac{128\alpha^5}{\pi^3}\right)^{1/4} x e^{-\alpha r^2}$$

$$g_{3d_{xy}}(\alpha, r) = \left(\frac{2048\alpha^7}{\pi^3}\right)^{1/4} xy e^{-\alpha r^2}$$

Combinações lineares de *gaussianas primitivas* como essas são utilizadas para formar as funções de bases reais. Essas últimas são chamadas *gaussianas contraídas* e têm a forma:

$$\chi_i = \sum_p d_{\mu i} g_p \quad (13)$$

em que o $d_{\mu i}$ corresponde aos coeficientes contidos em um determinado conjunto de bases. As funções contraídas também são comumente normalizadas.

Todas essas construções resultam na seguinte expansão para orbitais moleculares:

$$\phi_i = \sum_{\mu=1}^N c_{\mu i} \chi_{\mu} = \sum_{\mu} c_{\mu i} \left(\sum_p d_{\mu i} g_p \right) \quad (14)$$

Pople e colaboradores (POPLE et al., 1984) sugeriram uma série de funções gaussianas poliatômicas contraídas, designadas como: 3-21G, 6-31G, 6-31+G, 6-31+G*, 6-311G, 6-311++G**, entre outras. A notação 3-21G é uma representação em que três primitivas formam um primeiro grupo, duas primitivas formam um segundo grupo, e uma primitiva um terceiro grupo. 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.

Resultados de cálculos SCF (*Self-Consistent-Field*) atômicos são uma maneira comumente empregada para a determinação de contrações. Nesses cálculos, utiliza-se uma função de base gaussiana não-contraída relativamente grande, em que os expoentes são otimizados, além de serem obtidos os coeficientes SCF de cada um dos orbitais atômicos derivados. Desse modo, a subsequente determinação de expoentes e coeficientes contraídos para uma função de base pequena, pode ser usada para cálculos em nível molecular com menor custo computacional. A seguir, segue um exemplo de um conjunto de bases tipo-*s* não-contraídas (4s) para o átomo de hidrogênio, sendo modificadas para um conjunto tipo-*s* contraídas [2s]. Assim, as bases não-contraídas (4s):

$$\phi_{1s} = 0.50907g_{1s}(0.123317, r) + 0.47449g_{1s}(0.453757, r) + 0.13424g_{1s}(2.01330, r) + 0.01906g_{1s}(13.3645, r) \quad (15)$$

são contraídas para [2s]:

$$\chi_1(r) = g_{1s}(0.123317, r) \quad (16)$$

$$\begin{aligned} \chi_2(r) = N[0.47449g_{1s}(0.453757, r) + 0.13424g_{1s}(2.01330, r) + \\ 0.01906g_{1s}(13.3645, r)] \\ = 0.817238g_{1s}(0.453757, r) + 0.231208g_{1s}(2.01330, r) + \\ 0.032828g_{1s}(13.3615, r) \end{aligned} \quad (17)$$

Esse modelo de contração é definido como (4s)/[2s] (SZABO; OSTLUND, 2014).

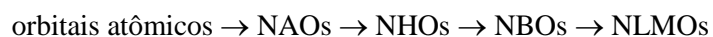
Aos conjuntos de bases de Pople podem ser incluídas funções difusas (simbolizadas por + ou ++) e/ou de polarização (simbolizadas por * ou **), tendo em vista que o conjunto de funções de base em ambientes atômicos não leva em consideração a distorção da nuvem eletrônica, que é característica de sistemas multicêntricos. 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 (parte da função de onda mais externa) para serem representadas de forma mais adequada. Assim, funções difusas 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. Já as funções de polarização 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. Por exemplo, a função de onda exata para um

átomo de hidrogênio isolado é apenas o orbital $1s$. Se o átomo de hidrogênio for inserido em um campo elétrico uniforme, a nuvem eletrônica será atraída na direção do campo elétrico e a distribuição de carga ao redor do núcleo ficará assimétrica, ou seja, polarizada. Nesse sentido, um átomo de hidrogênio em uma molécula experimenta um efeito similar (apesar de um campo não uniforme), que irá tornar seu orbital não esférico. No entanto, pela adição de funções de polarização, isto é, funções tipo p , ao conjunto de bases do hidrogênio, esse efeito é acomodado. 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. A representação de funções gaussianas contraídas sem funções de polarização tem a forma: STO-3G, 4-31G, etc., e com funções de polarização: 6-31G*, 6-31G**, etc. (MORGON; CUSTÓDIO, 2001).

2.3 Orbitais naturais de ligação

A análise de orbitais naturais de ligação (*Natural Bond Orbital* - NBO) é utilizada para avaliar efeitos de deslocalização eletrônica, com base em átomos ou grupos doadores e aceptores de elétrons. Os NBOs são orbitais localizados ao longo das ligações químicas, de tal maneira que os elétrons são distribuídos nas regiões que compõem orbitais atômicos e moleculares. Desse modo, cargas atômicas e interações intra ou intermoleculares, por exemplo, importantes em estudos conformacionais e biológicos, podem ser descritas por meio da densidade eletrônica de átomos ou grupos que se interagem.

Os NBOs podem ser considerados 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). A região espacial que compõe um NBO altamente ocupado de uma estrutura de Lewis pode ser distinguida de orbitais antiligantes (ou "não-Lewis") e de orbitais de Rydberg (estados excitados de átomos ou moléculas que seguem a equação de Rydberg), que completam a extensão do espaço NBO. Cada par de híbridos de valência h_A e h_B na base NHO dá origem a um orbital ligante (σ_{AB}) e um antiligante (σ^*_{AB}) na base NBO, em que $\sigma_{AB} = c_A h_A + c_B h_B$ (orbital de Lewis ocupado) e $\sigma^*_{AB} = c_B h_A - c_A h_B$ (orbital não-Lewis desocupado). Os orbitais antiligantes desempenham um importante papel nas transições eletrônicas a partir da estrutura idealizada de Lewis (WEINHOLD, LANDIS, 2005). A energia de interação correspondente a essa transição [doador(i)→acceptor(j)] é dada por:

$$\Delta E_{i \rightarrow j}^2 = -2 \langle \sigma_i | F | \sigma_j \rangle / \varepsilon_j - \varepsilon_i \quad (18)$$

em que F representa o operador de Fock ou Kohn-Sham e os termos σ_i e σ_j correspondem às energias dos orbitais doadores e aceptores, respectivamente.

As interações doador-acceptor, quantitativamente computadas por cálculos teóricos, podem ocorrer por meio de orbitais de átomos ligados (*Through Bond* - TB) ou não ligados (*Through Space* - TS), e são representadas da seguinte forma: sigma ligante (σ), sigma antiligante (σ^*), pi ligante (π), pi antiligante (π^*), pares de elétrons livres (LP) e outros menos usuais, como os orbitais de Rydberg (RY e RY*) e aqueles que envolvem elétrons mais próximos do núcleo (CR). Transições eletrônicas envolvendo esses orbitais podem afetar valores de constantes de acoplamento. Assim, o acoplamento *via* contato de Fermi pode ser detectado através dos orbitais moleculares canônicos (CMOs -

Canonical Molecular Orbitals). O ponto principal é determinar a região espacial gerada por cada CMO, e isso é feito através da expansão de cada CMO em termos de NBOs.

2.4 Teoria quântica de átomos em moléculas

Um dos postulados fundamentais da mecânica quântica afirma que todas as informações de um sistema estão contidas em sua função de onda Ψ , que pode ser relacionada com a probabilidade de encontrar uma partícula num determinado ponto do espaço ao multiplicarmos essa função pelo seu complexo conjugado ($\Psi^*\Psi$). Considerando um sistema de N elétrons, uma outra função, denominada densidade de probabilidade $P(r)$, pode ser obtida pela integração de Ψ sobre todas suas coordenadas espaciais. Desse modo, ao multiplicarmos $P(r)$ pelo número de elétrons N, obtemos a função de densidade eletrônica $\rho(r)$. Uma importante vantagem de se trabalhar com a $\rho(r)$, como informação básica de um sistema, está relacionada ao fato de técnicas experimentais, como cristalografia (POPELIER, 2000), poderem ser comparadas diretamente com resultados teóricos de $\rho(r)$. Nesse sentido, Richard F. W. Bader (BADER, 1985b; BADER, 1991a) desenvolveu a teoria quântica de átomos em moléculas (*Quantum Theory of Atoms in Molecules* - QTAIM), em que propriedades de estruturas eletrônicas e ligações químicas podem ser elucidadas a partir das derivadas de $\rho(r)$: gradiente $\nabla\rho(r)$ e Laplaciano $\nabla^2\rho(r)$.

A condição que define um subsistema quântico é definida em termos de uma propriedade do gradiente da densidade eletrônica $\nabla\rho(r)$, de modo que a superfície delimitadora do subsistema não deve ser atravessada por quaisquer vetores gradiente de $\rho(r)$. 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 ($\vec{\nabla}\rho \cdot \vec{n} = 0$).

Desse modo, 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*, que indicam uma região pertencente a cada átomo (Figura 9). Isso quer dizer que o átomo domina a porção molecular correspondente às trajetórias de gradiente que atrai para si, e é chamado de *atrator* (ou *atrator nuclear* - NA). Portanto, 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 $\nabla\rho(r)$ 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.

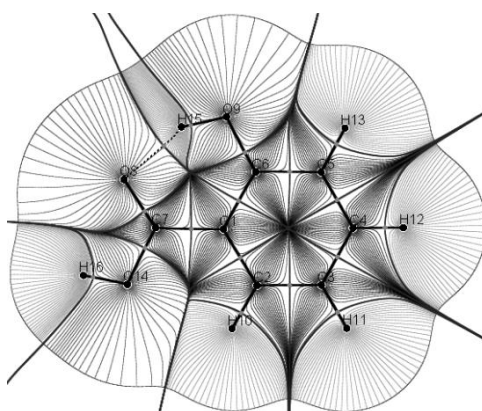


Figura 9. Exemplo de particionamento molecular em *bacias atômicas*.

Além dos BCPs e NAs (atribuídos, geralmente, aos núcleos) outros dois CPs podem ser identificados em um gráfico molecular: os pontos críticos de anel (RCPs) e os pontos críticos de gaiola (CCP).

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 $\nabla^2\rho(r)$:

$$\nabla^2\rho = \frac{\partial^2\rho}{\partial x^2} + \frac{\partial^2\rho}{\partial y^2} + \frac{\partial^2\rho}{\partial z^2} = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 \quad (19)$$

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. Assim, define-se a elipicidade ε com relação ao Laplaciano por: $\varepsilon = (\lambda_1/\lambda_2) - 1$. Esse parâmetro descreve o caráter da ligação química como covalente ($\lambda_1 = \lambda_2$) ou como insaturada (altos valores de λ_1).

Os campos Laplacianos, por sua vez, trazem informações fundamentais para a compreensão do sistema químico. O Laplaciano $\nabla^2\rho(r)$ tem a propriedade de descrever a concentração de densidade eletrônica em uma determinada região da ligação. Por exemplo, se $\nabla^2\rho(r) < 0$, tem-se que a densidade eletrônica se acumula nos BCPs das ligações químicas, enquanto, se $\nabla^2\rho(r) > 0$, os núcleos atômicos suportam toda a concentração de carga. As relações topológicas de energia, e o Laplaciano da densidade eletrônica em algum CP, são expressos em unidades atômicas (ua) por:

$$\frac{1}{4}\nabla^2\rho = 2G + V \text{ (ou } H = G + V \text{)} \quad (20)$$

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 (LHs), em particular, Rozas e colaboradores (ROZAS, ALKORTA, ELGUERO, 2000), classificaram-nas com base nos valores de $\nabla^2\rho(r)$ e $H(r)$. Para LHs fracas e médias, $\nabla^2\rho(r)$ e $H(r)$ são positivos; para LHs fortes, $\nabla^2\rho(r)$ é positivo e $H(r)$ é 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 (Figura 10).

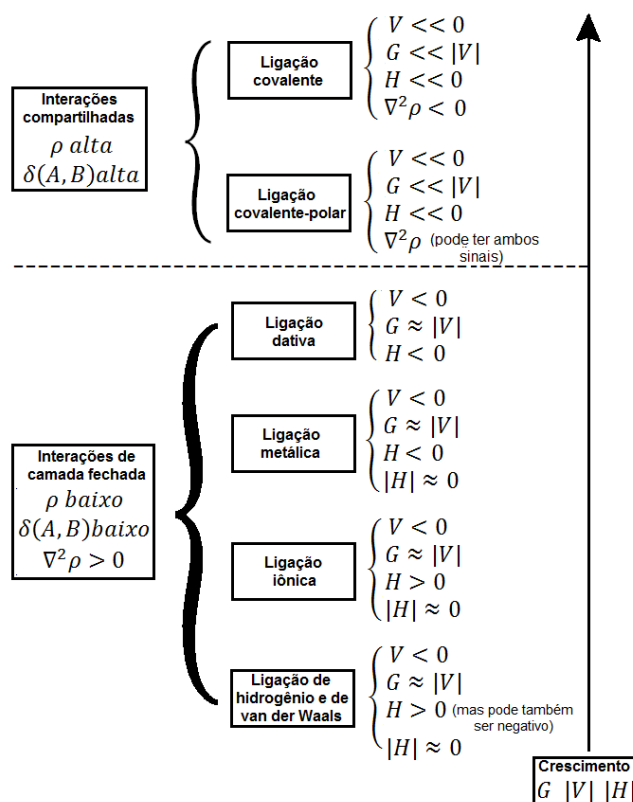


Figura 10. Classificação de interações/ligações químicas por QTAIM (adaptado de Grabowski, 2011).

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 atômico $M_1(\Omega)$ e energia atômica $E(\Omega)$. Desse modo, o somatório dessas propriedades, provenientes de cada átomo em particular, resultará na propriedade total da molécula.

2.5 Mecânica Estatística

A mecânica estatística teve início com os trabalhos de James C. Maxwell e Ludwig Boltzmann (HALLIDAY, 1996) relacionados ao estudo de gases (teoria atômico-molecular) e níveis de energia, resultando em inúmeras informações sobre grandezas macroscópicas baseadas em análises de grandezas microscópicas médias. As propriedades macroscópicas dos corpos são entendidas como consequência de leis estatísticas que emergem devido à existência de um grande número de unidades constitutivas que compõem o corpo macroscópico. Essas propriedades são funções do conjunto dos estados em que podem ser encontradas as unidades constitutivas. Por exemplo, para calcular a pressão exercida por um gás sobre as paredes do recipiente que o cerca, é necessário conhecer as velocidades e as posições de cada uma das moléculas. Da mesma forma, a energia é calculada a partir das velocidades e das posições das moléculas. Nesses exemplos, a velocidade e a posição de uma molécula que definem o seu estado. O conjunto das velocidades e das posições de todas as moléculas constitui o estado do gás ou, genericamente, o estado do sistema, às vezes denominado estado microscópico para distinguir do estado termodinâmico (estado macroscópico). O conjunto de todos os possíveis estados de um sistema constitui o espaço dos estados, denominado em mecânica clássica

de espaço de fase. Qualquer propriedade de um corpo deve ser entendida como uma função de estado e, portanto, passível de cálculo a partir do estado, como é o caso da energia ou da pressão. As propriedades possuem caráter probabilístico, tendo em vista que a ocorrência dos estados é probabilística.

2.5.1 Energia e Função de Partição

A relação existente entre energia e probabilidade, dada pela distribuição de Boltzmann, oferece um dos conceitos mais importantes da Mecânica Estatística: a função de partição (Q). Essa quantidade pode ser definida com base na energia interna do sistema (U_i), de modo que:

$$Q = \sum_{i=1}^{\text{todos níveis}} \exp(-\beta U_i) \text{ e } \beta = 1/K_B T \quad (21)$$

Basicamente, a energia interna de um sistema está associada a três tipos de componentes que correspondem à energia cinética de átomos e moléculas: translacional (T), rotacional (R) e vibracional (V). Esses três tipos de movimentos são diretamente proporcionais à variação de temperatura. Assim, a energia total de sistemas moleculares pode ser dividida em termos desses três componentes somados a energia eletrônico-nuclear (E_E). Logo, podemos definir a função de partição molecular (que descreve as propriedades estatísticas de um sistema em equilíbrio termodinâmico) como um produto das funções de partição translacional, rotacional, vibracional e eletrônica (MCQUARRIE; SIMON, 1999). Uma vez que a energia total μ_ν de cada componente num dado estado ν é descrita como:

$$\mu_\nu = \mu_\nu^T + \mu_\nu^R + \mu_\nu^V + \mu_\nu^E \quad (22)$$

Ao aplicarmos a distribuição de Boltzmann, obtem-se a função de partição molecular $q(V,T)$:

$$q(V,T) = \sum \exp[-\beta(\mu_v = \mu_v^T + \mu_v^R + \mu_v^V + \mu_v^E)] \quad (23)$$

Com isso, a função de partição molecular é reescrita como:

$$q(V,T) = q^T q^R q^V q^E \quad (24)$$

em que cada termo da função total, quando aplicável a gases ideais, fica:

$$q^T = (2\pi m K_B T / h^2)^{3/2} V \quad (25)$$

$$q^R = 8\pi I K_B T / \sigma h^2 \text{ ou } T / \sigma \Theta_{rot} \quad (26)$$

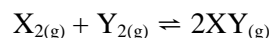
$$q^V = \exp(-h\omega/2K_B T) / (1 - \exp(-h\omega/2K_B T)) \quad (27)$$

$$q^E = \sum g_i \exp(-\mu_i^E / K_B T) \quad (28)$$

Nas equações acima, m é a massa do ente em gramas dividida pelo número de Avogadro (m_i / N_A); K_B é a constante de Boltzmann; h a constante de Planck; T a temperatura; V o volume ocupado pelo gás; I o momento de inércia (μr^2); μ é massa reduzida; σ é o número de simetria (em geral, 1 para moléculas diatômicas heteronucleares e 2 para moléculas diatômicas homonucleares); ω a frequência harmônica; e g_i é o grau de degenerescência.

Na função de partição para moléculas diatômicas, além da contribuição translacional (modelo da partícula na caixa) e eletrônica (em que, na maioria dos casos, vale 1, devido ao espaçamento entre os níveis eletrônicos ser muito grande), é incluída a aproximação do rotor-rígido (cálculo de função de partição

rotacional) e do oscilador-harmônico (cálculo da função de partição vibracional) para obter adequadamente $q(V,T)$. A expressão para q^R requer que $\Theta_{\text{rot}} \ll T$, em que somente o estado eletrônico fundamental é preenchido. Os conceitos e as equações que regem a função de partição $q(V,T)$ são úteis, por exemplo, para o cálculo da constante de equilíbrio de uma reação química ou de isômeros conformacionais. No caso da reação genérica:



a constante de equilíbrio, em termos das pressões parciais, é dada por:

$$K_p = [(q_{XY}/N_A)^2 / (q_{X_2}/N_A)(q_{Y_2}/N_A)] \quad (29)$$

e a função de partição para cada molécula é dada pela equação 24.

Com a determinação da constante de equilíbrio K_p , é possível determinar teoricamente, empregando o modelo para gases ideais, outra quantidade importante para o monitoramento de reações químicas, a energia livre (ΔG):

$$\Delta G = \Delta U - RT \ln[(q_{XY}/N_A)^2 / (q_{X_2}/N_A)(q_{Y_2}/N_A)] \quad (30)$$

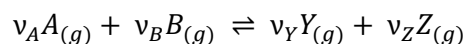
É importante lembrar que a energia interna U de uma reação é dada pela energia de dissociação de uma molécula D_0 somada à sua energia no ponto zero:

$$\Delta U = D_0 + \frac{1}{2} N_A h c \omega \quad (31)$$

Em programas de cálculos teóricos, valores de energia no ponto zero são obtidos empregando cálculos de frequência, além de gerar diretamente quantidades termodinâmicas (energia interna, entalpia, entropia, energia livre e capacidade calorífica), obtidas a partir da função de partição. As energias no

ponto zero são calculadas mediante apenas valores de frequência não-imaginários.

Uma das mais importantes aplicações da termodinâmica para reações químicas é o conceito de equilíbrio que, por sua vez, está diretamente relacionado à energia de Gibbs padrão (ΔG°). A noção fundamental que envolve a variação da energia livre ΔG , é que esta vale zero para sistemas em equilíbrio com pressão e temperatura constantes, e que o sinal de ΔG (reacional) determina se um dado processo ou reação química ocorrerá, espontaneamente ou não, a pressão e temperatura constantes (MCQUARRIE; SIMON, 1999). Desse modo, o progresso de uma reação química pode ser monitorado experimentalmente pelo grau de avanço ξ [reagentes(-) e produtos(+)]. Exemplos para as espécies A e Y, utilizando a equação química abaixo, ficam:



$$dn_A = -\nu_A d\xi \text{ (reagentes) e } dn_Y = \nu_Y d\xi \text{ (produtos)} \quad (32)$$

A energia livre para essa reação será uma função de T, P, n_A , n_B , n_Y e n_Z , logo $G = G(T, P, n_A, n_B, n_Y, n_Z)$, e:

$$dG = -SdT + VdP + \mu_A n_A + \mu_B n_B + \mu_Y n_Y + \mu_Z n_Z \quad (33)$$

onde o potencial químico para a espécie A (que se estende para as demais) é definido como:

$$\mu_A = \left(\frac{\partial G}{\partial n_A} \right)_{T, P, n_B, n_Y, n_Z} \quad (34)$$

desse modo,

$$dG = \sum_j \mu_j dn_j \quad (35)$$

e, substituindo a equação (32) na (34), teremos a T e P constantes:

$$dG = (v_Y \mu_Y + v_Z \mu_Z - v_A \mu_A - v_B \mu_B) d\xi \quad (36)$$

Com isso, a mudança de energia livre, devido à variação no número de mols durante um processo reacional, é definida em termos do grau de avanço ξ , como:

$$\left(\frac{\partial G}{\partial \xi_A} \right)_{T,P} = \Delta_r G \quad (37)$$

Por outro lado, assumindo que todas as pressões parciais são baixas, o $\Delta_r G$ pode ser expresso pela equação abaixo e, portanto, as espécies assumem um comportamento ideal:

$$\Delta_r G = \Delta G^\circ + RT \ln Q_p \quad (38)$$

onde

$$\Delta G^\circ = v_Y \mu_Y^\circ(T) + v_Z \mu_Z^\circ(T) - v_A \mu_A^\circ(T) - v_B \mu_B^\circ(T) \quad (39)$$

sendo v_i os coeficiente dos componentes da reação. O quociente reacional Q_p é expresso, em termos de pressão padrão P° (1 bar), como:

$$Q_p = (P_Y/P^\circ)^{v_Y} (P_Z/P^\circ)^{v_Z} / (P_A/P^\circ)^{v_A} (P_B/P^\circ)^{v_B} \quad (40)$$

No equilíbrio, a derivada parcial da energia livre em relação ao avanço reacional é igual a zero. Com isso, tem-se que $Q_p = K_p$, sendo K_p a constante de equilíbrio da reação em termos das pressões parciais de cada espécie.

$$K_p = (P_Y^{v_Y} P_Z^{v_Z}) / (P_A^{v_A} P_B^{v_B}) \quad (41)$$

Por outro lado, a equação (38), que fornece a energia livre em termos da variação molar, pode ser comparada com a equação (30), em que essa mesma energia é obtida a partir da função de partição, de tal forma que:

$$E_E = E_0 + E_{ZPE} \quad (E_0 \text{ é a energia eletrônica DFT, por exemplo}) \quad (42)$$

$$U = E_T + E_R + E_V + E_E \quad (43)$$

$$H = U + K_B T \quad (44)$$

$$G = H - TS \quad (45)$$

onde,

$$S = S_T + S_R + S_V + S_E \quad (46)$$

2.6 Constante de acoplamento escalar spin-spin

A constante de acoplamento escalar spin-spin (J) tem sido objeto de interesse em diferentes áreas científicas, por dar informações acerca da geometria e interações de inúmeras estruturas moleculares. Métodos de cálculos teóricos, tais como pós-HF e DFT, têm sido utilizados com bastante recorrência

para indentificar valores totais de J , bem como seu mecanismo de transmissão. Entretanto, predições de acoplamentos envolvendo núcleos contendo pares de elétrons livres é uma tarefa complicada para qualquer método computacional (BARONE et al., 2002). Apesar disso, cálculos DFT para J têm se mostrado bastante promissores, especialmente quando suas quatro contribuições (contato de Fermi-FC, spin-dipolar-SD, spin-órbita paramagnético-PSO e spin-órbita diamagnético-DSO) são calculadas segundo a abordagem CP (*Coupled-perturbed*) de Kohn-Sham ou, equivalentemente, de acordo com o esquema FTP (*Finite Perturbation Theory*).

A interação entre o momento magnético nuclear e os elétrons pode ser descrita, segundo a equação não relativística de Ramsey, como uma soma envolvendo os quatro operadores perturbativos:

$$H = \sum_{N < M} \hbar^2 \gamma_N \gamma_M I_N^t h_{NM}^{DSO} I_M + \sum_N \hbar \gamma_N I_N^t (h_N^{FC} + h_N^{SD} + h_N^{PSO}) \quad (45)$$

Os termos *contato de Fermi* (FC) e *spin-dipolar* (SD) representam a interação entre momentos magnéticos associados com spins de núcleos e elétrons, respectivamente. Os termos *spin-órbita paramagnético* (PSO) e *diamagnético* (DSO) têm origem na interação entre momentos magnéticos nucleares e correntes elétricas. A expressão para cada termo perturbativo é dada por:

$$h_{NM}^{DSO} = \frac{\alpha^4}{2} \sum_k \frac{(r_{kN} r_{kM}) I - r_{kN} r_{kM}^t}{r_{kN}^3 r_{kM}^3} \quad (46)$$

$$h_N^{PSO} = \alpha^2 \sum_k \frac{I_{kN}}{r_{kN}^3} \quad (47)$$

$$h_N^{SD} = \alpha^2 \sum_k S_k (\nabla_k F_N) \quad (48)$$

$$h_N^{FC} = \frac{8\pi\alpha^2}{2} \sum_k S_k \delta(r_{kN}) \quad (49)$$

O termo I_{kN} é o momento angular do elétron k relativo ao núcleo N ; S_k é associado ao operador spin; $\nabla_k F_N$ é o operador gradiente de campo elétrico do elétron k no sítio do núcleo; e δ é a função delta de Dirac (BARONE et al., 2002). A constante de acoplamento total teórica será dada pelo somatório dessas quatro contribuições, destacando que o termo contato de Fermi (relacionado principalmente a elétrons em orbitais tipo s) é, em geral, o principal descritor da J total. Assim:

$$J_{teórico} = J^{FC} + J^{SD} + J^{PSO} + J^{DSO} \quad (50)$$

Por outro lado, constantes de acoplamento em ressonância magnética nuclear (RMN) são sensíveis à geometria da molécula. Portanto, as constantes de acoplamento obtidas experimentalmente, combinadas com os respectivos valores calculados, podem fornecer informação sobre a conformação preferencial e possíveis interações intramoleculares operantes em uma estrutura, segundo a equação abaixo.

$$J_{obs} = \sum n_i J_i \quad (51)$$

em que J_{obs} corresponde à constante de acoplamento média, determinada experimentalmente; n_i corresponde às frações molares dos confôrmeros i ; e J_i são as constantes de acoplamento individuais dos confôrmeros i , determinadas computacionalmente.

Sabe-se que a magnitude da constante de acoplamento de uma ligação química pode ser afetada pela presença de elementos eletronegativos em sua

proximidade, decorrentes de efeitos estéricos, hiperconjugativos, entre outros. Além disso, como foi demonstrado por Karplus, átomos de estruturas que sofrem isomerismo rotacional podem se comportar em ambientes químicos diferentes, devido à variação de um ângulo diedro, o que afetará seus deslocamentos químicos e constantes de acoplamento (KARPLUS, 1963).

2.7 Efeitos de interações intramoleculares na constante de acoplamento

Interações intramoleculares decorrem de um ou mais efeitos simultâneos, como aqueles mencionados na introdução geral, podendo desempenhar um importante papel na estabilização estrutural e, por conseguinte, afetar propriedades macroscópicas e características de uma interação/ligação química.

O efeito anomérico, por exemplo, foi originalmente observado no equilíbrio entre α - e β -glicosídeos, sendo que a diferença de energia entre as formas *axial* e *equatorial* é, comumente, expressa em termos de energia livre (JUNGINS, 1905; EDWARD, 1955). Trata-se de um fenômeno em que substituintes eletronegativos (X), no fragmento R–A–C–X, possuem grande preferência pela posição *axial* em relação a um heteroátomo adjacente (A), contendo pares de elétrons livres (Figura 11A). Isso ocorre porque o efeito eletrônico estabiliza o grupo mais eletronegativo (bons aceptores de elétrons) na posição *axial*, superando o efeito estérico desestabilizante nessa mesma posição. Desse modo, de acordo com a abordagem hiperconjugativa, o efeito anomérico é descrito como a interação entre um par de elétrons livres do heteroátomo e o orbital antiligante da ligação C–X ($n_A \rightarrow \sigma^*_{CX}$). Evidências geométricas do efeito anomérico estão relacionadas ao encurtamento da ligação A–C e alongamento da ligação C–X, o que pode ser expresso pela estrutura de ressonância da Figura 11B (DESLONGCHAMPS et al., 2011). Vale ressaltar que também pode

ocorrer o efeito anomérico em compostos carbonílicos, em que, além das evidências geométricas citadas, espera-se um aumento da frequência do estiramento carbonílico com o aumento da eletronegatividade de X (efeito indutivo).

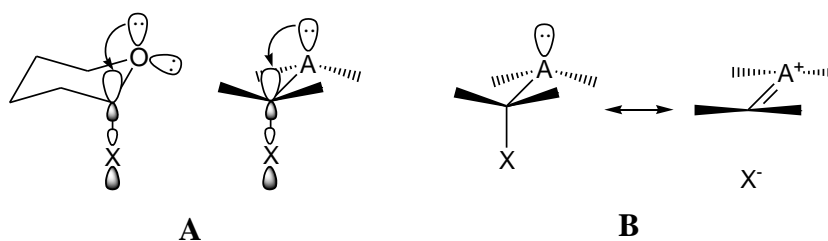


Figura 11. Exemplos da abordagem hiperconjugativa para o efeito anomérico (A) e estruturas de ressonância originadas dessa interação (B).

Existem estudos que relatam a dependência da constante de acoplamento $^1J_{C-H}$ (em que H equivale ao substituinte X da Figura 11) com o comprimento da ligação C-H no tetraidropirano e, conseqüentemente, com a hiperconjugação $n_O \rightarrow \sigma^*_{C-H}$ (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 (Figura 12), e de acordo com o contato de Fermi (FC) para átomos diretamente ligados (PERLIN; CASU, 1969). Esse fenômeno é conhecido como efeito Perlin (PERLIN; CASU, 1969; ANDERSON et al. 1992). No entanto, recentemente, o efeito Perlin no tetraidropirano foi atribuído a interações dipolares entre a ligação C-H e o par de elétrons não-ligantes do oxigênio e a ligação polar C-O, e não à transferência eletrônica $n_O \rightarrow \sigma^*_{C-H}$ (CUEVAS et al., 2005). Interpretação similar foi dada ao comportamento da constante de acoplamento $^1J_{C-C}$ em éteres (PERRIN, 2005). Em cicloexanos 1,3-heterossustituídos, o efeito Perlin reverso ($^1J_{C-H_{ax}} > ^1J_{C-H_{eq}}$)

torna-se operante (CUEVAS et al., 1997; JUARISTI et al., 1994; ANDERSON et al., 1993; CAI et al., 1994; ANET et al., 1987; JUARISTI et al., 1992; KLEINPETER et al., 2005); em ditianos, por exemplo, o efeito Perlin reverso foi atribuído à interação $\sigma_{C-S} \rightarrow \sigma^*_{C-Heq}$, julgada ser dominante sobre a interação $n_S \rightarrow \sigma^*_{C-Hax}$ (WOLFE, 1990; WOLFW, 1991). Nesse sentido, dados experimentais obtidos em diclorometano- d_2 a -90° C indicam valores de $^1J_{C-Hax} = 154,2$ Hz e $^1J_{C-Heq} = 146,2$ Hz, correspondentes aos hidrogênios adjacentes aos átomos de enxofre endocíclico (JUARISTI et al., 2012). O efeito Perlin correspondente em $^1J_{C,F}$, ainda que não com essa denominação, foi observado para o flúor-cicloexano (ABRAHAM et al., 1995), entretanto, apesar da grande atenção que tem sido dada ao 2-flúor-tetraidropirano, um estudo detalhado sobre o referido efeito em derivados de monossacarídeos ainda não foi reportado, por experimentar o conhecido efeito anomérico (MO, 2010).

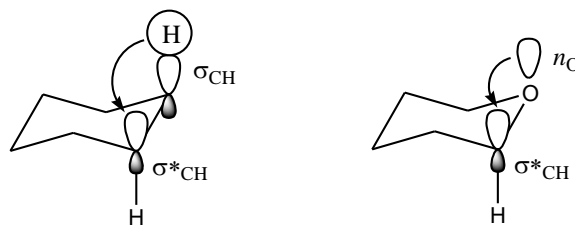


Figura 12. Interações hiperconjugativas antiperiplanares $\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{C-H}$ e $n_O \rightarrow \sigma^*_{C-H}$ presentes no cicloexano e tetraidropirano, respectivamente.

REFERÊNCIAS

- ABRAHAM, R. J.; EDGAR, M.; GRIFFITHS, L.; POWELL, R. L. Substituent chemical shifts (SCS) in NMR. Part 5. Mono- and di-fluoro SCS in rigid molecules. **Journal of Chemical Society, Perkin Transactions. 2.** Cambridge, n. 12, p. 561-567. 1995.
- ANDERSON, J. E.; BLOODWORTH, A. J.; CAI, J. Q.; DAVIES, A. G.; SCHIESSER, C. H. 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, n. 12, p. 1689-1691. 1997.
- ANDERSON, J. E.; BLOODWORTH, A. J.; CAI, J.; DAVIES, A. G.; TALLANT, N. A. One-bond C-H NMR coupling constants in 1,2,4-trioxanes: a reversed Perlin effect. **Journal of Chemical Society, Chemical Communication**, Cambridge, n.22, p. 1689-1691. 1992.
- ANET, F. A. L.; KOPELEVICH, M. Anomeric and conformational deuterium isotope effects in saturated sulphur and nitrogen heterocycles. **Journal of Chemical Society, Chemical Communication**, Cambridge, n.8, p. 595-597. 1987.
- BADER, R. F. W. A quantum theory of molecular structure and its applications. **Chemical Reviews**, Washington, v. 91, n. 5, p. 893-928, July 1991a.
- BADER, R. F. W. Atoms in molecules. **Accounts of Chemical Research**, Los Angeles, v. 18, n. 1, p. 9-15, 1985b.
- CAI, J. Q.; DAVIES, A. G.; SCHIESSER, C. H. NMR parameters for 1,3-dioxanes: evidence for a homoanomeric interaction **Journal of Chemical Society, Perkin Transactions. 2.** Cambridge, n. 6, p. 1151-1156. 1994.
- CHAI, J-D; HEAD-GORDON, M. Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom-atom dispersion corrections. **Physical Chemistry Chemical Physics**, Washington, v. 10, p. 6615-6620, Sept. 2008.
- CUEVAS, G.; JUARISTI, E.; VELA, A. Rationalization of the anomalous ¹H NMR chemical shifts in 1,3-diheterocyclohexanes. **Journal of Molecular Structure (Theochem)**, Amsterdam, v. 418, n. 2-3, p. 231-241, 1997.

CUEVAS, G.; MARTÍNEZ-MAYORGA, K.; FERNÁNDEZ-ALONSO, M. C.; JIMÉNEZ-BARBERO, J.; PERRIN, C. L.; JUARISTI, E.; LÓPEZ-MORA, N. The origin of one-bond C-H coupling constants in OCH fragments: Not primarily $n_{\text{O}} \rightarrow \sigma_{\text{CH}}^*$ delocalization. **Angewandte Chemie International Edition**, Weinheim, v. 44, n. 16, p. 2360-2364, 2005.

DESLONGCHAMPS, G.; DESLONGCHAMPS, P. Bent bonds, the antiperiplanar hypothesis and the theory of resonance. A simple model to understand reactivity in organic chemistry. **Organic and Biomolecular Chemistry**, Cambridge, v. 9, p 5321-5333. May. 2011.

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.

EDISON, A. S.; MARKLEY, J. L.; WEINHOLD, F. Calculations of one-, two- and three-bond nuclear spin-spin couplings in a model peptide and correlations with experimental data. **Journal of Biomolecular NMR**, London, v. 4, n. 4. p. 519-542, July, 1994.

EDWARD, J. T. Chemistry Industry, London, p. 1102–1104. 1955.

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

FREITAS, M. P.; RAMALHO, T. C. **Princípios de estrutura eletrônica e orbitais em química orgânica**. 1. ed. Lavras: UFLA, 2013. 126 p.

FRISCH, M. J.; POPLE, 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, Ago. 1970.

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

HALLIDAY, D; WALKER, J.; RESNICK, R. **Fundamentos de física 2 - Gravitação Ondas, Termodinâmica 2**. 9. ed. Rio de Janeiro, LTC, 2012, 394 p.

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.; CUEVAS, G.; FLORES-VELA, A. Stereoelectronic interpretation of the unusual Perlin effects and ^1H NMR chemical shifts in 1,3-oxathiane. **Tetrahedron Letters**. Amsterdam, v. 33, n. 46, p. 6927-6930.1992.

JUARISTI, E.; CUEVAS, G.; VELA, A. Stereoelectronic interpretation for the anomalous ^1H NMR chemical shifts and one-bond C-H coupling constants (Perlin effects) in 1,3-dioxanes, 1,3-oxathianes and 1,3-dithianes. Spectroscopic and theoretical observation. **Journal of American Chemical Society**. Washington, v. 116, n. 13, p. 5796-5804. 1994.

JUNGINS, C. L. Z. Physical Chemistry. p 97-102, 1905.

KARPLUS, M. Vicinal Proton Coupling in Nuclear Magnetic Resonance. **Journal of the American Chemical Society**, Easton, v. 85, n. 18, p. 2870-2871, Sept. 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.

KLEINPETER, E.; KOCH, A.; PIHLAJA, K. **Tetrahedron**. Application of $^1J(\text{C,H})$ coupling constants in conformational analysis. Amsterdam, v. 61, n. 31, p. 7349-7358. Aug. 2005.

MCQUARRIE, D, A.; SIMON, J. D. **Molecular Thermodynamics**. California: University Science Books, 1999. 656 p.

MO, Y. Computational evidence that hyperconjugative interactions are not responsible for the anomeric effect. **Nature Chemistry**. London, v. 2, n. 9, p. 666-671. Jul. 2010.

MO, Y.; GAO, J. Theoretical analysis of the rotational barrier of ethane. **Accounts of Chemical Research**. Utah, v. 40, p. 113-119. Mar. 2007.

MORGON, N. H.; CUSTÓDIO, R. **Funções de base: o ajuste variacional**. Campinas; [s.n], 2001. Disponível em: <<http://chemkeys.com/br/2001/02/18/funcoes-de-base-o-ajuste-variacional>>. Acesso em: 5 maio. 2016.

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

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

PERRIN, C. L.; ERDÉLYI, M. One-bond C-C coupling constants in ethers are not primarily determined by n→σ* delocalization. **Journal of American Chemical Society**. Washington, v. 127, n. 18, p. 6168-6169. 2005.

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

POPHRISTIC, V.; GOODMAN, L. Hyperconjugation not steric repulsion leads to the staggered structure of ethane. **Nature**, London, v. 411, p. 565-568, May. 2001.

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

ROZAS, I.; ALKORTA, I.; ELGUERO, J. Behavior of ylides containing N, O, and C atoms as hydrogen bond acceptors. **Journal of the American Chemical Society**, Easton, v. 122, n. 45, p. 11154-11161, Nov. 2000.

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

SILVA, A. L. B. B. **Introdução a química quântica**. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2003.

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

SZABO, A.; OSTLUND, N. S. **Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory**. 2. ed. New York: Dover, 2014. 466 p.

WEINHOLD, F; LANDIS, C. **Valency and Bonding: A Natural Bond Orbital Donor-Acceptor Perspective**. New York: Cambridge University Press, 2005. 749 p.

WOLFE, S.; KIM, C.-K. A theoretical study of conformational deuterium isotope effects and bond dissociation energies of diastereotopic hydrogens. **Canadian Journal of Chemistry**. Ottawa, v. 69, n. 9, p. 1408-1412.1991.

WOLFE, S.; PINTO, B. M.; VARMA, V.; LEUNG, R. Y. N. The Perlin effect: Bond lengths, bond strengths, and the origins of stereoelectronic effects upon one-bond CH coupling constants. **Canadian Journal of Chemistry**. Ottawa, v. 68, n. 7, p. 1051-1062.1990.

SEGUNDA PARTE

ARTIGO 1

(Publicado em *Computational and Theoretical Chemistry*)

Polar and stereoelectronic effects on the structural and spectroscopic properties of halomethanols

Josué M. Silla and Matheus P. Freitas*

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

Abstract

Halogenated methanol derivatives (halogen = F, Cl and Br) were theoretically studied and the *gauche* conformer relative to the X—C—O—H torsional angle was the single energy minimum found at the MP2/6-311G++(d,p) and B3LYP/6-311G++(d,p) levels in the gas phase, implicit and explicit aqueous solution. The generalized anomeric effect is operative, since the structure (*gauche*) with an electron lone pair in the *anti* orientation relative to the halogen is the stable conformation. Natural bond orbital calculations show that this conformational preference, in comparison with the stationary *anti* structure that exhibits imaginary frequency, is due to hyperconjugation rather than electrostatic effects, while internal hydrogen bond OH...X does not operate.

However, the $^1J_{C,F}$ coupling constant for the fluorinated derivative is exponentially dependent on the molecular dipole moment and linearly correlated with the C—F distance, but a correlation with the $n_O \rightarrow \sigma^*_{CF}$ hyperconjugation was not observed. Thus, the generalized anomeric effect in some model systems agrees with the hyperconjugation model, while the Perlin-like effect does not appear to have hyperconjugative dependence, but a polar instead.

Keywords: Conformational analysis, theoretical calculations, anomeric effect, halogenated methanols.

1. Introduction

Studies performed with alkyl pyranosides by Jungins [1] show that alkyl- α -pyranosides are more stable than their β -anomers. This phenomenon is known as the anomeric effect and interpreted by Edward in 1955, [2] so that some substituents in the equatorial position at the anomeric carbon suffer stronger dipolar repulsion than axial ones. In 1969, Limieux *et. al.* [3] found experimentally that the conformational preference of 2-methoxytetrahydropyran varies according to the solvent polarity; polar solvents would weaken the dipolar repulsion between the endocyclic oxygen and the equatorial methoxy group. The dipolar origin of the anomeric effect has also been supported theoretically [4,5]. According to the valence-bond study by Mo [4], the conformational preferences

in various compounds experiencing the anomeric effect have been interpreted in terms of steric, hyperconjugation and dispersion effects; intramolecular electrostatic interactions between local dipoles were found to be responsible for the anomeric effect in these cases, in the gas phase. However, recent studies have shown that exchange effects dominate the anomeric effect, revealing that such an effect does not have electrostatic origin [6], despite different findings from QTAIM analysis for methanediol, in which differences in exchange terms between conformers are reported and they do not seem to play a leading role [7]. In fact, an experimentally supported interpretation based on the hyperconjugation model has been used to explain the anomeric effect in methyl D-galactose and D-glucose in a solvent-free environment [8,9]. Hyperconjugation has also been invoked to control the anomeric effect in a variety of 2-substituted tetrahydropyrans (2-X-THPs) even in aqueous solution [10]. In 2-X-THPs, the hyperconjugative nature of the anomeric effect is commonly described as an electron donation from the endocyclic oxygen to the low-lying σ^*_{C-X} orbital in the axial configuration [11]. This interaction is supposed to increase the C—X bond length and to shorten the C—O distance, which is not completely explained by the dipolar interpretation. The generalized anomeric effect applies this concept to acyclic systems, such as fluorinated pnictogen compounds (Figure 1) [12].

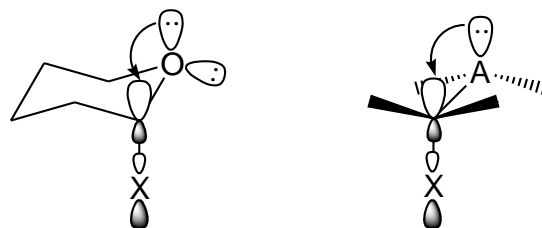


Fig. 1 The hyperconjugation model for the anomeric effect in 2-substituted tetrahydropyrans and the generalized anomeric effect in acyclic derivatives containing an electron donor (n_A orbital) and an electron acceptor (σ^*_{C-X} orbital).

The anomeric effect for the simplest halogenated alcohols (**1-3**, Figure 2) are studied in this work, since the σ^*_{C-X} orbitals ($X = F, Cl$ and Br) are good electron acceptors either due to the polarity of the $C-X$ bond or to the poor overlap integer between the C and X (Cl and Br) atomic orbitals, because of their different atomic sizes. In addition, the fluorine derivative has important spectroscopic properties, which can give insights about stereoelectronic effects governing conformational stabilities. For example, the Perlin effect can give important information about the structures of sugars [13]. According to the Perlin effect, [14-17] the $^1J_{C-2,H-axial}$ coupling constant in a pyranoside derivative is smaller than the corresponding $^1J_{C-2,H-equatorial}$, because the C_2-H_{axial} bond is longer than the $C_2-H_{equatorial}$ bond due to the $n_O \rightarrow \sigma^*_{C_2-H_{ax}}$ hyperconjugative interaction. The opposed trend in the coupling constants is called reverse Perlin effect, which has been observed in 1,3-dithianes as a consequence of dominant

$\sigma_{C-S} \rightarrow \sigma_{C-Heq}^*$ or $\sigma_{C-Heq} \rightarrow \sigma_{C-S}^*$ stereoelectronic interactions [18,19]. However, more recent interpretations for the Perlin effect invoke dipolar interactions [20]. Since the C—F bond is highly polar and ^{19}F is magnetically active, the fluoromethanol derivative can be valuable to probe for the origin of the Perlin-like effect using the $^1J_{C,F}$ coupling constant.

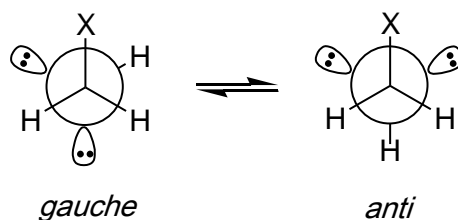


Fig. 2 Conformational isomerism in halomethanols [X = F (**1**), Cl (**2**) and Br (**3**)].

2. Computational details

The two possible minima *gauche* and *anti* for **1-3** were optimized at the MP2 [21] and DFT/B3LYP [22] methods using the 6-311G++(d,p) [23] basis set, including frequency calculations to obtain thermodynamic energies and the thermal corrections and also to search for true minima, which should not exhibit imaginary frequencies, using the Gaussian 09 program [24]. The stationary *anti* structure for all compounds exhibited imaginary frequency and, therefore, it is not a stable conformer. The calculations were performed in gas phase, as well as in explicit solvent (using six water molecules in an octahedral arrangement as input) and implicit solvation (water) using the polarizable continuum model by

Tomasi and coworkers [25] (using a cavity built up using the UFF, *i.e.* radii with spheres around each solute atom) at the B3LYP/6-311G++(d,p) level. Natural bond orbital (NBO) analysis [26] were carried out over the optimized geometries, and the NOSTAR and STERIC keywords were used to determine the hyperconjugative and steric exchange energy, respectively. Analysis of possible intramolecular hydrogen bond was performed using the quantum theory of atoms in molecules (QTAIM) [27] and the noncovalent interactions (NCI) method [28]. The NMR calculations (in the gas phase and implicit water) were performed at the B3LYP/EPR-III level [29] for **1** to analyze the angular dependence of the $^1J_{C,F}$ coupling constant.

3. Results and discussion

Halomethanols **1-3** undergo rotation along with the X—C—O—H dihedral angle, but only one stable conformer, *gauche*, is present in the gas phase and using an implicit solvent (water) model (Figure 2); the stationary *anti* structure was not found to be stable, because of the presence of imaginary frequency, in agreement with earlier findings [30]. The energy difference between the *gauche* conformer and the stationary *anti* form obtained using both B3LYP and MP2 methods are similar, which is consistent with various methods applied in the literature (Table 1) [31]. In order to guarantee that such a preference is not due

to intramolecular hydrogen bond, QTAIM and NCI calculations were performed over the optimized structures, and no bond path between X and H(O) was detected in **1-3** and, likewise, the NCI surface did not indicate the formation of OH...X hydrogen bond. Thus, the generalized anomeric effect operates in **1-3** and it is not dictated by intramolecular hydrogen bond. Indeed, intramolecular hydrogen bond forming small rings has not been found to be stable [32].

Table 1. Bond lengths (\AA) and standard thermodynamic parameters ($\text{kcal mol}^{-1}/298 \text{ K}$) for **1-3** in the gas phase, implicit and explicit solvent (water), obtained at the B3LYP/6-311G++(d,p) and MP2/6-311G++(d,p) (in parenthesis) levels.

Compound	$d_{C-O} (a/g)$	$d_{C-X} (a/g)$	$\Delta G (a-g)$	$\Delta H (a-g)$	$\Delta S (a-g)$
1 (gas)	1.398 / 1.378	1.373 / 1.402	4.6 (4.5)	4.3	-0.3
1 (implicit)	1.398 / 1.376	1.389 / 1.419	3.6 (3.4)	3.3	-0.3
1 (explicit)	- / 1.335	- / 1.494	-	-	-
2 (gas)	1.402 / 1.378	1.796 / 1.845	4.6 (3.7)	4.3	-0.3
2 (implicit)	1.402 / 1.371	1.811 / 1.871	3.8 (2.7)	3.4	-0.4
2 (explicit)	- / 1.324	- / 1.992	-	-	-
3 (gas)	1.401 / 1.373	1.962 / 2.021	5.0 (4.0)	4.6	-0.4
3 (implicit)	1.401 / 1.366	1.976 / 2.054	4.3 (3.0)	3.9	-0.4
3 (explicit)	- / 1.315	- / 2.196	-	-	-

Because the *gauche* conformer is the single form using both implicit and explicit aqueous solution, the generalized anomeric effect is not expected to be due to the dipolar model, in which the electrostatic repulsion between halogen and oxygen lone pairs would be expected to be attenuated and, therefore, the

anti conformer should appear. Thus, hyperconjugation can be invoked to explain the *gauche* preference, despite an analysis of the total atomic population and localization, as well as delocalization indices in showing trends that are not in line with the hyperconjugative explanation [30]. Indeed, the larger C—X and shorter C—O distances in the *gauche* conformer relative to the *anti* form support the hypothesis of hyperconjugative anomeric effect.

The hyperconjugative nature of the anomeric effect was investigated using natural bond orbital (NBO) analysis. This analysis is carried out by examining all possible interactions between "filled" (donor) Lewis-type NBOs and "empty" (acceptor) non-Lewis NBOs, and estimating their energetic importance by second-order perturbation theory. In addition, the contributions from Lewis-type (steric and electrostatic interactions) and non-Lewis-type (such as hyperconjugation) interactions to the overall energy of a molecular system can be estimated, in such a way that the full energy can be decomposed according to $E_{\text{full}} = E_{\text{Lewis}} + E_{\text{non-Lewis}}$, where $E_{\text{Lewis}} = E_{\text{steric}} + E_{\text{electrostatic}}$. These energy components are depicted in Table 2 and show that hyperconjugation really plays the major role for the anomeric effect if compared to Lewis-type interactions, both in the gas phase and implicit aqueous solution. The hyperconjugative contribution for **1** appears to be slightly weaker than the electrostatic effect in implicit water, but the steric component, which cannot be precisely separated from the electrostatic one in the Lewis-type term, reduces the electrostatic

contribution. According to the well-known interpretation for the anomeric effect, the $n_{\text{O}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-X}}$ interaction plays a key role for the overall hyperconjugative stabilization of the *gauche* conformer, which is calculated to be strongly enhanced in explicit solvation (Table 2).

Overall, the generalized anomeric effect in **1-3** was found to be due to hyperconjugation rather than dipolar effects, even in solution. In addition, the contribution from the $n_{\text{O}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-X}}$ interaction is stronger for the chlorine and bromine derivatives, because of their better acceptor antibonding orbital ($\sigma^*_{\text{C-Cl}}$ and $\sigma^*_{\text{C-Br}}$ against $\sigma^*_{\text{C-F}}$), but this is compensated by the larger steric effect of the bulkier halogens in the *gauche* conformation.

Table 2. Steric, electrostatic, hyperconjugative contributions (*anti*_{stationary-gauche}, kcal mol⁻¹) for the conformational equilibrium of **1-3** obtained through NBO analysis.

Compound	ΔE_{Total}	ΔE_{steric}	ΔE_{elect}	ΔE_{hyperc}	$n_X \rightarrow \sigma^*_{CO}$	$n_O \rightarrow \sigma^*_{CX}$
1 (gas)	4.5	-2.3	4.9	-7.1	10.2	18.8
1 (implicit)	3.5	-4.1	9.7	-9.1	9.5	21.0
1 (explicit)	-	-	-	-	3.4	32.0
2 (gas)	4.5	2.2	3.0	-9.7	6.7	19.2
2 (implicit)	3.6	3.8	4.7	-12.1	5.9	22.2
2 (explicit)	-	-	-	-	1.4	39.6
3 (gas)	4.8	6.3	0.8	-11.9	5.2	21.3
3 (implicit)	4.1	6.6	4.1	-14.8	4.4	25.2
3 (explicit)	-	-	-	-	0.8	47.4

The anomeric effect has been usually associated with the Perlin effect, because of the $n_O \rightarrow \sigma^*_{C2-H_{ax}}$ interaction in pyranoside derivatives, which would increase the C2—H_{ax} bond length and, consequently, decrease the $^1J_{C2-H_{ax}}$ coupling constant relative to the $^1J_{C2-H_{eq}}$. However, Cuevas *et al.* [20] have shown for tetrahydropyran that dipolar interaction between the C—H and the dipole moment of the lone pairs of electrons and C—O bonds would be responsible for the Perlin effect, despite it was not possible to specify how the electron-density changes in the C—H bond affect the $^1J_{C-H}$ value. Since the C—F bond is more polar than the C—H bond, one can expect that similar effect would be stronger in the $^1J_{C-F}$ coupling constant. The corresponding effect over $^1J_{C-F}$ has been theoretically studied for fluoro(methoxy)methane

(F—CH₂—O—CH₃), but an angular dependence with the $n_{\text{O}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-F}}$ interaction was not observed; there was a linear relationship between ${}^1J_{\text{C-F}}$ and the molecular dipole moment (governed by the mutual orientation of the C—F bond and the oxygen lone pairs) instead [33]. The angular dependence of ${}^1J_{\text{C-F}}$ in **1** was surprisingly different from that found for fluoro(methoxy)methane, because the ${}^1J_{\text{C-F}}$ coupling constant varied exponentially with the molecular dipole moment, whereas the relationship with the $n_{\text{O}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-F}}$ interaction does not exist (Figure 3). The exponential dependence of ${}^1J_{\text{C-F}}$ with the molecular dipole moment in **1** is inversely proportional to the exponential behavior observed for 1,2-difluoroethane, [34] which is expected, since the effect of nonbonding electrons over 1J coupling constants are generally opposite to the effect of polar bonds [35]. Consequently, the linear relationship between ${}^1J_{\text{C-F}}$ and the molecular dipole moment in fluoro(methoxy)methane is possibly due to an effect of the methyl group, which exhibits a steric effect over the fluorine atom from the *syn* to the *gauche* conformation, thus resulting in a non-exponential behavior of ${}^1J_{\text{C-F}}$ versus molecular dipole moment.

It is worth mentioning that the *gauche* conformer of **1** presents a smaller calculated ${}^1J_{\text{C-F}}$ coupling constant (more negative, -274.3 Hz in the gas phase and -257.5 Hz in implicit water solution) than the *anti* conformer (-262.0 Hz in the gas phase and -243.6 Hz in implicit water solution). This is consistent with a 'fluorine Perlin-like effect', since the ${}^1J_{\text{C-F}}$ coupling constant decreases linearly

(becomes more negative) with increasing the C—F bond distance upon rotation of the F—C—O—H dihedral angle (Figure 4). Consequently, for the limit cases (stable conformations), the hyperconjugative anomeric effect matches the expected trend for bond distances, that is, the *gauche* conformer has the C—F bond longer than in the *anti* conformer, but there is not any relationship between the angular dependence of $d_{\text{C—F}}$ and the $n_{\text{O}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C—F}}$ interaction. Dipolar repulsion between the oxygen lone pairs of electrons and the polar C—F bond is expected to shorten the C—F distance in the *anti* structure relative to the *gauche* conformation. Thus, the angular dependence of $d_{\text{C—F}}$ is also exponentially dictated by dipolar interactions (related to the molecular dipole moment), but not the anomeric effect. In other words, the effects ruling the conformational stabilization of **1** (the anomeric effect) are not same as those governing the angular dependence of $^1J_{\text{C,F}}$.

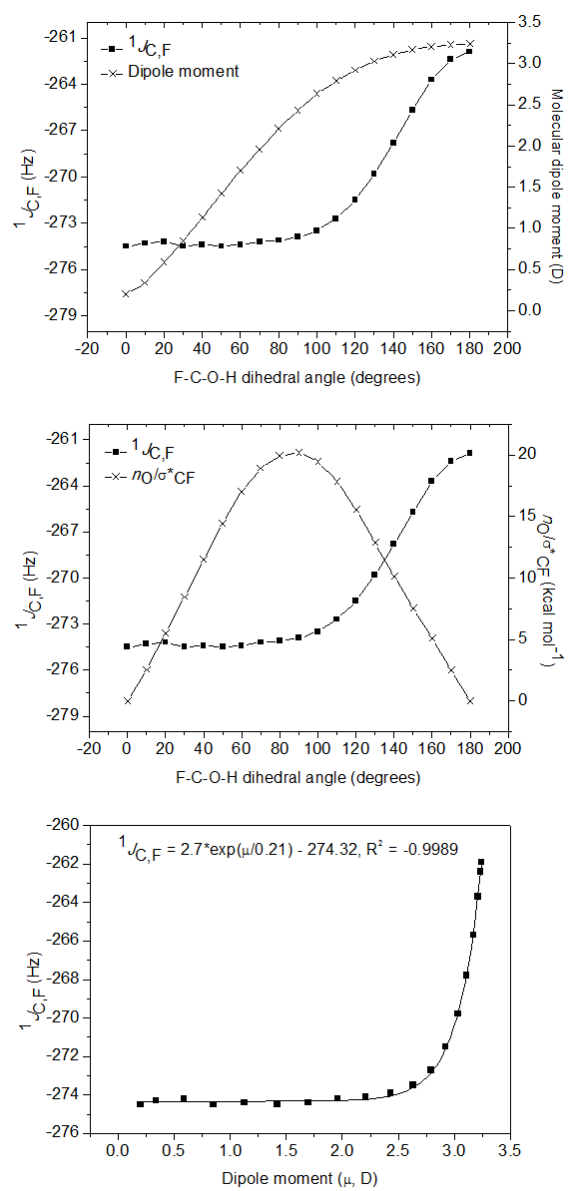


Fig. 3 Angular dependencies of $^1J_{C,F}$, molecular dipole moment and $n_{O \rightarrow \sigma^*_{C-F}}$ interaction for **1**, and the exponential relationship between $^1J_{C,F}$, and molecular dipole moment.

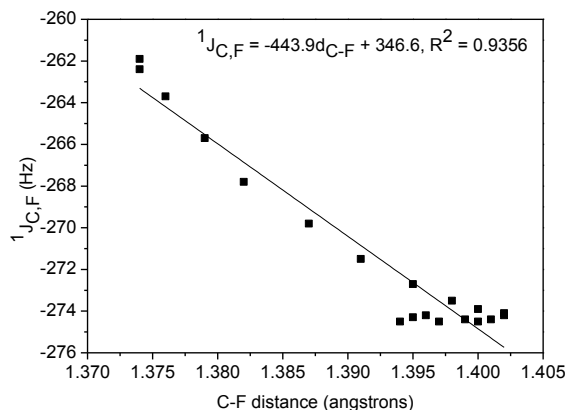


Fig. 4 Relationship between $^1J_{C,F}$, and the C—F bond distance in **1** upon rotation of the F—C—O—H dihedral angle.

4. Conclusions

There is a strong generalized anomeric effect in halomethanols, both in the gas phase and in aqueous solution, which is mainly described by hyperconjugation, particularly by the $n_O \rightarrow \sigma^*_{C-X}$ interaction. This contribution is larger for chlorine and bromine derivatives, because of their better electron acceptor orbital (σ^*_{C-X}), despite the conformational energies of all three compounds studied are similar (because the steric effect imposed by the fluorine is weaker). For the fluoromethanol, the $^1J_{C,F}$ coupling constant, which can be useful to determine the stereochemistry of compounds containing the O—C—F fragment, is exponentially dependent on the molecular dipole moment and, consequently, on

the interaction between fluorine and the electron lone pairs of oxygen. This behavior is different from the linear dependence found for fluoro(methoxy)methane, which has an incremental steric effect owing to the methyl group, which can affect the $^1J_{C,F}$ coupling constant when the F—C—O—CH₃ dihedral angle is *ca.* 0 to 90°. NMR experiments and calculations for fluorinated sugar derivatives are currently in progress for deeper understanding of the anomeric and fluorine Perlin-like effects.

References

- (1) C. L. Z. Jungins, *Phys. Chem.* 52 (1905) 97-102.
- (2) J. T. Edward, *Chem. Ind. (London)*. (1955) 1102-1104.
- (3) R. U. Lemieux, A. A. Pavia, J. C. Martin, K. A. Watanabe, Solvation effects on conformational equilibria. Studies related to the conformational properties of 2-methoxytetrahydropyran and related methyl glycopyranosides, *Can. J. Chem.* 47 (1969) 4427-4439.
- (4) Y. Mo, Computational evidence that hyperconjugative interactions are not responsible for the anomeric effect, *Nature Chem.* 2 (2010) 666-671.
- (5) Y. Huang, A. -G. Zhong, Q. Yang, S. Liu, Origin of anomeric effect: A density functional steric analysis, *J. Chem. Phys.* 134 (2011) 0841031-0841039.
- (6) G. F. Bauerfeldt, T. M. Cardozo, M. S. Pereira, C. S. da Silva, The anomeric effect: the dominance of exchange effects in closed-shell systems, *Org. Biomol. Chem.* 11 (2013) 299-308.

- (7) E. J. Cocinero, P. Çarçabal, T. D. Vaden, J. P. Simons, B. G. Davis, Sensing the anomeric effect in a solvent-free environment, *Nature* 469 (2011) 76-80.
- (8) J. L. Alonso, M. A. Lozoya, I. Peña, J. C. López, C. Cabezas, S. Mata, S. Blanco, The conformation behaviour of free D-glucose—at last, *Chem. Sci.* 5 (2014) 515-522.
- (9) M. P. Freitas, The anomeric effect on the basis of natural bond orbital analysis, *Org. Biomol. Chem.* 11 (2013) 2885-2890.
- (10) A. J. Kirby, *Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen*, Springer-Verlag, Berlin, 1983.
- (11) L. E. Martins, M. P. Freitas, Anomeric effect plays a major role in the conformational isomerism of fluorinated pnictogen compounds, *J. Phys. Org. Chem.* 21 (2008) 881-885.
- (12) E. Juaristi, G. Cuevas, Manifestations of stereoelectronic interactions in $^1J_{C-H}$ one-bond coupling constants, *Acc. Chem. Res.* 40 (2007) 961-970.
- (13) A. S. Perlin, B. Casu, Carbon-13 and proton magnetic resonance spectra of D-glucose ^{13}C , *Tetrahedron Lett.* 10 (1969) 2921-2924.
- (14) S. Wolfe, B. M. Pinto, V. Varma, R. Y. N. Leung, The Perlin effect: bond lengths, bond strengths and the origins of stereoelectronic effects upon one-bond C–H coupling constants, *Can. J. Chem.* 68 (1990) 1051-1062.
- (15) I. V. Alabugin, Stereoelectronic interactions in cyclohexane, 1,3-dioxane, 1,3-oxathiane, and 1,3-dithiane: W-effect, $\sigma_{C-X} \leftrightarrow \sigma^*_{C-H}$ interactions, anomeric effect – What is really important? *J. Org. Chem.* 65 (2000) 3910-3919.
- (16) J. E. Anderson, A. J. Bloodworth, J. Cai, A. G. Davies, N. A. Tallant, One-bond C–H NMR coupling constants in 1,2,4-troxanes: a reversed Perlin effect, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1992) 1689-1691.
- (17) S. Wolfe, C.-K. Kim, A theoretical study of conformation deuterium isotope effects and bond dissociation energies of diastereotopic hydrogens, *Can. J. Chem.* 69 (1991) 1408-1412.

- (18) E. Juaristi, Looking for treasure in stereochemistry-land. A path marked by curiosity, obstinacy, and serendipity, *J. Org. Chem.* 77 (2012) 4861-4884.
- (19) G. Cuevas, K. Martínez-Mayorga, M. C. Fernández-Alonso, J. Jiménez-Barbero, C. L. Perrin, E. Juaristi, N. López-Mora, The origin of one-bond C–H coupling constants in OCH fragments: not primarily $n_{\text{O}} \rightarrow \sigma_{\text{CH}}^*$ delocalization, *Angew. Chem., Int. Ed.* 44 (2005) 2360-2364.
- (20) M. Head-Gordon, J. A. Pople, M. Frisch, MP2 energy evaluation by direct methods *J. Chem. Phys. Lett.* 153 (1988) 503-506.
- (21) (a) A. D. Becke, Density functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior, *Phys. Rev. A* 38 (1988) 3098-3100. (b) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density, *Phys. Rev. B* 37 (1988) 785-789.
- (22) K. Raghavachari, J. S. Binkley, R. Seeger, J. A. Pople, Self-consistent molecular orbital methods. XX. A basis set for correlated wave functions, *J. Chem. Phys.* 72 (1980) 650-654.
- (23) 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, D. J. Gaussian 09, Revision D.01; Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2013.
- (24) J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, Quantum mechanical continuum solvation models, *Chem. Rev.* 105 (2005) 2999-3093.
- (25) NBO 6.0. E. D. Glendening, J. K. Badenhoop, A. E. Reed, J. E. Carpenter, J. A. Bohmann, C. M. Morales, C. R. Landis, F. Weinhold, (Theoretical

Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison, WI, 2013);
<http://nbo6.chem.wisc.edu/>

- (26) R. F. W. Bader, Definition of molecular structure: by choice or by appeal to observation? *J. Phys. Chem. A* 114 (2010) 7431-7444.
- (27) J. Contreras-Garcia, E. R. Johnson, S. Keinan, R. Chaudret, J. -P. Piquemal, D. N. Beratan, W. Yang, NCIPLOT: A program for plotting noncovalent interaction regions, *J. Chem. Theory Comput.* 7 (2011) 625-632.
- (28) V. Barone, In *Recent Advances in Density Functional Methods, Part I*, Chong, D.P. (Ed.), World Scientific Publ. Co., Singapore, 1996.
- (29) D. Ferro-Costas, A. Vila, R. A. Mosquera, Anomeric effect in halogenated methanols: A quantum theory of atoms in molecules study, *J. Phys. Chem. A* 117 (2013) 1641-1650.
- (30) H. Roohi, A. Ebrahimi, S. M. Habibi, E. Jarahi, NBO and AIM analyses of the anomeric effect in fluoromethanethiol, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, 772 (2006) 65-73.
- (31) R. A. Cormanich, M. P. Freitas, C. F. Tormena, R. Rittner, The F...HO intramolecular hydrogen bond forming Five-membered rings hardly appear in monocyclic organofluorine compounds, *RSC Adv.* 2 (2012) 4169-4174.
- (32) M. P. Freitas, M. Bühl, D. O'Hagan, R. A. Cormanich, C. F. Tormena, Stereoelectronic interactions and the one-bond C-F coupling constant in sevoflurane, *J. Phys. Chem. A* 116 (2012) 1677-1682.
- (33) M. P. Freitas, M. Bühl, D. O'Hagan, 1,2 Difluoroethane: the angular dependence on $^1J_{CF}$ coupling constants is independent of hyperconjugation, *Chem. Commun.* 48 (2012) 2433-2435.
- (34) R. H. Contreras, J. E. Peralta, Angular dependence of spin-spin coupling constants, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* 37 (2000) 321-425.

ARTIGO 2

(Publicado em *Journal of Organic Chemistry*)

The reverse fluorine Perlin-like effect and related stereoelectronic interactions

Josué M. Silla,^a Matheus P. Freitas,^{*a} Rodrigo A. Cormanich,^b Roberto Rittner^b

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

^bChemistry Institute, State University of Campinas, 13084-971, Campinas, SP, Brazil

ABSTRACT: A similar effect to the well-known reverse Perlin effect was observed on the $^1J_{C-F}$ coupling constants of α - and β -D-glucopyranosyl fluoride tetracetate, both in nonpolar and polar solution. This can be called ‘reverse fluorine Perlin-like effect’ and it is shown to be related to dipolar interactions rather than to hyperconjugation. The reverse fluorine Perlin-like effect does not have a general relationship with the anomeric effect and it can be useful to determine the structure and stereochemistry of organofluorine compounds.

Spin-spin coupling constants (SSCCs) have been useful to determine the structure and stereochemistry of molecules, particularly the $^3J_{\text{H,H}}$ SSCC, which is dependent on the dihedral angle H-C-C-H, according to the well-known Karplus curve.¹ $^1J_{\text{C-H}}$ SSCCs have also shown structural dependence, giving rise to the Perlin effect,² which is observed in some cyclohexane and tetrahydropyran derivatives.^{3,4} The Perlin effect refers to the smaller $^1J_{\text{C-H}_{\text{ax}}}$ SSCC in comparison to the corresponding $^1J_{\text{C-H}_{\text{eq}}}$ value in 6-membered rings. Originally, this phenomenon was attributed to the fact that C-H_{ax} bonds are longer than C-H_{eq} ones, due to the preferred electron delocalization involving antiperiplanar orbitals bearing H_{ax} rather than H_{eq}, namely the $\sigma_{\text{CH}} \rightarrow \sigma^*_{\text{CH}_{\text{ax}}}$ interaction in cyclohexane derivatives and the $n_{\text{O}} \rightarrow \sigma^*_{\text{CH}_{\text{ax}}}$ interaction in tetrahydropyran derivatives, like pyranoside sugars. The reverse Perlin effect corresponds to larger $^1J_{\text{C-H}_{\text{ax}}}$ SSCC than $^1J_{\text{C-H}_{\text{eq}}}$ in some dithianes, due to better $\sigma_{\text{CS}} \rightarrow \sigma^*_{\text{CH}_{\text{eq}}}$ electron transfer than $n_{\text{S}} \rightarrow \sigma^*_{\text{CH}_{\text{ax}}}$.⁵

Because of the interpretation based on hyperconjugation, the Perlin effect has been frequently related to the anomeric effect, which is a concept in carbohydrate chemistry and can be defined as the preference of electronegative substituents (X) attached to the anomeric carbon to occupy an *axial* orientation (α -anomer) instead of the less hindered *equatorial* orientation (β -anomer) that would be expected from steric considerations of a chair conformation.⁶ The

relationship between both effects comes from the fact that the elongated C₂-H_{ax} bond relative to the C₂-H_{eq} bond in tetrahydropyran (THP) would be the consequence of the hyperconjugative origin of the anomeric effect (the $n_{\text{O}} \rightarrow \sigma^*_{\text{CHax}}$ interaction in THP or $n_{\text{O}} \rightarrow \sigma^*_{\text{CX}}$ in 2-X-THP)⁷ and the cause of the Perlin effect ($^1J_{\text{C-Hax}} < ^1J_{\text{C-Heq}}$, since longer C-H bonds difficult the coupling transmission). It is worth mentioning that structural effects on C-H bonds not associated with hyperconjugation were reported in six-membered heterocycles.⁸ In addition, electrostatic effects are also operative and have been invoked to explain both effects.⁹ Recently, Cuevas *et al.*¹⁰ found that the angular dependence of $^1J_{\text{C-H}}$ is not consistent with hyperconjugation for tetrahydropyran, but it was likely to be related with electrostatic effects. In line with this, since the C-F bond is more polar than the C-H one, electrostatic effects in organofluorine compounds would be more evident on $^1J_{\text{C-F}}$ than in $^1J_{\text{C-H}}$ coupling constants. Indeed, the angular dependence of $^1J_{\text{C-F}}$ upon rotation of the C-O-C-F dihedral angle in fluoro(methoxy)methane was calculated to be exponentially related with the molecular dipole moment (μ), but no relationship with the $n_{\text{O}} \rightarrow \sigma^*_{\text{CF}}$ hyperconjugative interaction was found,¹¹ *i.e.* the absolute $^1J_{\text{C-F}}$ value decreases exponentially with increasing μ , giving support for the electrostatic nature of the here called reverse fluorine Perlin-like effect. The same tendency is observed in the anesthetic sevoflurane, whose absolute $^1J_{\text{C-F}}$ SSCC is smaller in the conformation containing the *anti* F-C-O-C dihedral angle (matching the

equatorial orientation of the fluorine atom in 2-fluorotetrahydropyran) than in the *gauche* arrangement (matching the *axial* 2-fluorotetrahydropyran).¹¹ This behavior can give important insights about the structure and stereochemistry of organofluorine compounds.

2-Fluorotetrahydropyran analogs are the best models to experimentally probe both effects, which are especially useful for the study of the stereochemistry of sugar derivatives. 2-Fluorotetrahydropyran is computationally known to exhibit the anomeric effect (the *axial* form is more stable than the equatorial one, by more than 2 kcal mol⁻¹),^{9,12} but no experimental data for this compound and corresponding derivatives have been found to test the theoretical findings. On the other hand, the $^1J_{\text{C-Fax}}$ and $^1J_{\text{C-Feq}}$ SSCCs in other fluorinated 6-membered rings have been measured and the absolute $^1J_{\text{C-Feq}}$ value has been shown to be larger than the $^1J_{\text{C-Fax}}$ (Figure 1).^{13,14}

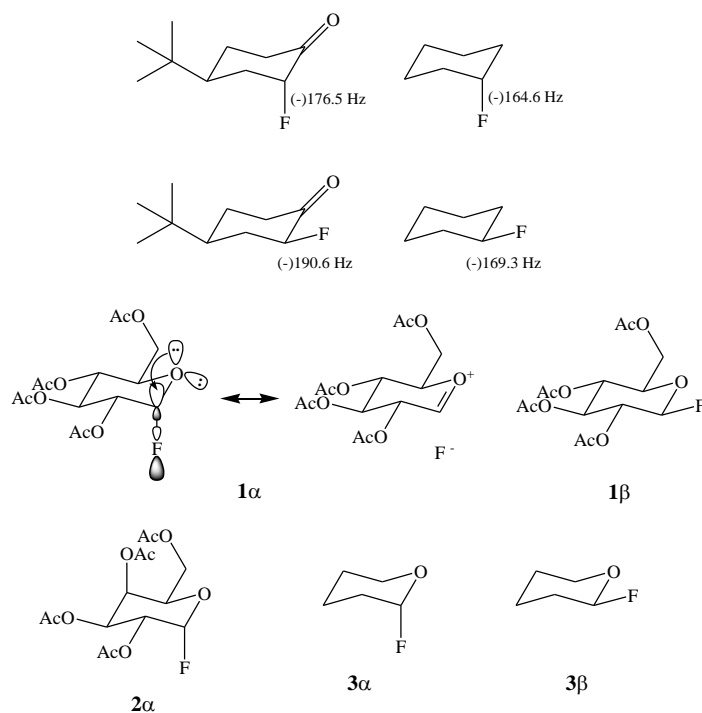


Figure 1. Some fluorinated 6-membered rings and the corresponding $^1J_{C-F}$ coupling constant, the studied D-glucopyranosyl fluoride tetracetate (**1**), α -D-galactopyranosyl fluoride tetracetate (**2 α**) and 2-fluorotetrahydropyran (**3**).

The NMR spectra of the α and β anomers of D-glucopyranosyl fluoride tetracetate (**1 α** and **1 β** , Figure 1) were analyzed to give insight about the origin of the anomeric effect and also to investigate the manifestation of the (reverse) fluorine Perlin-like effect. The acetate derivatives were employed rather than the 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose to avoid any interference from possible internal hydrogen bonds among hydroxyl groups. Preliminary coupling constant

calculations at the ω B97X-D/6-311+G(d,p) level¹⁵ indicated that the absolute value for the $^1J_{\text{C-Fax}}$ coupling constant is larger than $^1J_{\text{C-Feq}}$, which is in agreement with the experimental data (Table 1). Thus, **1** experiences the reverse fluorine Perlin-like effect, while the other organofluorine compounds of Figure 1 exhibit the fluorine Perlin-like effect. Moreover, **1** α was calculated to be significantly more stable than **1** β both in the gas phase and implicit (using the polarizable continuum model) solution (Table 1), at the ω B97X-D/6-31G(d,p) level,¹⁶ indicating that the anomeric effect is operative. This theoretical level includes dispersion effects and has shown good agreement with CCSD results for aromatic systems.¹⁷ The geometries of **1** α and **1** β used in the DFT optimization were selected from previous conformational search using the Monte Carlo approach at the semi-empirical AM1 method.¹⁸

Table 1. Calculated E_{rel} in kcal mol⁻¹ [ω B97X-D/6-31G(d,p) level], J in Hz [ω B97X-D/6-311+G(d,p)] (the experimental J values are given in parenthesis), molecular dipole moments (μ , in Debye), and C-F bond lengths (in Å), for **1 α** and **1 β** .

Cpd	Gas				C ₆ H ₁₂				DMSO			
	E_{rel}	$^1J_{\text{C-F}}$	μ	$d_{\text{C-F}}$	E_{rel}	$^1J_{\text{C-F}}$	μ	$d_{\text{C-F}}$	E_{rel}	$^1J_{\text{C-F}}$	μ	$d_{\text{C-F}}$
1α	0.0	-233.0	1.2	1.384	0.0	-232.1	1.3	1.385	0.0	-231.2	1.7	1.386
						(-229.6)				(-226.3)		
1β	5.8	-230.2	2.7	1.357	5.4	-227.1	2.8	1.359	4.5	-222.4	2.6	1.363
						(-220.7)				(-213.7)		

The resonance structure of **1 α** giving the dissociated fluoride, which is consistent with the hyperconjugation model for the anomeric effect, should shield the axial fluorine in the ¹⁹F NMR spectrum; indeed, δ_{Fax} in **1 α** relative to CFCl₃ is -150.88 ppm in C₆D₁₂ and -147.90 ppm in DMSO-*d*₆, while the respective δ_{Feq} values for **1 β** are -136.17 and -142.53 ppm. Accordingly, the CHELPG charges¹⁹ on the fluorine atom in **1 α** and **1 β** are -0.218 and -0.202, while the calculated C-F bond distances are 1.384 Å for **1 α** and 1.357 Å for **1 β** , in the gas phase (despite angular dependence between $d_{\text{C-F}}$ and $n_{\text{O} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-F}}}$ was not found for 2-fluoromethanol²⁰). The values for **1 α** are consistent with those obtained for α -D-galactopyranosyl fluoride tetracetate, **2 α** (-151.99 ppm in

C_6D_{12} solution and -148.90 ppm in $\text{DMSO}-d_6$ solution). Such a behavior cannot be clearly explained using the electrostatic model for the anomeric effect. The stabilizing $n_{\text{O}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-F}}$ electron delocalization in $\mathbf{1}\alpha$, obtained by natural bond orbital (NBO)²¹ analysis, contributes for its overall hyperconjugative stabilization (Table 2). According to the energy decomposition scheme $E_{\text{full}} = E_{\text{L}} + E_{\text{NL}}$ ($E_{\text{L}} = E_{\text{Steric}} + E_{\text{Electrostatic}}$ and $E_{\text{NL}} = E_{\text{Hyperconjugation}}$), hyperconjugation is the main effect governing the anomeric effect of $\mathbf{1}$ in the gas phase and nonpolar solution. In polar solution (DMSO), the dipolar interaction between the endocyclic oxygen and fluorine is attenuated and, consequently, overall electrostatic repulsions are reduced in $\mathbf{1}\beta$ relative to $\mathbf{1}\alpha$. In the gas phase, hyperconjugation is the main factor controlling the anomeric effect in $\mathbf{1}\alpha$, while in DMSO both hyperconjugation in $\mathbf{1}\alpha$ and reduced dipolar repulsion in $\mathbf{1}\beta$ and the balance between these similar competitive forces rules the anomeric effect in $\mathbf{1}$, such as found in the literature for 2-fluorotetrahydropyran.¹²

Table 2. NBO data for **1** α and **1** β (in kcal mol⁻¹), obtained at the ω B97X-D/6-31G(d,p) level ($\Delta = \mathbf{1}\alpha - \mathbf{1}\beta$).

Parameter	gas	C ₆ H ₁₂	DMSO
ΔE_{full}	-5.8	-5.4	-4.5
ΔE_{Steric}	4.7	4.9	-6.3
$\Delta E_{\text{Electrostatic}}$	-1.5	-1.7	16.1
$\Delta E_{\text{Hyperconjugation}}$	-8.0	-8.6	-14.3
$n_{\text{O}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-F}}$	22.0	22.1	22.4

It is well-known that ${}^1J_{\text{XY}} = {}^1J^{\text{b}} + \Sigma {}^1J^{\text{ob}} + \Sigma {}^1J^{\text{LP}}$, where X and Y are the coupled nuclei (C and F for **1**), the first term is always positive and corresponds to the X-Y bond connecting the coupled nuclei, the second term is always negative and corresponds to other bond contributions (ob refers to any bond containing either the X or Y atom, but it is a bond other than the X-Y one), and the third term is the X and/or Y lone pair contributions, which is always negative.¹³ Because the fluorine atom bears lone pairs of electrons with strong s character, the overall ${}^1J_{\text{C-F}}$ is negative, while ${}^1J_{\text{C-H}}$ is positive. The absolute ${}^1J_{\text{C-Fax}}$ SSCC in the less polar **1** α is larger than ${}^1J_{\text{C-Feq}}$ in **1** β (Table 1), and is quantitatively in agreement with ${}^1J_{\text{C-Fax}}$ for the similar compound **2** α (-228.8 Hz in C₆D₁₂ and -226.2 Hz in DMSO-*d*₆). In addition, the trend in J is extended for the parent compound 2-fluorotetrahydropyran (**3**), whose calculated ${}^1J_{\text{C-F}}$ SSCC are -

227.6 Hz for 3α and -220.4 Hz for 3β . The opposite is found for fluorocyclohexane,¹⁴ as well as in *cis*- and *trans*-4-*tert*-butyl-2-fluorocyclohexanone¹³ (Figure 1); tentatively, the endocyclic oxygen bearing lone pairs of electrons plays the determinant role for the difference between **1** and fluorocyclohexane and 4-*tert*-butyl-2-fluorocyclohexanone. The dipolar effect between two polar bonds (two bonding orbitals) on the $^1J_{C-F}$ SSCC is opposite to the effect caused by the interaction between a polar bond (C-F) and oxygen lone pairs (Figure 2), i.e. between bonding and nonbonding orbitals (compare the angular dependence of $^1J_{C-F}$ in the small molecules 1,2-difluoroethane²² and fluoro(methoxy)methane¹¹). For instance, in addition to the case of the 2-fluorocyclohexanones of Figure 1, the polar 8-fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1(2*H*)-one (with interacting C=O and C-F dipole moments) exhibits a $^1J_{C-F}$ SSCC of -265.9 Hz, while the corresponding value for the less polar 7-fluoro-3,4-dihydronaphthalen-1(2*H*)-one is -247.6 Hz.²³

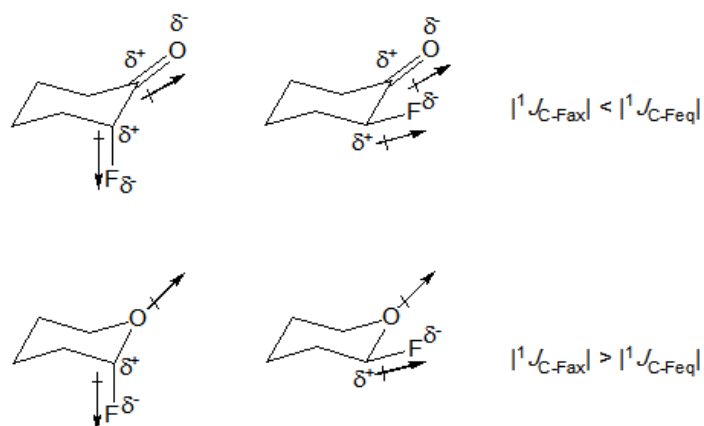


Figure 2. Example of local dipoles originated from bonding and nonbonding orbitals. The electrostatic interaction between polar bonds causes $|^1J_{\text{C-Fax}}| < |^1J_{\text{C-Feq}}|$, while the interaction between dipoles from polar bond and electron lone pairs causes $|^1J_{\text{C-Fax}}| > |^1J_{\text{C-Feq}}|$.

The Fermi contact (FC, responsible for the magnitude of 1J coupling constants) in C-H bonds, as well as the bond distance, is strongly influenced by hybridization in the bond forming carbon; the larger the s -character, the larger the FC term and the shorter the C-H bond.²⁴ This trend is also calculated for the C-F bond in 2-fluorocyclohexanone, i.e. for the *axial* conformer: $d_{\text{C-Fax}} = 1.406 \text{ \AA}$, $^{\text{FC-1}}J_{\text{C-Fax}} = -255.7 \text{ Hz}$, $s_{\text{C}} = 17.7\%$, and $s_{\text{Fax}} = 27.5\%$; while for the *equatorial* conformer: $d_{\text{C-Feq}} = 1.381 \text{ \AA}$, $^{\text{FC-1}}J_{\text{C-Feq}} = -259.9 \text{ Hz}$, $s_{\text{C}} = 19.0\%$, and $s_{\text{Feq}} = 28.6\%$. Interestingly, the FC term for **1** does not follow this trend nor the Ramsey expression for the FC term,²⁵ since the s -character (%) for the *axial* and

equatorial C-F bonds in **1**, in the gas phase (the *s*-character did not vary in PCM, see Supporting Information), is 18.9_{C} and 28.7_{Fax} versus 19.6_{C} and 29.8_{Feq} , respectively, contributing for $^{\text{FC-1}}J_{\text{C-Fax}}$ of -253.8 Hz and $^{\text{FC-1}}J_{\text{C-Feq}}$ of -243.0 Hz.

According to the hyperconjugative model, the C-F distance in **1** α should be longer and, therefore, $^1J_{\text{C-Fax}}$ should be smaller than $^1J_{\text{C-Feq}}$. In addition, there is not any relationship between the angular dependence of $^1J_{\text{C-F}}$ with the angular dependence of the $n_{\text{O}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-F}}$ interaction for fluoro(methoxy)methane,¹¹ which contains the same C-O-C-F fragment as **1**. However, a correlation between $^1J_{\text{C-F}}$ and the molecular dipole moment (governed by the mutual orientation of the C-F bond and oxygen electron lone pairs) for this compound was found. In addition, the calculated difference between $^1J_{\text{C-F}}$ for the *gauche* and *anti* conformers of fluoro(methoxy)methane using implicit acetonitrile as solvent was larger than in the gas phase, which is parallel to the behavior found for the angular dependence of the molecular dipole moment;¹¹ this behavior is well reproduced experimentally for **1**, since $\Delta^1J_{\text{C-F(ax-eq)}}$ in the polar DMSO-*d*₆ solvent was -12.6 Hz, while the corresponding value in the nonpolar C₆D₁₂ solvent was -8.9 Hz. Thus, the origin of the reverse fluorine Perlin-like effect in **1** does not appear to be due to hyperconjugation, similarly to that found for the Perlin effect in tetrahydropyran.

Overall, spectroscopic and theoretical outcomes indicate that the main origin of the anomeric effect can be either hyperconjugative or electrostatic, depending on the molecular system, substituents and media; in **1**, the nature of the anomeric effect was found to be due especially to hyperconjugation in the gas phase and nonpolar solution, but these effects are competitive in DMSO solution. However, the general interpretation for the so-called reverse fluorine Perlin-like effect is based predominantly on dipolar interactions. Thus, such effect does not have any relationship with the anomeric effect. This can be extended to acyclic organofluorine compounds in order to determine structural properties and the stereochemistry of e.g. anesthetic-like molecules, like sevoflurane.

Experimental Section

The global minima for **1 α** , **1 β** and **2 α** were first searched using Monte Carlo distribution at the AM1 level.¹⁸ Further calculations were performed over the selected conformers: geometry optimization and NBO calculations at the ω B97X-D/6-31G(d,p) level,¹⁶ and coupling constants calculations at the ω B97X-D/6-311+G(d,p) level.¹⁵ These calculations were performed using the Gaussian 09 program.²⁶ The NMR experiments for **1** and **2 α** (commercially

available) were carried out at 499.87 MHz for ^1H , 125.69 MHz for ^{13}C and 470.34 MHz for ^{19}F , for *ca.* 20 mg mL $^{-1}$ solutions in C_6D_{12} and DMSO.

REFERENCES

- (1) (a) Karplus, M. *J. Chem. Phys.* **1959**, *30*, 11-15. (b) Karplus, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2870-2871. (c) Barfield, M.; Karplus, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1-16.
- (2) Perlin, A. S.; Casu, B. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 2921-2924.
- (3) Wolfe, S.; Pinto, B. M.; Varma, V.; Leung, R. Y. N. *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 1051-1062.
- (4) Anderson, J. E.; Bloodworth, A. J.; Cai, J.; Davies, A. G.; Tallant, N. A. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1689-1690.
- (5) Juaristi, E. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4861-4884.
- (6) Eliel, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1972**, *11*, 739-750.
- (7) Alabugin, I. V. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3910-3919.
- (8) Alabugin, I. V.; Manoharan, M.; Zeidan, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14014-14031.
- (9) Mo, Y. *Nature Chem.* **2010**, *2*, 666-671.

- (10) Cuevas, G.; Martínez-Mayorga, K.; Fernández-Alonso, M. C.; Jiménez-Barbero, J.; Perrin, C. L.; Juriasti, E.; López-Mora, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2360-2364.
- (11) Freitas, M. P.; Bühl, M.; O'Hagan, D.; Cormanich, R. A.; Tormena, C. *F. J. Phys. Chem. A* **2012**, *116*, 1677-1682.
- (12) Freitas, M. P. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2885-2890.
- (13) Contreras, R. H.; Peralta, J. E. *Prog. Nucl. Mag. Res. Spectr.* **2000**, *37*, 321-425.
- (14) Abraham, R. J.; Edgar, M.; Griffiths, L.; Powell, R. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1995**, 561-567.
- (15) (a) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1372-1377. (b) V. Barone, in *Recent Advances in Density Functional Methods, Part I*, Ed. D. P. Chong (World Scientific Publ. Co., Singapore, 1996)
- (16) (a) Chai, J. -D.; Head-Gordon, M. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 6615-6620. (b) Frisch, J. M.; Pople, J. A.; Binkley, J. S. *J. Chem. Phys.* **1984**, *80*, 3265-3269.
- (17) Josa, D.; Rodríguez-Otero, J.; Cabaleiro-Lago, E. M.; Rellán-Piñero, M. *Chem. Phys. Lett.* **2013**, *557*, 170-175.
- (18) Dewar, M. J. S.; Jie, C.; Yu, G. *Tetrahedron* **1993**, *23*, 5003-5038.
- (19) Breneman, C. M.; Wiberg, K. B. *J. Comput. Chem.*, **1990**, *11*, 361-373.
- (20) Silla, J. M.; Freitas, M. P. *Comput. Theor. Chem.*, **2014**, *1037*, 49-52.

- (21) NBO 6.0 Glendening E. D.; Badenhoop, J. K.; Reed, A. E.; Carpenter, J. E.; Bohmann, J. A.; Morales, C. M.; Landis, C. R.; Weinhold, F. (Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison, WI, 2013); <http://nbo6.chem.wisc.edu/>
- (22) Freitas, M. P.; Bühl, M.; O'Hagan, D. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 2433-2435.
- (23) Podány, B.; Keresztúri, G.; Vasvári-Debreczy, L.; Hermecz, I.; Tóth, G. *Magn. Reson. Chem.* **1996**, 34, 972-978.
- (24) Rusakov, Y. Y.; Krivdin, L. B. *Russ. Chem. Rev.* **2013**, 82, 99-130.
- (25) Ramsey, N. F. *Phys. Rev.* **1953**, 91, 303-307.
- 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.

ARTIGO 3:

(Publicado em *Journal of Fluorine Chemistry*)

DFT study of the $^1J_{\text{C-F}}$ coupling constant in X-CHF-X fragments (X = O and S)

Josué M. Silla, Matheus P. Freitas*

Department of Chemistry, Federal University of Lavras, P.O. Box 3037, 37200-000,

Lavras, MG, Brazil

Abstract

The fluorine (reverse) Perlin-like effect is a coupling constant-related phenomenon that can be useful to investigate the stereochemistry and molecular properties of organofluorine compounds. While 1,3-dioxane is known to exhibit the Perlin effect ($^1J_{\text{C-Hax}} < ^1J_{\text{C-Heq}}$) and 1,3-dithiane experiences the reverse Perlin effect ($^1J_{\text{C-Hax}} > ^1J_{\text{C-Heq}}$), both their fluorinated analogues 2-fluoro-1,3-dioxane (**1**) and 2-fluoro-1,3-dithiane (**2**) showed the reverse fluorine Perlin-like effect ($|^1J_{\text{C-Fax}}| > |^1J_{\text{C-Feq}}|$). There has been some recent discussion in the literature about the origin of these effects, either as being due to hyperconjugation or dipolar interactions, but our findings indicate that while the angular dependence of $^1J_{\text{C-Fax}}$ in 2-fluorotetrahydropyran is consistent with the molecular dipole moment (ruled by the orientation of local dipole vectors from C—F bond and oxygen

electron lone pairs), the reverse fluorine Perlin-like effect in **1** and **2** is due to a combination of hyperconjugative, steric and electrostatic interactions. The role of C—X and n_X orbitals on the Fermi contact term for the $^1J_{C-F}$ coupling constant has also been analyzed on the basis of canonical molecular orbitals.

Keywords: Perlin effect, one-bond C-F coupling constant, hyperconjugation, dipolar interaction.

1. Introduction

Many studies have shown descriptions for the transmission mechanism of spin-spin coupling constants (SSCCs) involving molecular and quantum mechanical calculations, in order to obtain insight about molecular structure and stereochemistry, as well as chemical and biological properties [1,2]. The Perlin effect is a useful SSCC-based phenomenon observed in cyclohexane derivatives and pyranoside-type carbohydrates, because it describes the orientation, either axial or equatorial, of a C—H bond through the $^1J_{\text{C-H}}$ coupling constant [3]. According to the Perlin effect, particularly in tetrahydropyran-like molecules, the one-bond coupling constant for an axial C—H bond adjacent to oxygen is smaller than $^1J_{\text{C-H}}$ for an equatorial C—H bond, *i.e.* $^1J_{\text{C-Heq}} > ^1J_{\text{C-Hax}}$. This extends to C—H bonds adjacent to nitrogen and sulfur. According to Wolfe and coworkers [4], the magnitude of these coupling constants is dependent on the length and strength of the C—H bond. These bond properties would result from antiperiplanar hyperconjugation, $n_{\text{O}} \rightarrow \sigma_{\text{C-H}}^*$ in tetrahydropyrans and $\sigma_{\text{C-H}} \rightarrow \sigma_{\text{C-H}}^*$ in cyclohexanes. 1,3-Dithianes exhibit the reverse Perlin effect, that is, $^1J_{\text{C-Hax}} > ^1J_{\text{C-Heq}}$ [4], as a result of dominant $\sigma_{\text{C-S}} \rightarrow \sigma_{\text{C-Heq}}^*$ or $\sigma_{\text{C-Heq}} \rightarrow \sigma_{\text{C-S}}^*$ interactions (rather than $n_{\text{S}} \rightarrow \sigma_{\text{C-H}}^*$). Juaristi has recently reviewed these and other effects in six-membered rings [5]. However, Cuevas et al. [6] did not find any relationship between $^1J_{\text{C-H}}$ and hyperconjugation upon rotation of the H—C—O—C (τ)

fragment, but ${}^1J_{\text{C-H}}$ was found to follow a $\cos \tau$ dependence, which was proposed to arise from dipolar interactions.

Due to the earlier hyperconjugative nature attributed for the Perlin effect, it has been often related to the anomeric effect, which is the preference of electronegative substituents (X) at the anomeric carbon (C-1) in the chair conformation of monosaccharides to occupy the axial position (α -anomer) instead of the less hindered equatorial orientation (β -anomer) that would be expected from steric considerations [7]. The α -anomer would be preferred due to $n_{\text{O}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-X}}$ interactions, but also because of stronger dipolar interactions in the β -anomer. 2-Fluorotetrahydropyran has been considered a good model to study the anomeric effect, because $\sigma^*_{\text{C-F}}$ is a low-lying electron-acceptor orbital and, therefore, this compound experiences strong $n_{\text{O}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-F}}$ interaction [8]. In addition, it is subjected to strong dipolar interaction, because of the interaction between local dipoles originated from the C—F bond and oxygen lone pairs in the β -anomer; such interaction supports the electrostatic-based explanation for the anomeric effect [9]. Since the C—F bond is more polar than C—H, the corresponding Perlin-like effect would be expected to be stronger on ${}^1J_{\text{C-F}}$ than on ${}^1J_{\text{C-H}}$, if it is really related to dipolar interactions rather than hyperconjugation.

In fact, since the C—F local dipole is reversed if compared to the small C—H dipole, the ${}^1J_{\text{C-Fax}}$ was found to be larger (in absolute terms) than ${}^1J_{\text{C-Feq}}$ in

2-fluorotetrahydropran and acetylated fluorosugars [10], while ${}^1J_{\text{C-Hax}} < {}^1J_{\text{C-Heq}}$ in tetrahydropyran. This effect in the fluorinated compounds was named reverse fluorine Perlin-like effect and the comparison with tetrahydropyran gave a clear evidence for the electrostatic argument to this effect. In addition, rotation around the C—O—C—F torsional angle in fluoro(methoxy)methane showed that ${}^1J_{\text{C-F}}$ decreases (in absolute terms) linearly with increasing the molecular dipole moment [11], while ${}^1J_{\text{C-F}}$ increases (in absolute terms) exponentially with the molecular dipole moment upon rotation of the F—C—C—F dihedral angle in 1,2-difluoroethane [12]. Since the overall dipole moments in these molecules are governed by the mutual orientation of oxygen lone pairs and C—F bond local dipoles, the interaction between these vectors **describes** the angular dependence of ${}^1J_{\text{C-F}}$, but it is maybe not responsible for the **origin** of Perlin-related effects. Clearly, the oxygen lone pairs play a different role for the ${}^1J_{\text{C-F}}$ SSCC when compared to polar bonds (Figure 1). In order to feed the discussion about the origin of ${}^1J_{\text{C-F}}$ SSCC's, which can be useful to determine the structure and stereochemistry of organofluorine compounds, as well as to make a parallelism with the traditional reverse Perlin effect, which is observed in *e.g.* dithianes, the ${}^1J_{\text{C-F}}$ was theoretically investigated using model compounds containing the O—CHF—O and S—CHF—S fragments.

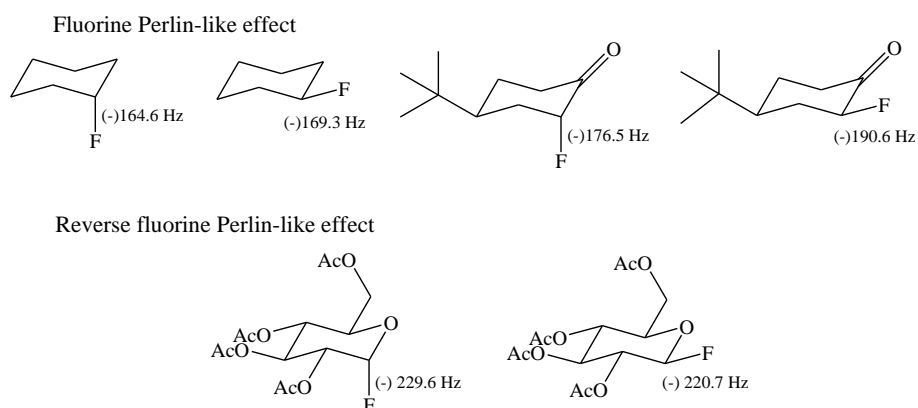


Figure 1. $^1J_{CF}$ coupling constants of some organofluorine compounds [1,10,13].

2. Material and methods

The studied compounds were all optimized using the DFT/ ω B97X-D [14] method and the 6-311++G(d,p) [15] basis set. Frequency calculations were employed to obtain the standard free and zero-point energy corrections (298.15 K and 1.00 atm) for each structure, as well as to guarantee that the obtained minima did not represent saddle points. For the cyclic compounds, calculations were performed for the gas phase and implicit DMSO solution using the polarizable continuum model (PCM) described by Tomasi and coworkers [16]. Natural bond orbital (NBO) [17] analyses were carried out for the optimized geometries using the same theory level. NMR coupling constant calculations in the gas phase (for all compounds) and implicit DMSO (for cyclic compounds)

were performed at the BHandH/EPR-III [18] (for C, F and H). Calculations were all performed using the Gaussian 09 program [19].

3. Results and discussion

The presence or absence of the fluorine Perlin-like effect in compounds containing the X-CHF-X (X = O and S) fragment was first investigated using calculated $^1J_{C-F}$ values for 2-fluoro-1,3-dioxane (**1**) and 2-fluoro-1,3-dithiane (**2**), which are shown in Figure 2. In both cases, the reverse fluorine Perlin-like effect is observed, *i.e.* $|^1J_{C-Fax}| > |^1J_{C-Feq}|$, in agreement with the corresponding values for 2-fluorotetrahydropyran (**3**) and 2-fluorotetrahydrothiopyran (**4**). These values follow the trend of the Fermi contact contribution. These results are surprising, since only 1,3-dithiane experiences the reverse Perlin effect ($^1J_{C-Hax} > ^1J_{C-Heq}$) when compared to the corresponding non-fluorinated analogues tetrahydropyran, tetrahydrothiopyran ($^1J_{C-Hax} \cong ^1J_{C-Heq}$) and 1,3-dioxane [5]. Moreover, the additional endocyclic heteroatom (O or S) in **1** and **2** increases the difference between $^1J_{C-Fax}$ and $^1J_{C-Feq}$ if compared to **3** and **4**, respectively (in both cases, $\Delta\Delta^1J_{ax-eq} = 17$ Hz). Thus, endocyclic O and S atoms strengthen the reverse fluorine Perlin-like effect. In fact, $|^1J_{C-Fax}| > |^1J_{C-Feq}|$ when fluorine is bonded to C-2, C-4 and C-5 (**5-10**, Figure 2), but the difference ($\Delta|^1J_{C-F(ax-eq)}|$) decreases with the distance between F and X. This trend in C₄—F and C₅—F continues to be observed upon influence of F at position 2 (**11-14**). It is

interesting to note that $|^1J_{\text{C-Fax}}| > |^1J_{\text{C-Feq}}|$ for the tetrahydropyran and tetrahydrothiopyran derivatives **3** and **4**, but $^1J_{\text{C-Fax}}$ and $^1J_{\text{C-Feq}}$ are similar for **15-18** (fluorine bonded to C-3), and $|^1J_{\text{C-Fax}}| < |^1J_{\text{C-Feq}}|$ for **19-22** (fluorine bonded to C-4). Thus, the position of the heteroatom X plays a significant role on the magnitude of $^1J_{\text{C-F}}$ and on the order of $^1J_{\text{C-Fax}}$ compared to $^1J_{\text{C-Feq}}$ as well.

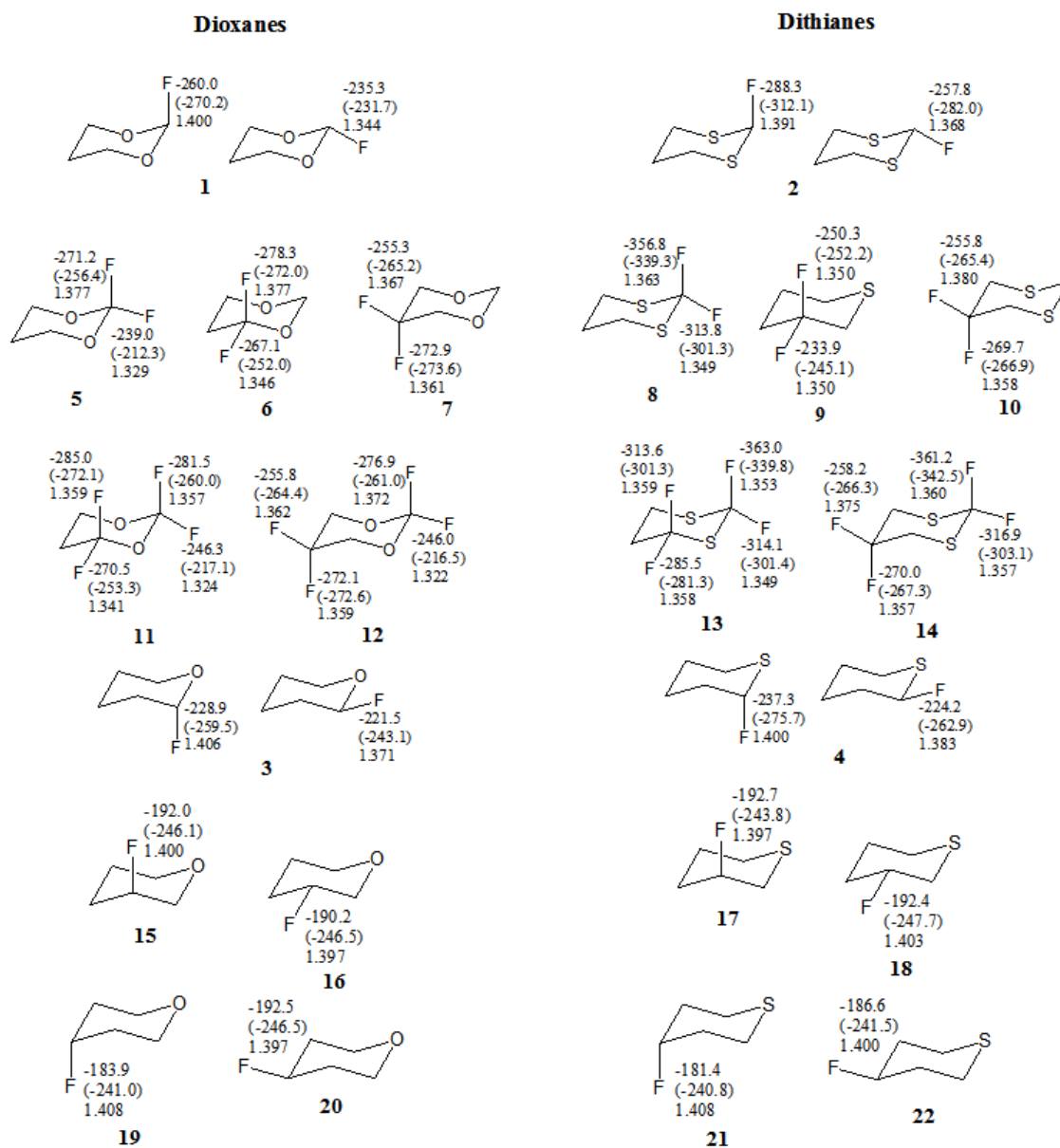


Figure 2. Calculated $^1J_{\text{C-F}}$ coupling constants (Hz, $^{1(\text{FC})}J_{\text{C-F}}$ contribution in parenthesis) and C-F bond lengths (Å) for isolated molecules.

Earlier studies have assigned the origin of the Perlin effect as the same nature of the anomeric effect, that is $n_{O/S} \rightarrow \sigma^*_{C-F}$ hyperconjugation [4]. This would be evidenced by the shorter C—F_{eq} bond relative to C—F_{ax}. Indeed, **3** and **4** exhibit the anomeric effect both in the gas phase and polar solution (implicit DMSO), and the energy difference between the axial and equatorial conformers, as well as the difference between C—F bond distances, increases after adding another heteroatom in **3** and **4** to give **1** and **2** (Table 1). Accordingly, natural bond order (NBO) calculations indicate the significant contribution of the aforementioned hyperconjugative interaction for the stabilization of the axial conformer in **1-4** (Table 1). Thus, we should now search for the origin of the reverse fluorine Perlin-like phenomenon, by scanning the C—X—C—F dihedral angle and evaluating the angular dependence of $^1J_{C-F}$, molecular dipole moment (μ) and $n_{X} \rightarrow \sigma^*_{C-F}$ using model compounds (H₃C—X—CH₂—F and H₃C—X—CHF—X—CH₃).

Table 1. Selected computational characterization of cyclic compounds **1-4**.^a

Parameters	1		2		3		4	
	ax	eq	ax	eq	ax	eq	ax	eq
G_{rel}°	0(0)	4.0(2.4)	0(0)	4.7(4.3)	0(0)	2.8(2.0)	0(0)	2.6(2.2)
$^1J_{\text{C-F}}$	-260.0	-235.3	-288.3	-257.8	-228.9	-221.5	-237.3	-224.2
	(-257.2)	(-226.5)	(-283.3)	(-249.5)	(-226.5)	(-215.1)	(-232.8)	(-217.9)
μ	2.7(3.6)	4.4(5.7)	2.6(3.5)	4.3(5.9)	2.4(3.1)	3.5(4.5)	2.4(3.2)	3.6(4.8)
$d_{\text{C-F}}$	1.400	1.344	1.391	1.368	1.406	1.371	1.400	1.383
	(1.414)	(1.359)	(1.402)	(1.378)	(1.420)	(1.385)	(1.411)	(1.395)
$\Sigma n_{\text{X}} \rightarrow \sigma_{\text{C-F}}^*$	47.6	7.1	34.0	2.3	25.1	7.4	17.3	1.3
$\Sigma \sigma_{\text{C-X}} \rightarrow \sigma_{\text{C-F}}^*$	-	5.7	-	7.4	-	3.0	-	3.5
$\Sigma \sigma_{\text{C-F}} \rightarrow \sigma_{\text{C-X}}^*$	-	2.9	-	-	-	1.4	-	-

^a Relative standard free energies G_{rel}° (kcal mol⁻¹), $^1J_{\text{C-F}}$ constant coupling (Hz), dipole moment μ (debye) and C-F bond length (Å) for **1-4**, in gas phase. The calculated values in implicit DMSO are given in parenthesis. Hyperconjugative interactions (kcal mol⁻¹) are given for the gas phase.

The rotation around the C—X—C—F dihedral angle in fluoro(methoxy)methane has already been studied and $^1J_{\text{C-F}}$ was found to be linearly correlated with μ ($R^2 = 0.90$), but not with the $n_{\text{O}} \rightarrow \sigma_{\text{C-F}}^*$ hyperconjugative interaction [11]. Similar behavior is observed for fluoro(methylsulfanyl)methane, but the determination coefficient of the linear regression between $^1J_{\text{C-F}}$ and μ was 0.79 (Supplementary Material). Thus, the fluorine Perlin-like effect in **4** is apparently dictated by dipolar interactions. However, the figure changes upon analysis of the angular dependence of $^1J_{\text{C-F}}$ with μ and $n_{\text{X}} \rightarrow \sigma_{\text{C-F}}^*$ in fluoro(dimethoxy)methane and fluoro(bis-methylsulfanyl)methane, since the correlation between $^1J_{\text{C-F}}$ and μ is only

roughly linear (R^2 0.58 and 0.63, respectively), while there is not any correlation of $^1J_{C-F}$ with hyperconjugation (Figure 3).

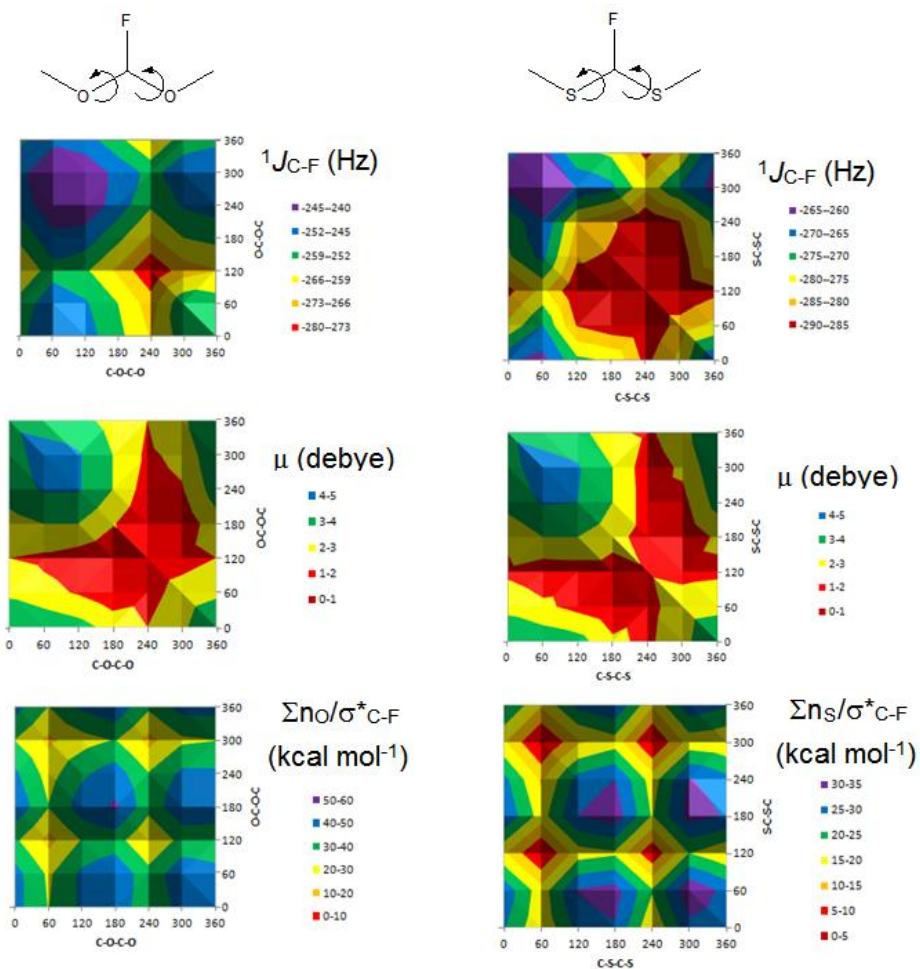


Figure 3. Angular dependence of $^1J_{C-F}$, molecular dipole moment and $n_X \rightarrow \sigma^*_{C-F}$ hyperconjugative interaction in fluoro(dimethoxy)methane and fluoro(bis-methylsulfanyl)methane.

The more negative ${}^1J_{\text{C-Fax}}$ compared to ${}^1J_{\text{C-Feq}}$ (less electronic density in C—F_{ax} bond) and the larger C—F_{ax} distance compared to C—F_{eq} are consistent with the hyperconjugation model ($n_{\text{X}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-Fax}}$) that leads to the resonance structure with a C—O⁺=C moiety dissociated from F⁻. However, this effect that apparently appears in the axial conformation of **1** and **2** does not follow an angular dependence with ${}^1J_{\text{C-F}}$. On the other hand, the worse correlation between ${}^1J_{\text{C-F}}$ and μ in fluoro(dimethoxy)methane and fluoro(bis-methylsulfanyl)methane upon rotation of dihedral angles (Figure 3) compared to fluoro(methoxy)methane and fluoro(methylsulfanyl)methane indicates that ${}^1J_{\text{C-F}}$ varies according to multiple effects affecting the C—F coupling pathway. An intriguing question is that C—F and C=O bonds in 2-fluorocyclohexanone derivatives, and C—F bond and oxygen lone pairs in 2-fluorotetrahydropyran derivatives (Figure 1) yield local dipole vectors directed towards almost the same direction; consequently, dipolar interactions should be similar in these cases. However, the magnitude of ${}^1J_{\text{C-Fax}}$ and ${}^1J_{\text{C-Feq}}$ in 2-fluorocyclohexanone and 2-fluorotetrahydropyran is inversed. This is reinforced by comparing the angular dependence of ${}^1J_{\text{C-F}}$ in fluoroethanal [20] and fluoro(methoxy)methane, in which the respective C=O (which is correctly mimicked by point charge models [12,20]) and n_{O} local dipole vectors are oriented in approximately the same direction, but the resulting values for ${}^1J_{\text{C-F}}$ follow different profiles; the angular dependence of ${}^1J_{\text{C-F}}$ in these compounds would be similar if this SSCC

was related to electrostatic effects. Thus, electron lone pairs affect ${}^1J_{\text{C-F}}$ differently from point charges and, therefore, the rough angular dependence of ${}^1J_{\text{C-F}}$ with μ is better described as a direct spatial interaction between F and n_{X} rather than between local dipole vectors; coincidentally, the orientation of the interacting lone pairs rules the orientation of the resulting local dipoles.

The ${}^1J_{\text{C-F}}$ coupling constant can also be probed in terms of C—F bond hybridization using the s -character of the bond-forming orbitals. Accordingly, the higher the s -character of the atoms involved in the C—F bond, the more effective is the interaction and shorter bond lengths are expected. Indeed, higher s -characters are obtained for these atoms in the equatorial conformer (Table 2).

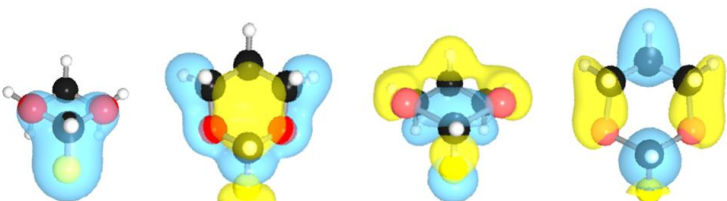
Table 2. s -Character (%) obtained by NBO calculations in gas phase.

Atoms	1		2		3		4	
	ax	eq	ax	eq	ax	eq	ax	eq
C	20.4	21.3	21.2	21.3	18.6	19.4	19.1	19.5
F	25.9	28.6	27.7	29.2	26.9	28.6	27.9	28.8

The canonical molecular orbital (CMO) analysis allow to describe the Fermi contact (FC) term, which is directly proportional to ${}^1J_{\text{C-F}}$ for **1** and **2**, and it is related to the magnetic interaction between an s -type electron and an atomic nucleus. For the ${}^1J_{\text{C-F}}$ coupling constant, it is appropriate to search for the CMO containing the C—F bonding orbital [21]. NBOs contributing to important electronic densities at the sites of the coupling nuclei (C₂ and F) are shown in Table 3. Because they belong to the same CMO, they transmit the FC term,

since the Fermi hole spans the whole region of each canonical molecular orbital [22]. According to the CMO point of view, C_2-X ($X = O$ and S) bonds play a significant role for the transmission coupling pathway in **1-ax** and **2-ax** (CMO 8), and also LP(S) for **2-ax** (CMO 22). For **1-eq**, LP(O) and LP(F), in addition to C—F, participate in a same CMO (CMO 15), thus contributing to the FC term and suggesting that oxygen and fluorine lone pairs interact in space and increases the electronic density in C—F (less negative ${}^{1(\text{FC})}J_{\text{C-Feq}}$ than ${}^{1(\text{FC})}J_{\text{C-Fax}}$). The picture changes in **2-eq**, where $C_{4/6}-S$ bonds participates in the coupling transmission as electron donor (CMO 21), in agreement with the traditional reverse Perlin effect.

Table 3. MO contributions for ${}^{1(\text{FC})}J_{\text{C-F}}$ SSCC from expansion of the CMOs for compounds **1** and **2**. The orbital energy (E) is given in a.u.



1ax CMO 8	1eq CMO 15	2ax CMO 24	2eq CMO 21
MO 8 (occ): E = -1.319457	MO 8 (occ): E = -1.344271	MO 16 (occ): E = -1.314801	MO 16 (occ): E = -1.335405
0.653*[25]: BD(1)C3-F14	0.703*[24]: BD(1)C3-F13	0.703*[31]: BD(1)C3-F12	0.722*[32]: BD(1)C3-F13
0.633*[12]: LP(1)F14	0.615*[10]: LP(1)F13	0.668*[16]: LP(1)F12	0.653*[20]: LP(1)F13
0.227*[22]: BD(1)C3-O11	MO 15 (occ): E = -0.649886	MO 22 (occ): E = -0.668608	MO 21 (occ): E = -0.743727
0.227*[23]: BD(1)C3-O12	0.521*[24]: BD(1)C3-F13	0.389*[25]: BD(1)C1-H7	-0.380*[20]: LP(1)F13
MO 14 (occ): E = -0.682894	-0.508*[10]: LP(1)F13	-0.378*[27]: BD(1)C2-H5	0.361*[33]: BD(1)C3-H14
0.416*[12]: LP(1)F14	0.329*[27]: BD(1)C4-H10	-0.378*[34]: BD(1)C4-H9	0.323*[26]: BD(1)C1-H 8
-0.396*[25]: BD(1)C3-F14	0.329*[20]: BD(1)C2-H6	0.347*[16]: LP(1)F12	-0.314*[29]: BD(1)C2-S12
-0.377*[19]: BD(1)C2-H5	0.250*[8]: LP(1)O11	-0.331*[31]: BD(1)C3-F12	-0.314*[36]: BD(1)C4-S11
-0.377*[26]: BD(1)C4-H9	0.250*[13]: LP(1)O14	-0.233*[30]: BD(1)C3-H11	0.283*[32]: BD(1)C3-F13

0.364*[17]: BD(1)C1-H7	-0.232*[35]: BD(1)C4-H10	0.267*[25]: BD(1)C1-H7
	-0.232*[28]: BD(1)C2-H 6	
MO 17 (occ): E = -0.614214	0.225*[19]: LP(1)S13	MO 23 (occ): E = -0.624502
-0.511*[25]: BD(1)C3-F14	0.225*[21]: LP(1)S14	0.531*[33]: BD(1)C3-H14
0.431*[12]: LP(1)F14		-0.505*[32]: BD(1)C3-F13
-0.381*[17]: BD(1)C1-H7	MO 23 (occ): E = -0.615735	0.420*[20]: LP(1)F13
0.325*[19]: BD(1)C2-H5	0.596*[30]: BD(1)C3-H11	0.371*[21]: LP(2)F13
0.325*[26]: BD(1)C4-H9	0.451*[17]: LP(2)F12	-0.230*[35]: BD(1)C4-H10
	-0.407*[31]: BD(1)C3-F12	-0.230*[28]: BD(1)C2-H6
	0.288*[16]: LP(1)F12	
	0.239*[28]: BD(1)C2-H 6	
	0.239*[35]: BD(1)C4-H10	
	MO 24 (occ): E = -0.593367	
	-0.372*[25]: BD(1)C1-H 7	
	-0.356*[31]: BD(1)C3-F12	
	0.326*[16]: LP(1) F12	
	-0.325*[35]: BD(1)C4-H10	
	-0.325*[28]: BD(1)C2-H 6	
	0.284*[34]: BD(1)C4-H 9	
	0.284*[27]: BD(1)C2-H 5	
	0.231*[33]: BD(1)C3-S14	
	0.231*[32]: BD(1)C3-S13	

4. Conclusions

The reverse fluorine Perlin-like effect ($|^1J_{C-Fax}| > |^1J_{C-Feq}|$) operates in 2-fluoro-1,3-dioxane and 2-fluoro-1,3-dithiane, which experience the anomeric effect too. Unlike the anomeric effect, the reverse fluorine Perlin-like effect in these compounds have little relationship with hyperconjugative interactions. It has been found a rough linear angular dependence of $^1J_{C-F}$ with the molecular dipole moment (governed by the mutual orientation of the electron lone pairs of X and the C—F polar bond) in model compounds containing the C—X—CHF—X (X = O and S) fragment, but the origin of the reverse fluorine Perlin-like effect can be better expressed in terms of mixed effects, including the direct F/n_X spatial interaction rather than electrostatic effects similar to point charges. In fact,

C—X bonding and n_O nonbonding orbitals were found to be related with the transmission of the Fermi contact term in **1** and **2**, according CMO analysis. The two spatial interactions between F and n_X in the equatorial conformer of 2-fluoro-1,3-dioxane and 2-fluoro-1,3-dithiane lead to a smaller absolute value for $^1J_{C-F}$ compared to the respective fluorinated oxane and thiane.

References

- [1] R.H. Contreras, J.E. Peralta, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spect.* 37 (2000) 321-425.
- [2] Y.Y. Rusakov, L.B. Krivdin, *Russ. Chem. Rev.* 82 (2013) 99-130.
- [3] A.S. Perlin, B. Casu, *Tetrahedron Lett.* 10 (1969) 2921–2924.
- [4] S. Wolfe, B.M. Pinto, V. Varma, R.Y.N. Leung, *Can. J. Chem.* 68 (1990) 1051-1062.
- [5] E. Juaristi, *J. Org. Chem.* 77 (2012) 4861-4884.
- [6] G. Cuevas, K. Martínez-Mayorga, M.C. Fernández-Alonso, J. Jimenez-Barbéro, C.L. Perrin, E. Juaristi, N. López-Mora, *Angew. Chem. Int. Ed.* 44 (2005) 2360-2364.
- [7] E.L. Eliel, *Angew. Chem. Int. Ed.* 11 (1972) 739-750.
- [8] M.P. Freitas, *Org. Biomol. Chem.* 11 (2013) 2885-2890.
- [9] Y. Mo, *Nat. Chem.* 2 (2010) 666-671.

- [10] J.M. Silla, M.P. Freitas, R.A. Cormanich, R. Rittner, *J. Org. Chem.* 79 (2014) 6385-6388.
- [11] M.P. Freitas, M. Bühl, D. O'Hagan, R.A. Cormanich, C.F. Tormena, *J. Phys. Chem. A* 116 (2012) 1677-1682.
- [12] M.P. Freitas, M. Bühl, D. O'Hagan, *Chem. Commun.* 48 (2012) 2433-2435.
- [13] R.J. Abraham, M. Edgar, L. Griffiths, R.L. Powell, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* (1995) 561-567.
- [14] J.-D. Chai, M. Head-Gordon, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 10 (2008) 6615-6620.
- [15] J.M. Frisch, J.A. Pople, J.S. Binkley, *J. Chem. Phys.* 80 (1984) 3265-3269.
- [16] J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, *Chem. Rev.* 105 (2005) 2999-3093.
- [17] E.D. Glendening, J.K. Badenhoop, A.E. Reed, J.E. Carpenter, J.A. Bohmann, C.M. Morales, F. Weinhold, NBO 5.0, Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison, 2001.
- [18] (a) A.D. Becke, *J. Chem. Phys.* 98 (1993) 5648-5652. (b) V. Barone, in *Recent Advances in Density Functional Methods, Part I*, D. P. Chong (Ed.), World Scientific Publ. Co., Singapore, 1996.
- [19] 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, 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, D.J. Fox, Gaussian 09, Revision A.02, Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2009.
- [20] M.P. Freitas, M. Bühl, J. Fluor. Chem. 140 (2012) 82-87.
- [21] P.R. Anizelli, D.C. Favaro, R.H. Contreras, C.F. Tormena, J. Phys. Chem. A 115 (2011) 5684-5692.
- [22] R.A. Cormanich, M.A. Moreira, M.P. Freitas, T.C. Ramalho, C.P.A. Anconi, R. Rittner, R.H. Contreras, C.F. Tormena, Magn. Reson. Chem. 49 (2011) 763-767.

ARTIGO 4

(Publicado em RSC Advances)

Interactions affecting $^1J_{C-F}$ SSCCs in neutral and ionic 2-, 3- and 4-fluoro-substituted piperidines: Normal and reverse fluorine Perlin-like effectJosué M. Silla^a and Matheus P. Freitas^{*a}

The fluorine Perlin-like effect is an NMR phenomenon characterized by $|^1J_{C-F_{ax}}| < |^1J_{C-F_{eq}}|$ in fluorinated six-membered rings and can be useful to determine the stereochemistry of such organofluorine compounds. The reverse fluorine Perlin-like effect is the opposite, that is $|^1J_{C-F_{ax}}| > |^1J_{C-F_{eq}}|$. The origin of the traditional Perlin effect in tetrahydropyran ($^1J_{C-H_{ax}} < ^1J_{C-H_{eq}}$) has long been explained in terms of $n_O \rightarrow \sigma^*_{CH_{ax}}$ hyperconjugation, that elongates the C-H_{ax} bond, then reducing $^1J_{C-H_{ax}}$ relative to $^1J_{C-H_{eq}}$. However, dipolar interactions have recently been invoked as the dominant contribution for the Perlin effect. The effects ruling the $^1J_{C-F}$ coupling constant in 2-, 3- and 4-fluoro-substituted piperidines and respective cations and anions are reported in this work, because of the important role of fluorine and nitrogen (either neutral or charged) in pharmaceutical and material sciences. The proximity (either scalar or spatial) of nitrogen to fluorine affects the $^1J_{C-F}$ coupling constant, but the nitrogen electrons lone

pair and the charge on nitrogen interacting with the C-F bond or fluorine lone pairs play the major role in describing the ${}^1J_{\text{C-F}}$ transmission mechanism, rather than hyperconjugation. This makes clear upon analysis of the axial 3-fluoropiperidinium cation, which experiences the electrostatic gauche effect $\text{F}\cdots\text{N}^+$, decreasing the $|{}^1J_{\text{C-Fax}}|$ relative to $|{}^1J_{\text{C-Feq}}|$, and also by investigating non-covalent interactions (NCI), canonical molecular orbitals (CMO's) and the angular dependence of ${}^1J_{\text{C-F}}$ with molecular dipole moments and $n_{\text{N}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-F}}$ interactions for the titled compounds and 1-(fluoromethyl)aziridine.

Introduction

The replacement of an hydrogen atom by fluorine in organic molecules can alter their physicochemical and biological properties, giving rise to important examples of organofluorine compounds, such as the drugs Fluoroxetine (antidepressant), Faslodex (anticancer), Flurithomycin (antibacterial) and Efavirenz (antiviral).¹ In addition, the presence of fluorine vicinal to electronegative substituents in an ethane fragment induces the gauche effect, *i.e.* the conformational preference for the gauche orientation relative to the sterically less hindered anti conformation. This effect comes from the high polarity of the C-F bond and, consequently, the low lying $\sigma^*_{\text{C-F}}$ orbital, which is a good electron

acceptor from antiperiplanar $\sigma_{\text{C-H}}$ orbitals (Figure 1).² However, the electrostatic gauche effect takes place when the electronegative fluorine interacts attractively with a positive nitrogen, *e.g.* in the staggered conformation of 3-fluoro- γ -aminobutyric acid (3F-GABA)^{3,4} and 3-fluoro-*N*-methyl-D-aspartic acid (3F-NMDA).⁵

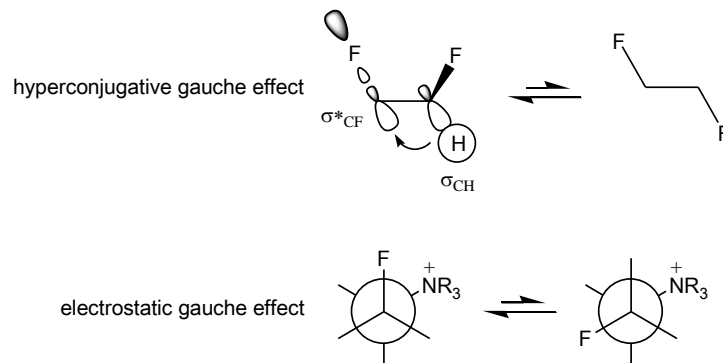


Fig. 1 Gauche effect from hyperconjugative and electrostatic interactions.

The predominant axial conformations for the 3-fluoropiperidinium cation is known to be originated from the electrostatic gauche effect $\text{N}^+\cdots\text{F}$, while intramolecular hydrogen bond $\text{NH}\cdots\text{F}$ does not play a significant role for its conformational isomerism.^{6,7} While these spatial interactions can affect the spin-spin coupling constant $^1J_{\text{C-F}}$, the ruling effects of the $^1J_{\text{C-H}}$ transmission mechanism have been reviewed for six-membered rings and other systems.⁸ The Perlin effect can be useful to

estimate the stereochemistry of substituted six-membered rings and was established upon the observation that ${}^1J_{C2-Hax} < {}^1J_{C2-Heq}$ in pyranoside derivatives.^{9,10} This effect has been attributed to a $n_O \rightarrow \sigma^*_{C2-Hax}$ hyperconjugation that elongates the C2-Hax bond and, consequently, decreases ${}^1J_{C2-Hax}$ relative to ${}^1J_{C2-Heq}$.¹¹ The reverse Perlin effect (${}^1J_{C2-Hax} > {}^1J_{C2-Heq}$) observed in 1,3-dithiane would be originated from the dominant $\sigma_{C-S} \rightarrow \sigma^*_{C-Heq}$ or $\sigma_{C-Heq} \rightarrow \sigma^*_{C-S}$ stereoelectronic interactions.¹¹⁻¹³ More recently, dipolar effects between n_O and the C-H bond in tetrahydropyran have been invoked as the main cause of the Perlin effect.¹⁴ In order to probe the role of dipolar effects on one-bond coupling constants, the ${}^1J_{C-F}$ coupling constant in 2-fluorotetrahydropyran derivatives has been recently analyzed, since the C-F bond is highly polar and, therefore, the so called reverse fluorine Perlin-like effect would be significant.¹⁵ Indeed, the $|{}^1J_{C-Fax}|$ coupling constant in these compounds are larger (${}^1J_{C-Fax}$ more negative) than $|{}^1J_{C-Feq}|$, whose origin was further investigated using fluorinated model systems and the ${}^1J_{C-F}$ showed angular dependence with the molecular dipole moment.^{16,17} It is worth mentioning that absolute values of coupling constants have been used to define the fluorine Perlin-like effect because they are explicit on the splitting of ${}^{13}C$ peaks.

While the interaction of fluorine with polar bonds and electron lone pairs seems to affect the ${}^1J_{C-F}$ spin-spin coupling constant (SSCC),¹⁵⁻¹⁷ the

influence of positive (e.g. in systems experiencing the electrostatic gauche effect) and negative sites on $^1J_{C-F}$, and of the orientation and distance of fluorine relative to these sites, is still unclear. Thus, this work reports a theoretical analysis of the $^1J_{C-F}$ SSCC in n-fluoropiperidines (n = 2, 3 and 4) and in the corresponding cations and anions (Figure 2), in order to find the dictating effects of $^1J_{C-F}$ and, consequently, to obtain insight on the stereochemistry of organofluorine compounds using this SSCC.

Experimental and computational details

The 3-fluoropiperidinium hydrochloride (**5**) was purchased from Sigma-Aldrich and used without further treatment, while the corresponding neutral form (**4**) was obtained by deprotonation of **5** using zinc powder in CH_2Cl_2 .⁶ The ^{13}C NMR spectra were acquired on a Bruker Avance III spectrometer operating at 150.9 MHz, using *ca.* 20 mg mL⁻¹ in CD_3CN (**4**) and $DMSO-d_6$ (**5**) solutions.

Optimization and frequency calculations were performed at the $\omega B97X-D/6-311++g(d,p)$ ^{18,19} level for compounds **1a-9b** of Figure 1. Natural orbital bond (NBO) analyses were carried out for the optimized structures at the standard B3LYP/6-311++g(d,p)^{19,20} level using the NBO 6.0 program,²¹ in order to obtain the electronic delocalization values and other parameters possibly affecting the $^1J_{C-F}$ coupling constant. Spin-spin coupling constant calculations

were performed at the ω B97X-D/6-311+g(d,p) level. All the calculations were processed using the Gaussian 09 program²² for the gas phase. Calculations of non-covalent interactions (NCI) over the structures optimized at the ω B97X-D/6-311++g(d,p)^{18,19} level were performed using the NCIPLOT program.²³

Results and discussion

The reverse fluorine Perlin-like effect ($|^1J_{C-Fax}| > |^1J_{C-Feq}|$) appears in 2-fluorotetrahydropyran, 2-fluorotetrahydro-2*H*-thiopyran, 2-fluoro-1,3-dioxane and 2-fluoro-1,3-dithiane due especially to the interaction between the fluorine atom (through the C-F bond and/or fluorine lone pairs) and the endocyclic oxygen or sulfur.¹⁵⁻¹⁷ In these cases, either O or S have negative partial charge; consequently, if the effect on $^1J_{C-F}$ originates predominantly from electrostatic interactions, the $|^1J_{C-Fax}|$ in the 3-fluoropiperidinium cation (**5**) would be smaller than $|^1J_{C-Feq}|$, then supporting the fluorine Perlin-like effect. It is worth remembering that **5a** experiences the electrostatic gauche effect due to the F...N⁺ interaction. Indeed, the calculated value for $^1J_{C-Fax}$ in **5a** is -179.1 Hz ($^{1-FC}J_{C-Fax} = -230.1$ Hz), while $^1J_{C-Feq}$ for **5b** is -203.0 Hz ($^{1-FC}J_{C-Feq} = -245.3$ Hz) (Figure 2).

When **4a**, **5a** and **6a** (all with *axial* F and H(N), where possible) are compared to each other, the F...N⁺ interaction in **5a** (which withdraws electron density from F - check the fluorine natural charges in Table 1) causes an

increasing in the $|^1J_{C-F}|$ value relative to **4a** (neutral N) and especially to **6a**, where the F/N⁻ repulsion is large and, therefore, the $|^1J_{C-F}|$ value is minimum ($^1J_{C-F}$ less negative). On the other hand, comparison of $|^1J_{C-F}|$ between *axial* and *equatorial* conformers in **4**, **5** and **6** does not show the expected trend if one takes into account only electrostatic effects, *i.e.* $\Delta|^1J_{C-F(ax-eq)}|$ should invert the sign on going from **5** to **4** and then **6** (or, at least, $\Delta|^1J_{C-F(ax-eq)}|$ would be expected to increase according to **6**<**4**<**5**). Actually, calculations show that $\Delta|^1J_{C-F(ax-eq)}|$ for **5** and **6** are similar. A possible reason is that the *equatorial* fluorine in the series **4b**, **5b** and **6b** are *anti* to the nitrogen atom and, therefore, no spatial interaction is allowed and the effect of the nitrogen charge on $^1J_{C-F}$ is different when compared to **4a**, **5a** and **6a**. Consequently, other interactions, not only electrostatic ones, participate in the $^1J_{C-F}$ transmission mechanism, which can include hyperconjugation and steric interactions. The solvent effect, analyzed on the basis of implicit DMSO calculations (using the polarizable continuum model²⁴), shows that $|^1J_{C-F}|$ decreases on going from the gas to polar solution, but the trend among compounds (**4**, **5** and **6**) and conformers remains (Fig. 1). The experimental $^1J_{C-F}$ values for 3-fluoropiperidine (in CD₃CN) and its corresponding hydrochloride salt (cation **5** in DMSO) are -169.0 and -170.5 Hz, respectively, which are in qualitative agreement with the calculated mean values (considering the conformational populations in implicit water obtained from the literature⁶): $^1J_{C-F} = -179.7$ (**4**) and -181.2 Hz (**5**). Thus, despite not quantitatively

accurate, the J calculations provided a qualitatively reliable trend.

Analysis of 2-fluoro and 4-fluoropiperidine and their respective cations and anions allows a deeper understanding of the influence of steric, electrostatic, inductive and hyperconjugation effects on ${}^1J_{\text{C-F}}$. In general, the effect of scalar distance on ${}^1J_{\text{C-F}}$ between N and F is remarkable, since ${}^1J_{\text{C-F}}$ values for **2** (cation), **1** (neutral) and **3** (anion) (2-F derivatives) are -238.9 to -245.4 Hz (**2**), -186.2 to -200.3 Hz (**1**) and -153.2 Hz (**3**), while the corresponding values for 4-F derivatives are -184.2 to -202.0 Hz (**8**, cation), -172.8 to -183.0 Hz (**7**, neutral) and -163.8 to -168.6 Hz (**9**, anion). These results clearly indicate that scalar proximity between N and the C-F bond plays an important effect on ${}^1J_{\text{C-F}}$ so that the "positive charge" at N contributes to increase $|{}^1J_{\text{C-F}}|$ (by withdrawing electron density from the C-F bond) and/or the negative charge contributes to decrease $|{}^1J_{\text{C-F}}|$ (by donating electron density to the C-F bond). Data for **3a** are omitted because this geometry converged to a distorted structure owing to the high hyperconjugation energy $n_{\text{N}} \rightarrow \sigma_{\text{C-F}}^*$, resulting in F dissociation and in a C=N double bond.

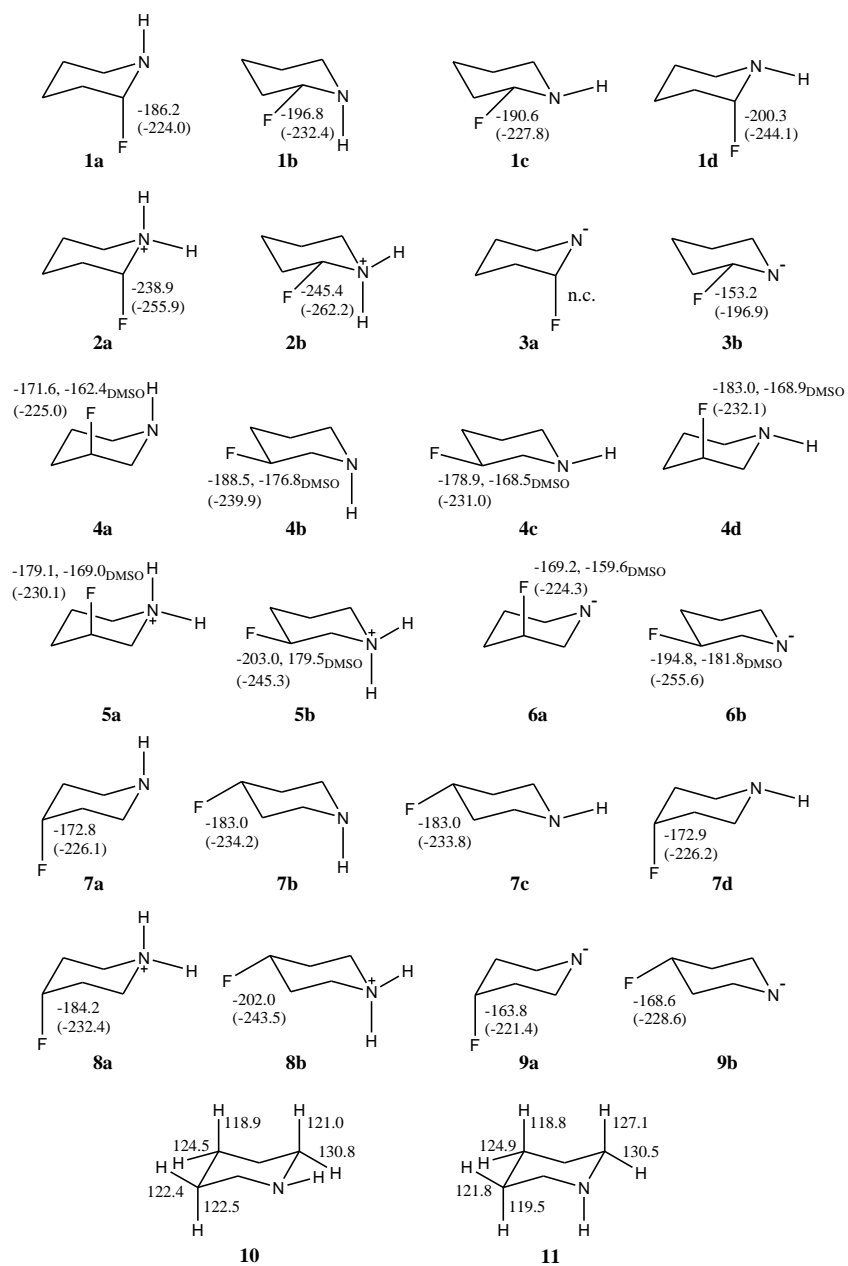


Fig. 2 Calculated $^1J_{C-F}$ (Hz) coupling constants for n -fluoropiperidines ($n = 2, 3$ and 4) and their respective cations and anions (the Fermi contact term is given in parenthesis). Data for compounds 10 and 11 were obtained from the literature.¹¹

Cations **2** (2-F), **5** (3-F) and **8** (4-F) will now be considered for a comparative analysis of $|^1J_{C-Fax}|$ and $|^1J_{C-Feq}|$. Since the F...N⁺ distance in the *axial* and *equatorial* conformers of **2** does not change and the fluorine atom in these conformers are not subjected to any interaction with electron lone pairs, the value for $\Delta|^1J_{C-F(ax-eq)}| = -6.5$ Hz is similar to that found for fluorocyclohexane ($^1J_{C-Fax} = -164.6$ Hz and $^1J_{C-Feq} = -169.3$ Hz).²⁵ Compound **5**, which experiences the electrostatic *gauche* effect, exhibits a significantly higher value for $\Delta|^1J_{C-F(ax-eq)}|$ (-23.9 Hz), as mentioned and explained above. For **8**, whose F...N⁺ interaction is attenuated in comparison to **5a** because of its longer distance (only a weak transannular interaction is expected for the *axial* conformer, as revealed by the NCI plots of Figure 3), the effect in $\Delta|^1J_{C-F(ax-eq)}|$ is smaller than in **5**, *i.e.* $\Delta|^1J_{C-F(ax-eq)}| = -17.8$ Hz. Thus, these results suggest that the interaction of the fluorine atom with N⁺ indeed induces a decrease in the $|^1J_{C-F}|$ value. Curiously, the effect observed for anions **6** and **9** is also a negative $\Delta|^1J_{C-F(ax-eq)}|$ ($\Delta|^1J_{C-F(6a-6b)}| = -25.6$ Hz and $\Delta|^1J_{C-F(9a-9b)}| = -4.8$ Hz), suggesting that the effect of the interaction of fluorine with a negative charge/lone pair on $\Delta|^1J_{C-F(ax-eq)}|$ is similar to the effect of the interaction between F and N⁺.

Table 1. Fluorine natural charges (Q_F , in a.u.), C-F bond length (\AA) and total $^1J_{C-F}$ coupling constant (Hz), including its FC (Fermi contact), SD (spin dipolar), PSO (paramagnetic spin orbit) and DSO (diamagnetic spin orbit) components.

Structure	Q_F	d_{C-F}	FC	SD	PSO	DSO	Total
1a	-0.420	1.408	-224.0	18.9	18.0	1.0	-186.2
1b	-0.398	1.388	-232.4	18.0	16.5	1.0	-196.8
1c	-0.400	1.390	-227.8	18.5	17.7	1.0	-190.6
1d	-0.447	1.437	-244.1	20.5	22.3	1.0	-200.3
2a	-0.359	1.361	-255.9	14.5	1.5	1.0	-238.9
2b	-0.351	1.358	-262.2	14.3	1.5	1.0	-245.4
3a	-	-	-	-	-	-	-
3b	-0.456	1.435	-196.9	19.5	23.2	1.0	-153.2
4a	-0.422	1.409	-225.0	21.9	30.6	1.0	-171.6
4b	-0.408	1.400	-239.9	21.2	29.3	0.9	-188.5
4c	-0.408	1.399	-231.0	21.4	29.8	0.9	-178.9
4d	-0.410	1.400	-232.1	20.8	27.4	1.0	-183.0
5a	-0.400	1.400	-230.1	21.5	28.5	1.0	-179.1
5b	-0.363	1.375	-245.3	18.9	22.5	0.9	-203.0
6a	-0.441	1.421	-224.3	22.1	32.0	0.9	-169.2
6b	-0.456	1.438	-255.6	23.7	36.2	0.9	-194.8
7a	-0.420	1.409	-226.1	21.9	30.4	1.0	-172.8
7b	-0.409	1.402	-234.2	21.0	29.2	0.9	-183.0
7c	-0.408	1.400	-233.8	20.9	28.9	0.9	-183.0
7d	-0.421	1.409	-226.2	21.9	30.4	1.0	-172.9
8a	-0.397	1.394	-232.4	20.7	26.5	1.0	-184.2
8b	-0.370	1.377	-243.5	18.8	21.9	0.9	-202.0
9a	-0.442	1.426	-221.4	22.9	33.8	0.9	-163.8
9b	-0.449	1.434	-228.6	23.1	36.0	0.9	-168.6

The last comparative analysis will be performed for the neutral compounds **1**, **4** and **7**. The two *axial* conformers of **7** have the same calculated $^1J_{C-F}$ value (-173 Hz), as well as the two *equatorial* conformers (-234 Hz), because the interaction between N and F in **7** is negligible. In this case, the effects governing $^1J_{C-F}$ in **7** should be equivalent to the ones operating in fluorocyclohexane. On the other hand, the nitrogen atom in **4** seems to affect the $^1J_{C-F}$ values, because $\Delta|^1J_{C-F(4a_{ax}-4d_{ax})}| = -11.4$ Hz and $\Delta|^1J_{C-F(4c_{eq}-4b_{eq})}| = -9.6$ Hz. The smaller $^1J_{C-F}$ value for **4a** (*axial*) follows the trend observed in other *axial* structures (excepting **1d**) and in fluorocyclohexane, while the $^1J_{C-F}$ value of

183.0 Hz for **4d** (*axial*) is only smaller than **4b** and its fluorine atom experiences a 1,3-*diaxial* interaction with the N lone pair. Similar interaction in the 3-fluoro-tetrahydropyran has also resulted in a larger $|^1J_{\text{C-Fax}}|$ than $|^1J_{\text{C-Feq}}|$ (192.0 against 190.2 Hz). Similar outcome was found for **1** ($\Delta|^1J_{\text{C-F(1aax-1dax)}}| = -14.1$ Hz and $\Delta|^1J_{\text{C-F(1ceq-1beq)}}| = -6.2$ Hz), in which **1a** (*axial*) showed the smallest $|^1J_{\text{C-F}}|$ value (186.2 Hz) and **1d** (*axial*) the largest one (200.3 Hz). The *equatorial* conformers (**1b** and **1c**) showed larger $|^1J_{\text{C-F}}|$ values than **1d**. However, the F atom in **1a-c** interacts spatially with the N electrons lone pair, in agreement with the model of dipolar/electronic interaction proposed earlier to explain the Perlin effect involving the F atom in 2-fluoro-tetrahydropyran and fluorinated acetylmonosaccharides.¹⁵ The high $|^1J_{\text{C-Fax}}|$ value in **1d** compared to its conformers, which characterizes the reverse fluorine Perlin-like effect, is possibly due to the lack of interaction between F and n_{N} . However, the role of hyperconjugation ($n_{\text{N}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-F}}$) to increase the $|^1J_{\text{C-F}}|$ value in **1d**, since the C-F bond is lengthened (Table 1), cannot be discarded yet.

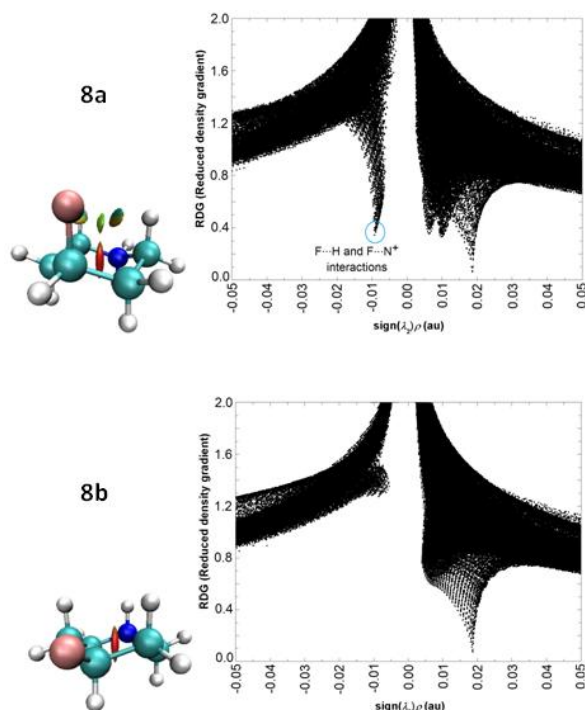


Fig. 3 NCI isosurfaces and reduced density gradient (RDG) vs. $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ plots for **8**. The trough at negative $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ marked in the plot for **8a**, as well as the green surface between the *axial* fluorine and the positive nitrogen, indicates a weak attractive transannular interaction $\text{F}\cdots\text{N}^+$. Similar interaction is not observed in **8b**. NCI surfaces correspond to $s = 0.5$ a.u. and a color scale of $-0.02 < \rho < 0.02$ a.u. for SCF densities.

It is well known that one-bond spin-spin coupling constants (total SSCCs) are described by the components shown in Table 1 and the Fermi contact (FC) term is usually its main descriptor. The FC term and, consequently, the $^1J_{\text{C-F}}$ coupling constant is affected by the % *s*-character of the C and F bond-forming orbitals (including lone pairs), as well as by the occupancies of bonding and antibonding orbitals. In addition, the canonical molecular orbital (CMO)

analysis provides information on the molecular orbitals involved in the transmission mechanism of the ${}^1J_{\text{C-F}}$ coupling constant;²⁶ the space region corresponding to each CMO (occupied or virtual) is determined by their expansion in terms of NBOs (NBO→NLMO→MO pathway). Considering the series **1a-1d**, the largest $\sigma^*_{\text{C-F}}$ occupancy in **1d** owing to the significant $n_{\text{N}}\rightarrow\sigma^*_{\text{C-F}}$ hyperconjugation (23.1 kcal mol⁻¹) decreases the *s*-character of the C-F bond-forming orbitals (Table 2). Such an interaction has relationship with the well known anomeric effect (an stabilizing effect of the *axial* conformation of some 2-substituted tetrahydropyrans, such as some monosaccharides) and can be confirmed by the natural charge on F (more negative in **1d**) and the C-F bond length (longer in **1d**) (Table 1). However, the $n_{\text{N}}\rightarrow\sigma^*_{\text{C-F}}$ interaction does not appear to affect ${}^1J_{\text{C-F}}$, given the lack of correlation between ${}^1J_{\text{C-F}}$ and $n_{\text{N}}\rightarrow\sigma^*_{\text{C-F}}$ in the model compound 1-(fluoromethyl)aziridine; the angular dependence of ${}^1J_{\text{C-F}}$ is rather observed with the molecular dipole moment ($R^2 = 0.973$), which is ruled by the mutual orientation of the polar C-F bond and the nitrogen lone pair (Figure 4). At best, an specific point of ${}^1J_{\text{C-F}}$ in the curve of Figure 4-B could be associated with the $n_{\text{N}}\rightarrow\sigma^*_{\text{C-F}}$ interactions (since ${}^1J_{\text{C-F}}$ is minimal and $n_{\text{N}}\rightarrow\sigma^*_{\text{C-F}}$ is maximal at H-C-N-C = 180^o), but there is not a regular angular dependence of ${}^1J_{\text{C-F}}$ with the $n_{\text{N}}\rightarrow\sigma^*_{\text{C-F}}$ interaction. Indeed, while $d_{\text{C-F}}$ is related to the anomeric effect, it does not follow a regular trend with ${}^1J_{\text{C-F}}$ for **1** (Table 1). Thus, it is indicated a spatial interaction between the C-F bond and the nitrogen electrons

lone pair as the dominant effect of the ${}^1J_{\text{C-F}}$ in **1** rather than hyperconjugation. It is worth mentioning that n_{N} and n_{F} participating in a same CMO is observed for **1a** and **1b** in Table 2 (and also for **4d**, whose fluorine interacts with n_{N}), confirming the role of the $n_{\text{N}}\cdots\text{F}$ interaction in the transmission mechanism of ${}^1J_{\text{C-F}}$.

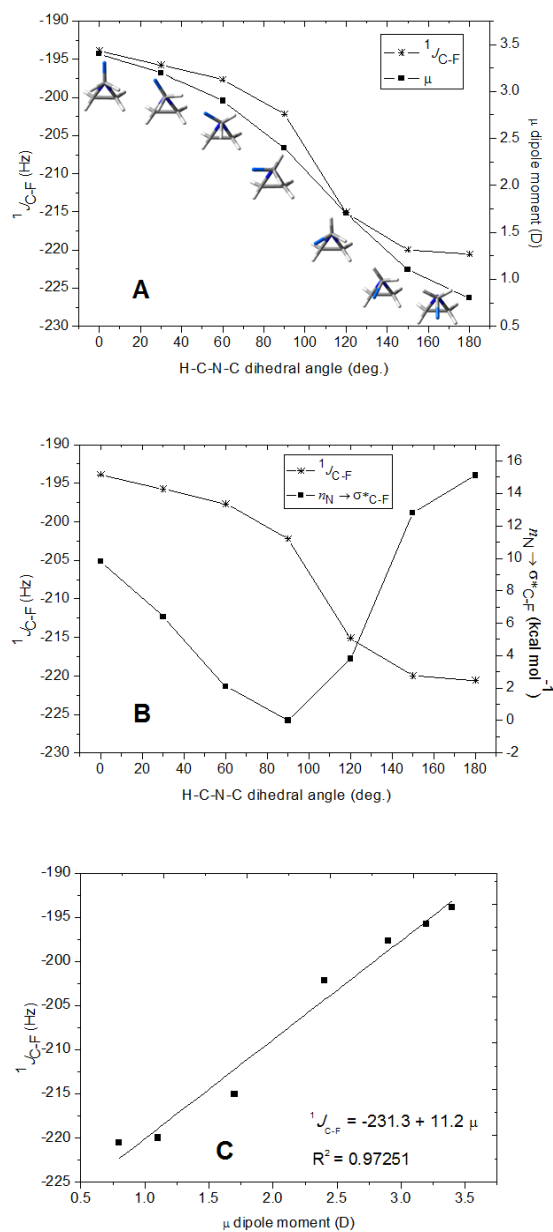
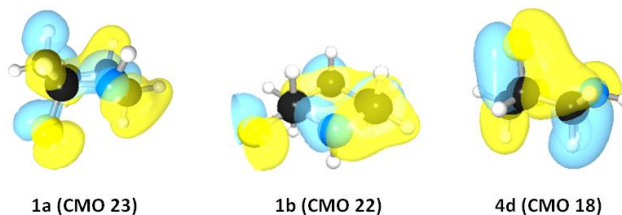


Fig. 4 Angular dependence of $^1J_{C-F}$ coupling constant with the molecular dipole moment - μ (**A**) and $n_N \rightarrow \sigma_{C-F}^*$ hyperconjugation (**B**) for 1-(fluoromethyl)aziridine in the gas phase. A linear relationship was found in the plot $^1J_{C-F} \times \mu$ (**C**).

The heteroatom (N, O, S) on the six-member ring together with fluorine effects on $^1J_{C-F}$ coupling constants can be valuable and beneficial, e.g. for pharmaceutical chemists when they need to select a proper heteroatom and fluorine substitution site for their six-member-ring drug candidates. Thus, a systematic comparison of the neutral compounds of this study (**1**, **4** and **7**) with tetrahydropyran (THP) and tetrahydrothiopyran (THTP) derivatives can be useful. Fluorine replacement at position 2 in THP and THTP leads to a reverse fluorine Perlin-like effect ($|^1J_{C-Fax}| > |^1J_{C-Feq}|$), while replacement at position 3 causes no or little reverse fluorine Perlin-like effect and, at position 4, the fluorine Perlin-like effect ($|^1J_{C-Fax}| < |^1J_{C-Feq}|$) takes place.¹⁷ A parallelism can be found between the 4-fluoro-substituted compounds and **7**, and the effect of N on the magnitude of $^1J_{C-F}$ is similar to the effect of O and larger than the effect of S, in accordance to the electronegativity scale. $^1J_{C-Fax}$ in 2-F-THP and 2-F-THTP is consistent with **1d** (not **1a**), indicating that close proximity and direct interaction of F with an heteroatom lone pair indeed decreases $|^1J_{C-F}|$. For **4**, when the axial fluorine interacts spatially with the nitrogen lone pair (**4d**), the effect on $^1J_{C-F}$ relative to **4c** is similar to the effect on axial 3-F-THP and 3-F-THTP relative to the equatorial conformers, *i.e.* $|^1J_{C-Fax}| > |^1J_{C-Feq}|$.

Table 2. NBO parameters related to the coupling constant $^1J_{C-F}$ for **1a-1d** and **4a-4d** compounds, calculated at the B3LYP/6-311G++(d,p) level in the gas phase.



Parameter	1a	1b	1c	1d	4a	4b	4c	4d
$n_N \rightarrow \sigma_{C-F}^*$	11.6	3.3	3.7	23.1	–	1.5	–	–
occ. σ_{C-F}^*	0.07813	0.04545	0.04589	0.11120	0.04204	0.03641	0.03154	0.04085
$s\%_C(C-F)$	17.09	17.71	17.55	16.50	16.42	17.24	17.10	17.07
$s\%_F(C-F)$	26.75	28.00	27.80	25.67	27.46	27.89	27.88	27.69
$s\%_F(LP1)$	72.76	71.94	71.96	73.96	71.96	71.94	71.70	71.42
$s\%_F(LP2)$	0.25	0.07	0.25	0.55	0.06	0.12	0.19	0.02
$s\%_F(LP3)$	0.27	0.00	0.00	0.18	0.56	0.06	0.05	0.90
CMO	MO 23 (occ): E=-0.3728 a.u.	MO 22 (occ): E=-0.38361 a.u.	–	–	–	–	–	MO 18 (occ): E=-0.46381 a.u.
	0.448*: BD(1)C ₁ -C ₂	0.483*: LP(3)F ₁₆						-0.465*: LP(2)F ₁₆
	0.444*: BD(1)C ₅ -H ₁₃	0.476*: BD(1)C ₁ -C ₂						0.387*: BD(1)C ₃ -H ₁₀
	-0.316*: BD(1)C ₁ -H ₈	0.421*: BD(1)C ₅ -H ₁₂						-0.367*: BD(1)C ₃ -C ₄
	-0.286*: LP(2)F ₁₆	-0.304*: BD(1)C ₁ -C ₅						-0.293*: BD(1)C ₅ -H ₁₃
	0.285*: BD(1)C ₄ -H ₁₇	-0.234*: LP(1)N ₁₃						0.251*: BD(1)C ₂ -H ₆
	-0.276*: LP(1)N ₁₄	0.232*: BD(1)C ₃ -N ₁₃						-0.243*: LP(1)N ₁₅
								0.225*: BD(1)C ₃ -N ₁₅
								0.224*: LP(3)F ₁₆

Conclusions

Earlier theoretical studies have detected the Perlin effect for piperidine, *i.e.* ${}^1J_{C-Hax} < {}^1J_{C-Heq}$, particularly strong for **10** ($\Delta {}^1J_{C-H(eq-ax)} = 9.8$ Hz).¹¹ A weaker effect ($\Delta {}^1J_{C-H(eq-ax)} = 3.4$ Hz) was observed for **11** because of the gauche orientation of the nitrogen lone pair relative to both vicinal methylene hydrogens, thus avoiding an $n_N \rightarrow \sigma^*_{C-H}$ interaction. However, hyperconjugation does not explain the behavior of ${}^1J_{C-F}$ coupling constants in the titled compounds. Overall, we studied a set of the theoretical ${}^1J_{C-F}$ coupling constants for the 2-, 3- and 4-fluoro-substituted piperidines, which differ in: (1) the fluorine atom distance from nitrogen, (2) the nitrogen atom charge, (3) the orientations of the fluorine atom and (in some cases) the hydrogen atom bound to the nitrogen (*axial* or *equatorial*). The following general conclusions could be assessed:

(1) The relationship between ${}^1J_{C-F}$ and the scalar distance between fluorine and nitrogen (neutral and ionized) is affected by inductive effect: scalar approximation of positive nitrogen to fluorine increases $|{}^1J_{C-F}|$, while distancing the negative nitrogen from fluorine decreases $|{}^1J_{C-F}|$. The effect of scalar distance between neutral nitrogen and fluorine is weaker ($|{}^1J_{C-F}|$ decreases modestly from 2-fluoropiperidine to 4-fluoropiperidine).

(2) The *gauche* interaction between F (*axial*) and N affects ${}^1J_{\text{C-F}}$, depending on the nitrogen atom charge ($|{}^1J_{\text{C-F}}|$ decreases going from positive to negative nitrogen), indicating the electrostatic effect on ${}^1J_{\text{C-F}}$. However, when neutral and ionized nitrogen atoms are compared considering the pairs of *axial* and *equatorial* isomers, electrostatic effects alone do not explain the trends in ${}^1J_{\text{C-F}}$, suggesting that other effects (*e.g.* steric interactions and hyperconjugation) can also contribute for ${}^1J_{\text{C-F}}$.

(3) The analysis of the effect of *axial* and *equatorial* fluorine on ${}^1J_{\text{C-F}}$ indicates the appearance of the fluorine Perlin-like effect ($|{}^1J_{\text{C-Fax}}| < |{}^1J_{\text{C-Feq}}|$) in all compounds, with a few exceptions (the pairs **1c/1d** and **4c/4d**). Conformer **1d** coincidentally experiences the anomeric effect, whose origin has been described as being due to hyperconjugation ($n_{\text{N}} \rightarrow \sigma_{\text{CF}}^*$ interaction). However, there is no linear relationship between the angular dependence of $n_{\text{N}} \rightarrow \sigma_{\text{CF}}^*$ and ${}^1J_{\text{C-F}}$ in 1-(fluoromethyl)aziridine, but there exists a linear correlation between its molecular dipole moment and ${}^1J_{\text{C-F}}$. This indicates that the titled effect is rather described by electrostatic interactions in 2-fluoropiperidine. In 3-fluoropiperidine, which does not experience the anomeric effect, the ${}^1J_{\text{C-F}}$ is shown to be affected by the superposition of n_{N} and n_{F} electronic clouds, as in **4d**.

References

- 1 S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow and V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.*, 2008, **37**, 320.
- 2 D. Y. Buissonneaud, T. van Mourik and D. O'Hagan, *Tetrahedron*, 2010, **66**, 2196.
- 3 G. Deniau, A. M. Z. Slawin, T. Lebl, F. Chorki, J. P. Issberner, T. van Mourik, J. M. Heygate, J. J. Lambert, L.-A. Etherington, K. T. Sillar and D. O'Hagan, *ChemBioChem*, 2007, **8**, 2265.
- 4 M. D. Clift, H. Ji, G. P. Deniau, D. O'Hagan and R. B. Silverman, *Biochemistry*, 2007, **46**, 13819.
- 5 P. W. Chia, M. R. Livesey, A. M. Z. Slawin, T. van Mourik, D. J. A. Wyllie and D. O'Hagan, *Chem. Eur. J.* 2012, **18**, 8813.
- 6 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.
- 7 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.
- 8 R. H. Contreras and J. E. Peralta, *Prog. NMR Spectrosc.*, 2000, **37**, 321.
- 9 A. S. Perlin and B. Casu, *Tetrahedron Lett.*, 1969, **34**, 2921.
- 10 S. Wolfe, B. M. Pinto, V. Varma and R. Y. N. Leung, *Can. J. Chem.*, 1990, **68**, 1051.

- 11 E. Juaristi, *J. Org. Chem.*, 2012, **77**, 4861.
- 12 S. Wolfe and C. -K. Kim, *Can. J. Chem.*, 1991, **69**, 1408.
- 13 J. E. Anderson, A. J. Bloodworth, J. Cai, A. G. Davies and N. A. Tallant, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1992, 1689.
- 14 G. Cuevas, K. Martínez-Mayorga, M. C. Fernández-Alonso, J. Jiménez-Barbero, C. L. Perrin, E. Juaristi and N. López-Mora, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, **44**, 2360.
- 15 J. M. Silla, M. P. Freitas, R. A. Cormanich and R. Rittner, *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 6385.
- 16 J. M. Silla and M. P. Freitas, *Comput. Theor. Chem.*, 2014, **1037**, 49.
- 17 J. M. Silla and M. P. Freitas, *J. Fluor. Chem.*, 2015, **172**, 1.
- 18 J. -D. Chai and M. Head-Gordon, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2008, **10**, 6615.
- 19 J. M. Frisch, J. A. Pople and J. S. Binkley, *J. Chem. Phys.*, 1984, **80**, 3265.
- 20 (a) A. D. Becke, *Phys. Rev. A*, 1988, **38**, 3098; (b) C. Lee, W. Yang and R. G. Parr, *Phys. Rev. B*, 1988, **37**, 785.
- 21 E. D. Glendening, J. K. Badenhoop, A. E. Reed, J. E. Carpenter, J. A. Bohmann, C. M. Morales, C. R. Landis and F. Weinhold, *NBO 6.0* (Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison, WI, 2013); <http://nbo6.chem.wisc.edu/>

- 22 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 Fox, D. J. Gaussian 09, Revision D.01; Gaussian Inc., Wallingford, CT, 2013
- 23 J. Contreras-Garcia, E. Johnson, S. Keinan, R. Chaudret, J. Piquemal, D. Beratan and W. Yang, *J. Chem. Theory Comput.*, 2011, **7**, 625.
- 24 J. Tomasi, B. Mennucci and R. Cammi, *Chem. Rev.*, 2005, **105**, 2999.
- 25 R. J. Abraham, M. Edgar, L. Griffiths and R. L. Powell, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1995, 561.

26 P. R. Anizelli, D. C. Favaro, R. H. Contreras and C. F. Tormena, *J. Phys. Chem. A*, 2011, **115**, 5684.

CONCLUSÕES GERAIS

O fenômeno conhecido como efeito Perlin (${}^1J_{C-Hax} < {}^1J_{C-Heq}$) tem sido atribuído a interações dipolares entre a ligação C-H frente aos pares de elétrons não-ligantes do oxigênio e a ligação polar C-O, e não à transferência eletrônica $n_O \rightarrow \sigma^*_{C-H}$. No entanto em ditianos, por exemplo, o efeito Perlin reverso (${}^1J_{C-Hax} > {}^1J_{C-Heq}$) foi atribuído à interação $\sigma_{C-S} \rightarrow \sigma^*_{C-Heq}$, julgada ser dominante sobre a interação $n_S \rightarrow \sigma^*_{C-Hax}$. O chamado efeito Perlin reverso do átomo de flúor, em que $|{}^1J_{C-Fax}| > |{}^1J_{C-Feq}|$, ocorre em compostos heterocíclicos de seis membros 2-flúor-substituídos devido, principalmente, a interações dipolares envolvendo pares de elétrons livres dos heteroátomos com o átomo de flúor. Embora efeitos de deslocalização eletrônica (hiperconjugativos) sejam responsáveis por altas estabilizações da ligação C-F na posição axial, não foi encontrado dependência angular entre esse efeito e a constante de acoplamento ${}^1J_{C-F}$. A modificação na posição do átomo de flúor em relação ao heteroátomo também afeta ${}^1J_{C-F}$, sendo as alterações nessa constante de acoplamento decorrentes de uma mistura de efeitos (indutivos, eletrostáticos, estéricos e hiperconjugativos). O estudo realizado sobre os compostos presentes nesse trabalho são úteis para o

esclarecimento de importantes interações e propriedades que regem estruturas biológicas, como os carboidratos.