

UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

ELVIS LINCOLN FRANCISCO DE ASSUNÇÃO

**SÍNTESE E ANÁLISE CONFORMACIONAL DE DERIVADOS
DA 3-FENILSULFANILCICLOHEXANONAS
4'-SUBSTITUÍDAS.**

Dissertação de Mestrado em Química.

Dourados, MS
2014

ELVIS LINCOLN FRANCISCO DE ASSUNÇÃO

**SÍNTESE E ANÁLISE CONFORMACIONAL DE DERIVADOS
DA 3-FENILSULFANILCICLOHEXANONAS 4'-
SUBSTITUÍDAS.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química, como requisito para obtenção do título Mestre em Química pela Universidade Federal da Grande Dourados.

Orientador: Prof. Dr. Nelson Luis de Campos Domingues.

Dourados, MS
2014



**ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO APRESENTADA PELO
CANDIDATO ELVIS LINCOLN FRANCISCO DE ASSUNÇÃO, DISCENTE DO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU EM QUÍMICA,
REALIZADA NO DIA 28 DE FEVEREIRO DE 2014.**

Aos 28 dias do mês de fevereiro do ano de dois mil e quatorze, às 08h30min, em sessão pública, realizou-se na Universidade Federal da Grande Dourados, a Defesa da Dissertação de Mestrado intitulada "**Síntese e análise conformacional de derivados da 3-fenilsulfanilciclohexanonas-4'-substituídas.**" apresentada pelo mestrando Elvis Lincoln Francisco de Assunção, do Programa de Pós Graduação em Química, à Banca Examinadora constituída pelos membros: Prof. Dr. Nelson Luís de Campos Domingues/UFGD (Presidente/Orientador), Prof. Dr. Roberto Silva Gomes/UFGD (membro titular interno), Prof. Dr. Leonardo Ribeiro Martins/UFGD (membro titular externo). Iniciados os trabalhos, a presidência deu a conhecer ao candidato e aos integrantes da Banca as normas a serem observadas na apresentação da Dissertação. Após o candidato ter apresentado a sua Dissertação, os componentes da Banca Examinadora fizeram suas arguições. Terminada a Defesa, a Banca Examinadora, em sessão secreta, passou aos trabalhos de julgamento, tendo sido o candidato considerado APROVADO, fazendo jus ao título de MESTRE EM QUÍMICA. Nada mais havendo a tratar, lavrou-se a presente ata, que vai assinada pelos membros da Comissão Examinadora.

Dourados, 28 de fevereiro de 2014.

Prof. Dr. Nelson Luís de Campos Domingues

Prof. Dr. Roberto Silva Gomes

Prof. Dr. Leonardo Ribeiro Martins

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Biblioteca Central da UFGD, Dourados, MS, Brasil

A851s Assunção, Elvis Lincoln Francisco.
Síntese e análise conformacional de derivados da 3-
fenilsulfanilciclohexanona-4'-substituídas / Elvis Lincoln
Francisco de Assunção – Dourados, MS : UFGD, 2014.
88 f.

Orientador: Prof. Dr. Nelson Luis de Campos
Domingues.

Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade
Federal da Grande Dourados.

1. Síntese – Química. 2. Compostos orgânicos. I.
Domingues, Nelson Luis de Campos II. Título.

CDD: 540

Agradecimentos

Agradeço a Deus por colocar tantas pessoas excelentes em meu caminho, pessoas que foram determinantes para a condução deste trabalho bem como pessoas que estão comigo em meu dia-a-dia e que são a razão desta caminhada.

Agradeço a minha família, minha esposa Lisane Cristina por amparar meus passos nesse projeto. A meus pais Zeilda e Osmar Assunção pelos valores difundidos em mim.

Ofereço este trabalho para minhas filhas, Elisa e Letícia Assunção que me alimentam diariamente com muito amor e carinho.

Agradeço ao Professor Doutor Nelson de Luis de Campos Domingues pela oportunidade de ingressar nesta jornada bem como pelo amplo conhecimento transmitido a mim.

Aos colegas de laboratório meu muito obrigado pelo convívio e experiências trocadas, aos quais recomendo reduzir a medida de açúcar no café...

Lista de Figuras

Figura 1 Etapas de oxidação do grupo sulfeto para sulfóxido e sulfona[8].....	12
Figura 2. Oxidação do fármaco Omeprazol para Esomeprazol[2].	Erro! Indicador não definido.
Figura 3: Estrutura do diltiazem[2].....	13
Figura 4: Mecanismo geral da adição ao carbono conjugado[13].....	13
Figura 5: Estrutura do líquido iônico [N-pentil N`-metil imidazol]hexafluorofosfato ([Pmim]/PF ₆)	14
Figura 6: Reação de catálise da acetonitrila.	14
Figura 7: Estrutura do catalizador Zn(Pro) ₂ [20-22]	15
Figura 8: Conformação em cadeira e barco do ciclohexano[28]	17
Figura 9: Rotação da cadeira e posições <i>axial</i> e <i>equatorial</i>	17
Figura 10: Diagrama qualitativo de energia ilustrando a interação entre um orbital ocupado (a) e um orbital vazio (b)[33].	18
Figura 11: Definição do ângulo de diedro (ω)	20
Figura 12: Modelo do campo de reação	22
Figura 13: Em uma superfície gerada pela sobreposição de esferas de van der Waals (cinza) algumas áreas (em vermelho) são inacessíveis a molécula do solvente (verde)..	23
Figura 14: Modelo do campo de reação Onsager. O soluto é colocado em uma cavidade de raio a_0 , cercada por um meio contínuo de constante dielétrica ϵ	24
Figura 15: Síntese geral da 3-feniltiociclohexanona.....	25
Figura 16: Diedros configurados para a busca por confôrmeros	28
Figura 17: Mecanismo geral de reação tio-Michael (adaptado de Mukaiyama,1981[50]) .	29
Figura 18: Tautômeros da 2-ciclohexen-1-ona.....	29
Figura 19: Mecanismo proposto para a catálise por Zn(Pro) ₂	30
Figura 20: Estrutura geral dos compostos em estudo.....	31
Figura 21: Diedros configurados para a busca por confôrmeros.....	37
Figura 22: Tempo em minutos para a conclusão da <i>otimização</i> do confôrmero Axial 1 (minutos).....	39
Figura 23: Estrutura molecular dos confôrmeros obtidos a partir da <i>otimização</i> via cálculo teórico HF/6-31G.....	40
Figura 24: Mapa de potencial eletrostático confôrmeros Axial 1 e 3 obtidos a partir do método HF/6-31G simulado no Gás.....	42
Figura 25: Representação esquemática da Figura 23 exibindo as interações coulômbicas presente nos confôrmeros Axiais.....	43
Figura 26: Equilíbrio conformacional –Gás - Energia relativa($E = \text{kJ/mol}$) momento de dipolo ($\mu = D$) e fração molar (%).	44
Figura 27: Equilíbrio conformacional –Clorofórmio - (omitido o confôrmero Axial 2) Energia relativa($E = \text{kJ/mol}$) momento de dipolo ($\mu = D$) e fração molar (%).	51
Figura 28: Janela de solvatação de grupos específicos.	Erro! Indicador não definido.
Figura 29: Arranjo “cabeça-cauda” de duas moléculas dipolares (a); Arranjo antiparelo de duas moléculas dipolares (b).....	54

Figura 30: Mapa de potencial eletrostático e janela de solvatação dos confômeros axiais	55
Figura 31: Mapa de potencial eletrostático e janela de solvatação dos confômeros Equatoriais.....	56
Figura 32: Equilíbrio conformacional em acetonitrila.	57
Figura 33: Energia relativa dos confômeros nos solventes estudados.	60
Figura 34: Arranjo do anel benzênico livre para solvatação no isômero Axial 1 (HF/6-31G)	60
Figura 35: Isômero equatorial 1, mostrando a face de solvatação do anel Benzenico. (HF/6-31G).....	61

Lista de Tabelas

Tabela 1: Estados de oxidação do enxofre.....	11
Tabela 2: Frequência de estiramento dos compostos em estudo.....	25
Tabela 3: Medida de infravermelho em KBr do catalisador Zn(pro) ₂	28
Tabela 4: Rendimento da reação.....	31
Tabela 5: Rendimento obtido com a reação tio-Michael.....	32
Tabela 6: Frequência (ν/cm^{-1}) e população relativa (P) no IV das bandas correspondentes ao estiramento da carbonila 3-feniltiociclohexanona 4-substituídos em solventes de polaridade crescente na transição fundamental e na região do primeiro harmônico	34
Tabela 7: Deconvolução dos espectros de IV da substância 3-feniltiociclohexanona na transição fundamental.	35
Tabela 8: Deconvolução dos espectros de IV da substância 3-feniltiociclohexanona na transição do primeiro harmônico.....	36
Tabela 9: Energia relativa (kJ/mol), momento de dipolo (μ ,D) e ângulos diedros (°) otimizados para o mínimo de energia das conformações para o composto 3-feniltiociclohexanona em HF/6-31G para a fase gasosa a 298K.....	38
Tabela 10: Análise NLMO para os conformeros selecionados.....	43
Tabela 11: Efeito da solvatação, exibindo a energia relativa (kJ/mol), o momento de dipolo (μ) e a fração molar (%) para os conformeros da 3-feniltiociclohexanona em meio gasoso e de tetracloreto de carbono.....	44
Tabela 12: Carga dos átomos selecionados obtidos a partir do método HF/6-31G.....	46
Tabela 13: Dados obtidos da análise do Orbital Natural Ligante - NBO.	49
Tabela 14: Ocupância do orbital π ligante e anti-ligante da carbonila.	49
Tabela 15: Relação entre as frações molares obtidas via cálculo teórico HF/6-31G em meio gasoso e a população referentes aos componentes da banda de vibração fundamental do operador da carbonila.	50
Tabela 16: Energia relativa, momento de dipolo, fração molar e ocupância dos conformeros em clorofórmio, obtido a partir do método HF/6-31G.	52
Tabela 17: Relação entre as frações molares obtidas via cálculo teórico HF/6-31G em meio clorofórmio e a população referente aos componentes da banda de vibração fundamental do operador da carbonila.	53
Tabela 18: Ocupância acetonitrila	57
Tabela 19: Relação entre as frações molares obtidas via cálculo teórico HF/6-31G em meio clorofórmio e a população referente aos componentes da banda de vibração fundamental do operador da carbonila.	58

Resumo.

A síntese verde de compostos orgânicos tem surgido e ganhado força com a associação dos danos ambientais à atividade humana. Novos métodos e procedimentos estão sendo criados com a finalidade de reduzir o impacto ambiental na obtenção de produtos químicos. Nesse contexto o catalisador Bis[(L)-prolinato-N,O]Zn permite a obtenção de produtos químicos atendendo aos conceitos da química verde ao possibilitar o desenvolvimento de metodologias que não utilizem solventes, reduzir o tempo reacional e ainda ser reutilizável. Lançando mão dessas características e associando a irradiação de ultrassom como alternativa verde para reduzir ainda mais o tempo reacional desenvolveu-se uma metodologia para a síntese da substância 3-fenilsulfanilciclohexanona e derivados 4-substituídos, através do mecanismo de adição ao carbono conjugado, também denominado adição de *Michael*. O emprego do grupo funcional tiol confere o nome *tio-Michael* ao mecanismo, que apresentou um bom rendimento, se comparado à metodologias semelhantes. O produto obtido foi caracterizado através de espectrometria de infravermelho e ressonância magnética de próton e carbono. A segunda frente da pesquisa constituiu-se da análise conformacional da substância 3-fenilsulfanilciclohexanona através da espectrometria por infravermelho, configurada pela análise da banda de estiramento da carbonila na região fundamental e primeiro harmônico em solventes de coeficiente de permissividade crescentes, e cálculos teóricos utilizando-se o método *Hartree Fock* e conjunto de base 6-31G. O efeito solvente foi calculado através do método *Onsager*. Verificou-se a inversão da frequência dos componentes do duplete bem como da fração molar em solventes polares, observando-se ainda o pronunciado efeito de solvatação.

Palavras chave: Bis[(L)-prolinato-N,O]ZnII, Espectroscopia de infravermelho, HF/6-31G.

Abstract

The green synthesis of organic compounds has emerged and gained strength with the association of environmental damage with human activity. New methods and procedures are being developed in order to reduce the environmental impact in obtained chemicals. In this context the catalyst Bis[(L)-prolinato-N,O]Zn allows obtaining chemicals meeting the concepts of green chemistry to enable the development of methodologies that do not use solvents, reducing the reaction time and still be reusable. Making use of these characteristics and associating the ultrasound irradiation as a green alternative for further reducing the reaction time has developed a methodology for the synthesis of 3-phenylsulfanylcyclohexanone and 4-substituted derivatives, through the mechanism of addition to conjugate carbon also designated Michael addition. The use of thiol functional group give the name tio-Michael to the mechanism, which showed a good performance when compared to the similar methodologies. The product obtained was characterized by infrared spectroscopy and nuclear magnetic resonance of proton and carbon. The second prong of the research consisted of the conformational analysis of the substance 3-phenylsulfanylcyclohexanone by infrared spectroscopy, configured by the analysis of the carbonyl stretching band in the fundamental region and first overtone in solvents of increasing coefficient of permittivity, and theoretical calculations using the Hartree-Fock and basis set 6-31G, the solvent effect was calculated by Onsager. It has been found a reversal of the frequency component of the doublet as well as the molar fraction in polar solvents, still observing the pronounced effect of solvation.

Keywords: Bis[(L)-prolinato-N,O]ZnII, Infrared spectroscopy, HF/6-31G.

Sumário

1. Objetivo.....	11
1.1 Objetivo Geral.	11
1.2 Objetivos Específicos.....	11
2. Introdução.	11
2.1 Importância do grupo sulfeto.	11
2.2 Reação de <i>tio-Michael</i>	13
2.3 Catálise.....	14
2.4 Irradiação de Ultrassom na síntese Orgânica.....	16
2.5 Análise Conformacional.....	17
2.5.1 Conformação do Ciclohexano.	17
2.5.2 Fatores que influenciam na conformação.	18
2.5.2.1 Ligação de Hidrogênio.	19
2.6 Análise conformacional por espectrometria de infravermelho.....	19
2.7 Cálculo teórico.....	20
2.7.1 Análise dos Orbitais Naturais de Ligação (NBO).	20
2.7.2 Modelos de Solvatação.	21
2.7.2.1 Modelo de solvatação contínua.	22
3. Materiais e Métodos.	24
3.1 Síntese do Catalisador Zn(Pro) ₂	24
3.2 Síntese geral do 3-feniltiociclohexanona.	24
3.3 Análise Conformacional.....	27
3.3.1 Região correspondente à transição fundamental da vibração de estiramento da Carbonila.....	27
3.3.2 Região correspondente ao 1º harmônico da vibração de estiramento da Carbonila.....	27
3.3.3 Método computacional.....	28
4. Resultados e discussão.	28
4.1 Catalisador Zn(Pro) ₂	28

4.2 Reação tio-Michael.....	29
4.3 Análise Conformacional.....	32
4.3.1 Espectro de infravermelho.....	32
4.3.2 Cálculo Teórico.....	37
4.3.2.1 Interações que influenciam no equilíbrio conformacional.....	41
4.3.3 Equilíbrio conformacional em meio gasoso.....	43
4.3.4 Equilíbrio conformacional em Clorofórmio.....	51
4.3.5 Equilíbrio conformacional em Acetonitrila.....	54
4.3.6 Efeito da solvatação.....	58
5. Conclusão.....	61
Anexos.....	63
Anexo 1.1: Espectro de RMN ^1H da substância p-clorofeniltiociclohexanona.....	64
A1.2: Espectro de infravermelho para o composto p-clorofeniltiociclohexanona em KBr.	65
Anexo 2: Espectro de RMN ^1H da substância p-fluorfeniltiociclohexanona.....	66
Anexo 2.1 DEPT substância p-fluorfeniltiociclohexanona.....	67
Anexo 2.2: Espectro RMN ^{13}C da substância p-fluorfeniltiociclohexanona.....	68
Anexo 2.3: Espectro de infravermelho para o composto 4-fluorofeniltiociclohexanona.....	69
Anexo 3: Espectro de RMN ^1H da substância p-metoxifeniltiociclohexanona.....	70
Anexo 3.1: DEPT da substância p-metoxifeniltiociclohexanona.....	71
Anexo 3.3: Espectro de Infravermelho do composto p-metoxitiociclohexanona em KBr	73
Anexo 4: Espectro de RMN ^1H da substância feniltiociclohexano.....	74
Anexo 4.1: Espectro DEPT 4-feniltiociclohexanona.....	75
Anexo 5: Espectro RMN ^1H da substância 4-metilfeniltiociclohexanona.....	77
Anexo 5.3: Espectro de infravermelho para o composto 4-metilciclohexanona em KBr.....	80
Anexo 6 Cálculo teórico HF/6-31G.....	81
Anexo 6.1 Axial 1:.....	81
Anexo 6.2 Axial 3.....	82
Anexo 6.3 Equatorial 1.....	83
Anexo 6.4 Equatorial 2.....	84
Anexo 6.5 Equatorial 3.....	85
7. Referências bibliográficas.....	86

1. Objetivo

1.1 Objetivo Geral.

Este trabalho teve como objetivo geral obter uma rota sintética ambientalmente favorável para a obtenção dos derivados 3-fenilsulfanilciclohexanonas 4-substituídos, baseado na adição de *Michael*, empregando os fundamentos da Química Verde.

1.2 Objetivos Específicos.

Realizar um estudo conformacional e das interações eletrônicas por meio da banda de vibração da carbonila no espectro de Infravermelho, sustentadas por cálculos teóricos (HF 6-31G), do composto 3-fenilsulfanilciclohexanona, buscando otimizar a geometria molecular, minimizar a energia e discutir os efeitos do solvente sobre o composto em estudo.

2. Introdução.

2.1 Importância do grupo sulfeto.

Os compostos organossulfurados possuem importância vital, ao compor a estrutura de dois aminoácidos ou mesmo como fármacos antibióticos como os derivados da sulfadiazina. Embora associados ao mau cheiro, os adoçantes como a sacarina, o ciclamato ou o acessulfame apresentam o enxofre em sua constituição.

Os grupamentos orgânicos contendo enxofre, estão largamente difundidos para uso em diversas atividades humanas, sendo empregado, por exemplo, como intermediários reacionais[1], medicamentos[2], inseticidas[3], entre outros.

A versatilidade dos compostos organosulfurados consiste no amplo estado de oxidação do átomo de enxofre (Tabela 1) que dá origem a diversos grupamentos químicos, com propriedades químicas e físico-químicas únicas.

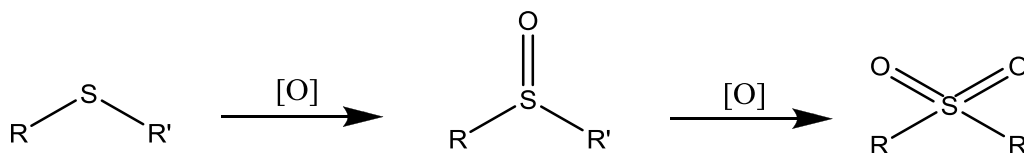
Tabela 1: Estados de oxidação do enxofre.

Estado de Oxidação	-2	-1	0	+2	+6
Nomenclatura	Sulfetos	Dissulfeto	Sulfóxidos	Sulfonas	Sulfatos
Fórmula estrutural	H ₂ S	R-S-S-R	R-S(O)-R	R-S(O ₂)-R	R-S(O) ₄ -R

fonte: Adaptado de Reusch[4]

Diversas reações de oxidação[5-7] proporcionam a obtenção de funções orgânicas como o sulfóxido (RSOR'') e sulfona ($\text{RSO}_2\text{R''}$)[5] (Figura 1).

Figura 1 Etapas de oxidação do grupo sulfeto para sulfóxido e sulfona[8].



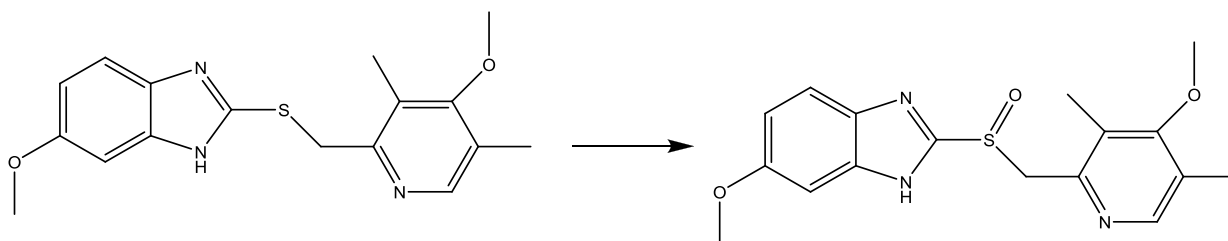
Entre elas a oxidação com Oxone®, possui grande destaque ao possibilitar reações de oxidação em meio aquoso[8], de forma branda e com altos rendimentos.

O agente oxidante é o peroximonosulfato de potássio (KHSO_5) um derivado do ácido de Caro (H_2SO_5) que por sua vez é formado a partir do Oxone ($2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$).

O resultado dessa oxidação são substâncias com potencial atividade biológica[3, 5], sendo que alguns compostos dos grupos orgânicos contendo enxofre são amplamente usados na prática clínica, como a pró-droga Omeprazol ou mesmo o inibidor da enzima fosfodiesterase tipo 5, denominado Sildenafil e o fármaco Dapsona, que é usado para a terapêutica antimicrobiana, apresentam grande interesse econômico.

Os processos oxidativos de grupos sulfetos tem recebido bastante atenção dos pesquisadores em biocatálise pois, é sabido que alguns microorganismos demonstram capacidade de oxidar o sulfeto *omeprazol* ao seu metabólito ativo *esomeprazol*[9, 10] (Figura 2).

Figura 2. Oxidação do fármaco Omeprazol para Esomeprazol[2].

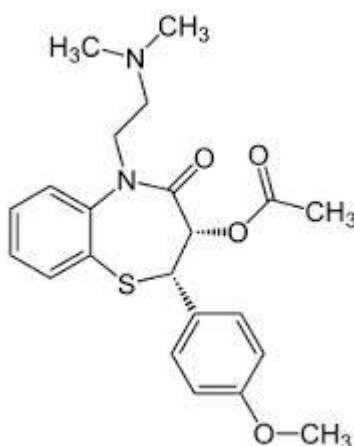


Logo, os compostos organosulfurados apresentam grande interesse econômico, pois além de suas propriedades intrínsecas podem ser transformados em outras funções orgânicas igualmente importantes.

2.2 Reação de tio-Michael.

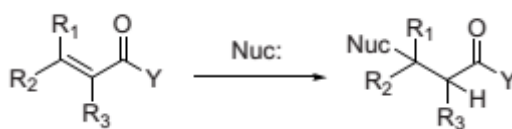
A reação de adição ao carbono conjugado, também denominada reação de *Michael*, é uma das mais importantes reações na química orgânica[11]. Entre os vários tipos de adição nucleofílica, as reações de tióis para formar ligações carbono-enxofre demonstram importância chave para a síntese de compostos com atividade biológica[12], tal como o antagonista do cálcio diltiazem (Figura 3).

Figura 3: Estrutura do diltiazem[2].



A reação de Michael é caracterizada pela adição do nucleófilo a um sistema α,β -insaturado[13] (Figura 4). O nucleófilo empregado na reação ajuda a compor o nome do mecanismo pois quando um nucleófilo derivado de enxofre é utilizado confere o nome tio-Michael[14], se utilizado nitrogênio recebe a denominação aza-Michael[15], quando o oxigênio é utilizado passa a oxa-Michael[16].

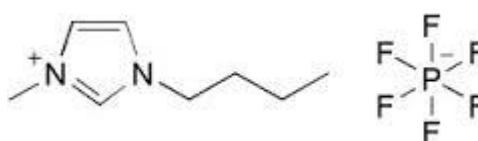
Figura 4: Mecanismo geral da adição ao carbono conjugado[13].



Considerando a importância da reação tio-Michael um grande número de metodologias são descritas na literatura para a adição de tióis a alcenos conjugados. Entretanto muitos procedimentos estão sendo introduzidos e são baseados na ativação da mercaptana por uma base ou ativação do aceptor de Michael com ácidos de Lewis[13].

Algumas reações de adição de Michael assimétricas são descritas. Entre elas os líquidos iônicos tais como [Pmim]/PF₆[17] (Figura 5) e [Pmim]Br foram utilizados como catalisadores eficientes para a adição de tióis a compostos carbonílicos β-insaturados. Porém os trabalhos descritos na literatura demonstram muitas desvantagens como longo tempo de reação, uso de solventes halogenados, altas temperaturas, uso de catalisadores caros, dificuldade em recuperar solventes voláteis e ainda que apresentam rendimentos moderados a baixo[18].

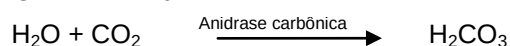
Figura 5: Estrutura do líquido iônico [N-pentil N⁺-metil imidazol]hexafluorofosfato ([Pmim]/PF₆)



2.3 Catálise.

Por definição a catálise é um fenômeno no qual ocorre uma redução na velocidade de uma reação química devido à adição de um catalisador que não se transforma ao final de uma reação e provoca uma redução na energia de ativação do estado de transição. Um exemplo clássico de catálise é a enzima anidrase carbônica, presente nos rins, mais especificamente nas células epiteliais do túbulo proximal, que desempenha papel fundamental na reabsorção de bicarbonato de sódio (Figura 6).

Figura 6: Reação de catálise da anidrase carbônica.



Usualmente, a reação entre CO₂ e água ocorre lentamente, mas a anidrase carbônica acelera a reação em vários milhares de vezes a conversão de água e dióxido de carbono em ácido carbônico[2], uma reação que ocorreria naturalmente de forma bastante lenta.

A catálise pode ser subdividida em duas vertentes: a catálise homogênea e a catálise heterogênea. Na primeira os reagentes e o catalisador encontram-se na mesma fase enquanto na segunda situação o catalisador está em uma fase diferente dos reagentes/produtos.

A catálise tem sido importante ferramenta para o desenvolvimento de metodologias limpas que apresentam reduzido impacto ambiental. Nessa vertente o

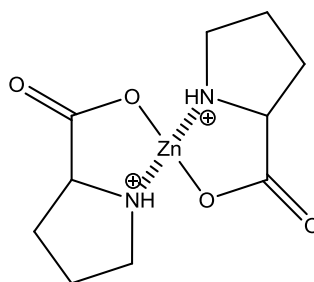
catalisador bis[(L)prolinato-N,O]Zn desponta como alternativa aos métodos e catalisadores convencionais pois atende aos princípios da química verde:

1. Prevenção.
2. Eficiência atômica.
3. Síntese segura.
4. Desenvolvimento de produtos seguros.
5. Uso de solventes e auxiliares seguros.
6. Busca pela eficiência de energia.
7. Uso de fontes de matéria-prima renováveis.
8. Evitar a formação de derivados.
9. Catálise.
10. Produtos degradáveis.
11. Análise em tempo real para a prevenção da poluição.
12. Química intrinsecamente segura para a prevenção de acidentes.

Adaptado de Sheldon, 2007[19]

O catalisador bis[(L)-prolinato-N,O]Zn (II), ou simplesmente $\text{Zn}(\text{Pro})_2$, (Figura 7). empregado com eficiência em síntese assimétrica, é enquadrado na catálise heterogênea, na qual o catalisador encontra-se em uma fase distinta dos reagentes, e oferece a possibilidade de obtenção de produtos sintéticos sob a perspectiva de métodos ambientalmente favoráveis

Figura 7: Estrutura do catalizador $\text{Zn}(\text{Pro})_2$ [20-22]



Embora definido por Kidwai como um composto organometálico, esta substância não atende aos requisitos para tal classificação, pois, segundo disposição da IUPAC um composto organometálico deve conter ligações entre um ou mais átomos de metal e um

ou mais átomos de carbono, requisito que não se verifica na estrutura do catalizador Zn(Pro)_2

2.4 Irradiação de Ultrassom na síntese Orgânica.

Embora os métodos e medidas “verdes” estejam na vanguarda da pesquisa em Química Orgânica poucos artigos envolvendo reações do tipo tio-Michael e ultrassom estão descritos na literatura. Por outro lado a utilização da irradiação de ultrassom é relatado para outras variantes da reação de *Michael* [23-25], e demonstram não só a eficiência da metodologia para a redução do tempo reacional mas também a utilização de água como meio reacional.

Com vistas à acelerar o processo de forma eficiente e com o menor impacto ambiental e econômico lançou-se mão da irradiação de ultrassom, que oferece a possibilidade de reduzir o tempo reacional[25] sem comprometer a viabilidade econômica, ao contrário da metodologia utilizando refluxo que apresenta a desvantagem do consumo exagerado de água, bem como a desvantagem do descarte de água em temperatura inadequada no meio ambiente.

Além disso, o ultrassom é mais acessível economicamente, se comparado aos aparelhos de microondas, pois apresenta custo menor de aquisição se comparado ao segundo.

O emprego da irradiação de Ultrassom em reações químicas, utilizado de forma pioneira por Alfred A. Lumis em 1927, não despertou o interesse por seus contemporâneos e somente em 1980 retornou à bancada dos laboratórios com o surgimento de equipamentos confiáveis e a preços acessíveis.

O efeito da passagem de ondas de ultrassom através do líquido cria regiões que alteram entre compressão e expansão que podem formar bolhas que implodem violentamente, levando ao aquecimento acima de 5500°C [26], efeito denominado cavitação, segundo Suslick, 1989.

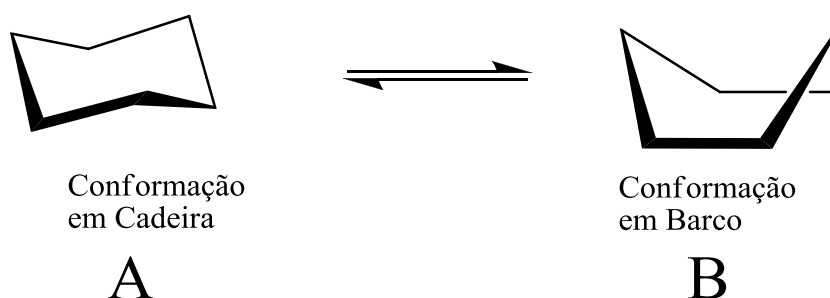
Essas características conferem algumas vantagens para a catálise como uso de temperatura ambiente, preservando substratos termolábeis e por reproduzir a condição presente em um autoclave, ou seja, alta temperatura e pressão em uma escala microscópica[25, 27].

2.5 Análise Conformacional.

2.5.1 Conformação do Ciclohexano.

Estudos descrevem que anéis de seis membros podem existir em pelo menos duas conformações[28, 29], denominadas conformação em *cadeira* (A) e conformação em *barco* (B) sendo a primeira mais estável que a segunda sendo amplamente descrita por estudos espectoscópicos[30] (Figura 8).

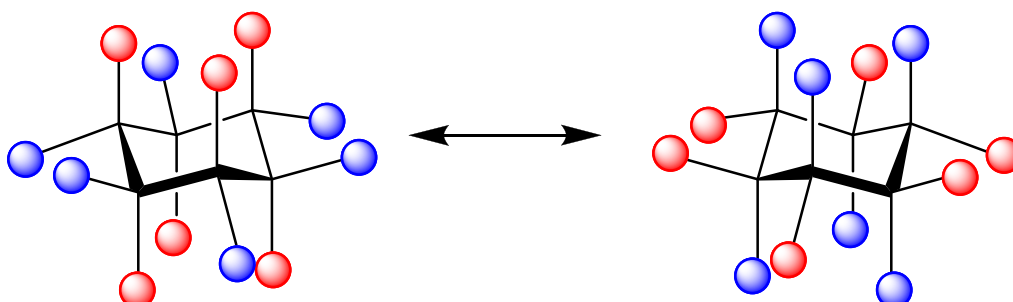
Figura 8: Conformação em cadeira e barco do ciclohexano[28]



Outras conformações do ciclohexano também são descritas, mas devido ao maior enfoque à conformação em cadeira, discutida posteriormente, os demais confôrmeros não serão abordados.

Uma outra diferenciação é feita quanto a posição dos ligantes ao anel, recebendo a denominação *axial* (Ax) ou *equatorial* (Eq). A simples rotação da cadeira leva a uma mudança na posição dos substituintes (Figura 9), havendo uma busca pelo arranjo energeticamente mais favorável.

Figura 9: Rotação da cadeira e posições *axial* e *equatorial*



É sabido que a conformação com substituintes na posição equatorial são preferidos aos confôrmeros na posição axial em virtude da interação entre os substituintes nas posições 1 e 3, estas interações desfavoráveis são denominadas interações 1,3-di axial. [31, 32]. Entretanto os substituintes podem modificar razão de cada confôrmero, na medida que geram interações repulsivas ou atrativas que afetam a estabilidade dos confôrmeros. No caso dos derivados da ciclohexenona verifica-se que a conformação em cadeira apresenta menor energia, ou maior estabilidade,[28] restando discutir os efeitos do heteroátomo ligado a posição 3 do anel da ciclohexanona.

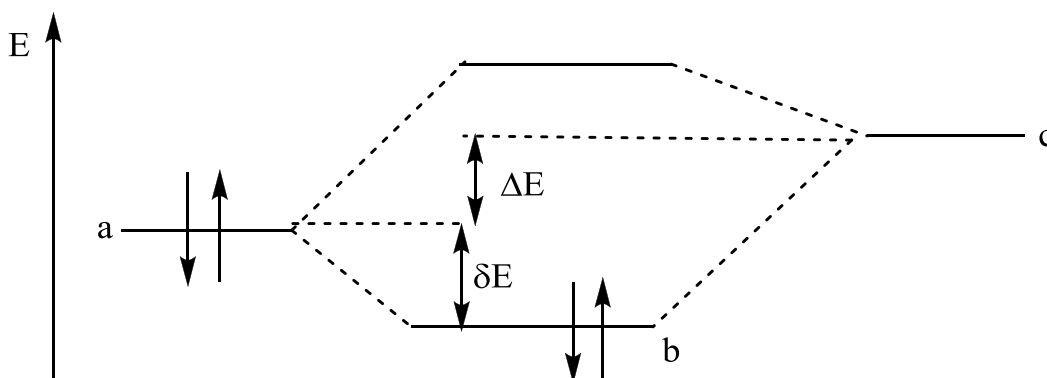
2.5.2 Fatores que influenciam na conformação.

As interações estéreo-eletrônicas afetam a estabilidade dos confôrmeros são oriundas de interações orbitales, interações coulômbricas e interações estéricas.

No que tange as interações orbitales as mesmas podem advir de interações entre orbital ocupado e outro desocupado (vazio) que conferem maior estabilidade ao confôrmero, por outro lado, a interação entre dois orbitais ocupados leva à menor estabilidade do confôrmero.

A interação de orbitais ocupados leva a uma instabilização na molécula, o que provoca um novo arranjo da molécula até uma configuração de menor energia. Por outro lado a interação entre um orbital ocupado e outro vazio cria um orbital estabilizante, de menor energia, e outro instabilizante, ou seja, de maior energia. Entretanto, apenas o orbital estabilizante é ocupado (Figura 10), pois apenas dois elétrons estão envolvidos[33, 34].

Figura 10: Diagrama qualitativo de energia ilustrando a interação entre um orbital ocupado (a) e um orbital vazio (b)[33].



A interação entre o orbital ocupado (a) e o orbital vazio (c) gera um novo orbital (b), este último apresentará maior ou menor energia dependendo da variação da energia (ΔE); dessa forma a estabilidade do orbital híbrido (b) será dependente do valor de ΔE .

Porém, outras variáveis como orientação (simetria dos orbitais), a distância entre os átomos envolvidos são fatores significantes. Sendo assim estas interações podem estar presentes em maior menor grau nas diversas conformações de uma determinada molécula.

Dessa forma todas as interações supracitadas levam a uma diferenciação na geometria molecular, alterando energias, ângulos, distâncias de ligação.

2.5.2.1 Ligação de Hidrogênio.

As interações de hidrogênio são consideravelmente mais fracas que interações iônicas e covalentes, mas são capazes de influenciar profundamente muitas propriedades químicas e físicas da substância e determinar a forma de grandes moléculas como proteínas e ácidos nucleicos.

Estas interações podem ser formadas por dois heteroátomos, A e B, com um átomo de hidrogênio ligado a um deles e localizado aproximadamente entre os dois ($A-H \cdots B$)[35, 36].

Este tipo de interação é muito bem descrita com elementos altamente eletronegativos[37] entretanto, ligações de hidrogênio com o átomo de enxofre bem como com o sistema pi (π) de anéis aromáticos também são relatadas[38, 39].

As interações hidrogênio-enxofre dependem de uma aproximação inferior a 2,9 Å e pode ser caracterizada pela aproximação do hidrogênio eletrofílico em um ângulo inferior a 40° a partir do plano perpendicular C--S--C, interpretado como uma interação hidrogênio-HOMO (par de elétrons do enxofre).[38]

A interação hidrogênio com o sistema pi de anéis aromáticos também é descrito como ligação de hidrogênio[39] e deve ter uma aproximação entre 3.2Å e 3.5Å para ser caracterizada[39].

2.6 Análise conformacional por espectrometria de infravermelho.

As propriedades físicas de uma dada conformação estão correlacionadas com as propriedades físico-química do confôrmero. Essas características permitem aplicar os

métodos de espectrometria de ressonância magnética nuclear[40, 41] ou infravermelho[42, 43] na análise conformacional.

Baseado na espectrometria de infravermelho é possível observar frequência de estiramento de determinados grupos orgânicos e relacionar aos diferentes arranjos da molécula. Para tanto faz-se uma deconvolução da banda de infravermelho que será analisada, o que resulta na divisão em duas ou mais bandas características de cada conformero[44].

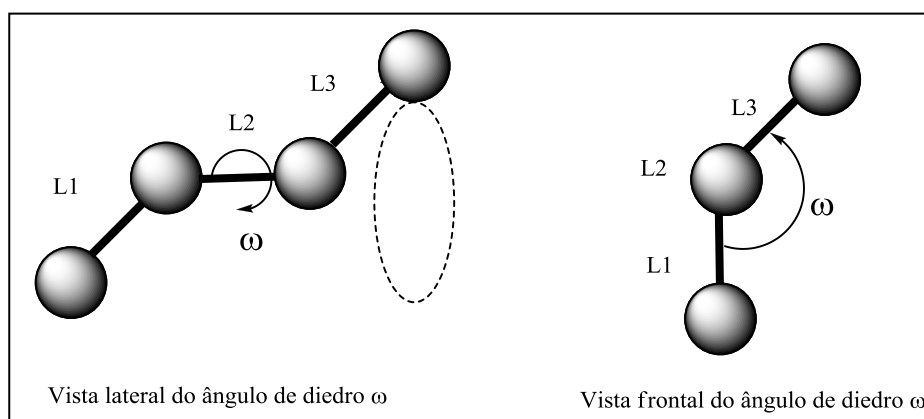
2.7 Cálculo teórico

A *otimização* da geometria é a denominação dada para a tentativa de encontrar a configuração da molécula com menor energia em um determinado sistema. O método consiste, de modo sucinto em dividir a equação de Schrödinger para mais de um elétron em várias equações de um elétron, chamada de Orbital, e uma energia denominada energia orbitalar[45].

O método obedeceu ao conjunto de base (basis set) 6-31G, definido como uma função para descrever a forma de um orbital em um átomo, tem o objetivo de descrever o conjunto de elétrons de um átomo ou molécula.

A *otimização* da geometria se dá a partir da busca por conformeros baseado no ângulo de diedro (ω), ou ângulo de torsão, Figura 11, que é definido como o ângulo entre dois planos

Figura 11: Definição do ângulo de diedro (ω)



2.7.1 Análise dos Orbitais Naturais de Ligação (NBO).

A análise dos orbitais naturais de ligação (NBO) é o nome de um conjunto de técnicas de análise. Uma delas é a análise da população natural (NPA) para obtenção da

ocupação (quantos elétrons pertencem a cada átomo) e cargas. Alguns autores utilizam as denominações NBO e NPA como sinônimos.

Ao invés de usar diretamente os orbitais moleculares, o NBO usa os orbitais naturais, os quais são funções de primeira ordem de densidade de matriz reduzida. Estes são depois localizados e ortogonalizados. Estes são integrados para se obter a carga dos átomos. A análise das propriedades nodais e do conjunto de base possibilita a classificação dos orbitais em ligante, antiligante, *core* e *Rydberg*[45, 46].

O resultado culmina em uma análise da população menos dependente do conjunto de base que o esquema de carga, entretanto o efeito do conjunto de base é ainda aparente[45, 46].

2.7.2 Modelos de Solvatação.

O fato que os solventes pudessem provocar mudanças na propriedade física de substâncias químicas é conhecida por séculos. Entretanto apenas na segunda metade do século 19 com o crescimento da atomística, quando se pode entender que o efeito do solvente poderia ser explicado cientificamente.

A influência do solvente sobre a molécula é um aspecto importante a ser avaliado pois o coeficiente de permissividade (ϵ) de cada meio pode alterar o arranjo molecular. Este aspecto ganha visibilidade em sistemas biológicos nos quais a conformação da molécula em um ambiente polar determina a eficácia da substância em receptores celulares.

Dessa forma métodos para avaliar o efeito do solvente podem ser divididos em dois grandes grupos: aqueles que descrevem o efeito individual de moléculas de solventes e aqueles que descrevem o solvente em um meio contínuo.

Já os efeitos exercidos pelos solventes são mais amplos e são descritos a seguir:

- **Efeitos não específicos de solvatação**
 - ❖ Polarização
 - ❖ Orientação de dipolo
- **Efeitos específicos de solvatação**
 - ❖ Pontes de hidrogênio
 - ❖ Interações de van der Waals
 - ❖ Dinâmica solvente-soluto
 - ❖ Efeito de transferência de carga
 - ❖ Efeitos hidrofóbicos

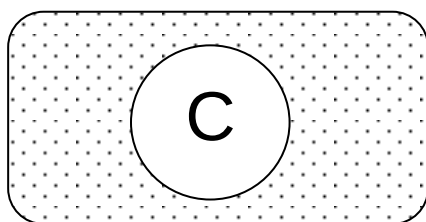
Os efeitos não específicos são, primariamente, a polarização do solvente e a orientação do momento multipolo elétrico pelo solvente, o qual é a interação a mais importante.

Os métodos empregados para a análise do efeito solvente são capazes de determinar todos os efeitos específicos e não específicos de solvatação, porém a qualidade dos resultados depende de quão realístico as interações solvente-soluto e solvente-solvente são descritas.

2.7.2.1 Modelo de solvatação contínua.

Os modelos contínuos consideram o solvente como um meio de polarização uniforme com uma constante dielétrica ϵ , e com o soluto (C) colocado em uma cavidade apropriada no meio (Figura 12)

Figura 12: Modelo do campo de reação



A criação de uma cavidade no meio requer energia, isto é uma desestabilização do sistema, enquanto a dispersão entre o solvente e o soluto adiciona estabilização. A princípio podem existir também um componente repulsivo **entre solvente e soluto**, assim a dispersão as vezes pode significar repulsão. A distribuição da carga de **C** vai polarizar o meio (induzir momento de carga) o qual provoca uma estabilização eletrônica na molécula.

Os modelos de campo de reação podem diferir em cinco aspectos:

- (1) Como são definidos a forma e o tamanho da cavidade.
- (2) Como a cavidade/dispersão são calculadas.
- (3) Como a distribuição de carga de **C** é representado.
- (4) Como o soluto **C** é descrito, se clássico (campo de força) ou quântico (semi-empírico ou *ab initio*)
- (5) Como o meio dielétrico é descrito.

Os solventes possuem uma constante que os caracteriza, denominada de constante de permissividade, representado pela letra grega Epsilon (ϵ), que descreve como um campo elétrico afeta e é afetado por um meio.

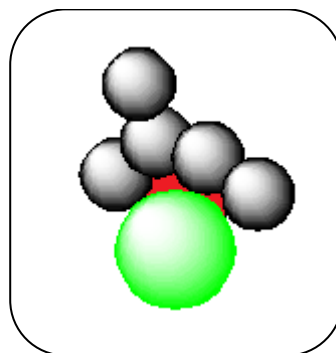
Deve ser registrado que ϵ é o único parâmetro que caracteriza o solvente, e solventes com o mesmo valor de ϵ (por exemplo benzeno $\epsilon = 2.28$ e tetracloreto de carbono $\epsilon = 2.24$) [47] são tratados igualmente, mesmo sabendo que a dinâmica do mais esférico CCl_4 será diferente da forma planar do Benzeno.

A forma mais simples de uma cavidade tem forma esférica ou elipsoide. Isto tem a vantagem da interação eletrostática entre **C** e o meio dielétrico que pode ser calculado analiticamente. Modelos mais realísticos empregam cavidades moleculares geradas por exemplo, pela interligação de esferas localizadas em cada núcleo.

Entretanto a superfície molecular - ou superfície de van der Waals - pode conter áreas nas quais as moléculas de solvente não podem entrar e um descritor mais apropriado seja necessário para traçar a partícula esférica com um dado raio, isto é denominado superfície de acesso do solvente.

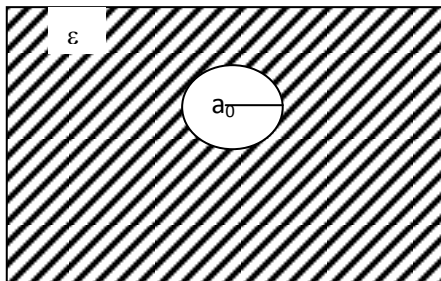
Como a superfície de acesso do solvente é computacionalmente mais difícil de ser gerada que a superfície de van der Waals, e como a diferença entre os dois é frequentemente pequena, a superfície de van der Waals é mais usada na prática. Portanto um pequeno rearranjo dos átomos pode alterar a superfície de acesso do solvente de uma maneira descontínua, a medida que a cavidade se torna pequena para permitir a entrada da molécula do solvente (Figura 13).

Figura 13: Em uma superfície gerada pela sobreposição de esferas de van der Waals (cinza) algumas áreas (em vermelho) são inacessíveis a molécula do solvente (verde)



O modelo Onsager (Figura 14) coloca o soluto em uma cavidade esférica no interior do campo de reação do solvente. O efeito do solvente sobre a energia de compostos orgânicos é frequentemente relacionada à constante dielétrica do solvente e também se está presente a interação doador-aceptor de ligação de hidrogênio.

Figura 14: Modelo do campo de reação Onsager. O soluto é colocado em uma cavidade de raio a_0 , cercada por um meio contínuo de constante dielétrica ϵ .



3. Materiais e Métodos.

Os experimentos foram processados com reagentes obtidos da *Sigma-Aldrich* bem como com solventes da marca *Vetec* com grau HPLC sem prévia purificação:

- ✓ Hexano
- ✓ Tetracloreto de carbono
- ✓ Clorofórmio
- ✓ Acetonitrila

As medidas de infravermelho foram efetuadas em equipamento da marca *Jasco* modelo FT-IR 4100.

3.1 Síntese do Catalisador $\text{Zn}(\text{Pro})_2$.

Em um balão de uma boca adicionou-se trietilamina (0,6 mL) em metanol (10 mL) e em seguida o aminoácido L-prolina (4,34 mmol), e após 10 minutos sob agitação acrescentou-se acetato de zinco (2,17 mmol) sob agitação por mais 45 minutos. O precipitado branco foi filtrado a vácuo, recolhido, seco e caracterizado por medida de infravermelho em KBr[20].

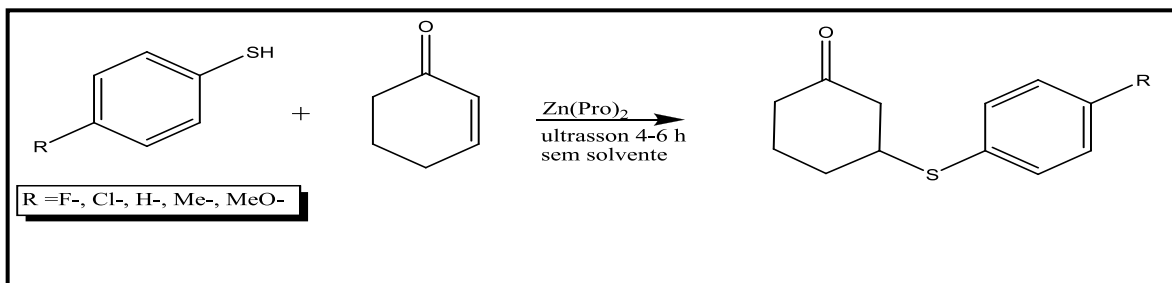
3.2 Síntese geral do 3-feniltiociclohexanona.

Em um balão de uma boca de 50mL contendo 2,5 mmol de 2-ciclohexen-1-one, 10%mol de $\text{Zn}(\text{Pro})_2$ e 2,5 mmol de tiofenol ou seus derivados (4-metoxitiofenol; 4-clorotiofenol, 4-metiltiofenol ou 4-fluorotiofenol), sob irradiação de ultrassom e monitorada por cromatografia em camada delgada pelo período de 4 a 6 horas Figura15.

Finalizada a reação partiu-se para extração com solução saturada de bicarbonato de sódio e acetato de etila seguido por secagem da fase oleosa com sulfato de

magnésio. A extração com bicarbonato de sódio foi suficiente para neutralizar o sulfeto residual, prescindindo de coluna cromatográfica.

Figura 15: Síntese geral da 3-feniltiociclohexanona



A purificação do produto da reação com o metilbenzenotiol, foi realizada por cromatografia em coluna com sílicagel 60G, utilizando-se 30 g de sílica para 1 g de composto e como sistema solvente hexano e acetato de etila na proporção 95:5.

3.2.1 Propriedades espectroscópicas

As frequências de estiramento da carbonila dos compostos sintetizados estão sumarizados na Tabela 2

Tabela 2: Frequência de estiramento dos compostos em estudo.

	ν_{CO}	δ_{CH}
4-clorofeniltiociclohexanona	1704 cm^{-1}	827 cm^{-1}
4-flúorfeniltiociclohexanona	1711 cm^{-1}	833 cm^{-1}
Feniltiociclohexanona	1713 cm^{-1}	749 cm^{-1} 690 cm^{-1}
4-metiltiociclohexanona	1712 cm^{-1}	808 cm^{-1}
4-metoxitiociclohexanona	1711 cm^{-1}	829 cm^{-1}

Os espectros de RMN foram obtidos em espectrômetro (Brucker), operando em radiofrequência de 300 MHz para ^1H e 75 MHz para ^{13}C em um campo magnético de 11,74 Tesla. As amostras foram diluídas em soluções de concentração em torno de $5 \cdot 10^{-1} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ em CDCl_3 . Os sinais de absorção do tetrametilsilano (TMS) serviram de padrão de referência. Os valores dos deslocamentos químicos (δ) foram atribuídos em parte por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). As áreas dos

picos dos espectros de RMN de ^1H foram obtidas por integração e suas multiplicidades descritas da seguinte maneira: **s**: simpleto; **d**: dubleto; **m**: multipleteo.

p-clorofeniltiociclohexanona.

RMN ^1H (CDCl_3/TMS): 7.37 (2H, d, $J=8,7\text{Hz}$); 7.29 (2H, d, $J=8,7\text{ Hz}$); 7.06 (3H, m); 4.67 (1H, m), 3.06 (1H, s), 4.14 (2H, , $J=7,2\text{ Hz}$); 1.96 (3H, s) e 1.26 (3H, t, $J=7,2\text{ Hz}$) (Anexo 1.1)

p-fluorfeniltiociclohexanona.

RMN ^1H (CDCl_3/TMS): 7.39 (2H, d, $J=8,7\text{Hz}$); 6,97 (2H, m), 3,28 (1H, m), 2,62 (1H, m), 2,32 (3H, m), 2,08 (2H, m), 1,67 (2H, m) (Anexo 2)

RMN ^{13}C (CDCl_3/TMS): 208,46; 164,35; 161,05; 136,10; 135,99; 127,81; 116,24; 115,95, 47,56; 46,76;40,73;31,06 e 23,86.(Anexo 2.2)

DEPT/135: 136,15(+), 136,04(+), 116,27(+), 115,98(+), 47,59(-), 46,79 (+), 40,77(-), 31,08(-) e 23,89(-) (Anexo 2.1)

Feniltiociclohexanona

RMN ^1H (CDCl_3/TMS): 7,42 (2H,m), 7,30 (3H,m) 3,42 (1H,m), 2,66 (1H,m), 2,36 (3H, m), 2,14 (2H,m), 1,71 (2H,m) (Anexo 4)

RMN ^{13}C (CDCl_3/TMS): 208,67; 133,16; 129,00; 127,73; 47,71; 46,06; 40,82; 31,19 e 23,99. (Anexo 4.2)

DEPT/135: 133,5(+), 129,35(+), 128,07(+), 48,09(-), 46,40(+), 41,17(-), 31,53(-) e 24,33(-) (Anexo 4.1).

p-metiltiociclohexanona

RMN ^{13}C (CDCl_3/TMS): 208,82; 138,09; 133,91; 129,77; 129,06; 47,76; 46,43; 40,81; 31,23 e 24,02. (Anexo 5.2)

DEPT/135: 134,25(+), 130,10(+), 48,09(-), 46,73(+), 41,15(-), 31,56(-), 24,35(-) e 21,42(-). (Anexo 5.1)

p-metoxitiociclohexanona

RMN ^1H (CDCl_3/TMS): 7,40(2H,d, $J=5,7\text{Hz}$), 6,85 (2H, d, $J=9$), 3,80 (3H, s), 3,24 (1H, m), 2,65(1H,m), 2,31(1H,m), 2,12 (3H,m) (Anexo 3)

RMN ^{13}C (CDCl_3/TMS): 208,94; 159,92; 136,42; 122,89; 114,52; 55,26; 47,71; 46,95; 40,77; 31,18 e 23,98. (Anexo 3.2)

DEPT/135: 136,78 (+); 114,86(+), 55,61(+), 48,06(-), 47,30 (+), 41,13(-), 31,52(-) e 24m34(-) (Anexo 3.1).

3.3 Análise Conformacional.

O estudo conformacional contemplou medidas de Infravermelho na faixa de absorção fundamental para o operador da carbonila efetuadas em espectrômetro da marca Jasco modelo FT-IR 4000 com parâmetro de 256 *scans* e 1 cm^{-1} em solventes orgânicos com diferentes coeficientes de permissividade; foram utilizados hexano, tetracloreto de carbono, clorofórmio e acetonitrila para a determinação da frequência de vibração no estado fundamental do operador da carbonila. Os solventes supracitados foram previamente purificados segundo Amarego e Perrin, 1997[48].

A região referente ao estado fundamental do operador da carbonila ($1750\text{ a }1650\text{ cm}^{-1}$) bem como a região do 1º Harmônico ($3500\text{ a }3100\text{ cm}^{-1}$) foram objeto de estudo

As bandas referentes ao estiramento da carbonila na região do 1º Harmônico e Fundamental foram deconvoluídas com o software *Spectra Manager*.

3.3.1 Região correspondente à transição fundamental da vibração de estiramento da Carbonila.

As bandas correspondentes à vibração de estiramento ν_{CO} na transição fundamental dos compostos em estudo foram analisados na faixa de frequência de $1750\text{ a }1650\text{ cm}^{-1}$ em solução com concentração de $1,0 \times 10^{-2}\text{ M}$ nos solventes supracitados, utilizando-se cela de NaCl com caminho óptico de 0,5 mm, as medidas foram efetuadas em temperatura ambiente.

A amostras foram submetidas à varredura de 256 *scans* e com resolução de 1 cm^{-1} , condição para todos os solventes empregados.

O software Jasco *Spectra manager* foi utilizado para tratamento e deconvolução das bandas objeto de estudo.

3.3.2 Região correspondente ao 1º harmônico da vibração de estiramento da Carbonila.

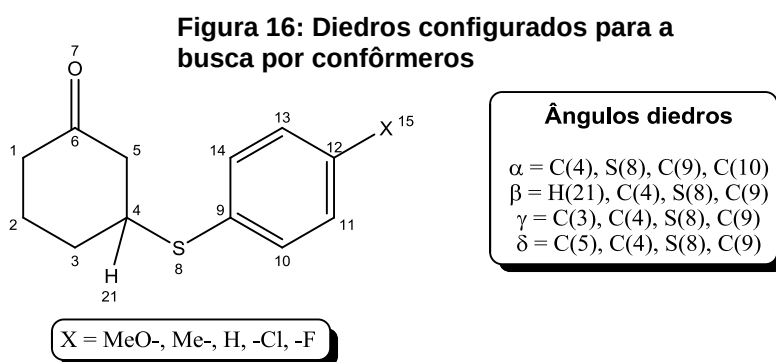
A região referente ao 1º harmônico da Carbonila foi analisada em solução de hexano e tetracloreto de carbono com concentração de $1 \times 10^{-2}\text{ M}$, no intervalo de frequência de $3500 - 3100\text{ cm}^{-1}$, em cela de NaCl.

3.3.3 Método computacional.

As predições teóricas foram realizadas após a busca por confôrmeros, aplicando-se os diedros relacionados na (Figura 16).

De posse desses confôrmeros buscou-se a *otimização* da geometria obtendo-se assim as energias relativas dos confôrmeros.

Os cálculos foram efetuados através do programa Gaussian 03W em computador pessoal. A *otimização* da geometria dos possíveis confôrmeros foi obtida com o método HF/6-31G e a minimização da energia nos solventes efetuada pelo método de *Onsager*.



4. Resultados e discussão.

4.1 Catalisador Zn(Pro)₂.

O catalisador Zn(Pro)₂ originou as medidas de infravermelho descritas na Tabela 3, com comprimentos de onda em consonância com o descrito na literatura.

Tabela 3: Medida de infravermelho em KBr do catalisador Zn(pro)₂

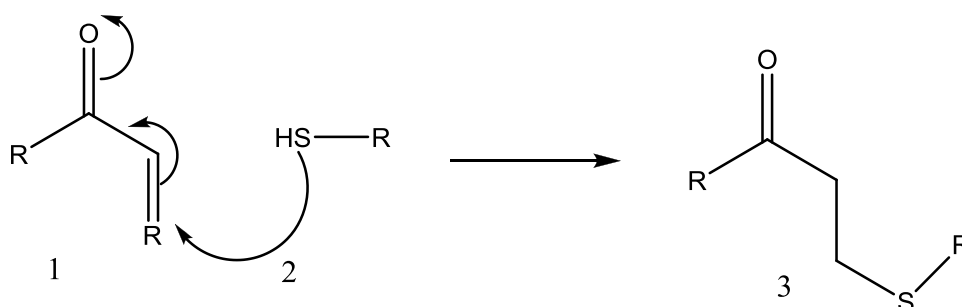
	<i>Medida</i>	<i>Kidwai, 2011</i>
v	3213 cm ⁻¹	3217 cm ⁻¹
v	2961 cm ⁻¹	2960 cm ⁻¹
v_{C=O}	1602 cm ⁻¹	1603 cm ⁻¹
v	1446 cm ⁻¹	1449 cm ⁻¹
v	1409 cm ⁻¹	1412 cm ⁻¹
v	1330 cm ⁻¹	1329 cm ⁻¹

Os espectros de Infravermelho do catalisador Zn(Pro)₂ exibe vibrações de estiramento da carbonila em uma faixa compatível com o esperado para tal grupo funcional, conforme a Tabela 3

4.2 Reação tio-Michael.

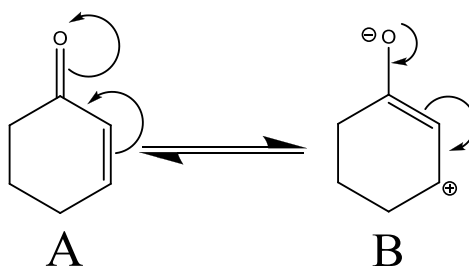
A reação de adição *tio-Michael* a carbonos beta carbonílicos constitui-se como uma metodologia muito útil para a funcionalização da posição beta de grupos carbonílicos, e como consequência muitos processos foram estabelecidos a partir desta metodologia.[11, 49]. O mecanismo proposto por Mukaiyama (Figura 17) descreve a forma enólica (1) do alceno conjugado proporcionando a adição do nucleófilo (2) para gerar o produto (3).

Figura 17: Mecanismo geral de reação tio-Michael (adaptado de Mukaiyama,1981[50])



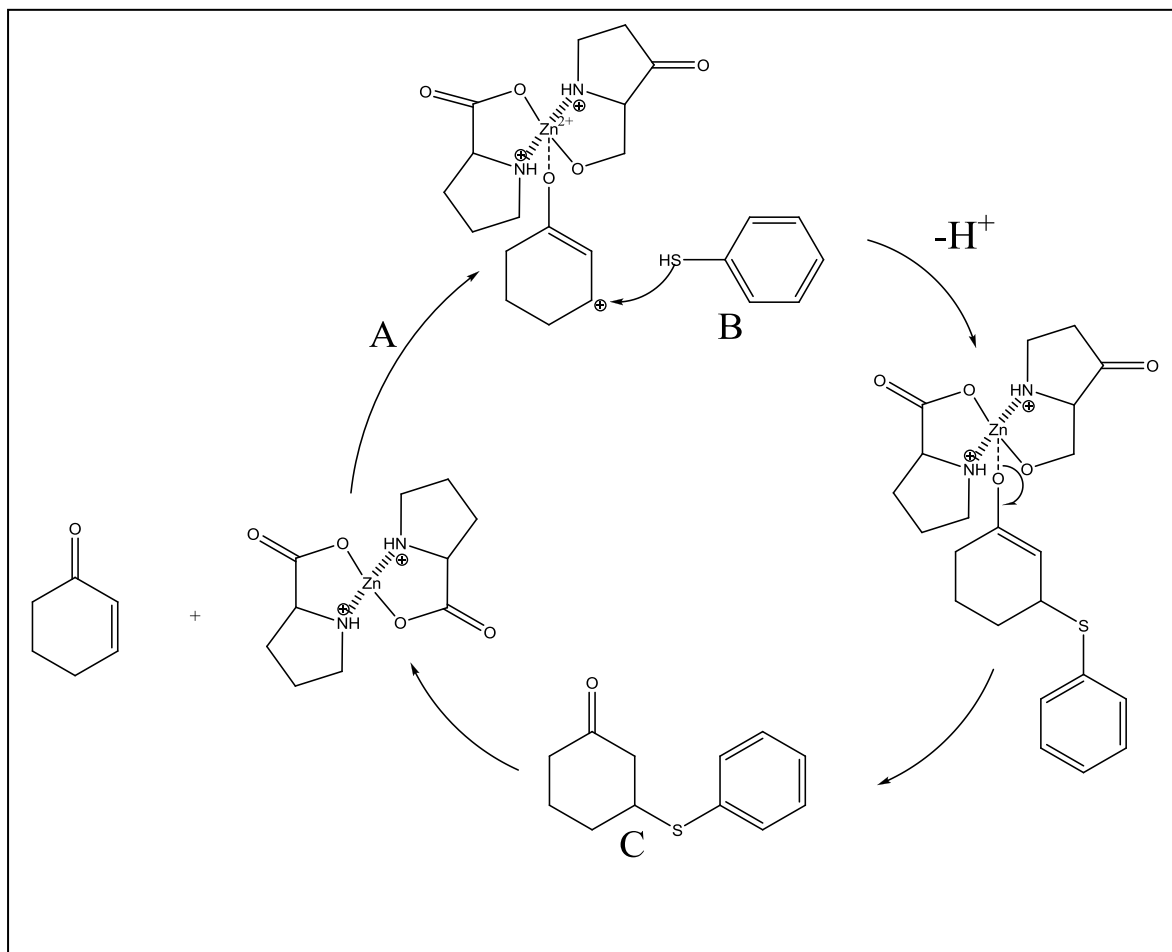
Entretanto, a forma enólica depende de um mecanismo denominado *Tautomerismo* (Figura 18), definido como uma rápida interconversão de isômeros, em qualquer caso e em qualquer condição. Na prática, este termo é empregado apenas para isômeros que se interconvertem muito rapidamente, e que diferem um do outro apenas pela distribuição eletrônica e pela posição de grupos ou átomos relativamente móveis[32, 51, 52]. O átomo que sofre deslocamento é, na maior parte dos exemplos, o hidrogênio, e este fenômeno recebe o nome de *prototropismo*[32, 52]. O tautomerismo ceto-enol é a forma mais comum de tautomerismo e pode ser catalisado por ácido ou base, tipicamente a forma ceto é mais estável.

Figura 18: Tautômeros da 2-ciclohexen-1-ona.



Considerando o mecanismo exposto por Mukaiyama[50] e considerando o efeito do catalisador $\text{Zn}(\text{Pro})_2$ [21, 22] sobre a 2-ciclohexen-1-ona é possível propor o mecanismo a seguir (Figura 19), no qual a interação entre o orbital HOMO do enxofre com o orbital LUMO presente no carbono β -carbonílico leva a formação do produto 3-fenilsulfanilciclohexanona, e reconstituindo o catalisador.

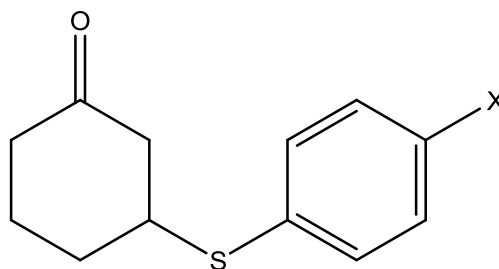
Figura 19: Mecanismo proposto para a catálise por $\text{Zn}(\text{Pro})_2$



Esta proposta mecanística está em consonância com trabalhos de Kofoed, 2006[21], que imputa ao catalisador $\text{Zn}(\text{pro})_2$ a ativação de mecanismo enolato (A) originado pelo catalisador atuando como um ácido de Lewis, no qual o carbono β -carbonílico deficiente sofre ataque nucleofílico do grupo tiol (B), e sustenta a hipótese em voga neste trabalho para a obtenção do produto 4-fenilsulfanilciclohexanona e derivados.

Os compostos foram obtidos (Figura 20) com bom rendimento em tempo de 4 a 6 horas com a irradiação de ultrassom e o catalisador $\text{Zn}(\text{Pro})_2$ e sem a utilização de solventes orgânicos (Tabela 4).

Figura 20: Estrutura geral dos compostos em estudo.



X = MeO (1), Me-(2), H(3), Cl-(4), F-(5)

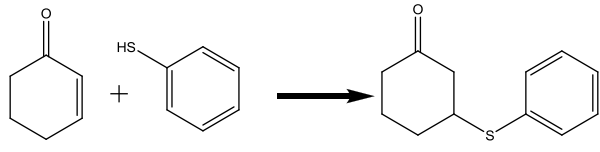
Interessante notar que a versatilidade do catalisador utilizado permite que a metodologia possa ser empregada com estruturas variadas, pois o efeito do substituinte na posição *para* não afeta substancialmente a reatividade da mercaptana, podendo-se observar pouca variação no rendimento (Tabela 4) do substituinte retirador de elétrons (cloro e flúor) em relação aos substituintes doadores de elétrons (metil e metoxi).

Tabela 4: Rendimento da reação.

<i>Produto</i>	<i>Rendimento (%)</i>	<i>Tempo de Reação (h)</i>
4-metoxi-3-fenilsulfanil-ciclohexanona (1)	73	6
4-metil-3-fenilsulfanil-ciclohexanona (2)	73	6
3-fenilsulfanil-ciclohexanona (3)	70	4
4-cloro-3-fenilsulfanil-ciclohexanona (4)	77	4
4-fluoro-3-fenilsulfanil-ciclohexanona(5)	75	4

A influência da irradiação de ultrassom (Tabela 5) é notável pois reduz consideravelmente o tempo de reação[25], se comparado ao trabalho de Yoshida, 2010[49] que partindo dos reagentes 2-ciclohexen-1-one e benzenotiol sob influência de catalisadores organometálicos e em agitação obteve o produto 3-fenilsulfanilciclohexanona após 24 horas de reação auferindo rendimentos entre 11% e 53% em diclorometano e 15% a 90% quando em dimetilsulfóxido.

Tabela 5: Rendimento obtido com a reação tio-Michael.

		
	Rendimento (%)	Tempo (horas)
Bis[(L)prolinato-N,O]Zn	70	04
Yoshida, 2010[49]	85	72
Rana, 2009[53]	99	0,5
McDaid, 2000[54]	81-98	2-24
Mukaiyama, 1981[50]	83	5 dias

Embora o rendimento de 70% esteja aquém dos demais trabalhos (Tabela 5) é importante notar que o procedimento sugerido pode ser facilmente reproduzido além de não requerer aparato e implementos sofisticados, tais como aparelhos de microondas, ao contrário dos demais trabalhos que utilizam métodos que vão de encontro com os pressupostos formulados por Anastas e Warner[55].

O trabalho de Mukaiyama é pioneiro e descreve uma síntese que requer amplo tempo de reação. Os demais trabalhos utilizam alcalóides de chinchona para catalisar a reação, porém no trabalho descrito por McDaid o mesmo utiliza o catalisador hidroquinidina-2,5-difenil-4,6-pirimidinediil dieter ou abreviadamente (DHQD)2PYR, que apresenta a limitação de requerer 19 horas[54] de reação. Outro aspecto importante é o baixo custo do catalisador $\text{Zn}(\text{Pro})_2$. O alcalóide de chinchona (DHQD)2PYR apresenta um custo de R\$ 807.00[56] para aquisição de um grama de catalisador além de necessitar de 19 horas de reação[54] para obtenção de um rendimento de 91%, enquanto o catalisador $\text{Zn}(\text{pro})_2$ apresenta um gasto estimado de reagentes de cerca de R\$ 4.00[56].

4.3 Análise Conformacional

4.3.1 Espectro de infravermelho

Os dados da frequência de estiramento da carbonila na região de transição fundamental bem como na região do primeiro harmônico foram obtidas a partir de medidas de infravermelho efetuadas em cela de NaCl com 0,5 mm de caminho optico contendo solução de 1mmol da amostra da amostra em solventes de polaridade crescentes ($\epsilon_{(n-\text{C}_6\text{H}_{12})}=1.9$, $\epsilon_{(n-\text{CCl}_4)}=2.0$, $\epsilon_{(n-\text{CHCl}_3)}=4.8$ e $\epsilon_{(\text{CH}_3\text{CN})}=38$) bem como para região do primeiro harmônico em hexano e tetracloreto de carbono, estão sumarizados na Tabela 4

e os espectros deconvoluídos do composto 3-fenilsulfanilciclohexanona retratados na Tabela 07.

Importante enfatizar as alterações observáveis na banda de estiramento da carbonila, na qual verifica-se um deslocamento de uma região de maior frequência, nos solventes apolares, para região de menor frequência – no caso da acetonitrila. Nos espectros em questão há um dubleto referente ao operador da carbonila em todos os compostos da série, entretanto a ocorrência de duas bandas de estiramento da carbonila na transição do primeiro harmônico Tabela 6 (a) excluem qualquer efeito vibracional sobre o estado fundamental da frequência de estiramento ν_{CO} . [57]

Portanto, os dados de infravermelho sugerem a ocorrência de dois confômeros para todos os compostos em todos os solventes testados.

Tabela 6: Frequência (ν/cm^{-1}) e população relativa (P) no IV das bandas correspondentes ao estiramento da carbonila 3-feniltiociclohexanona 4-substituídos em solventes de polaridade crescente na transição fundamental e na região do primeiro harmônico

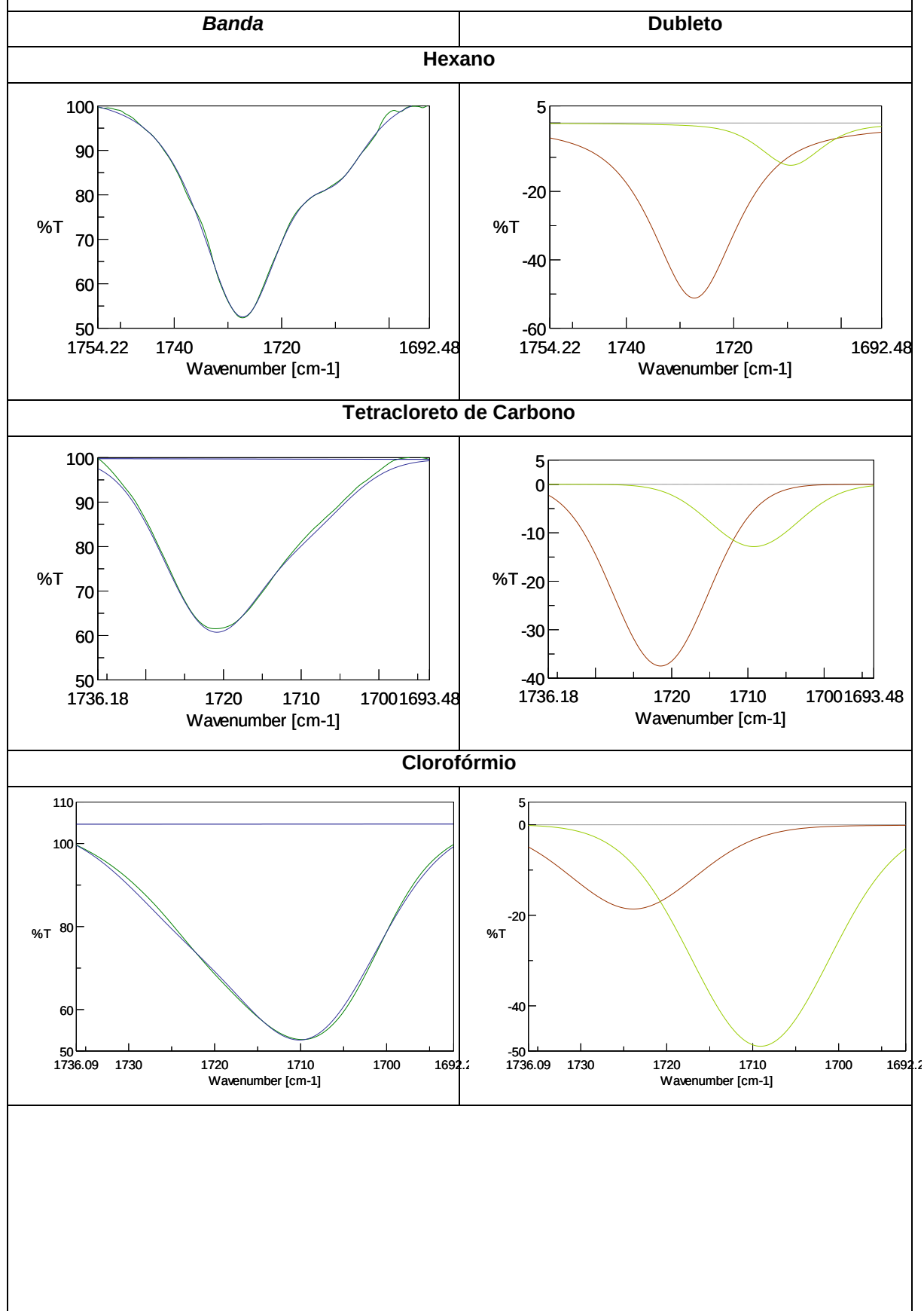
	Hexano				CCl_4				CHCl_3		CH_3CN	
	$\nu_{\text{CO}}^{\text{a}}$	P^{c}	$\nu_{\text{CO}}^{\text{b}}$	P^{c}	$\nu_{\text{CO}}^{\text{a}}$	P^{c}	$\nu_{\text{CO}}^{\text{b}}$	P^{c}	$\nu_{\text{CO}}^{\text{b}}$	P^{c}	$\nu_{\text{CO}}^{\text{b}}$	P^{c}
(1) Metoxi	3437	78	1728	73	3424	81	1720	77	1717	31	1715	44
	3423	22	1715	26	3417	19	1714	23	1706	69	1709	56
(2) Metil	3438	59	1731	58	3427	50	1724	56	1721	43	1721	40
	3426	41	1714	42	3416	50	1711	44	1705	57	1710	60
(3) Hidrogênio	3437	78	1727	86	3430	76	1722	78	1723	27	1733	18
	3423	22	1709	14	3412	24	1712	22	1709	73	1713	82
(4) Cloro	3443	52(4)	1730	37	3435	32	1730	37	1728	32	1726	27
	3431	47(6)	1720	63	3422	68	1720	63	1711	67	1712	73
(5) Fluor	3428	83(36)	1732	67	3433	70	1729	59	1721	59	1728	25
	3421	17(13)	1717	33	3412	30	1716	41	1705	41	1712	75

a.: Vibração de estiramento da carbonila na região do 1º harmônico.

b. : Vibração de estiramento da carbonila na região fundamental.

c.: Intensidade de cada componente do duplete da carbonila, expresso em porcentagem de absorbância.

Tabela 7: Deconvolução dos espectros de IV da substância 3-feniltiociclohexanona na transição fundamental.



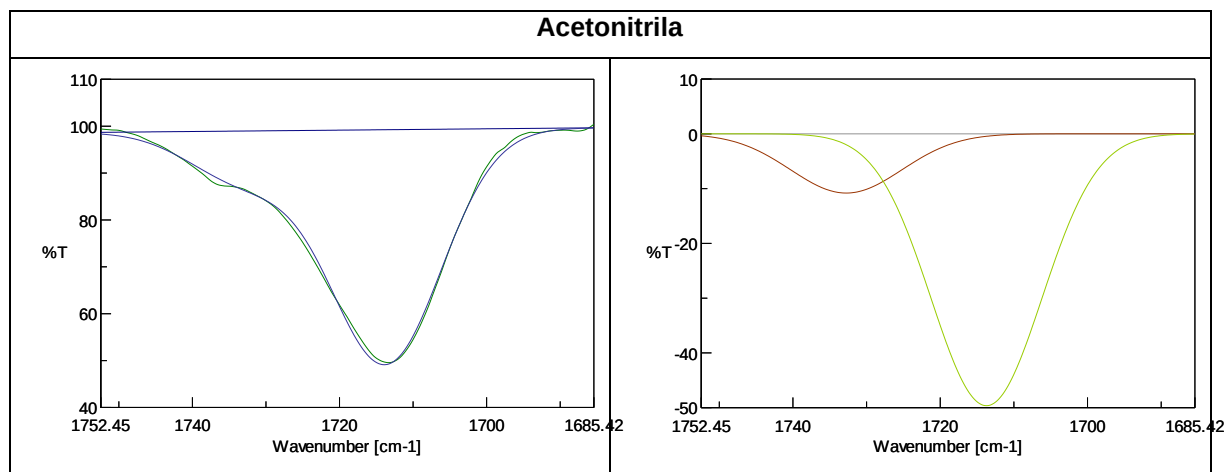
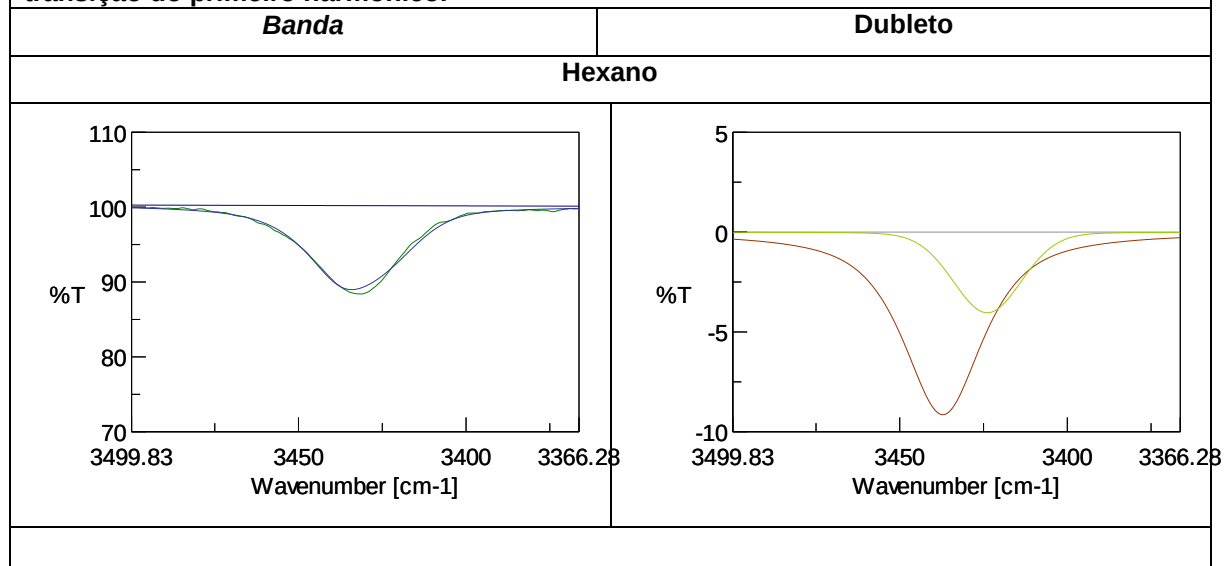


Tabela 8: Deconvolução dos espectros de IV da substância 3-feniltiociclohexanona na transição do primeiro harmônico.



Cada espectro representado nas Tabelas 6 e 7 contém na parte superior o parâmetro calculado para o somatório de efeitos das deconvoluções na parte inferior (parâmetro calculado). Conjuntamente à isso, nesta mesma parte da figura há uma interpolação de pontos deste parâmetro calculado e a curva obtida experimentalmente (ν_{CO}). Portanto, busca-se a maximização entre o parâmetro experimental e o calculado. A deconvolução realizada para todos os espectros tanto na frequência fundamental da carbonila quanto no *overtone* para todos os solventes apresenta um dubleto. É importante ressaltar que o componente de maior frequência no dubleto corresponde, em solventes de baixa polaridade, ao componente de maior população. Já em solventes de média polaridade e alta polaridade, o componente de

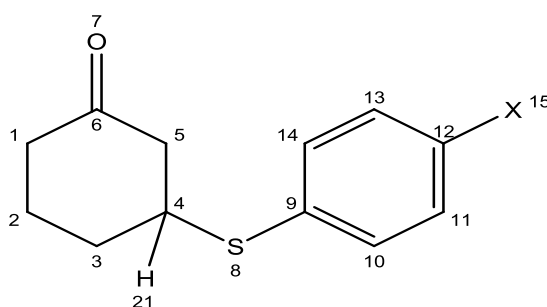
menor frequência do dubleto apresenta maior população, confirmando assim, um provável equilíbrio conformacional.

Decorrente da hipótese acima proposta, de um equilíbrio conformacional, buscou-se obter, via cálculos teóricos, os confôrmeros de mínima baixa energia que contribuem para o equilíbrio conformacional referente ao operador da carbonila

4.3.2 Cálculo Teórico.

A busca por confôrmeros baseou-se nos diedros apresentados na Figura 21, e resultou em seis estruturas moleculares, sendo três estruturas com conformação Axial e três estruturas com conformação axial.

Figura 21: Diedros configurados para a busca por confôrmeros



X = MeO-, Me-, H, -Cl, -F

α = C(4), S(8), C(9), C(10)

β = H(21), C(4), S(8), C(9)

γ = C(3), C(4), S(8), C(9)

δ = C(5), C(4), S(8), C(9)

Cada confôrmero foi otimizado nos métodos HF/6-31 G; HF-6-311G** (d,p) e MP2 6/31G. Os resultados expressos na Tabela 5 demonstram consonância entre os resultados, porém o método HF/6-31G exige menos do *hardware*, o que se traduz em menor tempo de processamento de cada cálculo, e que foi determinante para a escolha do método HF/6-31G (Figura 22). Os demais cálculos, como o volume requerido para a *otimização* nos solventes foi orientado pelo método HF/6-31G.

Os dados referentes a otimização da geometria, nos métodos citados no parágrafo anterior, obtidos através do método HF/6-31G bem como os ângulos diedros, a energia relativa, o momento de dipolo e a fração molar estão sumarizados na Tabela 5.

Tabela 9: Energia relativa (kJ/mol), momento de dipolo (μ , D) e ângulos diedros ($^\circ$) otimizados para o mínimo de energia das conformações para o composto 3-fenilciclohexanona em HF/6-31G para a fase gasosa a 298K

Conf ^a	Ângulos diedros ^b				HF/6-31G			HF/6-31G** d,p			MP2 6-31G		
	α	β	γ	δ	E _{rel} ^c	μ	P ^d	E _{rel} ^c	μ	P ^d	E _{rel} ^c	μ	P ^d
Axial1	-100,85	49,93	-167,20	69,51	6,44	5,92	2,5	7,0	5,35	2,4	8,21	6,31	1,4
Axial2	-80,84	-174,31	-59,71	72,25	19,89	3,61	0,00	-	-	-	-	-	-
Axial3	94,56	57,33	175,07	-62,02	1,88	3,87	15,7	3,93	3,56	8,4	10,7	4,24	10,7
Equatorial1	100,85	-49,93	-167,20	-113,51	0,10	1,74	32,4	0,35	1,70	35,6	0,18	2,03	36,2
Equatorial2	101,45	48,91	-71,07	-10,22	0,00	4,61	33,7	0,00	4,21	41,1	0,00	4,96	39,1
Equatorial3	92,66	-178,62	-26,36	-62,63	1,88	4,33	15,8	2,93	4,02	12,5	2,87	4,67	12,5

^a Notação dos confôrmers axial (Ax) e equatorial (eq).

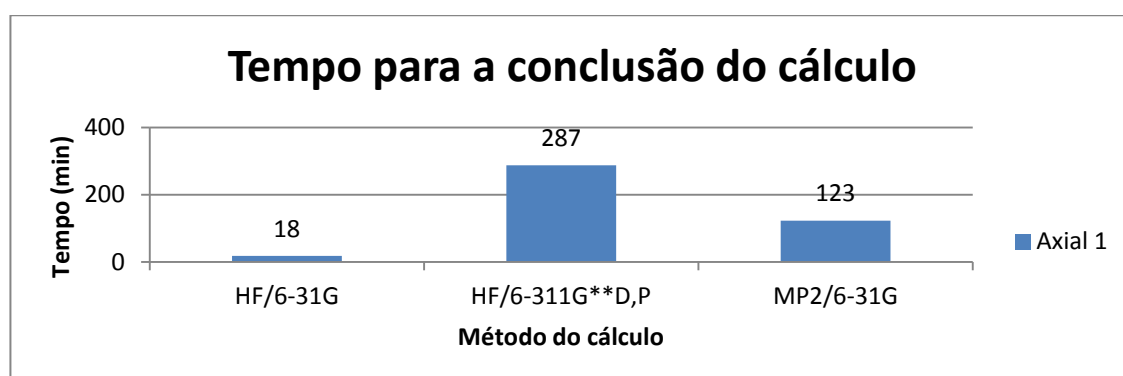
^b Veja Figura 14.

^c Energia relativa.

^d Fração molar em porcentagem.

A aplicação de diferentes métodos (HF *versus* MP2) aliado a diferentes conjuntos de base [6-31G *versus* 6-311G** (d,p)], confere idoneidade ao trabalho de análise conformacional baseado no método HF/6-31G, pois os resultados apresentaram reprodutibilidade. Segundo Pranata[58] o método de segunda ordem *Möller-Plesset* (MP2) seria superior ao HF pelo fato de descrever melhor as interações por dispersão, que no caso do benzeno seria importante devido a alta polarização da densidade de elétrons π . Entretanto, tal limitação não foi observada neste trabalho, e o método HF foi eleito por fornecer resultados confiáveis exigindo menores de recursos computacionais (Figura 22).

Figura 22: Tempo em minutos para a conclusão da *otimização* do confômero Axial 1 (minutos).



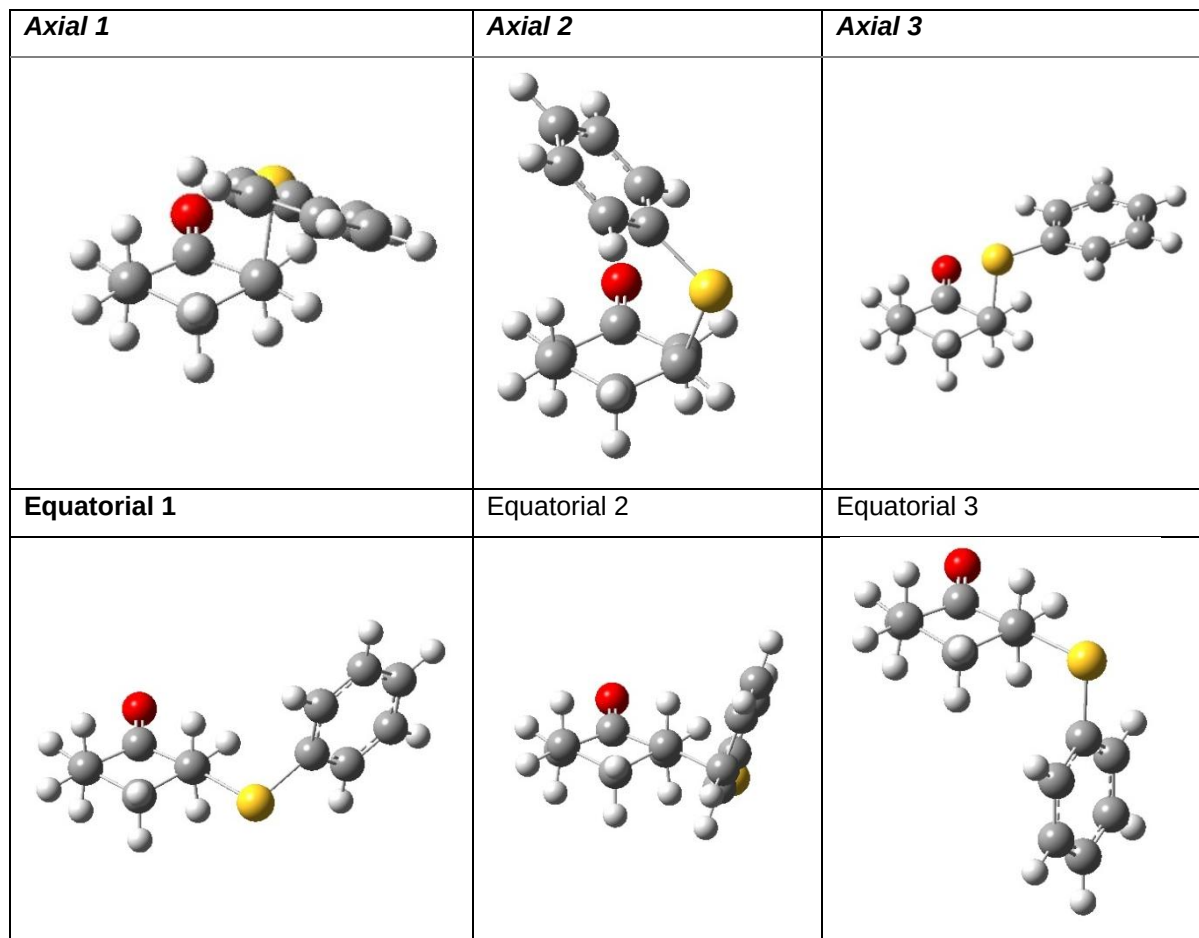
As estruturas *otimizadas* estão descritas na Figura 23 e correspondem aos confômeros de menor energia obtidos a partir dos ângulos de diedros descritos na Figura 21.

O confômero denominado Axial 2 foi o confômero de maior energia, dentre os isômeros selecionados, apresentando energia relativa calculada em 19.88 kJ/mol em fase gasosa e, portanto, fração molar calculada em 0.00%. Decorrente deste fato o mesmo não foi descartado das demais análises. Tal confômero apresenta forte impedimento estérico devido à posição do anel benzênico sobre o anel de seis membros, justificando a elevada energia relativa apresentada pelo isômero Axial 2.

A *otimização* do confômero Axial 1 em meio gasoso resultou na energia relativa 6.44 kJ/mol e o maior momento de dipolo (5.92 D) e consequentemente uma fração molar de 2.5%.

O confômero Axial 3 demonstra a magnitude intermediária para a energia relativa (1.88 kJ/mol) e momento de dipolo (3.87 D), encontrando semelhança com o conformero Equatorial 3 que apresenta energia relativa de 1,88 kJ/mol, porém maior momento de dipolo: (4.33 D). Ambos isômeros estão presentes com fração molar de 15,8%.

Figura 23: Estrutura molecular dos conformêros obtidos a partir da *otimização* via cálculo teórico HF/6-31G.



Os conformeros Equatorial 1 e Equatorial 2 demonstram menor energia e constituem a maior parte dos isômeros conformacionais para o composto 3-fenilsulfanilciclohexanona (Tabela 09).

A energia relativa dos conformeros equatoriais está em consonância com o descrito na literatura, no sentido que o conformero equatorial é o mais estável [28, 31, 59]. Além da inversão da cadeira, é possível observar a influência da rotação da ligação simples carbono-enxofre sobre a estabilidade da molécula. Isto porque tal rotação possibilita novas posições do anel aromático, o qual pode sofrer interações com os demais componentes da molécula a serem apresentados *a posteriori*.

A estrutura molecular do conformero Equatorial 1 demonstra a segunda menor energia relativa (0.10 kJ/mol) e momento de dipolo de 1.74 D

O conformero Equatorial 2 é o de menor energia pois o arranjo do anel benzênico confere menor interação com os átomos do anel de seis membros, ao mesmo tempo que a disposição dos pares de elétrons do enxofre estão no mesmo sentido do vetor da carbonila resultando em momento de dipolo de 4.61.

Uma vez que a diferença entre os confômeros Equatorial 1 e Equatorial 2 consiste apenas da rotação da ligação C(4)-S(8) a energia relativa do par de confômeros apresenta alguma identidade, porém um dos pares de elétrons no confômero Equatorial 1 está em sentido oposto ao da carbonila, resultando em menor momento dipolar (1,74D). Ao contrário deste, o conformero Equatorial 2 apresenta um dos pares de elétrons no mesmo sentido e direção do vetor da carbonila aumentando, assim, a resultante do momento dipolar (4,61D)

4.3.2.1 Interações que influenciam no equilíbrio conformacional.

4.3.2.1.1 Interações Eletrostáticas.

Os mais diferentes arranjos adotados pela molécula proporcionam interações atômicas intramoleculares e intermoleculares que serão determinantes para a energia relativa dos confômeros[42, 57, 60]. Tais interações podem ser orbitais ou eletrostáticas e podem levar ao aumento ou redução da energia relativa de cada conformero.

Segundo Rauk, 2004[33] quando a molécula ou uma parte dela possuem carga, interações coulômbicas podem predominar.

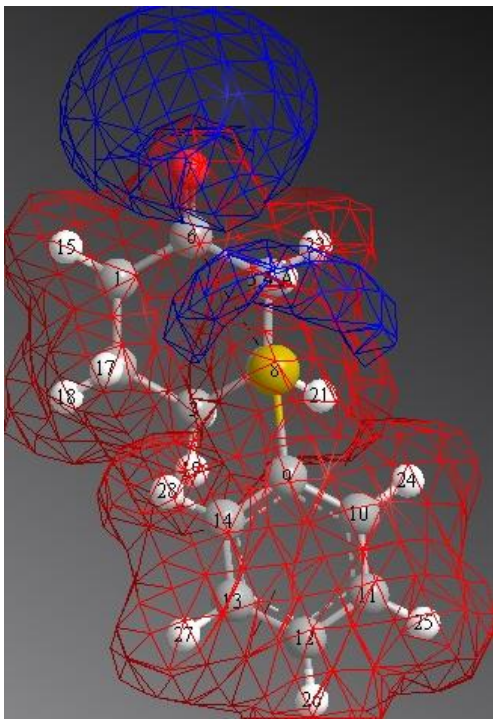
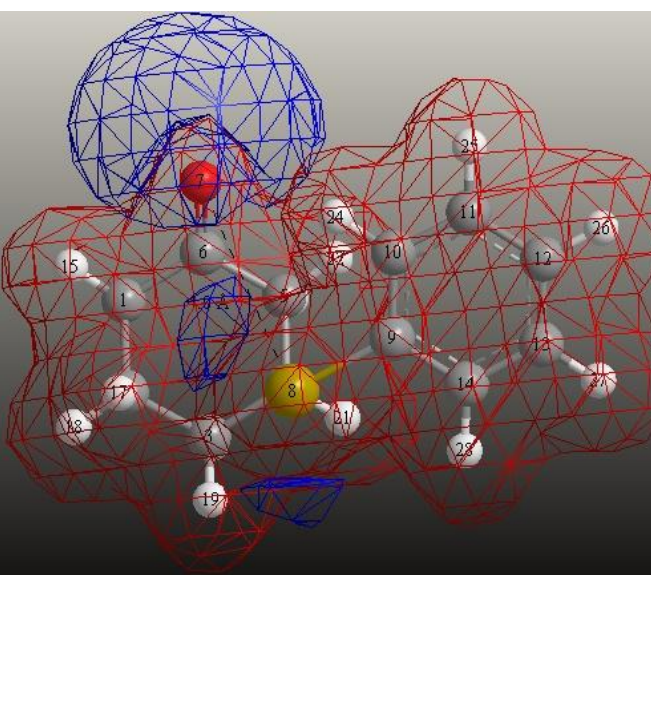
No caso dos confômeros em estudo, em função do substituinte enxofre na posição β da ciclohexanona, algumas interações orbitais não se configuram, devido à distância interatômica superior ao raio de van der Waals. O raio de van der Waals para que ocorra uma interação de transferência de carga do tipo $S \rightarrow C=O$ é da ordem de 3,5Å[61] e se configura principalmente com o enxofre em posição α em relação à carbonila[43, 62].

Entretanto, o aumento da distância interatômica entre o substituinte enxofre e a carbonila, nos conformeros da 3-fenilsulfanilciclohexanona reduz a influência da interação de transferência de carga $LP_{(S8)} \rightarrow \pi^*C=O$, fato que se caracteriza pela ausência desta interação nos dados teóricos de NBO obtidos para os confômeros.

As interações de natureza estéricas e eletrônicas não são caracterizadas no NBO mas a estrutura molecular dá pistas sobre o tipo de interação intramolecular. No exemplo dos confômeros axiais da 3-feniltiociclohexanona verifica-se a predominância de interações coulômbicas. A análise do mapa de potencial eletrostático dos confômeros Axiais 1 e 3 (Figura 24) justificam a menor energia do conformero Axial 3 frente ao conformero Axial 1, quando analisados em meio apolar ou fase gasosa.

A menor distância entre o substituinte enxofre e o oxigênio carbonílico no conformero Axial 1 (a proximidade das áreas em azul, referentes a porção com carga negativa da molécula) cria uma interação eletrostática repulsiva, caracterizada pela proximidade da nuvem eletrônica do oxigênio aos dois pares de elétrons não ligados do enxofre (Figura 24 - A). O conformero Axial 3 apresenta os um dos pares de elétrons não ligados em posição *anti* a carbonila (Figura 24 e 25), reduzindo o efeito da interação coulômbica caracterizada no conformero Axial 1, além disso a proximidade do anel aromático ao oxigênio carbonílico proporciona uma interação eletrostática atrativa, em função de cargas opostas adjacentes, que se verifica na maior carga do átomo H(24) no conformero Axial 3, ou seja, 0.248 para o H24 do conformero Axial 3 frente a 0.218 para o mesmo átomo do conformero Axial 1.

Figura 24: Mapa de potencial eletrostático conformeros Axial 1 e 3 obtidos a partir do método HF/6-31G simulado no Gás.

A	B
	
Axial 1	Axial 3
Carga Mulliken-Gás (H24): 0,218	Carga Mulliken - Gás (H24): 0,248
Energia Relativa: 6,44 kJ/mol	Energia Relativa: 1,88 kJ/mol

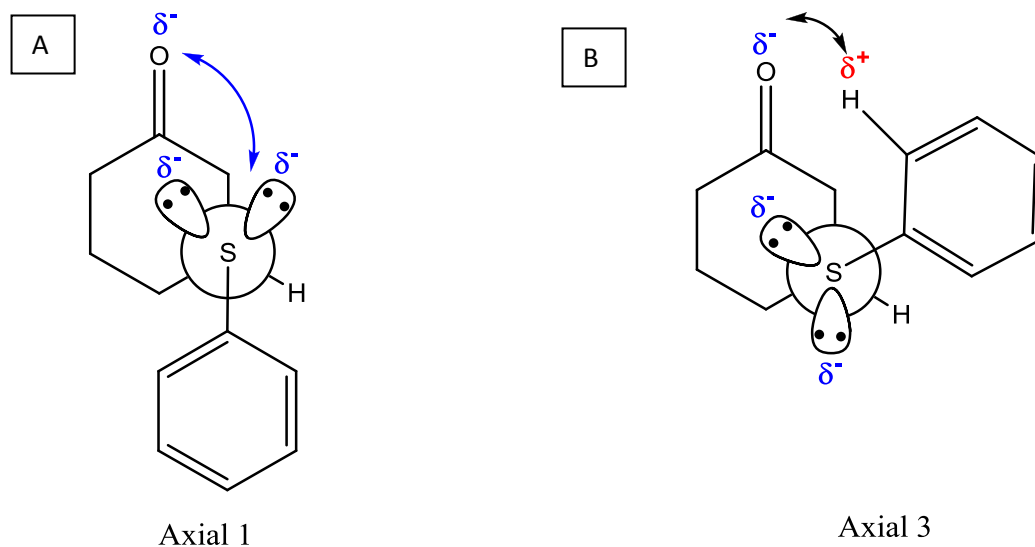
Esta interação é também caracterizada na análise NLMO, na qual é possível observar a contribuição eletrônica dos pares de elétrons do átomo O7 para o átomo H24 (Tabela 10).

Tabela 10: Análise NLMO para os confôrmeros selecionados.

	Gás	Acetonitrila
	LP(2)O7→H24	LP(2)O7→H24
Axial 1	-----	-----
Axial 3	0,010%	0,011%

O mapa de potencial eletrostático (Figura 24) e o esquema representado na Figura 24 permitem concluir que uma interação eletrostática é determinante para a menor energia do confôrmero Axial 3, quando em meio gasoso ou mesmo em meio apolar. Esta proposta ganha importância quando analisada sob a perspectiva de solventes polares, os quais solvatam mais eficientemente o confôrmero axial 1 e, como consequência, reduz a energia relativa do isômero Axial 1 frente ao confôrmero Axial 3, que será discutido posteriormente.

Figura 25: Representação esquemática da Figura 23 exibindo as interações coulômicas presente nos confôrmeros Axiais.



4.3.3 Equilíbrio conformacional em meio gasoso.

Os resultados obtidos do modelo de solvatação *Onsager* no estados gasoso e para o tetracloreto de carbono estão sumarizados na Tabela 11, que exibe a energia relativa (E - kJ/mol), o momento de dipolo (μ , D) e fração molar (%) dos confôrmeros da 3-feniltiociclohexanona.

Tabela 11: Efeito da solvatação, exibindo a energia relativa (kJ/mol), o momento de dipolo (μ) e a fração molar (%) para os confôrmeros da 3-feniltiociclohexanona em meio gasoso e de tetracloreto de carbono.

Confôrmero	Gás			CCl_4		
	E_{rel}	μ	%	E_{rel}	μ	%
Axial1	6,44	5,92	2,5	4,72	6,45	6,5
Axial3	1,88	3,87	15,7	2,63	4,15	15,0
Equatorial 1	0,10	1,74	32,4	2,44	1,85	16,3
Equatorial 2	0,00	4,61	33,7	0,00	5,04	43,6
Equatorial 3	1,88	4,33	15,8	2,10	4,68	18,6

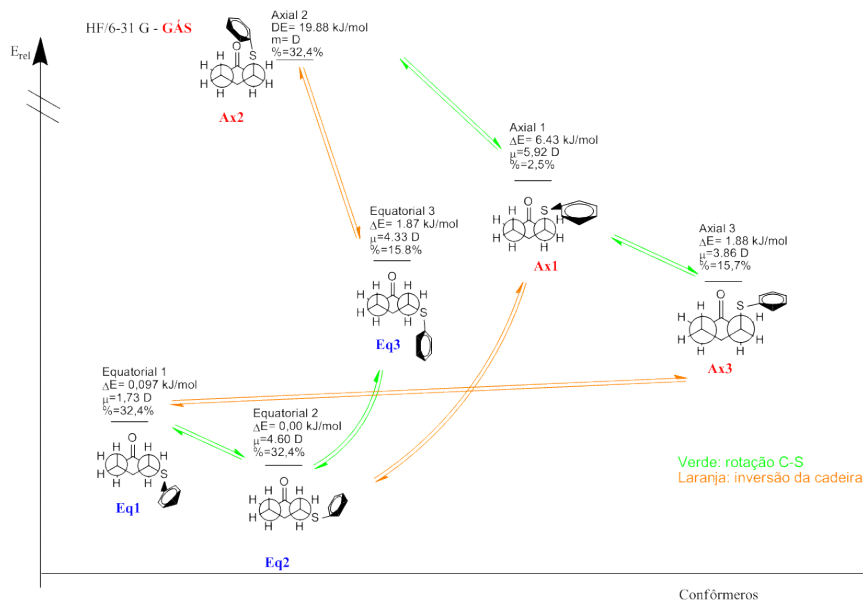
E_{rel} : Energia relativa.

μ : Momento de dipolo.

%: Fração molar.

É importante salientar que os dados de cálculo teórico obtidos em meio gasoso podem ser estendidos aos dados obtidos para as deconvoluções da banda fundamental da carbonila realizada em meio de hexano. Considerando analisar a molécula em um ambiente gasoso, é possível verificar que além da rotação da *cadeira* (representado pela seta laranja Figura 26) a rotação da ligação C(4)-S(8) (representado pela seta verde Figura 26) é responsável pelas diferenças nas propriedades físico-químicas dos isômeros Equatoriais e Axiais. Esta alternância possibilita, para quase todas as moléculas, a interconversão em outras, formando assim um ciclo de interconversões o qual está diretamente relacionado com o equilíbrio conformacional obtido na deconvolução da vibração fundamental da carbonila Tabela 6.

Figura 26: Equilíbrio conformacional –Gás - Energia relativa(E = kJ/mol) momento de dipolo (μ =D) e fração molar (%).



Podemos notar, através da análise da Figura 26, para os dados em meio gasoso que os confôrmeros equatoriais são os mais estáveis em relação aos axiais. Também pode-se concluir que a estabilidade relativa dos confôrmeros, não está relacionada com o momento de dipolo dos confôrmeros, isto porque o confôrmero mais estável apresenta um momento de dipolo de 4,60D e que o segundo mais estável apresenta um momento de dipolo de 1,73D. Outro fato de suma importância a ser considerado é que para todos os tipos de cálculos já mencionados que foram realizados para os confôrmeros da 3-feniltiociclohexanona, a frequência da carbonila calculada é a mesma. Este fato torna mais complexo a identificação do equilíbrio conformacional no que tange a que confôrmero é responsável pela maior e pela menor frequência de vibração do operador da carbonila. Estes dados estão de acordo com os dados de cargas dos átomos dos referidos confôrmeros que não expressam uma linearidade no que se refere à correlação entre as cargas dos átomos e as frequências Tabela 12.

Tabela 12: Carga dos átomos selecionados obtidos a partir do método HF/6-31G.

HF/6-31G - <i>Onsager</i>																				
	GÁS					TETRACLORETO					CLOROFÓRMIO					ACETONITRILA				
Conf	AX1	AX2	EQ1	EQ2	EQ3	AX1	AX2	EQ1	EQ2	EQ3	AX1	AX2	EQ1	EQ2	EQ3	AX1	AX2	EQ1	EQ2	EQ3
C(6)	0,507	0,517	0,492	0,496	0,494	0,509	0,517	0,492	0,496	0,494	0,510	0,518	0,492	0,497	0,495	0,511	0,519	0,493	0,498	0,495
O(7)	- 0,539	- 0,549	- 0,536	- 0,536	- 0,538	- 0,548	- 0,554	- 0,539	- 0,543	- 0,543	- 0,554	- 0,557	- 0,540	- 0,547	- 0,547	- 0,560	- 0,560	- 0,542	- 0,552	- 0,550
S(8)	0,346	0,338	0,352	0,357	0,347	0,334	0,335	0,355	0,352	0,343	0,325	0,333	0,220	0,348	0,341	0,317	0,331	0,359	0,344	0,338
H(28)	0,221	0,217	0,218	0,221	0,221	0,218	0,221	0,219	0,216	0,222	0,216	0,223	0,220	0,213	0,224	0,214	0,226	0,221	0,210	0,225
H(24)	0,218	0,248	0,221	0,221	0,224	0,216	0,245	0,220	0,222	0,220	0,215	0,243	0,220	0,223	0,217	0,213	0,241	0,219	0,224	0,215
H(22)	0,231	0,228	0,199	0,203	0,204	0,227	0,227	0,199	0,201	0,206	0,225	0,227	0,199	0,200	0,208	0,222	0,226	0,199	0,199	0,209

Decorrente da não concordância dos dados acima e da não possibilidade de determinação das frequências correspondentes para os confôrmeros nem para os componentes da banda da frequência fundamental da carbonila, foram realizados os cálculos de NBO para a verificação das interações orbitales referentes a cada confôrmero, se assim for possível sanar tal interrogação.

Os dados obtidos através da análise da Ordem Natural de Ligação – NBO (Tabela 12) oferecem um diagnóstico das interações presentes em cada confôrmero. Estas interações determinam não só a energia relativa da molécula, mas reverberam no estiramento da carbonila e no espectro de infravermelho do confôrmero, que pode ser traduzido em aumento ou diminuição da frequência estiramento da carbonila dependendo da interação[63].

A análise do Orbital Molecular Natural Localizado - NLMO - informa sobre a ocorrência de interações presentes sobre o átomo em estudo e os demais átomos que interferem neste. Para comprovar tal proposição é preciso que a porcentagem de ocupância esteja abaixo de 99%.

Portanto, levando em conta todas as características obtidas através do estudo de cálculo teórico envolvendo o NBO e o NLMO, foram obtidos tais dados para todos os confôrmeros da 3-feniltiociclohexanona. Estes dados estão apresentados na Tabela 13.

Outro dado importante obtido através do cálculo teórico de NBO é a ocupância do orbital ligante da carbonila e a ocupância do orbital antiligante também da carbonila. Os dados estão apresentados na Tabela 14. Pode-se verificar que os confôrmeros axiais apresentam entre si maiores semelhanças na ocupação do orbital ligante da carbonila. A despeito disso, podemos também inferir que os confôrmeros axiais apresentam menor ocupação deste orbital e isto levaria para estes a um abaixamento da frequência da carbonila para os confôrmeros axiais. A conclusão complementar também é possível indicando que os confôrmeros Equatoriais apresentam maior ocupação do orbital ligante da carbonila e, portanto, deveriam apresentar maior frequência deste operador.

Tabela 13: Dados obtidos da análise do Orbital Natural Ligante - NBO.

Doador	Aceptor	Energia kcal/mol				
		Axial 1	Axial 2	Equatorial 1	Equatorial 2	Equatorial 3
σ C6-O7	$\sigma^* \text{C(4)-C(5)}$	0,58	2,02	-----	0,52	0,53
π C6-O7	$\sigma^* \text{C(1)-H(16)}$	2,47	2,40	2,46	2,47	2,46
	$\sigma^* \text{C(5)-H(23)}$	2,46	2,40	-----	-----	-----
	$\sigma^* \text{C(5)-H(22)}$	-----	-----	2,41	2,44	2,38
σ S(8) – C(9)	$\sigma^* \text{C(10) – C(11)}$	4,2	4,18	4,22	4,24	4,26
	$\sigma^* \text{C(13) – C(14)}$	4,24	4,18	4,18	4,18	4,25
LP1 S(8)	$\sigma^* \text{C(3) – C(4)}$	0,53	-----	-----	-----	1,15
	$\sigma^* \text{C(4) – C(5)}$	-----	0,79	-----	-----	1,06
	$\sigma^* \text{C(4) – H(21)}$	0,87	0,69	1,18	1,14	-----
	$\sigma^* \text{C(9) – C(10)}$	2,19	0,90	-----	0,54	1,12
	$\sigma^* \text{C(9) – C(14)}$	0,54	1,57	2,20	2,14	1,38
	$\pi^* \text{C(9) – C(14)}$	1,33	-----	-----	-----	1,70
	$\pi^* \text{C(9) – C(10)}$	-----	1,52	1,32	1,35	-----
LP2 S(8)	$\sigma^* \text{C(2) – H(17)}$	0,58	-----	-----	-----	-----
	$\sigma^* \text{C(3) – C(4)}$	5,43	-----	-----	5,38	4,10
	$\sigma^* \text{C(4) – C(5)}$	-----	5,08	5,52	-----	4,23
	$\sigma^* \text{C(3) – H(20)}$	0,71	-----	-----	-----	-----
	$\sigma^* \text{C(5) – H(23)}$	-----	0,69	-----	-----	-----
	$\sigma^* \text{C(4) – H(21)}$	2,48	3,00	2,42	2,42	-----
	$\sigma^* \text{C(9) – C(14)}$	5,25	4,60	3,89	4,00	4,87
	$\pi^* \text{C(9) – C(14)}$	1,08	-----	-----	-----	-----

Tabela 14: Ocupância do orbital π ligante e anti-ligante da carbonila.

	Gás		Tetracloreto de carbono.	
	π_{CO}	π_{CO}^*	π_{CO}	π_{CO}^*
Axial 1	1,98602	0,05678	1,98629	0,0577
Axial 2	1,98583	0,05546	1,98597	0,05591
Equatorial 1	1,9861950	0,0551	1,98608	0,05533
Equatorial 2	1,98615	0,05573	1,98634	0,05642
Equatorial 3	1,9863	0,05627	1,98785	0,05685

Utilizando-se esta informação e tendo em vista os dados de deconvolução para a vibração da carbonila no infravermelho (ν_{CO}) é possível correlacionar o componente de maior frequência do dubleto (Tabela 6) aos confôrmeros Equatoriais 1, 2 e 3 - obtidos via cálculo teórico e o componente de menor frequência aos confôrmeros Axiais 1 e 3.

Tal hipótese é ratificada pela fração molar do componente de maior frequência, deconvoluída em hexano, (86% - Tabela 9) que apresenta aproximadamente a mesma fração molar do somatório das frações molares obtidas via cálculo teórico para os confômeros Equatoriais 1, 2 e 3 (81.8% - HF/6-31G Tabela 14). O cruzamento dos dados de infravermelho com o cálculo teórico HF/6-31G também apresenta identidade para os confômeros axiais, sendo obtida a fração molar obtida via deconvolução da vibração da carbonila em hexano foi de 14% e a fração molar obtida via cálculos teóricos para os confômeros axiais fora de 18.2%.

Há também, decorrente do alto valor energético requerido no equilíbrio, referente à estrutura Axial 1, a possibilidade de que este seja descartado do processo de equilíbrio identificando que não há, em meios apolares e no gás, energia suficiente para que o processo de interconversão via o confômero Axial 3 ($E_{rel} = 4,55\text{kJ/mol}$). Admitindo essa hipótese podemos agora recalcularmos as porcentagens e obtermos assim uma população para o confômero Axial 3 de 16,1 e de 83,9 para o somatória dos confômeros equatoriais conforme apresentado na Tabela 15.

Tabela 15: Relação entre as frações molares obtidas via cálculo teórico HF/6-31G em meio gasoso e a população referentes aos componentes da banda de vibração fundamental do operador da carbonila.

	ν_{CO}	% ^a	π_{CO}	Conformero	% ^b	Σ^*
A	1727cm⁻¹	86	1,98601	Equatorial 1	32,4	84%
			1,98615	Equatorial 2	33,6	
			1,98630	Equatorial 3	115,8	
B	1709cm⁻¹	14	1,98583	Axial 3	15,7	16

^a População infravermelho (Tabela 6)

^b População HF/6-31G (Tabela 9)

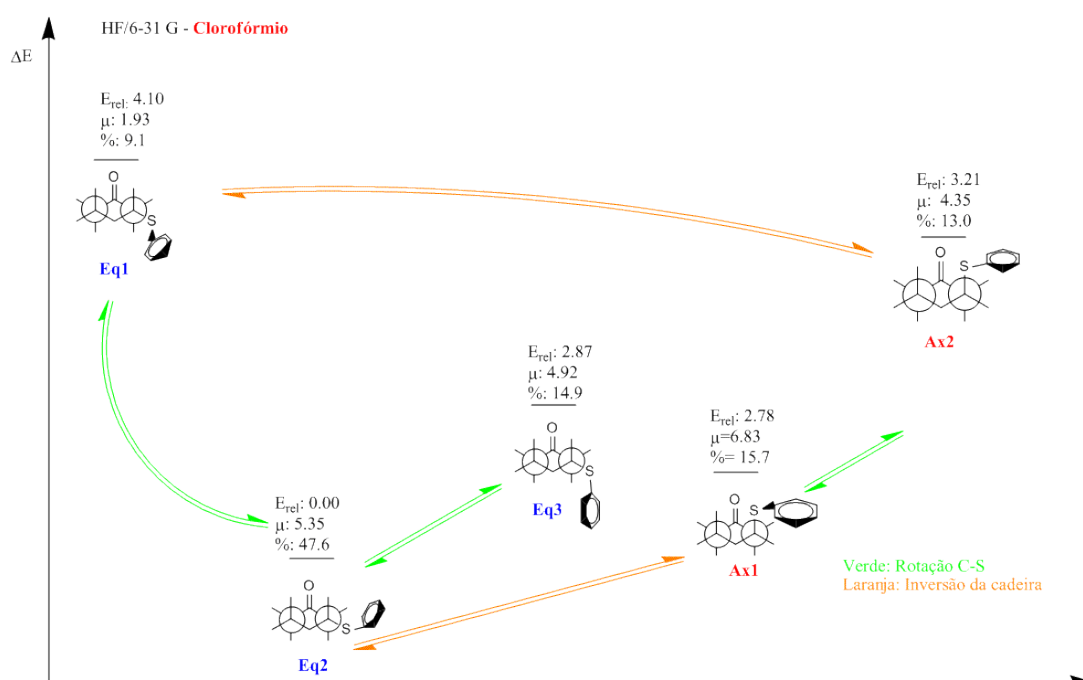
* Porcentagem corrigida.

Dessa forma, baseado na ocupância do orbital ligante da carbonila é possível relacionar o componente de maior frequência do dubleto aos confômeros *Equatorial 1*, *Equatorial 2* e *Equatorial 3*.

4.3.4 Equilíbrio conformacional em Clorofórmio.

Com o aumento da constante dielétrica do meio, verifica-se uma alteração nas características do sistema em estudo. O efeito da solvatação proporcionada pelo clorofórmio não provoca alterações no arranjo molecular dos confôrmeros em comparação aos mesmos obtidos em meio gasoso. Porém, há decorrente do efeito de solvatação uma alteração no equilíbrio conformacional (Figura 27).

Figura 27: Equilíbrio conformacional –Clorofórmio - (omitido o conformero Axial 2) Energia relativa(E = kJ/mol) momento de dipolo (μ =D) e fração molar (%).



Porém, há decorrente do efeito de solvatação uma alteração no equilíbrio conformacional. Como pode ser observado também para a análise em estado gasoso o confôrmero Equatorial 2 é o de menor energia e, portanto, o mais estável. Este fato pode ser atribuído também ao aumento do momento de dipolo observado quando se compara o confôrmero Equatorial 1 em estado gasoso e em clorofórmio. O efeito eletrostático é importante na fase gasosa. Segundo Wong, Frisch e Wiberg, 1991 conformações com baixo momento de dipolo tem preferência sobre aquelas que apresentam dipolos. Se estas espécies são colocadas em um solvente com altas constantes dielétricas, a energia eletrostática deve ser reduzida e outros fatores se tornam importantes[64]

Esta observação é confirmada experimentalmente também para o confôrmero Axial 1 o qual tem sua energia relativa reduzida (Figura 26 e Tabela 15) enquanto o

confômero Axial 3 sofre um aumento de energia, além disso as cargas a que o átomo H24 apresenta também sofre grande variação Tabela 12.

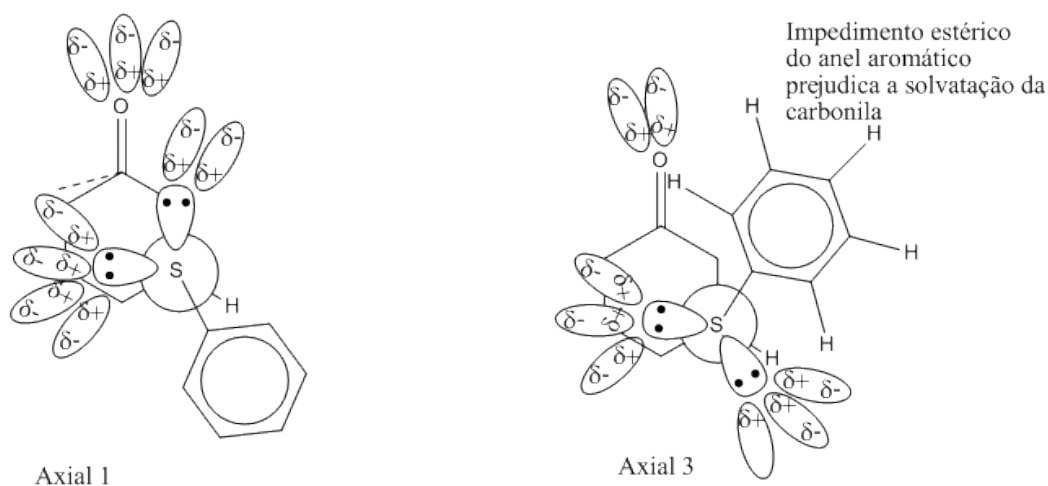
Tabela 16: Energia relativa, momento de dipolo, fração molar e ocupância dos confômeros em clorofórmio, obtido a partir do método HF/6-31G.

Confômero	CHCl ₃			Ocupância		
	E _{rel}	μ	%	π _{CO}	π* _{CO}	b
Axial1	2,78	6,83	15,4	1,98648	0,05834	0,96407
Axial3	3,21	4,35	13,0	1,98607	0,05621	0,96493
Equatorial 1	4,10	1,93	9,1	1,98613	0,05549	0,96532
Equatorial 2	0,00	5,35	47,6	1,98648	0,05692	0,96478
Equatorial 3	2,87	4,92	14,9	1,98657	0,05725	0,96466

E_{rel}: Energia relativa.
 μ: Momento de dipolo.
 %: Fração molar.

Outro fator importante a ser analisado para os confômeros Axiais é a solvatação específica de grupos Figura 28.

Figura 28: Janela de solvatação de grupos específicos



A proximidade com o oxigênio carbonílico aumenta a carga do H24 em meio gasoso (Figura 23 e 24), porém a solvatação mais eficiente no Axial 1 suplanta o efeito eletrostático responsável pelo aumento da energia, em meio gasoso, e reduz significativamente a energia deste confômero em meio polar, fato exercido pelo solvente que apresenta capacidade de formar pontes de hidrogênio levando a estabilização do Axial 1. A maior carga do átomo H24 no Axial 3 confirma a interação eletrostática entre os

átomos O7-H24, embora não seja caracterizada na análise NBO, em meio gasoso, e reafirma o impedimento estérico do anel aromático, prejudicando a solvatação da carbonila, que na prática, se traduz em aumento da energia relativa do conformero Axial 3 (3.21kJ/mol em clorofórmio ante 2.63 em tetracloreto de carbono).

Todavia, com as análises anteriormente realizadas não é possível afirmar a qual componente da banda da carbonila corresponde cada conformero. Isto porque os dados obtidos para as frequências indicam que todos os conformeros apresentam a mesma frequência de estiramento da carbonila. Todavia, para dirimir essa dúvida foram realizados cálculos teóricos de NBO e NLMO. Baseado nos dados de ocupância do orbital ligante da carbonila apresentados na Tabela 15 é possível verificar que os conformeros Axial 1 e Equatorial 2 e 3 apresentam maior ocupância do orbital ligante da carbonila, o que nos leva a crer que estes conformeros respondem pelo componente de maior frequência da banda da carbonila. Os conformeros Axial 3 e Equatorial 1 apresentam menor ocupância do orbital π_{CO} que é condizente com menor frequência de estiramento do operador da carbonila.

De posse desses dados é possível relacionar a banda do dubleto de maior frequência obtido em clorofórmio aos conformeros *Equatorial 1* e *Axial 3* restando aos conformeros *Equatorial 1* e *2* e *Axial 1* o componente de menor frequência (Tabela 6 e 17).

Tabela 17: Relação entre as frações molares obtidas via cálculo teórico HF/6-31G em meio clorofórmio e a população referente aos componentes da banda de vibração fundamental do operador da carbonila.

	ν_{CO}	% ^a	π^*_{CO}	Conformero	% ^b	Σ
A	1723cm ⁻¹	27	0,05549 0,05621	Equatorial 1 Axial 3	9,1 13,0	22,1
B	1709cm ⁻¹	73	0,05692 0,05725 0,05834	Equatorial 2 Equatorial 3 Axial 1	47,6 14,9 15,4	77,9

^a População infravermelho (Tabela 6)

^b População HF/6-31G (Tabela 9)

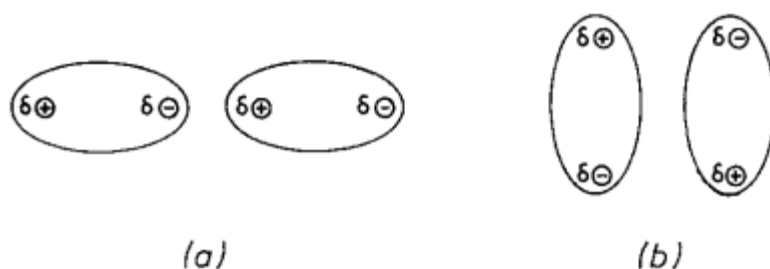
Observações de que conformeros equatorial e axial podem exibir a mesma frequência aparecem com pouca frequência na literatura, sendo descrito por Olivato *et al*, 2013 a mesma frequência de estiramento para conformeros equatoriais e axiais conformero Axial 1 (Tabela 13) além de provocar a redução da frequência de estiramento dos conformeros equatoriais 2 e 3, que não apresentam impedimentos à solvatação das porções polares da molécula.

4.3.5 Equilíbrio conformacional em Acetonitrila.

A análise conformacional no meio mais polar (acetonitrila – Figura 28) amplia o efeito da solvatação observada no solvente de média polaridade clorofórmio. Tal observação está de acordo com a premissa de que o isômero com maior momento dipolar será preferencialmente estabilizado em um meio mais polar[65].

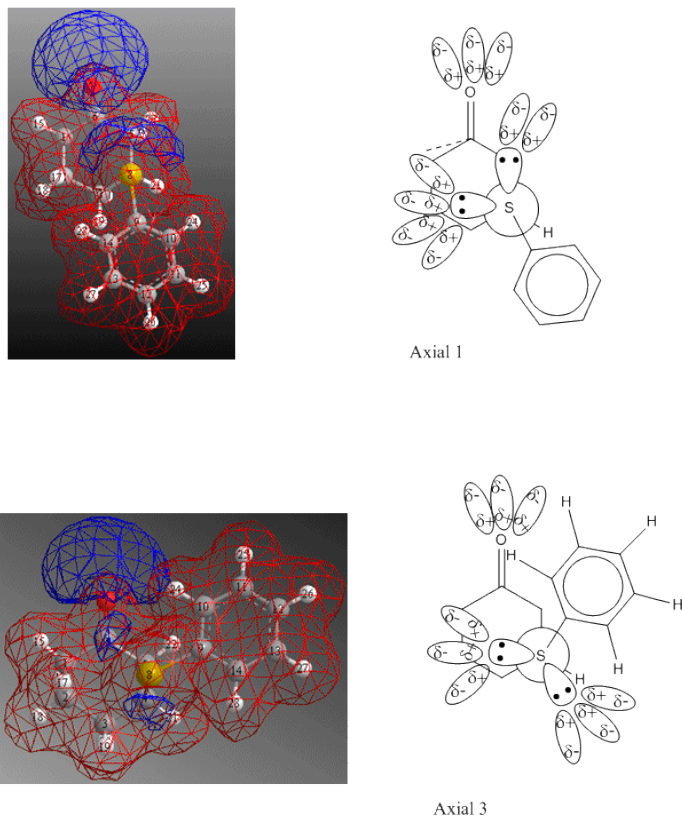
O efeito estabilizante proporcionado pelo solvente de maior constante dielétrica para o confômero axial reside também na disposição das janelas de solvatação específicas de grupo. De acordo com Reichardt, 2011 as forças direcionais dependem da interação eletrostática entre as moléculas que possuem um momento de dipolo permanente μ devido a distribuição assimétrica de cargas. A menos que o dipolo molecular seja muito volumoso, o arranjo apresentado em (b) será o mais estável.[65].

Figura 29: Arranjo “cabeça-cauda” de duas moléculas dipolares (a); Arranjo antiparelo de duas moléculas dipolares (b).



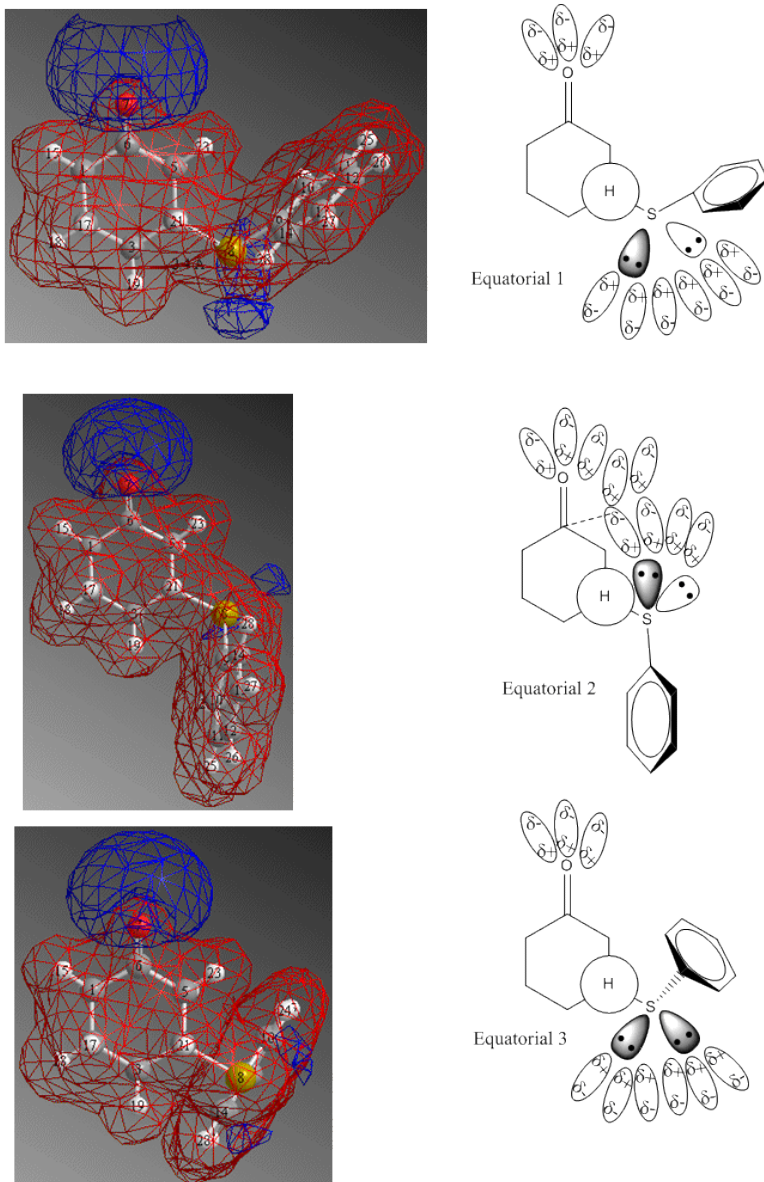
O efeito de solvatação da acetonitrila sobre o confômero axial 1 é o mesmo apresentado para o clorofórmio, ou seja a disposição dos pares de elétrons livres do enxofre proporcionam uma única janela de solvatação – ou seja, possui um arranjo antiparelado (Figura 29) -decorrente destes estarem em um único sentido e orientação com relação a carbonila. Isto torna a solvatação específica de menor energia, se comparado com o confômero axial 3, que possui um par de elétrons livres em sentido oposto a carbonila (Figura 30), determinando a formação de dois arranjos, cabeça-cauda (Figura 29 (a)) e antiparelado (Figura 29 (b)), que se reflete no aumento da energia relativa do confômero, além disso o confômero Axial 1 que possui o maior dipolo (7.21) é o confômero que recebe o maior incremento percentual na fração molar verificar a proporção.

Figura 30: Mapa de potencial eletrostático e janela de solvatação dos confôrmeros axiais



Neste cenário para os confôrmeros equatoriais podemos observar que o momento de dipolo influencia na estabilidade dos confôrmeros. O confôrmero equatorial 1, que apresenta a menor polaridade 2.01 D é, de todos os confôrmeros o menos estável, apresentando energia relativa igual a 5.73 kJ/mol e fração molar de 5.01 %. O arranjo dipolo-dipolo também é determinante para o equilíbrio conformacional em meio de acetonitrila (Figura 31)

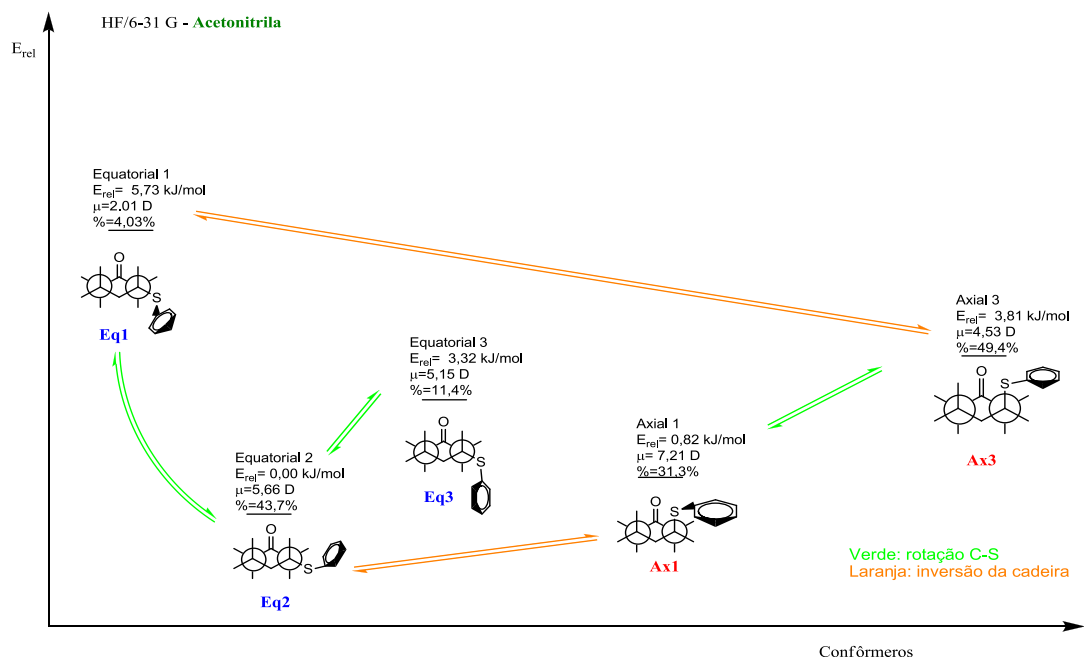
Figura 31: Mapa de potencial eletrostático e janela de solvatação dos confôrmeros Equatoriais.



Visto as interações que determinam a estabilidade de cada confôrmero é possível apresentar o equilíbrio conformacional para o sistema em meio de acetonitrila (Figura 32).

O equilíbrio conformacional se reflete na medida de infravermelho apresentada na Tabela 6 e 7. Todavia, com as análises anteriormente realizadas não é possível afirmar a qual componente da banda da carbonila corresponde cada confôrmero, haja visto que os dados de frequência obtidos através do cálculo teórico não forneceram evidências conclusivas.

Figura 32: Equilíbrio conformacional em acetonitrila.



O equilíbrio conformacional acima descrito se reflete na medida de infravermelho apresentada na Tabela 6 e 7. Todavia, com as análises anteriormente realizadas não é possível afirmar a qual componente da banda da carbonila corresponde cada conformêro, haja visto que os dados de frequência obtidos através do cálculo teórico não forneceram evidências conclusivas.

Para identificar os conformêros correspondentes aos componentes do dupletto foram realizadas análises da ocupância da carbonila, nos orbitais ligantes e antiligantes Tabela 18.

Tabela 18: Ocupância acetonitrila

Conformero	$\pi^{*}CO$	$\pi^{*}co$	E_{rel}	μ	% _{calc}
Axial 1	1,98666	0,05898	0,82	7,21	18,7
Axial 3	1,98617	0,05651	3,81	4,53	11,1
Equatorial 1	1,98619	0,05571	5,73	2,01	5,1
Equatorial 2	1,98661	0,05742	0,00	5,66	51,6
Equatorial 3	1,98668	0,05764	3,32	5,15	13,5

Podemos observar através dos dados apresentados na tabela 17 que os conformeros *Axial 1*, *Equatorial 2* e *Equatorial 3* apresentam ocupância do orbital ligante da carbonila muito semelhantes, já o conformero *Axial 2* e *Equatorial 1* também podem ser agrupados pelos mesmos critérios. Todavia o grupo formado pelos conformeros *Equatorial 2*, *Equatorial 3* e *Axial 1* apresentam maior ocupância do ligante da carbonila, traduzido em maior frequência do operador da carbonila. Já o grupo a que pertence o conformero *Equatorial 1* e *Axial 3* apresenta menor ocupância do orbital π_{CO} (Tabela 18), que resulta em maior frequência do operador da carbonila.

A análise resulta na Tabela 19 que confere com os dados de infravermelho.

Tabela 19: Relação entre as frações molares obtidas via cálculo teórico HF/6-31G em meio clorofórmio e a população referente aos componentes da banda de vibração fundamental do operador da carbonila.

	ν_{CO}^a	%	Conformero	% ^b	Σ
A	1722 cm ⁻¹	18	Equatorial 1	4,3	13,7
			Axial 3	9,4	
B	1712 cm ⁻¹	82	Equatorial 2	43,7	86,4
			Equatorial 3	11,4	
			Axial 1	31,3	

^a População infravermelho (Tabela 6)

^b População HF/6-31G (Tabela 9)

* Porcentagem corrigida.

A partir dos dados de ocupância do orbital π_{CO} ligante pode-se verificar a maior energia dos orbitais ligantes dos conformeros *Axial 1*, *Equatorial 2* e *Equatorial 3*, que somadas as populações em acetonitrila apresentam população de 86%. A observação de que conformeros equatoriais e axiais podem exibir a mesma frequência de estiramento é relatada por Olivato, 2013, embora no presente trabalho não se tenha verificado a inversão da fração molar dos componentes do equilíbrio conformacional.

4.3.6 Efeito da solvatação.

O efeito do solvente sobre a estabilidade dos conformeros é bastante pronunciada. Os dados provenientes dos espectros de infravermelho são mais categóricos, e estão em consonância com os resultados obtidos do modelo de solvatação *Onsager* utilizando o método HF/6-31G. Baseado na Figura 31 é possível observar que o efeito da solvatação reduz drasticamente a energia do conformero *Axial 1*, porém não se

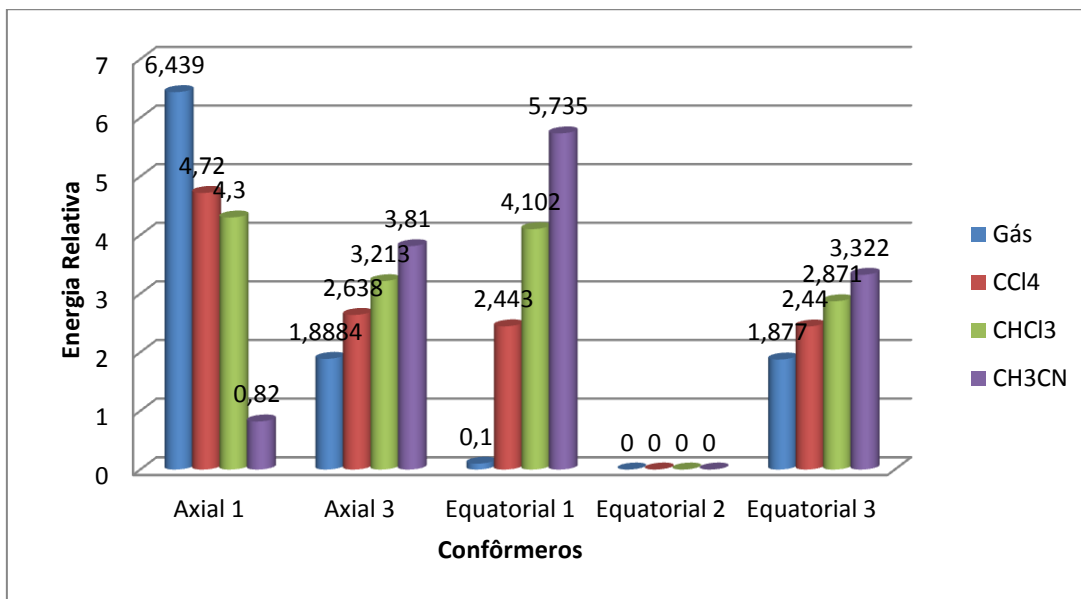
repete para o confômero Axial 3 que teve um incremento em sua energia relativa e conseqüente redução de sua fração molar. Isto se deve ao fato do confômero Axial 1 deter o maior momento de dipolo em solvente muito polares (e.g. acetonitrila $\mu = 7,21\text{D}$). Além disso, a solvatação específica dos pares de elétrons do enxofre e da carbonila se formam uma camada de solvatação na janela de solvatação entre estes grupos conforme a Figura 30. Já o confômero Axial 3, decorrente da torção da ligação C-S, dispõe seus pares de elétrons um em direção à carbonila (ou ao centro do ciclo) e o outro na direção oposta à carbonila, apresentando assim duas janelas de solvatação o que torna a solvatação mais difícil, e portanto, aumenta a energia do sistema quanto o evento solvatação é aplicável (em solventes polares). Essas considerações podem ser extrapoladas para todos os outros confômeros. Para o caso envolvendo os confômeros equatoriais, para os confômeros *Equatorial* 1 e 3, ambos apresentam um par de elétrons do enxofre em oposição à carbonila. Isto, conforme a Figura 31 proporciona uma diminuição da solvatação e também um aumento da energia livre correspondente para o confômero. Isto torna tais confômeros menos estáveis neste meio. Já o confômero Equatorial 2 apresenta os pares de elétrons na mesma direção da carbonila e, portanto, facilita a solvatação deste confômero frente aos seus pares.

Além do exposto anteriormente, o confômero Axial 3 exibe uma interação eletrostática repulsiva entre o solvente e o sistema π do anel aromático, o que justifica a forte redução da fração molar deste isômero de 15% em tetracloreto de carbono para 9,4% em acetonitrila.

O confômero Equatorial 1 sofreu aumento de sua energia relativa com o aumento da polaridade do meio, demonstrando gradual redução da fração molar do solvente de baixa polaridade tetracloreto de carbono até o de maior polaridade acetonitrila. O confômero equatorial 3 sofreu ligeiro aumento da energia relativa (Figura 33) acompanhado pela redução de sua fração molar.

Em todos os conformeros houve um aumento do momento de dipolo, entretanto o conformero equatorial 2 exibiu o menor aumento do momento de dipolo entre os isômeros

Figura 33: Energia relativa dos confômeros nos solventes estudados.



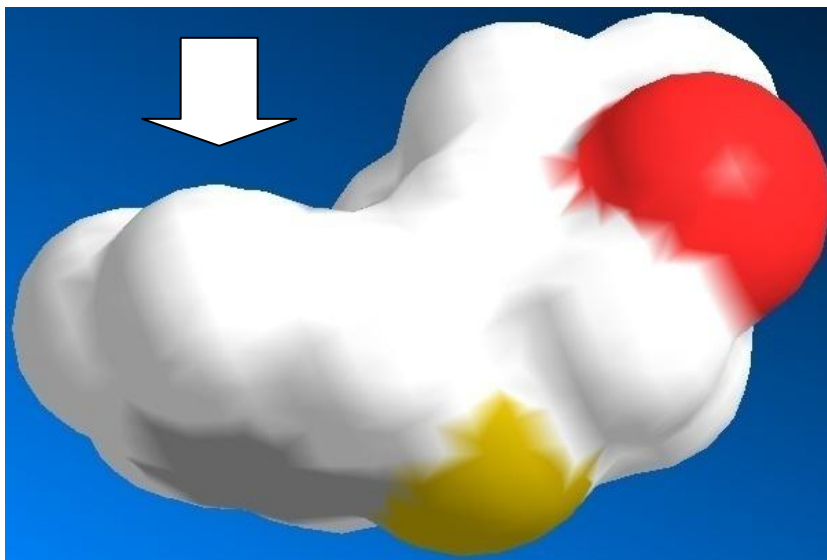
A solvatação do anel benzênico[58, 66] confere grande estabilidade aos confômeros Axial 1 e Equatorial 2. A disposição do anel benzênico nesses dois casos está menos sujeito ao impedimento estereo, facilitando o acesso da molécula do solvente, podendo ter as duas faces eficientemente solvatadas (Figura 34).

Figura 34: Arranjo do anel benzênico livre para solvatação no isômero Axial 1 (hf/6-31G)



No caso do confômero Equatorial 1 a posição *gauche* do substituinte enxofre, em relação a carbonila reduz a efetividade da solvatação, no que tange a menor organização das moléculas do solvente polar acetonitrila bem como gera um impedimento estereo do anel benzênico (Figura 35), o que reduz a aproximação do solvente e resulta em menor estabilização do confômero Equatorial 1 frente ao confômero Equatorial 2.

Figura 35: Isômero equatorial 1, mostrando a face de solvatação do anel Benzenico. (HF/6-31G)



Visualizando a Figura 35 é possível observar uma das faces do anel benzênico, indicada pela seta, não oferece livre acesso ao solvente resultando em mais um fator que reduz a eficiência da solvatação do conformero Equatorial 1.

5. Conclusão

O catalisador $\text{Zn}(\text{Pro})_2$ demonstrou efetividade ao viabilizar a reação de tio-Michael em tempo reduzido e com rendimento moderado além de apresentar a vantagem de proporcionar a execução do método sem o emprego de solventes orgânicos - durante a reação - e o desenvolvimento da técnica sem o uso de solventes clorados.

O catalisador tem baixo custo para obtenção - se comparado com outros catalisadores empregados para a mesma reação, a técnica é de fácil execução e oferece excelente rendimento.

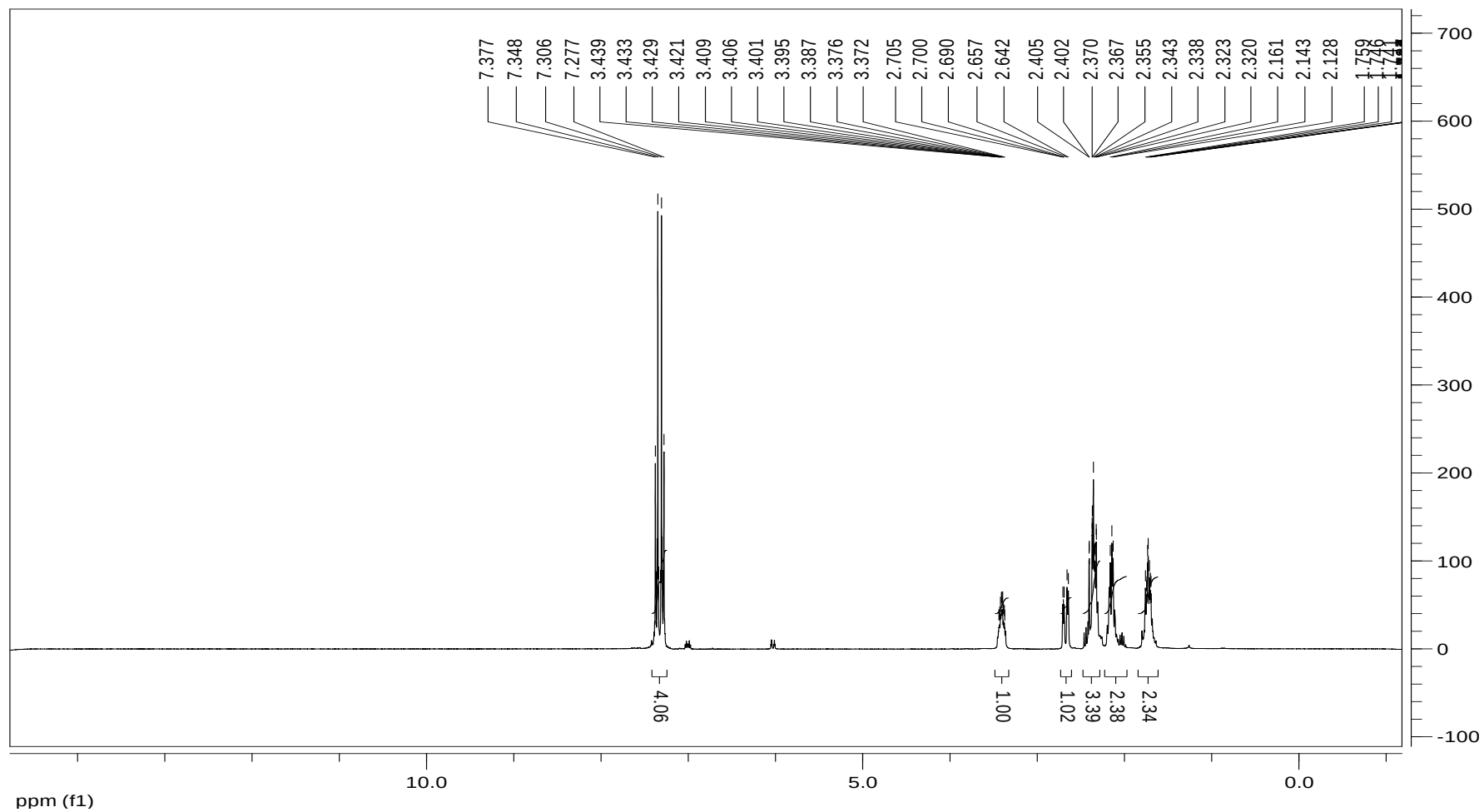
A análise conformacional da substância 3-fenilsulfanilciclohexanona, baseada em espectrometria de infravermelho, com mediadas em solventes de diferentes constantes dielétricas, e sustentada por cálculo teórico HF/6-31G apresentou convergência de resultado entre os dois métodos. O cálculo teórico informou a presença de seis conformeros de menor energia, todavia apenas cinco conformeros demonstraram viabilidade nas condições estudadas.

O resultado do método HF/6-31G apontou o conformero Equatorial 2 com menor energia relativa em qualquer condição testada, seja a simulação no Gás ou no gradiente

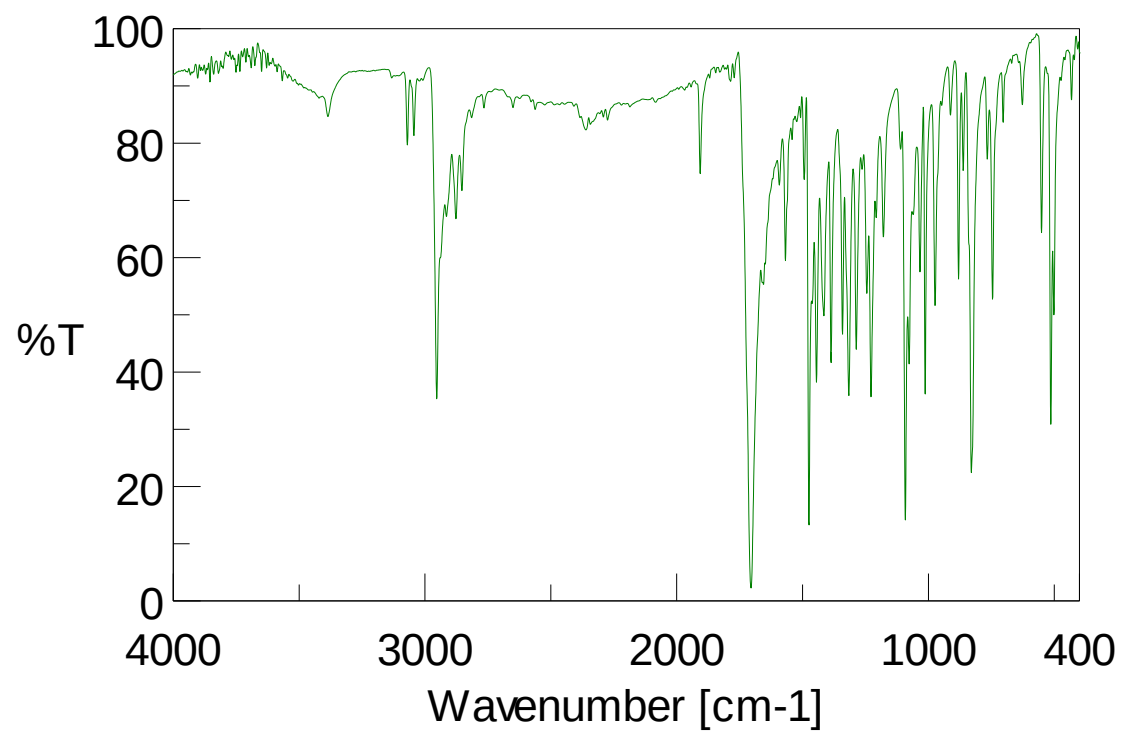
de polaridade dos solventes estudados. A análise NBO exibiu um forte componente eletrostático como fator determinante para a estabilidade dos confômeros axiais e equatoriais e o efeito do solvente foi o promotor da estabilidade do confômero axial, sendo observada inversão na fração molar dos componentes do dubleto no espectro de infravermelho.

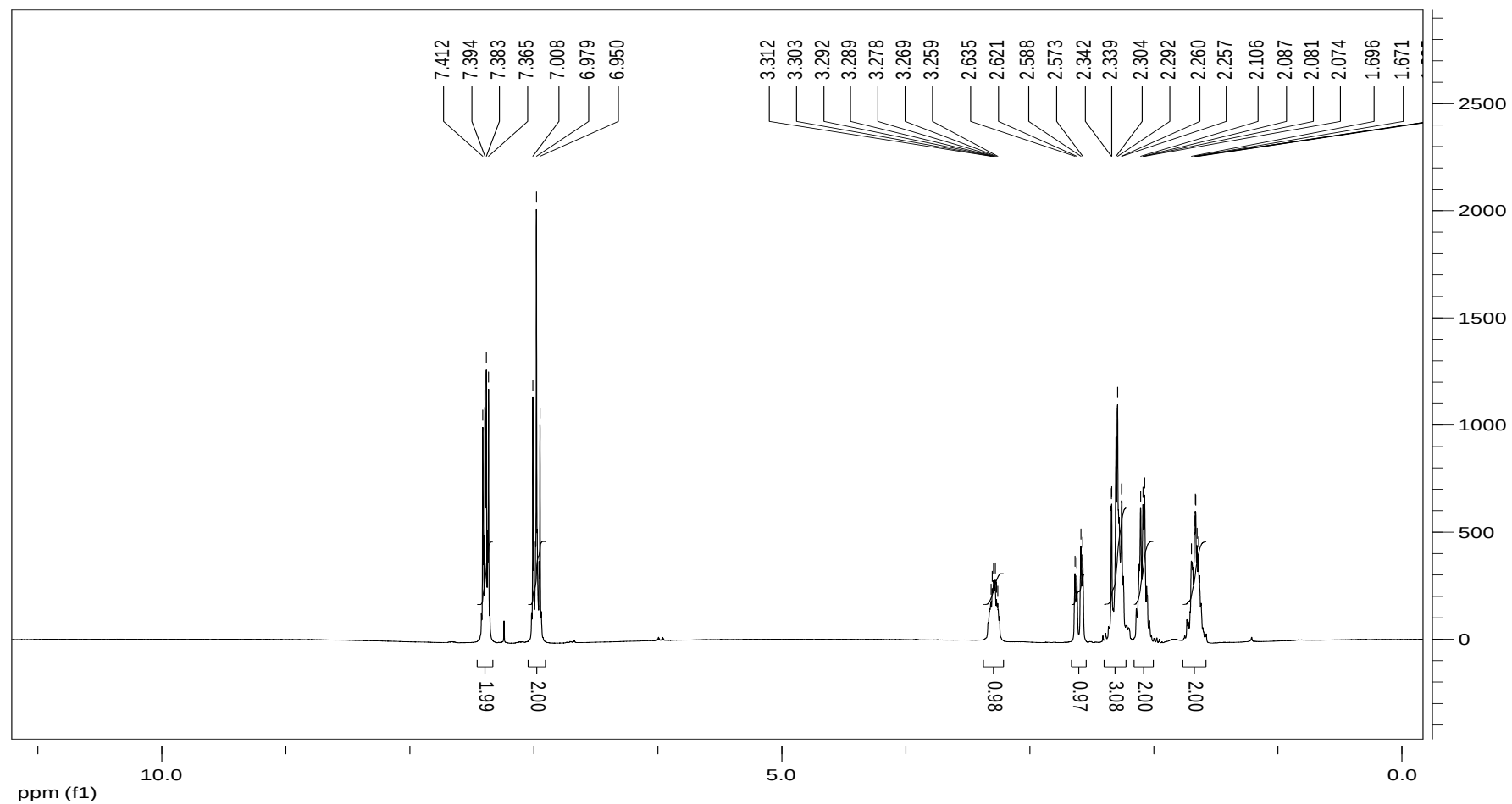
A análise permitiu imputar ao componente do dubleto de maior frequência a associação aos confômeros *Equatoriais* 1, 2 e 3 e ao componente de menor frequência o confômero *Axial* 3, quando simulado em meio gasoso. Entretanto, ao aumentar a polaridade do meio verificou-se a mesma frequência de vibração para os confômeros *Axial* e *Equatorial*, observação que está em consonância com o descrito na literatura⁵⁶. No solvente clorofórmio, que é doador de ligação de hidrogênio ocorre a solvatação das porções mais polares do confômero *Axial*/1 que resultou na redução da energia relativa do respectivo confômero. No solvente de maior constante dielétrica acetonitrila observou-se a ampliação do efeito solvente e mantendo-se a mesma frequência de vibração para os confômeros *Axial* 3 e *Equatorial* 1, de maior frequência e o componente de menor frequência do dubleto composto pelos confômeros *Axial* 1 e *Equatorial* 2 e 3.

Anexos

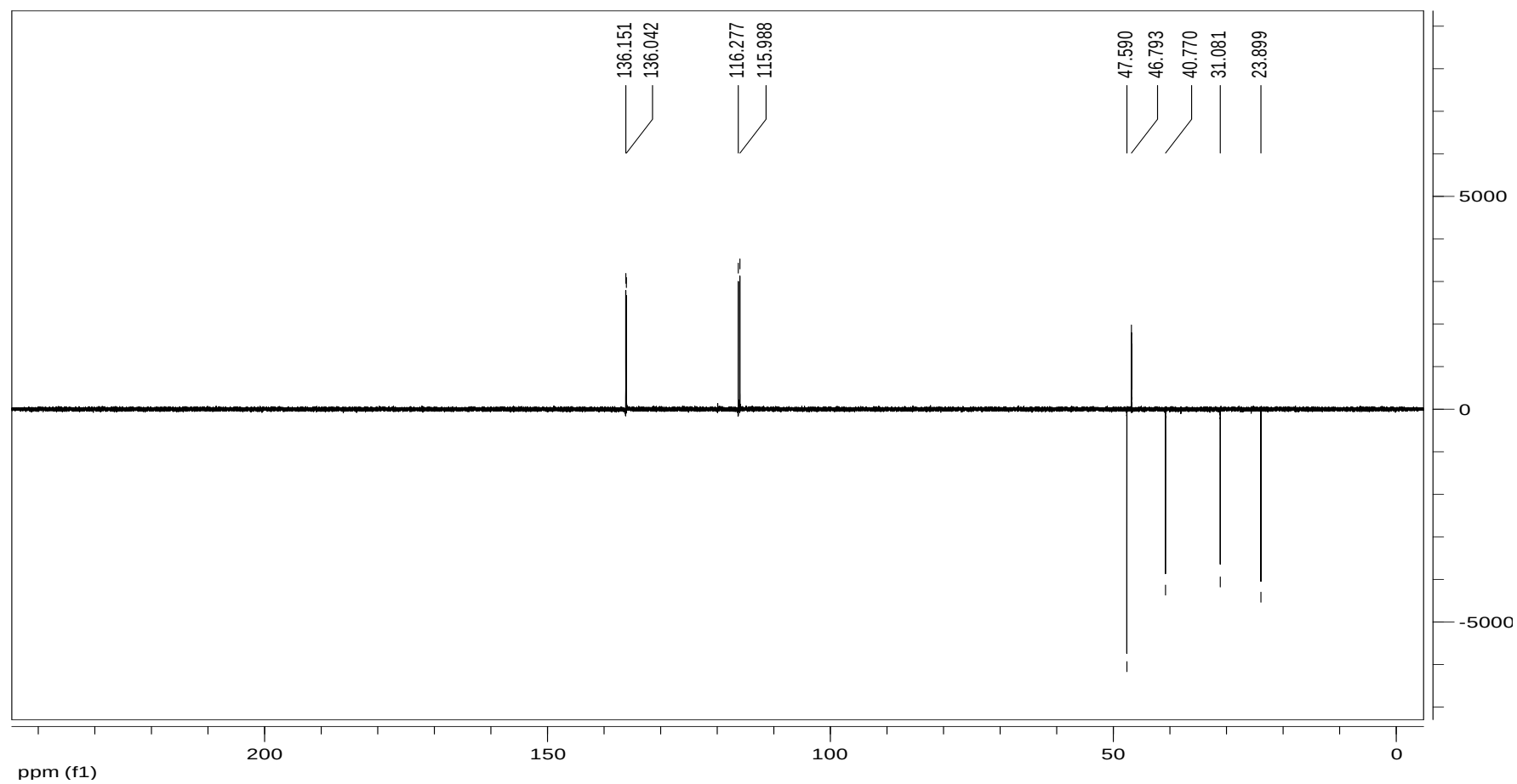
Anexo 1.1: Espectro de RMN ^1H da substância p-clorofeniltiociclohexanona

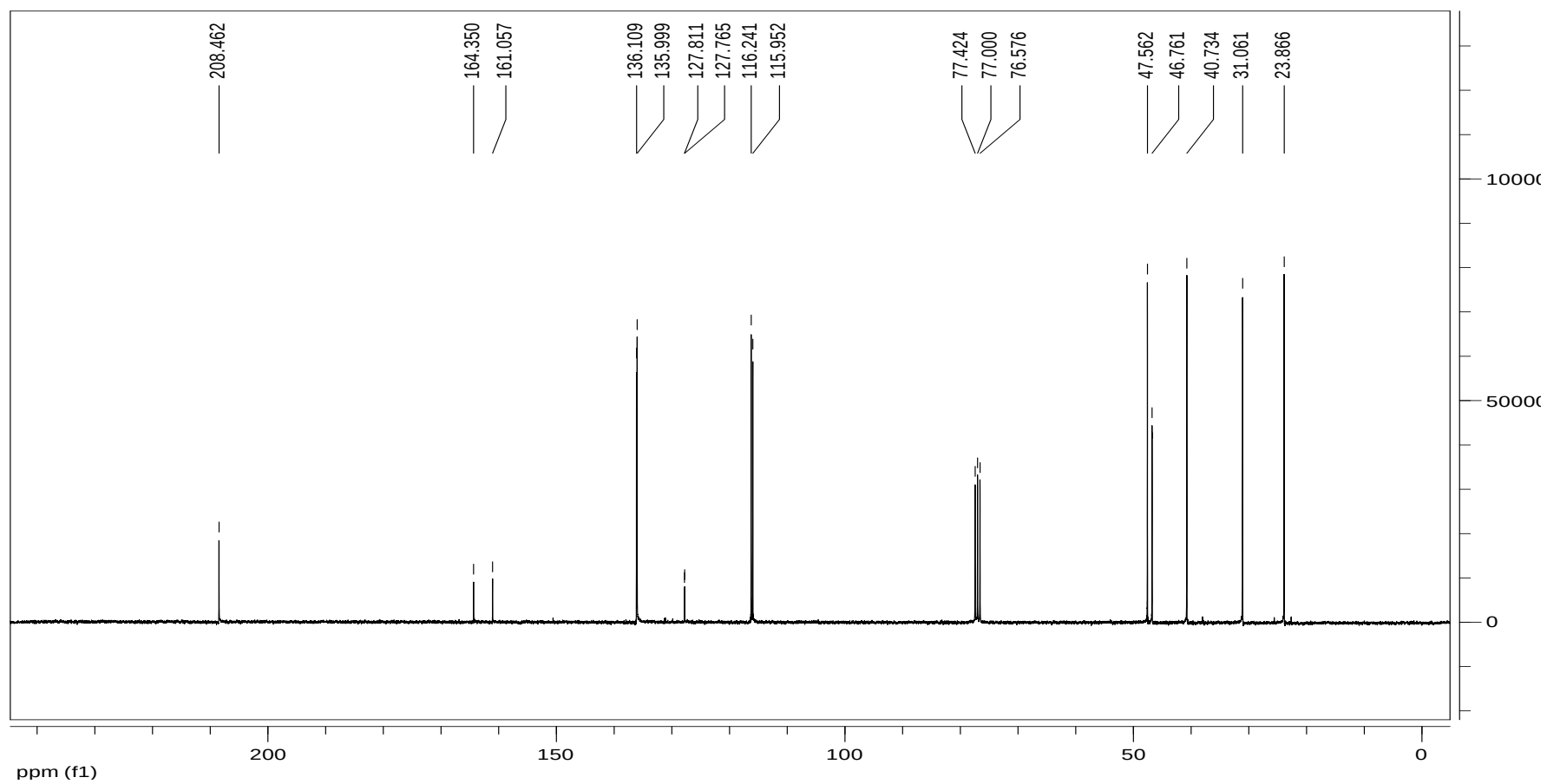
A1.2: Espectro de infravermelho para o composto p-clorofeniltiociclohexanona em KBr.



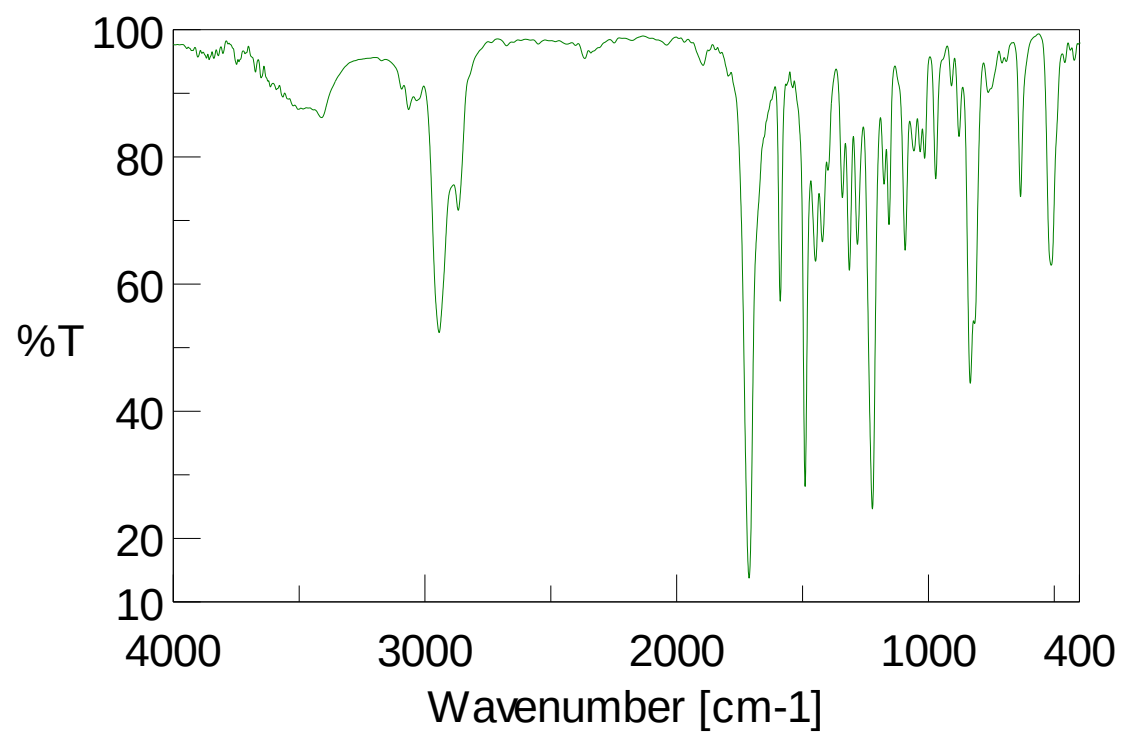
Anexo 2: Espectro de RMN ^1H da substância p-fluorfeniltiociclohexanona

Anexo 2.1 DEPT substância p-fluorfeniltiociclohexanona

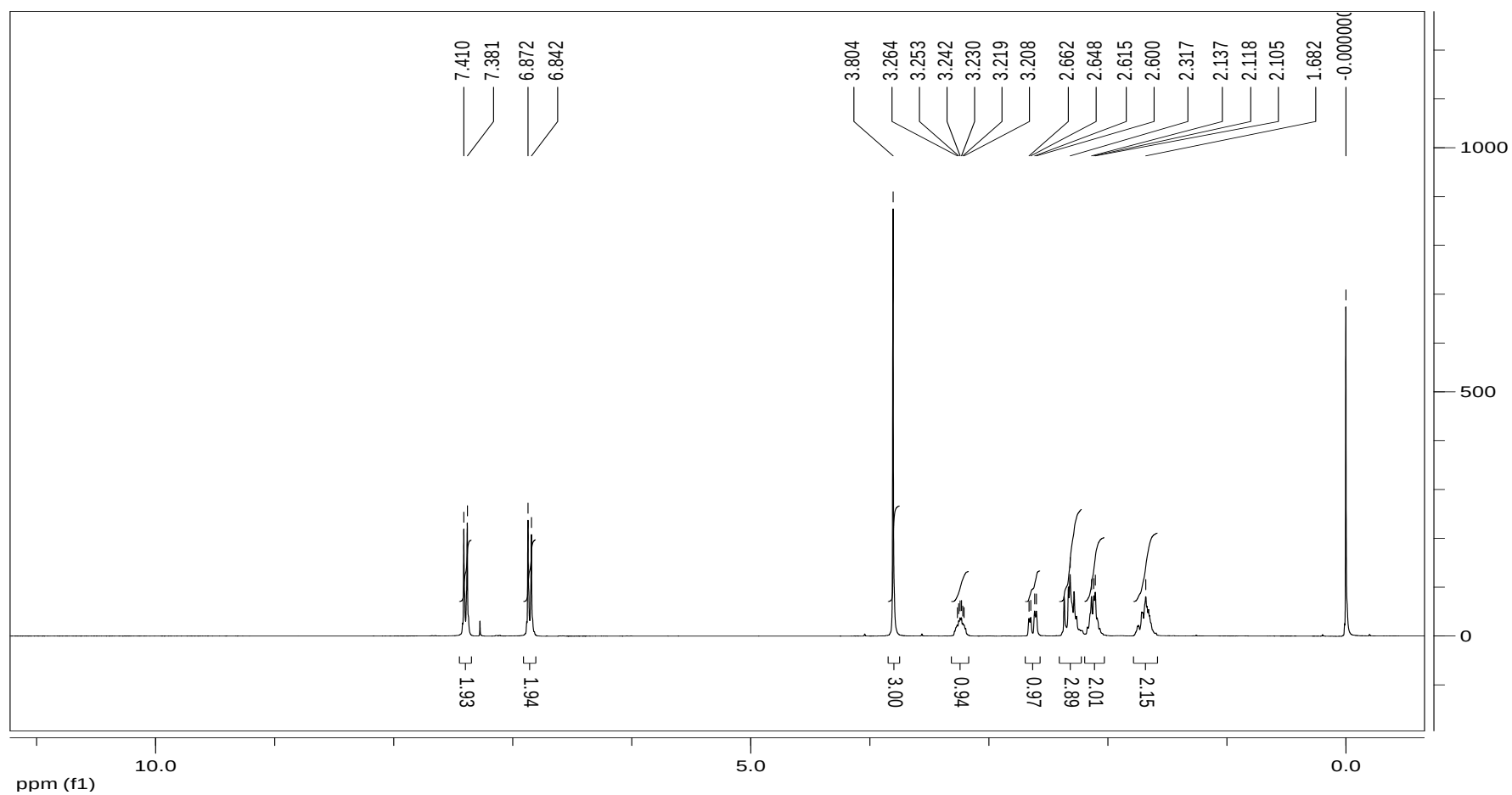


Anexo 2.2: Espetro RMN ^{13}C da substância p-fluorfeniltiociclohexanona.

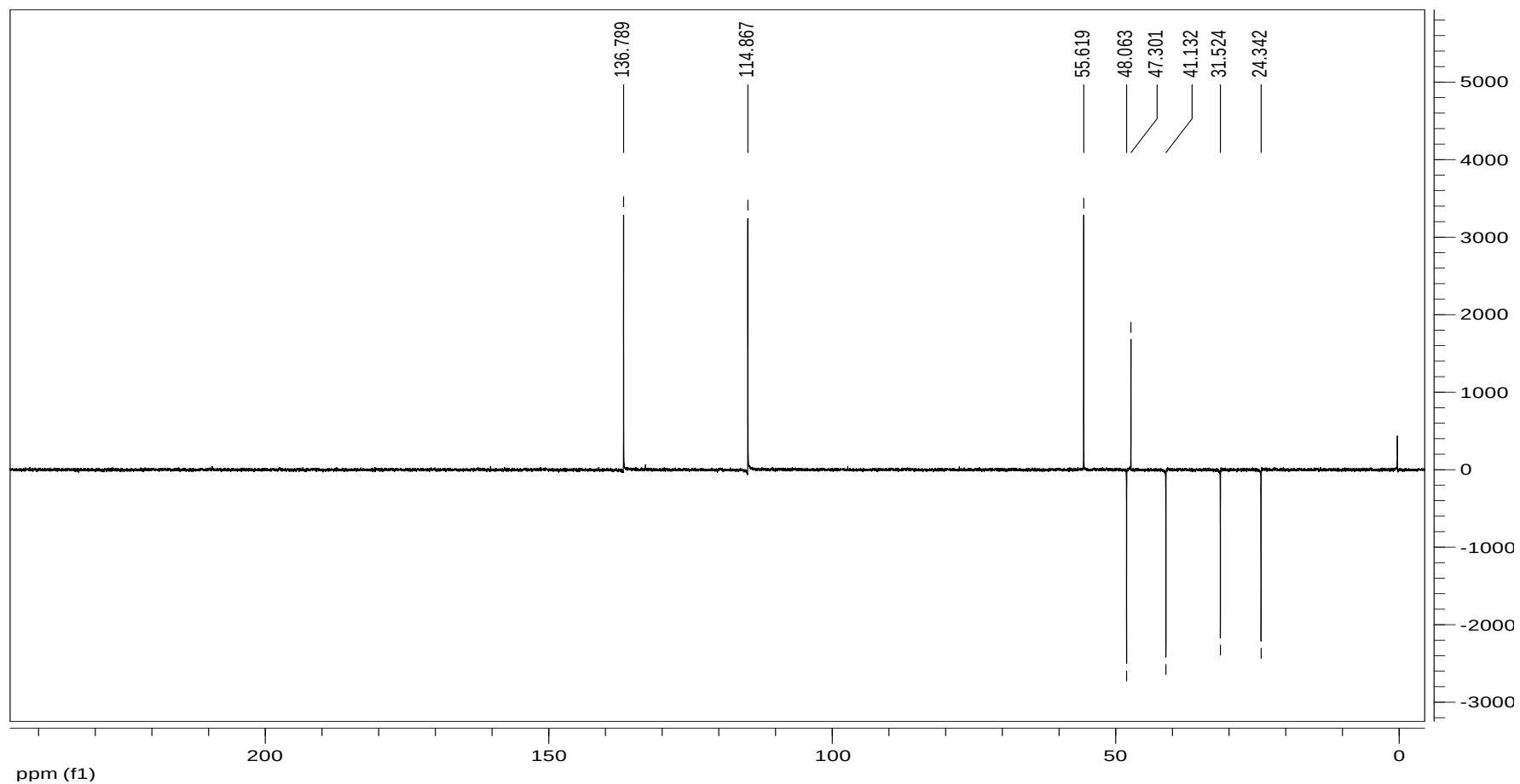
Anexo 2.3: Espectro de infravermelho para o composto 4-fluorofeniltiociclohexanona

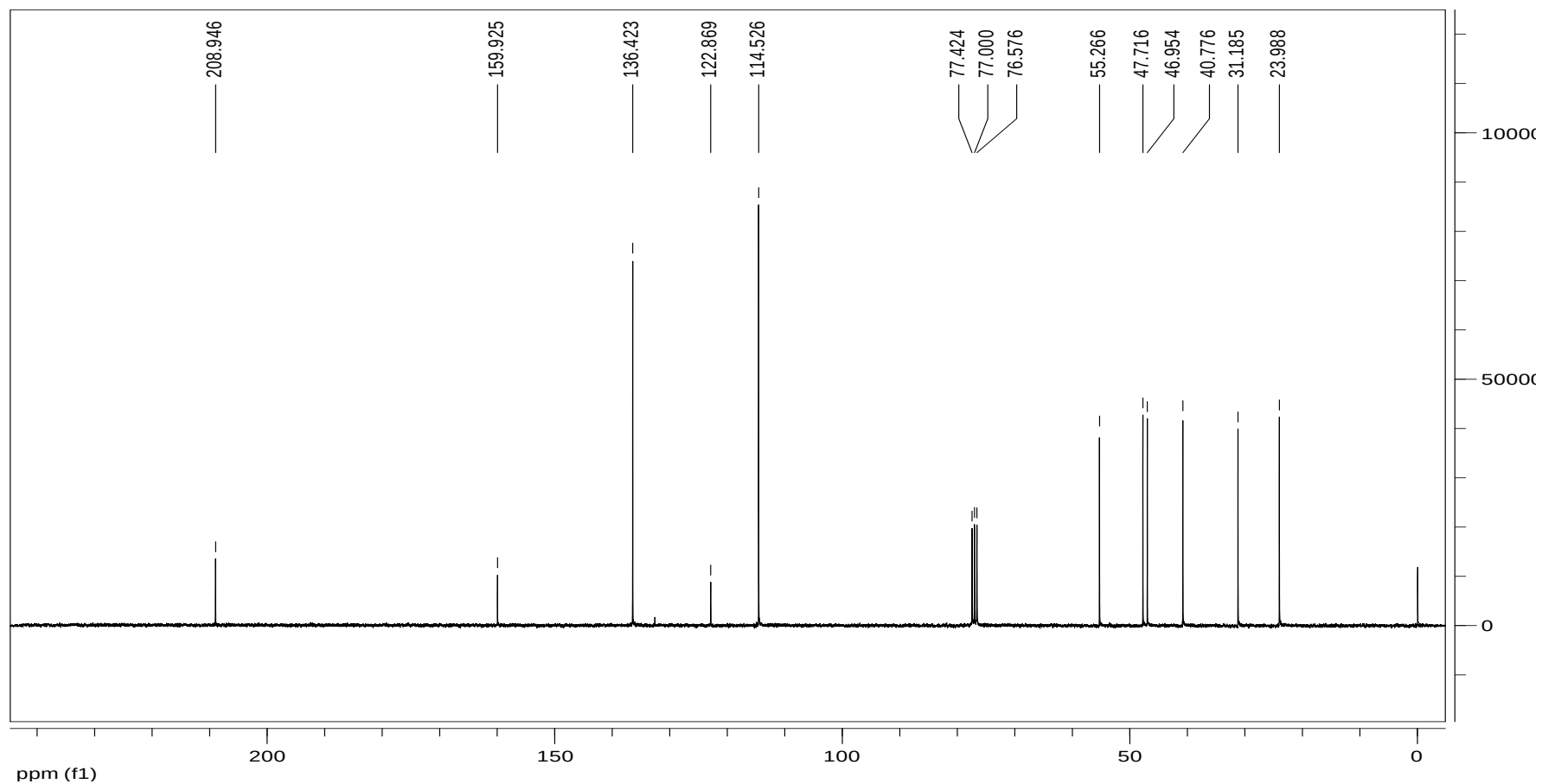


Anexo 3: Espectro de RMN ^1H da substância p-metoxifeniltiociclohexanona.

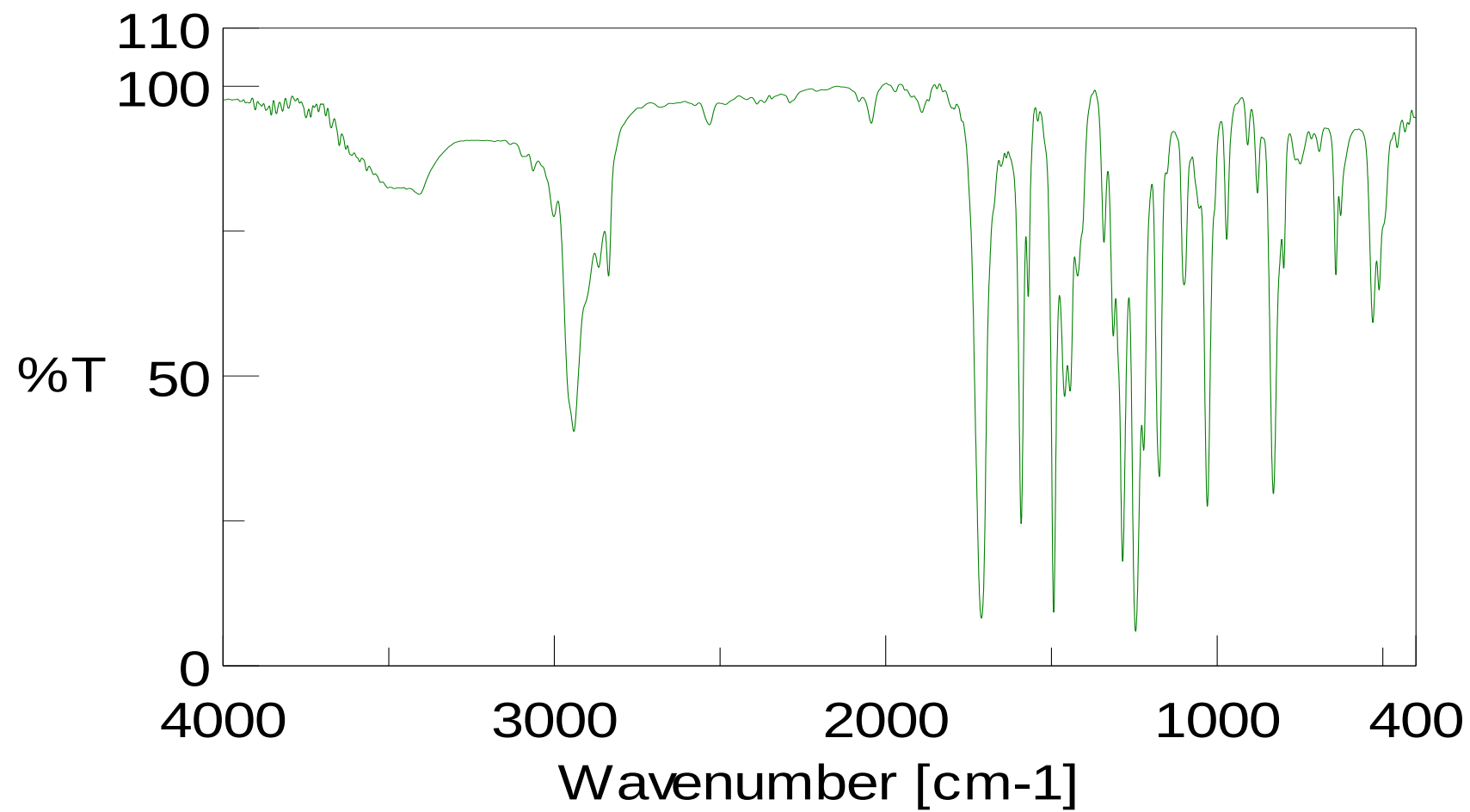


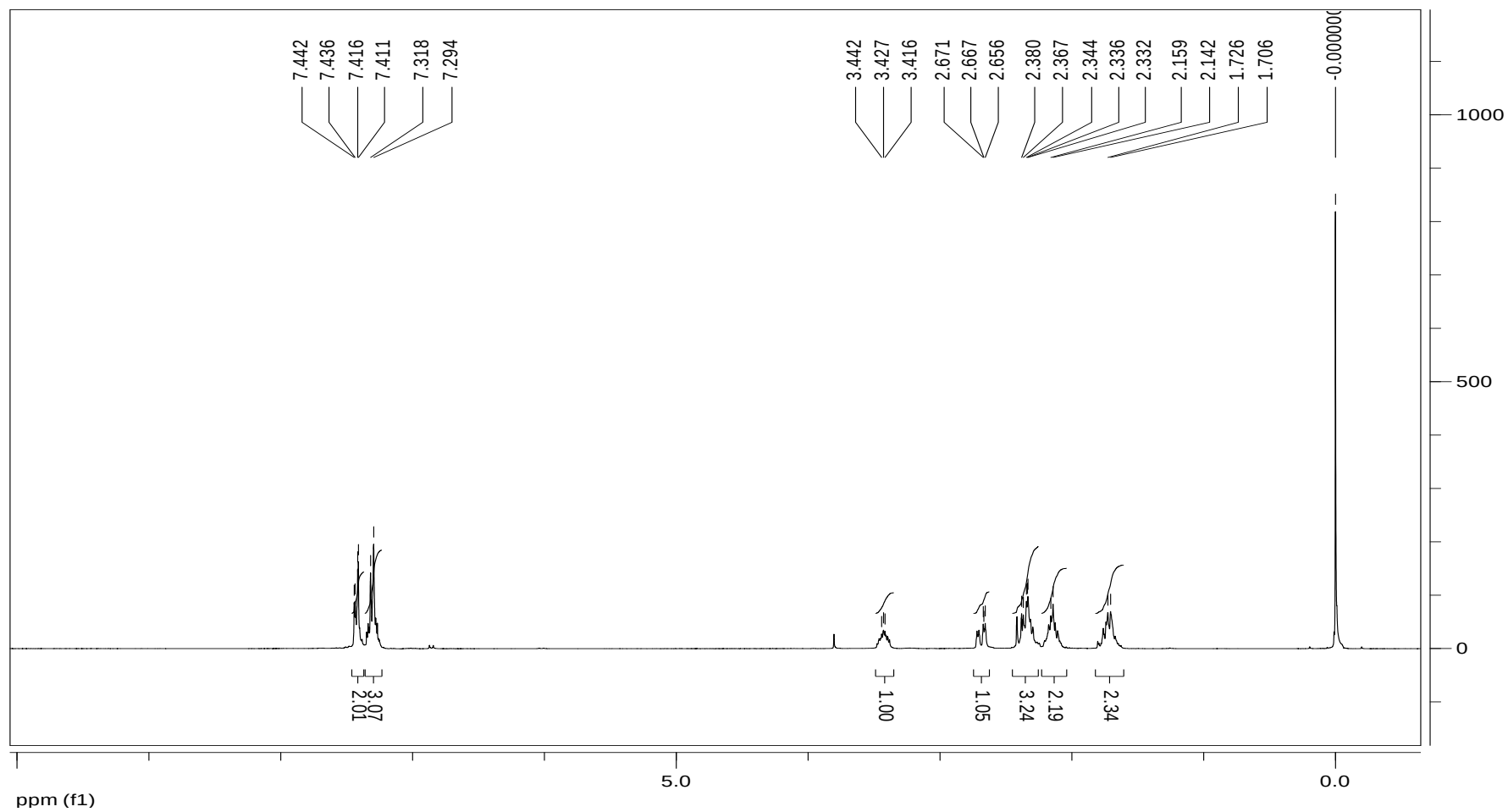
Anexo 3.1: DEPT da substância p-metoxifeniltiociclohexanona.



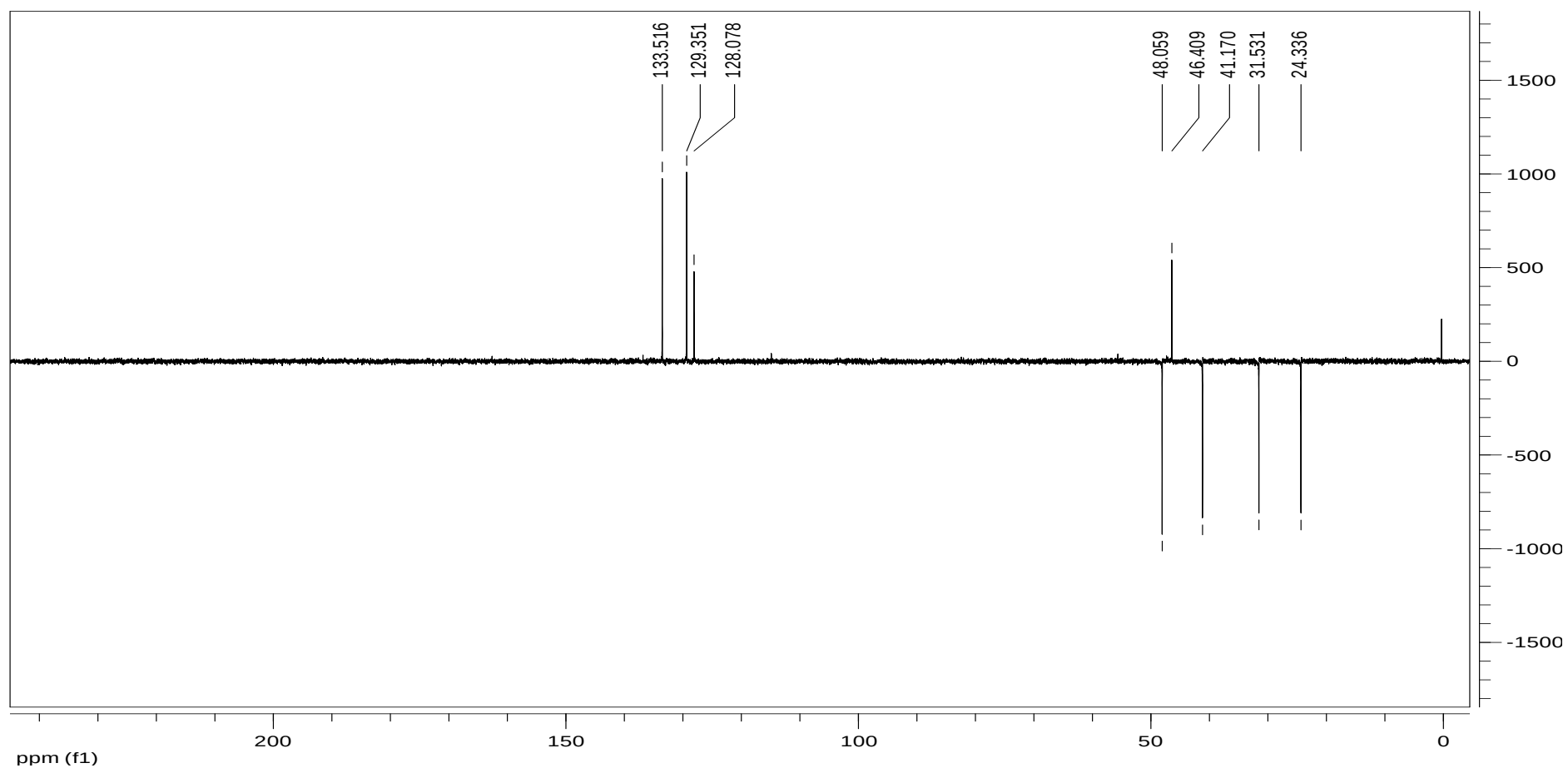
Anexo 3.2. Espectro RMN ^{13}C da substância p-metoxifeniltiociclohexanona.

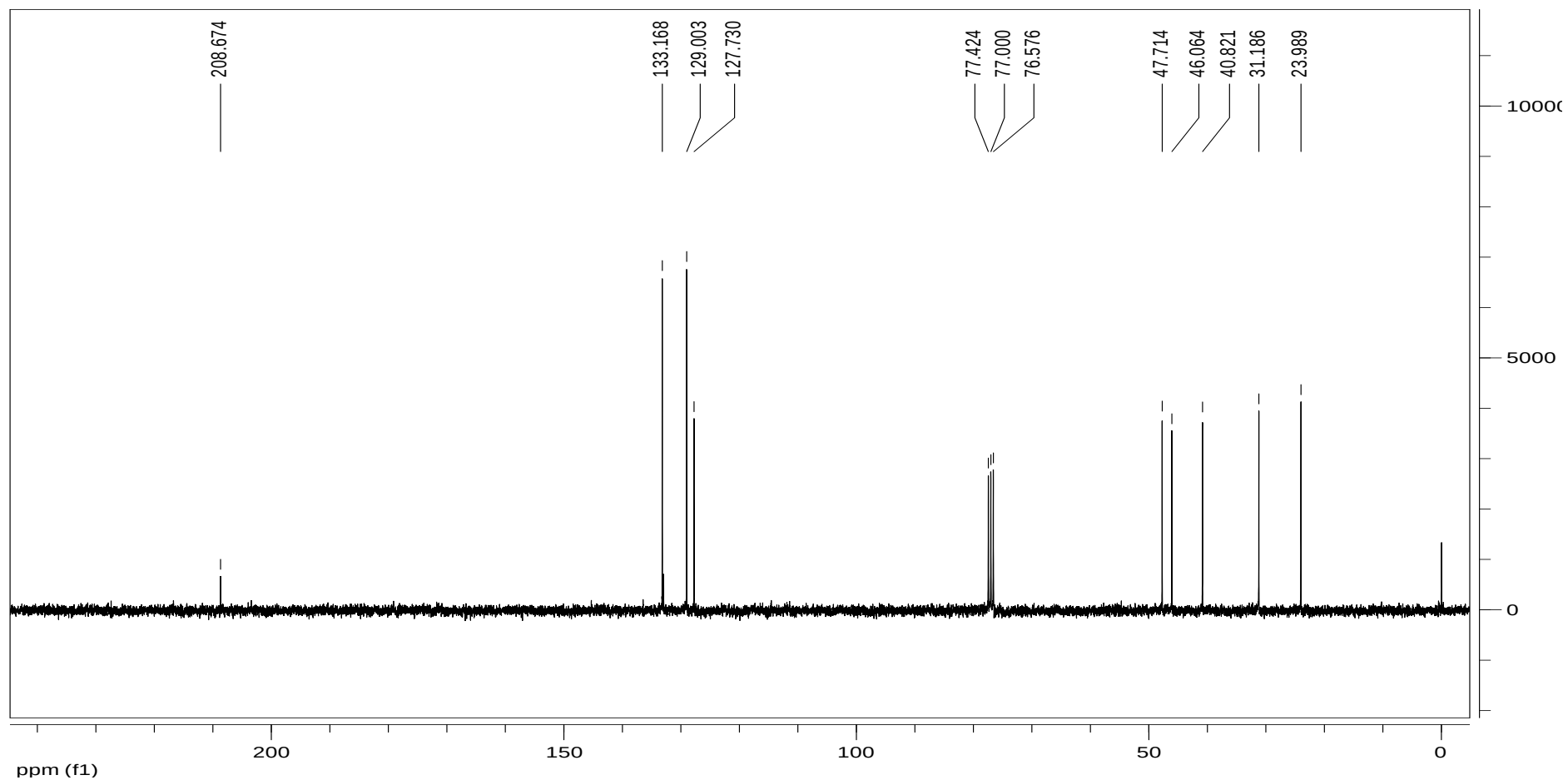
Anexo 3.3: Espectro de Infravermelho do composto p-metoxitiociclohexanona em KBr



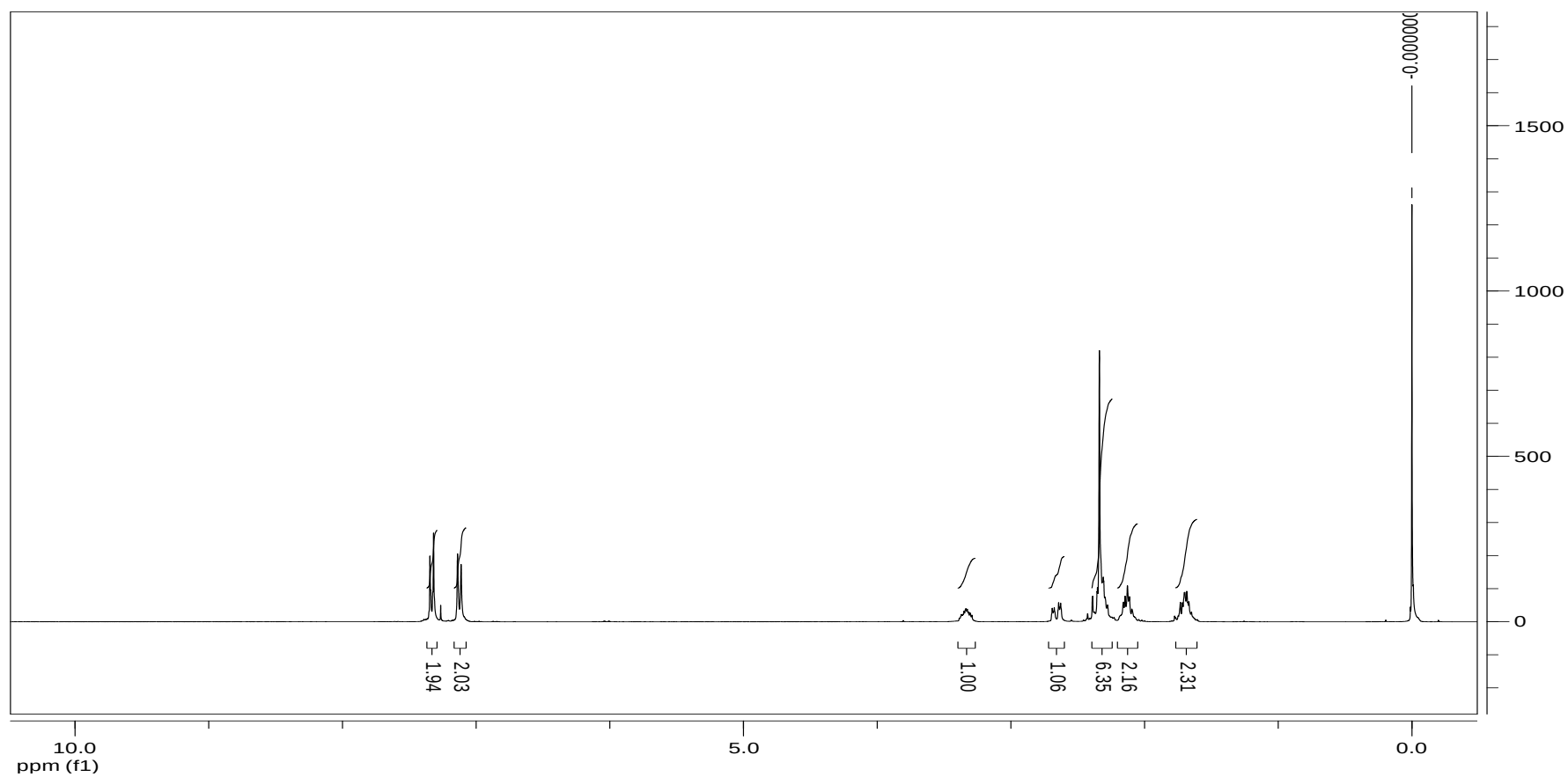
Anexo 4: Espectro de RMN ^1H da substância feniltiociclohexano.

Anexo 4.1: Espectro DEPT 4-feniltiociclohexanona.

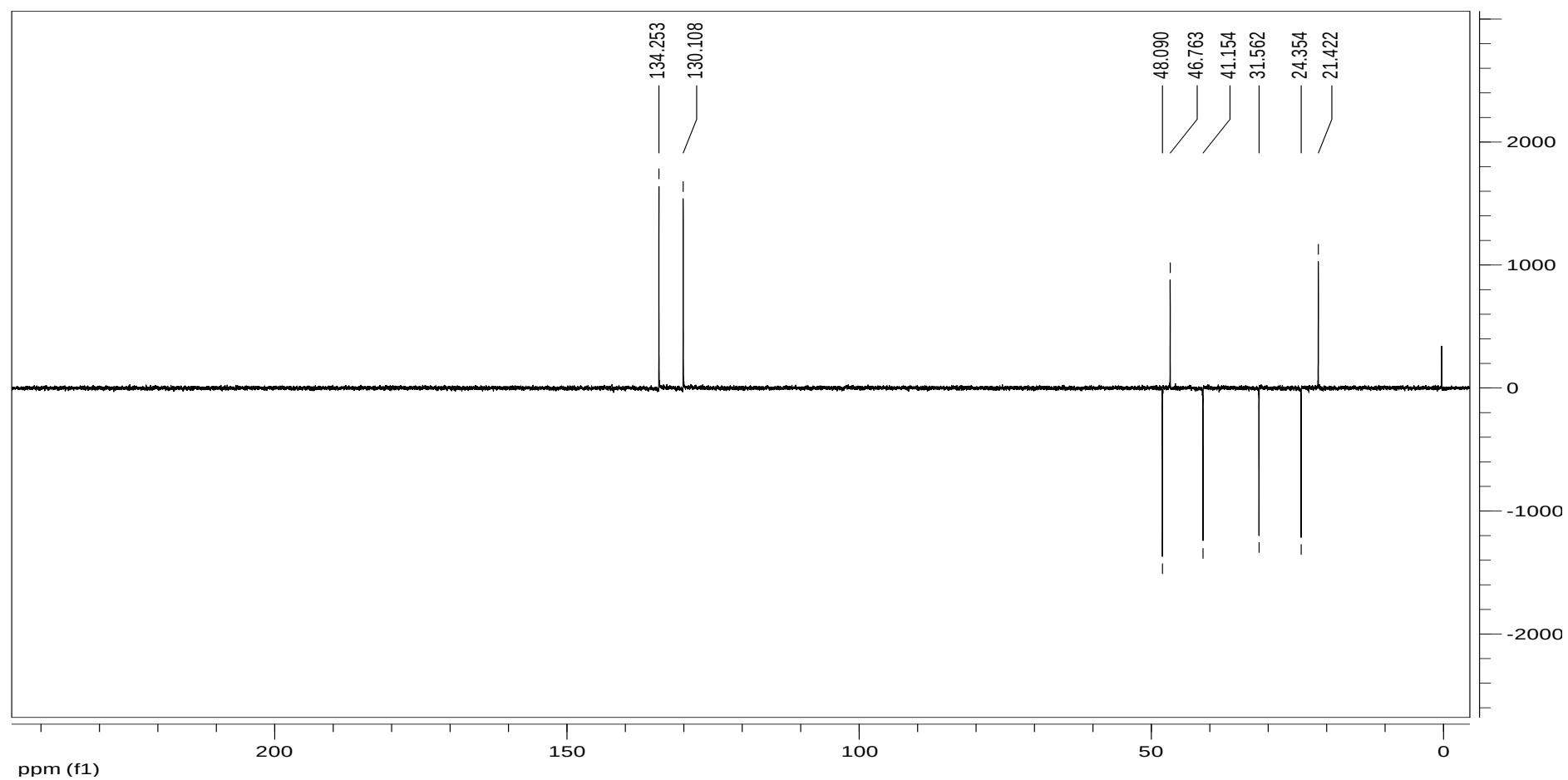


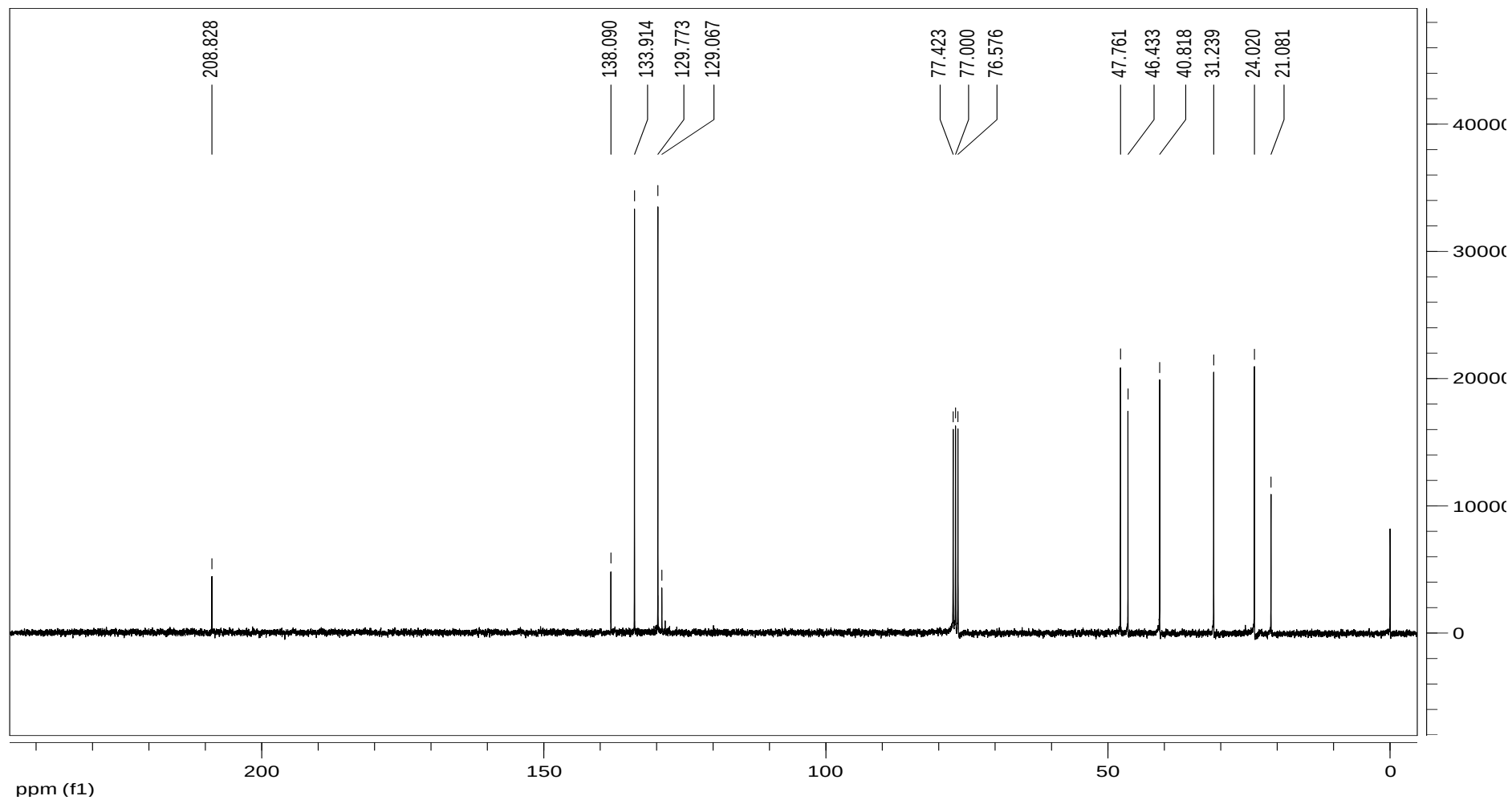
Anexo 4.2: Espectro RMN ^{13}C da substância 4-feniltiociclohexanona.

Anexo 5: Espectro RMN ^1H da substância 4-metilfeniltiociclohexanona.

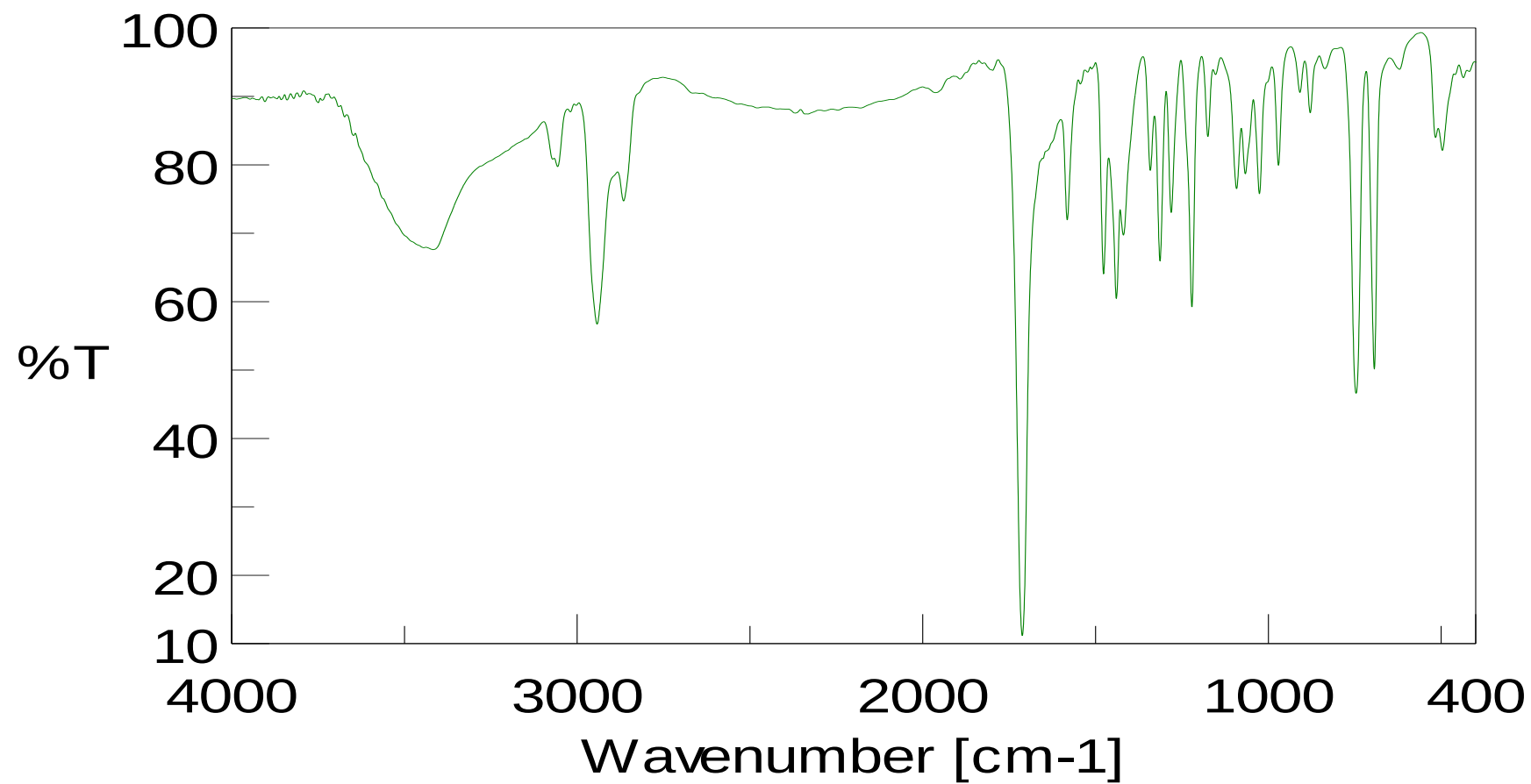


Anexo 5.1: Espectro DEPT da substância 4-metilfeniltiociclohexanona.



Anexo 5.2: Espectro ^{13}C 4-metilfeniltiociclohexanona.

Anexo 5.3: Espectro de infravermelho para o composto 4-metilciclohexanona em KBr



Anexo 6 Cálculo teórico HF/6-31G

Anexo 6.1 Axial 1:

Symbolic Z-matrix:

Charge = 0 Multiplicity = 1

C	0	-0.9244	0.6521	-0.6428
C	0	-1.0546	-0.7242	0.0042
C	0	0.2748	-1.4741	0.0042
C	0	1.3853	-0.6508	0.6512
C	0	1.5155	0.7255	0.0042
C	0	0.1861	1.4753	0.0043
O	0	0.0319	2.5834	0.4601
S	0	1.0092	-0.4387	2.4141
C	0	1.4911	-1.7203	3.6055
C	0	2.581	-1.5123	4.4508
C	0	2.9514	-2.4973	5.3663
C	0	2.232	-3.6902	5.4366
C	0	1.1421	-3.8981	4.5914
C	0	0.7716	-2.9131	3.6758
H	0	-1.8889	1.1961	-0.5303
H	0	-0.6705	0.5089	-1.7169
H	0	-1.3972	-0.5975	1.0556
H	0	-1.7888	-1.3177	-0.5853
H	0	0.153	-2.424	0.5712
H	0	0.5611	-1.6746	-1.0525
H	0	2.3471	-1.1933	0.5115
H	0	2.2655	1.3211	0.5712
H	0	1.8352	0.5843	-1.0525
H	0	3.1483	-0.5715	4.3954
H	0	3.811	-2.3334	6.0328
H	0	2.5241	-4.4669	6.1586
H	0	0.5746	-4.8388	4.6469
H	0	-0.0879	-3.0771	3.0092

Anexo 6.2 Axial 3

Symbolic Z-matrix:

Charge = 0 Multiplicity = 1

C	0	-0.9244	0.6521	-0.6428
C	0	-1.0546	-0.7242	0.0042
C	0	0.2748	-1.4741	0.0042
C	0	1.3853	-0.6508	0.6512
C	0	1.5155	0.7255	0.0042
C	0	0.1861	1.4753	0.0043
O	0	0.0319	2.5834	0.4601
S	0	1.0092	-0.4387	2.4141
C	0	1.4507	1.1071	3.2566
C	0	0.4493	1.9392	3.757
C	0	0.7887	3.1273	4.4044
C	0	2.1293	3.483	4.5514
C	0	3.1307	2.6509	4.0511
C	0	2.7913	1.4629	3.4037
H	0	-1.8889	1.1961	-0.5303
H	0	-0.6705	0.5089	-1.7169
H	0	-1.3972	-0.5975	1.0556
H	0	-1.7888	-1.3177	-0.5853
H	0	0.153	-2.424	0.5712
H	0	0.5611	-1.6746	-1.0525
H	0	2.3471	-1.1933	0.5115
H	0	2.2655	1.3211	0.5712
H	0	1.8352	0.5843	-1.0525
H	0	-0.6079	1.6586	3.6411
H	0	-0.001	3.7836	4.799
H	0	2.3969	4.4199	5.062
H	0	4.1879	2.9315	4.1672
H	0	3.581	0.8066	3.0091

Anexo 6.3 Equatorial 1

Symbolic Z-matrix:

Charge = 0 Multiplicity = 1

C	0	-5.4635	5.8628	0.3037
C	0	-4.7418	5.1785	1.4616
C	0	-5.0628	3.6875	1.5223
C	0	-4.7758	2.9954	0.1925
C	0	-5.4976	3.6798	-0.9653
C	0	-5.1765	5.1707	-1.0261
O	0	-4.7482	5.7334	-2.0055
S	0	-5.3319	1.2708	0.2951
C	0	-6.4562	0.6034	-0.9638
C	0	-7.8325	0.5977	-0.7371
C	0	-8.6965	0.0847	-1.7046
C	0	-8.1842	-0.4225	-2.8987
C	0	-6.8079	-0.4168	-3.1254
C	0	-5.9439	0.0962	-2.1579
H	0	-5.1224	6.9204	0.2408
H	0	-6.5585	5.8079	0.4952
H	0	-3.6442	5.3059	1.3282
H	0	-5.0849	5.6471	2.411
H	0	-4.4402	3.2166	2.3157
H	0	-6.147	3.574	1.7467
H	0	-3.6808	3.0503	0.001
H	0	-6.5952	3.5524	-0.8319
H	0	-5.1546	3.2111	-1.9148
H	0	-8.2365	0.9978	0.2045
H	0	-9.7818	0.0801	-1.5259
H	0	-8.8655	-0.827	-3.6616
H	0	-6.404	-0.8167	-4.0671
H	0	-4.8585	0.1007	-2.3366

Anexo 6.4 Equatorial 2

Symbolic Z-matrix:

Charge = 0 Multiplicity = 1

C	0	-5.1564	-1.5633	3.9063
C	0	-4.8303	-2.1507	2.5358
C	0	-5.2536	-1.2145	1.4071
C	0	-4.6563	0.1796	1.5785
C	0	-4.9824	0.767	2.9491
C	0	-4.5591	-0.1692	4.0777
O	0	-3.8403	0.1533	4.9934
S	0	-5.3319	1.2708	0.2951
C	0	-6.4562	0.6034	-0.9638
C	0	-7.8325	0.5977	-0.7371
C	0	-8.6965	0.0847	-1.7046
C	0	-8.1842	-0.4225	-2.8987
C	0	-6.8079	-0.4168	-3.1254
C	0	-5.9439	0.0962	-2.1579
H	0	-4.7421	-2.2324	4.6933
H	0	-6.2628	-1.4811	3.9952
H	0	-3.7328	-2.3229	2.4692
H	0	-5.391	-3.1057	2.4243
H	0	-4.9074	-1.6385	0.438
H	0	-6.3626	-1.1228	1.4286
H	0	-3.5499	0.0974	1.4896
H	0	-6.08	0.9391	3.0157
H	0	-4.4219	1.7221	3.0606
H	0	-8.2365	0.9978	0.2045
H	0	-9.7818	0.0801	-1.5259
H	0	-8.8655	-0.827	-3.6616
H	0	-6.404	-0.8167	-4.0671
H	0	-4.8585	0.1007	-2.3366

Anexo 6.5 Equatorial 3

Symbolic Z-matrix:

Charge = 0 Multiplicity = 1

C	0	-1.2951	0.6558	-1.8095
C	0	-1.7683	2.0922	-1.6035
C	0	-3.244	2.1487	-1.2178
C	0	-3.5411	1.2781	0.0002
C	0	-3.0679	-0.1583	-0.2059
C	0	-1.5922	-0.2148	-0.5915
O	0	-0.762	-0.8677	-0.0052
S	0	-5.3319	1.2708	0.2951
C	0	-6.4562	0.6034	-0.9638
C	0	-7.8325	0.5977	-0.7371
C	0	-8.6965	0.0847	-1.7046
C	0	-8.1842	-0.4225	-2.8987
C	0	-6.8079	-0.4168	-3.1254
C	0	-5.9439	0.0962	-2.1579
H	0	-0.1969	0.6603	-1.9903
H	0	-1.8408	0.2315	-2.6818
H	0	-1.1654	2.5577	-0.792
H	0	-1.638	2.6423	-2.5623
H	0	-3.5152	3.2023	-0.9828
H	0	-3.8423	1.7647	-2.0741
H	0	-2.9954	1.7024	0.8725
H	0	-3.6708	-0.6237	-1.0175
H	0	-3.1982	-0.7085	0.7528
H	0	-8.2365	0.9978	0.2045
H	0	-9.7818	0.0801	-1.5259
H	0	-8.8655	-0.827	-3.6616
H	0	-6.404	-0.8167	-4.0671
H	0	-4.8585	0.1007	-2.3366

7. Referências bibliográficas

1. Durben, S. and T. Baumgartner, *Azadibenzophospholes: Functional Building Blocks with Pronounced Electron-Acceptor Character*. Inorganic Chemistry, 2011. **50**(14): p. 6823-6836.
2. Brunton, L., et al., *Goodman and Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics*. 2007: Mcgraw-hill.
3. Kimbaris, A.C., et al., *Coactivity of sulfide ingredients: a new perspective of the larvicidal activity of garlic essential oil against mosquitoes*. Pest Management Science, 2009. **65**(3): p. 249-254.
4. Reusch, W. *Sulfur and Phosphorus Compounds*. [cited 2014 13 de Janeiro.]; Available from: <http://www2.chemistry.msu.edu/faculty/reusch/VirtTxtJml/special2.htm>.
5. Yu, B., et al., *Catalyst-free approach for solvent-dependent selective oxidation of organic sulfides with oxone*. Green Chemistry, 2012. **14**(4): p. 957-962.
6. Newhouse, T.R., et al., *A Tetradentate Ligand for the Enantioselective Ti(IV)-Promoted Oxidation of Sulfides to Sulfoxides: Origin of Enantioselectivity*. Journal of the American Chemical Society, 2012. **134**(42): p. 17354-17357.
7. Dishington, A., S. Fillery, and M.R.V. Finlay, *A one-pot sulfide to sulfone oxidation with m-chloroperoxybenzoic acid and sodium permanganate*. Tetrahedron Letters, 2010. **51**(32): p. 4211-4213.
8. Trost, B.M. and D.P. Curran, *Chemoselective oxidation of sulfides to sulfones with potassium hydrogen persulfate*. Tetrahedron Letters, 1981. **22**(14): p. 1287-1290.
9. Babiak, P., et al., *Whole-cell oxidation of omeprazole sulfide to enantiopure esomeprazole with Lysinibacillus sp. B71*. Bioresource Technology, 2011. **102**(17): p. 7621-7626.
10. Pearce, C.M. and M.V. Lushnikova, *Microbiological production of omeprazole metabolites by Cunninghamella elegans*. Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic, 2006. **41**(3-4): p. 87-91.
11. Kumar, A. and Akanksha, *Amino acid catalyzed thio-Michael addition reactions*. Tetrahedron, 2007. **63**(45): p. 11086-11092.
12. Jereb, M., *Highly atom-economic, catalyst- and solvent-free oxidation of sulfides into sulfones using 30% aqueous H₂O₂*. Green Chemistry, 2012. **14**(11): p. 3047-3052.
13. Li, J.J., *Name Reactions: A Collection of Detailed Mechanisms and Synthetic Applications*. 2007: Springer.
14. d'Angelo, J., et al., *The asymmetric Michael addition reactions using chiral imines*. Tetrahedron: Asymmetry, 1992. **3**(4): p. 459-505.
15. Chen, L.-J. and D.-R. Hou, *Asymmetric aza-Michael addition: synthesis of (-)-allosedridine and (-)-2-epi-ethylnorlobelol*. Tetrahedron: Asymmetry, 2008. **19**(6): p. 715-720.
16. Redon, S., M. Wierzbicki, and J. Prunet, *A new oxa-Michael reaction and a gold-catalysed cyclisation en route to C-glycosides*. Tetrahedron Letters, 2013. **54**(16): p. 2089-2092.
17. Müller, P., et al., *<Stable Continuous Operation of a Biphasic Enantioselective Enzymatic.pdf>*. The Open Catalysis Journal, 2011: p. 113-116.
18. Khatik, G.L., R. Kumar, and A.K. Chakraborti, *Catalyst-Free Conjugated Addition of Thiols to α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds in Water*. Organic Letters, 2006. **8**(11): p. 2433-2436.
19. Sheldon, R.A., I. Arends, and U. Hanefeld, *Green Chemistry and Catalysis*. 2007: Wiley.
20. Kidwai, M., et al., *Bis[(L)prolinato-N,O]Zn in acetic acid-water: a novel catalytic system for the synthesis of β -amino carbonyls via Mannich reaction at room temperature*. Applied Organometallic Chemistry, 2011. **25**(5): p. 335-340.

21. Kofoed, J., T. Darbre, and J.-L. Reymond, *Dual mechanism of zinc-proline catalyzed aldol reactions in water*. Chemical Communications, 2006(14): p. 1482-1484.
22. Fernandez-Lopez, R., et al., *A Selective Direct Aldol Reaction in Aqueous Media Catalyzed by Zinc-Proline*. European Journal of Organic Chemistry, 2005. **2005**(24): p. 5268-5276.
23. Bandyopadhyay, D., et al., *Ultrasound-assisted aza-Michael reaction in water: A green procedure*. Ultrasonics Sonochemistry, 2012. **19**(4): p. 969-973.
24. Baron, M., et al., *Solvent-Free Michael Addition to Non-protected 3-(2-Nitrovinyl)indole by Ultrasound Activation*. The Journal of Organic Chemistry, 2012. **77**(7): p. 3598-3603.
25. Mirza-Aghayan, M., et al., *Ultrasound irradiation effects on the asymmetric michael reaction*. Tetrahedron: Asymmetry, 1995. **6**(11): p. 2643-2646.
26. Suslick, K.S., *The Chemical Effects of Ultrasound*. Scientific American, 1989.
27. FLINT, E.B. and K.S. SUSLICK, *The Temperature of Cavitation*. Science, 1991. **253**(5026): p. 1397-1399.
28. Allinger, N.L., J. Allinger, and M.A. DaRooge, *Conformational Analysis. XXXVIII. The Conformations of Cyclohexanone Rings*. Journal of the American Chemical Society, 1964. **86**(19): p. 4061-4067.
29. Allinger, N.L. and L.A. Freiberg, *CONFORMATIONAL ANALYSIS. X. THE ENERGY OF THE BOAT FORM OF THE CYCLOHEXANE RING*^{1,2}. Journal of the American Chemical Society, 1960. **82**(9): p. 2393-2394.
30. Barton, D.H.R. and R.C. Cookson, *The principles of conformational analysis*. Quarterly Reviews, Chemical Society, 1956. **10**(1): p. 44-82.
31. Wertz, D.H. and N.L. Allinger, *Conformational analysis—CI : The gauche-hydrogen interaction as the basis of conformational analysis*. Tetrahedron, 1974. **30**(12): p. 1579-1586.
32. Smith, M.B. and J. March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*. 2007: Wiley.
33. Rauk, A., *Orbital Interaction Theory of Organic Chemistry*. 2004: Wiley.
34. Karunakaran, V. and V. Balachandran, *Experimental and computational study on molecular structure, natural bond orbital and natural hybrid orbital analysis of non-linear optical material trans-3-(o-hydroxyphenyl-1-phenyl)-2-propen-1-one*. Journal of Molecular Structure, 2013. **1053**: p. 66-78.
35. Domagała, M. and S.J. Grabowski, *CH...N and CH...S Hydrogen Bonds Influence of Hybridization on Their Strength*. The Journal of Physical Chemistry A, 2005. **109**(25): p. 5683-5688.
36. Alkorta, I., I. Rozas, and J. Elguero, *Non-conventional hydrogen bonds*. Chemical Society Reviews, 1998. **27**: p. 163-170.
37. Platts, J.A., S.T. Howard, and B.R.F. Bracke, *Directionality of Hydrogen Bonds to Sulfur and Oxygen*. Journal of the American Chemical Society, 1996. **118**(11): p. 2726-2733.
38. Allen, F.H., et al., *Hydrogen-Bond Acceptor and Donor Properties of Divalent Sulfur (Y-S-Z and R-S-H)*. Acta Crystallographica Section B, 1997. **53**(4): p. 696-701.
39. Levitt, M. and M.F. Perutz, *Aromatic rings act as hydrogen bond acceptors*. Journal of Molecular Biology, 1988. **201**(4): p. 751-754.
40. Dudley, T.J., et al., *Conformational analysis via calculations and NMR spectroscopy for isomers of the mono(imino)pyridine ligand, 2-{(2,6-Me₂-C₆H₃)NC(i-Pr)}C₅H₄N*. RSC Advances, 2012. **2**(15): p. 6237-6244.
41. Ribeiro, D.S., P.R. Olivato, and R. Rittner, *Axial/equatorial populations in α -hetero-substituted cyclohexanone Oximes and O-methyl oximes*. Magnetic Resonance in Chemistry, 2000. **38**(8): p. 627-638.
42. Rozada, T.C., et al., *Infrared and theoretical calculations in 2-halocycloheptanones conformational analysis*. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 2012. **94**(0): p. 277-287.

43. Olivato, P.R., et al., *Conformational preferences for some 2-substituted N-methoxy-N-methylacetamides through spectroscopic and theoretical studies*. Journal of Molecular Structure, 2010. **977**(1–3): p. 106-116.
44. Kappers, M.J., J.T. Miller, and D.C. Koningsberger, *Deconvolution and Curve Fitting of IR Spectra for CO Adsorbed on Pt/K-LTL: Potassium Promoter Effect and Adsorption Site Distribution*. The Journal of Physical Chemistry, 1996. **100**(8): p. 3227-3236.
45. Young, D., *Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real World Problems*. 2004: Wiley.
46. Jensen, F., *Introduction to Computational Chemistry*. 2013: Wiley.
47. Reichardt, C., *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*. 2006: Wiley.
48. Perrin, W.L.F.A.D.D., *Purification of Laboratory Chemicals*. Fourth Edition ed, ed. B. Heinemann. 1997, Woburn, MA.
49. Yoshida, M., Y. Ohno, and S. Hara, *Organocatalytic asymmetric thio-Michael addition of arylmethyl mercaptans to cyclic enones by a primary amino acid*. Tetrahedron Letters, 2010. **51**(39): p. 5134-5136.
50. Mukaiyama, T., A. Ikegawa, and K. Suzuki, *HIGHLY ENANTIOSELECTIVE MICHAEL ADDITION OF THIOLS TO 2-CYCLOHEXENONE BY USING (2*S*)-2-(ANILINOMETHYL)-1-ETHYL-4-HYDROXYPIRRROLIDINE AS A CHIRAL CATALYST*. Chemistry Letters, 1981. **10**(2): p. 165-168.
51. Katritzky, A., et al., *Tautomerism in drug discovery*. Journal of Computer-Aided Molecular Design, 2010. **24**(6-7): p. 475-484.
52. Sykes, P., *A guidebook to mechanism in organic chemistry*. 1986: Longman.
53. Rana, N.K., S. Selvakumar, and V.K. Singh, *Highly enantioselective organocatalytic sulfa-Michael addition to alpha,beta-unsaturated ketones*. J Org Chem, 2010. **75**(6): p. 2089-91.
54. McDaid, P., Y. Chen, and L. Deng, *A Highly Enantioselective and General Conjugate Addition of Thiols to Cyclic Enones with an Organic Catalyst*. Angewandte Chemie, 2002. **114**(2): p. 348-350.
55. Anastas, P.T., et al., *The role of catalysis in the design, development, and implementation of green chemistry*. Catalysis Today, 2000. **55**(1–2): p. 11-22.
56. 2013; Available from: <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/418951?lang=pt®ion=BR>.
57. Olivato, P., et al., *Spectroscopic and Theoretical Studies of Some 3-(4'-Substituted phenylsulfanyl)-1-methyl-2-piperidones*. Molecules, 2013. **18**(7): p. 7492-7509.
58. Pranata, J., *Sulfur–Aromatic Interactions: A Computational Study of the Dimethyl Sulfide–Benzene Complex*. Bioorganic Chemistry, 1997. **25**(4): p. 213-219.
59. Franklin, N.C. and H. Feltkamp, *Conformational Analysis of Cyclohexane Derivatives by Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*. Angewandte Chemie International Edition in English, 1965. **4**(9): p. 774-783.
60. Eliel, E.L., S.H. Wilen, and L.N. Mander, *Stereochemistry of Organic Compounds*. 1994: Wiley-Vch Verlag GmbH.
61. Bondi, A., *van der Waals Volumes and Radii*. The Journal of Physical Chemistry, 1964. **68**(3): p. 441-451.
62. Olivato, P.R., et al., *Spectroscopic and theoretical studies of some N-methoxy-N-methyl-2-[(4'-substituted) phenylthio]propanamides*. Journal of Molecular Structure, 2009. **920**(1–3): p. 393-400.
63. Gu, Q., C. Trindle, and J.L. Knee, *Communication: Frequency shifts of an intramolecular hydrogen bond as a measure of intermolecular hydrogen bond strengths*. The Journal of Chemical Physics, 2012. **137**(9): p. -.
64. Wong, M.W., M.J. Frisch, and K.B. Wiberg, *Solvent effects. 1. The mediation of electrostatic effects by solvents*. Journal of the American Chemical Society, 1991. **113**(13): p. 4776-4782.

65. Reichardt, C. and T. Welton, *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*. 2011: Wiley.
66. Cheney, B.V., et al., *Hydrogen-bonded complexes involving benzene as an hydrogen acceptor*. Journal of the American Chemical Society, 1988. **110**(13): p. 4195-4198.