

**VICTOR AUGUSTO VIANNA FERREIRA**

**Estudo teórico do núcleo 1,3-benzodioxola e derivados por  
análise de decomposição de energia (LMO-EDA).**

IPPN – UFRJ

FEVEREIRO – 2015

**Estudo teórico do núcleo 1,3-benzodioxola e derivados por análise de decomposição de energia (LMO-EDA).**

**VICTOR AUGUSTO VIANNA FERREIRA**

**Esta dissertação foi realizada no Instituto de Pesquisas de Produtos Naturais da Universidade Federal do Rio de Janeiro em cumprimento às exigências para obtenção do grau de Mestre em ciências.**

**ORIENTADOR: Prof. Dr. Mauro Barbosa de Amorim**

Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Fevereiro – 2015

Ferreira, Victor Augusto Vianna

F383e

Estudo teórico do núcleo 1,3-benzodioxola e derivados por análise de decomposição de energia (LMO-EDA). / Victor Augusto Vianna Ferreira. -- Rio de Janeiro, 2015.

114 f.

Orientador: Mauro Barbosa de Amorim.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Pesquisa de Produtos Naturais, Programa de Pós-Graduação em Química de Produtos Naturais, 2015.

1. 1,3-benzodioxola . 2. Efeito Anomérico. 3. LMO-EDA . I. Barbosa de Amorim, Mauro, orient. II. Título.

## **AGRADECIMENTOS**

A meus pais, pelo investimento em minha educação, pois sem este não poderia chegar aonde chego neste momento.

A meus familiares, pelo apoio e carinho.

A meu orientador Mauro Barbosa de Amorim por sempre estar disposto a ensinar, orientar e ajudar, e pela amizade e laços que cria conosco, nos tratando como filhos muitas vezes.

Aos meus amigos que conquistei ao longo da vida, pelo apoio, carinho, suporte e conselhos.

Aos colegas de laboratório, t-BOC-L, Fernando, Carol, Rafael, Eduardo, Daniela, Vinicius, Tadeu, e aos demais que passaram por aqui, por terem se tornado mais que colegas e sim amigos. Pelos momentos de descontração e seriedade, por tornar o ambiente em que compartilhamos o melhor para se trabalhar.

Aos colegas do Instituto que pude adquirir, onde alguns se tornaram pessoas dignas de serem chamadas de amigos, e uma destas pessoas que se tornou mais que isso no decorrer deste tempo.

Aos professores do Instituto por todos os ensinamentos passados e lições ensinadas.

Aos meus antigos professores Paulo Assis Bonan e José Rodrigues Dias, por me colocarem sempre no caminho da vitória e incentivarem a continuar, e também por me considerarem um filho.

Aos funcionários do IPPN por sempre estarem dispostos a ajudar.

A todos que ainda mantêm carinho por mim.

A você que está lendo esta dissertação.

A Capes pelo apoio financeiro.

## EPÍGRAFE

“Você já sonhou com algo e depois pediu a Deus? Sabe, às vezes pode demorar a se realizar, e isso não quer dizer que Ele tenha se esquecido de você, mas sim porque por algum motivo você não estava preparado para receber o que tanto pediu naquele momento da sua vida.

Não seja como eu desistindo do seu sonho, ou brigando com Ele, e perdendo a fé, pois um dia quando menos se espera o sonho chega, na verdade sua hora chega, e quando chegar faça de tudo para aproveitar e não perder o presente que Ele lhe enviou. Tenha fé que a sua hora também chegará.”

Ferreira, V.A.V.

## RESUMO

O grupo metilenodioxí pode ser encontrado em uma grande diversidade de substâncias de origem natural na forma do núcleo 1,3-benzodioxola. Na grande maioria dos casos, as substâncias que contêm este núcleo possuem atividades biológicas mais acentuadas do que, por exemplo, seus análogos 1,2-dimetoxibenzeno, 1,2-hidroximetoxibenzeno e 1,4-benzodioxana. Esta atividade acentuada nos remete a diversos estudos sobre este núcleo e, conseqüentemente, quanto a não planaridade do grupo metilenodioxí que, segundo estudos, é devida ao efeito anomérico generalizado. O efeito anomérico sempre é muito discutido na literatura científica, principalmente, quanto a sua origem, onde existem duas propostas, a hiperconjugativa e a eletrostática, sendo a primeira comumente mais utilizada para a explicação desse fenômeno.

Neste cenário, realizamos cálculos mecânico-quânticos de orbitais moleculares, utilizando o método de análise de decomposição de energia, o LMO-EDA, que consiste na decomposição da ligação química em termos de energia: eletrostático, de troca, de repulsão de Pauli, de polarização e de dispersão. Para o entendimento dos fatores relacionados a não planaridade do anel heterociclo da 1,3-benzodioxola, analisamos a influência de substituintes na posição 5 do anel aromático, onde foram escolhidos um forte doador de densidade eletrônica, O-, e um forte atrator de densidade eletrônica, NO<sub>2</sub>. De maneira a tentar compreender, do ponto de vista estrutural e eletrônico, a maior atividade biológica observada para estes núcleos, foram realizados cálculos nas estruturas do 1,2-dimetoxibenzeno.

**Palavras-chave: 1,3-benzodioxola, efeito anomérico, LMO-EDA.**

## ABSTRACT

The methylenedioxy group is found in a great diversity of natural substances, in the form of the 1,3-benzodioxole nucleus. In most cases, the substances that carry this nucleus have more accentuated biological activities, when compared with their analogous substances, the 1,2-dimethoxybenzene, the 1,2-hydroxymethoxybenzene, and the 1,4-benzodioxan. This increased activity leads us to various studies about this nucleus, and thus to the non-planarity of the methylenedioxy bridge, which is, according to the literature, due to the generalized anomeric effect. The origin of the anomeric effect is always very discussed in the scientific literature, where there are two proposals to explain it, one is based on the hyperconjugative theory, and another on the electrostatic theory, the hyperconjugative proposition being the most used to explain the phenomenon.

In this scenario, we perform quantum-mechanical molecular orbitals calculations using a very recent energy decomposition analysis method, the LMO-EDA. The method decomposes the chemical bonds in energy terms: electrostatic, exchange, Pauli repulsion, dispersion and polarization. To understand the related factors in non-planarity of the heterocyclic ring of 1,3-benzodioxole, we added the influence of substituent effects at the position 5 of the aromatic ring, which were chosen to be a strong donor of electron density, O-, and a strong attractor of electron density, NO<sub>2</sub>. In order to understand the structural and electronic changes responsible for the greatest biological activity observed for these nuclei, calculations were also carried out on 1,2-dimethoxybenzenes and analogues.

**Keywords: 1,3-benzodioxole, anomeric effect, LMO-EDA.**

## LISTA DE ABREVIATURAS

BSSE – Erro de sobreposição de conjuntos de base

CC-pVDZ – Base com correlação constante de duplo zeta de valência de Dunning

CVB3 – Vírus de coxsackie B3

CYP719A – Subfamília do citocromo P450

CYP81Q1 – Subfamília do citocromo P450

DMF – Dimetilformamida

DU-145 – Células epiteliais da próstata humana

ED<sub>50</sub> – Dose efetiva

EDA – Análise de decomposição de energia

GAMESS – General Atomic and Molecular Electronic Structure System package

HT-29 – Células epiteliais do cólon humano

IC<sub>50</sub> – Concentração inibitória

IS – Índice de seletividade

LEDGF – Fator de crescimento derivado de células do epitélio cristalino

LMO – Orbitais moleculares localizados

LMO-EDA – Análise de decomposição de energia de orbitais moleculares localizados

MP2 – Teoria perturbacional de Møller-Plesset de segunda ordem

NADPH – Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzido

OVCAR-3 – Células epiteliais do ovário humano

SAM – S-Adenosil metionina

TC<sub>50</sub> – Concentração de toxicidade

## LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1: Núcleo 1,3-benzodioxola (1).	17
Figura 2: Proposta de mecanismo de ciclização para a formação do grupo metilenodioxi (adaptado de MIZUTANI & SATO, 2011).	17
Figura 3: Exemplos de rotas biossintéticas envolvendo a formação do grupo metilenodioxi (adaptado de MIZUTANI & SATO, 2011).	18
Figura 4: Formação por via sintética do grupo metilenodioxi proposta por Geller e colaboradores, 1998.	19
Figura 5: Formação por via sintética do grupo metilenodioxi proposta por Alam e colaboradores (2005).	19
Figura 6: Exemplos de reações de metilação (A) e de oxidação (B) em sistemas biológicos (DEWICK, 2009).	20
Figura 7: Derivados 1,3-benzodioxola utilizados no estudo de inibição da IN-HIV (adaptado de PEAT et al., 2012).	20
Figura 8: Núcleos 1,2-dimetoxibenzeno (2), 1,2-dimetoxi-hidroxibenzeno (3) e 1,4-benzodioxana (4).	21
Figura 9: Atividade dos derivados 5 e 6 frente ao vírus coxsackie B3 (WANG et al., 2011).	21
Figura 10: Atividade inibidora, das substâncias 7 (a e b) e 8 (a e b), ao crescimento de células cancerígenas (BAECHLER et al., 2013).	22
Figura 11: Atividade inibidora das lignanas 9, 10, 11, 12 e 13 frente agente inflamatório NO (HU et al., 2014).	23
Figura 12: Atividade inibidora, das substâncias 14a e b, ao crescimento de células tumorais de cólon, de próstata e de ovários (ZEMBOWER et al., 2012).	24
Figura 13: Atividade antiproliferativa, das substâncias 15, 16, 17 e 18, ao carcinoma colo-retal.	24
Figura 14: Atividade inibidora, das substâncias 19, 20, 21 e 22, ao crescimento de fungos (PAGNOCCA et al., 1996).	25
Figura 15: Atividade antimalarial dos alcaloides isoquinolínicos (25 e 26) extraídos da <i>Stephania Pierrei</i> (LIKHITWITAYAWUD et al., 1993).	26

Figura 16: Diagrama de energia de estabilização do efeito hiperconjugativo $\sigma \rightarrow \sigma^*$ (adaptado de ALABUGIN et al., 2011).	27
Figura 17: A – Hiperconjugação isovalente, B – Hiperconjugação sacrificial (IUPAC).	28
Figura 18: A – Hiperconjugação negativa, B – Hiperconjugação positiva e C – Hiperconjugação neutra (adaptado de ALABUGIN et al., 2011).	28
Figura 19: A - Efeito $\pi$ , B – Efeito $\delta$ (adaptado de LAMBERT & CIRO, 1996).	29
Figura 20: Proposta de efeito hiperconjugativo (adaptado de DA SILVA, 2011).	30
Figura 21: Representação da proposta eletrostática.	31
Figura 22: Efeitos endo-anomérico e exo-anomérico (adaptado de COCINERO et al., 2011).	32
Figura 23: Efeitos homoanoméricos: A – efeito W, B – efeito “plough”, C – imagem espelhada do efeito “plough” e D – outra orientação para o efeito (adaptado de ALABUGIN et al., 2003).	33
Figura 24: Representação dos métodos de orbitais localizados para o etileno (JENSEN, 2007).	37
Figura 25: Esquema dos componentes das interações moleculares (KITAURA & MOROKUMA, 1976).	43
Figura 26: Estruturas utilizadas no estudo das propriedades estruturais e eletrônicas [R = H; R = O <sup>-</sup> ; R = NO <sub>2</sub> ].	52
Figura 27: Estruturas utilizadas na validação do método LMO-EDA.	53
Figura 28: Projeções de Newman das conformações do metoximetanol dos diedros H1-O2-C3-O4 e C5-O4-C3-O2 respectivamente [ano2-34 (ou ano4-32) = presença do efeito anomérico envolvendo doação de par de elétrons do átomo de oxigênio 2 (ou 4) para o orbital antiligante da ligação C3-O4 (ou C3-O2); NA = ausência do efeito].	60
Figura 29: Núcleos 1,3-dioxola.	65
Figura 30: Núcleo 1,3-benzodioxola (R=H) nas conformações plana e angular (não plana).	66

Figura 31: Efeito de conjugação (lado esquerdo) visto na conformação plana e efeito de hiperconjugação anomérico (lado direito) possibilitado pela conformação angular (LAANE et al., 2000).	67
Figura 32: Exemplificação das estruturas metoxibenzeno com substituição em meta e para. Na estrutura marcada em vermelho, temos apenas o efeito indutivo do substituinte, e na estrutura em azul, o efeito mesômero influenciado pelo substituinte.	68
Figura 33: Núcleo 1,2-dimetoxibenzeno (R=H).	74
Figura 34: Conformação assimétrica do núcleo 1,2-dimetoxibenzeno com substituinte doador de densidade eletrônica.	81
Figura 35: Estruturas do (hidroximetoxi)-benzeno e os possíveis derivados <i>meta</i> e <i>para</i> .	82
Figura 36: Denominação dos efeitos anoméricos existentes no núcleo (hidroximetoxi)-benzeno (Da esquerda para a direita: efeito ano2-34, efeito ano4-32, efeitos ano2-34 e ano4-32 e nenhum efeito (NA)).	82
Figura 37: Projeções de Newman das conformações, que serão consideradas no decorrer deste subcapítulo, do (hidroximetoxi)-benzeno dos diedros Ph1-O2-C3-O4 e H5-O4-C3-O2 respectivamente [ano2-34 (ou ano4-32) = presença do efeito anomérico envolvendo doação de par de elétrons do átomo de oxigênio 2 (ou 4) para o orbital antiligante da ligação C3-O4 (ou C3-O2); NA = ausência do efeito].	83
Figura 38: Conformações não planar e planar do núcleo (hidroximetoxi)-benzeno, respectivamente.	88

## LISTA DE TABELAS

	Pág.
Tabela 1: Resultado para HOH---NH <sub>3</sub> e para o dímero de H <sub>2</sub> O. As duas primeiras colunas são referentes aos resultados deste trabalho, e as duas últimas são os resultados publicados por Su e Li.	58
Tabela 2: Resultados do LMO-EDA para metoximetanol (energias relativas) [gg = conformação gauche-gauche; ag = conformação anti-gauche; ga = conformação gauche-anti; aa = conformação anti-anti].	60
Tabela 3: Energias relativas das conformações do metoximetanol.	62
Tabela 4: Comprimentos de ligação para metoximetanol.	62
Tabela 5: Resultados do LMO-EDA para a glucose (energias relativas).	62
Tabela 6: Energias relativas das configurações da glucose.	63
Tabela 7: Comprimentos de ligação do carbono anomérico.	64
Tabela 8: Resultados LMO-EDA para metoxibenzeno com substituição na posição <i>meta</i> [NP = conformação não planar; P = conformação planar].	68
Tabela 9: Resultados LMO-EDA para metoxibenzeno com substituição na posição <i>para</i> [NP = conformação não planar; P = conformação planar].	70
Tabela 10: Energias relativas para metoxibenzeno e derivados com substituição na posição <i>meta</i> [NP = conformação não planar; P = conformação planar].	71
Tabela 11: Energias relativas para metoxibenzeno e derivados com substituição na posição <i>para</i> [NP = conformação não planar; P = conformação planar].	72
Tabela 12: Comprimentos de ligação do metoxibenzeno e seus derivados <i>meta</i> e <i>para</i> substituídos (vermelho – <i>meta</i> ; azul – <i>para</i> ) [NP = conformação não planar; P = conformação planar].	73
Tabela 13: Resultados LMO-EDA para as fragmentações em <i>meta</i> do 1,2-dimetoxibenzeno e seus derivados [NP = conformação não planar; P = conformação planar].	75
Tabela 14: Resultados LMO-EDA para fragmentações em <i>para</i> do 1,2-dimetoxibenzeno e seus derivados [NP = conformação não planar; P = conformação planar].	76

Tabela 15: Energias relativas de 1,2-dimetoxibenzeno e derivados [NP = conformação não planar; P = conformação planar].	77
Tabela 16: Comprimentos de ligação de 1,2-dimetoxibenzeno e derivados [NP = conformação não planar; P = conformação planar].	78
Tabela 17: Resultados LMO-EDA para (hidroximetoxi)-benzeno com substituição na posição <i>para</i> [NP = conformação não planar; P = conformação planar] [g = conformações gauche-gauche, com os efeitos ano2-34 e ano4-32; aa = conformações anti-anti, sem a presença de efeitos anoméricos].	85
Tabela 18: Resultados LMO-EDA para (hidroximetoxi)-benzeno com substituição na posição <i>meta</i> [NP = conformação não planar; P = conformação planar] [gg = conformações gauche-gauche, com os efeitos ano2-34 e ano4-32; aa = conformações anti-anti, sem a presença de efeitos anoméricos].	89
Tabela 19: Energias relativas da (hidroximetoxi)-benzeno com substituição em <i>para</i> [NP = conformação não planar; P = conformação planar] [gg = conformações gauche-gauche, com os efeitos ano2-34 e ano4-32; aa = conformações anti-anti, sem a presença de efeitos anoméricos].	91
Tabela 20: Energias relativas da (hidroximetoxi)-benzeno com substituição em <i>meta</i> [NP = conformação não planar; P = conformação planar] [gg = conformações gauche-gauche, com os efeitos pseudo endo e exo-anoméricos; aa = conformações anti-anti, sem a presença de efeitos anoméricos].	92
Tabela 21: Comprimentos de ligação da (hidroximetoxi)-benzeno e derivados com substituição em <i>para</i> [NP = conformação não planar; P = conformação planar] [gg = conformações gauche-gauche, com os efeitos pseudo endo e exo-anoméricos; aa = conformações anti-anti, sem a presença de efeitos anoméricos].	93
Tabela 22: Comprimentos de ligação da (hidroximetoxi)-benzeno e derivados com substituição em <i>meta</i> [NP = conformação não planar; P = conformação planar] [gg = conformações gauche-gauche, com os efeitos pseudo endo e exo-anoméricos; aa = conformações anti-anti, sem a presença de efeitos anoméricos].	94
Tabela 23: Resultados LMO-EDA para 1,3-benzodioxola e derivados [NP = conformação não planar; P = conformação planar].	95

Tabela 24: Energias relativas do núcleo 1,3-benzodioxola e derivados 97  
[NP = conformação não planar; P = conformação planar].

Tabela 25: Comprimentos de ligação e ângulos diedros do núcleo 1,3- 98  
benzodioxola e derivados [NP = conformação não planar; P =  
conformação planar].

## LISTA DE ESQUEMAS

	Pág.
Esquema 1: Fragmentações da 1,3-benzodioxola e derivados.	54
Esquema 2: Fragmentações do 1,2-dimetoxibenzeno e derivados.	55
Esquema 3: Fragmentações do metoxibenzeno e derivados.	56
Esquema 4: Fragmentações do (hidroximetoxi)-benzeno e derivados.	56
Esquema 5: Fragmentações dos dímero de H <sub>2</sub> O e H <sub>2</sub> O-NH <sub>3</sub> .	57
Esquema 6: Fragmentação do metoximetanol.	57
Esquema 7: Fragmentações da glucose.	57

## SUMÁRIO

	Pág.
<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>17</b>
1.1. Núcleo 1,3-benzodioxola	17
1.2. Efeito hiperconjugativo anomérico	27
1.3. Orbitais moleculares localizados	34
1.4. Análise por decomposição de energia (EDA)	39
<b>2. OBJETIVOS</b>	<b>51</b>
2.1. Objetivos	51
2.2. Validação do Método	52
<b>3. METODOLOGIA COMPUTACIONAL</b>	<b>54</b>
3.1. Cálculos de otimização de geometria	54
3.2. Cálculos de análise de decomposição de energia	54
3.2.1. 1,3-benzodioxola e derivados	54
3.2.2. 1,2-dimetoxibenzeno e derivados	55
3.2.3. Metoxibenzeno e derivados	55
3.2.4. (hidroximetoxi)-benzeno e derivados	56
3.2.5. Dímero de H <sub>2</sub> O e H <sub>2</sub> O-NH <sub>3</sub>	57
3.2.6. Metoximetanol	57
3.2.7. Glucose	57
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	<b>58</b>
4.1. Teste do método computacional	58
4.1.1. Dímero de H <sub>2</sub> O e H <sub>2</sub> O-NH <sub>3</sub>	58
4.1.2. Metoximetanol	59
4.1.3. Glucose	62
4.2. Estudo comparativo de núcleos derivados da 1,3-benzodioxola e seus análogos	64
4.2.1. Núcleos metoxibenzeno e derivados	67
4.2.2. Núcleos 1,2-dimetoxibenzeno e derivados	74

4.2.3. Comparação dos núcleos 1,2-dimetoxibenzeno e núcleos metoxibenzeno	78
4.2.4. Núcleos (hidroximetoxi)-benzeno e derivados	81
4.2.5. Núcleos 1,3-benzodioxola e derivados	94
4.2.6. Comparação dos núcleos 1,3-benzodioxola e núcleos (hidroximetoxi)-benzeno	99
<b>CONCLUSÕES</b>	<b>101</b>
<b>PERSPECTIVAS</b>	<b>104</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>105</b>

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. Núcleo 1,3-benzodioxola

A subunidade metilenodioxí,  $\text{OCH}_2\text{O}$ , um grupo protetor natural e sintético de sistemas catecólicos – resistente a vários reagentes, como Grignard e alquilítio (GREENE & WUTS, 2007) – está presente em uma variedade de substâncias de origem natural e sintética, sob a forma de núcleo 1,3-benzodioxola (Figura 1).

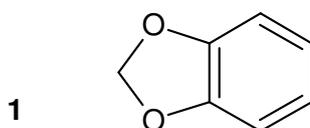


Figura 1: Núcleo 1,3-benzodioxola (1).

Em sistemas biológicos, este grupo é proveniente da ciclização oxidativa de compostos aromáticos com padrão de substituição do tipo *orto*-hidroxi-metoxi (DEWICK, 2009). Acredita-se que essa oxidação envolva alguma monooxigenase da família de enzimas do grupo citocromo P450 (BAUER & ZENK, 1991). A ciclização ocorre pela formação do hemiacetal do formaldeído seguido de um ataque intramolecular da hidroxila *orto* (nucleófilo) a este grupamento; o mecanismo detalhado pode ser visto na Figura 2.

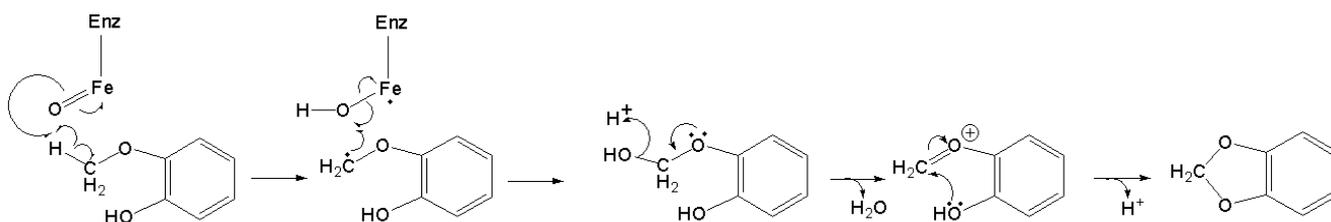


Figura 2: Proposta de mecanismo de ciclização para a formação do grupo metilenodioxí (adaptado de MIZUTANI & SATO, 2011).

Na revisão de Mizutani e Sato (MIZUTANI & SATO, 2011), sobre as reações não usuais das enzimas do grupo citocromo P450 no metabolismo secundário vegetal, são descritas algumas subfamílias responsáveis pela formação do grupo metilenodioxí. As subfamílias destacadas são a CYP719A, responsável pela

conversão da (*S*)-reticulina em derivados contendo o anel metilenodioxí (Figura 3, A), e a CYP81Q1 envolvida na conversão do (+)-pinoresinol em derivados metilenodioxilados (Figura 3, B).

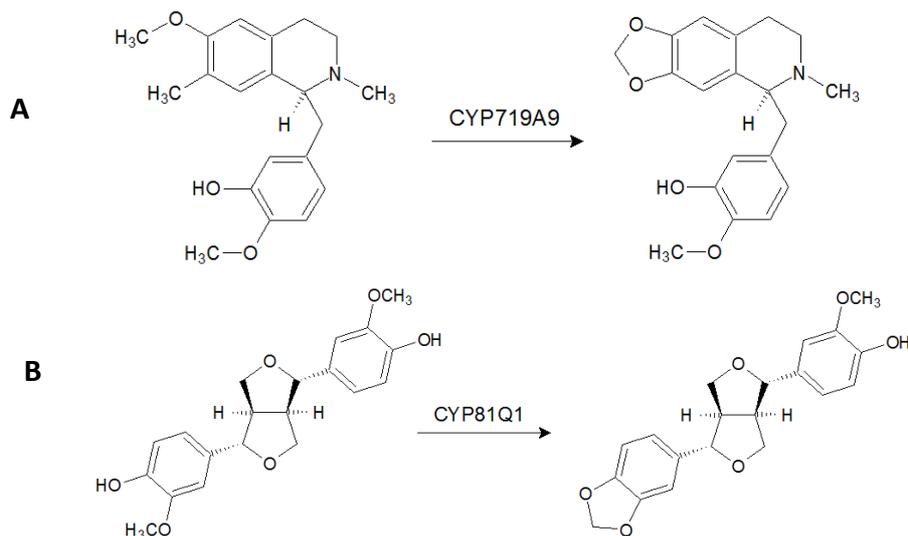


Figura 3: Exemplos de rotas biossintéticas envolvendo a formação do grupo metilenodioxí (adaptado de MIZUTANI & SATO, 2011).

Podemos notar que ambas as subfamílias são específicas para o substrato, logo, as interações enzimáticas não covalentes só ocorrem com o substrato *orto*-hidroxi-metoxibenzeno, levando a formação da ponte metilenodioxí.

Esse grupo protetor pode ser sintetizado, por exemplo, a partir de reações de sistemas catecólicos com haletos de metila em condições específicas em bons rendimentos (GREENE & WUTS, 2007). Dois exemplos serão mostrados nos parágrafos a seguir.

Geller e colaboradores (1998) propuseram a síntese do grupo metilenodioxí a partir de um catecol utilizando diclorometano ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), em meio básico, na presença de fluoreto de césio ( $\text{CsF}$ ) e DMF (dimetilformamida) como solvente polar e aprótico, em condição de refluxo, obtendo 91% de rendimento (Figura 4).

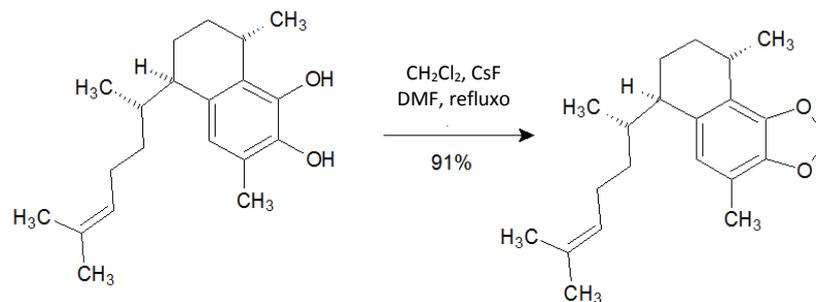


Figura 4: Formação por via sintética do grupo metilenodioxo proposta por Geller e colaboradores, 1998.

Outro exemplo, também a partir de um catecol, consiste na reação de diiodeto de metila ( $\text{CH}_2\text{I}_2$ ), em meio básico, na presença de fluoreto de potássio (KF) e DMF como solvente, a uma temperatura de  $110^\circ\text{C}$ , “overnight”, obtendo rendimento de 84% (Figura 5) (ALAM *et al.*, 2005).

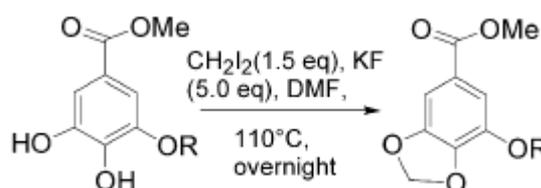


Figura 5: Formação por via sintética do grupo metilenodioxo proposta por Alam e colaboradores (2005).

A cisão do núcleo 1,3-benzodioxola pode ser feita com reagentes eletrofílicos, ácidos de Brønsted (haletos de hidrogênio e outros ácidos próticos) e ácidos de Lewis (e.g., haletos de alumínio e haletos de boro), reagentes nucleofílicos (e.g., hidróxidos alcalinos), cisão redutiva (e.g., reagentes de Grignard ou trietilsilano) ou cisão oxidativa (e.g., pentacloreto de fósforo) (DE AMORIM, 1989; HU & CLIVE, 1997; GEVORGYAN *et al.*, 2000).

Um fato que podemos considerar é a importância do grupo metilenodioxo nas substâncias que o contém e, conseqüentemente, no sistema biológico que o produz. Analisando os processos envolvidos na formação dessas substâncias, notamos que a oxidação para a formação do grupo metilenodioxo seria um processo mais complexo, e pouco compreendido, bem como presumidamente mais oneroso energeticamente do que a metilação da hidroxila *orto*-metoxila (DEWICK, 2009), como pode ser ilustrado na Figura 6; o que seria contraditório segundo os princípios

da termodinâmica (NELSON & COX, 2007), pois a natureza sempre tende para o caminho menos custoso, a menos que o benefício final seja acentuado (atividades biológicas).

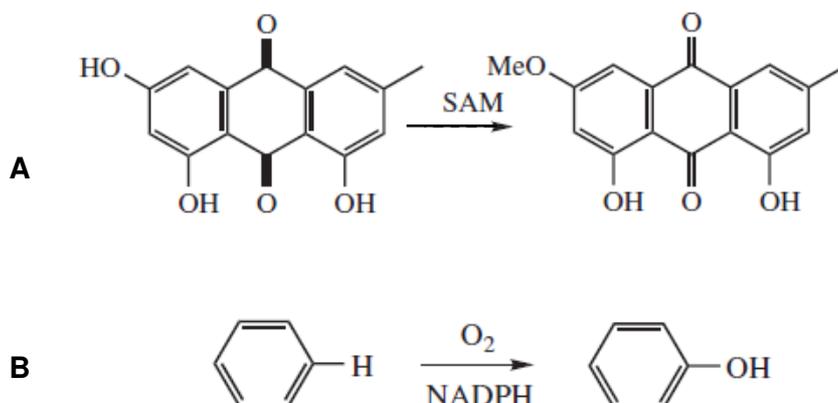


Figura 6: Exemplos de reações de metilação (A) e de oxidação (B) em sistemas biológicos (DEWICK, 2009).

Muitas substâncias contendo o grupo metilenodioxí apresentam atividades antioxidante, antibacteriana, antifúngica (YANG, *et al.*, 2012; FERREIRA *et al.*, 2014), anticonvulsivante (KUMAR, 2013), anti-inflamatória (PARISE-FILHO, 2011; HU *et al.*, 2014), antitumoral (ORLIKOVA *et al.*, 2014; IBRAHIM *et al.*, 2013; LIU *et al.*, 2013; SEMENOVA *et al.*, 2014), antimalárica (CEDRÓN *et al.*, 2010), antiviral (PEAT *et al.*, 2012), entre outras.

Peat e colaboradores (2012) realizaram um estudo com uma série de substâncias contendo o núcleo 1,3-benzodioxola avaliando a inibição da integrase (IN) do vírus da imunodeficiência humana (HIV) que se liga ao LEDGF (fator de crescimento derivado de células do epitélio cristalino), por meio de substâncias sintetizadas.

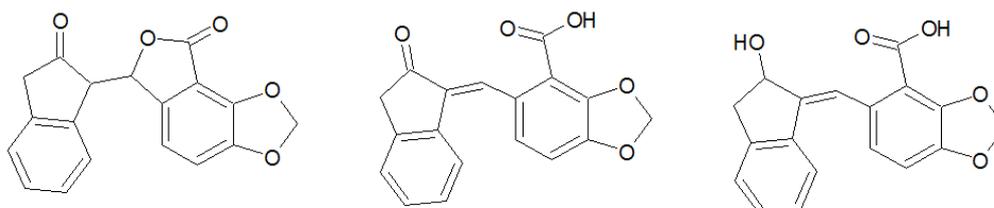


Figura 7: Derivados 1,3-benzodioxola utilizados no estudo de inibição da IN-HIV (adaptado de PEAT *et al.*, 2012).

Os resultados desse estudo *in vitro* mostraram inibidores ativos em baixa concentração micromolar, o que pode servir como ponto de partida para o desenvolvimento de novos inibidores da integrase do HIV.

Uma importância adicional que podemos ressaltar nesses compostos contendo o núcleo 1,3-benzodioxola é o fato de que, quando comparados com seus análogos contendo os núcleos 1,2-dimetoxibenzeno (2), 1,2-hidroximetoxibenzeno (3) e 1,4-benzodioxana (4) (Figura 8), apresentam, salvo algumas exceções, aumento acentuado de suas propriedades biológicas.

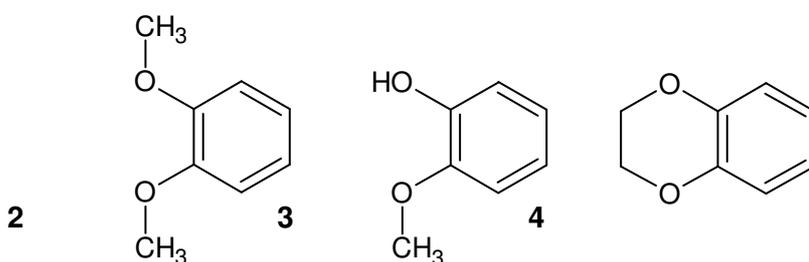


Figura 8: Núcleos 1,2-dimetoxibenzeno (2), 1,2- hidroximetoxibenzeno (3) e 1,4-benzodioxana (4).

Wang e colaboradores em 2011, testaram a atividade do alcaloide *N*-ariletil-isoquinolínico (7) e do derivado sintético (8), frente ao vírus de coxsackie B3 (CVB3), patógeno humano causador de miocardites em crianças e adultos (Figura 9).

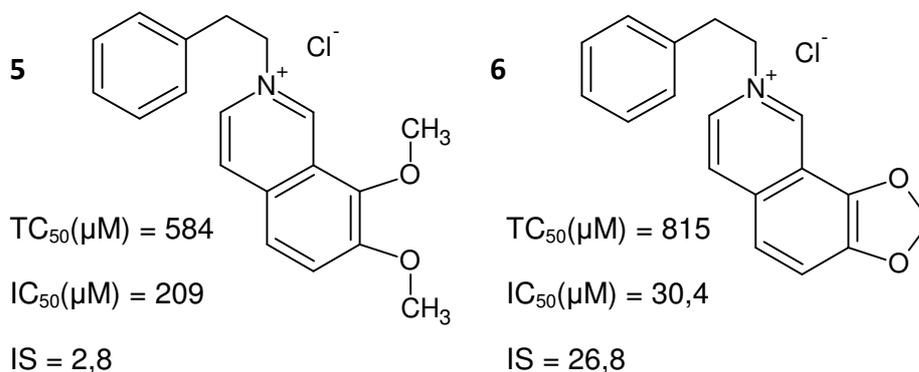


Figura 9: Atividade dos derivados **5** e **6** frente ao vírus coxsackie B3 (WANG *et al.*, 2011).

Podemos notar que o derivado com o grupo metilenodioxí (6) possui menor toxicidade (815  $\mu\text{M}$ ) e maior atividade inibidora do patógeno CVB3 (30,4  $\mu\text{M}$ ) se comparado com o alcaloide 5 (584  $\mu\text{M}$  e 209  $\mu\text{M}$  respectivamente). O índice de seletividade indica que a substância 6 (26,8) é suficientemente ativa em dose não significativamente tóxica, comparada a 5 (2,8) (WANG *et al.*, 2011).

A atividade antitumoral de fenantridinas (7 e 8a) e de cloretos de *N*-metilfenantridinas (7 e 8b) foi testada por Baechler e colaboradores em 2013 (Figura 10).

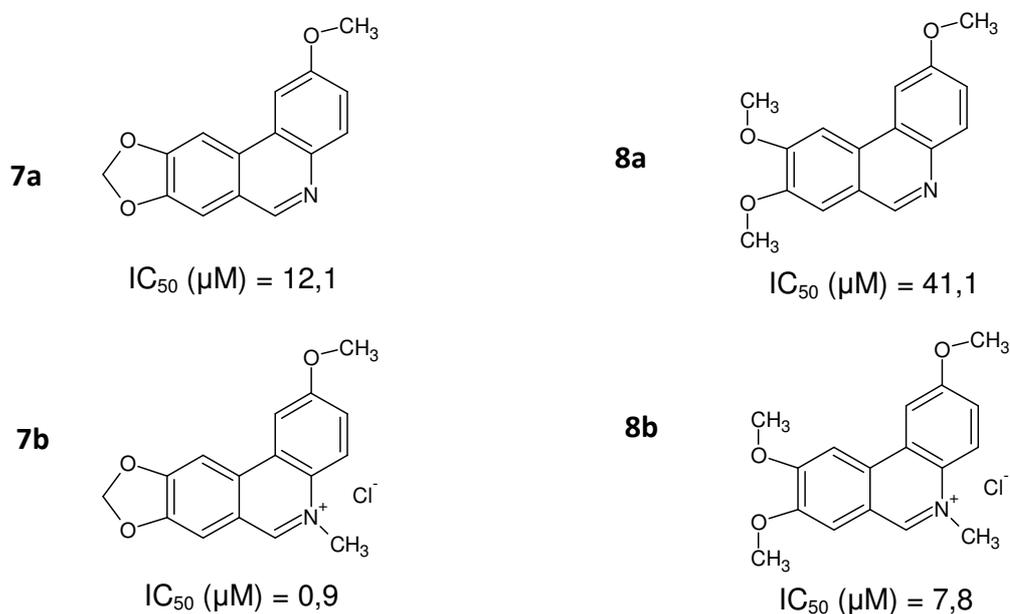


Figura 10: Atividade inibidora, das substâncias 7 (a e b) e 8 (a e b), ao crescimento de células cancerígenas (BAECHLER *et al.*, 2013).

Novamente, pode ser visto que os derivados dimetoxilados possuem menor atividade quando comparados a seus análogos que contêm o grupo metilenodioxí.

Em 2014, Hu e colaboradores avaliaram a atividade anti-inflamatória de lignanas isoladas dos frutos da *Schisandra chinensis*. Foi testada a capacidade inibidora destas lignanas frente à produção do agente inflamatório óxido nítrico (NO) induzida por lipopolisacarídeos em células BV2 (Figura 11).

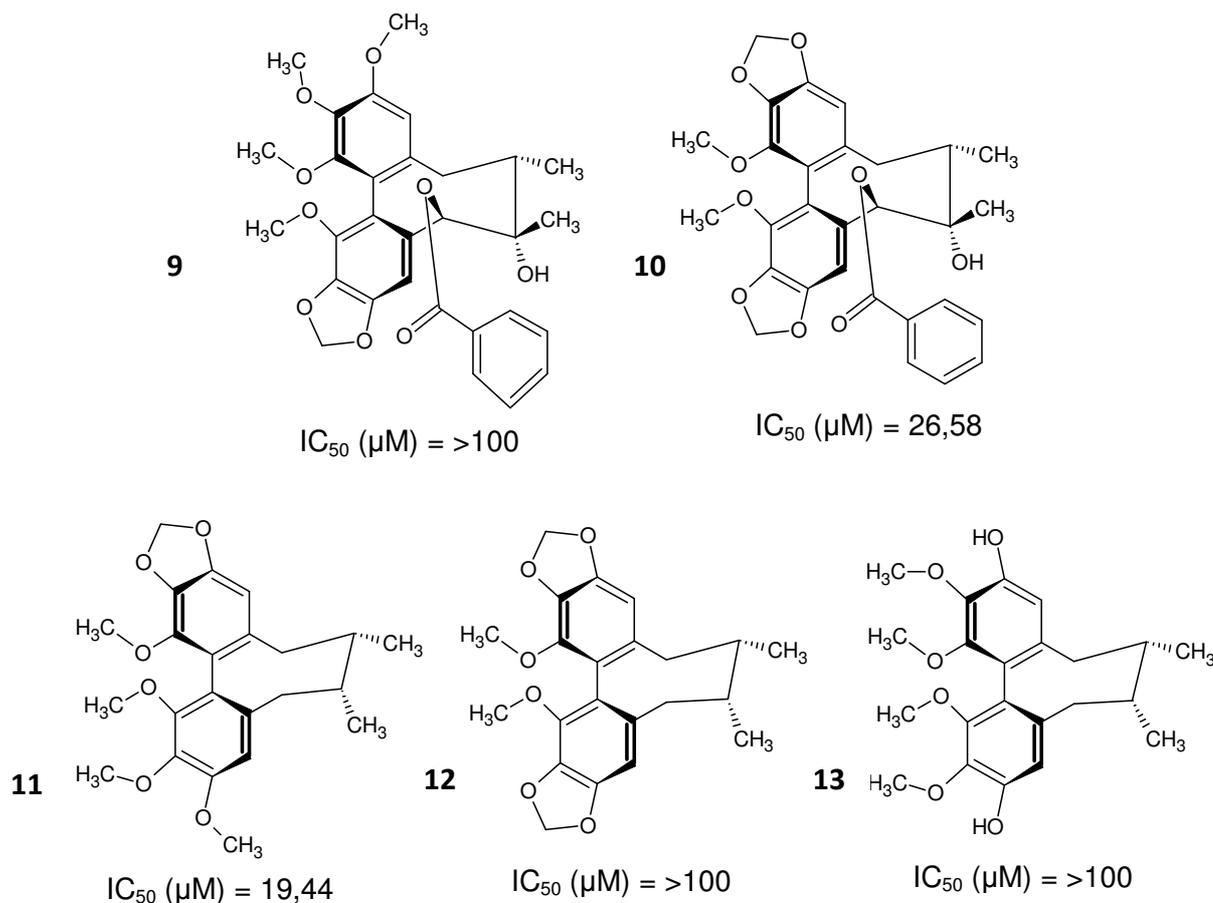


Figura 11: Atividade inibidora das lignanas **9**, **10**, **11**, **12** e **13** frente agente inflamatório NO (HU *et al.*, 2014).

Baseado nos resultados mostrados na Figura 11, notamos que na comparação entre as lignanas **9** e **10**, o efeito inibidor é maior na substância que contém dois núcleos 1,3-benzodioxola (**10**); porém, quando comparamos a mesma atividade nas lignanas **11**, **12** e **13**, percebemos que a substância que contém apenas um núcleo 1,3-benzodioxola (**11**) possui maior atividade inibidora do que a que contém dois (**12**), e o análogo hidroxi-metoxi (**13**) possui o mesmo comportamento de **12** quando comparado a **11**. A comparação entre os derivados **12** e **13** não é possível porque ocorre alteração nos dois anéis (HU *et al.*, 2014).

Em 2012, a atividade antitumoral de indocarbazóis contendo os núcleos metilenodioxí (**14a**) e etilenodioxí (**14b**) foi avaliada por Zembower e colaboradores em células tumorais de cólon, de próstata e de ovários (Figura 12).

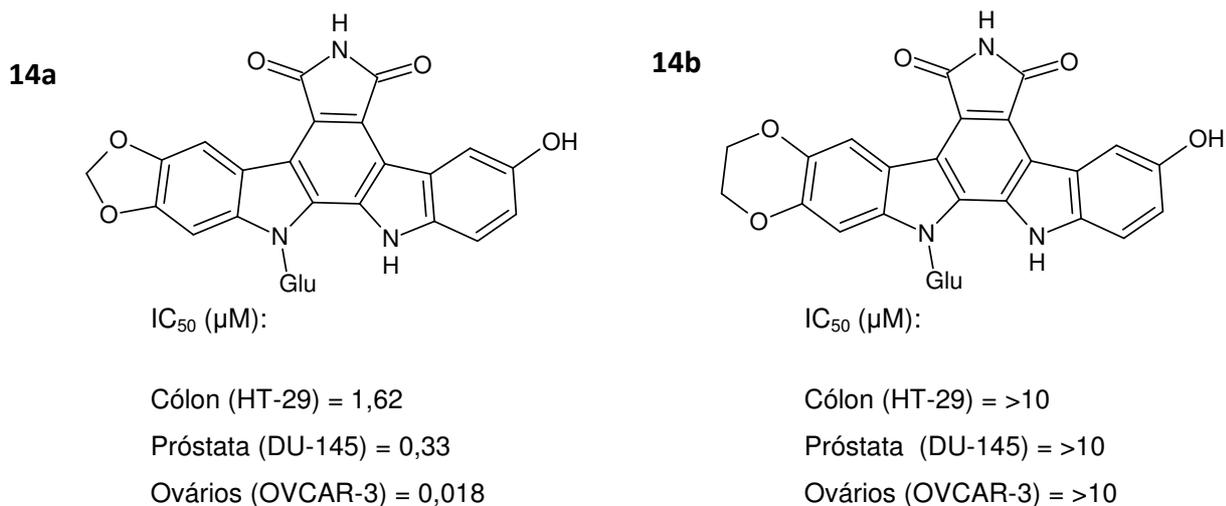


Figura 12: Atividade inibidora, das substâncias **14a** e **b**, ao crescimento de células tumorais de cólon, de próstata e de ovários (ZEMBOWER *et al.*, 2012).

O derivado metilenodioxí (14a) possui maior atividade inibidora de crescimento de células tumorais que seu análogo etilenodioxí 14b, possuindo maior efeito na célula de OVCAR-3 (ZEMBOWER *et al.*, 2012).

Gnabre e colaboradores (2010) testaram a atividade antiproliferativa de células de carcinoma colo-retal de lignanas isoladas da *Schisandra chinensis* (Figura 13).

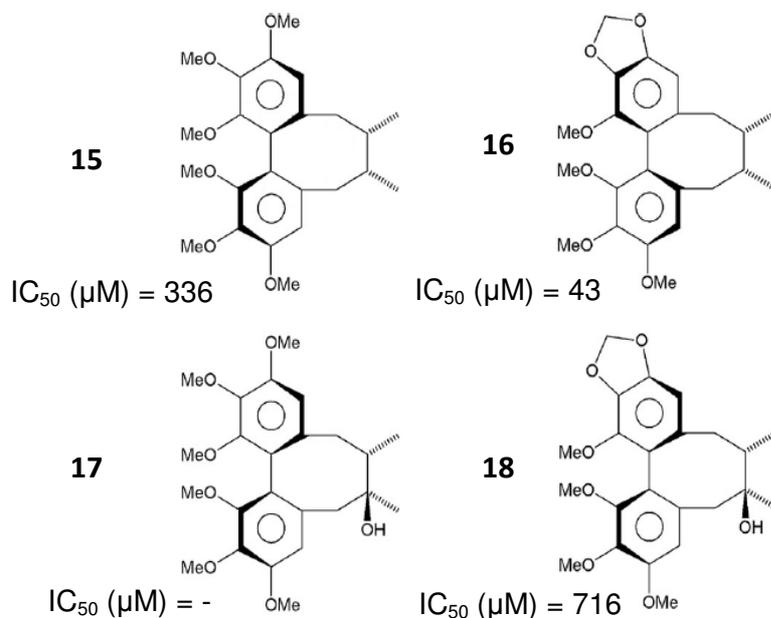


Figura 13: Atividade antiproliferativa, das substâncias **15**, **16**, **17** e **18**, ao carcinoma colo-retal.

As lignanas que possuem um anel 1,3-benzodioxola (16 e 18) possuem maior atividade do que seus respectivos análogos dimetoxilados (15 e 17). Podemos notar

que a lignana 16 é cerca de 8 vezes mais ativa do que a lignana 15, enquanto que a lignana 18 possui atividade antiproliferativa e a 17 é inativa.

Em trabalho desenvolvido por Pagnocca e colaboradores (1996), foi avaliada a atividade antifúngica de lignanas em fungos de formigas cortadeiras *Atta sexdens rubropilosa* (Figura 14).

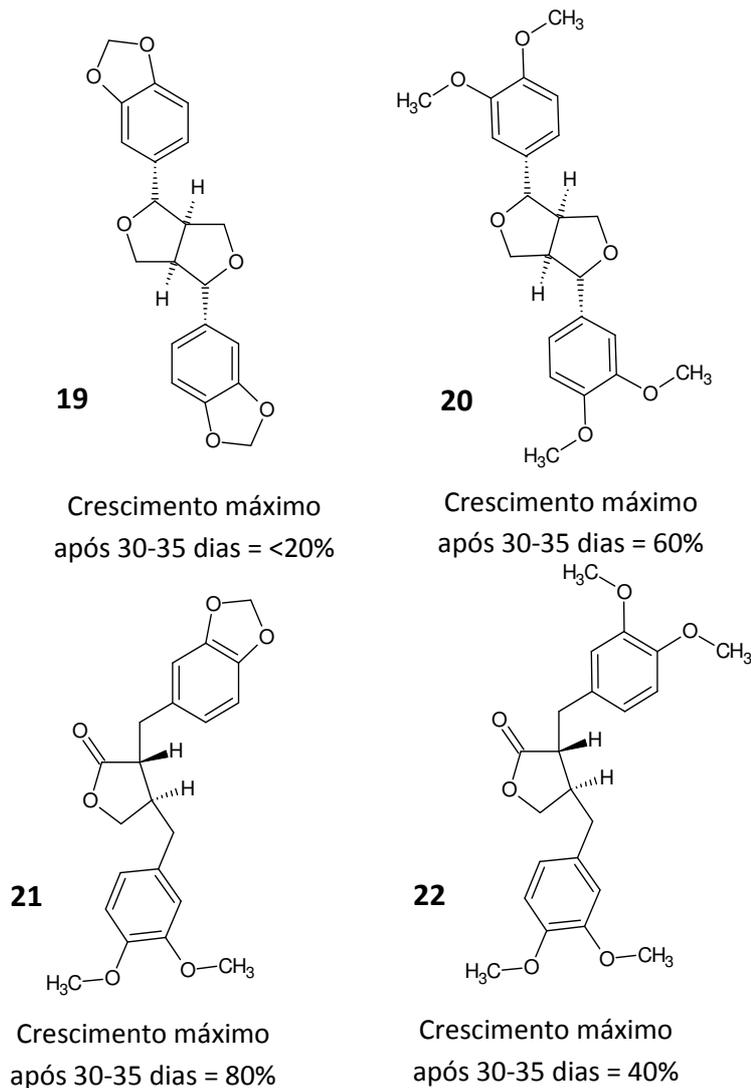


Figura 14: Atividade inibidora, das substâncias **19**, **20**, **21** e **22**, ao crescimento de fungos (PAGNOCCA *et al.*, 1996).

Analisando os dados obtidos, notamos que a sesamina (19) possui maior atividade antifúngica quando comparada ao seu análogo dimetoxilado eudesmina (20), porém esse comportamento se inverte ao analisarmos as lignanas (21) e (22),

onde vemos uma maior atividade antifúngica no análogo que não possui a ponte metilenodioxí (22) (PAGNOCCA *et al.*, 1996).

No estudo de Likhitwitayawud e colaboradores (1993), a atividade antimalarial de alcaloides extraídos de tubérculos da *Stephania pierrei* foi testada (Figura 15) em duas cepas de *Plasmodium falciparum*, uma sensível à cloroquina (D-6) e outra resistente (W-2) a este fármaco antimalarial.

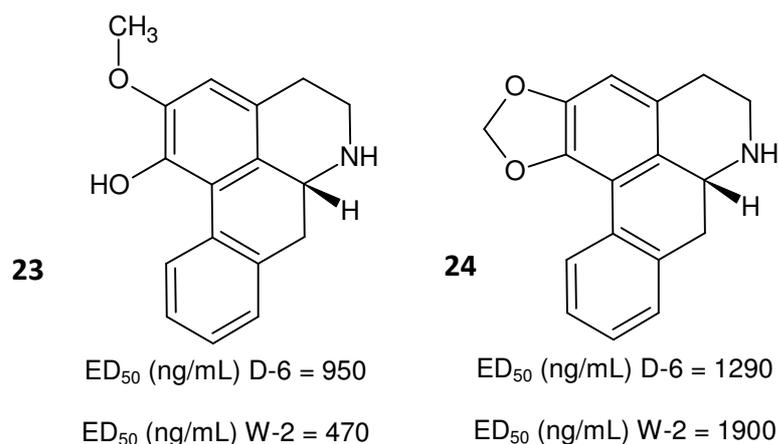


Figura 15: Atividade antimalarial dos alcaloides isoquinolínicos (**25** e **26**) extraídos da *Stephania Pierrei* (LIKHITWITAYAWUD *et al.*, 1993).

Um novo caso de inversão de atividade biológica pode ser visto: a (-)-asimilobina (23) possui maior atividade antimalária (menor dose necessária) que a (-)-anonaína (24).

Como é possível observar nesse breve levantamento bibliográfico, as substâncias portadoras do núcleo 1,3-benzodioxola não só possuem importantes atividades biológicas mas, também, na maioria das vezes, mostram maiores atividades biológicas quando comparadas a seus análogos dimetoxilados e hidroximetoxilados, bem como com núcleos etilenodioxí, o que nos mostra a real importância destes para a natureza (explicando sua manutenção no patrimônio químico dos vegetais) e conseqüentemente no desenvolvimento de novos fármacos.

Essa diferença poderia ser justificada, particularmente, pela existência putativa de efeito anomérico ou hiperconjugativo no sistema metilenodioxí, que também se atribui a não planaridade do sistema 1,3-benzodioxola (MOON *et al.*, 2001), e que poderia modificar favoravelmente as propriedades estereoeletrônicas do núcleo benzênico *orto*-dioxigenado. De modo a melhor compreender esses

fenômenos e avaliar estas propostas, torna-se válida a realização de novos estudos que permitam explorar novas técnicas ou características não analisadas.

## 1.2. Efeito hiperconjugativo anomérico

Mulliken propôs a ideia de hiperconjugação como sendo a sobreposição de um orbital  $\sigma$  com um orbital  $p$ . Um novo conceito baseado no já conhecido conceito de conjugação, onde dois orbitais  $p$  se sobrepõem diminuindo assim a energia do sistema e o estabilizando. O efeito de hiperconjugação gera também uma estabilização do sistema (Figura 16), porém de menor intensidade (SMITH, 2013).

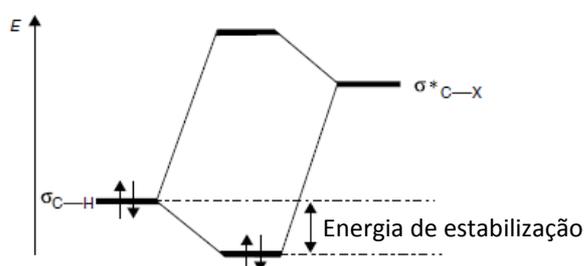


Figura 16: Diagrama de energia de estabilização do efeito hiperconjugativo  $\sigma \rightarrow \sigma^*$  (adaptado de ALABUGIN *et al.*, 2011).

A hiperconjugação é um efeito estabilizante importante, muito visto em estruturas com cargas líquidas positiva ou negativa e espécies radiculares, por deslocalizar estas cargas/radicais pela estrutura. A este efeito dá-se o nome de efeito hiperconjugativo isovalente (mesmo número de valências) (Figura 17-A). Em estruturas neutras e no seu estado fundamental a hiperconjugação recebe o nome de hiperconjugação sacrificial (Figura 17-B), quando, com a deslocalização, uma das estruturas contribuintes possui uma ligação a menos e separação de cargas. Este comportamento também é visto em casos de conjugação (SMITH, 2013; ALABUGIN *et al.*, 2011).

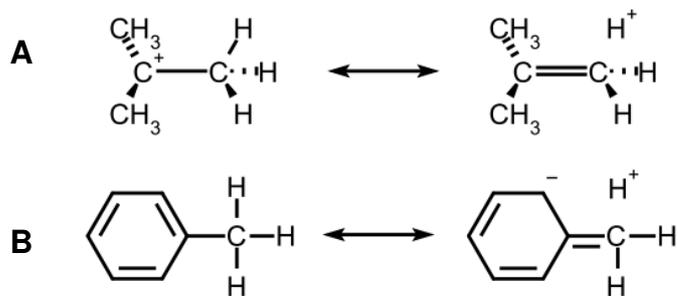


Figura 17: A – Hiperconjugação isovalente, B – Hiperconjugação sacrificial (IUPAC).

A União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC) fornece a definição de hiperconjugação negativa. Trata-se da interação entre orbitais  $\pi$  ou  $p$  preenchidos (*e.g.*, pares de elétrons não compartilhados de átomos de oxigênio ou nitrogênio, ou no caso de carbânions) e orbitais  $\sigma^*$  (Figura 18-A). A hiperconjugação negativa pode ser isovalente ou sacrificial. Existem outras duas classificações de hiperconjugações, a positiva e a neutra. Hiperconjugação positiva é quando ocorre interação de orbital  $\sigma$  ligante com orbitais  $\pi^*$  ou orbitais  $p$  não preenchidos (figura 18-B), e a hiperconjugação neutra (figura 18-C) são os dois casos anteriormente ditos, porém sem um efeito dominante (ALABUGIN *et al.*, 2011).

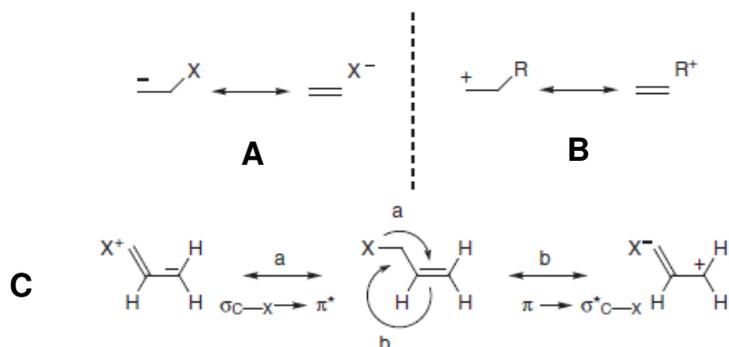


Figura 18: A – Hiperconjugação negativa, B – Hiperconjugação positiva e C – Hiperconjugação neutra (adaptado de ALABUGIN *et al.*, 2011).

Efeito de hiperconjugação a longa distância existe e é conhecido como efeito de homoiperconjugação. Também conhecido como efeito percaudal, ele consiste na deslocalização entre centros doador e receptor de elétrons separados por duas ou mais ligações saturadas. O efeito  $\gamma$  é visto quando o acceptor é catiônico (efeito homoiperconjugativo positivo), orbital  $p$  vago, e o doador uma ligação  $\sigma$ , geralmente C-Si ou C-Sn (LAMBERT & CIRO, 1996), como pode ser visto na Figura 19-A. A outra possibilidade de efeito homoiperconjugativo, o negativo, é conhecida como efeito homoanomérico, que será descrito nas próximas páginas.

Alguns efeitos a longa distância são descritos na literatura como efeito  $\delta$  (Figura 19-B), denominado de dupla hiperconjugação, também envolvendo ligações  $\sigma$  C-Si ou C-Sn, que consiste em duas hiperconjugações do tipo  $\sigma \rightarrow p$ , deslocando a carga positiva pela estrutura. Outro efeito a longa distância observado apenas em ligações  $\sigma$  C-Sn é denominado como tripla hiperconjugação ( $\zeta$ ), que, em relação ao efeito  $\delta$ , apresenta a ocorrência de mais uma hiperconjugação  $\sigma \rightarrow p$  (LAMBERT & CIRO, 1996).

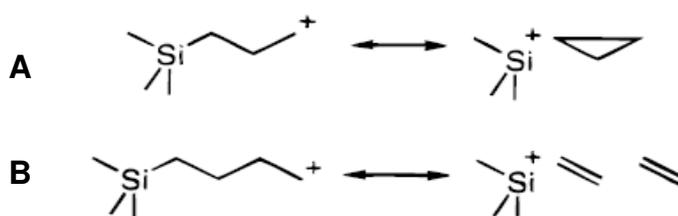


Figura 19: A - Efeito  $\gamma$ , B – Efeito  $\delta$  (adaptado de LAMBERT & CIRO, 1996).

Um exemplo muito conhecido de efeito hiperconjugativo negativo, é o efeito Edward-Lemieux, mais conhecido como efeito anomérico, cuja origem ainda gera muita discussão.

O efeito anomérico foi visto pela primeira vez por Edward (1955) em carboidratos que tinham como conformação preferencial o anômero axial e não o anômero equatorial, o que era controverso quanto ao ponto de vista químico da época por possuir maior repulsão estereo-eletrônica (ELIEL & WILEN, 1994). Esse efeito é mais abrangente atualmente, podendo ser extrapolado para qualquer molécula contendo o padrão C-X-C-Y (X= N, O ou S e Y= Br, Cl, F, N, O ou S). Para estes casos, onde não se tratam mais de carboidratos, recebe o nome de efeito anomérico generalizado (TVAROSKA & BLEHA, 1989).

A origem desse efeito como dito anteriormente é de muita discussão e de grande repercussão até os dias atuais (TVAROSKA & BLEHA, 1989; HUANG *et al.*, 2011; MO, 2010; COCINERO *et al.*, 2011; SUAREZ *et al.*, 1996; VILA & MOSQUERA, 2010). Duas teorias divergentes tentam explicar sua origem.

Uma das propostas é a de hiperconjugação, devido a deslocalização de um par de elétrons não compartilhado do oxigênio,  $n$ , presente no heterociclo (e.g., carboidratos), para o orbital antiligante da ligação C-O,  $\sigma^*$ , como mostrado na Figura 20. Temos, assim, o encurtamento da ligação C1-O5 e o estiramento da ligação C1-O1, e, portanto, uma nova estrutura de ressonância (hipotética) que contribui para o híbrido de ressonância (ELIEL & WILEN, 1994; DA SILVA, 2011).

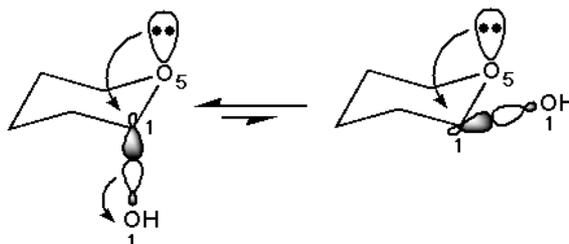


Figura 20: Proposta de efeito hiperconjugativo (adaptado de DA SILVA, 2011).

Outra proposta para a explicação desse efeito seria as interações eletrostáticas clássicas, causada pela eletronegatividade dos componentes X e Y, que formam dipolos na molécula que tendem a se cancelar nas conformações axial (para carboidratos) ou *gauche* (demais estruturas). Nos outros arranjos, conformações equatoriais e antiperiplanar respectivamente, os dipolos estão paralelos e se somam, aumentando assim a repulsão (EDWARD, 1955; WANG *et al.*, 2013).

Na proposta eletrostática (Figura 21) existia um questionamento quanto a explicação das alterações nos comprimentos de ligação envolvidos em tal efeito. Em 1994, Perrin e colaboradores concluíram que, de acordo com os princípios eletrostáticos e respaldados com cálculos de momento dipolar, a variação de comprimentos de ligação podem ser explicadas segundo esta teoria. Os dipolos possuem ângulos  $\theta$  (relativo à reta que os une), e diedros  $\phi$  (relativos aos planos contendo os átomos geradores do dipolo e seu vizinho), como mostrados na Figura 21, que caracterizam suas energias de interação. Sendo assim, o confômero axial possui uma energia de dipolo menor que zero, estabilizante, e o confômero equatorial possui um valor maior que zero, desestabilizante. Calculando estas interações em relação aos comprimentos de ligação em questão (Equações 1), observa-se que os comprimentos de ligação referentes à C-Y são maiores nos confômeros equatoriais e menores nos axiais, e C-X é maior nos axiais e menor nos equatoriais.

$$\frac{\partial E_{dd}}{\partial r_{CY}} = -3 \frac{\mu_{CX} \mu_Y [\cos \phi_{12} + 3 \cos \theta_1 \cos \theta_2]}{r_{CY}^4}$$

$$\frac{\partial E_{dd}}{\partial r_{CX}} = \frac{\mu_Y [\cos \phi_{12} + 3 \cos \theta_1 \cos \theta_2]}{r_{CY}^3} \frac{\partial \mu_{CX}}{\partial \mu_{CX}}$$

1

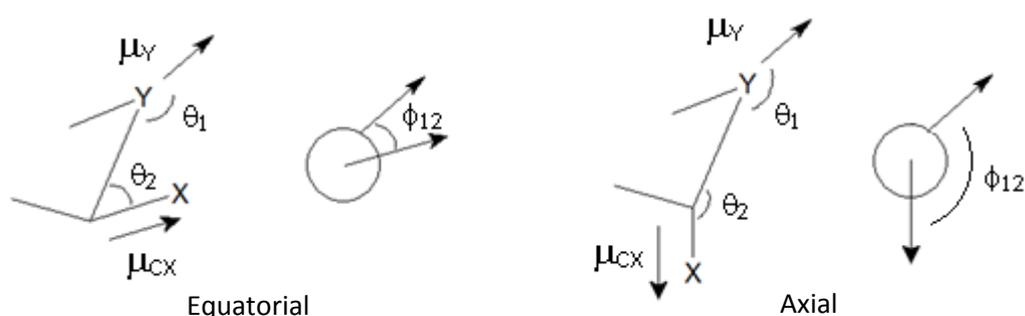


Figura 21: Representação da proposta eletrostática.

Definidas as propostas (conceitos), podemos citar as classificações ou adjetivações para o efeito anomérico: efeito anomérico, efeito exo-anomérico, efeito anomérico reverso e efeito homo-anomérico.

O efeito exo-anomérico ocorre em sentido contrário ao efeito anomérico observado, em carboidratos por exemplo, a orientação dos pares de elétrons não compartilhados,  $n$  do átomo Y permite a interação com o orbital antiligante,  $\sigma^*$ , da ligação C- $X_{\text{cíclico}}$  (Figura 22). Porém, a existência do efeito exo-anomérico compete com o efeito endo-anomérico (chamado assim para melhor distinção dos efeitos). A sobreposição destes efeitos adiciona complicações na estabilização de algumas estruturas cíclicas (carboidratos), pois o efeito exo-anomérico aumenta o comprimento de ligação C- $X_{\text{cíclico}}$ , o que tende a aumentar a tensão angular do anel (LEMIEUX *et al.*, 1969; CRAMER *et al.*, 2001).

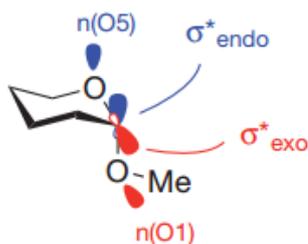


Figura 22: Efeitos endo-anomérico e exo-anomérico (adaptado de COCINERO *et al.*, 2011).

Batchelor e colaboradores (2001) realizaram estudos quanto à preferência conformacional de glicosaminas e notaram que o efeito exo-anomérico é o mandatário das preferências das conformações equatoriais, também por reduzir a intensidade das repulsões vistas nas conformações axiais.

Efeito anomérico reverso ocorre quando, para padrões C-X-C-Y<sup>+</sup> com substituintes catiônicos, observa-se a inversão do efeito anomérico, ou seja, a preferência conformacional agora é pelo confômero equatorial ou antiperiplanar (JUARISTI & CUEVAS, 1992). Porém, essa situação só ocorre por motivos estéricos, devido ao grande volume dos grupos de nitrogênio quaternário testados e a um fraco efeito anomérico (PERRIN & ARMSTRONG, 1993; PERRIN, 1995; JONES *et al.*, 1998; GRUNDBERG *et al.*, 2006).

O efeito Perlin é o nome dado ao comportamento observado em  $\alpha$ -D-glucopiranoses, onde o acoplamento  $J_{C-H}$  é maior no confômero equatorial se comparado ao axial (PERLIN & CASU, 1969). Esse efeito é visto de maneira geral em vários outros sistemas, como piranoses, ciclo-hexanos e heterociclos. (ANDERSON *et al.*, 1992).

Em sistemas heterociclos de padrão X-C-C-Y (onde X e Y são átomos mais eletronegativos que o carbono) existe a interação do par de elétrons não compartilhados,  $n$ , de X com o orbital antiligante,  $\sigma^*$ , da ligação C-Y, que pode ocorrer de quatro formas, como pode ser visto na Figura 23. A essa interação é dado o nome de efeito homoanomérico (CAI *et al.*, 1994; ANDERSON *et al.*, 1997; ALABUGIN *et al.*, 2003).

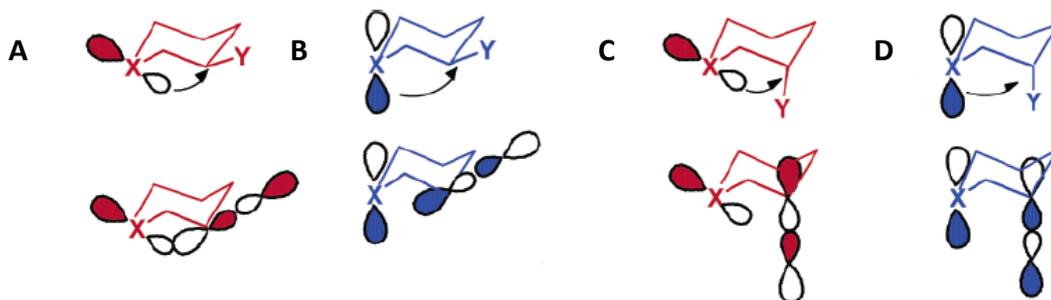


Figura 23: Efeitos homoanoméricos: A – efeito W, B – efeito “plough”, C – imagem espelhada do efeito “plough” e D – outra orientação para o efeito (adaptado de ALABUGIN *et al.*, 2003).

Alabugin e colaboradores, em um estudo sobre o efeito homoanomérico, mostram que para cada orientação do efeito existe um X (O, S, Se e N) que se destaca dos demais analisados. Para o efeito W (Figura 23-A), a interação é mais pronunciada quando  $X = N$ , enquanto que para os demais, a hibridização do par de elétrons atua contra o efeito (quanto maior o caráter *s*, menor a simetria do orbital, logo, menor o tamanho do lobo responsável pela interação). No efeito arado ou urso maior (do inglês “plough effect”), para  $X = Se$  temos a maior sobreposição, enquanto que para  $X=N$ , a menor (mesma interpretação para o O no efeito W). Para o efeito mostrado na figura 23-C, a maior estabilização é vista quando  $X = O$  e está ausente no caso de  $X=N$ , já que este tipo de interação é favorecido pela geometria e desfavorecido pela simetria do orbital. O efeito mostrado na Figura 23-D é quase ausente para  $X = O$  e mais pronunciada para  $X = Se$  devido ao aumento do tamanho do lobo atuante no efeito.

Alguns fatores importantes para a ocorrência do efeito hiperconjugativo, perceptíveis no decorrer do texto, são a simetria e a sobreposição dos orbitais, pois quanto mais coplanares estes estiverem, melhor será a sobreposição e mais pronunciado será o efeito. A hibridização dos pares não compartilhados também é de grande influência para o efeito, pois está relacionada com a geometria molecular (determina os ângulos), com o tamanho dos lobos, e também com a energia do orbital doador (pares não compartilhados): quanto maior o caráter *p* destes, maior a energia do orbital e conseqüentemente menor é a diferença de energia (do inglês “energy gap”) entre doador e receptor (ALABUGIN *et al.*, 2011).

O solvente pode influenciar na intensidade do efeito anomérico dependendo de sua polaridade. Considerando as duas explicações para a origem do efeito anomérico, existem também duas possibilidades de interações soluto-solvente. Considerando o efeito hiperconjugativo, quanto mais polar e prótico for o solvente, maior a diminuição do  $\Delta E_{\text{axial} \rightarrow \text{equatorial}}$  por interações de ligação de hidrogênio com os pares de elétrons não ligantes dos átomos que possam ser responsáveis pelo efeito (ELIEL & WILEN, 1994). Considerando o efeito eletrostático, quanto maior a polaridade do solvente, menor será a  $\Delta E_{\text{axial} \rightarrow \text{equatorial}}$ , pois as interações eletrostáticas soluto-solvente são maiores nas conformações equatoriais (as quais possuem maior momento dipolo) e, assim, estabilizam mais estas que as axiais (WANG *et al.*, 2014).

### 1.3. Orbitais moleculares localizados

Classicamente a ligação química é caracterizada como o compartilhamento de par ou pares de elétrons em orbitais moleculares localizados (LEWIS, 1916). E muitas evidências experimentais respaldam essa ideia (LEVINE, 2014). Na teoria de orbitais moleculares da mecânica quântica, os orbitais moleculares obtidos pelo procedimento de Hartree-Fock, ditos canônicos, embora contendo ainda um par de elétrons, são na maioria dos casos deslocalizados sobre mais de dois átomos. Para a interpretação dos resultados de alguns tipos de cálculos, é mais adequado que estes orbitais moleculares sejam localizados como na visão clássica de Lewis.

Orbitais moleculares equivalentes presumidamente possuem uma maximização da soma dos termos de repulsão Coulômbiana intraorbitalar e uma minimização da energia de troca interorbitalar (a troca intraorbitalar é nula, pois os elétrons possuem spin antiparalelos, respeitando o princípio da exclusão de Pauli), exibindo assim uma máxima localização dos pares de elétrons, fornecendo um critério que se aplica, mesmo na ausência de simetria. A estes orbitais que minimizam energia podemos nomear orbitais moleculares localizados por energia (“energy-localized MO”), e podemos dizer que são a generalização dos orbitais moleculares equivalentes (EDMISTON & RUEDENBERG, 1963; LEVINE, 2014).

A primeira etapa na localização dos elétrons a partir dos orbitais moleculares deslocalizados, obtidos pelos métodos de Hartree-Fock, ocorre através de uma transformação unitária (JENSEN, 2007).

$$\Phi' = U\Phi$$

2

$$\Phi'_i = \sum_{j=1}^N u_{ij}\Phi_j$$

3

Os orbitais localizados  $\Phi'_i$  são obtidos através de uma otimização utilizando um operador de dois elétrons  $\Omega$ , dependente dos valores dos parâmetros de  $u_{ij}$  (coordenadas) (JENSEN, 2007).

$$\langle \Omega \rangle = \sum_{i=1}^N \langle \Phi'_i \Phi'_i | \Omega | \Phi'_i \Phi'_i \rangle$$

4

O operador  $\Omega$  representa o método de localização utilizado. Por se tratar de um operador de dois elétrons, ele contém as representações das distâncias entre os dois elétrons, tendo interpretações diferentes para cada método. O método de localização de Boys (Equação 5) utiliza como operador o quadrado da distância entre os centroides de carga de todos os pares de LMOs ocupados, maximizando a distância e localizando-os (JENSEN, 2007; LEVINE, 2014).

$$\langle \Omega \rangle_{BOYS} = \sum_{i=1}^N \langle \Phi'_i \Phi'_i | (r_1 - r_2)^2 | \Phi'_i \Phi'_i \rangle$$

5

O método de Edmiston-Ruedenberg (Equação 6) utiliza como operador o inverso da distância entre os elétrons, maximizando a energia autorepulsiva. O método é custoso computacionalmente para estruturas maiores (EDMISTON & RUEDENBERG, 1963). Von Niessen (Equação 7) utiliza como operador a função delta de Dirac ( $\delta$ ) das distâncias entre os elétrons, que maximiza as “autocargas”, no método que recebe seu nome (JENSEN, 2007).

$$\langle \Omega \rangle_{ER} = \sum_{i=1}^N \left\langle \Phi'_i \Phi'_i \left| \frac{1}{(r_1 - r_2)} \right| \Phi'_i \Phi'_i \right\rangle$$

6

$$\langle \Omega \rangle_{VN} = \sum_{i=1}^N \langle \phi'_i | \phi'_i | \delta(r_1 - r_2) | \phi'_i | \phi'_i \rangle$$

7

Outro método de localização que utiliza a maximização da soma das cargas de Mulliken dos orbitais atômicos é o método Pipek-Mezey (Equação 8) (LEVINE, 2014).

$$\langle \Omega \rangle_{PM} = \sum_{A=1}^{Atoms} [\rho_i(A)]^2$$

8

Onde,

$$\rho_i(A) = \sum_{\alpha \in A}^{AO} \sum_{\beta}^{AO} c_{\alpha i} c_{\beta i} S_{\alpha\beta}$$

9

$\rho$  é a densidade de carga,  $c_{\alpha}$  é o coeficiente de contribuição de elétrons de spin  $\alpha$ ,  $c_{\beta}$  a contribuição de elétrons de spin  $\beta$  e  $S_{\alpha\beta}$  é a integral de sobreposição destes.

A representação destes métodos de localização para os orbitais moleculares do etileno pode ser vista na Figura 24.

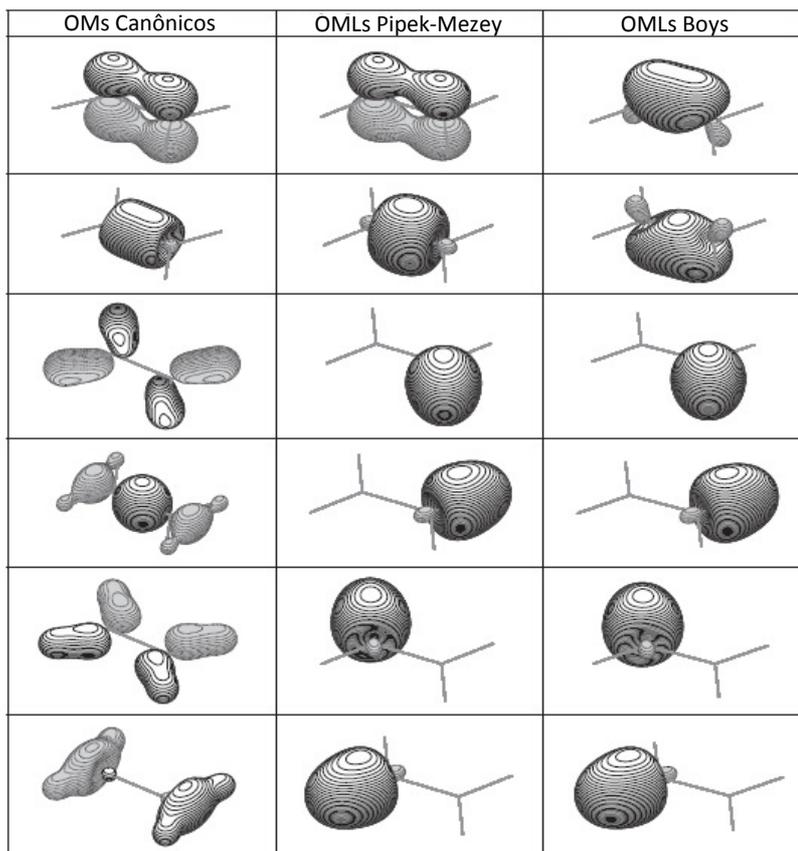


Figura 24: Representação dos métodos de orbitais localizados para o etileno (JENSEN, 2007).

Como pode ser visto na Figura 24, os orbitais localizados de Pipek-Mezey preservam a separação comum entre orbitais  $\sigma$  e  $\pi$ ; já os métodos de Boys e de Edmiston-Ruedenberg representam as ligações múltiplas através do modelo de ligação banana (“bent”). Para pares de elétrons não compartilhados em estruturas planas, temos que os métodos de Boys e de Edmiston-Ruedenberg representam estes pares equivalentes na forma de “orelhas de coelho” (“rabbit ear”) e para o método de Pipek-Mezey temos um dos pares no plano das ligações  $\sigma$  e o outro par no plano (ou fora do plano  $\sigma$ ) de uma ligação  $\pi$  (JENSEN, 2009).

O método de localização utilizado pelo método de decomposição de energia utilizado neste estudo, LMOEDA, é o de Edmiston-Ruedenberg, que será abordado mais adequadamente nos parágrafos a seguir.

Considerando uma função de onda ( $\Phi_i$ ) de  $2N$  elétrons com  $N$  sendo orbitais ortonormalizados duplamente ocupados. A energia de interação dos elétrons de  $\Phi_i$

resulta na energia de Coulomb,  $\mathbf{C}$ , e de troca,  $\mathbf{X}$  (Equação 10) (EDMISTON & RUEDENBERG, 1963).

$$EI = \sum_{i < j}^N \left\langle \phi'_i \phi'_j \left| \frac{1}{(r_1 - r_2)} \right| \phi'_i \phi'_j \right\rangle = C - X \quad 10$$

Os orbitais mais localizados são os que estão mais separados uns dos outros, sendo assim temos que a repulsão intereletrônica entres estes, vistas como nuvens eletrônicas, é mínima, e é representada por uma integral de Coulomb (Equação 11) (LEVINE, 2014).

$$C = \frac{1}{2} \int dV_1 \int dV_2 \frac{1}{r_1 - r_2} \rho(1)\rho(2) = 2 \sum n \sum m \{ \varphi^{2n} | \varphi^{2m} \} \quad 11$$

Definimos que orbitais moleculares localizados são aqueles orbitais moleculares ortonormais que minimizam  $\mathbf{C}$ ; o que implica na maximização da repulsão intraorbitalar dos elétrons e a minimização da magnitude da energia de troca  $\mathbf{X}$  (Equação 12) (LEVINE, 2014).

$$X = \frac{1}{4} \int dV_1 \int dV_2 \frac{1}{r_1 - r_2} \rho^2\{1|2\} = \sum n \sum m \{ \varphi_n \varphi_m | \varphi_n \varphi_m \} \quad 12$$

Onde  $dV$  é o volume infinitesimal ocupado por cada elétron;  $r = r_1 - r_2$  é a distância entre os elétrons;  $\rho$  é a densidade de cada elétron; e  $\varphi$  é a função de onda espacial.

Os orbitais moleculares não podem ser definidos apenas por  $\Phi$ , e qualquer transformação unitária deixa a função de spin ( $\Phi$ ), associada a um espaço linear  $N$ -dimensional, invariante (Equação 13) (EDMISTON & RUEDENBERG, 1963).

$$\Phi = \{ (\varphi_1 \alpha)^{(1)} (\varphi_1 \beta)^{(2)} \dots (\varphi_N \alpha)^{(2N-1)} (\varphi_N \beta)^{(2N)} \} \quad 13$$

Na equação (Equação 10), vemos que a energia de interação dos elétrons (EI) depende apenas da função de onda de spin ( $\Phi$ ), sendo assim, invariante à transformação unitária (ortonormalização), e assim obtemos dois termos invariantes, que possuem uma parte em comum, não invariante, que pode ser cancelada (a

diagonal), sendo assim as partes restantes que não são comuns (fora da diagonal) também são invariantes (EDMISTON & RUEDENBERG, 1963; LENNARD-JONES & POPLÉ, 1949). Estes termos são as interações eletrostáticas Coulombianas (desestabilizante) e a energia de troca (estabilizante).

A soma dos termos diagonais da matriz resultante dos termos restantes,  $D(\varphi)$  que ocorre para ambos os termos é dada por:

$$D(\varphi) = \sum_n \{\varphi_n^2 | \varphi_n^2\} \quad 14$$

O uso de bases ortonormais ( $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_n$ ) que minimizem a soma dos termos diagonais  $D(\varphi)$ , de modo a que esta nova transformação (Equação 15) maximize a diagonal  $D(\lambda)$  (Equação 16), o que minimiza os termos de Coulomb e de troca, leva aos orbitais de energia localizados (EDMISTON & RUEDENBERG, 1963).

$$\lambda_\nu(x) = \sum_n \varphi_n(x) T_{n\nu} \quad 15$$

$$D(\lambda) = \sum_\nu \{\lambda_\nu^2 | \lambda_\nu^2\} \quad 16$$

#### 1.4. Análise por decomposição de energia (EDA)

Desde o século XX, a mecânica quântica, pelas leis da física, descreve as interações entre átomos e moléculas (intermoleculares e intramoleculares), que são de extrema importância para a determinação e entendimento de propriedades químicas e físicas de átomos e, conseqüentemente, de moléculas (HOPFFGARTON & FRENKING, 2012; SU & LI, 2009).

A teoria heurística de ligações químicas, proposta por Lewis, introduz o conceito de ligações por meio de pares de elétrons e da regra do octeto (LEWIS, 1916). Porém, a teoria de Lewis não introduz os conceitos e fatores envolvidos nas ligações e, apenas com a introdução dos princípios da mecânica quântica, foi

possível o melhor entendimento destas ligações. O desenvolvimento de modelos quânticos para o estudo das energias e fatores envolvidos nas ligações químicas começou com métodos de análise de decomposição de energia (EDA – Energy Decomposition Analysis) (HOPFFGARTON & FRENKING, 2012; SU & LI, 2009).

Os métodos de decomposição de energia, segundo Hayes e Stone (1984), podem ser divididos em variacionais e perturbacionais. Nos métodos variacionais, a energia de interação é obtida a partir das energias da supermolécula e dos fragmentos. Nos métodos perturbacionais, a energia de interação é obtida a partir de expansões perturbacionais.

A energia de interação total deve ser igual à energia da supermolécula. Os métodos variacionais possuem dificuldades quando são utilizados conjuntos de bases pequenos, o que aumenta o erro de sobreposição de conjuntos de bases (BSSE – basis sets superposition error), gerando divergências nas energias. Por outro lado os métodos perturbacionais têm como principal dificuldade a não ortogonalidade dos fragmentos, que, desse modo, não são autofunções do operador hermitiano, e as interações entre os fragmentos é apenas Coulômbica (HAYES & STONE, 1984). Os métodos descritos no decorrer deste trabalho são variacionais.

Alguns métodos, se não os pioneiros, foram desenvolvidos por Keiji Morokuma e por Ziegler e Rauk. O método de Morokuma consiste na decomposição das energias envolvidas em uma ligação em diversos termos de energia a saber, interações eletrostática, polarização, dispersão, troca e transferência de carga (MOROKUMA, 1971). Seu estudo foi baseado em interações do tipo ligação de hidrogênio entre dímeros de H<sub>2</sub>O e entre bons doadores e aceptores de ligação de hidrogênio como, H<sub>2</sub>O e compostos carbonilados, respectivamente.

A teoria por trás do método de Morokuma consiste na interação entre moléculas A e B (função de onda para A isolada,  $\Psi_A^0$ , e para B isolada,  $\Psi_B^0$ ), primeiramente, separadas e, posteriormente aproximadas, resultando em uma nova função de onda referente a essa interação. O produto de Hartree destas funções de onda  $\Psi_A^0$  e  $\Psi_B^0$  resulta na função  $\psi_1$  (Equação 17) (MOROKUMA, 1971; KITAURA & MOROKUMA, 1976).

$$\psi_1 = \Psi A^0 . \Psi B^0$$

17

O resultado desta nova função de onda  $\psi_1$  é a energia eletrostática, que consiste em interações Coulombianas entre cargas. O produto de Hartree,  $\psi_2$ , das funções de onda do complexo,  $\Psi_A$  e  $\Psi_B$ , sem permitir a troca intermolecular, resulta na polarização de cada molécula na presença da outra, logo, obtém-se a energia de polarização (Equação 18) (MOROKUMA, 1971; KITAURA & MOROKUMA, 1976).

$$\psi_2 = \Psi A . \Psi B$$

18

Para estes dois produtos foram utilizados os orbitais de Hartree. Porém sabe-se que a teoria de Hartree não possui distinção entre os spins dos elétrons, ou seja, o produto de Hartree não é antissimétrico, não respeitando assim o princípio da exclusão de Pauli (LEVINE, 2014). Todavia, as energias de Coulomb (eletrostática) e de polarização, comumente conhecidas como interações de Van der Waals, são independentes do antiparalelismo dos spins.

Utilizando agora o produto de Hartree-Fock (antissimétrico) das funções de onda das moléculas isoladamente (Equação 19), obtemos a energia de troca (KITAURA & MOROKUMA, 1976). A energia de troca consiste na troca de elétrons de mesmo spin entre orbitais, respeitando o princípio da exclusão de Pauli.

$$\psi_3 = a(\Psi A^0 . \Psi B^0)$$

19

Do produto de Hartree-Fock das funções de onda do complexo (Equação 20), onde se permite a total interação entre os fragmentos, obtém-se a energia relativa à transferência de carga ou deslocalização eletrônica (MOROKUMA, 1971).

$$\psi_4 = a(\Psi_A \cdot \Psi_B)$$

20

Podemos agora definir um esquema para as energias. A energia  $E_1$ , obtida em  $\psi_1$ , representa as interações Coulombianas, desestabilizantes. A partir de  $\psi_2$  obtemos a energia de polarização,  $E_2$ , estabilizante. Do produto de Hartree-Fock,  $\psi_3$ , temos a energia de troca,  $E_3$ , estabilizante. Por fim, o produto das funções de onda antissimétricas do complexo,  $\psi_4$ , fornece a energia de transferência de carga ou deslocalização eletrônica,  $E_4$  (Equações 21) (KITAURA & MOROKUMA, 1976).

$$\begin{aligned} E_1 &= E_0 - E_{elet.} \\ E_2 &= E_0 - (E_{elet.} + E_{pol.}) \\ E_3 &= E_0 - (E_{elet.} + E_{troca}) \\ E_4 &= E_0 - (E_{elet.} + E_{pol.} + E_{troca} + E_{desloc.}) \end{aligned}$$

21

O método foi aprimorado por Kitaura e Morokuma em 1976. O hamiltoniano do complexo é o somatório dos hamiltonianos das moléculas isoladas (A e B) e o hamiltoniano da interação (AB) (Equação 22). Os orbitais moleculares das moléculas A e B são utilizados como o conjunto de bases que serão os elementos das matrizes utilizadas para a obtenção dos orbitais moleculares do complexo AB (Equação 23).

$$\mathcal{H} = \mathcal{H}_A + \mathcal{H}_B + \mathcal{H}_{AB}$$

22

$$\psi_i = \sum_k C_{ik} \phi_k^A + \sum_\mu C_{i\mu} \phi_\mu^B$$

23

A figura abaixo define os componentes das interações entre as moléculas: [1] eletrostático – interações Coulombianas entre os orbitais ocupados; [2] polarização – interações que causam a combinação (“mix”) entre os orbitais ocupados e vagos da mesma molécula; [3] troca – interações decorrentes da troca de elétrons de mesmo spin entre os orbitais ocupados de moléculas diferentes (existe a interação entre

orbitais vagos, porém a contribuição é mínima e pouco contribui para a energia final); [4] transferência de carga ou deslocalização eletrônica - interações causadoras da deslocalização eletrônica intermolecular, combinando os orbitais ocupados de uma molécula com os orbitais vagos de outra (KITAURA & MOROKUMA, 1976).

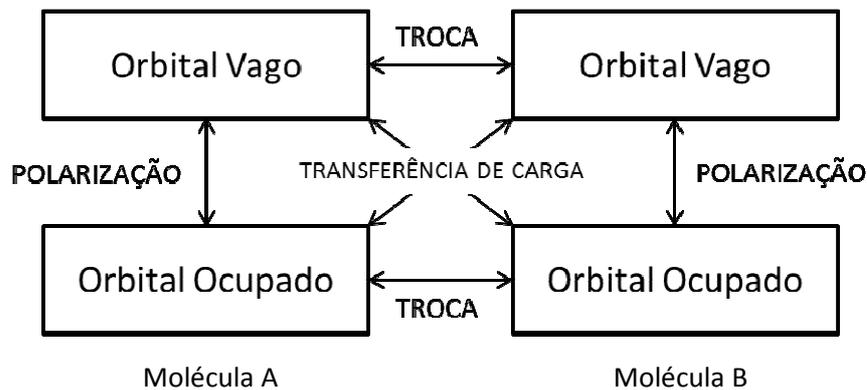


Figura 25: Esquema dos componentes das interações moleculares (KITAURA & MOROKUMA, 1976).

Montando a matriz de interação, temos os seguintes blocos:

$$\begin{bmatrix} \Sigma_{OO}^{AA} & \Sigma_{OV}^{AA} & \Sigma_{OO}^{AB} & \Sigma_{OV}^{AB} \\ \text{ESX} & \text{PLX} & \text{EX} & \text{CT} \\ \Sigma_{VO}^{AA} & \Sigma_{VV}^{AA} & \Sigma_{VO}^{AB} & \Sigma_{VV}^{AB} \\ \text{PLX} & \text{ESX} & \text{CT} & \text{EX} \\ \Sigma_{OO}^{BA} & \Sigma_{OV}^{BA} & \Sigma_{OO}^{BB} & \Sigma_{OV}^{BB} \\ \text{EX} & \text{CT} & \text{ESX} & \text{PLX} \\ \Sigma_{VO}^{BA} & \Sigma_{VV}^{BA} & \Sigma_{VO}^{BB} & \Sigma_{VV}^{BB} \\ \text{CT} & \text{EX} & \text{PLX} & \text{ESX} \end{bmatrix}$$

24

onde **ESX** são as interações eletrostáticas e de troca (sem incluir a deslocalização), **PLX** é referente à polarização das moléculas e uma parte referente à troca, **EX** é apenas referente à troca, e **CT** é a transferência de carga (deslocalização eletrônica) (KITAURA & MOROKUMA, 1976).

Com isso pode-se obter as funções de ondas referentes a cada energia segundo a equação (23) e posteriormente aplicando na equação abaixo se obtém a

energia (ou termo) referente às interações separadamente.

$$-E_x = E^x - E^0 \quad 25$$

Observando a matriz, para  $x=ESX$ , ou seja, para os termos diagonais da matriz (Equação 24), temos apenas interações entre as próprias moléculas (A com A e B com B), e como nesta situação não existe troca, obtemos o termo **ES** (eletrostático). Os outros termos são obtidos escolhendo os termos desejados na matriz, juntamente com a diagonal principal (**ESX**) e zerando os demais termos.

Para o termo referente à transferência de carga (**CT**),  $x=ESX + CT$ , obtendo assim a função de onda referente (Equação 26).

$$\phi_i^{ESX+CT} = \sum_k^{OCUP} C_{ik} \phi_k^A + \sum_v^{VAGO} C_{iv} \phi_v^B \quad 26$$

ou a outra possibilidade, onde A é vago e B ocupado. Obtendo as funções de onda, obtém-se a energia, que aplicada na equação (25) resulta no termo de transferência de carga, **CT** (Equação 27).

$$-E_{CT} = E^{ESX+CT} - E^{ESX} \quad 27$$

Para os termos **PLX** e **EX**, o procedimento é o mesmo (Equações 28). Em **PLX** o operador de troca é ignorado, pelo mesmo motivo de **ESX**.

$$\begin{aligned} \phi_i^{ESX+PLX} &= \sum_k^{OCUP} C_{ik} \phi_k^A + \sum_l^{VAGO} C_{il} \phi_l^A \\ \phi_i^{ESX+EX} &= \sum_k^{OCUP} C_{ik} \phi_k^A + \sum_\mu^{OCUP} C_{i\mu} \phi_\mu^B \end{aligned} \quad 28$$

ou as outras possibilidades; para **PLX** a molécula B e para **EX** os termos relativos aos orbitais vagos. Os termos **PL** (polarização), **EX** (troca) e **EXPL** (troca-polarização) são obtidos através das equações abaixo.

$$\begin{aligned} -E_{EX} &= E^{EX} + (E^{BSX} - E^{BS}) \\ -E_{EXPL} - E^{PLX} - E^{PL} \\ -E_{PL} &= E^{PLX} - (E^{ESX} - E^{ES}) \end{aligned}$$

29

Todos os termos podem agora ser definidos como: **E<sub>ES</sub>**, energia eletrostática; **E<sub>PL</sub>**, energia de polarização; **E<sub>EX</sub>**, energia de troca; **E<sub>CT</sub>**, energia de transferência de carga ou deslocalização eletrônica; **E<sub>EXPL</sub>**, energia de troca-polarização. O termo **E<sub>EX</sub>** é a soma da energia de troca dos termos **EX** e **ESX** da matriz. Um último termo é definido como **E<sub>MIX</sub>**, termo de acoplamento, que consiste da diferença do somatório de todos os termos aqui descritos pela diferença de energia **ΔE** (KITAURA & MOROKUMA, 1976).

Ziegler e Rauk em 1977, a partir do método de Hartree-Fock-Slater desenvolveram um método baseado em moléculas diatômicas e alguns complexos de metais de transição. Isto resultou na conexão entre ordem de ligação e energias de ligação, onde a energia de ligação é calculada segundo a equação (30),

$$E(\rho_{AB}) = E(\rho_A) + E(\rho_B) + E_{el} + \Delta E_{ex}^{\alpha} + \Delta E_{ex}^{\beta}$$

30

onde, **E(ρ<sub>AB</sub>)**, **E(ρ<sub>A</sub>)** e **E(ρ<sub>B</sub>)** é a energia das densidades eletrônicas de AB, A e B respectivamente (considerando A e B dois átomos), **E<sub>el</sub>** a energia eletrostática (Equação 31) e **ΔE<sub>ex</sub><sup>α</sup>** e **ΔE<sub>ex</sub><sup>β</sup>** são as energias de troca dos elétrons α e β respectivamente (Equação 32).

$$E_{el} = \sum_{gA} \sum_{gB} \frac{Z_{gA} Z_{gB}}{|R_{gA} - R_{gB}|} + \int \frac{\rho_A(r_1) \rho_B(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 \\ - \sum_{gA} \int \frac{\rho_B(r_1) Z_{gA}}{|r_1 - R_{gA}|} dr_1 - \sum_{gB} \int \frac{\rho_A(r_1) Z_{gB}}{|r_1 - R_{gB}|} dr_1$$

31

$$\Delta E_{ex}^\alpha = -\frac{3}{4} \int \rho_A^\alpha(r_1) V_{HFS}^\alpha(\rho_A^\alpha(r_1)) dr_1 \\ - \frac{3}{4} \int \rho_B^\alpha(r_1) V_{HFS}^\alpha(\rho_B^\alpha(r_1)) dr_1 \\ + \frac{3}{4} \int \rho_{AB}^\alpha(r_1) V_{HFS}^\alpha(\rho_{AB}^\alpha(r_1)) dr_1$$

32

onde,  $Z$  são as energias nucleares,  $R$  é a distância entre os núcleos e  $r$  é a distância entre os elétrons, para a equação (31);  $\rho_A^\alpha$ ,  $\rho_B^\alpha$  e  $\rho_{AB}^\alpha$  densidade do elétron de spin  $\alpha$  do átomo A, B e AB respectivamente, e  $V_{HFS}^\alpha$  é a energia obtida pelo método Hartree-Fock-Slater. Semelhantemente à equação (32) existe uma similar para a energia de troca dos elétrons  $\beta$ ,  $\Delta E_{ex}^\beta$ .

Como podemos notar o método de Ziegler e Rauk decompõe a energia de uma ligação nas energias da densidade de cada átomo (nuvem eletrônica) envolvida e as energias eletrostáticas (interações entre cargas flutuantes) e de troca (entre elétrons de mesmo spin).

Su e Li (2009) propuseram um novo método de análise de decomposição de energia (EDA) baseado nos estudos de Morokuma (1971) e de Kitaura e Morokuma (1976), Ziegler e Hauk (1977) e Hayes e Stone (1984).

A energia de Hartree-Fock, quando os orbitais de spin moleculares são ortonormais, pode ser obtida segundo a equação abaixo.

$$E^{HF} = \sum_i^{\alpha,\beta} h_i + \frac{1}{2} \sum_i^{\alpha,\beta} \sum_j^{\alpha,\beta} \langle ii|jj \rangle - \frac{1}{2} \sum_i^\alpha \sum_j^\alpha \langle ij|ij \rangle - \frac{1}{2} \sum_i^\beta \sum_j^\beta \langle ij|ij \rangle + E^{nuc}$$

33

onde o primeiro termo da equação refere-se a energia cinética dos elétrons; o segundo termo é a interação Coulombiana repulsiva (independente de orientação de spin), os terceiro e quarto termos são referentes a troca entre elétrons de mesmo spin, e o quinto termo refere-se a energia de repulsão nuclear.

A energia de interação de Hartree-Fock entre uma supermolécula X e os monômeros A, é dada segundo a equação abaixo.

$$\Delta E^{HF} = \langle \phi_x | H_x | \phi_x \rangle - \sum_A \langle \phi_A | H_A | \phi_A \rangle \quad 34$$

onde  $\phi_x$  e  $\phi_A$  são as funções de onda monodeterminantis para a supermolécula X e para os monômeros A. Essa energia de interação pode ser decomposta em alguns termos como, eletrostático, de troca, de repulsão e de polarização (Equação 35). Na teoria de Kitaura e Morokuma e em outros métodos, as energias de troca e repulsão não são separadas (SU & LI, 2009).

$$\Delta E^{HF} = \Delta E^{eletrostatica} + \Delta E^{troca} + \Delta E^{repulsão} + \Delta E^{polarização} \quad 35$$

As contribuições (energias) são obtidas a partir de aproximações da equação (34). A energia eletrostática é obtida pela expressão abaixo.

$$E_X^{(1)} = \sum_{i \in X}^{\alpha, \beta} h_i + \frac{1}{2} \sum_{i \in X}^{\alpha, \beta} \sum_{j \in X}^{\alpha, \beta} \langle ii | jj \rangle - \frac{1}{2} \sum_{i \in A}^{\alpha} \sum_{j \in A}^{\alpha} \langle ij | ij \rangle - \frac{1}{2} \sum_{i \in A}^{\beta} \sum_{j \in A}^{\beta} \langle ij | ij \rangle + E_X^{nuc} \quad 36$$

Observando a equação acima, nota-se que os dois primeiros termos e o último termo da equação (energia cinética, interação Coulombiana e repulsão nuclear, respectivamente) são referentes apenas à supermolécula, e os termos restantes (referentes à troca) são apenas para os monômeros A. Logo, a troca entre elétrons é permitida apenas dentro dos monômeros e não entre os mesmos. Ou

seja, a única interação entre os monômeros (na supermolécula) é Coulombiana (SU & LI, 2009). Sendo assim,

$$\Delta E^{elet.} = E_X^{(1)} - \sum_A E_A^{HF} = \frac{1}{2} \sum_{i \in X} \sum_{j \in X}^{\alpha, \beta} \langle ii | jj \rangle + E_X^{nuc} - \sum_A \left( \frac{1}{2} \sum_{i \in A} \sum_{j \in A}^{\alpha, \beta} \langle ii | jj \rangle + E_A^{nuc} \right) \quad 37$$

é a expressão que define a energia eletrostática, onde a energia das interações Coulombianas da supermolécula obtidas na equação (36) é subtraída do somatório das interações Coulombianas dos monômeros (lembrando que não é permitida a troca entre monômeros, apenas dentro de cada monômero). Esta energia,  $\Delta E^{elet.}$  é a mesma obtida no método Kitaura e Morkuma (1976).

O termo de troca é obtido a partir da equação da energia total da supermolécula (Equação 38), onde a troca é permitida entre os monômeros, e é definida segunda a equação (39) (SU & LI, 2009).

$$E_X^{(2)} = \sum_{i \in X} h_i + \frac{1}{2} \sum_{i \in X} \sum_{j \in X}^{\alpha, \beta} \langle ii | jj \rangle - \frac{1}{2} \sum_{i \in X} \sum_{j \in X}^{\alpha} \langle ij | ij \rangle - \frac{1}{2} \sum_{i \in X} \sum_{j \in X}^{\beta} \langle ij | ij \rangle + E_X^{nuc}$$

38

$$\Delta E^{troca} = E_X^{(2)} - E_X^{(1)} = \frac{1}{2} \sum_{i \in X} \sum_{j \in X}^{\alpha} \langle ij | ij \rangle - \frac{1}{2} \sum_{i \in X} \sum_{j \in X}^{\beta} \langle ij | ij \rangle - \sum_A \left( \frac{1}{2} \sum_{i \in A} \sum_{j \in A}^{\alpha} \langle ij | ij \rangle + \frac{1}{2} \sum_{i \in A} \sum_{j \in A}^{\beta} \langle ij | ij \rangle \right)$$

39

onde a energia de troca,  $\Delta E^{troca}$  é obtida através da diferença entre a energia  $E_X^{(2)}$  (considera a troca entre monômeros) pela  $E_X^{(1)}$  (não considera a troca), cancelando as energia eletrostáticas e resultando na energia de troca propriamente dita.

Utilizando orbitais não ortogonais dos monômeros e ortogonalizando-os teremos a função monodeterminantal a seguir, relativa à energia da supermolécula (SU & LI, 2009).

$$\begin{aligned}
 E_X^{(3)} = & \sum_{i \in X} \sum_{j \in X}^{\alpha, \beta} h_{ij} (S^{-1})_{ij} + \frac{1}{2} \sum_{i \in X} \sum_{j \in X}^{\alpha, \beta} \sum_{k \in X}^{\alpha, \beta} \sum_{l \in X}^{\alpha, \beta} \langle ij|kl \rangle (S^{-1})_{ij} (S^{-1})_{kl} \\
 & - \frac{1}{2} \sum_{i \in X}^{\alpha} \sum_{j \in X}^{\alpha} \sum_{k \in X}^{\alpha} \sum_{l \in X}^{\alpha} \langle ij|kl \rangle (S^{-1})_{ij} (S^{-1})_{kl} \\
 & - \frac{1}{2} \sum_{i \in X}^{\beta} \sum_{j \in X}^{\beta} \sum_{k \in X}^{\beta} \sum_{l \in X}^{\beta} \langle ij|kl \rangle (S^{-1})_{ij} (S^{-1})_{kl} + E_X^{nuc}
 \end{aligned}$$

40

onde, a ortogonalização é imposta por  $\mathbf{S}^{-1}$  (matriz de sobreposição inversa), permitindo a sobreposição dos orbitais e conseqüentemente gerando repulsão. Para obter a energia repulsiva propriamente dita, subtraímos a energia obtida em  $E_X^{(3)}$  (troca + eletrostática + repulsão) por  $E_X^{(2)}$  (troca + eletrostática) (equação 41).

$$\Delta E^{rep.} = E_X^{(3)} - E_X^{(2)}$$

41

A energia de repulsão obtida na equação (41) é a mesma obtida por Kitaura e Morokuma, mas como troca-repulsão. A polarização é obtida utilizando a equação (34) onde os orbitais são ortogonais e a delocalização é permitida, e após subtração de  $E_X^{(3)}$ , obtém-se a energia de polarização (Equação 42) (SU & LI, 2009).

$$\Delta E^{pol.} = E_X^{HF} - E_X^{(3)}$$

42

Esta energia, de polarização, se equivale à soma dos termos de polarização, de transferência de carga e de mistura de Kitaura e Morokuma. Para métodos perturbacionais MPn e CCSD (e afins), existe uma diferença de energia entre os

termos (acima descritos) e a energia total obtida por estas teorias, que é descrita como energia de dispersão,  $\Delta E^{disp.}$  (Equação 43) (SU & LI, 2009).

$$\Delta E^{disp.} = E_X^{MP2 \text{ ou } CCSD} - E_X^{HF} \quad 43$$

Quando realizamos a ortogonalização dos conjuntos de base temos uma combinação de orbitais ocupados e orbitais virtuais, de maior energia, porém em pequenas contribuições (Equação 44).

$$\langle \tilde{o} | H | \tilde{o} \rangle = \langle o + c_v v | H | o + c_v v \rangle \quad 44$$

onde  $c_v$  é o coeficiente de mistura. A matriz de ortogonalização terá termos diagonais,  $\langle o | H | o \rangle$  e  $\langle v | H | v \rangle$  (de maior energia, mais positivo) e os termos fora da diagonal,  $\langle o | H | v \rangle$  e  $\langle v | H | o \rangle$ , resultando em orbitais mais energéticos quando comparados aos orbitais não-ortogonais. Dependendo do tamanho do conjunto de bases utilizado, mais orbitais virtuais serão considerados e a energia será maior, levando a exagerados valores de repulsão (HAYES & STONE, 1984).

De acordo com o trabalho de Weinhold e Carpenter (1988) e ressaltado por Alabugin e colaboradores (2011), métodos que utilizam orbitais não ortogonais como conjunto inicial para a análise de decomposição de energia (em nosso caso LMO-EDA) tendem a gerar valores exacerbados de repulsão.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1. Objetivos

O escopo deste estudo é – por meio de cálculos *ab initio* de orbitais moleculares – a análise e compreensão das diferenças estruturais e eletrônicas entre os núcleos 1,3-benzodioxola (**1**), com e sem substituição na posição 5, e os núcleos 1,2-dimetoxibenzeno (**2**), com e sem substituição na posição 4, com uso de Análise de Decomposição de Energia (EDA), implantado no programa GAMESS (GORDON *et al.*, 1993) na forma LMO-EDA (SU e LI, 2009), de modo avaliar a hipótese, de acordo com a literatura (MOON *et al.*, 2001; MATOS, *et al.*, 2007; THOMAS *et al.*, 2010), de existência de efeito hiperconjugativo (anomérico) estabilizante da geometria não-plana, sendo a causa primária para uma barreira de interconversão entre as conformações da 1,3-benzodioxola, bem como compreender a sua influência na potencialização das propriedades biológicas das substâncias portadoras desse núcleo. A presença de grupos substituintes retiradores (NO<sub>2</sub>) ou doadores (O<sup>-</sup>) de densidade eletrônica nas posições 5 do núcleo 1,3-benzodioxola e 4 do núcleo 1,2-dimetoxibenzeno servirá de base para a interpretação desses resultados.

Além destas duas estruturas e seus derivados, foram realizados, também, estudos em modelos mais simplificados, como metoxibenzeno (**27**) com substituição nas posições *para* ou *meta*, e (hidroximetoxi)-benzeno (**28**), também com substituição em *para* ou *meta*. Os substituintes são os mesmos para as duas estruturas primordiais e para as duas simplificadas. As representações das estruturas utilizadas estão mostradas na Figura 26.

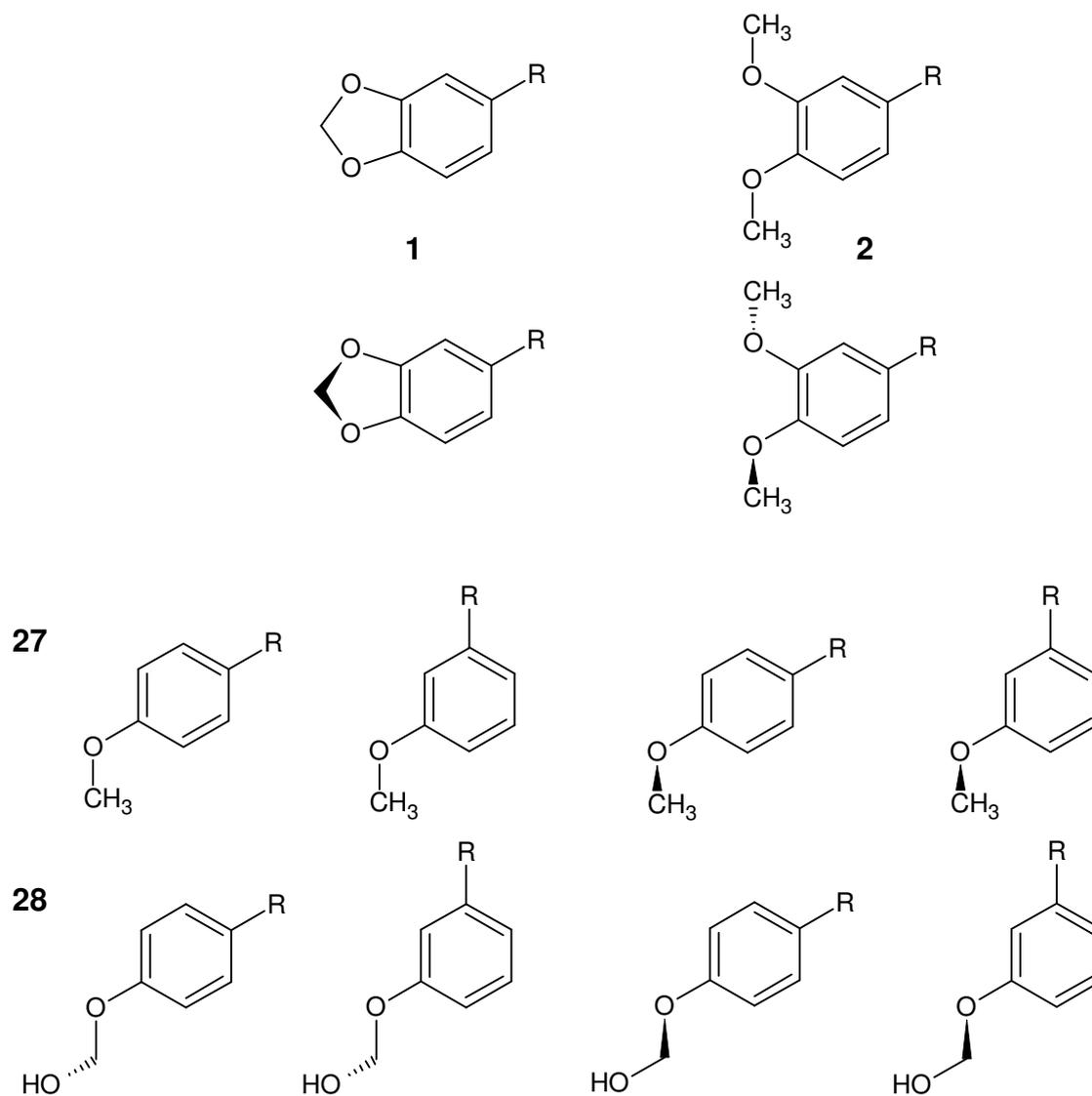


Figura 26: Estruturas utilizadas no estudo das propriedades estruturais e eletrônicas [R = H; R = O<sup>-</sup>; R = NO<sub>2</sub>].

## 2.2. Validação do método

Em se tratando de um método relativamente novo (2009), alguns testes foram realizados para avaliar a validade e abrangência dos resultados obtidos com o LMO-EDA, bem como para o aprendizado e interpretação do funcionamento desse método.

Para isso foram utilizadas algumas estruturas-testes: dímero de água, H<sub>2</sub>O-H<sub>2</sub>O (**29**), e dímero de H<sub>2</sub>O-NH<sub>3</sub> (**30**) (teste 28, contido no programa GAMESS, com modificação do método de decomposição de energia), para interpretação da análise por LMO-EDA de ligações de hidrogênio; metoximetanol (**31**) e glucose (**32**) para

interpretação dos resultados em estruturas com comprovado efeito anomérico. Suas representações estruturais são mostradas na figura 27.

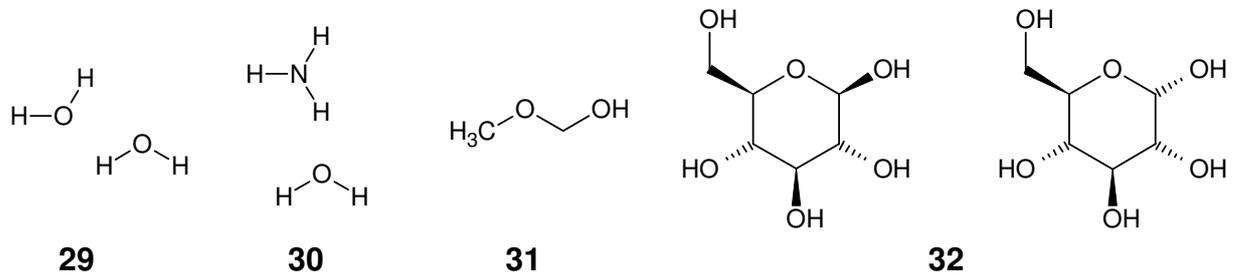


Figura 27: Estruturas utilizadas na validação do método LMO-EDA.

### 3. METODOLOGIA COMPUTACIONAL

#### 3.1. Cálculos de otimização de geometria

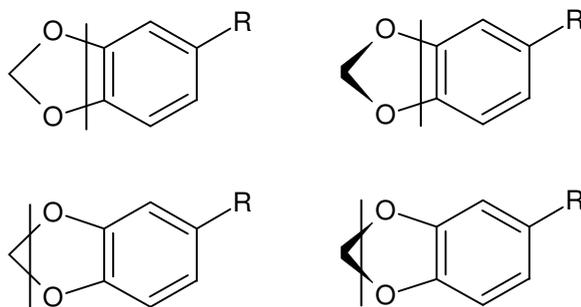
Os cálculos *ab initio* de otimização de geometria das moléculas descritas anteriormente (figuras 26 e 27) foram realizados nos pacotes GAMESS (GORDON *et al.*, 1993) e GAUSSIAN 09 (FRISCH *et al.*, 2009), no nível de teoria MP2, método perturbacional de Moller-Plesset de segunda ordem, com as funções de base duplo zeta de Dunning, cc-pVDZ.

#### 3.2. Cálculos de análise de decomposição de energia (EDA)

Os cálculos de EDA foram realizados no pacote GAMESS, utilizando o método LMO-EDA (Localized Molecular Orbitals – Energy Decomposition Analysis), de Su e Li. O nível de teoria utilizado foi MP2 e as funções de bases foram as de duplo zeta de Dunning, cc-pVDZ. Funções de base de triplo zeta de Dunning foram também utilizadas para confirmação da independência do método quanto à base utilizada. As estruturas foram divididas em monômeros sem cargas, nos seguintes padrões demonstrados a seguir.

##### 3.2.1. 1,3-benzodioxo e derivados

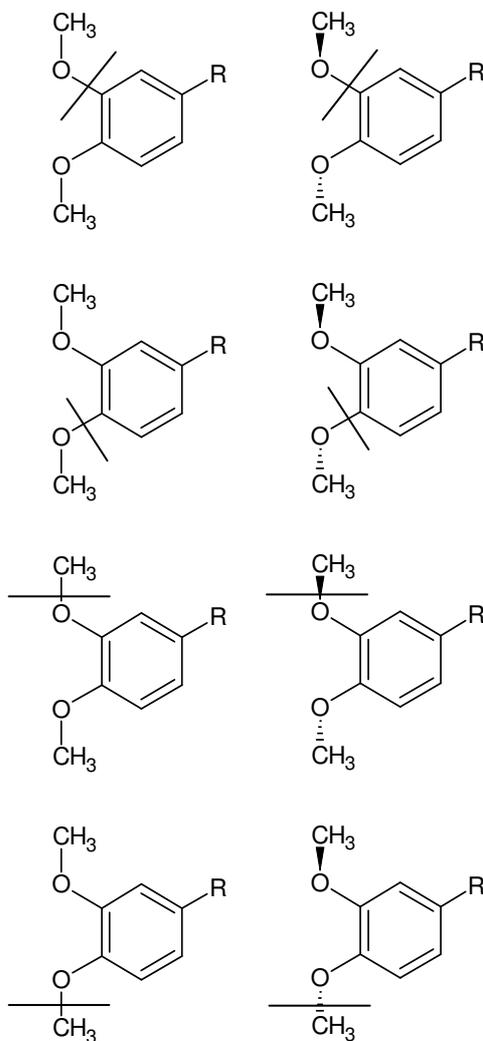
As fragmentações nestes núcleos foram realizadas em duas formas, O- $C_{\text{aromático}}$  e  $C_{\text{metilênico}}-O$  (Multiplicidade de spin de cada monômero = 1):



Esquema 1: Fragmentações da 1,3-benzodioxola e derivados.

### 3.2.2. 1,2-dimetoxibenzeno e derivados

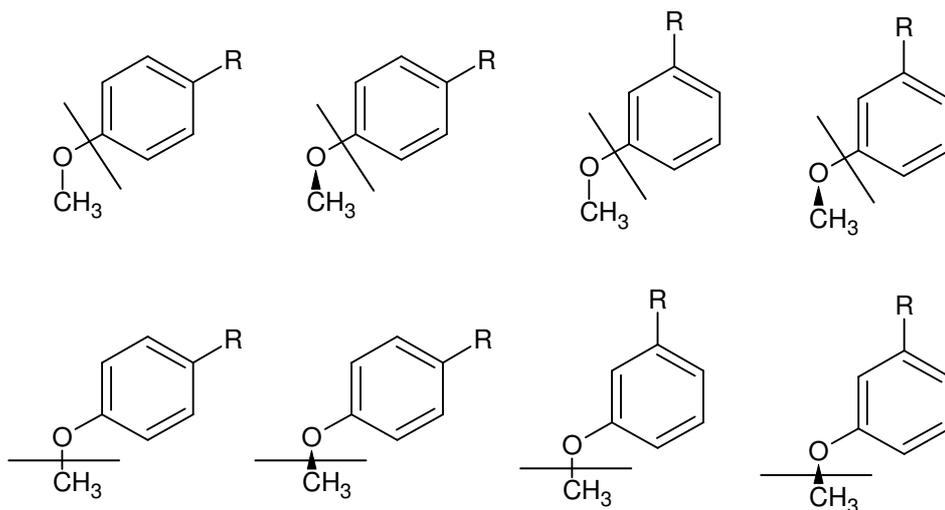
As fragmentações nestes núcleos foram realizadas nas seguintes formas,  $O_{\text{meta}}\text{-}C_{\text{aromático}}$ ,  $O_{\text{para}}\text{-}C_{\text{aromático}}$ ,  $C_{\text{metílico}}\text{-}O_{\text{meta}}$  e  $C_{\text{metílico}}\text{-}O_{\text{para}}$  (Multiplicidade de spin de cada monômero = 2 e -2):



Esquema 2: Fragmentações do 1,2-dimetoxibenzeno e derivados.

### 3.2.3. Metoxibenzeno e derivados

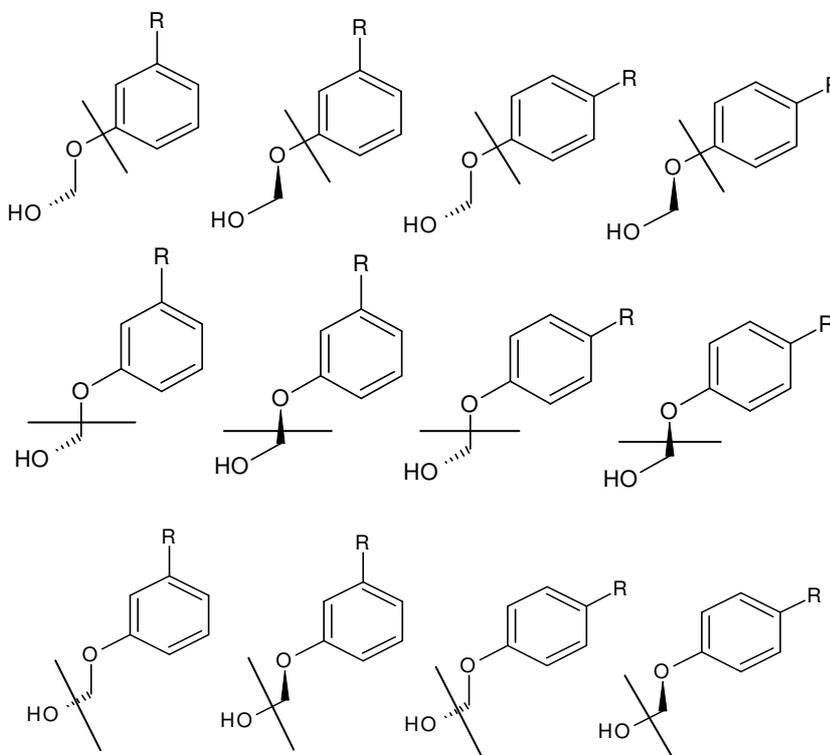
As fragmentações nestes núcleos foram realizadas nas seguintes formas,  $O_{\text{para}}\text{-}C_{\text{aromático}}$ ,  $O_{\text{meta}}\text{-}C_{\text{aromático}}$ ,  $C_{\text{metílico}}\text{-}O_{\text{para}}$  e  $C_{\text{metílico}}\text{-}O_{\text{meta}}$  (Multiplicidade de spin de cada monômero = 2 e -2):



Esquema 3: Fragmentações do metoxibenzeno e derivados.

### 3.2.4. (hidroximetoxi)-benzeno e derivados

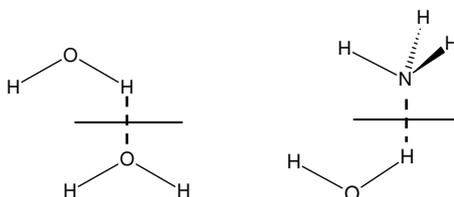
As fragmentações nestes núcleos foram realizadas nas seguintes formas,  $O_{\text{meta}}-C_{\text{aromática}}$ ,  $O_{\text{para}}-C_{\text{aromático}}$ ,  $C_{\text{metilênico}}-O_{\text{meta}}$ ,  $C_{\text{metilênico}}-O_{\text{para}}$ ,  $HO-C_{\text{metilênico}}$  nos quatro casos (Multiplicidade de spin de cada monômero = 2 e -2):



Esquema 4: Fragmentações do hidroximetoxibenzeno e derivados.

### 3.2.5. Dímero de H<sub>2</sub>O e H<sub>2</sub>O-NH<sub>3</sub>

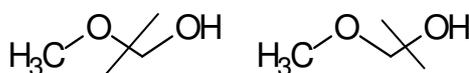
O dímero de H<sub>2</sub>O e H<sub>2</sub>O-NH<sub>3</sub> tiveram suas fragmentações realizadas entre as interações de ligação de hidrogênio (Multiplicidade de spin de cada monômero = 1):



Esquema 5: Fragmentações do dímero de HOH-OH<sub>2</sub> e de HOH-NH<sub>3</sub>.

### 3.2.6. Metoximetanol

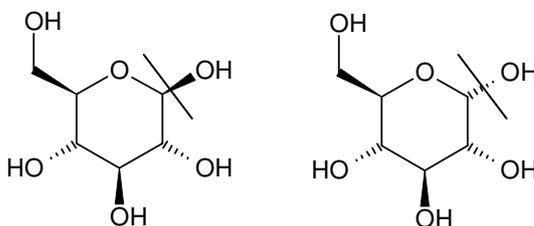
A fragmentação neste núcleo foi realizada na seguinte forma, H<sub>3</sub>CO-CH<sub>2</sub>OH e CH<sub>2</sub>-OH (Multiplicidade de spin de cada monômero = 2 e -2). Esta simples estrutura foi utilizada para avaliação inicial do efeito anomérico.



Esquema 6: Fragmentação do metoximetanol.

### 3.2.7. Glucose

A fragmentação nestes núcleos foram realizadas nas seguintes formas, O<sub>axial</sub>-C<sub>anomérico</sub>, O<sub>equatorial</sub>-C<sub>anomérico</sub> (Multiplicidade de cada monômero = 2 e -2).



Esquema 7: Fragmentações da Glucose.

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1. Teste do método computacional

Como é um método relativamente recente (2009) e pouco visto nas metodologias encontradas na literatura científica, realizamos alguns testes para melhor compreensão do método LMO-EDA.

#### 4.1.1. Dímero de HOH---OH<sub>2</sub> e HOH---NH<sub>3</sub>

Como primeiro teste, utilizamos um dos exemplos contidos no pacote GAMESS (teste 28), que consiste na decomposição de energia de Morokuma da interação HOH---NH<sub>3</sub>, sendo este método substituído pelo LMO-EDA. Utilizamos também o dímero de H<sub>2</sub>O---H<sub>2</sub>O, e em ambos os casos a interação por ligação de hidrogênio foi avaliada segundo o fundamento do método. Os resultados de nossas análises e os publicados por Su e Li (2009) para ambos os casos pode ser visto na Tabela 1.

Tabela 1: Resultado para HOH---NH<sub>3</sub> e para o dímero de H<sub>2</sub>O. As duas primeiras colunas são referentes aos resultados deste trabalho, e as duas últimas são os resultados publicados por Su e Li.

kcal/mol		HOH---NH <sub>3</sub>		HOH---OH <sub>2</sub>		HOH---NH <sub>3</sub>	HOH---OH <sub>2</sub>
		OWN	ALL	OWN	ALL	ALL	ALL
LIG. DE H	<b>E<sub>ELET.</sub></b>	-10,77	-12,17	-7,98	-9,32	-11,88	-8,41
	<b>E<sub>TROCA</sub></b>	-10,21	-15,05	-6,49	-10,25	-14,44	-8,85
	<b>E<sub>REP.</sub></b>	18,85	26,52	12,45	18,35	25,95	16,01
	<b>E<sub>POL.</sub></b>	-3,98	-3,43	-3,68	-2,19	-4,07	-2,38
	<b>E<sub>DISP.</sub></b>	-1,85	-0,63	-1,80	-0,27	-2,00	-1,33
	<b>E<sub>HF</sub></b>	-6,12	-4,13	-5,70	-3,41	-	-
	<b>E<sub>MP2</sub></b>	-7,97	-4,76	-7,50	-3,67	-6,44	-4,95

Podemos ver duas colunas, “own” e “all”, para cada exemplo. Estas colunas representam próprias bases (“own basis”) e todas as bases (“all basis”), que indicam que para cada monômero serão consideradas apenas as bases deles mesmos (“own basis”), o que aumenta o erro de sobreposição de conjuntos de bases (BSSE); e o outro que indica que para cada monômero será considerada as bases da supermolécula toda, o que resulta na diminuição do erro (BSSE). Consideraremos apenas os valores para todas as bases (“all basis”) no decorrer deste trabalho.

No estudo de Su e Li, 2009, foram utilizadas, para otimização de geometria, o nível de teoria MP2 e funções de base quadruplo zeta aumentada, AUG-cc-pVQZ, e

para a análise LMO-EDA, o nível de teoria coupled cluster com tripla excitação, [CCSD(T)], e as mesmas funções de base quadruplo zeta aumentada, AUG-cc-pVQZ, para ambas as estruturas. Em nosso estudo foram utilizadas, tanto para otimização quanto para a análise LMO-EDA, para ambas as estruturas nível de teoria MP2 e funções de base duplo zeta de Dunning, cc-pVDZ.

A comparação dos nossos resultados com aqueles obtidos por Su e Li, mostra a manutenção das ordens de grandeza dos valores obtidos para cada um dos termos de energia, indicando que o nível de teoria e funções de base utilizadas em nosso estudo reproduzem, pelo menos qualitativamente, os valores obtidos com nível de teoria [CCSD(T)] e base (AUG-cc-pVQZ) maiores usados por Su e Li. Isto indica que o nível de teoria e tamanho da base menores que utilizamos poderão ser utilizados e aplicados para as nossas estruturas, que possuem um número consideravelmente maior de elétrons.

Como estamos interessados na investigação do efeito anomérico nos núcleos 1,3-benzodioxola, apontado por Moon e colaboradores (2001), nos dois subitens a seguir analisaremos a capacidade do LMO-EDA em detectar e caracterizar os termos de energia relativos a este efeito, utilizando inicialmente um modelo mais simples onde ele ocorre, o metoximetanol, e, em seguida, a própria molécula da glucose.

#### **4.1.2. Metoximetanol**

Para as possíveis conformações não redundantes (enantioméricas) do metoximetanol, seguindo as fragmentações descritas anteriormente (metodologia), obtivemos os valores dos termos de decomposição de energia mostrados na Tabela 2.

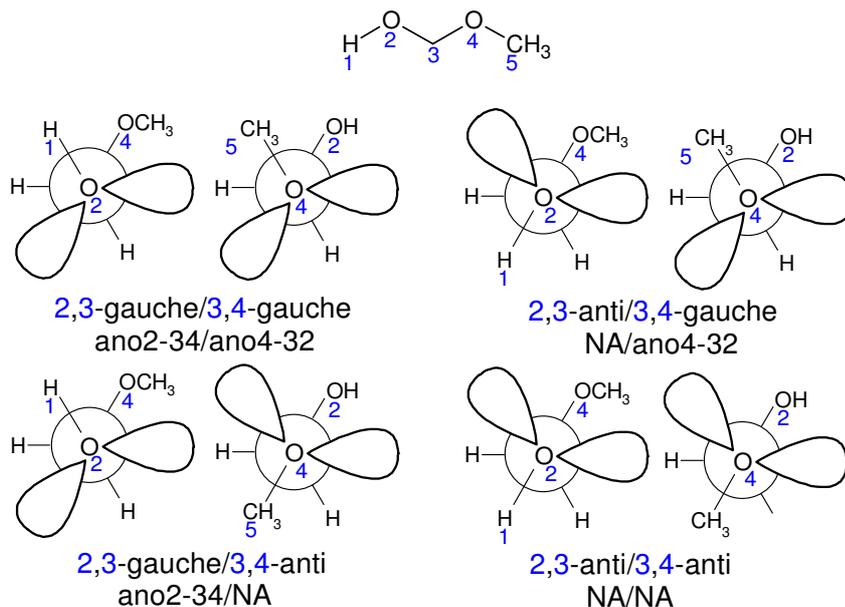


Figura 28: Projeções de Newman das conformações do metoximetanol dos diedros H1-O2-C3-O4 e C5-O4-C3-O2 respectivamente [ano2-34 (ou ano4-32) = presença do efeito anomérico envolvendo doação de par de elétrons do átomo de oxigênio 2 (ou 4) para o orbital antiligante da ligação C3-O4 (ou C3-O2); NA = ausência do efeito].

Tabela 2: Resultados do LMO-EDA para metoximetanol (energias relativas). [gg = conformação gauche-gauche; ag = conformação anti-gauche; ga = conformação gauche-anti; aa = conformação anti-anti]

kcal/mol		gg	ag	ga	aa
		ano2-34/ ano4-32	NA/ ano4-32	ano2-34/ NA	NA/NA
	<b>E<sub>ELET.</sub></b>	<b>0,00</b>	5,10	6,00	10,99
	<b>E<sub>TROCA</sub></b>	<b>0,00</b>	7,30	7,37	15,11
	<b>E<sub>REP.</sub></b>	34,73	20,74	14,46	<b>0,00</b>
	<b>E<sub>POL.</sub></b>	<b>0,00</b>	0,27	9,25	10,37
	<b>E<sub>DISP.</sub></b>	2,43	0,12	2,62	<b>0,00</b>
	<b>E<sub>HF</sub></b>	1,33	<b>0,00</b>	3,68	3,06
	<b>E<sub>MP2</sub></b>	3,64	<b>0,00</b>	6,18	2,94
	<b>E<sub>ELET.</sub></b>	3,11	9,34	<b>0,00</b>	9,84
	<b>E<sub>TROCA</sub></b>	<b>0,00</b>	5,30	1,80	13,09
	<b>E<sub>REP.</sub></b>	26,82	1,68	33,20	<b>0,00</b>
	<b>E<sub>POL.</sub></b>	7,34	22,10	<b>0,00</b>	16,21
	<b>E<sub>DISP.</sub></b>	2,17	2,81	0,02	<b>0,00</b>
	<b>E<sub>HF</sub></b>	2,52	6,67	<b>0,00</b>	4,38
	<b>E<sub>MP2</sub></b>	4,67	9,46	<b>0,00</b>	4,36

Para a primeira fragmentação, que corresponde ao efeito anomérico envolvendo o par de elétrons do oxigênio ligado ao grupo metila (ano4-32), com o orbital anti-ligante da ligação C-O<sub>hidroxílico</sub>, podemos observar maior estabilização

pelos termos de energia eletrostáticas, de troca e de polarização para o confômero gauche-gauche (que possui ambos os efeitos), seguido dos confômeros anti-gauche (que possui o efeito ano4-32), gauche-anti (apenas o efeito ano2-34) e anti-anti (nenhum efeito), seguindo a lógica esperada; enquanto que para o termo de repulsão de Pauli, a ordem é inversa, sendo menor para o confômero anti-anti, que não possui qualquer efeito anomérico, e maior para gauche-gauche que possui ambos efeitos. Analisando as energias totais da ligação em questão, observamos que o somatório dos termos indica uma maior estabilidade para o confômero anti-gauche que possui apenas o efeito ano4-32, mostrando que a presença do outro efeito, ano2-34, influencia, como esperado, negativamente na estabilidade desta ligação, e devemos observar o contrário para a segunda fragmentação.

Na segunda fragmentação observamos exatamente o esperado, os termos eletrostáticos e de polarização favorecem o confômero gauche-anti (ano2-34), seguido dos confômeros gauche-gauche (que possui ambos os efeitos), enquanto que a repulsão de Pauli é mais favorável à conformação sem efeitos, anti-anti, e mais desfavoráveis para os confômeros gauche-anti (ano2-34) e gauche-gauche (ambos os efeitos), respectivamente. As energias totais desta ligação nos mostram o que já era esperado, indicando que o confômero gauche-anti (ano2-34) é o de maior estabilidade para esta ligação, enquanto que o confômero anti-gauche (ano4-32), o menos estável.

A tabela 3 mostra as energias relativas das conformações, e podemos concluir que a presença de ambos os efeitos anoméricos (ano2-34/ano4-32) contribuem para a estabilização do sistema. Essa característica aditiva dos dois efeitos anomérico geminados, para a estabilização da conformação que os contém, já foi relatada na literatura (CRAMER *et al.*, 2001). Se estendermos a análise e compararmos a energia do confômero anti-gauche (apenas o efeito ano4-32) com o confômero gauche-anti (apenas o efeito ano2-34), temos que a conformação com apenas o efeito ano2-34 é mais estável que a que possui apenas o efeito ano4-32, como pôde ser observado na análise de LMO-EDA (Tabela 2). Concluímos assim que o efeito anomérico mediado pelo par de elétrons não compartilhado do átomo de

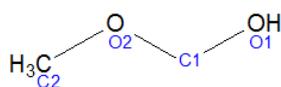
oxigênio hidroxílico pode ser tão ou até mais estabilizante que o efeito anomérico mediado pelo par de elétrons não compartilhado do átomo de oxigênio metoxílico, fato ainda não relatado, até onde sabemos, na literatura.

Tabela 3: Energias relativas das conformações do metoximetanol.

kcal/mol	gg	ag	ga	aa
	ano2-34/ ano4-32	NA/ ano4-32	ano2-34/NA	NA/NA
<b>E<sub>RELATIVA</sub></b>	<b>0,00</b>	4,43	3,13	7,63

Os comprimentos de ligação, exibidos na Tabela 4, mostram os encurtamentos e estiramentos previstos segundo a literatura quando há presença do efeito anomérico. Sendo mais pronunciados quando apenas um efeito é observado, confôrmeros anti-gauche (ano4-32) e gauche-anti (ano2-34).

Tabela 4: Comprimentos de ligação para metoximetanol.



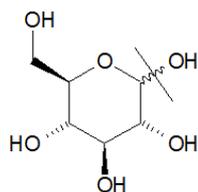
Å	gg	ag	ga	aa
	ano2-34/ano4-32	NA/ano4-32	ano2-34/NA	NA/NA
<b>C1-O2</b>	1,403	1,388	1,411	1,397
<b>C1-O1</b>	1,406	1,415	1,389	1,400

### 4.1.3. Glucose

A seguir podemos ver o resultado dos cálculos para a quebra descrita na metodologia deste estudo para a glucose (Tabela 5).

Tabela 5: Resultados do LMO-EDA para a glucose (energias relativas).

kcal/mol		AXIAL		EQUATORIAL	
		ENDO-EXO	ENDO	EXO	N/A
<b>C<sub>anomérico</sub> – OH</b>	<b>E<sub>ELET.</sub></b>	<b>0,00</b>	55,97	<b>0,00</b>	1,76
	<b>E<sub>TROCA</sub></b>	<b>0,00</b>	81,49	<b>0,00</b>	3,31
	<b>E<sub>REP.</sub></b>	259,11	<b>0,00</b>	8,67	<b>0,00</b>
	<b>E<sub>POL.</sub></b>	<b>0,00</b>	120,62	<b>0,00</b>	3,90
	<b>E<sub>DISP.</sub></b>	0,37	<b>0,00</b>	0,04	<b>0,00</b>
	<b>E<sub>HF</sub></b>	1,04	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	0,31
	<b>E<sub>MP2</sub></b>	1,41	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	0,28



Analisando os dados da tabela 5, notamos que, da mesma forma que para a quebra equivalente (CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>–OH) do metoximetanol anteriormente analisada, as energias eletrostática, de troca e de polarização são menores e favorecem os

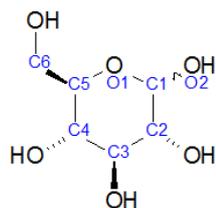
confôrmeros que possuem o efeito exo-anomérico, enquanto que a repulsão de Pauli desfavorece o efeito exo-anomérico. No entanto, no caso da glucose, temos duas diferenças importantes. Em primeiro lugar, no anômero axial (alfa), o termo repulsivo (somado ou não ao termo de dispersão) supera (em, respectivamente, 1,41 e 1,04 kcal/mol) a soma dos termos de energia eletrostática, de troca, e de polarização e, conseqüentemente, desfavorece o efeito exo-anomérico em relação ao efeito endo-anomérico (o confôrmero preferencial é aquele sem efeito exo-anomérico). Em segundo lugar, para o anômero equatorial (beta), o termo repulsivo (somado ou não ao dispersivo) é superado (em, respectivamente, 0,28 e 0,31 kcal/mol) pela soma dos termos eletrostático, de troca e de polarização, e, conseqüentemente, favorece o efeito exo-anomérico na ausência do endo anomérico (lembramos que o anômero beta não tem efeito endo-anomérico). Tal observação mostra a importância do efeito exo-anomérico, que é capaz de sobrepujar a energia de repulsão de Pauli (maiores para os anômeros que possuem o efeito).

Tabela 6: Energias relativas das configurações da glucose.

kcal/mol	AXIAL		EQUATORIAL	
	ENDO-EXO	ENDO	EXO	N/A
<b>E<sub>RELATIVA</sub></b>	2,41	<b>0,00</b>	4,27	3,83

As energias relativas mostram-nos que o efeito exo-anomérico na molécula da glucose é desestabilizante na presença do efeito endo-anomérico. A tendência inversa observada neste caso, quando comparado ao observado no caso do metoximetanol, onde os dois efeitos anomérico presentes (ano2-34 e ano4-32) eram aditivos para a estabilização do confôrmero gauche-gauche, pode ser devida a uma maior repulsão de Pauli, provavelmente causada pela presença do carbono 2 do anel piranosídico que no caso do metoximetanol é representado por um dos hidrogênios metilênicos.

Tabela 7: Comprimentos de ligação do carbono anomérico.



Å	AXIAL		EQUATORIAL	
	ENDO-EXO	ENDO	EXO	N/A
<b>O1-C1</b>	1,426	1,409	1,431	1,415
<b>C1-O2</b>	1,404	1,410	1,386	1,396

Os comprimentos de ligação envolvendo o carbono anomérico, mostrados na Tabela 7, indicam a presença de tais efeitos. Na presença do efeito exo-anomérico, quer no anômero axial quer no equatorial, o comprimento da ligação O1-C1 é alongado e o comprimento da ligação C1-O2 encurtado; já na presença apenas do efeito endo-anomérico (o conhecido efeito anomérico) temos o encurtamento do comprimento da ligação O1-C1 e o alongamento do comprimento da ligação C1-O2.

Infelizmente, devido a dificuldades na separação em fragmentos plausíveis, não pudemos estudar a quebra da ligação C5-O1 na molécula da glucose, como fizemos com a ligação equivalente do metoximetanol. É possível, portanto, que algumas das conclusões anteriores tenham de ser alteradas ou complementadas com a inclusão da análise desta outra ligação.

Os estudos anteriores nos permitiram não só aprender e dominar o uso do método LMO-EDA implementado no pacote GAMESS, mas também demonstrar que seu uso, quando aplicados à análise dos efeitos anoméricos, leva a resultados que nos permitiram detectar e entender, com certa confiabilidade, as interações interatômicas envolvidas nesses efeitos. Desse modo, passaremos à aplicação da teoria nas moléculas alvo deste estudo.

#### 4.2. Estudo comparativo de núcleos derivados da 1,3-benzodioxola e seus análogos.

Estudos prévios, teóricos e experimentais, quanto a não planaridade do grupamento 1,3-dioxola (**33**) divergem-se quanto ao efeito responsável por tal preferência conformacional.

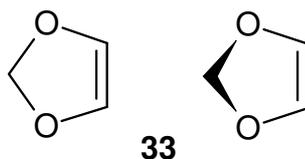


Figura 29: Núcleos 1,3-dioxola.

Suárez e colaboradores, 1996, investigaram o efeito anomérico generalizado nas estruturas 1,3-dioxola, e através de cálculos *ab initio* de orbitais moleculares, concluíram que esta preferência deve-se a este efeito e não pode ser explicado, neste caso, pela teoria eletrostática.

A não planaridade foi avaliada também por Box (2001), através de cálculos de campos de força da mecânica molecular, QVBMM (Quantized Valence Bonds Molecular Mechanics), que concluiu que a preferência conformacional não se deve ao efeito anomérico generalizado, e sim a interações entre dipolos (interações dipolares).

Vila e Mosquera, 2010, utilizando cálculos *ab initio* QTAIM (Quantum Theory of Atoms in Molecule) e de campos de força da mecânica molecular, QVBMM, concluíram que a preferência conformacional da 1,3-dioxola é devido principalmente a influência dos hidrogênios metilênicos. Esta influência é causada pela repulsão entre os pares de elétrons não compartilhados dos oxigênios com os pares de elétrons envolvidos na ligação  $C_{\text{metilênico}}-H$ , observados pelo diedro formado pelos átomos  $H-C-O-n$  (onde  $n$  representa um par de elétrons não compartilhado).

Estudos experimentais relativos à preferência conformacional destes núcleos também foram realizados. Cortez e colaboradores (1993) por meio de técnicas espectroscópicas de infravermelho distante (FIR - far-infrared), e de Raman de baixa frequência, atribuíram a preferência conformacional à presença do efeito anomérico e determinaram um ângulo diedro de  $24^\circ$ , entre os planos formados pelos átomos  $CH_2OCH$  e  $OCH=CH$ , e uma barreira de interconversão entre as conformações angulares de  $0,79 \text{ kcal.mol}^{-1}$ .

O núcleo 1,3-benzodioxola (1) já foi estudado intensivamente quanto a não planaridade da ponte metilenodioxi, tanto por meio de técnicas espectroscópicas (THOMAS *et al.*, 2010, KISIEL *et al.*, 2004; LAANE *et al.*, 2000; SAKURAI *et al.*, 1999), quanto por cálculos teóricos (MOON *et al.*, 2001; LORENZO & DE AMORIM, 2000). Determinaram assim uma barreira de interconversão entre as conformações não planas, de  $0,47 \text{ kcal.mol}^{-1}$ , e ângulos diedros próximos de  $24^\circ$ .

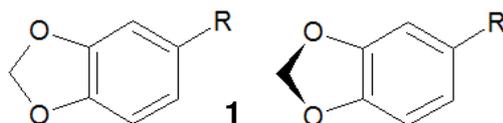


Figura 30: Núcleo 1,3-benzodioxola (R=H) nas conformações plana e angular (não plana).

Através de análise de orbitais naturais de ligação (NBO – Natural Bond Orbitals), Moon e colaboradores (2001), separaram as energias responsáveis pela estabilização de ambas as conformações, plana e não plana, de (1), e observaram que a energia decorrente do efeito anomérico possui a maior contribuição (12,5%), seguida de efeitos hiperconjugativos secundários na conformação não plana, enquanto que na conformação plana, além de efeitos hiperconjugativos secundários, o efeito de conjugação (pares de elétrons não ligantes dos átomos de oxigênio e núcleo benzeno) possui maior contribuição nestas conformações (8,7%), mas é inferior ao efeito anomérico existente na conformação não plana.

Além da indicação experimental e teórica da existência de efeito anomérico na ponte metilenodioxi da conformação não plana, pôde-se observar também que a diminuição da barreira energética da 1,3-benzodioxola ( $0,47 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ), se comparada a 1,3-dioxola ( $0,79 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ), deve-se a presença do núcleo aromático que compete com esse efeito; ou seja, a conjugação dos pares de elétrons não compartilhados dos átomos de oxigênios com o anel aromático compete com a hiperconjugação anomérica presente.

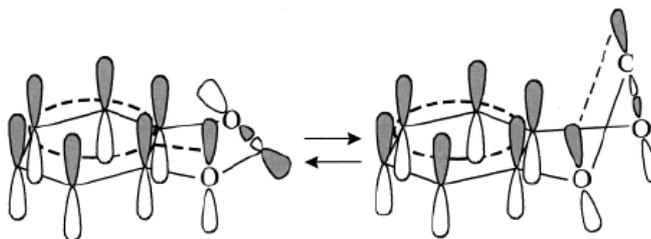


Figura 31: Efeito de conjugação (lado esquerdo) visto na conformação plana e efeito de hiperconjugação anomérica (lado direito) possibilitado pela conformação angular (LAANE *et al.*, 2000).

Nesse ponto, devemos ressaltar que a existência desses dois efeitos competitivos no núcleo 1,3-benzodioxola, anomérico (hiperconjugativo) e conjugativo, comparada à existência presumida apenas do segundo nos núcleos 1,2-dimetoxi- ou 1-hidroxi-2-metoxi-benzeno, poderia ser uma das causas responsáveis, juntamente com o fator estérico, pela maior atividade biológica das substâncias portadoras dessa ponte dioximetileno. Tal hipótese, e os resultados satisfatórios obtidos anteriormente neste estudo pelo uso da LMO-EDA, nos levaram então a avaliar comparativamente, através desta técnica, os núcleos 1,2-dimetoxibenzeno e 1,3-benzodioxola, o que descrevemos a seguir.

#### 4.2.1. Núcleos metoxibenzeno e derivados

Observando atentamente os núcleos 1,2-dimetoxibenzeno podemos prever que existe uma interferência das metoxilas em *orto* entre si, pois o oxigênio doa elétrons para o anel aromático localizando cargas negativas em *orto* e *para*, além do efeito indutivo retirante de elétrons. Sendo assim, utilizamos os núcleos metoxibenzeno (27) para o melhor entendimento do comportamento da metoxila frente aos substituintes, em *meta* e *para*, sem interferência do segundo grupo, e posteriormente extrapolaremos para o 1,2-dimetoxibenzeno e realizaremos as devidas comparações. A Figura 32 exemplifica a ideia que utilizaremos.

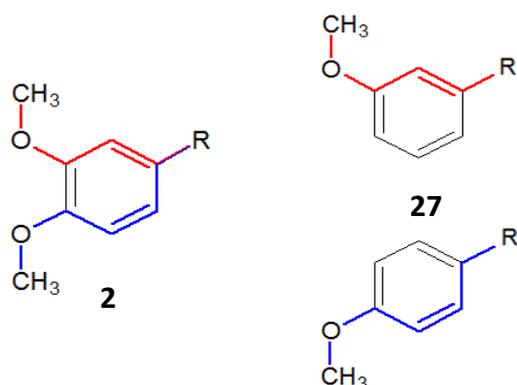


Figura 32: Exemplificação das estruturas metoxibenzeno com substituição em *meta* e *para*. Na estrutura marcada em vermelho, temos apenas o efeito indutivo do substituinte, e na estrutura em azul, o efeito mesômero influenciado pelo substituinte.

Na Tabela 8 temos os valores referentes às energias obtidas pela análise de decomposição de energia LMO-EDA para o isômero com os substituintes em posição *meta*.

Tabela 8: Resultados LMO-EDA para metoxibenzeno com substituição na posição *meta*. [NP = conformação não plana; P = conformação plana]

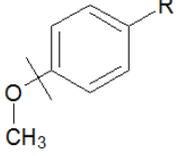
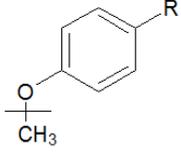
kcal/mol		R=O <sup>-</sup>		R=H		R=NO <sub>2</sub>		
		C <sub>1</sub> (NP)	C <sub>s</sub> (P)	C <sub>s</sub> (NP)	C <sub>s</sub> (P)	C <sub>1</sub> (NP)	C <sub>s</sub> (P)	
	<b>ANEL – O</b>	<b>E<sub>ELET.</sub></b>	2,90	<b>0,00</b>	6,27	<b>0,00</b>	6,90	<b>0,00</b>
	<b>E<sub>TROCA</sub></b>	8,04	<b>0,00</b>	12,35	<b>0,00</b>	13,35	<b>0,00</b>	
	<b>E<sub>REP.</sub></b>	<b>0,00</b>	20,22	<b>0,00</b>	31,85	<b>0,00</b>	34,80	
	<b>E<sub>POL.</sub></b>	9,94	<b>0,00</b>	15,22	<b>0,00</b>	16,40	<b>0,00</b>	
	<b>E<sub>DISP.</sub></b>	0,33	<b>0,00</b>	1,29	<b>0,00</b>	11,89	<b>0,00</b>	
	<b>E<sub>HF</sub></b>	0,66	<b>0,00</b>	1,99	<b>0,00</b>	1,86	<b>0,00</b>	
	<b>E<sub>MP2</sub></b>	0,99	<b>0,00</b>	3,28	<b>0,00</b>	3,75	<b>0,00</b>	
	<b>O – METIL</b>	<b>E<sub>ELET.</sub></b>	<b>0,00</b>	0,15	<b>0,00</b>	45,00	<b>0,00</b>	42,83
	<b>E<sub>TROCA</sub></b>	<b>0,00</b>	3,37	<b>0,00</b>	62,30	<b>0,00</b>	16,22	
	<b>E<sub>REP.</sub></b>	5,89	<b>0,00</b>	196,08	<b>0,00</b>	19,54	<b>0,00</b>	
	<b>E<sub>POL.</sub></b>	1,53	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	86,75	261,66	<b>0,00</b>	
	<b>E<sub>DISP.</sub></b>	5,95	<b>0,00</b>	1,42	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	26,12	
	<b>E<sub>HF</sub></b>	3,90	<b>0,00</b>	2,04	<b>0,00</b>	225,14	<b>0,00</b>	
	<b>E<sub>MP2</sub></b>	9,24	<b>0,00</b>	3,46	<b>0,00</b>	199,02	<b>0,00</b>	

Um padrão pode ser notado para a primeira fragmentação, onde notamos um aumento na diferença dos diversos termos de energia quando vamos de R = O<sup>-</sup> (doador de densidade eletrônica por mesomeria, +R, e retirante por efeito indutivo, -I) para R=H e para NO<sub>2</sub> (retirante por mesomeria, -R, e por efeito indutivo, -I). Os termos indicam a deslocalização sendo favorecida pela planarização do sistema, o que é compatível com a conjugação do par de elétrons não ligante do grupo metoxila com o sistema π aromático. Observamos ainda um aumento do termo relativo à

energia de repulsão causada pela planarização do sistema, o que nos parece claramente compreensível.

Na segunda fragmentação ( $\text{CH}_3\text{-OPh}$ ) observamos uma inversão da tendência notada anteriormente para os termos relativos às energias eletrostática, de troca e de repulsão, que agora favorecem, as duas primeiras, a conformação não plana, e, a terceira, a plana. O terceiro deles, termo de repulsão de Pauli, por sua vez se mostra agora mais intenso no metoxibenzeno do que em quaisquer dos dois derivados substituídos. Esse fato talvez se justifique pela observação de que, em posição *meta*, ambos os substituintes atuam principalmente por efeito indutivo, deixando o átomo de oxigênio do grupo  $\text{CH}_3\text{O}$  menos rico em elétrons e, conseqüentemente, menos ativo na capacidade de repulsão de Pauli com o grupo metila (o menor efeito do grupo substituinte óxido,  $\text{O}^-$ , quando comparado ao grupo nitro, pode ser interpretado como decorrente de sua capacidade doadora por mesomeria de densidade eletrônica ao núcleo benzeno, o que anularia, em parte, a diminuição de origem indutiva). Raciocínio análogo (efeito indutivo dos substituintes em posição *meta*) poderia ser empregado para justificar a inversão observada no termo de energia de polarização da ligação  $\text{H}_3\text{C-O}$  no metoxibenzeno sem substituintes. Além disso, no caso de  $\text{R}=\text{NO}_2$ , destacamos a energia de polarização que tem sua variação aumentada mais intensamente devido à fortíssima capacidade retirante de elétrons deste substituinte (efeito indutivo associado ao mesomérico).

Tabela 9: Resultados LMO-EDA para metoxibenzeno com substituição na posição *para*. [NP = conformação não plana; P = conformação plana]

kcal/mol		R=O <sup>-</sup>		R=H		R=NO <sub>2</sub>		
		C <sub>1</sub> (NP)	C <sub>s</sub> (P)	C <sub>s</sub> (NP)	C <sub>s</sub> (P)	C <sub>1</sub> (NP)	C <sub>s</sub> (P)	
	<b>ANEL – O</b>	<b>E<sub>ELET.</sub></b>	<b>0,00</b>	3,24	6,27	<b>0,00</b>	7,81	<b>0,00</b>
	<b>E<sub>TROCA</sub></b>	0,97	<b>0,00</b>	12,35	<b>0,00</b>	13,93	<b>0,00</b>	
	<b>E<sub>REP.</sub></b>	<b>0,00</b>	3,22	<b>0,00</b>	31,85	<b>0,00</b>	36,02	
	<b>E<sub>POL.</sub></b>	3,80	<b>0,00</b>	15,22	<b>0,00</b>	17,51	<b>0,00</b>	
	<b>E<sub>DISP.</sub></b>	1,40	<b>0,00</b>	1,29	<b>0,00</b>	0,86	<b>0,00</b>	
	<b>E<sub>HF</sub></b>	<b>0,00</b>	1,68	1,99	<b>0,00</b>	3,23	<b>0,00</b>	
	<b>E<sub>MP2</sub></b>	<b>0,00</b>	0,29	2,17	<b>0,00</b>	4,09	<b>0,00</b>	
	<b>O – METIL</b>	<b>E<sub>ELET.</sub></b>	52,27	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	45,00	<b>0,00</b>	40,66
	<b>E<sub>TROCA</sub></b>	67,68	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	62,30	<b>0,00</b>	16,37	
	<b>E<sub>REP.</sub></b>	<b>0,00</b>	206,65	196,08	<b>0,00</b>	21,76	<b>0,00</b>	
	<b>E<sub>POL.</sub></b>	85,01	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	89,75	262,85	<b>0,00</b>	
	<b>E<sub>DISP.</sub></b>	0,17	<b>0,00</b>	1,42	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	20,19	
	<b>E<sub>HF</sub></b>	<b>0,00</b>	1,71	2,04	<b>0,00</b>	230,57	<b>0,00</b>	
	<b>E<sub>MP2</sub></b>	<b>0,00</b>	1,54	3,46	<b>0,00</b>	207,39	<b>0,00</b>	

Com a substituição na posição *para* (Tabela 9), onde a influência mesomérica dos substituintes passa a ser mais intensa do que o correspondente efeito indutivo (com tendências contrárias no caso do substituinte óxido e aditivas no caso do nitro), notamos, na primeira fragmentação (CH<sub>3</sub>O-Ph), a manutenção quase total do padrão observado no caso dos substituintes em posição *meta*, com exceção do termo de energia eletrostática para o substituinte óxido. A inversão observada neste último caso, explicar-se-ia pelo forte efeito mesomérico do grupo óxido, que aumentaria a densidade eletrônica no átomo de carbono *ipso* ao grupo metoxila e, conseqüentemente, a repulsão eletrostática entre eles na conformação plana.

Na segunda fragmentação (CH<sub>3</sub>-OPh), observamos o mesmo padrão de variação dos termos de energia eletrostática, de troca, de repulsão e de polarização relatados no caso do substituinte em posição *meta* quando R=NO<sub>2</sub>. O efeito mesomérico do grupo nitro é de mesma tendência (retiradora de densidade eletrônica) que seu efeito indutivo e não leva a inversões no padrão anteriormente observado. Quando R=O<sup>-</sup>, contudo, observamos a manutenção do padrão de variação apenas para o termo de energia de polarização (que favorece a conformação plana). A conformação não plana passa a ser desestabilizada pelos termos de energia eletrostática e de troca, mas estabilizada, e muito intensamente,

pelo termo de repulsão de Pauli o que poderia ser explicado pelo efeito mesomérico desse substituinte.

Avaliaremos agora as energias relativas (tabelas 10 e 11) dos núcleos metoxibenzeno e derivados substituídos em *meta* e *para*.

Tabela 10: Energias relativas para metoxibenzeno e derivados com substituição na posição *meta*. [NP = conformação não plana; P = conformação plana]

kcal/mol	R=O <sup>-</sup>		R=H		R=NO <sub>2</sub>	
	C <sub>1</sub> (NP)	C <sub>S</sub> (P)	C <sub>S</sub> (NP)	C <sub>S</sub> (P)	C <sub>1</sub> (NP)	C <sub>S</sub> (P)
<b>E<sub>RELATIVA</sub></b>	0,06	<b>0,00</b>	2,52	<b>0,00</b>	1,25	<b>0,00</b>

As energias relativas indicam a preferência, para todos os substituintes, pelas conformações planares. Observamos, por outro lado, que os grupos substituintes (O<sup>-</sup> e NO<sub>2</sub>) causam ambos uma diminuição da preferência pela conformação não planar. A preferência é menor para R=O<sup>-</sup>, que tem efeitos eletrônicos contrários (-I e +R) e intermediários para R=NO<sub>2</sub>, que tem efeitos eletrônicos aditivos (-I e -R). A análise anterior via LMO-EDA mostrou que, somadas todas as contribuições dos termos de energia relativos às ligações CH<sub>3</sub>O-Ph e CH<sub>3</sub>-OPh, deveríamos esperar a maior estabilidade relativa para o derivado nitro, particularmente pela variação de energia de polarização (que associamos à transferência de densidade eletrônica do átomo de oxigênio do grupo metoxila para o anel aromático e do grupo metila para o átomo de oxigênio do grupo metoxila) causados pelo efeito eletroatrator do grupo nitro. É possível, portanto, que outros termos de energia, associados a outras ligações não analisadas dessas moléculas, sejam necessárias para a correta interpretação dessa tendência. Para o derivado óxido, R=O<sup>-</sup>, a preferência diminuída pela conformação planar é compreensível e compatível com a análise de LMO-EDA. De qualquer forma, tais dados mostram que a análise dos efeitos de ligações em orientação *meta* a grupos substituintes com forte tendência atratora de densidade eletrônica podem tornar mais complexas as análises via LMO-EDA.

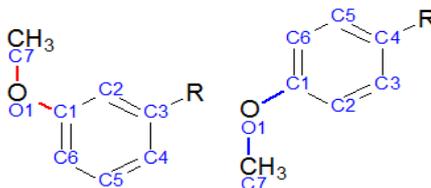
Tabela 11: Energias relativas para metoxibenzeno e derivados com substituição na posição *para*. [NP = conformação não planar; P = conformação planar]

kcal/mol	<b>R=O<sup>-</sup></b>		<b>R=H</b>		<b>R=NO<sub>2</sub></b>	
	<b>C<sub>1</sub> (NP)</b>	<b>C<sub>s</sub> (P)</b>	<b>C<sub>s</sub> (NP)</b>	<b>C<sub>s</sub> (P)</b>	<b>C<sub>1</sub> (NP)</b>	<b>C<sub>s</sub> (P)</b>
<b>E<sub>RELATIVA</sub></b>	<b>0,00</b>	1,22	2,52	<b>0,00</b>	3,36	<b>0,00</b>

Quando a substituição é em posição *para* relativa ao grupo metoxila, o cenário muda bastante (Tabela 11). Em primeiro lugar, observamos que agora apenas o sistema não substituído (R=H) e o derivado nitro (R=NO<sub>2</sub>) possuem preferência pela conformação planar, enquanto apenas o derivado óxido (R=O<sup>-</sup>) mostra maior estabilidade para a conformação não planar. Mais do que isso, agora, o derivado nitro é o que apresenta a maior estabilidade relativa da conformação planar. Tais tendências são agora proporcionalmente compatíveis com a soma de todas as contribuições dos termos de energia relativos às ligações CH<sub>3</sub>O-Ph e CH<sub>3</sub>-OPh. Uma análise mais detalhada dos termos de energia mostra que agora é possível uma explicação racional para essas preferências: para o derivado óxido, observamos inversões, relativa aos dois outros sistemas, no termo eletrostático para a ligação O-Ph e para o termo repulsivo de Pauli para a ligação CH<sub>3</sub>-O, que são compatíveis com a maior densidade eletrônica do núcleo benzênico causada pelo efeito mesomérico do grupo O<sup>-</sup>. Por outro lado, o derivado nitro mostra os termos de polarização, tanto na ligação O-Ph quanto na CH<sub>3</sub>-O, como os de maior contribuição em cada ligação para a preferência conformacional pela estrutura planar (compatível com sua acentuada capacidade eletroatratora).

A Tabela 12 exhibe os comprimentos de ligação do metoxibenzeno com as substituições em posição *meta* e *para*, de forma a obtermos uma melhor visualização das diferenças.

Tabela 12: Comprimentos de ligação do metoxibenzeno e seus derivados *meta* e *para* substituídos (vermelho – *meta*; azul – *para*). [NP = conformação não planar; P = conformação planar]



Å	R=O <sup>-</sup>		R=H		R=NO <sub>2</sub>	
	C <sub>1</sub> (NP)	C <sub>s</sub> (P)	C <sub>s</sub> (NP)	C <sub>s</sub> (P)	C <sub>1</sub> (NP)	C <sub>s</sub> (P)
<b>C1-O1</b>	1,414	1,403	1,385	1,368	1,377	1,361
<b>C1-O1</b>	1,410	1,406			1,379	1,362
<b>O1-C7</b>	1,412	1,405	1,427	1,420	1,430	1,424
<b>O1-C7</b>	1,413	1,402			1,429	1,424

Para o derivado óxido (R=O<sup>-</sup>), o comprimento C1-O1 tende a ser menor na conformação planar devido à deslocalização (polarização) dos elétrons do oxigênio para o anel, com um leve aumento quando o substituinte está em *para* devido à concentração de carga negativa na posição *ipso* relativa ao átomo de oxigênio do grupo metoxi. No sistema sem substituinte (R=H) temos o padrão que confirma a presença da deslocalização dos elétrons do oxigênio para o anel aromático na conformação planar, resultando no encurtamento do comprimento de ligação. O mesmo padrão se repete para o derivado nitro (R=NO<sub>2</sub>), ou seja, temos maiores comprimentos de ligação nas conformações não planares.

As ligações O1-C7 para todos os derivados mostram comprimento maior para a conformação não planar, se comparado a planar, possivelmente devido a maior atração causada pelo oxigênio que tende a deslocalizar seus elétrons para o anel aromático, tornando-o deficiente e atraindo os pares de elétrons da ligação com o carbono metílico pra si, resultando em um menor comprimento de ligação quando planar.

Baseado nestes resultados, observamos que na análise do LMO-EDA, as conformações preferenciais para todos os substituintes são as planares (por permitirem a melhor deslocalização dos elétrons) com exceção do caso R=O<sup>-</sup> em

*para*, que tende a conformação não planar (por diminuir a repulsão estereo-eletrônica). Os dados energéticos e geométricos são compatíveis com essas conclusões. Passaremos, então, à análise dos núcleos 1,2-dimetoxibenzeno e, depois, utilizando as informações aqui conseguidas, à comparação entre eles e os sistemas com os grupos metoxila isolados.

#### 4.2.2. Núcleos 1,2-dimetoxibenzeno e derivados

Um dos padrões de substituição aromática encontrados em análogos de produtos naturais contendo o núcleo 1,3-benzodioxola é o 1,2-dimetoxibenzeno (2), e para um melhor entendimento dos efeitos eletrônicos envolvidos em suas preferencias conformacionais realizamos a análise de decomposição de energia LMO-EDA.

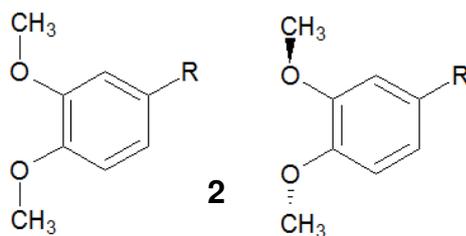
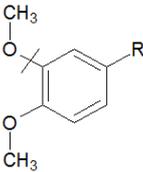
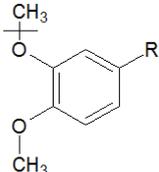


Figura 33: Núcleo 1,2-dimetoxibenzeno (R=H).

Este núcleo não possui efeito hiperconjugativo anomérico generalizado, apenas os efeitos hiperconjugativos comumente conhecidos, descritos no subcapítulo 1.2., de menor intensidade se comparado ao efeito anomérico.

Como visto no subcapítulo anterior, dependendo do substituinte teremos comportamentos distintos nas metoxilas, logo a análise foi realizada para ambas as orientações (*meta* e *para* ao substituinte), e estas serão descritas nas tabelas a seguir.

Tabela 13: Resultados LMO-EDA para as fragmentações em *meta* do 1,2-dimetoxibenzeno e seus derivados. [NP = conformação não planar; P = conformação planar]

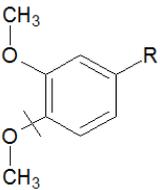
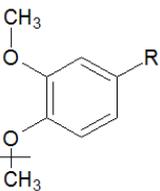
kcal/mol		R=O <sup>-</sup>		R=H		R=NO <sub>2</sub>		
		C <sub>1</sub> (NP)	C <sub>S</sub> (P)	C <sub>2</sub> (NP)	C <sub>2v</sub> (P)	C <sub>1</sub> (NP)	C <sub>S</sub> (P)	
	<b>ANEL – O</b>	<b>E<sub>ELET.</sub></b>	0,32	<b>0,00</b>	0,74	<b>0,00</b>	2,27	<b>0,00</b>
	<b>E<sub>TROCA</sub></b>	3,66	<b>0,00</b>	5,39	<b>0,00</b>	6,89	<b>0,00</b>	
	<b>E<sub>REP.</sub></b>	<b>0,00</b>	12,37	<b>0,00</b>	18,20	<b>0,00</b>	22,57	
	<b>E<sub>POL.</sub></b>	8,23	<b>0,00</b>	11,59	<b>0,00</b>	13,92	<b>0,00</b>	
	<b>E<sub>DISP.</sub></b>	0,54	<b>0,00</b>	1,85	<b>0,00</b>	2,25	<b>0,00</b>	
	<b>E<sub>HF</sub></b>	<b>0,00</b>	0,16	<b>0,00</b>	0,48	0,51	<b>0,00</b>	
	<b>E<sub>MP2</sub></b>	0,38	<b>0,00</b>	1,36	<b>0,00</b>	2,76	<b>0,00</b>	
	<b>O – METIL</b>	<b>E<sub>ELET.</sub></b>	<b>0,00</b>	2,15	51,20	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	41,39
	<b>E<sub>TROCA</sub></b>	<b>0,00</b>	25,95	70,81	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	20,65	
	<b>E<sub>REP.</sub></b>	14,43	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	211,97	29,46	<b>0,00</b>	
	<b>E<sub>POL.</sub></b>	7,53	<b>0,00</b>	89,63	<b>0,00</b>	262,16	<b>0,00</b>	
	<b>E<sub>DISP.</sub></b>	21,42	<b>0,00</b>	0,24	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	20,93	
	<b>E<sub>HF</sub></b>	<b>0,00</b>	6,16	<b>0,00</b>	0,33	229,57	<b>0,00</b>	
	<b>E<sub>MP2</sub></b>	15,26	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	0,09	208,64	<b>0,00</b>	

Analisando a fragmentação da posição *meta* em relação ao substituinte, notamos que para a fragmentação O-Ph existe um padrão, no qual os termos eletrostático, de troca e de polarização são minimizados pela planaridade dos sistemas, enquanto o termo da repulsão de Pauli os desfavorecem. Este padrão pode ser justificado pela melhor deslocalização eletrônica dos pares de elétrons do oxigênio para o anel aromático, acentuada pela planaridade (maiores energias de polarização). Observamos também que os termos de repulsão de Pauli e de polarização são mais acentuados quando R=NO<sub>2</sub> devido a este possuir uma natureza fortemente retiradora de elétrons por efeito indutivo (-I).

Para a segunda fragmentação CH<sub>3</sub>-OPh, observamos um mesmo padrão para o termo de polarização, cuja influência na estabilização da forma planar aumenta do derivado óxido, passando pelo núcleo não substituído, ao derivado nitro. Tais fatos são compatíveis com o aumento, no mesmo sentido, da deslocalização do par de elétrons não compartilhado do átomo de oxigênio para o anel benzeno: a perda de densidade eletrônica por esse átomo de oxigênio levaria, como compensação, ao aumento da atração para si de elétrons do grupo metila. Todavia, para R=H temos a

inversão de três termos, se comparados aos substituídos, o eletrostático, o de troca e o de repulsão de Pauli.

Tabela 14: Resultados LMO-EDA para fragmentações em *para* do 1,2-dimetoxibenzeno e seus derivados. [NP = conformação não planar; P = conformação planar]

kcal/mol		R=O <sup>-</sup>		R=H		R=NO <sub>2</sub>		
		C <sub>1</sub> (NP)	C <sub>S</sub> (P)	C <sub>2</sub> (NP)	C <sub>2v</sub> (P)	C <sub>1</sub> (NP)	C <sub>S</sub> (P)	
	<b>ANEL – O</b>	<b>E<sub>ELET.</sub></b>	0,00	7,89	0,74	<b>0,00</b>	1,83	<b>0,00</b>
	<b>E<sub>TROCA</sub></b>	<b>0,00</b>	4,56	5,39	<b>0,00</b>	6,13	<b>0,00</b>	
	<b>E<sub>REP.</sub></b>	7,63	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	18,20	<b>0,00</b>	20,29	
	<b>E<sub>POL.</sub></b>	0,90	<b>0,00</b>	11,59	<b>0,00</b>	13,06	<b>0,00</b>	
	<b>E<sub>DISP.</sub></b>	1,77	<b>0,00</b>	1,85	<b>0,00</b>	1,40	<b>0,00</b>	
	<b>E<sub>HF</sub></b>	<b>0,00</b>	3,94	<b>0,00</b>	0,48	0,72	<b>0,00</b>	
	<b>E<sub>MP2</sub></b>	<b>0,00</b>	2,17	1,36	<b>0,00</b>	2,12	<b>0,00</b>	
	<b>O – METIL</b>	<b>E<sub>ELET.</sub></b>	50,77	<b>0,00</b>	51,20	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	44,90
	<b>E<sub>TROCA</sub></b>	65,05	<b>0,00</b>	70,81	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	23,12	
	<b>E<sub>REP.</sub></b>	<b>0,00</b>	199,59	<b>0,00</b>	211,97	37,62	<b>0,00</b>	
	<b>E<sub>POL.</sub></b>	81,24	<b>0,00</b>	89,63	<b>0,00</b>	252,85	<b>0,00</b>	
	<b>E<sub>DISP.</sub></b>	2,65	<b>0,00</b>	0,24	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	11,19	
	<b>E<sub>HF</sub></b>	<b>0,00</b>	2,52	<b>0,00</b>	0,33	222,91	<b>0,00</b>	
	<b>E<sub>MP2</sub></b>	0,13	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	0,09	211,72	<b>0,00</b>	

Nas fragmentações das ligações CH<sub>3</sub>O-Ph das metoxilas em posição *para* ao substituinte, onde o efeito de mesomeria é mais forte e aparente, notamos que para o dimetoxibenzeno e para o nitro substituído, as conformações planares são estabilizadas pelos termos eletrostáticos, de troca e de polarização, indicando uma melhor deslocalização nesta conformação, e que pode ser confirmada pela maior repulsão de Pauli em todos os casos. Quando temos o núcleo substituído pelo grupo doador por mesomeria (O), a conformação não planar é favorecida pelos termos eletrostático e de troca, pois devido à planaridade do sistema existe concentração de carga negativa no carbono *ipso* a este oxigênio, o que não ocorre na conformação não planar, logo o termo eletrostático e de troca são mais estabilizantes para a conformação não planar, enquanto que os termos de repulsão de Pauli e de polarização favorecem a conformação planar, sendo o primeiro devida a menor deslocalização dificultada pelo grupo óxido, e a polarização pela deslocalização, menor, porém ainda existente.

Na segunda fragmentação, CH<sub>3</sub>-OPh, o derivado óxido e o 1,2-dimetoxibenzeno possuem um mesmo padrão, onde os termos eletrostático, de

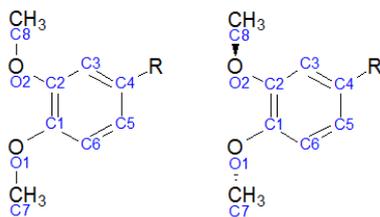
troca e de polarização favorecem a conformação planar, por permitir a melhor deslocalização dos pares de elétrons do oxigênio da metoxila, deixando-o deficiente e conseqüentemente atraindo os elétrons da ligação CH<sub>3</sub>-O para si; para o derivado óxido temos a concentração de elétrons no carbono *ipso* à metoxila em questão e para o núcleo sem substituição a explicação é a mesma dada para a tabela anterior, justificando a maior energia de repulsão de Pauli vista para as conformações planares. Para o derivado nitro, os termos eletrostáticos e de troca são menos estabilizantes na conformação planar, devido à maior deficiência eletrônica do oxigênio da metoxila, causada pela presença do forte grupo retirante de elétrons por mesomeria (*-R*), e os termos de repulsão de Pauli e de polarização são estabilizantes para esta conformação, justificado pela mesma deficiência eletrônica deste oxigênio que atrai os pares de elétrons da ligação CH<sub>3</sub>-O para si.

A Tabela 15 traz as energias relativas dos núcleos aqui discutidos e observamos que o 1,2-dimetoxibenzeno e o derivado nitro têm a conformação planar como a mais estável, o que podemos explicar pela melhor deslocalização dos elétrons não compartilhados do oxigênio para o anel aromático, proporcionada pela planaridade do sistema, mais acentuada no derivado nitro como pode ser visto na tabela, e justificada pelas maiores energias de polarização destas conformações na análise do LMO-EDA. Quando temos o derivado óxido (forte doador por mesomeria, *+R*), o anel aromático está saturado de elétrons, resultando em uma maior repulsão de Pauli na conformação planar, decorrente da concentração de carga no carbono *ipso* a metoxila em *para*, e justificada pela maior energia do termo de repulsão de Pauli na Tabela 14, levando à conformação não planar a ser a mais estável por diminuir esta repulsão.

Tabela 15: Energias relativas de 1,2-dimetoxibenzeno e derivados. [NP = conformação não planar; P = conformação planar]

kcal/mol	R=O <sup>-</sup>		R=H		R=NO <sub>2</sub>	
	C <sub>1</sub> (NP)	C <sub>S</sub> (P)	C <sub>2</sub> (NP)	C <sub>2v</sub> (P)	C <sub>1</sub> (NP)	C <sub>S</sub> (P)
<b>E<sub>RELATIVA</sub></b>	<b>0,00</b>	4,47	0,12	<b>0,00</b>	2,21	<b>0,00</b>

Tabela 16: Comprimentos de ligação de 1,2-dimetoxibenzeno e derivados. [NP = conformação não planar; P = conformação planar]



Å	R=O <sup>-</sup>		R=H		R=NO <sub>2</sub>	
	C <sub>1</sub> (NP)	C <sub>s</sub> (P)	C <sub>2</sub> (NP)	C <sub>2v</sub> (P)	C <sub>1</sub> (NP)	C <sub>s</sub> (P)
C1-O1	1,405	1,401	1,380	1,365	1,375	1,358
C2-O2	1,408	1,395	1,380	1,365	1,374	1,356
O1-C7	1,420	1,402	1,434	1,420	1,437	1,423
O2-C8	1,419	1,407	1,434	1,420	1,438	1,425

Os comprimentos de ligação C1-O1 referentes às metoxilas em *para* aos substituintes óxido e nitro,  $+R$  e  $-R$ , que concentram cargas negativas e positivas, respectivamente, no carbono *ipso*, confirmam a natureza destes, levando a um alongamento do comprimento quando o substituinte é doador (óxido) e ao encurtamento quando o substituinte é retirador (nitro). Para os comprimentos de ligação C2-O2 em *meta*, os substituintes possuem, na posição *ipso* a O2, apenas efeitos indutivos retiradores de elétrons,  $-I$ , e, para ambos os derivados, o comprimento é menor que o comprimento C1-O1 em *para*. As ligações CH<sub>3</sub>-O nas conformações planares tendem a possuir menores comprimentos de ligação se comparadas às respectivas ligações nas conformações não planares, justificada pela menor densidade eletrônica dos átomos de oxigênio (deslocalização dos elétrons não compartilhados dos oxigênios para o sistema  $\pi$  aromático) nas conformações planares.

Com os dados obtidos das análises de LMO-EDA e dados geométricos do 1,2-dimetoxibenzeno e seus derivados, e dos núcleos metoxibenzeno e derivados, pode-se, agora, fazer uma comparação destes núcleos para a melhor compreensão dos efeitos envolvidos.

#### 4.2.3. Comparação dos núcleos 1,2-dimetoxibenzeno e núcleos metoxibenzeno

A comparação entre os núcleos metoxibenzeno (27) e os núcleos 1,2-dimetoxibenzeno (2) se deve à possível e previsível influência de um dos grupos metoxila ao outro em posição *orto* nos segundos.

As Tabelas 8 e 13, referentes aos resultados do LMO-EDA com substituições em *meta*, mostram que, para primeira fragmentação ( $\text{CH}_3\text{O-Ph}$ ), em todos os substituintes os termos eletrostáticos, de troca e de polarização favorecem as conformações planares, que são desfavorecidas pelo termo de repulsão de Pauli. Esse padrão pode ser justificado pela melhor deslocalização eletrônica dos pares de elétrons não compartilhados dos oxigênios para o sistema  $\pi$  aromático, promovida pela planaridade do sistema. Esta análise é plausível, pois os substituintes em *meta* às metoxilas atuam, como já dito em parágrafos anteriores, como retiradores de densidade eletrônica por efeito indutivo (-I), que, associado a planaridade do sistema, melhora a deslocalização eletrônica.

A segunda fragmentação ( $\text{CH}_3\text{-OPh}$ ) mostra divergências entre 1,2-dimetoxibenzeno e o metoxibenzeno. Para o núcleo dimetoxilado, a conformação planar é favorecida pelos termos eletrostático, de troca e de polarização, explicados pela atração que o oxigênio exerce no par de elétrons da ligação  $\text{O-CH}_3$ , enquanto o mesmo é desfavorecido, intensamente, pela repulsão de Pauli, que neste caso deve-se a presença da metoxila em *orto*, que devido a deslocalização dos pares de elétrons do oxigênio para o anel aromático, concentra cargas em *orto* e *para* (assim como o grupo óxido), resultando numa maior densidade eletrônica no oxigênio da metoxila vizinha. Para o metoxibenzeno o inverso é observado: a conformação angular é favorecida pelos termos eletrostáticos, de troca e de polarização, e desfavorecidos, intensamente, pelo termo de repulsão de Pauli; neste caso a não planaridade favorece a polarização da ligação  $\text{O-CH}_3$ , por diminuir a deslocalização para o anel aromático, que podemos justificar pelas cargas dos oxigênios,  $0,0252 e^-$  (planar) e  $-0,0131 e^-$  (não planar), e as cargas totais das metilas,  $0,0652 e^-$  (planar) e  $0,0570 e^-$  (não planar), indicando a presença de efeitos hiperconjugativos secundários. Ainda nesta fragmentação, quando temos os derivados óxido e nitro o comportamento observado é o mesmo para ambas as estruturas: as conformações

não planares são favorecidas pelos termos eletrostáticos e de troca, e desfavorecidos pelos termos de repulsão de Pauli e de polarização, com valores mais intensos para estes que para os termos anteriores, indicando uma preferência pela conformação planar, justificada pela forte polarização da ligação O-CH<sub>3</sub>, causada pela influência indutiva retirante de elétrons dos substituintes (-I).

Concluimos assim que sem a metoxila em *orto* (metoxibenzeno) todas as estruturas (para todos os substituintes em *meta*) são planares por permitirem a melhor deslocalização eletrônica do par de elétrons não compartilhados do oxigênio para o núcleo aromático, e as energias relativas (tabela 18) confirmam tal afirmação. Quando incluímos a metoxila em *orto* (1,2-dimetoxibenzenos), para substituintes atratores de elétrons por efeito indutivo (O<sup>-</sup> e NO<sub>2</sub>), que diminuem a densidade eletrônica do oxigênio da metoxila, e mesmo para o próprio 1,2-dimetoxibenzeno, que não possui efeito pronunciado (retirador ou doador), a tendência, para amenizar o efeito repulsivo de Pauli, torna-se a retirada da metila do plano do anel aromático.

Nas Tabelas 9 e 14, referentes aos resultados de LMO-EDA com substituições em *para*. Nas primeiras fragmentações (CH<sub>3</sub>O-Ph) observamos, para os núcleos mono- e dimetoxilados sem substituição e os derivados nitro (-R), um mesmo padrão: a preferência pela conformação planar, devido à melhor deslocalização eletrônica nesta conformação, e justificada pelos termos eletrostáticos, de troca e de polarização. Para o derivado óxido, notamos a divergência de dois termos que alternam a preferência por uma conformação: o termo de troca para o derivado monometoxilado possui preferência pela conformação planar, enquanto que no derivado dimetoxilado possui preferência pela conformação não planar, o que pode ser justificada pela presença da metoxila *orto* a esta, que por efeito indutivo retirador de elétrons (-I) dificulta a troca existente na ligação em questão; o termo de repulsão de Pauli no núcleo monometoxilado mostra preferência pela conformação não planar devido à natureza mesomérica do substituinte, enquanto que para o núcleo dimetoxilado temos a inversão desta preferência, indicando novamente a influência da metoxila em *orto*.

Na segunda fragmentação (CH<sub>3</sub>-OPh) notamos a manutenção do padrão de favorecimento das conformações planares para os sistemas mono- e dimetoxilado substituídos (óxido e nitro) por todos os termos analisados. Porém, comparando os

núcleos metoxilados e dimetoxilados sem substituição, as preferências se invertem completamente: para os núcleos dimetoxilados a preferência é pela conformação não planar, devida à intensa repulsão de Pauli, que sobrepuja os termos eletrostáticos, de troca e de polarização (que estabilizam a conformação planar). Isto indica que a presença da segunda metoxila aumenta a repulsão entre os grupos metoxila e tende a causar a sua saída do plano do anel aromático, reduzindo a repulsão de Pauli.

Baseado nisso podemos notar que para  $R=H$  e  $NO_2$  a preferência se dá pela conformação planar enquanto quando  $R=O^-$  a preferência é pela não planar, o que é confirmado pelas energias relativas (Tabela 15). Confirmando o que apontam Lorenzo e de Amorim (2000), quando temos grupos doadores de elétrons, a metoxila em *meta* ao substituinte prefere a conformação planar e a metoxila em *para* ao substituinte prefere a conformação não planar (tabelas 10 e 11), enquanto em grupos retiradores de elétrons e núcleos sem substituição, as metoxila tanto em *meta* como em *para* preferem a conformação planar (tabelas 10 e 11), por permitir a melhor deslocalização eletrônica.

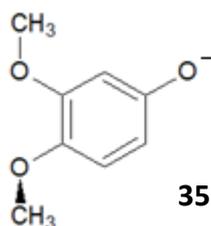


Figura 34: Conformação assimétrica do núcleo 1,2-dimetoxibenzeno com substituinte doador de densidade eletrônica.

#### 4.2.4. Núcleos (hidroximetoxi)-benzeno e derivados

A utilização de estruturas mais simples para o melhor entendimento de efeitos presentes em estruturas mais complexas é exaustivamente visto na literatura. Para a melhor interpretação dos núcleos 1,3-benzodioxola utilizaremos os núcleos (hidroximetoxi)-benzeno (**28**) (Figura 35), de modo ao melhor entendimento do efeito hiperconjugativo anomérico (efeito estabilizante de menor intensidade) frente ao

efeito conjugativo (efeito estabilizante de maior intensidade) presente em ambas as estruturas.

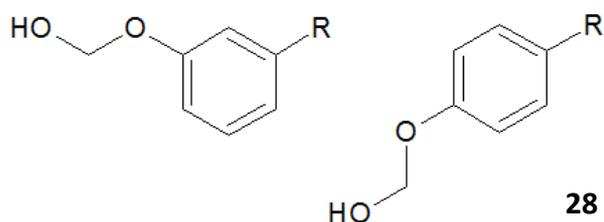


Figura 35: Estruturas do (hidroximetoxi)-benzeno e os possíveis derivados *meta* e *para*.

As ligações da cadeia hidroximetoxi são de livre rotação, logo, teremos conformações em que podemos ter apenas o efeito anomérico resultante da doação do par de elétrons do átomo de oxigênio ligado ao anel aromático (que denominaremos de ano2-34), apenas o efeito anomérico resultante da doação do par de elétrons do átomo de oxigênio hidroxílico (que denominaremos ano4-32), ambos os efeitos ou nenhum deles (Figura 36).

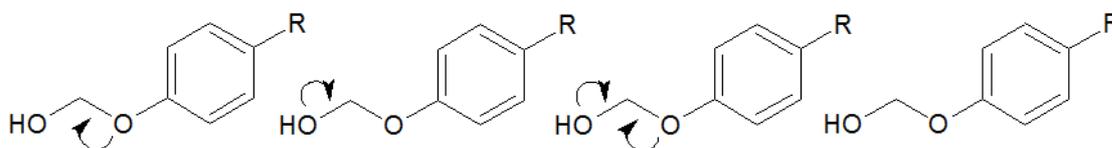


Figura 36: Denominação dos efeitos anoméricos existentes no núcleo (hidroximetoxi)-benzeno (Da esquerda para a direita: efeito ano2-34, efeito ano4-32, efeitos ano2-34 e ano4-32 e nenhum efeito (NA)).

Se observarmos o núcleo 1,3-benzodioxola, veremos que ambos os oxigênios do heterociclo participam do efeito anomérico, logo teríamos duas origens para o efeito (dois oxigênios), não sendo possível a ocorrência de apenas um dos efeitos. Assim sendo, descartamos de início as conformações com apenas um dos efeitos (ano2-34 e ano4-32), e utilizaremos apenas aquelas que possuem ambos os efeitos ou nenhum destes efeitos, divididas entre as que tem conjugação entre o átomo de oxigênio e o anel aromático (ligação C3-O2 no mesmo plano do anel) e as que não têm essa conjugação (ligação C3-O2 perpendicular ao plano do anel), cujas análises poderão então ser comparadas às dos núcleos 1,3-benzodioxola planar (sem a presença do efeito anomérico) e não planar (com a presença do efeito anomérico), como mostrado na Figura 37 a seguir.

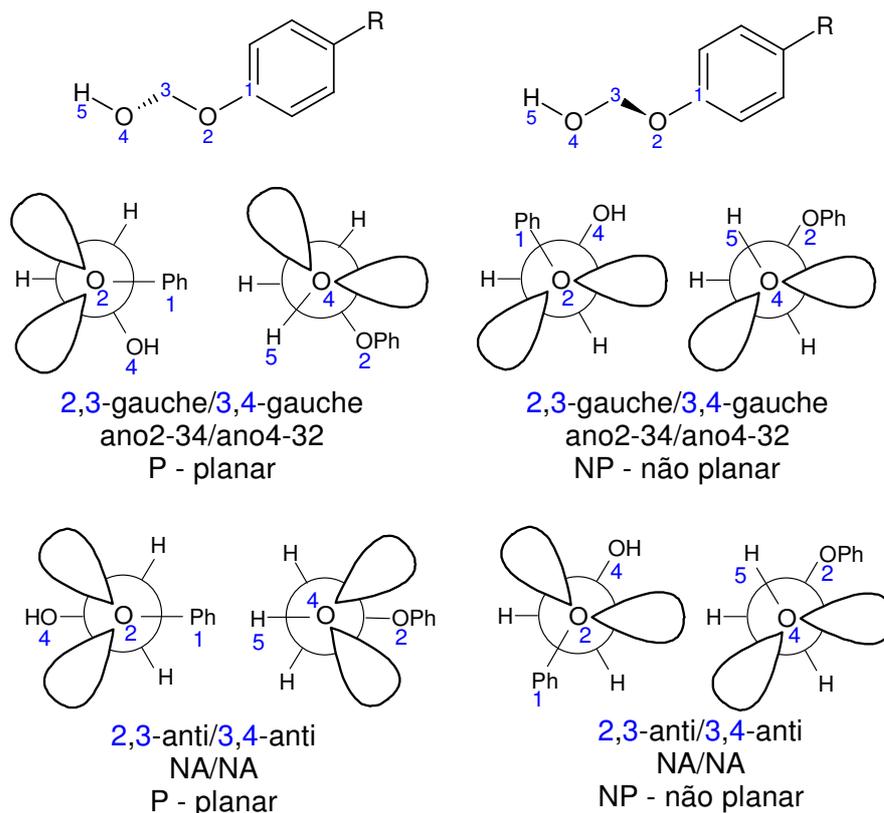


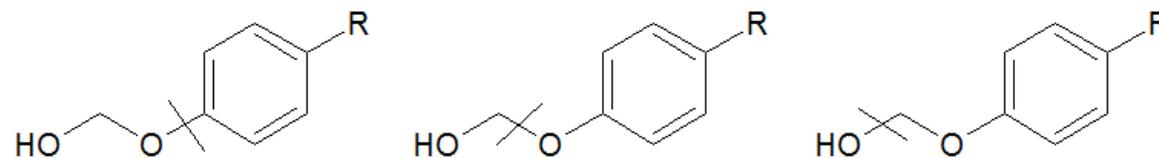
Figura 37: Projeções de Newman das conformações, que serão consideradas no decorrer deste subcapítulo, do (hidroximetoxi)-benzeno dos diedros Ph1-O2-C3-O4 e H5-O4-C3-O2 respectivamente [ano2-34 (ou ano4-32) = presença do efeito anomérico envolvendo doação de par de elétrons do átomo de oxigênio 2 (ou 4) para o orbital antiligante da ligação C3-O4 (ou C3-O2); NA = ausência do efeito].

As fragmentações realizadas nestas estruturas (descritas em Metodologia) possuem os seguintes propósitos: fragmentação entre o oxigênio e o anel aromático, de forma a medir a deslocalização dos elétrons não compartilhados do oxigênio para o anel aromático (conjugação); fragmentação entre o oxigênio e o carbono metilênico ligado à hidroxila, medição do efeito hiperconjugativo anomérico existente ou não na conformação; fragmentação entre o carbono metilênico e o oxigênio da hidroxila, com a mesma finalidade da anterior, porém para o efeito no sentido contrário.

A Tabela 17 contém os resultados para a análise de decomposição LMO-EDA das estruturas mostradas abaixo com as fragmentações descritas anteriormente, com substituição em *para*.

Tabela 17: Resultados LMO-EDA para (hidroximetoxi)-benzeno com substituição na posição *para*. [NP = conformação não planar; P = conformação planar]  
 [g = conformações gauche-gauche, com os efeitos ano2-34 e ano4-32; aa = conformações anti-anti, sem a presença de efeitos anoméricos]

kcal/mol		R=O <sup>-</sup>				R=H				R=NO <sub>2</sub>			
		gg		aa		gg		aa		gg		aa	
		NP	P	NP	P	NP	P	NP	P	NP	P	NP	P
<b>ANEL – O</b>	E <sub>ELETRÓSTÁTICA</sub>	<b>-200,54</b>	-174,67	<b>-226,85</b>	-223,61	-172,32	<b>-174,39</b>	-172,42	<b>-232,87</b>	<b>-191,43</b>	-182,07	-232,19	<b>-240,68</b>
	E <sub>TROCA</sub>	<b>-321,41</b>	-294,20	<b>-361,28</b>	-356,69	-282,86	<b>-287,01</b>	-283,01	<b>-362,46</b>	<b>-306,56</b>	-297,18	-358,26	<b>-369,44</b>
	E <sub>REPULSÃO</sub>	733,38	<b>662,20</b>	878,19	<b>871,08</b>	<b>650,74</b>	661,52	<b>651,07</b>	908,31	719,08	<b>690,01</b>	<b>900,02</b>	936,28
	E <sub>POLARIZAÇÃO</sub>	<b>-282,08</b>	-259,85	<b>-357,92</b>	-356,31	-263,61	<b>-269,63</b>	-263,72	<b>-381,96</b>	<b>-288,81</b>	-281,78	-378,80	<b>-398,11</b>
	E <sub>DISPERSÃO</sub>	-36,33	<b>-37,63</b>	-34,28	<b>-35,55</b>	-35,07	<b>-35,94</b>	-35,08	<b>-35,40</b>	-35,16	<b>-35,80</b>	-33,87	<b>-34,40</b>
	E <sub>HF</sub>	<b>-70,65</b>	-66,52	<b>-67,86</b>	-65,53	-68,05	<b>-69,51</b>	-68,07	<b>-68,98</b>	-67,72	<b>-71,02</b>	-69,24	<b>-71,96</b>
	E <sub>MP2</sub>	<b>-106,97</b>	-104,14	<b>-102,15</b>	-101,08	-103,13	<b>-105,45</b>	-103,15	<b>-104,37</b>	-102,88	<b>-106,82</b>	-103,11	<b>-106,35</b>
<b>O – METILENO</b>	E <sub>ELETRÓSTÁTICA</sub>	-196,63	<b>-248,76</b>	-188,82	<b>-244,73</b>	-169,47	<b>-218,60</b>	<b>-169,11</b>	-157,53	-161,93	<b>-212,00</b>	-159,34	<b>-212,55</b>
	E <sub>TROCA</sub>	-325,49	<b>-398,15</b>	-313,91	<b>-386,47</b>	-283,85	<b>-353,62</b>	<b>-283,37</b>	-261,57	-274,83	<b>-349,41</b>	-266,56	<b>-342,23</b>
	E <sub>REPULSÃO</sub>	<b>732,77</b>	963,84	<b>714,56</b>	944,87	<b>645,21</b>	860,62	643,91	<b>596,90</b>	<b>623,47</b>	850,75	<b>608,51</b>	841,39
	E <sub>POLARIZAÇÃO</sub>	-261,92	<b>-363,57</b>	-261,54	<b>-360,68</b>	-251,72	<b>-350,27</b>	<b>-251,18</b>	-242,93	-247,69	<b>-351,95</b>	-244,99	<b>-351,23</b>
	E <sub>DISPERSÃO</sub>	<b>-21,43</b>	-21,09	<b>-21,95</b>	-21,82	-29,86	<b>-30,00</b>	-29,87	<b>-35,24</b>	<b>-30,35</b>	-28,84	<b>-30,86</b>	-30,29
	E <sub>HF</sub>	<b>-51,27</b>	-46,64	<b>-49,71</b>	-47,01	-59,83	<b>-61,88</b>	-59,75	<b>-65,12</b>	-60,98	<b>-62,61</b>	-62,38	<b>-64,61</b>
	E <sub>MP2</sub>	<b>-72,69</b>	-67,73	<b>-71,67</b>	-68,83	-89,69	<b>-91,88</b>	-89,62	<b>-100,36</b>	-91,33	<b>-91,45</b>	-93,24	<b>-94,91</b>
<b>METILENO – OH</b>	E <sub>ELETRÓSTÁTICA</sub>	<b>-231,63</b>	-228,08	-217,64	<b>-326,76</b>	<b>-224,77</b>	-219,37	<b>-225,35</b>	-211,75	-226,30	<b>-228,00</b>	<b>-156,11</b>	-155,55
	E <sub>TROCA</sub>	-360,56	<b>-361,10</b>	-344,13	<b>-541,56</b>	<b>-352,58</b>	-347,05	<b>-353,29</b>	-332,95	-355,72	<b>-359,19</b>	<b>-252,69</b>	-251,68
	E <sub>REPULSÃO</sub>	<b>885,29</b>	888,86	<b>850,34</b>	1312,85	871,73	<b>857,60</b>	873,87	<b>828,05</b>	<b>882,66</b>	897,53	577,76	<b>575,65</b>
	E <sub>POLARIZAÇÃO</sub>	-366,98	<b>-370,08</b>	-358,01	<b>-574,38</b>	<b>-366,15</b>	-362,84	<b>-367,05</b>	-352,92	-370,61	<b>-380,88</b>	<b>-240,80</b>	-240,04
	E <sub>DISPERSÃO</sub>	<b>-31,00</b>	-29,67	-31,25	<b>-36,29</b>	<b>-31,00</b>	-30,84	-30,98	<b>-32,20</b>	<b>-31,60</b>	-31,23	<b>-32,92</b>	-32,85
	E <sub>HF</sub>	<b>-73,88</b>	-70,39	-69,44	<b>-129,88</b>	<b>-71,78</b>	-71,66	<b>-71,82</b>	-69,57	-69,97	<b>-70,53</b>	<b>-71,84</b>	-71,62
	E <sub>MP2</sub>	<b>-104,87</b>	-100,06	-100,69	<b>-166,18</b>	<b>-102,77</b>	-102,51	<b>-102,80</b>	-101,77	-101,57	<b>-101,76</b>	<b>-104,76</b>	-104,47



Na Tabela 17, para a primeira fragmentação ( $\text{HOCH}_2\text{O—Ph}$ ) notamos o comportamento já esperado onde as conformações preferenciais são não planar, planar e planar (para gg e aa), para  $\text{R}=\text{O}^-$ , H e  $\text{NO}_2$ , respectivamente. Quando temos um grupo doador temos maior repulsão decorrente da concentração de carga no carbono *ipso*; quando temos o núcleo sem substituição e o grupo retirador de elétrons, a planaridade permite a melhor deslocalização eletrônica dos pares de elétrons do oxigênio com o sistema  $\pi$  aromático. No derivado óxido as conformações não planares são estabilizadas pelos termos eletrostático, de troca e de polarização e desestabilizadas pela repulsão de Pauli, pela causa anteriormente avaliada. No núcleo (hidroximetoxi)-benzeno e seu derivado nitro substituído observamos um mesmo padrão: tanto nas conformações com a presença dos efeitos anoméricos (gg) como nas com ausência destes efeitos (aa) as conformações mais estáveis para esta ligação são as planares, estabilizadas pelos termos eletrostáticos, de troca e de polarização, e desfavorecidos pelo termo de repulsão de Pauli (por permitir melhor conjugação com o sistema  $\pi$  aromático), com exceção do confôrmero anti-anti do derivado nitro, que é menos desestabilizado pela repulsão de Pauli e desfavorecido pelos termos eletrostáticos, de troca e de polarização. Para esta fragmentação observamos que o efeito de conjugação é fortemente estabilizante, o que é mostrado pela preferência planar do núcleo (hidroximetoxi)-benzeno e nitro derivado, enquanto que para o derivado óxido observamos a preferência inversa decorrente da concentração, em *para*, de carga negativa no carbono *ipso*, tornando a conformação não planar a mais estável.

Na segunda fragmentação, observaremos o efeito ano2-34 (quando existente). Para  $\text{R}=\text{O}^-$  notamos um padrão que resulta na preferência pela conformação não planar, independentemente da ocorrência ou não de efeito anomérico, decorrente apenas da menor repulsão de Pauli, visto que todos os outros termos favorecem a ligação na conformação planar. Quando  $\text{R}=\text{H}$ , também independentemente da existência ou não do efeito anomérico, as conformações preferenciais para a ligação são as planares, embora, como no caso da ligação O-Ph para o derivado nitro, com padrões inversos na

conformação gg (com efeitos anoméricos), que é favorecida pelos termos eletrostático, de troca e de polarização (o que é compreensível), e na conformação aa (sem efeitos anoméricos), que é estabilizada pelo termo de repulsão de Pauli. Diferentemente, para o derivado nitro, embora ainda tendo a ligação CH<sub>2</sub>-O favorecida na conformação planar em ambos os confôrmeros (gg e aa), como no derivado não substituído, os termos responsáveis pela estabilização são iguais: eletrostático, de troca e de polarização, enquanto o termo de repulsão de Pauli desfavorece essa ligação. Inversamente ao visto na fragmentação anterior, observamos agora que os valores absolutos dos termos de energias são maiores para as conformações gg, confirmando a influência nessa ligação dos efeitos anoméricos.

Na terceira fragmentação (HO—CH<sub>2</sub>OPh) observaremos a presença do efeito ano4-32 (quando existir). Para o derivado óxido, as conformações com efeitos anoméricos, gg, têm a ligação favorecida pela conformação não planar, com os termos eletrostático e de repulsão de Pauli sendo responsáveis por essa preferência. Ou seja, a presença do grupo doador por mesomeria (+R) na conformação planar diminui a conjugação do oxigênio com o sistema  $\pi$  aromático, deixando-o mais rico em elétrons e, portanto, dificultando o efeito anomérico oriundo do oxigênio hidroxílico (ano4-32) e enfraquecendo a ligação HO-CH<sub>2</sub>, o que é evitado na conformação não planar. Para a interação hiperconjugativa; para as conformações aa, a planaridade é preferida pelos termos eletrostático, de troca e de polarização (aqui não haveria competição entre o efeito anomérico – inexistente – e o conjugativo, que predomina). No (hidroximetoxi)-benzeno observou-se um mesmo padrão para ambas as conformações (gg e aa): a ligação é favorecida nas conformações não planares pelos termos eletrostático, de troca e de polarização, justificado pela presença do efeito ano 4-32, para gg, e pela maior atração dos pares de elétrons do oxigênio da hidroxila na ligação HO-C<sub>metilênico</sub>, para aa. No derivado nitro, a preferência conformacional para gg é pela conformação planar, devido às maiores energias eletrostática, de troca e de polarização, que podem ser

justificadas pela melhor doação de elétrons para o orbital anti-ligante da ligação  $C_{\text{metilênico}}\text{-OPh}$ , o que é possível pela presença do grupo nitro, fortíssimo atrator por mesomeria ( $-R$ ), que tende a polarizar mais a ligação  $C_{\text{metilênico}}\text{-OPh}$ , o que possivelmente melhora a interação anomérica; enquanto que para aa a preferência é contrária, pela conformação não planar, devida às energias eletrostáticas, de troca e de polarização. Novamente percebemos que a intensidade dos termos (em sua maioria) para as conformações gg são maiores que para aa.

A Tabela 18 contém os resultados para a análise de decomposição LMO-EDA das estruturas abaixo com substituição em *meta*.

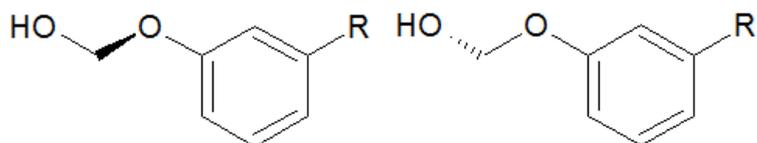
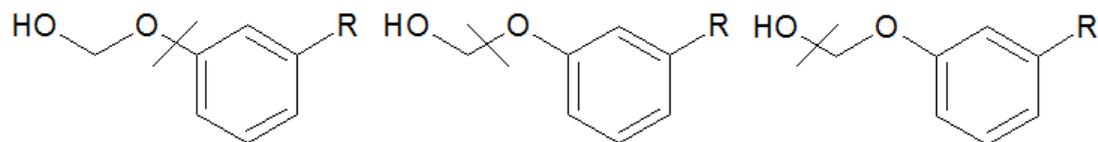


Figura 38: Conformações não planar e planar do núcleo (hidroximetoxi)-benzeno, respectivamente.

Tabela 18: Resultados LMO-EDA para (hidroximetoxi)-benzeno com substituição na posição *meta* [NP = conformação não planar; P = conformação planar]  
 [gg = conformações gauche-gauche, com os efeitos ano2-34 e ano4-32; aa = conformações anti-anti, sem a presença de efeitos anoméricos].

kcal/mol		R=O <sup>-</sup>				R=H				R=NO <sub>2</sub>			
		gg		aa		gg		aa		gg		aa	
		NP	P	NP	P	NP	P	NP	P	NP	P	NP	P
<b>ANEL – O</b>	<b>E<sub>ELETR</sub>STÁTICA</b>	<b>-193,38</b>	-180,32	-222,14	<b>-227,74</b>	-172,32	<b>-174,39</b>	-172,42	<b>-232,87</b>	<b>-192,32</b>	-184,02	-233,30	<b>-242,83</b>
	<b>E<sub>TROCA</sub></b>	<b>-310,44</b>	-296,58	-352,90	<b>-360,67</b>	-282,86	<b>-287,01</b>	-283,01	<b>-362,46</b>	<b>-308,57</b>	-300,72	-360,64	<b>-371,89</b>
	<b>E<sub>REPULSÃO</sub></b>	707,19	<b>670,05</b>	<b>860,99</b>	886,25	<b>650,74</b>	661,52	<b>651,07</b>	908,31	722,89	<b>698,48</b>	<b>904,87</b>	941,93
	<b>E<sub>POLARIZ</sub>ÇÃO</b>	<b>-274,11</b>	-264,54	-353,00	<b>-367,05</b>	-263,61	<b>-269,63</b>	-263,72	<b>-381,96</b>	<b>-288,83</b>	-283,47	-379,41	<b>-397,86</b>
	<b>E<sub>DISPERSÃO</sub></b>	<b>-34,71</b>	-34,31	<b>-33,05</b>	-32,61	-35,07	<b>-35,94</b>	-35,08	<b>-35,40</b>	-35,98	<b>-37,70</b>	-34,50	<b>-36,02</b>
	<b>E<sub>HF</sub></b>	-70,73	<b>-71,40</b>	-67,05	<b>-69,20</b>	-68,05	<b>-69,51</b>	-68,07	<b>-68,98</b>	-66,83	<b>-69,74</b>	-68,48	<b>-70,65</b>
	<b>E<sub>MP2</sub></b>	-105,44	<b>-105,71</b>	-100,10	<b>-101,81</b>	-103,13	<b>-105,45</b>	-103,15	<b>-104,37</b>	-102,81	<b>-107,44</b>	-102,98	<b>-106,67</b>
<b>O – METILENO</b>	<b>E<sub>ELETR</sub>STÁTICA</b>	-184,65	<b>-241,54</b>	<b>-175,05</b>	-173,09	-169,47	<b>-218,60</b>	<b>-169,11</b>	-157,53	<b>-162,27</b>	-160,28	-159,90	<b>-212,46</b>
	<b>E<sub>TROCA</sub></b>	-303,43	<b>-384,59</b>	<b>-290,77</b>	-284,38	-283,85	<b>-353,62</b>	<b>-283,37</b>	-261,57	<b>-275,87</b>	-268,79	-267,70	<b>-342,21</b>
	<b>E<sub>REPULSÃO</sub></b>	<b>680,69</b>	935,85	659,71	<b>647,48</b>	<b>645,21</b>	860,62	643,91	<b>596,90</b>	625,40	<b>612,93</b>	<b>610,78</b>	840,32
	<b>E<sub>POLARIZ</sub>ÇÃO</b>	-255,14	<b>-371,11</b>	-253,60	<b>-254,55</b>	-251,72	<b>-350,27</b>	<b>-251,18</b>	-242,93	-246,35	<b>-248,81</b>	-243,81	<b>-347,83</b>
	<b>E<sub>DISPERSÃO</sub></b>	<b>-28,85</b>	-26,22	-29,22	<b>-34,45</b>	-29,86	<b>-30,00</b>	-29,87	<b>-35,24</b>	-32,16	<b>-33,41</b>	-32,47	<b>-32,98</b>
	<b>E<sub>HF</sub></b>	<b>-62,53</b>	-61,39	-59,70	<b>-64,54</b>	-59,83	<b>-61,88</b>	-59,75	<b>-65,12</b>	-59,09	<b>-64,94</b>	-60,64	<b>-62,19</b>
	<b>E<sub>MP2</sub></b>	<b>-91,39</b>	-87,61	-88,92	<b>-98,99</b>	-89,69	<b>-91,88</b>	-89,62	<b>-100,36</b>	-91,25	<b>-98,36</b>	-93,11	<b>-95,17</b>
<b>METILENO – OH</b>	<b>E<sub>ELETR</sub>STÁTICA</b>	<b>-231,92</b>	-229,98	-216,28	<b>-216,34</b>	<b>-224,77</b>	-219,37	<b>-225,35</b>	-211,75	-166,50	<b>-228,71</b>	-156,43	<b>-221,07</b>
	<b>E<sub>TROCA</sub></b>	<b>-360,81</b>	-360,43	<b>-342,01</b>	-341,82	<b>-352,58</b>	-347,05	<b>-353,29</b>	-332,95	-274,14	<b>-359,85</b>	-253,16	<b>-342,57</b>
	<b>E<sub>REPULSÃO</sub></b>	<b>884,49</b>	889,78	<b>845,27</b>	845,56	871,73	<b>857,60</b>	873,87	<b>828,05</b>	<b>627,08</b>	899,49	<b>578,83</b>	859,60
	<b>E<sub>POLARIZ</sub>ÇÃO</b>	-365,65	<b>-372,35</b>	-356,32	<b>-356,75</b>	<b>-366,15</b>	-362,84	<b>-367,05</b>	-352,92	-256,96	<b>-381,71</b>	-241,12	<b>-367,04</b>
	<b>E<sub>DISPERSÃO</sub></b>	<b>-30,73</b>	-29,95	<b>-31,52</b>	-31,46	<b>-31,00</b>	-30,84	-30,98	<b>-32,20</b>	<b>-32,42</b>	-31,45	<b>-32,89</b>	-32,05
	<b>E<sub>HF</sub></b>	<b>-73,89</b>	-72,98	-69,34	<b>-69,35</b>	<b>-71,78</b>	-71,66	<b>-71,82</b>	-69,57	-70,51	<b>-70,79</b>	<b>-71,88</b>	-71,08
	<b>E<sub>MP2</sub></b>	<b>-104,62</b>	-102,93	<b>-100,86</b>	-100,81	<b>-102,77</b>	-102,51	<b>-102,80</b>	-101,77	<b>-102,93</b>	-102,24	<b>-104,76</b>	-103,13



A Tabela 18 contém os resultados da análise LMO-EDA das estruturas com substituição em *meta*, onde o efeito indutivo dos substituintes é o mais pronunciado. Na primeira fragmentação para o derivado óxido, observamos que para o confômero gg (com ambos os efeitos), a conformação não planar é estabilizada pelos termos eletrostático, de troca e de polarização, e desestabilizada pelo termo de repulsão de Pauli, que é fator determinante para a preferência planar desta conformação (gg), mostrando que apesar da ocorrência do efeito anomérico, a conjugação é mais estabilizante, e pode ser visto para o outro confômero, aa, onde a conformação planar é a mais estável em decorrer do efeito de conjugação (termos eletrostáticos, de troca e de polarização). No núcleo nitro substituído, observamos um comportamento muito parecido do visto nos núcleos com substituição em *para*, pois ambos os casos o substituinte funciona como retirador de densidade eletrônica por efeito mesomérico e indutivo ( $-R$ ,  $-I$ ), logo observamos apenas diferenças de intensidade para os termos mais importantes (eletrostático, de troca, de polarização e de repulsão de Pauli). Novamente observamos valores absolutos mais intensos para os confômeros sem efeito anomérico, aa, assim como visto na fragmentação respectiva do *para*.

Na segunda fragmentação, o derivado óxido possui o mesmo comportamento do visto em *para* no confômero gg, com a estabilização da ligação na conformação não planar decorrente apenas da menor repulsão de Pauli, visto que todos os outros termos favorecem a ligação na conformação planar. Por outro lado, para o confômero aa (sem efeito anomérico), há uma alteração desse padrão: a ligação é favorecida na conformação planar pelos termos de repulsão de Pauli e de polarização e desestabilizada pelos termos eletrostático e de troca, o que poderia ser justificado pelo fato de haver uma maior densidade eletrônica no oxigênio (que não está mais envolvido no efeito anomérico), que favoreceria a conjugação com o anel aromático. Para  $R=NO_2$  a preferência é a mesma (maior estabilização da ligação na conformação planar) para ambos os confômeros (gg e aa), um padrão que se mostra comum às ligações O—Ph e CH<sub>2</sub>—OPh tanto em posição *meta* quanto para nos derivados nitro. No entanto, observamos que para o confômero gg (ambos os efeitos anoméricos) a conformação planar é mais estabilizada pelos termos de repulsão de Pauli e pela polarização, enquanto que para o confômero aa (sem efeitos), a conformação planar é estabilizada pelos termos eletrostático, de

troca e de polarização, e desestabilizado pelo termo de repulsão de Pauli. Tais dados parecem indicar que o acentuado efeito retirador de elétrons do grupo nitro é o responsável por tais preferência em ligações que envolvam o átomo de oxigênio ligado diretamente ao núcleo benzeno.

Na terceira fragmentação (HO—CH<sub>2</sub>OPh), para todos os substituintes, a maior estabilização da ligação é dada pela conformação não planar. Para o derivado óxido, estas conformações levam à estabilização pelos termos eletrostáticos (apenas gg), de troca e de repulsão de Pauli, enquanto que os termos de polarização dão mais estabilização na conformação planar. Para o núcleo nitro substituído, tanto para o confômero gg como para o aa, a preferência é pela conformação não planar.

A Tabela 19 contém as energias relativas das estruturas com substituição em *para*.

Tabela 19: Energias relativas da (hidroximetoxi)-benzeno com substituição em *para*. [NP = conformação não planar; P = conformação planar] [gg = conformações gauche-gauche, com os efeitos ano2-34 e ano4-32; aa = conformações anti-anti, sem a presença de efeitos anoméricos]

kcal/mol	R=O <sup>•</sup>				R=H				R=NO <sub>2</sub>			
	gg		aa		gg		aa		gg		aa	
	NP	P	NP	P	NP	P	NP	P	NP	P	NP	P
<b>E<sub>RELATIVA</sub></b>	<b>0,00</b>	4,20	9,85	11,98	1,38	<b>0,00</b>	7,02	5,39	2,51	<b>0,00</b>	7,46	5,02

Analisando as energias relativas dos núcleos com substituição em *para* observamos que as conformações que contêm ambos os efeitos anomérico, gg, são mais estáveis que seus confômeros sem estes efeitos, aa. Notamos que para R=O<sup>•</sup> as conformações mais estáveis são as não planares por diminuir a repulsão estereo-eletrônica causada pela saturação do anel aromático, que pode ser confirmado pelos dados do LMO-EDA (tabela 17), o que também se reflete nas conformações sem efeito anomérico (9,85 kcal/mol para não planar e 11,98 kcal/mol para planar). Quando temos R=H ou NO<sub>2</sub>, a preferência alterna para as conformações planares,

de gg, por permitir a melhor deslocalização eletrônica para o anel aromático (aumentando a estabilização) além do efeito anomérico propriamente dito.

A Tabela 20 contém as energias relativas das estruturas com substituição em *meta*.

Tabela 20: Energias relativas da (hidroximetoxi)-benzeno com substituição em *meta*. [NP = conformação não planar; P = conformação planar] [gg = conformações gauche-gauche, com os efeitos pseudo endo e exo-anoméricos; aa = conformações anti-anti, sem a presença de efeitos anoméricos]

kcal/mol	R=O <sup>-</sup>				R=H				R=NO <sub>2</sub>			
	gg		aa		gg		aa		gg		aa	
	NP	P	NP	P	NP	P	NP	P	NP	P	NP	P
<b>E<sub>RELATIVA</sub></b>	<b>0,00</b>	1,31	10,54	9,99	1,38	<b>0,00</b>	7,02	5,39	3,26	<b>0,00</b>	8,22	5,33

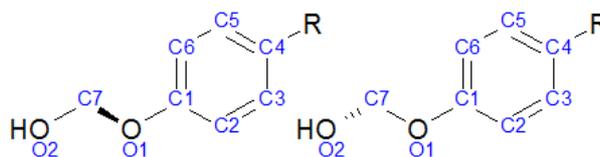
Analisando as energias relativas dos núcleos (hidrometoxi)-benzeno e seus derivados substituídos podemos chegar às seguintes generalizações. Para os núcleos (hidroximetoxi)-benzeno e nitro substituído a preferência conformacional é a mesma: independentemente da existência ou não dos efeitos anoméricos (ano2-34 e ano4-32), os confôrmeros planares são os mais estáveis. Vimos, através dos resultados da LMO-EDA, que para o derivado nitro as ligações O—Ph e CH<sub>2</sub>—OPh, quer na posição *para* ou *meta* relativa ao substituinte, na presença (conformação gg) ou não (conformação aa) dos efeitos anoméricos, são sempre mais fortes na conformação planar, de forma semelhante ao derivado não substituído. Isto também é majoritariamente verdadeiro para a quebra HO—CH<sub>2</sub>, com exceção apenas no caso da conformação aa com substituinte em *para*. Algo semelhante ocorre com o sistema não substituído (R=H), que mostra ligações mais fortes na conformação planar (gg e aa), com exceção apenas da ligação HO—CH<sub>2</sub>, cuja intensidade é maior nos confôrmeros não planares. Tais fatos parecem indicar que a possibilidade de conjugação do átomo de oxigênio com o anel aromático tem grande influência nas preferências conformacionais dos núcleos (hidroximetoxi)-benzeno e o derivado nitro, e parece superar, como esperado, e influenciar fortemente o efeito hiperconjugativo (anomérico) mediado por este mesmo átomo de oxigênio. Situação distinta é encontrada no derivado óxido, onde dependendo da orientação do grupo substituinte, temos influências distintas nos efeitos hiperconjugativos mediados pelos

átomos de oxigênio ligado diretamente ao anel benzeno (favorecido na conformação não planar no isômero *para* e na conformação planar no *meta*). Isto pode ser justificado pelos efeitos distintos do grupo óxido nas posições *meta* (-*I*) e *para* (+*R*). As preferências da ligação CH<sub>2</sub>—OPH e HO—CH<sub>2</sub> são mais complexas e de difícil racionalização. De qualquer forma, a tabela 28 mostra que este último derivado tem maior estabilidade na conformação não planar do isômero gg.

As Tabelas 21 e 22 correspondem aos comprimentos de ligação dos núcleos (hidroximetoxi)-benzeno e derivados em *meta* e *para*.

Tabela 21: Comprimentos de ligação da (hidroximetoxi)-benzeno e derivados com substituição em *para*. [NP = conformação não planar; P = conformação planar] [gg = conformações gauche-gauche, com os efeitos pseudo endo e exo-anoméricos; aa = conformações anti-anti, sem a presença de efeitos anoméricos]

Å	R=O <sup>-</sup>				R=H				R=NO <sub>2</sub>			
	gg		aa		gg		aa		gg		aa	
	NP	P	NP	P	NP	P	NP	P	NP	P	NP	P
<b>C1-O1</b>	1,410	1,411	1,414	1,408	1,383	1,371	1,386	1,369	1,378	1,364	1,380	1,362
<b>O1-C7</b>	1,412	1,394	1,396	1,384	1,429	1,422	1,414	1,409	1,433	1,429	1,418	1,414
<b>C7-O2</b>	1,405	1,411	1,417	1,415	1,397	1,394	1,398	1,398	1,395	1,391	1,395	1,395

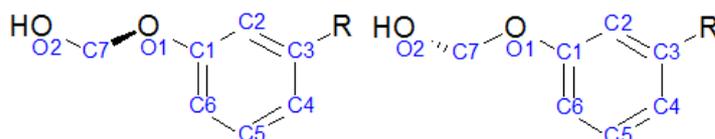


Podemos observar que para o derivado óxido a planaridade favorece o efeito anomérico ano 2-34, justificado pelos comprimentos menores O1-C7 e maiores C7-O2, e a não-planaridade favorece o efeito anomérico ano 4-32, observado pelos comprimentos maiores O1-C7 e menores C7-O2. Para R=NO<sub>2</sub> notamos que os comprimentos de ligação relativos às ligações O1-C7 e C7-O2, são maiores para o primeiro e menores para o segundo, mostrando que o substituinte retirador de elétrons tende a dificultar o efeito ano 2-34 na posição *para*, o que era o esperado de acordo com a natureza do substituinte. Quando R=H a deslocalização do par de elétrons do oxigênio para o anel aromático tende a diminuir a disponibilidade destes

para o efeito ano 2-34, e isto é observado nos comprimentos de ligação O1-C7, e favorece o efeito ano 4-32, comprimentos C7-O2.

Tabela 22: Comprimentos de ligação da (hidroximetoxi)-benzeno e derivados com substituição em *meta*. [NP = conformação não planar; P = conformação planar] [gg = conformações gauche-gauche, com os efeitos pseudo endo e exo-anoméricos; aa = conformações anti-anti, sem a presença de efeitos anoméricos]

Å	R=O <sup>-</sup>				R=H				R=NO <sub>2</sub>			
	gg		aa		gg		aa		gg		aa	
	NP	P	NP	P	NP	P	NP	P	NP	P	NP	P
<b>C1-O1</b>	1,414	1,406	1,419	1,403	1,383	1,371	1,386	1,369	1,376	1,362	1,379	1,359
<b>O1-C7</b>	1,411	1,402	1,394	1,389	1,429	1,422	1,414	1,409	1,434	1,431	1,419	1,415
<b>C7-O2</b>	1,407	1,406	1,417	1,416	1,397	1,394	1,398	1,398	1,395	1,390	1,395	1,395



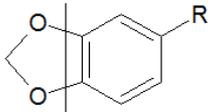
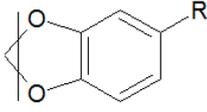
Como visto com os substituintes em *para* no derivado óxido, a planaridade favorece o efeito ano 2-34 e a não planaridade o efeito ano 4-32, mas com a substituição em *meta* a diferença entre os comprimentos torna-se menor, indicando a interferência do substituinte (por efeito indutivo) diminuindo os efeitos anoméricos estabilizantes. Para as conformações sem efeitos anoméricos (aa) temos as mesmas características vistas em *para*, porém com uma pequena diferença nos comprimentos de ligações. Para o derivado nitro o efeito indutivo deste grupo tende a aumentar a diferença entre os comprimentos de ligação O1-C7 e C7-O2 indicando a maior preferência pelo efeito ano 4-32 ao ano 2-34, devido a maior influencia do grupo ao oxigênio mais próximo ao anel aromático, o que consubstancia nossas conclusões nas análises das energias relativas dessas conformações.

#### 4.2.5. Núcleos 1,3-benzodioxola e derivados

Trataremos agora do núcleo 1,3-benzodioxola e seus derivados com substituição, na posição 5 do anel aromático, com os grupos nitro (*-I*, *-R*) e óxido (*-I*, *+R*). A escolha dos substituintes deve-se a sua natureza e em como estas influenciarão o efeito hiperconjugativo anomérico previamente descrito por Moon e colaboradores, 2001.

A Tabela 23 contém os dados da análise por decomposição de energia para estes núcleos.

Tabela 23: Resultados LMO-EDA para 1,3-benzodioxola e derivados. [NP = conformação não planar; P = conformação planar]

kcal/mol		R=O <sup>-</sup>		R=H		R=NO <sub>2</sub>		
		C <sub>1</sub> (NP)	C <sub>S</sub> (P)	C <sub>S</sub> (NP)	C <sub>2v</sub> (P)	C <sub>1</sub> (NP)	C <sub>S</sub> (P)	
	<b>ANEL – O</b>	<b>E<sub>ELET.</sub></b>	21,87	<b>0,00</b>	17,52	<b>0,00</b>	15,00	<b>0,00</b>
	<b>E<sub>TROCA</sub></b>	12,80	<b>0,00</b>	8,90	<b>0,00</b>	10,36	<b>0,00</b>	
	<b>E<sub>REP.</sub></b>	<b>0,00</b>	78,87	<b>0,00</b>	63,69	<b>0,00</b>	54,92	
	<b>E<sub>POL.</sub></b>	42,58	<b>0,00</b>	34,17	<b>0,00</b>	29,65	<b>0,00</b>	
	<b>E<sub>DISP.</sub></b>	<b>0,00</b>	3,56	<b>0,00</b>	2,28	<b>0,00</b>	1,91	
	<b>E<sub>HF</sub></b>	<b>0,00</b>	1,62	<b>0,00</b>	0,10	0,09	<b>0,00</b>	
	<b>E<sub>MP2</sub></b>	<b>0,00</b>	5,17	<b>0,00</b>	2,38	<b>0,00</b>	1,81	
	<b>O – CH<sub>2</sub></b>	<b>E<sub>ELET.</sub></b>	<b>0,00</b>	9,49	<b>0,00</b>	86,21	<b>0,00</b>	2,57
	<b>E<sub>TROCA</sub></b>	<b>0,00</b>	19,97	<b>0,00</b>	132,74	<b>0,00</b>	9,47	
	<b>E<sub>REP.</sub></b>	55,45	<b>0,00</b>	466,51	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	19,48	
	<b>E<sub>POL.</sub></b>	<b>0,00</b>	30,75	<b>0,00</b>	107,76	<b>0,00</b>	15,99	
	<b>E<sub>DISP.</sub></b>	<b>0,00</b>	1,12	<b>0,00</b>	91,71	0,16	<b>0,00</b>	
	<b>E<sub>HF</sub></b>	<b>0,00</b>	4,76	139,69	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	2,51	
	<b>E<sub>MP2</sub></b>	<b>0,00</b>	5,87	47,99	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	2,33	

Os dados da análise por decomposição de energia, para a primeira fragmentação, nos permitem observar um mesmo padrão para todas as estruturas, com variação de intensidade (diminuição ao se passar do derivado óxido, pelo não substituído, ao derivado nitro) de todos os termos. Os termos eletrostático, de troca e de polarização indicam a preferência pelas conformações planares, por permitir a melhor interação dos pares de elétrons não compartilhados com o sistema  $\pi$  aromático, enquanto estas conformações são fortemente desestabilizadas pela repulsão de Pauli, gerada pela deslocalização. Curiosamente, contudo, esta repulsão desestabilizadora de Pauli supera a soma estabilizadora das três anteriores. Ou seja, as ligações O-C<sub>benzeno</sub> são, de forma surpreendente, desestabilizadas pela repulsão de Pauli. Note-se, por outro lado, que essa desestabilização diminui do derivado óxido, passando pelo sistema não substituído, para o derivado nitro, o que é compatível com os efeitos eletrônicos desses - substituintes (O<sup>-</sup>: -I e +R; NO<sub>2</sub>: -I e -R).

Para a segunda fragmentação, onde temos a presença do efeito anomérico, notamos que os termos eletrostáticos, de troca e polarização favorecem as conformações angulares, o que nos remete a deslocalização esperada dos pares de elétrons não compartilhados do oxigênio para o orbital  $\sigma^*$  da ligação  $C_{\text{metilênico}}-\text{O}$ , o efeito anomérico. O termo de repulsão mostra preferência pela conformação planar para o derivado óxido e para o núcleo sem substituição, porém para o derivado nitro a preferência é invertida para este termo, provavelmente devido à intensa retirada de elétrons por mesomeria causada por este grupamento. É preciso ressaltar o curiosamente intenso termo de repulsão de Pauli na estrutura angular do núcleo 1,3-benzodioxola não substituído, maior até do que, e inesperadamente, o calculado para o derivado óxido, que é exaltado pela exacerbação do método, mas não apenas por esse motivo. Como o grupo óxido tem efeito distinto em relação às posições *meta* e *para* a ele relativas (*-I* mais acentuado na primeira e *+R* na segunda), onde se encontram os dois pontos de união com a ponte metilenodioxo, o que não ocorre no núcleo não substituído. É possível que essa discrepância de valores se deva à diferença de efeitos eletrônicos observados nas duas posições de interesse. Esse efeito repulsivo intenso no caso do núcleo 1,3-benzodioxola não substituído é responsável por outra tendência surpreendente: nos derivados substituídos, o termo repulsivo é suplantado pela soma dos demais termos, levando ao favorecimento da conformação angular. Ou seja, como novamente esperado, as ligações  $\text{O}-C_{\text{metileno}}$  são estabilizadas pela hiperconjugação. No caso do núcleo não substituído, contudo, o termo de repulsão é tão intenso na conformação não planar, superando a soma dos demais termos que a favorecem (incluindo a energia de dispersão), que as ligações  $\text{CH}_2-\text{O}$  são mais intensas na conformação planar, contrariando o esperado com base no efeito anomérico.

Observando a tabela abaixo de energias relativas, vemos, contudo, que todos os núcleos benzodioxola, mesmo o não substituído, têm preferência conformacional pela estrutura não planar. Para os derivados substituídos essa preferência pode ser atribuída, numa primeira análise, a um efeito aditivo dos termos de repulsão de Pauli na ligação  $\text{O}-C_{\text{benzênico}}$  (que favorecem a conformação não planar) e dos termos eletrostáticos, de troca e de polarização (e, também do de repulsão de Pauli no derivado nitro) na ligação  $\text{CH}_2-\text{O}$  (que também favorecem a conformação não planar). Ou seja, neles o efeito anomérico (hiperconjugativo) se soma ao repulsivo

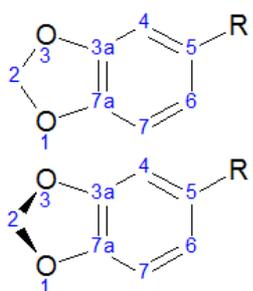
na conjugação para estabilizar a conformação preferencial. No derivado não substituído, contudo, os efeitos são competitivos: a ligação O-C<sub>benzênico</sub> favorece a conformação não planar (por razões repulsivas de Pauli), enquanto a ligação CH<sub>2</sub>-O favorece a conformação planar (também por razões repulsivas). Isto nos leva a concluir que, mais fortemente no núcleo 1,3-benzodioxólico não substituído, a preferência conformacional desses sistemas tem forte influência de fatores repulsivos de Pauli (estéreos) e não apenas do efeito anomérico. A importância relativa de cada um, contudo, não foi possível aferir pelos estudos realizados.

Tabela 24: Energias relativas do núcleo 1,3-benzodioxola e derivados. [NP = conformação não planar; P = conformação planar]

kcal/mol	R=O <sup>-</sup>		R=H		R=NO <sub>2</sub>	
	C <sub>1</sub> (NP)	C <sub>S</sub> (P)	C <sub>S</sub> (NP)	C <sub>2v</sub> (P)	C <sub>1</sub> (NP)	C <sub>S</sub> (P)
<b>E<sub>RELATIVA</sub></b>	<b>0,00</b>	2,13	<b>0,00</b>	0,62	<b>0,00</b>	0,37

A barreira experimental de interconversão das conformações não planares do núcleos 1,3-benzodioxola não substituído é de 164 cm<sup>-1</sup> ou 0,47 kcal/mol. Obtivemos teoricamente 0,62 kcal/mol, o que é bastante aceitável para o nível computacional utilizado. A tabela acima nos remete a mais uma conclusão: a presença de grupos retirantes (NO<sub>2</sub>) tende a diminuir esta barreira, por dificultar a disponibilidade dos elétrons não ligantes do oxigênio para o efeito anomérico, enquanto que a presença de grupos doadores (O<sup>-</sup>) tende a aumentar esta barreira, por saturar o anel aromático de elétrons e facilitar assim o efeito anomérico que, como visto anteriormente, compete com a deslocalização eletrônica dos pares de elétrons não compartilhados dos oxigênios para o núcleo aromático.

Tabela 25: Comprimentos de ligação e ângulos diedros do núcleo 1,3-benzodioxola e derivados. [NP = conformação não planar; P = conformação planar]



Â / °	R=O <sup>-</sup>		R=H		R=NO <sub>2</sub>	
	C <sub>1</sub> (NP)	C <sub>s</sub> (P)	C <sub>s</sub> (NP)	C <sub>2v</sub> (P)	C <sub>1</sub> (NP)	C <sub>s</sub> (P)
<b>O1-C2</b>	1,415	1,422	1,431	1,435	1,434	1,437
<b>O3-C2</b>	1,422	1,425	1,431	1,435	1,434	1,437
<b>O1-C7a</b>	1,415	1,410	1,378	1,374	1,372	1,368
<b>O3-C3a</b>	1,410	1,405	1,378	1,374	1,370	1,367
<b>C3a-C7a-O1-C2</b>	-21,0	0,0	-15,5	0,0	-13,9	0,0
<b>C7a-C3a-O3-C2</b>	18,2	0,0	15,5	0,0	13,9	0,0

A Tabela 25 traz os comprimentos de ligação para os núcleos 1,3-benzodioxola e derivados, onde observamos o efeito anomérico (ligações O1-C2 e O3-C2) mais aparente quando o substituinte é doador de densidade eletrônica por mesomeria (maior redução nos comprimentos de ligação ao passarmos da conformação planar para a não planar), enquanto para o substituinte retirador de densidade eletrônica este efeito é menor (menor variação de comprimentos de ligação), o que era esperado segundo as características vistas para este efeito. Podemos observar também que a orientação dos substituintes interfere neste efeito: para a ligação O1-C2, cujo oxigênio encontra-se *para* ao substituinte, temos uma influencia positiva quando o derivado é doador por mesomeria (óxido), enquanto que quando atrator (nitro), a influencia é negativa, ou seja, o efeito é prejudicado quando R=NO<sub>2</sub> e acentuado quando R=O<sup>-</sup>; enquanto que para a ligação O3-C2, oxigênio *meta* ao substituinte, a influencia é a mesma, pois ambos são atratores por efeito indutivo (efeito mais pronunciado para esta posição).

Os comprimentos relativos às ligações dos átomos de oxigênio com o núcleo aromático confirmam a influência dos substituintes. Para o derivado óxido o comprimento da ligação C-O *para* ao substituinte (O1-C7a) é maior do que o da ligação *meta* (concentração de carga negativa em *para*), e, congruentemente ao esperado, os comprimentos são menores na conformação planar. Para o derivado nitro, os comprimentos relativos à posição *para* e *meta* são bastante próximos, o que pode ser explicado pelo fato de o substituinte ser um fortíssimo retirador de densidade eletrônica por mesomeria (-R), a qual afeta principalmente as posições

*orto* e *para* ao substituinte, e também por efeito indutivo (-I), que afeta mais intensamente a posição *meta* e menos intensamente a posição *para*. Os ângulos diedros reforçam a ideia de que o efeito anomérico é maior para o núcleo substituído pelo grupo óxido e menor para o substituído pelo grupo nitro, enquanto que o núcleo sem substituição possui um comportamento intermediário.

#### **4.2.6. Comparação dos núcleos (hidroximetoxi)-benzeno e núcleos 1,3-benzodioxola.**

A análise realizada nos núcleos (hidroximetoxi)-benzeno nos permite observar a disputa dos efeitos de hiperconjugação (anomérico) com o efeito de conjugação (dos pares de elétrons não compartilhados do oxigênio com o sistema  $\pi$  aromático), e tal comparação nos permite extrapolar para os núcleos 1,3-benzodioxola.

Observando as tabelas 17, 18 e 23 respectivas aos núcleos (hidroximetoxi)-benzeno *para* e *meta* substituídos e aos núcleos 1,3-benzodioxola, podemos chegar as seguintes conclusões em relação à primeira fragmentação. Para o derivado óxido (-I, +R) do (hidroximetoxi)-benzeno observamos diferenças das conformações preferenciais de *meta* e *para*, pois para cada orientação este substituinte atua de forma diferente como já observamos no decorrer do texto. Para o mesmo derivado óxido do núcleo 1,3-benzodioxola observamos a planaridade sendo estabilizada pelos termos eletrostático, de troca e de polarização e desfavorecida pela repulsão de Pauli. Este mesmo comportamento é observado para o derivado *meta* de seu análogo hidroxi-metoxi-benzênico (conformações planares mais estáveis), enquanto um comportamento contrário em *para* (conformações não planares mais estáveis). Se focarmos a análise apenas nas energias das ligações em questão, observaremos que tanto para o confôrmero gg como para o aa dos derivados hidroxi-metoxi-benzênicos, as energias totais da ligação em questão são mais estabilizantes para as conformações não planares, o que se reflete no derivado portador da ponte metilenodioxí, o que nos leva a concluir que a presença do substituinte doador de densidade eletrônica óxido interfere negativamente na posição *para* e positivamente na posição *meta*, no ponto de vista da conjugação com o anel aromático. Para os

núcleos sem substituição observamos que a planaridade do sistema favorece a deslocalização eletrônica (termos eletrostático, de troca e de polarização, sustentam esta ideia), gerando uma repulsão de Pauli maior que os desestabiliza, tornando as conformações planares mais estáveis, o que não acontece no núcleo 1,3-benzodioxola, que tem como conformação preferencial a não planar. O derivado nitro do núcleo (hidroximetoxi)-benzeno possui comportamento idêntico para as duas orientações (*meta* e *para*), o que é compatível com sua natureza eletrônica (*-I*, *-R*). Isto resulta no favorecimento das ligações O—Ph nas arranjos planares de ambos os confôrmeros (aa e gg). No entanto, os termos contribuintes da LMO-EDA são distintos para os confôrmeros aa e gg. No primeiro (aa), a ligação é estabilizada pelos termos eletrostático, de troca e de polarização e desestabilizada pelo de repulsão de Pauli, o que também observado no derivado nitro do núcleo benzodioxólico. Por outro lado, para o confôrmero gg (com efeito anomérico) a ligação é estabilizada na conformação planar por causas inversas: favorecida pela energia de repulsão de Pauli e desfavorecida pelos demais termos, o que é também observado para o derivado metilenodioxí. Só que neste último núcleo 1,3-benzodioxola a inclusão do termo de dispersão torna a conformação não planar a mais estável.

Como as segundas CH<sub>2</sub>—OPh e terceiras (HO—CH<sub>2</sub>) fragmentações do (hidroximetoxi)-benzeno e derivados não são análogas à segunda quebra (O—CH<sub>2</sub>—O) dos núcleos 1,3-benzodioxola, as tentativas de análise comparativa entre os dois sistemas de modo a encontrar causas semelhantes ou análogas para a estabilização das ligações nas conformações possíveis não foi frutífera. Isto se justificaria pelo fato de que na núcleo 1,3-benzodioxola a influência dos substituintes se dá diretamente nas duas subunidades participantes de efeitos anoméricos (ambos os oxigênios estão ligados ao mesmo núcleo benzeno substituído), enquanto isto não acontece com os derivados hidroxi-metoxi-benzênicos (onde só um dos átomos de oxigênio tem essa características, enquanto o outro está sempre ligado a um átomo de hidrogênio). Solução alternativa, seria o uso, como análogo do núcleo 1,3-benzodioxola, do sistema difenoximetano dissubstituído, o que não foi possível realizar até o presente momento.

## CONCLUSÕES

O método LMO-EDA de Su e Li se mostrou adequado para nosso estudo, pois representa bem o efeito anomérico do ponto de vista hiperconjugativo (termo de polarização) nas moléculas que utilizamos. Mas a metodologia possui um ponto negativo quando se refere a formação dos monômeros, pois em alguns casos como na 1,3-benzodioxola ou na glucose, mais de uma ligação deve ser fragmentada para a formação do monômero, o que acarreta na quebra de duas ou mais ligações distintas e que podem levar a conclusões errôneas, sendo necessária a utilização de estruturas mais simples.

A análise comparativa realizada nos núcleos 1,2-dimetoxibenzeno e metoxibenzeno permitiram a melhor compreensão da influência dos substituintes (óxido e nitro) em relação à conjugação do par de elétrons dos oxigênios das metoxilas com o anel aromático. A utilização do núcleos mais simples, o metoxibenzeno, garantiu-nos conclusões sobre a influencia dos substituintes quanto a sua orientação (*meta* ou *para*), o que resultou, através dos dados da análise de LMO-EDA, em uma nova conformação para o núcleo dimetoxibenzeno quando a presença de substituinte doador de densidade eletrônica por mesomeria (óxido). Concluimos a partir dos resultados de LMO-EDA, para ambos os núcleos, a importância da conjugação dos oxigênios metoxílicos com o sistema  $\pi$  aromático, que tende a manter o sistema por completo em um mesmo plano para garantir a melhor conjugação possível.

Para os núcleos 1,3-benzodioxólicos é importante destacar a dificuldade encontrada na comparação com o núcleo mais simples, (hidroximetoxi)-benzeno, que não foi possível de ser realizada da forma pretendida, particularmente para análise do efeito anomérico. No entanto foi possível comparar a conjugação nestes dois sistemas, e, como esperado, o grupo doador de densidade eletrônica (óxido) interfere negativamente e positivamente para a conjugação dependendo da orientação considerada (respectivamente, *para* e *meta*). Os núcleos sem

substituição possuem comportamento diferente: o (hidroximetoxi)-benzeno tende a ser planar enquanto que o núcleo benzodioxólico tende a preferir a conformação não planar, mostrando que nestes últimos existe a presença de alguma outra fonte de estabilização. Para os derivados nitro, a planaridade do sistema é mais acentuada no núcleo (hidroximetoxi)-benzeno do que no núcleo 1,3-benzodioxola.

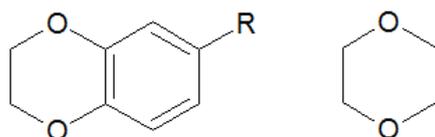
Ainda para o núcleo 1,3-benzodioxola, mais especificamente, para o núcleo sem substituição, observamos para a segunda fragmentação (O-CH<sub>2</sub>-O) uma fortíssima repulsão de Pauli que, não sendo suplantada pelos demais termos de energia, contribui para desestabilizar esta ligação na conformação não planar. Isto estaria em desacordo com a hipótese de que a não planaridade seria resultante apenas do efeito anomérico (que deveria, então, estabilizar a ligação com base nos efeitos de polarização). A afirmação de Weinhold e Carpenter (1988), de que a utilização de orbitais não ortogonais resultam em uma maior repulsão, é visivelmente confirmada por nossa análise da ligação (O-CH<sub>2</sub>-O) dos núcleos sem substituição. É importante salientar que, por mais que seja um valor exacerbado, esta repulsão, comparada com aquelas encontradas nos núcleos substituídos (cujos valores são significativamente menores, embora possivelmente também aumentados), se mostra como um dos fatores responsáveis pela maior estabilização da conformação planar nesta ligação. O que nos leva a sugerir que a não planaridade da ponte dioximetilênica não se deve exclusivamente à presença do efeito anomérico, mas também a uma forte repulsão estéreo-eletrônica na ligação entre os átomos de oxigênio e o núcleo benzeno, que, como vimos, desestabiliza a forma planar.

Comparando os núcleos 1,2-dimetoxibenzeno e 1,3-benzodioxola, observamos que nos núcleos dimetoxilados os pares de elétrons dos átomos de oxigênio se deslocalizam para o sistema  $\pi$  aromático, tendo possivelmente uma maior densidade eletrônica no anel aromático (exceto quando temos substituição óxido, doador de densidade eletrônica por mesomeria); enquanto para os núcleos com o grupo metilenodioxí, os pares de elétrons dos átomos de oxigênio (na conformação não planar) estão mais disponíveis para o efeito anomérico (hiperconjugativo), e neste caso uma maior densidade eletrônica neste grupo. Estas afirmações podem ser confirmadas pelos dados de LMO-EDA das estruturas em questão. Estas diferentes densidades eletrônicas (em diferentes partes da estrutura), juntamente com o fator estérico (os núcleos com o grupo metilenodioxí possuem um

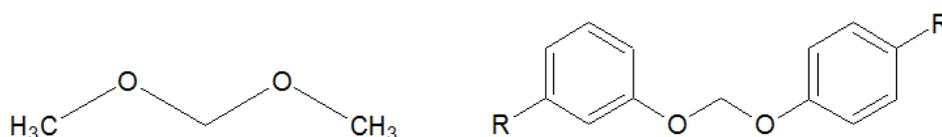
grupo CH<sub>3</sub> a menos, comparados aos núcleos dimetoxilados), possivelmente podem ser o motivo da maior, em grande parte dos casos, atividade biológica dos núcleos 1,3-benzodioxola se comparados aos análogos dimetoxilados, pois a interação com o receptor biológico seria diferente.

## PERSPECTIVAS

- Utilização da aproximação de Funções de Localização de Elétrons (ELF) (SAVIN, *et al.*, 1997) para análise e melhor visualização das distribuições dos pares de elétrons compartilhados e não-compartilhados nessas substâncias;
- Realização de uma comparação de outros métodos de análise de decomposição de energia, como NBO (Natural Bond Orbitals) ou BLW (Block Localized Wavefunction);
- Realização de cálculos no análogos 1,4-benzodioxana e da 1,4-dioxana para entendimento e reprodução do esperado efeito homoanomérico;



- Utilização de estruturas simplificadas para estudo do efeito anomérico, o dimetoximetano (sem efeito de conjugação) e os difenoximetanos substituídos (com possibilidade de efeito de conjugação), para o aprofundamento das análises comparativas com os núcleos 1,3-benzodioxola.



## REFERÊNCIAS

- ALABUGIN, I. V., GILMORE, K. M., PETERSON, P. W. **Hyperconjugation**, WIREs Computational Molecular Science, 1, p. 109-141, 2011.
- ALABUGIN, I. V., MANOHARAN, M., ZEIDAN, T. A. **Homoanomeric effects in six-membered heterocycles**, Journal of American Chemical Society, 125, p. 14014-14031, 2003.
- ALAM, A., TAKAGUCHI, Y., ITO, H., YOSHIDA, T., TSUBOI, S. **Multi-functionalization of gallic acid towards improved synthesis of  $\alpha$ - and  $\beta$ -DDB**, Tetrahedron, 61, p. 1909-1918, 2005.
- ANDERSON, J. E., BLOODWORTH, A. J., CAI, J., DAVIES, A. G., TALLANT, N. A. **One-bond C-H NMR coupling constants in 1,2,4-trioxanes: a Reversed Perlin Effect**, Journal Chemical Society, Chemical Communications, p. 1689-1691, 1992.
- ANDERSON, J. E., CAI, J., DAVIES, A. G. **NMR study of stereoelectronic anomeric and homoanomeric effects on the axial and equatorial CH bonds in 1,3-diazacyclohexanes and 1,5-diazabicyclo[3.2.1]octanes**, Journal of Chemical Society Perkin Transactions 2, p. 2633-2637, 1997.
- BAECHLER, S. A., FEHR, M., HABERMEYER, M., HOFMANN, A., MERZ, K., FIEBIG, H., MARKO, D., EISENBRAND, G. **Synthesis, topoisomerase-targeting activity and growth inhibition of lycobetaine analogs**, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 21, p. 814-823, 2013.
- BATCHELOR, R. J., GREEN, D. F., JOHNSTON, B. D., PATRICK, B. O., PINTO, B. M. **Conformational preferences in glycosilamines. Implications for the exo-anomeric effect**, Carbohydrate Research, 330, p. 421-426, 2001.
- BAUER, W., ZENK, M. H. **Two Methylenebioxy bridge forming cytochrome P-450 dependent enzymes are involved in (S)-stylopine biosynthesis**, Phytochemistry, 30, p. 2953-2961, 1991.

- BOX, V. G. S. **The role of lone pair and dipolar interactions in the non-planarity of 1,3-dioxolane and 1,3-dioxole**, Journal of Molecular Modelling, 7, p. 193-200, 2001.
- CAI, J., DAVIES, A. G., SCHIESSER, C. H. **NMR parameters for 1,3-dioxanes: Evidence for a Homoanomeric interaction**, Journal of Chemical Society Perkin Transactions 2, p. 1151-1156, 1994.
- CEDRÓN, J. C., GUTIÉRREZ, D., FLORES, N., RAVELO, A. G., ESTÉVEZ-BRAUN, A. **Synthesis and antiplasmodial activity of lycorine derivatives**, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 18, p. 4694-4701, 2010.
- COCINERO, E. J., ÇARÇABAL, P., VADEN, T. D., SIMONS, J. P., DAVIS, B. G. **Sensing the anomeric effect in a solvent-free environment**, Nature, 469, p. 76-80, 2011.
- CORTEZ, E., VERASTEGUI, R., VILLARREAL, J., LAANE, J. **Low-frequency vibrational spectra and ring-puckering potential energy function of 1,3-dioxole. A convincing demonstration of the anomeric effect**, Journal of American Chemical Society, 115, p. 12132-12136, 1993.
- CRAMER, C. J., KELTERER, AM., FRENCH, A. D. **When Anomeric Effects Collide**, Journal of Computational Chemistry, 22, p. 1194-1204, 2001.
- DA SILVA, C. O. **Efeito Anomérico em Carboidratos: Fatos e Hipóteses**, Revista Virtual de Química, 3, p. 235-246, 2011.
- DE AMORIM, M. B., COSTA, P. R. R. **Estudo da reatividade de derivados do Safrol frente ao Cloreto de alumínio. Preparação de substâncias catecólicas de potencial uso na síntese de fármacos**, Tese de Mestrado, UFRJ, p. 19-93, 1989.
- DEWICK, P. M. **Medicinal Natural Products - A Biosynthetic Approach**, 3rd Edition, Wiley, p. 14-27, 2009.
- DUNNING, T. H. Jr., **Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. I. The atoms boron through neon and hydrogen**, Journal of Chemical Physics, 90, p. 1007-1023, 1989.
- EDMISTON, Clyde; RUEDENBERG, Klaus.. **Localized Atomic and Molecular Orbitals**, Reviews of Modern Physics, 35, p. 457-465, 1963.

- EDWARD, J. T. *Chemistry & Industry*, p.1102, 1955.
- ELIEL, E. L., WILEN, S. H. **Stereochemistry of Organic Compounds**, ed. Wiley Interscience, p. 749-754, 1994.
- FERREIRA, E. A., REIGADA, J. B., CORREIA, M. V., YOUNG, M. C. M., GUIMARÃES, E. F., FRANCHI, Jr., G. C., NOWILL, A. E., LAGO, J. H. G., YAMAGUCHI, L. F., KATO, M. J. **Antifungal and cytotoxic 2-acylcyclohexane-1,3-diones from *Peperomia alata* and *P. trineura***, *Journal of Natural Products*, 77, p. 1377-1382, 2014.
- **Gaussian 09, Revision D.01**, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, M. J.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- GELLER, T., JAKUPOVIC, J., SCHMALZ, H. **Preparation of Helioporin D from the *seco*-pseudopterosin Aglycone: Revision of the stereostructure of Helioporin D**, *Tetrahedron Letters*, 39, p. 1541-1544, 1998.
- GEVORGYAN, V., RUBIN, M., BENSON, S., LIU, J-X., YAMAMOTO, Y. **A novel B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub>-catalyzed reduction of alcohols and cleavage of aryl and alkyl ethers with hydrosilanes**, *Journal of Organic Chemistry*, 65, p. 6179-6186, 2000.

- GNABRE, J., UNLU, I., CHANG, TC., LISSECK, P., BOURNE, B., SCOLNIK, R., JACOBSEN, N. E., BATES, R., HUANG, R. C. **Isolation of lignans from *Schisandra chinensis* with anti-proliferative activity in human colorectal carcinoma: Structure-activity relationships**, Journal of Chromatography B, 878, p. 2693-2700, 2010.
- GORDON, M.S.; JENSEN, J.H.; KOSEKI, S.; MATSUNAGA, N.; NGUYEN, K.A.; SU, S.J.; WINDUS, T.L.; DUPUIS, M.; MONTGOMERY, J.A.. **General Atomic and Molecular Electronic Structure System**, Journal of Computational Chemistry, 14, p. 1347-1363, 1993.
- GREENE, T. W.; WUTS, P. G. M., **Greene's protective groups in organic chemistry**, 4<sup>a</sup> edição, Wiley, p.424-425, 2007.
- GRUNDBERG, H., ERIKSSON-BAJTNER, J., BERGQUIST, KE., SUNDIN, A., ELLERVIK, U. **Absence of Reverse Anomeric Effect in Furanosides**, Journal of Organic Chemistry, 71, p. 5892-5896, 2006.
- HAYES, I. C., STONE, A. J. **An intermolecular perturbation theory for the region of moderate overlap**, Molecular Physics, 53, p. 83-105, 1984.
- HOPFFGARTEN, M. v.; FRENKING, G.. **Energy Decomposition Analysis**, WIREs Computational Molecular Sciences, 2, p. 43-63, 2012.
- HU, D., HAN, N., YAO, X., LIU, Z., WANG, Y., YANG, J., YIN, J. **Structure-activity relationship study of dibenzocyclooctadiene lignans isolated from *Schisandra chinensis* on lipopolysaccharide-induced micrologia activation**, Planta Medica, 80, p. 671-675, 2014.
- HU, Y-Z., CLIVE, D. L. J. **Synthesis of the aromatic unit of calicheamicin  $\gamma_1^I$** , Journal of Chemical Society, Perkin Transactions 1, p. 1421-1424, 1997.
- HUANG, Y., ZHONG, AG., YANG, Q., LIU, S. **Origin of Anomeric Effect: A density functional steric analysis**, The Journal of Chemical Physics, 134, p. 1-9, 2011.
- IBRAHIM, S. R. M., MOHAMED, G. A., SHAALA, L. A., YOUSSEF, D. T. A., EL SAYED, K. A. **New alkaloids from *Pancratium maritimum***, Planta Medica, 79, p. 1480-1484, 2013.

- IUPAC. **Compendium of Chemical Terminology**, 2nd ed. (the "Gold Book"). Compiled by A. D. McNaught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997). XML on-line corrected version: <http://goldbook.iupac.org> (2006-) created by M. Nic, J. Jirat, B. Kosata; updates compiled by A. Jenkins. ISBN 0-9678550-9-8.
- JENSEN, F. **Introduction to Computational Chemistry**, 2<sup>a</sup> edition, Wiley, p.304-308, 2007.
- JONES, P. G., KIRBY, A. J., KOMAROV, I. V., WOTHERS, P. D. **A test for the Reverse Anomeric Effect**, Chemical Communications, p. 1695-1696, 1998.
- JUARISTI, E., CUEVAS, G. **Recent studies of the Anomeric Effect**, Tetrahedron, 48, p. 5019-5087, 1992.
- KISIEL, Z., PSZCZÓLKOWSKI, L., PIETRAPERZIA, G., BECUCCI, M., CAMINATI, W., ROLF, M. **The anomeric effect in 1,3-benzodioxole: additional evidence from the rotational, vibration-rotation and rovibronic spectra**, Physical Chemistry Chemical Physics, 6, p. 5469-5475, 2004.
- KITAURA, K., MOROKUMA, K. **A new energy decomposition scheme for molecular interactions within the Hartree-Fock approximation**, International Journal of Quantum Chemistry, 10, p. 325-340, 1976.
- KUMAR, S. **A review on anticonvulsant activity of 1,3-Benzodioxole ring system based compounds**, International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, 4, p.3296-3303, 2013.
- LAANE, J., BONDOC, E., SAKURAI, S., MORRIS, K., MEINANDER, N., CHOO, J. **Spectroscopic determination of the vibrational potential energy surface and conformation of 1,3-benzodioxole in its  $S_1(\pi, \pi^*)$  excited state. The effect of the electronic excitation on the anomeric effect**, Journal of American Chemical Society, 122, p. 2628-2634, 2000.

- LAMBERT, J., CIRO, S. M. **The interaction of  $\pi$  orbitals with carbocation over three  $\sigma$  bonds**, Journal of Organic Chemistry, 61, p. 1940-1945, 1996.
- LEMIEUX, R. U., PAVIA, A. A., MARTIN, J. C., WATANABE, K. A. **Solvation effects on conformational equilibria. Studies related to the conformational properties of 2-methoxytetrahydropyran and related methyl glycopyranosides**, Canadian Journal of Chemistry, 47, p. 4427-4439, 1969.
- LENNARD-JONES, J., POPLE, J. A., **The molecular orbital theory of chemical valency IV. The significance of equivalent orbitals**, Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Mathematical and Physical Sciences, A210, p. 166-180, 1949.
- LEVINE I. **Quantum Chemistry**, 7<sup>a</sup> edição, Pearson Prentice Hall, 2014.
- LEWARDS, E. **Computational Chemistry – Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics**, Kluwer Academic Publishers, 2004.
- LEWIS, G. N. **The Atom and The Molecule**, Journal of American Chemical Society, 38, p. 762-785, 1916.
- LIKHITWITAYAWUID, K., ANGERHOFER, C. K., CHAI, H., PEZZUTO, J. M., CORDELL, G. A., RUANGRUNGSI, N. **Cytotoxic and antimalarial alkaloids from tubers of *Stephania Pierrei***, Journal of Natural Products, 56, p. 1468-1478, 1993.
- LIU, J.; SRIDHAR, J.; FOROOZESH, M. **Cytochrome P450 Family Inhibitors and Structure-Activity Relationships**, Molecules, 18, p. 14470-14495, 2013.
- LIU, Y., LIU, J., DI, D., LI, M., FEN, Y. **Structural and mechanistic bases of the anticancer activity of natural aporphinoid alkaloids**, Current Topics in Medicinal Chemistry, 13, p. 2116-2126, 2013.
- LORENZO, Jorge G. F.; DE AMORIM, Mauro B.. **Estudo Teórico de núcleos benzênicos com padrão 1,2-Dioxigenado de substituição aromática**, Dissertação de Mestrado, UFRJ, 2000.

- MATOS, M. A. R.; SOUSA, C. C. S.; MORAIS, V. M. F. **Experimental and Computational Thermochemistry of 1,3-Benzodioxole Derivatives**, Journal of Chemical & Engineering Data, 52, p. 1089-1094, 2007.
- MIZUTANI, M.; SATO, F. **Unusual P450 reactions in plant secondary metabolism**, Archives of Biochemistry and Biophysics, 507, p. 194–203, 2011.
- MO, Y. **Computational evidence that hyperconjugative interactions are not responsible for the Anomeric Effect**, Nature Chemistry, 2, p. 666-671, 2010.
- MOON, S.; KWON, Y.; LEE, J.; CHOO, J. **Conformational stabilization of 1,3-benzodioxole: Anomeric effect by natural bond orbital analysis**, Journal of Physical Chemistry, 105, p. 3221-3225, 2001.
- MOROKUMA, K. **Molecular orbitals studies of hydrogen bonds. III. C=O- -H-O hydrogen bond in H<sub>2</sub>CO- -H<sub>2</sub>O and H<sub>2</sub>CO- -2H<sub>2</sub>O**, The Journal of Chemical Physics, 55, p. 1236-1244, 1971.
- NELSON, D. L., COX, M. M. **Lehninger Princípios da Bioquímica**, 3ª edição, Scipione, p. 383-399, 2007.
- ORLIKOVA, B., MENEZES, J. C. J. M. D. S., JI, S., KAMAT, S. P., CAVALEIRO, J. A. S., DIEDERICH, M. **Methylenedioxy flavonoids: Assessment of cytotoxic and anti-cancer potential in human leukemia cells**, European Journal of Medicinal Chemistry, 84, p. 173-180, 2014.
- PAGNOCCA, F. C.; RIBEIRO, S. B.; TORKOMIAN, V. L. V.; et al. **Toxicity of lignans to symbiotic fungus of leaf-cutting ants**, Journal of Chemical Ecology, 22, p. 1325-1330, 1996.
- PARISE-FILHO, Roberto, et al. **The anti-inflammatory activity of diallapiole and some semisynthetic analogues**, Pharmaceutical Biology, 49, p. 1173–1179, 2011.
- PEAT, T. S., RHODES, D. I., VANDEGRAAFF, N., LE, GIANG, SMITH, J. A., CLARK, L. J., JONES, E. D., COATES, J. A. V., THEINTHONG, N.,

- NEWMAN, J., DOLEZAL, O., MULDER, R., RYAN, J. H., SAVAGE, G. P., FRANCIS, C. L., DEADMAN, J. J. **Small molecule inhibitors of the LEDGF site of Human Immunodeficiency Virus integrase identified by fragment screening and structural based design**, PLoS ONE, 7, p. 1-11, 2012.
- PERLIN, A. S., CASU, B. **Carbon-13 and proton magnetic resonance spectra of D-Glucose –  $^{13}\text{C}$** , Tetrahedron Letters, 34, p. 2921-2924, 1969.
  - PERRIN, C. L. **Reverse Anomeric Effect: fact or fiction?**, Tetrahedron, 51, p. 11901-11935, 1995.
  - PERRIN, C. L., ARMSTRONG, K. B. **Conformational analysis of Glucopyranosylammonium ions: Does the reverse anomeric effect exist?**, Journal of American Chemistry Society, 115, p. 6825-6834, 1993.
  - PERRIN, C. L., ARMSTRONG, K. B., FABIAN, M. A. **The origin of the anomeric effect: Conformational analysis of 2-methoxy-1,3-dimethylhexahydropyrimidine**, Journal of American Chemical Society, 116, p. 715-722, 1994.
  - RAMACHANDRAN, K.I.; DEEPA,G.; NAMBOORI, K. **Computational Chemistry and Molecular Modeling – Principles and Applications**, Springer, 2008.
  - SAKURAI, S., MEINANDER, N., MORRIS, K., LAANE, J. **Far-infrared, raman, and dispersed fluorescence spectra, vibrational potential energy surface, and the anomeric effect of 1,3-benzodioxole**, Journal of American Chemical Society, 121, p. 5056-5062, 1999.
  - SAVIN, Andreas; NESPER, Reinhard; WENGERT, Steffen; FÄSSLER, Thomas F. **ELF: The Electron Localization Function**, Angewandte Chemie International Edition, 36, p. 1808-1832, 1997.
  - SEMENOVA, M. N., TSYGANOV, D. V., MALYSHEV, O. R., ERSHOV, O. V., BARDASOV, I. N., SEMENOV, R. V., KISELYOV, A. S., SEMENOV, V. V., **Comparative *in vivo* evaluation of polyalkoxy substituted 4H-chromenes and oxa-podophyllotoxins as microtubule destabilizing agents in the phenotypic sea urchin embryo assay**, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 24, p. 3914-3918, 2014.
  - SMITH, M. B., **March's Advanced Organic Chemistry – Reactions, Mechanisms, and Structure**, 7<sup>a</sup> edition, Wiley, p. 85-89, 2013.

- SU, P.; LI, H. **Energy Decomposition Analysis of Covalent Bonds and Intermolecular Interactions**, Journal of Chemical Physics, 131, 2009.
- SUÁREZ, D., SORDO, T. L., SORDO, J. A. **Anomeric Effect in 1,3-dioxole: A theoretical study**, Journal of American Chemical Society, 118, p. 9850-9854, 1996.
- THOMAS, J. A., ALVAREZ-VALTIERRA L., PRATT, D. W. **Re-examination of the rotationally resolved spectra of the electronic origin and several vibronic bands of 1,3-benzodioxole**, Chemical Physics Letters, 490, p. 109-115, 2010.
- TVAROSKA, I., BLEHA, T. **Anomeric and exo-anomeric effects in carbohydrate chemistry**, Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry, 47, p. 45-123, 1989.
- VILA, A., MOSQUERA, R. A. **On the non-planarity of 1,3-dioxole and 1,3-dioxolane**, Chemical Physics Letters, 488, p. 17-21, 2010.
- WANG, C., CHEN, Z., WU, W., MO, Y. **How the generalized anomeric effect influences the conformational preference**, Chemistry A European Journal, 19, p. 1436-1444, 2013.
- WANG, C., YING, F., WU, W., MO, Y. **How solvent influences the anomeric effect: Roles of hyperconjugative versus steric interactions on the conformational preferences**, Journal of Organic Chemistry, 79, p. 1571-1581, 2014.
- WANG, YX., LI, YH., LI, YH., GAO, RM., WANG, HQ., LIU, YX., GAO, LM., LU, QN., JIANG, JD., SONG, DQ. **Synthesis, structure-activity relationship and *in vitro* biological evaluation of *N*-arylethyl isoquinoline derivatives as Cocksackievirus B3 inhibitors**, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 21, p. 5787-5790, 2011.
- WEINHOLD, F., CARPENTER, JE., **Some remarks on non-orthogonal orbitals in quantum chemistry**, Journal of Molecular Structure: THEOCHEM, 165, p. 189-202, 1988.

- YANG, Jinliang; XU, Fei; SHI, Suqing; NIE, Jun. **Influence of structure of benzodioxole derivatives on photoinitiation of efficiency of benzophenone**, Photochemical & Photobiological Sciences, 11, p. 1377–1382, 2012.
- ZEMBOWER, D. E., XIE, Y., KOOHANG, A., KUFFEL, M. J., AMES, M. M., ZHOU, Y., MISHRA, R., MAR, A. A., FLAVIN, M. T., XU, ZQ. **Methylenedioxy- and ethylenedioxy-fused indocarbazoles: Potent human Topoisomerase I inhibitors and antitumor agents**, Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry, 12, p. 1117-1131, 2012.
- ZIEGLER, T., RAUK, A. **On the calculation of bonding energies by the Hartree Fock Slater method**, Theoretica Chimica Acta, 46, p. 1-10, 1977.