

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA APLICADA

TAÍSSA ADRIANA COSTIN

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDO CONFORMACIONAL DO *N*-
ACETILASPARTATO DE DIMETILA E COMPOSTOS CORRELATOS

PONTA GROSSA
2013

TAÍSSA ADRIANA COSTIN

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDO CONFORMACIONAL DO *N*-
ACETILASPARTATO DE DIMETILA E COMPOSTOS CORRELATOS.

Dissertação apresentada para a obtenção
do título de Mestre em Química Aplicada no
Programa de Pós-Graduação em Química
Aplicada da Universidade Estadual de Ponta
Grossa.

Orientadora: Prof^a Dr^a Barbara Celânia Fiorin

PONTA GROSSA
2013

Ficha Catalográfica
Elaborada pelo Setor de Tratamento da Informação BICEN/UEPG

C837 Costin, Taíssa Adriana
Síntese, caracterização e estudo conformacional do N-acetilaspártato de dimetila e compostos correlatos/ Taíssa Adriana Costin. Ponta Grossa, 2013. 172f.

Dissertação (Mestrado em Química Aplicada - Área de Concentração: Química), Universidade Estadual de Ponta Grossa. Orientadora: Prof^a Dr^a Barbara Celânia Fiorin.

1.N-Acetilaspártato de dimetila. 2.Análise conformacional. 3.Cálculos Teóricos. I.Fiorin, Barbara Celânia. II. Universidade Estadual de Ponta Grossa. Mestrado em Química Aplicada. III. T.

CDD: 547.037

TERMO DE APROVAÇÃO

TAÍSSA ADRIANA COSTIN

**“[SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDO CONFORMACIONAL
DO N-ACETILASPARTATO DE DIMETILA E COMPOSTOS
CORRELATOS].”**

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Química Aplicada da Universidade Estadual de Ponta Grossa, pela seguinte banca examinadora.

Orientador:


Profa. Dra. Barbara Gelânia Florin
UEPG/PR


Profa. Dra. Juliana Regina Kloss Weber
UTFPR/PR


Profa. Dra. Jacqueline Aparecida Marques
UEPG/PR

Ponta Grossa, 12 de março de 2013.

*Para Tiago, Dioniso e Anderson,
os homens da minha vida.*

*Em especial ao meu beim Tiago,
Meu motivo para sorrir todos os dias.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço de coração a Deus e a Nossa Senhora por mais esta conquista. Por terem me dado força, coragem e saúde para suportar as adversidades da vida.

A minha orientadora, a Professora Barbara Celânia Fiorin, pela oportunidade de realizar este trabalho, confiança e pelos gestos de carinho.

Um agradecimento muito carinhoso a toda minha família, em especial ao Zecão, que muita saudade faz. Sempre estiveram me apoiando em mais uma jornada. Vocês são tudo na minha vida! Principalmente, ao meu irmão e meu pai, pessoa que me ensinou a viver e que me transmitiu os melhores valores da vida: honestidade, sinceridade, humildade, fraternidade e perdão.

Ao meu beim, Tiago José Bortolini, e agora meu noivo, que com sua presença nestes cinco anos só veio a somar na minha vida. Você tem compartilhado bons e maus momentos ao meu lado. É a pessoa que mais acredita em tudo que eu faço e nunca deixa esquecer que sou capaz de qualquer coisa. Encontrei o companheiro perfeito. Agradeço todos os dias a Deus pela sua companhia. Te amarei pra sempre!

Aos amigos em especial: ao Alysson, Dyovani, Ivelise, Letícia, Daniella, Ana Cândida, Bruna, Lori e entre outros, que em algum instante passaram na minha vida e foram muito importantes e que ainda permanecem sempre me apoiando nas minhas conquistas. Aos amigos de iniciação científica, de pesquisa, laboratório e principalmente, amigos chatos prediletos: Carol, Lare e Leandro, aprendemos juntos os melhores valores da vida: amizade, sinceridade, confiança e respeito. Ah! Aprendemos química juntos também, mas isso é um mero detalhe!

Aos Professores: Professora Elizabeth Weinhardt Scheffer, Professor Adriano Viana, Professora Jacqueline A. Marques, e com grande carinho ao Professor André Brinatti, o professor mais dedicado e incentivador que pude conhecer, saiba que para minha pessoa, você foi muito inspirador, espero seguir seus passos!

Ao Grupo de Pesquisa ECO da UEM, ao Professor Ernani Basso, pela oportunidade de trabalhar em seu laboratório e também ao Thiago Rozada e Ulisses Zonta pelas trocas de conversas e pelo conhecimento transmitido.

A Simone Sabino, pelas importantes análises de Infravermelho.

A Fundação Araucária e a CAPES.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para a conclusão desta pesquisa.

Sonhe com aquilo que você quiser.

*Seja o que você quer ser,
porque você possui apenas uma vida
e nela só se tem uma chance
de fazer aquilo que se quer.*

Tenha felicidade bastante para fazê-la doce.

Dificuldades para fazê-la forte.

Tristeza para fazê-la humana.

E esperança suficiente para fazê-la feliz.

*As pessoas mais felizes
não têm as melhores coisas.*

*Elas sabem fazer o melhor
das oportunidades que aparecem
em seus caminhos.*

A felicidade aparece para aqueles que choram.

Para aqueles que se machucam.

Para aqueles que buscam e tentam sempre.

*E para aqueles que reconhecem
a importância das pessoas que passam por suas vidas.*

O futuro mais brilhante

é baseado num passado intensamente vivido.

*A vida é curta, mas as emoções que podemos deixar
duram uma eternidade.*

Clarice Lispector

RESUMO

Devido à grande importância do ácido aspártico, já que o mesmo é encontrado na forma de *N*-Acetilaspártato em concentrações elevadas na urina de pacientes com diferentes problemas neurológicos, um exemplo é a doença de Canavan, a qual vem sendo associada a concentrações elevadas de *N*-Acetilaspártato no fluido cerebrospinal despertou-se o interesse em estudar o equilíbrio conformacional de compostos com estruturas semelhantes ao mesmo. O foco deste estudo foi realizar uma investigação estrutural do composto *N*-Acetilaspártato de dimetila (NAA) e dos seus derivados, *N*-Metilaspártato de dimetila (NMA) e *N,N*-Dimetilaspártato de dimetila (NDA), determinando as geometrias mais estáveis e as populações dos confôrmeros envolvidos no equilíbrio na fase isolada e em solução. Para a realização dos cálculos DFT, utilizou-se o pacote de programas *Gaussian 03*. As superfícies de energia potencial (SEPs) foram obtidas com nível de teoria HF/6-311G e os pontos de menor energia, assumidos como possíveis geometrias mais estáveis, as quais foram otimizadas com o nível de teoria B3LYP/cc-PVTZ. Para a estrutura do NAA, encontrou-se sete geometrias mais estáveis. O confôrmero majoritário do NAA apresentou uma população relativa de 31,9% do equilíbrio. Para a estrutura do NMA, encontrou-se dez geometrias. O confôrmero majoritário apresentou uma população relativa a 35,4% do equilíbrio. No caso da estrutura do NDA, obteve-se também sete geometrias. O confôrmero majoritário apresentou uma população relativa a 46,5% do equilíbrio. Além do equilíbrio em fase isolada, avaliou-se estas estruturas com cálculos de solvatação e observou-se que as populações dos confôrmeros foram alteradas, porém os mesmos confôrmeros majoritário em fase isolada, continuaram majoritários em solução. A fim de confrontar os dados teóricos com dados obtidos experimentalmente, estes compostos foram sintetizados e, portanto realizadas análises espectroscópicas de RMN a qual analisou-se as constantes de acoplamento 2J e 3J e no IV, realizou-se a deconvolução da banda da carbonila.

Palavras-chave: *N*-Acetilaspártato de dimetila. Análise Conformacional. Cálculos Teóricos.

ABSTRACT

Due to the great importance of the aspartic acid, since it is found in the Dimethyl *N*-acetylaspartate in high concentrations in the urine of patients with different neurological problems, an example is Canavan disease, which has been associated with elevated concentrations of *N*-acetylaspartate in cerebrospinal fluid, it inspired the interest of studying conformational equilibrium of compounds with structures similar to Dimethyl *N*-Acetylaspartate. The focus of this study was to research the compound structural Dimethyl *N*-acetylaspartate (NAA) and their derivatives Dimethyl *N*-Methylaspartate (NMA) and Dimethyl *N, N*-Dimethylaspartate (NDA). The principle was to establish the most stable geometries and populations of conformers involved in the equilibrium phase and isolated in solution. To perform DFT calculations, we used the *Gaussian* 03 software package. The potential energy surfaces (SEPs) were obtained with B3LYP/6-311G level of theory and the points of lowest energy, made possible as more stable geometries which were optimized with the level of theory B3LYP/cc-PVTZ. For the structure of the NAA, we found seven more stable geometries. The majority conformer of NAA showed a population of 31,9% on balance. For the structure of the NMA met ten most stable geometries. The majority conformer population showed a 35,4% on the balance. As for the structure of the NDA, it also met seven most stable geometries. The majority conformer population showed a 46,5% on the balance. Besides the equilibrium phase alone was evaluated with these structures and solvation calculations it was observed that populations of conformers were changed, but the same major conformer being isolated majority remained in solution. In order to compare the theoretical data with experimental data, these compounds were synthesized therefore performed NMR spectroscopic analysis which analyzed the coupling constants 2J and 3J and IV, held the deconvolution of the carbonyl band.

Keywords: Dimethyl *N*-acetylaspartate. Conformational analysis. Theoretical calculations.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Estruturas dos compostos: (a) ácido aspártico; (b) NAA; (c) NMA e (d) NDA.....19
- Figura 2- Principal sítio de ação do fármaco Cetamida no receptor NMDA. Este receptor é multimérico, com canais iônicos regulados por ligantes. Os fármacos podem agir como agonistas ou antagonistas no local do receptor do neurotransmissor ou em sítios moduladores associados ao receptor. Eles também podem agir para bloquear canais iônicos em um ou mais sítios distintos.....21
- Figura 3 - Conformações do etano: (a) eclipsada e (b) alternada do etano.....22
- Figura 4 - Variação de energia acompanhada pela rotação da ligação C-C do etano.....23
- Figura 5 - Estabilização hiperconjugativa vicinal por sobreposição entre um orbital ocupado e uma orbital desocupado em dois grupos metila.....23
- Figura 6 - Superfície de energia potencial (SEP).....26
- Figura 7 - Representação da interpretação física do termo de repulsão coulombiana. O elétron no orbital Ψ_a experimenta uma repulsão de um elétron no orbital Ψ_m27
- Figura 8 - Esquema que descreve a sequência de cálculos: 1. Cálculo de *scan*, giro do ângulo diedro; 2. Superfície de energia potencial (SPE); 3. Geometria de menor energia; 4. Cálculo de otimização; 5. Cálculo da correção da energia do ponto zero (ZPE).....32
- Figura 9 - Íon amônio solvatado por um contínuo dielétrico de constante dielétrica ϵ34
- Figura 10 - Simulação do mapa de potencial eletrostático da molécula de água.....34
- Figura 11 - Simulação do mapa de potencial eletrostático da molécula de aminoácido Serina.....36
- Figura 12 - Interação entre um orbital ligante σ e um antiligante σ^*38
- Figura 13 - Orbital σ_{C-Z} doando densidade eletrônica para σ^*_{C-Y}38
- Figura 14 - Representação tridimensional dos orbitais σ C-N e σ^* C-N na molécula de formamida.....39
- Figura 15 - Orbitais moleculares estudados nas *N,N*-nitrosodimetilaminas.....39

Figura 16 - (a) Ligação de hidrogênio intermolecular entre dois fenóis. (b) Ligação de hidrogênio intramolecular da molécula de 2-amino fenol.....	40
Figura 17- Banda de absorção do estiramento da carbonila na região do fundamental dos rotâmeros <i>cis</i> e <i>gauche</i> do cloroacetato de metila em CCl ₄	43
Figura 18 - Curva de Karplus e Ângulo Diedro.....	44
Figura 19 - Acoplamento vicinal via três ligações.....	45
Figura 20 - Derivados do etano do tipo XCH ₂ CYWZ, H _a e H _b não são quimicamente equivalentes.....	46
Figura 21 - Rota sintética para obtenção do L-NAA.....	55
Figura 22 - Mecanismo para obtenção do L-aspartato de dimetila (Esterificação)....	56
Figura 23 - Mecanismo da reação do composto L-NAA (Acetilação).....	57
Figura 24 - Espectro de RMN de ¹ H a 300 MHz do composto L-NAA em D ₂ O.....	59
Figura 25 - Espectro de RMN de ¹³ C a 75 MHz do composto L-NAA em D ₂ O.....	59
Figura 26 - Espectro de RMN de ¹ H a 300 MHz do composto L-NAA purificado em D ₂ O.....	60
Figura 27- Espectro de RMN de ¹ H a 400 MHz do composto L-NAA purificado em D ₂ O.....	61
Figura 28 - Espectro de infravermelho em KBr do L-NAA.....	62
Figura 29 - Espectro de RMN de ¹³ C a 75 MHz do composto L-NAA em D ₂ O. (a) carbonos carbonílicos de ésteres, carbono carbonílico do grupamento acetila ligado ao nitrogênio, carbonila do ácido acético. (b) carbono do grupamento metino, carbono metilênico, e da metila do grupamento acetila ligada ao nitrogênio da amina. (c) carbonos das metoxilas do grupamento éster. (d) carbono do grupamento metila do ácido acético.....	63
Figura 30 - Espectro de RMN de ¹ H a 600 MHz do composto L-NAA purificado em D ₂ O.....	64
Figura 31 - Expansão dos sinais do espectro de ¹ H (a) ácido acético; (b) anidrido acético e (c) grupamento metila do fragmento acetila.....	65
Figura 32 - Expansão dos sinais do espectro de ¹ H das duas metoxilas.....	65
Figura 33 - Expansão dos sinais do espectro de ¹ H do grupo metilênico.....	65
Figura 34 - Expansão dos sinais do espectro de ¹ H do grupo metino.....	66
Figura 35 - Etapa 1 do processo de obtenção do DL-NMA.....	67
Figura 36 - Mecanismo da etapa 1 (Metanólise).....	68

Figura 37 - Mecanismo da esterificação etapa 1.....	68
Figura 38 - Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz do fumarato de dimetila em CDCl_3 ..	70
Figura 39 - Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz do fumarato de dimetila em CDCl_3 ..	70
Figura 40 - Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz do fumarato de dimetila (etapa 1) em CDCl_3	71
Figura 41 - Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz do fumarato de dimetila em CDCl_3 ..	71
Figura 42 - Etapa 2 do processo de obtenção do DL-NMA.....	72
Figura 43 - Mecanismo da etapa 2 da reação do composto DL-NMA.....	72
Figura 44 - Espectro de RMN de ^1H a 600 MHz do DL-NMA em CDCl_3	75
Figura 45 - Expansão dos sinais do espectro de ^1H característico do fumarato de dimetila.....	75
Figura 46 - Expansão dos sinais do espectro de ^1H dos grupamentos metoxílicos..	76
Figura 47 - Expansão dos sinais do espectro de ^1H característico dos hidrogênios metílicos (amina).....	76
Figura 48 - Expansão dos sinais do espectro de ^1H do grupo metino.....	77
Figura 49 - Expansão dos sinais dos hidrogênios metilênicos.....	78
Figura 50 - Expansão do sinal do hidrogênio ligado ao nitrogênio do grupo amina.....	78
Figura 51 - Sinais do espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz do composto DL-NMA em CDCl_3 . (a) carbonos carbonílicos de ésteres, do composto e do fumarato de dimetila. (b) carbono do grupamento metino, carbono metilênico, e da metila ligada ao nitrogênio da amina. (c) carbonos das metoxilas do grupamento éster.....	80
Figura 52 - Espectro de infravermelho em KBr do fumarato de dimetila.....	81
Figura 53 - Espectro de infravermelho em KBr do DL-NMA.....	82
Figura 54 - Espectro de infravermelho das frações: (a) 1 e (b) 2.....	83
Figura 55 - Espectro de infravermelho das frações: (a) 4 e (b) 5.....	84
Figura 56 - Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz do DL-NMA em CDCl_3	86
Figura 57 - Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz do L-NDA em CDCl_3	87
Figura 58 - Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz do L-NDA em CDCl_3	88
Figura 59 - Ângulos diedros investigados para as moléculas: (a) NAA; (b) NMA e (c) NDA.....	89
Figura 60 - Superfície de energia potencial obtida com o giro do ângulo diedro $\text{C}(\text{H}_2)\text{-C}(\text{H})\text{-N-H-C}(\text{O})$ para o NAA.....	90

Figura 61 - Superfície de energia potencial obtida com o giro do ângulo diedro (O)C-CH ₂ -C(N)-C(O) para o NAA.....	90
Figura 62 - Estruturas dos confôrmeros que apresentaram populações significativas, (a) NAA 1; (b) NAA 2; (c) NAA 3; (d) NAA 4; (e) NAA 5; (f) NAA 6 e (g) NAA 7.....	93
Figura 63 - Estruturas dos confôrmeros que apresentaram ligação de hidrogênio. (a) NAA 1; (b) NAA 5 e (c) NAA 7.....	96
Figura 64 - Distâncias entre as metilas dos dois confôrmeros: (a) NAA 1 e (b) NAA 7.....	100
Figura 65 - Mapas de potencial eletrostático: (a) NAA 1; (b) NAA 2; (c) NAA 3; (d) NAA 4; (e) NAA 5; (f) NAA 6 e (g) NAA 7.....	102
Figura 66 - Superfície de energia potencial obtida com o giro do ângulo diedro C(H ₂)-C(H)-N(H)-CH ₃ para o NMA.....	104
Figura 67 - Superfície de energia potencial obtida com o giro do ângulo diedro (O)C-CH ₂ -C(N)-C(O) para o NMA.....	105
Figura 68 - Estruturas dos confôrmeros que apresentaram populações significativas, (a) NMA 1; (b) NMA 2; (c) NMA 3; (d) NMA 4; (e) NMA 5; (f) NMA 6; (g) NMA 7; (h) NMA 8; (i) NMA 9 e (j) NMA 10.....	107
Figura 69 - Estruturas dos confôrmeros que apresentaram ligação de hidrogênio. (a) NMA 1; (b) NMA 2 (c) NMA 6 e (d) NMA 8.....	109
Figura 70 - Distâncias entre as metilas dos confôrmeros: (a) NMA 1 e (b) NMA 10.....	114
Figura 71 - Mapas de potencial eletrostático: (a) NMA 1; (b) NMA 2; (c) NMA 3; (d) NMA 4; (e) NMA 5; (f) NMA 6; (g) NMA 7; (h) NAA 8; (i) NAA 9 e (j) NAA 10.....	116
Figura 72 - Superfície de energia potencial obtida com o giro do ângulo diedro C(H ₂)-C(H)-N(CH ₃)-CH ₃ para o NDA.....	119
Figura 73 - Superfícies de energia potencial obtidas com o giro do ângulo diedro (O)C-CH ₂ -C(N)-C(O) para o NDA.....	120
Figura 74 - Estruturas dos confôrmeros NDA. (a) NDA 1; (b) NDA 2; (c) NDA 3; (d) NDA 4; (e) NDA 5; (f) NDA 6 e (g) NDA 7.....	121
Figura 75 - Distâncias entre as metilas dos confôrmeros: (a) NDA 1 e (b) NDA 7.....	126

Figura 76 - Mapas de potencial eletrostático: (a) NDA 1; (b) NDA 2; (c) NDA 3; (d) NDA 4; (e) NDA 5; (f) NDA 6 e (g) NDA 7.....	127
Figura 77 - Banda de absorção do estiramento da carbonila no espectro de IV: (a) antes da deconvolução e (b) após a deconvolução.....	131
Figura 78 - Estruturas dos confôrmeros majoritários de todos os compostos: (a) NAA 1; (b) NMA 1 e (c) NDA 1.....	132
Figura 79 - MPEs dos confôrmeros majoritários de todos os compostos: (a) NAA 1; (b) NMA 1 e (c) NDA 1.....	133

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Bandas do espectro de IV do composto L-NAA.....	62
Tabela 2 - Bandas do espectro de IV do composto fumarato de dimetila.....	81
Tabela 3 - Bandas do espectro de IV do composto DL-NMA.....	82
Tabela 4 - Bandas do espectro de IV das frações 1 e 2.....	83
Tabela 5 - Bandas do espectro de IV da fração 4.....	85
Tabela 6 - Bandas do espectro de IV da fração 5.....	85
Tabela 7 - Energias, energias relativas, populações e momento de dipolo para os confôrmeros NAA, em fase isolada.....	93
Tabela 8 - Distâncias da ligação N-H--O e os Índice de Wiberg dos confôrmeros NAA.....	96
Tabela 9 - Energias de deleção total dos confôrmeros NAA.....	97
Tabela 10 - Energia de Interação estérica obtida pela análise de NBO dos confôrmeros NAA.....	98
Tabela 11 - Principais interações entre orbitais, para os confôrmeros do composto NAA calculadas por NBO.....	99
Tabela 12 - Distâncias entre as metilas de todos os confôrmeros.....	100
Tabela 13 - Energias, energias relativas e populações para os confôrmeros NAA, em solução aquosa.....	101
Tabela 14 - Energias, energias relativas, populações e momento de dipolo para os confôrmeros NMA, em fase isolada.....	107
Tabela 15 - Distâncias da ligação N-H--O e os Índice de Wiberg dos confôrmeros NMA.....	109
Tabela 16 - Energias de deleção total dos confôrmeros NMA.....	110
Tabela 17 - Energia de Interação estérica obtida pela análise de NBO dos confôrmeros NMA.....	111
Tabela 18 - Principais interações entre orbitais, para os confôrmeros do composto NMA calculadas por NBO.....	112
Tabela 19 - Distâncias entre as metilas de todos os confôrmeros NMA.....	113
Tabela 20 - Energias, energias relativas e populações para os confôrmeros NMA, em solução aquosa.....	115
Tabela 21 - Populações em fase isolada e em solução para os confôrmeros NMA.....	115

Tabela 22 - Energias, energias relativas, populações e momento de dipolo para os confômeros NDA, em fase isolada.....	121
Tabela 23 - Energias de deleção total dos confômeros NDA.....	123
Tabela 24 - Energia de Interação estérica obtida pela análise de NBO dos confômeros NDA.....	123
Tabela 25 - Principais interações entre orbitais, para os confômeros do composto NDA calculadas por NBO.....	124
Tabela 26 - Distâncias entre as metilas de todos os confômeros.....	125
Tabela 27 - Energias, energias relativas e populações para os confômeros NAA, em solução aquosa.....	126

ABREVIações

SCF	Campo auto-consistente, do inglês “Self-consistent field”
LCAO	Combinação Linear de orbitais atômicos,
J	Constante de Acoplamento
²J_{HH}	Constante de acoplamentos geminal
³J_{HH}	Constante de acoplamento vicinal
CC	Consistente de correlação, do inglês “Correlation consistent”
K	Constante de equilíbrio;
R	Constante dos gases (1,987 cal.K ⁻¹ .mol ⁻¹);
δ	Deslocamento químico
ΔE_{rel}	Diferença de energia relativa entre os confôrmeros;
d	Dupleto
dd	Duplo dupleto
DZ	Duplo Zeta, do inglês “Double zeta”
ZPE	Energia do ponto zero, do inglês “Zero-point energy”
n	Fração molar do confôrmero no equilíbrio;
HF	Hartree-Fock
Hz	Hertz
IV	Infravermelho
RAHB	Ligações de hidrogênio assistida por sistemas conjugados, do inglês “ <i>Resonance- assisted Hydrogen Bond</i> ”
MPE	Mapa de potencial eletrostático, do inglês “Electrostatic potential map”
PCM	Método do contínuo polarizável, do inglês “Polarized continuum method”
NAA	<i>N</i> -Acetilaspartato de dimetila
NMA	<i>N</i> -Metilaspartato de dimetila
NDA	<i>N, N</i> -Dimetilaspartato de dimetila
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
¹H RMN	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
¹³C RMN	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono
s	Simpleto
SEP	Superfície de energia potencial, do inglês “Potential Energy Surface”
T	Temperatura ambiente na escala absoluta (298 K).

DFT	Teoria do Funcional de Densidade, do inglês "Density unctional theory"
TOM	Teoria do orbital molecular
T	Tripleto
TZ	Triplo Zeta, do inglês "Triple-zeta"
STO	Orbital do tipo Slater, do inglês "Slater Type Orbital"
GTO	Orbital do tipo Gaussian, do inglês "Gaussian Type Orbitals"
NLMO	Orbitais moleculares localizados
NAO	Orbitais naturais atômicos
NBO	Orbitais naturais de ligação, do inglês "Natural Bond Orbitals"
NHO	Orbitais híbridos
σ	Orbital Sigma Ligante
σ^*	Orbital Sigma Antiligante
π	Orbital Pi Ligante
π^*	Orbital Pi Antiligante

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	18
1.1	Justificativa.....	18
1.2	Revisão Bibliográfica.....	19
1.2.1	<i>N</i> -Acetilaspártato de dimetila e seus derivados <i>N</i> -metílicos	19
1.3	Análise conformacional.....	22
1.3.1	Cálculos teóricos.....	24
1.3.2	Conjunto de Bases.....	28
1.3.3	Teoria do Funcional de Densidade (DFT).....	30
1.3.4	Superfície de energia potencial, otimização e frequência de geometrias.....	32
1.3.5	Mapas de Potencial Eletrostático.....	34
1.3.6	Cálculo de NBO.....	36
1.3.7	Ligação de Hidrogênio.....	39
1.4	Espectroscopia na Região do Infravermelho (IV).....	42
1.5	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	43
1.6	Cálculo da constante de acoplamento	46
2	OBJETIVOS.....	48
2.1	Objetivo Geral.....	48
2.2	Objetivos Específicos.....	48
3	PARTE EXPERIMENTAL.....	49
3.1	Síntese dos compostos.....	49
3.1.1	<i>N</i> - Acetil- <i>L</i> -aspártato de dimetila (L-NAA).....	49
3.1.2	<i>N</i> - Metil-DL-aspártato de dimetila (DL-NMA).....	50
3.1.3	<i>N,N</i> - Dimetil- <i>L</i> -aspártato de dimetila (L-NDA).....	52
3.2	Estudos teóricos.....	53
3.3	Experimentos de RMN	54
3.4	Experimentos de Infravermelho.....	54
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	55

4.1 Síntese dos compostos.....	55
4.1.1 <i>N</i> -Acetil-L-aspartato de dimetila (L-NAA).....	55
4.1.2 <i>N</i> - Metil-DL-aspartato de dimetila (DL-NMA).....	67
4.1.3 <i>N, N</i> - Dimetilaspártato de dimetila (L-NDA).....	87
4.2. Cálculos teóricos.....	89
4.2.1 <i>N</i> -Acetilaspártato de dimetila (NAA).....	89
4.2.2 <i>N</i> -Metilaspártato de dimetila (NMA).....	104
4.2.3 <i>N, N</i> -Dimetilaspártato de dimetila (NDA).....	119
4.3 Comparativo dos resultados teóricos e experimentais.....	129
4.3.1 Experimentos de RMN.....	129
4.3.2 Experimentos no Infravermelho.....	130
5 CONCLUSÕES.....	132
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	135
ANEXOS A – Espectros de RMN dos compostos sintetizados.....	145
ANEXOS B – Espectros de IV dos compostos sintetizados.....	169

1 INTRODUÇÃO

1.1 Justificativa

Atualmente, há uma grande discussão para a minimização de resíduos, tanto na área da pesquisa como na indústria. Nessa preocupação, surgiu a área da Química Computacional que utiliza os princípios da ciência da computação em conjunto com os métodos da mecânica quântica para simular ou até mesmo resolver uma variedade de fenômenos químicos.

A Química computacional tem dado suporte para as diversas áreas da química, tem se destacado como uma ferramenta poderosa para a previsão de propriedades e reatividade de inúmeros compostos, poupando, em muitos casos, tempo e recursos envolvidos em etapas experimentais (FARIAS, 2005). Os *softwares* que são usados rotineiramente para calcular propriedades moleculares em uma grande variedade de aplicações químicas, que incluem o desenvolvimento de fármacos e medicamentos, a química atmosférica e do meio ambiente, a nanotecnologia e a ciência dos materiais (ATKINS et al., 2011).

A área da computação vem se desenvolvendo rapidamente nos últimos tempos o que permitiu a expansão do campo de aplicação da química teórica através do desenvolvimento de novas metodologias e recursos, bem como a maior acessibilidade a equipamentos com um bom desempenho em processamento e transmissão de dados.

Hoje em dia, a química computacional é amplamente utilizada no estudo de novos materiais como o CaTiO_3 , um mineral conhecido como perovskita, que é largamente investigado devido ao seu alto potencial para aplicações tecnológicas, como por exemplo, a melhoria de dispositivos ópticos (ORHAN et al., 2005). Outro exemplo é o estudo conformacional de moléculas que apresentam alguma atividade biológica. Assim, a modelagem molecular é utilizada no desenvolvimento de novos fármacos e também no estudo de biomoléculas. É uma ferramenta importante e pode ser utilizada no planejamento racional de novos medicamentos. Ela permite a obtenção de propriedades específicas de uma molécula que podem influenciar na interação com o receptor (RODRIGUES, 2001).

Com isso, surgiu o interesse no estudo computacional de compostos derivados do ácido aspártico, que é um dos vinte aminoácidos conhecidos que

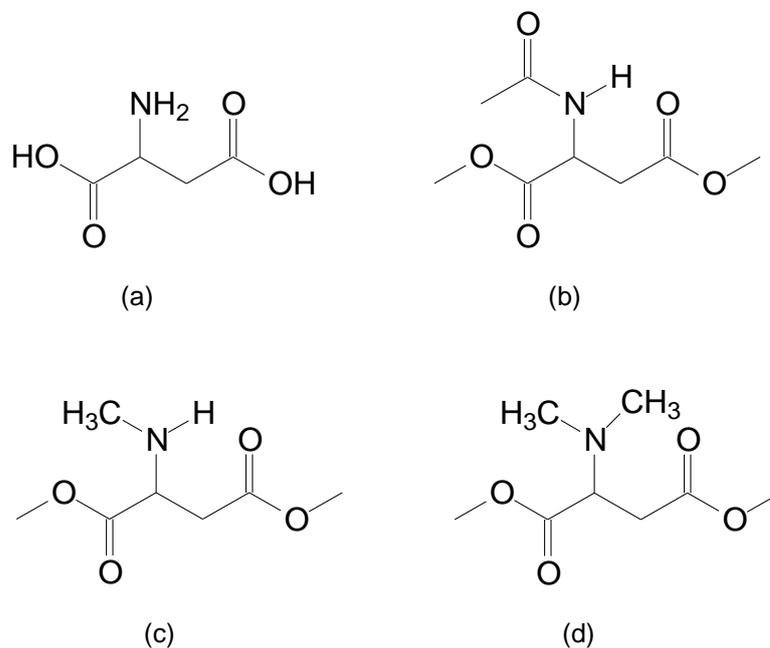
foram codificados pelo DNA para a constituição das proteínas, e que tem um papel relevante no sistema neurológico (TANIGUCHI, 2000).

1.2 Revisão Bibliográfica

1.2.1 *N*-Acetilaspártato de dimetila e seus derivados *N*-metílicos

Aminoácidos e compostos correlatos vêm sendo o foco de vários estudos de cunho experimental e teórico. O ácido aspártico (Figura 1.a) é um aminoácido não essencial em mamíferos, tendo uma possível função de neurotransmissor excitatório no cérebro. Na literatura, não foi encontrado nenhum estudo sobre a análise conformacional de alguns derivados do ácido aspártico que são os ésteres: *N*-Acetilaspártato de dimetila (NAA), *N*-Metilaspártato de dimetila (NMA) e do *N,N*-Dimetilaspártato de dimetila (NDA) demonstrados na Figura 1.

Figura 1 - Estruturas dos compostos: (a) ácido aspártico; (b) NAA; (c) NMA e (d) NDA.



Fonte: A autora.

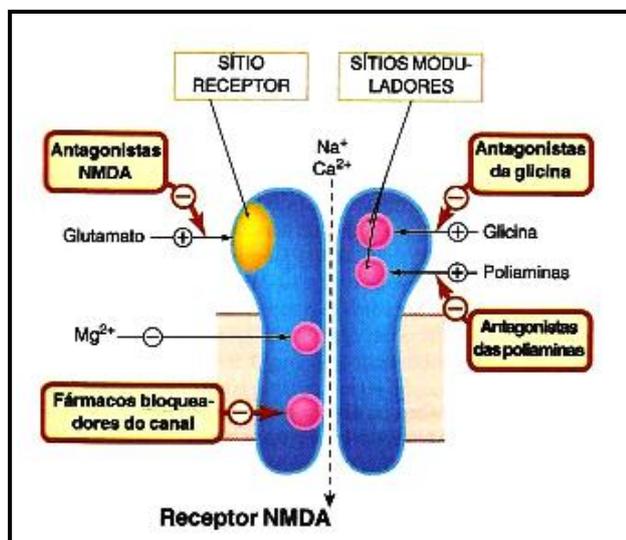
O *N*-Acetilaspártato é encontrado em concentrações elevadas na urina de pacientes com diferentes problemas neurológicos. Um exemplo é a doença de Canavan, uma deterioração psicomotora, a qual vem sendo associada a concentrações elevadas de *N*-acetilaspártato no fluido cerebrospinal, no plasma e

na urina, acumulando-se no cérebro devido à deficiência da aspartoilacilase, que é a enzima responsável pela conversão de *N*-acetilaspártato em aspártato no organismo. Estudos mostraram que o *N*-acetilaspártato é um importante marcador para detecção de distúrbios do sistema neurológico. Tanto o aumento como a diminuição desse composto no cérebro acarreta danos à massa branca e cinzenta (GADIAN, 1995; GRODD et al., 1990).

O D-aspártato existe no cérebro dos mamíferos, e é responsável pela transmissão sináptica nativa, o *N*-metil-D-aspártato (D-NMA) é um subtipo de receptor. Em primeiro lugar, o D-aspártato existe no cérebro em concentrações baixas de micromolar para submillimolar. A elevada concentração de D-aspártato está presente durante o desenvolvimento neonatal. Estes estudos demonstraram que a rápida transmissão sináptica excitatória no cérebro de mamíferos é mediada principalmente através dos receptores α -amino-3-hidroxil-5-metil-4-isoxazolepropionato e *N*-metil-D-aspártato, dois grandes subtipos de receptores glutamato ionotrópico. Esses receptores são onipresentes no cérebro e desempenham um papel importante em praticamente todas as funções do sistema nervoso central. Sendo que o L-glutamato é o predominante neurotransmissor nativo para ambos os receptores citados acima. Já o L-aspártato e a glicina são importantes ligantes nativos participantes na ativação do receptor *N*-metil-D-aspártato (GONG et al., 2005).

A cetamina, um anestésico que é derivado da Fenciclidina (PCP), age diretamente no receptor *N*-metil-D-aspártato. A PCP é uma substância interessante sob o ponto de vista patofisiológico, pois produz uma psicose semelhante à esquizofrenia. Outros sintomas, não associados à esquizofrenia, também podem ser observados, devido à cetamina ser um agente bloqueador seletivo dos canais operados pelo D-NMA, quando acontece esse bloqueio ocorre algumas consequências no cérebro como distorções espaciais e temporais, e na personalidade, como impulsividade e agressividade. A cetamina exerce efeitos inibitórios uma vez que bloqueia o canal dos receptores D-NMA excitatórios, ou seja, a cetamina faz com que ocorra um bloqueio impedindo a entrada do cálcio para o interior da célula (Figura 2) (RANG et al., 2007).

Figura 2 - Principal sítio de ação do fármaco Cetamina no receptor NMDA. Este receptor é multimérico, com canais iônicos regulados por ligantes. Os fármacos podem agir como agonistas ou antagonistas no local do receptor do neurotransmissor ou em sítios moduladores associados ao receptor. Eles também podem agir para bloquear canais iônicos em um ou mais sítios distintos.



Fonte: RANG et al., 2007.

Além disto, sabe-se que tanto o receptor NMDA como o precursor óxido nítrico (NO) estão envolvidos na termorregulação e também desempenham papéis importantes em alguns dos efeitos da morfina (ULUGOL et al., 2000).

Os derivados *N*-metílicos dos aminoácidos são compostos naturais, exibindo uma vasta gama de efeitos biológicos, em parte como componentes de produtos naturais. Inicialmente acreditava-se que as formas opticamente ativas do NMA eram apenas compostos artificiais, contudo, foram isolados a partir de numerosas plantas e tecidos animais. Em especial, o NMA tem atraído atenção devido à sua ação agonista sobre o glutamato (GONG et al., 2005; BOROS, 2007). No caso do NDA, não foi encontrado na literatura relatos sobre sua atividade biológica até o momento, porém surgiu o interesse no estudo teórico, para observar que tipos de interações ocorrem quando há mais um grupamento metila ligado ao nitrogênio do grupamento amina. Além do NDA, os outros dois compostos, NAA e NMA também não foram encontrados relatos na literatura sobre estudos teóricos.

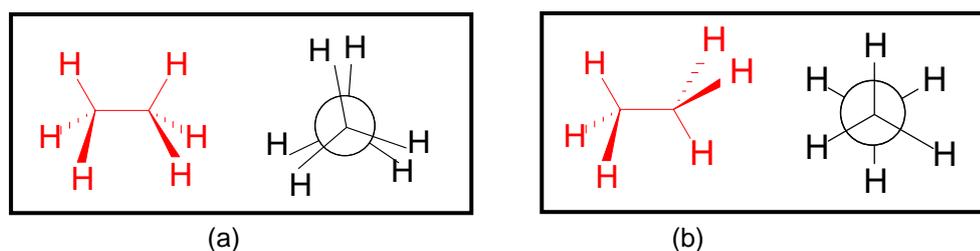
1.3 Análise conformacional

Os grupos ligados apenas por ligações sigma (σ), podem sofrer rotações em torno desta ligação. Os arranjos moleculares resultantes da rotação são denominados conformações. Assim, cada estrutura possível é chamada de confômero. Quando se faz uma análise das variações de energia obtidas em cada confômero, esse estudo é chamado de análise conformacional (SOLOMONS; FRYHLE, 2010).

Nos trabalhos sobre análise conformacional, existem vários *softwares* que são utilizados, a princípio qualquer propriedade observável pode ser calculada, contudo, os objetos de maior interesse estão em propriedades como a energia total molecular e o momento de dipolo (SOLOMONS; FRYHLE, 2010).

Por exemplo, na molécula de etano a rotação em torno da ligação C-C leva a diferentes conformações, incluindo, as conformações alternada e eclipsada. Entretanto, essas conformações não tem a mesma estabilidade. Na conformação eclipsada, os átomos de hidrogênio estão mais próximos e, portanto, é a conformação menos estável. Já na conformação alternada, os átomos de hidrogênio estão os mais distantes possíveis entre si, o que a torna a conformação mais estável (Figura 3).

Figura 3 – Conformações do etano: (a) eclipsada e (b) alternada.

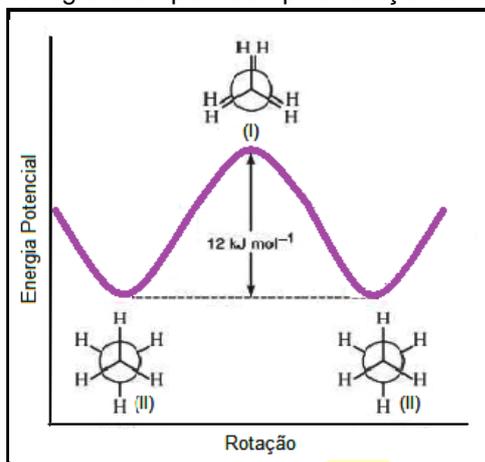


Fonte: SOLOMONS; FRYHLE, 2005; CLAYDEN et. al., 2000.

As conformações, alternada e eclipsada, não são idênticas em energia e isso pode ser observado em um diagrama mais conhecido como Superfície de Energia Potencial (*SEP*), que mostra a variação de energia do sistema com o giro da ligação C-C (Figura 4). Este diagrama mostra a diferença de energia entre as conformações que é de aproximadamente 12 kJ mol^{-1} , sendo que, a conformação alternada apresenta um potencial mínimo de energia, enquanto que a conformação eclipsada representa um máximo de energia. Isto significa que, a conformação

eclipsada não é uma conformação estável, visto que qualquer ligeira rotação irá conduzir a uma conformação de menor de energia, a conformação alternada (CLAYDEN et. al., 2000).

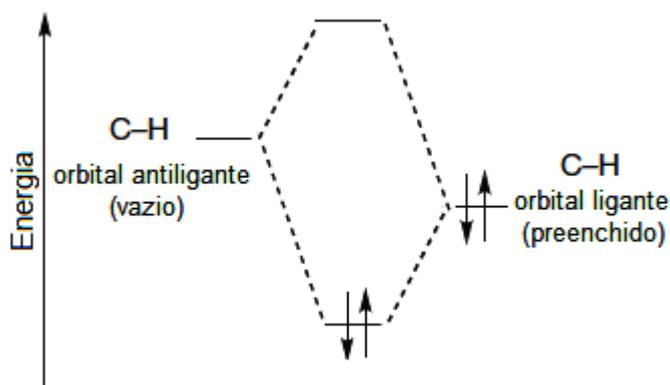
Figura 4 - Variação de energia acompanhada pela rotação da ligação C-C do etano.



Fonte: SOLOMONS; FRYHLE, 2012.

Pesquisadores da Universidade de Rutgers demonstraram por meio de cálculos de mecânica quântica que a maior estabilidade da conformação alternada no etano sobre a conformação eclipsada deve-se principalmente à superposição favorável entre os orbitais ligantes sigma (σ) da ligação C-H em um carbono e os orbitais antiligantes sigma (σ^*) vazios no carbono adjacente. Esse fenômeno também é chamado de hiperconjugação, ou seja, ocorre a deslocalização de elétrons de um orbital ligante preenchido com um orbital adjacente vazio (Figura 5) (VOJISLAVA; GOODMAN, 2001).

Figura 5 - Estabilização hiperconjugativa vicinal por sobreposição entre um orbital ocupado e uma orbital desocupado em dois grupos metila.



Fonte: VOJISLAVA; GOODMAN, 2001.

Assim sendo, o termo Análise Conformacional abrange dois aspectos amplos:

- Determinação da estrutura molecular e
- Energia relativa de cada confôrmero.

Com estes dois aspectos, o objetivo é encontrar quais interações controlam a relativa estabilidade de uma conformação frente outra. O estudo conformacional, em outras palavras, procura entender porque uma determinada molécula adquire certa geometria e não outra. São várias as ferramentas que podem ser utilizadas para a análise conformacional (ELIEL; WILEN; MANDER, 1994), e normalmente são selecionadas de acordo com os compostos objetos de estudo e do tipo de investigação a ser realizada. Estas informações são importantes em Química Medicinal, dependendo das conformações, elas podem indicar de que forma os grupamentos funcionais estão orientados, descobrindo assim aspectos relevantes de como a molécula pode interagir com um receptor específico, uma vez que a conformação mais estável deve estar em maior número durante o processo de interação com o receptor (RODRIGUES, 2001). Assim como, a análise do comportamento conformacional de aminoácidos naturais é de grande interesse, pois sua estrutura e mobilidade conformacional determinam a variedade e a especificidade funcional das proteínas e polipeptídios (LESARRI et al., 2003).

Estão sendo criadas ferramentas para visualização, manipulação, análise, comparação, construção de estruturas químicas e alinhamento de estruturas primárias de proteínas. Outras ferramentas auxiliam na identificação de sítios de ligação no interior ou na superfície de macromoléculas através da identificação de propriedades como hidrofobicidade e região acessível ao solvente. A seleção de possíveis ligantes também pode ser feita por *softwares* que determinam a energia relativa da ligação receptor-ligante (RODRIGUES, 2001).

1.3.1 Cálculos teóricos

A química computacional foi reconhecida em 1998 quando J.A. Pople e W. Kohn, receberam um prêmio Nobel de Química pelo desenvolvimento de técnicas computacionais para a elucidação da estrutura molecular e da reatividade (ATKINS et al., 2011).

O ramo da química computacional pode, apesar de algumas divergências, ser dividido em dois grupos (FARIAS, 2005).

- quânticos e
- não-quânticos.

Os métodos quânticos são baseados nos conceitos da mecânica quântica e são classificados como: métodos *ab initio*, semi-empíricos e Teoria do Funcional de Densidade (DFT). Enquanto os métodos não-quânticos são baseados nas considerações da mecânica clássica, como exemplo desse método pode-se citar a mecânica molecular (FARIAS, 2005). Neste projeto foram utilizados os conceitos da mecânica quântica.

Em 1926, o físico austríaco Erwin Schrödinger propôs uma equação para se obter uma função de onda de qualquer conjunto de partículas, ou seja, resolvendo esta equação obtém-se informações sobre propriedades e a evolução temporal do sistema. Pensava-se que os movimentos dos átomos e partículas subatômicas pudessem ser expressos mediante as leis da mecânica clássica, mas a partir do século XIX, indícios experimentais mostraram algumas falhas da mecânica clássica quando era aplicada ao movimento de partículas tão pequenas como os elétrons.

Assim, com o passar dos anos, com a evolução das teorias, foram surgindo conceitos e equações apropriadas para descrição dos movimentos das partículas, esse conceito então foi chamado de mecânica quântica. Nessa teoria, todas as propriedades de um sistema exprimem-se em termos de uma função de onda que se obtém pela resolução da equação de Schrödinger (**Eq. 1**). No caso geral, essa equação pode ser escrita como (ATKINS, 2008):

$$\hat{H}\psi = E\psi \quad (\text{Eq. 1})$$

Onde \hat{H} é o operador Hamiltoniano do sistema e representa o operador da energia total (soma da energia cinética e potencial do sistema) (**Eq. 2**),

$$\hat{H} = \hat{T}_N + \hat{T}_e + \hat{V}_{Ne} + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{NN} \quad (\text{Eq. 2})$$

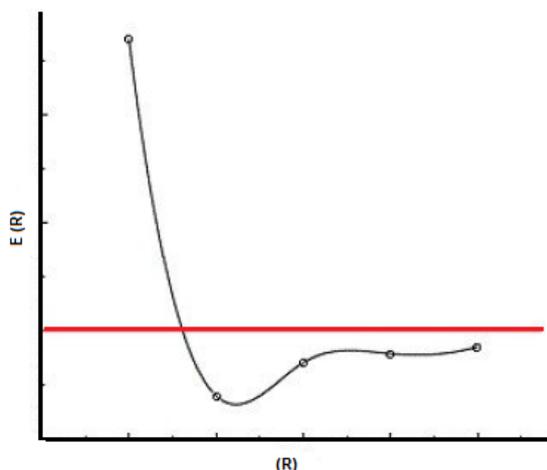
onde T e V representam as energias cinética e potencial, respectivamente, e os índices N e e referem-se aos núcleos e elétrons. ψ é a função de onda, E representa a energia do sistema. A função ψ é função das coordenadas do sistema considerado. Assim, devido à natureza essencialmente esférica dos átomos, coordenadas esféricas polares (r , θ e ϕ) são geralmente empregadas nas equações

ao invés das coordenadas cartesianas (x, y e z). Assim, a função de onda, pode ser escrita como uma função das coordenadas $\Psi(r, \Theta, \Phi)$ (Eq. 3) (ATKINS et al., 2011, apud FILHO, 2008):

$$\Psi(r, \Theta, \Phi) = R(r) Y(\Theta, \Phi) \quad (\text{Eq.3})$$

A função de onda Ψ é uma função dos elétrons em relação ao núcleo. Como o próprio nome diz, ela descreve o elétron como uma onda, sendo uma descrição probabilística do comportamento do mesmo (ATKINS, 2008). A partir da formulação de Schrödinger, desenvolveram-se vários métodos para resolvê-la, sendo que, essa mesma equação somente poderia ser exatamente resolvida para o átomo de hidrogênio, por apresentar somente um elétron na sua eletrosfera. Resolvendo a equação para uma função de onda monoelétrica (átomo de hidrogênio) é necessário separar o movimento eletrônico do movimento nuclear, esse conceito é chamado de Aproximação de Born-Oppenheimer e tem como base, de que os núcleos apresentam massa muito superior à massa dos elétrons, e conseqüentemente o movimento eletrônico é maior do que o movimento dos núcleos, assim trata-se o núcleo como fixo para resolver a equação de Schrödinger para os elétrons correspondentes a separação nuclear. Em seguida, escolhe-se uma outra separação e repete-se o cálculo, e assim por diante. Dessa forma, pode-se explorar como a energia de uma molécula varia com o comprimento da ligação e obter-se uma SEP (Figura 6) (ATKINS et al., 2011, apud ANDRADE, 2012).

Figura 6 - Superfície de energia potencial (SEP).



Fonte: apud ANDRADE, 2012.

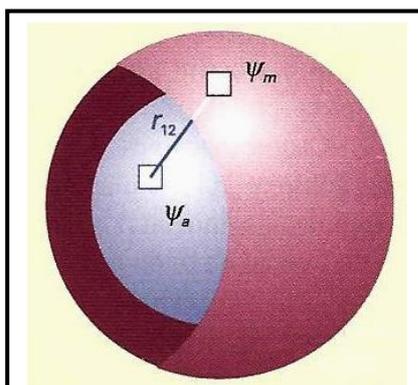
O conceito de estrutura química está diretamente ligado ao conceito de superfície de energia potencial, devido às estruturas referentes aos estados eletrônicos estarem relacionados a mínimos na SEP. Assim, a etapa de otimização da geometria consiste na busca por mínimos ou máximos (apud ANDRADE, 2012).

Porém, quando se tem sistemas multieletrônicos, a equação de Schrödinger não pode ser resolvida analiticamente, mesmo utilizando a aproximação de Born-Oppenheimer. Um procedimento adotado para simplificar o problema é separar o sistema de N-elétrons em N sistemas monoelétrônicos, cujas soluções analíticas são conhecidas. Na Equação 4, o primeiro termo é a atração nuclear e o segundo é o efeito médio da repulsão entre os vários pares de elétrons (ATKINS et al., 2011; apud FILHO, 2008).

$$V_{ef}(\mathbf{r}) = V(\mathbf{r}) + S(\mathbf{r}) \quad (\text{Eq. 4})$$

Entretanto, ainda existe o problema do aparecimento da repulsão intereletrônica (Figura 7), ou seja, cada elétron é considerado como estando sob a influência de um potencial médio devido a todos os outros elétrons do sistema. Impedindo a separação nas variáveis (ATKINS et al., 2011; apud FILHO, 2008).

Figura 7 - Representação da interpretação física do termo de repulsão coulombiana. O elétron no orbital Ψ_a experimenta uma repulsão de um elétron no orbital Ψ_m .



Fonte: ATKINS et al., 2011.

Assim, para sistemas multieletrônicos, em 1928, um físico chamado Douglas Hartree, desenvolveu uma metodologia para calcular funções de onda totais de átomos multieletrônicos. Esse método é conhecido como método de campo auto-consistente (SCF) de Hartree-Fock (HF), que constitui a base dos métodos *ab initio*, isto é, a partir do início, onde a solução é alcançada sem referência a dados

experimentais como ocorre no caso dos métodos semi-empíricos. Dentro da teoria da estrutura eletrônica esse método é o que possui precisão bastante aceitável (CRAMER, 2002; BURKEY et al., 1983; apud ZARAMELLO, 2011).

Este modelo permite o estudo das moléculas dentro da aproximação dos Orbitais Moleculares (OM). Desse modo, a função de onda total de um sistema é descrita por um conjunto de funções matemáticas que representam os orbitais moleculares. Apesar do método HF ser uma boa aproximação, é necessário ter em conta as suas limitações. Uma delas reside no fato de não incluir os efeitos de correlação eletrônica; ou seja, não são consideradas as posições dos elétrons em cada instante (BURKEY et al., 1983; apud ZARAMELLO, 2011). Outra limitação desse método está na solução numerosa das equações HF para sistemas moleculares, que é uma tarefa dispendiosa mesmo para computadores poderosos. Assim, foi necessária uma modificação da técnica antes que o procedimento pudesse ser de utilidade para os químicos (ATKINS et al., 2011).

Com isso, em 1951, C.C.J. Roothaan e C.G. Hall obtiveram uma forma de resolver as equações de HF que ao final, ficou conhecida como as equações de Roothaan. O método Hartree-Fock tornou-se bastante usual e confiável para cálculos atômicos, no entanto, para cálculos com moléculas, somente as contribuições efetuadas por Roothaan e Hall que sugeriram que as funções spins-orbitais moleculares, poderiam ser escritas como uma *Combinação linear de orbitais atômicos* (LCAO). Nesta contribuição, os Orbitais Moleculares passaram a ser representados por Conjuntos de Base ou Funções de Base, descritos com maiores detalhes na subseção seguinte (ATKINS et al., 2011; CRAMER, 2002; ROTHAAAN, 1951; apud BOCCA, 2008; apud ZARAMELLO, 2011).

1.3.2 Conjunto de Bases

O método HF, anteriormente mencionado emprega um conjunto de base, que definem um nível de teoria (YOUNG, 2001). Nos cálculos computacionais, um conjunto de base é um conjunto de funções matemáticas utilizadas para representar os orbitais moleculares. A teoria do orbital molecular (TOM) descreve os orbitais moleculares como combinações lineares de orbitais atômicos, como já foi descrito na subseção anterior, isso foi uma contribuição de Roothaan que determinou um

conjunto de autofunções do operador de Fock, serve para definir exatamente o orbital espacial individual ψ_i (Eq.5):

$$\psi_i = \sum_{\mu=1}^N c_{\mu i} \phi_{\mu} \quad (\text{Eq. 5})$$

Em que ψ_i representa o i -ésimo orbital molecular, $C_{\mu i}$ são os coeficientes da combinação linear, ϕ_{μ} o μ -ésimo orbital atômico, e N o número de orbitais atômicos. Orbitais atômicos são soluções da equação de Hartree-Fock para um determinado átomo, podemos citar como exemplo as funções de onda para um simples elétron no átomo. Mais tarde o termo orbital atômico foi substituído por “função de base” (ATKINS et al., 2011; apud BOCCA, 2008).

Dois tipos de funções de base têm sido amplamente utilizados. Orbitais atômicos do tipo Slater (STO), embora forneçam representações razoáveis de orbitais atômicos, são de difícil trato matemático. Por outro lado, as funções atômicas do tipo Gaussiano (GTO) vêm substituindo amplamente os orbitais de Slater e está sendo mais utilizada em cálculos *ab initio*.

Compensando o fato de uma única função Gaussiana não fornecer uma boa representação de um orbital atômico, esse tipo de função é fácil de manusear porque o produto de duas Gaussianas é outra Gaussiana: combinações de Gaussianas podem ser usadas para fazer boas aproximações a orbitais atômicos (apud RODRIGUEZ, 2007).

Os conjuntos de base são nomeados conforme o número de funções de base para cada orbital atômico. Uma base com apenas uma função para cada orbital atômico é denominada base mínima. Uma base com duas funções ou dois conjuntos contraídos para cada orbital é denominada duplo-zeta (DZ), uma base com três funções ou três conjuntos contraídos é denominada triplo-zeta (TZ), e assim por diante (apud ANDRADE, 2012).

Há varias notações descritas na literatura para representar um conjunto de base, as mais conhecidas são as bases de Pople, as quais são representadas por um conjunto de números, como exemplos temos: STO-3G, 6-21G, 6-31G, 6-31G*, 6-31+G*, 6-311G, 6-311+G**, dentre outras possíveis combinações. No caso do conjunto 6-31G, o numero 6 indica que existem uma função de base do tipo s consistindo de seis funções gaussianas, já o número 31 indica que existem duas funções de base do tipo s e p consistindo de três e uma funções gaussianas

respectivamente. As notações (+) e (*) são utilizadas quando queremos adicionar aos cálculos, funções difusas e de polarização, respectivamente, as quais geralmente são acrescentadas com o objetivo de produzirem maior flexibilidade na função de onda e melhores resultados para as propriedades calculadas (YOUNG, 2001; apud BOCCA, 2008).

Dunning e colaboradores propuseram conjuntos de bases capazes de descrever melhor a energia de correlação. Estas bases, conhecidas como Consistente com a correlação (CC), são construídas de forma que contribuem com quantidades similares para a energia de correlação que são incluídas no mesmo estágio, independente do tipo de função (DUNNING; HAY, 1976; apud ANDRADE, 2012).

O tamanho das bases de Dunning depende do número final de funções contraídas, sendo possíveis as seguintes funções: cc-pVDZ, cc-pVTZ, cc-pVQZ, cc-pV5Z e cc-pV6Z (consistente com correlação e valência polarizada com duplo, triplo, quádruplo, quádruplo e sêxtuplo zeta, respectivamente) (DUNNING; HAY, 1976; apud ANDRADE, 2012).

Assim sendo, com a escolha do conjunto de função de base e o método, tem-se o nível de teoria, com isso, pode-se realizar um determinado cálculo. Cada molécula apresenta uma característica diferente e isso faz com que seja aplicado um nível de teoria específico para cada molécula. Dependendo do nível de teoria utilizado pode se ter maior precisão e exatidão do cálculo, porém, se o nível de teoria for elevado será necessário um tempo maior de cálculo e também um esforço computacional maior, pois consome mais tempo de máquina. Com isso, é sempre necessário avaliar antes de começar um cálculo, a escolha de um nível de teoria que seja adequado para a molécula de estudo e os equipamentos disponíveis para realização do cálculo.

1.3.3 Teoria do Funcional de Densidade (DFT)

Um método que ganhou considerável fundamentação nos últimos anos, tornando-se uma das mais utilizadas nos cálculos de estrutura molecular, é a Teoria do funcional de densidade (DFT). O termo “funcional” que aparece no nome vem do fato de a energia de uma molécula ser uma função da densidade eletrônica e esta, por sua vez, é uma função da posição dos elétrons (ATKINS et al., 2011).

A DFT apresenta uma metodologia teórica que tenta resolver a equação de Schrödinger baseada na densidade eletrônica, por sua vez, não depende da função de onda, mas sim da densidade eletrônica, um observável físico. A DFT tem como principal vantagem sobre o método HF o fato de contemplar a correlação eletrônica, o que não é possível no método HF. Outra vantagem da DFT é ser mais rápida computacionalmente do que outros métodos correlacionados como, por exemplo, o MP2 e o MP4, isso permite que sistemas com um grande número de átomos possam ser tratados usando DFT (DUARTE et al., 2007; SZABO; OSTLUND, 1989; apud FERREIRA, 2010).

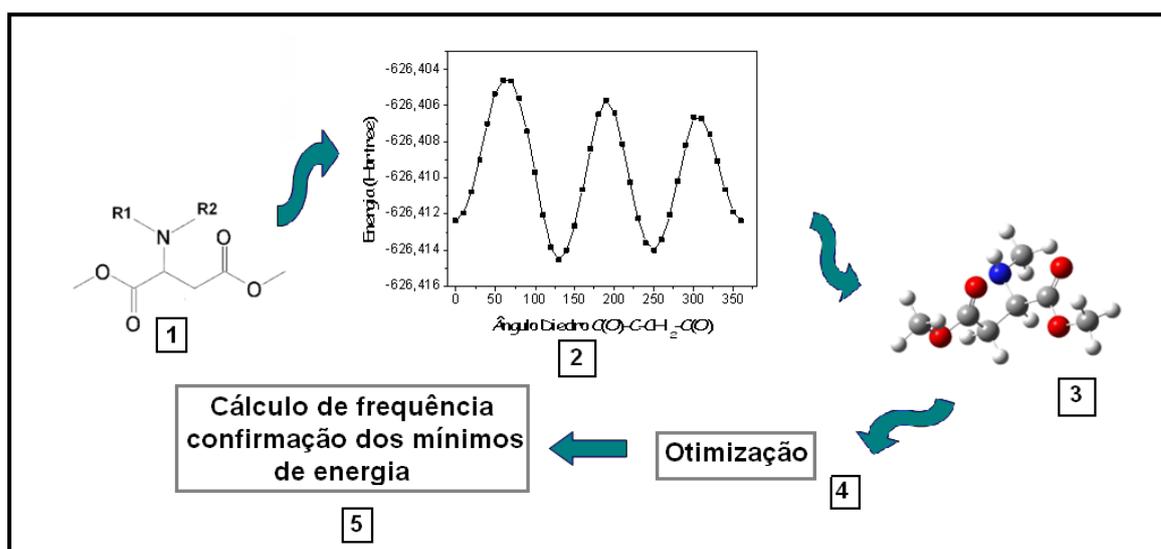
Em 1993, A. D. Becke propôs uma formulação para a energia de troca e correlação de maneira a ser definida em termos de uma mistura da energia de troca de Hartree-Fock e a energia de correlação e troca da DFT, por isso sendo denominados de funcionais híbridos. A aproximação de Becke para a energia de correlação e troca permite levar a diferentes formulações. Por exemplo, a energia de troca e correlação pode ser escrita por meio de três parâmetros em termos da energia de troca de HF e energia de correlação via VWN ou LYP, o híbrido funcional mais conhecido é o B3LYP, sigla que identifica o uso do funcional troca-correlação de Becke no qual está incluído o funcional de correlação desenvolvido por Lee, Yang e Parr (BECKE, 1988; LEE; YANG; PARR, 1988).

Fazendo um breve comentário sobre os métodos semi-empíricos, estes que são inspirados no mesmo formalismo dos métodos *ab initio*, mas parte de seus parâmetros são ajustados a dados experimentais. A vantagem dos cálculos semi-empíricos é que são muito mais rápidos quando comparados aos cálculos *ab initio*, porém seus resultados podem não ser exatos e algumas propriedades podem ser preditas erroneamente (CRAMER, 2002). Os cálculos semi-empíricos utilizam parâmetros experimentais, já os cálculos *ab initio* não usam parâmetros experimentais em seus cálculos. Ao invés disso, seus cálculos são baseados nas leis da mecânica quântica e em algumas constantes físicas como: velocidade da luz, massa, carga do elétron e constante de Planck (FORESMAN; FRISCH, 1996). A confiança nos métodos DFT e semiempíricos se torna particularmente importante quando o custo dos cálculos torna os métodos *ab initio* impraticáveis: esse é o caso para compostos inorgânicos e organometálicos (ATKINS et al., 2011).

1.3.4 Superfície de energia potencial, otimização e frequência de geometrias

O primeiro cálculo a ser realizado é para a construção das SPEs, as quais são obtidas a partir de um cálculo que combina o giro de um ângulo diedro com o cálculo de energia da geometria, este procedimento é convencionalmente chamado de *scan*. A análise destas superfícies revela quais são as geometrias de menor energia. Em busca da confirmação dos mínimos de energia são realizados cálculos de otimização e frequência. As otimizações são necessárias para que as estruturas mais estáveis da superfície de energia potencial se convertam em geometrias de menor valor energético. Para todos os valores de energia dos confôrmeros fez-se a correção da energia do ponto zero (ZPE). Esta correção é realizada com o cálculo de frequência, que além do ZPE, é capaz de caracterizar a geometria como um “real” ponto de mínimo através da inexistência de frequências imaginárias (CRAMER, 2002, apud FIORIN, 2006), ou seja, a energia no ponto zero é uma correção da energia eletrônica, no zero absoluto (0 K) devido os efeitos vibracionais. A energia total pode ser o somatório da eletrônica com a energia do ponto zero (FORESMAN; FRISCH, 1996). A Figura 8 descreve a sequência de cálculos descritos acima.

Figura 8 - Esquema que descreve a sequência de cálculos: 1. Cálculo de *scan*, giro do ângulo diedro; 2. SPE; 3. Geometria de menor energia; 4. Cálculo de otimização; 5. Cálculo da correção da energia do ponto zero (ZPE).



Fonte: A autora.

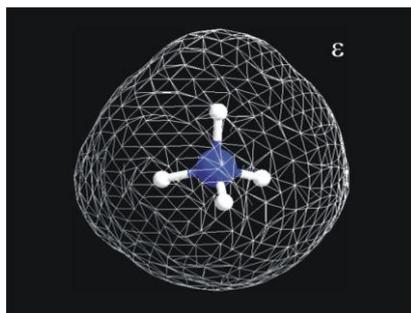
Os cálculos de otimização das geometrias de mínimos obtidas nas SEPs, normalmente são realizadas em fase isolada, contudo, esses mesmos cálculos podem ser realizados na presença de um solvente. Grande parte da química, incluindo reações químicas e toda a Bioquímica, ocorre em fase líquida. Há muito tempo é conhecido que o solvente afeta não só a velocidade das reações, mas também pode mudar completamente o produto de uma reação. Na década de 90 ocorreu um forte crescimento na pesquisa de modelos para descrever o efeito do solvente, e esse esforço prossegue nos dias atuais. Entre as abordagens que têm se destacado para descrever a termodinâmica de solvatação, os modelos em que o solvente é descrito como um contínuo dielétrico têm sido os mais utilizados (PLIEGO, 2006).

Neste projeto, o modelo utilizado foi o método do contínuo polarizável (PCM) desenvolvido por Tomasi (TOMASI; MIERTUS; SCROCCO, 1981). Este método é bastante simples e fornece resultados concordantes com dados experimentais.

A ideia básica do modelo contínuo é que as diversas moléculas do solvente podem ser substituídas por um contínuo dielétrico cuja constante dielétrica seja a mesma constante do solvente. Dessa forma, cria-se uma cavidade no interior do contínuo na qual o soluto é acomodado e a interação do soluto com o contínuo dielétrico representa a interação eletrostática soluto-solvente (Figura 9). Ou seja, a cavidade molecular é representada por esferas sobrepostas, uma para cada átomo, cujo raio depende da natureza do átomo. Para obtenção do potencial eletrostático gerado pelo dielétrico, é utilizado o método das cargas aparentes de superfície. A densidade eletrônica é determinada por cálculos de estrutura eletrônica *ab initio*, de forma que a polarização do soluto é incluída. Além disso, a distribuição de cargas do soluto é contínua, sendo altamente realista (PLIEGO, 2006).

Apesar deste método ser bastante utilizado, ele apresenta algumas limitações. Um problema que surge em modelos como o PCM é relacionado ao fato da nuvem eletrônica escapar para fora da cavidade (PLIEGO, 2006). Em modelos mais simples essa cavidade é apenas uma esfera dentro da qual o soluto é acomodado. Nos modelos mais modernos a cavidade é gerada a partir de esferas centradas nos átomos dando origem a uma cavidade mais realística do que apenas uma esfera para a molécula (apud FERREIRA, 2010).

Figura 9 - Íon amônio solvatado por um contínuo dielétrico de constante dielétrica ϵ .



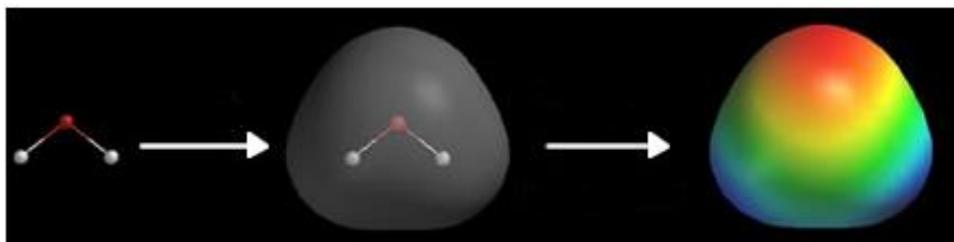
Fonte: apud FERREIRA, 2010.

Outra limitação que é bastante discutida é a falta de interações específicas na interação soluto-solvente. Substituir o solvente por um contínuo dielétrico é uma boa aproximação para os efeitos de longa distância do solvente. As interações de curta distância como, por exemplo, ligações de hidrogênio não são descritas por esses métodos. Por isso, os resultados obtidos por este método, devem ser analisados tendo em vista essas limitações (apud FERREIRA, 2010).

1.3.5 Mapas de Potencial Eletrostático

Os químicos precisam, também, conhecer a distribuição das cargas elétricas de uma molécula, porque ela afeta as propriedades físicas e químicas. Para isso, usam-se os Mapas de Potencial Eletrostáticos (MPE), na qual a carga é calculada em cada ponto da superfície da isopotencial e mostrada em cores diferentes. Na Figura 10 está demonstrado a simulação do mapa de potencial eletrostático da molécula de água. A tonalidade azul indica que a carga positiva dos núcleos supera a carga negativa dos elétrons naquele ponto. A tonalidade vermelha indica o oposto (ATKINS et al., 2011).

Figura 10 - Simulação do mapa de potencial eletrostático da molécula de água.



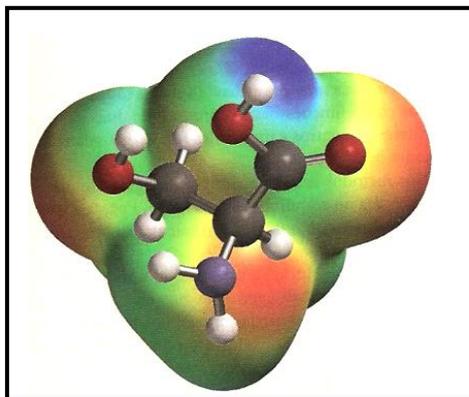
Fonte: ELECTROSTATIC..., 2011.

Assim, com os estudos computacionais podem-se identificar regiões de densidades altas ou baixas (ATKINS et al., 2011). Os MEPs, além de mostrar a distribuição das cargas em toda a superfície de uma molécula também podem determinar a forma da superfície molecular. A forma é determinada pela densidade de elétrons. A densidade de elétrons depende da composição atômica e ligação química dos átomos (MOLECULAR..., 2011).

Muitos programas de visualização molecular permitem a análise de mapas de potencial eletrostático com base em cálculos de Química Quântica. Um desses programas é chamado MOLEKEL (FLÜKIGER ; LÜTHI , 2000-2002), que é capaz de simular superfícies de potencial eletrostático com base nas informações dos arquivos de saída dos cálculos realizados pelo pacote de programa *Gaussian 03* (FRISCH et al., 2004). A qualidade dos orbitais moleculares, por sua vez depende de fatores como o número de funções gaussianas que são usados para descrever cada orbital atômico. Um número reduzido de funções gaussianas torna o cálculo muito mais rápido.

Um exemplo de estudo computacional com MPE foi realizado considerando uma proteína como hospedeiro, com o aminoácido serina em um sítio que se liga a um hóspede. Métodos de estrutura eletrônica aplicados à serina podem fornecer a função de onda eletrônica e a densidade eletrônica em qualquer ponto da molécula. A partir da densidade eletrônica e das cargas sobre os núcleos atômicos, pode-se calcular o potencial elétrico em qualquer ponto da molécula. O potencial elétrico resultante pode ser mostrado como uma SEP, sendo que um potencial positivo é mostrado em um tom e um potencial negativo em outro, com gradações intermediárias de tonalidades. Um MPE para a serina ($\text{NH}_2\text{CH}[\text{CH}_2\text{OH}]\text{COOH}$) é mostrado na Figura 11 no qual o potencial resultante positivo é mostrado em azul e o negativo em vermelho (ATKINS et al., 2011).

Figura 11 - Simulação do mapa de potencial eletrostático da molécula de aminoácido Serina.



Fonte: ATKINS et al., 2011.

As regiões ricas em elétrons no aminoácido são suscetíveis ao ataque por espécies eletropositivas, e as pobres em elétron por espécies eletronegativas (ATKINS et al., 2011).

1.3.6 Cálculo de NBO

Em cálculos computacionais, outra ferramenta utilizada é a investigação dos orbitais naturais de ligação (NBO). Os cálculos de NBOs analisam a função de onda molecular multieletrônica em termos de pares de elétrons ligantes localizados (apud DUCATI, 2006). Os cálculos de NBO avaliam a interação entre orbitais das estruturas, ou seja, orbitais existentes entre determinadas ligações. Analisando os cálculos de NBO com cuidado, pode-se aprender muito sobre a estrutura química, comparando as estruturas de Lewis e argumentos de hibridação com os orbitais moleculares (WEINHOLD; LANDIS, 2001).

Com esta ferramenta é possível validar com maior precisão, que tipo de interações pode ocorrer em uma análise conformacional.

A importância das interações hiperconjugativas na Química Orgânica é atualmente bem reconhecida. São muitos os trabalhos na literatura onde as interações hiperconjugativas são utilizadas como ferramenta para explicar características conformacionais de sistemas moleculares. Sabe-se também que estas interações hiperconjugativas afetam as constantes de acoplamento escalar *spin-spin* envolvendo núcleos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, flúor, dentre outros (SANTOS et al., 2007).

A análise dos dados fornecidos pelos cálculos de NBO é centrada no caráter doador-receptor existente entre os diversos tipos de orbitais: sigma ligante (σ), sigma anti-ligante (σ^*), pi ligante (π), pi anti-ligante (π^*), pares de elétrons livres (NL), além de outros de menor importância tais como os orbitais de Rydberg (RY) e os orbitais que envolvem elétrons mais internos (CR) (apud BOCCA, 2006).

A análise dos orbitais naturais de ligação compreende uma seqüência de transformações do conjunto orbitais moleculares canônicos $\{X\}$ para vários conjuntos de orbitais localizados como orbitais naturais atômicos (NAOs), orbitais híbridos (NHOs), orbitais de ligação (NBOs), e orbitais moleculares localizados (NLMOs) (apud DUCATI, 2006):

Orbitais canônicos \rightarrow NAOs NHOs NBOs NLMOs.

O NBO para uma ligação localizada σ (orbital preenchido) entre dois átomos A e B (σ_{AB}) é formada a partir de uma combinação linear direta entre dois orbitais híbridos, compostos de um conjunto de orbitais atômicos efetivos, da camada de valência h_A e h_B (**Eq. 6**) (apud ANIZELLI, 2008):

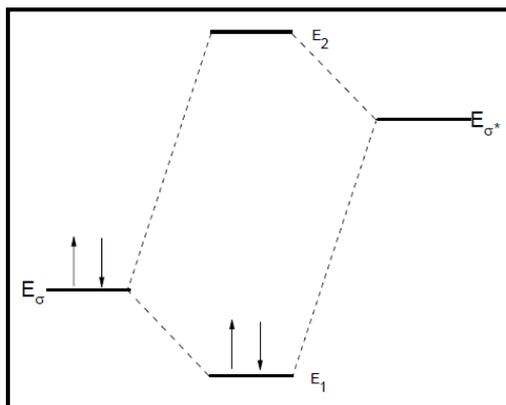
$$\sigma_{AB} = c_A h_A + c_B h_B \quad (\text{Eq. 6})$$

A transformação geral para orbitais naturais de ligação, também conduz a orbitais desocupados na estrutura formal de Lewis, e que pode ser usado para descrever os efeitos de não-covalência. O mais importante deles são os orbitais antiligantes σ^*_{AB} (orbitais não-preenchidos) (**Eq. 7**) (apud ANIZELLI, 2008):

$$\sigma^*_{AB} = c_A h_A - c_B h_B \quad (\text{Eq. 7})$$

A interação entre um orbital ligante preenchido σ e um antiligante não preenchido σ^* , proporciona uma diminuição na energia do sistema (Figura 12).

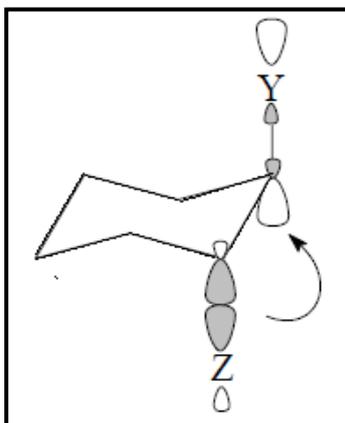
Figura 12 - Interação entre um orbital ligante σ e um antiligante σ^* .



Fonte: apud ANIZELLI, 2008.

Os efeitos de deslocalização não-covalente (Figura 12) são associados com interações do tipo $\sigma \rightarrow \sigma^*$ entre um orbital preenchido (doador) e um orbital não preenchido (receptor), e podem ser chamados também como interação “doador-receptor”, “transferência de carga”, ou ainda interação do tipo “ácido de Lewis-base de Lewis”. A Figura 13 mostra um exemplo dessas interações (apud ANIZELLI, 2008).

Figura 13 - Orbital σ_{C-Z} doando densidade eletrônica para σ^*_{C-Y} .

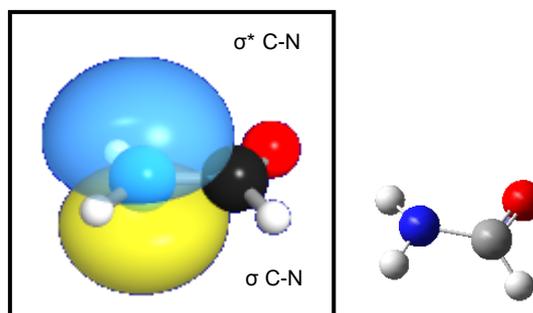


Fonte: apud CEDRAN, 2006.

Na linguagem do método de orbitais naturais, a interação entre um orbital ligante e um antiligante representa a estabilização do sistema, por exemplo, por conjugação ou ligação de hidrogênio (apud ANIZELLI, 2008).

Um exemplo simples para demonstrar os orbitais naturais de ligação (NBO), a Figura 14 contém a representação dos orbitais sigma ligante (σ) e anti-ligante (σ^*) da ligação C-N da formamida, calculados no programa *Gaussian 03* (HF/3-21G).

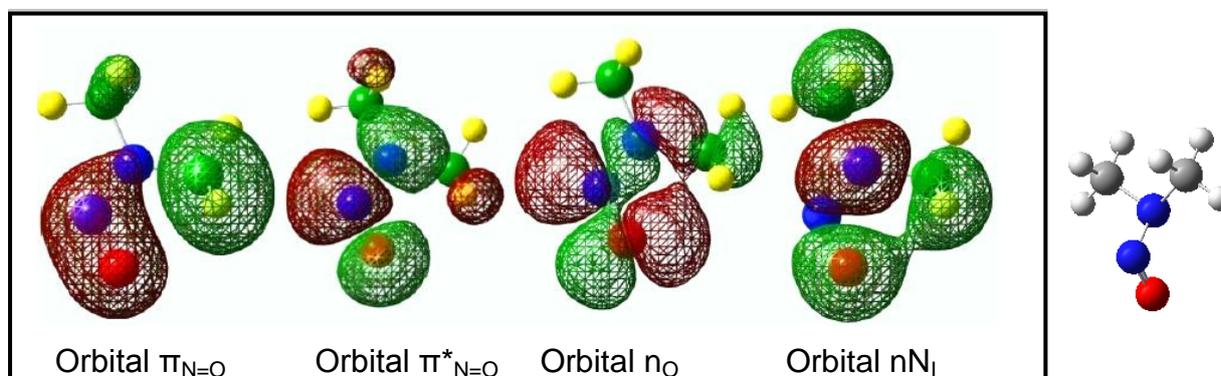
Figura 14 - Representação tridimensional dos orbitais σ C-N e σ^* C-N na molécula de formamida.



Fonte: MO vs. NBO...2012.

George Addo e colaboradores (ADDO et al., 2010) observaram que os orbitais relacionados com a interação que ocorre entre a Nitrosamina e o átomo de Ferro do grupo Heme são: π Ligante na ligação N=O ($\pi_{N=O}$); π Antiligante na Ligação N=O ($\pi^*_{N=O}$); não ligante no Oxigênio (n_O); e por último o não ligante no Nitrogênio do grupo amino (n_{N_I}) conforme demonstrados na Figura 15 (apud ANDRADE, 2012).

Figura 15 - Orbitais moleculares estudados nas *N,N*-nitrosodimetilaminas.



Fonte: apud ANDRADE, 2012.

1.3.7 Ligação de Hidrogênio

De acordo com o conceito convencional de ligação do hidrogênio (PAULING; 1960), uma ligação de hidrogênio se forma quando duas moléculas, aceitadora e doadora de prótons atraem-se devido à diferença de eletronegatividades existente entre elas formando um sistema, onde X e Y são átomos usualmente eletronegativos, tais como Nitrogênio (N), Oxigênio (O), Flúor (F) etc., que

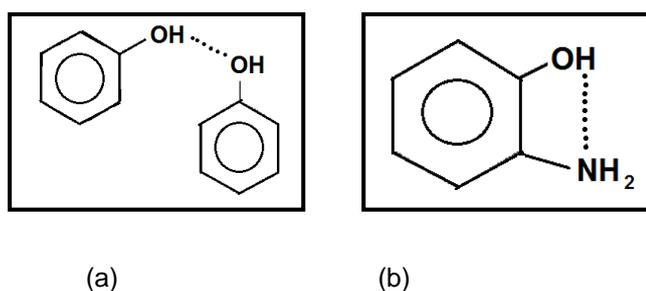
caracteriza a ligação doadora de prótons com o terminal positivo de hidrogênio e a molécula chamada de aceitadora de prótons é caracterizada pelo sítio eletronegativo Y. A atração sofrida pelos dois sítios faz com que as moléculas se aproximem de modo que os elétrons da molécula aceitadora de prótons sejam atraídos na direção do hidrogênio da molécula doadora de prótons (apud SILVA, 2008).



A ligação de hidrogênio pode ser classificada como interação intermolecular ou interação intramolecular (KOLLMAN; ALLEN, 1972).

A ligação de hidrogênio intermolecular ocorre quando o grupo doador de próton de uma molécula, HX, se associa a um grupo receptor de próton de outra molécula, Y. Na Figura 16.a, pode-se observar a ligação de hidrogênio intermolecular existentes entre duas moléculas de fenol. Por outro lado, a ligação de hidrogênio intramolecular ocorre quando uma mesma molécula apresenta, simultaneamente, um grupo doador e o outro receptor de próton, como pode ser visto na Figura 16.b (KOLLMAN; ALLEN, 1972).

Figura 16 - (a) Ligação de hidrogênio intermolecular entre dois fenóis. (b) Ligação de hidrogênio intramolecular da molécula de 2-amino fenol.



Fonte: KOLLMAN; ALLEN, 1972.

A ligação de hidrogênio intramolecular tem um papel fundamental na estabilização e na manutenção de estruturas tridimensionais que lhes conferem características típicas, por exemplo, a forma de uma molécula de proteína é governada principalmente por ligações de hidrogênio. Quando essas ligações se quebram, perde a função. As proteínas necessitam da manutenção de suas estruturas para suas ações fisiológicas (ATKINS; JONES, 2012).

As ligações de hidrogênio podem classificar-se em muito fortes, fortes e fracas, dependendo da natureza dos grupos aceitadores e doadores envolvidos.

As ligações de hidrogênio podem ser caracterizadas em um intervalo de energia, sendo que as ligações de hidrogênio fracas, apresentam um valor inferior a 1 kcal/mol, tendo como contribuições as interações do tipo: eletrostáticas e transferência de cargas, enquanto que as ligações de hidrogênio fortes apresentam um maior caráter covalente (apud FILHO, 2008). Nas interações fortes, devido a algumas características, como à formação de anéis estáveis ou devido à presença de ligações π conjugadas à ligação de hidrogênio ocorre um fenômeno chamado Ligações de hidrogênio assistida por sistemas conjugados (RAHB) corresponde a um tipo de interação investigada por Gilli et al. caracterizada por uma interação entre o hidrogênio ligado a um átomo eletronegativo (N ou OH) e outro átomo eletronegativo da mesma molécula (=O) conectado por um sistema π conjugado (O=C-C=C-NH ou O=C-C=N-NH). Gilli et al. sugeriram que certas ligações de hidrogênio podem ser estabilizadas por ressonância (GILLI et al., 1989).

Uma das maneiras de se determinar a presença de uma ligação de hidrogênio com cálculos teóricos é com a determinação da distância entre as espécies participantes dessa interação. Se esse valor for menor que a soma dos raios de van der Waals dos átomos interagentes, existirá uma ligação de hidrogênio. Desse modo, segundo valores propostos por Pauling (PAULING, 1960) ocorre uma ligação de hidrogênio do tipo OH---OC quando a distância entre estas espécies é de no máximo 2,5 Å.

Neste projeto, os confôrmeros podem apresentar ligações de hidrogênio intramoleculares entre o hidrogênio do grupo amino e o oxigênio da carbonila.

1.4 Espectroscopia na Região do IV na Análise Conformacional

A espectroscopia do infravermelho é uma ferramenta versátil que é aplicada à determinação qualitativa e quantitativa de espécies moleculares de todos os tipos. (SKOOG, 2002). A porção da região do infravermelho de maior utilidade para o químico orgânico está situada entre 4.000 e 400 cm^{-1} (SILVERSTEIN; BASSLER; MORRILL, 2010).

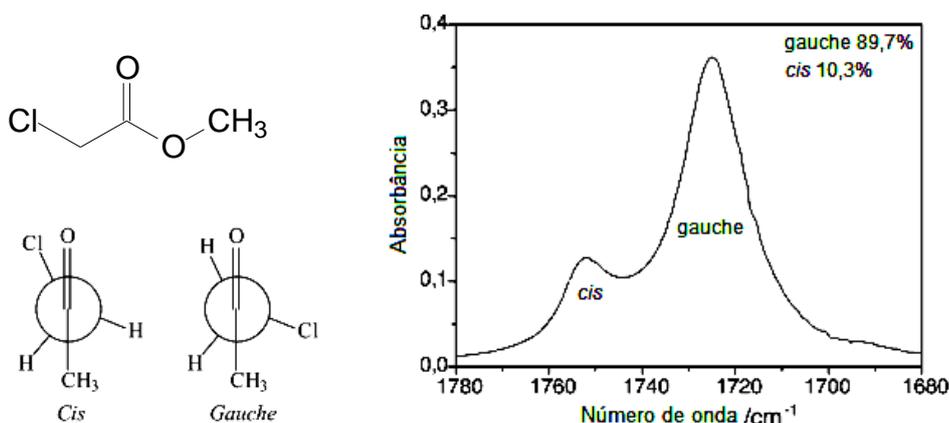
Na área de espectroscopia na região do infravermelho, existem trabalhos recentes que utilizam o IV como ferramenta auxiliar no estudo da análise conformacional de moléculas (TORMENA; YOSHINAGA; RITTNER, 2005). Nesse tipo de estudo, as bandas de absorção utilizadas são as da deformação de estiramento da carbonila (C=O). Em se tratando do isomerismo rotacional desses compostos, o que se observa são bandas (C=O) próximas, mas com frequências distintas. O número de bandas será referente ao número de rotâmeros envolvidos no equilíbrio, pois a frequência é uma medida que leva em consideração a constante de força que pode ser alterada por diversos efeitos como, hibridização e ressonância. A variação no momento de dipolo da carbonila acaba afetando a constante de força e cada rotâmero absorve radiação em regiões distintas no infravermelho (TORMENA; YOSHINAGA; RITTNER, 2005).

Além de determinar quantos confôrmeros existem, analisando a área de cada banda, a partir da sua deconvolução, é possível também observar a tendência do equilíbrio com a mudança do meio (TORMENA; YOSHINAGA; RITTNER, 2005).

Um estudo recente utilizou a espectroscopia do infravermelho como uma ferramenta auxiliar na análise conformacional de algumas α -fluoroacetofenonas (FIORIN et al., 2009). Analisou-se o comportamento da banda da carbonila em diferentes solventes e observou-se duas bandas, o que confirmou a presença de dois rotâmeros presentes no equilíbrio conformacional e comparando com os dados obtidos nos cálculos teóricos, concluiu-se que os resultados teórico e experimental estavam de acordo.

Outro estudo com cloroacetato de metila (Figura 17) também foi empregado a espectroscopia do IV como uma técnica auxiliar no estudo conformacional (DÓI et al., 2005; apud FIORIN, 2006).

Figura 17 - Banda de absorção do estiramento da carbonila na região do fundamental dos rotâmeros *cis* e *gauche* do cloroacetato de metila em CCl_4 .



Fonte: DÓI et al., 2005.

Assim sendo, a espectroscopia na região do IV foi utilizada neste projeto como uma das ferramentas complementares para o estudo conformacional.

1.5 Espectroscopia de RMN na Análise Conformacional

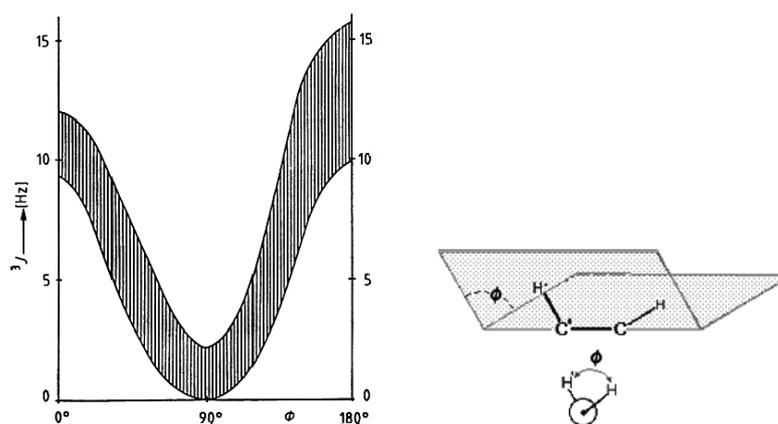
A espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) é basicamente outra forma de espectroscopia de absorção. Semelhante à espectroscopia de IV (SILVERSTEIN; BASSLER; MORRILL, 1991). Porém, os espectros de RMN apresentam um maior acervo de informações estruturais do que nos espectros de infravermelho (DYER, 1969). É reconhecidamente a técnica mais importante para a investigação a nível molecular, permitindo obter informação estrutural e dinâmica para qualquer estado da matéria, sendo largamente empregada no estudo conformacional de moléculas em solventes de diferentes polaridades (HORE, 1995).

O uso da espectroscopia de ressonância magnética nuclear no estudo de equilíbrios conformacionais iniciou-se em 1964 com o trabalho de Garbisch, para a determinação das proporções dos confôrmeros de derivados cicloexânicos (GARBISCH, 1964; apud FIORIN, 2006).

Em um estudo de equilíbrio conformacional, os principais parâmetros observados em um espectro de RMN são o deslocamento químico (δ) e a constante de acoplamento (J). Se uma determinada molécula apresenta mais do que uma conformação estável, cada uma delas apresentará alguns núcleos com ambientes

químicos diferentes, sendo assim, têm-se deslocamentos químicos diferentes e as constantes de acoplamento são afetadas como resultado das mudanças dos comprimentos e ângulos de ligação. Isto foi demonstrado por Karplus no caso da constante de acoplamento vicinal $^3J_{HH}$. A Figura 18 (curva de Karplus), ilustra a relação do ângulo diedro com a magnitude da constante de acoplamento (HORE, 1995; SILVERSTEIN et al., 2010; apud CEDRAN, 2006).

Figura 18 - Curva de Karplus e Ângulo Diedro.



Fonte: apud CEDRAN, 2006.

Sabe-se que o ângulo diedro entre os núcleos que se acoplam é o parâmetro que mais afeta a magnitude da constante de acoplamento, por isso, a curva de Karplus é fundamental na análise conformacional. Através dela sabe-se, por exemplo, que o acoplamento entre dois hidrogênios orientados na posição axial terá maior magnitude que dois hidrogênios orientados na posição equatorial por causa do ângulo diedro entre estes átomos. Então ao analisar-se um espectro, pode-se deduzir quais são os sinais referentes a hidrogênios axiais e equatoriais pela magnitude do acoplamento observado (MINCH, 1994; SILVERSTEIN BASSLER; MORRILL, 1991; apud CEDRAN, 2006).

Devido à variação do ângulo diedro, ocorre o isomerismo rotacional sobre uma única ligação, onde a interconversão entre os rotâmeros é muito rápida, a constante de acoplamento (J) observada no espectro de RMN será representada como uma média ponderada pela contribuição de cada rotâmero, conforme mostrado na equação abaixo:

$$J = \sum_i n_i J_i$$

(Eq. 9)

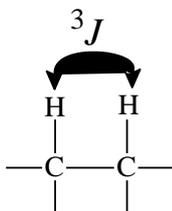
Sabendo-se que: n_i é a fração molar de cada isômero,

J_i a constante de acoplamento individual.

Como J é o resultado das populações dos confôrmeros e estas populações podem ser afetadas tanto pela temperatura como pela permitividade do meio, podemos avaliar a preferência conformacional estudando a dependência das constantes de acoplamento com a temperatura e com o meio. Para isto basta realizar experimentos de RMN a temperaturas variadas em um mesmo solvente ou o contrário, fixar a temperatura e utilizar solventes de diferente polaridade (FIORIN, 2006).

Assim, a espectroscopia de RMN a temperatura constante e em solventes com polaridades variadas, são utilizados como uma das ferramentas complementares para o estudo conformacional, sendo que a constante de acoplamento *spin-spin* ${}^3J_{\text{HH}}$ é o parâmetro de maior interesse nesse estudo. Essa constante é normalmente chamada de acoplamento vicinal, por exemplo, em um hidrocarboneto típico, o *spin* do núcleo de hidrogênio em uma ligação C-H é acoplado aos *spins* de hidrogênios nas ligações C-H adjacentes (Figura 19) (PAVIA et al., 2010).

Figura 19 - Acoplamento vicinal via três ligações.



Fonte: PAVIA et al., 2010.

Os valores de ${}^3J_{\text{HH}}$ variam caracteristicamente entre 1 a 20 Hz. As constantes ${}^3J_{\text{H,H}}$ são sensíveis a três categorias de características estruturais:

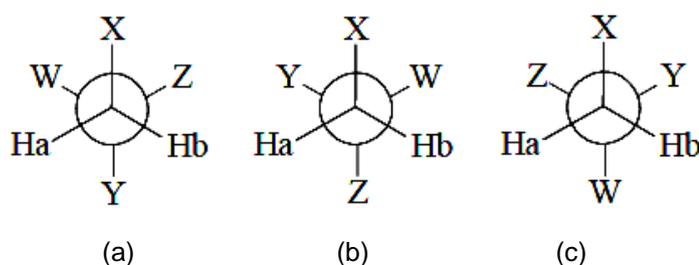
- A natureza dos átomos no fragmento H-X-Y-H;
- A geometria desse fragmento molecular;
- A natureza dos outros átomos ou grupos de átomos ligados a X e Y.

O efeito do ângulo diedro é talvez o mais marcante e certamente o que se tem revelado mais interessante em estudos da estrutura geométrica de moléculas (GIL e GERALDES, 2002).

Atualmente, a RMN encontra aplicações tão variadas como na identificação de misturas e na elucidação estrutural de substâncias, incluindo macromoléculas como polímeros e biopolímeros, no estudo da mobilidade e flexibilidade de moléculas, em cinéticas de reações químicas, no estudo de processos de biossíntese e metabolismo utilizando núcleos magnéticos como marcadores, entre outras (GIL; GERALDES, 2002).

Muitas moléculas de interesse farmacológico são etanos 1,2-dissubstituídos, como por exemplo: acetilcolina, histamina e serotonina. Em derivados do etano do tipo XCH_2CYWZ com os confôrmeros estrelas os núcleos H_a e H_b não são quimicamente equivalentes caso $Y \neq W \neq Z$ (Figura 20).

Figura 20 - Derivados do etano do tipo XCH_2CYWZ , $H_a \neq H_b$.



Fonte: GIL e GERALDES, 2002; apud SILVA, 2008.

Neste caso dizemos que os núcleos H_a e H_b são diastereotópicos. Se $W=Z$ as formas (b) e (c) tornam-se enantioméricas, ao mesmo tempo em que H_a e H_b são equivalentes no confôrmero (a); nessas condições, o espectro de RMN não distingue H_a de H_b em solventes não quirais. Nesse último caso diz-se que os núcleos H_a e H_b são enantiotópicos (GIL e GERALDES, 2002; apud SILVA, 2008)

1.6 Cálculo da constante de acoplamento

O crescente desenvolvimento de cálculos computacionais com base na mecânica quântica tem ajudado na obtenção de alguns parâmetros que antes só poderiam ser obtidos experimentalmente (RICHTER et. al., 2010).

Ramsey mostrou que J_{HH} tem quatro contribuições (Equação 10), uma sendo um valor médio do operador diamagnético *spin*-órbita (DSO) e as outras três contribuições de segunda ordem envolvendo o contato de Fermi (FC), o *spin*-dipolar (SD) e o operador paramagnético *spin*-órbita (PSO) (RAMSEY, 1953; FUKUI, 2010).

$${}^1J_{HH} = {}^{FC}J_{HH} + {}^{SD}J_{HH} + {}^{PSO}J_{HH} + {}^{DSO}J_{HH} \quad (\text{Eq. 10})$$

Os FC e SD descrevem as interações dos dois *spins* nucleares via *spin* dos elétrons, e os demais, PSO e DSO, ocorrem devido às interações dos spins nucleares com o momento angular do orbital eletrônico (apud CEDRAN, 2006).

Muitos métodos teóricos foram desenvolvidos e outros aperfeiçoados para calcular as quatro contribuições (FC, SD, PSO e DSO) que fornecem a constante de acoplamento nuclear *spin-spin*. Esses métodos foram aplicados para um grande número de moléculas, mostrando bons resultados para vários tipos de constantes de acoplamentos, tais como, J_{HH} , J_{CH} , J_{CF} , J_{HF} , J_{FF} (apud VILCACHAGUA, 2007).

Nesse estudo utilizou-se o cálculo da constante de acoplamento para efeito de comparação com os dados obtidos experimentalmente.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

O objetivo principal do presente projeto visou à síntese e um estudo do comportamento conformacional dos compostos NAA, NMA e NDA com o emprego de cálculos teóricos e as espectroscopias de IV e RMN.

2.2 Objetivos Específicos

- Sintetizar, purificar e caracterizar por RMN de ^1H e ^{13}C os ésteres *N*-Acetil-L-aspartato de dimetila (L-NAA), *N*-Metil-DL-aspartato de dimetila (DL-NMA) e *N,N*-Dimetil-L-aspartato de dimetila (L-NDA) (Figura 1);
- Analisar a banda do estiramento da carbonila do composto DL-NMA por IV, pela sua deconvolução, observar se há uma deformidade nessa banda para comprovar a existência de mais confôrmeros.
- Analisar as constantes de acoplamento geminal ($^2J_{HH}$) e vicinal ($^3J_{HH}$) dos compostos L-NAA e DL-NMA sintetizados e comparar com os resultados obtidos com o emprego dos cálculos teóricos.
- Visualizar os *scans* obtidos com o uso dos cálculos químicos computacionais e obter as geometrias mais estáveis.
- Realizar cálculos de otimização e frequência para confirmação dos mínimos de energia obtidos nos scans.
- Determinar as populações dos confôrmeros envolvidos no equilíbrio em fase isolada.
- Realizar o estudo do efeito do solvente, utilizando o método PCM.
- Analisar os cálculos de NBO, no intuito de tentar explicar a preferência conformacional.
- Obter os mapas de potencial eletrostático e analisar as regiões de altas ou baixas densidades eletrônicas.

3 PARTE EXPERIMENTAL

O presente projeto foi dividido em quatro segmentos:

- síntese dos compostos;
- estudos teóricos;
- experimentos com a espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) e
- experimentos com a espectroscopia de infravermelho.

3.1 Síntese dos compostos

O éster *N*-acetil-*L*-aspartato de dimetila (L-NAA) foi obtido a partir do ácido *L*-aspártico, um composto comercial (Aldrich), foi utilizado sem tratamento prévio (UHLE; HARRIS, 1955; ALBERTSON, 1962; VALENTEKOVIC; KEGLEVIC, 1976; CHALLIS, 1970). O *N*-metil-DL-aspartato de dimetila (NMA) foi obtido a partir do anidrido maléico, um composto comercial (Aldrich), foi utilizado com tratamento prévio de acordo com a literatura (BOROS, 2007; ZILKHA; BACHI, 1959; GMEINER et al., 1990, PERRIN e ARMAREGO, 1998). O *N*, *N*-dimetil-*L*-aspartato de dimetila (L-NDA) pode ser obtido a partir do ácido *L*-aspártico, porém, não obteve-se sucesso nessa síntese, (MEINERS, 1957; VALENTEKOVIC; KEGLEVIC, 1976).

Os solventes utilizados nas sínteses foram todos previamente tratados de acordo com a literatura (PERRIN e ARMAREGO, 1998).

3.1.1 *N*- Acetil-*L*-aspartato de dimetila (L-NAA)

Em um balão de 25 mL, com 8,4 mL (0,2 mol) de metanol, mantido a temperatura de -5 °C e com agitação magnética adicionou-se lentamente 1,5 mL (0,01 mol) de cloreto de tionila. Em seguida, deixou-se a mistura reacional sob agitação por um período de 5 minutos e adicionou-se 2,0 g (0,01 mol) de ácido aspártico dividido em pequenas porções. Deixou-se a mistura em agitação por 3 horas sob resfriamento (-5 a 0 °C). Após a retirada do banho de gelo, a mistura permaneceu com agitação por 24 horas e ao final desse tempo removeu-se o metanol com evaporador rotatório. O resíduo foi diluído com 3,0 mL de água destilada, adicionou-se 3,0 mL de éter etílico e uma solução 0,02 mol (2,0 g) de bicarbonato de potássio (KHCO₃) até atingir pH = 7. Separou-se a fase orgânica e a

fase aquosa foi extraída com 3 x 20 mL de éter etílico. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro (MgSO_4), filtrou-se e o solvente foi rotaevaporado. Tratou-se o resíduo obtido com 1,5 mL (0,01 mol) de anidrido acético e aqueceu-se (90 °C) por um período de 15 minutos. Para a purificação do composto sintetizado, fez-se uma filtração em sílica gel (70-230 mesh) empregou-se como eluente benzeno/ acetato de etila (1:3). Obteve-se um óleo amarelo caracterizado como o éster *N*-acetil-*L*-aspartato de dimetila (L-NAA). Para finalizar, deixou-se o produto obtido sob vácuo (40 mmbar) durante 6 horas, para remoção completa do anidrido acético. O rendimento foi de 60% (UHLE; HARRIS, 1955; ALBERTSON, 1962; VALENTEKOVIC; KEGLEVIC, 1976; CHALLIS, 1970).

RMN de ^1H – Anexo A.9: δ = 4,69 ppm (dd, CH); 3,63 ppm (s, OCH_3); 3,56 ppm (s, OCH_3); 2,83 ppm (t, CH_2); 1,90 (s, $\text{C}=\text{OCH}_3$) ppm.

RMN de ^{13}C – Anexo A.8: δ = 175,8 ($\text{C}=\text{O}(\text{OCH}_3)$); 172,2 ($\text{C}=\text{O}(\text{N})$); 1702,2 ($\text{C}=\text{O}$); 56,76 (C-O); 51,99 (CH); 38,32 (CH_2) ppm.

3.1.2 *N*- Metil-DL-aspartato de dimetila (DL-NMA)

O composto DL-NMA foi obtido em duas etapas:

Etapa 1:

Em um balão de fundo redondo de 25 mL, equipado com agitação magnética, adicionou-se 3,8 g (0,04 mol) de anidrido maléico e 25 mL (0,6 mol) de metanol. Deixou-se em refluxo por 30 minutos. Em seguida, rotaevaporou-se o excesso do metanol. Ao produto obtido nessa etapa foram acrescentados 10 mL (0,2 mol) de metanol, sob agitação magnética e resfriado em banho de gelo. Quando a mistura reacional alcançou a temperatura de 0 °C, adicionou-se lentamente cloreto de tionila (4,0 mL; 0,04 mol). Ao término da adição, o banho de gelo foi retirado e deixou-se a mistura em temperatura ambiente sob agitação por 45 horas. A solução final foi rotaevaporada e obteve-se 4,2 g (0,04 mol) de um sólido branco caracterizado como o fumarato de dimetila. Além do fumarato de dimetila, os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C também apresentaram sinais característicos do anidrido maléico, assim, realizou-se uma recristalização. Nesse caso, utilizou-se os

4,2 g (0,04 mol) do fumarato de dimetila e transferiu-se para um Erlenmeyer de 125 mL. Acrescentou-se 50 mL de etanol e aqueceu a mistura até a dissolução completa do sólido e aqueceu-se o funil na estufa e fez-se em seguida uma filtração à quente utilizando um papel de filtro pregueado, recolhendo o material em um béquer. Deixou-se à solução em repouso até alcançar temperatura ambiente. Os cristais formados foram filtrados a vácuo e lavados com 10,0 mL de etanol gelado. Por fim, secou-se o sólido, pesou-se e obteve-se 1,5 g (35,7%) de um composto caracterizado como fumarato de dimetila puro (BOROS, 2007; ZILKHA; BACHI, 1959; GMEINER et al., 1990).

RMN de ^1H (CDCl_3) – Anexo A.12: $\delta = 6,87$ (s, HC=CH); 3,82 (s, OCH_3) ppm.

RMN de ^{13}C (CDCl_3) – Anexo A.14: $\delta = 165,6$ (C(=O)O); 133,6 (C=C); 52,6 (CH₃(O)) ppm.

Etapa 2:

Em um balão de fundo redondo 25 mL, adicionou-se cloridrato de metilamina (1,2 g, 0,01 mol) à solução de fumarato de dimetila (1,5 g, 0,01 mol) em piridina (7,7 mL) e aqueceu-se até 100 °C. Adicionou-se à suspensão, 2,1 mL de trietilamina gota a gota durante 3 horas. Quando a adição foi concluída, a mistura reacional foi mantida em refluxo durante 2 horas. Em seguida, a mistura foi resfriada e rotaevaporada e o resíduo foi suspenso em acetato de etila. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com pequenas porções de acetato de etila (3 x 20 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro (NaSO_4), filtrou-se, combinou-se os extratos orgânicos, rotaevaporou-se o solvente. Para a purificação do composto sintetizado, fez-se uma cromatografia em sílica gel (70-230 mesh) empregou-se como eluente acetato de etila e obteve-se 0,812 g (0,005 mol) de um sólido cristalino amarelo caracterizado como DL-NMA. O rendimento foi de 54% (BOROS, 2007).

RMN de ^1H (CDCl_3) - ANEXO A.16: $\delta = 3,76$ (s, OCH_3); 3,70 (s, OCH_3); 3,58 (t, CH); 2,65 (dd, CH_2); 2,42 (s, NCH_3) ppm.

RMN de ^{13}C (CDCl_3): - ANEXO A.17: δ = 171,5 (C=O); 52,3 (CH_2); 52,1 (CH); 59,4 (C-O); 37,5 (CH_3); 34,8 (CH_3) ppm.

3.1.3 *N,N*- dimetil-L-aspartato de dimetila (L-NDA)

Etapa 1:

Em um balão de fundo redondo de 25 mL, adicionou-se 3,0 g (0,009 mol) de ácido L-aspártico em 20,0 mL (0,4 mol) de metanol. Em seguida, deixou-se a mistura reacional sob agitação em banho de gelo 0 °C. Cuidadosamente, adicionou-se gota a gota 1,2 mL (0,015 mol) de cloreto de tionila. Após a retirada do banho de gelo, deixou-se a solução sob agitação por 45 horas. Decorrido esse tempo o metanol foi rotaevaporado. Obteve-se 2,3 g de um sólido branco caracterizado como o cloridrato de 1,4-dimetil-L-aspartato, sendo o rendimento de 76,6% (VALENTEKOVIC; KEGLEVIC, 1976).

Etapa 2:

Em um balão de fundo redondo de 20 mL, colocou-se 1,0 mL (0,02 mol) de ácido fórmico resfriado e adicionou-se, lentamente 1,0 g (0,006 mol) de 1,4-dimetil-L-aspartato sob agitação e aqueceu-se até 90 °C. Em seguida, adicionou-se 0,5 mL (0,01 mol) de formaldeído e deixou-se a mistura reacional sob refluxo por 2 horas. Em seguida, fez-se uma micro destilação e basificou-se o resíduo com duas gotas de uma solução de NaOH 50% e novamente fez-se uma micro destilação e ao final, obteve-se 0,4 g de um sólido oleoso de coloração castanha não caracterizado como o produto desejado. O rendimento foi de 40% (MEINERS, 1957).

RMN de ^1H (CDCl_3) - ANEXO A.22 e A.23.

3.2 Estudos teóricos

Todos os cálculos foram realizados com o pacote de programas *Gaussian 03* (FRISCH, 2004) instalado em um computador alocado na Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG), com Processador INTEL® Core™ 2 Quad 2.4 GHz e 4 GB de memória RAM e software LINUX interface KDE com sistema operacional KUBUNTU 64 bits versão 9.04.

Em outra máquina, com hardware de 1 GB de memória RAM e sistema operacional WINDOWS 7, realizou-se as demais atividades que necessitavam dos programas GAUSSIANVIEW 3, ORIGIN 6.1, MICROSOFT OFFICE EXCEL 2007 e do programa MOLEKEL versão 5.3.

O método envolvido nessa parte do estudo envolveu seis etapas para cada um dos compostos de estudo:

- Obtenção de uma superfície de energia potencial (SEP); para construção dessas superfícies foi utilizado o nível de teoria B3LYP/6-311G.
- Com a análise da SEP, efetuou-se uma descrição rigorosa para posteriores cálculos de otimização e frequência visando à confirmação das geometrias de menor energia, utilizando-se o nível de teoria B3LYP/cc-pVTZ.
- As conformações encontradas foram submetidas a cálculos com rotinas de solvatação empregando-se o método PCM, que utilizou como solvente a água para os três compostos e também clorofórmio para o composto NMA, o nível de teoria empregado foi o B3LYP/cc-PVTZ.
- Com as geometrias obtidas nos cálculos de otimização e frequência foram feitos modelos gráficos chamados mapas de potencial eletrostático (MPE), uma ferramenta importante para simular a estrutura molecular e também observar como as cargas estão distribuídas na molécula. Utilizou-se para estes cálculos o nível de teoria HF/6-311g e para simular estes mapas o programa Molekel versão 5.3.
- Os cálculos de RMN foram realizados para obter a constante de acoplamento teórico e assim comparou-se os resultados com as constantes de acoplamento experimentais. Utilizou-se para esses cálculos o nível de teoria B3LYP/cc-PVTZ para os átomos pequenos, para átomos grandes B3LYP/epr-iii.

- Para finalizar a parte teórica deste projeto foram realizados cálculos de NBO, estes cálculos avaliam a interação entre orbitais nas estruturas, o nível de teoria utilizado foi B3LYP/cc-PVTZ.

3.3 Experimentos de RMN

Para caracterização dos produtos obtidos em cada reação, utilizou-se a espectroscopia de RMN. Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram obtidos nos seguintes espectrômetros:

- 1) Espectrômetro Varian, modelo Mercury Plus BB operando a 300,058 MHz para o núcleo de hidrogênio e 75,457 MHz para o carbono, a 298 K, alocado na Universidade Estadual de Maringá.
- 2) Espectrômetro Bruker, modelo Avance III operando a 400,131 MHz para o núcleo de hidrogênio e 100,623 MHz para o carbono a 298 K, alocado no CLABMU na Universidade Estadual de Ponta Grossa.
- 3) Espectrômetro Bruker, modelo Avance III operando 600 MHz para o núcleo de hidrogênio, a 298 K, alocado na Universidade Estadual de Campinas.

Um conjunto de espectros foi obtido com aproximadamente 20 mg do respectivo composto (L-NAA) em 0,7 mL de óxido de deutério (D_2O) puro. Outro conjunto de espectros foi obtido pela dissolução máxima dos respectivos compostos, DL-NMA e L-NDA clorofórmio deuterado (CDCl_3). Os deslocamentos químicos (δ) foram registrados em ppm em relação ao TMS como padrão interno. Para indicar as multiplicidades foram adotadas as seguintes abreviações: (s) simpleto, (d) duplete, (t) tripleto e (dd) duplo duplete. Todos os espectros foram de primeira ordem e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz).

3.4 Experimentos de Infravermelho

Os espectros foram obtidos em um espectrômetro Shimadzu FT-IR Prestige-21, alocado na Universidade Estadual de Ponta Grossa. Realizou-se a análise do grupamento da carbonila somente para o composto DL-NMA em clorofórmio, em uma concentração de 0,03 mol/L. O espectro foi obtido usando uma cela de cloreto de sódio com espaçamento de 0,50 mm para análise da região do fundamental. Realizou-se também algumas análises com pastilha de KBr para o L-NAA e DL-NMA.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

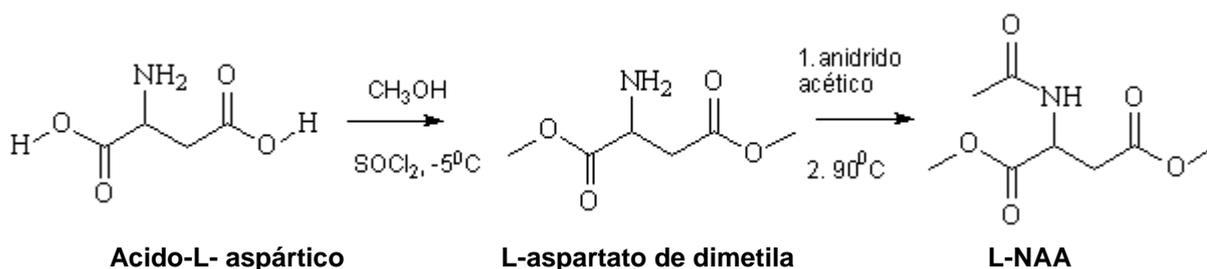
Para uma melhor análise e compreensão dos resultados obtidos, inicialmente foram apresentados os dados referentes a síntese dos compostos, na sequência o estudo conformacional realizado por meio dos cálculos teóricos e para finalizar uma comparação entre os dados obtidos teoricamente com os resultados experimentais de RMN e IV.

4.1 Síntese dos compostos

4.1.1 *N*-Acetil-L-aspartato de dimetila (L-NAA)

Para a síntese do L-NAA, primeiro fez-se uma reação de esterificação, na qual um ácido carboxílico reagiu com cloreto de acila e um álcool, neste caso, o ácido-L-aspartico foi convertido em L-aspartato de dimetila utilizando metanol na presença de pequenas quantidades de cloreto de tionila a baixa temperatura. Para transformação do L-aspartato de dimetila em *N*-acetil-L-aspartato de dimetila (L-NAA), fez-se uma acetilação com anidrido acético a 90 °C. As condições utilizadas na síntese podem ser resumidas no esquema apresentado na Figura 21.

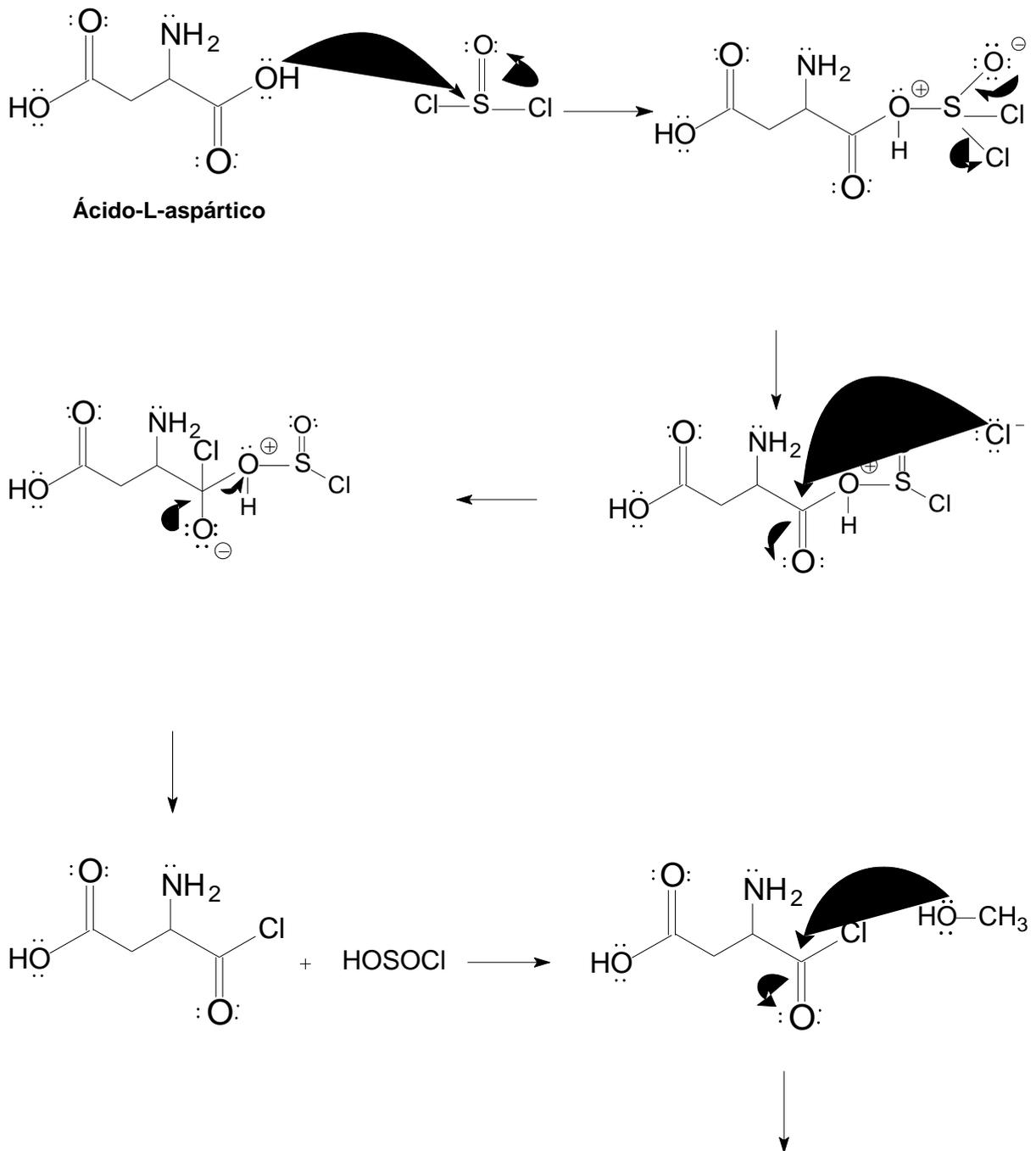
Figura 21 - Rota sintética para obtenção do L-NAA.



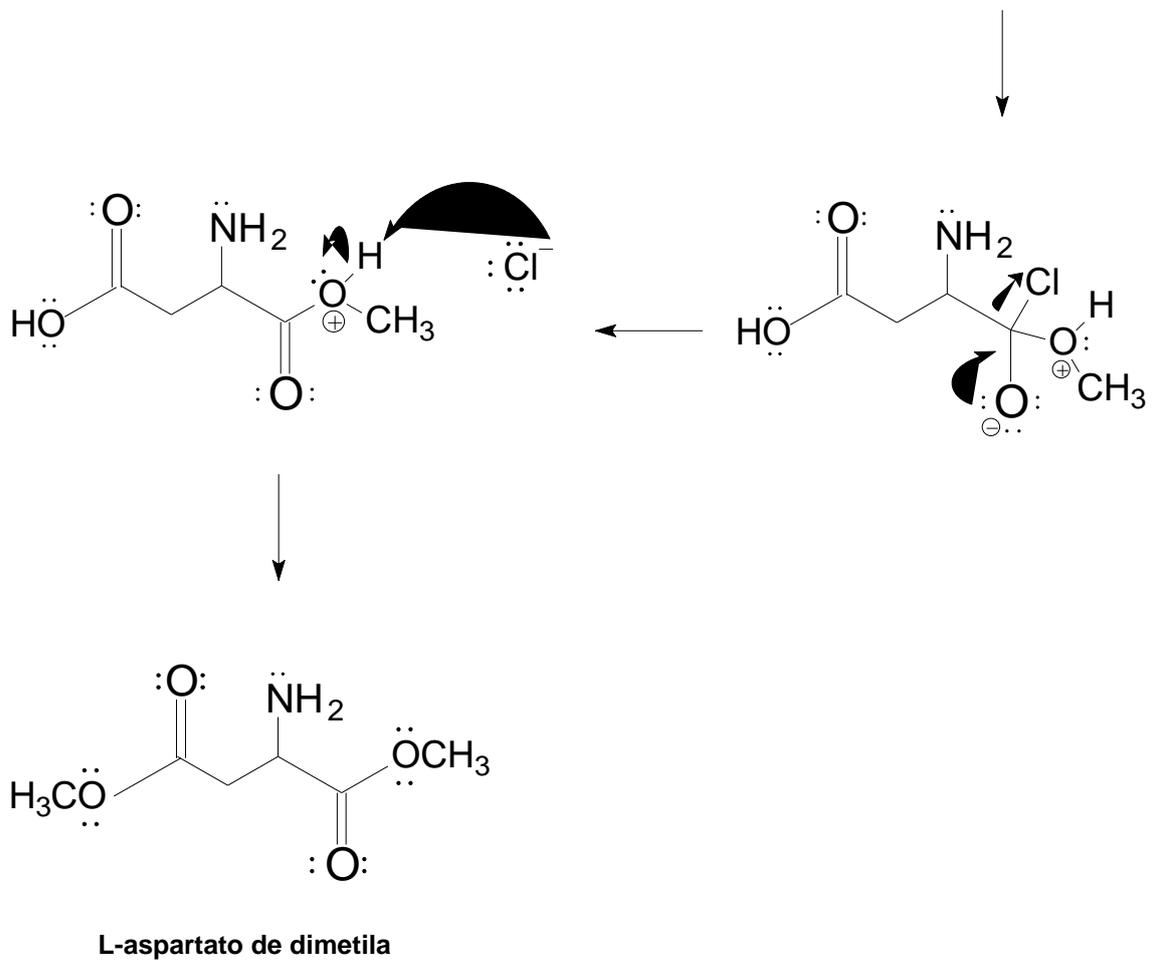
Fonte: A autora.

Sendo assim, o composto de partida para a síntese do L-NAA, foi o ácido-L-aspartico. Na etapa da acetilação, após a rotaevaporação do solvente obteve-se um óleo amarelado. O mecanismo da reação de esterificação e acetilação estão demonstrados nas Figuras 22 e 23, respectivamente.

Figura 22 - Mecanismo para obtenção do L-aspartato de dimetila (Esterificação). (continua)

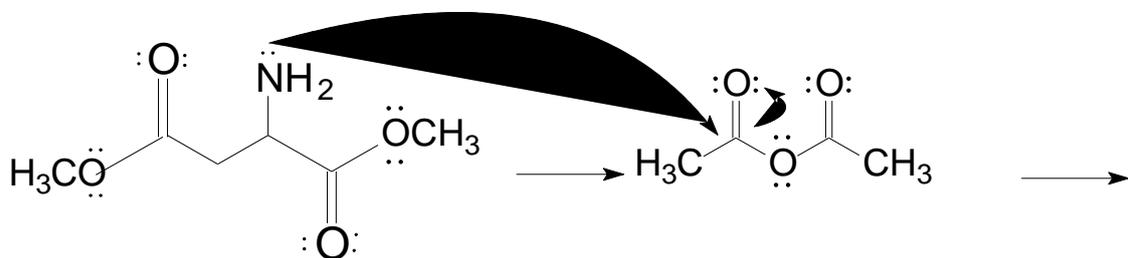


(conclusão)

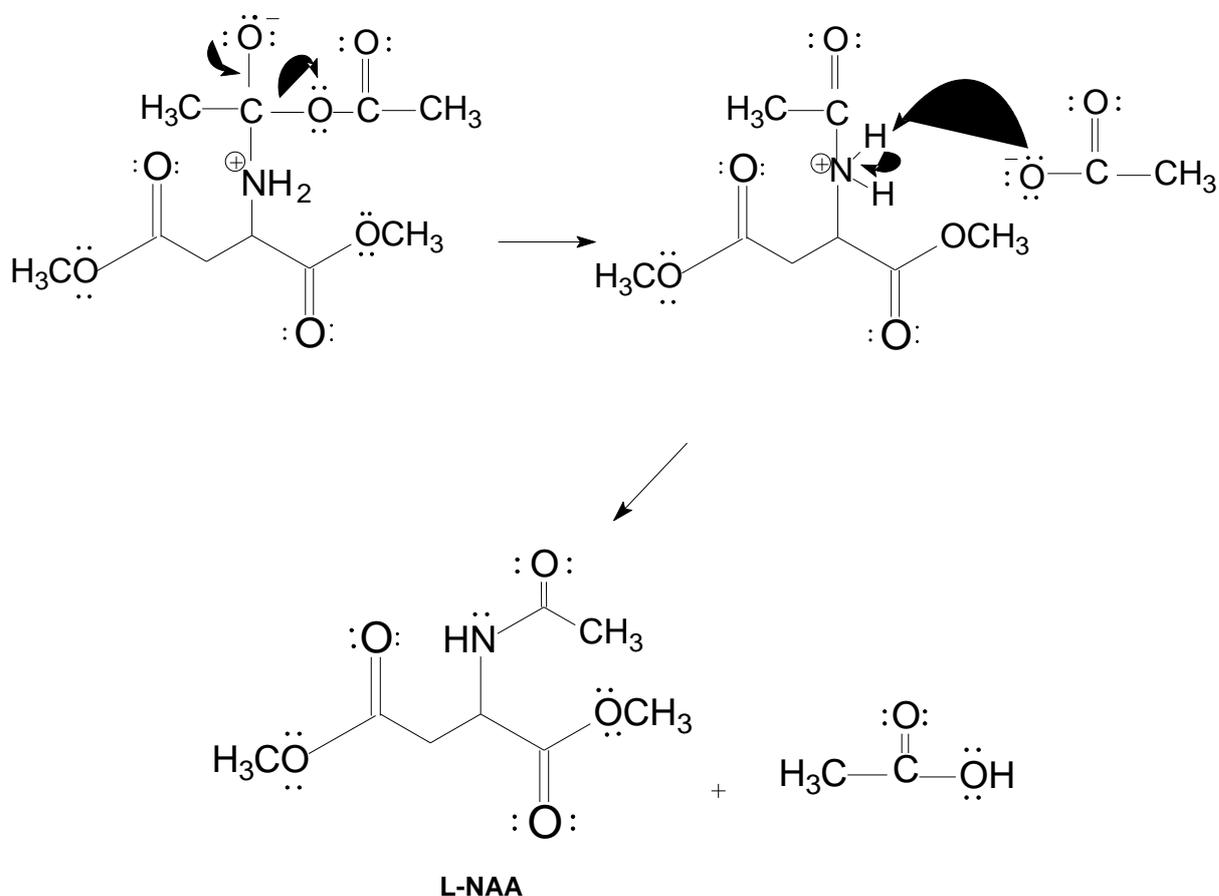


Fonte: A autora.

Figura 23 - Mecanismo para obtenção do L-NAA (Acetilação). (continua)



(conclusão)

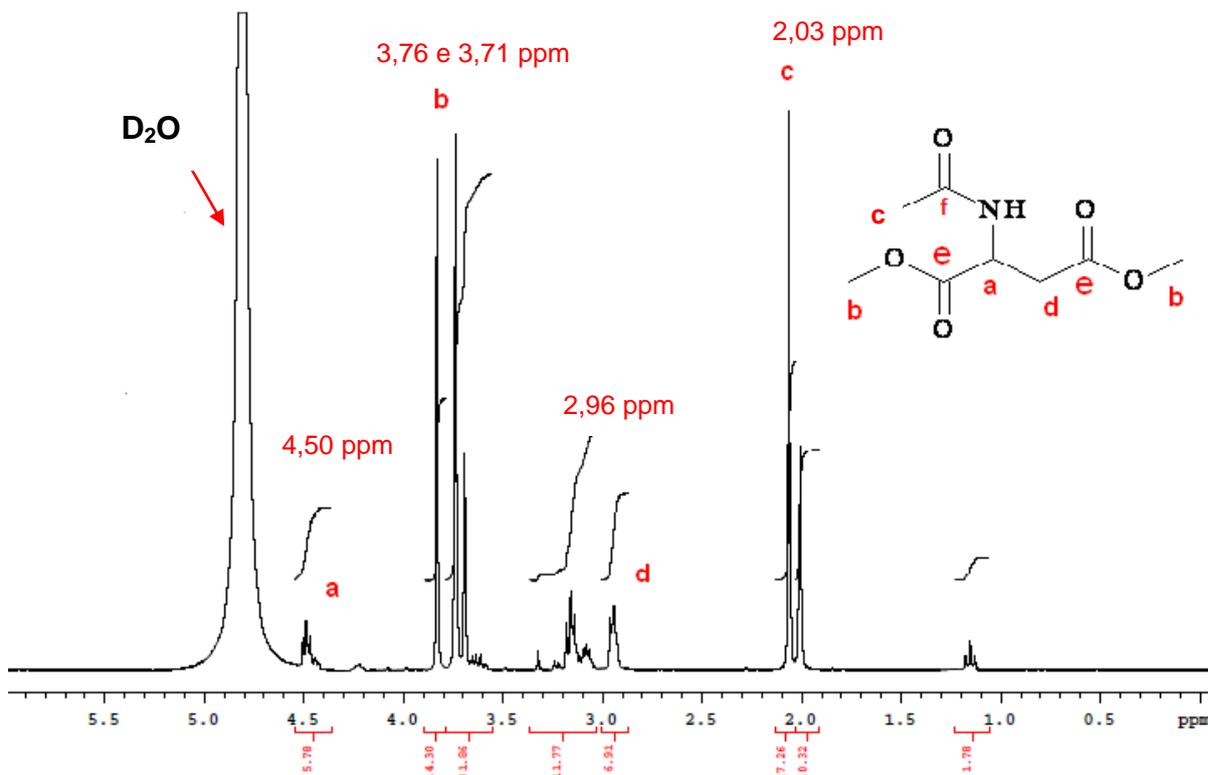


Fonte: A autora.

A estrutura química do L-NAA sintetizado foi determinada por espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C . Observou-se a formação do produto desejado, entretanto impuro (Figuras 24 e 25). Os espectros de RMN apresentaram picos característicos dos compostos utilizados na síntese, como metanol, acetato de etila e ácido acético.

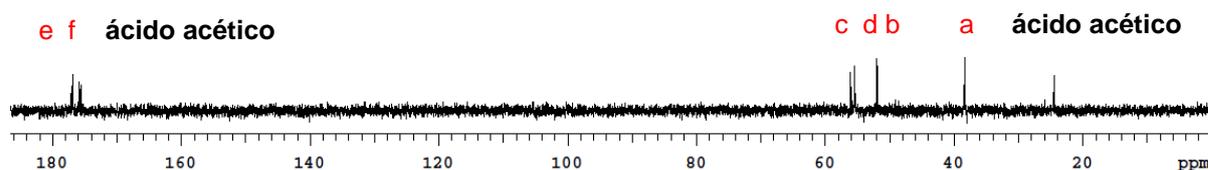
Para melhor visualização dos espectros dos compostos sintetizados os mesmos estão nos ANEXOS.

Figura 24 - Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz do composto bruto L-NAA em D_2O .



Fonte: A autora.

Figura 25 - Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz do composto L-NAA em D_2O .

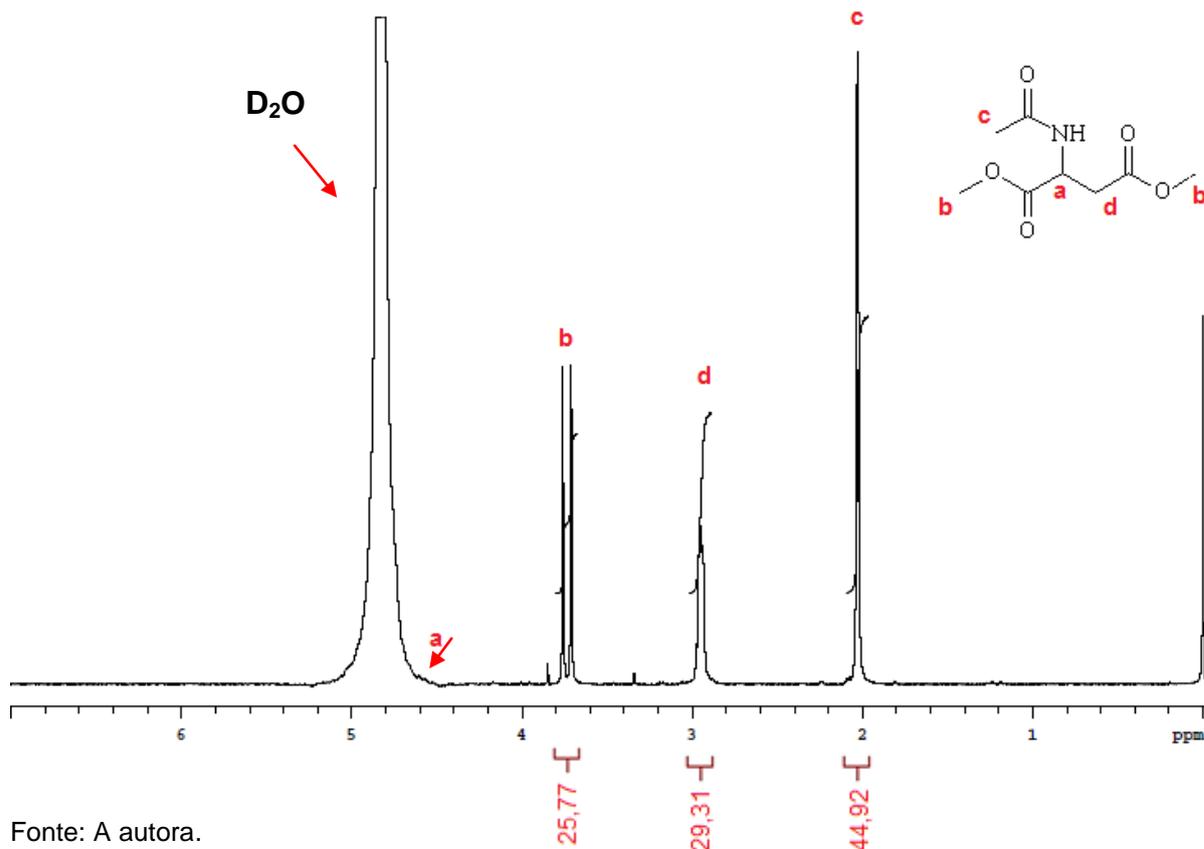


Fonte: A autora.

A expansão dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C será relatada com maiores detalhes no decorrer dos resultados.

Desta maneira, fez-se a purificação por filtração em sílica, conforme já descrito anteriormente (seção 3.1.1) e obteve-se um óleo amarelado caracterizado a princípio, como *N*-Acetil-L-aspartato de dimetila (L-NAA, Figura 26).

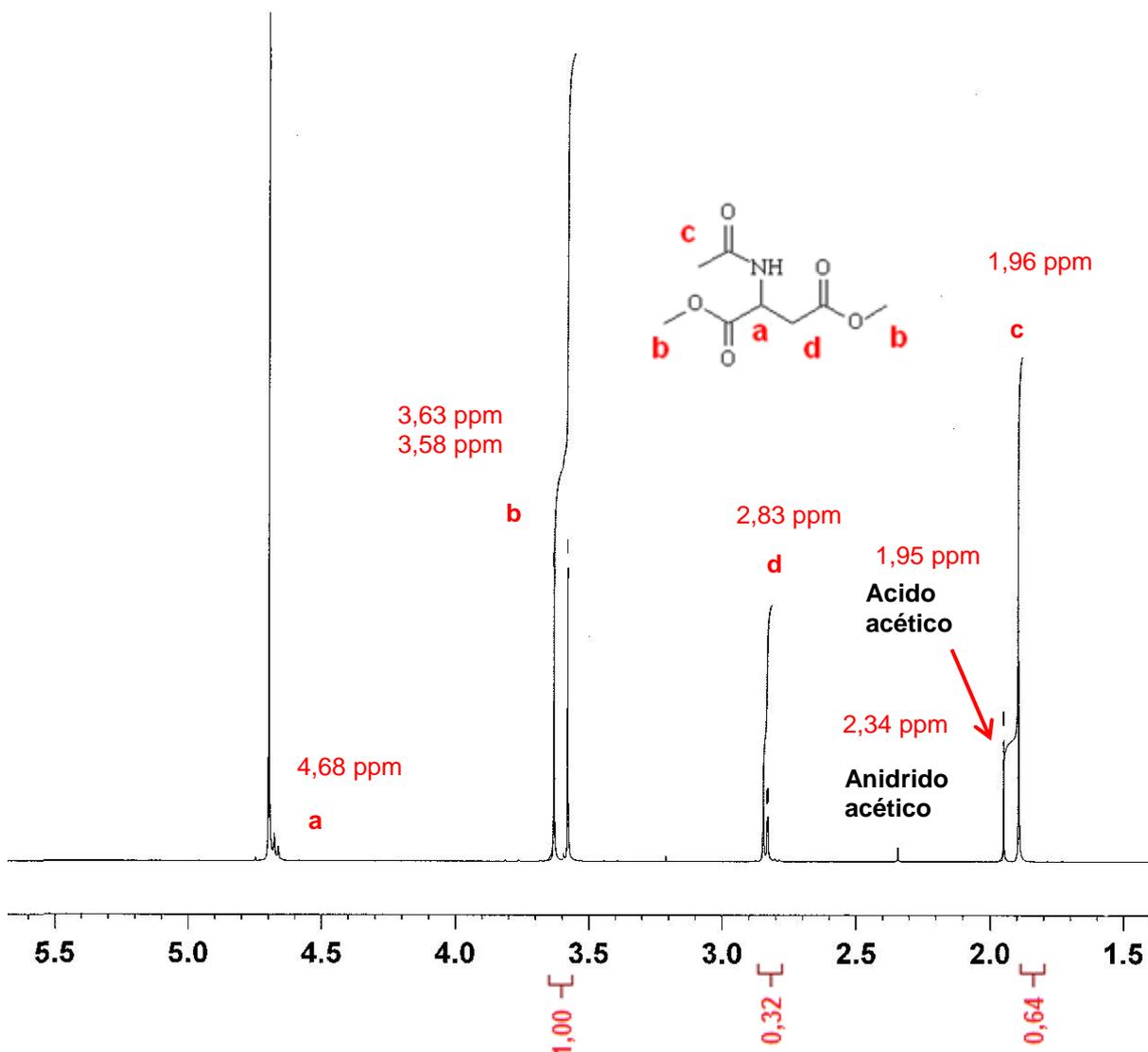
Figura 26 - Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz do composto L-NAA purificado em D_2O .



Pela análise do espectro de RMN de ^1H da Figura 26, visualizaram-se quatro sinais característicos da estrutura do L-NAA. Os hidrogênios das duas metoxilas em 3,76 e 3,71 ppm, o grupo metilênico (CH_2) em 2,96 ppm e a metila do fragmento acetila em 2,03 ppm. O sinal referente ao grupo metino (CH) está encoberto pelo sinal interno próximo de 5,00 ppm resultado da troca do D_2O . Com a purificação foi possível detectar a presença do L-NAA.

Para confirmação, realizou-se uma nova tentativa de síntese e fez-se a purificação com a filtração em sílica gel, novamente obteve-se um óleo amarelado. Com a análise do espectro de RMN de ^1H a princípio o L-NAA foi sintetizado (Figura 27), porém observou-se a presença de dois sinais que são característicos do anidrido acético em 2,34 ppm e em 1,95 ppm do ácido acético, subprodutos formado da reação de acetilação.

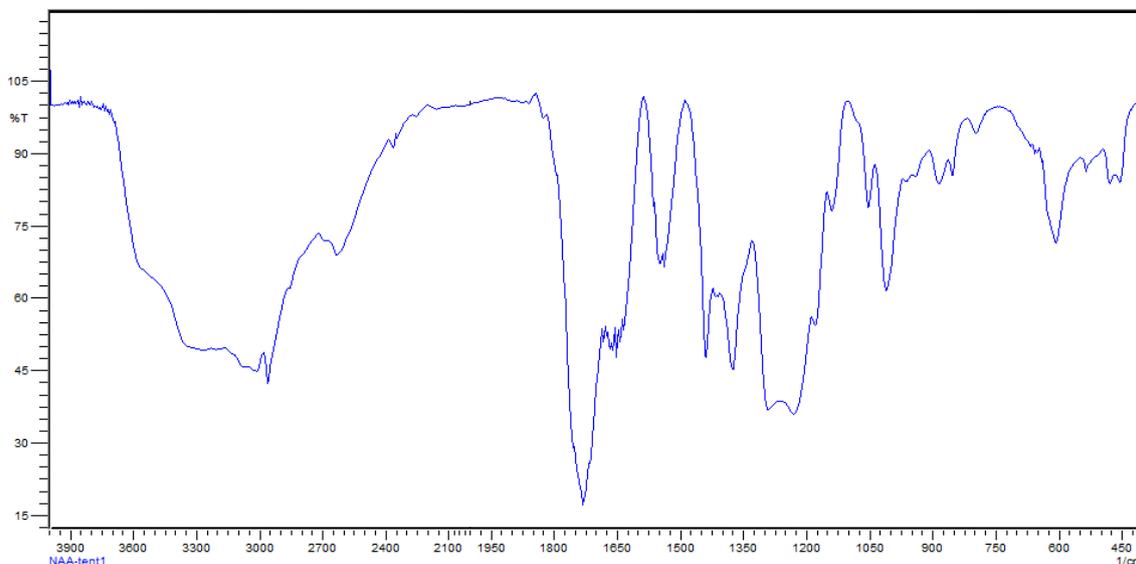
Figura 27 - Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz do composto L-NAA purificado em D_2O .



Fonte: A autora.

Além do espectro de RMN de ^1H que identificou a presença de dois sinais que são característicos do anidrido acético e do ácido acético, realizou-se análise de infravermelho e as bandas características de tais compostos também foram observadas no espectro (Figura 28). Na Tabela 1, estão sendo mostrados os valores obtidos experimentalmente com os valores da literatura (SPECTRAL..., 2012). Pode-se destacar inicialmente, a banda alargada em aproximadamente $3484\text{-}2621\text{ cm}^{-1}$ característica da deformação do estiramento O-H, confirmando a presença do ácido acético, além disso, pode-se dizer que nesta mesma faixa está presente a deformação do estiramento N-H, porém pelo alargamento da banda a mesma não pode ser observada.

Figura 28 - Espectro de infravermelho em KBr do L-NAA.



Fonte: A autora.

Tabela 1 - Bandas do espectro de IV do composto L-NAA.

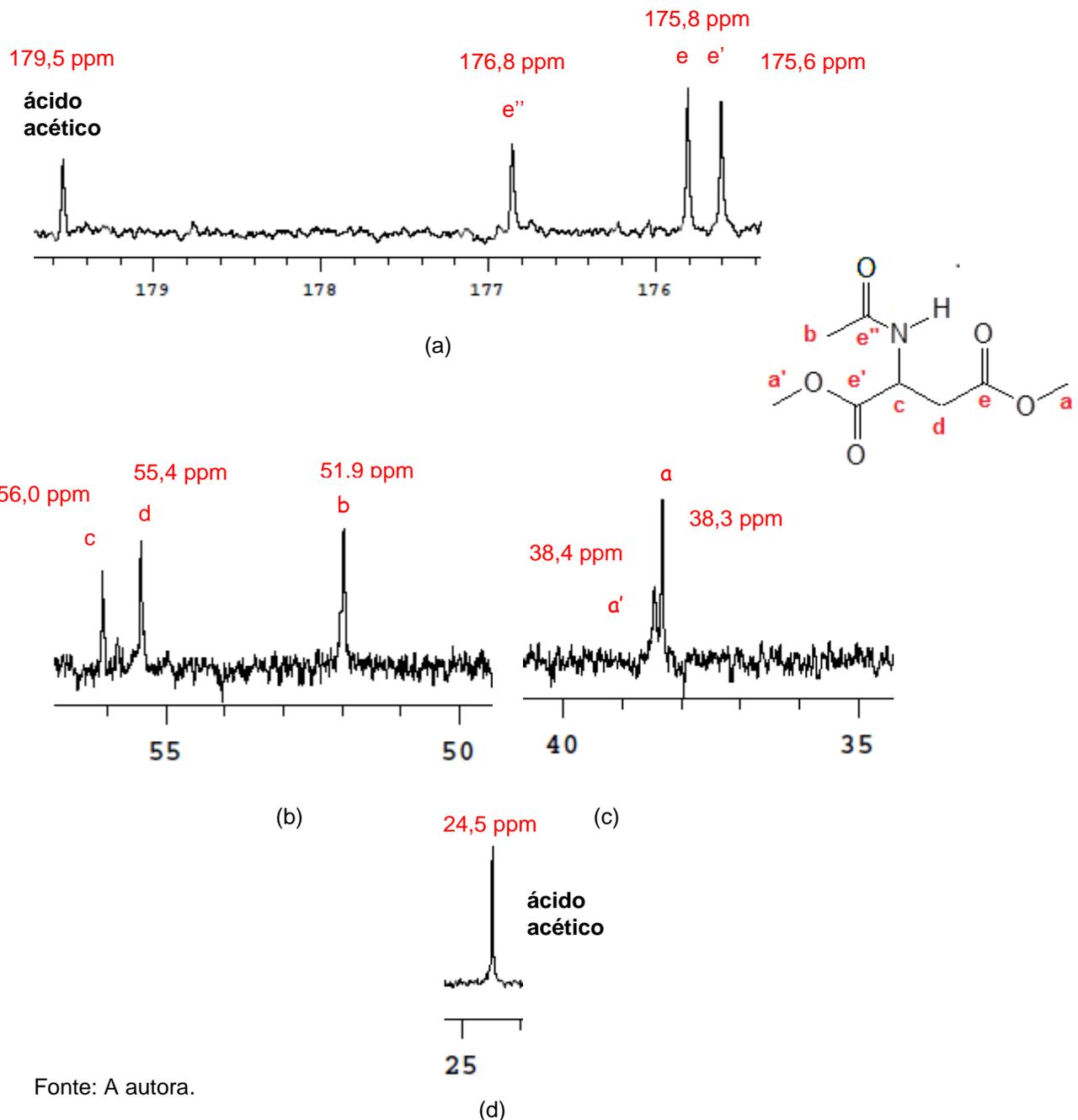
Bandas de absorção	Experimental (cm ⁻¹)	Base de dados (cm ⁻¹)
C=O (éster)	1735	1750-1735
C=O (ácido acético)	1705	1730-1700
N-H	1544	1500
C-N	1011	1350-1000
C-O (éster)	1299-1139	1300-1000
C-O (ác. acético)	1325-1204	1320-1210
O-H	3484-2621	3400-2400

Fonte: (SILVERSTEIN; BASSLER e MORRILL, 2010; PAVIA, 2010; SPECTRAL...,2012).

No espectro de RMN de ¹³C, também foi verificado os mesmos grupos vistos no espectro de ¹H. Observou-se a presença das carbonilas em 179,5, 176,8, 175,8 e 175,6 ppm (Figura 29.a) referente aos carbonos carbonílicos de ésteres, amida e do ácido acético. Na Figura 29.b, pode-se observar os picos em 56,0 ppm do carbono do grupamento metino, em 55,4 ppm do carbono metilênico e em 51,9 ppm da metila, do grupamento amida. Na Figura 29.c, estão sendo demonstrados os picos em 38,4 e 38,3 ppm dos carbonos das metoxilas, do grupamento éster. Por fim, na

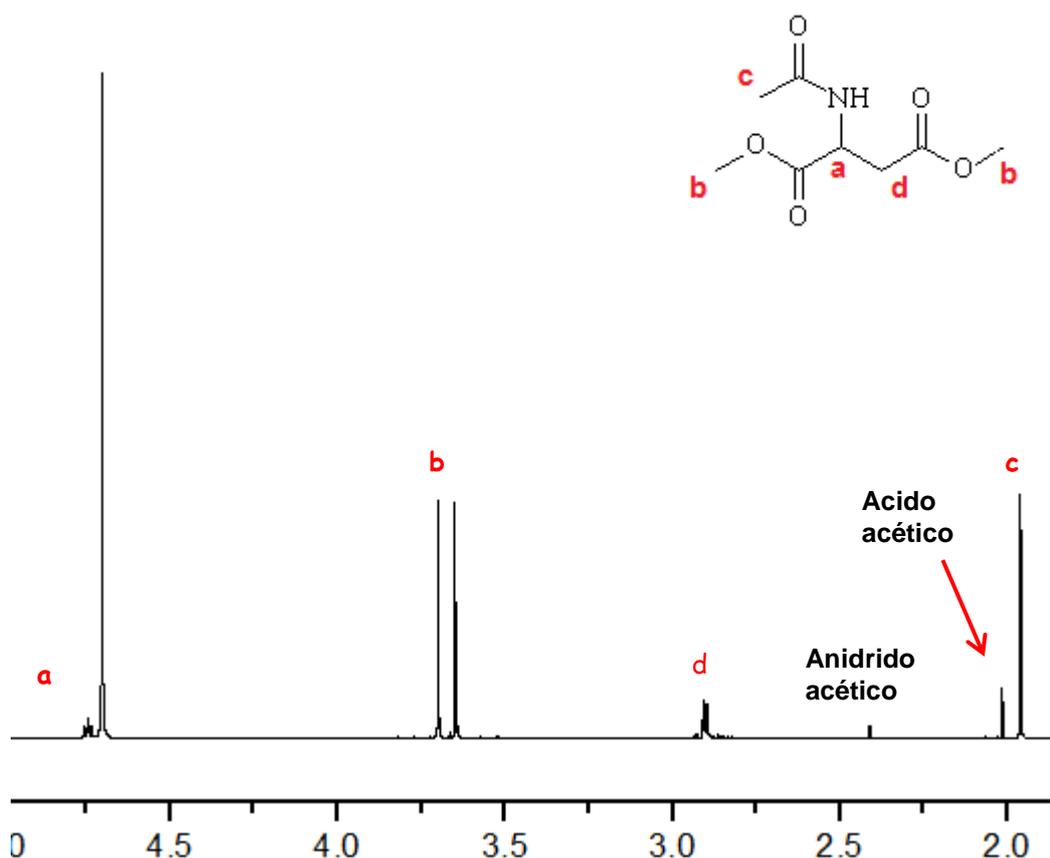
Figura 29.d, em 24,5 ppm está o carbono do grupamento metila do ácido acético (SILVERSTEIN; BASSLER e MORRILL, 2010; PAVIA, 2010; SPECTRAL...,2012).

Figura 29 - Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz do composto L-NAA em D_2O . (a) carbonos carbonílicos de ésteres, carbono carbonílico do grupamento amida, carbonila do ácido acético. (b) carbono do grupamento metino, carbono metilênico, e da metila do grupamento amida. (c) carbonos das metoxilas do grupamento éster. (d) carbono do grupamento metila do ácido acético.



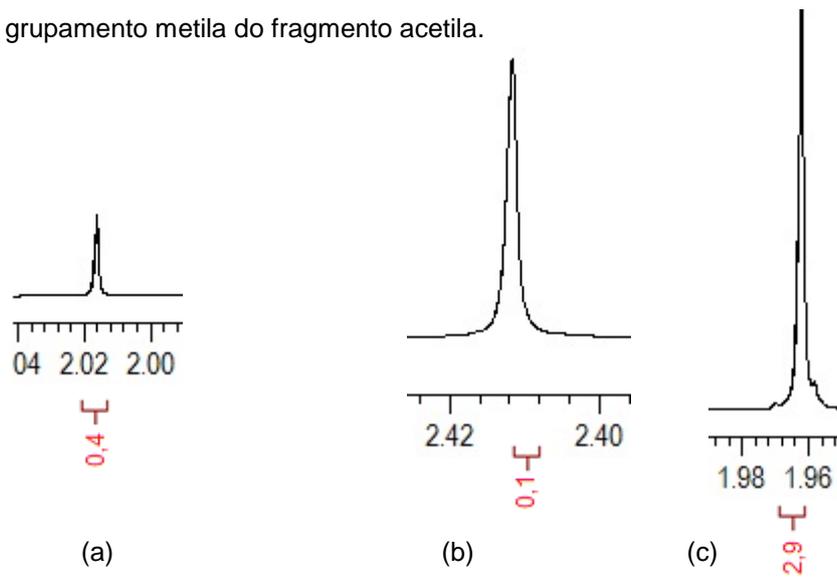
Na tentativa de remover as impurezas, o anidrido acético e o ácido acético, deixou-se o composto L-NAA em uma bomba de vácuo por 6 horas e o resultado pode ser visto nas expansões de todos os sinais que estão sendo demonstrados a seguir. Na Figura 30, observou-se que ainda estiveram presentes picos no espectro de RMN de ^1H característicos do anidrido acético e do ácido acético (Figura 31.a e 31.b) e também visualizaram-se quatro sinais característicos da estrutura do L-NAA apresentados nas expansões a seguir: Os hidrogênios da metila do fragmento acetila em 1,96 ppm (Figura 31.c). Os hidrogênios das duas metoxilas em 3,70 e 3,65 ppm, (Figura 32) e dois dupletos do grupamento metilênico (Figura 33) em 2,90 ppm. Um duplo duplete em 4,76 ppm referente ao grupo metino (CH) que não ficou encoberto pelo sinal da troca do D_2O (Figura 34).

Figura 30 - Espectro de RMN de ^1H a 600 MHz do composto L-NAA purificado em D_2O .



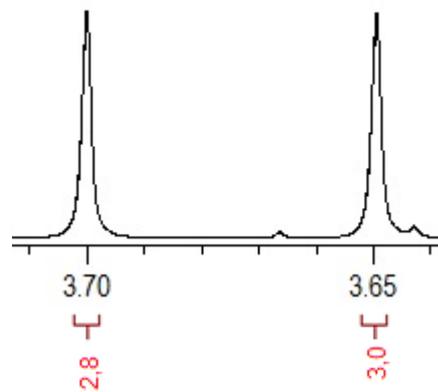
Fonte: A autora.

Figura 31 - Expansão dos sinais do espectro de ^1H (a) ácido acético; (b) anidrido acético e (c) grupamento metila do fragmento acetila.



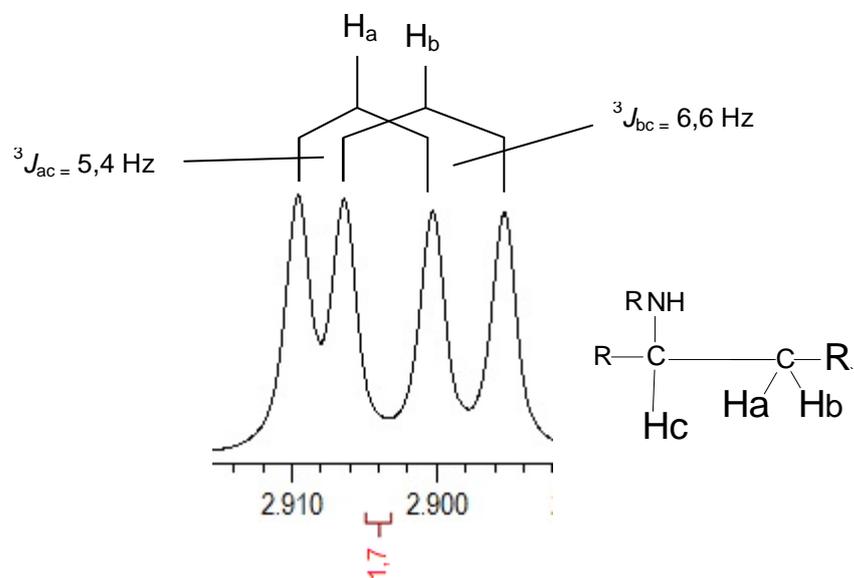
Fonte: A autora.

Figura 32 - Expansão dos sinais do espectro de ^1H das duas metoxilas.



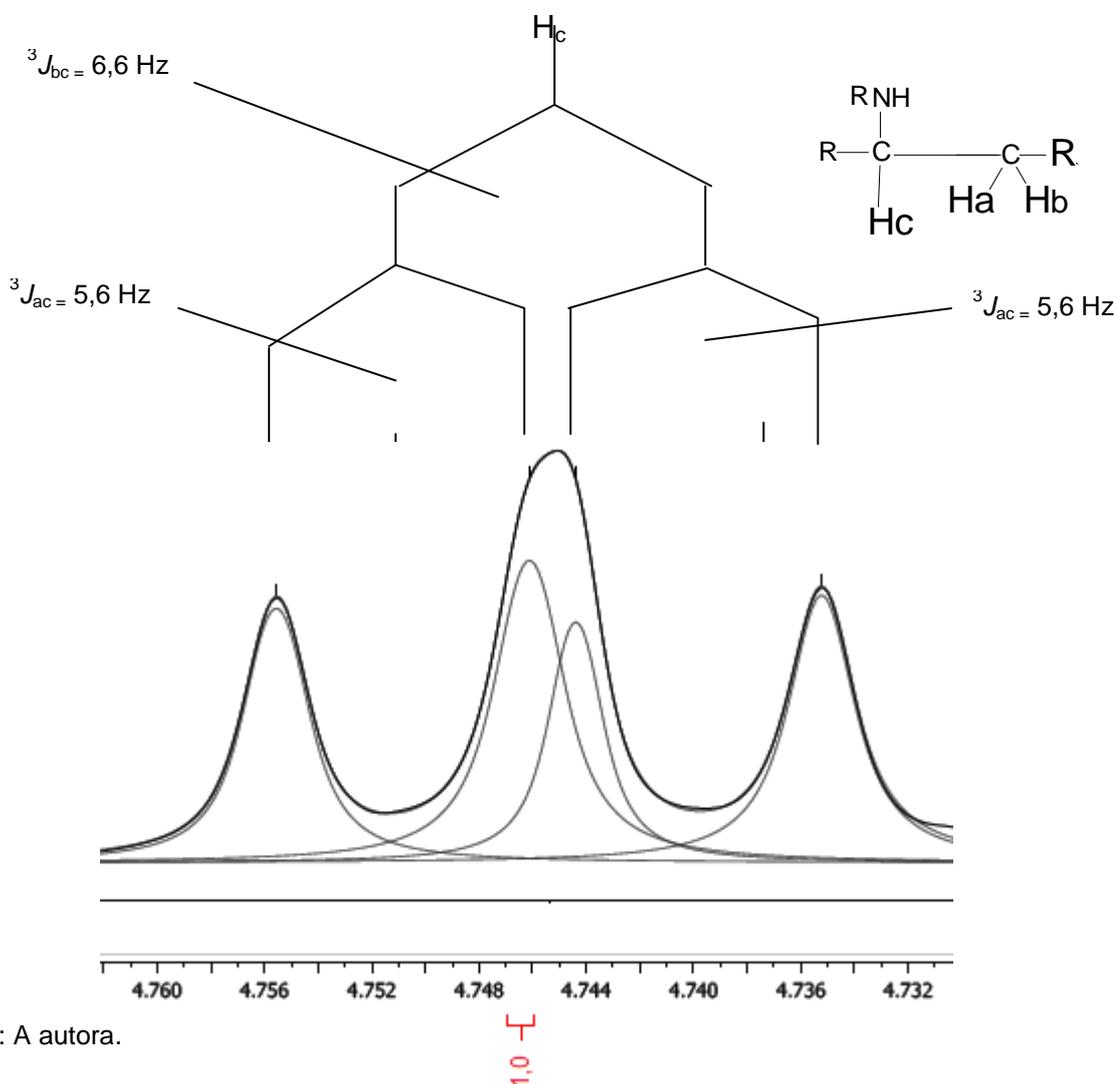
Fonte: A autora.

Figura 33 - Expansão dos sinais do espectro de ^1H do grupo metilênico.



Fonte: A autora.

Figura 34 - Expansão dos sinais do espectro de ^1H do grupo metino.



Fonte: A autora.

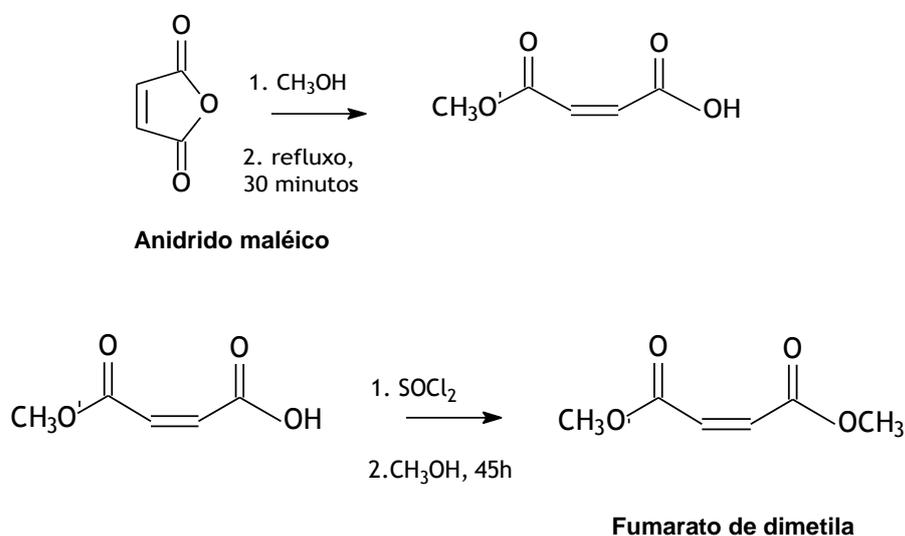
Todos os sinais do espectro de ^1H apresentados até o momento confirmaram a formação do composto L-NAA, principalmente o sinal relativo ao grupamento metila do fragmento acetila em 1,96 ppm. Este sinal foi de grande importância porque confirma que a acetilação foi realizada. Entretanto, ressaltando mais uma vez, apesar do L-NAA ter sido formado, os espectros de RMN de ^1H e os espectros de IV comprovaram a presença do anidrido acético e o ácido acético. Embora os problemas apontados foi possível obter o composto com o método proposto na literatura (UHLE; HARRIS, 1955; ALBERTSON, 1962; VALENTEKOVIC; KEGLEVIC, 1976; CHALLIS, 1970).

4.1.2 N- Metil-DL-aspartato de dimetila (DL-NMA)

O composto NMA, foi obtido com a mistura racêmica de configuração estereoquímica D e L, seguiu-se a literatura, já que para a configuração estereoquímica L, não foi encontrada nenhuma outra proposta.

Realizou-se a síntese do composto em duas etapas. As condições utilizadas durante a Etapa 1 do processo estão demonstradas na Figura 35.

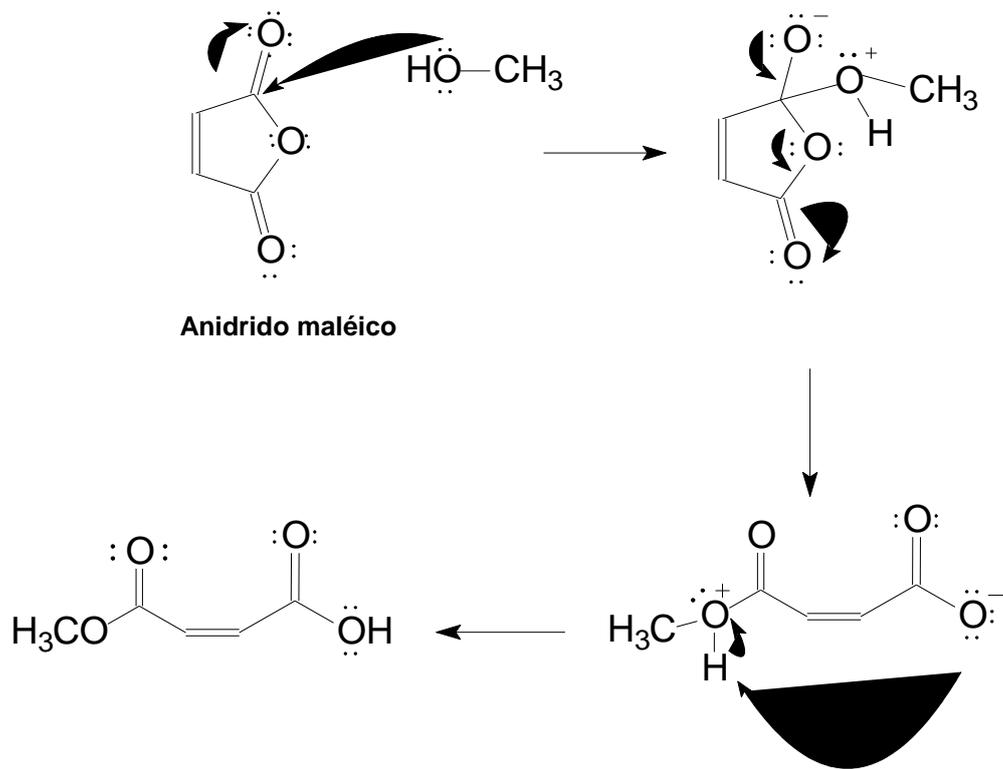
Figura 35 – Etapa 1 do processo de obtenção do DL-NMA.



Fonte: A autora.

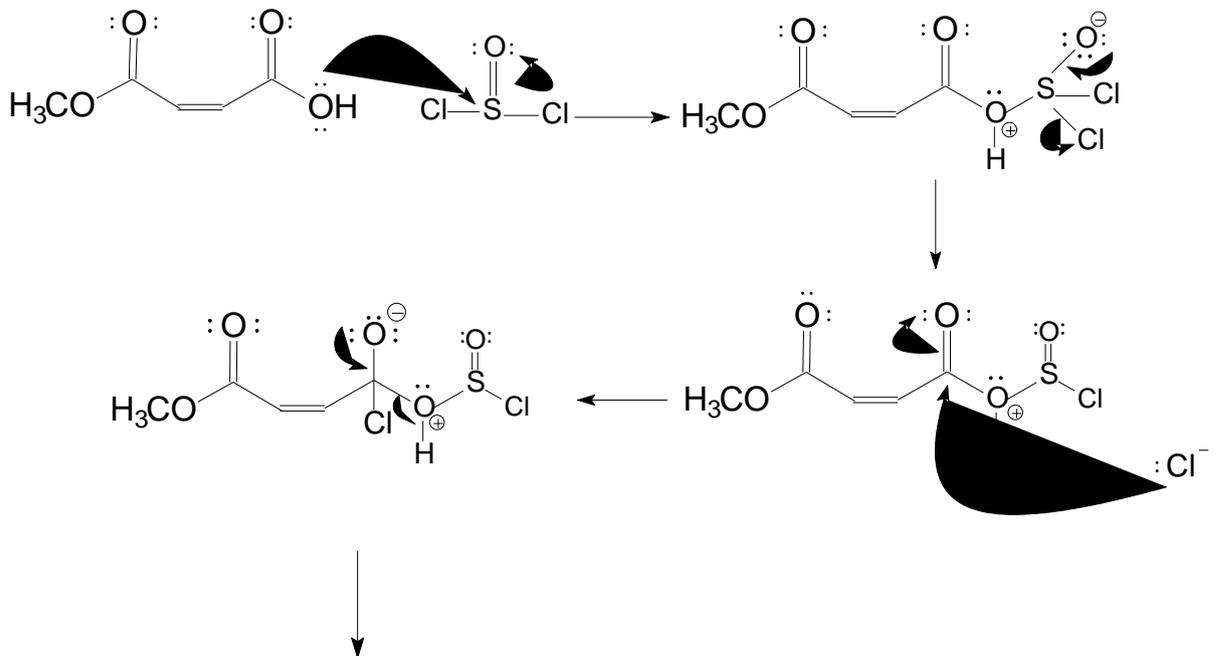
A primeira etapa da síntese do DL-NMA foi à abertura do anel do composto de partida, o anidrido maléico, ou seja, ocorre o mecanismo de metanólise pela reação de substituição nucleofílica, na qual o nucleófilo foi o metanol, ou seja, a reação envolve a conversão do anidrido maléico para um mono-éster. Em seguida, fez-se uma reação de esterificação, na qual um ácido carboxílico reage com cloreto de acila e com um álcool, neste caso, o monoéster, transforma-se diretamente no diéster (fumarato de dimetila), utilizando metanol na presença de pequenas quantidades de cloreto de tionila, a baixa temperatura. O mecanismo das reações está sendo demonstrado na Figura 36 (metanólise) e Figura 37 (esterificação). O fumarato de dimetila, que são cristais brancos foi caracterizado por RMN ^1H e ^{13}C (Figuras 38 e 39).

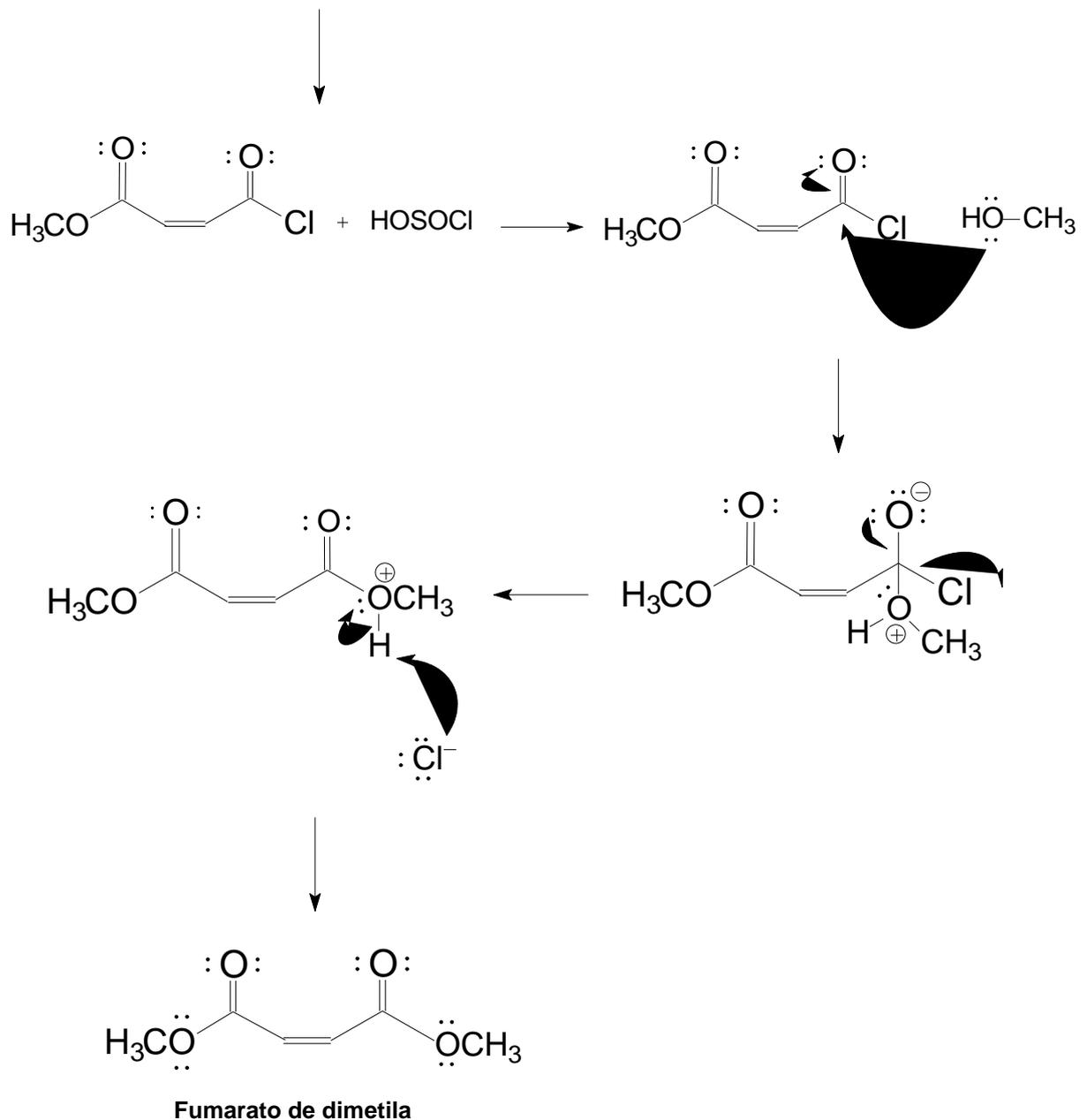
Figura 36 - Mecanismo da etapa 1.



Fonte: A autora.

Figura 37 - Mecanismo da esterificação etapa 1. (continua)





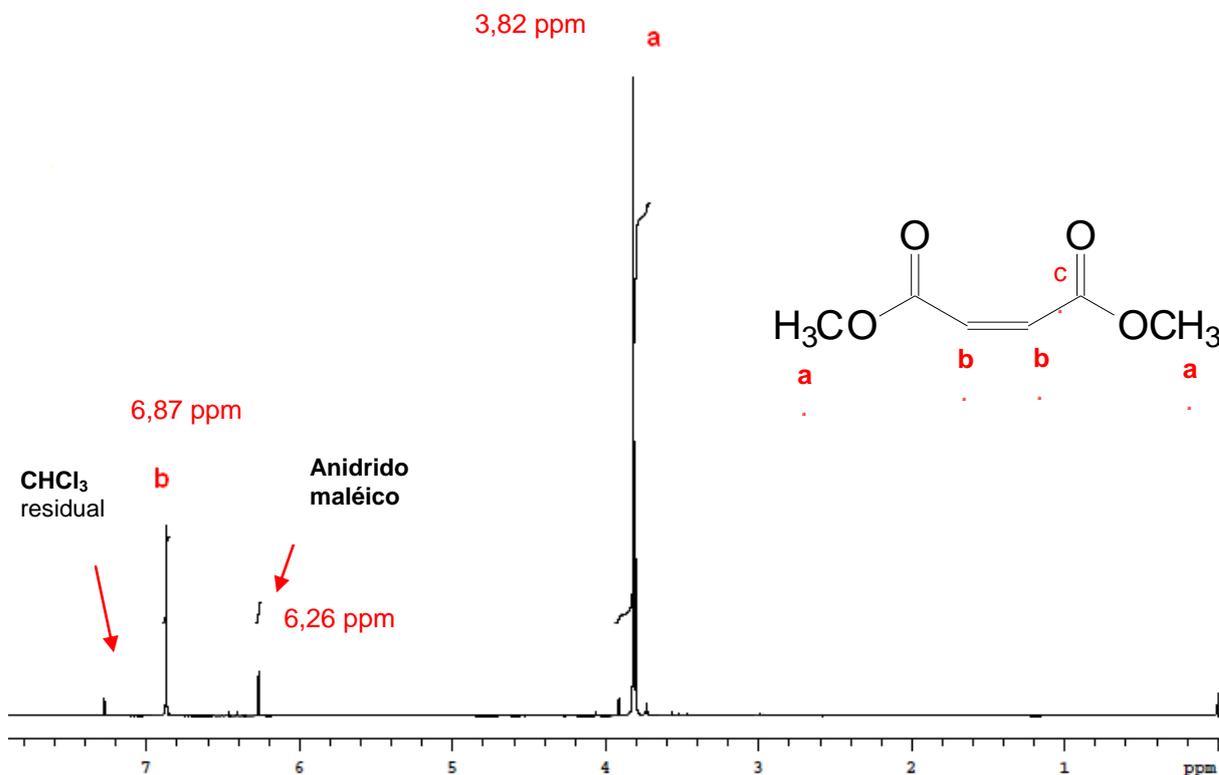
Fonte: A autora.

Pelo espectro de RMN de ^1H (Figura 38), observou-se os dois sinais relativos ao fumarato de dimetila, os hidrogênios do grupamento vinílico em 6,87 ppm e os hidrogênios das metoxilas em 3,82 ppm. O sinal em 6,26 ppm mostra que nem todo anidrido maleico foi convertido em fumarato de dimetila, restando reagente de partida junto com o produto formado.

No segundo espectro (Figura 39), o espectro de ^{13}C , além de verificar os mesmos grupos vistos no espectro de hidrogênio, identificou-se a presença de uma

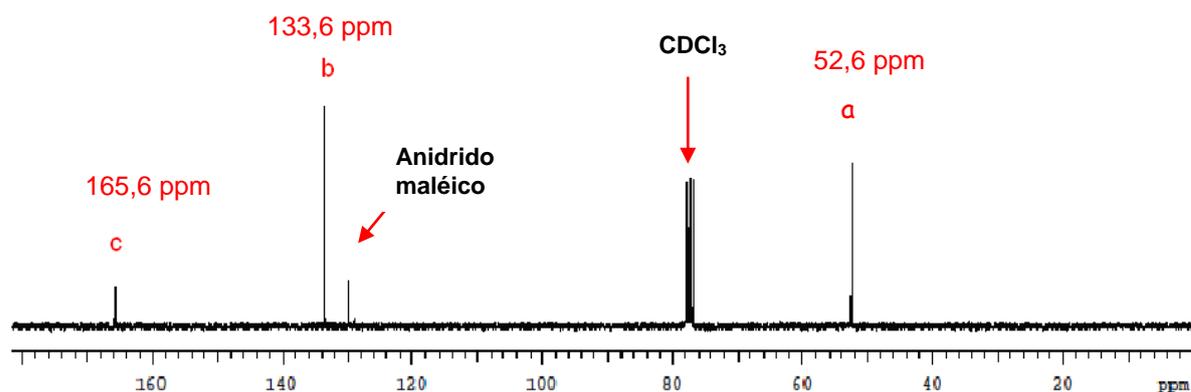
carbonila em aproximadamente 165,0 ppm referente ao carbono carbonílico de ésteres.

Figura 38 - Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz do fumarato de dimetila em CDCl_3 .



Fonte: A autora.

Figura 39 - Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz do fumarato de dimetila em CDCl_3 .



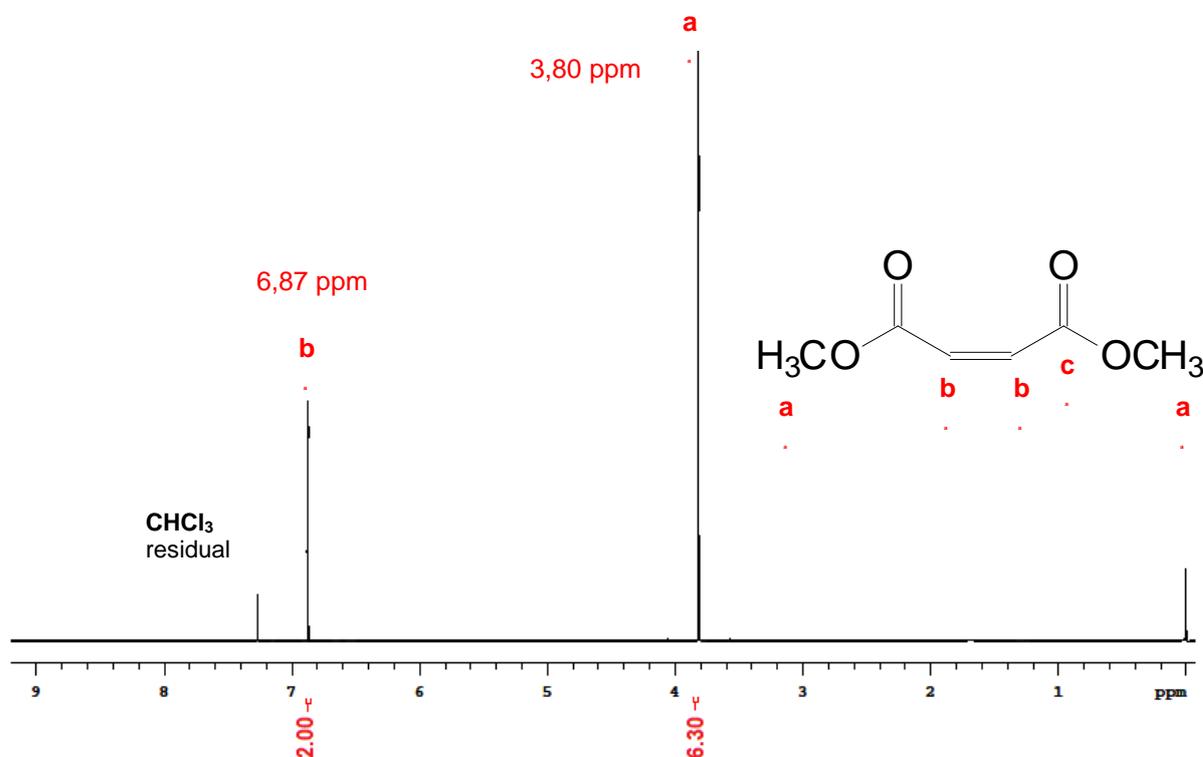
Fonte: A autora.

Para solucionar o problema do aparecimento do pico relativo ao reagente de partida, o anidrido maléico, realizou-se uma recristalização com etanol. Pelo espectro de RMN de ^1H (Figura 40) observou-se que a tentativa de purificação, apresentou o resultado esperado. Os dois sinais demonstraram a presença do

fumarato de dimetila: os hidrogênios do grupamento vinílico em 6,87 ppm e os hidrogênios das metoxilas em 3,80 ppm. O sinal em 6,26 ppm do anidrido maléico não foi observado após purificação.

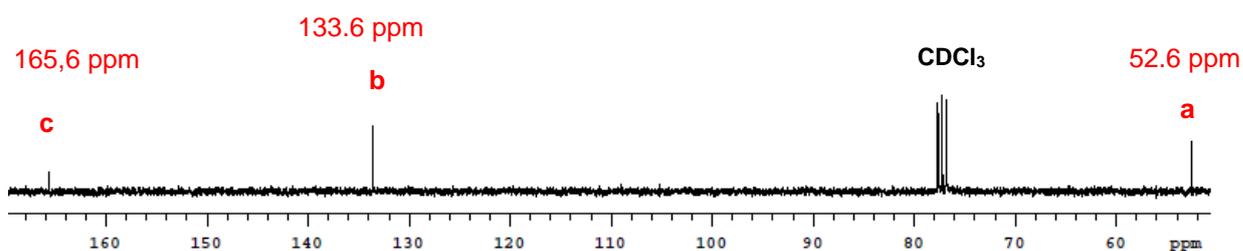
No espectro de ^{13}C (Figura 41), foi verificado os mesmos grupos vistos no espectro de hidrogênio, além da presença da carbonila em 165,6 ppm referente ao carbono carbonílico de ésteres. O sinal referente ao anidrido maléico também não foi registrado no espectro de ^{13}C .

Figura 40 - Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz do fumarato de dimetila (etapa 1) em CDCl_3 , após recristalização.



Fonte: A autora.

Figura 41 - Espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz do fumarato de dimetila em CDCl_3 , após recristalização.

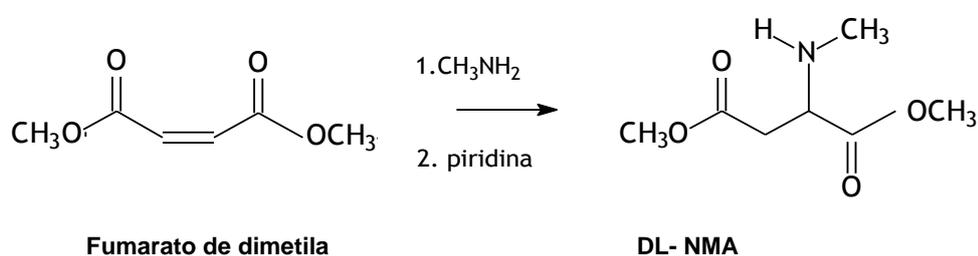


Fonte: A autora.

Com a purificação do fumarato de dimetila foi possível utilizá-lo para dar sequência na síntese do DL-NMA. As condições utilizadas durante a Etapa 2 do processo estão demonstradas na Figura 42.

A segunda etapa da síntese do DL-NMA foi feita uma reação de adição nucleofílica a um composto α, β insaturado, este tipo de reação envolve o ataque de um nucleófilo a uma dupla ligação para a formação de uma nova ligação carbono-nitrogênio, essa reação é mais conhecida como adição de Michael.

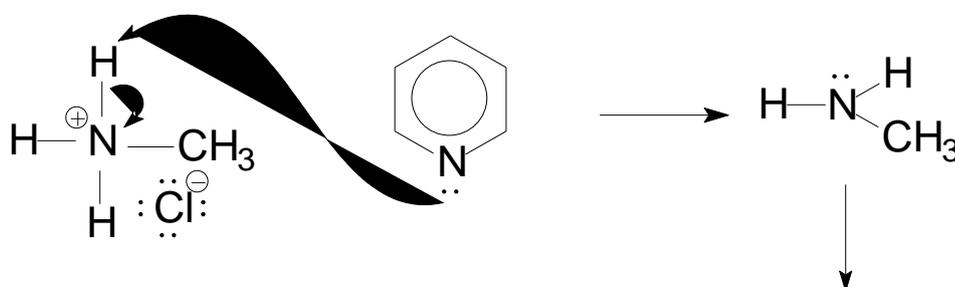
Figura 42 - Etapa 2 do processo de obtenção do DL-NMA.

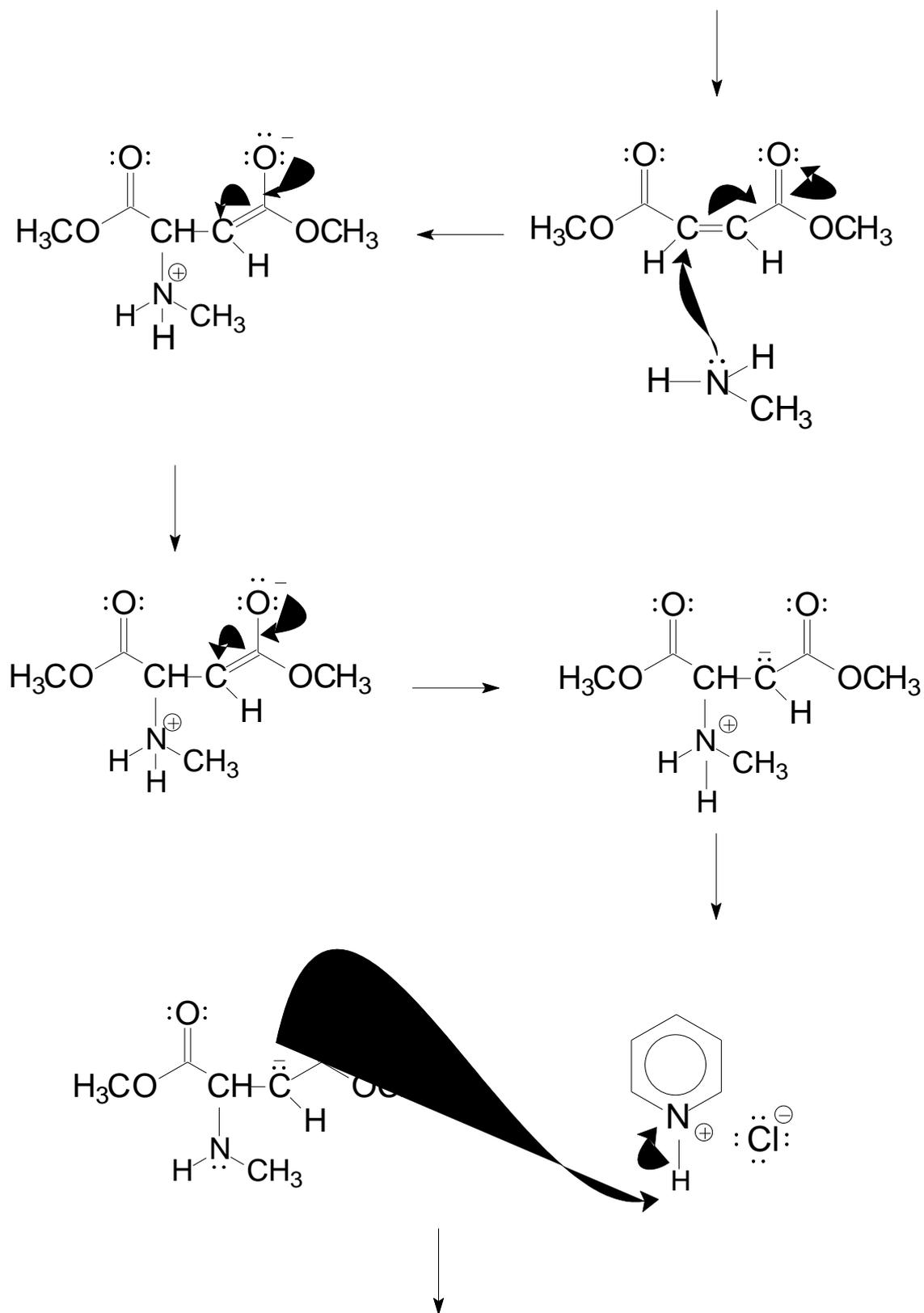


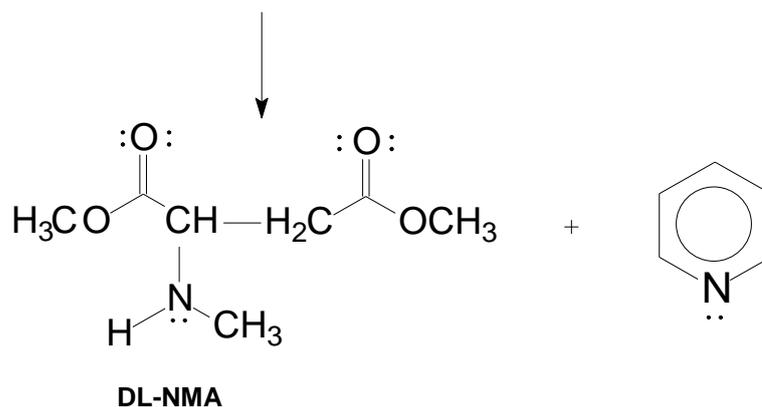
Fonte: A autora.

Neste caso, a piridina que atuou como uma base abstraindo um próton do cloridrato de metilamina e gerando um carbânion que atuou como agente nucleofílico e posteriormente o ataque ao carbono β . O intermediário aniônico formado foi protonado pelo meio reacional formando o composto *N*-metil-DL-aspartato de dimetila (DL-NMA). O mecanismo das reações está sendo demonstrado na Figura 43 (ZILKHA; BACHI, 1959).

Figura 43 - Mecanismo da etapa 2 da reação do composto DL-NMA. (continua)





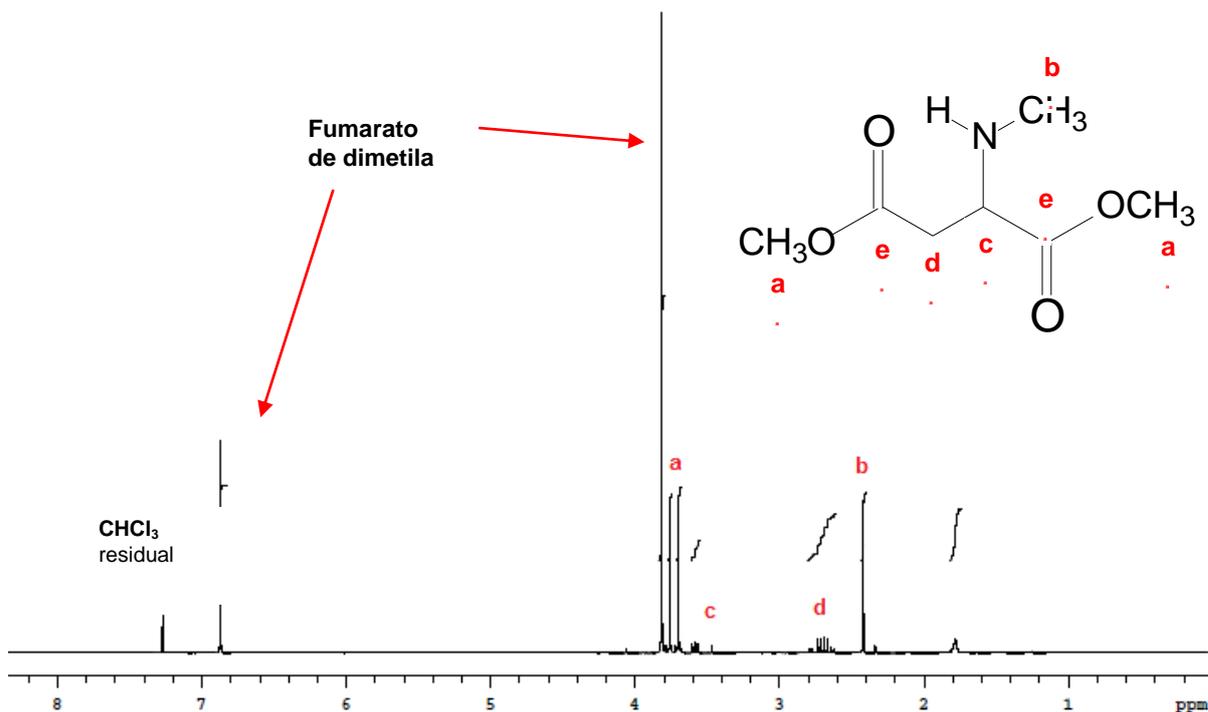


Fonte: A autora.

Para a síntese do DL-NMA foram feitas várias tentativas de obtenção, ambas utilizando o fumarato de dimetila (o produto da primeira etapa) como composto de partida. Entretanto, não obteve-se sucesso, provavelmente devido a perdas em alguma etapa do processo. Mas, em uma das tentativas, o resultado foi mais próximo do esperado, observou-se a formação de cristais de coloração amarela. A caracterização do DL-NMA sintetizado foi determinada por espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C e observou-se nos espectros (Figuras 44 - 51) que há sinais característicos dos reagentes utilizados na síntese e do composto desejado (DL-NMA). Por isso, o produto final apresentou-se com cristais, confirmando a presença do fumarato de dimetila, já que na proposta de obtenção do DL-NMA, o produto final é relatado como um óleo amarelo (BOROS, 2007).

Os espectros das outras tentativas de obtenção do composto DL-NMA estão apresentados no ANEXO A.

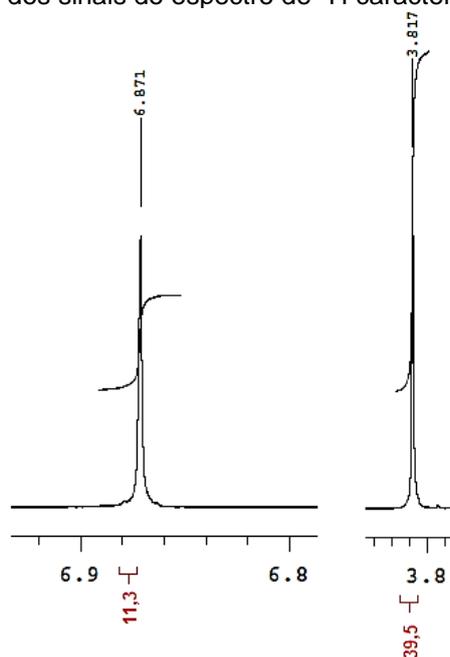
Figura 44 - Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz do DL-NMA em CDCl_3 .



Fonte: A autora.

As expansões de todos os sinais estão demonstradas a seguir. Como já foi mencionado anteriormente, há sinais no espectro de RMN de ^1H (Figura 44) característicos do reagente de partida, o fumarato de dimetila: um simpleto em 3,82 ppm referente aos hidrogênios das metoxilas e outro simpleto em 6,87 ppm relativo aos hidrogênios do grupamento vinílico (Figura 45).

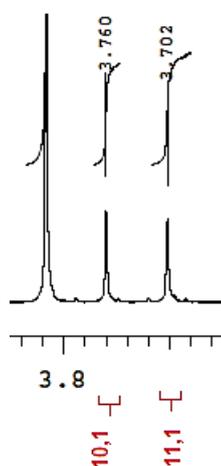
Figura 45 - Expansão dos sinais do espectro de ^1H característico do fumarato de dimetila.



Fonte: A autora.

Os sinais que demonstraram a formação do DL-NMA foram: dois simpletos em 3,76 e 3,70 ppm referentes aos hidrogênios metoxílicos (Figura 46); um terceiro simpleto em 2,42 ppm dos hidrogênios metílicos (amina) (Figura 47); um multiplete do grupo metino em 3,58 ppm (Figura 48); dois duplos dupletos cada um relativo a um hidrogênio do grupo metilênico (Figura 49), e para finalizar uma banda larga em 1,78 ppm característico do hidrogênio ligado ao nitrogênio do grupo amina (Figura 50).

Figura 46 - Expansão dos sinais do espectro de ^1H dos grupamentos metoxílicos.



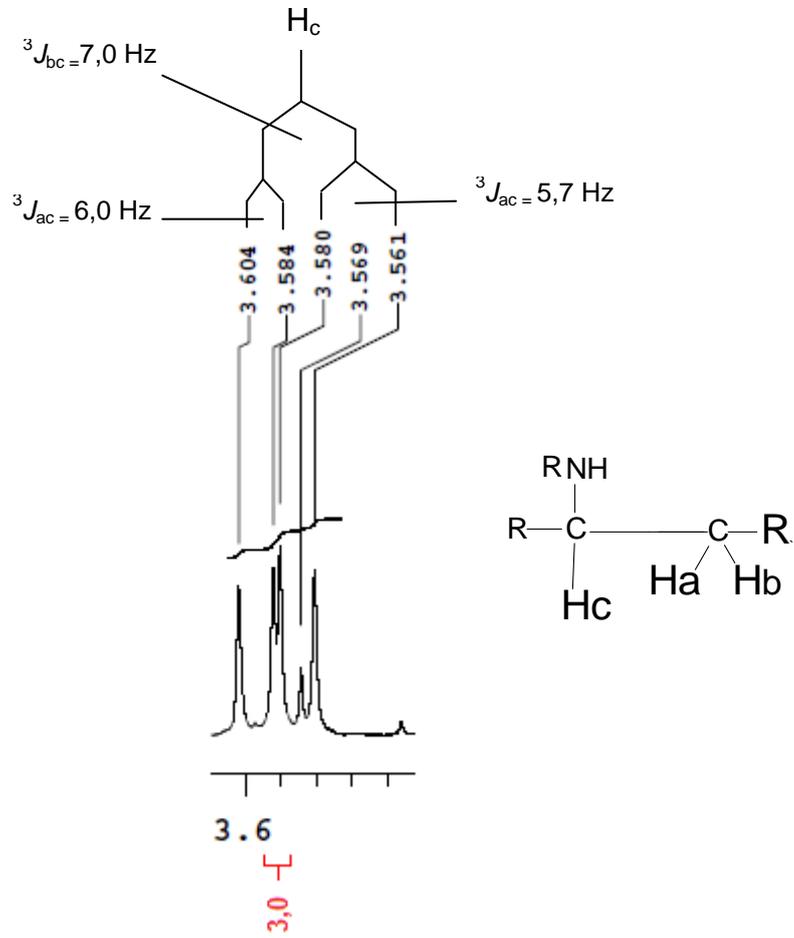
Fonte: A autora.

Figura 47 - Expansão dos sinais do espectro de ^1H característico dos hidrogênios metílicos (amina).



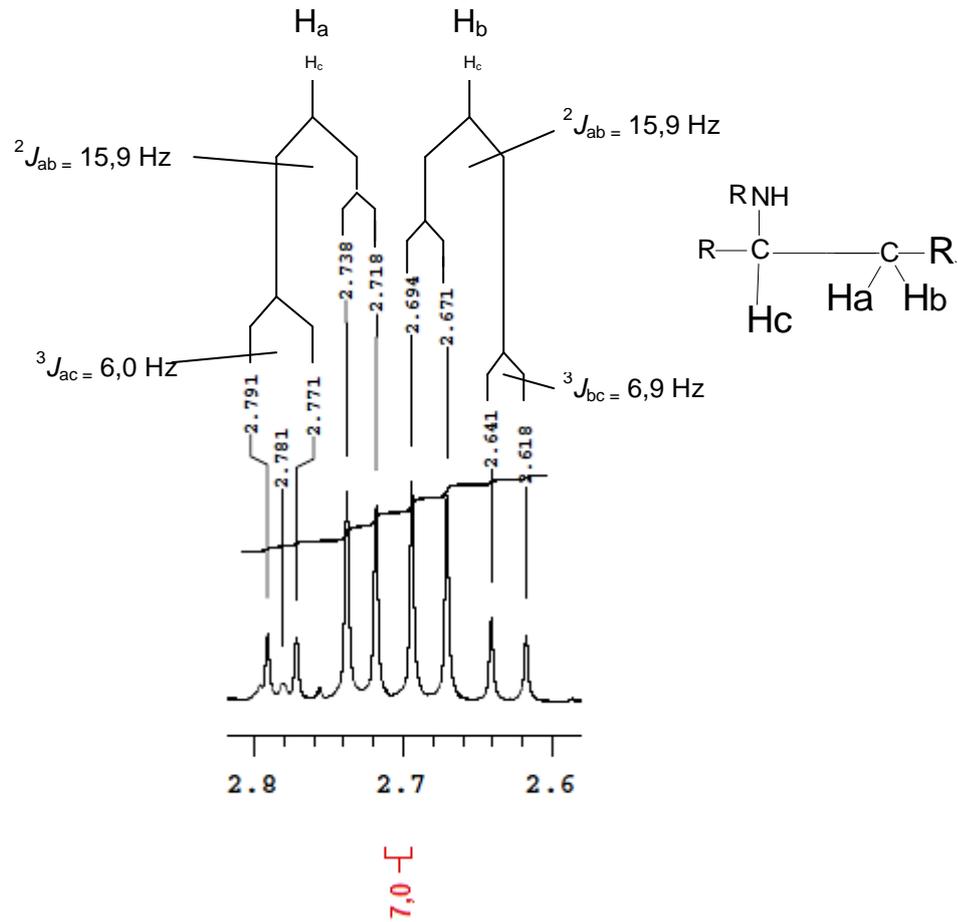
Fonte: A autora.

Figura 48 - Expansão dos sinais do espectro de ^1H do grupo metino.



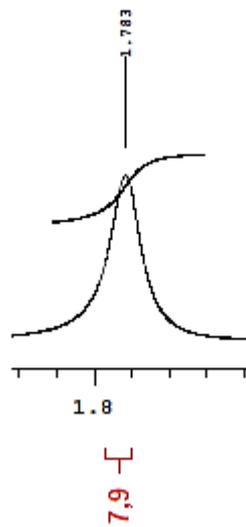
Fonte: A autora.

Figura 49 - Expansão dos sinais dos hidrogênios metilênicos.



Fonte: A autora.

Figura 50 - Expansão do sinal do hidrogênio ligado ao nitrogênio do grupo amina.

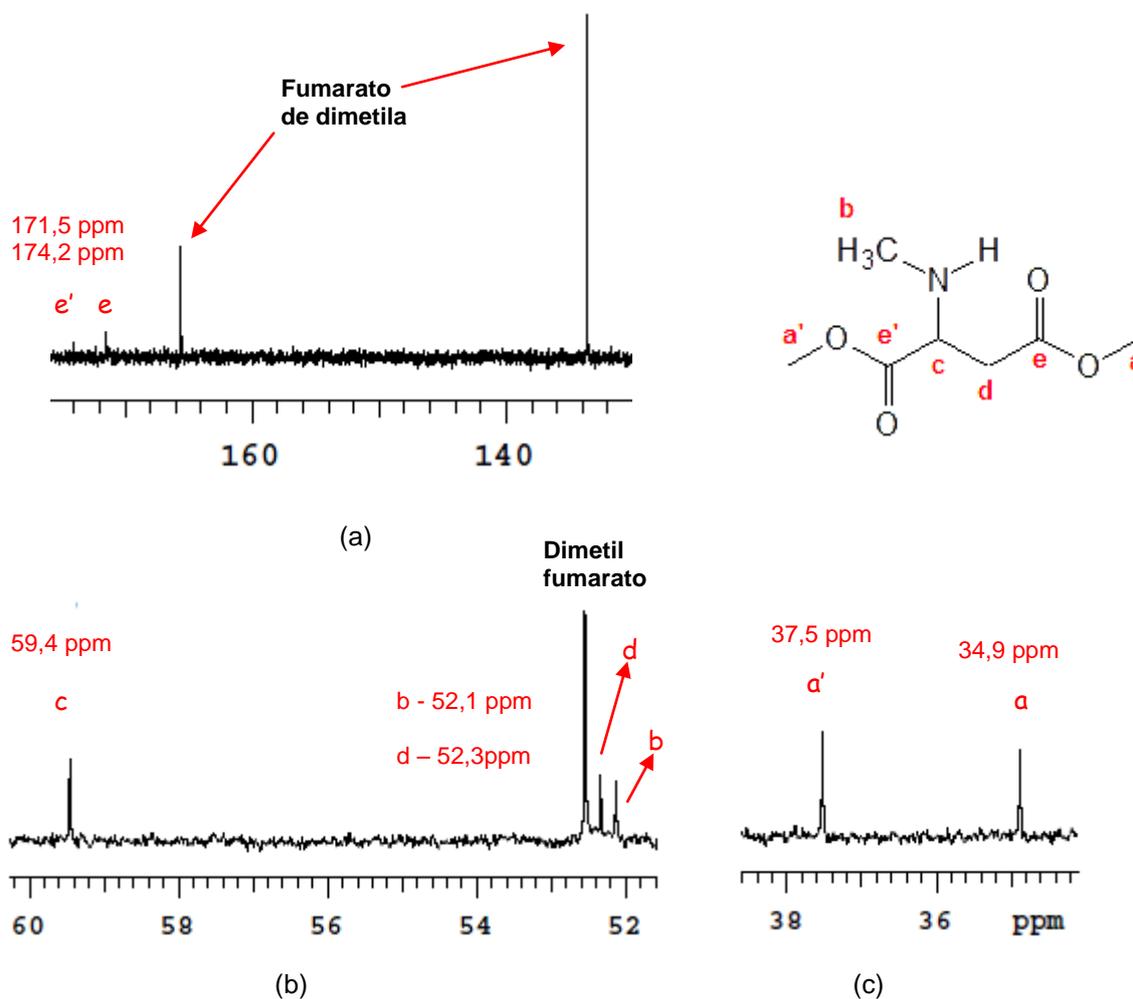


Fonte: A autora.

Todos os sinais do espectro RMN de ^1H apresentados até o momento, confirmaram a formação do composto DL-NMA, principalmente aqueles relativos aos hidrogênios metilênicos e ao hidrogênio do grupo metino, porque é onde ocorre o ataque do nucleófilo a dupla ligação para formação de uma ligação carbono-nitrogênio. Essa observação também pode ser confirmada pelos valores dos acoplamentos geminal ($^2J_{HH}$) e vicinal ($^3J_{HH}$). Em relação aos hidrogênios metilênicos, onde ocorre um acoplamento geminal, ou seja, via duas ligações, a constante de acoplamento apresentou um valor de $^2J_{ab}= 15,9$ Hz, um valor típico de acoplamento geminal de grupos diastereotópicos em sistemas alifáticos acíclicos (9 - 15 Hz) (SILVERSTEIN; BASSLER e MORRILL, 2010; PAVIA, 2010). Para os hidrogênios do grupo metino, onde ocorre um acoplamento vicinal, ou seja, via três ligações, as constantes de acoplamento apresentaram um valor de $^3J_{ac}= 6,0$ Hz e $^3J_{bc}= 6,9$ Hz que está em concordância com valores típicos de acoplamento via três ligações (6 - 8 Hz) (SILVERSTEIN; BASSLER e MORRILL, 2010; PAVIA, 2010).

No espectro de ^{13}C , também foi verificado os mesmos grupos vistos no espectro de ^1H . Observou-se a presença das carbonilas em 165,6, 174,2 e 171,5 ppm (Figura 51.a) referente aos carbonos carbonílicos de ésteres tanto do composto de partida, o fumarato de dimetila e também do composto DL-NMA. Além disso, o sinal em 133,6 ppm é dos carbonos vinílicos do fumarato de dimetila. Na Figura 51.b, pode-se observar os picos em 59,4 ppm do carbono do grupamento metino, em 52,5 ppm do carbono das metoxilas do fumarato de dimetila, em 52,3 ppm do carbono metilênico, em 52,3 ppm da metila ligada ao nitrogênio da amina. E por fim, na Figura 51.c, estão sendo demonstrados os picos em 37,5 e 34,9 ppm os carbonos das metoxilas do composto DL-NMA (SILVERSTEIN; BASSLER e MORRILL, 2010; PAVIA, 2010).

Figura 51 - Sinais do espectro de RMN de ^{13}C a 75 MHz do composto DL-NMA em em CDCl_3 . (a) carbonos carbonílicos de ésteres, do composto e do fumarato de dimetila. (b) carbono do grupamento metino, carbono metilênico, e da metila ligada ao nitrogênio da amina. (c) carbonos das metoxilas do grupamento éster.

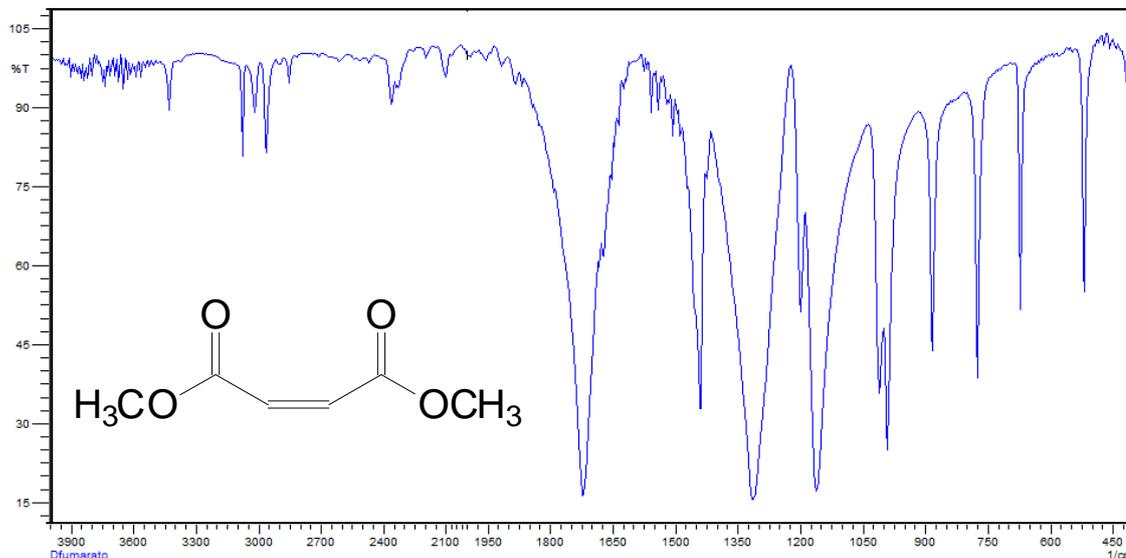


Fonte: A autora.

Para purificação, o composto foi submetido a cromatografia em coluna utilizando sílica ($\Phi = 70\text{-}230$ mesh) e utilizou-se acetato de etila como eluente.

Recolheram-se várias frações que foram analisadas por espectroscopia de IV para analisar o processo. Inicialmente, foram realizadas análises para efeito de comparação dos compostos fumarato de dimetila e DL-NMA (antes da purificação) as quais estão apresentadas na Figura 52 e Figura 53, respectivamente.

Figura 52 - Espectro de infravermelho em KBr do fumarato de dimetila.



Fonte: A autora.

Na Figura 52, no espectro IV, as bandas apresentadas, foram comparadas com dados da literatura e pôde-se confirmar que correspondem ao composto fumarato de dimetila. Na Tabela 2, estão sendo mostrados os valores obtidos experimentalmente com os valores da base de dados (SPECTRAL..., 2012).

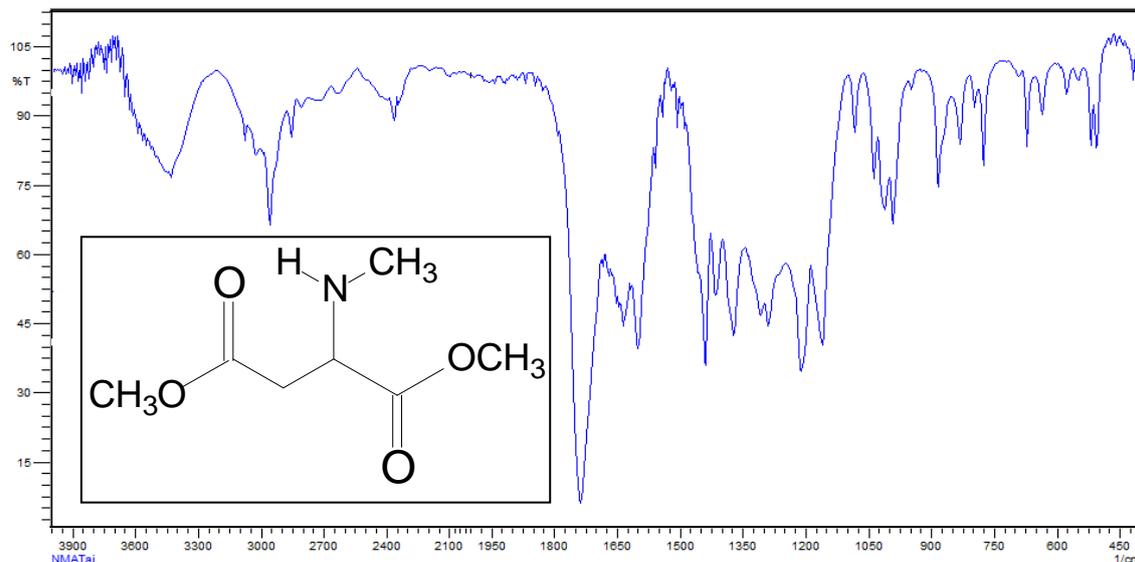
Tabela 2 - Bandas do espectro de IV do composto fumarato de dimetila.

Bandas de absorção	Experimental (cm ⁻¹)	Base de dados (cm ⁻¹)
C=O	1723	1724
C=C	1650	1673
=C-H	3082	3077
C-O	1313-1162	1319-1200 1166-1013

Fonte: (SILVERSTEIN; BASSLER e MORRILL, 2010; PAVIA, 2010; SPECTRAL..., 2012).

Na Figura 53, no espectro IV, estão sendo demonstradas as bandas referentes ao composto DL-NMA, antes da purificação. Na Tabela 3, estão sendo mostrados os valores obtidos experimentalmente com os valores da literatura (SILVERSTEIN; BASSLER e MORRILL, 2010; PAVIA, 2010; SPECTRAL..., 2012).

Figura 53 - Espectro de infravermelho em KBr do DL-NMA, antes da purificação.



Fonte: A autora.

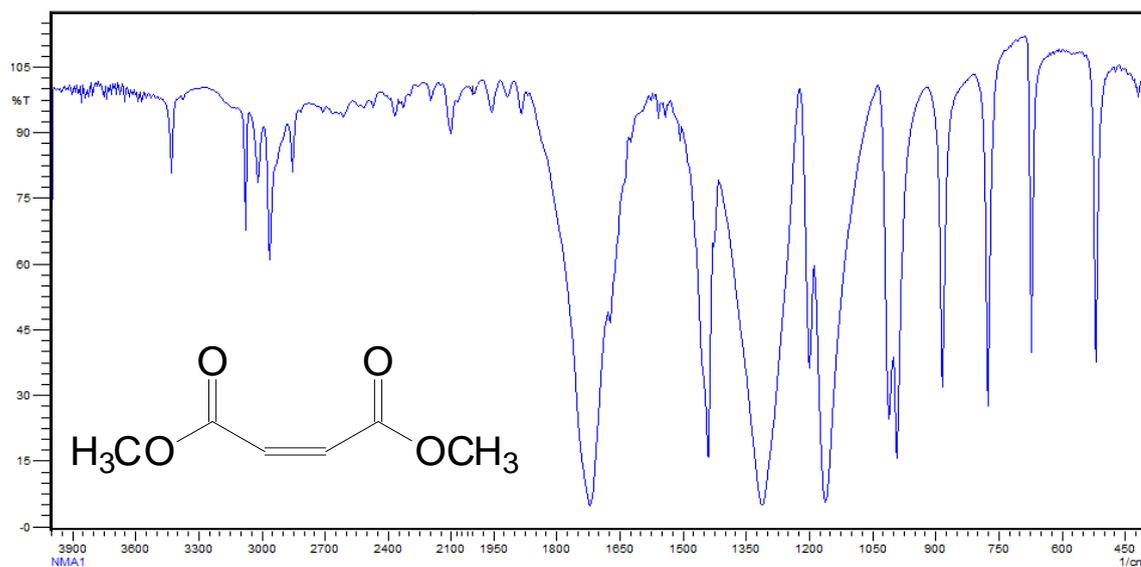
Tabela 3 - Bandas do espectro de IV do composto DL-NMA.

Bandas de absorção	Experimental (cm ⁻¹)	Base de dados (cm ⁻¹)
C=O	1737	1750-1735
C=C	1601	1660-1600
N-H	3433	3500-3300
N-H	1447	1500
C-N	1141	1350-1000
-C-H	2963	3000,0
=C-H	3082	Acima 3000,0
C-O	1373-1162	1300-1000

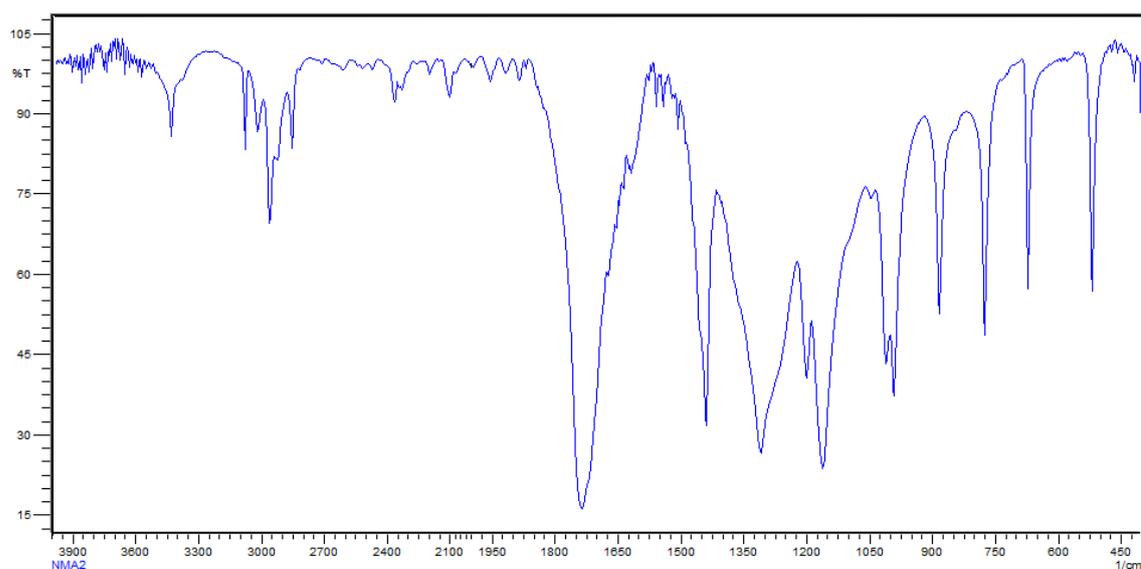
Fonte: (SILVERSTEIN; BASSLER e MORRILL, 2010; PAVIA, 2010; SPECTRAL..., 2012)

Com as análises para efeito de comparação, dos compostos fumarato de dimetila e do composto DL-NMA (antes da purificação) em mãos, realizou-se análises de IV para as amostras coletadas das frações 1 e 2. Podem ser observados nas Figura 54.a e 54.b, que os espectros de IV mostram que as bandas são características do composto fumarato de dimetila e também pode ser confirmado pelos valores das absorções que estão sendo demonstradas na Tabela 4.

Figura 54 - Espectro de infravermelho das frações: (a) 1 e (b) 2.



(a)



(b)

Fonte: A autora.

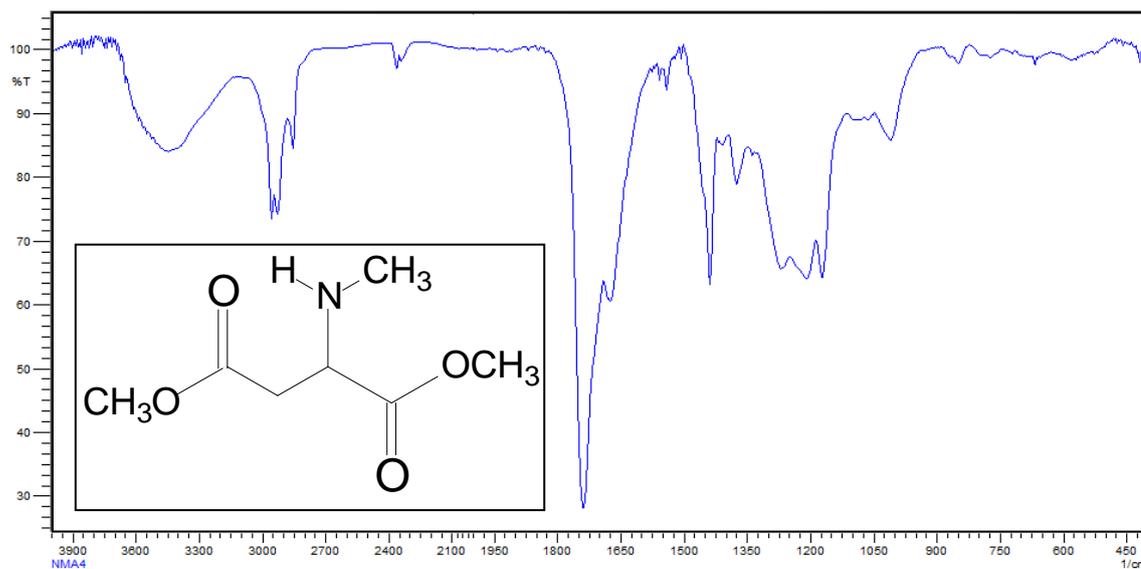
Tabela 4 - Bandas do espectro de IV das frações 1 e 2.

Bandas de absorção	Experimental (cm ⁻¹)	Base de dados (cm ⁻¹)
C=O	1723	1724
C=C	1650	1673
=C-H	3082	3077
C-O	1313-1162	1319-1200 1166-1013

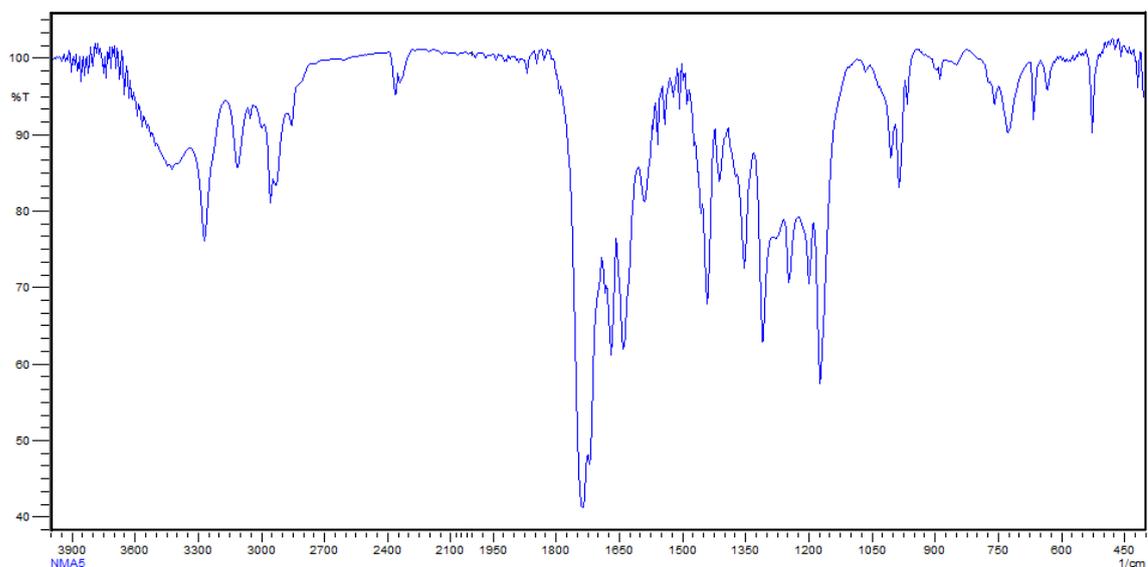
Fonte: (SILVERSTEIN; BASSLER e MORRILL, 2010; PAVIA, 2010; SPECTRAL..., 2012).

Em seguida, realizou-se análises de IV para as frações 4 e 5 e observou-se que ocorreu uma mudança nas características das bandas de absorção (Figura 55.a e 55.b) confirmado pelos valores das absorções que estão sendo demonstradas na Tabela 5 (fração 4) e Tabela 6 (fração 5).

Figura 55 - Espectro de infravermelho das frações: (a) 4 e (b) 5.



(a)



(b)

Fonte: A autora.

Tabela 5 - Bandas do espectro de IV da fração 4.

Bandas de absorção	Experimental (cm⁻¹)	Base de dados (cm⁻¹)
C=O	1738	1750-1735
C=C	1670	1660-1600
N-H	3424	3500-3300
N-H	1441	1500
C-N	1171	1350-1000
-C-H	2866	3000,0
=C-H	2949	Acima 3000,0
C-O	1330-1186	1300-1000

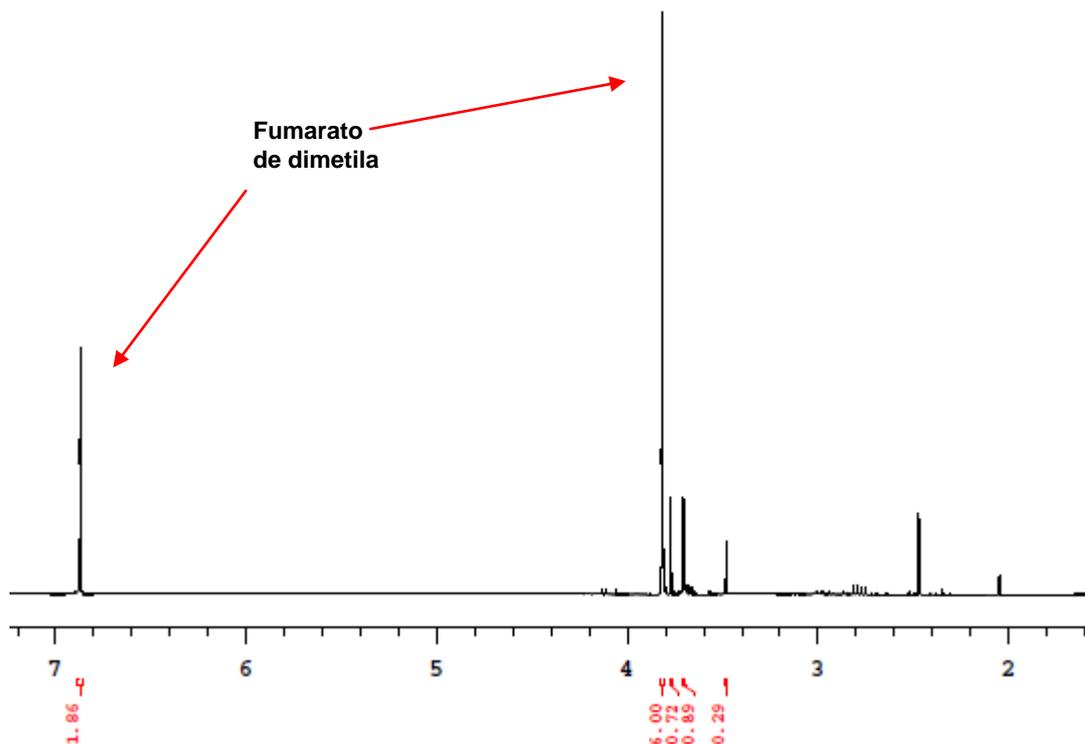
Fonte: (SILVERSTEIN; BASSLER e MORRILL, 2010; PAVIA, 2010; SPECTRAL..., 2012).

Tabela 6 - Bandas do espectro de IV da fração 5.

Bandas de absorção	Experimental (cm⁻¹)	Base de dados (cm⁻¹)
C=O	1738	1750-1735
C=C	1669	1660-1600
N-H	3276	3500-3300
N-H	1447	1500
C-N	1171	1350-1000
-C-H	2954	3000,0
=C-H	3113	Acima 3000,0
C-O	1322-1186	1300-1000

Fonte: (SILVERSTEIN; BASSLER e MORRILL, 2010; PAVIA, 2010; SPECTRAL..., 2012).

Na Figura 55.a e 55.b, os espectros de IV mostram que as bandas são características do composto DL-NMA e também, pela banda de absorção do estiramento de =C-H, demonstra que o fumarato de dimetila não foi totalmente eliminado na cromatografia. Para confirmação, realizou-se uma análise de RMN de ¹H, e observou-se que os sinais em 3,82 ppm, um simpleto, referente aos hidrogênios das metoxilas e outro simpleto em 6,87 ppm, relativo aos hidrogênios do grupamento vinílico, são realmente do composto fumarato de dimetila (Figura 56).

Figura 56 - Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz do DL-NMA em CDCl_3 .

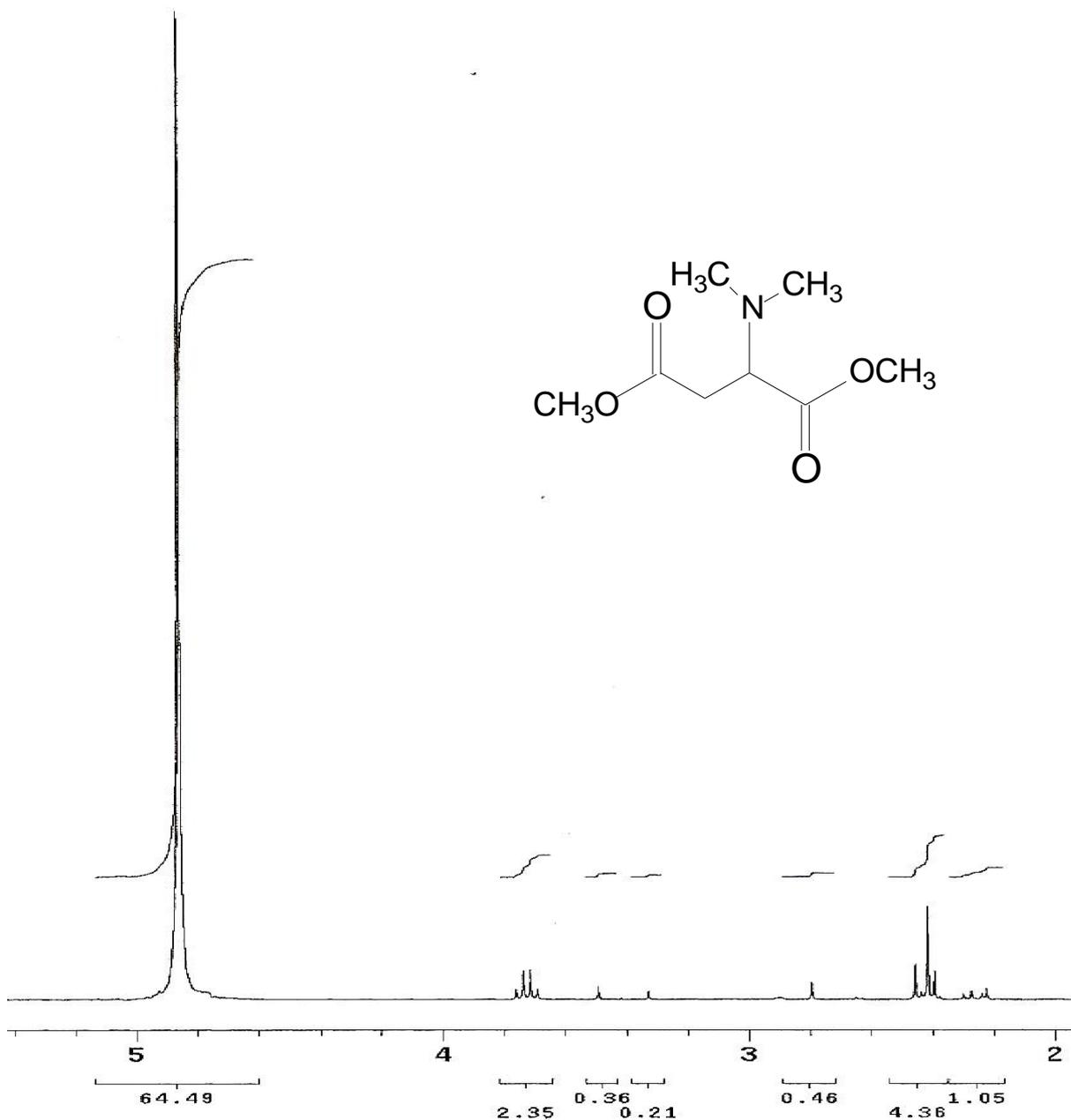
Fonte: A autora.

Todos os sinais do espectro de RMN de ^1H e também as bandas de absorção do IV apresentados até o momento puderam confirmar a formação do composto DL-NMA, principalmente os sinais relativos aos hidrogênios metilênicos e os hidrogênios do grupo metino, porque é onde ocorre o ataque do nucleófilo a dupla ligação para formação de uma nova ligação carbono-nitrogênio. Este sinal é de grande importância. Entretanto, ressaltando mais uma vez, apesar do DL-NMA ter sido formado, os espectros de RMN de ^1H e os espectros de IV comprovaram a presença do fumarato de dimetila, enfatizando que nem todo composto de partida foi convertido em DL-NMA. Mas, apesar do problema apontado, foi possível obter o composto desejado com o método proposto da literatura (BOROS, 2007; ZILKHA; BACHI, 1959; GMEINER et al., 1990).

4.1.3 *N,N*-Dimetilaspartato de dimetila (L-NDA)

Realizou-se a síntese do L-NDA, mas após análise por espectroscopia de RMN de ^1H (Figura 57), o composto não foi observado.

Figura 57 - Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz do L-NDA em CDCl_3 .

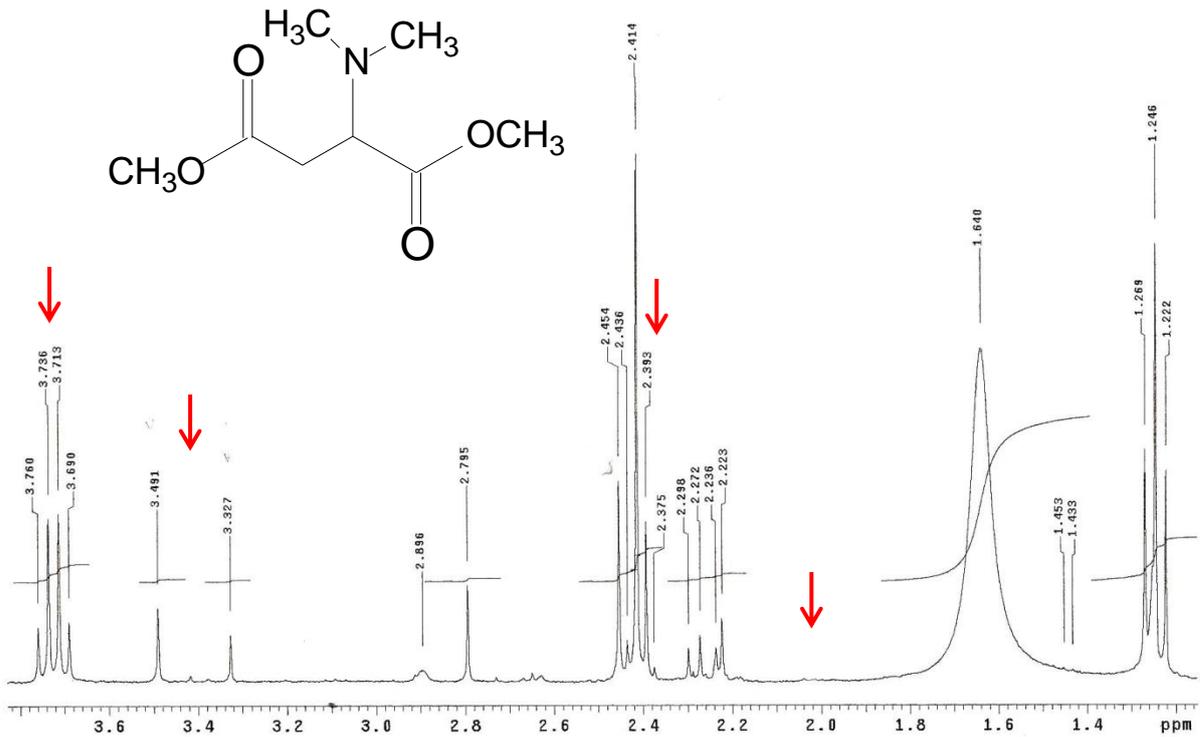


Fonte: A autora.

Os principais sinais que deveriam ser observados seriam: as metilas do grupo amina, em aproximadamente 2,0 ppm. As duas metoxilas, em

aproximadamente 3,75 ppm, o grupo metilênico em 2,4 ppm e um sinal em 3,5 ppm referente ao grupo metino. Mas, analisando detalhadamente o espectro de RMN de ^1H , Figura 58, praticamente todos os sinais relatados não foram notados.

Figura 58 - Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz do L-NDA em CDCl_3 .

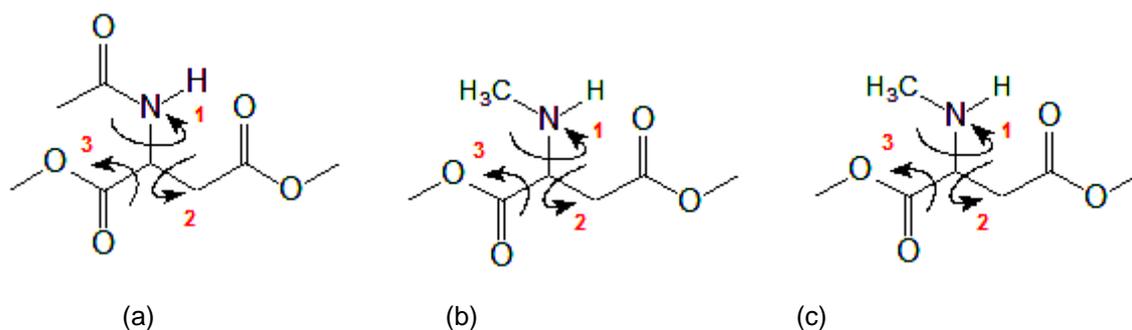


Fonte: A autora.

4.2 Cálculos Teóricos

Para o estudo do comportamento conformacional utilizando cálculos computacionais, empregou-se a configuração estereoquímica L para todas as moléculas, essa preferência foi pela atividade biológica das mesmas no organismo, lembrando que até o momento, não encontrou-se nenhum relato sobre atividade biológica do composto NDA. Em fase isolada, selecionaram-se inicialmente três ângulos diedros, como apresentado na Figura 59.

Figura 59 - Ângulos diedros investigados para as moléculas: (a) NAA; (b) NMA e (c) NDA.



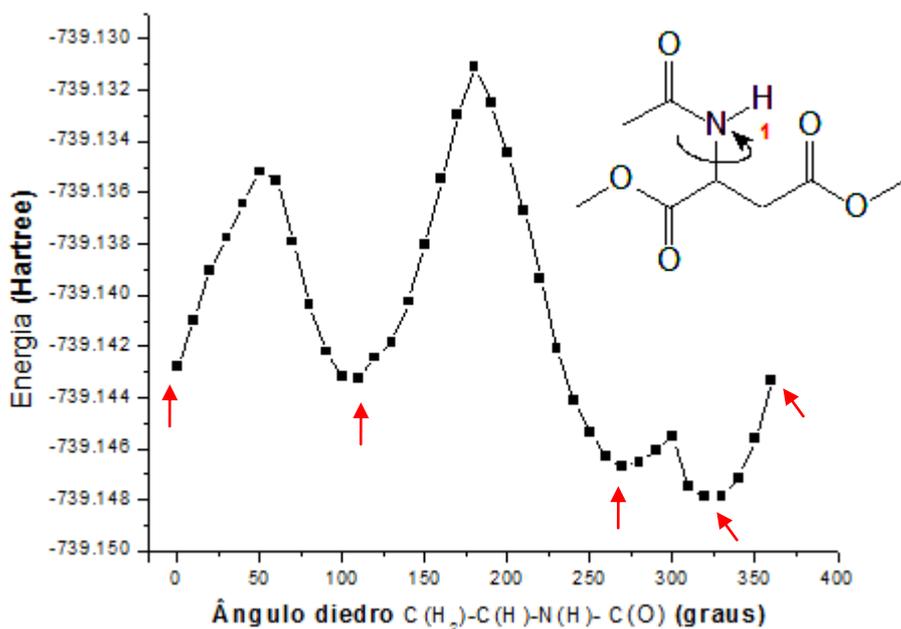
Fonte: A autora.

4.2.1 N-Acetilaspártato de dimetila (NAA)

Por meio do ângulo diedro 1, pôde-se realizar a construção de uma superfície de energia potencial (*scan*). O cálculo de *scan* é um cálculo que combina o giro de um ângulo diedro com o cálculo de energia da geometria. A análise dos mesmos revelou quais eram as geometrias de menor energia e para construção das superfícies utilizou-se um nível de teoria HF/6-311g para o composto NAA, a qual está demonstrada na Figura 60.

Nesta Figura, a superfície de energia potencial mostra cinco pontos que representam as geometrias com baixos valores de energia, tornando-as possivelmente as mais estáveis. Partindo-se destes mínimos, realizou-se outro *scan* girando-se dessa vez o diedro 2. A superfície de energia potencial obtida está apresentada na Figura 61.

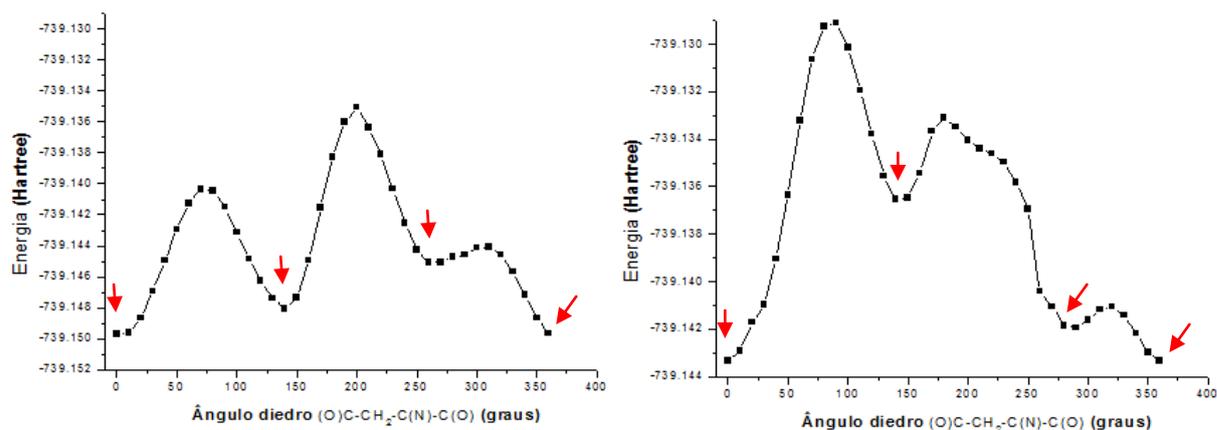
Figura 60 - Superfície de energia potencial obtida com o giro do ângulo diedro 1 para o NAA.



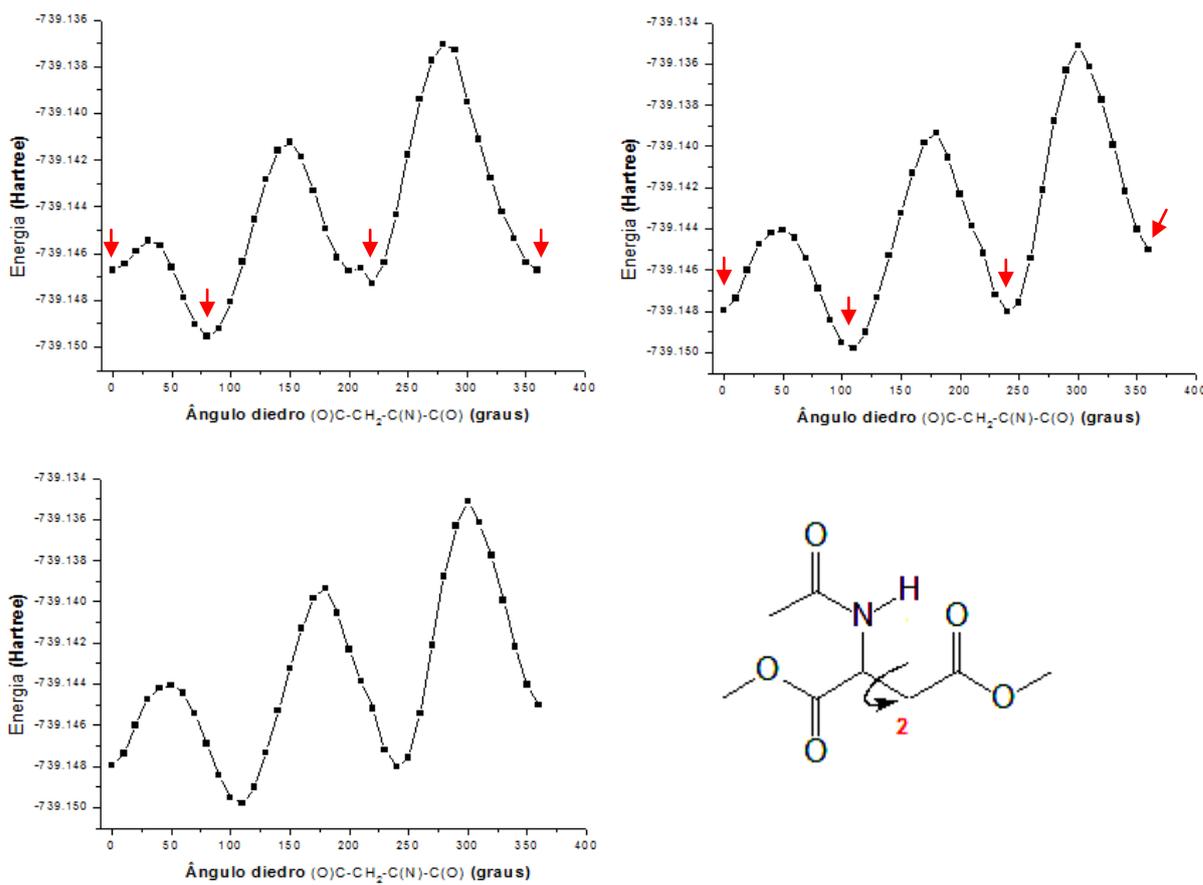
Fonte: A autora.

Pela análise dos scans da Figura 61, observou-se que dois *scans* apresentavam as mesmos mínimos de energia, assim um deles foi descartado. Para finalizar, partindo-se dos dezesseis mínimos, o diedro 3 foi girado.

Figura 61 - Superfície de energia potencial obtida com o giro do ângulo diedro 2 para o NAA.
(continua)



(conclusão)



Fonte: A autora.

A princípio foram encontradas trinta e sete geometrias as quais representam pontos de mínimos de energia. Estas foram otimizadas com o nível de teoria B3LYP/cc-PVTZ. As otimizações são necessárias para que as estruturas mais estáveis das SPEs se convertam em geometrias com o menor valor energético possível. Para todos os valores de energia dos confôrmeros fez-se a correção da energia do ponto zero (ZPE), devido às vibrações moleculares de baixa energia que não são consideradas no cálculo de otimização. Esta correção foi realizada com o cálculo de frequência que além da ZPE, é capaz de caracterizar a geometria como um “real” ponto de mínimo através da inexistência de frequências imaginárias. Ao final destes cálculos cada valor de energia dos confôrmeros obtidos foi analisado. Com a energia relativa (ΔE_{rel}), que é a diferença de energia entre o isômero de menor energia e os demais, calculou-se as populações referentes a cada um dos confôrmeros utilizando-se a Equação 11:

$$\Delta E_{rel} = E_2 - E_1 \quad (\text{Eq. 11})$$

Sendo que: ΔE_{rel} é a diferença de energia relativa,
 E_2 é a energia referente ao isômero de maior energia e
 E_1 é a energia do isômero de menor energia.

Com as diferenças de energias (ΔE_{rel}), quatorze das geometrias foram descartadas, pois apresentaram uma diferença de energia maior que 2,1 kcal/mol em relação à estrutura de menor energia. Pela distribuição de Boltzman, para duas espécies em equilíbrio, apenas as estruturas que apresentarem uma diferença de energia menor do que 2,1 kcal/ mol podem ser consideradas com uma população significativa no equilíbrio conformacional. Além destas, ocorreu o descarte de mais dezesseis estruturas por serem geometrias idênticas as que já existiam.

Os valores de ΔE_{rel} podem ser expressos em termos de população. Estas populações podem ser determinadas através das equações 12 e 13:

$$K = \frac{n_2}{n_1} = \exp\left(\frac{-\Delta E_{rel}}{RT}\right) \quad (\text{Eq. 12})$$

$$n_1 = \frac{1}{1 + K_1 + K_2 + K_3 \dots} \quad (\text{Eq. 13})$$

Onde:

ΔE_{rel} = diferença de energia relativa entre os confômeros;

K = constante de equilíbrio;

n = fração molar do confômero no equilíbrio;

n_1 = geometria que apresenta menor energia;

n_2 = geometria que apresenta maior energia;

R = constante dos gases ($1,987 \text{ cal.K}^{-1}.\text{mol}^{-1}$);

T = temperatura ambiente na escala absoluta (298 K).

Com as equações citadas anteriormente determinou-se as populações de cada confômero. Sendo assim, atribuíram-se ao equilíbrio conformacional do NAA sete geometrias, as quais estão listadas na Tabela 7. O confômero majoritário representou 31,9% da população no equilíbrio, seguido pelo segundo com 24,5%, o

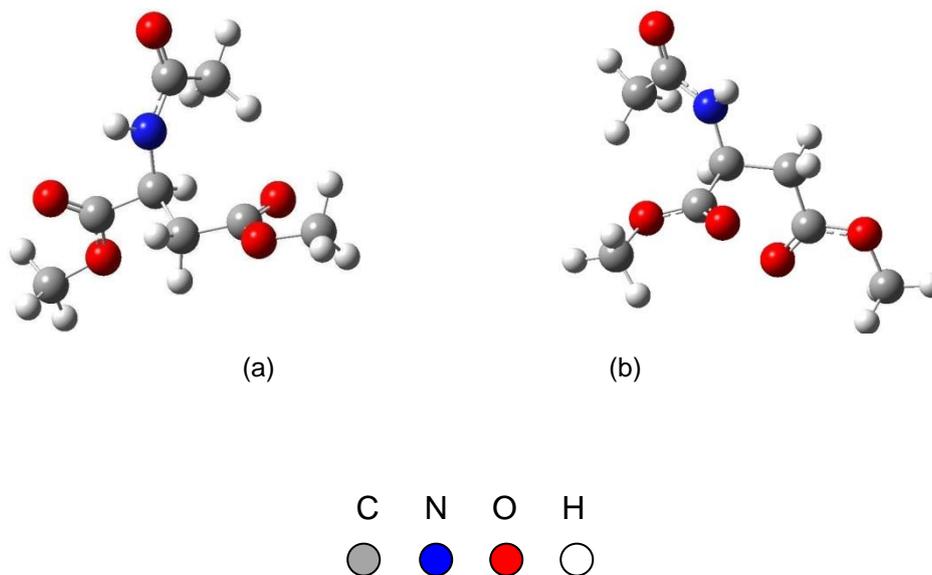
terceiro com um valor de população de 17,6% e o quarto com 16,9%. As demais estruturas representaram uma população menor que 4% cada uma. As estruturas de todos os confôrmeros estão demonstrados na Figura 62.

Tabela 7 - Energias, energias relativas, populações e momento de dipolo para os confôrmeros NAA, em fase isolada.

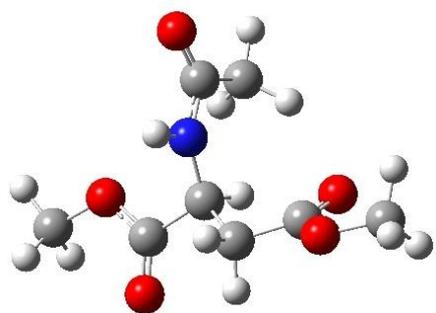
Confôrmeros	Energia (Hartree)	Diferença de Energia relativa (Kcal/mol)	População %	Momento de dipolo (μ) (Debye)
NAA 1	-743,651471	0	31,9	5,73
NAA 2	-743,651221	0,1568	24,5	3,52
NAA 3	-743,650909	0,352	17,6	2,73
NAA 4	-743,650873	0,375	16,9	3,63
NAA 5	-743,649484	1,246	3,9	6,15
NAA 6	-743,649140	1,462	2,7	5,21
NAA 7	-743,649006	1,546	2,3	5,57

Fonte: A autora.

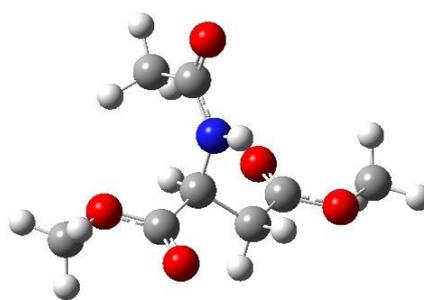
Figura 62 - Estruturas dos confôrmeros que apresentaram populações significativas, (a) NAA 1; (b) NAA 2; (c) NAA 3; (d) NAA 4; (e) NAA 5; (f) NAA 6 e (g) NAA 7. (continua)



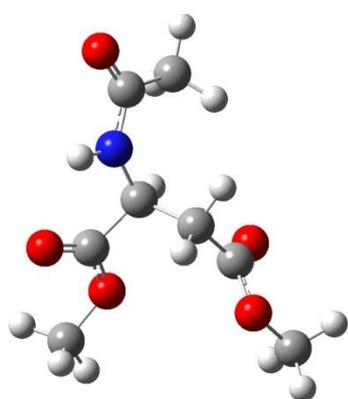
(conclusão)



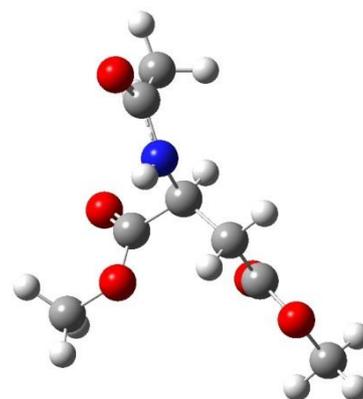
(c)



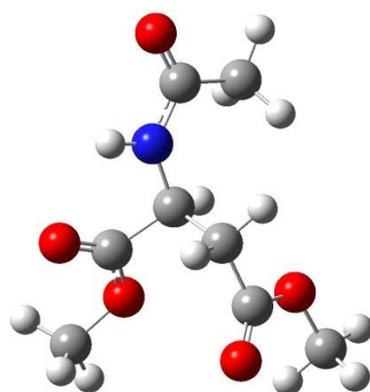
(d)



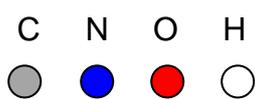
(e)



(f)



(g)



Fonte: A autora.

Após a análise de todas as estruturas, o confômero NAA 1 que foi o mais estável, apresentou o hidrogênio do grupo N-H direcionado para o oxigênio da

carbonila, o que sugere ligação de hidrogênio intramolecular, conferindo maior estabilidade para esta geometria.

Desde 1939, o conceito de ligação de hidrogênio tem encontrado larga aceitação devido à publicação de Linnus Pauling "A Natureza da ligação química". A partir desta publicação, começou-se a utilizar o conceito de ligação de hidrogênio, para explicar as propriedades de sistemas tão importantes como, por exemplo, a água, hidratos de carbono e ácidos nucleicos, entre outros (KOCH; HOLTHAUSEN, 2001).

Para que ocorra uma ligação de hidrogênio intramolecular do tipo N-H--O, que é considerada uma interação forte, a distância máxima para que ocorra este tipo de interação é de 2,5 Å (KOCH; HOLTHAUSEN, 2001). Sendo que, acima desse valor, este tipo de interação é muito fraca, praticamente nula. Experimentalmente, na espectroscopia de Infravermelho, a presença de uma ligação de hidrogênio é evidenciada por um alongamento da ligação X--H, acompanhado por um deslocamento para o vermelho que corresponde à frequência de estiramento (PAVIA, 2010). Para complementar a espectroscopia vibracional, também utiliza-se a espectroscopia de RMN. A informação que se obtém dos espectros de RMN depende da natureza dos núcleos magnéticos e, mais interessante ainda do ponto de vista químico, das características do ambiente eletrônico em que os núcleos se encontram imersos e das relações de posição entre núcleos da mesma molécula (KOCH; HOLTHAUSEN, 2001).

Para comprovar que há uma ligação de hidrogênio intramolecular estabilizando o isômero NAA 1, primeiramente analisou-se o índice de Wiberg, que é incluído no cálculo de NBO. Este índice é igual ao valor inteiro ideal geralmente atribuído a uma ordem de ligação na molécula. No caso, para uma ligação de hidrogênio, quanto mais próximo de 1 o valor obtido no cálculo, mais efetiva será a ligação de hidrogênio (MAYER, 2006). As distâncias médias entre tais grupos estão demonstrados na Tabela 8.

Na Tabela 8, observou-se que os isômeros NAA 5 e NAA 7 apresentam índice de Wiberg maior que o isômero NAA 1 e analisando as estruturas na Figura 63, pode-se observar que a ligação de hidrogênio realmente aparece pela distância da interação N-H--O.

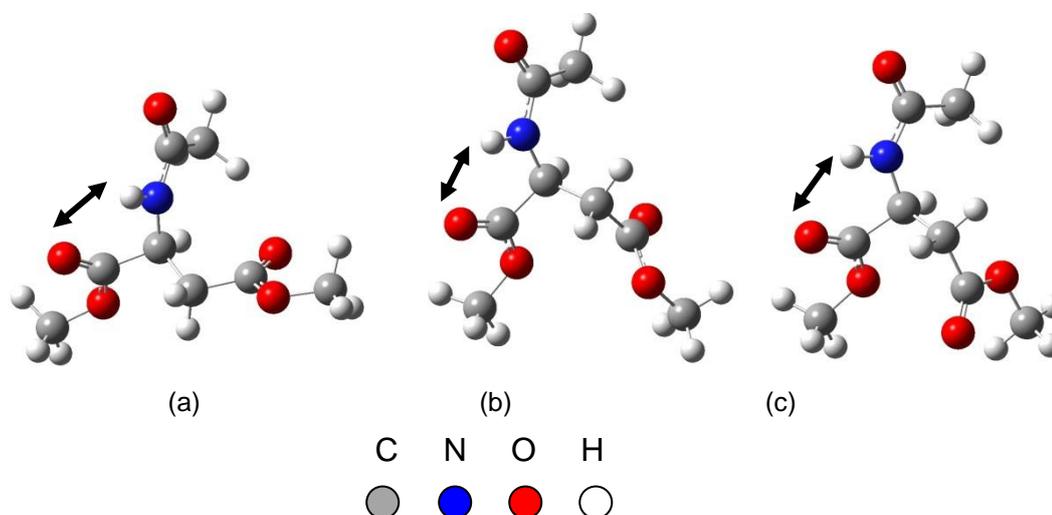
Tabela 8 - Distâncias da ligação N-H--O e os Índice de Wiberg dos confôrmeros NAA.

NAA	E (Kcal/mol)	Ocupância (O)	Tipo	Ocupância (N-H)	Distância da ligação*	Índice de Wiberg
					N-H--O	
NAA 1	-	-	-	-	2,5	0,0025
NAA 2	-	-	-	-	3,2	0,0006
NAA 3	-	-	-	-	3,9	0,0004
NAA 4	-	-	-	-	3,2	0,0007
NAA 5	0,45	1,84	remota	0,02038	2,3	0,0055
NAA 6	-	-	-	-	3,7	0,0001
NAA 7	0,38	1,84	remota	0,02005	2,3	0,0050

* Å (Angstrom)

Fonte: A autora.

Figura 63 - Estruturas dos confôrmeros que apresentaram ligação de hidrogênio. (a) NAA 1; (b) NAA 5 e (c) NAA 7.



Fonte: A autora.

Os cálculos de NBO foram analisados, inclusive cálculos de deleção total, que são cálculos que fornecem descrições quantitativas das interações hiperconjugativas. Dentro do esquema de NBO de deleção total, os mecanismos hiperconjugativos de transferência de elétrons são entendidos como interações que envolvem transferências parciais de elétrons de um orbital (ligante) duplamente ocupado para um orbital (antiligante) vazio. Com a remoção das interações entre os orbitais ligantes e antiligantes tem-se uma molécula com uma “estrutura de Lewis

perfeita”, onde todos os orbitais se encontram duplamente ocupados. Deste modo, pode-se ter uma indicação dos efeitos de repulsão eletrônica presentes nas geometrias.

Na Tabela 9, estão sendo apresentados os valores de energia (sem interações de orbitais) para todos os confôrmeros.

Tabela 9 – Energias de deleção total dos confôrmeros NAA.

Confôrmeros	Energia de deleção (Hartree) ^a	ΔE (Kcal/mol) ^b
NAA 1	-742,555017518	0,5
NAA 2	-742,550608692	3,3
NAA 3	-742,549779756	3,8
NAA 4	-742,555803866	0
NAA 5	-742,547732621	5,1
NAA 6	-742,553075027	1,7
NAA 7	-742,548466759	4,6

^a Energia com remoção de interações de orbitais;

^b ΔE = diferença de energia do confôrmero de maior energia para o de menor energia.

Fonte: A autora.

A ordem de estabilidade com as interações de NBO modificou-se após a remoção das interações de orbitais. A energia de remoção indica que os confôrmeros NAA 5 e NAA 7 são os que apresentaram maiores interações hiperconjugativas, visto pelos valores ΔE elevados, 5,1 e 4,6 Kcal/mol, respectivamente. Esse resultado diz que estes isômeros estão sendo estabilizados pelas interações de orbitais, diferente do NAA 1 em que o valor da interação é menos efetiva, ou seja, neste caso, não são as interações hiperconjugativas que estão estabilizando este isômero, mas sim, há um outro fator que está fazendo com que ajude na estabilidade e um desses fatores pode ser a ligação de hidrogênio que foi discutida anteriormente, apesar dos isômeros NAA 5 e NAA 7 terem valores do índice de ligação de Wiberg mais significativos que o NAA 1. Os maiores efeitos hiperconjugativos desses isômeros podem estar também associados à ligação de hidrogênio caracterizada com o índice de ligação de Wiberg, sendo que para o NAA 1 ainda tem um valor que se destaca em relação aos outros confôrmeros que não sejam o NAA 5 e NAA 7. Mas de maneira geral, não dá para explicar a preferência

conformacional pelos cálculos de NBO para o isômero NAA 1, mas sim, foi possível estimar alguns fatores que podem estar estabilizando-o.

Como as interações hiperconjugativas explicaram apenas parcialmente os resultados obtidos, outro tipo de efeito deve existir nesses isômeros que em conjunto com estas interações explicam de forma satisfatória os fatores que governam este equilíbrio conformacional. Assim sendo, realizou-se mais um cálculo de interações estéricas entre orbitais que também foi determinado pela teoria dos orbitais de ligação (NBO). Os valores de energia obtidos no cálculo são referentes às interações entre orbitais ocupados e são avaliados de maneira semelhante às energias de estabilização por efeitos hiperconjugativos, só que por serem entre dois orbitais ocupados, esta energia é de “desestabilização”, ou seja, o somatório destas interações demonstra um efeito desestabilizante da estrutura, visto serem as mesmas repulsivas. Portanto, quanto maior a energia, maior o efeito desestabilizante. Neste caso, pode-se avaliar a energia total, como os dados da Tabela 10, ou avaliar interações específicas entre determinados orbitais ocupados.

Os dados da Tabela 10, mostram que a energia obtida no cálculo de NBO, não podem explicar a preferência conformacional do isômero NAA 1, porque o somatório das interações dos orbitais, demonstra que o confômero majoritário apresenta um grande efeito desestabilizante da estrutura pelas forças repulsivas, devido a energia ser uma das mais altas. Uma das possibilidades desse valor ter sido tão discrepante é devido aos vários pares de elétrons dos átomos de oxigênio do grupamento éster e também, ao átomo de nitrogênio do grupamento amina, por isso, os valores da energia não estão de acordo com o equilíbrio conformacional.

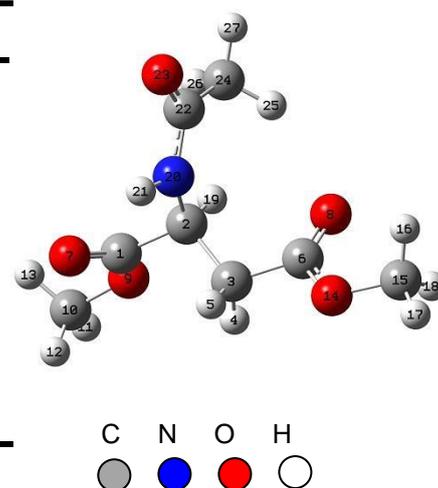
Tabela 10 – Energia de Interação estérica obtida pela análise de NBO dos confômeros NAA.

Confômeros	Energia do efeito estérico Kcal/mol
NAA 1	385,8
NAA 2	379,6
NAA 3	387,1
NAA 4	384,9
NAA 5	386,5
NAA 6	386,9
NAA 7	379,5

Neste caso, avaliou-se detalhadamente todas as interações hiperconjugativas, para conhecer quais eram as mais efetivas e quais são as possíveis interações que estão estabilizando as geometrias. As principais interações obtidas nos cálculos de NBO para todos os confôrmeros estão descritas na Tabela 11.

Tabela 11 - Principais interações entre orbitais, para os confôrmeros do composto NAA calculadas por NBO.

Interações	1	2	3	4	5	6	7
$n_{O7} \rightarrow \sigma^*_{C1-C2}$	21,8	21,7	21,6	21,4	21,6	21,1	21,6
$n_{O7} \rightarrow \sigma^*_{C1-O9}$	32,9	32,6	32,3	32,8	32,3	33,8	32,4
$n_{O7} \rightarrow \sigma^*_{C3-O6}$	20,6	20,5	20,4	20,4	20,2	20,6	20,2
$n_{O8} \rightarrow \sigma^*_{C6-O14}$	32,5	32,6	32,5	32,6	33,2	33,0	34,2
$n_{O9} \rightarrow \sigma^*_{C1-O7}$	50,0	51,0	47,8	50,3	50,9	48,7	51,2
$n_{O14} \rightarrow \sigma^*_{C6-O8}$	49,5	51,0	49,6	49,8	48,3	50,5	48,4
$n_{N20} \rightarrow \sigma^*_{C1-C2}$	6,7	8,1	10,1	7,3	7,3	8,7	2,5
$n_{N20} \rightarrow \sigma^*_{C2-C3}$	6,1	3,6	4,5	4,7	8,6	2,6	8,8
$n_{N20} \rightarrow \sigma^*_{C22-C23}$	52,8	52,4	53,3	50,9	61,4	50,5	61,8
$n_{N20} \rightarrow \sigma^*_{C20-C22}$	25,7	25,6	25,5	25,8	25,5	25,7	25,5



Fonte: A autora.

Os resultados de NBO mostram que as interações do tipo $n_{N20} \rightarrow \sigma^*_{C22-C23}$, $n_{O9} \rightarrow \sigma^*_{C1-O7}$ e $n_{O14} \rightarrow \sigma^*_{C6-O8}$ são as mais efetivas para a estabilização da energia do sistema, apresentando valores muito próximos para todos os confôrmeros.

As hiperconjugações envolvendo o átomo de nitrogênio e os átomos de carbono que estão próximos ao carbono quiral ($n_{N20} \rightarrow \sigma^*_{C1-C2}$, $n_{N20} \rightarrow \sigma^*_{C1-C3}$) são as que mais apresentaram diferentes energias em todos os isômeros, apesar das energias das interações deste tipo serem pouco efetivas, mas contribuem para o equilíbrio conformacional, por ser a interação onde ocorreu o giro da ligação com a escolha do ângulo diedro.

Em geral, os cálculos de NBO forneceram muitos resultados, mas não foram satisfatórios para explicar a preferência conformacional dos isômeros do NAA, pode-se somente estimar algumas possíveis interações que contribuem para a estabilidade dos confôrmeros. Seria necessário otimizar as estruturas em um outro nível de teoria para comparar os resultados.

Outro fator que foi analisado e confere maior estabilidade ao NAA 1 e contribui para o impedimento estérico entre as carbonilas são as distâncias entre as metilas (Tabela 12). Observou-se que os quatro confôrmeros majoritários, possuem maior distância, o que confere menor impedimento estérico entre as carbonilas, tornando-os mais estáveis quando comparadas com os confôrmeros que apresentaram populações menores que 4%. Nestes isômeros o impedimento estérico é maior entre as extremidades, ou seja, a repulsão é maior entre as carbonilas, efeito este que desestabiliza.

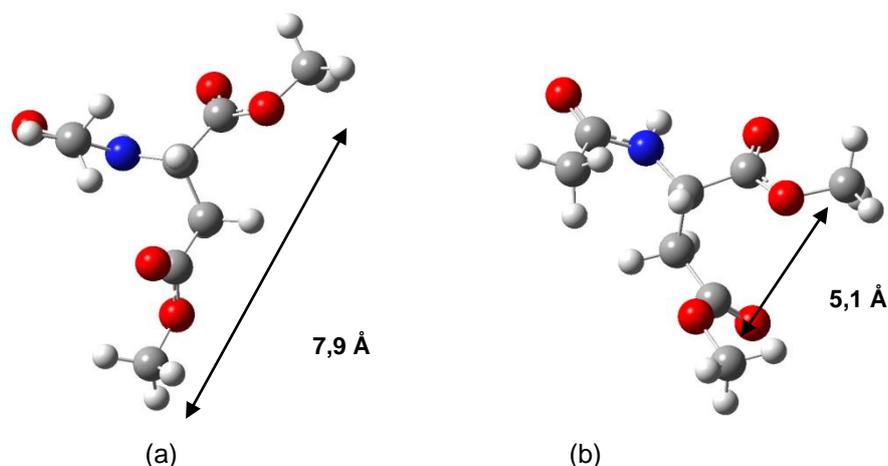
Tabela 12 - Distâncias entre as metilas de todos os confôrmeros.

Confôrmeros	Distâncias entre as metilas (Å)	População %
NAA 1	7,9	31,9
NAA 2	6,9	24,5
NAA 3	8,5	17,6
NAA 4	8,5	16,9
NAA 5	5,1	3,9
NAA 6	5,9	2,7
NAA 7	5,1	2,3

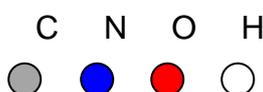
Fonte: A autora.

Na Figura 64, estão sendo apresentadas as distâncias entre as metilas dos isômeros NAA 1 e do NAA 7, para demonstrar a diferença espacial entre elas.

Figura 64 - Distâncias entre as metilas dos dois confôrmeros: (a) NAA 1 e (b) NAA 7.



Fonte: A autora.



Na sequência, as sete estruturas foram submetidas a cálculos de otimização com rotina de solvatação, os quais possibilitaram avaliar a tendência da preferência conformacional em solução aquosa (água). Após estes cálculos, não foram observadas mudanças significativas nas geometrias das moléculas estudadas.

Contudo, comparando às energias eletrônicas obtidas observou-se uma mudança, do ponto de vista energético, no equilíbrio conformacional de algumas destas moléculas quando consideramos o ambiente solvatado. As populações de cada confômero no equilíbrio foram alteradas, porém o isômero NAA 1 continuou sendo o majoritário. Os valores das diferenças de energia encontrados para estes cálculos e as populações dos confômeros estão apresentados na Tabela 13.

Tabela 13 - Energias, energias relativas e populações para os confômeros NAA, em solução aquosa.

Confômeros	Energia (Hartree) Solução aquosa	Diferença de Energia relativa (Kcal/mol)	População % (solução aquosa)	População % (fase isolada)
NAA 1	-743,8906846	0	36,1	31,9
NAA 2	-743,8898826	0,50	15,5	24,5
NAA 3	-743,890201	0,30	21,7	17,6
NAA 4	-743,889985	0,44	17,2	16,9
NAA 5	-743,8881811	1,57	2,53	3,9
NAA 6	-743,888924	1,10	5,63	2,7
NAA 7	-743,8875626	1,96	1,30	2,3

Fonte: A autora.

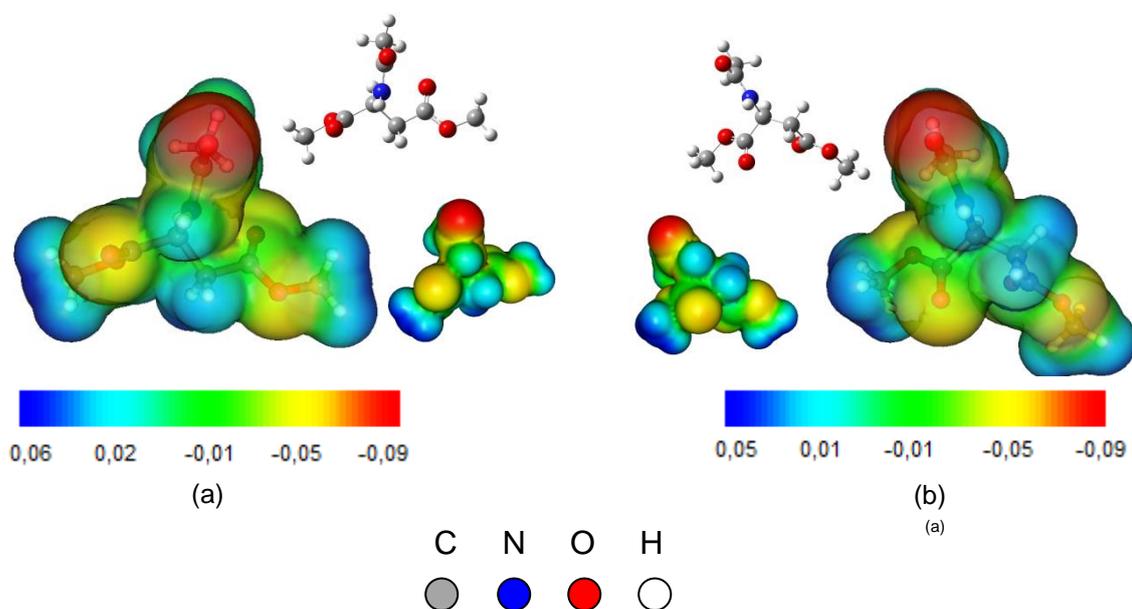
O confômero NAA 1, majoritário na fase isolada (31,9%) aumentou para 36,1% da população em solução aquosa (água). Outros dois confômeros que também apresentaram uma discreta mudança das populações com a presença do solvente foram o NAA 3 e NAA 4, que em fase isolada representavam 17,6% e 16,9%, em solução foram para 21,7 e 17,2%, respectivamente. Mas, o isômero que proporcionou maior mudança com a presença do solvente foi o NAA 2, a população de 24,5% passou para 15,5%.

Para a molécula NAA, com a mudança para o meio polar (água), ocorreu um aumento da população, ou seja, houve em solução aquosa, o favorecimento da interação soluto-solvente. Como a molécula NAA, apresenta muitas regiões com altas densidades eletrônicas, devido aos vários átomos eletronegativos,

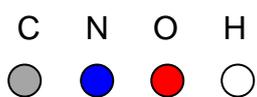
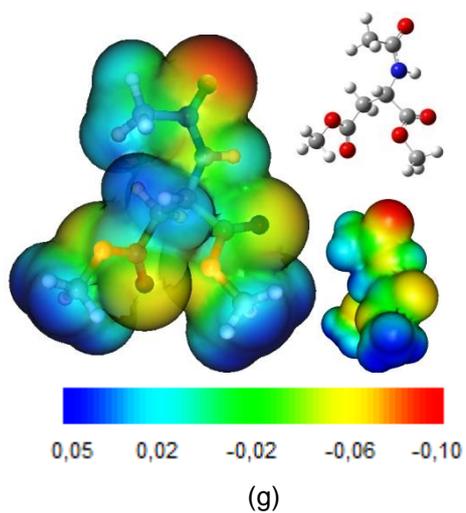
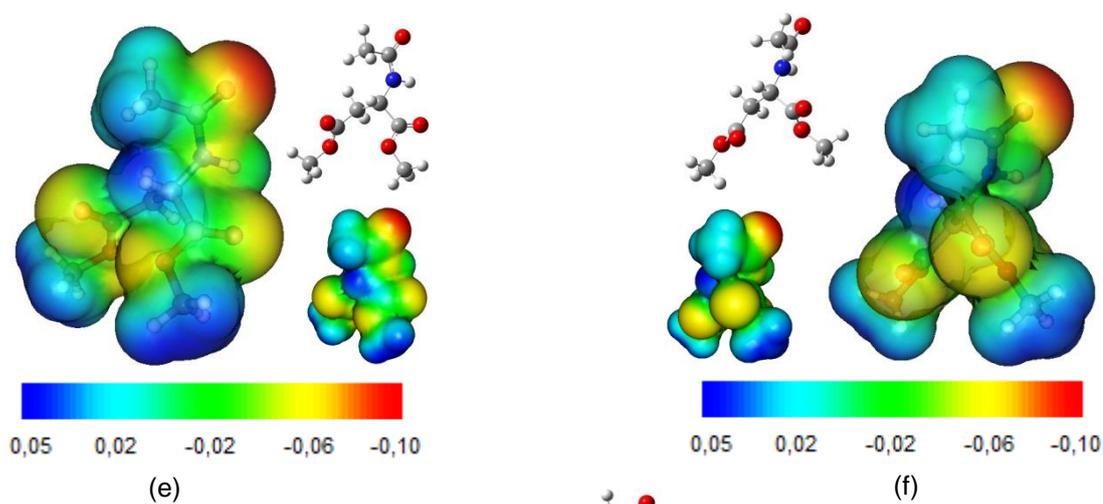
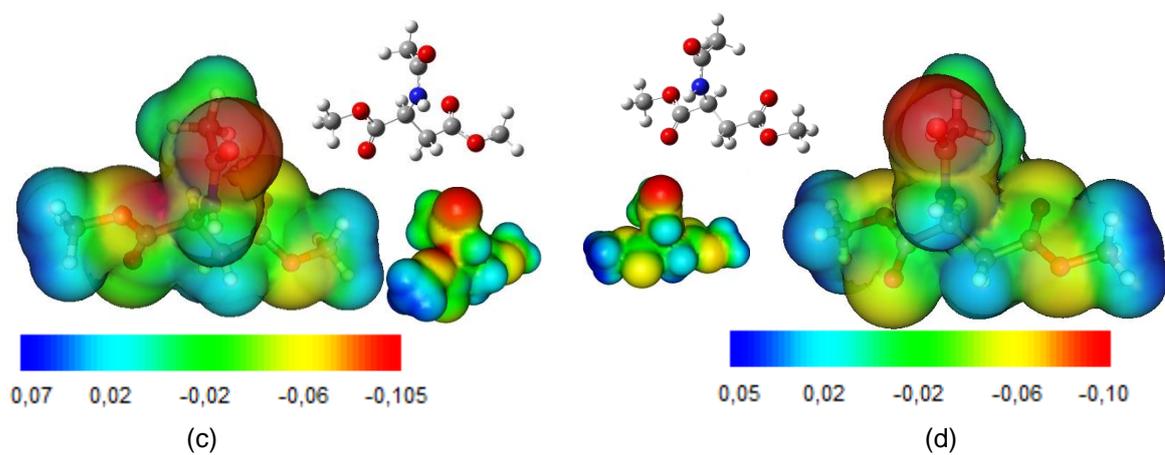
especialmente onde há o grupamento acetila ligado ao nitrogênio da amida, essa região é passível de interagir com outra região de baixa densidade eletrônica, como por exemplo, os hidrogênios da molécula de água, possibilitando a formação de ligações de hidrogênios. Esse favorecimento da interação soluto-solvente torna muito menor a frequência dos movimentos conformacionais da estrutura, fazendo com que a população do confômero majoritário em água seja beneficiada.

A estrutura molecular, a densidade eletrônica distribuída e o dipolo elétrico resultante na molécula NAA são reproduzidos por mapas gráficos (Figura 65), os chamados mapas de potencial eletrostático (MPE). Estes mapas são considerados uma importante ferramenta utilizada para o estudo da análise conformacional, porque permite dizer como algumas conformações prevalecem mais do que outras, isto pode estar relacionada com a densidade de carga distribuída sobre uma molécula bem como a presença de sítios reativos, e neste caso, os sítios reativos envolvidos são importantes, por exemplo, em sínteses orgânicas. As regiões de potencial mais positivo representada pela cor azul (baixa densidade eletrônica) estão localizadas nos hidrogênios da molécula, a região de potencial mais negativo simulada pela coloração vermelha (alta densidade eletrônica) está no oxigênio da carbonila do grupo acetil, visto que este grupo atrai os elétrons para perto de si.

Figura 65 - Mapas de potencial eletrostático: (a) NAA 1; (b) NAA 2; (c) NAA 3; (d) NAA 4; (e) NAA 5; (f) NAA 6 e (g) NAA 7. (continua)



(conclusão)



Fonte: A autora.

A região que apresentou alta densidade eletrônica está no oxigênio da carbonila do grupo acetil, e esse fenômeno ocorreu nesta região, pelo fato do

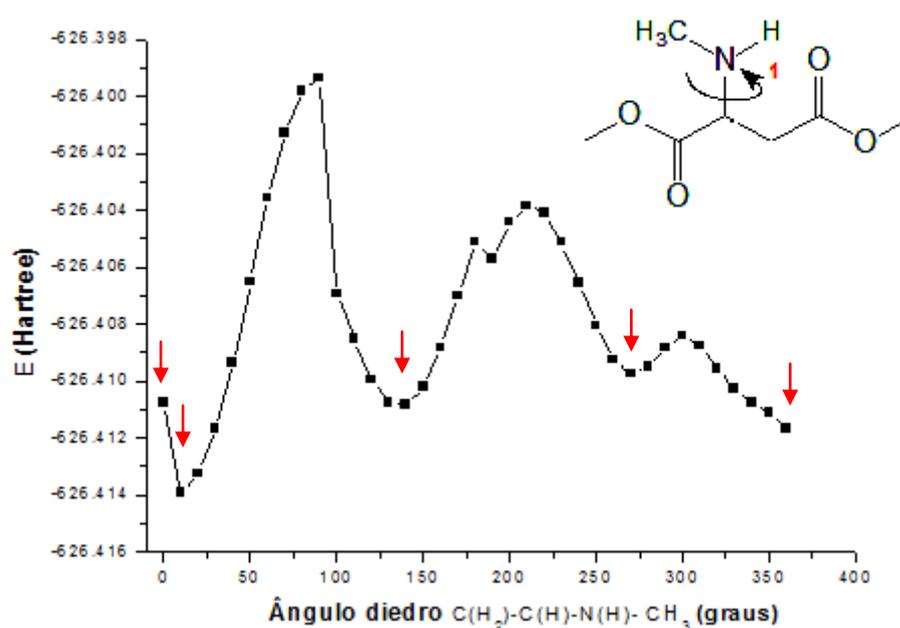
oxigênio ser um átomo bastante eletronegativo e apresentar pares de elétrons livres. Pode-se dizer também, que esta região é passível de interagir com outra região de baixa densidade eletrônica de outra molécula, por exemplo, em uma síntese orgânica, ou até mesmo com moléculas que sejam receptores biológicos, no caso da molécula NAA que está presente no sistema neurológico, e é um importante marcador biológico, possivelmente pode ocorrer interações com sítios ativos de alguns receptores.

Outra informação importante que podemos obter dos MPEs é a comprovação da existência de ligações de hidrogênio intramoleculares, e isso pode ser confirmado pela junção das nuvens eletrônicas entre os átomos envolvidos, neste caso, o hidrogênio do grupo N-H direcionado para o oxigênio da carbonila, e essa junção foi observada nos isômeros que apresentaram a ligação de hidrogênio que foram os confôrmeros NAA 1, NAA 5 e NAA 7.

4.2.2 *N*-Metilaspártato de dimetila (NMA)

Na Figura 66, com o ângulo diedro 1 investigado, pôde-se obter a superfície de energia potencial, com nível de teoria HF/6-311g para o composto NMA.

Figura 66 - Superfície de energia potencial obtida com o giro do ângulo diedro 1 para o NMA.

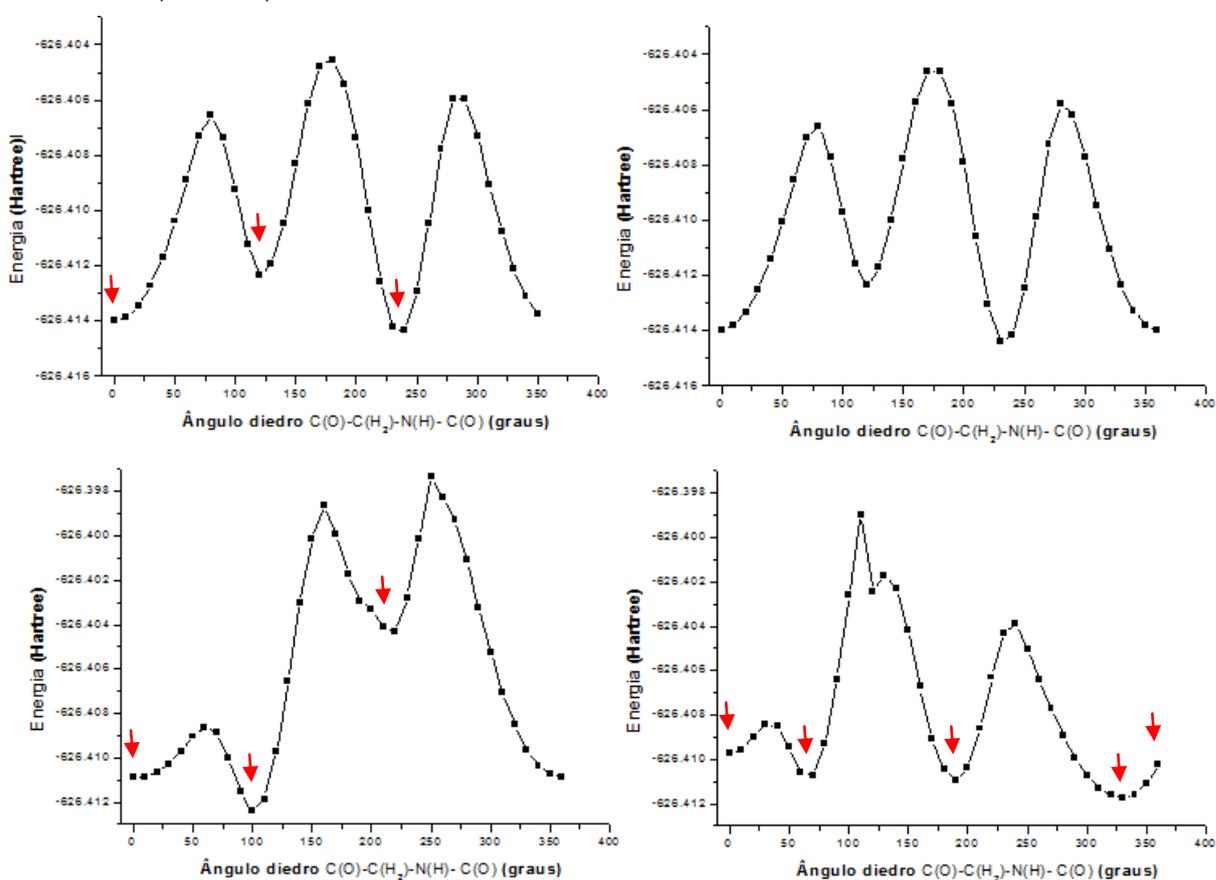


Fonte: A autora.

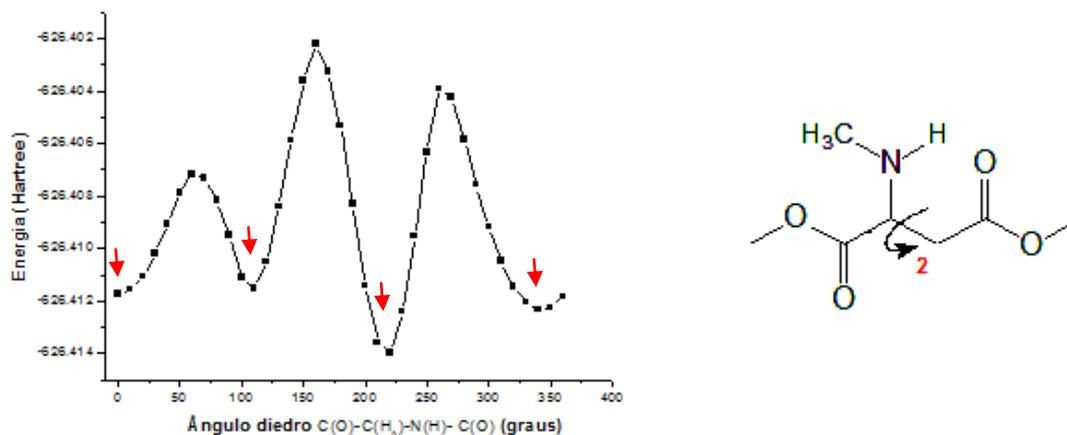
Observaram-se na Figura 66, cinco mínimos e partindo-se destes, realizou-se outro *scan* girando-se desta vez o diedro 2. As superfícies de energia potencial obtidas estão apresentadas na Figura 66. Notou-se que dois *scans* são idênticos, com isso, um deles foi descartado. Para finalizar, partindo-se dos quinze mínimos encontrados nas superfícies de energia potencial na Figura 67, o diedro 3 foi girado.

Com o giro do último ângulo diedro as superfícies de energia potencial obtidas demonstraram a princípio cinquenta geometrias. Destas, vinte oito foram descartadas por serem iguais.

Figura 67 - Superfície de energia potencial obtida com o giro do ângulo diedro 2 para o NMA.
(continua)



(conclusão)



Fonte: A autora.

As vinte duas geometrias que restaram são, possivelmente, as mais estáveis obtidas nas SEPs, assim, foram otimizadas e para todos os valores de energia dos confôrmeros fez-se a correção da energia do ponto zero (ZPE). Ao final destes cálculos foram verificados os valores de energia de cada confôrmero, e com a energia relativa (ΔE_{rel}), foi possível calcular as populações referentes a cada um dos mesmos utilizando-se a Equação 13 e com as diferenças de energias (ΔE_{rel}) obtidas para cada confôrmeros, doze das geometrias foram descartadas, devido as geometrias apresentarem uma diferença de energia maior que 2,1 kcal/mol em relação à estrutura de menor energia.

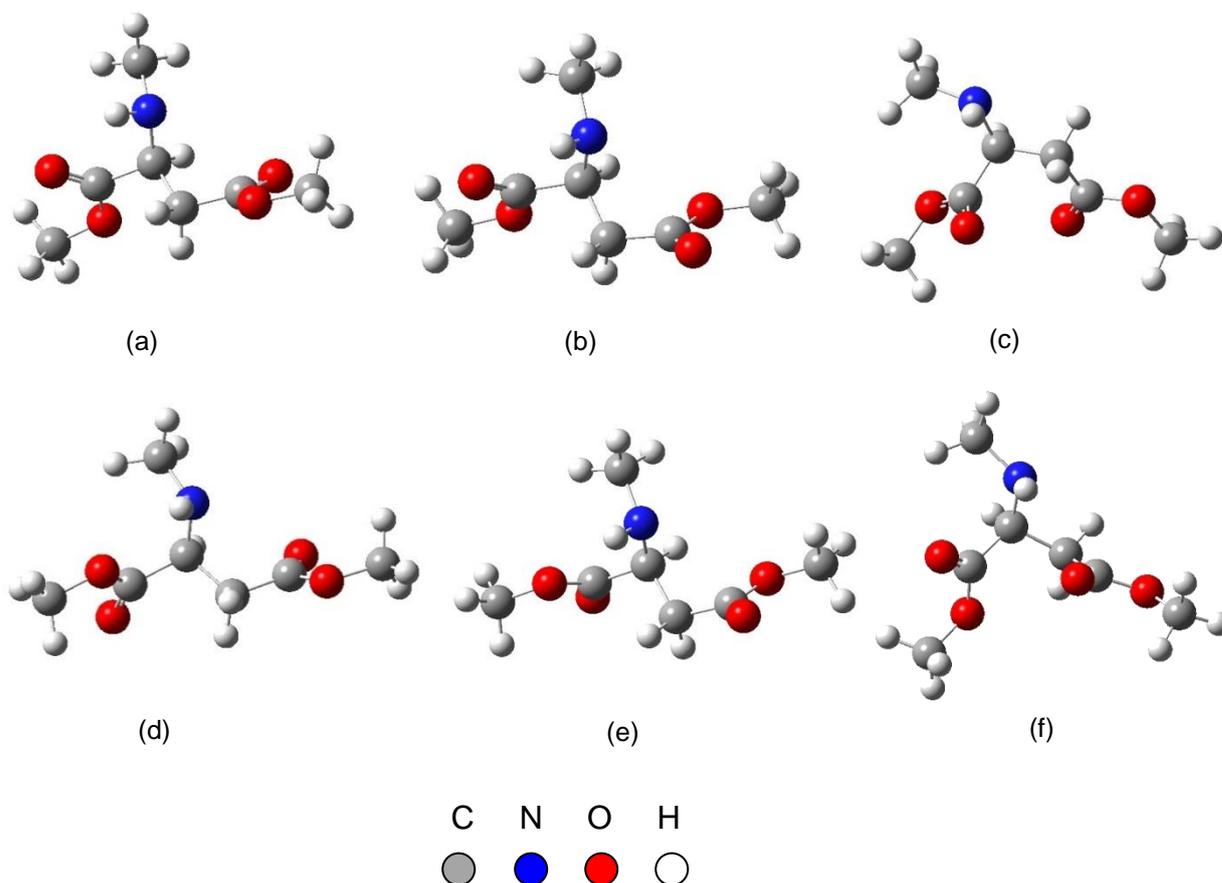
Com as equações já citadas anteriormente, foram feitos os cálculos de população. Sendo assim, atribuem-se ao equilíbrio conformacional do NMA dez geometrias, as quais estão apresentadas na Tabela 14. As estruturas de todos os confôrmeros estão demonstrados na Figura 68.

Tabela 14 - Energias, energias relativas, populações e momento de dipolo para os confôrmeros NMA, em fase isolada.

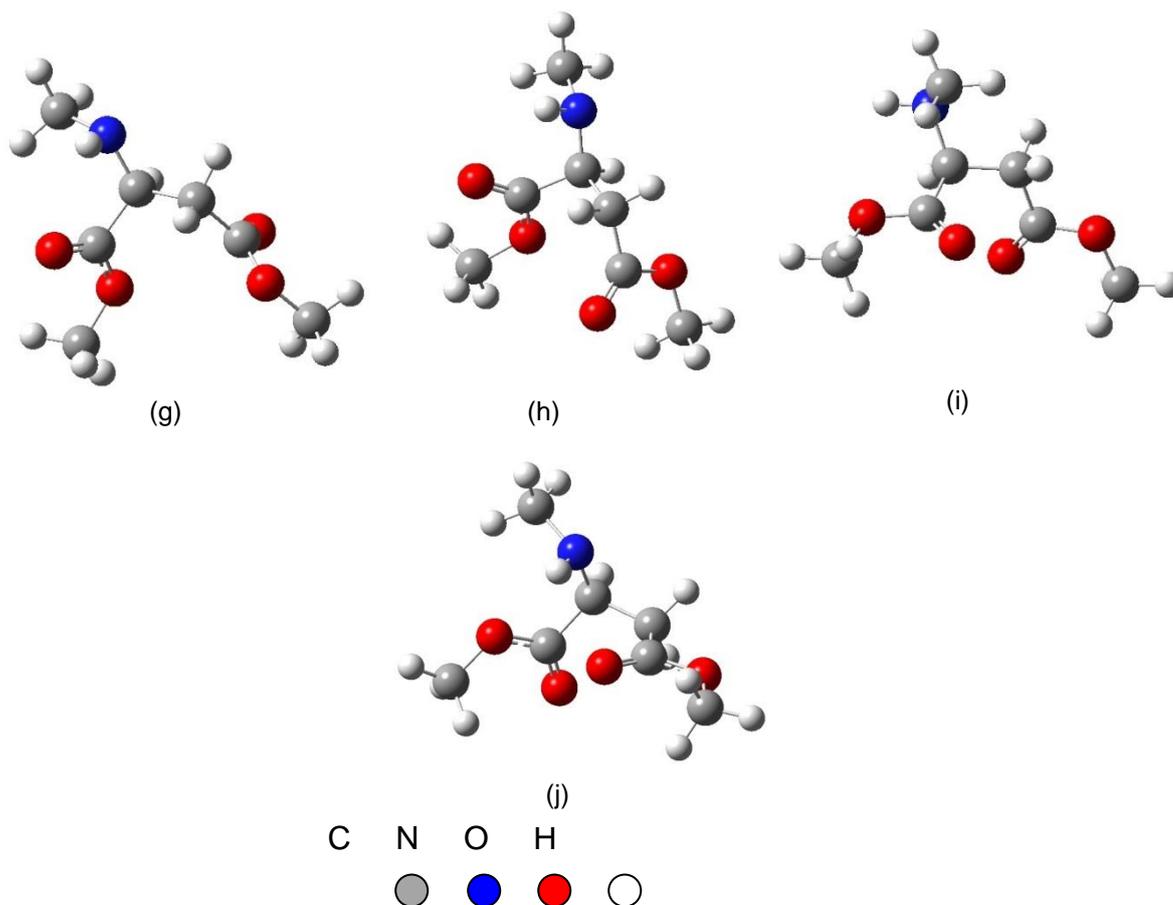
Confôrmero	Energia (Hartree)	Diferença de Energia relativa (Kcal/mol)	População %	Momento de dipolo
NMA 1	-630,262864	0	35,4	3,21
NMA 2	-630,261127	0,51	14,7	1,77
NMA 3	-630,261600	0,63	12,2	2,58
NMA 4	-630,262640	0,66	11,6	0,52
NMA 5	-630,262680	0,72	10,5	2,69
NMA 6	-630,261004	1,31	3,86	1,16
NMA 7	-630,263695	1,34	3,68	1,38
NMA 8	-630,261552	1,37	3,47	3,41
NMA 9	-630,261506	1,61	2,44	1,89
NMA 10	-630,262539	1,69	2,04	0,94

Fonte: A autora.

Figura 68 - Estruturas dos confôrmeros que apresentaram populações significativas, (a) NMA 1; (b) NMA 2; (c) NMA 3; (d) NMA 4; (e) NMA 5; (f) NMA 6; (g) NMA 7; (h) NMA 8; (i) NMA 9 e (j) NMA 10. (continua)



(conclusão)

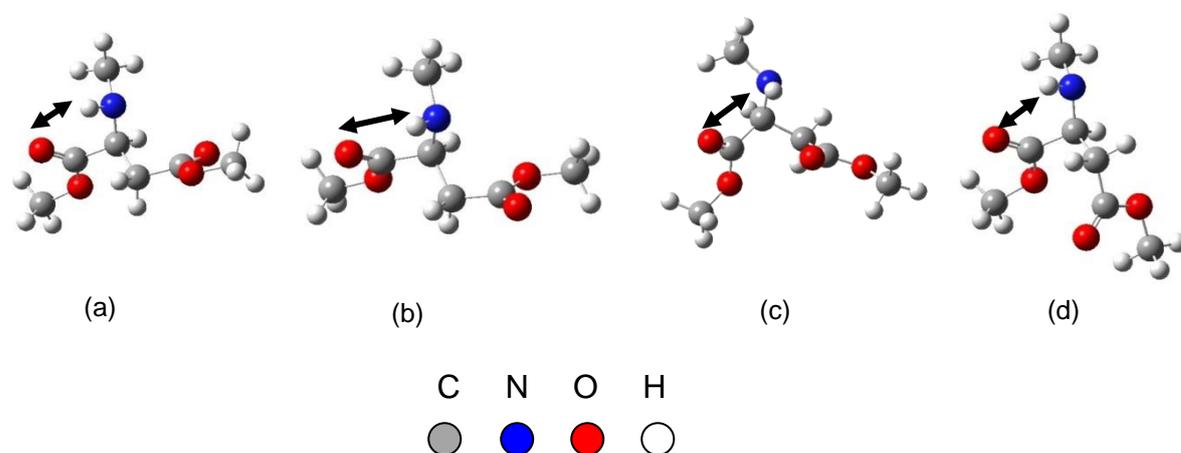


Fonte: A autora.

Na Tabela 14, o isômero majoritário representou 35,4% da população, os quatro seguintes apresentaram populações próximas, 14,7%, 12,2%, 11,6% e 10,5%, as demais estruturas representaram uma população menor que 4% cada uma.

Todas as estruturas foram analisadas e os isômeros NMA 1 e NMA 2, apresentaram uma ligação de hidrogênio intramolecular, conferindo maior estabilidade para estas geometrias. Essa mesma interação também foi observada para os conformeros NMA 6 e NMA 8, o que foi confirmado pela distância entre os grupos (Figura 69).

Figura 69 - Estruturas dos confôrmeros que apresentaram ligação de hidrogênio. (a) NMA 1; (b) NMA 2 (c) NMA 6 e (d) NMA 8.



Fonte: A autora.

Na Tabela 15, estão os valores do índice de Wiberg. Observou-se que o isômero NMA 1 apresentou um índice de Wiberg maior que os isômeros NMA 2, NMA 6 e NMA 8.

Tabela 15 - Distâncias da ligação N-H--O e os Índice de Wiberg dos confôrmeros NMA.

NMA	E (Kcal/mol)	Ocupância (O)	Tipo	Ocupância (N-H)	Distância da ligação*	Índice de Wiberg
					N-H--O	
NMA 1	0.44	1.85	remota	0,01786	2,52	0,0030
NMA 2	0.30	1.85	remota	0.01780	2,60	0,0023
NMA 3	-	-	-	-	2,64	0,0014
NMA 4	-	-	-	-	2,87	0,0016
NMA 5	-	-	-	-	3,84	0,0004
NMA 6	0.41	1.84	remota	0.01793	2,56	0,0028
NMA 7	-	-	-	-	3,91	0,0003
NMA 8	0.42	1.85	remota	0.01785	2,53	0,0028
NMA 9	-	-	-	-	3,96	0,0003
NMA 10	-	-	-	-	3,14	0,0002

Fonte: A autora.

Até o momento, pode-se dizer, o efeito que está estabilizando o isômero NMA 1 foi a interação da ligação de hidrogênio intramolecular. Para maiores

esclarecimentos, analisou-se os cálculos NBO de deleção total, que são cálculos que fornecem descrições quantitativas das interações hiperconjugativas. Na Tabela 16, estão sendo apresentados os valores de energia (sem interações de orbitais) para todos os confôrmeros.

Tabela 16 – Energias de deleção total dos confôrmeros NMA.

Confôrmeros	Energia de deleção (Hartree) ^a	ΔE (Kcal/mol) ^b
NMA 1	-629,428921062	0
NMA 2	-629,428969828	0
NMA 3	-629,422333458	4,1
NMA 4	-629,420264221	5,5
NMA 5	-629,416211005	8,0
NMA 6	-629,424654700	2,7
NMA 7	-629,426725014	1,4
NMA 8	-629,425281410	2,3
NMA 9	-629,426790623	1,4
NMA 10	-629,421542932	4,7

^a Energia com remoção de interações de orbitais;

^b ΔE = diferença de energia do confôrmero de maior energia para o de menor energia.

Fonte: A autora.

A ordem de estabilidade com as interações de NBO modificou-se após a remoção das interações de orbitais. A energia de remoção indica que os confôrmeros NMA 4, NMA 5 e NMA 10 são os que apresentaram maiores interações hiperconjugativas, visto pelos valores ΔE elevados, 5,5, 8,0, e 4,7 Kcal/mol, respectivamente. Esse resultado diz que estes isômeros estão sendo estabilizados pelas interações de orbitais, diferente do NMA 1 em que o valor da interação é menos efetiva, ou seja, neste caso, não são as interações hiperconjugativas que estão estabilizando-o, mas sim, a ligação de hidrogênio que foi discutida anteriormente, e isso pode ser confirmado pelo índice de ligação de Wiberg mais significativo no NMA 1 em relação aos outros confôrmeros, com um valor de 0,0030. Os maiores efeitos hiperconjugativos destes isômeros podem estar também associados à ligação de hidrogênio, que até mesmo caracteriza com o índice de

ligação de Wiberg, sendo que para o NMA 6 e NMA 8 ainda tem um valor que se destaca em relação aos outros confôrmeros que não sejam o NMA 1.

Também realizou-se o cálculo de interações estéricas, já que as interações hiperconjugativas explicaram apenas parcialmente os resultados obtidos. Deste modo, avaliou-se a energia total, apresentados na Tabela 17.

Tabela 17 – Energia de Interação estérica obtida pela análise de NBO dos confôrmeros NMA.

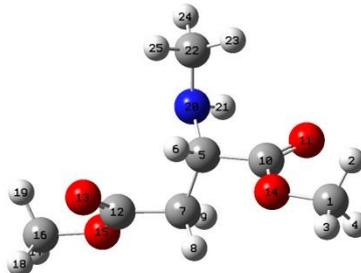
Confôrmeros	Energia do efeito estérico Kcal/mol
NMA 1	333.70
NMA 2	332.89
NMA 3	336.00
NMA 4	327.83
NMA 5	336.50
NMA 6	333.02
NMA 7	333.37
NMA 8	333.40
NMA 9	332.80
NMA 10	329.31

Fonte: A autora.

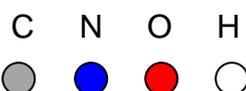
Os valores de energia obtidos no cálculo são referentes às interações entre orbitais ocupados, ou seja, o somatório destas interações demonstra um efeito desestabilizante da estrutura, visto serem as mesmas repulsivas. Portanto, quanto maior a energia, maior o efeito desestabilizante e com os dados da Tabela 17, observou-se que as energias obtidas no cálculo de NBO, não há como explicar a preferência conformacional do isômero NMA 1, porque o somatório das interações dos orbitais demonstra que o confôrmero majoritário apresenta uma energia que é muito próxima dos demais confôrmeros. Assim, como para a molécula NAA, uma das possibilidades desses valores terem sido tão próximos foi devido aos vários pares de elétrons dos átomos de oxigênio do grupamento éster e também ao átomo de nitrogênio do grupamento amina, por isso, os valores da energia não estão de acordo com o equilíbrio conformacional.

Por fim, a última tentativa de avaliar o efeito que está estabilizando o isômero NMA 1, avaliou-se detalhadamente todas as interações hiperconjugativas, para distinguir quais eram as mais efetivas e quais são as possíveis interações que estão estabilizando as geometrias. As principais interações obtidas nos cálculos de NBO para todos os confôrmeros estão descritas na Tabela 18.

Tabela 18 - Principais interações entre orbitais, para os confôrmeros do composto NMA calculadas por NBO.



Interações	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
$n_{O11} \rightarrow \sigma^*_{C5-C10}$	20,7	20,8	21,8	20,5	20,8	20,9	20,3	20,3	20,4	21,4
$n_{O11} \rightarrow \sigma^*_{C10-O14}$	32,8	33,0	33,7	32,7	32,9	33,0	34,2	32,7	34,0	33,3
$n_{O13} \rightarrow \sigma^*_{C7-O12}$	20,6	20,3	19,9	20,4	19,7	19,8	20,7	20,3	20,3	20,3
$n_{O13} \rightarrow \sigma^*_{C12-O15}$	33,3	33,9	32,4	33,1	32,6	34,0	33,5	33,7	33,8	33,0
$n_{O14} \rightarrow \sigma^*_{C10-O11}$	48,1	49,8	47,4	49,7	47,4	48,7	48,2	50,4	48,3	49,1
$n_{O15} \rightarrow \sigma^*_{C12-O13}$	49,8	47,4	49,9	49,7	50,3	50,1	47,7	47,0	47,9	49,7



Fonte: A autora.

Os resultados de NBO mostraram que as interações mais efetivas para a estabilização da energia do sistema, envolvem todos os átomos de oxigênio, apresentando valores muito próximos para todos os confôrmeros.

Diferente do que ocorreu com a molécula NAA, as hiperconjugações envolvendo o átomo de nitrogênio e os átomos de carbono que estão próximos ao carbono quiral não apresentaram valores de energia significativas, além disso, as energias são muito próximas, não influenciando na estabilidade dos rotâmeros.

Em geral, os cálculos de NBO para os isômeros NMA, também forneceram muitos resultados, as energias das interações hiperconjugativas e estéricas são muito próximas entre os confôrmeros e o que realmente conseguiu estimar o efeito estabilizante para o NMA 1 foi o índice de Wiberg, mas para confirmação destes

dados, seria necessário também otimizar as estruturas em outro nível de teoria para verificar a energia relativa de todos os confôrmeros.

Com os cálculos teóricos realizados para as moléculas NAA e NMA, até o momento, pode-se relatar que com a mudança do grupamento ligado ao nitrogênio da amina, observa-se que ocorreram mudanças no equilíbrio conformacional.

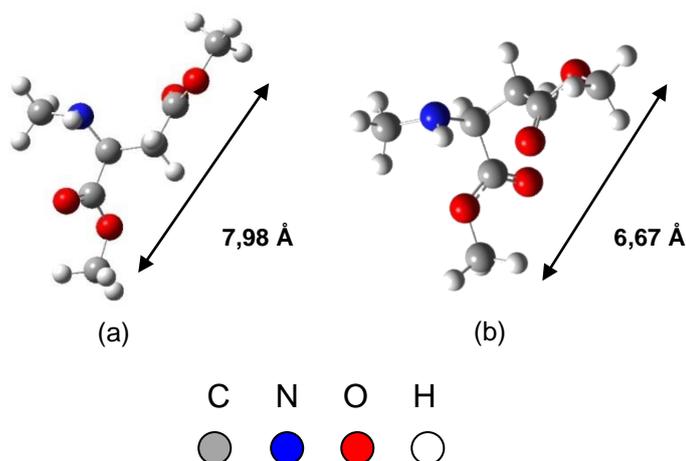
Na Tabela 19, estão sendo apresentadas as distâncias entre as metilas de todas as estruturas. Essa distância é também um dos fatores que pode explicar a diferença de estabilidade dos isômeros. Observou-se que os cinco confôrmeros majoritários, possuem maior distância, o que confere menor impedimento estérico entre as carbonilas, tornando-as mais estáveis comparando com os confôrmeros que apresentaram populações menores que 5%. Nesses isômeros o impedimento estérico é maior entre as extremidades, ou seja, a repulsão é maior entre as carbonilas, efeito esse que desestabiliza e isso pode ser confirmado na Figura 70. No isômero NMA 1, as carbonilas estão mais distantes e de lados opostos, já o confôrmero NMA 10, as carbonilas estão de lados opostos porém está ocorrendo maior repulsão entre as carbonilas por estarem mais próximas.

Tabela 19 - Distâncias entre as metilas de todos os confôrmeros NMA.

Confôrmeros	Distâncias entre as metilas (Å)	População %
NMA 1	7,98	35,4
NMA 2	7,44	14,7
NMA 3	6,73	12,2
NMA 4	8,05	11,6
NMA 5	7,89	10,5
NMA 6	6,30	3,86
NMA 7	5,17	3,68
NMA 8	5,05	3,47
NMA 9	7,06	2,44
NMA 10	6,67	2,04

Fonte: A autora.

Figura 70 - Distâncias entre as metilas dos confôrmeros: (a) NMA 1 e (b) NMA 10.



Fonte: A autora.

Na sequência dos cálculos, as dez estruturas foram submetidas a cálculos de otimização com rotina de solvatação, os quais possibilitaram avaliar a tendência da preferência conformacional com o solvente. Para a molécula NMA, foram realizados os cálculos de solvatação em dois meios, em água e clorofórmio. Após a síntese do NMA, este composto foi solúvel em clorofórmio. Analisando os cálculos, não foram observadas mudanças significativas nas geometrias das moléculas estudadas. Contudo, comparando às energias eletrônicas obtidas, observou-se uma mudança do ponto de vista energético no equilíbrio conformacional de algumas destas conformações, quando consideramos o ambiente solvatado. Observou-se que a população do isômero NMA 1 continuou sendo a maior. Os valores das diferenças de energia encontrados para estes cálculos e as populações dos confôrmeros estão apresentados na Tabela 20.

Tabela 20 - Energias, energias relativas e populações para os confôrmeros NMA, em solução aquosa.

Confôrmero	Energia (Hartree) Água	Diferença de Energia relativa (Kcal/mol) Água	População % Água	Energia (Hartree) Clorofórmio	Diferença de Energia relativa (Kcal/mol) Clorofórmio	População % Clorofórmio
NAA 1	-630,4844048	0	32,3	-630,4792415	0	35,9
NAA 2	-630,4832673	0,21	22,6	-630,4780329	0,31	21,3
NAA 3	-630,4826436	1,06	5,39	-630,477743	1,20	4,74
NAA 4	-630,4836973	0,66	10,6	-630,4786705	0,67	11,6
NAA 5	-630,4830556	1,58	2,22	-630,4778352	1,50	2,84
NAA 6	-630,4822603	1,31	3,52	-630,4772009	1,25	4,34
NAA 7	-630,4847441	0,67	10,4	-630,4797443	0,99	6,75
NAA 8	-630,4836638	1,25	3,90	-630,4781509	1,27	4,20
NAA 9	-630,4827463	0,92	6,81	-630,4777111	1,07	5,89
NAA 10	-630,4822312	1,56	2,29	-630,4773485	1,59	2,44

Fonte: A autora

Fazendo um comparativo com todos os valores das populações, tanto em fase isolada e em solução (Tabela 21), observou-se que o NMA 1 continua majoritário em todas as fases, com pouca mudança nos valores das populações, mas pode-se dizer que com a mudança do meio, de apolar para polar, ocorre uma diminuição da população.

Tabela 21 – Populações em fase isolada e em solução para os confôrmeros NMA.

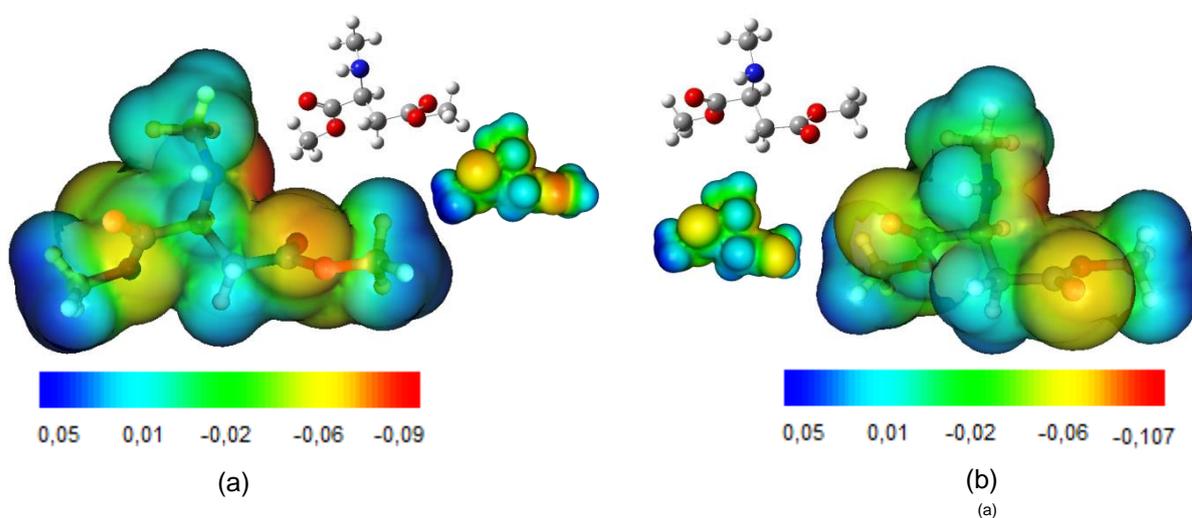
Confôrmeros	População % Fase isolada	População % Clorofórmio	População % Água
NMA 1	35,4	35,9	32,3
NMA 2	14,7	21,3	22,6
NMA 3	12,2	4,74	5,39
NMA 4	11,6	11,6	10,6
NMA 5	10,5	2,84	2,22
NMA 6	3,86	4,34	3,52
NMA 7	3,68	6,75	10,4
NMA 8	3,47	4,20	3,90
NMA 9	2,44	5,89	6,81
NMA 10	2,04	2,44	2,29

Fonte: A autora.

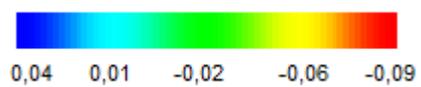
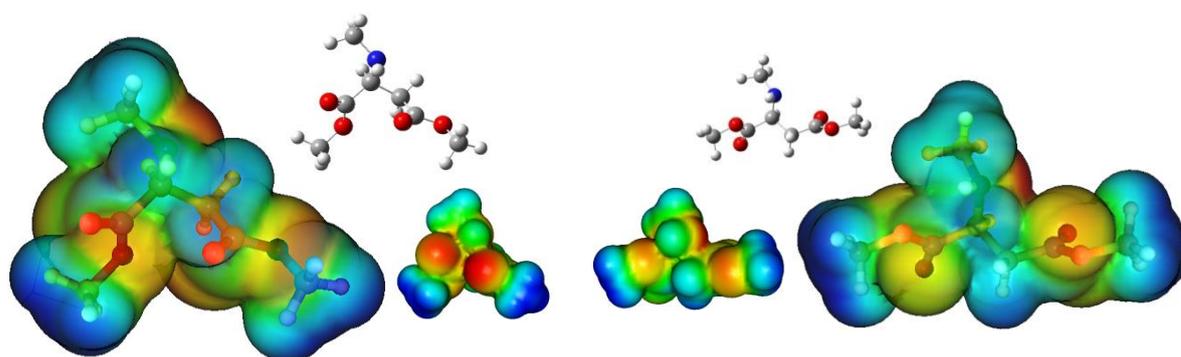
Para a molécula NMA, com a mudança para o meio polar (água), ocorreu uma diminuição da população, ou seja, o favorecimento da interação soluto-solvente não é tão benéfica. Diferente do que ocorreu com a molécula NAA, em que a mudança do meio foi favorecida. Isso confirma, que a alta densidade eletrônica na região onde há o grupamento acetila ligado ao átomo de nitrogênio do grupo amida, na molécula NAA, seja passível de interagir com maior facilidade com os hidrogênios da molécula de água, possibilitando a formação de ligações de hidrogênios. Esse favorecimento da interação soluto-solvente pode ser menor para a molécula NMA, onde nessa mesma região no lugar do grupamento acetila, há ligado no átomo de nitrogênio um grupamento metila e isso faz com que a população do confômero majoritário em água não seja tão beneficiada.

Nos mapas de potenciais eletrostáticos esse efeito pode ser observado, onde a região de maior densidade eletrônica, para a molécula NAA, estava no grupamento acetila, já o mesmo efeito não é tão intenso para a molécula NMA e sim, a região com maior densidade eletrônica, está principalmente nos átomos de oxigênio da carbonila e também no átomo de nitrogênio. Na Figura 71, estão sendo demonstrados os mapas de potencial eletrostático para todos os isômeros.

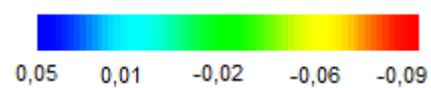
Figura 71 - Mapas de potencial eletrostático: (a) NMA 1; (b) NMA 2; (c) NMA 3; (d) NMA 4; (e) NMA 5; (f) NMA 6; (g) NMA 7; (h) NAA 8; (i) NAA 9 e (j) NAA 10. (continua)



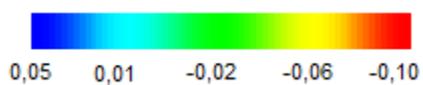
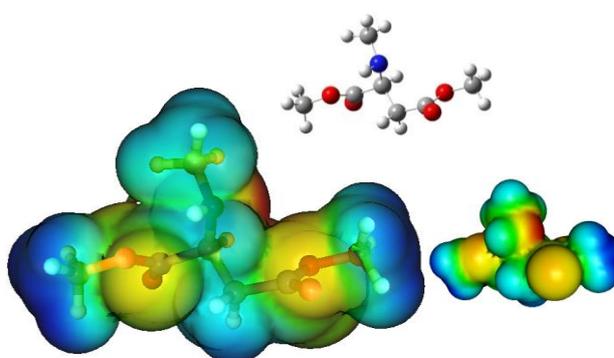
(conclusão)



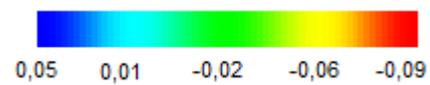
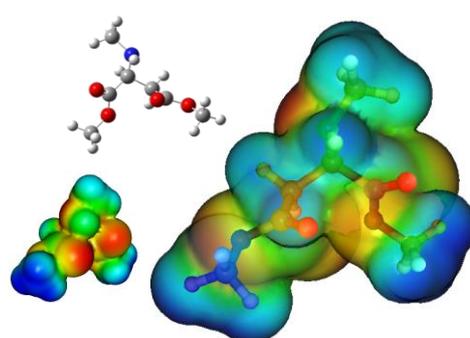
(c)



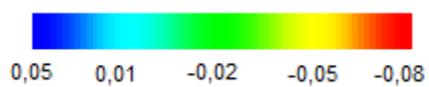
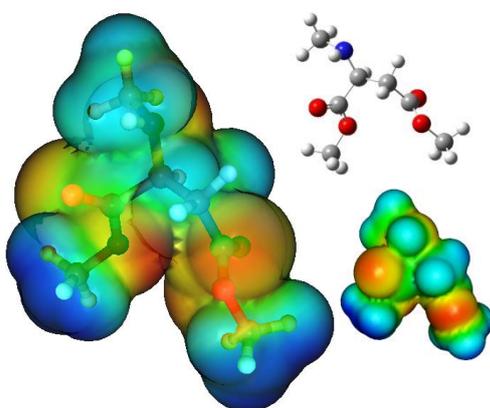
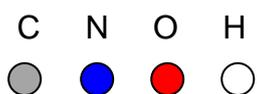
(d)



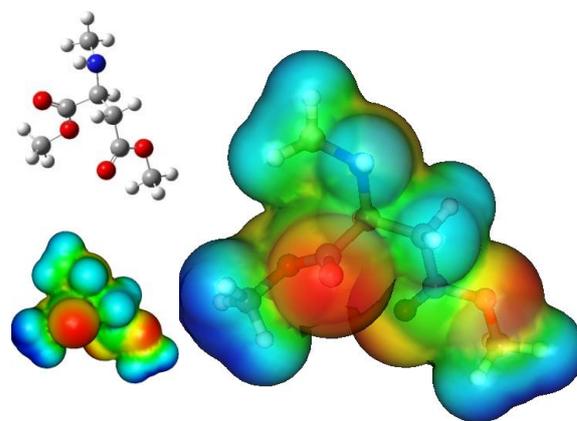
(e)



(f)

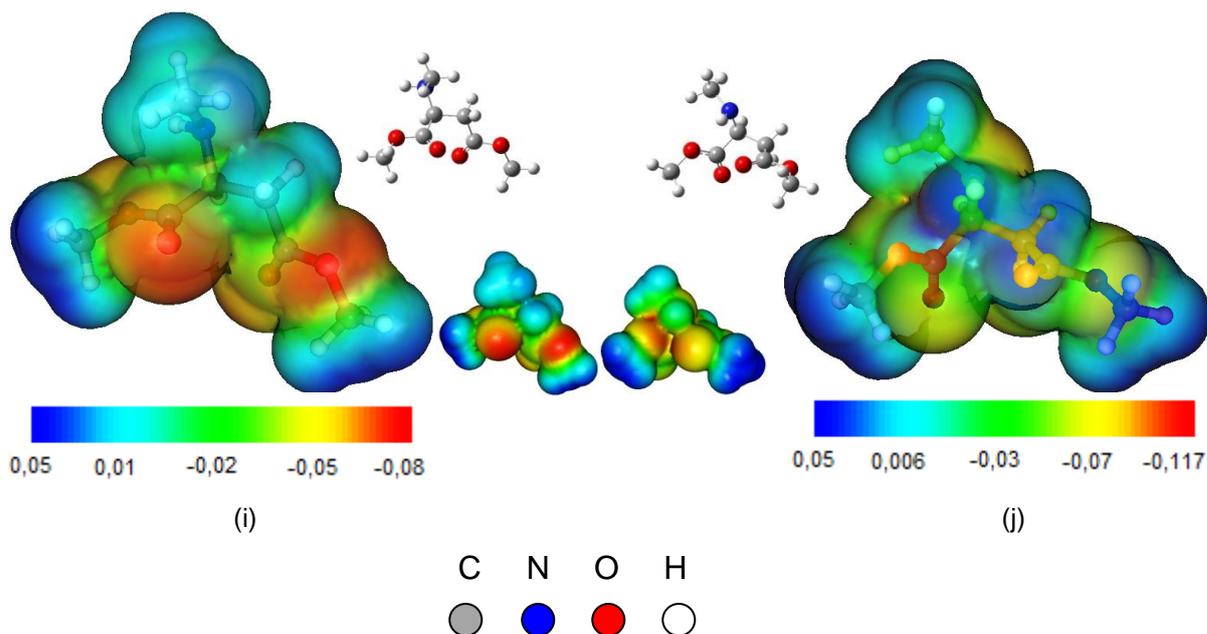


(g)



(h)

(conclusão)



Fonte: A autora.

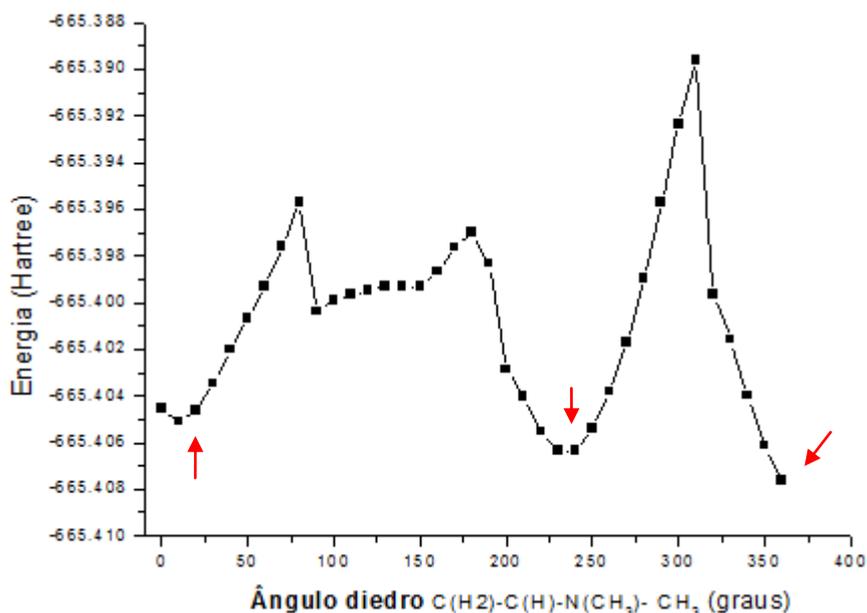
Como já foi mencionada, a região que apresentou alta densidade eletrônica está no oxigênio da carbonila do grupamento éster, e do nitrogênio do grupamento amina e esse fenômeno acontece já que o átomo de oxigênio e nitrogênio são átomos bastante eletronegativos e apresentam pares de elétrons livres. Essas regiões podem ser passíveis a interagir com outra região de baixa densidade eletrônica de outra molécula, por exemplo, moléculas que sejam receptores biológicos, no caso da molécula NMA que também está presente no sistema neurológico, e é um importante marcador biológico, possivelmente pode ocorrer interações com sítios ativos de alguns receptores.

Outra informação importante que podemos obter dos MPEs foi comprovar a existência de ligações de hidrogênio intramolecular, e foi isso observado pela junção das nuvens eletrônicas entre os átomos envolvidos, nesse caso, o hidrogênio do grupo N-H direcionado para o oxigênio da carbonila, e essa junção é observada nos isômeros NMA 1, NMA 2, NMA 6 e NAA 7.

4.2.3 *N,N*-Dimetilaspartato de dimetila (NDA)

Na Figura 72, com o ângulo diedro 1 investigado, pôde-se obter a superfície de energia potencial, com nível de teoria HF/6-311g para o composto NDA.

Figura 72 - Superfície de energia potencial obtida com o giro do ângulo diedro C(H₂)-C(H)-N(CH₃)-CH₃ para o NDA.

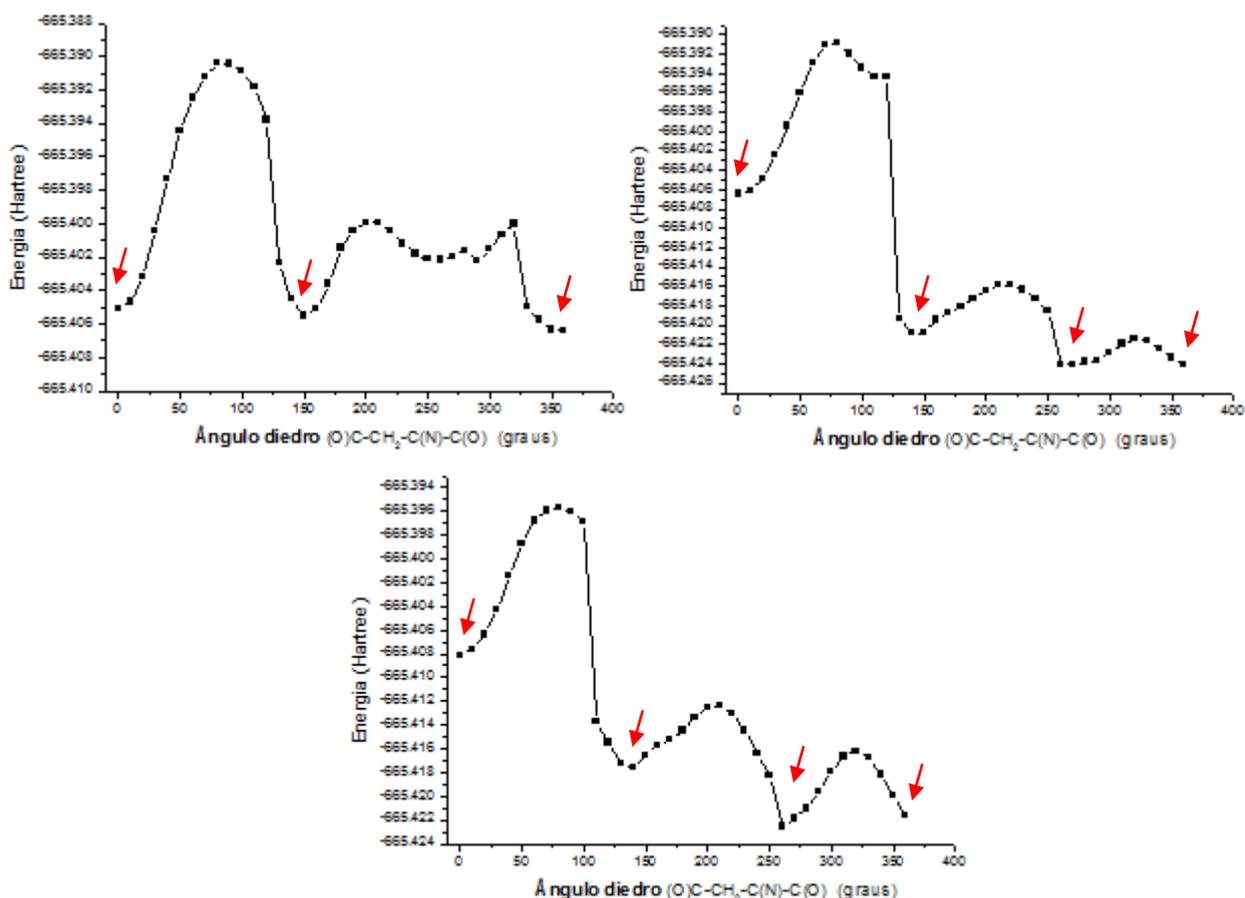


Fonte: A autora.

Na Figura 72, a superfície de energia potencial mostra três geometrias que apresentam um valor de energia menor que outras estruturas. Assim, realizou-se outro *scan* girando-se desta vez o diedro 2. A superfície de energia potencial obtida está apresentada na Figura 73.

Para finalizar, com os onze mínimos apontados na Figura 73, o diedro 3 foi girado e observaram-se nas superfícies de energia potenciais obtidas as estruturas envolvidas no equilíbrio.

Figura 73 - Superfícies de energia potencial obtidas com o giro do ângulo diedro 2 para o NDA.



Fonte: A autora.

A princípio foram obtidos vinte e nove geometrias que, possivelmente, são as geometrias mais estáveis obtidas para o NDA, foram otimizadas e para todos os valores de energia dos confôrmeros fez-se a correção da energia do ponto zero (ZPE). Ao final desses cálculos foram verificados os valores de energia de cada confôrmero e onze das geometrias foram descartadas, por serem iguais, e também mais onze geometrias foram descartadas por proporcionarem uma diferença de energia maior que 2 kcal/mol em relação à estrutura de menor energia.

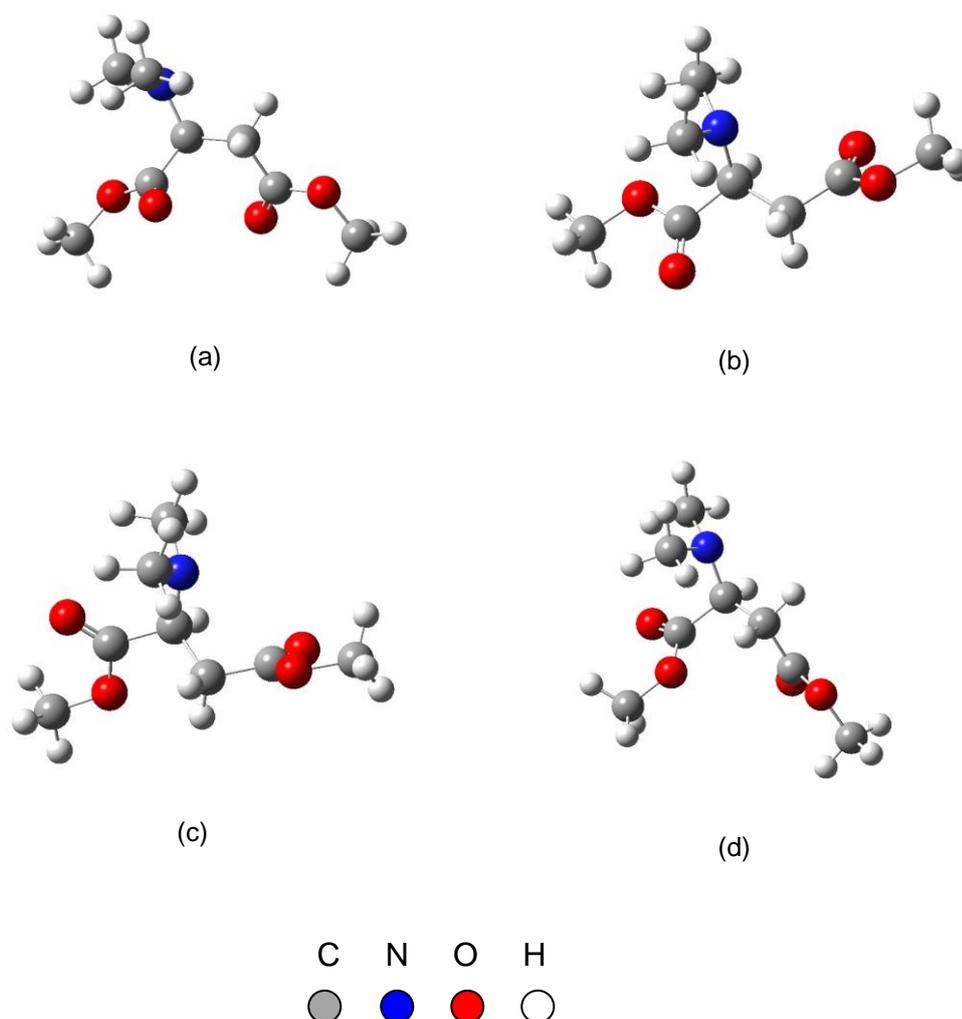
Com as equações já citadas anteriormente foram feitos os cálculos de população. Sendo assim, atribuem-se ao equilíbrio conformacional do NDA sete geometrias, as quais estão apresentadas na Tabela 22. As estruturas de todos os confôrmeros estão demonstrados na Figura 74.

Tabela 22 - Energias, energias relativas, populações e momento de dipolo para os confôrmeros NDA, em fase isolada.

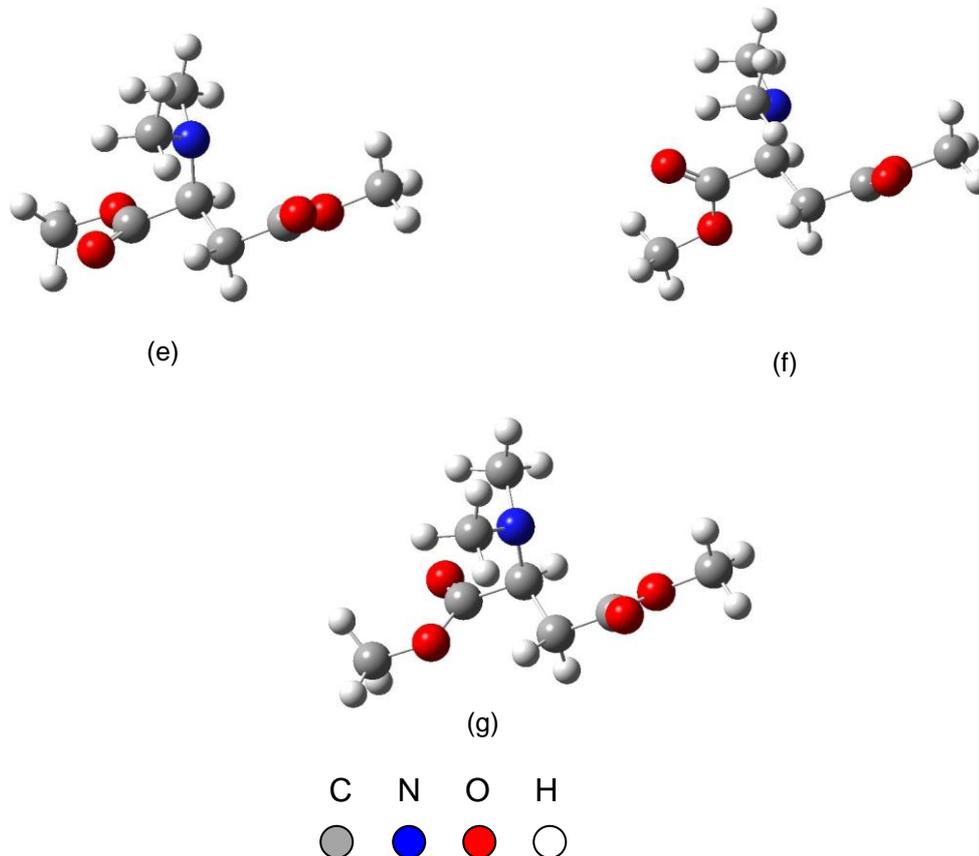
Confôrmeros	Energia (Hartree)	Diferença de Energia relativa (Kcal/mol)	População %	Momento de dipolo (μ) (Debye)
NDA 1	-669,552315	0	46,5	0,76
NDA 2	-669,551583	0,46	21,2	1,30
NDA 3	-669,550764	0,97	9,0	1,60
NDA 4	-669,550647	1,04	8,0	3,00
NDA 5	-669,550512	1,13	6,9	3,50
NDA 6	-669,550404	1,20	6,1	2,86
NDA 7	-669,549397	1,83	2,1	0,67

Fonte: A autora.

Figura 74 - Estruturas dos confôrmeros do NDA. (a) NDA 1; (b) NDA 2; (c) NDA 3; (d) NDA 4; (e) NDA 5; (f) NDA 6 e (g) NDA 7. (continua)



(conclusão)



Fonte: A autora.

Na Tabela 22, o isômero majoritário representou 46,5% da população, o segundo com 21,2% e as seguintes exibiram populações próximas, que representaram uma população menor que 10% cada uma.

Todas as estruturas foram analisadas, diferente das moléculas NAA e NMA, o NDA não apresenta uma ligação de hidrogênio intramolecular, assim, decidiu-se conferir os cálculos de NBO, para conhecer qual o efeito que está estabilizando os rotâmeros da molécula NDA. Primeiramente, analisou-se os cálculos NBO de deleção total, que são cálculos que fornecem descrições quantitativas das interações hiperconjugativas. Na Tabela 23, estão sendo apresentados os valores de energia (sem interações de orbitais) para todos os confôrmeros.

Tabela 23 – Energias de deleção total dos confôrmeros NDA.

Confôrmeros	Energia de deleção (Hartree) ^a	ΔE (Kcal/mol) ^b
NDA 1	-668,659448469	4,7
NDA 2	-668,663931375	1,8
NDA 3	-668,664275667	1,3
NDA 4	-668,662540939	2,7
NDA 5	-668,665557380	0,8
NDA 6	-668,664573375	1,4
NDA 7	-668,666880076	0

^a Energia com remoção de interações de orbitais;

^b ΔE = diferença de energia do confôrmero de maior energia para o de menor energia.

Fonte: A autora.

A ordem de estabilidade com as interações de NBO continuaram as mesmas após a remoção das interações de orbitais. A energia de remoção indica que o confôrmero NDA 1 é o que apresentou maiores interações hiperconjugativas, visto pelo valor de ΔE elevado, de 4,7 Kcal/mol. Esse resultado, diz que este isômero está sendo estabilizado pelas interações de orbitais. Um resultado diferente do que aconteceu com as moléculas NAA e NMA.

Também analisou-se o cálculo de interações estéricas, assim, avaliou-se a energia total, apresentados na tabela 24.

Tabela 24 – Energia de Interação estérica obtida pela análise de NBO dos confôrmeros NDA.

Confôrmeros	Energia do efeito estérico Kcal/mol
NDA 1	371,92
NDA 2	377,92
NDA 3	376,07
NDA 4	379,50
NDA 5	377,42
NDA 6	375,91
NDA 7	377,47

Fonte: A autora.

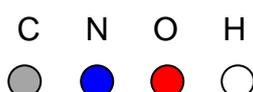
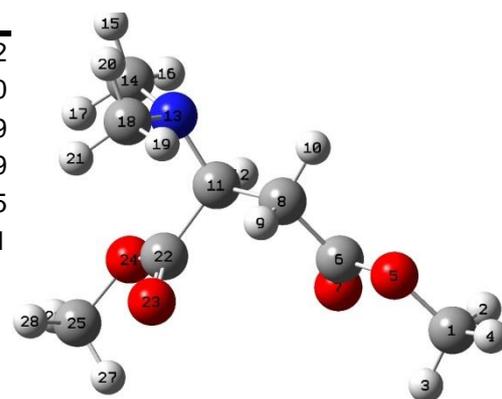
Os valores de energia obtidos no cálculo são referentes às interações entre orbitais ocupados, ou seja, o somatório destas interações demonstra um efeito desestabilizante da estrutura. Portanto, quanto maior a energia, maior o efeito desestabilizante e com os dados da Tabela 24, observou-se que as energias obtidas no cálculo de NBO, conseguiram explicar a preferência conformacional do isômero NDA 1, porque o somatório das interações dos orbitais demonstra que o confômero majoritário apresenta a menor energia. Assim, pode-se confirmar, que o efeito estabilizante do isômero NDA são as interações hiperconjugativas.

Relembrando que esse efeito não conseguiu explicar a preferência conformacional das moléculas NAA e NMA, devido aos vários pares de elétrons dos átomos, já que os grupamentos ligados no nitrogênio são diferentes.

Por fim, também avaliou-se detalhadamente todas as interações hiperconjugativas, para distinguir quais eram as mais efetivas e quais são as possíveis interações que estão estabilizando as geometrias. As principais interações obtidas nos cálculos de NBO para todos os confômeros estão descritas na Tabela 25.

Tabela 25 - Principais interações entre orbitais, para os confômeros do composto NDA calculadas por NBO.

Interações	1	2	3	4	5	6	7
$n_{O5} \rightarrow \sigma^*_{C6-O7}$	49,7	48,0	47,8	49,3	47,9	47,9	48,2
$n_{O7} \rightarrow \sigma^*_{O5-C6}$	33,0	33,3	33,5	33,3	34,1	33,9	34,0
$n_{O7} \rightarrow \sigma^*_{C6-O8}$	20,2	20,0	20,3	20,2	19,9	20,0	19,9
$n_{O23} \rightarrow \sigma^*_{C11-C22}$	20,8	20,9	21,0	20,1	20,6	21,4	19,9
$n_{O23} \rightarrow \sigma^*_{C22-O24}$	32,8	33,2	33,2	33,8	33,2	33,3	33,5
$n_{O24} \rightarrow \sigma^*_{C22-O23}$	49,8	48,8	47,6	48,1	48,7	48,2	48,1
$n_{N13} \rightarrow \sigma^*_{C14-H16}$	1,2	1,3	1,3	1,2	8,0	7,8	8,2
$n_{N13} \rightarrow \sigma^*_{C14-H17}$	8,1	8,0	8,2	7,7	1,4	1,4	1,4
$n_{N13} \rightarrow \sigma^*_{C18-H19}$	1,2	1,1	1,3	1,2	8,2	8,2	7,9
$n_{N13} \rightarrow \sigma^*_{C18-H21}$	8,3	8,5	8,0	8,4	1,2	1,1	1,3



Fonte: A autora.

Os resultados de NBO mostram que as interações do tipo $n_{O5} \rightarrow \sigma^*_{C6-O7}$, $n_{O24} \rightarrow \sigma^*_{C22-O23}$ são as mais efetivas para a estabilização da energia do sistema, apresentando valores muito próximos para todos os confômeros.

As hiperconjugações envolvendo o átomo de nitrogênio e os grupamentos metila ligados a este átomo ($n_{N13} \rightarrow \sigma^*_{C14-H16}$, $n_{N13} \rightarrow \sigma^*_{C14-H17}$, $n_{N13} \rightarrow \sigma^*_{C18-H19}$ e $n_{N13} \rightarrow \sigma^*_{C18-H21}$) são as que mais apresentaram mudanças nas energias em todos os isômeros, apesar das energias das interações deste tipo serem pouco efetivas, mas contribuem para a equilíbrio conformacional.

Em geral, os cálculos de NBO forneceram muitos resultados, e foram satisfatórios para explicar a preferência conformacional dos isômeros do NDA.

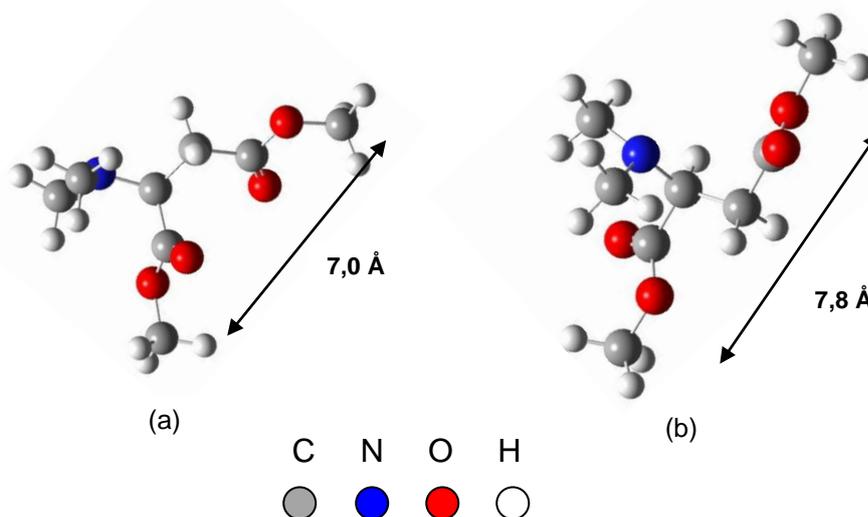
Abaixo estão demonstradas as distâncias entre as metilas (Tabela 26). Observou-se que o confômero NDA 1 possui uma distância de 7,0 Å e os grupamentos das carbonilas estão em lados opostos e estão mais distantes dos dois grupamentos metila, isso confere menor impedimento estérico, tornando-a mais estável quando comparada com o confômero NDA 7 que possui uma distância de 7,4 Å e as carbonilas estão do mesmo lado, sendo que uma delas está muito próximo das metilas (Figura 75). Assim, quanto mais distantes as carbonilas dos grupamentos metila, mais estável se torna o isômero.

Tabela 26 - Distâncias entre as metilas de todos os confômeros.

Confômeros	Distâncias entre as metilas (Å)	População %
NDA 1	7,0	46,5
NDA 2	8,5	21,2
NDA 3	7,9	9,0
NDA 4	5,8	8,0
NDA 5	7,4	6,9
NDA 6	7,8	6,1
NDA 7	7,8	2,1

Fonte: A autora.

Figura 75 - Distâncias entre as metilas dos confôrmeros: (a) NDA 1 e (b) NDA 7.



Fonte: A autora.

Na sequência dos cálculos, as sete estruturas foram submetidas a cálculos de otimização com rotinas de solvatação. Para a molécula NDA, foram realizados os cálculos de solvatação somente em água. Após estes cálculos, não foram observadas mudanças significativas nas geometrias estudadas.

Contudo, comparando às energias eletrônicas obtidas observou-se uma mudança, do ponto de vista energético no equilíbrio conformacional de algumas destas moléculas quando consideramos o ambiente solvatado. Observou-se que a população do isômero NDA 1 continuou sendo o majoritário. Os valores das diferenças de energia encontrados para estes cálculos e as populações dos confôrmeros estão apresentados na Tabela 27.

Tabela 27 - Energias, energias relativas e populações para os confôrmeros NAA, em solução aquosa.

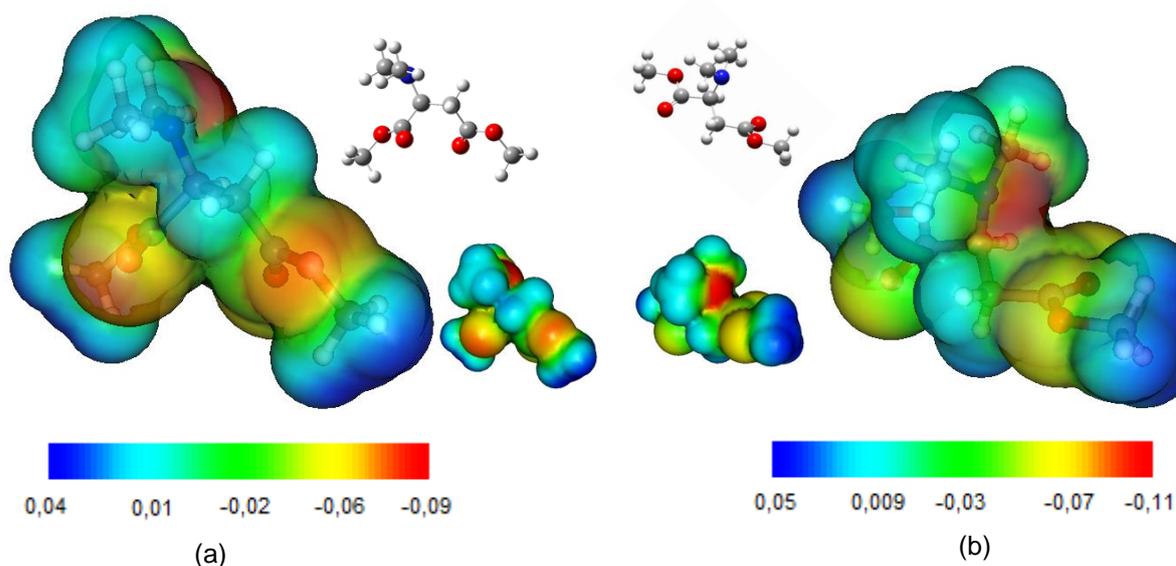
Confôrmeros	Energia (Hartree) Solução aquosa	Diferença de Energia relativa (Kcal/mol)	População % (solução aquosa)	População % (fase isolada)
NDA 1	-669,7976752	0	61,0	46,5
NDA 2	-669,7956797	1,25	18,3	21,2
NDA 3	-669,7949671	1,70	3,4	9,0
NDA 4	-669,7965299	0,72	7,3	8,0
NDA 5	-669,7954033	1,42	1,8	6,9
NDA 6	-669,7946733	1,88	5,5	6,1
NDA 7	-669,7943496	2,08	2,5	2,1

Fonte: A autora.

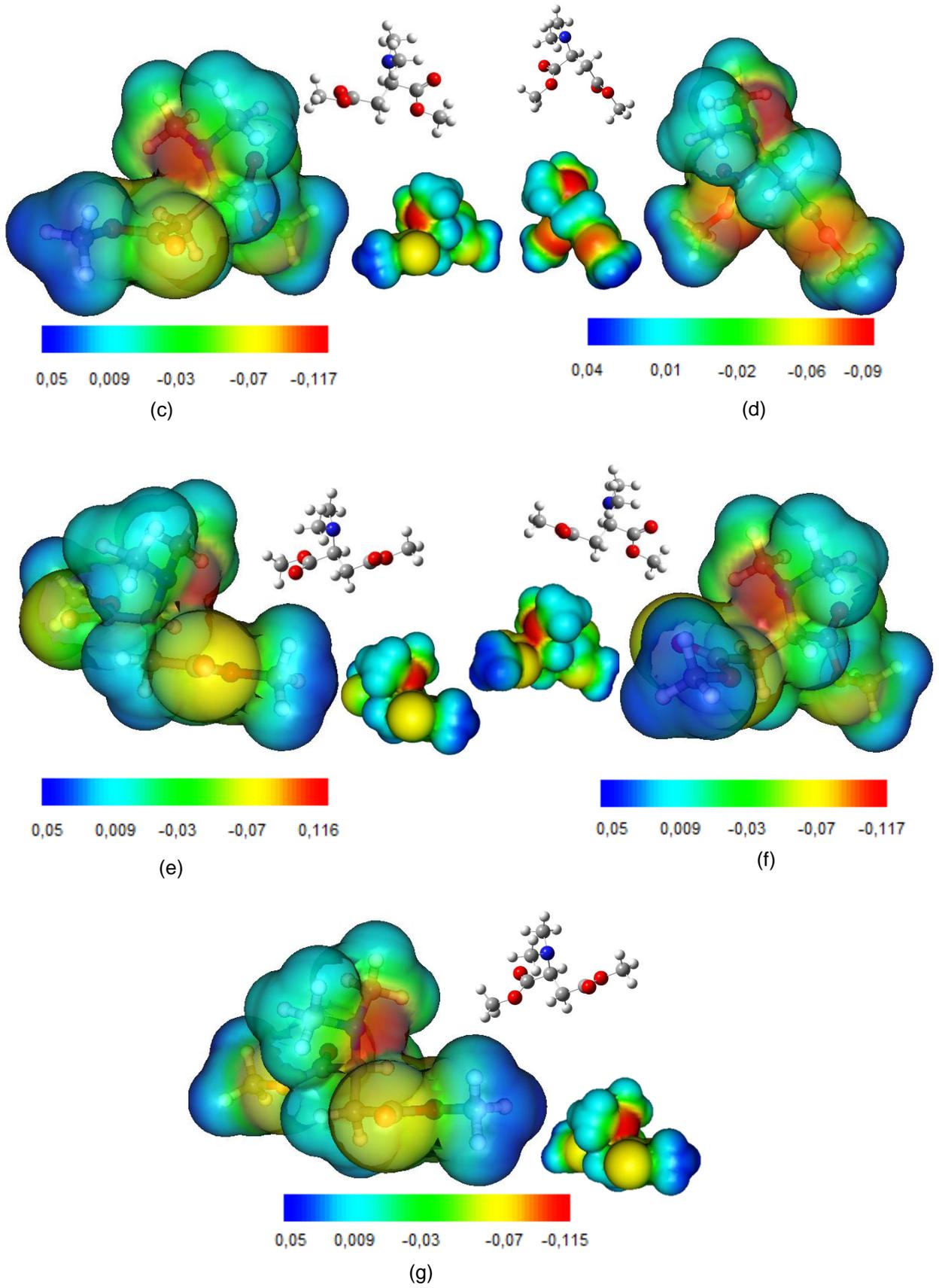
O confômero NDA 1, majoritário na fase vapor (46,5%) aumentou para 61,0% da população em solução aquosa (água). Outros dois confômeros que também apresentaram uma discreta mudança das populações com a presença do solvente foram o NDA 2 e NDA 5, que em fase isolada representavam 21,2% e 6,9%, em solução foram para 18,3 e 1,8%. Mas, o isômero que proporcionou maior mudança com a presença do solvente foi o NDA 3, a população de 9,0% passou para 1,8%.

Para a molécula NDA, com a mudança para o meio polar, ocorreu um aumento da população, ou seja, houve em solução aquosa, o favorecimento da interação soluto-solvente. Esse aumento pode ter sido causado observando os MPEs, na Figura 76. A região de potencial mais negativo simulada pela coloração vermelha (alta densidade eletrônica) está no oxigênio da carbonila da cadeia principal e também no átomo de nitrogênio, devido aos vários átomos eletronegativos. Fazendo uma comparação com a molécula NMA, o NDA apresentou densidades eletrônicas mais intensas, nas regiões das carbonilas da cadeia principal e no nitrogênio da amina. Em geral, essas regiões na molécula NDA teoricamente é mais passível de interagir com outra região de baixa densidade eletrônica de outra molécula, do que a molécula NMA.

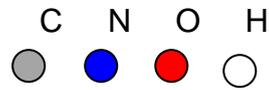
Figura 76 - Mapas de potencial eletrostático: (a) NDA 1; (b) NDA 2; (c) NDA 3; (d) NDA 4; (e) NDA 5; (f) NDA 6 e (g) NDA 7. (continua)



(conclusão)



Fonte: A autora.



Por fim, para a molécula NDA, os cálculos computacionais foram eficientes para explicar a preferência conformacional dos confôrmeros. Em relação as moléculas NAA e NMA, os cálculos computacionais só puderam estimar alguns efeitos que contribuem para a estabilização dos isômeros, mesmo oferecendo muitos resultados.

4.3 Comparação dos resultados teóricos e experimentais

4.3.1 Experimentos de RMN

Um dos objetivos deste projeto foi analisar as constantes de acoplamento dos dois compostos sintetizados com a mudança do solvente, a temperatura constante. Porém, com a síntese dos compostos, os mesmos não ficaram com elevado grau de pureza. Além desta, o composto L-NAA foi solúvel apenas em água, este tipo de estudo não pode ser realizado.

Mas, com os cálculos de constante de acoplamento (RMN) foi possível fazer uma comparação dos dados obtidos experimentalmente com os resultados teóricos.

Inicialmente, para a molécula L-NAA, o sinal observado no cálculo de RMN foi o valor da constante de acoplamentos vicinal (${}^3J_{HH}$) que é relativo ao hidrogênio do grupo metino. A constante de acoplamento apresentou um valor de ${}^3J_{ac} = 5,4$ Hz e ${}^3J_{bc} = 6,6$ Hz que está em concordância com valores típicos de acoplamento via três ligações (6 - 8 Hz) (SILVERSTEIN; BASSLER e MORRILL, 2010; PAVIA, 2010). A constante de acoplamento teórico apresentou um valor de ${}^3J_{ac} = 2,3$ Hz e ${}^3J_{bc} = 12,3$ Hz que não estão em concordância com o experimental, mas seguiu uma tendência.

Já para a molécula DL-NMA, os sinais observados no cálculo de RMN, foram os valores dos acoplamentos geminal (${}^2J_{HH}$) e vicinal (${}^3J_{HH}$) relativos aos hidrogênios metilênicos e aos hidrogênios do grupo metino. A constante de acoplamento geminal apresentou um valor de ${}^2J_{ab} = 15,9$ Hz, é um valor típico de acoplamento geminal de grupos diasterotópicos (9 - 15 Hz) (SILVERSTEIN; BASSLER e MORRILL, 2010; PAVIA, 2010). A constante de acoplamento teórico apresentou um valor de ${}^2J_{ab} = 15,0$ Hz, um valor que está em concordância com o experimental.

Para os hidrogênios do grupo metino, as constantes de acoplamento apresentaram um valor de ${}^3J_{ac} = 6,0$ Hz e ${}^3J_{bc} = 6,9$ Hz que estão em concordância

com valores típicos de acoplamento via três ligações (6 - 8 Hz) (SILVERSTEIN; BASSLER e MORRILL, 2010; PAVIA, 2010). A constante de acoplamento teórico apresentou valores de ${}^3J_{ac}=2,8$ Hz e ${}^3J_{bc}=12,9$ Hz, que não estão em concordância com o experimental. Mas como no composto L-NAA, pode-se dizer que seguiu uma tendência.

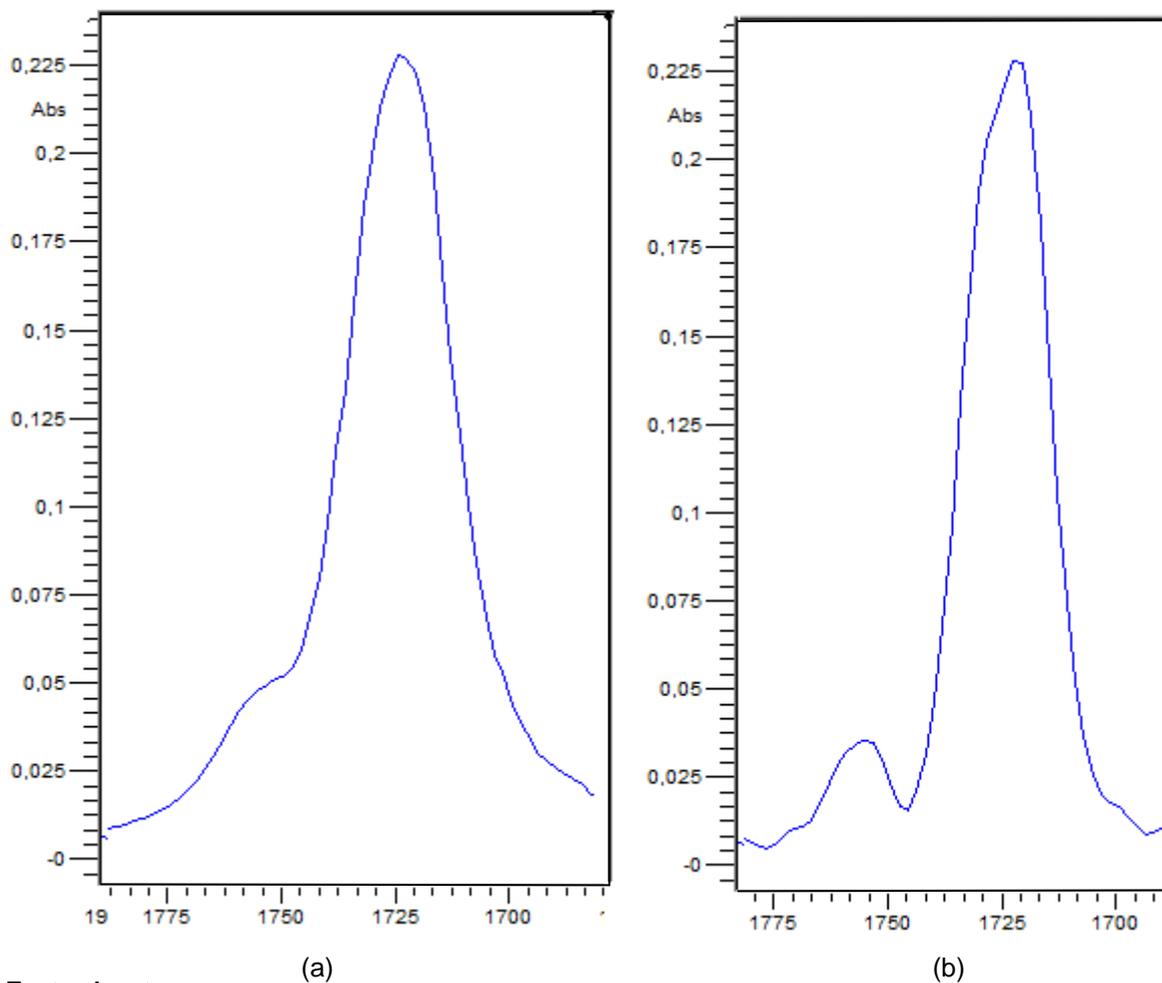
4.3.2 Experimentos no Infravermelho

Para o composto L-NAA, não foi possível utilizar a espectroscopia de infravermelho como ferramenta no estudo do equilíbrio conformacional. Este tipo de estudo foi utilizado para analisar o comportamento da banda da carbonila em diferentes solventes, além de determinar quantos confôrmeros existem no equilíbrio, mas como foi mencionado anteriormente, o composto L-NAA não foi solúvel em nenhum outro solvente, somente em água, por isso, não realizou-se o estudo conformacional deste composto com a espectroscopia de infravermelho.

Mas, para o composto DL-NMA, foi possível utilizar a espectroscopia na de IV para o estudo do equilíbrio conformacional, sendo que o mesmo foi solúvel em clorofórmio.

A variação no momento de dipolo da carbonila acaba afetando a constante de força e cada rotâmero absorve radiação no infravermelho em regiões distintas e o número de bandas será referente ao número de rotâmeros envolvidos no equilíbrio. Para observar o número de bandas de cada isômero, utiliza-se a deconvolução, porém, há uma limitação de extrema importância neste método, onde só é observado no máximo três bandas relativas a cada conformação (TORMENA; YOSHINAGA; RITTNER, 2005), acima de três conformações a deconvolução se torna incapaz de conhecer o número de isômeros e suas respectivas populações e esse foi o caso para o composto DL-NMA. Pelos cálculos, o composto apresentou dez isômeros envolvidos no equilíbrio, fato este que torna impossível de encontrar cada um pelo método da deconvolução. Mas, foi possível fazer uma estimativa da quantidade de confôrmeros envolvidos no equilíbrio, observando a largura e a assimetria da banda da carbonila. Essa deformidade na banda da carbonila foi observada para o composto DL-NMA. É possível observar a banda de absorção da deformação de estiramento da carbonila, antes da deconvolução, na Figura 77.a e depois da deconvolução, na Figura 77.b.

Figura 77 - Banda de absorção do estiramento da carbonila no espectro de IV para o DL-NMA: (a) antes da deconvolução e (b) após a deconvolução.



Fonte: A autora.

Na Figura 77.b, foi possível observar que a banda da carbonila apresentou-se assimétrica, o que indica a existência de conformeros com frequências próximas.

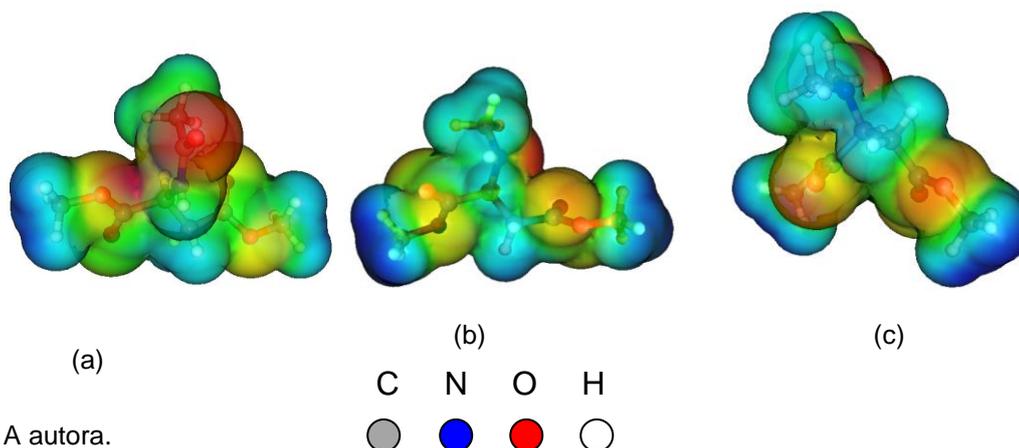
molécula esteja disposta de outra maneira, ou seja, a outro efeito estabilizando a molécula NDA.

Assim, foi possível realizar uma investigação dos efeitos estabilizantes com cálculos de NBO. Utilizou-se os cálculos de Índice de Wiberg, deleção total e impedimento estérico. Em geral, estes cálculos forneceram muitos resultados, mas não foram satisfatórios para explicar a preferência conformacional dos isômeros do NAA 1 e NMA 1, pôde-se somente estimar algumas possíveis interações que contribuem para a estabilidade dos confôrmeros. Seria necessário otimizar as estruturas em um outro nível de teoria para comparar os resultados. Entretanto, para o composto NDA, os resultados obtidos, ajudaram a explicar a preferência conformacional.

Além de observar que os mesmos se comportam desta maneira em fase isolada pelos cálculos teóricos, conseguiu-se fazer o estudo dos confôrmeros em solução, ou seja, investigou-se quais estruturas estão envolvidas no equilíbrio e como se comportam as respectivas populações com a alteração do meio.

A estrutura molecular, a densidade eletrônica distribuída e o dipolo elétrico resultante nas moléculas foram reproduzidos por mapas gráficos, os chamados mapas de potencial eletrostáticos (MPE). As regiões de potencial mais positivo (baixa densidade eletrônica) estão localizadas nos hidrogênios da molécula, a região de potencial mais negativo (alta densidade eletrônica) está no oxigênio da carbonila do grupo acetila (NAA), no nitrogênio (NMA) e nas carbonilas (NDA) visto que estes grupos atraem os elétrons para perto de si. Os mapas de potencial estão demonstrados na Figura 79.

Figura 79 - MPEs dos confôrmeros majoritários de todos os compostos: (a) NAA 1; (b) NMA 1 e (c) NDA 1.



Fonte: A autora.

Assim, fazendo uso dos cálculos teóricos, foi possível realizar uma análise conformacional dos três compostos derivados do ácido aspártico, um aminoácido de grande interesse devido a sua importância biológica. A técnica de RMN foi de grande importância para a caracterização dos produtos já que este método é, reconhecidamente, a técnica mais importante para a investigação a nível molecular, permitindo obter informação estrutural e dinâmica para compostos como os estudados aqui. Além do cálculo da constante de acoplamento, que foi de grande estima para efeito de comparação com os dados experimentais.

Por fim, os resultados obtidos neste estudo deverão servir como referência para trabalhos futuros no campo da química biológica.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADDO, G. B. R.; XU N.; GOODRICH L.E.; LEHNERT N.; POWELL D.R. Five- and Six-Coordinate Adducts of Nitrosamines with Ferric Porphyrins: Structural Models for the Type II Interactions of Nitrosamines with Ferric Cytochrome P450. **Inorganic Chemistry**. 49, p. 4405-4419, 2010.

ALBERTSON, N.F. Synthesis of Peptides with Mixed Anhydrides. **Organic Reaction**. 12, p.157-355, 1962.

ANDRADE, R. B. **Estudo do efeito da substituição de átomos de Hidrogênios por Flúor em propriedades covalentes e iônicas em algumas N,N-nitrosodimetilamina e N,N-nitrosodietilamina**. 2012. 126 f. Dissertação (Mestrado em Química)- Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2012.

ANIZELLI, P. R. **Análise Conformacional por Ressonância Magnética Nuclear e Cálculos Teóricos de Metilenocicloexanos 2-Substituídos**. 85f. Dissertação (Mestrado em Química)- Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2008.

ATKINS, P. W. **Físico-Química**. Volume 1. 8ª ed., Rio de Janeiro: Editora LTC – Livros Técnicos e Científicos S. A., p. 219-245, 2008.

ATKINS, P. W.; JONES, L. **Princípios de Química: questionando a vida moderna e o meio ambiente**. 5 ed., Porto Alegre: Editora Bookman, p. 276, 2012.

ATKINS, P. W.; PAULA J. FRIEDMAN R., **Quanta, Matéria e Mudança - Uma Abordagem Molecular para a Físico-Química**. Volume 1. 8 ed., Rio de Janeiro: Editora LTC – Livros Técnicos e Científicos S. A., p. 164, 166,167, 175, 179, 181, 2011.

BECKE, A. D. A new mixing of Hartree-Fock and local density-functional theories. **Physical Review A**. 38, 1372-1377, 1988.

BOCCA, C. C. **Estudo teórico-experimental do estado de transição da redução de ciclohexanonas-2-monossobstituídas, com hidretos metálicos (LiAlH₄ E NaBH₄).** 2008. 157 f. Tese (Doutorado em Química) - Universidade Estadual de Maringá. Maringá, 2008.

BOROS, M., Ko"ko"si, J., VA'MOS, J., KO"VESDI, I., e NOSZA'L, B. Methods for syntheses of N-methyl-DL-aspartic acid derivatives. **Amino Acids.** 33, 709–717, 2007.

BURKEY, T. J.; CASTELHANO, A. L.; GRILLER, D.; LOSSING, F. P. **Journal American Chemical Society**, p. 105, 4701-4703, 1983.

CLAYDEN, J.; GREEVS, N.; WARREN, S.; WOTHERS P. **Organic Chemistry.** Oxford UK, p. 448-450, 2000.

CEDRAN, J. **Síntese e análise conformacional de alguns derivados do N,N dimetil carbamato cicloexila.** 2006. 109f. Dissertação (Mestrado em Química)- Universidade Estadual de Maringá, Maringá, 2006.

CHALLIS, C.A., **The Chemistry of Amides**, Zabicky, Interscience: New York. p.731-857,1970.

CRAMER, C. J. **Essentials of Computational Chemistry.** New York: John Wiley & Sons, 2002.

DÓI, T. R.; YOSHINAGA, F.; TORMENA, C. F.; RITTNER, R.; ABRAHAM, R. ¹³C NMR, infrared, solvation and theoretical investigation of the conformational Isomerism in 1-haloacetones (X = Cl, Br and I). **Spectrochimica Acta A**, 61, p. 2222-2226, 2005.

DYER, J.R. **Aplicações da espectroscopia de absorção aos compostos orgânicos.** Edgard Blucher, São Paulo, p. 61, 1969.

DUARTE, H. A.; ROCHA, W. R., MORGON, N. H.; COUTINHO, K. **Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular**. Ed. Livraria da Física: São Paulo, 2007.

DUCATI, L. C., **Estudos dos Equilíbrios Conformacionais de Compostos Amino-Substituídos**. 2006. 100 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2006.

DUNNING, T. H.; HAY, P. J. **Theoretical Chemistry**, editora: H. F. Schaefer III, New York, p.1-28, 1976.

ELECTROSTATIC POTENTIAL MAPS. Disponível em: http://academic.reed.edu/chemistry/roco/Potential/electrostatic_maps.html Acesso em: 18 de nov. 2011.

ELIEL, E.L; WILEN, S. H.; MANDER, L. **Stereochemistry of Organic Compounds**. Wiley, New York, 1994.

FARIAS, R. F. **Química de Coordenação, Fundamentos e Atualidades**. Campinas, p. 19-39, 287-298, 2005.

FILHO, E. B. A.; **Estudo conformacional de adutos de baylis- hillman com atividade biofarmacológica**. 2008, 109 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2008.

FIORIN, B. C. **Estudo do Isomerismo Rotacional de α -Halotioésteres e α -Fluoracetofenonas por Cálculos Teóricos e pelas Espectroscopias de RMN e IV**. 2006, 82 f. Tese (Doutorado Química)- Universidade Estadual de Maringá, Maringá, 2006.

FIORIN, B. C.; BASSO, E. A.; TORMENA, C. F.; RITTNER, R.; ABRAHAM, R. J., Theoretical and Experimental Investigation on the Rotational isomerism in a α -Fluoroacetophenones. **Journal of Chemical Physics A**, 113, p. 2906–2913, 2009.

FLÜKIGER, S.; LÜTHI, J. **MOLEKEL 5.3, P.H.P.** Portmann, Webber, Swiss **Center for Scientific Computing**, Manno, Switzerland, 2000-2002.

FORESMAN, J. B.; FRISCH, A. **Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods**. 2^a ed., Pittsburgh: Gaussian Inc., 1996.

FUKUI, H. Theoretical aspects of spin-spin couplings. **Nuclear Magnetic Resonance**. 39, p. 151-178, 2010.

GADIAN, D.G., **NMR and its applications to living systems**, 2-ed., Oxford, 1995.

GARBISCH, E. J.; Edgar, W.; J. Conformations V. Conformational Analysis of 2-Bromocyclohexanone by Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. **American Chemical Society**. 86, p.1780–1782, 1964.

Gaussian 03, Revision C.02, FRISCH, M. J.; TRUCKS, G. W.; SCHLEGEL, H. B.; SCUSERIA, G. E.; ROBB, M. A.; CHEESEMAN, J. R.; MONTGOMERY, JR., J. A.; VREVEN, T.; KUDIN, K. N.; BURANT, J. C.; MILLAM, J. M.; IYENGAR, S. S.; TOMASI, J.; BARONE, V.; MENNUCCI, B.; COSSI, M.; SCALMANI, G.; REGA, N.; PETERSSON, G. A.; NAKATSUJI, H.; HADA, M.; EHARA, M.; TOYOTA, K.; FUKUDA, R.; HASEGAWA, J.; ISHIDA, M.; NAKAJIMA, T.; HONDA, Y.; KITAO, O.; NAKAI, H.; KLENE, M.; LI, X.; KNOX, J. E.; HRATCHIAN, H. P.; 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.; AYALA, P. Y.; MOROKUMA, K.; VOTH, G. A.; SALVADOR, P.; DANNENBERG, J. J.; ZAKRZEWSKI, V. G.; DAPPRICH, S.; DANIELS, A. D.; STRAIN, M. C.; FARKAS, O.; MALICK, D. K.; RABUCK, A. D.; RAGHAVACHARI, K.; FORESMAN, J. B.; ORTIZ, J. V.; CUI, Q.; BABOUL, A. G.; CLIFFORD, S.; CIOSLOWSKI, J.; STEFANOV, B. B.; LIU, G.; LIASHENKO, A.; PISKORZ, P.; KOMAROMI, I.; MARTIN, R. L.; FOX, D. J.; KEITH, T.; AL-LAHAM, M. A.; PENG, C. Y.; NANAYAKKARA, A.; CHALLACOMBE, M.; GILL, P. M. W.; JOHNSON, B.; CHEN, W.; WONG, M. W.; GONZALEZ, C.; AND POPLE, J. A.; Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.

GIL, V.M.S., GERALDES, C.F.G.G.; **Ressonância Magnética Nuclear: Fundamentos, métodos e aplicações**. Fundação Calouste Gulbenkian: Gráfica de Coimbra, p. 287, 1987.

GILLI, G.; BELLUCI, F.; FERRETI, V.; BERTOLASE, V. Evidence for Resonance-assisted Hydrogen Bonding from crystal-structure correlations on the enol form of the β -diketone fragment. **Journal of American Chemical Society**, 111, p. 1023-1028, 1989.

GMEINER, P., FELDMAN, P.L., CHU-MOYER, M.Y., RAPOPORT, H. An efficient and practical total synthesis of dextro vincamine from L- aspartic acid. **Journal of Organic Chemistry**, 55, 3068-3074, 1990.

GONG, X.; FRANDSEN, A.; LU, W.; WAN, Y.; ZABEK, R. L.; PICKERING, D. S.; BAI, D. D- Aspartate and NMDA, but not L-aspartate, block AMPA receptors in rat hippocampal neurons. **British Journal of Pharmacology**. 145, p.449- 459, 2005.

GRODD, W., et al. In vivo assessment of N-acetylaspartate in brain in spongy degeneration (Canavan`s disease) by proton spectroscopy. **Lancet**. 336, p.437- 438, 1990.

HORE, P. J. **Nuclear Magnetic Resonance**, Oxford Science Publication, Oxford, New York, USA ,1995.

KOCH, W., HOLTHAUSEN, M. C. **A Chemist's Guide to Density Functional Theory**. 2 ed., WILEY. Weinheim, Germany, p. 217-220, 2001.

KOLLMAN, P.A. e ALLEN, L. C. The Theory of the Hydrogen Bond. **Chemical Reviews**. 72, p. 283-303, 1972.

LESARRI, A.; MATA, S.; LOPEZ, J.C., ALONSO, J.L. A laser-ablation molecular-beam Fourier-transform microwave spectrometer: The rotational spectrum of organic solids. **Review of Scientific Instruments**. 74, 4799–4804, 2003.

MAYER, I. Bond Order and Valence Indices: A Personal Account. **Journal of Computational Chemistry**. 28, 1, p. 204-221, 2006.

MEINERS, A.F.; BOLZE, C.; SCHERER, A.L.; e MORRIS, F.V. An application of Statistical Design to Organic synthesis. The reductive alkylation of t- butylamine. **Journal of Organic Chemistry**. 23, p. 1122-1125. 1957.

MINCH, M. J. Orientational dependence of vicinal proton-proton NMR coupling constants: The Karplus relationship. Concept Magnetic Resonance Part A. **Wiley**, 6, p. 41-56, 1994.

MO vs. NBO ANALYSIS: WHAT'S THE DIFFERENCE? Disponível em: http://www.chem.wisc.edu/~nbo5/tut_cmo.htm

Acesso em: 12 dez. 2012

MOLECULAR ELECTRON DENSITY SURFACE. Disponível em: http://www.chem.ucsb.edu/~kalju/chem162/public/smallmol_visual_elpot.html

Acesso em : 18 nov. 2011.

MORISSON, R. ; BOYD, R. **Química Orgânica**. 7 ed., Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa, p. 732-734, 807-808, 812-814,1973.

ORHAN, E. et. al., Theoretical and experimental study of the relation between photoluminescence and structural disorder in barium and strontium titanate thin films. **Journal of the European Ceramic Society**, 25 , p. 2337, 2005.

PAULING, L. **The Nature of the Chemical Bond**. 3 ed., Cornell University, USA, 1960.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. **Introdução a Espectroscopia**, 4 ed., p. 225-228, 2010.

PEREIRA VALENTIM, R. **Transferência de carga e Ligação de Hidrogênio intramolecular em derivados de 9-aminoacridina**. 2006. 111f. Tese (Doutorado em Físico-Química) - Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2006.

PERRIN, D. D.; ARMAREGO, W. L. F.; **Purification of laboratory chemicals**. 4ed. Oxford: Butterworth Heinemann, 1998.

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

RAMSEY, N.F., Electron coupled interactions between nuclear spins in molecules **Physical Reviews**. 91, 2, p. 303, 1953.

RANG, H. P., DALE M. M., RITTER J. M. **Farmacologia**, 6 ed., p. 483, 2007.

RICHTER, W. E.; ROZADA, T. C.; BASSO, E. A.; PONTES, R. M.; GAUZE, G. F.; Levels of theory modifications and their effects on 1JCH SSCCs calculations: A factorial design analysis. **Computational and Theoretical Chemistry**. 964, p.116–120, 2011.

RODRIGUES, C. Processos Modernos no Processamento de Fármacos: Modelagem Molecular. **Química Nova na Escola**, São Paulo Cadernos Temáticos, 3, p. 43-49, 2001.

RODRIGUEZ, R. M. **Estudo Teórico e Experimental de Agregados Iônicos $(\text{NH}_3)_n\text{NH}_m^\pm$ Dessorvidos de Amônia Sólida Bombardeada por íons de 65 MeV**. 2007. 120f. Tese (Doutorado em Físico) – Pontífica Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2007.

ROOTHAAN, C. C. J. A study of two-center integrals useful in calculations on molecular structure. **Journal of Chemical Physics**. 19, p. 1445-1458, 1951.

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

SPECTRAL DATABASE FOR ORGANIC COMPOUNDS SDBS. Disponível em: http://sdb.srioddb.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/cre_index.cgi?lang=eng
Acesso em : 17 dez. 2012.

SILVA, A. M. **Efeitos de ligações de hidrogênio em propriedades de aglomerados de moléculas interestelares**. 2008. 73f. Dissertação (Mestrado em Física) - Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2008.

SILVA, J. A. **Estudos Estruturais de agonistas da Acetilcolina pela Espectroscopia de RMN e Cálculos teóricos**. 2008. 126f. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2008.

SILVA, V. B., SILVA H.T.P. Modelagem Molecular de proteínas-alvo por homologia estrutural. **Revista Eletrônica de Farmácia**. p. 15-26, 2007.

SILVERSTEIN, R. M.; BASSLER, G. C.; MORRILL, T. C.; **Spectrometric Identification of Organic Compounds**, 7 ed., John Wiley & Sons: New York, 2010.

SKOOG, D. A; **Princípios de análise instrumental**, 5 ed., Bookman, Porto Alegre, pg. 363, 2002.

SOLOMONS, G. T. W.; FRYHLE, C. **Química Orgânica**, volume 1, Editora: LTC, 8 ed., p.145-164, 2005.

SOLOMONS, G. T. W.; FRYHLE, C. **Química Orgânica**, volume 2, Editora: LTC, 8 ed., p.111-118, 2005.

SZABO, A.; OSTLUND, N. S. **Modern Quantum Chemistry**. Dover: New York, 1989.

TANIGUCHI, N. **Aminoácidos e Proteínas**. Bioquímica Médica, São Paulo: Manole, 2000.

TOMASI, J.; MIERTUS, S.; SCROCCO, E. Electrostatic interactions of a solute with a continuum. A direct utilization of ab initio molecular potentials for the prevision of solvent effects. **Journal of Chemical Physics**. 55, p. 117, 1981.

TORMENA, C. F.; YOSHINAGA, F.; DÓI, T. R. e RITTNER, R. Conformational Preferences and Orbital Interactions for Methyl Halocetates. **Spectrochimica Acta A**, 63, p. 3, 2005.

TREMME, S.; BEYERMANN, M.; OSCHKINAT, H.; BIENERT, M.; NAUMANN, D.; FABIAN, H. ¹³C-Labeled Tyrosine Residues as Local IR Probes for Monitoring Conformational Changes in Peptides and Proteins. **Angewandte Chemie International Edition**, 44, p. 4631 – 4635, 2005.

UHLE, F.C., HARRIS L.S. The synthesis of alfa- Methylamino Acids. **Journal of American Chemical Society**. 78, p. 381-384, 1956.

ULUGOL, A.; DOST, T.; DOKMEC, D., AKPOLAT, M.; KARADAG, C. H. DOKMECI, I. Involvement of NMDA receptors and nitric oxide in the thermoregulatory effect of morphine in mice. **Journal Neural Transmission**. 107, p. 515-521, 2000.

VALENTEKOVIC, S., KEGLEVIC, D. Synthesis and rearrangements of D- Glucosyl Esteres of Aspartic Acid Linked Through the 1- Or-4-carboxyl group. **Carbohydrate Research**. 47, p. 35-48. 1976.

VILCACHAGUA, J. D. **Interações de orbitais e seus efeitos nos acoplamentos ²J_{HH} e ¹J_{CH} em 1,3,5-trioxano, 1,3,5-tritiano e 1,3,5-tritianos monosubstituídos: um estudo teórico e experimental**. 2007. 107f. Dissertação (Mestrado em Química)- Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2007.

VOJISLAVA P.; GOODMAN L. Hyperconjugation not steric repulsion leads to the staggered structure of ethane. **Nature**. 411, p. 565-568, 2001.

ZILKHA, A.; BACHI, M.D. Synthesis of *N*-Alkyl-aspartic Acids and *N*, *N*-Alkyl-aspargines. **The Journal Organic Chemistry**. 24, p. 1096-1098. 1959.

YOUNG, D. C. **Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems**. New York: John Wiley & Sons Inc., 2001.

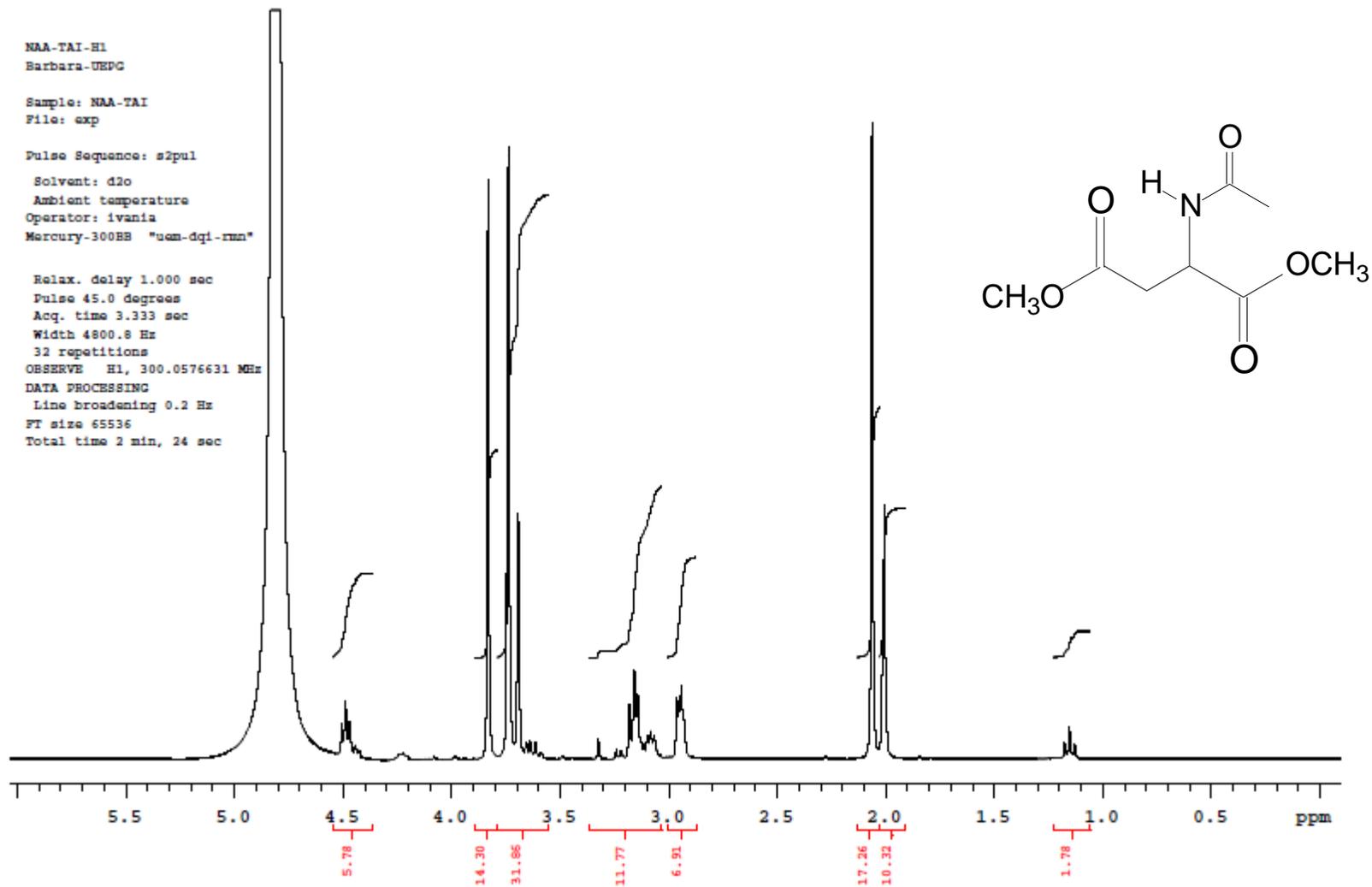
WEINHOLD, F. e LANDIS C. R. Natural Bond Orbitals and extensions of localized bonding. **Chemistry Education: Research and practice in Europe**. 2, 2, p. 91-104, 2001.

WÜTHTRICH, K. **NMR of proteins and nucleic acids**. New york: John Wiley & Sons, 1986.

ANEXOS A – Espectros de RMN dos compostos sintetizados.

NAA-TAI-H1
Barbara-UEPG
Sample: NAA-TAI
File: exp
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: d2o
Ambient temperature
Operator: ivania
Mercury-300BB "uom-dqi-rnn"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 3.333 sec
Width 4800.8 Hz
32 repetitions
OBSERVE H1, 300.0576631 MHz
DATA PROCESSING
Line broadening 0.2 Hz
FT size 65536
Total time 2 min, 24 sec



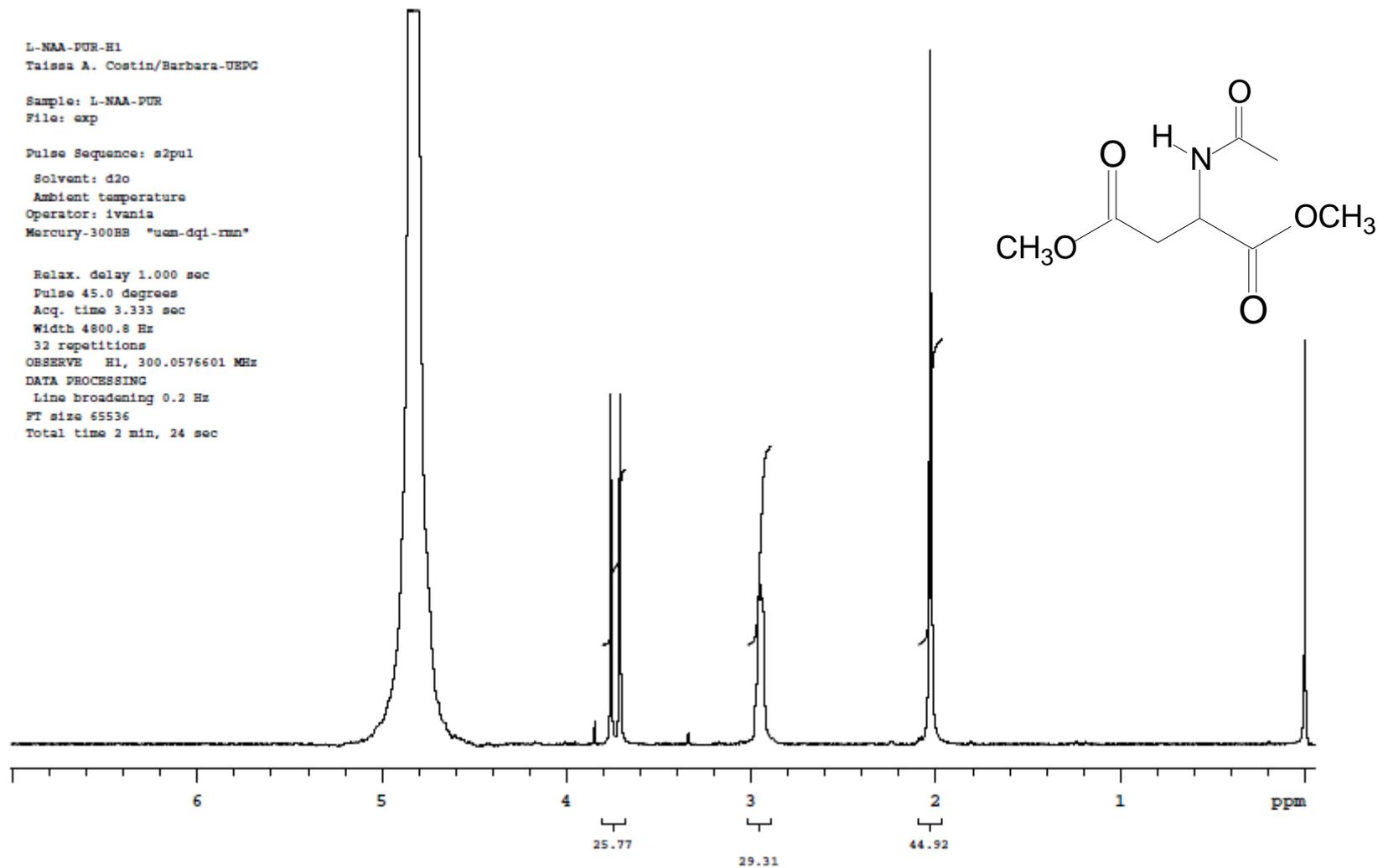
Anexo 1 – Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz da primeira tentativa de síntese do composto L-NAA em D_2O .

L-NAA-PUR-H1
Taissa A. Costin/Barbara-UEPG

Sample: L-NAA-PUR
File: exp

Pulse Sequence: s2pul
Solvent: d2o
Ambient temperature
Operator: ivania
Mercury-300BB "nem-dqi-rmn"

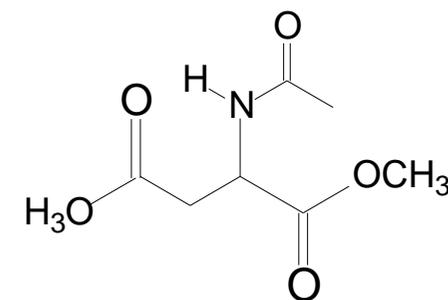
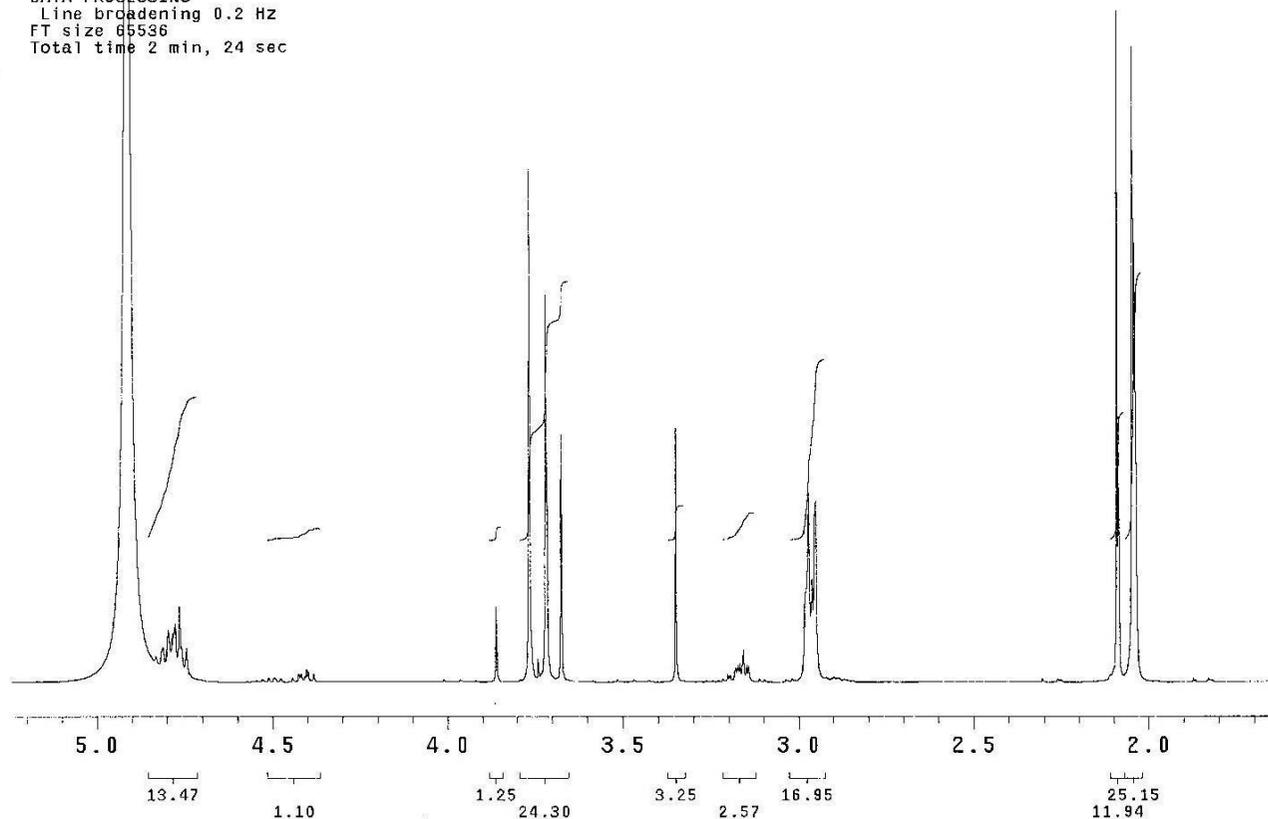
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 3.333 sec
Width 4800.8 Hz
32 repetitions
OBSERVE H1, 300.0576601 MHz
DATA PROCESSING
Line broadening 0.2 Hz
FT size 65536
Total time 2 min, 24 sec



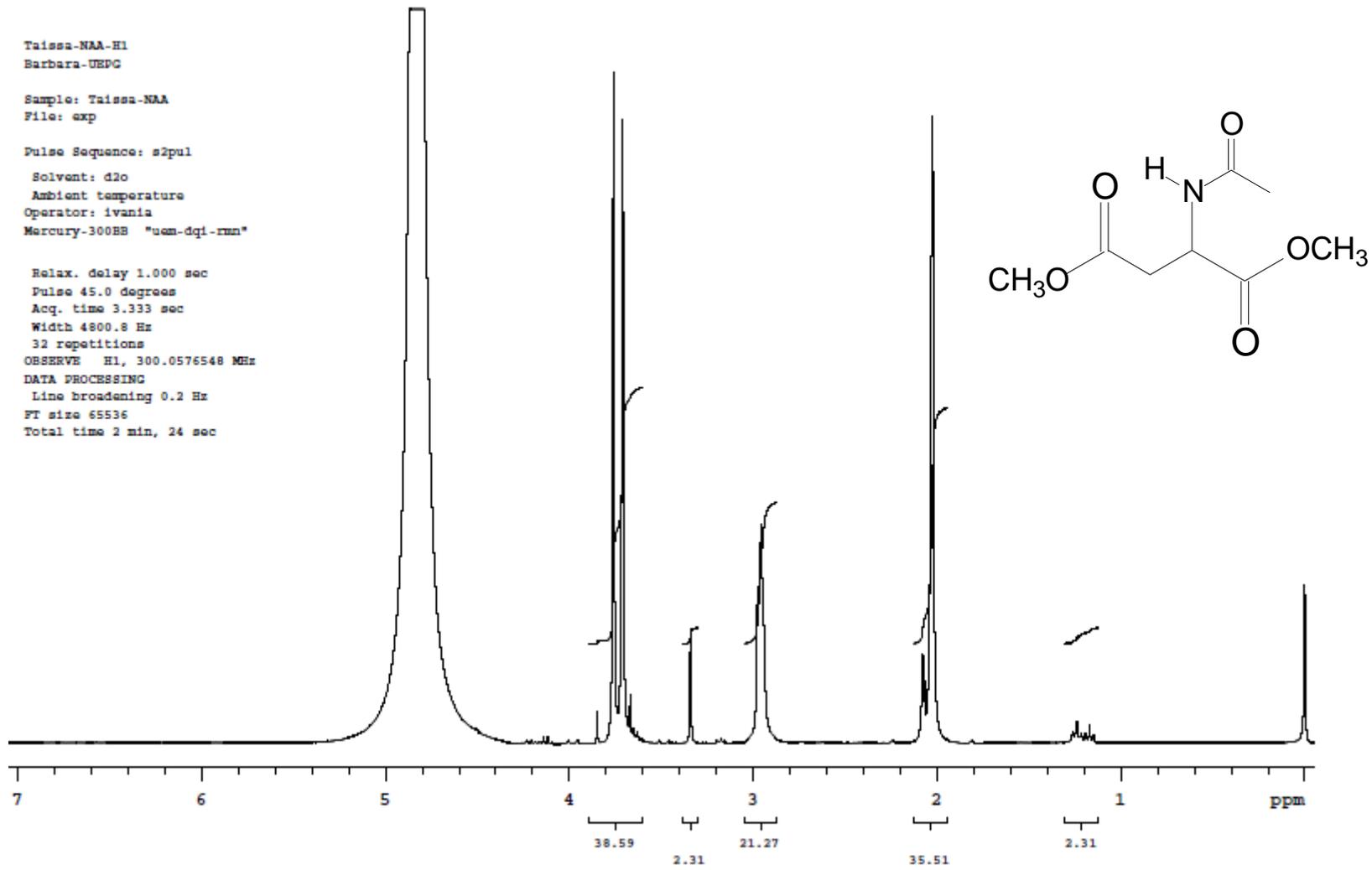
Anexo 2 – Espectro de RMN de ¹H a 300 MHz da primeira tentativa de síntese do composto L-NAA (filtração em sílica gel) em D₂O.

NAA-H1
Layara-DOT
Sample: NAA
File: exp
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: d2o
Ambient temperature
Operator: ivania
Mercury-300BB "uem-dqi-rmn"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 3.333 sec
Width 4800.8 Hz
32 repetitions
OBSERVE H1, 300.0576396 MHz
DATA PROCESSING
Line broadening 0.2 Hz
FT size 65536
Total time 2 min, 24 sec



Anexo 3 – Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz da segunda tentativa de síntese do composto L-NAA em D_2O .



Anexo 4 – Espectro de RMN de ¹H a 300 MHz da segunda tentativa de síntese do composto L-NAA (filtração em sílica gel) em D₂O.

NAA-am610-1H
Barbara

File: PROTON

Pulse Sequence: PRESAT

Solvent: d2o

Ambient temperature

Operator: ivania

Mercury-300BB "uem-dqi-rnn"

Relax. delay 0.020 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 3.333 sec

Width 4800.8 Hz

64 repetitions

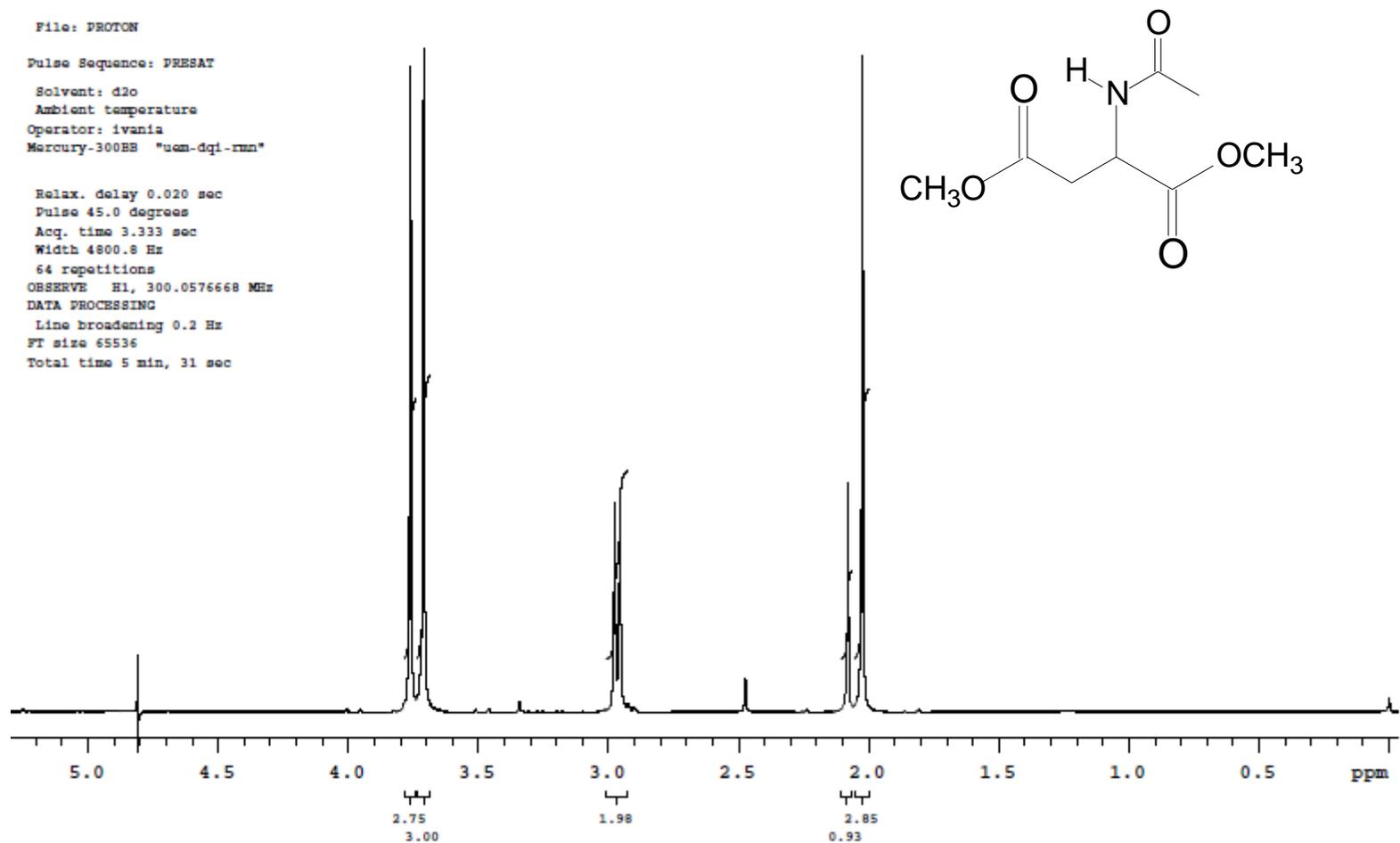
OBSERVE H1, 300.0576668 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 0.2 Hz

FT size 65536

Total time 5 min, 31 sec



Anexo 5 – Espectro de RMN de ¹H a 300 MHz da terceira tentativa de síntese do composto L-NAA em D₂O.

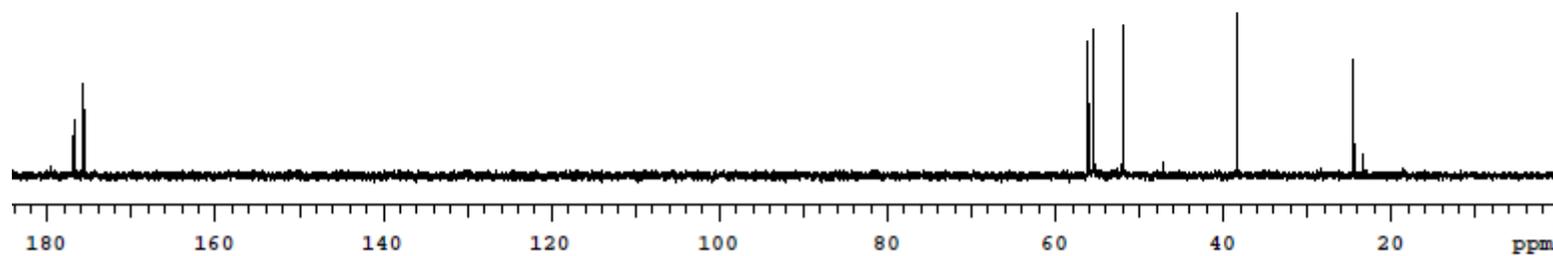
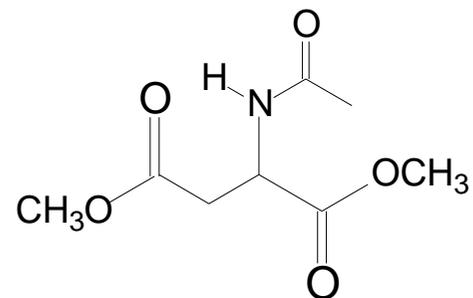
NAA-am610-13C
Barbara

File: NAA-am610-13C

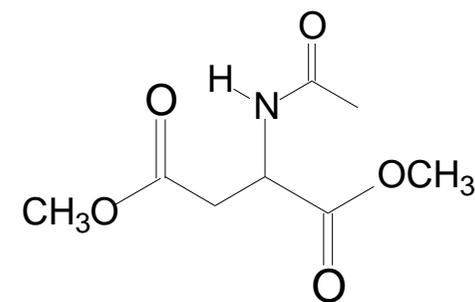
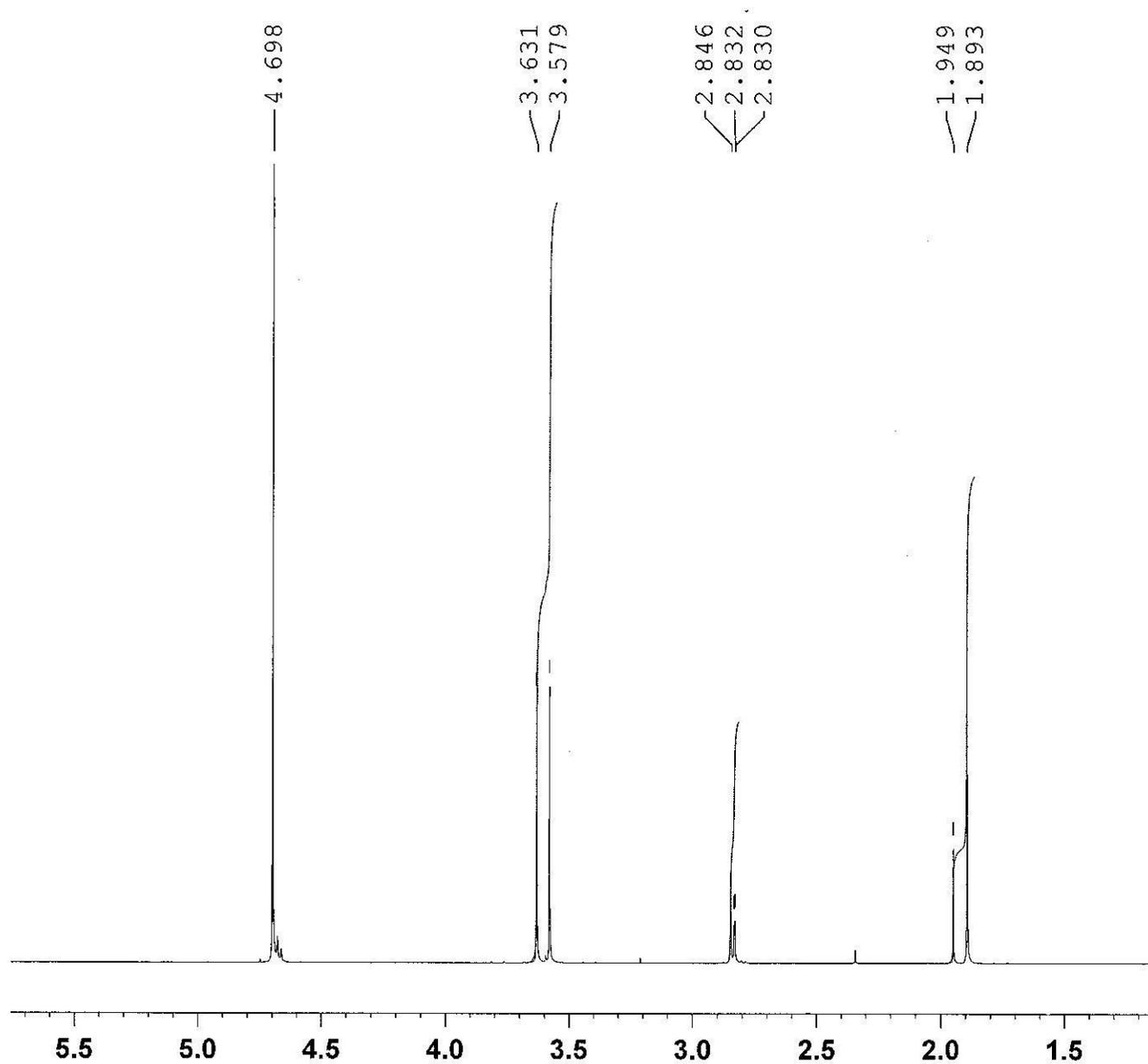
Pulse Sequence: s2pul

Solvent: d2o
Ambient temperature
Operator: ivania
File: NAA-am610-13C
Mercury-300EB "ucm-dqi-rmn"

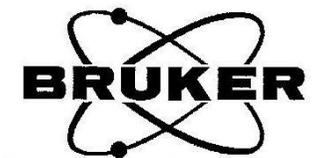
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.301 sec
Width 18115.9 Hz
336 repetitions
OBSERVE C13, 75.4493464 MHz
DECOUPLE H1, 300.0591916 MHz
Low power 10 dB atten.
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FT size 65536
Total time 21 min, 31 sec



Anexo 6 – Espectro de RMN de ^{13}C a 300 MHz da terceira tentativa de síntese do composto L-NAA em D_2O .



Anexo 7 – Espectro de RMN de ¹H a 400 MHz da terceira tentativa de síntese do composto L-NAA (bomba a vácuo) em D₂O.



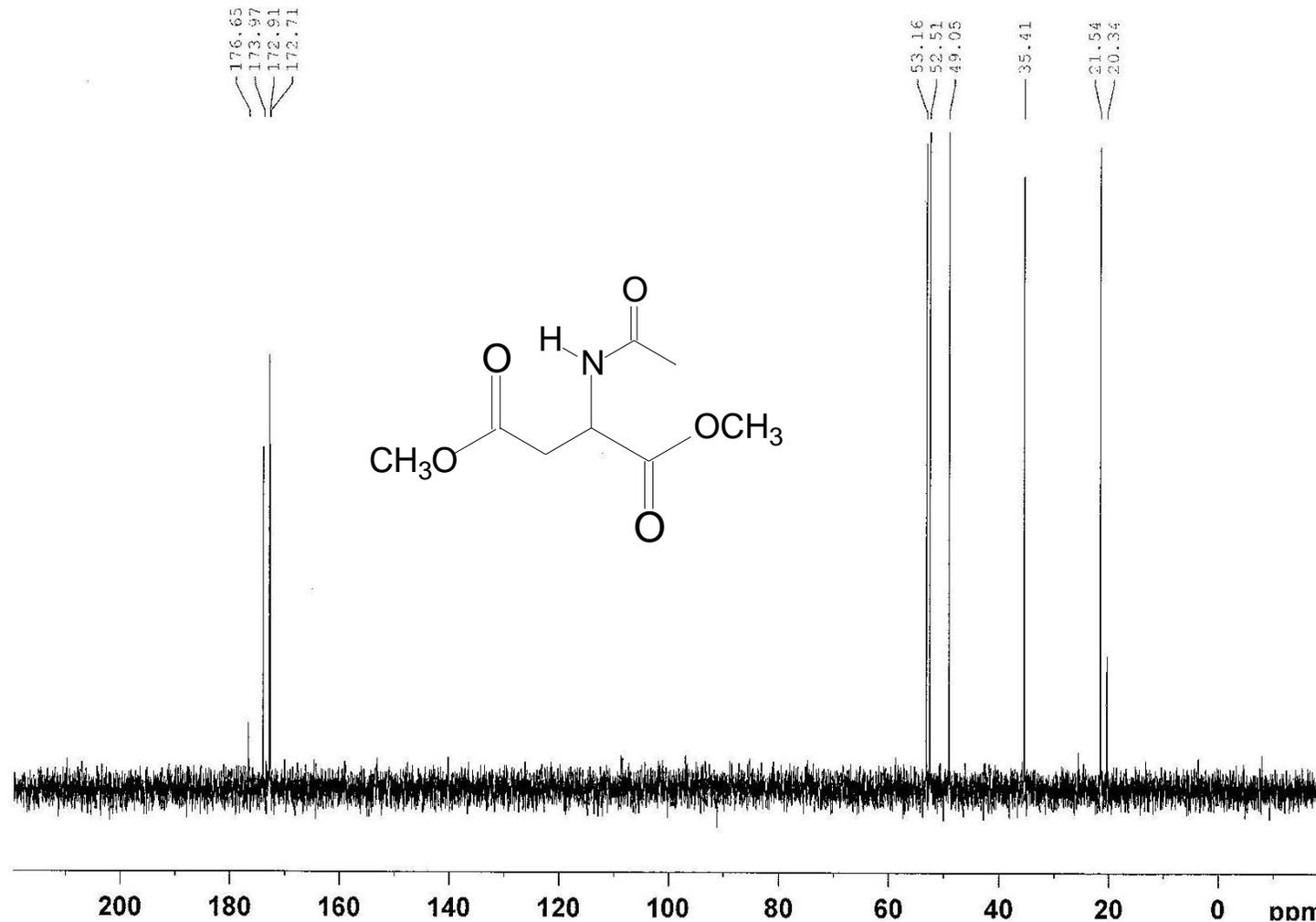
Current Data Parameters
 NAME taissa NAA 6-10
 EXPNO 2
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20130110
 Time_ 16.16
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm PABBO BB/
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT D2O
 NS 375
 DS 4
 SWH 24038.461 Hz
 FIDRES 0.366798 Hz
 AQ 1.3631488 sec
 RG 200.64
 DW 20.800 usec
 DE 6.50 usec
 TE 294.9 K
 D1 2.00000000 sec
 D11 0.03000000 sec
 TD0 1

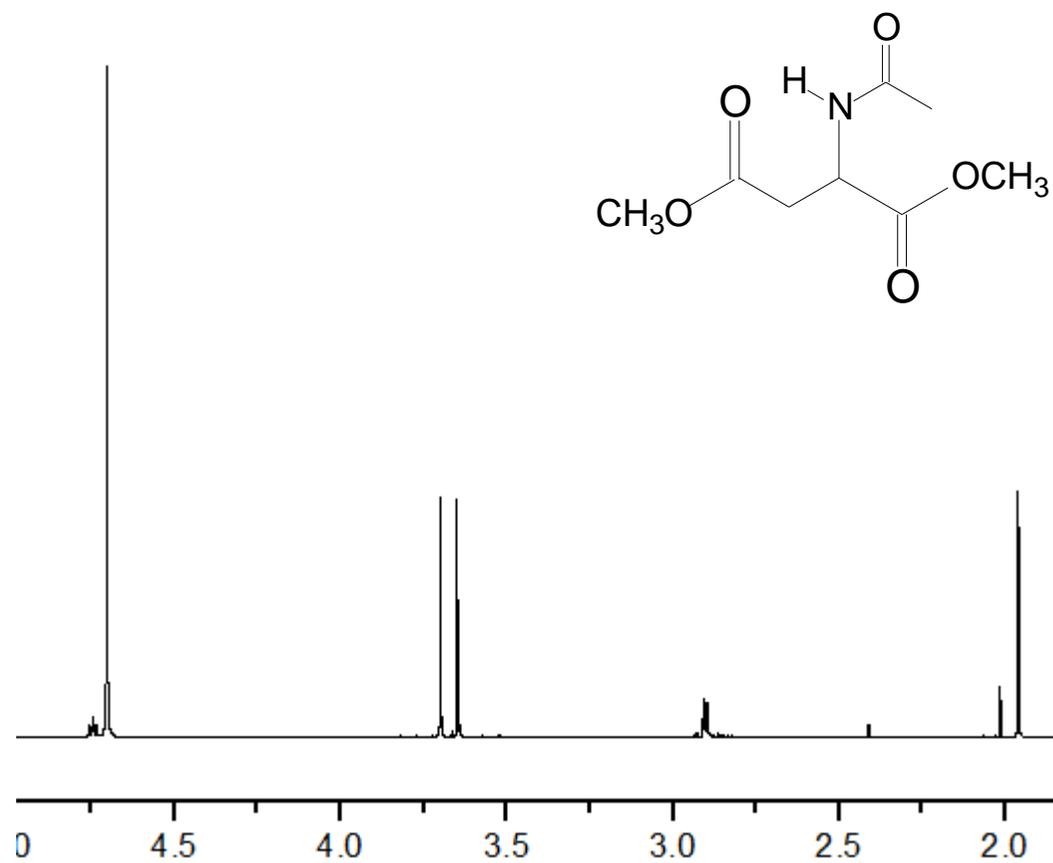
===== CHANNEL f1 =====
 SFO1 100.6228293 MHz
 NUC1 13C
 P1 10.00 usec
 PLW1 59.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
 SFO2 400.1316005 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG[2] waltz16
 PCPD2 90.00 usec
 PLW2 16.00000000 W
 PLW12 0.44444001 W
 PLW13 0.36000001 W

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 100.6127690 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40



Anexo 8 – Espectro de RMN de ¹³C a 400 MHz da terceira tentativa de síntese do composto L-NAA (bomba a vácuo) em D₂O.



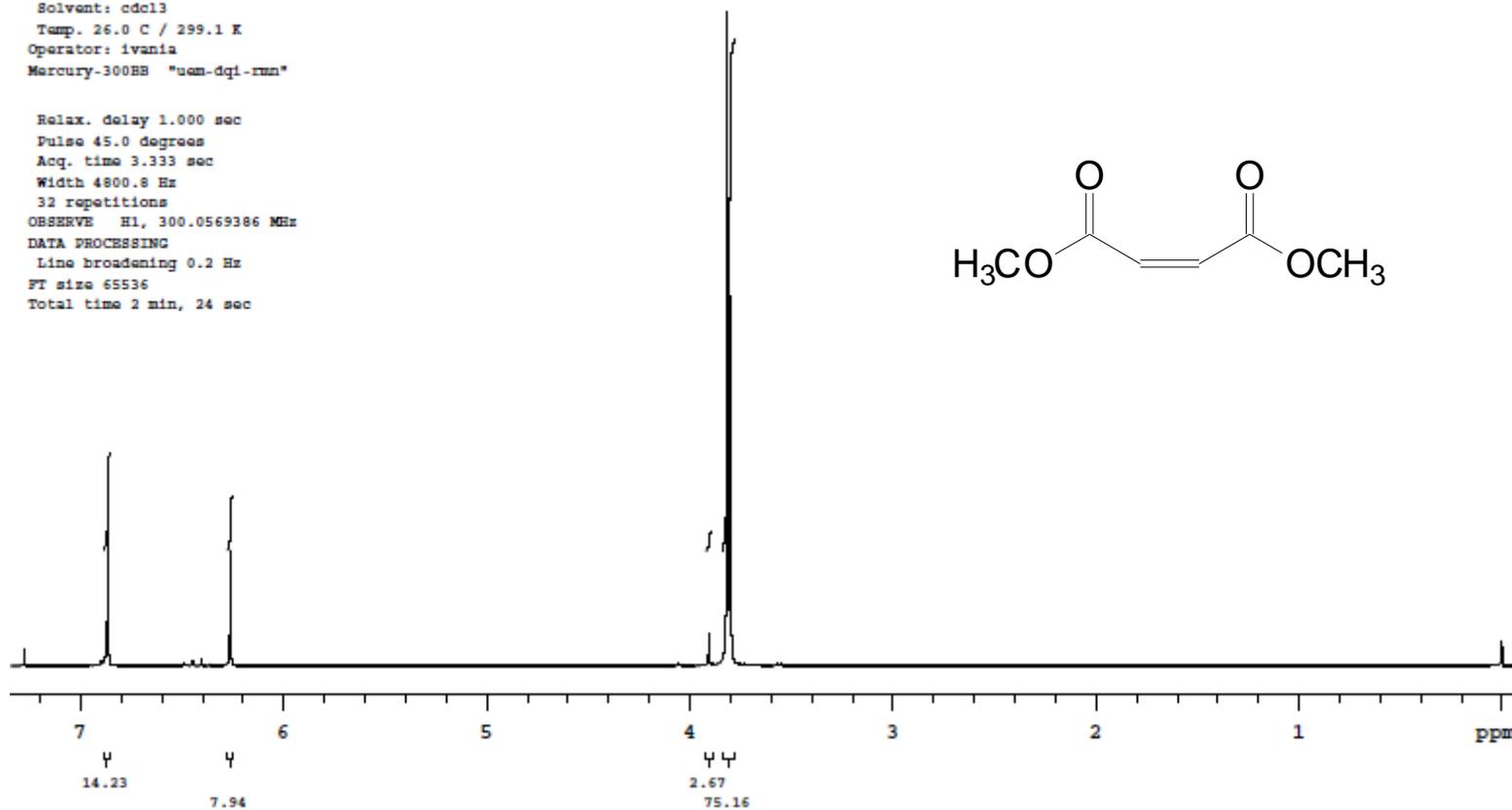
Anexo 9 – Espectro de RMN de ¹H a 600 MHz da terceira tentativa de síntese do composto L-NAA (bomba a vácuo) em D₂O.

Dimetil_F-H1
Dimetil fumarato
Taissa/Barbara-UEPG

File: Proton

Pulse Sequence: s2pul
Solvent: cdcl3
Temp. 26.0 C / 299.1 K
Operator: ivania
Mercury-300BB "uam-dqi-rmn"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 3.333 sec
Width 4800.8 Hz
32 repetitions
OBSERVE H1, 300.0569386 MHz
DATA PROCESSING
Line broadening 0.2 Hz
FT size 65536
Total time 2 min, 24 sec



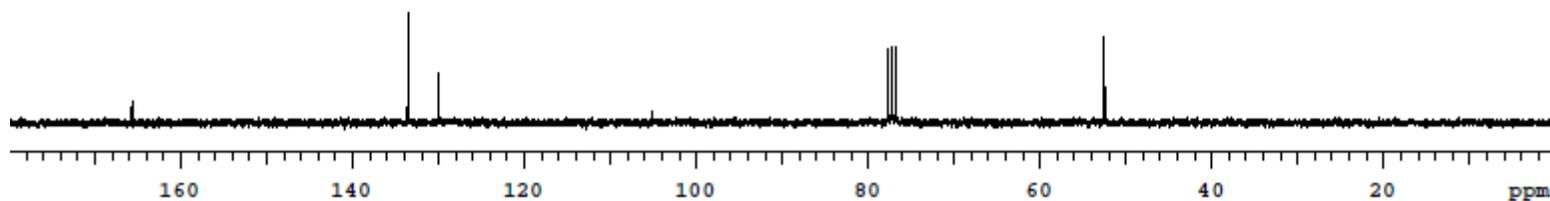
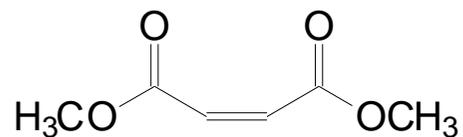
Anexo 10 – Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz da primeira tentativa de síntese do composto fumarato de dimetila em CDCl_3 .

Dimetil_F-C13
Dimetil fumarato
Taissa/Barbara-UEPG

File: PROTON

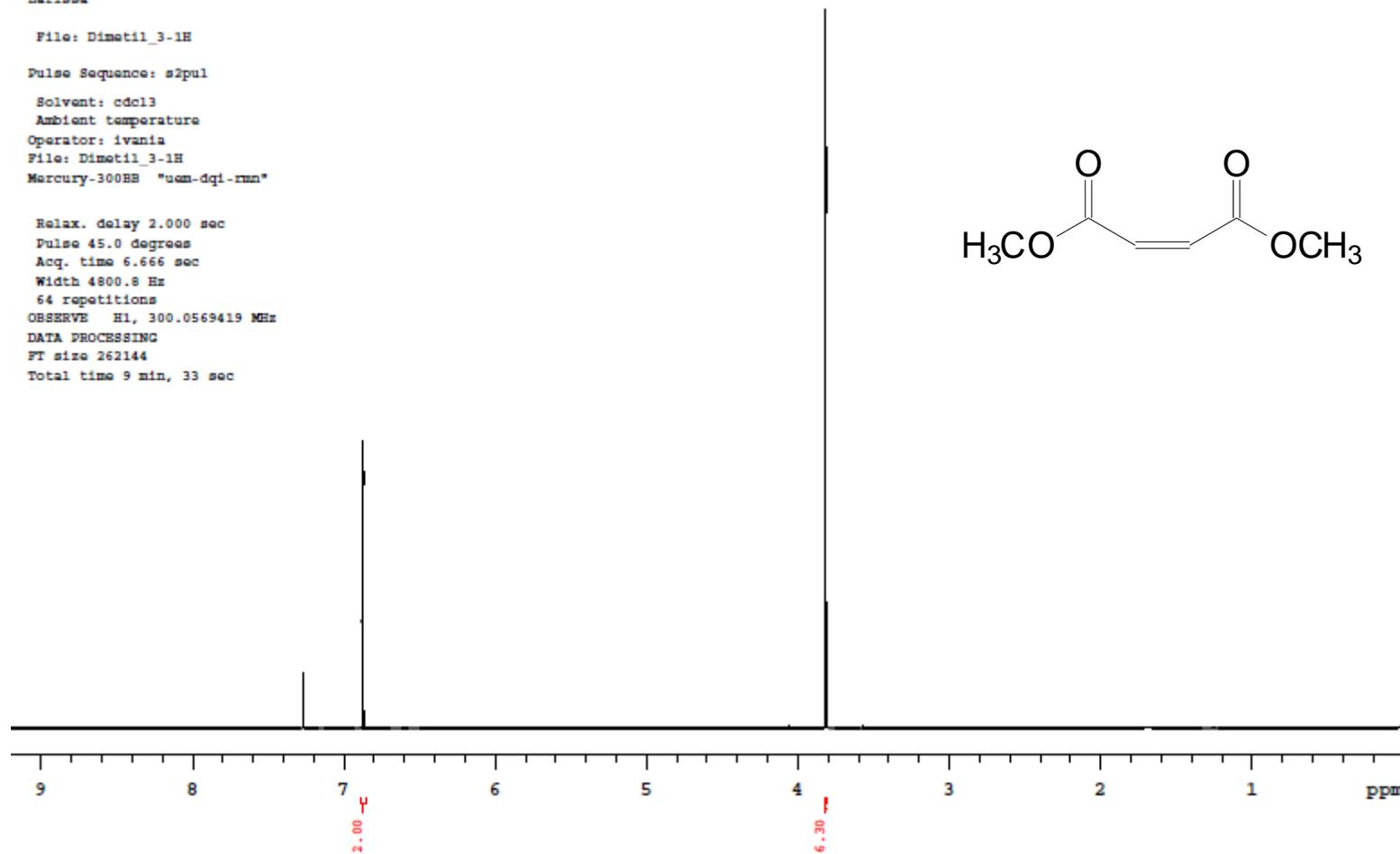
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: cdcl3
Temp. 26.0 C / 299.1 K
Operator: ivania
Mercury-300BB "nem-dqi-rmn"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.301 sec
Width 18115.9 Hz
128 repetitions
OBSERVE C13, 75.4493625 MHz
DECOUPLE H1, 300.0584204 MHz
Low power 10 dB atten.
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FT size 65536
Total time 21 min, 31 sec



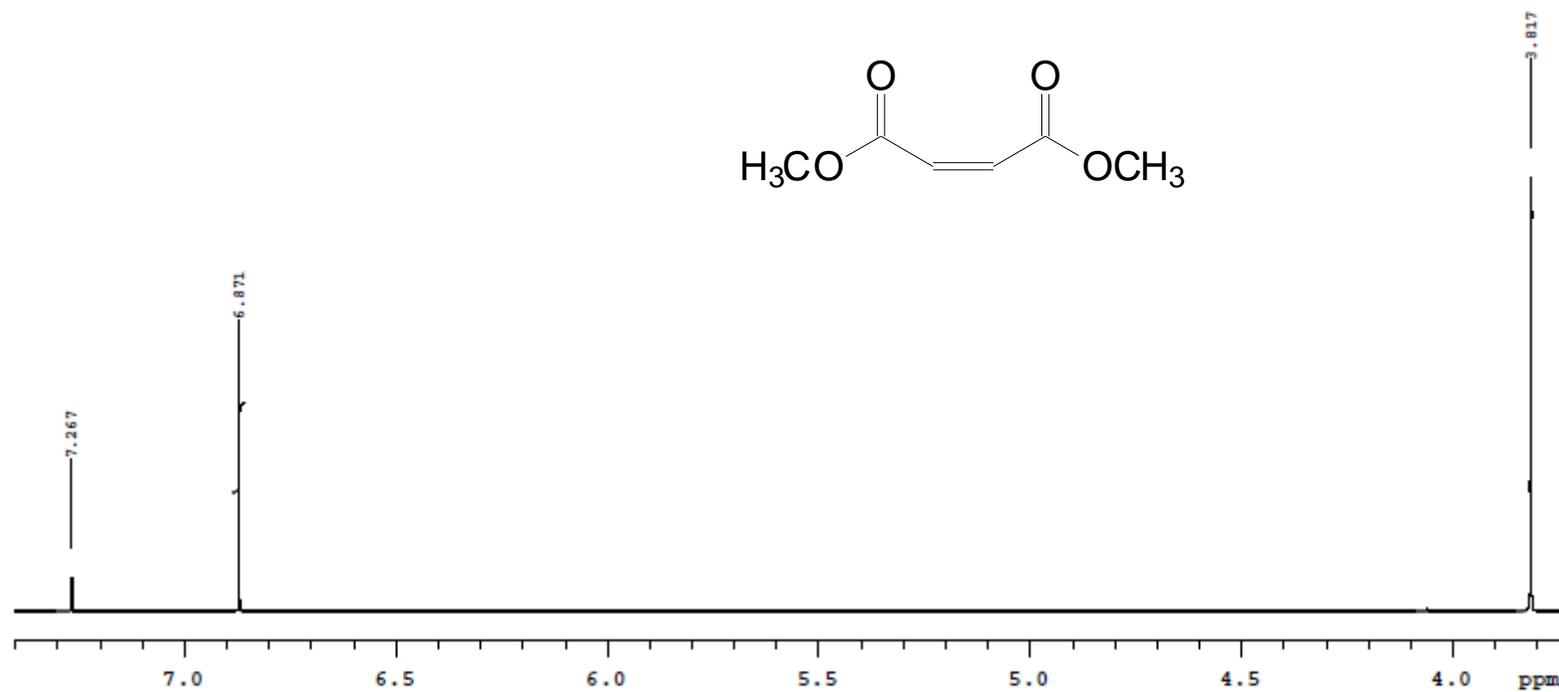
Anexo 11 – Espectro de RMN de ^{13}C a 300 MHz da primeira tentativa de síntese do composto fumarato de dimetila em CDCl_3 .

Dimetil_3-1H
Larissa
File: Dimetil_3-1H
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: cdcl3
Ambient temperature
Operator: ivania
File: Dimetil_3-1H
Mercury-300BB "ucm-dqi-rmn"
Relax. delay 2.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 6.666 sec
Width 4800.8 Hz
64 repetitions
OBSERVE H1, 300.0569419 MHz
DATA PROCESSING
FT size 262144
Total time 9 min, 33 sec



Anexo 12 – Espectro de RMN de ¹H a 300 MHz da primeira tentativa de síntese do composto fumarato de dimetila (recristalização) em CDCl₃.

Dimetil_3-1H
Larissa
File: Dimetil_3-1H
Pulse Sequence: s2pul



Anexo 13 – Espectro de RMN de ¹H a 300 MHz da primeira tentativa de síntese do composto fumarato de dimetila (recristalização) em CDCl₃.

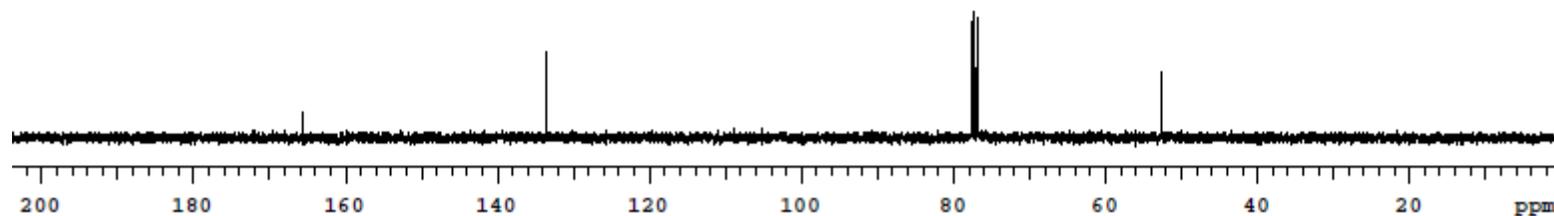
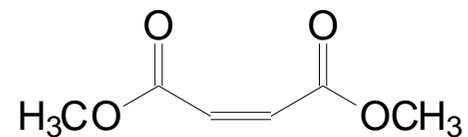
Dimetil 3-13C
Larissa

File: Dimetil_3-13C

Pulse Sequence: s2pul

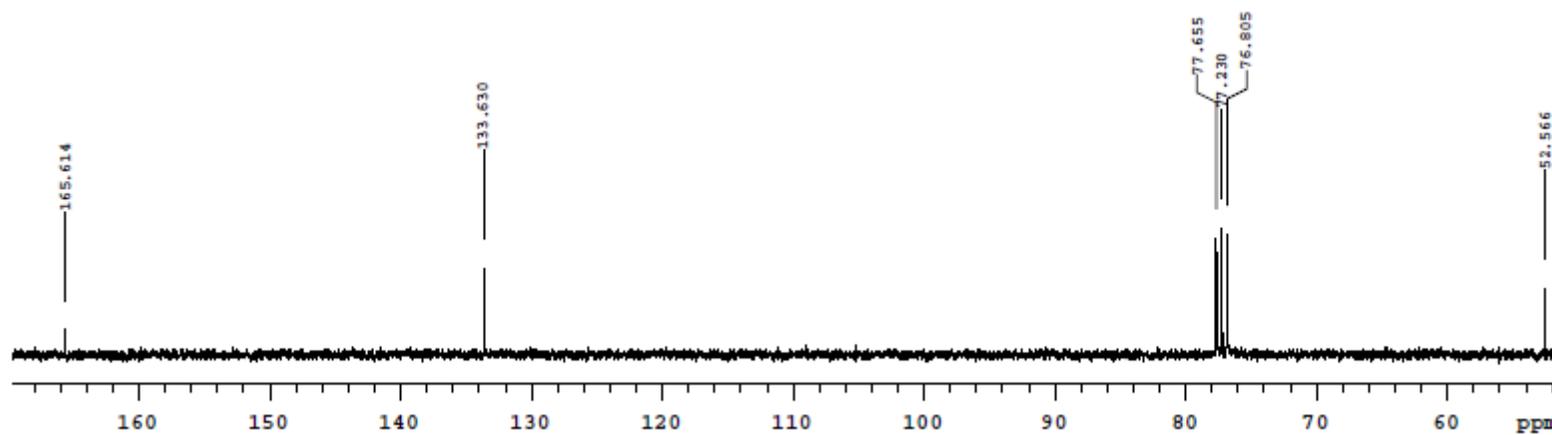
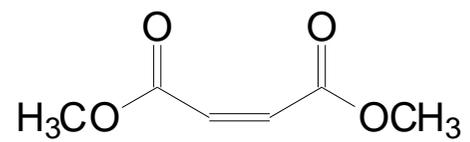
Solvent: cdcl3
Ambient temperature
Operator: ivania
File: Dimetil_3-13C
Mercury-300BB "ucm-dqi-rmn"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.301 sec
Width 18115.9 Hz
160 repetitions
OBSERVE C13, 75.4493620 MHz
DECOUPLE H1, 300.0584204 MHz
Low power 10 dB atten.
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FT size 65536
Total time 21 min, 31 sec



Anexo 14 – Espectro de RMN de ¹³C a 300 MHz da primeira tentativa de síntese do composto fumarato de dimetila (recristalização) em CDCl₃.

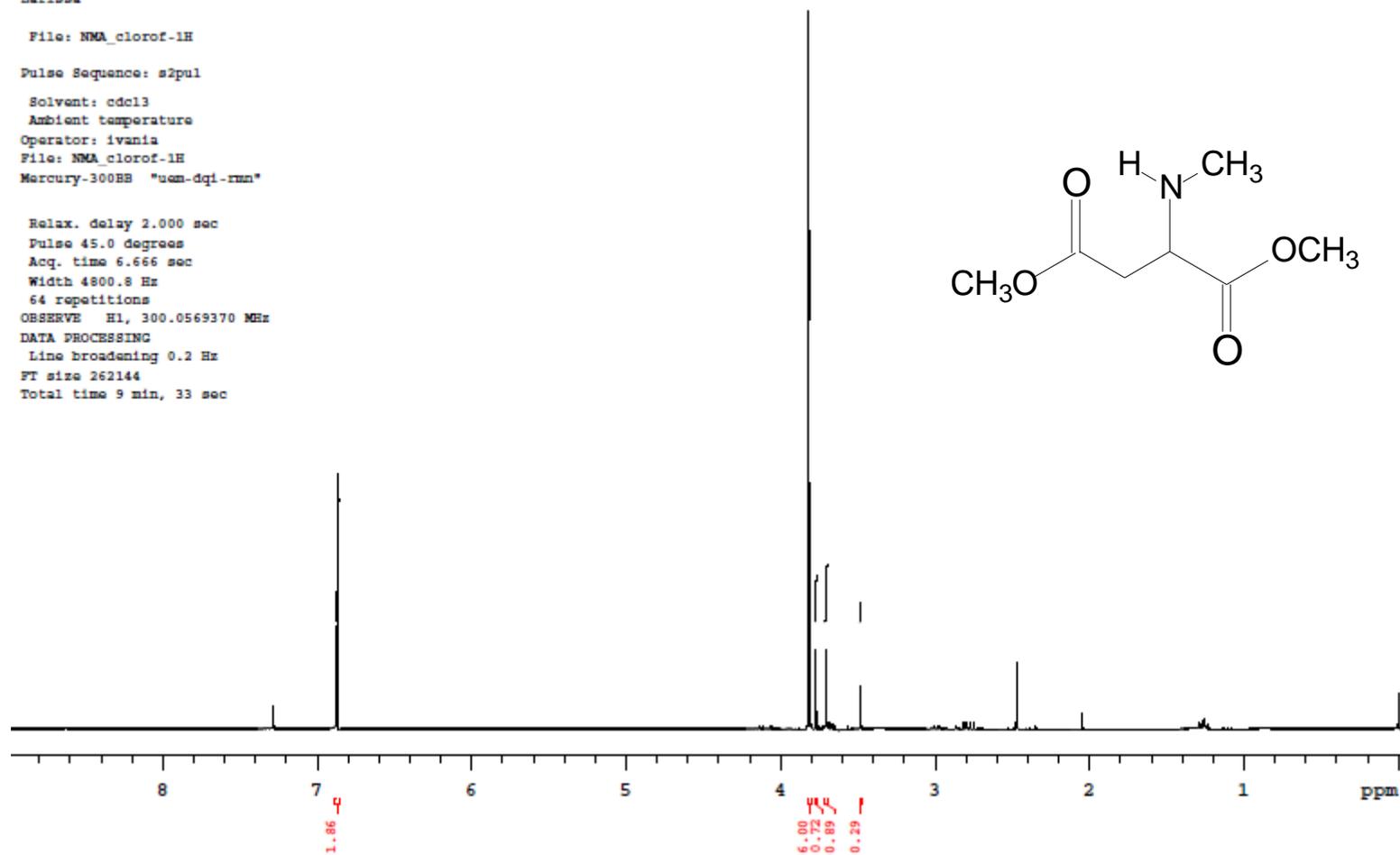
Dimetil_3-13C
Larissa
File: Dimetil_3-13C
Pulse Sequence: s2pul



Anexo 15 – Espectro de RMN de ^{13}C a 300 MHz da primeira tentativa de síntese do composto fumarato de dimetila (recristalização) em CDCl_3 .

NMA_clorof-1H
Larissa
File: NMA_clorof-1H
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: cdcl3
Ambient temperature
Operator: ivania
File: NMA_clorof-1H
Mercury-300BB "uom-dqi-rnn"

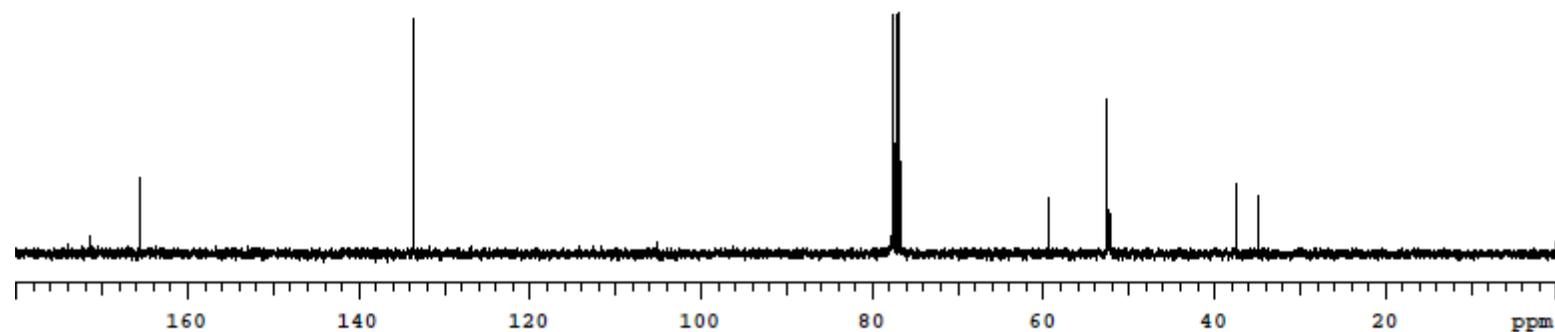
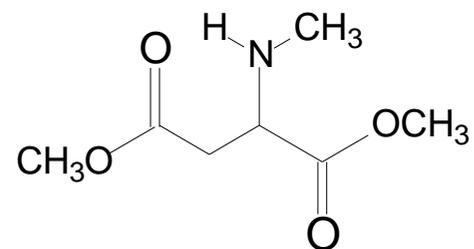
Relax. delay 2.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 6.666 sec
Width 4800.8 Hz
64 repetitions
OBSERVE H1, 300.0569370 MHz
DATA PROCESSING
Line broadening 0.2 Hz
FT size 262144
Total time 9 min, 33 sec



Anexo 16 – Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz da primeira tentativa de síntese do composto DL-NMA em CDCl_3 .

NMA-2-C13
Taissa/Barbara-UEPG
Sample: NMA-2
File: exp
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: cdcl3
Ambient temperature
Operator: ivania
Mercury-300BB "ucm-dqi-rnn"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.301 sec
Width 18115.9 Hz
880 repetitions
OBSERVE C13, 75.4493631 MHz
DECOUPLE H1, 300.0584204 MHz
Low power 10 dB atten.
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FT size 65536
Total time 43 min, 1 sec



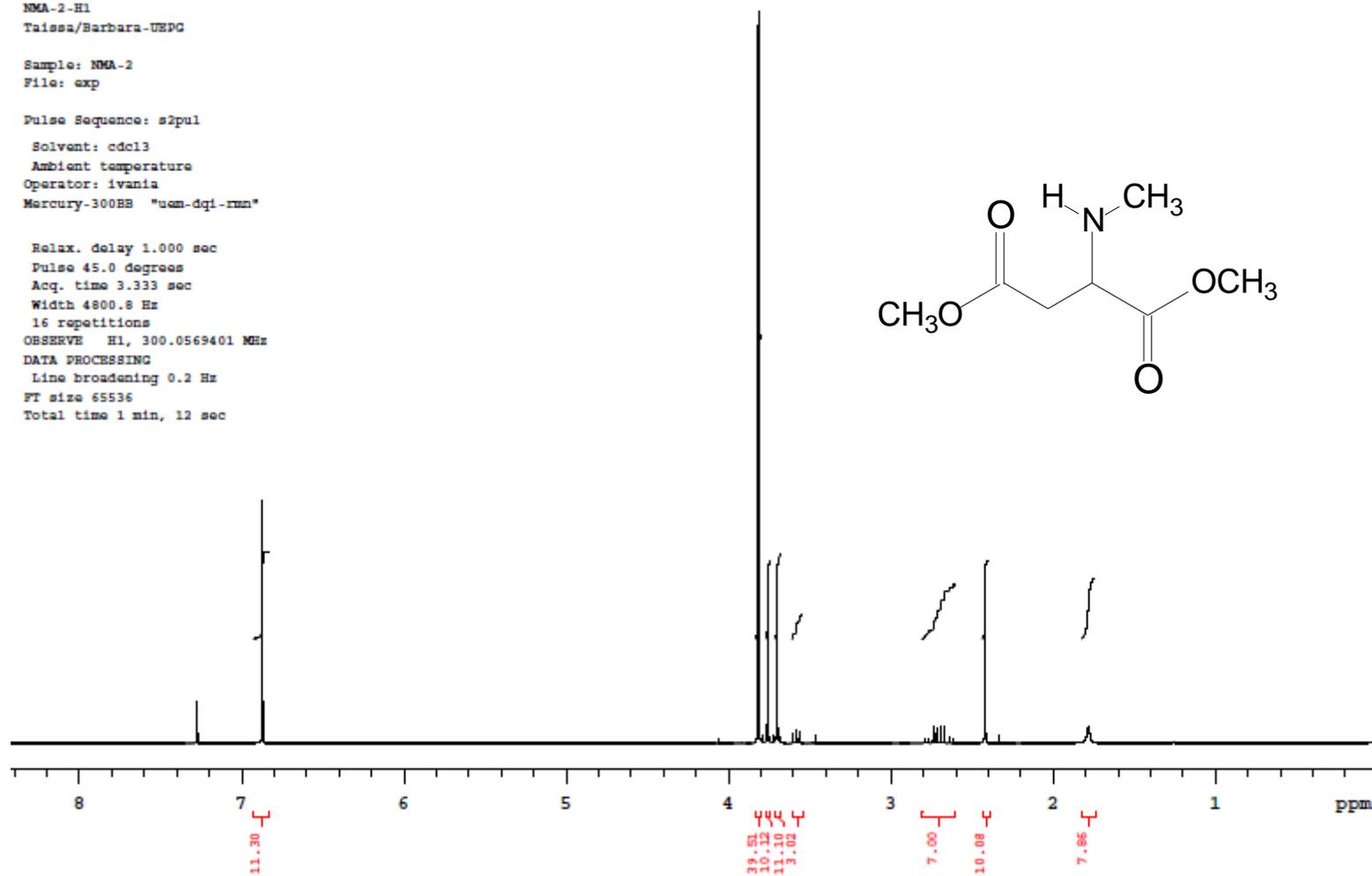
Anexo 17 – Espectro de RMN de ^{13}C a 300 MHz da primeira tentativa de síntese do composto DL-NMA em CDCl_3 .

NMA-2-H1
Taissa/Barbara-USPG

Sample: NMA-2
File: exp

Pulse Sequence: s2pul
Solvent: cdcl3
Ambient temperature
Operator: ivania
Mercury-300EB "sem-dqi-rmn"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 3.333 sec
Width 4800.8 Hz
16 repetitions
OBSERVE H1, 300.0569401 MHz
DATA PROCESSING
Line broadening 0.2 Hz
FT size 65536
Total time 1 min, 12 sec



Anexo 18 – Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz da primeira tentativa de síntese do composto DL-NMA (filtração em sílica gel) em CDCl_3 .

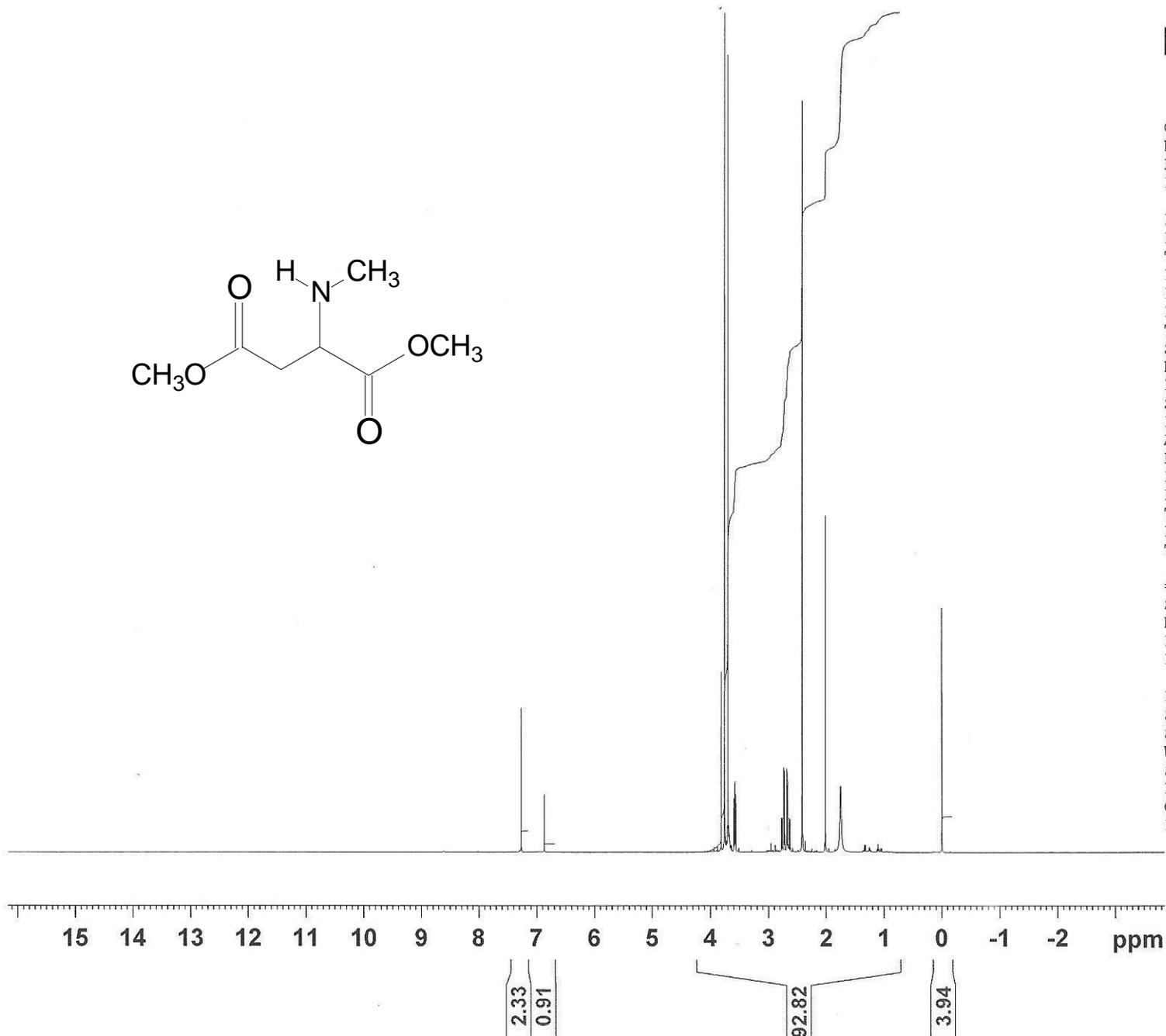
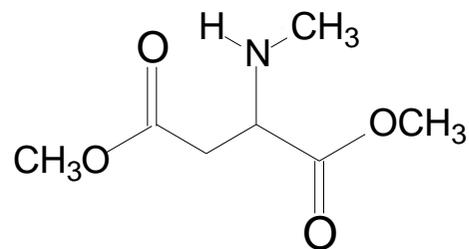


Current Data Parameters
NAME NMA
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20130131
Time 17.43
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 2
SWH 8012.820 Hz
FIDRES 0.122266 Hz
AQ 4.0894465 sec
RG 157.83
DW 62.400 usec
DE 6.50 usec
TE 295.3 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 400.1324710 MHz
NUC1 1H
P1 12.13 usec
PLW1 25.82299995 W

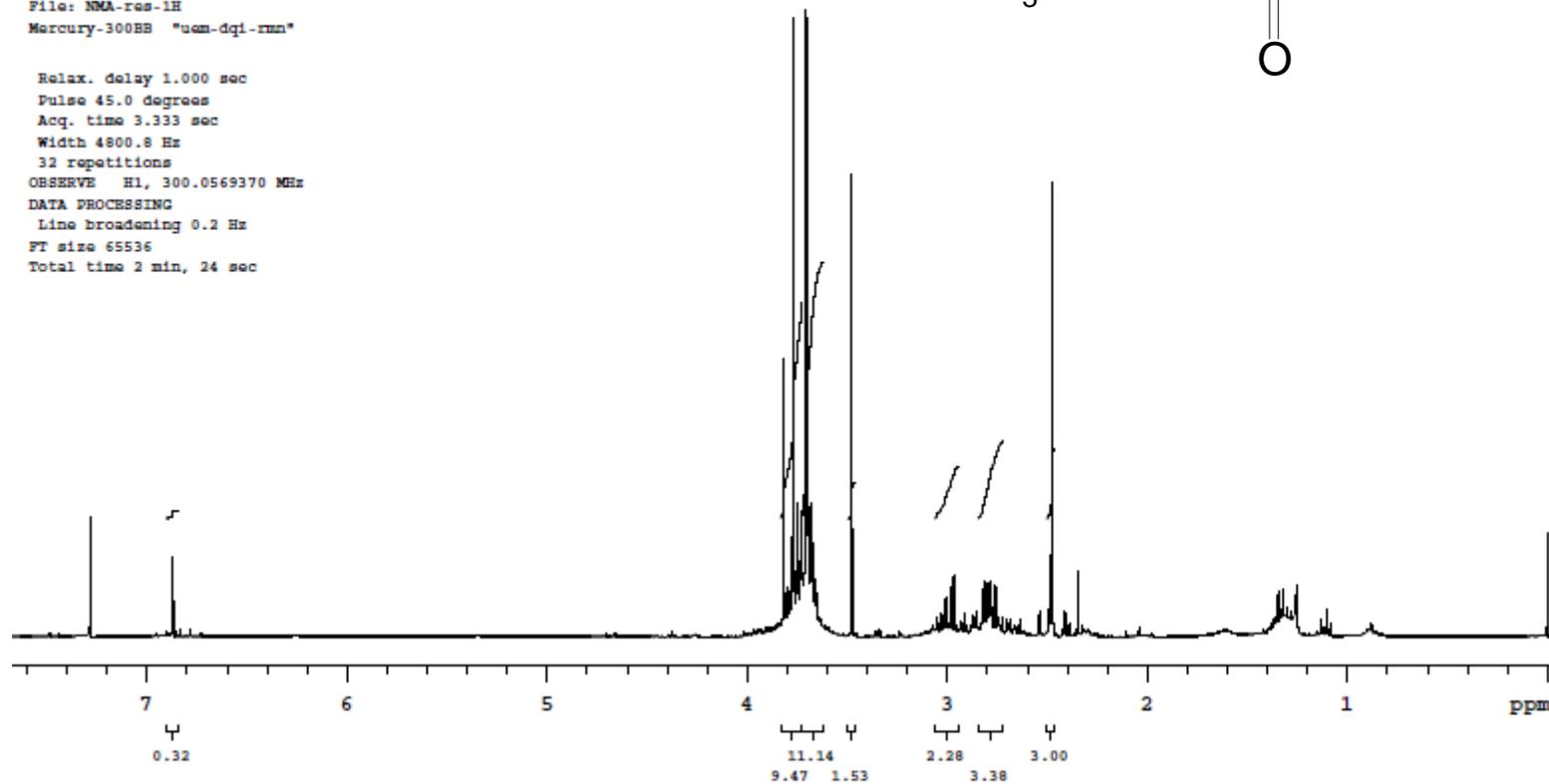
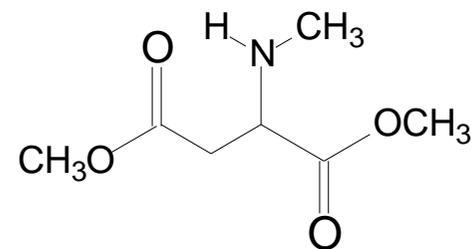
F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 400.1300054 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



Anexo 19 – Espectro de RMN de ¹H a 400 MHz da segunda tentativa de síntese do composto DL-NMA em CDCl₃.

NMA-res-1H
Barbara
File: NMA-res-1H
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: cdcl3
Ambient temperature
Operator: ivania
File: NMA-res-1H
Mercury-300BB "ucm-dqi-rnm"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 3.333 sec
Width 4800.8 Hz
32 repetitions
OBSERVE H1, 300.0569370 MHz
DATA PROCESSING
Line broadening 0.2 Hz
FT size 65536
Total time 2 min, 24 sec



Anexo 20 – Espectro de RMN de ¹³C a 300 MHz da terceira tentativa de síntese do composto DL-NMA em CDCl₃.

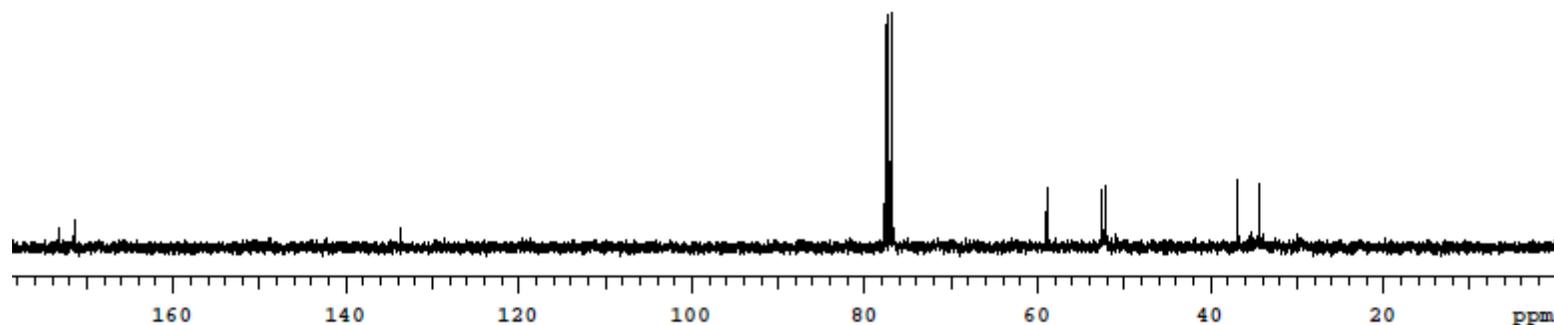
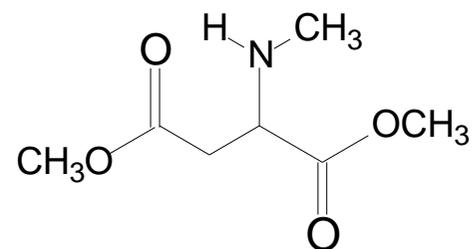
NMA-res-13C
Barbara

File: PROTON

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: cdcl3
Ambient temperature
Operator: ivania
Mercury-300BB "nem-dqi-rmn"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.301 sec
Width 18115.9 Hz
512 repetitions
OBSERVE C13, 75.4493642 MHz
DECOUPLE H1, 300.0584204 MHz
Low power 10 dB atten.
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FT size 65536
Total time 21 min, 31 sec



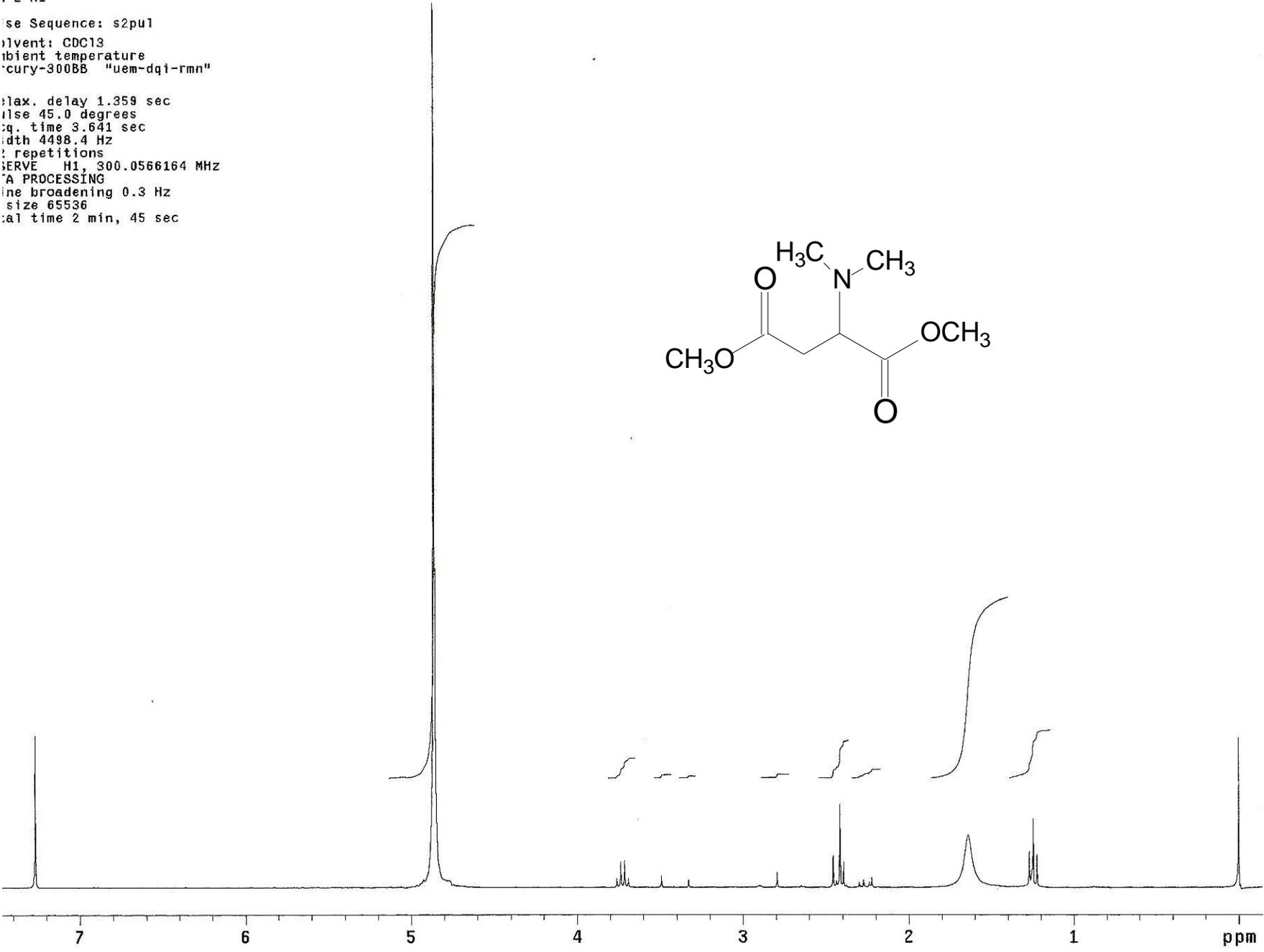
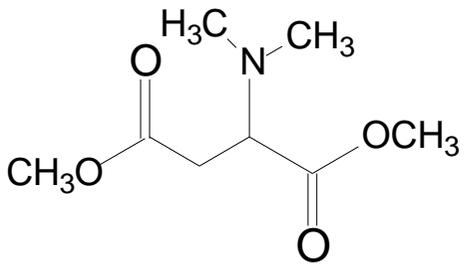
Anexo 21 – Espectro de RMN de ¹H a 300 MHz da terceira tentativa de síntese do composto DL-NMA em CDCl₃.

```

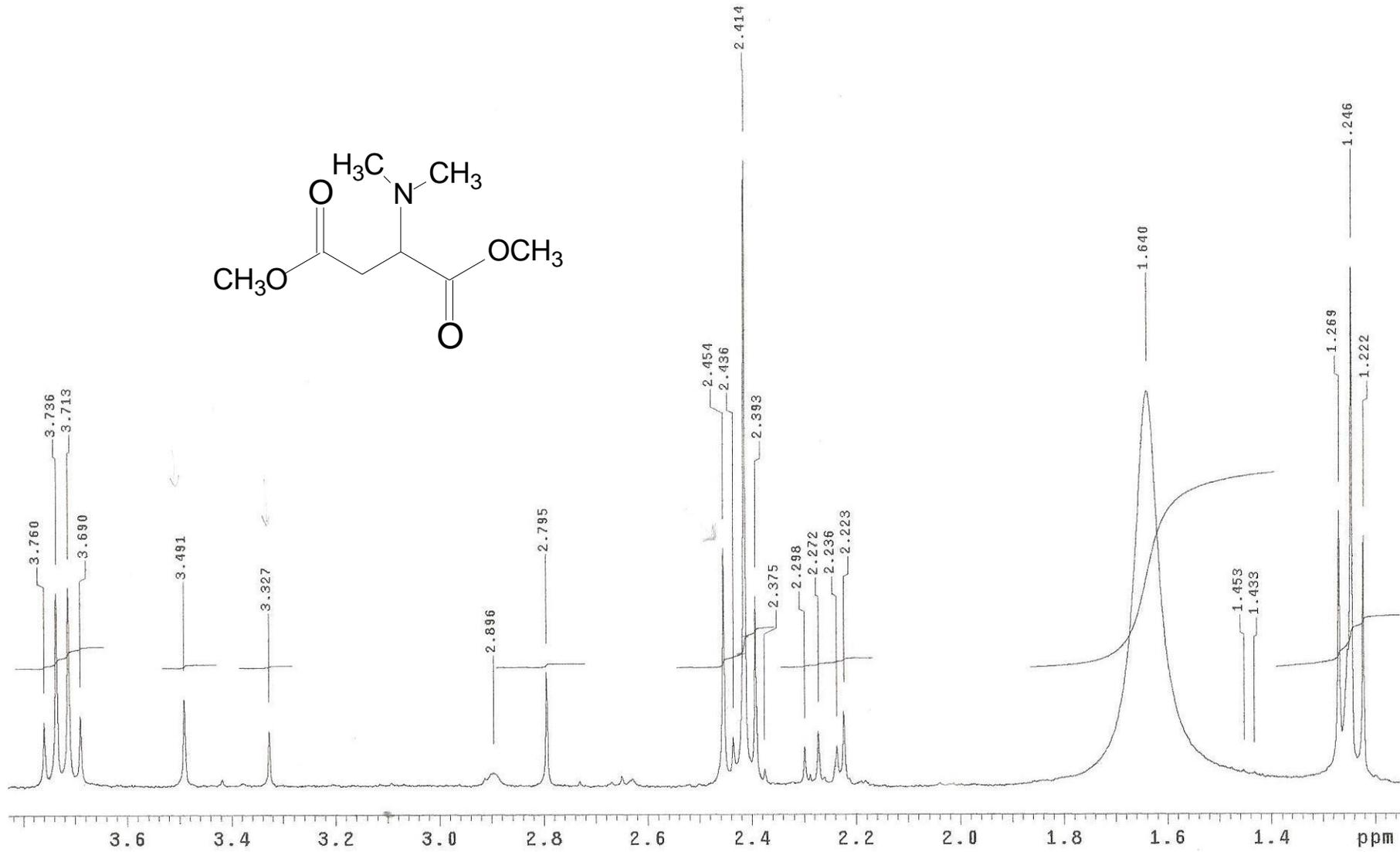
se Sequence: s2pu1
solvent: CDCl3
ambient temperature
cury-300BB "uem-dqi-rmn"

ax. delay 1.359 sec
se 45.0 degrees
q. time 3.641 sec
dth 4498.4 Hz
: repetitions
ERVE H1, 300.0566164 MHz
A PROCESSING
ine broadening 0.3 Hz
size 65536
:al time 2 min, 45 sec

```

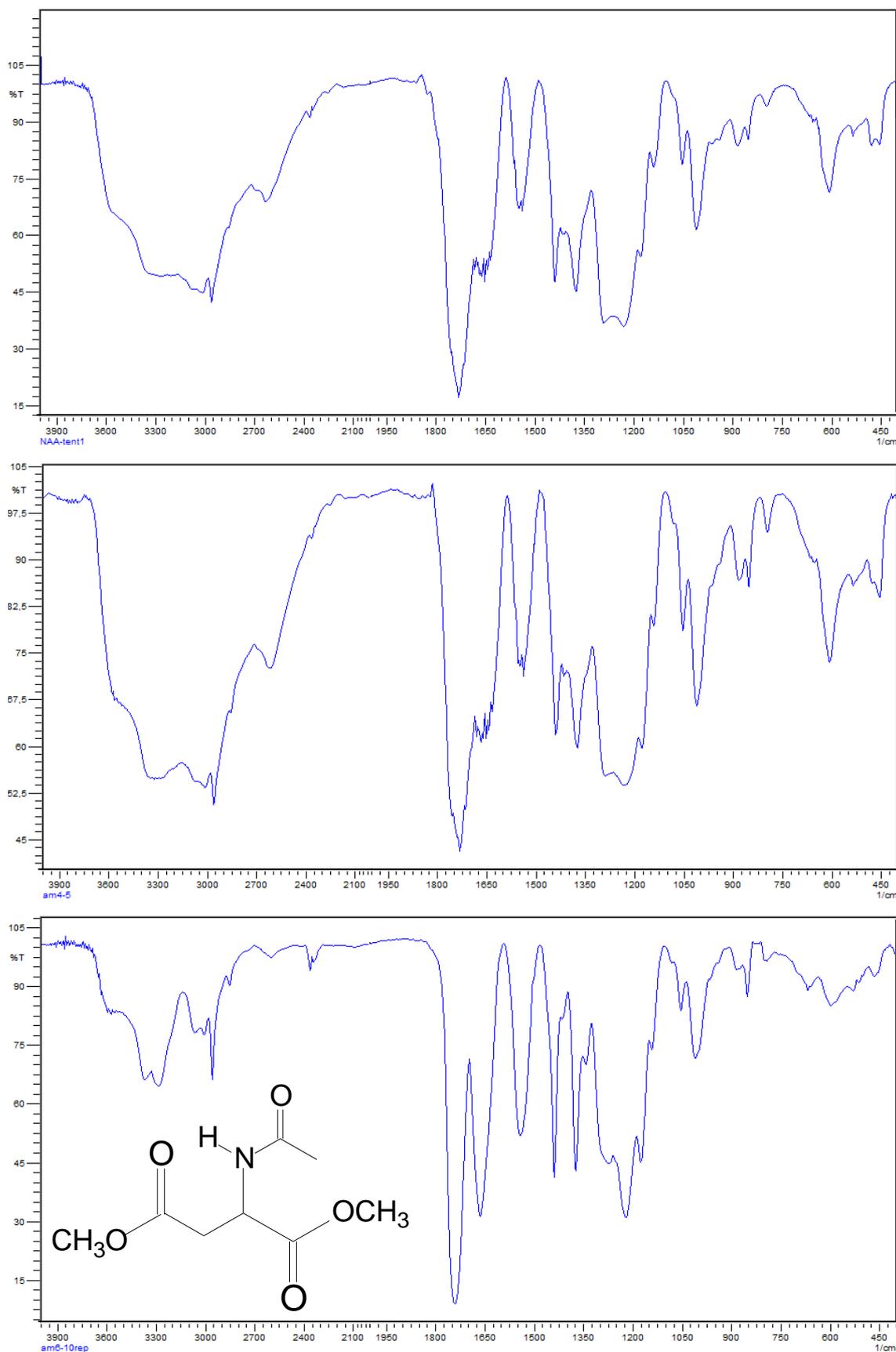


Anexo 22 – Espectro de RMN de ¹H a 300 MHz da síntese do composto L-NDA em CDCl₃.

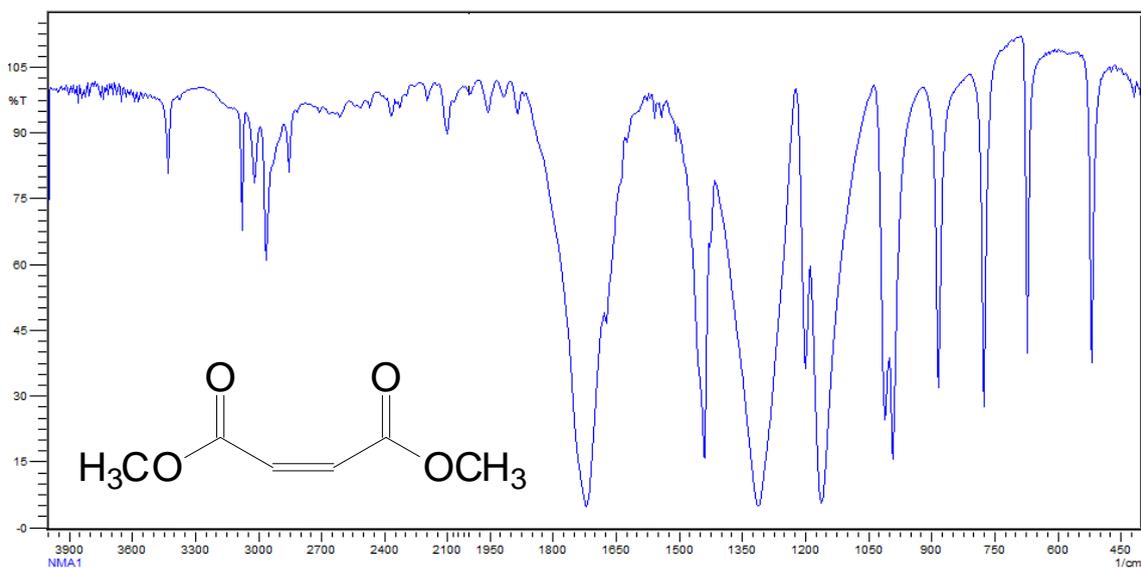
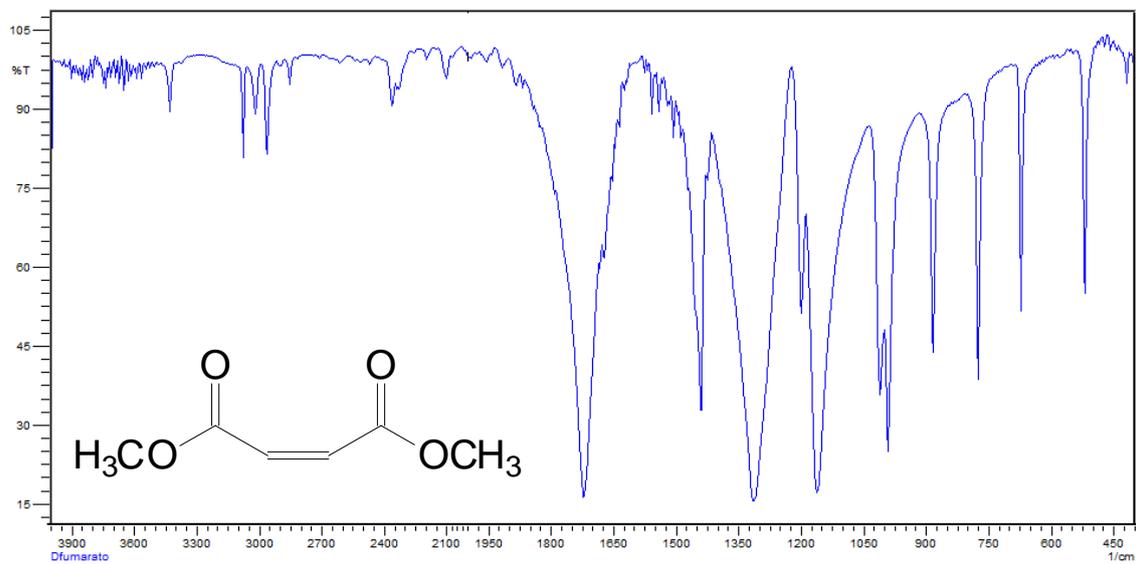
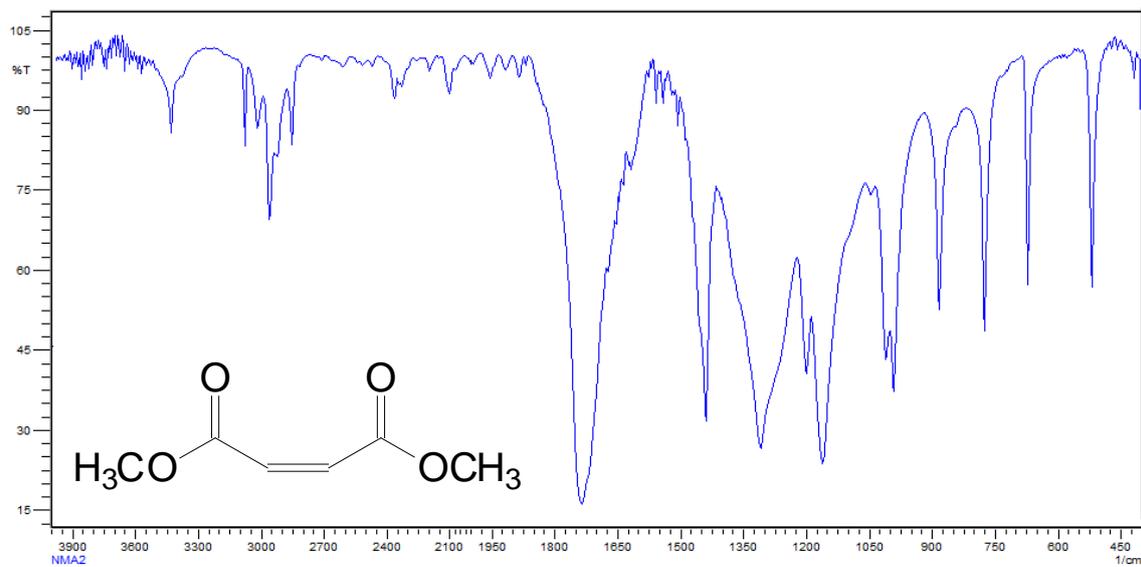


Anexo 23 – Espectro de RMN de ¹H a 300 MHz da síntese do composto L-NDA em CDCl₃.

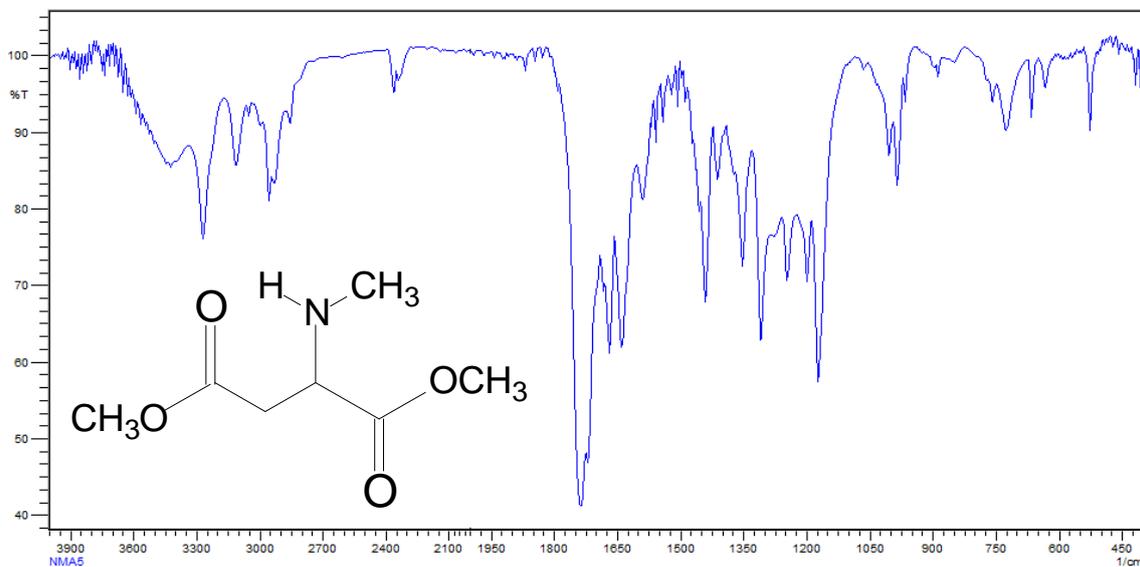
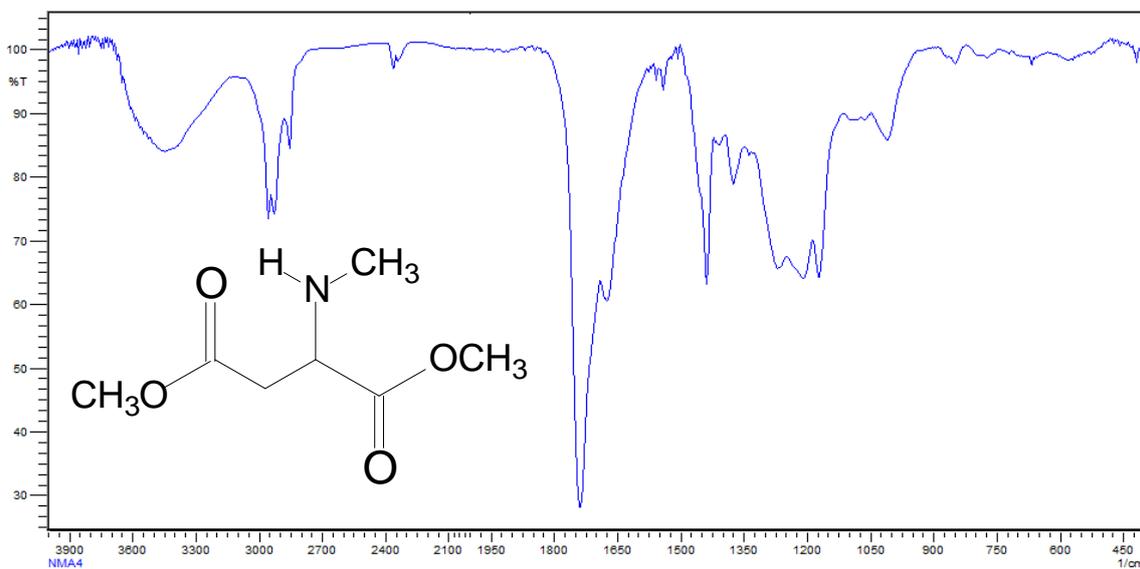
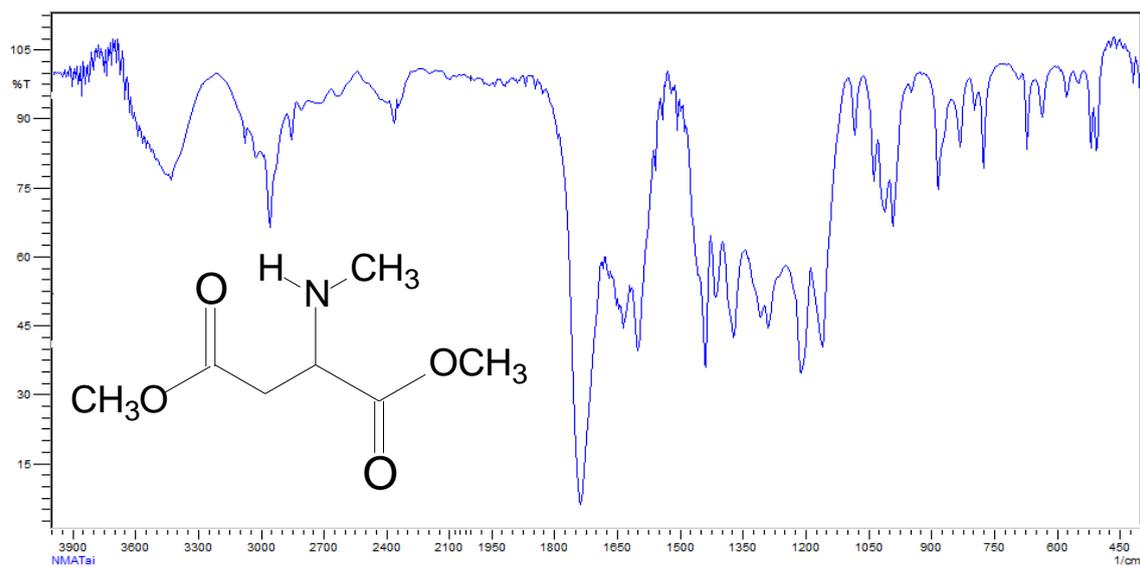
ANEXOS B – Espectros de IV dos compostos sintetizados.



Anexo 1 – Espectro de IV da síntese do composto L-NAA em KBr.



Anexo 2 – Espectro de IV da síntese do composto fumarato de dimetila em KBr.



Anexo 3 – Espectro de IV da síntese do composto DL-NMA em KBr.