

**RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE SUBSTÂNCIAS ORGANOFLUORADAS: UM DESAFIO NO ENSINO DE ESPECTROSCOPIA****Frederico Silva Castelo Branco<sup>a,b</sup>, Bárbara V. Silva<sup>b</sup>, Gabriel Freitas do Rio<sup>b</sup>, Mábio João Santana<sup>c</sup>, Luiz Henrique Keng Queiroz Júnior<sup>c</sup>, Angelo C. Pinto<sup>b</sup>, Núbia Boechat<sup>a</sup> e Luciano Morais Lião<sup>a,\*</sup>**<sup>a</sup>Departamento de Síntese de Fármacos, Instituto de Tecnologia de Fármacos, Fundação Oswaldo Cruz, Farmanguinhos - Fiocruz, 21041-250 Rio de Janeiro – RJ, Brasil<sup>b</sup>Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 21941-909 Rio de Janeiro – RJ, Brasil<sup>c</sup>Instituto de Química, Universidade Federal de Goiás, CP 131, 74001-970 Goiânia – GO, Brasil

Recebido em 16/05/2015; aceito em 13/07/2015; publicado na web em 27/08/2015

NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE OF ORGANOFLUORINE COMPOUNDS: A CHALLENGE IN THE TEACHING OF SPECTROSCOPY. Nuclear magnetic resonance is a technique that is widely used for elucidating and characterizing organic substances. Organofluorine substances have applications in many areas from drugs to liquid crystals, but their NMR spectra are often challenging due to fluoride coupling with other nuclei. For this reason, NMR spectra of this class of substances are not commonly covered in undergraduate and graduate chemistry courses and related fields. Thus, the aim of this work was the presentation and discussion of <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, and <sup>19</sup>F NMR spectra of eleven organofluorine substances which, in the case of <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C nuclei, showed classic patterns of first-order coupling and the effects of the fluorine nucleus in different chemical and magnetic environments. In addition, the observation of long distance coupling constants was possible through the use of apodization functions in the processing of the spectra. It is expected that the examples presented herein can be utilized and discussed in undergraduate and graduate NMR spectroscopy disciplines and thus improve the teaching and future research of organofluorine compounds.

Keywords: organofluorine; <sup>1</sup>H NMR; <sup>13</sup>C NMR; <sup>19</sup>F NMR.**INTRODUÇÃO**

O flúor foi descrito pela primeira vez por Georgius Agricola, em 1529, que atribuiu à sua descoberta o nome de fluorita, o que mais tarde veio a ser identificado como fluoreto de cálcio (CaF<sub>2</sub>).<sup>1</sup> O termo “flúor”, em latim, significa “fluir”. Este elemento recebeu esta denominação devido à fluorita, que era usada para separar os metais do minério ao diminuir o seu ponto de fusão.

O flúor elementar (F<sub>2</sub>) só foi isolado séculos mais tarde, por meio da eletrólise da mistura de bifluoreto de potássio (KHF<sub>2</sub>) em ácido fluorídrico (HF) realizada por Henri Moissan, em 1886, laureado 40 anos depois, em 1906, com o prêmio Nobel de Química.<sup>2,3</sup>

Com 9 prótons e 9 elétrons, massa atômica de 19 u, raio atômico de 50 pm e estado de oxidação -1, o flúor é caracterizado por elevada dureza química e, especialmente, por possuir a maior eletronegatividade entre os elementos conhecidos.

A introdução do flúor em moléculas orgânicas faz com que elas tenham muitas aplicações industriais, pois proporciona novos efeitos a estas moléculas. Estes efeitos estão atribuídos a quatro principais características:<sup>2-10</sup>

- 1) Alta eletronegatividade do flúor, que resulta em significantes alterações das características eletrônicas do composto, modificando a reatividade dos grupos vizinhos;
- 2) A maior resistência da ligação carbono-flúor (485 KJ mol<sup>-1</sup>), comparada à de carbono-hidrogênio (413 KJ mol<sup>-1</sup>), que resulta em aumento da estabilidade química e térmica da molécula;
- 3) O átomo de flúor possui o raio de van der Waals (1,35 Å) não muito maior que o hidrogênio (1,20 Å), causando pouco impacto estérico;
- 4) A lipofilicidade dos compostos contendo flúor, comparada a análogos não fluorados, é normalmente aumentada.

Os organofluorados são encontrados em sistemas refrigerantes, propelentes em aerossóis, plásticos, solventes, surfactantes, cristais líquidos e, principalmente, em fármacos e agroquímicos.<sup>2-10</sup> Até 2010, 20% de todos os medicamentos em uso e 30% dos 30 mais utilizados eram organofluorados.<sup>8</sup>

**As ressonâncias magnéticas nucleares de <sup>19</sup>F, <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C de moléculas organofluoradas**

A ressonância magnética nuclear é a técnica mais importante para a elucidação estrutural de uma molécula e permite a detecção de muitos núcleos, tais como <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>29</sup>Si e <sup>31</sup>P.

**RMN de <sup>19</sup>F de organofluorados**

Em decorrência da vasta aplicação industrial dos organofluorados, a espectroscopia de ressonância magnética nuclear de flúor (<sup>19</sup>F RMN) ganhou grande relevância. Atualmente, os espectrômetros de ressonância magnética nuclear, disponíveis em indústrias e instituições acadêmicas, possuem a sonda (parte interna do aparelho, na qual se insere a amostra a ser analisada, com frequência específica para cada núcleo, em um determinado campo magnético) para o núcleo de flúor. Este fato, acrescido à importância dos organofluorados, faz com que o espectro de RMN de <sup>19</sup>F seja o terceiro mais utilizado, após os de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C.<sup>11-13</sup>

O núcleo do flúor tem a vantagem de ter 100% de abundância natural e alta razão giromagnética, é 20% menos sensível que <sup>1</sup>H, e ressona a 94% da radiofrequência do <sup>1</sup>H. Os espectros de RMN de <sup>19</sup>F de organofluorados são geralmente de primeira ordem e possuem o intervalo de deslocamento químico muito maior que o de <sup>1</sup>H, com cerca de 350 ppm. Além disso, a intensidade dos sinais no espectro de RMN de <sup>19</sup>F é bastante informativa, pois fornece o número relativo deste elemento naquele sinal, bem como os possíveis acoplamentos

\*e-mail: lucianoliao@ufg.br

que estes possam realizar entre si.

Levando-se em conta que moléculas fluoradas são essencialmente ausentes no meio biológico, para análises *in vivo* não há sobreposição de sinais de fundo, ou seja, as moléculas fluoradas aplicadas no organismo podem ser estudadas por RMN de  $^{19}\text{F}$  sem que haja a interferências de sinais de substâncias endógenas, como há no caso dos de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e  $^{15}\text{N}$ . Esta vantagem permite que a RMN de  $^{19}\text{F}$  seja usada para estudar complexos multiproteicos e para o monitoramento direto *in vivo* em estudo de metabolismo de fármacos contendo flúor.<sup>6,14,15</sup> A RMN de  $^{19}\text{F}$  também tem sido muito utilizada na detecção de impurezas nos processos de fabricação de farmoquímicos.

O fluorotriclorometano, o fluorofórmio ( $\text{CFCl}_3$ ), é o padrão interno aceito para assinalar o deslocamento zero na RMN de  $^{19}\text{F}$  embora o sinal não seja um singlete. O sinal do  $\text{CFCl}_3$  apresenta quatro linhas de intensidades diferentes, devido ao efeito isotópico dos núcleos de cloro com deslocamentos químicos diferentes. Cada linha corresponde a um dos quatro possíveis isotopômeros:  $\text{CF}^{35}\text{Cl}_3$ ,  $\text{CF}^{35}\text{Cl}_2^{37}\text{Cl}$ ,  $\text{CF}^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl}_2$ ,  $\text{CF}^{37}\text{Cl}_3$ . A intensidade relativa dos sinais, similarmente ao que observamos na espectrometria de massas, pode ser explicada pela razão isotópica  $^{35}\text{Cl} \times ^{37}\text{Cl}$ , com abundância natural de aproximadamente 75/25. Entretanto, a maioria dos organofluorados possui blindagem maior do que o  $\text{CFCl}_3$ , e por isto apresentam valores de deslocamentos químicos negativos. Os que estão mais desblindados do que o  $\text{CFCl}_3$  mostram deslocamentos químicos positivos, tais como os fluoretos de acila. A Figura 1 apresenta de forma resumida as faixas, em ppm, para os deslocamentos químicos dos organofluorados.

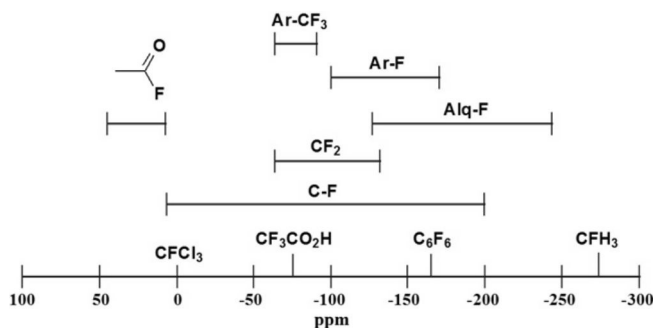


Figura 1. Resumo das faixas de deslocamentos químicos esperados para os organofluorados

As constantes de acoplamento homonuclear F-F ( $J_{\text{F-F}}$ ), em geral, são relativamente maiores do que as observadas para H-H,<sup>11</sup> por exemplo, em um acoplamento geminal, a duas ligações (F-C-F), o  $J_{\text{F-F}}$  está entre 100 e 200 Hz. Estes valores sofrem interferência dos átomos vizinhos, como, por exemplo, os *cis*-vicinais (F-C-C-F) apresentam constantes de acoplamento expressivamente menores que os *trans*-vicinais e estas constantes diminuem com o aumento do número de átomos de flúor ou de substituintes eletronegativos, podendo apresentar valores positivos e negativos. As constantes de acoplamento heteronucleares  $J_{\text{F-X}}$ , por exemplo  $J_{\text{F-C}}$  ou  $J_{\text{F-H}}$ ,

Tabela 1. Valores de constante de acoplamento ( $J$ ) em diferentes sistemas<sup>11,12</sup>

Acoplamento	Distância em ligações	Característica	Constante de acoplamento ( $J$ ) (Hz)
F-F	2	alifático	100-200
F-F	3	<i>cis</i> -vicinais	15-16
F-F	3	<i>trans</i> -vicinais	135
H-F	2	alifático	47-51
H-F	3	alifático	21-27
H-F	2	alifático	47-51
H-F	3	aromático-orto	8-10
H-F	4	aromático-meta	4-6
H-F	5	aromático-para	1-2
C-F	1	alifático	10-290
C-F	3	alifático	15-16
C-F	2	<i>trans</i> -vinílico	>135
C-F	2	<i>cis</i> -vinílico	<35
C-F	1	aromático- <i>ipso</i>	>230
C-F	2	aromático-orto	20-26
C-F	3	aromático-meta	8-10
C-F	4	aromático-para	4

apresentam o mesmo comportamento, como exemplificado na Tabela 1.<sup>11</sup>

Os acoplamentos escalares, a exemplo  $J_{\text{F-F}}$  ou  $J_{\text{F-X}}$ , são diretamente relacionados à estrutura do sistema estudado. De tal modo que tanto em moléculas flexíveis quanto em sistemas rígidos há a possibilidade de transmissão do acoplamento não apenas via ligação química propriamente dita, mas também via proximidade espacial ou ligação de hidrogênio. Nota-se ainda que em estruturas flexíveis, a temperatura e o solvente, por vezes, têm relação direta com o valor da constante de acoplamento.<sup>16</sup>

### RMN de $^1\text{H}$ de organofluorados

O número quântico de spin ( $I$ ) nuclear de flúor é 1/2, permitindo o seu acoplamento com prótons e carbonos vizinhos, com tempos de relaxação suficientemente longos para serem observados e com valores de integração confiáveis. As análises das constantes de acoplamentos  $J_{\text{H-F}}$ ,  $J_{\text{C-F}}$  e  $J_{\text{F-F}}$  são importantes evidências na elucidação das estruturas dos organofluorados. A Tabela 2 correlaciona as propriedades dos núcleos de H, C e F com spin ( $I$ ) 1/2.

As constantes de acoplamentos de H-F em compostos alifáticos são maiores que as observadas para H-H e diminuem com a presença de outro átomo de F ou substituinte eletronegativo ligados ao átomo de carbono (Tabela 1).

No entanto, para sistemas aromáticos com mais de um átomo

Tabela 2. Propriedades comparativas para núcleos com spin ( $I$ ) 1/2

Núcleo	Razão giromagnética ( $\text{rad s}^{-1} \text{T}^{-1}$ )	Frequência da RMN (MHz) a 11,75 T	Abundância natural (%)	Sensibilidade relativa ao H*	Faixa de deslocamento (ppm)
$^1\text{H}$	26,7519	500	99,98	1.0	<13
$^{19}\text{F}$	25,181	470,4	100	0.83	<400
$^{13}\text{C}$	6,7283	125,7	1,108	0.0159	<250

\* Razão entre a sensibilidade do núcleo avaliado e a sensibilidade para o núcleo de  $^1\text{H}$ .

de flúor, os espectros são de segunda ordem e as constantes de acoplamento são aproximadamente as mesmas observadas para H-H, as quais podem sofrer influência de substituintes no anel aromático (Tabela 1). Além disso, os acoplamentos a longas distâncias merecem atenção especial, pois podem fornecer informações sobre a estrutura, confirmando ou evidenciando o padrão de substituição em um anel aromático.<sup>12</sup> Por outro lado, tal como na RMN de <sup>1</sup>H, estes acoplamentos de longa distância podem ser observados com mais de seis ligações, o que demanda uma análise minuciosa de todos os sinais no espectro.<sup>12</sup>

### RMN de <sup>13</sup>C de organofluorados

Os espectros de RMN de <sup>13</sup>C geralmente são realizados com desacoplamento do núcleo de <sup>1</sup>H. No entanto, não é comum obter-se espectros de organofluorados de RMN de <sup>13</sup>C desacoplados, tornando as suas análises bem mais complexas devido aos desdobramentos dos sinais relativos ao acoplamento spin-spin destes núcleos.

As constantes de acoplamentos observadas para C-F são altas, podendo atingir até 290 Hz. As constantes de acoplamentos em sistemas *trans*-vinílicos são muito maiores que as de *cis*-vinílicos. Estas constantes são menores na presença de substituintes eletronegativos (Tabela 1). Destaca-se ainda, que as constantes de acoplamento aumentam com o número de átomos de flúor.

Em sistemas aromáticos, a constante de acoplamento diminui com o aumento do número de ligações, podendo alcançar valores maiores do que 230 Hz, para sistemas *orto* e próximos a 4 Hz em sistemas *para* (Tabela 1). O acoplamento C-F pode levar a espectros bastante congestionados, principalmente os que contêm mais de um átomo de flúor, induzindo o usuário ao erro no assinalamento dos sinais. No entanto, a análise cuidadosa dos sinais, e suas respectivas constantes de acoplamento, podem fornecer informações fundamentais sobre a estrutura destas substâncias.

Diante do exposto, o objetivo deste trabalho é exemplificar a RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C de compostos organofluorados, relacionando o efeito do flúor no ambiente químico e na multiplicidade dos sinais, uma vez que essa não é uma abordagem comum nas disciplinas de espectroscopia em cursos de graduação e pós-graduação em química. Um exemplo será correlacionado ao seu espectro de RMN de <sup>19</sup>F.

Neste trabalho, foram selecionadas substâncias que apresentam um ou mais átomos de flúor, em diferentes posições, de forma a serem obtidos espectros variados e com distintos padrões de multiplicidade de sinais (Figura 2). Estes compostos podem ser divididos em quatro classes:

- 1) Isatinas (**1-3**) e seus derivados oxindolilideno-cianoaceto de etila (**4**) e 3,3-difluoro-7-(trifluorometil)indolin-2-ona (**5**);
- 2) 2-cloro-2',4'-difluoroacetofenona (**6**);
- 3) Derivados do ácido antranílico (**7** e **8**);
- 4) Isonitrosoacetanilidas (**9-11**).

As isatinas são heterociclos versáteis usados como matéria-prima para a obtenção de outros derivados, pois apresentam grupos com diferentes reatividades, podendo sofrer ataques nucleofílicos em suas carbonilas de cetona e de amida, além de poderem atuar como nucleófilos em reações de acilação e alquilação e de sofrer substituição eletrofílica no anel aromático. Estes compostos apresentam inúmeras aplicações, sendo materiais de partida para a síntese de fármacos, como o antineoplásico sunitinibe. As isatinas podem ser sintetizadas por diferentes metodologias, sendo o método de Sandmeyer o mais empregado.<sup>17,18</sup> Os derivados 3,3-difluoroxindóis (ex. **5**), obtidos pela fluoração de isatinas com dietilamino trifluoreto de enxofre (DAST) também são intermediários sintéticos versáteis.<sup>19,20</sup>

A 2-cloro-2',4'-difluoroacetofenona (**6**) é um importante intermediário sintético de alguns antifúngicos, como o fluconazol e

o voriconazol. Esta substância pode ser obtida a partir da acilação de Friedel-Crafts do 1,3-difluorbenzeno, com o uso de cloreto de cloroacetila e cloreto de alumínio como catalisador.<sup>21</sup>

O ácido antranílico, também conhecido como vitamina L, é uma substância de origem natural precursora do aminoácido triptofano. Este ácido está envolvido na produção de leite materno. Em meio biológico é sintetizado a partir do ácido corísmico, porém, pode ser obtido sinteticamente a partir da oxidação do *orto*-xileno ou da isatina.<sup>17,22</sup> Ele pode sofrer tanto substituição no anel aromático, quanto adição à carboxila. Por possuir um grupamento amino comporta-se também como nucleófilo. Devido a essa versatilidade, os derivados de ácido antranílico são usados largamente em química medicinal e como intermediários em síntese orgânica.<sup>23</sup>

As isonitrosoacetanilidas são as precursoras das isatinas por meio do método de Sandmeyer. Esta metodologia consiste em reagir anilinas, hidrato de cloral e hidroxilamina em meio aquoso para gerar a isonitrosoacetanilidas, que sofrem ciclização, em ácido sulfúrico, gerando as respectivas isatinas.<sup>17,24</sup>

### MATERIAIS E MÉTODOS

As amostras **1-4** e **6-11** foram solubilizadas em DMSO-d<sub>6</sub> e analisadas no espectrômetro Bruker Avance III 500 de 11,75 T (500,13 MHz para o <sup>1</sup>H), equipado com sonda TBI (triple resonance broadband inverse) de 5 mm, com gradiente de campo na direção z. Tetrametilsilano (TMS) foi usado como padrão interno. Os arquivos gerados foram lidos e analisados através do *software* TopSpin 3.1 (© 2011 Bruker BioSpin). Os sinais de interesse foram ampliados por meio de ferramenta do próprio programa, tiveram seus picos atribuídos e as integrações e constantes de acoplamento calculadas. A amostra **5** foi solubilizada em (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO e analisada no espectrômetro Bruker HC200 operando em 188 MHz para <sup>19</sup>F e 50 MHz para <sup>13</sup>C, onde foi usado como padrões internos o TMS para <sup>13</sup>C e CFC<sub>3</sub> para <sup>19</sup>F.

Para a simulação da multiplicidade, para cada sistema de spins, utilizou-se o programa WINDNMR.<sup>25</sup> Os valores das constantes de acoplamento e a multiplicidade, determinados diretamente nos espectros, foram inseridos no programa, sendo posteriormente necessário apenas o ajuste da ampliação e da intensidade dos sinais para comparação com os dados experimentais.

### RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na análise de sistemas acoplados, o tipo de processamento utilizado para obter os espectros de RMN tem um papel fundamental na determinação da multiplicidade e constantes de acoplamentos dos sinais. Nesse aspecto a multiplicação por funções exponenciais de apodização como *Lorentz-Gauss* (LB e GB), muito frequentemente utilizadas em RMN, tem o objetivo de atribuir maiores resoluções ou razão sinal/ruído aos espectros. Essas funções atuam de maneiras distintas no FID (decaimento livre de indução), atribuindo maior peso para a região inicial, quando se busca aumento da sensibilidade, ou maior peso para a região final quando se objetiva resolução. Dessa forma, durante o processamento, o uso de funções de apodização é importante, pois valores negativos atribuídos à função Lorentziana melhoram a resolução do sinal. Por outro lado, valores positivos ampliam a relação sinal/ruído. A multiplicação por uma gaussiana tem relação direta com a posição na qual a função de apodização multiplicará o FID. Ao utilizar-se a função de apodização gaussiana, por exemplo, confere-se maior peso à porção central e final do FID e, com isso, obtém-se melhor resolução espectral.<sup>26</sup> Esse efeito é melhor visualizado na Figura 3, na qual são apresentadas as representações gráficas de dois espectros provenientes da mesma matriz de dados,

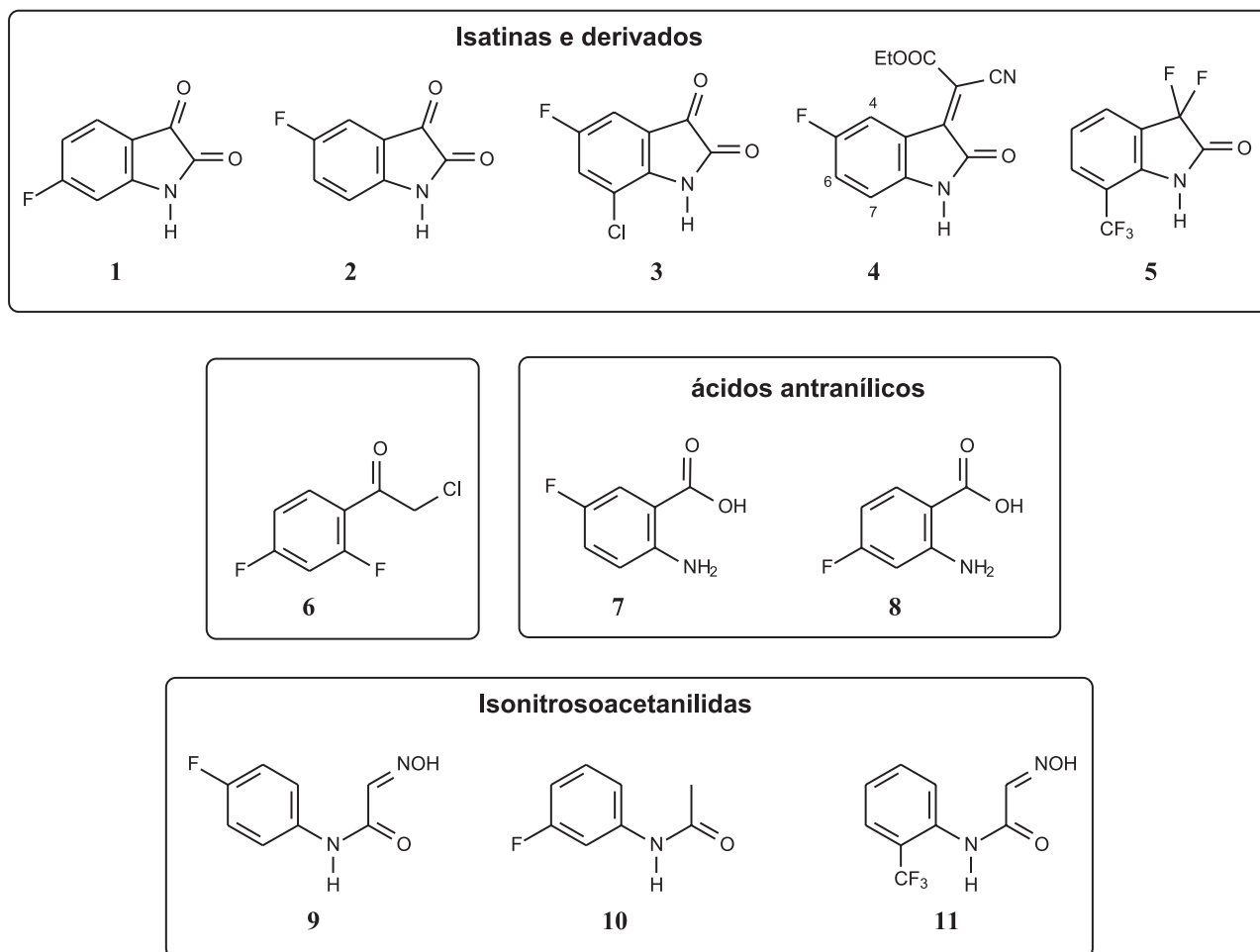


Figura 2. Organofluorados submetidos à análise por RMN

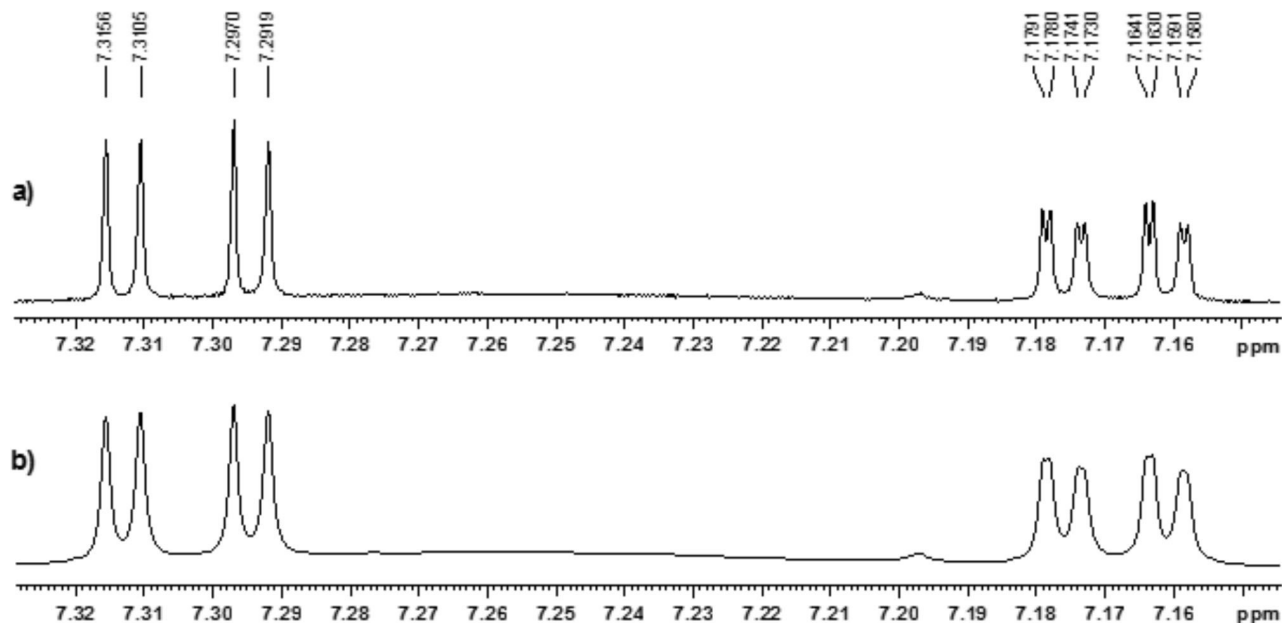


Figura 3. Comparação de sinais de RMN de  $^1\text{H}$  processados com (a) e sem (b) a aplicação da função de apodização Lorentz-Gauss ( $lb = -0,3$ ;  $gb = 0,3$ )

contudo processados de formas diferentes. Para o espectro (b) foi aplicada apenas a transformada de Fourier (TF), enquanto que para o (a) utilizou-se a função de apodização gaussiana, antes da TF, sendo possível observar a nítida melhoria na resolução dos sinais, permitindo assim a melhor atribuição da multiplicidade, bem como

a determinação mais precisa das constantes de acoplamento.

Após a determinação das multiplicidades e constantes de acoplamentos de  $^1\text{H}$  para todos os compostos, foram realizadas simulações, utilizando os valores encontrados, no pacote computacional WINDNMR,<sup>25</sup> com o intuito de corroborar as atribuições feitas

manualmente. Como exemplificado na Figura 4, foram obtidos pela simulação espectros com multiplicidades similares às encontradas nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das substâncias deste estudo, salvo para o composto **9**, que apresentou um sistema de acoplamento de segunda ordem AA'BB'X, que não pode ser completamente resolvido manualmente. Nesse caso, a correta determinação das constantes de acoplamento necessita de cálculos computacionais com alto grau de complexidade, em que o protocolo se inverte, ou seja, as constantes só podem ser claramente definidas computacionalmente.

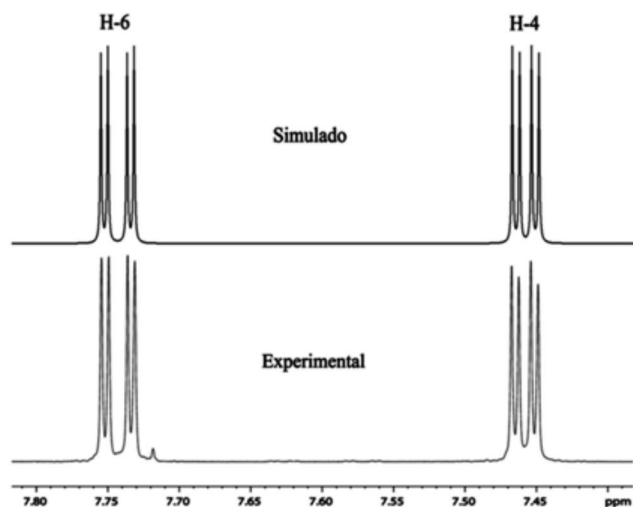


Figura 4. Comparação entre sinais de RMN de  $^1\text{H}$ , simulado e experimental, para a substância **3**

### Análise dos espectros de RMN de $^1\text{H}$

#### Isatinas (**1-3**) e derivado (**4**)

Nos espectros de RMN dos compostos **1-3**, o flúor, tanto na posição 5 quanto na 6, acopla com os hidrogênios nas posições 1,2 (*orto*) e 1,3 (*meta*), resultando em sinais com multiplicidades bem complexas. No caso do composto **1** (Figura 2S), H-4 acopla com H-5 ( $J = 8,4$  Hz), com o flúor ( $J = 5,8$  Hz) e com H-7 ( $J = 0,4$  Hz), formando um duplo duplo duplete (ddd) em 7,59 ppm. H-5 acopla com o flúor ( $J = 9,8$  Hz), com H-4 ( $J = 8,4$  Hz) e com H-7 ( $J = 2,3$  Hz) gerando um duplo duplo duplete (ddd) em 6,86 ppm. H-7 forma um duplo duplo duplete em 6,73 ppm ao acoplar com o flúor ( $J = 9,2$  Hz), com H-5 ( $J = 2,3$  Hz) e com H-4 ( $J = 0,4$  Hz). Como previsto,

o acoplamento *orto* H-F apresentou uma maior constante de acoplamento que o *orto* H-H (Tabela 1).

H-4 do composto **2** aparece como um duplo duplo duplete em 7,40 ppm, devido ao seu acoplamento com o flúor ( $J = 7,2$  Hz), com H-6 ( $J = 2,8$  Hz) e com H-7 ( $J = 0,5$  Hz). O deslocamento de H-4 da substância **2** em relação a H-4 do composto **1**, para menor frequência, deve-se ao efeito de estabilização, pelo flúor, dos elétrons  $n$  do nitrogênio. Este efeito é mais importante no composto **2** porque o flúor está em posição *para* em relação ao nitrogênio. Esta estabilização propicia uma maior densidade eletrônica no anel, blindando H-4 e tornando, conseqüentemente, seu sinal menos deslocado. Ainda no composto **2**, H-6 se apresenta como um duplo duplo duplete devido ao acoplamento com o flúor ( $J = 9,5$  Hz), com H-7 ( $J = 8,5$  Hz) e H-4 ( $J = 2,8$  Hz). H-7 acopla com H-6 ( $J = 8,5$  Hz), com o flúor ( $J = 4,0$  Hz) e com H-4 ( $J = 0,5$  Hz) gerando outro duplo duplo duplete (Tabela 3) (Figura 5).

O espectro do composto **3** (Figura 3S), é bem simples, nele são observados os dois duplos dupletos relativos a H-4 e H-6 em 7,46 e 7,74 ppm, respectivamente, os quais acoplam entre si e com o flúor (Tabela 3). Já no caso do composto **4** (Figura 4S) seria de se esperar que os sinais relativos aos hidrogênios aromáticos fossem similares aos do composto **2**. No entanto, observa-se que o H-4 se apresenta significativamente mais deslocado em **4** (7,97 ppm) do que no composto **2** (7,40 ppm). Isso se deve ao efeito de anisotropia diamagnética do oxigênio da carbonila do grupamento cianoacetato de etila sobre H-4. O padrão de multiplicidade aqui observado é similar àquele descrito para o composto **2** (Tabela 3).

#### 2-cloro-2',4'-difluoroacetofenona (**6**)

O composto **6** apresentou um espectro bastante complexo no que se refere à multiplicidade dos sinais, devido ao fato de apresentar dois átomos de flúor no anel aromático. O H-3 acopla com F-2/F-4 ( $J = 11,6$  e  $9,3$  Hz), com H-5 ( $J = 2,5$  Hz) e com H-6 ( $J = 0,3$  Hz) formando um duplo duplo duplete em 7,48 ppm. Para H-5, é possível observar o acoplamento de longa distância *para* com F-2 ( $J = 0,8$  Hz), sem a necessidade do uso de funções de apodização. Observa-se ainda, os acoplamentos com F-4 ( $J = 8,1$  Hz), H-6 ( $J = 8,9$  Hz) e H-3 ( $J = 2,5$  Hz) gerando outro sinal duplo duplo duplete, situado em 7,28 ppm. Finalmente, H-6 apresenta-se como um duplo duplo duplo duplete em 8,02 ppm ao acoplar com H-5 ( $J = 8,9$  Hz), com F-2/F-4 ( $J = 8,5$  e  $6,7$  Hz) e H-3 ( $J = 0,3$  Hz) (Tabela 4) (Figura 6). Observa-se ainda um duplete em 5,05 ppm ( $J = 2,6$  Hz), que se refere a H-8, situado na cadeia lateral, acoplando com o F-2 via espaço, conforme observado em casos correlatos na literatura.<sup>16</sup>

Tabela 3. Dados de RMN de  $^1\text{H}$  para os hidrogênios aromáticos dos compostos **1-4** (DMSO- $d_6$ , 500 MHz). As constantes de acoplamento H-F estão destacadas em negrito

H	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
	$\delta$ $^1\text{H}$ (multiplicidade, $J$ Hz)	$\delta$ $^1\text{H}$ (multiplicidade, $J$ Hz)	$\delta$ $^1\text{H}$ (multiplicidade, $J$ Hz)	$\delta$ $^1\text{H}$ (multiplicidade, $J$ Hz)
<b>4</b>	7,59 (ddd, 8,4; <b>5,8</b> ; 0,4)	7,40 (ddd, <b>7,2</b> ; 2,8; 0,5)	7,46 (dd, <b>6,8</b> ; 2,5)	7,97 (ddd, <b>10,0</b> ; 2,8; 0,4)
<b>5</b>	6,86 (ddd, <b>9,8</b> ; 8,4; 2,3)	—	—	—
<b>6</b>	—	7,45 (ddd, <b>9,5</b> ; 8,5; 2,8)	7,74 (dd, <b>9,2</b> ; 2,5)	7,35 (ddd, <b>11,5</b> ; 8,7; 2,8)
<b>7</b>	6,73 (ddd, <b>9,2</b> ; 2,3; 0,4)	6,92 (ddd, 8,5; <b>4,0</b> ; 0,5)	—	6,87 (ddd, 8,7; <b>4,6</b> ; 0,4)

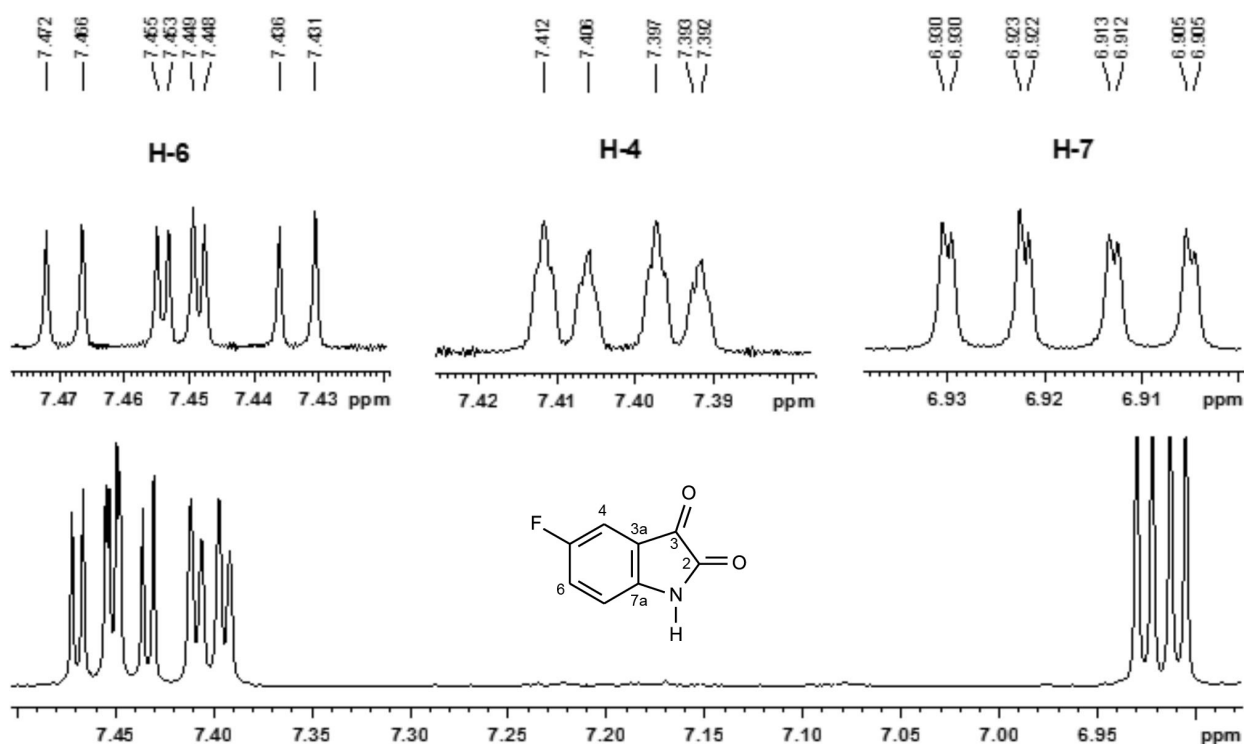


Figura 5. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para os hidrogênios aromáticos da substância **2**. Nos sinais ampliados aplicou-se a função de apodização Lorentz-Gauss ( $lb = -0,4$ ;  $gb = 0,4$ )

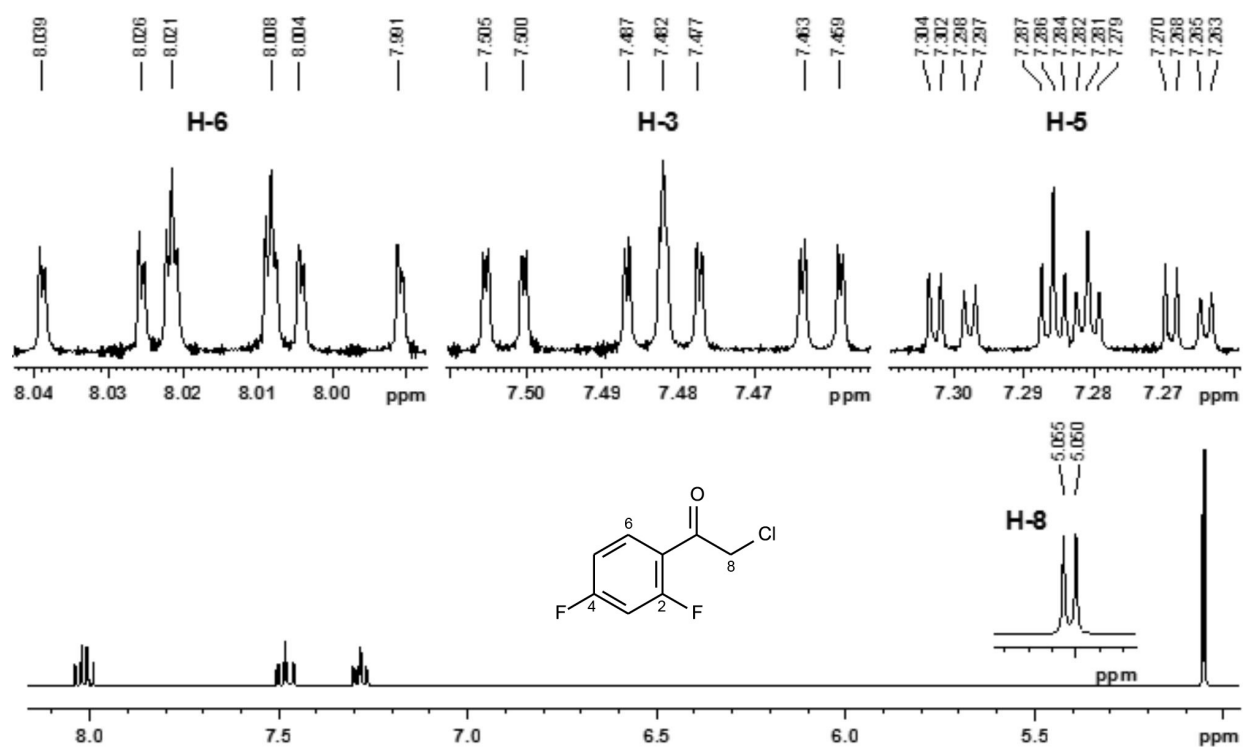


Figura 6. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para os hidrogênios aromáticos e H-8 da substância **6**. Nos sinais ampliados aplicou-se a função de apodização Lorentz-Gauss ( $lb = -0,3$ ;  $gb = 0,3$ )

#### Derivados do ácido antranílico (**7** e **8**)

Devido ao fato dos derivados **7** e **8** conterem um grupamento amino, que aumenta a densidade eletrônica do anel, os sinais dos hidrogênios aromáticos se apresentam menos deslocados, ou seja, mais blindados, do que os do composto **6**. No composto **7** (Figura 5S), para H-3 observa-se um duplo duplo duplete em 6,76 ppm devido ao acoplamento com o H-4 ( $J = 9,1$  Hz), com o flúor ( $J = 4,8$  Hz) e

com H-6 ( $J = 0,4$  Hz). H-4 acopla com H-3 ( $J = 9,1$  Hz), flúor ( $J = 8,1$  Hz) e H-6 ( $J = 3,2$  Hz), formando um duplo duplo duplete em 7,15 ppm. Já H-6 se apresenta como um duplo duplo duplete em 7,38 ppm ao acoplar com flúor ( $J = 10,0$  Hz), H-4 ( $J = 3,2$  Hz) e com H-3 ( $J = 0,4$  Hz) (Tabela 4).

No caso do composto **8** (Figura 6S), observa-se um duplo duplo duplete em 7,40 ppm relativo a H-3 acoplado com o flúor ( $J = 9,9$

Hz), H-5 ( $J = 3,1$  Hz) e H-6 ( $J = 0,4$  Hz). H-5 é observado como um duplo duplo duplete em 7,16 ppm devido ao acoplamento com H-6 ( $J = 9,1$  Hz), flúor ( $J = 8,1$  Hz) e H-3 ( $J = 3,1$  Hz). Finalmente, H-6 acopla com H-5 ( $J = 9,1$  Hz), flúor ( $J = 4,8$  Hz) e com H-3 ( $J = 0,4$  Hz) formando um duplo duplo duplete em 6,78 ppm (Tabela 4).

#### Isonitrosoacetanilidas (9-11)

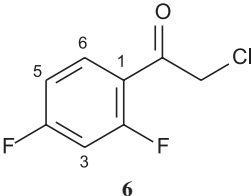
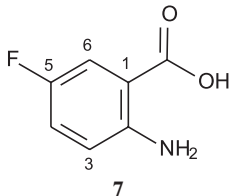
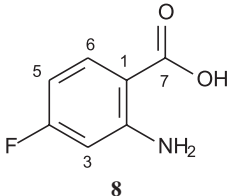
O espectro do composto **9** caracteriza-se pela presença de dois duplos duplos dupletos com integração de dois hidrogênios cada e um simpleto em 7,63 ppm relativo a H-9. Foram ainda observados dois simpletos em 10,23 e 12,17 ppm, referentes aos hidrogênios dos grupos NH e OH, respectivamente. A princípio, seria esperado que H-2 e H-6 fossem equivalentes, assim como e H-3 e H-5, já que o anel apresenta um plano de simetria. Desta forma, deveriam ser esperados duplos dupletos com integração de 2H para ambos os sinais. No entanto, os hidrogênios se apresentaram como *ddd*, possivelmente devido a diferença de ambiente magnético gerada pela conformação da estrutura, gerando um desdobramento do sinal (Tabela 5) (Figura 7). Nesse caso, o sistema de spins observado é de 2ª ordem do tipo AA'BB'X. Assim, os valores das constantes de acoplamento são aproximados e foram comparados com cálculos DFT (teoria da funcional da densidade).<sup>27,28</sup>

Para o composto **10** (Figura 7S) é observado um duplo duplo duplete em 7,72 ppm relativo a H-2, cujos acoplamentos ocorrem

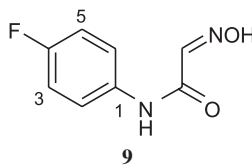
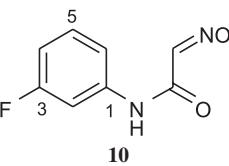
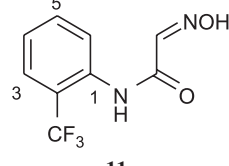
com o flúor ( $J = 11,8$  Hz), com H-4 ( $J = 2,6$  Hz) e H-6 ( $J = 2,2$  Hz). Neste sinal, ocorreu a sobreposição com o simpleto relativo a H-9. Para H-4 observa-se um duplo duplo duplo duplete em 6,93 ppm, relativo ao acoplamento com o flúor ( $J = 8,5$  Hz), H-2 ( $J = 2,6$  Hz), H-5 ( $J = 8,3$  Hz) e H-6 ( $J = 2,0$  Hz). H-5 apresentou-se como um duplo duplo duplete em 7,38 ppm devido aos acoplamentos com H-4 ( $J = 8,3$  Hz), H-6 ( $J = 8,2$  Hz) e com o flúor ( $J = 6,8$  Hz). H-6 foi observado como um duplo duplo duplo duplete devido ao acoplamento com H-5 ( $J = 8,2$  Hz), H-2 ( $J = 2,2$  Hz), H-4 ( $J = 2,0$  Hz) e o acoplamento *para* com o flúor ( $J = 1,0$  Hz) (Tabela 5). Finalmente, pode se observar o simpleto relativo à H-9 em 7,70 ppm, dentro do sinal de H-2.

No espectro do composto **11** é possível observar um grande aumento na complexidade da multiplicidade observada para todos os hidrogênios aromáticos, devido aos acoplamentos com os átomos de flúor do grupamento CF<sub>3</sub>, que são realizados a longa distância e, conseqüentemente, com pequenas constantes de acoplamento, dificultando muito a resolução do sinal. Nesse caso, as multiplicidades só podem ser claramente elucidadas com o uso das funções de apodização e simulação computacional. Os sinais de H-3 e H-6 foram observados como dois duplos duplos quartetos, respectivamente em 7,77 e 7,82 ppm. Por outro lado, H-4 e H-5 foram observados como duplos duplos duplos quartetos em 7,46 e 7,72 ppm, respectivamente (Tabela 5) (Figura 8).

**Tabela 4.** Dados de RMN de <sup>1</sup>H para os hidrogênios aromáticos dos compostos **6-8** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz). As constantes de acoplamento H-F estão destacadas em negrito

H			
	$\delta$ <sup>1</sup> H (multiplicidade, <i>J</i> Hz)	$\delta$ <sup>1</sup> H (multiplicidade, <i>J</i> Hz)	$\delta$ <sup>1</sup> H (multiplicidade, <i>J</i> Hz)
<b>3</b>	7,48 ( <i>dddd</i> , <b>11,6</b> ; <b>9,3</b> ; 2,5; 0,3)	6,76 ( <i>ddd</i> , 9,1; <b>4,8</b> ; 0,4)	7,40 ( <i>ddd</i> , <b>9,9</b> ; 3,1; 0,4)
<b>4</b>	–	7,15 ( <i>ddd</i> , 9,1; <b>8,1</b> ; 3,2)	–
<b>5</b>	7,28 ( <i>dddd</i> , 8,9; <b>8,1</b> ; 2,5; <b>0,8</b> )	–	7,16 ( <i>ddd</i> , 9,1; <b>8,1</b> ; 3,1)
<b>6</b>	8,02 ( <i>dddd</i> , 8,9; 8,5; <b>6,7</b> ; 0,3)	7,38 ( <i>ddd</i> , <b>10,0</b> ; 3,2; 0,4)	6,78 ( <i>ddd</i> , 9,1; <b>4,8</b> ; 0,4)
<b>8</b>	5,05 ( <i>d</i> , <b>2,6</b> )	–	–

**Tabela 5.** Dados de RMN de <sup>1</sup>H para os hidrogênios aromáticos dos compostos **9-11** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz). As constantes de acoplamento H-F estão destacadas em negrito

H			
	$\delta$ <sup>1</sup> H (multiplicidade, <i>J</i> Hz)*	$\delta$ <sup>1</sup> H (multiplicidade, <i>J</i> Hz)	$\delta$ <sup>1</sup> H (multiplicidade, <i>J</i> Hz)
<b>2</b>	7,70 ( <i>ddd</i> , 9,2; <b>5,0</b> ; 3,5)	7,72 ( <i>ddd</i> , <b>11,8</b> ; 2,6; 2,2)	–
<b>3</b>	7,17 ( <i>ddd</i> , 9,2; <b>8,7</b> ; 2,4)	–	7,77 ( <i>ddq</i> , 7,9; 1,6; <b>0,6</b> )
<b>4</b>	–	6,93 ( <i>ddd</i> , <b>8,5</b> ; 8,3; 2,6; 2,0)	7,46 ( <i>dddq</i> , 7,9; 7,5; 1,2; <b>0,9</b> )
<b>5</b>	7,17 ( <i>ddd</i> , 9,2; <b>8,7</b> ; 2,4)	7,38 ( <i>ddd</i> , 8,3; 8,2; <b>6,8</b> )	7,72 ( <i>dddq</i> , 8,1; 7,5; 1,6; <b>0,6</b> )
<b>6</b>	7,70 ( <i>ddd</i> , 9,2; <b>5,0</b> ; 3,5)	7,51 ( <i>dddd</i> , 8,2; 2,2; 2,0; <b>1,0</b> )	7,82 ( <i>ddq</i> , 8,1; 1,2; <b>0,6</b> )

\* Sistema de acoplamento AA'BB'X (2ª ordem). Valores aproximados para as constantes de acoplamento, comparados com cálculos DFT (teoria do funcional da densidade).<sup>27,28</sup>

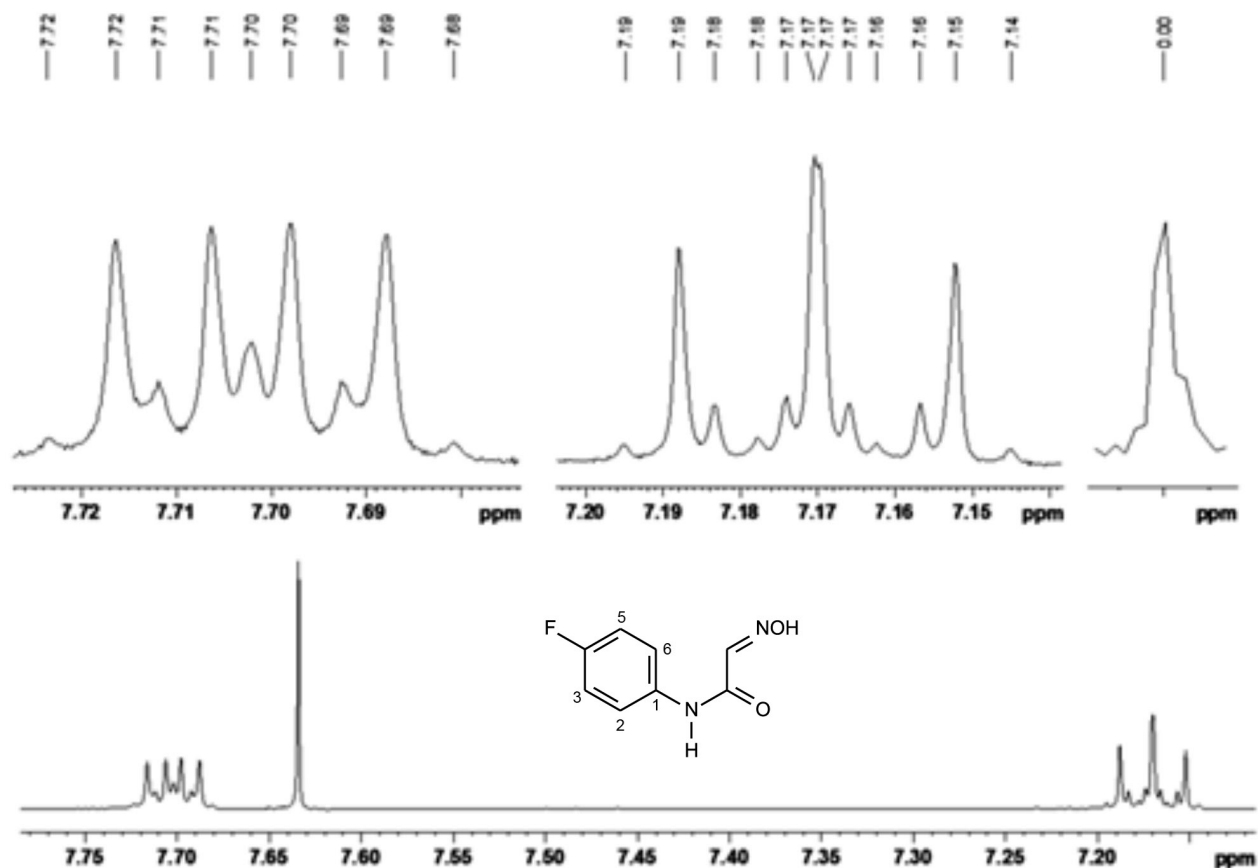


Figura 7. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para os hidrogênios aromáticos da substância 9. Aplicação da função de apodização Lorentz-Gauss ( $lb = -0,15$ ). Largura da linha do TMS  $\frac{1}{2}$  altura é 0,34 Hz

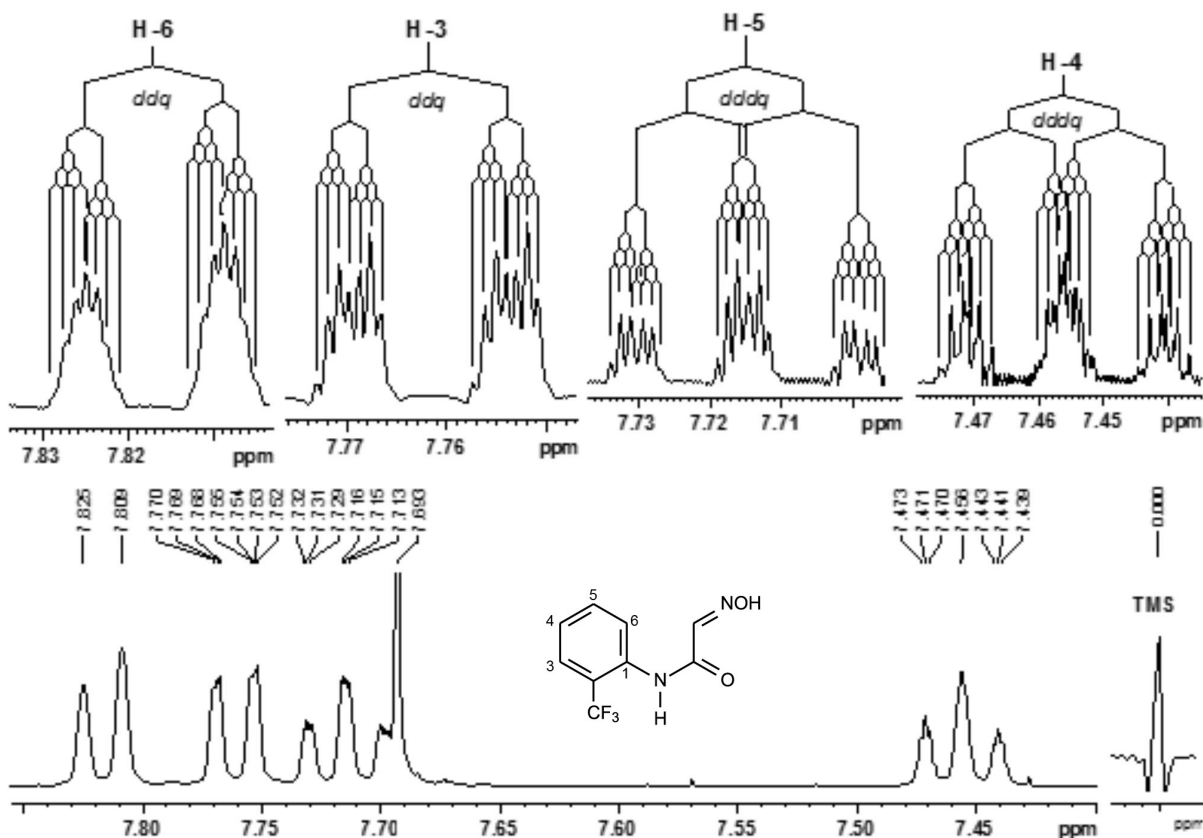


Figura 8. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para os hidrogênios aromáticos da substância 11. Nos sinais ampliados aplicou-se a função de apodização Lorentz-Gauss ( $lb = -0,8$ ;  $gb = 0,8$ ), incluindo o sinal do TMS. Para sinal em 7,46 ppm utilizou-se  $lb = -0,5$  e  $gb = 0,0$



### Análise dos espectros de RMN de $^{13}\text{C}$

Para discussão dos acoplamentos C-F, foram realizados espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$ , desacoplando C-H, das substâncias **3**, **4**, **8** e **5**. Por meio desses espectros, acoplamentos C-F a seis ligações foram observados.

No caso do composto **3**, verificou-se que todos os carbonos da molécula, inclusive os carbonílicos, acoplaram com o flúor, formando dupletos. Como esperado, pôde-se constatar que as constantes de acoplamento diminuem com o aumento da distância entre o carbono e o flúor. Desta forma, o acoplamento de curta distância entre o flúor e C-5, carbono *ipso*, apresentou um valor extremamente alto de constante de acoplamento,  $J = 243,7$  Hz. Os acoplamentos entre o flúor e os carbonos *orto*, C-4 e C-6, apresentaram  $J = 24,1$  e  $27,2$  Hz, respectivamente, enquanto que os acoplamentos *meta*, com C-3a e C-7 foram realizados com  $J = 7,6$  e  $9,7$  Hz. Já os acoplamentos com C-2, C-3 e C-7a apresentaram valores de constante de acoplamento próximos a  $2,0$  Hz, devido a maior distância (Tabela 6).

O composto **4** apresentou um espectro semelhante ao de **3** no que se refere aos carbonos aromáticos. No entanto, o carbono carbonílico C-3 não acopla com o flúor e o sinal desse carbono é observado como um simpleto (Tabela 6).

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de **5** é bem mais complexo, devido à presença de dois grupamentos fluorados: um  $\text{CF}_3$  ligado ao anel aromático e um difluorometileno benzílico ( $\text{CF}_2$ ). Os átomos de flúor do  $\text{CF}_3$  acoplam com C-8 e formam um quarteto em  $121,5$  ppm com considerável constante de acoplamento ( $J = 296$  Hz). Além disso, acoplam também com o C-7 gerando um quarteto ( $J = 33$  Hz) em  $114,8$  ppm relativo a C-7. Já os átomos de flúor do  $\text{CF}_2$  acoplam com C-2, C-3 e C-3a formando tripletos em  $166,5$  ppm ( $J = 29$  Hz),  $110,4$  ppm ( $J = 246$  Hz) e  $112,6$  ppm ( $J = 23$  Hz) respectivamente (Tabela 6).

Para a substância **8** apenas o carbono que sustenta o grupo  $\text{NH}_2$  (C-2) não apresentou acoplamento com o flúor, embora estivesse a três ligações (Tabela 6). Por outro lado, foi observado, em  $168,6$  ppm, um duplete relativo a C-7 ( $J = 2,5$  Hz), referente ao acoplamento da

carbonila com o flúor a cinco ligações (Figura 9).

### Análise do espectro de RMN de $^{19}\text{F}$ da substância **5**

A molécula **5** foi escolhida para a discussão dos espectros de RMN de  $^{19}\text{F}$  pelo fato de ter cinco átomos de flúor. Como mencionado, nos espectros de RMN de  $^{19}\text{F}$  este núcleo está mais blindado e, por isto, apresenta sinais em valores negativos.

Enquanto nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  pode-se observar o acoplamento do flúor com estes núcleos, no espectro de RMN  $^{19}\text{F}$ , é usual a realização do espectro desacoplado de outros núcleos, desta forma, observa-se apenas os acoplamentos F-F (Figura 8S). No caso da substância **5** estes átomos do grupo  $\text{CF}_3$  não acoplam com os do  $\text{CF}_2$  devido à longa distância entre este si e apresentam sinais em regiões distintas e características do espectro. O grupo  $\text{CF}_3$  mostrou um simpleto em  $-61,28$  ppm, enquanto o  $\text{CF}_2$  um simpleto em  $-112,49$  ppm.

### CONCLUSÃO

Neste artigo, os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  de onze substâncias mostraram padrões clássicos de acoplamento de primeira ordem e os efeitos do núcleo do flúor em diferentes ambientes químicos e magnéticos. Adicionalmente, o espectro de RMN de  $^{19}\text{F}$  mostrou os sinais para átomos de flúor também em diferentes ambientes químicos. Espera-se que esse trabalho possibilite o melhor entendimento dos espectros de RMN de moléculas organofluoradas, por meio dos exemplos apresentados, visto que a sua análise é muitas vezes complexa, devido aos desdobramentos dos sinais, relativos ao acoplamento spin-spin com o núcleo de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . Os exemplos podem ser apresentados e discutidos em disciplinas de espectroscopia de RMN, tanto em cursos de graduação como de pós-graduação e, assim, solidificar a importância destes efeitos na caracterização das estruturas. Destaca-se, ainda, a importância do uso das funções de apodização no processamento dos espectros para observação de constantes de acoplamento à longa distância.

**Tabela 6.** Dados da RMN de  $^{13}\text{C}$  para os compostos **3**, **4**, **5** e **8**, evidenciando o acoplamento C-F (DMSO- $d_6$ , 125 MHz para **3**, **4** e **8** e  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ , 50 MHz para **5**)

	$\delta^{13}\text{C}$ (multiplicidade, J Hz)	$\delta^{13}\text{C}$ (multiplicidade, J Hz)	$\delta^{13}\text{C}$ (multiplicidade, J Hz)	$\delta^{13}\text{C}$ (multiplicidade, J Hz)
<b>1</b>	–	–	–	109,3 (d, 6,7)
<b>2</b>	159,7 (d, 1,5)	165,1 (s)	166,5 (t, 29)	148,2 (s)
<b>3</b>	182,8 (d, 2,5)	145,3 (d, 2,9)	110,4 (t, 246)	115,4 (d, 22,2)
<b>3a</b>	120,0 (d, 7,6)	119,4 (d, 9,7)	112,6 (t, 23)	–
<b>4</b>	110,5 (d, 24,1)	116,0 (d, 27,2)	129,6	152,3 (d, 231,1)
<b>5</b>	157,6 (d, 243,7)	157,2 (d, 235,8)	124,7	121,7 (d, 23,1)
<b>6</b>	123,9 (d, 27,2)	122,6 (d, 24,1)	131,3	117,8 (d, 7,0)
<b>7</b>	116,5 (d, 9,7)	111,7 (d, 8,2)	114,8 (q, 33)	168,6 (d, 2,5)
<b>7a</b>	144,4 (d, 2,4)	142,4 (d, 1,8)	141,0 (sl)	–
<b>8</b>	–	–	121,5 (q, 296)	–

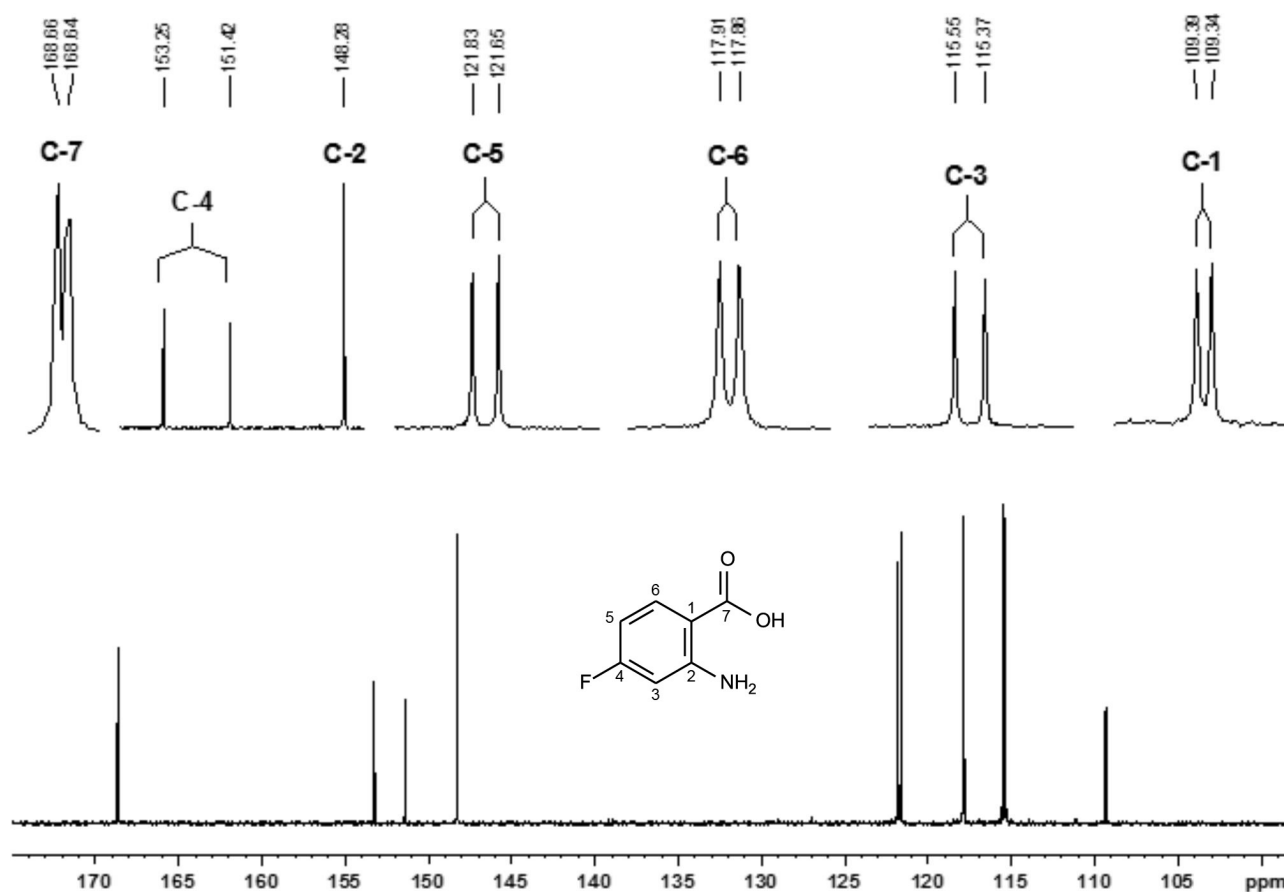


Figura 9. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da substância 8. Os sinais ampliados demonstram claramente o acoplamento C-F

## MATERIAL SUPLEMENTAR

O material suplementar contém os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos compostos 1, 3, 4, 6, 7 e 9, bem como os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  e  $^{19}\text{F}$  do composto 5. Esse material está disponível gratuitamente em <http://quimica-nova.sbq.org.br>, na forma de arquivo PDF.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao CNPq pelas bolsas concedidas, ao MCT/FINPEP, à FAPERJ, à CAPES, à Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, à Universidade Federal de Goiás, à FAPEG e à Fundação Oswaldo Cruz pelo suporte dispensado.

## REFERÊNCIAS

- Greenwood, N. N.; Earnshaw, A.; *Chemistry of the elements*, 2<sup>nd</sup> ed., Butterworth Heinemann: Oxford, 1998.
- Moissan, H.; *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1896**, 128, 1543.
- Kirsch, P.; *Modern Fluoroorganic Chemistry*, Wiley-VCH: Weinheim, 2004.
- Dinoiu, V.; *Rev. Roum. Chim.* **2006**, 51, 1141.
- Banks R.E.; *Organofluorine Chemistry and their Industrial Applications*, John Wiley & Sons: Chichester, 1979.
- Ojima I.; *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*, Wiley-Blackwell: Chichester, 2009.
- DuPont, DuPont HFC-134a Properties, Uses, Storage, and Handling. Disponível em: [http://www2.dupont.com/Refrigerants/en\\_US/assets/downloads/h45945\\_hfc134a\\_push.pdf](http://www2.dupont.com/Refrigerants/en_US/assets/downloads/h45945_hfc134a_push.pdf) (acessado em 10/01/2014)
- O'Hagan, D.; *J. Fluorine Chem.* **2010**, 131, 1071.
- Kirk, K. L.; *J. Fluorine Chem.* **2006**, 127, 1013.
- O'Hagan, D.; Harper, D. B.; *J. Fluorine Chem.* **1999**, 100, 127.
- Dolbier, W. R.; *Guide to Fluorine NMR for Organic Chemists*, Wiley: Hoboken, 2009.
- Everett, T. S.; *J. Chem. Educ.* **1988**, 65, 422.
- Gerig, J. T.; *Fluorine NMR. Online textbook*, 2001, disponível em: <http://www.biophysics.org/Portals/1/PDFs/Education/gerig.pdf>. Acessado em 01/04/2015.
- Marsh, E. N. G.; Suzuki Y.; *ACS Chem. Biol.* **2014**, 9, 1242.
- Chen, H.; Viel, S.; Ziarelli, F.; Peng, L.; *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 7971.
- Hierso, J. C.; *Chem. Rev.* **2014**, 114, 4838.
- Silva, J. F. M.; Garden, S. J.; Pinto, A. C.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, 12, 273.
- Silva, B. V.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2013**, 24, 707.
- Boechat, N.; Kover, W. B.; Bastos, M. M.; Pinto, A. C.; Maciel, L. C.; Mayer, L. M. U.; Da Silva, F. S. Q. Sá, P. M.; Mendonça, J. S.; Wardell, S. M. S. V. Arruda, M. S. L.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, 19, 445.
- Ferreira S. B.; *Revista Virtual de Química* **2009**, 1, 160
- França, R. R. F.; Carvalho, A. S.; Branco, F. S. C; Pinto, A. C.; Boechat, N.; *Revista Virtual de Química* **2014**, 6, 1483.
- Maki, T.; Takeda, K.; *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH: Weinheim, 2002.
- Wiklund, P.; Bergman, J.; *Curr. Org. Chem.* **2006**, 3, 379.
- Da Silva, B. N. M.; Bastos, R. S.; Silva, B. V.; Pinto, A. C.; *Quim. Nova* **2010**, 33, 2279.
- Reich, H. J.; *J. Chem. Educ.* **1995**, 72, 1086.
- Hoch, J. C.; Stern, A.; *NMR Data Processing*, Wiley-Liss: New York, 1996.
- Hohenberg, P.; Kohn, W.; *Phys. Rev. B: Condens. Matter Mater. Phys.* **1964**, 136, 864.
- Kohn, W.; Sham, L.; *Phys. Rev. A: At., Mol., Opt. Phys.* **1965**, 140, 1133.