

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO NORTE FLUMINENSE DARCY RIBEIRO  
(UENF) E UNIVERSIDADE DE COIMBRA (UC)

SUZANA APARECIDA SILVA QUEIROZ

ISÔMEROS DO CICLO-HEXANODIMETANOL: CONFORMAÇÃO MOLECULAR  
E POLIMORFISMO

Coimbra, 07 de julho de 2015

# ISÔMEROS DO CICLO-HEXANODIMETANOL: CONFORMAÇÃO MOLECULAR E POLIMORFISMO

SUZANA APARECIDA SILVA QUEIROZ

Monografia apresentada ao Departamento de Química da Faculdade de Ciência e Tecnologia da Universidade de Coimbra, como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Licenciado em Química. Orientador (a): Prof<sup>a</sup>. Teresa Margarida Roseiro Maria Estronca e Co-orientador: Prof. Mário Túlio dos Santos Rosado.

Coimbra, 07 de julho de 2015

ISÔMEROS DO CICLO-HEXANODIMETANOL: CONFORMAÇÃO MOLECULAR  
E POLIMORFISMO

SUZANA APARECIDA SILVA QUEIROZ

“Monografia apresentada ao Departamento de  
Química da Faculdade de Ciência e  
Tecnologia da Universidade de Coimbra,  
como parte dos requisitos necessários para  
obtenção do título de Licenciado em Química”

Aprovada em 07 de julho de 2015

Comissão examinadora:

---

Prof.<sup>a</sup> Doutora Maria Ermelinda da Silva Eusébio

Universidade Estadual de Coimbra

---

Prof. Doutora Teresa Margarida Roseiro Maria Estronca

Universidade de Coimbra

---

Prof.<sup>a</sup> Doutor Mário Túlio dos Santos Rosado

Universidade de Coimbra

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter me dado saúde e força para superar todas as dificuldades encontradas ao longo do caminho e por ter permitido que eu chegasse até aqui.

A minha família que esteve ao meu lado desde o início me dando apoio em todos momentos, mesmo estando distante, e por ter confiado no sonho de sua filha e que ela um dia seria capaz de alcançá-lo. Em especial a minha mãe Luzia.

Ao meu namorado Guilherme Balesteiro que também esteve ao meu lado em todos momentos, dando incentivo nas horas difíceis, de cansaço e desânimo. Por ter acreditado em mim quando eu mesma não acreditei.

A Universidade Estadual do Norte Fluminense (UENF) e a Universidade de Coimbra com todo seu corpo docente, direção e administração que me deram a oportunidade de estudar.

Em especial, ao Coordenador e Prof. Sérgio Luiz Cardoso pelo apoio por todos esses anos, que esteve sempre pronto a ajudar nas circunstâncias mais diversas, fazendo com que tudo ocorresse da melhor forma possível. E ao Prof. Roberto Franco por toda ajuda e orientação concedida durante a estadia em Portugal.

Agradeço aos meus orientadores Teresa Roseiro e Mário Túlio por toda orientação e apoio ao longo deste trabalho.

Agradeço a CAPES por ter proporcionado o intercâmbio para Portugal no que resultou em uma graduação sanduíche.

Aos meus amigos de estudo, Fernanda Braga, Aminthia, Larissa Poubaix, Larissa Manhães, Larissa Alves, Fernanda Nunes, Isaac e em especial a amiga Nathanny que esteve comigo nos momentos bons e ruins.

Aos amigos de república, Valber, Rommel, Fernando, Isabel, Mayara, Ivaney e em especial a amiga Daniele Corrêa por sempre acreditar em mim e por estar presente nos momentos mais difíceis .

E a todos que acreditaram em mim e que de alguma maneira me ajudaram nesta caminhada, em especial a amiga Larissa Alves que está ao meu lado desde pequena.

## Resumo

Os isômeros do 1,2-ciclo-hexanodimetanol são derivados di-hidroxilados do ciclo-hexano e as suas estruturas os tornam excelentes candidatos para o estudo de formas polimórficas. Neste trabalho estudou-se o isômero *cis* e o isômero *trans*, mais especificamente, o enantiômero *trans*-(1*R*2*R*)-CHDM.

Para a caracterização das formas polimórficas utilizou-se como método de análise térmica a calorimetria diferencial de varrimento e como técnica complementar desse tipo de análise a termomicroscopia com luz polarizada. Fez-se também espectroscopia de infravermelho com reflectância total atenuada uma vez que este método evidencia as alterações na rede cristalina, e assim a existência de formas polimórficas.

O estudo incluiu também a caracterização do espaço conformacional do isômero *trans* através de um método MP2 com bases de funções aug-cc-pVDZ. O espectro vibracionaional simulado foi usado para atribuir as bandas observadas no espectro de infravermelho e foi possível identificar o confórmero mais estável assim como comparar as energias de Gibbs entre todos os confórmeros analisados.

## Abstract

1,2-Cyclohexanedimethanol isomers are dihydroxylated cyclohexane derivatives and their structures make them excellent candidates for the study of polymorphic forms. In this work the cis isomer and the trans isomer, more specifically, the trans- (1R2R) -CHDM enantiomer were studied.

For the characterization of the polymorphic forms the differential scanning calorimetry was used as thermomicroscopy with polarized light as the complementary technique of this type of analysis. Infrared spectroscopy was also performed with attenuated total reflectance since this method evidences changes in the crystalline lattice, and thus the existence of polymorphic forms.

The study also included the characterization of the trans isomer conformational space through an MP2 method with bases of aug-cc-pVDZ functions. The simulated vibrational spectrum was used to assign the bands observed in the infrared spectrum and it was possible to identify the most stable conformer as well as to compare the Gibbs energies between all the analyzed conformers.

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1:** Análise Conformacional do ciclo hexano com suas respectivas energias.

**Figura 2:** Sistema de medição do sinal no DSC de compensação de potência. A- Amostra, R- Material de referência, 1- Sensores de platina, 2- Fontes de calor, 3- Tampas, 4- Entrada do gás de purga; 5- Entrada do líquido de arrefecimento.

**Figura 3:** Curvas de DSC com registros de diferentes transformações de fase.

**Figura 4:** Curvas obtidas no DSC7 pelo varrimento do *cis*1.2-CHDM origem/ sublimado com velocidade de varrimento de 10°C min<sup>-1</sup>

**Figura 1:** Curvas obtidas no DSC Pyris1 pelo varrimento do *cis*1.2-CHDM sublimado com velocidade de varrimento de 10°C min<sup>-1</sup>.

**Figura 2:** Imagens obtidas por termomicroscopia com luz polarizada do *cis*1.2-CHDM: a) 1º aquecimento; b) 1º arrefecimento; c) 1º aquecimento; velocidade de varrimento de 10°C min<sup>-1</sup>.

**Figura 3:** Espectro de Infravermelho do composto *cis*1.2-CHDM do composto de origem e sublimado.

**Figura 4:** Curvas obtidas no DSC7 pelo varrimento do *trans*1R.2R-CHDM sublimado com velocidade de varrimento: (a) 10°C min<sup>-1</sup>, (b) 2°C min<sup>-1</sup>, (c) 1°C min<sup>-1</sup>.

**Figura 9:** Imagens obtidas por termomicroscopia com luz polarizada do *trans*-(1R2R)-CHDM: a) 1º aquecimento; b) 1º arrefecimento; c) 1º aquecimento; velocidade de varrimento de 10°C.

**Figura 10:** Espectro de Infravermelho do *trans*1R.2R-CHDM sublimado não submetido a nenhum programa de temperatura e do sublimado após ter sido aquecido e arrefecido.

**Figura 11:** Diedro analisado na classificação dos confórmeros do *trans*1.2-ciclo-hexanodimetanol: a) diedro O-C-C-H; b) diedro H-O-C-C.

**Figura 12:** Possível formação de ligação de hidrogênio no confórmero mais estável eq\_g-a\_ag

**Figura 13:** Espectro teórico obtido pelo cálculo das frequências vibracionais, pelo método MP2, do confórmero mais estável estudado (eq\_g-a\_ag<sup>+</sup>) do *trans*1.2-ciclo-hexanodimetanol.

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1:** Propriedades que podem diferir nas diferentes formas polimórficas de uma substância.

**Tabela 2:** Propriedades termodinâmicas e população obtida para cada conformero estudado do isômero *trans*1.2-ciclohexanodimetanol.



## SUMÁRIO

Resumo	v
Abstract	vi
Lista de Figuras	vii
Lista de Tabelas	viii
1. Introdução	1
2. Parte Experimental	2
2.1. Calorimetria Diferencial de Varrimento	2
2.1.1 Descrição do método	2
2.1.2. Condições Experimentais	5
2.2. Termomicroscopia com Luz Polarizada	5
2.2.1 Descrição do método	5
2.2.2. Condições Experimentais	6
2.3. Espectroscopia de Infravermelho com Reflectância Total Atenuada	7
2.3.1 Descrição do método	7
2.3.2. Condições Experimentais	7
2.4. Estudo Conformacional	8
2.4.1 Descrição do método	8
2.4.2. Condições Experimentais	10
3. Resultados e Discussão	10
3.1 Estudo do composto <i>cis</i> -1,2-ciclo-hexanodimetanol	10
3.2 Estudo do composto <i>trans</i> -(1 <i>R</i> 2 <i>R</i> )-1,2-ciclo-hexanodimetanol	13
3.3 Estudo Conformacional do <i>trans</i> -(1 <i>R</i> 2 <i>R</i> )-1,2-ciclo-hexanodimetanol	16
4. Conclusões	20
5. Referências Bibliográficas	21
Anexo	

## 1. Introdução

Os derivados de di-hidroxi-ciclo-hexano são uma classe de compostos que apresentam um rico polimorfismo [1]. Os estudos feitos com esses derivados apontam que os *cis*-1,2 [2] e *cis*-1,4-ciclo-hexanodiolis [3] mostram mesofase de cristais plásticos cúbicos. Sendo que para o *cis*-1,4 outras duas formas polimórficas foram identificadas [3]. Já para o isômero *trans* 1,2-ciclo-hexanodiol verificou-se a existência de duas formas polimórficas, sendo uma delas metaestável [4].

Para o isômero *trans*-1,4-ciclo-hexanodiol foram identificados três formas sólidas sendo duas dessas descobertas mais recentemente (2009) [5] cujo suas estabilidades relativas foram estabelecidas. A primeira forma polimórfica foi identificada em 1998 [6]. A estrutura cristalina de umas das formas polimórficas identificadas em 2009 apresenta estrutura monoclinica solucionada por difração de Raios X de cristal simples [5]. Já as outras duas formas exibiram conformação isomórfica não usual, isto é, a coexistência de confórmeros bi-equatoriais e bi-axiais na mesma estrutura cristalina [5-6].

Até então, não foram encontrados na literatura resultados significativos a respeito dos isômeros *cis*-1,2 e *trans*-1,2-ciclo-hexano-dimetanol. No entanto, alguns estudos foram feitos tendo como objetivo investigar a estrutura molecular e polimorfismo do isômero *trans*-1,4-ciclo-hexano-dimetanol [1]. Nesse estudo, verificou-se pela análise do espaço conformacional da molécula isolada, que os confórmeros bi-equatoriais apresentam estabilidade semelhante, porém os bi-axiais possuem energias muito maiores, sendo, portanto, mais desestabilizadoras. Ao mesmo tempo, os substituintes hidroximetil tem preferência por conformações *gauche/anti* ou *gauche+gauche-*.

Neste mesmo estudo, verificou-se a existência de polimorfismo através de ciclos de aquecimento e arrefecimento do composto objeto de análise. As duas formas polimórficas foram estão isoladas e a estrutura cristlina solucionada, e ambos contém exclusivamente a conformação bi-equatorial [1].

Tendo como base os resultados obtidos dos compostos apresentados, o que corrobora a afirmação de que os derivados dihidroxilados do ciclohexano apresentam grande polimorfismo, o presente trabalho almeja investigar a presença de formas polimórficas e/ou mesofases dos isômeros *cis*-1,2 e *trans*-1,2 do ciclohexanodimetanol, face a ausência de estudos sobre os mesmos.

O composto 1,2 ciclo-hexanodimetanol (1,2-CHDM) é um derivado dissubstituído do ciclo-hexano o qual é um hidrocarboneto da classe dos ciclo-alcanos que possuem estruturas tridimensionais muito estáveis. Estabilidade essa devida ao balanço em anéis

de 6 átomos entre os termos entálpico, que está relacionado com a estabilidade do estado de transição e tamanho do anel, e entrópico que diz respeito a probabilidade dos extremos da cadeia se encontrarem [7].

De acordo com a disposição dos átomos que constituem os grupos substituintes, o 1,2-CHDM pode ter dois isômeros geométricos: *cis* e *trans*. Quando os dois substituintes estão do mesmo lado da molécula, o composto é denominado *cis*, se encontrarem em posições opostas, denomina-se *trans*.

As ligações entre os átomos são ligações do tipo sigma e assim, estão sujeitas a rotações em torno dessa ligação formado arranjos tridimensionais diferentes, chamados conformémeros. Esses por sua vez podem apresentar energias diferentes e aquele que possuir menor energia é denominado o mais estável. A superfície de energia potencial do ciclo-hexano apresenta dois conformémeros estáveis não degenerados: em cadeira, que é a mais estável (menor energia) porque não apresenta tensão angular nem tensão torsional, e em barco, que é a menos estável devido à tensão torsional. As conformações em barco ainda podem ser divididas em meia cadeira e barco torcido, sendo esta última mais estável devida à menor tensão torsional. Na figura 1 estão representadas as conformações possíveis bem como as respectivas relações energéticas [8].

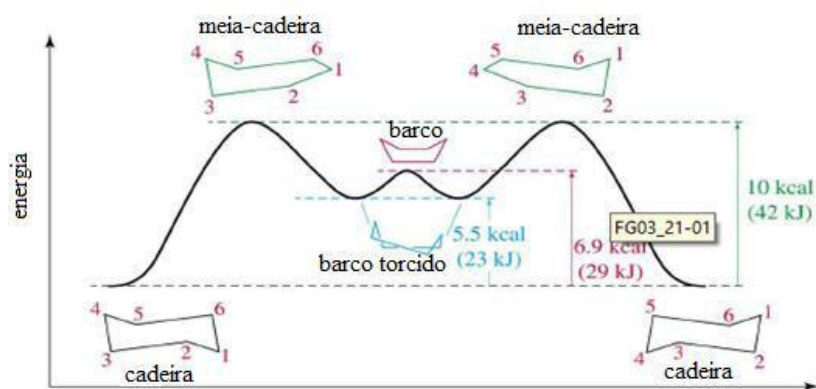


Figura 1: Análise conformacional do ciclo-hexano com suas respectivas energias [8].

A conformação em cadeira pode sofrer inversão de estrutura dando origem a outra conformação em cadeira, em que os átomos de hidrogênio e os grupos metanol equatoriais (fora do plano) passam a axiais (no plano) e os axiais passam a equatoriais [9].

Compostos di-hidroxilados derivados do ciclo-hexano são conhecidos por apresentarem polimorfismo [1-10]. Descoberto em 1821 pelo químico alemão Eilhard Mitscherlich [11] o polimorfismo, do grego “muitas formas” [12], possui grande importância na indústria farmacêutica [13], de agroquímicos [14], de pigmentos [15], de explosivos [16] e de alimentos [17]. De acordo com Mccrone [18], polimorfismo é a capacidade de uma substância cristalizar em mais do que uma forma cristalina. Essa variação resulta em

polimorfos com diferentes propriedades físicas. Por isso a necessidade de determinação e caracterização dos polimórfos. As propriedades físico químicas que podem variar consoante a forma polimórfica estão listadas na tabela 1.

Tabela 1: Propriedades que podem diferir nas diferentes formas polimórficas de uma substância [12]

PROPRIEDADES DEPENDENTES DA FASE POLIMÓRFICA				
Físicas	Físico-químicas	Químicas	Tecnológicas	Farmacológicas
Dureza			Piezeletricidade	Biodisponibilidade
Densidade		Reatividade	Magnetismo	Efetividade
Condutividade	Adsorção	Estabilidade	Refração da luz	Contra-indicações
Solubilidade	Ponto de fusão	Superfície específica	Reflexão da luz	Efeitos secundários
			Adsorção de luz	

É importante ressaltar que essas diferenças estão diretamente relacionadas com as distintas interações intra e intermoleculares, como ligação de hidrogénio e interações de van der Waals, que os diferentes arranjos tridimensionais de empacotamento cristalino possuem [19].

Uma das formas de detectar polimorfos é por métodos de análise térmica, ou seja, submeter a uma programação controlada de temperatura com o intuito de observar e medir parâmetros que variam em função da temperatura e do tempo. A calorimetria diferencial de varrimento e a termomicroscopia com luz polarizada são alguns dos métodos de análise térmica que podem ser utilizados.

## 2) Parte Experimental

### 2.1) Calorimetria Diferencial de Varrimento

#### 2.1.1) Descrição do método:

A calorimetria diferencial de varrimento (Differential Scanning Calorimetry-DSC) é um dos métodos de análise térmica mais utilizado em investigação de sólidos orgânicos e, conseqüentemente, no estudo do polimorfismo [8]. Esta técnica consiste em medir a temperatura e o fluxo de calor associados a um determinado composto quando este é submetido a uma programação controlada de temperatura. Neste trabalho utilizaram-se calorímetros de potência compensada.

Esse método resume-se em submeter, numa mesma programação de temperatura, duas cápsulas: uma contendo o composto em análise e outra vazia para servir como material de referência. Inicialmente, a temperatura da amostra e da referência são iguais, mas quando ocorre uma transformação na amostra, esse equilíbrio é perturbado e o calorímetro para repor novamente o equilíbrio, fornece mais ou menos energia à amostra relativamente à referência. Essas transições são então registradas

num gráfico de fluxo de calor em função da temperatura [19]. Na figura 2 está representado de forma esquemática o sistema de medição do sinal num DSC de compensação de potência.

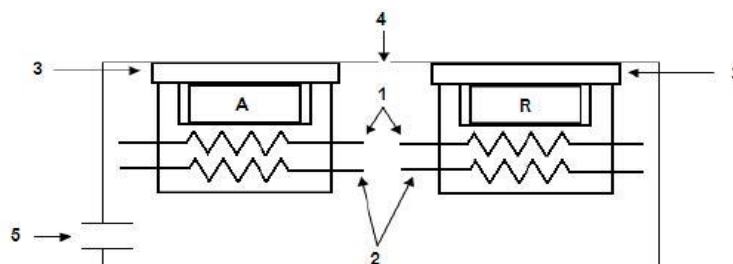


Figura 2: Sistema de medição do sinal no DSC de compensação de potência. A- Amostra, R- Material de referência, 1-Sensores de platina, 2- Fontes de calor, 3- Tampas, 4- Entrada do gás de purga; 5- Entrada do líquido de arrefecimento [9]

É importante ressaltar que calibrações de temperatura e de entalpias precisam ser feitas antes de analisar a amostra. Os calibrantes precisam ser de alta pureza, possuírem estabilidade térmica, não serem higroscópicos e não reativos. Neste trabalho, utilizou-se o índio e o bifenilo como calibrantes.

As transições de fase que ocorrem num dado composto podem ser de primeira ordem ou de segunda ordem. No primeiro tipo temos uma variação de energia que origina picos endotérmicos ou exotérmicos, já no segundo tipo a variável é a capacidade calorífica sem variações de entalpia resultando num deslocamento da linha de base [20]. Na figura 3 encontra-se ilustrada uma curva de DSC, na qual estão registradas as transformações referidas.

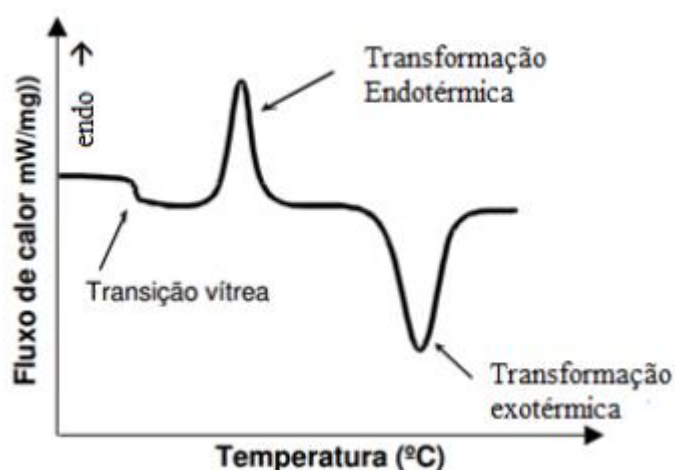


Figura 3: Curvas de DSC com registros de diferentes transformações de fase [20]

São várias as informações que se podem obter com esta técnica, como temperaturas de fusão e de cristalização, transições entre formas polimórficas, transição vítrea, decomposição térmica, estabilidade, grau de impurezas, entre outros.

### **2.1.2) Condições experimentais**

Os estudos de análise térmica por DSC foram feitos utilizando dois equipamentos com gamas de temperaturas de trabalho distintas: Um abrangia uma faixa de temperaturas de 15°C –125°C, o DSC7 e o outro entre -170°C – 125°C, o Pyris1.

O calorímetro DSC7 possui uma unidade de arrefecimento intracooler a -10°C. O líquido de refrigeração consistia numa mistura de etilenoglicol-água 1:1 v/v. As velocidades de varrimento usadas foram de 10°C/min, 5°C/min e 2°C/min e a atmosfera dos fornos era constituída por um fluxo de azoto, 20mL min<sup>-1</sup>.

Como calibrantes de temperatura foram utilizados padrões de referências certificados, índio (Perkin - Elmer com 99,99% de pureza  $T_{fus} = 156.60^{\circ}\text{C}$ ) e bifenilo (LGC 2610  $T_{fus} = 68.93^{\circ}\text{C}$ ) e para a calibração da entalpia, Índio  $transH = (3286 \pm 13) \text{ J mol}^{-1}$ .

O calorímetro Perkin Elmer modelo Pyris1 é equipado com um sistema de refrigeração Cryofill LN2. O gás de purga para essas condições foi o Hélio, com fluxo de 20mL min<sup>-1</sup>. A calibração de temperatura foi efetuada com bifenilo (LGC 2610  $T_{fus} = 68.93^{\circ}\text{C}$ ), ciclopentano ( $T_{fus} = -93.43^{\circ}\text{C}$ ) e ciclohexano ( $T_{fus} = 6.66^{\circ}\text{C}$ ) e a calibração de entalpia foi feita com ciclo-hexano que apresenta para fusão sólido-líquido  $transH = 2652 \pm 71 \text{ J mol}^{-1}$ .

As cápsulas usadas nos calorímetros, tanto para o composto quanto para a referência, foram de 30µL e feitas de alumínio. O programa utilizado para a análise dos resultados foi o Pyris Thermal Analysis System

## **2.2) Termomicroscopia com Luz Polarizada**

### **2.2.1) Descrição do método:**

A termomicroscopia com luz polarizada (PLTM) é muitas vezes utilizada como complemento da calorimetria diferencial de varrimento. Esta técnica consiste em colocar a amostra em contato com a radiação eletromagnética na região do visível durante um programa controlado de temperatura e através do microscópio observar, visualmente, os eventos térmicos que ocorrem na amostra. Essa observação pode ser feita diretamente na ocular do microscópio ou podem ser registadas por meio de uma câmara fotográfica

em vídeo. Esta última possui a vantagem de serem gravadas e poderem ser estudadas em pormenor posteriormente.

No intuito de polarizar a radiação eletromagnética, o microscópio contém dois polarizadores colocados paralelamente entre si e assim, enquanto um deles permite a obtenção de um feixe que vibra somente numa direção, o outro, unidireciona outra vez o feixe. Para extinguir o feixe, os polarizadores são colocados de forma que se cruzem, ou seja, perpendicularmente. O feixe resultante dos dois polarizadores dão origem a dois fenómenos ópticos diferentes. Assim, com base no comportamento óptico, as substâncias podem ser divididas em dois grandes grupos: isotrópicas e anisotrópicas.

Nos sólidos isotrópicos, o índice de refração apresenta um valor único e é independente da direção de propagação da radiação. A este grupo pertencem os sólidos amorfos e os sólidos cristalinos com arranjo reticular cúbico. Por outro lado, os sólidos que apresentam um índice de refração dependente da direção de propagação da luz, são denominados anisotrópicos. Deste grupo fazem parte todos os sólidos cristalinos, com exceção daqueles que têm arranjo reticular cúbico.

### **2.2.2) Condições experimentais**

As experiências de PLTM foram realizadas num microscópio de transmissão de luz polarizada, DMRB adquirido à empresa Leica. As amostras foram preparadas por dispersão de uma pequena quantidade do material em estudo numa célula de vidro que foi coberta por uma tampa de vidro. A dispersão do material na célula permite estudar o comportamento de partículas isoladas, o que poderá ser útil na identificação de formas polimórficas. Colocou-se a cápsula de vidro numa placa de aquecimento/arrefecimento Linkan DSC600, a qual se encontra conectada a um computador através da interface CI94 e ligada ao sistema de arrefecimento por azoto líquido, LNP94/2. Através da camera de vídeo Sony CCD-IRIS/RGB que se apresenta acoplada ao microscópio, foi possível filmar o comportamento térmico das amostras. As imagens foram gravadas no disco rígido externo, DANE-ELEC e foram registadas com uma ampliação de 200x. O programa de temperatura variou com o tipo de amostra que estava sendo analisada mas, abrangeu uma gama de temperatura entre -170 e 120 °C. Para o controle da temperatura e o acesso às imagens foi usado o programa Linksys64. A velocidade de varrimento foi de 10 °C·min<sup>-1</sup>.

## **2.3) Espectroscopia de Infravermelho (IR)**

### **2.3.1) Descrição do método:**

A espectroscopia de infravermelho também foi uma técnica utilizada neste estudo porque evidência alterações na rede cristalina e assim, a existência de formas polimórficas principalmente no caso de sólidos moleculares com a capacidade de estabelecerem ligações intermoleculares por pontes de hidrogênio. Foi utilizada a espectroscopia de infravermelho de reflectância total atenuada (ATR), porque este modo de se obter o espectro de infravermelho não implica a moagem da amostra e evita possíveis transformações entre formas polimórficas no processo de moagem.

A região do infravermelho localiza-se no espectro eletromagnético num intervalo de comprimento de onda de  $12900-10\text{ cm}^{-1}$  e se encontra entre as regiões do visível e de micro-ondas. Esta técnica fundamenta-se no fato de ligações químicas diferentes possuem frequências de vibrações distintas, ou seja, as ligações químicas apresentam frequências específicas as quais vibram num nível de energia bem definido. Ainda vale ressaltar, que para as vibrações serem detectadas no infravermelho é necessário que estejam associadas a uma variação no momento dipolar quando ocorre vibração.

O princípio da Espectroscopia de infravermelho de reflectância total atenuada (ATR) baseia-se no fato de que quando um feixe de radiação passa de um meio mais denso (cristal de ATR) para um meio menos denso (amostra), ocorre reflexão. Assim, a técnica consiste em direcionar um feixe de infravermelho para um cristal opticamente denso com alto índice de refração – tipicamente entre 2,38 e 4,01 para  $2.000\text{ cm}^{-1}$  – em um certo ângulo. A reflectância interna então gerada, cria uma onda evanescente que se estende para além da superfície do cristal no interior da amostra. Quando essa onda atinge as regiões do espectro de infravermelho (onde a amostra absorve energia), ela é atenuada ou alterada. A energia atenuada de cada onda evanescente então retorna para o feixe de infravermelho que sai pela extremidade oposta do cristal e atinge o detector do espectrômetro, gerando o espectro de infravermelho.

### **2.3.2) Condições experimentais**

Os espectros de absorção no infravermelho foram gerados na região do infravermelho médio, na faixa entre  $400\text{ e }4000\text{ cm}^{-1}$  e o procedimento foi realizado em um Thermo Scientific Nicolet 380 (Thermo Scientific, Waltham, MA, USA) equipado com o dispositivo Smart Orbit Diamond ATR (Thermo Scientific).

O procedimento consistiu em colocar uma pequena quantidade do composto em contato com o cristal do aparelho e utilizou-se uma prensa para se obter uma perfeita distribuição da amostra.



## 2.4) Estudo Conformacional

O método escolhido para o cálculo das energias dos confórmeros do *trans* 1.2-ciclo-hexanodimetanol foi o método MP2 com base de funções aug-cc-pVDZ, uma vez que, este inclui correlação eletrônica e assim, se torna melhor opção para sistemas moleculares pequenos. Os estudos feitos levaram apenas em consideração a conformação em cadeira visto que ela é a mais estável, ou seja, mínimos na superfície de energia potencial

### 2.4.1) Descrição do método:

O domínio e a manipulação da matéria em escala nanométrica se mostram imprescindíveis atualmente, uma vez que, devido às suas particularidades, apresentam aplicações úteis em diversas áreas do conhecimento [7]. Assim, com a Química Computacional além de simular o comportamento da matéria em escala atômica é possível obter parâmetros moleculares aplicando-se a química quântica a sistemas multi-elétrônicos.

O estado de um sistema no formalismo da mecânica quântica é descrito por uma função de coordenadas denominadas função de onda  $\Psi$  que é dependente do tempo. Esta função é governada pela equação que descreve como um estado quântico de um sistema físico muda com o tempo, a Equação de Schrödinger.

$$H\Psi = E\Psi \quad (1)$$

onde H é um operador chamado de hamiltoniano,  $\Psi$  é a função de onda e E é a energia associada a esta função. [9] Já a equação de Schrödinger independente do tempo para um sistema de N elétrons e M núcleos pode ser descrita como

$$H\Psi(r,R) = E\Psi(r,R) \quad (2)$$

O operador Hamiltoniano (H) descrito na equação 2 é formado levando em consideração 5 contribuições energéticas do sistema químico: energia cinética dos elétrons ( $T_e$ ), energia cinética dos núcleos ( $T_N$ ), energias atrativas entre núcleos e elétrons ( $V_{Ne}$ ), energias repulsivas elétron-elétron ( $V_N$ ) e energias repulsivas núcleo-núcleo ( $V_e$ ). A equação 3 descreve esse operador:

$$H = T_e + T_N + V_{Ne} + V_N + V_e \quad (3)$$

Uma vez que os núcleos são muito mais pesados que os elétrons, as velocidades com que os elétrons se movimentam são bastante superiores às dos núcleos. Sendo assim, uma boa aproximação pode ser feita tratando os núcleos como partículas fixas que possuem a sua volta os elétrons a girar. Esta é a aproximação de Born-Oppenheimer.

Com essa aproximação, a equação de Schrödinger poderia ser dividida em equações simples que poderiam ser resolvidas de forma exata. Porém, o termo de interação elétron-elétron impede essa aplicação do processo de separação de variáveis, uma vez que, sendo um sistema multi-eletrônicos, não é possível levar em consideração a interação de todos os elétrons. O recurso possível para esse problema é usar os métodos denominados *ab initio* que são aqueles que permite obter soluções aproximadas da equação de Schrödinger.

Um método *ab initio* que também é a base da teoria do orbital molecular é o método Hartree-Fock. A base desse método consiste em considerar cada movimento do elétron por uma simples função (orbital) que não depende explicitamente do movimento instantâneo dos outros elétrons. Nessa formulação, Hartree considera apenas o Princípio da Exclusão de Pauli. Mais tarde reformulou seu método levando em consideração também o Princípio da Antissimetria. Assim, a função de onda eletrônica antissimétrica passou a ser dado por um determinante de Slater que aproximou o termo de interação eletrônica para um termo de campo médio.

Outro exemplo de método *ab initio* que surgiu pós- Hartree-Fock é o método perturbacional Møller-Plesset (MPn) que se baseia-se na resolução das equações de Hartree-Fock adicionando-lhe a energia de correlação eletrônica através da teoria das perturbações. Essa teoria consiste em aplicar uma perturbação externa sobre o sistema em estudo e expressar matematicamente o efeito gerado. A correção da energia geralmente é de segunda (MP2) mas pode ser de quarta ordem (MP4) no entanto, esta correção de quarta ordem se torna muito dispendiosa.

A base de funções aug-cc-pVDZ (augmented correlation-consistent polarized valence double-zeta) pertence à família de bases coerentes com a correlação electrónica (cc). É do tipo duplo  $\zeta$  de valência, em que a camada de valência é descrita por dois conjuntos de gaussianas. A aug-cc-pVDZ é uma base equilibrada e inclui funções difusas, que descrevem melhor a densidade de carga em posições mais afastadas do núcleo.

A partir da otimização das geometrias de moléculas isoladas obteve-se os valores dos seguintes parâmetros termodinâmicos: entalpia, entropia, energia de Gibbs e energia eletrônica.

## 2.4.2) Condições experimentais

Os cálculos computacionais dos confórmeros do trans (1R2R)- CHDM foram realizados no programa GAMESS 2009 num cluster de 6 nodos (24 cpu) com sistema operativo Linux.

As conformações iniciais foram construídas usando o programa Avogadro sendo os confórmeros elaborados utilizando a conformação cadeira que é a mais estável e caracterizados pelas rotações dos diedros O-C-C-H e H-O-C-C e as posições dos substituintes em equatoriais ou axiais.

## 3) Resultados e Discussão

### 3.1) Estudo do *cis*-1,2-ciclo-hexanodimetanol

O estudo do comportamento térmico do *cis*-1,2-ciclo-hexanodimetanol foi efetuada utilizando a técnica de calorimetria diferencial de varrimento e como método complementar, termomicroscopia com luz polarizada.

A análise por calorimetria diferencial de varrimento foi feita usando dois aparelhos que abordavam gamas de temperaturas distintas. No DSC7 as amostras foram varridas na velocidade de  $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$  partindo da temperatura ambiente até a fusão do composto e obtiveram as curvas representadas na figura 4. Para efeitos de comparação, analisou-se o composto comercial e o composto submetido a purificação por sublimação (figura 4b).

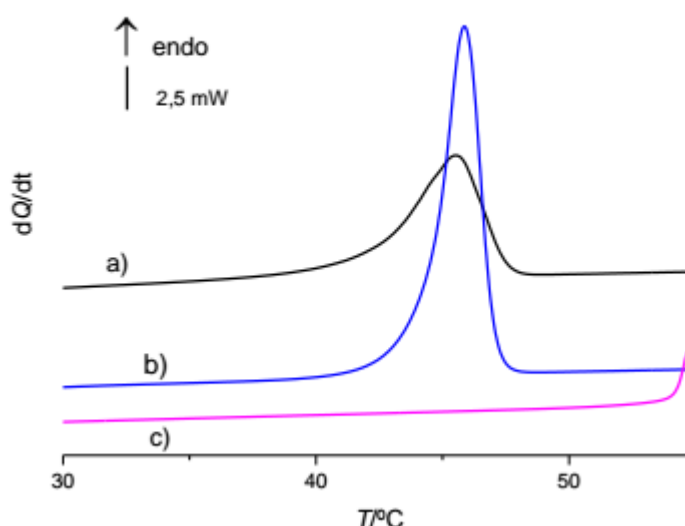


Figura 4: Curvas obtidas no DSC7 pelo varrimento do *cis*-1,2-CHDM: a) aquecimento do composto comercial; b) aquecimento do composto submetido a sublimação; c) arrefecimento do composto submetido a sublimação; com velocidade de varrimento de  $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$

As curvas de DSC de aquecimento indicam a fusão do composto em  $T_{\text{fus}} = (43 \pm 1)^{\circ}\text{C}$  e a curva do arrefecimento do fundido, até a temperatura de  $T = 15^{\circ}\text{C}$  não revelou

a existência de nenhuma transição de fase, uma vez que não se observa nenhum pico e/ou desvio na linha de base.

A análise das curvas de DSC do aquecimento também revela um aumento da pureza do composto sujeito a sublimação relativamente à amostra comercial, uma vez que o pico de fusão é mais estreito. Assim, a amostra estudada neste trabalho foi a aquela obtida por sublimação. O valor da entalpia obtida do composto sublimado foi  $H_{fus} = (17 \pm 1) \text{ kJ.mol}^{-1}$ .

No DSC Pyris 1 que aborda uma faixa de temperatura até a temperatura do azoto líquido, a amostra foi varrida em velocidade de  $10^\circ\text{C min}^{-1}$ . O resultado da análise encontra-se na figura 5 abaixo:

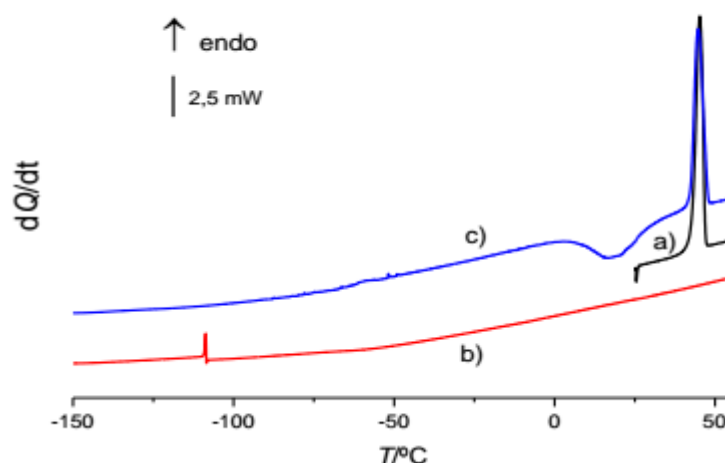


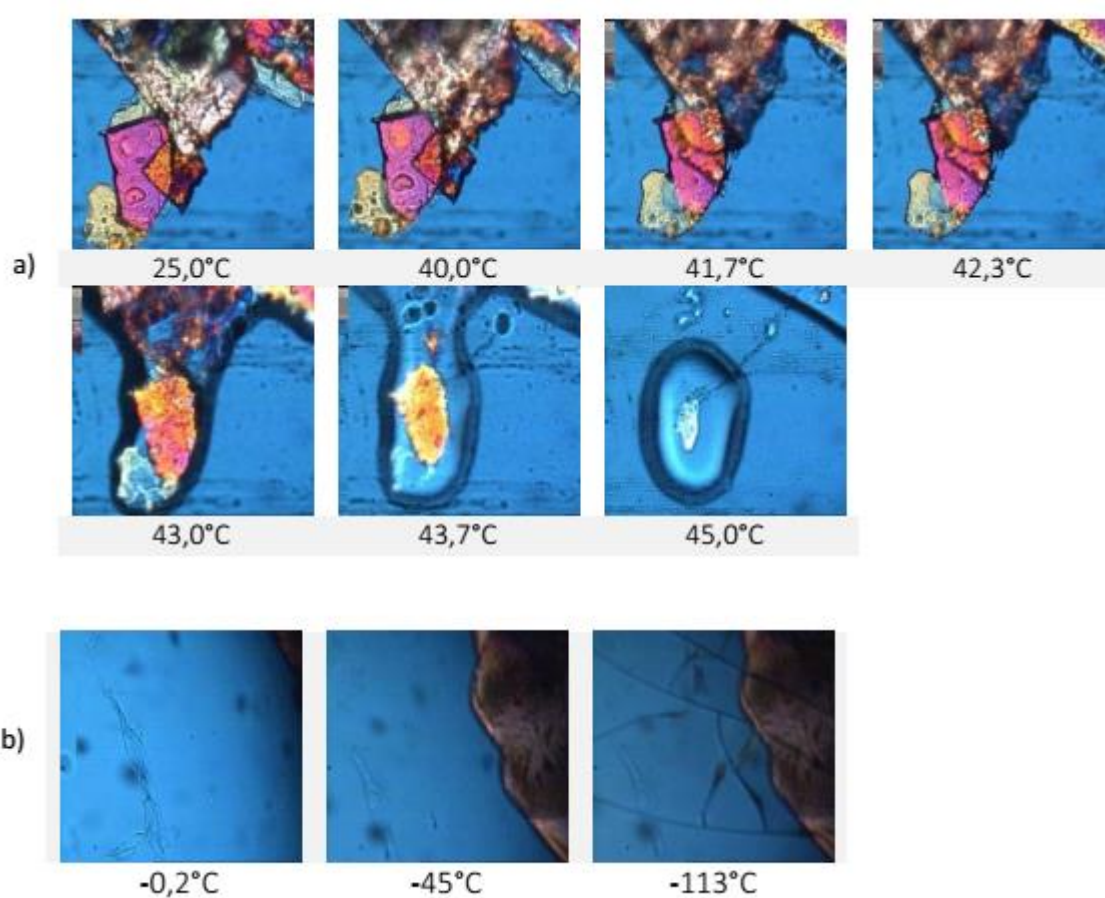
Figura 5: Curvas obtidas no DSC Pyris1 pelo varrimento do cis-1,2-ciclo\_hexanodimetanol sublimado: a) 1º aquecimento; b) arrefecimento; c) 2º aquecimento; velocidade de varrimento de  $10^\circ\text{C min}^{-1}$

A curva de DSC do arrefecimento do fundido apresentou um desvio na linha de base ao atingir a temperatura de  $-50^\circ\text{C}$  que é característico de uma transição vítrea, isto é, nessa temperatura o líquido vitrifica (figura 5b). O aquecimento deste vidro deu origem a líquido aproximadamente na temperatura de  $50^\circ\text{C}$  e continuando o aquecimento, as curvas de DSC revelaram a existência de duas transições de fase: uma exotérmica originada pela cristalização do líquido na temperatura aproximadamente de  $23^\circ\text{C}$ , e posteriormente, uma transição endotérmica originada pela fusão do composto (figura 5c).

Como meio de complementar as informações obtidas pela análise por DSC, utilizou-se a técnica de termomicroscopia com luz polarizada. O composto sublimado foi submetido a vários ciclos de aquecimento e arrefecimento com uma velocidade de  $10^\circ$

$\text{min}^{-1}$  e algumas das imagens representativas deste processo estão representadas na figura 6.

No 1º aquecimento (figura 6a) pode-se observar a fusão do composto no intervalo de temperatura entre 40-45°C. No arrefecimento do fundido tem-se a formação de sólido cristalino e de vidro (figura 6b). Após atingir  $T = -170,0\text{ }^\circ\text{C}$  procedeu-se o 2º aquecimento (figura 6c). Ao atingir  $T \sim -50,0\text{ }^\circ\text{C}$  observou-se o processo de desvitrificação. O sólido cristalino obtido durante o arrefecimento serviu como núcleo de cristalização, isto é, por volta de  $T = 11,0\text{ }^\circ\text{C}$  pode-se visualizar o aumento do tamanho da fase sólida cristalina. Este sólido funde no intervalo de temperatura entre 40-44°C.



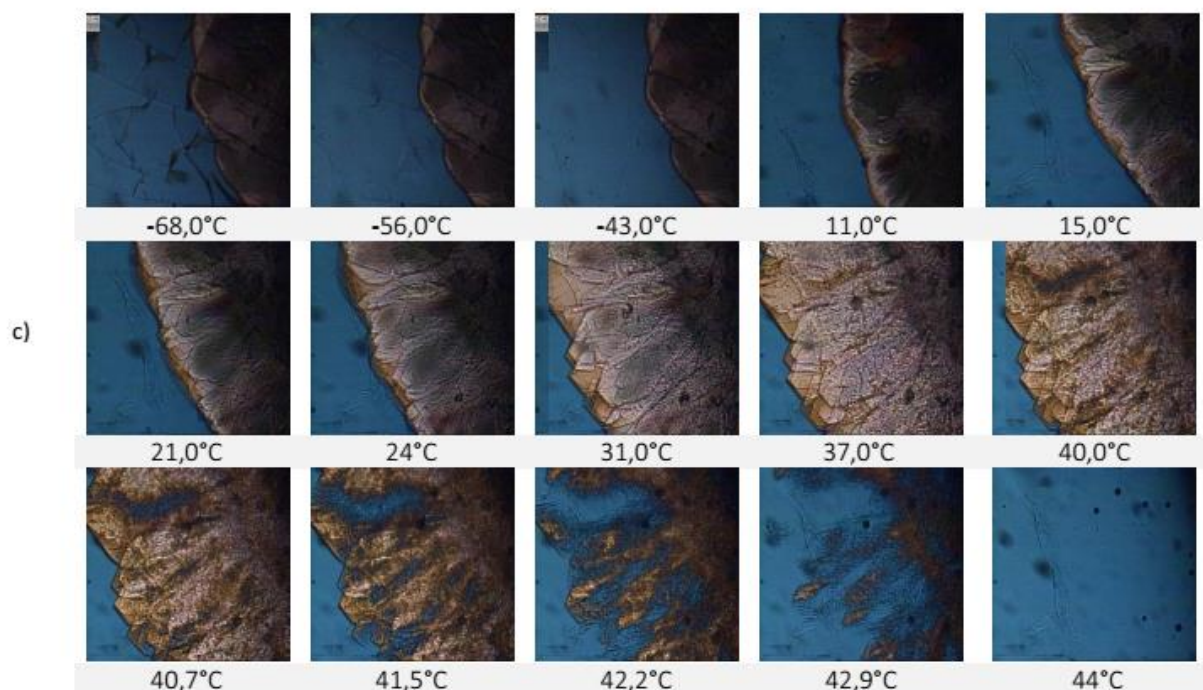


Figura 6: Imagens obtidas por termomicroscopia com luz polarizada do cis-1,2-ciclo-hexanodimetanol: a) 1º aquecimento; b) 1º arrefecimento; c) 1º aquecimento; velocidade de varrimento de  $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ ; ampliação 200x.

Com o objetivo de comparar as semelhanças e diferenças entre o composto comercial e o composto submetido à sublimação, fez-se a Espectroscopia de Infravermelho com Reflectância Total Atenuada.

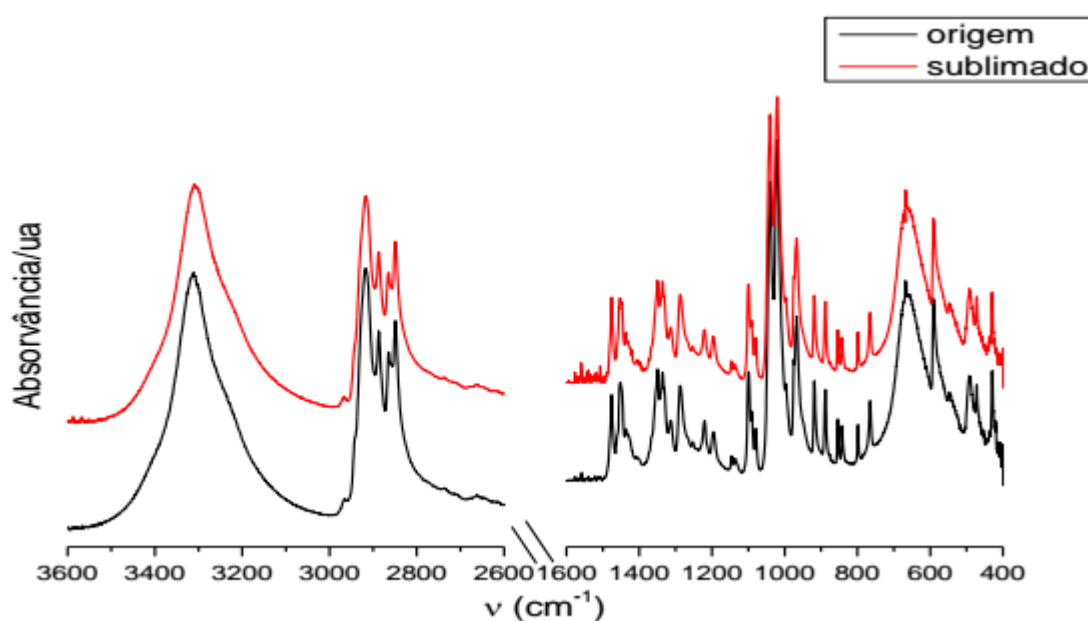


Figura 7: Espectro de Infravermelho do composto cis-1,2-CHDM do composto de origem e sublimado

Os espectros de infravermelho das duas amostras não apresentam alterações significativas no desvio e/ou na intensidade das bandas. Isso indica que a quantidade de impurezas presente no composto comercial está abaixo do limite de detecção do

método (IV), isto é, o infravermelho é neste caso menos sensível ao tipo de impureza presente quando comparado com a calorimetria diferencial de varrimento.

### 3.2) Estudo do *trans* (1*R*,2*R*)-ciclo-hexanodimetanol

O enantiômero *trans*-(1*R*2*R*)-CHDM foi analisado por calorimetria diferencial de varrimento. A amostra foi submetida a vários ciclos de aquecimento/arrefecimento com velocidades de 10, 2, 1°C min<sup>-1</sup>. Na figura 8 estão ilustradas curvas de DSC típicas para estes processos.

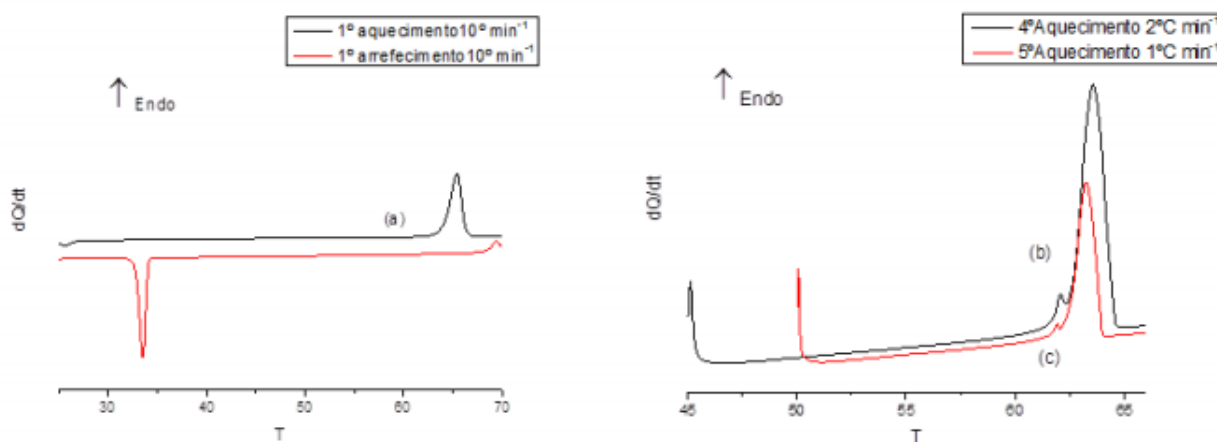


Figura 8: Curvas obtidas no DSC7 pelo varrimento do *trans*-1*R*,2*R*-CHDM sublimado com velocidade de varrimento: (a) 10°C min<sup>-1</sup>, (b) 2°C min<sup>-1</sup>, (c) 1°C min<sup>-1</sup>

Quando a amostra foi submetida a velocidades de varrimento inferiores a 10°C min<sup>-1</sup>, notou-se a presença de duas transformações endotérmicas sobrepostas na região de temperatura entre 60-65°C. Mesmo utilizando velocidades de varrimentos de 2°C min<sup>-1</sup> (figura 8b) e com 1°C min<sup>-1</sup> (figura 8c) não foi possível separar as duas transformações. Essa sobreposição de picos pode indicar a presença de polimorfismo, ou seja, cristalização do fundido em duas formas com temperaturas de fusão muito próximas.

Os parâmetros termodinâmicos obtidos com esta técnica foram:

$$T_{fus} = (63 \pm 1) \text{ } ^\circ\text{C} \text{ e } H_{fus} = (21 \pm 1) \text{ kJ.mol}^{-1}.$$

Com o objetivo de visualizar estas transformações fez-se termomicroscopia com luz polarizada, sendo o composto enantiomérico *trans*-(1*R*2*R*)-ciclo-hexanodimetanol submetido a vários ciclos de aquecimento/arrefecimento com velocidades de 10°C min<sup>-1</sup>. As imagens obtidas estão representadas na figura 9.

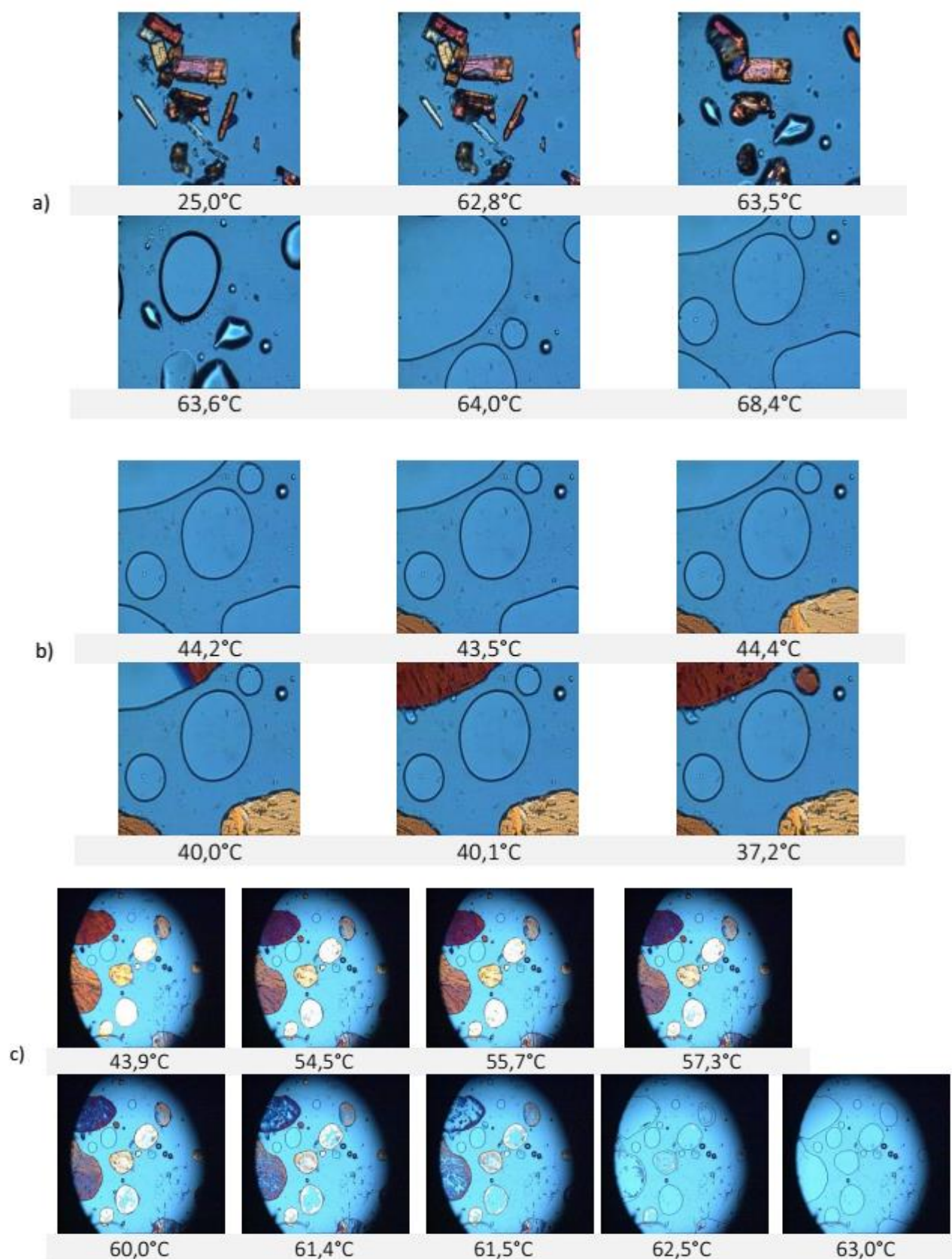


Figura 9: Imagens obtidas por termomicroscopia com luz polarizada do *trans*-(1R2R)-ciclohexanodimetanol: a) 1º aquecimento; b) 1º arrefecimento; c) 1º aquecimento; velocidade de varrimento de 10°C min<sup>-1</sup>; ampliação 200x.



Com a ampliação de 200 vezes, observou-se no 1º aquecimento (figura 9a), por volta de  $T = 63,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , ligeiras mudanças no aspecto dos cristais que se intensificaram rapidamente até fundir totalmente a  $T = 64,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Após atingir  $T = 70\text{ }^{\circ}\text{C}$  começou o arrefecimento (figura 9b), e por volta de  $T = 43,5\text{ }^{\circ}\text{C}$  visualizou-se o início da cristalização. Já no segundo aquecimento, a ampliação foi de 50 vezes (figura 9c) e a fusão do composto ocorreu no intervalo de  $54,0\text{ - }63,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Este intervalo mais largo da fusão do sólido obtido por arrefecimento do fundido pode dever-se à obtenção de uma mistura de formas polimórficas.

Ainda na tentativa de identificar diferentes formas polimórficas, fez-se espectroscopia de infravermelho com reflectância total atenuada com o composto sublimado não submetido a nenhum programa de temperatura e com o composto sólido resultante do arrefecimento do fundido. Os espectros obtidos estão representados na figura 10.

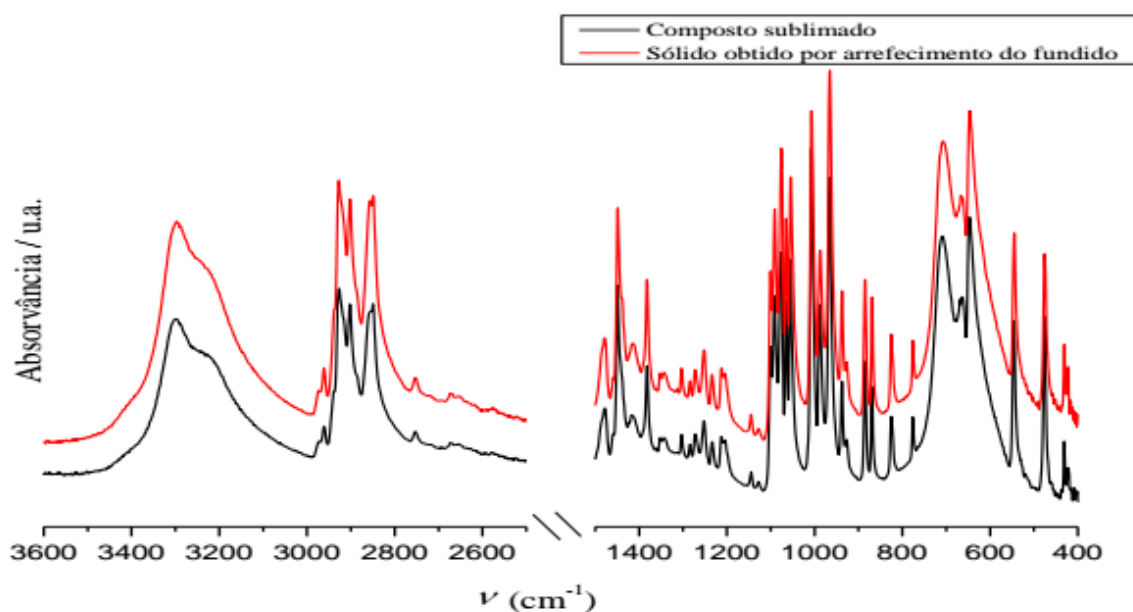


Figura 10: Espectro de Infravermelho do *trans*1R,2R-CHDM sublimado não submetido a nenhum programa de temperatura e do sublimado após ter sido aquecido e arrefecido

A presença de formas polimórficas causaria alterações nas bandas do IV. Como se pode observar, nenhuma alteração foi identificada. A semelhança nos espectros pode ser devido ao fato dos polimorfos apresentarem apenas ligeiras diferenças nas estruturas cristalinas e se existir mistura de formas polimórficas, se uma forma polimórfica estiver presente em muito baixa quantidade o limite de detecção do ATR pode não permitir a detecção dessa forma.

### 3.3 Estudo Conformacional do *trans*-1,2-ciclohexanodimetanol

Os 16 conformémeros do 1,2-ciclo-hexanodimetanol foram construídos através do programa Avogadro e posteriormente foram sujeitos a otimização de geometria. Desses 16 conformémeros, 7 apresentam os dois grupos substituintes nas posições equatoriais e 9 apresentam os substituintes nas posições axiais. Relativamente aos ângulos de rotação dos diedros O-C-C-H (figura 11a) e H-O-C-C (figura 11b), os conformémeros são classificados como anti (a), gauche + (g+) e gauche - (g-), correspondendo a valores próximos de 180°, 60° e -60°, respectivamente.

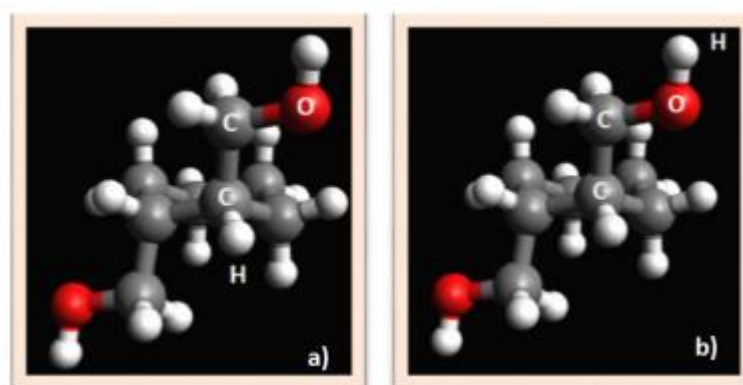


Figura 11: Diedro analisado na classificação dos conformémeros do *trans*-1,2-ciclo-hexanodimetanol: a) diedro O-C-C-H; b) diedro H-O-C-C.

O método computacional possibilitou o cálculo das seguintes propriedades termodinâmicas: energia eletrônica, entalpia, entropia e energia de Gibbs.

O valor da energia eletrônica ( $E_{elec}$ ) foi obtido pelo cálculo de moléculas na geometria de equilíbrio pela equação 4:

$$E_{elec} = T_e + V_{ne} + V_{ee} + V_{nn} \quad (4)$$

onde  $T_e$  é energia cinética dos elétrons,  $V_{ne}$  é potencial de atração elétron-núcleo,  $V_{ee}$  repulsão eletrônica e  $V_{nn}$  potencial coulômbico entre os núcleos.

Com valor da entropia fornecido pelo cálculo à temperatura de 298K e levando em consideração o grau de degenerescência calculou-se a entropia corrigida de cada conformémero usando equação 5:

$$S_{298} = S + R \ln(g) \quad (5)$$

Comparando os valores obtidos das energias de Gibbs, previu-se a população dos conformémeros.

Na tabela 3.7 encontra-se registado o grau de degenerescência e os valores das propriedades termodinâmicas para os 17 conformémeros estudados do *trans*-1,2-ciclo-hexanodimetanol.

Tabela 2: Propriedades termodinâmicas e população obtida para cada conformero estudado do isômero *trans*-1,2-ciclo-hexanodimetanol.

	Confórmers	g	$\Delta E_{elec}$ /kJ.mol <sup>-1</sup>	$\Delta H_{298}$ /kJ.mol <sup>-1</sup>	$S_{298}$ /J.mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup>	$\Delta G_{298}$ /kJ.mol <sup>-1</sup>	População %
I	eq_g-a_ag+	4	0,00	0,00	421	0,00	79,15
II	eq_aa_ag-	1	7,49	5,95	425	5,77	7,70
III	eq_g-g+_aa	2	4,33	4,30	415	5,93	7,23
IV	a eq_a_aa	2	7,20	6,84	421	6,93	4,83
V	eq_g+g-_g-g+	2	15,86	14,76	429	12,36	0,54
VI	eq_g-a_g-a	1	18,23	14,70	407	18,87	0,04
VII	eq_g-g+_g-g+	1	27,63	26,40	416	27,84	0,00

	Confórmers	g	$\Delta E_{elec}$ /kJ.mol <sup>-1</sup>	$\Delta H_{298}$ /kJ.mol <sup>-1</sup>	$S_{298}$ /J.mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup>	$\Delta G_{298}$ /kJ.mol <sup>-1</sup>	População %
VII	ax_g-a_g+g+	2	19,05	18,77	433	15,28	0,17
VIII	ax_g+a_g+g-	2	20,58	20,20	432	16,87	0,09
IX	ax_g-a_g+a	2	20,95	20,46	431	17,48	0,07
X	ax_g+a_g-g+	2	21,09	20,57	429	18,14	0,05
XI	ax_g+a_g+g+	2	22,01	21,62	429	19,07	0,04
XII	ax_g+a_g+a	1	20,52	20,08	424	19,21	0,03
XIII	ax_g+g+_g+g-	2	21,83	21,57	428	19,37	0,03
XIV	ax_g+g+_g-g+	2	22,29	21,89	425	20,71	0,02
XV	ax_g+g+_g+g+	2	23,93	23,57	426	21,89	0,01

Os confórmers mais prováveis de fazerem parte da estrutura cristalina do *trans*-1,2-ciclo-hexanodimetanol são os equatoriais, uma vez que são os mais estáveis. Essa estabilidade é devida a diminuição dos efeitos estereoeletrônicos causado pelo aumento da distância dos grupos substituintes volumosos que se encontram fora do plano do anel. Especificamente o conformero mais estável eq\_g-a\_ag+ conta com mais um fator estabilizante que é a possibilidade de formação de ligação de hidrogênio intramolecular, como pode ser visto na figura 12.

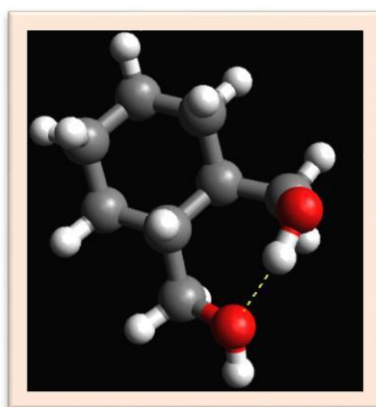


Figura 12: Possível formação de ligação de hidrogênio no conformero mais estável eq\_g-a\_ag+.

O método MP2 permite também o cálculo das frequências vibracionais. Na figura 13 está representado o espectro teórico obtido para o conformero mais estável (eq\_g-a\_ag+).

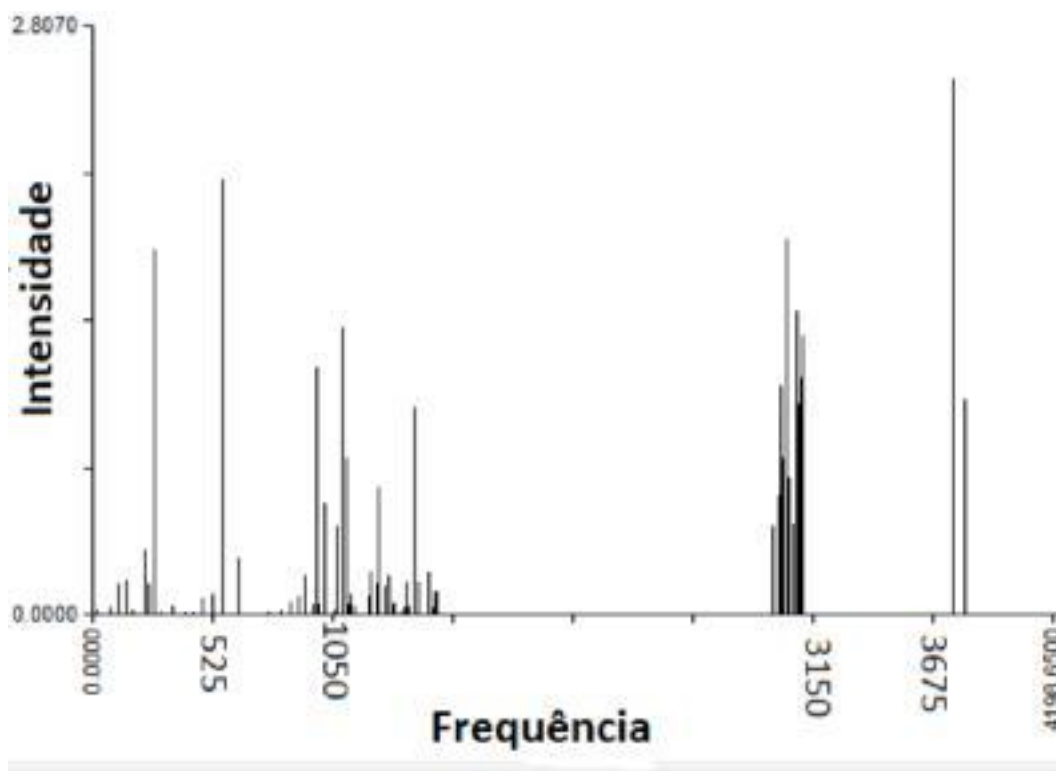


Figura 93: Espectro teórico obtido pelo cálculo das frequências vibracionais, pelo método MP2, do conformero mais estável estudado (eq\_g-a\_ag+) do trans-1,2-ciclo-hexanodimetanol.

O espectro teórico apresenta alguns desvios em sua banda quando comparado com o espectro experimental. Essas mudanças devem-se ao fato que o espectro teórico é obtido pelo cálculo das frequências vibracionais de uma molécula isolada, não levando em consideração as interações intermoleculares. A maior diferença está na banda de estiramento do OH que no espectro teórico se apresenta um pouco a cima de 3675  $\text{cm}^{-1}$  e no espectro experimental por volta de 3300  $\text{cm}^{-1}$ . As ligações intermoleculares de ligação de hidrogênio enfraquece a ligação OH desviando sua frequência de estiramento para valores menores.

## 4. Conclusões

Conclui-se da análise feita por calorimetria diferencial de varrimento que o *cis*-1,2-ciclo-hexanodimetanol funde a  $T_{fus} = (43 \pm 1) \text{ }^\circ\text{C}$  e não cristaliza durante o arrefecimento apresentando apenas uma transição vítrea. Como resultado do aquecimento da forma vítrea observa-se a  $T = 50 \text{ }^\circ\text{C}$  a desvitrificação. O líquido formado cristaliza em  $T = 23 \text{ }^\circ\text{C}$  e posteriormente esse sólido funde. O valor da entalpia obtida do composto sublimado foi  $H_{fus} = (17 \pm 1) \text{ kJ.mol}^{-1}$ .

As curvas de DSC também indicaram que o composto comercial, mesmo certificado com alto grau de pureza, apresenta um certo grau de impureza que é detectável por esse tipo de análise. A sublimação do composto permitiu um aumento do grau de pureza relativamente à forma comercial.

Em relação ao *trans*(1R2R)-ciclo-hexanodimetanol a análise térmica feita por calorimetria diferencial de varrimento mostra que o composto apresenta sobreposição de dois picos durante a fusão. A presença de dois picos indicam a possível presença de formas polimórficas. Os parâmetros termodinâmicos obtidos com esta técnica foram:  $T_{fus} = (63 \pm 1) \text{ }^\circ\text{C}$  e  $H_{fus} = (21 \pm 1) \text{ kJ.mol}^{-1}$ .

A análise por Termomicroscopia mostrou que a fusão do sólido obtido por arrefecimento do fundido, ocorre num intervalo de temperatura mais largo, do que a fusão do composto sublimado. Esta observação pode indicar a presença de mais de uma forma polimórfica com temperatura de fusão próxima.

Estudo Conformacional do *trans*-1,2-ciclo-hexanodimetanol mostra, que dentre os conformeros estudados, os bi-equatoriais são os mais prováveis de estarem presente na estrutura cristalina do composto uma vez que, esses são os mais estáveis. O conformero mais estável foi o eq\_g-a\_ag+ que possui mais um fator de estabilização, a possibilidade de formação de ligação de hidrogênio intramolecular. Com o cálculo das frequências vibracionais foi possível comparar o espectro teórico e o experimental e notou-se alguns desvios, principalmente na banda de estiramento do OH.

## 5. Bibliografia

- [1] Rosado, Mario T.S.; Maria, Teresa M.R.; Castro, Ricardo A.E.; Canotilho, João; Silva, Manuela Ramos; Eusébio, M. Ermelinda E. *Molecular Structure and Polymorphism of a Cyclohexane Diol : trans-1,4-cyclohexanedimethanol*. Crystal Engineering Communications. Vol. 16, 2014, 10977-10986.
- [2] Leitão, M. L.; Nobre, C. M.; Jesus, A. J.; Redinha, J.S. *Phase Transition in trans and cis 1,2-ciclohexanediol Studied by Infrared Spectroscopy*, Journal of Thermal Analysis and Calorimetry. Vol. 57, 1999, 111-118.
- [3] Bebiano, S. V.S.; Rosado, M. T.S.; Castro, R.A.E.; Silva, M. R.; Canotilho, J.; Maria Teresa, M.R.; Eusébio, M. E. S. *Polymorphism of cis-1,4-cyclohexanediol, a new plastic crystal former. Considerations on isomeric cyclohexanediols plastic crystal forming abilities*, Journal of Molecular Structure. 2014.
- [4] Leitao, M.L.P.; Eusébio, M. E. S.; Maria Teresa, M.R.; Redinha, J.S. *(Solid + liquid) phase diagram for trans-1,2-cyclohexanediol enantiomer mixtures*, J. Chem. Thermodynamics. Vol. 34, 2002, 557–568.
- [5] Maria Teresa, M.R.; Castro, R.A.E; Bebiano, S.S.; Silva, M.R.; Beja, A.M.; Canotilho, J.; Eusébio, M. E. S. *Polymorphism of trans-1,4-Cyclohexanediol: Conformational Isomorphism*, Crystal Growth Design. Vol. 10, 2010, 1194–1200.
- [6] Steiner et al. J. Chem. Soc., Perkin Trans. Vol. 2, 1998, 371-377
- [7] Calorimetria Diferencial de Varrimento de potência compensada. Material fornecido nas aulas de Síntese Química. Universidade de Coimbra. Coimbra 2015.
- [8] Química Orgânica Teórica I-Compostos Orgânicos: Alcanos e Cicloalcanos-Análise Conformacional. Prof. Gustavo Pozza Silveira. UFRGS 2014
- [9] Bebiano, Suse V.S. Isómeros de Ciclo-Hexanodiol conformação molecular e polimorfismo. Coimbra 2011. Tese de Mestrado.
- [10] Maria, Teresa M. R.; Castro Ricardo A. E.; Bebiano, Suse S., Silva, M. Ramos; Beja, A. Matos; Canotilho, João; Eusébio, M. Ermelinda E. *Polymorphism of trans-1,4-Cyclohexanediol: Conformational Isomorphism. Received September, Vol. 22, 2009;*
- [11] Araujo, Gabriel L. B.; Pitaluga Jr, Altivo, Antonio, Selma G.; Santos, Carlos O. P.; Matos, Jivaldo R. Polimorfismo na produção de medicamentos. *Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences* .Vol. 33(1), 2012, 27-36.

[12] Medina, Deyber A. V. Estudo do Polimorfismo do edulcorantes artificiais sacarina, sacarina sódica, ciclamato de sódio e acesulfame-K. São Carlos 2013. Tese de Mestrado.

[13] R., Hilfiker. Polymorphism in the Pharmaceutical Industry. John Wiley and Sons Inc, Weinheim. 2006

[14] U.J. Griesser, D. Weigand, J.M. Rollinger, M. Haddow, E. Gstrein, Journal of Thermal Analysis and Calorimetry . Vol. 77, 2004, 511-522.

[15] Lincke, G. A review of thirty years of research on quinacridones. X-ray crystallography and crystal engineering. Dyes and Pigments Vol. 44, 2000,101-222.

[16] Vrcelj, Ranko M.; Sherwood, John N.; Kennedy, Alan R.; Gallagher, Hugh G.; Gelbrich, Thomas. Polymorphism in 2-4-6 Trinitrotoluene. Crystal Growth & Design. Vol. 3, 2003, 1027-1032.

[17] Wille, R.L.; Lutton, E.S. Polymorphism of Cocoa Butter. The Journal of the American Oil Chemists Society. Vol. 43, 1966, 491-496.

[18] Castro, Ricardo A. E.; Maria, Teresa M. R.; Évora, António O.L.; Canotilho, João; Eusébio, Ermelinda S. Estudo de Dois Polimorfos da Pirazinamida por Calorimetria Diferencial de Varrimento e Espectroscopia de Infravermelho. Química. Vol. 130, 2013, 53-58.

[19] Ferreira, José C. C. G. Estudo da degradabilidade de poliestireno modificado quimicamente. Universidade do Minho 2004. Tese de Mestrado.

[20] Calorimetria Diferencial de Varrimento de potência compensada. Material fornecido nas aulas de Química Analítica I. Universidade de Coimbra. Coimbra 2014.

## ANEXO

Estrutura dos 16 conformémeros estudados do *trans*-1,2-ciclo-hexanodimetanol.

