

## APLICAÇÃO DE ANÁLISE DE COMPONENTES PRINCIPAIS PARA VERIFICAÇÃO DE ATRIBUIÇÕES DE SINAIS NOS ESPETROS DE RMN <sup>1</sup>H. O CASO DOS 3-ARIL (1,2,4)-OXADIAZOL-5-CARBOIDRAZIDA BENZILIDENOS

João Bosco P. da Silva\*, Ivani Malvestiti, Fernando Hallwass e Mozart N. Ramos

Departamento de Química Fundamental, Universidade Federal de Pernambuco, Av. Prof. Luiz Freire, s/n, 50740-540 Recife - PE

Lúcia F. C. da Costa Leite

Departamento de Química, Universidade Católica de Pernambuco, 50050-900 Recife - PE

Eliezer J. Barreiro

Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, CP 68006, 21944-970 Rio de Janeiro - RJ

Recebido em 18/12/03; aceito em 4/1/05; publicado na web em 13/4/05

PRINCIPAL COMPONENT ANALYSIS FOR VERIFYING <sup>1</sup>H NMR SPECTRAL ASSIGNMENTS. THE CASE OF 3-ARYL (1,2,4)-OXADIAZOL-5-CARBOHYDRAZIDE BENZYLIDENES. The <sup>1</sup>H NMR data set of a series of 3-aryl (1,2,4)-oxadiazol-5-carbohydrazide benzylidene derivatives synthesized in our group was analyzed using the chemometric technique of principal component analysis (PCA). Using the original <sup>1</sup>H NMR data PCA allowed identifying some misassignments of the proton aromatic chemical shifts. As a consequence of this multivariate analysis, nuclear Overhauser difference experiments were performed to investigate the ambiguity of other assignments of the *ortho* and *meta* aromatic hydrogens for the compound with the bromine substituent. The effect of the 1,2,4-oxadiazol group as an electron acceptor, mainly for the hydrogens 12,13, has been highlighted.

Keywords: PCA; <sup>1</sup>H NMR assignment; 1,2,4-oxadiazol.

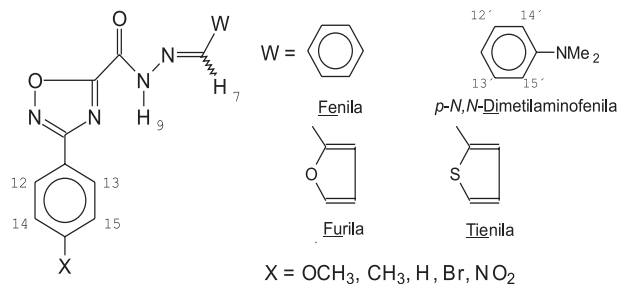
### INTRODUÇÃO

A espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) é sem dúvida uma das principais ferramentas utilizadas na caracterização de moléculas orgânicas e, cada vez mais, também, no estudo de compostos inorgânicos. Nos últimos anos, com o desenvolvimento da tecnologia de gradientes de campo magnético, foram abertas novas portas para aplicação da RMN na análise de misturas complexas através de medidas do coeficiente de difusão. Atualmente, a RMN é aplicada, além da elucidação estrutural, no estudo de processos dinâmicos de troca química<sup>1</sup>, de interações hóstede-hospedeiro<sup>2</sup> e interações intermoleculares<sup>3</sup>. Entretanto, para acessar esta variedade de informações, uma tarefa inicial é fundamental: a atribuição correta dos espectros.

Particularmente, quando é sintetizada uma série homóloga de moléculas, com diferentes substituintes, com o objetivo de se verificar qual o efeito dos substituintes sobre a distribuição eletrônica da molécula, observa-se que as atribuições dos sinais nos espectros de RMN são realizadas com base na experiência prévia do investigador, considerando efeitos eletrônicos e conformacionais, nos trabalhos prévios do grupo e nos resultados disponíveis na literatura. O Químico Medicinal, por ex., que freqüentemente trabalha com compostos homólogos, pode utilizar-se da determinação dos deslocamentos químicos tanto como uma variável para estudos da Relação Quantitativa Estrutura-Atividade (QSAR)<sup>4-6</sup>, quanto como “insight” para definir restrições estruturais a serem utilizadas em cálculos teóricos que, por sua vez, visam também fornecer outros parâmetros para estudos QSAR.

Nosso grupo tem estado envolvido, já faz algum tempo, na síntese de substâncias com atividade biológica sobre enzimas da cascata do ácido araquidônico (AA)<sup>7-9</sup>. Com base no conceito de bioisosterismo clássico<sup>10</sup>, foi planejada a série de derivados 3-aryl

(1,2,4)-oxadiazol-5-carbohidrazida benzilidenos (Esquema 1) contendo a unidade farmacofórica CO-NH-N=CH-Ar<sup>11</sup>.



Esquema 1. Estrutura dos derivados 3-aryl (1,2,4)-oxadiazol-5-carbohidrazida benzilidenos

Neste trabalho, apresentamos os resultados dos deslocamentos químicos (em DMSO-*d*<sub>6</sub>) dos hidrogênios H-7, H-9, H-12,13 e H-14,15, comuns na série dos vinte compostos 3-aryl (1,2,4)-oxadiazol-5-carbohidrazida benzilidenos que foram previamente sintetizados<sup>11</sup> (Esquema 1) e analisados aqui através da técnica quimiométrica Análise de Componentes Principais (“PCA – Principal Component Analysis”)<sup>12-14</sup>. Algumas hipóteses levantadas com base nos resultados da PCA, como a atribuição incorreta de alguns sinais, foram verificadas com a repetição e re-atribuição de alguns espectros RMN <sup>1</sup>H em equipamento a campo mais alto e com a realização de experimentos da medida do efeito “Nuclear Overhauser” (Diferença do NOE)<sup>15</sup>.

### Análise de componentes principais

Uma das técnicas quimiométricas mais empregadas para analisar conjuntos de dados contendo muitas variáveis é a análise de componentes principais. Uma das principais razões para o sucesso da PCA é

\*e-mail: paraiso@ufpe.br

o fato que ela oferece, em geral, representações gráficas de baixa dimensão, com razoável precisão, para problemas multivariados.

Para PCA os dados da Tabela 1 podem ser representados por uma matriz  $X$  composta de  $p = 4$  variáveis (deslocamentos químicos dos quatro hidrogênios) e  $n = 20$  objetos (os compostos sintetizados). PCA é simplesmente uma rotação do sistema de eixos originais que tenta simultaneamente: i) encontrar no espaço de dimensão 4 uma direção ao longo da qual os pontos se encontram espalhados de forma máxima e no qual espera-se encontrar algum tipo de padrão e ii) resguardar ao máximo a informação de partida. De um ponto de vista prático, isto é feito através da diagonalização da matriz de covariância  $X'X$  (que é uma forma alternativa de encarar a informação), onde  $X'$  é a transposta da matriz de dados originais  $X$ . Os elementos dos autovetores, chamados de "loadings" (pesos) na terminologia PCA, representam os cossenos diretores, ou seja, a contribuição com que cada um dos eixos originais entra na composição dos novos eixos, chamados de componentes principais. Os autovalores, por sua vez, representam a quantidade de variância original descrita pelos respectivos autovetores. Assim, o primeiro autovetor (a primeira componente principal – PC1) representa um eixo no qual os pontos (ou objetos, na terminologia PCA) possuem máxima variância, i.e., um eixo ao longo do qual os pontos se encontram espalhados de forma máxima. A segunda componente principal (PC2), ortogonal a PC1, representa o segundo eixo de maior variância, isto é, o eixo com máxima quantidade de variância não explicada pelo primeiro autovetor.

Como as PC's podem ser encaradas como eixos de máxima distribuição dos objetos, é interessante visualizar a disposição dos objetos nestes novos conjuntos de eixos. Esta figura, formada pela projeção dos objetos nas componentes principais, é denominada de gráfico dos escores. Suas coordenadas são obtidas a partir do produto da matriz de dados pela matriz de autovetores. Se os dois ou os três primeiros autovetores explicarem uma quantidade significativa da variância total, um gráfico de escores em que eles são as coordenadas pode providenciar projeções acuradas em poucas dimensões, do espaço original de maior dimensão.

Observe que neste trabalho os valores de deslocamentos químicos podem ser visualizados como as coordenadas de pontos num espaço de dimensão-4, onde cada eixo estaria associado a um deslocamento químico. A PCA foi realizada usando dados centrados na média, i.e., o valor do deslocamento químico dos hidrogênios foi subtraído pela média dos demais valores na mesma coluna. Todos os cálculos foram realizados através do programa EIN\*SIGHT 3.0<sup>16</sup>, em microcomputador pessoal.

## VERIFICAÇÃO DE ATRIBUIÇÕES AUXILIADAS POR PCA

A Tabela 1 mostra os valores dos deslocamentos químicos para a série dos 3-aril (1,2,4)-oxadiazol-5-carboidrazida benzilidenos.

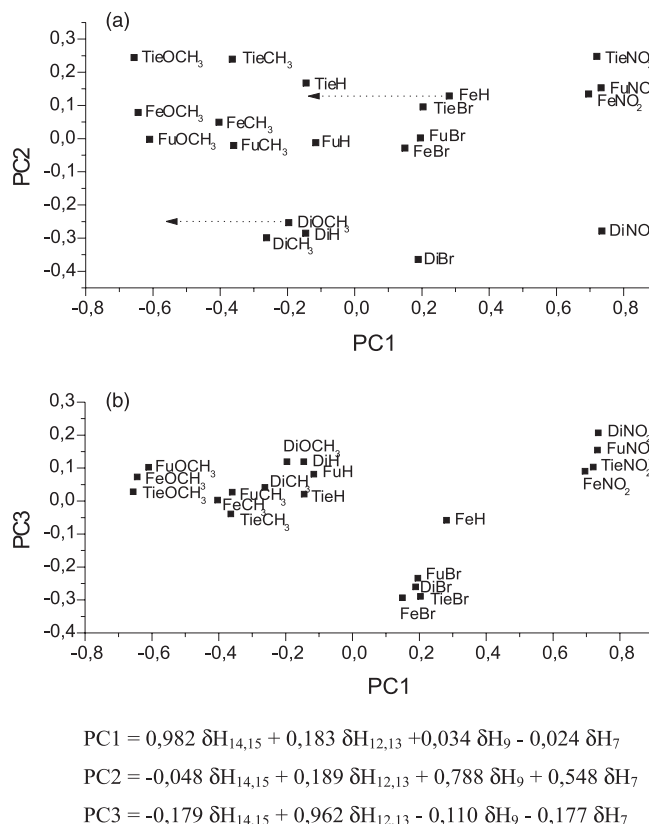
As atribuições dos deslocamentos químicos, na Tabela 1, foram originalmente feitas por reconhecimentos de padrão, i.e., o hidrogênio do grupo amida (H-9) em torno de 12 ppm, os hidrogênios aromáticos (H-12 a -15) na região de 7 a 8,5 ppm e o H-7 apresentou deslocamento químico próximo a 8 ppm<sup>17</sup>. Entretanto, essa aproximação pode levar a atribuições equivocadas e cuidados devem ser tomados na atribuição de grupos similares.

A PCA mostra que 96,8% da informação contida na Tabela 1 pode ser representada em três componentes principais. Na Figura 1a, é apresentado o gráfico dos escores de PC1 (com 75,7% da variância) versus PC2 (com 13,1% da variância). PC1 representa, essencialmente, o  $\delta H_{14,15}$ , enquanto que PC2 os  $\delta NH_9$  e  $\delta H_7$  (veja os "loadings", i.e., os coeficientes nas equações que definem as PC's na Figura 1).

**Tabela 1.** Deslocamentos químicos de RMN <sup>1</sup>H da série dos 3-aril (1,2,4)-oxadiazol-5-carboidrazida benzilidenos, em ppm<sup>#</sup>

Compostos	Deslocamento químico ( $\delta$ )			
	$\delta H_{14,15}$ <sup>Δ</sup>	$\delta H_{12,13}$ <sup>Δ</sup>	$\delta NH_9$	$\delta H_7$
DiH	7,65	8,10	12,5	8,45
DiCH <sub>3</sub> *	7,55 (7,45)	8,00	12,5	8,45
DiBr *	8,05 (7,85)	7,78 (8,05)	12,5	8,45
DiOCH <sub>3</sub> *	7,60 (7,20)	8,10	12,5	8,50
DiNO <sub>2</sub>	8,50	8,35	12,5	8,45
FeH *	8,08 (7,66)	8,08 (8,14)	12,9 (12,9)	8,66
FeCH <sub>3</sub>	7,40	8,00	12,8	8,63
FeBr *	8,00 (7,80)	7,80 (8,00)	12,8	8,61
FeOCH <sub>3</sub>	7,15	8,03	12,8	8,65
FeNO <sub>2</sub>	8,46	8,30	12,9	8,63
FuH	7,67	8,11	12,8	8,51
FuCH <sub>3</sub>	7,44	8,01	12,8	8,51
FuBr *	8,03 (7,86)	7,86 (8,03)	12,9	8,51
FuOCH <sub>3</sub>	7,18	8,04	12,8	8,51
FuNO <sub>2</sub>	8,48	8,36	13,0	8,51
TieH	7,65	8,10	12,8	8,82
TieCH <sub>3</sub>	7,44	8,01	12,9	8,82
TieBr *	8,05 (7,85)	7,85 (8,05)	12,8	8,81
TieOCH <sub>3</sub>	7,14	8,02	12,9	8,80
TieNO <sub>2</sub>	8,48	8,35	12,9	8,81

W: Di = *p*-*N,N*-dimetilaminofenila, Fe = Fenila, Fu = 2-Furila e Ti = 2-Tienila; X = H, CH<sub>3</sub>, Br, OCH<sub>3</sub> e NO<sub>2</sub>; \* valores corrigidos entre parênteses; <sup>Δ</sup> núcleos de hidrogênio considerados como equivalentes e # veja numeração no Esquema 1.



**Figura 1.** Gráfico dos escores e loadings dos dados de RMN <sup>1</sup>H dos derivados 3-aril (1,2,4)-oxadiazol-5-carboidrazida benzilidenos: a) PC1 versus PC2 e b) PC1 versus PC3

$$PC1 = 0,982 \delta H_{14,15} + 0,183 \delta H_{12,13} + 0,034 \delta H_9 - 0,024 \delta H_7$$

$$PC2 = -0,048 \delta H_{14,15} + 0,189 \delta H_{12,13} + 0,788 \delta H_9 + 0,548 \delta H_7$$

$$PC3 = -0,179 \delta H_{14,15} + 0,962 \delta H_{12,13} - 0,110 \delta H_9 - 0,177 \delta H_7$$

Nessa figura pode-se observar que PC1 parece separar os compostos de acordo com o tipo de substituinte em X onde aqueles com grupos  $\text{OCH}_3$  e  $\text{CH}_3$  estão em escores negativos, substituintes Br e  $\text{NO}_2$  estão em escores positivo e H está com escore próximo a zero. Aqui é importante chamar atenção que escores negativos surgem porque os dados foram centrados na média. A distribuição ao longo de PC1 é bastante razoável, desde que os hidrogênios H-14 e H-15 são os mais próximos ao substituinte X. O coeficiente de  $\delta\text{H}_{14,15}$  na equação de PC1 é positivo (+0,982), isto significa que para os compostos com substituintes  $\text{OCH}_3$  e  $\text{CH}_3$  estarem posicionados em valores de escores mais negativos que aqueles com substituintes Br e  $\text{NO}_2$ , os deslocamentos químicos dos primeiros deveriam ser menores que os destes últimos, enquanto o do substituinte com X = H seria intermediário. De fato, pode-se observar na Tabela 1 os seguintes valores médios de  $\delta\text{H}_{14,15}$  7,27±0,22, 7,46±0,21, 7,76±0,21, 8,03±0,02 e 8,48±0,02 ppm para as atribuições dos compostos com os grupos X =  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{CH}_3$ , H, Br e  $\text{NO}_2$ , respectivamente. Com respeito à equação que define PC1, é interessante notar que as contribuições de  $\delta\text{NH}_9$  (hidrogênio da amida) e  $\delta\text{H}_7$  (adjacente ao substituinte em W) são negligenciáveis. Isto indica (como era de se esperar) que os efeitos das mudanças no substituinte X são locais e, portanto, não têm qualquer efeito eletrônico significativo sobre H-9 ou H-7.

Por outro lado, PC2 é dominado pelos efeitos de  $\delta\text{NH}_9$  (+0,788) e  $\delta\text{H}_7$  (+0,548), os quais separam os compostos de acordo com o substituinte em W em dois grandes grupos, um em escores positivos para W = Fenil, Furil e Tienil, e outro para W = *p*-*N,N*-dimetilaminofenil. O grupo *p*-*N,N*-dimetilaminofenil é considerado um grupo doador de elétrons, o que é consistente com valores de deslocamentos químicos em baixa frequência observados para H-9 e H-7, por conta do aumento da blindagem desses hidrogênios.

Na Figura 1a, pode ser observado que se mudássemos os valores dos escores dos compostos  $\text{DiOCH}_3$  e FeH para valores menores (setas pontilhadas), então haveria um perfeito agrupamento ao longo de PC1 com respeito ao substituinte X.

Na Figura 1b, é apresentado o gráfico dos escores de PC1 versus PC3. Nessa figura, não há padrão em PC3, exceto para os quatro compostos com W = Fenil, Furil, Tienil e *p*-*N,N*-dimetilaminofenil quando o substituinte X é bromo. Isto é razoável, uma vez que PC3 é dominado por  $\delta\text{H}_{12,13}$  (+0,962, veja a equação que define PC3). Os posicionamentos em valores menores de escores em PC3, que em outros compostos, estão relacionados a menores deslocamentos químicos (próximos a 7,80 ppm, Tabela 1) dos compostos WBr que nos demais (entre 8,00 e 8,36 ppm). Isto é bem interessante quando esses valores de deslocamento químico são comparados com aqueles de H-14,15. Isto parece

sugerir que o bromo atua como um grupo aceptor de elétrons para os hidrogênios H-14,15 e, mais importante, como um doador de elétrons para os hidrogênios H-12,13, diminuindo o deslocamento neste último par de hidrogênios. A blindagem de H-12 e H-13 parece mais forte que o efeito de desblindagem do grupo aceptor de elétrons oxadiazol. Para investigar esse efeito mais profundamente, foram levados em consideração valores bem estabelecidos na literatura<sup>17</sup> para o deslocamento químico dos hidrogênios em sistema do tipo benzeno substituídos.

Na Tabela 2 pode-se encontrar os valores calculados pela diferença de deslocamentos químicos de H-12,13 e H-14,15 entre a série dos 3-aryl (1,2,4)-oxadiazol-5-carboidrazida benzilidenos e dos benzenos substituídos<sup>17</sup>. Essas variações indicam o efeito do grupo 1,2,4-oxadiazol, na distribuição eletrônica, sobre o anel benzílico nesta série em estudo.

Os valores da Tabela 2 mostram, claramente, que ambos os hidrogênios H-12,13 e H-14,15, foram desblindados para os substituintes em X e W. Assim, pode ser notado um efeito bem definido do grupo 1,2,4-oxadiazol como aceptor de elétrons, que provavelmente estaria associado à presença dos heteroátomos e/ou efeitos de ressonância no anel de cinco membros. Pode ser notado que este efeito é mais pronunciado nos átomos de hidrogênio H-12,13, mais próximos do anel 1,2,4-oxadiazol, quando comparado aos átomos hidrogênio H-14,15. Também pode ser observado que para o substituinte em X = H,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_3$  e  $\text{NO}_2$ , o efeito do grupo 1,2,4-oxadiazol nos hidrogênios H-12,13 é mais que o dobro daquele nos hidrogênios H-14,15. Essa diferença, entretanto, não é tão pronunciada para os compostos com o substituinte bromo. Na verdade, esse efeito poderia ser esperado considerando-se o efeito doador de elétrons do bromo através das ligações  $\pi$ . Esse resultado pode ser compreendido parcialmente se for admitido que o bromo pode conjugar através de seus pares de elétrons com os elétrons- $\pi$  do benzeno.

Todas estas observações apresentadas até este momento sugerem que a atribuição dos compostos  $\text{DiOCH}_3$  e FeH, bem como o caráter dos compostos com bromo deveriam ser reavaliados.

Após uma análise mais cuidadosa, observamos por comparação com as atribuições na série dos compostos FeX, que havia, para o composto  $\text{DiOCH}_3$ , um equívoco (na verdade, uma troca) entre as atribuições dos hidrogênios H-14,15 e H-14',15' (do anel *p*-*N,N*-dimetilaminofenil). Por outro lado, para o composto FeH foi necessário obter um novo espectro, agora num equipamento de RMN de 300 MHz, que mostrou um erro na atribuição, que foi corrigido baseando-se na multiplicidade de sinais. Os valores corrigidos dos deslocamentos químicos para ambas as moléculas estão mostrados entre parênteses na Tabela 1.

**Tabela 2.** Variação dos deslocamentos químicos dos átomos de hidrogênio 12,13 e 14,15 entre as séries dos 3-aryl (1,2,4)-oxadiazol-5-carboidrazida benzilidenos e dos benzenos substituídos, em ppm<sup>#</sup>

Composto WX	Variação do deslocamento químico ( $\Delta\delta$ )					
	Hidrogênio	$\text{OCH}_3$	$\text{CH}_3$	H	Br*	$\text{NO}_2$
<i>p</i> - <i>N,N</i> -dimetilaminofenila	H <sub>14,15</sub>	0,20	0,45	0,45	0,55(0,28)	0,30
Fenila		0,15	0,30	0,46	0,50(0,30)	0,26
Furila		0,18	0,34	0,47	0,53(0,36)	0,28
Tienila		0,14	0,34	0,45	0,55(0,35)	0,28
<i>p</i> - <i>N,N</i> -dimetilaminofenila	H <sub>12,13</sub>	0,80	0,90	0,90	0,58(0,85)	0,65
Fenila		0,73	0,90	0,94	0,60(0,80)	0,60
Furila		0,74	0,91	0,91	0,66(0,83)	0,66
Tienila		0,72	0,91	0,90	0,65(0,85)	0,65

\* valores corrigidos entre parênteses; # ver numeração no Esquema 1.

Com o objetivo de verificar os efeitos doador e aceptor de elétrons do bromo, decidiu-se realizar experimentos de NOE por subtração de espectros<sup>15</sup>. Neste experimento, irradia-se seletivamente um determinado sinal e mede-se a variação de intensidade causada nos outros sinais do espectro. Através da diferença deste com o espectro de RMN irradiado fora da faixa de ressonância, realizado absolutamente nas mesmas condições (i.e., solvente DMSO, referência interna TMS, temperatura constante de 25 °C e degazeificação das amostras), é possível avaliar o efeito NOE e saber quais os núcleos que estão espacialmente próximos do núcleo irradiado.

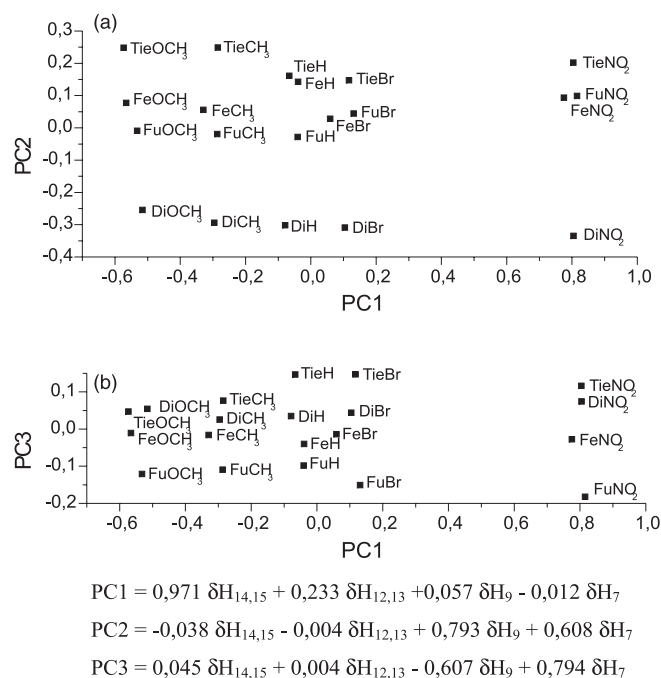
Inicialmente, decidiu-se utilizar o composto DiCH<sub>3</sub> porque as atribuições dos hidrogênios H-12,13 e H-14,15 estavam bem estabelecidas. Irradiando o grupo metil, observou-se o efeito NOE entre os hidrogênios da metila e H-14,15. Uma vez que o efeito NOE diminui com a distância, as atribuições do H-14,15 puderam ser feitas inequivocamente, baseadas no maior aumento relativo da intensidade do sinal destes hidrogênios. Em seguida, foi repetido o experimento, irradiando, desta vez, na frequência de ressonância do H-9; foi observado, principalmente, o aumento do sinal de H-7. Este resultado sugere que H-7 e H-9 estão próximos no espaço, apontando para a configuração **E** da dupla ligação, em acordo com outros trabalhos da literatura<sup>18</sup>. É interessante notar que também foi observado um aumento da intensidade do sinal do H-12,13, entretanto este foi menor que o observado no caso do H-7, confirmando a atribuição original. Nesse momento, é importante enfatizar que o objetivo desses dois experimentos era verificar a viabilidade do uso de experimentos da Diferença do NOE, irradiando o H-9, para corroborar a atribuição de H-12,13. Este último experimento foi repetido com o composto DiBr e, novamente, foi possível observar a interação entre o H-9 e o H-7 em 8,45 ppm e, também, uma pequena interação entre o H-9 e os H-12,13 em 8,05 ppm. Esses experimentos provaram que as atribuições dos hidrogênios H-12,13 e H-14,15 estavam trocadas para o composto DiBr e provavelmente em todos os compostos da série WBr.

Levando em conta essas novas informações, uma nova PCA foi realizada com os dados corrigidos (entre parênteses) da Tabela 1. As variâncias explicadas pelas PC's mudaram, agora elas valem 81,2, 13,9 e 3,4% para PC1, PC2 e PC3, respectivamente. As equações das componentes principais também mudaram, podendo ser vistas conjuntamente com os novos gráficos dos escores na Figura 2.

Na Figura 2a, é apresentado o gráfico dos escores de PC1 versus PC2. Nele é possível observar a formação de grupos bem organizados em termos dos substituintes em X. Agora, os valores da média e do desvio padrão valem 7,17±0,03 e 7,66±0,01 ppm para X = OCH<sub>3</sub> e H, respectivamente. Note que esses valores de desvio padrão são significativamente menores comparados com aqueles inicialmente apresentados.

PC2 separa os compostos em função da natureza do grupo W. Isto pode ser compreendido em termos dos coeficientes em H-7 (+0,608) e H-9 (+0,793) para a segunda componente principal. Uma vez que os compostos DiX aparecem em escores negativos ao longo de PC2, isto sugere que o deslocamento químico em H-7 é menor em cada um dos cinco compostos que nos correspondentes nas séries FuX e FeX (escores próximos a zero) e TieX (escores positivos). Portanto, esses resultados corroboram a idéia que o grupo *p*-*N,N*-dimetilaminofenil pode atuar como um agente doador de elétrons nos átomos de hidrogênio mais próximos.

Na Figura 2b são apresentados os escores de PC1 versus PC3. Nessa figura, os compostos WBr estão espalhados ao longo de PC3, ou seja, não é mais possível notar uma clara separação em PC3, como era na Figura 1b. Entretanto, o aspecto importante a enfatizar aqui é o fato da variância de PC3 (3,4%) ser substancialmente menor



**Figura 2.** Gráfico dos escores e loadings dos dados de RMN <sup>1</sup>H corrigidos dos derivados 3-aryl (1,2,4)-oxadiazol-5-carboidrazida benzilidenos: a) PC1 versus PC2 e b) PC1 versus PC3

que aquela inicial (8,0%). Assim, uma atribuição equivocada para H-12,13 e H-14,15 para os compostos WBr levou a variâncias distorcidas nas PC's. Note que na primeira análise PC1+PC2 foi responsável por 88,8% da variância e, agora, PC1+PC2 responde por 95,1% da variância.

Finalmente, é importante chamar atenção para o fato que utilizando as novas atribuições para a série do bromo (valores em parênteses na Tabela 2), o efeito aceptor de elétrons do grupo 1,2,4-oxadiazol é maior nos hidrogênios H-12,13 que nos hidrogênios H-14,15, tal como era esperado. Analisando os efeitos doador e receptor de elétrons do bromo em H-12,13 e H-14,15, respectivamente, vê-se que o efeito doador ainda está presente em H-12,13, entretanto, esse efeito não é tão forte quanto o efeito receptor de elétrons do grupo 1,2,4-oxadiazol. Outras aplicações similares às apresentadas neste trabalho podem ser encontradas nas refs. 19 e 20.

## CONCLUSÕES

A Análise de Componentes Principais leva a valores de "loadings" que estão em concordância com o senso comum, quais sejam, um efeito maior do grupo X nos deslocamentos químicos dos hidrogênios H-14,15 e H-12,13, enquanto os deslocamentos químicos dos hidrogênios H-7 e H-9 são dominados pela natureza do grupo em W. Em adição a essa interpretação química, a PCA ajudou a rever e corrigir atribuições prévias de deslocamentos químicos de vários hidrogênios nos compostos DiOCH<sub>3</sub>, FeH e nos compostos da série 3-aryl (1,2,4)-oxadiazol-5-carboidrazida benzilidenos substituídos com bromo.

Esses resultados mostram a utilidade da PCA na interpretação bem como na verificação da atribuição de deslocamentos químicos em uma série de compostos homólogos.

Finalmente, seria indispensável enfatizar que apesar da PCA ser uma ferramenta importante em reconhecimento de padrões, esta não substitui o papel dos químicos na definição dos deslocamentos no espectro de RMN, nem pretende concorrer com técnicas sofisti-

cadadas de RMN em 2D, tais como HSQC (“Heteronuclear Single Quantum Coherence”), HMBC (“Heteronuclear Multiple Bond Correlation”), COSY (“Correlation Spectroscopy”) entre outros<sup>15</sup>, sendo, na verdade, uma técnica complementar para verificar a consistência de atribuições do espectro de RMN.

#### AGRADECIMENTOS

Às agências CNPq e CAPES por financiarem este trabalho. Agradecemos também aos assessores de Química Nova pelas sugestões dadas a forma final deste texto.

#### REFERÊNCIAS

1. Detellier, C. Em *Modern NMR Techniques and Their Application in Chemistry*; Popov, A. I.; Hallenga, K., eds.; Marcel Dekker, eds.: Inc. New York, 1991.
2. Pons, M.; Millet, O.; *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2001**, *38*, 267.
3. Lindon, J. C.; Liu, M.; Nicholson, J. K.; *Rev. Anal. Chem.* **1999**, *1*, 23.
4. Montanari, C. A.; *Quim. Nova* **2000**, *23*, 134.
5. Patrick, G.L.; *An Introduction to Medicinal Chemistry*, Oxford University Press: New York, 1995.
6. Gaudio, A. C.; *Quim. Nova* **1995**, *19*, 278.
7. Dias, L. R. S.; Alvim, M. J. F.; Freitas, A. C. C.; Barreiro, E. J.; Miranda, A. L. P.; *Pharma. Acta Helvetiae* **1994**, *69*, 163.
8. Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M.; Miranda, A. L. P.; Rodrigues, C. R.; *Quim. Nova* **2002**, *25*, 129.
9. Freitas, A. C. C.; *Tese de Doutorado*, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil, 1991.
10. Barreiro, E. J.; *Rev. Bras. Farm.* **1991**, *72*, 2; *ibid.*, **1991**, *72*, 34.
11. da Costa Leite, L. F. C.; *Tese de Doutorado*, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil, 1996; da Costa Leite, L. F. C.; Ramos, M. N.; da Silva, J. B. P.; Miranda, A. L. P.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; *Il Farmaco* **1999**, *54*, 747.
12. Kachigan, S. K.; *Statistical Analysis. An Interdisciplinary Introduction to Univariate & Multivariate Methods*, Radius Press: New York, 1986.
13. Eriksson, L.; Hermens, J. L. M.; Johansson, E.; Verbaar, H. J. M.; Wold, S.; *Aquat. Sci.* **1997**, *57*, 217.
14. Mardia, K. V.; Kent, J.T.; Bibly, J. M.; *Multivariate Analysis*, Academic Press: London, 1979.
15. Braun, S.; Kalinowski, H. O.; Berger, S.; *100 and More Basic NMR Experiments: A Practical Course*, VCH: Weinheim, 1996.
16. *Ein\*Sight 3.0* Infometrix, 2200 Sixth Avenue, Suite 833, Seattle, WA 98121, 1991.
17. Silverstain, R. M.; Bassler, G. C.; Morrial, T.C.; *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, 5<sup>th</sup> ed., John Wiley & Sons: USA, 1991.
18. Lima, P. C.; Lima, L. M.; da Silva, K. C. M.; Léda, P. H. O.; de Miranda, A. L. P.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 187.
19. Musumarra, G.; Scarlata, G.; Wold, S.; *Gazzeta Chimica Italiana* **1981**, *111*, 499.
20. Musumarra, G.; Wold, S.; Gronowitz, S.; *Org. Magn. Reson.* **1981**, *17*, 118.