

DANIEL HENRIQUES SOARES LEAL

**MACROLACTAMAS DERIVADAS DE
CARBOIDRATOS: SÍNTESE E
ANÁLISE CONFORMACIONAL POR
MÉTODOS QUANTO-MECÂNICOS**

Belo Horizonte

Faculdade de Farmácia da UFMG

2009

DANIEL HENRIQUES SOARES LEAL

**MACROLACTAMAS DERIVADAS DE
CARBOIDRATOS: SÍNTESE E
ANÁLISE CONFORMACIONAL POR
MÉTODOS QUANTO-MECÂNICOS**

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação
em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de
Farmácia da Universidade Federal de Minas
Gerais como requisito parcial à obtenção do
título de Doutor em Ciências Farmacêuticas
Orientador: Prof. Dr. Ricardo José Alves
Co-orientador: Prof. Dr. Amary Cesar Ferreira

Belo Horizonte
Faculdade de Farmácia da UFMG
2009

L435m

Leal, Daniel Henriques Soares.

Macrolactamas derivadas de carboidratos: síntese e análise conformacional por métodos quanto-mecânicos / Daniel Henriques Soares Leal. – 2009.

404 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo José Alves.

Co-Orientador: Prof. Dr. Amary Cesar Ferreira.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas.

1. Carboidratos – Teses. 2. Ciclização radicalar – Teses. 3. Galactose – Teses. 4. Macrolactamas – Teses. 5. Análise Conformacional – Teses. 6. Química farmacêutica – Teses. I. Título. II. Alves, Ricardo José. III. Ferreira, Amary Cesar. IV. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia.

CDD: 615.19

Este trabalho foi desenvolvido no Laboratório de Química Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da UFMG e no Laboratório de Química Teórica do Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da UFMG, sob a orientação dos professores Dra. Maria Auxiliadora Fontes Prado e Dr. Ricardo José Alves e co-orientação do professor Dr. Amary Cesar Ferreira.

“O espírito sem limites é o maior tesouro do homem.” (J. K. Rowling)

“Escrever é fácil. Começa com uma letra maiúscula e termina com um ponto final. No meio se colocam as idéias.” (Pablo Neruda)

O tempo passou, mas eu continuo discordando!...

Dedico este trabalho a todos que acreditaram na minha capacidade de superar meus limites e dar a volta por cima. Com carinho especial, eu dedico esta Tese ao amor da minha vida, companheira carinhosa e eternamente namorada, Roberta.

AGRADECIMENTOS

Já se passaram cinco anos desde a última vez que escrevi uma página deste tipo. Certas coisas, no entanto, não mudaram. Uma delas, com certeza, é a dificuldade de se poder colocar, em poucas páginas, a gratidão por todos aqueles que contribuíram para este trabalho. Tantas vezes ensaiei o que iria escrever nesta página, mas, agora, vejo o quanto é difícil. Mas vamos tentar assim mesmo.

Antes de tudo, acima de tudo, sobre tudo, todo ser humano deve ser grato a Deus, Pai de misericórdia infinita que concede a cada um de nós as oportunidades abençoadas para que, com elas, nos melhoremos e cresçamos. Por isso, a minha gratidão pela oportunidade de aprender para, com este conhecimento, ajudar a construir um mundo melhor.

À minha família, grande e feliz, aos meus pais Agnes e Rogers, aos meus irmãos Rafael, Livia e Letícia, aos meus avós, primos, tios e agregados, que sempre torceram pelo meu sucesso e me apoiaram, por mais difícil que tenha sido. Sei que é muita gente, mas tem um agradecimento especial ao primo Tosko, um irmão muito querido e que sempre me deu força.

À Roberta, minha namorada, companheira amada do coração, maior presente que Deus me deu, minha eterna gratidão pelo amor, pelo companheirismo, pela renúncia, carinho, cumplicidade, amizade e pela muita paciência para comigo. Sei que não foi fácil pra você também. Amo você.

À família da Roberta, é claro: Maria Emília, minha sogra querida, aos seus irmãos Victor e André, bem como Adriana, Sabrina, Dona Conceição etc. É muita gente, graças a Deus. Pena que não caibam todos no papel. Mas tem o lugar de todos vocês no meu coração. Obrigado pela torcida e por me receberem como filho junto a vocês.

Aos queridos e amados tios Jolande (agora no seio de Deus, nosso Pai, mas fica a saudade) e Aurélio, bem como a toda sua enorme família, pela torcida, pelo incentivo constante e pelo carinho de todos estes anos de convivência, me acolhendo desde muito antes de minha mudança para Belo Horizonte para prosseguir meus estudos. A saudade dói, mas o amor balsamiza e cura as feridas.

Aos amigos queridos, cuja convivência muito me fez falta, mas que sempre

mostraram o valor da amizade verdadeira que não enxerga distâncias. Vocês são muitos, mas todos moram em meu coração. Em especial, ao Luciano, ao Peninha, ao Tabajara e ao Rômulo.

Agradeço também o carinho e a torcida de dois grandes amigos: a você, Alexandre, seu cruzeirense chato (que pleonasma!), pela torcida! E a você, Jô, muito importante em nossas vidas pelo seu carinho, sua amizade e sua vibração com as conquistas. Você, que é uma mãezona, e o Rafinha, meu sobrinho amado, bebein da voínha, o feijãozinho de sempre, são muito amados!

Aos amigos, companheiros e afetos da Fraternidade Espírita Irmão Glacus, pela torcida, compreensão e grande amizade.

Aos professores Ricardo, Dôra, Thaïs, Basílio e... Paola, da Química Farmacêutica, por todos estes anos de convivência, de crescimento, de aprendizado e tantas outras coisas.

Aos meus três orientadores que, com muita paciência e perseverança, me acompanharam, me aceitaram e cuidaram de mim, muitas vezes com o rigor necessário ao meu amadurecimento. A minha gratidão a vocês três não pode ser expressa em palavras, mas vou tentar assim mesmo.

À professora Maria Auxiliadora Fontes Prado, que me aceitou no início desta jornada e que, com a dedicação que só uma grande mãe poderia ter, necessitou dar-me uma grande lição sobre o peso de nossas responsabilidades.

Ao professor Ricardo José Alves, que, assim como a Dora, sempre acreditou na minha capacidade de crescer e dar a volta por cima e me conduziu pelo resto do trabalho.

Ao professor Amary Cesar Ferreira, meu co-orientador, que sempre acreditou, torceu e muito me ensinou, não apenas no trabalho, mas com valores que levarei por toda a vida.

Aos amigos e colegas da “comunidade” do Laboratório de Química Farmacêutica, de todas as épocas. Em particular, à turma com a qual passei a maior parte do meu tempo nos últimos anos: Marcelo, Diogo, Rute, Rozângela, Paola, Danielle, André, Renato, Marilda, Hugo, Magno, Carla, Saulo etc. Dedico um agradecimento especial à Rute, pelo apoio e amizade, tão bem mostrados em um momento de necessidade e que muito me marcou a respeito do valor das amizades. Obrigado a todos vocês pelas conquistas de cada dia, pelos sucessos, pelas

conversas, por todos os momentos descontraídos e de grande aprendizado acadêmico.

Aos colegas do Laboratório de Química Teórica, cuja maravilhosa convivência sempre me trará ótimas lembranças: Jarbas, Maicon, Freddy, Márcia, Kátia, Bianca, Priscila e Luan. Um agradecimento especial também ao colega e amigo Marcelo por todos os momentos de convivência, mesmo do outro lado do Atlântico, pela torcida, pelas contribuições e pela presteza na colaboração para este trabalho.

Aos professores, colegas e funcionários das comunidades da Faculdade de Farmácia e do Departamento de Química, pela convivência do dia-a-dia, pelos cumprimentos, pelas conquistas de sempre.

Um grande agradecimento ao ex-patrão Aluizio, da Granfarma, por ter permitido que eu me dedicasse melhor à preparação para ingresso no Doutorado. Aos colegas da Granfarma, agradeço pela convivência.

Agora, recentemente, agradeço a todos os novos colegas, professores e funcionários da comunidade da UNA e do UNI-BH, pela acolhida e pelo respeito à finalização deste trabalho e desta importante etapa da minha vida, bem como pela nova oportunidade de trabalho e crescimento que se desponha em meus horizontes.

Finalmente, a todos aqueles de quem, por infelicidade, não me lembrei dos nomes, mas que, não obstante, estarão sempre no coração e que, mesmo no silêncio, sempre torceram por meu sucesso. Obrigado a todos vocês. Que Deus os abençoe.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

*“Por mais que eu pense, que eu sinta, que eu fale,
tem sempre alguma coisa por dizer.*

*Por mais que o mundo dê voltas em torno do sol,
vem a lua me enlouquecer.”*

Herbert Vianna

Acho que você já sabe que é de você que eu estou falando. Achou mesmo que eu iria dedicar apenas um parágrafo a você?

Nem nesta página nem em todas as folhas de papel do mundo, não haveria espaço suficiente para expressar com palavras o que significam pra mim estes quatro anos de nossa convivência, estes quatro anos de alegria, cumplicidade, felicidade e tantas outras coisas.

Você chegou em minha vida embrulhada em papel de presente, tão linda, no dia da sua formatura. Mal sabia eu que aquele dia seria o começo da fase mais especial da minha vida.

Você esteve comigo praticamente em todo este trabalho, me acompanhou em tantas coisas, dividiu comigo alegrias e tristezas, conquistas e fracassos e esteve sempre comigo em todos estes momentos. Francamente, há palavra no mundo que traduza o que isto significa? Para mim, há sim. Uma, e somente uma: *AMOR*.

Mesmo que eu pense, que eu fale ou o que for, sempre haverá em meu coração a vontade de sempre lhe dizer o quanto eu lhe amo e quero viver contigo por toda a vida.

No calor do sol, no dia-a-dia, no giro do mundo ao seu redor, estarei buscando retribuir ao mundo, no trabalho muitas vezes silencioso da pesquisa, o que o mundo fez por mim. Mas, ao chegar em casa, quero poder, todos os dias, olhar para o céu e ver e sentir, na beleza e brilho do luar, o reflexo do teu sorriso e a meiguice do seu olhar a acalantar meu coração.

Obrigado por você estar sempre comigo. Eu te amo, Roberta!

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

LISTA DE ESPECTROS

RESUMO

ABSTRACT

CAPÍTULO 1 - Síntese de macrolactamas a partir de 2-iodobenzamidas derivadas da D-galactose por carbociclização radicalar

1	INTRODUÇÃO	45
1.1	Macrociclos e terapêutica	45
1.2	Macrociclos e restrição conformacional	47
1.3	Métodos de síntese de macrociclos	48
1.4	Derivados de estanho e ciclizações radicalares	54
1.5	Regras de Baldwin, cinética e mecanismo das ciclizações radicalares	57
1.6	Carboidratos em síntese orgânica	63
1.7	Contribuições feitas pelo grupo	65
2	OBJETIVOS E PLANO DE TRABALHO	70
3	PARTE EXPERIMENTAL	74
3.1	Métodos gerais	74
3.1.1	Aparelhagem empregada na identificação e caracterização	74
3.1.2	Purificação de solventes e reagentes	74
3.1.3	Cromatografia	75
3.2	Preparação de 6-O-alil-4-azido-2,3-di-O-benzil-4-desoxi- α -D-galactopiranosídeo de metila (<u>222</u>)	76
3.3	Preparação de 6-O-alil-4-amino-2,3-di-O-benzil-4-desoxi- α -D-galactopiranosídeo de metila (<u>224</u>) e de 6-O-alil-2,3-di-O-benzil-4-desoxi-4-(2-iodobenzamido)- α -D-galactopiranosídeo de metila (<u>202</u>)	79
3.4	Preparação de 4-azido-2,3-di-O-benzil-6-O-cinamil-4-desoxi- α -D-galactopiranosídeo de metila (<u>223</u>)	85
3.5	Preparação de 4-amino-2,3-di-O-benzil-6-O-cinamil-4-desoxi- α -D-galactopiranosídeo de metila (<u>225</u>) e de 2,3-di-O-benzil-6-O-cinamil-4-desoxi-4-(2-iodobenzamido)- α -D-galactopiranosídeo de metila (<u>203</u>)	89
3.6	Preparação de 6-O-alil-2,3-di-O-benzil-4-[3-(cloroacetamido)benzamido]-	

	4-desoxi- α -D-galactopiranosídeo de metila (<u>226</u>)	94
3.7	Preparação de 2,3-di-O-benzil-6-O-cinamil-4-[3-(cloroacetamido)benzamido]-4-desoxi- α -D-galactopiranosídeo de metila (<u>227</u>)	99
3.8	Preparação de 6-O-alil-2,3-di-O-benzil-4-desoxi-4-[3-(iodoacetamido)benzamido]- α -D-galactopiranosídeo de metila (<u>208</u>)	103
3.9	Preparação de 2,3-di-O-benzil-6-O-cinamil-4-desoxi-4-[3-(iodoacetamido)benzamido]- α -D-galactopiranosídeo de metila (<u>209</u>)	107
3.10	Reação radicalar com 6-O-alil-2,3-di-O-benzil-4-desoxi-4-(2-iodobenzamido)- α -D-galactopiranosídeo de metila (<u>202</u>)	111
3.11	Reação radicalar com 2,3-di-O-benzil-6-O-cinamil-4-desoxi-4-(2-iodobenzamido)- α -D-galactopiranosídeo de metila (<u>203</u>)	118
3.12	Reação radicalar com 6-O-alil-2,3-di-O-benzil-4-desoxi-4-[3-(iodoacetamido)benzamido]- α -D-galactopiranosídeo de metila (<u>208</u>)	122
3.13	Reação radicalar com 2,3-di-O-benzil-6-O-cinamil-4-desoxi-4-[3-(iodoacetamido)benzamido]- α -D-galactopiranosídeo de metila (<u>209</u>)	129
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	133
4.1	Obtenção dos azidoéteres <u>222</u> e <u>223</u>	139
4.2	Redução de <u>222</u> e <u>223</u> aos aminoéteres <u>224</u> e <u>225</u>	142
4.3	Formação das 2-iodobenzamidas <u>202</u> e <u>203</u> e das 3-(cloroacetamido)benzamidas <u>226</u> e <u>227</u>	143
4.4	Conversão de <u>226</u> e <u>227</u> em <u>208</u> e <u>209</u>	150
4.5	Ciclização radicalar de <u>202</u> , <u>203</u> , <u>208</u> e <u>209</u>	151
5	CONCLUSÕES	161
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	162
CAPÍTULO 2 - Análise conformacional de 2-iodobenzamidas, radicais arila, estados de transição e produtos de carbociclicização radicalar por métodos quanto-mecânicos		
1	INTRODUÇÃO	181
1.1	Química Computacional, Modelagem Molecular e planejamento racional de fármacos	181
1.2	Métodos de cálculo	184
1.3	Teoria do funcional densidade	190
1.4	QC e estados de transição	192
1.5	Regio- e estereosseletividade nas reações radicalares	193
1.6	Exemplos selecionados	194

1.7	Contribuições do grupo	198
2	OBJETIVOS E PLANO DE TRABALHO	201
3	PARTE EXPERIMENTAL	207
3.1	Métodos gerais	207
3.2	Substituição dos grupos <i>O</i> -benzila por <i>O</i> -metila	208
3.3	Análise conformacional para a torção ϕ (N-C ¹⁰ -C ¹¹ -C ¹²) em <u>21</u> e <u>27</u>	211
3.4	Análise conformacional para as torções τ_1 a τ_4 (grupo <i>O</i> -alila) em <u>21</u> e <u>27</u>	213
3.5	Varredura do espaço conformacional e determinação das estruturas dos estados de transição e produtos de ciclização para o radical alílico <u>27</u>	217
3.6	Varredura do espaço conformacional e determinação das estruturas dos estados de transição e produtos de ciclização para o radical cinâmico <u>28</u>	222
3.7	Determinação de parâmetros cinéticos e termodinâmicos dos radicais reagentes <u>27</u> e <u>28</u> , dos estados de transição <u>29</u> a <u>32</u> e dos radicais ciclizados <u>33</u> a <u>36</u>	224
3.8	Determinação das estruturas dos estados de transição <u>43</u> a <u>48</u> e <u>108</u> e dos radicais resultantes de transferência de átomos de hidrogênio	227
3.9	Refinamento estrutural e determinação de parâmetros cinéticos e termodinâmicos das estruturas dos estados de transição e dos radicais resultantes de ciclização e de transferência de hidrogênio	230
3.10	Análise conformacional das torções τ_1 a τ_5 em <u>67</u> a <u>72</u>	233
3.11	Varredura do espaço conformacional e determinação das estruturas dos estados de transição e produtos de ciclização para os radicais <u>67</u> a <u>72</u>	237
3.12	Determinação de parâmetros cinéticos dos radicais reagentes <u>67</u> a <u>72</u> e dos estados de transição <u>73</u> a <u>84</u>	242
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	247
4.1	Substituição dos grupos <i>O</i> -benzila por <i>O</i> -metila	247
4.2	Análise conformacional para as torções ϕ e τ_1 a τ_4 em <u>21</u> e <u>27</u>	248
4.3	Determinação de estados de transição e produtos de ciclização a partir dos radicais reagentes <u>27</u> e <u>28</u>	255
4.4	Determinação de parâmetros cinéticos e termodinâmicos das espécies radicais <u>27</u> a <u>36</u>	263

4.5	Determinação das estruturas dos estados de transição <u>43</u> a <u>48</u> e <u>108</u> e dos radicais <u>37</u> a <u>42</u> e <u>109</u> , resultantes de transferência de átomos de hidrogênio	268
4.6	Refinamento estrutural dos radicais reagentes <u>27</u> e <u>28</u> e determinação pós-refinamento de parâmetros cinéticos e termodinâmicos de ativação e reação global das reações de ciclização e transferência de hidrogênio	276
4.7	Análise conformacional das torções τ_1 a τ_5 em <u>67</u> a <u>72</u>	283
4.8	Determinação das estruturas dos estados de transição e produtos de ciclização derivados dos radicais <u>67</u> a <u>72</u>	291
4.9	Determinação dos parâmetros cinéticos dos radicais reagentes <u>67</u> a <u>72</u> e dos estados de transição <u>73</u> a <u>84</u>	295
5	CONCLUSÕES	301
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	304
	APÊNDICE - ESPECTROS	315

LISTA DE TABELAS

1.1 - Precursores e produtos isolados das reações de ciclização radicalar	65
1.2 - Principais dados do espectro de absorção no IV de <u>222</u> (ν , cm^{-1} , filme oleoso), Espectro 1, página 315	77
1.3 - Dados dos espectros de RMN ^1H de <u>222</u> (δ , 200 MHz, CDCl_3), espectros 2 e 3, página 316	78
1.4 - Dados dos espectros de RMN ^{13}C de <u>222</u> (δ , 50 MHz, CDCl_3), espectros 4 e 5, página 317	78
1.5 - Principais dados do espectro de absorção no IV de <u>224</u> (ν , cm^{-1} , filme oleoso), Espectro 10, página 320	81
1.6 - Principais dados do espectro de absorção no IV de <u>202</u> (ν , cm^{-1} , filme oleoso), Espectro 11, página 321	82
1.7 - Dados dos espectros de RMN ^1H de <u>202</u> (δ , 200 MHz, CDCl_3), espectros 12 e 13, página 322	83
1.8 - Dados dos espectros de RMN ^{13}C de <u>202</u> (δ , 50 MHz, CDCl_3), espectros 14 e 15, página 323	84
1.9 - Principais dados do espectro de absorção no IV de <u>223</u> (ν , cm^{-1} , filme oleoso), Espectro 22, página 327	86
1.10 - Dados dos espectros de RMN ^1H de <u>223</u> (δ , 200 MHz, CDCl_3), espectros 23 e 24, página 328	87
1.11 - Dados dos espectros de RMN ^{13}C de <u>223</u> (δ , 50 MHz, CDCl_3), espectros 25 e 26, página 329	88
1.12 - Principais dados do espectro de absorção no IV de <u>225</u> (ν , cm^{-1} , filme oleoso), Espectro 33, página 333	90
1.13 - Principais dados do espectro de absorção no IV de <u>203</u> (ν , cm^{-1} , filme oleoso), Espectro 34, página 334	91
1.14 - Dados dos espectros de RMN ^1H de <u>203</u> (δ , 200 MHz, CDCl_3), espectros 35 e 36, página 335	92
1.15 - Dados dos espectros de RMN ^{13}C de <u>203</u> (δ , 50 MHz, CDCl_3), espectros 37 e 38, página 336	93
1.16 - Principais dados do espectro de absorção no IV de <u>226</u> (ν , cm^{-1} , filme sólido), Espectro 45, página 342	96
1.17 - Dados dos espectros de RMN ^1H de <u>226</u> (δ , 200 MHz, CDCl_3), espectros 46 e	

47, página 341	97
1.18 - Dados dos espectros de RMN ^{13}C de 226 (δ , 50 MHz, CDCl_3), espectros 48 e 49, página 342	98
1.19 - Principais dados do espectro de absorção no IV de 227 (ν , cm^{-1} , filme sólido), Espectro 56, página 346	101
1.20 - Dados dos espectros de RMN ^1H de 227 (δ , 200 MHz, CDCl_3), espectros 57 e 58, página 347	101
1.21 - Dados dos espectros de RMN ^{13}C de 227 (δ , 50 MHz, CDCl_3), espectros 59 e 60, página 348	102
1.22 - Principais dados do espectro de absorção no IV de 208 (ν , cm^{-1} , filme sólido), Espectro 67, página 352	104
1.23 - Dados dos espectros de RMN ^1H de 208 (δ , 200 MHz, CDCl_3), espectros 68 e 69, página 353	105
1.24 - Dados dos espectros de RMN ^{13}C de 208 (δ , 50 MHz, CDCl_3), espectros 70 e 71, página 354	106
1.25 - Principais dados do espectro de absorção no IV de 209 (ν , cm^{-1} , filme sólido), Espectro 74, página 356	108
1.26 - Dados dos espectros de RMN ^1H de 209 (δ , 200 MHz, CDCl_3), espectros 75 e 76, página 357	109
1.27 - Dados dos espectros de RMN ^{13}C de 209 (δ , 50 MHz, CDCl_3), espectros 77 e 78, página 358	110
1.28 - Principais dados do espectro de absorção no IV de 204 (ν , cm^{-1} , filme sólido), Espectro 81, página 360	112
1.29 - Dados dos espectros de RMN ^1H de 204 (δ , 400 MHz, CDCl_3), espectros 82 a 85, páginas 361 e 362	113
1.30 - Dados dos espectros de RMN ^{13}C de 204 (δ , 100 MHz, CDCl_3), espectros 86 e 87, página 363	114
1.31 - Principais dados do espectro de absorção no IV de 235 (ν , cm^{-1} , filme oleoso), Espectro 94, página 367	115
1.32 - Dados dos espectros de RMN ^1H de 235 (δ , 400 MHz, CDCl_3), espectros 95 e 96, página 368	116
1.33 - Dados dos espectros de RMN ^{13}C de 235 (δ , 100 MHz, CDCl_3), espectros 97 e 98, página 369	117
1.34 - Principais dados do espectro de absorção no IV de 236 (ν , cm^{-1} , filme sólido),	

Espectro 105, página 373	119
1.35 - Dados dos espectros de RMN ^1H de <u>236</u> (δ , 400 MHz, CDCl_3), espectros 106 e 107, página 374	120
1.36 - Dados dos espectros de RMN ^{13}C de <u>236</u> (δ , 100 MHz, CDCl_3), espectros 108 e 109, página 375	121
1.37 - Principais dados do espectro de absorção no IV de <u>210</u> (ν , cm^{-1} , filme sólido), Espectro 118, página 380	123
1.38 - Dados dos espectros de RMN ^1H de <u>210</u> (δ , 400 MHz, CDCl_3), espectros 119 a 121, páginas 381 e 382	124
1.39 - Dados dos espectros de RMN ^{13}C de <u>210</u> (δ , 100 MHz, CDCl_3), espectros 122 e 123, página 383	125
1.40 - Principais dados do espectro de absorção no IV de <u>237</u> (ν , cm^{-1} , filme sólido), Espectro 133, página 389	126
1.41 - Dados dos espectros de RMN ^1H de <u>237</u> (δ , 400 MHz, CDCl_3), espectros 134 e 135, página 390	127
1.42 - Dados dos espectros de RMN ^{13}C de <u>237</u> (δ , 100 MHz, CDCl_3), espectros 136 e 137, página 391	128
1.43 - Principais dados do espectro de absorção no IV de <u>238</u> (ν , cm^{-1} , filme sólido), Espectro 147, página 397	130
1.44 - Dados dos espectros de RMN ^1H de <u>238</u> (δ , 400 MHz, CDCl_3), espectros 148 e 149, página 398	131
1.45 - Dados dos espectros de RMN ^{13}C de <u>238</u> (δ , 100 MHz, CDCl_3), espectros 150 e 151, página 399	132
1.46 - Condições empregadas e resultados obtidos nas diversas repetições das reações de carbociclicização radicalar dos precursores <u>202</u> , <u>203</u> , <u>208</u> e <u>209</u>	154
2.1 - Dados de energia no ponto encontrados para as conformações com e sem interação em π -stacking para o radical 1-(2-benzamido)-3-benziloxipropano	210
2.2 - Energias eletrônicas relativas U-PM3 (kcal/mol) das estruturas estudadas na análise conformacional da torção ϕ em <u>27</u>	212
2.3 - Parâmetros estruturais das conformações do radical <u>27</u> , distâncias interatômicas e energias eletrônicas relativas	215
2.4 - Parâmetros estruturais das conformações da 2-iodobenzamida <u>21</u> e energias eletrônicas relativas	216
2.5 - Energias relativas determinadas para alguns pontos do IRC traçado na	

Figura 2.13	220
2.6 - Energias eletrônicas relativas (kcal/mol) para as nove famílias de cinco estruturas baseados no reagente radical alílico <u>27</u>	221
2.7 - Energias eletrônicas relativas (kcal/mol) para as nove famílias de cinco estruturas baseados no reagente radical cinamílico <u>28</u>	223
2.8 - Parâmetros médios de ativação calculados com U-PM3 e corrigidos com a energia eletrônica U-B3LYP para as espécies <u>27</u> a <u>36</u>	225
2.9 - Parâmetros médios da reação global calculados com U-PM3 e corrigidos com a energia eletrônica U-B3LYP para as espécies <u>27</u> a <u>36</u>	226
2.10 - Distâncias interatômicas (Å) de C ¹² a C ⁹ , C ⁸ , H ⁷ , H ⁸ , H ⁹ e H ^{orto} para as diferentes conformações dos radicais reagentes <u>27</u> e <u>28</u>	228
2.11 - Parâmetros termodinâmicos recalculados e corrigidos após o refinamento estrutural de reagentes, estados de transição e produtos de ciclização e de transferência de hidrogênio	231
2.12 - Distâncias interatômicas e energias relativas das conformações dos radicais <u>67</u> a <u>72</u> filtradas na janela de 6 Å	235
2.13 - Classificação estereoquímica dos estados de transição <u>73</u> a <u>84</u> determinados com U-PM3	237
2.14 - Energias eletrônicas relativas (kcal/mol) calculadas para os conjuntos de estruturas dos radicais reagentes <u>67</u> a <u>72</u> e estados de transição <u>73</u> a <u>84</u>	239
2.15 - Parâmetros médios de ativação calculados com U-PM3 e corrigidos com a energia eletrônica calculada com U-B3LYP para as espécies <u>67</u> a <u>84</u>	243
2.16 - Parâmetros médios de ativação calculados com U-PM3, corrigidos com a energia eletrônica (U-B3LYP) considerando-se os grupos dentro do critério de 5 kcal/mol acima do estado de transição mais estável para as espécies <u>67</u> a <u>84</u>	245
2.17 - Parâmetros recalculados e corrigidos após o refinamento estrutural tomando-se os reagentes radicais originais como reagentes dos IRCs	279
2.18 - Energias eletrônicas médias dos estados de transição <u>73</u> a <u>84</u> antes e após uma seleção por aplicação do critério de corte de 5 kcal/mol	293
2.19 - Diferença de energia em kcal/mol entre os estados de transição 11- <i>endo</i> e 10- <i>exo</i> de menor energia e proporção entre ambos a várias temperaturas	294
2.20 - Resumo dos resultados dos cálculos de favorecimento dos modos de ciclização 11- <i>endo</i> e 10- <i>exo</i> dos radicais <u>67</u> a <u>72</u> segundo as diferentes abordagens	300

LISTA DE FIGURAS

1.1 - Alguns exemplos de macrociclos bioativos	46
1.2 - Entropia adversa (variação de entropia desfavorável à ciclização) de estruturas cíclicas e acíclicas	48
1.3 - Exemplo de síntese de macrociclos por expansão de anel	49
1.4 - Exemplo de macrociclização por metátese com fechamento de anel	50
1.5 - Exemplo de macrociclização por acoplamento com paládio	50
1.6 - Exemplo de macrociclização aniônica	51
1.7 - Exemplo de macrolactonização e macrolactamização	52
1.8 - Exemplo de macrociclização oxidativa	53
1.9 - Exemplo de macrociclização redutiva mediada por samário	53
1.10 - Alguns produtos de reação isolados por Walling e colaboradores	55
1.11 - Produtos macrocíclicos e acíclicos isolados por Porter e Chang	56
1.12 - Possíveis modos de fechamento de anel (regras de Baldwin)	58
1.13 - Ciclizações segundo as regras de Baldwin	58
1.14 - Mecanismo geral de carbociclização radicalar com Bu_3SnH	63
1.15 - Derivados de carboidratos obtidos por ciclização com Bu_3SnH	64
1.16 - Benzamidas planejadas e seus possíveis produtos de ciclização	70
1.17 - Relação estereo- e regioquímica entre as 2-iodobenzamidas <u>140</u> , <u>141</u> , <u>143</u> , <u>144</u> , <u>158</u> , <u>159</u> , <u>202</u> e <u>203</u>	71
1.18 - Rota sintética planejada para obtenção das 2-iodobenzamidas <u>202</u> e <u>203</u> e das 3-(iodoacetamido)benzamidas <u>208</u> e <u>209</u>	73
1.19 - Resultados alcançados nas etapas realizadas por meio da rota original para obtenção de <u>202</u> , <u>203</u> , <u>208</u> e <u>209</u>	134
1.20 - Nova rota sintética modificada para obtenção de <u>202</u> , <u>203</u> , <u>208</u> e <u>209</u> , contendo os resultados obtidos	135
1.21 - Produtos da reação radicalar de <u>202</u> , <u>203</u> , <u>208</u> e <u>209</u>	137
1.22 - Mecanismo simplificado da formação de <u>222</u> e <u>223</u> por CTF	140
1.23 - Possíveis causas dos rendimentos menores na obtenção das amidas	144
1.24 - Sequências de redução de azidas a aminas e formação de amidas	146
1.25 - Papel dos iniciadores nas reações radicalares	152
1.26 - Aspectos regioquímicos e conformacionais dos diferentes resultados obtidos para a ciclização radicalar das benzamidas alílicas <u>140</u> , <u>143</u> , <u>158</u> e <u>202</u>	156
2.1 - Mecanismo geral de ciclização radical mediada por Bu_3SnH	193

2.2 - Formação do radical fenila e produtos de adição ao propeno	196
2.3 - Produtos de ciclização obtidos por Liu e colaboradores	197
2.4 - Resultados de ciclização radicalar estereosseletiva obtidos pelo grupo	199
2.5 - Principais espécies envolvidas na ciclização de <u>21</u> e <u>22</u>	202
2.6 - Principais caminhos para transferência intramolecular de hidrogênio	202
2.7 - Espécies envolvidas na ciclização de <u>49</u> a <u>54</u>	203
2.8 - Resultados do grupo utilizados como base para os estudos teóricos	204
2.9 - Simplificação empregada para estudo das interações em π -stacking	209
2.10 - Ângulo torsional ϕ definido para as benzamidas alílicas <u>21</u> e <u>27</u>	211
2.11 - Ângulos torsionais τ_1 a τ_4 analisados em <u>21</u> e <u>27</u> e código identificador usado em sua análise conformacional	213
2.12 - Energia relativa em função da distância C^{12} - C^9 para as estruturas semi-otimizadas originadas do radical ciclizado <u>33</u>	218
2.13 - Energia relativa das estruturas do IRC. Em destaque, no lado direito, a estrutura encontrada para o estado de transição <u>29</u>	219
2.14 - Principais estados de transição e radicais finais para transferência intramolecular de átomos de hidrogênio pelo radical arila investigadas	227
2.15 - Principais ângulos torsionais analisados em <u>67</u> a <u>72</u> e código identificador usado em sua análise conformacional	234
2.16 - Ângulos torsionais analisados em <u>21</u> e <u>27</u> e código usado em sua análise conformacional	249
2.17 - Barreira de rotação para a torção ϕ ($N-C^{10}$ - C^{11} - C^{12}) do radical <u>27</u>	250
2.18 - Interações eletrônicas entre o SOMO e o grupo amida em <u>27</u>	251
2.19 - Distribuição das 57 conformações do radical <u>27</u> em função das distâncias $C^{12}\dots C^8$ e $C^{12}\dots C^9$ e da faixa de energia calculada com U-PM3	253
2.20 - Estruturas otimizadas da 2-iodobenzamida <u>21</u> e do radical <u>27</u>	254
2.21 - Diagramas de energia para as nove famílias derivadas do radical <u>27</u>	258
2.22 - Diagramas de energia para as nove famílias derivadas do radical <u>28</u>	258
2.23 - Parâmetros médios de ativação calculados com U-PM3 e corrigidos com a energia eletrônica U-B3LYP	264
2.24 - Parâmetros médios de reação global calculados com U-PM3 e corrigidos com a energia eletrônica U-B3LYP	264
2.25 - Alguns mecanismos possíveis para formação do produto de hidrogenólise	269
2.26 - Estruturas encontradas com U-PM3 para os IRC's de transferência de hidrogênios para as estruturas derivadas de <u>27</u> e <u>28</u>	271

2.27 - Perfis de reação em função das energias eletrônicas calculadas com U-B3LYP para as estruturas derivadas de <u>27</u> e <u>28</u>	272
2.28 - Causas possíveis da maior acidez dos hidrogênios metilênicos	274
2.29 - Estruturas refinadas com U-PM3 para os IRC's de carbociclicização	277
2.30 - Parâmetros de ativação refinados com U-PM3 e corrigidos com a energia eletrônica U-B3LYP para reações de ciclização e abstração de hidrogênio	278
2.31 - Distribuição das 152 conformações do radical <u>67</u> em função das distâncias $C^{12...C^8}$ e $C^{12...C^9}$ e da faixa de energia calculada com U-PM3	285
2.32 - Distribuição das 153 conformações do radical <u>68</u> em função das distâncias $C^{12...C^8}$ e $C^{12...C^9}$ e da faixa de energia calculada com U-PM3	285
2.33 - Distribuição das 159 conformações do radical <u>69</u> em função das distâncias $C^{12...C^8}$ e $C^{12...C^9}$ e da faixa de energia calculada com U-PM3	286
2.34 - Distribuição das 157 conformações do radical <u>70</u> em função das distâncias $C^{12...C^8}$ e $C^{12...C^9}$ e da faixa de energia calculada com U-PM3	286
2.35 - Distribuição das 158 conformações do radical <u>71</u> em função das distâncias $C^{12...C^8}$ e $C^{12...C^9}$ e da faixa de energia calculada com U-PM3	287
2.36 - Distribuição das 167 conformações do radical <u>72</u> em função das distâncias $C^{12...C^8}$ e $C^{12...C^9}$ e da faixa de energia calculada com U-PM3	287
2.37 - Ampliação das regiões até 6 Å para as distâncias $C^{12...C^8}$ e $C^{12...C^9}$ e faixa de energia (em kcal/mol) calculada com U-PM3 para os radicais <u>67</u> a <u>72</u>	288
2.38 - Histogramas de distribuição das energias das estruturas dos radicais <u>67</u> a <u>72</u> na região de até seis ângstrons para as distâncias $C^{12...C^8}$ e $C^{12...C^9}$	289
2.39 - Perfis de reação em função das energias eletrônicas U-B3LYP para os radicais <u>67</u> a <u>72</u> e seus estados de transição derivados <u>73</u> a <u>84</u>	292
2.40 - Parâmetros de ativação médios calculados com U-PM3 e corrigidos com a energia eletrônica U-B3LYP para os radicais <u>67</u> a <u>72</u> e seus estados de transição derivados <u>73</u> a <u>84</u> considerando-se todas as famílias de estruturas	296
2.41 - Parâmetros de ativação médios calculados com U-PM3 e corrigidos com a energia eletrônica U-B3LYP para os radicais <u>67</u> a <u>72</u> e seus estados de transição derivados <u>73</u> a <u>84</u> considerando-se apenas as famílias que se enquadram no critério arbitrário de 5 kcal/mol acima do estado de transição mais estável	297

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

$[\alpha]_D$	Rotação específica
Ac	Acetila
AIBN	Azoisobutironitrila
Bz	Benzoíla
c	Concentração em gramas por 100 mililitros
Cbz	Benziloxicarbonila
CCD	Cromatografia em camada delgada
CCS	Cromatografia em coluna de sílica
COD	1,5-Ciclooctadieno
COSY	<i>Correlation Spectroscopy</i>
CRDS	<i>Cavity Ringdown Spectrometry</i>
CTF	Catálise de transferência de fase
Cy	Cicloexila
d	Dupleto
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undeceno-7
DCC	<i>N,N'</i> -Dicicloexilcarbodiimida
dd	Dupleto duplo
ddd	Duplo dupleto duplo
DDQ	2,3-Dicloro-5,6-dicianobenzoquinona
Def.	Deformação
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
DFT	<i>Density Functional Theory</i>
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMAP	Dimetilaminopiridina
DMSO-d ₆	Dimetilsulfóxido hexadeuterado
EDC	Cloridrato de 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]carbodiimida
EE	Etoxieta
Et	Etila
FDPP	Difenilfosfinato de pentafluorofenila
FF	Faixa de fusão
Fmoc	9-Fluorenilmetiloxicarbonila
HF	Hartree-Fock
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>

HMPA	Hexametilfosforamida
HMQC	<i>Heteronuclear Multiple Quantum Correlation</i>
HOBT	1-Hidroxibenzotriazol
<i>i</i> -Bu	Isobutila
<i>i</i> -Pr	Isopropila
IRC	<i>Intrinsic Reaction Coordinates</i>
IV	Infravermelho
LAH	Hidreto de alumínio e lítio
LHMDS	Hexametildissililazida de lítio
m	Multiplete
m/v	Massa por volume
Me	Metila
Mes	Mesitila (2,4,6-trimetilfenila)
MOM	Metoximetila
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Butila
NMO	<i>N</i> -Óxido de <i>N</i> -metilmorfolina
nOe	<i>Nuclear Overhauser Effect</i>
Ph	Fenila
PM3	<i>Parametric Method 3</i>
<i>pni</i>	produto não-isolado
PPTS	<i>p</i> -Toluenossulfonato de piridínio
Py	Piridina
QC	Química Computacional
QCISD(T)	<i>Quadratic Configuration Interaction including Singles, Doubles and Triples</i>
RCM	<i>Ring Closing Metathesis</i>
RHF	<i>Restricted Hartree-Fock</i>
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
ROHF	<i>Restricted Open Hartree-Fock</i>
s	Simpleto
<i>s</i> -Bu	<i>sec</i> -Butila
SOMO	<i>Single Occupied Molecular Orbital</i>
t	Triplete
TBAF	Fluoreto de tetra- <i>N</i> -butilamônio
TBDMS	<i>tert</i> -Butildimetilsilila

<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butila
td	Tripleto duplo
TMS	Tetrametilsilano (como referência interna em RMN) OU trimetilsilano (grupo protetor)
TMSil	Iodeto de trimetilsilila
TPAP	Perrutenato de tetra- <i>n</i> -propilamônio
TTMSS	Hidreto de tris(trimetilsilil)silano
UHF	<i>Unrestricted Hartree-Fock</i>
v/v	Volume por volume
δ	Deslocamento químico
ν	Frequência de vibração

LISTA DE ESPECTROS

1 - Espectro de absorção no IV de <u>222</u> (ν , cm^{-1} , filme oleoso)	315
2 - Espectro de RMN ^1H de <u>222</u> (δ , 200 MHz, CDCl_3)	316
3 - Expansões do espectro de RMN ^1H de <u>222</u>	316
4 - Espectro de RMN ^{13}C de <u>222</u> (δ , 50 MHz, CDCl_3)	317
5 - Expansões do espectro de RMN ^{13}C de <u>222</u>	317
6 - Subespectro DEPT135 de <u>222</u> (δ , 50 MHz, CDCl_3)	318
7 - Expansões do subespectro DEPT135 de <u>222</u>	318
8 - Mapa de contornos HMQC de <u>222</u> (δ , 200 MHz, CDCl_3)	319
9 - Expansões do mapa de contornos HMQC de <u>222</u>	319
10 - Espectro de absorção no IV de <u>224</u> (ν , cm^{-1} , filme oleoso)	320
11 - Espectro de absorção no IV de <u>202</u> (ν , cm^{-1} , filme oleoso)	321
12 - Espectro de RMN ^1H de <u>202</u> (δ , 200 MHz, CDCl_3)	322
13 - Expansões do espectro de RMN ^1H de <u>202</u>	322
14 - Espectro de RMN ^{13}C de <u>202</u> (δ , 50 MHz, CDCl_3)	323
15 - Expansões do espectro de RMN ^{13}C de <u>202</u>	323
16 - Subespectro DEPT135 de <u>202</u> (δ , 50 MHz, CDCl_3)	324
17 - Expansões do subespectro DEPT135 de <u>202</u>	324
18 - Mapa de contornos COSY de <u>202</u> (δ , 200 MHz, CDCl_3)	325
19 - Expansões do mapa de contornos COSY de <u>202</u>	325
20 - Mapa de contornos HMQC de <u>202</u> (δ , 200 MHz, CDCl_3)	326
21 - Expansões do mapa de contornos HMQC de <u>202</u>	326
22 - Espectro de absorção no IV de <u>223</u> (ν , cm^{-1} , filme oleoso)	327
23 - Espectro de RMN ^1H de <u>223</u> (δ , 200 MHz, CDCl_3)	328
24 - Expansões do espectro de RMN ^1H de <u>223</u>	328
25 - Espectro de RMN ^{13}C de <u>223</u> (δ , 50 MHz, CDCl_3)	329
26 - Expansões do espectro de RMN ^{13}C de <u>223</u>	329
27 - Subespectro DEPT135 de <u>223</u> (δ , 50 MHz, CDCl_3)	330
28 - Expansões do subespectro DEPT135 de <u>223</u>	330
29 - Mapa de contornos COSY de <u>223</u> (δ , 200 MHz, CDCl_3)	331
30 - Expansões do mapa de contornos COSY de <u>223</u>	331
31 - Mapa de contornos HMQC de <u>223</u> (δ , 200 MHz, CDCl_3)	332

32 - Expansões do mapa de contornos HMQC de <u>223</u>	332
33 - Espectro de absorção no IV de <u>225</u> (ν , cm^{-1} , filme oleoso)	333
34 - Espectro de absorção no IV de <u>203</u> (ν , cm^{-1} , filme oleoso)	334
35 - Espectro de RMN ^1H de <u>203</u> (δ , 200 MHz, CDCl_3)	335
36 - Expansões do espectro de RMN ^1H de <u>203</u>	335
37 - Espectro de RMN ^{13}C de <u>203</u> (δ , 50 MHz, CDCl_3)	336
38 - Expansões do espectro de RMN ^{13}C de <u>203</u>	336
39 - Subespectro DEPT135 de <u>203</u> (δ , 50 MHz, CDCl_3)	337
40 - Expansões do subespectro DEPT135 de <u>203</u>	337
41 - Mapa de contornos COSY de <u>203</u> (δ , 200 MHz, CDCl_3)	338
42 - Expansões do mapa de contornos COSY de <u>203</u>	338
43 - Mapa de contornos HMQC de <u>203</u> (δ , 200 MHz, CDCl_3)	339
44 - Expansões do mapa de contornos HMQC de <u>203</u>	339
45 - Espectro de absorção no IV de <u>226</u> (ν , cm^{-1} , filme sólido)	340
46 - Espectro de RMN ^1H de <u>226</u> (δ , 200 MHz, CDCl_3)	341
47 - Expansões do espectro de RMN ^1H de <u>226</u>	341
48 - Espectro de RMN ^{13}C de <u>226</u> (δ , 50 MHz, CDCl_3)	342
49 - Expansões do espectro de RMN ^{13}C de <u>226</u>	342
50 - Subespectro DEPT135 de <u>226</u> (δ , 50 MHz, CDCl_3)	343
51 - Expansões do subespectro DEPT135 de <u>226</u>	343
52 - Mapa de contornos COSY de <u>226</u> (δ , 200 MHz, CDCl_3)	344
53 - Expansões do mapa de contornos COSY de <u>226</u>	344
54 - Mapa de contornos HMQC de <u>226</u> (δ , 200 MHz, CDCl_3)	345
55 - Expansões do mapa de contornos HMQC de <u>226</u>	345
56 - Espectro de absorção no IV de <u>227</u> (ν , cm^{-1} , filme sólido)	346
57 - Espectro de RMN ^1H de <u>227</u> (δ , 200 MHz, CDCl_3)	347
58 - Expansões do espectro de RMN ^1H de <u>227</u>	347
59 - Espectro de RMN ^{13}C de <u>227</u> (δ , 50 MHz, CDCl_3)	348
60 - Expansões do espectro de RMN ^{13}C de <u>227</u>	348
61 - Subespectro DEPT135 de <u>227</u> (δ , 50 MHz, CDCl_3)	349
62 - Expansões do subespectro DEPT135 de <u>227</u>	349
63 - Mapa de contornos COSY de <u>227</u> (δ , 200 MHz, CDCl_3)	350
64 - Expansões do mapa de contornos COSY de <u>227</u>	350
65 - Mapa de contornos HMQC de <u>227</u> (δ , 200 MHz, CDCl_3)	351

66 - Expansões do mapa de contornos HMQC de <u>227</u>	351
67 - Espectro de absorção no IV de <u>208</u> (ν , cm^{-1} , filme sólido)	352
68 - Espectro de RMN ^1H de <u>208</u> (δ , 200 MHz, CDCl_3)	353
69 - Expansões do espectro de RMN ^1H de <u>208</u>	353
70 - Espectro de RMN ^{13}C de <u>208</u> (δ , 50 MHz, CDCl_3)	354
71 - Expansões do espectro de RMN ^{13}C de <u>208</u>	354
72 - Subespectro DEPT135 de <u>208</u> (δ , 50 MHz, CDCl_3)	355
73 - Expansões do subespectro DEPT135 de <u>208</u>	355
74 - Espectro de absorção no IV de <u>209</u> (ν , cm^{-1} , filme sólido)	356
75 - Espectro de RMN ^1H de <u>209</u> (δ , 200 MHz, CDCl_3)	357
76 - Expansões do espectro de RMN ^1H de <u>209</u>	357
77 - Espectro de RMN ^{13}C de <u>209</u> (δ , 50 MHz, CDCl_3)	358
78 - Expansões do espectro de RMN ^{13}C de <u>209</u>	358
79 - Subespectro DEPT135 de <u>209</u> (δ , 50 MHz, CDCl_3)	359
80 - Expansões do subespectro DEPT135 de <u>209</u>	359
81 - Espectro de absorção no IV de <u>204</u> (ν , cm^{-1} , filme sólido)	360
82 - Espectro de RMN ^1H de <u>204</u> (δ , 400 MHz, CDCl_3)	361
83 - 1º grupo de expansões do espectro de RMN ^1H de <u>204</u>	361
84 - 2º grupo de expansões do espectro de RMN ^1H de <u>204</u>	362
85 - 3º grupo de expansões do espectro de RMN ^1H de <u>204</u>	362
86 - Espectro de RMN ^{13}C de <u>204</u> (δ , 100 MHz, CDCl_3)	363
87 - Expansões do espectro de RMN ^{13}C de <u>204</u>	363
88 - Subespectro DEPT135 de <u>204</u> (δ , 100 MHz, CDCl_3)	364
89 - Expansões do subespectro DEPT135 de <u>204</u>	364
90 - Mapa de contornos COSY de <u>204</u> (δ , 400 MHz, DMSO-d_6)	365
91 - Expansões do mapa de contornos COSY de <u>204</u>	365
92 - Mapa de contornos HMQC de <u>204</u> (δ , 400 MHz, CDCl_3)	366
93 - Expansões do mapa de contornos HMQC de <u>204</u>	366
94 - Espectro de absorção no IV de <u>235</u> (ν , cm^{-1} , filme oleoso)	367
95 - Espectro de RMN ^1H de <u>235</u> (δ , 200 MHz, CDCl_3)	368
96 - Expansões do espectro de RMN ^1H de <u>235</u>	368
97 - Espectro de RMN ^{13}C de <u>235</u> (δ , 50 MHz, CDCl_3)	369
98 - Expansões do espectro de RMN ^{13}C de <u>235</u>	369
99 - Subespectro DEPT135 de <u>235</u> (δ , 50 MHz, CDCl_3)	370

100 - Expansões do subespectro DEPT135 de <u>235</u>	370
101 - Mapa de contornos COSY de <u>235</u> (δ , 200 MHz, CDCl ₃)	371
102 - Expansões do mapa de contornos COSY de <u>235</u>	371
103 - Mapa de contornos HMQC de <u>235</u> (δ , 200 MHz, CDCl ₃)	372
104 - Expansões do mapa de contornos HMQC de <u>235</u>	372
105 - Espectro de absorção no IV de <u>236</u> (ν , cm ⁻¹ , filme sólido)	373
106 - Espectro de RMN ¹ H de <u>236</u> (δ , 400 MHz, CDCl ₃)	374
107 - Expansões do espectro de RMN ¹ H de <u>236</u>	374
108 - Espectro de RMN ¹³ C de <u>236</u> (δ , 100 MHz, CDCl ₃)	375
109 - Expansões do espectro de RMN ¹³ C de <u>236</u>	375
110 - Subespectro DEPT135 de <u>236</u> (δ , 100 MHz, CDCl ₃)	376
111 - Expansões do subespectro DEPT135 de <u>236</u>	376
112 - Mapa de contornos COSY de <u>236</u> (δ , 400 MHz, CDCl ₃)	377
113 - Expansões do mapa de contornos COSY de <u>236</u>	377
114 - Mapa de contornos HMQC de <u>236</u> (δ , 400 MHz, CDCl ₃)	378
115 - Expansões do mapa de contornos HMQC de <u>236</u>	378
116 - Mapa de contornos HMBC de <u>236</u> (δ , 400 MHz, CDCl ₃)	379
117 - Expansões do mapa de contornos HMBC de <u>236</u>	379
118 - Espectro de absorção no IV de <u>210</u> (ν , cm ⁻¹ , filme sólido)	380
119 - Espectro de RMN ¹ H de <u>210</u> (δ , 400 MHz, CDCl ₃)	381
120 - 1º grupo de expansões do espectro de RMN ¹ H de <u>210</u>	381
121 - 2º grupo de expansões do espectro de RMN ¹ H de <u>210</u>	382
122 - Espectro de RMN ¹³ C de <u>210</u> (δ , 100 MHz, CDCl ₃)	383
123 - Expansões do espectro de RMN ¹³ C de <u>210</u>	383
124 - Subespectro DEPT135 de <u>210</u> (δ , 100 MHz, CDCl ₃)	384
125 - Expansões do subespectro DEPT135 de <u>210</u>	384
126 - Mapa de contornos COSY de <u>210</u> (δ , 400 MHz, CDCl ₃)	385
127 - Expansões do mapa de contornos COSY de <u>210</u>	385
128 - Mapa de contornos HMQC de <u>210</u> (δ , 400 MHz, CDCl ₃)	386
129 - Expansões do mapa de contornos HMQC de <u>210</u>	386
130 - Mapa de contornos HMBC de <u>210</u> (δ , 400 MHz, CDCl ₃)	387
131 - 1º grupo de expansões do mapa de contornos HMBC de <u>210</u>	387
132 - 2º grupo de expansões do mapa de contornos HMBC de <u>210</u>	388
133 - Espectro de absorção no IV de <u>237</u> (ν , cm ⁻¹ , filme sólido)	389

134 - Espectro de RMN ^1H de <u>237</u> (δ , 400 MHz, CDCl_3)	390
135 - Expansões do espectro de RMN ^1H de <u>237</u>	390
136 - Espectro de RMN ^{13}C de <u>237</u> (δ , 100 MHz, CDCl_3)	391
137 - Expansões do espectro de RMN ^{13}C de <u>237</u>	391
138 - Subespectro DEPT135 de <u>237</u> (δ , 100 MHz, CDCl_3)	392
139 - Expansões do subespectro DEPT135 de <u>237</u>	392
140 - Mapa de contornos COSY de <u>237</u> (δ , 400 MHz, CDCl_3)	393
141 - Expansões do mapa de contornos COSY de <u>237</u>	393
142 - Mapa de contornos HMQC de <u>237</u> (δ , 400 MHz, CDCl_3)	394
143 - Expansões do mapa de contornos HMQC de <u>237</u>	394
144 - Mapa de contornos HMBC de <u>237</u> (δ , 400 MHz, CDCl_3)	395
145 - 1º grupo de expansões do mapa de contornos HMBC de <u>237</u>	395
146 - 2º grupo de expansões do mapa de contornos HMBC de <u>237</u>	396
147 - Espectro de absorção no IV de <u>238</u> (ν , cm^{-1} , filme sólido)	397
148 - Espectro de RMN ^1H de <u>238</u> (δ , 400 MHz, CDCl_3)	398
149 - Expansões do espectro de RMN ^1H de <u>238</u>	398
150 - Espectro de RMN ^{13}C de <u>238</u> (δ , 100 MHz, CDCl_3)	399
151 - Expansões do espectro de RMN ^{13}C de <u>238</u>	399
152 - Subespectro DEPT135 de <u>238</u> (δ , 100 MHz, CDCl_3)	400
153 - Expansões do subespectro DEPT135 de <u>238</u>	400
154 - Mapa de contornos COSY de <u>238</u> (δ , 400 MHz, CDCl_3)	401
155 - Expansões do mapa de contornos COSY de <u>238</u>	401
156 - Mapa de contornos HMQC de <u>238</u> (δ , 400 MHz, CDCl_3)	402
157 - Expansões do mapa de contornos HMQC de <u>238</u>	402
158 - Mapa de contornos HMBC de <u>238</u> (δ , 400 MHz, CDCl_3)	403
159 - 1º grupo de expansões do mapa de contornos HMBC de <u>238</u>	403
160 - 2º grupo de expansões do mapa de contornos HMBC de <u>238</u>	404

RESUMO

No primeiro capítulo deste trabalho, a síntese de duas macrolactamas com 11 e 15 membros derivadas da D-galactose é descrita a partir da ciclização radicalar mediada por hidreto de tri-*n*-butilestanho de 2-iodobenzamidas e 3-(iodoacetamido)benzamidas. Foram obtidas duas macrolactamas, formadas pelos modos 11-*endo* e 15-*endo*, bem como produtos de redução não-ciclizados.

No segundo capítulo, descreve-se a análise conformacional por cálculos teóricos com métodos semi-empíricos (PM3) e DFT (B3LYP/6-311+G(d,p) para estes substratos, que apontaram para a preferência pelo modo de ciclização 11-*endo* sobre 10-*exo* para derivados insaturados alílicos, e 10-*exo* sobre 11-*endo*, para compostos insaturados cinamílicos. Os cálculos mostraram também que a reação de abstração de hidrogênios metilênicos compete fortemente com a reação de ciclização.

Descreve-se, ainda, a realização de estudos teóricos com os mesmos métodos para diferentes substratos cinamílicos, cinamoílicos e cinamamídicos ainda inéditos, que apontaram para a preferência pelo modo de ciclização 10-*exo* sobre 11-*endo*.

ABSTRACT

In the first chapter of this work, the synthesis of two macrolactams with 11 and 15 members derived from D-galactose is described from the tri-*n*-butyltin hydride mediated radical cyclization of 2-iodobenzamides and two 3-(iodoacetamido)benzamides. Two macrolactams, resulting from 11- and 15-*endo* mode cyclization, were isolated, plus the uncyclized reduction products.

In the second chapter, it is described the conformational analysis by theoretical calculations with semi-empirical (PM3) and DFT (B3LYP/6-311+G(d,p)) methods for these substrates, which pointed to 11-*endo* over 10-*exo* cyclization mode preference for unsaturated allylic derivatives, and 10-*exo* over 11-*endo*, for unsaturated cinnamoylic compounds. The calculations also showed that methylenic hydrogens abstraction reaction competes strongly with cyclization reaction.

It is also described the performing of theoretical studies with the same methods for still unpublished cinnamoylic, cinnamoylic and cinnamamidic different substrates, which pointed to 10-*exo* above 11-*endo* cyclization mode preference.

CAPÍTULO 1

**Síntese de macrolactamas a partir de
2-iodobenzamidas e 3-(iodoacetamido)-
benzamidas derivadas da
D-galactose por carbociclização radicalar**

