

CAPÍTULO 2

**Análise conformacional de
2-iodobenzamidas, radicais arila,
estados de transição e produtos de
carbociclização radicalar por
métodos quantomecânicos**

1 INTRODUÇÃO

1.1 Química Computacional, Modelagem Molecular e planejamento racional

A Química, por tradição, sempre foi uma ciência experimental: nenhum material podia ser investigado até que fosse sintetizado ou encontrado na natureza. No entanto, com o passar dos tempos, à medida que as ciências tornaram-se mais exatas, estas inevitavelmente caminharam em direção a descrições matemáticas mais precisas, e a Química não fugiu a esta regra^[1].

Com o advento da Mecânica Quântica, no início do século XX, as aplicações da Matemática aos problemas da Química adentraram uma nova dimensão, expandindo suas possibilidades para além daquelas já existentes. Graças às poderosas ferramentas matemáticas surgidas durante o desenvolvimento da Química Quântica, tornou-se possível para os químicos conhecer e estudar propriedades como energia de conformações e orbitais moleculares de espécies antes mesmo de sua fabricação ou descoberta, bem como investigar espécies que não podem existir em condições reais^[1].

O surgimento e o desenvolvimento da computação trouxeram consigo progressos enormes para a Química. Desde os primeiros “computadores” em Los Alamos na década de 40, feitos literalmente de soldados reunidos em grandes grupos com a única e mesma tarefa de resolver a mesma etapa de cálculo pelo mesmo homem, até as modernas estações de trabalho e os *clusters* dos centros de computação científica, a revolução promovida pela computação tem trazido benefícios enormes para a Química, permitindo que sistemas atômicos cada vez maiores sejam estudados^[2]. O uso de métodos baseados em computadores para compreensão e previsão do comportamento de sistemas moleculares forma o ramo do conhecimento químico denominado *Química Computacional*^[3].

Com o desenvolvimento da Física Atômica, no início do século XX, foram dados os primeiros passos bem-sucedidos para a transição da representação de estruturas moleculares da esfera bidimensional das folhas de papel para o âmbito tridimensional^[2]. A cristalografia teve um papel decisivo neste processo, pois foi por

meio desta técnica que foram obtidas as primeiras informações estruturais mais precisas sobre comprimentos e ângulos de ligação e arranjos espaciais de moléculas e outros agregados atômicos^[2]. De posse destas informações estruturais, foram desenvolvidos os primeiros modelos de estruturas tridimensionais que, até hoje, desempenham papel essencial na pesquisa e no ensino^[2]. Surgiu, assim, a *Modelagem Molecular*, área do conhecimento responsável pela representação e manipulação das estruturas moleculares e, conseqüentemente, das propriedades que dependem destes arranjos tridimensionais^[3].

Os conceitos de Química Computacional (QC) e Modelagem Molecular estão intimamente ligados, pois foi graças à associação entre ambos que, hoje, tem-se à disposição uma importantíssima ferramenta para observação, visualização, análise e previsão de estruturas e propriedades moleculares capazes de fornecer informações de pequenas moléculas como a água até grandes aglomerados atômicos como fragmentos de DNA. A diversidade dos métodos disponíveis permite toda uma gama de possibilidades para pesquisadores e usuários, fornecendo informações tanto quanto ou, eventualmente, até mais confiáveis do que dados experimentais cuja precisão passível de determinação pela aparelhagem existente não seja ainda suficientemente satisfatória. Afinal, que outro método poderia, *em um único experimento*, fornecer estrutura molecular, calor de formação, momento de dipolo, potenciais de ionização, densidade de cargas, ordens de ligação, densidades de *spin* e outras informações?^[1]

Uma importantíssima aplicação da QC está na busca por novos fármacos, meta constante na Medicina, por meio do *planejamento racional de fármacos*, definido como o emprego dos conhecimentos fisiológicos e bioquímicos disponíveis para desenvolver fármacos capazes de tratar uma doença.

Devido às rigorosas exigências para os testes clínicos e ao fato de que o arsenal terapêutico encontra-se relativamente bem suprido com respeito a muitas classes terapêuticas, reduz-se o número de novos agentes terapêuticos introduzidos no mercado a cada ano^[4]. Torna-se necessário, então, o emprego de processos racionais que possibilitem a obtenção de fármacos verdadeiramente específicos, com a menor toxicidade e a máxima eficiência possíveis e ao menor custo. Com esta necessidade em mente, pode-se planejar racionalmente um fármaco. No estudo das

características fundamentais das enfermidades para as quais os fármacos são projetados, destacam-se os possíveis receptores e sistemas enzimáticos envolvidos, cuja investigação pode fornecer informações estruturais relevantes^[4-5].

Técnicas acessórias como cristalografia de raios-X e ressonância magnética nuclear fornecem dados como estrutura, mecanismo de ação e especificidade de uma enzima ou de um receptor, detalhando-se a estrutura do seu sítio ativo e seu modo de interação com um ligante. De posse de tais informações, projetam-se moléculas cujas propriedades estruturais sejam adequadas ao reconhecimento molecular pela enzima, em se tratando de inibidores enzimáticos, ou pelo receptor, no caso de agonistas ou antagonistas.

No planejamento racional de fármacos, a QC permite a visualização das interações do complexo ligante-biomolécula e a obtenção de parâmetros estereo-eletrônicos, feita por meio de cálculos e medidas que auxiliam na elucidação das relações entre estrutura e atividade biológica. A grande maioria dos programas computacionais empregados é capaz de retratar entidades químicas com um alto grau de precisão, com base em estudos comparativos de parâmetros eletrônicos e geométricos obtidos experimentalmente^[6].

Há ainda outra aplicação importante da QC ligada ao desenvolvimento de fármacos. Considerando-se que, por mais eficiente que seja a interação entre um fármaco e seu receptor, conforme prevista em cálculos e visualizada na tela de um computador, tal interação deve ser comprovada experimentalmente, para validar o método. Para isto, é necessário sintetizar este fármaco que, acima de tudo, é uma molécula orgânica como outra qualquer. Esta operação, muitas vezes, é de relativa complexidade, dependendo da estrutura química deste fármaco.

Frequentemente, durante a síntese de uma molécula planejada como um fármaco potencial, surgem dificuldades próprias das condições de reação que inviabilizam certas etapas de uma rota sintética. Para compreender melhor estes problemas, tem-se empregado técnicas de QC com crescente freqüência. Assim, da mesma forma como parâmetros estereo-eletrônicos calculados podem ser usados para avaliar a interação entre um ligante e uma macromolécula biológica, pode-se obter informações sobre as interações entre os reagentes empregados. Não raro, estas informações permitem uma modificação bem sucedida das condições

experimentais, incluindo substituição de reagentes e alteração de características estruturais do protótipo final. Com isto, torna-se viável a síntese deste fármaco sem o comprometimento, ao menos substancialmente, do perfil planejado de interação com o alvo molecular de interesse.

1.2 Métodos de cálculo

A maioria dos estudos de QC envolve três estágios: 1º) *seleção do modelo* ou método de cálculo; 2º) *o cálculo em si*, em termos das operações necessárias; e 3º) *análise dos resultados*^[3].

No primeiro estágio, escolhe-se o modelo a ser usado para descrição das interações intra- e intermoleculares no sistema. A diferença entre os modelos existentes reside no tratamento matemático dado aos conjuntos atômicos, envolvendo núcleos e, em alguns casos, a eletrosfera. Os dois modelos usados são o da *mecânica molecular* e o da *mecânica quântica*. Este último divide-se ainda em duas abordagens distintas: os métodos semi-empíricos e os métodos *ab initio*. A escolha entre um ou outro modelo é determinada pela dicotomia tempo x precisão dos resultados e pela complexidade do sistema a ser analisado^[3, 7].

No segundo estágio, define-se exatamente *o que se deseja obter*: a energia de uma determinada conformação, um conjunto de conformações de baixa energia, o valor de um parâmetro termodinâmico etc^[3].

No terceiro estágio, analisam-se os resultados obtidos na etapa anterior, filtrando-se as informações desejadas e analisando o desempenho do cálculo para os fins desejados^[3].

Voltando aos modelos de cálculo, o método da mecânica molecular baseia-se na visão clássica da estrutura molecular como um conjunto de esferas unidas por molas com constantes de força características^[7]. Os movimentos eletrônicos são ignorados e a energia do sistema é calculada somente em função das posições nucleares^[3]. A mecânica molecular, portanto, considera o sistema estacionado no espaço, e não como conjuntos de átomos em movimento.

Na mecânica molecular, também conhecida como *método dos campos de força*, calcula-se a energia total de uma molécula pela soma das contribuições energéticas associadas a distâncias e ângulos de ligação, ângulos torsionais, distâncias de van der Waals, interações eletrostáticas etc. Tais contribuições são oriundas das diferenças de energia entre o valor padrão de cada parâmetro (baseado em medidas experimentais) e o valor calculado para a molécula sob análise. A cada um destes parâmetros relacionados acima, associam-se penalidades energéticas em caso de afastamento dos valores padrão. Um campo de força é definido como uma coleção de parâmetros que entram nos cálculos das penalidades energéticas, derivadas de cuidadosas comparações com resultados de experimentos e, eventualmente, de resultados de cálculos mais elaborados. Campos de força como AMBER^[8], OPLS^[9] e MM3^[10] estão comumente disponíveis nos programas baseados em mecânica molecular.

Na mecânica molecular, a energia de uma molécula ou de um sistema calculada não corresponde à energia real, já que, por exemplo, a contribuição energética dos elétrons não é avaliada^[3, 7].

Na mecânica quântica, os elétrons são explicitamente representados no cálculo, possibilitando a derivação de propriedades que dependem da distribuição eletrônica e a investigação de processos químicos como quebra e formação de ligações^[3]. Nos métodos da mecânica quântica, toma-se como ponto de partida, para a resolução dos problemas, a *equação de Schrödinger*:

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad \text{(Equação 1);}$$

E corresponde à energia total desejada do sistema (núcleos e eletrosfera); Ψ é a chamada *função de onda*, que caracteriza o movimento de uma partícula e a partir da qual se podem derivar várias propriedades desta partícula; \hat{H} é denominado *operador Hamiltoniano*^[3].

A *função de onda*, segundo um dos postulados fundamentais da mecânica quântica, descreve completamente o estado de um sistema em função das coordenadas espaciais das partículas que o compõem e do tempo (este último pode

ser desconsiderado se não houver interesse nas mudanças do sistema com o tempo)^[11].

Outra importante consideração sobre a função de onda é que esta, normalmente, é um número complexo e, portanto, não possui significado físico. Entretanto, segundo outro postulado fundamental da mecânica quântica, o produto desta função de onda pelo seu complexo conjugado, correspondente ao quadrado do módulo da função de onda, tem significado físico e é interpretado como a probabilidade de se encontrar uma partícula em determinado ponto do espaço^[3, 11]:

$$\Psi\Psi^* = |\Psi|^2 \quad (\text{Equação 2});$$

cuja integração sobre todo o espaço iguala-se a um.

Na mecânica quântica, o conceito de *operador* é de grande importância. Um operador (opcionalmente representado sob o símbolo “ $\hat{}$ ”) é um objeto que representa uma instrução para executar determinada ação (multiplicação, diferenciação ou integração). O operador Hamiltoniano em uma função (a função de onda) adequada representa, em mecânica quântica, a energia total do sistema^[3, 11].

O operador Hamiltoniano é composto pelas contribuições das energias cinética e potencial para a energia total. Estas contribuições podem ser desdobradas em cinco partes, para melhor discriminação: energia cinética dos elétrons e dos núcleos, energia potencial de atração elétrons-núcleos e energia potencial de repulsão intereletrônica e internuclear^[11-12]. Em notação matemática, tem-se:

$$\hat{H} = T + V \quad (\text{Equação 3});$$

sendo T o operador de energia cinética e V o operador de energia potencial. Cada um destes operadores, então, desdobra-se nos termos eletrônicos e nucleares:

$$T = T_e + T_N \quad (\text{Equação 4});$$

$$V = {}^{\text{atr}}V_{\text{e-N}} + {}^{\text{rep}}V_{\text{e-e}} + {}^{\text{rep}}V_{\text{N-N}} \quad (\text{Equação 5});$$

T_e é o termo cinético eletrônico, T_N é o termo cinético nuclear, ${}^{\text{atr}}V_{\text{e-N}}$ é o termo potencial de atração elétrons-núcleos, ${}^{\text{rep}}V_{\text{e-e}}$ é o termo potencial de repulsão eletrônica e ${}^{\text{rep}}V_{\text{N-N}}$ é o termo potencial de repulsão nuclear. Os termos cinéticos dependem das coordenadas espaciais de elétrons e núcleos, enquanto que os termos de energias potenciais dependem das cargas eletrônicas e nucleares e das distâncias que separam as partículas. Estas, por sua vez, dependem das mesmas coordenadas espaciais das partículas atômicas.

Substituindo as equações 3 a 5 na Equação 1, tem-se:

$$(T_e + T_N + {}^{\text{atr}}V_{\text{e-N}} + {}^{\text{rep}}V_{\text{e-e}} + {}^{\text{rep}}V_{\text{N-N}})\Psi = E\Psi \quad (\text{Equação 6});$$

em que, deve-se notar, Ψ é uma função de $3n$ coordenadas, as coordenadas espaciais x , y e z de cada uma das n partículas do sistema (elétrons e núcleos)^[12].

A resolução da Equação 6 envolve várias etapas de diferenciação e integração de funções, bem como algumas simplificações, devidamente detalhadas em livros-texto de mecânica quântica e modelagem molecular^[1-3, 11-13]. Uma destas simplificações que, no entanto, merece destaque, é a chamada *aproximação de Born-Oppenheimer*. Em condições físicas típicas, os núcleos dos sistemas moleculares movem-se muito, muito mais lentamente que os elétrons, causado em parte por serem estes mais de 1800 vezes mais leves. Essa propriedade permite, a princípio, que os movimentos desses dois conjuntos de partículas sejam desacoplados^[12]. Na prática, isto significa que as posições nucleares podem ser consideradas constantes nos cálculos que, então, se concentrarão nas posições eletrônicas. Por analogia, é como se o núcleo fosse uma colméia e os elétrons fossem a “nuvem” do enxame que pulula ao seu redor, ajustando-se quase imediatamente em volta da colméia cada vez que um apicultor a muda de lugar.

Com esta separação dos movimentos eletrônico e nuclear, exclui-se o termo T_N , que passa a ser tratado independentemente dos elétrons, e reduz-se o

termo ${}^{\text{rep}}V_{N-N}$ na Equação 7 a uma constante V_N , avaliada para cada geometria molecular. Estas aproximações levam à simplificação da equação de Schrödinger:

$$(\hat{H}_{el} + V_N)\Psi_{el} = E_{el}\Psi_{el} \quad (\text{Equação 7});$$

aqui, \hat{H}_{el} substitui o termo $[T_e + {}^{\text{atr}}V_{e-N} + {}^{\text{rep}}V_{e-e}]$; V_N é algumas vezes excluído da resolução da Equação 8 e adicionado ao final; o subscrito “el” enfatiza a invocação da aproximação de Born-Oppenheimer, restringindo o problema da energia do sistema à determinação da “energia eletrônica” E_{el} , correspondendo à energia dos elétrons^[12].

De acordo com a *Teoria dos Orbitais Moleculares*, os elétrons, quando os átomos não estão conectados, distribuem-se ao redor destes ocupando *orbitais atômicos*. Quando os átomos se aproximam para formar ligações, estes orbitais atômicos se recombinam, formando orbitais moleculares, cuja energia é calculada por meio da Equação 7. Segundo o formalismo denominado *Combinação Linear de Orbitais Atômicos*, cada orbital molecular será formado pelas contribuições individuais dos orbitais atômicos originais ponderadas pela maior ou menor participação destes^[12]:

$$\Psi_{el} = \sum_{i=1}^N a_i \psi_i \quad (\text{Equação 8});$$

ou seja, a função de onda Ψ_{el} de um orbital molecular será formada por N funções ψ_i correspondentes aos orbitais atômicos multiplicados por seus coeficientes de participação a_i . Se a função Ψ_{el} é *normalizada*, a soma dos valores de a_i é igual a 1.

Desdobrando-se a equação de Schrödinger (Equação 1) por meio do produto de ambos os membros pelo complexo conjugado de Ψ , seguido pela integração de ambos os membros, isolamento da variável de energia, invocação da aproximação de Born-Oppenheimer e substituição pela Equação 8, chega-se à seguinte expressão para a energia eletrônica^[12]:

$$E = \frac{\int \Psi^* \hat{H} \Psi dV}{\int \Psi^* \Psi dV}$$

↓ (ou, usando a Equação 8)

$$E_{el} = \frac{\int (\sum_j a_j^* \psi_j^*) \hat{H}_{el} (\sum_i a_i \psi_i) dV}{\int (\sum_j a_j^* \psi_j^*) (\sum_i a_i \psi_i) dV}$$

↓ (ou)

$$E_{el} = \frac{\sum_{ij} a_j^* a_i H_{ij}}{\sum_{ij} a_j^* a_i S_{ij}} \quad \text{(Equação 9);}$$

em que dV é o elemento de volume de todos os elétrons ($dV = dV_1, dV_2, \dots, dV_n$).

Na Equação 9, i e j referem-se a diferentes funções de onda atômicas ψ_i e ψ_j que se combinam, ponderadas segundo seus coeficientes a_i e a_j , enquanto que H_{ij} e S_{ij} são denominadas, respectivamente, *integrais de ressonância* e *integrais de sobreposição*. Para se chegar à Equação 9, o conjunto de orbitais atômicos ($\psi_1, \psi_2, \dots, \psi_n$) foi considerado como sendo um conjunto ortonormal de funções: $\int \Psi_j^* \Psi_i dV = \delta_{ij}$. As integrais de ressonância não são intuitivamente compreensíveis, mas as de sobreposição o são, e correspondem à extensão com que duas funções de onda ψ_i e ψ_j se combinam em fase no espaço. Cabe apontar que orbitais com boa sobreposição também levam a grandes integrais de ressonância^[12].

As integrais de ressonância e sobreposição são avaliadas para os pares de funções atômicas ψ_i e ψ_j , de acordo com a Equação 9, sendo necessárias N^4 dessas integrais^[12-13]. Na resolução das integrais de sobreposição e de ressonância, o fator limitante prático está nessa dependência com a quarta potência do número de funções de onda. Adicionalmente, estas integrais podem ser resolvidas por métodos exatos ou aproximados (mais frequentemente), o que requer grande tempo de cálculo, e dão corpo aos métodos denominados *ab initio* (do latim “do princípio”),

mais precisos dentre os modelos quânticos. Alguns métodos *ab initio* comumente utilizados, cujos nomes baseiam-se no tipo, na quantidade e na combinação das funções atômicas utilizadas para descrição dos orbitais moleculares, são os métodos Hartree-Fock para camadas fechada (RHF) e aberta (UHF/ROHF), mistura de configurações (CI), teoria de perturbação de 2ª ordem, MP2^[12] etc.

No cálculo das integrais de ressonância e sobreposição, muitas vezes ocorrem, valores infinitesimalmente pequenos que, para simplificação, podem ser arredondados como zero. Outras vezes, há integrais para as quais existem parâmetros ajustados (para algum propósito) que as podem substituir. Com estas substituições por zero e/ou por parâmetros experimentais, perde-se em precisão, mas ganha-se muito em tempo de cálculo, sem perda de informações eletrônicas. Métodos que empregam este tipo de substituição são denominados *semi-empíricos*.

Nos métodos semi-empíricos, os parâmetros empregados, quando adequadamente ajustados, substituem economicamente quantidades equivalentes que são determinadas, em geral, através de cálculos laboriosos pelos métodos *ab initio*. Esses métodos semi-empíricos reúnem algumas características desejáveis que os fazem úteis como um método alternativo atraente de escolha em estudos envolvendo a modelagem molecular. Entre essas características, destaca-se uma demanda de tempo computacional relativamente curto, um pouco maior do que aqueles envolvidos no tratamento dos mesmos problemas com o uso da mecânica molecular; fornece informações razoáveis sobre a distribuição eletrônica de uma molécula e, muito importante para os objetivos propostos para este trabalho, possui a liberdade de descrever processos envolvendo quebra e/ou formação de ligações químicas.

Os diferentes tipos de métodos semi-empíricos referem-se aos esquemas de parametrização adotados. Os mais comuns são AM1^[14] e PM3^[15-16].

1.3 Teoria do funcional densidade

Nos modelos de mecânica quântica *ab initio* e semi-empíricos, a energia, separável em seus componentes cinético e potencial, é calculada baseando-se

exclusivamente nas funções de onda do sistema de partículas atômicas (núcleos e elétrons)^[12].

De acordo com a equação de Schrodinger, para toda função de onda que sofre a ação de um operador adequado, retorna-se uma energia correspondente a uma propriedade observável de um sistema, podendo esta ser comparada a uma medida experimental. Pela aplicação da aproximação de Born-Oppenheimer, as coordenadas nucleares são mantidas fixas. As coordenadas eletrônicas são determinadas segundo dito anteriormente, podendo-se com isto determinar a densidade eletrônica ($|\Psi|^2$).

A densidade eletrônica, por ser uma propriedade observável de um sistema, tornou-se parte importante de um importante ramo no aprimoramento dos métodos de mecânica quântica: com tratamentos matemáticos, pode-se determinar, por meio da densidade eletrônica, as posições e números atômicos dos núcleos e o número total de elétrons, necessários à construção do operador Hamiltoniano. A densidade eletrônica, por si só, depende das coordenadas tridimensionais dos elétrons. No entanto, o operador Hamiltoniano pode ser escrito como um objeto que depende em lugar de ser construído a partir das coordenadas espaciais de elétrons e núcleos, passa a ser elaborado em função da densidade eletrônica que, por sua vez, é função das coordenadas eletrônicas. Como conseqüência, a energia eletrônica, então, passa a ser determinada em função da densidade eletrônica. Este formalismo dá origem à chamada *Teoria do Funcional Densidade* (DFT), que trouxe grandes melhoramentos aos métodos de cálculos de sistemas acoplados de partículas à mecânica quântica^[12].

Há diversas implementações da DFT nos métodos quânticos, dependendo da forma da expressão matemática utilizada para representar a função da densidade eletrônica (funcional). Alguns dos funcionais de DFT mais comuns são o LYP^[17] e o funcional híbrido B3LYP^[12, 18-19].

1.4 QC e estados de transição

As aplicações dos métodos de QC podem ser tão diversas quanto a criatividade e a persistência dos usuários. Como já citado anteriormente, informações como estrutura de moléculas estáveis, calor de formação, momento de dipolo, potencial de ionização e outros dados podem ser obtidos a partir de estudos de QC. Métodos adequados também podem ser usados para o estudo de aspectos relacionados a reações químicas, como energias de reação e de ativação e estados de transição.

Numa reação química ou mesmo num simples processo de interconversão de conformações unimoleculares, quase sempre o conteúdo energético dos estados inicial e final é diferente. Em um diagrama de energia, isto se traduz por uma curva que liga estes estados inicial e final passando por um ponto de energia máxima, denominado *estado de transição*. Seja a reação endo- ou exotérmica, direta ou inversa, este ponto de inflexão está presente, e, em qualquer processo químico de mudança de estados de energia, é necessário cruzar esta barreira energética para que o processo possa ser levado a termo.

O estado de transição é uma estrutura que representa um máximo de energia, não é necessariamente uma estrutura real e não pode, em geral, ser detectado^[20]. Entretanto, o estudo da barreira de energia que o conecta a reagentes e produtos é de grande importância para a Química, uma vez que sua compreensão fornece informações sobre dinâmica de reações e traz implicações no desenvolvimento de novos materiais e produtos, inclusive fármacos: quando há interesse na obtenção de determinada substância, a altura da barreira de energia envolvida na(s) etapa(s) de sua síntese tem reflexos diretos na viabilidade ou não da sua obtenção.

Devido à importância das estruturas dos estados de transição, vários métodos de QC foram desenvolvidos para localizá-los. Alguns destes métodos requerem a especificação das estruturas inicial e final a serem conectadas pelo estado de transição. Outros requerem a definição de uma determinada coordenada molecular como uma ligação a ser formalmente formada ou rompida cuja energia será maximizada enquanto as outras serão minimizadas^[12]. Considerando-se que um estado de transição é uma estrutura correspondente a um ponto crítico da superfície

de energia potencial (SEP) que liga duas estruturas de baixa energia (mínimos locais), entende-se que qualquer abordagem capaz de mapear os pontos desta superfície permitirá que se tenha uma idéia da localização do estado de transição.

1.5 Regio- e estereosseletividade nas reações radiculares

A química das reações radiculares, hoje rotineiramente consideradas em esquemas retrossintéticos, avançou significativamente nas últimas décadas, alavancando este tipo de reação a uma posição de destaque entre os métodos de formação de ligação carbono-carbono. Por isso, a compreensão dos aspectos relacionados à seletividade das reações radiculares, como qualquer outro método de síntese, é essencial para o seu emprego bem-sucedido^[21].

Um exemplo do uso dos métodos radiculares está na formação de compostos cíclicos. Partindo-se, por exemplo, de precursores halogenados, é possível construir anéis de tamanhos variados, usando reagentes especiais geradores de radicais iniciais como os derivados de organo-estanho. Na Figura 2.1, encontra-se um mecanismo geral para uma reação de ciclização radical mediada por um dos reagentes de estanho mais comumente utilizados, o hidreto de tri-*n*-butilestanho.

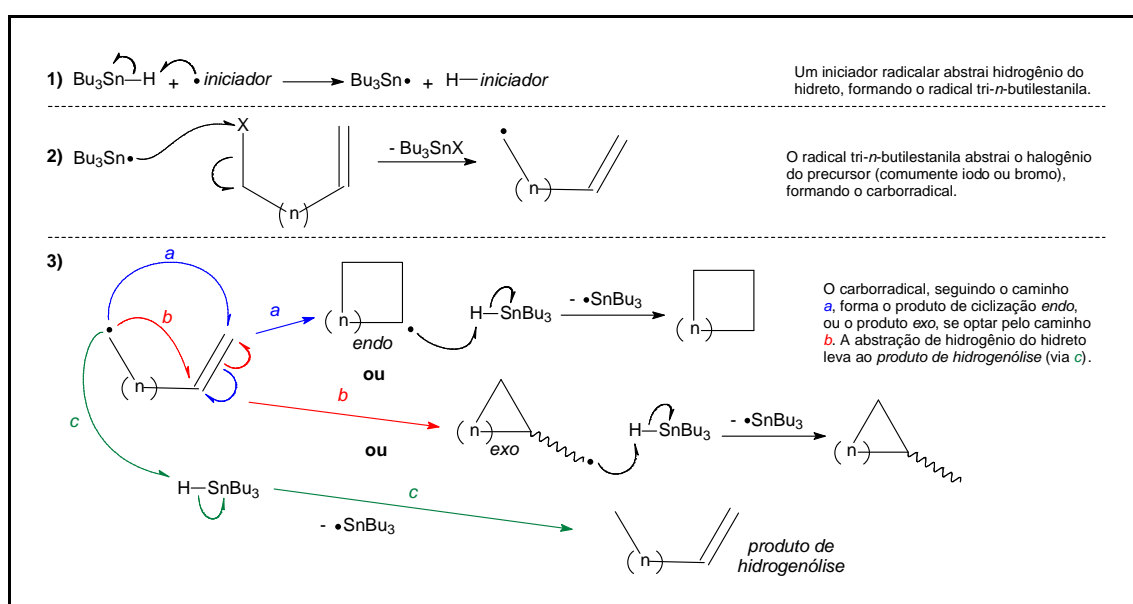


Figura 2.1 - Mecanismo geral de ciclização radical mediada por Bu_3SnH .

As reações radicalares são muito eficientes na quimio- e regioseletividade^[21]. Vários trabalhos recentes ou anteriores ilustram a regioseletividade das reações radicalares, tomando-se como exemplo a preferência pelo modo *exo*^[22-28] em reações de ciclização para anéis pequenos, preferência esta que passa a ser pelo modo *endo* no caso de macrociclizações^[29-36].

A estereosseletividade das reações radicalares não é tão bem estabelecida quanto a regioseletividade, permanecendo como alvo de investigações. Há situações em que ela se faz tanto presente^[23, 25-26, 28, 33, 35-36] quanto ausente^[24, 29-32, 34, 36], estando sua manifestação aparentemente ligada à necessidade de indução quiral. Há, ainda, relatos nos quais ocorreram mudanças na estereosseletividade apenas em função de alterações como substituição de reagentes, mesmo sendo ambos os reagentes (original e substituto) desprovidos de estereoisomeria^[24, 26].

Como os métodos de QC têm sido empregados também no estudo de reações químicas, espera-se que estes estudos sejam úteis na compreensão dos aspectos de quimio-, regio- e estereosseletividade das reações radicalares^[21].

1.6 Exemplos selecionados

Importantes contribuições empregando técnicas de QC foram feitas ao campo da cinética das reações radicalares inter- e intramoleculares de adição de radicais alquila e arila a insaturações.

Wong e colaboradores relataram^[37] estudos da adição exotérmica bimolecular do radical metila a etilenos substituídos com grupos doadores e retiradores de elétrons. Estes autores determinaram barreiras de ativação e entalpias de reação empregando cálculos *ab initio* no nível QCISD(T)/6-311G(d,p)//HF/6-31G(d) para investigar o caráter nucleofílico atribuído ao radical metila. Nesta notação, o método QCISD(T)/6-311G(d,p) foi empregado para o cálculo de energia no ponto em uma conformação determinada por HF/6-31G(d). Os autores concluíram que o radical metila possui caráter eletrofílico de modo geral, mas este radical pode assumir caráter nucleofílico se houver substituintes fortemente retiradores de elétrons como grupos nitro ou carbonila ligados ao alqueno. Os autores concluíram ainda que maior

velocidade de adição do radical metila a alquenos com grupos retiradores de elétrons deve-se à maior exotermicidade das reações por causa da estabilização do produto radical de adição^[37].

Lightstone e Bruice relataram, entre 1996 e 1999, uma série de quatro estudos^[38-41] do uso de métodos de mecânica molecular (campo de força MM3) e mecânica quântica (parametrizações semi-empíricas AM1 e PM3, *ab initio* no nível RHF/6-31+G(d) e funcional de DFT B3LYP) para investigação da dependência das velocidades de ciclização de carboxiésteres substituídos, formando anidridos, com as probabilidades de formação de conformações de baixa energia aparentadas com estados de transição, extrapolando estes dados para reações enzimáticas. Os autores concluíram que as constantes de velocidade para as reações intramoleculares dependem da probabilidade de existência destas conformações pré-estados de transição^[38, 41], e não da estrutura propriamente dita dos estados de transição, uma vez que estes últimos foram essencialmente idênticos^[39, 41]. Os resultados mostraram que a entalpia superou a entropia como força motriz nas velocidades de reação intramolecular, podendo esta informação ser extrapolada e aplicada aos processos enzimáticos, juntamente com a abordagem das conformações próximas ao estado de transição^[40-41].

Em uma extensa série de estudos cinéticos teóricos e experimentais^[42-49], Tokmakov e colaboradores vêm relatando dados de reações entre radicais fenila e benzeno^[42], metano^[43], acetileno^[44], etileno^[45], propino^[46], propeno^[47], aleno^[48], fenilacetileno e estireno^[49]. Utilizando técnicas espectrométricas e métodos *ab initio* (6-31G(d,p) e superiores) e DFT (B3LYP), os autores determinaram as constantes de velocidade de diversos tipos de reações radicalares: abstração de hidrogênio, adição a insaturações, acoplamento de radicais, fragmentações etc. Os autores também determinaram estruturas de equilíbrio e de transição, energias de ativação e reação e construíram curvas de energia para diversas etapas envolvidas, obtendo resultados teóricos com boa correlação aos experimentos.

Dentre estes relatos, destaca-se o estudo da adição do radical fenila ao propeno^[47], devido à íntima relação com o trabalho desenvolvido na presente Tese. Este estudo baseou-se nos experimentos conduzidos por Hefter e colaboradores^[50], que detectaram, usando a técnica de ressonância de *spin* eletrônico, os radicais

1 a **3**, resultantes dos dois possíveis modos de adição do radical fenila (formado pela decomposição do perbenzoato de *tert*-butila dissolvido em propeno) à insaturação do propeno (espécies radicais **1** e **2**) e da abstração de hidrogênio metílico, formando benzeno e o radical alila (**3**), conforme Figura 2.2.

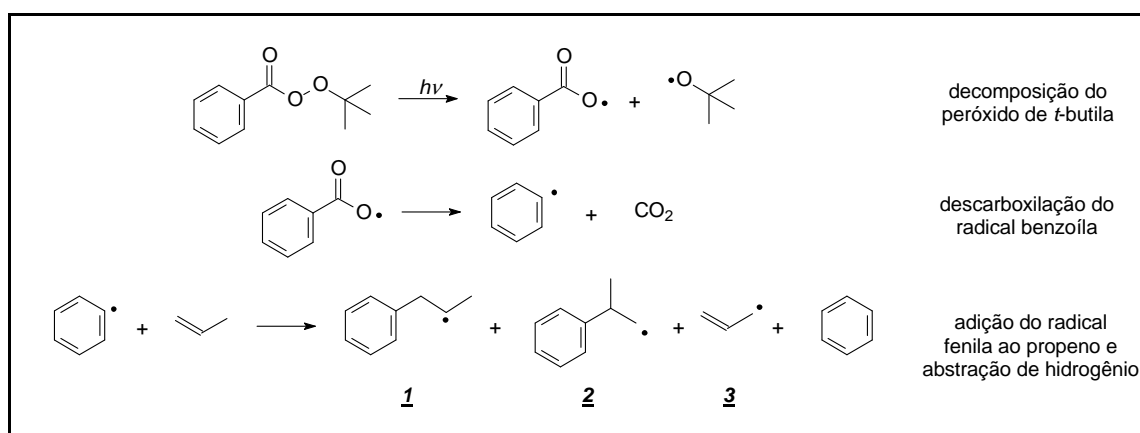


Figura 2.2 - Formação do radical fenila e produtos de adição ao propeno.

A análise dos produtos resultantes deste processo revelou a presença de *tert*-butanol, 1,5-hexadieno, *n*-propilbenzeno, benzeno e, em pequenas quantidades, cumeno. A importância deste trabalho deve-se à comprovação experimental da formação do radical **1**, detectado em quantidades aproximadamente iguais à do radical **3**, à suposta detecção de reduzida quantidade do radical **2** e à detecção de produtos que corroboram a formação dos referidos radicais **1** a **3**, com destaque para as diferentes quantidades observadas de **1** e **2** e seus produtos resultantes da posterior abstração de hidrogênio (*n*-propilbenzeno e cumeno, respectivamente)^[50].

Analisando estes importantes resultados, Park e colaboradores^[47] mapearam a superfície de energia potencial da reação entre o radical fenila e propeno com métodos DFT/*ab initio* (B3LYP/6-311++G(d,p)) partindo dos três modos de reação possíveis determinados por Hefter e colaboradores^[50]. Os autores encontraram por este método valores semelhantes para as barreiras de ativação da formação de **1** e **3**, ambas menores que a da formação de **2**; isto corresponde a uma menor formação da espécie **2** e está de acordo com os resultados de Hefter e colaboradores^[50]. Park e colaboradores determinaram também que a constante de

velocidade para esta reação resulta da soma destes três modos, sendo que a formação do radical **1** predomina sobre os outros dois e que, com o aumento da temperatura, **3** torna-se crescentemente mais importante^[47].

Em 2001, Milet e Arnaud relataram^[51] estudos da ciclização de radicais fluorados com cadeias de cinco a oito átomos utilizando os métodos B3LYP/6-31G(d) e B3LYP/6-311+G(2d,2p). Os autores determinaram conformações de equilíbrio pré- e pós-ciclização e estados de transição, bem como as estruturas de coordenadas intrínsecas de reação (IRC), relativas aos possíveis modos de ciclização *endo* e *exo*^[52] para cada radical fluorado precursor. Os resultados mostraram boa correlação com dados experimentais: radicais fluorados com cadeia de cinco a sete átomos, que ciclizam preferencial ou exclusivamente pelo modo *exo*, tiveram barreiras de energia para ciclização *exo* menores que as correspondentes *endo*; já o único radical fluorado com cadeia de oito átomos (que cicliza pelo modo *endo*) teve sua barreiras de energia para ciclização *endo* menores que a barreira correspondente ao modo *exo*.

Liu e colaboradores, em 2005^[34], publicaram um estudo teórico-experimental sobre a ciclização de radicais α -carbamoílicos. Por meio de cálculos B3LYP/6-31G(d), foram determinados os estados de transição para as ciclizações 8-*endo* e 7-*exo* das iodoacetamidas **4** e **5**, formando as lactamas **6** a **8** (Figura 2.3).

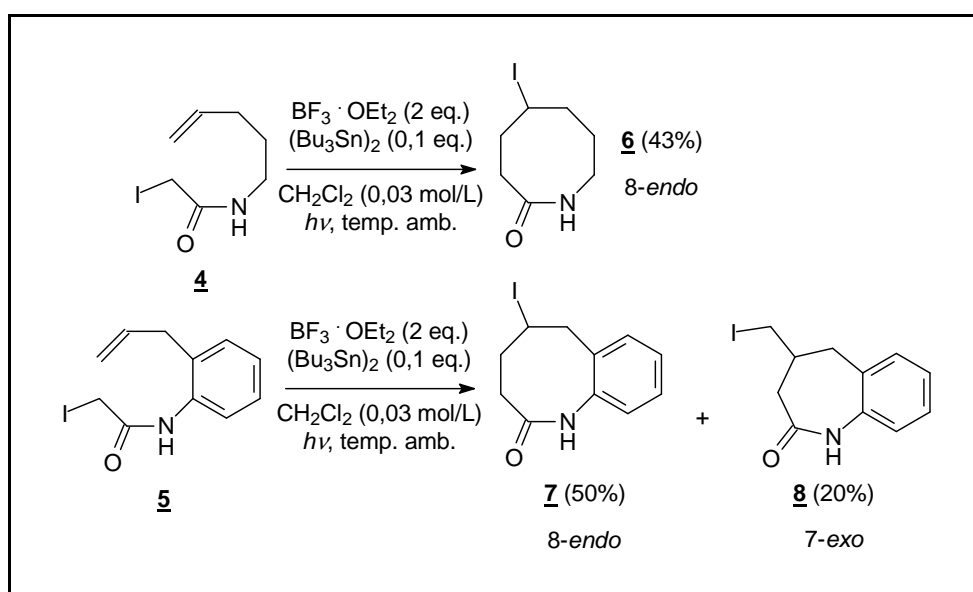


Figura 2.3 - Produtos de ciclização obtidos por Liu e colaboradores.

Para cada modo de ciclização (8-*endo* e 7-*exo*), os autores determinaram dois diferentes estados de transição, correspondentes às duas geometrias dos grupos amida (*s-cis* e *s-trans*). Para a iodoacetamida não-aromática **4**, os estados de transição 8-*endo* encontrados foram pelo menos cerca de 4 kcal/mol mais estáveis que os 7-*exo* correspondentes. Esta diferença, segundo os autores, foi suficiente para que apenas o produto 8-*endo* **6** tenha sido isolado. Já no caso de **5**, o estado de transição de menor energia encontrado, correspondente ao modo 8-*endo*, foi apenas 0,6 kcal/mol mais estável que o segundo estado de transição de menor energia, correspondente ao modo 7-*exo*. Esta pequena diferença em favor do modo 8-*endo* bastou para que ambos os produtos 8-*endo* **7** e 7-*exo* **8** tenham sido isolados, com predominância de **7**^[34].

1.7 Contribuições do grupo

Resultados interessantes da aplicação de técnicas de QC foram obtidos pelo grupo de pesquisa do Laboratório de Química Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da UFMG, em colaboração com o Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da UFMG.

Em 2003, Oliveira e colaboradores relataram a obtenção regio- e estereosseletiva das δ -lactonas bicíclicas **9** a **12** derivadas dos precursores sacarídicos de configuração D-*xilo* e D-*glico* **13** a **16** por ciclização pelo modo 6-*exo-trig*^[52], com obtenção também dos produtos de hidrogenólise **17** a **20**, com rendimentos de até 30% para as δ -lactonas e de cerca de 40% a 70% para os produtos de hidrogenólise (Figura 2.4, página 199)^[53].

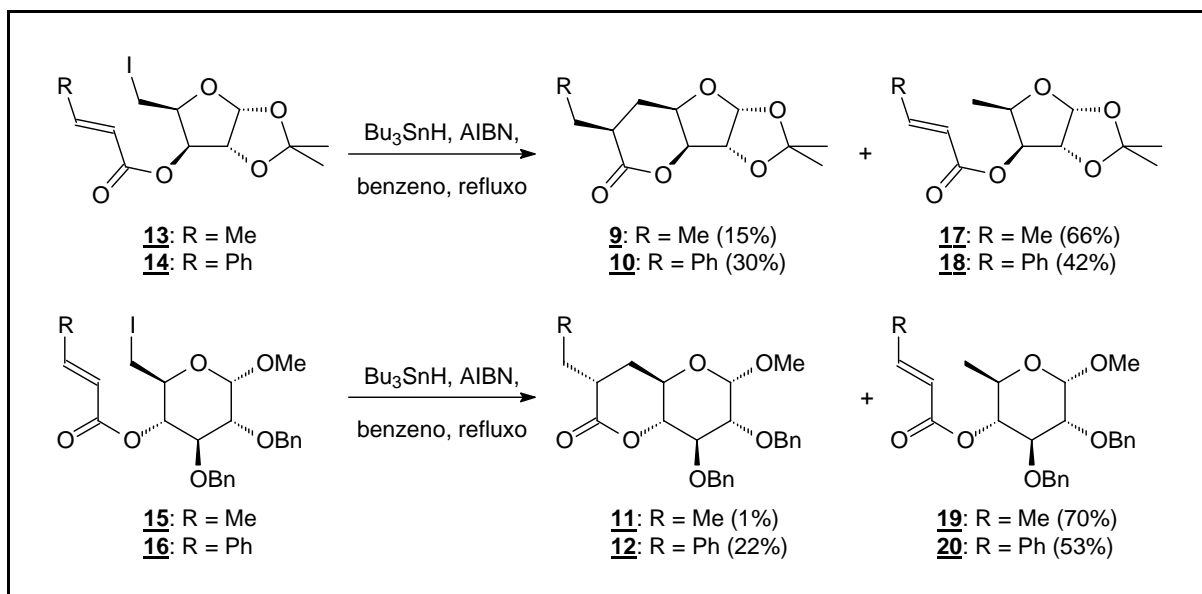


Figura 2.4 - Resultados de ciclização radicalar estereosseletiva obtidos pelo grupo.

Constatou-se, neste caso, o sucesso da indução quiral por meio dos carboidratos empregados na construção dos precursores **13** a **16** (Figura 2.4). Como comentado anteriormente (Capítulo 1, página 63), os carboidratos, além de acessíveis, baratos e com pureza enantiomérica, são excelentes substratos para várias transformações (com considerável controle de regio- e estereosseletividade), o que faz deles potenciais ferramentas para sínteses quirais^[54-57].

Posteriormente, Oliveira^[21] estudou a ciclização de **13** e **14**, por meio de cálculos com métodos semi-empíricos (PM3) e B3LYP/3-21G(d,p), 6-31G(d), 6-31+G(d), 6-31G(d,p) e 6-311G(d,p). Foram determinadas diversas estruturas e parâmetros termodinâmicos para reagentes radicais, estados de transição e radicais ciclizados. Os resultados encontrados confirmaram a estereosseletividade e a regioseletividade relatadas por meio da menor energia dos estados de transição que levariam aos produtos **9** e **10** (Figura 2.4) em relação àqueles que levariam ao seu diastereoisômero correspondente e da menor energia dos estados de transição para o modo de ciclização 6-*exo* em relação àqueles correspondentes ao modo 7-*endo*. Estes resultados foram extrapolados com sucesso para explicação da regio- e estereosseletividade observadas na ciclização de **15** e **16**, formando **11** e **12** (Figura 2.4). Este mesmo autor simulou ainda^[21], com métodos B3LYP/6-31G(d,p) e 6-311++G(2d,2p), o processo de transferência de átomos de hidrogênio entre os

solventes mais comumente empregados nos trabalhos do grupo (benzeno e cicloexano, além de tolueno) e o radical 2-(*N*-metilcarbamoil)fenila. Este último simula o radical gerado a partir de precursores do tipo 2-iodobenzamida, presentes na maioria dos trabalhos do grupo^[58-68]. A conclusão a que o autor chegou é que as reações de transferência consideradas possuem baixa probabilidade de ocorrência.

2 OBJETIVOS E PLANO DE TRABALHO

No âmbito do programa de síntese de macrociclos desenvolvido no Laboratório de Química Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da UFMG, propôs-se realizar estudos teóricos para obtenção de informações sobre os aspectos termodinâmicos, eletrônicos e estéricos envolvidos nos processos reativos de carbociclizações de radicais arila e alquenos e formação de lactamas macrocíclicas, de acordo com o mecanismo geral ilustrado na Figura 2.1 (página 193).

São, assim, objetivos propostos para este trabalho:

- realizar análise conformacional das estruturas envolvidas na ciclização das 2-iodobenzamidas alílica **21** e cinamílica **22** (configuração D-*galacto*), a partir das quais poderiam ser formadas as macrolactamas de 11 membros **23** e **24** (ciclização pelo modo *endo*) e de 10 membros **25** e **26** (modo *exo*) envolvendo as seguintes espécies radicais de interesse: os radicais reagentes **27** e **28**, os estados de transição de ciclização **29** a **32** e os radicais ciclizados **33** a **36** (Figura 2.5, página 202);
 - realizar análise conformacional das estruturas envolvidas na transferência de átomos de hidrogênio das cadeias laterais O-alílica e O-cinamílica para o radical fenila nos radicais **27** e **28**, formando os radicais **37** a **42** por meio dos correspondentes estados de transição **43** a **48** (Figura 2.6, página 202).
 - realizar análise conformacional das estruturas envolvidas na ciclização das 2-iodobenzamidas **49** e **50** (cinamílicas), **51** e **52** (cinamoílicas) e **53** e **54** (cinamamídicas), todas de configuração D-*glico*, a partir das quais poderiam ser formadas as macrolactamas **55** a **60** (ciclização 11-*endo*), e **61** a **66** (ciclização 10-*exo*) com envolvimento dos reagentes radicais **67** a **72**, dos estados de transição **73** a **84** e dos radicais ciclizados **85** a **96** (Figura 2.7, página 203).
-

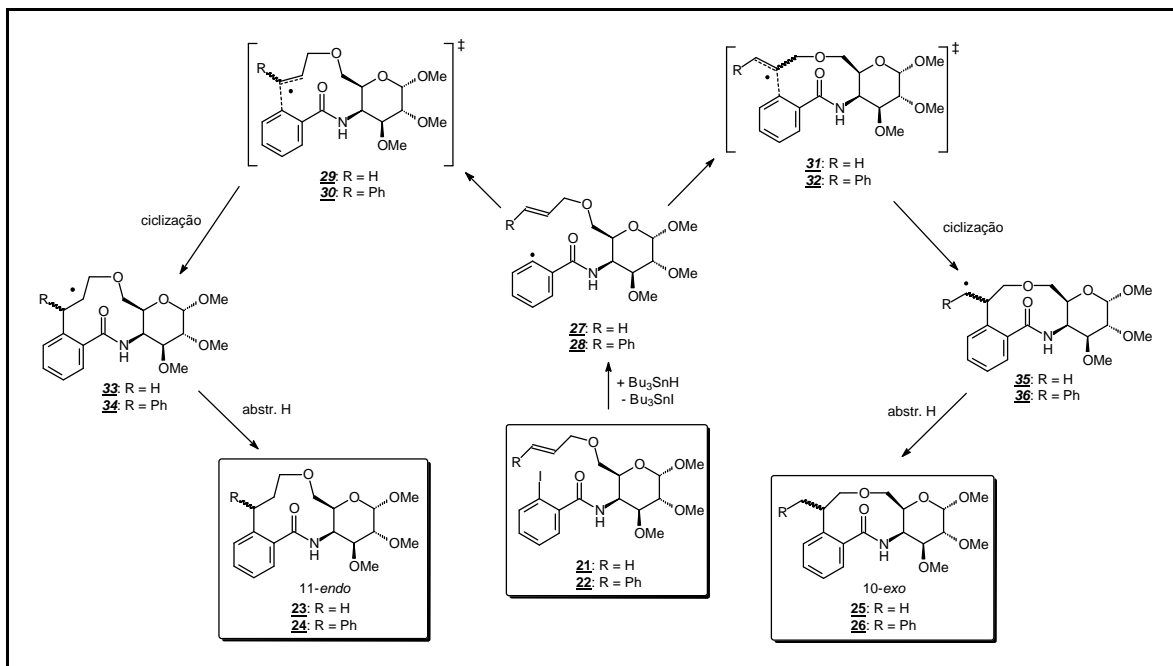


Figura 2.5 - Principais espécies envolvidas na ciclicação de **21** e **22**.

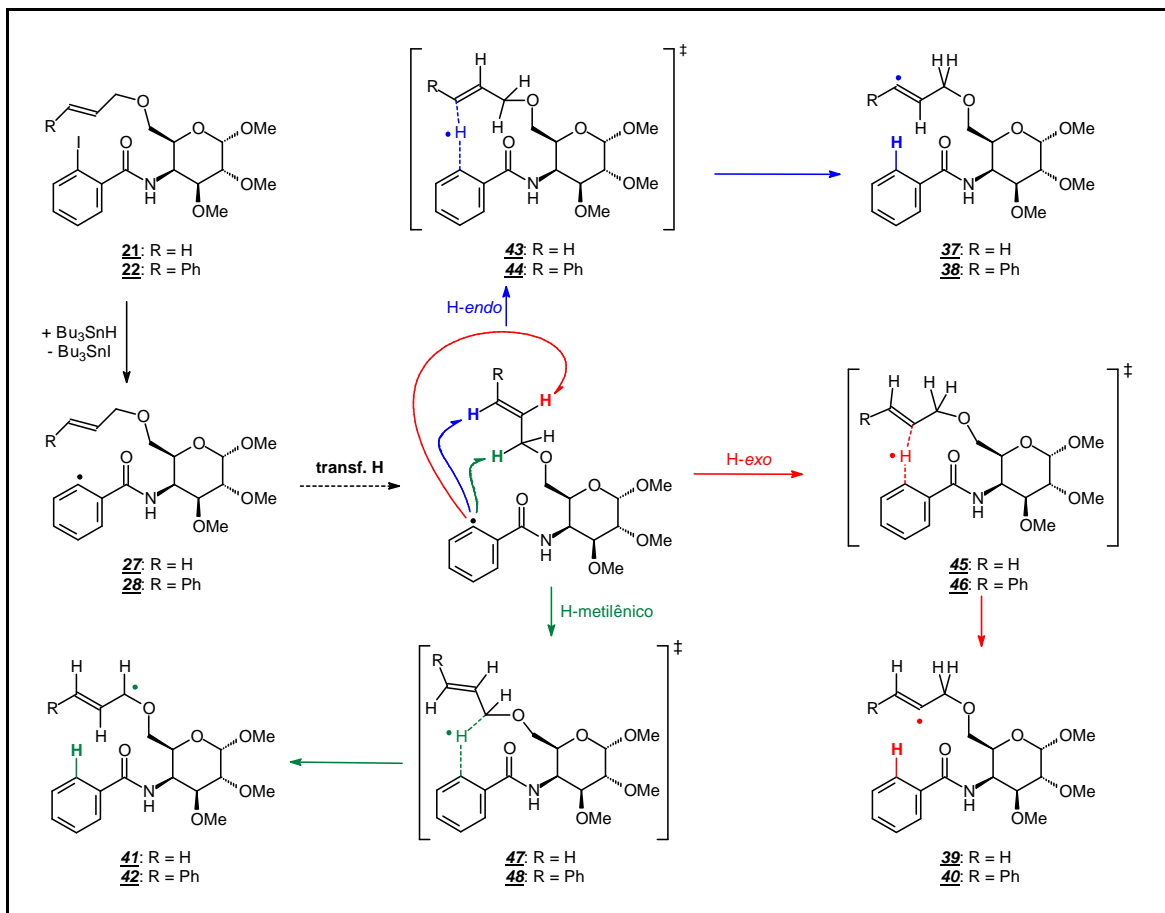


Figura 2.6 - Principais caminhos para transferência intramolecular de hidrogênio.

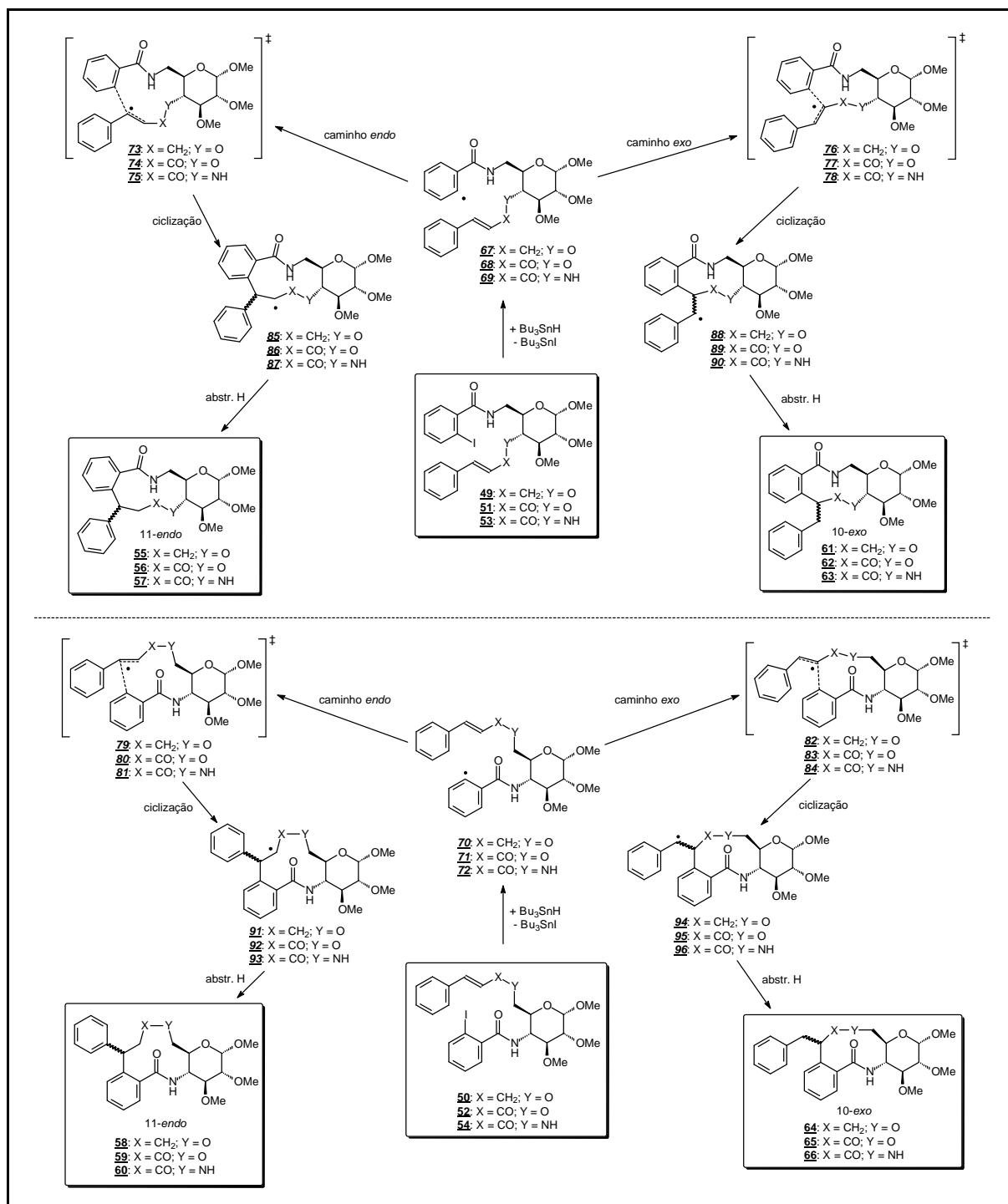


Figura 2.7 - Espécies envolvidas na ciclização de **49** a **54**.

A base para a realização destes cálculos reside em dois grupos de trabalhos experimentais do grupo envolvendo a ciclização radicalar de 2-iodobenzamidas derivadas de carboidratos de configurações *D-glico* e *D-galacto*. O primeiro deste grupo de trabalhos, descrito no Capítulo 1 da presente Tese, corresponde à

submissão das 2-iodobenzamidas de configuração *D-galacto* **97** (alílica) e **98** (cinamílica) às condições de carbociclicização radicalar com Bu_3SnH , que levou à macrolactama de 11 membros **99** com 7,4% de rendimento (formada pelo modo de ciclização 11-*endo*), ao produto de hidrogenólise **100**, com 30% de rendimento (ambos derivados de **97**) e ao produto de hidrogenólise **101**, também com 30% de rendimento, derivado de **98** (Figura 2.8). Comparando-se as figuras 2.5 (página 202) e 2.8, vê-se que as 2-iodobenzamidas **21** e **22** e a macrolactama **23** correspondem a **97**, **98** e **99**, respectivamente, em razão da substituição dos grupos *O*-benzila de C-2 e C-3 por *O*-metila.

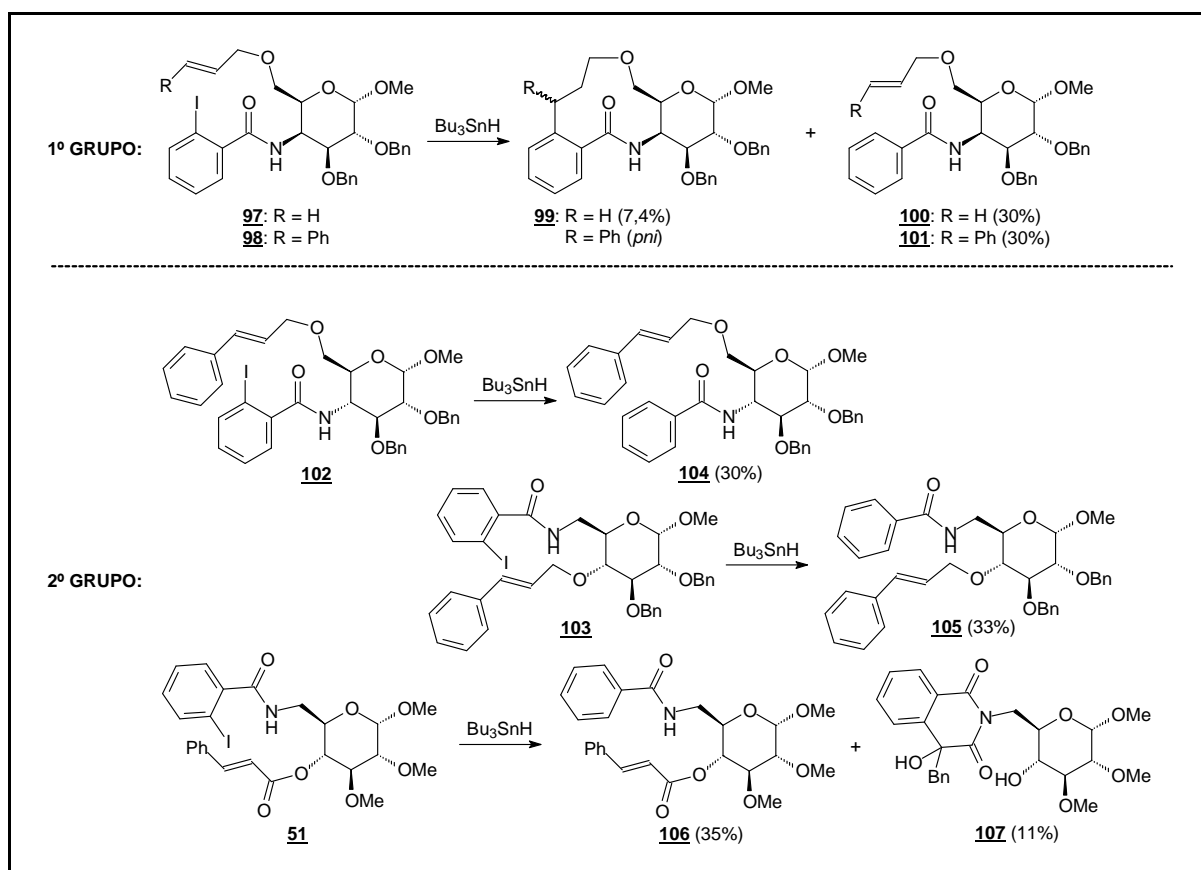


Figura 2.8 - Resultados do grupo utilizados como base para os estudos teóricos.

O segundo grupo de resultados consiste na tentativa não-sucedida de obtenção de macrolactamas a partir das 2-iodobenzamidas cinamílicas **102**^[65] e **103**^[65] e cinamoílica **51**^[62], todas de configuração *D-glico*, das quais foram isolados apenas os produtos de hidrogenólise **104** a **106** (30%, 33% e 35%),

respectivamente, com exceção de **51**, da qual também foi isolada a imida **107** (11% de rendimento). Todos estes resultados encontram-se representados na Figura 2.8 (página 204). A importância dos cálculos baseados neste grupo deve-se à possível previsão do comportamento das 2-iodobenzamidas ainda inéditas **52** a **54** frente à ciclização radicalar em comparação com as já obtidas **51**, **102** e **103** (as duas últimas sendo análogas a **49** e **50** com substituição de grupos benzila por metila) em decorrência da aplicação dos conhecimentos decorrentes da etapa relativa aos estudos de **21** e **22**.

A motivação para os estudos sobre a transferência de átomos de hidrogênio das cadeias laterais nos radicais **27** e **28** veio do insucesso nas tentativas fracassadas de obtenção de produtos de ciclização derivados da 2-iodobenzamida cinamílica **98**, conforme comentado no Capítulo 1 da presente Tese. Uma causa provável foi a transferência intramolecular de átomos de hidrogênio, competindo com a carbociclicação em intensidades possivelmente variadas de acordo com a estrutura.

Os três objetivos propostos foram planejados para que os cálculos realizados fossem úteis nas interpretações destes resultados experimentais e, uma vez definida a metodologia de estudo, esta pudesse ser aplicada como modelo para o desenvolvimento de novas estruturas precursoras que, submetidas às condições de ciclização, possam levar à obtenção eficiente de macrolactamas. Neste contexto, portanto, esperava-se responder a perguntas como as seguintes:

- Por que foram obtidos produtos de ciclização a partir de precursores alílicos (**97**), mas não a partir de precursores cinamílicos (**98**, **102** e **103**)?
 - Por que só foi isolado o produto de ciclização 11-*endo*, no caso do precursor alílico **97**? Quais informações podem ser fornecidas pelos cálculos em termos da regioseletividade das reações de ciclização?
 - Considerando-se que a formação de **107** foi atribuída pelos autores à formação do produto de ciclização 10-*exo* seguida de contração do anel e
-

associação a uma hidroxila^[62], por que precursores contendo o grupo O-cinamoíla como em **51** levariam a produtos de ciclização enquanto que outros com o grupo O-cinamila como **98**, **102** e **103** levaram apenas aos produtos de hidrogenólise?

O plano de trabalho para realização dos objetivos propostos consistiu, inicialmente, na análise conformacional da cadeia lateral benzamídica, sítio da formação do radical arila e presente em todos os precursores, e das cadeias laterais alílica (em **21**), cinamílicas (em **22**, **49** e **50**), cinamoílicas (em **51** e **52**) e cinamamídicas (em **53** e **54**). O mesmo processo seria repetido para os radicais reagentes **27**, **28** e **67** a **72**. Em seguida, seriam determinadas estruturas para os diversos estados de transição **29** a **32**, **43** a **48** e **73** a **84** e produtos correspondentes aos modos de ciclização 11-*endo* e 10-*exo*. Por fim, parâmetros termodinâmicos e cinéticos seriam determinados para estas diferentes transformações e, na comparação dos resultados obtidos, buscaria-se determinar quais processos seriam melhor favorecidos.

3 PARTE EXPERIMENTAL

3.1 Métodos gerais

Os cálculos computacionais envolvendo métodos semi-empíricos, *ab initio* e DFT foram realizados com o programa *GAMESS*^[69-70], versão norte-americana distribuída em 22 de fevereiro de 2006.

Os procedimentos de visualização, construção e/ou edição das estruturas moleculares foram realizados com os programas *MOLDEN* (versão 4.6)^[71], *DS Viewer Pro* (versão 5.0)^[72] e *PCModel* (versão 7.00)^[73]. Este último, juntamente com o programa *HYPERCHEM* (versão 7.52)^[74], foi utilizado para cálculos de otimização de estruturas por mecânica molecular.

Para as estruturas moleculares normais de camada fechada, utilizou-se o método de cálculo semi-empírico com parametrização PM3^[15-16], com método de campo autoconsistente restrito RHF^[12], referido no texto como R-PM3. Para as estruturas radicais de camada aberta, usou-se os métodos de cálculo PM3 autoconsistentes não-restrito UHF^[12] (referido como U-PM3) e restrito ROHF (referido como RO-PM3), em alguns casos, com a devida multiplicidade de spin ajustada para 2.

Para os cálculos realizados no nível de teoria DFT, utilizou-se a base de funções atômicas 6-311+G(d,p) para os dois átomos de carbono que formam a insaturação alílica/cinamílica e para o átomo de carbono do grupo arila no qual se forma o radical, enquanto que a base de funções atômicas 6-311G(d,p) foi empregada para os demais átomos. Além destas bases, empregou-se o funcional densidade B3LYP e método de campo autoconsistente UHF, referindo-se a esta base mista, ao longo do texto, como U-B3LYP.

3.2 Substituição dos grupos O-benzila por O-metila

Na execução dos estudos teóricos, optou-se por simplificar as estruturas a serem submetidas aos cálculos por motivos de economia computacional. Para tanto, os substituintes O-benzila de C-2 e C-3 em **97**, **98**, **102** e **103** (Figura 2.8, página 204) foram substituídos por grupos O-metila, gerando as novas estruturas **21**, **22**, **49**, **50** e **52** a **54** (figuras 2.5 e 2.7, páginas 202 e 203).

Para definição da viabilidade ou não da referida substituição, partiu-se inicialmente de um conjunto de conformações da 2-iodobenzamida **97** geradas por mecânica molecular. Foram selecionadas deste conjunto estruturas que, por inspeção visual, exibiram interações em π -stacking entre os grupos benzamida em C-4 e O-benzila em C-2 ou em C-3, bem como entre os próprios grupos O-benzila e também com ausência deste tipo de interação intramolecular.

Após abstração manual dos átomos de iodo, dos grupos O-alila de C-6, O-benzila de C-3 e metoxila de C-1 e dos átomos de carbono C-1, C-5 e C-6 em **97** e reotimização com U-PM3, o grupo de estruturas reduziu-se a apenas dois candidatos promissores, cujas estruturas diferiram unicamente na posição relativa do grupo benzila de C-2: numa, os grupos benzamida e O-benzila formam um arranjo em π -stacking paralelo de centros deslocados^[75]; na outra, os mesmos grupos encontram-se afastados, não formando o π -stacking. Por fim, estas estruturas foram manualmente reduzidas a diferentes conformações do radical 1-(2-benzamido)-3-benziloxipropano (Figura 2.9, página 209).

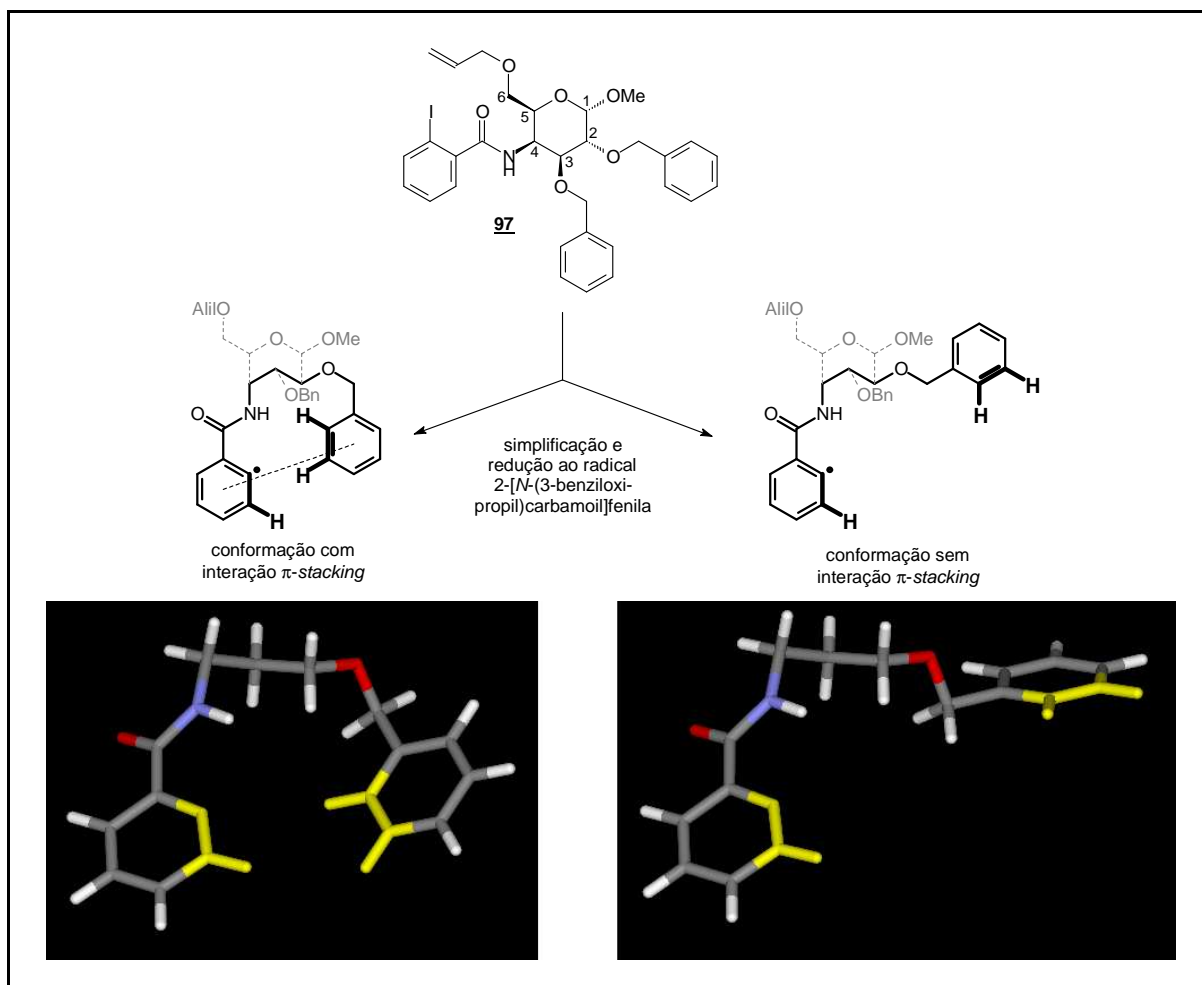


Figura 2.9 - Simplificação empregada para estudo das interações em π -stacking.

Com diferentes bases de funções atômicas de cálculo semi-empíricas, DFT e métodos perturbativos MP2 (PM3, 6-31G(d,p), 6-311++G(2d,2p)/6-31G(d,p), B3LYP/6-31G(d,p), B3LYP/6-311++G(2d,2p)/6-31G(d,p) e 6-311++G(2d,2p)/6-31G(d,p)/MP2), todas usando o método de campo autoconsistente não-restrito UHF, as energias no ponto foram calculadas para estas duas estruturas. No caso das bases de funções atômicas mistas empregadas, apenas os átomos de carbono e hidrogênio destacados na Figura 2.9 foram tratados com a base 6-311++G(2d,2p), por serem os que mais se aproximam na formação do π -stacking, sendo todos os demais tratados com 6-31G(d,p). Os resultados encontram-se representados na Tabela 2.1 (página 210).

Tabela 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

Método	Energia relativa (kcal/mol)	
	Com π -stacking	Sem π -stacking
PM3	2,7	0
6-31G(d,p)	3,7	0
6-311++G(2d,2p)/6-31G(d,p)	4,2	0
B3LYP/6-31G(d,p)	4,8	0
B3LYP/6-311++G(2d,2p)/6-31G(d,p)	5,4	0
6-311++G(2d,2p)/6-31G(d,p)/MP2	2,7	0

3.3 Análise conformacional para a torção ϕ (N-C¹⁰-C¹¹-C¹²) em 21 e 27

Após os cálculos preliminares para confirmação da viabilidade da substituição dos grupos O-benzila por O-metila, passou-se à análise conformacional do radical arila 27 e de sua 2-iodobenzamida precursora 21.

A partir de uma conformação do radical 27 gerada na abordagem para determinação dos estados de transição (detalhes adiante), avaliou-se a barreira energética para a rotação da torção ϕ , formada pelo átomo de nitrogênio amídico e pelos átomos de carbono C¹⁰ a C¹² ilustrados na Figura 2.10, para incrementos de 10°, variando de 0° a 350°, calculando-se a energia no ponto com U-PM3 para cada incremento.

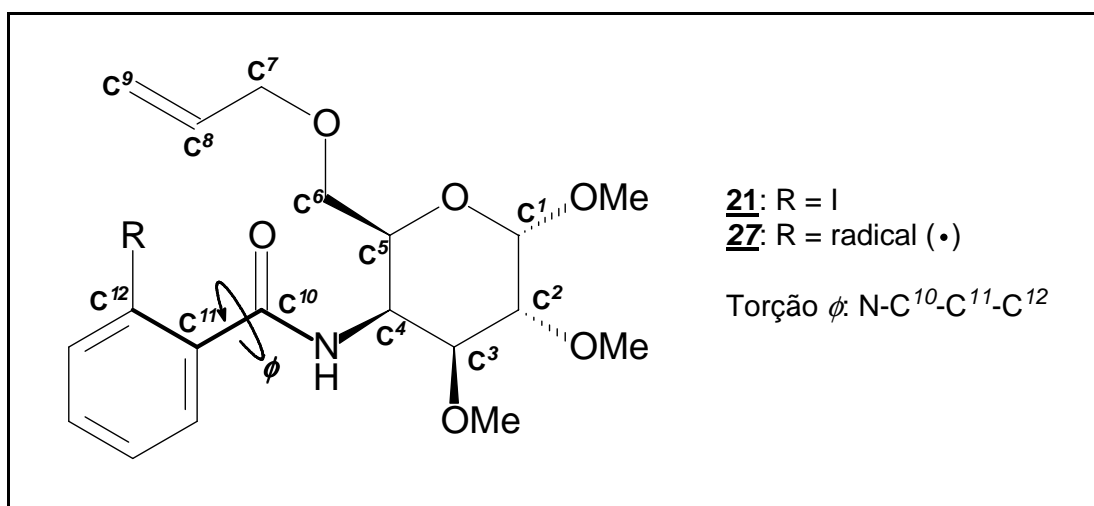


Figura 2.10 - Ângulo torsional ϕ definido para as benzamidas alílicas 21 e 27.

As energias eletrônicas relativas calculadas com U-PM3 da conformação original e das correspondentes aos valores de 0° a 350° para o radical 27 encontram-se na Tabela 2.2 (página 212).

Tabela 2.2 - Energias eletrônicas relativas U-PM3 (kcal/mol) das estruturas estudadas na análise conformacional da torção ϕ em **27**

Torção ϕ	Energia	Torção ϕ	Energia	Torção ϕ	Energia
88,7°(original)	0,83	120°	1,17	250°	0,74
0°	0,01	130°	1,32	260°	0,71
10°	0	140°	1,59	270°	0,67
20°	0,02	150°	2,09	280°	0,64
30°	0,10	160°	2,48	290°	0,61
40°	0,24	170°	2,52	300°	0,56
50°	0,41	180°	2,48	310°	0,47
60°	0,59	190°	2,36	320°	0,34
70°	0,73	200°	2,14	330°	0,21
80°	0,84	210°	1,98	340°	0,10
90°	0,92	220°	1,62	350°	0,04
100°	0,98	230°	1,10		
110°	1,06	240°	0,83		

Com base nos dados da Tabela 2.2, foram selecionadas quatro estruturas do radical **27**, correspondentes às regiões de menor (10°) e maior energia (170°) e a duas estruturas intermediárias entre estes dois pontos na rotação completa da torção ϕ (90° e 250°). A estas estruturas adicionou-se um átomo de iodo ao carbono C¹², transformando-as em diferentes conformações da 2-iodobenzamida **21** (Figura 2.10, página 211) que, após otimização com R-PM3, convergiram para outras duas novas conformações que divergem entre si essencialmente apenas pelo valor do ângulo do movimento ao longo da torção ϕ : aproximadamente 90° e 270°. Estas duas estruturas otimizadas da 2-iodobenzamida **21**, resultantes da adição do átomo de iodo ao radical **27**, mostraram 2,4 kcal/mol de diferença de energia eletrônica a favor da conformação com a torção ϕ aproximadamente a 270°. Caracterizou-se, assim, uma única conformação de menor energia para o radical **27** em relação à torção ϕ (10°) e duas conformações de menor energia para a 2-iodobenzamida **21**, com cerca de 90° e 270° (-90°) para a torção ϕ .

3.4 Análise conformacional para as torções τ_1 a τ_4 (grupo O-alila) em **21** e **27**

A partir da conformação de baixa energia do radical **27** com a torção ϕ ajustada em 10° , realizou-se uma busca sistemática para determinação das conformações de menor energia da cadeia lateral O-alílica por meio da geração e otimização com U-PM3 de diversas conformações para esta cadeia lateral com valores pré-definidos das torções τ_1 a τ_4 , conforme o código ilustrado na Figura 2.11.

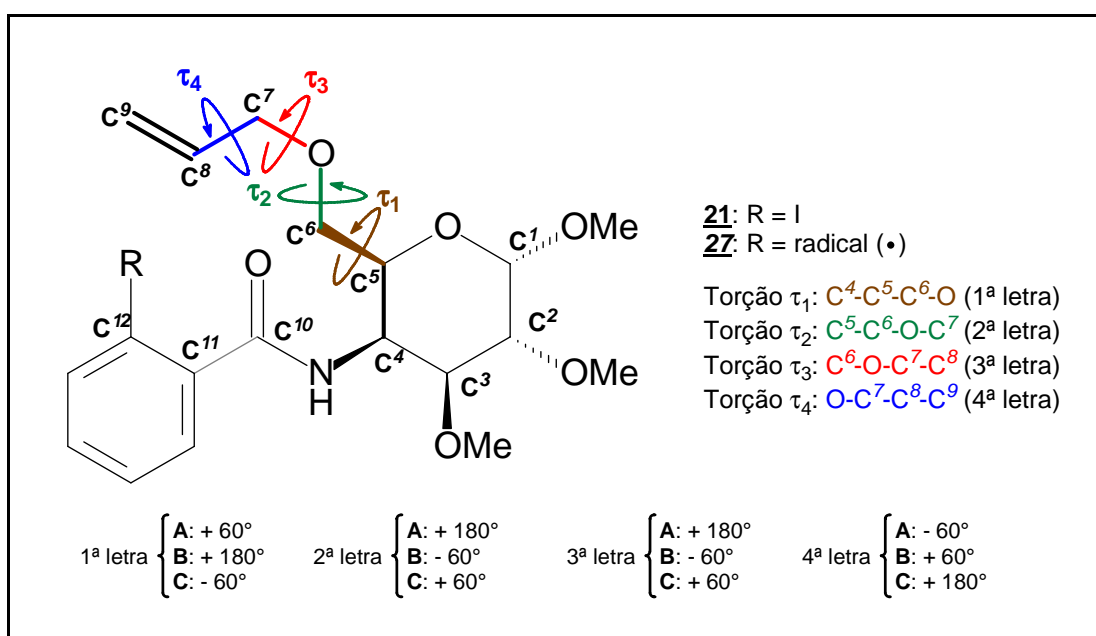


Figura 2.11 - Ângulos torsionais τ_1 a τ_4 analisados em **21** e **27** e código identificador usado em sua análise conformacional.

Cada uma das torções τ_1 a τ_4 foi por conveniência reajustada para 60° , -60° ou 180° . Combinações destes valores para cada um dos quatro ângulos torsionais τ_1 a τ_4 originaram 81 diferentes estruturas às quais, para identificação, atribuiu-se um código com três letras (A, B e C) combinadas quatro a quatro (Figura 2.11). Neste código, cada letra corresponde a um dos três valores acima para cada uma das quatro torções τ_1 a τ_4 da Figura 2.11. As diferentes estruturas identificadas por este código (AAAA, AAAB... até CCCC) foram, então, otimizadas com U-PM3. Destas 81 estruturas, 24 colapsaram durante a otimização (não geraram estruturas

estáveis). Para as 57 estruturas estabilizadas, foram coletadas as distâncias interatômicas $C^{12}\dots C^8$ e $C^{12}\dots C^9$ (Figura 2.11, página 213). O mesmo procedimento foi aplicado à 2-iodobenzamida **21**, com o método R-PM3, obtendo-se um conjunto de 68 estruturas semelhante ao das 57 conformações encontradas para o radical **27**.

Na Tabela 2.3 (página 215), encontram-se os dados das torções ϕ e τ_1 a τ_4 , da energia eletrônica relativa e das distâncias interatômicas $C^{12}\dots C^8$ e $C^{12}\dots C^9$ encontrados após otimização com U-PM3 das diversas conformações do radical **27**.

Para a 2-iodobenzamida **21**, adotou-se a conformação com a torção ϕ no valor de aproximadamente 270° (-90°) para realização da busca sistemática para determinação das conformações de menor energia da cadeia lateral O-alílica. Assim como para o radical **27**, foram geradas e otimizadas com R-PM3 diversas conformações para esta cadeia lateral com os mesmos valores pré-definidos das torções τ_1 a τ_4 , conforme o código ilustrado na Figura 2.11 (página 213).

Na Tabela 2.4 (página 216), encontram-se os dados das torções ϕ e τ_1 a τ_4 e da energia eletrônica relativa encontrados após otimização com R-PM3 das diversas conformações da 2-iodobenzamida **21**.

Tabela 2.3 - Parâmetros estruturais das conformações do radical **27**, distâncias interatômicas e energias eletrônicas relativas

Código ^a	Torção (graus)				Distância (Å)			Energia (kcal/mol)	Código ^a	Torção (graus)				Distância (Å)			Energia (kcal/mol)
	τ_1	τ_2	τ_3	τ_4	ϕ	C ¹² -C ⁸	C ¹² -C ⁹			τ_1	τ_2	τ_3	τ_4	ϕ	C ¹² -C ⁸	C ¹² -C ⁹	
AAAA	74,6	-170,2	-172,2	-146,4	-8,5	4,77	5,12	5,1	BBBC	-151,6	-86,1	-67,1	136,7	8,7	6,41	6,43	0
AAAB	66,0	-177,0	172,7	61,1	0,9	4,09	3,98	6,5	BCAA	-167,5	67,2	-155,7	2,5	3,3	8,59	9,69	1,5
AAAC	67,2	-175,2	172,2	174,6	2,5	4,00	4,92	4,9	BCAB	-168,0	65,0	-162,1	56,6	1,0	8,58	8,76	0,8
AABA	68,3	-174,5	-71,1	-56,5	1,3	5,91	6,24	4,8	BCAC	-174,6	65,8	-170,0	168,3	-3,1	8,57	9,78	1,6
AABB	77,9	-173,3	-82,3	40,3	5,3	5,92	6,93	4,5	BCBC	-174,9	76,6	-88,9	168,2	-3,4	8,16	9,29	0,6
AABC	70,4	-175,6	-75,6	-177,9	1,9	5,93	6,80	3,5	BCCA	-166,4	62,2	85,3	-47,0	2,4	8,23	7,85	0,7
AACA	68,5	173,7	83,9	-38,7	-0,2	5,37	5,72	4,5	BCCB	-166,8	60,9	72,2	56,1	-0,5	8,06	8,46	1,3
AACB	64,3	176,3	62,3	53,0	1,4	5,37	5,00	4,7	BCCC	-171,8	60,8	78,8	-173,3	1,0	8,15	9,29	0,1
AACC	68,8	176,9	73,4	177,5	4,4	5,18	6,13	3,5	CAAA	-67,6	179,4	-171,4	-65,0	-7,2	7,04	8,13	5,0
ACAA	58,9	94,2	-164,8	-138,5	0,7	3,50	4,36	3,4	CAAB	-69,8	176,1	-174,0	69,8	-6,1	7,12	6,90	4,7
ACAB	75,9	74,1	-174,4	39,9	-10,8	4,57	3,47	5,4	CAAC	-68,7	177,4	-172,4	-176,6	-7,1	7,07	7,92	3,6
ACAC	64,8	71,6	-166,2	164,1	1,2	3,42	3,84	5,0	CABA	-61,0	-175,2	-62,5	-60,1	-4,8	5,44	4,73	3,6
ACCA	56,0	87,8	77,9	-69,9	4,5	5,50	6,64	3,8	CABB	-66,9	-177,3	-82,8	51,4	-7,3	5,85	4,79	3,3
ACCB	51,1	70,9	53,8	89,0	-6,7	5,29	6,14	4,5	CABC	-62,3	-178,0	-62,2	-179,6	-6,1	5,40	6,25	2,7
ACCC	55,4	84,8	67,6	-147,4	6,2	5,46	6,26	2,8	CACA	-83,5	165,1	78,5	-19,5	-1,9	7,43	7,73	2,3
BAAA	-162,1	-171,3	164,5	-79,3	-1,9	7,96	8,20	4,4	CACB	-68,1	175,2	68,8	57,4	-5,8	7,22	8,32	3,2
BAAB	-165,6	-175,3	162,8	58,9	-1,9	7,89	8,95	4,7	CACC	-72,7	174,6	76,5	-179,3	-4,9	7,35	8,12	2,0
BAAC	-163,5	-172,8	162,5	172,3	-1,8	7,92	8,79	3,2	CBAA	-66,6	-67,2	161,8	-39,6	-10,3	7,82	7,44	2,6
BABA	-166,3	-175,0	-76,5	-57,3	-3,1	7,31	8,31	2,9	CBAB	-64,4	-68,7	170,4	76,5	-10,4	7,83	8,39	3,3
BABB	-150,7	-172,1	-78,9	20,6	3,1	7,37	7,06	1,8	CBAC	-64,1	-66,8	172,0	-171,7	-7,7	7,82	9,05	2,1
BABC	-164,9	-175,4	-80,3	-179,6	-3,0	7,37	8,14	1,7	CBBA	-73,7	-67,0	-75,8	-56,7	-11,9	8,32	8,74	1,6
BACA	-156,9	178,5	85,5	-49,9	11,8	6,90	5,98	2,4	CBBB	-69,9	-65,5	-84,8	55,4	-9,3	8,37	8,46	1,3
BACB	-155,4	171,1	73,7	16,0	10,9	6,68	6,36	2,3	CBBC	-64,8	-65,4	-79,6	168,4	-12,3	8,28	9,48	0,7
BACC	-160,9	179,1	58,0	170,5	3,1	6,15	6,97	1,8	CBCB	-60,9	-79,9	82,1	52,8	-10,7	7,66	7,51	2,0
BBAA	-164,8	-97,8	173,5	-51,6	4,1	7,86	8,73	3,0	CBCC	-56,0	-69,4	83,5	-157,9	-10,1	7,22	8,43	0,6
BBAB	-149,9	-83,8	-179,0	155,5	-1,5	8,41	9,22	0,8	CCAA	-85,4	80,7	175,3	-148,2	-7,3	7,50	7,92	1,0
BBAC	-174,8	-74,8	172,8	-166,1	-1,6	7,68	8,35	3,2	CCAB	-94,4	76,8	-174,0	134,9	-6,4	7,82	8,53	1,0
BBBA	-149,4	-82,8	-64,5	-88,0	12,4	6,33	7,05	0,9	CCAC	-85,3	80,1	169,5	-179,6	-4,1	7,31	7,77	1,2
BBBB	-150,5	-86,1	-80,1	39,5	8,4	6,78	5,88	0,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-

^a: os grupos de estruturas ABAA a ABCC, ACBA a ACBC, BBCA a BBCC, BCBA, BCBB, CBBA e CCBA a CCCC não geram conformações estáveis, colapsando no processo de otimização molecular devido às suas estruturas impróprias.

Tabela 2.4 - Parâmetros estruturais das conformações da 2-iodobenzamida **21** e energias eletrônicas relativas

Código ^a	Torção (graus)					Energia (kcal/mol)	Código ^a	Torção (graus)					Energia (kcal/mol)
	τ_1	τ_2	τ_3	τ_4	ϕ			τ_1	τ_2	τ_3	τ_4	ϕ	
AAAA	63,7	-176,4	-178,2	-137,7	-97,2	5,6	BBBC	-153,6	-82,8	-67,9	138,7	-93,4	1,1
AAAB	62,0	174,8	177,3	60,2	-95,2	7,0	BBCC	-152,0	-113,2	81,5	-169,9	-96,2	1,0
AAAC	64,7	177,4	-178,9	-158,6	-94,2	5,5	BCAA	-171,1	67,0	-154,5	-128,7	-95,4	2,3
AABA	63,1	-172,6	-78,6	-50,6	-91,8	4,5	BCAB	-170,6	65,0	-161,7	57,0	-94,7	1,8
AABB	64,9	-172,6	-84,1	28,8	-94,1	3,6	BCAC	-176,7	64,4	-170,5	169,6	-97,0	2,8
AABC	64,4	-173,6	-81,3	-176,1	-92,1	3,3	BCBB	-165,3	76,0	-86,9	152,0	-94,7	1,6
AACA	48,3	179,2	72,6	-60,0	-92,7	5,8	BCBC	-175,3	75,9	-88,5	168,2	-96,6	1,7
AACB	57,2	-179,9	55,6	65,5	-92,3	4,5	BCCA	-169,7	62,9	85,8	-42,6	-94,8	1,6
AACC	61,0	-175,4	51,7	177,8	-91,8	4,1	BCCB	-177,5	53,3	67,7	60,6	-97,0	3,2
ABBA	98,3	-105,5	-58,5	-150,3	-98,6	5,8	BCCC	-174,7	61,8	79,6	-169,1	-94,5	1,2
ABBB	97,7	-121,3	-64,6	134,9	-100,1	4,9	CAAA	-71,1	-179,9	-170,2	-64,9	-98,4	5,8
ABBC	97,8	-115,8	-68,5	139,2	-93,8	4,2	CAAB	-73,2	177,3	-172,9	69,5	-97,8	5,4
ACAA	62,2	97,9	-168,4	-154,9	-92,3	4,3	CAAC	-72,0	178,2	-171,5	-176,4	-98,5	4,4
ACAB	65,9	72,7	-171,3	98,6	-90,5	6,4	CABA	-69,8	-171,4	-62,0	-63,8	-99,4	3,6
ACAC	61,9	71,7	-171,4	154,8	-90,1	5,3	CABB	-59,0	-172,6	-73,4	66,3	-98,3	4,4
ACBA	54,9	92,9	-97,8	-64,8	-94,0	5,6	CABC	-62,8	-175,5	-71,6	175,0	-98,7	1,3
ACBC	55,6	85,0	-107,8	173,3	-94,0	4,5	CACA	-84,5	169,0	79,0	-21,0	-95,4	3,2
ACCA	49,9	86,8	77,1	-67,5	-93,1	4,5	CACB	-71,0	176,0	69,4	57,6	-97,4	4,0
ACCB	54,6	81,5	54,9	100,7	-90,0	4,4	CACC	-74,9	176,9	76,0	179,8	-96,9	2,8
ACCC	48,1	81,7	65,4	-149,1	-90,3	3,6	CBAA	-70,5	-67,3	162,2	-38,7	-99,6	3,5
BAAA	-166,1	-174,7	168,0	-75,3	-96,0	5,5	CBAB	-72,9	-69,4	164,0	94,4	-98,5	3,8
BAAB	-170,3	-178,4	166,7	60,8	-96,4	5,8	CBAC	-67,4	-67,0	171,1	-169,9	-99,4	3,0
BAAC	-167,8	-175,9	166,2	174,2	-96,4	4,3	CBBA	-76,6	-67,8	-71,4	-64,9	-102,3	2,6
BABA	-169,5	-176,7	-74,2	-58,0	-96,8	4,0	CBBB	-73,2	-64,9	-85,1	54,1	-100,9	2,3
BABB	-154,2	-173,6	-80,7	25,6	-96,1	3,1	CBBC	-70,9	-66,6	-79,2	165,9	-99,0	1,5
BABC	-167,4	-177,0	-78,6	-179,4	-96,4	2,7	CBCA	-72,4	-69,3	92,0	-151,1	-99,8	2,1
BACA	-167,1	172,6	78,1	-55,7	-93,4	2,2	CBCB	-65,9	-77,4	84,0	50,2	-101,1	2,9
BACB	-157,9	170,6	71,6	24,3	-92,1	3,4	CBCC	-60,0	-67,1	85,2	-159,5	-101,3	1,6
BACC	-160,7	177,1	61,1	160,5	-93,2	2,7	CCAA	-88,3	82,2	176,2	-132,2	-93,3	2,3
BBAA	-165,7	-94,9	172,2	-54,7	-94,1	4,1	CCAB	-94,7	79,2	-173,6	142,5	-93,6	1,9
BBAB	-152,5	-86,1	172,0	157,8	-94,8	2,1	CCAC	-84,0	83,8	171,8	169,9	-98,2	2,3
BBAC	-175,9	-74,1	171,0	-167,4	-95,8	4,1	CCBA	-94,1	91,6	-93,8	-26,5	-97,8	3,1
BBBA	-151,6	-81,2	-63,8	-91,7	-94,9	1,8	CCCB	-93,6	81,4	75,9	39,6	-99,7	1,6
BBBB	-156,0	-85,2	-76,7	29,9	-93,3	1,6	CCCC	-87,4	84,6	69,2	134,3	-96,9	0

^a: os grupos de estruturas ABAA a ABAC, ABCA a ABCC, ACBB, BBBA a BBCC, BCBA, CCBB, CCBC a CCCA não geram conformações estáveis, colapsando no processo de otimização molecular devido às suas estruturas impróprias.

3.5 Varredura do espaço conformacional e determinação das estruturas dos estados de transição e produtos de ciclização para o radical alílico **27**

Com base na Tabela 2.3 (página 215), foram selecionadas nove estruturas do radical **27** com até cerca de seis ângstrons para ambas as referidas distâncias interatômicas $C^{12}\dots C^8$ e $C^{12}\dots C^9$. Estas estruturas (AAAA, AAAB, AAAC, AACA, AACB, AACC, ACAA, ACAB e ACAC) foram modificadas por pequenas alterações fixas nas torções ϕ e $C^{11}-C^{10}-N-C^4$, de forma a aproximar o carbono C^{12} dos carbonos C^9 e C^8 para que os radicais ciclizados **33** e **35** (Figura 2.5, página 202) sejam formados. Eventualmente, as torções τ_1 a τ_4 sofreram modificações para tornar a simulação mais natural.

As estruturas de **33** e **35** obtidas foram em seguida otimizadas com U-PM3. O processo de alteração das torções e otimização foi repetido iterativamente para cada uma das nove conformações do radical **27** selecionadas até a obtenção de um total de nove diferentes estruturas otimizadas com U-PM3 para cada um dos radicais ciclizados 11-*endo* (**33**) e 10-*exo* (**35**).

A partir dessas 18 conformações, possíveis estruturas dos estados de transição **29** e **31** foram investigadas. O procedimento adotado para localização destes estados de transição baseou-se na abertura das ligações $C^{12}-C^9$ em **33** e $C^{12}-C^8$ em **35** em cada uma das conformações determinadas. A abordagem seguida, exemplificada a seguir para uma estrutura do estado de transição 11-*endo* **29**, foi essencialmente a mesma para a localização dos estados de transição.

Uma conformação do radical **33** foi otimizada com RO-PM3 com uma restrição: o comprimento da ligação $C^{12}-C^9$ formada na ciclização foi fixado em 1,5 Å. As demais coordenadas permaneceram inalteradas durante o processo de otimização. A nova conformação “congelada” sofreu um incremento de 0,3 Å na ligação $C^{12}-C^9$ (de 1,5 Å para 1,8 Å) e foi reotimizada com RO-PM3. O processo de incremento no comprimento da ligação, “congelamento” e reotimização com RO-PM3 foi repetido, gerando, por fim, estruturas semi-otimizadas com 1,5 Å, 1,8 Å, 2,1 Å, 2,4 Å, 2,7 Å e 3,0 Å de comprimento da ligação $C^{12}-C^9$, correspondendo a incrementos acumulados de 0, 0,3, 0,6, 0,9, 1,2 e 1,5 Å, respectivamente. Na

Figura 2.12, encontram-se representados os valores de energia relativa encontrados para cada uma destas estruturas semi-otimizadas.

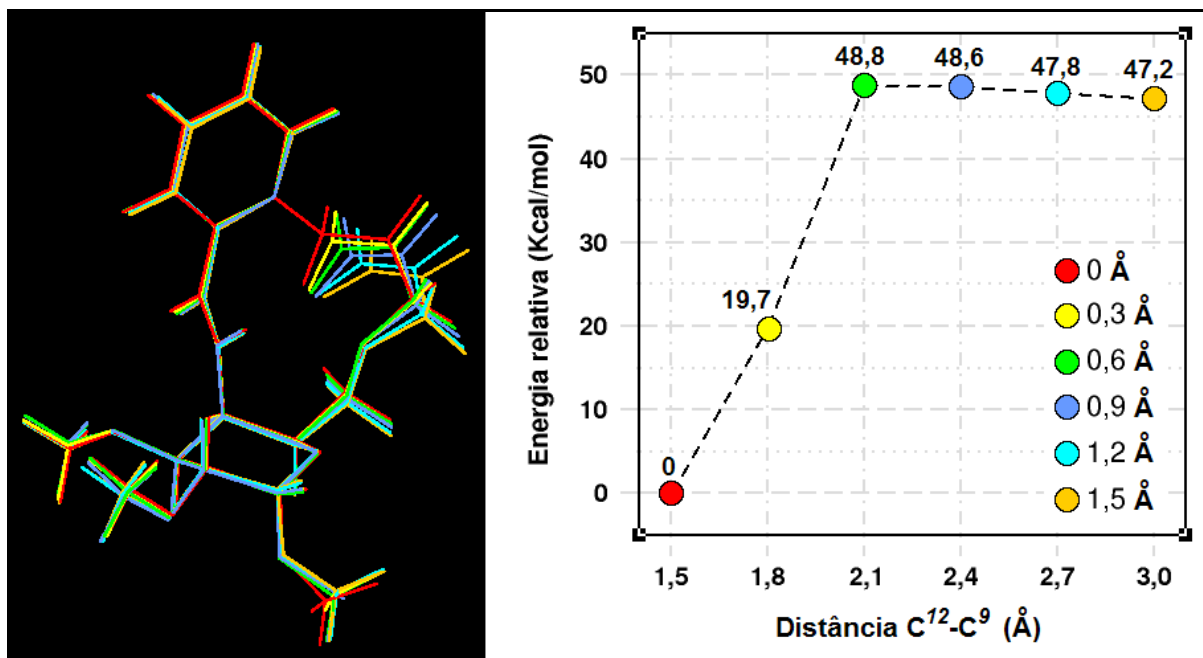


Figura 2.12 - Energia relativa em função da distância C¹²-C⁹ para as estruturas semi-otimizadas originadas do radical ciclizado **33**.

A etapa seguinte, após a análise da curva de energia obtida, consistiu na escolha do ponto de energia máxima da curva de energia potencial a partir do qual foi realizada a procura do estado de transição. Foi escolhida a estrutura correspondente ao incremento de 0,6 Å. Para esta estrutura, calculou-se com U-PM3 a sua matriz hessiana, fornecendo entre os resultados um espectro das frequências vibracionais desta conformação.

Com esta estrutura e a matriz hessiana calculada, passou-se em seguida à busca propriamente dita do estado de transição. O cálculo para determinação da estrutura de transição **29** foi feito com U-PM3 e atualização da matriz hessiana, refinando-se esta estrutura com U-PM3 para eliminação de frequências vibracionais imaginárias indesejadas até a obtenção de uma estrutura candidata para o estado de transição **29** que exhibe, em seu espectro de frequências vibracionais, apenas uma única frequência imaginária correspondente a um movimento na direção da

coordenada da ligação C¹²-C⁹ formada na ciclização, caracterizando-se assim o estado de transição encontrado. Esta estrutura do estado de transição **29** encontra-se representada em amarelo (à esquerda) e em destaque (no canto direito) na Figura 2.13.

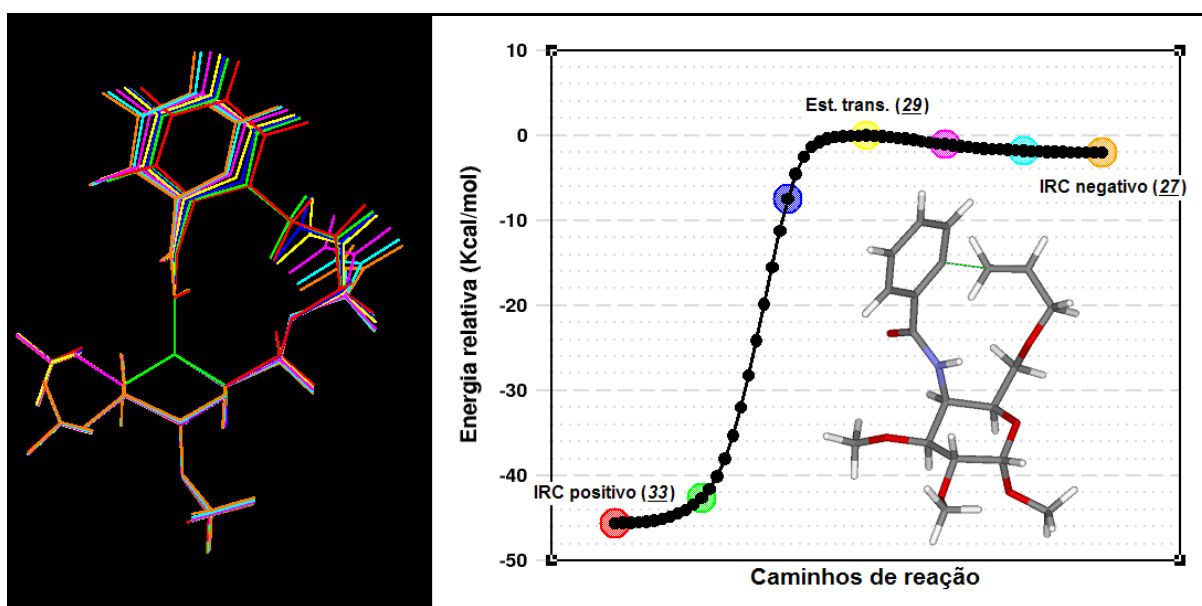


Figura 2.13 - Energia relativa das estruturas do IRC. Em destaque, no lado direito, a estrutura encontrada para o estado de transição **29**.

Para melhor caracterizar e testar a qualidade desta estrutura de transição **29** encontrada, foram determinados com U-PM3 os diferentes caminhos de reação intrínsecos (IRC's) que levam o estado de transição **29** ao produto radical ciclizado **33** (direção arbitrariamente denominada *caminho positivo* em consideração à direção da reação do radical não-ciclizado para o radical ciclizado) e de **29** ao reagente **27** (considerado como o radical arila formado; direção denominada *caminho negativo*).

O caminho IRC-positivo conduziu satisfatoriamente a uma estrutura otimizada para o radical **33** com uma diferença de energia desta para o estado de transição **29** encontrado da ordem de 46 kcal/mol. O caminho IRC-negativo conduziu igualmente a uma estrutura diferente e otimizada para o radical **27** com uma diferença de energia para o estado de transição **29** encontrado da ordem de apenas 2 kcal/mol.

As energias relativas calculadas para estas conformações e as distâncias C¹²-C⁹ encontradas estão mostradas na Tabela 2.5. Na Figura 2.13 (página 219), encontram-se as estruturas do estado de transição **29**, das estruturas finais **33** e **27**, respectivamente encontradas nos caminhos de reação positivo e negativo e de duas estruturas intermediárias para cada direção do caminho de reação.

Tabela 2.5 - Energias relativas determinadas para alguns pontos do IRC traçado na Figura 2.13

ESTRUTURA	Distância C ¹² -C ⁹ (Å)	Energia relativa (kcal/mol)
IRC-positivo (33 ; vermelho)	1,50	-45,6
Verde	1,52	-42,6
Azul	2,01	-7,4
Est. trans. (29 ; amarelo)	2,50	0
Magenta	3,22	-1,0
Ciano	3,82	-1,8
IRC-negativo (27 ; laranja)	4,15	-2,0

Por adoção deste procedimento, foram localizados e corretamente caracterizados, a partir das 18 estruturas de **33** e **35**, quatro diferentes conformações para o estado de transição 11-endo **29** e seis diferentes conformações para o estado de transição 10-exo **31**. Destas últimas, constatou-se que três delas conduziram ao radical ciclizado **35** com estereoquímica *R* para o novo estereocentro formado, enquanto que as outras três conduziram ao diastereoisômero de **35** com estereoquímica *S*. Para estes estados de transição **29** e **31** localizados, não foram determinados todos os IRC's, com exceção da conformação de **29** descrita para exemplificação.

Cada uma das nove conformações do radical reagente **27** selecionadas na janela de 6 Å foi comparada às estruturas de **29** e **31** encontradas, agrupando-se conforme a maior semelhança possível. O mesmo foi feito para as estruturas de **33** e **35** anteriormente determinadas. Formaram-se, assim, nove famílias (I a IX) contendo cinco estruturas: uma do radical reagente **27**, uma do estado de transição

11-endo **29**, uma do radical 11-endo ciclizado **33**, uma do estado de transição 10-exo **31** e uma do produto de ciclização radical 10-exo **35**. Em vários casos, diferentes estruturas do reagente associaram-se a uma mesma estrutura do estado de transição. Cada estrutura teve sua energia calculada com U-B3LYP, mostrada na Tabela 2.6.

Tabela 2.6 - Energias eletrônicas relativas (kcal/mol) para as nove famílias de cinco estruturas baseados no reagente radical alílico **27**

Família	Estrutura ^a	Energia ^b		Família	Estrutura ^a	Energia ^b	
		U-B3LYP	U-PM3			U-B3LYP	U-PM3
I	AAAA, endo (33)	-21,1	-43,1	VI	AACC, endo (33)	-22,8	-41,7
	Est. trans. 1 (29)	10,8	2,3		Est. trans. 2 (29)	9,0	1,5
	AAAA (27)	-2,3	0,3		AACC (27)	-0,8	-1,3
	Est. trans. S-5 (31)	15,8	5,3		Est. trans. R-7 (31)	12,0	3,1
	AAAA, S-exo (35)	-16,4	-30,4		AACC, R-exo (35)	-20,6	-36,7
II	AAAB, endo (33)	-22,5	-41,6	VII	ACAA, endo (33)	-23,2	-43,0
	Est. trans. 4 (29)	6,7	3,9		Est. trans. 1 (29)	10,8	2,3
	AAAB (27)	-0,9	1,8		ACAA (27)	-1,3	-1,4
	Est. trans. R-5 (31)	14,9	5,8		Est. trans. S-6 (31)	16,2	5,5
	AAAB, R-exo (35)	-16,1	-29,2		ACAA, S-exo (35)	-16,7	-30,8
III	AAAC, endo (33)	-22,7	-42,0	VIII	ACAB, endo (33)	-23,4	-41,2
	Est. trans. 1 (29)	10,8	2,3		Est. trans. 3 (29)	12,8	3,0
	AAAC (27)	-1,9	0,1		ACAB (27)	3,5	0,7
	Est. trans. S-5 (31)	15,8	5,3		Est. trans. R-6 (31)	16,0	5,5
	AAAC, S-exo (35)	-17,4	-30,3		ACAB, R-exo (35)	-14,0	-32,6
IV	AACA, endo (33)	-23,4	-43,4	IX	ACAC, endo (33)	-24,5	-40,9
	Est. trans. 1 (29)	10,8	2,3		Est. trans. 3 (29)	12,8	3,0
	AACA (27)	1,6	-0,3		ACAC (27)	3,1	0,2
	Est. trans. S-7 (31)	16,8	4,8		Est. trans. R-6 (31)	16,0	5,5
	AACA, S-exo (35)	-14,8	-33,6		ACAC, R-exo (35)	-14,6	-33,0
V	AACB, endo (33)	-22,7	-43,5	MÉDIA	Prod. cicliz. endo (33)	-22.9 ± 0.9	-42.3 ± 1.0
	Est. trans. 1 (29)	10,8	2,3		Est. trans. endo (29)	10.6 ± 1.9	2.5 ± 0.7
	AACB (27)	-1,0	-0,1		Reagente (27)	0.0 ± 2.2	0.0 ± 1.0
	Est. trans. S-7 (31)	16,8	4,8		Est. trans. exo (31)	15.6 ± 1.5	5.1 ± 0.8
	AACB, S-exo (35)	-16,3	-33,8		Prod. cicliz. exo (35)	-16.3 ± 1.9	-32.3 ± 2.3

^a: na nomenclatura das estruturas relacionadas às ciclizações pelo modo exo, o sistema R/S foi empregado nos estados de transição e nos produtos de ciclização para caracterizar a estereoquímica do produto de ciclização formado.

^b: a energia média das nove conformações do reagente alílico **27** foi tomada como zero, sendo todas as energias relativas a este valor; para cada método de cálculo empregado (U-PM3 e U-B3LYP), calculou-se a referida média.

3.6 Varredura do espaço conformacional e determinação das estruturas dos estados de transição e produtos de ciclização para o radical cinamílico 28

As 45 estruturas geradas ao final do processo descrito no item anterior para os radicais 27, 29, 31, 33 e 35 foram modificadas pela substituição do átomo de hidrogênio “*trans*” do grupo alila pelo grupo fenila, formando os radicais 28, 30, 32, 34 e 36. Cada estrutura foi devidamente reotimizada com U-PM3, dando-se atenção especial aos estados de transição 30 e 32 (suas estruturas, devidamente recalculadas e reotimizadas, mantiveram presente uma única frequência imaginária). O resultado obtido mostrou-se muito semelhante ao original, evitando-se a repetição do processo de geração das 81 estruturas para a análise conformacional sistemática do reagente radical 28. As energias eletrônicas relativas de cada nova família I a IX, constituída de uma conformação dos radicais 28, 30, 32, 34 e 36 estão na Tabela 2.7 (página 223).

Assim como para os estados de transição 10-*exo* 31 caracterizados, constatou-se que três dos seis estados de transição 10-*exo* 32 conduziram ao radical ciclizado 36 com estereoquímica *R* e os outros três conduziram ao diastereoisômero de 36 com estereoquímica *S*. Foi constatado também que um dos quatro estados de transição 11-*endo* 30 conduziu ao radical ciclizado 34 com estereoquímica *R*, enquanto que os outros três conduziram ao diastereoisômero de configuração *S*.

Para estes estados de transição 30 e 32 localizados, não foram determinados todos os IRC's. Adotou-se a mesma abordagem de consideração, como pontos finais do traçado dos IRC's, as nove conformações do radical reagente cinamílico 28 análogas às do reagente radical alílico 27, e as estruturas dos radicais ciclizados 34 e 36, análogas às de 33 e 35 anteriormente determinadas.

Tabela 2.7 - Energias eletrônicas relativas (kcal/mol) para as nove famílias de cinco estruturas baseados no reagente radical cinamílico **28**

Família	Estrutura ^a	Energia ^b		Família	Estrutura ^a	Energia ^b	
		U-B3LYP	U-PM3			U-B3LYP	U-PM3
I	AAAA, R-endo (34)	-17.0	-33.3	VI	AACC, S-endo (34)	-15.6	-32.4
	Est. trans. R-1 (30)	14.3	3.9		Est. trans. S-2 (30)	15.5	3.9
	AAAA (28)	-2.4	0.6		AACC (28)	-2.5	-1.2
	Est. trans. S-5 (32)	12.6	5.2		Est. trans. R-7 (32)	10.9	2.2
	AAAA, S-exo (36)	-24.4	-37.3		AACC, R-exo (36)	-31.7	-43.1
II	AAAB, S-endo (34)	-15.9	-31.0	VII	ACAA, R-endo (34)	-16.6	-33.3
	Est. trans. S-4 (30)	12.5	6.9		Est. trans. R-1 (30)	14.3	3.9
	AAAB (28)	-0.9	2.1		ACAA (28)	-0.2	-1.2
	Est. trans. R-5 (32)	10.9	6.1		Est. trans. S-6 (32)	14.1	5.3
	AAAB, R-exo (36)	-26.9	-36.3		ACAA, S-exo (36)	-25.3	-38.0
III	AAAC, R-endo (34)	-15.2	-33.2	VIII	ACAB, S-endo (34)	-14.0	-29.9
	Est. trans. R-1 (30)	14.3	3.9		Est. trans. S-3 (30)	16.1	6.5
	AAAC (28)	0.2	-0.2		ACAB (28)	4.1	1.0
	Est. trans. S-5 (32)	12.6	5.2		Est. trans. R-6 (32)	12.6	4.4
	AAAC, S-exo (36)	-24.6	-35.3		ACAB, R-exo (36)	-24.6	-39.1
IV	AACA, R-endo (34)	-16.8	-34.8	IX	ACAC, S-endo (34)	-14.0	-29.9
	Est. trans. R-1 (30)	14.3	3.9		Est. trans. S-3 (30)	16.1	6.5
	AACA (28)	0.9	-0.4		ACAC (28)	2.3	0.1
	Est. trans. S-7 (32)	13.9	4.5		Est. trans. R-6 (32)	12.6	4.4
	AACA, S-exo (36)	-24.9	-39.3		ACAC, R-exo (36)	-24.6	-39.1
V	AACB, R-endo (34)	-16.8	-34.8	MÉDIA	Prod. cicliz. endo (34)	-15.8 ± 1.2	-32.5 ± 1.9
	Est. trans. R-1 (30)	14.3	3.9		Est. trans. endo (30)	14.6 ± 1.1	4.8 ± 1.4
	AACB (28)	-1.5	-0.8		Reagente (28)	0.0 ± 2.2	0.0 ± 1.1
	Est. trans. S-7 (32)	13.9	4.5		Est. trans. exo (32)	12.7 ± 1.2	4.6 ± 1.1
	AACB, S-exo (36)	-24.9	-39.3		Prod. cicliz. exo (36)	-25.8 ± 2.3	-38.5 ± 2.2

^a: na nomenclatura das estruturas relacionadas às ciclizações pelo modo *exo*, o sistema *R/S* foi empregado nos estados de transição e nos produtos de ciclização para caracterizar a estereoquímica do produto de ciclização formado.

^b: a *energia média* das nove conformações do reagente cinamílico **28** foi tomada como zero, sendo todas as energias relativas a este valor; para cada método de cálculo empregado (U-PM3 e U-B3LYP), calculou-se a referida média.

3.7 Determinação de parâmetros cinéticos e termodinâmicos dos radicais reagentes 27 e 28, dos estados de transição 29 a 32 e dos radicais ciclizados 33 a 36

Para os dois grupos de 45 estruturas derivadas das espécies radicais 27 e 28, foram calculados com U-PM3 os parâmetros de energia livre de Gibbs (G), entalpia (H) e entropia (S) em função de várias temperaturas (273,15 K; 298,15 K; 323,15 K; 353,15 K; 363,15 K; 373,15 K; 393,15 K), devido às condições experimentais empregadas para as reações de carbociclicização radicalar (que requerem temperaturas mais elevadas). Em seguida, foram calculados os parâmetros termodinâmicos de ativação ΔG^\ddagger , ΔH^\ddagger e ΔS^\ddagger e de reação ΔG° , ΔH° e ΔS° , bem como as constantes de velocidade k_{vel} e de equilíbrio K_{eq} para as reações de ciclização dos radicais 27 e 28.

As quantidades termodinâmicas foram avaliadas pelas aproximações do oscilador harmônico simples para cada modo normal de vibração de uma estrutura molecular dada e do rotor rígido para o movimento de rotação, com a contribuição do movimento de translação do centro de massa^[76].

As variações de entalpia, de entropia e de energia livre de Gibbs de ativação e as constantes de velocidade para as reações de ciclização estão relacionadas na Tabela 2.8 (página 225). As variações de entalpia, de entropia e de energia livre de Gibbs da reação global, bem como as constantes de equilíbrio, estão relacionadas na Tabela 2.9 (página 226).

Tabela 2.8 - Parâmetros médios de ativação calculados com U-PM3 e corrigidos com a energia eletrônica U-B3LYP para as espécies **27** a **36**

ENERGIAS DE ATIVAÇÃO ^{a, b}					
Processo	Temperatura (K)	ΔG^\ddagger (U-B3LYP)	ΔH^\ddagger (U-B3LYP)	ΔS^\ddagger	k_{vel} (U-B3LYP)
27 → 29 (cicliz. 11-endo)	273,15	10,5 ± 1,8	11,6 ± 2,2	3,9 ± 4,8	(1,33 ± 2,80) × 10 ⁻⁰⁷
	298,15	10,4 ± 1,8	11,7 ± 2,2	4,2 ± 4,9	(5,31 ± 10,58) × 10 ⁻⁰⁷
	323,15	10,3 ± 1,8	11,8 ± 2,2	4,5 ± 5,0	(1,76 ± 3,38) × 10 ⁻⁰⁶
	353,15	10,2 ± 1,9	11,9 ± 2,2	4,8 ± 5,1	(6,09 ± 11,36) × 10 ⁻⁰⁶
	363,15	10,1 ± 1,9	11,9 ± 2,2	4,9 ± 5,1	(8,87 ± 16,42) × 10 ⁻⁰⁶
	373,15	10,1 ± 1,9	11,9 ± 2,2	5,1 ± 5,1	(1,27 ± 2,33) × 10 ⁻⁰⁵
	393,15	10,0 ± 1,9	12,0 ± 2,3	5,2 ± 5,2	(2,48 ± 4,52) × 10 ⁻⁰⁵
27 → 31 (cicliz. 10-exo)	273,15	16,7 ± 2,4	16,4 ± 2,5	-1,2 ± 6,0	(1,26 ± 2,39) × 10 ⁻¹²
	298,15	16,7 ± 2,4	16,4 ± 2,5	-0,9 ± 6,1	(9,78 ± 17,55) × 10 ⁻¹²
	323,15	16,7 ± 2,5	16,5 ± 2,5	-0,6 ± 6,2	(5,66 ± 9,51) × 10 ⁻¹¹
	353,15	16,7 ± 2,5	16,7 ± 2,5	-0,2 ± 6,3	(3,45 ± 5,30) × 10 ⁻¹⁰
	363,15	16,7 ± 2,6	16,7 ± 2,5	-0,1 ± 6,4	(5,96 ± 8,82) × 10 ⁻¹⁰
	373,15	16,7 ± 2,6	16,7 ± 2,5	0,0 ± 6,4	(1,00 ± 1,43) × 10 ⁻⁰⁹
	393,15	16,7 ± 2,7	16,8 ± 2,6	0,2 ± 6,5	(2,66 ± 3,49) × 10 ⁻⁰⁹
28 → 30 (cicliz. 11-endo)	273,15	11,5 ± 2,8	13,3 ± 1,9	6,5 ± 5,4	(1,95 ± 2,98) × 10 ⁻⁰⁸
	298,15	11,4 ± 3,0	13,4 ± 1,9	6,7 ± 5,5	(1,18 ± 1,72) × 10 ⁻⁰⁷
	323,15	11,2 ± 3,1	13,4 ± 1,9	6,8 ± 5,6	(5,52 ± 7,62) × 10 ⁻⁰⁷
	353,15	11,0 ± 3,2	13,4 ± 1,8	7,0 ± 5,7	(2,70 ± 3,52) × 10 ⁻⁰⁶
	363,15	10,9 ± 3,3	13,5 ± 1,8	7,0 ± 5,7	(4,36 ± 5,57) × 10 ⁻⁰⁶
	373,15	10,8 ± 3,3	13,5 ± 1,8	7,0 ± 5,7	(6,87 ± 8,66) × 10 ⁻⁰⁶
	393,15	10,7 ± 3,4	13,5 ± 1,8	7,1 ± 5,8	(1,60 ± 1,98) × 10 ⁻⁰⁵
28 → 32 (cicliz. 10-exo)	273,15	9,6 ± 2,6	11,1 ± 2,4	5,3 ± 5,3	(5,50 ± 13,21) × 10 ⁻⁰⁶
	298,15	9,5 ± 2,6	11,1 ± 2,4	5,4 ± 5,4	(1,89 ± 4,44) × 10 ⁻⁰⁵
	323,15	9,3 ± 2,7	11,1 ± 2,4	5,6 ± 5,5	(5,39 ± 12,45) × 10 ⁻⁰⁵
	353,15	9,2 ± 2,8	11,2 ± 2,4	5,7 ± 5,6	(1,58 ± 3,58) × 10 ⁻⁰⁴
	363,15	9,1 ± 2,8	11,2 ± 2,4	5,8 ± 5,6	(2,18 ± 4,91) × 10 ⁻⁰⁴
	373,15	9,1 ± 2,8	11,2 ± 2,4	5,8 ± 5,7	(2,97 ± 6,63) × 10 ⁻⁰⁴
	393,15	8,9 ± 2,9	11,3 ± 2,4	5,9 ± 5,7	(5,24 ± 11,57) × 10 ⁻⁰⁴

^a: para os conjuntos de estruturas das tabelas 2.6 e 2.7 (páginas 221 e 223), foram calculadas estes parâmetros; os valores aqui representados referem-se à média aritmética das variações e constantes calculadas e refletem as mesmas tendências observadas para os conjuntos individuais; ΔG e ΔH expressos em kcal/mol; ΔS expresso em cal/mol/K; $k_{vel} = \exp(-\Delta G^\ddagger/RT)$.

^b: inclusão da energia eletrônica: ΔH^\ddagger (U-B3LYP) = $\Delta H^\ddagger + \Delta E^\ddagger$ (U-B3LYP); ΔG^\ddagger (U-B3LYP) = $\Delta G^\ddagger + \Delta E^\ddagger$ (U-B3LYP); ΔE^\ddagger é a energia eletrônica média de ativação, correspondendo à energia eletrônica média dos estados de transição conforme as tabelas 2.6 e 2.7 (páginas 221 e 223).

Tabela 2.9 - Parâmetros médios da reação global calculados com U-PM3 e corrigidos com a energia eletrônica U-B3LYP para as espécies **27** a **36**

ENERGIAS DE REAÇÃO ^{a, b}					
Processo	Temperatura (K)	ΔG° (U-B3LYP)	ΔH° (U-B3LYP)	ΔS°	K_{eq} (U-B3LYP)
27 → 33 (cicliz. 11-endo)	273,15	-16,3 ± 2,9	-20,3 ± 2,8	-14,9 ± 7,0	(2,15 ± 4,08) × 10 ⁺¹⁵
	298,15	-15,9 ± 3,0	-20,4 ± 2,8	-15,0 ± 7,2	(6,43 ± 13,62) × 10 ⁺¹³
	323,15	-15,5 ± 3,0	-20,4 ± 2,9	-15,0 ± 7,4	(3,43 ± 7,91) × 10 ⁺¹²
	353,15	-15,1 ± 3,2	-20,4 ± 2,9	-15,0 ± 7,6	(1,83 ± 4,50) × 10 ⁺¹¹
	363,15	-14,9 ± 3,2	-20,4 ± 2,9	-15,0 ± 7,6	(7,70 ± 19,28) × 10 ⁺¹⁰
	373,15	-14,8 ± 3,2	-20,4 ± 2,9	-15,0 ± 7,7	(3,40 ± 8,64) × 10 ⁺¹⁰
	393,15	-14,5 ± 3,3	-20,4 ± 2,9	-15,0 ± 7,8	(7,62 ± 19,78) × 10 ⁺⁰⁹
27 → 35 (cicliz. 10-exo)	273,15	-10,1 ± 2,3	-14,3 ± 1,8	-15,4 ± 7,7	(4,02 ± 10,50) × 10 ⁺⁰⁹
	298,15	-9,7 ± 2,4	-14,3 ± 1,8	-15,4 ± 7,9	(2,93 ± 7,09) × 10 ⁺⁰⁸
	323,15	-9,3 ± 2,6	-14,3 ± 1,8	-15,4 ± 8,1	(3,32 ± 7,29) × 10 ⁺⁰⁷
	353,15	-8,9 ± 2,8	-14,3 ± 1,8	-15,4 ± 8,3	(3,86 ± 7,38) × 10 ⁺⁰⁶
	363,15	-8,7 ± 2,8	-14,3 ± 1,8	-15,3 ± 8,3	(2,07 ± 3,77) × 10 ⁺⁰⁶
	373,15	-8,6 ± 2,9	-14,3 ± 1,8	-15,3 ± 8,4	(1,16 ± 2,01) × 10 ⁺⁰⁶
	393,15	-8,3 ± 3,0	-14,3 ± 1,9	-15,3 ± 8,5	(4,01 ± 6,47) × 10 ⁺⁰⁵
28 → 34 (cicliz. 11-endo)	273,15	-11,8 ± 2,8	-14,7 ± 1,4	-10,7 ± 6,1	(1,37 ± 2,65) × 10 ⁺¹¹
	298,15	-11,6 ± 3,0	-14,8 ± 1,4	-10,8 ± 6,2	(1,26 ± 2,61) × 10 ⁺¹⁰
	323,15	-11,3 ± 3,1	-14,8 ± 1,4	-11,0 ± 6,3	(1,71 ± 3,73) × 10 ⁺⁰⁹
	353,15	-11,0 ± 3,3	-14,9 ± 1,4	-11,1 ± 6,4	(2,28 ± 5,27) × 10 ⁺⁰⁸
	363,15	-10,9 ± 3,3	-14,9 ± 1,4	-11,1 ± 6,5	(1,26 ± 2,95) × 10 ⁺⁰⁸
	373,15	-10,7 ± 3,4	-14,9 ± 1,4	-11,2 ± 6,5	(7,20 ± 17,08) × 10 ⁺⁰⁷
	393,15	-10,5 ± 3,5	-14,9 ± 1,4	-11,2 ± 6,6	(2,57 ± 6,23) × 10 ⁺⁰⁷
28 → 36 (cicliz. 10-exo)	273,15	-21,5 ± 2,6	-25,0 ± 2,5	-12,9 ± 5,0	(5,78 ± 9,73) × 10 ⁺¹⁸
	298,15	-21,1 ± 2,7	-25,1 ± 2,5	-13,1 ± 5,1	(9,11 ± 15,51) × 10 ⁺¹⁶
	323,15	-20,8 ± 2,7	-25,1 ± 2,5	-13,3 ± 5,2	(2,74 ± 4,73) × 10 ⁺¹⁵
	353,15	-20,4 ± 2,8	-25,2 ± 2,5	-13,5 ± 5,3	(7,88 ± 13,83) × 10 ⁺¹³
	363,15	-20,3 ± 2,8	-25,2 ± 2,5	-13,6 ± 5,3	(2,76 ± 4,86) × 10 ⁺¹³
	373,15	-20,1 ± 2,9	-25,2 ± 2,5	-13,6 ± 5,4	(1,02 ± 1,81) × 10 ⁺¹³
	393,15	-19,9 ± 2,9	-25,3 ± 2,5	-13,7 ± 5,4	(1,63 ± 2,90) × 10 ⁺¹²

^a: para os conjuntos de estruturas das tabelas 2.6 e 2.7 (páginas 221 e 223), foram calculadas estes parâmetros; os valores aqui representados referem-se à média aritmética das variações e constantes calculadas e refletem as mesmas tendências observadas para os conjuntos individuais; ΔG e ΔH expressos em kcal/mol; ΔS expresso em cal/mol/K; $K_{eq} = \exp(-\Delta G^\circ/RT)$.

^b: inclusão da energia eletrônica: ΔH° (U-B3LYP) = ΔH° + ΔE° (U-B3LYP); ΔG° (U-B3LYP) = ΔG° + ΔE° (U-B3LYP); ΔE° é a energia eletrônica média da reação final, correspondendo à energia eletrônica média dos produtos de ciclização conforme as tabelas 2.6 e 2.7 (páginas 221 e 223).

3.8 Determinação das estruturas dos estados de transição **43** a **48** e **108** e dos radicais resultantes de transferência de átomos de hidrogênio

Para investigar a possibilidade da transferência intramolecular de átomos de hidrogênio, competindo com as reações de carbociclação radicalar, foram determinadas algumas possíveis estruturas dos estados de transição **43** a **48** (figuras 2.6, página 202 e 2.14) para as transferências intramoleculares dos hidrogênios H-metilênico, H-*exo* e H-*endo*, respectivamente ligados a C⁷, C⁸ e C⁹ (doravante denominados como H⁷, H⁸ e H⁹) em **27** e **28**, além de um dos hidrogênios da posição *orto* no grupo cinamila de **28** (referido como H^{*orto*}), por meio do estado de transição **108** (Figura 2.14) formando o novo radical fenila **109**.

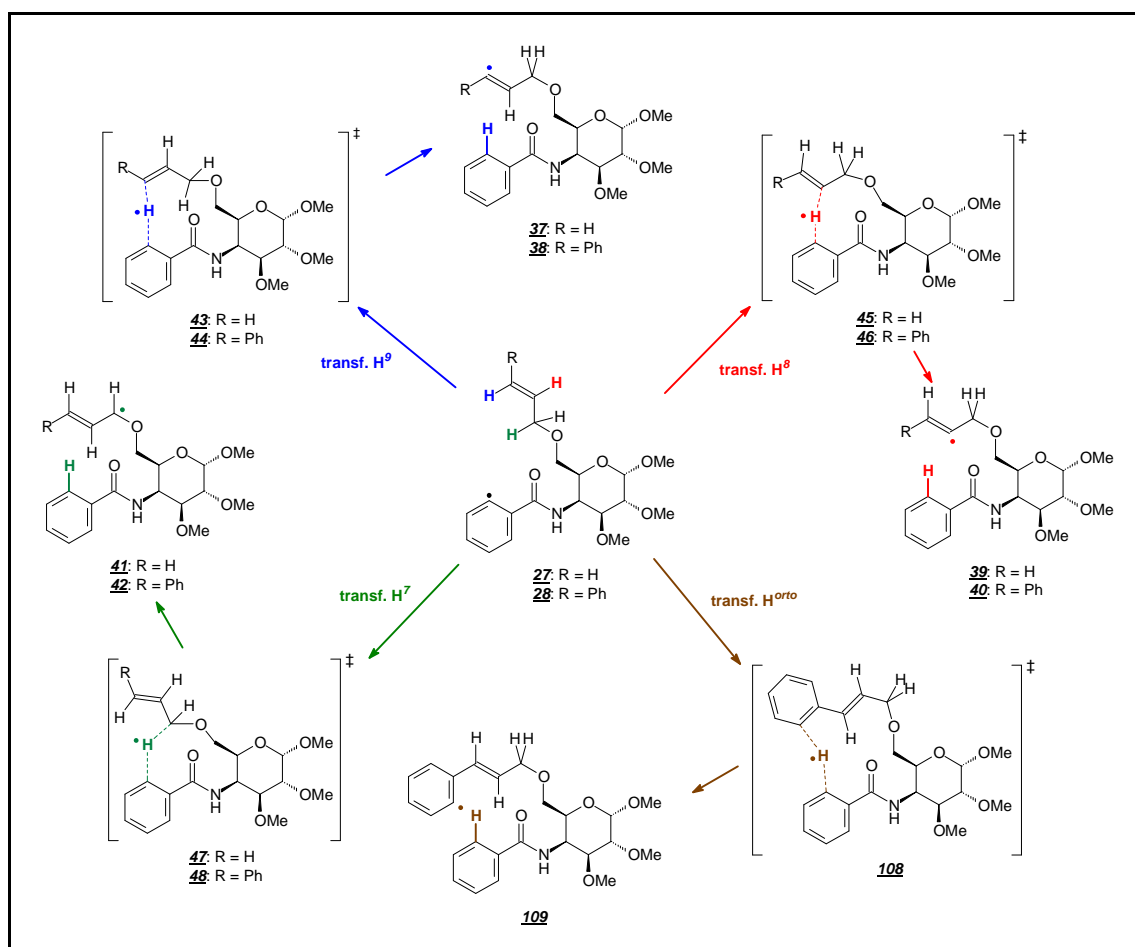


Figura 2.14 - Principais estados de transição e radicais finais para transferência intramolecular de átomos de hidrogênio pelo radical arila investigadas.

Para este fim, as nove estruturas dos radicais reagentes **27** e **28** com até 6 Å para as distâncias interatômicas $C^{12}\dots C^8$ e $C^{12}\dots C^9$ tiveram medidas as distâncias interatômicas entre C^{12} e H^7 , H^8 , H^9 e H^{orto} , no caso de **28**. Estes resultados encontram-se na Tabela 2.10.

Tabela 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 **27** e **28**

Conformação	C^9	C^8	$H^9_{1^a}$	$H^9_{2^a}$	H^8	$H^7_{1^a}$	$H^7_{2^a}$	$H^{orto}_{1^b}$	$H^{orto}_{2^b}$	
27	AAAA	5,12	4,77	5,53	5,37	4,71	5,05	6,13	-	-
	AAAB	3,98	4,09	4,30	4,02	4,21	5,18	5,66	-	-
	AAAC	4,92	4,00	5,93	4,95	3,00	5,08	5,62	-	-
	AACA	5,72	5,37	5,76	6,29	5,71	6,07	4,71	-	-
	AACB	5,00	5,37	4,04	5,85	6,45	5,62	4,14	-	-
	AACC	6,13	5,18	6,63	6,68	4,96	5,83	4,38	-	-
	ACAA	4,36	3,50	5,41	4,31	2,40	5,33	4,65	-	-
	ACAB	3,47	4,57	2,46	3,75	5,54	6,03	5,01	-	-
	ACAC	3,84	3,42	4,60	3,86	3,01	5,23	4,35	-	-
28	AAAA	5,04	4,57	5,53	-	4,41	4,93	5,97	5,01	6,66
	AAAB	4,50	4,56	4,83	-	4,64	5,65	6,00	4,82	5,45
	AAAC	4,76	3,76	5,79	-	2,69	4,93	5,35	2,94	7,05
	AACA	5,39	5,34	5,01	-	6,04	5,85	4,42	7,22	6,39
	AACB	5,16	5,67	4,26	-	6,67	6,33	4,96	7,63	5,29
	AACC	6,07	4,92	6,77	-	4,38	5,77	4,31	5,41	8,51
	ACAA	4,84	3,85	5,87	-	2,79	5,54	4,77	2,98	7,10
	ACAB	3,98	5,02	2,95	-	6,01	6,35	5,28	6,51	3,00
ACAC	4,67	4,07	5,43	-	3,56	5,71	4,76	3,88	6,48	

^a: os índices subscritos 1 e 2 aplicam-se aos dois átomos de hidrogênio, no caso de H^9 em **27**, e aos outros dois hidrogênios metilênicos H^7 da cadeia lateral; obviamente, no caso do grupo cinamila, há apenas um H^9 disponível.

^b: os índices subscritos 1 e 2 aplicam-se aos dois átomos de hidrogênio cinamílicos *orto*-aromáticos H^{orto} de **28** possíveis.

Com base nestes dados, foram selecionadas, tanto para **27** como para **28**, as conformações ACAB para busca dos estados de transição **43** e **44** (transferência de H^9) e ACAA, para os estados de transição **45** e **46**

(transferência de H^8). Foram selecionadas também as conformações AACB do radical **27** e AACB do radical **28**, para busca dos estados de transição **47** e **48** (transferência de H^7), e AACB do radical **28**, para o estado de transição **108**, associado à transferência de H^{orto} . Estas estruturas selecionadas, por apresentarem as menores distâncias interatômicas correspondentes segundo a Tabela 2.10 (página 228), mostraram-se mais atraentes para esta etapa. A partir destas estruturas e com o mesmo procedimento básico de variação de distâncias interatômicas, localizou-se uma possível estrutura para cada um dos estados de transição **43** a **47** e **108**. As estruturas dos radicais **37** a **41** e **109** foram localizadas por meio da determinação dos IRC's a partir dos estados de transição **43** a **47** e **108**.

Para determinação do estado de transição **48**, traçou-se “manualmente” o IRC para transferência de H^7 de **28**, tomando por base a estrutura do estado de transição **47** encontrado. Nesta estrutura, um dos hidrogênios H^9 foi substituído pelo grupo fenila, formando uma estrutura próxima de **48**. Esta estrutura, após otimização estrutural com U-PM3 para ajuste do grupo fenila, teve a coordenada da ligação C^7-H^7 devidamente alinhada na direção de C^{12} , sendo depois alterada em incrementos de 0,1 e 0,3 Å nos dois sentidos. Cada uma destas conformações foi otimizada com U-PM3 para ajuste com manutenção das distâncias fixadas. A estrutura com o hidrogênio deslocado por 0,3 Å na direção de C^{12} foi ainda reotimizada livremente com U-PM3 para simular a etapa final da transferência do hidrogênio para o radical arila. Cada uma destas seis estruturas teve sua energia no ponto calculada com U-B3LYP, mostradas na Tabela 2.11, página 231.

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

Um par de estruturas dos estados de transição de ciclização 11-*endo* **29** e **30** e 10-*exo* **31** e **32** foi selecionado. Estes pares correspondem aos estados de transição de ciclização 11-*endo* identificados como 3 (**29**) e S-3 (**30**) e 10-*exo* R-6 (**31** e **32**) nas tabelas 2.6 e 2.7 (páginas 221 e 223). Também foram selecionadas as estruturas dos estados de transição de transferência de hidrogênios **43** a **47**.

Para todas estas estruturas, foram determinados os IRC's. As estruturas finais de reagentes e produtos ainda apresentaram, em alguns casos, algumas frequências imaginárias indesejadas, mesmo de pequenos valores. Foi feito, então, um refinamento destas por otimização com U-PM3 e um gradiente mais fino até que, sem que fossem observadas quaisquer alterações estruturais notáveis, estas frequências foram eliminadas ou reduzidas ao máximo. Foram calculados os parâmetros termodinâmicos e cinéticos em função das temperaturas de 273,15, 298,15, 323,15, 353,15, 363,15, 373,15 e 393,15 K para os estados de transição selecionados e para as estruturas assintóticas dos IRC's das reações elementares. Foram calculadas também para essas estruturas as energias no ponto com U-B3LYP.

As estruturas dos reagentes e produtos encontradas para os IRC's tiveram seus parâmetros termodinâmicos calculados com U-PM3. As energias eletrônicas relativas para estes estados de transição **43** a **47** e os reagentes e produtos **27**, **28** e **37** a **41** determinados nos IRC's foram calculadas com U-B3LYP. Como não foi possível determinar com U-PM3 uma estrutura para o estado de transição **48**, não foram determinados os parâmetros cinéticos e termodinâmicos para este caso, mas as estruturas resultantes do traçado tiveram suas energias no ponto calculadas com U-B3LYP.

Na Tabela 2.11 (página 231), encontram-se os dados dos parâmetros termodinâmicos determinados para esta etapa de refinamento, complementada com dados das tabelas 2.6 e 2.7 (páginas 221 e 223).

Tabela 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

Grupo, estrutura e energia relativa (kcal/mol)	Temp. (K)	ΔG^\ddagger (kcal/mol) ^a	ΔH^\ddagger (kcal/mol) ^a	ΔS^\ddagger (cal/mol/K)	k_{vel}
27 , cicliz. 11-endo $\Delta E^\ddagger = 8,1$ Reag. IRC (27) = 4,8 Est. trans. (29) = 12,8 Prod. IRC (33) = -23,4 Reag.: ACAB (3,5)	273,15	8,3	7,1	-4,3	$2,32 \times 10^{-07}$
	298,15	8,4	7,1	-4,5	$6,93 \times 10^{-07}$
	323,15	8,5	7,0	-4,7	$1,74 \times 10^{-06}$
	353,15	8,7	6,9	-4,9	$4,36 \times 10^{-06}$
	363,15	8,7	6,9	-4,9	$5,73 \times 10^{-06}$
	373,15	8,8	6,9	-5,0	$7,40 \times 10^{-06}$
	393,15	8,9	6,9	-5,1	$1,19 \times 10^{-05}$
27 , cicliz. 10-exo $\Delta E^\ddagger = 4,8$ Reag. IRC (27) = 11,2 Est. trans. (31) = 16,0 Prod. IRC (35) = -16,7 Reag.: ACAA (-1,3)	273,15	5,1	4,0	-3,8	$8,55 \times 10^{-05}$
	298,15	5,2	4,0	-3,9	$1,60 \times 10^{-04}$
	323,15	5,3	4,0	-4,0	$2,68 \times 10^{-04}$
	353,15	5,4	3,9	-4,1	$4,53 \times 10^{-04}$
	363,15	5,4	3,9	-4,2	$5,29 \times 10^{-04}$
	373,15	5,5	3,9	-4,2	$6,12 \times 10^{-04}$
	393,15	5,6	3,9	-4,3	$8,00 \times 10^{-04}$
27 , transf. H ⁹ $\Delta E^\ddagger = 10,1$ Reag. IRC (27) = 14,9 Est. trans. (43) = 25,0 Prod. IRC (37) = 9,2 Reag.: ACAB (3,5)	273,15	5,3	5,9	2,0	$5,35 \times 10^{-05}$
	298,15	5,3	5,9	1,9	$1,33 \times 10^{-04}$
	323,15	5,2	5,9	1,9	$2,85 \times 10^{-04}$
	353,15	5,2	5,9	1,9	$6,19 \times 10^{-04}$
	363,15	5,2	5,9	1,9	$7,78 \times 10^{-04}$
	373,15	5,1	5,9	1,9	$9,70 \times 10^{-04}$
	393,15	5,1	5,9	1,9	$1,45 \times 10^{-03}$
27 , transf. H ⁸ $\Delta E^\ddagger = 5,3$ Reag. IRC (27) = 14,3 Est. trans. (45) = 19,5 Prod. IRC (39) = 5,9 Reag.: ACAA (-1,3)	273,15	1,4	1,6	0,7	$7,83 \times 10^{-02}$
	298,15	1,4	1,6	0,7	$9,99 \times 10^{-02}$
	323,15	1,3	1,6	0,7	$1,22 \times 10^{-01}$
	353,15	1,3	1,6	0,6	$1,51 \times 10^{-01}$
	363,15	1,3	1,6	0,6	$1,60 \times 10^{-01}$
	373,15	1,3	1,5	0,6	$1,69 \times 10^{-01}$
	393,15	1,3	1,5	0,6	$1,88 \times 10^{-01}$
27 , transf. H ^{7b} $\Delta E^\ddagger = -0,5$ Reag. IRC (27) = 9,6 Est. trans. (47) = 9,1 Prod. IRC (41) = -31,4 Reag.: AAAC (-1,9)	273,15	-4,1	-3,4	2,4	$1,76 \times 10^{-03}$
	298,15	-4,1	-3,4	2,4	$1,04 \times 10^{-03}$
	323,15	-4,2	-3,4	2,4	$6,67 \times 10^{-02}$
	353,15	-4,2	-3,4	2,3	$4,25 \times 10^{-02}$
	363,15	-4,3	-3,4	2,3	$3,71 \times 10^{-02}$
	373,15	-4,3	-3,4	2,3	$3,27 \times 10^{-02}$
	393,15	-4,3	-3,4	2,3	$2,58 \times 10^{-02}$
28 , cicliz. 11-endo $\Delta E^\ddagger = 12,7$ Reag. IRC (28) = 3,4 Est. trans. (30) = 16,1 Prod. IRC (34) = -14,0 Reag.: ACAB (4,1)	273,15	12,0	12,5	1,8	$2,68 \times 10^{-10}$
	298,15	11,9	12,5	1,9	$1,84 \times 10^{-09}$
	323,15	11,9	12,5	1,9	$9,36 \times 10^{-09}$
	353,15	11,8	12,5	1,9	$4,88 \times 10^{-08}$
	363,15	11,8	12,5	1,9	$7,97 \times 10^{-08}$
	373,15	11,8	12,5	1,9	$1,27 \times 10^{-07}$
393,15	11,7	12,5	1,9	$2,98 \times 10^{-07}$	

/continua

Tabela 2.11 (conclusão)

Grupo, estrutura e energia relativa (kcal/mol)	Temp. (K)	ΔG^\ddagger (kcal/mol) ^a	ΔH^\ddagger (kcal/mol) ^a	ΔS^\ddagger (cal/mol/K)	k_{vel}
28 , cicliz. 10- <i>exo</i> $\Delta E^\ddagger = 10,5$ Reag. IRC (28) = 2,1 Est. trans. (32) = 12,6 Prod. IRC (36) = -25,3 Reag.: ACAA (-0,2)	273,15	8,4	10,5	7,7	$1,91 \times 10^{-07}$
	298,15	8,2	10,5	7,9	$9,73 \times 10^{-07}$
	323,15	8,0	10,6	8,1	$3,87 \times 10^{-06}$
	353,15	7,8	10,7	8,3	$1,58 \times 10^{-05}$
	363,15	7,7	10,7	8,3	$2,41 \times 10^{-05}$
	373,15	7,6	10,7	8,4	$3,58 \times 10^{-05}$
	393,15	7,4	10,7	8,5	$7,50 \times 10^{-05}$
	28 , transf. H ⁹ $\Delta E^\ddagger = 4,7$ Reag. IRC (28) = 16,8 Est. trans. (44) = 21,5 Prod. IRC (38) = -4,1 Reag.: AAAB (-0,9)	273,15	0,4	0,7	1,2
298,15		0,4	0,7	1,2	$5,30 \times 10^{-01}$
323,15		0,3	0,7	1,2	$5,83 \times 10^{-01}$
353,15		0,3	0,7	1,2	$6,42 \times 10^{-01}$
363,15		0,3	0,7	1,2	$6,61 \times 10^{-01}$
373,15		0,3	0,7	1,2	$6,79 \times 10^{-01}$
393,15		0,3	0,7	1,2	$7,14 \times 10^{-01}$
28 , transf. H ⁸ $\Delta E^\ddagger = 8,9$ Reag. IRC (28) = 15,0 Est. trans. (46) = 23,9 Prod. IRC (40) = 6,0 Reag.: AAAC (0,2)		273,15	4,4	4,8	1,5
	298,15	4,3	4,8	1,5	$6,84 \times 10^{-04}$
	323,15	4,3	4,8	1,5	$1,27 \times 10^{-03}$
	353,15	4,2	4,8	1,5	$2,40 \times 10^{-03}$
	363,15	4,2	4,8	1,5	$2,89 \times 10^{-03}$
	373,15	4,2	4,8	1,5	$3,44 \times 10^{-03}$
	393,15	4,2	4,8	1,5	$4,79 \times 10^{-03}$
	28 , transf. H ^{orto} $\Delta E^\ddagger = 6,0$ Reag. IRC (28) = 10,7 Est. trans. (108) = 16,7 Prod. IRC (109) = 10,0 Reag.: AACB (-1,5)	273,15	3,0	2,3	-2,8
298,15		3,1	2,3	-2,8	$5,38 \times 10^{-03}$
323,15		3,2	2,2	-2,9	$7,20 \times 10^{-03}$
353,15		3,3	2,2	-2,9	$9,69 \times 10^{-03}$
363,15		3,3	2,2	-2,9	$1,06 \times 10^{-02}$
373,15		3,3	2,2	-2,9	$1,15 \times 10^{-02}$
393,15		3,4	2,2	-2,9	$1,34 \times 10^{-02}$

28, transf. H^{7b}0,3 Å para C⁷ = 11,10,1 Å para C⁷ = 9,0

0 Å = 8,1

0,1 Å para C¹² = 5,40,3 Å para C¹² = -1,1Pseudo prod. IRC (**42**) = -33,8

Reag.: AAAC (0,2)

^a: corrigido por inclusão da energia eletrônica de ativação ΔE^\ddagger : ΔH tabelado = ΔH calc. + ΔE^\ddagger ; ΔG tabelado = ΔG calc. + ΔE^\ddagger .^b: a determinação de estruturas de transição e, conseqüentemente, dos IRC's para a transferência dos hidrogênios metilênicos alílicos/cinâmílicos com U-PM3 foi possível apenas para o sistema derivado de **27**, para o qual foram determinados os parâmetros termodinâmicos e cinéticos aqui relatados; entretanto, o cálculo das energias eletrônicas com U-B3LYP revelou uma inversão da ordem das energias das estruturas de transição e de IRC negativo para **27**, mostradas na tabela e usadas para o cálculo dos parâmetros termodinâmicos e cinéticos; para **28**, listam-se as energias eletrônicas relativas encontradas para o pseudo IRC traçado (vide texto).

3.10 Análise conformacional das torções τ_1 a τ_5 em 67 a 72

Os estudos com as 2-iodobenzamidas de configuração *D-glicó* 49 a 54 iniciaram-se de modo semelhante ao de 21 com a definição de cinco ângulos torsionais para análise conformacional apenas nos radicais 67 a 72, ilustrados na Figura 2.15 (página 234) e formados praticamente pelos mesmos átomos das cadeias laterais *O*-alílica e benzamida selecionados para 21 e 27: C¹⁰ (carbono carbonílico), N (nitrogênio da amida), C⁴ a C⁶ (posições C-4 a C-6 do anel glicopiranosídico), Y (heteroátomos ligados a C⁴ ou a C⁶) e C⁷ a C⁹ (carbonos que compõem a insaturação mais o carbono α à dupla ligação). As designações C¹ a C³, C¹¹ e C¹² foram mantidas para melhor identificação dos átomos envolvidos na ciclização. Novamente, considerou-se nos cálculos apenas a conformação *s-trans* para o(s) grupo(s) amida e a conformação ⁴C₁ para o anel glicopiranosídico. A torção C¹²-C¹¹-C¹⁰-N não foi avaliada nesta etapa, tendo sido mantida com valor em torno de 0°.

Realizou-se a análise conformacional por busca sistemática nas torções τ_1 a τ_5 dos radicais 67 a 72. Novamente, cada uma destas torções foi, por conveniência, reajustado para 60°, -60° ou 180°, segundo o código adotado e representado na Figura 2.15 (página 234). As combinações destes três valores para cada um dos cinco ângulos torsionais originaram 243 (3⁵) diferentes estruturas identificadas pelo código com três letras (A, B e C) combinadas cinco a cinco. As 243 diferentes estruturas para cada um dos seis radicais 67 a 72 identificadas por este código (AAAAA, AAAAB... até CCCCC) foram, então, otimizadas com U-PM3. Destas estruturas, cerca de 160 estruturas de cada radical otimizaram com sucesso, para as quais foram coletadas as distâncias interatômicas C¹²...C⁸ e C¹²...C⁹. Na Tabela 2.12 (página 235), encontram-se os dados das distâncias interatômicas C¹²...C⁸ e C¹²...C⁹ e da energia relativa encontrados após otimização com U-PM3 das diversas conformações dos radicais 67 a 72 filtradas na janela de 6 Å.

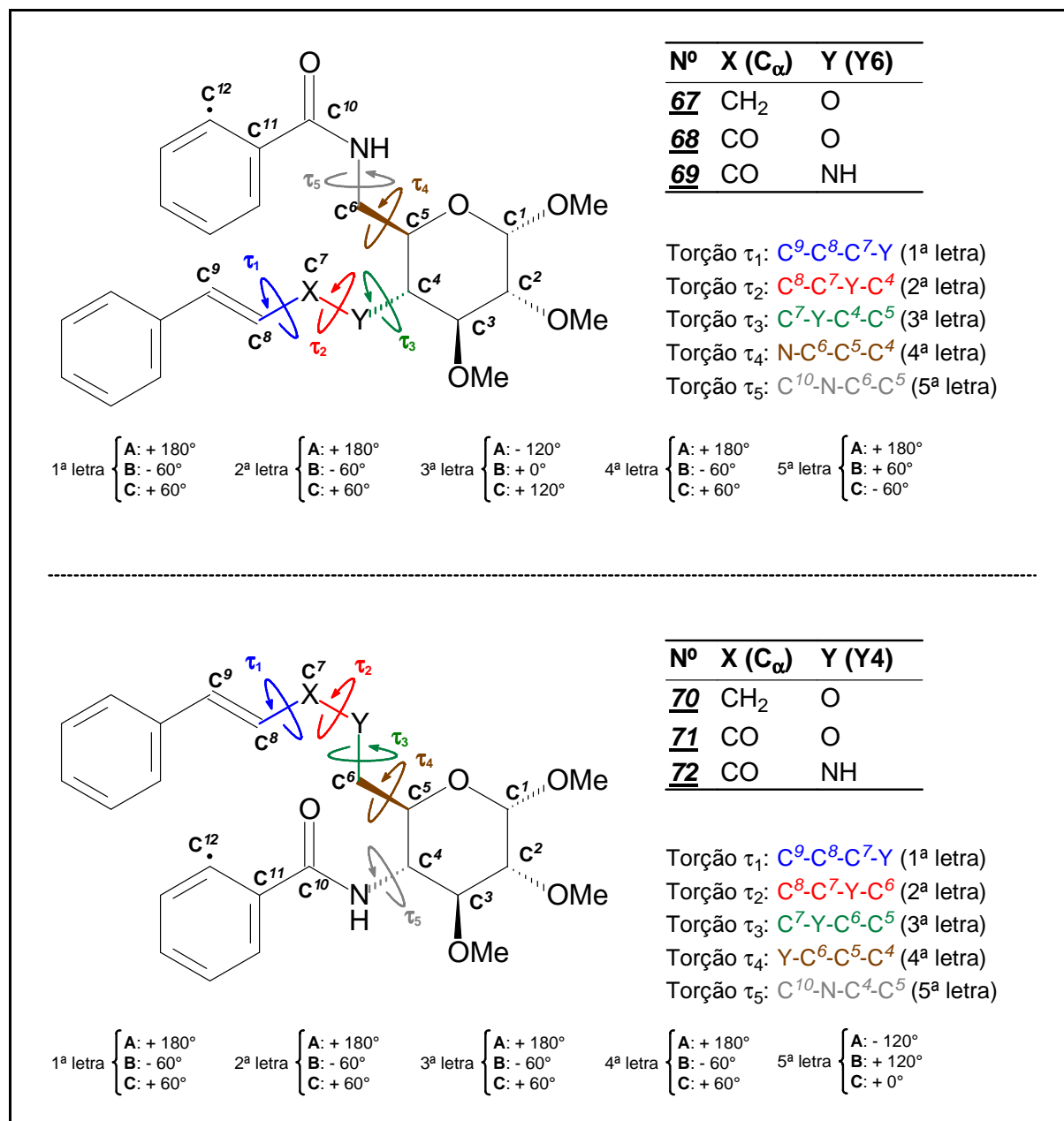


Figura 2.15 - Principais ângulos torsionais analisados em 67 a 72 e código identificador usado em sua análise conformacional.

Tabela 2.12 - Distâncias interatômicas e energias relativas das conformações dos radicais **67** a **72** filtradas na janela de 6 Å

Código (67)	Distância (Å)		Energia (kcal/mol)	Código (68)	Distância (Å)		Energia (kcal/mol)	Código (69)	Distância (Å)		Energia (kcal/mol)
	C ¹² ...C ⁸	C ¹² ...C ⁹			C ¹² ...C ⁸	C ¹² ...C ⁹			C ¹² ...C ⁸	C ¹² ...C ⁹	
AAABA	3,89	4,11	5,0	AAABA	3,63	3,93	2,3	AAABA	4,45	4,67	3,4
AAABC	4,32	4,42	5,1	AAABC	4,53	4,65	2,1	AAABC	4,35	4,58	3,1
AABBA	3,99	3,89	5,0	AABBA	3,81	3,81	3,5	AACBA	3,62	4,71	3,3
AABBB	5,33	4,93	6,2	AABBB	4,35	4,72	5,2	AACBB	4,49	5,44	4,5
AACBA	3,93	4,90	2,6	AACBA	3,71	4,74	3,3	AACBC	4,37	5,40	6,4
AACBB	4,77	5,68	5,1	AACBB	4,94	5,93	4,8	ABCBA	5,01	5,80	2,2
AACBC	4,45	5,39	4,3	AACBC	4,12	5,12	5,2	ACABA	5,04	5,41	1,3
ABABA	5,05	5,52	4,2	ABACA	5,83	5,98	2,3	ACABC	4,55	4,22	2,1
ABABC	5,48	5,89	4,0	ACABA	4,89	5,22	0,8	ACACB	5,39	5,59	3,5
ACABA	5,19	5,25	3,7	ACABC	4,89	4,96	0,9	ACBBB	5,08	4,79	2,7
ACABC	4,44	4,05	3,5	ACACA	5,44	5,56	3,5	BABBC	4,66	5,27	4,9
ACACA	5,31	5,34	2,8	ACACB	5,34	5,53	3,2	BACBA	3,66	3,67	6,0
ACACB	5,05	4,90	3,0	ACBBA	4,60	4,33	2,6	BACBB	4,38	4,59	5,6
ACBBA	5,24	5,26	6,0	ACBBB	5,73	5,68	3,2	BACBC	4,43	4,42	6,4
ACBBC	5,89	5,59	5,1	ACBBC	5,85	5,65	0,9	BBBCB	5,34	5,48	3,8
BAABA	4,26	3,30	5,7	BABBA	3,69	4,76	2,7	BBCBA	4,97	4,87	5,5
BABBA	3,83	4,88	2,3	BABBB	4,50	5,36	4,7	BBCBB	5,74	5,32	5,3
BABBB	4,70	5,76	5,3	BABBC	4,83	5,81	5,0	BBCBC	5,58	5,42	5,3
BABBC	4,29	5,27	4,8	BACBA	3,84	3,75	5,9	BCABC	4,43	5,56	3,5
BACBA	3,97	3,75	5,4	BACBB	4,90	4,74	6,1	CAABA	3,78	4,61	3,9
BACBB	4,60	4,77	6,5	BACBC	4,62	4,35	6,2	CAABC	3,51	4,54	3,0
BACBC	4,52	4,18	5,5	BBCBA	5,17	5,03	3,7	CACBA	3,78	3,65	4,5
BBCBA	5,02	4,93	5,8	BBCBC	5,57	5,58	3,5	CACBB	4,45	4,29	5,2
BBCBB	5,69	5,27	5,2	BCABA	4,86	5,96	3,9	CACBC	4,51	4,42	5,6
BBCBC	5,73	5,54	8,3	BCABC	4,33	5,41	3,8	CBACB	5,65	4,41	2,0
BCABA	4,85	5,63	4,7	CAABA	3,51	4,39	2,9	CCABC	3,69	2,89	1,8
BCABC	3,98	4,83	3,8	CAABC	4,30	5,13	2,6	CCACA	5,27	5,85	2,1
CAABA	3,52	4,64	3,5	CABBA	3,93	3,82	5,2	CCACB	4,68	4,93	3,3
CAABC	3,49	4,54	5,3	CABBC	4,52	4,24	6,4	-	-	-	-
CABBC	4,55	4,17	5,4	CACBA	3,97	3,78	4,6	-	-	-	-
CACBA	3,80	3,86	3,9	CACBB	4,43	4,40	5,1	-	-	-	-
CACBB	5,01	4,59	6,1	CACBC	4,20	4,44	4,5	-	-	-	-
CACBC	4,51	4,52	4,6	CBACA	5,87	4,84	3,6	-	-	-	-
CBACA	5,86	5,17	5,4	CBACB	5,86	4,84	3,8	-	-	-	-
CBACB	5,71	4,88	5,9	CCACB	4,89	5,32	0,6	-	-	-	-
CCACA	5,17	5,82	5,2	CCBBA	5,07	5,98	1,5	-	-	-	-
CCACB	4,68	5,09	5,2	-	-	-	-	-	-	-	-

/continua

3.11 Varredura do espaço conformacional e determinação das estruturas dos estados de transição e produtos de ciclização para os radicais **67** a **72**

Todas as estruturas listadas na Tabela 2.12 (página 235) foram modificadas por uma abordagem inicialmente diferente para obtenção dos estados de transição **73** a **84**. Nesta nova abordagem, utilizando o programa *HYPERCHEM*^[74], os átomos C¹² e C⁸ ou C⁹ foram individualmente conectados usando as ferramentas da interface do referido programa e otimizados com mecânica molecular (campo de força MM+^[74]) para formar os radicais ciclizados **85** a **96** (Figura 2.7, página 203). Estas estruturas geradas foram, em seguida, otimizadas com U-PM3 via programa *GAMESS* e filtradas para eliminação das estruturas repetidas. A partir daí, seguiu-se a mesma abordagem relatada no item 3.5 (página 217), por meio do alongamento discretizado das ligações C¹²-C⁸ e C¹²-C⁹.

Por meio deste procedimento, foram determinadas com U-PM3 e caracterizadas várias estruturas dos estados de transição **73** a **84**, classificados na Tabela 2.13 de acordo com a futura estereoquímica dos produtos de ciclização formados.

Tabela 2.13 - Classificação estereoquímica dos estados de transição **73** a **84** determinados com U-PM3

Reagente	Est. trans. 11-endo	Est. trans. 10-exo
78	3 R / 4 S (84); total = 7	6 R / 5 S (87); total = 11
79	3 R / 5 S (85); total = 8	6 R / 5 S (88); total = 11
80	4 R / 4 S (86); total = 8	5 R / 6 S (89); total = 11
81	7 R / 4 S (90); total = 11	4 R / 3 S (93); total = 7
82	4 R / 5 S (91); total = 9	2 R / 5 S (94); total = 7
83	5 R / 5 S (92); total = 10	6 R / 4 S (95); total = 10

Para todos os estados de transição localizados, não foram determinadas as estruturas assintóticas de reagentes e produtos para os IRC's. Adotou-se a mesma

abordagem de consideração das conformações dos radicais reagentes com maior semelhança como IRC's negativos.

Em seguida, as estruturas otimizadas com U-PM3 dos estados de transição **73** a **84** foram visualmente comparadas às conformações dos radicais reagentes **67** a **72**, formando as famílias constituídas por uma conformação dos radicais reagentes e uma estrutura dos estados de transição 11-*endo* e/ou 10-*exo*. Em alguns casos, assim como para os conjuntos derivados dos radicais **27** e **28**, diferentes estados de transição associaram-se a uma mesma conformação de um determinado reagente radical. Em outros casos, a uma determinada conformação de reagente, associou-se apenas um estado de transição 11-*endo* ou um 10-*exo*. Para todas estas estruturas, foram calculadas as energias no ponto com U-B3LYP. Estes dados estão na Tabela 2.14 (página 239).

Tabela 2.14 - Energias eletrônicas relativas (kcal/mol) calculadas para os conjuntos de estruturas dos radicais reagentes **67** a **72** e estados de transição **73** a **84**

Família	Radicais ^a	Energia ^{b,c}		Família	Radicais ^a	Energia ^{b,c}		Família	Radicais ^a	Energia ^{b,c}	
		U-B3LYP	U-PM3			U-B3LYP	U-PM3			U-B3LYP	U-PM3
Radical reagente 67 , estados de transição 11- <i>endo</i> 73 e 10- <i>exo</i> 76											
I	73 , R-01	11,2	6,0	VII	-	-	-	XIII	-	-	-
	67 , ABABA	7,8	0,6		67 , BABBC	3,7	1,3		67 , CAABA	4,5	0
	-	-	-		76 , R-08	14,2	5,1		76 , R-15	27,3	18,8
II	73 , R-04	18,5	3,0	VIII	-	-	-	XIV	-	-	-
	67 , ABCBC	10,0	0,3		67 , BABBC	3,7	1,3		67 , CABAA	3,1	0,9
	-	-	-		76 , S-13	12,9	6,2		76 , S-14	16,1	6,8
III	-	-	-	IX	-	-	-	XV	76 , S-02	25,8	9,1
	67 , ACABA	6,6	0,1		67 , BCABA	5,1	1,2		67 , CACBA	7,7	0,3
	76 , R-09	8,9	4,1		76 , S-16	17,2	6,3		-	-	-
IV	-	-	-	X	-	-	-	XVI	73 , S-03	17,3	6,2
	67 , ACABC	0	0,1		67 , BCABC	3,1	0,3		67 , CACBC	4,6	1,1
	76 , R-10	12,6	5,2		76 , S-17	18,7	6,5		-	-	-
V	-	-	-	XI	-	-	-	XVII	73 , R-06	16,7	6,1
	67 , ACABC	0	0,1		67 , CAABA	4,5	0		67 , CACBC	4,6	1,1
	76 , R-18	11,3	7,6		76 , S-11	9,4	5,5		-	-	-
VI	73 , S-05	13,1	6,9	XII	-	-	-	XVIII	73 , S-07	18,8	6,3
	67 , BAAAA	0,6	1,1		67 , CAABA	4,5	0		67 , CACBC	4,6	1,1
	-	-	-		76 , R-12	7,8	6,5		-	-	-
Radical reagente 68 , estados de transição 11- <i>endo</i> 74 e 10- <i>exo</i> 77											
I	-	-	-	VI	-	-	-	XI	74 , S-07	10,7	6,1
	68 , AAABC	0	1,1		68 , BABBB	6,8	3,8		68 , CAABC	3,5	1,7
	77 , S-09	6,6	6,0		77 , R-10	12,1	5,8		77 , R-18	7,5	6,7
II	74 , S-01	15,0	7,9	VII	74 , R-06	17,1	8,9	XII	74 , R-05	15,0	6,1
	68 , AACBB	10,5	3,9		68 , BACCC	2,2	3,6		68 , CABAB	1,7	2,1
	-	-	-		-	-	-		77 , S-14	12,8	6,5
III	-	-	-	VIII	-	-	-	XIII	-	-	-
	68 , ABABC	15,5	1,8		68 , BBCBC	23,0	2,5		68 , CABAC	3,6	2,3
	77 , R-12	25,0	8,1		77 , R-16	35,8	10,1		77 , S-15	13,4	8,9
IV	-	-	-	IX	-	-	-	XIV	74 , S-02	20,4	9,8
	68 , ABCBB	25,8	2,2		68 , BCABC	19,0	2,8		68 , CACBC	2,0	3,5
	77 , S-13	35,7	9,6		77 , S-19	30,3	11,1		77 , R-11	10,7	8,1
V	74 , S-03	25,9	11,2	X	74 , S-08	17,1	9,4	XV	74 , R-04	26,9	6,1
	68 , ACABC	13,1	0		68 , CAABA	6,4	1,9		68 , CCBBC	19,4	1,2
	-	-	-		77 , R-17	13,7	7,7		-	-	-

/continua

Tabela 2.14 (continuação)

Família Estruturas ^a	Energia ^{b,c}		Família Estruturas ^a	Energia ^{b,c}		Família Estruturas ^a	Energia ^{b,c}				
	U-B3LYP	U-PM3		U-B3LYP	U-PM3		U-B3LYP	U-PM3			
Radical reagente 69 , estados de transição 11- <i>endo</i> 75 e 10- <i>exo</i> 78											
	75 , R-01	21,6	7,6		75 , S-08	22,6	11,4		75 , R-06	19,3	10,8
I	69 , AAABA	5,2	1,5	VII	69 , BAAAA	5,3	0,3	XII	69 , CABAC	5,2	2,9
	78 , S-09	17,6	7,8		-	-	-		-	-	-
	-	-	-		75 , S-03	21,9	10,5		-	-	-
II	69 , AAABC	2,1	1,1	VIII	69 , BABBC	7,3	3,0	XIII	69 , CABCC	0	1,6
	78 , S-10	8,9	6,1		-	-	-		78 , S-14	16,2	10,1
	-	-	-		-	-	-		75 , S-02	14,1	7,8
III	69 , AACBB	6,5	2,5	IX	69 , BBABC	9,2	0,1	XIV	69 , CACBA	4,9	2,5
	78 , R-11	10,5	5,4		78 , R-12	20,8	6,6		-	-	-
	-	-	-		-	-	-		-	-	-
IV	69 , ABCBB	13,1	0,8	X	69 , CAABA	8,6	2,0	XV	69 , CBACB	14,5	0
	78 , R-15	34,6	12,4		78 , R-19	22,5	8,4		78 , S-17	22,9	8,3
	75 , R-04	19,2	5,4		75 , R-05	13,8	5,3		-	-	-
V	69 , ABCBC	10,9	0,1	XI	69 , CABAA	2,4	2,1	XVI	69 , CBACC	17,0	1,8
	78 , R-16	26,3	9,8		78 , S-13	13,7	5,9		78 , S-18	32,1	10,2
	75 , S-07	36,3	12,0								
VI	69 , ACBBB	12,7	0,7								
	-	-	-								
Radical reagente 70 , estados de transição 11- <i>endo</i> 79 e 10- <i>exo</i> 82											
	79 , R-10	23,0	9,2		79 , S-07	18,5	7,6		79 , S-01	14,7	5,3
I	70 , AABBA	4,6	1,1	VI	70 , ACBBA	10,8	0	XI	70 , BBABA	2,8	2,5
	-	-	-		82 , S-16	20,0	7,6		-	-	-
	79 , R-04	21,2	10,5		79 , S-06	17,0	6,4		-	-	-
II	70 , ABAAC	3,5	2,4	VII	70 , ACBBB	3,4	2,6	XII	70 , BBBBB	7,1	2,9
	82 , S-13	12,7	7,5		-	-	-		82 , R-18	13,7	8,8
	79 , R-03	14,3	6,2		79 , R-11	18,1	8,3		-	-	-
III	70 , ABABA	2,2	0,8	VIII	70 , ACBBB	3,4	2,6	XIII	70 , CABBA	5,8	2,8
	-	-	-		-	-	-		82 , R-17	12,1	8,5
	79 , R-02	13,8	7,3		-	-	-		79 , S-09	18,7	8,9
IV	70 , ABBBB	7,8	1,9	IX	70 , ACCAB	8,2	2,0	XIV	70 , CBBBB	3,6	2,0
	82 , S-12	13,6	7,3		82 , R-15	18,2	8,7		-	-	-
	79 , S-07	18,5	7,6		79 , R-08	18,1	6,5				
V	70 , ACBBA	10,8	0	X	70 , BAAAA	0	1,4				
	82 , R-14	13,8	6,4		-	-	-				

Tabela 2.14 (conclusão)

Família Estruturas ^a	Energia ^{b,c}		Família Estruturas ^a	Energia ^{b,c}		Família Estruturas ^a	Energia ^{b,c}	
	U-B3LYP	U-PM3		U-B3LYP	U-PM3		U-B3LYP	U-PM3
Radical reagente 71 , estados de transição 11-endo 80 e 10-exo 83								
-	-	-	-	-	-	80 , R-04	37,3	13,8
I 71 , AAABA	0	1,3	VI 71 , ABABC	15,5	3,5	XI 71 , BBAAC	14,1	3,2
83 , R-10	12,1	6,9	83 , S-13	25,9	8,4	-	-	-
80 , S-08	17,9	12,7	80 , S-05	31,8	12,7	80 , S-01	9,9	5,6
II 71 , AAABB	8,9	2,6	VII 71 , ACACA	14,2	2,5	XII 71 , CABBA	7,4	2,3
-	-	-	-	-	-	-	-	-
80 , R-02	13,1	8,4	80 , S-06	29,7	8,9	-	-	-
III 71 , AABBA	1,3	1,0	VIII 71 , ACBBB	15,3	1,8	XIII 71 , CCAAC	15,3	3,3
83 , S-11	9,3	5,6	-	-	-	83 , S-15	37,1	12,3
80 , R-03	17,6	8,0	80 , R-07	15,3	8,5	80 , S-09	35,6	11,8
IV 71 , AABBB	3,5	3,4	IX 71 , BAABA	4,3	2,3	XIV 71 , CCCAB	19,7	3,1
-	-	-	83 , S-14	12,9	7,7	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-
V 71 , ABABA	12,7	0	X 71 , BABAB	4,6	4,0	-	-	-
83 , S-12	21,2	3,8	83 , R-16	13,3	9,1	-	-	-
Radical reagente 72 , estados de transição 11-endo 81 e 10-exo 84 ^c								
-	-	-	81 , R-03	16,7	8,0	81 , S-01	20,2	7,6
I 72 , AABAC	3,4	0,8	VI 72 , BAABC	4,0	2,8	XI 72 , CAABA	8,1	1,7
84 , S-12	14,9	9,4	84 , S-15	13,5	5,3	84 , R-11	16,1	7,6
81 , R-02	12,0	7,3	81 , R-04	21,3	7,1	81 , S-09	11,0	5,0
II 72 , AABBA	0	0,3	VII 72 , BBAAB	10,3	1,4	XII 72 , CABBA	4,4	1,3
-	-	-	-	-	-	84 , R-18	10,5	5,9
-	-	-	81 , S-10	23,9	6,3	-	-	-
III 72 , ACACA	5,2	0,1	VIII 72 , BBABA	12,3	0	XIII 72 , CBABA	10,9	0,9
84 , R-13	25,3	8,1	-	-	-	84 , R-19	22,6	6,3
81 , S-05	21,4	9,7	81 , S-07	27,8	8,8	-	-	-
IV 72 , ACBBB	8,8	1,5	IX 72 , BBABC	11,7	2,1	XIV 72 , CBBBB	14,9	1,1
-	-	-	84 , R-16	27,4	9,5	84 , S-17	24,4	10,4
81 , R-06	21,2	9,0	81 , R-08	28,5	11,4	-	-	-
V 72 , BAABA	6,4	2,1	X 72 , BCCAB	10,9	2,6	XV 72 , CCABC	7,4	1,7
-	-	-	-	-	-	84 , R-14	19,4	9,2

^a: o sistema *R/S* foi empregado nos estados de transição para caracterizar a estereoquímica do produto de ciclização.

^b: a menor energia foi arbitrariamente tomada como zero, calculada para ambos os métodos U-PM3 e U-B3LYP, sendo todas relativas a este valor; as células sombreadas correspondem aos estados de transição de menor energia U-B3LYP.

^c: uma das dez estruturas dos estados de transição **84**, com futura estereoquímica S, não exibiu semelhança com nenhuma conformação dos reagentes **72** e, por isso, não foi incluída no agrupamento.

3.12 Determinação de parâmetros cinéticos dos radicais reagentes 67 a 72 e dos estados de transição 73 a 84

Para as espécies 67 a 84, foram calculados com U-PM3 os valores de energia livre de Gibbs (G), entalpia (H) e entropia (S) com os quais foram calculadas, em seguida, as variações de entalpia ΔH^\ddagger , de entropia ΔS^\ddagger e de energia livre de Gibbs ΔG^\ddagger de ativação e as constantes de velocidade k_{vel} para as reações de ciclização dos radicais 67 a 72, relacionadas na Tabela 2.15 (página 243).

Também foram calculadas as variações de entalpia ΔH^\ddagger , de entropia ΔS^\ddagger e de energia livre de Gibbs ΔG^\ddagger de ativação, bem como as constantes de velocidade k_{vel} , levando-se em consideração apenas os conjuntos completos de estruturas de radicais reagentes e estados de transição 11-*endo* e/ou 10-*exo* que se enquadram no critério de distribuição de Boltzmann^[76] adotado arbitrariamente (5 kcal/mol acima do estado de transição de menor energia) relacionadas na Tabela 2.16 (página 245).

Tabela 2.15 - Parâmetros médios de ativação calculados com U-PM3 e corrigidos com a energia eletrônica calculada com U-B3LYP para as espécies **67** a **84**

ENERGIAS DE ATIVAÇÃO ^{a,b}					
Grupo	Temperatura (K)	ΔG^\ddagger (U-B3LYP)	ΔH^\ddagger (U-B3LYP)	ΔS^\ddagger	k_{vel} (U-B3LYP)
67 → 73 (cicliz. 11-endo) ΔE^\ddagger (U-PM3) = 5,4 ± 1,8 ΔE^\ddagger (U-B3LYP) = 11,6 ± 4,6	273,15	10,6 ± 6,3	12,4 ± 4,9	6,4 ± 10,0	(7,61 ± 20,12) × 10 ⁻⁰³
	298,15	10,4 ± 6,5	12,4 ± 4,8	6,6 ± 10,2	(1,17 ± 3,10) × 10 ⁻⁰²
	323,15	10,3 ± 6,7	12,5 ± 4,8	6,9 ± 10,4	(1,71 ± 4,47) × 10 ⁻⁰²
	353,15	10,1 ± 6,9	12,6 ± 4,8	7,1 ± 10,7	(2,51 ± 6,48) × 10 ⁻⁰²
	363,15	10,0 ± 7,0	12,6 ± 4,8	7,2 ± 10,8	(2,83 ± 7,42) × 10 ⁻⁰²
	373,15	9,9 ± 7,1	12,7 ± 4,8	7,3 ± 10,9	(3,18 ± 8,05) × 10 ⁻⁰²
	393,15	9,8 ± 7,3	12,7 ± 4,8	7,5 ± 11,0	(3,98 ± 9,76) × 10 ⁻⁰²
67 → 76 (cicliz. 10-exo) ΔE^\ddagger (U-PM3) = 6,7 ± 4,2 ΔE^\ddagger (U-B3LYP) = 10,7 ± 5,9	273,15	10,4 ± 6,0	11,0 ± 6,0	2,2 ± 8,2	(6,77 ± 22,13) × 10 ⁻⁰³
	298,15	10,3 ± 6,0	11,0 ± 6,0	2,4 ± 8,5	(1,07 ± 3,51) × 10 ⁻⁰²
	323,15	10,3 ± 6,1	11,1 ± 6,1	2,6 ± 8,8	(1,60 ± 5,27) × 10 ⁻⁰²
	353,15	10,2 ± 6,1	11,2 ± 6,1	2,9 ± 9,1	(2,45 ± 8,06) × 10 ⁻⁰²
	363,15	10,2 ± 6,2	11,2 ± 6,1	2,9 ± 9,2	(2,80 ± 9,19) × 10 ⁻⁰²
	373,15	10,1 ± 6,2	11,2 ± 6,1	3,0 ± 9,3	(3,16 ± 10,40) × 10 ⁻⁰²
	393,15	10,1 ± 6,3	11,3 ± 6,1	3,2 ± 9,5	(4,00 ± 13,14) × 10 ⁻⁰²
68 → 74 (cicliz. 11-endo) ΔE^\ddagger (U-PM3) = 6,0 ± 2,4 ΔE^\ddagger (U-B3LYP) = 11,2 ± 4,6	273,15	10,3 ± 4,8	11,8 ± 4,4	5,4 ± 6,3	(9,34 ± 25,43) × 10 ⁻⁰⁵
	298,15	10,2 ± 4,9	11,9 ± 4,4	5,7 ± 6,5	(2,22 ± 5,91) × 10 ⁻⁰⁴
	323,15	10,1 ± 5,0	12,0 ± 4,4	6,1 ± 6,7	(4,73 ± 12,20) × 10 ⁻⁰⁴
	353,15	9,9 ± 5,1	12,1 ± 4,4	6,4 ± 6,9	(1,05 ± 2,56) × 10 ⁻⁰³
	363,15	9,8 ± 5,1	12,2 ± 4,4	6,5 ± 6,9	(1,33 ± 3,23) × 10 ⁻⁰³
	373,15	9,7 ± 5,1	12,2 ± 4,4	6,6 ± 7,0	(1,68 ± 3,99) × 10 ⁻⁰³
	393,15	9,6 ± 5,2	12,3 ± 4,4	6,9 ± 7,1	(2,61 ± 5,96) × 10 ⁻⁰³
68 → 77 (cicliz. 10-exo) ΔE^\ddagger (U-PM3) = 5,7 ± 1,8 ΔE^\ddagger (U-B3LYP) = 8,8 ± 2,7	273,15	7,6 ± 2,2	9,3 ± 3,2	6,2 ± 7,6	(7,68 ± 25,23) × 10 ⁻⁰⁴
	298,15	7,5 ± 2,2	9,4 ± 3,2	6,5 ± 7,8	(1,60 ± 5,20) × 10 ⁻⁰³
	323,15	7,3 ± 2,3	9,5 ± 3,2	6,8 ± 8,0	(3,02 ± 9,71) × 10 ⁻⁰³
	353,15	7,1 ± 2,3	9,6 ± 3,3	7,1 ± 8,1	(5,94 ± 18,55) × 10 ⁻⁰³
	363,15	7,0 ± 2,3	9,6 ± 3,3	7,2 ± 8,2	(7,30 ± 22,52) × 10 ⁻⁰³
	373,15	6,9 ± 2,3	9,7 ± 3,3	7,3 ± 8,3	(8,93 ± 27,16) × 10 ⁻⁰³
	393,15	6,8 ± 2,4	9,8 ± 3,3	7,5 ± 8,4	(1,31 ± 3,85) × 10 ⁻⁰²
69 → 75 (cicliz. 11-endo) ΔE^\ddagger (U-PM3) = 7,2 ± 2,9 ΔE^\ddagger (U-B3LYP) = 14,3 ± 5,0	273,15	13,5 ± 4,9	14,7 ± 4,9	4,5 ± 5,6	(5,25 ± 14,71) × 10 ⁻⁰⁷
	298,15	13,4 ± 4,9	14,8 ± 4,9	4,7 ± 5,7	(2,14 ± 5,99) × 10 ⁻⁰⁶
	323,15	13,3 ± 4,9	14,9 ± 4,9	5,0 ± 5,8	(7,10 ± 19,88) × 10 ⁻⁰⁶
	353,15	13,1 ± 5,0	15,0 ± 4,9	5,3 ± 5,9	(2,42 ± 6,78) × 10 ⁻⁰⁵
	363,15	13,1 ± 5,0	15,0 ± 4,9	5,4 ± 6,0	(3,50 ± 9,79) × 10 ⁻⁰⁵
	373,15	13,0 ± 5,0	15,1 ± 4,9	5,5 ± 6,0	(4,97 ± 13,90) × 10 ⁻⁰⁵
	393,15	12,9 ± 5,1	15,1 ± 4,9	5,6 ± 6,1	(9,51 ± 26,59) × 10 ⁻⁰⁵
69 → 78 (cicliz. 10-exo) ΔE^\ddagger (U-PM3) = 7,0 ± 2,6 ΔE^\ddagger (U-B3LYP) = 12,4 ± 4,9	273,15	11,8 ± 5,4	12,7 ± 5,1	3,3 ± 9,2	(1,86 ± 4,65) × 10 ⁻⁰⁵
	298,15	11,7 ± 5,5	12,7 ± 5,1	3,5 ± 9,4	(4,84 ± 10,74) × 10 ⁻⁰⁵
	323,15	11,6 ± 5,5	12,8 ± 5,1	3,7 ± 9,5	(1,36 ± 3,36) × 10 ⁻⁰⁴
	353,15	11,5 ± 5,7	12,9 ± 5,1	3,9 ± 9,7	(4,69 ± 13,41) × 10 ⁻⁰⁴
	363,15	11,5 ± 5,7	12,9 ± 5,2	3,9 ± 9,7	(6,94 ± 20,49) × 10 ⁻⁰⁴
	373,15	11,4 ± 5,8	12,9 ± 5,2	4,0 ± 9,8	(1,02 ± 3,07) × 10 ⁻⁰³
	393,15	11,3 ± 5,9	13,0 ± 5,2	4,1 ± 9,9	(2,10 ± 6,55) × 10 ⁻⁰³

/continua

Tabela 2.15 (conclusão)

ENERGIAS DE ATIVAÇÃO ^{a,b}					
Grupo	Temperatura (K)	ΔG^\ddagger (U-B3LYP)	ΔH^\ddagger (U-B3LYP)	ΔS^\ddagger	k_{vel} (U-B3LYP)
70 → 79 (cicliz. 11-endo) ΔE^\ddagger (U-PM3) = 6,0 ± 1,7 ΔE^\ddagger (U-B3LYP) = 12,9 ± 4,3	273,15	12,6 ± 4,8	13,0 ± 4,7	1,5 ± 6,7	(5,50 ± 18,19) × 10 ⁻⁰⁵
	298,15	12,5 ± 4,8	13,0 ± 4,8	1,7 ± 6,8	(1,43 ± 4,73) × 10 ⁻⁰⁴
	323,15	12,5 ± 4,8	13,1 ± 4,8	1,8 ± 6,9	(3,24 ± 10,70) × 10 ⁻⁰⁴
	353,15	12,4 ± 4,9	13,1 ± 4,8	2,0 ± 7,0	(7,45 ± 24,63) × 10 ⁻⁰⁴
	363,15	12,4 ± 4,9	13,1 ± 4,8	2,0 ± 7,0	(9,56 ± 31,59) × 10 ⁻⁰⁴
	373,15	12,4 ± 4,9	13,2 ± 4,8	2,1 ± 7,0	(1,21 ± 4,00) × 10 ⁻⁰³
	393,15	12,4 ± 5,0	13,2 ± 4,8	2,1 ± 7,1	(1,88 ± 6,21) × 10 ⁻⁰³
70 → 82 (cicliz. 10-exo) ΔE^\ddagger (U-PM3) = 6,0 ± 0,8 ΔE^\ddagger (U-B3LYP) = 7,4 ± 2,4	273,15	6,8 ± 4,0	7,3 ± 3,0	2,0 ± 7,7	(1,02 ± 2,89) × 10 ⁻⁰¹
	298,15	6,7 ± 4,1	7,4 ± 3,1	2,2 ± 7,8	(1,29 ± 3,64) × 10 ⁻⁰¹
	323,15	6,6 ± 4,2	7,4 ± 3,1	2,3 ± 8,0	(1,58 ± 4,44) × 10 ⁻⁰¹
	353,15	6,6 ± 4,4	7,5 ± 3,1	2,5 ± 8,1	(1,94 ± 5,46) × 10 ⁻⁰¹
	363,15	6,5 ± 4,4	7,5 ± 3,1	2,5 ± 8,2	(2,07 ± 5,80) × 10 ⁻⁰¹
	373,15	6,5 ± 4,5	7,5 ± 3,1	2,6 ± 8,2	(2,19 ± 6,15) × 10 ⁻⁰¹
	393,15	6,5 ± 4,6	7,5 ± 3,1	2,7 ± 8,3	(2,45 ± 6,86) × 10 ⁻⁰¹
71 → 80 (cicliz. 11-endo) ΔE^\ddagger (U-PM3) = 7,6 ± 2,6 ΔE^\ddagger (U-B3LYP) = 13,3 ± 5,8	273,15	13,3 ± 5,7	13,1 ± 6,0	-0,7 ± 5,5	(1,27 ± 3,82) × 10 ⁻⁰²
	298,15	13,3 ± 5,6	13,1 ± 6,0	-0,6 ± 5,6	(1,94 ± 5,82) × 10 ⁻⁰²
	323,15	13,3 ± 5,6	13,1 ± 6,0	-0,5 ± 5,7	(2,79 ± 8,36) × 10 ⁻⁰²
	353,15	13,3 ± 5,6	13,2 ± 6,1	-0,4 ± 5,9	(4,06 ± 12,19) × 10 ⁻⁰²
	363,15	13,3 ± 5,6	13,2 ± 6,1	-0,4 ± 5,9	(4,55 ± 13,65) × 10 ⁻⁰²
	373,15	13,3 ± 5,6	13,2 ± 6,1	-0,4 ± 5,9	(5,06 ± 15,18) × 10 ⁻⁰²
	393,15	13,3 ± 5,6	13,2 ± 6,1	-0,3 ± 6,0	(6,19 ± 18,57) × 10 ⁻⁰²
71 → 83 (cicliz. 10-exo) ΔE^\ddagger (U-PM3) = 5,5 ± 1,6 ΔE^\ddagger (U-B3LYP) = 11,1 ± 4,9	273,15	10,7 ± 4,5	11,0 ± 5,4	1,2 ± 5,7	(6,11 ± 10,85) × 10 ⁻⁰⁷
	298,15	10,7 ± 4,4	11,1 ± 5,4	1,3 ± 5,8	(2,10 ± 3,81) × 10 ⁻⁰⁶
	323,15	10,6 ± 4,4	11,1 ± 5,5	1,5 ± 5,9	(6,05 ± 11,16) × 10 ⁻⁰⁶
	353,15	10,6 ± 4,3	11,2 ± 5,5	1,6 ± 6,0	(1,78 ± 3,35) × 10 ⁻⁰⁵
	363,15	10,6 ± 4,3	11,2 ± 5,5	1,7 ± 6,0	(2,47 ± 4,66) × 10 ⁻⁰⁵
	373,15	10,6 ± 4,2	11,2 ± 5,5	1,7 ± 6,1	(3,35 ± 6,36) × 10 ⁻⁰⁵
	393,15	10,5 ± 4,2	11,2 ± 5,5	1,8 ± 6,1	(5,94 ± 11,36) × 10 ⁻⁰⁵
72 → 81 (cicliz. 11-endo) ΔE^\ddagger (U-PM3) = 6,4 ± 1,5 ΔE^\ddagger (U-B3LYP) = 12,7 ± 3,0	273,15	12,5 ± 3,8	12,8 ± 3,2	1,0 ± 9,6	(1,32 ± 3,90) × 10 ⁻⁰⁷
	298,15	12,4 ± 3,9	12,8 ± 3,2	1,2 ± 9,8	(3,67 ± 9,76) × 10 ⁻⁰⁷
	323,15	12,4 ± 4,1	12,8 ± 3,2	1,3 ± 10,0	(9,66 ± 21,30) × 10 ⁻⁰⁷
	353,15	12,4 ± 4,3	12,9 ± 3,2	1,5 ± 10,2	(3,04 ± 5,04) × 10 ⁻⁰⁶
	363,15	12,4 ± 4,4	12,9 ± 3,2	1,6 ± 10,2	(4,45 ± 6,83) × 10 ⁻⁰⁶
	373,15	12,3 ± 4,4	12,9 ± 3,2	1,6 ± 10,3	(6,49 ± 9,46) × 10 ⁻⁰⁶
	393,15	12,3 ± 4,6	13,0 ± 3,2	1,7 ± 10,4	(1,36 ± 1,94) × 10 ⁻⁰⁵
72 → 84 (cicliz. 10-exo) ΔE^\ddagger (U-PM3) = 6,6 ± 2,2 ΔE^\ddagger (U-B3LYP) = 11,6 ± 4,2	273,15	9,9 ± 4,2	11,6 ± 4,5	6,1 ± 5,4	(1,25 ± 2,83) × 10 ⁻⁰⁵
	298,15	9,8 ± 4,2	11,6 ± 4,5	6,3 ± 5,5	(3,38 ± 6,49) × 10 ⁻⁰⁵
	323,15	9,6 ± 4,3	11,7 ± 4,5	6,5 ± 5,6	(8,53 ± 14,14) × 10 ⁻⁰⁵
	353,15	9,4 ± 4,3	11,8 ± 4,5	6,7 ± 5,7	(2,39 ± 3,63) × 10 ⁻⁰⁴
	363,15	9,3 ± 4,3	11,8 ± 4,5	6,8 ± 5,8	(3,30 ± 5,00) × 10 ⁻⁰⁴
	373,15	9,3 ± 4,3	11,8 ± 4,5	6,9 ± 5,8	(4,51 ± 6,88) × 10 ⁻⁰⁴
	393,15	9,1 ± 4,3	11,9 ± 4,5	7,0 ± 5,9	(8,20 ± 12,78) × 10 ⁻⁰⁴

^a: para as famílias da Tabela 2.14 (página 239), foram calculados estes parâmetros; os valores são a média aritmética das variações e constantes individuais e refletem as mesmas tendências observadas para estas; ΔE , ΔG e ΔH em kcal/mol e ΔS em cal/mol/K; $k_{vel} = \exp(-\Delta G^\ddagger/RT)$.

^b: inclusão da energia eletrônica: ΔH^\ddagger (U-B3LYP) = $\Delta H^\ddagger + \Delta E^\ddagger$ (U-B3LYP); ΔG^\ddagger (U-B3LYP) = $\Delta G^\ddagger + \Delta E^\ddagger$ (U-B3LYP).

Tabela 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 **67** a **84**

ENERGIAS DE ATIVAÇÃO ^{a,b}					
Grupo	Temperatura (K)	ΔG^\ddagger (U-B3LYP)	ΔH^\ddagger (U-B3LYP)	ΔS^\ddagger	k_{vel} (U-B3LYP)
67 → 73 (cicliz. 11-endo) ^c	273,15	1,6	2,8	4,4	$5,33 \times 10^{-02}$
	298,15	1,5	2,8	4,4	$8,20 \times 10^{-02}$
	323,15	1,4	2,8	4,5	$1,18 \times 10^{-01}$
	353,15	1,2	2,8	4,5	$1,72 \times 10^{-01}$
	363,15	1,2	2,8	4,6	$1,93 \times 10^{-01}$
	373,15	1,1	2,9	4,6	$2,14 \times 10^{-01}$
	393,15	1,1	2,9	4,6	$2,61 \times 10^{-01}$
67 → 76 (cicliz. 10-exo)	273,15	$7,2 \pm 5,2$	$6,5 \pm 5,3$	$-2,5 \pm 5,3$	$(1,49 \pm 3,23) \times 10^{-02}$
	298,15	$7,3 \pm 5,3$	$6,6 \pm 5,3$	$-2,4 \pm 5,5$	$(2,36 \pm 5,19) \times 10^{-02}$
	323,15	$7,3 \pm 5,3$	$6,6 \pm 5,3$	$-2,3 \pm 5,7$	$(3,53 \pm 7,80) \times 10^{-02}$
	353,15	$7,4 \pm 5,3$	$6,6 \pm 5,3$	$-2,2 \pm 5,9$	$(5,40 \pm 11,95) \times 10^{-02}$
	363,15	$7,4 \pm 5,3$	$6,6 \pm 5,3$	$-2,2 \pm 6,0$	$(6,15 \pm 13,61) \times 10^{-02}$
	373,15	$7,5 \pm 5,3$	$6,6 \pm 5,3$	$-2,2 \pm 6,1$	$(6,95 \pm 15,40) \times 10^{-02}$
	393,15	$7,5 \pm 5,4$	$6,7 \pm 5,4$	$-2,1 \pm 6,2$	$(8,78 \pm 19,48) \times 10^{-02}$
68 → 74 (cicliz. 11-endo) ^c	273,15	6,4	8,0	5,6	$7,10 \times 10^{-06}$
	298,15	6,3	8,1	5,9	$2,45 \times 10^{-05}$
	323,15	6,1	8,2	6,3	$7,05 \times 10^{-05}$
	353,15	5,9	8,3	6,6	$2,09 \times 10^{-04}$
	363,15	5,9	8,3	6,7	$2,90 \times 10^{-04}$
	373,15	5,8	8,4	6,9	$3,95 \times 10^{-04}$
	393,15	5,7	8,5	7,1	$7,04 \times 10^{-04}$
68 → 77 (cicliz. 10-exo)	273,15	$6,0 \pm 3,0$	$6,7 \pm 2,1$	$2,5 \pm 4,8$	$(2,79 \pm 4,84) \times 10^{-03}$
	298,15	$6,0 \pm 3,1$	$6,8 \pm 2,1$	$2,7 \pm 4,9$	$(5,76 \pm 9,97) \times 10^{-03}$
	323,15	$5,9 \pm 3,2$	$6,8 \pm 2,0$	$2,9 \pm 5,0$	$(1,08 \pm 1,86) \times 10^{-02}$
	353,15	$5,8 \pm 3,3$	$6,9 \pm 2,0$	$3,2 \pm 5,1$	$(2,06 \pm 3,57) \times 10^{-02}$
	363,15	$5,8 \pm 3,4$	$6,9 \pm 2,0$	$3,2 \pm 5,1$	$(2,50 \pm 4,33) \times 10^{-02}$
	373,15	$5,7 \pm 3,4$	$7,0 \pm 2,0$	$3,3 \pm 5,1$	$(3,02 \pm 5,23) \times 10^{-02}$
	393,15	$5,7 \pm 3,5$	$7,0 \pm 2,0$	$3,5 \pm 5,2$	$(4,28 \pm 7,41) \times 10^{-02}$
69 → 75 (cicliz. 11-endo) ^c	273,15	11,2	12,4	4,2	$1,10 \times 10^{-09}$
	298,15	11,1	12,4	4,5	$7,47 \times 10^{-09}$
	323,15	11,0	12,5	4,8	$3,81 \times 10^{-08}$
	353,15	10,8	12,6	5,1	$2,01 \times 10^{-07}$
	363,15	10,8	12,7	5,2	$3,31 \times 10^{-07}$
	373,15	10,7	12,7	5,3	$5,29 \times 10^{-07}$
	393,15	10,6	12,8	5,5	$1,27 \times 10^{-06}$
69 → 78 (cicliz. 10-exo)	273,15	$7,6 \pm 2,5$	$7,3 \pm 4,5$	$-1,2 \pm 11,0$	$(5,00 \pm 8,64) \times 10^{-05}$
	298,15	$7,6 \pm 2,4$	$7,3 \pm 4,5$	$-1,1 \pm 11,2$	$(8,66 \pm 14,96) \times 10^{-05}$
	323,15	$7,7 \pm 2,3$	$7,4 \pm 4,5$	$-1,0 \pm 11,3$	$(1,38 \pm 2,38) \times 10^{-04}$
	353,15	$7,7 \pm 2,3$	$7,4 \pm 4,6$	$-0,8 \pm 11,5$	$(2,24 \pm 3,81) \times 10^{-04}$
	363,15	$7,7 \pm 2,3$	$7,4 \pm 4,6$	$-0,8 \pm 11,5$	$(2,59 \pm 4,37) \times 10^{-04}$
	373,15	$7,7 \pm 2,4$	$7,4 \pm 4,6$	$-0,8 \pm 11,6$	$(2,98 \pm 4,97) \times 10^{-04}$
	393,15	$7,7 \pm 2,4$	$7,5 \pm 4,7$	$-0,7 \pm 11,7$	$(3,89 \pm 6,30) \times 10^{-04}$

/continua

Tabela 2.16 (conclusão)

ENERGIAS DE ATIVAÇÃO ^{a,b}					
Grupo	Temperatura (K)	ΔG^\ddagger (U-B3LYP)	ΔH^\ddagger (U-B3LYP)	ΔS^\ddagger	k_{vel} (U-B3LYP)
70 → 79 (cicliz. 11-endo) ΔE^\ddagger (U-PM3) = 4,3 ± 1,3 ΔE^\ddagger (U-B3LYP) = 10,9 ± 3,4	273,15	10,4 ± 4,7	11,3 ± 3,5	3,3 ± 7,2	(1,51 ± 3,02) × 10 ⁻⁰⁴
	298,15	10,3 ± 4,8	11,3 ± 3,5	3,4 ± 7,2	(3,92 ± 7,85) × 10 ⁻⁰⁴
	323,15	10,2 ± 5,0	11,4 ± 3,5	3,6 ± 7,2	(8,87 ± 17,74) × 10 ⁻⁰⁴
	353,15	10,1 ± 5,2	11,4 ± 3,4	3,7 ± 7,3	(2,04 ± 4,09) × 10 ⁻⁰³
	363,15	10,1 ± 5,2	11,5 ± 3,4	3,8 ± 7,3	(2,62 ± 5,24) × 10 ⁻⁰³
	373,15	10,0 ± 5,3	11,5 ± 3,4	3,8 ± 7,3	(3,32 ± 6,64) × 10 ⁻⁰³
	393,15	10,0 ± 5,4	11,5 ± 3,4	3,9 ± 7,3	(5,15 ± 10,30) × 10 ⁻⁰³
70 → 82 (cicliz. 10-exo) ΔE^\ddagger (U-PM3) = 5,7 ± 0,4 ΔE^\ddagger (U-B3LYP) = 6,2 ± 2,2	273,15	4,7 ± 2,9	6,0 ± 3,1	4,6 ± 5,2	(1,63 ± 3,65) × 10 ⁻⁰¹
	298,15	4,6 ± 3,0	6,0 ± 3,1	4,8 ± 5,3	(2,06 ± 4,61) × 10 ⁻⁰¹
	323,15	4,5 ± 3,0	6,1 ± 3,1	4,9 ± 5,4	(2,52 ± 5,62) × 10 ⁻⁰¹
	353,15	4,3 ± 3,0	6,2 ± 3,2	5,1 ± 5,5	(3,10 ± 6,90) × 10 ⁻⁰¹
	363,15	4,3 ± 3,0	6,2 ± 3,2	5,2 ± 5,6	(3,30 ± 7,33) × 10 ⁻⁰¹
	373,15	4,2 ± 3,1	6,2 ± 3,2	5,3 ± 5,6	(3,51 ± 7,77) × 10 ⁻⁰¹
	393,15	4,1 ± 3,1	6,3 ± 3,2	5,4 ± 5,7	(3,93 ± 8,67) × 10 ⁻⁰¹
71 → 80 (cicliz. 11-endo) ΔE^\ddagger (U-PM3) = 5,3 ± 2,9 ΔE^\ddagger (U-B3LYP) = 7,2 ± 6,5	273,15	7,0 ± 8,2	6,9 ± 6,0	-0,1 ± 8,1	(5,73 ± 8,10) × 10 ⁻⁰²
	298,15	7,0 ± 8,4	7,0 ± 6,0	-0,0 ± 8,2	(8,73 ± 12,34) × 10 ⁻⁰²
	323,15	7,0 ± 8,6	7,0 ± 5,9	0,1 ± 8,3	(1,25 ± 1,77) × 10 ⁻⁰¹
	353,15	7,0 ± 8,9	7,0 ± 5,9	0,2 ± 8,4	(1,83 ± 2,59) × 10 ⁻⁰¹
	363,15	7,0 ± 9,0	7,1 ± 5,9	0,2 ± 8,5	(2,05 ± 2,90) × 10 ⁻⁰¹
	373,15	7,0 ± 9,0	7,1 ± 5,9	0,2 ± 8,5	(2,28 ± 3,22) × 10 ⁻⁰¹
	393,15	7,0 ± 9,2	7,1 ± 5,8	0,3 ± 8,6	(2,78 ± 3,94) × 10 ⁻⁰¹
71 → 83 (cicliz. 10-exo) ΔE^\ddagger (U-PM3) = 5,2 ± 0,4 ΔE^\ddagger (U-B3LYP) = 9,4 ± 1,9	273,15	9,7 ± 2,0	9,0 ± 2,1	-2,5 ± 4,0	(3,58 ± 6,66) × 10 ⁻⁰⁷
	298,15	9,7 ± 2,1	9,0 ± 2,1	-2,4 ± 4,1	(1,11 ± 2,03) × 10 ⁻⁰⁶
	323,15	9,8 ± 2,1	9,1 ± 2,2	-2,3 ± 4,1	(2,91 ± 5,24) × 10 ⁻⁰⁶
	353,15	9,9 ± 2,1	9,1 ± 2,2	-2,2 ± 4,2	(7,74 ± 13,65) × 10 ⁻⁰⁶
	363,15	9,9 ± 2,1	9,1 ± 2,2	-2,2 ± 4,2	(1,03 ± 1,81) × 10 ⁻⁰⁵
	373,15	9,9 ± 2,1	9,1 ± 2,2	-2,2 ± 4,2	(1,36 ± 2,37) × 10 ⁻⁰⁵
	393,15	10,0 ± 2,2	9,1 ± 2,2	-2,1 ± 4,3	(2,28 ± 3,90) × 10 ⁻⁰⁵
72 → 81 (cicliz. 11-endo) ΔE^\ddagger (U-PM3) = 5,3 ± 2,4 ΔE^\ddagger (U-B3LYP) = 9,3 ± 3,9	273,15	10,4 ± 4,2	8,6 ± 3,7	-6,3 ± 1,7	(6,20 ± 8,77) × 10 ⁻⁰⁷
	298,15	10,5 ± 4,2	8,7 ± 3,7	-6,2 ± 1,7	(1,57 ± 2,21) × 10 ⁻⁰⁶
	323,15	10,7 ± 4,3	8,7 ± 3,7	-6,2 ± 1,7	(3,44 ± 4,86) × 10 ⁻⁰⁶
	353,15	10,9 ± 4,3	8,7 ± 3,7	-6,2 ± 1,7	(7,63 ± 10,78) × 10 ⁻⁰⁶
	363,15	10,9 ± 4,4	8,7 ± 3,7	-6,2 ± 1,7	(9,66 ± 13,65) × 10 ⁻⁰⁶
	373,15	11,0 ± 4,4	8,7 ± 3,7	-6,1 ± 1,7	(1,21 ± 1,71) × 10 ⁻⁰⁵
	393,15	11,1 ± 4,4	8,7 ± 3,7	-6,1 ± 1,7	(1,83 ± 2,58) × 10 ⁻⁰⁵
72 → 84 (cicliz. 10-exo) ΔE^\ddagger (U-PM3) = 5,2 ± 3,1 ΔE^\ddagger (U-B3LYP) = 9,0 ± 2,8	273,15	6,9 ± 2,0	8,9 ± 3,3	7,6 ± 6,5	(3,13 ± 4,77) × 10 ⁻⁰⁵
	298,15	6,7 ± 2,0	9,0 ± 3,4	7,9 ± 6,6	(7,67 ± 10,25) × 10 ⁻⁰⁵
	323,15	6,5 ± 1,9	9,1 ± 3,4	8,1 ± 6,8	(1,74 ± 1,94) × 10 ⁻⁰⁴
	353,15	6,2 ± 1,8	9,2 ± 3,5	8,4 ± 7,0	(4,38 ± 3,91) × 10 ⁻⁰⁴
	363,15	6,1 ± 1,8	9,2 ± 3,5	8,5 ± 7,0	(5,88 ± 5,04) × 10 ⁻⁰⁴
	373,15	6,0 ± 1,8	9,2 ± 3,5	8,6 ± 7,1	(7,85 ± 6,65) × 10 ⁻⁰⁴
	393,15	5,9 ± 1,8	9,3 ± 3,6	8,7 ± 7,2	(1,37 ± 1,22) × 10 ⁻⁰³

^a: média dos valores até 5 kcal/mol do estado de transição mais estável (Tabela 2.14, página 239); ΔE , ΔG e ΔH em kcal/mol, ΔS em cal/mol/K; $k_{vel} = \exp(-\Delta G^\ddagger/RT)$.

^b: inclusão da energia eletrônica: ΔH^\ddagger (U-B3LYP) = ΔH^\ddagger + ΔE^\ddagger (U-B3LYP); ΔG^\ddagger (U-B3LYP) = ΔG^\ddagger + ΔE^\ddagger (U-B3LYP).

^c: na aplicação do corte em 5 kcal/mol, apenas um valor foi filtrado, para o qual não há médias nem desvios.