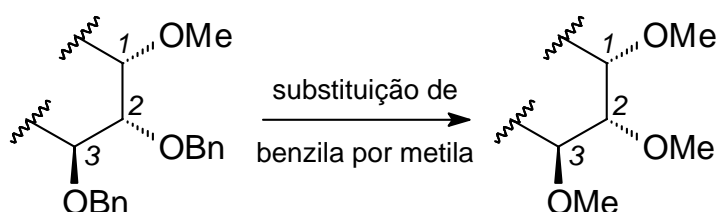


## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

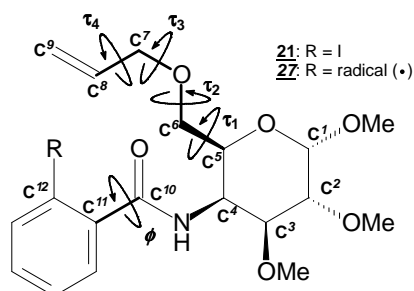
### 4.1 Substituição dos grupos O-benzila por O-metila



Para execução dos estudos teóricos propostos, considerou-se inicialmente a necessidade de simplificar as estruturas a serem calculadas por motivos computacionais. Uma vez que os substituintes O-benzila de C-2 e C-3 em **97**, **98**, **102** e **103** (Figura 2.8, página 204) encontram-se em posições do arcabouço piranosídico que, em primeira análise, pouco interferem na dinâmica conformacional dos grupos importantes para as reações de ciclização, optou-se pela substituição destes grupos por O-metila, gerando as novas estruturas **21**, **22**, **49**, **50** e **52** a **54** (figuras 2.5 e 2.7, páginas 202 e 203).

Esta substituição foi posteriormente justificada com base em um conjunto de cálculos de energia no ponto nos quais buscou-se analisar a possibilidade desta interferência dos grupos benzila, especialmente por meio de interações  $\pi$ -stacking. Os resultados destes cálculos mostraram que, devido principalmente ao fator de repulsão nuclear, as estruturas que exibem interações em  $\pi$ -stacking entre os grupos benzamida e O-benzila têm entre 2,7 e 5,4 kcal/mol de energia eletrônica a mais que as estruturas sem  $\pi$ -stacking (Tabela 2.1, página 210). Concluiu-se assim que a formação do  $\pi$ -stacking entre o grupo benzamido e os grupos O-benzila é desfavorável devido à repulsão internuclear e, portanto, não sendo energeticamente vantajosa a formação deste tipo de interação, não haveria interferência dos grupos O-benzila (por formação de  $\pi$ -stacking) na dinâmica conformacional dos grupos benzamida e O-alila/O-cinamila de modo a afetar os processos de carbociclização, validando-se, assim, a substituição dos referidos substituintes por grupos O-metila.

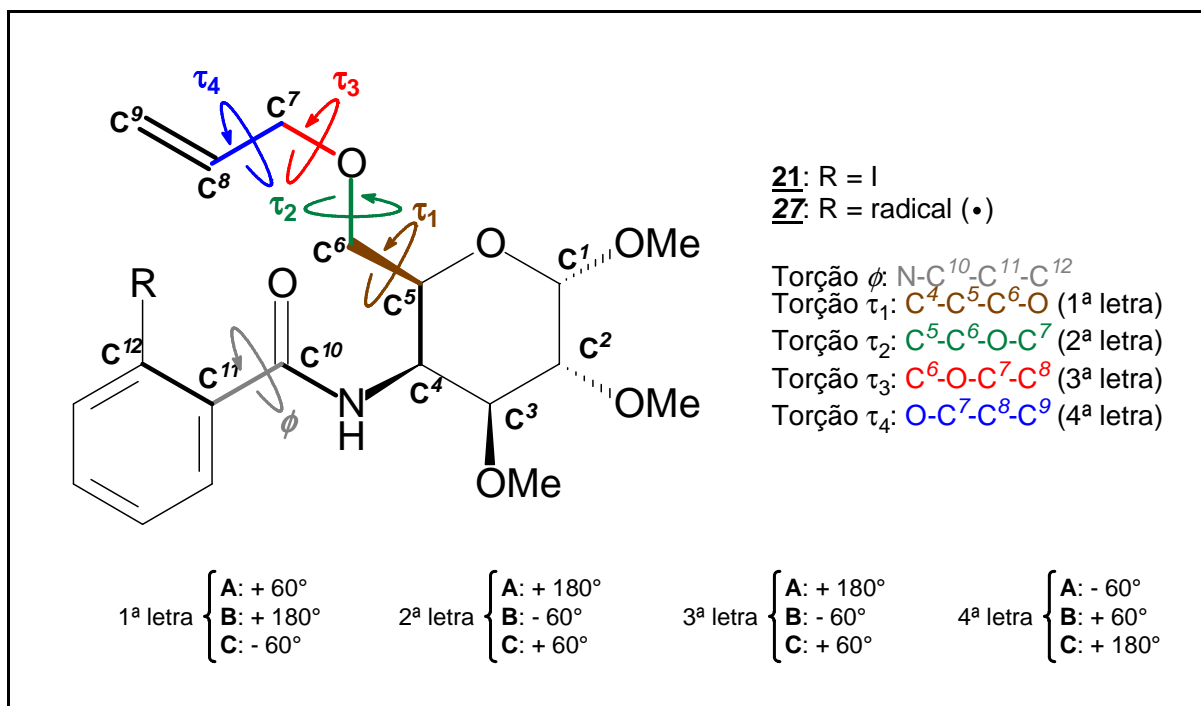
## 4.2 Análise conformacional para as torções $\phi$ e $\tau_1$ a $\tau_4$ em **21** e **27**



Realizou-se uma análise conformacional da 2-iodobenzamida alílica **21** e do seu correspondente radical arila **27** por análise dos ângulos torsionais  $\phi$  e  $\tau_1$  a  $\tau_4$  formados pelos átomos das cadeias laterais O-alílica e benzamida ilustrados na Figura 2.16 (página 249): C<sup>4</sup> a C<sup>12</sup>, N e O (ligados a C<sup>4</sup> e a C<sup>6</sup>, respectivamente).

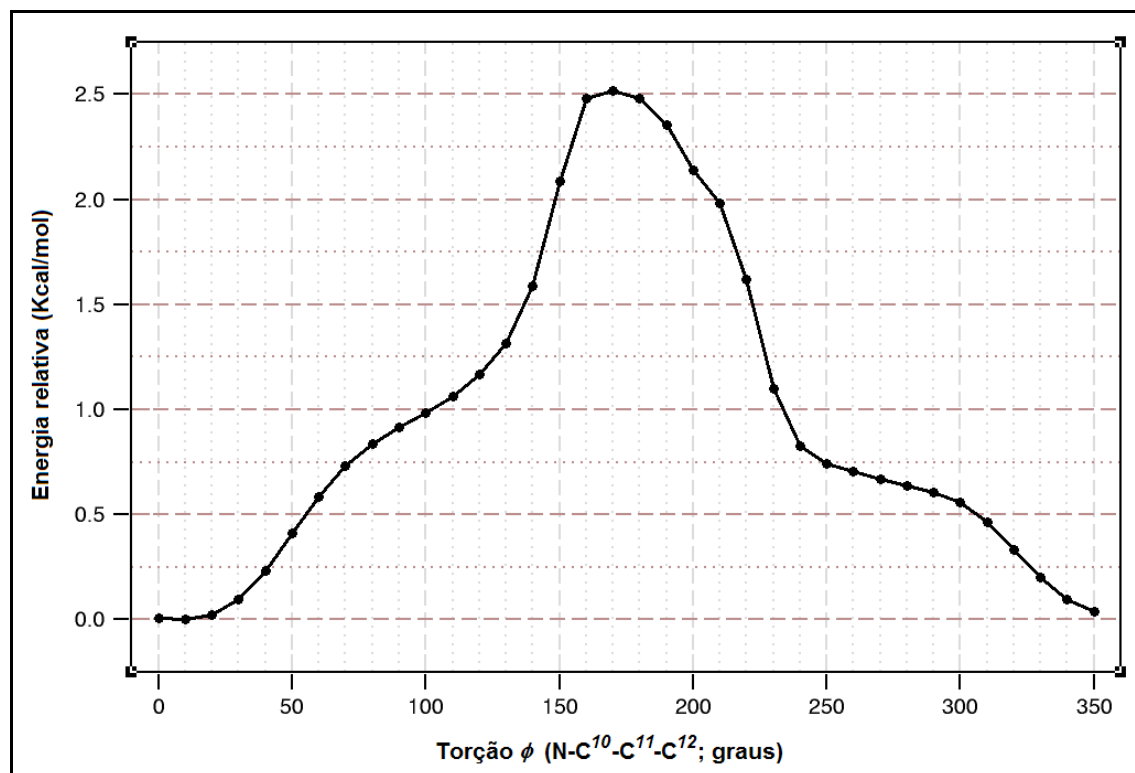
Nos cálculos, considerou-se apenas a conformação *s-trans* para o grupo amida e a conformação <sup>4</sup>C<sub>1</sub> para o anel galactopiranosídico, experimentalmente comprovada como predominante com base em dados de RMN <sup>1</sup>H (relação antiperiplanar entre H<sup>2</sup> e H<sup>3</sup>, possível apenas nesta conformação; ver Capítulo 1 da presente Tese). As ligações C<sup>10</sup>-N e N-C<sup>4</sup> foram analisadas apenas com base em cálculos simples com mecânica molecular que estimaram em torno de 18 kcal/mol e 12 kcal/mol, respectivamente, as barreiras de rotação em torno destas ligações.

Dados de RMN <sup>1</sup>H indicaram que, devido à constante de acoplamento H<sup>N</sup>-H<sup>4</sup> em torno de 10 Hz, a torção H<sup>N</sup>-N-C<sup>4</sup>-H<sup>4</sup> é prevista, segundo a correlação de Karplus<sup>[77]</sup>, em cerca de 0° ou, mais provavelmente, 180° (relação simperiplanar / antiperiplanar; Capítulo 1 da presente Tese). Dados de nOe não confirmados sugeriram que a conformação antiperiplanar seria mesmo predominante. Não foi realizada a análise conformacional dos substituintes O-metila das posições C-1, C-2 e C-3, considerando-se a pouca ou nenhuma influência destes na dinâmica conformacional da ciclização.



**Figura 2.16** - Ângulos torsionais analisados em **21** e **27** e código usado em sua análise conformacional.

Partindo de uma conformação otimizada de uma estrutura do radical **27** otimizada com U-PM3, avaliou-se a barreira energética da rotação da torção  $\phi$  (em torno da ligação C<sup>11</sup>-C<sup>10</sup>) com U-PM3 para incrementos de 10°, variando de 0° a 350°, calculando-se a energia no ponto para cada incremento com o programa GAMESS. Com os dados obtidos (Tabela 2.2, página 212), construiu-se a curva de energia potencial mostrada na Figura 2.17 (página 250).



**Figura 2.17** - Barreira de rotação para a torção  $\phi$  (N-C<sup>10</sup>-C<sup>11</sup>-C<sup>12</sup>) do radical **27**.

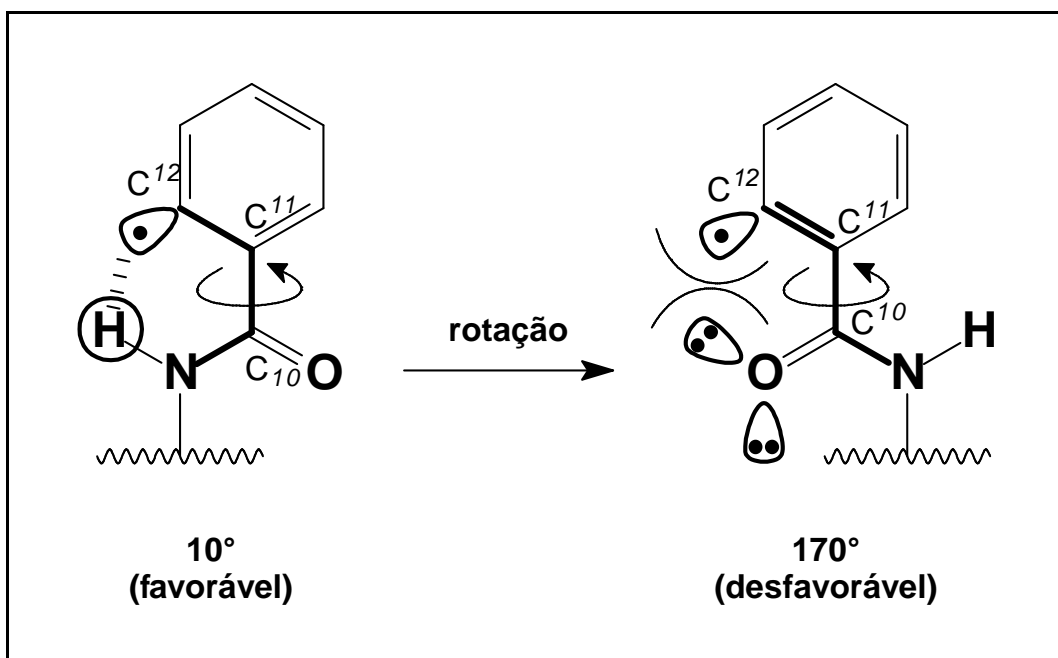
Observa-se na Figura 2.17 uma barreira energética de cerca de 2,5 kcal/mol com um mínimo em 10° e um máximo em 170°, além de duas regiões em que a inclinação da curva de energia potencial é menos acentuada (90° e 250°, aproximadamente), excluindo-se a região do mínimo. Tal comportamento, no caso dos pontos de mínimo e máximo, foi assim compreendido, em termos eletrônicos e estéricos:

- no ponto máximo (170°), uma interação repulsiva entre o elétron desemparelhado do radical arila (SOMO) e um par de elétrons livres do oxigênio carbonílico mais próximo seria responsável pela elevação da energia (Figura 2.18, página 251);
- no ponto mínimo (10°), há uma interação atrativa entre o elétron desemparelhado e a nuvem eletrônica menos densa do átomo de hidrogênio



da amida que, devido ao efeito retirador de elétrons do grupo amida, seria estabilizada pelo SOMO (Figura 2.18);

- os pontos em  $90^\circ$  e  $250^\circ$  ( $-110^\circ$ ) correspondem a regiões da curva de energia potencial em que estes efeitos de atração e repulsão eletrônica são mais atenuados e que apenas o efeito de repulsão estérica nuclear, que atua de modo a aumentar a energia com a maior proximidade dos átomos, seria, portanto, o responsável pelo aumento da energia.



**Figura 2.18** - Interações eletrônicas entre o SOMO e o grupo amida em **27**.

Em uma análise simples empregando distribuição de Boltzmann<sup>[76]</sup>, calcula-se uma proporção de 68 moléculas no ponto mais estável para cada molécula no ponto de energia máxima para uma diferença de 2,5 kcal/mol. A  $90^\circ\text{C}$  (363 K), temperatura empregada nas reações de carbocilização radicalar<sup>[58-68]</sup>, essa proporção passa de 68:1 para 32:1. Entende-se que estas proporções e, portanto, essa barreira energética não representariam um obstáculo intransponível, visto que a primeira estrutura de estado de transição encontrada (**29**) possui a referida torção em torno de  $90^\circ$  e que, experimentalmente, foi obtido o correspondente produto de

ciclicização 11-*endo* **99** a partir de **97** (Figura 2.8, página 204 e Capítulo 1 da presente Tese).

A curva de energia potencial exibida na Figura 2.17 (página 250) foi construída com os valores de energias no ponto listados na Tabela 2.2 (página 212). No entanto, em uma posterior otimização com U-PM3 destas quatro estruturas selecionadas (10°, 90°, 170° e 250°), observa-se que a curva de energia potencial mais acurada deve ter pelo menos dois mínimos locais, em vez de apenas um:

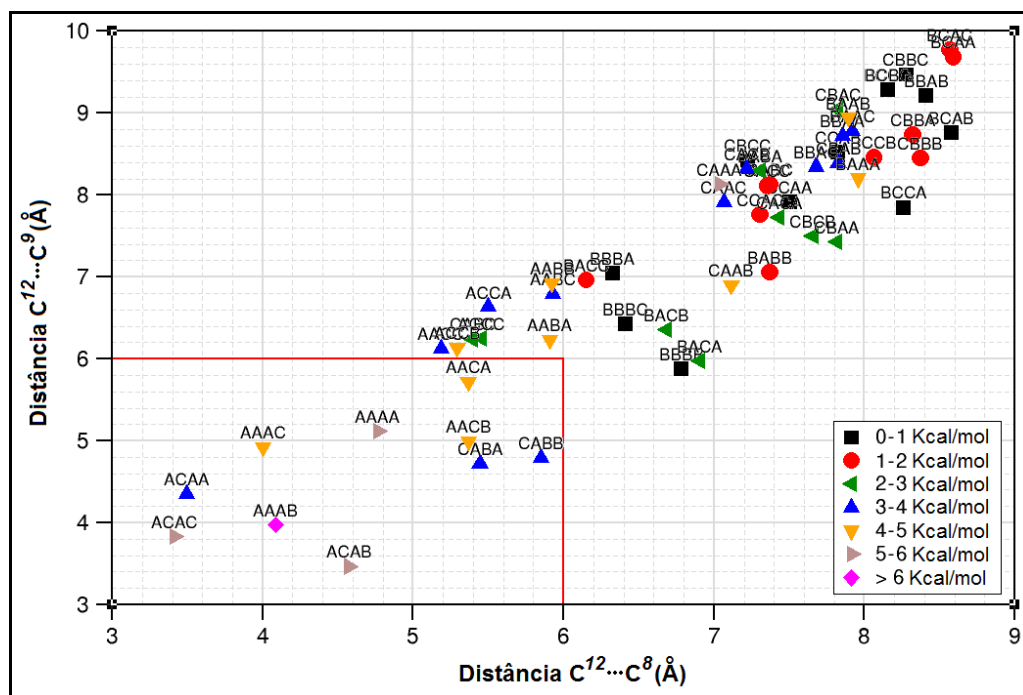
- as estruturas com 10° e 250° permaneceram essencialmente inalteradas;
- a estrutura com 170° converteu-se na estrutura com 250°, enquanto que a estrutura com 90° converteu-se na com 10°;
- a estrutura com 10° manteve-se como a estrutura de menor energia;
- a diferença de energia entre as estruturas com 10° e 250° otimizadas é de cerca de 0,7 kcal/mol.

Às quatro estruturas do radical **27** localizadas na região de menor energia (0°), nos “platôs” (90° e 250°) e no ponto de maior energia (170°), adicionou-se um átomo de iodo na posição *orto*, convertendo-as em **21**; estas, após otimização com R-PM3, convergiram para duas novas conformações equivalentes que divergiram essencialmente apenas pelo valor do ângulo do movimento da torção  $\phi$  (aproximadamente 90° e 270°), mostrando apenas 2,4 kcal/mol de diferença de energia eletrônica U-PM3 a favor da conformação com a torção  $\phi$  em cerca de 270°.

Concluiu-se assim que, sendo a conformação preferida de **21** correspondente à torção  $\phi$  em 270°, a abstração do átomo de iodo pelo radical tri-*n*-butilestanila leva à conformação do radical **27** correspondente à estrutura otimizada derivada do radical com a referida torção em 250°. Para esta conformação, em seguida,

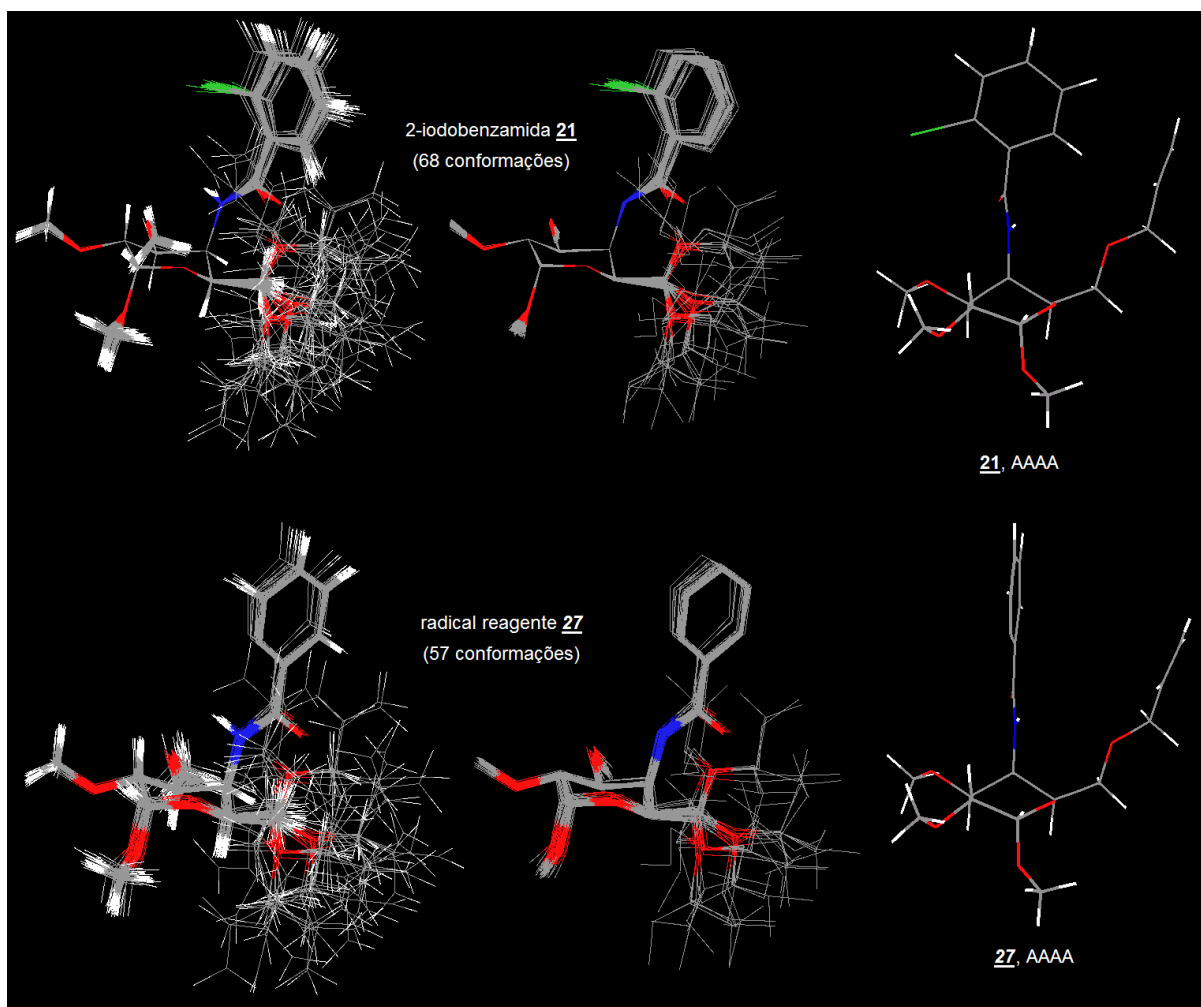
converter-se em outra capaz de atingir um estado de transição, o anel fenila deve girar em torno da ligação  $C^{11}-C^{10}$  passando pelo ponto a  $0^\circ$  e alcançando a região correspondente ao ponto a  $90^\circ$ ; na qual o átomo de carbono deficiente em elétrons encontra-se mais próximo às cadeias laterais O-alila ou O-cinamila.

Na segunda etapa da análise conformacional de **21** e **27**, estudou-se a cadeia lateral O-álílica pela análise sistemática das torções  $\tau_1$  a  $\tau_4$  desta cadeia lateral, conforme esquematizado na Figura 2.16 (página 249). Em um primeiro momento desta etapa, realizou-se uma análise conformacional por busca sistemática no radical arila **27**. Cada um destes ângulos torsionais  $\tau_1$  a  $\tau_4$  foi, por conveniência, ajustado para  $60^\circ$ ,  $-60^\circ$  ou  $180^\circ$ , cujos valores combinados originaram 81 diferentes estruturas identificadas por um código com três letras, correspondentes a estes três valores e combinadas quatro a quatro conforme as torções  $\tau_1$  a  $\tau_4$  (Figura 2.16, página 249). Estas 81 diferentes estruturas AAAA a CCCC foram otimizadas com U-PM3, das quais 57 otimizaram com sucesso. Para estas 57 estruturas, foram coletadas as distâncias interatômicas  $C^{12}\dots C^8$  e  $C^{12}\dots C^9$  (Tabela 2.3, página 215) com as quais construiu-se o gráfico representado na Figura 2.19.



**Figura 2.19** - Distribuição das 57 conformações do radical **27** em função das distâncias  $C^{12}\dots C^8$  e  $C^{12}\dots C^9$  e da faixa de energia calculada com U-PM3.

Na Figura 2.20, é mostrado o conjunto das 57 estruturas otimizadas com U-PM3 para o radical reagente **27**. Por um procedimento semelhante aplicado à 2-iodobenzamida **21** (método R-PM3), foi obtido um conjunto com 68 estruturas semelhantes às de **27**, também exibido na Figura 2.20 que mostra ainda um par de estruturas otimizadas de **21** e **27** derivadas de uma mesma conformação de origem (AAAA) para observação da grande semelhança entre estes conjuntos (exceto a torção  $\phi$ ).



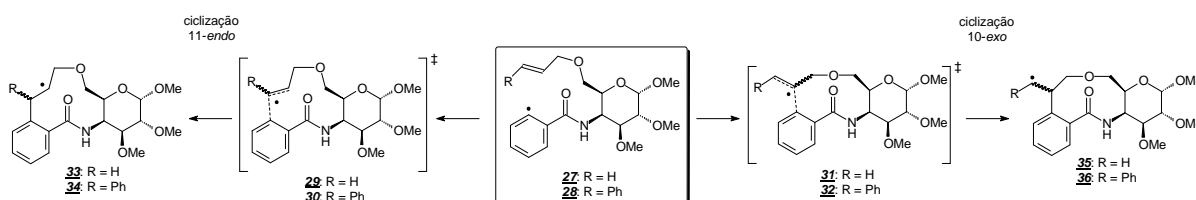
**Figura 2.20** - Estruturas otimizadas da 2-iodobenzamida **21** e do radical **27**.

Conforme se observa na Figura 2.19 (página 253) e na Tabela 2.3 (página 215), as conformações com até 3 kcal/mol em relação à mais estável possuem a cadeia lateral alílica mais afastada do grupo benzamido e, portanto, do centro radical

(distâncias interatômicas  $C^{12}\dots C^8$  e  $C^{12}\dots C^9$  maiores que 6 Å). As conformações com as menores distâncias interatômicas, mais prováveis para conduzir aos estados de transição de ciclização, portanto, possuem energias de 3 a 6 kcal/mol acima da mais estável. Assim, do ponto de vista geométrico, apenas, as estruturas que melhor contribuiriam para formação dos estados de transição para ciclização seriam as nove estruturas AAAA, AAAB, AAAC, AACA, AACB, AACC, ACAA, ACAB e ACAC, dentre as 57 otimizadas de **27**, que apresentaram distâncias interatômicas de até 6 Å, correspondendo a 16% deste total.

Do ponto de vista energético, espera-se que as nove estruturas de **27**, possuindo energias relativas de 3 a pouco mais de 6 kcal/mol, tenham, naturalmente, uma participação certamente menor no total de conformações, conforme se depreende a partir de uma análise usando novamente a distribuição de Boltzmann<sup>[76]</sup>: à temperatura ambiente (298 K), estas nove estruturas devem participar na população conformacional com apenas 0,14% (normalizado) sobre as 57 totais, enquanto que, a 90 °C (363 K), temperatura da reação, este percentual normalizado sobe para apenas 0,35%. Apesar destes valores aparentemente baixos, entretanto, não se pode afirmar que as reações de carbociclização radicalar não ocorrerem levando-se em conta apenas estes valores, já que, experimentalmente, foi verificada a obtenção do produto de ciclização 11-*endo* **99** a partir de **97** (Figura 2.8, página 204).

#### 4.3 Determinação de estados de transição e produtos de ciclização a partir dos radicais reagentes **27** e **28**



Na literatura científica, relatos detalhados sobre a localização de estados de transição, em termos de procedimentos e abordagens, são raros. O que comumente

se observa é apenas a informação de que tais estruturas foram localizadas ou não<sup>[34, 43, 47-48, 51]</sup>.

Estruturas de transição podem ser localizadas por diferentes técnicas<sup>[12]</sup>. No entanto, partindo do princípio de que um estado de transição é uma estrutura correspondente a um ponto de inflexão ao longo da curva de energia potencial que liga duas estruturas de baixa energia (mínimos locais), entende-se que qualquer algoritmo capaz de “tatear” os pontos da curva de energia potencial permitirá que se tenha uma idéia de qual será a melhor região da curva na qual procurar um estado de transição.

Para determinação das possíveis estruturas dos estados de transição **29** a **32**, construiu-se uma técnica de ciclização discreta, relatada na Parte Experimental (item 3.5, página 217) para a obtenção de uma estrutura do estado de transição 11-*endo* **29**. Sobre a obtenção desta estrutura, cabe considerar que, comparando-se as figuras 2.12 e 2.13 (páginas 218 e 219), constata-se facilmente a semelhança entre a curva de energia potencial estimada (Figura 2.12, página 218) e a curva determinada posteriormente com métodos quanto-mecânicos (U-PM3), conforme a Figura 2.13, página 219. Desse exemplo, pode-se concluir que a “sondagem” da curva de energia potencial foi eficiente para a localização do estado de transição desejado. Na obtenção das estruturas de reagentes e produtos dos IRC's, cabe comentar que a estrutura encontrada para o radical ciclizado **33** ao final do traçado do IRC (vermelho, Figura 2.13) corresponde à mesma estrutura do radical **33** tomada como ponto de partida para o traçado manual da curva de energia potencial (vermelho, Figura 2.12, página 218), com diferenças desprezíveis, indicando que esta última já é um mínimo local e que a estrutura do produto **33** no IRC foi corretamente localizada. Assim, por extrapolação, a estrutura do reagente no IRC foi também aceita como um mínimo local válido para o radical reagente **27**.

Uma vez validada esta metodologia para localização de estados de transição, com base no gráfico da Figura 2.19 (página 253), foram selecionadas as nove estruturas AAAA, AAAB, AAAC, AACA, AACB, AACC, ACAA, ACAB e ACAC do radical **27** com até cerca de seis ângstrons para as distâncias interatômicas C<sup>12</sup>...C<sup>8</sup> e C<sup>12</sup>...C<sup>9</sup>. Cada uma destas estruturas foi modificada manualmente segundo a técnica de ciclização discreta previamente descrita para formar diferentes estruturas

dos radicais ciclizados **33** e **35** (Figura 2.5, página 202), que foram em seguida otimizadas com U-PM3. A partir delas, buscou-se possíveis estruturas dos estados de transição **29** e **31**.

Comparando-se as estruturas dos estados de transição com as dos reagentes e agrupando-se as que exibiram maior grau de semelhança, formaram-se nove conjuntos contendo cinco estruturas: radical reagente **27**, estado de transição 11-*endo* **29**, radical ciclizado 11-*endo* **33**, estado de transição 10-*exo* **31** e radical ciclizado 10-*exo* **35**, sendo que, em alguns casos, diferentes estruturas do reagente associaram-se a uma mesma estrutura para o estado de transição. Cada estrutura de **27**, **29**, **31**, **33** e **35** teve sua energia calculada U-PM3 e U-B3LYP. Os diagramas da energia eletrônica calculada com U-PM3 e U-B3LYP relativas à média das nove estruturas de **39** (média arbitrariamente tomada como zero), relacionando os grupos formados pelas nove estruturas selecionadas, estão na Figura 2.21 (página 258), construída a partir dos dados da Tabela 2.6, página 221.

Para a análise conformacional do radical arila cinamílico **28**, na continuidade dos trabalhos desta etapa, as 45 estruturas geradas ao final do processo descrito anteriormente para o radical **27** foram modificadas pela substituição do hidrogênio “*trans*” de C<sup>9</sup> por um grupo fenila. Cada estrutura dos radicais **28**, **30**, **32**, **34** e **36** (Figura 2.5, página 204), originada dos radicais **27**, **29**, **31**, **33** e **35**, respectivamente, foi cuidadosamente reotimizada com U-PM3. As estruturas foram também comparadas entre si e agrupadas conforme o grau de semelhança, formando-se outros nove conjuntos com cinco estruturas: radical reagente **28**, estado de transição 11-*endo* **30**, radical ciclizado 11-*endo* **34**, estado de transição 10-*exo* **32** e radical ciclizado 10-*exo* **36**. Novamente, em alguns casos, diferentes estruturas do reagente associaram-se a uma mesma estrutura para o estado de transição. Pela semelhança destas estruturas com as originais, portanto, evitou-se a repetição do processo de geração das 81 estruturas. Cada estrutura dos radicais **28**, **30**, **32**, **34** e **36** teve sua energia calculada com U-PM3 e U-B3LYP. Os diagramas de energia eletrônica para cada uma das 45 novas estruturas derivadas de **28** encontram-se na Figura 2.22 (página 258), construída a partir dos dados da Tabela 2.7, página 223.

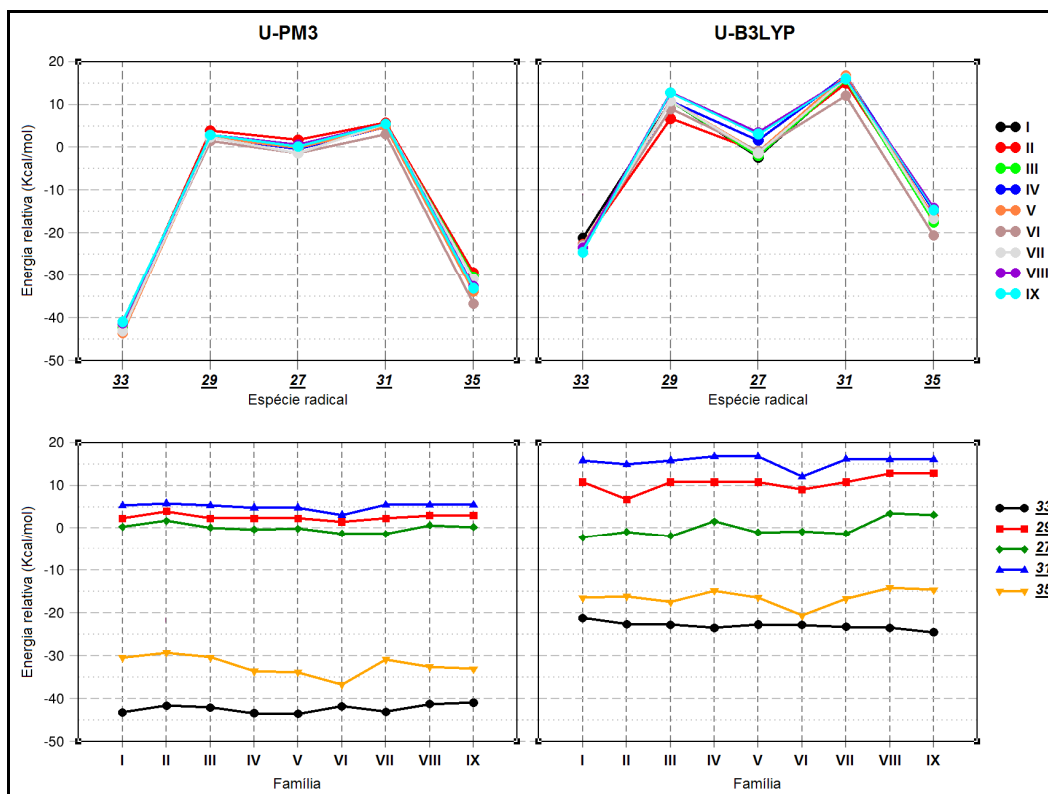


Figura 2.21 - Diagramas de energia para as nove famílias derivadas do radical 27.

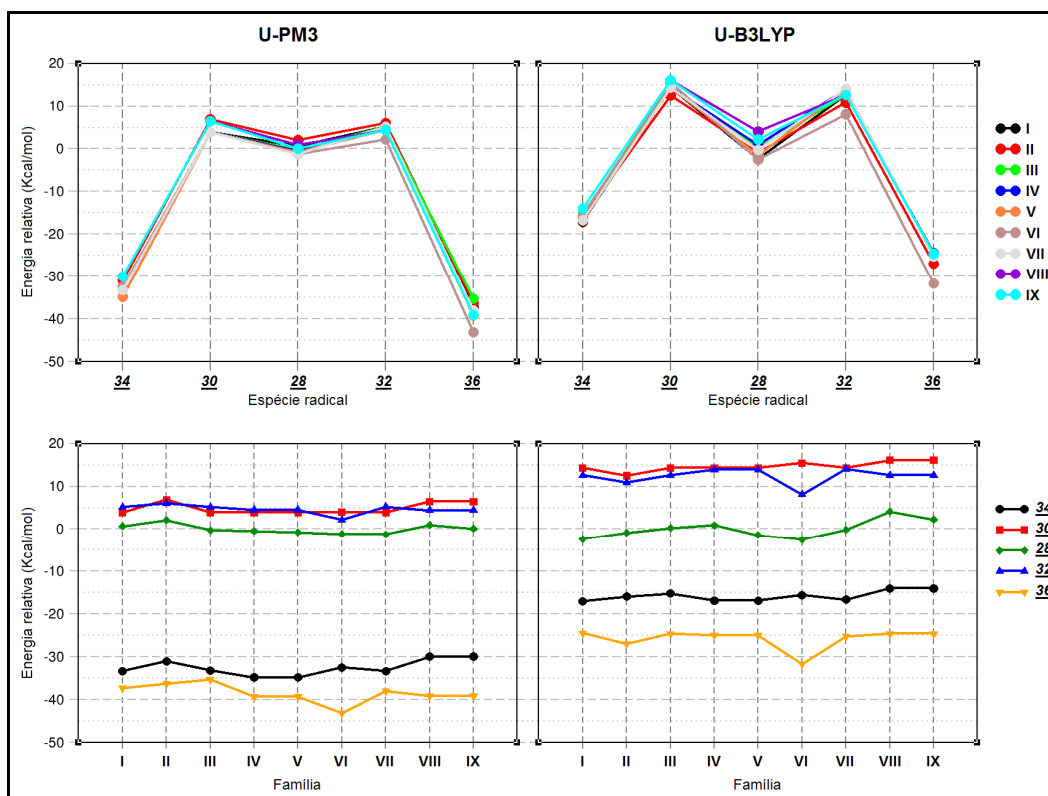


Figura 2.22 - Diagramas de energia para as nove famílias derivadas do radical 28.



Após a aplicação do esquema descrito, a comparação entre reagentes, estados de transição e produtos e a definição dos conjuntos de estruturas, entende-se que as nove famílias de cinco estruturas derivadas dos radicais reagentes **27** e **28** forneceram uma descrição razoável do espaço conformacional na região em que deve ocorrer a ciclização, e que estes conjuntos de resultados são representativos das conformações que mais facilmente levam aos estados de transição para formar produtos de ciclização.

Conforme a Tabela 2.6 (página 221), foram localizadas, a partir das estruturas do radical reagente alílico **27**, quatro diferentes estruturas do estado de transição de ciclização 11-*endo* **29** e outras seis para o estado de transição 10-*exo* **31** (três destinados a convergir para uma futura estereoquímica *R* no produto de ciclização e três para uma estereoquímica *S*). De acordo com a Figura 2.12, página 218 (e a Tabela 2.6, página 221), observa-se que, em termos de energias eletrônicas, os resultados dos cálculos relativos ao sistema do reagente alílico **27** mostraram-se de acordo com os resultados experimentais relatados no Capítulo 1 da presente Tese: os estados de transição 11-*endo* **29** têm energias relativas médias menores que os 10-*exo* **31** (2,5 kcal/mol vs. 5,1 kcal/mol com U-PM3 e 10,6 kcal/mol vs. 15,6 kcal/mol com U-B3LYP). Em termos de uma distribuição de Boltzmann<sup>[76]</sup>, considerando-se apenas as energias médias calculadas com U-PM3, prevê-se que, à temperatura experimental da reação (90 °C), haver iam 32 moléculas do estado de transição 10-*exo* **31** para cada 1000 do estado de transição 11-*endo* **29**, correspondendo assim a uma maior probabilidade de formação dos estados de transição 11-*endo* que os 10-*exo*. Para os produtos de ciclização 11-*endo* **33**, tem-se -22,9 kcal/mol de energia relativa U-B3LYP (-42,3 kcal/mol com U-PM3), enquanto que, para os produtos de ciclização 10-*exo* **35**, a energia relativa U-B3LYP vale -16,3 kcal/mol (-32,3 kcal/mol com U-PM3). As diferenças de energias apontam para a regioseletividade preferencial do modo *endo* sobre o modo *exo*, bem como a estereosseletividade preferencial do produto de ciclização 10-*exo* de estereoquímica *R* sobre *S* (os estados de transição 10-*exo* de estereoquímica *R* têm energia média simples de 14,3 kcal/mol e os de estereoquímica *S* têm média simples de 16,3 kcal/mol), embora, experimentalmente, apenas o produto *endo* tenha sido isolado.

No caso do radical reagente cinamílico **28**, foram localizados quatro estados de transição 11-*endo* **30** (um destinado à estereoquímica *R* no produto de ciclização e três à estereoquímica *S*) e os seis 10-*exo* **32** (três levando à estereoquímica *R* e três à estereoquímica *S*) otimizados também tiveram pesos diferentes, ou seja, poderiam ser alcançados por mais de um reagente radical diferente (Tabela 2.7, página 223). Observou-se também a inversão da regioseletividade de **27** para **28**. Em **27**, o produto de ciclização 11-*endo* é o preferencial, tanto cineticamente quanto termodinamicamente. Já em **28**, é o produto de ciclização pelo modo 10-*exo* que deve predominar, tanto cineticamente quanto termodinamicamente: para os produtos 10-*exo* **36**, tem-se -25,8 kcal/mol de energia relativa U-B3LYP (-38,5 kcal/mol com U-PM3), enquanto que, para os produtos 11-*endo* **34**, a energia relativa U-B3LYP vale -15,8 kcal/mol (-32,5 kcal/mol com U-PM3). Além disto, espera-se também uma estereoquímica preferencialmente *R* para o produto 10-*exo*, uma vez que os estados de transição 10-*exo* **32** com estereoquímica *R* têm energia média simples de 11,5 kcal/mol e os de estereoquímica *S* têm média simples de 13,5 kcal/mol, enquanto que pouca ou nenhuma estereosseletividade é esperada para o produto 11-*endo*, já que o único estado de transição 11-*endo* **30** tem estereoquímica *R* com energia de 14,3 kcal/mol e os de estereoquímica *S* têm energia média simples de 14,7 kcal/mol.

Portanto, do ponto de vista das barreiras de energia eletrônica calculadas, o produto de ciclização 11-*endo* **33** foi o preferencial para o radical alílico **27**, tanto cineticamente (menor barreira de ativação) quanto termodinamicamente (energias menores que os reagentes e os produtos *exo*), enquanto que, para o radical cinamílico **28**, o produto de ciclização 10-*exo* **36** foi cinética- e termodinamicamente preferencial. Ou seja, estes resultados apontam para regioseletividade *endo* para precursores alílicos sem, obviamente, qualquer estereosseletividade. Caso fossem obtidos produtos de ciclização pelo modo *exo*, esperaria-se possivelmente uma mistura de diastereoisômeros. Para precursores cinamílicos, os resultados apontam para a regioseletividade *exo*, com estereoquímica preferencialmente *R*.

Experimentalmente, o modo de ciclização *endo* tem se mostrado preferencial sobre o modo *exo* em reações de macrociclização por adição de radicais a ligações duplas<sup>[29-36]</sup>. No caso de precursores alílicos, pode-se atribuir a regioseletividade

preferencial ao efeito doador de elétrons do grupo metileno para a dupla ligação, cujos átomos de carbono hibridados em  $sp^2$  são mais eletronegativos que o carbono  $sp^3$  metilênico. Isto foi demonstrado por Park e colaboradores<sup>[47]</sup>, em cujos estudos teóricos (DFT/B3LYP) e experimentais sobre a adição do radical fenila ao propeno foi demonstrado que este radical adiciona-se preferencialmente ao carbono CH<sub>2</sub> terminal, análogo ao modo de ciclização *endo* neste trabalho. Ou seja, no radical **27**, o carbono C<sup>9</sup> possuiria maior densidade eletrônica que o carbono C<sup>8</sup> e seria mais propício ao ataque pelo radical fenila.

Posteriormente, Nam e colaboradores<sup>[49]</sup>, deste mesmo grupo, demonstraram também por métodos teóricos (DFT/B3LYP) e experimentais que o radical fenila adiciona-se preferencialmente ao carbono CH<sub>2</sub> terminal do estireno, que difere do propeno pela presença de um substituinte doador de elétrons diferente, o grupo fenila, em lugar do grupo metila. No entanto, este sistema é análogo ao modo de ciclização *exo* estudado cuja preferência apontada pelo presente estudo pode ser assim compreendida, embora contrária à preferência experimental pelo modo *endo*<sup>[29-36]</sup>. Estes efeitos eletrônicos podem se fazer sentir desde o radical cinamílico **28**, cujo carbono C<sup>8</sup>, por possuir assim maior densidade eletrônica que o carbono C<sup>9</sup>, seria mais propício a sofrer o ataque pelo radical fenila, aos estados de transição e produtos de ciclização.

Como, nas condições experimentais das reações de carbociclização, apenas o produto de ciclização 11-*endo* **99** foi obtido a partir do precursor alílico **97**, enquanto que nenhum produto de ciclização foi isolado a partir do precursor cinamílico **98** (Figura 2.8, página 204), entende-se que, nas condições experimentais das reações de carbociclização, apenas a transposição da barreira de 10,6 kcal/mol para a ciclização 11-*endo* do radical reagente alílico **27** é possível, mas não a das outras barreiras (15,6 kcal/mol para a ciclização 10-*exo* de **27** e 12,7 e 14,6 kcal/mol para os modos 10-*exo* e 11-*endo* de **28**, respectivamente) sugerindo um “limiar” de transposição acima do qual não se pode mais formar produtos de ciclização.

Estes resultados são semelhantes aos relatados por Millet e Arnaud<sup>[51]</sup>, que realizaram cálculos de energia de radicais 4-pentenila, 5-hexenila, 6-heptenila e 7-octenila perfluorados com os métodos B3LYP/6-31G(d), B3LYP/6-311+G(2d,2p) e PMP2. Os resultados destes autores mostraram que, *no caso dos radicais para os*

---

quais foram isolados produtos de ciclização, as energias eletrônicas de ativação correspondentes apresentaram diferenças compatíveis com os resultados experimentais:

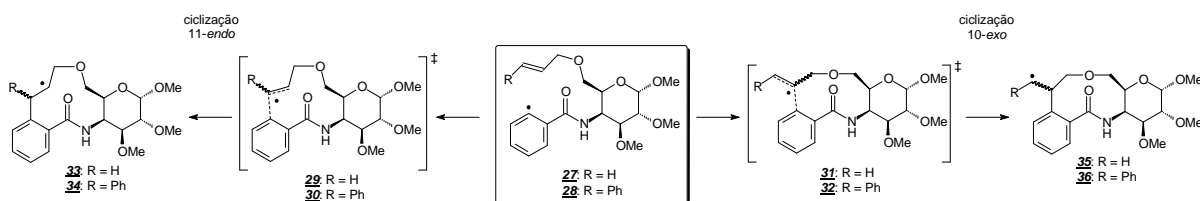
- os radicais que ciclizam preferencialmente pelo modo *exo* têm estados de transição com energias menores que os do modo *endo*, no caso dos radicais 4-pentenila, 5-hexenila e 6-heptenila;
- para o radical 7-octenila, que cicliza preferencialmente pelo modo *endo*, os estados de transição *endo* têm energias menores que os do modo *exo*;
- os radicais que ciclizam preferencialmente *exo* o fazem pelos modos 4-, 5- ou 6-*exo-trig*, que são modos favorecidos segundo as regras de Baldwin<sup>[52]</sup>; os que ciclizam *endo* o fazem pelo modo 8-*endo-trig* que, embora não esteja previsto originalmente nas regras, corresponde bem às observações experimentais de que, nas ciclizações para formar anéis a partir de sete membros, os modos *endo* são mais favorecidos<sup>[29-36]</sup>.

Portanto, o modelo de estudo da ciclização preferencialmente pelo modo 11-*endo-trig* de **97** por meio de seu análogo metilado **21** ajusta-se a estas observações experimentais e também à correlação entre energia de ativação e produto preferencial. Os resultados obtidos também estão de acordo com outros trabalhos nos quais se relatam menores energias de estados de transição *endo* do que *exo* e, conseqüentemente, isolamento preferencial ou exclusivo dos primeiros, seja em casos de reações de ciclização<sup>[34]</sup> ou de adição bimolecular<sup>[47]</sup>.

Já no caso do modelo de estudo da ciclização de **98** por meio de seu análogo **22**, as energias de ativação de ciclização do radical reagente **28** caem em uma “zona proibida”, requerendo uma análise mais aprofundada para melhor descrever este comportamento. No entanto, embora não tenham sido isolados seus produtos de ciclização, os cálculos mostraram que, ao contrário de **27**, os estados de

transição e os produtos de ciclização 10-*exo* **32** e **36** são mais estáveis que os do modo 11-*endo* **30** e **34**, respectivamente, contrariando as previsões de favorecimento, que apontam para o produto *endo*.

#### 4.4 Determinação de parâmetros cinéticos e termodinâmicos das espécies radicais **27** a **36**



Para as 18 famílias de estruturas derivadas de **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 carbociclicação radicalar (que requerem temperaturas mais elevadas). Em seguida, foram calculados os parâmetros termodinâmicos de ativação  $\Delta G^\ddagger$ ,  $\Delta H^\ddagger$  e  $\Delta S^\ddagger$  e de reação  $\Delta G^\circ$ ,  $\Delta H^\circ$  e  $\Delta S^\circ$ , bem como as constantes de velocidade e de equilíbrio  $k_{vel}$  e  $K_{eq}$  para as reações de ciclização dos radicais **27** e **28**. Na figuras 2.23 e 2.24 (página 264), encontram-se respectivamente, as representações gráficas das médias destes parâmetros (tabelas 2.8 e 2.9, páginas 225 e 226) calculadas em função da temperatura com os valores corrigidos pela adição da energia eletrônica calculada com U-B3LYP.

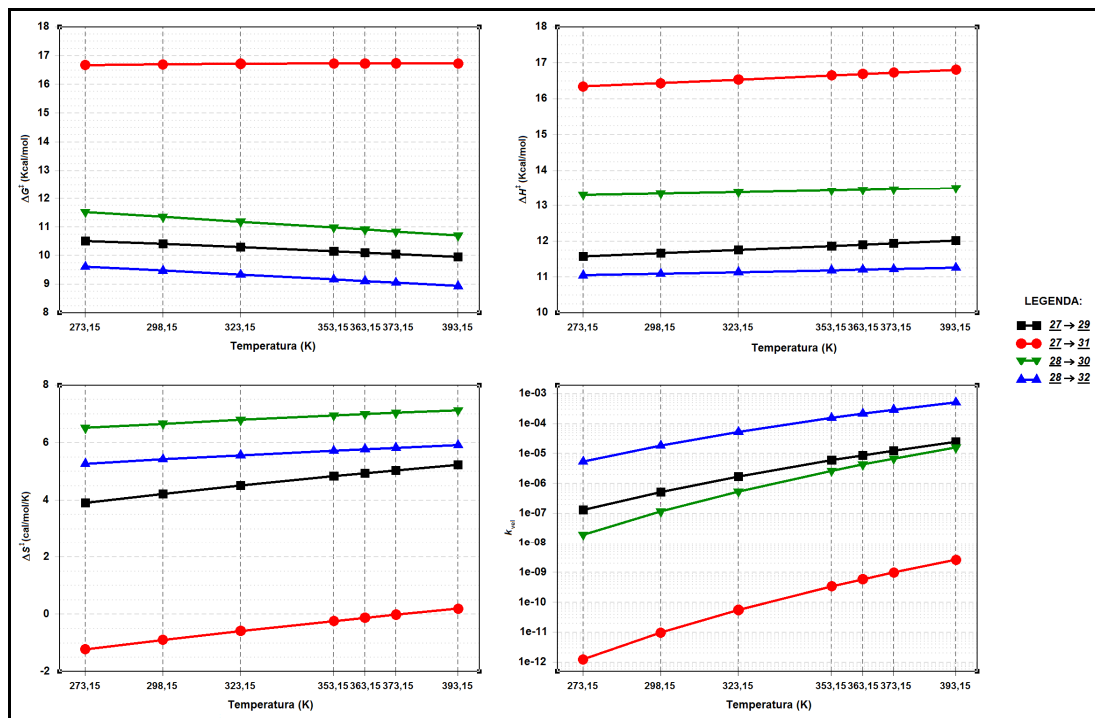


Figura 2.23 - Parâmetros médios de ativação calculados com U-PM3 e corrigidos com a energia eletrônica U-B3LYP.

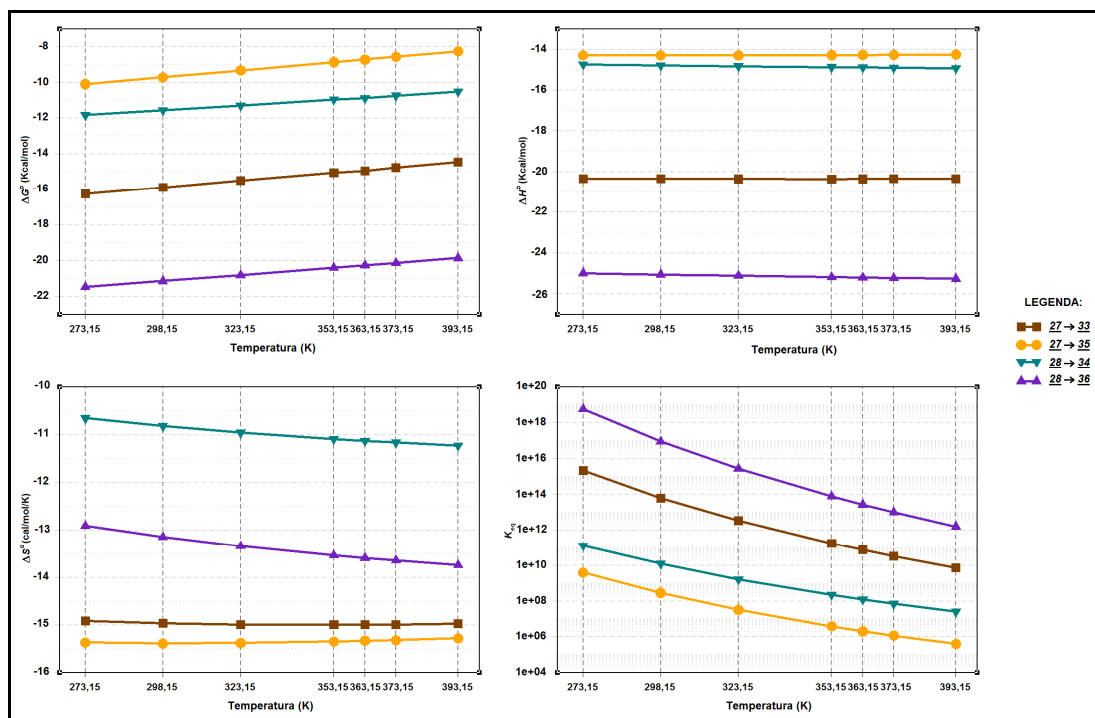


Figura 2.24 - Parâmetros médios de reação global calculados com U-PM3 e corrigidos com a energia eletrônica U-B3LYP.

Por análise da Figura 2.23 (página 264) e da Tabela 2.8 (página 225), observa-se que:

- as ciclizações 11-*endo* e 10-*exo* de **28** e a ciclização 11-*endo* de **27** têm entropias de ativação positivas e relativamente próximas, enquanto que a ciclização 10-*exo* de **27** tem entropia de ativação negativa;
- as entropias e entalpias de ativação (estas últimas todas com sinal positivo) dependem linearmente da temperatura;
- as entalpias de ativação são, em ordem crescente: **28** (10-*exo*) < **27** (11-*endo*) < **28** (11-*endo*) < **27** (10-*exo*);
- as energias livres de ativação são positivas e inversamente proporcionais à temperatura (exceto a da ciclização 10-*exo* de **27**, praticamente constante), e variam na mesma ordem crescente acima;
- as constantes de velocidade são, devido aos valores de energia livre, inferiores a um e também variam na mesma ordem crescente acima, sendo a constante da ciclização 10-*exo* de **27** mais de quatro ordens de grandeza inferior às demais.

Os dados relativos às entropias de ativação apresentaram um comportamento inesperado, no caso de ambas as ciclizações de **28** e da ciclização 11-*endo* de **27**. Como os processos em estudo são reações unimoleculares de ciclização, espera-se que todas as entropias de ativação sejam negativas como a da ciclização 10-*exo* de **27**, uma vez que a formação da ligação C-C implica em uma restrição conformacional já para os estados de transição, cujas entropias devem ser menores que as dos reagentes. Este comportamento anômalo é atribuído, pelos seus valores

---

pequenos, à precisão intrínseca do método U-PM3, usado para cálculo destes valores. A propagação destes erros, entretanto, é minimizada, já que, ao multiplicar pelas temperaturas, ainda se resulta em valores pequenos do fator  $T\Delta S$ . Também, deve-se notar que, assim como para os radicais perfluorados estudados por Milet e Arnaud<sup>[51]</sup>, as mudanças de entropia de ativação foram pequenas, já que se tratam de processos unimoleculares.

Já as entalpias de ativação, após a correção por inclusão das energias eletrônicas de ativação, apresentaram comportamento como previsto, no sentido de que, no caminho para o estado de transição, deve-se fornecer energia (calor) para romper a ligação C=C alílica/cinamílica para, depois, formar duas ligações simples C-C. Com a aproximação do radical fenila aos átomos da ligação  $C_\gamma=C_\beta$  (no caminho para o estado de transição), aumentam as forças de tensão e as forças repulsivas, causando aumento da entalpia<sup>[20]</sup>. A inclusão das energias eletrônicas de ativação oriundas do método U-B3LYP, mais preciso e que inclui energias de repulsão nuclear e eletrônica, melhora a descrição dos parâmetros entálpicos de ativação calculados com U-PM3, cálculos feitos com base nas contribuições vibracionais.

Do ponto de vista entálpico, os estados de transição **30** e **32** são mais estáveis do que quando comparando apenas as suas energias eletrônicas, tornando-os tão estáveis quanto o estado de transição de ciclização 11-*endo* **29**. Este fato pode ser atribuído ao efeito doador de elétrons do grupo fenila cinamílico que, ao aumentar a densidade eletrônica da ligação C=C, diminui a entalpia de ativação principalmente para a ciclização 10-*exo* de **28** por tornar os carbonos  $C^9$  e, principalmente,  $C^8$  mais suscetíveis ao ataque pelo radical fenila eletrofílico. Portanto, as contribuições vibracionais causaram a estabilização dos estados de transição **30** e **32**, trazendo-os para mais próximo ao estado de transição 11-*endo* **29**.

Por fim, as energias livres de ativação seguiram a mesma tendência das entalpias de ativação: as ciclizações de **28** têm energias livres de ativação próximas à da ciclização 11-*endo* de **27** e mais afastadas da energia livre de ativação da ciclização 10-*exo* de **27**, a maior de todas. De acordo com a expressão  $\Delta G^\ddagger = -RT \ln k_{vel}$ , quanto mais positivo é  $\Delta G^\ddagger$ , menor é  $k_{vel}$ , de modo que o gráfico de  $k_{vel}$  em função de T reflete o comportamento de  $\Delta G^\ddagger$ .



Considerando-se agora a Figura 2.24 (página 264) e a Tabela 2.9 (página 226), observa-se que:

- todas as entropias de reação são negativas, sendo os valores relativos às ciclizações de 27 mais negativos que os de 28;
- todas as entalpias de reação, corrigidas pela inclusão das energias eletrônicas, são negativas, apresentando-se na seguinte ordem crescente: 28 (10-*exo*) < 27 (11-*endo*) < 28 (11-*endo*) < 27 (10-*exo*);
- todas as energias livres de Gibbs de reação são negativas e têm a mesma ordem crescente de valores acima;
- as constantes de equilíbrio são todas superiores a um, decrescem com o aumento da temperatura e se apresentam na seguinte ordem **decrescente**: 28 (10-*exo*) > 27 (11-*endo*) > 28 (11-*endo*) > 27 (10-*exo*).

Do ponto de vista termodinâmico, concluiu-se que todas as ciclizações são favoráveis, sendo o fator entálpico predominante sobre o entrópico. Além disto, os produtos predominantes são correspondentes às ciclizações 11-*endo* de 27 e 10-*exo* de 28, ambos com constantes de equilíbrio de quatro a oito ordens de grandeza superiores aos outros produtos de ciclização correspondentes.

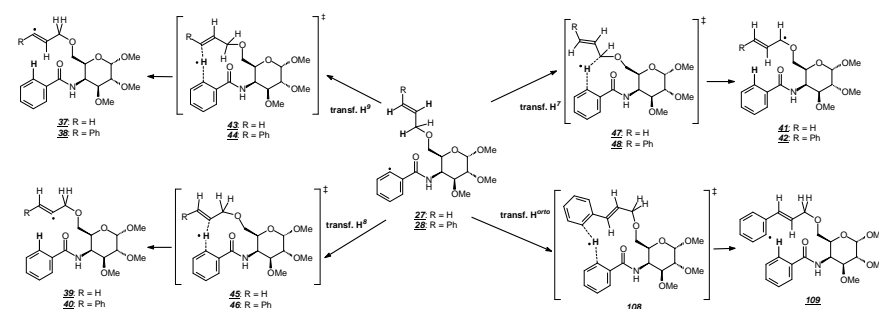
Do ponto de vista cinético, depreende-se que a ciclização 11-*endo* de 27 mantém-se predominante sobre a 10-*exo* com constante de velocidade quatro a cinco ordens de grandeza maior, o que está de acordo com os dados experimentais. No entanto, ambos os modos de ciclização 11-*endo* e 10-*exo* de 28 são favorecidos, segundo os cálculos, com constantes de velocidade semelhantes (28, 11-*endo*) ou até superiores (cerca de cem vezes maior, no caso de 28, 10-*exo*) à da ciclização 11-*endo* de 27, resultado este em desacordo com os dados experimentais, uma vez que não foi isolado nenhum produto de ciclização cinamílico possível em nenhuma

---

das tentativas de síntese realizadas, e sim apenas o seu produto de hidrogenólise (ver Capítulo 1 da presente Tese).

Com base nestas conclusões, tornou-se necessário investigar outros processos que pudessem interferir na etapa de ciclização de modo a entender os resultados experimentais.

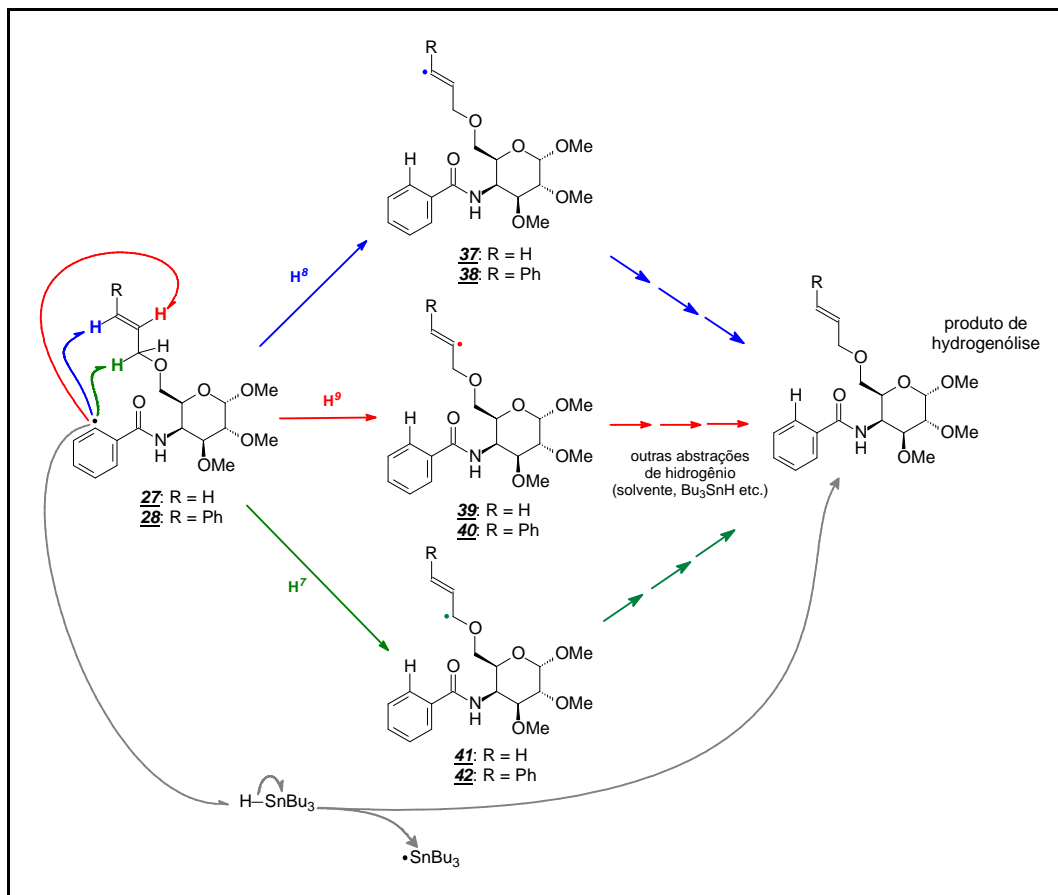
#### 4.5 Determinação das estruturas dos estados de transição **43** a **48** e **108** e dos radicais **37** a **42** e **109**, resultantes de transferência de átomos de hidrogênio



Dando seqüência ao trabalho proposto, passou-se ao segundo objetivo estabelecido: estudos sobre a transferência de átomos de hidrogênio das cadeias laterais O-alílica e O-cinâmica para o radical fenila nos radicais **27** e **28**, formando os radicais **37** a **42** por meio dos estados de transição **43** a **48** (Figura 2.14, página 227).

Conforme relatado no Capítulo 1 da presente Tese, produtos de ciclização derivados da 2-iodobenzamida cinâmica **98** (Figura 2.8, página 204) não foram isolados, mesmo após várias tentativas, ao contrário de **97**, que possui o grupo alila e a partir do qual foi isolada a lactama **99**. Uma causa provável é a transferência intramolecular de átomos de hidrogênio, competindo com a carbociclização em intensidades possivelmente variadas de acordo com a estrutura. Estas transferências intramoleculares podem, em tese, representar outras vias possíveis para formação dos produtos de hidrogenólise relatados no Capítulo 1 da presente

Tese e em outros trabalhos do grupo<sup>[21, 53, 58-68]</sup> (Tabela 1.1, página 65), além daqueles representados na Figura 2.25.



**Figura 2.25** - Alguns mecanismos possíveis para formação do produto de hidrogenólise.

Para investigar esta possibilidade, buscou-se determinar possíveis estruturas para os estados de transição **43** a **48** (Figura 2.14, página 227) para as transferências intramoleculares dos hidrogênios  $\text{H}^7$ ,  $\text{H}^8$  e  $\text{H}^9$  em **27** e **28**, além de um dos hidrogênios  $\text{H}^{\text{orto}}$  no grupo cinamila de **28**, por meio do estado de transição **108** formando o novo radical fenila **109** (Figura 2.14, página 227). A partir das nove estruturas dos radicais reagentes **27** e **28** selecionadas no intervalo de 6 Å (Figura 2.19, página 253), foram localizados e caracterizados com U-PM3 uma estrutura dos estados de transição **43** a **47**. Para estas estruturas localizadas, foram determinadas as estruturas dos reagentes **27** e **28** e dos produtos **37** a **41** por meio

dos IRC's. Todas estas estruturas tiveram seus parâmetros termodinâmicos calculados com U-PM3 e suas energias no ponto calculadas com U-B3LYP (Tabela 2.11, página 231). Não foi possível localizar, usando o método U-PM3, nenhuma estrutura de transição **48** para a transferência de H<sup>7</sup> em **28**, mesmo após inúmeras tentativas e utilizando diferentes conformações de partida. Para contornar esta dificuldade, traçou-se “manualmente” o IRC para transferência de H<sup>7</sup> em **28**, conforme relatado na Parte Experimental (item 3.8, página 227).

Os estados de transição **43** a **47** e **108** e suas estruturas de reagentes **27** e **28** e produtos **37** a **43** e **109** determinadas nos IRC's para as transferências do hidrogênios H<sup>7</sup>, H<sup>8</sup>, H<sup>9</sup> e H<sup>orto</sup>, cujas estruturas são mostradas na Figura 2.26 (página 273), foram localizados pelo mesmo tipo de procedimento usado para os estados de transição e IRC's de ciclização a partir das estruturas do mesmo grupo que os originou. Entendeu-se para isto que, *a priori*, qualquer uma das nove estruturas dos reagentes radicais **27** e **28** que mais provavelmente gerariam os estados de transição de ciclização poderia também gerar, competitivamente, estados de transição para transferência de hidrogênio. As estruturas da Figura 2.26 estão agrupadas e sobrepostas segundo a seqüência seguinte: reagente radical do grupo original de nove estruturas mais semelhante ao reagente do IRC → o próprio reagente radical do IRC → o estado de transição → o produto radical do IRC.

Para a transferência de H<sup>7</sup> em **28**, cujas estruturas também são mostradas na Figura 2.26 (página 271), a seqüência da sobreposição é: reagente radical mais semelhante → radical com H<sup>7</sup> deslocado por 0,3 Å em direção a C<sup>7</sup> → radical com H<sup>7</sup> deslocado por 0,3 Å em direção a C<sup>12</sup> → produto radical de transferência de hidrogênio.

Na Figura 2.27 (Página 272), são mostrados os perfis de energia eletrônica U-B3LYP encontrados para as estruturas dos nove reagentes radicais **27** e **28**, dos reagentes radicais determinados segundo os IRC's de ciclização e transferência de hidrogênios, dos estados de transição **29** a **32**, **43** a **47** e **108** e dos produtos finais **33** a **42** e **109** determinados com U-PM3. Os IRC's determinados para as reações de ciclização foram resultado de um refinamento estrutural, sendo detalhados na próxima seção. As energias U-B3LYP usadas para construção dos gráficos encontram-se nas tabelas 2.7 e 2.11 (páginas 223 e 231).

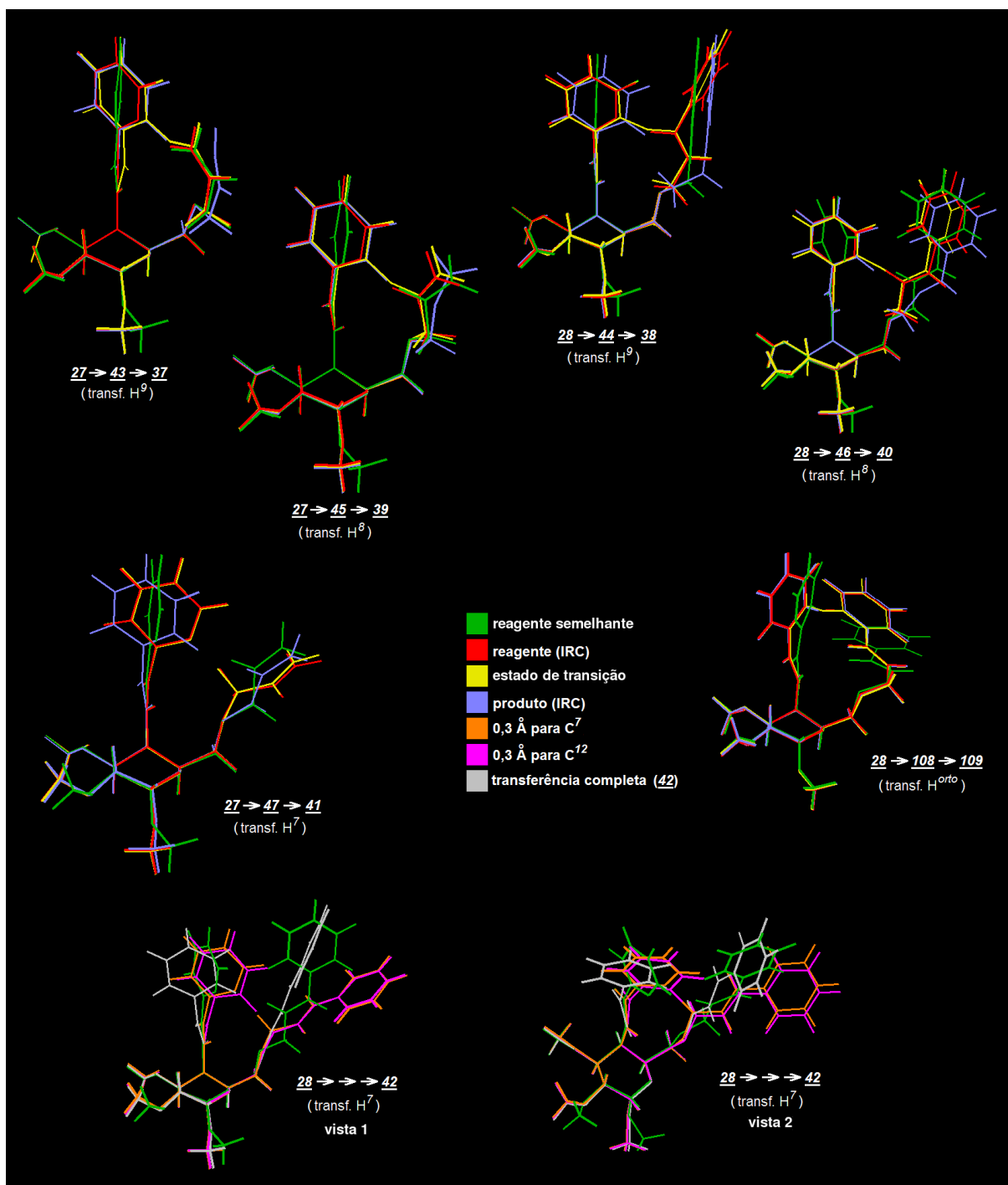
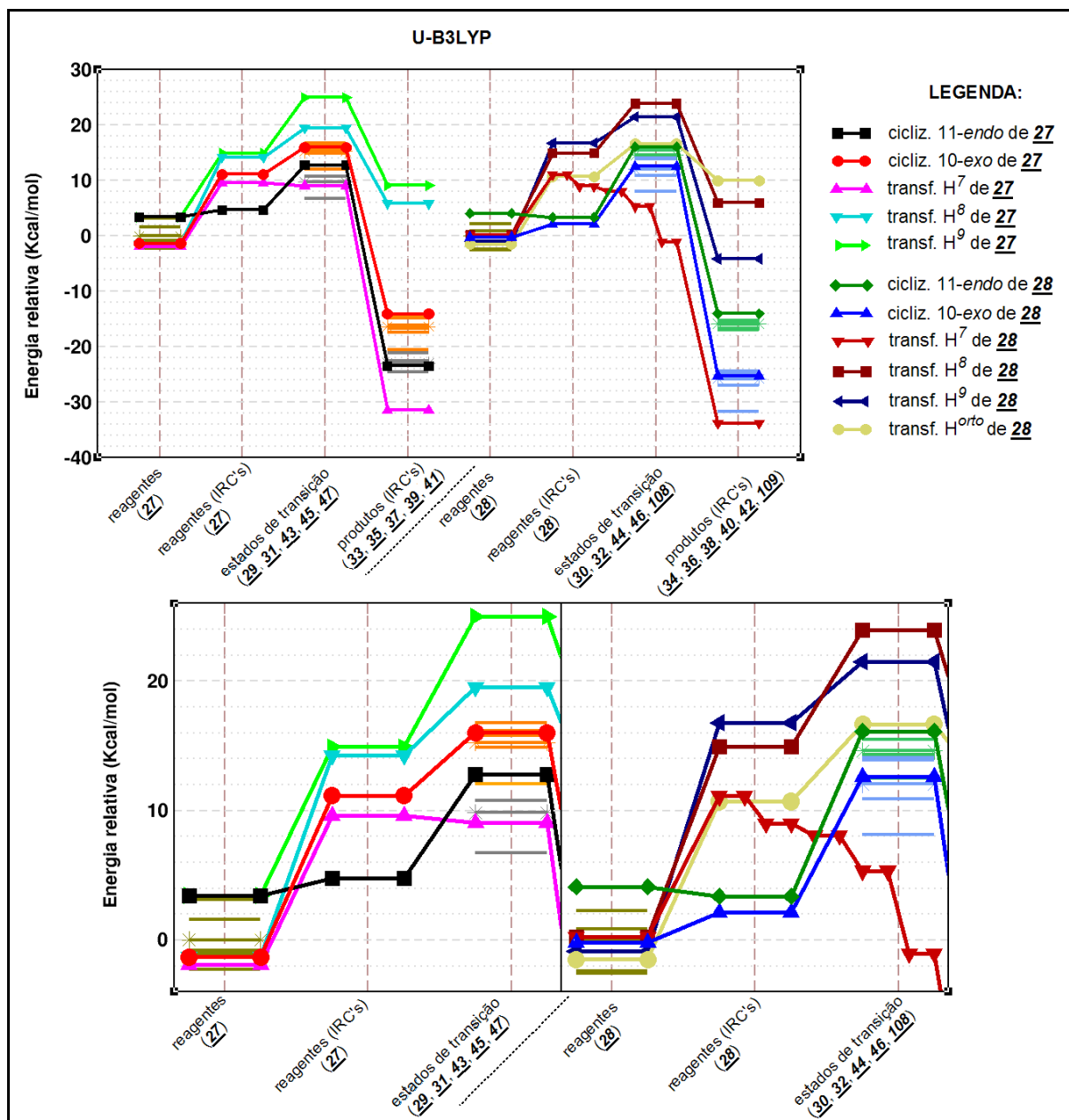


Figura 2.26 - Estruturas encontradas com U-PM3 para os IRC's de transferência de hidrogênios para as estruturas derivadas de 27 e 28.



**Figura 2.27** - Perfis de reação em função das energias eletrônicas calculadas com U-B3LYP para as estruturas derivadas de 27 e 28.

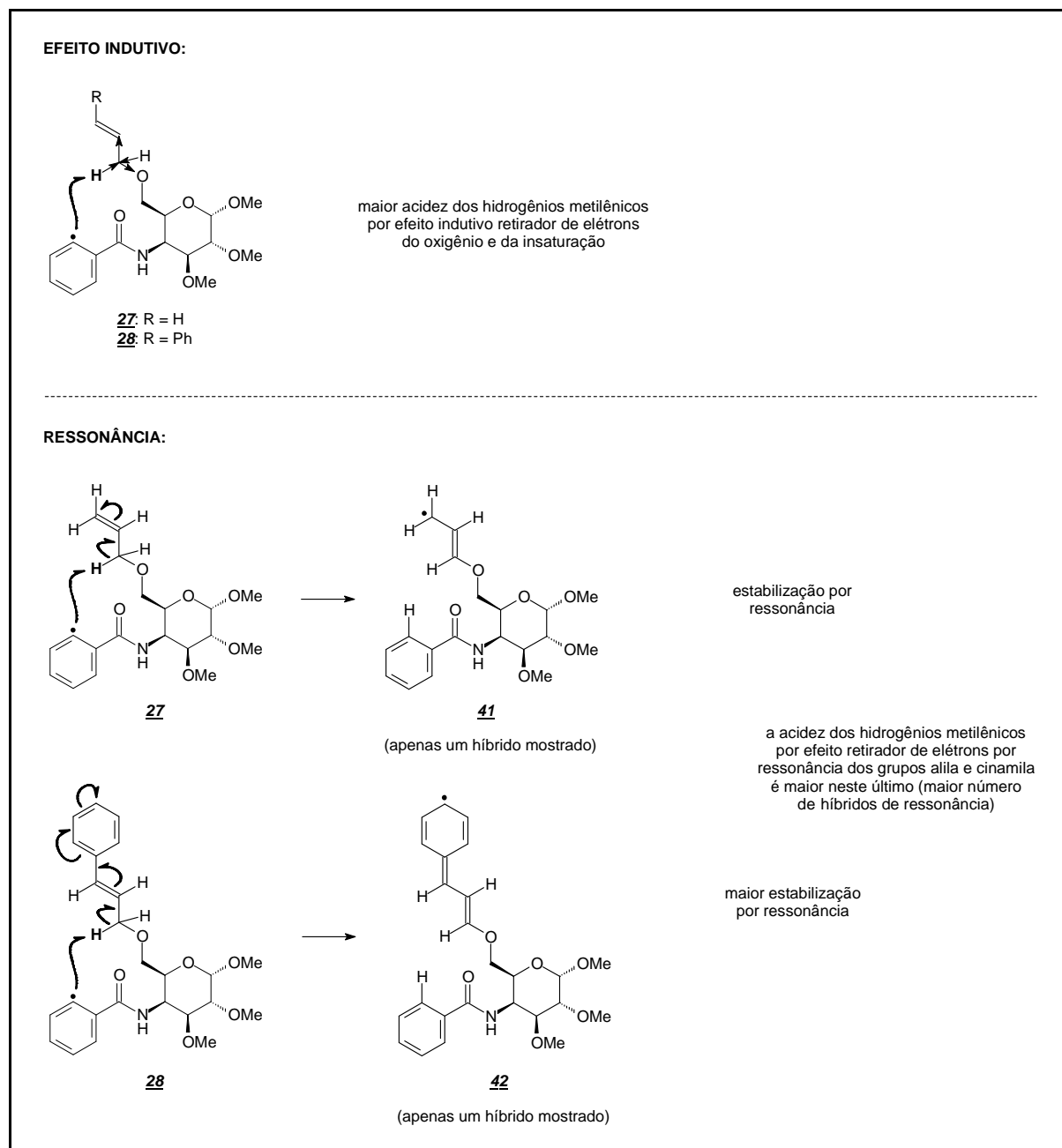
Os estados de transição 43 a 46 localizados para transferência dos hidrogênios H<sup>8</sup> e H<sup>9</sup>, tanto para 27 como para 28, possuem energias eletrônicas superiores aos estados de transição de ciclização 29 a 32 por valores acima de 3 kcal/mol para 27 e 5 kcal/mol para 28 (Tabela 2.11, página 231). Além disso, seus reagentes determinados pelos IRC's também possuem energias eletrônicas superiores às dos reagentes calculados pelos IRC's para os estados de transição de

ciclização **29** a **32** por valores semelhantes, no caso de **27**, e superiores a 12 kcal/mol, no caso de **28**. Já os reagentes determinados pelos IRC's de ciclização estão energeticamente dentro do intervalo de energia das estruturas dos reagentes radicais que os de ciclização.

Para a abstração dos hidrogênios H<sup>orto</sup> em **28**, os mais próximos ao radical dentre os do anel, as energias eletrônicas do estado de transição **108** e do reagente determinado pelo IRC (Figura 2.27, página 274), apesar de cerca de 4 kcal/mol menores que as dos correspondentes estados de transição **44** e **46** e reagentes dos IRC's de transferências de H<sup>9</sup> e H<sup>8</sup>, ainda foram superiores aos estados de transição **30** e **32** e reagentes dos IRC's de ciclização por valores aproximados de 1 e 8 kcal/mol, respectivamente. Portanto, as barreiras energéticas entre os reagentes radicais e os reagentes dos IRC's e estados de transição para as três possíveis transferências de hidrogênio já analisadas (H<sup>9</sup>, H<sup>8</sup> e H<sup>orto</sup>) permaneceram maiores que as das ciclizações 10-*exo* e 11-*endo* de **28**, que permaneceram assim como as mais favorecidas, enquanto que a ciclização 11-*endo* de **27** também se manteve como mais favorecida.

Ressalta-se ainda, de acordo com a Figura 2.17 (página 250), que o reagente do IRC da ciclização 11-*endo* de **27** tem energia muito próxima à dos reagentes radicais, além de seu estado de transição ter a menor energia dentre os quatro estados de transição sob análise.

A última possibilidade investigada consistiu na abstração dos hidrogênios H<sup>7</sup>, vizinhos ao oxigênio das cadeias alílica em **27** e cinamílica em **28**. Considerando-se que estes átomos de hidrogênio possuem caráter ácido acentuado devido ao efeito doador de elétrons dos carbonos metilênicos alílicos e cinamílicos, acentuado pelo efeito retirador de elétrons do átomo de oxigênio (Figura 2.28, página 274), espera-se que esta possibilidade de transferência intramolecular encontre menor impedimento energético do que as outras possibilidades investigadas. Esta possibilidade encontra respaldo nos já citados trabalhos de Hefter e colaboradores<sup>[50]</sup> e Park e colaboradores<sup>[47]</sup>: a abstração de hidrogênios metílicos do propeno pelo radical fenila compete razoavelmente com a adição ao carbono insaturado, com barreiras de ativação com apenas 0,1 kcal/mol de diferença, calculadas com B3LYP/6-311++G(d,p).



**Figura 2.28** - Causas possíveis da maior acidez dos hidrogênios metilênicos.

Analisando-se a Figura 2.27 (página 272), observa-se que, no caso de **27**, a estrutura encontrada para o reagente do IRC de transferência de H<sup>7</sup> é mais estável que o estado de transição **47**, já que sua energia eletrônica calculada com U-B3LYP supera a do estado de transição localizado com U-PM3. Para **28**, considerou-se como “pseudo-estado de transição” **48** a estrutura com H<sup>7</sup> deslocado por 0,3 Å em direção a C<sup>7</sup> (Tabela 2.11, página 231). Considerando-se estas energias, observa-se



que estes pseudo-estados de transição têm energias muito próximas às dos estados de transição das ciclizações (**29** a **32**). A energia relativa do pseudo-estado de transição **47** da transferência de H<sup>7</sup> em **27** tem o valor de 9,6 kcal/mol, enquanto que a média simples dos quatro estados de transição de ciclização 11-*endo* **27** situa-se em 9,8 kcal/mol e a dos seis 10-*exo* **31** situa-se em valor maior de 15,3 kcal/mol. Para **28**, tem-se 11,1 kcal/mol para o pseudo-estado de transição **48** (transferência de H<sup>7</sup>) e média simples de 14,6 kcal/mol para o estado de transição 11-*endo* **30** e 12,5 kcal/mol para o estado de transição 10-*exo* **32**.

Para **27**, a pequena diferença de 0,2 kcal/mol a favor do estado de transição de ciclização 11-*endo* **29** justifica o isolamento do correspondente produto de ciclização benzilado **99**, considerando-se que à energia média das estruturas encontradas para **29** (Tabela 2.6, página 221) correspondem valores isolados dos estados de transição distribuídos de forma aproximadamente equilibrada (Figura 2.27, página 272): dois valores acima e abaixo do patamar correspondente a esta média, destacado com asteriscos em suas extremidades na Figura 2.27 (página 272). Pode-se argumentar aproximadamente que as chances de atingir os estados de transição acima e abaixo da média são semelhantes e por isso há uma competição equilibrada entre a ciclização 11-*endo* e a abstração de H<sup>7</sup>, de modo que ambos os produtos benzilados correspondentes **99** e **100** são obtidos experimentalmente (Figura 2.8, página 204). Observa-se nesta figura que o rendimento obtido do produto de hidrogenólise **100** é quatro vezes maior que o do produto de ciclização 11-*endo* **99** porque o primeiro também pode ser formado por caminhos alternativos ao da transferência intramolecular de hidrogênio (Figura 2.25, página 269).

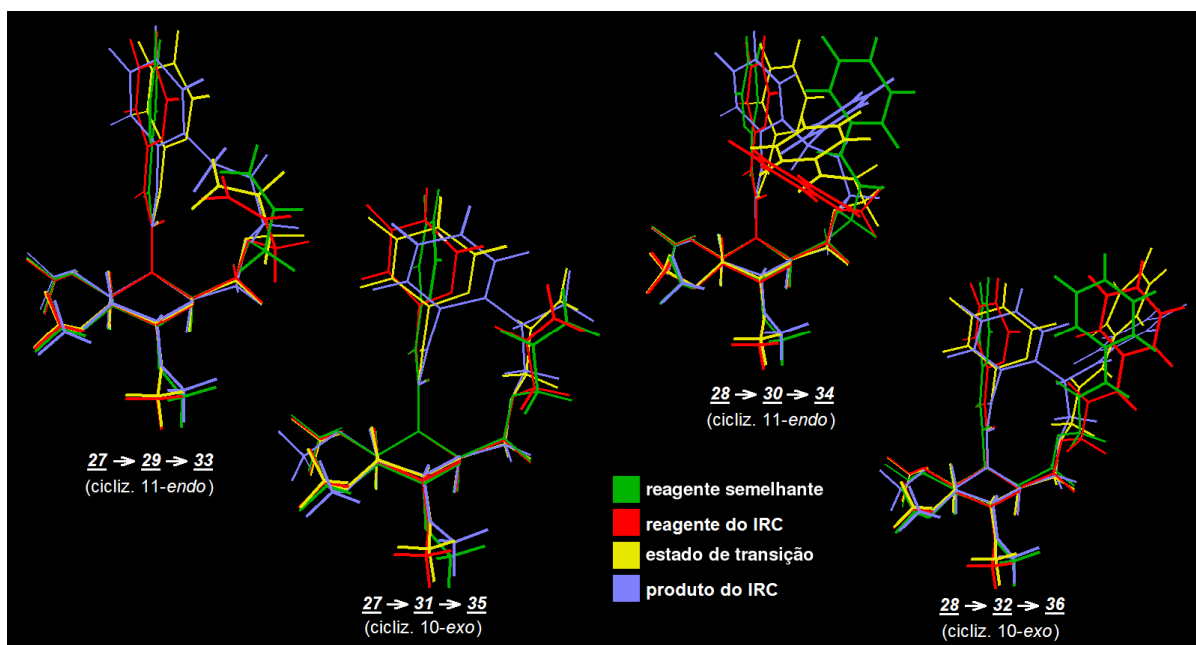
Já no caso de **28**, observa-se uma diferença de 1,4 kcal/mol a favor do pseudo-estado de transição de transferência de H<sup>7</sup> **48** versus o estado de transição de ciclização 10-*exo* **32**. Para este último, cuja média simples incide sobre seis valores diferentes (Tabela 2.7, página 223), tem-se quatro valores acima e apenas dois abaixo da média, também destacada com asteriscos em suas extremidades na Figura 2.27 (página 272). Isto leva novamente ao argumento aproximado de que há chances maiores de alcançar estados de transição acima do que abaixo da média. Diante de tal fato, a competição entre a ciclização pelo modo 10-*exo* e a

transferência de H<sup>7</sup> pesaria razoavelmente em favor desta última, justificando os resultados obtidos experimentalmente (isolamento exclusivo do produto de hidrogenólise benzilado correspondente **101**, Figura 2.8, página 204), lembrando que este também pode ser formado por outros mecanismos (Figura 2.25, página 269).

Portanto, de todas as transferências intramoleculares de hidrogênio estudadas, verificou-se que a mais favorável, tanto em **27** como em **28**, é a dos hidrogênios metilênicos H<sup>7</sup> que, de acordo com os cálculos, possuem o caráter mais ácido (Figura 2.28, página 274). No caso de **28**, a estabilização por ressonância do radical **42** formado é ainda maior que em **27** (radical **41**), fazendo desta transferência de H<sup>7</sup> o principal processo sofrido pelo radical reagente **28**, enquanto que, em **27**, há competição equilibrada desta com a ciclização 11-*endo*.

#### **4.6 Refinamento estrutural dos radicais reagentes **27** e **28** e determinação pós-refinamento de parâmetros cinéticos e termodinâmicos de ativação e reação global das reações de ciclização e transferência de hidrogênio**

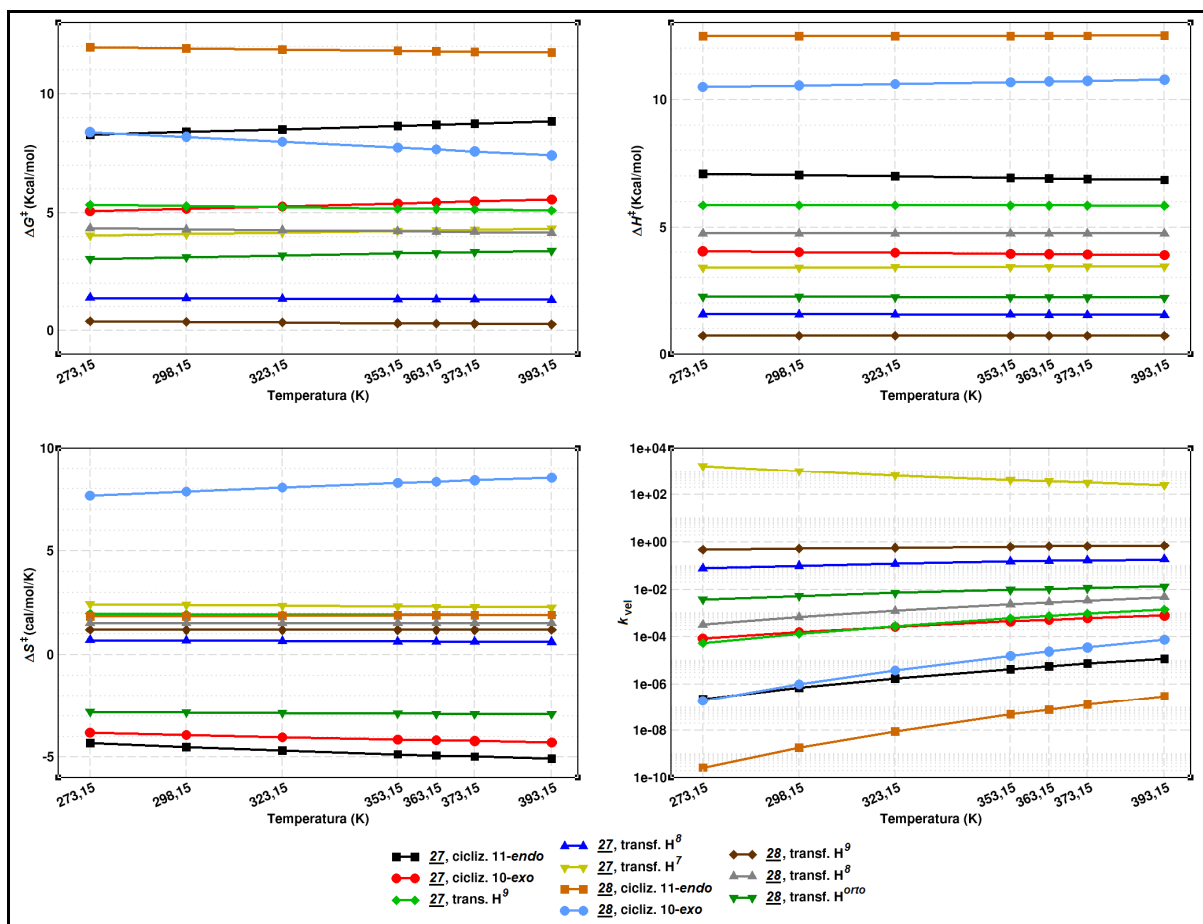
Complementando a análise dos dados obtidos para as reações que envolvem os radicais alílico **27** e cinâmílico **28**, selecionou-se um par de estruturas dos estados de transição de ciclização 11-*endo* **29** e **30** e 10-*exo* **31** e **32**, para cada uma das quais foram determinadas pelos IRC's as estruturas dos reagentes e dos produtos. Estas estruturas, em cuja análise vibracional revelou-se a existência de frequências vibracionais imaginárias, foram refinadas por otimização com U-PM3 e cálculo das energias no ponto com U-B3LYP. Na Figura 2.29 (página 277) encontram-se representadas estas estruturas, agrupadas e sobrepostas segundo a seqüência seguinte: reagente radical do grupo original de nove estruturas com maior semelhança ao reagente do IRC → o próprio radical reagente do IRC → o estado de transição → o produto radical do IRC.



**Figura 2.29** - Estruturas refinadas com U-PM3 para os IRC's de carbociclização.

Na Figura 2.27 (página 272), estão representados os perfis dos caminhos de reação em função das energias eletrônicas relativas calculadas com U-B3LYP considerando-se os estados de transição selecionados citados anteriormente e suas estruturas de IRC otimizadas e refinadas. Nesta figura, as energias eletrônicas relativas dos vários conjuntos de estruturas determinados anteriormente encontram-se representadas: reagentes (bege escuro), estados de transição de ciclização 11-*endo* (cinza para **29**, azul claro para **30**) e 10-*exo* (laranja para **31**, verde claro para **32**), e os produtos de ciclização *endo* e *exo* (cinza para **33**, azul claro para **34**, laranja para **35** e verde claro para **36**). Os patamares marcados lateralmente com estrelas correspondem aos valores médios das energias calculadas, tomando-se como zero a energia média dos reagentes.

Os parâmetros termodinâmicos e cinéticos de ativação  $\Delta G^\ddagger$ ,  $\Delta H^\ddagger$  e  $\Delta S^\ddagger$ , bem como a constante de velocidade  $k_{\text{vel}}$ , foram também novamente determinados para estas estruturas de reagentes determinadas pelos IRC's. Os valores encontrados (ver Tabela 2.11, página 231) encontram-se na Figura 2.30 (página 278), que inclui também os parâmetros determinados relativos às reações de transferência de hidrogênios com exceção da transferência de H<sup>7</sup> em **28**, que não puderam ser determinados.



**Figura 2.30** - Parâmetros de ativação refinados com U-PM3 e corrigidos com a energia eletrônica U-B3LYP para reações de ciclização e abstração de hidrogênio.

Na análise das estruturas de reagentes e produtos finais dos IRC's de ciclização e transferência de hidrogênio, observa-se que estas apresentam freqüências imaginárias indesejáveis, que desaparecem ou minimizam após otimização com U-PM3 sem que, entretanto, suas estruturas se modifiquem perceptivelmente. Pelo fato de nem todas estas freqüências imaginárias terem sido extintas, no entanto, não foram feitas correções energéticas pela inclusão da energia do ponto zero, tanto nesta etapa de refinamento como na determinação anterior de parâmetros cinéticos e termodinâmicos. Esta não-inclusão da energia do ponto zero foi creditada à menor precisão do método semi-empírico PM3.

Na Figura 2.30, observa-se que, no caso de **27**, o processo mais favorecido ( $\Delta G^\ddagger$  menos positivo e, conseqüentemente, maior  $k_{vel}$ ) é a abstração de  $H^7$ , enquanto que o menos favorecido é a ciclização 11-*endo*. Este resultado em desacordo com

os dados experimentais pode ser explicado pelo fato de que estes cálculos foram feitos com base nas estruturas dos reagentes dos IRC's, cujas energias se encontram mais separadas (segundo grupo de patamares, Figura 2.27, página 272). Entretanto, quando as estruturas dos reagentes radicais passaram a ser consideradas como "reagentes dos IRC's", por serem o ponto de partida comum (primeiro grupo de patamares, Figura 2.27, página 272), nos cálculos dos parâmetros cinéticos, passa-se a observar correlação com os dados experimentais, conforme mostrado na Tabela 2.17: tem-se a transferência de H<sup>7</sup> (o produto de hidrogenólise benzilado análogo **100** é o principal produto da reação, ver Figura 2.8, página 204), seguido agora pela ciclização 11-*endo* de **27** (**99** foi o segundo produto isolado, ver Figura 2.8, página 204) como os mais favorecidos, seguido pela ciclização 10-*exo* e transferência de H<sup>8</sup> e H<sup>9</sup>.

**Tabela 2.17** - Parâmetros recalculados e corrigidos após o refinamento estrutural tomando-se os reagentes radicais originais como reagentes dos IRCs

GRUPO <sup>a</sup>	TEMPERATURA (K)	$\Delta G^\ddagger$ (U-B3LYP)	$\Delta H^\ddagger$ (U-B3LYP)	$\Delta S^\ddagger$	$k_{vel}$ (U-B3LYP)
<b>2Z</b> , cicliz. 11- <i>endo</i> ; $\Delta E^\ddagger = 9,4$	273,15	10,3	9,9	-1,4	$5,53 \times 10^{-09}$
	298,15	10,4	10,0	-1,3	$2,57 \times 10^{-08}$
	323,15	10,4	10,0	-1,2	$9,46 \times 10^{-08}$
	353,15	10,4	10,0	-1,1	$3,56 \times 10^{-07}$
	363,15	10,4	10,1	-1,0	$5,28 \times 10^{-07}$
	373,15	10,4	10,1	-1,0	$7,67 \times 10^{-07}$
	393,15	10,5	10,1	-0,9	$1,53 \times 10^{-06}$
<b>2Z</b> , cicliz. 10- <i>exo</i> ; $\Delta E^\ddagger = 17,5$	273,15	17,5	18,2	2,6	$1,03 \times 10^{-14}$
	298,15	17,4	18,3	2,9	$1,72 \times 10^{-13}$
	323,15	17,3	18,4	3,2	$1,88 \times 10^{-12}$
	353,15	17,2	18,5	3,6	$2,16 \times 10^{-11}$
	363,15	17,2	18,5	3,7	$4,47 \times 10^{-11}$
	373,15	17,2	18,6	3,8	$8,89 \times 10^{-11}$
	393,15	17,1	18,7	4,0	$3,19 \times 10^{-10}$
<b>2Z</b> , transf. H <sup>9</sup> ; $\Delta E^\ddagger = 4,7$	273,15	18,1	18,5	1,4	$3,29 \times 10^{-15}$
	298,15	18,1	18,5	1,6	$5,73 \times 10^{-14}$
	323,15	18,0	18,6	1,8	$6,48 \times 10^{-13}$
	353,15	18,0	18,7	2,1	$7,65 \times 10^{-12}$
	363,15	17,9	18,7	2,2	$1,59 \times 10^{-11}$
	373,15	17,9	18,8	2,3	$3,21 \times 10^{-11}$
	393,15	17,9	18,8	2,5	$1,16 \times 10^{-10}$

/continua

Tabela 2.17 (conclusão)

GRUPO <sup>a</sup>	TEMPERATURA (K)	$\Delta G^\ddagger$ (U-B3LYP)	$\Delta H^\ddagger$ (U-B3LYP)	$\Delta S^\ddagger$	$k_{vel}$ (U-B3LYP)
<u>27</u> , transf. H <sup>6</sup> , $\Delta E^\ddagger = 20,8$	273,15	18,0	18,5	2,1	$4,13 \times 10^{-15}$
	298,15	17,9	18,7	2,5	$7,32 \times 10^{-14}$
	323,15	17,9	18,8	2,9	$8,43 \times 10^{-13}$
	353,15	17,8	18,9	3,3	$1,02 \times 10^{-11}$
	363,15	17,7	19,0	3,5	$2,16 \times 10^{-11}$
	373,15	17,7	19,0	3,6	$4,36 \times 10^{-11}$
	393,15	17,6	19,1	3,9	$1,62 \times 10^{-10}$
<u>27</u> , transf. H <sup>7</sup> , $\Delta E^\ddagger = 11,0$	273,15	6,2	9,2	11,1	$1,09 \times 10^{-05}$
	298,15	5,9	9,4	11,7	$4,56 \times 10^{-05}$
	323,15	5,6	9,6	12,2	$1,58 \times 10^{-04}$
	353,15	5,2	9,8	12,9	$5,67 \times 10^{-04}$
	363,15	5,1	9,9	13,1	$8,33 \times 10^{-04}$
	373,15	5,0	9,9	13,3	$1,20 \times 10^{-03}$
	393,15	4,7	10,1	13,6	$2,39 \times 10^{-03}$
<u>28</u> , cicliz. 11-endo; $\Delta E^\ddagger = 5,1$	273,15	9,3	11,4	7,8	$3,64 \times 10^{-08}$
	298,15	9,1	11,5	8,0	$2,14 \times 10^{-07}$
	323,15	8,9	11,6	8,2	$9,65 \times 10^{-07}$
	353,15	8,6	11,6	8,5	$4,47 \times 10^{-06}$
	363,15	8,6	11,7	8,5	$7,07 \times 10^{-06}$
	373,15	8,5	11,7	8,6	$1,09 \times 10^{-05}$
	393,15	8,3	11,7	8,7	$2,43 \times 10^{-05}$
<u>28</u> , cicliz. 10-exo; $\Delta E^\ddagger = 6,1$	273,15	10,3	14,0	13,6	$5,55 \times 10^{-09}$
	298,15	10,0	14,1	14,0	$4,89 \times 10^{-08}$
	323,15	9,6	14,2	14,3	$3,12 \times 10^{-07}$
	353,15	9,2	14,4	14,7	$2,07 \times 10^{-06}$
	363,15	9,0	14,4	14,9	$3,64 \times 10^{-06}$
	373,15	8,9	14,5	15,0	$6,24 \times 10^{-06}$
	393,15	8,6	14,6	15,2	$1,69 \times 10^{-05}$
<u>28</u> , transf. H <sup>9</sup> , $\Delta E^\ddagger = 22,4$	273,15	15,3	17,6	8,4	$5,73 \times 10^{-13}$
	298,15	15,1	17,7	8,7	$8,72 \times 10^{-12}$
	323,15	14,9	17,7	8,9	$8,81 \times 10^{-11}$
	353,15	14,6	17,8	9,1	$9,26 \times 10^{-10}$
	363,15	14,5	17,9	9,2	$1,86 \times 10^{-09}$
	373,15	14,4	17,9	9,3	$3,62 \times 10^{-09}$
	393,15	14,2	17,9	9,5	$1,24 \times 10^{-08}$
<u>28</u> , transf. H <sup>6</sup> , $\Delta E^\ddagger = 23,7$	273,15	20,6	20,6	0,0	$3,10 \times 10^{-17}$
	298,15	20,6	20,6	0,0	$7,51 \times 10^{-16}$
	323,15	20,6	20,7	0,1	$1,11 \times 10^{-14}$
	353,15	20,6	20,7	0,2	$1,72 \times 10^{-13}$
	363,15	20,6	20,7	0,2	$3,88 \times 10^{-13}$
	373,15	20,6	20,7	0,3	$8,36 \times 10^{-13}$
	393,15	20,6	20,7	0,3	$3,47 \times 10^{-12}$
<u>28</u> , transf. H <sup>orto</sup> , $\Delta E^\ddagger = 18,2$	273,15	10,2	12,9	9,9	$1,09 \times 10^{-05}$
	298,15	10,0	13,0	10,1	$4,56 \times 10^{-05}$
	323,15	9,7	13,1	10,4	$1,58 \times 10^{-04}$
	353,15	9,4	13,1	10,7	$5,67 \times 10^{-04}$
	363,15	9,3	13,2	10,7	$8,33 \times 10^{-04}$
	373,15	9,2	13,2	10,8	$1,20 \times 10^{-03}$
	393,15	8,9	13,3	11,0	$2,39 \times 10^{-03}$

<sup>a</sup>: valores de  $\Delta E$ ,  $\Delta G$  e  $\Delta H$  expressos em kcal/mol, e  $\Delta S$  em cal/mol/K;  $k_{vel} = \exp(-\Delta G^\ddagger/RT)$ ; correção pela inclusão da energia eletrônica  $\Delta E$ :  $\Delta G/\Delta H$  tabelado =  $\Delta G/\Delta H$  calculado +  $\Delta E$ .

No caso de **28**, tem-se, conforme a Tabela 2.11 (página 231), a seguinte ordem decrescente de favorecimento (excluindo-se a transferência de  $H^7$ ): transferência de  $H^9 >$  transferência de  $H^{orto} >$  transferência de  $H^8 >$  ciclização 10-*exo* > ciclização 11-*endo*. Levando-se em consideração o fato de qualquer possibilidade de transferência de hidrogênio leva ao produto de hidrogenólise (Figura 2.25, página 269), pode-se concluir que estes resultados justificam parcialmente os resultados experimentais, já que apenas o produto de hidrogenólise benzilado análogo **101** (Figura 2.8, página 204) é identificado neste caso. No entanto, estes dados foram gerados de forma análoga aos correspondentes derivados de **39**, considerados em desacordo com os experimentais.

Considerando-se, contudo, como “reagentes dos IRC’s” os reagentes radicais **28** originais, em analogia a **27**, observa-se na Figura 2.27 (página 272) que estes últimos, tendo energias eletrônicas na mesma faixa de valores dos reagentes dos IRC’s de ciclização e entre 6 e 11 kcal/mol abaixo dos reagentes dos IRC’s das transferências de  $H^9$ ,  $H^8$  e  $H^{orto}$ , levam a diferentes parâmetros cinéticos (Tabela 2.17, página 279). Portanto, a ordem decrescente de favorecimento é, agora: transferência de  $H^{orto} >$  ciclização 11-*endo* > ciclização 10-*exo* > transferência de  $H^9 >$  transferência de  $H^8$ . Estes resultados, aparentemente, estão de acordo com os experimentos.

Em resumo:

- de acordo com a Figura 2.27 (página 272) e a Tabela 2.17 (página 279), os dados estão de acordo com os experimentos;
- conforme a Tabela 2.11 (página 231), os dados para **27** estão em desacordo enquanto que os de **28** passam a se ajustar aos resultados experimentais.

Após a realização destes cálculos, observou-se que, embora os parâmetros cinéticos registrados na Tabela 2.11 (página 231) indiquem que a transferência de  $H^{orto}$  em **28** é intermediária entre as transferências de  $H^9$  e  $H^8$  ( $H^9 > H^{orto} > H^8$ ), as energias eletrônicas do estado de transição **108** e do reagente do IRC (Figura 2.27,

---

página 272), apesar de cerca de 4 kcal/mol menores que as dos correspondentes estados de transição e reagentes dos IRC's de transferências de H<sup>9</sup> e H<sup>8</sup>, ainda são superiores aos estados de transição e reagentes dos IRC's de ciclização por valores de cerca de 1 e 8 kcal/mol, respectivamente. Portanto, as barreiras energéticas entre os reagentes radicais e os reagentes dos IRC's e estados de transição para as três possíveis transferências de hidrogênio de **28** já analisadas (H<sup>9</sup>, H<sup>8</sup> e H<sup>orto</sup>) permanecem superiores às das ciclizações 10-*exo* e 11-*endo* de **28**, que permanecem assim como as mais favorecidas, enquanto que a ciclização 11-*endo* de **27** também se manteve como a mais favorecida.

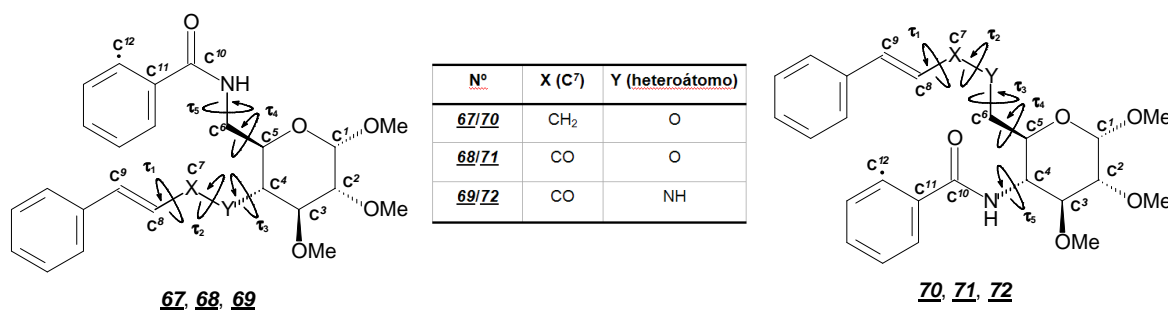
No caso de **27**, a correção dos parâmetros cinéticos da transferência de H<sup>7</sup> por inclusão das energias eletrônicas calculadas com U-B3LYP fornece um resultado inesperado:  $\Delta E^\ddagger$  negativo e  $k_{vel}$  muito maior em relação aos outros valores, conforme a Tabela 2.11 (página 231). No caso de **28**, nem sequer foi possível determinar parâmetros cinéticos, uma vez que não foi localizado um estado de transição para abstração de H<sup>7</sup>.

Este comportamento anômalo pode ser explicado da seguinte maneira: todas as estruturas foram determinadas com U-PM3, tanto as relacionadas às ciclizações quanto as ligadas às transferências de hidrogênio. Em todos os casos anteriores, pôde-se determinar uma curva de energia potencial em que a estrutura do estado de transição ocupa corretamente o ponto máximo da curva. No cálculo da curva de energia potencial para a transferência de H<sup>7</sup> em **27**, no entanto, observa-se uma barreira de ativação muito menor que as anteriormente localizadas (cerca de 0,5 kcal/mol com U-PM3). Portanto, a curva de energia potencial é praticamente plana nesta região do estado de transição, segundo os dados calculados com U-PM3. Quando se buscou localizar o correspondente estado de transição para **28**, observou-se a impossibilidade de sua localização, sugerindo que, neste caso, tratar-se-ia de uma reação de transferência intramolecular de hidrogênio aparentemente sem barreira de ativação. Por isso, embora os parâmetros cinéticos de **27** possam ser determinados (já que foi localizado um estado de transição), os parâmetros cinéticos de **28** inexistem por não haver um estado de transição localizado com U-PM3.



Finalmente, ao se calcular com U-B3LYP as energias de todas estas estruturas para efetuar a correção de energia eletrônica, observou-se a inversão dos valores relativos nas estruturas de reagentes do IRC e estado de transição para transferência de H<sup>7</sup> em **27** e, conseqüentemente, a inversão do sinal da barreira de ativação, fazendo com que os parâmetros de  $\Delta H^\ddagger$ ,  $\Delta G^\ddagger$  e  $k_{vel}$  fossem incrementados com valores que não correspondem ao esperado e levando aos resultados indesejados.

#### 4.7 Análise conformacional das torções $\tau_1$ a $\tau_5$ em **67** a **72**



Na seqüência do trabalho, passou-se ao terceiro objetivo estabelecido: estudos de análise conformacional sobre a ciclização das 2-iodobenzamidas **49** e **50** (cinamílicas), **51** e **52** (cinamoílicas) e **53** e **54** (cinamamídicas), todas de configuração *D-glico* (Figura 2.7, página 203). A importância desta etapa se dá pela possibilidade de previsão do comportamento das 2-iodobenzamidas ainda inéditas **52** a **54** (e, por extensão, seus análogos *O*-benzilados em C-2 e C-3), que não possuem hidrogênios metilênicos ácidos, frente às condições de ciclização radicalar em comparação com as já obtidas **51**, **102** e **103** (as duas últimas sendo os análogos benzilados de **50** e **49**, respectivamente) em decorrência da aplicação dos conhecimentos gerados pelas duas etapas anteriores (estudos de **21** e **22**).

Os estudos com as 2-iodobenzamidas **49** a **54** iniciaram-se de modo semelhante ao de **21** com a definição dos cinco ângulos torsionais  $\tau_1$  a  $\tau_5$  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** (Figura 2.16, página 249): C<sup>10</sup> (carbono carbonílico), N (nitrogênio da amida), C<sup>4</sup> a C<sup>6</sup> (posições C-4 a C-6 do anel glicopiranosídico), Y (heteroátomo ligado a C<sup>4</sup> ou a C<sup>6</sup>) e C<sup>7</sup> a C<sup>9</sup>. A designação C<sup>12</sup> foi mantida para o carbono *orto* aromático portador do elétron desemparelhado para facilitar a identificação dos átomos envolvidos diretamente na ciclização. Novamente, considerou-se nos cálculos apenas a conformação *s-trans* para os grupos amida e a conformação <sup>4</sup>C<sub>1</sub> para o anel glicopiranosídico. A torção C<sup>12</sup>-C<sup>11</sup>-C<sup>10</sup>-N não foi avaliada nesta etapa, tendo sido mantida em torno de 0°.

Para a análise conformacional de **67** a **72**, novamente não foi realizada a análise conformacional dos substituintes O-metila das posições C-1, C-2 e C-3, considerando-se a ausência de participação destes na dinâmica conformacional da ciclização. Para o anel glicopiranosídico, em todos os cálculos foi adotada a conformação <sup>4</sup>C<sub>1</sub>, comprovada como predominante. Sobre a cadeia lateral contendo o radical *orto*-fenila, todos os cálculos partiram de uma mesma conformação básica: coplanaridade entre o anel fenila e o grupo carbonila (C<sup>12</sup> e H<sup>N</sup> voltados para o mesmo lado) e amidas na conformação *s-trans*. Para fins de padronização, no entanto, considerou-se nos cálculos dos radicais **70** a **72** a torção C<sup>10</sup>-N-C<sup>4</sup>-C<sup>5</sup> (torção τ<sub>5</sub>, Figura 2.15, página 234), já que nos radicais **67** a **69** a liberdade conformacional é maior (não há neles, com exceção de **69**, a restrição conformacional causada pela relação *simperiplanar/ antiperiplanar* entre H<sup>N</sup> e H<sup>4</sup>).

Realizou-se uma análise conformacional por busca sistemática nas torções τ<sub>1</sub> a τ<sub>5</sub> dos radicais arila **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 (3<sup>5</sup>) 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 C<sup>12</sup>...C<sup>8</sup> e C<sup>12</sup>...C<sup>9</sup>, mostradas na Tabela 2.12, página 235, e com as quais foram construídos os gráficos representados nas figuras 2.31 a 2.36, páginas 285 a 287.

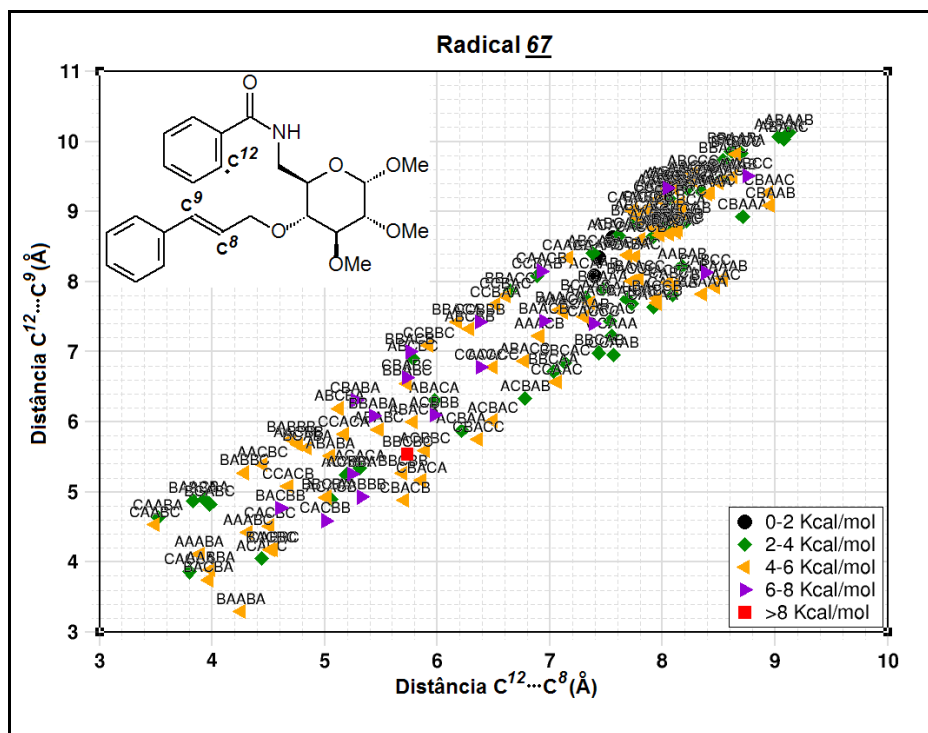


Figura 2.31 - Distribuição das 152 conformações do radical **67** em função das distâncias C<sup>12</sup>...C<sup>8</sup> e C<sup>12</sup>...C<sup>9</sup> e da faixa de energia calculada com U-PM3.

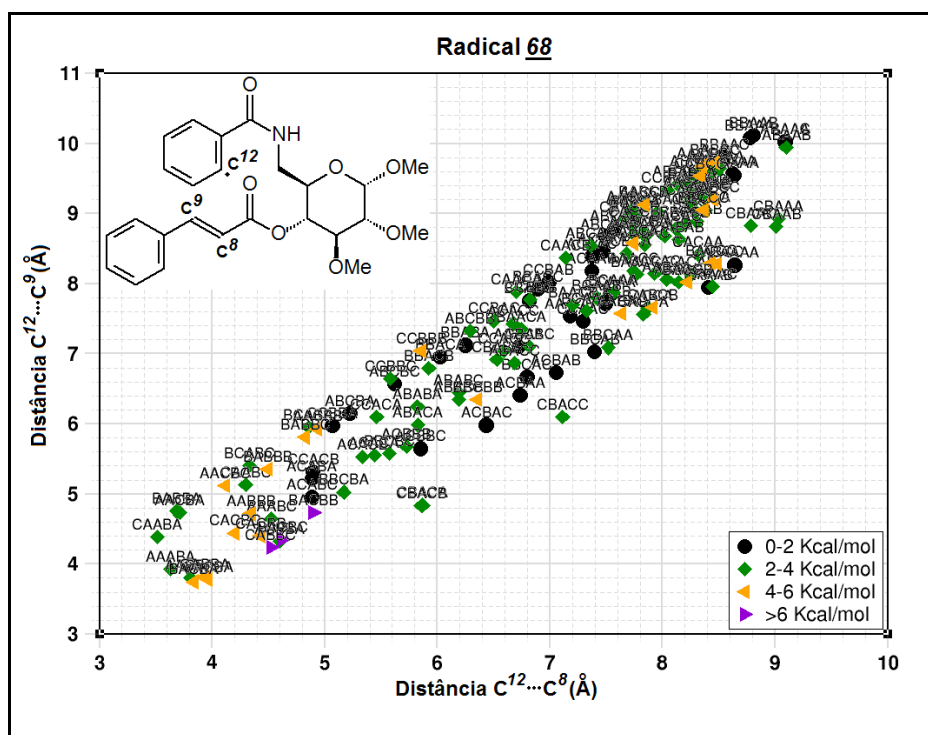
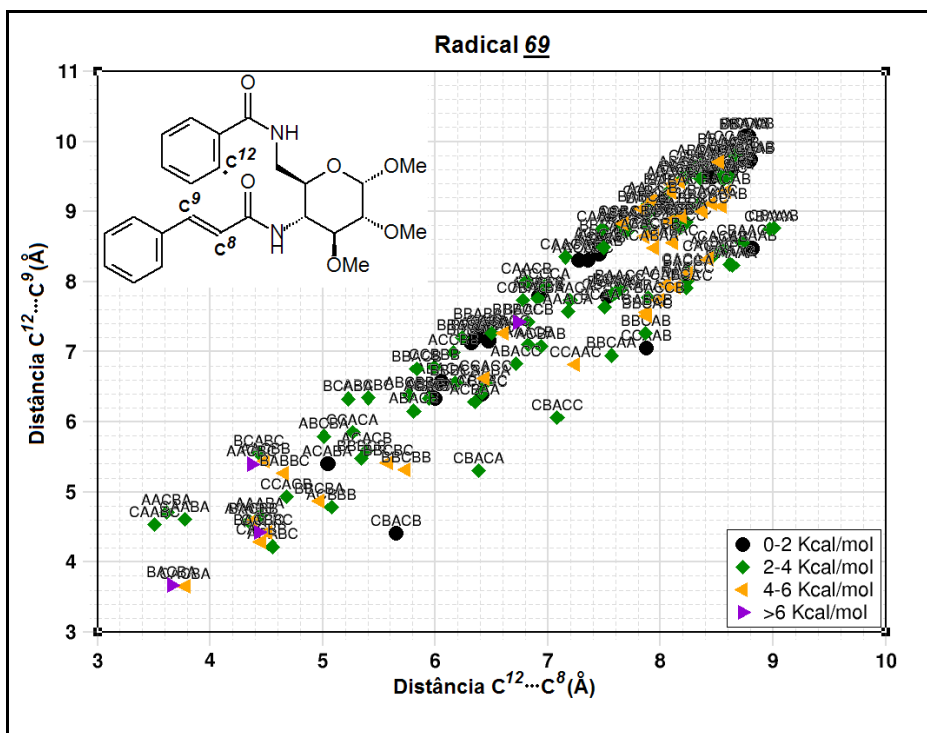
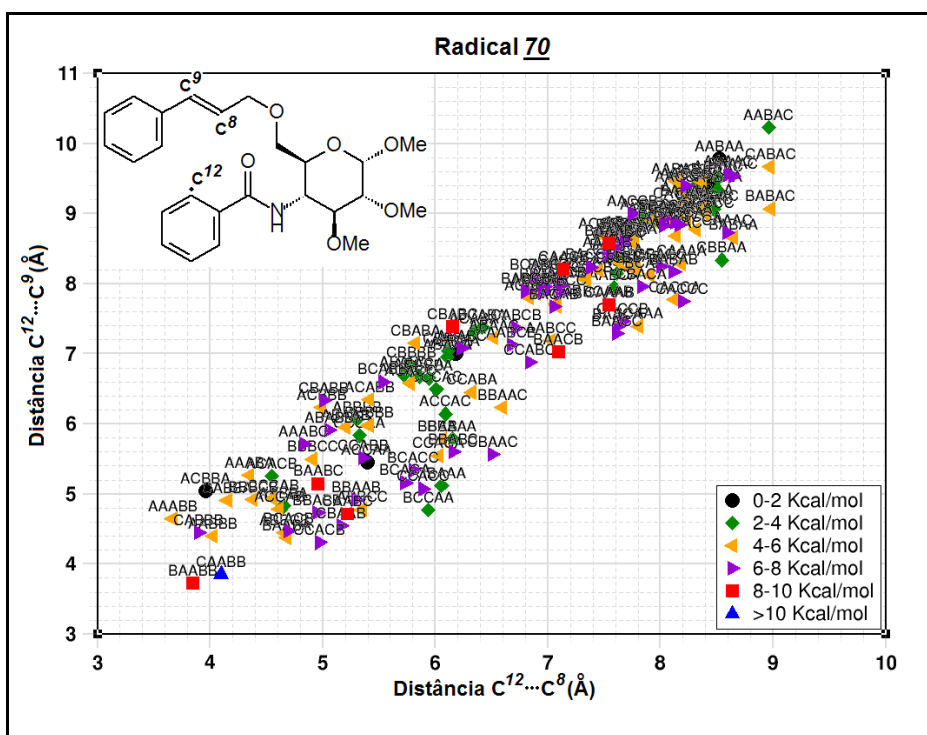


Figura 2.32 - Distribuição das 153 conformações do radical **68** em função das distâncias C<sup>12</sup>...C<sup>8</sup> e C<sup>12</sup>...C<sup>9</sup> e da faixa de energia calculada com U-PM3.



**Figura 2.33** - Distribuição das 159 conformações do radical **69** em função das distâncias  $C^{12}\dots C^8$  e  $C^{12}\dots C^9$  e da faixa de energia calculada com U-PM3.



**Figura 2.34** - Distribuição das 157 conformações do radical **70** em função das distâncias  $C^{12}\dots C^8$  e  $C^{12}\dots C^9$  e da faixa de energia calculada com U-PM3.

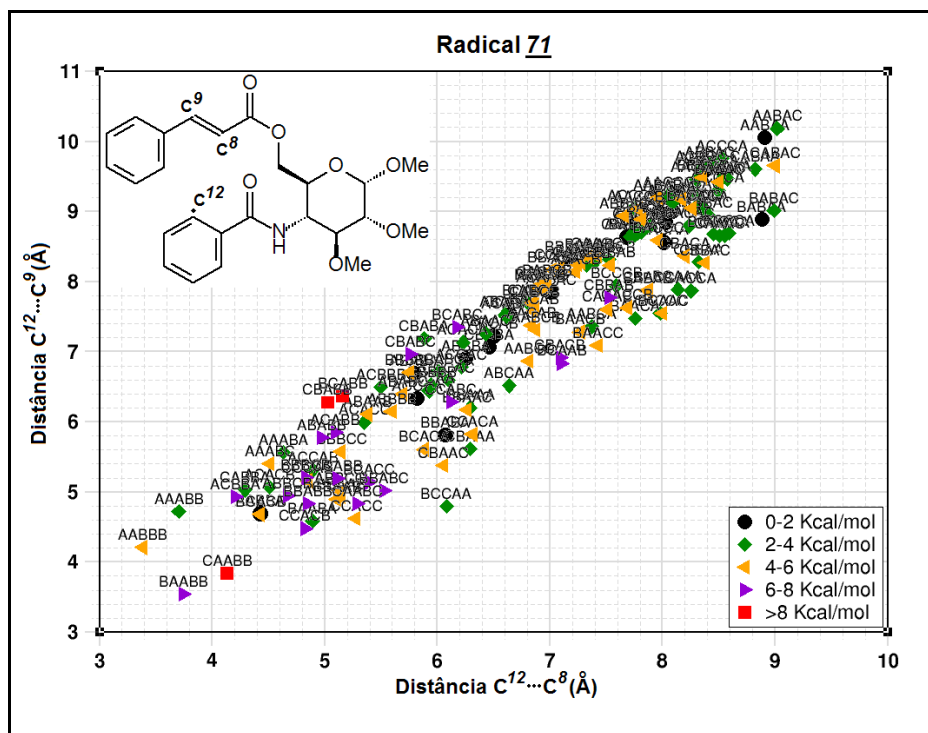


Figura 2.35 - Distribuição das 158 conformações do radical **71** em função das distâncias  $C^{12}\dots C^8$  e  $C^{12}\dots C^9$  e da faixa de energia calculada com U-PM3.

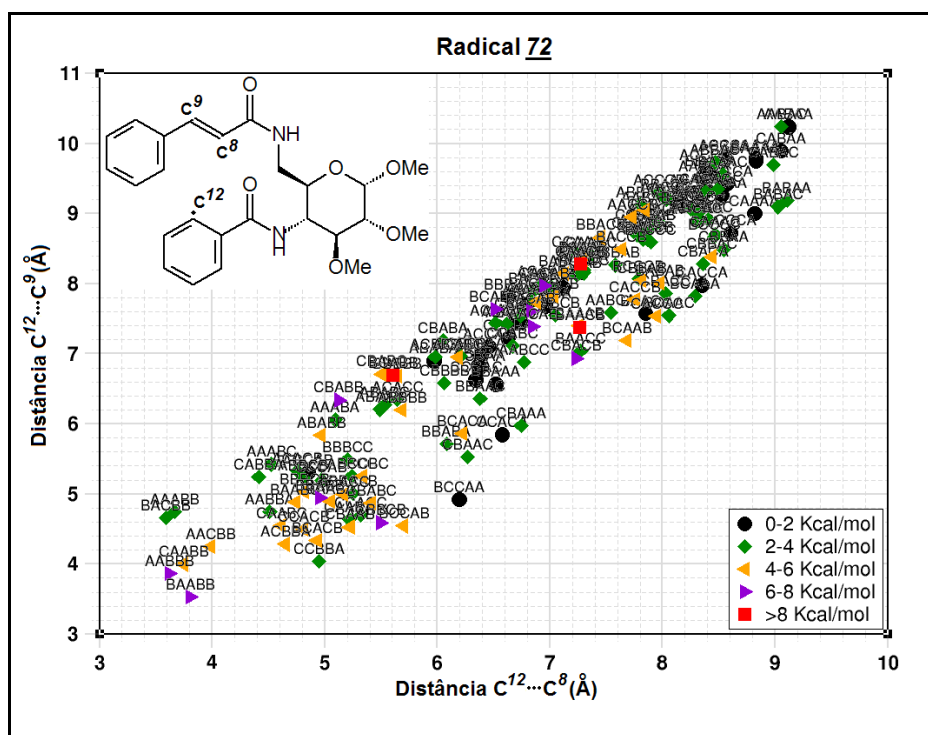
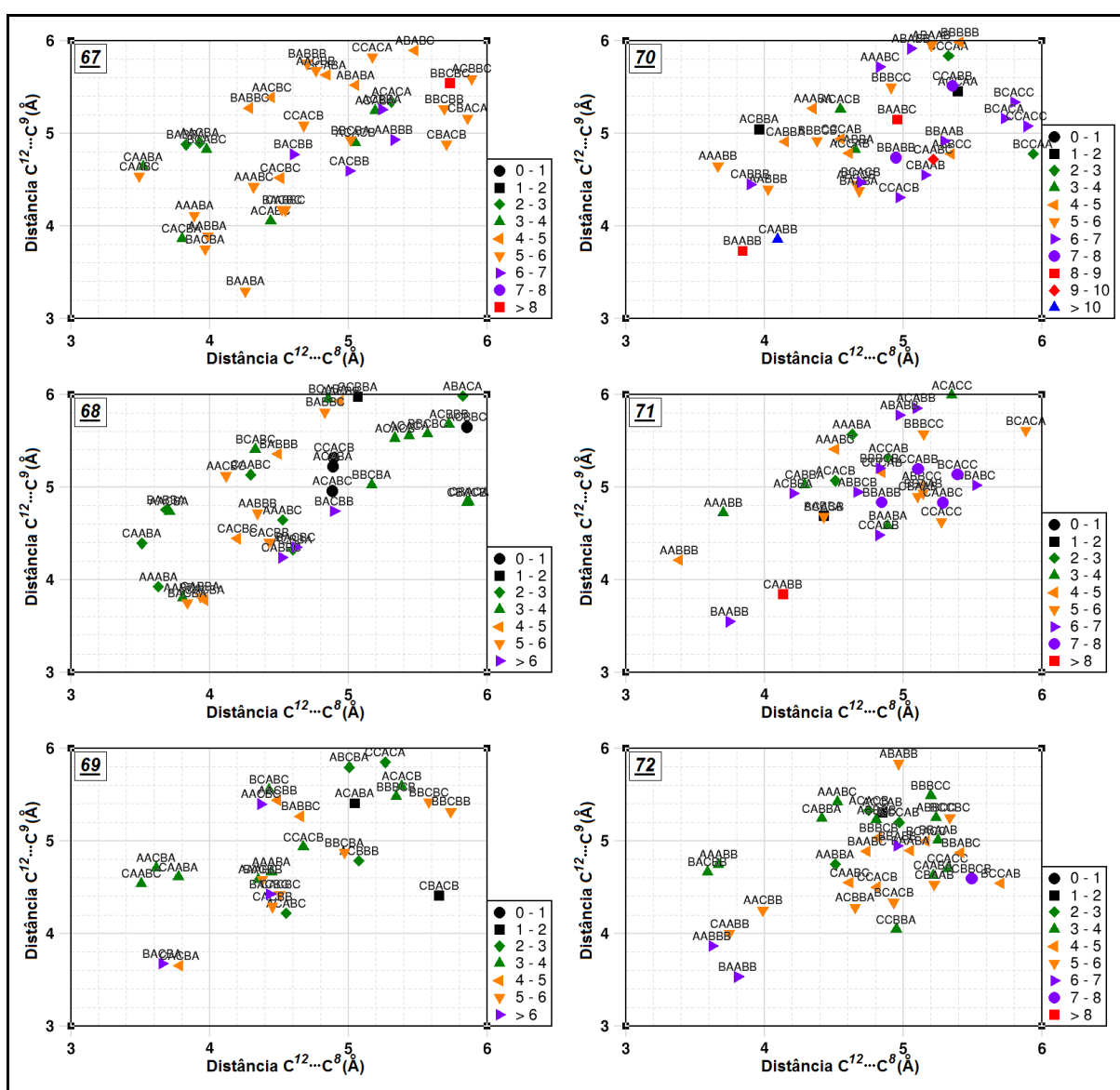
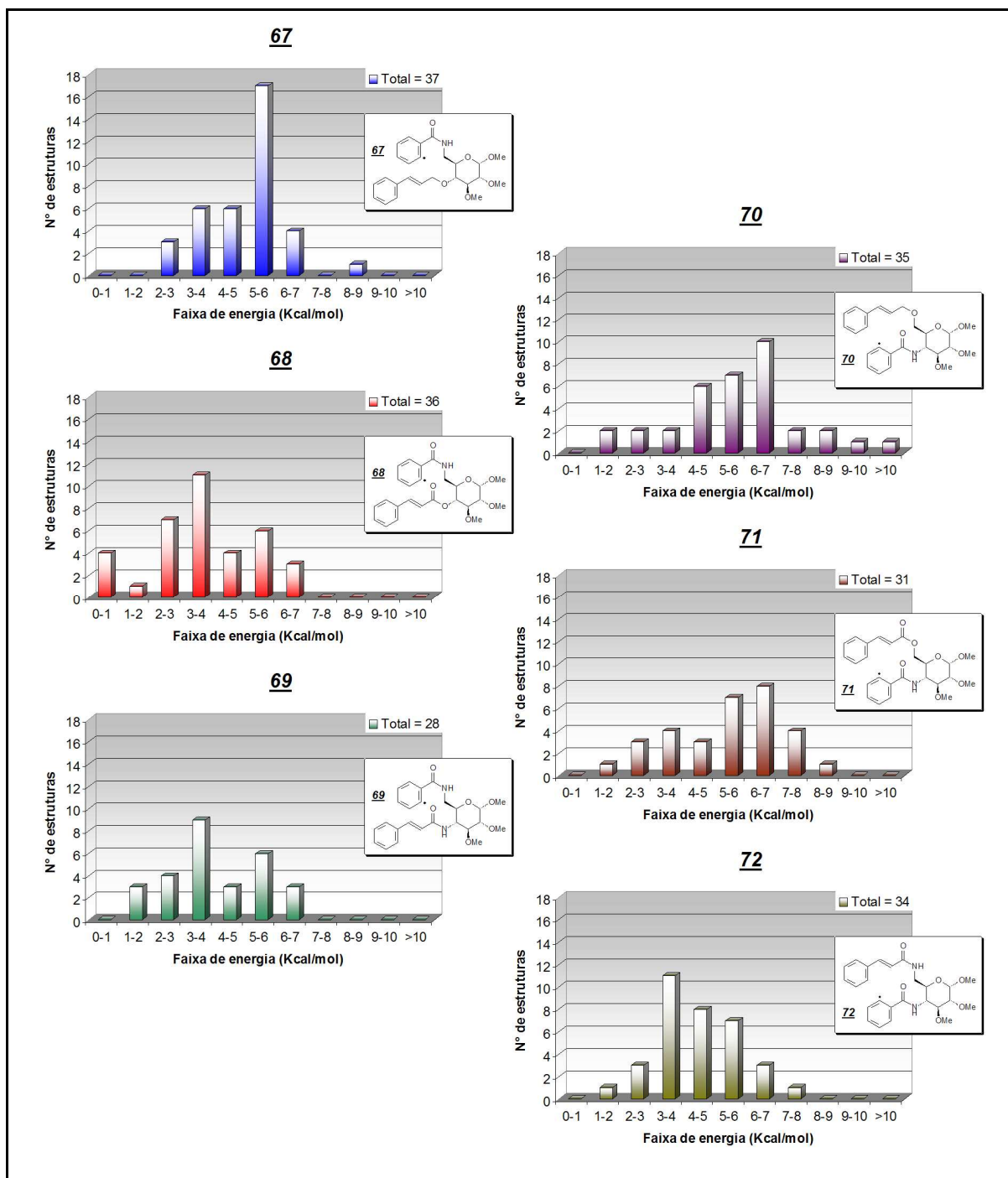


Figura 2.36 - Distribuição das 167 conformações do radical **72** em função das distâncias  $C^{12}\dots C^8$  e  $C^{12}\dots C^9$  e da faixa de energia calculada com U-PM3.

Com base nestes gráficos, abriu-se, como no caso do radical **27**, uma janela de até seis ângstrons para as distâncias  $C^{12}\dots C^8$  e  $C^{12}\dots C^9$  referidas para identificação das estruturas mais favoráveis à ciclização, considerando-se estas estruturas como mais propícias a alcançar estados de transição para ciclização. Na Figura 2.37, encontram-se as ampliações dos gráficos das figuras 2.31 a 2.36 (páginas 285 a 287) nas regiões compreendidas entre três e seis ângstrons. Com estes dados, foram montados histogramas de distribuição das estruturas pela faixa de energia para cada radical, mostrados na Figura 2.38 (página 289).



**Figura 2.37** - Ampliação das regiões até 6 Å para as distâncias  $C^{12}\dots C^8$  e  $C^{12}\dots C^9$  e faixa de energia (em kcal/mol) calculada com U-PM3 para os radicais **67** a **72**.



**Figura 2.38** - Histogramas de distribuição das energias das estruturas dos radicais **67** a **72** na região de até seis ângstrons para as distâncias  $C^{12}\dots C^8$  e  $C^{12}\dots C^9$ .

Os perfis de distribuição das conformações de **67** a **72**, mostrados nas figuras 2.31 a 2.38 (páginas 285 a 289) trazem informações importantes sobre as probabilidades de formação de conformações favoráveis à ciclização.



Comparando-se estes perfis de acordo com a função orgânica e iniciando pelos radicais **67** e **70** (éteres cinamílicos), correspondentes à cadeia lateral O-cinâmica nas posições 4 e 6 do anel glicopiranosídico, observa-se que, na região até 6 Å para as distâncias  $C^{12}\dots C^8$  e  $C^{12}\dots C^9$ , foram filtradas, respectivamente, 37 e 35 estruturas. Estas 37 estruturas de **67** distribuem-se continuamente entre 2 e 7 kcal/mol (com apenas uma estrutura acima de 8 kcal/mol) em relação ao mínimo de energia, e se concentram entre 3 e 6 kcal/mol (29 estruturas) com um pico entre 5 e 6 kcal/mol, conforme os histogramas da Figura 2.38 (página 289). Já as 35 estruturas de **70** distribuem-se mais amplamente entre 1 e 10 kcal/mol, concentrando-se entre 4 e 7 kcal/mol (23 estruturas). Considerando-se o maior número de estruturas e a maior concentração de energia, espera-se que **67** seja mais adequado para a reação de ciclização do que **70**.

Passando para os radicais **68** e **71** (ésteres cinâmicos), que contêm a cadeia lateral insaturada respectivamente nas posições 4 e 6 do anel glicopiranosídico, observa-se que, conforme os histogramas da Figura 2.38 (página 289), na região de até 6 Å para as distâncias  $C^{12}\dots C^8$  e  $C^{12}\dots C^9$ , foram filtradas, respectivamente, 36 e 31 estruturas. As 36 estruturas de **68** distribuem-se continuamente entre 0 e 7 kcal/mol de energia relativa ao mínimo e se concentram entre 2 e 6 kcal/mol (28 estruturas). As 31 estruturas de **71** distribuem-se, também mais amplamente, entre 1 e 9 kcal/mol e se concentram entre 5 e 8 kcal/mol com 19 estruturas. Com base no maior número de estruturas e na maior concentração de energia, espera-se que **68** seja mais adequado para a reação de ciclização do que **71**.

Finalmente, na comparação dos perfis dos radicais **69** e **72** (amidas cinâmicas), que possuem a cadeia lateral com a insaturação nas respectivas posições 4 e 6 do anel glicopiranosídico, observa-se que, na região de até 6 Å para as distâncias  $C^{12}\dots C^8$  e  $C^{12}\dots C^9$ , foram filtradas, respectivamente, 28 e 34 estruturas. Para **69**, as 28 estruturas distribuem-se continuamente, conforme os histogramas da Figura 2.38 (página 289), entre 1 e 7 kcal/mol relativos ao mínimo de energia, e se concentram entre 3 e 6 kcal/mol (18 estruturas). As 34 estruturas de **72** distribuem-se entre 1 e 8 kcal/mol, concentrando-se também entre 3 e 6 kcal/mol, com 26 estruturas. Pelo critério do maior número de estruturas e a maior



concentração de energia, espera-se que, ao contrário dos éteres e ésteres análogos, **72** seja mais adequado para a reação de ciclização do que **69**.

Ao analisar os perfis de acordo com a posição da cadeia lateral insaturada, observa-se que, no geral, os radicais carbonilados aparentemente têm um desempenho melhor do que os éteres: o éster **68** e a amida **69** tendem a povoar melhor as faixas de menor energia que **67** (com exceção do pico entre 5 e 6 kcal/mol deste último). Com base no número de estruturas e na concentração de energia, estatisticamente pode-se esperar que o éster **68** seja mais adequado para ciclização do que a amida **69**.

Já em relação aos radicais **70** a **72**, observa-se que o éster **71** distribui-se de forma mais ou menos semelhante ao éter **70**, mas a amida **72** concentra um maior número de estruturas em uma faixa de energia mais próxima ao mínimo do que **70** e **71**. Com base no critério do número de estruturas e da concentração de energia, a amida **72** é mais adequada para ciclização do que o éter **70** e o éster **71**, que são mais ou menos equivalentes.

Com base apenas nestas considerações, a ordem decrescente aproximada de favorecimento para ciclização é: **72** > **68** > **69** > **71** ~ **70** > **67**.

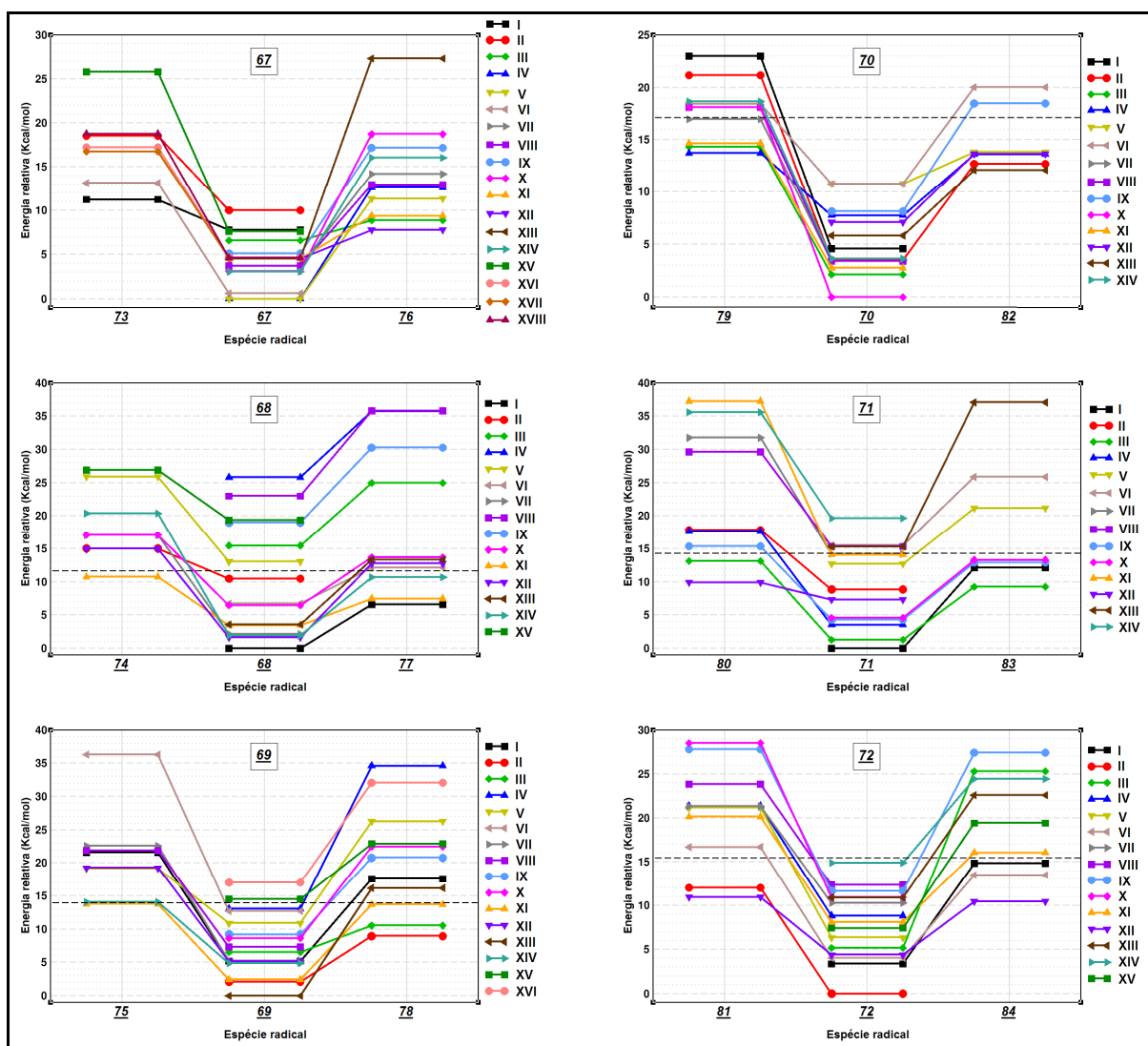
#### 4.8 Determinação das estruturas dos estados de transição e produtos de ciclização derivados dos radicais **67** a **72**

Em um momento seguinte, com base nas informações dos gráficos da Figura 2.37 (página 288), foram selecionadas algumas estruturas de cada conjunto de conformações dos radicais **67** a **72** para serem obtidos os radicais ciclizados **85** a **96** (Figura 2.7, página 203) e, a partir destes, buscar estruturas para os estados de transição **73** a **84** por meio da técnica descrita (item 3.5, página 217). Por esta abordagem, foram localizadas e caracterizadas, em média, 10 estruturas de cada um destes estados de transição **73** a **84**. Cada estrutura de estado de transição determinada foi comparada às estruturas dos reagentes radicais **67** a **72**, formando-se famílias de estruturas contendo um estado de transição e o reagente radical com a maior semelhança possível com esta estrutura. Para todas estas

---

estruturas, foi calculada a energia no ponto com U-B3LYP. As famílias de estruturas formadas encontram-se discriminadas na Tabela 2.14 (página 239).

Na Figura 2.39, encontram-se os perfis de reação em função das energias eletrônicas calculadas com U-B3LYP para as famílias de estruturas dos radicais reagentes **67** a **72** e seus estados de transição 11-*endo* **73** a **75** e **79** a **81** e 10-*exo* **76** a **78** e **82** a **84** discriminadas na Tabela 2.14 (página 239). Nos gráficos, a linha tracejada preta corresponde a um limiar de 5 kcal/mol de energia acima do estado de transição de menor energia definido arbitrariamente com base em uma distribuição de Boltzmann<sup>[76]</sup> para refinamento dos dados.



**Figura 2.39** - Perfis de reação em função das energias eletrônicas U-B3LYP para os radicais **67** a **72** e seus estados de transição derivados **73** a **84**.

Conforme a Tabela 2.13 (página 237), foram localizadas diferentes estruturas dos estados de transição de ciclização 11-*endo* **73** a **75** e **79** e **81** e 10-*exo* **76** a **78** e **82** a **84**, classificadas conforme a estereoquímica a ser formada nos produtos de ciclização especificada nas tabelas 2.13 e 2.14 (páginas 237 e 239). Novamente, de acordo com a Tabela 2.14 (página 239), houve um “peso” de participação, atribuído, desta vez, aos radicais reagentes que podem dar origem a mais de um estado de transição diferente, como, por exemplo, a conformação ACBBB do radical **70**, que, por semelhança estrutural, foi considerada capaz de originar ambos os estados de transição 11-*endo* **79** S-06 e R-11 (famílias VII e VIII, Tabela 2.14, página 239).

Conforme análise da Tabela 2.14 (página 239) e da Figura 2.39 (página 292), observa-se que, em termos apenas de energias eletrônicas, a ciclização 10-*exo* é, em geral, melhor favorecida, com exceção de **71** e **72**, como pode ser observado na Tabela 2.18.

**Tabela 2.18** - Energias eletrônicas médias dos estados de transição **73** a **84** antes e após uma seleção por aplicação do critério de corte de 5 kcal/mol

Reagente	Energia média (kcal/mol)			
	não-selecionados		selecionados	
	11- <i>endo</i>	10- <i>exo</i>	11- <i>endo</i>	10- <i>exo</i>
<b>67</b>	17,4 ( <b>73</b> )	14,2 ( <b>76</b> )	11,2 ( <b>73</b> )	10,0 ( <b>76</b> )
<b>68</b>	18,5 ( <b>74</b> )	18,5 ( <b>77</b> )	10,7 ( <b>74</b> )	8,3 ( <b>77</b> )
<b>69</b>	21,1 ( <b>75</b> )	20,6 ( <b>78</b> )	13,8 ( <b>75</b> )	11,1 ( <b>78</b> )
<b>70</b>	18,0 ( <b>79</b> )	14,9 ( <b>82</b> )	14,9 ( <b>79</b> )	13,2 ( <b>82</b> )
<b>71</b>	23,1 ( <b>80</b> )	18,8 ( <b>83</b> )	11,5 ( <b>80</b> )	11,9 ( <b>83</b> )
<b>72</b>	20,4 ( <b>81</b> )	20,8 ( <b>84</b> )	11,5 ( <b>81</b> )	12,9 ( <b>84</b> )

Uma análise da Figura 2.39 (página 292) à luz da distribuição de Boltzmann<sup>[76]</sup> revela que, em todos os casos, o estado de transição de menor energia corresponde ao modo de ciclização 10-*exo*, com diferenças entre este e o mais estável estado de transição 11-*endo* entre 0,5 e 4,8 kcal/mol, e, antes de se atingir o patamar deste último estado de transição, uma ou duas outras estruturas de estados de transição 10-*exo*, com exceção de **71** e **72**. Com estes dados, foram calculadas as proporções

entre o mais e o menos estável estado de transição às temperaturas ambiente (298,15 K) e experimental da reação (363,15 K), mostradas na Tabela 2.19.

**Tabela 2.19** - Diferença de energia em kcal/mol entre os estados de transição 11-*endo* e 10-*exo* de menor energia e proporção entre ambos a várias temperaturas

Reagente	$\Delta E$ ( <i>endo-exo</i> )	Razão <i>endo</i> : <i>exo</i> (298,15 K)	Razão <i>endo</i> : <i>exo</i> (363,15 K)	Estereoquímica ( <i>endo/exo</i> )
<u>78</u>	3,4	1 : 334	1 : 118	R-01/R-12
<u>79</u>	4,1	1 : 1036	1 : 299	S-07/S-09
<u>80</u>	4,8	1 : 3456	1 : 804	R-05/S-10
<u>81</u>	1,7	1 : 16	1 : 10	R-02/R-17
<u>82</u>	0,7	1 : 3,0	1 : 3	S-01/S-11
<u>83</u>	0,5	1 : 2,3	1 : 2	S-09/R-18

A análise das tabelas 2.18 (página 293) e 2.19 indica regioseletividade preferencial 10-*exo* sobre 11-*endo*, acentuada com a aplicação do corte arbitrário de 5 kcal/mol, principalmente para os radicais 67 a 69, e estereosseletividade do produto de ciclização variada, conforme a Tabela 2.19. Para os radicais 70 a 72, a tendência foi de equilíbrio entre os modos de ciclização: segundo a Tabela 2.18, o modo *exo* predomina para o radical 70, mas ocorre inversão da preferência em 71 e 72. Já a proporção entre os estados de transição *endo/exo* em 71 e 72 indica ampla coexistência entre eles, conforme a Tabela 2.19.

Em termos de correlação experimental, observa-se que o radical 68, originado da 2-iodobenzamida 51, leva posteriormente à formação da imida 107. A hipótese é que 107 seja formado após a ciclização de 51 pelo modo 10-*exo* seguida por uma contração do anel e incorporação de uma hidroxila<sup>[62]</sup>. Os resultados dos cálculos mostram mesmo que a ciclização 10-*exo* do radical 68 é muito favorecida sobre o modo 11-*endo*, o que auxilia a corroborar o mecanismo proposto pelos autores.

Observa-se, ao analisar a Tabela 2.15 (página 243), que as ciclizações pelo modo 10-*exo* são preferenciais sobre as ciclizações 11-*endo*, pois possuem menores barreiras de ativação calculadas com U-B3LYP. Com o critério de corte em 5 kcal/mol, ocorrem algumas mudanças de preferências: para os radicais 67 e 71,

passa a ocorrer preferência pelo modo 11-*endo*, enquanto que, para o radical **72**, as barreiras tornam-se praticamente idênticas.

Embora seja relatado na literatura que o modo de ciclização *endo* se mostra preferencial sobre o modo *exo* em reações de macrociclização radicalar<sup>[29-36]</sup>, o modo 10-*exo* mostra-se em geral, conforme os resultados apresentados até aqui, preferencial sobre o modo 11-*endo*, o que pode ser compreendido quando se considera que os correspondentes produtos de ciclização 10-*exo* podem ser estabilizados por ressonância, de maneira semelhante ao que deve ocorrer com o produto radical de ciclização **36**, derivado do radical cinamílico **28**. No caso dos radicais carbonilados **68**, **69**, **71** e **72**, pode haver estabilização dos produtos de ciclização 11-*endo* por ressonância com a carbonila, mas esta estabilização, além de gerar menos híbridos de ressonância que os resultantes da ciclização 10-*exo*, ainda compete com a própria ressonância da carbonila com os átomos de oxigênio e nitrogênio.

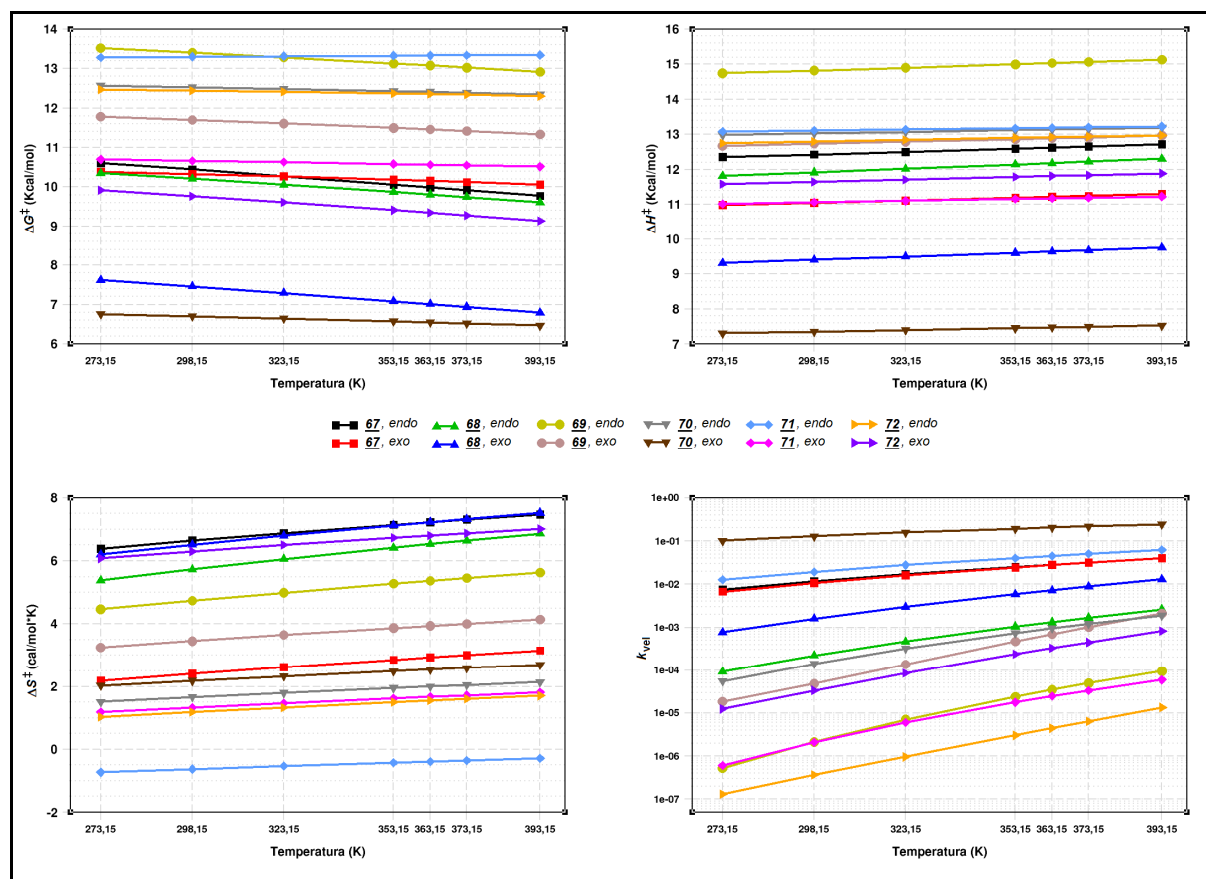
Analisando-se o todo dos dados analisados até agora, pode-se afirmar que, de modo geral, a ciclização 10-*exo* predomina sobre a 11-*endo*. Isto se aplica aos radicais **67** a **70**. No caso dos radicais **71** e **72**, no entanto, parece ocorrer uma espécie de equilíbrio entre ambos os modos, o que leva a crer que ambos os produtos sejam formados aproximadamente na mesma proporção.

#### **4.9 Determinação dos parâmetros cinéticos dos radicais reagentes **67** a **72** e dos estados de transição **73** a **84****

Todas as estruturas das famílias de estruturas da Tabela 2.14 (página 239), relativos aos radicais **67** a **84**, tiveram seus parâmetros de energia livre de Gibbs (*G*), entalpia (*H*) e entropia (*S*) calculados com U-PM3 em função das seguintes temperaturas: 273,15 K; 298,15 K; 323,15 K; 353,15 K; 363,15 K; 373,15 K; e 393,15 K. Em seguida, foram calculados os parâmetros termodinâmicos de entalpia  $\Delta H^\ddagger$ , entropia  $\Delta S^\ddagger$  e energia livre de Gibbs  $\Delta G^\ddagger$  de ativação e as constantes de velocidade  $k_{vel}$  para as reações de ciclização dos radicais **67** a **72**.

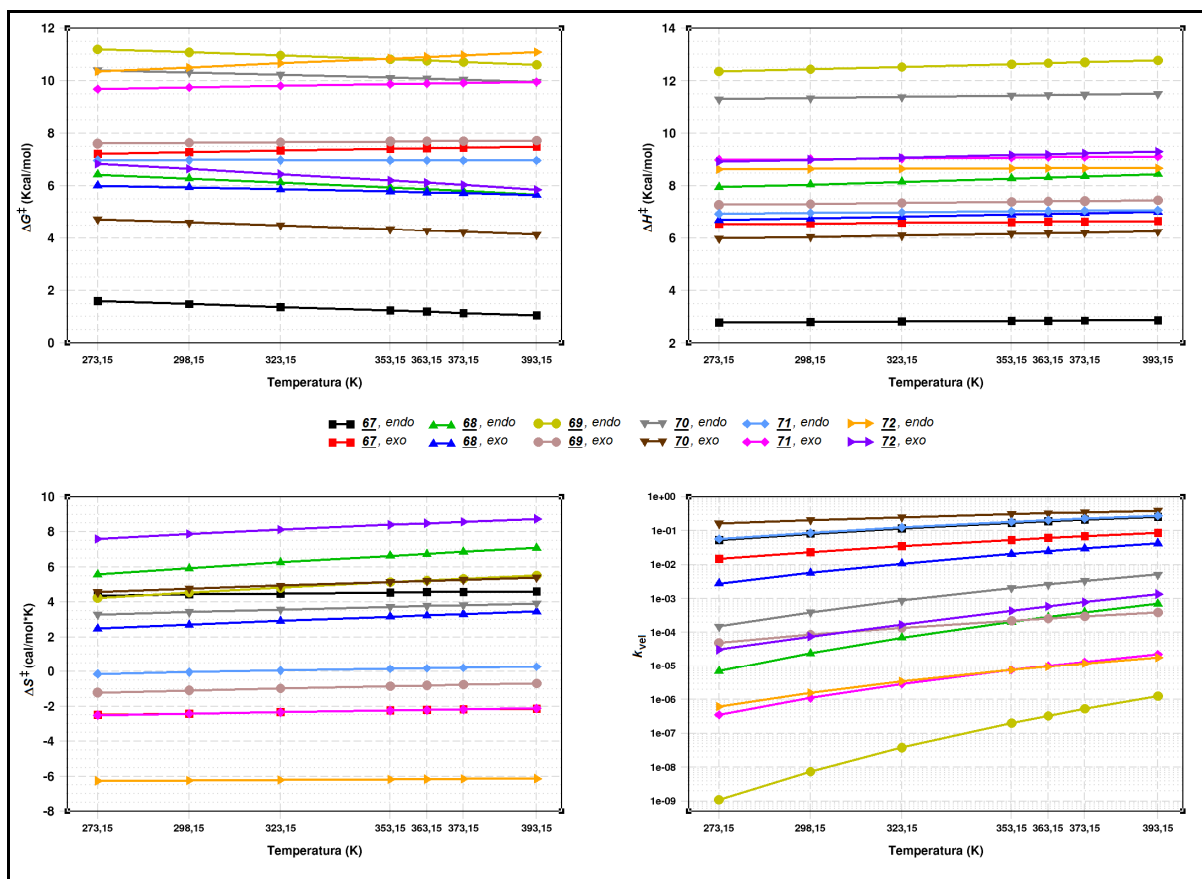
---

A representação gráfica dos valores médios de  $\Delta G^\ddagger$ ,  $\Delta H^\ddagger$ ,  $\Delta S^\ddagger$  e  $k_{vel}$  calculados para todas as famílias de estruturas em função das temperaturas acima discriminadas corrigidos pela adição da energia eletrônica calculada com U-B3LYP estão na Figura 2.40, elaborada a partir dos dados da Tabela 2.14 (página 239).



**Figura 2.40** - Parâmetros de ativação médios calculados com U-PM3 e corrigidos com a energia eletrônica U-B3LYP para os radicais **67** a **72** e seus estados de transição derivados **73** a **84** considerando-se todas as famílias de estruturas.

Na Figura 2.41 (página 297), encontram-se gráficos que diferem dos da figura anterior por corresponderem apenas aos parâmetros de ativação determinados para os conjuntos de estruturas que se enquadram no critério de 5 kcal/mol em relação ao estado de transição de menor energia calculada com U-B3LYP, segundo o critério arbitrário baseado em na distribuição de Boltzmann<sup>[76]</sup>.



**Figura 2.41** - Parâmetros de ativação médios calculados com U-PM3 e corrigidos com a energia eletrônica U-B3LYP para os radicais **67** a **72** e seus estados de transição derivados **73** a **84** considerando-se apenas as famílias que se enquadram no critério arbitrário de 5 kcal/mol acima do estado de transição mais estável.

Por análise da Figura 2.40 (página 296) e da Tabela 2.15 (página 243), correspondendo aos dados do conjunto anterior ao corte de 5 kcal/mol, observa-se que:

- todas as energias eletrônicas médias de ativação das ciclizações 10-exo calculadas com U-B3LYP são menores que as das ciclizações 11-endo;
- todas as energias livres de ativação são positivas; as das ciclizações 11-endo e 10-exo de **67** são praticamente coincidentes, enquanto que, para as

demais, as das ciclizações 11-*endo* são maiores que as das ciclizações 10-*exo*;

- as *entropias* de ativação são positivas, exceto a da ciclização 11-*endo* de **71**, sendo as da ciclização 10-*exo* superiores às da ciclização 11-*endo* nos radicais **68** e **70** a **72**, e inferiores nos demais (**67** e **69**);
- as *entalpias* de ativação são todas positivas, sendo as das ciclizações 11-*endo* superiores às das ciclizações 10-*exo* em todos os casos;
- as constantes de velocidade, todas inferiores à unidade, aumentam com o aumento da temperatura e se apresentam na seguinte ordem decrescente: **70**, 10-*exo* > **71**, 11-*endo* > **67**, 11-*endo* ~ **67**, 10-*exo* > **68**, 10-*exo* > **68**, 11-*endo* > **70**, 11-*endo* > **69**, 10-*exo* > **72**, 10-*exo* > **69**, 11-*endo* > **71**, 10-*exo* > **72**, 11-*endo*;
- os ésteres **68** e **71**, aparentemente, ciclizam mais rapidamente que suas respectivas amidas análogas **69** e **72**, mas todos estes radicais dicarbonilados ciclizam mais lentamente que os éteres **67** e **70**.

Considerando-se esta análise, parece confirmar-se a tendência geral de favorecimento das ciclizações pelo modo 10-*exo*, com uma a quatro ordens de grandeza em favor desta. Como exceção, há a igualdade entre as velocidades de ciclização em **67** e a preferência pelo modo 11-*endo* em **71** (com três a cinco ordens de grandeza de diferença). Até aqui, parece manter-se a correlação experimental, já que o radical **68**, originado da 2-iodobenzamida **51** e que resulta posteriormente na formação da imida **107**<sup>[62]</sup>, continua, segundo os cálculos, ciclizando preferencialmente pelo modo 10-*exo*, favorecido sobre o modo 11-*endo*. Já em relação aos éteres **67** e **70**, embora estes pareçam ciclizar com mais rapidez que os ésteres e amidas, a estrutura da cadeia lateral cinamílica, que possui hidrogênios



metilênicos mais ácidos disponíveis, os tornam propícios à sua abstração para formar, assim como para **28**, os produtos de hidrogenólise correspondentes, no caso dos análogos benzilados **104** e **105** (Figura 2.8, página 204).

Quando se inclui o corte em 5 kcal/mol (Figura 2.41, página 297, e Tabela 2.16, página 245), observa-se que:

- as energias eletrônicas médias de ativação das ciclizações 10-*exo* calculadas com U-B3LYP são menores que as das ciclizações 11-*endo*, exceto para os radicais **67** e **71**, nas quais são maiores, e **72**, praticamente idênticas;
  - todas as energias livres de ativação  $\Delta G^\ddagger$  continuam positivas; as das ciclizações 11-*endo* de **67** e **71** são menores que as 10-*exo* e as de **68** são quase equivalentes, enquanto que, para as demais, as das ciclizações 11-*endo* são maiores que as das ciclizações 10-*exo*;
  - as entropias de ativação  $\Delta S^\ddagger$  variam bastante em termos de sinais e valores: são negativas para as ciclizações 10-*exo* de **67**, **69**, **71** e **72** e positivas para as demais, enquanto que, para as que permaneceram todas positivas, as da ciclização 10-*exo* são inferiores às 11-*endo* no radical **68** e superiores no radical **70**;
  - as entalpias de ativação  $\Delta H^\ddagger$  permanecem todas positivas, sendo as das ciclizações 11-*endo* inferiores às das ciclizações 10-*exo* no caso dos radicais **67**, **71** e **72** (quase coincidentes neste último);
  - as constantes de velocidade  $k_{vel}$ , após o corte em 5 kcal/mol, mantêm-se todas inferiores à unidade, aumentam com a temperatura e se apresentam na seguinte ordem decrescente, inicialmente idêntica à anterior ao corte: **70**, 10-*exo* > **71**, 11-*endo* ~ **67**, 11-*endo* > **67**, 10-*exo* > **68**, 10-*exo* > **70**, 11-*endo* > **72**, 10-*exo* > **69**, 10-*exo* > **68**, 11-*endo* > **72**, 11-*endo* >
-

71, 10-*exo* > 69, 11-*endo*;

- os radicais éteres 67 e 70, aparentemente, ciclizam mais rapidamente que seus respectivos análogos ésteres 68 e 71 e amidas 69 e 72, ao contrário da ordem anteriormente estabelecida, mantendo-se no entanto a maior velocidade de ciclização dos ésteres sobre as amidas.

Com a análise referente ao corte de energia em 5 kcal/mol, mantém-se a tendência geral de favorecimento das ciclizações pelo modo 10-*exo*. A igualdade entre as ciclizações de 67 pende agora para o modo 11-*endo*, e mantém-se a preferência pelo modo 11-*endo* em 71. Mantém-se ainda a correlação experimental referente à ciclização do radical 68, que permanece favorável à ciclização pelo modo 10-*exo*. Já em relação aos éteres 67 e 70, independentemente do modo preferencial apontado pelos cálculos e apesar de sua aparentemente mais rápida ciclização que a dos ésteres e amidas, permanecem válidas as considerações gerais sobre a possibilidade de estes sofrerem a abstração dos hidrogênios metilênicos.

Na Tabela 2.20, encontra-se um resumo dos caminhos mais favoráveis de acordo com todas as abordagens de análise feitas.

**Tabela 2.20** - Resumo dos resultados dos cálculos de favorecimento dos modos de ciclização 11-*endo* e 10-*exo* dos radicais 67 a 72 segundo as diferentes abordagens

Reagente	Energia média dos estados de transição <sup>a</sup>		Análise de Boltzmann <sup>b</sup>	Barreira de ativação <sup>c</sup>		Parâmetros cinéticos <sup>c</sup>	
	não-selecionados <sup>d</sup>	selecionados <sup>d</sup>		não-selecionados <sup>d</sup>	selecionados <sup>d</sup>	não-selecionados <sup>d</sup>	selecionados <sup>d</sup>
<u>67</u>	<i>exo</i>	<i>exo</i>	<i>exo</i> (•••)	<i>exo</i>	<i>endo</i>	igualdade	<i>endo</i>
<u>68</u>	igualdade	<i>exo</i>	<i>exo</i> (••••)	<i>exo</i>	<i>exo</i>	<i>exo</i>	<i>exo</i>
<u>69</u>	<i>exo</i>	<i>exo</i>	<i>exo</i> (•••••)	<i>exo</i>	<i>exo</i>	<i>exo</i>	<i>exo</i>
<u>70</u>	<i>exo</i>	<i>exo</i>	<i>exo</i> (••)	<i>exo</i>	<i>exo</i>	<i>exo</i>	<i>exo</i>
<u>71</u>	<i>exo</i>	igualdade	<i>exo</i> (•)	<i>exo</i>	<i>endo</i>	<i>endo</i>	<i>endo</i>
<u>72</u>	igualdade	<i>endo</i>	<i>exo</i> (•)	<i>exo</i>	igualdade	<i>exo</i>	<i>exo</i>

<sup>a</sup>: Tabela 2.18, página 293.

<sup>b</sup>: os símbolos indicam uma avaliação semi-quantitativa desta preferência, baseada nos dados da Tabela 2.19, página 294.

<sup>c</sup>: tabelas 2.15 e 2.16, páginas 243 e 245.

<sup>d</sup>: a seleção corresponde ao corte segundo o critério arbitrário de 5 kcal/mol.

## 5 CONCLUSÕES

Os três objetivos propostos para o trabalho foram alcançados: os estudos de análise conformacional sobre a ciclização dos radicais reagentes **27** e **28**, formados a partir das 2-iodobenzamidas **21** e **22**, a abstração de átomos de hidrogênio das cadeias laterais alílica e cinamílica pelo radical fenila nos mesmos radicais **27** e **28** e a ciclização dos radicais reagentes **67** a **72**, derivados das 2-iodobenzamidas **49** e **50** (cinamílicas), **51** e **52** (cinamoílicas) e **53** e **54** (cinamamídicas) foram realizados.

Foi possível determinar com U-PM3 as estruturas de equilíbrio e de transição para as 2-iodobenzamidas **97** e **98**, na forma de seus análogos metilados **21** e **22** e correspondentes radicais não-iodados (**27** e **28**), e dos produtos de ciclização 11-*endo* **23** e **24** e 10-*exo* **25** e **26**, também como os radicais **33** a **36**.

Mostrou-se por vários cálculos simples que a substituição dos grupos O-benzila por O-metila em C-2 e C-3 não influi na dinâmica conformacional das cadeias laterais benzamida e alila/cinamila e, por isso, tal substituição é válida.

Pelo método U-PM3, foi possível também determinar estruturas de equilíbrio e de transição para produtos resultantes da transferência intramolecular de átomos de hidrogênio das cadeias laterais alílica e cinamílica para o radical fenila, tornando-o um bom método.

Para as estruturas dos reagentes radicais, estados de transição e produtos finais, foram calculados parâmetros cinéticos e termodinâmicos que, juntamente com o perfil das energias eletrônicas calculadas com U-B3LYP, forneceram o seguinte painel de conclusões:

- para substratos alílicos, o modo de ciclização 11-*endo* é mais favorecido que o modo 10-*exo*, conforme previsto por extrapolação das regras de Baldwin, e predomina sobre as transferências intramoleculares de hidrogênio, com exceção da abstração dos hidrogênios metilênicos, que com ela compete em condições de igualdade. Os resultados experimentais corroboram esta conclusão, já que ambos os produtos benzilados correspondentes foram

isolados (**99** e **100**, Figura 2.8, página 204), validando os cálculos empregados, apesar do maior rendimento do produto de hidrogenólise, que pode ser formado por outros mecanismos;

- para substratos cinamílicos, o modo de ciclização 10-*exo* é mais favorecido sobre o modo 11-*endo*, contrariando as extrapolações das regras de Baldwin, e sobre as transferências intramoleculares de hidrogênio, exceto sobre a captação de hidrogênios metilênicos, que é o processo mais favorecido devido à sua maior acidez destes em comparação aos análogos alílicos. Experimentalmente, apenas o produto de hidrogenólise benzilado **101**, formado por este mecanismo e também por outros, foi isolado, validando os cálculos realizados;

Como o método semi-empírico U-PM3 permitiu a sondagem de várias estruturas nas diversas curvas de energia potencial traçadas que apontaram, em reduzidos tempos de cálculo, tendências reacionais com boa correspondência aos resultados experimentais obtidos, este método pode ser considerado adequado para tarefas desta natureza.

Após o refinamento energético das mesmas estruturas com métodos DFT/*ab initio*, confirmaram-se, com maior grau de exatidão, as tendências apontadas com U-PM3. Quanto ao funcional de densidade empregado, o uso do método U-B3LYP forneceu resultados que se ajustam adequadamente aos resultados experimentais, validando a metodologia empregada.

A metodologia desenvolvida foi aplicada com grau razoável de sucesso na previsão do comportamento de substratos ainda inéditos. Com a análise dos resultados, manteve-se a conclusão geral sobre o favorecimento do modo *exo* sobre o modo *endo* para substratos cinamílicos, extrapolável para substratos cinamoílicos e cinamamídicos.

Para as 2-iodobenzamidas cinamílicas **49** e **50**, cujos respectivos correspondentes benzilados **103** e **102** foram experimentalmente isolados, apenas os produtos de hidrogenólise **105** e **104**, ficou demonstrado que a ciclização pelo

---

modo 10-*exo* é preferencial sobre o modo 11-*endo*. A razão para a sua não-obtenção está possivelmente relacionada à suscetibilidade destes substratos à abstração dos hidrogênios metilênicos, muito favorecida em substratos cinamílicos.

Para as 2-iodobenzamidas cinamoílicas **51** e **52**, para as quais o único correspondente experimental disponível é o próprio **51** e do qual foram isolados o produto de hidrogenólise **106** e a imida **107**, também ficou demonstrada a preferência pelo modo 10-*exo* sobre o modo 11-*endo*. Isto está de acordo com os resultados experimentais, visto que a formação de **107** foi atribuída a uma contração do anel posterior à ciclização 10-*exo*.

Para as 2-iodobenzamidas cinamamídicas **53** e **54**, totalmente inéditas, espera-se uma preferência clara pelo modo de ciclização 10-*exo*, no caso de **53**, e uma competição entre os dois modos de ciclização, no caso de **54**, mas com um possível favorecimento do modo 10-*exo*, já que este modo é apontado como preferencial na maioria das abordagens analisadas.

---

---

**6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. CLARK, T. **A handbook of computational chemistry**: a practical guide to chemical structure and energy calculations. New York: Wiley, 1985. 352 p.
  2. HÖLTJE, H. D.; FOLKERS, G. **Molecular modeling**: basic principles and applications. Weinheim: VCH, 1996. 194 p.
  3. LEACH, A. **Molecular modelling**: principles and applications. Harlow: Longman, 1998. 595 p.
  4. ALVES, R. J.; PRADO, M. A. F.; SILVA, T. H. A. Gênese dos fármacos. In: GOMES, M. J. V. M.; REIS, A. M. M. (Ed.) **Ciências farmacêuticas**: uma abordagem em farmácia hospitalar. São Paulo: Atheneu, 2000. cap. 1, p. 3-31.
  5. KOROLKOVAS, A. **Química farmacêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara, 1982. cap. 2, p. 39-83.
  6. RODRIGUES, C. R. Processos modernos no desenvolvimento de fármacos: modelagem molecular. **Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola**, n. 3, p. 43-49, 2001.
  7. BARREIRO, E. J. et al. MODELAGEM MOLECULAR: UMA FERRAMENTA PARA O PLANEJAMENTO REACIONAL DE FÁRMACOS EM QUÍMICA MEDICINAL. **Química Nova**, v. 20, n. 3, p. 300-310, 1997.
  8. WEINER, S. J. et al. A New Force Field for Molecular Mechanical Simulation
-

- of Nucleic Acids and Proteins. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 106, n. 3, p. 765-784, 1984.
9. JORGENSEN, W. L.; TIRADO-RIVES, J. The OPLS Potential Functions for Proteins. Energy Minimizations for Crystals of Cyclic Peptides and Crambin. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 110, n. 6, p. 1657-1666, 1988.
10. ALLINGER, N. L.; YUH, Y. H.; LII, J. H. Molecular Mechanics. The MM3 Force Field for Hydrocarbons. 1. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 111, n. 23, p. 8551-8566, 1989.
11. ATKINS, P. W.; FRIEDMAN, R. S. **Molecular quantum mechanics**. Oxford: Oxford, 1997. 545 p.
12. CRAMER, C. J. **Essentials of computational chemistry**: theories and models. 2nd ed. Chichester: Wiley, 2004. 596 p.
13. GOODMAN, J. M. **Chemical applications of molecular modelling**. [Cambridge]: RSC, 1998. 216 p.
14. DEWAR, M. J. S. et al. AM1: A New General Purpose Quantum Mechanical Molecular Model. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 107, n. 13, p. 3902-3909, 1985.
15. STEWART, J. J. P. Optimization of parameters for semiempirical methods I. Method. **J. Comp. Chem.**, v. 10, n. 2, p. 209-220, 1989.
16. STEWART, J. J. P. Optimization of parameters for semiempirical methods II. Applications. **J. Comp. Chem.**, v. 10, n. 2, p. 221-264, 1989.
-

17. LEE, C.; YANG, W.; PARR, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. **Phys. Rev. B**, v. 37, n. 2, p. 785-789, 1988.
  18. BECKE, A. D. A new mixing of Hartree-Fock and local density-functional theories. **J. Chem. Phys.**, v. 98, n. 2, p. 1372-1377, 1993.
  19. STEPHENS, P. J. et al. *Ab Initio* Calculation of Vibrational Absorption and Circular Dichroism Spectra Using Density Functional Force Fields. **J. Phys. Chem.**, v. 98, n. 45, p. 11623-11627, 1994.
  20. CLAYDEN, J. et al. **Organic chemistry**. New York: Oxford University, 2001. 1512 p.
  21. OLIVEIRA, M. T. **REAÇÕES DE MACROCICLIZAÇÃO RADICALAR DE ORTO-IODOBENZAMIDA DERIVADA DA D-GALACTOSE E ESTUDOS TEÓRICOS DA CICLIZAÇÃO RADICALAR REGIO E ESTEREOSELETIVA DE  $\delta$ -LACTONAS E DA TRANSFERÊNCIA DE HIDROGÊNIO ENTRE SOLUTO RADICAL E SOLVENTE**. 2005. 113 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2005.
  22. WALLING, C. et al. Radical Cyclizations in the Reaction of Trialkyltin Hydrides with Alkenyl Halides. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 88, n. 22, p. 5361-5363, 1966.
  23. BECKWITH, A. L. J. CENTENARY LECTURE. The Pursuit of Selectivity in Radical Reactions. **Chem. Soc. Rev.**, n. 3, p. 143-151, 1993.
  24. BOWMAN, W. R.; KRINTEL, S. L.; SCHILLING, M. B. Tributylgermanium
-



- hydride as a replacement for tributyltin hydride in radical reactions. **Org. Biomol. Chem.**, v. 2, n. 4, p. 585-592, 2004.
25. CURRAN, D. P. et al. Asymmetric radical cyclization reactions of axially chiral *N*-allyl-*o*-iodoanilides to form enantioenriched *N*-acyl dihydroindoles. **Tetrahedron**, v. 60, n. 20, p. 4413-4424, 2004.
26. SUGIMOTO, H. et al. Enantioselective radical cyclization of  $\alpha,\beta$ -unsaturated sulfonyl compounds. **Tetrahedron Lett.**, v. 45, n. 22, p. 4213-4216, 2004.
27. MAJUMDAR, K. C.; BASU, P. K.; MUKHOPADHYAY, P. P. Formation of five- and six-membered heterocyclic rings under radical cyclisation conditions. **Tetrahedron**, v. 61, n. 45, p. 10603-10642, 2005.
28. LEEMANS, E. et al. Novel Diastereoselective Synthesis of Bicyclic  $\beta$ -Lactams through Radical Cyclization and Their Reduction toward 2-(1-Alkoxy-2-hydroxyethyl)piperidines and 2-(1-Alkoxy-2-hydroxyethyl)azepanes. **J. Org. Chem.**, v. 73, n. 4, p. 1422-1428, 2008.
29. PORTER, N. A.; CHANG, V. H. T. Macrolide Formation by Free Radical Cyclization. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 109, n. 16, p. 4976-4981, 1987.
30. GHOSH, K.; GHOSH, A. K.; GHATAK, U. R. Highly Regioselective 8-*endo*-Aryl Radical Cyclisation: a New Synthetic Route to Decahydrodibenzo-[*a,d*]- and -[*a,e*]-Cyclooctenols. **J. Chem. Soc. Chem. Commun.**, n. 5, p. 629-630, 1994.
31. GHOSH, K.; GHATAK, U. R. Regioselective 9-*endo* Aryl Radical Cyclisation : A New Synthetic Route to Decahydro-5H-dibenzo[*a,d*] and
-

- [a,e]-Cyclonononols. **Tetrahedron Lett.**, v. 36, n. 27, p. 4897-4900, 1995.
32. BECKWITH, A. L. J. et al. Formation of substituted macrocyclic ethers by radical cyclisation. **Chem. Commun.**, n. 5, p. 499-500, 1997.
33. HARROWVEN, D. C. et al. Medium ring synthesis by radical *ipso*-substitution. **Chem. Commun.**, n. 21, p. 2658-2659, 2003.
34. LIU, L. et al. 8-Endo versus 7-Exo Cyclization of  $\alpha$ -Carbamoyl Radicals. A Combination of Experimental and Theoretical Studies. **J. Org. Chem.**, v. 70, n. 5, p. 1539-1544, 2005.
35. SRIKANTH, G. S. C.; CASTLE, S. L. Advances in radical conjugate additions. **Tetrahedron**, v. 61, n. 44, p. 10377-10441, 2005.
36. TANIGUCHI, T. et al. Synthesis of nitrogen-containing heterocycles using *exo*- and *endo*-selective radical cyclizations onto enamides. **Tetrahedron**, v. 64, n. 11, p. 2634-2641, 2008.
37. WONG, M. W.; PROSS, A.; RADOM, L. Are Polar Interactions Important in the Addition of Methyl Radical to Alkenes? **J. Am. Chem. Soc.**, v. 115, n. 23, p. 11050-11050, 1993.
38. LIGHTSTONE, F. C.; BRUICE, T. C. Ground State Conformations and Entropic and Enthalpic Factors in the Efficiency of Intramolecular and Enzymatic Reactions. 1. Cyclic Anhydride Formation by Substituted Glutarates, Succinate, and 3,6-Endoxo- $\Delta^4$ -tetrahydrophthalate Monophenyl Esters. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 118, n. 11, p. 2595-2605, 1996.
-

- 
39. LIGHTSTONE, F. C.; BRUICE, T. C. Separation of Ground State and Transition State Effects in Intramolecular and Enzymatic Reactions. 2. A Theoretical Study of the Formation of Transition States in Cyclic Anhydride Formation. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 119, n. 39, p. 9103-9113, 1997.
  
  40. LIGHTSTONE, F. C.; ZHENG, Y. J.; BRUICE, T. C. Molecular Dynamics Simulations of Ground and Transition States for the S<sub>N</sub>2 Displacement of Cl<sup>-</sup> from 1,2-Dichloroethane at the Active Site of *Xanthobacter autotrophicus* Haloalkane Dehalogenase. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 120, n. 23, p. 5611-5621, 1998.
  
  41. BRUICE, T. C.; LIGHTSTONE, F. C. Ground State and Transition State Contributions to the Rates of Intramolecular and Enzymatic Reactions. **Acc. Chem. Res.**, v. 32, n. 2, p. 127-136, 1999.
  
  42. PARK, J. et al. Experimental and Theoretical Studies of the C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> + C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> Reaction. **J. Phys. Chem. A**, v. 103, n. 45, p. 9036-9041, 1999.
  
  43. TOKMAKOV, I. V. et al. Experimental and Theoretical Studies of the Reaction of the Phenyl Radical with Methane. **J. Phys. Chem. A**, v. 103, n. 19, p. 3636-3645, 1999.
  
  44. TOKMAKOV, I. V.; LIN, M. C. Reaction of Phenyl Radicals with Acetylene: Quantum Chemical Investigation of the Mechanism and Master Equation Analysis of the Kinetics. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 125, n. 37, p. 11397-11408, 2003.
  
  45. TOKMAKOV, I. V.; LIN, M. C. Combined Quantum Chemical/RRKM-ME Computational Study of the Phenyl + Ethylene, Vinyl + Benzene, and H +
-

- Styrene Reactions. **J. Phys. Chem. A**, v. 108, n. 45, p. 9697-9714, 2004.
46. TOKMAKOV, I. V.; PARK, J.; LIN, M. C. Experimental and Computational Studies of the Phenyl Radical Reaction with Propyne. **ChemPhysChem**, v. 6, n. 10, p. 2075-2085, 2005.
47. PARK, J. et al. Experimental and Theoretical Studies of the Phenyl Radical Reaction with Propene. **J. Phys. Chem. A**, v. 110, n. 28, p. 8729-8735, 2006.
48. PARK, J.; TOKMAKOV, I. V.; LIN, M. C. Experimental and Computational Studies of the Phenyl Radical Reaction with Allene. **J. Phys. Chem. A**, v. 111, n. 29, p. 6881-6889, 2007.
49. NAM, G. et al. Kinetics for the reaction of phenyl radical with phenylacetylene and styrene. **Proc. Combust. Inst.**, v. 31, n. 1, p. 249-256, 2007.
50. HEFTER, H. J.; HECHT, T. A.; HAMMOND, G. S. Radical Attack on Propylene as Studied by Electron Spin Resonance. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 94, n. 8, p. 2793-2797, 1972.
51. MILET, A.; ARNAUD, R. Cyclizations of 4-Pentenyl, 5-Hexenyl, 6-Heptenyl, and 7-Octenyl Fluorinated Radicals: A Density Functional Theory Theoretical Study. **J. Org. Chem.**, v. 66, n. 18, p. 6074-6082, 2001.
52. BALDWIN, J. E. Rules for Ring Closure. **J. Chem. Soc. Chem. Commun.**, n. 18, p. 734-736, 1976.
53. OLIVEIRA, R. B. et al. Stereoselective Synthesis of Carbohydrate-Based
-

- Fused Bicyclic  $\delta$ -Lactones. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 14, n. 3, p. 442-448, 2003.
54. BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos**. Porto Alegre: Artmed, 2001. 243 p.
55. MARTÍNEZ-GRAU, A.; MARCO-CONTELLES, J. Carbocycles from carbohydrates *via* free radical cyclizations: new synthetic approaches to glycomimetics. **Chem. Soc. Rev.**, n. 27, p. 155-162, 1998.
56. NANDI, A.; MUKHOPADHYAY, R.; CHATTOPADHYAY, P. Synthesis of chiral *cis*- and *trans*-furo[3,2-*c*][2]benzoxocines from D-glucose by regioselective 8-*endo* aryl radical cyclisation. **J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1**, n. 24, p. 3346-3351, 2001.
57. VELASCO-TORRIJOS, T.; MURPHY, P. V. Synthesis and conformational analysis of novel water soluble macrocycles incorporating carbohydrates, including a  $\beta$ -cyclodextrin mimic. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 16, n. 1, p. 261-272, 2005.
58. PRADO, M. A. F. et al. Synthesis of benzolactams by 11-*endo* selective aryl radical cyclisation of 2-iodobenzamides. **J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1**, n. 12, p. 1853-1857, 2000.
59. BINATTI, I. et al. Synthesis of Benzomacrolactam by 11-*endo* Selective Aryl Radical Cyclization of 2-Iodobenzamide Derived from D-Galactose. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 13, n. 5, p. 570-575, 2002.
60. FARACO, A. A. G. et al. Synthesis of Benzomacrolactam by 12-*endo* Selective Aryl Radical Cyclization of *N*-(4-Allyloxybutyl)-2-iodobenzamide.
-

---

**Synth. Commun.**, v. 33, n. 3, p. 463-474, 2003.

61. FARACO, A. A. G. et al. A new 20-membered macrocyclic dilactam: an unexpected product of a tri-*n*-butyltin hydride-mediated radical reaction. **Tetrahedron Lett.**, v. 45, n. 16, p. 3317-3320, 2004.
62. OLIVEIRA, R. B. et al. Synthesis of unexpected six-membered imides by free-radical carbocyclisation on carbohydrate templates. **Tetrahedron**, v. 60, n. 44, p. 9901-9908, 2004.
63. DIAS, D. F. et al. SÍNTESE DE ALILOXI-ORTO-IODOBENZAMIDA DERIVADA DE D-GLICOSE E REAÇÃO DE CICLIZAÇÃO RADICALAR MEDIADA POR HIDRETO DE TRI-*N*-BUTILESTANHO. **Quim. Nova**, v. 29, n. 3, p. 444-451, 2006.
64. OLIVEIRA, M. T. et al. tri-*n*-Butyltin Hydride-Mediated Radical Reaction of a 2-Iodobenzamide: Formation of an Unexpected Carbon-Tin Bond. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 18, n. 2, p. 364-369, 2007.
65. FARACO, R. F. P. et al. MACROLACTAMAS BIOATIVAS E SÍNTESE DE MACROCICLOS POR REAÇÃO DE CARBOCICLIZAÇÃO RADICALAR MEDIADA POR HIDRETO DE TRI-*N*-BUTILESTANHO. **Quim. Nova**, 2008. No prelo.
66. FARACO, A. A. G. SÍNTESE DE MACROLACTAMAS POR CARBOCICLIZAÇÃO RADICALAR E ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL POR TÉCNICAS AVANÇADAS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR. 2001. 221 f. Tese (Doutorado em Ciências - Química) - Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2001.
-

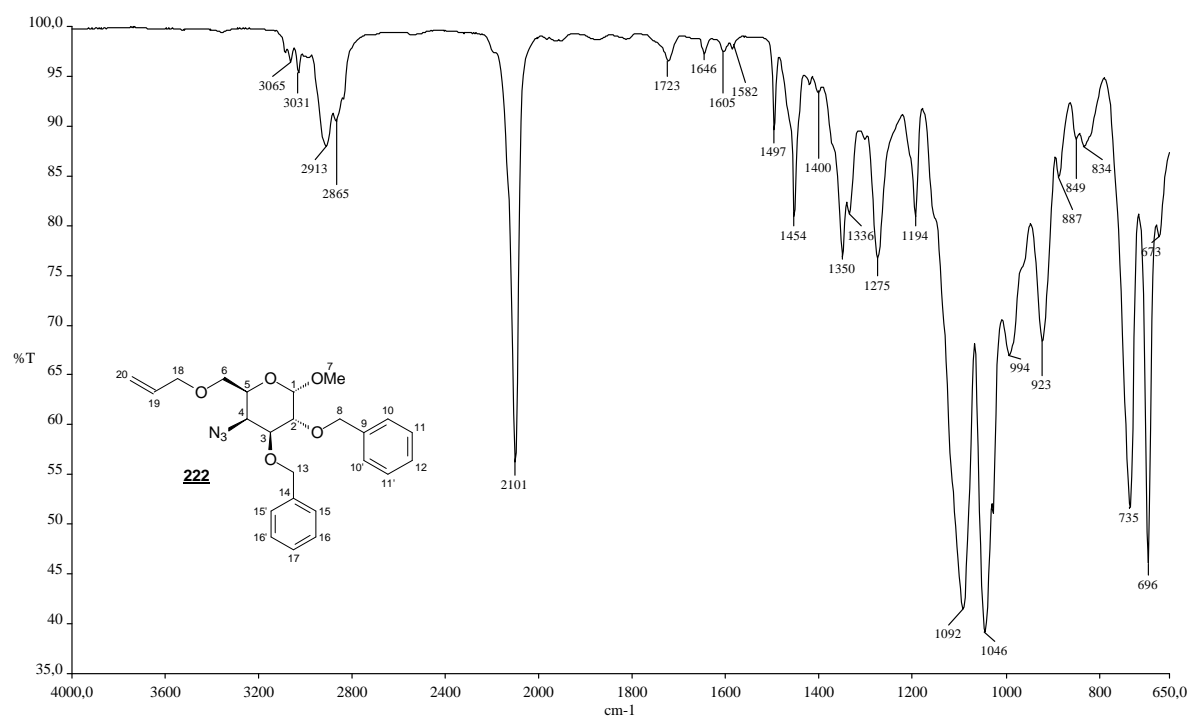
- 
67. FARACO, R. F. P. **REAÇÕES DE CARBOCICLIZAÇÃO RADICALAR DE META-IODOBENZAMIDA DERIVADA DE D-GALACTOSE VISANDO À OBTENÇÃO DE MACROLACTAMAS, POTENCIAIS AGENTES BIOATIVOS.** 2007. 152 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas - Fármacos e Medicamentos) - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2007.
68. OLIVEIRA, G. C. B. **REAÇÕES DE CARBOCICLIZAÇÃO RADICALAR, MEDIADAS POR HIDRETO DE TRI-N-BUTILESTANHO DE META-IODOALIOXIBENZAMIDA DERIVADA DE D-GLICOSE.** 2008. 112 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas - Fármacos e Medicamentos) - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2008.
69. SCHMIDT, M. W. et al. General atomic and molecular electronic structure system. **J. Comput. Chem.**, v. 14, n. 11, p. 1347-1363, 1993.
70. GORDON, M. S.; SCHMIDT, M. W. Advances in electronic structure theory: GAMESS a decade later. In: DYKSTRA, C. E. et al (Ed.). **Theory and Applications of Computational Chemistry: the first forty years.** Amsterdam: Elsevier, 2005. cap. 41, p. 1167-1189.
71. SCHAFTENAAR, G.; NOORDIK, J. H. Molden: a pre- and post-processing program for molecular and electronic structures. **J. Comput.-Aided Mol. Design**, v. 14, n. 2, p. 123-134, 2000.
72. DS Viewer Pro. Version 5.0. San Diego: Accelrys, 2002.
73. PCMODEL. Version 7.00. Bloomington: Serena Software, 1999.
-

74. HYPERCHEM Professional. Version 7.52. Gainesville: Hypercube, Inc., 2002.
75. McGAUGHEY, G. B.; GAGNÉ, M.; RAPPÉ, A. K.  $\pi$ -Stacking Interactions ALIVE AND WELL IN PROTEINS. **J. Biol. Chem.**, v. 273, n. 25, p. 15458-15463, 1998.
76. ATKINS, P. W. **Physical chemistry**. 5th ed. Oxford: Oxford, 1995. 1031 p.
77. SILVERSTEIN, R. M.; BASSLER, G. C.; MORRILL, T. C. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. 5. ed. Rio de Janeiro: LTC, 1994. 387 p.
-

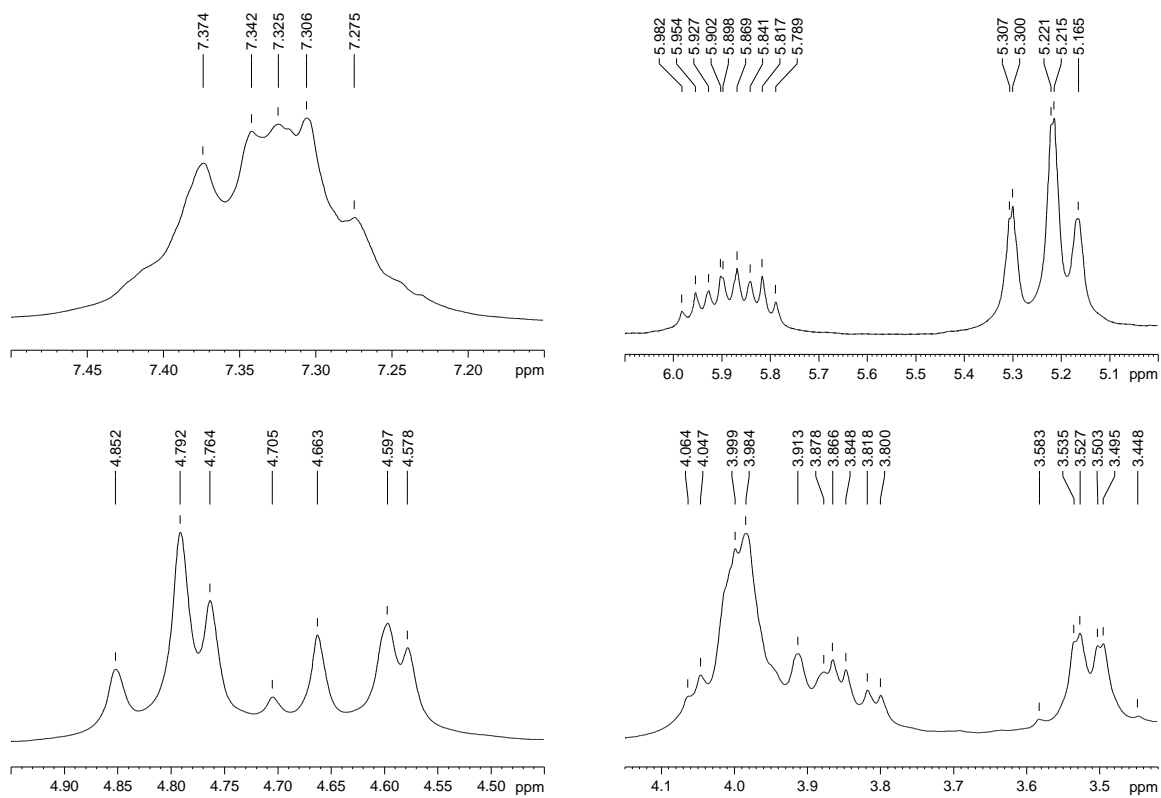
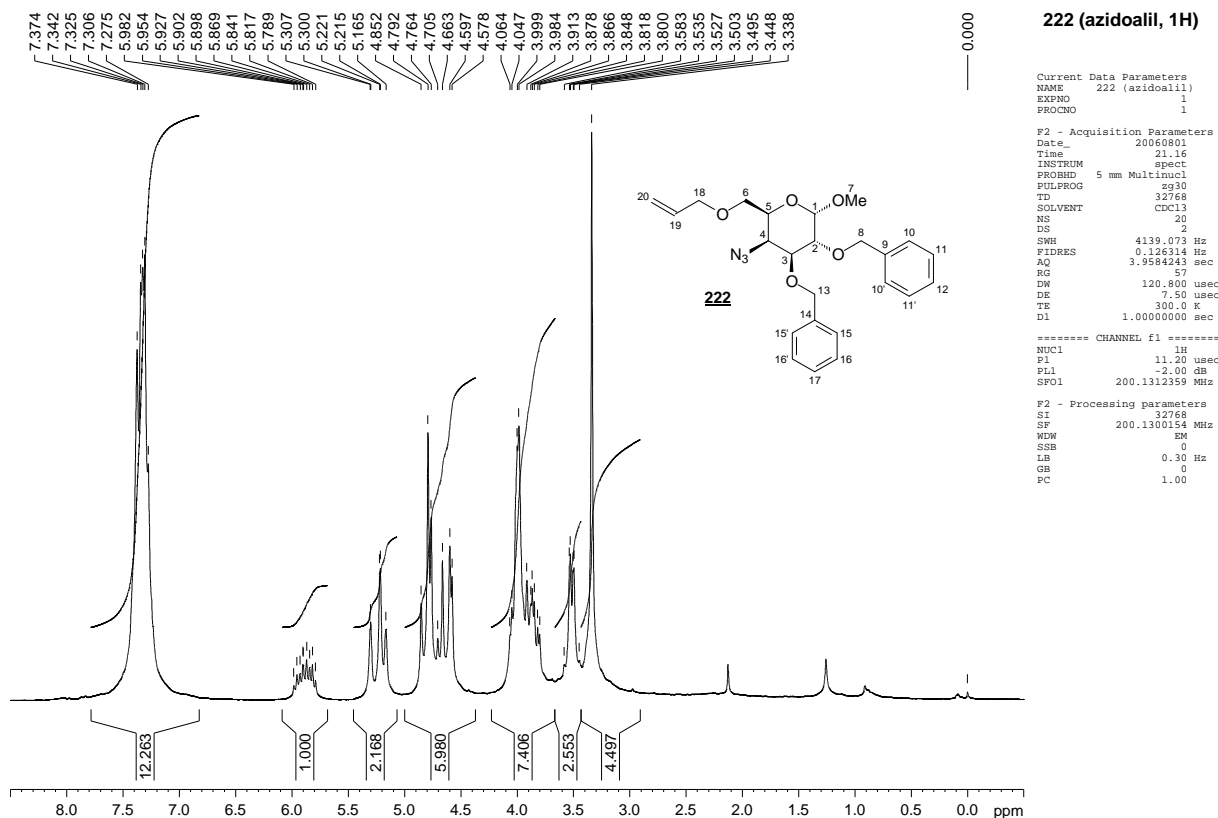


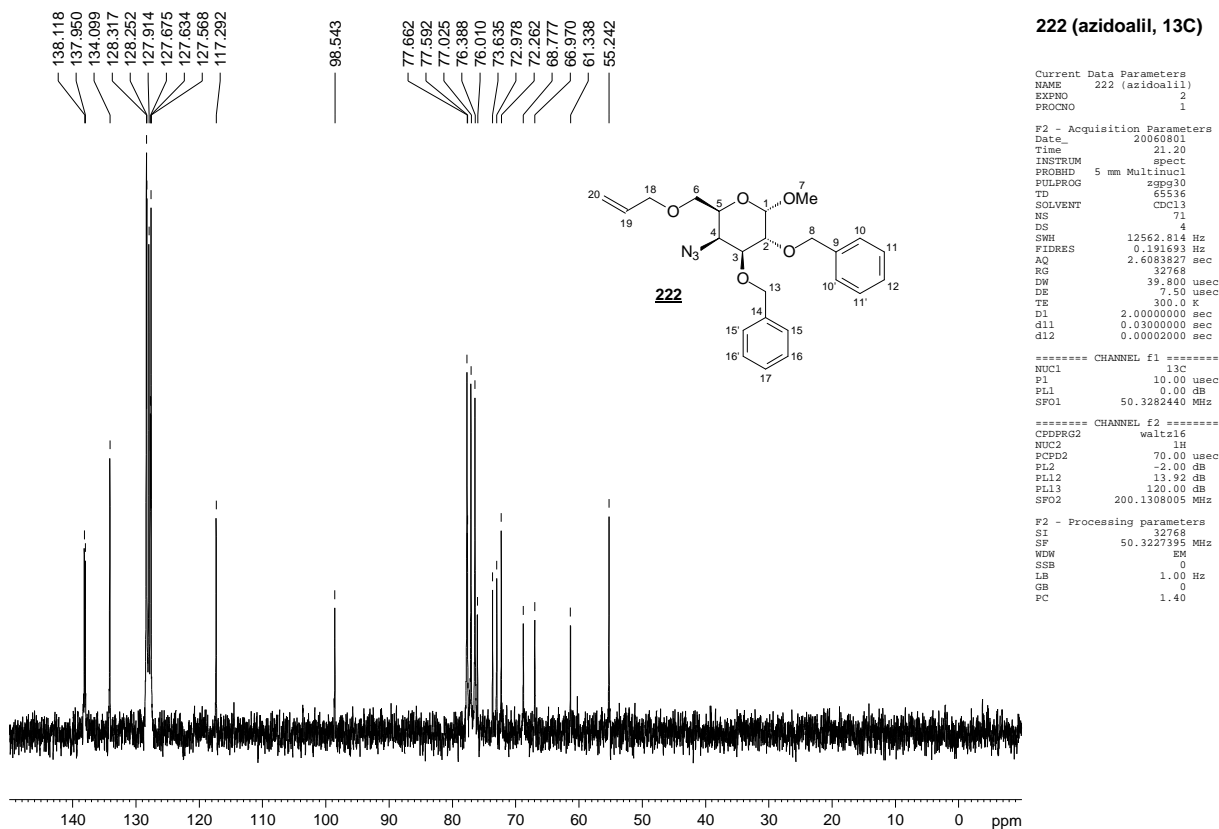
## APÊNDICE

## ESPECTROS

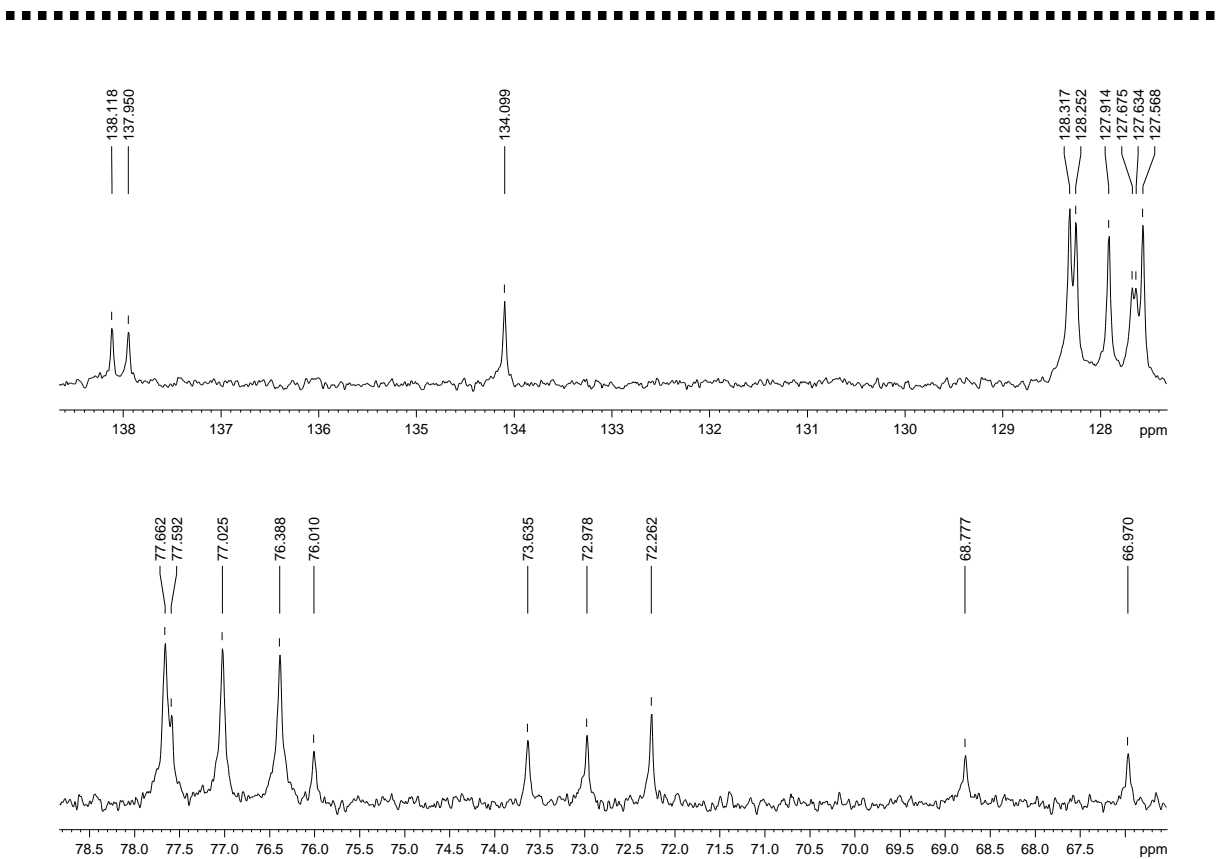


**Espectro 1** - Espectro de absorção no IV de **222** (v, cm<sup>-1</sup>, filme oleoso)

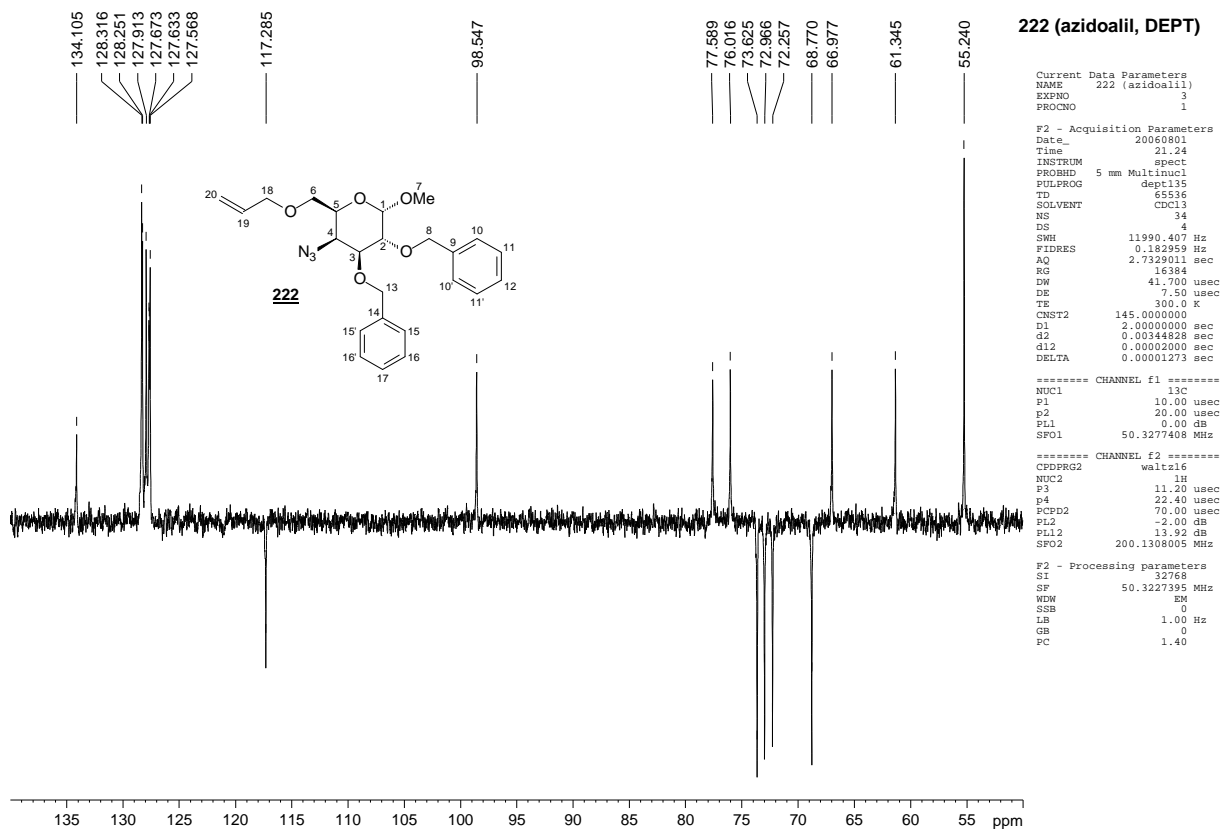
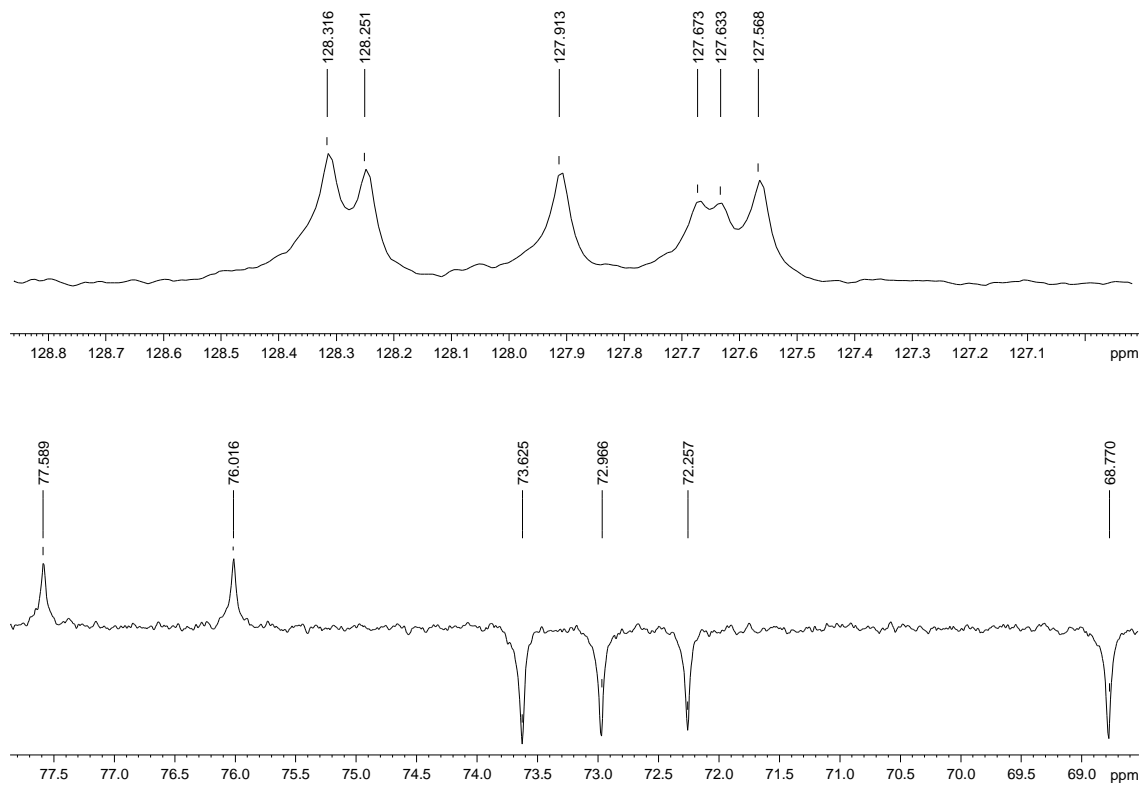


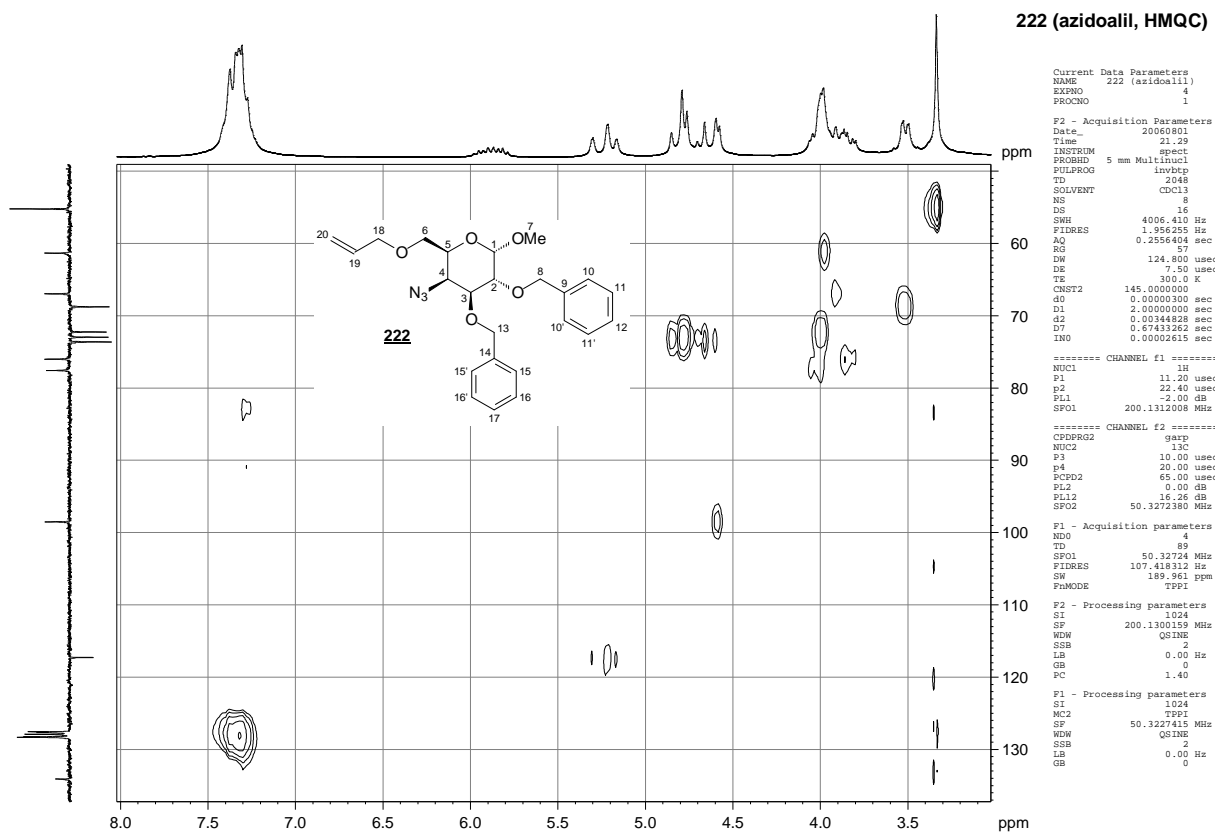


Espectro 4 - Espectro de RMN <sup>13</sup>C de 222 (δ, 50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

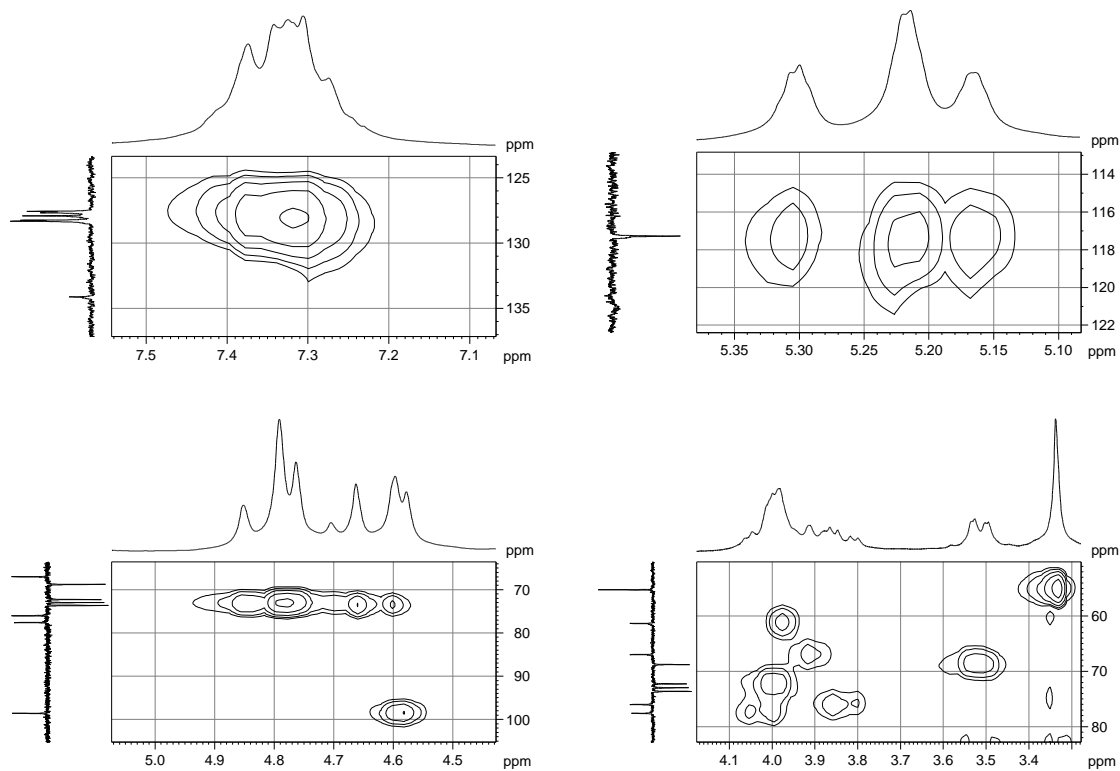


Espectro 5 - Expansões do espectro de RMN <sup>13</sup>C de 222

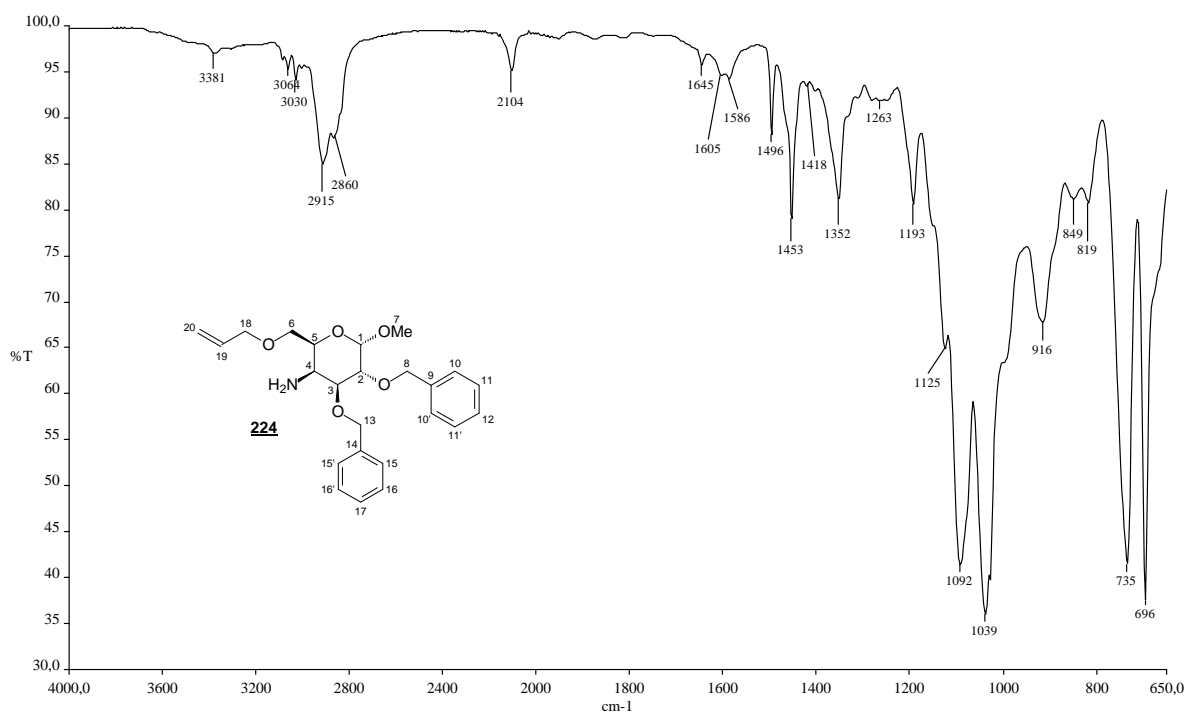
Espectro 6 - Subespectro DEPT135 de **222** ( $\delta$ , 50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)Espectro 7 - Expansões do subespectro DEPT135 de **222**



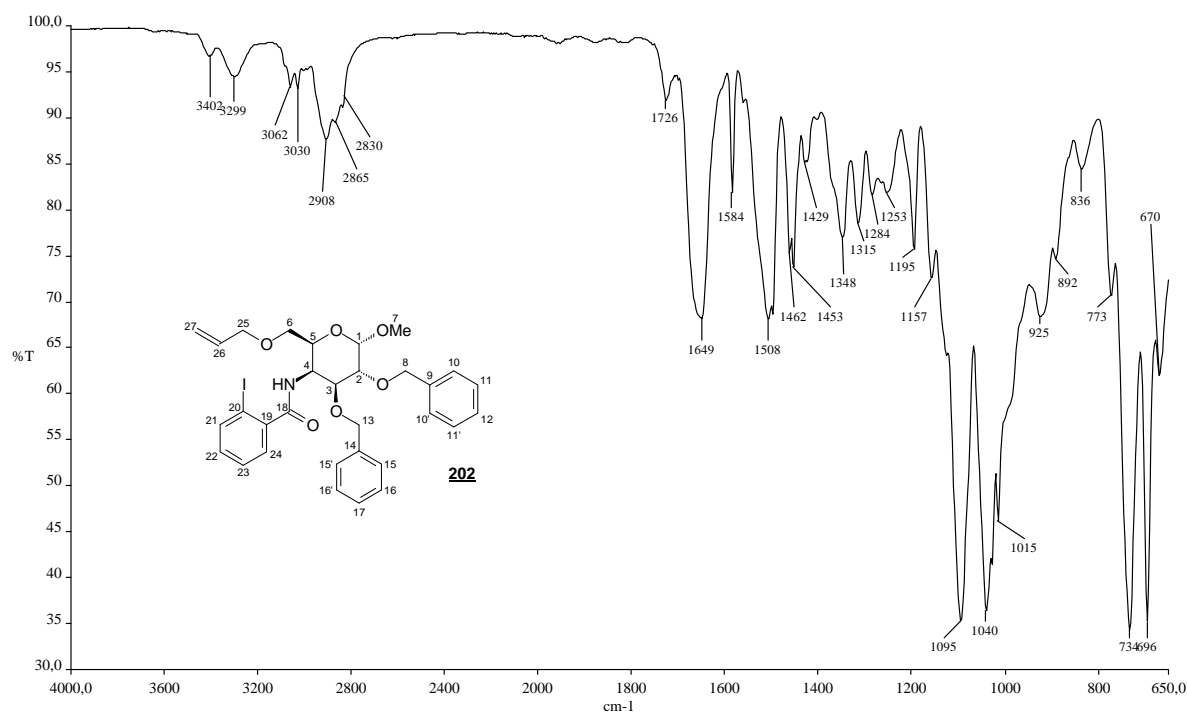
**Espectro 8 - Mapa de contornos HMQC de 222 ( $\delta$ , 200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**



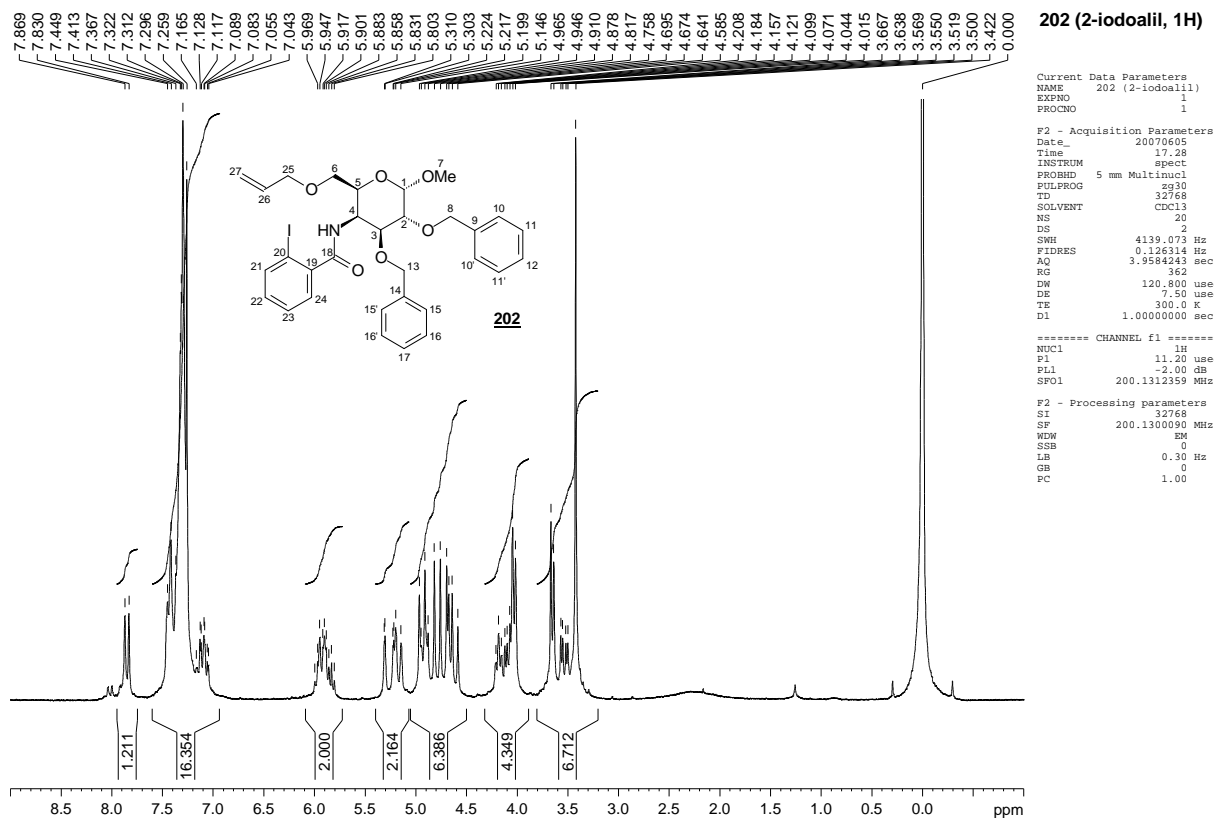
**Espectro 9 - Expansões do mapa de contornos HMQC de 222**



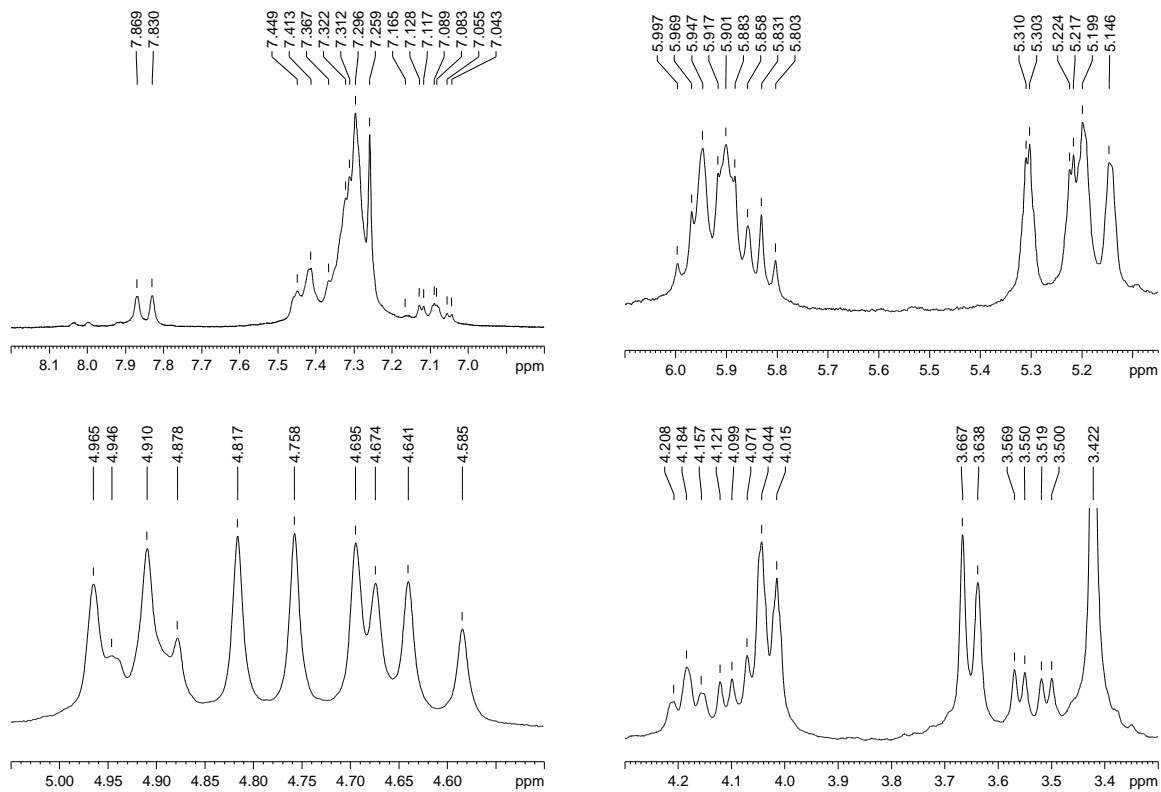
**Espectro 10** - Espectro de absorção no IV de **224** ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>, filme oleoso)



**Espectro 11** - Espectro de absorção no IV de **202** (v, cm<sup>-1</sup>, filme oleoso)

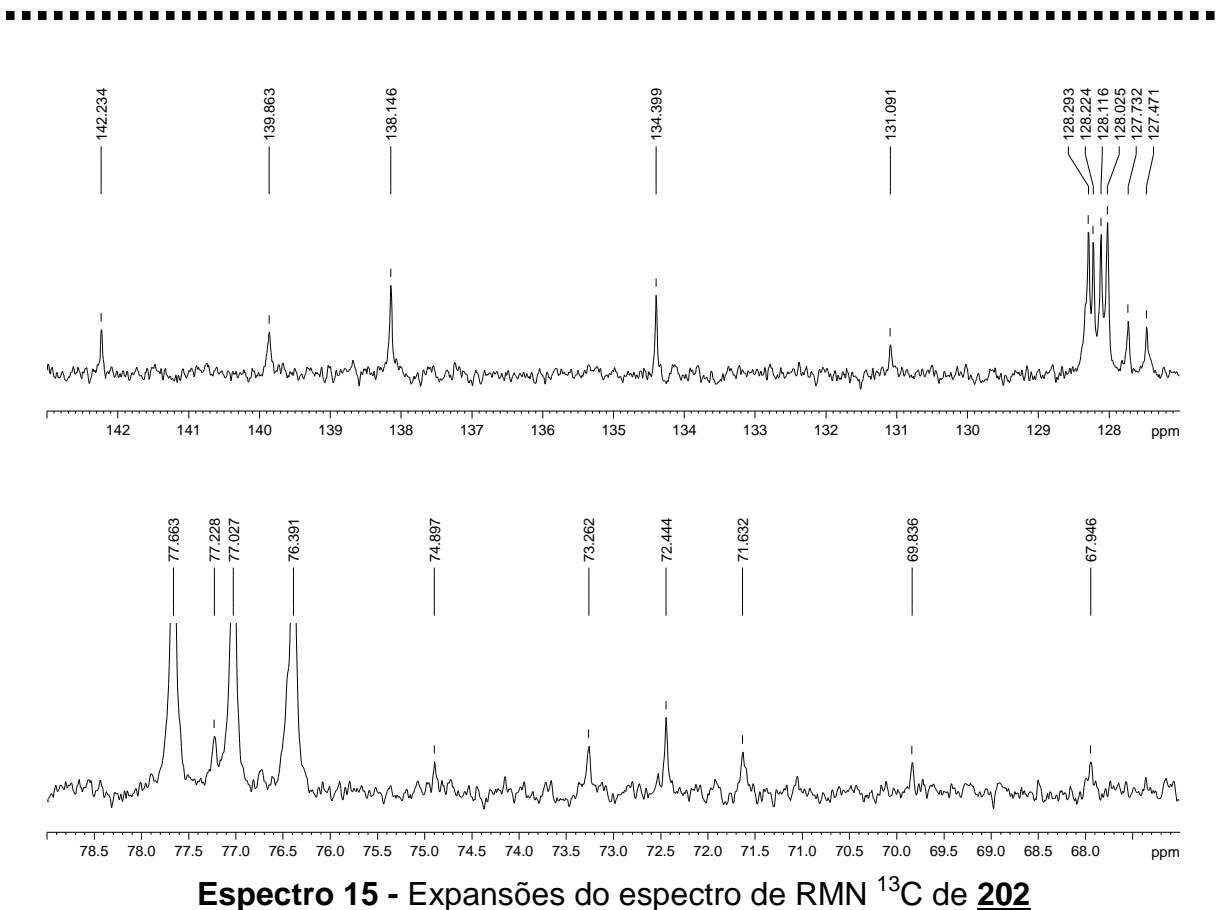
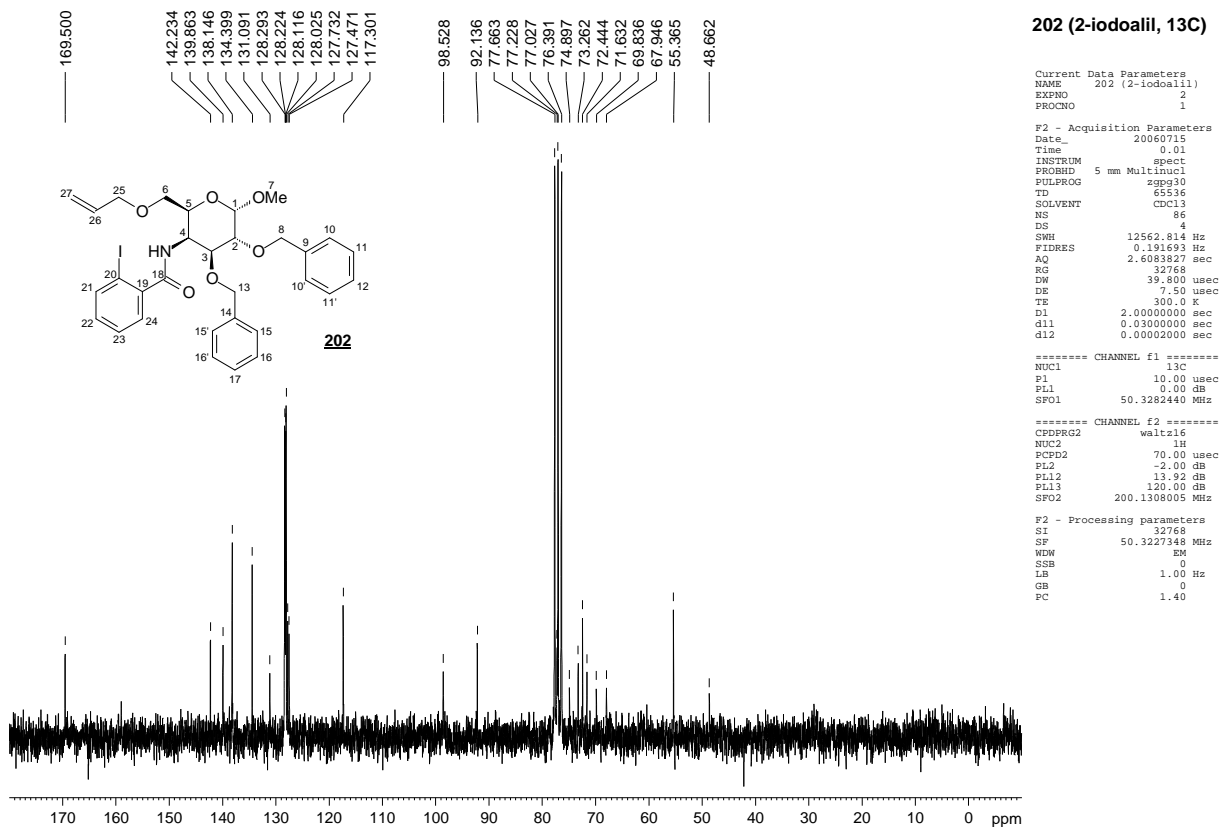


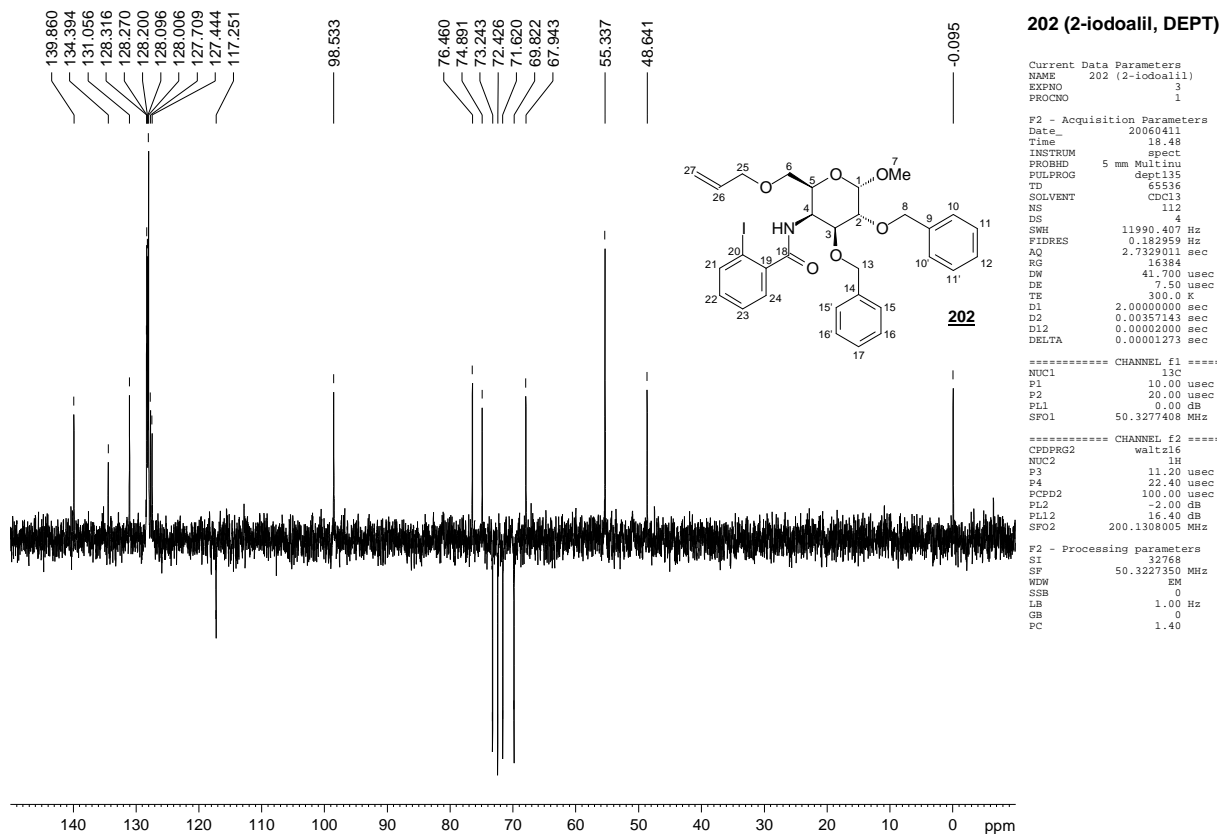
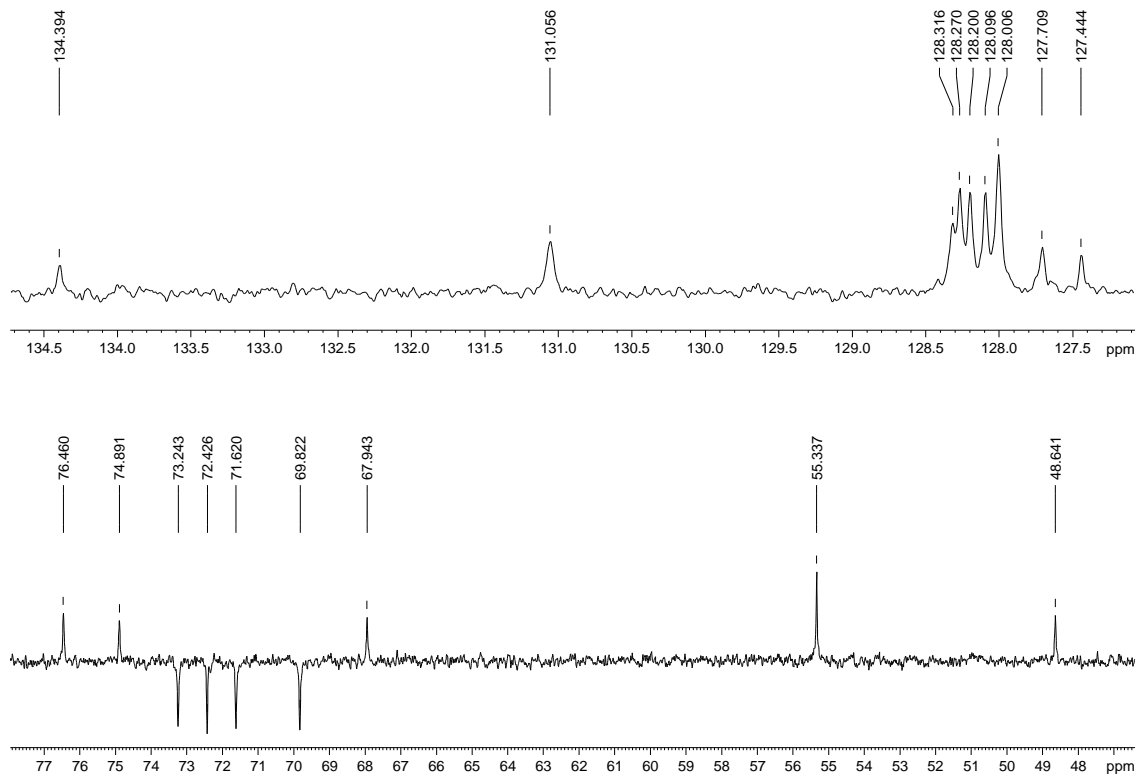
**Espectro 12 - Espectro de RMN <sup>1</sup>H de 202 (δ, 200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**

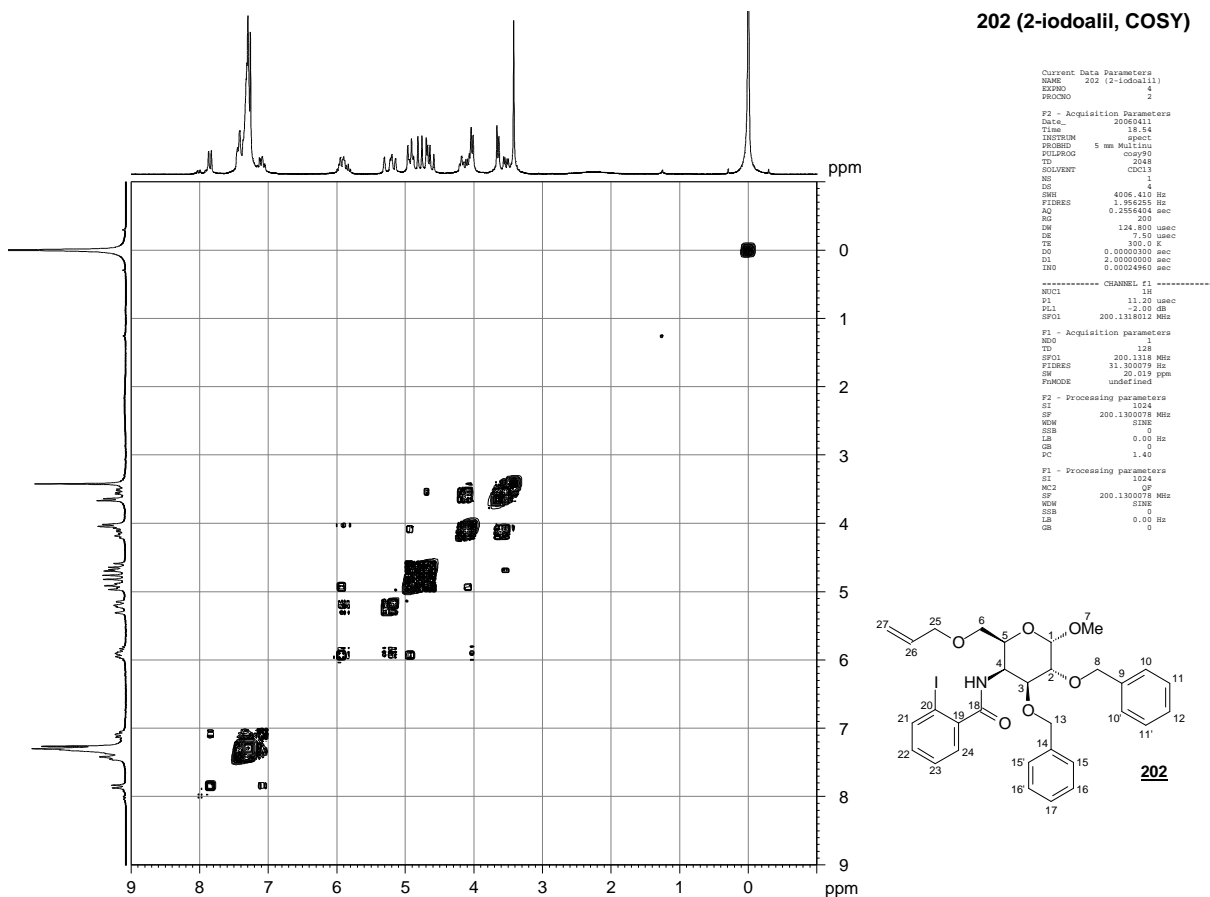


**Espectro 13 - Expansões do espectro de RMN <sup>1</sup>H de 202**

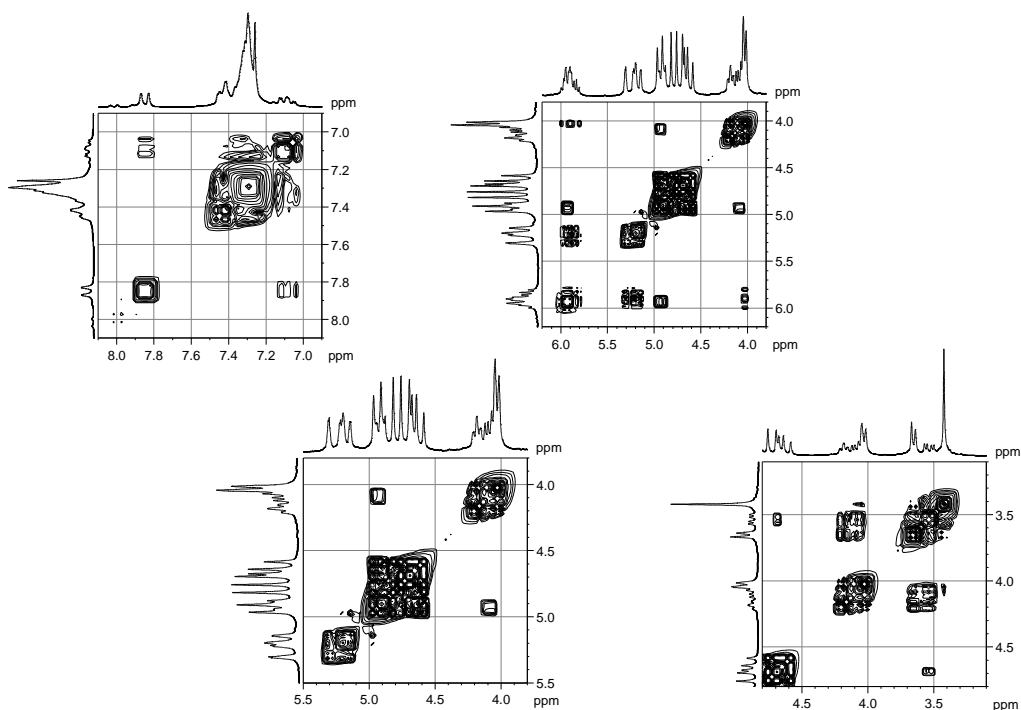




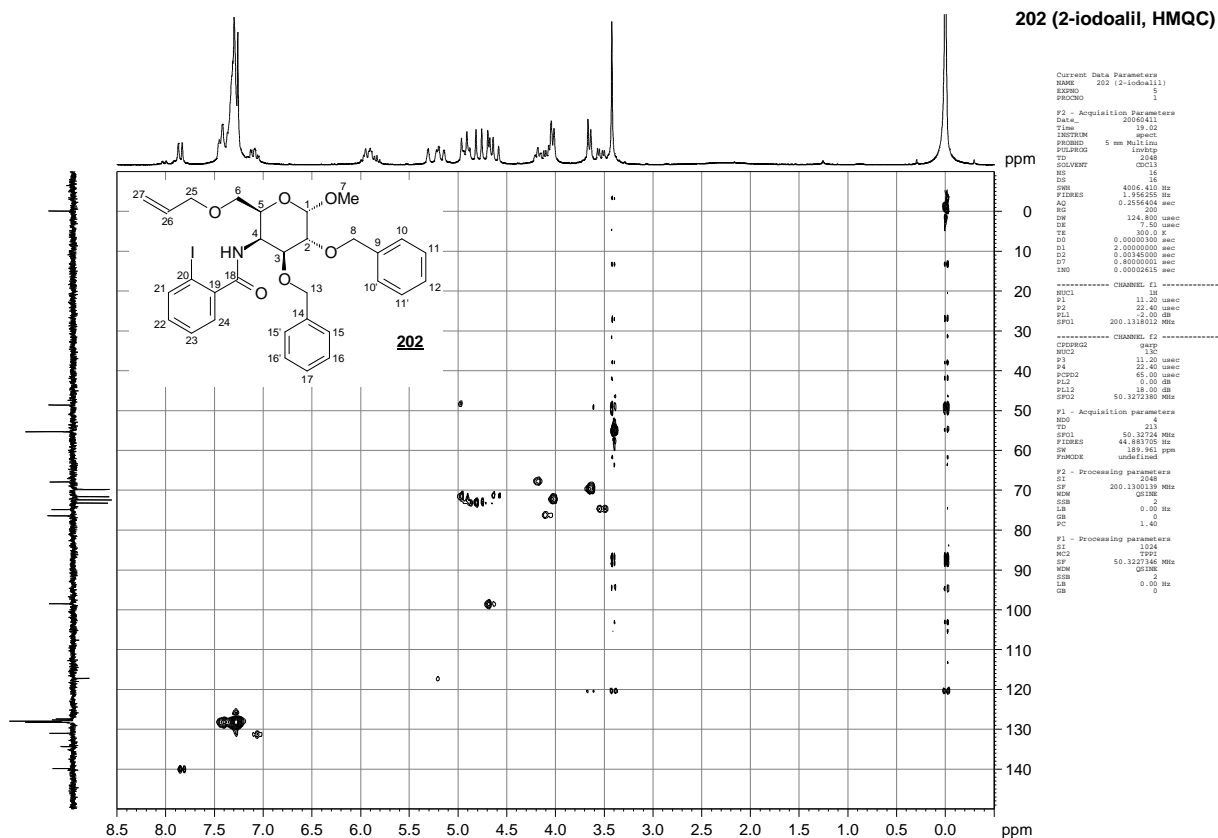
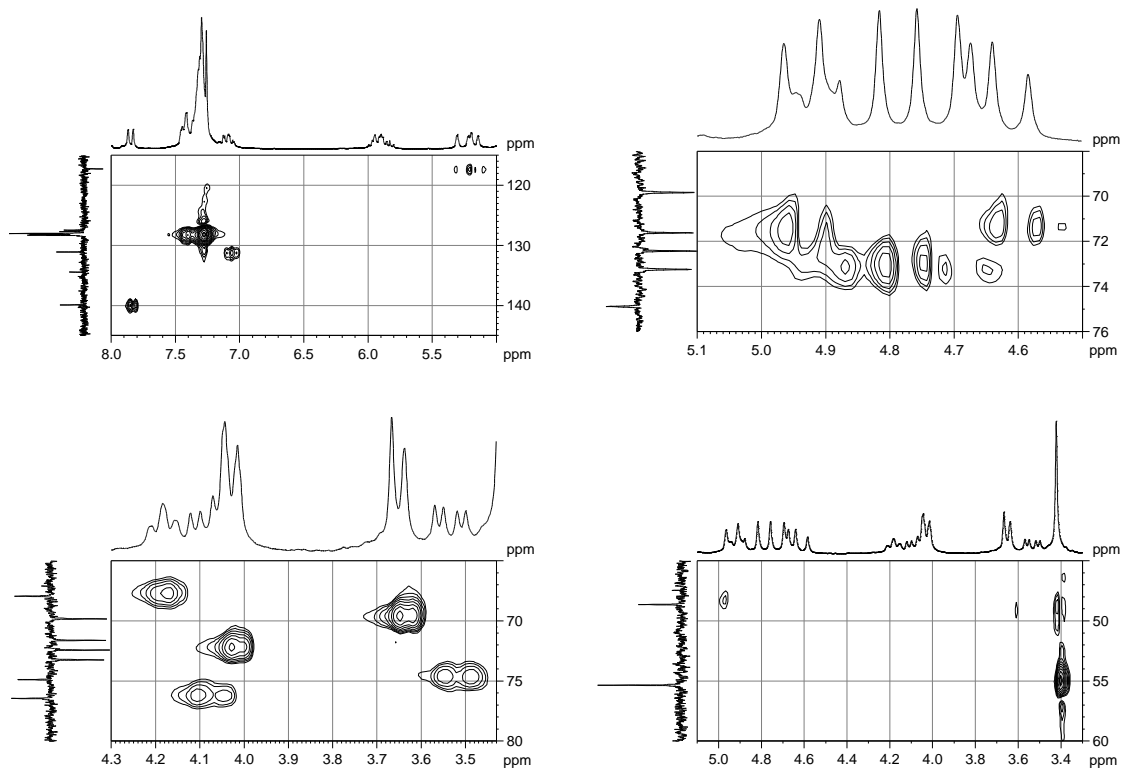
Espectro 16 - Subespectro DEPT135 de **202** ( $\delta$ , 50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )Espectro 17 - Expansões do subespectro DEPT135 de **202**

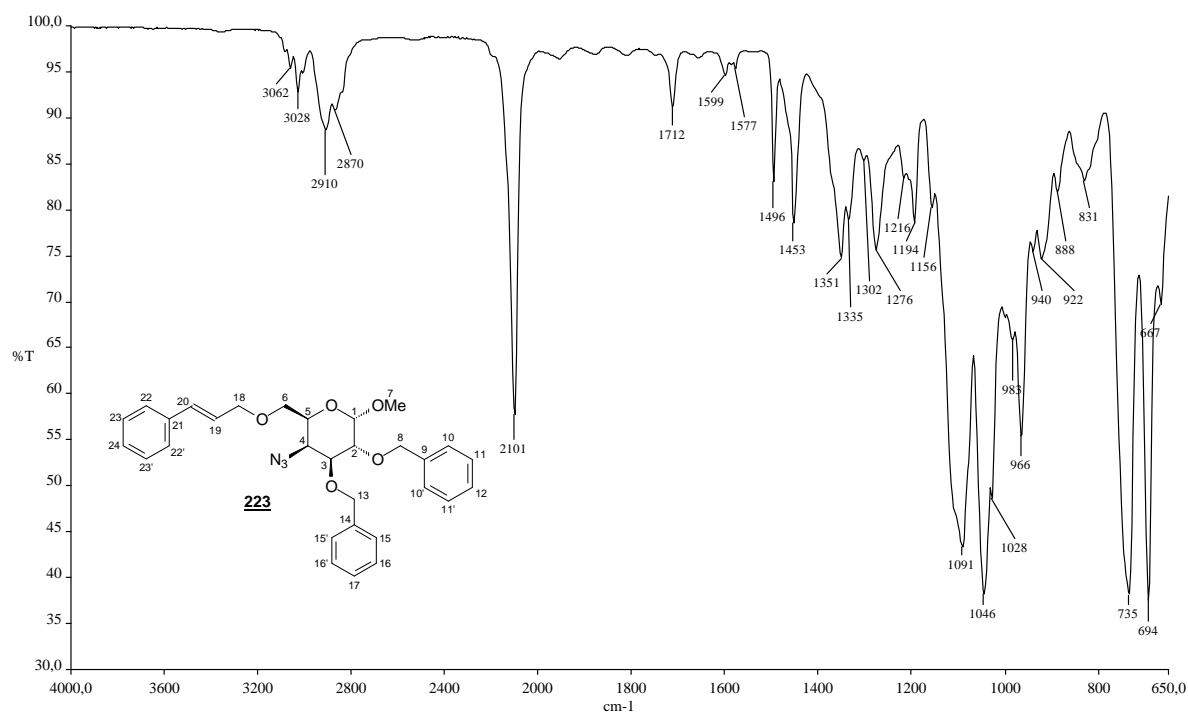


**Espectro 18 - Mapa de contornos COSY de 202 ( $\delta$ , 200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**

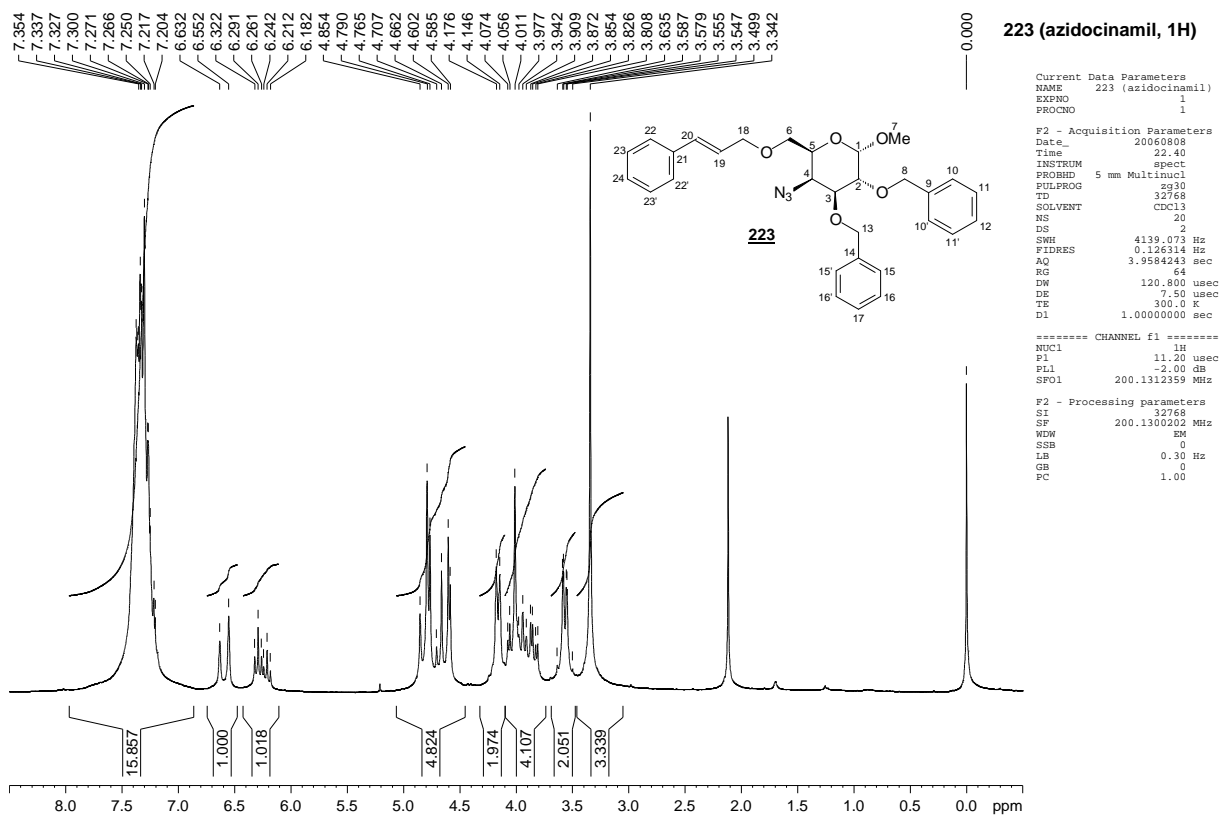


**Espectro 19 - Expansões do mapa de contornos COSY de 202**

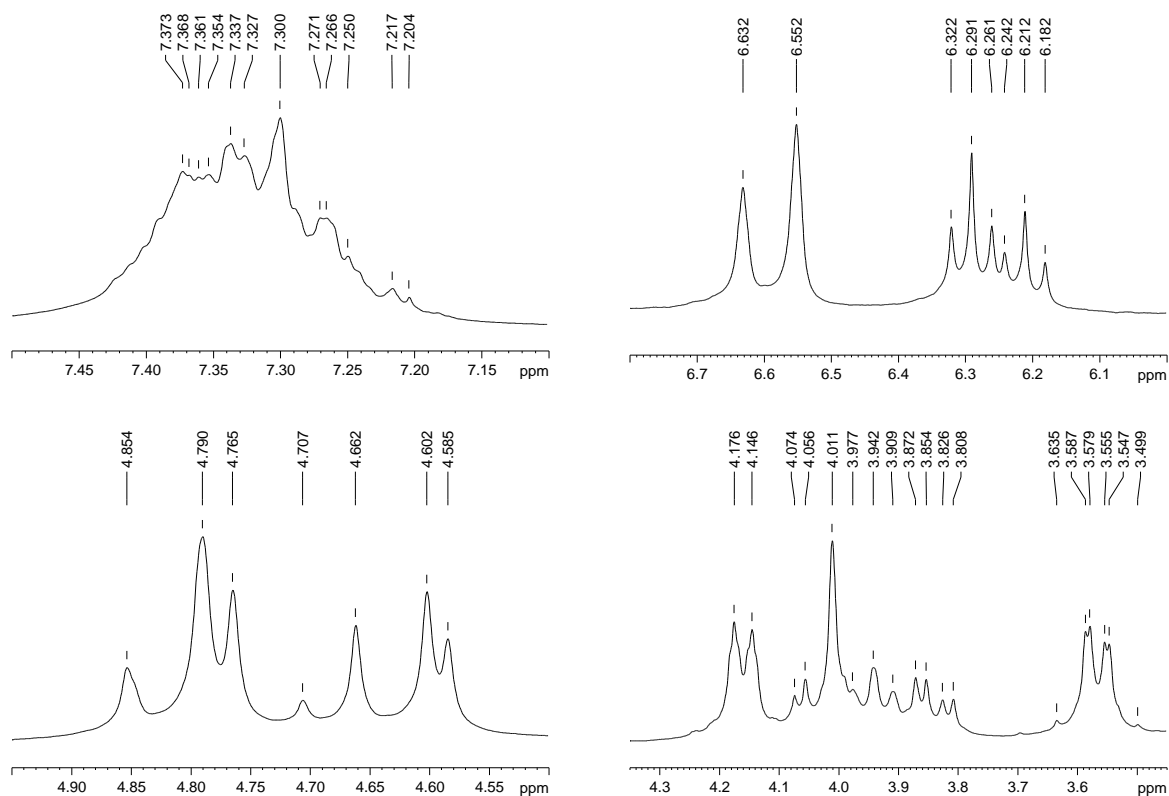
Espectro 20 - Mapa de contornos HMQC de **202** ( $\delta$ , 200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )Espectro 21 - Expansões do mapa de contornos HMQC de **202**



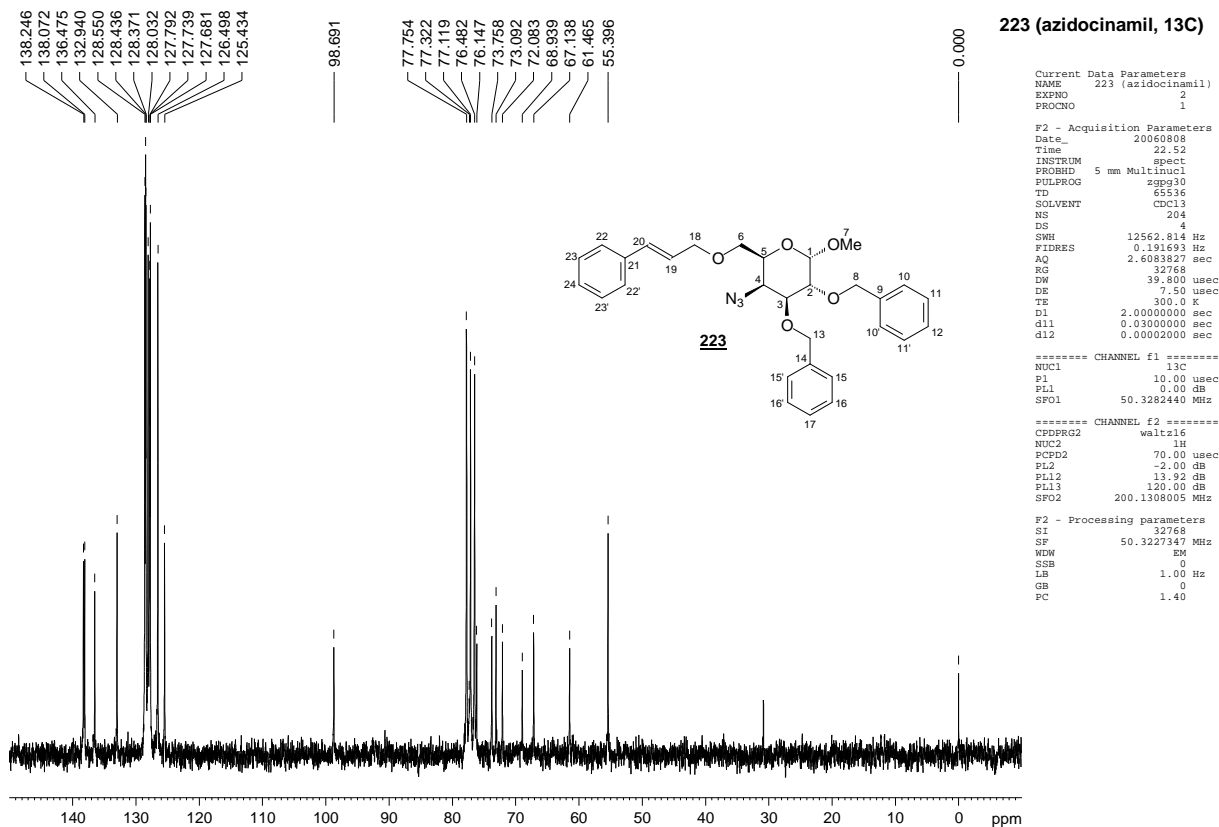
**Espectro 22** - Espectro de absorção no IV de **223** (v, cm<sup>-1</sup>, filme oleoso)



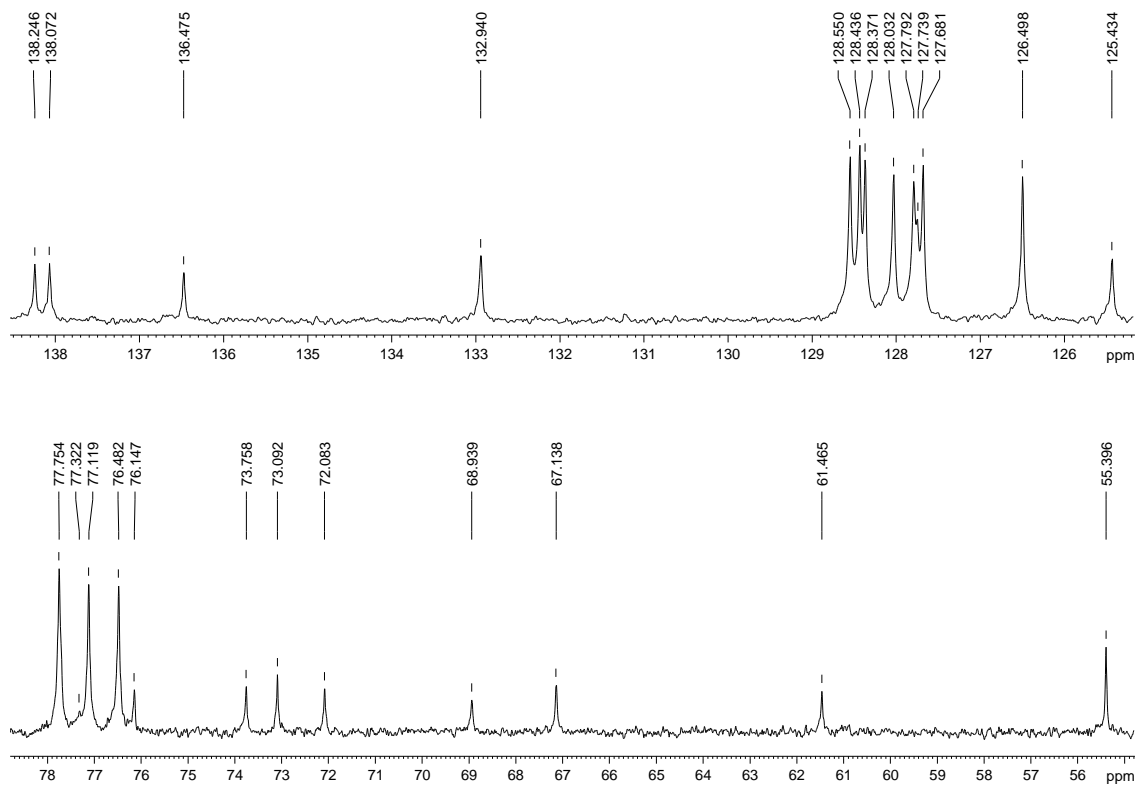
**Espectro 23 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de 223 ( $\delta$ , 200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**



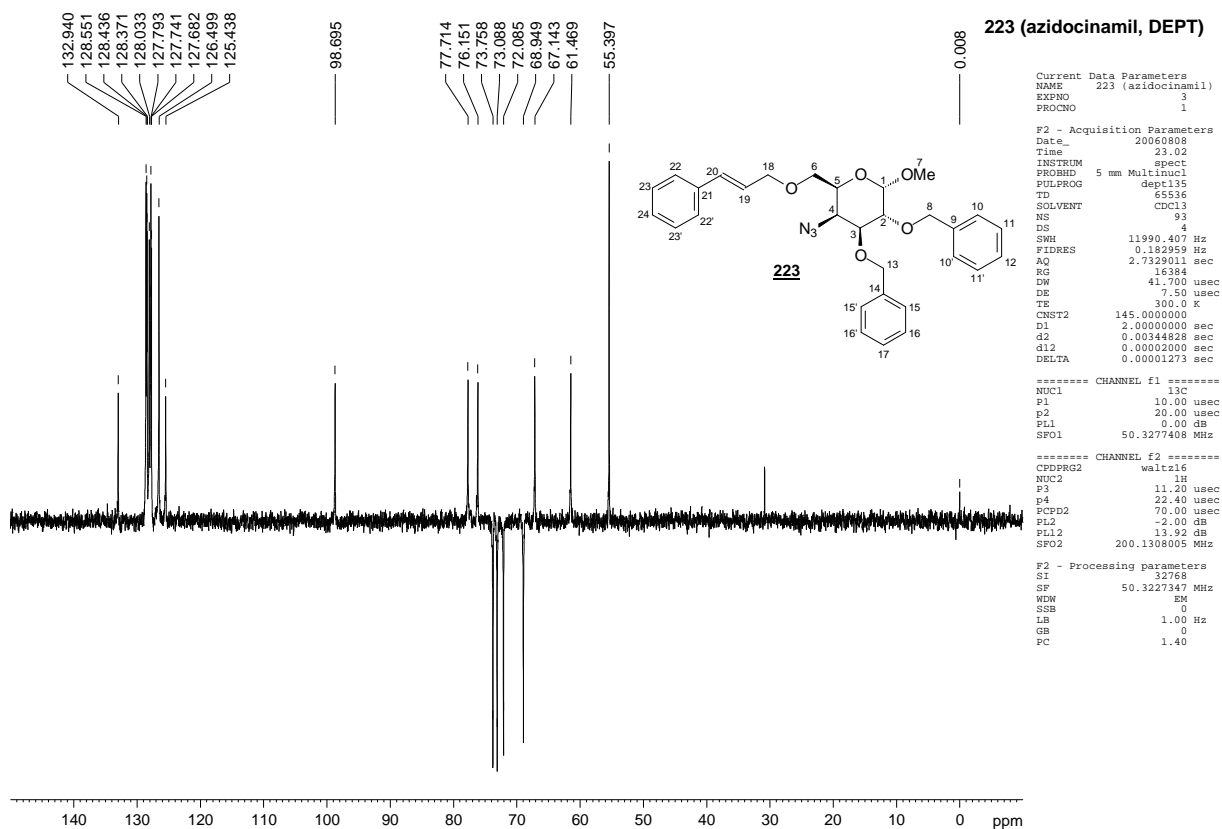
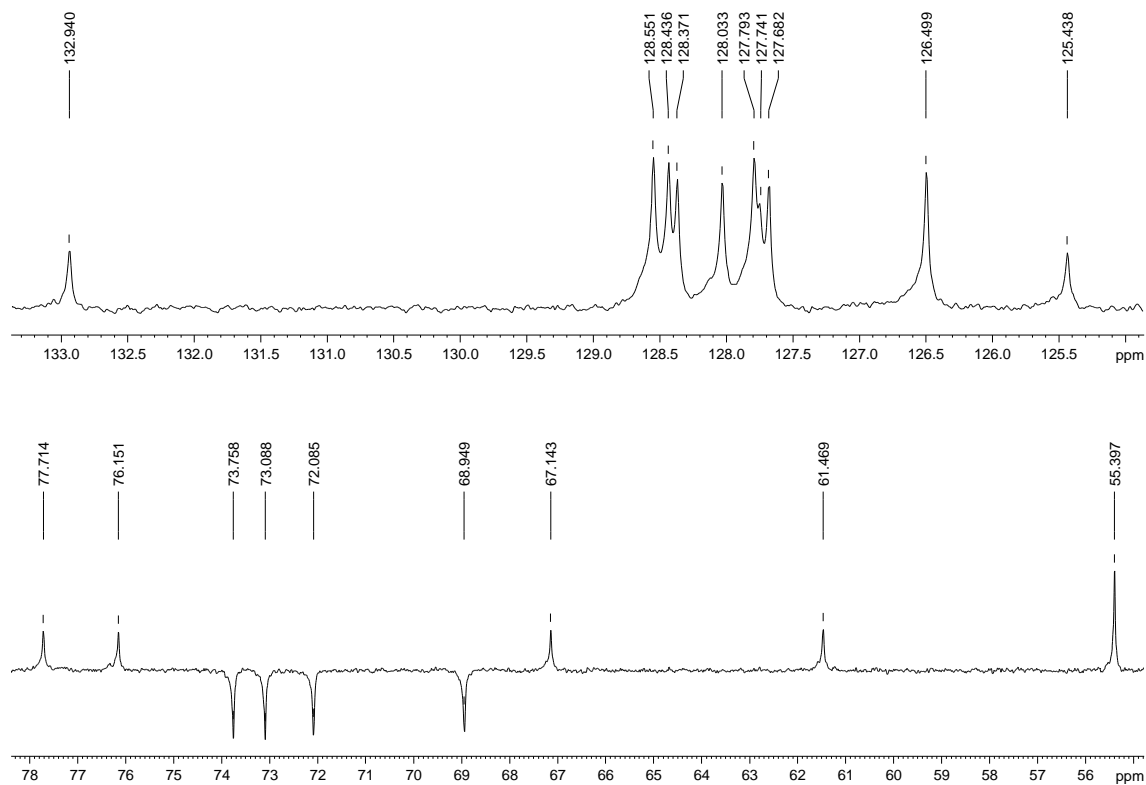
**Espectro 24 - Expansões do espectro de RMN  $^1\text{H}$  de 223**



Espectro 25 - Espectro de RMN <sup>13</sup>C de **223** (δ, 50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

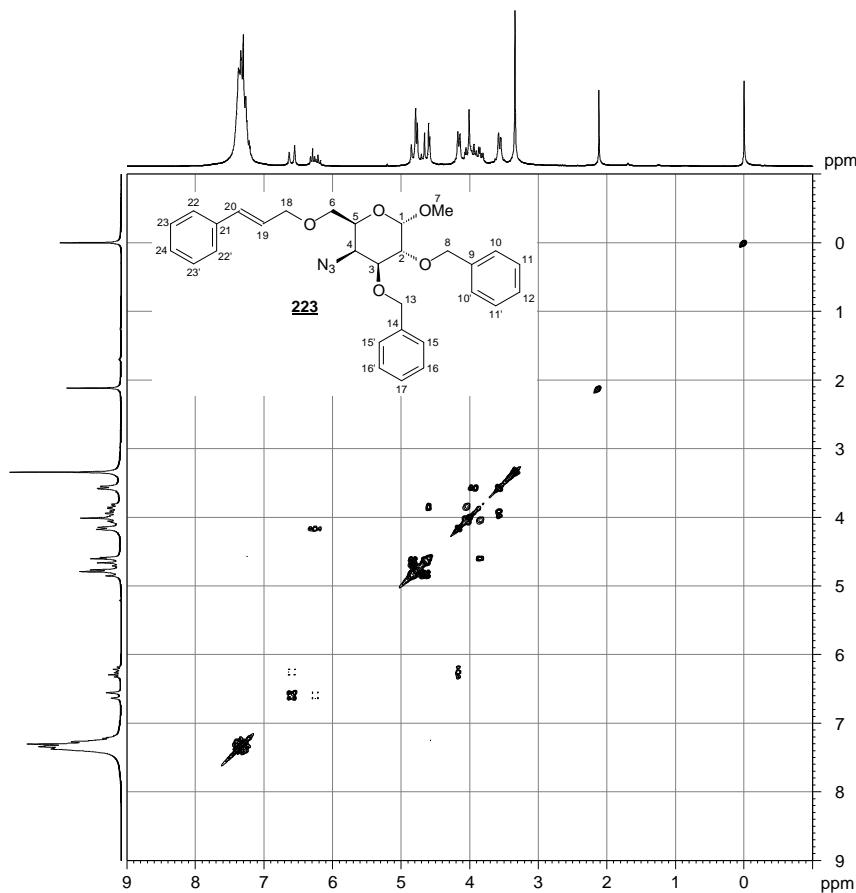


Espectro 26 - Expansões do espectro de RMN <sup>13</sup>C de **223**

Espectro 27 - Subespectro DEPT135 de **223** ( $\delta$ , 50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )Espectro 28 - Expansões do subespectro DEPT135 de **223**



223 (azidocinamil, COSY)



```

Current Data Parameters
NAME      223 (azidocinamil)
EXPNO    4
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20060808
Time      23.05
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm Multinucl
PULPROG   cosy90
TD         2048
SOLVENT   CDCl3
NS         1
DS         4
SWH        4006.410 Hz
FIDRES     1.956255 Hz
AQ         0.2556404 sec
RG         64
DM         124.800 usec
DE         7.50 usec
TE         300.0 K
G0         0.00000300 sec
D1         2.00000000 sec
IN0        0.00024960 sec

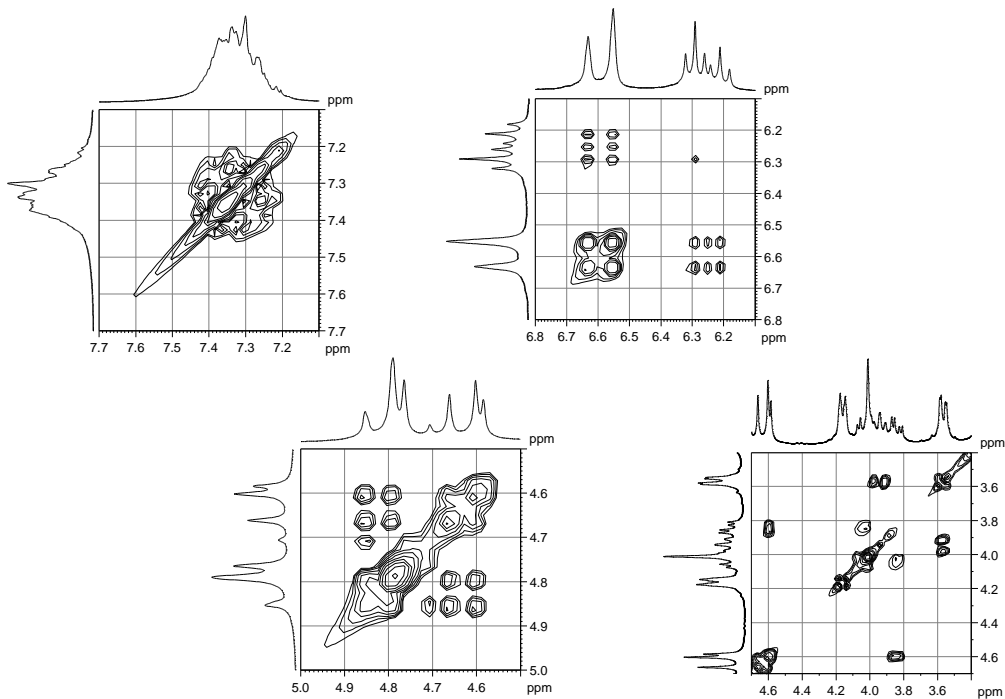
***** CHANNEL f1 *****
NUC1       1H
P1         11.20 usec
PL1        -2.00 dB
SFO1       200.1312008 MHz

F1 - Acquisition parameters
ND0         1
TD          512
SFO1       200.1312 MHz
FIDRES     7.825020 Hz
SM         20.019 ppm
PnMODE     QF

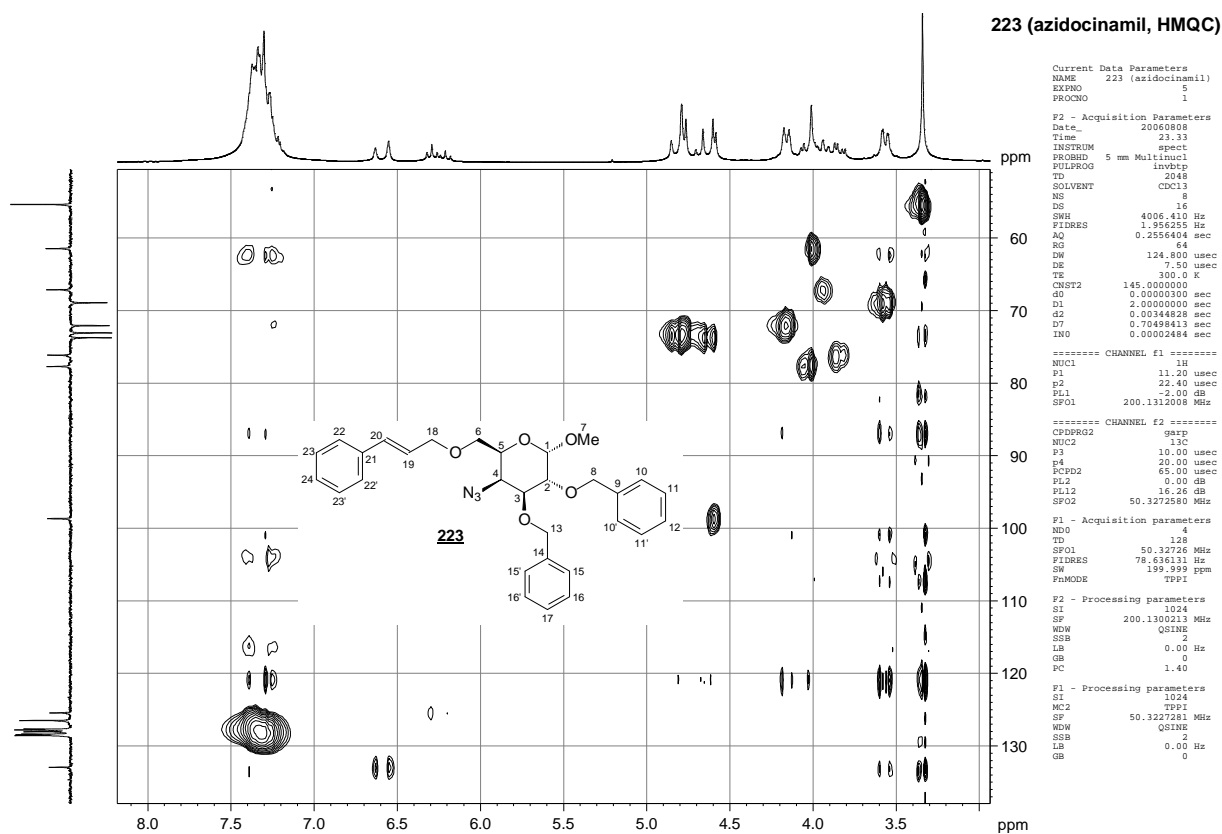
F2 - Processing parameters
SI         1024
SF         200.1301184 MHz
WDW        SINE
SSB         0
LB         0.00 Hz
GB         0
PC         1.40

F1 - Processing parameters
SI         1024
MC2        QF
SF         200.1300179 MHz
WDW        SINE
SSB         0
LB         0.00 Hz
GB         0
    
```

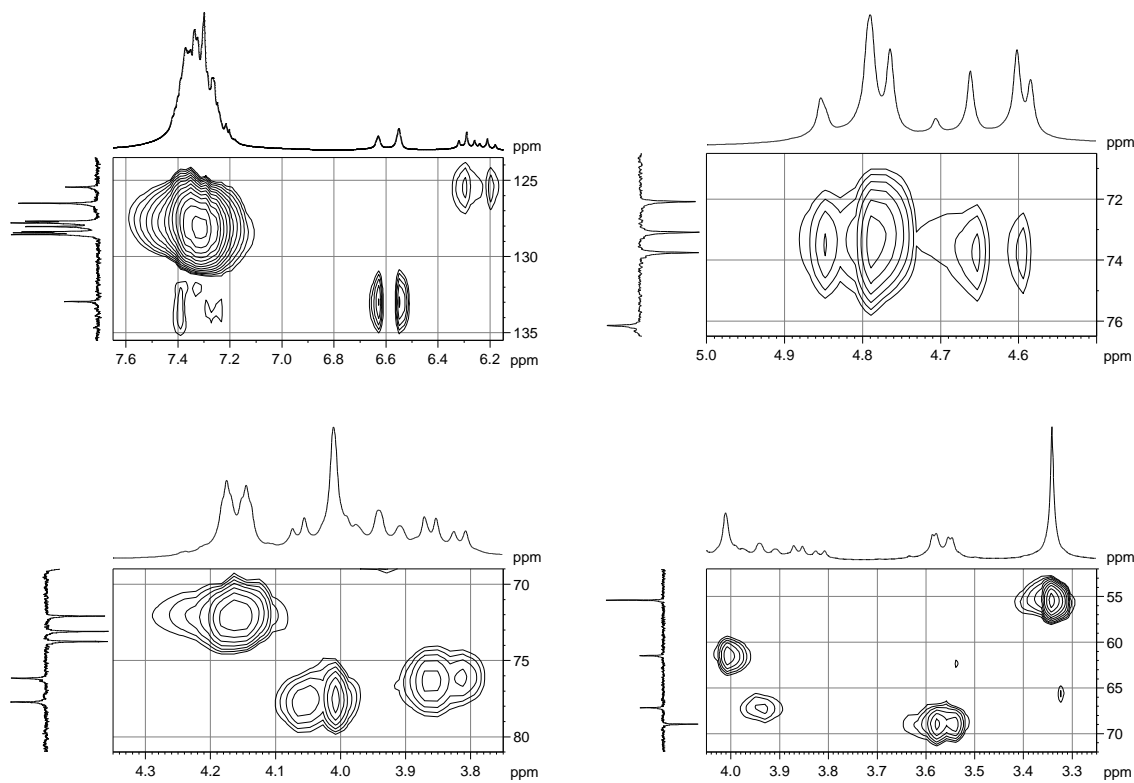
Espectro 29 - Mapa de contornos COSY de **223** ( $\delta$ , 200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



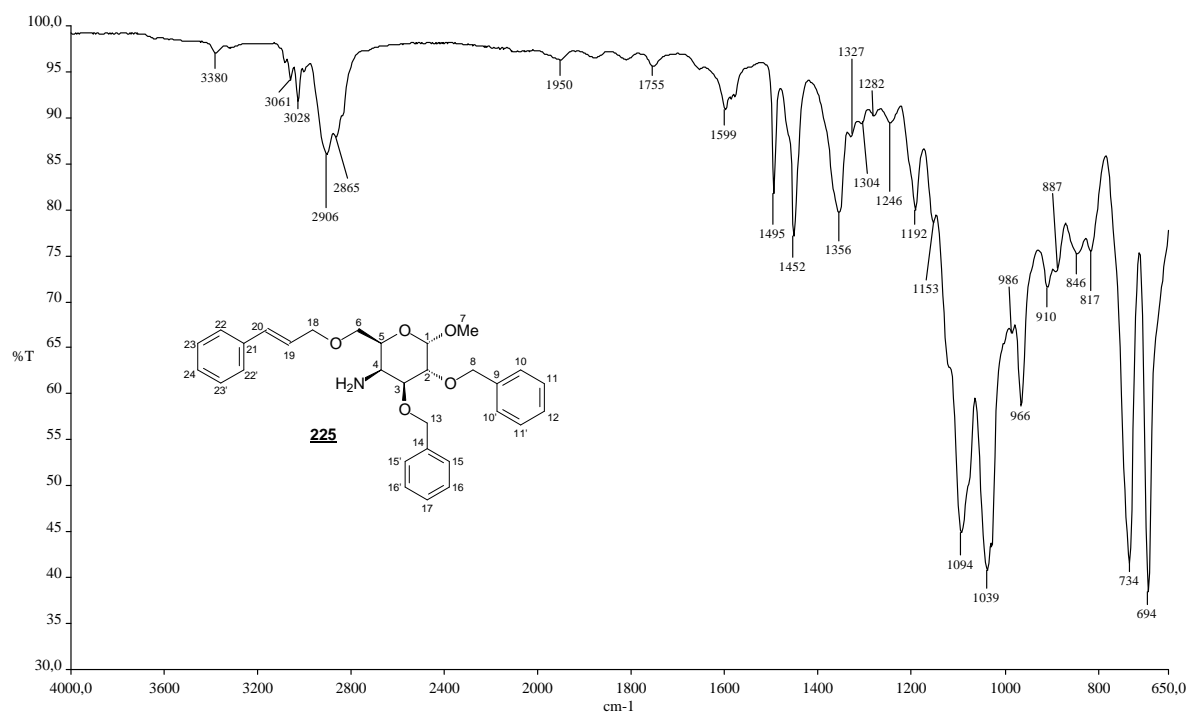
Espectro 30 - Expansões do mapa de contornos COSY de **223**



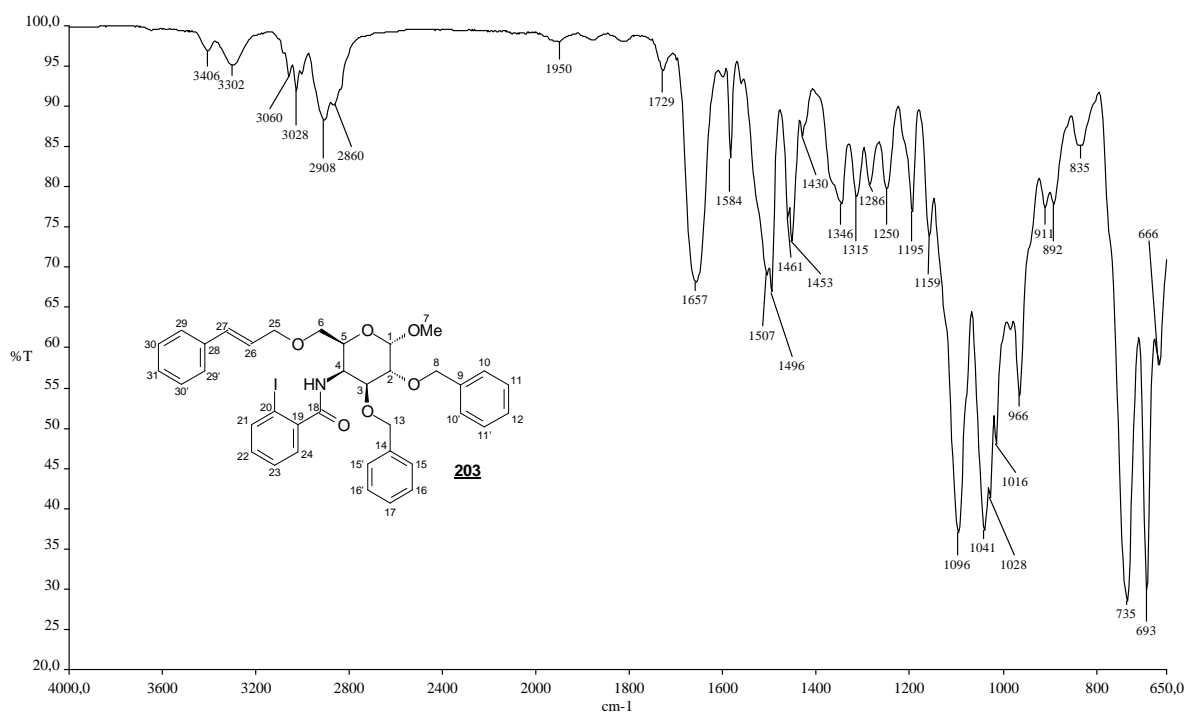
**Espectro 31 - Mapa de contornos HMQC de 223 ( $\delta$ , 200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**



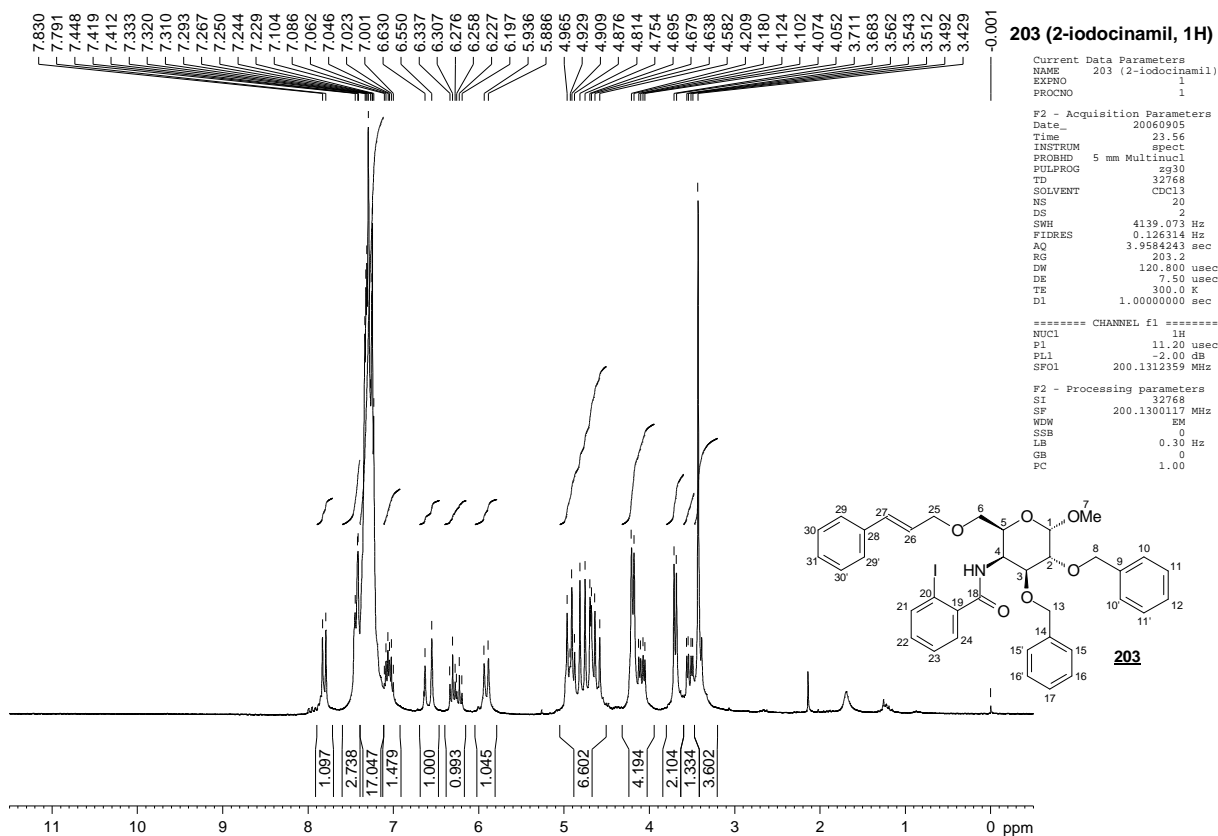
**Espectro 32 - Expansões do mapa de contornos HMQC de 223**



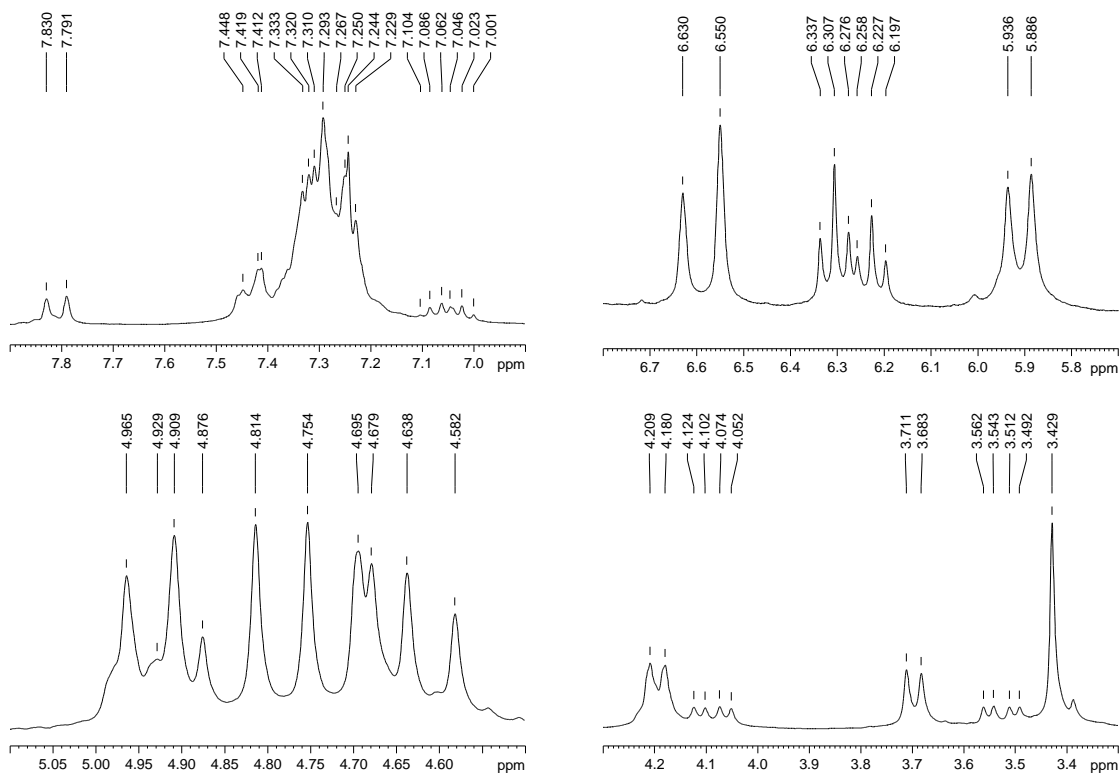
**Espectro 33** - Espectro de absorção no IV de **225** (v, cm<sup>-1</sup>, filme oleoso)



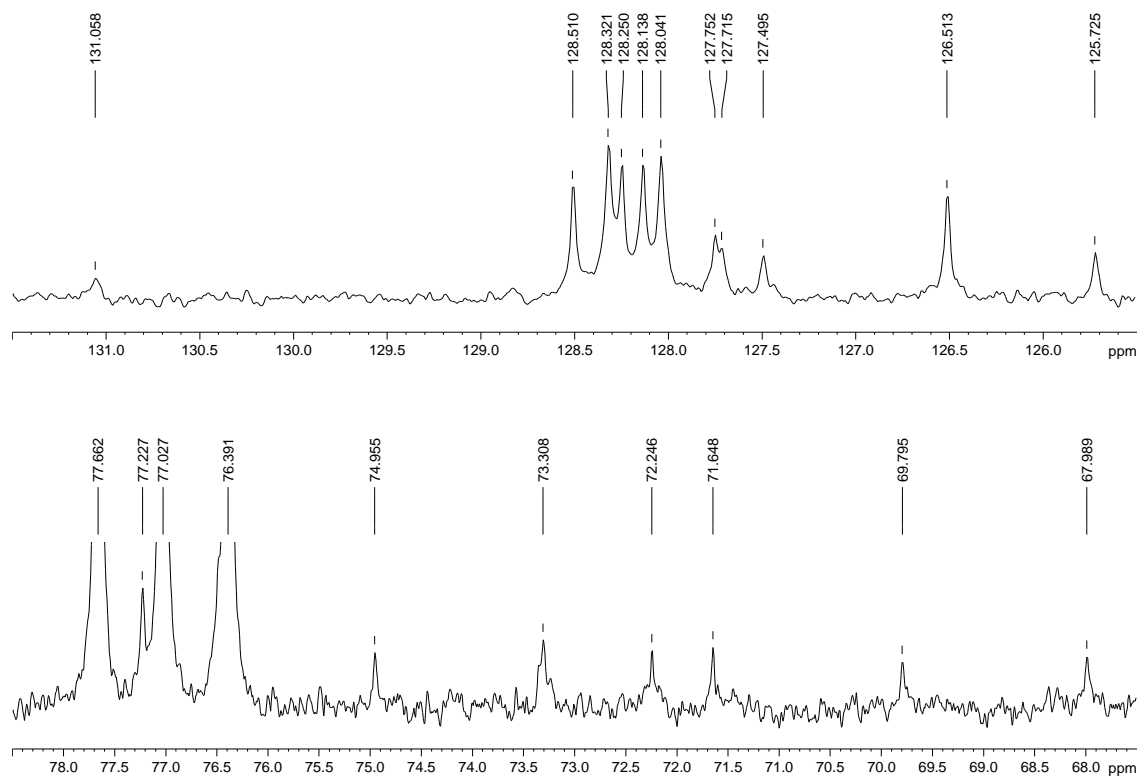
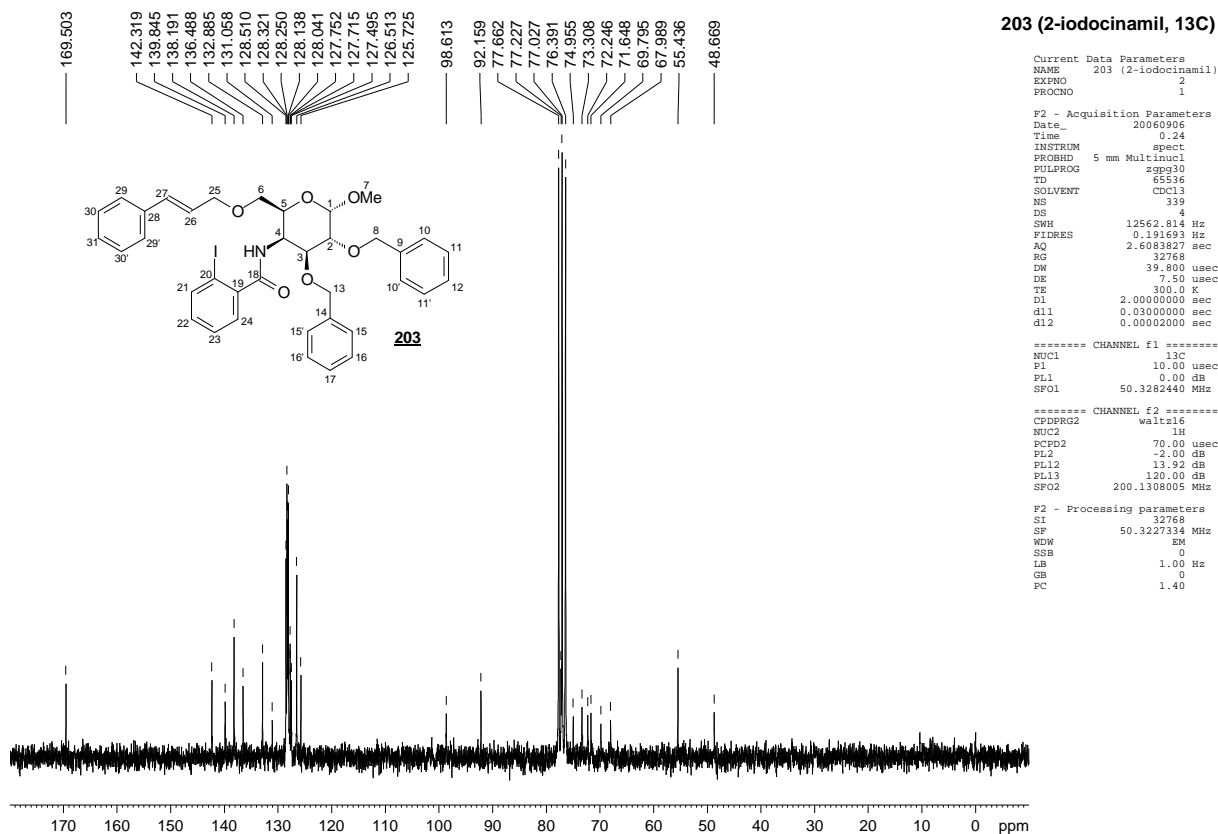
**Espectro 34** - Espectro de absorção no IV de **203** ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>, filme oleoso)

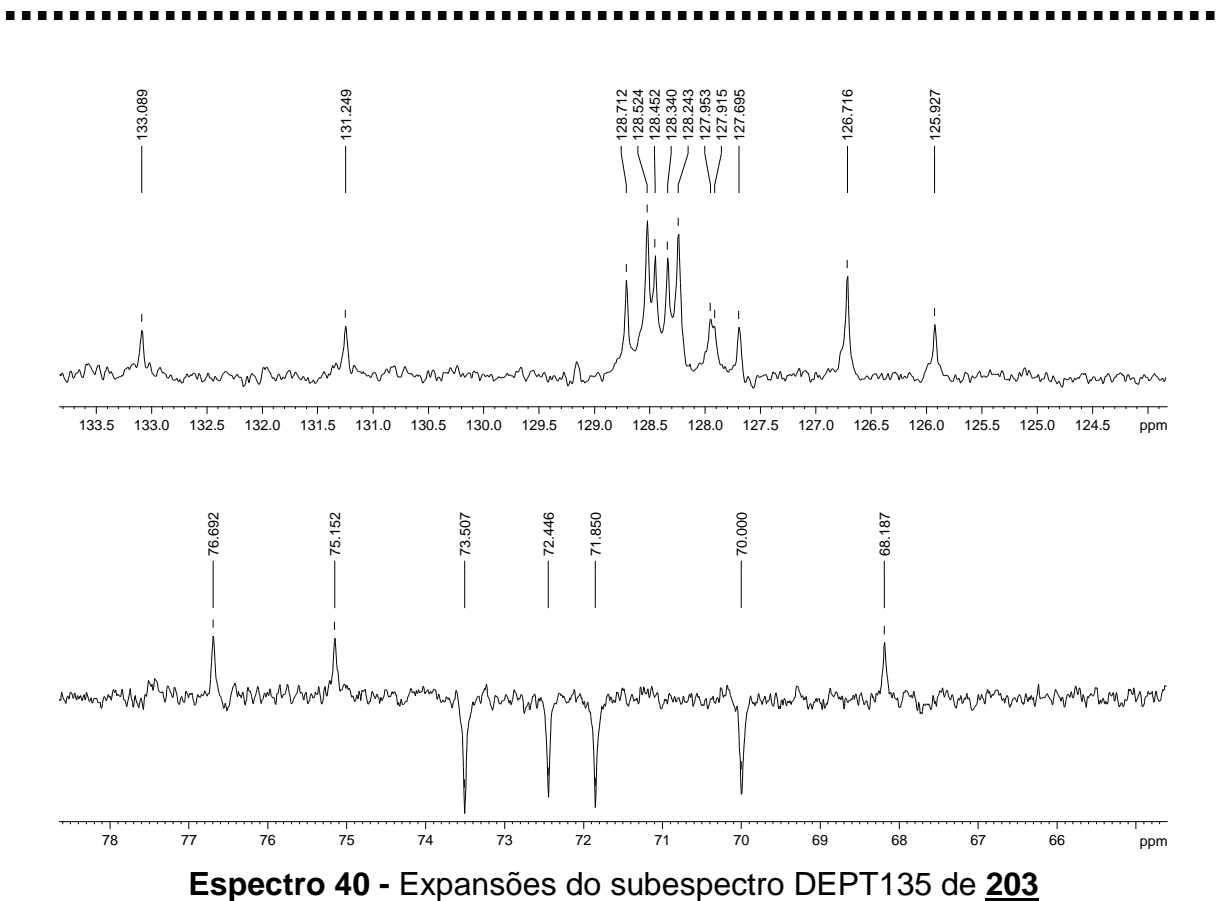
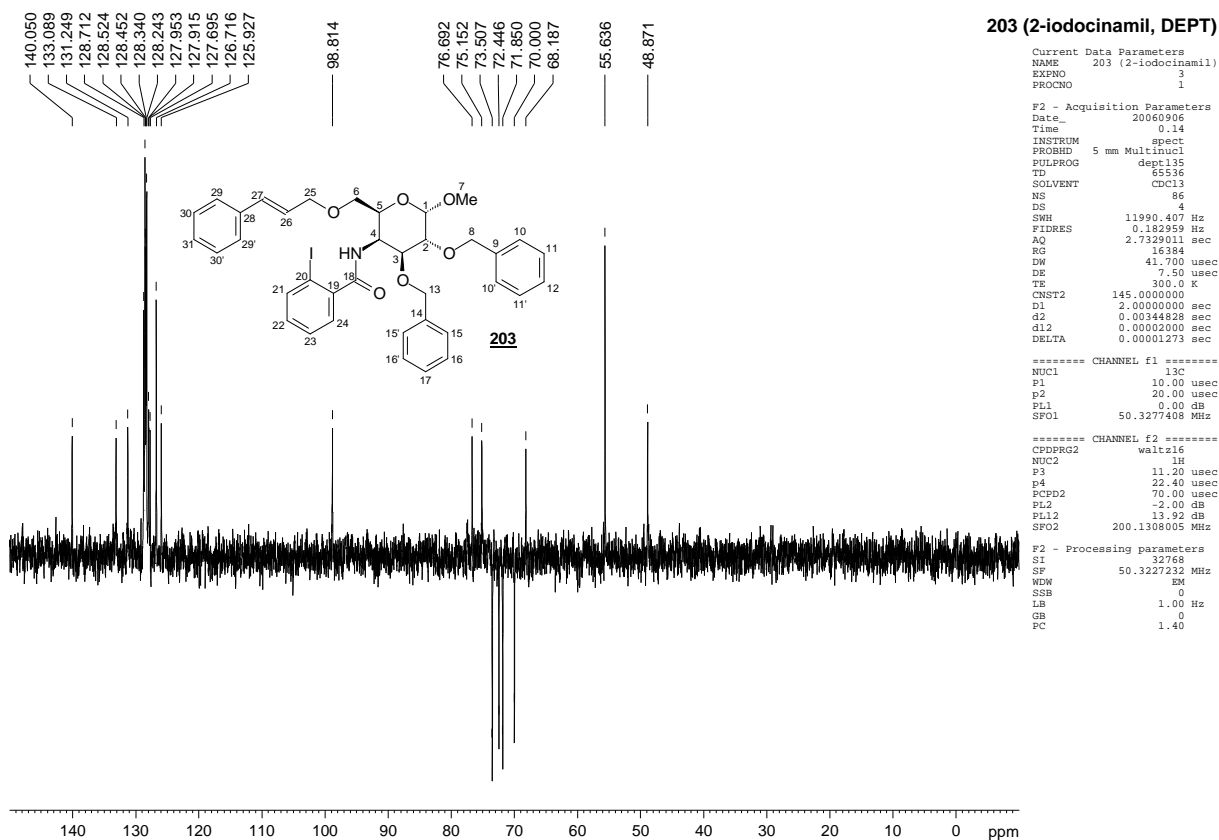


**Espectro 35 - Espectro de RMN <sup>1</sup>H de 203 (δ, 200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**

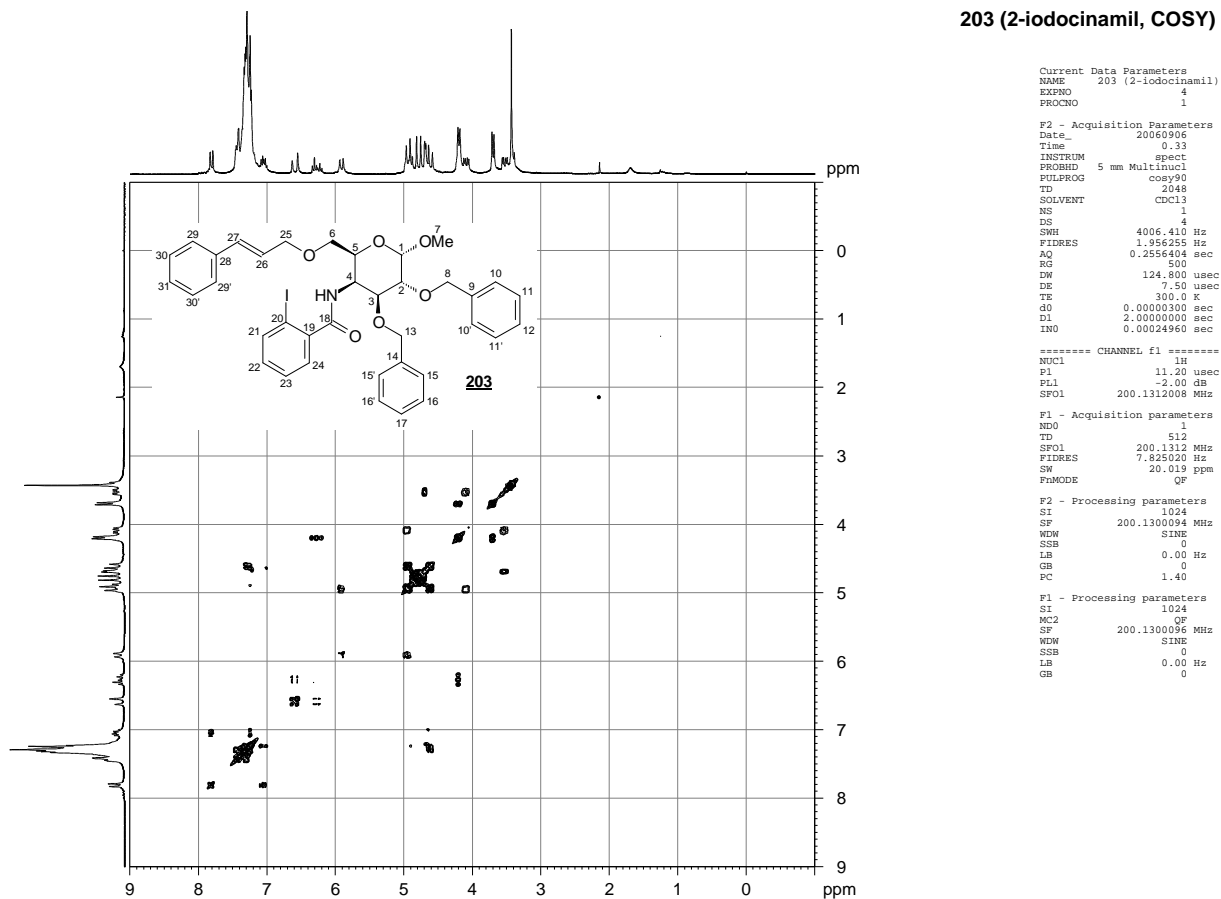
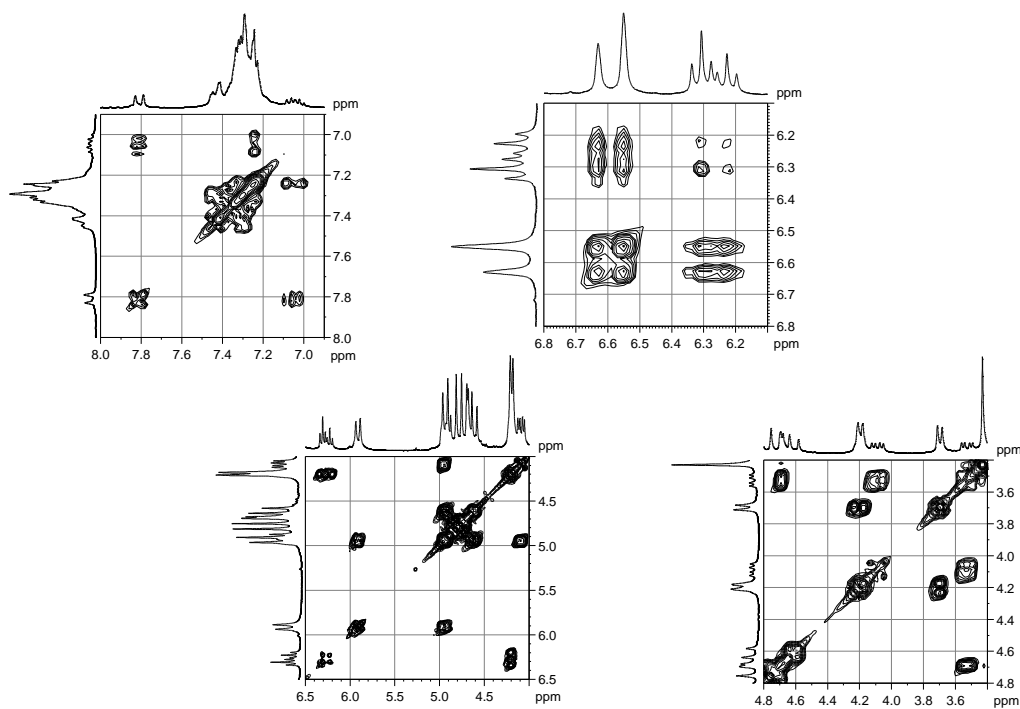


**Espectro 36 - Expansões do espectro de RMN <sup>1</sup>H de 203**



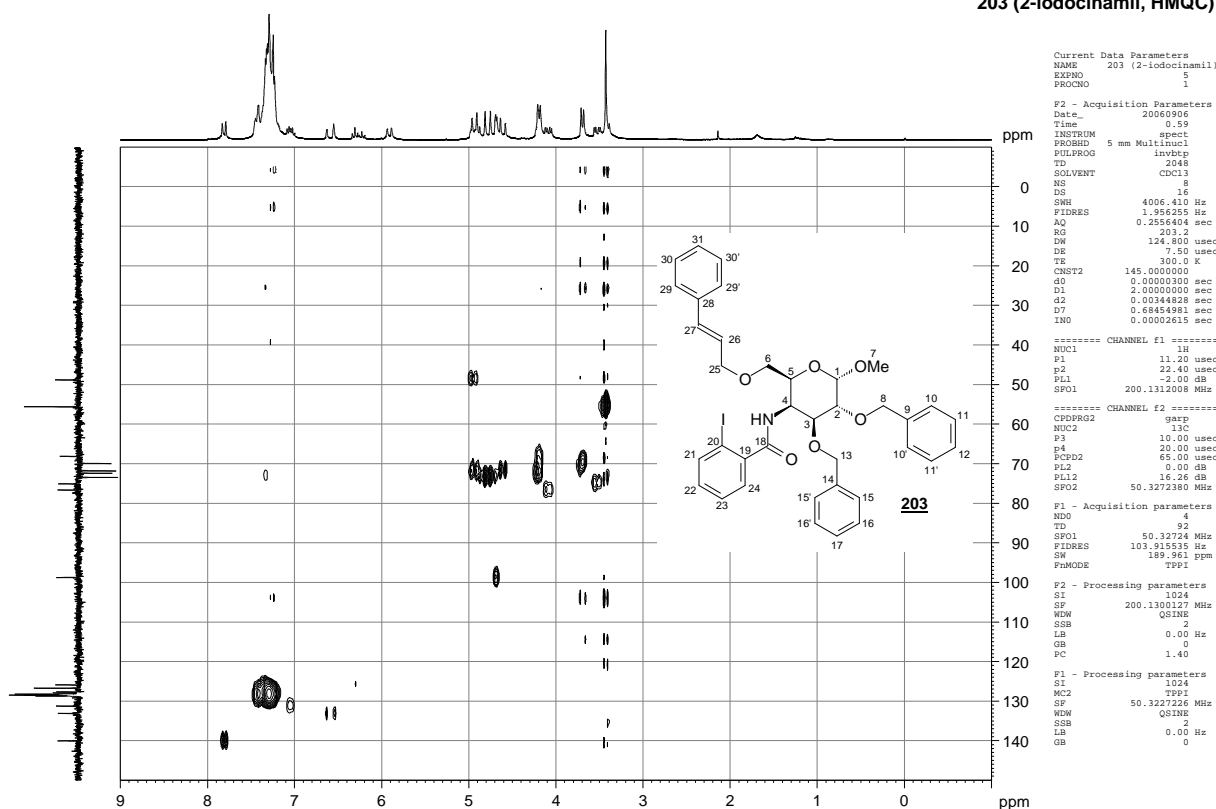


## 203 (2-iodocinamil, COSY)

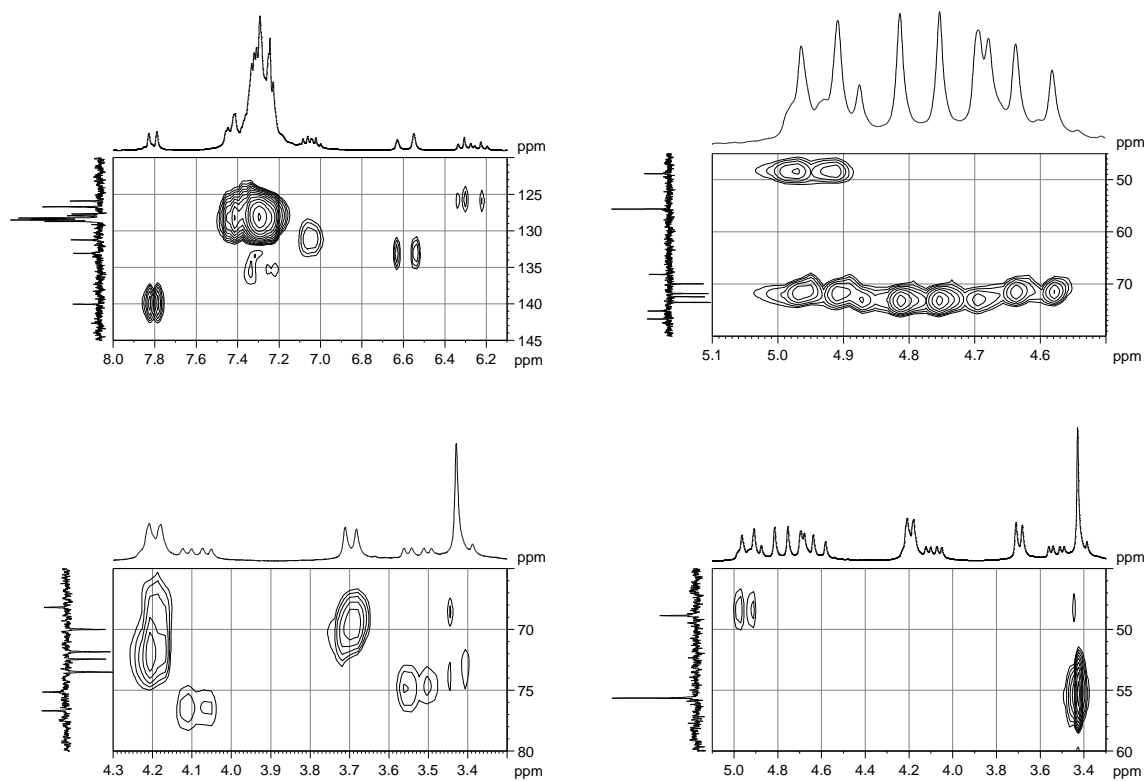
Espectro 41 - Mapa de contornos COSY de **203** ( $\delta$ , 200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)Espectro 42 - Expansões do mapa de contornos COSY de **203**



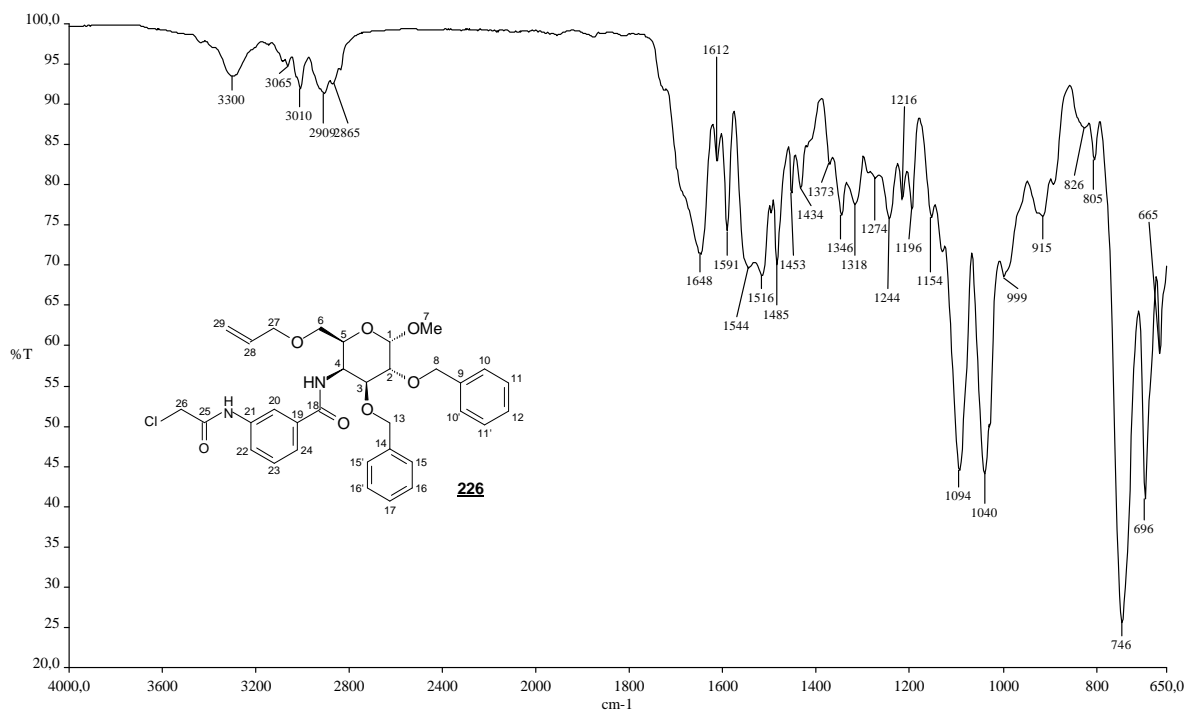
203 (2-iodocinamil, HMQC)



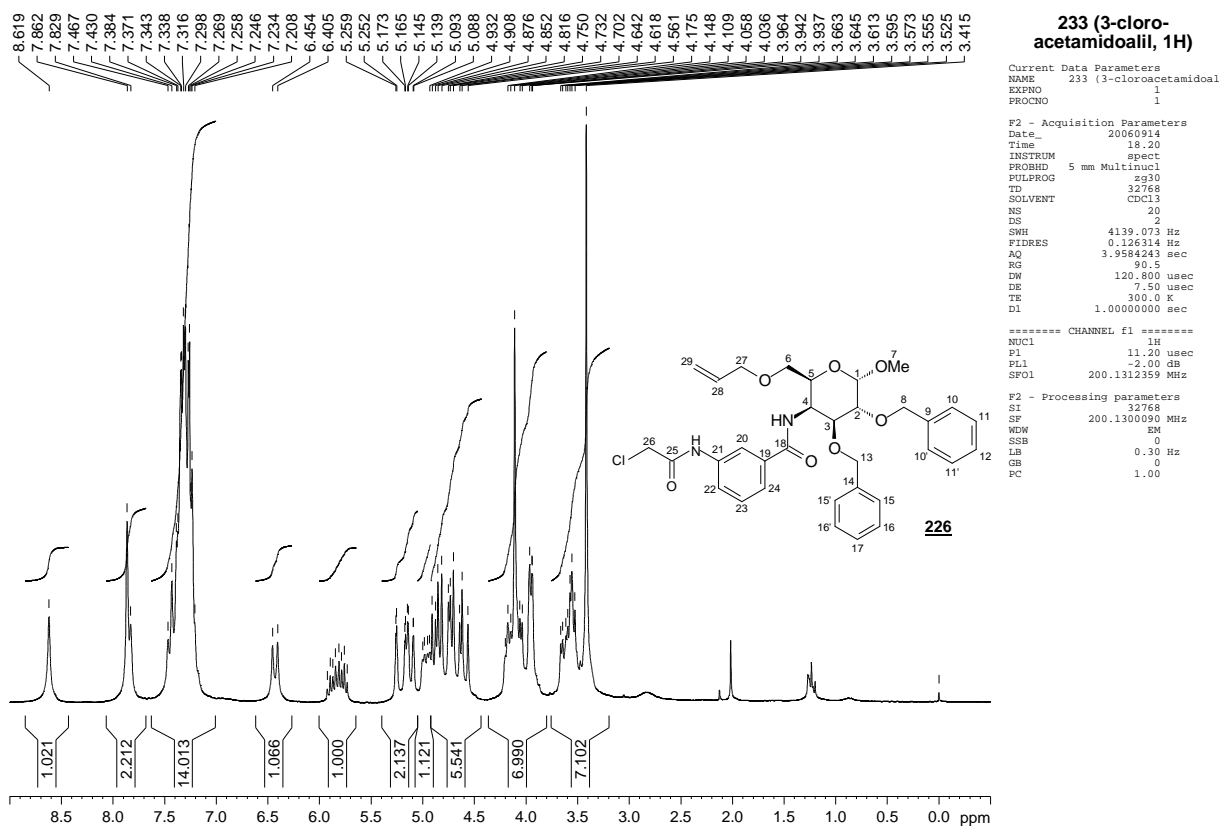
Espectro 43 - Mapa de contornos HMQC de **203** ( $\delta$ , 200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



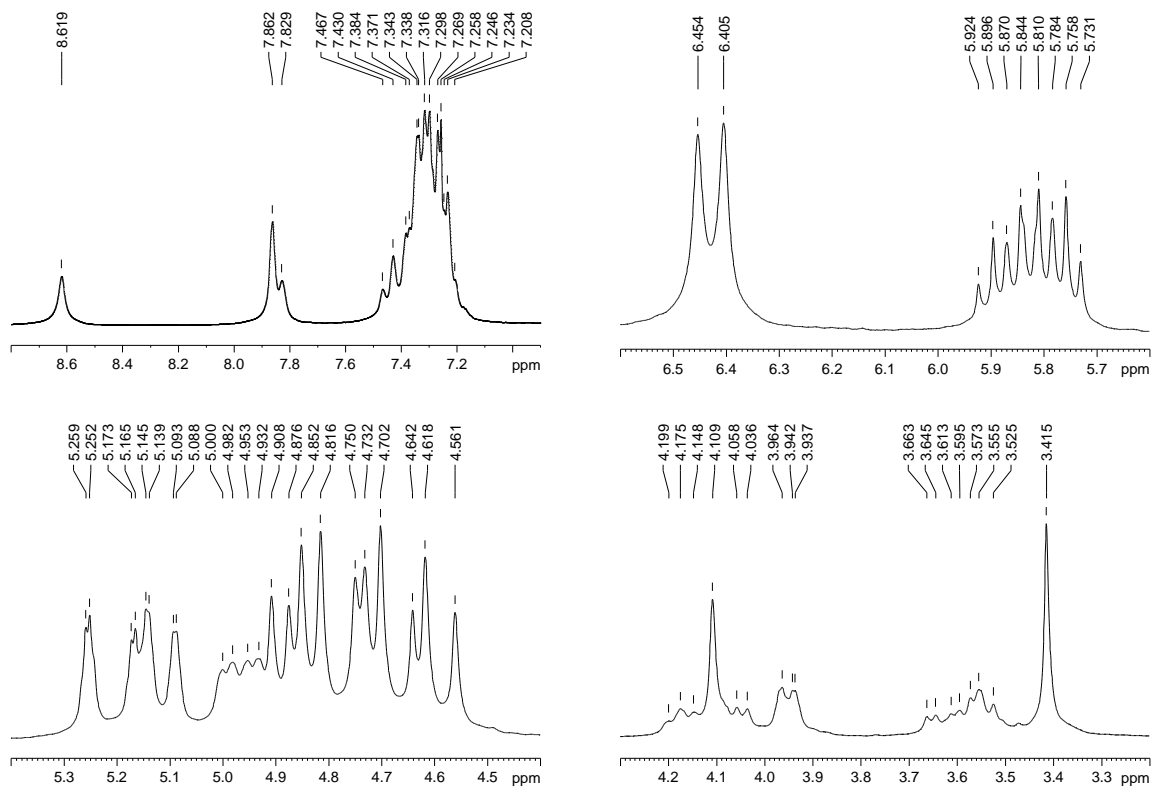
Espectro 44 - Expansões do mapa de contornos HMQC de **203**



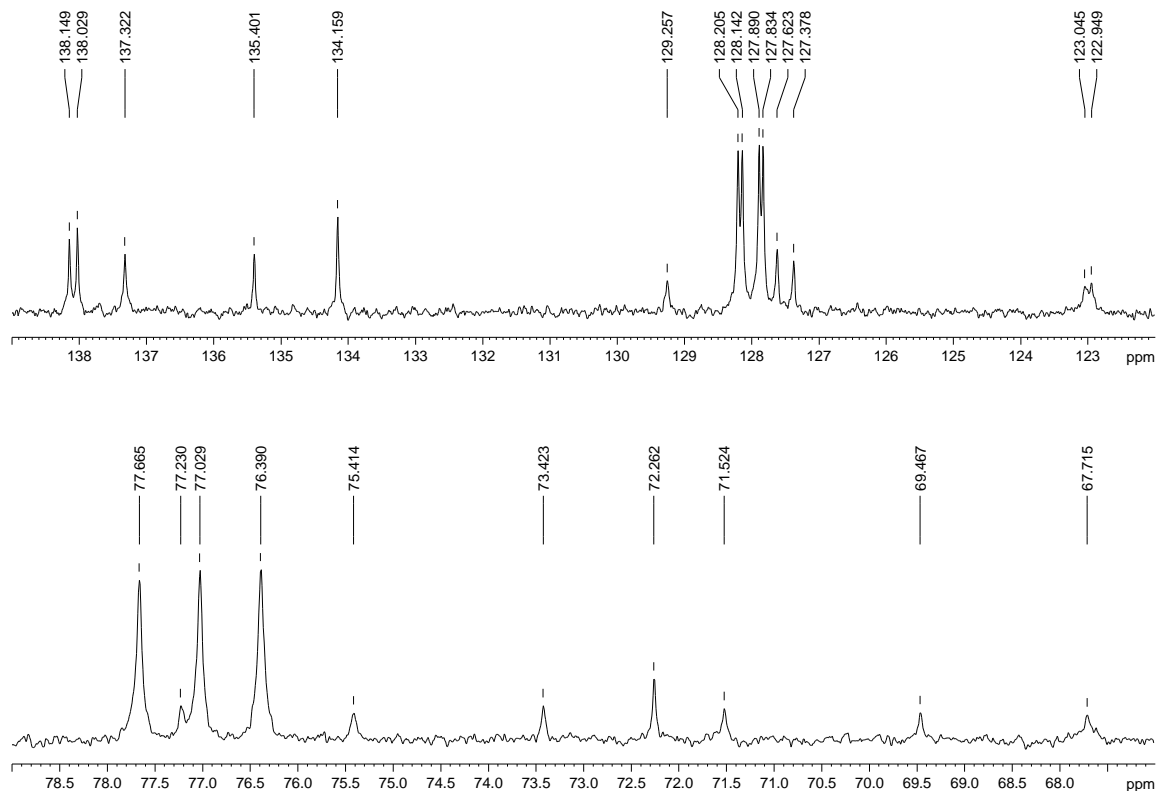
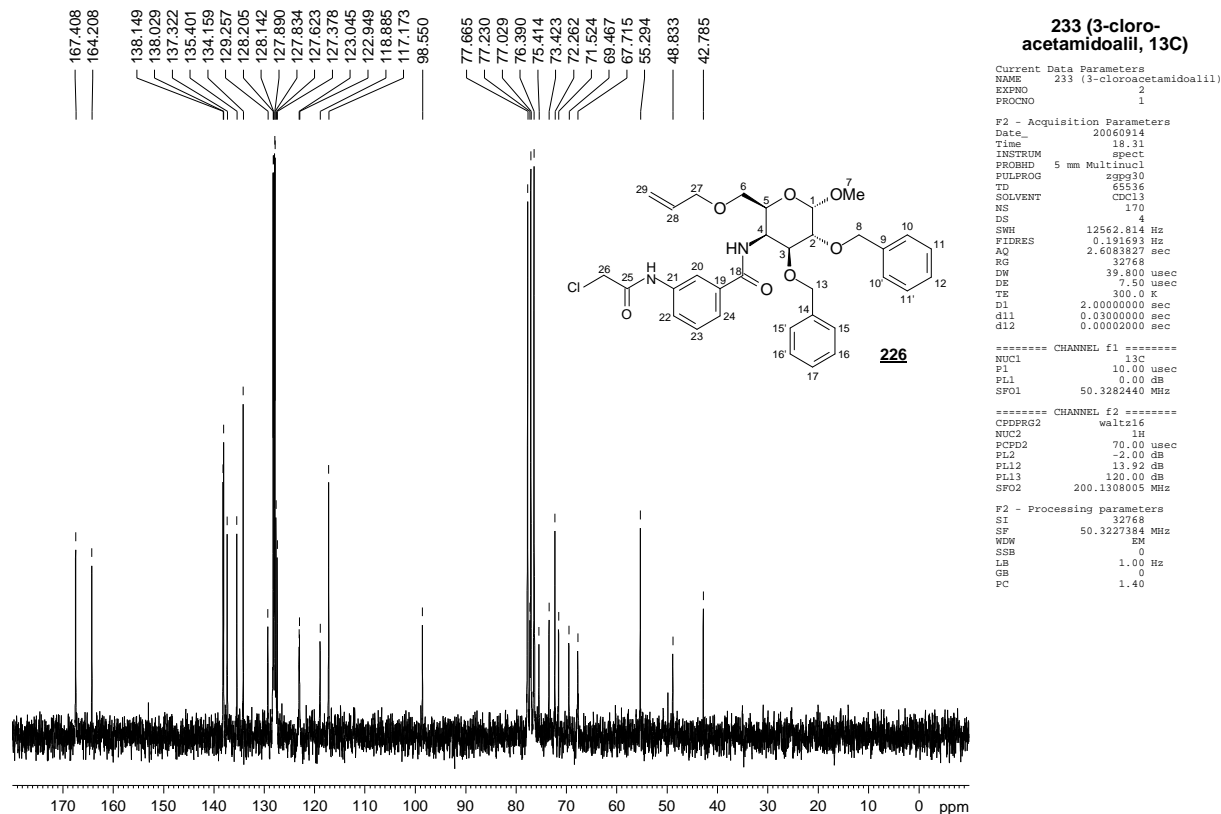
**Espectro 45** - Espectro de absorção no IV de **226** ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>, filme sólido)

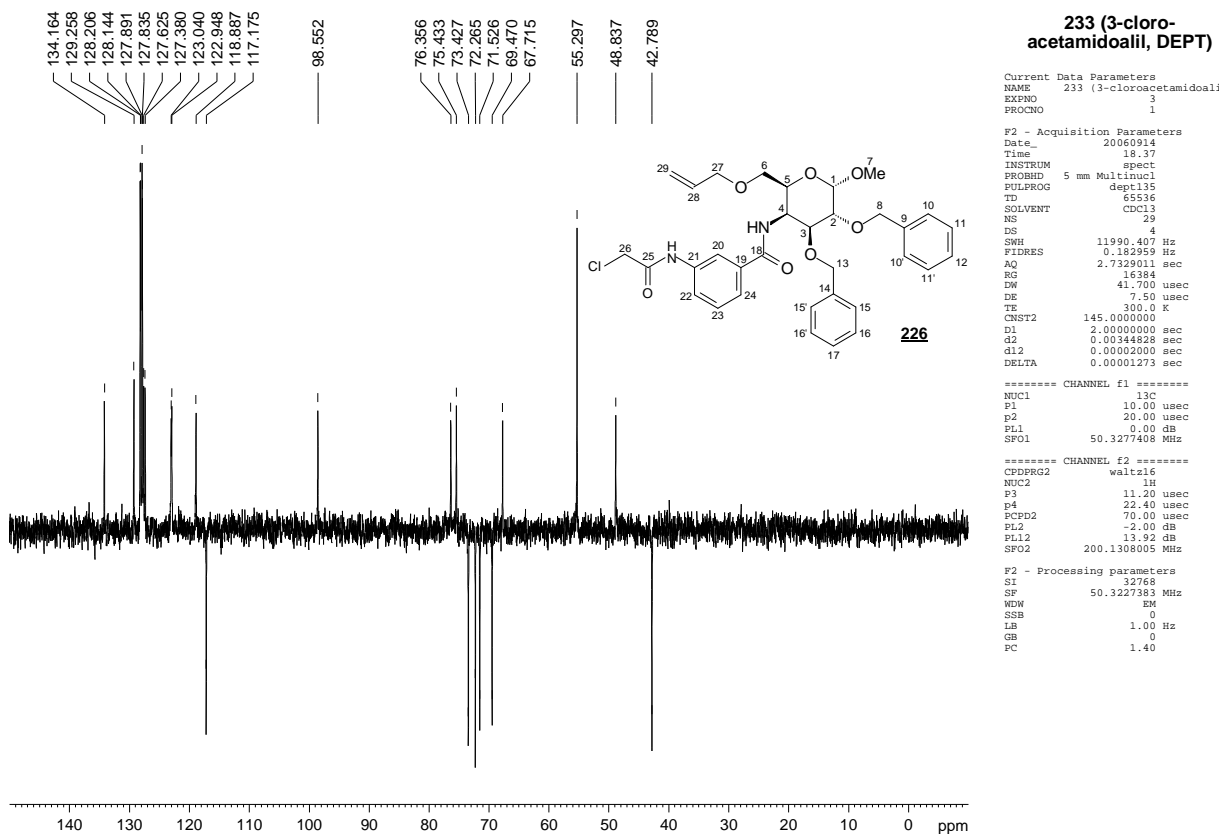


Espectro 46 - Espectro de RMN <sup>1</sup>H de **226** (δ, 200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

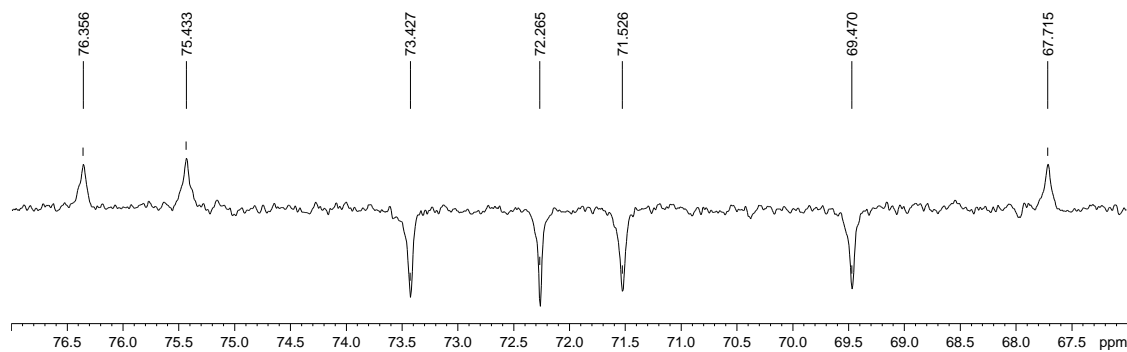
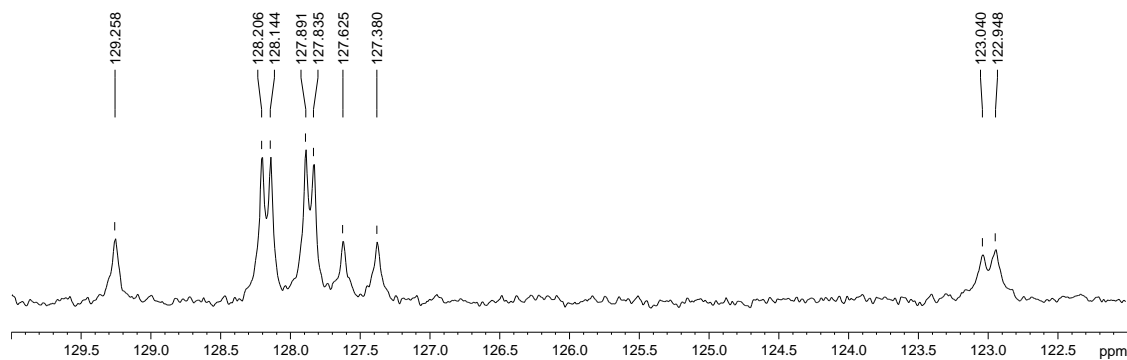


Espectro 47 - Expansões do espectro de RMN <sup>1</sup>H de **226**

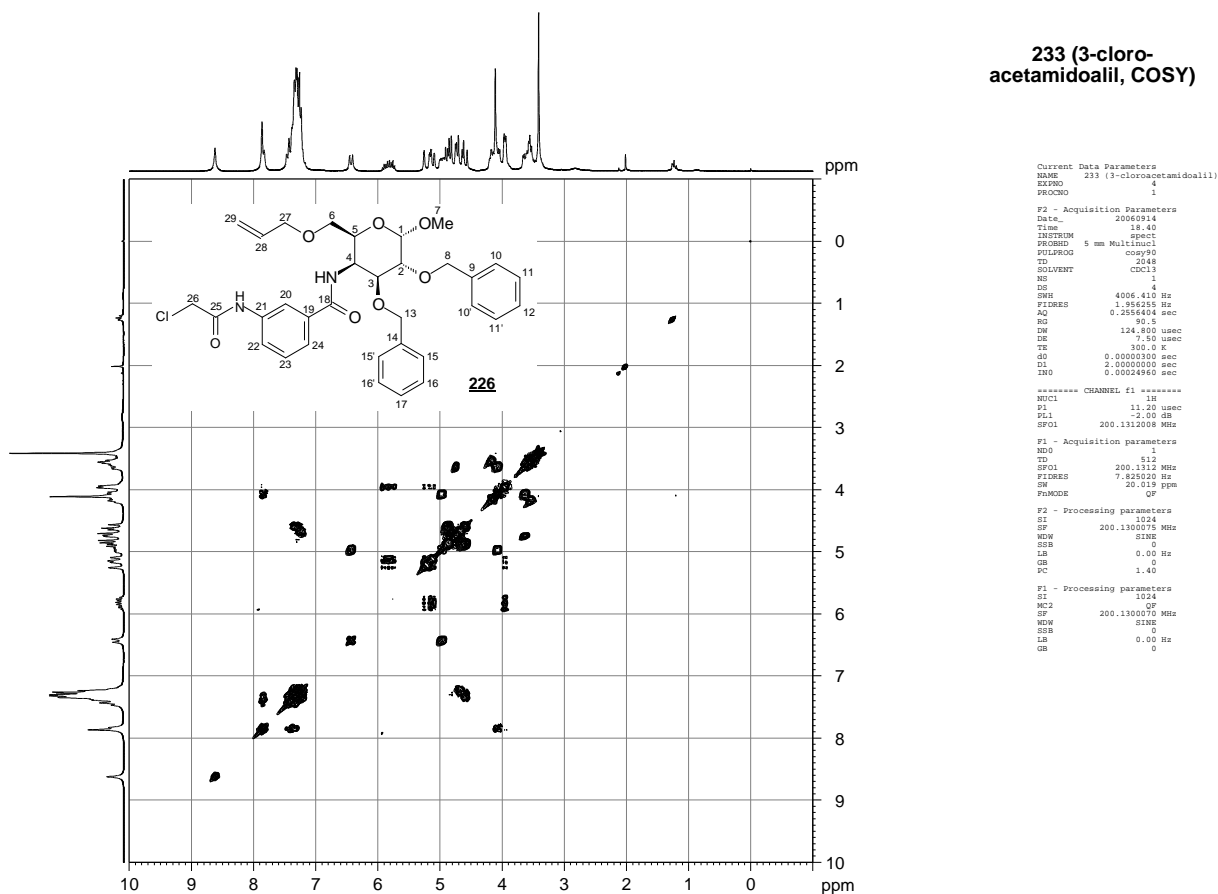




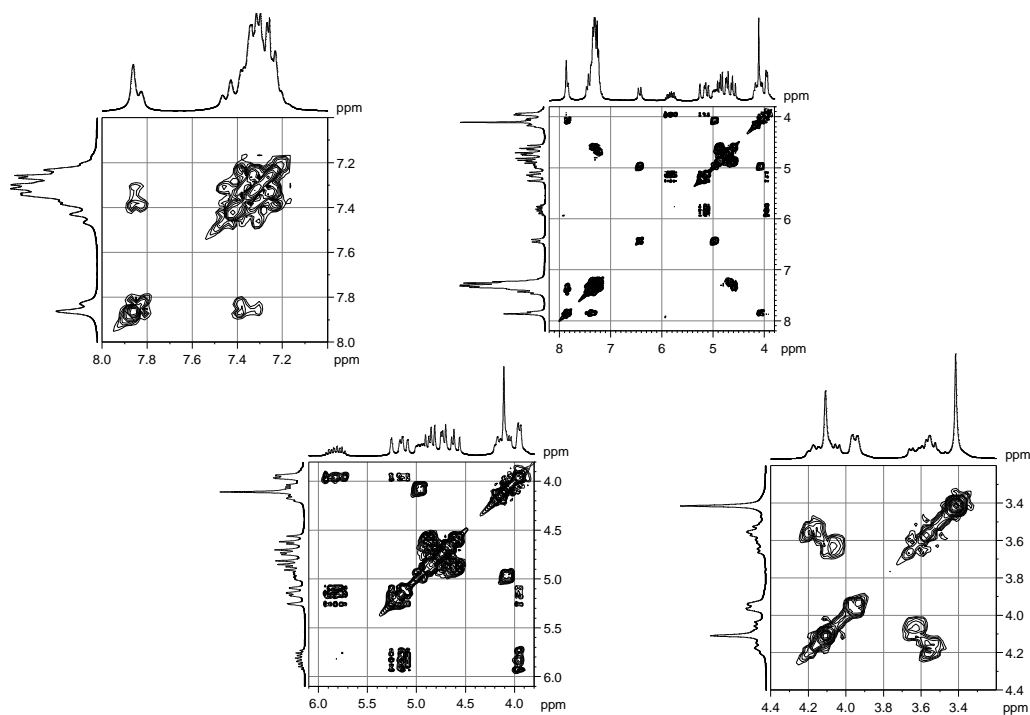
Espectro 50 - Subespectro DEPT135 de **226** ( $\delta$ , 50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



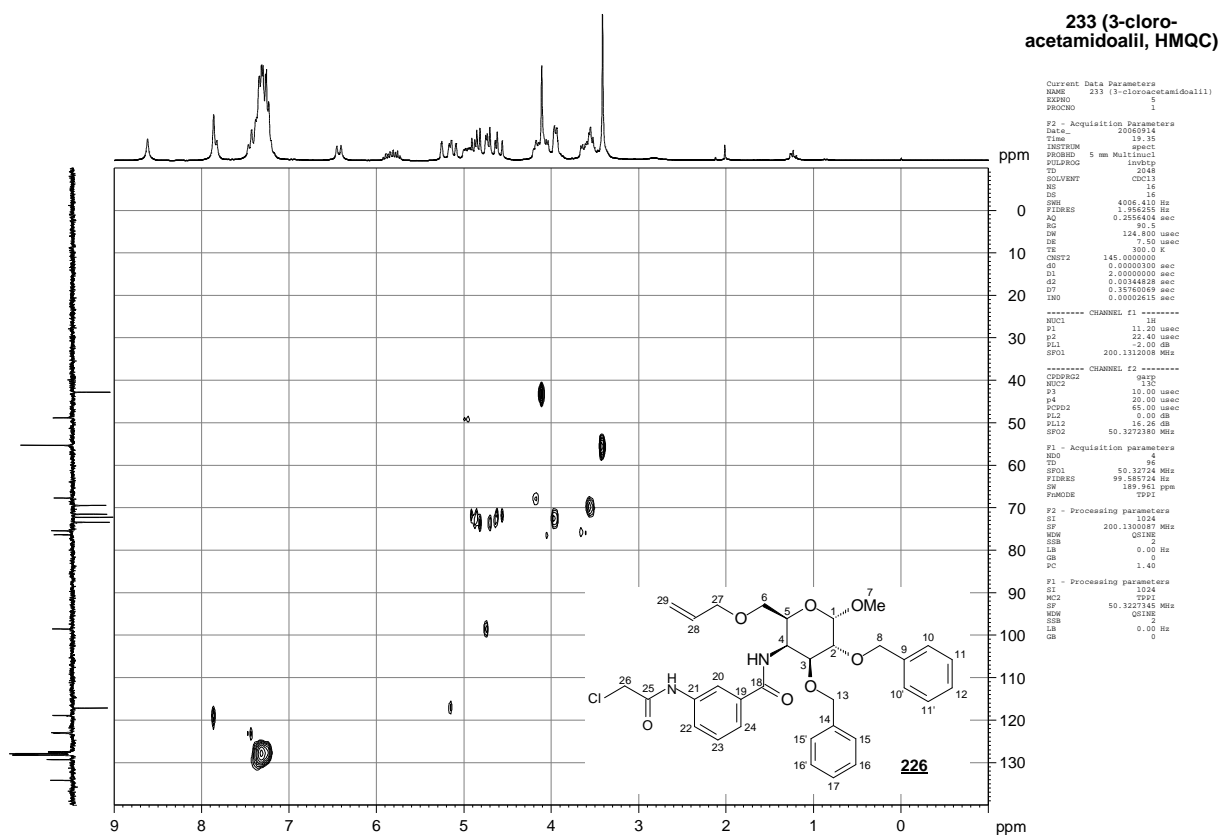
Espectro 51 - Expansões do subespectro DEPT135 de **226**



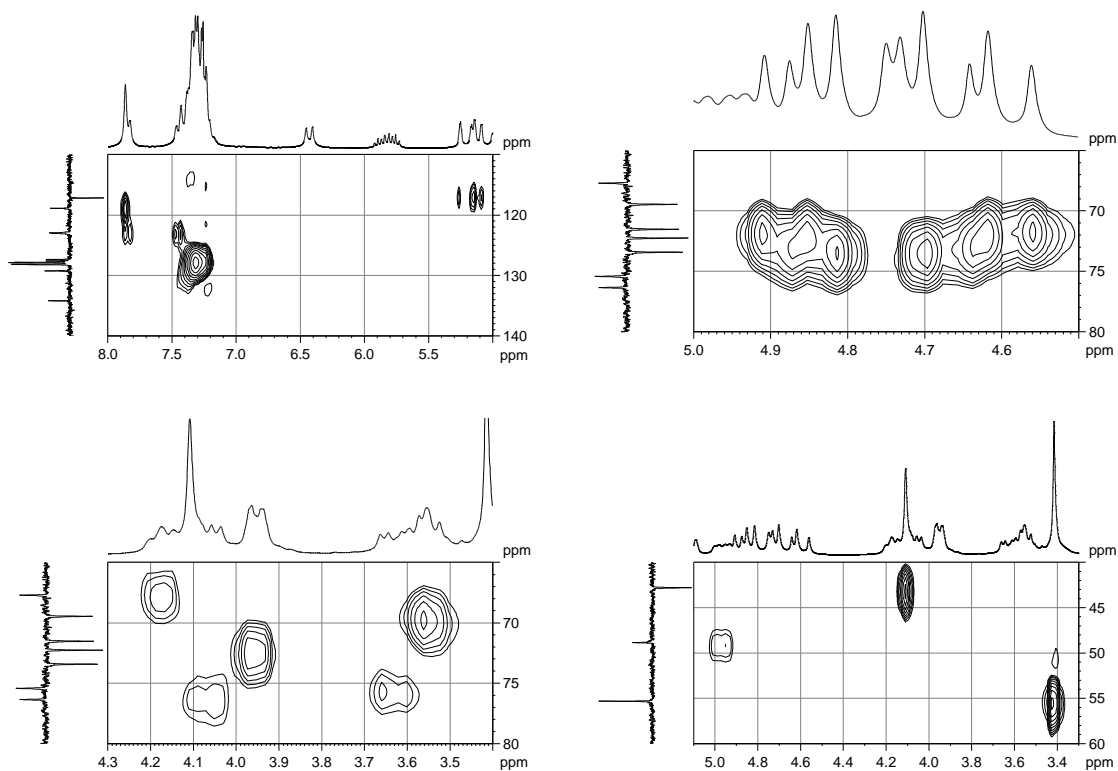
**Espectro 52 - Mapa de contornos COSY de 226 ( $\delta$ , 200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**



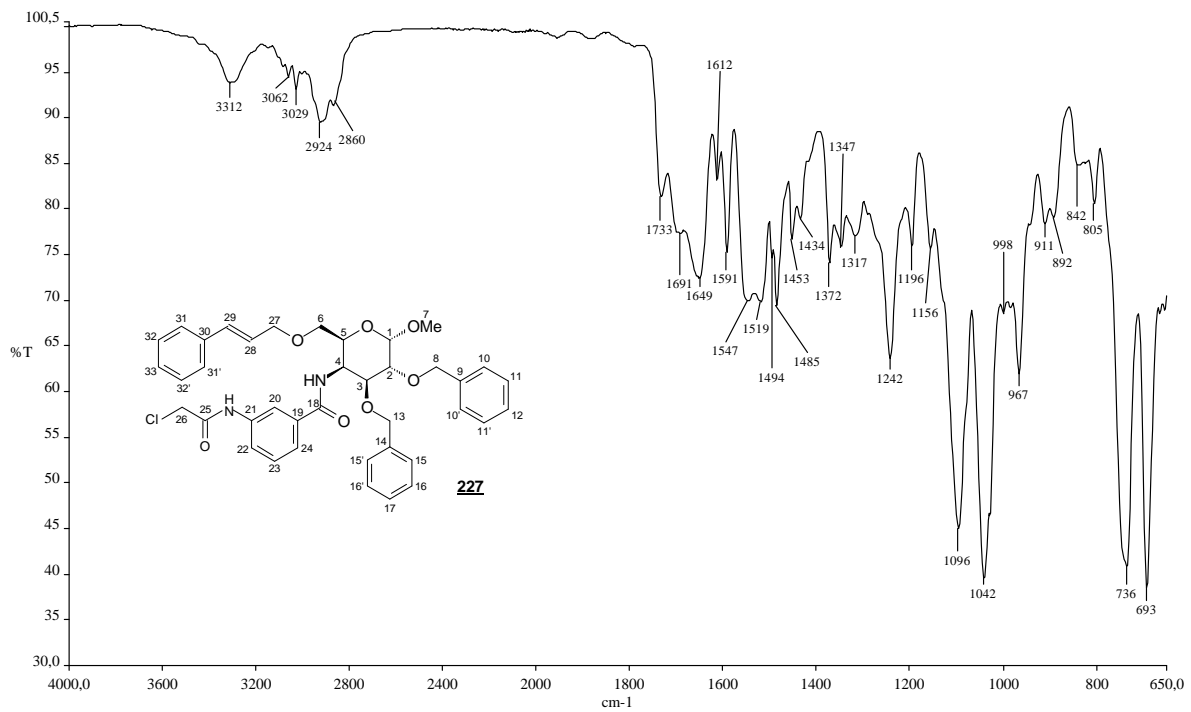
**Espectro 53 - Expansões do mapa de contornos COSY de 226**



**Espectro 54 - Mapa de contornos HMQC de 226 ( $\delta$ , 200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**

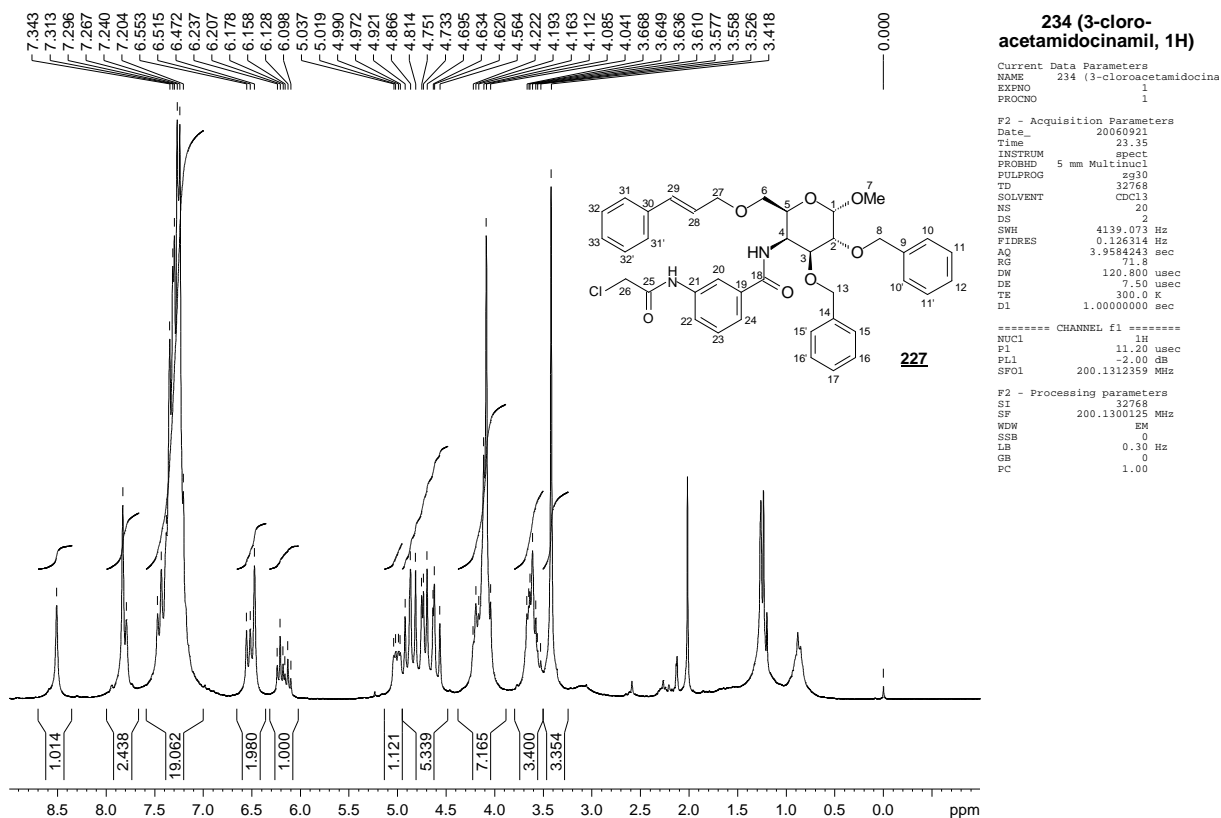


**Espectro 55 - Expansões do mapa de contornos HMQC de 226**

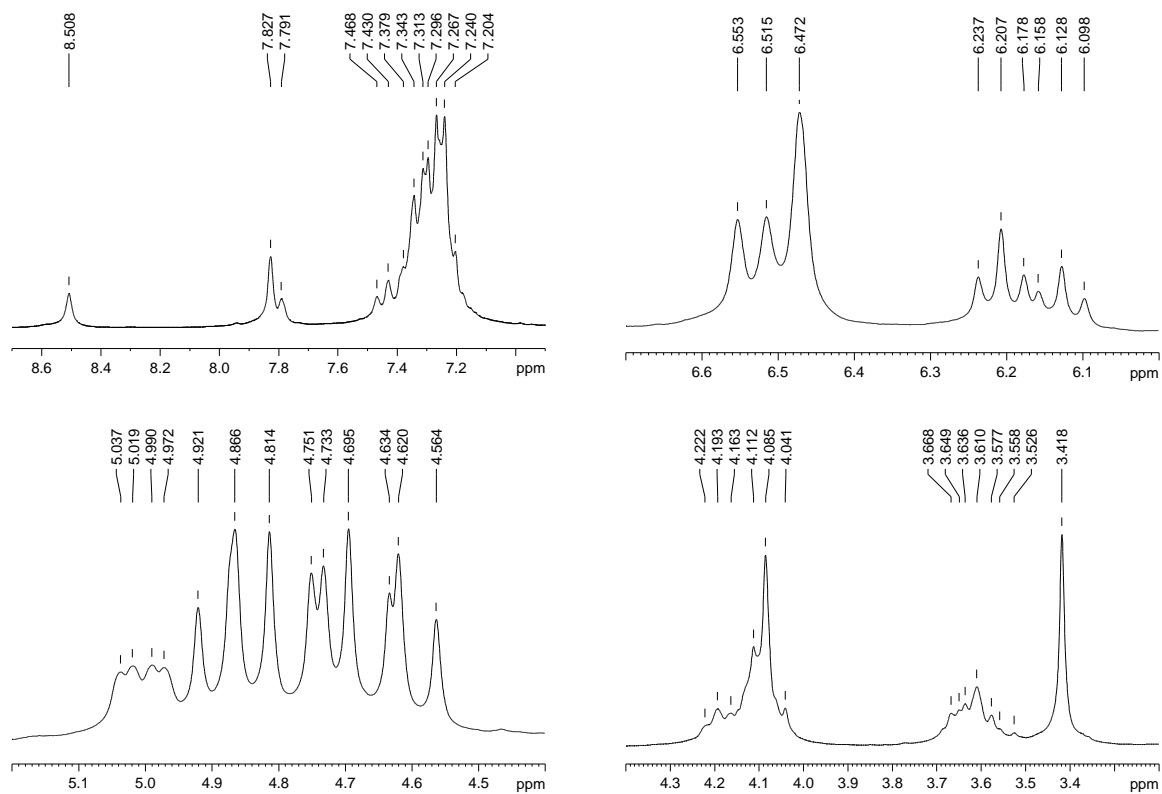


**Espectro 56** - Espectro de absorção no IV de **227** ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>, filme sólido)

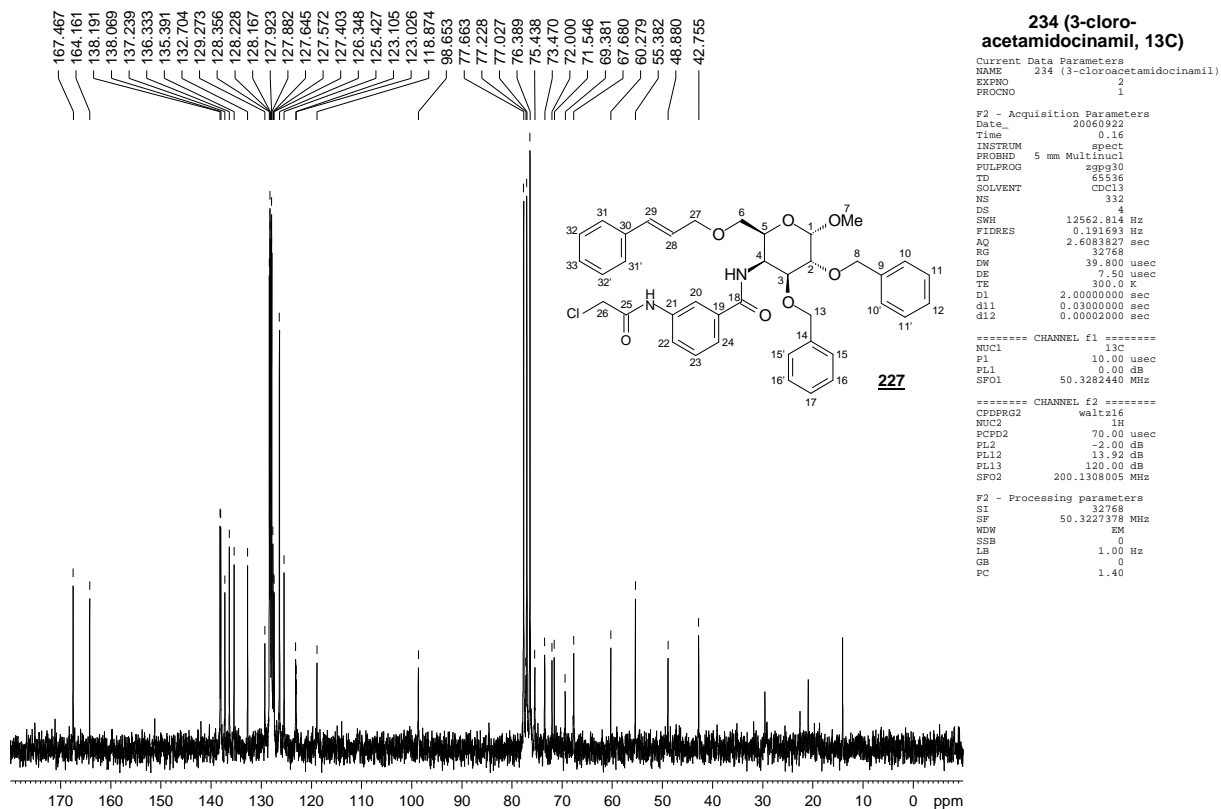
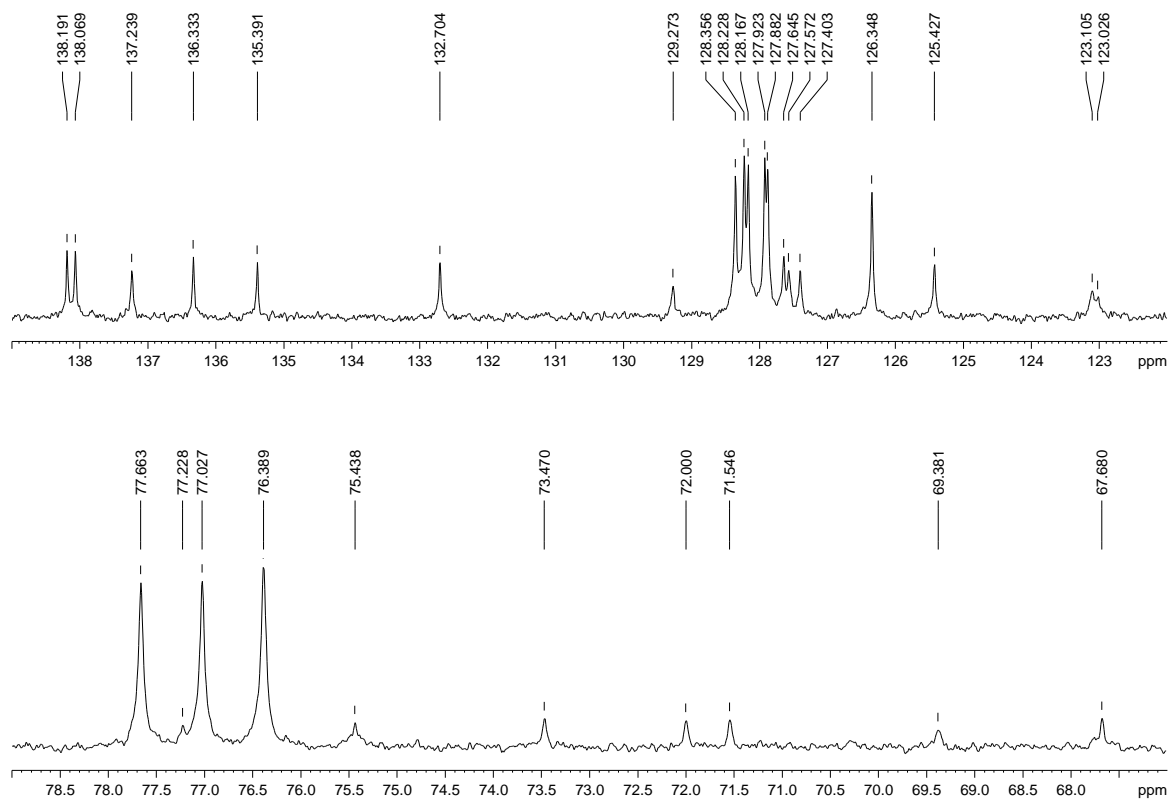


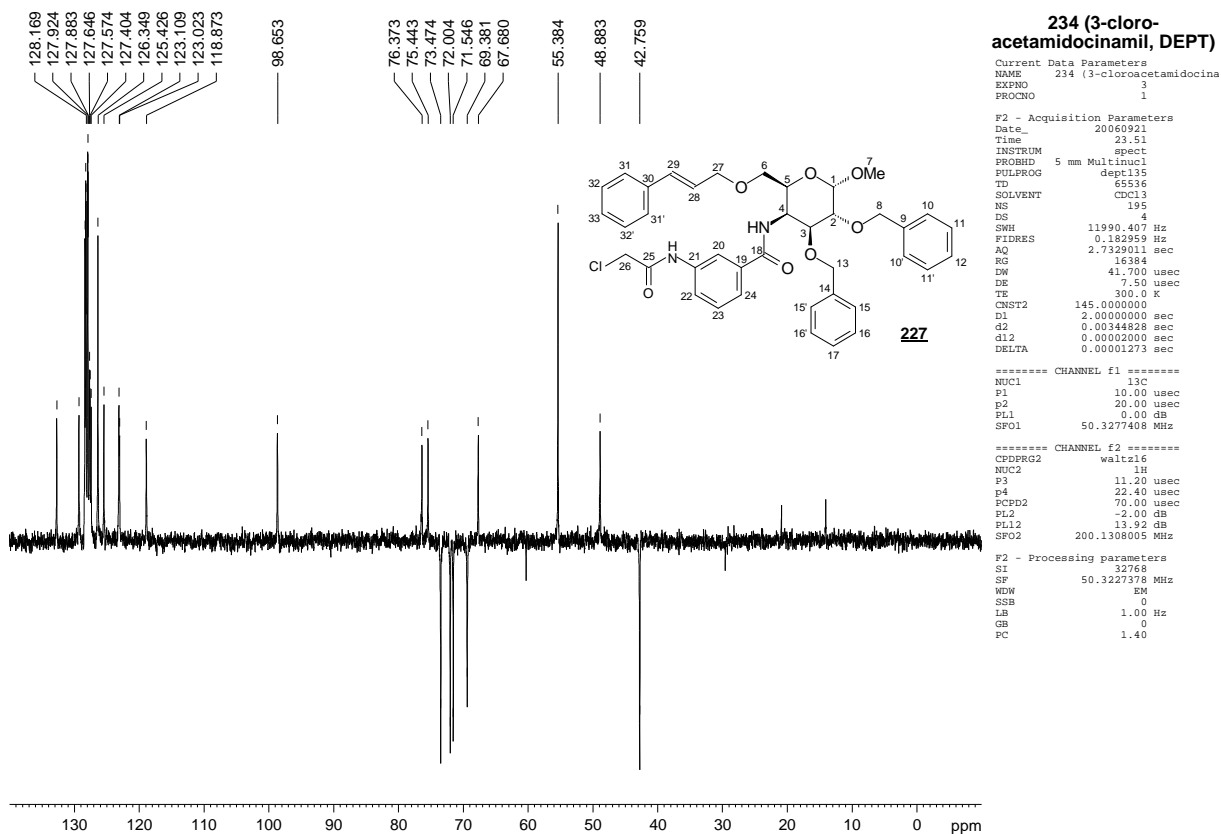


Espectro 57 - Espectro de RMN <sup>1</sup>H de **227** (δ, 200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

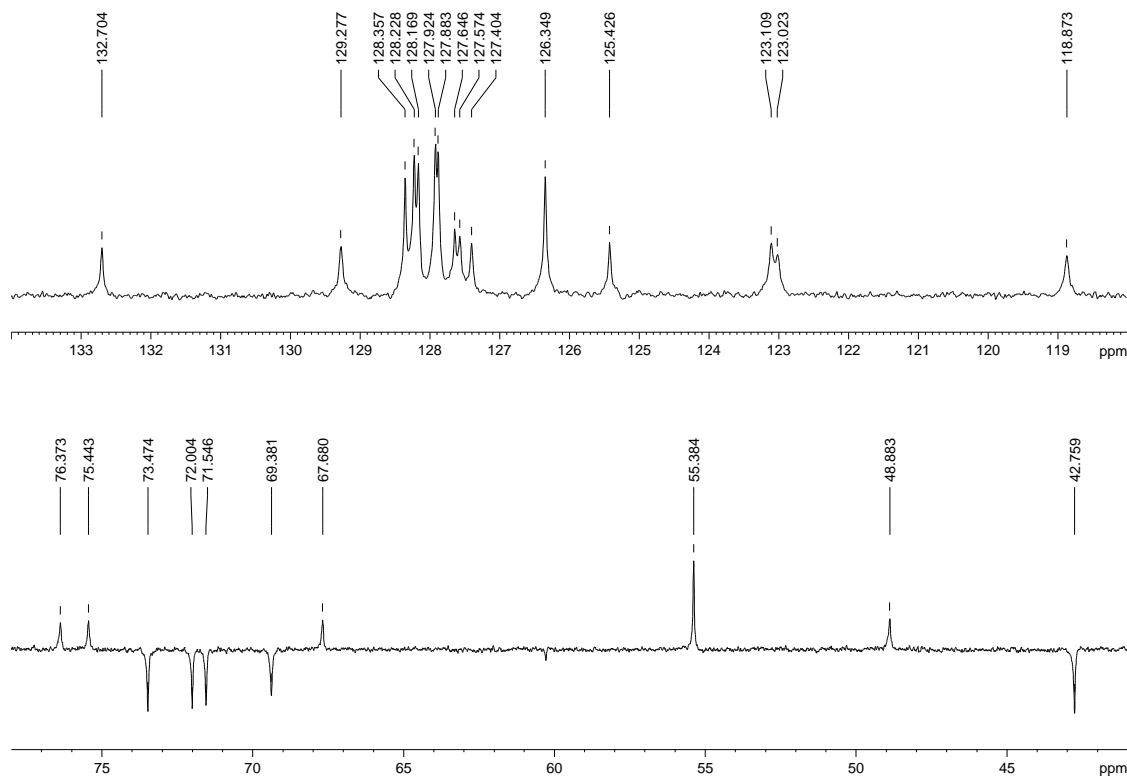


Espectro 58 - Expansões do espectro de RMN <sup>1</sup>H de **227**

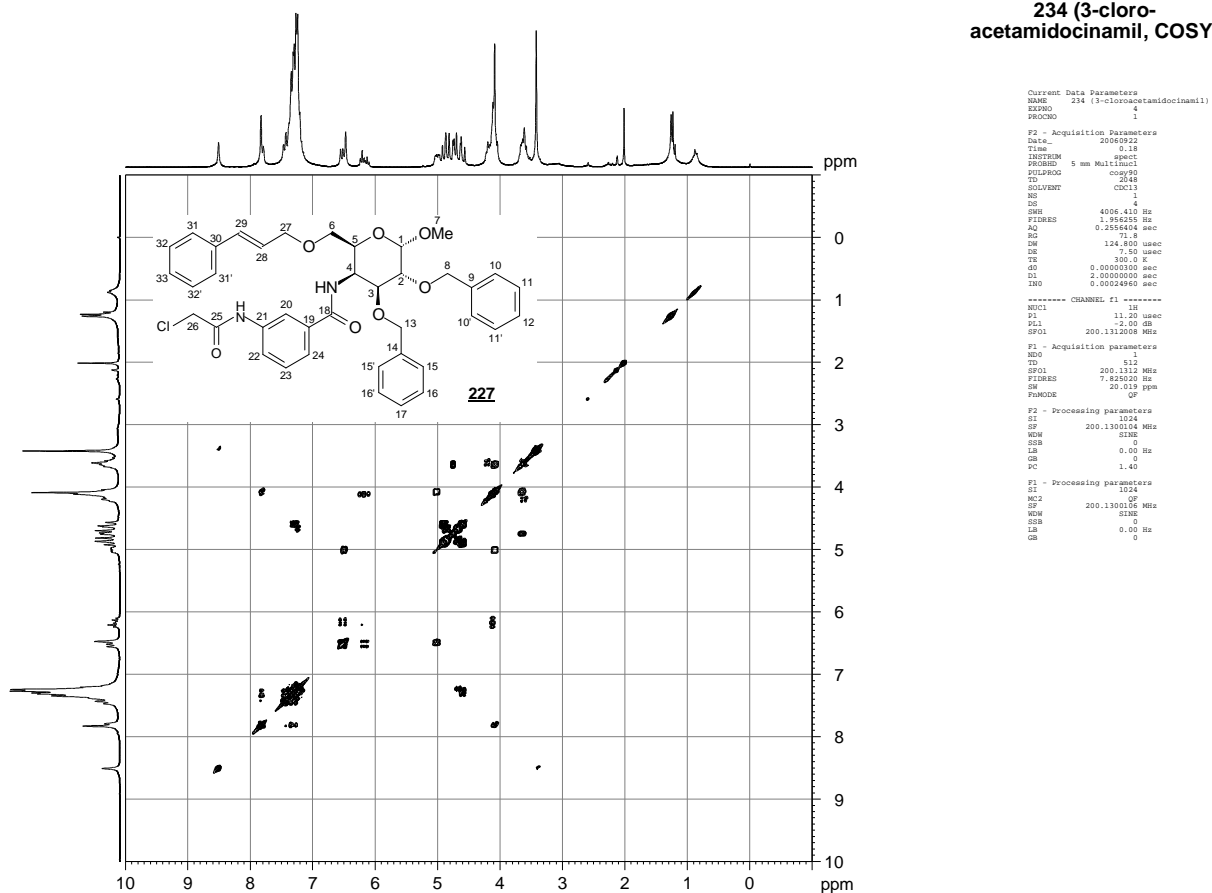
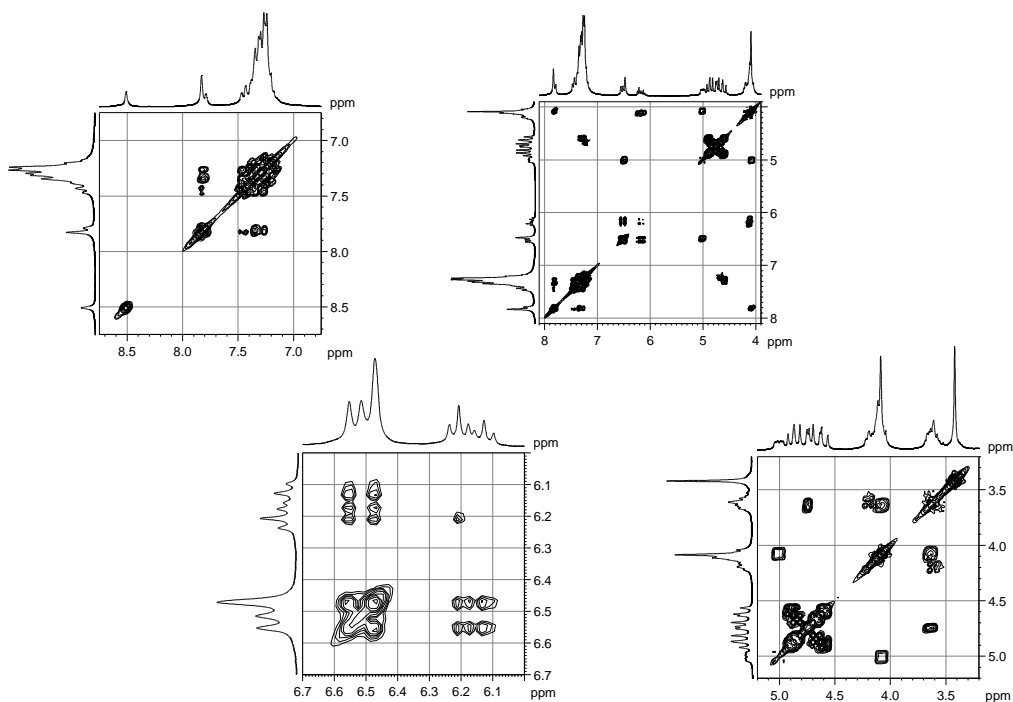
Espectro 59 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de **227** ( $\delta$ , 50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )Espectro 60 - Expansões do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de **227**

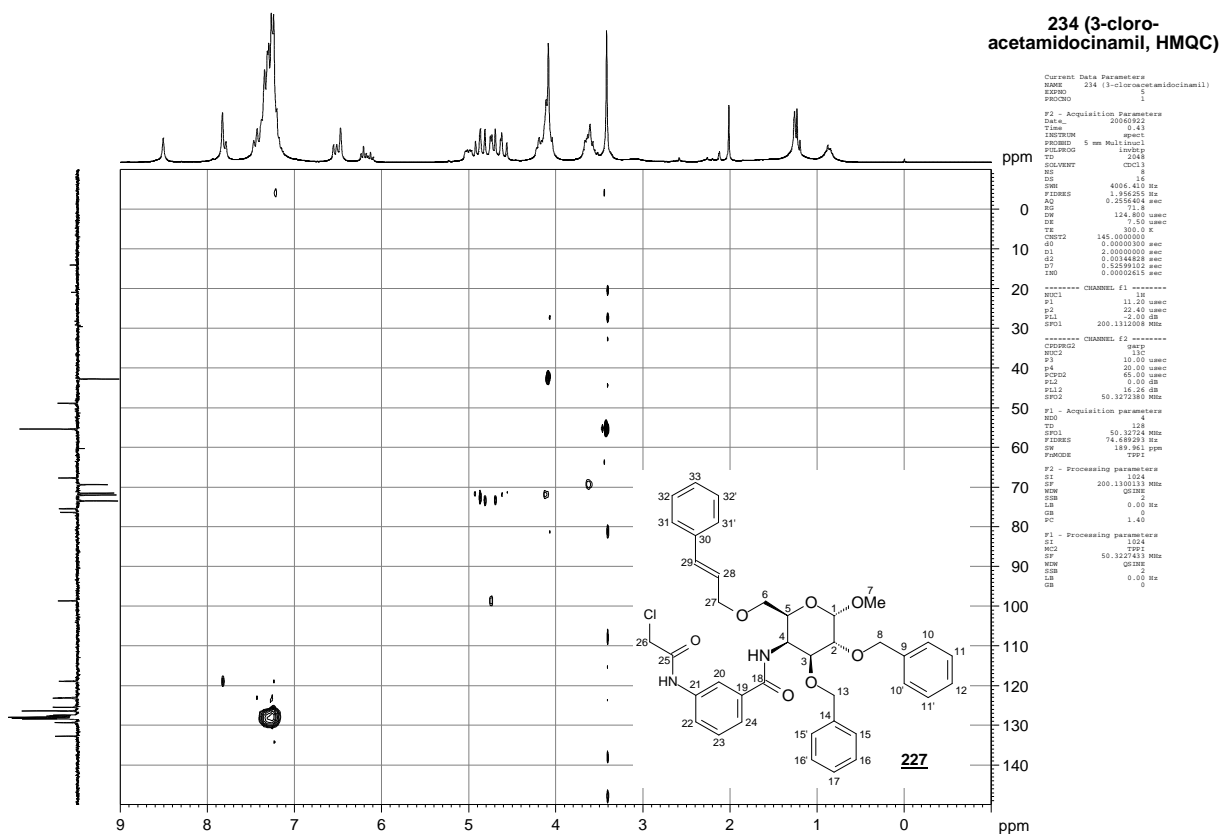


Espectro 61 - Subespectro DEPT135 de **227** ( $\delta$ , 50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

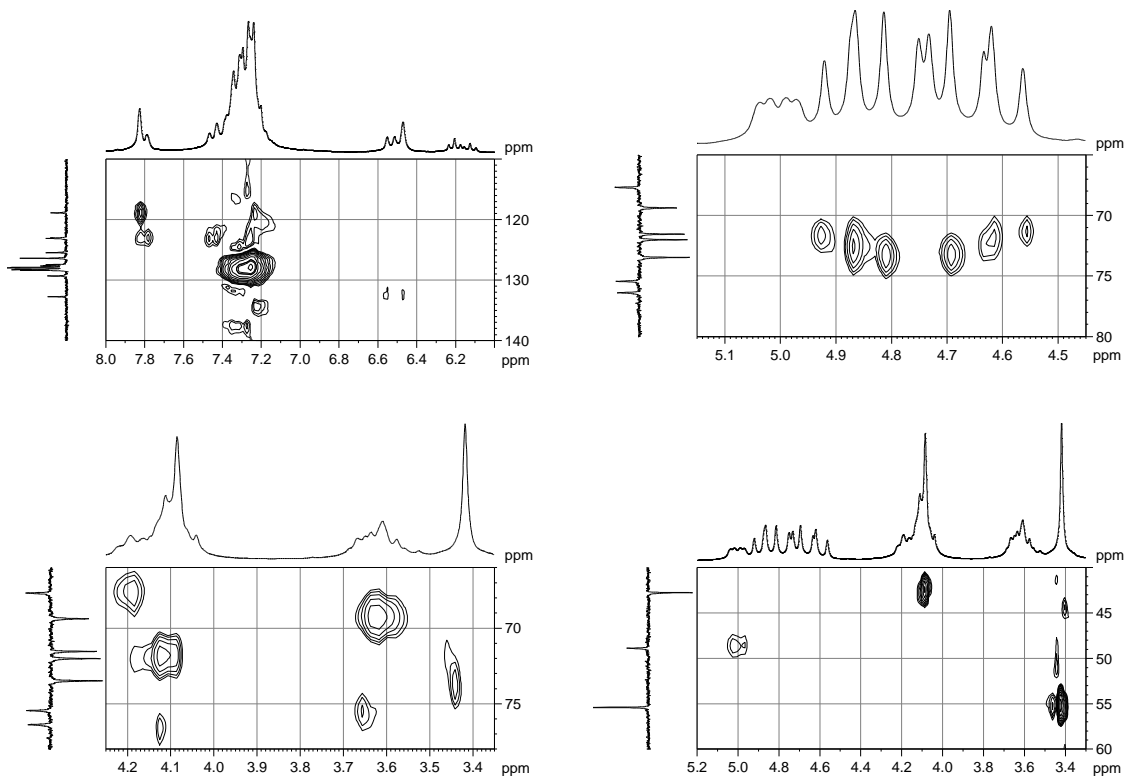


Espectro 62 - Expansões do subespectro DEPT135 de **227**

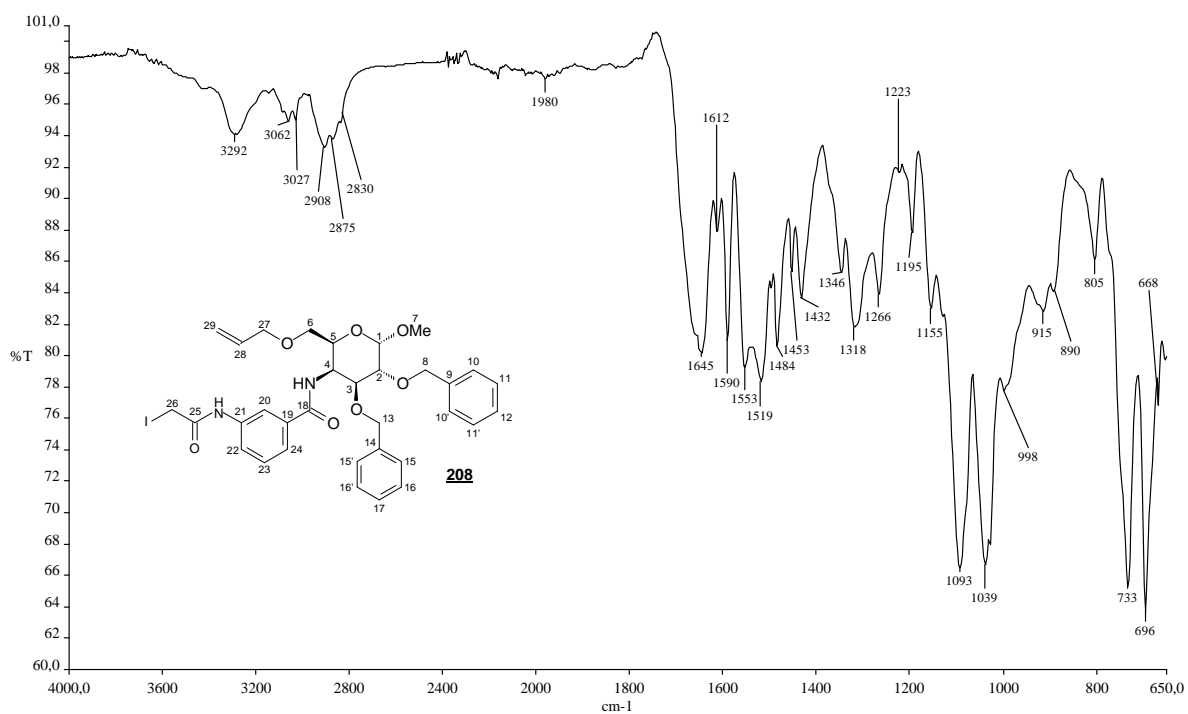
234 (3-cloro-  
acetamidocinamil, COSY)Espectro 63 - Mapa de contornos COSY de **227** ( $\delta$ , 200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )Espectro 64 - Expansões do mapa de contornos COSY de **227**



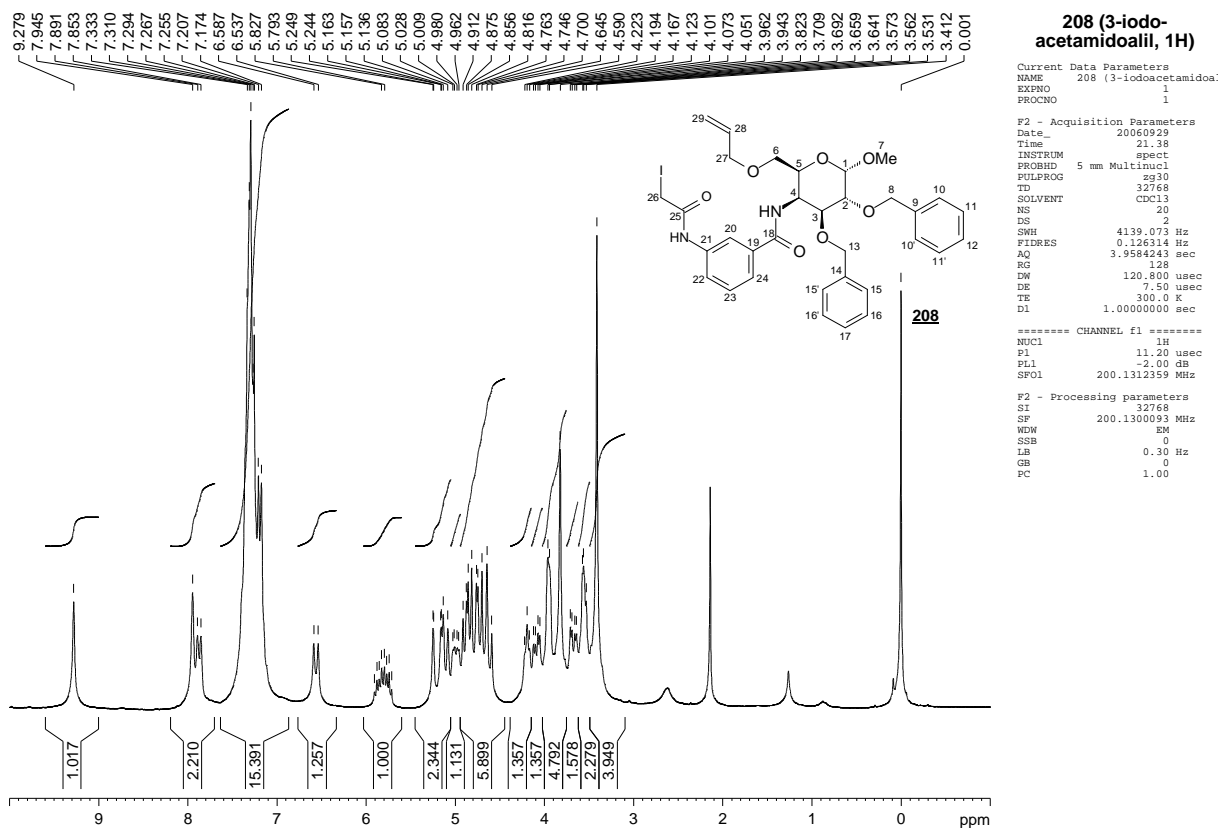
**Espectro 65 - Mapa de contornos HMQC de 227 ( $\delta$ , 200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**



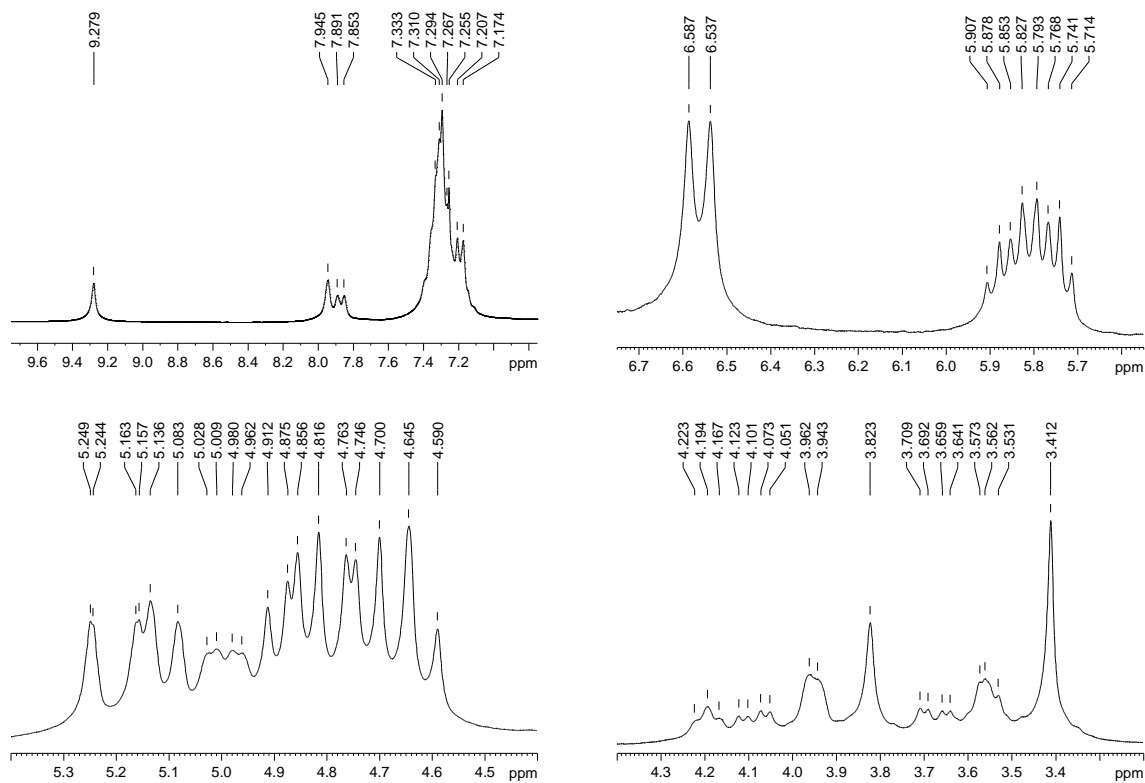
**Espectro 66 - Expansões do mapa de contornos HMQC de 227**



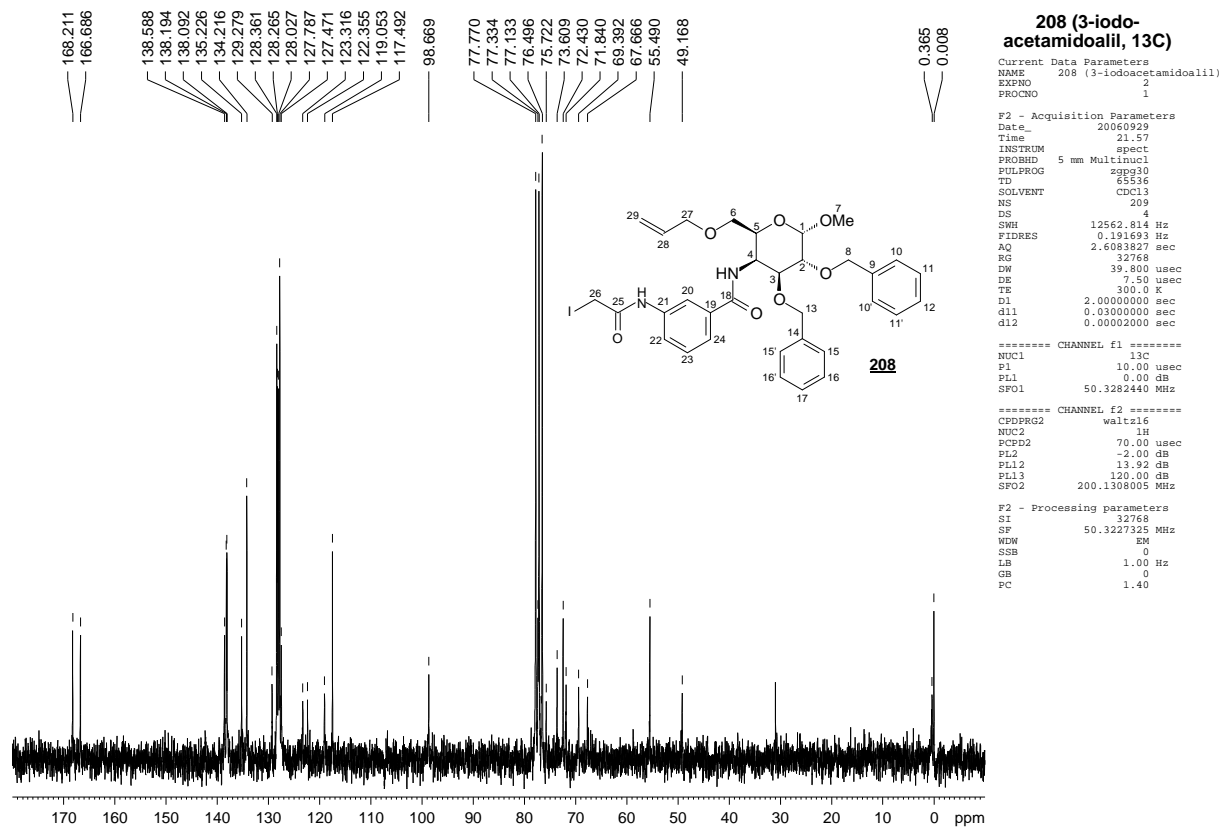
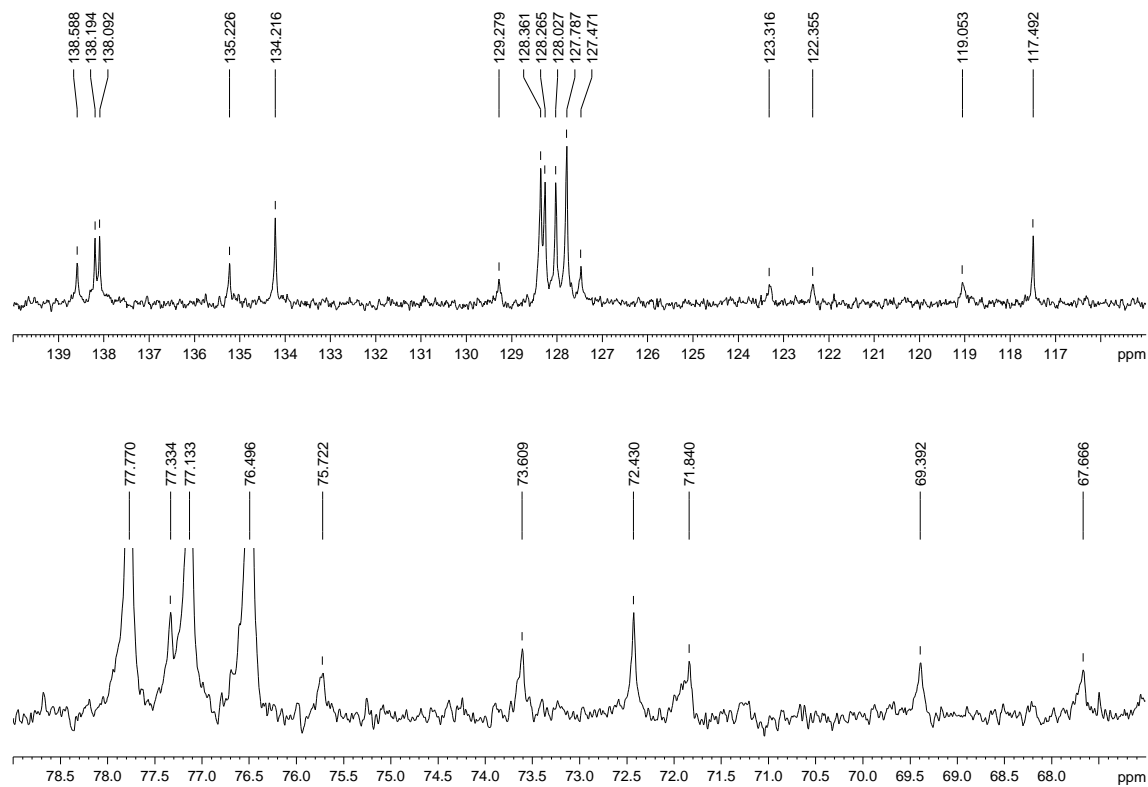
**Espectro 67** - Espectro de absorção no IV de **208** ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>, filme sólido)



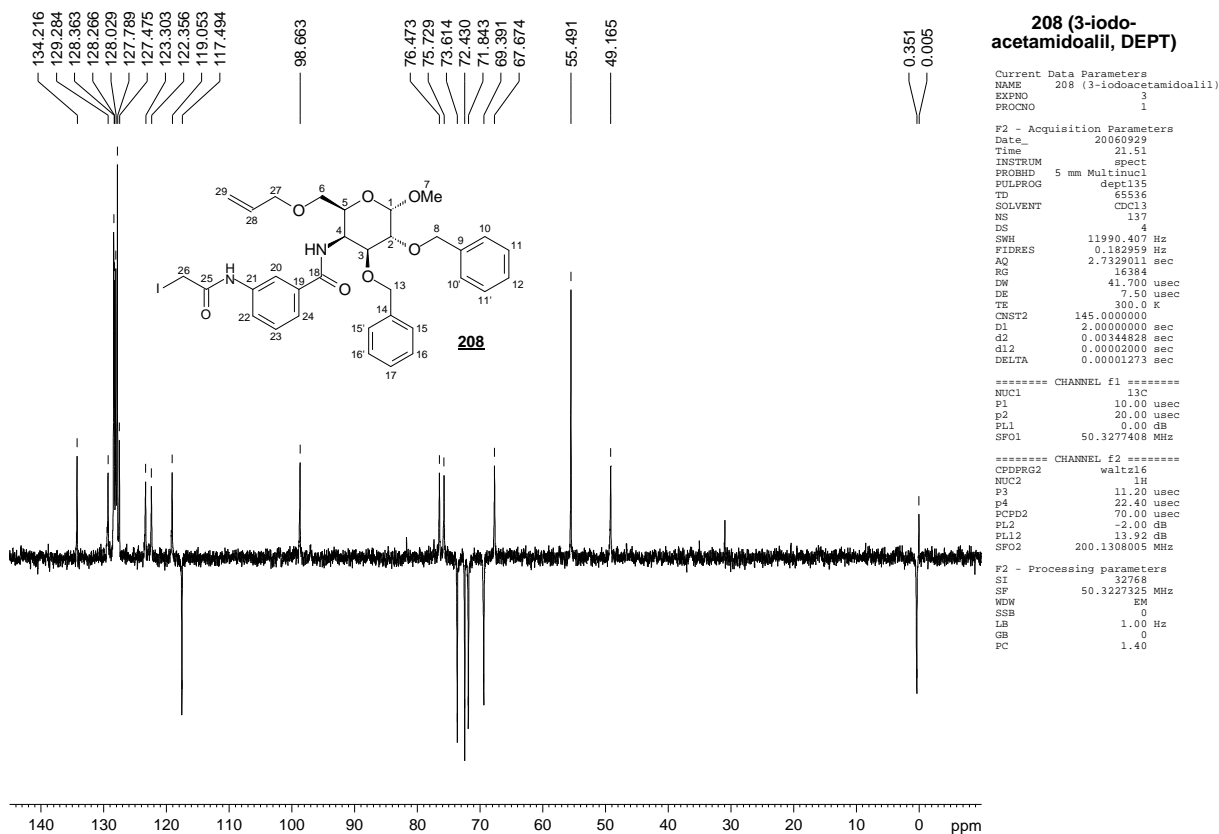
Espectro 68 - Espectro de RMN <sup>1</sup>H de **208** (δ, 200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



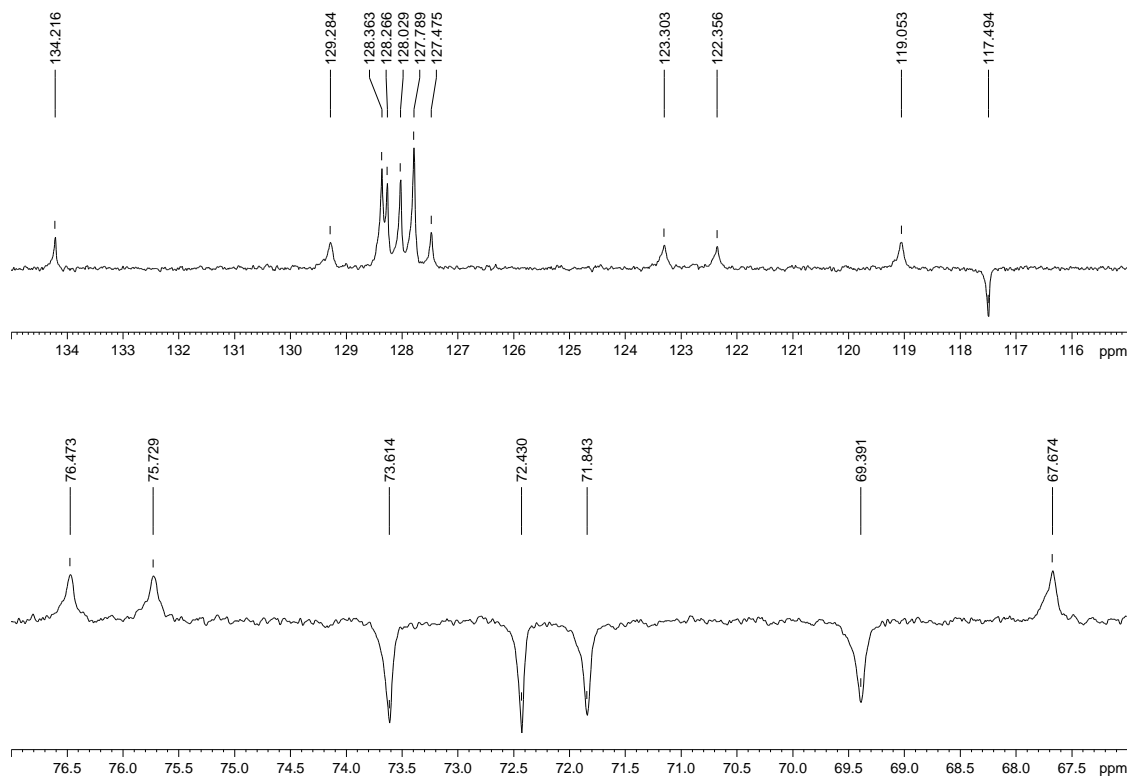
Espectro 69 - Expansões do espectro de RMN <sup>1</sup>H de **208**

Espectro 70 - Espectro de RMN <sup>13</sup>C de **208** ( $\delta$ , 50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)Espectro 71 - Expansões do espectro de RMN <sup>13</sup>C de **208**

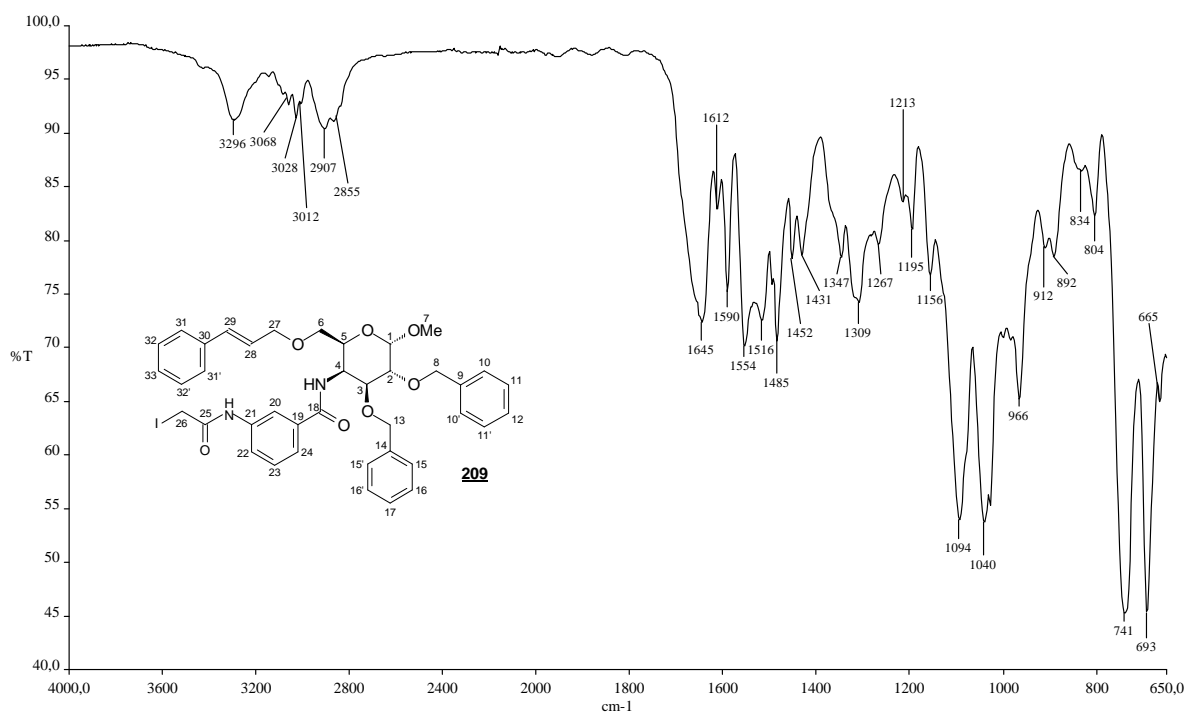




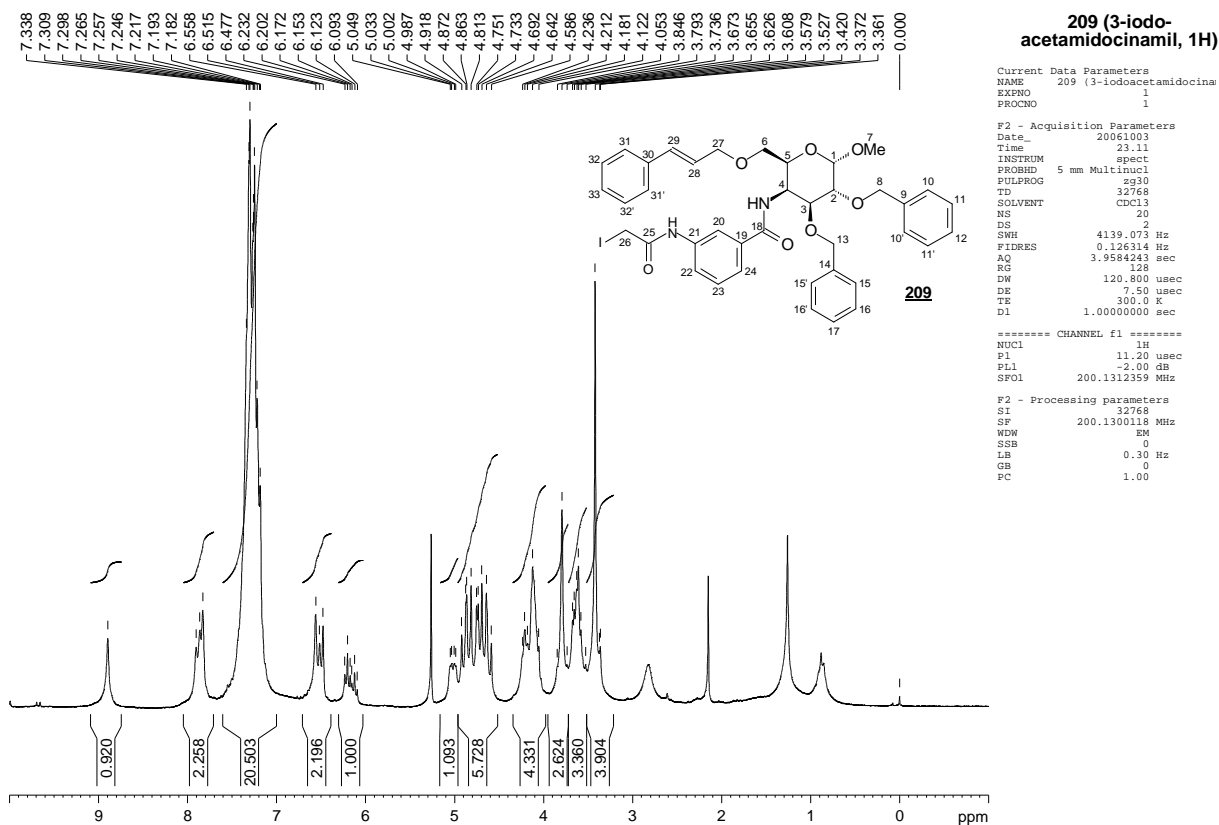
Espectro 72 - Subespectro DEPT135 de **208** ( $\delta$ , 50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



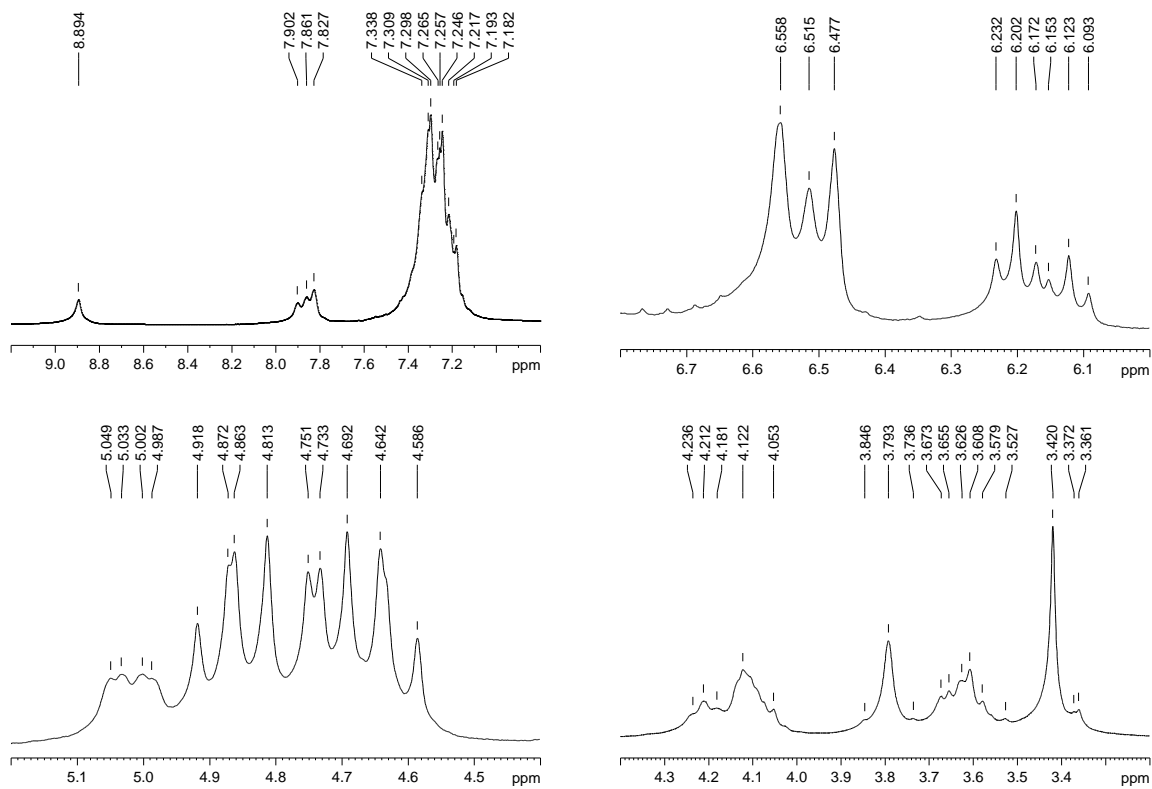
Espectro 73 - Expansões do subespectro DEPT135 de **208**



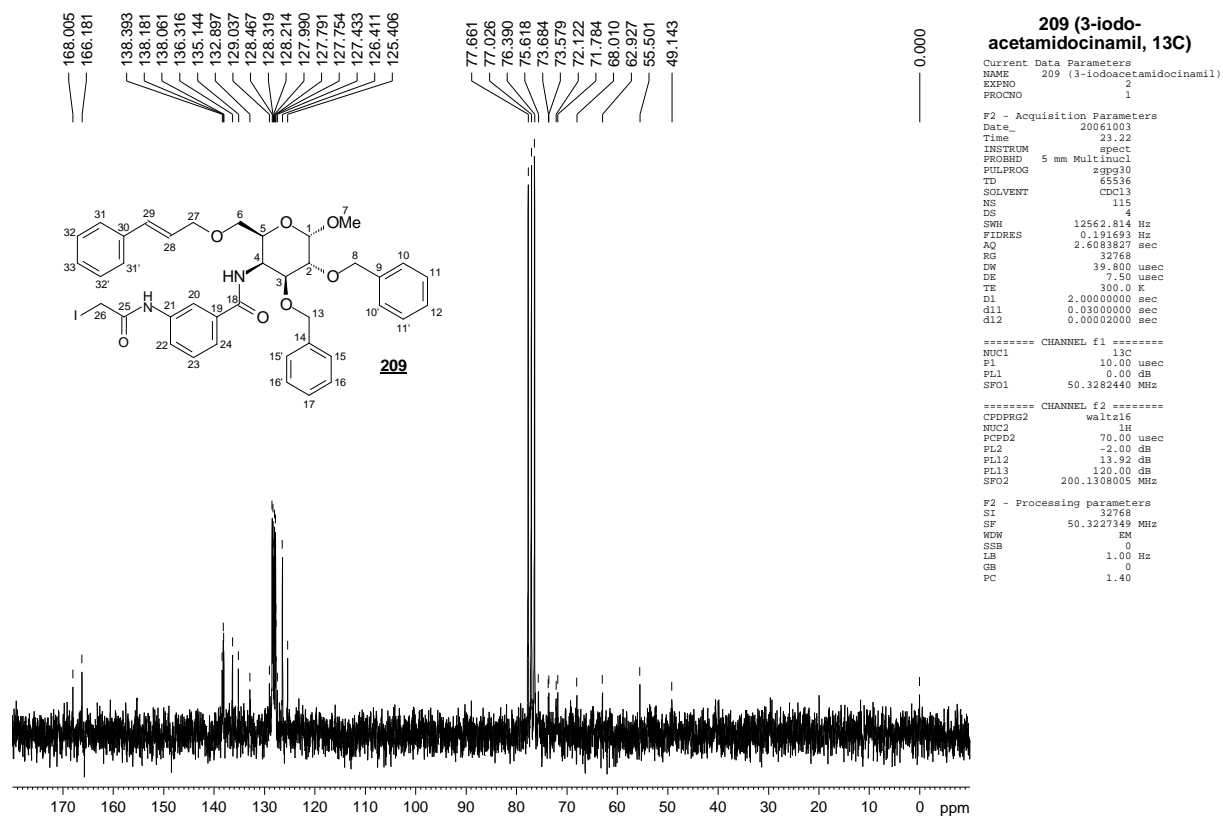
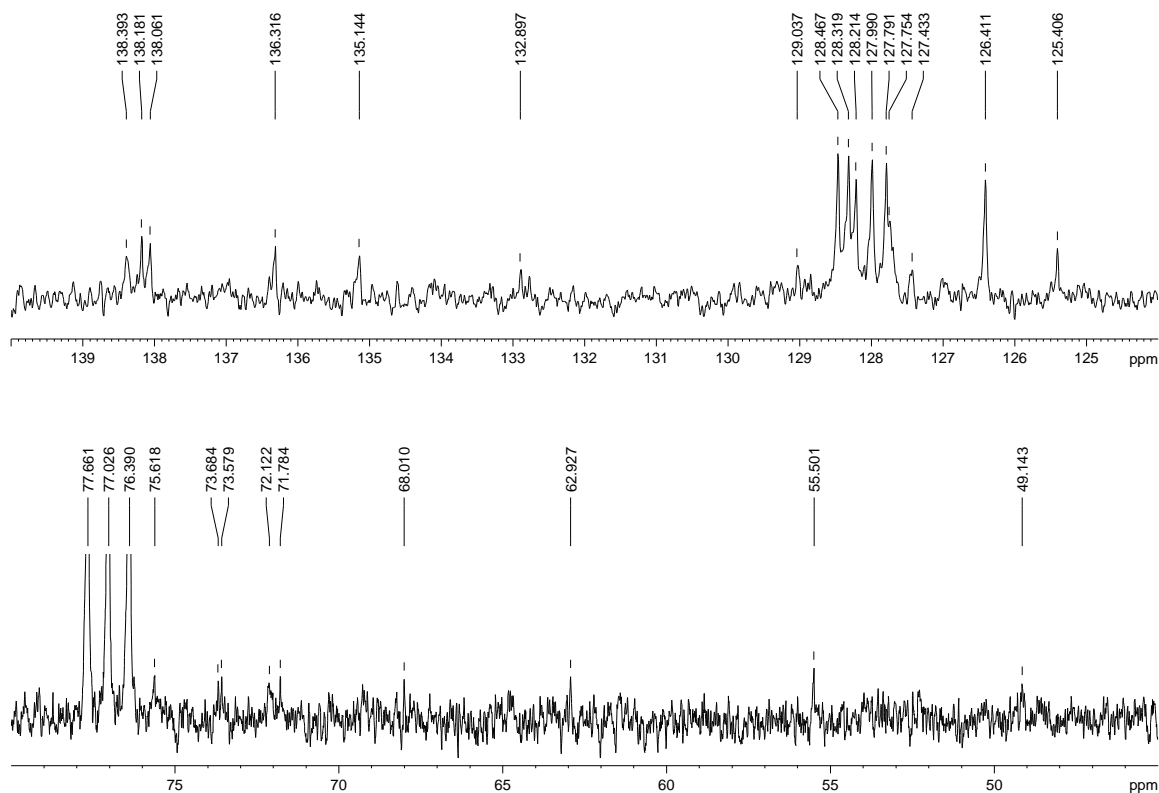
**Espectro 74** - Espectro de absorção no IV de **209** ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>, filme sólido)

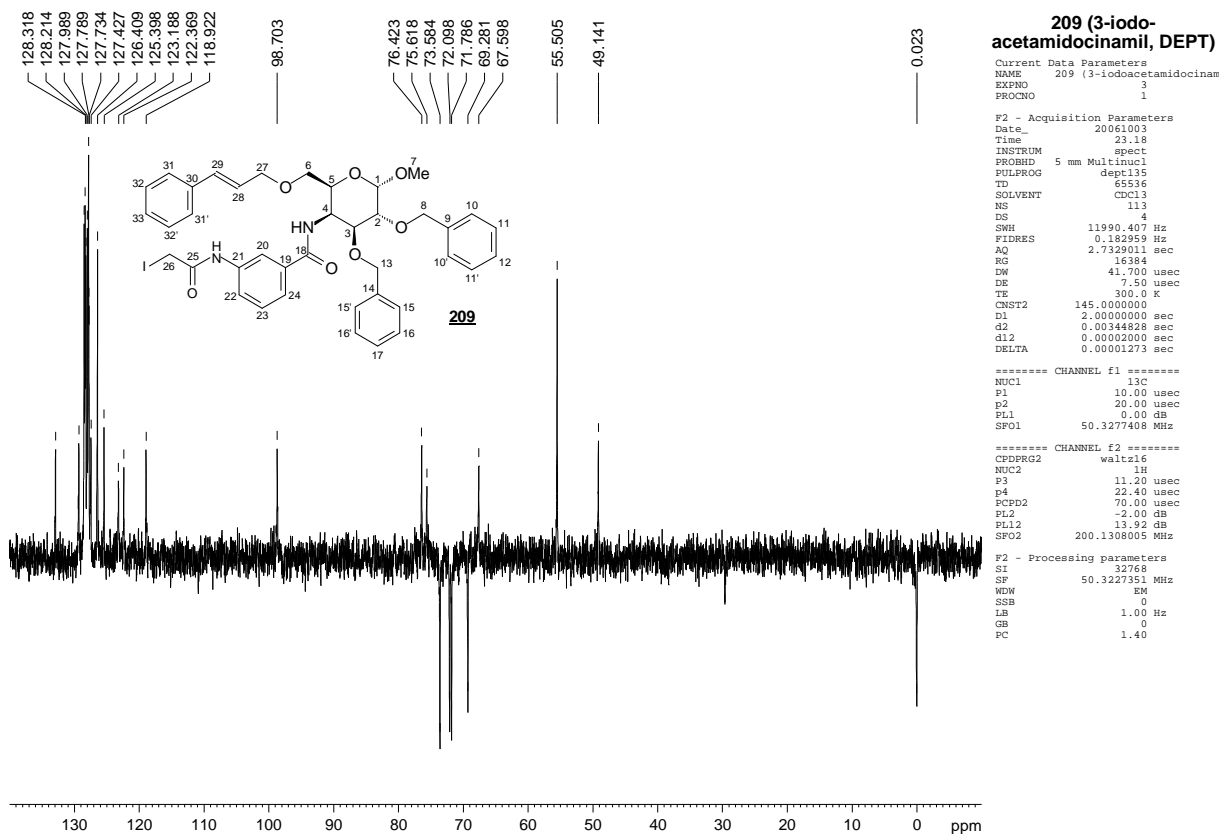


Espectro 75 - Espectro de RMN <sup>1</sup>H de **209** (δ, 200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

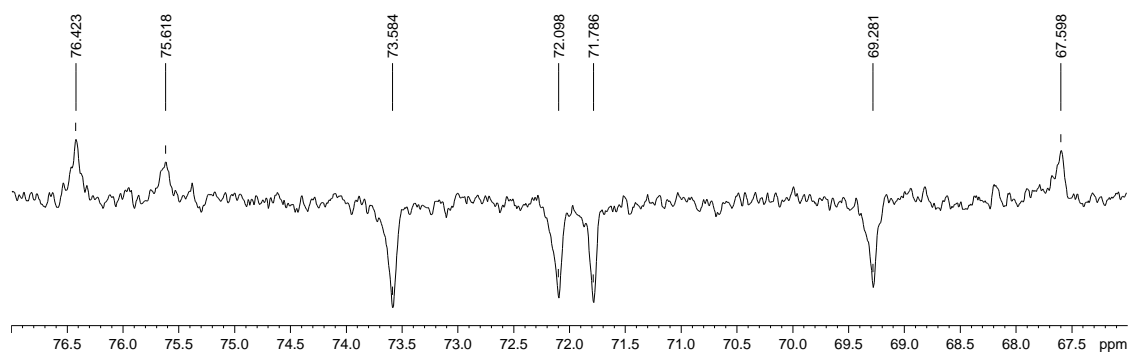
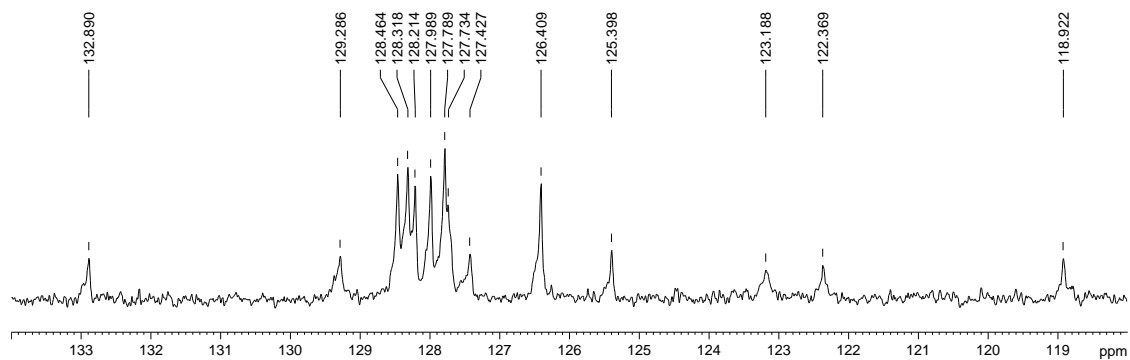


Espectro 76 - Expansões do espectro de RMN <sup>1</sup>H de **209**

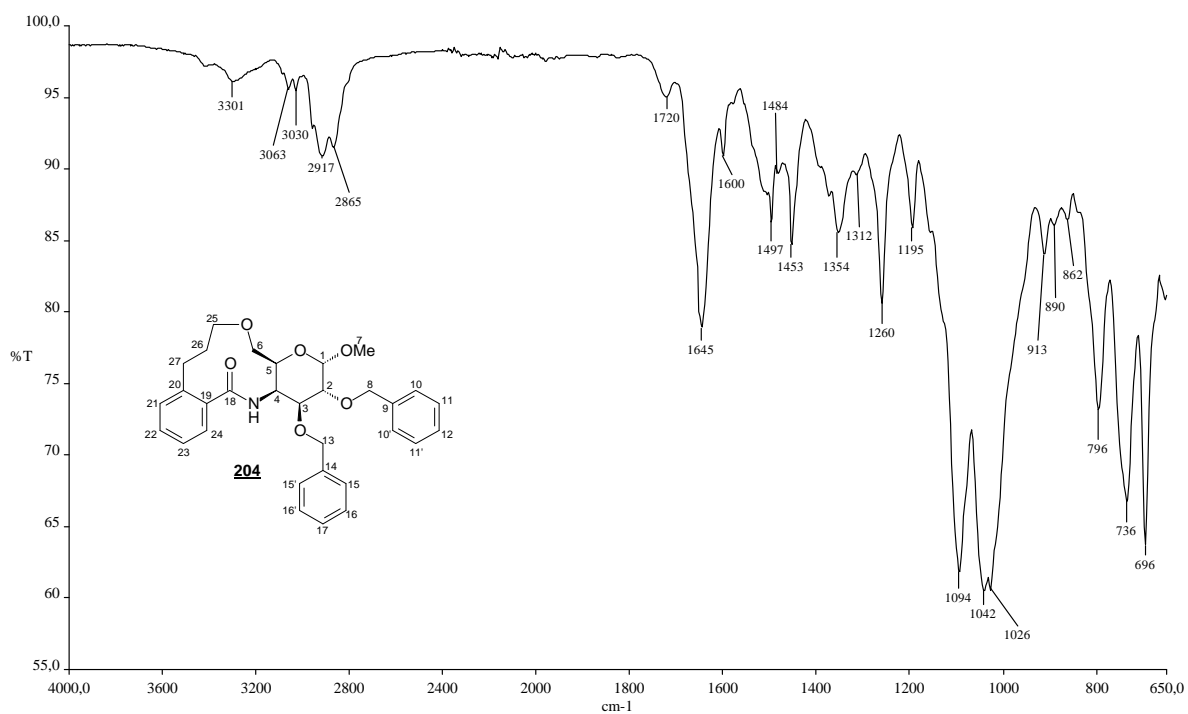
Espectro 77 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de **209** ( $\delta$ , 50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )Espectro 78 - Expansões do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de **209**



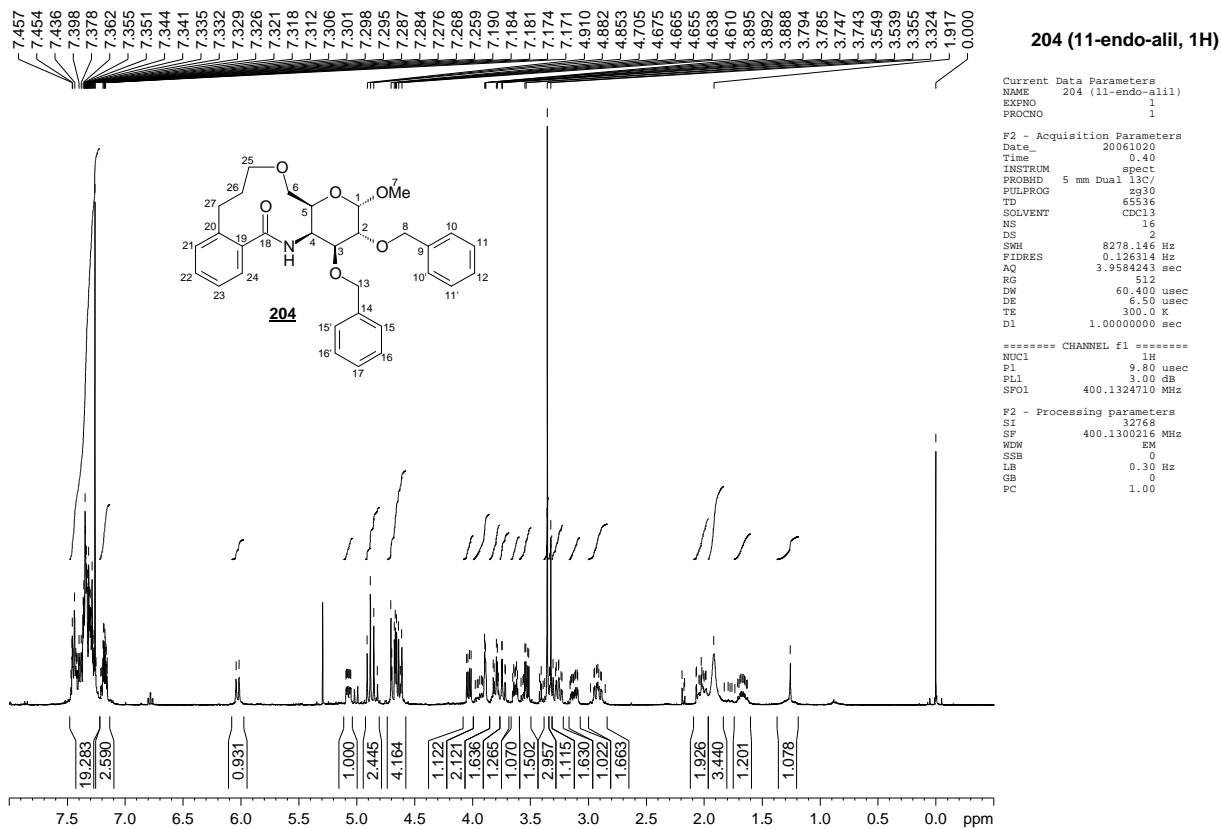
Espectro 79 - Subespectro DEPT135 de **209** ( $\delta$ , 50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



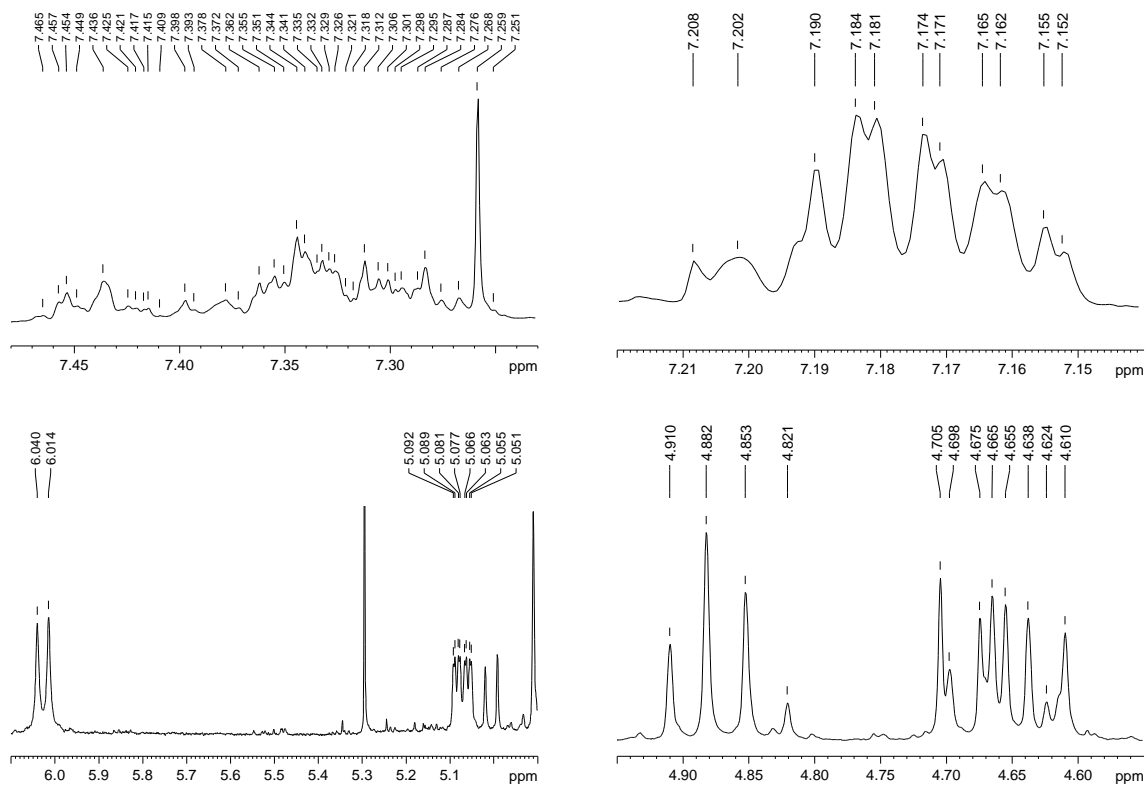
Espectro 80 - Expansões do subespectro DEPT135 de **209**



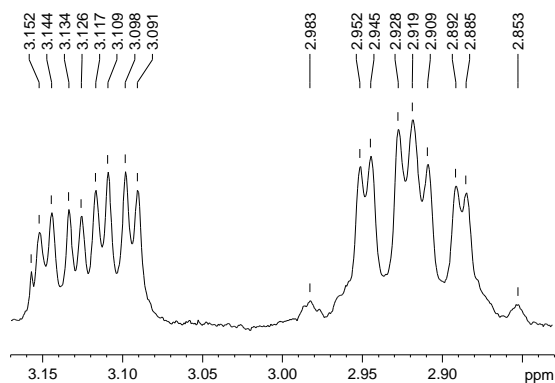
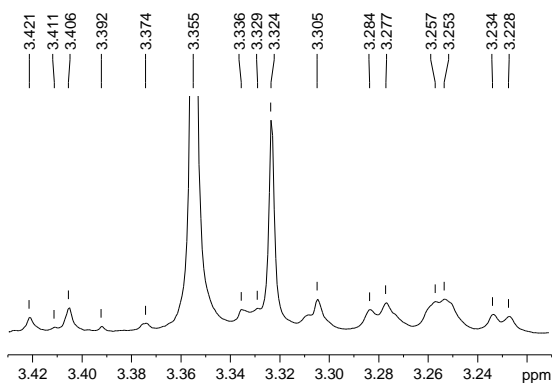
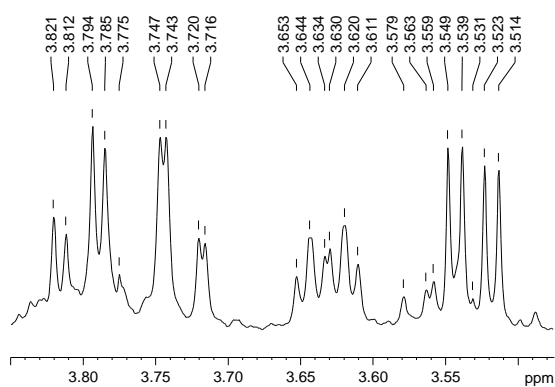
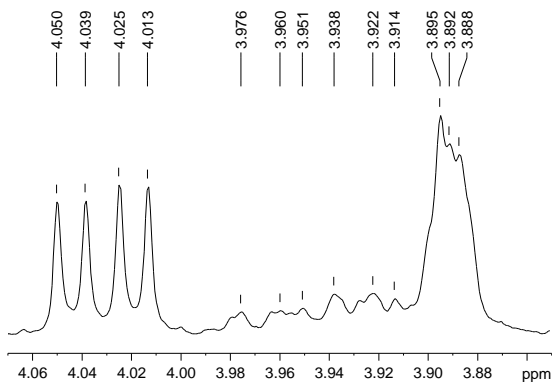
**Espectro 81** - Espectro de absorção no IV de **204** ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>, filme sólido)



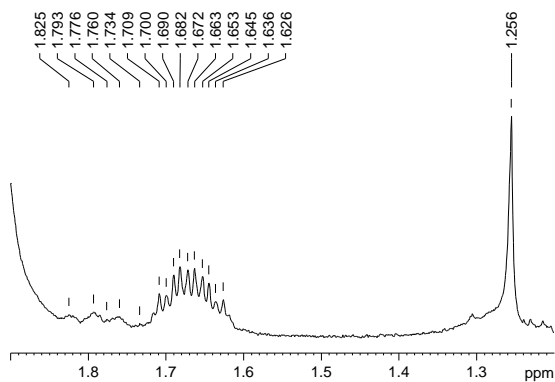
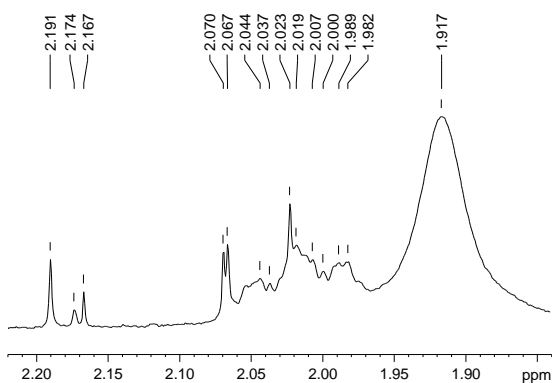
**Espectro 82 - Espectro de RMN <sup>1</sup>H de 204 (δ, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**



**Espectro 83 - 1º grupo de expansões do espectro de RMN <sup>1</sup>H de 204**

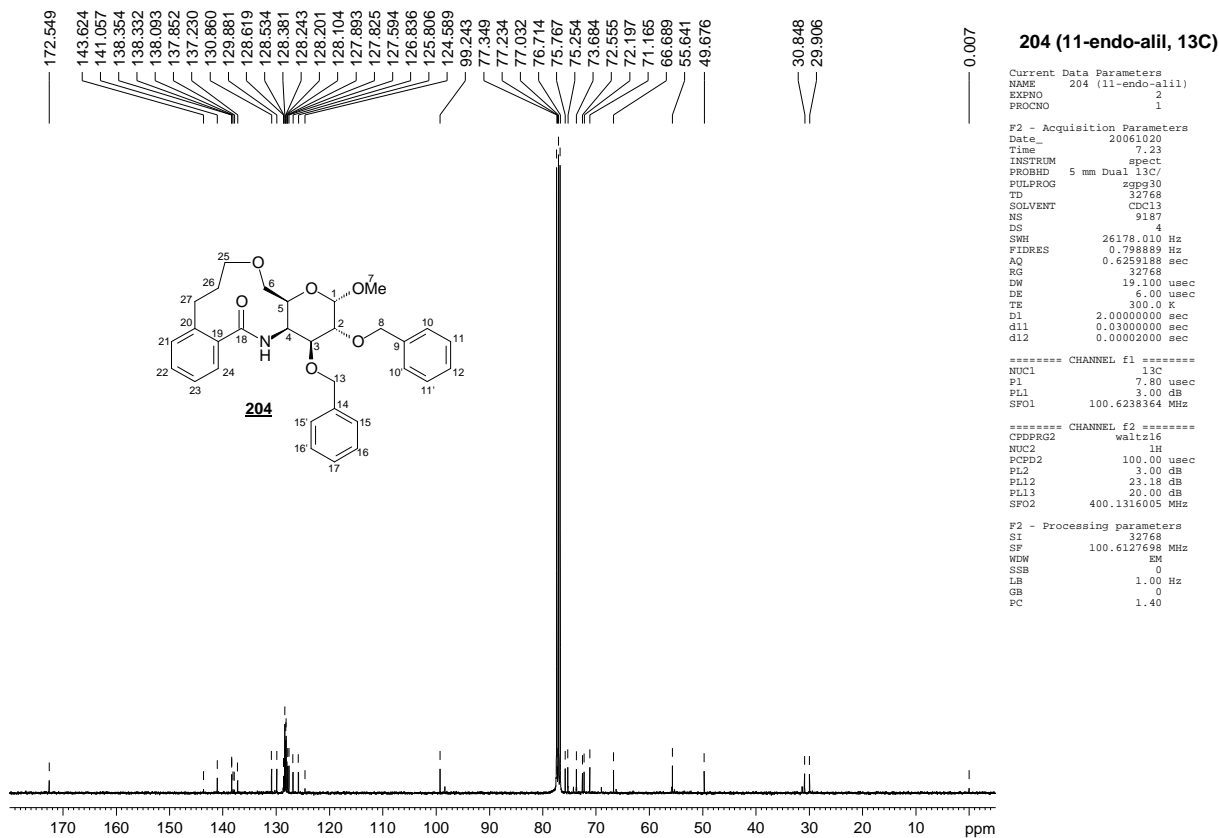


**Espectro 84 - 2º grupo de expansões do espectro de RMN  $^1\text{H}$  de 204**

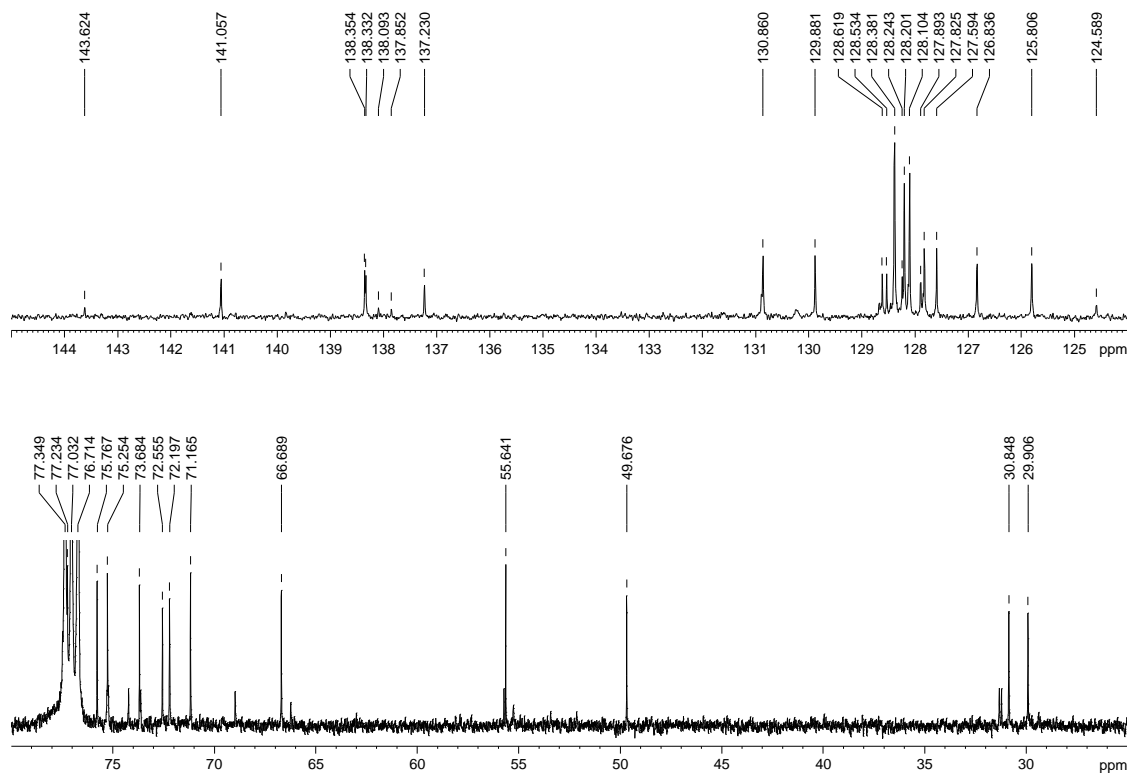


**Espectro 85 - 3º grupo de expansões do espectro de RMN  $^1\text{H}$  de 204**

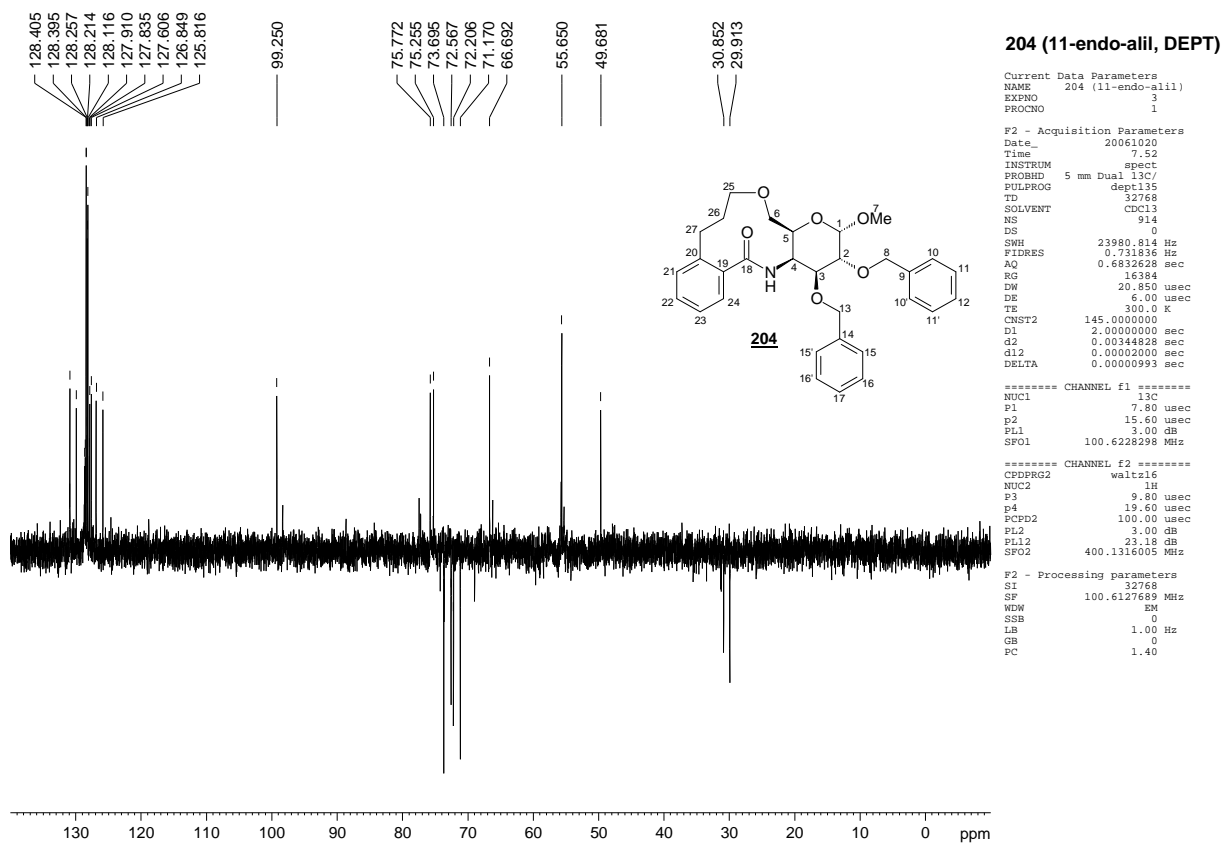
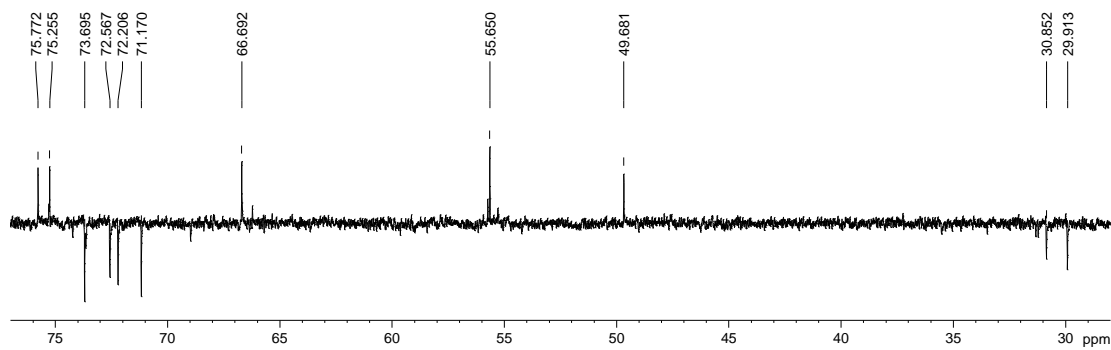
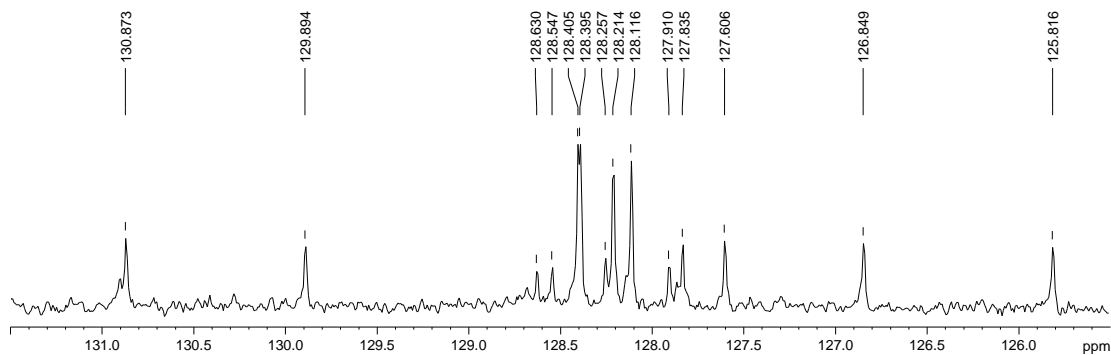




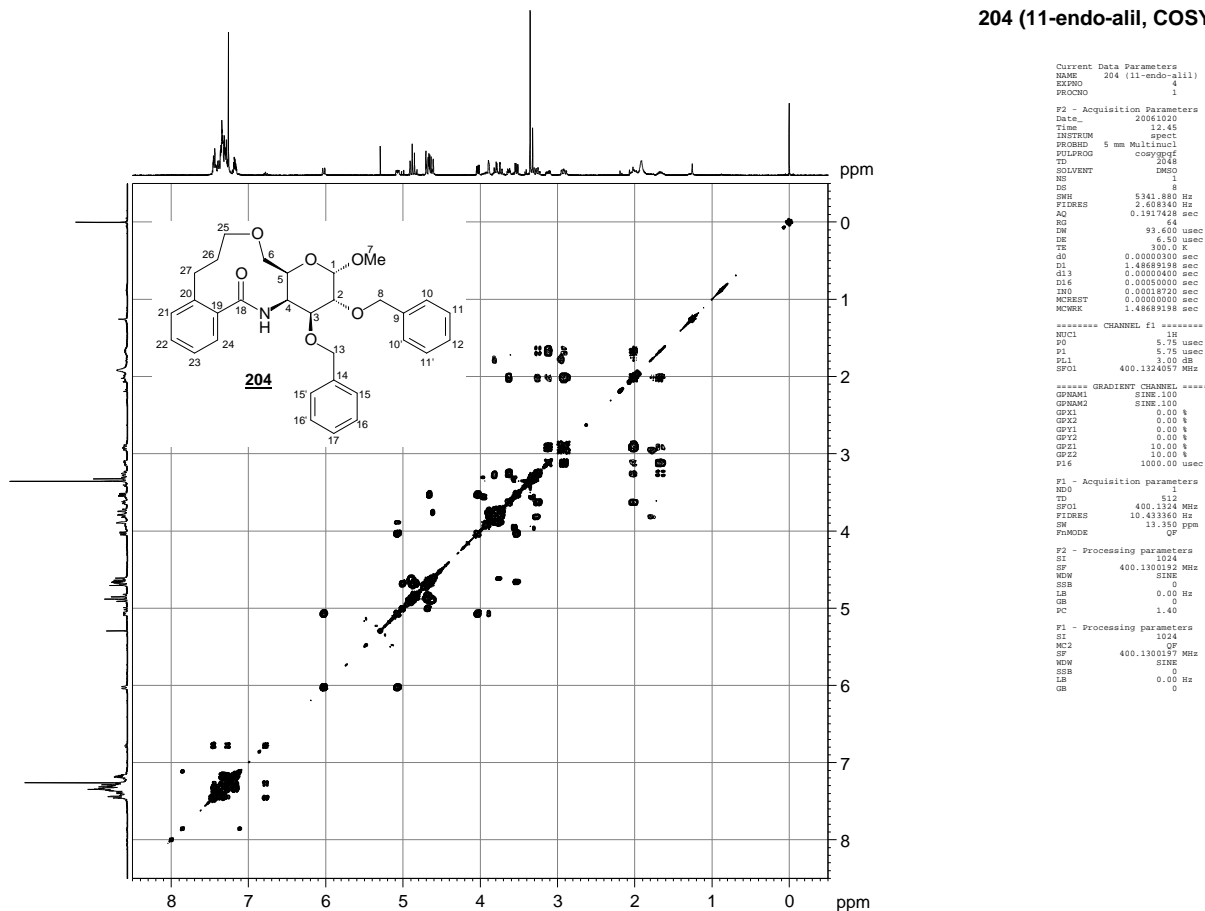
Espectro 86 - Espectro de RMN <sup>13</sup>C de 204 (δ, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



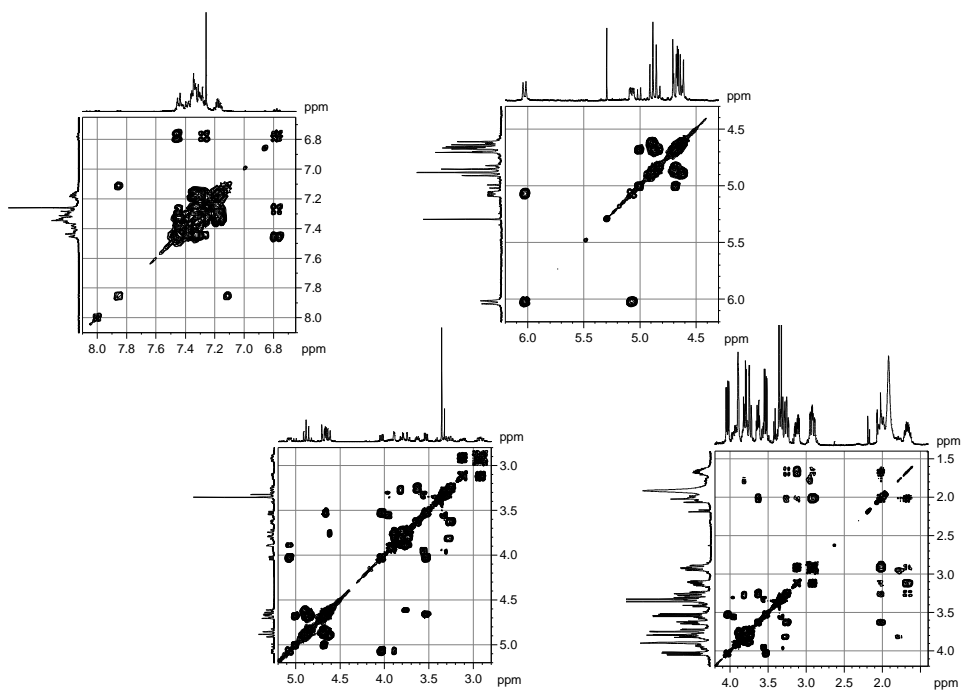
Espectro 87 - Expansões do espectro de RMN <sup>13</sup>C de 204

Espectro 88 - Subespectro DEPT135 de **204** ( $\delta$ , 100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)Espectro 89 - Expansões do subespectro DEPT135 de **204**

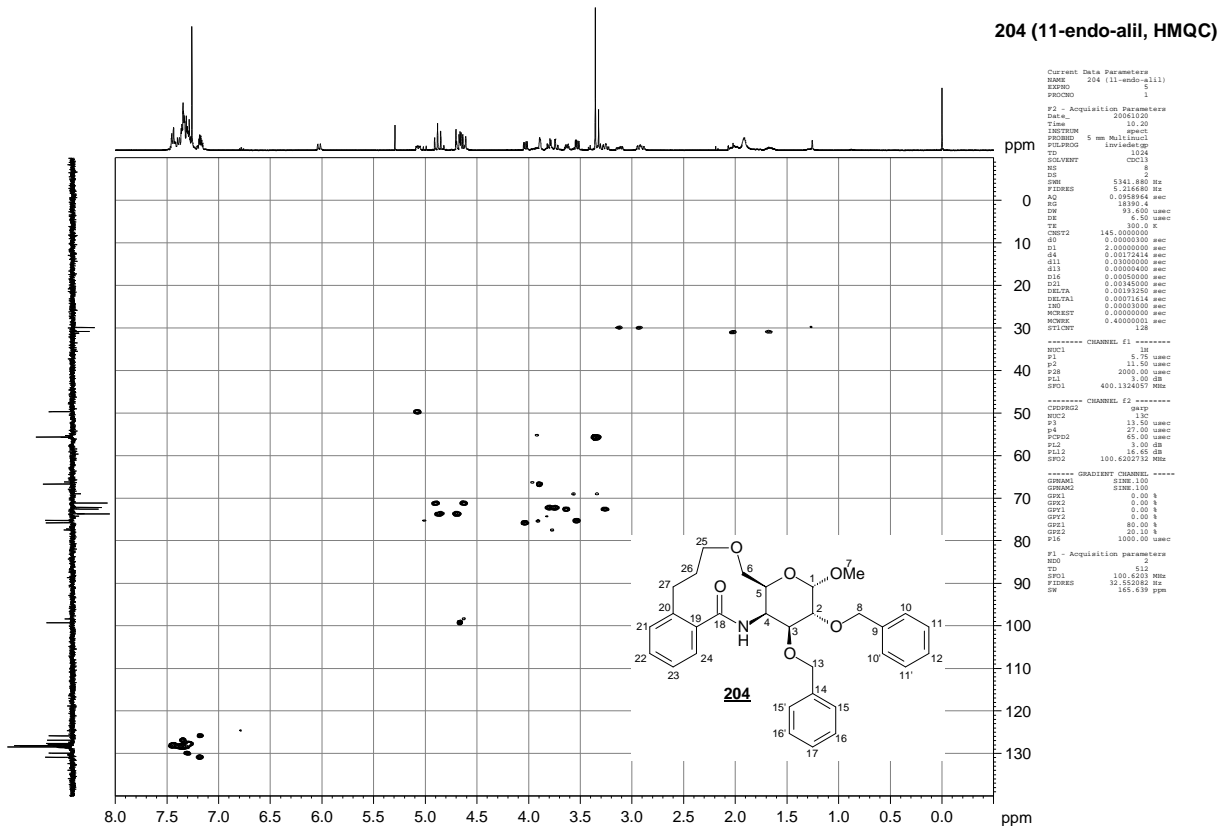
204 (11-endo-alli, COSY)



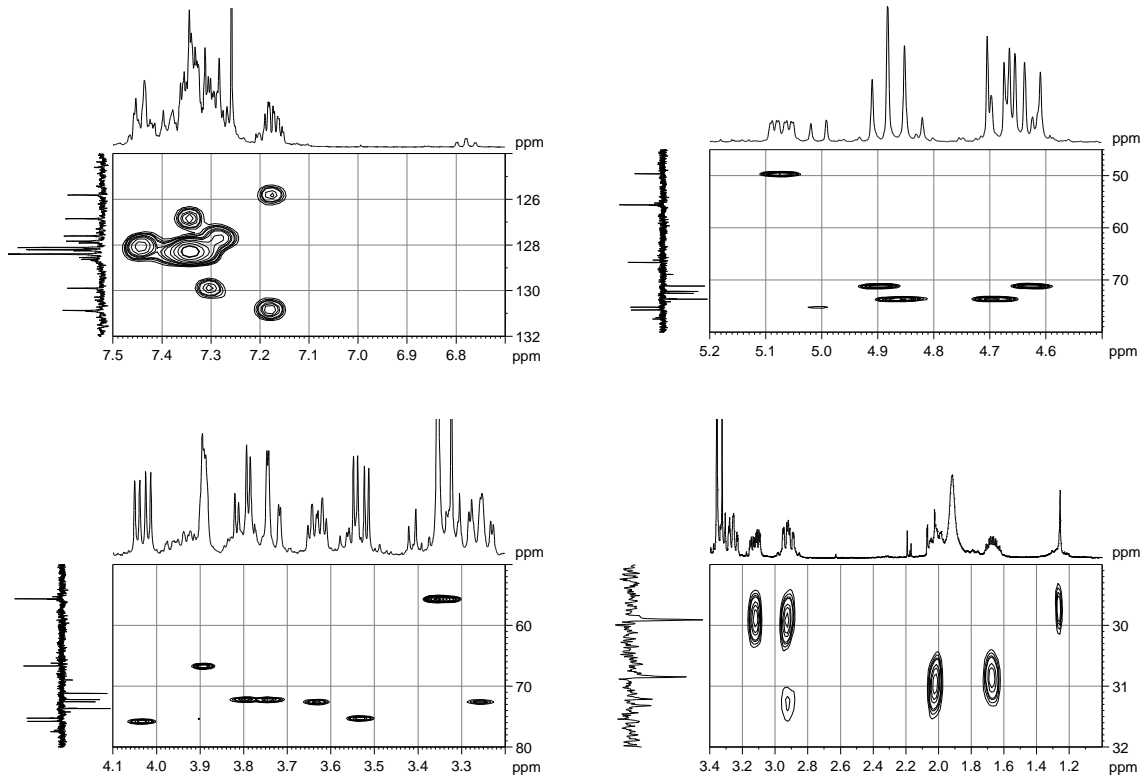
Espectro 90 - Mapa de contornos COSY de **204** ( $\delta$ , 400 MHz, DMSO- $d_6$ )



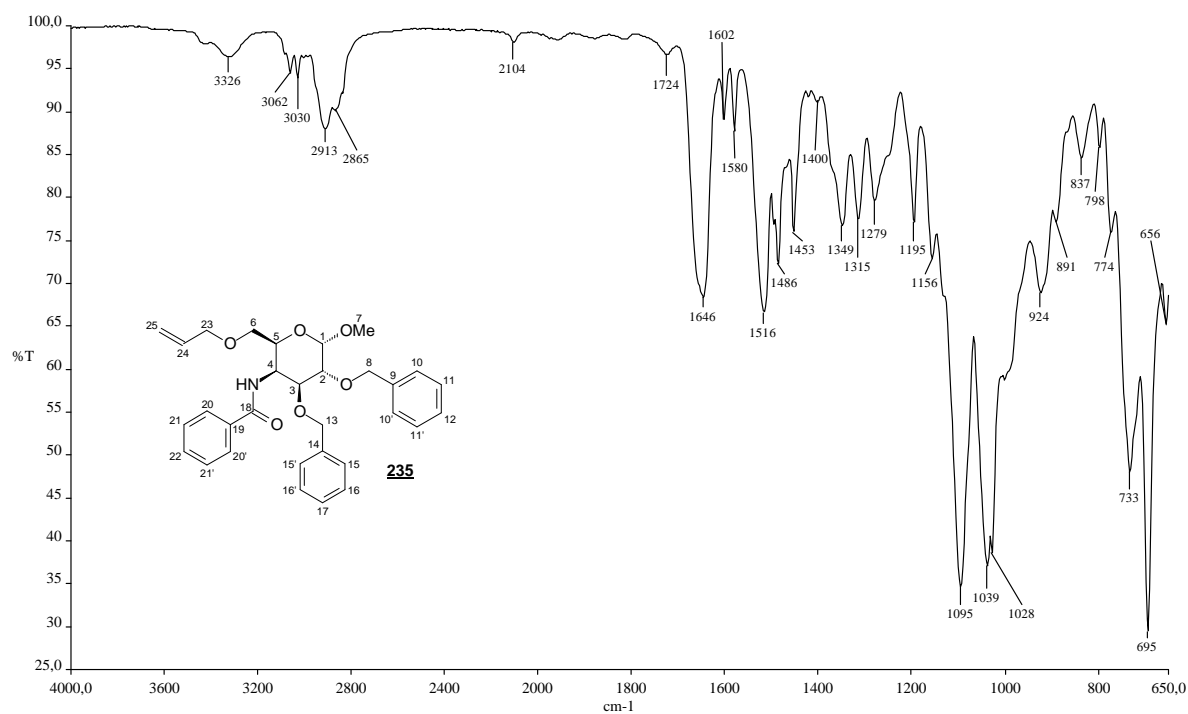
Espectro 91 - Expansões do mapa de contornos COSY de **204**



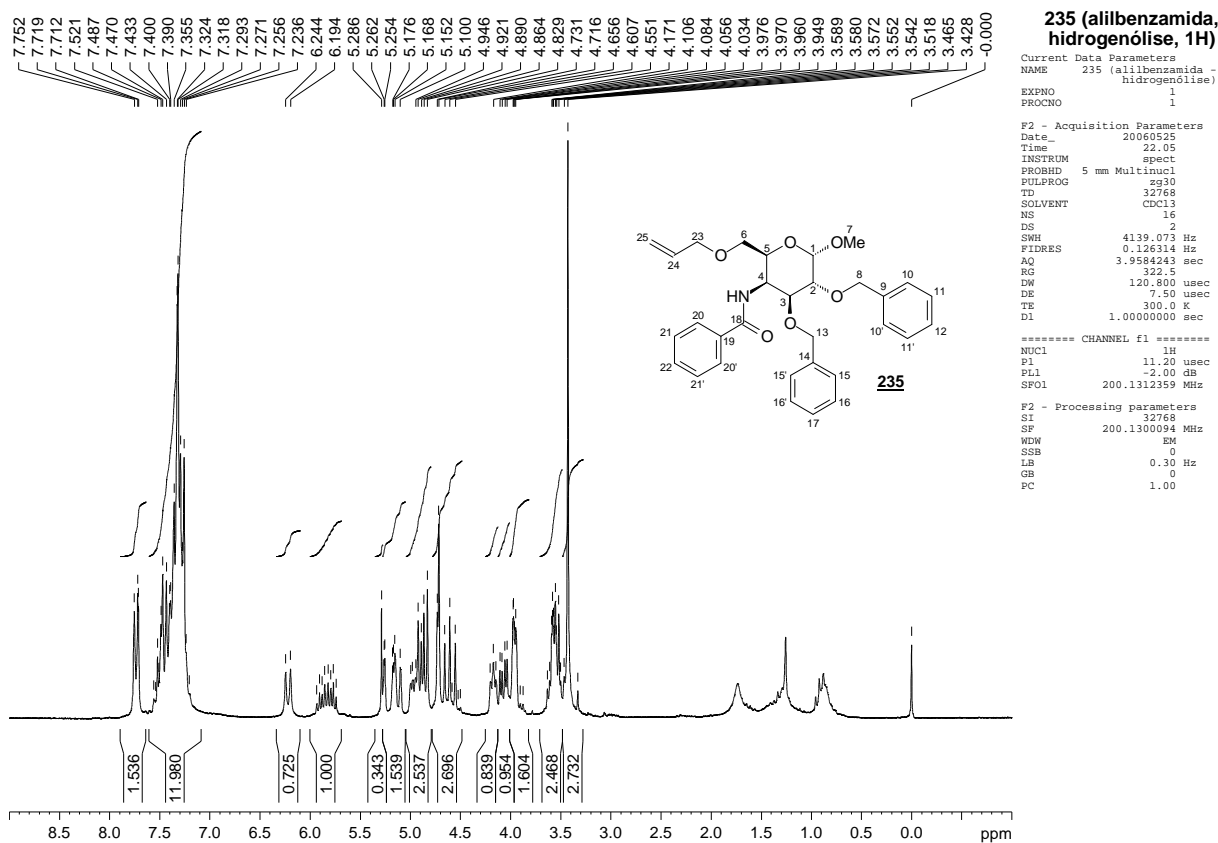
Espectro 92 - Mapa de contornos HMQC de **204** ( $\delta$ , 400 MHz,  $CDCl_3$ )



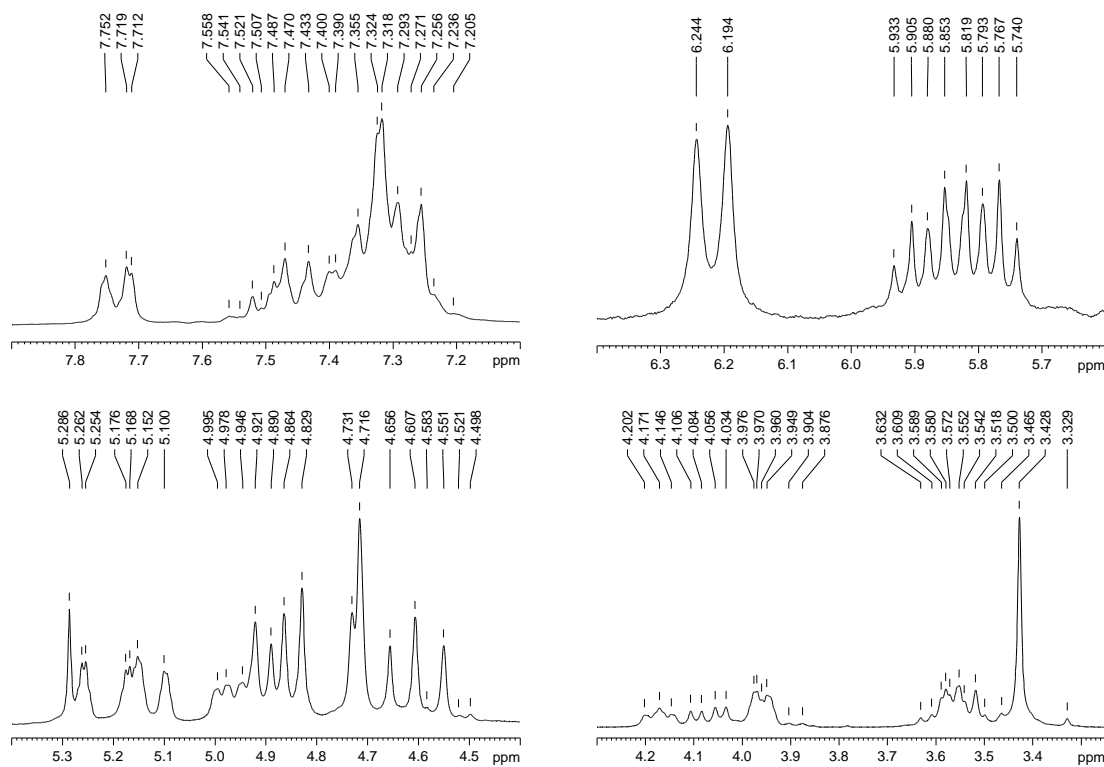
Espectro 93 - Expansões do mapa de contornos HMQC de **204**



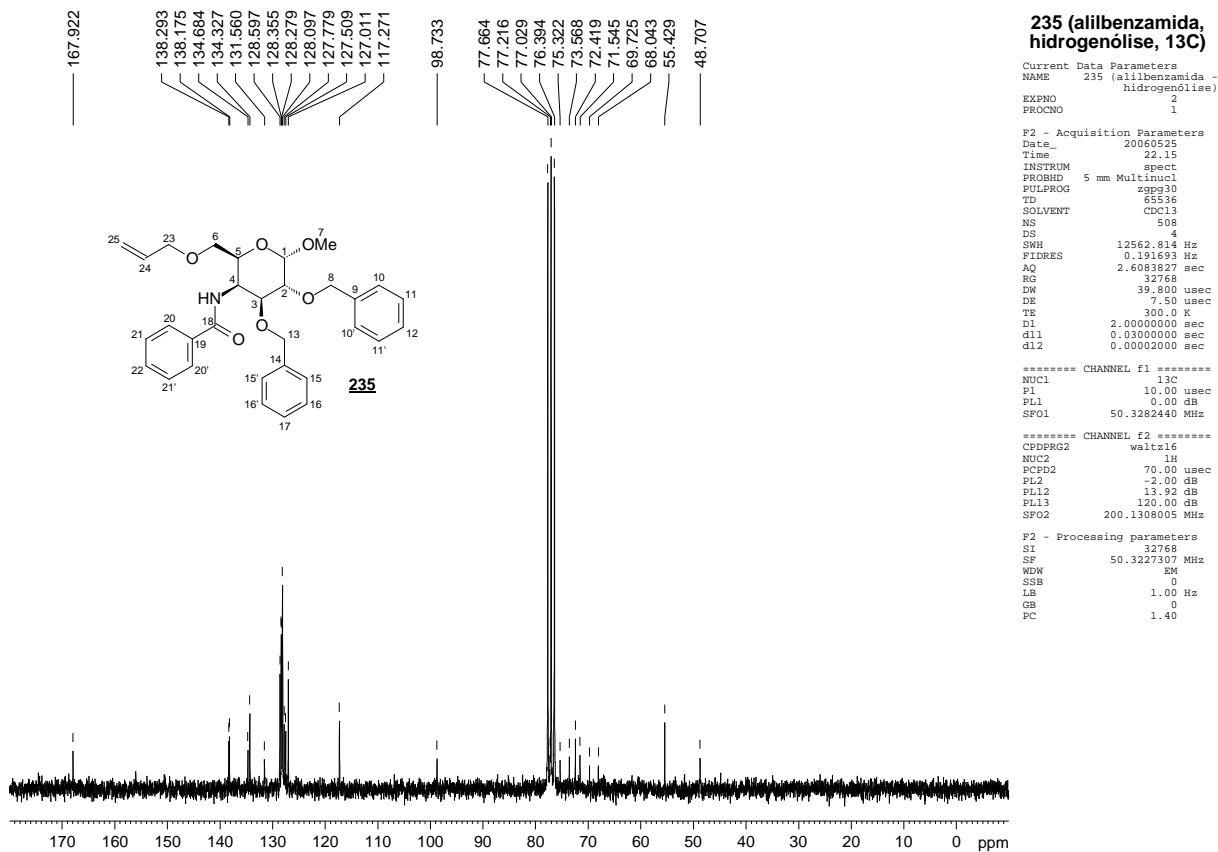
**Espectro 94** - Espectro de absorção no IV de **235** (v, cm<sup>-1</sup>, filme oleoso)



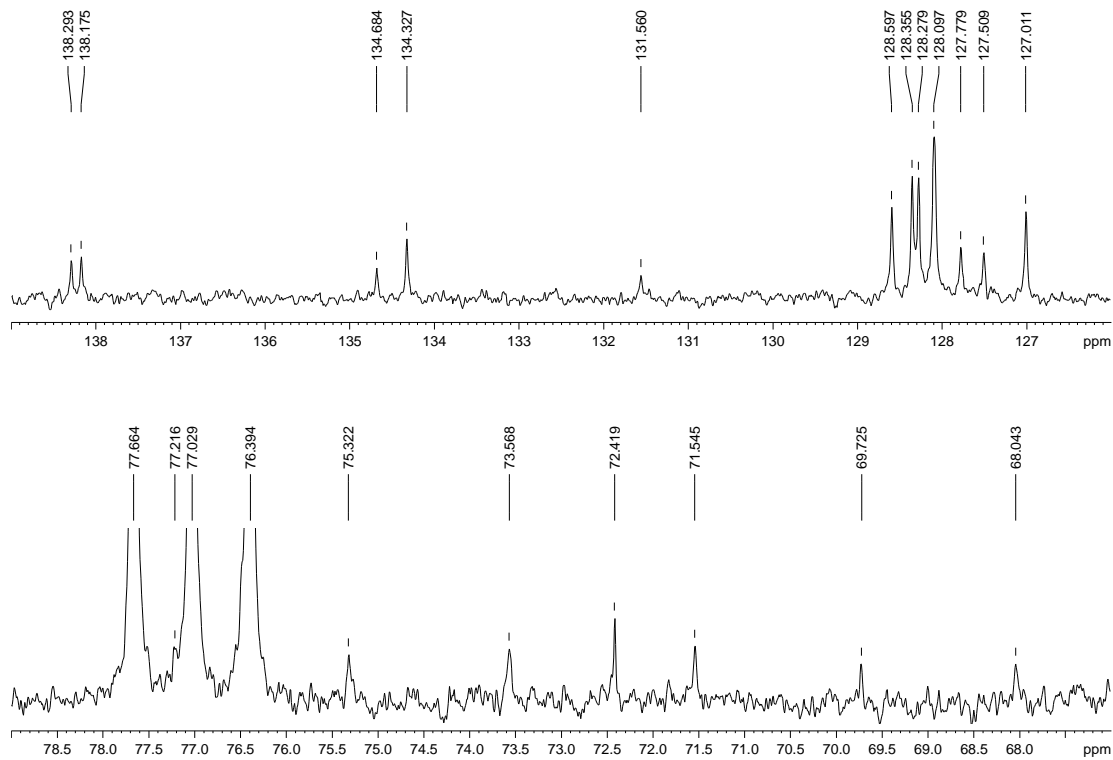
**Espectro 95 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de 235 ( $\delta$ , 200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**



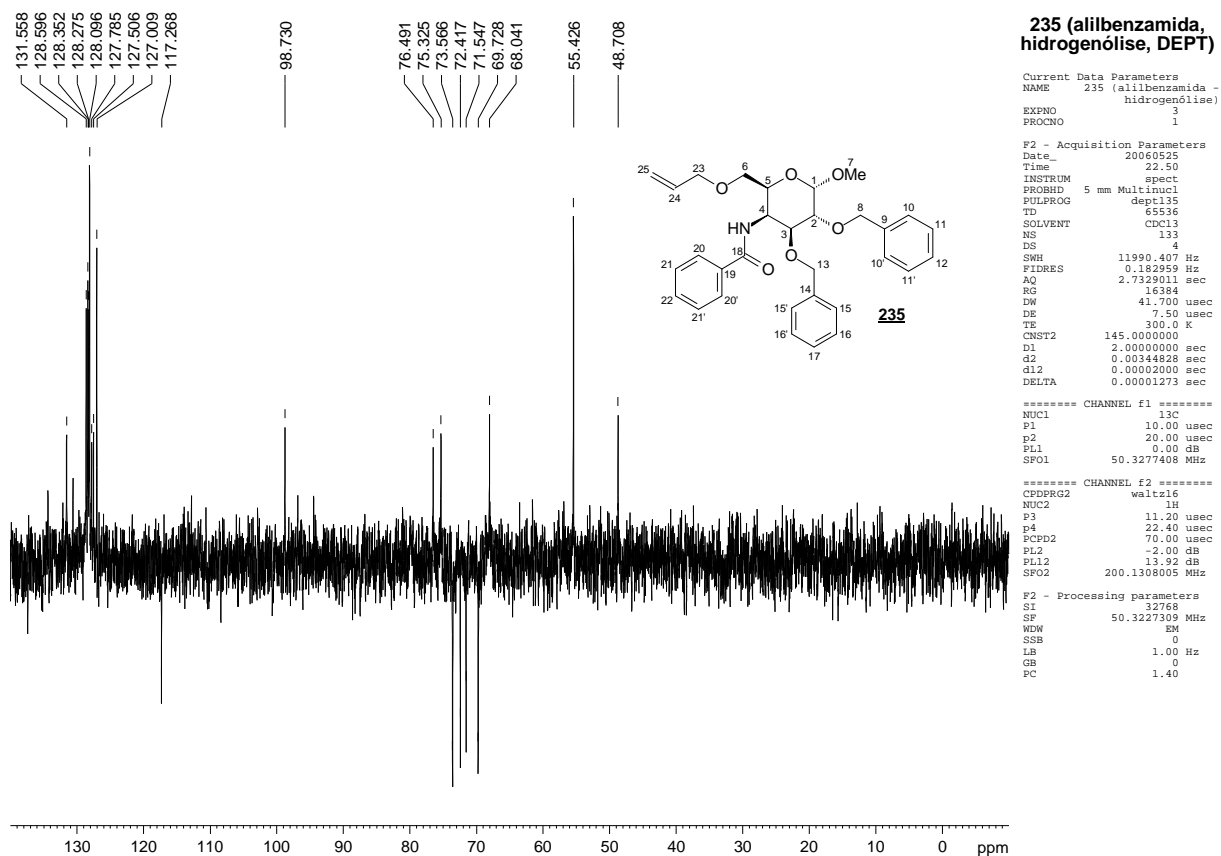
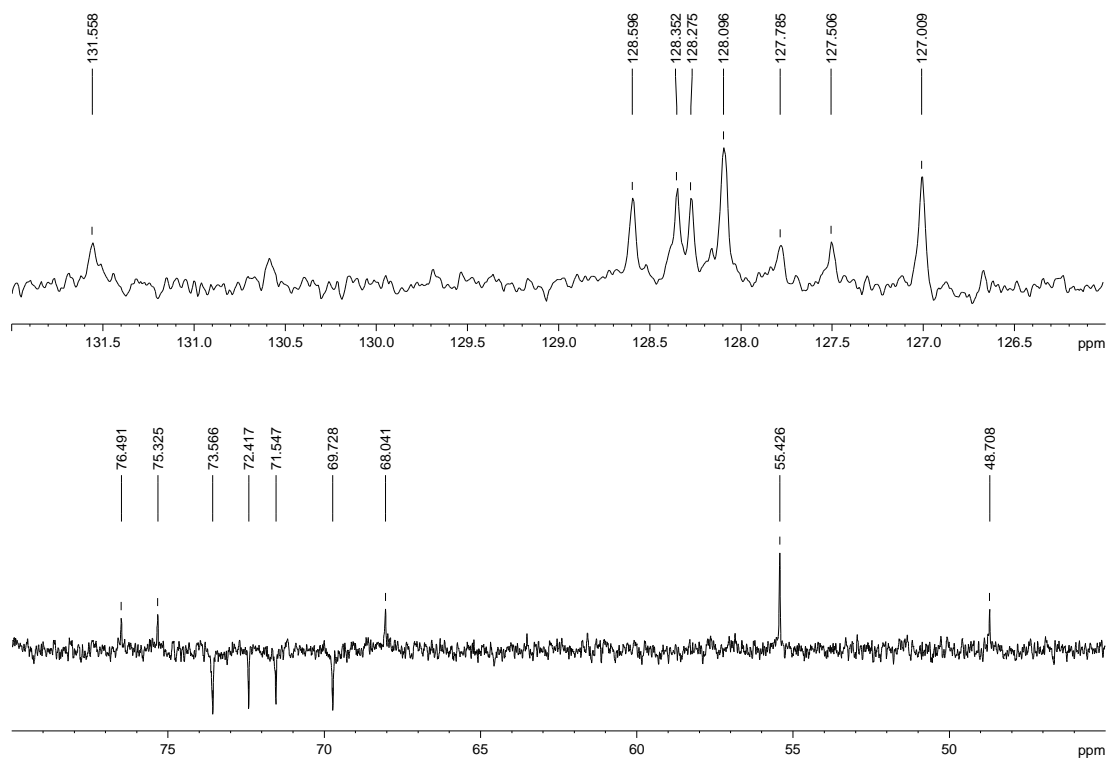
**Espectro 96 - Expansões do espectro de RMN  $^1\text{H}$  de 235**



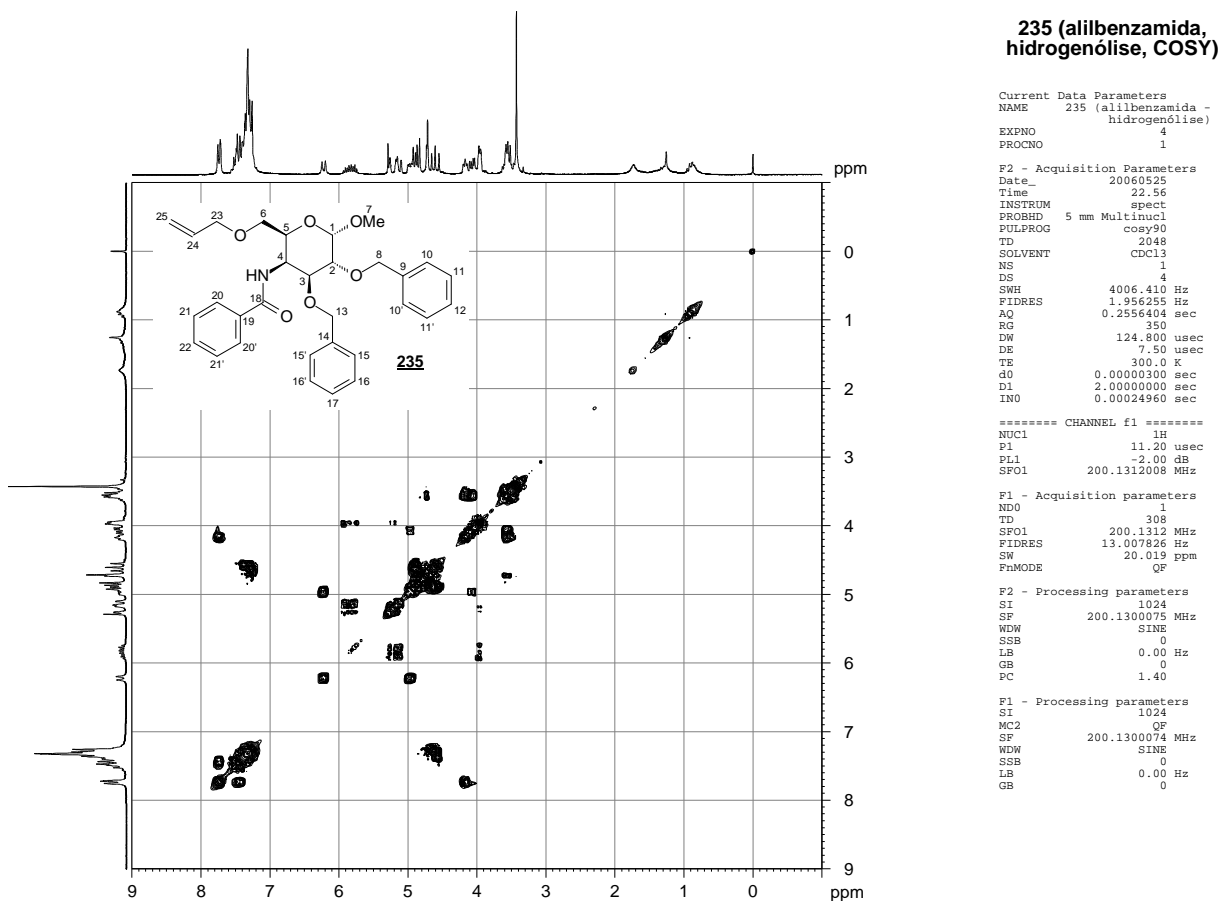
Espectro 97 - Espectro de RMN <sup>13</sup>C de **235** (δ, 50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



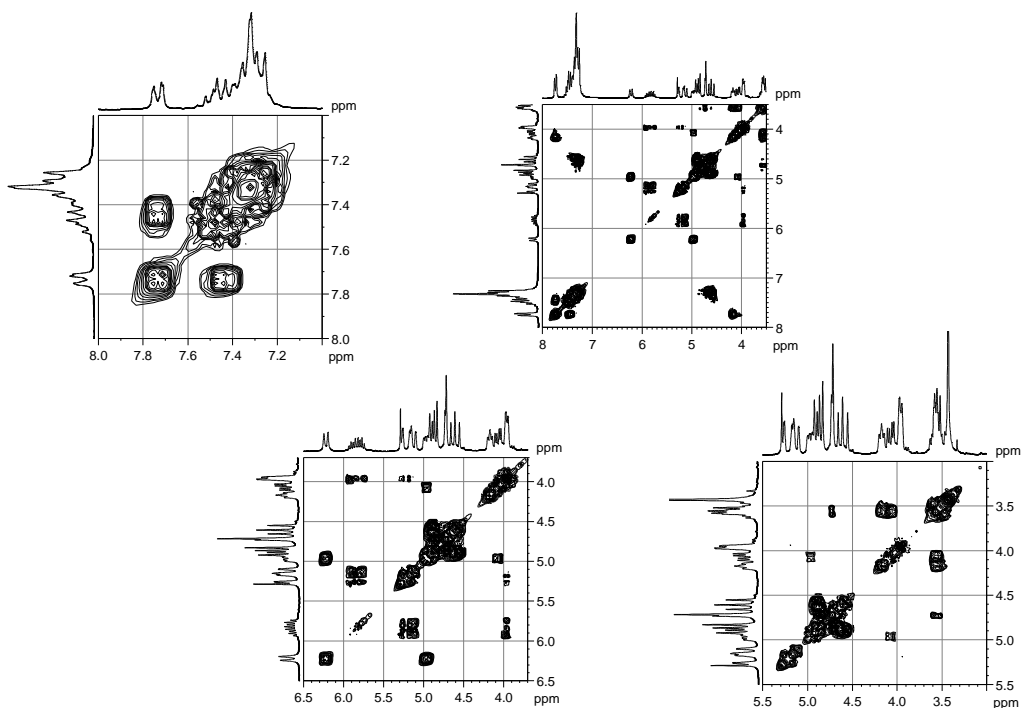
Espectro 98 - Expansões do espectro de RMN <sup>13</sup>C de **235**

Espectro 99 - Subespectro DEPT135 de **235** ( $\delta$ , 50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)Espectro 100 - Expansões do subespectro DEPT135 de **235**

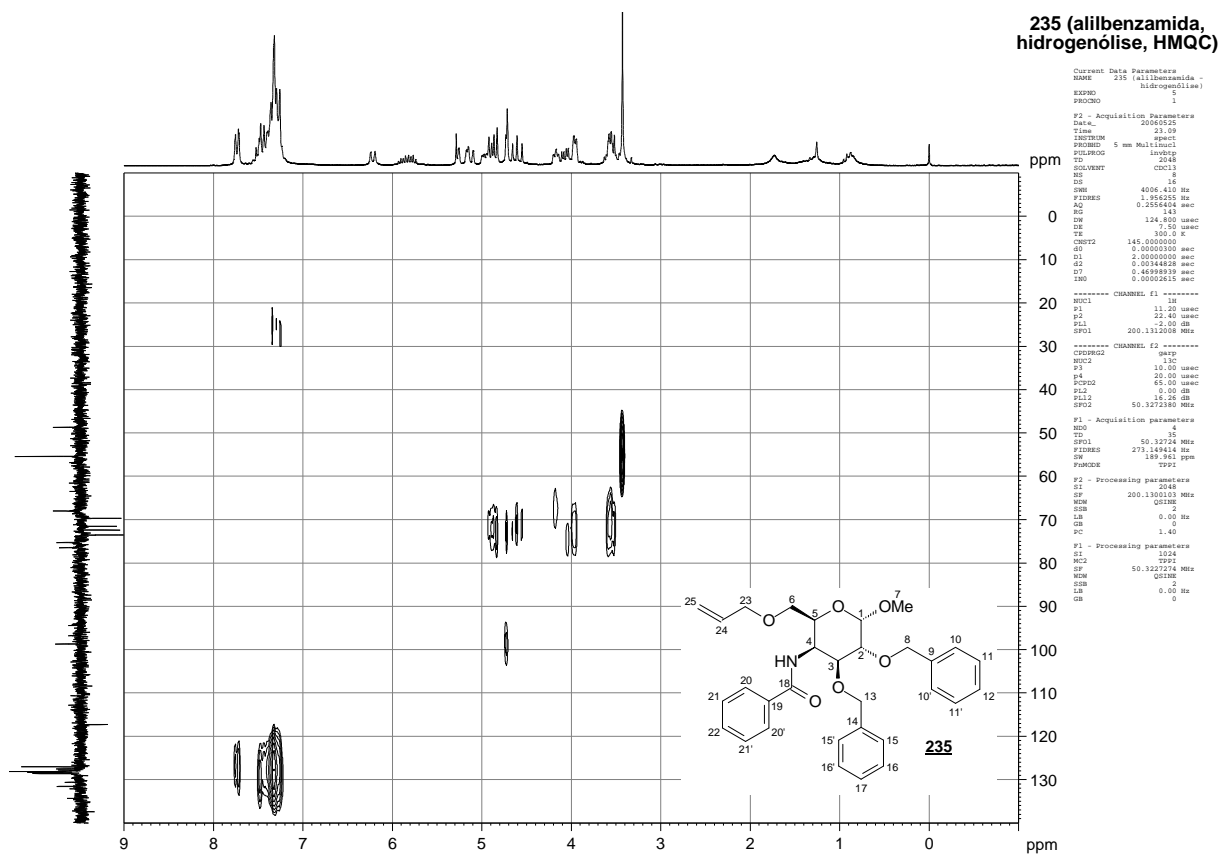




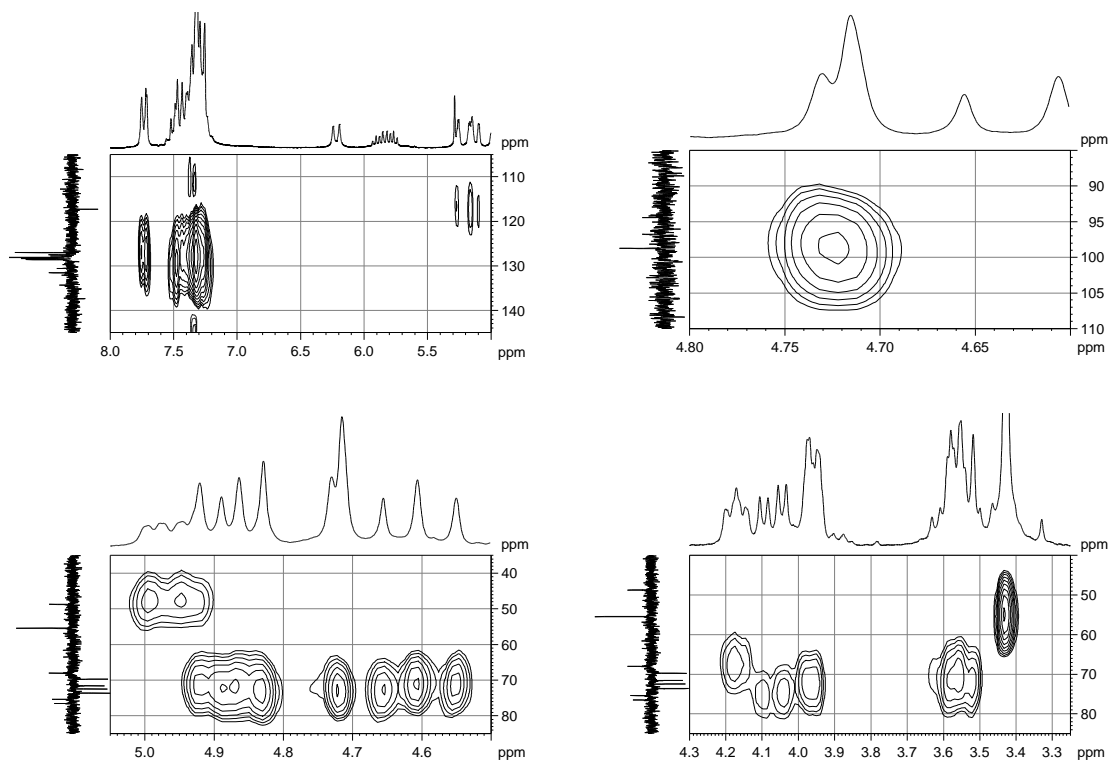
**Espectro 101 - Mapa de contornos COSY de 235 ( $\delta$ , 200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**



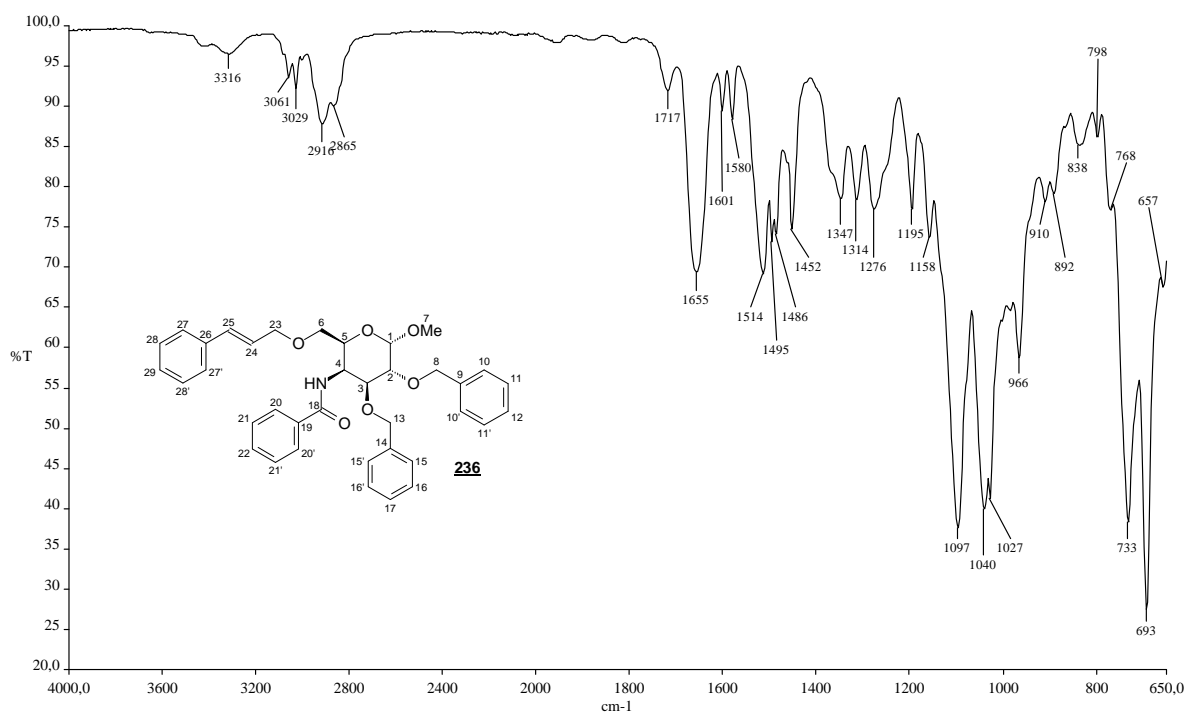
**Espectro 102 - Expansões do mapa de contornos COSY de 235**



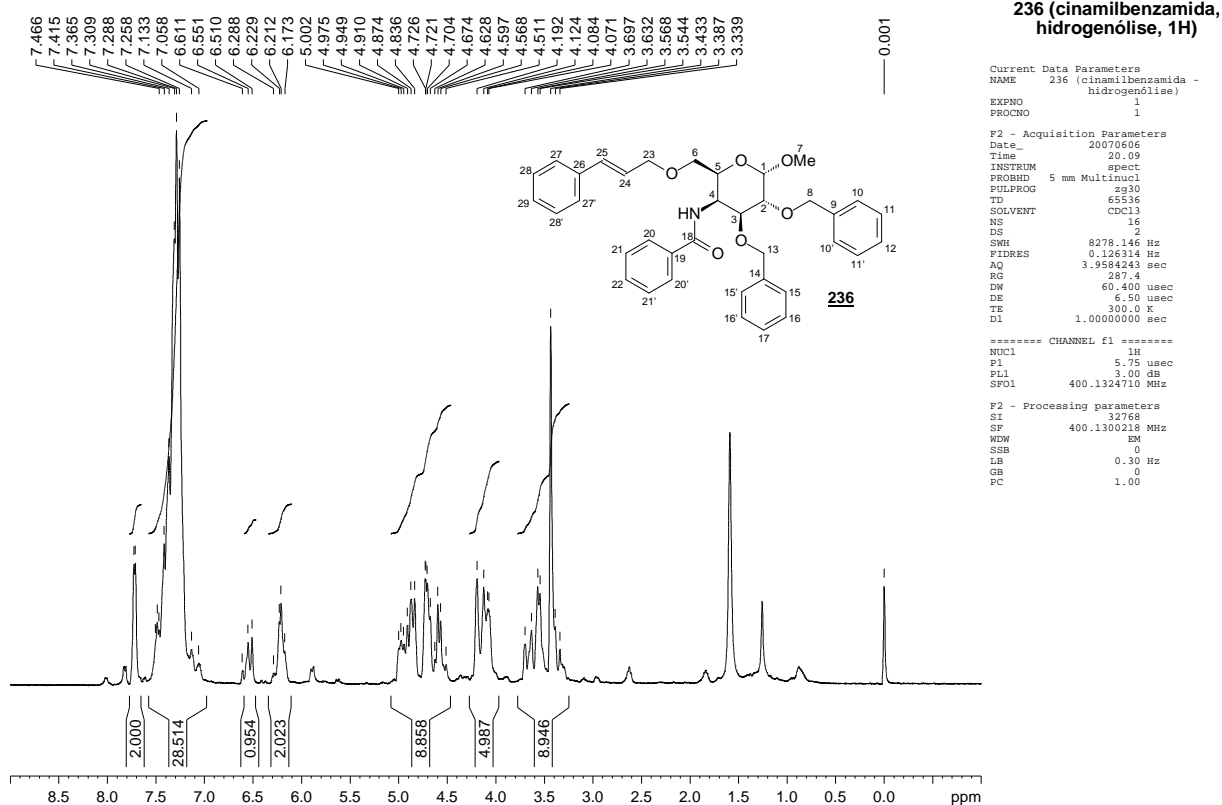
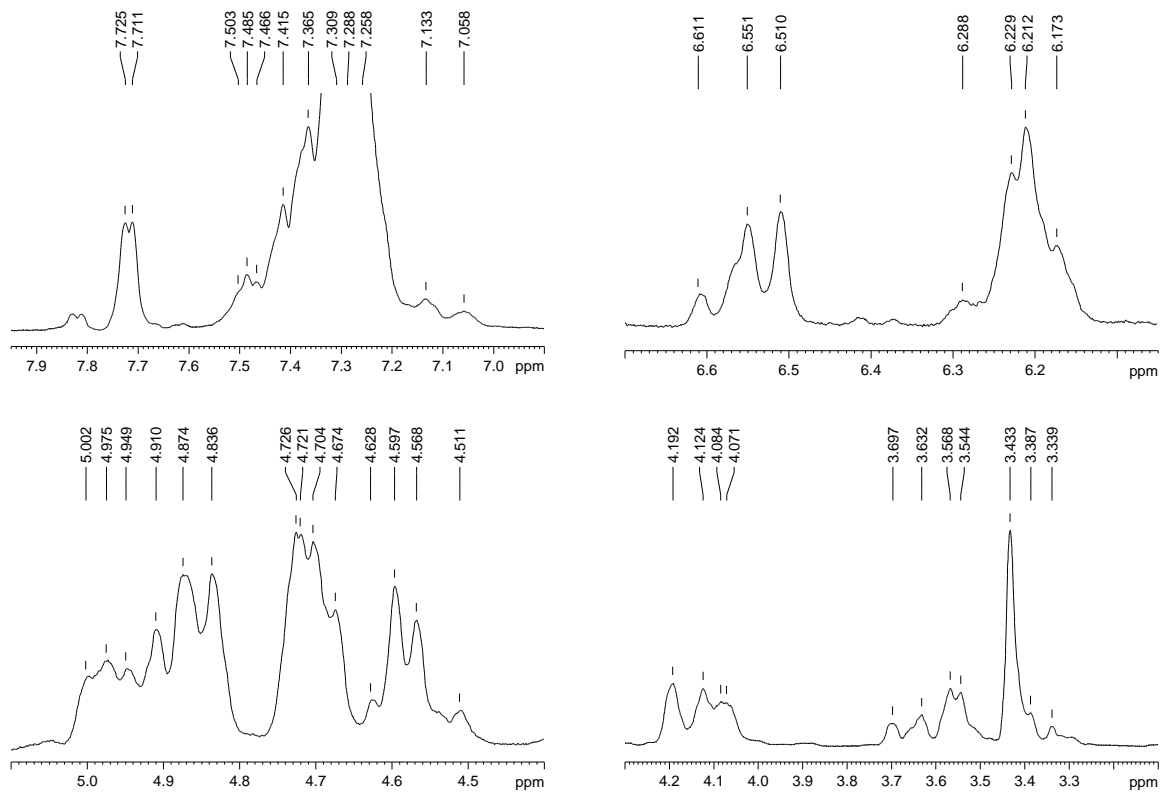
Espectro 103 - Mapa de contornos HMQC de **235** ( $\delta$ , 200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

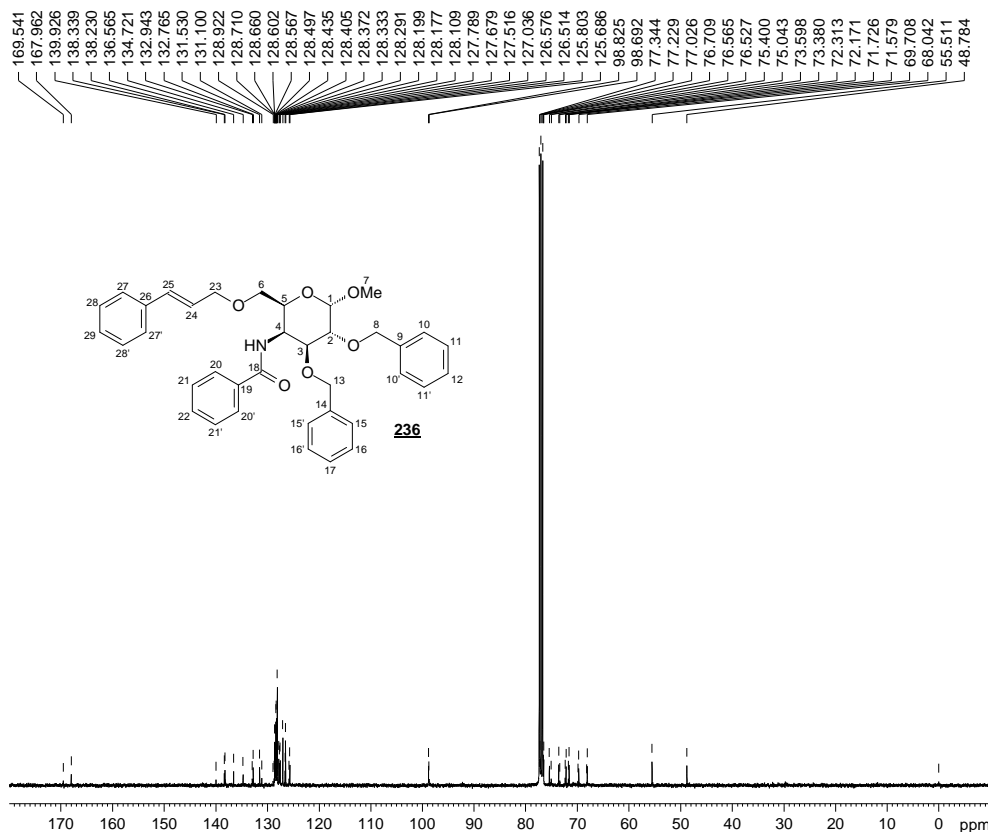


Espectro 104 - Expansões do mapa de contornos HMQC de **235**

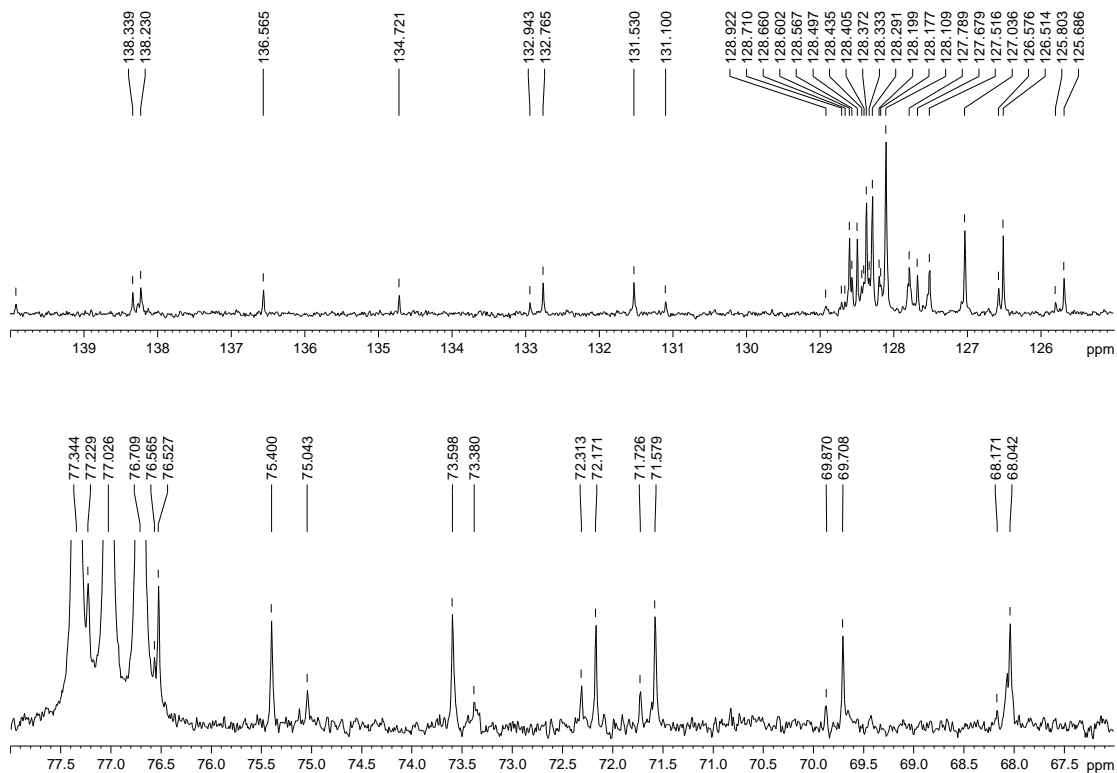


**Espectro 105** - Espectro de absorção no IV de **236** (v, cm<sup>-1</sup>, filme sólido)

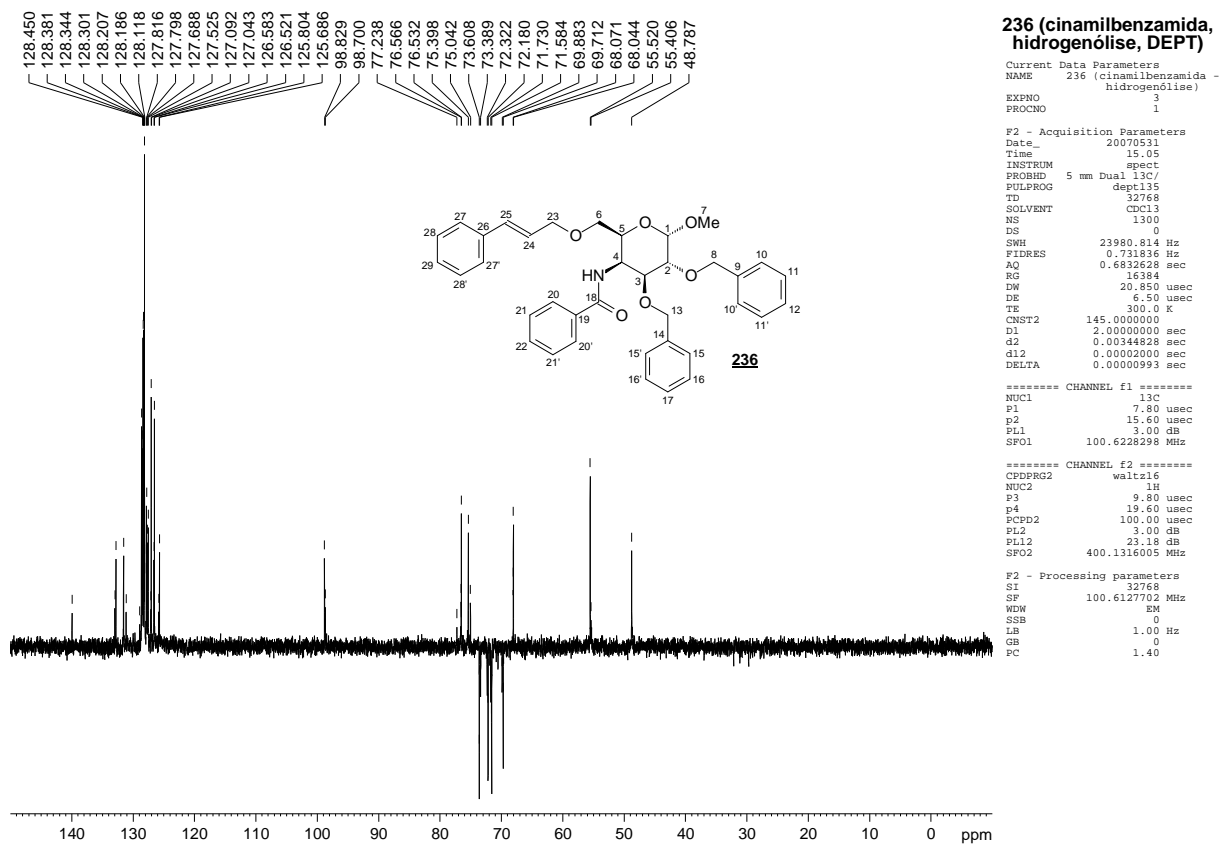
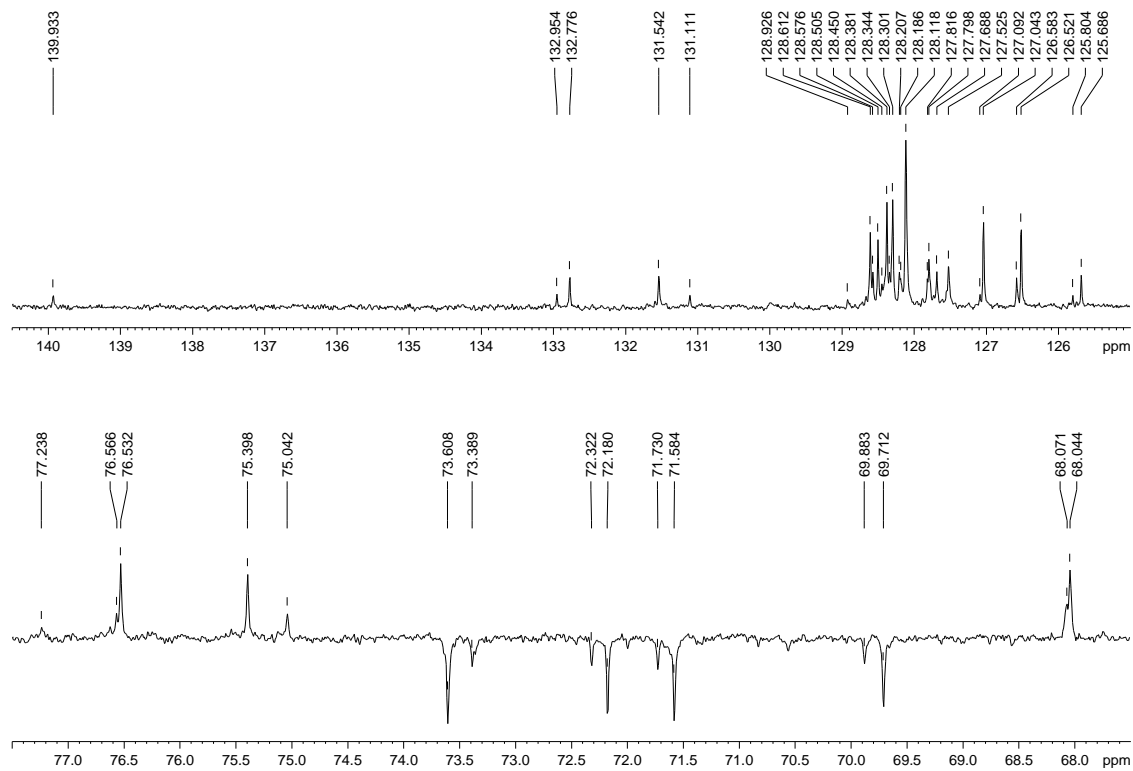
Espectro 106 - Espectro de RMN <sup>1</sup>H de **236** (δ, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)Espectro 107 - Expansões do espectro de RMN <sup>1</sup>H de **236**

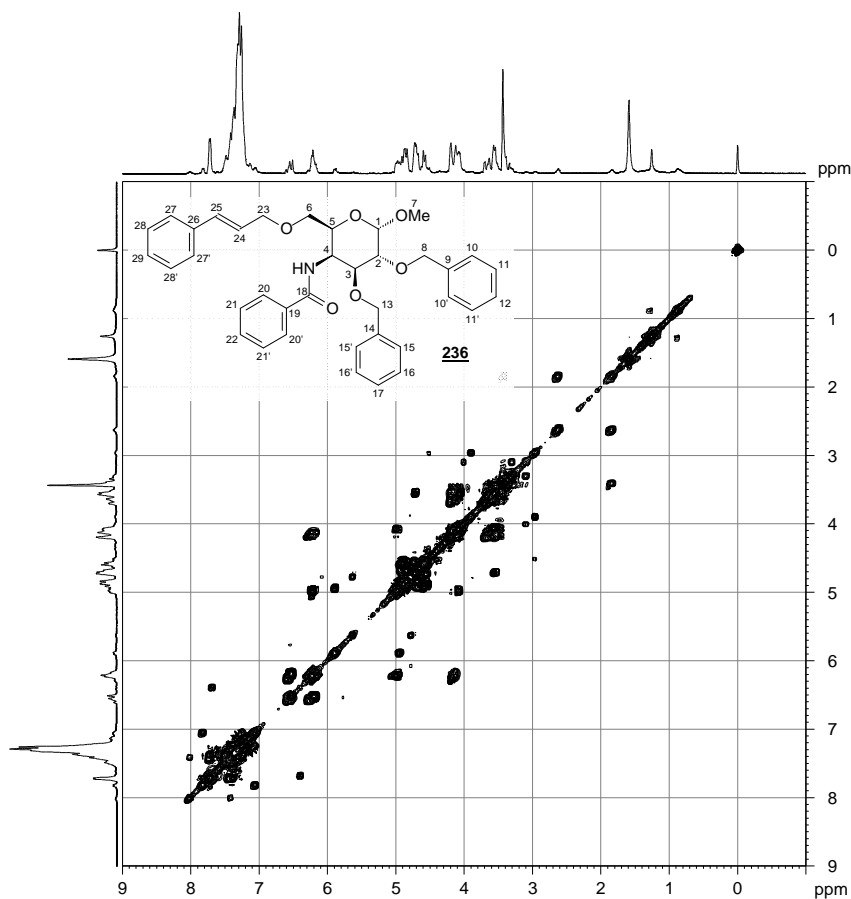


Espectro 108 - Espectro de RMN <sup>13</sup>C de 236 (δ, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



Espectro 109 - Expansões do espectro de RMN <sup>13</sup>C de 236

Espectro 110 - Subespectro DEPT135 de **236** ( $\delta$ , 100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)Espectro 111 - Expansões do subespectro DEPT135 de **236**

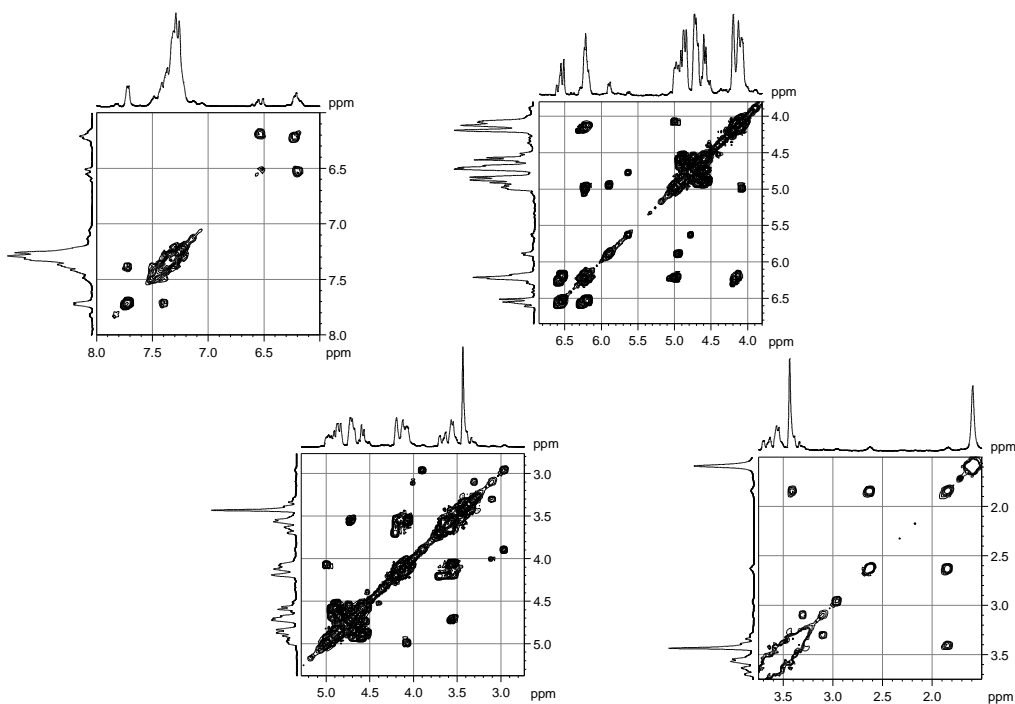


**236 (cinamilbenzamida, hidrogenólise, COSY)**

```

Current Data Parameters
NAME      236 (cinamilbenzamida -
          hidrogenólise)
EXPNO    4
PROCNO   1
F2 - Acquisition Parameters
Date_    20070606
Time     23.55
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm Multinucl
PULPROG  cosyppgf
TD       2048
SOLVENT  CDCl3
NS       1
DS       2
SWH      8012.820 Hz
FIDRES   3.912510 Hz
AQ       0.1278452 sec
RG       456.1
DE       62.400 usec
TE       300.0 K
d0       0.00000300 sec
D1       1.48689198 sec
d13      0.00000400 sec
D16      0.00050000 sec
IN0      0.00012496 sec
MCREST   0.00000000 sec
MCRK     1.48689198 sec
===== CHANNEL f1 =====
NUC1     1H
P0       5.75 usec
P1       5.75 usec
PL1      3.00 dB
SF01     400.1324057 MHz
===== GRADIENT CHANNEL =====
GPNAM1   SINE.100
GPNAM2   SINE.100
GPX1     0.00 %
GPX2     0.00 %
GPY1     0.00 %
GPY2     0.00 %
GPZ1     10.00 %
GPZ2     10.00 %
P16      1000.00 usec
F1 - Acquisition parameters
ND0      1
TD       256
SF01     400.1324 MHz
FIDRES   31.259378 Hz
SW       19.999 ppm
F1MODE   QF
F2 - Processing parameters
SI       1024
SF       400.1300156 MHz
WDW      SINE
SSB      0
LB       0.00 Hz
GB       0
PC       1.40
F1 - Processing parameters
SI       1024
MC2      QF
SF       400.1300162 MHz
WDW      SINE
SSB      0
LB       0.00 Hz
GB       0
    
```

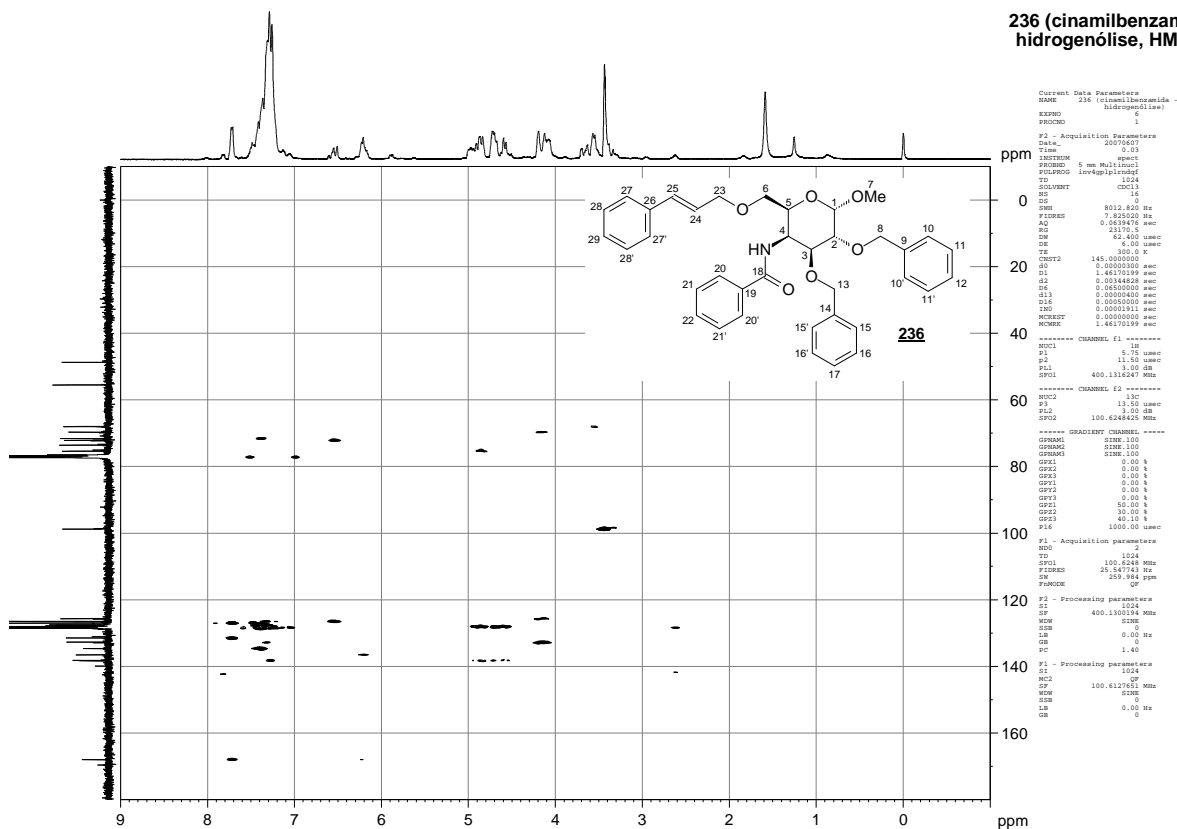
**Espectro 112 - Mapa de contornos COSY de 236 ( $\delta$ , 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**



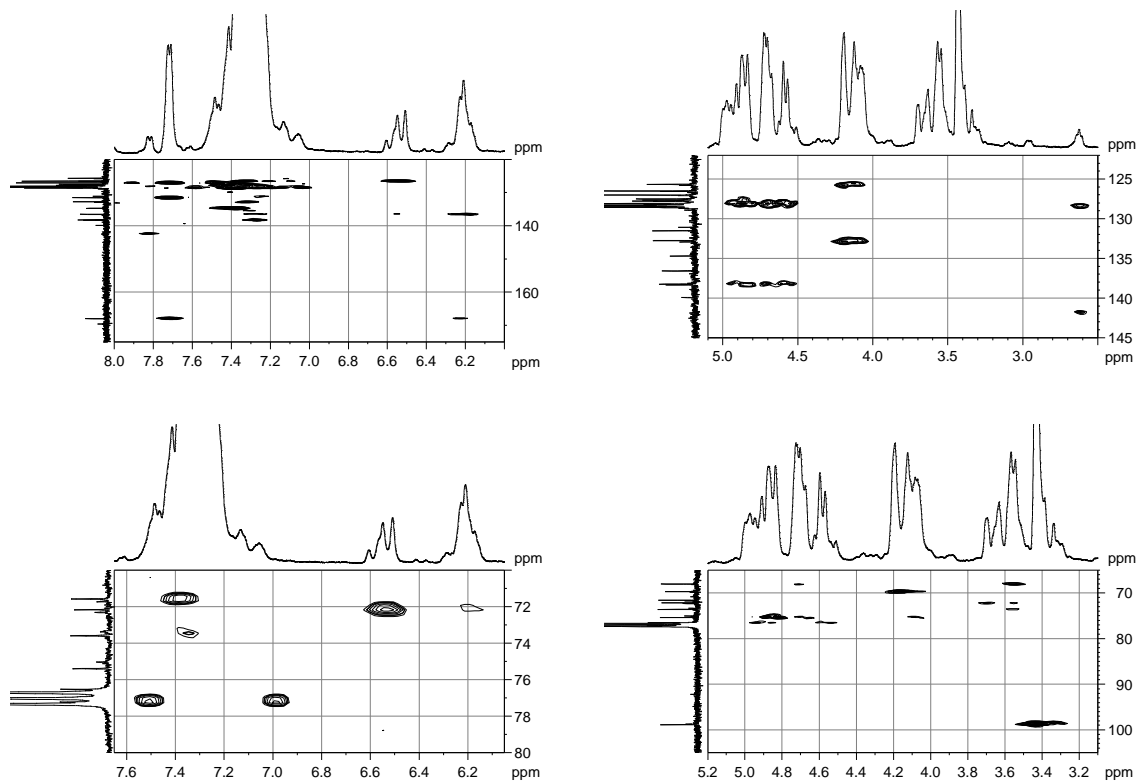
**Espectro 113 - Expansões do mapa de contornos COSY de 236**



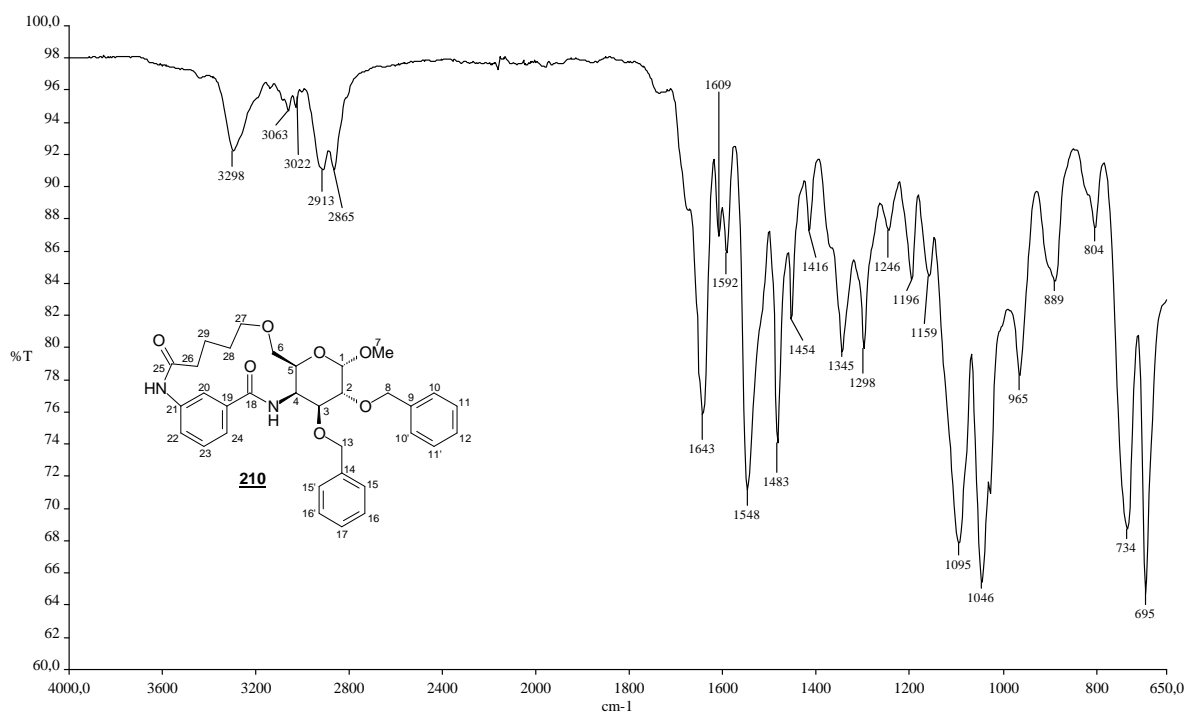




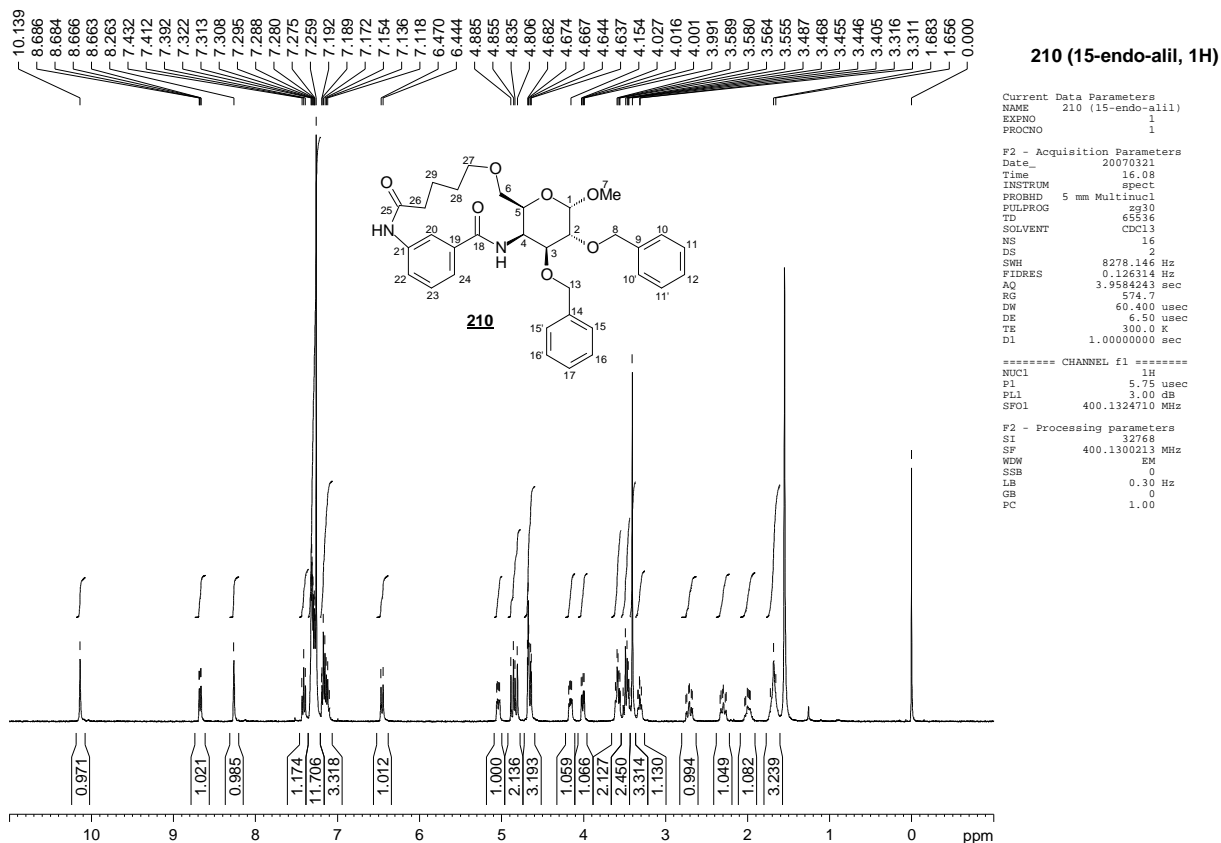
Espectro 116 - Mapa de contornos HMBC de **236** ( $\delta$ , 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



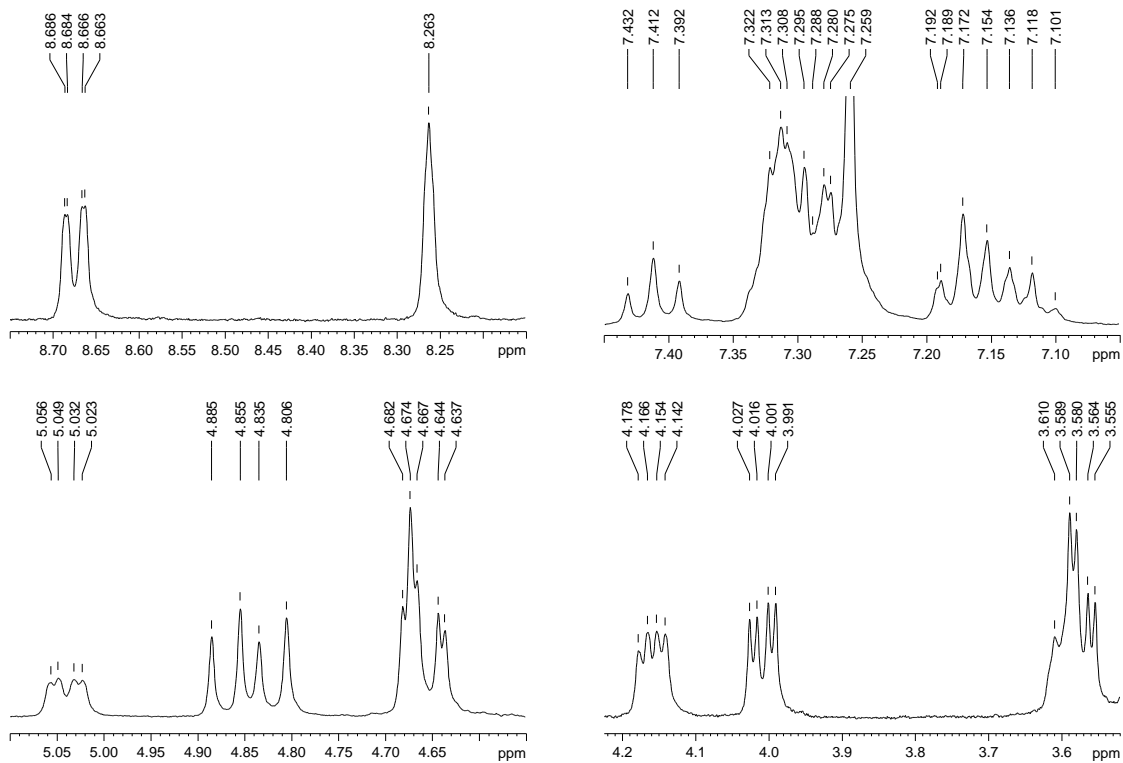
Espectro 117 - Expansões do mapa de contornos HMBC de **236**



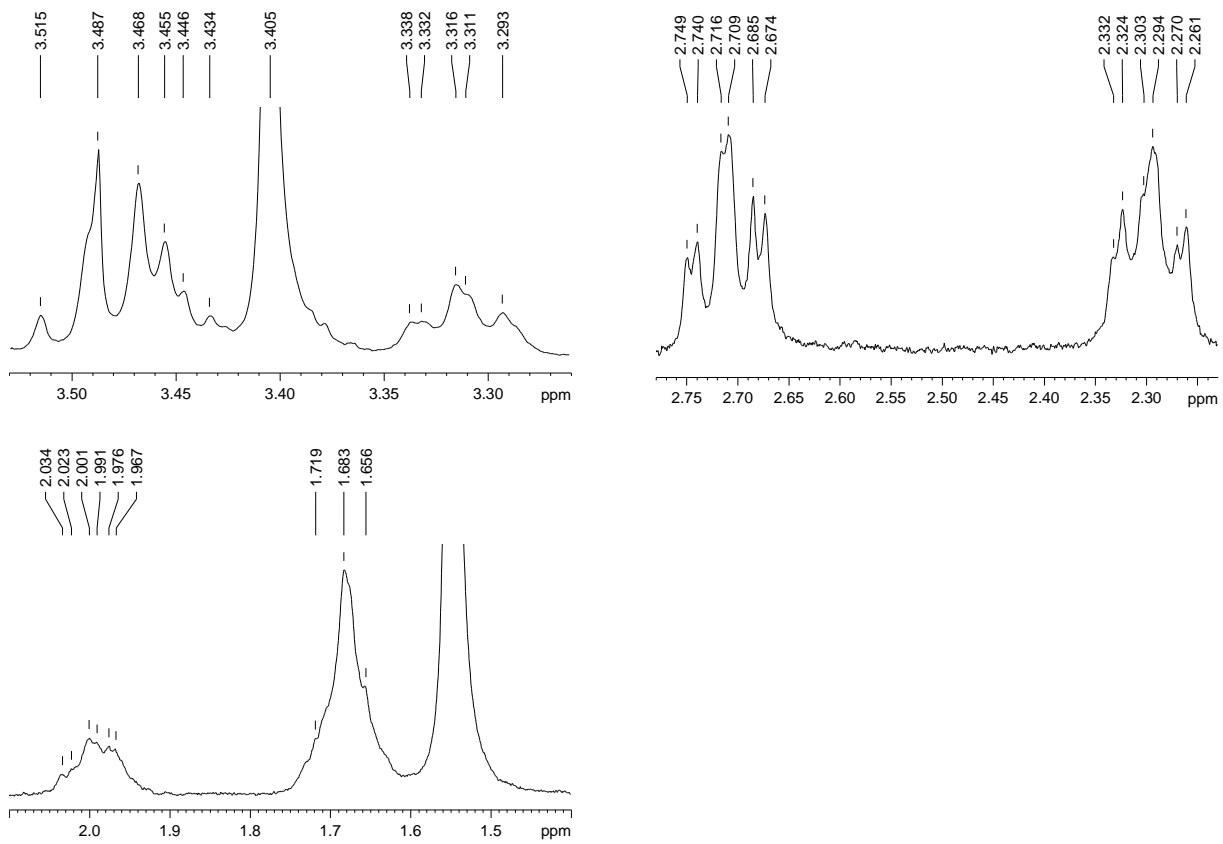
**Espectro 118** - Espectro de absorção no IV de **210** (v, cm<sup>-1</sup>, filme sólido)



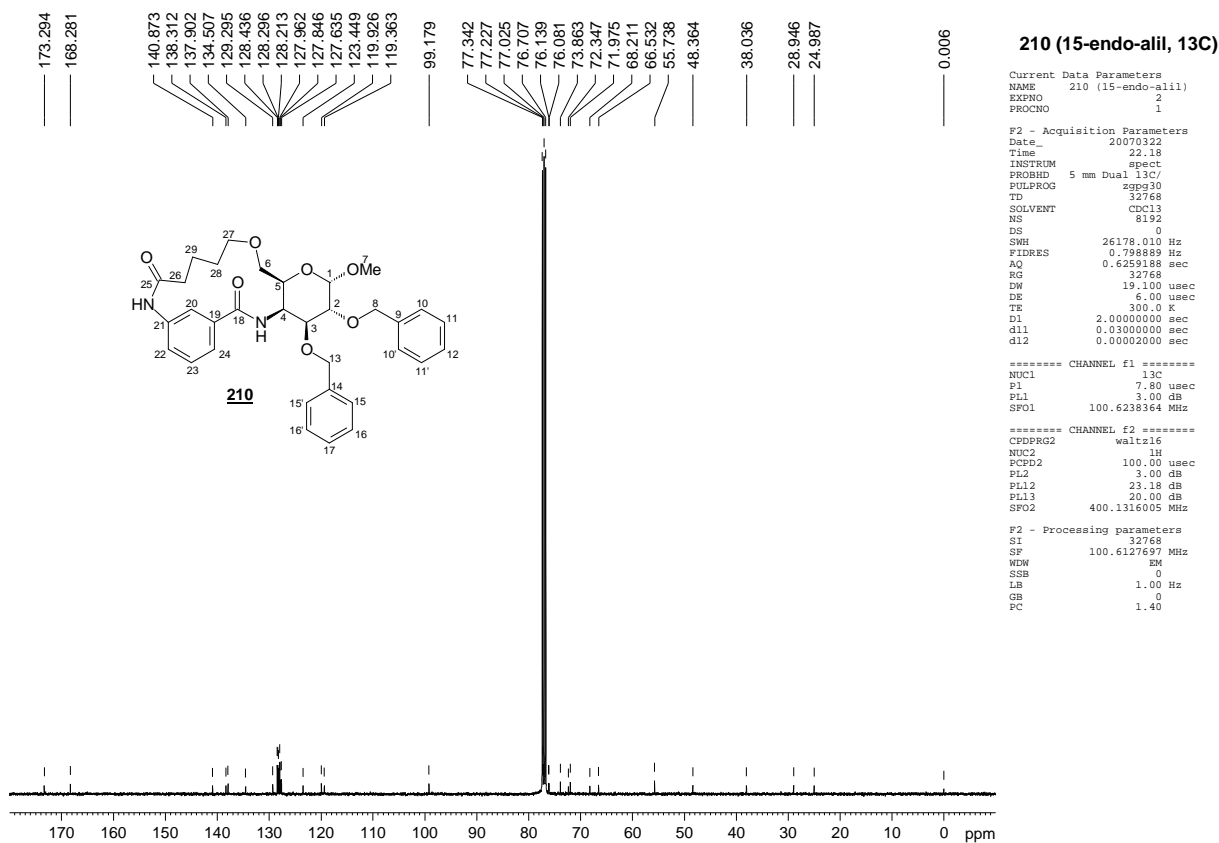
**Espectro 119 - Espectro de RMN <sup>1</sup>H de 210 (δ, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**



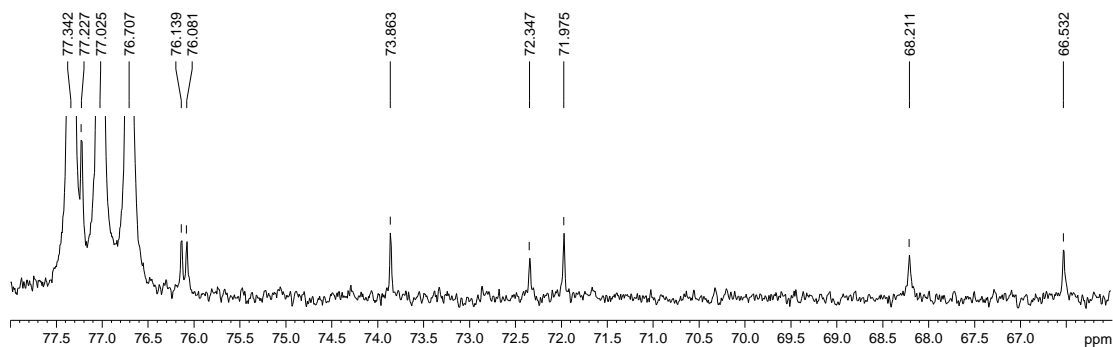
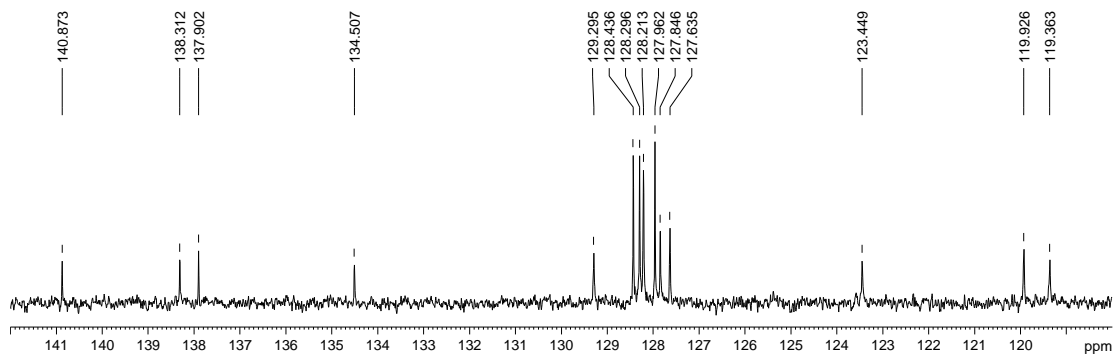
**Espectro 120 - 1<sup>o</sup> grupo de expansões do espectro de RMN <sup>1</sup>H de 210**



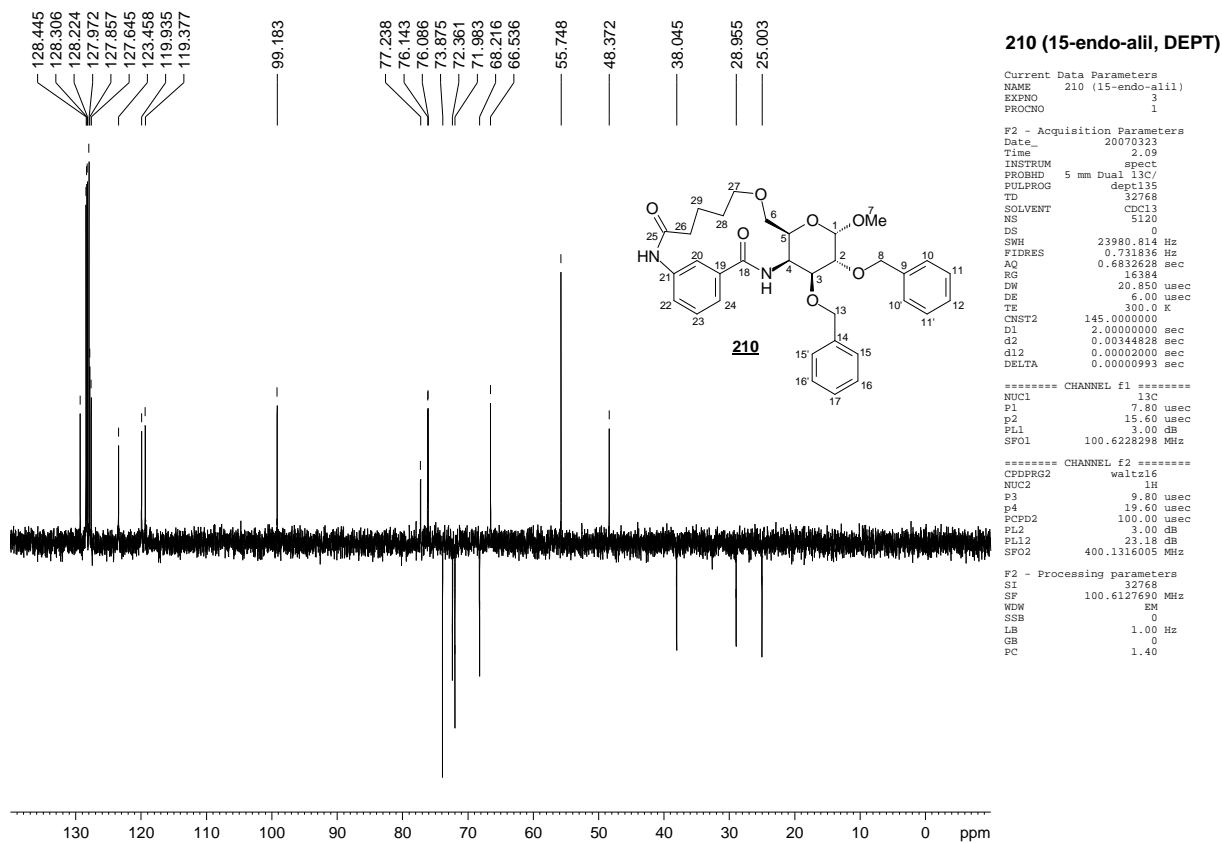
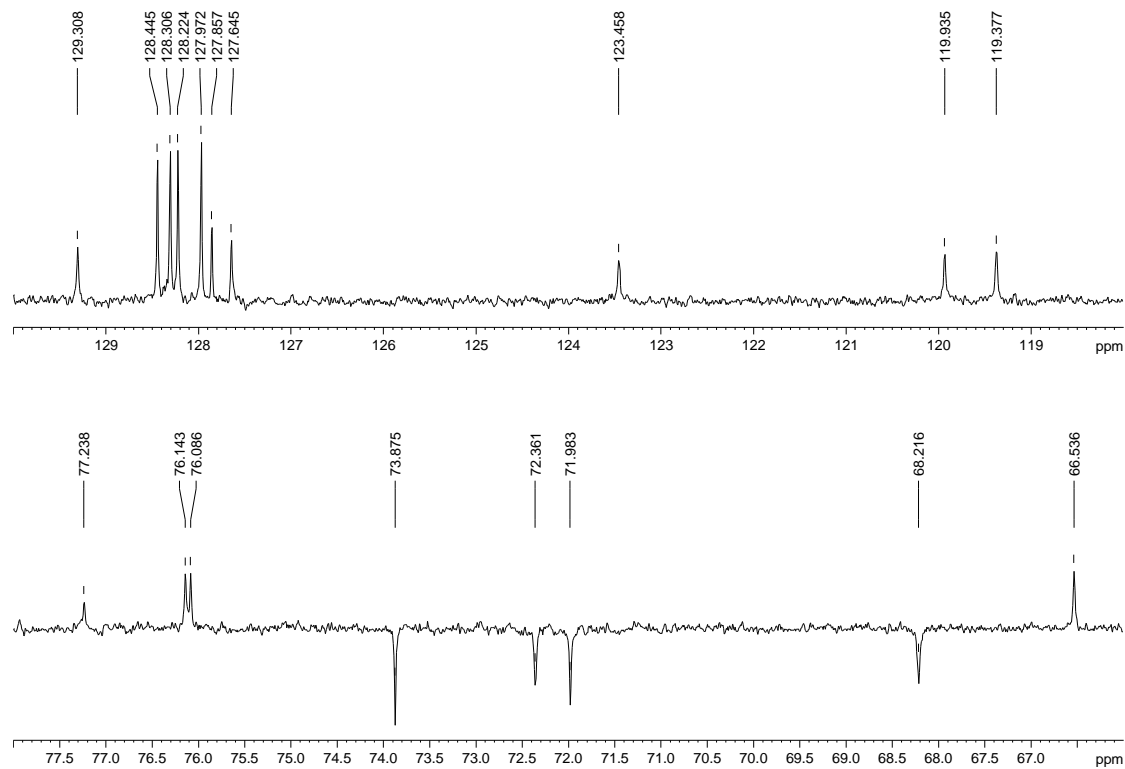
**Espectro 121 - 2<sup>o</sup> grupo de expansões do espectro de RMN  $^1\text{H}$  de 210**



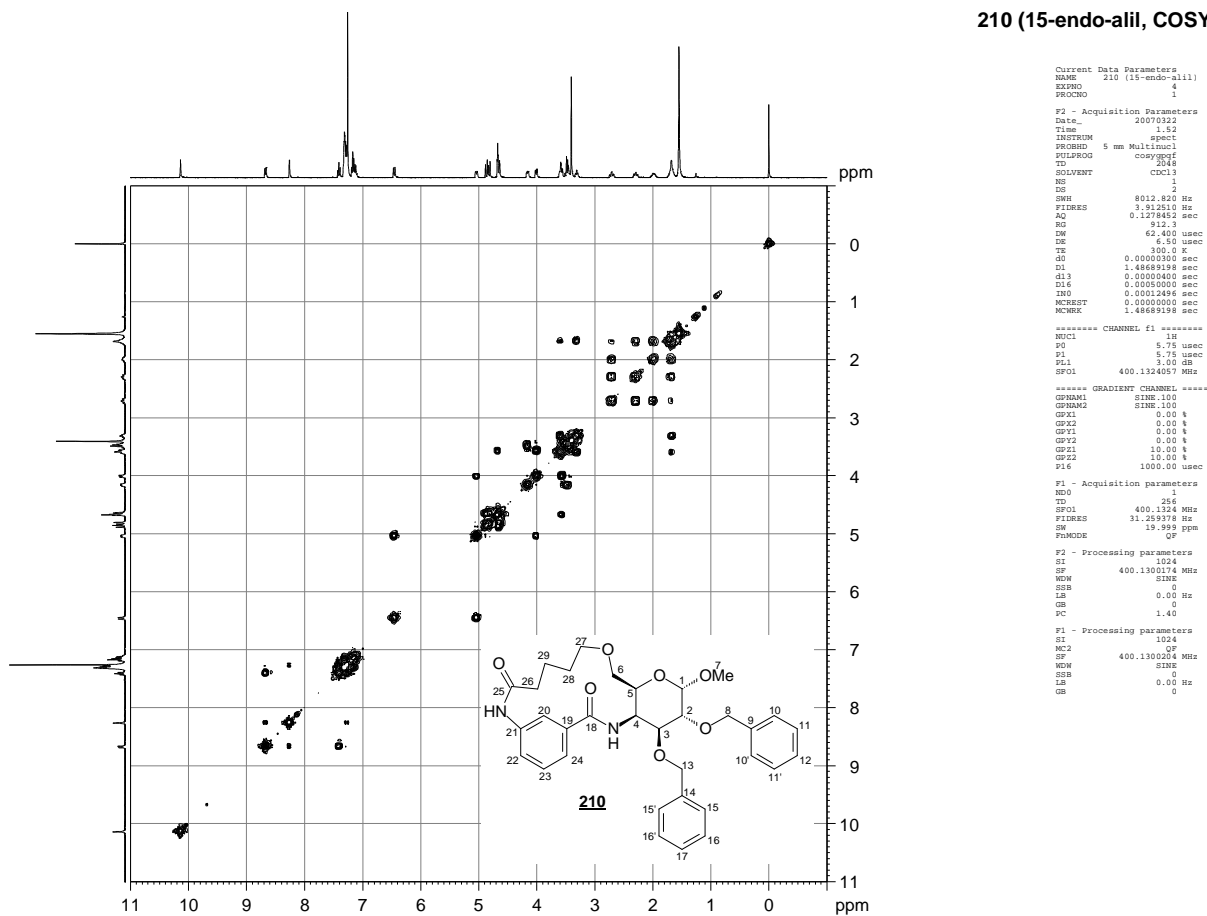
Spectro 122 - Espectro de RMN <sup>13</sup>C de **210** (δ, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



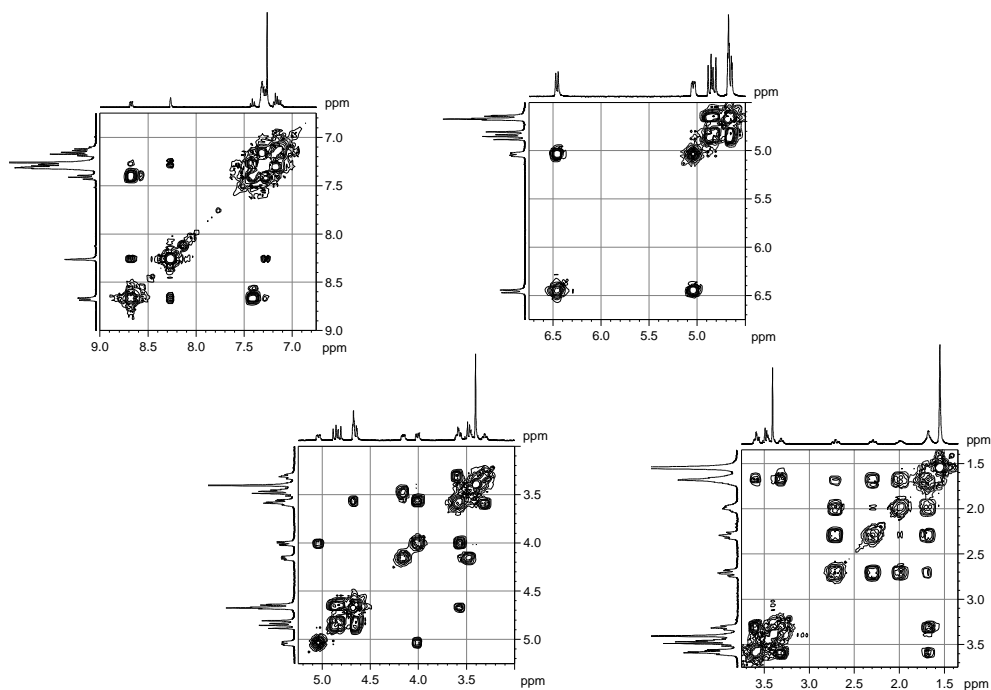
Spectro 123 - Expansões do espectro de RMN <sup>13</sup>C de **210**

Espectro 124 - Subespectro DEPT135 de **210** ( $\delta$ , 100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)Espectro 125 - Expansões do subespectro DEPT135 de **210**

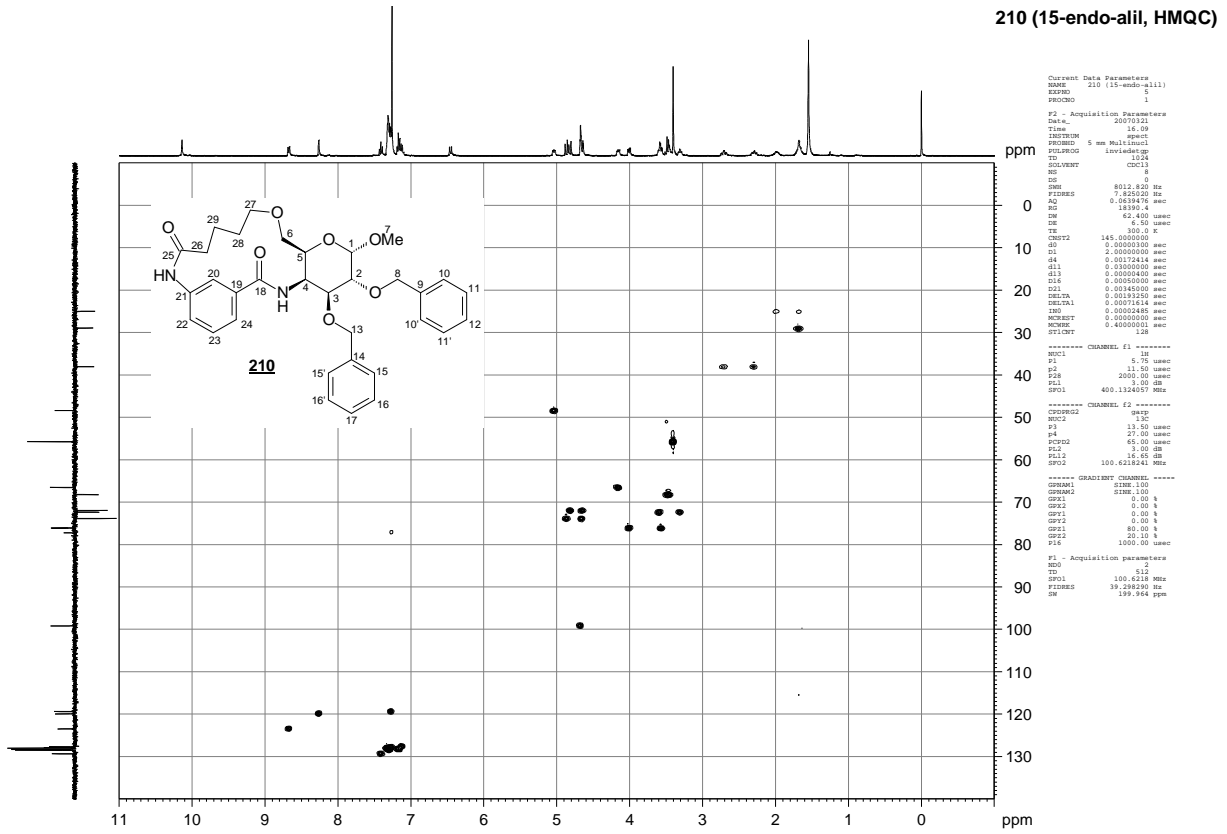
210 (15-endo-aIII, COSY)



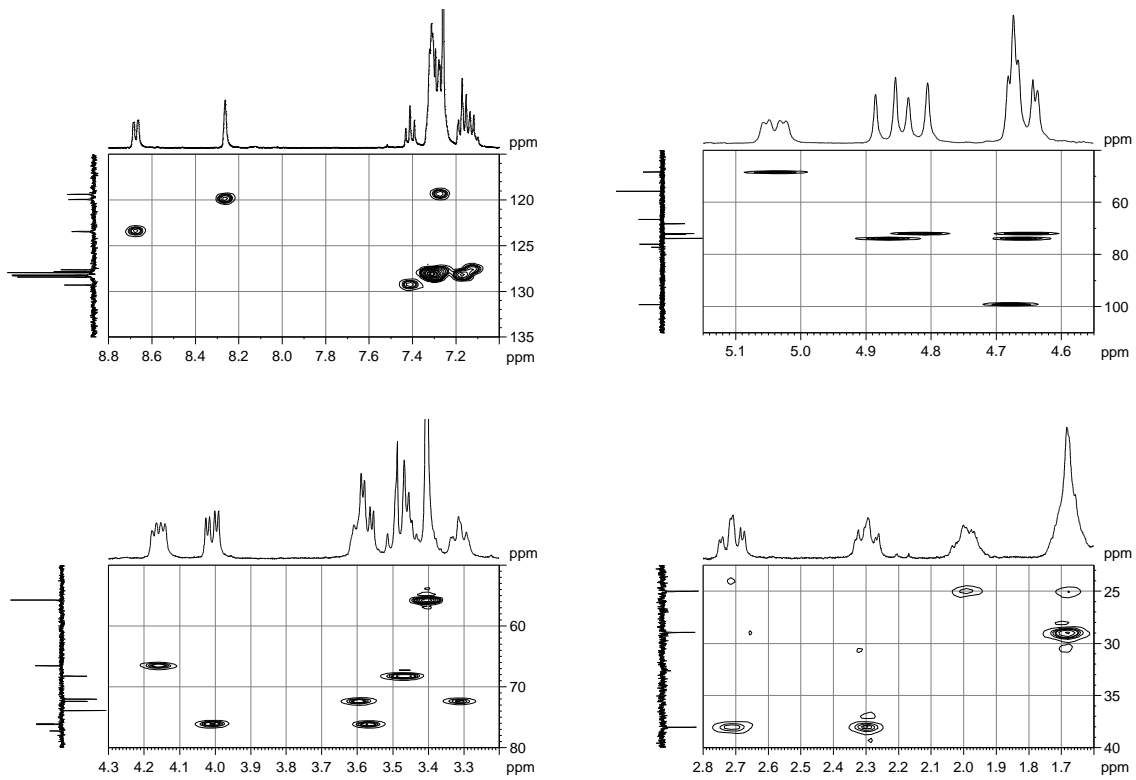
Espectro 126 - Mapa de contornos COSY de **210** ( $\delta$ , 400 MHz,  $CDCl_3$ )



Espectro 127 - Expansões do mapa de contornos COSY de **210**



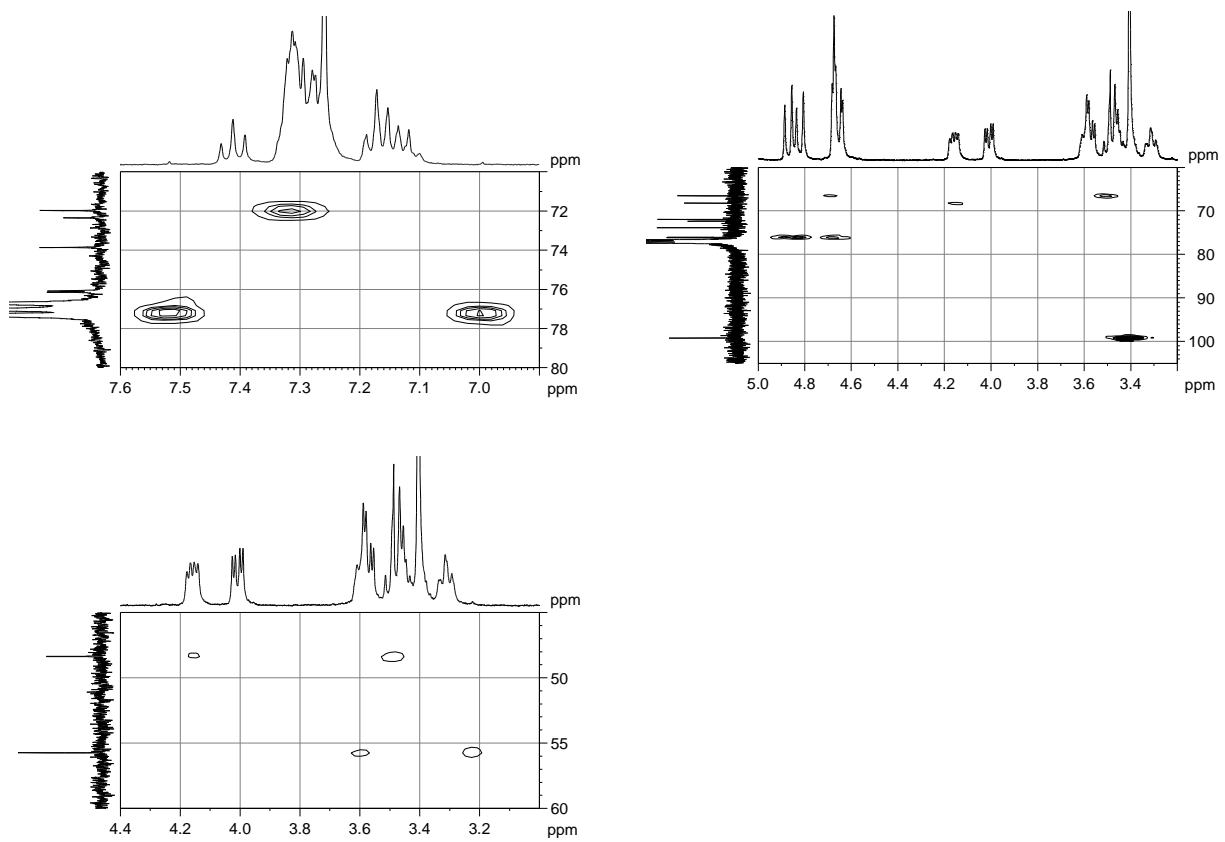
**Espectro 128 - Mapa de contornos HMQC de 210 ( $\delta$ , 400 MHz,  $CDCl_3$ )**



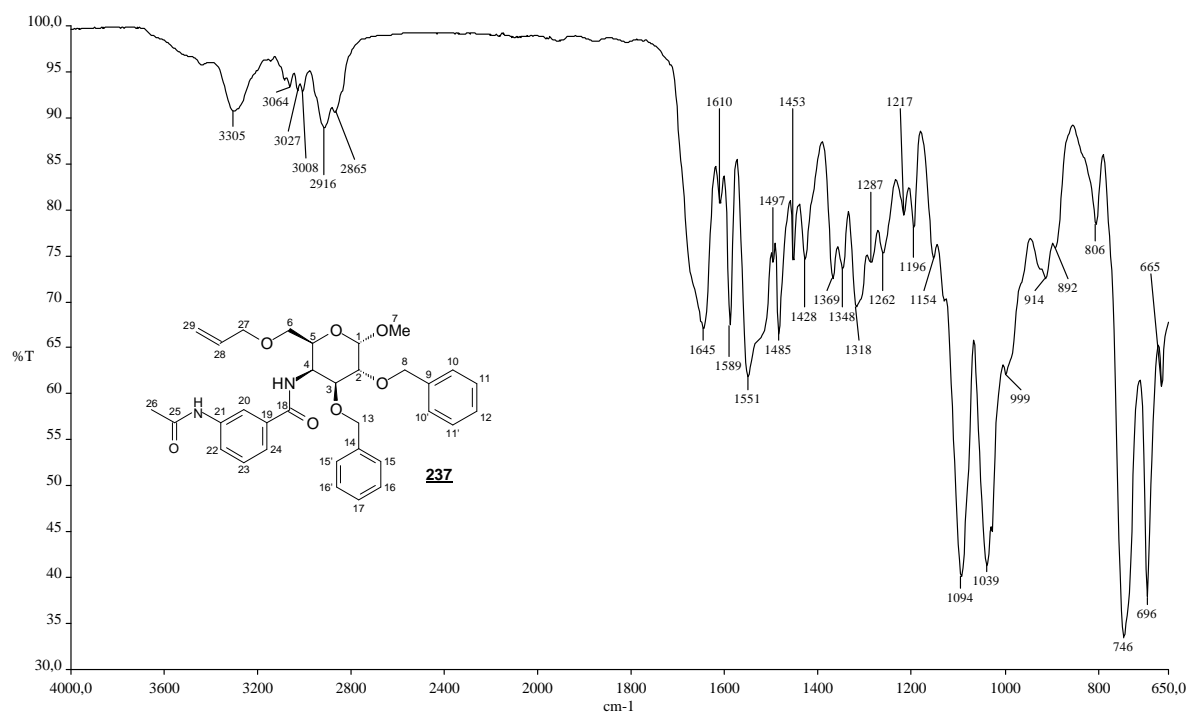
**Espectro 129 - Expansões do mapa de contornos HMQC de 210**



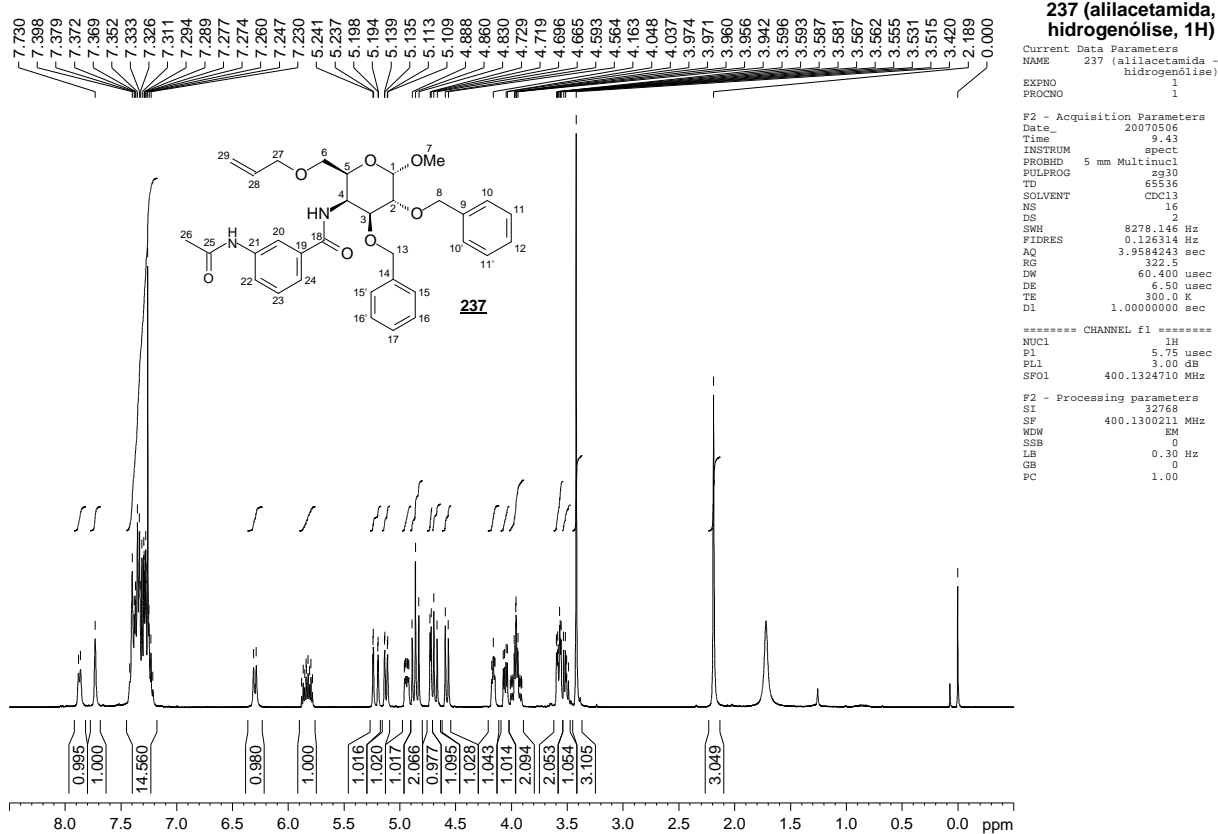
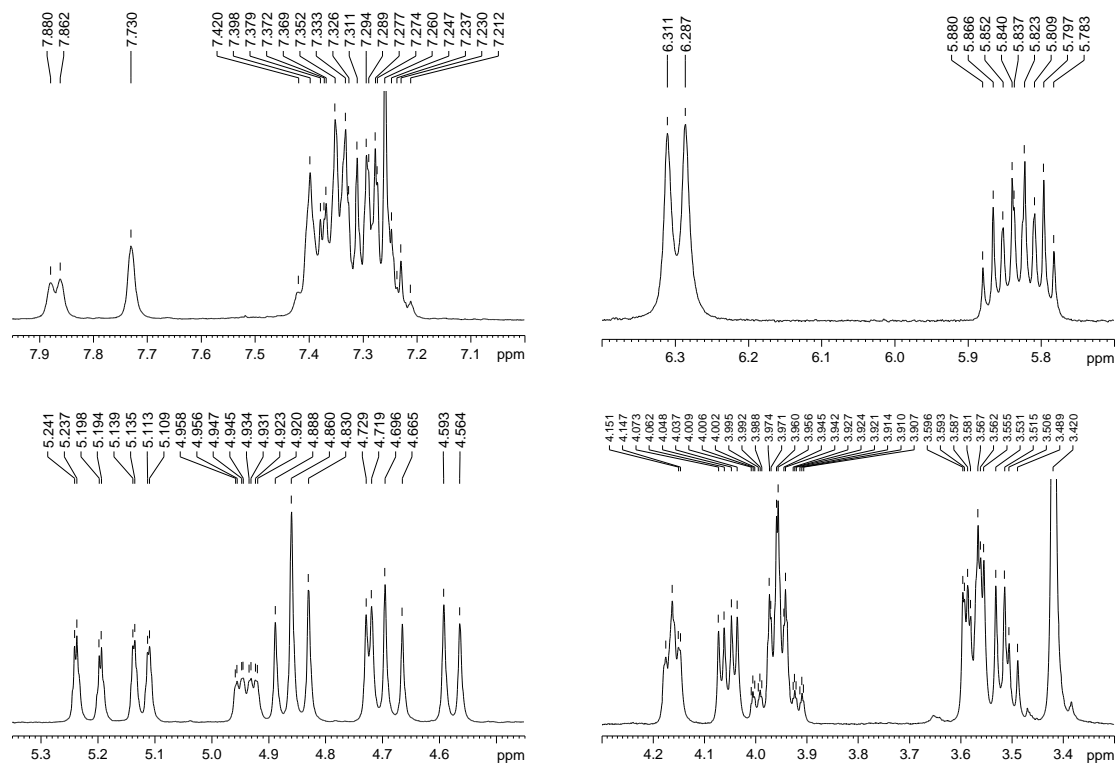


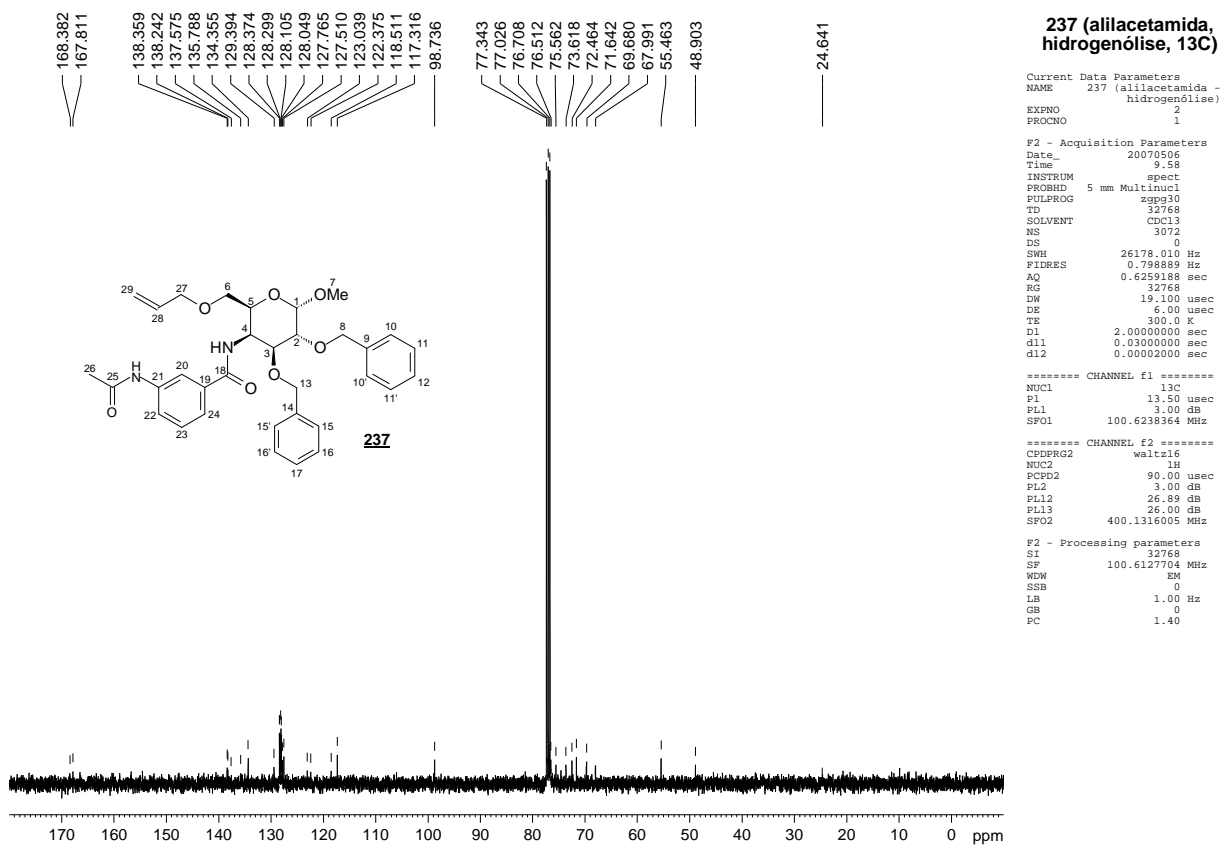


**Espectro 132 - 2º grupo de expansões do mapa de contornos HMBC de 210**

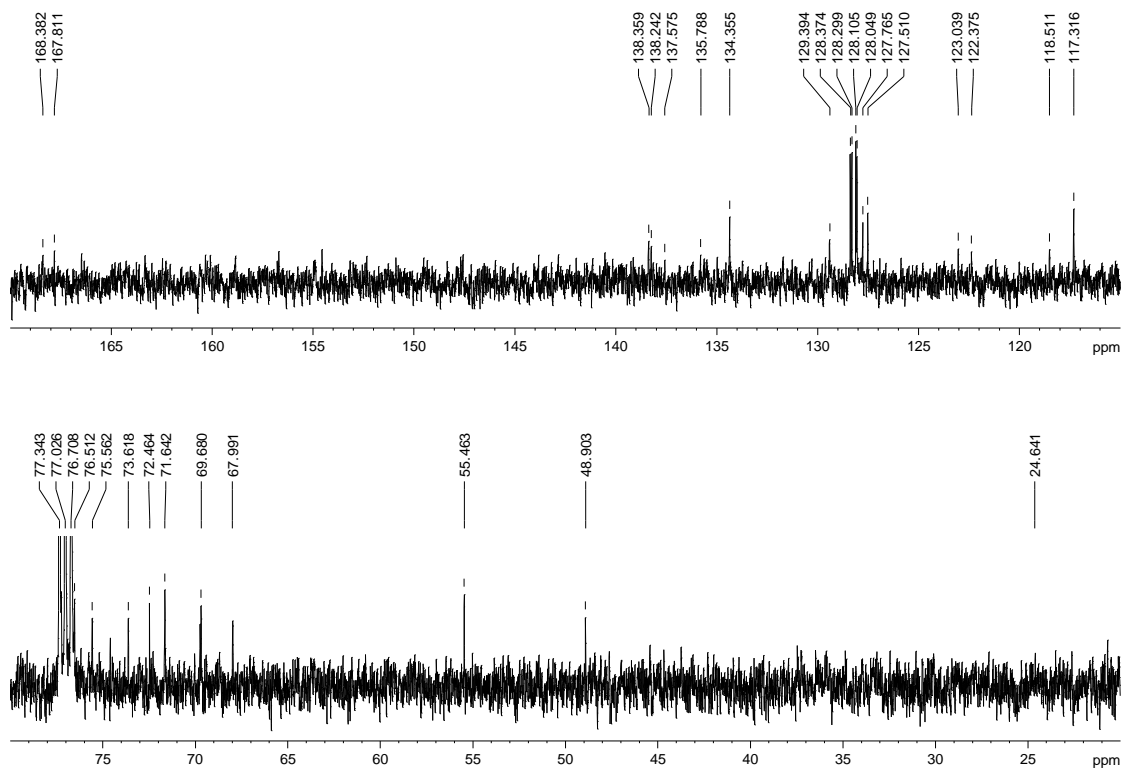


**Espectro 133** - Espectro de absorção no IV de **237** ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>, filme sólido)

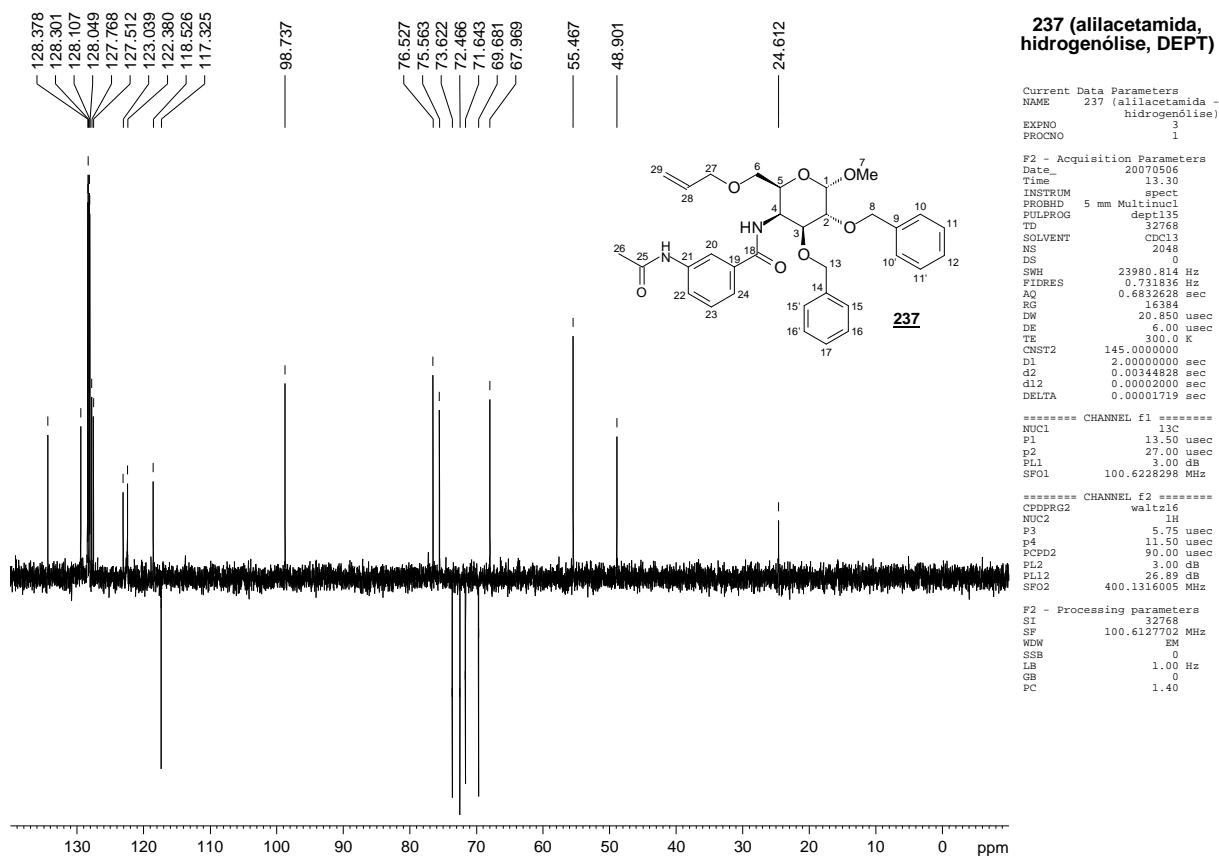
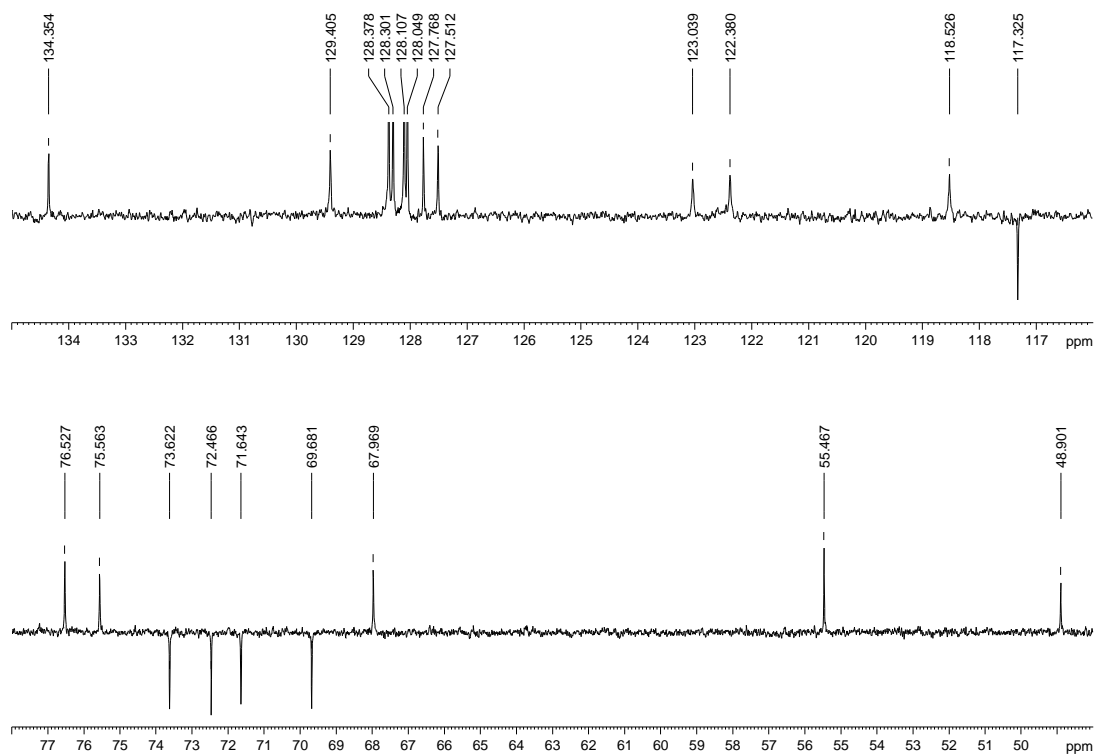
Espectro 134 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **237** ( $\delta$ , 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )Espectro 135 - Expansões do espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **237**

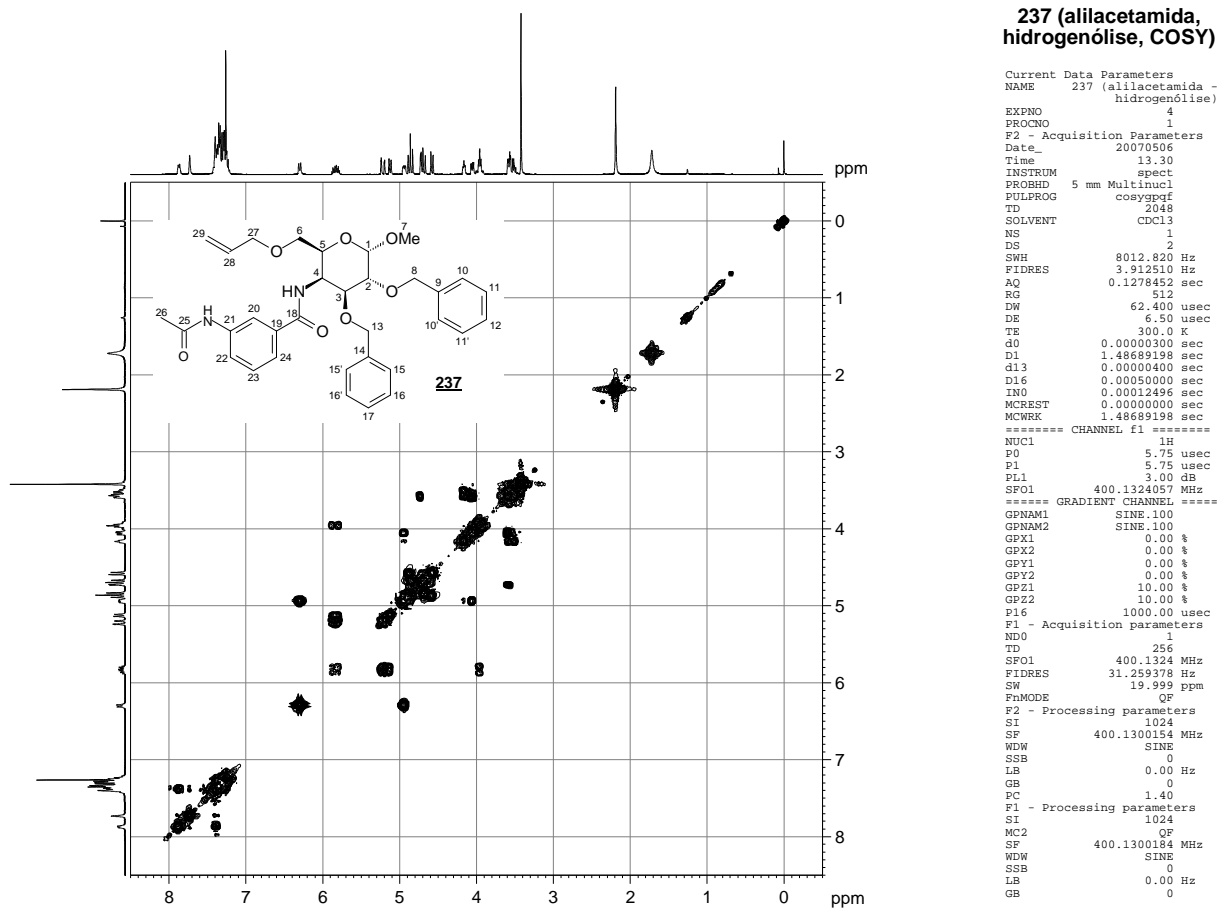


**Espectro 136 - Espectro de RMN <sup>13</sup>C de 237 (δ, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**

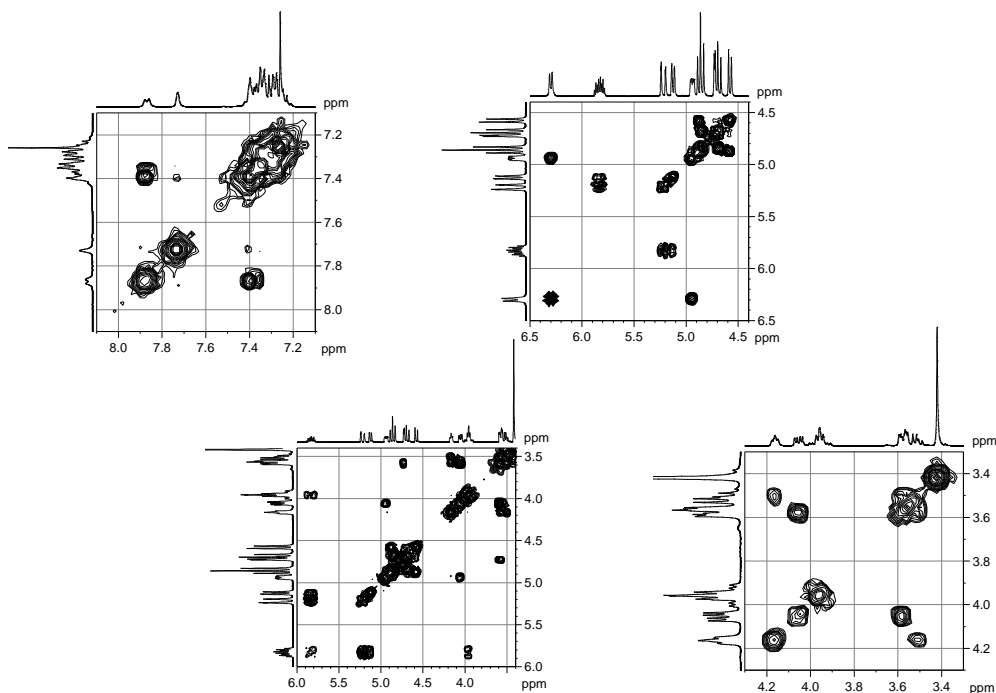


**Espectro 137 - Expansões do espectro de RMN <sup>13</sup>C de 237**

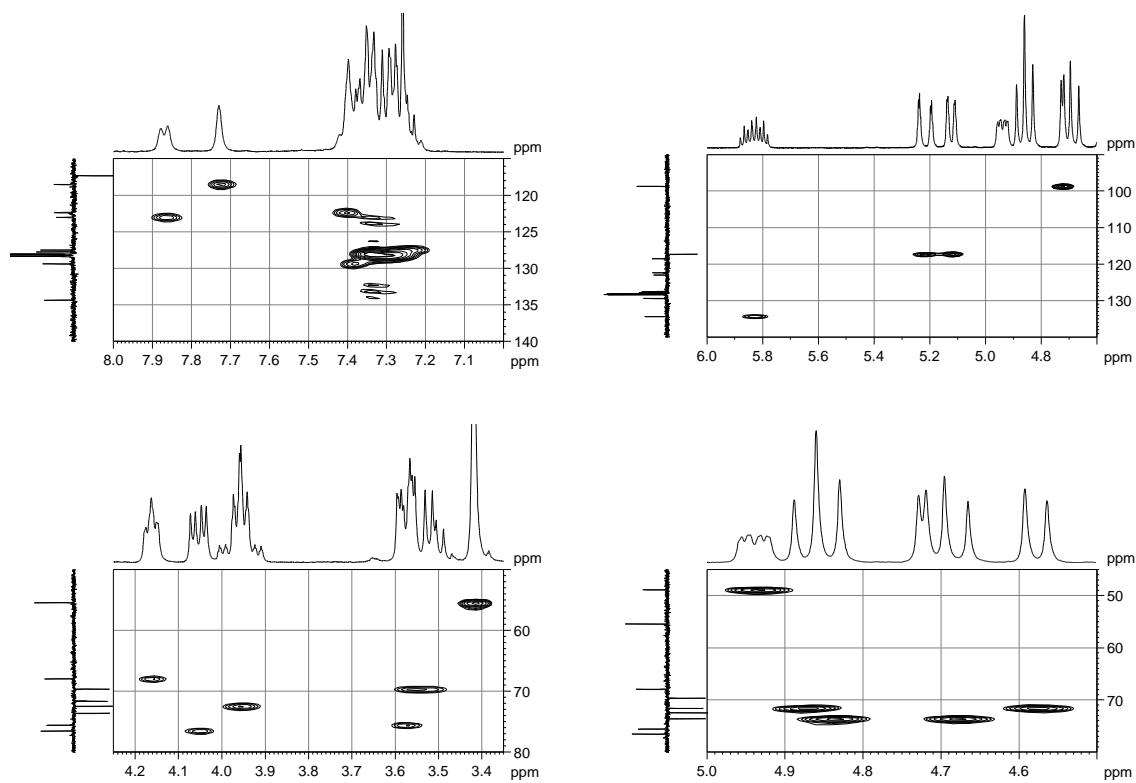
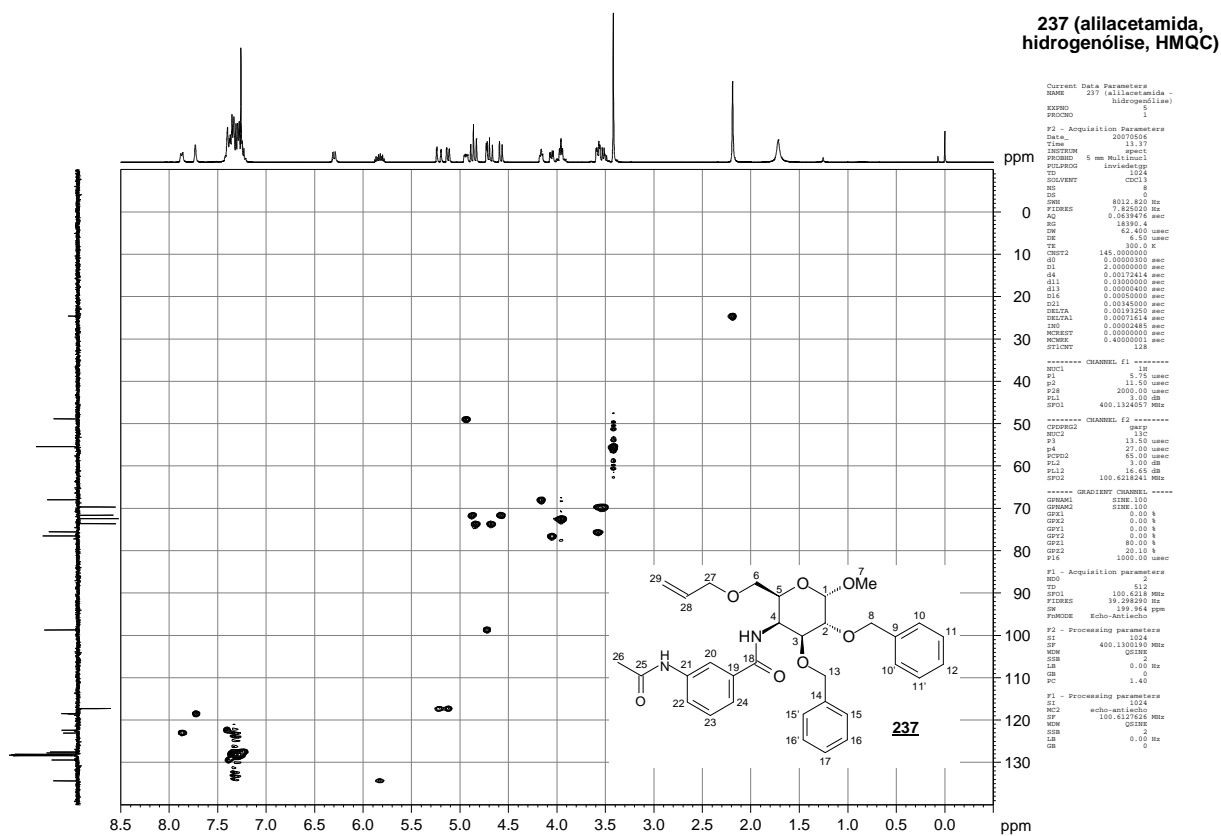
Espectro 138 - Subespectro DEPT135 de **237** ( $\delta$ , 100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)Espectro 139 - Expansões do subespectro DEPT135 de **237**



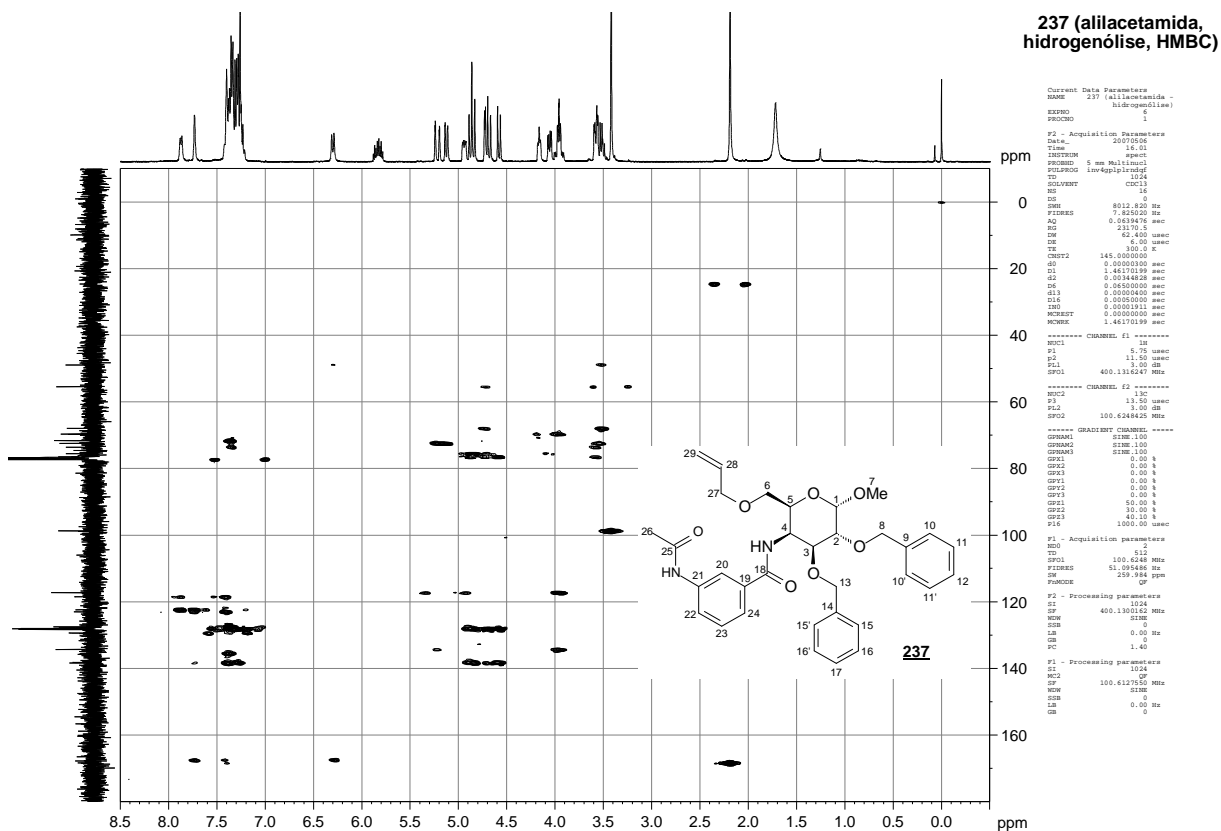
Espectro 140 - Mapa de contornos COSY de **237** ( $\delta$ , 400 MHz,  $CDCl_3$ )



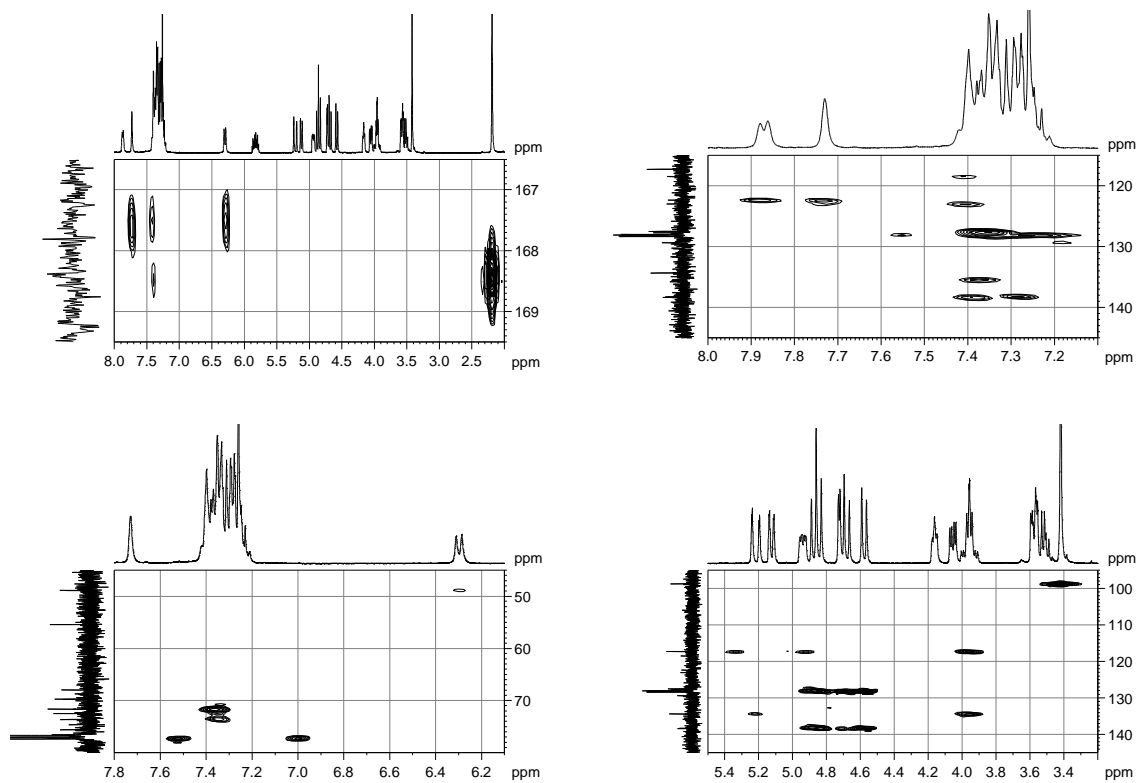
Espectro 141 - Expansões do mapa de contornos COSY de **237**



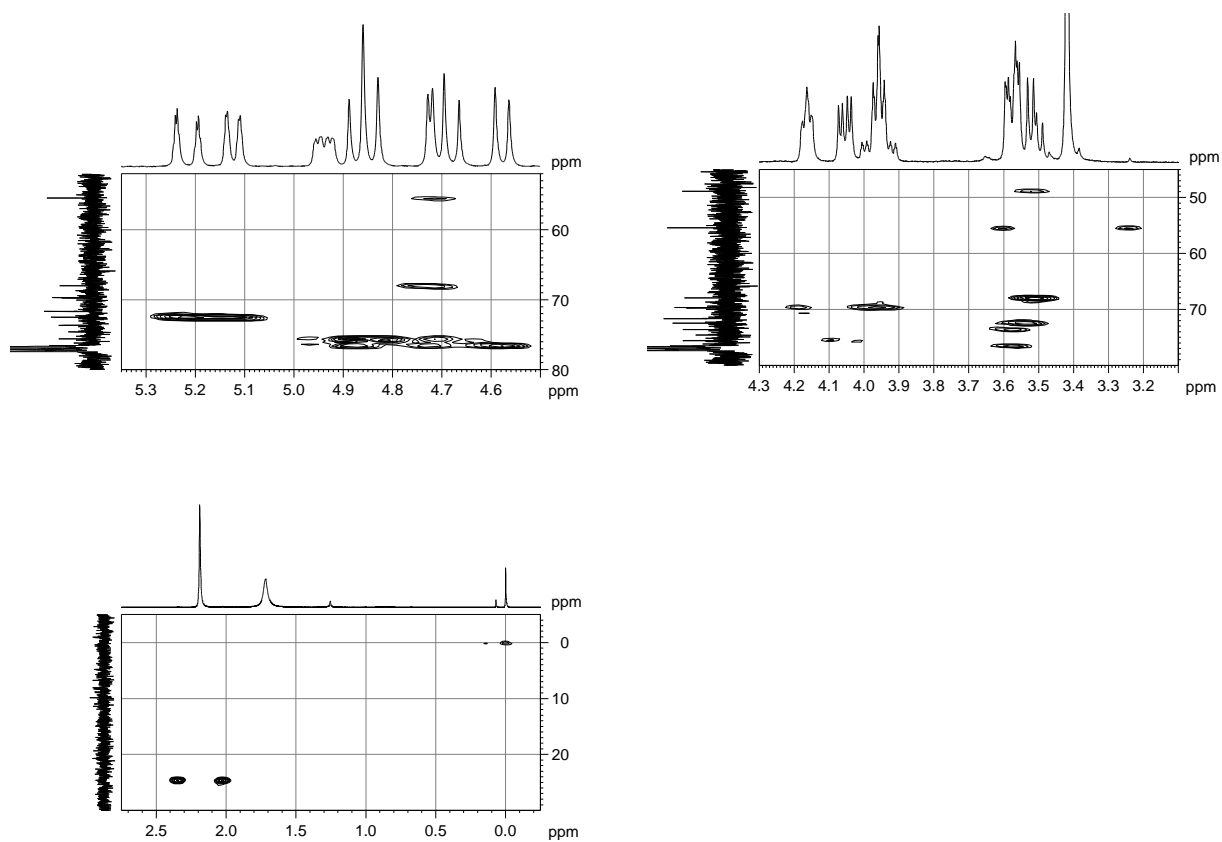




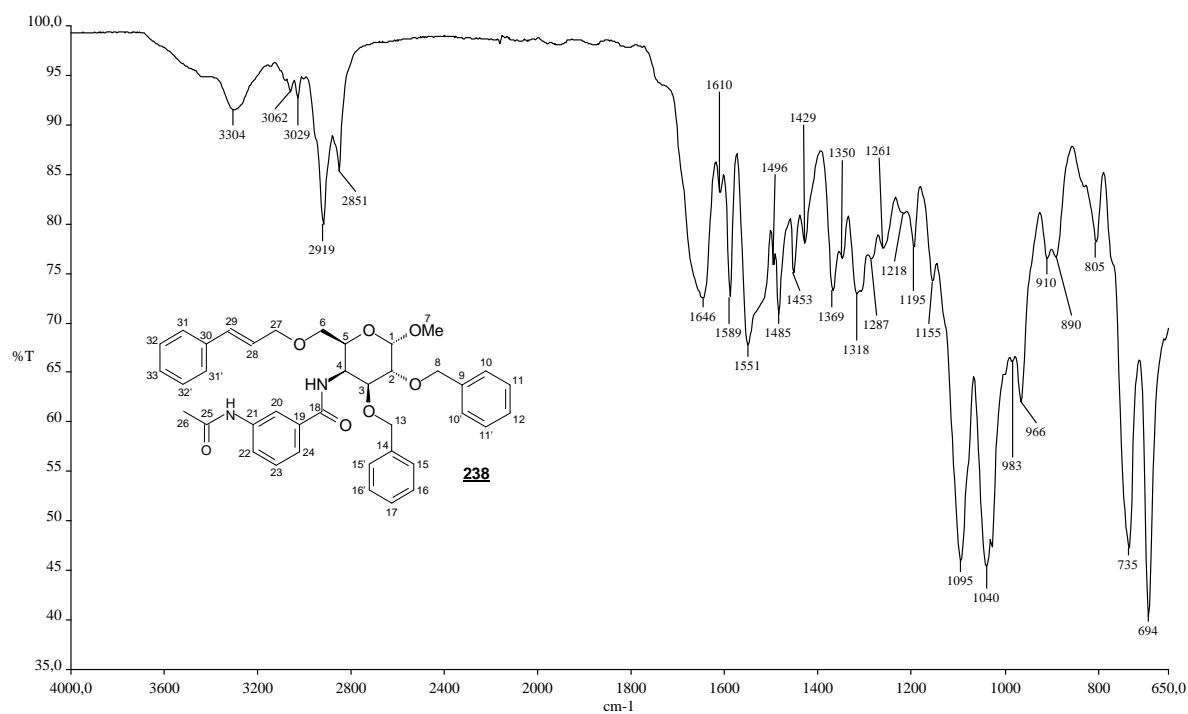
Espectro 144 - Mapa de contornos HMBC de **237** ( $\delta$ , 400 MHz,  $CDCl_3$ )



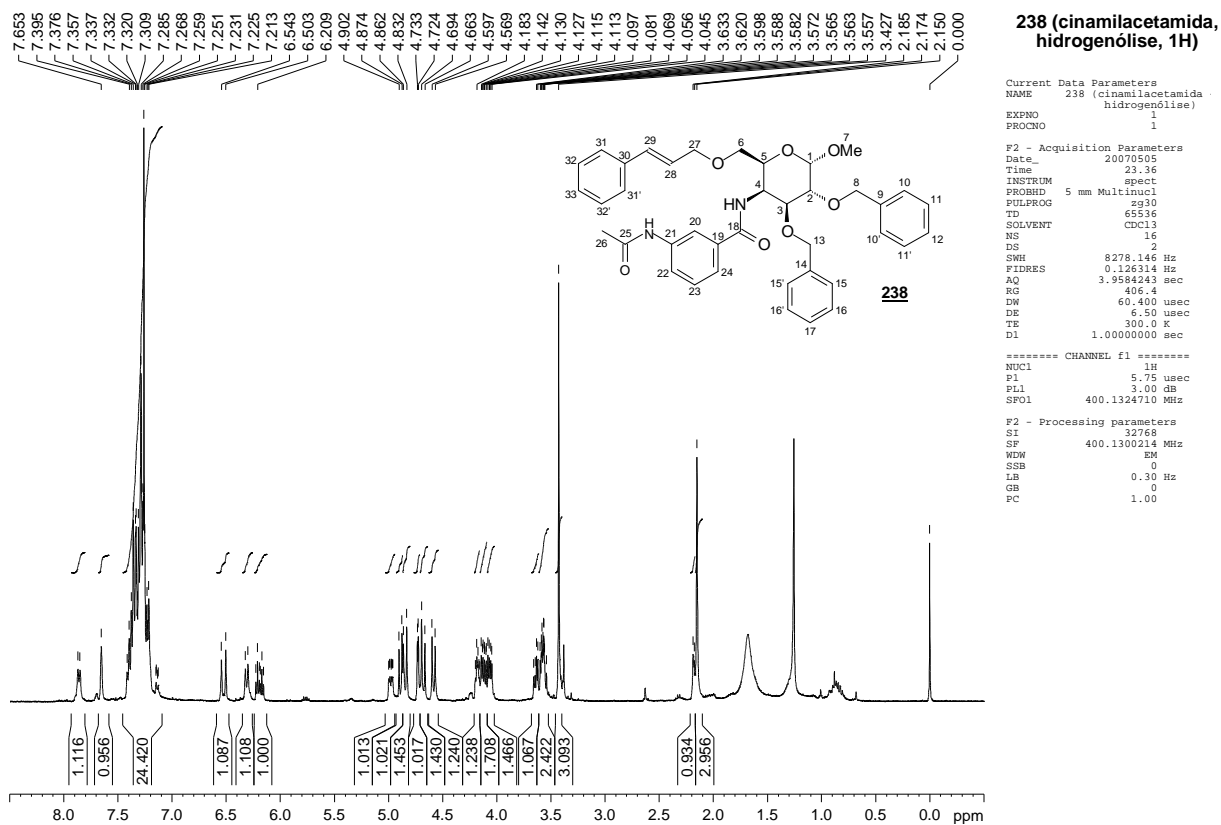
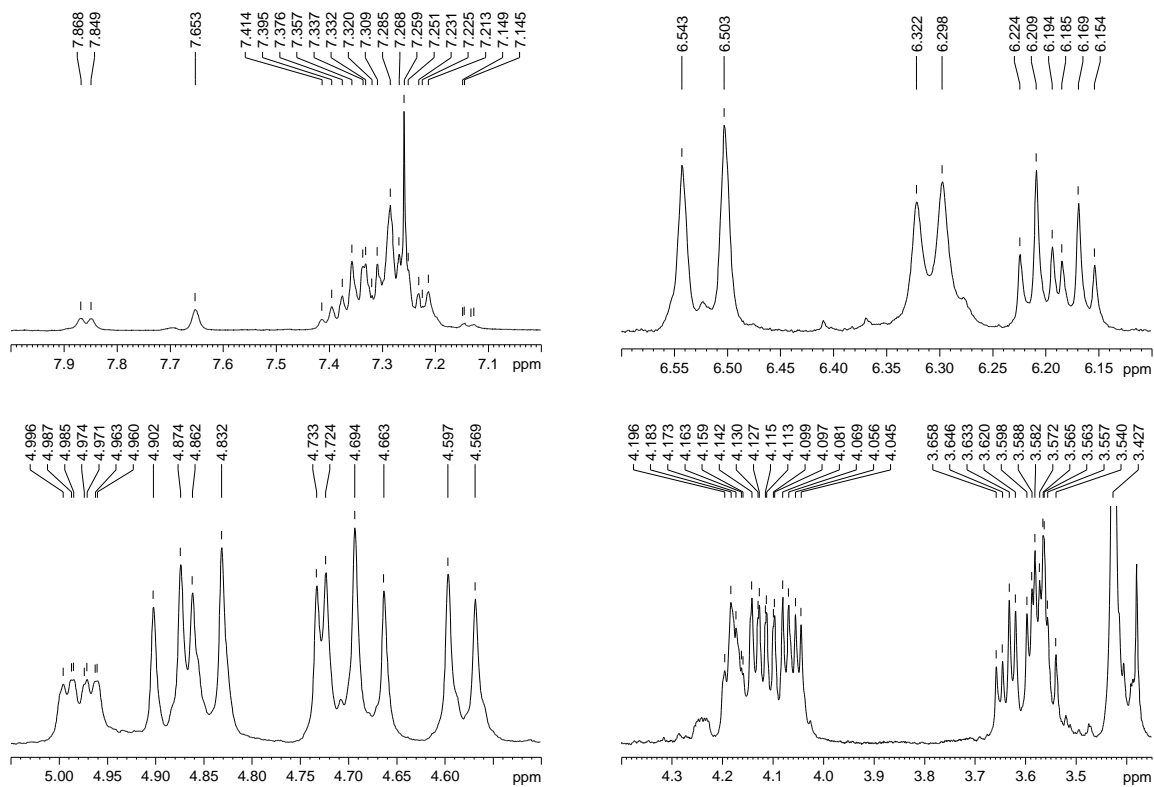
Espectro 145 - 1º grupo de expansões do mapa de contornos HMBC de **237**

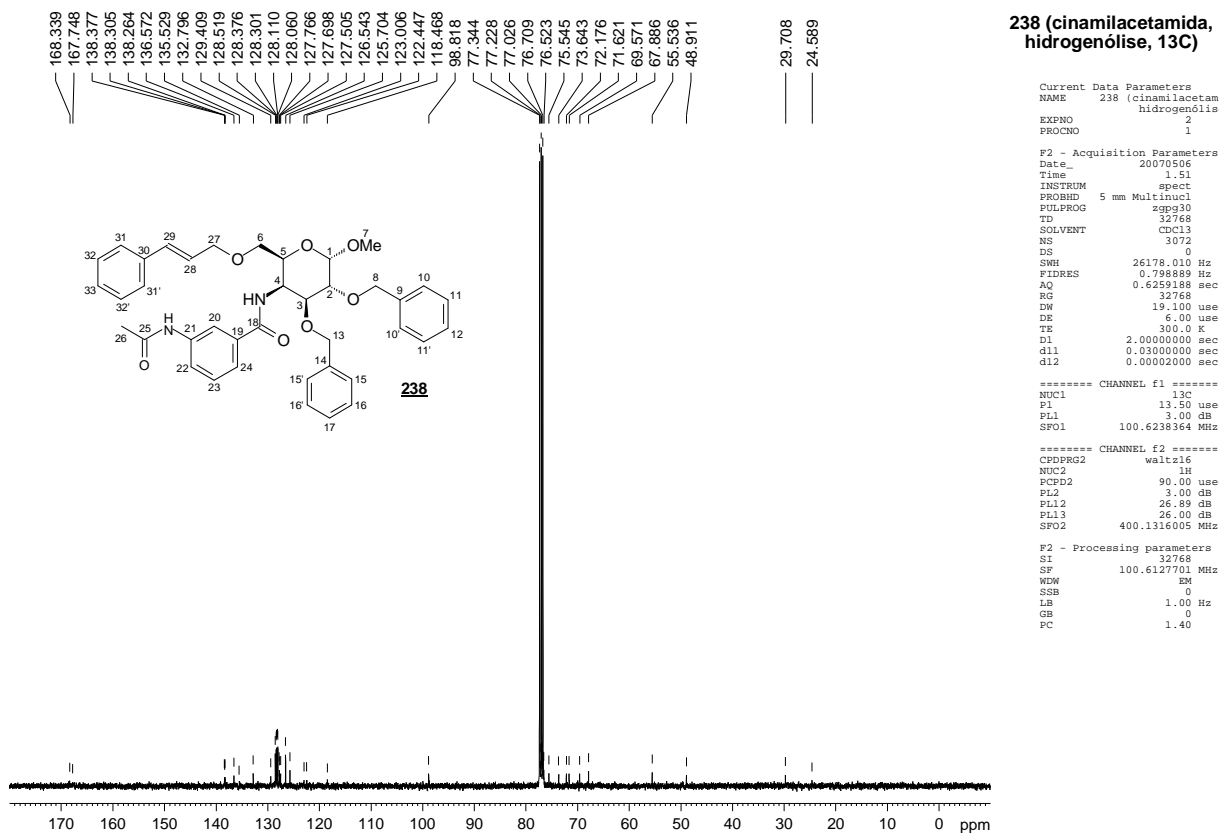


**Espectro 146** - 2º grupo de expansões do mapa de contornos HMBC de **237**

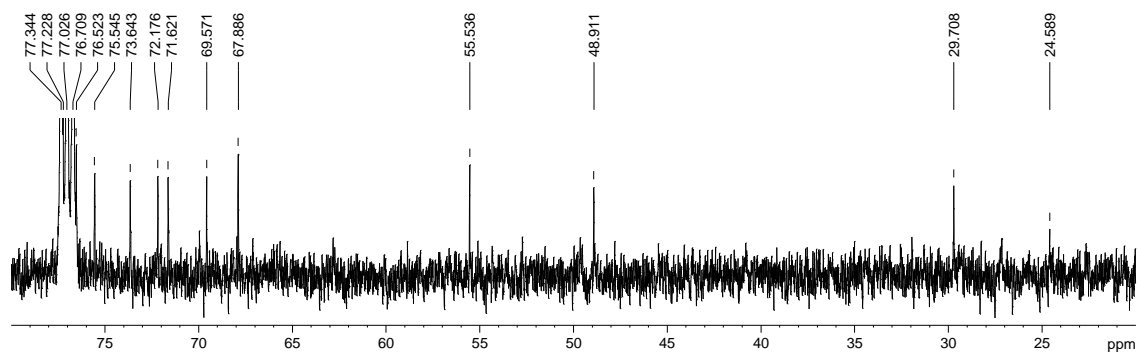
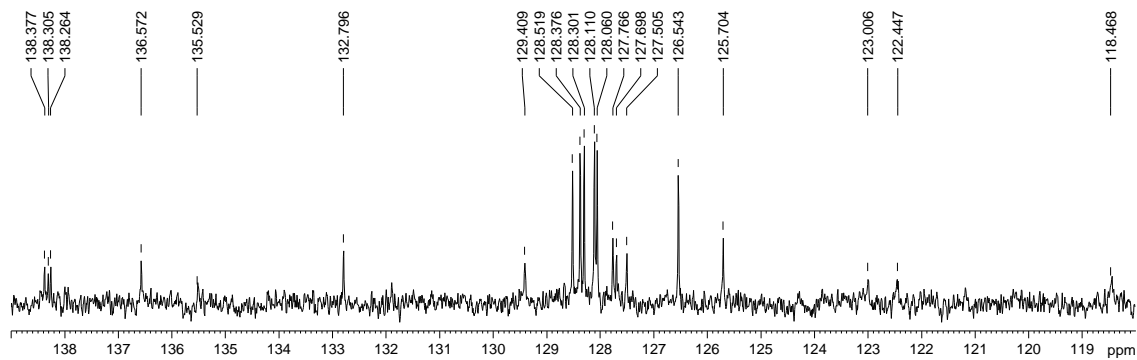


**Espectro 147** - Espectro de absorção no IV de **238** (v, cm<sup>-1</sup>, filme sólido)

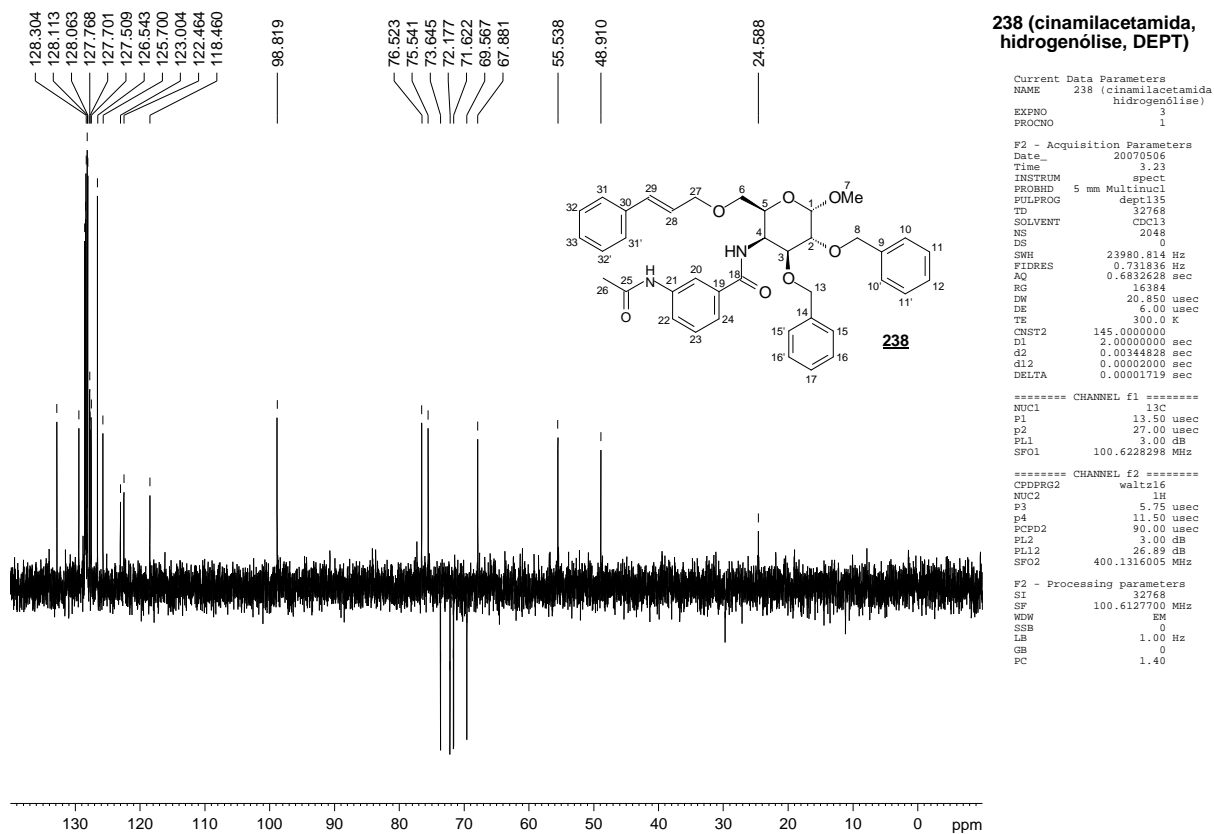
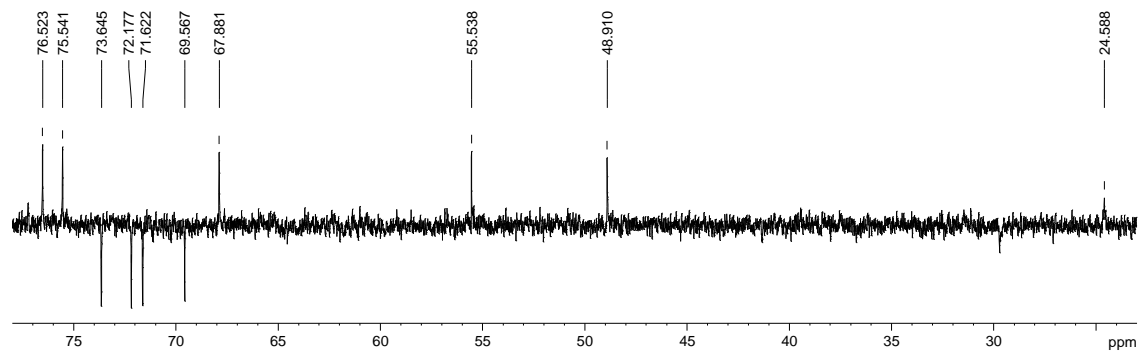
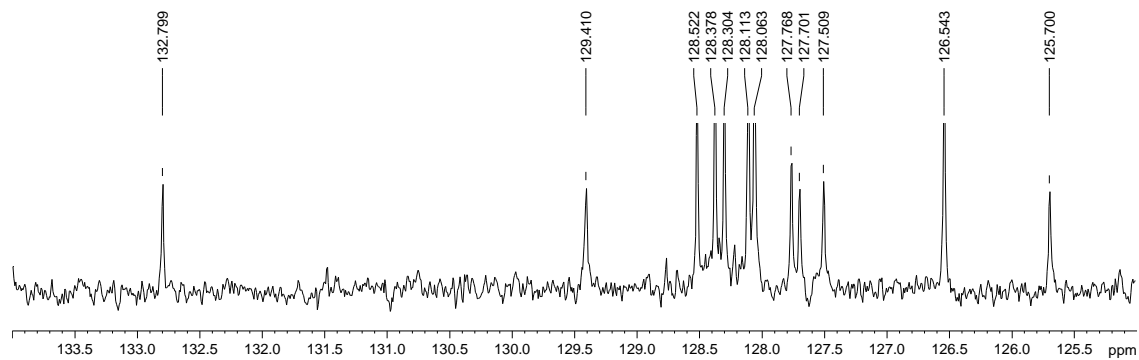
Espectro 148 - Espectro de RMN <sup>1</sup>H de **238** (δ, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)Espectro 149 - Expansões do espectro de RMN <sup>1</sup>H de **238**

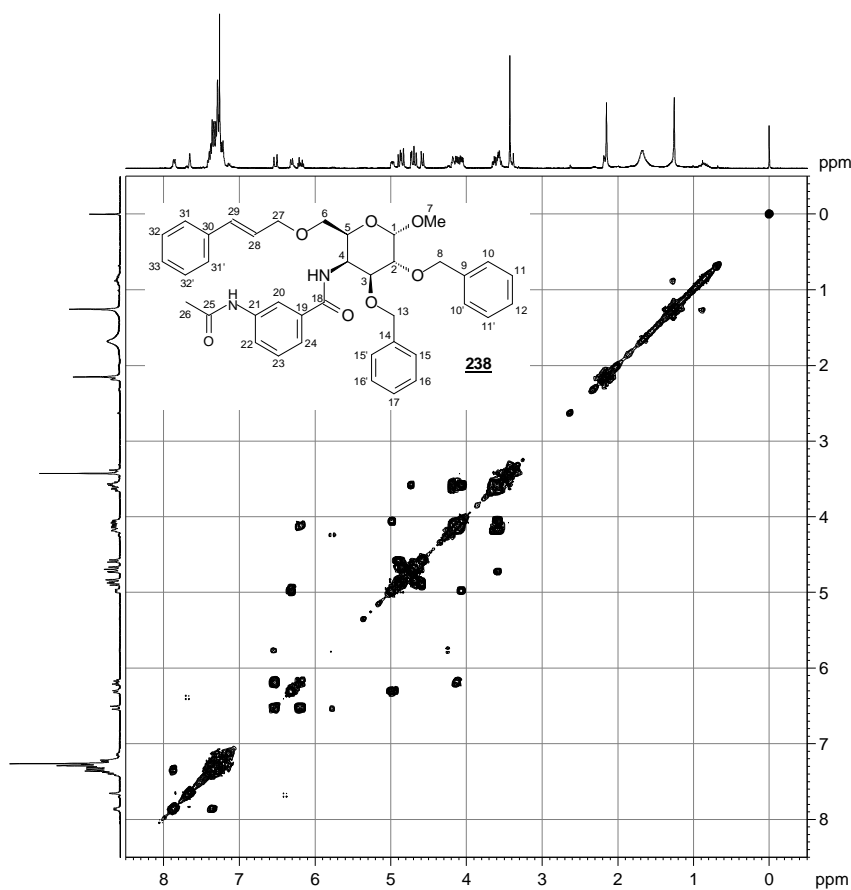


Espectro 150 - Espectro de RMN <sup>13</sup>C de **238** (δ, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



Espectro 151 - Expansões do espectro de RMN <sup>13</sup>C de **238**

Espectro 152 - Subespectro DEPT135 de **238** ( $\delta$ , 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )Espectro 153 - Expansões do subespectro DEPT135 de **238**

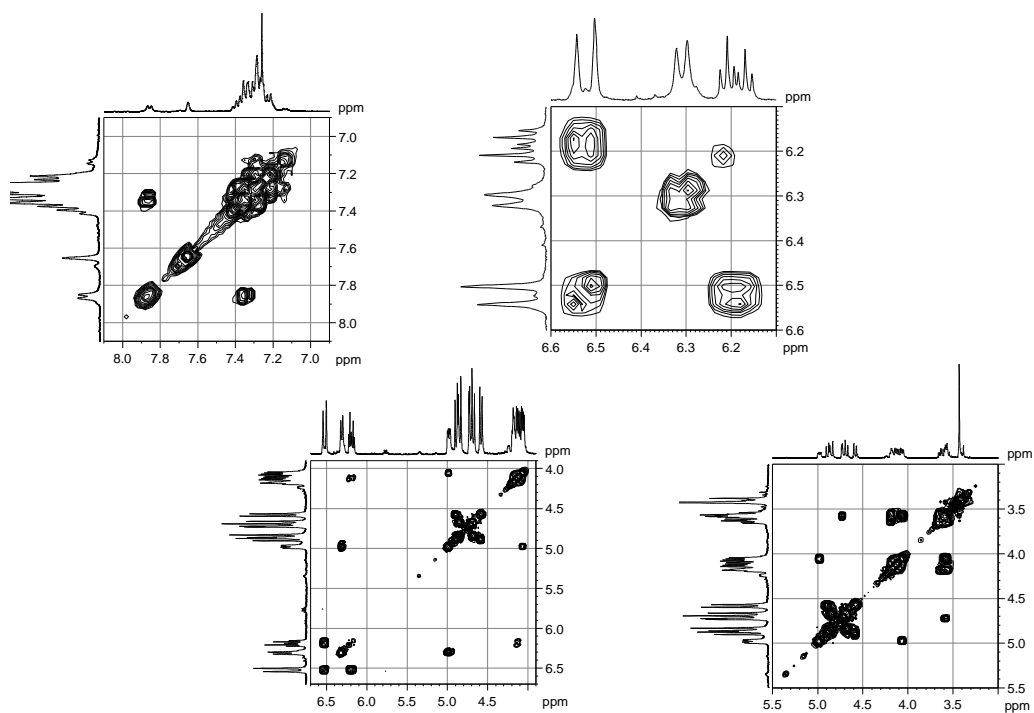


**238 (cinamilacetamida, hidrogenólise, COSY)**

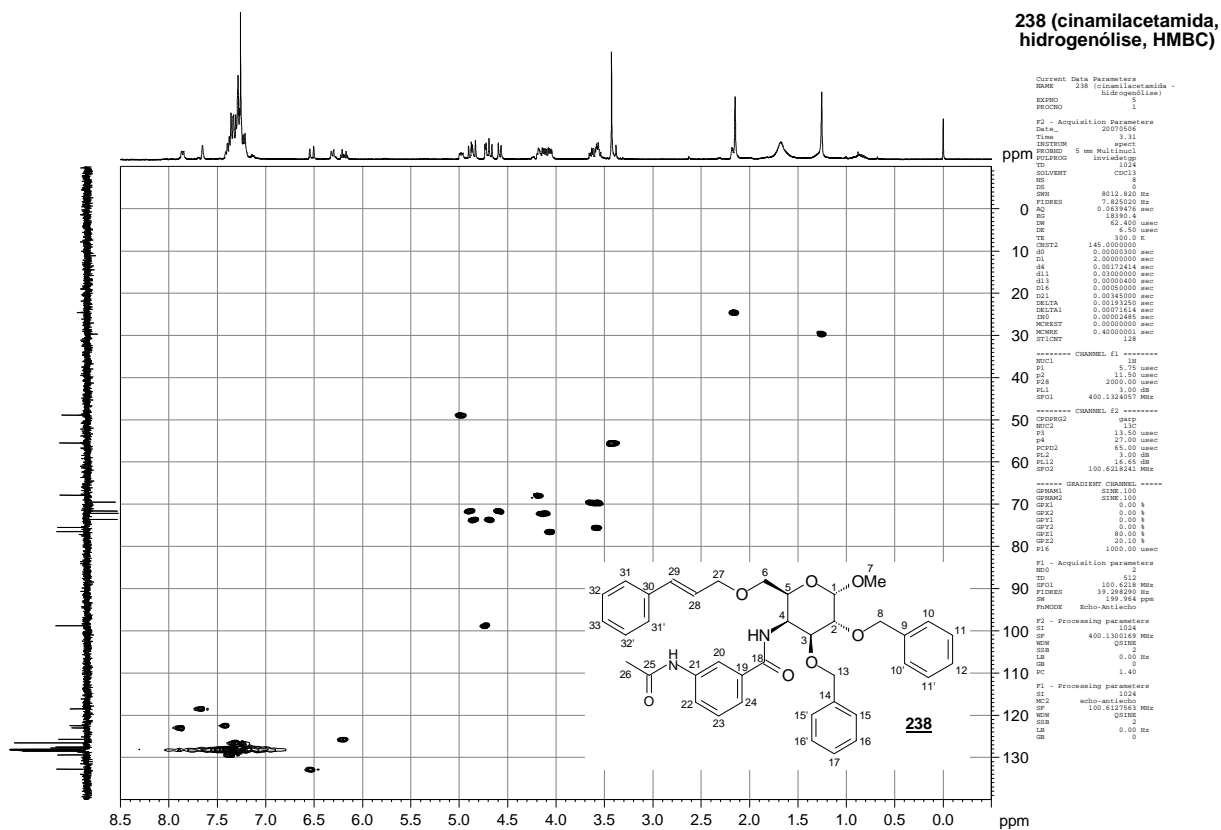
```

Current Data Parameters
NAME      238 (cinamilacetamida - hidrogenólise)
EXPNO    4
PROCNO   1
F2 - Acquisition Parameters
Date_    20070506
Time     3.24
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm Multinucl
PULPROG  cosyprgf
TD       2048
SOLVENT  CDCl3
NS       1
DS       2
SWH      8012.820 Hz
FIDRES   3.912510 Hz
AQ       0.1278452 sec
RG       724.1
DW       62.400 usec
DE       6.50 usec
TE       300.0 K
AQ       0.00000300 sec
D1       1.48689198 sec
d13      0.00000400 sec
d16      0.00050000 sec
IND      0.00012496 sec
MCREST   0.00000000 sec
MCWRK    1.48689198 sec
===== CHANNEL f1 =====
NUC1     1H
P0       5.75 usec
P1       5.75 usec
PL1      3.00 dB
SF01     400.1324057 MHz
===== GRADIENT CHANNEL =====
GPNAM1   SINE.100
GPNAM2   SINE.100
GPX1     0.00 %
GPX2     0.00 %
GPY1     0.00 %
GPY2     0.00 %
GPZ1     10.00 %
GPZ2     10.00 %
P16      1000.00 usec
F1 - Acquisition parameters
ND0      256
TD       256
SF01     400.1324 MHz
FIDRES   31.259378 Hz
SW       19.999 ppm
FhMODE   QF
F2 - Processing parameters
SI       1024
SF       400.1300157 MHz
WDW      SINE
SSB      0
LB       0.00 Hz
GB       0
PC       1.40
F1 - Processing parameters
SI       1024
MC2      QF
SF       400.1300188 MHz
WDW      SINE
SSB      0
LB       0.00 Hz
GB       0
    
```

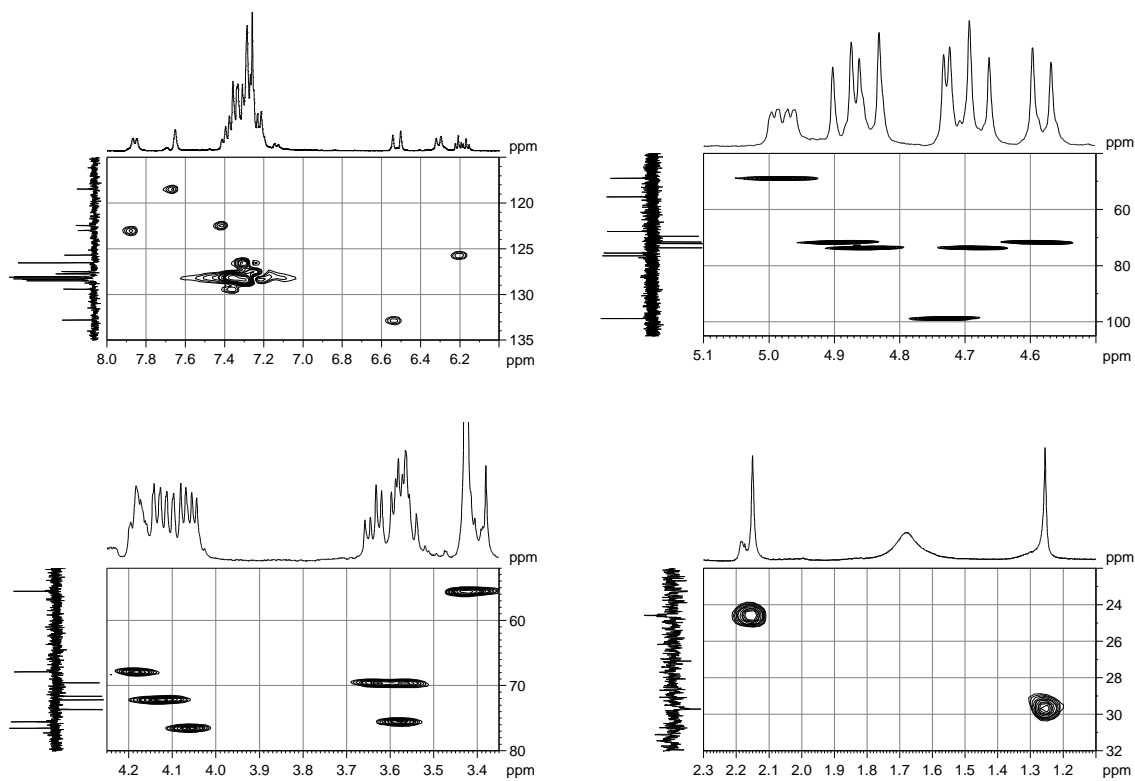
**Espectro 154 - Mapa de contornos COSY de 238 ( $\delta$ , 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**



**Espectro 155 - Expansões do mapa de contornos COSY de 238**



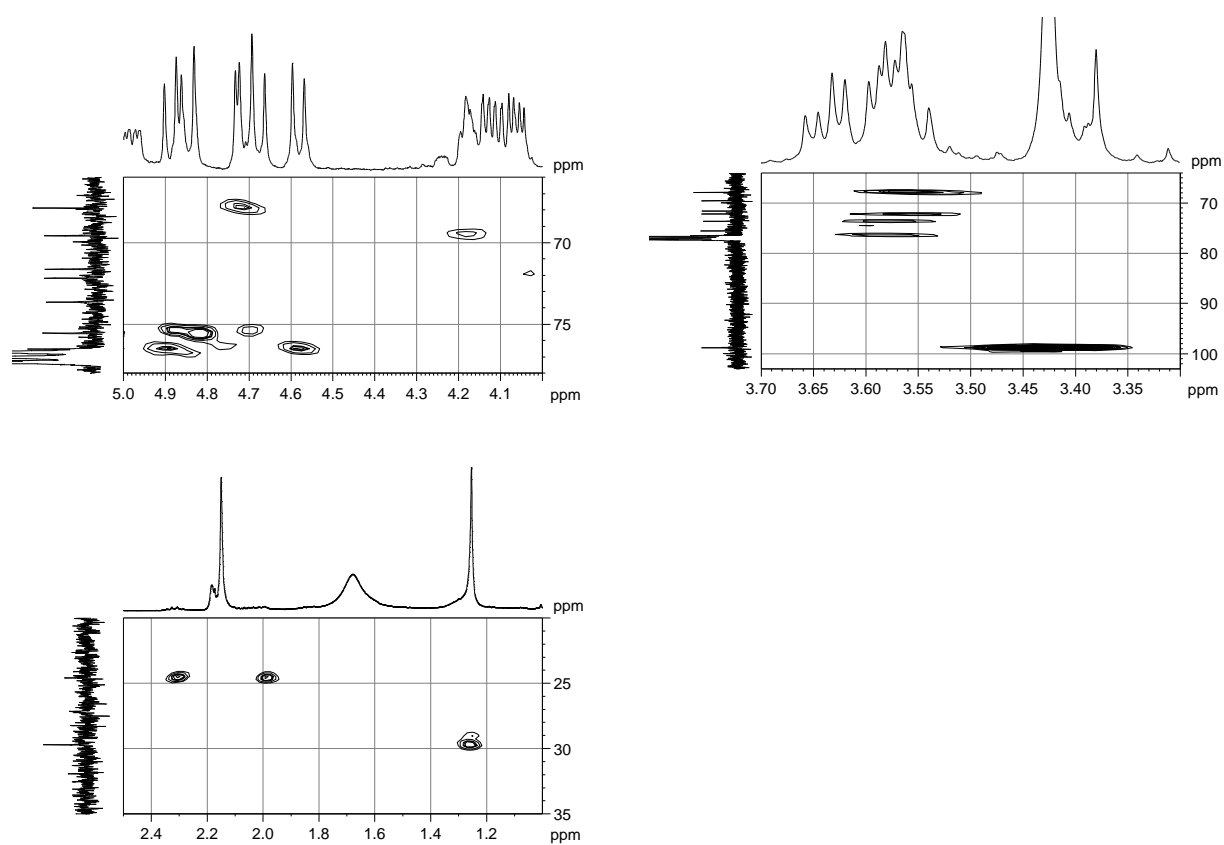
**Espectro 156 - Mapa de contornos HMQC de 238 ( $\delta$ , 400 MHz,  $CDCl_3$ )**



**Espectro 157 - Expansões do mapa de contornos HMQC de 238**







**Espectro 160** - 2<sup>o</sup> grupo de expansões do mapa de contornos HMBC de **238**