



1150057288



IQ

T/UNICAMP R449s

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA

Síntese de Prolinas Modificadas a partir de Enecarbamato Endocíclico e Estudo do Equilíbrio Rotacional da Ligação N-C(O) de seus Derivados N-metoxycarbonilados por RMN ^1H e Cálculos ab initio.

Tese de doutorado

Aluno: Italo José da Cruz Rigotti

Orientador: Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia

Julho de 2003

JNIDADE ICA
Nº CHAMADA UNICAMP
R449s
V EX
TOMBO BCI 57288
PROC 16/11/04
C D
PREÇO 11,400
DATA 03/03/04
Nº CPD

CROCI

818 ID 311201

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA
UNICAMP

R449s

Rigotti, Italo José da Cruz.

Síntese de prolinas modificadas a partir de enecarbamato endocíclico e avaliação do equilíbrio rotacional da ligação N-C(O) de seus derivados n-metoxicarbonilados por RMN ¹H e cálculos de *ab initio* / Italo José da Cruz Rigotti. -- Campinas, SP: [s.n], 2003.

Orientador: Carlos Roque Duarte Correia

Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.

1. Prolinas modificadas. 2. Equilíbrio conformacional. 3. Barreira rotacional. 4. RMN dinâmica. I. Correia, Carlos Roque Duarte. II. Universidade Estadual de Campinas. III. Título.

*"Apesar de todos os medos, escolho a ousadia. Apesar dos ferros, construo a dura liberdade.
Prefiro a loucura à realidade, e um par de asas tortas aos limites da comprovação e da
segurança."*

Lya Luft

À Creuzontina, é claro!

Agradecimentos

Caio Fernando Abreu, em uma de suas crônicas, fala das "pequenas epifanias, pequenas manifestações divinas", quase imperceptíveis, que mudam a sua vida. Pois nessa etapa, que culmina com essa tese, há também muitas pequenas e grandes epifanias que tornaram meus dias muito melhores e a que devo ser grato.

Uma grande epifania é a minha mãe, a "dona" Creuzontina, que tem sido companheira e cúmplice desde sempre e que também me deu as primeiras noções de matemática, tornando-a interessante e divertida.

Uma outra epifania, que não se mostra mais fisicamente, mas que está sempre se revelado no meu jeito de ser, é o meu pai, José Rigotti, que com seu jeito muito carinhoso sempre me estimulou e me mostrou as maravilha da leitura.

Ainda no quesito família, há meus irmãos, Itacy e Igor, que acima de tudo se mostraram pacientes e amorosos nos momentos mais difíceis.

E porque eu sou um cara de muita sorte, minha mãe se casou uma segunda vez e me proporcionou um novo pai, Luiz Rancan, que tem sido sempre presente, prestimoso e pronto para ouvir.

At this time I must mention Reverend Ronald Foshage, whom I am truly thankful to because for one whole year he took me into his home, put up with m and took care of me as if he were one of my parents. I must also thank him for sharing his life with me ever since.

Uma vez em Campinas e longe da família, houve aqueles e aquelas que se tornaram especiais por agüentarem minhas choradeiras, por dividirem comigo os momentos alegres, por trocarem idéias e por se mostrarem exemplos de profissionais. Obrigado, Paulão, Luiz Mazzini, Sil, Ângelo Henrique e Joseilson!

Agradeço também, ao Prof. Roque, que embarcou comigo nessa aventura e foi muuuuuuito paciente comigo.

E gostaria de agradecer ao Prof. Pili pelo exemplo de profissional que é para mim, pela presença amiga e também por ter me ensinado a prática da RMN.

Obrigado, também, ao Prof. Fred e à Profª Anita, sempre solícitos para me ensinar e socorrer, e ao Prof. Fernando Coelho, uma agradável companhia no laboratório, com um bom humor contagiante e sempre aberto a um bom papo.

E foram epifanias inestimáveis os funcionários do IQ, que no dia-a-dia, com sua eficiência, ajudaram no avanço desse trabalho.

Dia 05 de tomo mês, uma manifestação divina. \$\$\$ na conta bancária! Viva a FAPESP! E ao FAEP pelo auxílio ponte.

Curriculum Vitae

Italo José da Cruz Rigotti

Formação	1995 - 1999	Unicamp	Campinas, SP
	Bacharelado em Química		
Experiência Acadêmica	1997 - 1999	Unicamp	Campinas, SP
	Iniciação científica		
	<i>Preparação de Bases Necínica e Alcalóides Pirrolizidínicos para Estudos em Ecologia Química</i> Orientador: Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia, bolsa FAPESP		
	1997 - 1996	Unicamp	Campinas, SP
	Iniciação científica		
	<i>Síntese e Caracterização de Filmes Híbridos PMMA-PDMS.</i> Orientadora: Prof^a Dr^a Inez Valéria P. Yoshida, bolsa CNPq/PIBIC		
	07.1995 - 08.1995	Weizmann Institute	Rehovot, Israel
	Estágio Científico		
	<i>Preparation of mono- and multilayers on glass substrate.</i> Supervisor: Prof. Dr. Jacob Yagiv		
Prêmios	<i>Medalha Lavoisier</i> Concedido pelo IV Conselho Regional de Química ao "Melhor Aluno do Curso de Bacharelado em Química 1995-1998". <i>Bolsa de estudos para desenvolvimento de estágio no Instituto Weizmann, Israel</i> Concedida pela Sociedade dos Amigos do Instituto Weizmann de São Paulo para realização de estágio científico em Israel.		
Trabalhos Apresentados em Congressos.	<i>Determinação da barreira rotacional de N-arilcarbamatos de metila por modelagem molecular.</i> 26^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2003. <i>Análise conformacional de enamidas endocíclicas por modelagem molecular.</i> 25^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2002. <i>Análise estrutural dos rotâmeros da N-acilanilina por modelagem molecular.</i> XLI Congresso Brasileiro de Química, 2001. <i>Synthesis of Peptides Containing Modified Prolines</i> 9th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2001. <i>C-4 Substituents on N-acyl-prolines: Electronegative or Molecular Orbital Interactions?</i> I Encontro Luso-Brasileiro de Ressonância Magnética Nuclear / VIII Encontro de Usuários de Ressonância Magnética Nuclear, 2001. <i>Estudo computacional da barreira rotacional de N-acilanilinas.</i> 24^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2001. <i>Sínteses de metanoprolinas a partir de enecarbamatos endocíclicos.</i>		

23^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2000.

- *Efeito da polaridade do solvente na barreira rotacional de enecarbamatos e enamidas.*

23^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2000.

- *Endocyclicenecarbamates rotational barrier determination through dynamic ¹H NMR.*

VII Encontro de usuários de Ressonância Magnética Nuclear, 1999.

- *Um estudo computacional da barreira rotacional de enecarbamatos endocíclicos.*

22^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 1999.

- *Synthesis of labeled pyrrolizidine alkaloids for chemical ecology interaction studies.*

8th Brazilian Meeting on Organic Chemistry, 1998.

Publicações

FONTOURA, L. A. M.; RIGOTTI, I. J. C.; CORREIA, C. R. D. **Experimental and Theoretical Studies on the Rotational Barrier of 1-Acyl- And 1-alkoxycarbonyl-2-pyrrolines.** Journal of Molecular Structure, , v. 609, p. 73-81, 2002

CORREIA, C. R. D.; FONTOURA, L. A. M.; RIGOTTI, I. J. C. **Determinação da Barreira Rotacional de Enecarbamatos e Enamidas Endocíclicas por RMN-1H Dinâmica.** Anais de Ressonância Magnética Nuclear, Rio de Janeiro Associação de Usuários de Ressonância Magnética Nuclear, 1999, v. 1999, n. 6, p. 115-120.

RESUMO

Uma série de 4,5-metanoprolinas foi preparada a partir da adição de espécies carbenóides ao *N*-carbometóxi-4,5-desidroprolinato de metila. Em condições de Simmons-Smith modificadas, obtiveram-se, após, 96 horas, dois produtos na proporção de 1:2 (determinado por CG) em 50% de rendimento. Sendo majoritário o produto que possui o grupamento metileno do ciclopropano *cis* ao éster do anel pirrolidínico. A adição de diclorocarbeno à olefina forneceu produtos com estereoquímica relativa *cis* e *trans* em razão 1;16 em 80% de rendimento. Apenas um produto, o *trans*, foi obtido em 50% de rendimento quando o dibromocarbeno foi adicionado à olefina. Além dos produtos finais e intermediários reacionais, uma série de *N*-carbometóxi-4-X-prolinatos de metila, em que X = -OH, -F e =O, tiveram a rotação da ligação N-C(O) estudada por RMN ^1H . Não se observaram variações significativas no equilíbrio para os derivados das 4-X-prolinas quando comparados com o do da própria prolina, em contraste com as variações relatadas para a série das *N*-acetilprolinas. Por outro lado, para os derivados das hialometanoprolinas, houve um favorecimento do confômero *Z*, atribuído a interações dipolares desfavoráveis entre a carbonila do carbamato e os átomos de halogênio do confômero *E*. A barreira energética para a interconversão dos rotâmeros ficou na faixa de 16-18 kcal mol $^{-1}$. As maiores barreiras foram observadas para os derivados das *trans*-dialometanoprolinas, e as menores para os derivados da desidroprolinae da *cis*-diclorometanoprolina. O estudo computacional desse processo por cálculos *ab initio* no nível HF/6-31G* permitiu, pela primeira vez, a observação dos quatro estados-de-transição possíveis para *N*-acilprolinas, e os valores determinados teoricamente se encontram em torno de 10% maior do que aqueles observados experimentalmente. A aplicação dos valores de energia das moléculas a reações isodésmicas permitiu inferir que o aumento da barreira nos derivados com estereoquímica *trans* se deve a uma maior desestabilização dos estados-de-transição que das geometrias de equilíbrio. Já a diminuição no caso do derivado *cis*, foi atribuído a uma maior desestabilização das geometrias de equilíbrio que dos estados-de-transição.

Abstract

A series of 4,5-metanoprolines has been synthesized from the addition of carbenoid species to *N*-carbomethoxy-4,5-dehydropoline methyl ester. Under modified Simmons-Smith conditions, two products in a 1:2 ratio (as determined by GC) have been isolated in 50% yield after 96 hours. The major product has the cyclopropyl methylene *cis* to the pyrrolidine ester. Dichloromethane addition to the olefin furnished *cis* and *trans* products in a 1:16 ratio and 80% yield. Only one product was isolated when dibromocarbene was added to the olefine (50% yield). Moreover, a series of *N*-carbomethoxy-4-*X*-proline methyl esters, where *X* = -OH, -F and =O, had their N-C(O) bond rotational equilibrium studied by means of ¹H NMR. No significant variations in the equilibrium were observed for the 4-*X*-proline derivatives as compared to the proline derivative itself, in contrast to a previously reported variation for the *N*-acetyl-proline derivatives. On the other hand, a preference for the *Z* conformer was observed for the di-halomethane-proline derivatives. This was attributed to an unfavorable dipolar interaction between the carbonyl oxygen atom and the halogens in the *E* conformer. The barrier for conformer interconversion was determined to be around 16-18 kcal mol⁻¹. The greatest barriers were observed for the *trans*-di-halomethane-proline derivatives and the lowest for the dehydropoline and the *cis*-di-halomethane ones. HF/6-31G* calculations for the topomerization allowed, for the first time, the observation of the four possible transition states for this process. The calculated barriers were overestimated by about 10% when compared to those obtained experimentally. The use of the molecular energies to isodesmic reactions allowed to infer that the rotational barrier increase observed for the *trans*-dihalomethane-proline derivatives is due to a greater destabilization of the transition states when compared to the equilibrium geometries, whereas the lowering in the barrier for the *cis*-di-halomethane derivative is due to a greater destabilization of the ground state compared to the transition ones.

Abreviaturas

ATFA	anidrido trifluoracético
CBTA	cloreto de benzil-trietil-amônio
CG	cromatografia gasosa
CIP	Cahn-Ingold-Prelog
DAST	trifluoreto de dimetilamino-enxofre
DIBAL-H	hidreto de diisobutil-alumínio
DMAP	4-dimetil-aminopiridina
DME	dimetoxietano
E_{rel}	Energia relativa
E_T	Energia total
ET	estado-de-transição
G	Energia de Gibbs
GE	geometria de equilíbrio
HMDS	hexametildissilazida
morph-DAST	trifluoreto de morfolino-enxofre
Pro	prolina
RMN	ressonância magnética nuclear
RMND	ressonância magnética nuclear dinâmica
T_c	temperatura de coalescência
TBDPS	<i>tert</i> -butildifenilsilila
TFA	ácido trifluoracético
δ_{BD}	distância entre o nucleófilo e o carbono carbonílico.
τ_{BD}	ângulo de aproximação do nucleófilo à carbonila.
ΔP	diferença de frações molares
$\Delta \nu$	diferença de frequências

Índice

1 - Introdução	1
2 - Síntese de prolinas modificadas	7
2.1 - Introdução	9
2.2 - As 4,5-metanoprolinas	11
2.2.1 - A síntese de 4,5-metanoprolinas	11
2.2.2 - RMN ^1H e a determinação estereoquímica	14
2.2.3 - Racionalizando os resultados	21
2.3 - As 4,5-diclorometanoprolinas	22
2.3.1 - Síntese das 4,5-diclorometanoprolinas	22
2.3.2 - A determinação da estereoquímica por RMN ^1H	23
2.3.3 - Investigando a estereosseletividade	23
2.4 - A 4,5-dibromometanoprolina	28
2.4.1 - A síntese	28
2.4.2 - A determinação da estereoquímica por RMN ^1H	30
2.5 - Síntese de outras prolinas modificadas	30
2.6 - Conclusões	32
3 - O equilíbrio conformacional da ligação N-C(O)	35
3.1 - Introdução	37
3.1.1 - Origem e implicação do equilíbrio conformacional na ligação N-C(O)	37
3.1.2 - Modificando o equilíbrio conformacional em amidas e carbamatos	40
3.2 - O estudo do equilíbrio conformacional	43
3.2.1 - Metodologia para atribuição dos sinais dos rotâmeros no espectro de RMN ^1H	43
3.2.2 - O equilíbrio conformacional em <i>N</i> -acil-4-X-prolinatos de metila	50
3.2.3 - O equilíbrio conformacional nas dialometanoprolinas	59
3.3 - Conclusões	62
4 - A barreira rotacional	65
4.1 - Introdução	67

4.1.1 - A ressonância magnética nuclear dinâmica.	67
4.1.2 - Técnicas de ressonância magnética nuclear dinâmica.	68
4.1.3 - Alguns fatores que alteram a barreira rotacional de amidas e carbamatos.	71
4.1.4 - Cálculos teóricos e a racionalização dos fatores modificadores das barreiras.	73
4.2 - A barreira rotacional de alguns <i>N</i> -carbometoxiprolinatos de metila.	76
4.2.1 - A metodologia utilizada	76
4.2.2 - Compostos com grupos retiradores de elétrons	78
4.2.3 - A barreira rotacional dos derivados das dialometanoprolinas	79
4.2.4 - A barreira rotacional dos derivados das 4-X-prolinas	94
4.3 - Conclusões	98
5 - Parte Experimental	101
6 - Parte Computacional	157
7 - Bibliografia	183

1 - Introdução

Introdução

α -aminoácidos são moléculas cuja estrutura geral é apresentada na Figura 1.1. O centro quiral α carbonílico pode possuir duas configurações ditas *R* ou *S*, quando as regras de Cahn-Ingold-Prelog (CIP)¹ estão sendo utilizadas para o estabelecimento da configuração do centro, ou *D* ou *L*, se a convenção de Fischer² for o parâmetro utilizado para a nomenclatura.

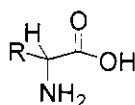


Figura 1.1: Estrutura geral dos α aminoácidos.

Conhecem-se 20 diferentes grupos codificados geneticamente que assumem a posição de *R*.³ O mais simples deles é um átomo de hidrogênio, originando o aminoácido glicina. Os aminoácidos chamados naturais são sempre da série *L*, quando a convenção de Fischer é utilizada, e de configuração *S* segundo as regras de CIP. A única exceção é a *L*-cisteína que possui configuração *R*.³

A prolina (1), Figura 1.2, é o único aminoácido geneticamente codificado cíclico, o que lhe confere um papel destacado na estrutura de peptídeos por restringir a posição relativa de sua cadeia lateral.⁴

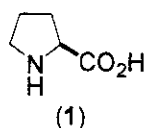


Figura 1.2: Estrutura da prolina.

¹ a) Cahn, R. S.; Ingold, C. K. e Prelog, V.; *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1966**, *5*, 385.

b) Prelog, V. e Helmchen; *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1982**, *21*, 567.

² Comissão conjunta para Nomenclatura em Bioquímica, *Pure Appl. Chem.* **1984**, *56*, 592.

³ Voet, D. e Voet, J. G.; *Biochemistry*, 2ª Ed. John Wiley & Sons, Inc.; N.Y., pp. 56-ss.

⁴ Konopelski, J. P.; Wei, Y. e Olmstead, M. M.; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5148.

Por se tratar de uma amina secundária, quando a prolina forma ligações peptídicas através do seu grupamento amino, sintetizam-se amidas terciárias. Essas normalmente apresentam um interessante equilíbrio conformacional decorrente da deslocalização eletrônica do nitrogênio sobre o sistema carbonílico e interações estéreas entre seus dois confôrmers (Figura 1.3).⁵

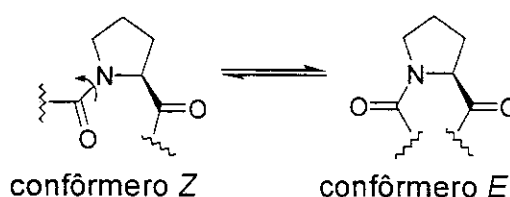


Figura 1.3: Equilíbrio conformacional na ligação N-C(O) de *N*-acilprolinas.*

Algumas conseqüências desse equilíbrio conformacional nas prolinas estão relacionadas à estabilidade, ao enovelamento, à desnaturação, e ao reconhecimento de peptídeos, bem como ao sistema de ativação enzimática.⁵

A interconversão de um confômero ao outro requer uma energia da ordem de 17 kcal mol⁻¹. Biologicamente, contudo, esse problema é contornado pela presença de enzimas conhecidas por rotamases ou peptidilprolilisomerases (PPIases) que catalisam seletivamente a rotação X-Pro (em que X é um aminoácido qualquer).⁵

Na tentativa de ajudar na elucidação dos mecanismos dos fenômenos relacionados a esse aminoácido, novas prolinas têm sido utilizadas como sondas.⁶ Nesse sentido, a contribuição dos químicos orgânicos, tanto através do isolamento e elucidação de novas estruturas, quanto na síntese de novos compostos, tem sido de grande importância.⁶

⁵ Fischer, G.; *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1994**, *33*, 1415.

* O rotâmero Z, quando aplicadas as regras de CIP, refere-se ao posicionamento (AA)_n-NH₃⁺ (*N*-terminal) *anti* em relação ao segmento (AA)_n-COO⁻ (*C*-terminal), e o rotâmero E refere-se àquele que possui a relação *syn* entre esses segmentos. Normalmente o rotâmero Z predomina no meio biológico (90%).

⁶ a) Avent, A. G.; Bowler, A. N.; Doyle, P. M.; Marchand, C. M. e Young, D. W.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1509.

b) Hanessian, S.; McNaughton-Smith, G.; Lombart, H.-G.; Lubell, W. D. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12789.

Dessa forma, e também devido a uma escassez de estudos relacionados a carbamatos,⁷ decidimos estudar o equilíbrio conformacional da ligação N-C(O) de prolinas modificadas por RMN ¹H sob o ponto de vista termodinâmico e cinético e tentar racionalizar o efeito das modificações implementadas no anel pirrolidínico das novas prolinas sobre o dito equilíbrio conformacional, utilizando ferramentas experimentais e teóricas.

⁷ Cox, C. e Lectka, T.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2426.

2 - Síntese de Prolinas Modificadas

2.1- Introdução

Metanoprolinas são compostos de estrutura geral azabíciclo[3.1.0]hexano. Essa estrutura geral permite a presença de três subfamílias de compostos dependentes do posicionamento do átomo de nitrogênio com relação à ponte entre os ciclos. A primeira subfamília (estrutura geral 2), Figura 2.1, surgiu em 1969 com o isolamento da *cis*-3,4-metanoprolina (5) da *Aesculus parviflora*.⁸ A segunda subfamília (estrutura geral 3) surgiu com a síntese racêmica da 2,3-metanoprolina (6) em 1989.⁹ As propriedades estruturais, bem como algumas biológicas desses compostos, já foram relatadas. 4,5-metanoprolinas (4), porém, não foram isoladas na natureza até o presente momento. Em 1994, Pellicciari e colaboradores relataram a primeira síntese racêmica de sistemas do tipo 4,5-metanoprolinas (7).¹⁰

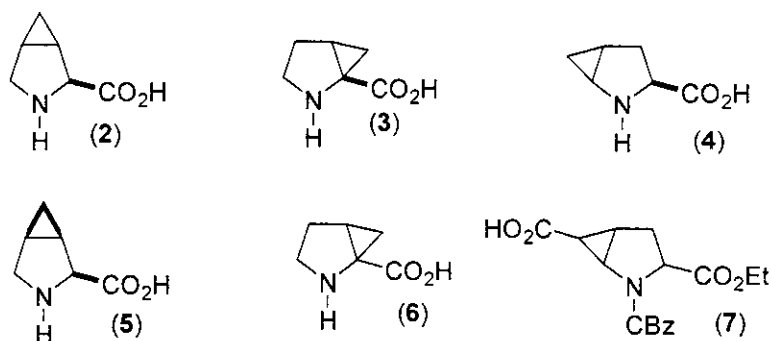


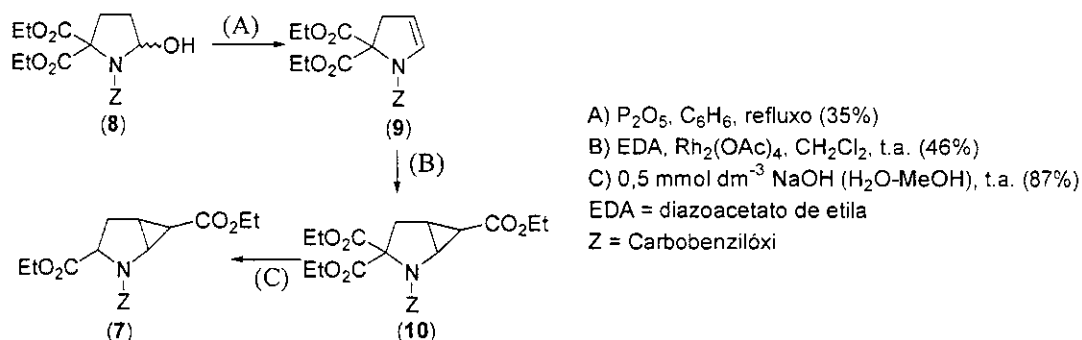
Figura 2.1: As três subfamílias de metanoprolinas e seus primeiros membros isolados ou sintetizados.

A síntese de Pellicciari e colaboradores baseava-se na adição a um enecarbamato de uma espécie carbenóide gerada a partir de diazoacetato de etila na presença de ródio (Esquema 2.1).

⁸ Fowden, L.; MacGibbon, C. M.; Mellon, F. A. e Shappard, R. C.; *Phytochemistry* **1969**, 8, 437.

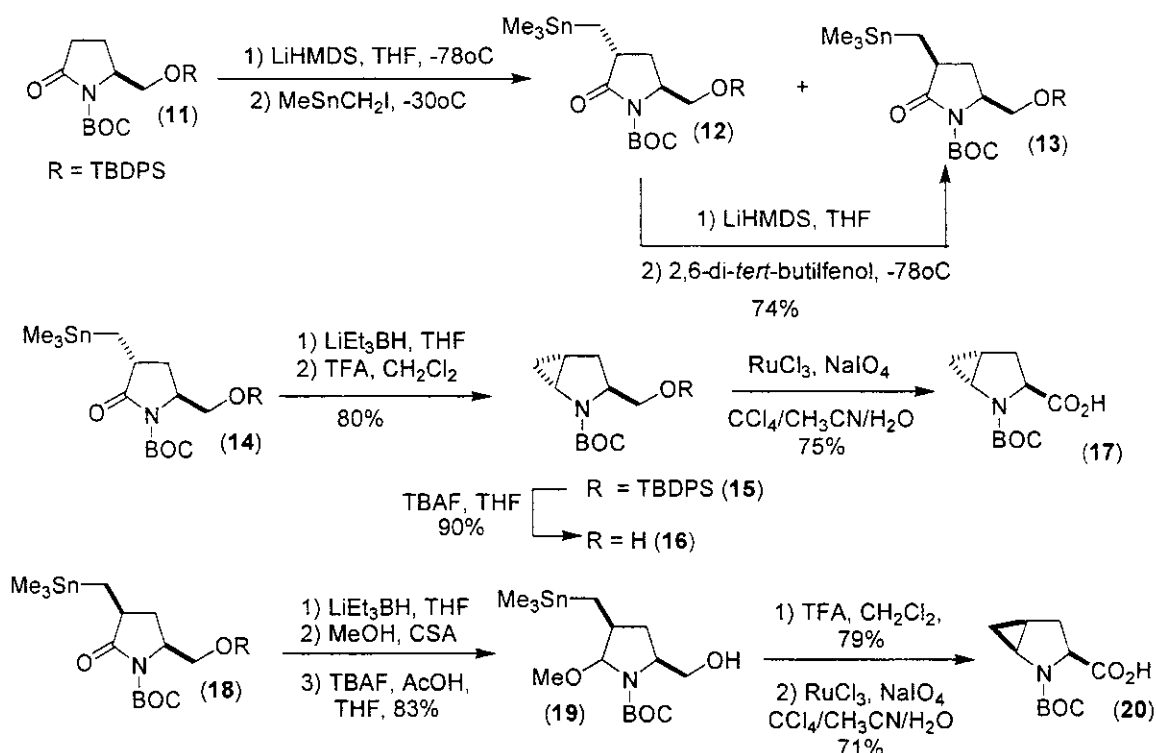
⁹ Switzer, F. L.; Halbeek, H. V.; Holt, E. M. e Stammer, C. H.; *Tetrahedron* **1989**, 45, 6091.

¹⁰ Pellicciari, B.; Marinozzi, M.; Galli, A.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 1251.



Esquema 2.1: Primeira síntese racêmica de sistemas 4,5-metano prolinas relatada por Pelliciani e colaboradores em 1994.

Posteriormente, em 1997, Hanessian relatou a primeira síntese assimétrica da 4,5-metanoprolina (4),¹¹ o membro mais simples dessa subfamília. A chave dessa síntese envolvia a ciclopropanação intramolecular de íons imínio gerados a partir de α -trimetil-estânil-lactamas (Esquema 2.2).

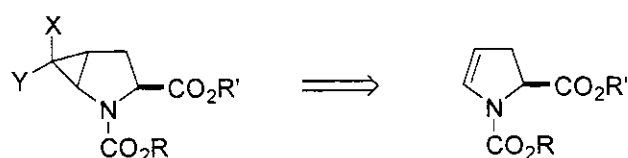


Esquema 2.2: Primeira síntese assimétrica de 4,5-metanoprolinas.

¹¹ Hanessian, S.; Reinhold, U.; Gentile, G.; *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1997**, *36*, 1881.

Nesse trabalho, Hanessian indica que a ciclopropanação da prolina proporciona um anel pirrolidínico mais planar, o que nos motivou a investigar as influências dessa maior planaridade do anel sobre o equilíbrio conformacional da ligação N-C(O) dessa classe de prolinas sob um ponto de vista cinético e termodinâmico.

Nossa proposta de síntese para esses derivados da prolina, contudo, estava mais próxima da abordagem adotada por Pellicciari, ou seja, a adição de uma espécie carbenóide a um enecarbamato, Esquema 2.3.



Esquema 2.3: Proposta retrosintética para a síntese de 4,5-metanoprolinas.

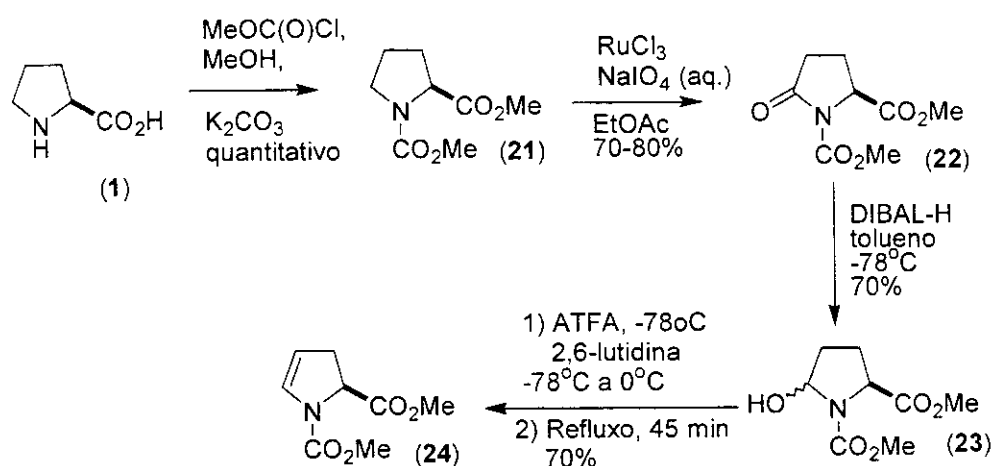
A proposta do Esquema 2.3 parecia-nos interessante pela possibilidade de síntese de uma gama de prolinas modificadas através da modificação da espécie carbenóide. Por exemplo, para o caso em que X e Y igual a hidrogênio, propôs-se a utilização de condições de Simmons-Smith modificadas; para X e Y igual a cloro, poder-se-ia gerar o diclorocarbeno a partir de clorofórmio em meio básico, entre outros.

2.2 - Síntese de 4,5-metanoprolinas

2.2.1 - A Síntese de 4,5-metanoprolinas

Escolheu-se para os estudos de ciclopropanação o enecarbamato **24**, esquema 2.1, o qual já havia sido obtido nesse grupo de pesquisas por

metodologia desenvolvida por Correia e colaboradores¹², a qual é apresentada no Esquema 2.4 e foi utilizada nesse trabalho.

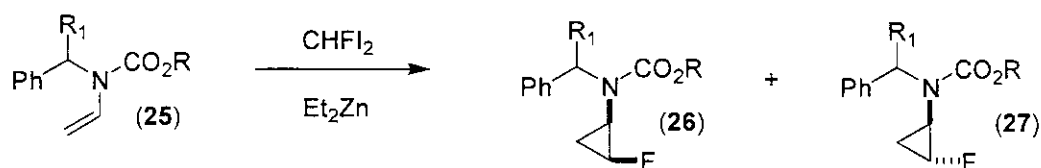


Esquema 2.4: Síntese do *N*-carbometóxi-4,5-desidro-prolinato de metila (**24**) a partir da *L*-prolina (**1**).

Pequenas modificações experimentais foram realizadas no protocolo, como a diminuição na quantidade de 2,6-lutidina utilizada de 20 para 5 equivalentes em relação aos *N,O*-acetais (**23**) para a obtenção do enecarbamato (**24**).

A reação de ciclopropanação da dupla ligação endocíclica foi realizada inicialmente, utilizando-se o precedente publicado por Terashima e colaboradores¹³ em que eles efetuam a ciclopropanação de um vinilcarbamato, conforme apresentado no Esquema 2.5 a seguir.

¹³ Tamura, O.; Hashimoto, M.; Kobayashi, Y.; Katoh, T.; Nakatani, K.; Kamada, M.; Hayakawa, I.; Akiba, T.; Terashima, S.; *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3889.

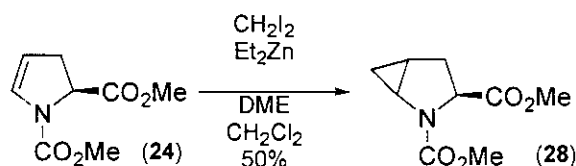


Entrada	R	R ₁	Condições	Rend. / %	Razão (cis:trans)
1	^t Bu	H	hexano, -20°C, 1 h	69	62:38
2	Bn	Me	CH_2Cl_2 , -40°C, 0,5 h	97	89:11
3	^t Bu	Me	CH_2Cl_2 , -40°C, 1 h	67	91:9
4	Bn	Ph	CH_2Cl_2 , -40°C, 0,5 h	90	93:7
5	^t Bu	Ph	CH_2Cl_2 , -40°C, 0,5 h	87	93:7

Esquema 2.5: Condições de ciclopropanação de um *N*-vinilcarbamato relatadas por Terashina e colaboradores.

Nesse estudo os autores observaram que CH_2Cl_2 era o melhor solvente para se conduzir a reação devido aos menores tempos reacionais, melhores razões de diastereosseletividade e homogeneidade do meio.

Utilizando-se as condições apresentadas no Esquema 2.6, a reação de ciclopropanação mostrou-se muito lenta, necessitando de 96 horas para o total consumo do material de partida. A análise da reação por CG mostrou a presença de dois produtos em uma relação de 1:2.



Esquema 2.6: Condição empregada para a ciclopropanação de 24.

2.2.2 - RMN ^1H e a determinação stereoquímica.

Não foi possível a total separação dos dois diastereoisômeros por cromatografia *flash* em coluna. Contudo, obtiveram-se frações enriquecidas no produto majoritário que foram utilizadas para a sua caracterização. O espectro de RMN ^1H obtido é apresentado na Figura 2.2 a seguir.

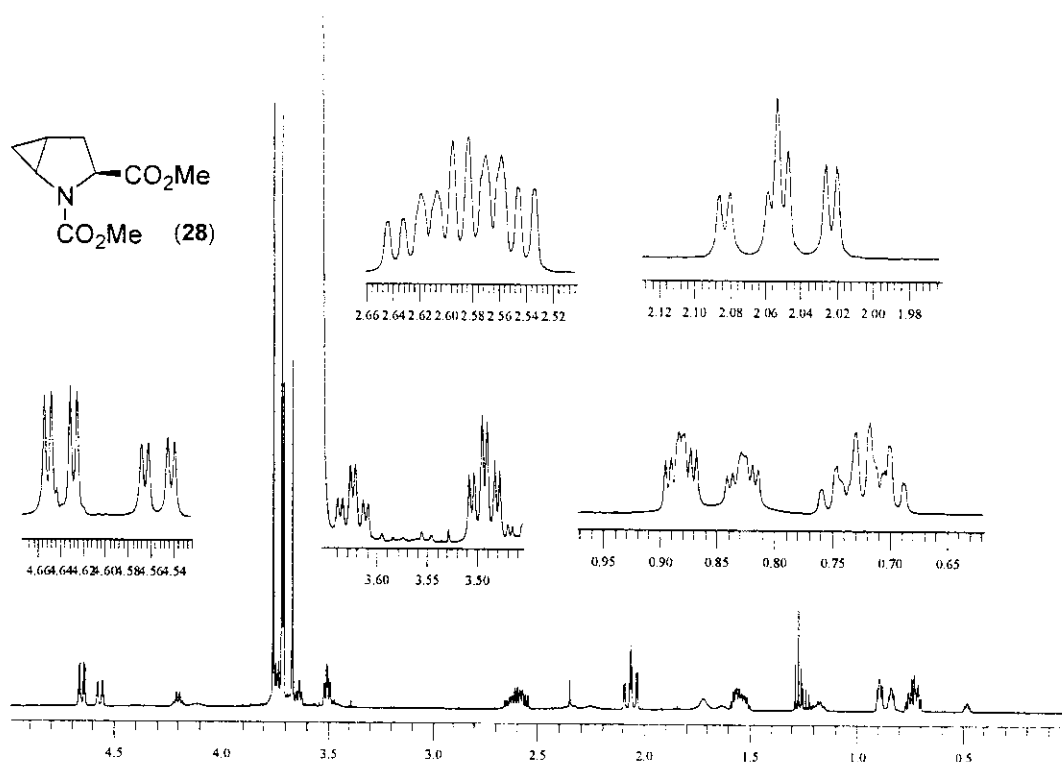


Figura 2.2: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do produto majoritário da reação de ciclopropanação apresentada no Esquema 2.6.

Uma primeira observação interessante é a presença de sinais duplicados no espectro. Tal duplicação pode se originar tanto pela presença de diastereoisômeros em solução quanto pelo equilíbrio conformacional na ligação N-C(O). O desconhecimento da segunda possibilidade tem, ainda recentemente,

enganado químicos e levado-os a conclusões errôneas, havendo exemplos extremos em que os sinais duplicados foram atribuídos a enantiômeros!¹⁴ No caso do presente espectro, há sinais oriundos do equilíbrio conformacional, como os duplo-dubletos em $\delta = 4,65$ e $4,55$, e da presença de diastereoisômeros, como os sinais entre $\delta = 4,20$ e $4,10$.

A atribuição dos sinais no espectro de RMN ^1H foi feita da seguinte forma: o hidrogênio mais desprotegido da molécula, hidrogênio α carbonílico e α nitrogênio (H-1, Figura 2.3), foi atribuído ao par de duplo-dubletos em $\delta = 4,65$ e $4,55$. A seguir, H-5, o outro núcleo α -nitrogênio, foi atribuído aos duplo-duplo-dubletos em $\delta = 3,62$ e $3,50$. Os demais sinais referentes ao produto majoritário foram atribuídos com auxílio de espectro de correlação homonuclear ^1H - ^1H (COSY ^1H - ^1H) e de valores de constantes de acoplamento. Os dados espectrais para o conformero majoritário do produto majoritário, bem como as respectivas atribuições, são apresentadas na Tabela 2.1. A numeração utilizada para os diversos núcleos se encontra na representação a seguir (Figura 2.3).

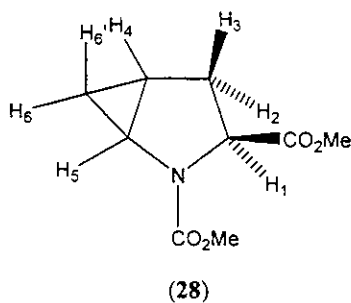


Figura 2.3: Numeração dos núcleos utilizada na atribuição dos sinais do *N*-carbometóxi-4,5-diclorometanoprolinato de metila.

¹⁴ Novaes, M. R. C. G.; Souza, J. P e Araújo, H. C.; *Química Nova* 1999, 22, 5.

Tabela 2.1 - Atribuição dos sinais de RMN ^1H (500 MHz, em CDCl_3) referentes ao conformero majoritário do composto **28**.

Núcleo	δ (mult.)	J / Hz
1	4,65 (dd)	$^3J_{1,2} = 11,5$; $^3J_{1,3} = 3,0$
2	2,57 (dddd)	$^2J_{2,3} = 13,0$; $^3J_{2,1} = 11,5$; $^3J_{2,4} = 5,9$; $^4J_{2,6} = 1,0$
3	2,04 (dd)	$^2J_{3,2} = 13,0$; $^3J_{3,1} = 3,0$
4	1,56 (dddd)	$^3J_{4,6} = 8,4$; $^3J_{4,5} = 6,4$; $^3J_{4,6'} = 6,1$; $^3J_{4,2} = 5,8$
5	3,50 (ddd)	$^3J_{5,6} = 5,9$; $^3J_{5,4} = 6,4$; $^3J_{5,6'} = 2,4$
6	0,72 (dddd)	$^2J_{6,6'} = 5,6$; $^3J_{6,4} = 8,4$; $^3J_{6,5} = 5,9$; $^4J_{6,2} = 1,0$
6'	0,89 (ddd)	$^2J_{6',6} = 5,6$; $^3J_{6',4} = 6,1$; $^3J_{6',5} = 2,4$

Para uma determinação precisa das constantes de acoplamento, os espectros foram simulados com auxílio do programa MestreC (versão 2.3)* e comparados com os originais. As constantes de acoplamento utilizadas inicialmente nas simulações foram medidas diretamente no espectro de RMN ^1H tendo sido aplicadas funções matemáticas para melhorar a resolução (exponencial - lb - de -0,5 e gaussiana - gb - de 1,7). Já os deslocamentos químicos iniciais foram estimados como sendo o centro dos multipletos correspondente a cada um dos confômeros. As diversas regiões espectrais, bem como suas simulações, são apresentadas na Figura 2.4.

* Programa desenvolvido por Sardina, F. J.; Gomes, J. C. C. e Navarro, A.; MestreC, versão 2.3. A versão mais recente é a 3.0 e se encontra disponível gratuitamente no endereço <http://www.mestreC.com>

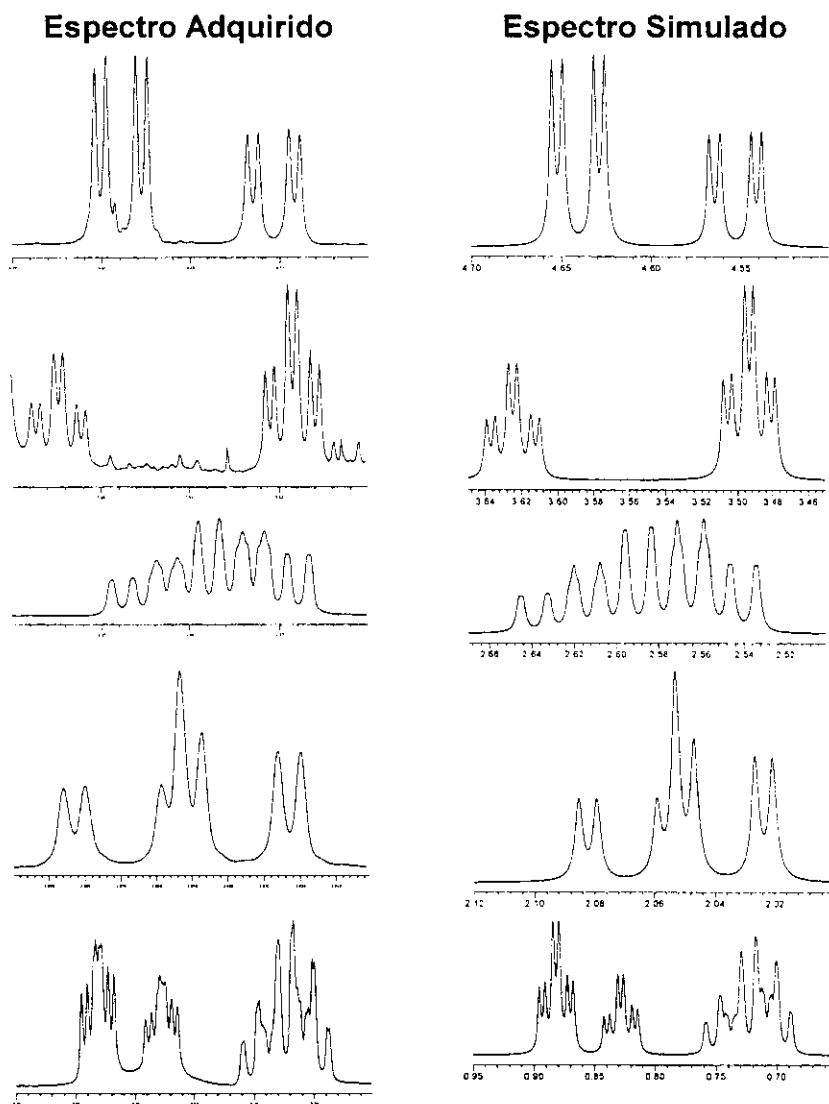


Figura 2.4: Regiões referentes ao espectro de RMN ^1H de **28** (Figura 2.2) e simulações obtidas através do programa *mestreC*.

A análise dos multipletos revelou uma constante de acoplamento a longa distância ($^4J_{2,6}$) no valor de 1,0 Hz. Constantes de acoplamento escalar a longa distância (ou seja, entre núcleos separados a mais de três ligações) são relativamente incomuns para hidrogênios, restringindo-se a sistemas insaturados e em ziguezague (idealmente com a aproximação da geometria das ligações à da

letra W ou M).¹⁵ A Figura 2.5 apresenta alguns exemplos de acoplamentos a longa distância.¹⁶

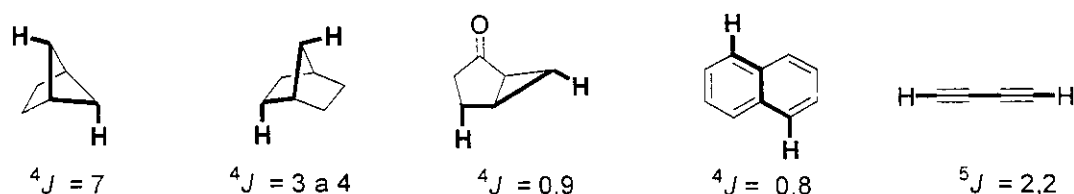


Figura 2.5: Exemplos de acoplamento a longa distância.^{15,16}

Apesar de rara, a presença de acoplamentos a longa distância tem sido bastante útil na atribuição de estereoquímica em sistemas bicíclicos. Crews, Rodríguez e Jaspars¹⁷ citam, por exemplo, o caso das chondracolas A e B (Figura 2.6), em que a determinação estereoquímica de H_b e H_c foi feita através da observação de acoplamento W com H_a .

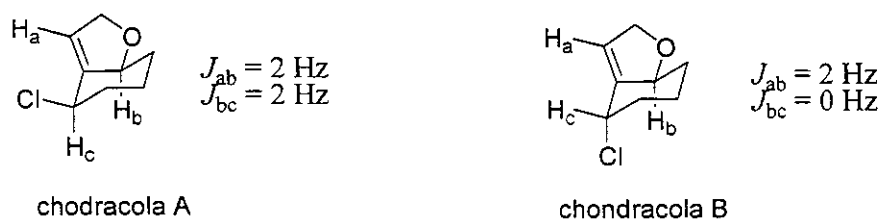


Figura 2.6: Diferença nas constantes de acoplamento J_{bc} nas chondracolas A e B.

Assim, a presença de $^4J_{2,6}$ em **28** é um bom indicativo de que a estereoquímica relativa entre o metileno do anel ciclopropânico e o carbometóxi em C-2 seja *cis*.

¹⁵ Hore, P. J.; *Nuclear Magnetic Resonance*, Oxford University Press, Oxford: , 1995, p. 39.

¹⁶ Friebolin, H.; *Basic One- and two-dimensional NMR spectroscopy*, VCH, Nova Iorque, 1993, p. 120.

¹⁷ Crews, P.; Rodríguez, J. e Jaspars, M.; *Organic Structure Analysis*, Oxford University Press, Oxford, 1998, p. 143.

Uma segunda evidência na determinação da estereoquímica entre esses grupos veio da análise das constantes de acoplamento 3J dos hidrogênios do anel pirrolidínico. Tem-se observado que, normalmente, as constantes de acoplamento $^3J_{cis}$ são maiores que as $^3J_{trans}$ em anéis de cinco membros.¹⁸ No caso da 4,5-metanoprolina, por se tratar de um sistema bicíclico, portanto com restrições conformacionais, fez-se um levantamento na literatura a fim de se verificar se essa hipótese também era válida para os nossos sistemas. Encontramos um estudo detalhado das constantes de acoplamento em 2,3-metanoprolinas, realizado por Stammer e colaboradores¹⁹ em 1989, e outro em 3,4-*cis*-metanoprolinas por Gatti e Abraham²⁰ em 1970.

Os valores das constantes de acoplamentos encontrados por esses pesquisadores para cada um dos sistemas estudados é apresentado na Figura 2.7 a seguir.

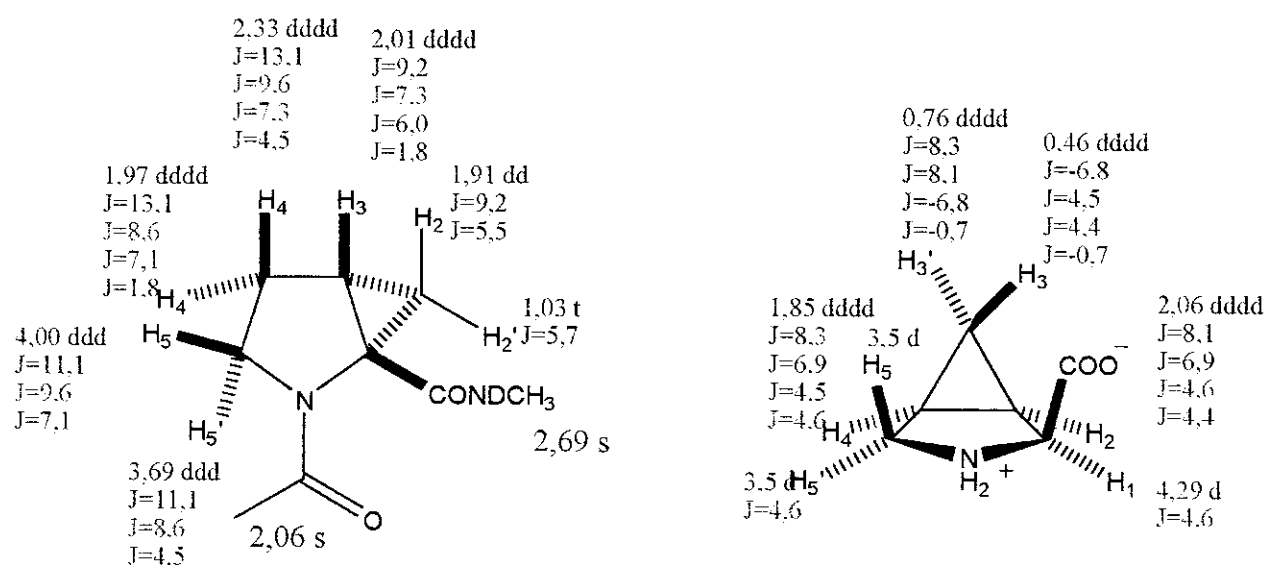


Figura 2.7: Dados de RMN 1H de alguns compostos [3.1.0]-azabíclico usados como modelo na atribuição da estereoquímica do diastereoisômero majoritário de 28.

¹⁸ Wormald, M. R.; Nash, R. J.; Hrnčiar, P.; White, J. D.; Molyneux, R. J. e Fleet, G. W. J.; *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, 9, 2549.

¹⁹ Switzer, F. L.; Halbeek, H. V.; Holt, E. M. e Stammer, C. H.; *Tetrahedron* **1989**, 45, 6091.

²⁰ Abraham, R. J. e Gatti, G.; *Org. Mag. Reson.* **1970**, 2, 173.

Na figura anterior, as constantes de acoplamento $^3J_{cis}$ entre os hidrogênios do anel pirrolidínico são mostradas em verde e $^3J_{trans}$ em vermelho. No caso da 3,4-*cis*-metanoprolina, o hidrogênio em C-5 *cis* ao grupo carboxilato, H-5, apresenta-se como um duplete. Trata-se, segundo os autores, de um caso chamado de “espectro enganosamente simples” em que dois núcleos possuem o mesmo deslocamento químico.²⁰ Assim sendo, através de simulação do espectro e de considerações de simetria, os autores concluíram que o acoplamento deste núcleo com o hidrogênio em C-4, $^3J_{trans\ 5,4}$, portanto, deve ser próximo a zero.

Observa-se, pois, que $^3J_{cis}$ é maior que $^3J_{trans}$ quando se considera um núcleo de referência. Com base nesse fato e nas constantes de acoplamento apresentadas na Tabela 2.1, página 16, ($^3J_{4,2} > ^3J_{4,3}$ (valor próximo a zero), indicando estereoquímica *cis* entre H-2 e H-4), pode-se concluir que a estereoquímica absoluta do produto majoritário da reação de ciclopropanação utilizando-se Et_2Zn e CH_2I_2 , Esquema 2.6, página 13, é (2*S*,4*S*,5*S*)-4,5-metanoprolina. Ou seja o grupo metileno se encontra *cis* ao grupo carbometóxi em C-2. Experimentos de nOe, cujos resultados são apresentados na Figura 2.8, confirmaram a atribuição feita pelas constantes de acoplamento.

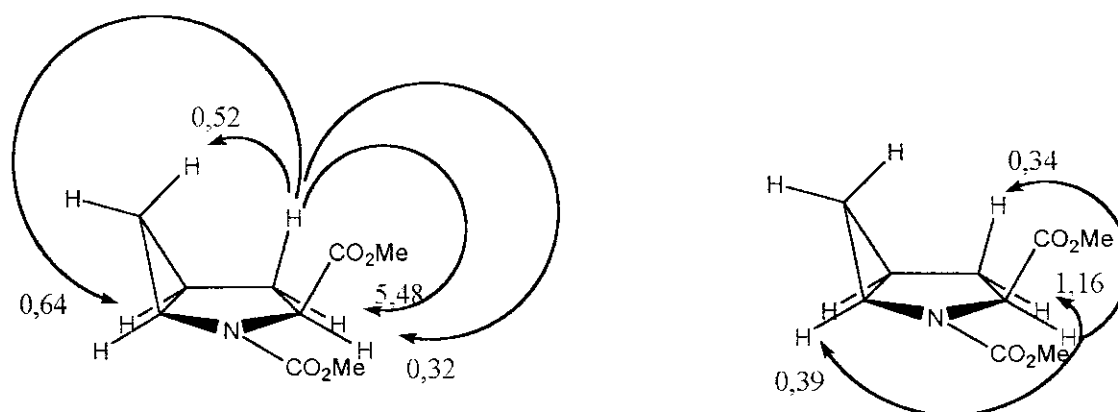


Figura 2.8: Valores de incrementos (em porcentagem) observados nos sinais dos hidrogênios em azul no espectro de diferença de nOe quando o sinal do hidrogênio em vermelho foi irradiado.

2.2.3 - Racionalizando os resultados

Conhecendo-se a estereoquímica do produto majoritário, propõe-se que o grupo carbometoxil em C-2 controla a face a ser atacada pelo carbeno. Essa indução provavelmente ocorre através da complexação do Zn^{2+} , um cátion bastante oxofílico,²¹ com um dos oxigênios do éster, Figura 2.9.

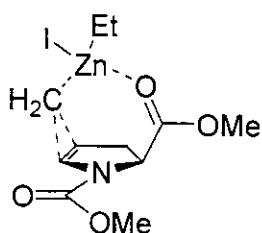
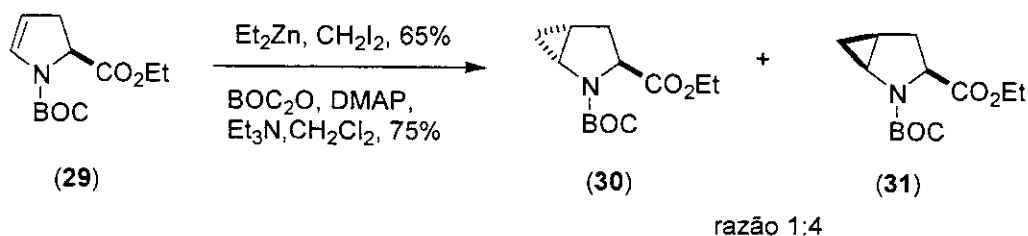


Figura 2.9: Proposição de estado de transição para a ciclopropanação de **24** com Et_2Zn e CH_2I_2 .

Durante o desenvolvimento desse trabalho, contudo, foi relatado trabalho de autoria de Hanessian e colaboradores²² em que se divulga uma nova rota sintética bastante melhorada com relação a primeira, não só por ser mais curta como também por fornecer um rendimento global maior. Nesse protocolo, a etapa chave envolve uma ciclopropanação em condições de Simmon-Smith modificadas (Esquema 2.7), essencialmente idêntica às condições em estudo por nós, com resultados bastante compatíveis.



Esquema 2.7: Etapa chave na segunda versão para a síntese assimétrica de 4,5-metanoprolinas por Hanessian e colaboradores.²²

²¹ Winstein, S. e Sonnenberg, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3235.

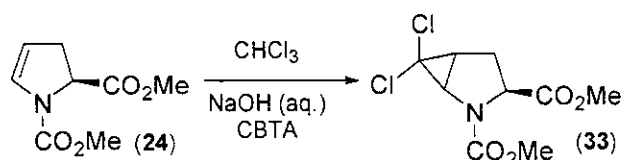
²² Hanessian, S.; Reinhold, U.; Saulnier, M.; Claridge, S.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2123.

2.3 - As 4,5-diclorometanoprolinas

2.3.1 - Síntese das 4,5-diclorometanoprolinas

Na busca de novas metanoprolinas, imaginamos, também, a síntese de derivados halogenados através da adição de dialocarbenos à dupla ligação do enecarbamato **24**.

Nesse sentido o primeiro dialcarbênio utilizado foi o diclorocarbênio gerado a partir de clorofórmio com uma base forte (NaOH (aq.) 50%). A fim de promover maior interação entre reagentes, utilizou-se um catalisador de transferência de fases, o cloreto de benzil-trimetilamônio (CBTA),²³ Esquema 2.8.



Esquema 2.8: Condições para ciclopropanação de **24** com diclorocarbênio.

Diversos ensaios foram realizados em condições distintas que são apresentadas simplificadaamente na Tabela 2.2.

Tabela 2.2 – Condições reacionais utilizadas para a ciclopropanação de **24** com diclorocarbênio.

Ensaio ^{a)}	% NaOH (aq.)	tempo	% conv. ^{b)}	rend. %	cis:trans
1	50	2,5 h	100	30	1:10
2	50	25 min	100	80	1:15
3	50	5 min	50	n.d. ^{c)}	1:25
4	50	10 min	70	n.d. ^{c)}	1:22
5	50	17 min	100	n.d. ^{c)}	1:16
6	33	17 min	61	n.d. ^{c)}	1:30
7	20	1 h	18	n.d. ^{c)}	1:17

a) realizados em pequena escala apenas para otimização das condições experimentais.

b) determinado por CG.

n.d. = não determinado devido à igualdade de R_f entre um dos produtos e reagentes.

²³ Pavia, D. L.; Lampman, G. M. e Kriz, Jr, G. S.; *Introduction to Organic Laboratory Techniques: a contemporary approach*, Saunders College, Philadelphia, 1982, pp. 190-197.

O primeiro ensaio foi aquele com tempo reacional igual a 2,5 horas e rendimento de 30%. Por cromatografia em camada delgada (CCD), tanto o enecarbamato **24** quanto o produto majoritariamente formado apresentam o mesmo R_f , dificultando o acompanhamento da reação.

2.3.2 - A determinação estereoquímica por RMN ^1H

O produto majoritário teve sua estereoquímica determinada de forma análoga à da 4,5-metanoprolina (**28**). A análise das constantes de acoplamento (apresentadas na Tabela 2.3) permite inferir que o grupo carbometóxi em C-2 e o diclorometileno (C-4,C-5) se encontram *trans*, uma vez que $^3J_{4,2} < ^3J_{4,3}$, de tal forma que H-4 e H-2 estejam *trans*.

Tabela 2.3 - Atribuição dos sinais de RMN ^1H (em CDCl_3) referentes ao confórmero majoritário do produto menos polar da reação de ciclopropanação de **24** com diclorocarbene.

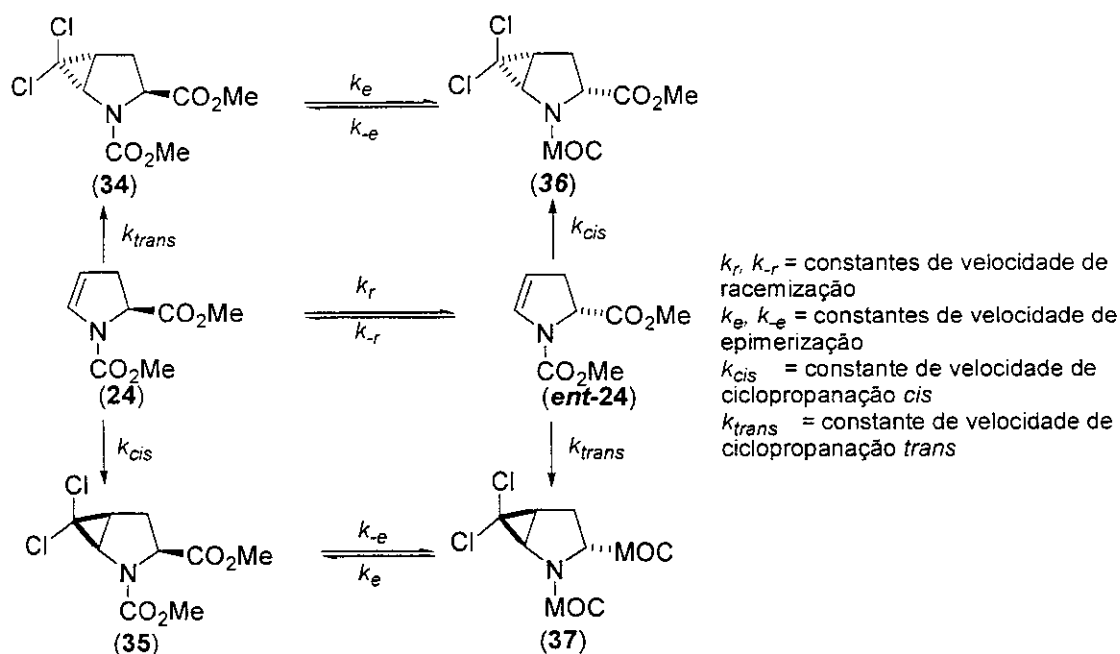
Núcleo	δ (mult.)	J/Hz
1	4,36 (dd)	$^3J_{1,2} = 10,3; ^3J_{1,3} = 4,4$
2	2,62 (ddd)	$^2J_{2,3} = 14,3; ^3J_{2,1} = 10,3; ^3J_{2,4} = 1,3$
3	2,37 (dd)	$^2J_{3,2} = 14,3; ^3J_{3,4} = 7,5; ^3J_{3,1} = 4,4$
4	2,41 (dd)	$^3J_{4,3} = 7,5; ^3J_{4,5} = 7,3; ^3J_{4,2} = 1,3$
5	3,95(d)	$^3J_{5,4} = 7,3$

2.3.3 - Investigando a estereosseletividade

A rápida modificação na coloração do meio reacional (de incolor para castanho) pareceu-nos ser uma boa indicação da velocidade da reação. Nesse sentido, realizou-se o ensaio número dois da Tabela 2.2 com um tempo reacional de 25 minutos. Como no primeiro ensaio, observou-se total consumo do material de partida e uma significativa melhora no rendimento, além de alteração na razão entre os dois produtos obtidos.

O aumento do rendimento com a diminuição do tempo reacional levou-nos a postular que a reação de hidrólise do grupamento éster poderia se tornar bastante competitiva nas condições fortemente básicas empregadas. Com a hidrólise haveria um significativo aumento na polaridade dos compostos, impossibilitando sua posterior extração do meio aquoso.

Ainda, a modificação da proporção *cis:trans* entre os produtos obtidos poderia ser decorrente de epimerização dos produtos obtidos nas condições utilizadas. Essas hipóteses são simplificadaamente representadas no Esquema 2.9.



Esquema 2.9: Reações possíveis durante a ciclopropanação de **24** nas condições reacionais apresentadas no Esquema 2.8, página 21, excluindo possíveis hidrólises.

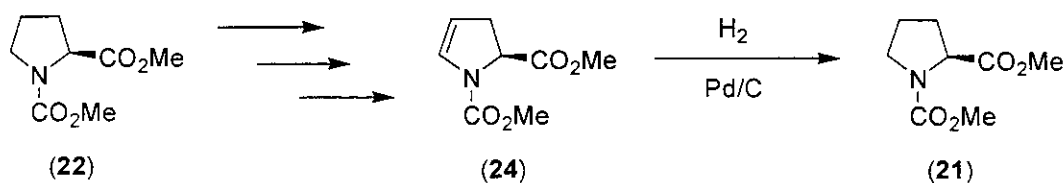
Observou-se que o produto *trans* obtido no ensaio número dois era oticamente ativo ($\alpha_D = -120$, *c* 5, EtOAc)^{*}. Dessa forma, tem-se que a constante

^{*} A pureza ótica desse material foi posteriormente determinada por cromatografia gasosa quiral, como descrito a seguir.

de velocidade para o processo de ciclopropanação *trans* (k_{trans}) é maior que a do processo de racemização do enecarbamato **24** (k_r , k_{-r}).

Visando um melhor entendimento dos processos envolvidos na modificação da razão *cis:trans*, bem como a determinação da pureza ótica dos produtos obtidos, realizou-se a síntese das 4,5-diclorometanoprolinas a partir do enecarbamato **24** racêmico, que serviriam para estudos cromatográficos.

Miranda²⁴ investigou a possibilidade de racemização na síntese do enecarbamato **24** comparando o valor de α_D do *N*-carbometoxiprolinato de metila (**21**) com aquele do composto obtido a partir da hidrogenação de **24** (Esquema 2.10). Os valores de α_D foram idênticos, concluindo, então, que não havia racemização no processo.²⁴



Esquema 2.10: Metodologia empregada na investigação da possível racemização durante a síntese de **24**.²⁴

De posse dos intermediários racêmicos ($\pm$ **24**) e quirais (**24**), e utilizando-se CG com coluna quiral, confirmaram-se os resultados obtidos por Miranda (Figura 2.10, página 26).

Realizou-se a ciclopropanação dos enecarbamatos quirais e racêmicos, cujos brutos reacionais foram utilizados para o estudo de pureza ótica por CG (Figura 2.11, página 27).

²⁴ Miranda, P. C. M. L.; Tese de Doutorado, Universidade Estadual de Campinas, 1999.

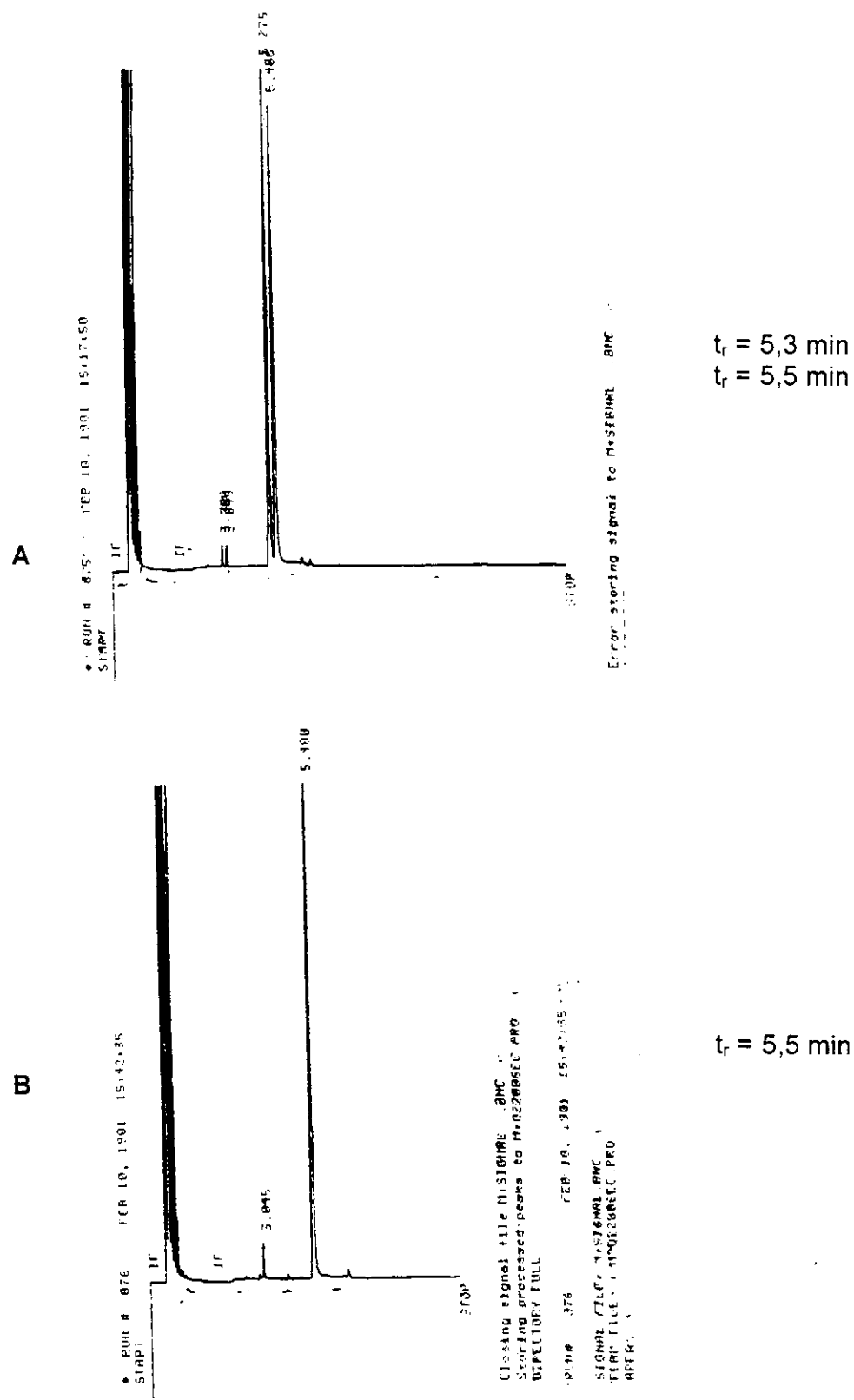


Figura 2.10: Cromatogramas de ($\pm$)24 e 24 obtidos por injeção em uma coluna Chirasil-dex CB (para condições de injeção queira ver página103) .

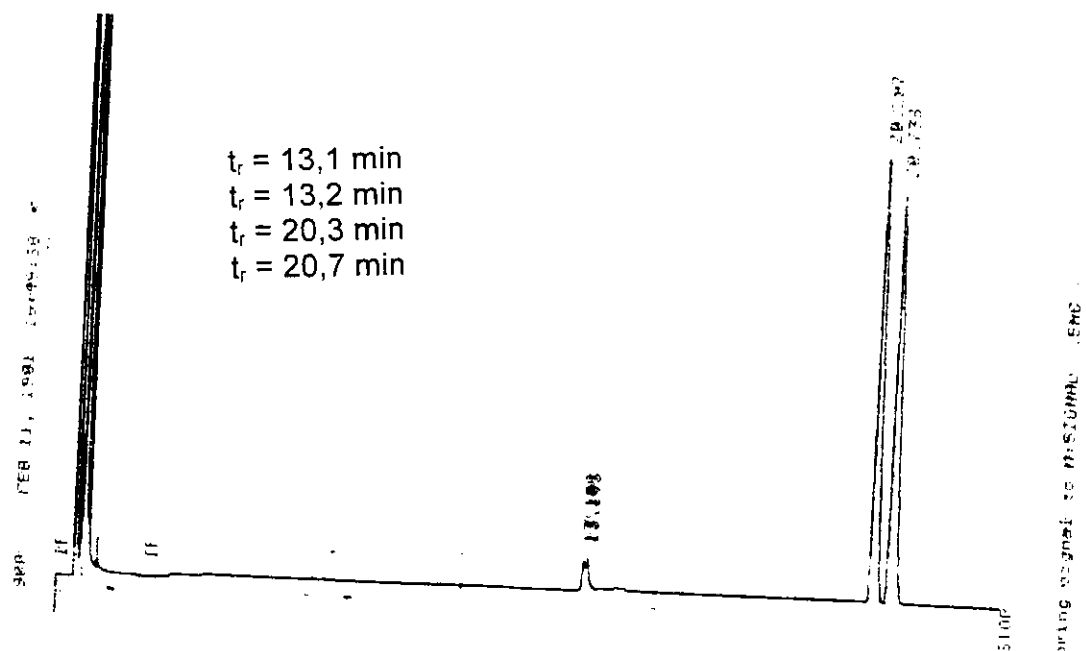
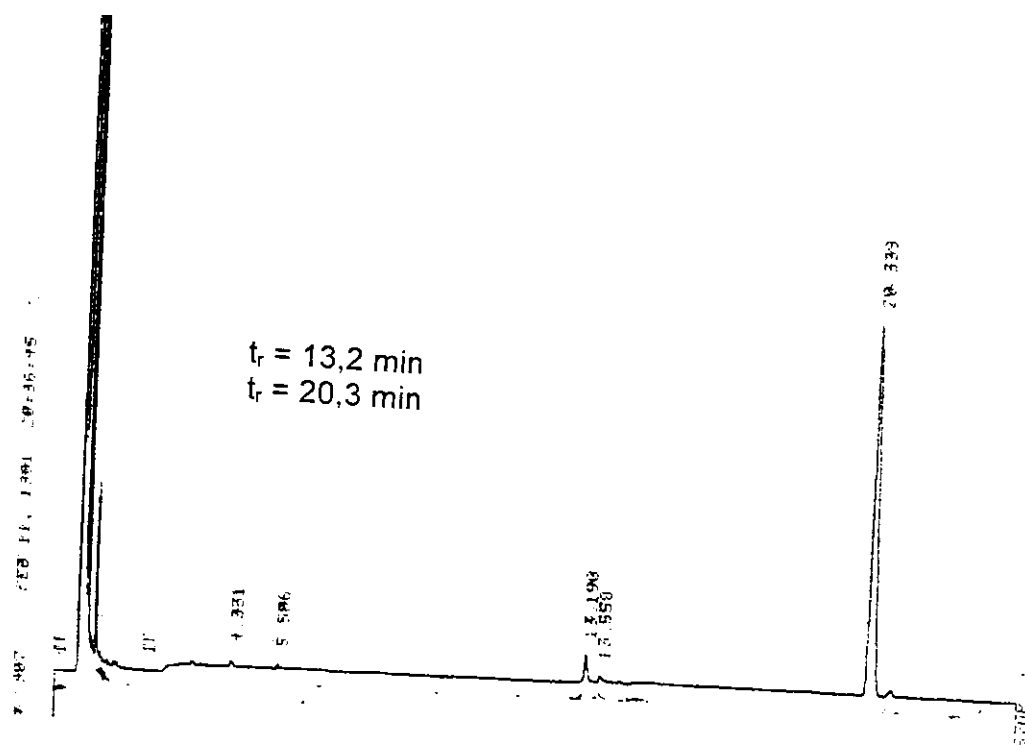


Figura 2.11: A e B correspondem aos cromatogramas do bruto da reação de ciclopropanação de ($\pm$)**24** e **24** com diclorocarbano, respectivamente (para condições de injeção queira ver página 103).

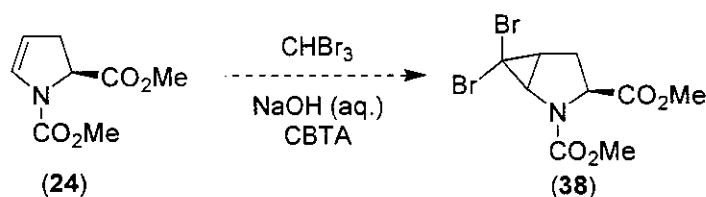
De acordo com esses cromatogramas não há racemização das metanoprolinas obtidas com a ciclopropanação do enecarbamato **24** com diclorocarbênio. A modificação na razão entre os produtos *cis* e *trans*, observada com a variação do tempo reacional (Tabela 2.2, página 22), deve ser, portanto, ocasionada por uma velocidade de hidrólise diferente para os dois diastereoisômeros, sendo essa maior para o isômero *trans*.

Tendo-se adequadamente caracterizados produtos obtidos na reação de adição do diclorocarbênio a **24**, bem como investigado suas purezas óticas e as razões por que suas razões variam com o tempo reacional, decidiu-se sintetizar a 4,5-dibromometanoprolina.

2.4 - A 4,5-dibromoprolina

2.4.1 - A síntese

A primeira alternativa sintética utilizada foi a simples substituição de CHCl_3 por CHBr_3 no meio reacional a fim de se gerar dibromocarbênio, esquema 2.11.

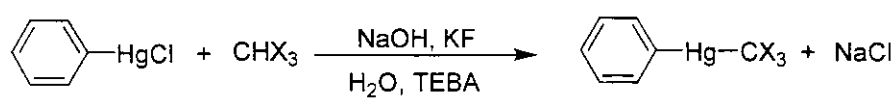


Esquema 2.11: Primeira tentativa de ciclopropanação de **24** com dibromocarbênio.

Nessa tentativa observou-se um escurecimento gradual da reação com o tempo e, após 40 minutos, observou-se por CCD uma mistura complexa de produtos.

Na segunda tentativa de formação do dibromocarbênio, uma solução de CHBr_3 (10%) em benzeno foi utilizada²⁵. Infelizmente também nessa tentativa não se obteve sucesso no isolamento das 4,5-dibrometanoprolinas.

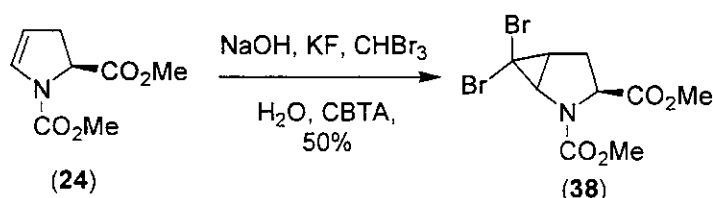
Fedoryński e Makosza²⁶ relatam em um de seus trabalho que CHBr_3 é mais sensível às condições fortemente básicas do que CHCl_3 . Nesse mesmo trabalho os autores estudam a formação de tri-halometil-fenilmercúrio a partir de cloreto de fenilmercúrio e o ânion CX_3^- (Esquema 2.12).



TEBA = cloreto de benzil-trietilamônio

Esquema 2.12: Formação de tri-halometil mercuriais a partir de halofórmio.

Sabendo-se que a formação do ânion CX_3^- é a primeira etapa tanto para a ocorrência da reação de dupla troca apresentada no Esquema 2.12 quanto para a formação de dialocarbeno a partir de halofórmio, empregando-se as condições descritas para a síntese do tri-halometilfenil mercúrio, acredita-se poder realizar reações de ciclopropanação. Com esse intuito, utilizaram-se as condições para ciclopropanação apresentadas no Esquema 2.13, obtendo-se apenas um produto com 50% de rendimento após 6 horas de reação.



Esquema 2.13: Ciclopropanação de **24** com dibromocarbênio.

²⁵ Banwell, M. G. H. e Forman, G.S.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 2565.

2.4.2 - A determinação estereoquímica por RMN ^1H .

O produto obtido teve a estereoquímica relativa entre os grupos dibromometileno em C4-C5 e carbometóxi em C2 determinada através dos valores das constantes de acoplamento 3J , os quais são apresentados na Tabela 2.4 a seguir, como para os análogos diclorados e hidrogenado. Uma vez que 3,4J é maior que 2,4J , tem-se que o produto obtido é o *trans*.

Tabela 2.4: Atribuição dos sinais de RMN ^1H referente ao confômero majoritário do composto **38**.

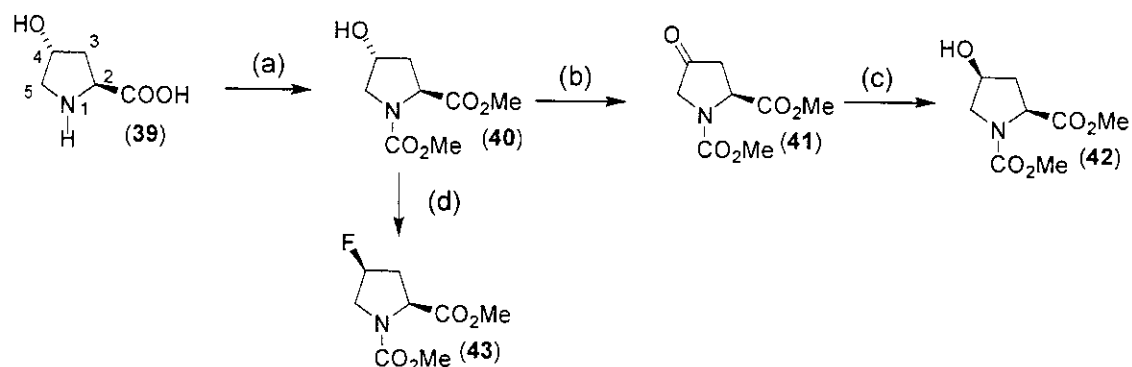
Núcleo	δ (mult.)	J / Hz
1	4,37 (dd)	$^3J_{1,2} = 10,0$; $^3J_{1,3} = 4,6$
2	2,35 (ddd)	$^2J_{2,3} = 15,3$; $^3J_{2,1} = 10,0$; $^3J_{2,4} = 1,1$
3	2,51 (ddd)	$^2J_{3,2} = 15,3$; $^3J_{3,1} = 4,6$; $^3J_{3,4} = 7,8$
4	2,50 (ddd)	$^3J_{4,3} = 7,8$; $^3J_{4,5} = 7,5$; $^3J_{4,3'} = 1,10$
5	3,91 (d)	$^3J_{5,4} = 7,5$

2.5 - Síntese de outras prolinas modificadas.

Outras prolinas, que podem ser agrupadas numa família dita 4-X-prolinas por apresentarem substituição em C-4, foram sintetizadas utilizando condições já descritas na literatura para compostos análogos²⁷ e apresentadas no Esquema 2.14.

²⁷ a) Dormoy, J.-R. e Castro, B.; *Synthesis* **1986**, *1*, 81.

b) Panasik, Jr., N.; Eberhardt, E. S.; Edison, A. S.; Powell, D. R. e Raines, R. T.; *Int. J. Peptide Protein Res.* **1994**, *44*, 262.

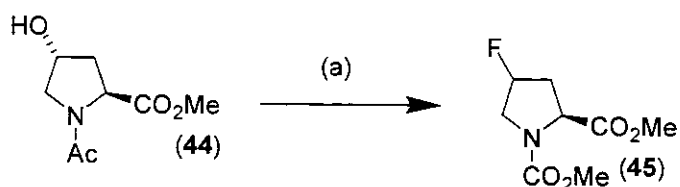


(a) ClC(O)OMe , MeOH, K_2CO_3 , 13h, 70%; (b) RuCl_3 , CHCl_3 , $\text{NaIO}_4(\text{aq.})$, 1,5h, 75-95%;
 (c) NaBH_4 , MeOH/ Et_2O , 15 min, 90%; (d) CH_2Cl_2 , -80°C a t.a., DAST, 48h, 50%.

Esquema 2.14: Rota sintética para a obtenção de algumas prolínas modificadas em C-4.

Todos os resultados obtido estão condizentes com os da literatura, exceto pela estereoquímica em C-4 de **43**.

Raines e colaboradores, em sua publicação original para a síntese do derivado da 4-fluorprolina (**45**)^{27b}, esquema 2.15, relata que , após análise por cristalografia de raios-X, determinou a estereoquímica em C-4 como sendo S.



(a) CH_2Cl_2 , -80°C a t.a., morph-DAST, 48h, 50%.

Esquema 2.15: Síntese de 4-fluorprolina (**45**) realizada por Raines e colaboradores.

Posteriormente, porém , esse dado foi corrigido para 4R.²⁸ Nossas análises por diferença de nOe, figura 2.12, indicam a obtenção do produto 4S nas condições por nós empregadas, pois uma vez que H-1 foi irradiado, observou-se

²⁸ Eberhardt, E. S.; Panasik, Jr., N.; Raines, R. T.; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12261.

incremento (0,35%) H-4. Esses resultados estão de acordo com os de Dugave e colaboradores²⁹ para a síntese da *cis*-3-fluorprolina a partir da *trans*-3-hidroxi-prolina com DAST.

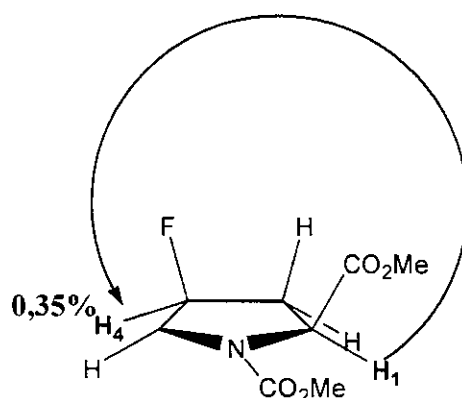


Figura 2.12: Incremento em H-4 observado em experimento de diferença de nOe quando H-1 foi irradiado.

2.6 - Conclusões

Sintetizaram-se três tipos de 4,5-metanoprolinas com diferentes graus de diastereosseleção e rendimentos a partir da adição de espécies carbenóides ao *N*-carbometóxi-4,5-desidroprolinato de metila (**24**).

Quando a espécie carbenóide foi gerada em condições de Simmons-Smith modificadas a partir de Et_2Zn e CH_2I_2 , obtiveram-se dois produtos em 50% de rendimento na proporção de 1:2, segundo determinado por CG. O produto majoritário apresentou a estereoquímica relativa do grupo metileno do anel ciclopropânico *cis* ao grupo éster carbometóxi do anel pirrolidínico. A diastereosseletividade da reação foi racionalizada em função da grande oxofilicidade da espécie de Zn^{2+} , que deve se complexar ao éster e a adicionar o carbeno na face *Si* da olefina preferencialmente.

Já a adição do diclorocarbeno gerado a partir de clorofórmio em meio fortemente básico possibilitou a obtenção de dois novos produtos na proporção em massa de 1:15 após separação dos mesmos por cromatografia *flash* em coluna. Dessa vez a determinação da estereoquímica do produto majoritário

²⁹ Demange, L.; Cluzeau, J.; Ménes, A. e Dugave, C.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 651.

indicou uma adição preferencial na face *Re* da olefina, condizente com considerações estéreas. Os estudos por cromatografia gasosa quiral indicaram não haver epimerização dos produtos nas condições empregadas, mantendo-se, assim, a integridade estereogênica em C-2. Além disso, essa metodologia mostrou-se rápida e barata.

Três metodologias foram testadas para a síntese de 4,5-dibromometanoprolinas, das quais somente aquela que gera o dibromocarbeno a partir de bromofórmio em meio básico utilizando KF como aditivo forneceu apenas um produto com a estrutura desejada em 50% de rendimento. Esse produto teve sua estereoquímica determinada através do uso de constantes de acoplamento $^3J_{H-H}$ e, a exemplo do produto majoritário obtido com a adição do diclorocarbeno à olefina, indicou uma adição *Re*.

2.7 - Perspectivas Futuras

Aplicar o planejamento fatorial na otimização da ciclopropanação com dibromocarbeno e diclorocarbeno.

Sintetizar derivados do captopril contendo as dialometanoprolinas e avaliar suas atividades biológicas.

Inserir as dialometanoprolinas em oligopeptídeos e comparar a influência das mesmas nas estruturas secundárias desses peptídeos quando comparadas com um peptídeo de referência, ou seja, aquele que contém a prolina natural.

3 - O Equilíbrio Conformacional da Ligação N-C(O)

3.1 - Introdução

3.1.1 - Origem e implicação do equilíbrio conformacional na ligação N-C(O).

Linus Pauling, em 1948, no clássico *The Nature of the Chemical Bond* postulou a deslocalização do par de elétrons do nitrogênio sobre o sistema carbonílico em amidas³⁰, conferindo um caráter parcial de dupla à ligação N-C(O), Esquema 3.1. Para a existência dessa deslocalização é necessário um alinhamento do orbital p do átomo de nitrogênio e do sistema carbonílico. Existem duas situações em que essa condição é satisfeita, e elas se encontram em equilíbrio, conforme observação feita pela primeira vez por Phillips em 1955.³¹



Esquema 3.1: Formas canônicas entre os dois confôrmeros mais estáveis de amidas encontrados em equilíbrio em solução.

Desde essa primeira observação, a ressonância magnética nuclear (RMN) tem sido amplamente utilizada no estudo de amidas e na determinação dos parâmetros termodinâmicos e cinéticos de seu equilíbrio conformacional. Segundo Siddall e Stewart³² cada um dos 12 primeiros títulos de capítulos do seriado *High Resolution Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* podem ser diretamente relacionado ao estudo de amidas.

Tais estudos têm aplicação direta nas mais diversas áreas do conhecimento químico. Em nanotecnologia, área que tem sido foco de grande atenção da comunidade científica nos últimos anos, o equilíbrio conformacional de carbamatos foi utilizado por Woolley e colaboradores³³ para modular a atividade

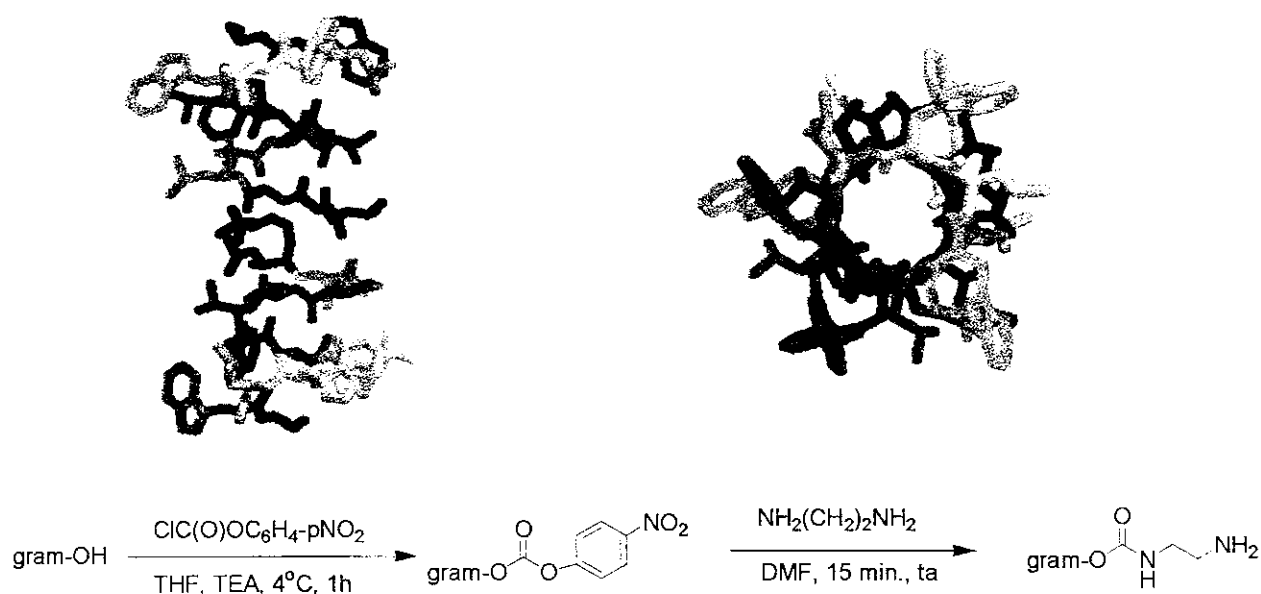
³⁰ Pauling, L.; *The Nature of the Chemical Bond*, Cornell University Press, Ithaca, 1948, p.207

³¹ Phillips, D. W. *J. Chem. Phys.* **1955**, *23*, 1363.

³² Stewart, W. E. e Siddall, T. H.; *Chem. Rev.* **1970**, *70*, 513.

³³ Woolley, G. A.; Jaikaran, A. S. I.; Zhang, S. e Peng, S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4448.

condutora de canais transportadores de íons. Nesse trabalho, a gramicidina, um oligopeptídeo constituído de 15 resíduos de aminoácidos com capacidade de formação de canais transportadores de cátions quando dois de seus monômeros se associam através de seus terminos N em membranas lipídicas, teve seu término C modificado conforme apresentado no Esquema 3.2.

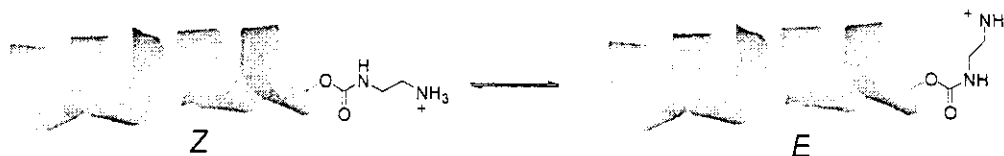


Esquema 3.2: Superior esquerdo: visão lateral de dímero da gramicidina que funciona como canal de íons.

Superior direito: visão frontal do dímero da gramicidina e do canal formado para transporte de íons.

Inferior: modificações estruturais realizadas na gramicidina para modulação de sua atividade transportadora de íons.

A gramicidina modificada apresentou essencialmente dois patamares de condutância de cátions que foram associados aos dois estados conformacionais do carbamato no término C (Esquema 3.3), sendo que o nível de maior condutância foi atribuído à conformação Z, que posiciona o grupamento amônio mais afastado da entrada do canal, e o nível de menor condutância ao confôrmero E, que posiciona o grupamento amônio mais próximo à entrada do canal, dificultando a entrada de cátions por repulsão eletrostática.³³



Esquema 3.3: Equilíbrio conformacional controlando a entrada de cátions no canal da gramicidina.³³

Novos ensaios com gramicidinas modificadas utilizando carbamatos derivados da isopropilamina, β -alanina e *N,N*-dimetiletilenodiamina confirmaram a hipótese dos autores.³³

Na química medicinal, o equilíbrio conformacional de amidas também tem um papel relevante, especialmente se o resíduo prolina se encontra presente em um medicamento. O captopril³⁴ e o enalaprilat³⁵ são dois importantes agentes hipotensivos que agem como inibidor da enzima conversora da angiotensina (ACE), Figura 3.1.

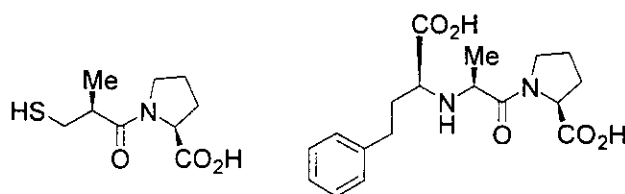
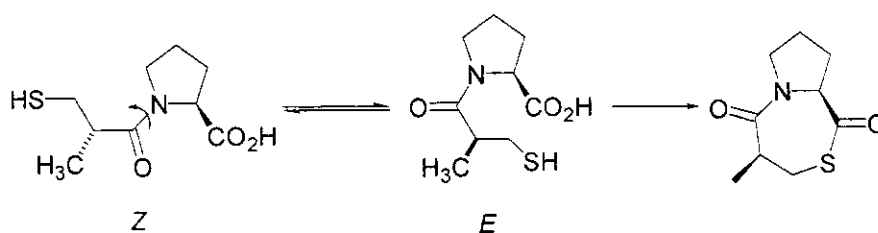


Figura 3.1: Captopril (esquerda) e enalaprilat (direita), importantes agente anti-hipertensão.

³⁴ Ondetti, M. A. e Cushman, D. W.; *Science* **1977**, *196*, 441.

³⁵ Patchett, A. A.; Harries, E.; Tristram, E. W.; Wyvratt, M. J.; Wu, M. T.; Taub, D.; Peterson, E. R.; Ikeler, T. J.; Tenbroeke, J.; Payne, L. G.; Ondeyka, D. L.; Thorsett, E. D.; Greenlee, W. J.; Lohr, N. S.; Hoffsommer, R. D.; Joshua, H.; Ruyle, W. V.; Rothrock, J. W.; ASter, S. D.; Maycock, A. L.; Robinson, F. M.; Hirshemann, R.; Sweet, C. S.; Ulm, E. H.; Gross, D. M.; Vassil, T. C. e Stone, C. A; *Nature* **1980**, *288*, 280.

Esses compostos também apresentam o equilíbrio conformacional ao longo da ligação amídica e postula-se que o confôrmero Z^* seja o verdadeiro inibidor da ACE, enquanto o E diminui a biodisponibilidade do medicamento através da formação de derivados do tipo dicetopiperazina (Esquema 3.4). Tais fatos têm levado à síntese de análogos imobilizados na conformação Z tanto física³⁶ quanto quimicamente³⁷.



Esquema 3.4: Confôrmeros do captopril e formação de "dicetopiperazina" a partir do confôrmero minoritário E .

Finalmente, dentro da bioquímica, a presença de rotâmeros da prolina em proteínas estabelece dois estados energéticos e conformacionais que são atribuídos a processos de sinalização molecular e de reconhecimento celular, entre outros, como uma espécie de interruptor⁵.

3.1.2 - Modificando o equilíbrio conformacional em amidas e carbamatos

Segundo Cintas e colaboradores os efeitos que governam a preferência conformacional em amidas ainda não são claros³⁸, mas alguns desses fatores são bem conhecidos. O mais reconhecido deles é que amidas possuem seu equilíbrio conformacional fortemente influenciado por fatores estéreos, sendo favorecido o

* Aplicando as regras de CIP nos substituintes da ligação N-C.

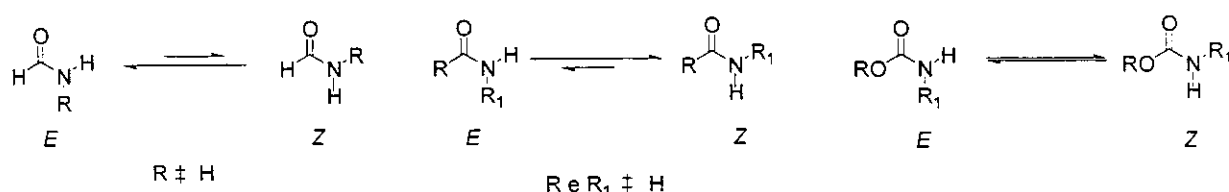
³⁶ Thorsett, E. D.; Haris, E. E.; Aster, S.; Peterson, E. R.; Snyder, J. P.; Springer, J. P.; Hirshfiels, J.; Tristram, E. W.; Patchett, A. A.; Ulm, E. H. e Vassil, T. C.; *J. Med. Chem.* **1988**, 29, 251.

³⁷ a) Galardy, E. R.; Alger, R. A. e Liakopoulou-Kyriakides, M.; *Int. J. Pept. Protein Res.* **1982**, 19, 123.

b) Robison, D. H.; *European Patent Applications*, E.P. 137,746 Fisons Plc, 1984.

³⁸ Avalos, M.; Babiano, R.; Barneto, J. L.; Bravo, J. L.; Cintas, P.; Jiménez, J. L. e Palacios, J. C.; *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7275.

confômero com interações desestabilizantes menos intensas.³² Em *N*-alquil formamidas, por exemplo, o confômero *E* é favorecido com o aumento do grupo substituinte no átomo de nitrogênio, uma vez que o oxigênio carbonílico tem um raio de Van-der-Waals maior que o do hidrogênio. Já na maioria das demais *N*-alquil amidas o padrão observado é o inverso, uma vez que o grupo alquílico ligado à acila possui um volume estérico maior que o oxigênio carbonílico.³² O equilíbrio conformacional dos carbamatos, contudo, devido à distância entre os substituintes do átomo de nitrogênio e o grupamento alcóxil, são bastante insensíveis aos efeitos estéreos³⁹ (Esquema 3.5).

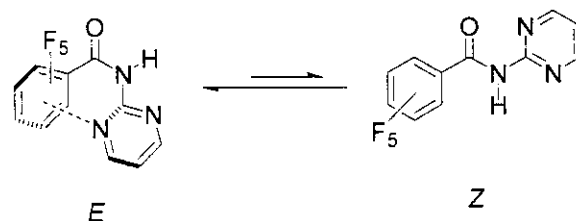


Esquema 3.5: Efeito do volume dos substituintes no equilíbrio conformacional de amidas e carbamatos.

Estudos recentes têm mostrado que fatores outros que o estérico podem ser de grande importância no favorecimento de um ou outro confômero. Bradley e colaboradores observaram, por exemplo, que em *N*-(pirimidin-2-il) perfluorobenzamidas o confômero *E* é o favorecido, quando o *Z* seria esperado com base apenas em considerações estéreas.⁴⁰ A maior estabilidade de *E* foi atribuída a uma interação entre par de elétrons não ligante do nitrogênio do anel pirimidínico e orbital π^* da fenila (Esquema 3.6).⁴⁰

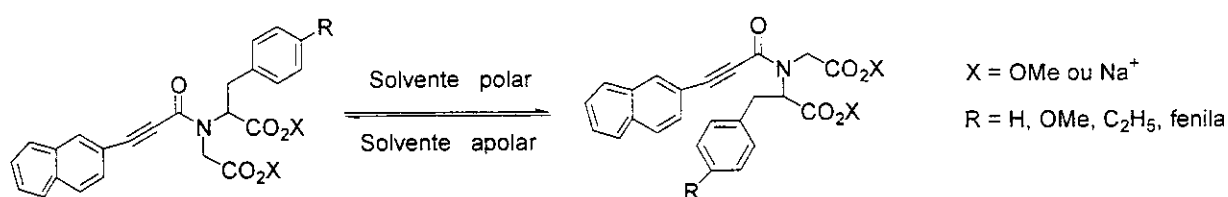
³⁹ Fontoura, L. A. M.; Rigotti, I. J. C. e Correia, C. R. D.; *J. Mol. Struct.* **2002**, 609, 73.

⁴⁰ Forbes, C. C.; Beatty, A. M. e Smith, B. D.; *Org. Letters* **2001**, 3, 3595.



Esquema 3.6: Interação $n-\pi^*$ estabilizando conformero E na N-(pirimidin-2-il) perfluorobenzamida.⁴⁰

O efeito do solvente sobre o equilíbrio conformacional de amidas e carbamatos não está completamente racionalizado. Se boa parte das pequenas amidas e carbamatos tem mostrado que a proporção entre seus rotâmeros é insensível ao meio em que se encontram solubilizados⁴¹, há exemplos como a N-acetil-N'-metil-prolilamida em que a variação na proporção é observada.⁴² Há também relatos de alguns compostos com cadeias lipofílicas maiores que têm seus isômeros diferentemente solvatados. Nesses casos variações no equilíbrio são observadas com a mudança do solvente⁴³ de tal forma que o aumento da polaridade do meio favorece o conformero em que as interações hidrofóbicas intramoleculares são maximizadas (Esquema 3.7).



Esquema 3.7: Variação do meio no equilíbrio conformacional de amidas com grandes cadeias hidrofóbicas em função da polaridade.^{43d}

⁴¹ Radzicka, A.; Pedersen, L. e Wolfenden, R.; *Biochem.* **1988**, *27*, 4538.

⁴² Madison, V. e Kopple, K. D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4855.

⁴³ a) Gerothanassis, I. P.; Troganis, A.; Vakka, C.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6569.

b) Gardner, R. R.; Christianson, L. A. e Gellman, S. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5041.

c) Leis, J.; Klika, K. D. e Karelson, M.; *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7497.

d) Gardner, R. R.; McKay, S. L. e Gellman, S. H.; *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2335.

3.2 - O Estudo do Equilíbrio Conformacional

3.2.1 - Metodologias para a atribuição dos sinais de rotâmeros

A fim de se conduzir o estudo que correlacione as modificações estruturais realizadas nas prolinas com a eventual variação em seu equilíbrio conformacional, é necessária uma inequívoca atribuição dos sinais observados nos espectros de RMN aos respectivos confôrmeros. Para tanto, vários métodos estão particularmente disponíveis para amidas terciárias e foram criticamente revisados por Lewin e Frucht⁴⁴. Alguns deles são:

- a) a diferença de acoplamento $^nJ_{cis}$ e $^nJ_{trans}$ em formamidas,
- b) estudos por nOe,
- c) anisotropia do grupamento amida
- d) efeito diferencial de solventes aromáticos nos deslocamentos químicos.

Os métodos (a) e (b) são inadequados para o tipo de substratos do presente estudo, uma vez que (a) é específico para formamidas, e no caso de (b) os hidrogênios do grupamento alcóxil da função carbamato se encontram bastante afastados dos hidrogênios dos *N*-alquil-substituintes impedindo a observação de nOe.

A respeito da anisotropia do grupamento amídico, Paulsen e Todt⁴⁵, estudando amidas piperidínicas, observaram que os hidrogênios equatoriais α nitrogênio (H_e^5 e H^1), Figura 3.2, sofrem uma desproteção anisotrópica quando a carbonila amídica se encontra direcionada para esses núcleos. O inverso, contudo, é observado para hidrogênio axial (H_a^5). Os autores concluíram, assim, que, quando um hidrogênio se encontra coplanar com um grupo amida, este sofre uma desproteção anisotrópica. A partir de alguma posição fora deste plano, porém, há uma inversão deste efeito, e o núcleo passa a ser protegido. As observações de desproteção de hidrogênios coplanares ao plano da ligação

⁴⁴ Lewin, A. H. e Frucht, M.; *Org. Magn. Resonance* **1975**, 7, 206.

⁴⁵ Paulsen, H. e Todt, K.; *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1966**, 5, 8999.

amídica são também confirmados por resultados obtidos por Ribera⁴⁶ e Siddall e Stewart⁴⁷ em seus estudos de anilidas.

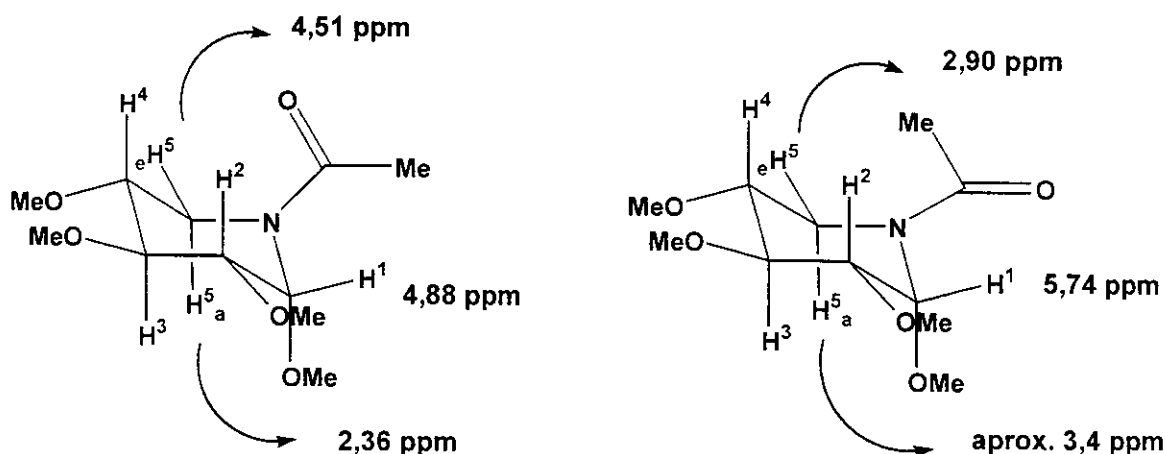


Figura 3.2: Anisotropia do grupamento amida em alguns hidrogênios de uma piperidinamida.

Dessa forma apenas o hidrogênio olefínico do enecarbamato **24** é um núcleo confiável para a aplicação desse tipo de metodologia na atribuição do conjunto de sinais de cada confômero.

Já o efeito diferencial de solventes aromáticos nos deslocamentos químicos de hidrogênios em amidas pode se mostrar bastante útil para determinação dos confômeros *E-Z* de carbamatos.

Uma vez que amidas podem ser representadas de acordo com as formas canônicas do Esquema 3.1, página 37, há o desenvolvimento de uma carga parcial positiva, δ^+ , sobre o átomo de nitrogênio e de uma carga parcial negativa, δ^- , sobre o átomo de oxigênio.

Com a dissolução de amidas em solventes aromáticos, há a tendência da formação de um complexo em que o anel aromático do solvente, rico em elétrons, se posicione sobre o átomo de nitrogênio, porém o mais distante possível do átomo de oxigênio da carbonila, para otimizar interações eletrostáticas. Existe,

⁴⁶ Ribera, A. e Rico, M.; *Tetrahedron Lett.* **1968**, 535.

⁴⁷ Siddal, T. H., III e Stewart, W. E.; *J. Mol. Spectrosc.* **1967**, 24, 290.

dessa forma, uma proteção diferencial dos hidrogênios próximos ao nitrogênio amídico.^{48,49}

A fim de ilustrar o comportamento dos deslocamentos químicos em solvente não-aromático e aromático, a figura a seguir apresenta regiões de interesse do espectro do composto **34**. As variações nos deslocamentos químicos observadas na Figura 3.3 são resumidas na Tabela 3.1.

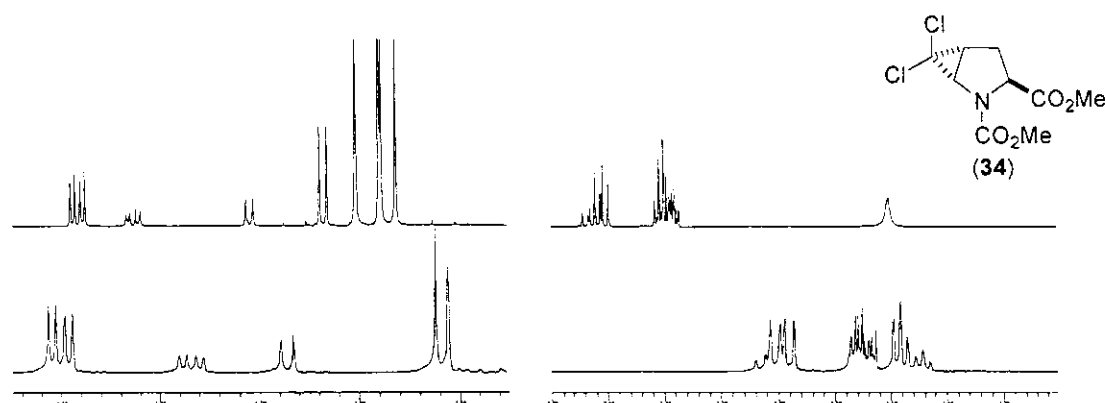


Figura 3.3: Espectro de RMN ¹H do composto **34**:
a) superior: em CDCl₃, Varian Inova 500 (500 MHz).
b) Inferior: C₆D₆, Varian AC 300 (300 MHz).

Tabela 3.1 - Deslocamento químico de alguns hidrogênios de **34** (acima) em CDCl₃ e C₆D₆.

Solv	H-1		H-2		H-5	
	E	Z	E	Z	E	Z
CDCl ₃	4,25	4,36	2,67	2,62	4,02	3,87
C ₆ D ₆	4,13	4,40	2,04	1,99	3,95	3,64
Δδ	+0,12	-0,04	+0,63	+0,53	+0,07	+0,23

Essas modificações no deslocamento químico são melhores explicadas quando se imagina que o anel aromático do solvente deve se posicionar mais próximo de H-5, protegendo-o mais efetivamente no confôrmere Z (complexo Z-β) que no E (complexo E-α). Já H-1 será mais protegido no confôrmere E. Possíveis complexos solvente-substrato são apresentados na figura a seguir.

⁴⁸ Hatton, J. V. e Richards, R. E.; *Mol. Phys.* **1960**, *3*, 253.

⁴⁹ Hatton, J. V. e Richards, R. E.; *Mol. Phys.* **1962**, *5*, 139.

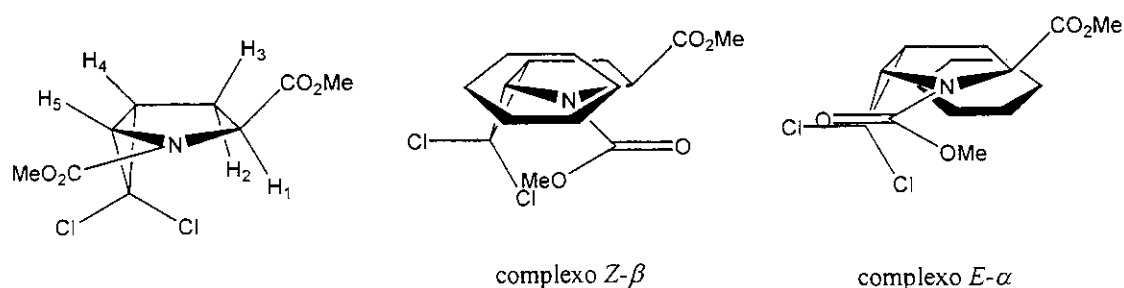


Figura 3.4: Possíveis associações da molécula do benzeno e os confôrmeros de **34**.

A partir da integração dos sinais e das atribuições realizadas, como explicado anteriormente, pode-se concluir que, para **34** o confôrmero *E* é a espécie minoritária em solução.

A Tabela 3.2 apresenta os deslocamentos químicos de H-1 para os dois confôrmeros de diversos compostos* (Figura 3.5) em CDCl_3 e C_6D_6 , o $\Delta\delta$ e a atribuição da geometria da ligação amídica para cada confôrmero conforme o efeito diferencial do solvente aromático no deslocamento químico.

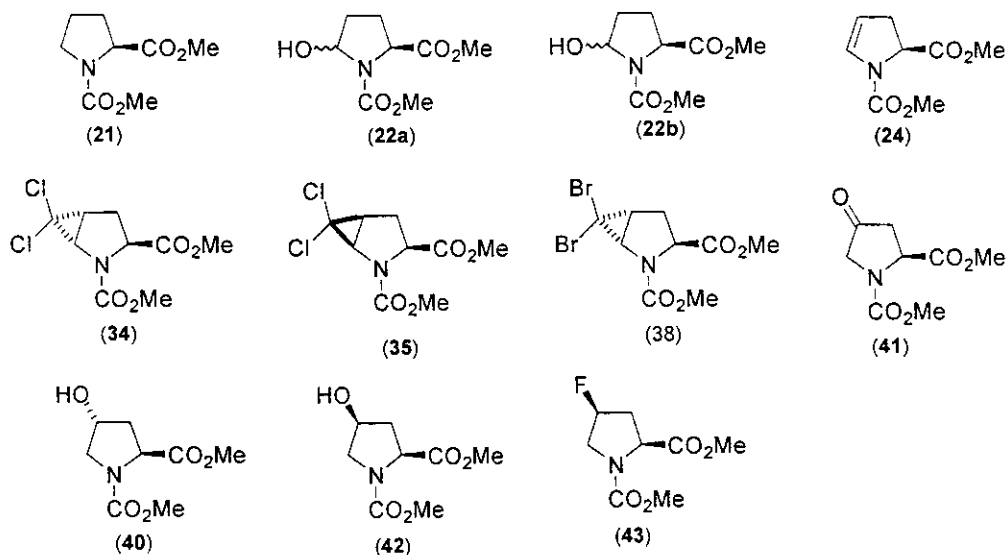


Figura 3.5: Compostos cujo equilíbrio conformacional foram estudados.

* Os composto **22a** corresponde ao lactamol menos polar e o **22b** ao mais polar. A estereoquímica desses compostos não pôde ser determinada por métodos espectroscópicos.

Tabela 3.2 - Deslocamento químico de H-1 em CDCl_3 e C_6D_6 dos confôrmers dos compostos na Figura 2.5 e atribuição da geometria da ligação amídica.

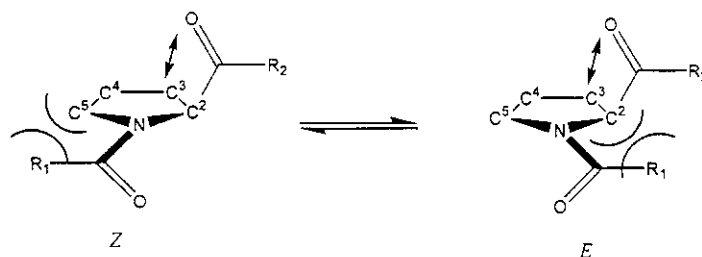
Comp.	Conf.	CDCl_3	C_6D_6	$\Delta\delta$	Geometria
21	maj.	4,36	4,36	0	Z
	min.	4,29	4,13	+0,16	E
24	maj.	4,70 ^a	4,63	+0,07	Z
	min.	4,69 ^a	4,36	+0,33	E
34	maj.	4,36	4,63	-0,04	Z
	min.	4,25	4,13	+0,12	E
35	maj.	4,77	4,45	0,32	Z
	min.	4,72	4,17	0,55	E
38	maj.	4,37	4,42	-0,05	Z
	min.	4,26	4,16	+0,10	E
43	maj.	4,56	4,50	+0,06	Z
	min.	4,48	4,21	+0,27	E

a) retirado da ref. Erro! Indicador não definido..

Particularmente para derivados da *N*-acil-prolina, Dorman e Bovey⁵⁰ afirmam que o deslocamento químico para C-4 no confômero *E* é sempre menor que aquele para o mesmo carbono do confômero *Z*. A utilização do deslocamento químico de C-4 é devido aos fatores descritos a seguir e diagramados no Esquema 3.8:

- o efeito γ pode provocar modificações nos δ de C-2 e C-5 em intensidades distintas nos confômeros *Z* e *E*.
- Modificações na conformação do anel pirrolidínico podem aproximar/afastar C-3 do oxigênio da carbonila em C-2, blindando-o/desblindando-o.

⁵⁰ Dorman, D. E. e Bovey, F.A.; *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2379.



Esquema 3.8: Interações estéricas dos substituintes no átomo de nitrogênio e em C-2 com os átomos do anel pirrolidínico da prolina.

O espectro de RMN ^{13}C com a atribuição dos sinais dos átomos de carbono do anel pirrolidínico para o composto *trans*-4,5-(diclorometano)prolinato de metila, **34**, é apresentado na Figura 3.6.* Observando-se os sinais para C-4 e, supondo-se um tempo de relaxação semelhante para um mesmo núcleo nos dois rotâmeros⁵¹, o sinal com menor deslocamento químico corresponde à espécie minoritária e deve ser atribuído ao confômero *E* segundo a metodologia apresentada anteriormente. Essa atribuição está em concordância com aquela feita pelo método do efeito do solvente no deslocamento químico.

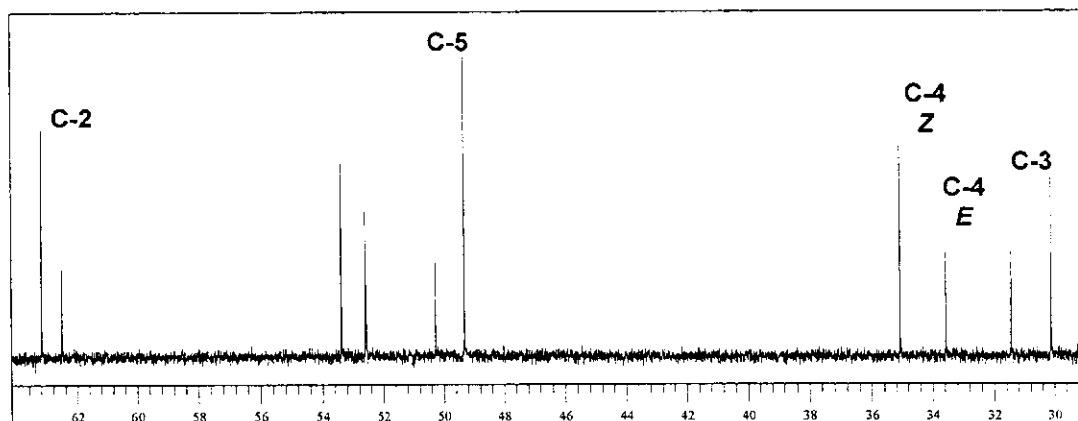


Figura 3.6: Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 , Varian Inova 500 (125 MHz), de **34**.

⁵¹ Wiberg, K. B.; Hammer, J. D.; Castejon, J.; Bailey, W. F.; Deleon E.L. e Jarret, R. M.; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2085.

A Tabela 3.3 apresenta os deslocamentos químicos para C-4 em CDCl₃ para os diversos compostos estudados e a atribuição da geometria da ligação amídica do grupamento carbamato.

Tabela 3.3 - Deslocamento químico de C-4 para os compostos em CDCl₃ e atribuição da geometria da ligação amídica.

Comp.	conf.	δ C-4	Geometria
21	maj.	24,2 ^a	Z
	min.	23,3 ^a	E
24	maj.	106,3 ^a	Z
	min.	106,0 ^a	E
34	maj.	35,0	Z
	min.	33,5	E
35	maj.	34,2	Z
	min.	33,1	E
38	maj.	36,4	Z
	min.	34,9	E

Comp.	conf.	δ C-4	Geometria
41	maj.	207,0	Z
	min.	206,2	E
40	maj.	69,8	Z
	min.	69,0	E
42	maj.	71,0	Z
	min.	69,9	E
43	maj.	91,9	Z
	min.	91,0	E

a) dados das referências Erro! Indicador não

A comparação das atribuições feitas pelo efeito diferencial do solvente aromático sobre o deslocamento químico com aquelas feitas pelo deslocamento químico de C-4 leva a resultados idênticos, implicando numa alta confiabilidade nas atribuições realizadas. Assim, através da integração dos sinais de RMN ¹H correspondente a cada confômero pôde-se determinar a fração molar dos rotâmeros e a constante para o equilíbrio conformacional (Tabela 3.4) dos diversos compostos (apresentados na Figura 3.5).

Tabela 3.4 – Populações para os confômeros de cada um dos compostos da Figura 2.5 e a constante de equilíbrio para o processo E = Z dos mesmos em C₆D₆.

	21	22a	22b	24	34	35	38	41	40	42	43
P _Z	0,60	0,49	0,58	0,59	0,82	0,70	0,76	0,66	0,58	0,64	0,56
P _E	0,40	0,51	0,42	0,41	0,18	0,30	0,24	0,34	0,42	0,36	0,44
K _{eq}	1,50	0,96	1,38	1,44	4,56	2,33	3,17	1,94	1,38	1,77	1,27

3.2.2 - O equilíbrio conformacional em *N*-acil-4-X-Prolinato de metila

Tomando-se o *N*-carbometóxi-prolinato de metila (21) como referência e estabelecendo-se um limite arbitrário de $\pm 5\%$ na população do confômero *E* para se considerar significativa uma mudança populacional, tem-se que as alterações estruturais inseridas nos compostos **23a**, **23b**, **24**, **40** e **43** não foram efetivas no deslocamento do equilíbrio conformacional.

Raines e colaboradores, dando continuidade aos efeitos do substituinte em C-4 em prolinas,^{27b,28} relatou a constante do equilíbrio conformacional *Z-E* para ésteres metílicos de *N*-acetil-prolinas⁵² (Figura 3.7).

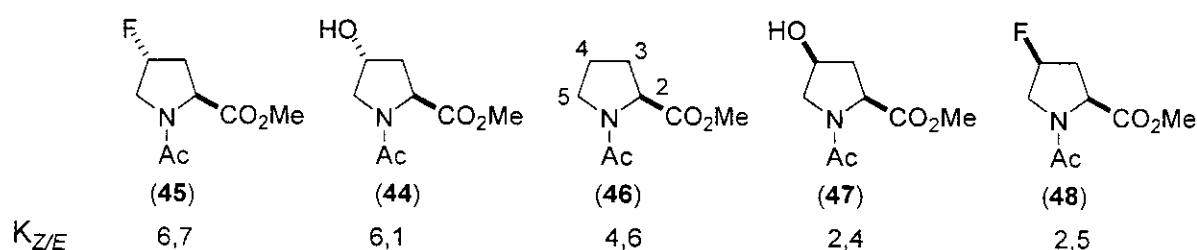


Figura 3.7: Análogos *N*-acetilados de 4-X-prolinas e suas respectivas constantes de equilíbrio conformacional.

A comparação dos dados da Tabela 3.4 com os da Figura 3.7 leva a duas constatações importantes:

- a) a grande diferença nos valores de *K* para compostos análogos (compostos *N*-acetilados e *N*-alcoxiacilados).
- b) a variação dos valores de *K* na série das prolinas *N*-acetiladas comparada com a invariância nesses valores para as prolinas *N*-alcoxiaciladas.

⁵² Bretscher, L. E.; Jenkins, C. L.; Taylor, K. M.; DeRider, M. L. e Raines, R. T.; *J. Amer. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 777.

Ambas as observações podem ser explicadas com base na proposição de Raines e colaboradores para justificar a variação na série apresentada na Figura 3.8. Segundo esses pesquisadores, de uma forma geral, o confômero *Z* de *N*-acilprolinas seria estabilizado com relação ao confômero *E* devido à possibilidade de formação de uma interação $n_O \rightarrow \pi^*_{C=O}$ entre o oxigênio da carbonila amídica e a carbonila do éster em C2.⁵² Ainda, postulou-se que quanto mais próxima a geometria dessa interação daquela proposta para ataques de nucleófilos a carbonilas (trajetória essa conhecida como de Bürgi-Dunitz com $\delta_{BD} = 109^\circ$, em que τ_{BD} é o ângulo formado pelo nucleófilo com a carbonila), tanto maior seria a estabilização.⁵²

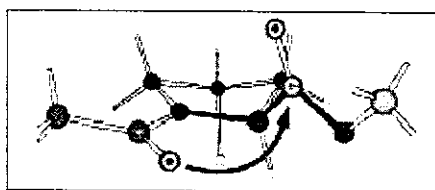


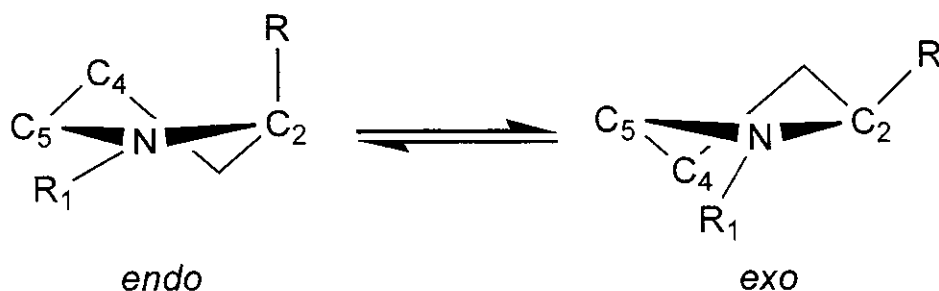
Figura 3.8: Estrutura do N-acetil-4-R-fluoroprolinato de metila. A seta indica interação do tipo Bürgi-Dunitz entre oxigênio amídico e carbonila do éster.

Nesse sentido, através dos dados da Figura 3.7, observa-se que não só a eletronegatividade do substituinte em C-4 parece ser importante como também a sua orientação estereoquímica. Nessa altura é fundamental lembrar que anéis de cinco membros possuem uma geometria muito mais flexível que seus homólogos de seis membros. Enquanto os confômeros mais estáveis de compostos com anéis de seis membros se apresentam essencialmente em duas geometrias cadeiras, e a energia necessária para interconversão entre esses confômeros seja da ordem de $10\text{-}12 \text{ kcal mol}^{-1}$,⁵³ os análogos de cinco membros podem se apresentar numa série de conformações envelope e *twist* e com uma barreira de interconversão entre as espécies tão baixa ($>1\text{-}3 \text{ kcal mol}^{-1}$) que a determinação de seu valor é difícil e, em muitos casos, o equilíbrio entre os confômeros é

⁵³ A respeito do equilíbrio conformacional em anéis de seis membros:

- a) Carey, F. A. e Sundberg, R. J.; *Advanced Organic Chemistry - Part A: Structure and Mechanisms*
- b) Eliel, E. L. e Wilen, S. J.; *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, NY 1992.

considerado livre.⁵⁴ Estudos indicam que a prolina e seus derivados se apresentam em duas conformações *twist* mais estáveis com relação a geometria do anel pirrolidínico,⁵⁵ as quais serão denominadas *endo* quando C4 e o substituinte em C2 se posicionarem do mesmo lado do plano formado por C5-N-C2 ou *exo* quando esse posicionamento se der em lados opostos do plano (Esquema 3.9).



Esquema 3.9: Equilíbrio conformacional do anel pirrolidínico de prolina e seus derivados.

Para se obterem maiores subsídios para sua hipótese, os autores realizaram a otimização da geometria por cálculos *ab initio* (B3LYP/6-311+G(2d,p)) dos compostos **46**, **45** e **48**, Figura 3.7, página 50, com a ligação amídica na orientação *Z* e *E* e o anel pirrolidínico nas conformações *endo* e *exo*⁵⁶. Os resultados obtidos são apresentados na Tabela 3.5.

⁵⁴ A respeito do equilíbrio conformacional em anéis de cinco membros: queira ver ref. 53 e

a) Carballeira, L. e Pérez-Juste, I.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1998**, 1339.

b) Han, J. S. e Kang, Y. K.; *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1996**, 369, 157.

⁵⁵ Para estudos das diversas conformações da prolina:

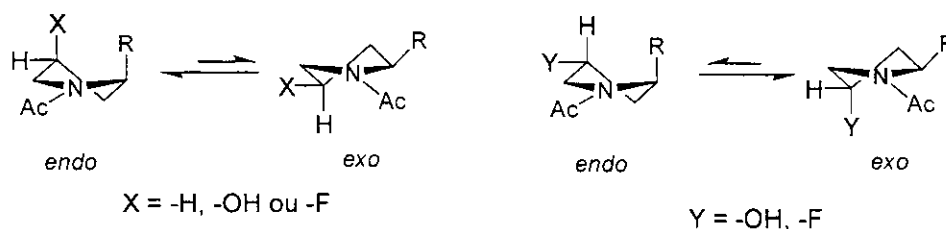
a) Kang, Y. K.; *J. Phys. Chem.* **1996**, 100, 11589.

b) Hudáky, I.; Baldoni, H. A e Perczel, A.; *J. Mol. Struct. (Theochem)* **2002**, 582, 233.

⁵⁶ DeRider, M. L.; Wilkens, S. J.; Waddell, M. J.; Bretscher, L. E.; Weinhold, F.; Raines, R. T. e Markley, J. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2497.

Tabela 3.5 - Diferença de energia entre confôrmeros *endo* e *exo* e *Z* e *E*⁵⁶

Comp.	$\Delta(E_{\text{endo}} - E_{\text{exo}})$ / kcal mol ⁻¹		$\Delta(E_Z - E_E)$ / kcal mol ⁻¹	
	Z	E	endo	exo
46	-0,41	-0,60	-1,20	-1,39
45	0,85	1,18	-1,62	-1,29
48	-0,61	-1,99	-0,13	-1,51



A tabela anterior mostra que para os compostos **46** e **48**, independente da geometria da ligação amídica, o confôrmero *endo* é o mais estável, enquanto o *exo* se mostra mais estável para o composto **45**, e que a diferença de energia entre os isômeros conformacionais *E* e *Z* tendem a refletir os padrões observados experimentalmente (Figura 3.7).

A Tabela 3.6 apresenta alguns parâmetros geométricos com relação à possível interação do tipo Bürgi-Dunitz para os compostos estudados.

Tabela 3.6 - Parâmetros da trajetória de Bürgi-Dunitz para geometrias obtidas a partir da otimização dos compostos **46**, **45** e **48** por cálculo ab initio (B3LYP/6-311+G(2d,p)).

Comp.	Conf.	τ_{BD} / (graus)	δ_{BD} / Å	$\Delta\delta_{\text{BD}}$
46	exo	99,35	2,87	0
45	exo	100,74	2,86	-0,01
46	endo	99,43	3,06	+0,19
48	endo	88,76	3,23	+0,36

Segundo Bürgi, Lehn e Wipff,⁵⁷ a trajetória de ataque do nucleófilo à carbonila se torna tanto mais restrita com relação ao ângulo de aproximação, τ_{BD} , quanto mais próximos os centros reativos. Dessa forma a uma distância de 3 Å, o grau de liberdade de τ_{BD} é bastante grande e variações de $\pm 20^\circ$ com relação ao valor ideal de 109° não chegam a alterar significativamente a energia do sistema.

Nos casos sob estudo, uma vez que os valores de τ_{BD} para todos os compostos e conformeros estudados se encontram nessa faixa, o parâmetro mais significativo para justificar a estabilização do conformero Z é δ_{BD} . Como as variações no equilíbrio conformacional têm sido feitas com relação a **46**, achou-se interessante a introdução do parâmetro $\Delta\delta_{BD}$, as diferenças entre δ_{BD} 's da espécie analisada e o conformero Z mais estável de **46**, o *endo*. Com isso, uma variação negativa em $\Delta\delta_{BD}$ decorre de uma aproximação do oxigênio amídico do sistema carbonílico em C2 e implica numa estabilização do conformero Z, enquanto uma variação positiva implica num favorecimento de E.

Numa análise preliminar, $\Delta\delta_{BD}$ para **45** (Tabela 3.6) não parece ser grande o suficiente a fim de justificar o significativo aumento populacional observado para seu conformero Z (Figura 3.7, página 50). No entanto, deve-se lembrar que a diferença energética entre os conformeros *endo* e *exo* para **46** com a geometria Z da ligação amídica é de 0,41 kcal mol⁻¹ (Tabela 3.5),^{2.5}, o que leva à proporção de 1:2 entre essas duas espécies. Assim, é importante que também se leve em consideração o $\Delta\delta_{BD}$ do conformero *exo*. Uma vez que seu valor é positivo, o média ponderada de δ_{BD} para **46** como um todo seria igual a 2,93 Å, maior que o observado para **45**, implicando num $\Delta\delta_{BD} < 0$.

Análise semelhante demonstra o favorecimento do conformero E para **48**.

No caso dos derivados N-alcoxicarbonil do presente estudo, parece que a interação do tipo Bürgi-Dunitz seria possível tanto no conformero E quanto no Z, uma vez que nesse o oxigênio carbonílico se encontraria disponível para a interação $n_O \rightarrow \pi^*_{C=O}$, enquanto naquele esse papel seria desempenhado pelo oxigênio do grupamento alcóxila. A maior nucleofilicidade do oxigênio carbonílico

⁵⁷ Bürgi, H. B., Jehn, J.-M., Wipff, G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1956.

comparado com o do grupamento alcoxila da uretana justifica a maior preferência do conformero *Z* sobre o *E*. Nessa situação, em comparação com um composto padrão, a variação de $\Delta\delta_{BD}$ para o conformero *Z* deveria ser maior que o de *E* para se observar variação no equilíbrio conformacional em direção àquele conformero. Visando-se obter parâmetros estruturais desses compostos que dessem suporte a essa hipótese, realizaram-se cálculos *ab initio* no nível HF/6-31G*.

Sabe-se que o posicionamento do grupo carbonílico em C-2 com relação ao anel pirrolidínico (diedro ψ , **N-C2-C(O)-OMe** na Figura 3.9) provoca uma significativa variação de energia na molécula.⁵⁸ Visando a diminuição do custo computacional, ou seja, o tempo de uso do computador, realizou-se a busca do conformero de menor energia utilizando-se o hamiltoniano AM1, restringindo-se ψ de 0 a 360° em incrementos de 30°. Permitiu-se que a molécula relaxasse em cada nova geometria. Os valores de energia foram registrados em função do diedro e obtiveram-se curvas como a apresentada na Figura 3.9.

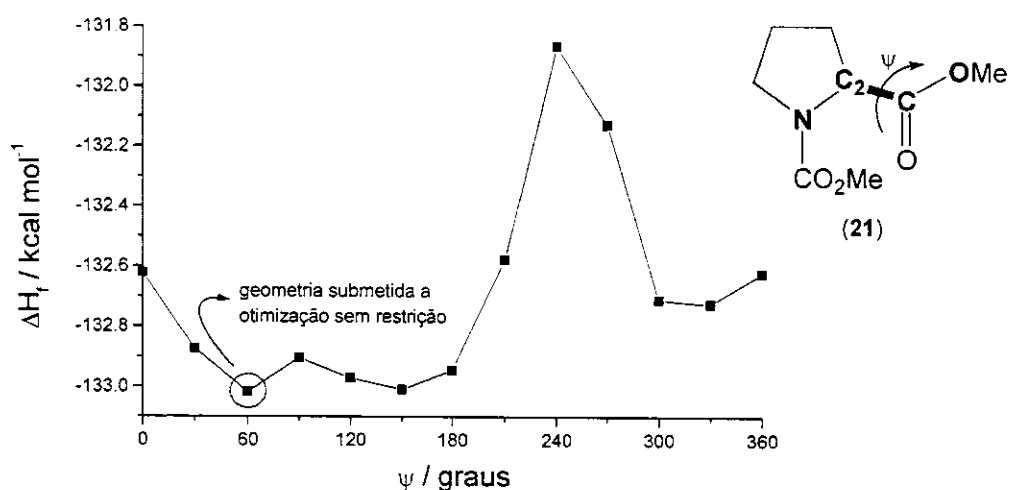


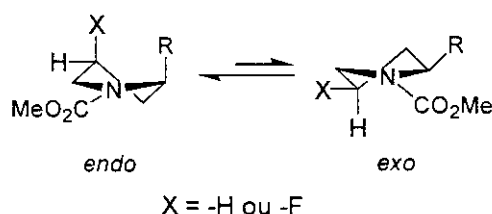
Figura 3.9: ΔH_f , obtido por cálculos usando o hamiltoniano AM1, versus o ângulo de diedro ψ para o conformero *Z* do N-carbometoxiprolinato de metila (21).

⁵⁸ Benzi, C.; Improta, R.; Scalmani, G. e Barone, V.; *J. Comput. Chem.* **2002**, 23, 341.

Submeteu-se, então, a geometria em que o valor de energia foi mínimo a uma otimização sem nenhuma restrição no hamiltoniano AM1. A estrutura obtida dessa forma foi, a seguir, utilizada como *input* para o cálculo *ab initio* (HF/6-31G*).^{*} Obtiveram-se, assim, estruturas com o anel pirrolidínico na conformação *endo*. Para as conformações *exo* do anel, usaram-se o parâmetros estruturais fornecidos por Kang^{55a}. A tabela 3.7 apresenta a energia relativa do confôrmero *exo* com relação ao *endo* dos compostos **21** e **43** com a ligação amídica nas geometrias *Z* e *E*.

Tabela 3.7 - Energia relativa, em kcal mol⁻¹, do confôrmero *exo* em relação ao *endo* com a ligação amídica *Z* ou *E* para **21** e **43**.

Parâm.	21		43	
conf.	<i>Z</i>	<i>E</i>	<i>Z</i>	<i>E</i>
ΔE_T	1,08	0,94	1,22	1,67
$\Delta G_{calc.}$	0,81	0,69	0,91	1,22



Os valores de $\Delta G_{calc.}$ indicam uma razão mínima de 1:3,5 entre os confôrmeros *exo* e *endo* do anel pirrolidínico de tal forma que, nas análises seguintes, apenas o confôrmero *endo* será levado em consideração para os compostos **21**, **42** e **43**, enquanto o confôrmero *exo* será utilizado nas análises de **40**.

^{*} Obtinha-se assim, parâmetros estruturais e o valor de energia total (E_T) do sistema. Realizou-se análise vibracional dos pontos estacionários obtidos a fim de se verificar a sua natureza (nesses casos, por se tratarem de estruturas de equilíbrio, todas as vibrações obtidas foram positivas), bem como realizar correção de energia de ponto zero (ZPE) e termodinâmicas (para obtenção de $G_{calc.}$). Nessas análises, utilizou-se temperatura igual a 298.15 K, pressão de 1 atmosfera e escala de 0,8929).

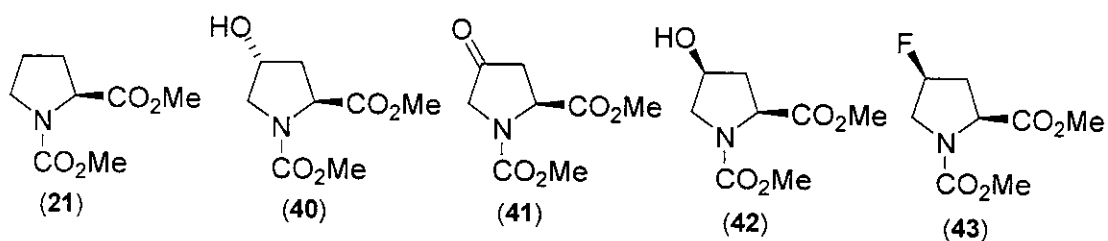
A Tabela 3.8 apresenta a energia do confômero *E* com relação ao *Z* para **21** e os compostos C-4 substituídos.

Tabela 3.8 - Energia do confômero *E* relativa ao *Z* de N-carbometóxi-4-X-prolinatos de metila segundo cálculos HF/6-31G* em kcal mol⁻¹.

Parâm.	21	43	41	40	42
conf.	endo	endo	--- ^a	exo	endo
ΔE_T	0,35	-0,10	0,68	-0,13	0,73
ΔG_{calc}	0,29	-0,04	0,56	-0,23	0,55
$\Delta G_{exp.}^b$	0,24	0,14	0,39	0,19	0,34

a) A hibridização sp² de C4 o impede de adotar uma conformação *endo* ou *exo*.

b) Calculado a partir dos dados da tabela 3.4 ($\Delta G = -RT \ln K$), com T igual a 298,15 K.



Os dados da tabela anterior demonstram que os resultados dos cálculos são capazes de descrever de forma qualitativa a tendência observada experimentalmente na energia relativa entre os confômeros *E* e *Z* dos diversos carbamatos derivados da prolina estudados, exceto pela **40**. Dessa forma, tabularam-se os parâmetros relativos à trajetória de Bürgi-Dunitz para esses compostos, os quais são apresentados na Tabela 3.9.

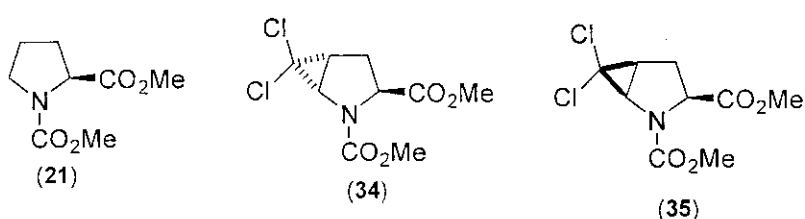
Tabela 3.9 - Parâmetros da trajetória de Bürgi-Dunitz para confôrmeros E e Z dos N-carbometóxi-4-X-prolinatos de metila.

Comp.	<i>Z</i>			<i>E</i>		
	τ_{BD} / graus	δ_{BD} / Å	$\Delta\delta_{BD,Z}$ / Å	τ_{BD} / graus	δ_{BD} / Å	$\Delta\delta_{BD,E}$ / Å
21	94,04	3,11	0	92,08	3,02	0
41	92,76	3,12	+0,01	90,47	3,06	+0,04
43	84,07	3,22	+0,11	81,16	3,11	+0,09
40	95,61	2,92	-0,19	92,00	2,90	-0,12
42	99,52	2,99	-0,13	97,94	2,95	-0,07

Similarmente ao observado para os cálculos realizado por Raines e colaboradores,⁵⁶ devido aos valores de δ_{BD} (próximos a 3,0 Å), a dispersão de τ_{BD} não deve influenciar significativamente a estabilidade do sistema, de tal forma que a variável mais importante para a análise é $\Delta\delta_{BD}$. Observa-se, assim, que exceto para **41**, cujos cálculos apresentaram uma maior proporção do confôrmero Z do que **21** (Tabela 3.8) e $\Delta\delta_{BD,Z} < \Delta\delta_{BD,E}$, os cálculos confirmam que $\Delta\delta_{BD,Z} > \Delta\delta_{BD,E}$ implica numa estabilização de Z. Esse resultado é importante por indicar que a análise do equilíbrio conformacional a partir dos parâmetros da trajetória de Bürgi-Dunitz talvez só seja aplicável em casos bem comportados como naqueles em que haja apenas a presença de carbonos sp^3 no anel pirrolidínico e/ou com ausência de interações estéreas ou eletrônicas significativas. De fato, os parâmetros parecem insuficientes para justificar a alta estabilidade do confôrmeros Z com relação ao E nas dialometanoprolinas (Tabela 3.10), uma vez que $\Delta\delta_{BD,Z} - \Delta\delta_{BD,E}$ para **34** é igual a de **42** enquanto que nesse composto o favorecimento de Z com relação a **21** foi de 10% e no caso de **34** foi de 37%. Além disso **35** apresenta $\Delta\delta_{BD,E} > \Delta\delta_{BD,Z}$, quando o contrário seria esperado.

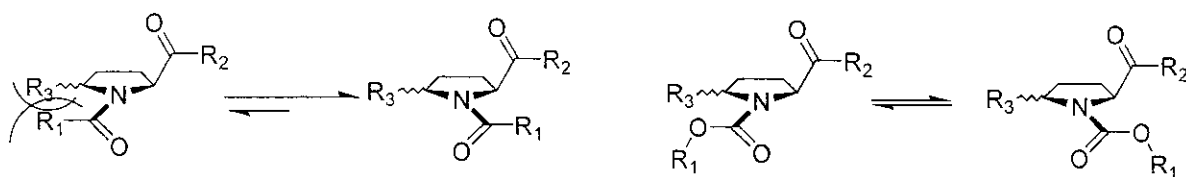
Tabela 3.10 - Parâmetros da trajetória de Bürgi-Dunitz para confôrmeros E e Z dos N-carbometóxi-4,5-diclorometanoprolinatos de metila.

Comp.	Z			E		
	τ_{BD} / graus	δ_{BD} / Å	$\Delta\delta_{BD,Z}$ / Å	τ_{BD} / graus	δ_{BD} / Å	$\Delta\delta_{BD,E}$ / Å
21	94,04	3,11	0	92,08	3,02	0
34	92,18	3,17	+0,06	89,06	3,03	+0,01
35	117,09	2,86	-0,25	79,76	2,95	-0,07



3.2.3 - O equilíbrio conformacional nas dialometanoprolinas

Na busca de uma explicação para essa variação no equilíbrio conformacional, interações estéreas desestabilizantes no confôrmero *E*, como as observadas nos derivados de 5-alkilprolinas (Esquema 3.10), foram eliminadas prontamente, uma vez que estudos experimentais e teóricos⁵⁹ indicam que a parte éster de uma uretana deve adotar conformação *s-cis* de tal forma que interações do substituinte em C-5 e o oxigênio carbonílico ou o do éster devem ser aproximadamente iguais nos dois confôrmeros (Esquema 3.10).



Esquema 3.10: Interações estéreas em *N*-acil-5-alkilprolinas.

⁵⁹ a) Kydd, R. A. e Rauk, A.; *J. Mol. Struct.* **1981**, 77, 227.

b) Souza, W. F.; Kambe, N.; Sonoda, S.; *J. Phys. Org. Chem.* **1996**, 9, 179.

c) Marstokk, K.-M.; Møllendal, H.; *Acta Chem. Scand.* **1999**, 53, 329.

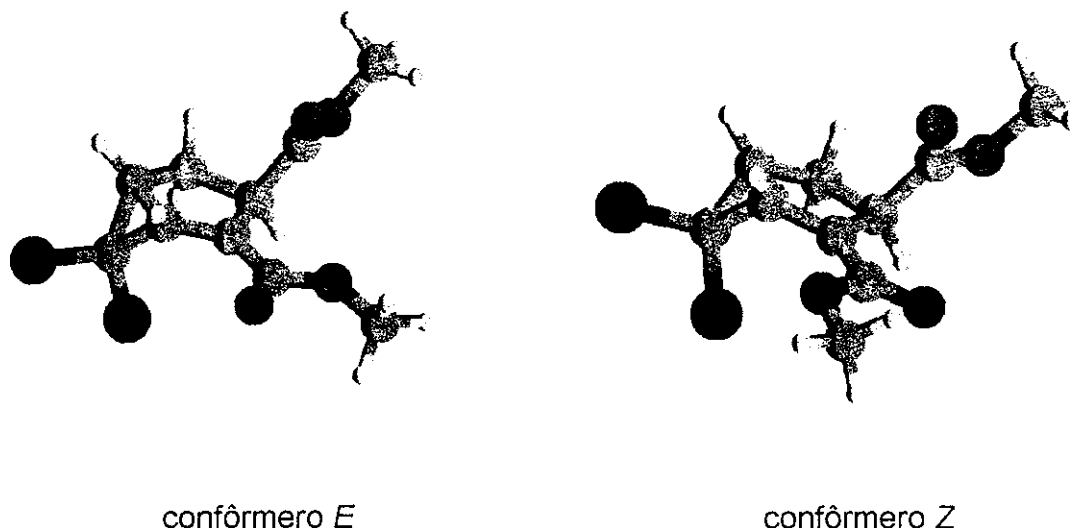


Figura 3.10: Geometrias de equilíbrio para a *N*-carbometóxi-*trans*-4,5-diclorometanoprolinato de metila.

Além disso, a estrutura intrínseca do biciclo faz com que os átomos de halogênio se posicionem bastante distantes do grupamento uretana (Figura 3.10) de tal forma que parece sensato supor que interações repulsivas do tipo dipolo-dipolo entre os halogênios e o oxigênio carbonílico sejam responsáveis pela desestabilização do confômero *E*. A fim de se comprovar essa hipótese, recorreu-se à teoria de Onsager⁶⁰, segundo a qual a estabilização eletrostática de um soluto, com momento de dipolo μ e raio r no centro de uma cavidade esférica, em um solvente, visto como um meio dielétrico uniforme com permissividade relativa ϵ_r , pode ser expressa como:

$$\begin{aligned}\Delta G^{\circ}_{\text{solv}} &= \Delta G^{\circ}_{\text{vap}} - \Delta G^{\circ}_{\text{solução}} \\ &= -\frac{1}{4\pi\epsilon_0} \cdot \frac{\epsilon_r - 1}{2\epsilon_r + 1} \cdot \left(\frac{\mu^2}{r^3} \right) \quad (\text{eq. 3.1})\end{aligned}$$

A diferença entre as energias de solvatação para duas espécies A e B em equilíbrio é descrita por

⁶⁰ Reichardt, C.; *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, VCH, Nova Iorque, 1988, p. 114.

$$\Delta\Delta G^{\circ}_{\text{solv}} = -\frac{1}{4\pi\epsilon_0} \cdot \frac{\epsilon_r - 1}{2\epsilon_r + 1} \cdot \left(\frac{\mu_A^2}{r_A^3} - \frac{\mu_B^2}{r_B^3} \right) \quad (\text{eq. 3.2})$$

Uma vez que a constante de equilíbrio é função da variação de energia de Gibbs de um sistema através da equação

$$\Delta G = -RT \ln K_{\text{eq}} \quad (\text{eq. 3.3})$$

Igualando-se as equações 3.2 e 3.3, tem-se

$$\ln K_{\text{eq}} = \frac{1}{RT} \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \cdot \frac{\epsilon_r - 1}{2\epsilon_r + 1} \cdot \left(\frac{\mu_A^2}{r_A^3} - \frac{\mu_B^2}{r_B^3} \right) \quad (\text{eq. 3.4})$$

Sendo RT , ϵ_0 , μ_A , μ_B , r_A e r_B constantes, ao se construir um gráfico de $\ln K_{\text{eq}}$ por $[(\epsilon_r - 1)/(2\epsilon_r + 1)]$ deve-se obter uma reta com coeficiente angular diferente de zero se a variação na constante de equilíbrio estiver relacionada com a polaridade do solvente (ϵ_r).

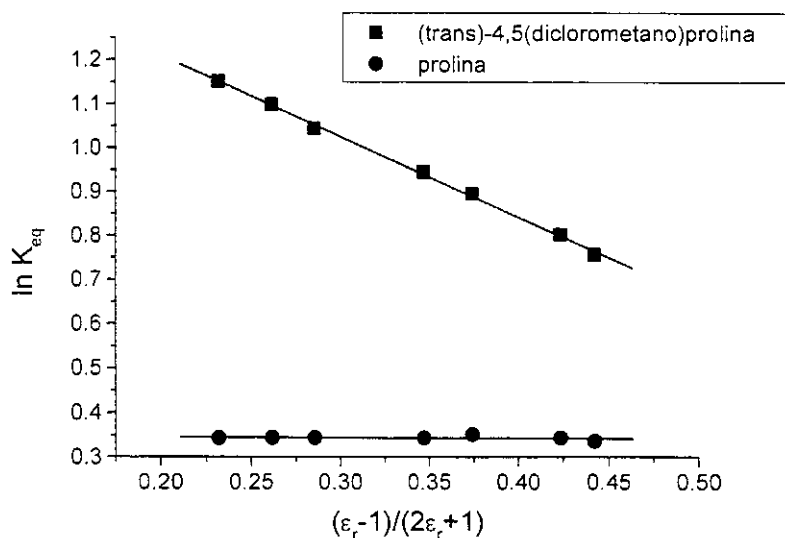
Dessa forma, mediu-se a constante de equilíbrio entre os confômeros *E* e *Z* em benzeno- d_6 ($\epsilon_r = 2,3$) e diversas proporções entre esse solvente e acetonitrila ($\epsilon_r = 37,5$). Nesses casos, considerou-se a permissividade relativa do meio como sendo a média ponderada da dos solventes originais. As proporções utilizadas, valores de ϵ_r e da constante de equilíbrio obtida são apresentadas na Tabela 3.10.

Tabela 3.10 - Condições utilizadas na determinação das constantes de equilíbrio de 21 e 34.

C₆D₆	100%	99%	98%	94%	91%	80%	71%
CD₃CN	0%	1%	2%	6%	9%	20%	29%
ϵ_r	2,30	2,65	3,00	4,41	5,47	9,34	12,51
K_{eq} (34)^{a)}	3,16	3,00	2,84	2,57	2,45	2,23	2,13
K_{eq} (21)^{a)}	1,41	1,41	1,41	1,41	1,40	1,41	1,42

a) Valores determinados a partir da razão entre as integrações dos sinais atribuídos aos confômeros *Z* e *E*.

Construindo-se o gráfico entre $\ln K_{\text{eq}} \times (\epsilon_r - 1)/(2\epsilon_r + 1)$, tem-se



Os pontos obtidos para **34** podem ser adequadamente expressos por uma reta de coeficiente angular igual a -1,84 e coeficiente linear igual a 1,58. O coeficiente de correlação entre os pontos e a função é igual a 0,99915. Já o composto **21** não apresentou alteração no seu equilíbrio conformacional com a variação na constante dielétrica do meio, em concordância com o previamente observado para o *N-tert*-butoxicarbonil-prolinato de metila⁶¹.

Com esses experimentos puderam-se comprovar duas observações:

- 1) O grande favorecimento do confôrmero Z em detrimento do E no derivado da 4,5-diclorometanoprolina deve-se à menor polaridade daquele.
- 2) Devido à grande diferença de momento de dipolo entre os dois confôrmeros, há uma variação no equilíbrio conformacional com a polaridade do solvente, fato não observado para o derivado da prolina (e nenhum outro carbamato segundo nosso levantamento).

3.3 - Conclusões

Os carbamatos das prolinas estudados tiveram seus sinais de RMN ¹H atribuídos por duas metologias: efeito diferencial do solvente aromático sobre o

⁶¹ Ishimoto, B.; Tonan, K. e Ikawa, S.-I.; *Spect. Chim. Acta (A)* **1999**, *56*, 201.

deslocamento químico de ^1H e deslocamento químico de C-4 do anel pirrolidínico da prolina, havendo total concordância dos resultados nos casos em que as atribuições puderam ser realizadas pelas duas metodologias.

Dos onze derivados da prolina estudados, cinco não apresentaram variação significativa no equilíbrio conformacional da ligação N-C(O) com as modificações introduzidas no anel pirrolidínico. A invariância mostrou-se particularmente curiosa no caso dos *N*-carbometóxi-4-X-prolinatos de metila, cujos resultados são contrastantes com aqueles observados para os derivados *N*-acetilados.

Cálculos *ab initio* foram realizados e conseguiram reproduzir de forma qualitativa os resultados experimentais. A partir das geometrias otimizadas obtiveram-se parâmetros de uma aproximação do tipo Bürgi-Dunitz para os carbamatos, cuja análise indicou uma semelhante variação dos mesmos para ambos os confôrmeros dessa série de compostos e, conseqüentemente, uma estabilização aproximadamente igual para *Z* e *E*, justificando a invariância no equilíbrio conformacional.

A hipótese de que o expressivo favorecimento do confôrmero *Z* nas dialometanoprolinas é devido a interação eletrostáticas desestabilizantes entre o oxigênio carbonílico e os átomos de halogênio eletronegativos no confôrmero *E* foi confirmada através do uso da teoria de Onsager aplicada a um experimento em que se variou a polaridade do meio pela combinação de dois solventes, um com uma constante dielétrica pequena e outra com uma constante dielétrica maior.

4 - A Barreira Rotacional

4.1 - Introdução

4.1.1 - A Ressonância Magnética Nuclear Dinâmica

Associado ao equilíbrio conformacional da ligação amídica discutido no capítulo anterior há uma barreira energética ($\Delta G^\ddagger$) para interconversão entre os rotâmeros. O valor dessa barreira se encontra tipicamente entre 15 e 20 kcal mol⁻¹ para amidas, já para carbamatos de estrutura análoga o valor é em torno de 1 a 4 kcal mol⁻¹ menor.⁷

A ressonância magnética nuclear (RMN) tem-se mostrado um excelente instrumento para estudo de dinâmica molecular e cinética de reações químicas e tem sido mais amplamente empregada em processos com energia de ativação na faixa de 4,5-27 kcal mol⁻¹.⁶² O uso da RMN nesse tipo de investigação é denominado ressonância magnética nuclear dinâmica (RMND) e, no jargão dessa técnica, denomina-se *processo de troca química* (ou simplesmente *processo de troca*) a modificação de ambiente magnético de um núcleo decorrente do fenômeno dinâmico sob estudo.

O processo de troca pode ser classificado como rápido, intermediário ou lento de acordo com a sua velocidade quando comparada com a escala de tempo da RMN. Um processo de troca é dito lento quando a diferença de frequências em hertz ($\Delta\nu$) entre os sinais decorrentes do processo de troca é muito maior que sua constante de velocidade (k).⁶³ Nessa situação, os sinais observados são bastante resolvidos e técnicas envolvendo processos de relaxação spin-rede são muito utilizados na determinação dos parâmetros cinéticos.⁶²

Com o aumento da constante de velocidade de reação, há uma significativa modificação da aparência do espectro. Os sinais alargam-se e têm seus deslocamentos químicos modificados até coalescerem.⁶⁴ É normalmente nessa faixa de temperatura que a maior quantidade de informação sobre o fenômeno é

⁶² Lambert, J. B.; Nienhuis, R. J. e Keepers, J. W.; *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1981**, 20, 487.

⁶³ Bain, A. D.; *Biochem. Cell Biol.* **1998**, 76, 171.

⁶⁴ Brown, K. C.; Tyson, R. L. e Weil, J. A.; *J. Chem. Ed.* **1998**, 75, 1632.

obtido⁶⁴ e uma série de técnicas para seu estudo é disponível, alguns dos quais são mais detalhadamente apresentados adiante.

Como limite superior, tem-se o processo de troca rápida em que k é muito elevado, de tal forma que cada núcleo tem um tempo de vida médio reduzido em cada sítio e, dessa forma, experimenta um ambiente químico médio desses ambientes ponderado pelo tempo de residência nos mesmos.⁶⁴ Nessa situação os sinais se encontram coalescidos e voltam a ter uma largura de linha a meia altura ($\Delta\nu_{1/2}$) compatível com a da largura natural de sinais na ausência de troca.⁶⁴

A faixa em que o processo de troca se encontra pode ser alterado pelo campo magnético do instrumento (campos magnéticos maiores fornecerão um $\Delta\nu$ maior, levando a estágios inferiores da troca) ou pela variação da temperatura (o aumento da temperatura favorece a ocorrência da troca, aumentando o valor de k e, portanto, levando a estágios superiores da troca).

No caso da rotação da ligação amídica de carbamatos e amidas com barreira para interconversão dos confôrmeros na faixa de 15-20 kcal mol⁻¹, considera-se que o processo de troca está no limite entre o lento e o intermediário à temperatura ambiente para equipamentos operando entre 300-500 MHz.

4.1.2 - Técnicas de Ressonância Magnética Nuclear Dinâmica.

Para esses processos, os métodos a seguir são os mais utilizados para a determinação dos parâmetros cinéticos por RMN:

- a) Análise total do formato das linhas (TLSA),
- b) Transferência de magnetização,
- c) Espectroscopia de troca (EXSY),
- d) Coalescência dos sinais.

A TLSA é certamente a técnica que fornece maior quantidade de informação a respeito do fenômeno sob estudo.⁶⁵ Nessa análise fornecem-se valores iniciais de parâmetros como deslocamentos químicos, constantes de acoplamento, largura natural das linhas, populações das espécies e constantes de velocidade, entre outros, e gera-se um espectro simulado, que é comparado com

⁶⁵ Binsch, G. e Kessler, H.; *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* 1980, 19, 411.

aquele obtido experimentalmente. Modificações nos parâmetros são realizados até que um ajuste ótimo entre o espectro simulado e o experimental é obtido.⁶⁵ Essa técnica tem a vantagem de poder ser aplicada em uma ampla faixa de temperatura, conseqüentemente uma ampla faixa de k (tipicamente entre 1 e 10^4 s⁻¹)⁶⁶ e de permitir o cálculo de todos os parâmetros cinéticos ($\Delta G^\ddagger$, $\Delta H^\ddagger$, $\Delta S^\ddagger$) desde que as medidas sejam realizadas em diversas temperaturas.⁶⁵ Por outro lado a análise torna-se bastante trabalhosa com o aumento do sítios de trocas envolvidos e a complexidade do espectro.⁶⁵

A transferência de magnetização baseia-se na irradiação seletiva de um dos sinais envolvidos no processo e na observação do efeito dessa perturbação nos demais sinais, permitindo a determinação do caminho e das constantes de velocidade das trocas químicas.⁶⁷ Deve ser utilizado em temperaturas em que o processo de troca é suficientemente rápido para que haja a transferência de magnetização, porém suficientemente lento para que os sinais estejam resolvidos (tipicamente processos com $k = 10^{-1}$ a 10^{-2})⁶⁶.

A espectroscopia de troca (2D EXSY) é uma versão bidimensional da transferência de magnetização que, pelas características intrínsecas do formato de sua apresentação final⁶⁸, permite a determinação dos sítios envolvidos no processo de troca através de observação dos sinais na diagonal principal com suas correlações, sendo especialmente útil na verificação de proposições de mecanismos complexos.^{66,67} É uma técnica que exige um tempo maior de máquina do que as técnicas em uma dimensão⁶³ e cuja faixa de temperatura para sua aplicação é limitada uma vez que o processo de troca deve ser suficientemente rápido para haver transferência de saturação, mas lento o suficiente para haver resolução dos sinais e que estes, mesmo alargados, fiquem acima do ruído (tipicamente os valores se encontram entre 10^{-2} e 10^2 s⁻¹)⁶⁶.

O método da coalescência dos sinais é, sem dúvida, o mais simples de todos os anteriores e, possivelmente, o mais aplicado, havendo, contudo, a

⁶⁶ Perrin, C. L. e Dwyer, T. J.; *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 935.

⁶⁷ Jeener, J.; Meier, B. H.; Bachmann, P. e Ernst, R. R.; *J. Chem. Phys.* **1979**, *71*, 4546.

* praticamente idêntico a um NOESY, sendo que as fases entre os sinais da diagonal principal e aqueles de suas correlações são iguais.

desvantagem de ser aplicável a apenas uma temperatura e impossibilitar, assim, a determinação de parâmetros cinéticos outros que $\Delta G^\ddagger$.

Esse método é uma derivação direta da análise do formato das linhas para o caso específico da temperatura de coalescência[▼].⁶⁸ No caso de um processo de troca entre dois sítios (X e Y), a derivação das equações de Bloch indica que

$$\Delta\nu \cdot \tau = \frac{\sqrt{2}}{2\pi} \quad (\text{eq. 4.1}),$$

em que $\Delta\nu$ é a diferença de deslocamento químico entre os sinais quando o processo de troca é lento, e τ é a média geométrica dos tempos de meia-vida da espécie nos sítios X e Y (τ_X e τ_Y , respectivamente), equação 4.2.

$$\frac{1}{\tau} = \frac{1}{\tau_X} + \frac{1}{\tau_Y} \quad (\text{eq. 4.2})$$

Alternativamente $\tau^{-1} = k_X + k_Y$, em que k_X e k_Y são as constantes de velocidade para a troca das espécies do sítio Y para X e vice-versa, respectivamente, conforme equação química abaixo.



No caso em que A e B são igualmente povoados $k_X = k_Y$, ou simplesmente k , e $\tau_X = \tau_Y$. Logo,

$$k = \frac{1}{2\tau} \quad (\text{eq. 4.3}).$$

Substituindo-se o resultado da equação 4.3 na equação 4.1, tem-se que

$$k = \pi \cdot \Delta\nu 2^{-1/2} \quad (\text{eq. 4.4}).$$

O valor da energia de ativação para o processo pode ser obtido através da aplicação de k na equação de Eyring (eq. 4.5).

$$k = \frac{k_B T_c}{h} e^{\left(\frac{-\Delta G^\ddagger}{RT_c} \right)} \quad (\text{eq. 4.5}),$$

▼ Temperatura de coalescência é definida como a menor temperatura em que não há vales entre os sinais correspondente aos rotâmeros, ou seja $\Delta\nu = 0$.

⁶⁸ Binsch, G.; *Band Shape Analysis in Dynamic Nuclear Magnetic Resonance*, ed. Jackman, L. M. e Cotton, F. A.; pp.45-81, Academic Press, Inc; New York, 1975.

em que k_B , h e R são as constantes de Boltzman, Planck e dos gases ideais, respectivamente, e T_c é a temperatura de coalescência dos sinais.

A derivação para casos em que a população é desigual nos dois sítios foi realizada por Shanan-Atidi e Bar-Eli⁶⁹ e o resultado final é apresentado através da equação 4.6.

$$\Delta G^* = RT_c \ln \left[\frac{k}{h\pi} \frac{T_c}{\Delta\nu} \left(\frac{X}{1 \pm \Delta P} \right) \right] \quad (\text{eq. 4.6})$$

Sendo $\Delta\nu$ a separação, em hertz, entre os sinais dos confôrmeros durante o processo de troca lento, T_c a temperatura de coalescência, ΔP a diferença das frações molares entre as espécies, e X um parâmetro obtido iterativamente através da equação 4.7.

$$\Delta P = \left(\frac{X^2 - 2}{3} \right)^{\frac{3}{2}} \cdot \frac{1}{X} \quad (\text{eq 4.7}).$$

4.1.3 - Alguns fatores que alteram a barreira rotacional de amidas e carbamatos.

Com a utilização desses vários métodos, amidas foram certamente os compostos mais estudados por RMND, e diversos dos fatores que causam variação nos seus $\Delta G^\ddagger$ são conhecidos.³² A similaridade estrutural dos carbamatos com as amidas acarretou-lhes uma menor atenção pela comunidade científica,^{7,59b} o que tem sido modificado nos últimos anos.⁷⁰

Dentre os fatores conhecidos, sabe-se que se o aumento do volume do substituinte R nas acilas de amidas diminui o valor de suas barreira⁷¹, o mesmo não ocorre para a variação análoga em carbamatos³⁹, Tabela 4.1.

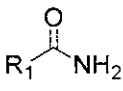
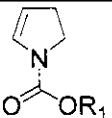
⁶⁹ Shanan-Atidi, H. e Bar-Eli, K. H.; *J. Phys. Chem.* **1970**, *74*, 961.

⁷⁰ a) Basso, E. A.; Oliveira, P. R.; Caetano, J. e Schuquel, I. T. A.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 215.

b) Oliveira, M. C. F. e Pilli, R. A.; "Estudo Comparativo d Barreira Rotacional de Carbamatos Cíclicos de 5, 6 e 7 membros alfa-substituídos por RMN dinâmica", QO-025, 25ª Reunião Anual da SBQ.

⁷¹ Jackman, L. M.; *Rotation about Partial Double Bonds in Organic Molecules in Dynamic Nuclear Magnetic Resonance*, ed. Jackman, L. M. e Cotton, F. A.; pp.45-81, Academic Press, Inc; New York, 1975.

Tabela 4.1 - Efeito da variação do volume do substituinte na acila sobre a barreira rotacional de amidas e carbamatos.

Est. Geral	R ₁	ΔG [‡]	Solvente	Ref.
	H	17,8	2-pentanona	72
	CH ₃	16,7	acetona	73
	(CH ₃) ₃ C	15,7	acetona	73
	CH ₃ CH ₂	15,8	C ₆ D ₆	12a
	(CH ₃) ₃ C	15,8	C ₆ D ₆	12a

Por outro lado, ambas as classes de compostos têm sua barreira rotacional modulada pela densidade eletrônica no átomo de nitrogênio, sendo que grupos doadores de densidade eletrônica aumentam a barreira rotacional, e os retiradores a diminuem.³² A "eletronegatividade" do grupo carbonílico também exerce forte papel sobre o valor da barreira, sendo que, nesse caso, grupos doadores de elétrons a diminuem e os retiradores a aumentam (Tabela 4.2).³²

Tabela 4.2 - Efeito da modulação da densidade eletrônica no átomo de nitrogênio e no grupamento acila na barreira rotacional, em kcal mol⁻¹, de carbamatos e amidas.



R	R ₁	R ₂	ΔG [‡]	Solv.	Ref.
CH ₃	CH ₃	CH ₃	18,1	puro	74
CF ₃	CH ₃	CH ₃	18,6	puro	75
C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	15,5	CH ₃ CN	76
(p-NO ₂)-C ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	16,4	CH ₃ CN	76
(p-OCH ₃)-C ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	14,6	CH ₃ CN	76
C ₆ H ₅ O	CH ₃	CH ₃	16,2	(CD ₃) ₂ SO	77
(p-NO ₂)-C ₆ H ₄ O	CH ₃	CH ₃	16,7	(CD ₃) ₂ SO	77
(p-OCH ₃)-C ₆ H ₄ O	CH ₃	CH ₃	16,1	(CD ₃) ₂ SO	77
H	C ₆ H ₅	H	17,1	CDCl ₃	77
H	(p-OCH ₃)-C ₆ H ₄	H	18,1	CDCl ₃	77

⁷² Drakenberg, T. e Forsén, S.; *J. Phys. Chem.* **74**, 1970, 1.

⁷³ Walter, W.; Schaumann, E.; e Rose, H.; *Org. Magn. Resonance* **1971**, 3, 627.

⁷⁴ Drakenberg, T.; Dahlqvist, K.-I. e Forsén, S.; *J. Phys. Chem.* **1972**, 76, 2178.

⁷⁵ Abramson, K. H.; Inglefield, P. T.; Krakower, E. e Reeves, L. W.; *Can. J. Chem.* **1966**, 44, 1685.

⁷⁶ Jackman, L. M.; Kavanagh, T. E. e Haddon, R. C.; *Org. Magn. Resonance* **1969**, 1, 109.

⁷⁷ Yamagami, C.; Takao, N. e Takeuchi, Y.; *Aust. J. Chem.* **1986**, 39, 457.

Uma terceira variável sobre o valor da barreira rotacional que tem sido moderadamente estudada para carbamatos, mas amplamente para amidas, é a polaridade do meio. Os resultados obtidos mostram que o $\Delta G^\ddagger$ de amidas aumenta com a polaridade do meio⁷⁴ e que solventes próticos podem potencializar esse efeito, enquanto o $\Delta G^\ddagger$ de carbamatos permanece invariável⁷

Tabela 4.3 - Barreira rotacional, em kcal mol⁻¹, para *N*-benzil-*N*-metil acetamida e *N*-benzil-*N*-metil carbamato de metila em vários solventes.⁷

Solvente	ϵ	carbamato	amida
CCl ₄	2,23	15,5	16,7
Acetonitrila	36,70	15,3	17,7
Metanol	32,66	15,5	18,5

4.1.4 - Cálculos teóricos e a racionalização dos fatores modificadores das barreiras.

A racionalização desses efeitos tem sido realizada através da análise comparativa das propriedades físico-químicas dos confôrmeros no equilíbrio e dos estados-de-transição para interconversão dos mesmos. A rotação da ligação N-C(O) em amidas e carbamatos a partir de uma das geometrias de equilíbrio leva à diminuição da sobreposição de orbital p do átomo de nitrogênio com o π do sistema carbonílico, levando a estruturas de energia mais elevadas. Existem duas situações em que essa sobreposição é mínima: uma com o par de elétrons posicionado *antiperiplanar* à carbonila e outra em que esse posicionamento é *synperiplanar*. Essas geometrias são denominadas estado-de-transição *anti* (ET_{anti}) e *syn* (ET_{syn}) respectivamente. ET_{anti} possui menor polaridade e energia que ET_{syn} (Figura 4.1).

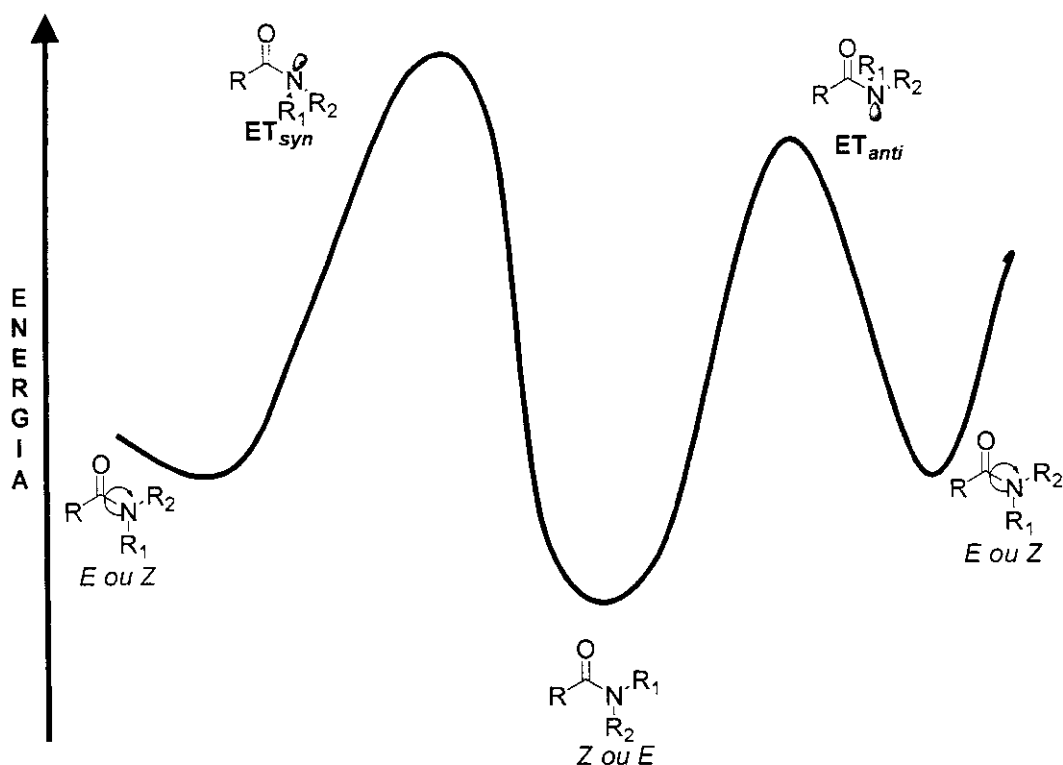


Figura 4.1 - Perfil energético para a isomerização rotacional de amidas e carbamatos.

Energias relativas e valores de momento de dipolo têm se mostrado suficientes para racionalização dos fatores que modificam a barreira rotacional. No caso da diminuição da energia de ativação com o aumento do volume dos grupos substituintes das amidas, há uma instabilização dos estados fundamentais, cujos valores energéticos são elevados, acarretando na redução de $\Delta G^\ddagger$ observado.³² Para os carbamatos, os substituintes devem se posicionar suficientemente distantes para que não haja interações estéreas significativas entre os mesmos.³⁹

Já a diferença do efeito da polaridade do meio sobre as barreiras rotacionais têm sido explicadas através da diferença de energia e de dipolo entre os estados de transição e as geometrias de equilíbrio (GE)⁷¹. Os valores de momento de dipolo (μ) e as energias relativas (E_{rel}), em kcal mol⁻¹, entre GE e ETs

para *N,N*-dimetilacetamida (DMA)⁷⁸ e *N,N*-dimetil carbamato de metila (DMCM)⁷ são apresentados na tabela 4.4.

Tabela 4.4 - Momento de dipolo (μ) e energia relativa (E_{rel}), em kcal mol⁻¹, para estados de transição e geometria de equilíbrio da dimetilacetamida (DMA) e dimetilcarbamato de metila (DMCM).⁷

Comp.	Geometria	μ	E_{rel}
DMA ^a	GE	4,04	0
	ET _{anti}	2,08	15,64
	ET _{syn}	3,63	18,13
DMCM ^b	GE	2,55	0
	ET _{anti}	0,91	14,7
	ET _{syn}	2,80	15,3

a) valores obtidos através de cálculos *ab initio* no nível HF/6-311G** // HF/6-31G*

b) valores obtidos através de cálculos *ab initio* no nível HF/6-31+G*

Pelos valores de energia relativa apresentadas na tabela anterior, observa-se uma diferença energética considerável entre ET_{syn} e ET_{anti} no caso de DMA (2,5 kcal mol⁻¹), mas valores de energia bastante próximos para DMCM (0,6 kcal mol⁻¹), de tal forma que o caminho preferencial para a isomerização rotacional para DMA deve ser através de ET_{anti}, enquanto que para DMCM tal preferência não deve ser de grande importância. Assim sendo, uma vez que a diferença de momento de dipolo entre GE e ET_{anti} para DMA é relativamente grande (2,0 D), com o aumento da polaridade do meio deve haver uma estabilização preferencial do GE em detrimento do ET_{anti}, provocando o aumento observado no valor da barreira.⁷⁸ No caso do DMCM, contudo, um aumento na polaridade do meio pode vir mesmo a tornar ET_{syn} o caminho preferencial da reação e, nesse caso, tanto ET_{syn} quanto GS teriam uma semelhante estabilização por solvatação, tornando a barreira rotacional invariante.⁷

⁷⁸ Wiberg, K. B.; Rablen, P. R.; Rush, D. J. e Keith, T. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4261.

Outra explicação apresentada para a inexistência do efeito do solvente sobre a barreira rotacional de carbamatos é que apesar da diferença de momentos de dipolo entre ET_{anti} e GE para DMA e DMCM ser bastante similar (1,98 D e 1,64 D respectivamente), os valores absolutos de μ para cada espécie é bastante diferente, sendo os menores valores observados para as estruturas do DMCM. Uma vez que o energia de solvatação é proporcional a μ^2 (queira ver equação 3.1, página 61) seria esperado um efeito do solvente menor na barreira rotacional de DMCM quando comparado com o de DMA, como de fato o é.⁷⁹

4.2 - A Barreira Rotacional de alguns *N*-carbometoxiprolinatos de metila.

Devido à importância biológica do equilíbrio conformacional da prolina e da escassez de estudos de efeitos específicos de modificações estruturais de carbamatos derivados desse aminoácido sobre o valor da sua barreira, resolveu-se desenvolver esse estudo.

4.2.1 - A metodologia utilizada

As barreiras foram determinadas através do uso do método de coalescência dos sinais segundo as modificações implementadas por Shanan-Atidi e Bar-Eli para sinais com populações desiguais.⁶⁹ A figura 4.2 apresenta uma série de espectros obtidos a várias temperaturas e serve de ilustração para o procedimento geral adotado na determinação dos valores de barreiras realizadas nesse trabalho.

⁷⁹ Rablen, P. R.; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7930.

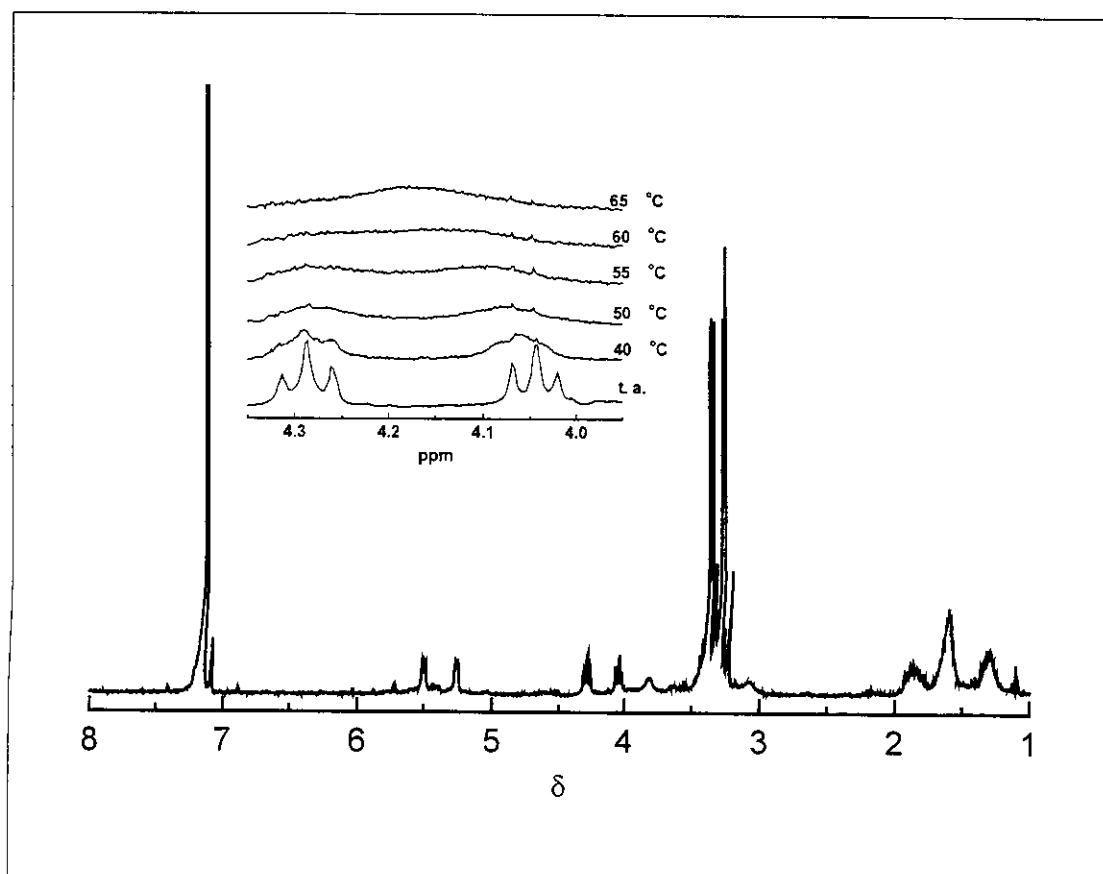


Figura 4.2 - Espectro de RMN ^1H (a t. a., em C_6D_6 , 300 MHz) para o isômero menos polar do composto **23b**. A expansão corresponde à região δ 4,4 – 3,9 a várias temperaturas. A coalescência dos sinais pode ser observada a 65°C.

Do espectro à temperatura ambiente, parâmetros como $\Delta\nu$ e ΔP são determinados. T_c é determinada através da inspeção cuidadosa dos espectros obtidos a diferentes temperaturas. Essas variáveis, além de X , que é determinado através da equação 4.7, página 71, foram aplicadas na equação 4.6, página 71, e forneceram os valores das barreiras apresentados na Tabela 4.5

Tabela 4.5 – Barreiras rotacionais (em kcal mol^{-1}) observadas através de RMN ^1H (em C_6D_6) para os compostos apresentados na Figura 3.5, página 46.

	21	23a	23b	24	34	35	38	41	40	42	43
$\Delta G^{\ddagger \text{a)}}$	17,1	16,2	>16,8	16,5	>17,6	16,2	>17,5	16,2	17,1	17,2	16,9
$\Delta G^{\ddagger \text{b)}}$	16,8	16,2	>16,6	16,3	>16,7	15,7	>16,7	15,8	16,9	16,7	16,7

a) para o processo $E \rightarrow Z$.

b) para o processo $Z \rightarrow E$.

Zanatta e colaboradores⁸⁰ realizaram um estudo em que descreveram a influência das diversas variáveis da equação 4.6, página 71, sobre o erro da medida de $\Delta G^\ddagger$ e concluíram que T_c é a variável que mais contribui para o erro. Nas condições utilizadas nos experimentos desse trabalho (variação de 5°C), estima-se o erro das medidas em $\pm 0,2 \text{ kcal mol}^{-1}$.

4.2.2 - Compostos com grupos retiradores de elétrons.

Tomando-se o composto **21** como referência, tem-se que a inserção de grupos que estejam em conjugação com o átomo de nitrogênio, diminuindo a densidade eletrônica sobre o mesmo, provocam uma diminuição na barreira rotacional, como esperado. Um caso extremo ocorre para o derivado da 5-oxo-prolina (**22**), cujo valor da barreira é tão baixo que mesmo a uma temperatura de -50°C (em CHCl_3) não foi possível a observação de separação dos sinais de cada confômero. No caso do enecarbamato **24**, a conjugação do átomo de nitrogênio com a dupla ligação endocíclica também reduz, menos drasticamente, a barreira rotacional desse composto.

Os resultados obtidos estão de acordo com aqueles relatados por Galardy e colaboradores,^{37a} que são esquematicamente apresentados na Figura 4.3.

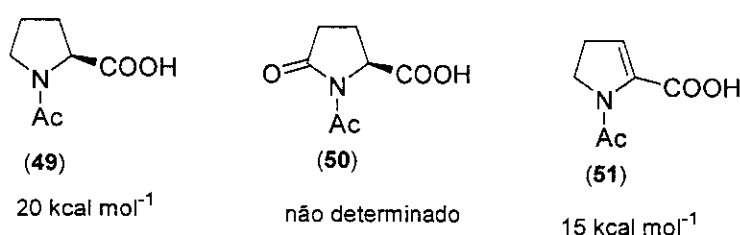


Figura 4.3 - Algumas prolínas modificadas estudadas por Galardy e colaboradores.^{37a}

É interessante notar que a redução na barreira no caso do derivado da 2,3-desidro-prolina (**51**) é bem maior que no caso da 4,5-desidro-prolina (**24**). Isso se deve ao fato de que em **51**, o grupo carboxil também se encontra conjugado com

⁸⁰ Bonacorso, H. G.; Caro, M. S. B.; Zanatta, N. e Martins, M. A. P.; *Química Nova* 1992, 15, 208.

a dupla ligação, tornando-se coplanar ao sistema amídico. Essa coplanaridade instabiliza os estados fundamentais por interações estéreas, que são aliviadas no estado de transição, diminuindo a barreira rotacional mais fortemente em **51** que em **24**, que possui apenas um átomo de hidrogênio coplanar ao sistema amídico.

Recentemente Somanathan e colaboradores⁸¹ publicaram seus estudos sobre barreira rotacional de *N*-alquenilamidas que vêm de encontro ao resultados ora relatados, até mesmo no valor da redução da energia de ativação para a isomerização rotacional com a substituição de um grupo -CH₂CH₂- por um -CHCH- α nitrogênio. A Figura 4.4 apresenta dois dos compostos estudados pelos pesquisadores, e os valores de suas barreiras.

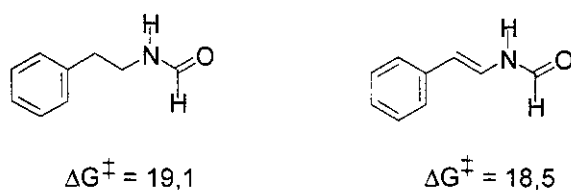


Figura 4.4 - Energia de ativação, em kcal mol⁻¹, para a conversão E $\rightarrow$ Z para dois dos compostos estudados por Somanathan e colaboradores.

4.2.3 - A barreira rotacional dos derivados das dialometanoprolinas.

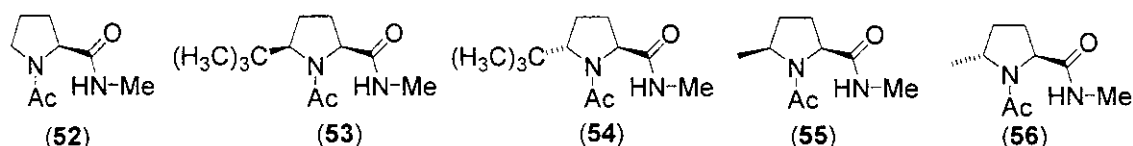
Estudando-se a série de derivados das 4,5-dihalometanoprolinas, pode-se perceber que os produtos *trans* (**34** e **38**) possuem barreira rotacional superior à do composto **21**, enquanto o composto *cis* (**35**) possui barreira inferior. Esse tipo de comportamento também é encontrado em outros derivados diastereoméricos da prolina em C-5. (Tabela 4.6).

⁸¹ Aguirre, G.; Somanathan, R.; Hellberg, L. H.; Dwyer, T. J. e North, R.; *Magn. Reson. Chem.* **2003**, *41*, 131.

Tabela 4.6 - Prolinas modificadas diastereoméricas em C-5 e suas barreiras rotacionais.

Composto	Solvente	$\Delta G^{\ddagger a)}$	Método	Ref.
52	D ₂ O	20,4	TS	82
53	D ₂ O	16,5	coalescência	83
54	D ₂ O	20,2	TS	83
55	D ₂ O	19,0	coalescência	82
55	DMSO-d ₆	17,9	coalescência	82
56	DMSO-d ₆	19,7	coalescência	82

a) em kcal mol⁻¹.



Segundo Delaney e Madison⁸², a variação nas barreiras rotacionais dos derivados das 5-metilprolinas se deve a interações estéreas desestabilizantes nas geometrias de equilíbrio, sendo essas mais intensas para o composto *cis* (**53**). Kang⁸⁴, por outro lado, após cálculos *ab initio* no nível HF/6-31+G* afirma que a variação ocorre por causa de interações desfavoráveis no estado de transição na seguinte ordem **53** < **52** < **54**.

Para o caso das dialometanoprolinas do presente estudo, acreditamos que a variação na barreira rotacional na ordem **35** < **21** < **34** se deva a fatos distintos, sendo uma maior interação desestabilizante nos estados fundamentais do isômero *cis* (**35**) o responsável pela diminuição na barreira desse composto quando comparada com a de **21** e uma maior desestabilização no(s) estado(s) de transição no isômero *trans* (**34**). Para se verificar essa hipótese, realizamos uma série de cálculos *ab initio* no nível HF/6-31G*.

⁸² Delaney, N. G. e Madison, V.; *Int. J. Pept. Protein. Res.* **1982**, *19*, 543.

⁸³ Beausoleil, E. e Lubell, W. D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12902.

⁸⁴ Kang, Y. K.; *J. Mol. Struct. (Theochem)* **2002**, *585*, 209.

Antes de prosseguirmos com os resultados dos cálculos, é necessário que se saiba que, enquanto amidas e carbamatos mais simples apresentam apenas dois estados de transição, conforme apresentado anteriormente, no caso das prolínas, devido à presença de um centro quiral, há a possibilidade de quatro estados-de-transição diastereoméricos.⁸⁵ Esses estados-de-transição serão classificados nesse trabalho conforme a geometria relativa do par de elétrons do nitrogênio e carbonila do carbamato, bem como a posição relativa do éster em C-2 e o grupamento carbamato de tal forma que o estado-de-transição com o par de elétrons não-ligante do nitrogênio *antiperiplanar* à carbonila e o grupo metoxycarbonílico do nitrogênio *trans* ao éster será denominado ET_{anti-anti}. Quando o par de elétrons se posicionar *synperiplanar* ao grupo metoxycarbonílico, o estado-de-transição será denominado ET_{syn-anti}. Ainda, os outros dois estados-de-transição (ET_{syn-anti} e ET_{syn-syn}) resultam da modificação da orientação dos grupos carbonílicos (Figura 4.5).

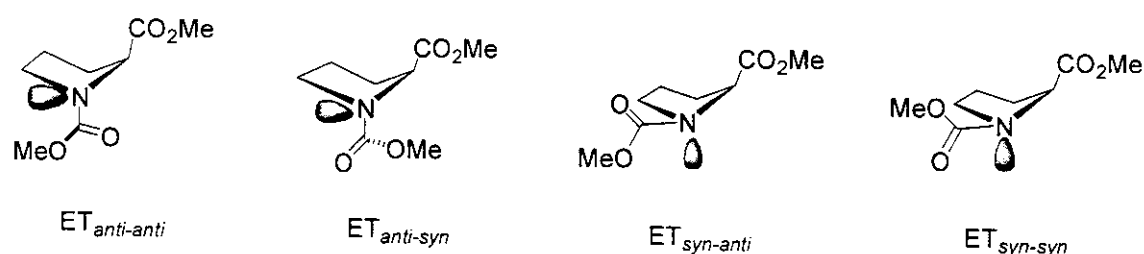


Figura 4.5 - Possíveis estados de transição para *N*-carbometoxiprolinato de metila.

Hillier e colaboradores⁸⁶, em 1991, estudaram o isomerismo rotacional da *N*-acetilprolina (**49**), Figura 4.3, página 78, com o hamiltoniano AM1. Os autores observaram apenas dois estados-de-transição para o processo, o ET_{anti-syn} e o ET_{anti-anti}, sendo o primeiro desfavorecido em relação ao segundo por

⁸⁵ Fischer, G.; *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 29, 119.

⁸⁶ Green, D. V. S.; Hillier, I. H.; Morris, G. A.; Gensmantel, N.; Payling, D. W. e Robinson, D. H.; *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1991**, 251, 173.

3,1 kcal mol⁻¹. A maior energia de ET_{anti-syn} foi atribuída a uma maior repulsão entre a carbonila amídica e a do grupo carboxílico, uma vez que ambos se encontram eclipsados. Os autores ressaltaram ainda que os resultados eram apenas qualitativos uma vez que os métodos semi-empíricos não descrevem de forma satisfatória a isomerização rotacional.

Futuramente, Karplus e colaboradores⁸⁷ relataram o estudo da isomerização da *N*-acetil-*N'*-metilprolilamida (**52**), Tabela 4.6, página 80, por mecânica molecular e cálculo *ab initio* (HF/6-31G*). Neste trabalho os autores não encontraram verdadeiramente os estados-de-transição, mas sim uma aproximação dos mesmos, pois utilizaram uma restrição a um ângulo de diedro como forma de simular a rotação da ligação N-C(O). Duas geometrias de maior energia, correspondentes a ET_{anti-syn} e ET_{syn-anti}, foram encontradas, sendo essa 3 kcal mol⁻¹ menos estável que aquela.

Em 1999, Kang e Jhon,⁸⁸ num estudo mais rigoroso em que os estados-de-transição foram otimizados como estados estacionários, só observaram a geometria correspondente a ET_{anti-syn} como o único estado-de-transição no nível HF/6-31+G*. Ressaltaram, contudo, que a geometria ET_{syn-anti} foi identificada como um ponto estacionário em níveis mais baixos de teoria (HF/4-31G e HF/3-21G).

Nesse trabalho, estudou-se a barreira rotacional de diversos carbamatos derivados de prolínas por cálculo *ab initio* no nível HF/6-31G*. Para minizar o custo computacional, buscaram-se as possíveis geometrias para estado-de-transição através de cálculo semi-empírico utilizando-se o hamiltoniano AM1 da seguinte forma: a partir das geometrias de equilíbrio encontradas anteriormente (veja capítulo 3, páginas 55-ss.) variou-se o ângulo de diedro ω definido pelos átomos H₃CO-C-(O)-N-C2 (Figura 4.7) de 0 a 360° em incrementos de 30°. Nas regiões de máximo (120° e 300°), os ângulos foram variados em incrementos de 10°. Os resultados obtidos para o *N*-carbometoxiprolinato de metila (**21**) são apresentados na Figura 4.7 e representam o comportamento típico dos diversos compostos estudados.

⁸⁷ Fischer, S.; Dunbrack, R. L., Jr.; Karplus, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11931.

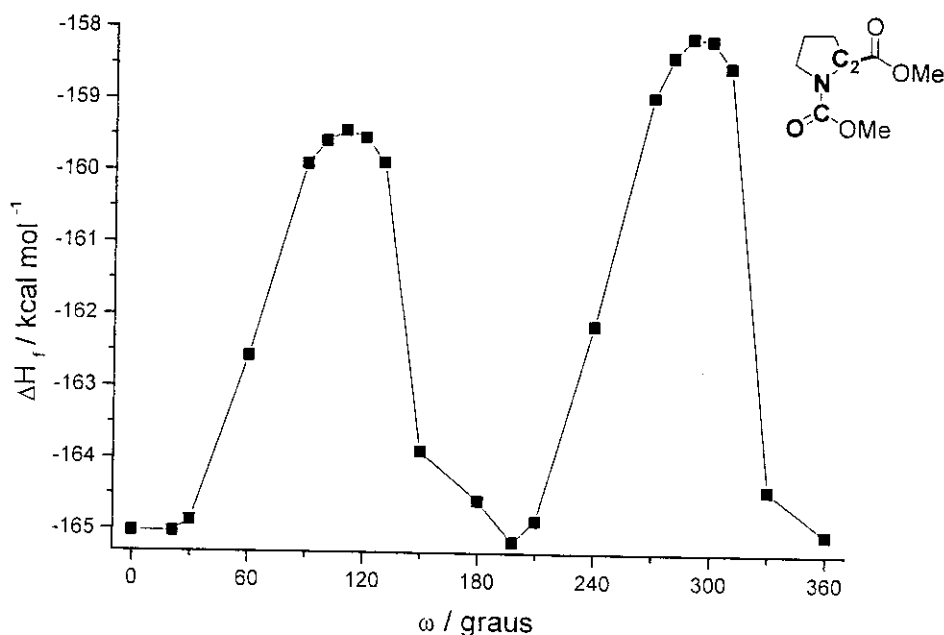


Figura 4.7 - ΔH_f (obtido através do hamiltoniano AM1) para a *N*-carbomethoxiprolinato de metila (**21**) em função do ângulo de diedro ω .

Para **21**, os máximos próximos a 120° e 300° têm a geometria correspondente às de $ET_{syn-anti}$ e $ET_{anti-anti}$, respectivamente.

Essas estruturas tiveram, então, a geometria otimizada com relação ao ângulo de diedro ψ conforme apresentado no capítulo 3, páginas 55-56. Nessas buscas, eventualmente se observava inversão do átomo de nitrogênio, encontrando-se, assim, estruturas correspondentes às geometrias $ET_{syn-syn}$ e $ET_{anti-syn}$.

As quatro geometrias obtidas dessa forma foram, a seguir, utilizadas como *input* para cálculos *ab initio* no nível HF/6-31G* conforme implementado no programa Gaussian. Utilizou-se o algoritmo associado à *keyword* TS na busca dos estados de transição (pontos de sela). Realizou-se a análise vibracional em todas as geometrias finais para se verificar que se tratavam dos estados-de-transição

⁸⁸ Jhon, J. S. e Kang, Y. K.; *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 5436.

correspondentes ao processo em estudo, ou seja, apresentavam uma e apenas uma frequência imaginária correspondente à rotação da ligação N-C(O). Chegou-se, dessa, às quatro estruturas de ET apresentadas na Figura 4.8.

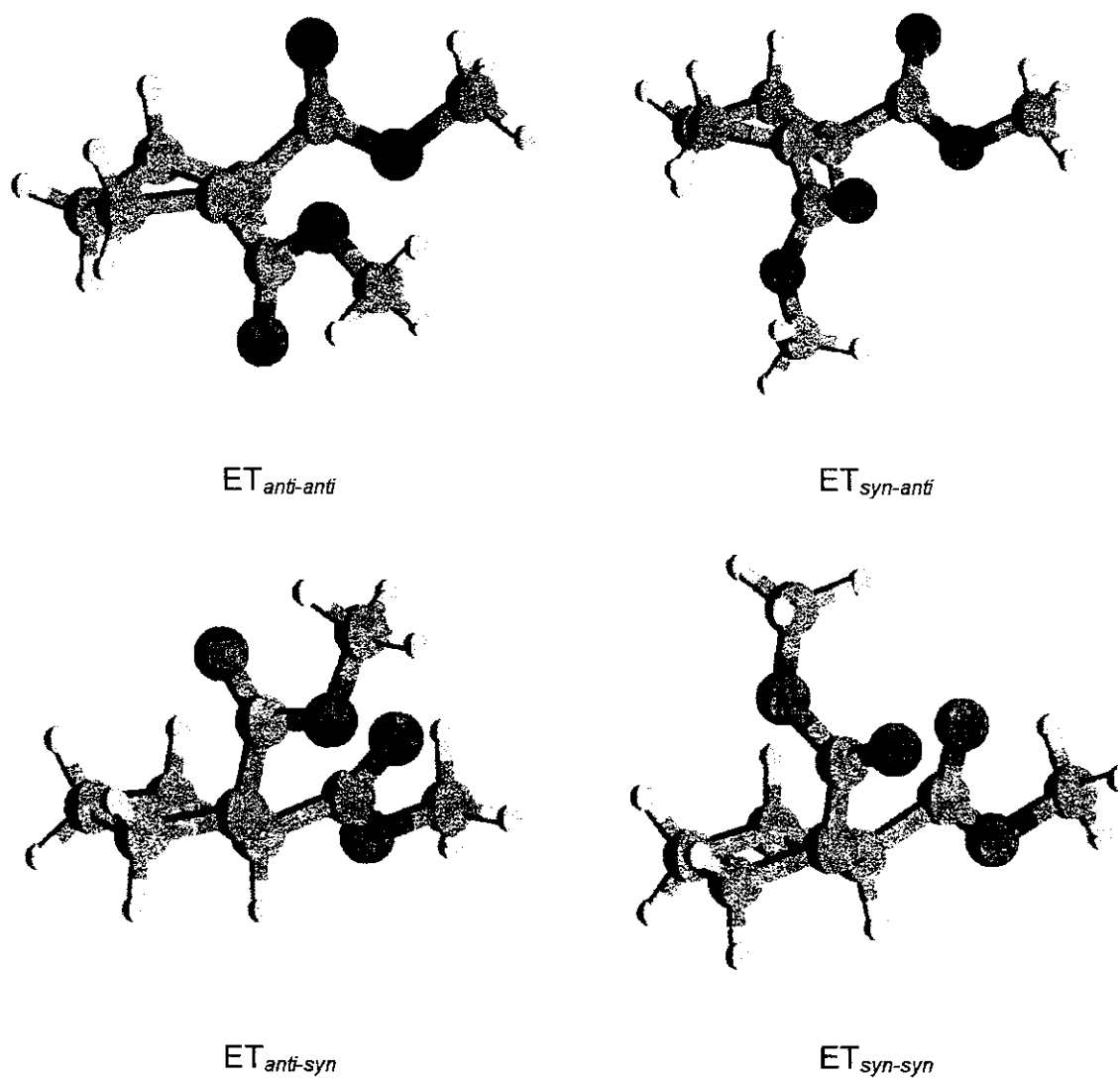


Figura 4.8: Estados-de-transição para o *N*-carbometoxiprolinato de metila (**21**).

Alguns parâmetros energéticos como energia total e energia relativa (antes e posteriormente às correções vibracionais e termodinâmicas para 298 K e 1 atm), bem como alguns parâmetros geométricos são apresentadas na Tabela 4.7.

Tabela 4.7 - Parâmetros energéticos e geométricos calculados (HF/6-31G*) para estruturas de equilíbrio e estados-de-transição de *N*-carbometoxiprolinato de metila (21).

Conf.	E _T / hartrees	E _{rel} ^{a)}	G / hartrees	ΔG ^{a)}	Σ âng. / graus	d N-C(O) / Å	d C=O / Å
Z	-664,458257	0,00	-664,291254	0,00	359,48	1,3471	1,1982
E	-664,457705	0,35	-664,290798	0,29	359,00	1,3484	1,1958
ET _{syn-syn}	-664,420770	23,52	-664,420770	24,25	336,87	1,4174	1,1813
ET _{syn-anti}	-664,426083	20,19	-664,259171	20,13	341,39	1,4079	1,1831
ET _{anti-syn}	-664,424545	21,15	-664,255976	22,14	330,02	1,4213	1,1909
ET _{anti-anti}	-664,427824	19,10	-664,260761	19,13	337,39	1,4119	1,1899

a) em kcal mol⁻¹.

Pelos dados anteriores, podem-se ordenar os quatro possíveis estados de transição na seguinte ordem crescente de energia $ET_{anti-anti} < ET_{syn-anti} < ET_{anti-syn} < ET_{syn-syn}$. Atribui-se a maior energia dos estados-de-transição com as carbonilas com geometria relativa *cis* ($ET_{anti-syn}$ e $ET_{syn-syn}$) a uma maior interação estérea entre esses grupos quando comparadas com os estados de transição em que a relação entre esses grupos é *trans* ($ET_{anti-anti}$ e $ET_{syn-anti}$). Ainda, dentro desses dois grupos, $ET_{anti-anti}$ tem menor energia do que $ET_{syn-anti}$, bem como $ET_{anti-syn}$ é menos energético que $ET_{syn-syn}$, por evitar interações dipolares desestabilizantes entre o par de elétrons não-ligante do nitrogênio e o oxigênio carbonílico, a exemplo dos estados de transição em amidas mais simples. Além disso, o estado-de-transição de menor energia para carbamatos ($ET_{anti-anti}$) não corresponde àquele encontrado por Kang e John para *N*-acetil-*N'*-metil-prolilamida ($ET_{anti-syn}$).⁸⁸

A mudança de hibridização do átomo de nitrogênio do carbamato ao longo da rotação também pode ser facilmente observada através do somatório dos

ângulos de ligação do átomo de nitrogênio nas diversas conformações de **21**. Nas geometrias de equilíbrio, esse átomo possui hibridização essencialmente sp^2 conforme atesta a soma dos ângulo das ligações nesse centro (próximo a 360°). Já nos estados-de-transição, a hibridização com maior grau sp^3 é atestada por um menor valor desse somatório (num nitrogênio com essa hibridização, o valor da soma dos ângulos de ligação deveria estar próximo a 327°).

O aumento do comprimento da ligação N-C(O) com sua rotação da geometria de equilíbrio até a geometria de um dos estados de transição é explicado através da diminuição da sobreposição dos orbitais p do nitrogênio e π^* do sistema carbonílico,⁸⁹ causando uma diminuição na ordem dessa ligação e, conseqüentemente, um aumento no seu comprimento. Paralelamente, esperar-se-ia um aumento de mesma ordem de magnitude da ligação C=O, o que, no entanto, não é observado. Tanto o aumento do comprimento da ligação N-C(O), quanto a diminuição menos acentuada da C=O estão de acordo com dados experimentais para amidas conformacionalmente restritas, em que a conjugação do par de elétrons do nitrogênio com o sistema carbonílico é prejudicado por fatores geométricos.⁹⁰

O mesmo procedimento para obtenção dos estados-de-transição foi aplicado ao composto **34** e os resultados obtidos são apresentados na Tabela 4.8.

Tabela 4.8 - Parâmetros energéticos e geométricos calculados (HF/6-31G*) para estruturas de equilíbrio e estados de transição do *N*-carbometóxi-*trans*-4,5-diclorometanoprolinato de metila (**34**).

Conf.	E_T / hartrees	$E_{rel}^{a)}$	G / hartrees	$\Delta G^{a)}$	Σ âng. / graus	d N-C(O) / Å	d C=O / Å
Z	-1620,075733	0,00	-1619,919883	0,00	359,91	1,3555	1,1949
E	-1620,074569	0,73	-1619,919565	0,69	359,80	1,3572	1,1926
ET _{syn-syn}	-	-	-	-	-	-	-
ET _{syn-anti}	-1620,043804	20,04	-1619,893177	20,46	348,72	1,4167	1,1830
ET _{anti-syn}	-1620,039440	22,77	-1619,888072	24,35	330,88	1,4299	1,1884
ET _{anti-anti}	-1620,04473	19,45	-1619,893618	20,87	344,86	1,4191	1,1846

a) em kcal mol⁻¹.

⁸⁹ a) Wiberg, K. B. e Breneman, C. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 831.

b) Bain, A. D.; Hazendonk, P. e Couture, P.; *Can. J. Chem.* **1999**, *77*, 831.

⁹⁰ a) Wang, Q. P.; Bennet, A. J.; Brown, R. S. e Santarsiero, B. D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7563.

A Figura 4.9 apresenta a geometria encontrada para os ETs no nível HF/6-31G*.

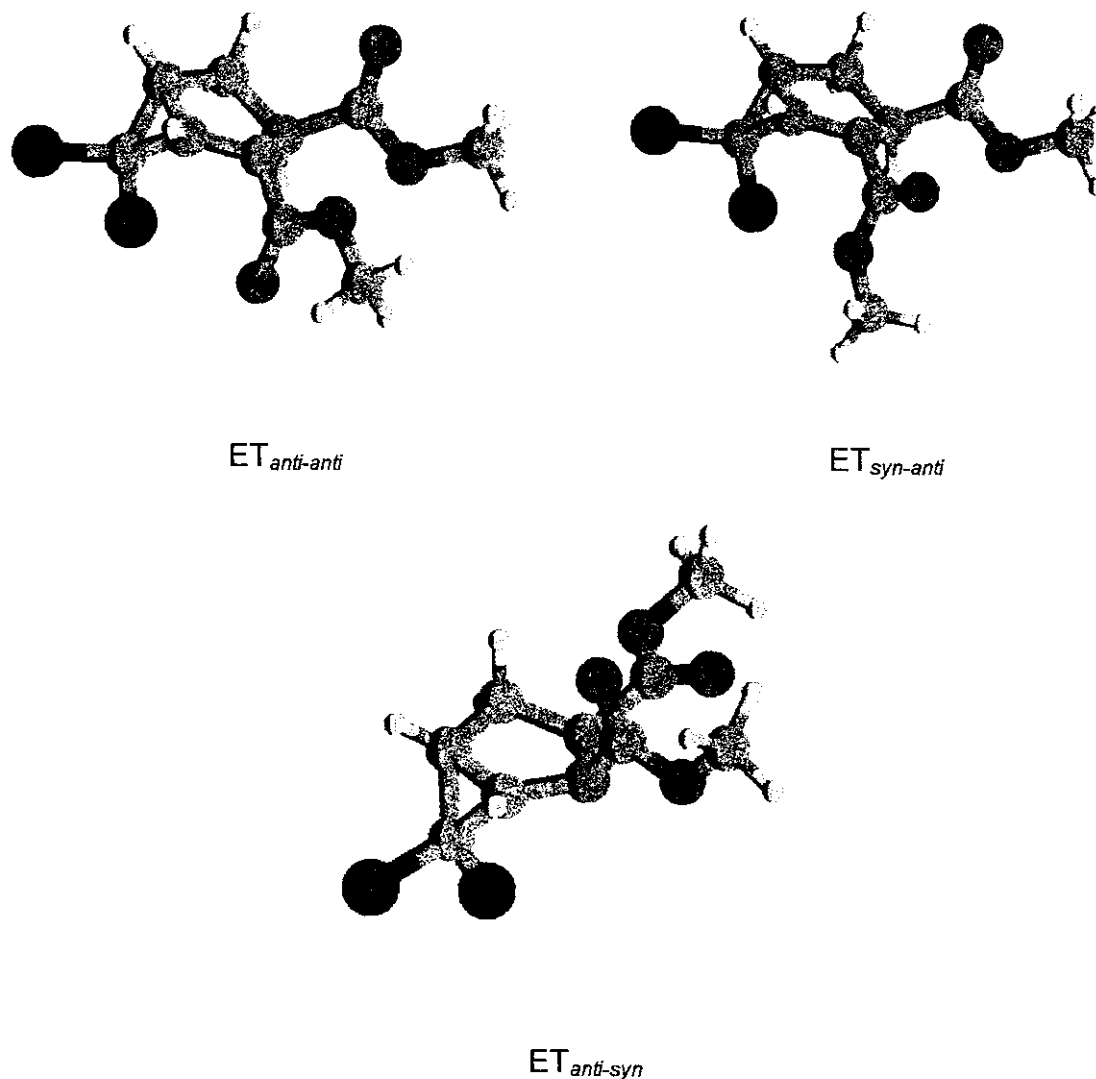


Figura 4.9: Estados-de-transição encontrados no nível HF/6-31G* para **34**.

No caso de **34** não foi possível a localização de ET_{syn-syn} no hamiltoniano AM1. A ordem energética dos demais estados-de-transição encontrados, no entanto, mantiveram a mesma ordem observada para os de **21**. Comparando-se

b) Bennet, A. J.; Somayaji, V.; Brown, R. S. e Santarsiero, B. D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5757.

os valores de energia relativa dos estados-de-transição, E_{rel} , dos ETs de **21** e **34**, nota-se um leve aumento da energia de $ET_{anti-anti}$ (de 19,10 para 19,45 kcal mol⁻¹), que é ainda maior no caso de ΔG (de 19,13 para 20,87 kcal mol⁻¹). Essa variação energética pode ser devida a uma maior estabilização das geometrias de equilíbrio que dos estados de transição, ou a uma maior desestabilização dos estados de transição que das geometrias de equilíbrio, ou ainda a uma desestabilização das geometrias de equilíbrio e uma concomitante estabilização dos estados-de-transição.

Como **21** e **34** têm constituição distintas, uma comparação direta de suas energias totais, E_T , ou G não é possível. Para se avaliar qual o comportamento energético dos diversos confôrmeros com a modificação estrutural, é necessário se recorrer a uma reação isodésmica, cujo conceito foi primeiramente introduzido por Hehre, Ditchfield e Pople⁹¹ e tem sido de grande utilidade em interpretações físico-químico-orgânicas. Nesse tipo de reação, podendo ser de origem hipotética ou não, o número de cada tipo de ligação formal em cada lado de uma equação química é mantido constante, havendo, contudo, modificações nas suas relações⁹². O esquema 4.1 apresenta um exemplo simples retirado do *Journal of Chemical Education*^{92a} e permite demonstrar de forma bastante pedagógica a potencialidade do uso desse conceito.



Esquema 4.1 - Exemplo de reação isodésmica e calor de formação padrão, em kcal mol⁻¹, para diversos compostos envolvidos.

O esquema anterior apresenta a reação do cátion *n*-propílio (**57**) com o propeno (**58**), fornecendo o *n*-propano (**59**) e o cátion alílico (**60**). Os reagentes são

⁹¹ Hehre, W. J.; Ditchfield, R. e Pople, J. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 4796.

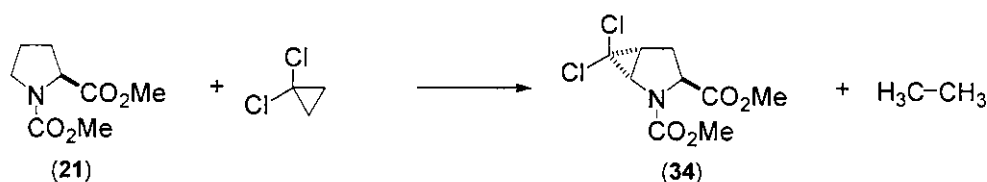
⁹² a) Ponomarev, D. A. e Takhistov, V. V.; *J. Chem. Ed.* **1997**, *74*, 201.

b) Muller, P; *Pure App. Chem.* **1994**, *66*, 1077.

estruturados por um total de 13 ligações σ C-H, 4 σ C-C e 1 π C-C, sendo que é quebrada uma ligação σ C-H enquanto outra é formada durante a reação. O mesmo número total de cada tipo de ligação é observado no lado dos produtos e, se o sentido contrário for levado em consideração, tem-se que cada tipo quebrada e formada nesse processo é idêntico ao do anterior, o que caracteriza a reação como isodésmica.

O calor de formação (ΔH_f°), em kcal mol⁻¹, de cada espécie é apresentado abaixo de sua estrutura. A análise direta do ΔH_f° dos cátions indica que *n*-propílio (57) possui menor calor de formação que o cátion alílico (60), sendo, portanto, no conjunto, um sistema termodinamicamente mais estável.^{92a} No entanto, ao se excluir a energia necessária para a formação de cada cátion, ou seja, ao se empregar a reação isodésmica apresentada anteriormente, observa-se uma variação de -11,8 kcal mol⁻¹ na energia do sistema, indicando um processo exotérmico e, portanto, uma maior estabilidade do cátion alílico (60) do que do *n*-propílio (57).^{92a}

A fim de se avaliar as modificações estruturais nos derivados da prolina, procedeu-se à utilização da reação isodésmica apresentada no Esquema 4.2.



Esquema 4.2 - Reação isodésmica para estudo da estabilidade relativa da *N*-carbometoxiprolinato de metila e *N*-carbometóxi-*trans*-4,5-diclorometanoprolinato de metila.

A tabela 4.9 apresenta os valores de ΔE_T e ΔG , em kcal mol⁻¹, para a reação do Esquema 4.2 com as moléculas nas diversas conformações de interesse. Esses valores são obtidos pela diferença da soma de E_T (ou G) dos produtos e dos reagentes. O valor de E_T para 1,1-diclorociclopropano e etano são, respectivamente, -1034,851621 e -79,228755 hartrees. Os valores de G (a

298,15 K e 1 atm) para esses mesmos compostos são -1034,820136 e -79,180675 hartrees, respectivamente. Já os valores de E_T e G para as várias conformações de **21** e **34** podem ser encontrados nas Tabelas 4.7 e 4.8.

Tabela 4.9 - Variações energéticas, em kcal mol⁻¹, a partir de cálculos teóricos no nível HF/6-31G*, para as diversas conformações dos compostos participantes da reação isodésmica apresentada no Esquema 4.2.

conf.	<i>E</i>	<i>Z</i>	ET _{syn-anti}	ET _{anti-syn}	ET _{anti-anti}
ΔE _T	3,38	3,77	3,23	5,00	3,74
ΔG	2,41	2,80	3,42	4,62	4,14

Esses resultados indicam uma desestabilização de ambas as geometrias de equilíbrio com a inserção *trans* do diclorometileno na estrutura da *N*-carbometoxiprolinato de metila (**21**). Esse desfavorecimento energético é atribuído a um aumento de interações estéreas com a formação do biciclo. É importante notar também que a desestabilização é levemente maior para o confômero *Z* do que para o *E*, o que pode ser justificado pela interação dipolar desfavorável entre o grupamento diclorometileno e carbonílico do carbamato naquela geometria, conforme discutido no capítulo 3, páginas 61-ss..

Com relação aos estados-de-transição tem-se que suas energias são afetadas com a modificação estrutural realizada na seguinte ordem crescente ET_{syn-anti} < ET_{anti-anti} < ET_{anti-syn}. Essa ordem pode ser adequadamente explicada se levarmos em consideração que em ET_{syn-anti} e ET_{anti-anti} o grupo metoxicarbonil se encontra posicionado *cis* ao diclorometileno, enquanto que em ET_{anti-syn} é o par de elétrons não-ligante do nitrogênio que se encontra direcionado para o diclorometileno (queira ver Figura 4.9, página 87), e é possivelmente esse direcionamento que leva a um incremento significativo na energia dessa geometria. Similarmente, a desestabilização de ET_{anti-anti} com relação a ET_{syn-anti} foi atribuído à orientação do oxigênio carbonílico em direção ao diclorometileno naquele, enquanto nesse o oxigênio do grupo metoxila, com uma densidade eletrônica menor, é o que se encontra próximo aos átomos de halogênio.

O derivado da *cis* 4,5-diclorometanoprolina (**35**) também foi estudado computacionalmente e alguns dos resultados obtidos são apresentados na Tabela 4.10.

Tabela 4.10 - Parâmetros energéticos e geométricos calculados (HF/6-31G*) para estruturas de equilíbrio e estados de transição do *N*-carbometóxi-*trans*-4,5-diclorometanoprolinato de metila (**35**).

Conf.	E_T / hartrees	$E_{rel}^{a)}$	G / hartrees	$\Delta G^{a)}$	Σ âng. / graus	d N-C(O) / Å	d C=O / Å
<i>Z</i>	-1620,069751	0,00	-1619,919883	0,00	357,84	1,3566	1,1950
<i>E</i>	-1620,069295	0,29	-1619,919565	0,20	358,52	1,3600	1,1932
ET _{syn-syn}	-	-	-	-	-	-	-
ET _{syn-anti}	-1620,041782	17,55	-1619,891793	17,63	341,94	1,4153	1,18046
ET _{anti-syn}	-	-	-	-	-	-	-
ET _{anti-anti}	-1620,044190	16,04	-1619,891793	16,34	337,04	1,4188	1,1882

a) em kcal mol⁻¹.

A Figura 4.10 apresenta as geometrias encontradas para os estados-de-transição no nível HF/6-31G*.

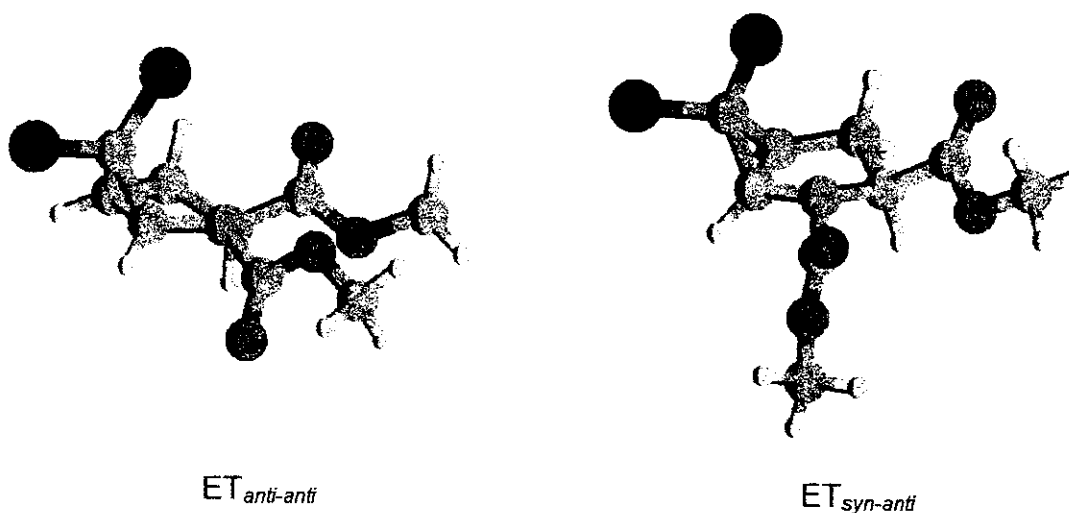
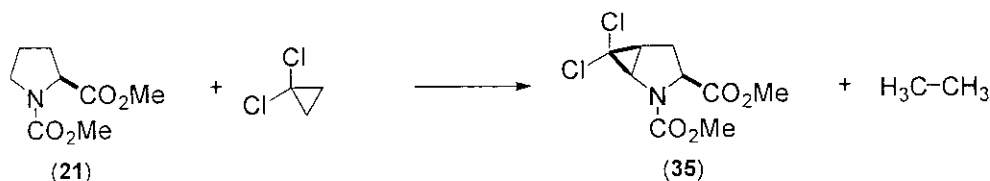


Figura 4.10: Estados-de-transição localizados no nível HF/6-31G* para **35**.

No caso de **35**, duas geometrias, $ET_{anti-syn}$ e $ET_{syn-syn}$, não foram localizadas como estados estacionários no nível HF/6-31G* de teoria. Também se nota uma diminuição da energia relativa dos estados-de-transição encontrados quando comparados às das geometrias correspondentes de **21**. Dessa vez, a diminuição da barreira energética pode ser devida a uma maior desestabilização das geometrias de equilíbrio do que dos estados de transição, ou a uma maior estabilização desses que daqueles, ou ainda a uma desestabilização das geometrias de equilíbrio acompanhada de uma estabilização dos estados-de-transição. Similarmente à análise conduzida para **34**, utilizar-se-á o recurso de uma reação isodésmica (a apresentada no Esquema 4.3) para a quantificação dos efeitos da modificação estrutural na prolina nas diversas geometrias de interesse.



Esquema 4.3 - Reação isodésmica para estudo da estabilidade relativa da *N*-carbometoxiprolinato de metila e *N*-carbometóxi-*cis*-4,5-diclorometanoprolinato de metila.

As variações energéticas são apresentadas na Tabela 4.11. Esses valores são obtidos pela diferença da soma de E_T (ou G) dos produtos e dos reagentes. O valor de E_T para 1,1-diclorociclopropano e etano são, respectivamente, -1034,851621 e -79,228755 hartrees. Os de G são -1034,820136 e -79,180675 hartrees respectivamente. Já os valores de E_T e G para as várias conformações de **21** e **35** podem ser encontrados nas Tabelas 4.7 e 4.10.

Tabela 4.11 - Variações energéticas, em kcal mol⁻¹, a partir de cálculos teóricos no nível HF/6-31G*, para as diversas conformações dos compostos participantes da reação isodésmica apresentada no Esquema 4.3.

conf.	Z	E	ET _{syn-anti}	ET _{anti-anti}
ΔE _T	7,14	7,08	4,50	4,08
ΔG	6,80	6,71	4,29	4,00

Os dados apresentados mostram uma desestabilização aproximadamente igual e bastante intensa para ambos os confôrmers de **35** quando comparada com os de **21**. Além disso, a desestabilização das conformações *E* e *Z* de **35** é maior que aquela observada para as de **34**, conforme atestam os valores de ΔE_T e ΔG apresentados nas tabelas 4.9 (página 90) e 4.11, bem como os valores de E_T nas tabelas 4.8 (página 86) e 4.10 (página 91), que podem ser diretamente comparados, uma vez que **34** e **35** são isômeros.

A maior desestabilização das geometrias de equilíbrio em **35** se deve a um maior congestionamento estérico e repulsão eletrônica do que em **34**, visto que em **35** o grupo metoxycarbonílico e diclorometileno se encontram do mesmo lado do anel pirrolidínico. Para minimizar essas interações desfavoráveis em **35**, há uma diminuição da planaridade do átomo de nitrogênio (em **34** o somatório dos ângulos de ligação do nitrogênio nas geometrias de equilíbrio é bastante próximo a 360°, enquanto que em **36** é próximo a 358°), permitindo uma melhor distribuição espacial desses grupos.

Os estados-de-transição caracterizados também sofrem desestabilização com a ciclopropanação *cis*. As razões desse desfavorecimento energético são análogas às discutidas para **34**. Neste composto, contudo, ET_{syn-anti} é mais desestabilizado que ET_{anti-anti}, visto que é naquele que o par de elétrons não-ligantes do nitrogênio se posiciona mais próximo aos átomos de halogênio do diclorometileno.

Também deve ser notado que o aumento energético dos estados-de-transição é menor do que os das geometrias de equilíbrio. Essa menor desestabilização é devida à mudança de hibridização do átomo de nitrogênio de

sp^2 em *Z* e *E* para sp^3 nos estados-de-transição, a exemplo da diminuição de planaridade nas geometrias de equilíbrio de **35** quando comparadas com as de **34**.

4.2.4 - A barreira rotacional no derivados de 4-X-prolinas.

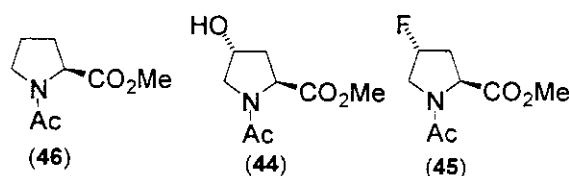
Paralelamente ao observado para o equilíbrio conformacional de *N*-carbometóxi-4-X-prolinatos de metilas, em que X = -OH, -F ou =O, as modificações inseridas no anel pirrolidínico não causaram variações na barreira rotacional, exceto para X = =O, em que se observa uma diminuição da ordem de 1 kcal mol⁻¹ na energia de ativação.

Essa invariância é contrastante com o comportamento descrito por Raines e colaboradores²⁸ para compostos análogos, apresentados na Tabela 4.12, em que se observou uma diminuição na barreira com o aumento da eletronegatividade do substituinte em C-4.

Tabela 4.12 - Barreiras rotacionais, em kcal mol⁻¹, para *N*-acetil-4-X-prolinas.

Substrato	Solvente	$\Delta H^\ddagger$
30	D ₂ O	23,5
30	DMSO-d ₆	23,2
31	D ₂ O	22,2
32	DMSO-d ₆	19,9

$\Delta H^\ddagger$ em kcal mol⁻¹.



Com esse conjunto de dados em mãos, começamos a questionar o efeito indutivo como o responsável pela diminuição da barreira rotacional nos compostos estudados por Raines.⁹³

⁹³ Correia, C. R. D e Rigotti, I. J. C.; "C-4 substituents on N-acyl prolines: electronegative effects or molecular orbital interactions?", P-31, VIII Encontro de usuários de Ressonância Magnética Nuclear - I

Em seguida, Barone e colaboradores⁹⁴ relataram seus resultados de estudos quanto-mecânicos na tentativa de elucidar o papel estereoeletrônico de substituintes em C-4 na prolina e na estabilidade do colágeno. Neste estudo os autores mostram que o anel pirrolidínico tende a adotar uma conformação tal que o substituinte eletronegativo adote uma posição axial no anel *trans* a ligações C-H, de tal forma que se estabeleça uma interação $\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{C-F}$ com ligações dos carbonos C-5 e C-4 que possuam orientação adequada. Ou seja, nos casos em que a configuração em C-4 é *R*, a conformação do anel deve ser *exo*, enquanto nos casos em que a configuração é *S*, a conformação adotada será *endo* (Figura 4.10), conforme discutido no capítulo 3, páginas 51-ss..

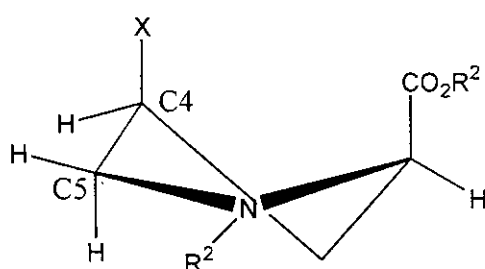


Figura 4.10 - Conformação *endo* para o anel pirrolidínico para o um substituinte X eletronegativo em C-4.

Havendo essa interação de orbitais moleculares, a ligação C4-C5 teria uma ordem maior do que um, o que permitiria uma certa deslocalização do par de elétrons não-ligantes do nitrogênio sobre o anel pirrolidínico, diminuindo a força da ligação amídica e, conseqüentemente, reduzindo a barreira rotacional.⁹⁴ Deve-se lembrar que essas interações serão tanto maiores quanto mais eletronegativo for o substituinte em C-4.

A análise conduzida por Barone⁹⁴ é interessante, mas leva em consideração apenas as geometrias de equilíbrio do processo rotacional, descartando o(s) estado(s)-de-transição.

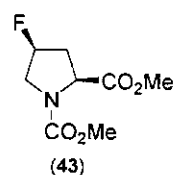
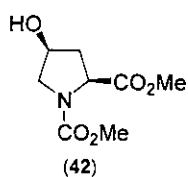
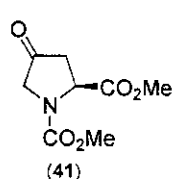
Encontro Luso-Brasileiro de Ressonância Magnética Nuclear, Livro de Resumos, p. 91, Angra dos Reis, 2001.

⁹⁴ Improta, R.; Benzi, C e Barone, V.; *J. Amer. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12568.

A fim de verificar os efeitos o grau dos efeitos estabilizantes, se existentes, nos carbamatos, realizou-se a otimização das geometrias de equilíbrio e buscaram-se as estruturas dos estados de transição para **41**, **42** e **43**, conforme metodologia apresentada anteriormente. Alguns parâmetros geométricos e energéticos são apresentados nas Tabelas 4.13.

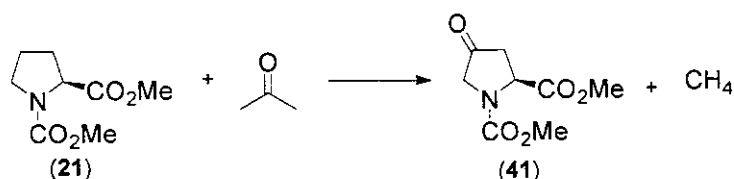
Tabela 4.13 - Parâmetros energéticos e geométricos calculados (HF/6-31G*) para estruturas de equilíbrio e estados de transição do *N*-carbometóxi-*cis*-4-hidroxiprolinato de metila, *N*-carbometóxi-*cis*-4-fluorprolinato de metila e *N*-carbometóxi-4-oxoprolinato de metila.

Comp.	Conf.	E _{rel}	ΔG	Σ âng.	d N-C(O)	d C=O
42	<i>Z</i>	0,00	0,00	359,9	1,3479	1,1989
	<i>E</i>	0,74	0,55	360,0	1,3495	1,1952
	ET _{syn-syn}					
	ET _{syn-anti}	19,19	19,31	343,0	1,4082	1,1833
	ET _{anti-syn}	19,17	20,29	340,5	1,4114	1,1897
	ET _{anti-anti}	18,22	18,47	338,5	1,4117	1,1891
43	<i>Z</i>	0,00	0,00	359,0	1,3509	1,1962
	<i>E</i>	-0,10	-0,04	358,7	1,3520	1,1952
	ET _{syn-syn}	24,14	24,76	338,2	1,4200	1,1812
	ET _{syn-anti}	20,36	20,01	341,4	1,4092	1,1818
	ET _{anti-syn}	20,85	21,37	341,9	1,4122	1,1885
	ET _{anti-anti}	18,68	18,75	334,0	1,4165	1,1891
41	<i>Z</i>	0,00	0,00	356,4	1,3558	1,1959
	<i>E</i>	0,68	0,56	356,5	1,3568	1,1931
	ET _{syn-syn}	-	-	-	-	-
	ET _{syn-anti}	19,97	20,20	336,0	1,4127	1,1812
	ET _{anti-syn}	18,40	19,50	340,8	1,4131	1,1887
	ET _{anti-anti}	17,53	18,12	334,7	1,4197	1,1878



Os dados acima indicam que para todos os compostos o caminho preferencial para a rotação é através de $ET_{anti-anti}$ e que para **43** há uma redução próxima a $0,4 \text{ kcal mol}^{-1}$ na energia de ativação para o processo, enquanto para **42** esse valor é da ordem de $0,7 \text{ kcal mol}^{-1}$. Esses valores não se correlacionam diretamente com a eletronegatividade dos substituintes. Já **41** possui a barreira calculada cerca de 1 kcal mol^{-1} abaixo da observada para Pro, paralelo ao determinado experimentalmente.

A reação isodésmica apresentada no Esquema 4.4 foi utilizada como sonda de uma maior estabilização do(s) estado(s)-de-transição de **41** através de uma interação $n_N \rightarrow \pi^*_{C=O}$, uma vez que nos estados-de-transição o par de elétrons não-ligantes estão mais disponíveis que nas geometrias de equilíbrio.



Esquema 4.4 - Reação isodésmica para estudo da estabilidade relativa da *N*-carbometoxiprolinato de metila e *N*-carbometóxi-4-oxoprolinato de metila (**41**) .

Os resultados obtidos através do cálculo da variação energética na reação do Esquema 4.4 para os compostos nas diversas conformações de interesse são apresentados na Tabela 4.14. Os valores de energia para **21** e **41** encontram-se nas Tabelas 4.7 e 4.13 respectivamente. Os valores de E_T e G para metano e formaldeído no nível HF/6-31G* são $-40,195172$ e $-40,172172$ e $-113,866331$ e $-113,861215$ hartrees respectivamente.

Tabela 4.14 - Variações energéticas, em kcal mol⁻¹, a partir de cálculos teóricos no nível HF/6-31G*, para as diversas conformações dos compostos participantes da reação isodésmica apresentada no Esquema 4.4.

conf.	Z	E	ET _{anti-anti}	ET _{anti-syn}	ET _{syn-anti}
ΔE _T	-15,13	-14,79	-16,69	-17,88	-15,35
ΔG	-27,60	-27,32	-28,61	-30,23	-27,53

Os resultados da reação isodésmica vêm de encontro com a hipótese proposta de maior estabilização do estado-de-transição do que das geometrias de equilíbrio, acarretando na diminuição da barreira rotacional observada para **21**.

4.3 - Conclusões

As barreiras rotacionais dos diversos *N*-carbometoxiprolinatos de metila estudados são da ordem de 17 kcal mol⁻¹, podendo ser maior ou menor que esse valor de acordo com as modificações estruturais efetuadas no anel pirrolidínico.

23 e **24** são compostos que possuem uma menor energia de ativação para a topomerização devido à presença de grupos retiradores de elétrons diretamente ligados ao átomo de nitrogênio. No caso de **23** o valor é tão baixo que não pôde ser calculado mesmo a uma temperatura de -50°C.

Já o grupo dos derivados das dialometanoprolinas apresentou um comportamento da barreira dependente da estereoquímica da ciclopropanação de tal forma que os produtos com estereoquímica *trans* têm uma barreira maior que o do *N*-carbometóxirolinato de metila, enquanto que o produto *cis* apresenta o comportamento contrário. A aplicação de dados obtidos por cálculos *ab initio* (HF/6-31G*) a reações isodésmicas adequadas confirmaram a hipótese de que, no caso dos produtos *trans*, há uma maior desestabilização dos estados de transição que das geometrias de equilíbrio, enquanto que no caso do produto *cis* há uma maior desestabilização das geometrias de equilíbrio que dos estados-de-transição.

Para os derivados das 4-X-prolinas, ao contrário do relatado para os compostos *N*-acetilados, não se observaram variação significativa da barreira rotacional com o aumento da eletronegatividade de X, exceto para o *N*-carbometóxi-4-oxo-prolinato de metila, cuja barreira é 1 kcal mol⁻¹ menor que de *N*-carbometoxiprolinato de metila.

4.4 - Perspectivas Futuras

Utilizar cálculos *ab initio* para o planejamento de prolinas modificadas que apresentem barreira rotacional elevada e o equilíbrio deslocado para um dos confôrmeros.

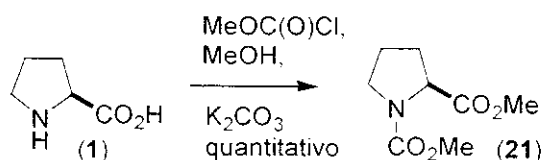
5 – Parte Experimental

5. Parte Experimental

Reagentes e solventes foram utilizados como recebidos, exceto quando condições anidras foram necessárias. Nestes casos, a purificação e a secagem foram realizadas conforme descrito na literatura.⁹⁵ As reações conduzidas em condições anidras foram realizadas em vidraria seca e sob atmosfera inerte (N₂ ou Ar). As reações foram acompanhadas por cromatografia de camada delgada em cromatofolhas de alumínio recobertas com sílica-gel HG254 (Merck). Os produtos, quando indicado, foram purificados por cromatografia *flash* em colunas de sílica. Os eluentes e sistemas de revelação são citados no texto. Análises por cromatografia gasosa foram realizadas em cromatógrafo HP 6890 com coluna HP5 e arraste de hidrogênio nas seguintes condições: temperatura inicial do forno, 100°C, 1 minuto; taxa de elevação da temperatura, 10°C por minuto; temperatura final, 250°C; tempo final, 10 minutos; detector, FID. No caso das análises por cromatografia gasosa com coluna quiral, a coluna utilizada foi a Chirasil-dex (25 m x 0,32 mm) da Chrompack. A pressão do gás de arraste e a programação do forno são indicadas em cada caso. Os espectros na região do infravermelho foram obtidos em um espectrômetro FTIR da marca Niclet Impact410, na forma de filme líquido ou filme sólido, entre placas de NaCl. Os espectros de RMN foram obtidos no espectrômetro Varian Gemini 300BB, Varian Inova 500 ou Bruker AC 300/P. Os valores de rotação ótica foram medidos em polarímetro Carl Zeiss Polamat A, com lâmpada de mercúrio. As análises de espectrometria de massas em alta resolução foram realizadas no aparelho Autoespec-Micromass-EBE.

⁹⁵ Amarego, W. L. F. e Perrin, D. D.: *Purification of Laboratory Chemicals*, 4^a Ed. Butterworth-Heinemann, Bath, 1997.

5.1 - Biproteção da Prolina. Síntese do N-carbometoxiprolinato de metila.



Realizado de acordo com as referências 12 e 24.

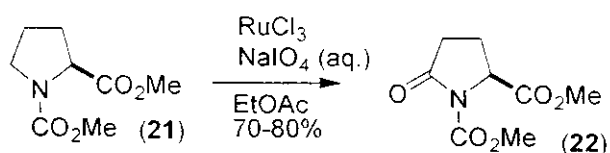
Dados Espectroscópicos

Em concordância com aqueles descritos nas referências 12 e 24.

RMN ¹H (C₆D₆, 300 MHz, t.a.), δ

[4,48 (t, *J* = 6 Hz) e 4,25 (dd, *J* = 5 e 6 Hz), 1H]; 3,72-3,32 (m, 2H); [3,57 (s) e 3,45 (s) e 3,42 (s), 6H]; 3,23-3,10 (m, 1H); 1,82-1,46 (m, 3H); 1,43-1,19 (m, 1H).

5.2 - Oxidação do N-carbometoxiprolinato de metila com RuCl₃.

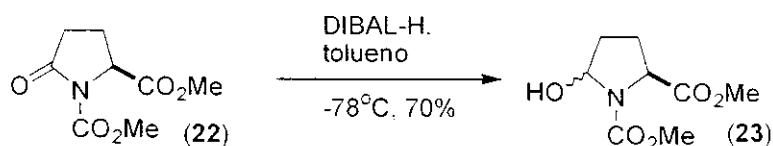


Realizado de acordo com as referências 12 e 24..

Dados Espectroscópicos

Em concordância com aqueles descritos nas referências 12 e 24.

5.3- Síntese do lactamol (23). Redução do *N*-carbometóxi-5-oxoprolinato de metila com DIBAL-H.



Realizado de acordo com as referências 12 e 24.

Dados Espectroscópicos

Em concordância com os dados descritos nas referências 12 e 24.

RMN ^1H (C_6D_6 , 300 MHz, t.a.), referente ao produto menos polar, δ :

[5,61 (d, $J = 5$ Hz) e 5,37 (d, $J = 5$ Hz), 1H], [4,40 (t, $J = 7,5$ Hz) e 4,15 (t, $J = 7$ Hz), 1H], [3,51 (s) e 3,49 (s) e 3,42 (s) e 3,40 (s), 6H], 2,08 – 1,86 (m, 1H), 1,84 – 1,62 (m, 2H), 1,49 – 1,34 (m, 1H).

RMN ^{13}C (C_6D_6 , 125 MHz, t.a.), referente ao produto menos polar, δ :

173,7 e 172,6; 155,2 e 154,4; 83,3 e 82,2; 59,7 e 59,1; 52,3 51,9; 51,8; 33,7 e 32,1; 28,0 e 27,1.

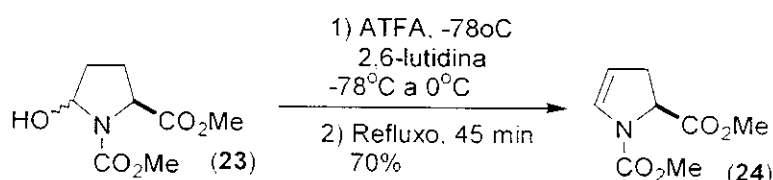
RMN ^1H (C_6D_6 , 300 MHz, t.a.), referente ao produto mais polar, δ :

[5,83 (d, $J = 5$ Hz) e 5,54 (d, $J = 5$ Hz), 1H], [4,63 (d, $J = 8,5$ Hz) e 4,38 (d, $J = 9$ Hz), 1 H], [3,49 (s) e 3,45 (s) e 3,38 (s) e 3,35 (s), 6H], 2,37 – 2,09 (m, 1H), 2,02 – 1,78 (m, 1 H), 1,74 – 1,59 (m, 2H).

RMN ^{13}C (C_6D_6 , 125 MHz, t.a.), referente ao produto mais polar, δ :

172,6 e 171,8; 155,6 e 154,7; 83,1 e 82,0; 59,8; 59,3; 58,7; 53,4; 52,6; 52,1; 51,8; 32,5; 31,2; 31,0; 28,3; 27,1; 21,5.

5.4 Eliminação da hidroxila do lactamol (23) com anidrido trifluoracético e 2,6-lutidina. Síntese do enecarbamato derivado da prolina (24).



A um balão de 100 mL, contendo 0,2973 g do lactamol (23), adicionaram-se 10 mL de tolueno recém-seco. A solução obtida foi resfriada com um banho de gelo e água por 10 minutos. Adicionaram-se, a seguir, 0,85 mL de 2,6 lutidina e 1,2 mL de uma solução 1,2 mol L⁻¹ de anidrido trifluoracético em tolueno. Permitiu-se a elevação gradual da temperatura com o tempo.

Após 14 horas, levou-se a solução a refluxo por 45 minutos, quando se resfriou a solução com um banho de gelo e água. Adicionaram-se, a seguir, 20 mL de uma solução aquosa saturada de NaHCO₃. Mateve-se a mistura bifásica sob agitação por meia hora.

O conteúdo do balão foi transferido para um funil de separação onde se separaram as fases orgânicas e aquosa. A aquosa foi extraída com 3 porções de 25 mL de uma solução 30% (em volume) de AcOEt em hexano. As fases orgânicas reunidas foram secas sobre MgSO₄ e filtradas.

Eliminou-se o solvente em evaporador rotatório, e o bruto reacional foi fracionado por cromatografia em coluna *flash* utilizando-se uma solução (30% em volume) de AcOEt em hexano como eluente. Obteve-se 0,16 g de um óleo caracterizado como o enecarbamto desejado, correspondendo a um rendimento de aproximadamente 70%.

Dados Físicos

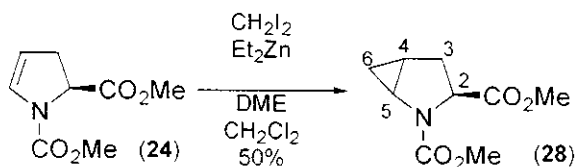
Em concordância com os descritos nas referências 12 e 24.

RMN ^1H (C_6D_6 , 300 MHz, t.a.), δ :

[6,78 (sl) e 6,41 (sl), 1H)], [4,62 (dd, $J = 5$ Hz e 12 Hz) e 4,35 (dd, $J = 5$ Hz e 12 Hz), 1H], 4,45 (sl, 1H), [3,40 (s) e 3,37 (s) e 3,29 (s) e 3,25 (s), 6H], 2,57- 2,21 (m, 2H)

Análise por CG quiral: utilizou-se um forno com aquecimento isotérmico a 120°C e H_2 como gás de arraste a uma pressão de 8 psi. Observaram-se um sinal em 5,2 min (correspondente ao derivado da *D*-prolina) e 5,5 min (correspondente ao derivado da *L*-prolina).

5.5 - Cicloadição [2+1] do diidrogenocarbeno ao enecarbamato **24**. Síntese da 4,5-metanoprolina (**28**).



Um balão de 20 mL, contendo 0,120 g de enecarbamato **24**, foi purgado abundantemente com N_2 . A seguir, adicionaram-se ao balão 3 mL de CH_2Cl_2 recém-seco sobre CaH_2 . Após agitação por 10 minutos, resfriou-se a solução com um banho de acetonitrila e gelo-seco por 15 minutos, quando foram adicionados, em seqüência, 0,200 mL de DME [1] e 1,8 mL de uma solução $1,1 \text{ mol L}^{-1}$ de Et_2Zn em tolueno [1].

Após homogeneização do meio, 0,157 mL de CH_2I_2 foram adicionados. Permitiu-se o aumento gradual da temperatura.

Após noventa horas da adição de CH_2I_2 , havia sido formado um sólido branco no meio reacional. Adicionaram-se 8 mL de uma solução aquosa saturada de NH_4Cl . Agitou-se o meio reacional vigorosamente por 10 minutos. Observou-se solubilização do sólido branco. Separaram-se as fases em um funil de separação.

A aquosa foi extraída com 4 porções de 9 mL de CH_2Cl_2 . As fases orgânicas reunidas foram secas sobre MgSO_4 .

Após remoção do solvente, o bruto foi purificado por cromatografia em coluna *flash*, tendo-se como eluente uma solução de acetato de etila e hexano (30:70, em volume). Obteve-se 0,064 g de um óleo, correspondendo a um rendimento em torno de 50%.

Nota:

[1] Seco, em frasco SureSeal[®] da Aldrich.

Dados Físicos (correspondente ao isômero formado majoritariamente)

R_f = 0,28 (em hexano: acetato de etila, 30:70, v:v:), revelado em ácido fosfomolibdico.

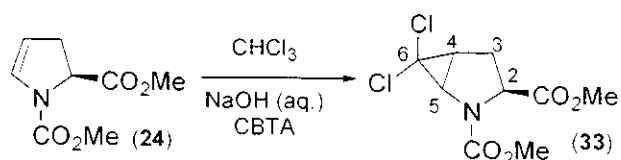
RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz, t.a.), δ :

[4,64 (dd, J = 11,5 Hz e 3,0 Hz) e 4,55 (dd, J = 11,5 Hz e 3,0 Hz), 1H], [3,74 (s) e 3,71 (s) e 3,70 (s) e 3,66 (s), 6H], [3,62 (td, J = 6,4 Hz e 2,4 Hz) e 3,49 (td, J = 6,4 Hz e 2,40 Hz, 1 H], [2,61 (dddd, J = 13,6 Hz, 11,5 Hz, 5,8 Hz e 0,8 Hz) e 2,56 (dddd, J = 13,6 Hz, 11,5 Hz, 5,8 Hz e 0,8 Hz), 1 H], [2,07 (dd, J = 13,6 Hz e 3,0 Hz) e 2,04 (dd, J = 13,6 Hz e 3,0 Hz), 1 H], 1,58 – 1,48 (m, 1H), [0,88 (dddd, J = 9,4 Hz, 6,4 Hz, 5,4 Hz e 0,8 Hz) e 0,83 (dddd, J = 8,4 Hz, 6,4 Hz, 5,4 Hz e 0,8 Hz), 1H], 0,76 – 0,69 (m, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz, t.a.), δ :

173,7 e 173,5 (C=O, carbamato); 155,5 e 155,4 (C=O, éster); 59,7 e 59,6 (C-2); 52,7 , 52,6 e 52,3 (OCH_3); 37,7 e 36,9 (C-5); 31,7 e 30,5 (C-3); 15,5 e 14,4 (C-4); 12,5 e 12,4 (C-6).

5.6 - Adição do diclorocarbeno ao enecarbamato 24. Síntese da *N*-carbometóxi-4,5-dicloroprolinato de metila.



A um balão cônico de 5 mL, contendo 0,0825 g de enecarbamato **12** e 5,6 mg de cloreto de benziltriethylamônio (BTEACl), adicionou-se 1,5 mL de CHCl₃. À solução, sob forte agitação, adicionou-se 1,5 mL de uma solução aquosa 50 % (em massa) de NaOH. Houve uma mudança instantânea do meio reacional de incolor para castanho-claro.

Após meia hora a reação foi suspensa e adicionaram-se mais 1,5 mL de H₂O e 1,5 mL de CHCl₃. Separaram-se as fases, e a aquosa foi extraída com 4 porções de 3 mL de CHCl₃. As fases orgânicas reunidas foram secas sobre MgSO₄. Removeu-se o solvente em evaporador rotatório.

O bruto reacional foi purificado através de cromatografia em coluna *flash*, utilizando-se AcOEt em hexano (30: 70, em volume). Isolaram-se dois produtos sendo 0,090 g do majoritário e 0,006 g do minoritário, correspondendo a um rendimento de 80%, aproximadamente.

Dados Físicos (correspondentes ao isômero majoritário, *N* –carbometóxi -(2*S*, 4*R*,5*S*)-4,5-(diclorometano)prolinato de metila):

$R_F = 0,35$ (em hexano: acetato de etila, 30:70, v:v.), revelado em ácido fosfomolibdico.

Infravermelho (filme líquido sobre janela de NaCl), cm⁻¹:

2958, 2873, 1747, 1695, 1454, 1379, 1201, 1128, 1078, 1011, 972, 783

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz, t.a.), δ :

[4,37 (dd, $J = 10$ Hz e 4,5 Hz) e 4,25 (dd, $J = 10$ Hz e 4,5 Hz), 1H], [4,02 (d, $J = 7$ Hz) e 3,87 (d, $J = 7$ Hz), 1H], [3,81 (s) e 3,76 (s) e 3,76 (s) e 3,73 (s), 6H], [2,67 (dd, $J = 13$ Hz e 9 Hz) e 2,62 (dd, $J = 13$ Hz e 9 Hz)], 2,44 – 2,34 (m, 2H).

RMN ^1H (C_6D_6 , 300 MHz):

[4,40 (dd, $J = 10$ Hz e 4 Hz) e 4,14 (dd, $J = 10$ Hz e 4 Hz), 1H]; [3,95 (d, $J = 7$ Hz) e 3,64 (d, $J = 7$ Hz), 1H]; [3,36 (s) e 3,35 (s) e 3,27 (s) e 3,27 (s), 6H]; 2,11-1,92 (m, 1H); 1,78 - 1,64 (m, 1H); [1,57 (dt, $J = 1$ Hz e 7 Hz) e 1,49 (dt, $J = 1$ Hz e 7 Hz)].

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz):

171,6 e 171,5 (C=O, carbamato); 155,8 e 155,3 (C=O, éster); 65,0 e 64,9 (C-6); 63,2 e 62,5 (C-2); 53,4 , 52,6 e 52,5 (OCH_3); 50,3 e 49,3 (C-5); 35,0 e 33,5 (C-4); 31,4 e 30,1 (C-3).

EM-IE (alta resolução), m/z : 267,00652 (15%, M^{**}), 232,03605 (10%, [$\text{M}^{**} - \text{CH}_3^+$]), 207,99183 (100%), 128, 02510 (40%). m/z calculado para M^{**} : 267,00651.

Dados Físicos (correspondentes ao isômero minoritário)

Infravermelho (filme líquido sobre janela de NaCl), cm^{-1} :

3003, 2956, 1739, 1701, 1450, 1383, 1200, 1124, 1086, 1038, 779

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz):

[4,77 (dd, $J = 10,7$ Hz e 7,3 Hz) e 4,72 (dd, $J = 10,7$ Hz e 7,8 Hz), 1H], [4,10 (d, $J = 7,8$ Hz) e 3,94 (d, $J = 7,8$ Hz), 1H], [3,81 (sl) e 3,73 (sl) e 3,72 (sl), 6H], [2,83 – 2,77 (m) e 2,75 (ddd, $J = 14,6$ Hz, 10,7 Hz e 7,8 Hz)], 2,41 – 2,30 (m).

RMN ^1H (C_6D_6 , 300 MHz, t.a.), δ :

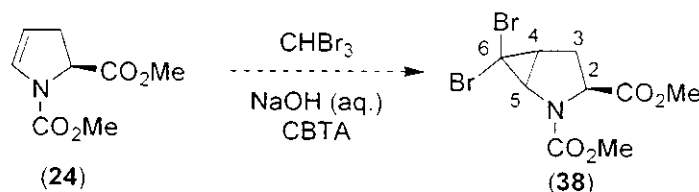
[4,46 (dd, $J = 8$ Hz e 10 Hz) e 4,17 (sl), 1H]; [3,95 (d, $J = 7$ Hz) e 3,46 (d, $J = 8$ Hz)]; [3,32 (s) e 3,29 (s) e 3,43 - 3,19 (m), 7H]; 2,12-1,72 (m, 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz):

170,0 (C=O, éster); 155,0 (C=O, éster); 64,4; 64,2; 63,4; 53,4; 52,3; 51,1; 34,2; 33,1; 30,6; 29,7; 29,3.

Análise por CG quiral: utilizou-se um forno com aquecimento inicial a 120°C por 10 minutos, seguido de uma rampa de aquecimento de 5°C min $^{-1}$ até 140°C, na qual permaneceu por mais 30 minutos. H_2 foi o gás de arraste a uma pressão de 8 psi. Observaram-se sinais em 13,1 e 13,2 min (correspondentes aos produtos minoritários da ciclopropanação) e 20,2 e 20,7 min (correspondentes aos produtos majoritários da ciclopropanação).

5.7 - Reação entre o dibromocarbeno e enecarbamato 24. Obtenção da N-carbometóxi-4,5-dibromometanoprolinato de metila.



Primeira Tentativa

A um balão cônico de 5 mL contendo uma solução de 0,040 g de enecarbamato em 0,5 mL de CHBr_3 , adicionou-se, sob forte agitação, 2 mg de

cloreto de benziltriethylamônio e 0,5 mL de uma solução aquosa 50% (m:m) de NaOH.

Com a adição da base, houve alteração da cor (de incolor para castanha) e da consistência (de líquida para pastosa) do meio reacional.

Após 40 minutos de reação, separaram-se as fases. A aquosa foi extraída com 4 porções de 2 mL de THF. As fases orgânicas reunidas foram secas sob MgSO_4 .

Uma mistura de produtos provavelmente decorrentes de decomposição foi obtida.

Segunda Tentativa

A um balão contendo 3 mg de cloreto de benziltriethylamônio e 40 mg de enecarbamato, adicionaram-se , sob forte agitação, 1 mL de uma solução de bromofórmio em benzeno (1:9, v:v) e 1 mL da solução aquosa 50% (m:m) de NaOH.

Alguns segundos após a adição, observou-se um amarelecimento da mistura. Após 5 horas de reação adicionaram-se 2 mL de H_2O e 3 mL de C_6H_6 ao meio reacional.

Agitou-se o meio vigorosamente por 3 minutos, quando se separaram as fases. A aquosa foi extraída com 4 porções de 3 mL de CH_2Cl_2 . As fases orgânicas reunidas foram secas sob MgSO_4 .

O solvente foi removido em evaporador rotatório.

Novamente uma mistura de produtos foi obtida.

Terceira Tentativa

A um balão de 5 mL, contendo 68,6 mg do enecarbamato **12**, 2 mg de cloreto de benziltriethylamônio e 0,65 mL de CHBr_3 , adicionou-se, sob forte agitação, uma solução de 0,9808 g de KF e 0,1147 g de NaOH em 1 mL de H_2O .

Observou-se uma mudança na coloração para castanho. Após 6h 20 min a reação foi interrompida, separando-se as fases. A aquosa foi extraída com 4 porções de 4 mL de THF. As fases orgânicas reunidas foram secas sob MgSO_4 .

Após remoção do se voláteis em evaporador rotatório, o bruto reacional foi purificado por cromatografia do tipo *flash* utilizando-se Acetato de etila:Hexano (30:70, volume:volume), obtendo-se um único produto com 50% de rendimento.

Dados Físicos

R_F = 0,20 (em hexano: acetato de etila, 30:70, v:v:), revelado em ácido fosfomolibdico.

Infravermelho (filme sobre janela de NaCl)

2957, 2873, 1740, 1699, 1452, 1201, 1128, 1078, 1011, 974, 785

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz)

[4,37 (dd, J = 10,0 Hz e 4,6 Hz) e 4,26 (dd, J = 10,0 Hz e 4,4 Hz), 1 H]; [4,06 (d, J = 7,3 Hz) e 3,91 (d, J = 7,5 Hz), 1 H]; [3,81 (s) e 3,75 (s) e 3,75 (s) e 3,73 (s), 6 H]; [2,56 (ddd, J = 15,3 Hz, 10,0 Hz, 1,1 Hz) e 2,51 (ddd, J = 15,3 Hz, 10,0 Hz, 1,1 Hz), 1H]; [2,50 (ddd, J = 7,8 Hz, 7,5 Hz, 1,1 Hz) e 2,46 (ddd, J = 7,8 Hz, 7,3 Hz, 1,1 Hz), 1 H]; [2,38 (ddd, J = 15,3 Hz; 4,6 Hz; 7,8 Hz) e 2,35 (ddd, J = 15,3 Hz, 4,4 Hz, 7,8 Hz), 1H].

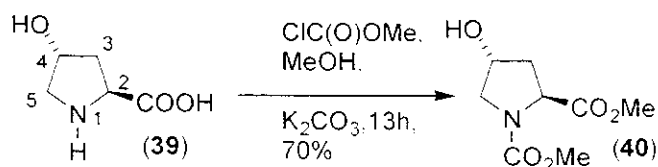
RMN ^1H (C_6D_6 , 300 MHz):

[4,42 (dd, J = 4 Hz e 10 Hz) e 4,16 (dd, J = 4 Hz e 10 Hz), 1H]; [3,99 (d, J = 7 Hz) e 3,69 (d, J = 7 Hz), 1H]; [3,36 (s) e 3,35 (s) e 3,26 (s) e 3,25 (s), 6H]; 2,02-1,83 (m, 2H); 1,76-1,55 (m, 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz)

171,6 (C=O, éster); 155,6 (C=O, carbamato); 63,7 e 63,0 (C-2); 53,4 e 52,6 (OCH₃); 51,0 e 50,1 (C-5); 37,8 e 37,7 (C-6); 36,4; 34,9 (C-4); 33,2 e 31,8 (C-3).

5.8 - Biproteção da 4-trans-hidroxiprolina com cloroformiato de metila.



A um balão de 100 mL, contendo agitador magnético, colocaram-se 1,99g de 4-*trans*-hidróxi-prolina e 2,2 g de carbonato de potássio anidro. Purgou-se o sistema com nitrogênio, após o quê, solubilizou-se parte do material em 30 mL de MeOH previamente seco sobre Mg/I₂.

Resfriou-se a mistura com um banho de gelo e água. Adicionaram-se, a seguir, gota-a-gota, 2,8 mL de cloroformiato de metila. Permitiu-se à suspensão atingir a temperatura ambiente gradualmente.

Treze horas após o início da reação, removeu-se o solvente, tomando-se o cuidado de se resfriar inicialmente a mistura com um banho de gelo-seco e etanol a fim de se evitar projeções.

O sólido branco obtido foi lavado com três porções de 30 mL de Acetato de etila.

Removeu-se o solvente em evaporador rotatório e eventuais resíduos voláteis em alto-vácuo, obtendo-se 2,2747 g de um óleo incolor, correspondendo a um rendimento de 75%.

Análise por CG (*t_r* = 9,69 min) indicou 99% de pureza.

Dados Físicos

R_f = 0,15 (em hexano:acetato de etila, 40:60, v:v), revelado em ácido fosfomolibdico.

RMN ¹H (C₆D₆, 300 MHz, t.a.), δ:

[4,67 (t, $J = 8,1$ Hz) e 4,53 (t, $J = 8,1$ Hz), 1 H]; 4,06 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H); 3,74-3,43 (m, 2H); [3,41 (s) e 3,40 9s) e 3,39 9s) e 3,32 (s), 6H]; 2,22-1,96 (m, 1H); 1,85-1,69 (m, 1H).

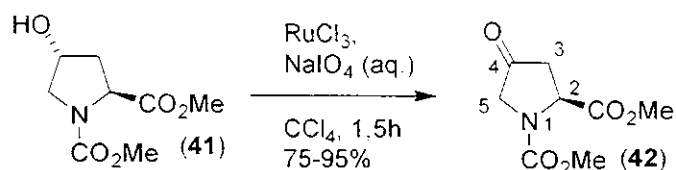
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, t.a.), δ :

4,55-4,40 (m, 2H); 3,79-3,47 (m, 8H); 3,45-3,24 (sl, 1H); 2,48-2,20 (m, 1H); 2,20-1,95 (m, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz), δ :

172,9 (C=O, carbamato); 155,5 e 155,1 (C=O, éster); 69,8 e 69,0 (C-4); 57,8 e 57,6 (C-2); 55,0 e 54,5 (C-5); 52,8 , 52,6 e 52,3 (OCH_3); 39,1 e 38,3 (C-3).

5.9 - Oxidação do *N*-carbometóxi-4-*trans*-hidroxiprolinato de metila (41) com RuCl_3 . Formação da *N*-carbometóxi-4-oxo-prolinato de metila (42).



A um balão contendo uma suspensão de 0,027 g de RuCl_3 em 1 mL de CCl_4 , adicionaram-se 2 mL de uma solução de 0,210 g de NaIO_4 em H_2O . A mistura, fortemente agitada, foi mantida sob resfriamento de gelo e água.

Uma solução de 0,100 g de *N*-carbometóxi-*trans*-4-hidroxiprolinato de metila e, 0,7 mL de CHCl_3 , previamente lavado com H_2O para remoção de álcool, foi vertido no meio reacional.

Após 1,5h, interrompeu-se a agitação. Separaram-se as fases. A aquosa foi extraída com 3 porções de 3 mL de CHCl_3 . Às fases orgânicas reunidas adicionou-se 1 mL de isopropanol. Agitou-se fortemente a mistura por 1 hora.

Findo o período, filtrou-se a suspensão preta sobre celite. Lavou-se o celite com uma mistura hexano e acetato de etila (40:60, v:v). Evaporou-se o solvente

em evaporador rotatório. Fracionou-se o material em coluna cromatográfica *flash*, sendo utilizado hexano:Acetato de etila (40:60, v:v) como eluente.

Após remoção dos voláteis obtiveram-se 70 mg de material oxidado, correspondendo a 70% de rendimento.

Dados físicos

$R_f = 0,30$ (em hexano:acetato de etila, 40:60, v:v), revelado em ácido fosfomolibdico.

IV (filme sobre janela de NaCl), cm^{-1}

2958, 1766, 1749, 1707, 1456, 1390, 1200, 1163, 1032, 773

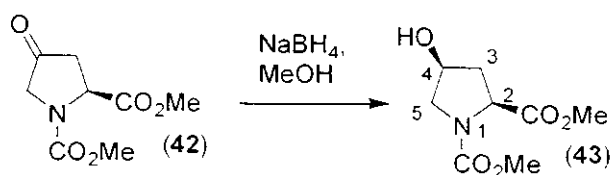
RMN ^1H (C_6D_6 , 500 MHz, t.a.), δ

[4,57 (dd, $J = 5,6$ Hz e $7,7$ Hz) e 4,33 (sl)], 1H, H^a ; 3,91-3,42 (m, 2H, H^b); [3,43 (s) e 3,39 (s) e 3,24 (s) e 3,20 (s)], 6H, OCH_3 ; 2,15-2,02 (m, 2H, H^b).

RMN ^{13}C (C_6D_6 , 125 MHz, t.a.), δ :

207,0 e 206,2 9(C-4); 173,1 e 171,8 (C=O, éster); 155,3 e 154,5 (C=O, carbamato); 56,1; 52,5 e 52,2; 52,0; 40,7 e 40,0 (C-3).

5.10 - Redução da 4-oxo-N-carbometóxi-prolinato de metila a cis-4-hidróxi-N-carbometóxi-prolinato de metila.



0,005 g (0,13 mmol) de boroidreto de sódio foram solubilizados em 1,8 mL de uma solução de MeOH: Et_2O (7:9, v:v) e adicionados à uma solução de 0,050 g

(0,25 mmol) de *N*-carbometóxi-4-oxo-prolinato de metila em 1,8 mL de uma mistura de MeOH:Et₂O (7:9, v:v).

Após 10 minutos de agitação a 0°C, os solventes foram removidos sob pressão reduzida em um evaporador rotatório. O resíduo obtido foi dissolvido em Acetato de etila (8 mL) e lavado com 5 mL de uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e com 5 mL de água.

A fase orgânica foi seca sob MgSO₄. Após filtração o solvente foi removido sob vácuo e o material purificado por cromatografia em coluna *flash* utilizando-se como eluente uma solução Acetato de etila:Hexano (2:1). Obtiveram-se 35 mg de um óleo incolor que correspondem a um rendimento de 90%.

Análises espectroscópicas evidenciaram uma mistura do produto *cis* com o produto *trans* numa proporção de 9:1.

Dados espectroscópicos

R_f = 0,15 (em hexano:acetato de etila, 40:60, v:v), revelado em ácido fosfomolibdico.

IV (filme sobre janela de NaCl), cm⁻¹

3454, 2956, 1747, 1693, 1456, 1394, 1207, 1090, 968, 773.

RMN ¹H (300 MHz, C₆D₆, t.a.), δ:

[4,34 (d, *J* = 10 Hz) e 4,15 (d, *J* = 10 Hz)], 1H, H^α; 3,92 (sl, 1H, H^γ); 3,75-3,10 (m, 2H, H^δ); [3,45 (s) e 3,44 (s) e 3,35 (s) e 3,33 (s)], 6H, OCH₃; 2,2-1,56 (m, 2H, H^β).

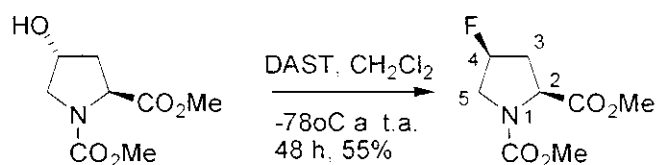
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, t.a.), δ:

4,47-4,45 (m, 2H); [3,76 (s) e 3,74 (s) e 3,70 (s) e 3,66 (s), 6H]; 3,76 - 3,49 (m, 3H); 2,43-2,27 (m, 1H); 2,21-2,08 (m, 1H).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , t.a.), δ :

175,0 e 174,5 (C=O, éster); 155,7 e 155,1 (C=O, carbamato); 71,0 e 69,9 (C-4); 58,1 e 57,7 (C-2); 55,8 e 55,5 (C-5); 52,9 , 52,8 e 52,7 (OCH_3); 38,9 e 37,8 (C-3).

5.11 - Obtenção da cis-4-flúor-N-carbometóxi-prolina de metila.



0,050 g (0,25 mmol) de *trans*-4-hidroxi-prolina sob atmosfera inerte foram solubilizados em 2 mL de CH_2Cl_2 previamente seco. A solução foi resfriada a -72°C com um banho de gelo-seco e EtOH.

Adicionou-se 0,17 mL de DAST. Permitiu-se a solução atingir gradualmente a temperatura ambiente, mantendo-se a agitação por 48 horas.

Removeu-se o solvente em evaporador rotatório, e adicionaram-se 0.8 mL de H_2O ao resíduo. Observou-se a liberação de gases e aquecimento do meio.

A água foi removida sob vácuo e o óleo escuro obtido foi cromatografado por coluna *flash*, utilizando-se como eluente uma mistura de Acetato de etila:Hexano (20:80). Ao final obtiveram-se 28 mg de um óleo incolor, correspondendo a um rendimento de 55%.

Dados Espectroscópicos

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , t.a.), δ

[5,23 (dt, $J = 3,6$ Hz e 53 Hz) e 5,22 (dt, $J = 3,6$ Hz e 53 Hz)], H^γ , 1H; [4,59 (d, $J = 9,7$ Hz) e 4,52 (d, $J = 9,7$ Hz)], H^α , 1H; 4,03-3,55 (m, H^δ , 2 H); [3,75 (s) e 3,71 (s)], OCH_3 , 6H; 2,71-2,19 (m, H^β , 2H).

RMN ^1H (500 MHz, C_6D_6 , t.a.), δ :

[4,48 (d, $J = 10$ Hz) e 4,22 (d, $J = 10$ Hz), 1 H]; [4,37 (dt, $J = 3$ Hz e 53 Hz) e 4,33 (dt, $J = 3$ Hz e 53 Hz), 1H]; [3,82 (dd, $J = 14$ Hz e 27 Hz) e 3,61 (dd, $J = 14$ Hz e 27 Hz), 1H]; [3,47 (s) e 3,45 (s) e 3,32 (s) e 3,31 (s), 6H]; [3,27 (ddd, $J = 4$ Hz, 14 Hz e 36 Hz) e 3,03 (ddd, $J = 4$ Hz, 14 Hz e 36 Hz), 1H]; 2,18-2,03 (m, 1H); 1,48-1,40 (m, 1H).

RMN ^{13}C (125 MHz, C_6D_6 , t.a.), δ :

171,5 e 171,3 (C=O, éster); 154,4 e 154,7 (C=O, carbamato); 91,9 (d, $J = 175$ Hz) e 91,0 (d, $J = 179$ Hz), C-4; 57,7 e 57,4 (C-2); 53,5 (d, $J = 24$ Hz) e 53,2 (d, $J = 24$ Hz), C-5; 53,1; 52,7 e 52,4 (OCH_3); 37,6 (d, $J = 22$ Hz) e 37,6 (d, $J = 22$ Hz), C-3.

Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: Benzene
 Ambient temperature
 File: jul271trh
 INOVA-500 "hmrsum"
 PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 0.200 sec
 Pulse 30.7 degrees
 Acq. time 2.667 sec
 Width 6000.0 Hz
 64 repetitions
 OBSERVE H1, 300.0673740 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 3 min, 4 sec

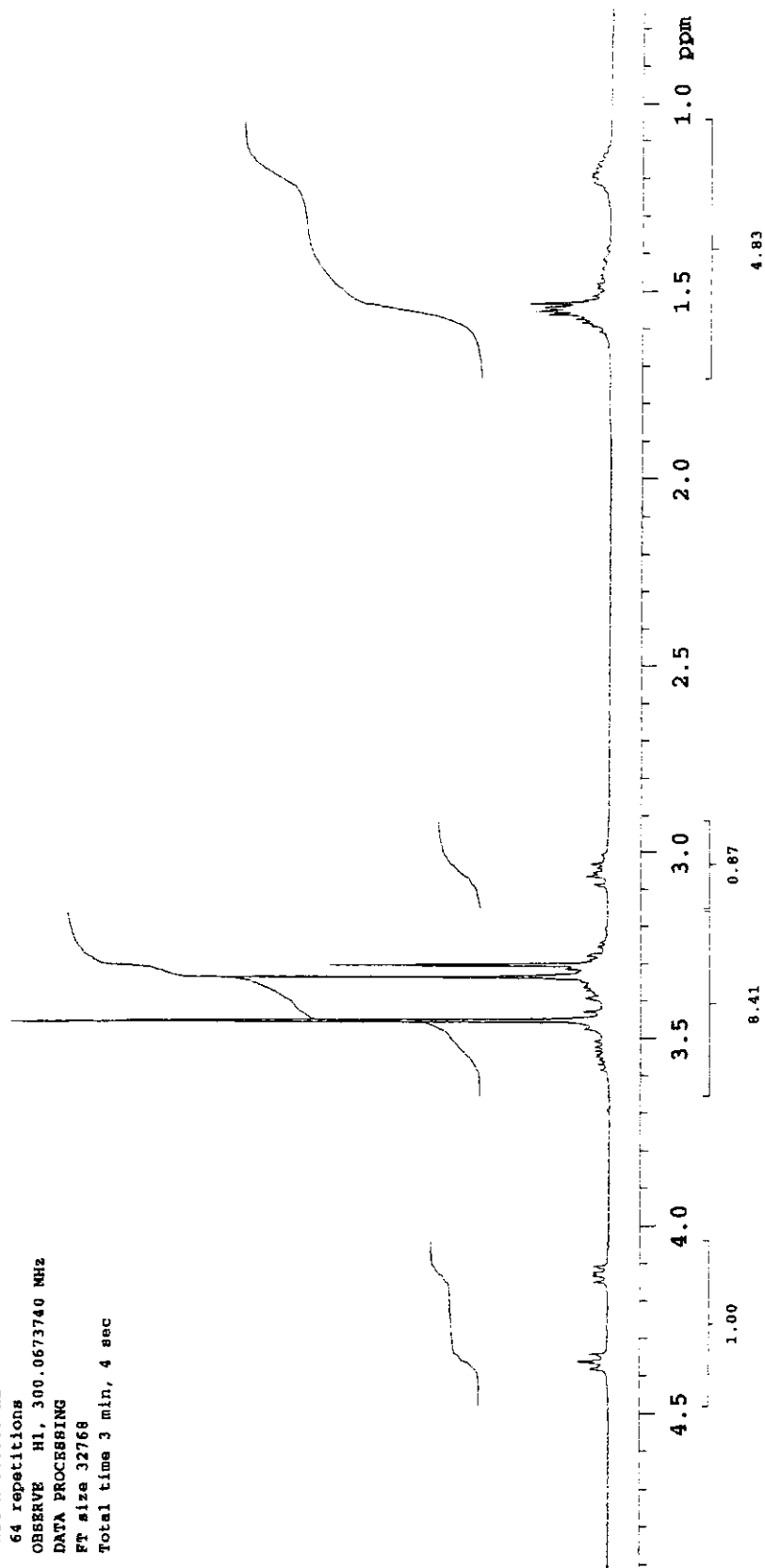


Figura 5.1: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, C_6D_6) de **21** à temperatura ambiente.

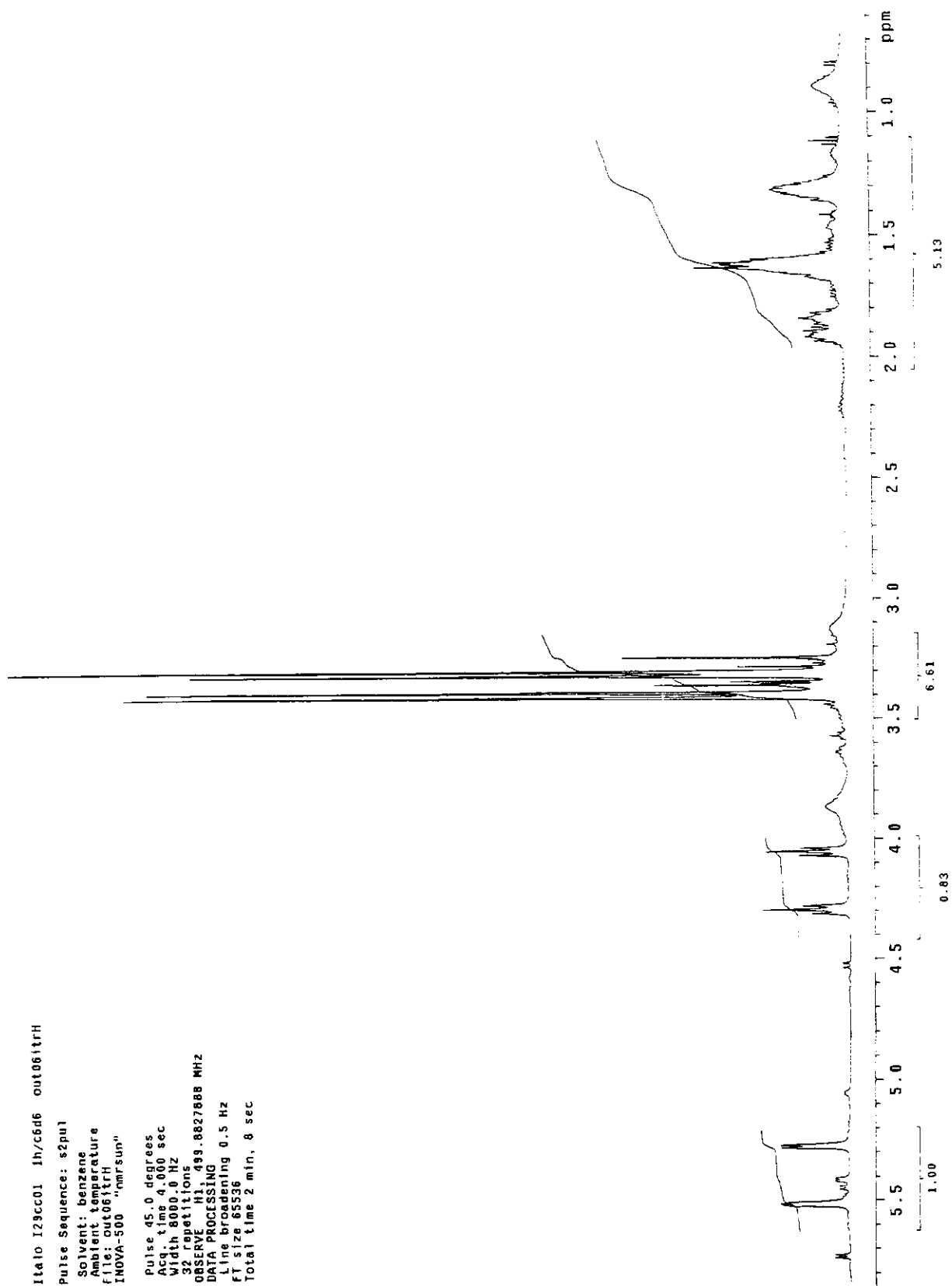


Figura 5.2: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, C_6D_6) de **22a**, à temperatura ambiente.

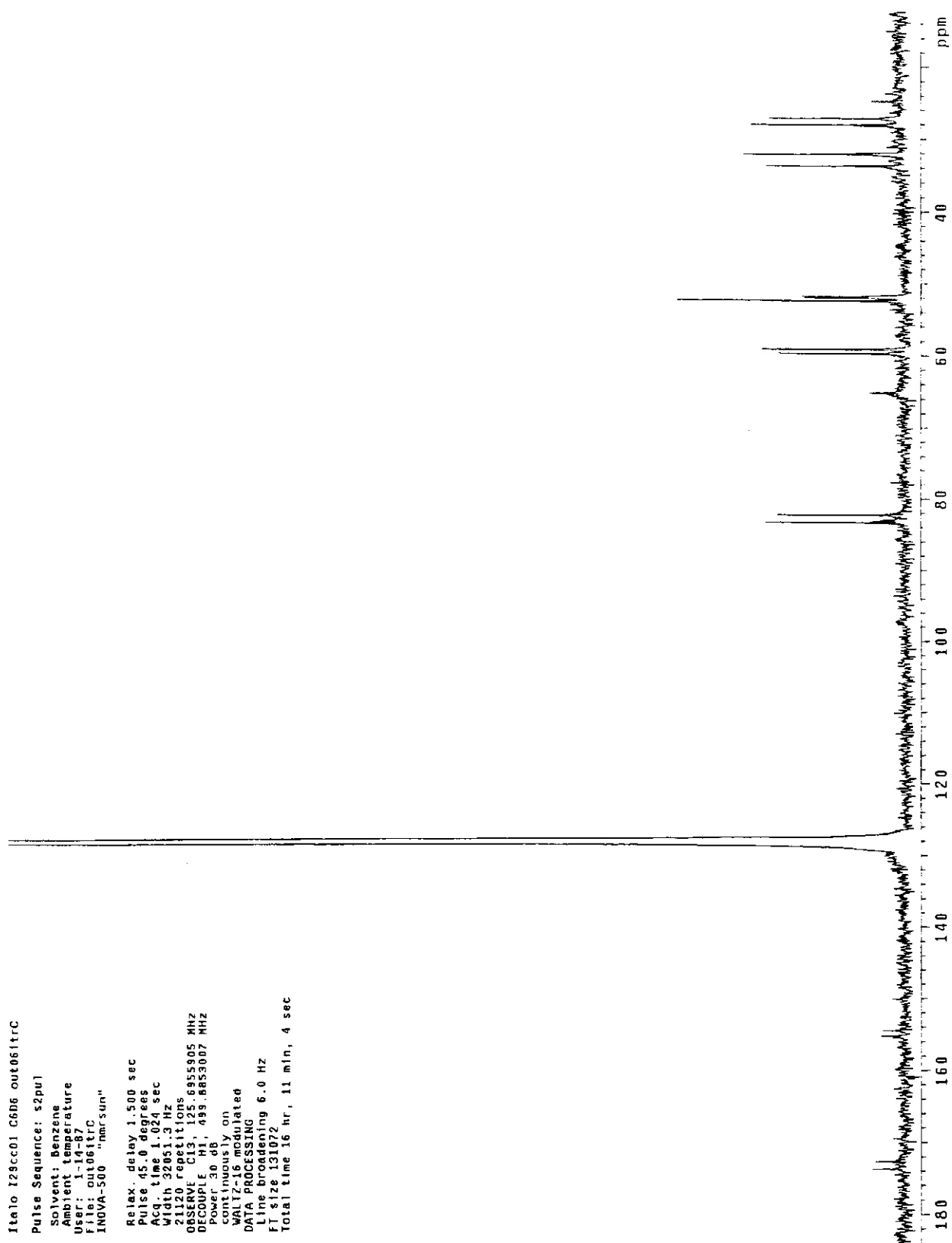


Figura 5.3: Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, C_6D_6) de **22a**, à temperatura ambiente.

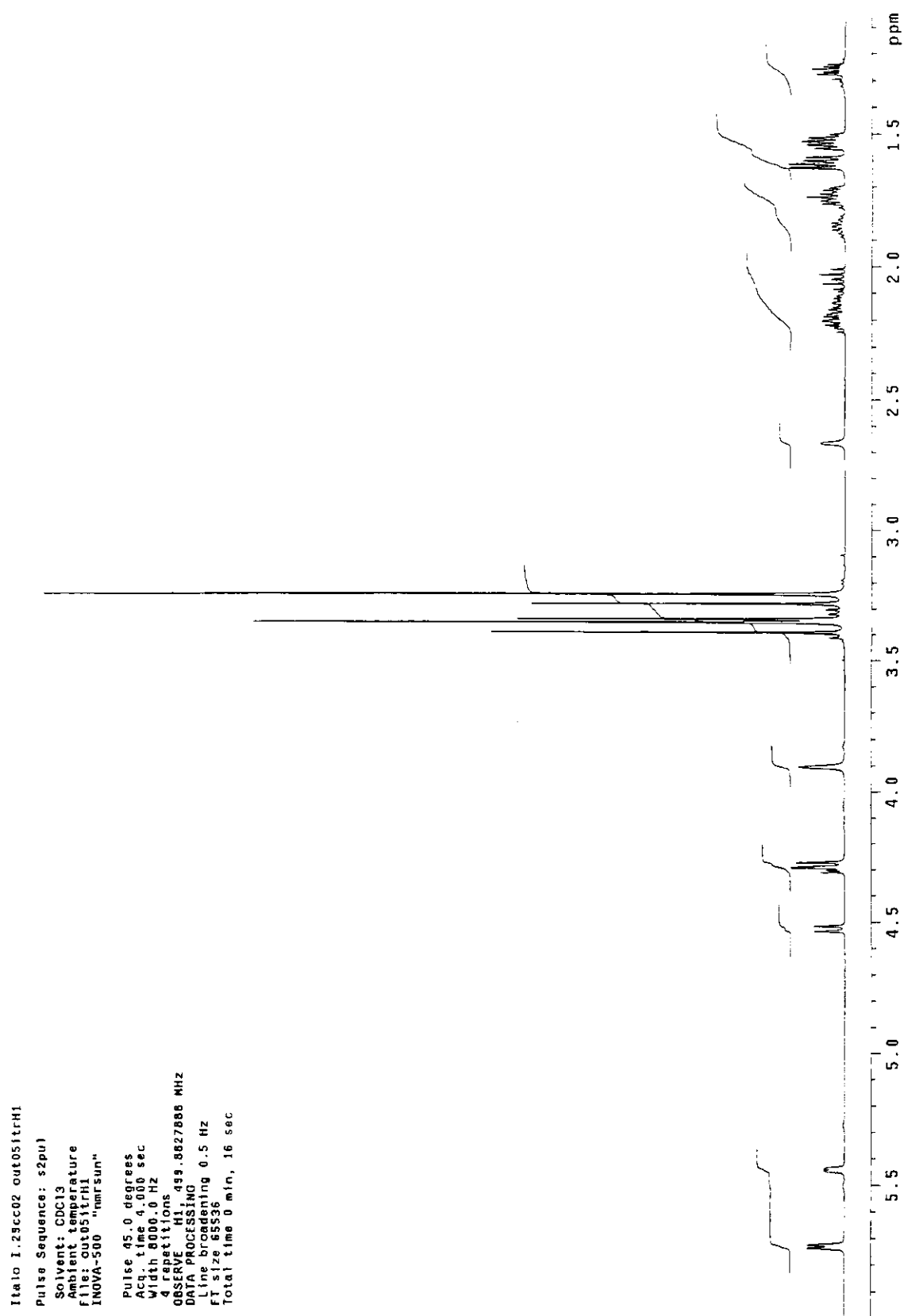


Figura 5.4: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, C_6D_6) de **22b**, à temperatura ambiente.

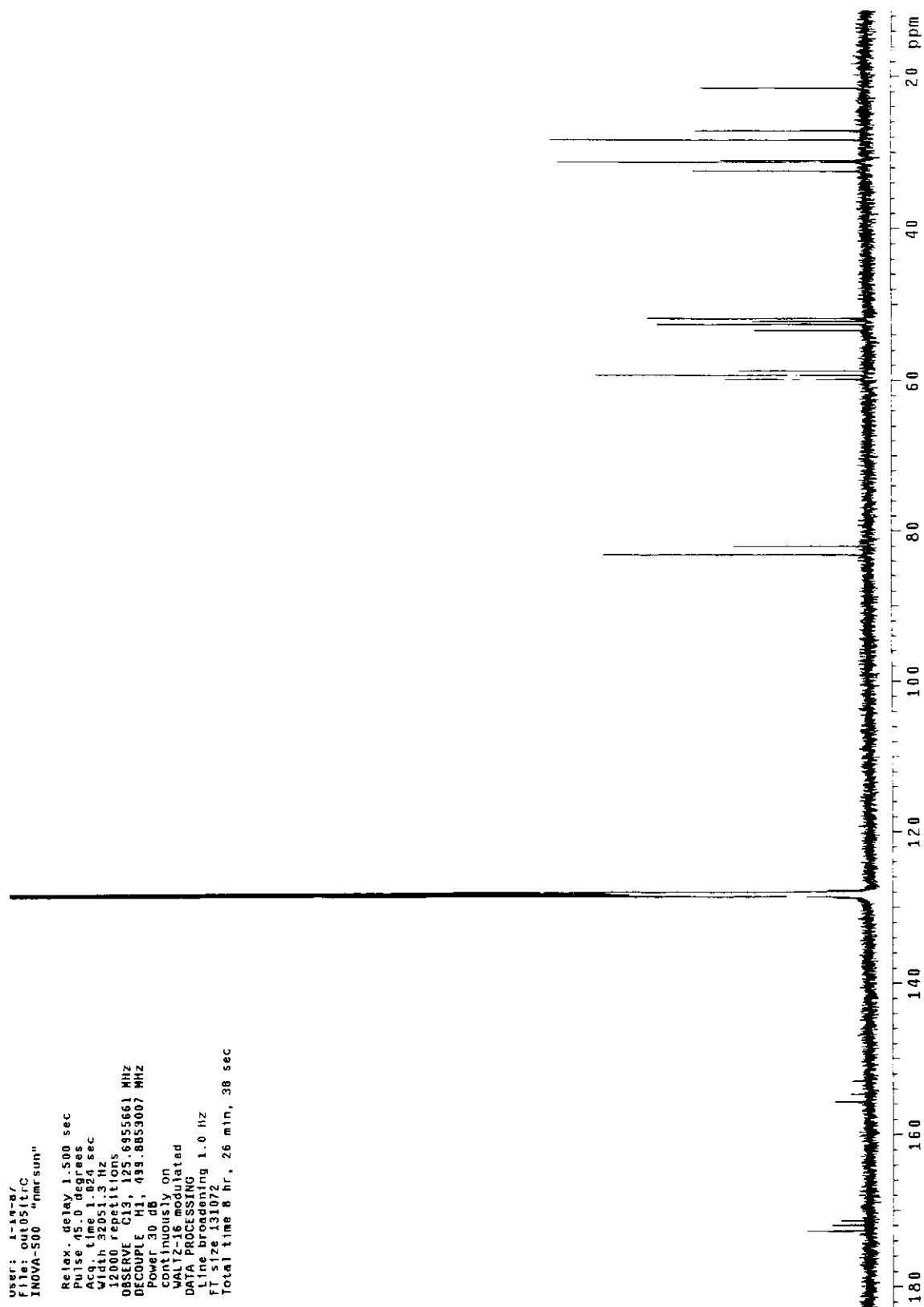


Figura 5.5: Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, C_6D_6) de **22b**, à temperatura ambiente.

Italo, enepro, C6D6, ta, abr221trH1

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: Benzene

Ambient temperature

File: abr221trH1

INOVA-500 "nmsun"

Relax. delay 0.200 sec

Pulse 30.0 degrees

Acq. time 2.667 sec

Width 6000.0 Hz

64 repetitions

OBSERVE H1 300.0673710 MHz

DATA PROCESSING

FT size 32768

Total time 3 min, 4 sec

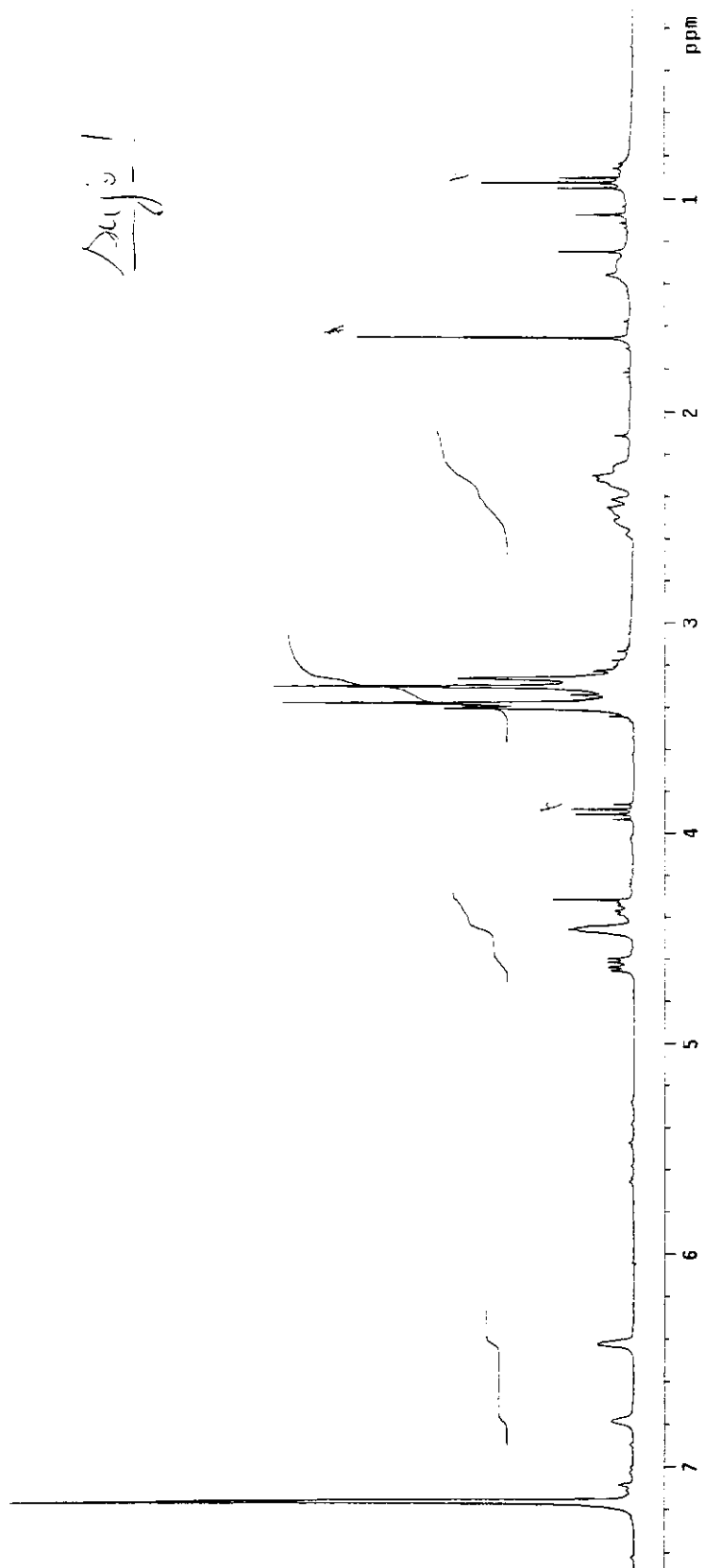


Figura 5.6: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, C_6D_6) de **24**, à temperatura ambiente.

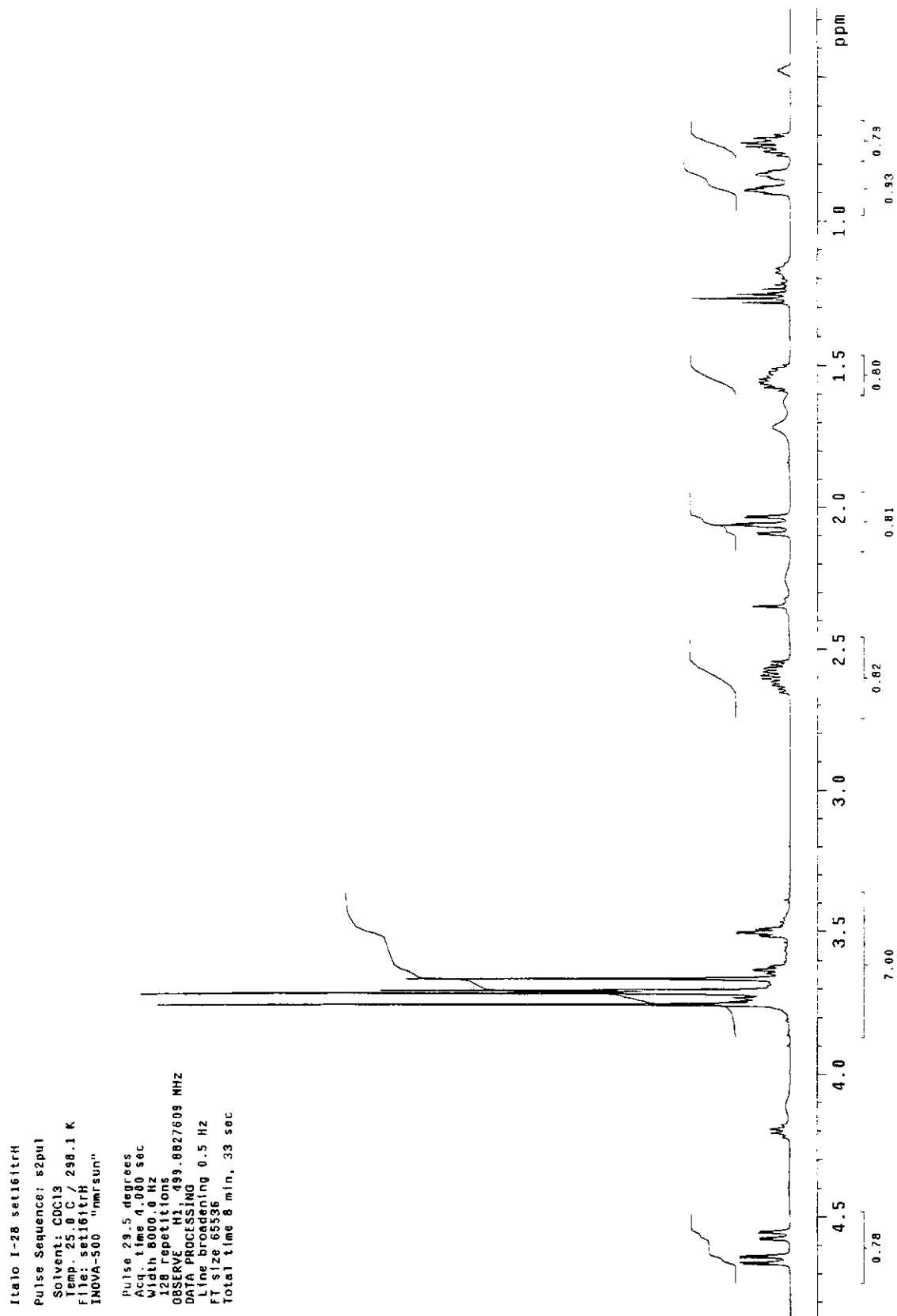


Figura 5.7: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de **28** à temperatura ambiente.

Solvent: CDCl₃
 Ambient temperature
 File: sat221trgCOSY
 INOVA-500 "inovas500"
 Relax. delay 1.000 sec
 Acq. time 0.151 sec
 Width 5348.0 Hz
 2D Width 5348.0 Hz
 12 repetitions
 128 increments
 OBSERVE H1, 499.8027564 MHz
 DATA PROCESSING
 Sg. sine bell 0.096 sec
 F1 DATA PROCESSING
 Sine bell 0.024 sec
 FT size 2048 x 2048
 Total time 31 min, 27 sec

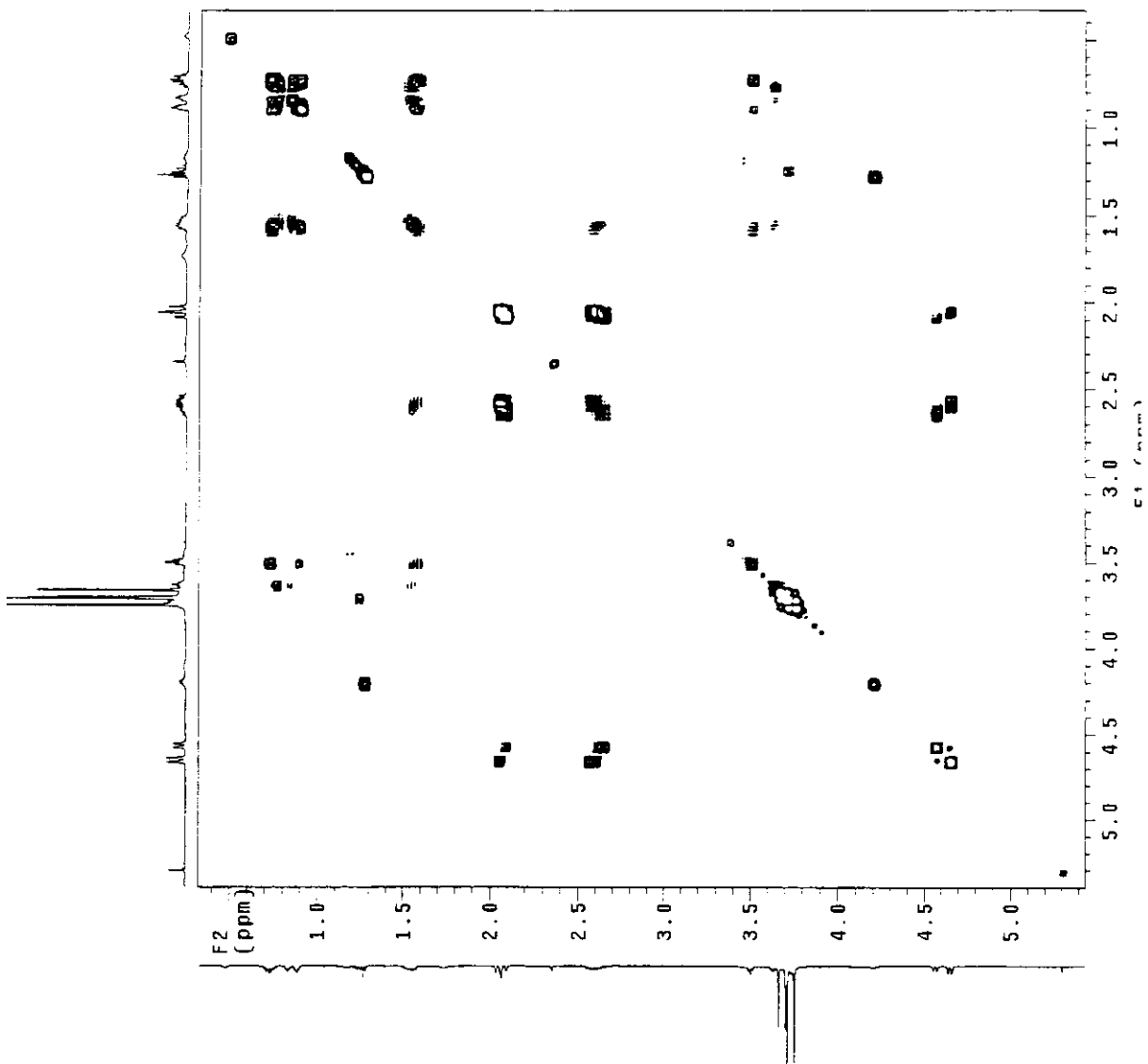


Figura 5.8: Diagrama de contorno gCOSY de **28** à temperatura ambiente.

Figura 5.9: Espectro de diferença de nOe de **28** quando o sinal em 4,65 ppm foi irradiado.

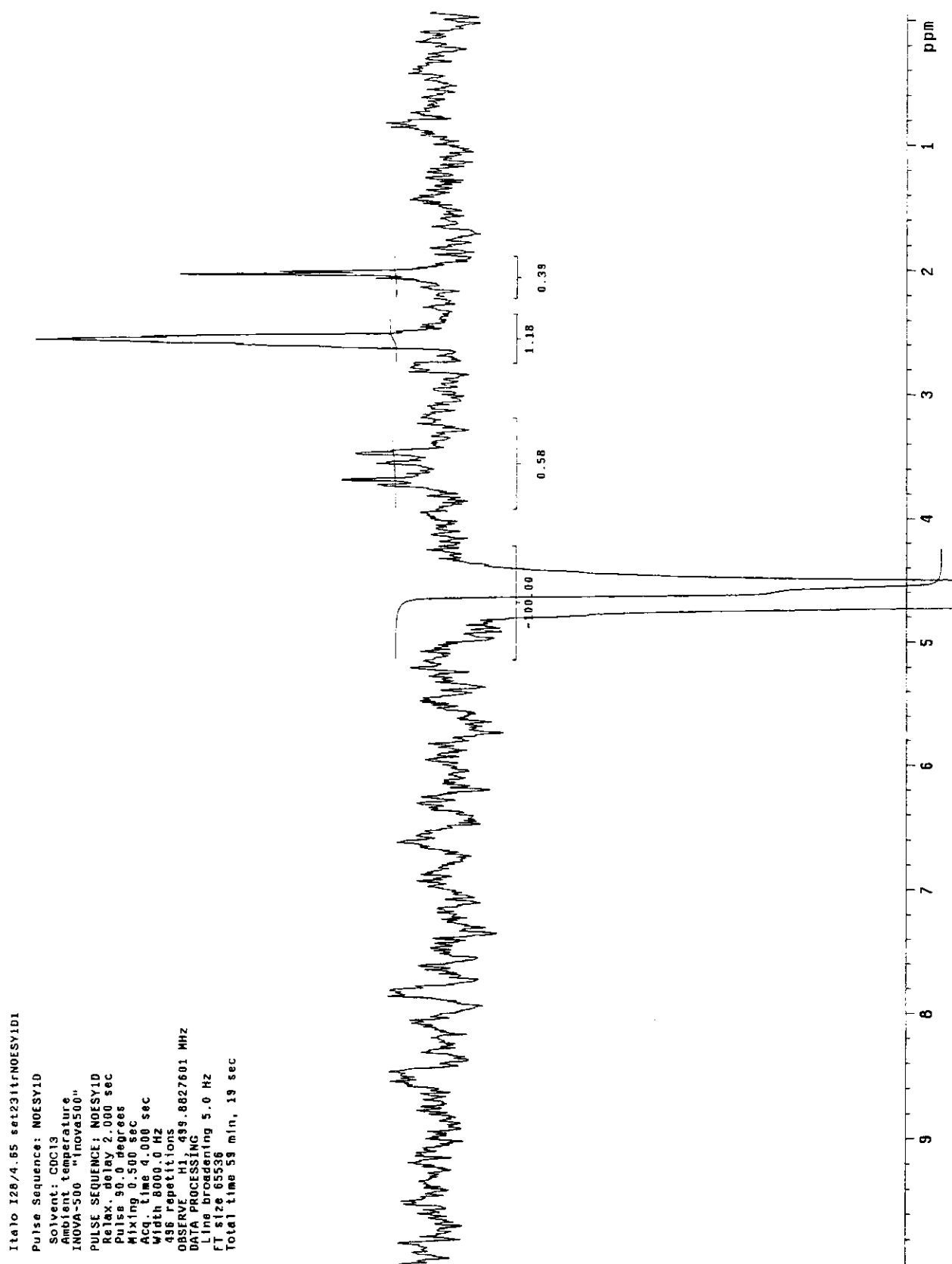
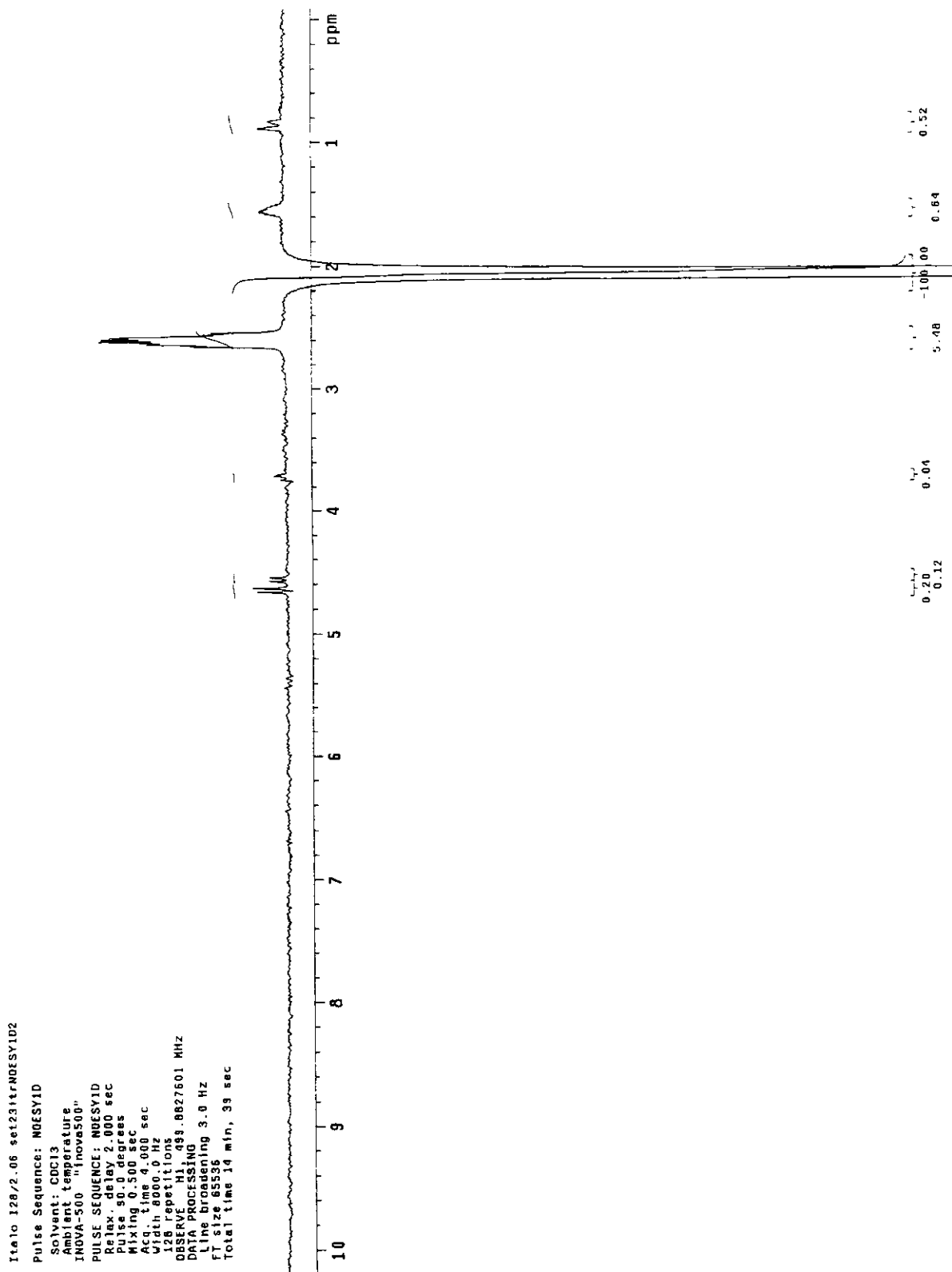


Figura 5.10: Espectro de diferença de nOe de **28** quando o sinal em 2.06 foi irradiado.



Italo 128 set23itrC
Pulse Sequence: s2pul

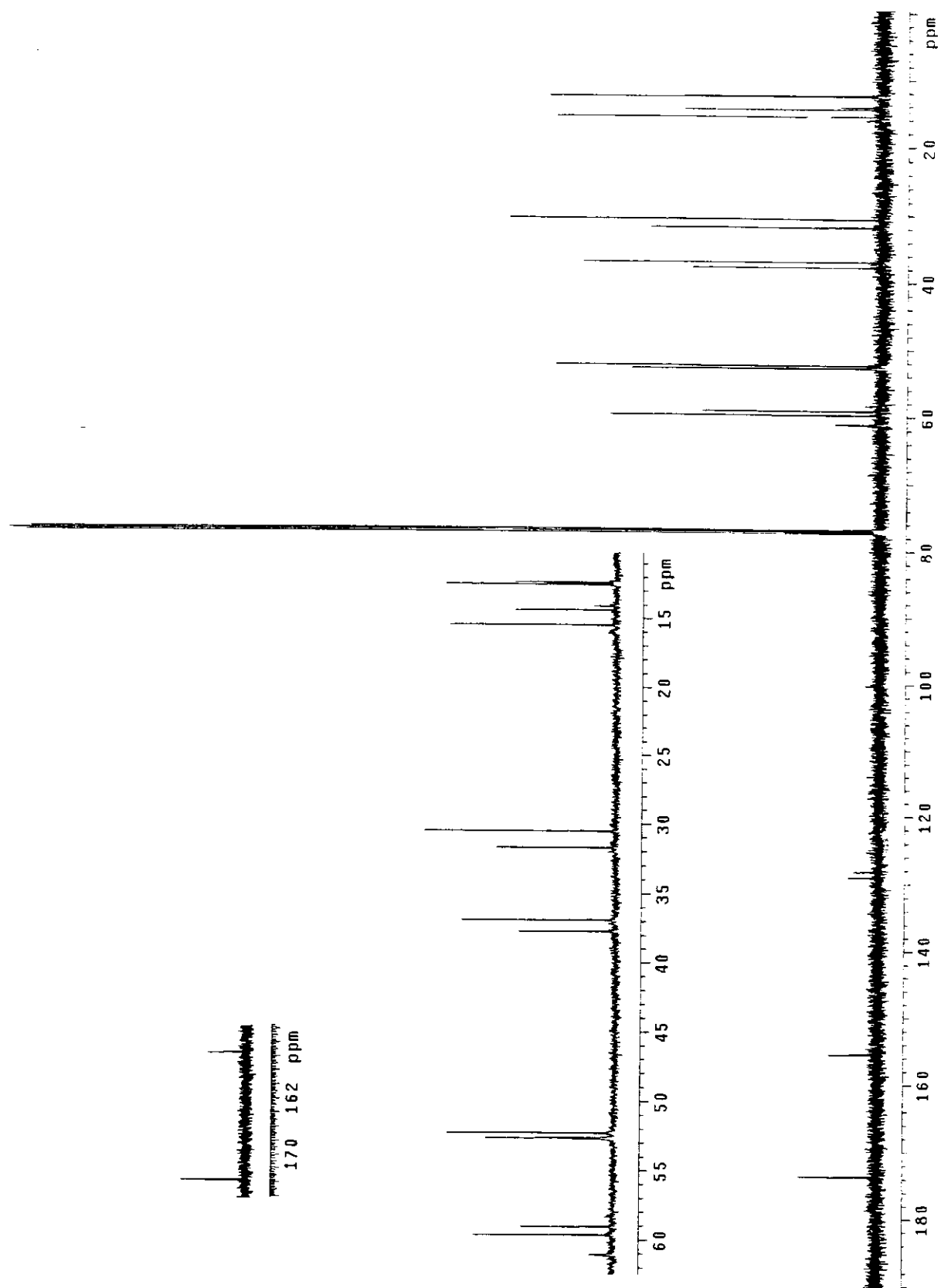


Figura 5.11: Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) de **28** à temperatura ambiente.

Italo I28 set231trHSQC
 Pulse Sequence: HSQC
 Solvent: CDCl₃
 Ambient temperature
 User: 1-14-87
 File: set231trHSQC
 INOVA-500 "nmrsum"
 PULSE SEQUENCE: HSQC
 Relax. delay 1.500 sec
 Acq. time 0.239 sec
 Width 4266.8 Hz
 2D Width 25731.7 Hz
 80 repetitions
 2 x 128 increments
 OBSERVE H1, 499.8827524 MHz
 DECOUPLE C13, 125.7081174 MHz
 Power 50 dB
 on during acquisition
 off during delay
 GARP-1 modulated
 DATA PROCESSING
 Gauss apodization 0.110 sec
 F1 DATA PROCESSING
 Gauss apodization 0.012 sec
 FT size 2048 x 2048
 Total time 10 hr, 9 min, 24 sec

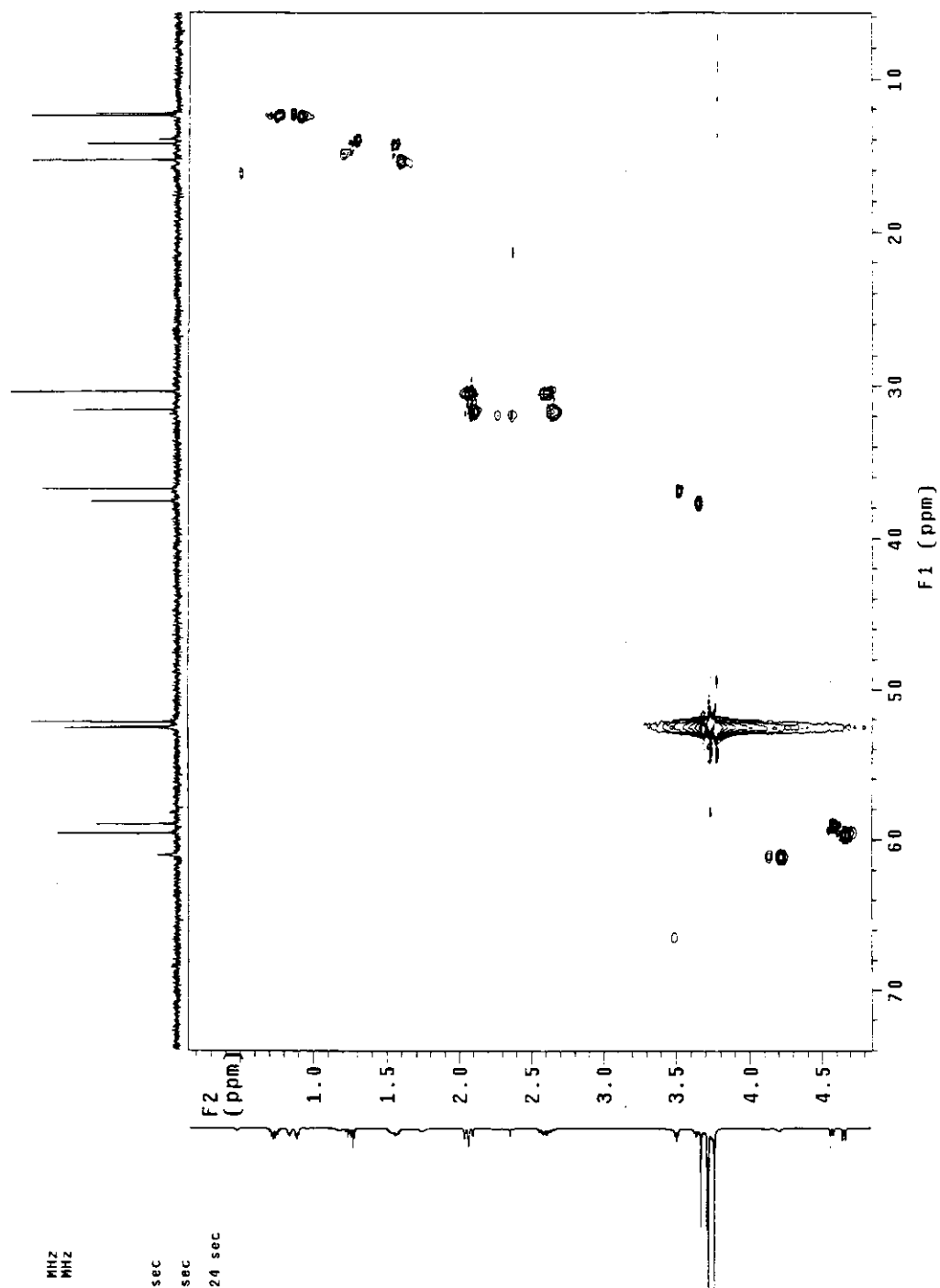


Figura 5.12: Diagrama de contorno HSQC de **28** à temperatura ambiente.

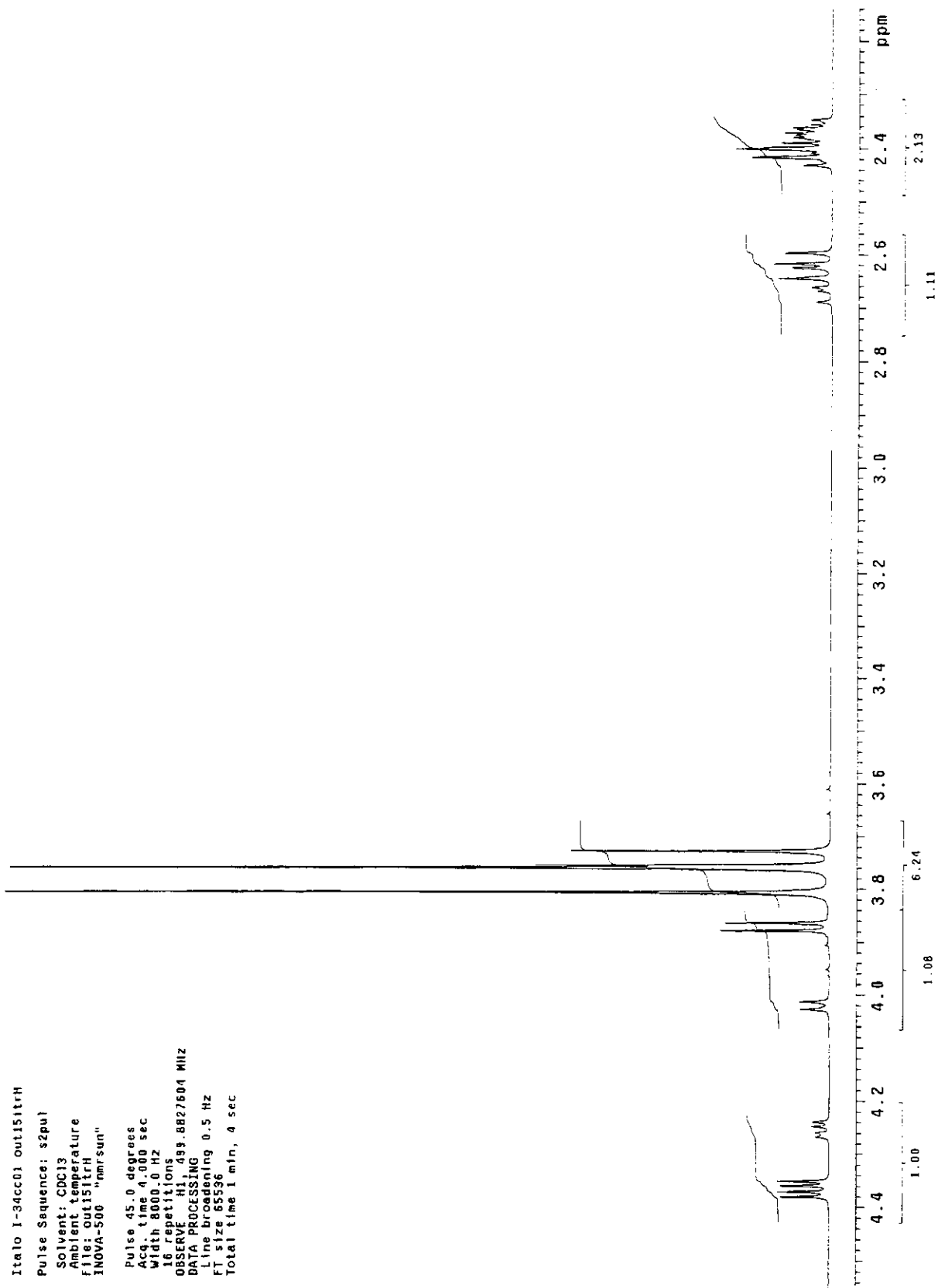


Figura 5.13: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de **34** à temperatura ambiente.

Italo, I34cc01, C606, ta, out261trH1

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: Benzene

Ambient temperature

File: out261trH1

INOVA-500 "nmrSun"

Relax. delay 0.200 sec

Pulse 38.3 degrees

Acq. time 2.667 sec

Width 6000.0 Hz

128 Channels

OBSERVE H1 300.0673710 MHz

DATA PROCESSING

FT size 32768

Total time 6 min, 8 sec

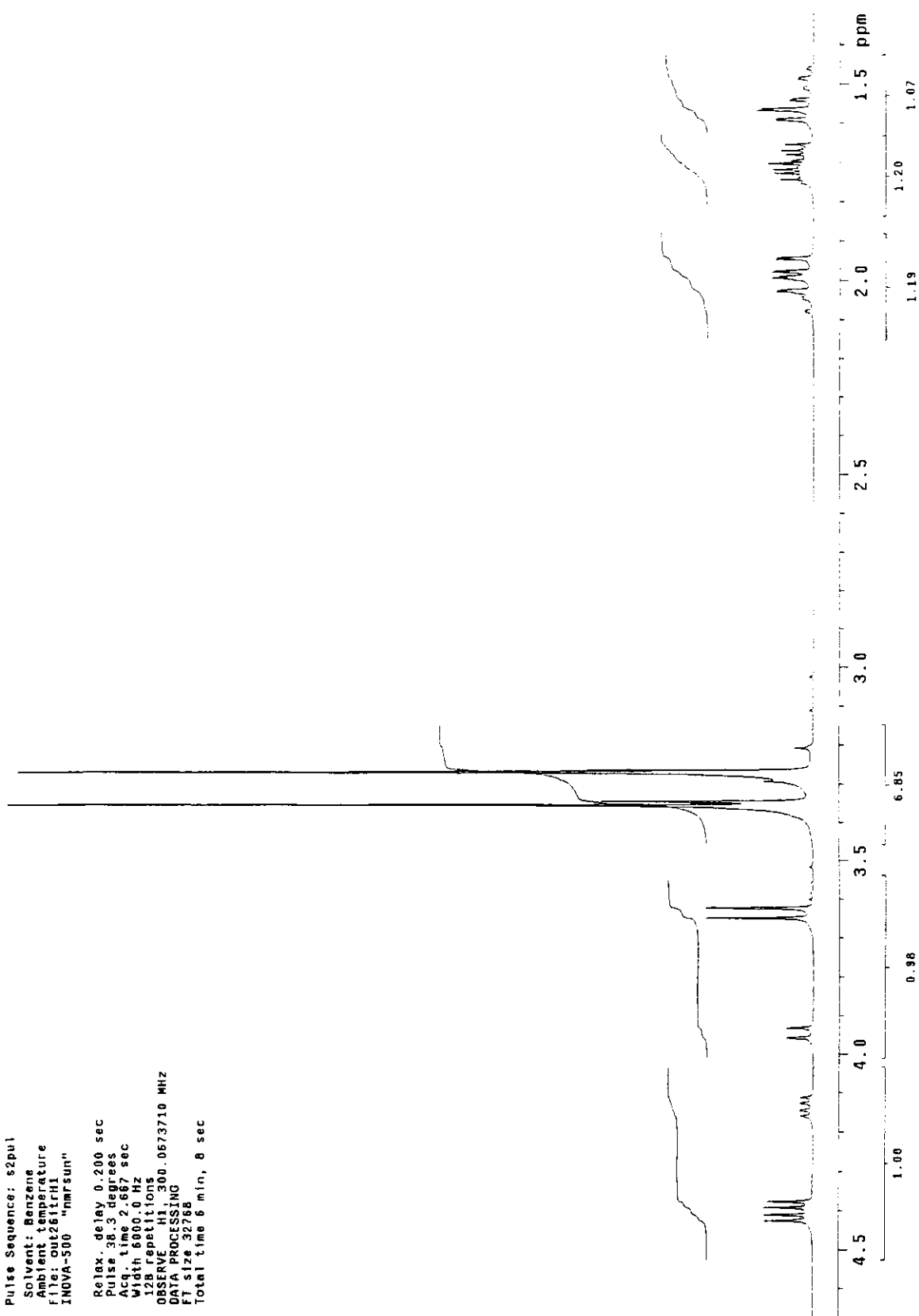


Figura 5.14: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, C_6D_6) de **34** à temperatura ambiente.

Italo I-34cc01/4.25 out151trC
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 User: 1-14-87
 File: out151trC
 INOVA-500 "nmrsun"
 PULSE SEQUENCE
 Relax, delay 2.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.024 sec
 Width 32051.3 Hz
 22000 repetitions
 OBSERVE C13, 125.6958225 MHz
 DECOUPLE H1, 499.8853557 MHz
 Power 30 dB
 continuously on
 WALTZ-16 irradiated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 131072
 Total time 18 hr, 32 min, 11 sec

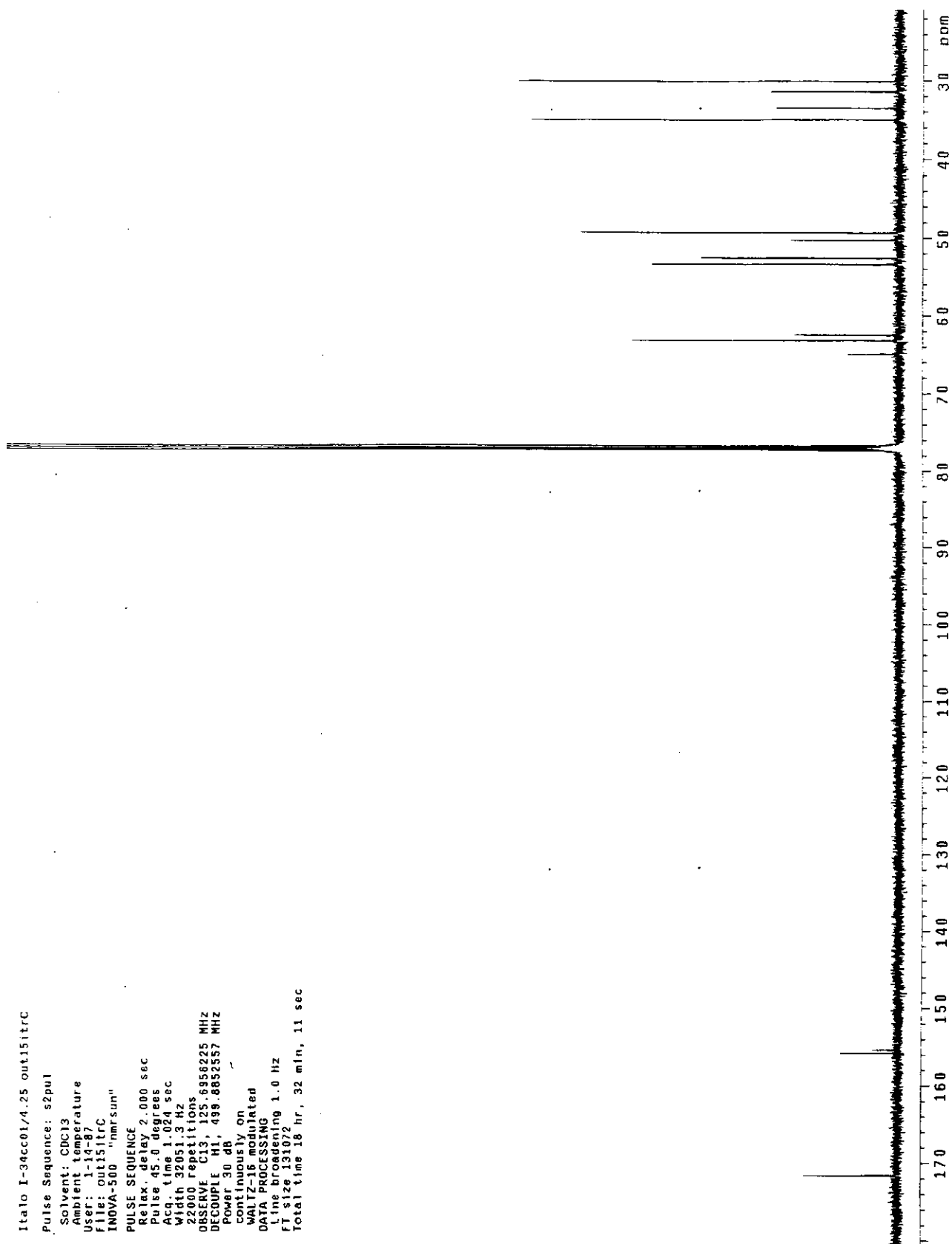
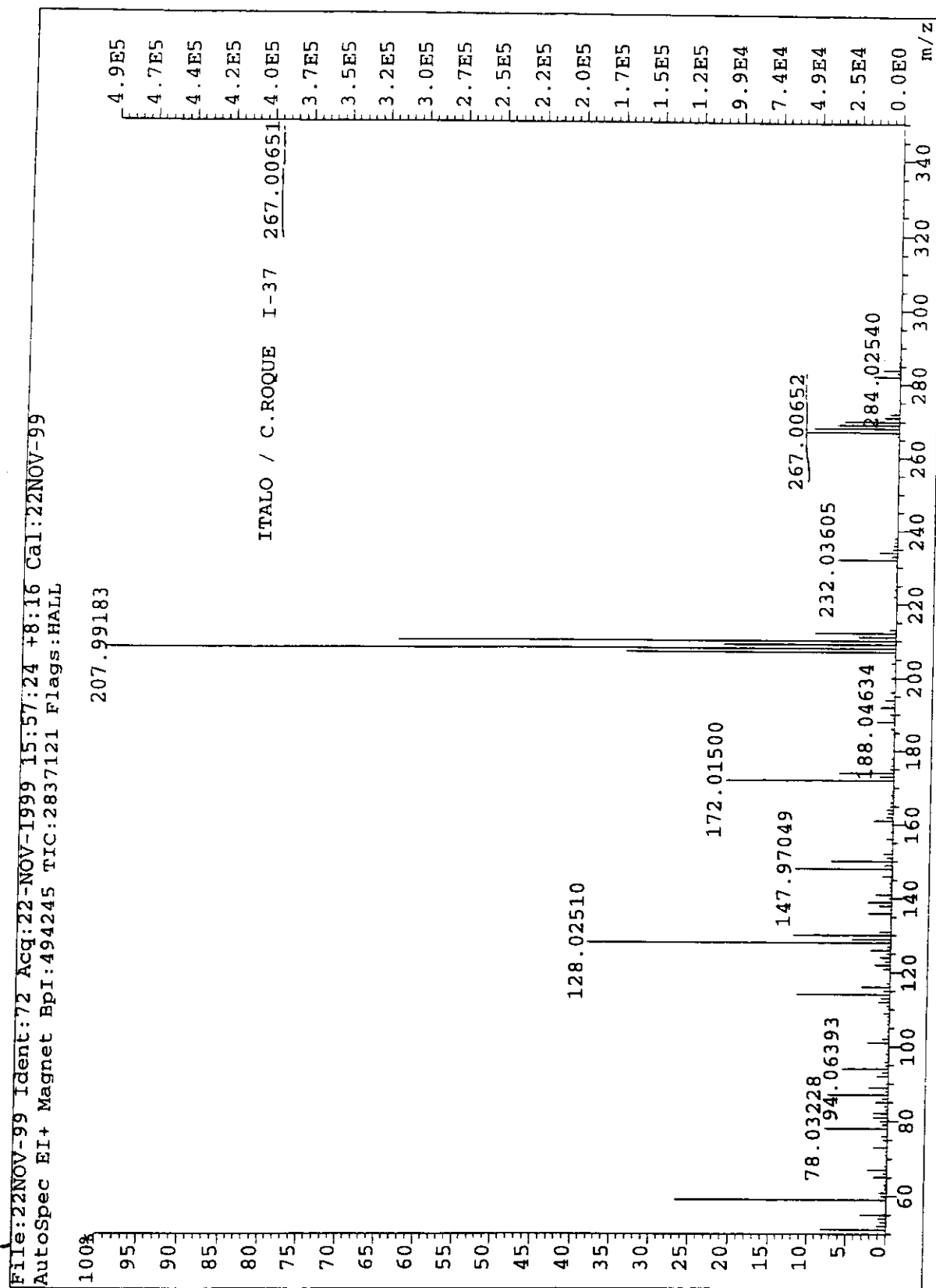


Figura 5.16: Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) de 34 à temperatura ambiente.

Figura 5.17: Espectro de massas de alta resolução (ionização por impacto de elétrons) de 34.



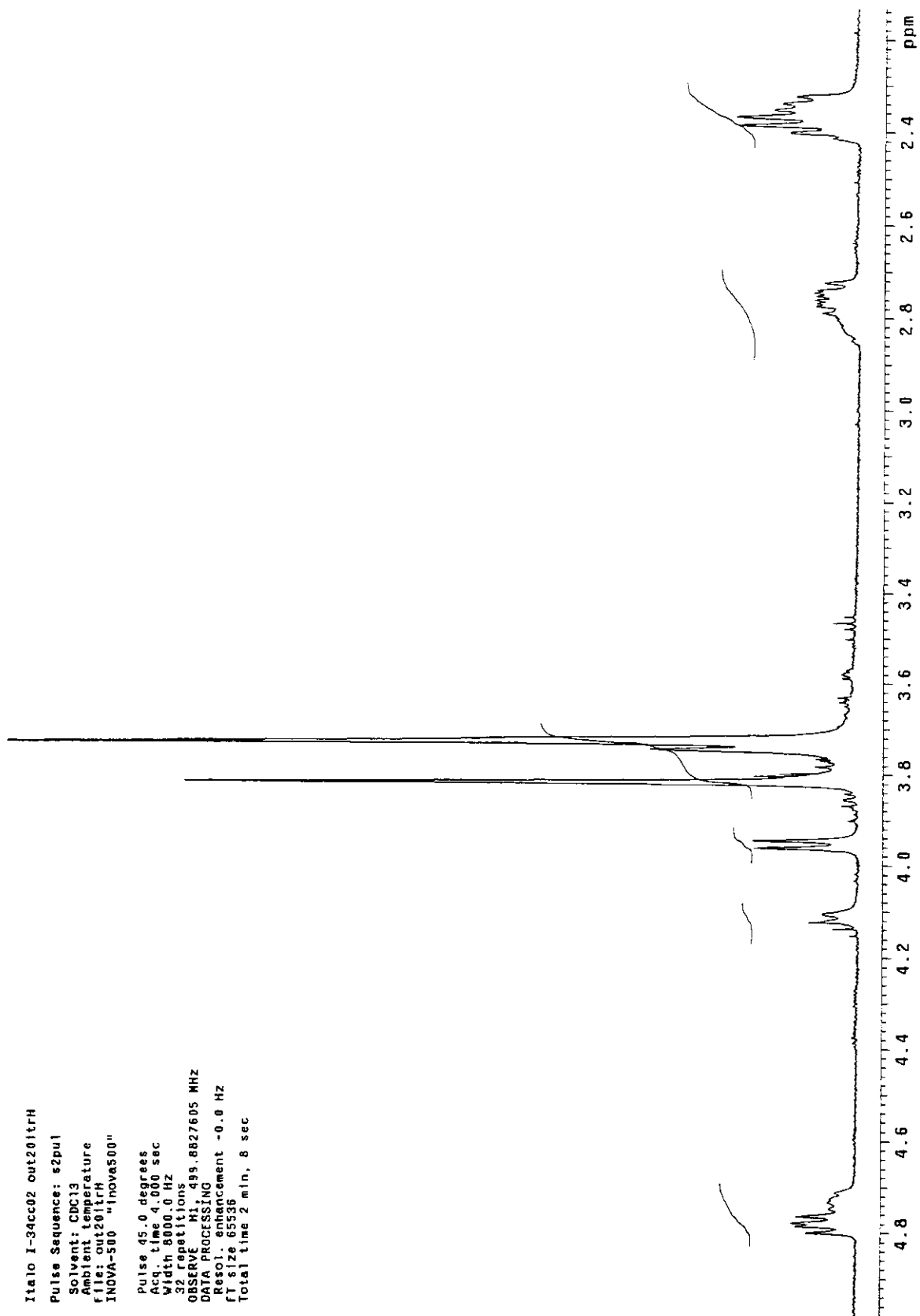


Figura 5.18: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de **35** à temperatura ambiente.



Figura 5.19: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, C_6D_6) de **35** à temperatura ambiente.

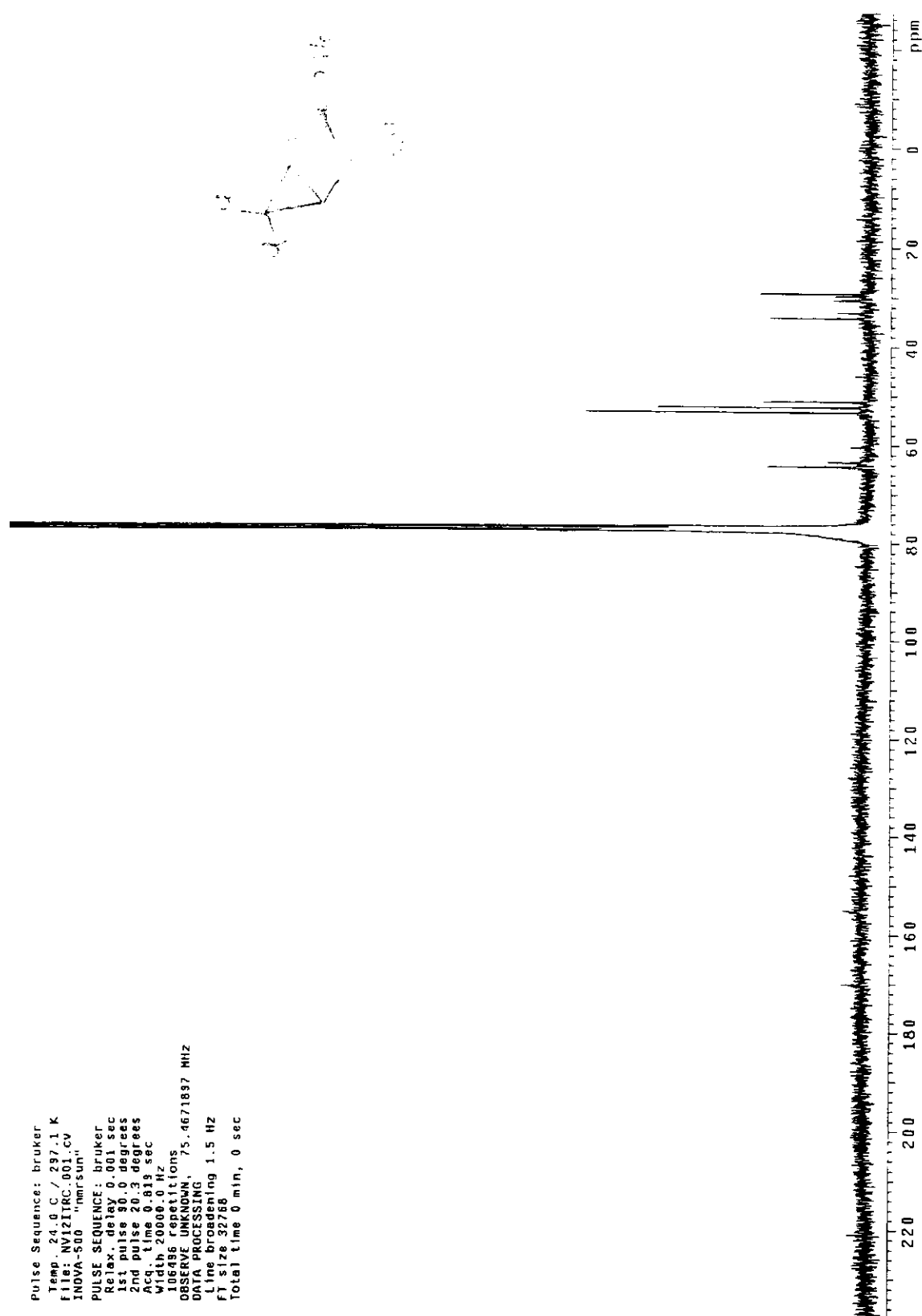


Figura 5.20: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **35** à temperatura ambiente.

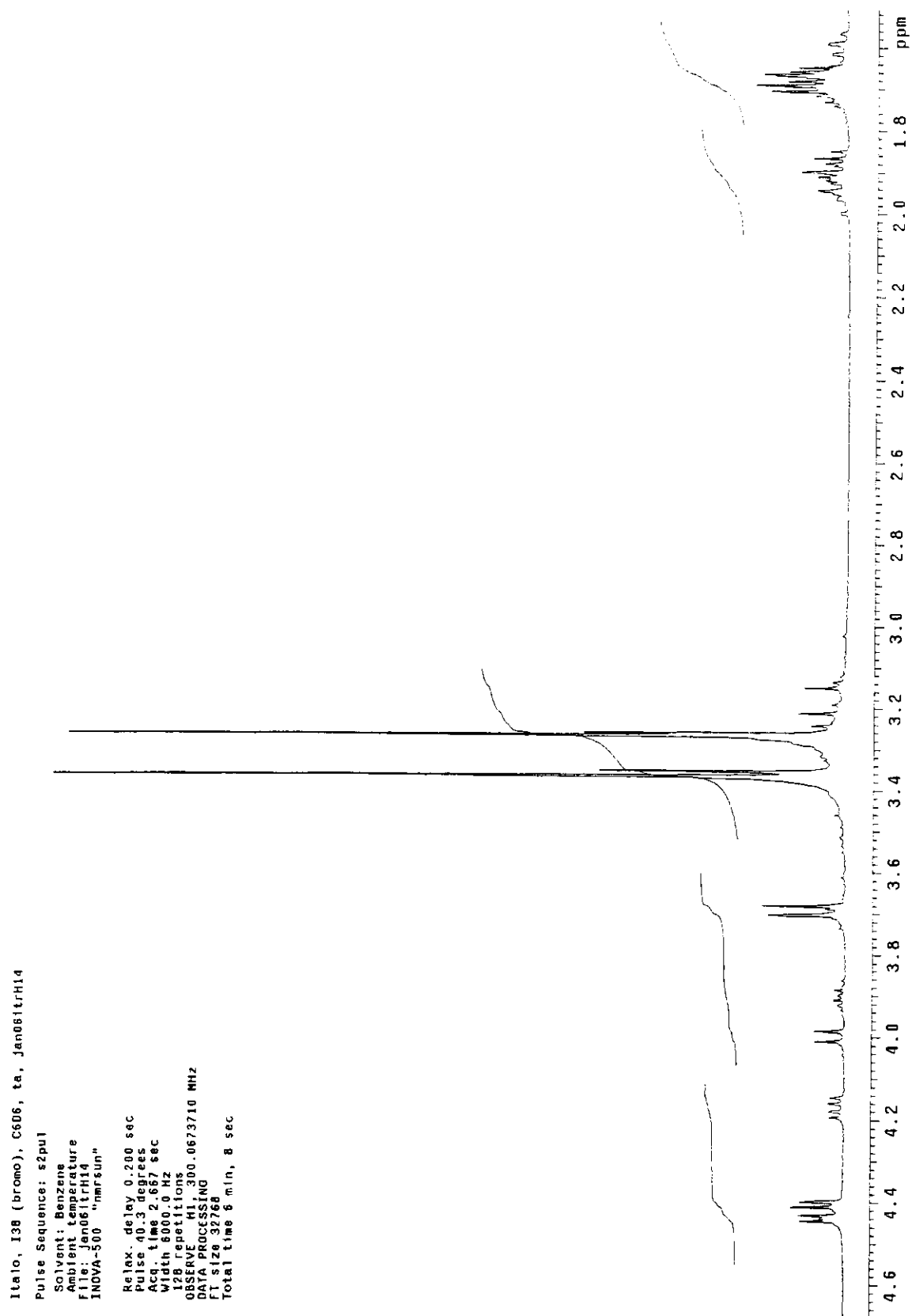


Figura 5.21: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, C_6D_6) de **38** à temperatura ambiente.

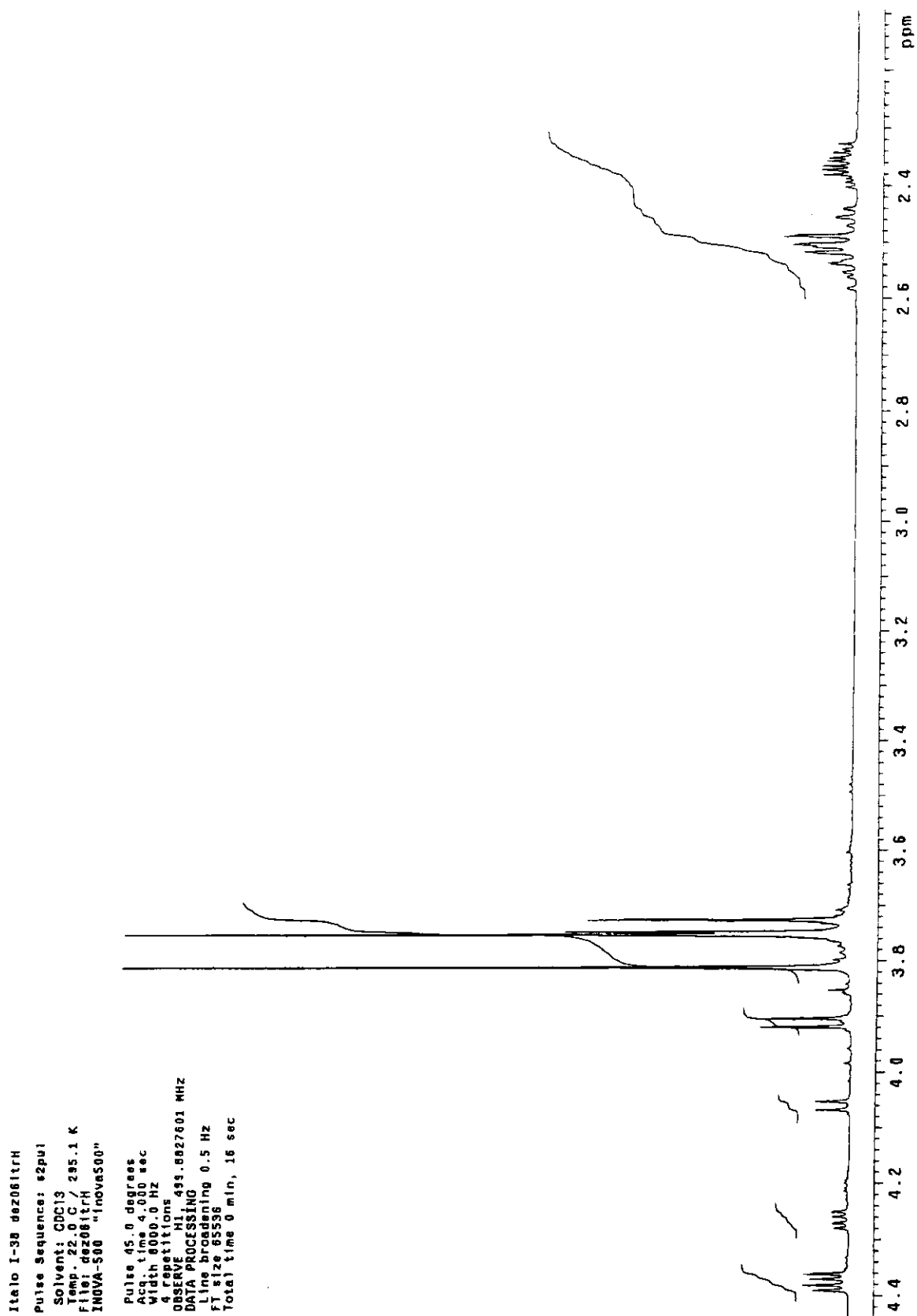


Figura 5.22: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **38** à temperatura ambiente.

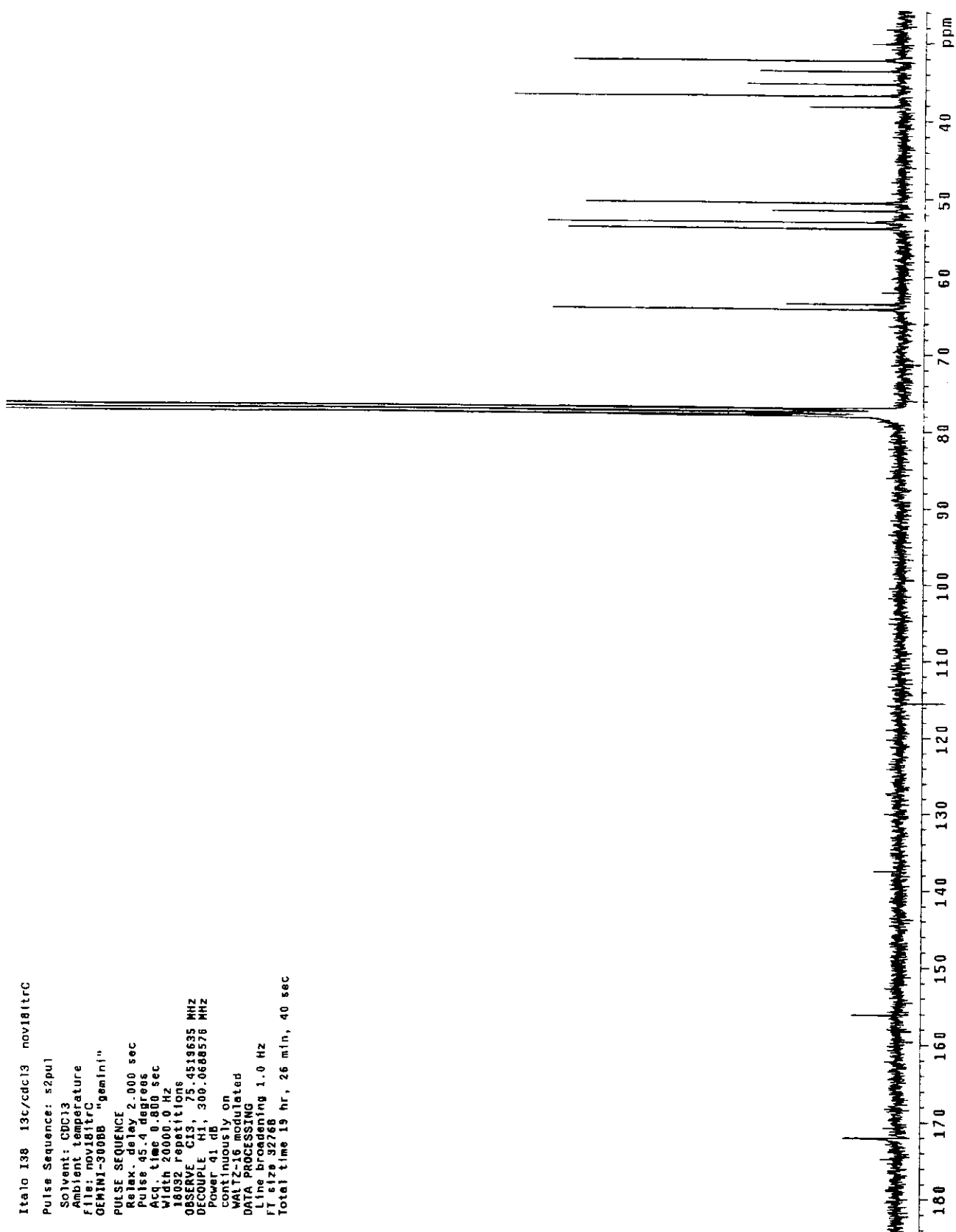


Figura 5.23: Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) de **38** à temperatura ambiente.

Italo, t-OH-Pro, CDCl₃, ta, out301trH2

Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: CDCl₃

Ambient temperature

File: out301trH2

INOVA-500 "harsun"

Relax. delay 0.200 sec

Pulse 31.3 degrees

Acq. time 2.667 sec

Width 6000.0 Hz

16 repetitions

OBSERVE H1, 300.0673435 MHz

DATA PROCESSING

FT size 32768

Total time 0 min, 46 sec

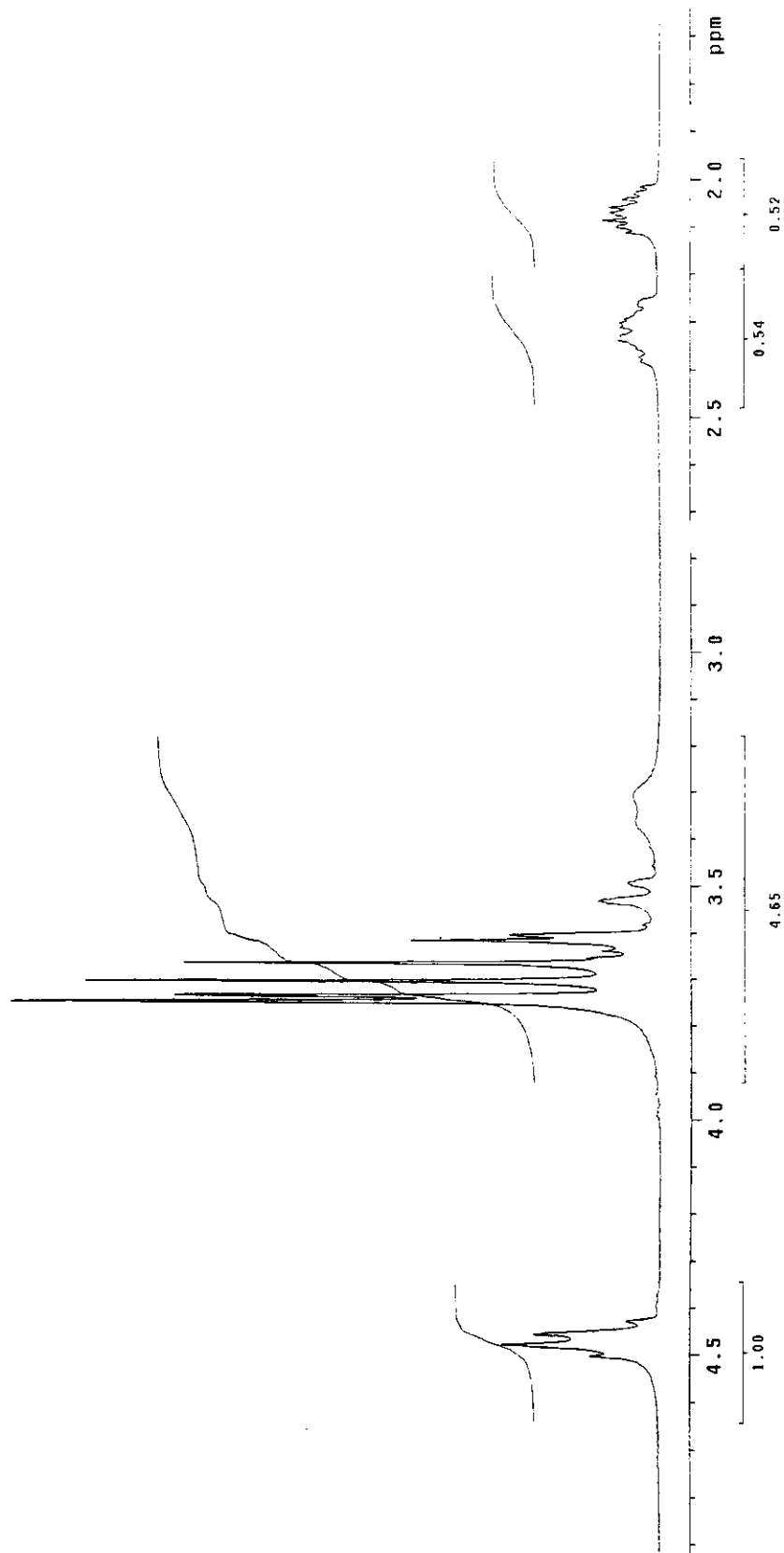


Figura 5.24: Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) de **40** à temperatura ambiente.

Italo, PRO-QH, C6D6, ta, Jan051trH1

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: Benzene

Ambient temperature

File: Jan051trH1

INOVA-500 "mrsun"

Relax. delay 0.200 sec

Pulse 40.3 degrees

Acq. time 2.667 sec

Width 6000.0 Hz

32 repetitions

OBSERVE H1, 300.0673748 MHz

DATA PROCESSING

FT size 32768

Total time 1 min, 32 sec

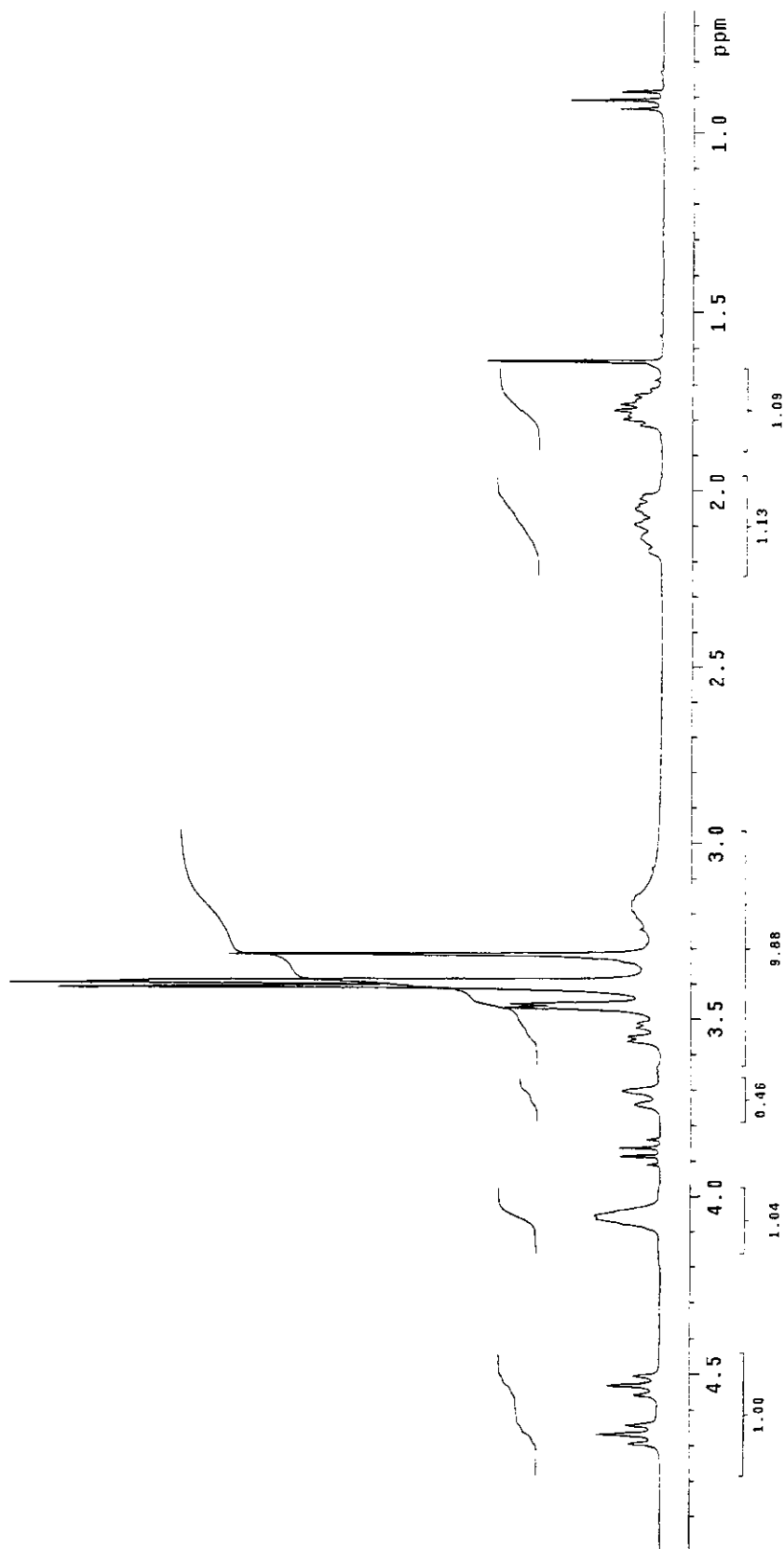


Figura 5.25: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, C_6D_6) de **40** à temperatura ambiente.

Italo, t-OH-Pro, CDC13, ta, out301trc2

Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: CDC13

Ambient temperature

File: out301trc2

INNOVA-500 "nmrSun"

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 45.4 degrees

Acq. time 0.800 sec

Width 20000.0 Hz

320 repetitions

OBSERVE C13, 75.4520066 MHz

DECOUPLE H1, 300.0688576 MHz

Power 61 dB,

continuously on

WALTZ-16 simulated

DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

File size 32768

Total time 3 hr, 54 min, 4 sec

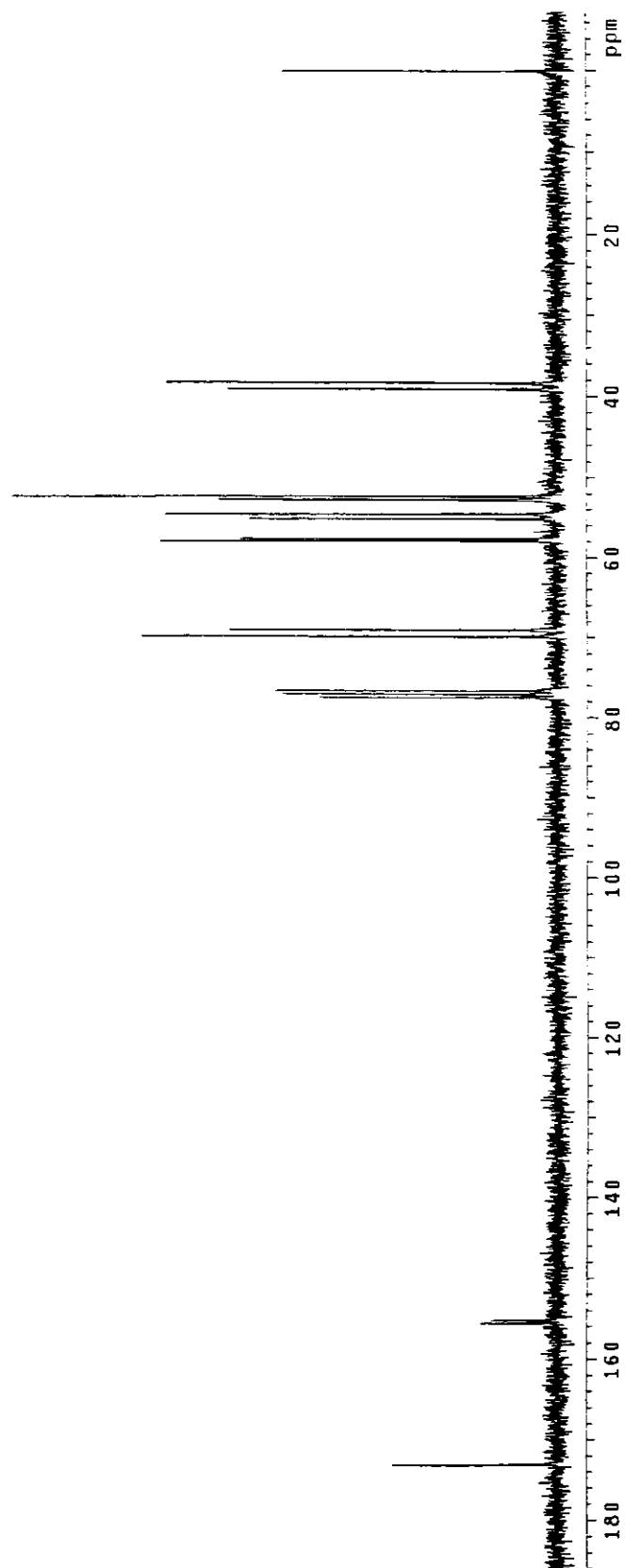


Figura 5.26: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **40** à temperatura ambiente.

Italo, I.60, C6D6, ta, mai02itrH1

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: Benzene

Ambient temperature

File: mai02itrH1

INOVA-300 "nmrSun"

Relax. delay 0.200 sec

Pulse 31.3 degrees

Acq. time 2.667 sec

Width 6000.0 Hz

128 repetitions

OBSERVE H1, 300.0673668 MHz

DATA PROCESSING

FT size 32768

Total time 6 min, 8 sec

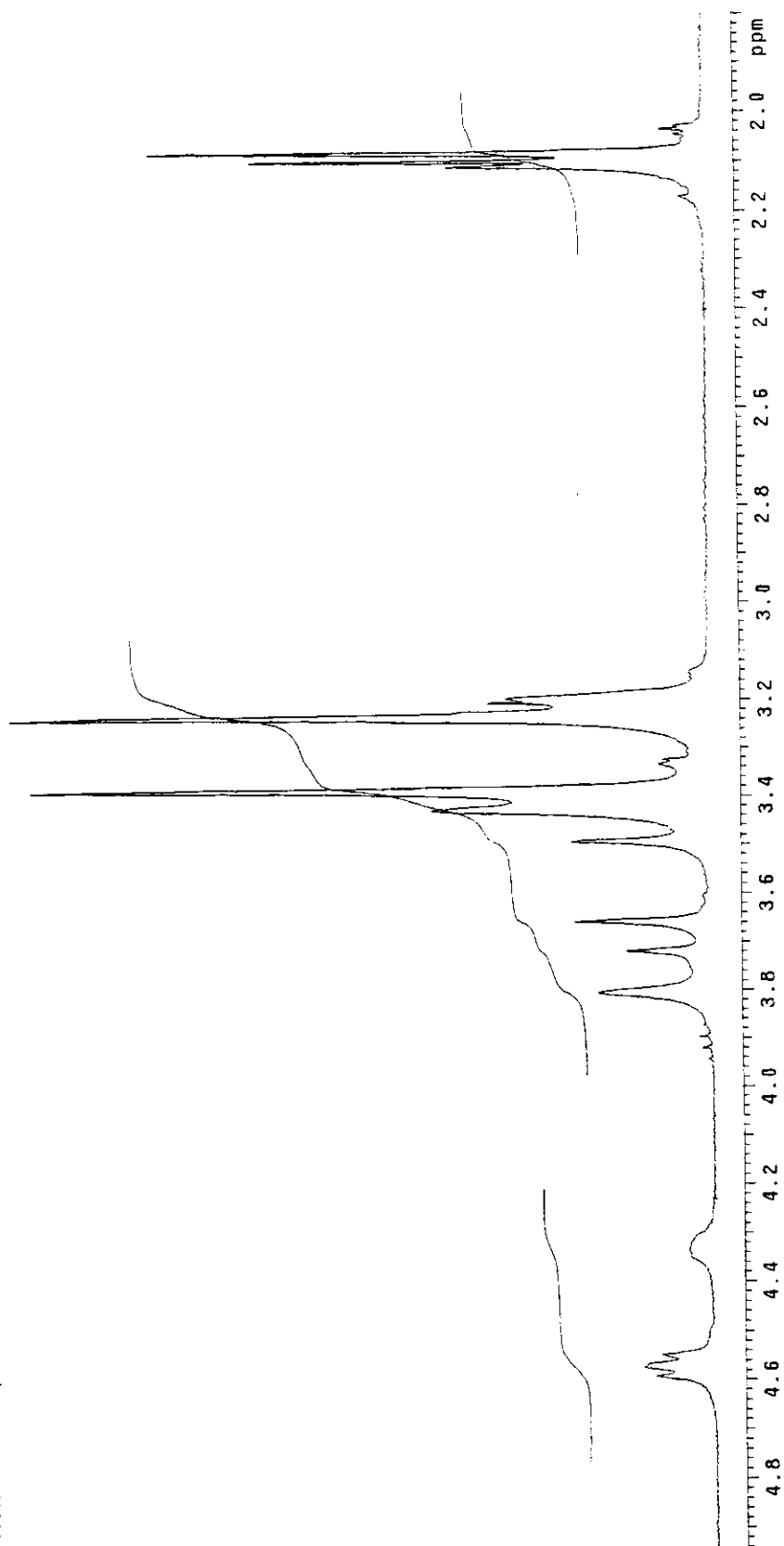


Figura 5.27: Espectro de RMN ^1H (300 MHz) de **41** à temperatura ambiente.

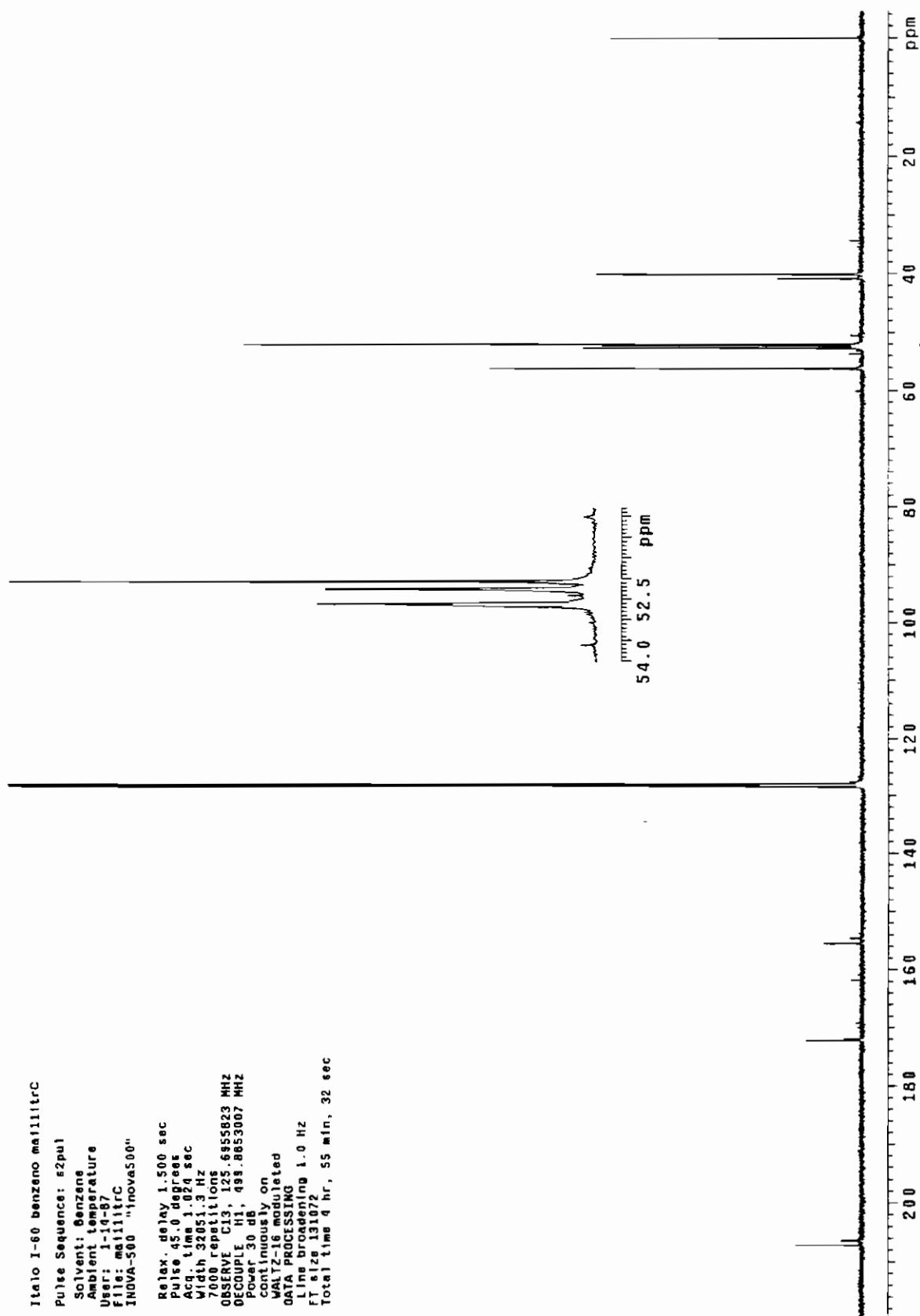


Figura 5.28: Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, C_6D_6) de **41** à temperatura ambiente.

Italo, I.62, C6D6, ta, ma131trH1
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: Benzene
Acq. time 2.667 sec
File: ma131trH1
INOVA-500 "nmrsum"
Relax. delay 0.200 sec
Pulse 31.3 degrees
Acq. time 2.667 sec
Width 6000.0 Hz
128 repetitions
OBSERVE H1, 300.0673707 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 6 min, 8 sec

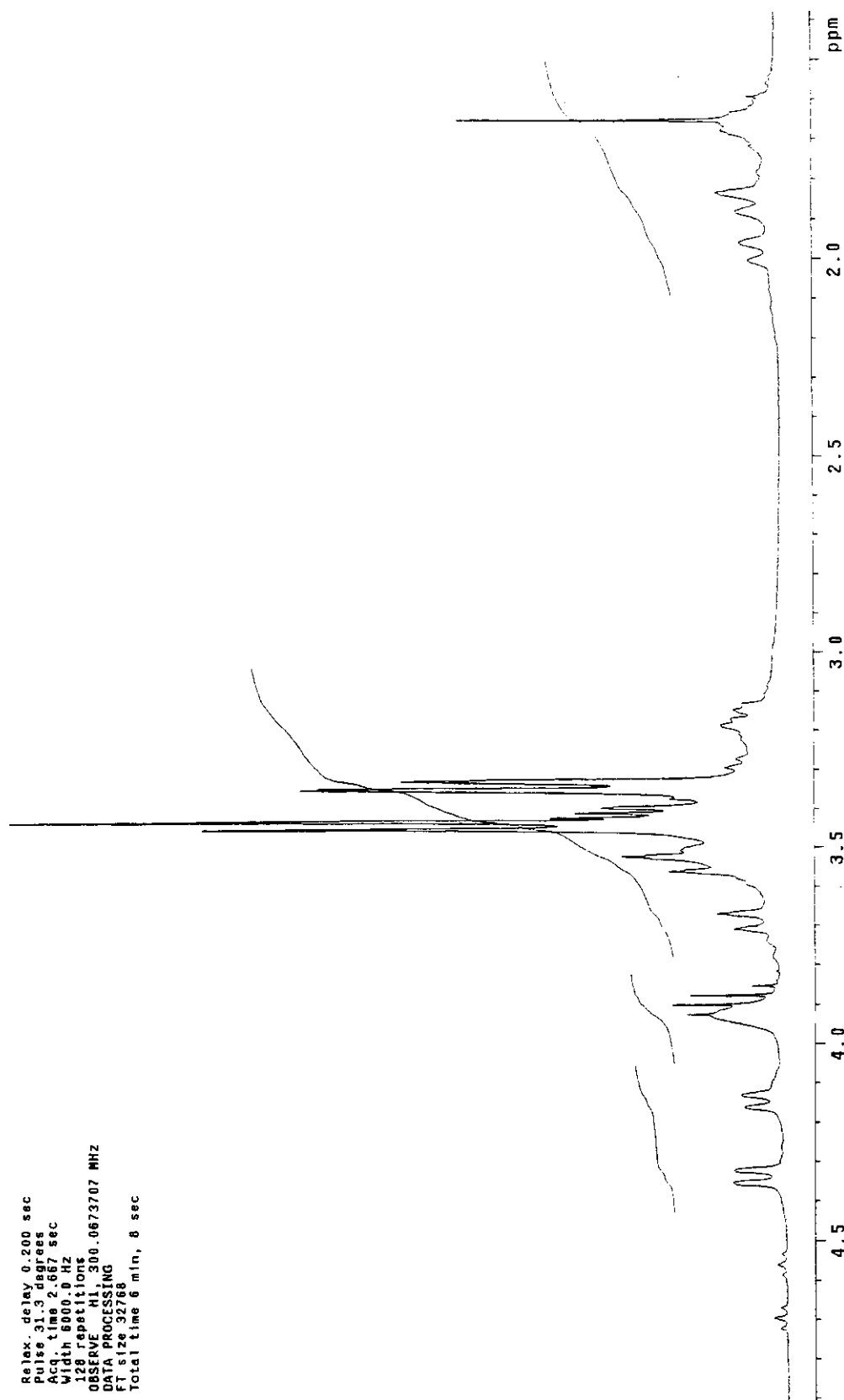


Figura 5.29: Espectro de RMN ¹H (300 MHz, C₆D₆) de **42** à temperatura ambiente.

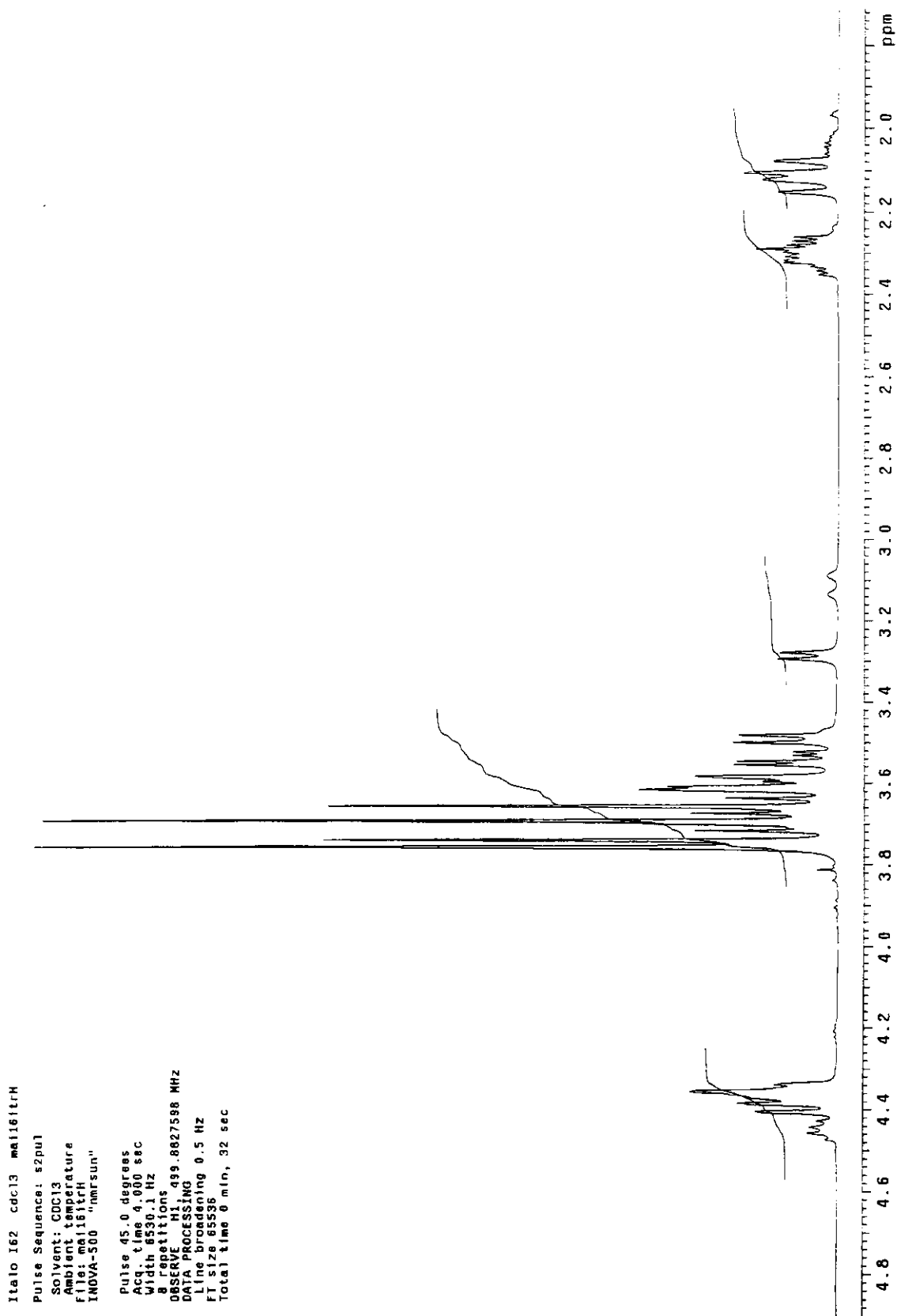


Figura 5.30: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de **42** à temperatura ambiente.

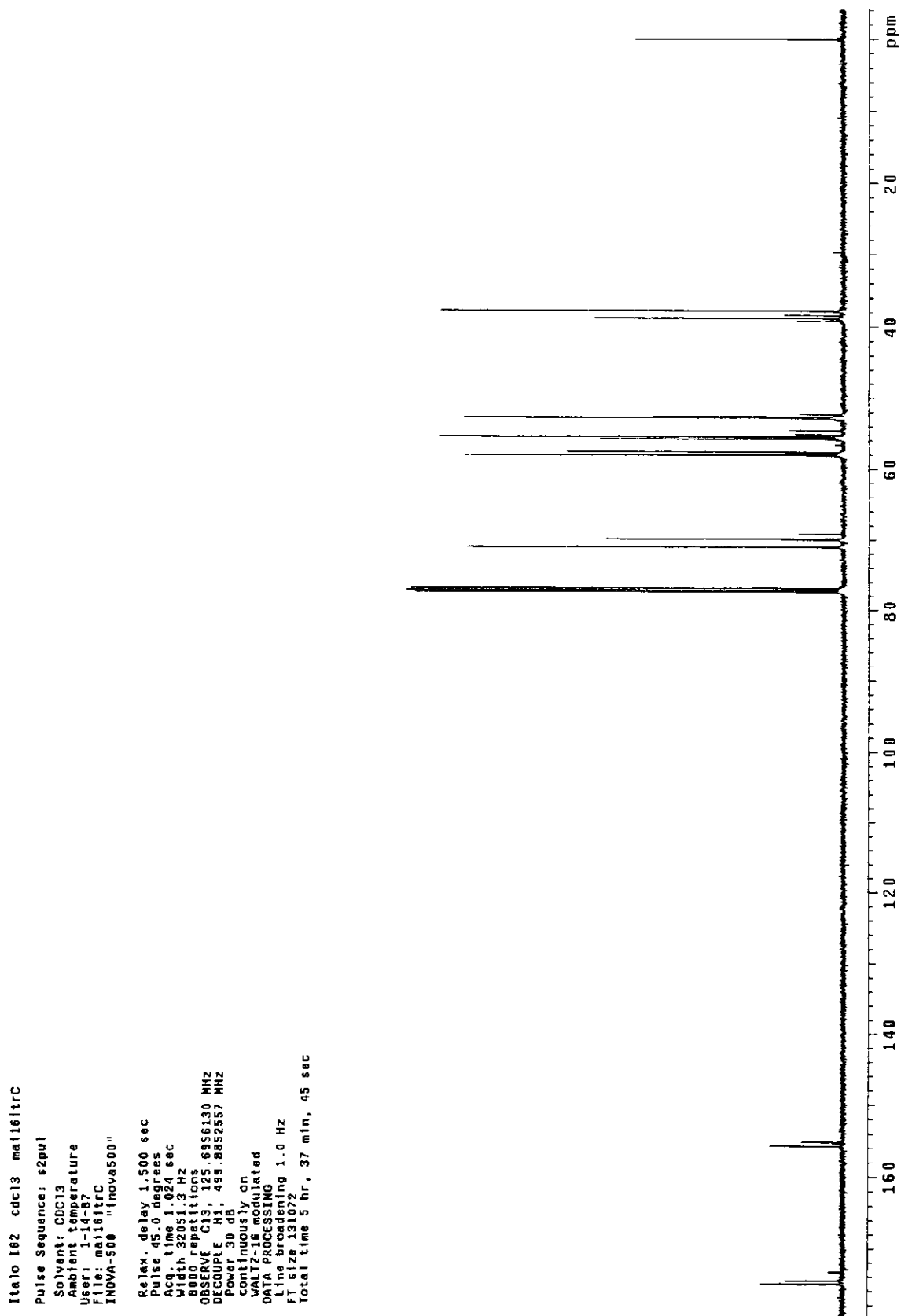


Figura 5.31: Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) de **42** à temperatura ambiente.

Italo F-PRO C606 Jul04ltrH
 Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: Benzene
 Ambient temperature
 File: Jul04ltrH
 INOVA-500 "nmrsun"
 Pulse 71.5 degrees
 Acq. time 3.277 sec
 Width 5727.4 Hz
 16 repetitions
 OBSERVE H1, 493.8627851 MHz
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.2 Hz
 FT size 65536
 Total time 0 min, 52 sec

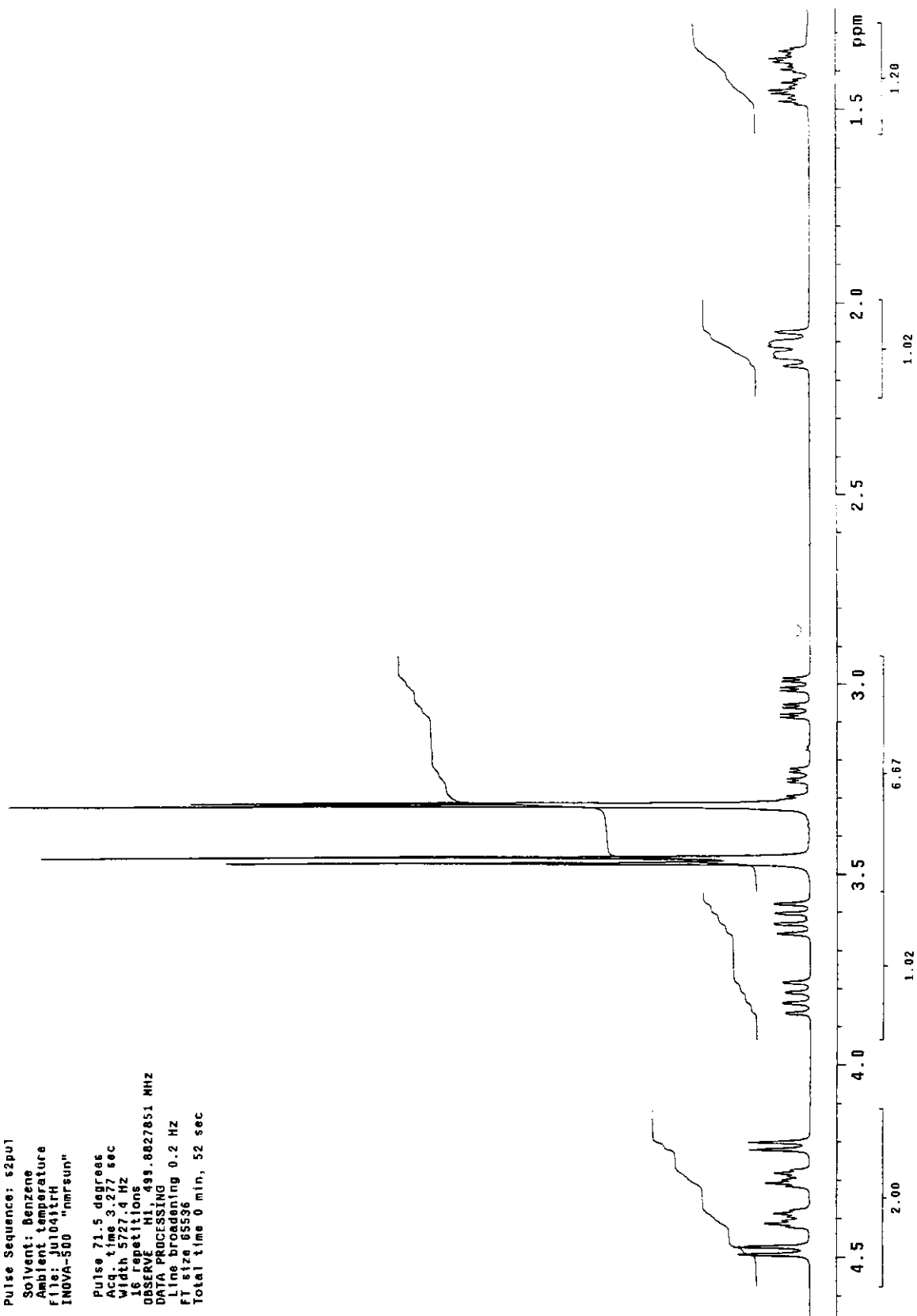


Figura 5.32: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, C_6D_6) de **43** à temperatura ambiente.

Italo F-Pro cdc13 mar271trH
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 File: mar271trH
 INOVA-500 "hmfSun"
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 3.27 sec
 Width 10000.0 Hz
 4 repetitions
 OBSERVE H1 499.8827483 MHz
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.2 Hz
 FT size 65536
 Total time 8 min, 13 sec

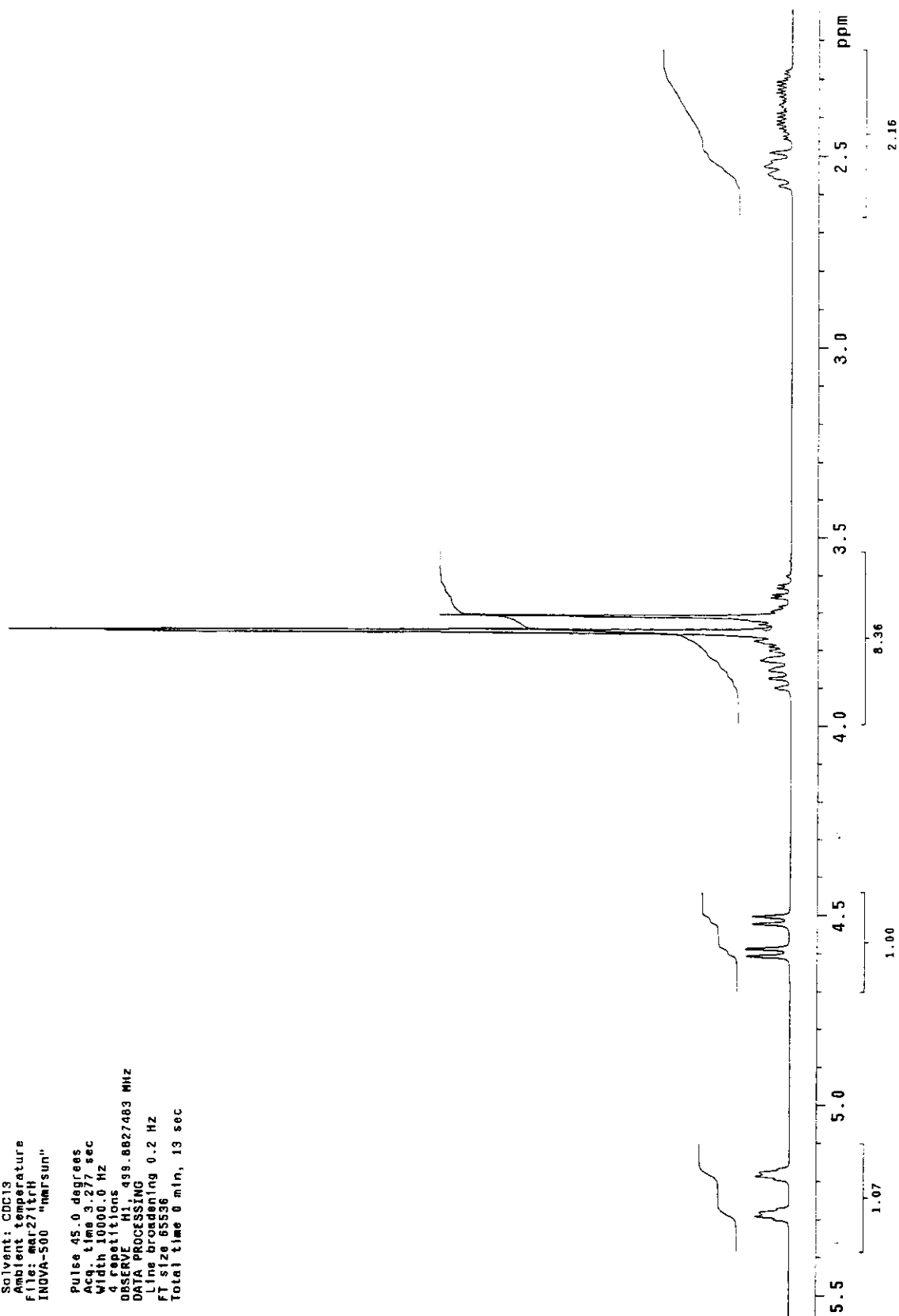


Figura 5.33: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de **43** à temperatura ambiente.

Italo F-Pro cdc13 mar27itrNOESY1D1
 Pulse Sequence: NOESY1D
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 File: mar27itrNOESY1D1
 INOVA-500 "nmrsun"
 Relax delay 5.000 sec
 Pulse 90.0 degrees
 Mixing 0.500 sec
 Acq. time 3.277 sec
 Width 10000.0 Hz
 550 repetitions
 OBSERVE 41 439.6827483 MHz
 DATA PROCESSING 4.0 Hz
 FT size 65536
 Total time 2 hr, 32 min, 38 sec

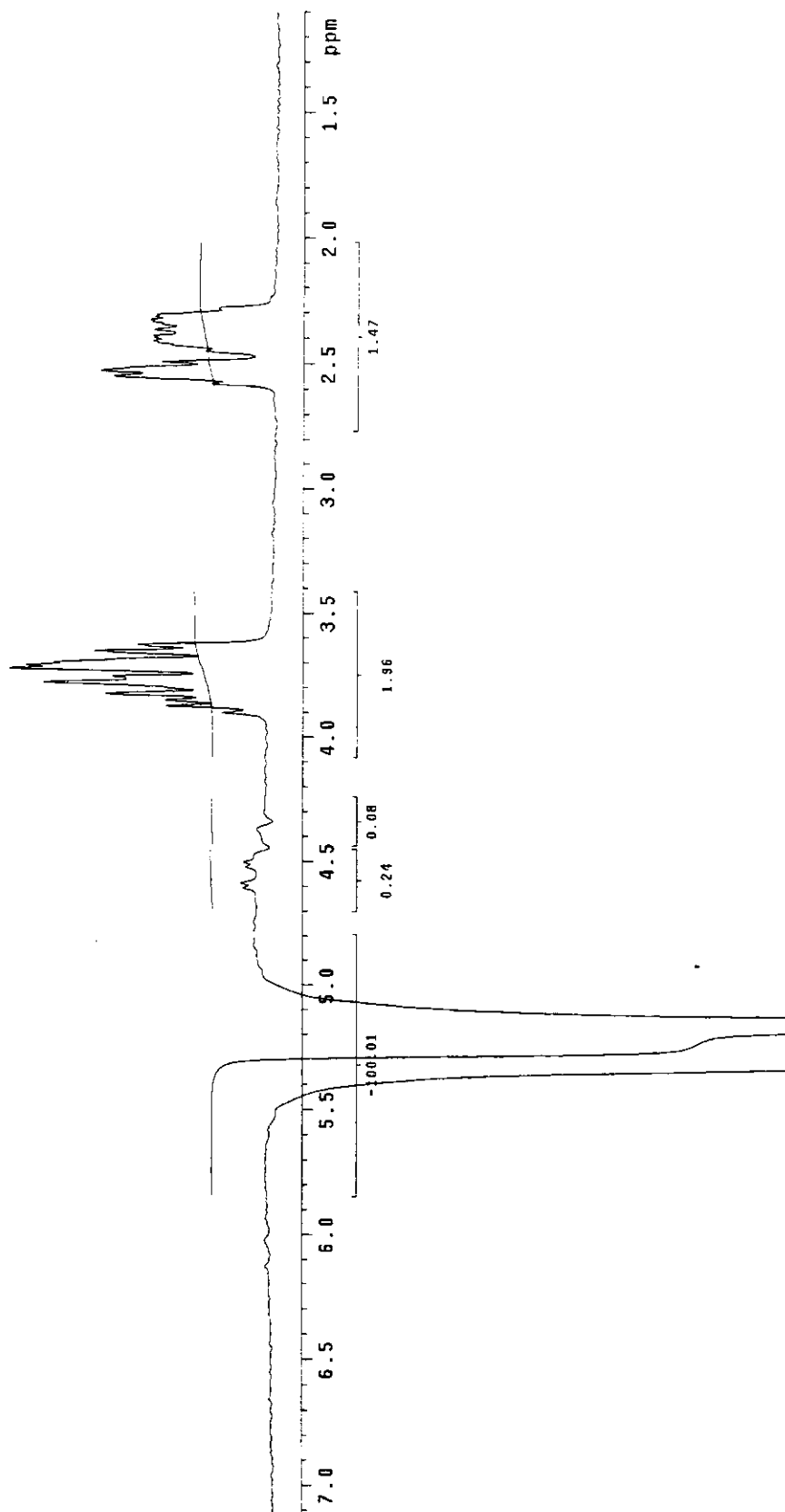


Figura 5.34: Espectro de diferença de nOe de **43** quando o sinal em 5.25 ppm foi irradiado.

Italo F-Pro cdc13 mar27itrNOESY102

Pulse Sequence: NOESY10

Solvent: CDCl₃

Ambient temperature

File: mar27itrNOESY102

INOVA-500 "nmrSun"

Relax. delay 5.000 sec

Pulse 39.0 degrees

Mixing 0.500 sec

Acq. time 3.277 sec

Acq. 10000.0 Hz

1024 repetitions

OBSERVE 4133.8827483 MHz

DATA PROCESSING

F1 26.55586

Total time 2 hr, 36 min, 1 sec

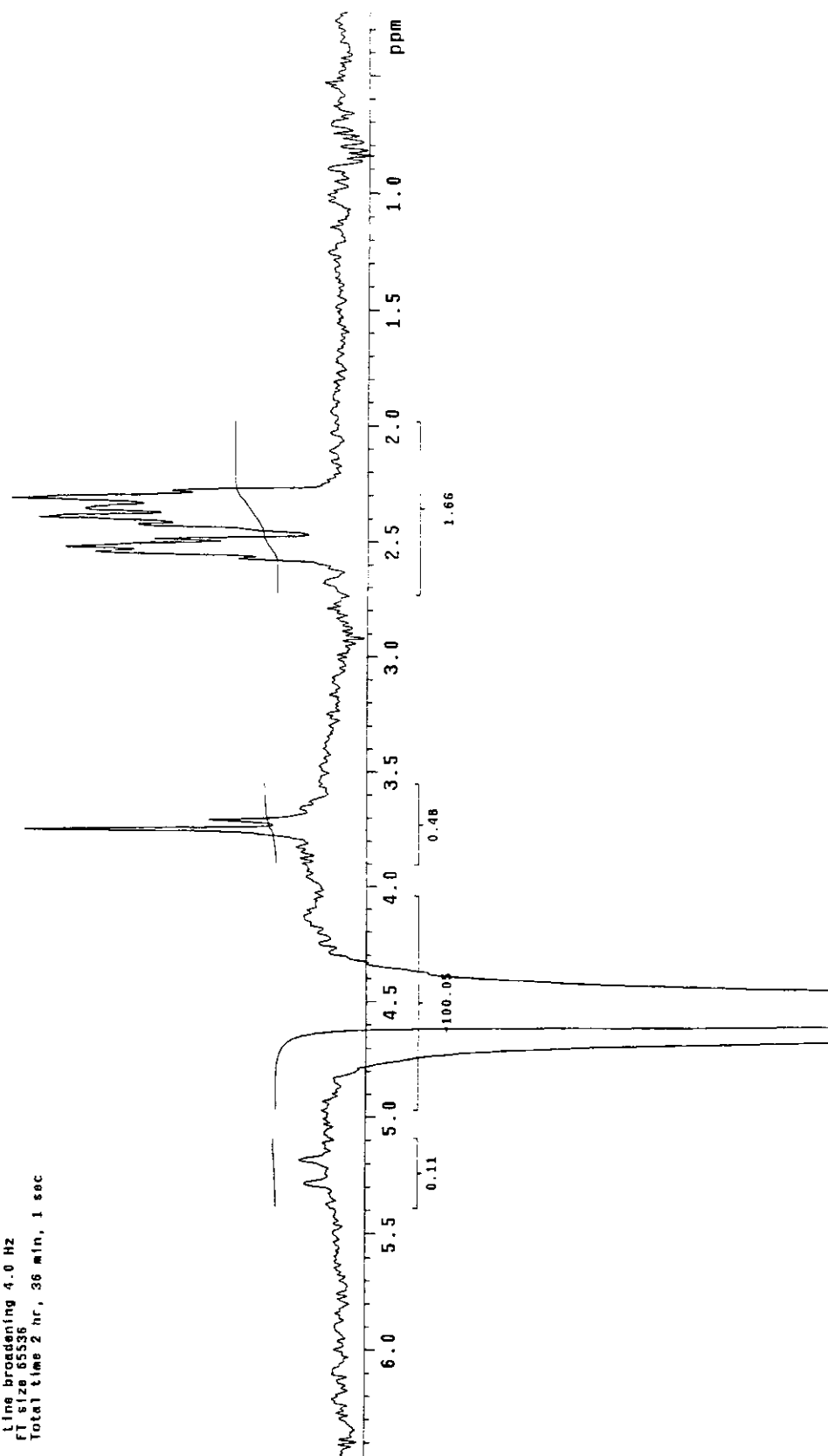


Figura 5.35: Espectro de diferença de nOe de **43** quando o sinal em 4.57 ppm foi irradiado.

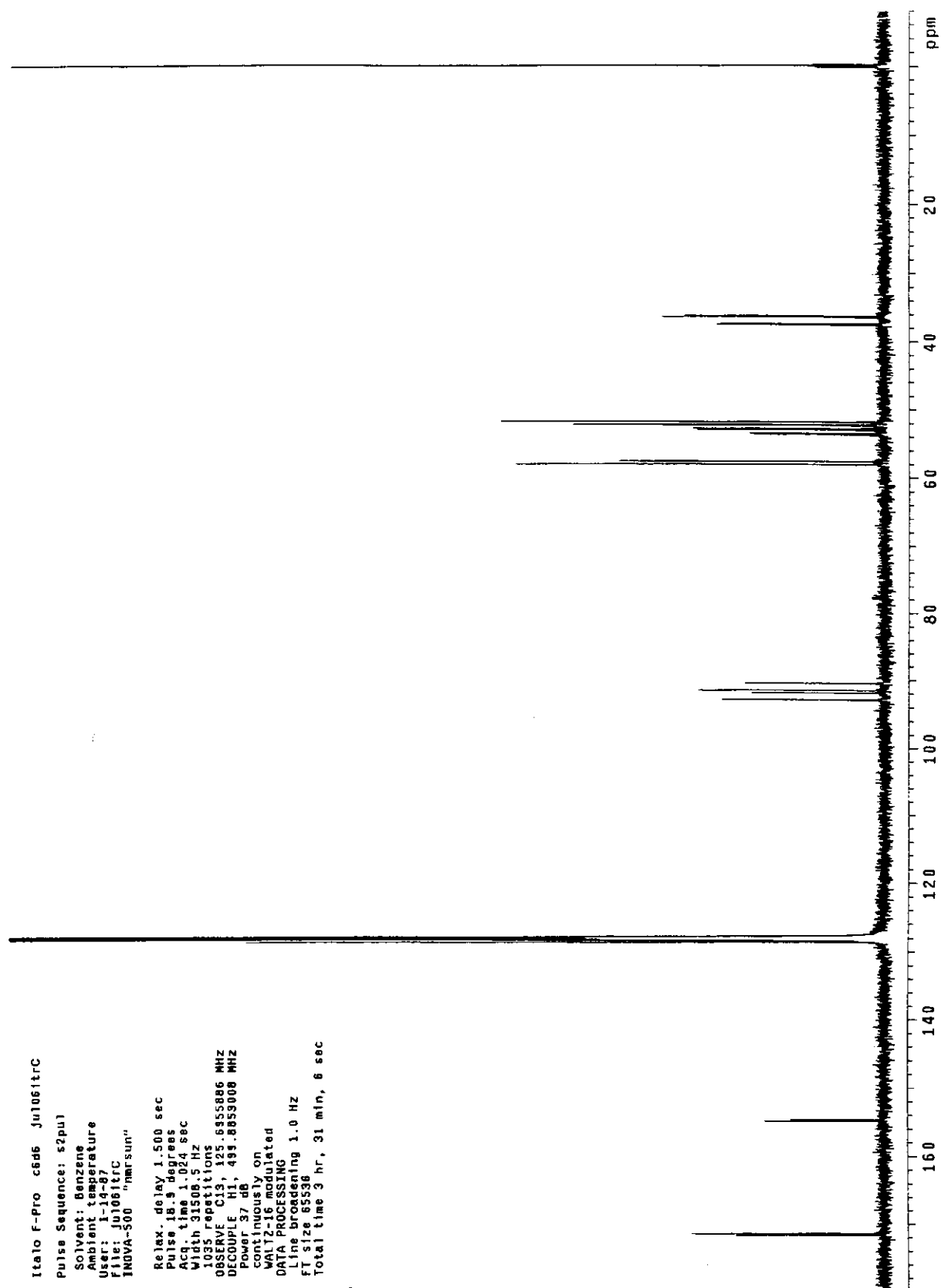


Figura 5.36: Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, C_6D_6) de **43** à temperatura ambiente.

6 – Parte Computacional

6 - Parte computacional

Os compostos apresentados na figura 6.1 tiveram seu equilíbrio conformacional e barreira rotacional da ligação N-C(O) estudados por métodos computacionais.

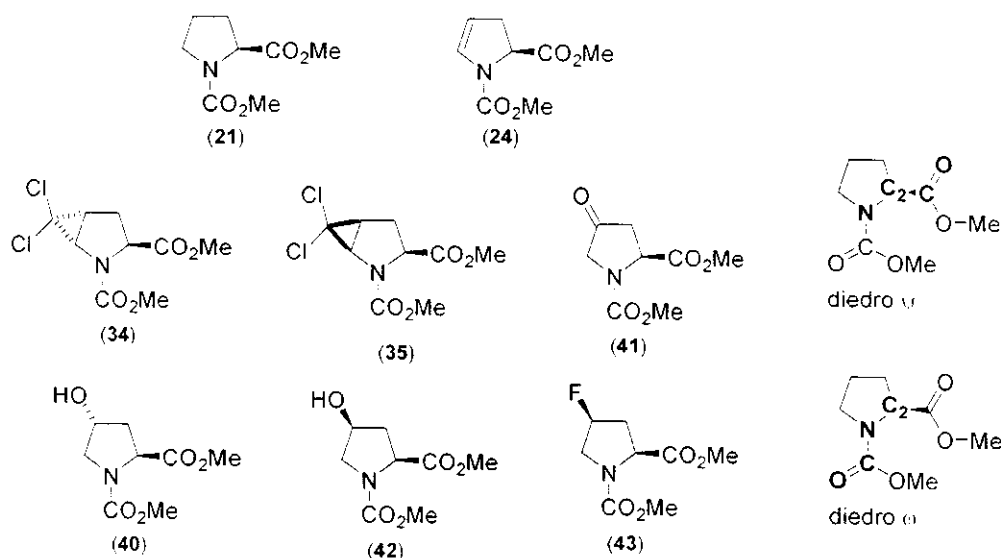


Figura 6.1:

A fim de se minimizar custos computacionais, a estratégia utilizada foi a seguinte:

- 1) utilizando-se o hamiltoniano AM1, segundo implementado no programa PcSpartan Plus, a partir de uma geometria *E* ou *Z* inicial, restringiu-se apenas o ângulo de diedro ψ , definido pelos átomos **N-C2-C(O)-O**, Figura 6.1, de 0 a 360° em incrementos de 30°.
- 2) Construiu-se um gráfico do valor de ΔH_f versus o ângulo de diedro, através do qual se pôde visualizar possíveis mínimos, que foram, então, submetidos a uma otimização de geometria sem qualquer tipo de restrição.
- 3) O mesmo procedimento foi adotado para o outro confôrmere.

- 4) As geometrias de mínimo assim localizadas foram, então, submetidas a otimização (utilizando a keyword OPT) no nível HF/6-31G*, segundo implementado no programa Gaussian 98.
- 5) A partir da geometria otimizada de um dos confôrmeros, variou-se o ângulo de diedro ω , definido pelos átomos **O-C-N-C2**, Figura 6.1, em incrementos de 30°.
- 6) Construiu-se um gráfico do valor de ΔH_f versus o ângulo de diedro, através do qual se puderam visualizar as regiões de máximo. Nessas regiões o diedro ω foi variado em valores de 10°, até que um máximo "definitivo" fosse definido.
- 7) Esses máximos foram, então, otimizados com relação ao diedro ψ .
- 8) Os máximos assim localizados foram submetidos à busca de estado de transição no nível HF/6-31G*, utilizando a keyword TS, segundo implementado no programa Gaussian XX.
- 9) Todas as estruturas foram submetidas à análise vibracional para verificação de seus estados estacionários. Em se tratando de geometrias de equilíbrio, todas as vibrações calculadas eram positivas. No caso dos estados-de-transição, observou-se uma e apenas uma vibração imaginária correspondente à modificação desejada na coordenada de reação. A análise vibracional também serviu para cálculo dos parâmetros termodinâmicos das estruturas. Utilizou-se uma escala de 0,8929, temperatura de 298,15 K e pressão de 1 atm para as correções vibracionais.

Nas páginas seguintes se encontram as matrizes no formato pdb das geometrias finais encontradas para os diversos compostos estudados no nível HF/6-31G*.

Matriz no formato pdb para 21 na geometria Z - endo.

HEADER							
HETATM	1	H	2	2	-0.542	-0.717	-2.439
HETATM	2	N	2	2	-0.543	-0.719	-0.335
HETATM	3	O	2	2	0.593	-0.719	0.556
HETATM	4	O	2	2	1.496	-1.803	-0.056
HETATM	5	O	2	2	1.203	-1.696	-1.557
HETATM	6	O	2	2	-0.294	-1.372	-1.617
HETATM	7	O	2	2	-1.643	-0.011	-0.013
HETATM	8	H	2	2	0.297	-0.951	1.568
HETATM	9	O	2	2	1.296	0.629	0.567
HETATM	10	H	2	2	2.541	-1.657	0.192
HETATM	11	H	2	2	1.186	-2.771	0.324
HETATM	12	H	2	2	1.448	-2.602	-2.098
HETATM	13	H	2	2	1.772	-0.882	-1.989
HETATM	14	H	2	2	-0.897	-2.269	-1.703
HETATM	15	O	2	2	-1.777	0.591	1.015
HETATM	16	O	2	2	-2.570	-0.075	-0.959
HETATM	17	O	2	2	-3.764	0.647	-0.720
HETATM	18	O	2	2	2.031	0.768	1.658
HETATM	19	O	2	2	1.245	1.434	-0.305
HETATM	20	O	2	2	2.764	1.974	1.790
HETATM	21	H	2	2	3.276	1.904	2.738
HETATM	22	H	2	2	2.094	2.822	1.790
HETATM	23	H	2	2	3.475	2.077	0.985
HETATM	24	H	2	2	-3.553	1.699	-0.601
HETATM	25	H	2	2	-4.258	0.279	0.167
HETATM	26	H	2	2	-4.382	0.484	-1.589

Matriz no formato pdb para 21 na geometria Z - exo.

HEADER							
HETATM	1	H	2	2	-0.710	-0.789	-2.398
HETATM	2	N	2	2	-0.570	-0.685	-0.302
HETATM	3	O	2	2	0.793	-0.701	0.185
HETATM	4	O	2	2	1.531	-1.590	-0.843
HETATM	5	O	2	2	0.414	-2.414	-1.491
HETATM	6	O	2	2	-0.761	-1.440	-1.531
HETATM	7	O	2	2	-1.500	0.040	0.348
HETATM	8	H	2	2	0.939	-1.116	1.182
HETATM	9	O	2	2	1.404	0.690	0.214
HETATM	10	H	2	2	2.006	-0.968	-1.593
HETATM	11	H	2	2	2.297	-2.194	-0.375
HETATM	12	H	2	2	0.162	-3.265	-0.866
HETATM	13	H	2	2	0.684	-2.785	-2.472
HETATM	14	H	2	2	-1.722	-1.933	-1.531
HETATM	15	O	2	2	-1.289	0.635	1.367
HETATM	16	O	2	2	-2.678	0.008	-0.259
HETATM	17	O	2	2	-3.719	0.751	0.350
HETATM	18	H	2	2	-3.454	1.796	0.406
HETATM	19	H	2	2	-3.920	0.378	1.343
HETATM	20	H	2	2	-4.582	0.615	-0.283
HETATM	21	O	2	2	1.147	1.555	-0.558
HETATM	22	O	2	2	2.319	0.787	1.161
HETATM	23	O	2	2	2.989	2.030	1.279
HETATM	24	H	2	2	2.180	2.819	1.486
HETATM	25	H	2	2	3.526	2.259	0.370
HETATM	26	H	2	2	3.676	1.918	2.103

Matriz no formato pdb para 21 na geometria *E* - *endo*.

```

HEADER
HETATM      1  H      2      2      0.369  0.863 -1.451
HETATM      2  N      2      2      0.370  0.863  0.648
HETATM      3  C      2      2      1.451  0.863  1.628
HETATM      4  O      2      2      2.546  0.044  0.939
HETATM      5  O      2      2      2.264  0.246 -0.553
HETATM      6  O      2      2      0.725  0.273 -0.620
HETATM      7  O      2      2     -0.860  1.229  1.000
HETATM      8  H      2      2      1.118  0.427  2.559
HETATM      9  H      2      2      1.773  1.080  1.930
HETATM     10  H      2      2      3.541  0.363  1.024
HETATM     11  H      2      2      2.441 -1.003  2.199
HETATM     12  H      2      2      2.695 -0.516 -1.187
HETATM     13  H      2      2      2.642  1.207 -0.984
HETATM     14  C      2      2      0.168 -1.138 -0.774
HETATM     15  O      2      2     -1.184  1.655  2.076
HETATM     16  O      2      2     -1.737  1.076 -0.005
HETATM     17  O      2      2     -3.087  1.406  0.266
HETATM     18  H      2      2     -3.175  2.446  0.544
HETATM     19  H      2      2     -3.475  0.788  1.062
HETATM     20  H      2      2     -3.624  1.216 -0.651
HETATM     21  O      2      2     -0.207 -1.826  0.115
HETATM     22  O      2      2      0.199 -1.513 -2.042
HETATM     23  O      2      2     -0.254 -2.825 -1.333
HETATM     24  H      2      2     -1.285 -2.942 -2.035
HETATM     25  H      2      2      0.352 -3.557 -1.620
HETATM     26  H      2      2     -0.156 -2.940 -3.401

```

Matriz no formato pdb para 21 na geometria *E* - *exo*.

```

HEADER
HETATM      1  H      2      2      0.549  0.748 -1.411
HETATM      2  N      2      2      0.495  0.740  0.684
HETATM      3  C      2      2      1.655  0.824  1.537
HETATM      4  C      2      2      2.810  0.732  0.564
HETATM      5  C      2      2      2.279 -0.233 -0.500
HETATM      6  C      2      2      0.766  0.091 -0.580
HETATM      7  C      2      2     -0.715  1.193  1.072
HETATM      8  H      2      2      1.667 -0.001  2.263
HETATM      9  H      2      2      1.634  1.747  2.116
HETATM     10  H      2      2      2.998  1.708  0.107
HETATM     11  H      2      2      3.729  0.384  1.018
HETATM     12  H      2      2      2.418 -1.255 -0.167
HETATM     13  H      2      2      2.760 -0.129 -1.463
HETATM     14  C      2      2     -0.028 -1.189 -0.768
HETATM     15  O      2      2     -0.952  1.670  2.143
HETATM     16  O      2      2     -1.615  1.069  0.102
HETATM     17  C      2      2     -2.938  1.463  0.417
HETATM     18  H      2      2     -2.969  2.510  0.680
HETATM     19  H      2      2     -3.321  0.875  1.238
HETATM     20  H      2      2     -3.517  1.282 -0.475
HETATM     21  O      2      2     -0.478 -1.853  0.106
HETATM     22  O      2      2     -0.095 -1.509 -2.051
HETATM     23  C      2      2     -0.754 -2.720 -2.377
HETATM     24  H      2      2     -1.782 -2.691 -2.048
HETATM     25  H      2      2     -0.255 -3.559 -1.914
HETATM     26  H      2      2     -0.705 -2.802 -3.452

```

Matriz no formato pdb para 21 na geometria ET_{anti-anti}

```

HEADER
HETATM 1 H 2 2 0.966 0.289 -1.410
HETATM 2 N 2 2 0.682 0.269 0.674
HETATM 3 O 2 2 1.967 0.485 1.237
HETATM 4 O 2 2 2.898 -0.292 0.714
HETATM 5 O 2 2 2.297 -1.160 -0.354
HETATM 6 O 2 2 0.926 -0.497 -0.570
HETATM 7 O 2 2 -0.108 1.437 0.520
HETATM 8 H 2 2 -1.738 3.089 1.437
HETATM 9 H 2 2 2.037 1.195 2.044
HETATM 10 H 2 2 3.917 -0.336 1.043
HETATM 11 H 2 2 -3.054 0.105 1.541
HETATM 12 H 2 2 2.179 -0.182 -0.016
HETATM 13 H 2 2 2.870 -1.183 -1.274
HETATM 14 O 2 2 -0.212 -1.473 -0.809
HETATM 15 O 2 2 0.242 2.414 -0.056
HETATM 16 O 2 2 -1.070 1.308 1.116
HETATM 17 O 2 2 -2.167 2.398 1.001
HETATM 18 H 2 2 -2.402 2.585 -0.037
HETATM 19 O 2 2 -0.139 -2.654 -0.724
HETATM 20 O 2 2 -1.317 -0.825 -1.140
HETATM 21 O 2 2 -2.490 -1.600 -1.323
HETATM 22 H 2 2 -2.736 -2.129 -0.414
HETATM 23 H 2 2 -2.352 -2.308 -0.126
HETATM 24 H 2 2 -3.271 -0.898 -1.571

```

Matriz no formato pdb para 21 na geometria ET_{anti-syn}

```

HEADER
HETATM 1 H 2 2 1.078 0.795 -1.687
HETATM 2 N 2 2 0.463 1.149 0.239
HETATM 3 O 2 2 1.799 1.531 0.722
HETATM 4 O 2 2 2.698 0.280 0.625
HETATM 5 O 2 2 1.959 -0.655 -0.354
HETATM 6 O 2 2 0.763 0.202 -0.836
HETATM 7 O 2 2 -0.346 0.648 1.295
HETATM 8 H 2 2 1.738 1.938 1.721
HETATM 9 H 2 2 2.162 2.317 0.069
HETATM 10 H 2 2 -0.712 -2.447 -3.916
HETATM 11 H 2 2 2.803 -0.192 1.592
HETATM 12 H 2 2 1.605 -1.538 0.162
HETATM 13 H 2 2 2.570 -0.974 -1.188
HETATM 14 O 2 2 -0.409 -0.630 -1.296
HETATM 15 O 2 2 -0.013 -0.202 2.059
HETATM 16 O 2 2 -1.478 1.302 1.372
HETATM 17 O 2 2 -2.413 0.839 2.328
HETATM 18 H 2 2 -2.004 0.911 3.326
HETATM 19 H 2 2 -2.680 -0.187 2.119
HETATM 20 H 2 2 -3.275 1.479 2.228
HETATM 21 O 2 2 -1.430 -0.780 -0.709
HETATM 22 O 2 2 -0.133 -1.211 -2.451
HETATM 23 O 2 2 -1.122 -2.073 -2.991
HETATM 24 H 2 2 -2.035 -1.527 -3.179
HETATM 25 H 2 2 -1.325 -2.888 -2.312
HETATM 26 H 2 2 3.690 0.541 0.272

```

Matriz no formato pdb para 21 na geometria ET_{syn-anti}.

```

HEADER
HETATM      1  H      2      2      -0.441 -0.170 -2.904
HETATM      2  N      2      2      -0.354 -0.129 -0.814
HETATM      3  O      2      2      0.979 -0.155 -0.186
HETATM      4  O      2      2      1.918 -0.571 -1.319
HETATM      5  O      2      2      1.055 -1.539 -2.126
HETATM      6  O      2      2      -0.321 -0.873 -2.089
HETATM      7  O      2      2      -1.403 -0.415 0.045
HETATM      8  H      2      2      1.014 -0.877 0.624
HETATM      9  O      2      2      1.279 1.219 0.388
HETATM     10  H      2      2      2.178 0.300 -1.906
HETATM     11  H      2      2      0.830 -1.013 -0.942
HETATM     12  H      2      2      1.016 -2.508 -1.639
HETATM     13  H      2      2      1.416 -1.686 -3.139
HETATM     14  H      2      2      -1.131 -1.591 -2.140
HETATM     15  O      2      2      -2.011 0.384 0.440
HETATM     16  O      2      2      -1.488 -1.703 0.370
HETATM     17  O      2      2      -2.542 -2.102 1.208
HETATM     18  O      2      2      0.686 1.376 1.558
HETATM     19  O      2      2      1.946 2.051 -0.135
HETATM     20  O      2      2      0.766 2.657 0.159
HETATM     21  H      2      2      1.200 2.588 3.074
HETATM     22  H      2      2      0.336 3.404 1.508
HETATM     23  H      2      2      1.796 3.911 0.370
HETATM     24  H      2      2      -3.500 -1.891 0.774
HETATM     25  H      2      2      -2.474 -1.585 2.174
HETATM     26  H      2      2      -2.420 -3.165 1.371

```

Matriz no formato pdb para 21 na geometria ET_{syn-syn}.

```

HEADER
HETATM      1  H      2      2      -0.650 -0.954 -2.846
HETATM      2  N      2      2      -0.502 -0.959 -0.744
HETATM      3  O      2      2      0.681 -0.921 0.114
HETATM      4  O      2      2      1.811 -0.276 -0.725
HETATM      5  O      2      2      1.428 -0.620 -2.179
HETATM      6  O      2      2      0.034 -1.277 -2.073
HETATM      7  O      2      2      -1.393 0.143 -0.727
HETATM      8  H      2      2      0.942 -1.950 0.326
HETATM      9  O      2      2      0.492 -0.215 1.437
HETATM     10  H      2      2      1.816 0.796 -0.578
HETATM     11  H      2      2      2.782 -0.660 -0.437
HETATM     12  H      2      2      2.141 -1.297 -2.637
HETATM     13  H      2      2      1.390 0.276 -2.784
HETATM     14  H      2      2      0.115 -2.356 -2.141
HETATM     15  O      2      2      -2.496 0.088 -0.307
HETATM     16  O      2      2      -0.882 1.224 -1.305
HETATM     17  O      2      2      -1.686 2.389 -1.288
HETATM     18  H      2      2      -1.901 2.675 -0.269
HETATM     19  H      2      2      -2.612 2.219 -1.819
HETATM     20  H      2      2      -1.107 3.155 -1.781
HETATM     21  O      2      2      -0.192 0.742 1.609
HETATM     22  O      2      2      1.246 -0.758 2.375
HETATM     23  O      2      2      1.220 -0.147 3.655
HETATM     24  H      2      2      0.219 -0.166 4.060
HETATM     25  H      2      2      1.562 0.876 3.592
HETATM     26  H      2      2      1.887 -0.729 4.271

```

Matriz no formato pdb para 24 na geometria Z.

```

HEADER
HETATM      1  H      2      2      -0.238 -0.685 -2.797
HETATM      2  N      2      2      -0.238 -0.686 -0.659
HETATM      3  C      2      2      0.777 -0.687 0.376
HETATM      4  C      2      2      2.057 -1.166 -0.370
HETATM      5  C      2      2      1.652 -1.057 -1.823
HETATM      6  C      2      2      0.365 -0.800 -1.922
HETATM      7  C      2      2      -1.532 -0.421 -0.369
HETATM      8  H      2      2      0.503 -1.342 1.189
HETATM      9  C      2      2      0.975 0.711 0.941
HETATM     10  H      2      2      2.917 -0.557 -0.120
HETATM     11  H      2      2      2.302 -2.188 -0.098
HETATM     12  H      2      2      -4.117 -0.846 -0.657
HETATM     13  H      2      2      2.322 -1.196 -2.847
HETATM     14  H      2      2      -4.098 -0.047 -2.239
HETATM     15  O      2      2      -1.943 -0.289 0.746
HETATM     16  O      2      2      -2.284 -0.353 -1.457
HETATM     17  C      2      2      -3.658 -0.072 -1.254
HETATM     18  H      2      2      -3.780 0.861 -0.763
HETATM     19  O      2      2      0.616 1.717 0.429
HETATM     20  O      2      2      1.655 0.655 2.075
HETATM     21  C      2      2      1.942 1.887 2.714
HETATM     22  H      2      2      2.484 1.635 3.611
HETATM     23  H      2      2      1.026 2.405 2.959
HETATM     24  H      2      2      2.546 2.513 2.073

```

Matriz no formato pdb para 24 na geometria E.

```

HEADER
HETATM      1  H      2      2      0.391 0.879 -1.444
HETATM      2  N      2      2      0.393 0.879 0.657
HETATM      3  C      2      2      1.501 0.878 1.518
HETATM      4  C      2      2      2.604 0.527 0.891
HETATM      5  C      2      2      2.315 0.262 -0.569
HETATM      6  C      2      2      0.758 0.290 -0.618
HETATM      7  C      2      2      -0.866 1.169 1.069
HETATM      8  H      2      2      -3.427 0.580 1.154
HETATM      9  H      2      2      1.350 1.156 2.540
HETATM     10  H      2      2      3.578 0.464 1.332
HETATM     11  H      2      2      -3.640 1.120 -0.520
HETATM     12  H      2      2      2.708 -0.684 -0.921
HETATM     13  H      2      2      2.732 1.035 -1.207
HETATM     14  C      2      2      0.194 -1.116 -0.759
HETATM     15  O      2      2      -1.151 1.523 2.173
HETATM     16  O      2      2      -1.734 1.042 0.076
HETATM     17  C      2      2      -3.095 1.275 0.397
HETATM     18  H      2      2      -3.232 2.286 0.750
HETATM     19  O      2      2      -0.309 -1.749 0.108
HETATM     20  O      2      2      0.365 -1.554 -1.996
HETATM     21  C      2      2      -0.082 -2.870 -2.279
HETATM     22  H      2      2      -1.144 -2.953 -2.105
HETATM     23  H      2      2      0.439 -3.587 -1.662
HETATM     24  H      2      2      0.142 -3.039 -3.321

```

Matriz no formato pdb para **34** na geometria Z.

```

HEADER
HETATM      1  H      2      2      2      -0.334      0.574      -1.957
HETATM      2  N      2      2      2      -0.439      0.143      0.141
HETATM      3  C      2      2      2      0.561      0.355      1.164
HETATM      4  C      2      2      2      1.888      -0.102      0.501
HETATM      5  C      2      2      2      1.576      -0.184      -0.990
HETATM      6  C      2      2      2      0.102      -0.303      -1.166
HETATM      7  C      2      2      2      -1.756      0.163      0.481
HETATM      8  H      2      2      2      0.331      -0.235      0.044
HETATM      9  O      2      2      2      0.630      1.881      1.564
HETATM     10  H      2      2      2      2.683      0.617      0.669
HETATM     11  H      2      2      2      2.213      -1.081      0.903
HETATM     12  Cl      2      2      2      0.692      -1.695      -3.206
HETATM     13  H      2      2      2      2.275      0.203      -1.887
HETATM     14  O      2      2      2      0.726      -1.314      -1.495
HETATM     15  O      2      2      2      -2.172      0.333      1.559
HETATM     16  O      2      2      2      -2.515      -0.029      -0.613
HETATM     17  O      2      2      2      -3.918      -0.038      -0.403
HETATM     18  O      2      2      2      1.784      1.938      2.705
HETATM     19  O      2      2      2      0.206      0.723      0.924
HETATM     20  C      2      2      2      1.450      3.277      3.139
HETATM     21  H      2      2      2      1.988      3.176      4.129
HETATM     22  H      2      2      2      0.488      3.737      3.368
HETATM     23  H      2      2      2      2.016      3.575      2.499
HETATM     24  H      2      2      2      -4.237      0.923      -0.003
HETATM     25  H      2      2      2      -4.196      -0.818      0.278
HETATM     26  H      2      2      2      -4.357      -0.195      -1.374
HETATM     27  Cl      2      2      2      0.414      -2.745      -0.524

```

Matriz no formato pdb para **34** na geometria E.

```

HEADER
HETATM      1  H      2      2      2      -0.408      0.481      -2.149
HETATM      2  N      2      2      2      -0.480      0.099      -0.047
HETATM      3  C      2      2      2      0.513      0.326      0.993
HETATM      4  C      2      2      2      1.863      -0.045      0.307
HETATM      5  C      2      2      2      1.548      -0.179      -1.178
HETATM      6  C      2      2      2      0.068      -0.053      -1.350
HETATM      7  C      2      2      2      -1.824      0.126      0.141
HETATM      8  H      2      2      2      0.325      -0.297      1.644
HETATM      9  O      2      2      2      0.521      1.776      1.442
HETATM     10  H      2      2      2      2.603      0.730      0.456
HETATM     11  H      2      2      2      2.263      -0.959      0.722
HETATM     12  Cl      2      2      2      0.918      -1.764      -3.350
HETATM     13  H      2      2      2      2.230      0.251      -1.887
HETATM     14  C      2      2      2      0.745      -1.355      -1.651
HETATM     15  O      2      2      2      -2.625      -0.001      -0.733
HETATM     16  O      2      2      2      -2.126      0.306      1.418
HETATM     17  O      2      2      2      -3.507      0.390      1.732
HETATM     18  O      2      2      2      1.227      1.901      2.553
HETATM     19  O      2      2      2      0.003      2.679      0.875
HETATM     20  C      2      2      2      1.361      3.208      3.090
HETATM     21  H      2      2      2      1.959      3.100      3.981
HETATM     22  H      2      2      2      0.391      3.614      3.334
HETATM     23  H      2      2      2      1.854      3.859      2.382
HETATM     24  H      2      2      2      -4.013      -0.522      1.452
HETATM     25  H      2      2      2      -3.968      1.225      1.218
HETATM     26  H      2      2      2      -3.554      0.535      2.800
HETATM     27  Cl      2      2      2      0.501      -2.763      -0.638

```

Matriz no formato pdb para **34** na geometria ET_{anti-anti}

HEADER							
HETATM	1	H	2	2	-0.181	-0.216	-1.621
HETATM	2	N	2	2	-0.318	-0.150	0.487
HETATM	3	C	2	2	0.956	-0.015	1.118
HETATM	4	O	2	2	1.899	-0.988	0.485
HETATM	5	O	2	2	1.137	-1.667	-0.640
HETATM	6	C	2	2	-0.197	-0.894	-0.778
HETATM	7	C	2	2	-1.160	0.992	0.500
HETATM	8	H	2	2	0.927	0.162	2.177
HETATM	9	C	2	2	2.181	0.476	0.387
HETATM	10	H	2	2	2.577	-1.563	1.068
HETATM	11	H	2	2	0.933	-2.689	-0.354
HETATM	12	C	2	2	-1.395	-1.804	-0.952
HETATM	13	O	2	2	-0.903	2.037	0.004
HETATM	14	O	2	2	-2.065	0.745	1.169
HETATM	15	C	2	2	-3.213	1.797	1.236
HETATM	16	H	2	2	-3.539	2.074	0.244
HETATM	17	H	2	2	-2.786	2.660	1.725
HETATM	18	H	2	2	-4.039	1.409	1.610
HETATM	19	O	2	2	-1.398	-2.983	-0.817
HETATM	20	O	2	2	-2.460	-1.096	-1.283
HETATM	21	C	2	2	-3.691	-1.793	-1.401
HETATM	22	H	2	2	-3.949	-2.258	-0.461
HETATM	23	H	2	2	-3.622	-2.548	-2.170
HETATM	24	H	2	2	-4.425	-1.050	-1.668
HETATM	25	H	2	2	1.684	-1.678	-1.574
HETATM	26	CL	2	2	3.466	1.060	1.444
HETATM	27	CL	2	2	2.160	1.323	-1.144

Matriz no formato pdb para **34** na geometria ET_{anti-syn}

HEADER							
HETATM	1	H	2	2	-0.006	0.212	-1.719
HETATM	2	N	2	2	-0.488	0.412	0.282
HETATM	3	C	2	2	0.733	0.658	1.016
HETATM	4	O	2	2	1.836	-0.240	0.532
HETATM	5	C	2	2	1.228	-1.110	-0.548
HETATM	6	C	2	2	-0.132	-0.442	-0.869
HETATM	7	C	2	2	-1.453	-0.137	1.183
HETATM	8	H	2	2	0.600	0.923	2.046
HETATM	9	C	2	2	1.921	1.243	0.324
HETATM	10	H	2	2	-1.103	-3.769	-3.453
HETATM	11	H	2	2	2.556	-0.681	1.196
HETATM	12	H	2	2	1.085	-2.100	-0.134
HETATM	13	H	2	2	1.839	-1.197	-1.436
HETATM	14	C	2	2	-1.221	-1.397	-1.307
HETATM	15	O	2	2	-1.276	-1.125	1.819
HETATM	16	O	2	2	-2.504	0.632	1.272
HETATM	17	C	2	2	-3.568	0.162	2.083
HETATM	18	H	2	2	-3.241	0.044	3.106
HETATM	19	H	2	2	-3.929	-0.783	1.705
HETATM	20	H	2	2	-4.338	0.914	2.017
HETATM	21	O	2	2	-2.355	-1.358	-0.959
HETATM	22	O	2	2	-0.751	-2.249	-2.198
HETATM	23	C	2	2	-1.674	-3.171	-2.761
HETATM	24	H	2	2	-2.462	-2.643	-3.278
HETATM	25	H	2	2	-2.102	-3.791	-1.988
HETATM	26	CL	2	2	3.046	2.070	1.402
HETATM	27	CL	2	2	1.870	2.012	-1.251

Matriz no formato pdb para **34** na geometria ET_{syn-anti}.

```

HEADER
HETATM      1  H      2      2      -0.478      0.427     -2.309
HETATM      2  N      2      2      -0.351      0.621     -0.201
HETATM      3  C      2      2       0.741      0.623      0.785
HETATM      4  C      2      2       2.023      0.602     -0.066
HETATM      5  C      2      2       1.599      0.147     -1.452
HETATM      6  C      2      2       0.105      0.125     -1.459
HETATM      7  C      2      2      -1.667      0.298      0.212
HETATM      8  H      2      2       0.683     -0.242      1.432
HETATM      9  C      2      2       0.618      1.866      1.636
HETATM     10  H      2      2       2.425      1.603     -0.139
HETATM     11  H      2      2       2.778     -0.036      0.376
HETATM     12  Cl     2      2       0.886     -1.832     -3.228
HETATM     13  H      2      2       2.166      0.496     -2.295
HETATM     14  C      2      2       0.887     -1.159     -1.599
HETATM     15  O      2      2      -2.526      1.103      0.333
HETATM     16  O      2      2      -1.830     -0.992      0.423
HETATM     17  C      2      2      -3.120     -1.423      0.625
HETATM     18  O      2      2      -0.358      1.717      2.630
HETATM     19  C      2      2       1.295      2.837      1.571
HETATM     20  C      2      2      -0.693      2.839      3.333
HETATM     21  H      2      2      -1.520      2.523      3.947
HETATM     22  H      2      2      -0.985      3.670      2.708
HETATM     23  H      2      2       0.148      3.125      3.947
HETATM     24  H      2      2      -3.652     -1.170      0.072
HETATM     25  H      2      2      -3.394     -0.961      1.762
HETATM     26  H      2      2      -3.049     -2.493      0.937
HETATM     27  Cl     2      2       0.993     -2.411     -0.378

```

Matriz no formato pdb para 35 na geometria Z.

```

HEADER
HETATM      1  C      2      2      -0.525 -0.529 -1.896
HETATM      2  N      2      2      -0.014 -0.665  0.338
HETATM      3  C      2      2      1.437 -0.563  0.217
HETATM      4  C      2      2      1.873 -0.684 -0.866
HETATM      5  C      2      2      0.691 -1.345 -1.570
HETATM      6  C      2      2      -0.471 -1.318 -0.626
HETATM      7  C      2      2      -0.770 -0.476  1.669
HETATM      8  H      2      2      1.850 -1.375  1.202
HETATM      9  C      2      2      1.979  0.707  1.249
HETATM     10  H      2      2      0.096  0.285 -1.294
HETATM     11  H      2      2      0.759 -1.297 -0.953
HETATM     12  H      2      2      0.678 -0.195 -0.199
HETATM     13  CL     2      2      -1.562 -1.203 -3.151
HETATM     14  H      2      2      -1.159 -0.131 -0.307
HETATM     15  C      2      2      -0.319 -0.146  2.725
HETATM     16  O      2      2      -2.050 -0.709  1.429
HETATM     17  C      2      2      -0.935 -0.516  0.530
HETATM     18  O      2      2      1.248  1.773  1.013
HETATM     19  O      2      2      3.019  0.714  1.824
HETATM     20  C      2      2      1.688  2.990  1.597
HETATM     21  H      2      2      0.957  3.730  1.313
HETATM     22  H      2      2      2.664  3.258  1.218
HETATM     23  H      2      2      1.732  0.896  2.672
HETATM     24  H      2      2      -2.894  0.509  0.869
HETATM     25  H      2      2      -2.680 -1.176  3.346
HETATM     26  H      2      2      -3.918 -0.747  0.151
HETATM     27  CL     2      2      -0.508  1.216 -1.910
    
```

Matriz no formato pdb para 35 na geometria E.

```

HEADER
HETATM      1  C      2      2      -0.710 -0.547 -1.942
HETATM      2  N      2      2      -0.381 -0.638  0.553
HETATM      3  C      2      2      1.063 -0.513  0.622
HETATM      4  C      2      2      1.572 -0.996 -0.768
HETATM      5  C      2      2      0.346 -1.518 -1.504
HETATM      6  C      2      2      -0.847 -1.269 -0.638
HETATM      7  C      2      2      -1.231 -0.463  1.600
HETATM      8  H      2      2      1.463 -1.148  1.404
HETATM      9  C      2      2      1.533  0.898  0.941
HETATM     10  H      2      2      0.065 -0.202 -1.313
HETATM     11  H      2      2      2.288 -1.796 -0.644
HETATM     12  H      2      2      0.445 -2.418 -2.082
HETATM     13  CL     2      2      -1.764 -1.119 -3.231
HETATM     14  H      2      2      -1.665 -1.951 -0.521
HETATM     15  C      2      2      -2.414 -0.605  1.530
HETATM     16  O      2      2      -0.578 -0.162  2.709
HETATM     17  C      2      2      -1.368  0.149  3.844
HETATM     18  C      2      2      2.853  0.894  1.070
HETATM     19  O      2      2      0.858  1.861  1.062
HETATM     20  C      2      2      3.474  2.136  1.360
HETATM     21  H      2      2      4.530  1.930  1.423
HETATM     22  H      2      2      3.110  2.527  2.299
HETATM     23  H      2      2      3.275  2.850  0.574
HETATM     24  H      2      2      -1.975 -0.700  4.125
HETATM     25  H      2      2      -2.004  0.996  3.637
HETATM     26  H      2      2      -0.668  0.388  4.629
HETATM     27  CL     2      2      -0.406  1.169 -2.034
    
```

Matriz no formato pdb para **35** na geometria ET_{anti-anti}

HEADER						
HETATM	1	H	2	2	0.184	0.369 -0.214
HETATM	2	N	2	2	-0.031	0.472 -0.150
HETATM	3	O	2	2	1.320	0.873 0.318
HETATM	4	O	2	2	2.175	-0.399 -0.283
HETATM	5	O	2	2	1.278	-1.199 -1.019
HETATM	6	O	2	2	0.045	-0.303 -1.403
HETATM	7	O	2	2	-0.794	1.667 -0.198
HETATM	8	O	2	2	1.890	-0.400 1.188
HETATM	9	H	2	2	1.652	1.684 0.456
HETATM	10	H	2	2	3.190	-0.205 -0.576
HETATM	11	CL	2	2	0.886	-1.611 1.946
HETATM	12	H	2	2	0.996	-2.157 -0.808
HETATM	13	H	2	2	1.772	-1.375 -0.166
HETATM	14	O	2	2	-1.238	-1.082 -1.644
HETATM	15	O	2	2	-0.453	2.631 -0.771
HETATM	16	O	2	2	-2.903	1.556 0.489
HETATM	17	O	2	2	-2.767	2.682 0.488
HETATM	18	H	2	2	-3.083	2.911 -0.519
HETATM	19	H	2	2	-0.269	3.541 0.913
HETATM	20	H	2	2	-3.613	2.399 1.034
HETATM	21	O	2	2	-2.328	-2.264 -1.630
HETATM	22	O	2	2	-2.246	-0.262 -1.890
HETATM	23	O	2	2	-3.526	-0.346 -0.066
HETATM	24	H	2	2	-3.816	-1.400 -1.186
HETATM	25	H	2	2	-3.517	-1.505 -0.922
HETATM	26	H	2	2	-4.203	-0.023 -0.233
HETATM	27	CL	2	2	3.236	0.095 2.212

Matriz no formato pdb para **35** na geometria ET_{syn-anti}

HEADER						
HETATM	1	C	2	2	-0.484	-0.463 -2.134
HETATM	2	N	2	2	-0.190	-0.193 0.331
HETATM	3	C	2	2	1.275	-0.146 0.503
HETATM	4	C	2	2	1.822	-0.342 -0.917
HETATM	5	C	2	2	0.744	-1.156 -1.622
HETATM	6	C	2	2	-0.485	-1.075 -0.769
HETATM	7	C	2	2	-0.987	-0.362 1.488
HETATM	8	H	2	2	1.607	-0.950 1.158
HETATM	9	O	2	2	1.693	1.170 1.141
HETATM	10	H	2	2	1.998	0.612 -1.390
HETATM	11	H	2	2	2.758	-0.885 -0.898
HETATM	12	H	2	2	1.020	-2.067 -0.118
HETATM	13	CL	2	2	-1.389	-1.354 -3.357
HETATM	14	H	2	2	-1.129	-1.913 -0.584
HETATM	15	O	2	2	-1.627	0.495 1.988
HETATM	16	O	2	2	-0.939	-1.606 1.942
HETATM	17	O	2	2	-1.708	-1.896 3.099
HETATM	18	O	2	2	1.345	1.199 2.413
HETATM	19	O	2	2	0.268	2.046 0.586
HETATM	20	O	2	2	1.557	2.421 3.121
HETATM	21	H	2	2	1.175	2.242 4.114
HETATM	22	H	2	2	1.022	3.218 2.644
HETATM	23	H	2	2	2.611	2.644 3.155
HETATM	24	H	2	2	-2.754	-1.707 2.913
HETATM	25	H	2	2	-1.375	-1.291 3.930
HETATM	26	H	2	2	-1.544	-2.942 3.306
HETATM	27	CL	2	2	-0.552	1.263 -2.376

Matriz no formato pdb para 40 na geometria Z - exo.

HEADER							
HETATM	1	H	2	2	-0.663	-0.709	-2.320
HETATM	2	N	2	2	-0.595	-0.370	-0.260
HETATM	3	C	2	2	0.774	-0.452	0.205
HETATM	4	C	2	2	1.424	-1.423	-0.602
HETATM	5	C	2	2	0.257	-2.263	-1.304
HETATM	6	C	2	2	-0.983	-1.250	-1.379
HETATM	7	C	2	2	-1.475	0.420	0.382
HETATM	8	H	2	2	0.916	-0.937	1.014
HETATM	9	C	2	2	1.468	0.899	0.164
HETATM	10	H	2	2	1.349	-0.868	-1.621
HETATM	11	H	2	2	0.195	-2.033	-0.363
HETATM	12	O	2	2	0.016	-3.252	-0.337
HETATM	13	H	2	2	0.461	-2.715	-2.220
HETATM	14	H	2	2	-1.054	-1.711	-1.071
HETATM	15	O	2	2	-1.201	1.079	1.346
HETATM	16	O	2	2	-2.681	0.380	-0.168
HETATM	17	C	2	2	-3.671	1.195	0.432
HETATM	18	H	2	2	-3.377	2.234	0.399
HETATM	19	H	2	2	-3.935	0.901	1.458
HETATM	20	H	2	2	-4.567	1.041	-0.150
HETATM	21	O	2	2	1.281	1.724	-0.670
HETATM	22	O	2	2	2.364	1.006	1.127
HETATM	23	C	2	2	3.100	2.215	1.186
HETATM	24	H	2	2	2.433	3.052	1.325
HETATM	25	H	2	2	3.670	2.356	0.279
HETATM	26	H	2	2	3.761	2.116	2.033
HETATM	27	H	2	2	-0.749	-3.759	-0.573

Matriz no formato pdb para 40 na geometria E - exo.

HEADER							
HETATM	1	H	2	2	0.372	0.498	-1.395
HETATM	2	N	2	2	0.375	0.497	0.702
HETATM	3	C	2	2	1.600	0.493	1.481
HETATM	4	C	2	2	2.663	0.201	0.426
HETATM	5	C	2	2	1.939	-0.742	-0.525
HETATM	6	C	2	2	0.498	-0.186	-0.568
HETATM	7	C	2	2	-0.708	1.191	1.103
HETATM	8	H	2	2	1.580	-0.281	2.242
HETATM	9	H	2	2	1.739	1.446	1.972
HETATM	10	O	2	2	3.000	1.346	-0.312
HETATM	11	H	2	2	3.551	-0.252	0.867
HETATM	12	H	2	2	1.940	-1.744	-0.108
HETATM	13	H	2	2	2.400	-0.769	-1.502
HETATM	14	C	2	2	-0.495	-1.324	-0.721
HETATM	15	O	2	2	-0.793	1.776	2.144
HETATM	16	O	2	2	-1.672	1.162	0.190
HETATM	17	C	2	2	-2.883	1.813	0.529
HETATM	18	H	2	2	-2.711	2.865	0.703
HETATM	19	H	2	2	-3.315	1.369	1.413
HETATM	20	H	2	2	-3.536	1.675	-0.319
HETATM	21	O	2	2	-0.985	-1.932	0.172
HETATM	22	O	2	2	-0.691	-1.600	-2.000
HETATM	23	C	2	2	-1.548	-2.688	-2.298
HETATM	24	H	2	2	-2.537	-2.507	-1.903
HETATM	25	H	2	2	-1.158	-3.604	-1.979
HETATM	26	H	2	2	-1.580	-2.752	-3.375
HETATM	27	H	2	2	3.354	2.011	0.262

Matriz no formato pdb para **41** na geometria **Z**.

```

HEADER
HETATM      1  H      2      2      -0.110      0.839      -1.726
HETATM      2  N      2      2      -0.110      0.839      0.363
HETATM      3  O      2      2      0.989      0.841      1.415
HETATM      4  O      2      2      2.197      0.779      0.646
HETATM      5  O      2      2      1.891      0.718      -2.641
HETATM      6  O      2      2      0.398      0.358      -0.905
HETATM      7  O      2      2      -1.449      0.824      0.576
HETATM      8  H      2      2      0.809      -0.020      2.069
HETATM      9  H      2      2      0.844      1.740      2.012
HETATM     10  H      2      2      0.311      -3.022      -3.631
HETATM     11  O      2      2      3.276      0.787      1.136
HETATM     12  H      2      2      2.544      0.026      -1.353
HETATM     13  H      2      2      0.057      1.706      -1.256
HETATM     14  O      2      2      0.216      -1.147      -1.039
HETATM     15  O      2      2      -3.255      0.623      -0.279
HETATM     16  O      2      2      -1.749      1.110      1.831
HETATM     17  O      2      2      -3.128      1.131      2.163
HETATM     18  H      2      2      -3.575      0.167      1.973
HETATM     19  H      2      2      -3.642      1.886      1.537
HETATM     20  H      2      2      -3.169      1.367      3.213
HETATM     21  O      2      2      0.047      -1.884      -0.124
HETATM     22  O      2      2      0.325      -1.529      -0.296
HETATM     23  O      2      2      0.200      -2.816      -2.364
HETATM     24  H      2      2      -3.767      -3.274      -2.247
HETATM     25  H      2      2      0.975      -3.470      -2.050
    
```

Matriz no formato pdb para **41** na geometria **E**.

```

HEADER
HETATM      1  H      2      2      -0.064      0.884      -1.526
HETATM      2  N      2      2      -0.062      0.885      0.568
HETATM      3  O      2      2      0.945      0.884      1.611
HETATM      4  O      2      2      2.246      0.796      0.837
HETATM      5  O      2      2      1.929      0.731      -0.648
HETATM      6  O      2      2      0.430      0.393      -0.703
HETATM      7  O      2      2      -1.376      0.913      0.906
HETATM      8  H      2      2      0.850      0.033      2.277
HETATM      9  H      2      2      0.908      1.788      2.203
HETATM     10  H      2      2      0.503      -2.967      -3.427
HETATM     11  O      2      2      3.331      0.788      1.316
HETATM     12  H      2      2      2.568      0.026      -1.161
HETATM     13  H      2      2      2.107      1.714      -1.071
HETATM     14  O      2      2      0.219      -1.109      -0.849
HETATM     15  O      2      2      -1.778      1.130      2.008
HETATM     16  O      2      2      -2.155      0.700      -0.146
HETATM     17  O      2      2      -3.553      0.707      0.094
HETATM     18  H      2      2      -3.865      1.668      0.474
HETATM     19  H      2      2      -3.816      -0.064      0.903
HETATM     20  H      2      2      -4.013      0.513      -0.862
HETATM     21  O      2      2      -0.063      -1.840      0.041
HETATM     22  O      2      2      0.425      -1.492      -2.095
HETATM     23  O      2      2      0.300      -2.879      -2.373
HETATM     24  H      2      2      -0.700      -3.218      -2.145
HETATM     25  H      2      2      1.013      -3.446      -1.792
    
```

Matriz no formato pdb para **41** na geometria ET_{anti-anti}.

```

HEADER
HETATM 1 E 2 2 0.631 0.104 -1.598
HETATM 2 N 2 2 0.616 0.106 0.524
HETATM 3 C 2 2 2.051 0.105 0.811
HETATM 4 C 2 2 2.554 -1.165 0.153
HETATM 5 C 2 2 1.449 -1.708 -0.728
HETATM 6 C 2 2 0.429 -0.576 -0.773
HETATM 7 C 2 2 0.040 1.401 0.603
HETATM 8 H 2 2 2.240 0.098 1.976
HETATM 9 H 2 2 2.564 0.955 0.365
HETATM 10 H 2 2 -3.717 0.596 -1.274
HETATM 11 O 2 2 3.634 -1.629 0.303
HETATM 12 H 2 2 1.021 -2.584 -0.256
HETATM 13 H 2 2 1.825 -1.996 -1.700
HETATM 14 C 2 2 -1.003 -1.064 -0.905
HETATM 15 C 2 2 0.432 2.345 -0.002
HETATM 16 C 2 2 -0.958 1.429 1.453
HETATM 17 C 2 2 -1.630 2.668 1.603
HETATM 18 H 2 2 -2.054 2.982 0.661
HETATM 19 H 2 2 -0.949 3.426 1.961
HETATM 20 H 2 2 -2.409 2.491 2.328
HETATM 21 O 2 2 -1.341 -2.201 -0.879
HETATM 22 O 2 2 -1.933 -0.050 -1.067
HETATM 23 C 2 2 -3.218 -0.350 -1.143
HETATM 24 H 2 2 -3.547 -0.629 -0.232
HETATM 25 H 2 2 -3.415 -0.999 -1.984

```

Matriz no formato pdb para **41** na geometria ET_{anti-syn}.

```

HEADER
HETATM 1 H 2 2 -0.162 0.972 -1.662
HETATM 2 N 2 2 0.264 0.900 0.386
HETATM 3 C 2 2 1.378 0.427 1.207
HETATM 4 C 2 2 2.518 0.355 0.205
HETATM 5 C 2 2 1.938 0.548 -1.186
HETATM 6 C 2 2 0.432 0.382 -0.980
HETATM 7 C 2 2 -1.019 0.762 0.961
HETATM 8 H 2 2 1.212 -0.557 1.635
HETATM 9 H 2 2 1.605 1.131 1.998
HETATM 10 H 2 2 -2.575 -2.467 -2.308
HETATM 11 O 2 2 3.660 0.196 0.476
HETATM 12 H 2 2 2.376 -0.146 -1.889
HETATM 13 H 2 2 2.159 1.561 -1.506
HETATM 14 C 2 2 0.033 -1.087 -1.102
HETATM 15 O 2 2 -1.538 -0.277 1.216
HETATM 16 O 2 2 -1.568 1.932 1.187
HETATM 17 C 2 2 -2.860 1.931 1.774
HETATM 18 H 2 2 -2.935 1.446 2.739
HETATM 19 H 2 2 -3.563 1.420 1.133
HETATM 20 H 2 2 -3.132 2.969 1.880
HETATM 21 O 2 2 0.705 -1.977 -0.689
HETATM 22 O 2 2 -1.119 -1.245 -1.716
HETATM 23 C 2 2 -1.637 -2.566 -1.782
HETATM 24 H 2 2 -1.793 -2.950 -0.785
HETATM 25 H 2 2 -0.956 -3.210 -2.318

```

Matriz no formato pdb para **41** na geometria ET_{*syn-anti*}.

```

HEADER
HETATM      1  H      2      2      -0.403      0.160     -1.824
HETATM      2  N      2      2     -0.402      0.173      0.585
HETATM      3  O      2      2      0.690      0.182      1.563
HETATM      4  O      2      2      1.960      0.273      0.760
HETATM      5  O      2      2      1.637      0.124     -0.711
HETATM      6  O      2      2      0.155     -0.275     -0.711
HETATM      7  O      2      2     -1.125      1.363      0.506
HETATM      8  H      2      2      0.690     -0.741      2.129
HETATM      9  H      2      2      0.611      1.008      2.237
HETATM     10  H      2      2     -2.319     -3.614     -2.004
HETATM     11  O      2      2      3.060      0.439      1.219
HETATM     12  H      2      2      2.292     -0.595     -1.162
HETATM     13  H      2      2      1.773      1.067     -1.190
HETATM     14  O      2      2     -0.027     -1.762     -0.734
HETATM     15  O      2      2     -2.274      1.493      0.758
HETATM     16  O      2      2     -0.361      2.597      0.113
HETATM     17  O      2      2     -0.973      3.672      0.015
HETATM     18  H      2      2     -1.372      3.973      0.975
HETATM     19  H      2      2     -1.779      3.646     -0.709
HETATM     20  H      2      2     -0.202      4.350     -0.303
HETATM     21  O      2      2      0.704     -2.536     -0.175
HETATM     22  O      2      2     -1.096     -2.145     -1.410
HETATM     23  O      2      2     -1.422     -3.527     -1.412
HETATM     24  H      2      2     -1.601     -3.870     -0.404
HETATM     25  H      2      2     -0.620     -4.101     -1.652

```

Matriz no formato pdb para 42 na geometria Z - endo.

```

HEADER
HETATM      1  H      2      2      0.398  0.838 -1.760
HETATM      2  N      2      2      0.300  0.839  0.347
HETATM      3  O      2      2      1.435  0.840  1.265
HETATM      4  O      2      2      2.382 -0.191  0.647
HETATM      5  O      2      2      2.062 -0.071 -0.854
HETATM      6  O      2      2      0.564  0.196 -0.923
HETATM      7  O      2      2     -0.931  1.329  0.598
HETATM      8  H      2      2      1.136  0.551  2.362
HETATM      9  H      2      2      1.885  1.924  1.311
HETATM     10  H      2      2      3.414  0.045  0.864
HETATM     11  O      2      2      2.173 -1.478  1.144
HETATM     12  H      2      2      2.390 -0.953 -1.401
HETATM     13  H      2      2      2.605  0.784 -1.268
HETATM     14  O      2      2     -0.221 -1.098 -1.064
HETATM     15  O      2      2     -1.844  1.256 -0.176
HETATM     16  O      2      2     -1.008  1.902  1.788
HETATM     17  O      2      2     -2.233  2.426  2.156
HETATM     18  H      2      2     -3.016  1.644  2.170
HETATM     19  H      2      2     -2.578  3.198  1.463
HETATM     20  H      2      2     -2.141  2.839  3.143
HETATM     21  O      2      2     -0.447 -1.845 -0.163
HETATM     22  O      2      2     -0.564 -1.327 -2.311
HETATM     23  O      2      2     -1.282 -0.522 -2.578
HETATM     24  H      2      2     -2.213 -2.527 -2.031
HETATM     25  H      2      2     -0.694 -3.385 -2.301
HETATM     26  H      2      2     -1.470 -2.519 -3.640
HETATM     27  H      2      2      1.270 -1.744  1.003

```

Matriz no formato pdb para 42 na geometria E - endo.

```

HEADER
HETATM      1  H      2      2      0.326  0.900 -1.552
HETATM      2  N      2      2      0.323  0.893  0.551
HETATM      3  C      2      2      1.458  0.908  1.471
HETATM      4  C      2      2      2.433 -0.086  0.841
HETATM      5  C      2      2      2.129  0.040 -0.657
HETATM      6  C      2      2      0.602  0.265 -0.723
HETATM      7  C      2      2     -0.863  1.433  0.895
HETATM      8  H      2      2      1.136  0.607  2.463
HETATM      9  H      2      2      1.885  1.905  1.529
HETATM     10  H      2      2      3.459  0.176  1.059
HETATM     11  O      2      2      2.268 -1.388  1.322
HETATM     12  H      2      2      2.462 -0.823 -1.218
HETATM     13  H      2      2      2.623  0.918 -1.059
HETATM     14  C      2      2     -0.135 -1.058 -0.883
HETATM     15  O      2      2     -1.084  1.978  1.938
HETATM     16  O      2      2     -1.764  1.291 -0.071
HETATM     17  C      2      2     -3.067  1.789  0.191
HETATM     18  H      2      2     -3.033  2.852  0.380
HETATM     19  H      2      2     -3.497  1.284  1.043
HETATM     20  H      2      2     -3.640  1.582 -0.699
HETATM     21  O      2      2     -0.395 -1.798  0.015
HETATM     22  O      2      2     -0.400 -1.315 -2.145
HETATM     23  C      2      2     -1.028 -2.554 -2.448
HETATM     24  H      2      2     -1.988 -2.614 -1.957
HETATM     25  H      2      2     -0.405 -3.377 -2.130
HETATM     26  H      2      2     -1.149 -2.563 -3.519
HETATM     27  H      2      2      1.366 -1.677  1.226

```

Matriz no formato pdb para 42 na geometria ET_{anti-anti}.

```

HEADER
HETATM      1  H      2      2      0.477  0.448 -1.662
HETATM      2  N      2      2      0.433  0.468  0.463
HETATM      3  O      2      2      1.717  0.477  1.184
HETATM      4  O      2      2      2.398 -0.802  0.708
HETATM      5  O      2      2      2.022 -0.819 -0.777
HETATM      6  O      2      2      0.603 -0.327 -0.627
HETATM      7  O      2      2     -0.196  1.729  0.370
HETATM      8  H      2      2      1.546  0.467  2.252
HETATM      9  H      2      2      2.311  1.348  0.920
HETATM     10  H      2      2      3.469 -0.740  0.968
HETATM     11  O      2      2      1.976 -1.934  1.492
HETATM     12  H      2      2      2.082 -1.812 -1.201
HETATM     13  H      2      2      2.691 -0.169 -1.329
HETATM     14  O      2      2     -0.484 -1.288 -0.573
HETATM     15  O      2      2      0.269  2.680 -0.171
HETATM     16  O      2      2     -1.370  1.724  0.961
HETATM     17  O      2      2     -2.104  2.936  0.933
HETATM     18  H      2      2     -2.313  3.229 -0.086
HETATM     19  H      2      2     -1.551  3.724  1.425
HETATM     20  H      2      2     -3.022  2.735  1.462
HETATM     21  O      2      2     -0.394 -2.361 -0.361
HETATM     22  O      2      2     -1.557 -0.870 -1.511
HETATM     23  O      2      2     -2.681 -1.738 -1.529
HETATM     24  H      2      2     -3.015 -2.938 -0.522
HETATM     25  H      2      2     -2.430 -2.668 -2.018
HETATM     26  H      2      2     -3.445 -2.216 -2.083
HETATM     27  H      2      2      1.128 -2.222  1.061

```

Matriz no formato pdb para 42 na geometria ET_{anti-syn}.

```

HEADER
HETATM      1  H      2      2     -0.294  0.951 -1.701
HETATM      2  N      2      2     -0.322  0.969  0.389
HETATM      3  C      2      2      0.692  1.004  1.450
HETATM      4  C      2      2      1.975  1.493  0.742
HETATM      5  C      2      2      1.597  1.536 -0.734
HETATM      6  C      2      2      0.344  0.666 -0.677
HETATM      7  C      2      2     -1.485  0.226  0.689
HETATM      8  H      2      2      0.868  0.026  1.892
HETATM      9  H      2      2      0.364  1.674  2.235
HETATM     10  H      2      2      2.247  2.481  1.085
HETATM     11  O      2      2      3.078  0.689  1.024
HETATM     12  H      2      2      2.419  1.206 -1.375
HETATM     13  H      2      2      1.332  2.546 -1.044
HETATM     14  C      2      2      0.695 -0.814 -1.027
HETATM     15  O      2      2     -1.509 -0.945  0.896
HETATM     16  O      2      2     -2.650  0.995  0.719
HETATM     17  C      2      2     -3.784  0.366  1.018
HETATM     18  H      2      2     -3.748 -0.092  1.996
HETATM     19  H      2      2     -4.013 -0.387  0.278
HETATM     20  H      2      2     -4.524  1.150  0.998
HETATM     21  O      2      2     -1.615 -1.341 -0.477
HETATM     22  O      2      2     -0.124 -1.442 -1.839
HETATM     23  C      2      2      0.037 -2.848 -1.963
HETATM     24  H      2      2     -0.103 -3.320 -1.003
HETATM     25  H      2      2     -1.019 -3.082 -2.346
HETATM     26  H      2      2     -0.725 -3.168 -2.656
HETATM     27  H      2      2      2.908 -0.184  0.683

```

Matriz no formato pdb para 42 na geometria ET_{syn-anti}.

```

HEADER
HETATM      1  H      2      2      -0.294      0.951     -1.701
HETATM      2  N      2      2     -0.322      0.969      0.399
HETATM      3  O      2      2      0.692      1.004      1.450
HETATM      4  O      2      2      1.975      1.493      0.742
HETATM      5  O      2      2      1.597      1.536     -0.754
HETATM      6  O      2      2      0.344      0.666     -0.877
HETATM      7  O      2      2     -1.485      0.226      0.689
HETATM      8  H      2      2      0.868      0.026      1.882
HETATM      9  H      2      2      0.364      1.674      2.235
HETATM     10  H      2      2      2.247      2.461      1.085
HETATM     11  O      2      2      3.078      0.689      1.024
HETATM     12  H      2      2      2.419      1.206     -1.375
HETATM     13  H      2      2      1.332      2.546     -1.044
HETATM     14  O      2      2      0.695     -0.814     -1.027
HETATM     15  O      2      2     -1.509     -0.945      0.896
HETATM     16  O      2      2     -2.550      0.995      0.719
HETATM     17  O      2      2     -3.784      0.366      1.018
HETATM     18  H      2      2     -3.748     -0.092      1.996
HETATM     19  H      2      2     -4.013     -0.387      0.278
HETATM     20  H      2      2     -4.524      1.150      0.998
HETATM     21  O      2      2      1.615     -1.341     -0.477
HETATM     22  O      2      2     -0.124     -1.442     -1.839
HETATM     23  O      2      2      0.037     -2.848     -1.963
HETATM     24  H      2      2     -0.103     -3.320     -1.003
HETATM     25  H      2      2      1.019     -3.082     -2.346
HETATM     26  H      2      2     -0.725     -3.168     -2.656
HETATM     27  H      2      2      2.938     -0.184      0.685

```

Matriz no formato pdb para 43 na geometria Z - endo.

```

HEADER
HETATM      1  H      2      2      0.090  0.372 -1.731
HETATM      2  N      2      2      0.252  0.868  0.330
HETATM      3  O      2      2      1.313  0.563  1.301
HETATM      4  O      2      2      2.303 -0.263  0.464
HETATM      5  O      2      2      1.956  0.026 -0.966
HETATM      6  O      2      2      0.435  0.234 -0.930
HETATM      7  O      2      2     -0.915  1.478  0.652
HETATM      8  H      2      2      0.954 -0.012  2.144
HETATM      9  H      2      2      1.766  1.475  1.669
HETATM     10  H      2      2      3.333 -0.058  0.737
HETATM     11  F      2      2      1.088 -1.600  0.705
HETATM     12  H      2      2      2.273 -0.770 -1.627
HETATM     13  H      2      2      2.429  0.930 -1.281
HETATM     14  O      2      2     -0.341 -1.075 -1.027
HETATM     15  O      2      2     -1.803  1.657 -0.130
HETATM     16  O      2      2     -0.941  1.886  1.913
HETATM     17  O      2      2     -2.123  0.539  0.339
HETATM     18  H      2      2     -2.976  1.886  2.230
HETATM     19  H      2      2     -2.286  3.440  1.765
HETATM     20  H      2      2     -1.964  2.781  3.378
HETATM     21  O      2      2     -0.979 -1.858 -0.155
HETATM     22  O      2      2     -0.210 -1.601 -2.235
HETATM     23  O      2      2     -0.888 -2.823 -2.478
HETATM     24  H      2      2     -1.952 -2.694 -2.345
HETATM     25  H      2      2     -0.532 -3.591 -1.807
HETATM     26  H      2      2     -0.666 -3.085 -3.501

```

Matriz no formato pdb para 43 na geometria Z - exo.

```

HEADER
HETATM      1  H      2      2     -0.636 -0.492 -2.198
HETATM      2  N      2      2     -0.635 -0.493 -0.074
HETATM      3  O      2      2      0.726 -0.494  0.424
HETATM      4  O      2      2      1.474 -1.407 -0.574
HETATM      5  O      2      2      0.361 -2.167 -1.285
HETATM      6  O      2      2     -0.783 -1.166 -1.350
HETATM      7  O      2      2     -1.578  0.225  0.573
HETATM      8  H      2      2      0.761 -0.860  1.432
HETATM      9  O      2      2      1.333  0.899  0.402
HETATM     10  H      2      2      1.995 -0.618 -1.320
HETATM     11  H      2      2      2.192 -2.031 -0.085
HETATM     12  H      2      2      0.067 -3.032 -0.737
HETATM     13  F      2      2      0.747 -2.564 -2.534
HETATM     14  H      2      2     -1.753 -1.630 -1.436
HETATM     15  O      2      2     -1.381  0.791  1.609
HETATM     16  O      2      2     -2.741  0.209 -0.058
HETATM     17  O      2      2     -3.795  0.939  0.547
HETATM     18  H      2      2     -3.530  1.982  0.634
HETATM     19  H      2      2     -4.017  0.542  1.527
HETATM     20  H      2      2     -4.644  0.820 -0.108
HETATM     21  O      2      2      1.029  1.763 -0.333
HETATM     22  O      2      2      2.294  0.996  1.320
HETATM     23  O      2      2      2.973  2.239  1.404
HETATM     24  H      2      2      2.277  3.028  1.646
HETATM     25  H      2      2      3.461  2.467  0.467
HETATM     26  H      2      2      3.702  2.124  2.190

```

Matriz no formato pdb para 43 na geometria *E* - endo.

```

HEADER
HETATM      1  H      2      2      0.145  0.931 -1.554
HETATM      2  N      2      2      0.303  0.933  0.536
HETATM      3  C      2      2      1.391  0.684  1.473
HETATM      4  C      2      2      2.387 -0.133  0.659
HETATM      5  O      2      2      2.032  0.153 -0.790
HETATM      6  C      2      2      0.503  0.306 -0.748
HETATM      7  C      2      2     -0.862  1.464  0.971
HETATM      8  H      2      2      1.056  0.130  2.338
HETATM      9  H      2      2      1.822  1.620  1.807
HETATM     10  H      2      2      3.416  0.077  0.910
HETATM     11  F      2      2      2.177 -1.473  0.895
HETATM     12  H      2      2      2.373 -0.625 -1.457
HETATM     13  H      2      2      2.471  1.096 -1.096
HETATM     14  O      2      2     -0.230 -1.027 -0.856
HETATM     15  O      2      2     -1.046  1.846  0.089
HETATM     16  O      2      2     -1.761  1.545 -0.001
HETATM     17  C      2      2     -3.035  2.045  0.362
HETATM     18  H      2      2     -2.953  3.055  0.736
HETATM     19  H      2      2     -3.485  1.417  1.115
HETATM     20  H      2      2     -3.624  2.026 -0.542
HETATM     21  O      2      2     -0.922 -1.497 -0.017
HETATM     22  O      2      2     -0.010 -1.583 -2.036
HETATM     23  C      2      2     -0.634 -2.933 -2.283
HETATM     24  H      2      2     -1.708 -2.735 -2.227
HETATM     25  H      2      2     -0.302 -3.367 -1.563
HETATM     26  H      2      2     -0.334 -3.121 -3.279

```

Matriz no formato pdb para 43 na geometria *E* - exo.

```

HEADER
HETATM      1  H      2      2      0.514  0.540 -1.522
HETATM      2  N      2      2      0.288  0.739  0.550
HETATM      3  C      2      2      1.305  0.591  1.572
HETATM      4  C      2      2      2.516  0.224  0.730
HETATM      5  O      2      2      1.941 -0.655 -0.373
HETATM      6  C      2      2      0.533 -0.067 -0.628
HETATM      7  C      2      2     -0.835  1.460  0.768
HETATM      8  H      2      2      1.076 -0.214  2.263
HETATM      9  H      2      2      1.421  1.507  2.129
HETATM     10  H      2      2      2.992  1.110  0.329
HETATM     11  F      2      2      3.452 -0.450  1.463
HETATM     12  H      2      2      1.873 -1.665  0.017
HETATM     13  H      2      2      2.544 -0.679 -1.270
HETATM     14  C      2      2     -0.478 -1.188 -0.795
HETATM     15  O      2      2     -1.079  2.046  1.780
HETATM     16  O      2      2     -1.621  1.463 -0.302
HETATM     17  C      2      2     -2.855  2.149 -0.175
HETATM     18  H      2      2     -2.686  3.194  0.036
HETATM     19  H      2      2     -3.448  1.713  0.614
HETATM     20  H      2      2     -3.351  2.033 -1.126
HETATM     21  O      2      2     -1.166 -1.623  0.067
HETATM     22  O      2      2     -0.446 -1.656 -2.031
HETATM     23  C      2      2     -1.296 -2.754 -2.326
HETATM     24  H      2      2     -2.329 -2.483 -2.163
HETATM     25  H      2      2     -1.046 -3.602 -1.706
HETATM     26  H      2      2     -1.127 -2.985 -3.366

```

Matriz no formato pdb para 43 na geometria ET_{anti-anti}.

HEADER							
HETATM	1	H	2	2	0.816	0.286	-1.803
HETATM	2	N	2	2	0.521	0.377	0.489
HETATM	3	C	2	2	1.867	0.680	0.977
HETATM	4	C	2	2	2.601	-0.625	0.762
HETATM	5	C	2	2	1.997	-1.189	-0.522
HETATM	6	C	2	2	0.704	-0.387	-0.757
HETATM	7	C	2	2	-0.296	1.529	0.374
HETATM	8	H	2	2	1.841	0.963	2.020
HETATM	9	H	2	2	2.334	1.475	0.400
HETATM	10	H	2	2	3.674	-0.800	0.717
HETATM	11	F	2	2	2.339	-1.473	1.809
HETATM	12	H	2	2	1.790	-2.241	-0.398
HETATM	13	H	2	2	2.673	-1.069	-1.360
HETATM	14	O	2	2	-0.512	-1.259	-1.025
HETATM	15	O	2	2	0.028	2.528	-0.182
HETATM	16	O	2	2	-1.444	1.365	0.988
HETATM	17	O	2	2	-2.362	2.445	0.913
HETATM	18	H	2	2	-2.620	2.849	-0.116
HETATM	19	H	2	2	-1.940	3.333	1.359
HETATM	20	H	2	2	-3.232	2.125	1.463
HETATM	21	O	2	2	-0.540	-2.443	-0.965
HETATM	22	O	2	2	-1.551	-0.514	-1.363
HETATM	23	O	2	2	-2.784	-1.182	-1.574
HETATM	24	H	2	2	-3.089	-1.697	-0.675
HETATM	25	H	2	2	-2.694	-1.891	-2.584
HETATM	26	H	2	2	-3.496	-0.412	-1.827

Matriz no formato pdb para 43 na geometria ET_{anti-syn}.

HEADER							
HETATM	1	H	2	2	-0.983	-0.833	-2.441
HETATM	2	N	2	2	-0.489	-0.309	-0.465
HETATM	3	C	2	2	0.759	-0.360	0.314
HETATM	4	C	2	2	1.707	-1.233	-0.527
HETATM	5	C	2	2	1.089	-1.240	-1.930
HETATM	6	C	2	2	-0.404	-1.219	-1.614
HETATM	7	C	2	2	-1.684	-0.335	0.279
HETATM	8	H	2	2	0.602	-0.773	1.302
HETATM	9	C	2	2	1.233	1.078	0.449
HETATM	10	H	2	2	2.723	-0.868	-0.534
HETATM	11	H	2	2	1.705	-2.239	-0.124
HETATM	12	H	2	2	1.353	-2.135	-2.476
HETATM	13	O	2	2	1.493	-0.167	-2.721
HETATM	14	H	2	2	-0.754	-2.218	-1.363
HETATM	15	O	2	2	-2.434	0.576	0.378
HETATM	16	O	2	2	-1.382	-1.508	0.967
HETATM	17	O	2	2	-3.060	-1.648	1.643
HETATM	18	O	2	2	0.861	1.617	1.588
HETATM	19	O	2	2	1.839	1.662	-0.397
HETATM	20	C	2	2	1.136	2.998	1.776
HETATM	21	H	2	2	0.742	3.245	2.749
HETATM	22	H	2	2	0.647	3.582	1.011
HETATM	23	H	2	2	2.201	3.176	1.743
HETATM	24	H	2	2	-3.936	-1.496	1.029
HETATM	25	H	2	2	-3.064	-0.934	2.454
HETATM	26	H	2	2	-3.041	-2.655	2.029
HETATM	27	H	2	2	1.560	0.624	-2.195

Matriz no formato pdb para **43** na geometria ET_{syn-anti}.

```

HEADER
HETATM      1  H      2      2      -1.153 -1.038 -0.365
HETATM      2  N      2      2      -0.373 -0.268 -0.589
HETATM      3  C      2      2       0.977 -0.204 -0.013
HETATM      4  O      2      2       1.906 -0.398 -1.328
HETATM      5  C      2      2       0.995 -0.776 -2.580
HETATM      6  C      2      2      -0.306 -1.179 -1.728
HETATM      7  O      2      2      -1.444 -0.484  0.309
HETATM      8  H      2      2       1.128 -0.999  0.714
HETATM      9  C      2      2       1.170  1.121  0.709
HETATM     10  H      2      2       2.428  0.527 -1.460
HETATM     11  H      2      2       2.638 -1.161 -1.028
HETATM     12  H      2      2       1.405 -1.587 -3.016
HETATM     13  F      2      2       0.779  0.311 -3.195
HETATM     14  H      2      2      -0.259 -0.221 -1.420
HETATM     15  C      2      2      -2.213  0.349  0.644
HETATM     16  O      2      2      -1.501 -1.742  0.726
HETATM     17  O      2      2      -2.545 -2.072  1.626
HETATM     18  H      2      2      -3.507 -1.884  1.173
HETATM     19  H      2      2      -2.456 -1.491  2.532
HETATM     20  H      2      2      -2.428 -3.133  1.840
HETATM     21  O      2      2       1.818  2.032  0.315
HETATM     22  O      2      2       0.518  1.118  1.857
HETATM     23  C      2      2       0.486  2.332  2.591
HETATM     24  H      2      2       0.040  3.115  1.996
HETATM     25  H      2      2       1.486  2.621  2.881
HETATM     26  H      2      2      -0.118  2.133  3.461

```

Matriz no formato pdb para **43** na geometria ET_{syn-syn}.

```

HEADER
HETATM      1  H      2      2      -0.684 -0.973 -2.659
HETATM      2  N      2      2      -0.611 -0.974 -0.542
HETATM      3  C      2      2       0.561 -0.958  0.333
HETATM      4  O      2      2       1.701 -0.327 -0.495
HETATM      5  C      2      2       1.357 -0.710 -1.936
HETATM      6  C      2      2      -0.068 -1.277 -1.869
HETATM      7  O      2      2      -1.518  0.118 -0.504
HETATM      8  H      2      2       0.806 -1.991  0.551
HETATM      9  C      2      2       0.375 -0.250  1.656
HETATM     10  H      2      2       1.668  0.753 -0.423
HETATM     11  H      2      2       2.677 -0.671 -0.178
HETATM     12  H      2      2       2.049 -1.428 -2.355
HETATM     13  F      2      2       1.410  0.393 -2.748
HETATM     14  H      2      2      -0.041 -2.356 -1.979
HETATM     15  O      2      2      -2.616  0.039 -0.077
HETATM     16  O      2      2      -1.019  1.207 -1.067
HETATM     17  C      2      2      -1.835  2.364 -1.052
HETATM     18  H      2      2      -2.052  2.649 -0.033
HETATM     19  H      2      2      -2.758  2.183 -1.583
HETATM     20  H      2      2      -1.262  3.133 -1.546
HETATM     21  O      2      2      -0.319  0.697  1.834
HETATM     22  O      2      2       1.147 -0.784  2.584
HETATM     23  C      2      2       1.130 -0.174  3.866
HETATM     24  H      2      2       0.135 -0.207  4.283
HETATM     25  H      2      2       1.458  0.853  3.799
HETATM     26  H      2      2       1.812 -0.749  4.472

```

7 - Bibliografia

7 - Bibliografia

- 1 - a) Cahn, R. S.; Ingold, C. K. e Prelog, V.; *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1966**, 5, 385.
b) Prelog, V. e Helmchen; *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1982**, 21, 567.
- 2 - *Pure Appl. Chem.* **1984**, 56, 592.
- 3 - Voet, D. e Voet, J. G.; *Biochemistry*, 2^a Ed. John Wiley & Sons, Inc.; N.Y., pp. 56-ss.
- 4 - Konopelski, J. P.; Wei, Y. e Olmstead, M. M.; *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 5148.
- 5 - Fischer, G.; *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1994**, 33, 1415.
- 6 - a) Avent, A. G.; Bowler, A. N.; Doyle, P. M.; Marchand, C. M. e Young, D. W.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1509.
b) Hanessian, S.; McNaughton-Smith, G.; Lombart, H.-G.; Lubell, W. D. *Tetrahedron* **1997**, 53, 12789.
- 7 - Cox, C. e Lectka, T.; *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2426.
- 8 - Fowden, L.; MacGibbon, C. M.; Mellon, F. A. e Shappard, R. C.; *Phytochemistry* **1969**, 8, 437.
- 9 - Switzer, F. L.; Halbeek, H. V.; Holt, E. M. e Stammer, C. H.; *Tetrahedron* **1989**, 45, 6091.
- 10 - Pellicciari, B.; Marinozzi, M.; Galli, A.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 1251.
- 11 - Hanessian, S.; Reinhold, U.; Gentile, G.; *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1997**, 36, 1881.
- 12 - Oliveira, D.; Miranda, P. C. M. L; Correia, C. R. D., *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6646.
- 13 - Tamura, O.; Hashimoto, M.; Kobayashi, Y.; Katoh, T.; Nakatani, K.; Kamada, M.; Hayakawa, I.; Akiba, T.; Terashima, S.; *Tetrahedron* **1994**, 50, 3889.
- 14 - Novaes, M. R. C. G.; Souza, J. P e Araújo, H. C.; *Química Nova* **1999**, 22, 5.
- 15 - Hore, P. J.; *Nuclear Magnetic Resonance*, Oxford University Press, Oxford: , 1995, p. 39.
- 16 - Friebolin, H.; *Basic One- and two-dimensional NMR spectroscopy*, VCH, Nova lorque, 1993, p. 120.
- 17 - Crews, P.; Rodríguez, J. e Jaspars, M.; *Organic Structure Analysis*, Oxford University Press, Oxford, 1998, p. 143.
- 18 - Wormald, M. R.; Nash, R. J.; Hrnčiar, P.; White, J. D.; Molyneux, R. J. e Fleet, G. W. J.; *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, 9, 2549.

- 19 - Switzer, F. L.; Halbeek, H. V.; Holt, E. M. e Stammer, C. H.; *Tetrahedron* **1989**, 45, 6091.
- 20 - Abrahan, R. J. e Gatti, G.; *Org. Mag. Reson.* **1970**, 2, 173.
- 21 - Winstein, S. e Sonnenberg, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 3235.
- 22 - Hanessian, S.; Reinhold, U.; Saulnier, M.; Claridge, S.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 2123.
- 23 - Pavia, D. L.; Lampman, G. M. e Kriz, Jr, G. S.; *Introduction to Organic Laboratory Techniques: a contemporary approach*, Saunders College, Philadelphia, 1982.
- 24 - Miranda, P. C. M. L.; Tese de Doutorado, Universidade Estadual de Campinas, 1999.
- 25 - Banwell, M. G. H. e Forman, G.S.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 2565.
- 26 - Fedorynski, M. e Makosza, M.; *J. Organomet. Chem.* **1973**, 51, 89.
- 27 - a) Dormoy, J.-R. e Castro, B.; *Synthesis* **1986**, 1, 81.
b) Panasik, Jr., N.; Eberhardt, E. S.; Edison, A. S.; Powell, D. R. e Raines, R. T.; *Int. J. Peptide Protein Res.* **1994**, 44, 262.
- 28 - Eberhardt, E. S.; Panasik, Jr., N.; Raines, R. T.; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 12261.
- 29 - Demange, L.; Cluzeau, J.; Ménes, A. e Dugave, C.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 651.
- 30 - Pauling, L.; *The Nature of the Chemical Bond*, Cornell University Press, Ithaca, 1948, p.207
- 31 - Phillips, D. W. *J. Chem. Phys.* **1955**, 23, 1363.
- 32 - Stewart, W. E. e Siddall, T. H.; *Chem. Rev.* **1970**, 70, 513.
- 33 - Woolley, G. A.; Jaikaran, A. S. I.; Zhang, S. e Peng, S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 4448.
- 34 - Ondetti, M. A. e Cushman, D. W.; *Science* **1977**, 196, 441.
- 35 - Patchett, A. A.; Harries, E.; Tristram, E. W.; Wyvratt, M. J.; Wu, M. T.; Taub, D.; Peterson, E. R.; Ikeler, T. J.; Tenbroeke, J.; Payne, L. G.; Ondeyka, D. L.; Thorsett, E. D.; Greenlee, W. J.; Lohr, N. S.; Hoffsommer, R. D.; Joshua, H.; Ruyle, W. V.; Rothrock, J. W.; ASter, S. D.; Maycock, A. L.; Robinson, F. M.; Hirshcman, R.; Sweet, C. S.; Ulm, E. H.; Gross, D. M.; Vassil, T. C. e Stone, C. A.; *Nature* **1980**, 288, 280.
- 36 - Thorsett, E. D.; Haris, E. E.; Aster, S.; Peterson, E. R.; Snyder, J. P.; Springer, J. P.; Hirshfiels, J.; Tristram, E. W.; Patchett, A.A.; Ulm, E. H. e Vassil, T. C.; *J. Med. Chem.* **1988**, 29, 251.
- 37 - a) Galardy, E. R.; Alger, R. A. e Liakopoulou-Kyriakides, M.; *Int. J. Pept. Protein Res.* **1982**, 19, 123.

- b) Robison, D. H.; *European Patent Applications*, E.P. 137,746 Fisons Plc, 1984.
- 38 - Avalos, M.; Babiano, R.; Barneto, J. L.; Bravo, J. L.; Cintas, P.; Jiménez, J. L. e Palacios, J. C.; *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7275.
- 39 - Fontoura, L. A. M.; Rigotti, I. J. C. e Correia, C. R. D.; *J. Mol. Struct.* **2002**, 609, 73.
- 40 - Forbes, C. C.; Beatty, A. M. e Smith, B. D.; *Org. Letters* **2001**, 3, 3595.
- 41 - Radzicka, A.; Pedersen, L. e Wolfenden, R.; *Biochem.* **1988**, 27, 4538.
- 42 - Madison, V. e Kopple, K. D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 4855.
- 43 - a) Gerothanassis, I. P; Troganis, A.; Vakka, C.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6569.
- b) Gardner, R. R.; Christianson, L. A. e Gellman, S. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 5041.
- c) Leis, J.; Klika, K. D. e Karelson, M.; *Tetrahedron* **1998**, 54, 7497.
- d) Gardner, R. R.; McKay, S. L. e Gellman, S. H.; *Org. Lett.* **2000**, 2, 2335.
- 44 - Lewin, A. H. e Frucht, M.; *Org. Magn. Resonance* **1975**, 7, 206.
- 45 - Paulsen, H. e Todt, K.; *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1966**, 5, 8999.
- 46 - Ribera, A. e Rico, M.; *Tetrahedron Lett.* **1968**, 535.
- 47 - Siddal, T. H., III e Stewart, W. E.; *J. Mol. Spectrosc.* **1967**, 24, 290.
- 48 - Hatton, J. V. e Richards, R. E.; *Mol. Phys.* **1960**, 3, 253.
- 49 - Hatton, J. V. e Richards, R. E.; *Mol. Phys.* **1962**, 5, 139.
- 50 - Dorman, D. E. e Bovey, F.A.; *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 2379.
- 51 - Wiberg, K. B.; Hammer, J. D.; Castejon, J.; Bailey, W. F.; Deleon E.L. e Jarret, R. M.; *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2085.
- 52 - Bretscher, L. E.; Jenkins, C. L.; Taylor, K. M.; DeRider, M. L. e Raines, R. T.; *J. Amer. Chem. Soc.* **2001**, 123, 777.
- 53 - a) Carey, F. A. e Sundberg, R. J; *Advanced Organic Chemistry - Part A: Structure and Mechanisms*
- b) Eliel, E. L. e Wilen, S. J.; *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, NY 1992.
- 54 - a) Carballeira, L. e Pérez-Juste, I.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1998**, 1339.
- b) Han, J. S. e Kang, Y. K.; *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1996**, 369, 157.
- 55 - a) Kang, Y. K.; *J. Phys. Chem.* **1996**, 100, 11589.
- b) Hudáky, I.; Baldoni, H. A e Perczel, A.; *J. Mol. Struct (Theochem)* **2002**, 582, 233.

- 56 - DeRider, M. L.; Wilkens, S. J.; Waddell, M. J.; Bretscher, L. E.; Weinhold, F.; Raines, R. T. e Markley, J. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2497.
- 57 - Bürgi, H. B.; Jehn, J.-M.; Wipff, G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 1956.
- 58 - Benzi, C.; Improta, R.; Scalmani, G. e Barone, V.; *J. Comput. Chem.* **2002**, 23, 341.
- 59 - a) Kydd, R. A. e Rauk, A.; *J. Mol. Struct.* **1981**, 77, 227.
 b) Souza, W. F.; Kambe, N.; Sonoda, S.; *J. Phys. Org. Chem.* **1996**, 9, 179.
 c) Marstokk, K.-M.; Møllendal, H.; *Acta Chem. Scand.* **1999**, 53, 329.
- 60 - Reichardt, C.; *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, VCH, Nova Iorque, 1988.
- 61 - Ishimoto, B.; Tonan, K. e Ikawa, S.-I.; *Spect. Chim. Acta (A)* **1999**, 56, 201.
- 62 - Lambert, J. B.; Nienhuis, R. J. e Keepers, J. W.; *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1981**, 20, 487.
- 63 - Bain, A. D.; *Biochem. Cell Biol.* **1998**, 76, 171.
- 64 - Brown, K. C.; Tyson, R. L. e Weil, J. A.; *J. Chem. Ed.* **1998**, 75, 1632.
- 65 - Binsch, G. e Kessler, H.; *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1980**, 19, 411.
- 66 - Perrin, C. L. e Dwyer, T. J.; *Chem. Rev.* **1990**, 90, 935.
- 67 - Jeener, J.; Meier, B. H.; Bachmann, P. e Ernst, R. R.; *J. Chem. Phys.* **1979**, 71, 4546.
- 68 - Binsch, G.; *Band Shape Analysis in Dynamic Nuclear Magnetic Resonance*, ed. Jackman, L. M. e Cotton, F. A.; pp.45-81, Academic Press, Inc; New York, 1975.
- 69 - Shanan-Atidi, H. e Bar-Eli, K. H.; *J. Phys. Chem.* **1970**, 74, 961.
- 70 - a) Basso, E. A.; Oliveira, P. R.; Caetano, J. e Schuquel, I. T. A.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, 12, 215.
 b) Oliveira, M. C. F. e Pilli, R. A.; "Estudo Comparativo d Barreira Rotacional de Carbamatos Cíclicos de 5, 6 e 7 membros alfa-substituídos por RMN dinâmica", QO-025, 25^a Reunião Anual da SBQ.
- 71 - Jackman, L. M.; *Rotation about Partial Double Bonds in Organic Molecules in Dynamic Nuclear Magnetic Resonance*, ed. Jackman, L. M. e Cotton, F. A.; pp.45-81, Academic Press, Inc; New York, 1975.
- 72 - Drakenberg, T. e Forsén, S.; *J. Phys. Chem.* **74**, 1970, 1.
- 73 - Walter, W.; Schaumann, E.; e Rose, H.; *Org. Magn. Resonance* **1971**, 3, 627.
- 74 - Drakenberg, T.; Dahlqvist, K.-I. e Forsén, S.; *J. Phys. Chem.* **1972**, 76, 2178.
- 75 - Abramson, K. H.; Inglefield, P. T.; Krakower, E. e Reeves, L. W.; *Can. J. Chem.* **1966**, 44, 1685.

- 76 - Jackman, L. M.; Kavanagh, T. E. e Haddon, R. C.; *Org. Magn. Resonance* **1969**, 1, 109.
- 77 - Yamagami, C.; Takao, N. e Takeuchi, Y.; *Aust. J. Chem.* **1986**, 39, 457.
- 78 - Wiberg, K. B.; Rablen, P. R.; Rush, D. J. e Keith, T. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 4261.
- 79 - Rablen, P. R.; *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7930.
- 80 - Bonacorso, H. G.; Caro, M. S. B.; Zanatta, N. e Martins, M. A. P.; *Química Nova* **1992**, 15, 208.
- 81 - Aguirre, G.; Somanathan, R.; Hellberg, L. H.; Dwyer, T. J. e North, R.; *Magn. Reson. Chem.* **2003**, 41, 131.
- 82 - Delaney, N. G. e Madison, V.; *Int. J. Pept. Protein. Res.* **1982**, 19, 543.
- 83 - Beausoleil, E. e Lubell, W. D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 12902.
- 84 - Kang, Y. K.; *J. Mol. Struct. (Theochem)* **2002**, 585, 209.
- 85 - Fischer, G.; *Chem. Soc. Rev.*
- 86 - Green, D. V. S.; Hillier, I. H.; Morris, G. A.; Gensmantel, N.; Payling, D. W. e Robinson, D. H.; *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1991**, 251, 173.
- 87 - Fischer, S.; Dunbrack, R. L, Jr.; Karplus, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11931.
- 88 - Jhon, J. S. e Kang, Y. K.; *J. Phys. Chem. A* **1999**, 103, 5436.
- 89 - a) Wiberg, K. B. e Breneman, C. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 831.
b) Bain, A. D.; Hazendonk, P. e Couture, P.; *Can. J. Chem.* **1999**, 77, 831.
- 90 - a) Wang, Q. P.; Bennet, A. J.; Brown, R. S. e Santarsiero, B. D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7563.
b) Bennet, A. J.; Somayaji, V.; Brown, R. S. e Santarsiero, B. D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 5757.
- 91 - Hehre, W. J.; Ditchfield, R. e Pople, J. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 4796.
- 92 - a) Ponomarev, D. A. e Takhistov, V. V.; *J. Chem. Ed.* **1997**, 74, 201.
b) Muller, P.; *Pure App. Chem.* **1994**, 66, 1077.
- 93 - Correia, C. R. D e Rigotti, I. J. C.; "C-4 substituents on N-acyl prolines: electronegative effects or molecular orbital interactions?", P-31, VIII Encontro de usuários de Ressonância Magnética Nuclear - I Encontro Luso-Brasileiro de Ressonância Magnética Nuclear, Livro de Resumos, p. 91, Angra dos Reis, 2001.
- 94 - Improta, R.; Benzi, C e Barone, V.; *J. Amer. Chem. Soc.* **2001**, 123, 12568.