

# ANÁLISE CONFORMACIONAL DE ALILOXIIODOBENZAMIDAS DERIVADAS DE CARBOIDRATOS E PRECURSORAS DE MACROCICLOS

Juliana Maria de Alvarenga<sup>1</sup> (IC), Maria Auxiliadora Fontes Prado<sup>1</sup> (PQ), Thais Horta Álvares da Silva<sup>1</sup> \*(PQ).

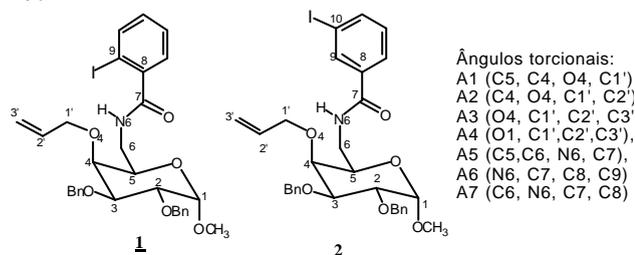
<sup>1</sup>Departamento de Produtos Farmacêuticos, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais

\*thais@farmacia.ufmg.br

Palavras Chave: macrociclos, carbociclicização radicalar, aliloxiidobenzamidas, análise conformacional.

## Introdução

Macrociclos têm grande importância na química, biologia e medicina. Vários fármacos em uso na terapêutica contêm macrociclos em suas estruturas. Os diferentes resultados obtidos em reações de macrociclicização de aliloxiidobenzamidas isoméricas mediadas por hidreto de tri-*n*-butilestanho (Bu<sub>3</sub>SnH) motivaram estudos de análise conformacional. A reação do Bu<sub>3</sub>SnH com a *orto*-iodobenzamida **1** levou à macrolactama 8-11-endo (33%) e ao produto de hidrogenólise (22%)<sup>1</sup>, e com a *meta*-iodobenzamida **2** levou ao produto de hidrogenólise (38-71%) e, em outra condição, a um produto de acoplamento com o solvente, uma bifenila (35%)<sup>2</sup>. Os precursores de macrolactamas **1** e **2** foram submetidos a estudos de análise conformacional por busca aleatória utilizando o módulo "conformational search" do programa HyperChem.



Com o objetivo de testar a hipótese de Snieckus<sup>3</sup> de que o curso da reação de ciclicização radicalar de *o*-halobenzamidas é definido pelo rotâmero principal do substrato e que, assim, os produtos formados são diretamente proporcionais à quantidade de cada rotâmero no início da reação, foram calculadas, também, as barreiras de interconversão entre as conformações dos tipos 1, 2, 3 e 4 (Figura 1). As análises conformacionais por busca sistemática por rotação das ligações N6-C7 e C7-C8 foram realizadas com o modo 'dihedral driver' do programa PCModel. As conformações obtidas nas buscas conformacionais foram otimizadas utilizando-se o método quanto-mecânico PM3.

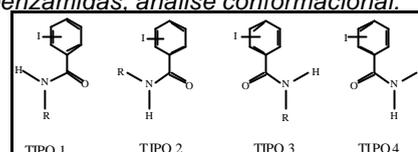


Figura 1- Principais rotâmeros de iodobenzamidas

## Resultados e Discussão

Para as conformações obtidas na busca conformacional aleatória encontrou-se que para a amida **1** havia uma distância média de C3'-C9 de 6,68 Å e C2'-C9 de 6,38 Å e para a **2** C3'-C10 de 7,09 Å e C2'-C10 de 7,13 Å. Estes resultados demonstram que existe uma pequena tendência da amida *orto* (**1**) em adotar conformações em que os átomos envolvidos na reação estão em distância mais adequada à ciclicização (distâncias menores). Dentre as conformações de menor energia obtidas nas buscas conformacionais foram encontradas apenas conformações dos tipos 1 e 3 para tanto para a amida **1** quanto para a **2**, sendo que muitas destas estavam em posição adequada para a ciclicização. A partir da superfície de energia potencial obtida pela rotação das ligações N6-C7 e C7-C8 foram identificadas 5 conformações em mínimo de energia para a amida **1** (conformações tipo 1, 3 e 4). As barreiras de interconversão entre as conformações foram da ordem de 40-50 kcal/mol.

## Conclusões

As análises conformacionais por busca aleatória demonstraram uma pequena tendência da amida **1** em adotar conformações mais propícias à ciclicização do que a amida **2**. Os resultados de distâncias médias entre C3'-C9 e C2'-C9 não confirmam a preferência de ciclicização pelo modo endo. Os valores das barreiras de interconversão entre os rotâmeros da amida **1** são altos, o que está de acordo com a suposição de que estas interconversões são difíceis. Entretanto, os resultados das análises conformacionais não foram suficientes para explicar os resultados experimentais obtidos nas reações de macrociclicização.

## Agradecimentos

À FAPEMIG pelo suporte financeiro.

---

<sup>1</sup> Binatti, I.; Prado, M. A. F.; Alves, R. J.; Filho, J. D. S. *J Braz. Chem Soc.* **2002**, *13*, 570.

<sup>2</sup> Prado-Faraco, R. F. Dissertação de mestrado, UFMG, Brasil, **2006**.

<sup>3</sup> Snieckus, V.; Cuevas, J. C.; Sloan, C. P.; Liu, H.; Curran, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 896.