



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**



**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**ESTUDO TEÓRICO E EXPERIMENTAL SOBRE O EFEITO  
 $\pi$ - $\pi$  STACKING INTRAMOLECULAR NO EQUILÍBRIO  
CONFORMACIONAL DO ACRILATO DE  
8-FENILMENTILA**

**Saulo Luis Capim**

**João Pessoa - PB - Brasil  
Novembro/2009**

**SAPIENTIA ÆDIFICAT**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**ESTUDO TEÓRICO E EXPERIMENTAL SOBRE O EFEITO  
 $\pi$ - $\pi$  STACKING INTRAMOLECULAR NO EQUILÍBRIO  
CONFORMACIONAL DO ACRILATO DE  
8-FENILMENTILA**

**\*Saulo Luis Capim**

Dissertação apresentada ao Centro de Ciências Exatas e da Natureza da Universidade Federal da Paraíba, em cumprimento às exigências para obtenção do título de Mestre em Química, área de concentração em Química Orgânica.

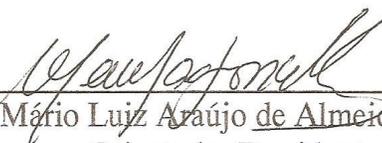
**Orientador (a): Mário Luiz Araújo de Almeida Vasconcellos  
Co-Orientador (a): Gerd Bruno da Rocha**

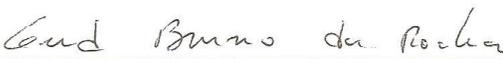
**\*Bolsista CNPQ**

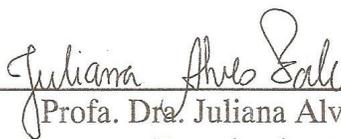
**João Pessoa – PB – Brasil  
Novembro/2009**

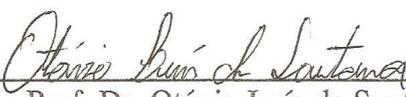
Estudo Teórico e Experimental do Efeito  
Stacking Intramolecular no Equilíbrio  
Conformacional do Acrilato de 8-  
fenilmetila.

Aprovada pela banca examinadora:

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Mário Luiz Araújo de Almeida Vasconcellos  
Orientador/Presidente

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Gerd Bruno da Rocha  
2º. Orientador

  
\_\_\_\_\_  
Profa. Dra. Juliana Alves Vale  
Examinadora

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Otávio Luís de Santana  
Examinador

## **DEDICATÓRIA**

Aos meus pais, que sempre me proporcionaram, com muito esforço, o estudo, me apoiando e encorajando, lembrando-me da maior riqueza que o ser humano pode ter, sua inteligência. DEDICO.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus pela graça concebida de concluir este curso, pois sempre me deu força, equilíbrio e sabedoria para prosseguir nesta caminhada e também pelo dom da vida e por me guiar sempre pelos caminhos da paz e do amor.

Aos meus orientadores, amigo e (papai) professor Dr. Mário Luiz Araújo de Almeida Vasconcellos e professor Dr. Gerd Bruno Rocha pela amizade, oportunidade, seus ensinamentos, conhecimentos, confiança e contribuições acadêmicas e científicas que tiveram comigo.

A minha mãe, Maria de Lourdes Capim, que nos momentos complicados da minha vida soube orientar-me nas decisões que tomar.

Ao meu pai *in memoriam*, Luís Capim, pela força espiritual que me foi concebida onde quer que ele esteja.

Aos meus irmãos em vida, Soneide, Silvana. Sirlene, Silderlano, Cileide, aos meus sobrinhos, amigos, cunhados (as) que de forma direta ou indireta me incentivaram na busca desta conquista.

A minha companheira Aline, por todo o seu apoio, amor, carinho e compreensão durante esta caminhada.

Aos amigos do LASOM pelos momentos de grande alegria e descontração compartilhadas durante a realização deste trabalho: meu irmão Cláudio, Fábio, Suervy, Natália, Hermesson vulgo cabeção, Saraghina, Ticiano, Edilson e Yen.

Aos meus amigos Lilian, Joziane, Poliana, Patrícia, Luciana, Rutinéia, Márcia, Manasses, pela grande força e amizade.

Ao Professor Raimundo, pelo grande incentivo e apoio que foi essencial para esta conquista.

A minha família adotiva Gadelha Gabriel em especial mamãe Inaci, papai Cláudio minha irmãzinha querida Iracema, e irmãos Ubiracy e Claudinho.

A Professora Regiane Ugulino, pela acolhida e excelente trabalho desempenhado à frente do programa de Pós-Graduação em Química da UFPB.

A todos os meus professores, do Ensino Primário até a Pós-Graduação, pela atenção, carinho e dedicação que tiveram comigo, com os quais aprendi grandes lições para a minha vida profissional.

Ao técnico Vicente pela realização das análises dos espectros de Ressonância Magnética Nuclear.

A CNPQ pelo apoio financeiro concedido.



“Tudo é do Pai, toda honra e toda glória é dele a vitória alcançada em minha vida!”

(Frederico Cruz)

## RESUMO

Neste trabalho a origem do motivo para a maior estabilidade da conformação de **5S** no acrilato de 8-fenilmentol **5** foi investigada. As geometrias dos confôrmeros **5S** e **5T** foram otimizadas nos métodos HF e no funcional MPW1B95; e as geometrias dos confôrmeros **11S** e **11T** foram otimizadas nos métodos HF, MP2 e o funcional MPW1B95. Todos os cálculos usaram 6-311++G(2d,2p)6d como nível de cálculo. Usando as geometrias otimizadas de **5S**, **5T**, **11S** e **11T** (por MPW1B95/6-311++G(2d,2p)6d), foram efetuados 15 cálculos de energia no ponto, investigando metodologias computacionais variadas (*ab initio*, DFT e semiempírico). Descrevemos também o estudo espectroscópico (RMN <sup>1</sup>H) e teórico (DFT e *ab initio*) do crotonato de 3-naftilpropila (**12**) e o sorbato de 3-naftilpropila (**21**). As geometrias dos confôrmeros de **12S** e **12T** foram otimizadas com os métodos MP2, HF e os Funcionais B3LYP, LSDA e MPW1B95 usando 6-311+G(d,p) como nível de cálculo. Finalmente, descrevemos a síntese total de **12** e **21** (inéditas na literatura) em 3 etapas de síntese cada (19% e 22% respectivamente de rendimentos globais) e caracterizamos por <sup>1</sup>H RMN a geometria *trans* **12T** e **21T** como a mais estável no equilíbrio conformacional de **12** e **21**.

**Palavras-chave:** interação  $\pi$ - $\pi$  stacking intramolecular, Análise conformacional, Química Computacional.

## ABSTRACT

In this work the origin of the  $\pi$ - $\pi$ -stacking conformation stability of **5S** in the 8-acrylate phenylmenthol **5** was revisiting. The geometries of **5S** and **5T** conformers were optimized from HF method and the MPW1B95 functional; and the geometries of the **11S** and **11T** conformers have been optimized from HF, MP2 methods and MPW1B95 functional. All calculations were performed on 6-311 + + G (2d, 2p) 6d as level of calculation. Using the optimized geometries of 5S, 5T, **11S** and **11T** (from MPW1B95/6-311 + + G (2d, 2p) 6d), were performed 15 energy single-point calculations, investigating various computational methods (*ab initio*, DFT and semiempirical). We also described the spectroscopic (<sup>1</sup>H NMR) and theoretical (DFT and *ab initio*) studies of 3-naphylypropylcrotonate (**12**) and 3-naphylypropylsorbate (**21**). The geometries of **12S** and **12T** conformers have been optimized from MP2, HF methods and B3LYP, LSDA and MPW1B95 functionals using 6-311+G(d,p) as calculation level. Finally, we describe the synthesis of **12** and **21** (the unpublished) in 3 steps of each synthesis (19% and 22% respectively of total yields) and the trans geometries of **12T** and **21T** were characterized as the most stable in the conformational equilibrium of **12** and **21**.

**Keywords:** intramolecular  $\pi$ - $\pi$  stacking Interaction, conformational analysis, Computational Chemistry.

### LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.1</b> Transformações assimétricas em síntese orgânica	2
<b>Figura 1.2</b> Configuração (R) e (S) do Limoneno	3
<b>Figura 1.3</b> Estratégia para a obtenção de um auxiliar de quiralidade	4
<b>Figura 1.4</b> Acrilato do 8-fenilmentila <b>5</b> e suas conformações <i>stacking</i> ( <b>5S</b> ) e <i>trans</i> ( <b>5T</b> )	6
<b>Figura 1.5:</b> Região de blindagem (-) e desblindagem (+) anisotrópica do benzeno	7
<b>Figura 1.6</b> Reação de Diels-Alder estereosseletiva, ocorrendo na face pró-quiral <i>re</i> (em seta azul) do acrilato de 8-fenilmentila	8
<b>Figura 1.7</b> Tipos de interações não-covalentes	11
<b>Figura 1.8</b> Interação $\pi$ - $\pi$ stacking entre o formaldeído e o benzeno, na distância de 3,3 Å	11
<b>Figura 1.9</b> Número de publicações/ano envolvendo estudos sobre as interações $\pi$ - $\pi$ stacking, baseado em busca informatizada com o programa SciFinder <sup>TM</sup> Scholar 2007 (palavras-chave: " $\pi$ - $\pi$ stacking interactions")	12
<b>Figura 1.10</b> Número de publicações/ano envolvendo estudos teóricos sobre as interações $\pi$ - $\pi$ stacking, baseado em busca informatizada com o programa SciFinder <sup>TM</sup> Scholar 2007 (palavras-chave: "theoretical studies of $\pi$ - $\pi$ stacking	13

interactions”)

<b>Figura 1.11</b> Dímero do benzeno, formado a partir da interação $\pi$ - $\pi$ stacking	14
<b>Figura 1.12</b> Complexo intermolecular quinona-hidroquinona (quinidrona)	15
<b>Figura 2.1</b> Moléculas estudadas nesta dissertação	18
<b>Figura 3.1</b> Estruturas químicas e suas conformações principais	20
<b>Figura 3.2</b> Graus de liberdade ( $\theta$ ) investigados para <b>12</b>	22
<b>Figura 4.1</b> CCDA da síntese do produto <b>15</b>	27
<b>Figura 4.2</b> CCDA da síntese do produto <b>13</b>	29
<b>Figura 4.3</b> CCDA da síntese do produto <b>12</b>	31
<b>Figura 4.4</b> CCDA da síntese do produto <b>21</b>	33
<b>Figura 4.5</b> Determinação estrutural de <b>21</b>	33
<b>Figura 4.6</b> Mínimos geométricos calculados para <b>5</b> e <b>11</b> em diferentes métodos computacionais, usando 6-311++G(2d,2p) 6d como nível de base	35
<b>Figura 4.7</b> Geometrias minimizadas usando MPW1B95/6-311++G(2d,2p) 6d como nível de cálculo	37
<b>Figura 4.8</b> Conformação inicial para o estudo SEP	43
<b>Figura 4.9</b> Estudo de “scan relaxado” na superfície potencial dos ângulos diedrais em <b>12</b> .	43
<b>Figura 4.10</b> Curvas de energia potencial para a conformação <b>12T</b> calculado com o método HF/6-31+G(d).	44
<b>Figura 4.11</b> Curvas de energia potencial para a conformação <b>12S</b> calculado com o método LSDA/6-31G(d).	45
<b>Figura 4.12</b> Estrutura de mínimo para as conformações <b>12T</b> e <b>12S</b>	46
<b>Figura 4.13</b> Geometrias das estruturas de <b>12S</b> e <b>12T</b> , métodos e energias eletrônicas correspondentes ( em unidades atômicas, a.u.)	47

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.1:</b> Dados do RMN $H^1$ em ppm para o acrilato de metila (R = $CH_3$ ) e o acrilato de (+)-8-fenilmentila (R = 8-fenilmetila)	7
<b>Tabela 1.2:</b> Estrutura e dados espectroscópicos para análogos de <b>5</b>	10
<b>Tabela 4.1:</b> Relação entre as energias das conformações <b>5S</b> , <b>5T</b> , <b>11S</b> , <b>11T</b> das moléculas <b>5</b> e <b>11</b> , nos correspondentes níveis computacionais. Todas as energias da tabela foram calculadas usando 6-311G++(2d,2p) 6d como nível de cálculo. Um hartre = 1 a.u. = 627,503 kcal.mol <sup>-1</sup>	36
<b>Tabela 4.2:</b> Diferenças das energias (single-point) para as conformações 5S-5T e 11S-11T (valores dados em kcal.mol <sup>-1</sup> , onde 1 hartre = 627,503kcal.mol <sup>-1</sup> ) otimizadas usando MPW1B95/6-311++G(2d,2p) 6d como nível de calculo. Todos os calculus no ponto <i>ab inítkio</i> e DFT foram feitos usando 6-311++G (2d, 2p) 6d as nível de cálculo	38
<b>Tabela 4.3:</b> Valores experimentais de 1H RMN para a porção acrilato de <b>23</b> , <b>11</b> e <b>5</b>	41
<b>Tabela 4.4:</b> Relação entre as energias das conformações <b>12S</b> e <b>12T</b> , correspondentes aos métodos computacionais. Todos os métodos da tabela foram otimizados usando 6-311G+(d,p) como nível de cálculo. 1 hartre = 1 a.u. = 627,503 kcal.mol <sup>-1</sup>	48

## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1.1</b> Indução da quiralidade utilizando o 8-fenilmentol como Auxiliar de quiralidade	4
<b>Esquema 1.2</b> Esquema simplificado da síntese enantiosseletiva da prostaglandina E2 (hormônio natural)	6
<b>Esquema 1.3</b> Reação de Diels-Alder estereosseletiva, ocorrendo na face pró-quiral <i>re</i> do acrilato de 8-fenilmentila	8
<b>Esquema 3.1</b> Análise retrossintética do crotonato de 3-naftilpropila <b>12</b>	23
<b>Esquema 3.2</b> Metodologia da síntese proposta para a obtenção do crotonato de 3-naftilpropila <b>12</b>	24
<b>Esquema 4.1</b> Reagentes e condições da síntese de <b>15</b>	26
<b>Esquema 4.2</b> Reação aldólica	28
<b>Esquema 4.3</b> Reagentes e condições da síntese de <b>13</b>	28
<b>Esquema 4.4</b> Redução do composto <b>15</b> com $\text{LiAlH}_4$	30
<b>Esquema 4.5</b> Reagentes e condições da síntese de <b>12</b>	31
<b>Esquema 4.6</b> Reagentes e condições da síntese de <b>21</b>	32

## LISTA DE ESPECTROS

<b>Espectro 8.1:</b> Espectro de IV ( $\text{cm}^{-1}$ ) de <b>15</b> .	61
<b>Espectro 8.2:</b> Espectro de $\text{RMN}^1\text{H}$ do 3-(Naftalen-2-il)propanol-1-ol ( <b>13</b> ) ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz).	62
<b>Espectro 8.3:</b> Espectro de $\text{RMN}^{13}\text{C}$ - APT do 3-(Naftalen-2-il)propanol-1-ol ( <b>13</b> ) ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz).	63
<b>Espectro 8.4:</b> Expansão do Espectro $\text{RMN}^{13}\text{C}$ - APT de 3-(Naftalen-2-il)propanol-1-ol ( <b>13</b> ) na região de 128,0 a 125,0 ppm ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz).	64
<b>Espectro 8.5:</b> Espectro de $\text{RMN}^1\text{H}$ do crotonato de 3-Naftilpropila ( <b>12</b> ) ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz).	65
<b>Espectro 8.6:</b> Expansão do Espectro $\text{RMN}^1\text{H}$ do crotonato de 3-naftilpropila ( <b>12</b> ) na região de 7,8 a 5,8 ppm ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz).	66
<b>Espectro 8.7:</b> Espectro de $\text{RMN}^{13}\text{C}$ - APT do Crotonato de 3-naftilpropila ( <b>12</b> ) ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz).	67
<b>Espectro 8.8:</b> Expansão do Espectro $\text{RMN}^{13}\text{C}$ - APT do Crotonato de 3-naftilpropila ( <b>12</b> ) na região de 137,0 a 125,0 ppm ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz).	68
<b>Espectro 8.9:</b> Espectro de $\text{RMN}^1\text{H}$ do sorbato de 3-Naftilpropila ( <b>21</b> ) ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz).	69
<b>Espectro 8.10:</b> Expansão do Espectro $\text{RMN}^1\text{H}$ do sorbato de 3-Naftilpropila ( <b>21</b> ) na região de 7,8 a 7,1 ppm ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz).	70

<b>Espectro 8.11:</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C - APT do sorbato de 3-Naftilpropila ( <b>21</b> ) (CDCl <sub>3</sub> , 50 MHz).	71
<b>Espectro 8.12:</b> Expansão do Espectro RMN <sup>13</sup> C - APT de sorbato de 3- Naftilpropila ( <b>21</b> ) na região de 129,6 a 125,2 ppm (CDCl <sub>3</sub> , 50 MHz).	72

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

- Ab initio** – Primeiros Princípios.
- CC** – Cromatografia em Coluna
- CCDA** – Cromatografia de Camada Delgada Analítica
- CT** – Complexo de Transferência de Carga
- d** – dubleto
- $\delta$  - Deslocamento Químico
- DCC** - Dicicloexilcarbodiimida
- dd** - duplo dubleto
- ddd** – duplo duplo dubleto
- DFT** – “Density Functional Theory” (Teoria do Funcional da Densidade).
- DMAP** – 4-N,N-dimetilaminopiridina
- DNA** – “Desoxiribonucleic Acid” (Ácido Desoxirribonucléico)
- HF** – Hartree-Fock
- Hz** – Hertz
- LiAlH<sub>4</sub>** – Hidreto de Lítio Alumínio
- LSDA** - “Local Spin Density Approximation” (Aproximação da Densidade Local do Spin)
- LYP** – Lee-Yang-Parr
- m** – multipletto
- RMN** – Ressonância Magnética Nuclear

**RNA** – “Ribonucleic Acid” (Ácido Ribonucléico)  
**SEP** – “Potential energy surface” (superfície de energia potencial)  
**sl** – Singleto largo  
**t** – tripleto  
**THF** – Tetrahidrofurano  
**TMS** - Tetrametilsilano

## SUMÁRIO

<b>1 – INTRODUÇÃO</b>	1
1.1 Abordagens em Síntese Assimétrica	2
1.1.2 Uso de auxiliares de quiralidade	3
1.2 Interações não-covalentes: Aspectos Gerais	10
1.2.1 Interações $\pi$ - $\pi$ stacking	11
1.3 Caracterização Computacional do efeito $\pi$ - $\pi$ stacking	14
<b>2. OBJETIVOS</b>	16
2.1 Objetivos Gerais	17
2.2 Objetivos específicos	17
<b>3. METODOLOGIA COMPUTACIONAL E ESTRATÉGIA DE SÍNTESE</b>	19
3.1. Metodologia Computacional	20
3.1.1. Estudo teórico 8-fenilmentol ( <b>5</b> ) e do acrilato de fenilpropila ( <b>11</b> )	20
3.2. Síntese Química	23
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÕES</b>	25

4.1 Resultados e discussões da Síntese Orgânica	26
4.1.1 Síntese de 3-(Naftalen-2-il) acrilaldeído ( <b>15</b> )	26
4.1.2 Síntese de 3-(Naftalen-2-il) propanol-1-ol ( <b>13</b> )	28
4.1.3 Síntese do crotonato de 3 nafilpropila ( <b>12</b> )	30
4.1.4 Síntese do sorbato de 3 nafilpropila ( <b>21</b> )	32
4.2 Resultados Computacionais	34
4.2.1. Resultados obtidos no estudo conformacional do 8-fenilmentol ( <b>5</b> ) e do 3-acrilato de fenilpropila ( <b>11</b> )	34
4.2.2. Discussão dos resultados obtidos no estudo conformacional do 8-fenilmentol ( <b>5</b> ) e do 3-acrilato de fenilpropila ( <b>11</b> )	38
4.2.3. Resultados Computacionais obtidos para o crotonato de 3-naftilpropila ( <b>12</b> )	42
4.2.4. Análise Conformacional para a obtenção de <b>12T</b>	43
4.2.5. Análise Conformacional (PES) para obtenção de <b>12S</b>	45
4.2.4. Discussão dos resultados Computacionais Obtidos para o crotonato de 3-naftilpropila ( <b>12</b> )	48
<b>5. CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS</b>	51
5.1. Conclusões.	52
5.2. Perspectivas.	53
<b>6. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL</b>	54
6.1 Materiais e Métodos	55
6.2 Procedimentos geral para a preparação do 3-(Naftalen-2-il) acrilaldeído ( <b>15</b> )	56
6.3 Caracterização Espectroscópica do 3-(Naftalen-2-il) acrilaldeído ( <b>15</b> )	56
6.4 Procedimentos geral para a preparação do 3-(Naftalen-2-il)	56

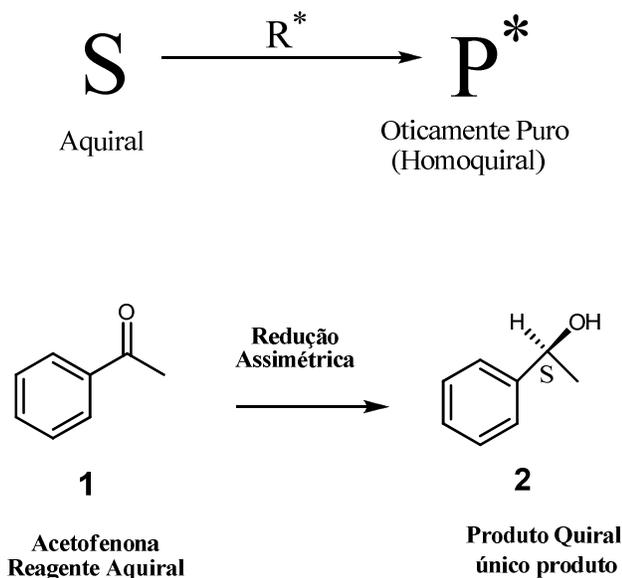
propanol-1-ol ( <b>13</b> )	
6.5 Caracterização Espectroscópica do 3-(Naftalen-2-il)propanol-1-ol ( <b>13</b> )	57
6.6 Procedimentos para preparação do crotonato de 3-naftilpropila ( <b>12</b> ).	57
6.7 Caracterização Espectroscópica do 3 crotonato de 3-naftilpropila ( <b>12</b> )	58
6.8 Procedimentos para preparação do sorbato de 3-naftilpropila ( <b>21</b> )	58
6.9. Caracterização Espectroscópica do sorbato de 3-naftilpropila ( <b>21</b> )	59
<b>ESPECTROS</b>	60
<b>REFERÊNCIAS</b>	73
<b>ANEXOS</b>	80

# *CAPÍTULO 1*

## *Introdução*

## 1.1 Abordagens em Síntese Assimétrica.

Uma das fronteiras atuais da química orgânica é a síntese assimétrica, que objetiva a preparação de substâncias enantiomericamente puras através da síntese exclusiva ou preferencial de um estereoisômero. Esta técnica é motivada principalmente pelos apelos da indústria farmacêutica (THALL, 1993). A primeira definição de síntese assimétrica foi proposta em 1904 (PINHEIRO & FERREIRA, 1998), onde "uma reação assimétrica produz substâncias opticamente puras a partir de substratos aquirais, pela intermediação de um reagente opticamente puro, excluída a utilização de qualquer processo de separação", como mostrado na Figura 1.1.

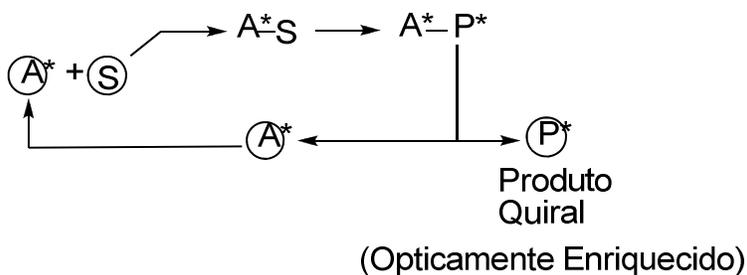


**Figura 1.1:** Transformações assimétricas em síntese orgânica

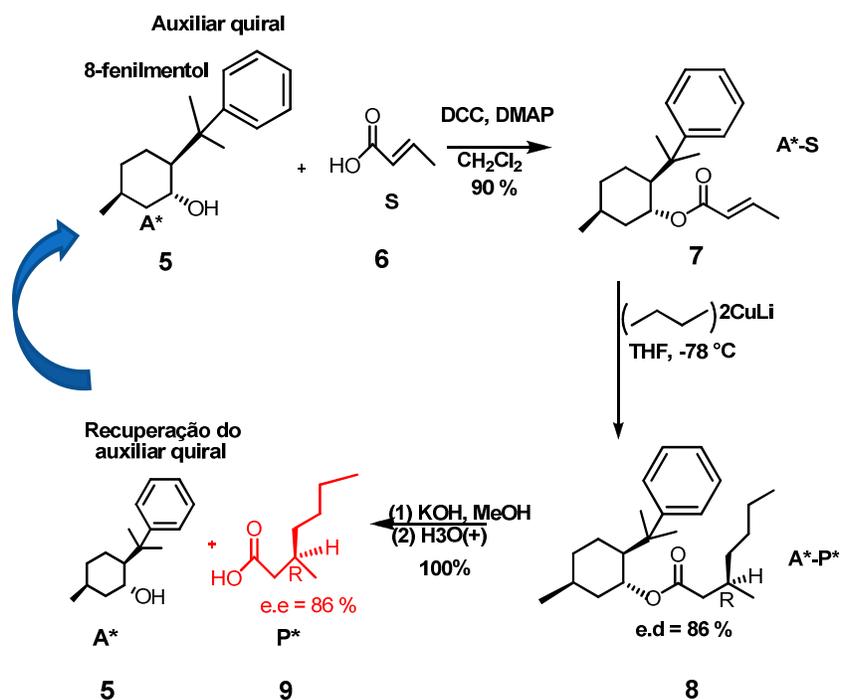
A necessidade de se obter somente um enantiômero puro origina-se pelo fato das atividades biológicas de dois enantiômeros poderem ser diferentes, levando a modificação de sabores, odores, toxicidades, entre outras bioatividades. Por conta disso, é possível



Nesta metodologia, uma molécula quiral e opticamente pura (o auxiliar quiral, **A\***) é ligada covalentemente a um reagente pró-quiral (**S**), usado como indutor da quiralidade na preparação do produto quiral (**P\***). Subseqüentemente, **A\*** é reciclado (Figura 1.3). Um exemplo do uso de um auxiliar de quiralidade está mostrado no Esquema 1.1.



**Figura 1.3:** Estratégia de atuação de um auxiliar de quiralidade.



**Esquema 1.1:** indução da quiralidade utilizando o 8-fenilmentila como auxiliar de quiralidade.

Para o uso em síntese assimétrica é necessário que um bom auxiliar de quiralidade tenha as seguintes características: deve ser

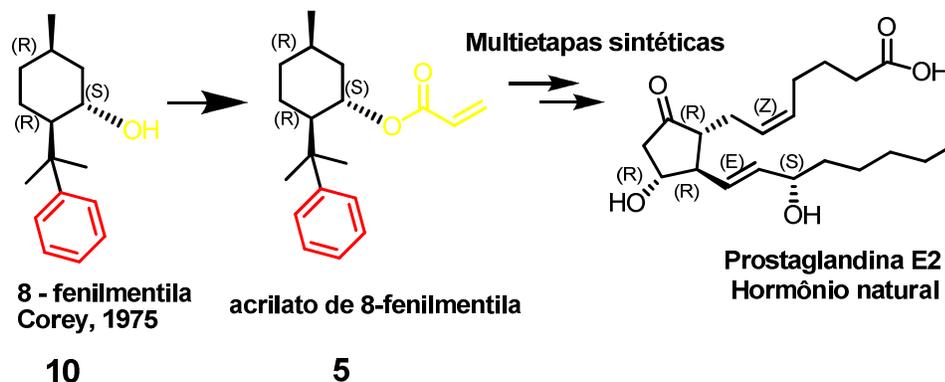
adicionado e retirado do sistema através de reações simples e com alto rendimento; a etapa de transferência de quiralidade deve ocorrer com alto excesso enantiomérico; e finalmente os auxiliares quirais em suas formas enantioméricas devem fornecer o mesmo produto enantiomérico em excessos semelhantes.

O uso de auxiliares quirais permite mais flexibilidades nas etapas da síntese do que com a utilização de substratos quirais. Cabe ressaltar que não existe auxiliar quiral perfeito para todas as reações e um dado auxiliar quiral pode ser efetivo para uma dada reação e não para outra.

Essa abordagem, apesar do inconveniente de necessitar de duas etapas adicionais, (para a adição e remoção do auxiliar quiral) é uma das mais utilizadas hoje em dia, pois, devido à maior compreensão dos estados de transição para as etapas de indução de quiralidade, podendo-se compreender com certo grau de segurança a estereoquímica do produto final.

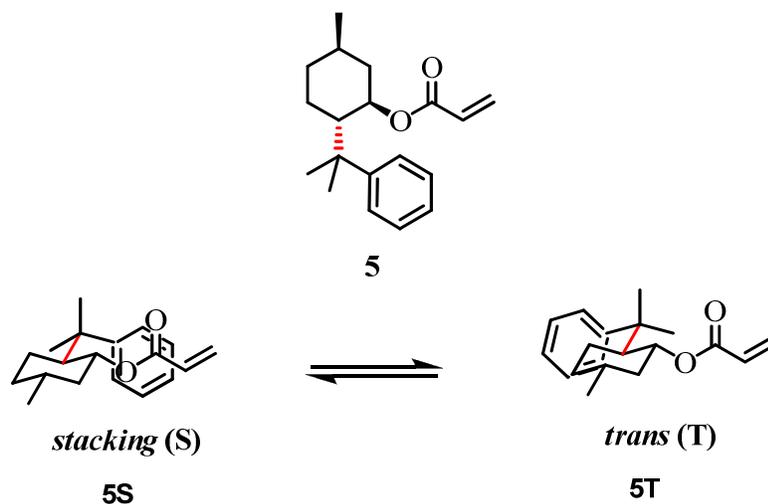
Pode-se considerar como marco histórico nesta área a síntese enantiosseletiva da prostaglandina E2 (um hormônio natural, envolvido nos mecanismos da inflamação), descrita por E.J. Corey (COREY *et al*, 1975) usando, como etapa sintética-chave no estereocontrole desta síntese, o acrilato do 8-fenilmentila **5** (Esquema 1.2), preparado a partir do 8-fenilmentila (**10**) como auxiliar de quiralidade na reação de Diels-Alder com o ciclopentadieno.

Cabe destacar nesta introdução, alguns aspectos sobre a análise conformacional de **5** que será fundamental para a compreensão da nossa estratégia e dos nossos resultados e discussões.



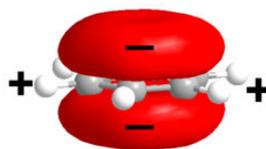
**Esquema 1.2:** Esquema simplificado da síntese enantiosseletiva da prostaglandina E2 (hormônio natural), adaptada da referência (COREY et al, 1975).

Pode-se observar na Figura 1.4 que devido à liberdade rotacional da ligação  $\sigma$  (em vermelho, Figura 1.4), duas conformações de **5** destacam-se: *stacking* (**5S**, quando o anel aromático encontra-se próximo e paralelo ao grupo acrilato) e *trans* (**5T**, quando o anel aromático encontra-se do lado oposto ao grupo acrilato).



**Figura 1.4:** Acrilato do 8-fenilmentila (**5**) e suas conformações *stacking* (**5S**) e *trans* (**5T**).

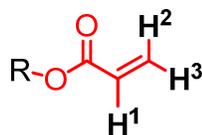
Se a conformação preferencial para o composto **5** for a conformação **5S**, os hidrogênios H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub> e H<sub>3</sub> da porção acrilato (em vermelho, Tabela 1) estarão na região de blindagem anisotrópica do benzeno (Figura 1.5).



**Figura 1.5:** Região de blindagem (-) e desblindagem (+) anisotrópica do benzeno, adaptada de ([http://en.wikipedia.org/wiki/Cation-pi interaction](http://en.wikipedia.org/wiki/Cation-pi_interaction)).

Por outro lado, se a conformação preferencial de **5** for a **5T**, não haverá influência do anel aromático nos correspondentes hidrogênios, e os valores de deslocamento químico (em ppm) deverão ser iguais aos do acrilato de metila (R=CH<sub>3</sub>, Tabela 1.1).

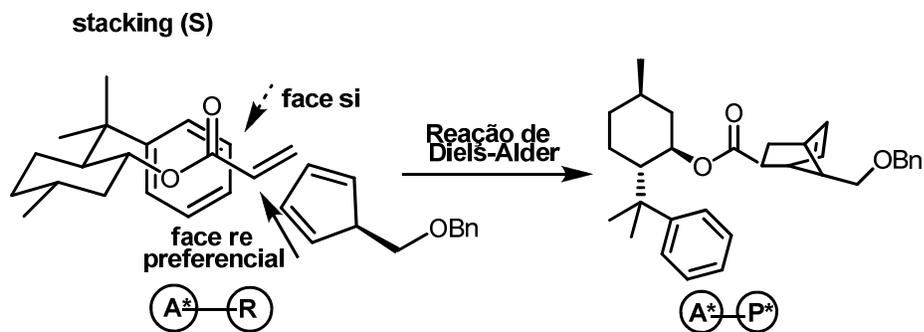
**Tabela 1.1:** Dados do RMN H<sup>1</sup> em ppm para o acrilato de metila (R = CH<sub>3</sub>) e o acrilato de 8-fenilmentila (R = 8-fenilmetila), adaptada da referência (COREY *et al*, 1975).



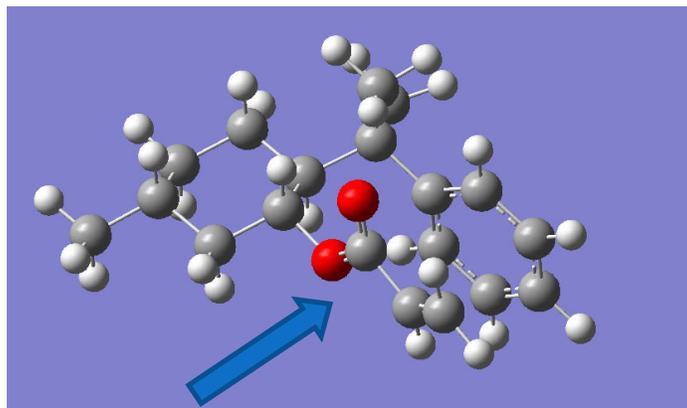
R	H <sup>1</sup>	H <sup>2</sup>	H <sup>3</sup>
Metila	6,13	6,40	5,82
8-Fenilmentila ( <b>5</b> )	5,59	6,01	5,57
<b>Blindagem (Δ ppm)</b>	<b>0,54</b>	<b>0,39</b>	<b>0,25</b>

Os resultados espectroscópicos de RMN <sup>1</sup>H para **5**, mostrados na tabela 1.1 (COREY *et al*, 1975) indicam que a conformação *stacking* (**5S**) é a mais importante no equilíbrio conformacional do que a conformação **5T**. Esta conclusão está baseada no alto efeito de blindagem dos hidrogênios da porção acrilato de **5**. (dados destacados em vermelho da tabela 1.1)

A partir da conformação *stacking*, a aproximação do ciclopentadieno ocorre preferencialmente pela face *re* do acrilato, devido ao grande impedimento estérico promovido pelo grupo fenila na face *si*, como mostrado no Esquema 1.3, e melhor visualizado na figura 1.6.



**Esquema 1.3:** Reação de Diels-Alder estereosseletiva, ocorrendo na face pró-quiral *re* do acrilato de 8-fenilmentila.



**Figura 1.6:** Reação de Diels-Alder estereosseletiva, ocorrendo na face pró-quiral *re* (em seta azul) do acrilato de 8-fenilmentila.

A presença de um núcleo aromático é uma particularidade comum a muitos auxiliares de quiralidade, em especial aqueles que

fornecem o mais alto nível de estereocontrole (AGER, 2006). A proposta atualmente aceita sobre o motivo da conformação **5S** ser mais estável que a conformação **5T** está baseada exclusivamente na formação do complexo de transferência de carga (CT).

O complexo é formado devido à interação favorável entre o sistema aromático (onde a densidade eletrônica se encontra mais acentuada acima e abaixo do plano molecular) e o acrilato (de baixa densidade eletrônica acima e abaixo do plano molecular), denominada "interação  $\pi$ - $\pi$  *stacking*" (AGER, 2006).

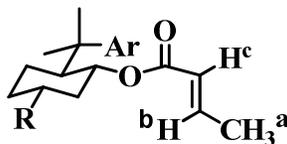
Desta maneira, uma interação tipo  $\pi$ - $\pi$  *stacking* (complexo de transferência de carga) conduziria a um complexo entre o sistema  $\pi$  mais rico em elétrons (aromático) para o sistema  $\pi$  pobre em elétrons (acrilato), conduzindo a uma estabilização molecular pela transferência de carga no espaço.

Em 1994, D'Angelo e colaboradores descreveram a síntese e a estrutura de raios X do *trans*-2-[1-(2-naftil)-1-metiletil]-cicloexanol (MEZRHAB *et al*, 1994) um análogo simplificado do 8-fenilmentila (**5**) (Entrada 4, Tabela 1.2). Em que com o aumento do núcleo aromático de fenil para naftil conduziu a uma maior blindagem anisotrópica aos hidrogênios ( $H^a$ ,  $H^b$ ,  $H^c$ ) entre o grupo aromático e a porção crotonato.

Esta blindagem foi caracterizada pelos dados espectroscópicos de RMN  $^1H$  para *trans*-2-[1-(2-naftil)-1-metiletil]-cicloexanol, que indicam uma diminuição acentuada nos valores de deslocamento químico (em ppm) quando o Ar =  $\beta$ -naftil (Entrada 4).

Observa-se que há uma blindagem adicional quando Ar= $\beta$ -naftil e R=Me (Entrada 3) em relação a Ar= fenil e R=Me (Entrada 2).

**Tabela 1.2:** Estrutura e dados espectroscópicos para análogos de **5**, adaptada da referência (MEZRHAB *et al*, 1994) .



R = Me ; R = H

Entrada	R	Ar	RMN <sup>1</sup> H	δ ppm	Crotonato
			H <sup>a</sup>	H <sup>b</sup>	H <sup>c</sup>
1	Me	H	1,78	6,93	5,83
2	Me	fenil	1,72	6,44	5,32
3	Me	β-naftil	1,23	6,07	4,92
4	H	β-naftil	1,15	6,06	4,93

Entretanto, a estabilidade da conformação **5S** ainda necessita de uma investigação mais ampla, pois, aliado ao efeito  $\pi$ - $\pi$  stacking, é possível que o efeito estérico seja também importante.

## 1.2 Interações não-covalentes: Aspectos Gerais

As interações não-covalentes existem em todos os tipos de materiais. Em alguns sistemas, as interações intermoleculares desempenham um papel fundamental na definição das características microscópicas e macroscópicas. Por exemplo, na estrutura das biomacromoléculas (como DNA, RNA e proteínas), na estrutura de líquidos e materiais poliméricos e no processo de reconhecimento de drogas pelas enzimas (HOBZA *et al*, 2006). Na figura 1.7 podemos destacar os tipos de interações não-covalentes.

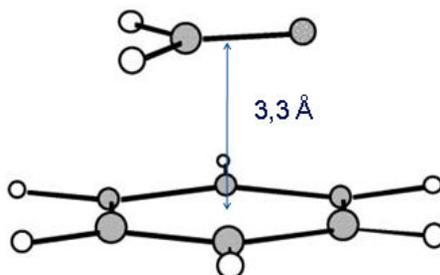
- (1) Íon-ion;
- (2) Íon-dipolo;
- (3) Íon-dipolo induzido;
- (4) Dipolo-dipolo;
- (5) Dipolo-dipolo induzido;
- (6) Dipolo induzido-dipolo induzido (dispersão de London);
- (7) Ligação de hidrogênio;
- (8) Complexos de transferência de carga;

**Figura 1.7:** Tipos de interações não-covalentes.

### 1.2.1 Interações $\pi$ - $\pi$ *stacking*

A interação  $\pi$ - $\pi$  *stacking*, é um tipo especial de interação não-covalente, sendo responsável pela formação de um complexo de transferência de carga entre um sistema  $\pi$  rico em elétrons e um sistema  $\pi$  pobre em elétrons, levando a maior estabilidade do dímero (PETITJEAN *et al*, 2004).

A figura 1.8 exemplifica a formação de um complexo por interação  $\pi$ - $\pi$  *stacking* com dímero formaldeído benzeno.



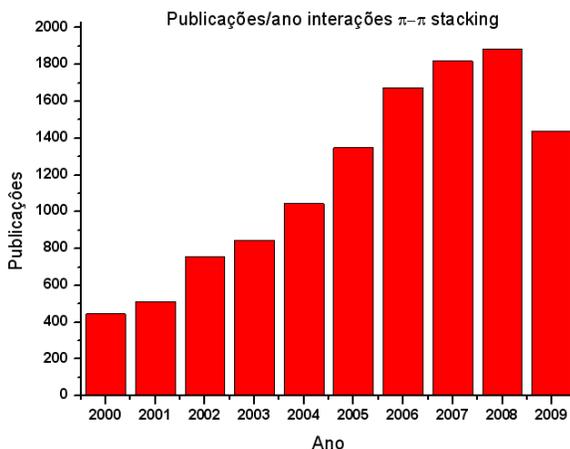
**Figura 1.8:** Interação  $\pi$ - $\pi$  *stacking* entre o formaldeído e o benzeno, na distância de 3,3 Å, adaptada da referência (CARNEIRO *et. al*, 2001).

Entre as interações não-covalentes, as interações  $\pi$ - $\pi$  *stacking*, juntamente com as ligações de hidrogênio, têm um papel importante na determinação das estruturas e propriedades de sistemas moleculares na biologia, química e ciência dos materiais.

Em química, as interações  $\pi$ - $\pi$  *stacking* intermoleculares entre sistemas aromáticos influenciam na montagem supramolecular de

moléculas em solução, em sólidos e nas interfaces (NANDY *et al*, 2007). Também influenciam na associação de muitos complexos, nos cristais orgânicos, nas drogas incluindo agentes anticancerígenos que se intercalam no DNA. Nas propriedades eletrônicas de moléculas orgânicas, resultando em eficiente transferência de elétrons, aumentando a condutividade elétrica e a emissão em longos comprimentos de onda (NANDY *et al*, 2007).

Interações entre grupos aromáticos estão entre as mais importantes, mas também as menos entendidas das interações não-covalentes. As estruturas de DNA, RNA e proteínas são estabilizadas por interações  $\pi$ - $\pi$  *stacking* e estima-se que este tipo de interação esteja presente em cerca de 60% das cadeias laterais aromáticas em proteínas (RIBAS *et al*, 2002). A Figura 1.9 mostra a evolução temporal do número de publicações a cerca do estudo das interações  $\pi$ - $\pi$  *stacking*.

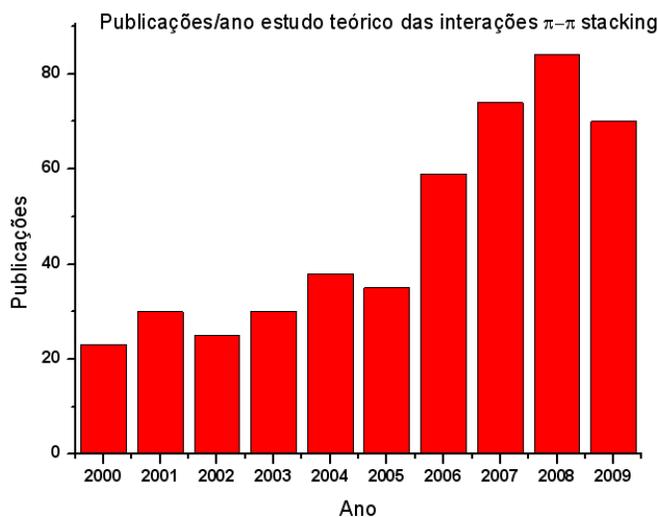


**FIGURA 1.9:** Número de publicações/ano envolvendo estudos sobre as interações  $\pi$ - $\pi$  *stacking*, baseado em busca informatizada com o programa SciFinder™ Scholar 2007 (palavras-chave: " $\pi$ - $\pi$  stacking interactions").

Uma pesquisa recente da literatura revela um interesse crescente nos estudos teóricos das interações não-covalentes, especialmente a dispersão  $\pi$ - $\pi$  *stacking* (HOBZA *et al*, 2008). Em

princípio, cálculos teóricos utilizando a química quântica computacional são muito importantes para o estudo destas interações, pois podem fornecer detalhes energéticos e estruturais, bem como determinar a importância relativa das diversas contribuições que compõem tais interações (AMICANGELO *et al*, 2008).

No entanto, estudos para interações intramoleculares  $\pi$ - $\pi$  *stacking*, utilizando métodos teóricos, ainda são raros (CERNY & HOBZA, 2007; Zhao & TRUHLAR, 2008). A Figura 1.10 apresenta o pequeno número de publicações envolvendo estudos teóricos das interações  $\pi$ - $\pi$  *stacking*.



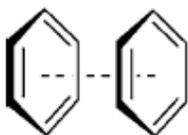
**FIGURA 1.10:** Número de publicações/ano envolvendo estudos teóricos sobre as interações  $\pi$ - $\pi$  *stacking*, baseado em busca informatizada com o programa SciFinder™ Scholar 2007 (palavras-chave: "theoretical studies of  $\pi$ - $\pi$  *stacking* interactions").

### 1.3 Caracterização Computacional do efeito $\pi$ - $\pi$ *stacking*

Entre as várias abordagens teóricas existentes para descrever as interações não-covalentes do tipo  $\pi$ - $\pi$  *stacking*, algumas são identificadas como as mais adequadas.

Em um dos trabalhos teóricos pioneiros nesta área, (CARNEIRO et. al, 2001) calculou como sendo de  $-2,2 \text{ kcal.mol}^{-1}$  a energia de interação  $\pi$ - $\pi$  *stacking* entre o formaldeído e o benzeno, na distância de  $3,3 \text{ \AA}$ , usando o método MP2/6-31G\* (Figura 1.8).

Mais recentemente (SHERRILL et al, 2006) utilizou o método *Coupled Cluster*, CCSD(T)/aug-cc-pVQZ\*, na quantificação da interação  $\pi$ - $\pi$  *stacking* no dímero do benzeno (Figura 1.11).



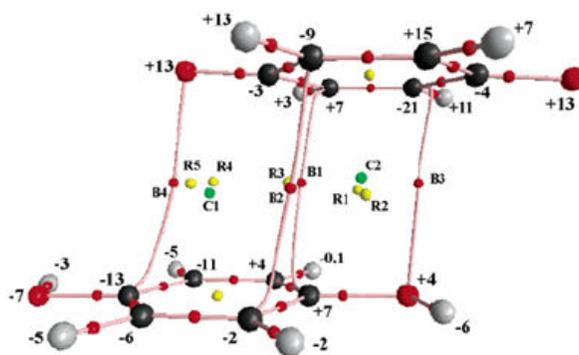
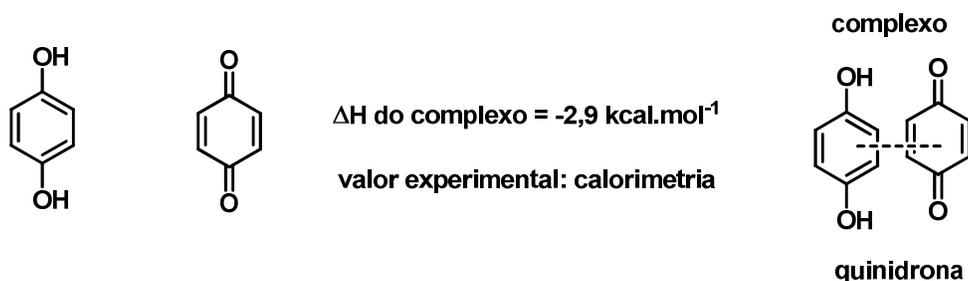
**Figura 1.11:** Dímero do benzeno, formado a partir da interação  $\pi$ - $\pi$  *stacking*, adaptada da referência (SHERRILL et. al, 2006)

Para descrever estas interações com exatidão, são necessários cálculos quânticos de alto-nível associados a conjuntos de base extensos. No entanto, para sistemas com muitos átomos, como complexos moleculares, esses cálculos não podem ser realizados. Para sistemas de tamanho médio (em torno de 40 átomos), pode-se aplicar seguramente a teoria de perturbação de segunda ordem de Møller-Plesset MP2. No entanto, alguns autores têm detectado que o método MP2 combinado com um conjunto de base extenso tende a superestimar as interações não-covalentes (HOBZA et al, 1996).

Por outro lado, DFT tem sido usada como uma das teorias mais eficientes para estimar este efeito (HOBZA et al, 1996). Recentemente (SWART et al, 2007), foi mostrado que o funcional

LSDA surpreendentemente é o mais eficaz para avaliar a interação do tipo  $\pi$ - $\pi$  *stacking*, em comparação com vários funcionais, incluindo KT1 e KT2. Neste trabalho, destacou-se a ineficiência do funcional híbrido B3LYP para quantificar a interação  $\pi$ - $\pi$  *stacking* em comparação com cálculos de referência do tipo CCSD(T).

No mesmo ano, foram realizados cálculos DFT (single point), na geometria obtida por raios-X do complexo intermolecular quinona-hidroquinona (quinidrona) (MOA *et al*, 2007) (Figura 1.13). Os autores foram capazes de calcular o valor experimental da energia  $\pi$ - $\pi$  *stacking*, utilizando um dos funcionais desenvolvidos por Truhlar (ZHAO & TRUHLAR, 2005), o MPW1B95, com o conjunto de base 6-311++G(2d,2p)6d.



# *CAPÍTULO 2*

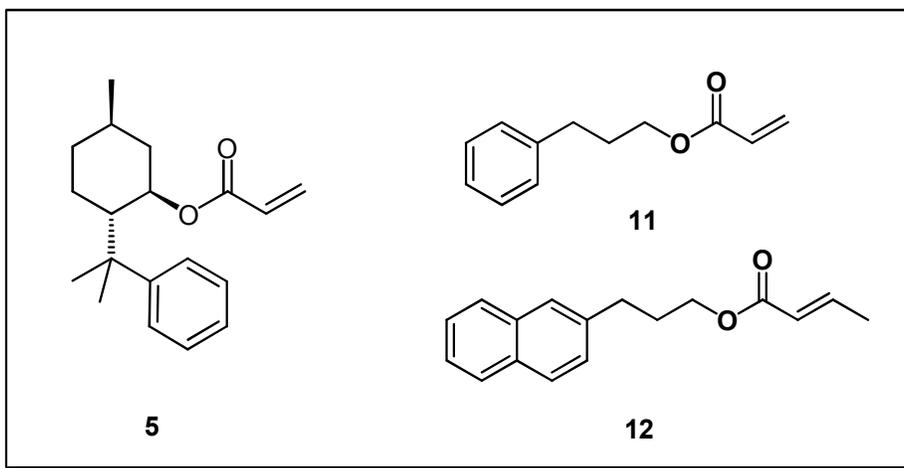
## *Objetivos*

## 2.1 Objetivos Gerais

Este trabalho tem como objetivo o uso de métodos de química computacional, da espectroscopia e da síntese orgânica para ajudar a estimar as interações não-covalentes fracas do tipo  $\pi$ - $\pi$  *stacking*, entre o anel aromático e a porção acrilato, no equilíbrio conformacional do acrilato de 8-fenilmentila (**5**).

## 2.2 Objetivos específicos

- Comparar os resultados de algumas metodologias computacionais, tais como: semi-empírica, *ab initio* e DFT para estimar as energias de interações não-covalentes intramoleculares do tipo  $\pi$ - $\pi$  *stacking* existentes no 8-fenilmentol **5** e do acrilato de 3-fenilpropila (**11**).
- Sintetizar e estudar espectroscopicamente as moléculas modelo: crotonato de 3-naftilpropila (**12**), inédita na literatura, e estimar experimentalmente, por RMN  $^1\text{H}$ , qual a sua conformação mais estável.
- Avaliar qual a metodologia computacional mais adequada para a análise conformacional do crotonato de 3-naftilpropila (**12**), determinada pelos resultados experimentais espectroscópicos.
- Reavaliar a influência do efeito estérico e do o efeito  $\pi$ - $\pi$  *stacking* no equilíbrio conformacional do acrilato de 8-fenilmentila **5**, Figura 2.1.



**Figura 2.1:** Moléculas estudadas nesta dissertação.

# *CAPÍTULO 3*

*Metodologia*

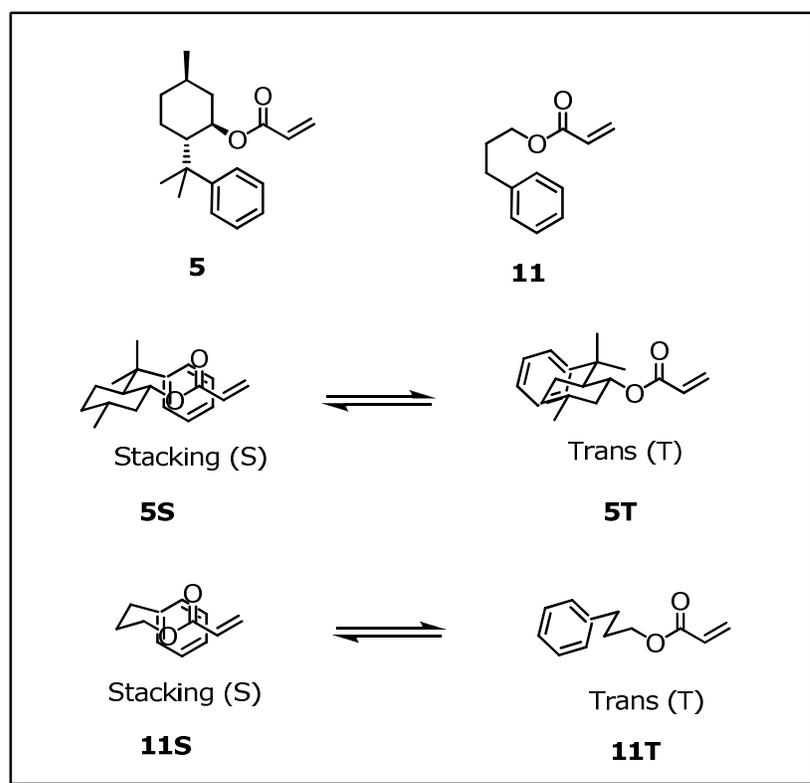
*Computacional e*

*Estratégia de Síntese*

### 3.1. Metodologia Computacional

#### 3.1.1. Estudo teórico 8-fenilmentol (**5**) e do acrilato de fenilpropila (**11**)

Inicialmente foram construídas as estruturas moleculares aproximadas para **5S**, **5T**, **11S** e **11T** (ver Figura 3.1) no programa ChemBio Office2008® e conseqüentemente foram transpostas para o programa GausView2003.



**Figura 3.1:** Estruturas químicas e suas conformações principais.

Após isto, as geometrias *trans* (**5T** e **11T**) foram previamente otimizadas e seus mínimos, no nível de cálculo HF/6-31G(d), foram encontrados. A geometria **5T** (C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>, 47 átomos) foi otimizada completamente (incluindo cálculo de freqüências), usando respectivamente HF/6-311++G(2d,2p) 6d e MPW1B95/6-311++G(2d,2p) 6d como nível de cálculo.

A estrutura **11T** ( $C_{12}H_{14}O_2$ , 28 átomos) foi completamente otimizada (incluindo cálculo de frequências) usando respectivamente HF/6-311++G(2d,2p) 6d, MPW1B95/6-311++G(2d,2p) 6d e MP2/6-311++G(2d,2p) 6d. A otimização completa de **5T** não foi possível usando MP2/6-311++ G(2d,2p) 6d como nível de cálculo, devido ao grande número de átomos (47 átomos), incompatível com a capacidade computacional disponível atualmente no laboratório.

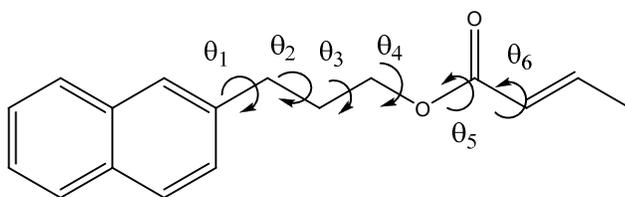
O mesmo procedimento foi efetuado para as estruturas *stacking* **5S** e **11S**, sendo que a única modificação foi a otimização prévia, onde usamos LSDA/6-31G(d) no lugar de HF/6-31G(d). Esta modificação foi realizada devido a este método da teoria DFT ser mais adequado para encontrarmos geometrias *stacking* aproximadas, como descrito por SWART e colaboradores (SWART *et al*, 2007).

Cálculos de energia (*single-point*) foram efetuados nas geometrias **5T**, **5S**, **11T** e **11S**, obtidas previamente usando MPW1B95/6-311++G(2d,2p) 6d como nível de cálculo. Para estes cálculos de energia, foram usados os métodos *ab initio* MP2 e HF; os Funcionais LSDA (KOHN & SHAN, 1965), B3LYP (BECKE, 1993), B3LYP-D (GRIMME, 2004), B3W91 (BECKE, 1988), MPW1PW91 (ADAMO, 1998), PBE1PBE (PERDEW, 1997) (ZHAO & TRUHLAR, 2004), HCTH (HAMPRECHT, 1998), MPWB1K (PERDEW, 1997) (ZHAO & TRUHLAR, 2004) e MPW1B95 (ZHAO & TRUHLAR, 2004) e os métodos semi-empíricos AM1 (DEWAR, 1985), PM3 (STEWART, 1989), AM1-D, PM3-D (MCNAMARA *et al*, 2007). Para os métodos *ab initio* e DFT foi usada 6-311++G(2d,2p) 6d conjunto de base de cálculo, polarizáveis e difusas.

Para a obtenção das geometrias de **12T** e **12S**, foi desenvolvida inicialmente uma busca conformacional na superfície de energia potencial (SEP), em todos os graus de liberdade correspondentes aos ângulos diedrais mostrados na Figura 3.2 (18 passos de 20 em 20 graus para cada diedro estudado). Para este fim, foi usado o método HF/6-31G(d) para a estrutura *trans* (**12T**) e o

funcional LSDA/6-31G(d) para a estrutura *stacking* (**12S**) como níveis de cálculo.

Esta modificação na busca (SEP) está fundamentada no conhecimento prévio que o método HF não é eficiente para a obtenção de mínimos em conformações *stacking* (SWART *et al*, 2007). Por outro lado o método HF mostra-se eficiente para busca de conformações onde questões estéricas são quantificadas. Já o funcional LSDA é descrito como eficiente para caracterizar interações do tipo  $\pi$ - $\pi$  *stacking* (SWART *et al*, 2007).



**12**

**Figura 3.2:** Graus de liberdade ( $\theta$ ) investigados para **12**.

Após esta busca completa, os dois principais mínimos encontrados para **12** foram otimizados usando HF/6-311+G(d,p), B3LYP/6-311+G(d,p), LSDA/6-311+G(d,p), MPW1B95/6-311+G(d,p) e MP2/6-311+G(d,p) como nível de cálculo. A diminuição do número de difusas e polarizáveis em relação ao estudo efetuado em **5** e **11**, (6-311++G(2d,2p)6d para 6-311+G(d,p)) teve que ser necessária devido a presença do anel *naftila* e do grupo *crotonato* em **12** no lugar de *fenila* e *acrilato* em **5** e **11** (veja figura 2.1), que ocasionou um significativo aumento de demanda computacional.

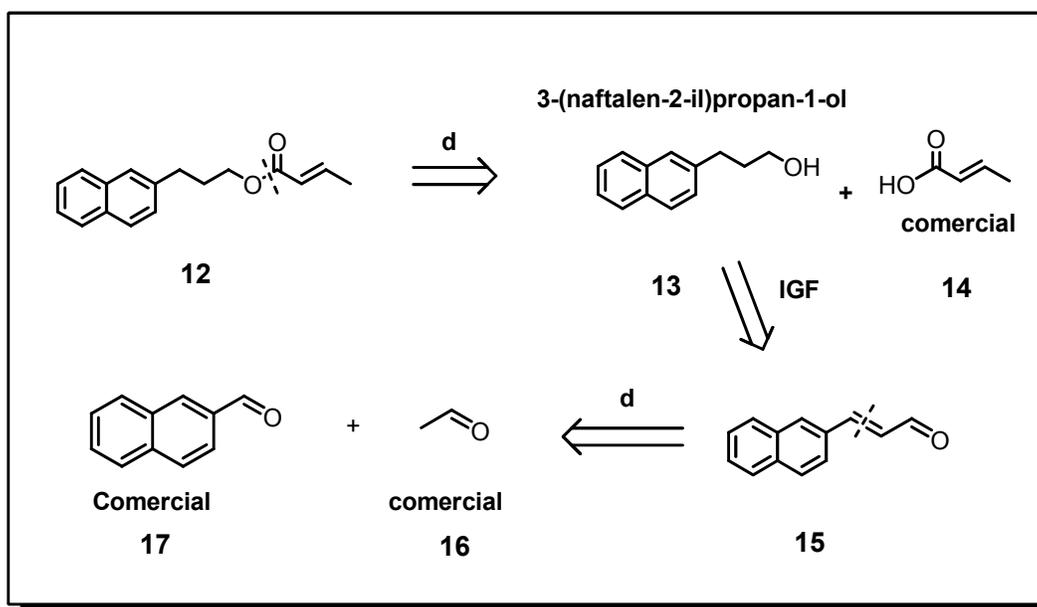
Os cálculos para otimização de geometria e determinação de frequências vibracionais, foram realizados utilizando os pacotes implementados no programa GAUSSIAN 2003® ou ORCA (para cálculos MP2 de **5** e **11** e para cálculos B3LYP-D (não implementado no GAUSSIAN 2003®)) e o pacote MOPAC 7.1 (para cálculos

semiempíricos, AM1-D e PM3-D, também não implementados no GAUSSIAN 2003®).

Os cálculos das estruturas **5** e **11** foram efetuados em processadores computadores contendo processador Intel Quad-core 2.1GHz, com 8 GB de memória RAM, em ambiente Windows Vista 64bits®. Os cálculos da estrutura **12** foram efetuados em computador contendo dois processadores XEON quad-core 2.5GHz, com 16 GB de memória RAM em ambiente Linux UBUNTU 64bits®.

### 3.2. Síntese Química

A estratégia consiste em sintetizar o crotonato de 3-naftilpropila **12** e pode ser mais bem compreendida observando o esquema retrosintético 3.1.

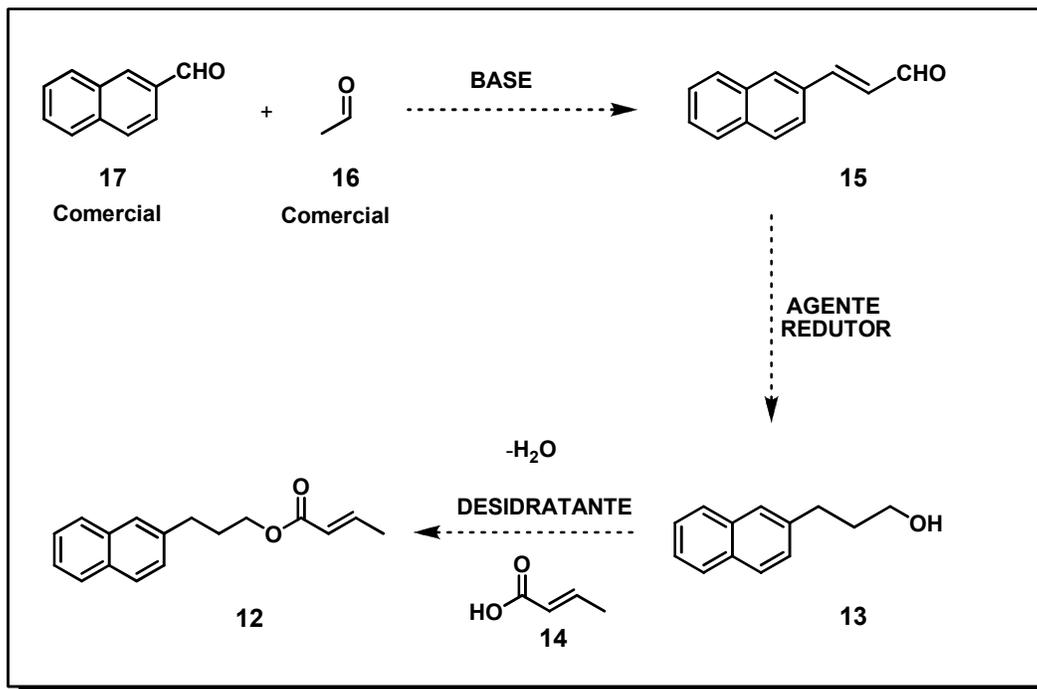


**Esquema 3.1:** Análise retrosintética do crotonato de 3-naftilpropila.

Pode-se observar pelo esquema retrosintético do Esquema 3.1 que o composto inédito **12** pode ser obtido por meio de uma reação de esterificação entre **14** (que é comercial) e o álcool **13**. O composto **13** pode ser obtido a partir de uma reação de redução do aldeído  $\alpha,\beta$  conjugado **15**. O composto **15** pode ser obtido por meio

de uma reação aldólica cruzada, sob catálise básica, entre o naftaldeído-2 (**17**) e do acetaldeído **16** ambos comerciais.

A Figura 3.3 mostra a proposta de metodologia da síntese química do crotonato de 3-naftilpropila (**12**).



**Esquema 3.2:** Metodologia da síntese proposta para a obtenção do crotonato de 3-naftilpropila **12**.

# *CAPÍTULO 4*

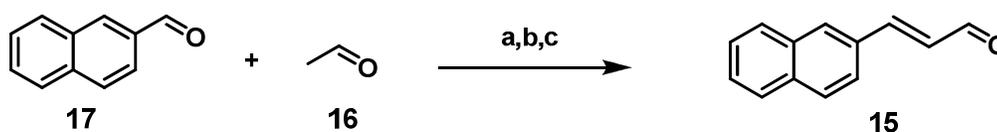
## *Resultados e discussões*

## 4.1 Resultados e discussões da Síntese Orgânica

### 4.1.1 Síntese de 3-(Naftalen-2-il) acrilaldeído (15)

Uma vez definida a estratégia deste trabalho, as atividades experimentais foram iniciadas pela preparação de **15**, descrita por (MUTULIS, *et al*, 2007) em que o Esquema 4.1 abaixo mostra as condições e reagentes utilizados na condensação aldólica a partir de **16** e de **17**.

A reação foi realizada inicialmente à temperatura entre 0-5 °C, utilizando a mistura CH<sub>3</sub>OH/KOH como solvente, sendo em seguida acrescentado uma mistura de HCl/H<sub>2</sub>O utilizando a temperatura a 100 °C, como mostrado no esquema 4.1.

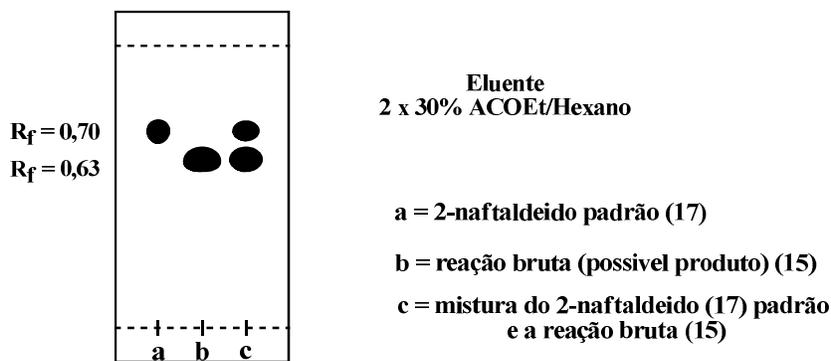


**Esquema 4.1:** Reagentes e condições da síntese de **15**: (a) CH<sub>3</sub>CHO, KOH, MeOH, 0-5 °C, 2 h; (b) (CH<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O, 100 °C, 30 min, (c) HCl, H<sub>2</sub>O, 100 °C, 30min; 65%.

A formação deste produto **15** (Esquema 4.1) foi estimada inicialmente por CCDA onde foi observado o produto principal (**15**) em maior quantidade, obtendo-se um fator de retenção ( $R_f = 0,63$ ) utilizando como eluente uma mistura de 30% Acetato/Hexano, como mostrado na Figura 4.1. Foi obtido um produto com rendimento de 65%, após purificação por cromatografia em coluna (CC) (ver seção 6.2).

O sucesso da reação foi evidenciado pelo desaparecimento do sinal correspondente à absorção da C=O do grupo aldeído aromático (sinal acima de 1700 cm<sup>-1</sup> e o aparecimento do sinal correspondente à absorção da C=O do grupo enal em 1676 cm<sup>-1</sup> no espectro de

infravermelho (MUTULIS, *et al*, 2007). A partir da análise espectroscópica observa-se um efeito batocrômico, com a mudança do valor do sinal do reagente (acima de  $1700\text{cm}^{-1}$ ) para o produto ( $1676\text{cm}^{-1}$ ), que ocorre devido a formação do sistema  $\alpha,\beta$  conjugado na carbonila aldeídica de **15**. As análises completas de IV estão descritas na seção de espectros.



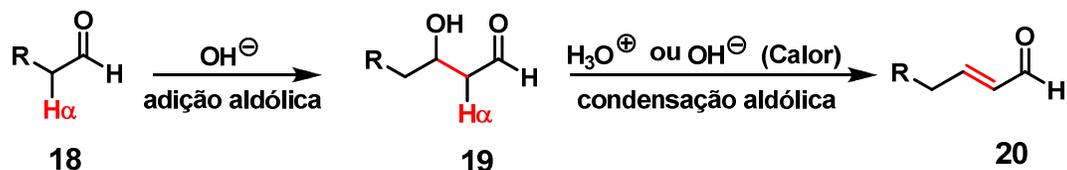
**Figura 4.1:** CCDA da síntese do produto **15**.

A síntese de **15** foi realizada por meio de uma reação de condensação aldólica, na qual se trata de uma das ferramentas sintéticas mais poderosas da síntese orgânica, para a formação da ligação C-C.

Esta ligação é formada através da reação entre uma substância carbonílica enolizável que age como nucleófilo e outra substância carbonílica que age como eletrófilo. Como resultado da reação, obtém-se  $\beta$ -hidroxialdeídos que se denomina aldol (MARTINS, 2009).

A reação aldólica é conhecida desde o século XIX, quando se descobriu que, na presença de bases, aldeídos contendo hidrogênio  $\alpha$  à carbonila ( $\text{H}\alpha$ ) (**18**) reagem entre si, produzindo  $\beta$ -hidroxialdeídos (COSTA *et al*, 2003). Dependendo das condições reacionais empregadas, os  $\beta$ -hidroxialdeídos (adição aldólica) (**19**), podem sofrer eliminação de água, conduzindo à aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados (condensação aldólica) (**20**).

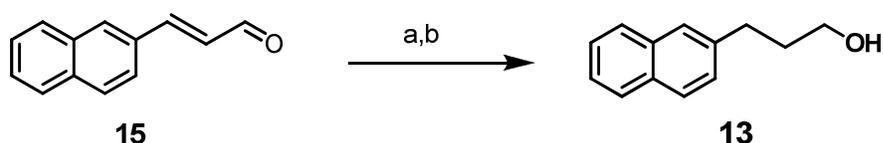
As reações de desidratação ocorrem por aquecimento e sob catálise ácida (ácidos próticos ou de Lewis) ou básica (como hidróxidos metálicos). Como mostrado no (Esquema 4.2)



**Esquema 4.2:** Reação aldólica.

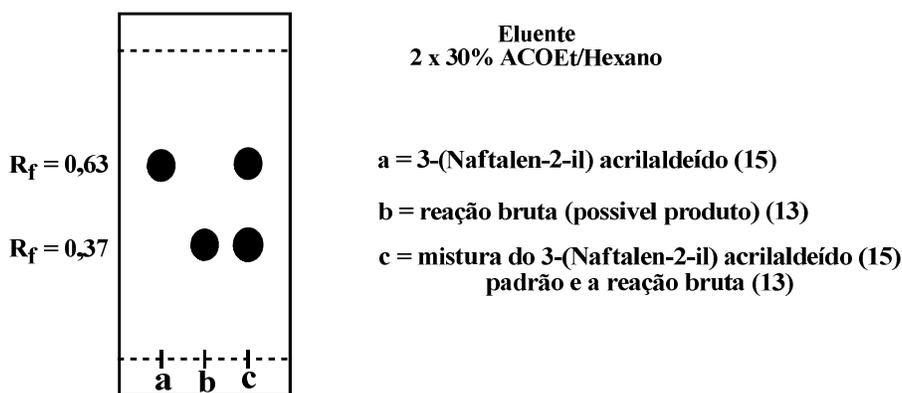
#### 4.1.2 Síntese de 3-(Naftalen-2-il) propanol-1-ol (**13**)

Nesta etapa sintética foi realizada uma reação de redução de **15** para obtenção de **13**. A reação foi preparada a uma temperatura abaixo de 0 °C, utilizando o reagente hidreto de lítio alumínio (LiAlH<sub>4</sub>) em THF seco em sódio metálico (Na<sup>o</sup>) em uma atmosfera de N<sub>2</sub>, como mostrado no (Esquema 4.3).



**Esquema 4.3:** Reagentes e condições da síntese de **13**: (a) LiAlH<sub>4</sub>, THF (seco em Na<sup>o</sup>), 0-5 °C, 12 h; (b) H<sub>2</sub>O, 55%.

A preparação desta etapa foi realizada como mostrado no (Esquema 4.3) onde a reação foi analisada por CCDA na qual foi observado o produto principal **13** em maior quantidade, obtendo um fator de retenção igual a 0,37 (R<sub>f</sub> = 0,37) utilizando como eluente uma mistura de 30% Acetato/Hexano, como mostrado na (Fig. 4.2) em que foi possível obter um produto com rendimento total de 55%, após purificação por CC, (ver seção 6.4).



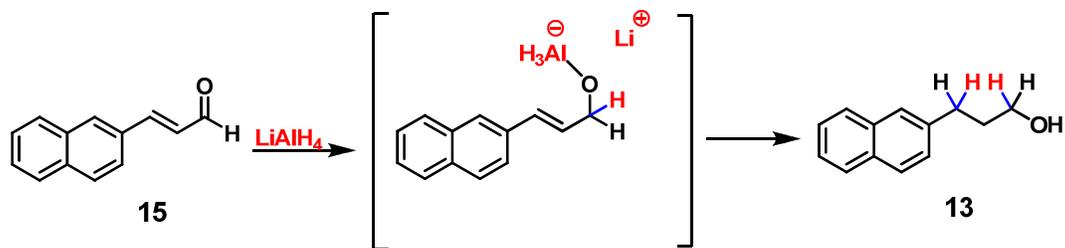
**Figura 4.2.** CCDA da síntese do produto **13**.

Para a síntese de **13**, realizou-se a reação de redução do composto carbonílico  $\alpha,\beta$  conjugado **15** na qual o hidreto de lítio alumínio (LiAlH<sub>4</sub>) foi utilizado como agente redutor e THF seco (em sódio metálico) como solvente da reação.

A utilização de hidretos de boro e de alumínio para a redução de compostos carbonílicos é muito comum em síntese orgânica, devido à possibilidade de obtenção de quimiosseletividade, regioseletividade e estereosseletividade (TEMBA *et al* 2003).

A estrutura química desses hidretos consiste em um ânion formado por um átomo central ligado covalentemente a quatro átomos de hidrogênio. Nesse ânion, o átomo central encontra-se com a (carga formal -1), ligado ionicamente a um cátion metálico (carga +1).

A redução exaustiva de sistemas carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados por hidretos metálicos envolve a redução inicial da carbonila, seguida de transferência de hidreto intramolecular para a ligação dupla (COSTA *et al*, 2003) como exemplificado a seguir para a redução do composto **15**.



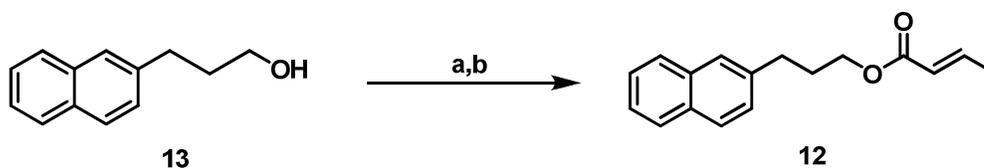
**Esquema 4.4:** Redução do composto **15** com LiAlH<sub>4</sub>.

Ao realizar esta etapa sintética utilizou-se o THF seco em sódio metálico como solvente e em atmosfera ausente de umidade (neste caso a reação ocorreu em atmosfera de N<sub>2</sub> seco 99,99%), pois o hidreto metálico de alumínio e Lítio (LiAlH<sub>4</sub>) reage violentamente com a água, liberando hidrogênio molecular. (O sucesso desta reação, e formação do álcool **13**) foi evidenciado pelo aparecimento do sinal correspondente ao tripleto em 3,66 ppm (J= 6.5Hz) correspondente ao metileno ligado ao grupo hidroxila, no espectro de <sup>1</sup>H RMN. Os outros sinais de RMN (<sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C) estão descritos na seção experimental.

#### 4.1.3 Síntese do crotonato de 3-naftilpropila (**12**)

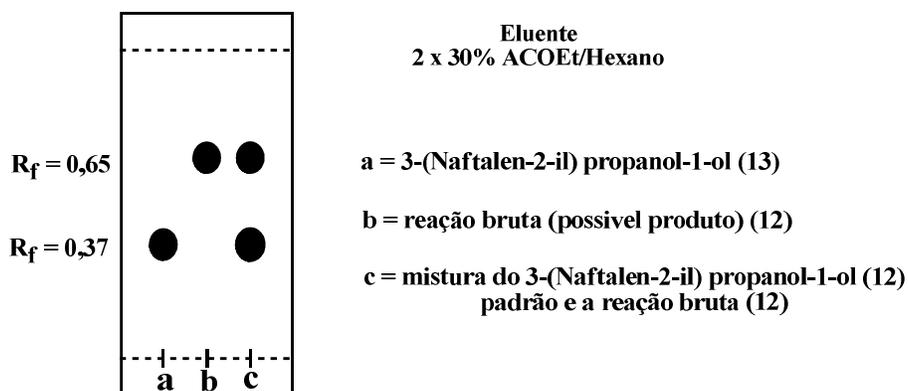
A preparação da etapa sintética para obtenção de **12** (Esquema 4.5) foi realizada utilizando dicicloexilcarbodiimida (DCC) como agente desidratante, o N,N-dimetilaminopiridina (DMAP) como catalisador nucleofílico, o produto **13** e o ácido crotônico (**14**); dissolvidos em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Inicialmente a reação foi efetuada a uma temperatura abaixo de 0 °C (em um banho de gelo-sal), e conseqüentemente, após 10 minutos de reação, a mesma foi controlada a temperatura ambiente em atmosfera de N<sub>2</sub> por 24h (Esquema 4.5).



**Esquema 4.5:** Reagentes e condições da síntese de **12**: (a) DCC, DMAP, ácido crotonico **14**,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0-5 °C; (b) 24 h, temperatura ambiente; 54%.

A preparação desta etapa foi realizada como mostrado no (Esquema 4.5) onde a reação foi analisada por CCDA em que foi observado o produto principal **12** em maior quantidade, obtendo um fator de retenção ( $R_f = 0,65$ ) utilizando como eluente uma mistura de 30% Acetato/Hexano, como mostrado na (Fig. 4.3) em que foi possível obter um produto puro e com rendimento total de 54%.



**Figura 4.3:** CCDA da síntese do produto **12**.

O uso de DCC como agente desidratante na esterificação de ácidos carboxílicos é um método rotineiramente utilizado (COSTA, *et al*, 2003). A adição de DMAP como catalisador nucleofílico é geralmente feita para casos onde o ácido carboxílico seja pouco eletrofílico, como no nosso caso, onde temos um ácido carboxílico  $\alpha,\beta$ -conjugado; ou onde álcoois sejam estericamente impedidos.

O sucesso aparente da reação foi previamente efetuado pelo aparecimento dos sinais correspondentes ao grupo crotonato em **12** no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ . Para esta reação destacar-se o sinal de  $\text{C}=\text{O}$

( $\delta = 169,30$ ); do **CH**  $\alpha$  carbonila ( $\delta=137,03$ ); o **CH**  $\beta$  carbonila ( $\delta = 148,14$ ) e o **CH**<sub>3</sub> ( $\delta=21,04$ ). Também se observa o sinal do carbono metilênico (**CH**<sub>2</sub>) ligado a porção crotonato ( $\delta= 67,83$ ).

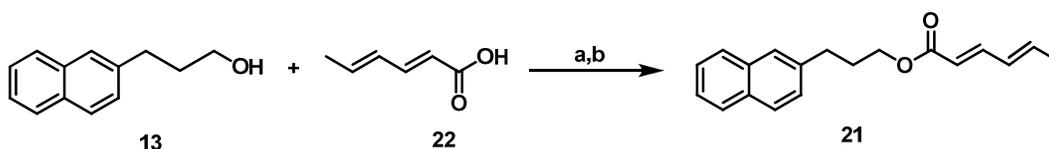
Observando o valor da **CH**<sub>3</sub> ( $\delta=21,04$ ), analisa-se, à primeira vista, que não há efeito de blindagem anisotrópica, uma vez que o sinal da metila vinílica correspondente ao crotonato de metila é descrito em campo semelhante (MOURA, 1997).

Entretanto, alguns sinais esperados em RMN <sup>1</sup>H da parte alifática do produto da esterificação de **13**, nos deixam ainda com alguma dúvida sobre a estrutura e a geometria de **12**.

Para eliminar qualquer dúvida e corroborar a ausência de efeito de blindagem anisotrópica, decidiu-se fazer, mesmo não fazendo parte da estratégia deste trabalho, a síntese do (2*E*,4*E*)-3-(naftalen-2-il)propilexa-2,4-dienoato (ou sorbato de 3-naftilpropila, **21**), como modelo do crotonato de 3-naftilpropila(**12**), cujo sistema é  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$  conjugado.

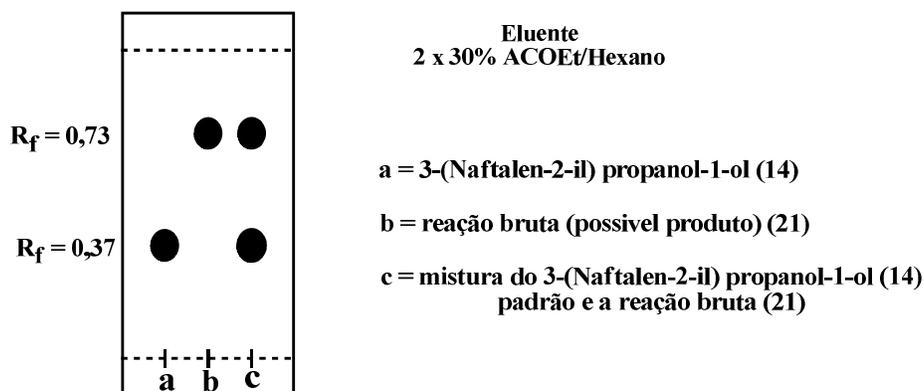
#### 4.1.4 Síntese do sorbato de 3-naftilpropila (**21**)\*

A preparação da etapa sintética para obtenção de **21** foi realizada utilizando as mesmas condições e procedimento experimental da síntese do crotonato de 3-naftilpropila (ver seção 4.1.3), havendo apenas a substituição do ácido crotonico **14** pelo ácido sórbico **22**, como mostrado no Esquema 4.6.



**Esquema 4.6:** Reagentes e condições da síntese de **21**: (a) DCC, DMAP, ácido sórbico **22**, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0-5 °C; (b) 24 h, temperatura ambiente; 60%.

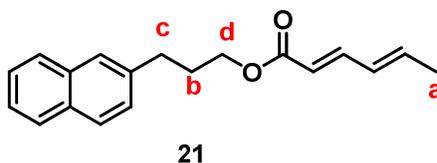
A preparação desta etapa foi realizada e analisada por CCDA em que foi observado o produto principal **21** em maior quantidade, obtendo um fator de retenção ( $R_f = 0,73$ ) utilizando como eluente uma mistura de 30% Acetato/Hexano, como mostrado na Figura 4.3 na qual foi possível obter um produto puro e com rendimento total de 60%



**Figura 4.4:** CCDA da síntese do produto **21**.

O sucesso desta reação, com a formação de **21** em 60% na forma pura, após coluna cromatográfica, foi totalmente evidenciado na análise dos resultados espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

Inicialmente, foi observado em RMN de  $^1\text{H}$ : o sinal dubleto da metila vinílica ( $\text{CH}_3^{\text{a}}$ ) em  $\delta = 1,84$  ( $J = 5,4\text{Hz}$ ); o quinteto em  $\delta = 2,07$  ( $J = 6,4\text{Hz}$ ) referente ao  $\text{CH}_2^{\text{b}}$  (ver Figura 4.5); um tripleto em  $\delta = 2,87$  ( $J = 7,2\text{ Hz}$ ) relativo ao  $\text{CH}_2^{\text{c}}$  arílico; outro tripleto em  $\delta = 4,20$  ( $J = 6,6\text{ Hz}$ ) relativo ao  $\text{CH}_2^{\text{d}}$  e os sinais do sistema naftílico, que será totalmente descrito na seção experimental.

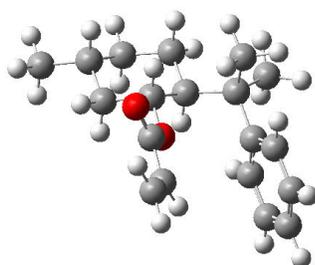


**Figura 4.5:** Determinação estrutural de **21**.

## 4.2. Resultados Computacionais

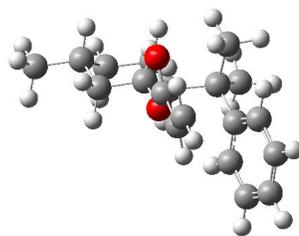
### 4.2.1 Resultados obtidos no estudo conformacional do 8-fenilmentol (5) e do 3-acrilato de fenilpropila (11)

As geometrias otimizadas, usando os correspondentes métodos, estão mostradas na Figura 4.8 e as energias relativas na Tabela 4.1.



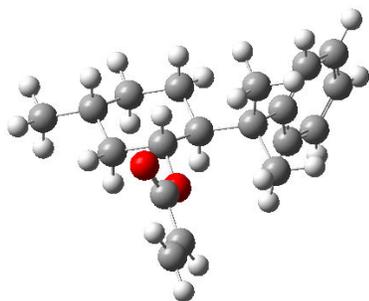
**5S/HF**

**-884,62474363 a.u.**



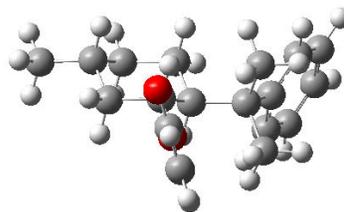
**5S/MPW1B95**

**-889,95725590 a.u.**



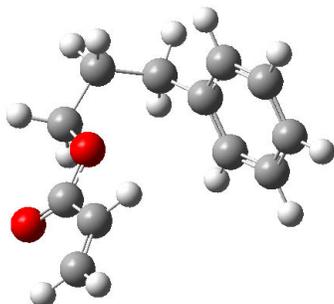
**5T/HF**

**-884,62473753 a.u.**



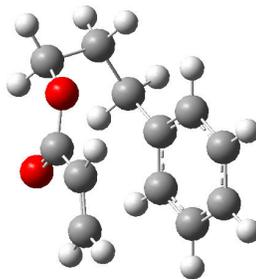
**5T/MPW1B95**

**-889,95629860 a.u.**



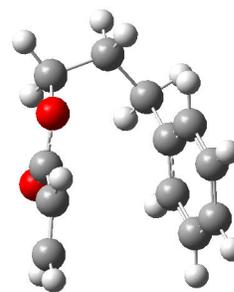
**11S/HF**

**-612,47937340 a.u.**



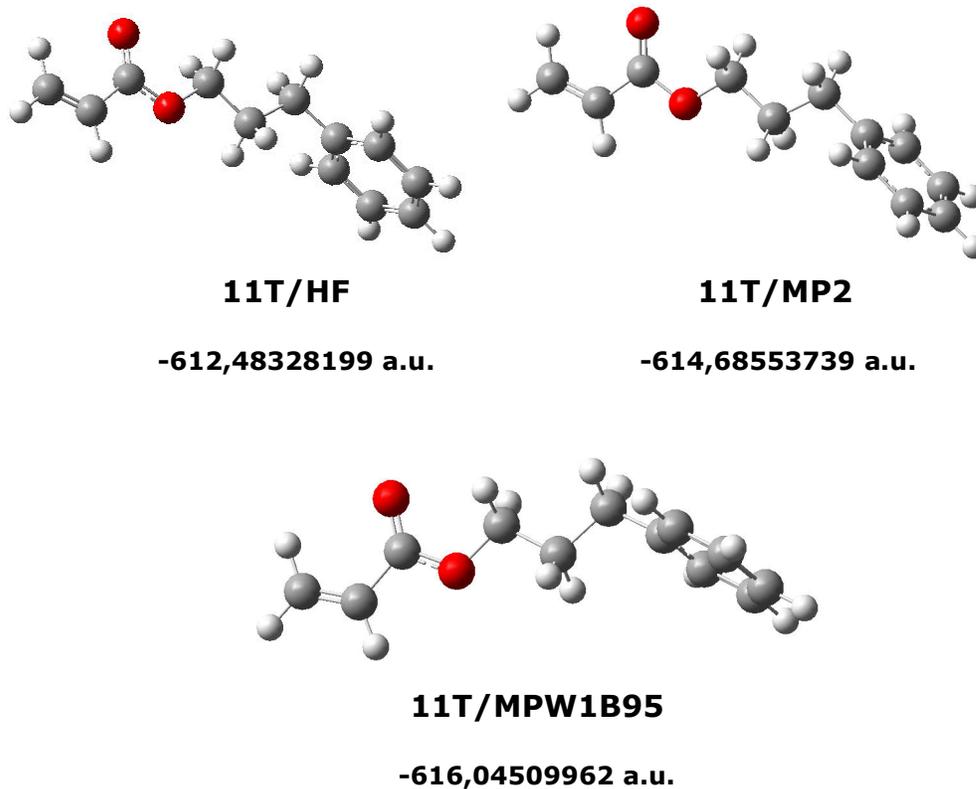
**11S/MP2**

**-614,68988216 a.u.**



**11S/MPW1B95**

**-616,04311982 a.u.**

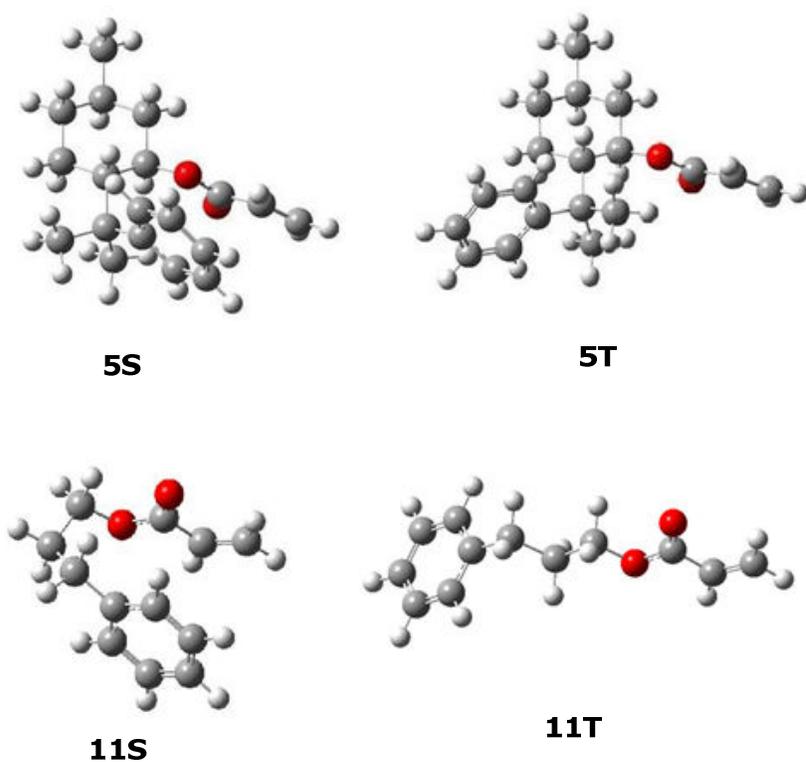


**Figura 4.6:** Mínimos geométricos calculados para **5** e **11** em diferentes métodos computacionais, usando 6-311++G(2d,2p) 6d como nível de base, em todos os métodos.

**Tabela 4.1.** Relação entre as energias das conformações **5S**, **5T**, **11S**, **11T** das moléculas **5** e **11**, nos correspondentes níveis computacionais. Todas as energias da tabela foram calculadas usando 6-311G++(2d,2p) 6d como nível de cálculo. 1 hartre = 1 a.u. = 627,503 kcal.mol<sup>-1</sup>.

<b>Mol./Método</b>	<b>S (E<sub>0</sub>=a.u)</b>	<b>T (E<sub>0</sub>=a.u)</b>	<b>ΔE<sub>0</sub> = E<sub>0</sub>S - E<sub>0</sub>T (kcal.mol<sup>-1</sup>)</b>
<b>5/HF</b>	-884,62474363	-884,62473753	-0,003
<b>5/MPW1B95</b>	-889,95725590	-889,95629860	-0,600
<b>11/HF</b>	-612,47937340	-612,48328199	+2,452
<b>11/MPW1B95</b>	-616,04311982	-616,04509962	+1,242
<b>11/MP2</b>	-614,68988216	-614,68553739	-2,726

As geometrias otimizadas foram caracterizadas como estruturas de mínimo local a partir da análise vibracional (ausência de frequências imaginárias). Em adição, cálculos de energia utilizando métodos semi-empíricos AM1, AM1-D, PM3, PM3-D foram efetuados. Suas energias relativas estão mostradas na tabela 4.2.



**Figura 4.7:** Geometrias minimizadas usando MPW1B95/6-311++G(2d,2p) 6d como nível de cálculo.

**Tabela 4.2:** Diferenças das energias no ponto para as conformações 5S-5T e 11S-11T (valores dados em  $\text{kcal.mol}^{-1}$ , onde  $1 \text{ hartre} = 627,503 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ) otimizadas usando MPW1B95/6-311++G(2d,2p) 6d como nível de cálculo. Todos os cálculos no ponto *ab initio* e DFT foram feitos usando 6-311++G (2d, 2p) 6d como nível de cálculo.

<b>Entrada</b>	<b>Método</b>	$\Delta E_{5S-5T}$	$\Delta E_{11S-11T}$
1	HF	+0,50	+5.74
2	MP2	-1.89	-2.40
3	LSDA	-0.96	-1.26
4	B3LYP	+0,42	+4.19
5	B3LYP-D	-1.29	-0.61
6	B3PW91	+0,35	+4.08
7	MW1PW91	+0,16	+3.48
8	PBE1PBE	-0,06	+2.84
9	MPWB1K	-0.70	+0.98
10	MPW1B95	-0.59	+1.24
11	HCTH	+0.42	+4.80
12	AM1	+1,65	+5.61
13	AM1-D	+0.12	-0,67
14	PM3	+0,87	+5.19
15	PM3-D	-0.95	-0.11

#### 4.2.2 Discussão dos Resultados obtidos no estudo conformacional do 8-fenilmentol (5) e do 3-acrilato de fenilpropila (11)

Iniciaremos esta discussão tecendo alguns aspectos estéricos e eletrônicos das conformações **5S** e a **5T** na metodologia HF (Figura 4.6).

Pode-se notar que na configuração **5S/HF** o grupo aromático fenila encontra-se para o mesmo lado que o grupo acrilato. Entretanto, devido à repulsão estérica entre estes grupos, estes se afastam o máximo possível para esta conformação.

Na conformação **5T/HF**, é uma das metilas do sistema benzílico que se encontra para o mesmo lado do grupo acrilato. Neste caso o grupo fenila encontra-se *trans* ao grupo acrilato. Novamente,

estes grupos (acrilato e metila) tentam se colocar o mais afastado possível para esta conformação **5T/HF**.

Considerando principalmente fatores estéricos, as repulsões dos grupos fenila...acrilato e metila...acrilato são muito semelhantes e pode-se notar que realmente as energias de **5T/HF** e **5S/HF** são iguais (Tabela 4.1,  $\Delta E_0=0.00$  kcal.mol<sup>-1</sup>).

É reconhecido na literatura que o método HF não é eficiente para quantificar efeitos de dispersão do tipo  $\pi-\pi$  *stacking* (SWART *et al*, 2007), devido a ausência de correlação eletrônica, inerentes ao método.

Nota-se que, realmente, estes resultados do método HF não representam a verdade conformacional, pois os valores espectroscópicos demonstram que os hidrogênios H<sup>1</sup>, H<sup>2</sup> e H<sup>3</sup> do grupo acrilato em **5** sofrem forte efeito de blindagem anisotrópica quando comparados aos correspondentes hidrogênios do acrilato de metila (Tabela 4.3), que somente pode ser explicado se a conformação **5S** for mais abundante no equilíbrio conformacional de **5**, o que este método HF não detecta.

Assim, observa-se que o método HF pode ser considerado um método eficiente para avaliar efeitos principalmente estéricos nas conformações.

Por outro lado, as diferenças entre as energias obtidas para as conformações **5S-5T** usando o funcional MPW1B95 (ZHAO & TRUHLAR, 2004), mostram corretamente (considerando os dados espectroscópicos) que a conformação **5S** é mais estável que a conformação **5T**. Este funcional foi desenvolvido para poder determinar, além de efeitos estéricos as energias de interações não-covalentes, entre elas as do tipo  $\pi-\pi$  *stacking* (ZHAO & TRUHLAR, 2005).

É possível notar na Figura 4.6, que há uma maior aproximação *stacking* entre o grupo acrilato e o grupo fenila em **5S/MPW1B95** do

que na **5S/HF**. Assim, pode-se considerar, *a priori*, o funcional **MPW1B95** um bom método para o estudo conformacional de **5**.

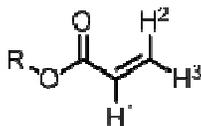
Continuando a discussão e considerando os resultados energéticos relativos obtidos para a molécula modelo acrilato de 3-fenilpropila (**11**) (KIM *et al*, 2004). Observa-se, que nesta molécula, não há efeitos repulsivos estéricos significativos na conformação **11T**, pois as duas metilas benzílicas existentes em **5** foram substituídas por átomos de hidrogênios em **11**, o que torna a interação estérica insignificante.

Assim, nesta molécula modelo **11**, o método HF e o funcional MPW1B95 apontam que a conformação **11T** é a mais estável, coerente ao fato dos hidrogênios H<sup>1</sup>, H<sup>2</sup> e H<sup>3</sup> do grupo acrilato em **11** não sofrem efeito de blindagem anisotrópica quando comparados aos correspondentes hidrogênios do acrilato de metila (**23**) (Tabela 4.3).

De forma diferente, o método MP2 aponta erroneamente que a conformação **5S** é mais estável que a **5T** ( $\Delta E_0 = -2,73 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ). Os resultados confirmam que o método MP2 aliado a um conjunto de base extenso superestima o efeito do tipo  $\pi-\pi$  *stacking*, também não sendo eficiente para avaliar corretamente o equilíbrio conformacional de **5** e **11**.

Numa conclusão preliminar, pode-se adiantar que o método HF subestima e o método **MP2** superestima o efeito do tipo  $\pi-\pi$  *stacking*, e o uso do funcional **MPW1B95** mostrou ser o mais eficiente para avaliar o equilíbrio conformacional de **5** e **11**, além de apresentar custo computacional muito inferior ao do método MP2.

**Tabela 4.3:** Valores experimentais de  $^1\text{H}$  RMN para a porção acrilato de **23**, **11** e **5**.



Entrada	R	H <sup>1</sup>	H <sup>2</sup>	H <sup>3</sup>
1	metila ( <b>23</b> )	6.13	6.40	5.82
2	3-fenilpropila ( <b>11</b> )	6.10	6.39	5.77*
3	8-fenilmentila ( <b>5</b> )	5.59	6.01	5.57

\*KIM *et al*, 2004

Baseando nestes resultados e considerando que o funcional MPW1B95 é um bom funcional para estudar o equilíbrio conformacional de **11** e **5**, discutir-se-à os resultados dos cálculos de energia single-point, para as geometrias minimizadas com este funcional, e mostradas na tabela 4.2.

Nesta tabela 4.2, estão concentrados os resultados das diferenças entre as energias eletrônicas em single-point ( $\Delta E_{5S-5T}$  e  $\Delta E_{11S-11T}$ ) para métodos *ab initio*, DFT e semi-empírico. Deve-se considerar um método que representa adequadamente o fato experimental de blindagens anisotrópicas ou não blindagens anisotrópicas, aqueles onde  $\Delta E_{5S-5T} < 0$  (**5S** mais estável que **5T**) e  $\Delta E_{11S-11T} > 0$  (**11T** mais estável que **11S**) (COREY, *et al*, 1975 e KIM *et al*, 2004 respectivamente).

Assim, com uma observação atenta na tabela 4.2, é possível observar que realmente o método MP2 superestima o efeito do tipo  $\pi-\pi$  *stacking*, pois  $\Delta E_{5S-5T} = -2,40$  kcal/mol<sup>-1</sup>. Diferentemente do descrito por (SWART *et al*, 2007), o funcional LSDA não se mostrou um bom funcional para avaliar o efeito do tipo  $\pi-\pi$  *stacking* com

acurácia, pois também superestima este efeito ( $\Delta E_{5S-5T} = -1,26$  kcal/mol<sup>-1</sup>).

O funcional B3LYP-D com correções de dispersão e os métodos semi-empíricos AM1-D e PM3-D (que também apresentam correções de dispersão), também superestimaram o efeito do tipo  $\pi-\pi$  *stacking* em **11** (Tabela 4.2).

Por outro lado os métodos/funcionais HF, B3LYP, B3PW91, MPW1PW91, HCTH, AM1 e PM3 foram ineficientes para considerar corretamente o efeito  $\pi-\pi$  *stacking* em **5** (Tabela 4.2), pois apresentam valores de  $\Delta E_{5S-5T} > 0$ , apontando erroneamente que a conformação **5T** seria mais estável que a **5S**.

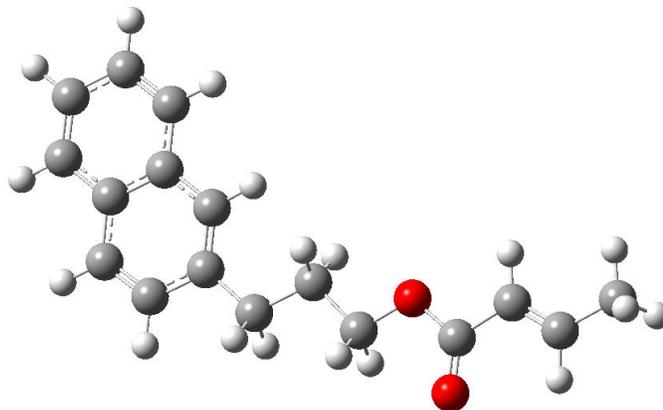
Finalmente, nota-se que os métodos PBE1PBE, MPWB1K e MPW1B95 (entradas 8, 9 e 10, Tabela 4.2) apontaram valores  $\Delta E_{5S-5T} < 0$  e  $\Delta E_{11S-11T} > 0$ , de acordo com os dados experimentais de <sup>1</sup>H RMN. Como o valor encontrado para o funcional PBE1PBE muito próximo de zero ( $\Delta E_{5S-5T} = -0,06$ , entrada 8, tabela 4.2) o que levaria a um equilíbrio conformacional de %**5S** = %**5T**, e considerando que o efeito de blindagem anisotrópica em **5** é muito alto, acredita-se que os funcionais descritos por Truhlar (ZHAO & TRUHLAR, 2004) os mais eficientes entre os métodos/funcionais avaliados neste trabalho.

### 4.2.3 Resultados Computacionais obtidos para o crotonato de 3-naftilpropila (**12**)

Como foi detalhada na metodologia computacional (seção 3.1), esta nova etapa do trabalho foi iniciada com a pesquisa da (SEP) sobre estrutura de **12**.

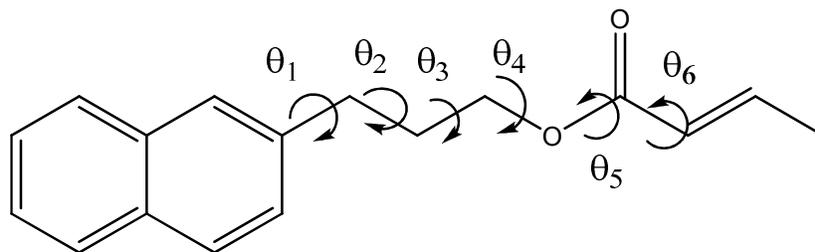
A partir desta estrutura inicial, foram realizados cálculos da (SEP) nos níveis HF/6-31G(d) para a obtenção da conformação (**12T**) e DFT-LSDA/6-31G(d) para a obtenção conformação (**12S**). Os resultados obtidos para cada sistema molecular será discutido abaixo.

Consequentemente foi realizado o estudo (SEP) realizando cálculos de curvas de energia potencial de *scan* relaxado nos ângulos diedrais ( $\theta_1, \theta_2, \theta_3, \theta_4, \theta_5, \theta_6$ ) como mostrado na figura (Figura 4.9).



**12**

**Figura 4.8:** Conformação inicial para o estudo SEP.

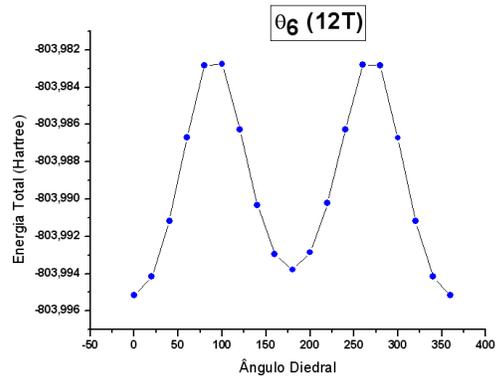
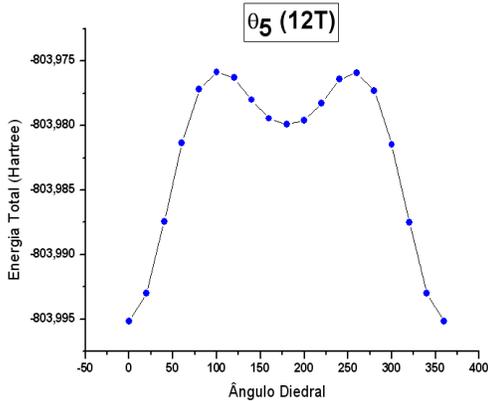
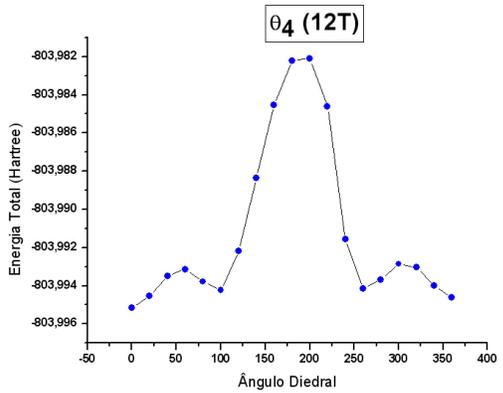
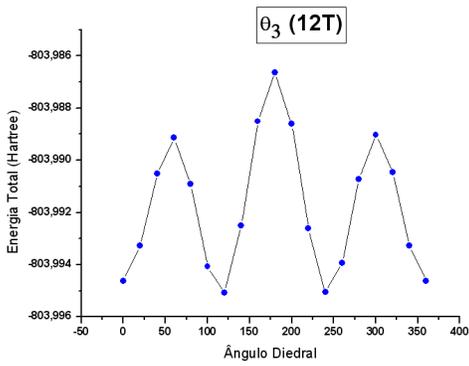
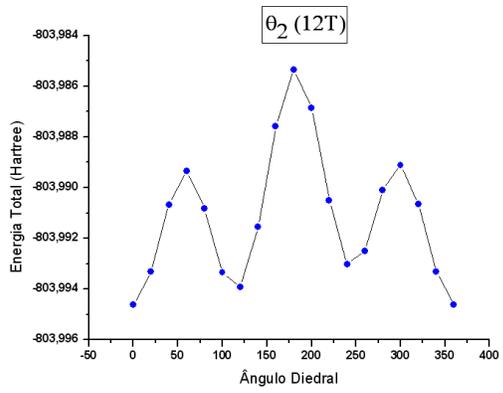
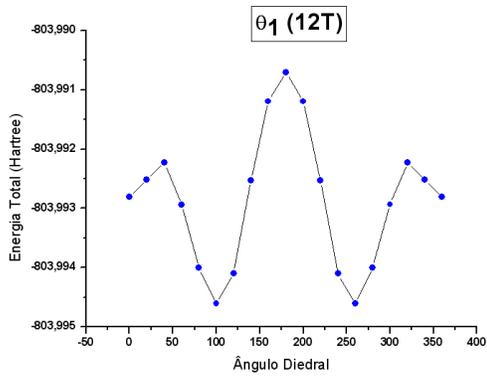


**12**

**Figura 4.9:** Estudo de “scan relaxado” na superfície potencial dos ângulos diedrais em **12**.

#### 4.2.4 Análise conformacional para a obtenção de **12T**

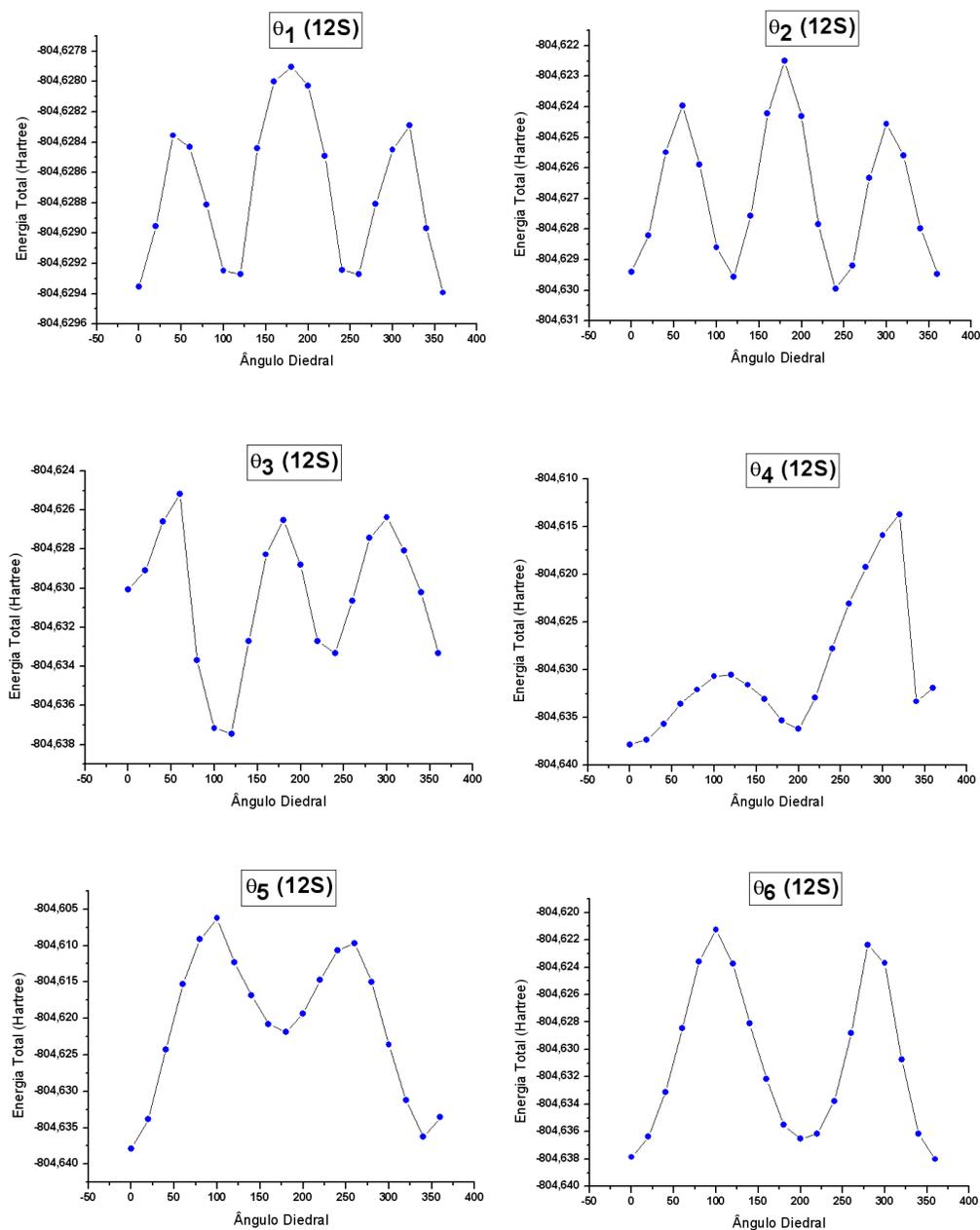
A figura 4.10 mostra as curvas de energia potencial para cada grau de liberdade considerado para **12** calculado com o método HF/6-31G(d) (ver seção 3.1).



**Figura 4.10:** Curvas de energia potencial para a conformação **12T** calculado com o método HF/6-31G(d).

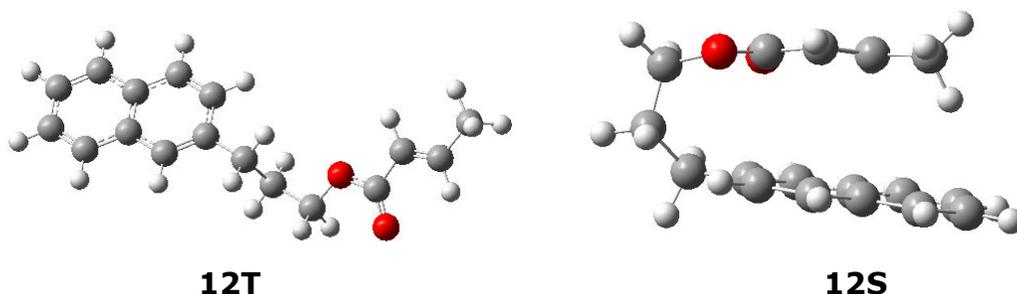
## 4.2.5 Análise conformacional para obtenção de 12S

A Figura 4.11 mostra as curvas de energia potencial para cada grau de liberdade considerado para a conformação **12** calculado com o método LSDA/6-31G(d).



**Figura 4.11:** Curvas de energia potencial para a conformação **12S** calculado com o método LSDA/6-31G(d).

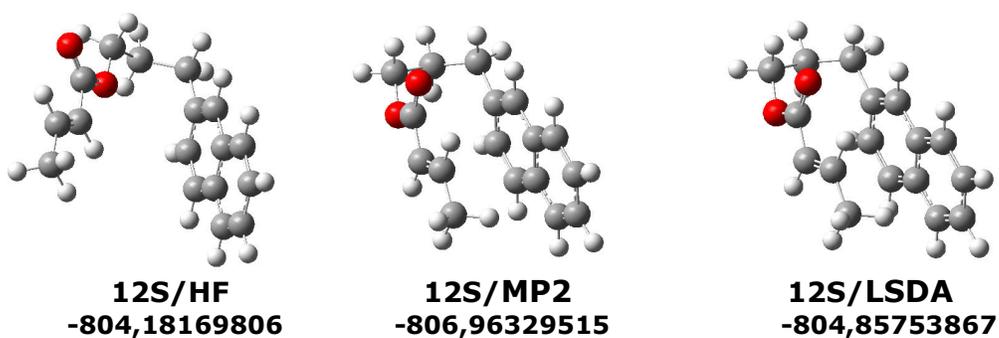
Após a busca conformacional na superfície potencial das moléculas consideradas, em todos os graus de liberdade correspondentes aos ângulos diedrais, foram encontrados duas principais estruturas “mínimos globais” para **12**, *trans* (**12T**) e *stacking* (**12S**) como mostrado na Figura 4.14.

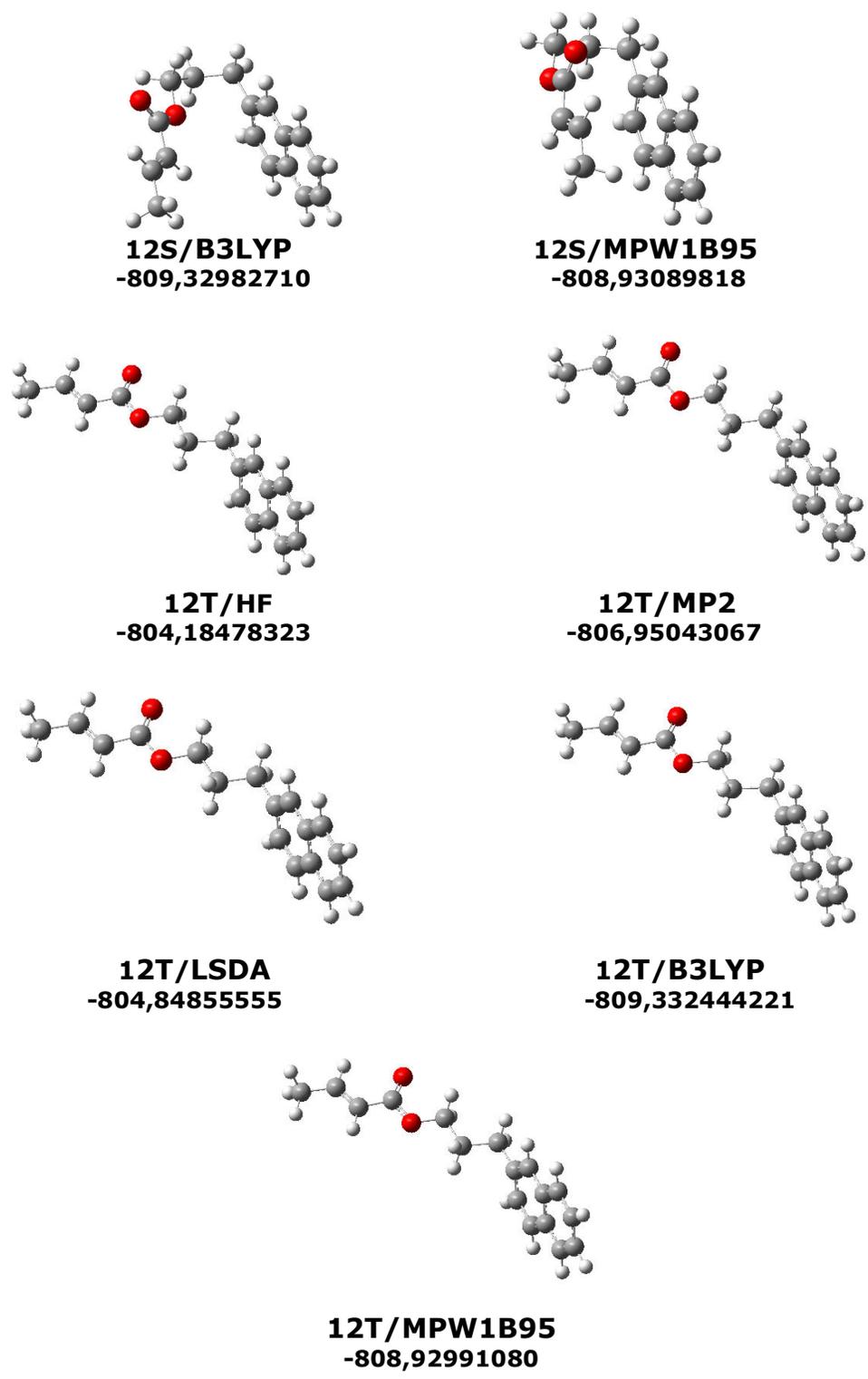


**Figura 4.12:** Estruturas de mínimo global para as conformações 12T e 12S.

Após esta busca na SEP e a obtenção de **12T** e **12S**, as duas estruturas foram subsequentemente otimizadas em nível de cálculo superior. Para este fim, utilizou-se HF/6-311+G(d,p), B3LYP/6-311+G(d,p), LSDA/6-311+G(d,p), MPW1B95/6-311+G (d,p) e MP2/6-311+G (d,p) como níveis de cálculo.

As novas geometrias **12T** e **12S** para cada nível de cálculo de otimização estão mostradas na Figura 4.13, e as suas energias relativas estão mostradas na tabela 4.4.





**Figura 4.13:** Geometrias das estruturas de **12S** e **12T**, métodos e energias eletrônicas correspondentes (em unidades atômicas, a.u.).

**Tabela 4.4** Energias relativas das conformações **12S** e **12T**, obtidas com o conjunto de base 6-311G+(d,p) como nível de cálculo. 1 hartre = 1 a.u. = 627, 503 kcal.mol<sup>-1</sup>.

<b>Método*</b>	<b>12S (E<sub>0</sub>=a.u)</b>	<b>12T (E<sub>0</sub>=a.u)</b>	<b>ΔE<sub>0</sub>= E<sub>0</sub>S - E<sub>0</sub>T (kcal.mol<sup>-1</sup>)</b>
<b>HF</b>	-804,18169806	-804,18478323	+1,94
<b>MP2</b>	-806,96329515	-806,95043067	-8,07
<b>LSDA</b>	-804,85753867	-804,84855555	-5,64
<b>B3LYP</b>	-809,32982710	-809,33244422	+1,64
<b>MPW1B95</b>	-808,93089818	-808,92991080	-0,62

#### **4.2.6 DISCUSSÃO dos resultados Computacionais Obtidos para o crotonato de 3-naftilpropila (12)**

Observando os resultados da busca na (SEP) expressadas nas figuras 4.10 e 4.11, alguns comentários se tornam pertinentes.

Usando o método HF/6-31G(d), a partir da conformação inicial **12** da figura 4.9, foi observado a detecção de outro mínimo mais estável que o original, nos gráficos diedrais  $\theta_1$  e  $\theta_3$ . Estes mínimos diedrais obtidos em  $\theta_1$  e  $\theta_3$  são muito semelhantes e quando totalmente otimizados, conduziram a conformação **12T**, que foi, como já foi comentado, subsequente reotimizadas a partir de HF/6-311+G(d,p), MP2/6-311+G(d,p), LSDA/6-311+G(d,p), B3LYP/6-311+G(d,p) e MPW1B5/6-311+G(d,p).

Ao observar a figura 4.13, nota-se que não há modificação geométrica significativa nas estruturas obtidas após reotimização nestes diferentes níveis de cálculo.

Por outro lado, quando realizada a busca na SEP usando LSDA/6-31+G\*, foi observado que a curva na (SEP) de  $\theta_3$ , figura 4.11, apresenta o seu sexto ponto ( $\theta_3 = 120^\circ$ ), um mínimo bem acentuado, que é correspondente a formação da estrutura *stacking* **12S**.

Sendo assim, com esta observação foi evidenciado que o funcional LSDA é eficiente para detectar conformações *stacking* (SWART *et al*, 2007), entretanto, como vimos na seção anterior (seção 4.2.2) ele tende a superestimar este efeito.

Como no caso anterior, a conformação mínima **12S** obtida foi subseqüentemente reotimizada a partir de HF/6-311+G(d,p), MP2/6-311+G(d,p), LSDA/6-311+G(d,p), B3LYP/6-311+G(d,p) e MPW1B5/6-311+G(d,p).

Percebe-se na Figura 4.13, que as estruturas **12T**, e as estruturas **12S** calculadas em diferentes níveis de cálculo mostraram-se muito diferentes. Por exemplo, as estruturas obtidas pela reotimização a partir de MP2 e LSDA, mostraram que o grupo crotonato e o grupo naftila colocam-se quase paralelas e bem próximas, em um claro efeito  $\pi$ - $\pi$  *stacking*.

Por outro lado, as geometrias obtidas por reotimização usando os métodos B3LYP e HF tendem a distanciar e distorcer o grupo crotonato e o grupo naftila, indicando que as forças repulsivas são mais consideradas que as de dispersão tipo  $\pi$ - $\pi$  *stacking*. Na geometria obtida pela reotimização por MPW1B95, há um balanço entre estes dois efeitos.

Os valores espectroscópicos obtidos neste trabalho para as moléculas inéditas **12** e **21**, indicam que a conformação trans (**12T** e **21T**) são as preferenciais nos seus correspondentes equilíbrios conformacionais, devido a inexistência de blindagem anisotrópica nas porções crotonato em **12** e sorbato em **21**.

Pode-se notar na (tabela 4.4) que o método MP2 ( $\Delta E_0$  -8,07 kcal.mol<sup>-1</sup>) e o funcional LSDA ( $\Delta E_0$  -5,64 kcal.mol<sup>-1</sup>) novamente

demonstraram superestimar muito o efeito de dispersão tipo  $\pi$ - $\pi$  *stacking*, apresentando valores muito negativos para  $\Delta E_0$ , que indicam erroneamente que a conformação **12S** seria a única no equilíbrio.

Por outro lado, os métodos HF e B3LYP indicam corretamente que a conformação **12T** é a mais estável. Porém, já foi observado no estudo anterior, que estes dois métodos subestimam o efeito de dispersão tipo  $\pi$ - $\pi$  *stacking*.

O método MPW1B95 mostra que o equilíbrio estaria quase igual para **12S** e **12T**. Neste caso, o método MPW1B95 não se mostrou completamente eficiente para indicar a verdade, mas mostrou ser o mais próximo dela.

Estes estudos estão novamente de acordo com a literatura, onde HF e B3LYP foram ineficientes para detectar efeito  $\pi$ - $\pi$  *stacking*; o MP2 superestimou (alto valor negativo) o efeito  $\pi$ - $\pi$  *stacking*; e o funcional MPW1B95 estimou aproximadamente este efeito (MOA *et al*, 2007). O funcional LSDA, como já foi comentado, superestimou o efeito  $\pi$ - $\pi$  *stacking* nos resultados apresentado da análise conformacional em **5**, em **11** (seção 4.2.2) e também está superestimando nesta molécula **12**.

# *CAPÍTULO 5*

*Conclusões e  
Perspectivas*

## 5.1. CONCLUSÕES

- ✚ Mediante estudo computacional e espectroscópico, concluí-se que, os efeitos estéricos e de dispersão do tipo  $\pi$ - $\pi$  *stacking* devem ser considerados na análise conformacional do acrilato de 8-fenilmentila (**5**).
- ✚ Corroboramos com a literatura, reafirmando que os funcionais desenvolvidos por Trulhar (ZHAO & TRUHLAR, 2004) são realmente eficientes para estimar efeitos de dispersão do tipo  $\pi$ - $\pi$  *stacking*.
- ✚ Contradizemos a literatura, que afirma que o funcional LSDA não superestima o efeito de dispersão do tipo  $\pi$ - $\pi$  *stacking*. De fato, encontramos que nas moléculas estudadas esse funcional superestima essas interações não-covalentes.
- ✚ Corroboramos com a literatura demonstrando que o uso de métodos eletronicamente correlacionado, como o MP2, além de apresentar um custo computacional muito elevado, superestima o efeito de dispersão do tipo  $\pi$ - $\pi$  *stacking*.
- ✚ Apresentamos duas sínteses químicas inéditas (para **12** e para **21**).
- ✚ Demonstramos, via dados de  $^1\text{H}$  RMN, que as conformações das moléculas **12** e **21**, portadoras do grupo naftila, são do tipo *trans*. Desta forma, a substituição do anel *fenila* (em **11**) pelo *naftila* (em **12** e **21**), não modificou seus equilíbrios conformacionais.
- ✚ Dados espectroscópicos definem que o aumento da conjugação (de acrilato em **11** para o sorbato em **21**) também não altera o equilíbrio conformacional.

## 5.2. Perspectivas

- ✚ Estudar outros funcionais desenvolvidos por Truhlar, que possam estar totalmente de acordo com o último estudo conformacional para **12** e **21**.
- ✚ Usar o funcional de Truhlar MPW1B95 no estudo conformacional de moléculas que apresentem o efeito de dispersão do tipo  $\pi$ - $\pi$  *stacking* e que sejam bioativas.
- ✚ Usar a metodologia sintética na preparação de novos compostos e avaliar suas atividades biológicas.

# *CAPÍTULO 6*

*Procedimento*

*Experimental*

## 6.1 Materiais e Métodos

Os reagentes utilizados neste trabalho foram adquiridos na Sigma Aldrich e usados diretamente, sem prévia purificação. Todos os produtos foram caracterizados por espectros de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$ , com exceção do produto 15 que somente foi caracterizado por espectro de IV. Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em um aparelho Varian Mercury Spectra AC 20 (200 MHz para  $^1\text{H}$  e 50.3 MHz para  $^{13}\text{C}$ ) em  $\text{CDCl}_3$  com tetrametilsilano (TMS) como padrão interno. As multiplicidades referentes a cada absorção são expressas da seguinte forma: singlete (s), singlete largo (sl), dubleto (d), multiplete (m), tripleto (t), duplo dubleto (dd) e duplo duplo dubleto (ddd). As multiplicidades dos sinais dos carbonos foram observadas pelo uso da técnica de APT ( $\text{CDCl}_3$ ).

Os solventes foram evaporados sob pressão reduzida e temperatura controlada em evaporador rotatório marca Fisaton.

As separações cromatográficas do tipo "flash" foram realizadas em colunas utilizando gel de sílica Merck de granulação 0,040 - 0,0063 mm. O acompanhamento das separações cromatográficas e dos processos reacionais foi realizado sobre cromatofolhas de alumínio de gel de sílica 60 Kieselgel (E. Merck) irradiadas com ultravioleta a 245 nm.

## **6.2 Procedimento geral para a preparação do 3-(Naftalen-2-il) acrilaldeído (15).**

Em um balão de 50 mL, foram adicionados 9,5 mmol de 2-naftaldeído (17), 36 mL de acetaldeído (16) e a mistura reacional foi colocada em banho de gelo. Em seguida pesou-se (0,13g, 2,3 mmol) de hidróxido de potássio (KOH) e dissolveu em 0,7 mL de metanol. Posteriormente foi adicionado na mistura anterior "gota a gota", estando à mesma em uma placa de agitação, sendo a temperatura controlada na faixa de 0-5°C, durante 2 horas. Em seguida a mistura foi retirada da placa permitindo que a temperatura alcance a ambiente. Acrescentou-se 5 mL de anidrido acético à mistura e levou para aquecimento à 100°C em refluxo durante 30 minutos. Posteriormente foi acrescentado à mistura uma solução de 36 mL de água em 4,8 mL de ácido clorídrico, em seguida a reação ficou sob agitação magnética e em aquecimento à temperatura de 100°C em refluxo durante 20 minutos. A mistura reacional foi colocada sob temperatura de 0°C até formação de um precipitado. A reação foi filtrada e acompanhada por CCDA. O isolamento foi aplicado em uma coluna cromatográfica de sílica gel flash (35 g) previamente empacotada com acetato de etila /Hexano 10:90. A obtenção de 3-(Naftalen-2-il) acrilaldeído (15) foi efetuada pela evaporação da mistura de solventes em evaporador rotatório.

## **6.3. Caracterização Espectroscópica do 3-(Naftalen-2-il) acrilaldeído (15).**

**IV( $\text{cm}^{-1}$ ):** 2922, 2846 (C-H); 1676 (C=O); 1618 (C=C)

## **6.4 Procedimento geral para a preparação do 3-(Naftalen-2-il)propanol-1-ol (13).**

Em um balão de 25 mL, foi adicionado 150 mg de (LiAlH<sub>4</sub>) e 12 mL de THF seco em sódio e 250 mg de 3-(Naftalen-2-il)acrilaldeído (**15**). A mistura reacional foi fechada com um séptico em atmosfera de nitrogênio, em seguida colocada em banho de gelo e sob agitação magnética durante 12 horas. A reação foi acompanhada por CCDA. Para o isolamento transferiu-se a mistura reacional para um funil de separação onde foi lavada com 50 mL de água(H<sub>2</sub>O) em diclorometano(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (3x 50 mL). A fase orgânica foi separada, seca com sulfato de sódio anidro(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrada e evaporada. Este agora, foi aplicado em uma coluna cromatográfica de sílica gel flash (8 g) previamente empacotada com acetato de etila /Hexano 10:90 para total purificação e obtenção de 3-(Naftalen-2-il)propanol-1-ol (**13**).

#### **6.5. Caracterização Espectroscópica do 3-(Naftalen-2-il)propanol-1-ol (13).**

**RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz, δ ppm):** 1,97 (quinteto, **2H**); 2,84 (t, **2H**); 3,66 (t, **2H**); 3,65 (t, **OH**); 7,31-7,84 (m, **7H**).

**RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50MHz, δ ppm):** 32,0 (**C3**); 33,8 (**C2**); 61,8 (**C1**); 125,0 (**C9**); 125,8 (**C8**), 126,2 (**C12**); 127,2 (**C7**); 127,5 (**C10**) 127,7 (**C13**); 128,0 (**C5**); 131,8 (**C11**); 133,4 (**C6**); 139,2 (**C4**).

#### **6.6 Procedimento para preparação do crotonato de 3-naftilpropila (12).**

Em um balão de 25 mL, foi adicionado 0,86 mmol (177,16 mg) de DCC, 0,86 mmol (105 mg) de DMAP, 0,43 mmol (80 mg) do 3-(naftalen-2-il)propan-1-ol (**13**) e 0,86 mmol (73,96 mg) do ácido crotônico (**14**) dissolvido em 5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A reação foi colocada em banho de gelo sob agitação magnética em atmosfera de

nitrogênio, durante 24 horas, sendo acompanhada por CCDA. O isolamento foi realizado com a extração do  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  em evaporador rotatório, em seguida a mistura foi redissolvida com 20 mL de acetato de etila/Hexano 30:70. Feito isto a mistura foi filtrada e lavada com mais 50 mL de acetato de etila/Hexano 30:70. Posteriormente a mistura foi evaporada e conseqüentemente purificada, foi aplicado em uma coluna cromatográfica de sílica gel flash (8 g) previamente empacotada com acetato de etila /Hexano 10:90, para a obtenção do de 3-naftilpropila (**12**)

### **6.7. Caracterização Espectroscópica do 3 crotonato de 3-naftilpropila (12).**

**RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz, δ ppm):** 1, 90 (dd, J = 7 Hz/ J = 1,8 Hz); 4,85 (dd, J = 6,2 Hz/ J = 1,0 Hz); 5,92 (dd, J = 15,6 Hz/ J = 1,6 Hz); 6, 83 (d, J = 16 Hz); 7,44-7,83 (m, 7H);

**RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50MHz, δ ppm):** 21, 0 (**C1**); 32,7 (**C6, C7**); 67,8 (**C5**); 125,5 (**C13**); 126,5 (**C12**); 126,7 (**C16**); 129,1 (**C11**); 129,3 (**C14**); 129,8 (**C17**); 130,7 (**C9**); 131,0 (**C15**); 131,3 (**C10**); 136,7 (**C8**); 137,0 (**C2**); 148,2 (**C3**); 169,3 (**C4**).

### **6.8 Procedimento para preparação do sorbato de 3-naftilpropila (21).**

Em um balão de 25 mL, foi adicionado 0,86 mmol (177,16 mg) de DCC, 0,86 mmol (105 mg) de DMAP, 0,43 mmol (80 mg) do 3-(naftalen-2-il)propan-1-ol **13** e 0,86 mmol (73,96 mg) do ácido sórbico **22** dissolvido em 5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A reação foi colocada em banho de gelo sob agitação magnética em atmosfera de nitrogênio, durante 24 horas, sendo acompanhada por CCDA. O isolamento foi realizado com a extração do  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  em evaporador rotatório, em

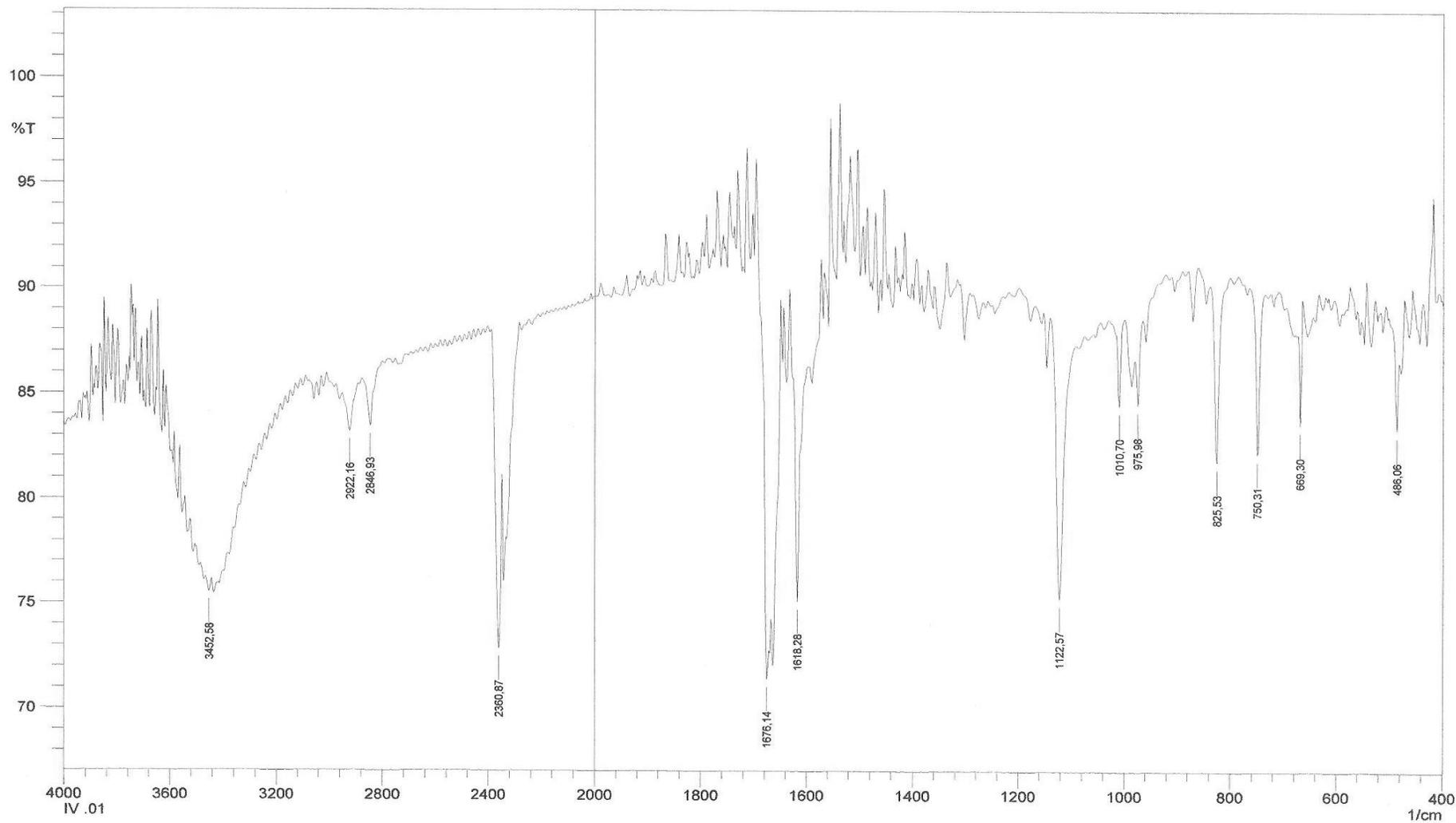
seguida a mistura foi redissolvida com 20 mL de acetato de etila/Hexano 30:70. Feito isto a mistura foi filtrada e lavada com mais 50 mL de acetato de etila/Hexano 30:70. Posteriormente a mistura foi evaporada e conseqüentemente purificada, foi aplicado em uma CC coluna cromatográfica de sílica gel flash (8 g) previamente empacotada com acetato de etila /Hexano 10:90, para a obtenção do sorbato de 3-naftilpropila **21**.

### **6.9. Caracterização Espectroscópica do sorbato de 3-naftilpropila (21).**

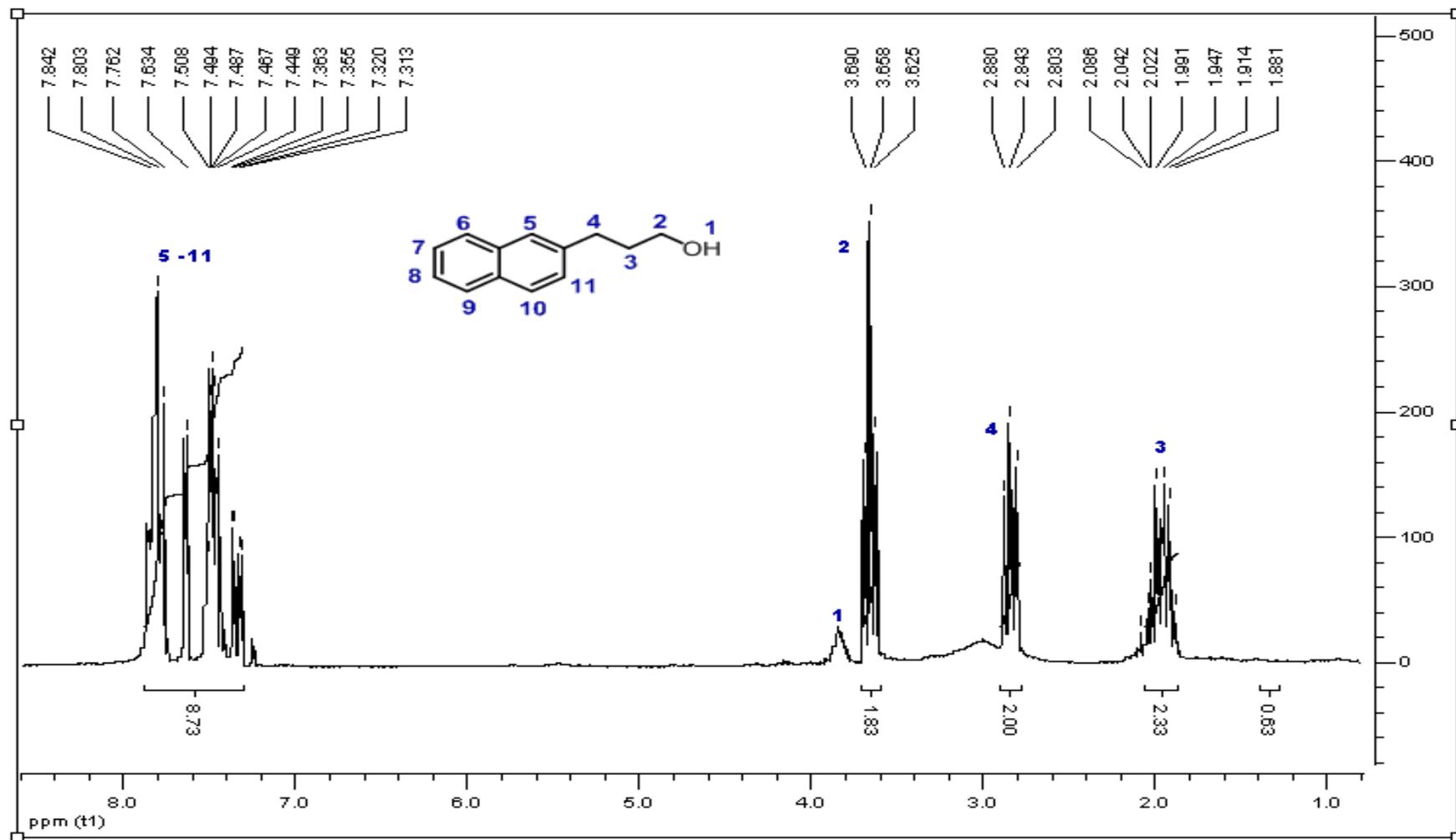
**RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz, δ ppm):** 1,85 (d, J = 5,4 Hz, **3H**); 2,07 (quinteto, **2H**); 2,87 (t, **2H**); 4,20 (t, **2H**); 5,34 (s, **1H**); 5,82 (dd, J = 3,0 Hz/ J = 0,4 Hz, **1H**); 6,20 (m, **1H**); 7,50 (m, **1H**); 7,46 – 7,86 (m, **7H**)

**RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50MHz, δ ppm):** 18,7 (**C1**); 30,2 (**C8**); 32,4 (**C9**); 66,4 (**C7**); 118,5 (**C5**); 125,2 (**C19**); 125,9 (**C15**); 126,2 (**C14**); 127,2 (**C18**); 127,4 (**C13**); 128,0 (**C16**); 128,3 (**C11**); 129,7 (**C3**); 132,0 (**C17**); 133,6 (**C12**); 138,8 (**C2**); 139,4 (**C10**); 144,01 (**C4**); 167,36 (**C6**).

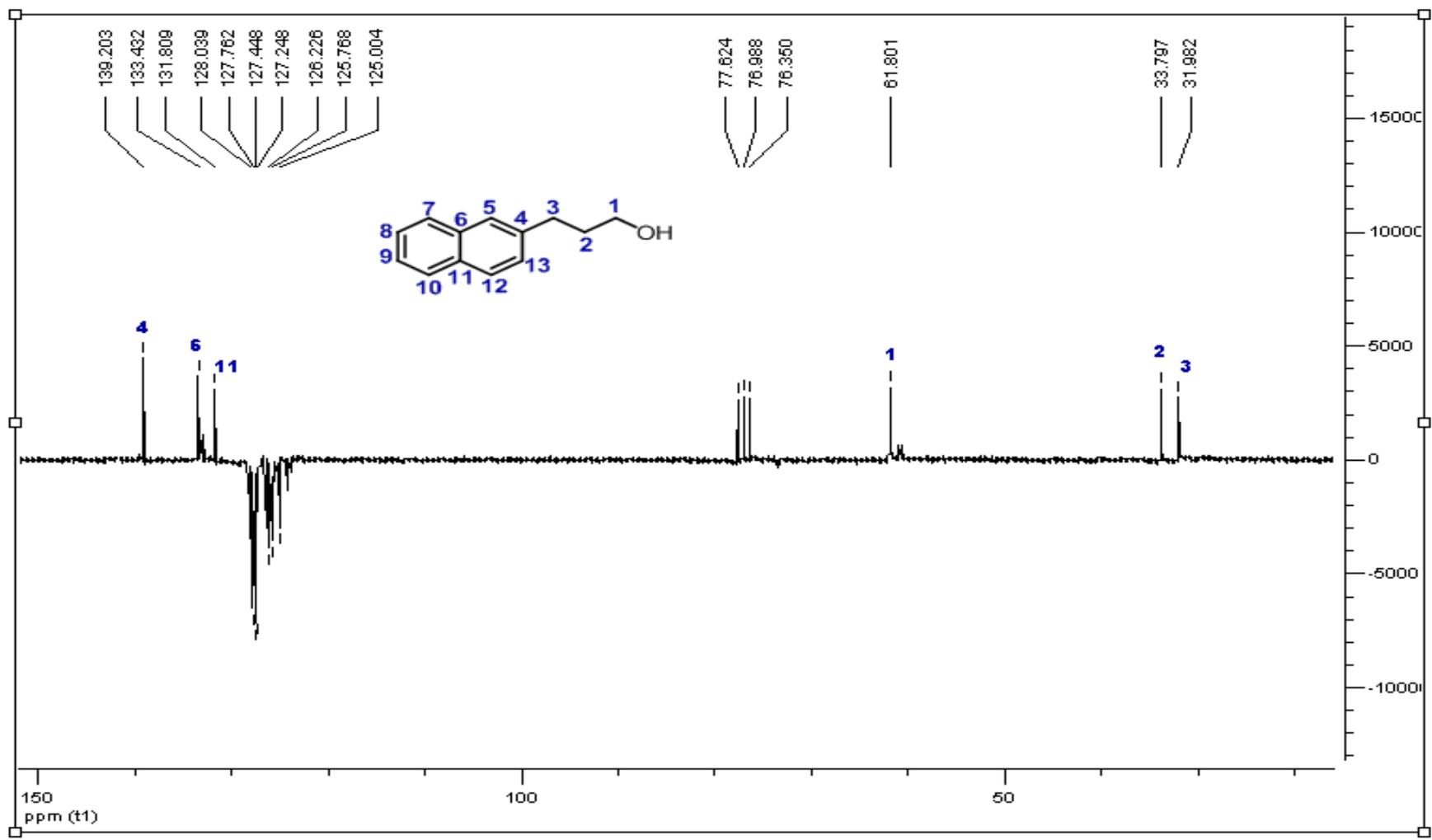
*Espectros*



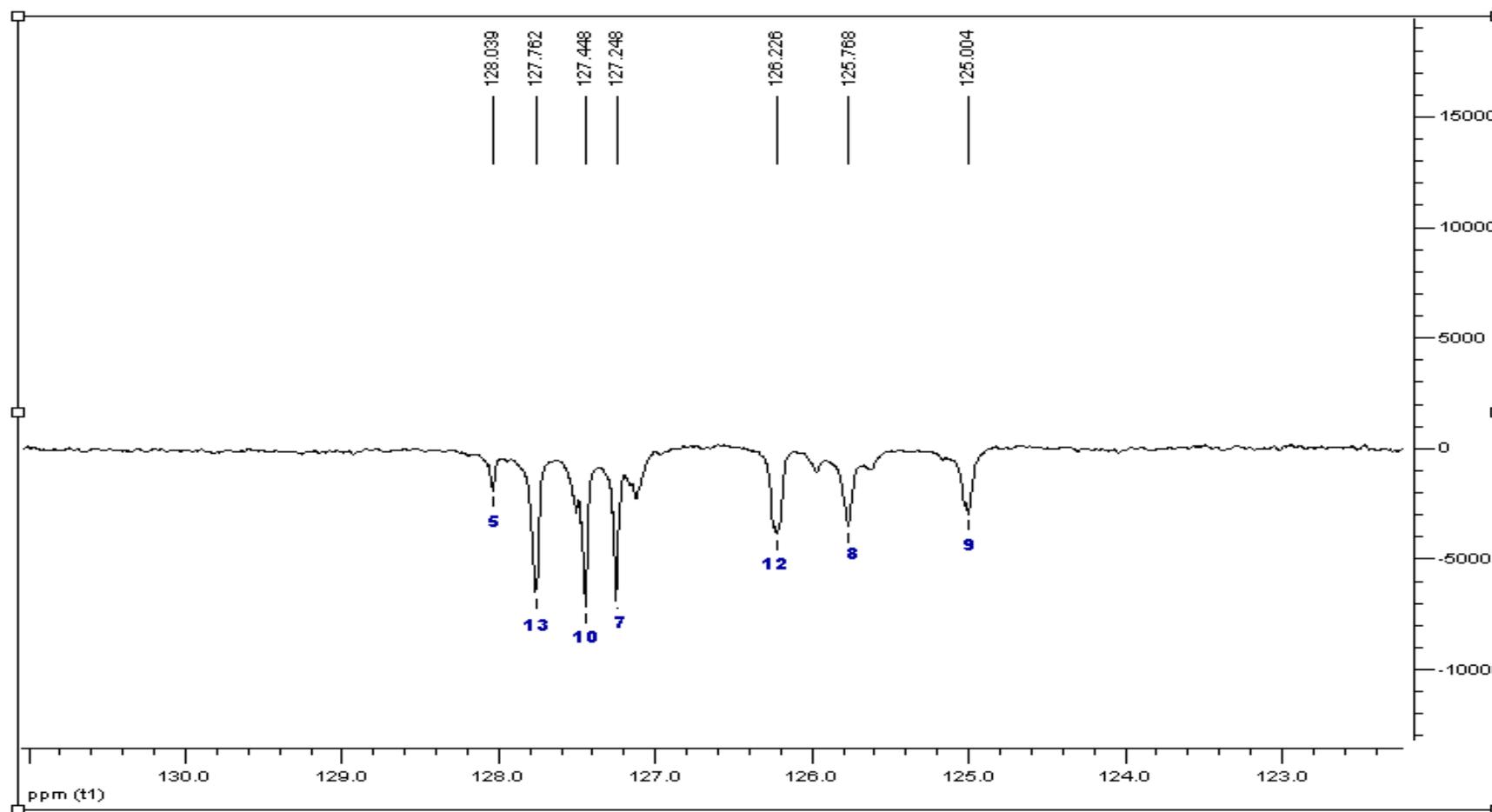
**Espectro 8.1:** Espectro de IV ( $\text{cm}^{-1}$ ) de **15**.



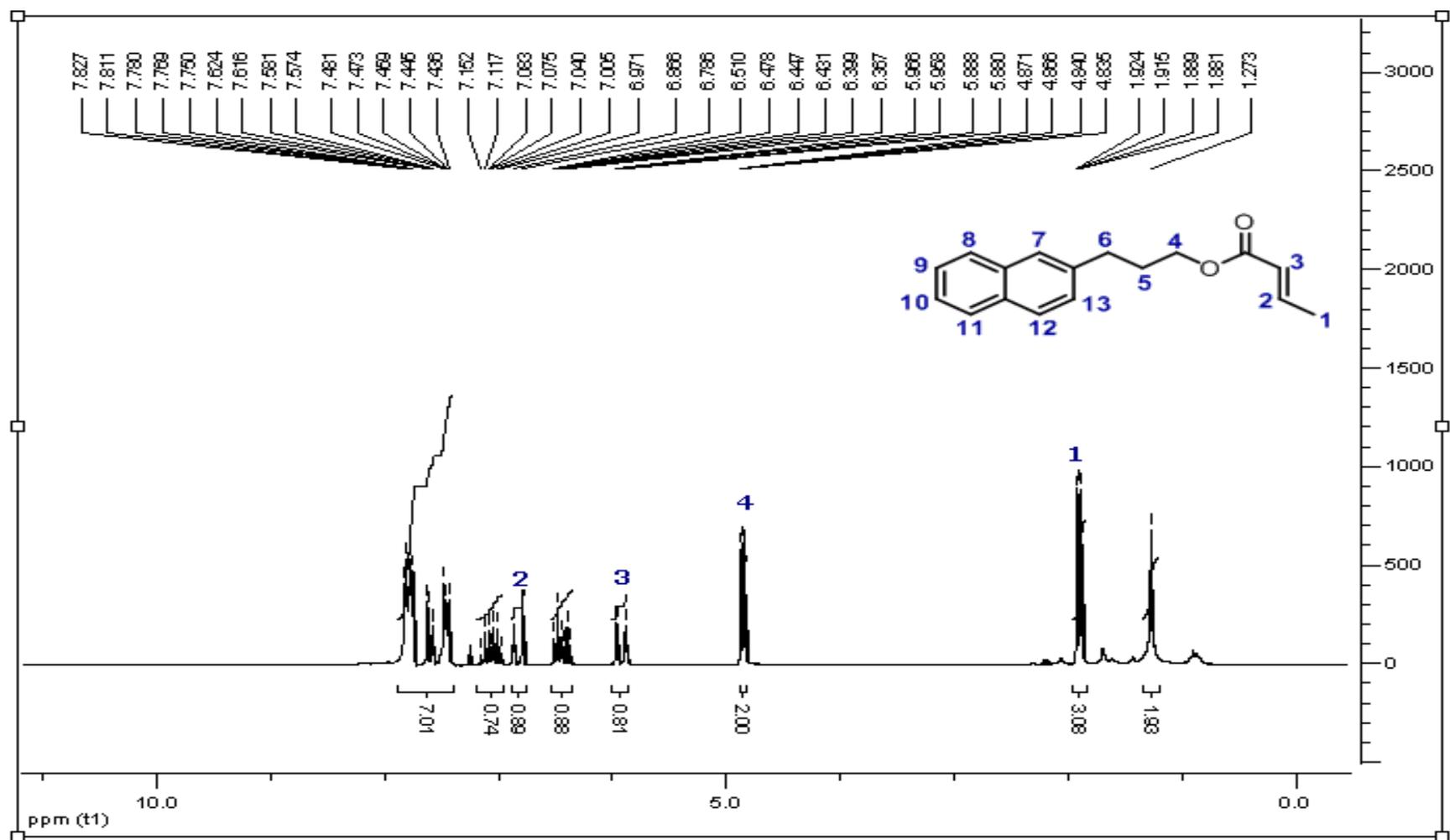
**Espectro 8.2:** Espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  do 3-(Naftalen-2-il)propanol-1-ol (**13**) ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz).



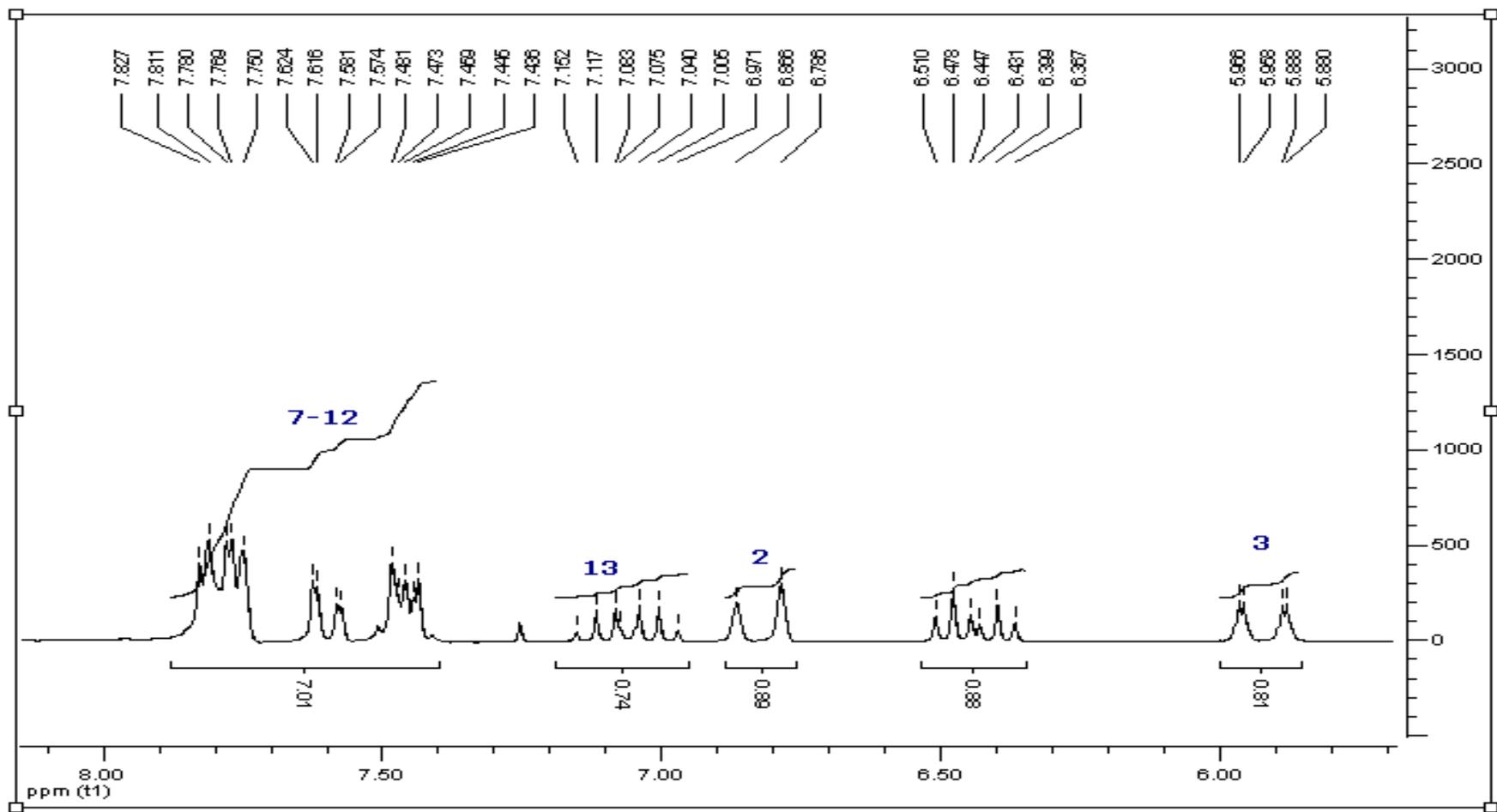
**Espectro 8.3:** Espectro de RMN<sup>13</sup>C - APT do 3-(Naftalen-2-il) propanol-1-ol (**13**) (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz).



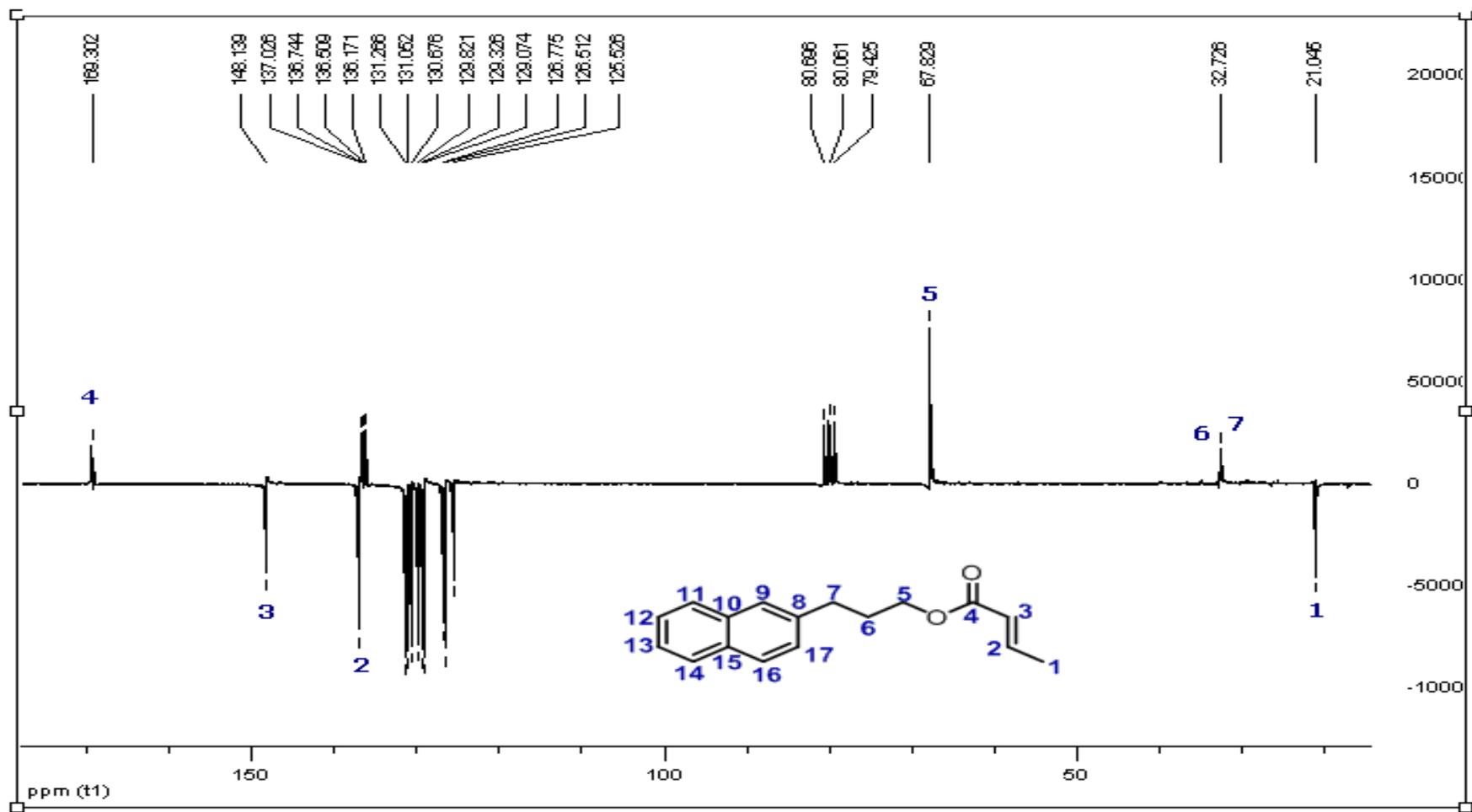
**Espectro 8.4:** Expansão do Espectro RMN<sup>13</sup>C - APT de 3-(Naftalen-2-il)propanol-1-ol (**13**) na região de 128,0 a 125,0 ppm (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz).



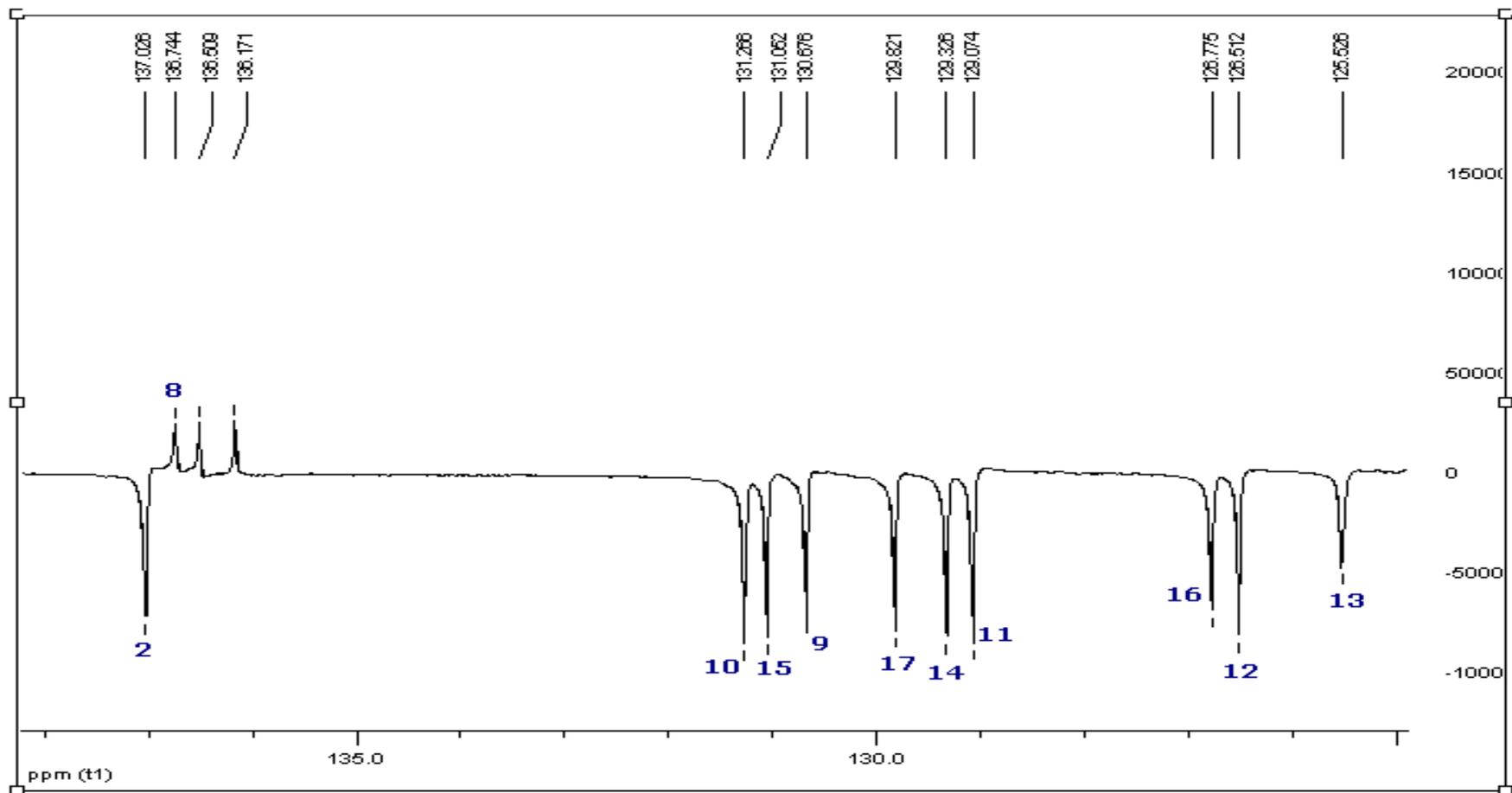
**Espectro 8.5:** Espectro de RMN $^1\text{H}$  do crotonato de 3- Naftilpropila (**12**) ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz).



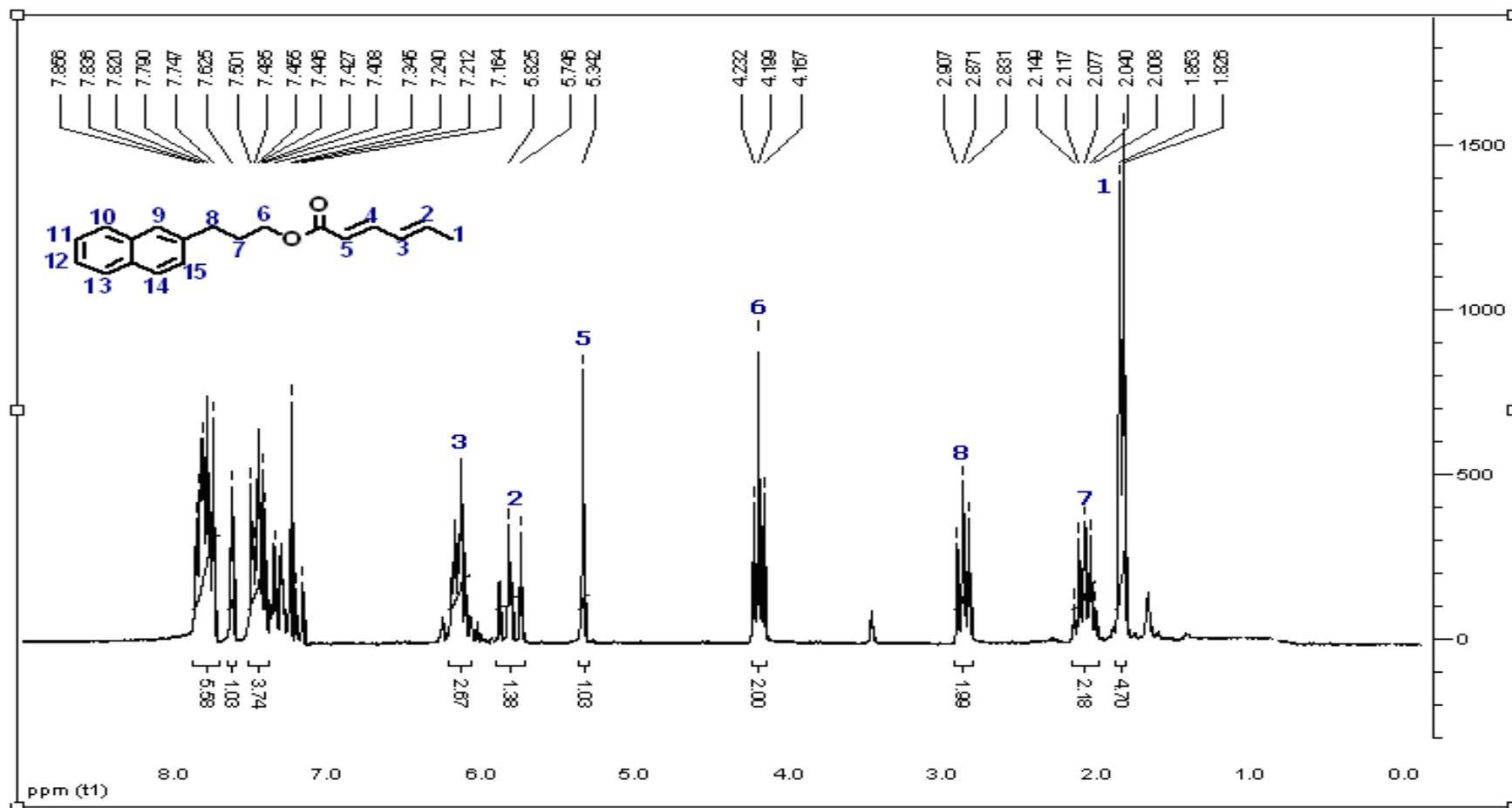
**Espectro 8.6:** Expansão do Espectro RMN<sup>1</sup>H do crotonato de 3-naftilpropila (**12**) na região de 7,8 a 5,8 ppm (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz).



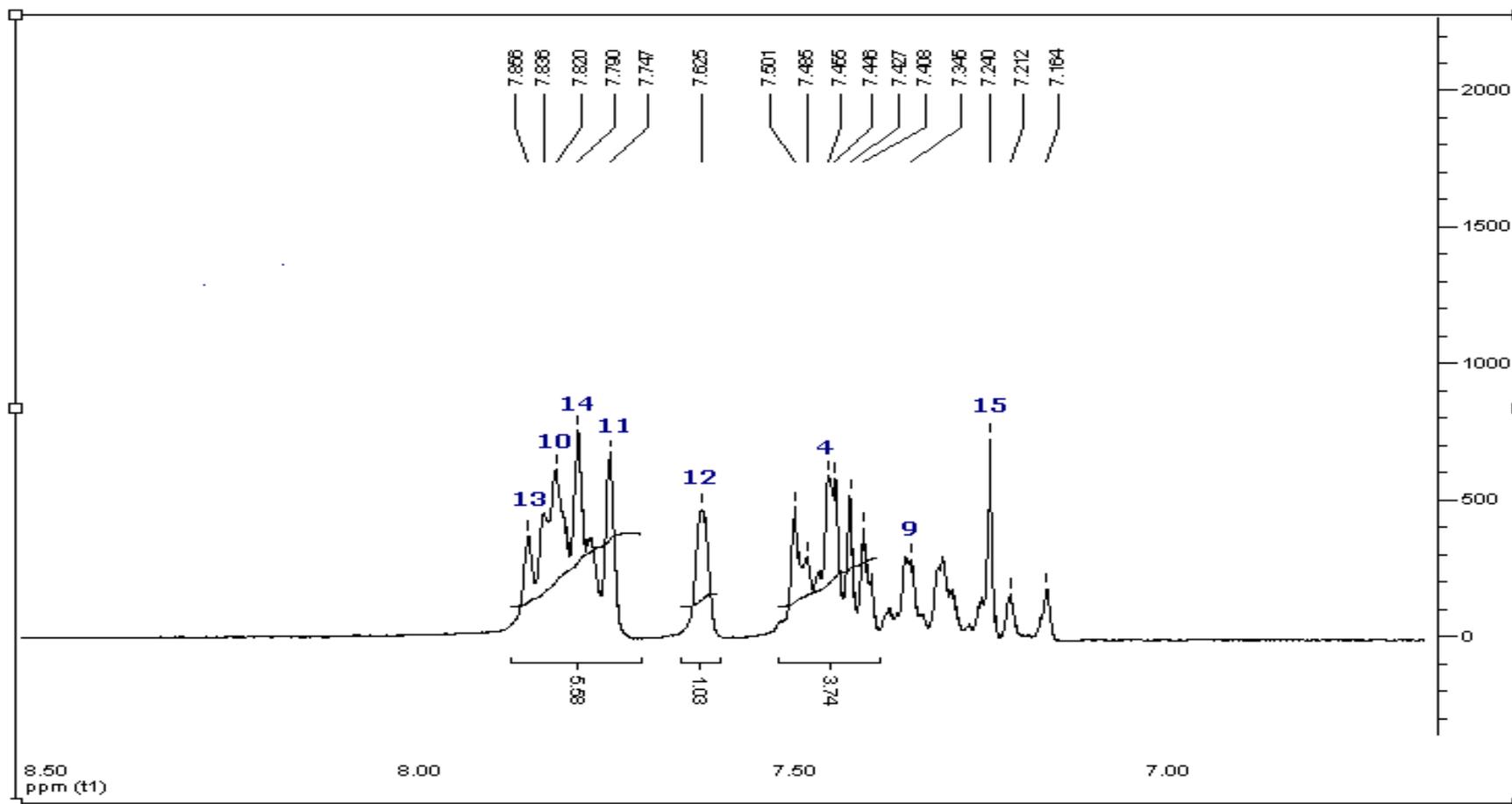
**Espectro 8.7:** Espectro de RMN<sup>13</sup>C - APT do Crotonato de 3-naftilpropila (**12**) (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz).



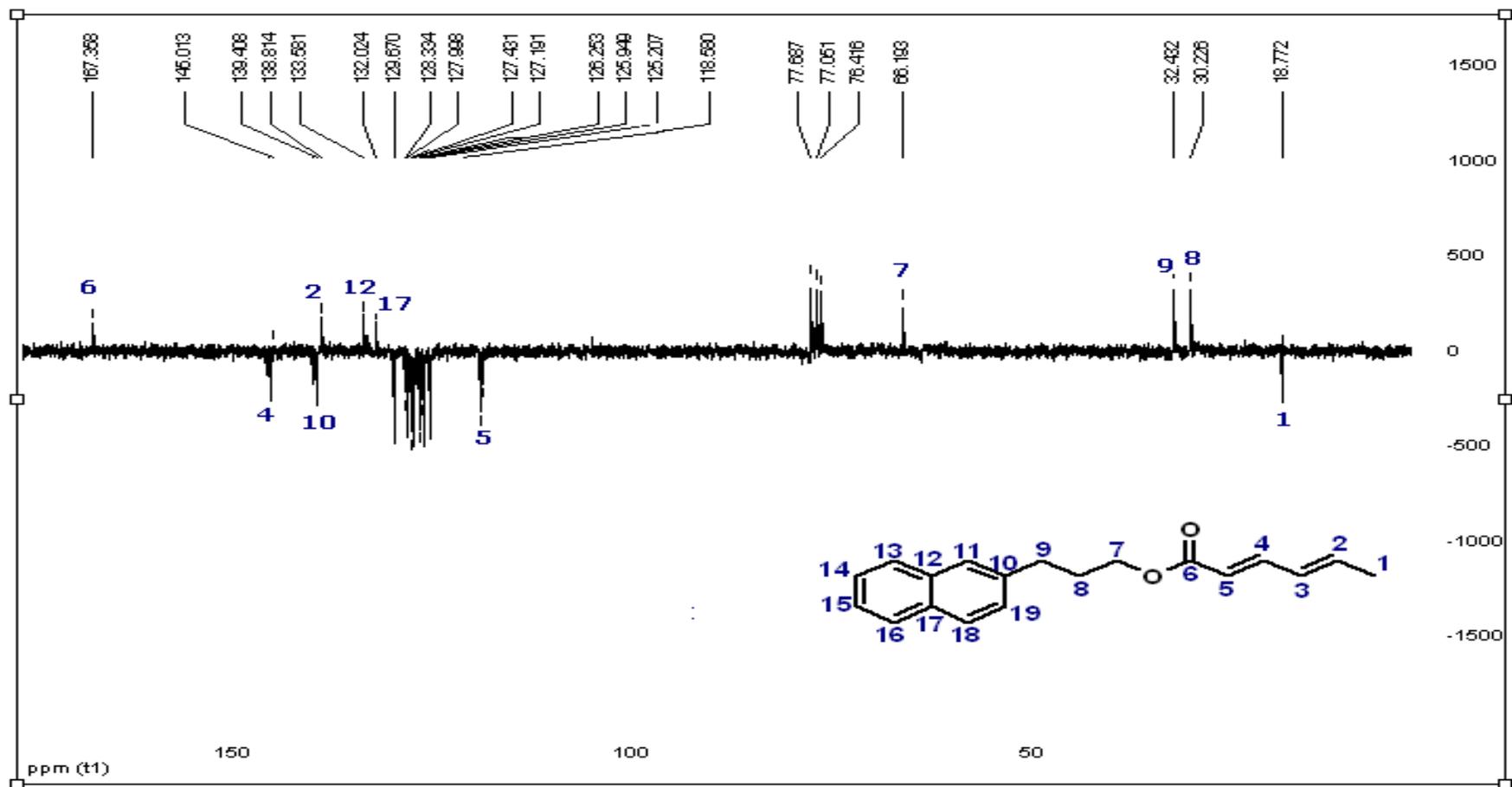
**Espectro 8.8:** Expansão do Espectro RMN<sup>13</sup>C - APT do Crotonato de 3-naftilpropila (**12**) na região de 137,0 a 125,0 ppm (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz).



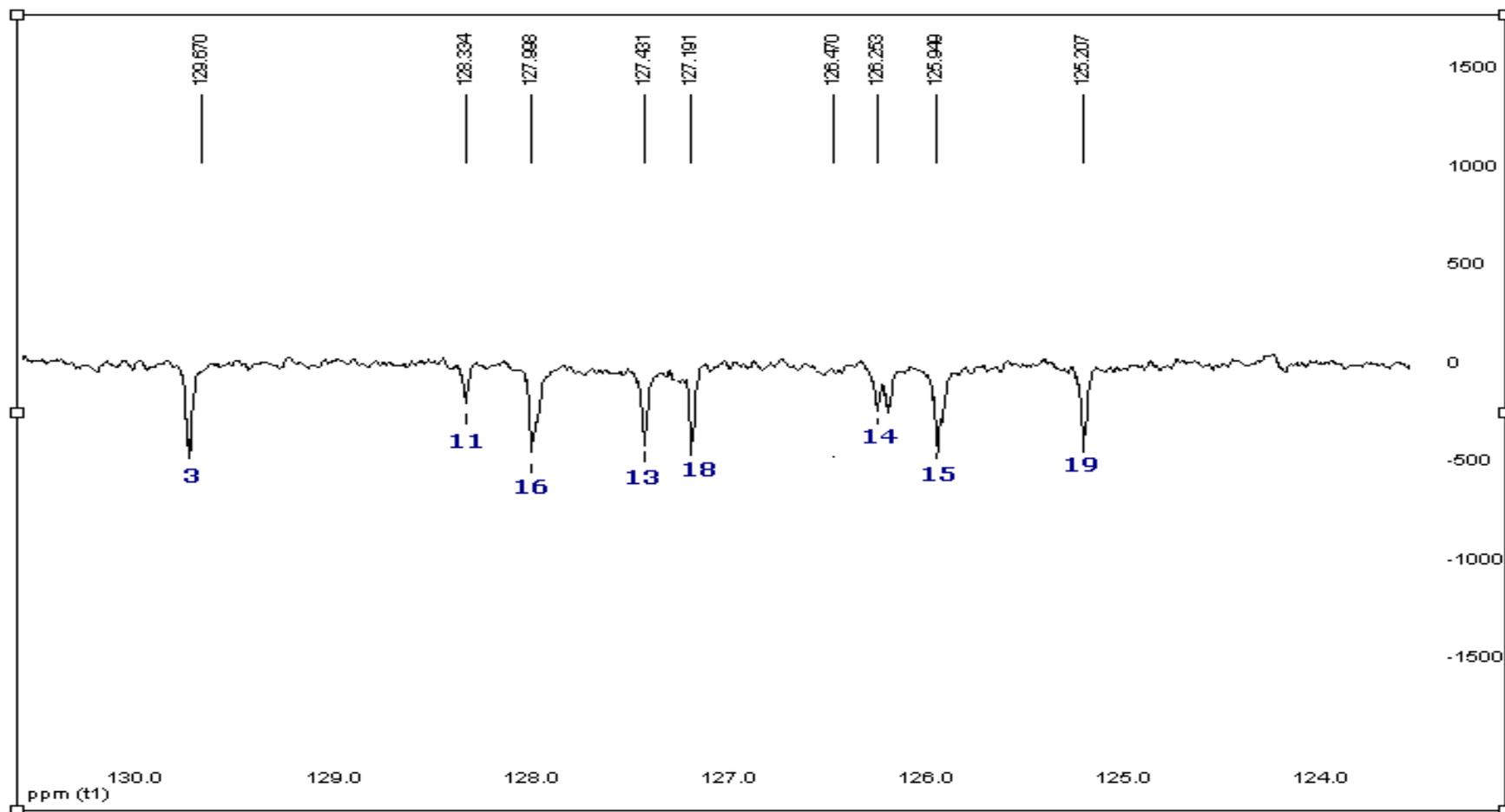
**Espectro 8.9:** Espectro de RMN<sup>1</sup>H do sorbato de 3- Naftilpropila (**21**) (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz).



**Espectro 8.10:** Expansão do Espectro RMN<sup>1</sup>H do sorbato de 3- Naftilpropila (**21**) na região de 7,8 a 7,1 ppm (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz).



**Espectro 8.11:** Espectro de RMN $^{13}\text{C}$  - APT do sorbato de 3- Naftilpropila (**21**) ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz).



**Espectro 8.12:** Expansão do Espectro RMN $^{13}\text{C}$  - APT de sorbato de 3- Naftilpropila (**21**) na região de 129,6 a 125,2 ppm (CDCl $_3$ , 50 MHz).

# *Referências*

## Referências

ADAMO, C.; BARONE, V., Exchange functionals with improved long-range behavior and adiabatic connection methods without adjustable parameters: The MPW and MPW1PW models, *J. Chem. Phys.*, **108**: 664, **1998**.

AGER, D.; in *Handbook of Chiral Chemicals*, ed. CRC press, Taylor and Francis group, 2nd edn., **2006**.

AMICANGELO, J.C.; GUNG, B.W.; IRWIN, D.G.; ROMANO, N.C., Ab initio study of substituent effects in the interactions of dimethyl ether with aromatic rings, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **10**: **2695**, **2008**.

BECKE, A. D., Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior, *Phys. Rev. B.* **38**: **3098**, **1988**.

BECKE, A. D.; Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange *J. Chem. Phys.*, **98**: **5648-5652**, **1993**. (b) SOUSA, S. F.; FERNANDES, P. A.; RAMOS, M. J., General Performance of Density Functionals, *J. Phys. Chem. A.*, **111**: **10439-10452**, **2007**.

CARNEIRO, J.W.M.; OLIVEIRA, C.S.B.; ARANDA, F.B.P.D.A.G.; SOUZA, P.R.N.; ANTUNES, O.A.C., Host-guest interactions and their role in enantioselective hydrogenation of  $\alpha$ -keto esters An analysis of model systems, *Journal of Molecular Catalysis American Chemical*, **170**: **235-243**, **2001**.

CERNÝ, J.; HOBZA, P., Non-covalent Interactions in biomacromolecules., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **9**: **5291-5303**, **2007**.

COREY, E. J.; ENSLEY, H. E., Preparation of an Optically Active Prostaglandin Intermediate via Asymmetric Induction, *J. Am. Chem. Soc.*, **97: 6908-6909, 1975.**

COSTA, P. R. R.; PILLI, R.A.; PINHEIRO, S.; VASCONCELLOS, M. L. A. A., Substâncias Carboniladas e Derivados, Porto Alegre: Bookman, P. 155-160, **2003.**

DEWAR, M. J. S.; ZOEBISCH, E. G.; HEALY, E. F.; STEWART, J. J. P., AM1: A New General Purpose Quantum Mechanical Molecular Model, *J. Am. Chem. Soc.*, **107: 3902-3909, 1985.**

GRIMME, S., Accurate Description of van der Waals Complexes by Density Functional Theory Including Empirical Corrections, *J. Comput. Chem.*, **25: 1463-1476, 2004.**

HAMPRECHT, F. A.; COHEN, A. J.; TOZER, D. J.; HANDY, N. C., Development and assessment of new exchange-correlation functionals, *J. Chem. Phys.*, **109: 6264-6270, 1998.**

HOBZA, P.; SELZLE, H.L.; SCHLAG, E.W., Potential Energy Surface for the Benzene Dimer. Results of *ab Initio* CCSD(T) Calculations Show Two Nearly Isoenergetic Structures: T-Shaped and Parallel-Displaced Pavel, *J. Phys. Chem.*, **100: 18790-18794, 1996.** (b) TSUZUKI, S.; UCHIMARU, T.; MATSUMURA, K.; MIKAMI, M.; TANABE, K., Effects of the higher electron correlation correction on the calculated intermolecular interaction energies of benzene and naphthalene dimers: comparison between MP2 and CCSD\_T/ calculations, *Chem. Phys. Lett.*, **319: 547-554, 2000.**

HOBZA, P.; R. ZAHRADNIK, K. MÜLLER-DETHLEFS., The World of Non-Covalent Interactions, *Collect Czech Chem. Commun.*, **71: 443-531, 2006.**

HOBZA, P.; Stacking Interactions, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **10: 2581-2583, 2008.**

KIM, J. H.; EUN-SOO, P.; SHIM, J. H.; MAL-NAM, K.; WOONG-SIK, M.; KYOO-HYUN, C.; JIN-SAN, Y; Antimicrobial activity of p-hydroxyphenyl acrylate derivatives; *J. Agric. Food. Chem.*, **52: 7480-7483, 2004.**

KOHN W.; SHAN L. J., Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects, *Phys. Rev.* **140: A1133, 1965.**

MARTINS, D. L.; Reações aldólicas, *Rev. Virtual Quim.*, **1: 2009 (no prelo).**

MCNAMARA, J. P.; HILLIER, I. H., Semi-empirical molecular orbital methods including dispersion corrections for the accurate prediction of the full range of intermolecular interactions in biomolecules, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **9: 2362-2370, 2007.**

MEZRHAB, B.; DUMAS, F.; D'ANGELO, J.; RICHE, C., Crystal Structure of Crotonic Acid Ester of the Highly Potent Chiral Auxiliary trans-2-[1-(2-Naphthyl)-1-methylethyl]-ciclohexanol: A Direct Evidence for the Critical Participation of Intramolecular  $\pi$ -Stacking Interaction in a Diastereofacial Differentiation Process, *J. Org. Chem.*, **59: 500-503, 1994.**

MOA, M. J. G.; MANDADO, M.; MOSQUERA, R. A., A Computational Study on the Stacking Interactions in Quinhydrone, *J. Phys. Chem. A.*, **111**: 1998-2001, 2007.

MOURA, R. P.; *Adição de  $IN_3$  a compostos carbonilados  $\alpha,\beta$ insaturados. Implicações mecanísticas e sintéticas.* Campinas, Programa de Pós-Graduação em Química, UNICAMP, 1997. Dissertação de mestrado, 150p.

MUTULIS, F.; KREICBERGA, J.; YAHORAVA, S.; MUTULE, L. B. J.; YAHORAU, A.; MUCENIECE, R.; AZENA, S.; VEIKSINA, S.; PETROVSKA, R.; WIKBERG, J. E. S., Design and synthesis of a library of tertiary amides: Evaluation as mimetics of the melanocortins active core, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **15**: 5787-5810, 2007.

NANDY, R.; SUBRAMONI, M.; VARGHESE, B.; SANKARARAMAN, S.; Intramolecular  $\pi$ -Stacking Interaction in a Rigid Molecular Hinge Substituted with 1-(Pyrenylethynyl) Units, *Journal Org. Chem.*, **72**: 938-944, 2007.

PETITJEAN, A. R. G.; KHOURY, N. KYRITSAKAS; and J. M. LEHN., Dynamic Devices Shape Switching and Substrate Binding in Ion-Controlled Nanomechanical Molecular Tweezers, *J. Am. Chem. Soc.* **126 (21)**: 6637-6647, 2004.

PERDEW, J. P.; BURKE, K.; ERNZERHOF, M., Generalized Gradient Approximation Made Simple *Phys. Rev. Lett.*, **78**: 1396-1398, 1997.  
(b) LYNCH, B. J.; FAST, P. L.; HARRIS, M.; TRUHLAR, D.G. J., Adiabatic Connection for Kinetics, *Phys. Chem. A.*, **104**: 4811-4815, 2000.

PILLI, R. A., Catálise Assimétrica e o Prêmio Nobel de Química de 2001. Novos Paradigmas e Aplicações Práticas. *Química Nova na Escola*, São Paulo, Brasil, **v. 14: p. 16-24, 2001.**

PINHEIRO, S.; SARAIVA, A. S.; CAMPOS, M. P. A.; Abordagens em Síntese Assimétrica, *Química Nova.*, **19: 647-656, 1996.**

PINHEIRO, S ; FERREIRA, V. F.; Abordagens em Síntese Assimétrica, *Química Nova.*, **21: 312-318, 1998.**

Região de blindagem(-) e desblindagem (+) anisotrópica do benzeno  
Disponível em: <[http://en.wikipedia.org/wiki/Cation-pi\\_interaction](http://en.wikipedia.org/wiki/Cation-pi_interaction)>  
acessado em 24 de outubro de 2009.

RIBAS, J.; CUBERO, E.; LUQUE, F.J.; OROZCO, M.; Theoretical Study of Alkyl- $\pi$  Interactions. Reconciling Theory and Experiment, *Journal Org. Chem.*, **67: 7057-7065, 2002.**

SHERRILL, C. D.; SINNOKROT, M. O.; High-Accuracy Quantum Mechanical Studies of  $\pi$ - $\pi$  Interactions in Benzene Dimers, *J. Phys. Chem. A.*, **110: 10656-10668, 2006.**

STEWART, J. J. P., Optimization of parameters for semiempirical methods, *J. Comp. Chem.*, **10: 209-220, 1989.**

SWART, M.; BICKELHAUPT, F. M.; WIJST, T. V. D; GUERRA, C. F.,  $\pi$ - $\pi$  stacking tackled with density functional theory, *J. Mol. Model.*, **13: 1245-1257, 2007.**

TEMBA, E. S. C.; OLIVEIRA, I. M. F.; DONNICI, C. L., Alcoóis Quirais: Métodos Químicos e Catalíticos de Obtenção por Redução Assimétrica, *Quim. Nova*, **26: 112-122, 2003.**

THALL, E.; HUTT, A. J.; TAN, S. C.;; WAINER, I. W., *Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology*, 2<sup>a</sup> Ed.; Marcel Dekker, N.York, **1993**.

VASCONCELLOS, M.L.A.A.; desenvolvimento e aplicações de novos auxiliares de quiralidade; tese de doutorado; Universidade Federal do Rio de Janeiro; Departamento de Química; **1992**; 226p.

Y. ZHAO and D.G. TRUHLAR, Hybrid Meta Density Functional Theory Methods for Thermochemistry, Thermochemical Kinetics, and Noncovalent Interactions: The MPW1B95 and MPWB1K Models and Comparative Assessments for Hydrogen Bonding and van der Waals Interactions, *J. Phys. Chem. A.*, **109: 5656-5667, 2005**.

Y. ZHAO and D.G. TRUHLAR, Exploring the Limit of Accuracy of the Global Hybrid Meta Density Functional for Main-Group Thermochemistry, Kinetics, and Noncovalent Interactions *J. Chem. Theory Comput.*, **4: 11, 2008**.

# ANEXO

Revisiting the origin of the  
preferential  $\pi$ - $\pi$  stacking conformation  
of the (+)-8-phenylmenthyl acrylate

*Saulo L. Capim, Sidney R. Santana, Boaz G. de Oliveira,*

*Gerd B. Rocha,\* and Mário L. A. A. Vasconcellos\**

Departamento de Química, Universidade Federal da Paraíba, Campus  
I, João Pessoa,

PB, 58059-900, Brazil.

[mlaav@quimica.ufpb.br](mailto:mlaav@quimica.ufpb.br) and [gbr@quimica.ufpb.br](mailto:gbr@quimica.ufpb.br)

Departamento de Química, Universidade Federal da Paraíba Campus  
I, João Pessoa/PB 58059-900 Brazil. Fax: +55 83 32167436; Tel:  
+55 83 32167589, +55 83 32167590 R.25. \*Corresponding authors.  
E-mail: [mlaav@quimica.ufpb.br](mailto:mlaav@quimica.ufpb.br) (M.L.A.A.V); [gbr@quimica.ufpb.br](mailto:gbr@quimica.ufpb.br)  
(G.B.R.)

## ABSTRACT

We report a theoretical study aiming to find the conformational minima of (+)-8-phenylmenthyl acrylate (**2S** and **2T**) and 3-phenylpropyl acrylate (**3S** and **3T**) compounds using HF/6-311++G(2d,2p) 6d, MPW1B95/6-311++G(2d,2p) 6d, and MP2/6-311++G(2d,2p) 6d calculations. The HF and MP2 methods respectively underestimate and overestimate the intramolecular  $\pi$ - $\pi$  stacking dispersion effects. The MPW1B95 functional is efficient to explain the  $^1\text{H}$  NMR experimental data (**2S** is more stable than **2T** and **3S** is less stable than **3T**). Several single point DFT, *ab initio* and semiempirical calculations were performed on the MPW1B95/6-311++G(2d,2p) 6d optimized geometries of the conformers of compounds **2** and **3** in order to evaluate these methods to accurately describe the dispersion effects in these molecules. Finally, geometrical and energetic features of the intermolecular complex benzene...methylacrylate **4** has also been studied on MPW1B95/6-311++G(2d,2p) 6d. The origin of the efficiency of **2** on enantioselective synthesis was revisited.

## Introduction

Since 1975, when E.J. Corey used (+)-8-phenylmenthol (**1**) (fig. 1) for the preparation of the acrylate derivative (**2**) for the enantioselective synthesis of prostaglandins,<sup>1</sup> compound **1** has ranked among the most versatile chiral auxiliary in the toolbox of asymmetric organic synthesis, being especially useful for  $\pi$ -face-differentiation.<sup>2</sup> The presence of an aromatic nucleus is a salient feature common to many chiral auxiliaries, particularly those which provide the highest level of stereocontrol. The special stabilization in the stacking conformation (**2S**) by  $\pi$ - $\pi$  dispersion interaction between the aromatic and the acrylate groups has emerged as one of the most attractive explanations.<sup>3</sup> However, up to now there are some questions to be answered: (a) is the  $\pi$ - $\pi$  stacking interaction in **2S** (fig. 1) the only origin of **2** efficiency as chiral auxiliary? Could be the steric repulsion effect, e.g. between one of the methyl groups and the acrylate moiety in **2T**,<sup>4</sup> (increase its relative energy) also an important effect to be considered? In the best of our knowledge, there are no theoretical studies involving Density Functional Theory (DFT), *ab initio* and semiempirical methodologies aiming to evaluate the actual origin of the relative stability of **2S** and **2T** conformations.

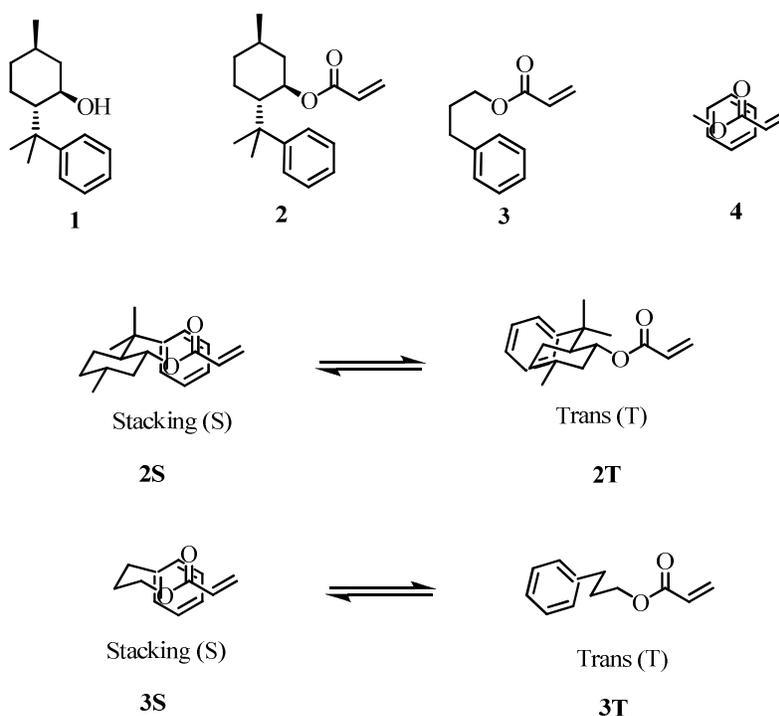
A survey of the recent chemical literature reveals an explosion of interest in the theoretical studies of non-covalent interactions, specially, the dispersion  $\pi$ - $\pi$  stacking ones.<sup>5</sup> However, these kind of

studies for intramolecular  $\pi$ - $\pi$  stacking interactions, using theoretical methods are still very lacking.<sup>5</sup>

High-level quantum chemical calculations coupled with large basis sets covering large portion of correlation energy are required to describe accurately the non-covalent dispersion interactions.<sup>6</sup> For large structures or complexes, these high-level quantum chemical calculations cannot be carried out due the high computational demand. For small or medium molecular structures we can apply second-order Møller-Plesset perturbation theory (MP2), which approximately accounts for uncoupled, two-body electron correlations. Unfortunately, some authors have detected that MP2 combined with an extended basis set tends to overestimate binding in non-covalent interactions.<sup>7</sup> On the other hand, DFT has been used as one of the most efficient theories to estimate non-covalent effect.<sup>6,8</sup> Recently, M. Swart *et al* have surprisingly shown that the LSDA functional was the most effective to evaluate  $\pi$ - $\pi$  stacking interaction, compared with others functional, including the KT1 and KT2.<sup>9</sup> On the same time, M.J.G. Moa *et al* have performed DFT single-point calculations on the X-ray geometry of the quinone-hydroquinone (quinhydrone) intermolecular complex, and they were able to obtain exactly the experimental value of the energy when they used the MPW1B95/6-311++G(2d,2p) 6d.<sup>10</sup>

Then, in connection to our interests on developing new chiral auxiliaries,<sup>11</sup> synthesis<sup>12</sup> and conformational studies<sup>13</sup> of the new

aromatic acrylate compounds as drugs,<sup>14</sup> we present in this paper a theoretical study involving DFT, *ab initio* and semiempirical methodologies aiming to discover which method is more suitable to estimate  $\pi$ - $\pi$  stacking interactions between aromatic and acrylate moieties for medium-size systems and evaluate if the intramolecular  $\pi$ - $\pi$  stacking dispersion really is the only effect that controls the conformation of 8-phenylmenthyl acrylate.

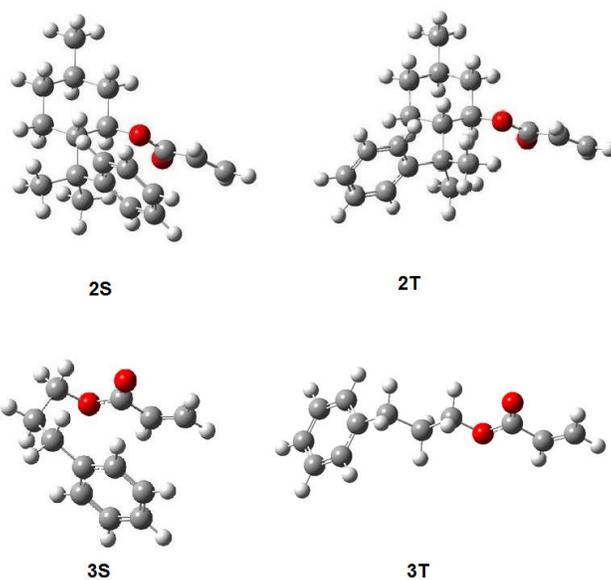


**Figure 1.** Structures for calculated conformations.

### Computational Methods

First, we have used HF/6-311++G(2d,2p) 6d, MPW1B95/6-311++G(2d,2p) 6d and MP2/6-311++G(2d,2p) 6d as theoretical

level of calculations, in order to find the local minima of **2S**, **2T**, **3S** and **3T** (figure 2). All local minimum points were characterized by normal coordinate analysis at the corresponding level of theory. After that, the optimized minima obtained from MPW1B95/6-311++G(2d,2p) 6d, were used on several single-point energy calculations on LSDA,<sup>15</sup> B3LYP,<sup>16</sup> B3LYP-D,<sup>17</sup> B3W91,<sup>18</sup> MPW1PW91,<sup>19</sup> PBE1PBE,<sup>20</sup> HCTH,<sup>21</sup> MPWB1K,<sup>20</sup> MPW1B95,<sup>22</sup> Hartree-Fock (HF), Mølllet-Plesset (MP2), AM1,<sup>23</sup> PM3,<sup>24</sup> AM1-D<sup>25</sup> and PM3-D<sup>26</sup> methodologies. For DFT and *ab initio* methods we have used 6-311++G(2d,2p) 6d basis set. These calculations were carried out using GAUSSIAN 2003,<sup>26</sup> ORCA (for MP2 and B3LYP-D)<sup>27</sup> and MOPAC 7.1 (semiempirical methods with dispersion corrections, AM1-D and PM3-D).<sup>28</sup> For the non-covalent complex **4**, we have performed calculations with and without the counterpoise (CP) corrections for basis set superposition error (BSSE).<sup>29</sup>



**Figure 2.** Local minima for the conformations **2S**, **2T**, **3S** and **3T** optimized in MPW1B95/6-311++G(2d,2p) 6d theoretical level.

## Results and Discussion

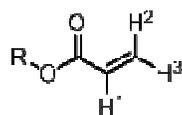
First of all we will qualitatively describe geometric features for the considered conformations of the compounds **2** and **3** (see figure 2) in order to clear our discussions.

For the compound **2** we have two clear situations: (i) in the conformation **2S** the phenyl group make  $\pi-\pi$  stacking interaction with the methyl acrylate group while one of the benzylic methyl group is located in the trans position, (ii) in the conformation **2T** we have the phenyl group in the trans position while one of the benzylic methyl is located interacting with the methyl acrylate group.

For the compound **3** the situation is almost the same. The difference is that in the conformations **3S** and **3T**, in benzylic positions we have now hydrogen atoms, which present a smaller molecular volume.

It is important to remark that previous experimental data obtained by  $^1\text{H}$  NMR spectra confirm that the **2S** conformation is more stable than the **2T** on (+)-8-phenylmentyl acrylate (**2**) and, the **3T** conformation is more stable than **3S** on 3-phenylpropyl acrylate (**3**).

In figure 3 and table 1 we present the comparison between the  $^1\text{H}$  NMR data for the hydrogen atoms  $\text{H}^1$ ,  $\text{H}^2$  and  $\text{H}^3$  in methyl acrylate (**5**),<sup>30</sup> 3-phenylpropylacrylate<sup>31</sup> (**3**) and, (+)-8-phenylmenthyl acrylate (**2**).<sup>1</sup> From these experimental data it is possible to point out which conformation is the more stable for **2** and **3** compounds.



**Figure 3.** Representative structure for acrylate derivative **2**, **3** and **5**

**Table 1.**  $^1\text{H}$  NMR data (in  $\delta$  ppm) to methyl acrylate ( $\text{R} = \text{CH}_3$ ), 3-phenylpropylacrylate ( $\text{R} = 3\text{-phenylpropyl}$ ) and (+)-8-phenylmenthol acrylate ( $\text{R} = (+)\text{-8-phenylmenthyl}$ ).

Entry	R	$\text{H}^1$	$\text{H}^2$	$\text{H}^3$
1	methyl ( <b>5</b> )	6.13	6.40	5.82
2	3-phenylpropyl ( <b>3</b> )	6.10	6.39	5.77
3	(+)-8-phenylmenthyl ( <b>2</b> )	5.59	6.01	5.57

We can note in table 1 that there is no significant shielding effect on  $\text{H}^1$ ,  $\text{H}^2$  and  $\text{H}^3$  in **3** when compared with the corresponding hydrogen  $\text{H}^1$ ,  $\text{H}^2$  and  $\text{H}^3$  in **5** ( $\Delta\delta$  ppm = 0.03 on  $\text{H}^1$ ; 0.01 on  $\text{H}^2$  and 0.05 on  $\text{H}^3$ ). These data confirm that the conformation **3T** is more

stable than **3S** on this equilibrium. Note that in the conformation **3S**, the hydrogen atoms H<sup>1</sup>, H<sup>2</sup> and H<sup>3</sup> are positioned in the anisotropic shielding of the aromatic ring. So, if the conformation **3S** was the most stable, we would expect the corresponding signals of H<sup>1</sup>, H<sup>2</sup> and H<sup>3</sup> at lower field, which does not occur.

On the other hand, in the same table 1, we observed an important shielding effect on the hydrogen atoms H<sup>1</sup>, H<sup>2</sup> and H<sup>3</sup> in **2** compared with the corresponding hydrogen atoms H<sup>1</sup>, H<sup>2</sup> and H<sup>3</sup> in **5** ( $\Delta\delta$  ppm = 0.46 on H<sup>1</sup>; 0.39 on H<sup>2</sup> and 0.25 on H<sup>3</sup>). These data confirm that the conformation **2S** is more stable than **2T** on this equilibrium. We can note in figure 2 that H<sup>1</sup>, H<sup>2</sup> and H<sup>3</sup> in **2S** are disposed in anisotropic shielding of the aromatic ring, modifying the corresponding signals to higher field.

As can be seen from figure 2, there are no steric effects in **3T** between the benzylic and acrylate moieties due to the existence of the two hydrogen atoms in benzylic position. Thus, we have selected the molecule 3-phenylpropylacrylate (**3**) as a good model to evaluate indirectly the  $\pi$ - $\pi$  stacking effect without the presence of steric effects observed in **2**. From this point of view, an efficient theoretical model has to corroborate these experimental data.

Initially, we have performed geometry optimization for the ground states of the conformers **2T**, **2S** using HF/6-311++G(2d,2p) 6d method. We have found  $\Delta\varepsilon_{2S-2T} = 0.00$  kcal mol<sup>-1</sup> for the difference of total energies for these conformations. This finding confirms that

the Hartree-Fock method underestimate the  $\pi$ - $\pi$  stacking interaction, in discordance to the NMR data which show the **2S** conformation is more stable than **2T**. This result was already expected since the *ab initio* Hartree-Fock method does not consider electron correlation and it cannot measure accurately the  $\pi$ - $\pi$  stacking interactions. Thus, this method is more appropriate to evaluate the steric effect contributions than  $\pi$ - $\pi$  stacking dispersion.

Then we have performed geometry optimization for the ground states of the conformers **3T**, **3S** using MP2/6-311++G(2d,2p) 6d method. We have found  $\Delta\varepsilon_{3S-3T} = -2.73$  kcal mol<sup>-1</sup> for the difference of total energies for these conformations. This finding also confirms that the MP2 method overestimate the  $\pi$ - $\pi$  stacking interaction, in discordance to the NMR data which show the **3T** conformation is more stable than **3S**.

As a preliminary conclusion, neither Hartree-Fock nor MP2 are good methods to study the conformational equilibria for these compounds.

So, we have used the DFT method MPW1B95/6-311++G(2d,2p) 6d to find the ground states minima for **2T**, **2S**, **3T** and **3S** conformations. We have found  $\Delta\varepsilon_{2S-2T} = -0.59$  kcal mol<sup>-1</sup> and  $\Delta\varepsilon_{3S-3T} = +1.24$  kcal mol<sup>-1</sup>, for the differences of total energies for these conformations. Now, in these cases, the results from the MPW1B95 method using 6-311++G(2d,2p) 6d basis set are completely in accordance with NMR data shown in table 2. Indeed, this theoretical

method predicts that the **2S** is the most stable conformer in the conformational equilibrium for **2** and **3T** is the most stable conformer in the conformational equilibrium for **3**.

Based on the M. Swart *et al*<sup>9</sup> and M.J.G. Moa *et al*<sup>10</sup> studies, where they used a more appropriate conformation in order to evaluate several different computational methods performing single point calculations, we have decided to verify which methods produce total energy differences for **2** and **3** conformers in concordance with the experimental data. All these single point calculation were carried out using MPW1B95/6-311++G(2d,2p) 6d ground state geometries.

In Table 2 we present the differences between total energies obtained from single-point calculations to (+)-8-phenylmenthyl acrylate (**2**) *trans* (**2T**) and stacking (**2S**) ( $\Delta\epsilon_{2S-2T}$ ), and single-point calculations to 3-phenylpropylacrylate (**3**) *trans* (**3T**) and stacking (**3S**) ( $\Delta\epsilon_{3S-3T}$ ).

**Table 2.** Differences in single-point energies (in kcal.mol<sup>-1</sup>) for **2S-2T** and **3S-3T** conformers optimized in MPW1B95/6-311++G(2d,2p) 6d theoretical level using several methodologies.

Entry	Methods	$\Delta\varepsilon_{2S-2T}$	$\Delta\varepsilon_{3S-3T}$
1	HF	+0,50	+5.74
2	MP2	-1.89	-2.40
3	LSDA	-0.96	-1.26
4	B3LYP	+0,42	+4.19
5	B3LYP-D	-1.29	-0.61
6	B3PW91	+0,35	+4.08
7	MW1PW91	+0,16	+3.48
8	PBE1PBE	-0,06	+2.84
9	MPWB1K	-0.70	+0.98
10	MPW1B95	-0.59	+1.24
11	HCTH	+0.42	+4.80
12	AM1	+1,65	+5.61
13	AM1-D	+0.12	-0,67
14	PM3	+0,87	+5.19
15	PM3-D	-0.95	-0.11

W1PW91  
B3PW91• +  
0,35• +4.08  
• • 7• MW  
1PW91  
+0,35• +4.0  
8• • 7• M  
W1PW91  
+4.08• • 7•  
• 7• MW1P  
W91

0,06

WB1K

0.70

W1B95

0.59

7• MW1PW  
91  
MW1PW91

.48

BE1PBE

0,06

WB1K

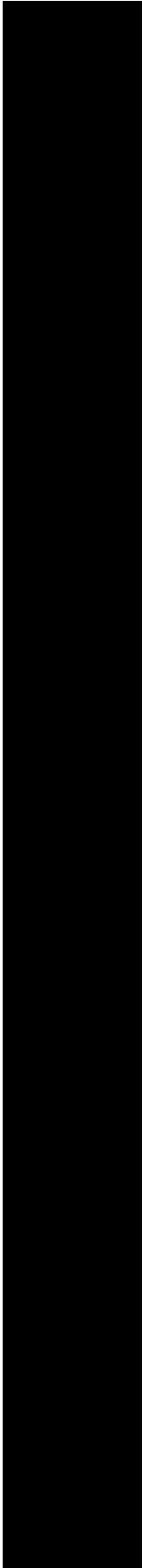
0.70

W1B95

0.59

+0,16

8





The negative signus for  $\Delta\varepsilon$  indicate that the conformation stacking (**S**) is more stable than the corresponding *trans* (**T**) conformation and the positive one indicate the trans conformation (**T**) as the most stable.

In table 2 we can observe that HF method predicts total energy for **3T** 5.74 kcal.mol<sup>-1</sup> lower than **3S** (entry 1). On the other

hand, **2T** and **2S** conformations have similar energies ( $\Delta\varepsilon_{2S-2T} = +0.50$  kcal.mol<sup>-1</sup>). These results indicate that there is no steric effect between the benzylic hydrogens and the acrylate moiety on **3T** conformation (see figure 2). Differently, there is a steric effect between one of the benzylic methyl groups and the acrylate moiety on the **2T** conformation and a steric effect between phenyl and acrylate groups in the **2S** conformation. So, considering only the steric effects, the energies of **2T** and **2S** are almost equal. Thus, any method capable to catch  $\pi$ - $\pi$  stacking interaction effects should indicate more stability for the **2S** than **2T**.

The DFT methods: LSDA, B3LYP-D, MPW1BK and MPW1B95 indicates that **2S** is lower in energy than **2T** (see table 2). *Ab initio* MP2 and semiempirical PM3-D (including dispersion corrections) also indicate conformation **2S** as the most stable. The DFT methods B3LYP, B3PW91, HCTH, MPW1PW91 and the semiempirical methods PM3, AM1 and AM1-D were not efficient to estimate  $\pi$ - $\pi$  stacking interaction on **2**.

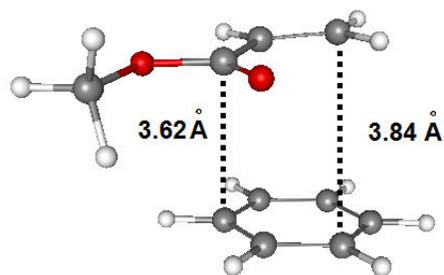
Note, that the LSDA method presented a large  $\pi$ - $\pi$  stacking interaction, as also was observed by M. Swart *et al.*<sup>9</sup> The Density Functionals MPW1BK and MPW1B95 were efficient to measure this effect, as suggested by M.J.G. Moa *et al.*<sup>10</sup>

Differently from the analysis for **2**, LSDA, MP2, B3LYP-D, AM1-D and PM3-D methods show erroneously that the conformation **3S** is more stable than **3T**. Since <sup>1</sup>H NMR experimental data in table 2

confirms that conformation **3S** is not more stable than **3T** on the equilibrium, this evidence points that LSDA, MP2, B3LYP-D, AM1-D and PM3-D methods are overestimating the  $\pi$ - $\pi$  stacking effect in this case.

In fact, as reported by M.J.G. Moa *et al.*,<sup>10</sup> the Truhlar's functionals MPWB1K and MPW1B95 were the efficient methods to count the contribution of the  $\pi$ - $\pi$  stacking effects.

In a last step, we have decided to predict the minimum geometry of the benzene...methyl-acrylate complex **4** (figure 4) in order to measure the  $\pi$ - $\pi$  stacking without steric interferences. For this calculation we have used MPW1B95/6-311++G(2d,2p) 6d which was the best theoretical method to study these compounds. In this part, our goal was to accurately measure the formation energy ( $\Delta E^{\text{cs}}$ ) for this complex where the benzene and methyl acrylate are in parallel position to each other, as occurs in **2S**.



**Figure 4.** Optimized geometry of the benzene...methyl-acrylate complex **4** using MPW1B95/6-311++G(2d,2p) 6d level of theory.

Note that in complex **4** there is not relevant steric interactions such as the ones in **2**, so the calculated value of the  $\Delta E^{cs}$  serve as a good estimation to the dispersion effects that occur in the conformation **2S**.

The calculated  $\pi$ - $\pi$  stacking energy  $\Delta E^{cs}$  for this complex **4** (figure **4**) was  $-1.30 \text{ kcal mol}^{-1}$  ( $-0.95 \text{ kcal.mol}^{-1}$ , considering the BSSE correction =  $0.35 \text{ kcal/mol}$ )<sup>32</sup> (table 3). Considering the relative energies of all conformers of **2** and **3** (table 2), we believe that this  $\pi$ - $\pi$  stacking stabilization energy is not large enough to overcome the larger stability of the **3T** conformation in comparison to **3S**, due to the inexistence of steric effects on **3T**.

**Table 3.** Total energy (E), uncorrected stacking energy ( $\Delta E^s$ ), BSSE amounts and corrected stacking energy ( $\Delta E^{cs}$ ) the benzene...methyl-acrylate (Bz---MA) complex at the MPW1B95/6-311++G(2d,2p) 6d level of theory<sup>a</sup>.

Entry <sup>•</sup> R	E	$\Delta E^s$	BSS E	$\Delta E^{cs}$	• 1 1
1	MA	-306.43239576	-	-	-
2	Bz	-232.19609799	-	-	-
3	Bz...M A	-538.63055147	-1.3	0.35	- 0.95

<sup>a</sup>Values of E are given in Hartree and values of  $\Delta E^s$ , BSSE and  $\Delta E^{cs}$  are given in  $\text{kcal.mol}^{-1}$

On the other hand, the observation that the steric effects on **2T** and **2S** are practically the same (results based on both  $\Delta\varepsilon_{2S-2T} = 0.00$  kcal.mol<sup>-1</sup>, obtained by HF/6-311++G(2d,2p) 6d//HF/6-311++G(2d,2p) 6d and  $\Delta\varepsilon_{2S-2T} = +0.50$  kcal.mol<sup>-1</sup>, obtained by HF/6-311++G(2d,2p) 6d//MPW1B95/6-311++G(2d,2p) 6d), the obtained value of -0.95 kcal.mol<sup>-1</sup> is crucial for the relative stability of the conformation **2S** on the conformational equilibrium of **2**.

## Conclusions

Based on our theoretical results we are presenting more evidences that points neither Hartree-Fock nor Møller-Plesset perturbation theory (MP2) methods as able to accurately treat  $\pi$ - $\pi$  stacking interactions (respectively, underestimating and overestimating these effects).

Additionally, according to our results we have a clear proof that, differently than what has been observed by M. Swart *et al.*,<sup>9</sup> the LSDA functional indeed overestimates  $\pi$ - $\pi$  stacking interaction in these molecules (**2** and **3**) and the MPW1B95 and MPWB1K functionals are really the efficient methods to evaluate the contributions between the  $\pi$ - $\pi$  stacking and steric effects, as was reported by M. J. G. Moa *et al.*<sup>10</sup>

We believe that considering the dispersion  $\pi$ - $\pi$  stacking interactions as the only origin to the high efficiency of **2** for

asymmetric reactions is not correct. Two pivotal effects (the repulsive steric and  $\pi$ - $\pi$  stacking dispersion) have to be considered for the analysis of the origin of the great efficiency of **2** in asymmetric reactions.

The steric effect between the benzylic methyl group and the acrylate moiety in **2** disfavors the **2T** conformer in comparison to **2S**. At same time, the steric effect between phenyl and acrylate groups disfavors the **2S** conformation in comparison to **2T**. These two opposite steric effects seem to be compensated by each other.

On the other hand, because of the stabilizing  $\pi$ - $\pi$  stacking intramolecular interaction between the phenyl group and acrylate moiety, the **2S** conformer is favored in comparison to **2T**. Then, there is a balance of these two effects (dispersion and steric), favoring the **2S** conformation.

The  $\pi$ - $\pi$  stacking interaction is really decisive (but not the only effect) to lead **2S** as the more important conformer in equilibrium of (+)-8-phenylmenthyl acrylate (**2**).

We believe that the calculated  $\pi$ - $\pi$  stacking interaction energy for the intermolecular benzene...acrylate complex **4** (-0.95 kcal.mol<sup>-1</sup>) could be used to estimate the intramolecular  $\pi$ - $\pi$  stacking interactions on **2S** and **3S**. This energy is large enough to shift the conformational equilibrium to **2S**. However, it is not strong enough to make **3S** conformation the most stable.

We hope that this study can provide new insights to rational design of new chiral auxiliaries for enantioselective synthesis.

### **Acknowledgment.**

We would like to thank the FAPESQ (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Paraíba), CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) and Cenapad/SP (Centro Nacional de Processamento de Alto Desempenho) for the provision of computing resources.

**Supporting Information Available:** Calculated geometries for all studied conformations. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

### REFERENCES

- (1) Corey, E. J.; Ensley, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6908-6909.
- (2) See e.g. (a) Ager, D., in *Handbook of Chiral Chemicals*, S. Ed.; CRC press; Taylor & Francis group; New York; 2006.
- (3) Mezrhab, B.; Dumas, F.; d'Angelo, J.; Riche, C. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 500-503.

- (4) Actually, aliphatic molecules like long alkanes chains also involve some dispersion effect. Our analysis is approximated. Please consult the following reference for additional understanding Grime S.; Schwabe, T. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2007**, *9*, 3397-3406.
- (5) Hobza, P. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 2581-2583.
- (6) (a) Cerný, J.; Hobza, P. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2007**, *9*, 5291-5303. (b) Zhao, Y.; Truhlar, D.G. *J. Chem. Theory Comput.* **2009**, *4*, 1849-1868. (c) Sinnokrot, M. O.; Sherrill, C. D. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 10656-10668.
- (7) (a) Hobza, P.; Selzle, H.L.; Schlag, E.W. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 18790-18794. (b) Tsuzuki, S.; Uchimaru, T.; Matsumura, K.; Mikami, M.; Tanabe, K. *Chem. Phys. Lett.* **2000**, *319*, 547-554.
- (8) (a) Zhao, Y.; Truhlar, D. *J. Chem. Theory. Comput.* **2005**, *1*, 415-432. (b) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 157-167.
- (9) Swart, M.; van der Wijst, T.; Guerra, C. F.; Bickelhaupt, F. M. *J. Mol. Model.* **2007**, *13*, 1245-1257.
- (10) Moa, M. J. G.; Mandado, M.; Mosquera, R. *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 1998-2001.

- (11) (a) Costa, P. R. R.; Cabral, L. M.; Alencar, K. G.; Schmidt, L. L.; Vasconcellos, M. L. A. A.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7021-7024. (b) Vasconcellos, M. L. A. A.; Mellão, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1607-1610; (c) Alencar, K. G.; Dumas, F., Costa, P. R. R.; Vasconcellos, M. L. A. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 579-583. (d) Vasconcellos, M. L. A. A.; Miranda, L. S.; Leitão, M., S. G.; Fernandes, P. D.; Marinho, B. G.; Matheus, M. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1573-1575. (e) Lima Filho, U. F.; Vasconcellos, M. L. A. A.; Pinheiro, S.; Costa, P. R. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1219-1220.
- (12) de Souza, R. O. M. A.; Meireles, B. A.; Aguiar, L. C. S.; Vasconcellos, M. L. A. A. *Synthesis*, **2004**, 1595-1600.
- (13) Filho, E. B. A.; Ventura, E.; do Monte, S. A.; Oliveira, B. G.; Junior, C. G. L.; Rocha G. B.; Vasconcellos, M. L. A. A. *Chem. Phys. Lett.*, **2007**, *449*, 336-340.
- (14) (a) Vasconcellos, M. L. A. A.; Silva, T. M. S.; Camara, C.A.; Martins, R.M.; Lacerda, K. M.; Lopes, H. M.; Pereira, V. L. P.; de Souza, R. O. M. A.; Crespo, L.T.C. *Pest Manage.Sci.* **2006**, *62*, 288-292 (b) de Souza, R. O. M. A.; Pereira, V. L. P.; Muzitano, M. F.; Falcão, C. A. B.; Rossi-Bergmann, B.; Filho, E. B. A.; Vasconcellos, M. L. A. A. *European J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 99-102. (c) Barbosa, T. P.; Junior, C. G. L.;

Silva, F.P.L.; Lopes, H.M.; Figueiredo, R.L.F; Sousa, S.C.O.;  
Batista, G.N.; da Silva, T.G; Silva, T. M. S; Oliveira, M. R.;  
Vasconcellos, M. L. A. A. *European J. Med. Chem.* **2009**, *44*,  
1726-1730.

- (15) Kohn, W.; Sham, L. J. *Phys. Rev.* **1965**, *140*, A1133.
- (16) (a) Becke, A. D.; *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648-5652  
(b) Sousa, S. F.; Fernandes, P. A.; Ramos, M. J. *J. Phys. Chem. A*, **2007**, *111*, 10439-10452.
- (17) Grimme, S. *J. Comput. Chem.* **2004**, *25*, 1463-1476.
- (18) Becke, A. D. *Phys. Rev. A: At., Mol., Opt. Phys.* **1988**, *38*,  
3098.
- (19) Adamo, C.; Barone, V. *J. Chem. Phys.* **1998**, *108*, 664.
- (20) (a) Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. *Phys. Rev. Lett.* **1997**, *78*, 1396-1398 (b) Lynch B. J.; Fast, P. L.; Harris, M.; Truhlar, D.G. *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 4811-4815.
- (21) Hamprecht, F. A.; Cohen, A. J.; Tozer, D. J.; Handy, N. C. *J. Chem. Phys.* **1998**, *109*, 6264-6270.
- (22) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*,  
6908-6918.
- (23) Dewar, M. J. S.; Zoebisch, E. G.; Healy, E. F.; Stewart, J. J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902-3909.

- (24) Stewart, J. J. P. *J. Comp. Chem.* **1989**, *10*, 209-220.
- (25) McNamara, J. P.; Hillier, I. H. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2007**, *9*, 2362-2370.
- (26) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, J. A., Jr.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A.

Gaussian 03, Revision D.02; Gaussian Inc., Wallingford, CT, 2004.

(27) ORCA version 2.6.35 Manual, <http://www.thch.uni-bonn.de/tc/orca/>, accessed on Apr. 5, 2009.

(28) MOPAC 7.1, <http://openmopac.net/>, accessed on Apr. 16, 2009.

(29) (a) Boys, S. F.; Bernardi, F. *Mol. Phys.* **1970**, *19*, 553-566. (b) Schwenke, D. W.; Truhlar D.G. *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 2418-2426.

(30) SDDBS, Spectral Database for Organic Compounds, <http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/>, accessed on Jul. 20, 2009.

(31) Kim, J. H.; Eun-Soo, P.; Shim, J. H.; Mal-Nam, K.; Woong-Sik, M.; Kyoo-Hyun, C.; Jin-San, Y. *J. Agric. Food. Chem.* **2004**, *52*, 7480-7483.

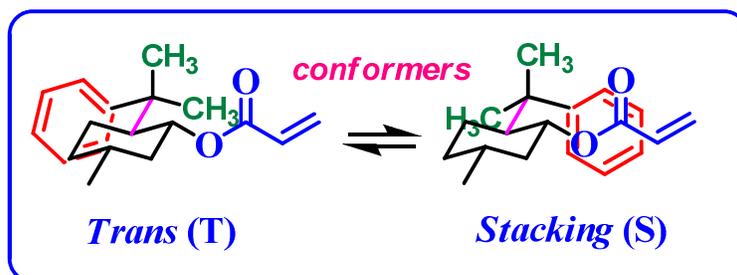
(32) Curiously, in the Truhlar's paper (see reference 8) and quinhydrone complex calculation (see reference 10) the BSSE correction were not performed. However, we are sure that the kind of correction is pivotal to obtain accuracy of the calculation.

## TOC GRAPHIC

### Revisiting the origin of the preferential $\pi$ - $\pi$ stacking conformation of the (+)-8-phenylmenthyl acrylate

Saulo L. Capim, Sidney R. Santana, Boaz G. de Oliveira,  
Gerd B. Rocha,\* and Mário L. A. Vasconcellos\*

(+)-8-phenylmenthyl acrylate  
MPW1B95/6-311++G(2d,2p) 6d



*Dispersion and/or steric effects?*

