

UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA

LUCAS MENDEL DE OLIVEIRA SILVA MARTINS

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO POR RMN E CÁLCULOS DFT DE LACTONAS
SESQUITERPÊNICAS**

VIÇOSA - MINAS GERAIS

2020

LUCAS MENDEL DE OLIVEIRA SILVA MARTINS

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO POR RMN E CÁLCULOS DFT DE LACTONAS
SESQUITERPÊNICAS**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

Orientador: Elson Santiago de Alvarenga

VIÇOSA - MINAS GERAIS

2020

**Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da Universidade
Federal de Viçosa - Campus Viçosa**

T

M386s
2020
Martins, Lucas Mendel de Oliveira Silva, 1994-
Síntese e caracterização por RMN e cálculos DFT de
lactonas sesquiterpênicas / Lucas Mendel de Oliveira Silva
Martins. – Viçosa, MG, 2020.

187 f. : il. (algumas color.) ; 29 cm.

Inclui apêndices.

Orientador: Elson Santiago de Alvarenga.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa.

Referências bibliográficas: f.126-133.

1. Lactonas sesquiterpênicas. 2. Fotoquímica.
 3. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear.
 4. Peróxidos. I. Universidade Federal de Viçosa. Departamento de Química. Programa de Pós-Graduação em Agroquímica.
- II. Título.

CDD 22. ed. 541.35

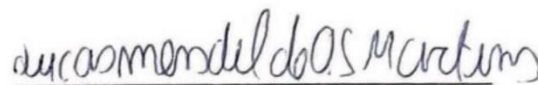
LUCAS MENDEL DE OLIVEIRA SILVA MARTINS

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO POR RMN E CÁLCULOS DFT DE LACTONAS
SESQUITERPÊNICAS**

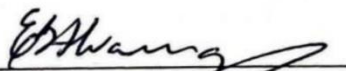
Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

APROVADA: 19 de fevereiro de 2020.

Assentimento:



Lucas Mendel de Oliveira Silva Martins
Autor



Elson Santiago de Alvarenga
Orientador

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer a Deus pela força, sabedoria e determinação mim dadas, sem a presença dele nada disto seria possível.

Aos meus pais, Cidinha e Murilo por sempre estarem ao meu lado me dando força e apoio para seguir em frente, e por serem meu porto seguro. À minha irmã, Ludymila pela cumplicidade, aos meus avós, tios e primos.

A minha namorada Juliana, por sempre estar ao meu lado, por me incentivar a cima de tudo, pelo amor e carinho. Seu apoio foi fundamental nessa jornada.

Ao professor Elson Santiago de Alvarenga pela orientação, conselhos e ensinamentos transmitidos durante toda minha jornada do mestrado. Sua orientação foi imprescindível para o meu amadurecimento profissional.

Aos professores (as) Antônio Jacinto Demuner e Vânia pelo apoio e conselhos. Ao professor Sergio Antônio Fernandes e a Dra. Milena Galdino Texeira pela participação na Banca examinadora.

Aos meus amigos de Viçosa e de Rio Pomba, pelas recordações e bons momentos, sem vocês nada disto seria possível.

À Universidade federal de Viçosa, especificamente ao Departamento de Química pela oportunidade de crescimento profissional e pessoal.

Aos amigos do LASA, Sabriny, Dani, Vini, Bryan, Dayane, Gabi, Renan, Kariny, Cris, Vivian, Tassia, Ueveton, Anni, Bruna, Lorena e Bianca, pelo apoio e por tornarem a rotina do laboratório mais leve e menos estressante.

Aos técnicos do Departamento de Química, Cristiane, José Luiz e Márcio pela aquisição dos espectros e pela disponibilidade.

À Suelen e Adilson pela obtenção dos espectros de RMN, sem a ajuda de vocês esse trabalho não seria possível.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de nível Superior (CAPES) - código de financiamento 001, a e FAPEMIG, pela concessão de bolsas e pelo o apoio financeiro.

À Viçosa pelos melhores anos da minha vida. Agradeço a todos que de alguma forma tiveram participação na confecção deste trabalho. A vocês meu muito obrigado!

RESUMO

MARTINS, Lucas Mendel de Oliveira Silva, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, fevereiro de 2020. **Síntese e caracterização por RMN e cálculos DFT de lactonas sesquiterpênicas.** Orientador: Elson Santiago de Alvarenga.

As lactonas sesquiterpênicas pertencem a um grupo de metabolitos secundários encontrados em plantas da família *Asteraceae*, e apresentam amplo espectro de atividades biológicas. Merecem destaque também os endoperóxidos, que são conhecidos por suas atividades citotóxicas e antimaláricas. A elucidação estrutural é um aspecto relevante, mas não é incomum de se encontrar na literatura atribuições estruturais incompletas ou que foram feitas de maneira incorreta. Cálculos baseados na mecânica quântica são frequentemente utilizados para computar deslocamentos químicos de RMN de ^1H e de ^{13}C , e depois utiliza-los em comparação com os dados experimentais a fim de se estabelecer a estrutura correta entre diversos candidatos. Visando a síntese de compostos bioativos, previu-se a síntese de um novo endoperóxido a partir da lactona sesquiterpênica α -santonina (**1a**). A transformação fotoquímica da α -santonina (**1a**) resulta na mazdassantonina (**2a**), seguido por foto-oxidação catalisado por Rosa de bengala da origem à um novo endoperóxido, com rendimento global de 23% a partir da α -santonina (**1a**). O endoperóxido sintetizado apresenta cinco centros estereogênicos e é um análogo do agente antimalárico artemisinina **XXVIII**. A estereoquímica dos centros estereogênicos do endoperóxido foram atribuídas através da análise dos espectros de RMN e por cálculos teóricos. Ambas abordagens estiveram de acordo e a estrutura do endoperóxido foi estabelecida como (3*S*,3*aS*,5*aS*,8*R*,9*bS*)-3,6,6-trimetil-3,3*a*,4,5,8,9*b*-hexahidro-2*H*-5*a*,8-epidioxinafto[1,2-*b*]furan-2,7(6*H*)-dione (**endo1**). As 2*H*-cromen-2-onas, conhecidas como cumarinas, e mais especificamente as furanocumarinas, são metabolitos secundários encontrados em plantas da família *Rutaceae*, e apresentam diversas propriedades farmacológicas. Se inspirando nesta classe de compostos e nas lactonas sesquiterpênicas, objetivou-se a síntese de dois análogos, um bromado e outro clorado, a partir do ácido fotossantônico (**3a**). O ácido foi sintetizado a partir da transformação fotoquímica da α -santonina (**1a**) em meio prótico, resultando no ácido fotossantônico (**3a**) com rendimento de 45%, e que por meio de uma reação de halolactonização utilizando Cl_2 ou Br_2 , resultou nos produtos bromados e clorados com rendimento de 95 e 86% respectivamente. Os produtos obtidos possuem 4 centros estereogênicos, e a

configuração destes foram confirmados em conjunção com os dados de RMN, de cálculos teóricos, e por meio da análise de erro médio absoluto (EMA) e de DP4. Todas as abordagens estão de acordo e a estrutura dos produtos bromado e clorado foram definidas como (3*S*,3*aS*,5*aR*)-5a-(2-bromopropan-2-il)-3-metil-3,3a,5,5a,8,9b-hexahidro-4H-furo[2,3-*f*]cromeno-2,7-diona (**BR2**) e (3*S*,3*aS*,5*aR*)-5a-(2-cloropropan-2-il)-3-metil-3,3a,5,5a,8,9b-hexahidro-4H-furo[2,3-*f*]cromeno-2,7-diona (**CL2**). Por último, cálculos teóricos indicaram os produtos **BR2** e **CL2** como os produtos termodinâmicos e cinéticos da reação.

PALAVRAS-CHAVE: Lactonas sesquiterpênicas. Endoperóxido. Cromenodiona. Fotoquímica. RMN. Cálculo teórico.

ABSTRACT

MARTINS, Lucas Mendel de Oliveira Silva, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, February, 2020. **Synthesis and characterization by NMR and DFT calculations of sesquiterpene lactones.** Advisor: Elson Santiago de Alvarenga.

Sesquiterpene lactones are secondary metabolites found in plants of *Asteraceae* family and have a wide range of biological activities. Also worth mentioning are endoperoxides, which are known for their antimalarial activity. Structural elucidation is a relevant aspect; however, it is not uncommon to find mistakenly or incomplete structural assignments in the literature. Calculations based in quantum mechanics are frequently used to compute ^1H and ^{13}C NMR chemical shifts, and after comparing with the experimental data, to establish the correct structure from diverse candidates. Aiming the synthesis of bioactive compounds, we have envisaged the synthesis of a novel endoperoxide from the natural sesquiterpene lactone α -santonin (**2**). Photochemical transformation of α -santonin (**2**) to mazdassantonin (**4**) followed by photo-oxidation catalyzed by rose Bengal afforded a novel endoperoxide (**endo1**). The endoperoxide synthesized presents five stereogenic centers and is analogous to the antimalarial agent artemisinin (**1**). The relative stereochemistries of the stereogenic centers of the endoperoxide were established by NMR analyses and confirmed by theoretical calculations. All approaches were in complete agreement and the structure of mazdasantonin endoperoxide was established as (3*S*,3*aS*,5*aS*,8*R*,9*bS*)-3,6,6-trimethyl-3,3*a*,4,5,8,9*b*-hexahydro-2*H*-5*a*,8-epidioxynaphtho[1,2-*b*]furan-2,7(6*H*)-dione. The class of 2*H*-Chromene-2-ones known as coumarins and specifically furanocoumarins, are metabolites found in high plants of the *Rutaceae* family, and they are known to possess several pharmacological proprieties. Inspired by this class of natural compounds and sesquiterpene lactones, this work aimed to synthesize two halogenated analogs, starting with photossantonin acid (**3a**). The acid was synthesized by a photochemical transformation of α -santonin (**1a**) in protic media, resulting in photossantonin acid (**3a**) with a 45% yield, and through halolactonization reaction using Cl_2 and Br_2 , afforded a brominated a chlorinated product in 95 and 86% yield respectively. The products obtained have four stereogenic centers, and these were confirmed with the conjunction of NMR data, theoretical calculations and by use of MAE and DP4 analysis. All approaches were in agreement and the structure of the brominated and chlorinated products was defined as

(3*S*,3*aS*,5*aR*)-5a-(2-bromopropan-2-yl)-3-methyl-3,3a,5.5a,8,9b-hexahydro-4H-furo[2,3-*f*]chromene-2,7-dione (**BR2**) and (3*S*,3*aS*,5*aR*)-5a-(2-chloropropan-2-yl)-3-methyl-3.3a,5.5a,8.9b-hexahydro-4H-furo[2,3-*f*]chromene-2,7-dione (**CL2**). Finally, theoretical calculations indicated the products **BR2** and **CL2** as the thermodynamic and kinetic products of the reaction.

KEYWORDS: Sesquiterpene lactones. Endoperoxide. Chromendione. Photochemistry. NMR. Theoretical calculations.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Característica estrutural comum às lactonas sesquiterpênicas.....	17
Figura 2. Esqueleto carbônico dos principais tipos de lactonas sesquiterpênicas.....	18
Figura 3. Estrutura das lactonas sesquiterpênicas Goiazensolídeo, Licnofolídeo e Eremantolídeo C.....	19
Figura 4. Lactonas sesquiterpênicas extraídas das folhas de <i>Calea pinnatifida</i>	19
Figura 5. Lactonas com atividade fungicida extraídas da <i>Magnolia grandiflora</i>	20
Figura 6. Estrutura da lactona sesquiterpênic α -santonina.....	21
Figura 7. Estrutura do ácido fotossantônico e amida derivada.....	21
Figura 8. Ésteres derivados da α -santonina com atividade citotóxica.....	22
Figura 9. Principais estruturas de peróxidos orgânicos cíclicos e acíclicos.....	23
Figura 10. Estrutura dos peróxidos Ácidos plaquinico A,B e placortideo E.....	24
Figura 11. Estrutura do peróxido Chondrillina.....	25
Figura 12. Estrutura da artemisinina e derivados.....	26
Figura 13. Propostas estruturais e revisão de alguns produtos naturais.....	28
Figura 14. Reator de baixa pressão.....	33
Figura 15. Reator de alta pressão.....	34
Figura 16. Possíveis produtos da dimerização por ciclo adição [2+2] e [4+2] da mazdassantonina (2a)..	41
Figura 17. Espectro de infravermelho do endoperóxido endo1	48
Figura 18. Espectro de massas e principais fragmentações para o composto endo1	49
Figura 19. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto endo1	51
Figura 20. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto endo1	52
Figura 21. Geometrias otimizadas dos confôrmeros de cada estrutura candidata.....	54
Figura 22. Mapa de contornos COSY do composto endo1	58
Figura 23. Mapa de contornos NOESY do composto endo1	59
Figura 24. Espectro de DEPT 135 do composto endo1	60
Figura 25. Mapa de correlação HMQC do composto endo1	61
Figura 26. Mapa de correlação HMBC do composto endo1	62
Figura 27. Principais correlações do mapa de contornos NOESY.....	65
Figura 28. Distância entre os hidrogênios H14 e H8 nas estruturas candidatas.....	65
Figura 29. Unidade básica das cumarinas.....	67
Figura 30. Exemplos de Furanocumarinas.....	68
Figura 31. Espectro de IV (ATR) do ácido fotossantônico (3a).....	80
Figura 32. Espectro de massas do ácido fotossantônico (3a).....	81
Figura 33. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto ácido fotossantônico (3a).....	82
Figura 34. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto ácido fotossantônico (3a).....	83
Figura 35. Mecanismo de formação da lactona (3b).....	84
Figura 36. Espectro de IV (ATR) da lactona (3b).....	86
Figura 37. Espectro de massas da lactona (3b).....	87
Figura 38. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) da lactona (3b).....	88

Figura 39. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ,100 MHz) da lactona (3b).	89
Figura 40. Espectro de infravermelho do composto BR2	97
Figura 41. Espectro de massas e principais fragmentações do composto BR2	98
Figura 42. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ,400 MHz) do composto BR2	100
Figura 43. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ,100 MHz) do composto BR2	101
Figura 44. Geometria otimizadas para cada confôrmeros das estruturas candidatadas do produto bromado	102
Figura 45. Mapa de contornos COSY do composto BR2	105
Figura 46. Mapa de contornos NOESY do composto BR2	106
Figura 47. Espectro de DEPT 135 do composto BR2	107
Figura 48. Mapa de contornos HSQC do composto BR2	108
Figura 49. Mapa de contornos HMBC do composto BR2	109
Figura 50. Principais correlações encontradas no espectro de NOESY para o composto BR2	112
Figura 51. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ,400 MHz) do composto CL2	114
Figura 52. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ,100 MHz) do composto CL2	115
Figura 53. Geometria otimizadas para cada confôrmeros das estruturas candidatadas do produto Clorado (CL1 e CL2).	117
Figura 54. Geometria otimizada dos intermediários Clorônios e Bromônios.	122
Figura 55. Superfícies dos orbitais LUMO dos intermediários.	123

APÊNDICE 1

Figura A1. 1. Probabilidade DP4 sem atribuição dos sinais	138
Figura A1. 2. Probabilidade DP4 com atribuição dos sinais.	139

APÊNDICE 2

Figura A2. 1. Espectro de infravermelho (ATR) do composto CL2	151
Figura A2. 2. Espectro de massas do composto CL2	152
Figura A2. 3. Espectro de DEPT 135 do composto CL2	153
Figura A2. 4. Mapa de contornos COSY do composto CL2	154
Figura A2. 5. Mapa de contornos NOESY do composto CL2	155
Figura A2. 6. Mapa de Contornos HSQC do composto CL2	156
Figura A2. 7. Mapa de contornos HMBC do composto CL2	157
Figura A2. 8. Probabilidade DP4 sem atribuição dos sinais do composto BR2	163
Figura A2. 9. Probabilidade DP4 com atribuição dos sinais do composto BR2	164
Figura A2. 10. Probabilidade DP4 com atribuição dos sinais do composto CL2	165

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Resultado de Análise de HRMS	50
Tabela 2. Probabilidade DP4 dos dados sem assinalamento	56
Tabela 3. Deslocamentos químicos calculados e análise de EMA.....	63
Tabela 4. Probabilidade DP4 dos dados com assinalamento	64
Tabela 5. Probabilidade DP4 sem assinalamento da cromenodiona bromada	103
Tabela 6. Deslocamentos químicos calculados e análise de EMA.....	110
Tabela 7. Probabilidade DP4 com assinalamento da cromenodiona bromada.....	111
Tabela 8. Probabilidade DP4 sem atribuição para o produto clorado	118
Tabela 9. Deslocamentos químicos calculados e análise de EMA para as estruturas CL1 e CL2	119
Tabela 10. Probabilidade DP4 com atribuição para o produto clorado.....	120
Tabela 11. Estudo termodinâmico das reações de halolactonização	121
Tabela 12. Estudo termodinâmico/cinético das reações de halolactonização	122

APÊNDICE 1

Tabela A1. 1. Dados experimentais de RMN de ^1H e correlações observadas nos mapas contornos COSY e NOESY do composto endo1	135
Tabela A1. 2. Dados experimentais de RMN de ^{13}C e correlações observadas nos mapas contornos HMQC e HMBC do composto endo1	136
Tabela A1. 3. Parâmetros dos experimentos de RMN.	137
Tabela A1. 4. Valores de energia relativa, fatores de Boltzmann, e fração molar para a estrutura endo1	140
Tabela A1. 5. Valores de deslocamentos químicos referenciados de ^1H e ponderados do conf.1 da estrutura endo1	140
Tabela A1. 6. Valores de deslocamentos químicos de ^1H referenciados e ponderados do conf.2 da estrutura endo1	141
Tabela A1. 7. Valores de deslocamentos químicos de ^{13}C referenciados e ponderados do conf.1 e 2 da estrutura endo1	142
Tabela A1. 8. Valores de energia relativa, fatores de Boltzmann, e fração molar para a estrutura endo2	143
Tabela A1. 9. Valores de deslocamentos químicos de ^1H referenciados e ponderados da estrutura endo2	143
Tabela A1. 10. Valores de deslocamentos químicos de ^{13}C referenciados e ponderados da estrutura endo2	144
Tabela A1. 11. Propriedades físico-químicas calculadas dos confôrmeros das estruturas endo1 e endo2	145
Tabela A1. 12. Coordenadas cartesianas do confôrmero 1 da estrutura endo1	146
Tabela A1. 13. Coordenadas cartesianas do confôrmero 2 da estrutura endo1	147

Tabela A1. 14. Coordenadas cartesianas do confômero 1 da estrutura endo2	148
Tabela A1. 15. Coordenadas cartesianas do confômero 2 da estrutura endo2	149

APÊNDICE 2

Tabela A2. 1. Parâmetros dos experimentos de RMN.	158
Tabela A2. 2. Dados experimentais de RMN de ^1H e correlações observadas nos mapas contornos COSY e NOESY do composto BR2	159
Tabela A2. 3. Dados experimentais de RMN de ^{13}C e correlações observadas nos mapas contornos HMQC e HMBC do composto BR2	160
Tabela A2. 4. Dados experimentais de RMN de ^1H e correlações observadas nos mapas contornos COSY e NOESY do composto CL2	161
Tabela A2. 5. Dados experimentais de RMN de ^{13}C e correlações observadas nos mapas contornos HMQC e HMBC do composto CL2	162
Tabela A2. 6. Valores de energia relativa, fatores de Boltzmann, e fração molar dos confômeros da estrutura BR1	166
Tabela A2. 7. Valores de deslocamentos químicos referenciados de ^1H e ponderados dos confômeros da estrutura BR1	166
Tabela A2. 8. Valores de deslocamentos químicos referenciados de ^{13}C e ponderados dos confômeros da estrutura BR1	167
Tabela A2. 9. Valores de energia relativa, fatores de Boltzmann, e fração molar dos confômeros da estrutura BR2	168
Tabela A2. 10. Valores de deslocamentos químicos referenciados de ^1H e ponderados dos confômeros da estrutura BR2	168
Tabela A2. 11. Valores de deslocamentos químicos referenciados de ^{13}C e ponderados dos confômeros da estrutura BR2	169
Tabela A2. 12. Valores de energia relativa, fatores de Boltzmann, e fração molar dos confômeros da estrutura CL1	170
Tabela A2. 13. Valores de deslocamentos químicos referenciados de ^1H e ponderados dos confômeros da estrutura CL1	170
Tabela A2. 14. Valores de deslocamentos químicos referenciados de ^{13}C e ponderados dos confômeros da estrutura CL1	171
Tabela A2. 15. Valores de energia relativa, fatores de Boltzmann, e fração molar dos confômeros da estrutura CL2	172
Tabela A2. 16. Valores de deslocamentos químicos referenciados de ^1H e ponderados dos confômeros da estrutura CL2	172
Tabela A2. 17. Valores de deslocamentos químicos referenciados de ^{13}C e ponderados dos confômeros da estrutura CL2	173
Tabela A2. 18. Propriedades fisico-químicas calculadas dos confômeros das estruturas BR1 e BR2	174
Tabela A2. 19. Propriedades fisico-químicas calculadas dos confômeros das estruturas CL1 e CL2	175
Tabela A2. 20. Coordenadas cartesianas para a estrutura BR1-conf.1	176

Tabela A2. 21. Coordenadas cartesianas para a estrutura BR1-conf.2	177
Tabela A2. 22. Coordenadas cartesianas para a estrutura BR1-conf.3	178
Tabela A2. 23. Coordenadas cartesianas para a estrutura BR2-conf.1	179
Tabela A2. 24. Coordenadas cartesianas para a estrutura BR2-conf.2	180
Tabela A2. 25. Coordenadas cartesianas para a estrutura BR2-conf.3	181
Tabela A2. 26. Coordenadas cartesianas para a estrutura CL1-conf.1	182
Tabela A2. 27. Coordenadas cartesianas para a estrutura CL1-conf.2	183
Tabela A2. 28. Coordenadas cartesianas para a estrutura CL1-conf.3	184
Tabela A2. 29. Coordenadas cartesianas para a estrutura CL2-conf.1	185
Tabela A2. 30. Coordenadas cartesianas para a estrutura CL2-conf.2	186
Tabela A2. 31. Coordenadas cartesianas para a estrutura CL2-conf.3	187

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Síntese da mazdassantonina (2a).....	39
Esquema 2. Mecanismo de formação da lumissantonina (1b).....	40
Esquema 3. Mecanismo de formação da mazdassantonina (2a).....	41
Esquema 4. Diagrama de orbitais moleculares do O ₂ simplificado em seu estado fundamental e seu primeiro estado excitado.	43
Esquema 5. Condições reacionais e possíveis produtos.....	44
Esquema 6. Mecanismo de formação do oxigênio simpleto.....	45
Esquema 7. Faces diastereotópicas e possíveis produtos.....	46
Esquema 8. Mecanismos propostos para formação de 1,4-endoperóxidos.....	47
Esquema 9. Metodologia para utilizada na síntese do Ácido fotossantônico (3a) e da lactona (3b).....	78
Esquema 10. Mecanismo de formação do ácido fotossantônico (3a).....	79
Esquema 11. Produtos naturais sintetizados por meio de iodolactonização.....	90
Esquema 12. Metodologia sintética utilizada nas síntese das cromenedionas.....	91
Esquema 13. Proposta mecanística para a reação de halolactonização.....	92
Esquema 14. Possíveis produtos da reação de halolactonização.....	93
Esquema 15. Estados de transição possíveis para a reação de halolactonização.....	94

SUMÁRIO

CAPITULO 1	17
SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL POR RMN E CÁLCULOS DFT DE UM ENDOPERÓXIDO DERIVADO DA MAZDASSANTONINA (2A)	17
1.1. INTRODUÇÃO	17
1.1.1. Lactonas Sesquiterpênicas.....	17
1.1.2. Peróxidos orgânicos e sua importância.	22
1.1.3. Ressonância Magnética Nuclear em elucidação estrutural	26
1.1.4. Cálculo teórico na elucidação estrutural	28
1.2. JUSTIFICATIVA	30
1.3. MATERIAIS E MÉTODOS	31
1.3.1. Purificação de reagentes.....	31
1.3.1.1. Secagem acetonitrila	31
1.3.2. Ponto de fusão	31
1.3.3. Técnicas cromatográficas	31
1.3.3.1. Cromatografia em camada delgada (CCD)	31
1.3.4. Técnicas espectroscópicas.....	32
1.3.4.1. Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)	32
1.3.4.2. Espectrometria de massas.....	32
1.3.4.3. Espectrometria de massas de Alta resolução (EMAR).....	32
1.3.5. Reatores.....	33
1.3.5.1. Reator Ultravioleta de baixa pressão.....	33
1.3.5.2. Reator de luz visível de alta pressão	34
1.3.6. Metodologia sintética	35
1.3.6.1. Síntese do (3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,9 <i>bS</i>) -3,6,6-trimetil-3,3 <i>a</i> ,4,5,6,9 <i>b</i> -hexahidronafto[1,2- <i>b</i>]furan-2,7- diona (mazdassantonina, 2a)	35
1.3.6.2. Síntese do endoperóxido (3 <i>S</i> , 3 <i>aS</i> , 9 <i>bS</i>) -3,6,6-trimetil-3,3 <i>a</i> , 4,5,8,9 <i>b</i> -hexahidro-2 <i>H</i> -5 <i>a</i> , 8-epidioxinafto [1,2- <i>b</i>] furano- 2,7(6 <i>H</i>)-diona (endo1).....	36
1.3.7. Cálculos computacionais.....	37
1.4. RESULTADOS E DISCUSSÕES	38
1.4.1. Síntese da mazdassantonina (2a).....	38

1.4.2.	Síntese do endoperóxido (endo 1).....	42
1.5.	CONCLUSÃO	66
1.6.	PERSPECTIVAS FUTURAS	66
CAPITULO 2.		67
SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO POR RMN E CÁLCULOS DFT DE DUAS NOVAS 4H-CROMENODIONAS DERIVADAS DO ÁCIDO FOTOSSANTÔNICO.....		67
2.1.	INTRODUÇÃO	67
2.2.	MATERIAIS E MÉTODOS	69
2.2.1.	Purificação de reagentes.....	69
2.2.1.1.	Secagem diclorometano	69
2.2.2.	Técnicas cromatográficas	69
2.2.2.1.	Cromatografia em camada delgada	69
2.2.2.2.	Cromatografia em coluna	69
2.2.3.	Técnicas espectroscópicas.....	69
2.2.3.1.	Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)	69
2.2.3.2.	Espectrometria de massas.....	70
2.2.3.3.	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)	70
2.2.4.	Metodologia sintética	70
2.2.4.1.	Síntese do ácido fotossantônico (3a) e do (3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>bS</i>)-6-hidroxi-3,6,9-trimetil-3a,5,6,6a,7,9b-hexahidroazuleno[4,5- <i>b</i>]furan-2,8(3H,4H)-diona (3b).....	70
2.2.4.2.	Síntese do (3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,5 <i>aR</i>)-5a-(2-bromopropan-2-il)-3-metil-3,3a,5,5a,8,9b-hexahidro-4H-furo[2,3- <i>f</i>]cromene-2,7-diona (BR2).....	73
2.2.4.3.	Síntese do (3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,5 <i>aR</i> ,9 <i>bS</i>)-5a-(2-cloropropan-2-il)-3-metil-3,3a,5,5a,8,9b-hexahidro-4H-furo[2,3- <i>f</i>]cromene-2,7-diona (CL2).....	74
2.2.5.	Computacional	76
2.2.5.1.	Cálculo dos deslocamentos químicos de ¹ H e de ¹³ C, análise de EMA e DP4.....	76
2.2.5.2.	Cálculo da energia de reação e da formação do intermediário clorônio e bromônio	76
2.3.	RESULTADOS E DISCUSSÕES	77
2.3.1.	Síntese do ácido fotossantônico (3a) e do (3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,9 <i>bS</i>)-6-hidroxi-3,6,9-trimetil-3a,5,6,6a,7,9b-hexahidroazuleno[4,5- <i>b</i>]furan-2,8(3H,4H)-diona (3b).....	77
2.3.2.	Síntese do (3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,5 <i>aR</i>)-5a-(2-bromopropan-2-il)-3-metil-3,3a,5,5a,8,9b-hexahidro-4H-furo[2,3- <i>f</i>]cromene-2,7-diona (BR2) e do (3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,5 <i>aR</i> ,9 <i>bS</i>)-5a-(2-cloropropan-2-il)-3-metil-3,3a,5,5a,8,9b-hexahidro-4H-furo[2,3- <i>f</i>]cromene-2,7-diona (CL2).....	90
2.4.	CONCLUSÃO	124

2.5. PERSPECTIVAS FUTURAS.....	125
2.6. REFERÊNCIAS	126
APÊNDICE 1	134
APÊNDICE 2	150

CAPITULO 1

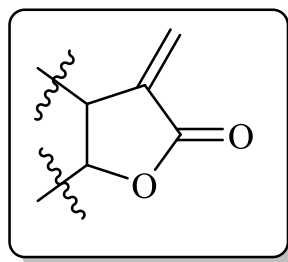
SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL POR RMN E CÁLCULOS DFT DE UM ENDOPERÓXIDO DERIVADO DA MAZDASSANTONINA (2A)

1.1. INTRODUÇÃO

1.1.1. Lactonas Sesquiterpênicas

As lactonas sesquiterpênicas pertencem a um grupo de metabolitos secundários normalmente encontrados em plantas da família *Asteraceae*, *Acanthaceae*, *Amaranthaceae*, *Apiaceae*, e também em organismos marinhos e fungos (ADEKENOV, 2017). São terpenoides formados por três unidades de isopreno (C5), derivados do farnesil pirofosfato (RODRIGUEZ; TOWERS; MITCHELL, 1976), e, portanto contêm um esqueleto formado por 15 átomos de Carbono (AWOUAFACK et al., 2013) e um grupo α -metileno- γ -lactônico (**Figura 1**). São compostos de grande ocorrência na natureza, e possuem um amplo espectro de atividades biológicas, podendo citar atividade anticâncer, anti-inflamatória (GHANTOUS et al., 2010), antimicrobiana (CHUNG et al., 2009), imunossupressora (NOORI et al., 2004), anti-hiperuricêmico (BERNARDES et al., 2019), antifúngica (SOAD M. AHMED, 2005), antiplasmodial (WUBE et al., 2008), antimalárica (CHATURVEDI et al., 2010), citotóxica (LI et al., 2017), entre outras.

Figura 1. Característica estrutural comum às lactonas sesquiterpênicas.

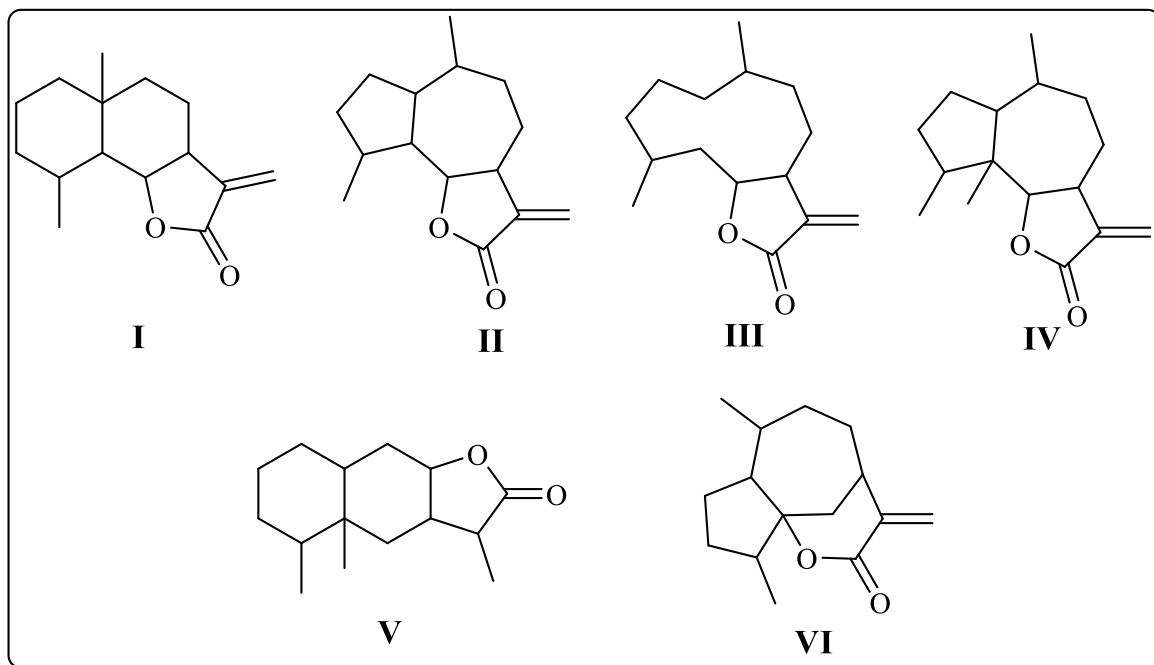


Fonte: AWOUAFACK, 2013

Como mencionado anteriormente, as lactonas sesquiterpênicas apresentam inúmeras aplicações no âmbito biológico. A presença de grupos α -metileno- γ -lactônico pode estar relacionado com parte da atividade citotóxica observada, pois estes podem reagir com nucleófilos presentes em enzimas, principalmente as que contêm grupos sulfídricos cisteínicos, por meio de adição de Michael. Outros grupos como, ésteres α,β insaturados e ciclopentanonas, podem interagir por meio de adição de Michael e assim são importantes na correlação estrutura-atividade. (BEEKMAN et al., 1997). Além disto, a lipofilicidade e os arranjos moleculares são outras variáveis importantes a serem consideradas na correlação estrutura-atividade a frente de efeitos citotóxicos desta classe de compostos (BEEKMAN et al., 1997).

As lactonas sesquiterpênicas podem ser classificadas segundo seus esqueletos carbônicos, podendo citar: eudesmanolídeos **I**, guaianolídeos **II**, germacranolídeos **III**, pseudoguaianolídeos **IV**, eremofilanolídeos **V** e hipocretanolídeos **VI** (GHANTOUS et al., 2010). A estrutura carbônica básica para cada tipo é mostrada na **Figura 2**.

Figura 2.Esqueleto carbônico dos principais tipos de lactonas sesquiterpênicas.

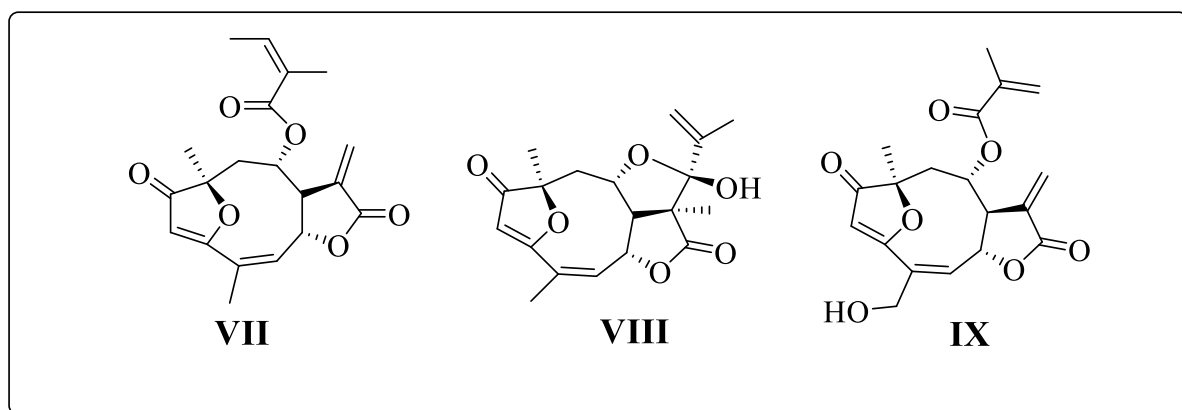


Fonte: GHANTOUS, 2010

Recentemente, as lactonas sesquiterpênicas Goiazensolídeo **VII** e Licnofolídeo **VII**, foram isoladas de espécies do gênero *Lychnophora*, exibindo atividade anti-inflamatória *in vitro* contra células da linha celular de macrófagos J774A.1. Além disto, estes compostos apresentaram também

atividade *in vivo*, antitumoral, antibacteriana e anti-hiperuricêmica (BERNARDES et al., 2019; DE SOUZA et al., 2012). Do mesmo modo, a lactona Eremantolídeo C **IX**, isolada por meio de extração com clorofórmio da espécie *Lychnophora passerine*, também apresentou atividade anti-hiperuricêmica em ratos (BERNARDES et al., 2019; DE SOUZA et al., 2012). A estrutura dessas lactonas é mostrada na **Figura 3**.

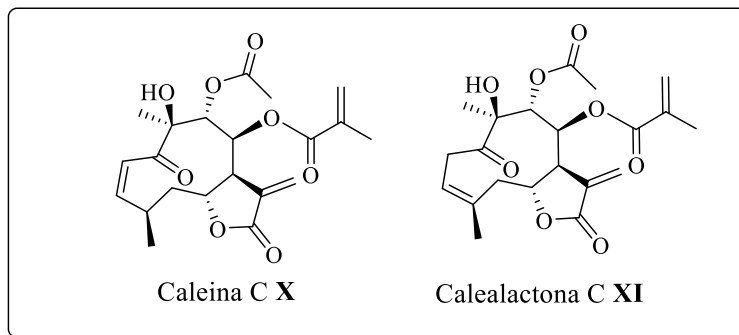
Figura 3. Estrutura das lactonas sesquiterpênicas Goiazensolídeo, Licnofolídeo e Eremantolídeo C.



Fonte: BERNARDES,2019

Destacam-se também duas novas lactonas sesquiterpênicas, Caleina C **X** e Calealactona C **XI**, isoladas da fase orgânica (diclorometano) de um extrato metanólico das folhas de *Calea pinnatifida*, apresentando potente atividade contra a forma promastigota do parasita *Leishmania amazonensis* (CALDAS et al., 2019). Na **Figura 4** é mostrada as estruturas dessas lactonas isoladas.

Figura 4. Lactonas sesquiterpênicas extraídas das folhas de *Calea pinnatifida*.

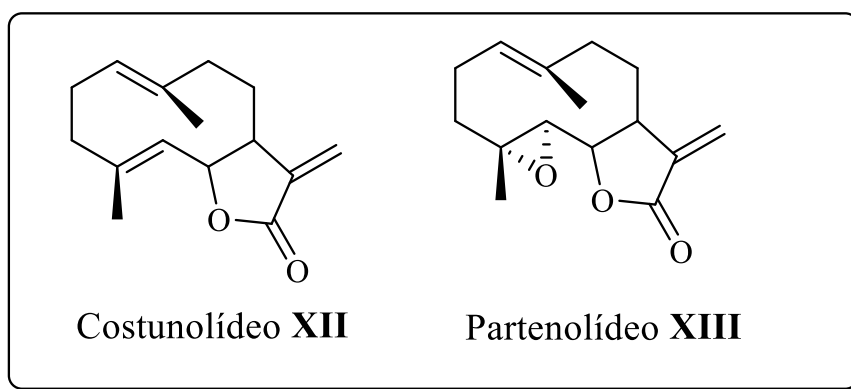


Fonte: CALDAS,2019

Dois lactonas sesquiterpênicas, Costunolídeo **XII** e Partenolídeo **XIII**, foram isoladas das folhas e dos caules do espécime *Magnolia grandiflora*, e apresentaram um potente efeito fungicida

contra quatro cepas de fungos fitopatogênicos, *Alternaria alternata*, *Helminthosporium spp*, *Nigrospora spp* e *Rhizoctonia solani* (SOAD M. AHMED, 2005). As estruturas destas lactonas são representadas na **Figura 5**.

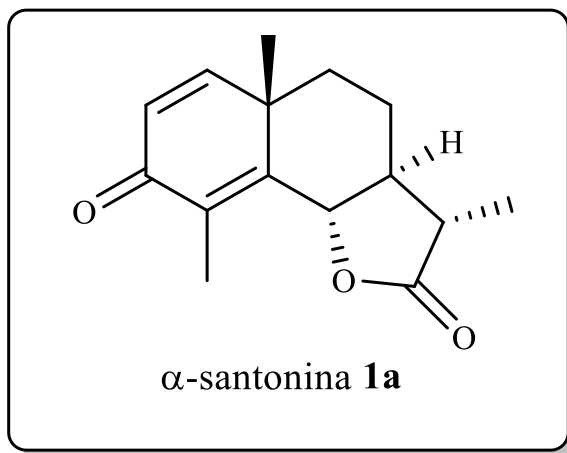
Figura 5. Lactonas com atividade fungicida extraídas da *Magnolia grandiflora*.



Fonte: SOAD M, 2005

A α -santonina **1a** (**Figura 6**, página 21) é uma lactona sesquiterpênica que possui esqueleto eudesmanolídeo, encontrada nas espécies do gênero *Artemisia*. Foi isolada pela primeira vez em 1830 das flores de *Artemisia santonica* (CHINTHAKINDI et al., 2017; KAHLER, 1830). A α -santonina é reconhecida por possuir forte atividade nematicida e anti-helmíntica, e já foi usada para erradicar vermes em humanos e em animais (CHINTHAKINDI et al., 2017). Além da atividade nematicida, os derivados preparados a partir da α -santonina apresentam inúmeras propriedades biológicas, podendo citar, atividade herbicida (ALVARENGA et al., 2007; MORAES, 2013; SANTOS, 2009), antimalárica (TANI et al., 1985), atividade citotóxica (ARANTES et al., 2010; DANGROO et al., 2016; KIM et al., 2006; KLOCHKOV et al., 2009) e atividade imunossupressora (CHINTHAKINDI et al., 2017).

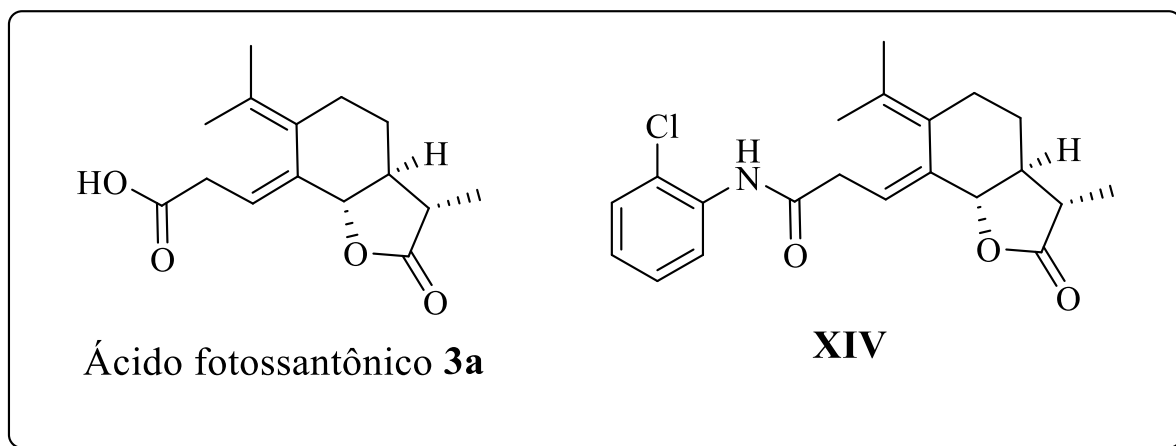
Figura 6. Estrutura da lactona sesquiterpênica α -santonina.



Fonte: MORAES, 2013

ALVARENGA *et.al* (2019) reportaram a síntese de arilamidas derivados do ácido fotossantônico **3a**, que foi sintetizado a partir da irradiação de uma solução aquosa de α -santonina. As amidas obtidas apresentaram atividade superior ao ácido fotossantônico na inibição de células da linha T de leucemia (ALVARENGA et al., 2019a). Na **Figura 7** são demonstradas as estruturas do ácido fotossantônico e de um derivado.

Figura 7. Estrutura do ácido fotossantônico e amida derivada.

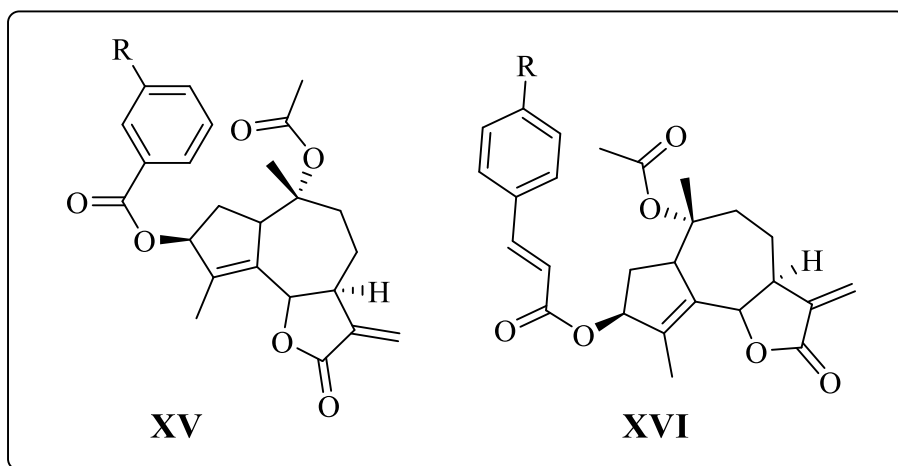


Fonte: ALVARENGA, 2019

E por último, CHEN *et.al* (2018), reportaram a síntese de ésteres derivados de α -santonina (**Figura 8**, página 22), que apresentaram atividade inibitória contra várias linhagens

celulares de carcinoma hepatocelular, atuando na regulação ascendente de proteínas associadas a apoptose, e além disto, alguns destes derivados apresentaram baixa toxicidade para células hepáticas normais (CHEN et al., 2018).

Figura 8. Ésteres derivados da α -santonina com atividade citotóxica.



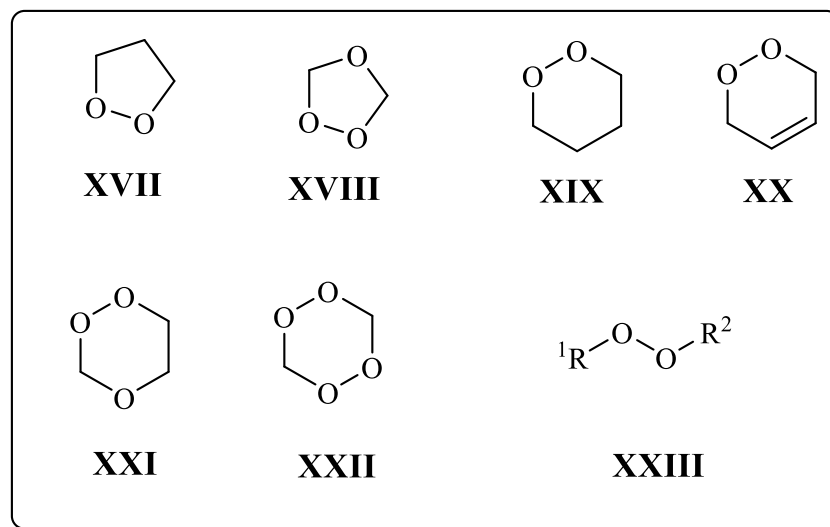
Fonte: CHEN,2018

Em suma, pode-se perceber que as lactonas sesquiterpênicas são substratos de notável importância no design de novos fármacos e agroquímicos. Este fato é justificado devido ao grande espectro de propriedades antitumorais, microbianas, anti-inflamatórias, fungicidas, herbicidas, entre outras que esta classe de biomoléculas possui.

1.1.2. Peróxidos orgânicos e sua importância.

Os peróxidos orgânicos (**Figura 9**, página 23) são moléculas que contêm em sua estrutura molecular o grupo funcional peróxido, ou seja, dois átomos de oxigênio ligados covalentemente, existindo na forma cíclica ou acíclica. As principais classes de peróxidos orgânicos encontrados são: 1,2 diaxolanos **XVII**; 1,2,4-trioxolanos **XVIII**; 1,2-dioxanos **XIX**, 1,2 dioxenos **XX**; 1,2,4-trioxanos **XXI**; 1,2,4,5-tetraoxanos **XXII**, e peróxidos acíclicos **XXIII** (VIL et al., 2017).

Figura 9. Principais estruturas de peróxidos orgânicos cíclicos e acíclicos.



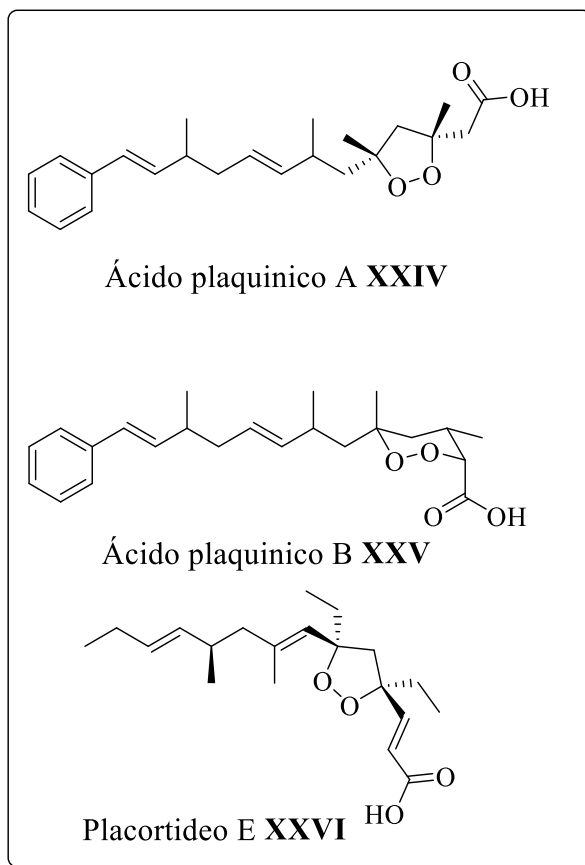
Fonte: VIL,2017

Nas últimas décadas os peróxidos de origem natural foram isolados de várias fontes, como por exemplo, plantas vascularizadas, uma grande variedade de fungos e organismos marinhos, com destaque para as esponjas marinhas (CASTEEL, 1992; DEMBITSKY, 2008; LIU; LIU, 2013).

Esta classe de compostos de origem natural, sintética ou semissintética, são conhecidos por possuírem amplo espectro de propriedades farmacológicas (EFANGE et al., 2009; VIL et al., 2017). Enfatiza-se as propriedades antivirais, antifúngica, anti-helmíntica, antiprotozoário, e com maior destaque para atividades antimaláricas e citotóxicas (BU; B. YANG; HU, 2016). Desta forma existe uma biblioteca extensa de peróxidos com atividade citotóxica. Portanto esses compostos se destacam, e assim são extensivamente estudados pelos químicos medicinais (VIL et al., 2017).

Dos peróxidos do tipo 1,2 dioxolanos, uma grande parcela foi isolada de esponjas marinhas da família *Plakinidae*, constatando-se atividade antifúngica, antibacteriana, anticâncer e antiprotozoário (CASTEEL, 1992; VIL et al., 2017). O ácido plaquinico A **XXIV** e ácido plaquinico B **XXV** (**Figura 10**, página 24) foram isolados pela primeira vez em 1983 por Phillipson e apresentaram atividade fungicida contra os fungos *Saccharomyces cerevisiae*, *Penicillium atrounetum* e atividade citotóxica contra células de leucemia L1210 (LD₅₀= 0,14 µg/mL) (PHILLIPSON; RINEHART, 1983). O peróxido o placortideo E **XXVI** isolado desta mesma família, apresentou boa atividade antiprotozoário contra *Trypanosoma brucei* (IC₅₀= 5µM) (OLI et al., 2014; VIL et al., 2017).

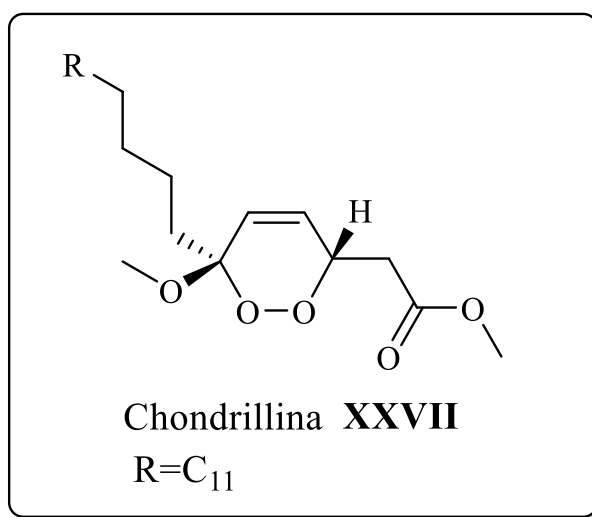
Figura 10. Estrutura dos peróxidos Ácidos plaquinico A,B e placortideo E.



Fonte: VIL,2017

Outro composto com propriedades biológicas instigantes foi o Chondrillina **XXVII** (**Figura 11**, página 25), um peróxido do tipo 1,2 dioxeno, isolado de esponjas da família de *Chondrilla* e da esponja marinha *P.simplex* (DEMBITSKY, 2008; SHEN; PRAKASH; KUO, 2001; WELLS, 1976). Esse composto apresentou efeito antitumoral frente a várias linhas celulares, podendo citar, células do tipo KB-16, HT-29, EL-4, A549 e P388 nos valores de 0,74 µg/mL; 1,1 µg/mL; 0,4 µg/mL; 0,3 µg/mL; 2,4 µg/mL respectivamente (HIGGS; FAULKNER, 1978; LONGLEY et al., 1993).

Figura 11. Estrutura do peróxido Chondrillina.

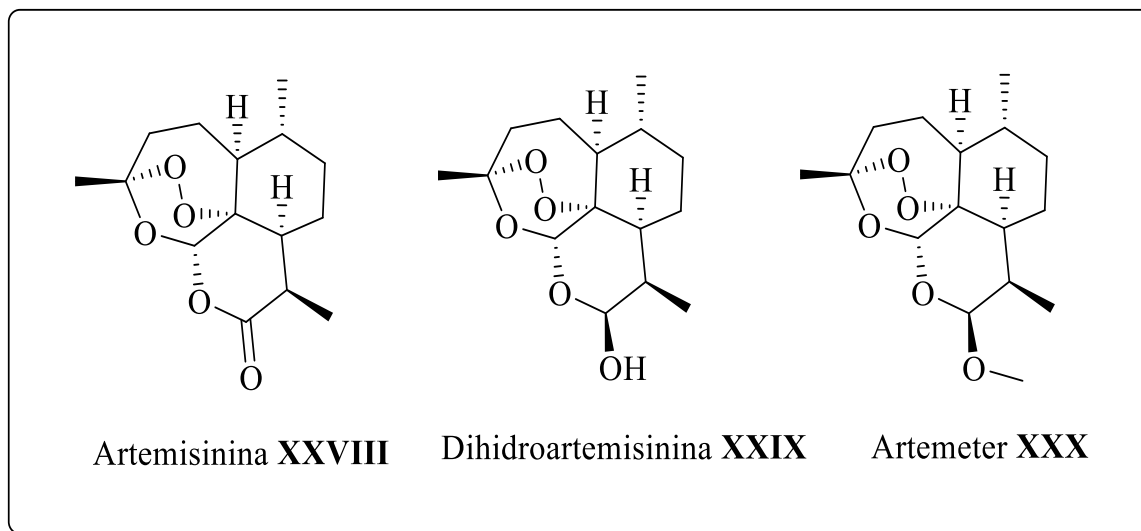


Fonte: DEMBITSKY, 2008

Além das moléculas citadas anteriormente, artemisinina **XXVIII**, um endoperóxido natural derivado das lactonas sesquiterpênicas, recebe notável destaque (**Figura 12**, página 26). Foi obtida em 1971 por pesquisadores chineses a partir da extração por éter dietílico das folhas de *Artemisia annua*, descrita pela medicina tradicional chinesa por seu efeito antitérmico (CHATURVEDI et al., 2010; KLAYMAN, 1985; MILLER; SU, 2011; POSNER; O'NEILL, 2004). A artemisinina é um endoperóxido que possui excepcional atividade antimalárica, atuando inclusive contra classe de plasmódios que são resistentes a drogas popularmente usadas. Esta propriedade está ligada intrinsecamente ao grupo endoperóxido em sua estrutura (CHATURVEDI et al., 2010; KLAYMAN, 1985; MILLER; SU, 2011; POSNER; O'NEILL, 2004).

Portanto, a descoberta dessa molécula e de seus derivados foi um avanço excepcional no tratamento de malária resistente, se tornando a principal alternativa no tratamento da doença (POSNER; O'NEILL, 2004). Além disto, esta molécula fornece uma estrutura modelo para síntese de novos compostos, que podem possuir propriedades antimaláricas (POSNER; O'NEILL, 2004).

Figura 12. Estrutura da artemisinina e derivados.



Fonte: CHATURVEDI,2010

1.1.3. Ressonância Magnética Nuclear em elucidação estrutural

No final do século XIX e no início do século XX a elucidação estrutural era uma tarefa extremamente complexa e que demandava tempo, podendo levar anos para ser finalizada (NICOLAOU; SNYDER, 2005). Neste período a resolução estrutural não era desempenhada utilizando-se métodos espectroscópicos, mas por meio de métodos de degradação, derivatização química e síntese total, sendo completamente subordinada ao poder da química e da síntese orgânica (NICOLAOU; SNYDER, 2005). Isso transformava a elucidação estrutural em um quebra cabeça excruciante e fatigante, além disto, tornava quase impossível a determinação da estereoquímica dos compostos e, em grande parte, a estrutura final poderia vir acompanhada de erros (NICOLAOU; SNYDER, 2005).

Na década de 60 os métodos de degradação química foram gradativamente substituídos por métodos espectroscópicos modernos como espectroscopia no infravermelho (**IV**), espectroscopia no ultravioleta (**UV**), espectrometria de massas (**EM**) e ressonância magnética nuclear (**RMN**), reduzindo drasticamente o esforço necessário na elucidação estrutural, a quantia de amostra utilizada e o período para o veredito final.

Atualmente existe um vasto número de métodos espectroscópicos e espectrométricos utilizados, e a espectroscopia de Ressonância magnética nuclear (RMN) e espectrometria de massas de alta resolução (EMAR) são métodos poderosos e extensivamente empregados na elucidação estrutural de novos produtos naturais e moléculas recém-sintetizadas (ELYASHBERG, 2015; SMITH; GOODMAN, 2009).

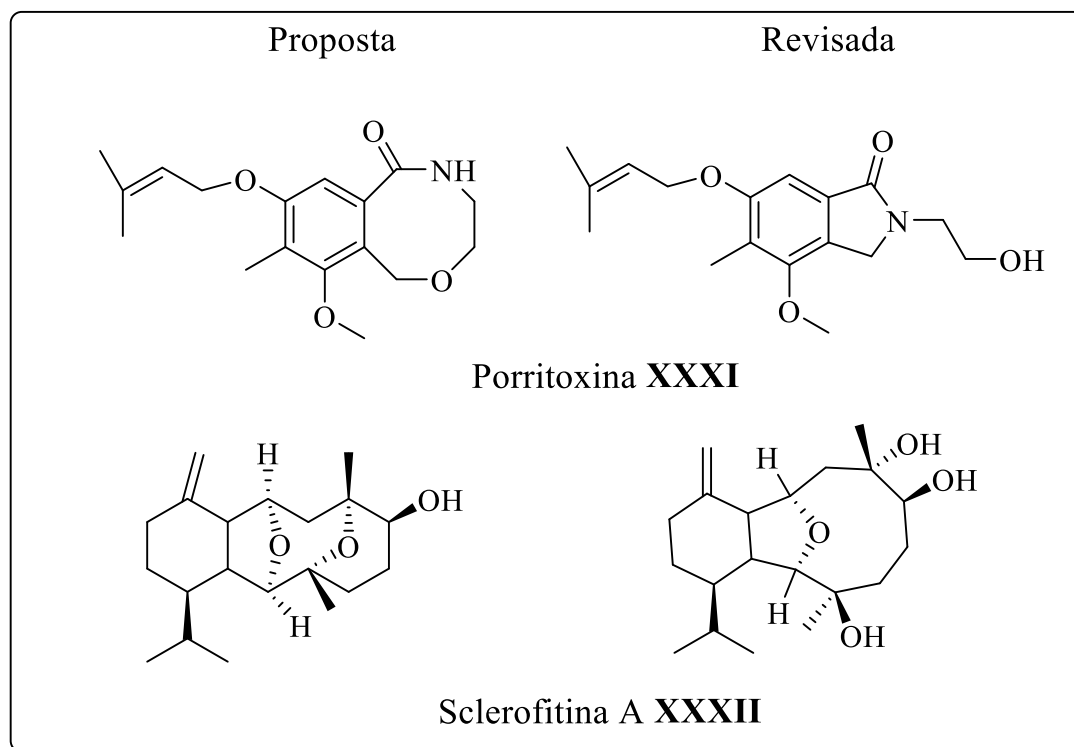
Desta forma, são reportadas inúmeras técnicas de RMN de uma dimensão e de duas, podendo citar: RMN de ^{13}C , RMN de ^1H , RMN de ^{15}N , DEPT 135, HSQC, HMBC, COSY, TOCSY, NOESY e ROESY sendo estas técnicas extensivamente usadas na determinação estrutural completa (ELYASHBERG, 2015).

Contudo, não é incomum encontrar na literatura moléculas assinaladas erroneamente ou que foram assinaladas de forma incompleta (SMITH; GOODMAN, 2009). Pode-se citar alguns casos como, por exemplo, a da porritoxina **XXXI** (Figura 13, página 28), que teve sua estrutura elucidada em 1992 por Suemitsu (SUEMITSU et al., 1992), utilizando as técnicas de RMN, UV, EM e IV, e em 2004 foi revisada por Horiuchi por meio de experimentos de RMN bidimensionais. Além disto, foi verificada também através de sua síntese total, proposta por Commella e Kelly (CORNELLA; KELLY, 2004; HORIUCHI et al., 2002).

Sclerofitina A **XXXII** (Figura 13, página 28), isolada do coral marinho *Sclerophyllum capitalis* por Sharma em 1988, teve sua estrutura elucidada de forma incorreta através dos dados de RMN, IV e EM (SHARMA; ALAM, 1988). A estrutura correta foi proposta por Overman e Paquette em 2001 utilizando dados de RMN bidimensionais e por meio de síntese total (GALLOU et al., 2001).

Portanto, devido à complexidade de alguns produtos naturais e da tarefa de elucidação estrutural, vem-se buscando métodos auxiliares. Assim, são utilizados, como por exemplo, algoritmos para elucidação estrutural assistida a computador (CASE, Computer-assisted Structural elucidation), que são baseados em inteligência artificial e redes neurais (ELYASHBERG, 2015). Outra metodologia amplamente utilizada é a aplicação de cálculos computacionais baseados na teoria da mecânica quântica na simulação de espectros.

Figura 13. Propostas estruturais e revisão de alguns produtos naturais.



Fonte: GOODMAN, 2009

Nesse contexto, essa técnica foi previamente demonstrada por BIFULCO e aplicada com sucesso em uma extensa quantidade de trabalhos (ALVARENGA et al., 2018; BARONE, G., DUCA, D., SILVESTRI, A., GOMEZ-PALOMA, L., RICCIO, R., & BIFULCO, 2002; DA COSTA RESENDE; ALVARENGA, 2016; MORAES et al., 2018; TAI et al., 2014; TEIXEIRA; ALVARENGA, 2016; ZHANG et al., 2012).

1.1.4. Cálculo teórico na elucidação estrutural

Para o cálculo de deslocamentos químicos e simulação de espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C podem ser utilizados diferentes níveis de teoria como, por exemplo, o nível HF (**Hartree-Fock**) e o nível DFT (**Density Functional Theory**). O primeiro, HF, é um método *Ab initio*, denominação derivada do latim “do início”.

O método de HF obtém soluções para equação de Schrödinger utilizando algumas aproximações como, por exemplo, a aproximação de Born-Oppenheimer, na qual o acoplamento

entre o núcleo e os elétrons é omitido. Aplica-se também valores médios sobre as interações elétron-elétron, e assim negligencia-se a correlação entre os elétrons (JENSEN, 2007). Por último, os efeitos relativísticos podem também ser desprezados.

O segundo, o método DFT, diferentemente do HF, calcula as soluções para a equação de Schrödinger utilizando funções de densidade eletrônica em vez de funções de onda (JENSEN, 2007).

Dentro destes níveis de teoria aplicáveis, e nos vários métodos utilizados, todos se baseiam no cálculo dos tensores de blindagem, e esta propriedade, em todos os métodos supracitados deve atingir a “invariância gauge”. Os métodos mais aplicados são o GIAO (Gauge Including Atomic orbitals) e o CSGT (Continuous Set of Gauge transformation) (CHEESEMAN, 1996; WOLINSKI; HINTON; PULAY, 1990). O primeiro satisfaz a exigência da invariância por meio do uso de funções base, que possuem explicitamente dependência do campo. Já o método CSGT atinge por meio de um conjunto de transformações “gauge” contínuas em todos os pontos do espaço real (CHEESEMAN, 1996; OLIVEIRA et al., 2016; WOLINSKI; HINTON; PULAY, 1990).

Das técnicas citadas acima, a combinação entre o nível de teoria DFT e a técnica GIAO é a mais utilizada, pois obtêm resultados precisos em comparação a outros níveis de teoria e métodos utilizando as mesmas funções bases. Além disso, o nível de teoria DFT é menos custoso computacionalmente e usufrui de soluções da mesma ordem ou até melhores que os cálculos utilizando outros métodos *ab initio* (CHEESEMAN, 1996; WOLINSKI; HINTON; PULAY, 1990).

Desta maneira, após o cálculo dos deslocamentos químicos e previsão dos espectros de RMN, esses dados podem ser usados na caracterização e determinação da estereoquímica relativa e absoluta de produtos naturais e moléculas complexas, portanto, esta abordagem é extremamente útil em diversas áreas, como farmacêutica e agroquímica.

Para a determinação estereoquímica de um diastereoisômero ou de uma mistura deles, os dados teóricos devem ser comparados aos dados experimentais obtidos, mediante a utilização de ferramentas estatísticas (SMITH; GOODMAN, 2009), podendo citar:

- Coeficiente de correlação R^2
- Erro médio absoluto (EMA), calculado pela seguinte equação:

$$\sum_{i=1}^N \frac{|\delta_{EXP} - \delta_{CAL}|}{N} \quad (1)$$

- Erro médio absoluto corrigido, podendo ser calculado pela seguinte equação:

$$\sum_{i=1}^N \frac{|\delta_{EXP} - \delta_{CAL\ ESCALONADO}|}{N} \quad (2)$$

Por último, outras ferramentas foram apresentadas por Goodman (SMITH; GOODMAN, 2009), como o CP3, um parâmetro usado para assinalar a estereoquímica de dois ou mais compostos quando há o mesmo número de dados experimentais. Esse parâmetro é baseado na comparação da diferença observada nos deslocamentos químicos calculados experimentais e teóricos (SMITH; GOODMAN, 2009; TEIXEIRA; ALVARENGA, 2016). Outra ferramenta apresentada por Goodman foi a probabilidade DP4, na qual compara somente um conjunto de dados experimentais com os conjuntos de dados calculados de diferentes diastereoisômeros, resultando no melhor encaixe entre os dados teóricos e os dados experimentais e atribuindo uma probabilidade para cada estrutura candidata (SMITH; GOODMAN, 2010; TEIXEIRA; ALVARENGA, 2016).

Esses métodos combinados são ferramentas poderosas na determinação estereoquímica de diversos diastereoisômeros, e foram aplicadas com sucesso em inúmeros trabalhos (ALVARENGA et al., 2018; DA COSTA RESENDE; ALVARENGA, 2016; MORAES et al., 2018; TAI et al., 2014; TEIXEIRA; ALVARENGA, 2016; ZHANG et al., 2012).

1.2. JUSTIFICATIVA

Como exposto anteriormente, a classe das lactonas sesquiterpênicas, dos endoperóxidos e das cromenodionas (furanocumarinas) (**capítulo 2**), se destacam como compostos com ampla gama de propriedades farmacológicas. Nos dias atuais há uma procura crescente por novos fármacos e agroquímicos que sejam menos tóxicos, mais seletivos e menos danosos ao meio ambiente. Neste sentido, a elucidação estrutural é uma etapa vital na pesquisa destes novos agentes. Desta forma, este trabalho teve como objetivo central a síntese e caracterização completa e inequívoca e determinação da estereoquímica de um novo endoperóxido derivado da mazdassantonina (**2a**) e de duas cromenodionas, uma clorada e outra bromada, derivadas do ácido fotossantônico (**3a**).

1.3. MATERIAIS E MÉTODOS

1.3.1. Purificação de reagentes

1.3.1.1. Secagem acetonitrila

Acetonitrila foi seca por meio do uso de peneiras moleculares de 3Å, utilizando a proporção de 10% m/v (massa peneira/volume de acetonitrila), e deixado em repouso por 48 horas (WILLIAMS; LAWTON, 2010).

1.3.2. Ponto de fusão

Os pontos de fusão das moléculas sintetizadas foram medidos no aparelho digital (MQAPF-302-MICROQUÍMICA) do Departamento de Química da Universidade Federal de Viçosa-UFV.

1.3.3. Técnicas cromatográficas

1.3.3.1. Cromatografia em camada delgada (CCD)

Todas as reações foram acompanhadas utilizando-se placas de cromatografia em camada delgada como fase estacionária em sílica (ALUGRAM Xtra SIL G/UV 254) e como fase móvel uma mistura de solventes adequada.

Após a eluição, os compostos foram revelados utilizando câmara de luz Ultravioleta ($\lambda=254$ nm) (ALVARENGA; SALIBA; MILAGRES, 2005) e com solução de permanganato de potássio (3,0 g de KMnO_4 , 20 g de K_2CO_3 e 5 mL de KOH 5% em 300 mL de água) ou solução de vanilina (15 g de vanilina em 250 mL de etanol e 2,5 mL de H_2SO_4 concentrado).

1.3.4. Técnicas espectroscópicas

1.3.4.1. Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

Os espectros no infravermelho foram obtidos em espectrômetro PERKIM ELMER SPECTRUM, pertencente ao Departamento de Química da UFV, sendo os espectros obtidos pelo método de ATR (Refletância total atenuada).

1.3.4.2. Espectrometria de massas

Os espectros de massas foram obtidos em um Cromatógrafo a gás acoplado a espectrômetro de massas CG-EM SHIMADZU QP5050A, pertencente ao Departamento de Química da UFV.

1.3.4.3. Espectrometria de massas de Alta resolução (EMAR)

A análise de massas de alta resolução foi realizada em espectrômetro Bruker Biotof II (ESI-TOF) pertencente ao Departamento de Química da Universidade de Minnesota-USA, no modo de ionização por spray de elétrons e utilizando-se como padrão interno polietileno glicol (PEG). A amostra foi introduzida em solução de metanol.

1.3.4.4. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H , 400 MHz) e de carbono (RMN de ^{13}C , 100 MHz) foram obtidos em equipamento BRUKER BioSpin GmbH 400 MHz (Departamento de Química – UFMG) e Bruker BioSpin GmbH 500 MHz (Departamento de Química, University of Minnesota). Como solvente foi utilizado clorofórmio deuterado (CDCl_3), sendo empregados como padrão de referência interna $\delta \text{CDCl}_3 = 7,26$ ppm nos espectros de RMN de ^1H e $\delta \text{CDCl}_3 = 77$ ppm nos espectros de RMN de ^{13}C . As constantes de acoplamento escalar (J) foram expressas em Hertz (Hz). Na **tabela A1.3** (Apêndice 1, página 121) são exibidos os parâmetros experimentais e sequências de pulso empregados na obtenção dos espectros.

1.3.5. Reatores

1.3.5.1. Reator Ultravioleta de baixa pressão

Figura 14. Reator de baixa pressão.



Fonte: A autoria própria

Para a síntese da mazdassantonina (**2a**) a partir da α -santonina (**1a**) foi utilizado reator de madeira de formato retangular, completamente encapado com folhas de papel alumínio, contendo seis lâmpadas de vapor de mercúrio de baixa pressão de 15 W e na parte superior uma ventoinha, responsável por resfriar o sistema. O reator de quartzo foi posicionado na parte central do aparato.

1.3.5.2. Reator de luz visível de alta pressão

Figura 15. Reator de alta pressão.

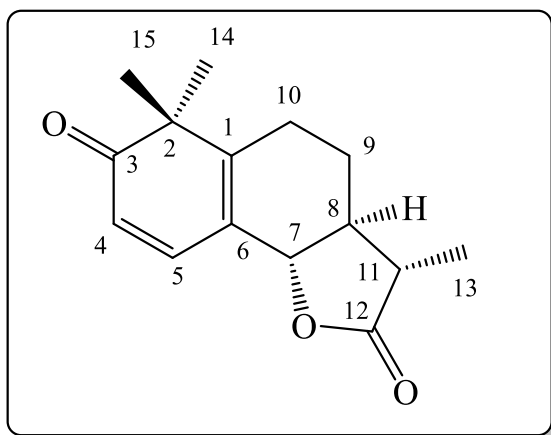


Fonte: A autoria própria

Para a reação de foto-oxidação da mazdassantonina (**2a**) foi utilizado reator de madeira em formato retangular, completamente encapado com papel alumínio, contendo uma lâmpada de mercúrio de alta pressão de 125 W (utilizada em iluminação pública) e uma ventoinha lateral, responsável pelo resfriamento do sistema.

1.3.6. Metodologia sintética

1.3.6.1. Síntese do (3*S*,3*aS*,9*bS*)-3,6,6-trimetil-3,3*a*,4,5,6,9*b*-hexahidronafto[1,2-*b*]furan-2,7-diona (mazdassantonina, 2*a*)

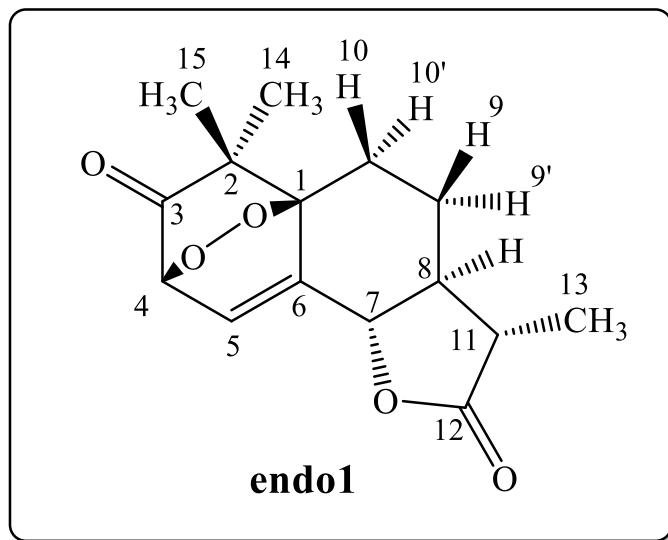


A um tubo de quartzo adicionou-se α -santonina (**1a**) (502 mg; 2,0 mmol) e acetonitrila anidra (230 mL). A mistura reacional foi deaerada com um fluxo contínuo de N_2 por 30 minutos. Em seguida a solução foi irradiada por 9 horas por lâmpadas de mercúrio de baixa pressão (6x15w). Após o término da reação, o solvente foi removido sob pressão reduzida (40 °C), resultando em um óleo de coloração amarela, que foi utilizado imediatamente na próxima etapa reacional sem nenhuma purificação. O produto formado foi utilizado imediatamente na próxima etapa devido à instabilidade da mazdassantonina (**2a**).

Aspecto: óleo amarelo.

Rf: 0,70 (Hexano/Acetado de etila 3/2)

1.3.6.2. Síntese do endoperóxido (3*S*, 3*aS*, 9*bS'*) -3,6,6-trimetil-3,3*a*, 4,5,8,9*b*-hexahidro-2*H*-5*a*, 8-epidioxinafto [1,2-*b*] furano- 2,7(6*H*)-diona (endo1)



A um Reator de Pyrex foram adicionados mazdassantonina (**2a**) (502 mg, 2,0 mmol), acetonitrila anidra (230 mL) e rosa de bengala (15 mg; 0,015 mmol). Em seguida a solução foi aerada por 30 minutos com um fluxo contínuo de O₂. A reação foi irradiada por 4 horas por uma lâmpada de mercúrio de alta pressão contendo o bulbo de proteção (1 X 125W, luz visível). Após o termino da reação, o solvente da reação foi evaporado sob pressão reduzida (40 °C) em rota evaporador, resultando em um óleo laranja-vermelho escuro. Logo após, uma pequena quantia de éter-dietílico (2,0 mL) foi adicionado e a mistura foi deixada no refrigerador por 24 horas. O éter foi removido utilizando uma pipeta de Pasteur e reservado, o sólido vermelho formado foi lavado com pequenas quantias de acetato de etila a fim de se remover excesso de rosa de bengala, resultando em um sólido branco. A solução de lavagem e o sobrenadante da reação foram reunidas e levadas novamente ao refrigerador a fim de se obter uma quantia extra de sólido vermelho, que após a lavagem com pequena quantia de acetato de etila, resultou no sólido branco. Os sólidos foram reunidos resultando no composto de interesse (134 mg, 0,48 mmol) com rendimento de 23%.

Aspecto: Sólido branco

Ponto de fusão: Decompõe (149 °C-150 °C)

Rf: 0,8 (Hexano/Acetado de etílica 1/1).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 6,66 (dd; $J = 6,6; 2,7$ Hz; 1H; H5); 4,70 (d; $J = 6,6$ Hz; 1H; H4); 4,66 (dd; $J = 11,9; 2,7$ Hz; 1H; H7); 2,38 (dq; $J = 11,5; 6,9$ Hz; 1H; H11); 2,14–2,02 (m; 2H; H9' e H10'); 1,88–1,80 (m; 1H; H10); 1,79–1,61 (m; 2H; H8 e H9); 1,29 (s; 3H; H15); 1,26 (d; $J = 6,9$ Hz; 3H; H13); 1,13 (s; 3H; H14).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 204,6 (C3); 177,7 (C12); 146,2 (C6); 120,3 (C5); 85,2 (C1); 78,8 (C4); 77,1 (C7); 46,2 (C2); 45,5 (C8); 42,1 (C11); 23,7 (C14); 22,9 (C10); 21,9 (C9); 19,5(C15); 12,5 (C13).

EM (m/z (%)): 278 (0,5), 262 (2,2), 249 (4,3), 235 (7,1), 217 (8,4), 163 (11,76), 139 (11,7), 121(21,0), 107 (35,7), 81 (39,9), 69 (64,4), 55 (100).

HRMS: M-15: Required: 263,0914 found: 263,0890, M+Na: Required 301,1046 found: 301,1045.

FTIR (ATR, ν (cm^{-1})): 3001, 2986, 2878, 1783, 1734, 1476, 1454, 1127, 1032, 918.

1.3.7. Cálculos computacionais

A geometria dos possíveis diastereoisômeros foi desenhada no software Spartan 18 (WARREN HEHRE AND SEAN OHLINGER, 2016), e a ferramenta de minimização de energia e pesquisa conformacional foi empregada utilizando o nível de teoria de mecânica molecular (MMFF).

Para cada conformero, o cálculo de otimização de geometria e o cálculo de frequências foi realizado no software Gaussian 16 (M. J. FRISCH AND G. W. TRUCKS AND H. B. SCHLEGEL AND G. E. SCUSERIA AND M. A. ROBB AND J. R. CHEESEMAN AND G. SCALMANI AND V. BARONE AND G. A. PETERSSON AND H. NAKATSUJI AND X. LI AND M. CARICATO AND A. V. MARENICH AND J. BLOINO AND B. G. JANESKO AND R. G. [s.d.]) usando DFT no nível de teoria m062x/6-31+G(d,p). O cálculo dos tensores de blindagem foi computado usando DFT no nível de teoria B3LYP/6-311+G(2d,p). Nas etapas anteriores o modelo de solvatação iefpcm foi empregado (Polarizable continuum model) e utilizando como solvente clorofórmio. Os tensores de blindagem foram convertidos aos correspondentes deslocamentos químicos utilizando

um fator empírico (para ^1H : Inclinação: -1,0767; intercepto: 31,9477; para ^{13}C : Inclinação: -1,0522; intercepto: 181,2412), parâmetros que foram descritos por Lodewyk (LODEWYK; SIEBERT; TANTILLO, 2012). Os deslocamentos químicos escalonados foram obtidos através da seguinte equação: $\delta = ((\sigma\text{-intercepto}) / \text{inclinação})$. Todos os deslocamentos químicos referenciados de cada confôrmero foram submetidos a uma ponderação, utilizando a distribuição de Boltzmann. As etapas anteriores foram automatizadas utilizando um script em Python criado por Willoughby (WILLOUGHBY; JANSMA; HOYE, 2014).

Os deslocamentos químicos teóricos de cada estrutura candidata e os deslocamentos experimentais foram comparados utilizando o erro médio absoluto (EMA), e análise de probabilidade DP4. O erro médio absoluto é calculado pela média dos erros absolutos (equação 1, página 29).

A probabilidade DP4 foi calculada como descrito por Goodman (SMITH; GOODMAN, 2010), transferindo os dados experimentais e os dados teóricos para um applet da Web disponível em: <http://www-jmg.ch.cam.ac.uk/tools/nmr/DP4/>, na qual automaticamente a probabilidade DP4 é calculada.

1.4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

1.4.1. Síntese da mazdassantonina (2a)

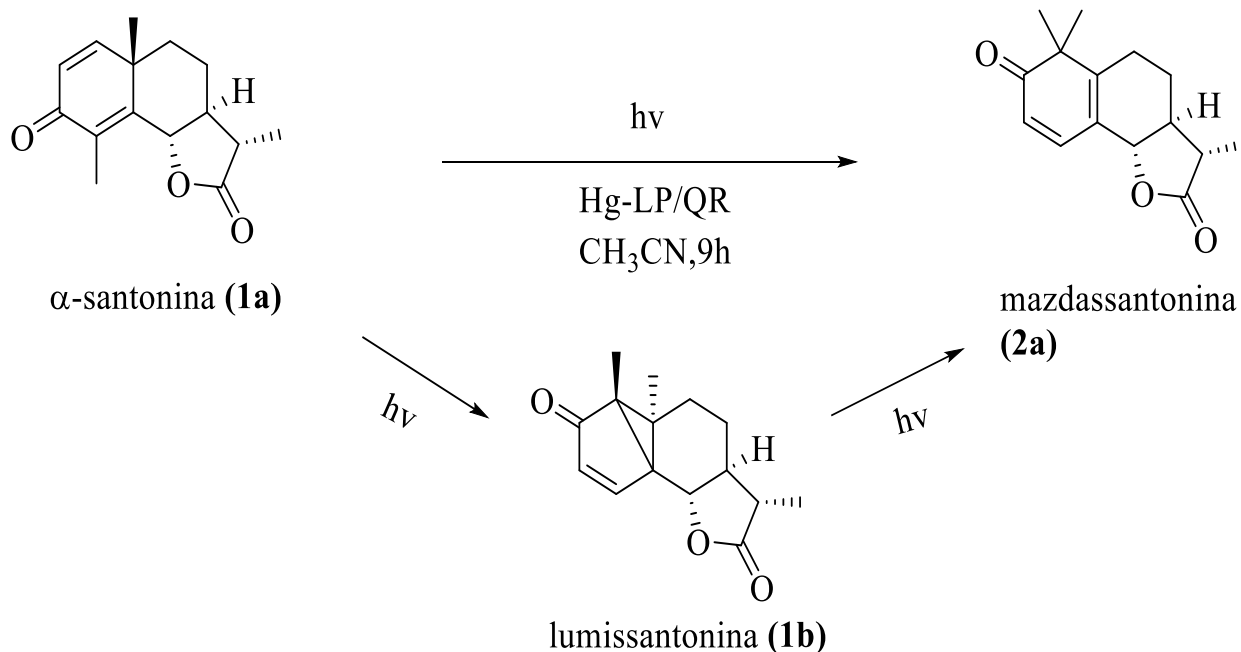
A mazdassantonina (**2a**) foi primeiramente sintetizada por FISCH em 1967 (FISCH; RICHARDS, 1968), utilizando como material de partida a lactona lumissantonina (**1b**) e benzeno como solvente. Neste trabalho para a síntese da mazdassantonina (**2a**) foi utilizado como material de partida α -santonina (**1a**) e como solvente acetonitrila anidra, como descrito anteriormente em outros trabalhos (ALVARENGA et al., 2009a; SANTOS, 2009).

Em reator de quartzo α -santonina (**1a**) foi dissolvida em acetonitrila anidra e a solução foi deaerada com um fluxo contínuo de N_2 , a fim de se remover o O_2 dissolvido. Deve-se garantir que o solvente esteja seco e deaerado pois, a presença de H_2O e O_2 pode levar a formação de subprodutos como, por exemplo, produtos de foto-oxidação. A solução resultante foi irradiada com lâmpadas de mercúrio de baixa pressão, passando por um intermediário estável, lumissantonina (**1b**) (ALVARENGA et al., 2007; MORAES, 2013; SANTOS, 2009), que pode ser isolado (neste

trabalho não foi isolada), e que com irradiação subsequente dá origem a mazdassantonina (**2a**), um óleo amarelo com 99% de rendimento, sendo utilizado imediatamente na próxima etapa. No **esquema 1** é resumido o exposto a cima.

O mecanismo da transformação acima é conhecido e foi proposto por CHAPMAN e RICHARDS em 1963 (CHAPMAN; ENGLERT, 1963; FISCH; RICHARDS, 1963). No **esquema 2** (página 40) é mostrado em detalhes o mecanismo da formação da lumissantonina (**1b**). A primeira etapa da reação consiste na absorção da luz ultravioleta pela molécula de α -santonina, havendo a promoção de um elétron de um orbital n para um orbital π^* , que em seguida sofre um cruzamento entre sistemas (ISC), de um sistema excitado simpleto para um tripleto. Este estado leva a formação de um intermediário birradicalar de camada aberta, que novamente passa por um cruzamento entre sistema, resultando em um composto zwitteriônico de camada fechada. Por último este intermediário passa por uma troca 1,3 de Carbono resultando na lumissantonina (**1b**) (NATARAJAN et al., 2007).

Esquema 1. Síntese da mazdassantonina (**2a**).

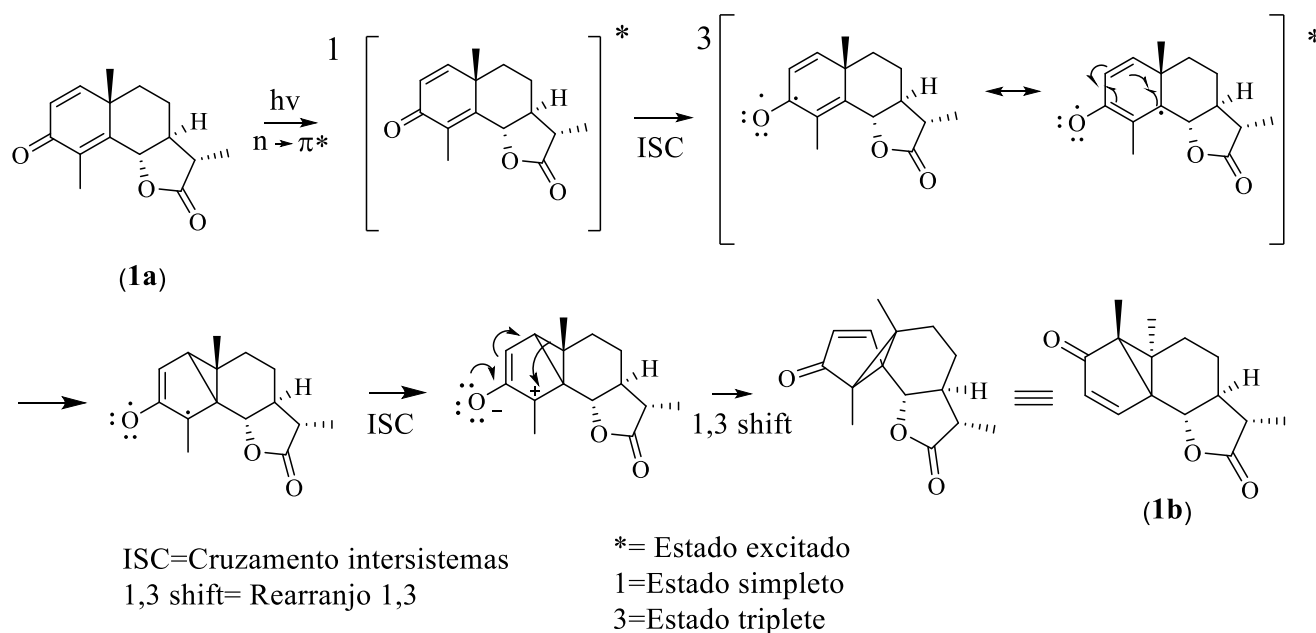


Fonte: ALVARENGA, 2009 e SANTOS, 2009

Formado a lumissantonina (**1b**), esta sofre um rearranjo subsequente, formando uma espécie zwitterionica na qual apresenta uma carga negativa sobre o oxigênio e um carbocátion

alílico. Posteriormente ocorre uma migração 1,2 de uma metila ao carbocátion alílico dando origem ao produto desejado, mazdassantonina (**2a**) (Esquema 3, página 41).

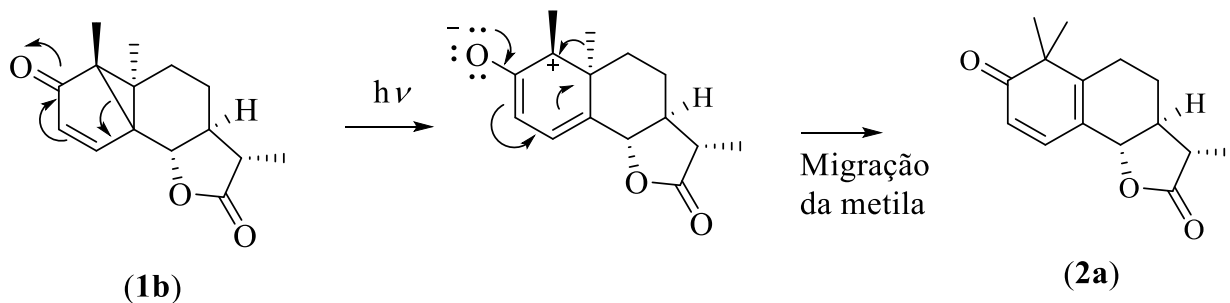
Esquema 2. Mecanismo de formação da lumissantonina (**1b**).



Fonte: CHAPMAN e RICHARDS, 1963

Recentemente CHEN e colaboradores (CHEN et al., 2012) investigaram o mecanismo de fotoconversão da α -santonina (**1a**) em seus vários produtos, empregando diferentes métodos computacionais mecânico quânticos como, por exemplo, método do espaço ativo completo do campo auto consistente (complete-active-space self-consistent Field method, **CASSCF**), Teoria da perturbação multiconfiguracional de segunda ordem (the second order multiconfigurational perturbation theory, **CASPT2**), e Teoria do funcional da densidade dependente do tempo (Time-dependent density functional theory, **TD-DFT**). Estes obtiveram resultados satisfatórios que corroboram o mecanismo mostrado anteriormente, além disto, é mostrado como a química computacional é uma ferramenta poderosa no estudo de reações fotoquímicas e no estudo de estados excitados.

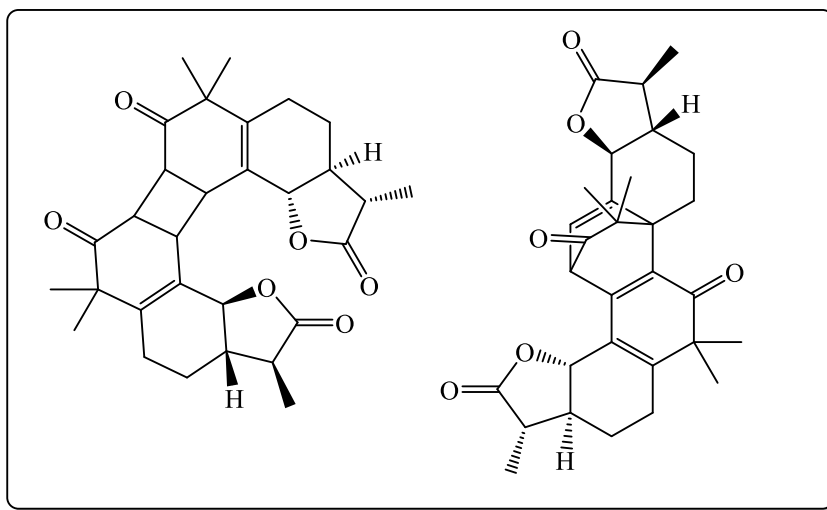
Esquema 3. Mecanismo de formação da mazdassantonina (**2a**).



Fonte: CHAPMAN e RICHARDS, 1963

Após a síntese da mazdassantonina (**2a**), devido a sua instabilidade, esta deve ser utilizada na próxima etapa imediatamente, pois é observada a formação de vários produtos de degradação, como por exemplo, produtos de ciclo adição [2+2], [4+2], e outros produtos poliméricos oxidados (FISCH; RICHARDS, 1968). Na **Figura 16** são mostradas as possíveis estruturas de produtos formados através de uma reação [2+2] e outro de [4+2]. Como consequência do exposto anteriormente, nenhum dado espectroscópico foi obtido, a estrutura da mazdassantonina foi confirmada pela caracterização do produto da próxima etapa.

Figura 16. Possíveis produtos da dimerização por ciclo adição [2+2] e [4+2] da mazdassantonina (**2a**).



Fonte: FISCH, 1968

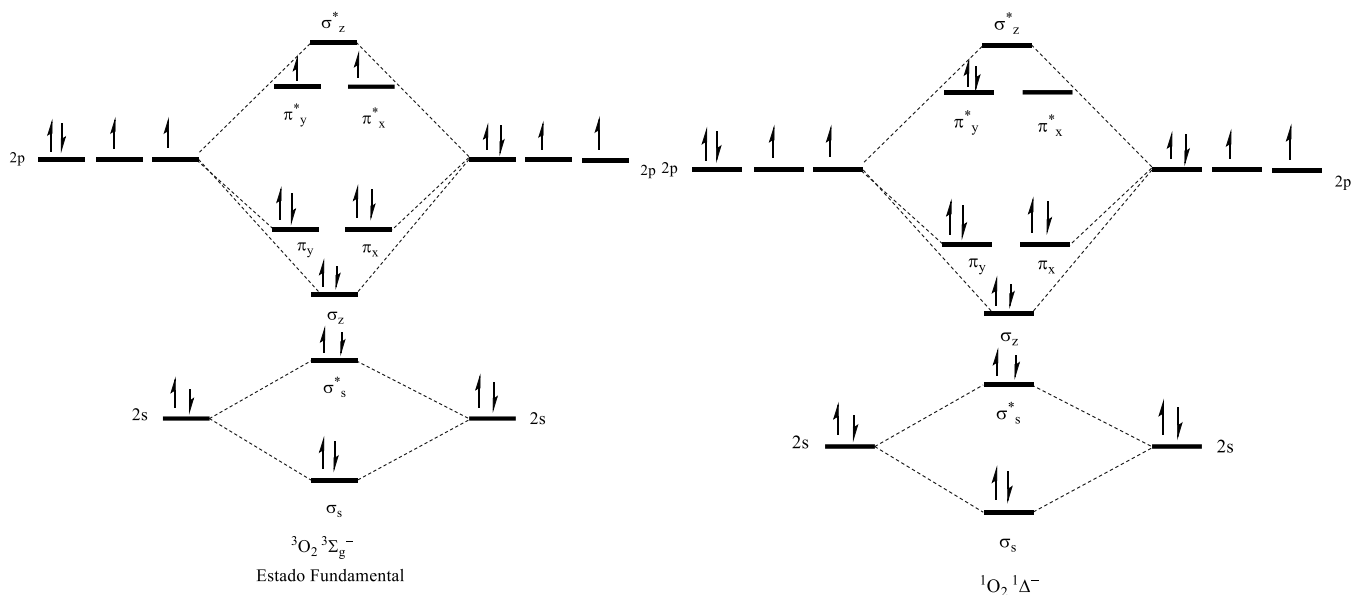
1.4.2. Síntese do endoperóxido (endo 1)

Reações de fotooxidação de 1,3-dienos promovidas por fotosensibilizadores são amplamente descritas na literatura, e possuem relevância sintética e biológica (CLENNAN, 1991; GHOGARE; GREER, 2016; OHLOFF, 1975). Os substratos do tipo 1,3-dienos podem reagir com oxigênio simpleto de diferentes maneiras como, por exemplo, por uma reação eno-Alder, dando origem a hidroperóxidos, podendo reagir também por meio de reação de cicloadição [2+2], dando origem a 1,2 dioxetanos, e por último por meio de reação de cicloadição [4+2], dando origem a endoperóxidos (CLENNAN, 1991; OHLOFF, 1975).

Além disto, devido à instabilidade inerente dos endoperóxidos, estes são substratos poderosos e versáteis utilizados na inserção de oxigênio de maneira controlada, dando origem a uma gama de diferentes compostos (CLENNAN, 1991; OHLOFF, 1975).

O oxigênio em seu estado fundamental se encontra em um estado tripleto ($^3\Sigma_g^-$), ou seja, possui dois elétrons desemparelhados, cada um se encontra em diferentes orbitais do tipo π (estes orbitais são do tipo SOMO, Singly occupied molecular orbital) (WASSERMAN; IVES, 1981). Quando se fala sobre oxigênio simpleto ($^1\Delta_g$) refere-se ao oxigênio em seu primeiro estado excitado, e este é cerca de 92 kJmol^{-1} mais energético que seu estado fundamental tripleto (DEROSA; CRUTCHLEY, 2002; WASSERMAN; IVES, 1981). Grande parte das reações que envolvem oxigênio molecular se tratam de reações em que oxigênio está em seu estado simpleto, além disto, existem diferentes aplicações para este estado excitado, desde terapia fotodinâmica no tratamento de câncer, a aplicações na ciência de polímeros (DEROSA; CRUTCHLEY, 2002). Já o segundo estado excitado, também é do tipo tripleto ($^3\Sigma_g^+$) diferindo do estado fundamental somente na forma em que os elétrons estão emparelhados nos diferentes orbitais π (spins de sinais contrários). Este estado excitado é 154 kJmol^{-1} mais energético que o estado fundamental, sendo menos relevante em transformações que envolvem oxigênio (DEROSA; CRUTCHLEY, 2002). No **esquema 4** (página 43) são resumidas as ideias acima.

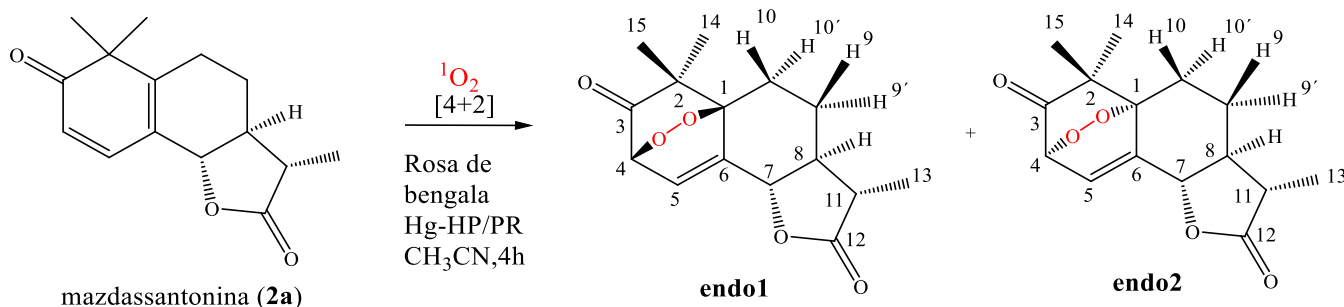
Esquema 4. Diagrama de orbitais moleculares do O₂ simplificado em seu estado fundamental e seu primeiro estado excitado.



Fonte: WASSERMAN e IVES, 1981

A um reator de pyrex foram adicionados uma solução de mazdassantonina (**2a**) em acetonitrila anidra, e rosa de bengala, um corante fotossensibilizador, resultando em uma solução de coloração avermelhada. Em seguida a solução foi borbulhada com um fluxo contínuo de O₂ por um período de 30 minutos. A etapa de absorção do oxigênio gasoso é crucial pois é necessário garantir que a quantia necessária para reagir esteja disponível na solução. Esta então foi irradiada com uma lâmpada de mercúrio de alta pressão com o bulbo de proteção, que garante que a lâmpada emita exclusivamente no visível. O produto foi obtido como um sólido branco com rendimento de 23%. No **esquema 5** (página 44) é resumido o evidenciado acima.

O baixo rendimento desta reação é explicado pelo fato de que são formados vários subprodutos, devido a própria instabilidade do material de partida e a outros produtos de foto-oxidação, e como consequência não foi possível isolar estes subprodutos.

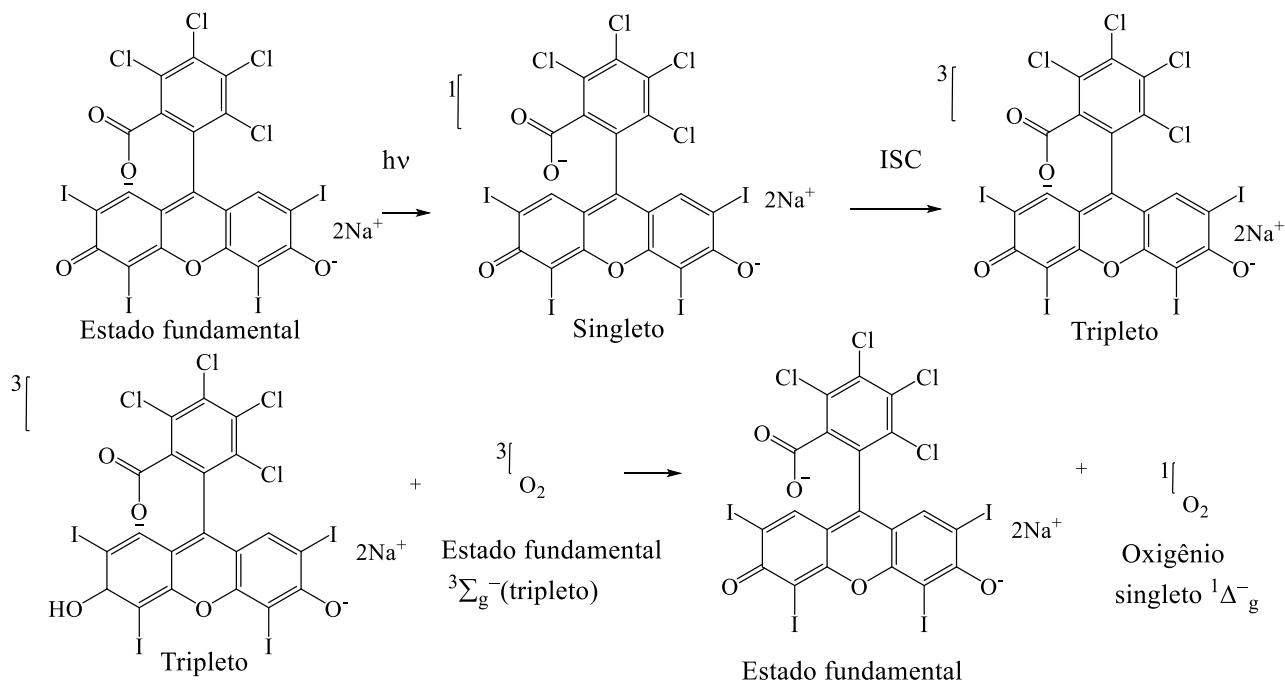
Esquema 5. Condições reacionais e possíveis produtos.

Hg-HP/PR: Lâmpada de Mercurio de alta pressão e reator de pyrex

Fonte: Autoria própria

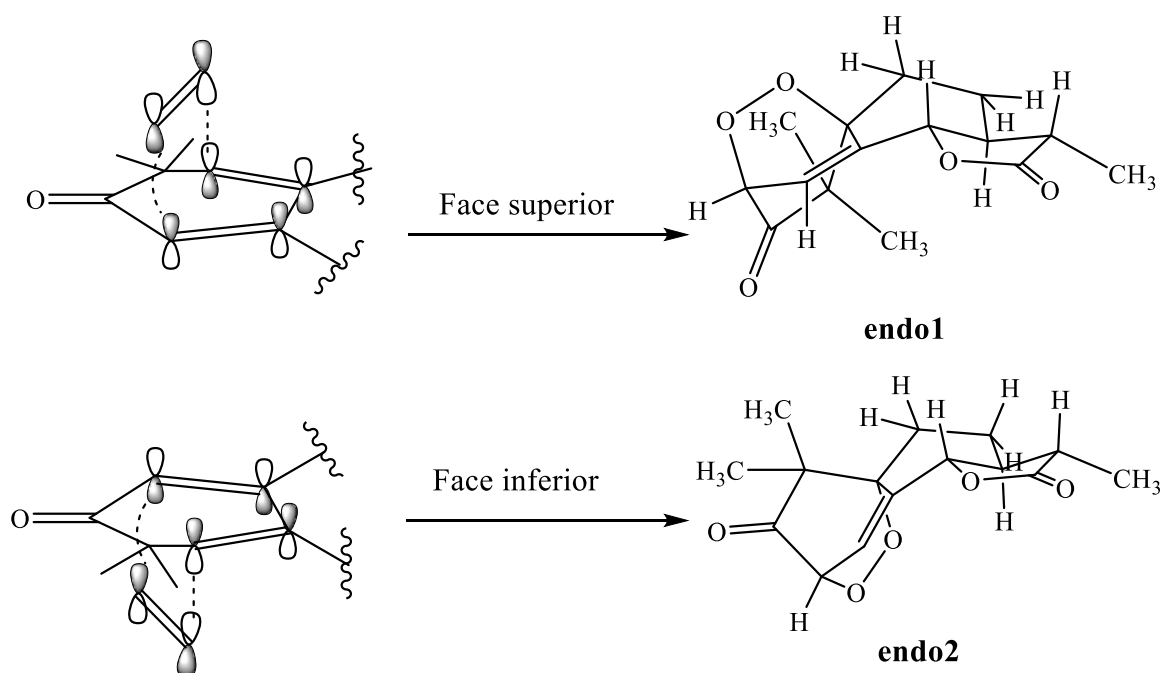
A reação de formação do endoperóxido é considerada uma reação de cicloadição [4+2], semelhante a uma reação de Diels-Alder, na qual o oxigênio em seu estado simpleto age como o dienofilo e reage assim com o dieno (CLENNAN, 1991; DEROSA; CRUTCHLEY, 2002). O corante rosa de bengala é conhecido por ser um eficiente fotossensibilizador, e assim age na formação do Oxigênio em seu estado simpleto. Assim, rosa de bengala absorve um fóton na região do visível, passando para o seu estado excitado do tipo simpleto, e em seguida este passa por um cruzamento intersistemas dando origem ao estado excitado tripleto, que por último reage com a molécula de oxigênio em seu estado fundamental tripleto por meio de uma transferência de energia não radioativa, que ocorre por meio da colisão entre o fotossensibilizador e oxigênio, assim restituindo o fotossensibilizador a seu estado fundamental e originando o oxigênio no estado simpleto, que prossegue nas próximas etapas da reação (CLENNAN, 1991; DEROSA; CRUTCHLEY, 2002). Este ciclo acontece até que não haja mais oxigênio presente no meio. No **esquema 6** (página 45) é exposto o que foi explicado anteriormente.

Esquema 6. Mecanismo de formação do oxigênio simples.



Fonte: CRUTCHLEY,2002

Em seguida, o oxigênio simples reage com dieno por meio de um mecanismo do tipo concertado, dando origem ao endoperóxido correspondente. Analisando o reagente de partida, mazdassantonina (**2a**), percebe-se que por ser um reagente que possui três centros estereogênicos, que não possuiu elementos de simetria do tipo S_n (eixo impróprio), i (plano de simetria) e σ (plano de reflexão), é portanto, quiral, existirão duas faces diastereotópicas distintas, ou seja, existem dois estados de transição diastereotópicos, conseqüentemente o oxigênio pode reagir pela face superior da mazdassantonina ou pela face inferior, resultando em dois possíveis diastereoisômeros, que foram denominados **endo1** e **endo2**, originados pela aproximação pela face superior e inferior respectivamente. No **esquema 7** (página 46) é mostrado as duas faces diastereotópicas, a interação orbital e os possíveis diastereoisômeros formados.

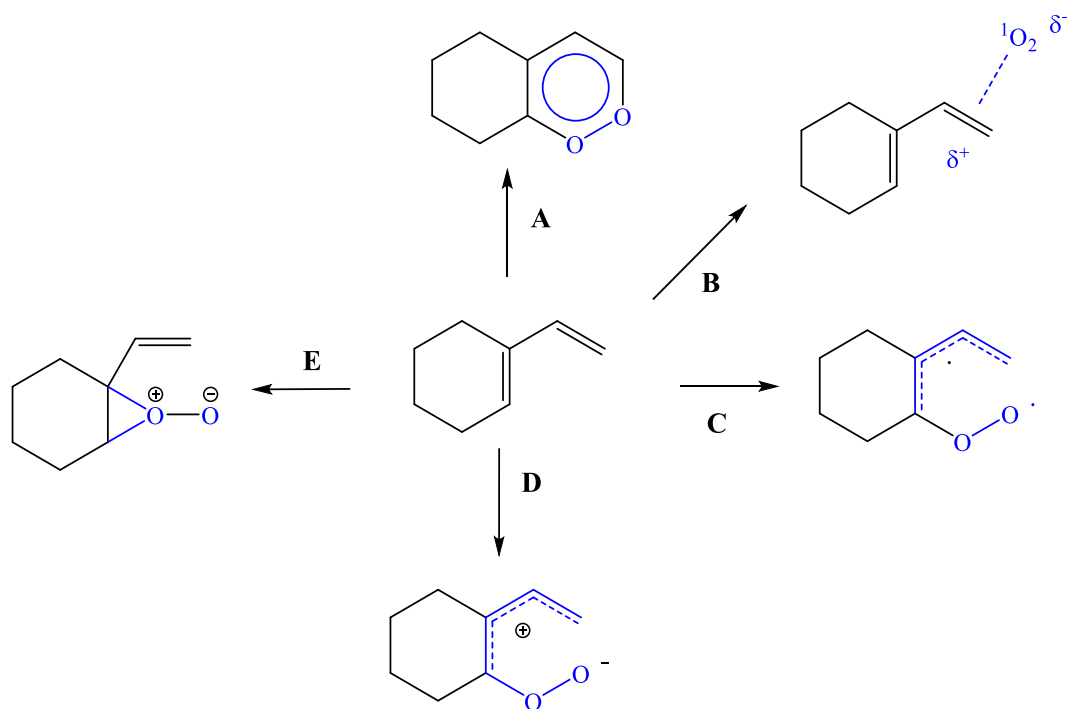
Esquema 7. Faces diastereotópicas e possíveis produtos.

Fonte: Autoria própria

O mecanismo concertado (**A**) é o mais aceito atualmente, pois a estereosseletividade observada na maior parte destas reações se assemelha a de uma reação Diels-Alder clássica. Contudo, na literatura são propostos outros mecanismos, intermediários e estados de transições. Por exemplo, essa reação pode prosseguir por meio da formação de um excímero (**B**), por meio da formação de um intermediário birradical (**C**), Zwitteriônico (**D**), e por meio da formação de um perepóxido (**E**) (CLENNAN, 1991). No **esquema 8** (página 47) são mostrados os intermediários citados.

O composto obtido foi caracterizado com auxílio de diversas técnicas espectroscópicas, espectrométricas e cromatográficas, como, por exemplo, espectroscopia no infravermelho, RMN de ^1H , RMN de ^{13}C , técnicas de RMN bidimensional, espectrometria de massas de alta resolução (HRMS) e cromatografia gasosa acoplada a espectrômetro de massas (CG-EM).

Esquema 8. Mecanismos propostos para formação de 1,4-endoperoxidos.



Fonte: CLENNAN, 1991

Analisando o espectro no infravermelho do endoperoxido obtido (**Figura 17**, página 48) observam-se bandas características como uma banda forte e aguda em 1783 cm^{-1} referente ao estiramento $\nu\text{ C=O}$ de carbonila de lactona com 5 membros e outra banda forte e aguda em 1734 cm^{-1} referente ao estiramento $\nu\text{ C=O}$ de cetona cíclica de 6 membros. Devido a presença do oxigênio ligado ao carbono α a carbonila percebe-se um aumento no número de onda normalmente observado para o estiramento $\nu\text{ C=O}$ de cetona, tendência justificada pelo efeito retirador de elétrons do oxigênio, tornando a ligação da carbonila mais forte, além disto nota-se também que o grupo endoperoxido causa um efeito de pinça, que diminui o ângulo de ligação e aumentando a tensão do anel, e conseqüentemente também torna a ligação da carbonila mais forte (BARBOSA, 2007). Podem-se notar bandas em 1476 e em 1454 cm^{-1} referentes a deformação angular de δCH_2 e δCH_3 , pode ser notado também bandas fortes em 1127 e 1032 cm^{-1} podendo corresponder a bandas e estiramento $\nu\text{ C-O}$ de éster. Por último são notadas bandas fracas em 3001 , 2986 , 2970 e 2878 cm^{-1} , correspondendo a estiramento de $\nu\text{ CH (sp}^2)$, $\nu\text{ CH (sp}^3)$ respectivamente. Esses valores de absorção corroboram com a formação do produto esperado.

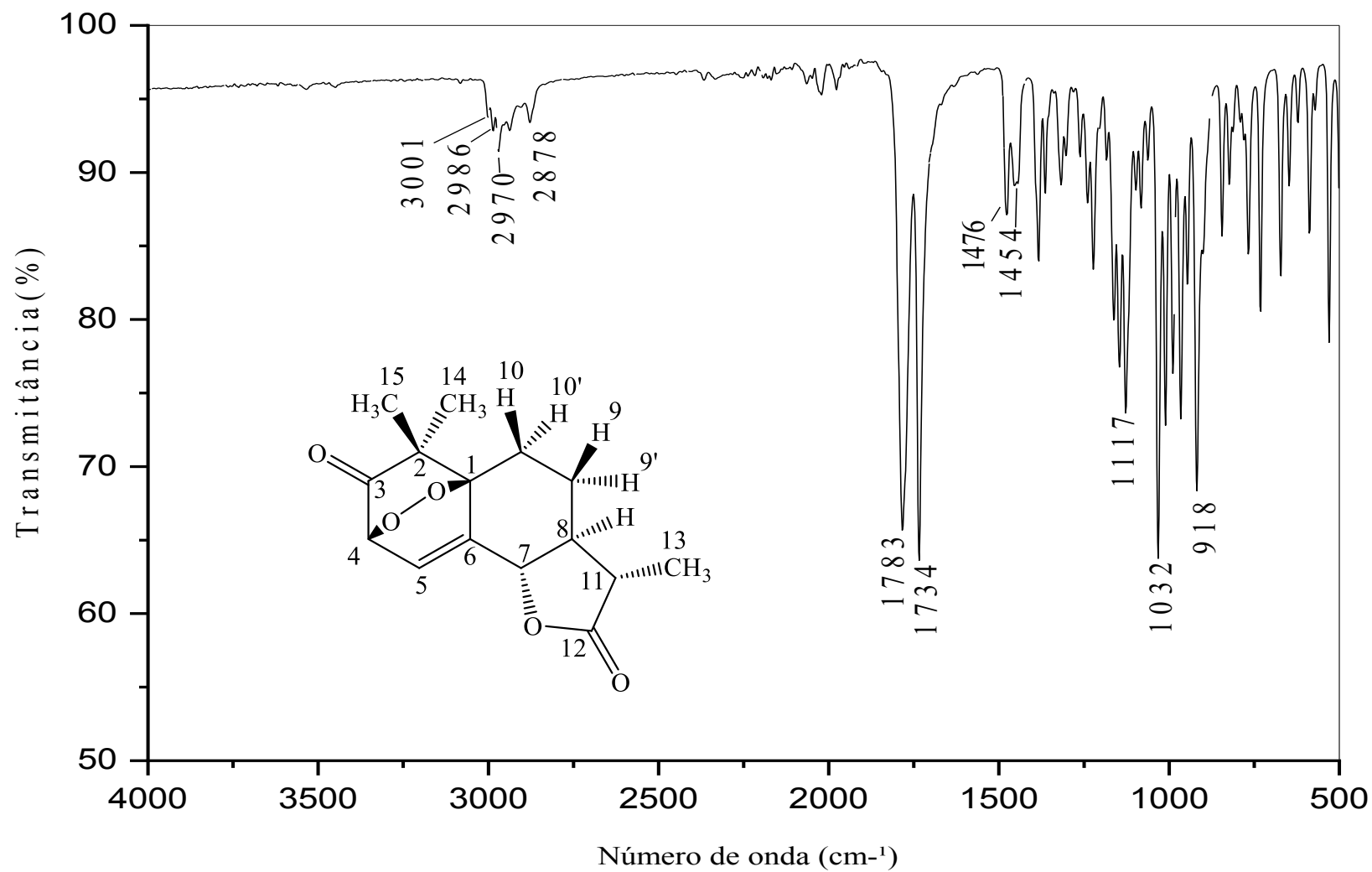


Figura 17. Espectro de infravermelho do endoperóxido **endo1**.

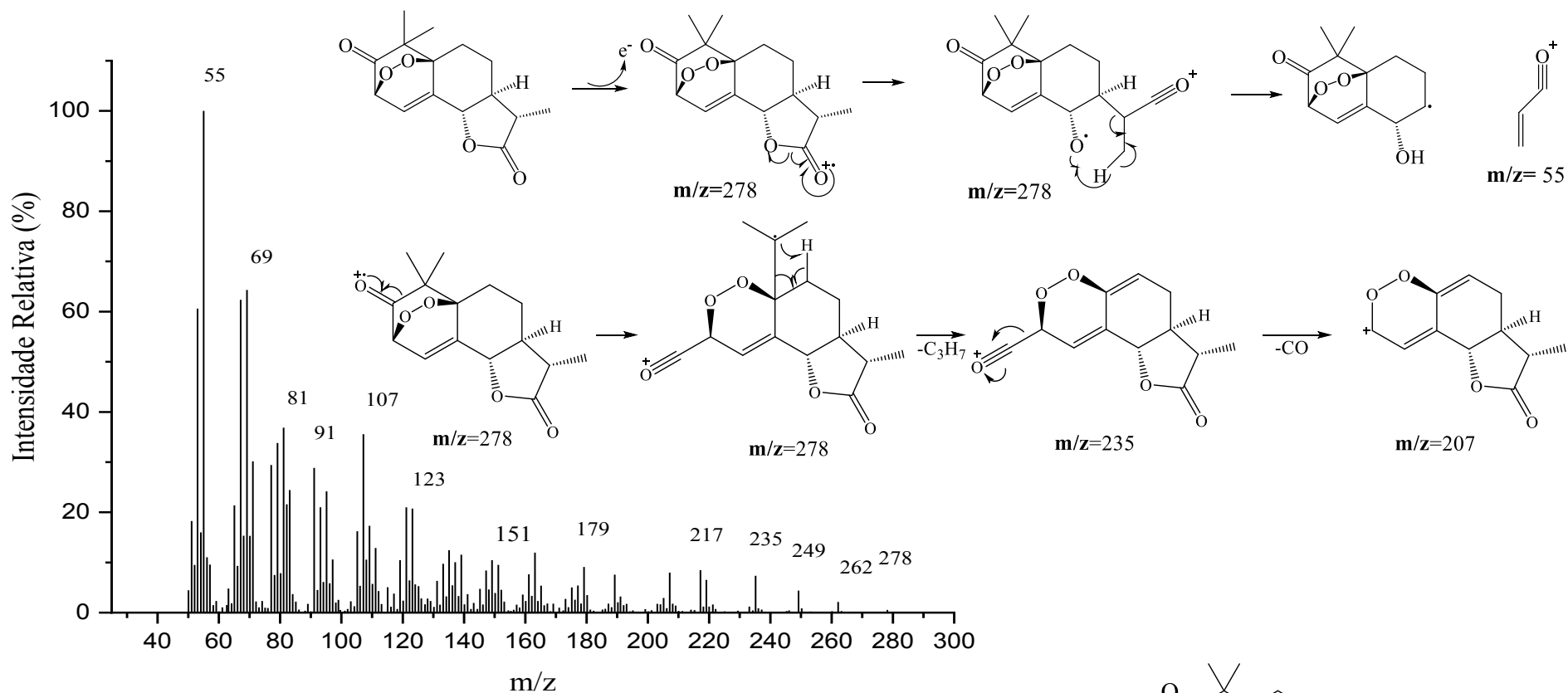
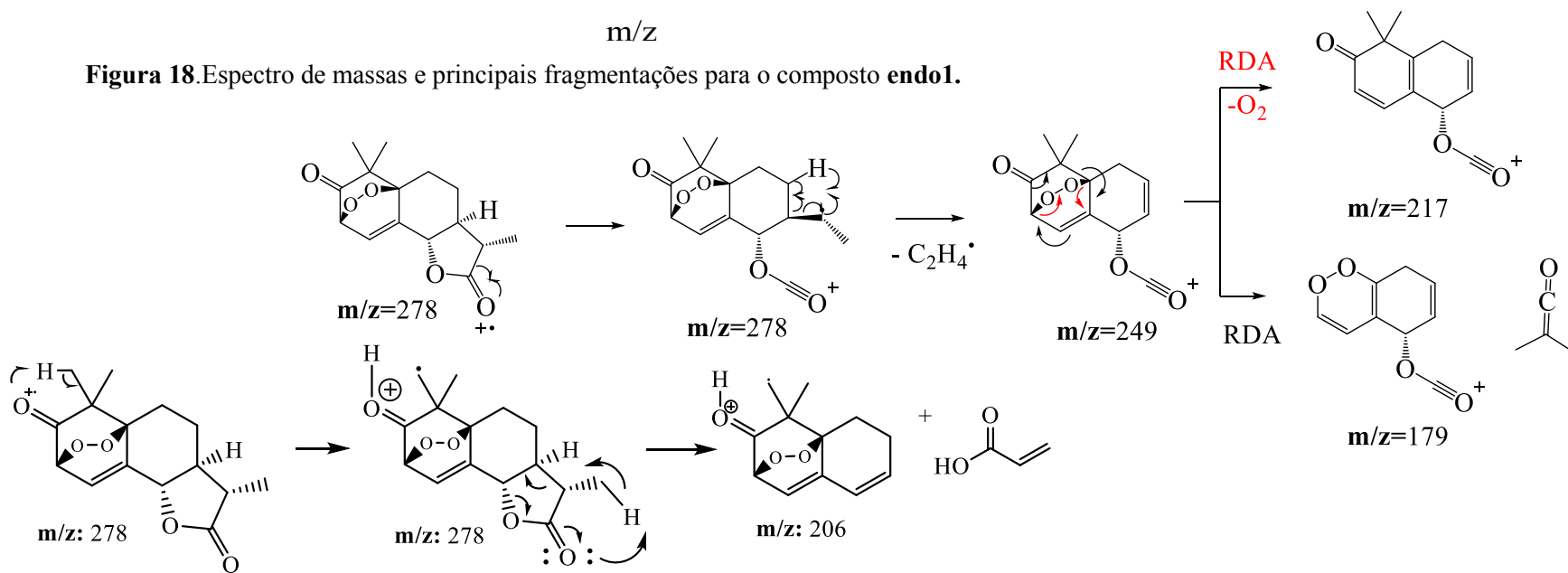


Figura 18. Espectro de massas e principais fragmentações para o composto **endo1**.



No espectro de massas (**Figura 18**, página 49) do endoperóxido foi possível identificar o pico do íon molecular em $m/z = 278$, mas com baixa intensidade (1%). Isto é justificado pela instabilidade que esta classe de compostos apresenta. O pico base foi observado em $m/z = 55$, correspondente a um íon acílio (RCO^+) formado na fragmentação do anel lactônico. Na **Figura 18** (página 49) são demonstradas algumas propostas de fragmentações encontradas no espectro de massas.

A massa do composto obtido foi confirmada através da análise de HRMS, obtendo-se os subsequentes resultados, mostrados na **Tabela 1**.

Tabela 1. Resultado de Análise de HRMS

Fragmento	Requerido	Encontrado
M-15	263,0914	263,0890
M+Na	301,1046	301,1045

Por meio de uma análise preliminar do espectro de RMN de ^1H (**Figura 19**, página 51) podem-se notar alguns sinais característicos, como por exemplo, o sinal mais desblindado que é um duplete duplo em δ 6,6 ($J_3=6,6$ Hz, $J_4=2,7$ Hz), foi atribuído ao hidrogênio olefínico (sp^2) H5. O segundo sinal mais desblindado é um duplete em δ 4,7 ($J_3=6,6$ Hz), que foi atribuído ao hidrogênio H4, pois este sinal se encontra na região que indica a presença de um átomo de oxigênio vizinho. Observando-se as constantes de acoplamento para os dois hidrogênios analisados anteriormente percebe-se que estas possuem o mesmo valor, indicando que estes hidrogênios estão acoplados e, corroborando com as atribuições feitas anteriormente. Outros sinais importantes observados foram dois singletos em δ 1,29 e δ 1,13, integrados para 3 hidrogênios cada que correspondem as metilas diastereotópicas H14 e H15 e um duplete em δ 1,26 ($J=6,9$ Hz) integrado para 3 hidrogênios e assinalado ao grupo metila H13. Os sinais restantes serão assinalados com ajuda do cálculo computacional e dos espectros de RMN bidimensionais.

No espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 20**, página 52) podem ser vistos sinais característicos, em δ 204,6 que corresponde a um sinal de carbono carbonílico de cetona e assim atribuído ao carbono C3, um sinal em δ 177,7 correspondendo a um carbono carbonílico de éster, atribuído ao carbono C12. Outros sinais característicos foram observados em δ 146,2 e em δ 120,4, correspondendo ao deslocamento químico de carbonos sp^2 .

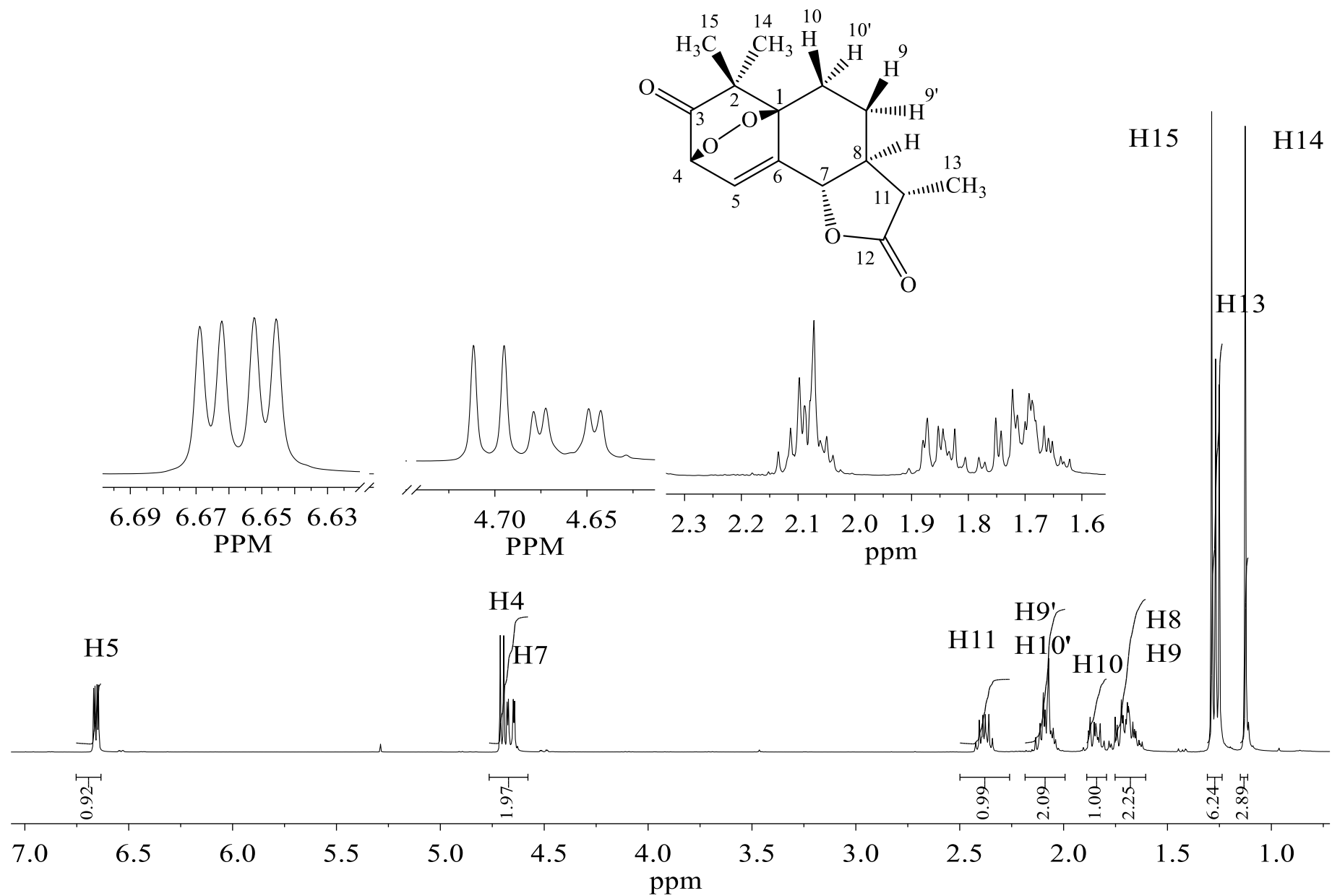


Figura 19.Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃,400 MHz) do composto **endo1**.

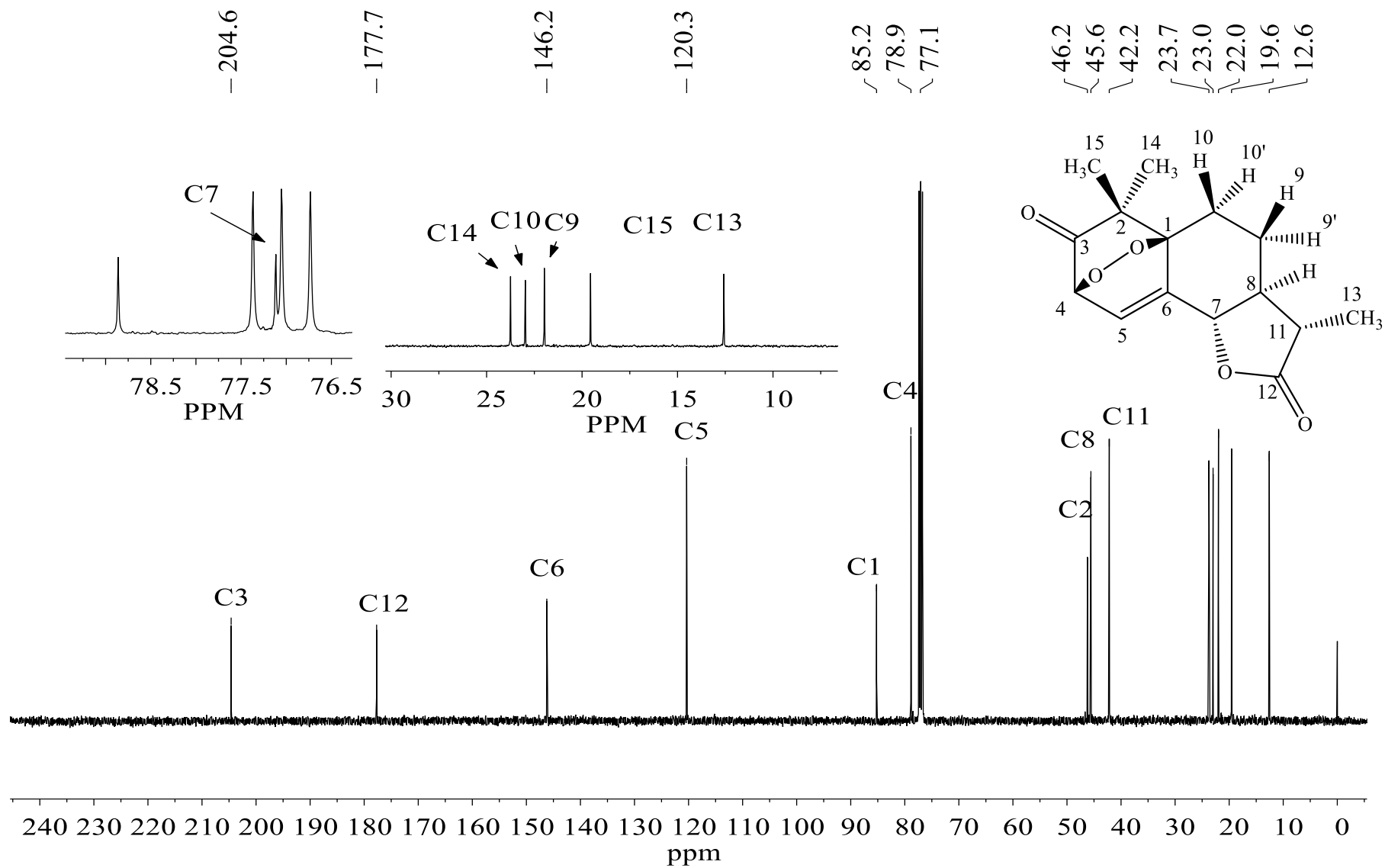


Figura 20. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 100 MHz) do composto **endo1**.

A presença desses sinais está de acordo com o produto esperado, visto que o material de partida possuía quatro carbonos sp^2 (em relação a ligações duplas carbono-carbono). Os sinais restantes foram assinalados posteriormente.

Após o estudo preliminar dos espectros de RMN de 1H de ^{13}C , foi decidido conduzir o cálculo dos deslocamentos químicos para os dois possíveis diastereoisômeros (**endo1** e **endo2**) a fim de se obter a atribuição completa e inequívoca, além da determinação da configuração absoluta do composto obtido.

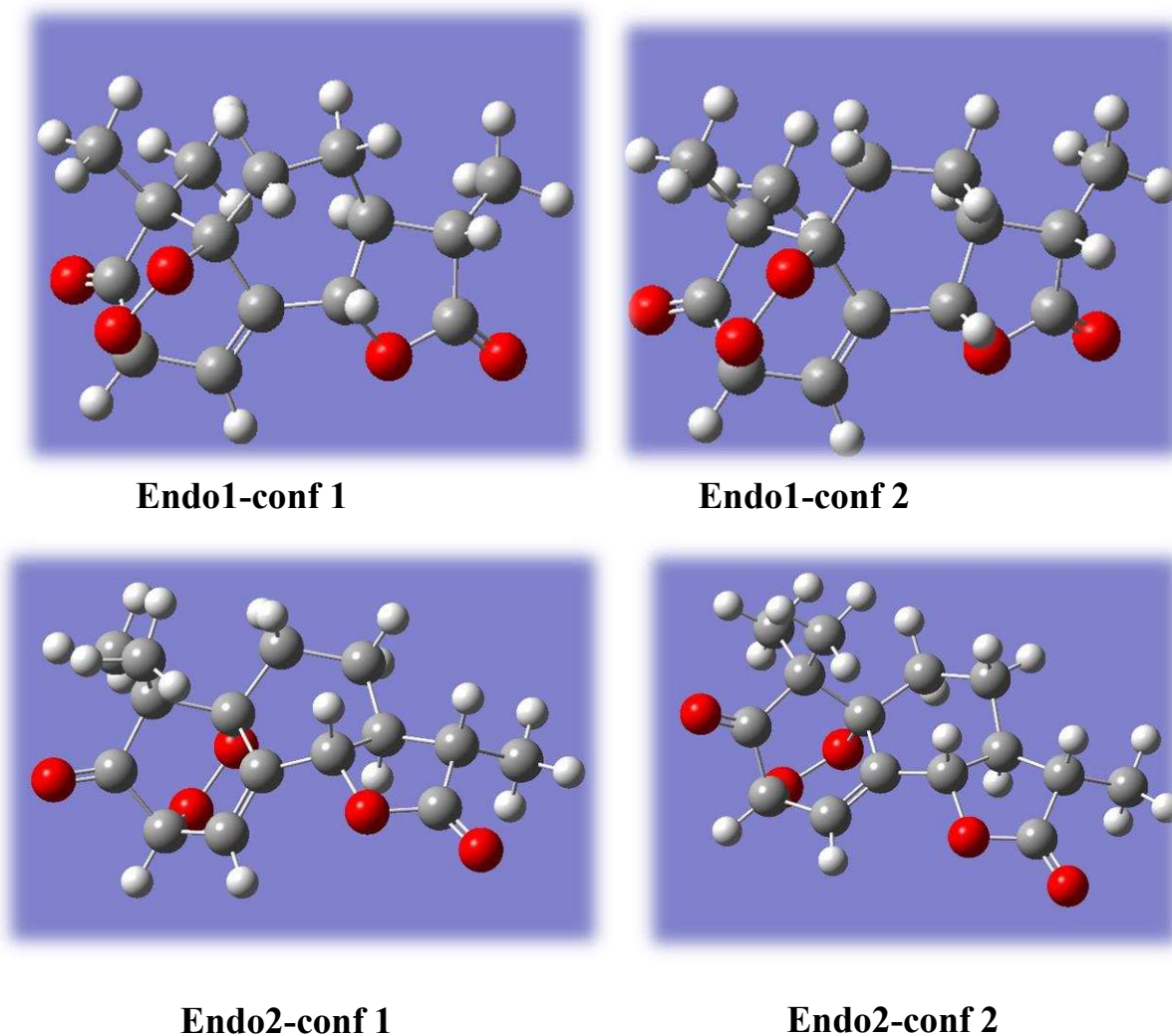
A primeira etapa do cálculo computacional consiste na pesquisa extensiva das conformações relevantes. Esta etapa foi feita como descrito no material e métodos. Considerar diferentes conformações no cálculo de deslocamentos químicos é importante pois, sabe-se que o deslocamento químico observado para um núcleo é função do campo magnético efetivo, e este é sensível a efeitos indutivos, efeitos estéricos e efeitos através do espaço (JACOBSEN, 2007). As moléculas encontram-se em constante movimento randômico, que inclui o movimento translacional, vibracional e rotacional.

As rotações em torno das ligações são responsáveis pela existência de diferentes confôrmeros. Assim a posição nuclear e, conseqüentemente a magnitude dos deslocamentos químicos dependem do tempo de interconversão entre essas estruturas. Este fenômeno causa um efeito sobre o espectro de RMN, que é função da barreira energética entre os possíveis confôrmeros, da temperatura e da escala de tempo do RMN (tempo de coalescência) (JACOBSEN, 2007). Quando a interconversão entre confôrmeros é rápida, ou seja, a barreira é de baixa energia para uma dada temperatura, assim o RMN não será capaz de distinguir cada confôrmero, ocorrendo uma ponderação entre os dois estados, conseqüentemente não existirão dois sinais e sim um sinal ponderado pelo tempo (JACOBSEN, 2007). Quando o equilíbrio for lento será possível a distinção entre as possíveis estruturas e conseqüentemente será observado um sinal distinto para cada uma destas. Em situações intermediárias há um alargamento desses sinais.

Como conclusão, para que os valores de deslocamentos químicos calculados se assemelhem aos valores experimentais é necessário levar em consideração os confôrmeros relevantes. A pesquisa conformacional foi realizada utilizando o método MMFF (molecular mechanics force field), e selecionando confôrmeros na faixa de energia de 40 kJmol^{-1} , que resultou em dois confôrmeros relevantes para a estrutura candidata **endo1** e dois confôrmeros relevante para a

estrutura candidata **endo2**. Na **Figura 21** são mostradas as estruturas otimizadas dos confôrmeros das estruturas candidatas.

Figura 21. Geometrias otimizadas dos confôrmeros de cada estrutura candidata.



Fonte: Autoria própria

Posteriormente, cada uma das estruturas geradas foi submetida ao cálculo de otimização de geometria e cálculo das frequências, empregando DFT no nível de teoria m062x/6-31+G (d,p), com modelo de solvatação iefpcm (polarizable continuum model), e clorofórmio como solvente. Este cálculo resulta na configuração de energia mínima para cada molécula e, além disso, calcula as frequências vibracionais (espectros no infravermelho) e dados termoquímicos como, por exemplo, energia total (E_t), capacidade calorífica a volume constante (C_v), entropia (S), energia

livre (**G**) e entalpia (**H**). A geometria otimizada de cada confôrmero é mostrada na **Figura 21** (página 54), e no Apêndice 1 são mostradas as coordenadas atômicas de cada confôrmero, e os dados termoquímicos.

Posteriormente foi realizado o cálculo dos tensores de blindagem para cada estrutura, usando DFT no nível de teoria B3LYP/6-311+G(2d,p) e o modelo de solvatação iefpcm (polarizable continuum model) e como solvente clorofôrmiio. Os valores obtidos dos tensores de blindagem foram referenciados e convertidos aos correspondentes deslocamentos químicos, utilizando um fator de conversão empírico (LODEWYK; SIEBERT; TANTILLO, 2012). No Apêndice 1 (**Tabelas A1.5, A1.6, A1.7, A1.9 e A.10**, páginas 140 a 144) são mostrados os valores de deslocamentos químicos escalonados para cada estrutura.

Para a obtenção dos valores finais de deslocamentos químicos, os confôrmeros calculados anteriormente devem ser levados em consideração. Isso é feito por meio de uma ponderação utilizando a equação de Boltzmann (**equação 3**). As energias relativas dos confôrmeros são calculadas (em relação ao confôrmero de menor em energia), em seguida o fator de Boltzmann é calculado ($p_i = e^{-E_{rel}/KT}$), e a fração molar de cada confôrmero é obtida (**equação 3**). O valor ponderado final é obtido pela soma da multiplicação dos deslocamentos químicos de cada confôrmero pela fração molar deste (**equação 4**). No Apêndice 1 (**Tabelas A1.4-A.10**, páginas 139 a 144) são apontados os valores para cada operação citada anteriormente.

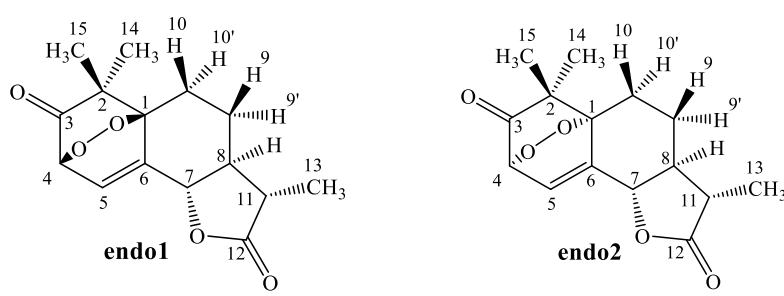
$$F_{m(i)} = \frac{e^{-E_{rel}/KT}}{\sum_j^M e^{-E_j(rel)/KT}} \quad (3)$$

$$\langle \delta \rangle = \sum_i^n (F_{m(i)} * \delta_i) \quad (4)$$

Como resultado da etapa anterior, os valores dos deslocamentos químicos ponderados para ^1H e ^{13}C foram obtidos (**tabela 3**, página 63). Em seguida, os deslocamentos químicos calculados e os experimentais foram transferidos para um applet da web em JAVA localizado em <http://www-jmg.ch.cam.ac.uk/tools/nmr/DP4/>, que automaticamente calcula a chamada probabilidade DP4. A probabilidade DP4 expressa a probabilidade de encaixe entre um conjunto de dados experimentais com um conjunto de dados teóricos, resultando em uma probabilidade de ajuste para cada estrutura candidata e conseqüentemente na estrutura mais provável. Os resultados são resumidos na **tabela**

2, na qual a probabilidade para a estrutura **endo1** usando os dados de RMN de ^1H foi de 94%. Quando dados de RMN de ^{13}C são utilizados a probabilidade é de 99,90% para a estrutura candidata **endo1**. Quando os deslocamentos químicos de RMN de hidrogênio e carbono 13 são comparados com os respectivos valores calculados a estrutura candidata **endo1** é encontrada com 100% de probabilidade. O uso da probabilidade DP4 como etapa inicial após o cálculo computacional é conveniente porque não requer assinalamento completo dos sinais de RMN de ^1H e de ^{13}C , e isso se torna vantajoso diante de estruturas complexas (TEIXEIRA; ALVARENGA, 2016).

Tabela 2. Probabilidade DP4 dos dados sem assinalamento



Estrutura candidata	Probabilidade DP4 (%) ^a		
	^{13}C e ^1H	^{13}C	^1H
endo1	100,00	99,90	94,00
endo2	0,00	0,10	6,00

^aOs cálculos foram realizados no nível de teoria B3LYP/6-311+G(2d,p)// m062x/6-31+G(d,p)

Em seguida foi feita a análise completa dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C e em duas dimensões. O terceiro sinal mais desblindado no espectro de RMN de ^1H (**Figura 19**, página 51), um duplo duplete em δ 4,66 ($J_3 = 11,9$ Hz, $J_4 = 2,7$ Hz), indica o efeito indutivo retirador de elétrons do oxigênio da lactona, sendo assim atribuído ao hidrogênio H7.

Constante de acoplamento no valor de 2,7 Hz indica acoplamento a longa distância (J_4) com o hidrogênio 5 induzido pela ligação dupla C=C (JACOBSEN, 2007). Esse acoplamento também é confirmado pelo COSY (**Figura 22**, página 58), através da correlação cruzada entre esses dois sinais. O duplo quarteto (dq) em δ 2,38 ($J_3 = 11,5$; 6,9 Hz) foi assinalado ao hidrogênio H11 por meio da correlação cruzada observada no COSY com o duplete em δ 1,26 da metila do anel lactônico (C13) (**Figura 22**, página 58), além disso, é possível notar que ambos apresentam o mesmo valor de constante de acoplamento vicinal J_3 (6,9 Hz). O multipletto em δ 2,02-2,14

integrado para 2 hidrogênios foi atribuído a H9' e H10' por meio da correlação cruzada observado no COSY com o multipletto em δ 1,79- 1,61. O multipletto em δ 1,79- 1,61 foi assinalado ao hidrogênio H8 por meio correlação cruzada com o sinal em δ 2,38 de H11. No mesmo deslocamento químico de H8 (δ 1,7) foi assinalado o hidrogênio 9, devido a correlação com H7 (δ 4,66) observado no NOESY (**Figura 23**, página 59). Estes dois hidrogênios (H7 e H9) encontram-se próximos no espaço (ambos apontando para a mesma face da molécula). Na **tabela A1.1** (Apêndice 1, página 135) são apontadas todas as informações extraídas do RMN de ^1H e as correlações observadas nos espectros de COSY e NOESY.

No espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 20**, página 52) os sinais em δ 120,4 e em δ 146,2 foram assinalados aos carbonos C5 e C6 respectivamente com ajuda do espectro de DEPT 135 (**Figura 24**, página 60), C6 foi confirmado pela ausência do sinal no espectro de DEPT em comparação com o espectro de ^{13}C , assim o outro sinal presente na região de C-sp² corresponde ao C5. Os sinais em δ 85,2 e em δ 46,2 foram assinalados aos carbonos C1 e C2 respectivamente com auxílio do espectro de DEPT 135 (**Figura 24**, página 60) e carbono 13. A atribuição de C1 foi confirmada também pela correlação cruzada no espectro de HMBC (**Figura 26**, página 62) com sinais em δ 1,13 e em δ 1,29, que correspondem aos hidrogênios H14 e H15. A atribuição de C2 também pode ser confirmada pela correlação cruzada no espectro de HMBC (**Figura 26**, página 62) com o sinal em δ 4,7, que corresponde a H4. Os sinais em δ 204,6 e em δ 177,7 foram atribuídos aos carbonos C3 e C12, as carbonilas da cetona e lactona respectivamente, e confirmados através das correlações cruzadas com H4 e H11 contidas no espectro de HMBC (**Figura 26**, página 62).

Os sinais em δ 78,8 e em δ 77,1, foram assinalados aos carbonos C4 e C7 respectivamente, carbonos que estão diretamente ligados a um átomo de oxigênio, e confirmados pelo espectro de HMQC (**Figura 25**, página 61) e pela correlação cruzada de C7 com H9' no espectro de HMBC. Os sinais restantes foram atribuídos e confirmados por meio dos espectros de HMQC e HMBC. Na **tabela A1.2** (Apêndice 1, página 137) são mostradas todas as informações extraídas do espectro de ^{13}C e as correlações observadas nos espectros de HMQC e HMBC.

Após a atribuição completa dos espectros de RMN, os dados experimentais e teóricos foram comparados a fim de se determinar a estereoquímica provável do produto obtido. Deste modo, os dados foram comparados por meio do cálculo do erro médio absoluto (EMA) (**equação 1**, página 29). Os resultados são mostrados na **tabela 3** (página 63).

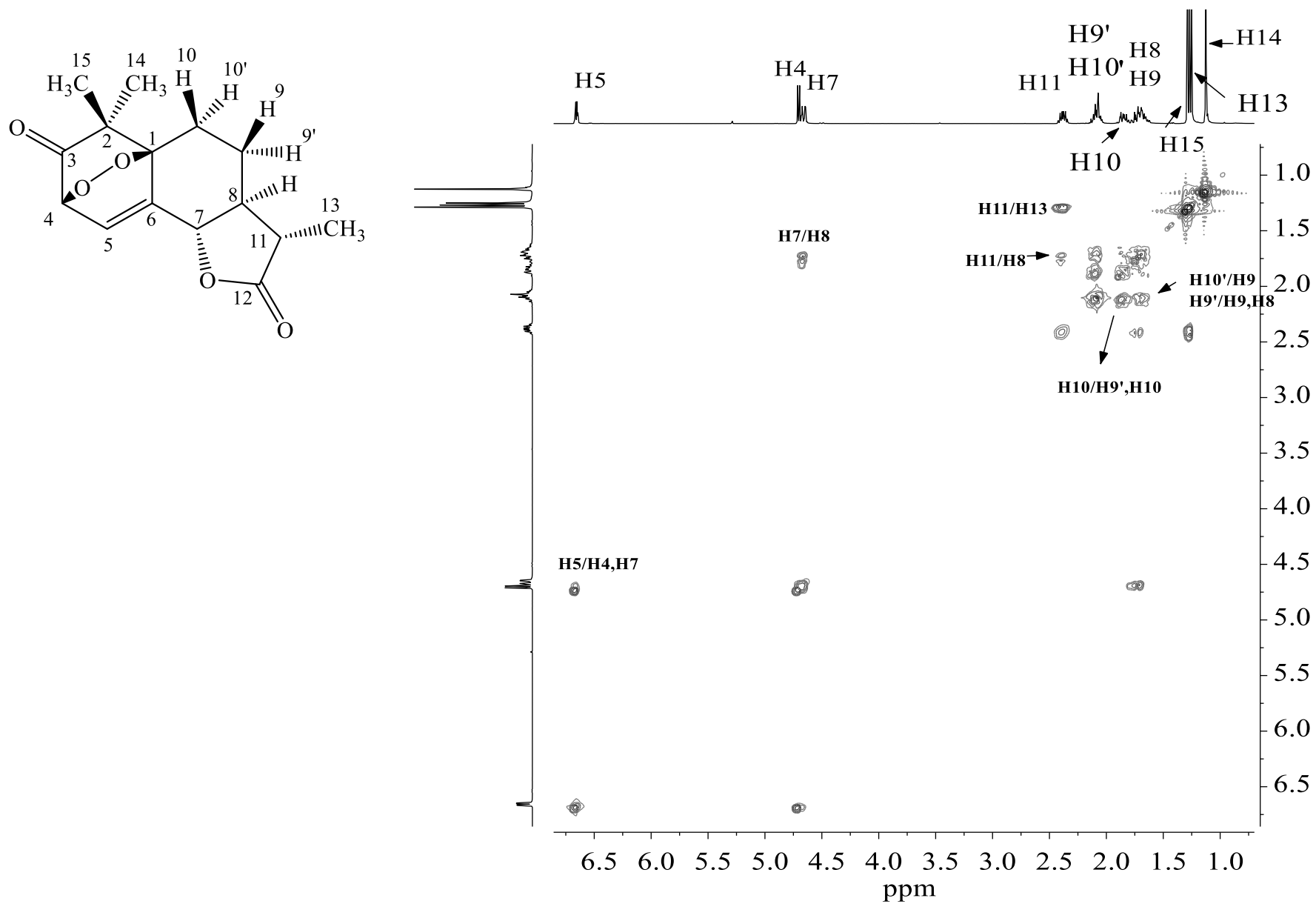


Figura 22. Mapa de contornos COSY do composto **endo1**.

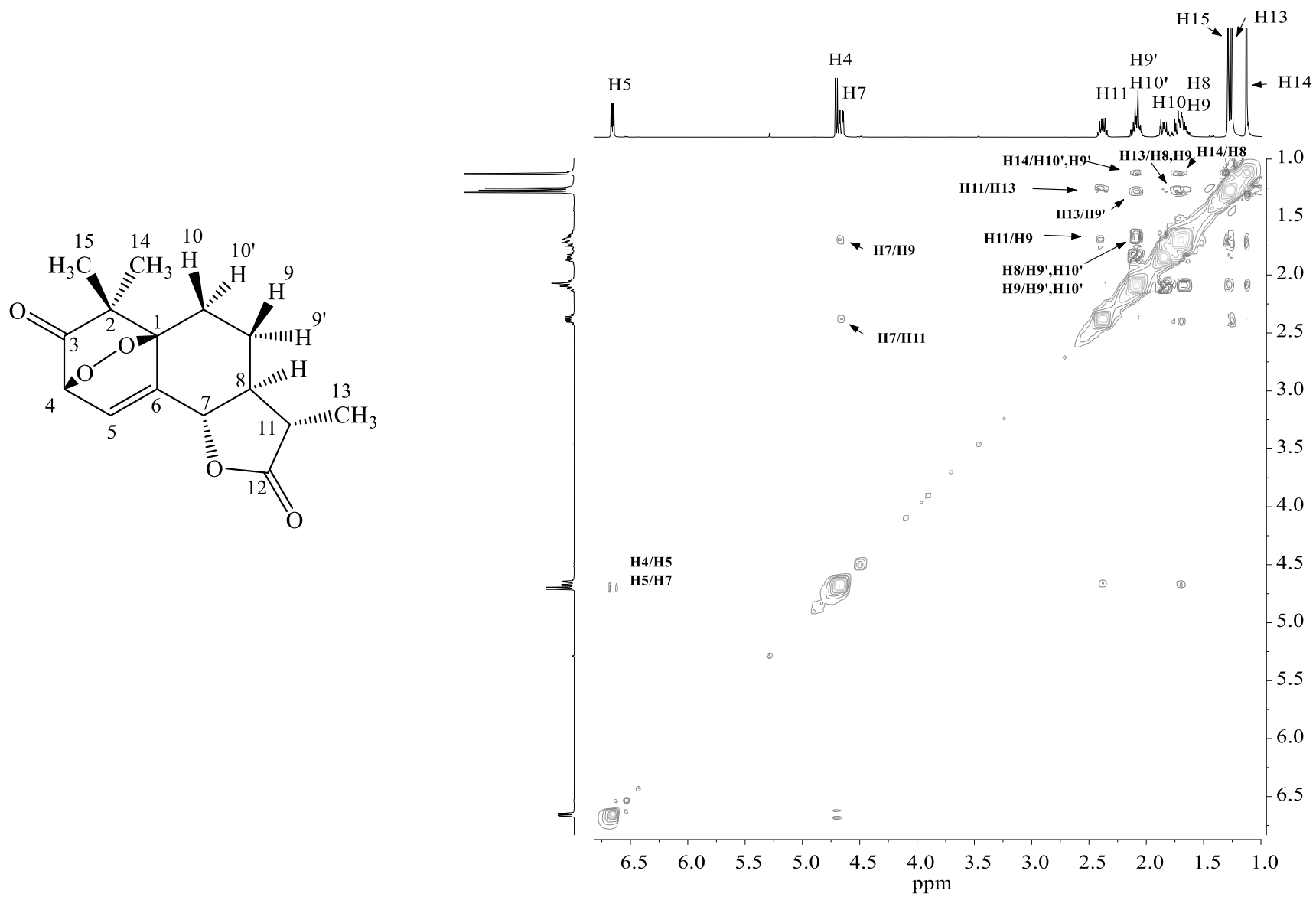


Figura 23. Mapa de contornos NOESY do composto **endol**.

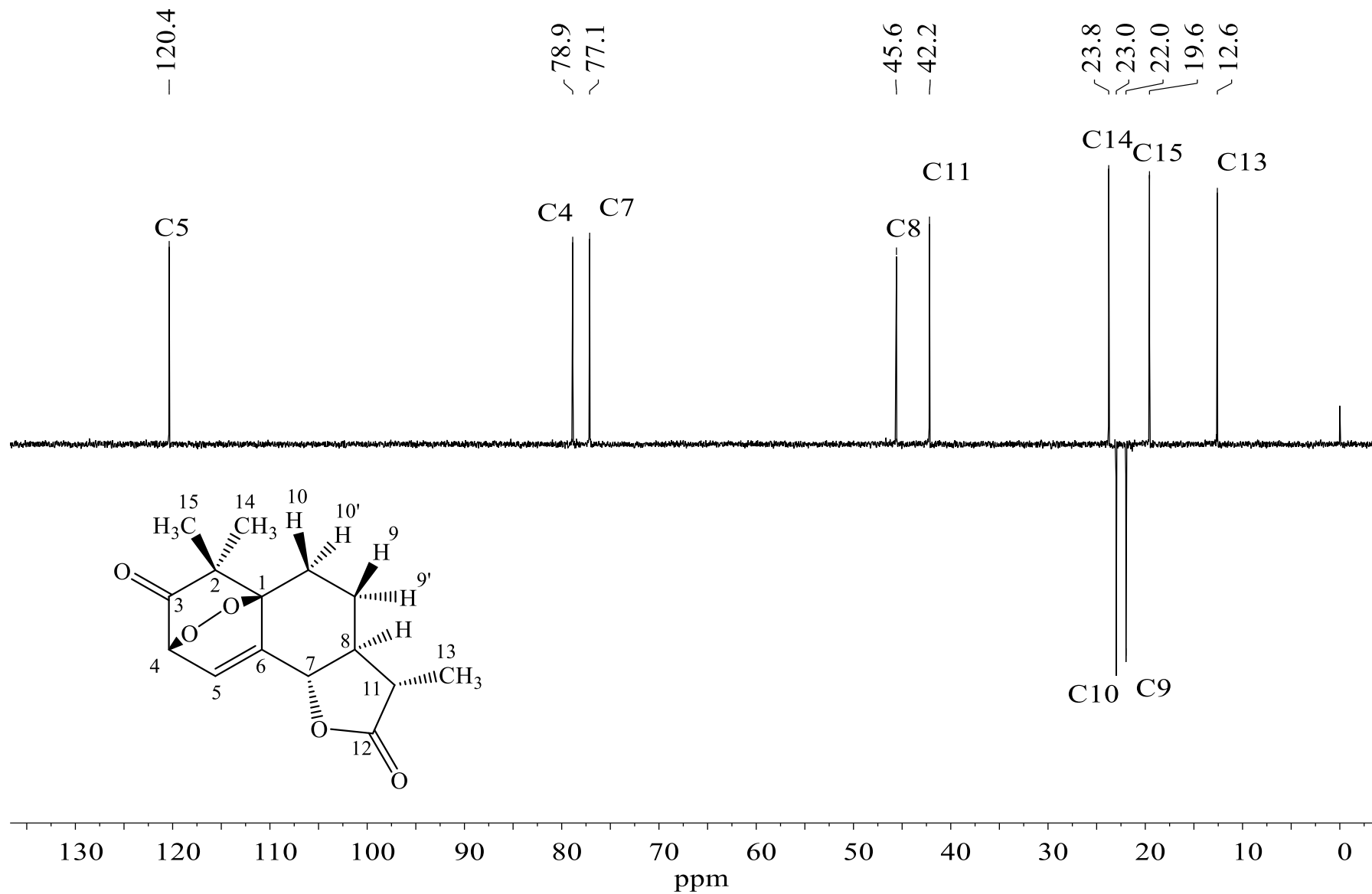


Figura 24.Espectro de DEPT 135 do composto **endo1**.

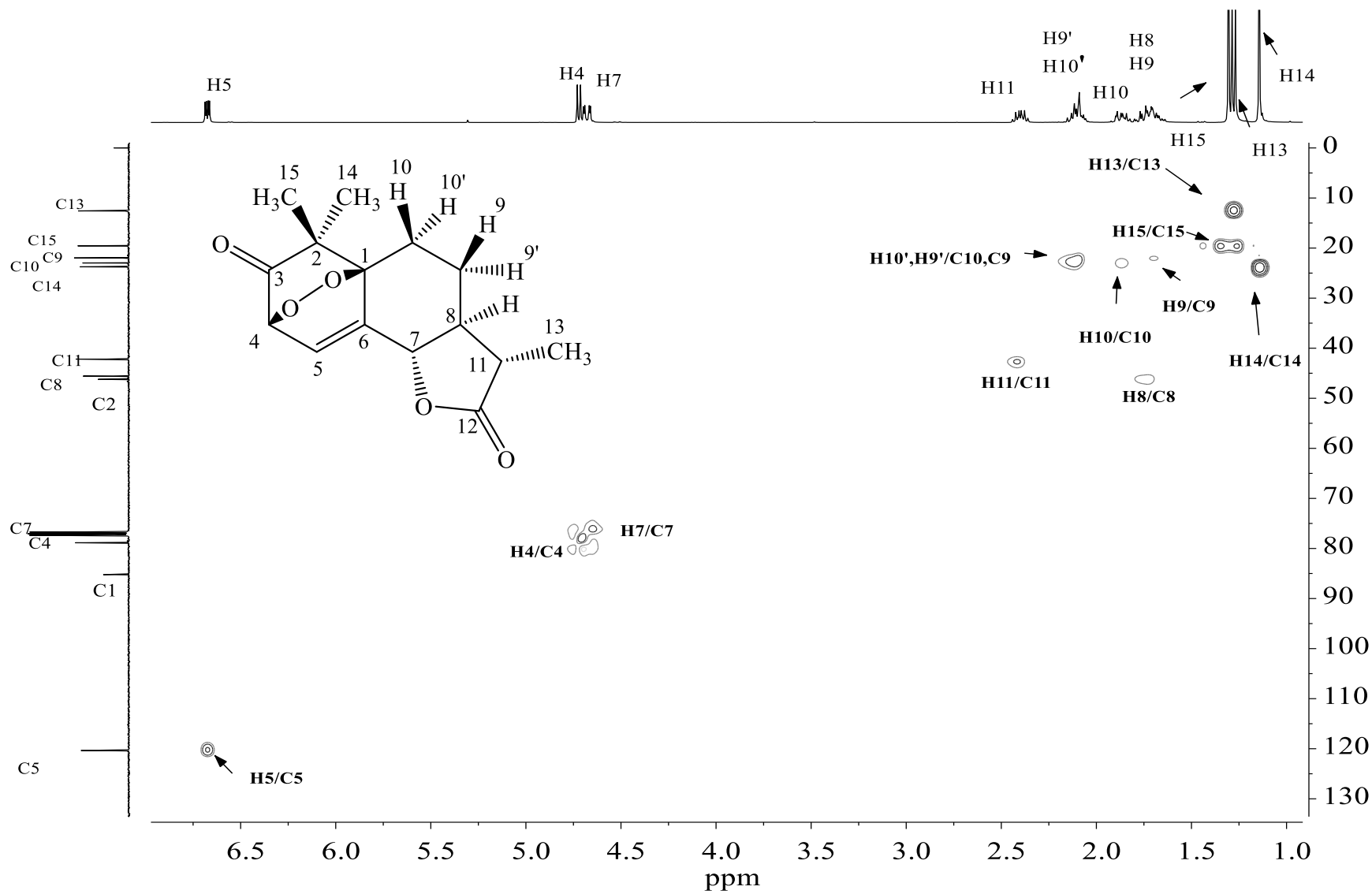


Figura 25. Mapa de correlação HMBC do composto **endo1**.

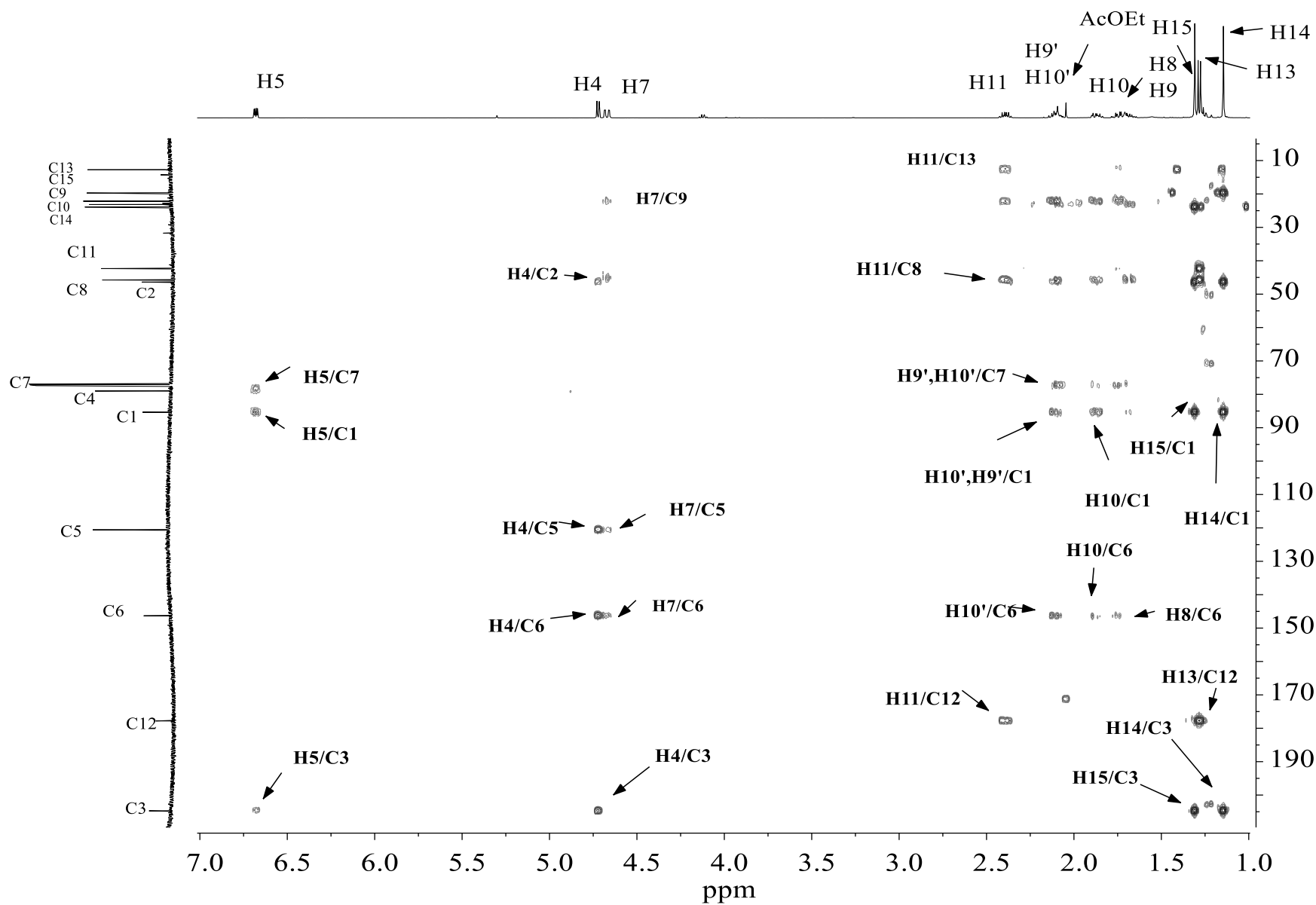


Figura 26. Mapa de correlação HMBC do composto **endo1**.

Pode-se observar na **tabela 3** que o a estrutura **endo1** apresentou os menores valores para EMA (erro médio absoluto), 0,10 para os deslocamentos químicos de Hidrogênio e 1,45 de carbono. Já a estrutura **endo2** apresentou valores de EMA de 0,19 e 2,40 para os deslocamentos químicos de Hidrogênio e carbono respectivamente. Isto indica novamente que a estrutura candidata **endo1** é a estrutura do produto obtido.

Tabela 3. Deslocamentos químicos calculados e análise de EMA

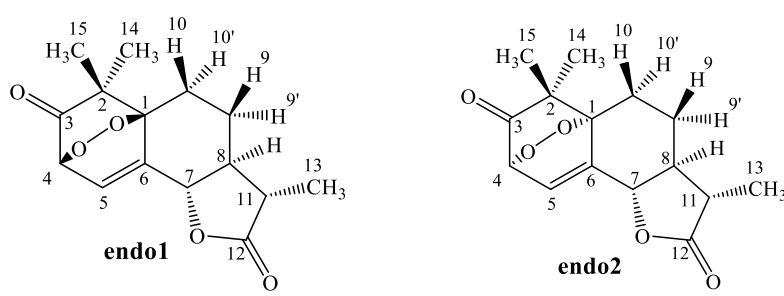
Núm.	Calc.δc	exp.	Núm.	Calc.δH	exp.	ΔδH		ΔδC	
	endo1	endo2		endo1	endo2	endo1	endo2	endo1	endo2
C1	84,2	85,1	85,2	-	-	-	-	1,01	0,10
C2	47,3	47,3	46,2	-	-	-	-	1,13	1,16
C3	207,5	207,5	204,6	-	-	-	-	2,91	2,96
C4	78,4	78,3	78,8	H4	4,34 4,31	4,7	0,36 0,39	0,39	0,47
C5	117,8	112,8	120,3	H5	6,48 6,37	6,66	0,18 0,29	2,46	7,48
C6	150,6	154,1	146,2	-	-	-	-	4,41	7,93
C7	76,1	77,7	77,1	H7	4,66 4,55	4,66	0,00 0,11	0,95	0,66
C8	46,4	48,9	45,5	H8	1,82 2,05	1,7	0,12 0,35	0,89	3,35
C9	23,4	22,6	21,9	H9	1,6 1,55	1,7	0,10 0,15	1,42	0,69
				H9'	1,96 2,05	2,1	0,14 0,05		
C10	23,7	22,4	22,9	H10	1,73 2,12	1,84	0,11 0,28	0,77	0,51
				H10'	2,06 1,83	2,1	0,04 0,27		
C11	44,2	44,6	42,1	H11	2,36 2,36	2,38	0,02 0,02	2,06	2,49
C12	177,8	177,7	177,7	-	-	-	-	0,14	0,05
C13	11,4	11,6	12,5	H13	1,16 1,18	1,26	0,1 0,08	1,13	0,90
C14	22,5	18,8	23,7	H14	1,16 1,28	1,13	0,03 0,15	1,24	4,88
C15	18,7	21,9	19,5	H15	1,29 1,12	1,29	0,00 0,17	0,84	2,39
					EMA^{a,b}		0,10 0,19	1,45	2,40

^a EMA, Erro médio absoluto

^b Os cálculos foram realizados no nível de teoria B3LYP/6-311+G(2d,p)// m062x/6-31+G(d,p)

A análise de DP4 foi executada novamente, desta vez utilizando os dados calculados e experimentais devidamente atribuídos. Os resultados são evidenciados na **tabela 4**. Observa-se que a estrutura **endo1** apresentou probabilidade de 100,00% utilizando somente os dados de RMN de ^{13}C , de 99,80 % utilizando somente os dados de RMN de ^1H e 100,00% utilizando ambos os dados. Com os dados obtidos anteriormente, pode-se afirmar que a estrutura mais provável do composto obtido é a estrutura do diastereoisômero **endo1**.

Tabela 4. Probabilidade DP4 dos dados com assinalamento

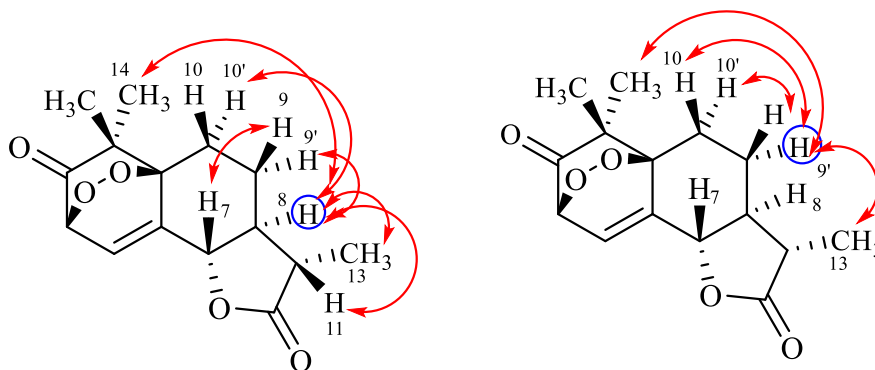


Estrutura candidata	Probabilidade DP4 (%) ^a		
	^{13}C e ^1H	^{13}C	^1H
endo1	100,00	100,00	99,80
endo2	0,00	0,00	0,20

^a Os cálculos foram realizados no nível de teoria B3LYP/6-311+G(2d,p)// m062x/6-31+G(d,p)

Avaliando o espectro de NOESY (**Figura 23**, página 59), pode-se notar algumas correlações cruzadas relevantes para se confirmar o resultado obtido anteriormente. Foi observada a correlação entre o hidrogênio H8 e os hidrogênios da metila H13 e H14, a primeira corresponde a metila do anel lactônico e a outra do anel que contém o endoperóxido. Outras correlações importantes foram observadas entre H8 com H10' e H9'. Já para H9' destacam-se as correlações com os hidrogênios H13, H14, H10', H9 e H8. Na **Figura 27** (página 65) são resumidas as principais correlações e na **tabela A1.1** (Apêndice 1, página 135) são encontradas todas as correlações encontradas no espectro de NOESY.

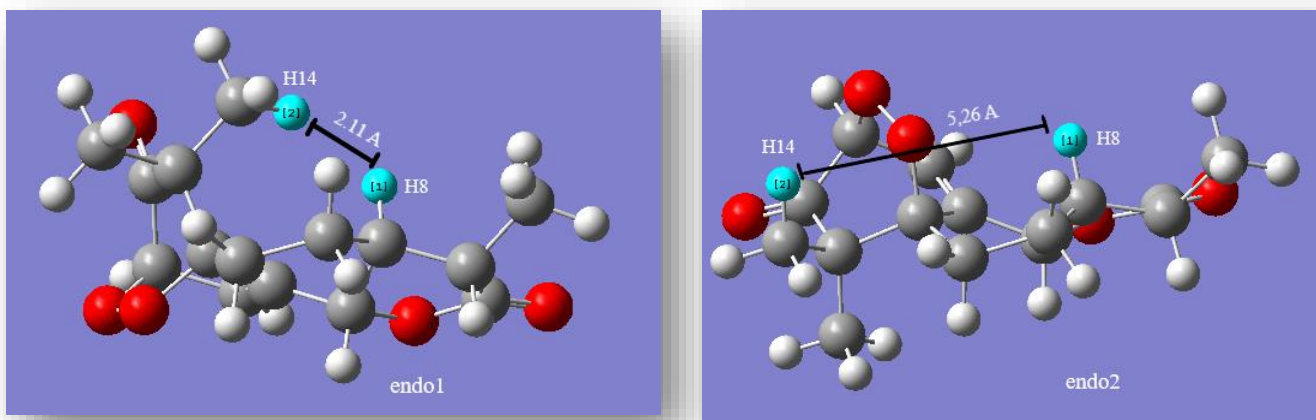
Figura 27. Principais correlações do mapa de contornos NOESY.



Fonte: Autoria Própria

Com os resultados obtidos pelo espectro de NOESY pode-se concluir que a estereoquímica do composto obtido é a apontada pelo cálculo computacional. Uma maneira alternativa de se chegar ao mesmo resultado é imaginar um espectro de NOESY para a estrutura **endo2**. Devido à distância das metilas diastereotópicas neste diastereoisômero, nenhuma correlação seria observada entre estas metilas e os prótons H9' e H8, portanto essa estrutura poderia ser descartada para o composto obtido. Finalmente pode-se concluir pelas análises de EMA, DP4 e RMN que a estrutura obtida é a dada pelo candidato **endo1**.

Figura 28. Distância entre os hidrogênios H14 e H8 nas estruturas candidatas.



Fonte: Autoria própria.

1.5. CONCLUSÃO

Um novo endoperóxido derivado da mazdassantonina (**2a**) foi obtido com rendimento de 23% a partir da lactona sesquiterpênica α -santonina (**1a**). Pela conjugação dos resultados obtidos pelos espectros de RMN de ^1H , de ^{13}C , bidimensionais e pelas análises de DP4, de EMA e do espectro de NOESY foi possível determinar que a estrutura e a estereoquímica absoluta para o endoperóxido obtido, apontada como (3*S*,3*aS*,9*bS'*)-3,6,6-trimetil-3,3*a*,4,5,8,9*b*-hexahidro-2*H*-5*a*,8-epidioxinafto [1,2-*b*]furano-2,7(6*H*)-diona, **endo1**.

1.6. PERSPECTIVAS FUTURAS

Como perspectivas futuras e próximas etapas que poderão ser adotadas para continuidade da pesquisa se pode citar:

1. Estudo das possíveis propriedades biológicas da molécula **endo1** como, por exemplo, atividade antimalárica, atividade citotóxica, atividade antimicrobiana, herbicida e inseticida.
2. Otimização das condições reacionais tais como a temperatura, tempo reacional, distância da fonte luminosa, potência da lâmpada, concentração da lactona mazdassantonina e, obtenção de possíveis subprodutos.
3. Tentar otimizar as reações fotoquímicas utilizando micro reatores fotoquímicos em fluxo.
4. Estudo teórico dos possíveis mecanismos de reação, com a obtenção dos possíveis estados de transição para cada mecanismo, a energia relativa de cada estrutura de transição e também, a obtenção dos parâmetros termodinâmicos de cada estrutura transiente, possíveis intermediários, produtos e reagentes.
5. Obtenção de derivados a partir do endoperóxido como, por exemplo, epóxidos, ésteres (por meio de oxidação de Bayer-Villiger), e produtos de redução.

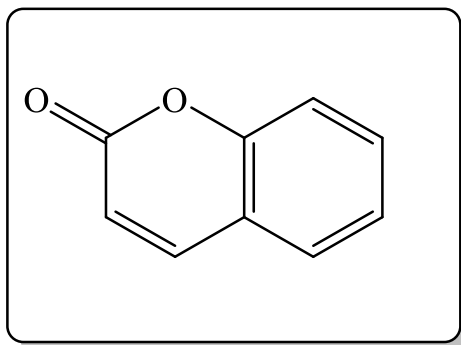
CAPITULO 2.

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO POR RMN E CÁLCULOS DFT DE DUAS NOVAS 4H-CROMENODIONAS DERIVADAS DO ÁCIDO FOTOSSANTÔNICO.

2.1. INTRODUÇÃO

A classe de compostos naturais das 2H-cromen-2-onas, conhecidos na literatura como cumarinas, são metabólitos secundários que possuem a unidade básica de uma lactona de 6 membros conjugada com um anel aromático (**Figura 29**) (BRUNI et al., 2019). Estes compostos são amplamente encontrados principalmente em plantas das famílias *Rutaceae*, *Umbelliferae* e *Apiaceae* (DE MENEZES et al., 2014) e apresentam uma gama de propriedades farmacológicas podendo citar, atividade antibacteriana (HU et al., 2018) , antivirais (HASSAN et al., 2016) , entre outras (HU et al., 2017).

Figura 29. Unidade básica das cumarinas.



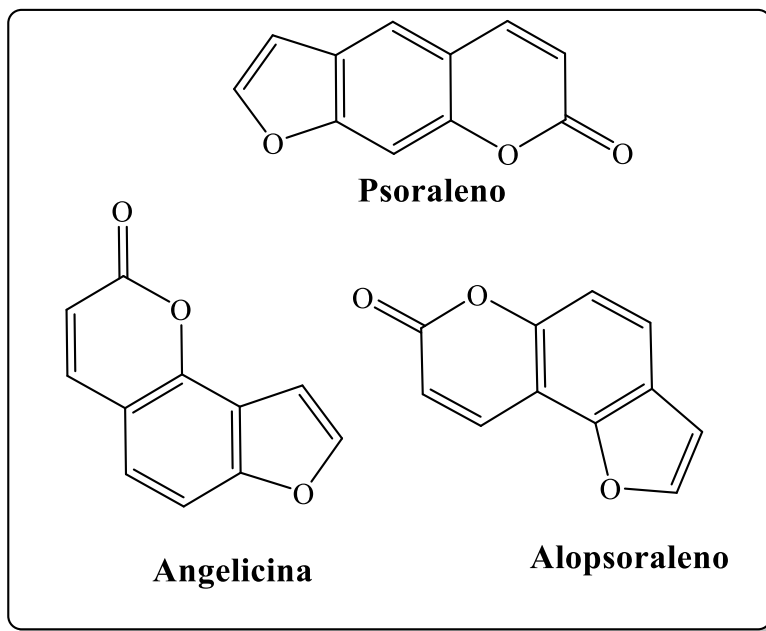
Fonte: BRUNI,2019

Dentre estes metabólitos, as furanocumarinas, formadas pela adição de um anel furano a uma cumarina (**Figura 30**, página 68) (BRUNI et al., 2019), se destacam por possuir variadas propriedades biológicas como por exemplo, anti-inflamatória, antioxidante, antiviral e, ainda podem ser usadas contra uma variedade de doenças cutâneas como psoríase e vitiligo (CARBONE et al., 2019; OLIVEIRA et al., 2006; PYNAM; DHARMESH, 2018; TIMONEN et al., 2018)

As furanocumarinas podem ser divididas em dois grupos: as lineares e angulares, e como exemplos representativos de cada classe pode-se citar a Psoraleno para a classe das lineares e

Angelicina e Alopsoraleno para as angulares (BRUNI et al., 2019). Na **Figura 30** são apresentadas as estruturas de cada composto citado anteriormente.

Figura 30 .Exemplos de Furanocumarinas.



Fonte: BRUNI,2019

De Menezes e colaboradores reportaram a utilização de derivados de furanocumarinas e cumarinas no tratamento fotodinâmico *in vitro* contra conídios do fungo *Colletotrichum acutatum* e do fungo *Aspergillus nidulans* (DE MENEZES et al., 2014). Além disto, determinaram o efeito *in vivo* da aplicação do tratamento fotodinâmico sobre as folhas de determinado hospedeiro. Revelando que as moléculas foram eficientes no controle destes fungos fito patógenos e, além disto, demonstraram que não houve dano sobre o tecido das folhas da espécie hospedeira *C. sinensis*.

Devido as propriedades citadas anteriormente, constata-se que o grupo das cumarinas e furanocumarinas são compostos promissores e a utilização destes como estrutura modelo pode resultar em compostos com propriedades medicinais e agroquímicas. Assim neste capítulo é reportado a síntese, caracterização estrutural inequívoca e estudo termodinâmico de dois análogos não aromáticos de furanocumarinas (furo-cromen-2,7dionas) derivadas do ácido fotossantônico (**3a**), uma lactona sesquiterpênica.

2.2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.2.1. Purificação de reagentes

2.2.1.1. Secagem diclorometano

Diclorometano foi seco por meio do uso de peneiras moleculares de 4Å, utilizando a proporção de 10% m/v (massa peneira/volume de diclorometano), e deixado em repouso por 24 horas (WILLIAMS; LAWTON, 2010).

2.2.2. Técnicas cromatográficas

2.2.2.1. Cromatografia em camada delgada

Todas as reações foram acompanhadas por CCD como descrito na seção **1.3.3.1.** (Página 31)

2.2.2.2. Cromatografia em coluna

As separações cromatográficas em coluna foram feitas utilizando-se sílica gel (70-230 Mesh) como fase estacionária, e como fase móvel uma mistura de solventes adequados a uma separação eficiente. As amostras foram incorporadas em Sílica gel e adicionadas na coluna previamente empacotada. As frações coletadas foram analisadas utilizando CCD, reunidas e evaporadas sob pressão reduzida em Rota evaporador.

2.2.3. Técnicas espectroscópicas

2.2.3.1. Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

Os espectros no infravermelho foram obtidos como descrito na seção **1.3.4.1** (página 32).

2.2.3.2. Espectrometria de massas

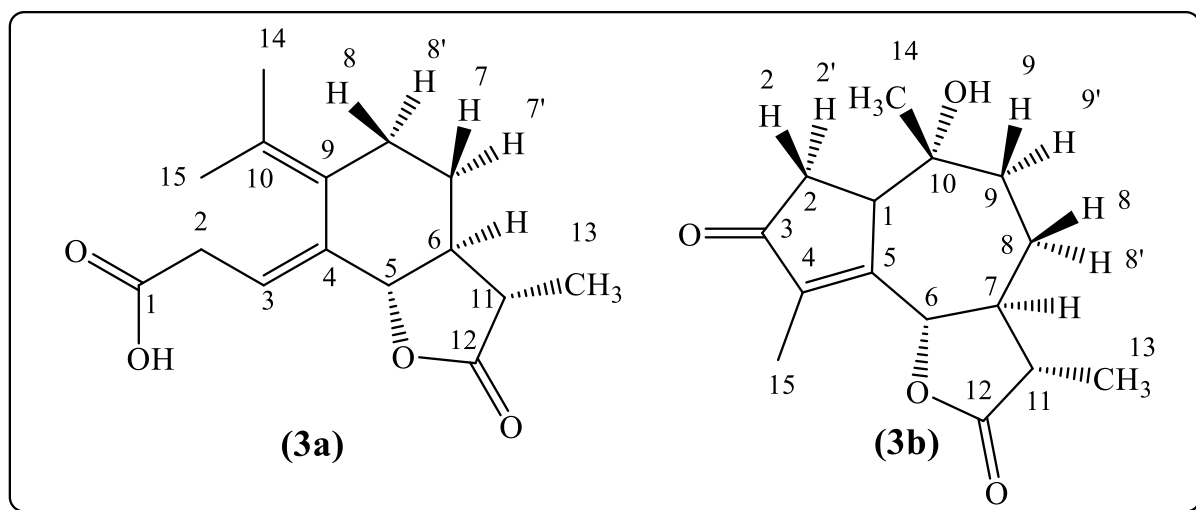
Os espectros de massas foram obtidos como descrito na seção 1.3.4.2 (página 32).

2.2.3.3. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)

Os espectros de RMN foram obtidos em equipamento BRUKER BioSpin GmbH 400 MHz (Departamento de Química – UFMG), e BRUKER BioSpin GmbH 400 MHz (Departamento de Química – UFOP). Os espectros foram feitos em CDCl_3 e empregado como padrão de referência interna $\delta \text{CDCl}_3 = 7,26$ ppm nos espectros de RMN de ^1H e $\delta \text{CDCl}_3 = 77$ ppm nos espectros de RMN de ^{13}C . As constantes de acoplamento escalar (J) foram expressas em Hertz (Hz). Os parâmetros espectrais e sequências de pulso são mostrados na **Tabela A2.1** (página 158).

2.2.4. Metodologia sintética

2.2.4.1. Síntese do ácido fotossantônico (3a) e do (3*S*,3*aS*,6*R*,9*bS*)-6-hidroxi-3,6,9-trimetil-3*a*,5,6,6*a*,7,9*b*-hexahidroazuleno[4,5-*b*]furan-2,8(3*H*,4*H*)-diona (3b).



Em um reator de Pyrex foram adicionados α -santonina (**1a**) (500mg; 2mmol), água destilada (100 mL) e ácido acético (100 mL). A solução foi deaerada por um fluxo de N_2 gasoso

por 30 minutos. Em seguida a reação foi irradiada por uma lâmpada de mercúrio de alta pressão (125 W, região do ultravioleta e visível) por 6 horas. Ao final da reação o solvente foi evaporado sob pressão reduzida (70 °C, - 600 mmHg) em evaporador rotatório, sendo observado a formação de um óleo amarelo que em seguida foi purificado por cromatografia em coluna utilizando primeiramente como eluente uma mistura de hexano/ acetato de etila 2/1 até que o todo o ácido fotossantônico (**3a**) tenha sido coletado, em seguida a polaridade do eluente foi aumentada gradativamente até a proporção do eluente alcançasse a proporção de 2/3 hexano/acetato, que foi mantida até o fim da purificação. As frações foram coletadas, concentradas sob pressão reduzida, resultando no ácido fotossantônico (**3a**) como um sólido branco cristalino (225 mg, 0,9 mmol) no rendimento de 45% e (3*S*,3*aS*,6*R*,9*bS*)-6-hidroxi-3,6,9-trimetil-3*a*,5,6,6*a*,7,9*b*-hexahidroazuleno[4,5-*b*]furan 2,8(3*H*,4*H*)-diona (**3b**) como um óleo claro (116 mg; 0,48 mmol) com rendimento de 24% ,que foi posteriormente foi cristalizado com uma mistura de éter dietílico e hexano, resultando em cristais brancos .

Dados referentes ao composto (**3a**):

Aspecto: Sólido branco cristalino.

Rf: 0,7 (hex/Acetato 3/2)

Ponto de fusão: 145,5- 146,9 °C

Recristalização: Clorofórmio/hexano.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 5,65 (ddd, $J = 7,9; 6,5; 1,3$ Hz; 1H, H3); 4,11 (dd, $J = 10,7; 1,3$ Hz; 1H, H5); 3,00-2,97 (m, 2H, H2); 2,83 (ddd, $J = 13,9; 4,1; 2,3$ Hz; 1H, H8); 2,32 (dq, $J = 13,7; 6,9$ Hz; 1H, H11); 2,06–1,99 (m, 1H, H7'); 1,92–1,71 (m, 2H, H6 e H8'); 1,77 (s, 3H, H15); 1,62 (d, $J = 2,0$ Hz; 3H, H14); 1,33 (qd; $J = 12,5; 4,1$ Hz; 1H, H7); 1,22 (d; $J = 6,9$ Hz; 3H, H13),

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 178,7 (C12); 177,5 (C1); 140,1 (C4); 130,9 (C10); 127,5 (C9); 110,38 (C3); 83,33 (C5); 54,2 (C6); 42,2 (C11); 33,7 (C2); 30,3 (C8); 27,4 (C7); 22,1 (C14); 19,9 (C15); 12,4 (C13),

EM (m/z (%)): 264 (M+ C₁₅H₂₀O₄, 23), 246 (3), 236 (4), 218 (15), 191 (100), 175 (24), 145 (35), 131 (50), 105 (33), 91 (52), 55 (63).

FTIR (ATR, cm⁻¹): 2974, 2930, 2877, 2861, 1777, 1706, 1651, 1454, 1403, 1136, 1003.

Dados referentes ao composto **(3b)**:

Aspecto: Sólido branco cristalino.

Rf: 0,2 (Hex/acetato 2/3)

Recristalização: Éter dietílico/ hexano

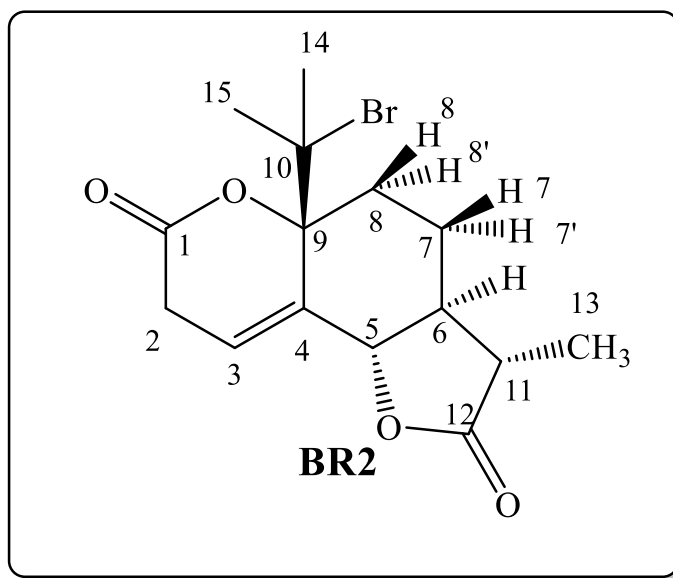
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,80 (d, $J = 11,0$, 1H, H6); 3,25-3,19 (m, 1H, H1); 2,62 – 2,46 (m, 2H, H2 e H2'); 2,31 (dq, $J = 12,0$; 6,9 Hz, 1H, H11); 2,16–2,01 (m, 4H, OH, H9', H8', H7); 1,86 (t, $J = 1,9$ Hz, 3H, H15); 1,78 (td, $J = 15,2$, 13,6, 4,2 Hz, 1H, H9); 1,49-1,36 (m, 1H, H8); 1,25 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H, H13); 0,93 (s, 3H, H14).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 208,0 (C3); 177,3 (C12); 161,7 (C5); 142,8 (C4); 81,5 (C6); 74,3 (C10); 50,5 (C1); 48,4 (C7); 45,1 (C9); 41,3 (C11); 37,2 (C2); 25,8 (C8); 21,1 (C14); 12,4 (C13); 9,4 (C15).

EM (m/z (%)): 266 (M+2, 2,5), 264 (M+, 100), 246 (4), 231 (4), 221 (12), 206 (20), 193 (54), 169 (33), 149 (25), 124 (31), 105 (28), 91 (33), 77 (27), 55 (55).

FTIR (ATR, cm⁻¹): 3478, 3360, 3160, 2985, 2973, 2914, 2887, 2870, 1777, 1687, 1642, 1097.

2.2.4.2. Síntese do (3*S*,3*aS*,5*aR*)-5*a*-(2-bromopropan-2-il)-3-metil-3,3*a*,5,5*a*,8,9*b*-hexahidro-4*H*-furo[2,3-*f*]cromene-2,7-diona (**BR2**).



Em um balão de 25 mL foram adicionados ácido fotossantônico (**3a**) (84,5 mg, 0,32mmol) e diclorometano anidro (10,0 mL). Em seguida um funil de adição foi acoplado ao balão, e 4mL de uma solução de Br₂ em diclorometano anidro (0,1mol/L) foram adicionados ao funil. Logo após, a reação foi colocada sob agitação magnética e a solução de Br₂ foi adicionada gota a gota. A reação foi deixada sob agitação por aproximadamente 30 minutos, e ao final o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, resultando em sólido alaranjado. Em seguida o produto foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 2/1, resultando no produto desejado **BR2** (103,9 mg) como um sólido branco com rendimento de 95%, e que em seguida foi recristalizado, resultando em cristais brancos em formato de agulha.

Aspecto: Sólido branco cristalino.

Rf: 0,47 (hexano /acetato 2/1)

Ponto de fusão: 167,9-168,8 °C

Recristalização: Diclorometano/pentano.

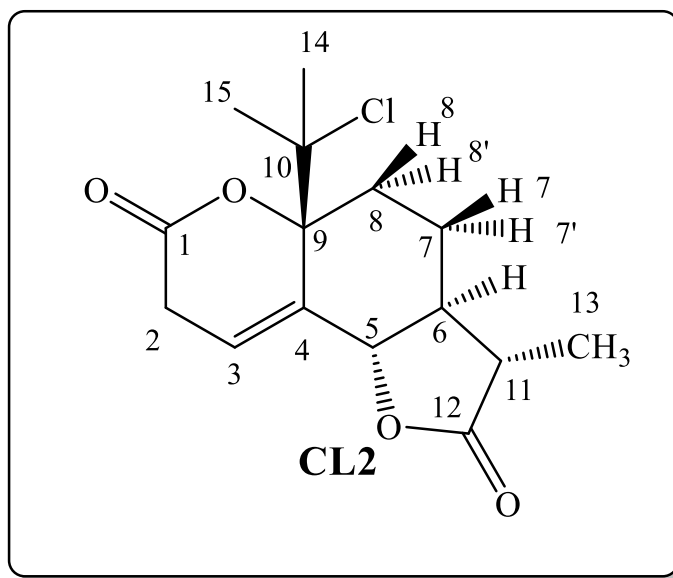
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 6,07 (ddd, $J = 4,5; 2,5, 2,2$ Hz 1H, H3), 5,04 (ddt, $J = 11,1; 3,5; 1,8$ Hz, 1H, H5), 3,17–3,12 (m, 2H, H2), 2,77 (dt, $J = 14,3; 2,5$ Hz, 1H, H8), 2,44 (dq, $J = 12,4; 6,9$ Hz, 1H, H11), 2,13–2,04 (m, 1H, H7), 2,03–1,86 (m, 2H, H7', H8'), 1,97 (s, 3H, H15), 1,85 (s, 3H, H14), 1,78–1,65 (m, 1H, H6), 1,25 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H, H13).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 177,6 (C12); 167,4 (C1); 133,2 (C4); 115,9 (C3); 89,8(C9); 80,5 (C5); 70,2 (C10); 52,4 (C6); 41,9 (C11); 36,4 (C8); 30,7 (C14); 30,6 (C15); 29,9 (C2); 25,2 (C7); 12,5 (C13),

EM (m/z (%), inserção direta): 343 (M+,0,1), 314 (0,20), 263 (0,60), 221 (100), 222(18,5), 223(2,15), 203 (17,50), 175 (10), 163(15), 84 (62), 86(36,5), 55(34), 51 (40).

FTIR (ATR, ν (cm^{-1})): 2977, 2959, 2934, 2905, 2872, 1780, 1731, 1695, 1451, 1411, 1047, 1029.

2.2.4.3. Síntese do (3*S*,3*aS*,5*aR*,9*bS*)-5*a*-(2-cloropropan-2-il)-3-metil-3,3*a*,5,5*a*,8,9*b*-hexahidro-4*H*-furo[2,3-*f*]cromene-2,7-diona (CL2).



Em balão de duas vias foi adicionado 1 g de MnO_2 , e a este foi acoplado um funil de adição contendo HCl concentrado (15mL) e um adaptador para encaixe de uma mangueira. Em um trap

de 300 mL foram adicionados o ácido fotossantônico (**3a**) (93 mg, 0,35 mmol) e diclorometano anidro (20 mL). Duas mangueiras foram acopladas na parte superior do trap, a primeira é responsável pela entrada de Cl₂ gasoso resultante do gerador e a segunda para a saída do excesso de Cl₂, que leva a um frasco contendo NaOH. Ácido clorídrico concentrado foi gotejado lentamente sobre MnO₂, observando-se imediatamente a formação de Cl₂ gasoso (gás verde claro). O cloro foi gerado a partir da seguinte reação:



Este gás foi borbulhado na solução contida no trap. Este procedimento foi interrompido quando a solução se apresentou levemente amarela. Em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, resultando em um sólido branco. Este sólido foi purificado em coluna, utilizando como eluente uma mistura de Hexano/Acetato 2/1. O produto **CL2** foi obtido com um sólido branco (90,8 mg) com rendimento de 86%. O sólido em seguida foi recristalizado resultando em um sólido branco cristalino.

Aspecto: Sólido branco cristalino.

Rf: 0,51 (hexano /acetato 2/1)

Ponto de fusão: 189,4-190,5 °C

Recristalização: Clorofórmio/Éter de petróleo.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,06 (td, *J* = 3,7; 2,0 Hz, 1H, H3), 4,98 (dq, *J* = 11,2; 2,4 Hz, 1H, H5), 3,12 (dd, *J* = 3,9; 2,4 Hz, 2H, H2), 2,76 (dt, *J* = 14,3; 2,5 Hz, 1H, H8), 2,43 (dq, *J* = 12,3; 6,9 Hz, 1H, H11), 2,09–2,02 (m, 1H, H7), 1,98–1,79 (m, 2H, H7' e H8'), 1,77 (s, 3H, H14), 1,75–1,65 (m, 1H, H6), 1,63 (s, 3H, H15), 1,25 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H, H13).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 177,7 (C12) 167,4 (C1); 133,0 (C4); 115,6 (C3); 89,6 (C9); 80,5 (C5); 74,4 (C10); 52,4 (C6); 41,7(C11); 36,1 (C8); 29,6 (C2); 28,7 (C14); 28,7 (C15); 24,9(C7); 12,5 (C13).

EM (m/z (%)): 298 (M+, 0,1), 262(13), 222(19),221(100), 203(20), 175(11), 163 (16), 147 (9), 91(14), 77(14), 69 (17), 55 (35).

FTIR (ATR, ν (cm⁻¹)): 2981, 2937, 2905, 2876, 1781, 1731, 1461, 1450, 1130, 1030, 982.

2.2.5. Computacional

2.2.5.1. Cálculo dos deslocamentos químicos de ¹H e de ¹³C, análise de EMA e DP4

A geometria dos possíveis produtos foram desenhadas no software Spartan 18 (WARREN HEHRE AND SEAN OHLINGER, 2016) e a busca conformacional foi feita como descrito na seção **1.3.6** (capítulo 1, página 37).

A otimização de geometria de cada confômero gerado, o cálculo dos tensores de blindagem e a obtenção dos deslocamentos químicos referenciados e ponderados foi feita como na seção **1.3.6** (capítulo 1, página 37), diferindo somente na obtenção dos deslocamentos químicos referenciados, que foram obtidos pela subtração direta dos valores isotrópicos calculados para o TMS no mesmo nível de teoria.

As análises de EMA e DP4 seguiram o mesmo procedimento discutido em **1.3.6** (capítulo 1, página 37).

2.2.5.2. Cálculo da energia de reação e da formação do intermediário clorônio e bromônio

A geometria do Ácido fotossantônico (**3a**) foi submetida a otimização de geometria no Software Spartan 18 (WARREN HEHRE AND SEAN OHLINGER, 2016), utilizando DFT no nível de teoria B3LYP/6-31+(d,p), sem solvatação. Os íons halônios correspondentes (**CL1-A**, **CL2-A**, **BR1-A** e **BR2-A**) formados pela adição do Cl₂ e Br₂ a dupla ligação tiveram a geometria otimizada no mesmo nível de teoria.

A diferença de energia entre os intermediários e os reagentes foram calculadas utilizando a ferramenta “reaction dialog” contida no Spartan 18. Como reagentes foram selecionados como, por exemplo, o ácido fotossantônico (**3a**) e Br₂, e como produtos o íon bromônio e o íon brometo. A temperatura selecionada foi a de 298,25 K e a opção “compute energy” foi acionada, resultando na diferença em kJmol⁻¹ correspondente.

A energia de reação foi calculada empregando o mesmo procedimento exposto anteriormente, diferindo somente que os possíveis produtos finais (**CL1**, **CL2**, **BR1**, **BR2**) tiveram a geometria otimizada utilizando DFT no nível de teoria B3LYP/6-31+(d,p), sem solvatação.

A energia de reação foi calculada selecionando como reagentes o ácido fotossantônico (**3a**), Br₂ ou Cl₂ e como produtos **CL1**, **CL2**, **BR1** ou **BR2** e HBr ou HCl. O procedimento adotado está de acordo com o mostrado por Alvarenga (ALVARENGA et al., 2019b).

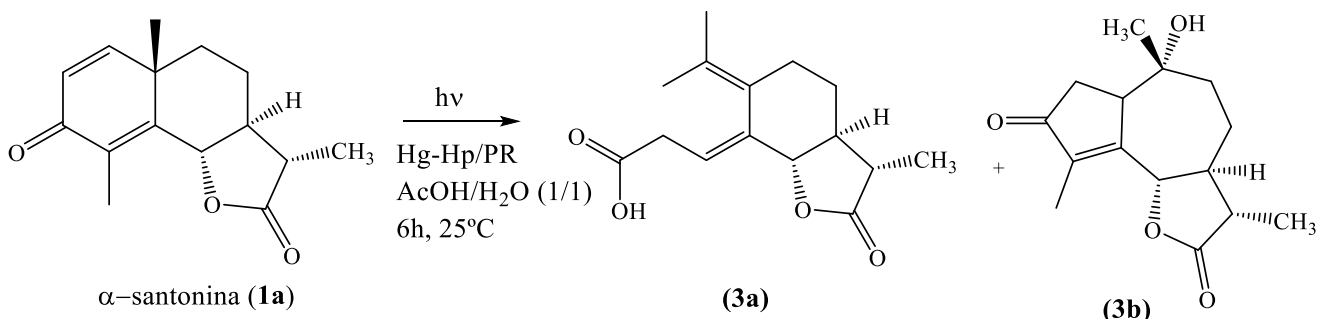
2.3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

2.3.1. Síntese do ácido fotossantônico (**3a**) e do (3S,3aS,6R,9bS)-6-hidroxi-3,6,9-trimetil-3a,5,6,6a,7,9b-hexahidroazuleno[4,5-b]furan-2,8(3H,4H)-diona (**3b**).

A partir da irradiação da α -santonina (**1a**) podem ser obtidos uma gama de diferentes produtos. A formação destes compostos é sensível as condições reacionais como, por exemplo, o solvente ou mistura de solventes que são utilizados, a fonte de radiação, o comprimento de onda emitido, a potência da lâmpada, a temperatura, tempo de irradiação, presença de oxigênio, umidade e presença de fotosensibilizadores. Assim Barton, e Fisch (BARTON; DE MAYO; SHAFIQ, 1958; FISCH; RICHARDS, 1963, 1968) reportaram a síntese de diferentes foto produtos da irradiação da α -santonina em diferentes meios.

Logo para síntese do ácido fotossantônico (**3a**) e da lactona (**3b**) Barton irradiou uma solução de α -santonina em uma mistura de ácido acético e água (45/55 (V/V)) por 90 minutos na temperatura de -5 a 5° C, obtendo os produtos correspondentes com rendimento de 17 e 18% respectivamente (BARTON; DE MAYO; SHAFIQ, 1958). Neste trabalho foi empregada uma modificação da metodologia apresentada por Alvarenga e Santos (ALVARENGA et al., 2009a; ARANTES et al., 2010; SANTOS, 2009). No **esquema 9** é mostrada a metodologia utilizada.

Esquema 9. Metodologia para utilizada na síntese do Ácido fotossantônico (**3a**) e da lactona (**3b**).



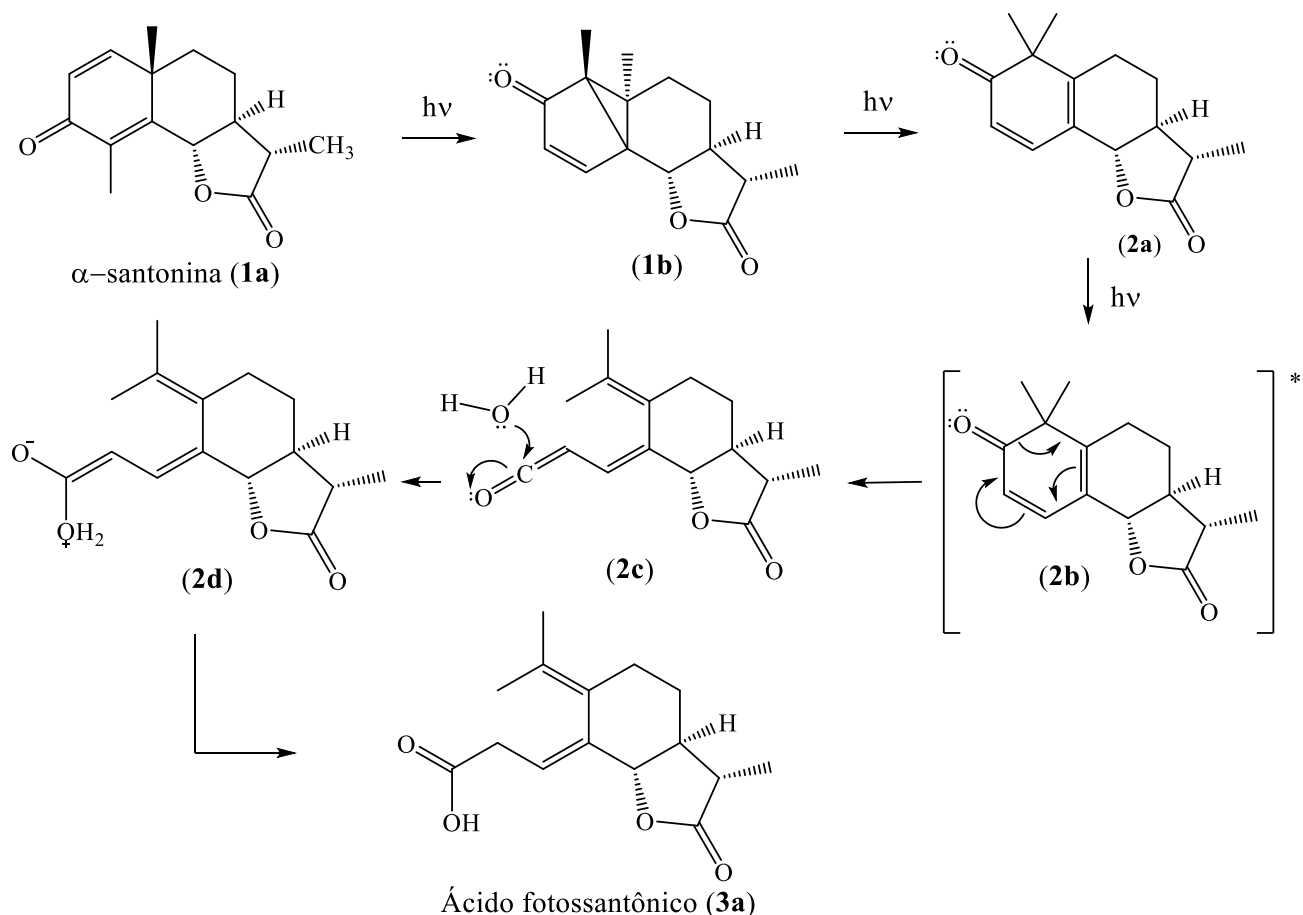
Hg-Hp/PR= Reator de Pyrex e lâmpada de mercúrio de alta pressão.

Fonte: ALVARENGA E SANTOS, 2009

Em um reator de pirex, α -santonina foi solubilizada em uma mistura de ácido acético e H_2O 1/1 (v/v). Em seguida a solução foi deaerada com um fluxo contínuo de N_2 , por aproximadamente 30 minutos. Como explicado na seção 1.4.1 é importante garantir que não haja presença de O_2 pois este pode promover a fotoxidação do substrato e conseqüentemente diminuir o rendimento e aumentar o número de subprodutos formados. Assim a solução foi irradiada com uma lâmpada de mercúrio de alta pressão (125w) por 6 horas. Em comparação com a lâmpada utilizada na síntese de mazdassantonina (**2a**), a lâmpada de alta pressão possuiu seu máximo de emissão em aproximadamente 365 nm e, além disto, emite também com maior intensidade, ou seja, essa emite uma quantia maior de luz no mesmo intervalo de tempo, já a lâmpada de baixa pressão possuiu seu máximo de emissão em aproximadamente 265 nm e uma intensidade mais baixa. Os produtos, ácido fotossantônico (**3a**) e lactona (**3b**) foram obtidos como sólidos brancos, com os rendimentos de 45 e 24% respectivamente.

O mecanismo da transformação da α -santonina ao ácido fotossantônico (**3a**) foi proposto por Fisch e Richards (1963)(FISCH; RICHARDS, 1963). Nas primeiras etapas ocorre a formação da mazdassantonina (**2a**) como descrito na seção 1.4.1 (página 38). Em seguida mazdasantonina absorve um fóton proveniente da fonte de radiação, passando para seu estado excitado (**2b**). Esse estado passa por um rearranjo formando o ceteno (**2c**), que é atacado por uma molécula de H_2O , resultando no intermediário (**2d**), e que por meio de um processo de prototropismo resulta no produto correspondente, ácido fotossantônico (**3a**). No **esquema 10** é resumido o exposto acima.

Esquema 10. Mecanismo de formação do ácido fotossantônico (**3a**).



Fonte: FISCH; RICHARDS, 1963

O ácido fotossantônico (**3a**) foi caracterizado por meio de espectrometria de massas, espectroscopia no infravermelho e através de RMN de ^1H e ^{13}C . Por ser um produto já descrito na literatura espectros de RMN bidimensionais não foram realizados (ALVARENGA et al., 2007; SANTOS, 2009).

Os dados de espectroscopia no infravermelho (**Figura 31**, página 80), espectrometria de massas (**Figura 32**, página 81), RMN de ^1H (**Figura 33**, página 82) e de ^{13}C (**Figura 34**, página 83) estão de acordo com os dados reportados na literatura. A seguir são mostrados os espectros supracitados.

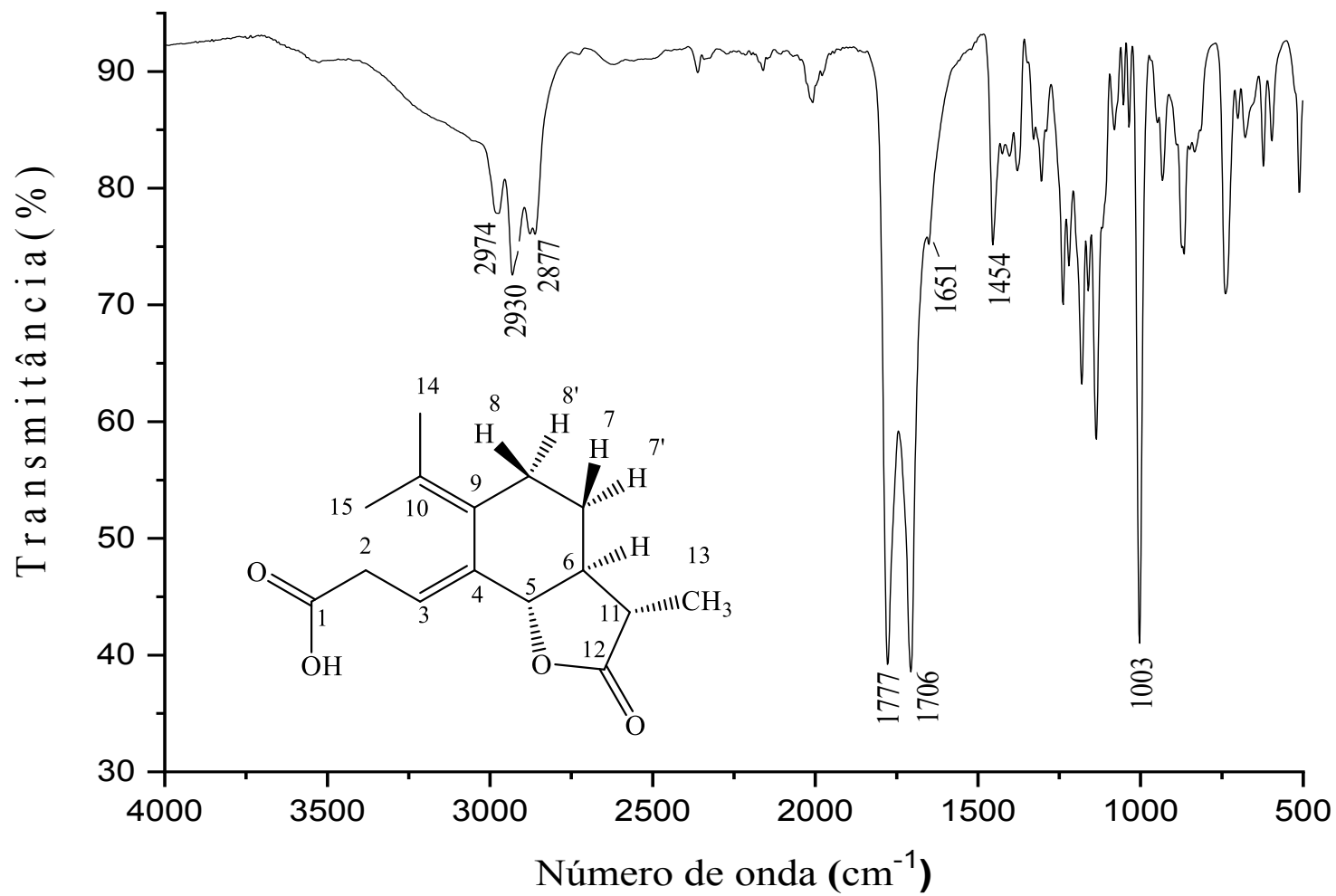


Figura 31. Espectro de IV (ATR) do ácido fotossantônico (3a).

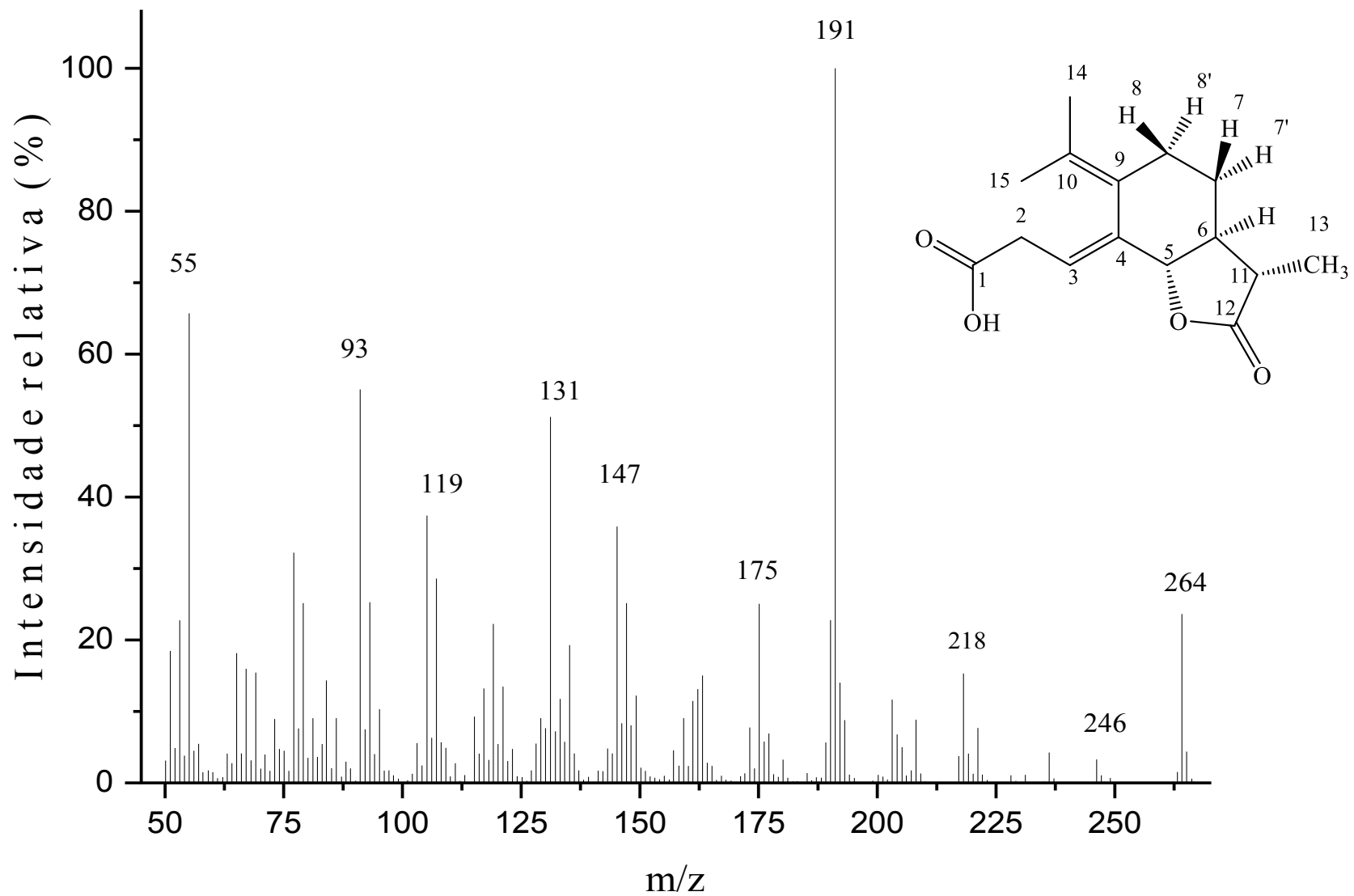


Figura 32. Espectro de massas do ácido fotossantônico (3a).

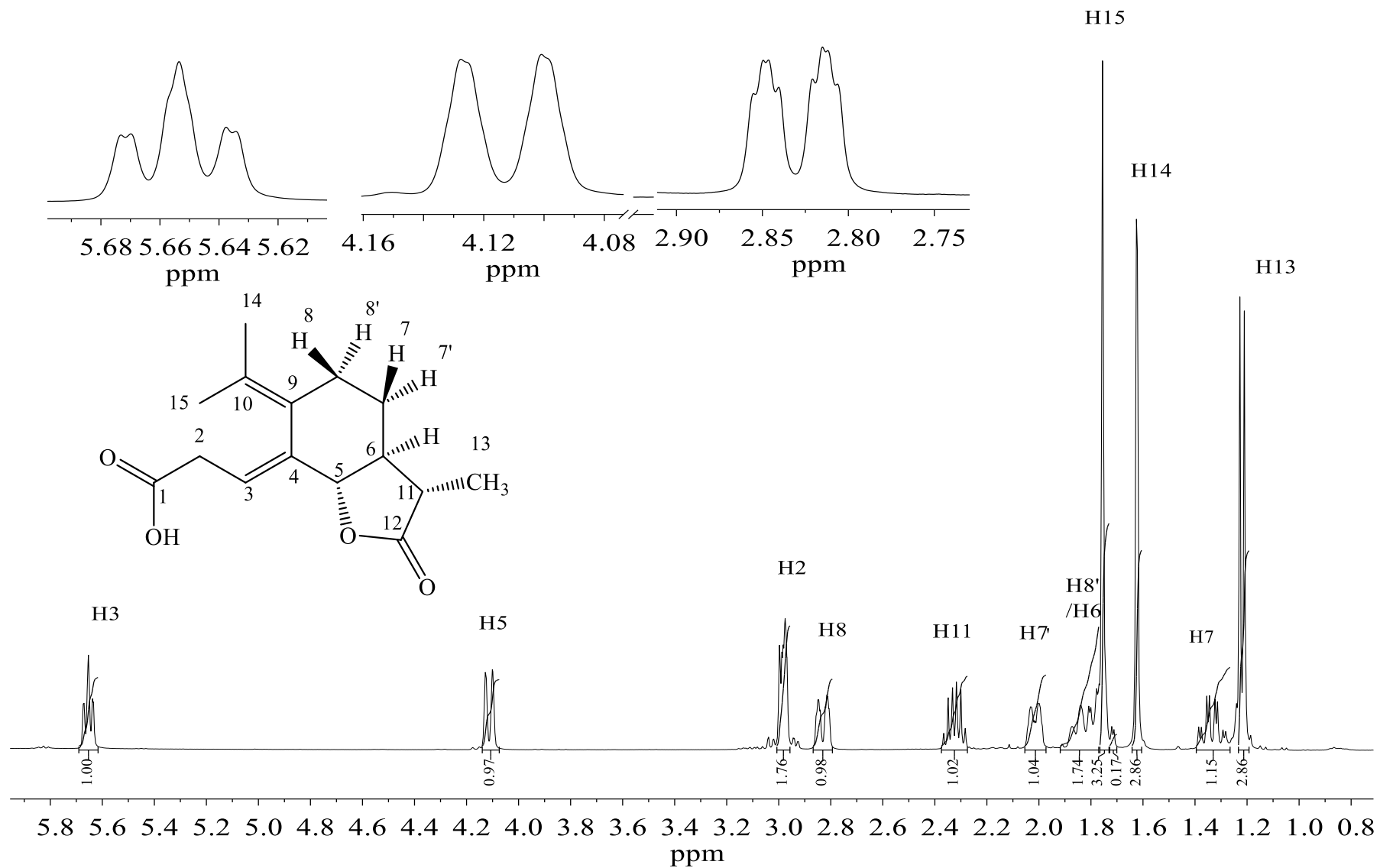


Figura 33. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto ácido fotossantônico (**3a**).

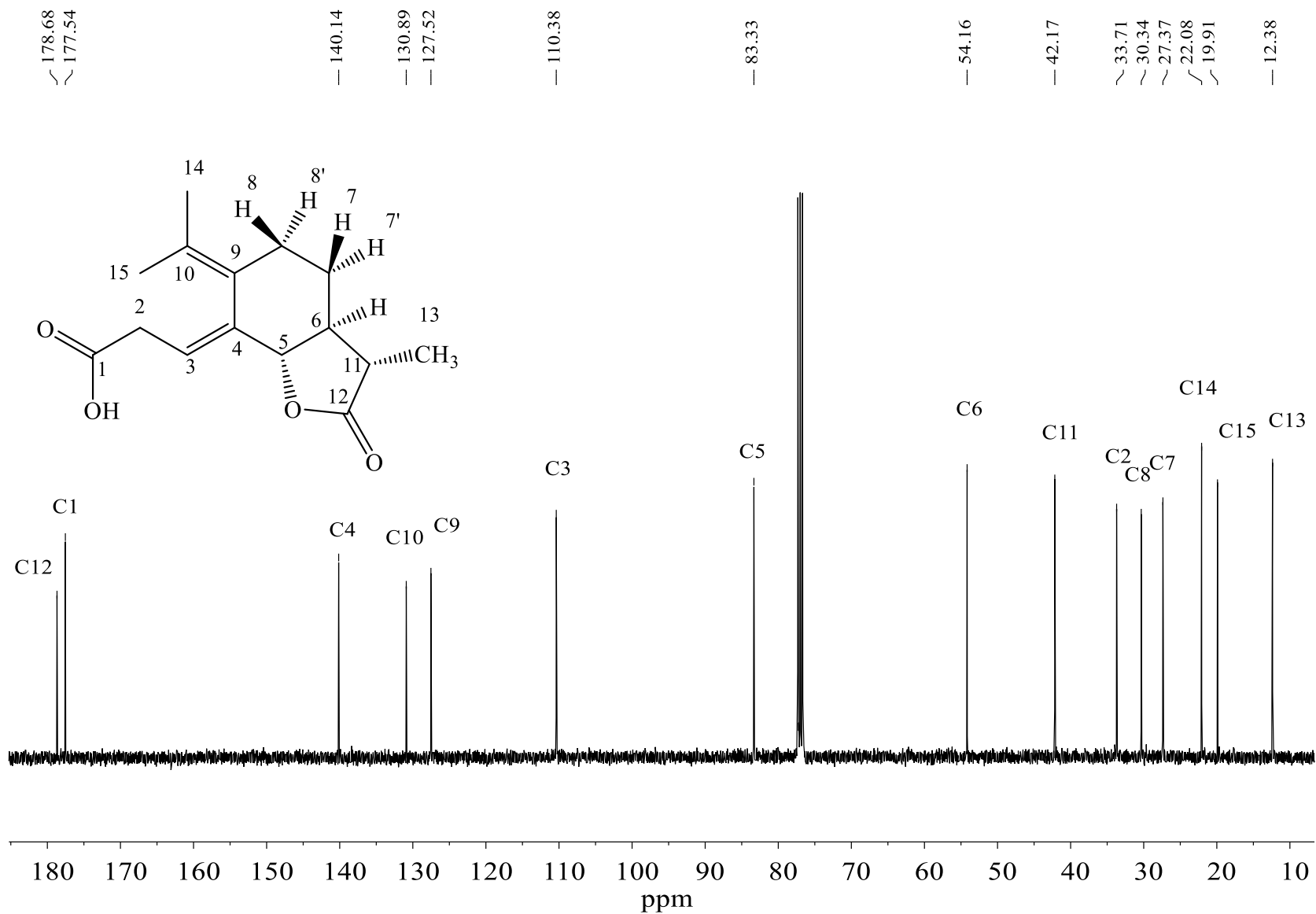
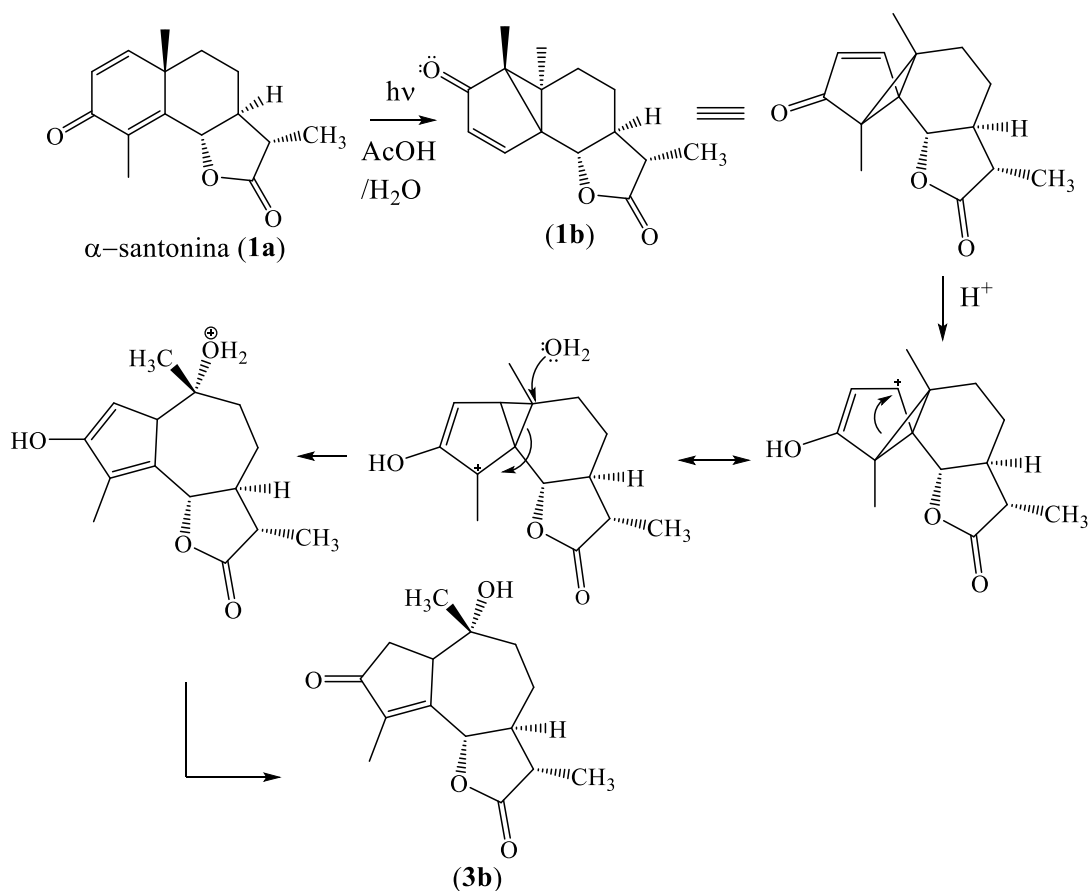


Figura 34. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto ácido fotossantônico (3a).

A lactona (**3b**) foi obtida também como um sólido branco cristalino com rendimento de 24%. Dois mecanismos de formação para essa lactona foram sugeridos por Barton e Fisch. (BARTON; DE MAYO; SHAFIQ, 1958; FISCH; RICHARDS, 1963) e por questão de simplicidade será mostrado somente um dos mecanismos possíveis (**Figura 35**), o que ocorre através da lumissantonina (**1b**).

Figura 35. Mecanismo de formação da lactona (**3b**).



Fonte: FISCH; RICHARDS, 1963

Após a formação da lumissantonina (**1b**) na segunda etapa do mecanismo há a protonação da carbonila da lumissantonina (**1b**), e em consequência há a migração dos elétrons da dupla ligação em direção a carbonila, resultando em um enol e um carbocátion secundário alílico. Este carbocátion se rearranja e resulta em um carbocátion alílico terciário, que por fim por um ataque de uma molécula de água dá origem a um dienol. Este dienol, através de processo de tautomerismo resulta no produto esperado.

Desta forma o composto obtido também foi caracterizado por espectrometria de massa (**Figura 37**, página 87), infravermelho (**Figura 36**, página 86) RMN de ^1H (**Figura 38**, página 88) e de ^{13}C (**Figura 39**, página 89). Espectros de RMN bidimensionais não foram obtidos.

Após análise, os dados espectroscópicos obtidos estão de acordo com o reportado na literatura (ALVARENGA et al., 2009b; SANTOS, 2009), conseqüentemente pôde-se confirmar a estrutura da lactona (**3b**) obtida.

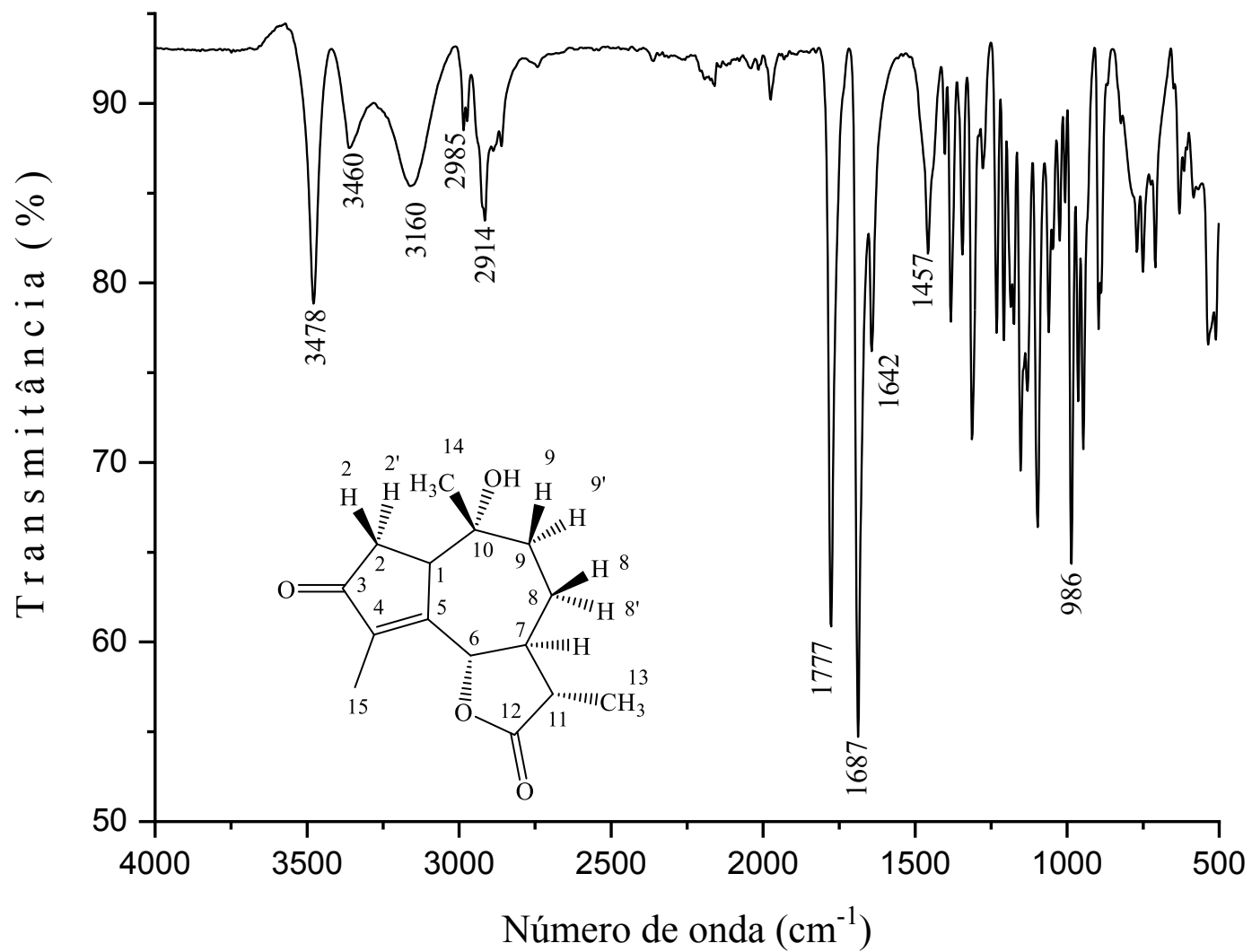


Figura 36. Espectro de IV (ATR) da lactona (3b).

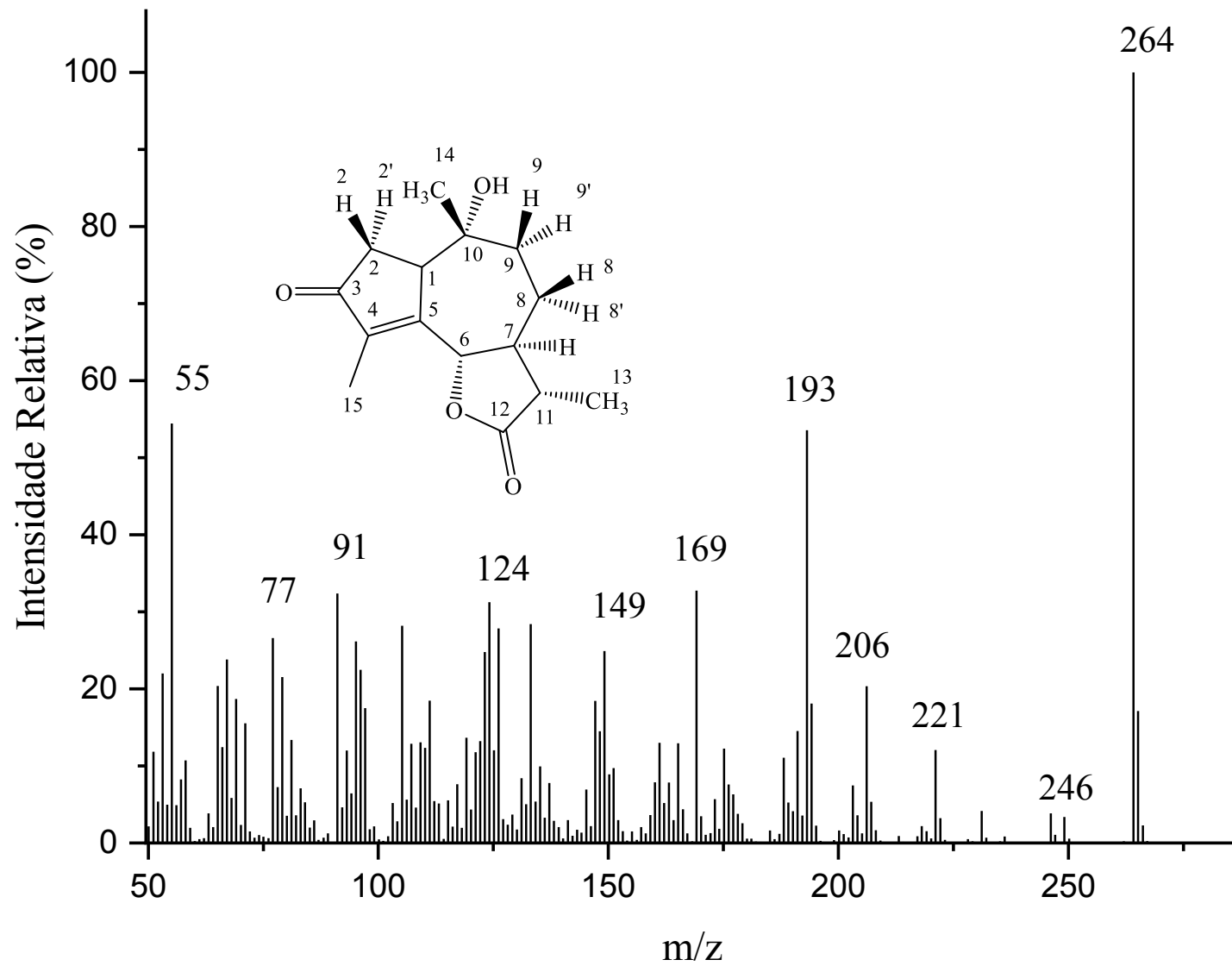


Figura 37. Espectro de massas da lactona (3b).

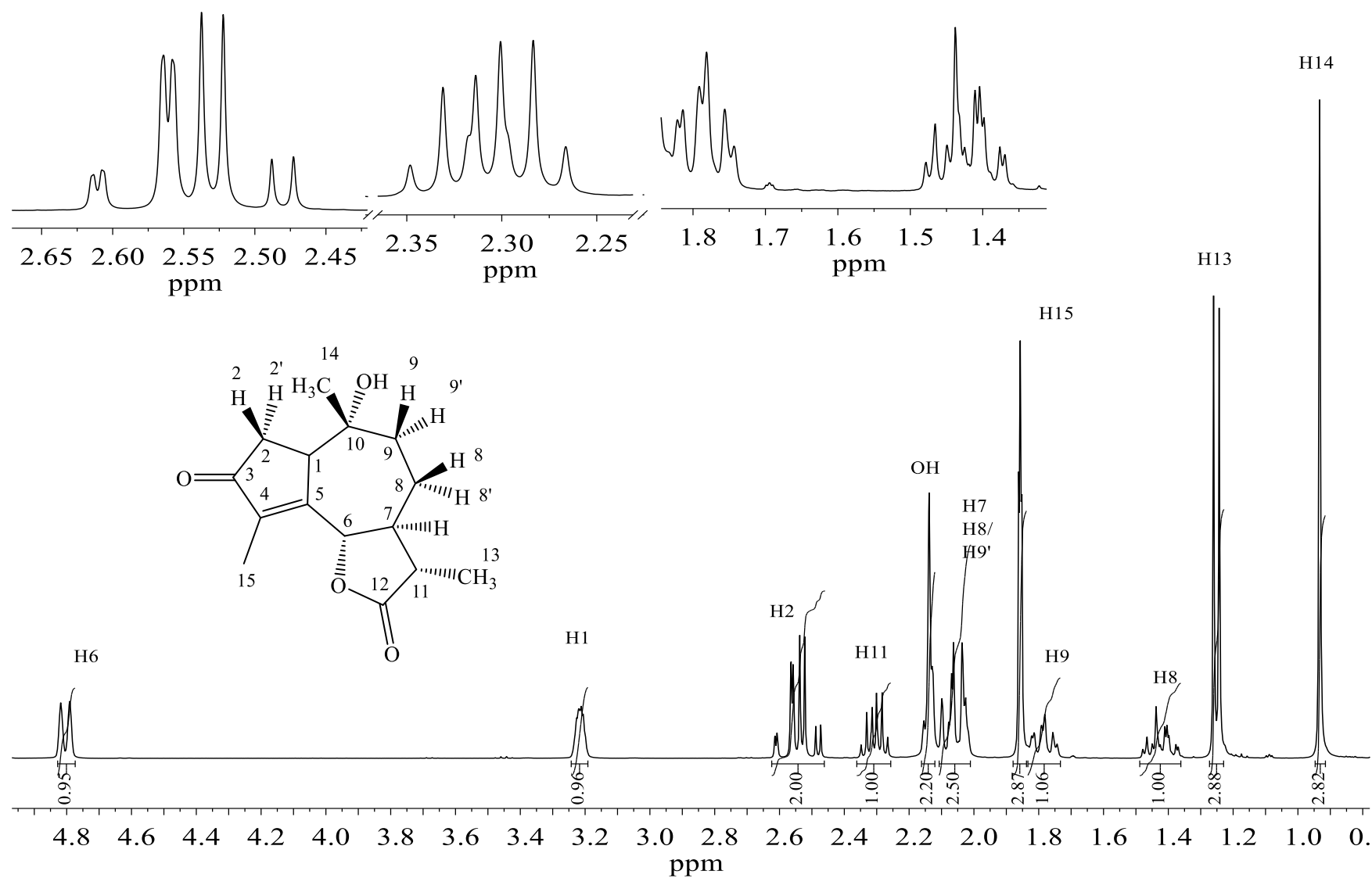


Figura 38. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) da lactona (3b).

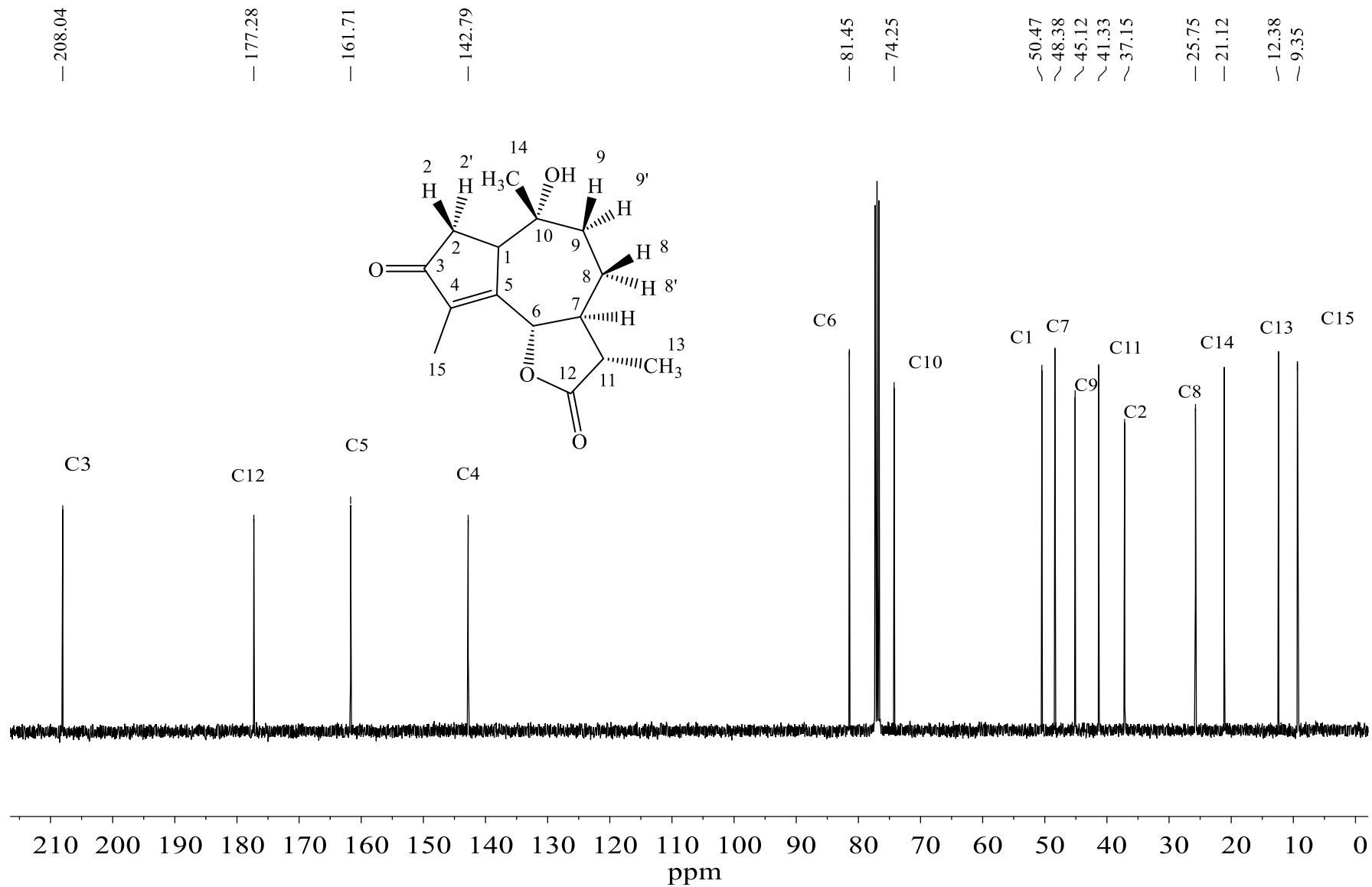


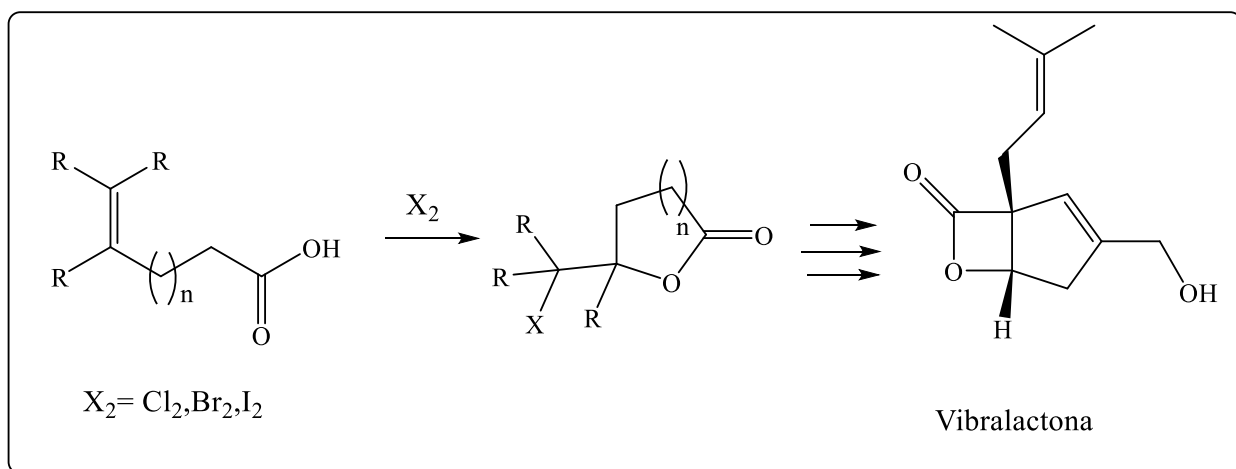
Figura 39. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) da lactona (3b).

2.3.2. Síntese do (3*S*,3*aS*,5*aR*)-5*a*-(2-bromopropan-2-il)-3-metil-3,3*a*,5,5*a*,8,9*b*-hexahidro-4*H*-furo[2,3-*f*]cromene-2,7-diona (BR2) e do (3*S*,3*aS*,5*aR*,9*bS*)-5*a*-(2-cloropropan-2-il)-3-metil-3,3*a*,5,5*a*,8,9*b*-hexahidro-4*H*-furo[2,3-*f*]cromene-2,7-diona (CL2).

Com a síntese do ácido fotossantônico (**3a**) a partir da α -santonina (**1a**) objetivou-se a síntese de novos análogos à 4*H*-furo-cromenodionas, e para isto empregou-se uma estratégia de halolactonização do ácido formado anteriormente. Na qual consiste em reagir um ácido carboxílico insaturado com um halogênio apropriado.

Esta metodologia é amplamente utilizada na literatura e normalmente emprega-se o I₂ como halogênio, e portanto é denominada de iodolactonização (ODERINDE et al., 2012). Esta tática é abundantemente aplicada na síntese de diferentes compostos heterocíclicos como, por exemplo, na síntese de γ - lactonas e γ -lactamas, blocos utilizados na concepção de novos produtos naturais (KRISTIANSLUND; TUNGEN; HANSEN, 2019; ODERINDE et al., 2012). **No esquema 11** pode-se exemplificar algumas moléculas sintetizadas através desta metodologia.

Esquema 11.Produtos naturais sintetizados por meio de iodolactonização.

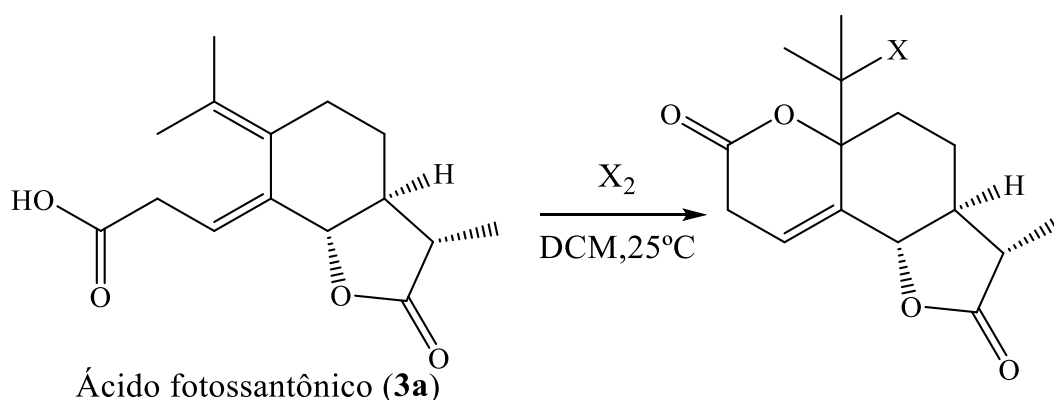


Fonte: ODERINDE, 2012

Além do citado anteriormente, é possível controlar a estereo, régio e enantiosseletividade deste tipo de reação. Isto é alcançado pela mudança das condições reacionais, e consequentemente acessando os produtos cinéticos e termodinâmicos possíveis, e com o uso de auxiliares quirais, a fim de criar estados de transição diastereotópicos (KRISTIANSLUND; TUNGEN; HANSEN, 2019; ODERINDE et al., 2012).

Neste trabalho foi realizado a síntese das lactonas cloradas e bromadas (**esquema 12**) utilizando-se o ácido fotossantônico (**3a**) dissolvido em diclorometano anidro, cloro gasoso ou uma solução de Bromo, de acordo como descrito por ALVARENGA, 2010 (DE ALVARENGA et al., 2011).

Esquema 12. Metodologia sintética utilizada nas síntese das cromenedionas.



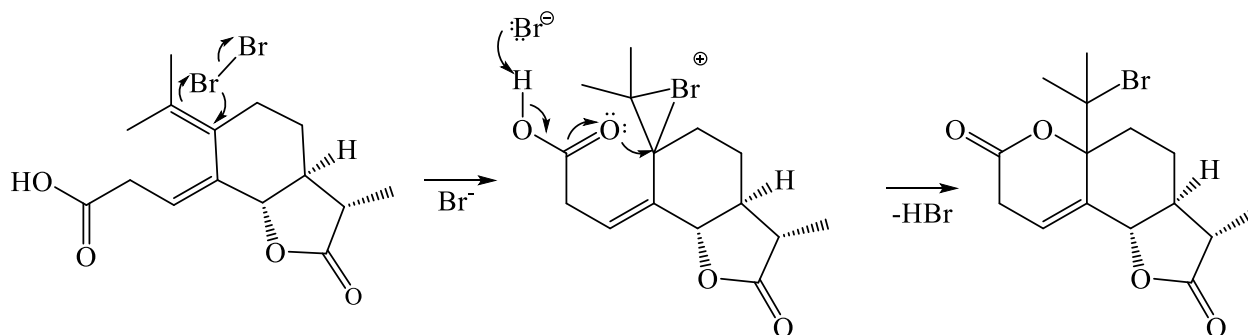
Fonte: ALVARENGA (2010)

Na síntese do produto bromado, o ácido fotossantônico (**3a**) foi dissolvido em DCM anidro. A solução de Br_2 foi preparada por meio da dissolução de Br_2 líquido em DCM anidro. É importante garantir que o solvente esteja anidro pois a presença de H_2O pode levar a formação de haloidrinas. Assim a solução de bromo foi gotejada lentamente sobre a solução do ácido, observando mudança imediata na coloração da solução, que passa de translúcida para uma solução de coloração alaranjada. O sólido amarelo obtido, coloração que indica o excesso de bromo, foi purificado por cromatografia em coluna e recristalizado, resultando no composto bromado com rendimento de 95%.

Para síntese do composto clorado, o ácido fotossantônico (**3a**) foi novamente solubilizado em DCM anidro. O cloro gasoso foi gerado por meio da reação do ácido clorídrico concentrado com dióxido de manganês. A solução foi deixada sob agitação e em seguida o cloro foi borbulhado na solução. A reação foi interrompida quando se notou a mudança de coloração da solução, se tornando amarela clara. O sólido branco obtido foi purificado por cromatografia e recristalizado, resultando no derivado clorado, com rendimento de 86%.

Existem várias proposições mecanísticas descritas na literatura para a reação supracitada e cada uma depende do meio reacional empregado. (KRISTIANSUND; TUNGEN; HANSEN, 2019). Neste trabalho foi utilizado um solvente aprótico, no **esquema 13** é descrito o mecanismo proposto para esta transformação.

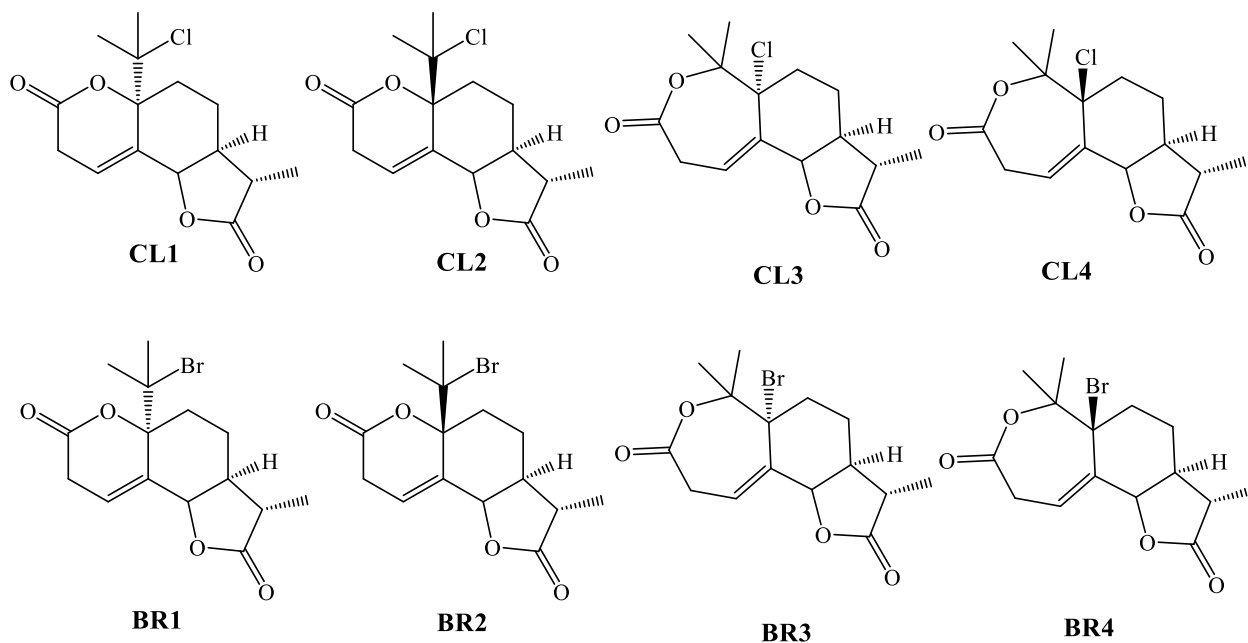
Esquema 13. Proposta mecanística para a reação de halolactonização.



Fonte: RISTIANSUND; TUNGEN; HANSEN, 2019

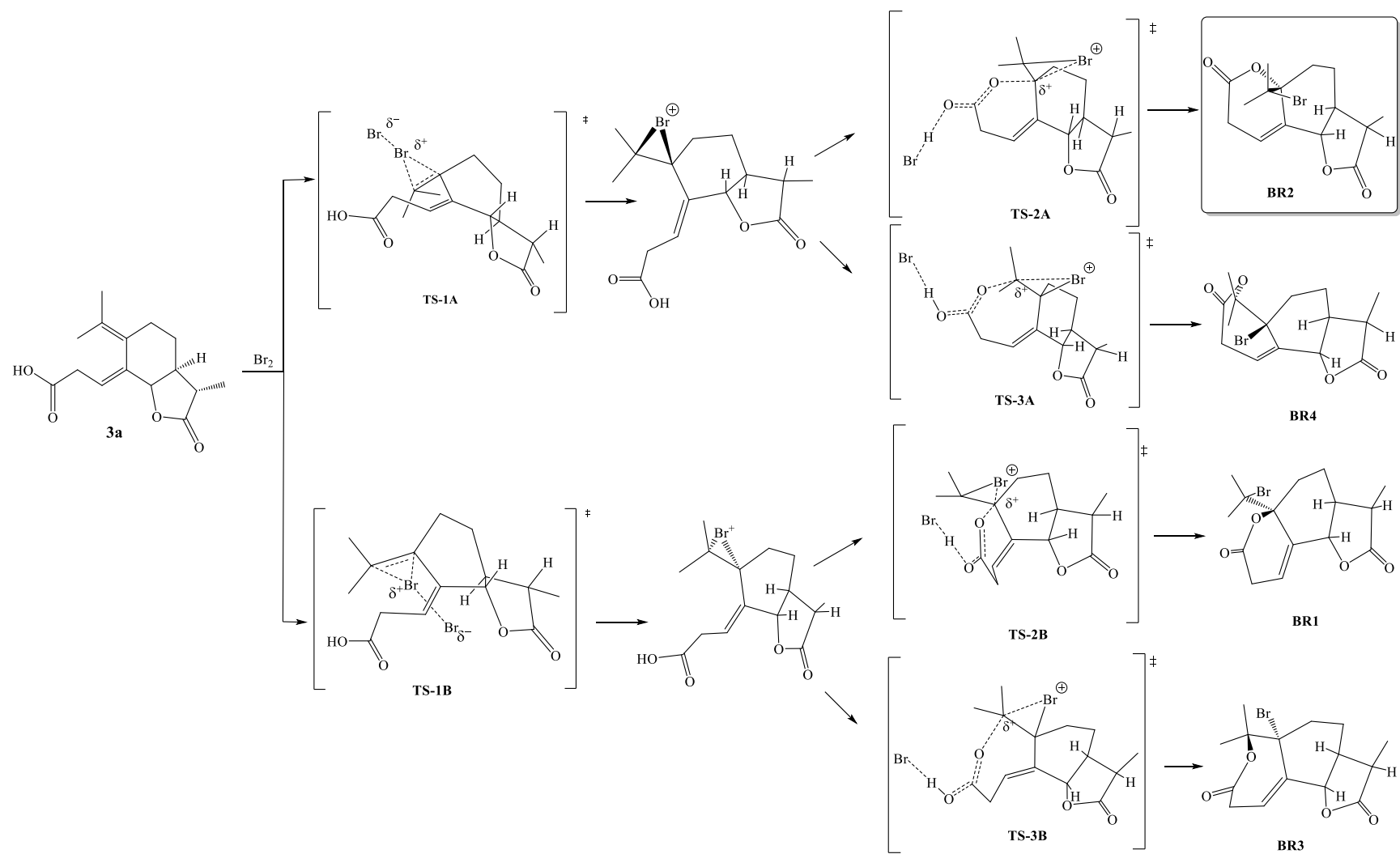
A primeira etapa inicia-se pela a formação do íon bromônio (ou clorônio). Isto é precedido pela aproximação dos elétrons π da dupla ligação aos elétrons não ligantes do bromo, causando uma polarização, que resulta na formação de um dipolo instantâneo, conseqüentemente há uma interação ligante entre os orbitais π HOMO do alqueno com o orbital σ^* anti-ligante do bromo. Após a formação do íon bromônio, o produto é resultado do ataque nucleofílico concertado por um dos pares de elétrons não ligantes do oxigênio da carbonila, iniciado pela perda do próton do ácido carboxílico (CLAYDEN; GREEVES; WARREN, 2012).

Observando o substrato utilizado pode se inferir que poderão ser formados quatro produtos nesta reação de halolactonização (**Esquema 14**, página 93). Desse modo podem ser formados dois regioisômeros, uma lactona com anel de 6 membros e outra com anel de 7 membros e, além disto, para cada regioisômero podem ser originados dois diastereoisômeros.

Esquema 14. Possíveis produtos da reação de halolactonização.

Fonte: Autoria própria

Pelo exame do mecanismo e do substrato pode-se notar que, a dupla ligação possui duas faces suprafaciais diferentes, ou seja, o Br_2 (ou Cl_2) poderá se aproximar por uma dessas faces, formando conseqüentemente dois estados de transição diastereotópicos (**TS-1A** e **TS-1B**), e cada um destes levará a formação de um diastereoisômero diferente (**esquema 15**, página 94). Com a formação dos íons bromônios (ou clorônios), o ataque do oxigênio poderá ocorrer em dois carbonos diferentes, resultando na formação de dois regioisômeros. Se a reação prosseguir por um dos sítios reacionais o produto formado será uma lactona de 7 membros (**TS-3A** e **TS-3B**), e se prosseguir através do outro sítio reacional o produto resultante é uma lactona de 6 membros (**TS-2A** e **TS-2B**). No **esquema 15** (página 94) é resumido o exposto acima.



Esquema 15. Estados de transição possíveis para a reação de halolactonização. **Fonte:** Autoria própria

A transformação acima é uma reação de adição eletrofílica de um halogênio a uma dupla, que resulta na formação dos íons halônios correspondentes. Esses intermediários são altamente energéticos e reagem rapidamente com qualquer nucleófilo presente no meio. A regioseletividade deste tipo de reação é governada pelo ataque nucleofílico sobre o carbono mais substituído. Essa tendência é explicada pelo mecanismo de abertura do íon halônio, que se assemelha a uma S_N1 . No estado transição forma-se um pseudo-carbocátion e, portanto, o que possuirá a menor energia de ativação é aquele que esse carbocátion consegue ser estabilizado, ou seja, seguindo as tendências de estabilidade de carbocátions (CLAYDEN; GREEVES; WARREN, 2012).

Comparando os estados de transição **TS-2A** e **TS-3A**, percebe-se que o **TS-2A** é de menor energia em comparação com o **TS-3A** pois, é possível notar que esse “carbocátion” se encontra em uma posição alílica, ou seja, ele é estabilizado por meio da deslocalização dos pares de elétrons da dupla ligação. Devido a este fato, nos próximos passos da elucidação estrutural serão descartadas as estruturas das lactonas de 7 membros (**CL3**, **CL4**, **BR3** e **BR4**).

Os compostos obtidos foram caracterizados com auxílio de diversas técnicas espectroscópicas, espectrométricas e cromatográficas, entre elas, espectroscopia no infravermelho, RMN de ^1H , RMN de ^{13}C , técnicas de RMN bidimensional, e cromatografia gasosa acoplada a espectrômetro de massas (CG-EM).

Primeiramente serão analisados os dados espectroscópicos e feita a elucidação estrutural do produto bromado e logo em seguida o mesmo será feito para o produto clorado. E portando se inicia pela análise dos espectros de infravermelho.

No espectro no infravermelho (**Figura 40**, página 97) observa-se uma banda em 1780 cm^{-1} que corresponde ao estiramento de $\nu\text{ C=O}$ da carbonila de lactona de 5 membros, em 1730 cm^{-1} nota-se outra banda intensa, que corresponde ao estiramento de $\nu\text{ C=O}$ da carbonila de lactona de 6 membros. Essa diferença no número de onda é justificada pelo crescimento da tensão com a diminuição do tamanho dos anéis, o que resulta no aumento do caráter s da ligação sigma C-O e conseqüentemente a ligação C=O da carbonila se torna mais forte. Quanto mais forte a ligação maior é o número de onda de absorção (BARBOSA,2007). Em 1695 cm^{-1} observou-se uma banda de intensidade mediana, quase mascarada pelo o estiramento da carbonila em 1730 cm^{-1} , que corresponde a um estiramento $\nu\text{ C=C}$ de alquenos. O aumento do número de onda para este estiramento pode ser justificado pela presença de dois oxigênios α a um dos carbonos da dupla ligação e, assim há um efeito retirador de elétrons e conseqüentemente aumentando o número de

onda de absorção para este grupo. Outras bandas importantes foram notadas em 1047 cm^{-1} , referente ao estiramento da ligação ν C-O de ésteres. Bandas referentes ao estiramento de ν C-H são notadas na faixa de 2977 cm^{-1} a 2872 cm^{-1} .

Devido à instabilidade do produto bromado não foi possível observar o pico do íon molecular no espectro de massas (**Figura 41**, página 98), assim após o bombardeamento de elétrons a estrutura imediatamente sofre fragmentações. O pico base do espectro foi observado em m/z 221, que corresponde a perda de um radical da molécula 2-Bromopropano (M-120), fragmentação que fomenta a estrutura do composto obtido. Nota-se que o fragmento formado anteriormente é bastante estável pois existem várias estruturas de deslocalização eletrônica, e uma delas é um carbocátion alílico terciário e assim, justifica-se a intensidade de 100 % observada no espectro de massas. Adicionalmente, nota-se a ausência do padrão isotópico no restante do espectro de massas (M+2), confirmando a saída do grupo 2-bromo propano na fragmentação citada a cima. Outros picos foram notados, em m/z 203 observou-se a perda de uma molécula de água do fragmento formado previamente (M-138), em m/z 175 (M-166), há a perda de uma molécula de monóxido de carbono a partir da estrutura anterior. As principais fragmentações são mostradas na **Figura 41** (página 98). Estas fragmentações ajudam a fortificar a suposição da exclusão das lactonas de 7 membros.

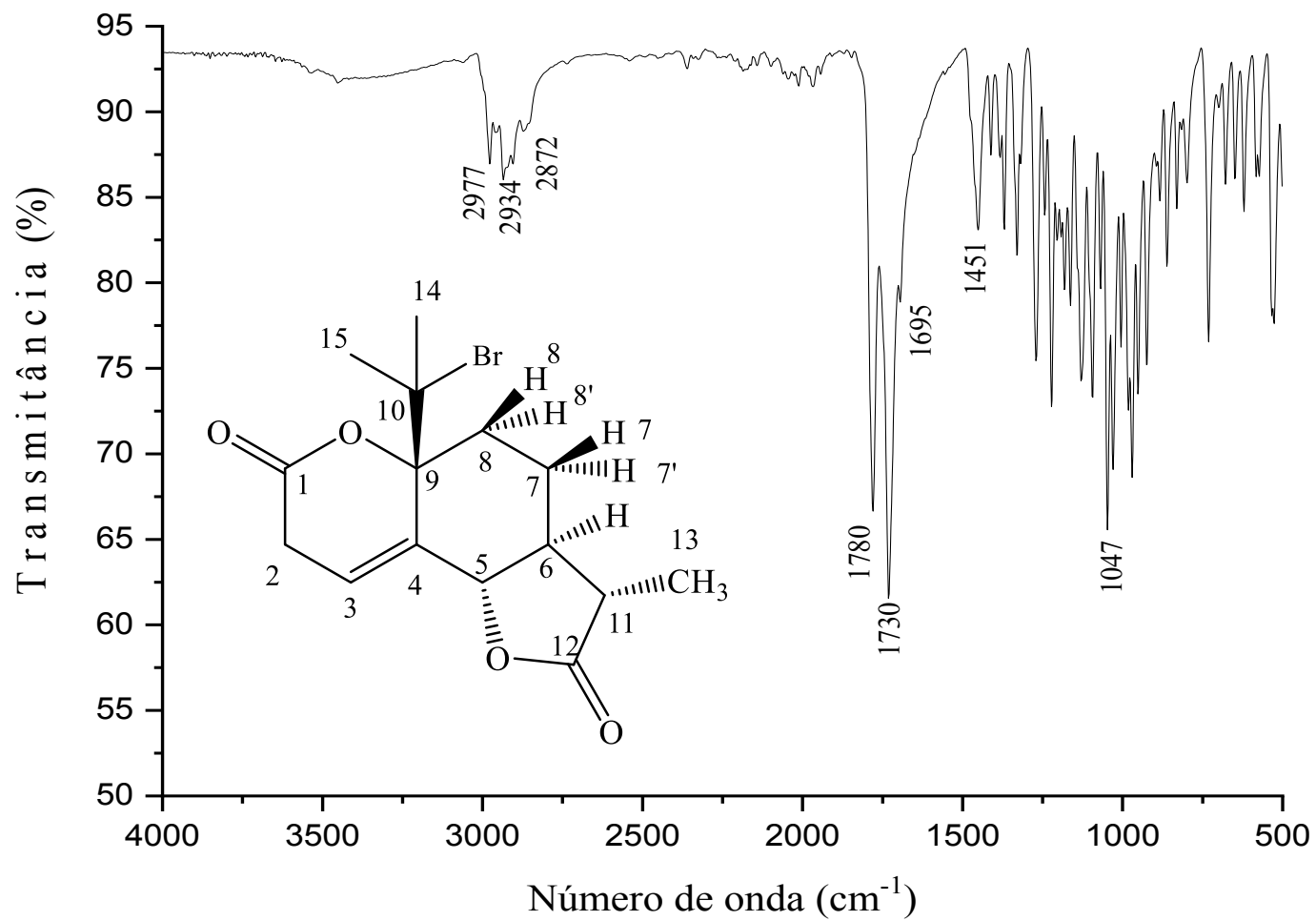


Figura 40. Espectro de infravermelho do composto BR2.

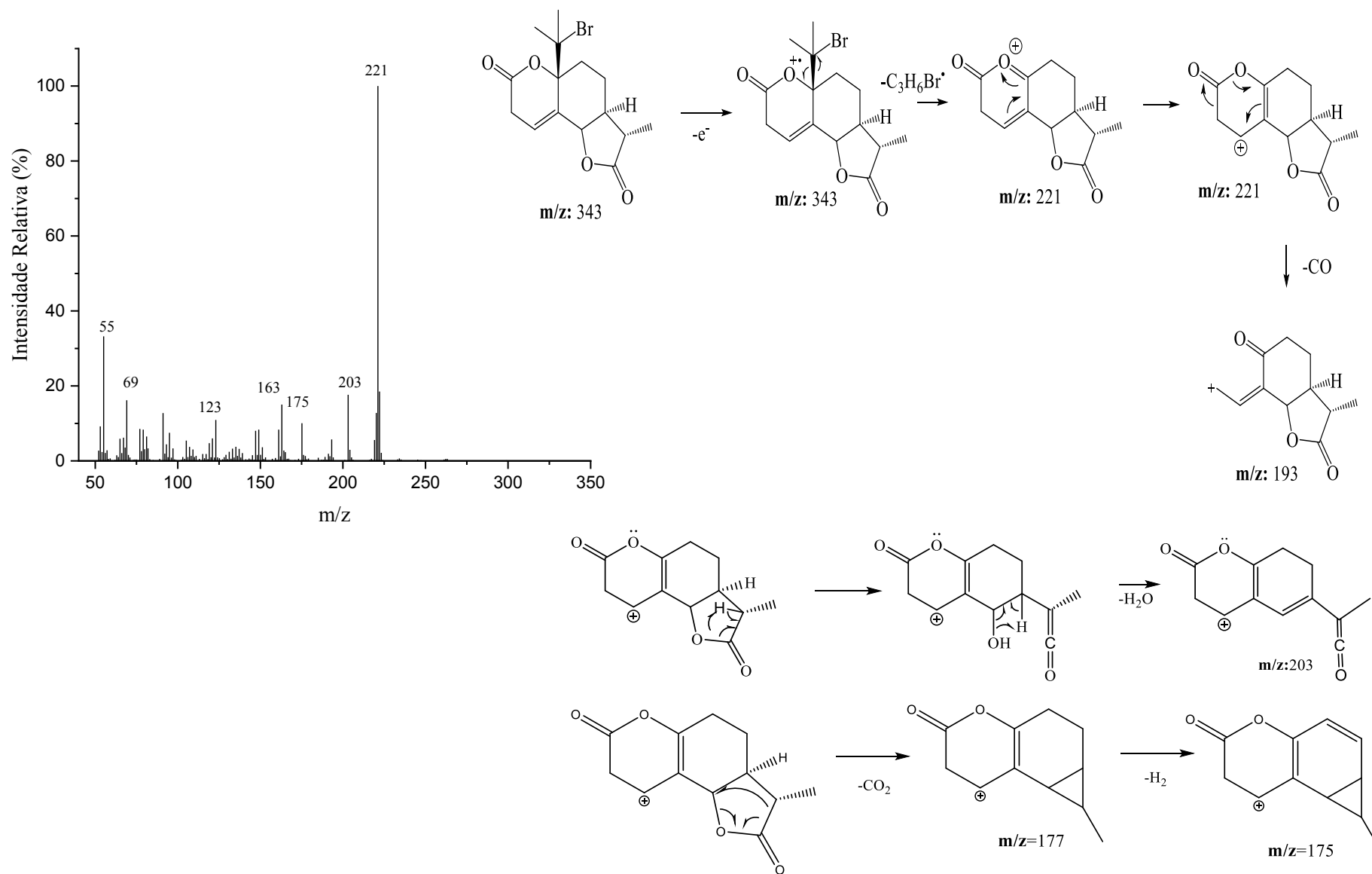


Figura 41.Espectro de massas e principais fragmentações do composto **BR2**.

No espectro de RMN de ^1H (**Figura 42**, página 100) do composto bromado foram observados alguns sinais. O sinal mais desblindado, um duplo duplo duplete em δ 6,07 (ddd, $J_3=4,5\text{Hz}$; $J_3=2,5\text{Hz}$ e $J_4=2,2\text{ Hz}$), pôde ser atribuído ao hidrogênio olefínico H3. A multiplicidade deste sinal é justificada pelo acoplamento vicinal J_3 (4,5 Hz) com um dos hidrogênios diastereotópicos H2 desdobrando o sinal em um duplete, por mais um acoplamento vicinal J_3 (2,5 Hz) com o outro hidrogênio diastereotópico H2, a diferença entre as constantes de acoplamento observadas é explicada pela diferença no ângulo diedro entre esses hidrogênios e, por último há um acoplamento a longa distância do tipo alílico J_4 (2,2 Hz) com o hidrogênio H5. O segundo sinal mais desblindado foi observado em δ 5,04, corresponde a um duplo duplo tripleto (ddt, $J_3=11,1\text{Hz}$, $J_4=3,5\text{Hz}$ e $J_5=1,8\text{Hz}$), foi atribuído ao hidrogênio H5. A multiplicidade deste sinal é explicada devido ao acoplamento vicinal J_3 com H6 e, além disto, é possível observar-se um valor de constante de acoplamento de 11,1 Hz, valor que é justificado pelo angulo diedro de aproximadamente 180° entre esses dois prótons (antiperiplanares), ao acoplamento a longa distância alílico com J_4 com H3 desdobrando o sinal em mais um duplete, e por último ao acoplamento a longa distância homoalílico J_5 com H2, desdobrando o sinal em um tripleto. Outros sinais importantes foram notados em δ 1,97, δ 1,85 e em δ 1,25, correspondendo a dois singletos e um duplete ($J_3=6,9\text{Hz}$), integrados para 3 hidrogênios cada e assim assinalados as metilas H14, H15 e H13 respectivamente.

No espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 43**, página 101) foram notados sinais característicos. Os sinais mais desblindados em δ 177,6 e em δ 167,4, foram atribuídos aos carbonos C12 e C1, carbonilas das lactonas de 5 e 6 membros respectivamente, e posteriormente confirmadas por correlações observadas no espectro de HMBC (**Figura 49**, página 109). Outros sinais foram notados em δ 133,2 e em δ 115,9, sinais que se encontram na região de carbonos sp^2 . A atribuição inequívoca dos outros sinais será feita posteriormente.

Ao término da análise preliminar foi decidido executar o cálculo dos deslocamentos químicos para os diastereoisômeros **BR1** e **BR2**. A primeira etapa consistiu na pesquisa conformacional dos possíveis diastereoisômeros sendo realizada utilizando o método MMFF, resultando em 3 confôrmeros relevantes para a estrutura candidata **BR1** e 3 confôrmeros relevantes para a estrutura candidata **BR2**.

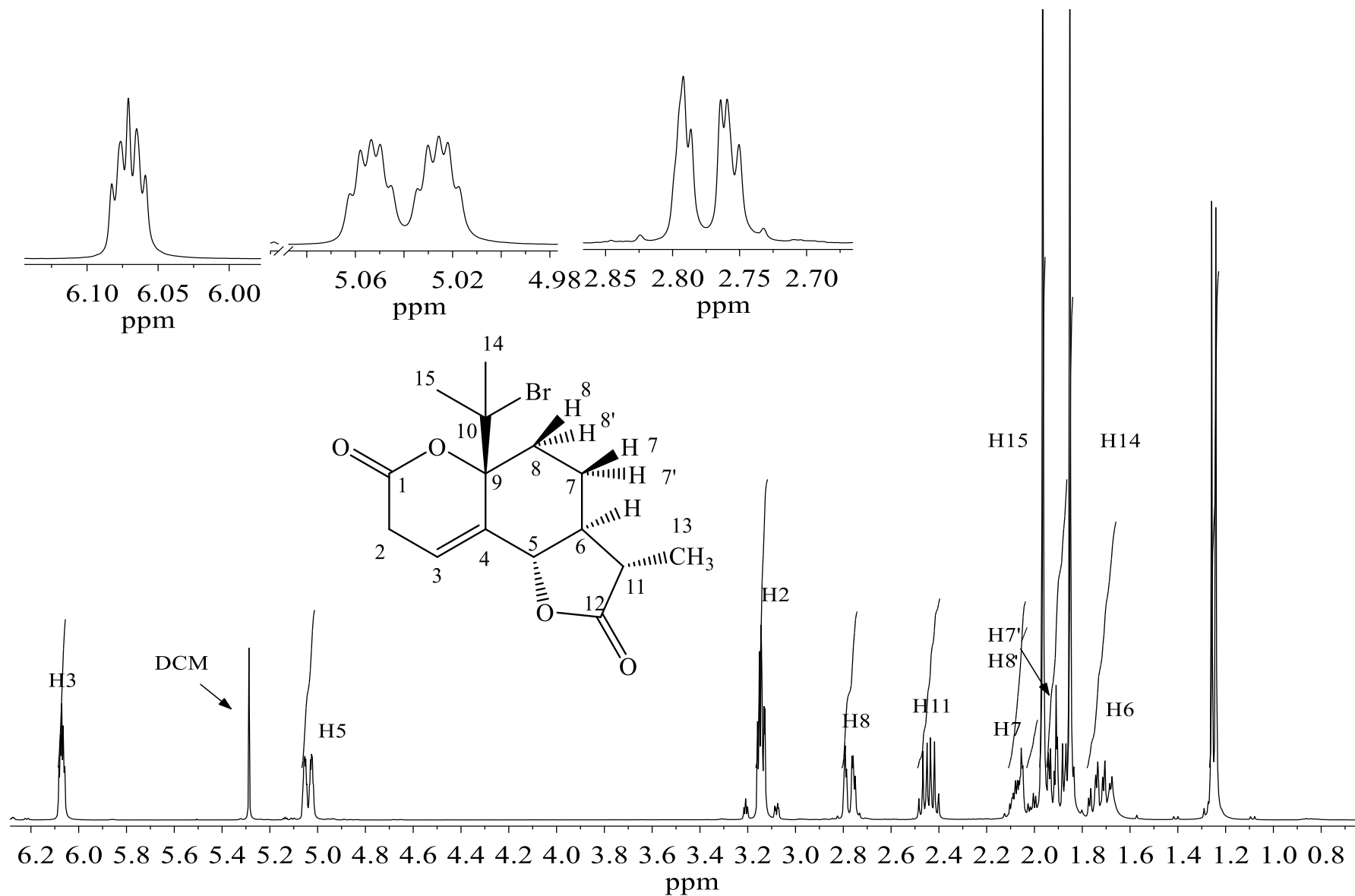


Figura 42. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto BR2

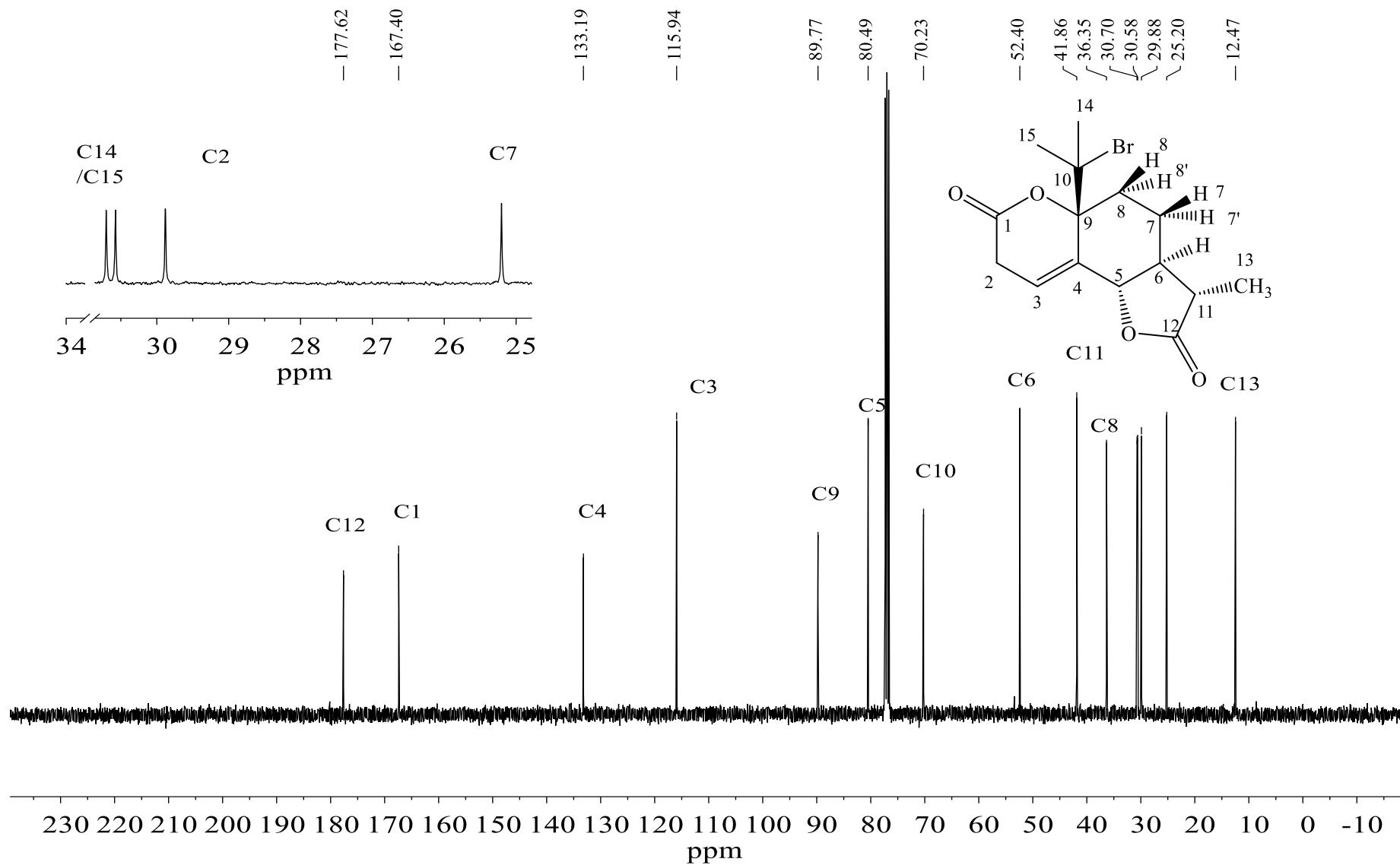
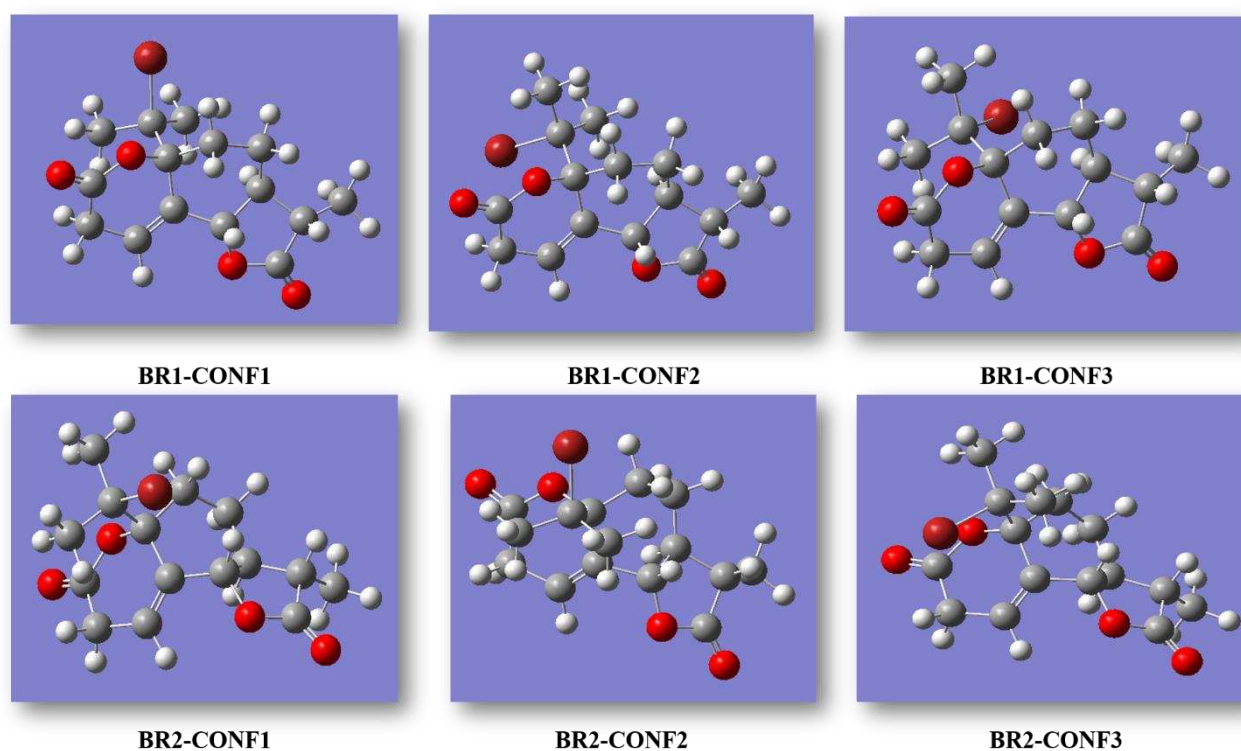


Figura 43. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) do composto **BR2**

A estrutura de cada confômero obtido para cada diastereoisômero teve sua geometria otimizada empregando DFT no nível de teoria m062x/6-31+G (d,p), e utilizando como solvente, clorofórmio, no modelo de solvatação iefpcm. Na **Figura 44** são mostradas as estruturas otimizadas de cada confômero e nas **tabelas A2.20-26** (páginas 176 a 181) se encontram as coordenadas atômicas de cada estrutura.

Figura 44. Geometria otimizadas para cada confômeros das estruturas candidatas do produto bromado



Fonte: Autoria própria

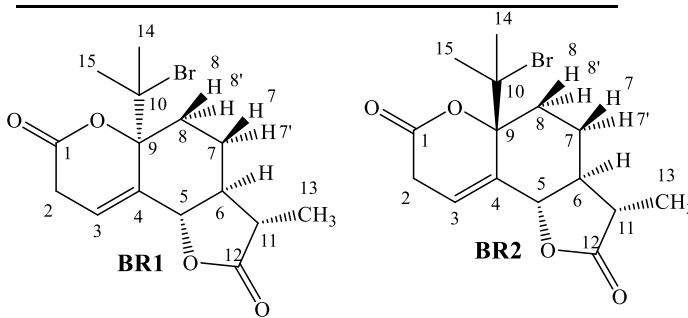
Logo em seguida foi realizado o cálculo de tensores de blindagem, empregando DFT no nível de teoria B3LYP/6-311+G(2d,p) e usando como solvente, clorofórmio, no modelo de solvatação iefpcm. Os valores obtidos dos tensores de blindagem foram referenciados e convertidos aos correspondentes deslocamentos químicos utilizando como referência o deslocamento químico calculado para o TMS no mesmo nível de teoria supracitado, e logo em seguida esses deslocamentos químicos foram ponderados utilizando o método de ponderação de Boltzmann

(**equações 3 e 4**, página 55). No Apêndice 2 (**Tabelas A2.7 a A2.11**, páginas 166 a 169) são mostrados os valores dos deslocamentos químicos escalonados para cada estrutura.

Como resultado da etapa anterior os deslocamentos químicos escalonados e ponderados para ^1H e ^{13}C foram obtidos, na **tabela 6** (página 111) são mostrados os valores respectivos. Em seguida os deslocamentos químicos calculados e experimentais sem atribuição foram transferidos para um applet da web que automaticamente calcula a probabilidade DP4. Como dito anteriormente no capítulo 1 o uso desta ferramenta antes da atribuição completa do sinais é uma estratégia pertinente e pode auxiliar na atribuição de sinais que não são triviais (TEIXEIRA; ALVARENGA, 2016).

Com o resultado da análise anterior a estrutura **BR2** apresentou a probabilidade de 97,60 %, de 99,7 e 100% utilizando os dados de RMN de ^{13}C , de RMN de ^1H , e utilizando ambos os dados, respectivamente. Isto indica que a estrutura provável do produto obtido é a reproduzida pela estrutura **BR2**. Na **tabela 5** é resumido o exposto anteriormente.

Tabela 5. Probabilidade DP4 sem assinalamento da cromenodiona bromada



Estrutura candidata	Probabilidade DP4 (%) ^a		
	^{13}C e ^1H	^{13}C	^1H
BR1	0,0	2,4	0,3
BR2	100,0	97,6	99,7

^aOs cálculos foram realizados no nível de teoria B3LYP/6-311+G(2d,p)// m062x/6-31+G(d,p)

Em seguida iniciou-se a atribuição completa e inequívoca dos espectros de RMN de 1D e dos espectros 2D. Por meio de uma análise minuciosa do espectro de RMN de ^1H (**Figura 42**, página 100) nota-se um multipeto em δ 3,17-3,12 que foi atribuído aos hidrogênios diastereotópicos H2 com ajuda do espectro de COSY (**Figura 45**, página 105), a partir da

correlação cruzada entre o sinal de H2 com o sinal do hidrogênio H3. O quarteto duplo em δ 2,44 (dq, $J_3=12,4\text{Hz}$ e $6,9\text{ Hz}$), foi assinalado ao hidrogênio H11 por meio da correlação cruzada no espectro de COSY (**Figura 45**, página 105) com o duplete em δ 1,25 ($J_3= 6,9\text{ Hz}$) que correspondente ao hidrogênio H13. O multiplete em δ 1,78-1,65 foi atribuído ao hidrogênio H6 por meio da correlação cruzada vista no espectro de COSY (**Figura 45**, página 105) com o sinal em δ 2,44 (H11). O duplo triplete em δ 2,77 ($J_2=14,3$ e $J_3=2,5\text{Hz}$), foi atribuído ao hidrogênio H8 com auxílio do espectro de NOESY (**Figura 46**, página 106), através da correlação cruzada entre o sinal em δ 2,44 (H11) e o sinal em δ 2,77, esta correlação é uma das mais importantes pois por meio dela foi possível definir os sinais de cada próton diastereotópicos da molécula. O multiplete em δ 2,13 a 2,04, foi atribuído ao Hidrogênio H7 por meio do auxílio do espectro de NOESY (**Figura 46**, página 106), através das correlações entre os sinais em δ 2,44 (H11) e em δ 2,77 (H8). E por último o multiplete em δ 2,03 a 1,86, atribuído aos hidrogênios H7' e H8', e confirmado através das correlações no espectro de COSY e NOESY com o hidrogênio H8. Na **Tabela A2. 2** (apêndice 2, página 158) são mostradas todas as informações extraídas do espectro de ^1H e as correlações observadas nos espectros de COSY e NOESY.

Em seguida o espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 43**, página 101) foi examinado. O sinal em δ 133,4 foi atribuído a C4 por meio da análise do espectro de DEPT (**Figura 47**, página 107), a partir da ausência deste sinal no espectro de DEPT e, conseqüentemente, o sinal em δ 115,9 corresponde ao carbono C3. O sinal em δ 89,8 também foi atribuído a C9 com auxílio do espectro de DEPT 135 (**Figura 47**, página 107) utilizando o mesmo raciocínio anterior e confirmado pela correlação cruzada observado no espectro de HMBC (**Figura 49**, página 109) entre este carbono e o hidrogênio H3. O sinal em δ 70,2 foi atribuído ao carbono C10 com auxílio de espectro de DEPT e por meio da correlação cruzada observada no espectro de HMBC (**Figura 49**, página 109) entre o sinal deste carbono com os sinais dos Hidrogênios das metilas H14 e H15 e do hidrogênio H8. Os sinais em δ 80,5; δ 52,4; δ 41,9; δ 30,7; δ 30,6 e em δ 12,5 foram atribuídos aos carbonos C5, C6, C11, C14, C15 e C13 respectivamente com auxílio do espectro de HSQC (**Figura 48**, página 108).

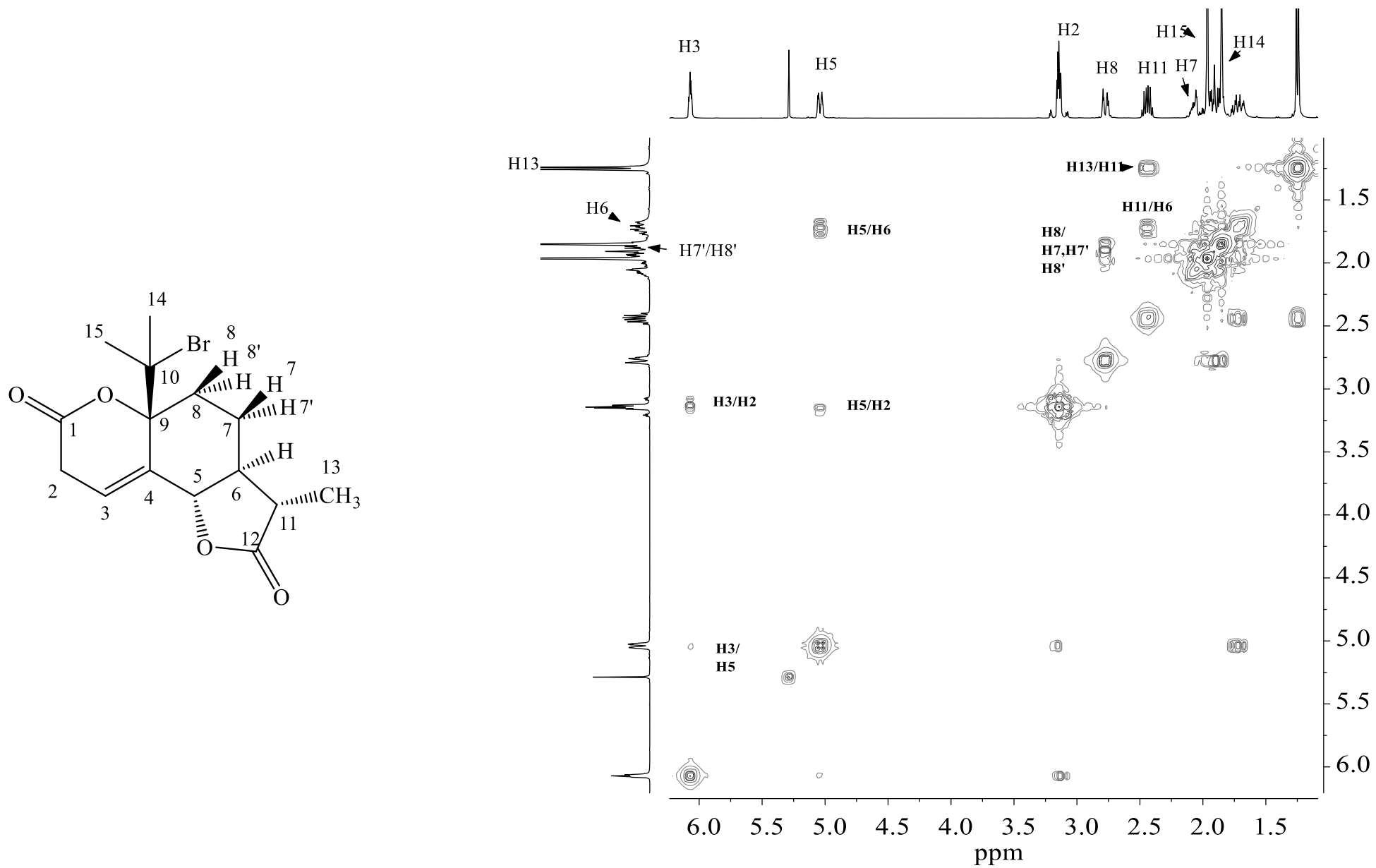


Figura 45. Mapa de contornos COSY do composto BR2.

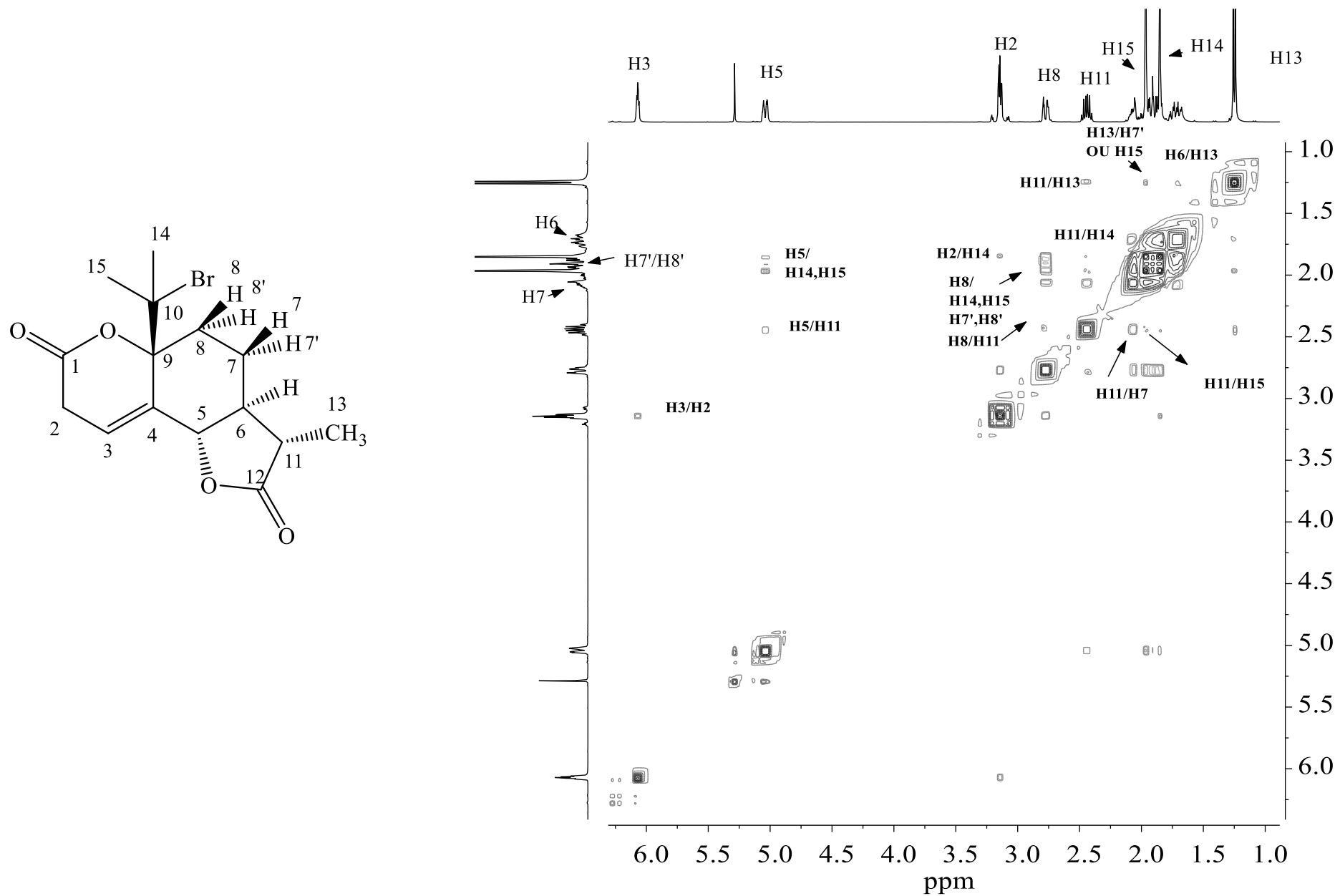


Figura 46. Mapa de contornos NOESY do composto **BR2**.

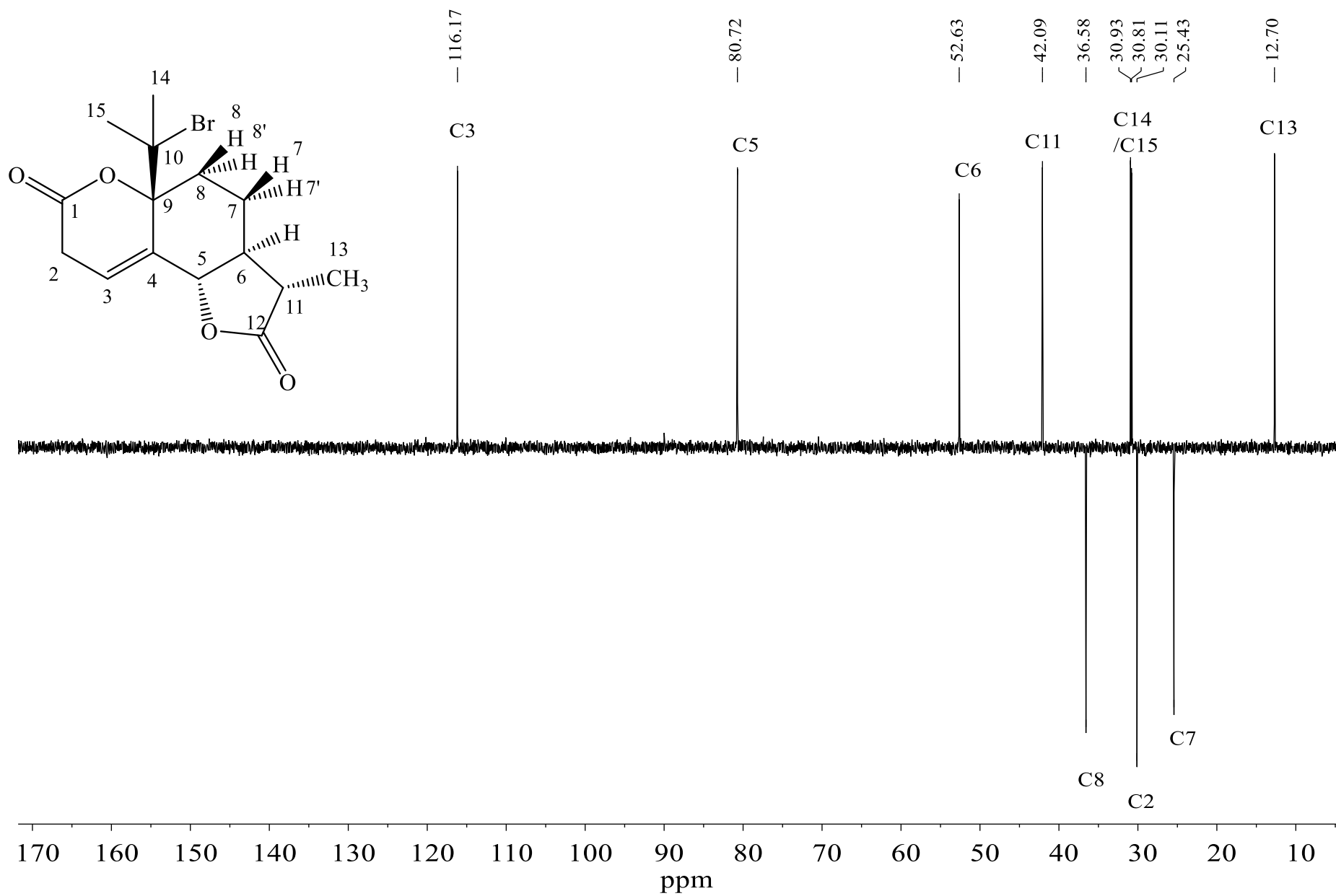


Figura 47. Espectro de DEPT 135 do composto BR2.

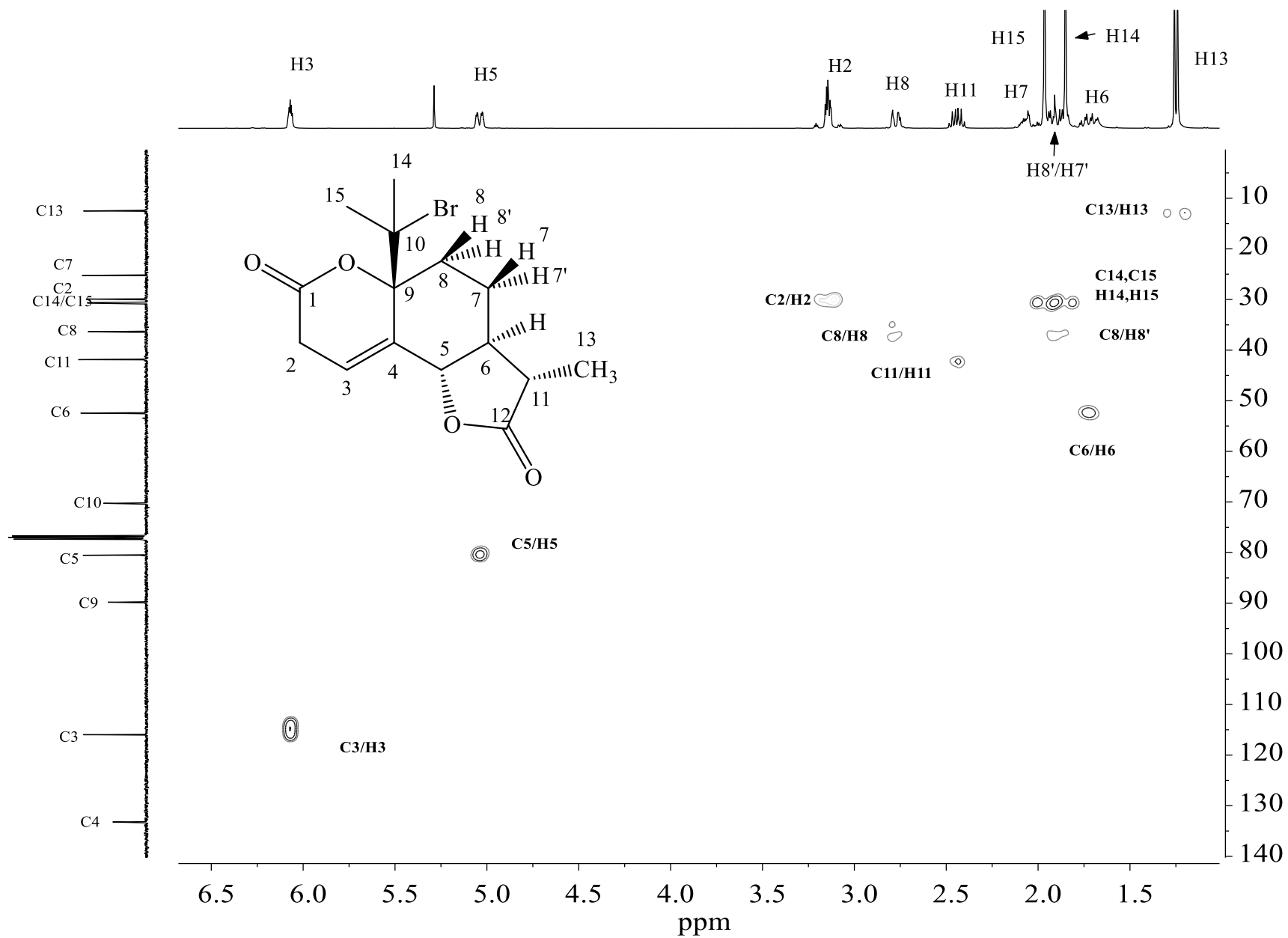


Figura 48. Mapa de contornos HSQC do composto BR2.

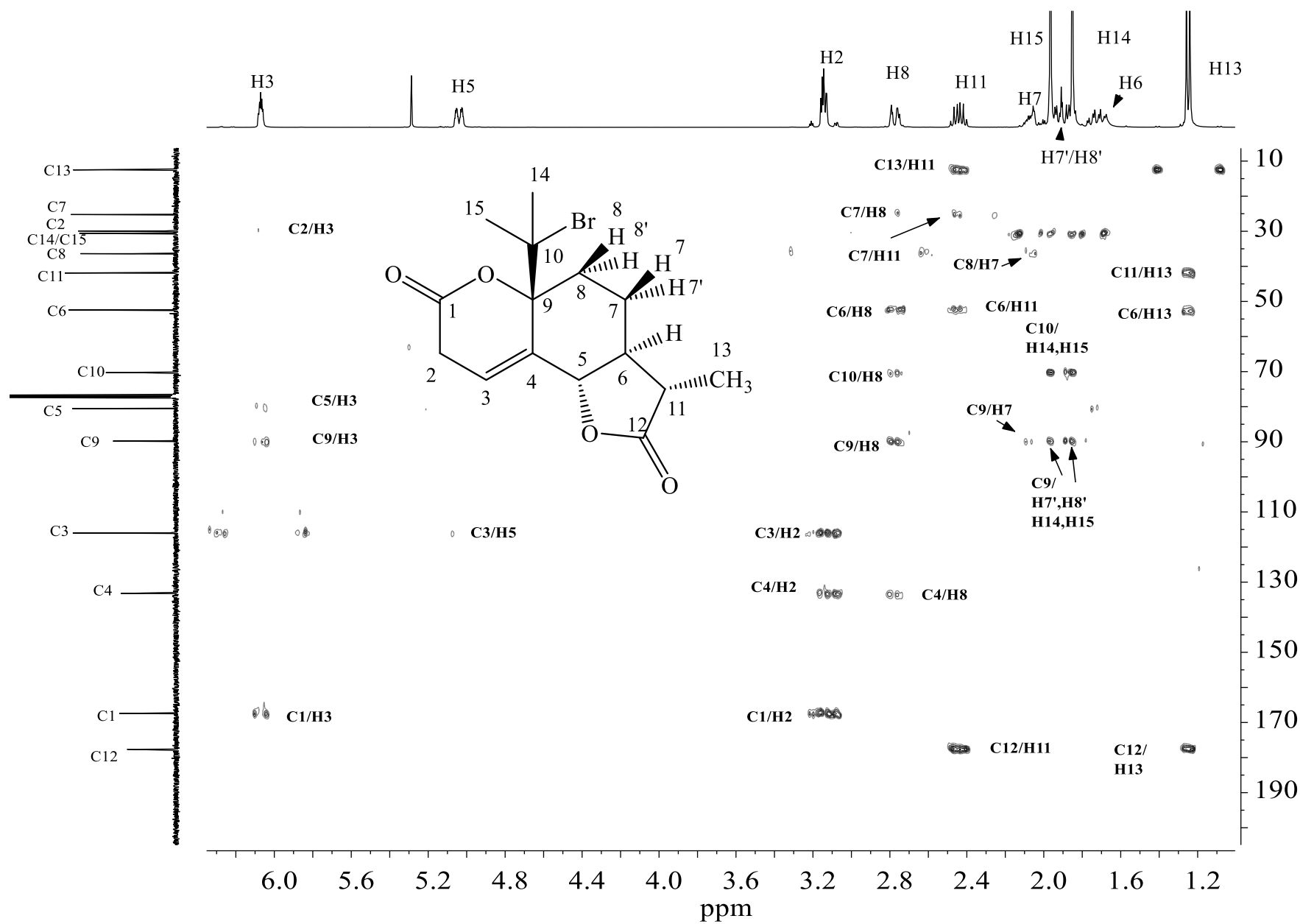
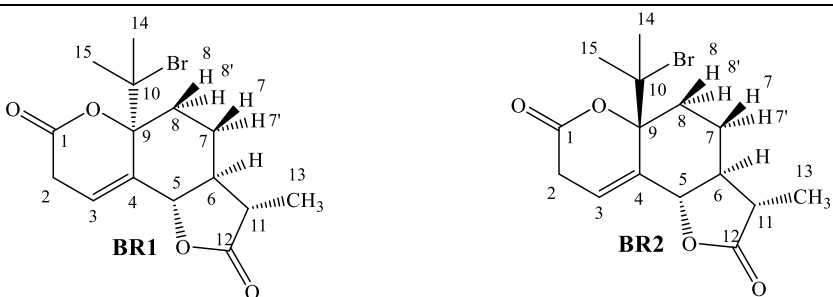


Figura 49. Mapa de contornos HMBC do composto BR2.

O sinal em δ 29,9 foi atribuído ao carbono C2 com ajuda do espectro de HSQC e através da correlação com H3 no espectro de HMBC. Os sinais em δ 36,4 e δ 25,2 foram atribuídos os carbonos C8 e C7 respectivamente com auxílio dos espectros de DEPT, HSQC e HMBC. Na **Tabela A2.3** (Apêndice 2, página 160) são mostradas todas as informações extraídas do espectro de ^{13}C e as correlações observadas nos espectros de HSQC e HMBC.

Tabela 6. Deslocamentos químicos calculados e análise de EMA



Num.	Calc. δ_c	Exp.	Num.	Calc. δ_H	Exp.	$ \Delta\delta_C $	$ \Delta\delta_H $					
	BR1	BR2		BR1	BR2	BR1	BR2	BR1	BR2			
C1	179,14	181,01	167,4	-	-	-	11,74	13,61	-	-		
C2	40,00	38,50	29,88	H2	3,57	3,33	3,15	10,12	8,62	0,42	0,19	
C3	139,19	124,93	115,94	H3	6,78	6,32	6,07	23,25	8,99	0,71	0,25	
C4	144,00	150,72	133,19	-	-	-	-	10,81	17,53	-	-	
C5	83,20	86,01	80,49	H5	4,97	5,11	5,04	2,71	5,52	0,07	0,07	
C6	47,40	60,76	52,4	H6	2,54	1,75	1,73	5,00	8,36	0,81	0,02	
C7	25,39	23,27	25,2	H7	1,65	1,68	2,07			0,42	0,39	
				H7'	2,00	2,01	1,95	0,19	1,93	0,05	0,06	
C8	34,97	35,75	36,35	H8	2,02	2,60	2,77			0,75	0,17	
				H8'	2,32	2,06	1,95	1,38	0,60	0,37	0,11	
C9	96,42	95,32	89,77	-	-	-	-	6,65	5,55	-	-	
C10	97,79	92,87	70,23	-	-	-	-	27,56	22,64	-	-	
C11	50,52	50,59	41,86	H11	2,38	2,51	2,44	8,66	8,73	0,06	0,07	
C12	189,72	189,72	177,62	-	-	-	-	12,10	12,10	-	-	
C13	14,45	14,80	12,47	H13	1,17	1,10	1,25	1,98	2,33	0,08	0,15	
C14	36,35	31,23	30,7	H14	1,99	1,74	1,85	5,65	0,53	0,14	0,11	
C15	32,33	31,17	30,58	H15	1,97	1,69	1,97	1,75	0,59	0,00	0,28	
								EMA^{a,b}	8,64	7,84	0,32	0,15

^aEMA, Erro médio absoluto

^bOs cálculos foram realizados no nível de teoria B3LYP/6-311+G(2d,p)// m062x/6-31+G(d,p)

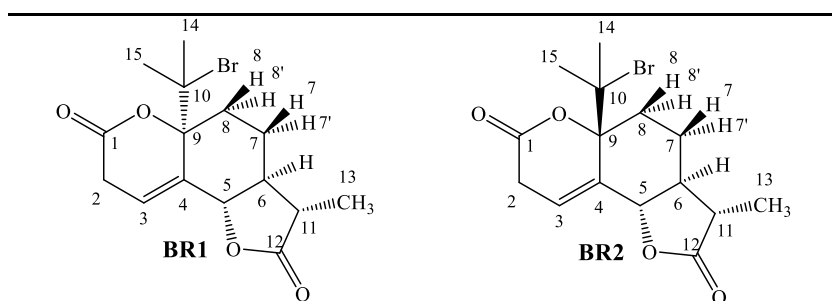
Com todos os sinais dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C atribuídos, os dados experimentais e os teóricos foram comparados, a fim de localizar o encaixe exato entre estes dados

e determinar a estereoquímica do produto. Deste modo, os dados foram comparados por meio do cálculo do erro médio absoluto (EMA) (**equação 1**, página 29). Os resultados são mostrados na **tabela 6** (página 110).

Examinando a tabela anterior (**Tabela 6**, página 110), nota-se que a estrutura candidata **BR2** apresentou os menores valores de EMA, resultando em 0,15 para os dados de deslocamento químico de RMN de ^1H e 7,84 para os deslocamentos químicos de ^{13}C . Já a estrutura **BR1** exibiu os valores de EMA de 0,32 e 8,64 para os dados de deslocamento químico de ^1H e de ^{13}C respectivamente. Esses resultados indicam que a estrutura **BR2** é a estrutura mais provável do composto bromado obtido.

Como forma de confirmar os resultados apresentados anteriormente, os valores de deslocamento químico teóricos e experimentais, desta vez atribuídos inequivocamente, foram novamente transferidos para o applet da web, a fim de se obter a probabilidade DP4. Na **tabela 7** é mostrado os valores obtidos.

Tabela 7. Probabilidade DP4 com assinalamento da cromenodiona bromada



Estrutura candidata	Probabilidade DP4 (%) ^a		
	^{13}C e ^1H	^{13}C	^1H
BR1	0,0	0,0	0,0
BR2	100,0	100,0	100,0

^aOs cálculos foram realizados no nível de teoria B3LYP/6-311+G(2d,p)// m062x/6-31+G(d,p)

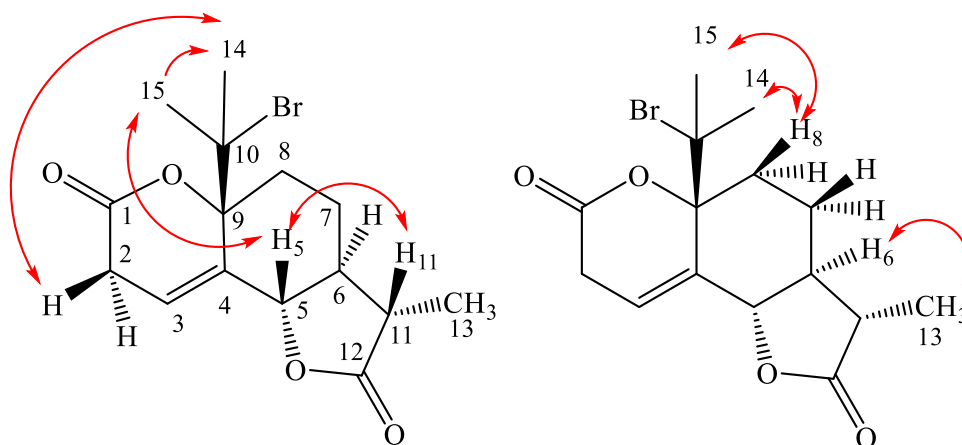
Percebe-se que, a estrutura **BR2** apresentou a probabilidade de 100% utilizando os dados de ^{13}C , ^1H , e utilizando ambos os dados. Consequentemente pode-se concluir que a estrutura **BR2** é a estrutura provável do composto obtido.

Observado o espectro de NOESY (**Figura 46**, página 106) para o composto **BR2** pode-se notar algumas correlações importantes que corroboram com a estereoquímica do composto obtido. Por exemplo, nota-se uma correlação cruzada entre as metilas H14 e H15 com o sinal do hidrogênio

H5, e esta correlação indica que o grupo 2-bromopropanil se encontra espacialmente próximo do hidrogênio H5, ou seja, este grupo se encontra a frente do plano. Outra correlação importante foi notada entre a metila H14 com o Hidrogênio H8. Na **Tabela A2. 2** (página 159) são mostradas todas as correlações observadas e na **Figura 50** (página 112) são mostradas as principais correlações. Em suma há concordância com os resultados de todas as análises feitas anteriormente, apontando a estrutura **BR2** como a correta.

Após, o procedimento supracitado foi tomado para o composto clorado. A elucidação estrutural inicia-se pela análise do espectro de infravermelho (**Figura A2. 1**, página 151) obtido para este composto. Notam-se bandas características como, por exemplo, em 1781 cm^{-1} e em 1731 cm^{-1} , que correspondem ao estiramento de $\nu\text{ C=O}$ carbonila de lactona de 5 membros e de lactona de 6 membros respectivamente. Em 1696 cm^{-1} notou-se uma banda de intensidade intermediária que quase não foi possível de ser observada devido às bandas de carbonilas, correspondendo ao estiramento de C=C de alquenos. Foi observada também uma banda intensa devido ao estiramento de $\nu\text{ C-O}$ de éster em $\nu\text{ }1047\text{ cm}^{-1}$, além disto, as bandas que correspondem ao estiramento de $\nu\text{ C-H}$ foram observadas em 2981 cm^{-1} , 2937 cm^{-1} , 2905 e 2876 cm^{-1} . Nota-se que o espectro de infravermelho deste composto é equivalente ao obtido para o composto **BR2** e conseqüentemente, conclui-se que a troca do halogênio nas moléculas praticamente não altera a frequência dos modos vibracionais.

Figura 50. Principais correlações encontradas no espectro de NOESY para o composto **BR2**.



Fonte: Autoria própria

Verificando o espectro de massas (**Figura A2. 2**, página 152) obtido para o composto clorado e, como para o composto supracitado, também não foi possível notar a presença do pico do íon molecular ($m/z=298$) e, portanto, não foi possível afirmar a massa molecular do mesmo. Uma fragmentação extremamente significativa responsável por confirmar a estrutura obtida foi observada em m/z 221, que corresponde ao pico de base do espectro, e relaciona-se com a perda de uma molécula de 2-cloropropano (M-77). Outras fragmentações importantes foram observadas como, por exemplo em m/z 203, em m/z 193 e em m/z 175.

O sinal mais desblindado no espectro de RMN de ^1H (**Figura 51**, página 114), um duplete triplo (td) foi observado em δ 6,06 ($J_3=3,7$ Hz, $J_4= 2,0$ Hz), foi atribuído ao Hidrogênio olefínico H3. A multiplicidade observada é explicada pelo acoplamento vicinal J_3 com os hidrogênios diastereotópicos H2, desdobrando o sinal em um tripleto, e pelo acoplamento a longa distância alílico J_4 com H5, desdobrando o sinal em mais um duplete. O duplo quarteto (dq) em δ 4,98 ($J_3=11,2$ Hz, $J_{4/5}= 2,5$ Hz), foi assinalado ao hidrogênio H5.

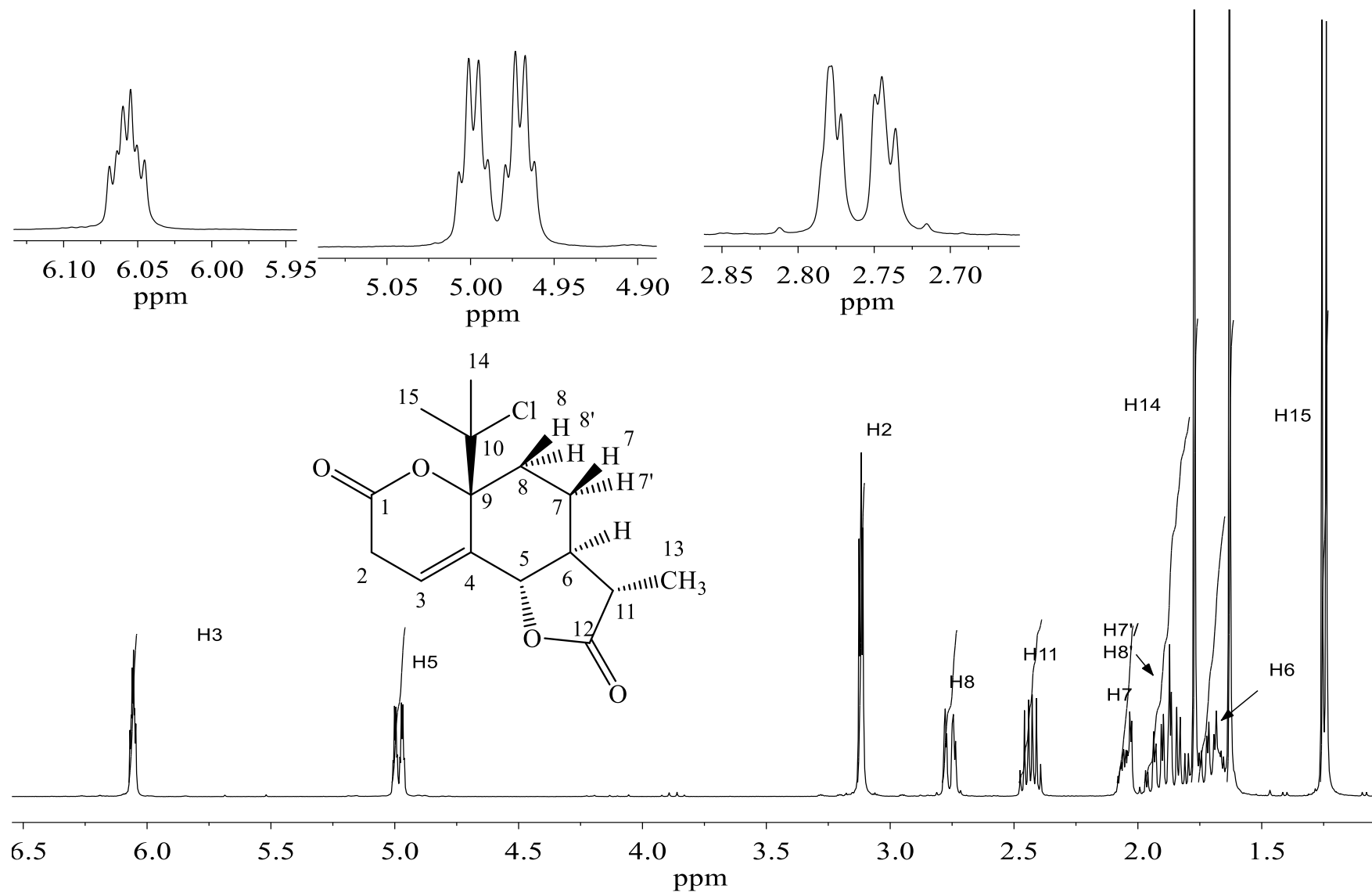


Figura 51. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto CL2.

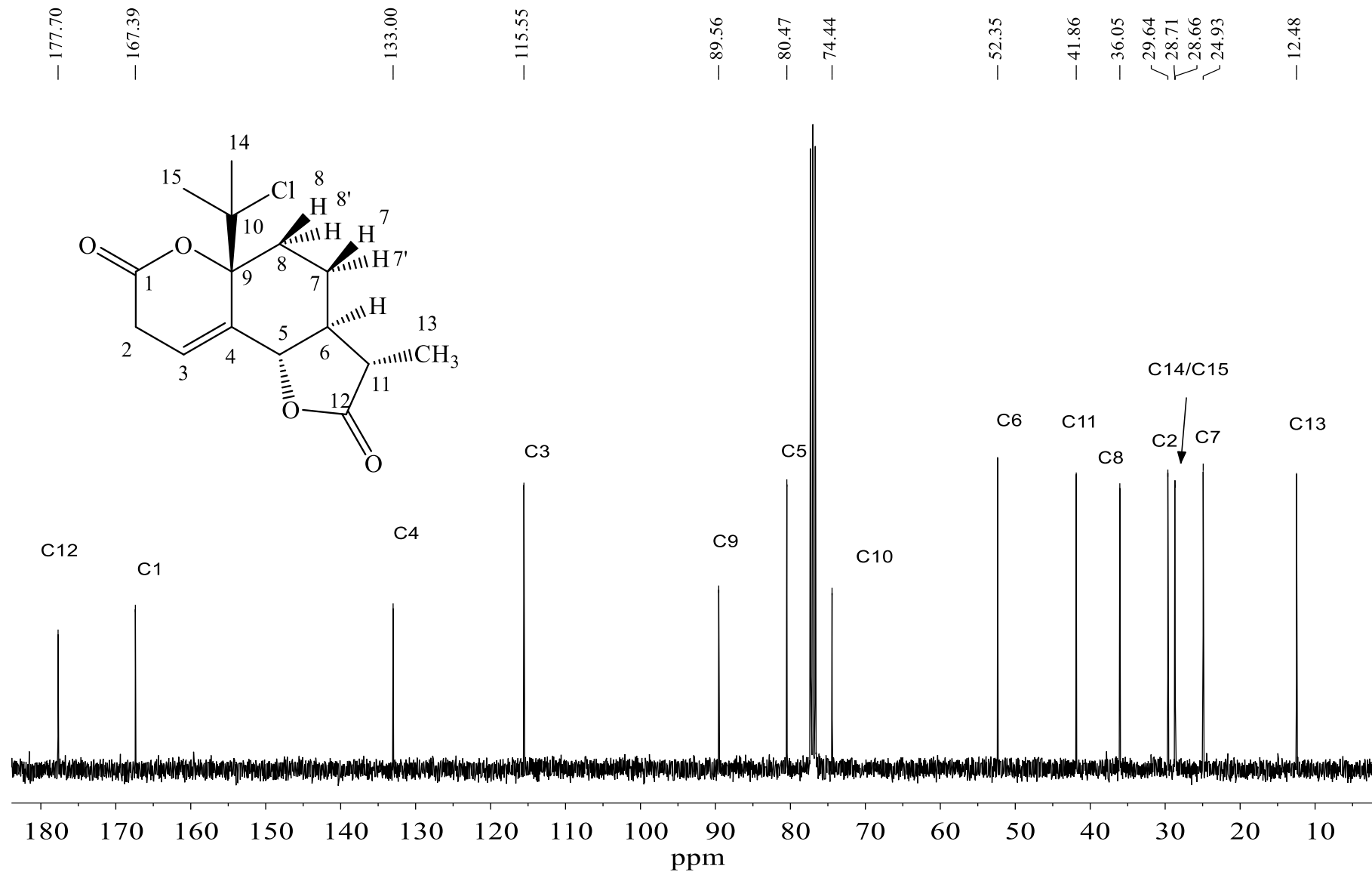


Figura 52. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) do composto CL2.

A multiplicidade para o hidrogênio H5 é explicada pelo acoplamento vicinal J_3 (11,2 Hz) com H6, que se encontra antiperiplanar à H5, e assim desdobra o sinal em um duplete, e por último, o quarteto é gerado por meio do acoplamento alílico com H3 e pelo acoplamento homalílico com os hidrogênios H2. Outros sinais foram observados em δ 1,77; δ 1,63 e em δ 1.25 ($J_3= 6,9$ Hz), dois singletos e um duplete respectivamente, integrados para 3 prótons e, atribuídos as metilas H14, H15 e H13 consecutivamente. Nota-se que em comparação com espectro do composto **BR2**, há somente leves alterações nos valores de deslocamentos químicos e multiplicidades dos sinais.

No espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 52**, página 115) do composto clorado (**CL1** ou **CL2**) estão presentes sinais em δ 177,7 e em δ 167,4, assinalados aos carbonos C12 e C1 respectivamente, pertencentes a carbonilas de lactona de 5 e 6 membros reciprocamente. Estes sinais forma confirmados através do espectro de HMBC (**Figura A2.7**, página 157). Os sinais em δ 133,0 e em δ 115,6 foram atribuídos aos carbonos sp^2 C4 e C3 respectivamente. A inspeção completa dos espectros será apresentada posteriormente.

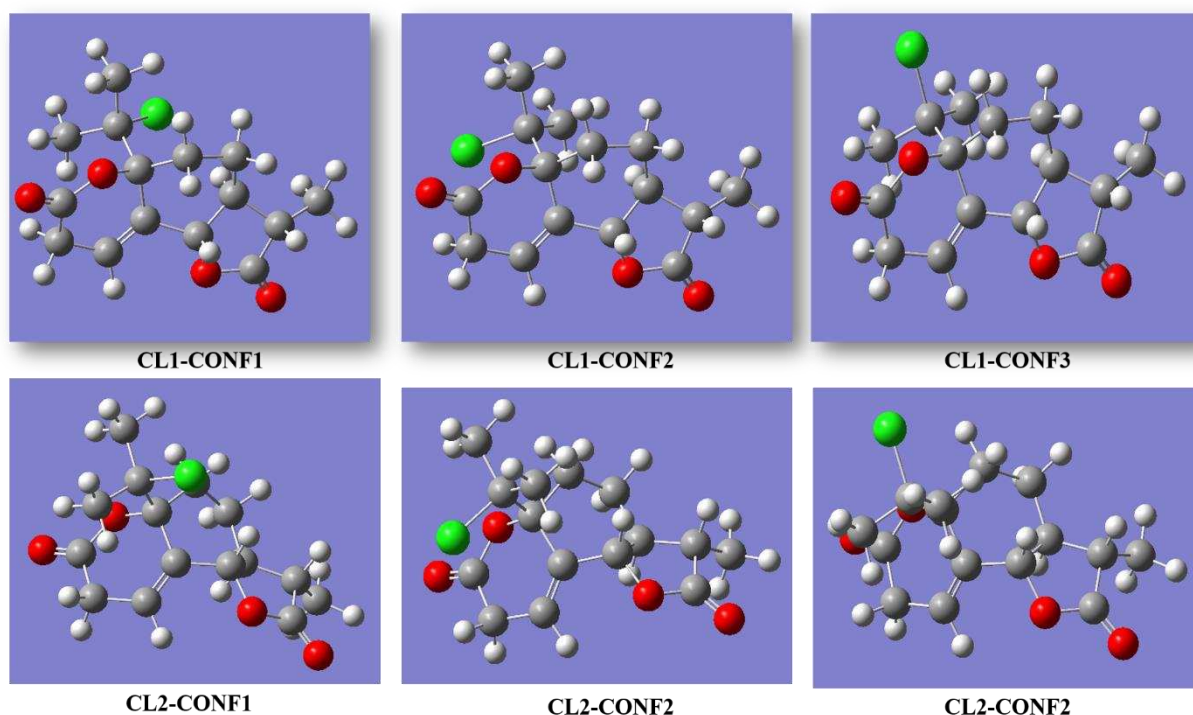
Ao termino deste exame preliminar dos espectros de RMN de ^1H e de RMN de ^{13}C , decidiu-se iniciar o cálculo dos deslocamentos químicos para as estruturas candidatas (**CL1** e **CL2**), como foi feito anteriormente.

Imediatamente as estruturas candidatas foram desenhadas e executando-se a busca conformacional, no método da mecânica molecular MMFF, retornando para o diastereoisômero **CL1**, 3 confôrmeros relevantes, e para o diastereoisômero **CL2**, similarmente 3 confôrmeros relevantes.

Então os confôrmeros obtidos para cada diastereoisômero foram submetidos ao cálculo de otimização de geometria e de frequências, empregando DFT no mesmo nível de teoria supracitado. Na **Figura 53** (página 117) são mostras as estruturas otimizadas de cada confôrmero e na **tabelas A2.26-31** (Apêndice 2, páginas 182 a 187) são mostradas as coordenadas atômicas calculadas.

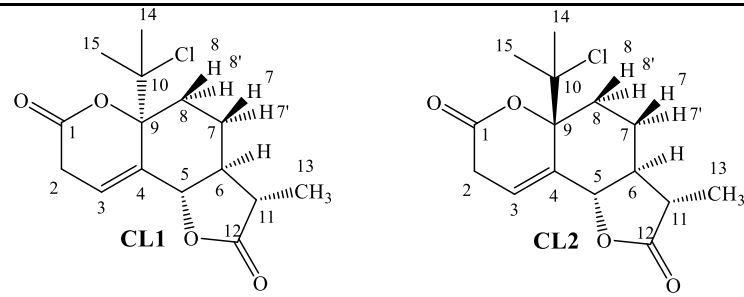
Para cada uma das estruturas geradas na etapa anterior o cálculo de tensores de blindagem foi computado, utilizando DFT no mesmo nível de teoria supracitado para o composto **BR2**. Os tensores de blindagem foram referenciados empiricamente e ponderados utilizando a formula da ponderação de Boltzmann (**equações 3 e 4**, página 55). Os deslocamentos químicos de ^1H e de ^{13}C são mostrados na **tabela 9** (página 119).

Figura 53. Geometria otimizadas para cada confôrmeros das estruturas candidatadas do produto Clorado (CL1 e CL2).



Fonte: Autoria própria

Em seguida, os valores calculados para ^1H e para ^{13}C e os valores experimentais sem atribuição foram transferidos para o applet da web a fim de se realizar a investigação por meio da ferramenta de probabilidade DP4. Os valores são mostrados na **tabela 8** (página 118). Pôde-se perceber que a estrutura **CL2** apresentou probabilidade de 86,1 %, 97,6 % e 99,6%, empregando os valores de deslocamento químicos de ^1H , de ^{13}C e empregando ambos os valores respectivamente. A estrutura **CL1** apresentou somente 13,7%, 2,4% e 0,40%, utilizando os dados de ^1H , de ^{13}C e ambos os dados respectivamente. Isto indica que antes da atribuição completa que a estrutura mais provável para o produto é a reproduzida pela estrutura **CL2**.

Tabela 8. Probabilidade DP4 sem atribuição para o produto clorado


Estrutura candidata	Probabilidade DP4(%) ^a		
	¹³ C e ¹ H	¹³ C	¹ H
CL1	0,4	13,7	2,4
CL2	99,6	86,1	97,6

^aOs cálculos foram realizados no nível de teoria B3LYP/6-311+G(2d,p)// m062x/6-31+G(d,p)

No espectro de RMN de ¹H (**Figura 51**, página 114) nota-se um duplo duplete aparente em δ 3,12 ($J=3,9\text{Hz}$, e $J=2,4\text{ Hz}$), que foi assinalado aos hidrogênios diastereotópicos H2 com ajuda do espectro de COSY (**Figura A2. 4**, página 154). O sinal em δ 2,43, um quarteto duplo ($J_3=12,3$ e $J_3=6,9$), foi atribuído ao Hidrogênio H11, por meio da correlação com H13 observada no espectro de COSY (**Figura A2. 4**, página 154). O tripleto duplo em δ 2,76 ($J= 14,3$ e $J=2,5\text{ Hz}$), integrado para 1 hidrogênio, e foi atribuído ao hidrogênio H8 com auxílio do espectro de NOESY (**Figura A2.5**, página 155). O multiplete em δ 1,75 -1,65, foi assinalado ao Hidrogênio H6 por meio da correlação cruzada com o sinal do hidrogênio H11 no espectro de COSY. Os multipletos em δ 2,09 a 2,02, e em δ 1,98 -1,79, foram atribuídos ao hidrogênio H7 e aos hidrogênios H7' e H8' consecutivamente, com auxílio de correlações observadas no espectro de NOESY (**Figura A2. 5**, página 155). As atribuições e correlações encontradas nos espectros de RMN de ¹H, COSY e NOESY são mostradas na **Tabela A2. 4** (página 161).

No espectro de RMN de ¹³C (**Figura 52**, página 115) outros sinais foram notados como, por exemplo, em δ 89,6, 80,5 e em 74,4, foram atribuídos aos carbonos C9, C5 e C10 respectivamente, utilizando os espectros de DEPT 135, HMBC e HSQC (**Figura A2. 3**, **Figura A2. 6** e **Figura A2. 7**, páginas 153, 156 e 157). Os sinais em δ 133,0 e em δ 115,6 foram atribuídos aos carbonos C4 e C3 respectivamente com auxílio do espectro de DEPT 135. Os sinais restantes foram assinalados empregando em conjunto os espectros de HSQC, DEPT e HMBC. Na **Tabela A2. 5** (página 162) são mostradas a atribuição completa dos sinais e as informações extraídas de cada espectro bidimensional.

Seguidamente, os dados teóricos foram comparados com os dados experimentais inequivocamente assinalados, com a finalidade encontrar a estrutura do diastereoisômero mais provável. Por conseguinte, os dados de deslocamento químico de ^1H e de ^{13}C foram investigados por meio da análise de EMA, e os resultado são mostrados na **tabela 9**.

Tabela 9. Deslocamentos químicos calculados e análise de EMA para as estruturas **CL1** e **CL2**

Num.	Calc. δc		Exp.	Num.	Calc. δH		Exp.	$ \Delta\delta\text{C} $		$ \Delta\delta\text{H} $		
	CL1	CL2			CL1	CL2		CL1	CL2	CL1	CL2	
C1	179,85	181,06	167,4	-	-	-	-	12,46	13,67	-	-	
C2	39,63	38,16	29,6	H2	3,45	3,31	3,12	9,99	8,52	0,33	0,19	
C3	137,04	124,76	115,6	H3	6,68	6,33	6,06	21,49	9,21	0,62	0,27	
C4	143,64	150,50	133,0	-	-	-	-	10,64	17,50	-	-	
C5	83,26	85,45	80,5	H5	4,94	4,97	4,98	2,79	4,98	0,04	0,010	
C6	47,22	60,85	52,4	H6	2,53	1,74	1,7	5,13	8,50	0,83	0,04	
C7	25,09	23,18	24,9	H7	1,62	1,68	2,06	0,16	1,75	0,44	0,38	
				H7'	1,99	2,01	1,89					0,10
C8	34,80	35,44	36,1	H8	1,95	2,54	2,76	1,25	0,61	0,81	0,22	
				H8'	2,29	2,05	1,89					0,40
C9	95,40	95,32	89,6	-	-	-	-	5,84	5,76	-	-	
C10	94,14	92,33	74,4	-	-	-	-	19,70	17,89	-	-	
C11	50,70	50,49	41,9	H11	2,35	2,5	2,43	8,84	8,63	0,077	0,074	
C12	189,67	189,71	177,7	-	-	-	-	11,97	12,01	-	-	
C13	14,49	14,88	12,5	H13	1,12	1,11	1,25	2,01	2,40	0,13	0,14	
C14	33,89	29,43	28,7	H14	1,78	1,64	1,63	5,23	0,77	0,15	0,012	
C15	31,61	29,74	28,7	H15	1,74	1,59	1,77	2,90	1,03	0,027	0,18	
								EMA^{a,b}	8,03	7,55	0,33	0,15

^aEMA, Erro médio absoluto

^bOs cálculos foram realizados no nível de teoria B3LYP/6-311+G(2d,p)// m062x/6-31+G(d,p)

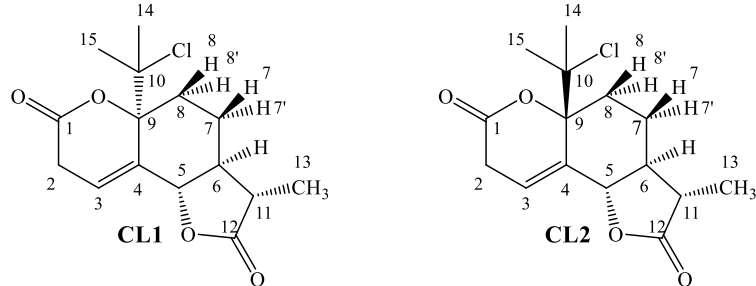
Examinandos os resultados encontrados para as análises de EMA, constata-se que a estrutura candidata **CL2** possuiu os menores valores de EMA (erro médio absoluto), 0,15 para os

dados de deslocamento químicos para ^1H e 7,55 para os de deslocamento químico de ^{13}C . Já a estrutura **CL1** apresentou os valores de 0,33 e 8,03, para os dados de deslocamento químico de ^1H e ^{13}C . E, portanto, isso indica que os dados teóricos da estrutura **CL2** se encaixam mais satisfatoriamente aos dados experimentais do composto obtido.

A fim de confirmar os resultados obtidos anteriormente, os dados teóricos e experimentais assinalados foram novamente analisados a frente da probabilidade DP4. Na **tabela 10** são mostradas as probabilidades resultantes.

Atenta-se que a estrutura **CL2** apresentou a probabilidade de 100 % para todos os dados, utilizando somente os dados de ^1H , de ^{13}C , ou ambos os dados. Portanto, os resultados da análise EMA e DP4 estão de acordo, e assim apontam que a estrutura do diastereoisômero mais provável é a **CL2**.

Tabela 10. Probabilidade DP4 com atribuição para o produto clorado



Estrutura candidata	Probabilidade DP4 (%) ^a		
	^{13}C e ^1H	^{13}C	^1H
CL1	0,0	0,0	0,0
CL2	100,0	100,0	100,0

^a Os cálculos foram realizados no nível de teoria B3LYP/6-311+G(2d,p)// m062x/6-31+G(d,p)

E, por fim, examinando o espectro de NOESY (**Figura A2. 5**, página 155), observa-se correlações cruzadas que contribuem para um resultado mais robusto, podendo citar a correlação entre H8 e H15, entre H5 e H14. Na **Tabela A2. 4** (página 161) são mostradas as correlações observadas. Em suma há concordância com os resultados de todas as análises feitas anteriormente, apontando a estrutura **CL2** como a correta.

Com o intuito de fortalecer a análise estrutural anterior, decidiu-se fazer um pequeno estudo termodinâmico das reações anteriores. Iniciando –se pelo o estudo da energia de reação. Para esse tipo de estudo é necessário que a geometria dos reagentes e produtos estejam otimizadas. Conseqüentemente a geometria do ácido fotossantônico (**3a**) e do bromo gasoso ou cloro gasoso,

foram otimizadas no software Spartan 18, utilizando DFT no nível de teoria B3LYP/6-31+(d,p) no estado gasoso. Logo após, a geometria dos produtos, os diastereoisômeros (**BR1**, **BR2**, **CL1** e **CL2**) e dos subprodutos HCL e HBR tiveram suas geometrias otimizadas utilizando o mesmo nível de teoria supracitada.

Ao fim da otimização de todas as estruturas a energia da reação para cada diastereoisômero foi calculada utilizando a ferramenta “Reaction dialog” contida no programa Spartan 18, na qual as estruturas otimizadas dos reagentes e dos produtos são informadas. Essas estruturas são anexadas ao programa por meio do menu → file → “append molecules”. A energia da reação foi calculada na temperatura de 298,15 K. Os resultados encontrados são resumidos na **tabela 11**.

Tabela 11. Estudo termodinâmico das reações de halolactonização

Reagentes	Produtos	$\Delta E(\text{kJmol}^{-1})$	$\Delta\Delta E^a (\text{kJmol}^{-1})$
Ácido fotossantônico (3a) +Cl ₂	CL1 +HCl	-71,57	42,80
Ácido fotossantônico (3a) +Cl ₂	CL2 +HCl	-114,37	
Ácido fotossantônico (3a) +Br ₂	BR1 +HBr	29,66	44,63
Ácido fotossantônico (3a) +Br ₂	BR2 +HBr	-14,97	

$$^a\Delta\Delta E=(\Delta E_{\text{CL1}} - \Delta E_{\text{CL2}})$$

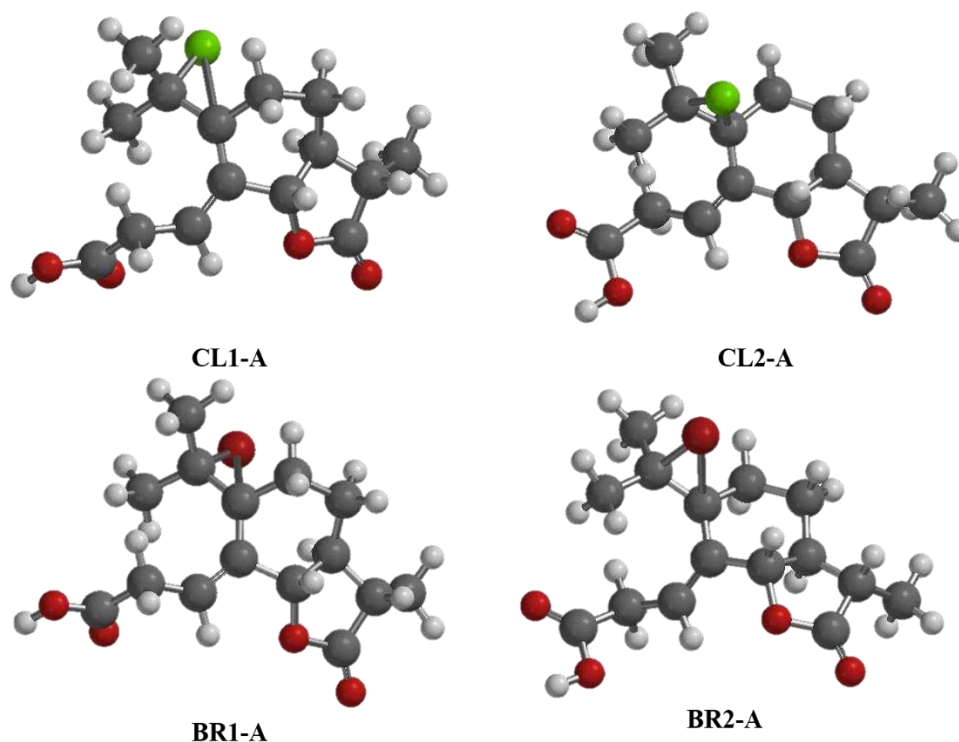
Analisando os resultados expressos na **tabela 11** nota-se que a diferença de energia entre os reagentes e os produtos apresentou valores mais negativos na formação dos diastereoisômeros **CL2** e **BR2**, isto é, $-114,37 \text{ kJmol}^{-1}$ e $-14,97 \text{ kJmol}^{-1}$, já os produtos **CL1** e **BR1** apresentaram valores mais positivos de energia de reação, $-71,57 \text{ kJmol}^{-1}$ e $29,66 \text{ kJmol}^{-1}$ respectivamente. Nota-se adicionalmente que a formação do produto **BR1** é endotérmica, e indicando que a reação pode ser desfavorável. Em suma, a informação mais importante extraída deste estudo é que os produtos **CL2** e **BR2** são produtos termodinâmicos das reações estudadas.

A fim de se estudar o perfil cinético destas reações a geometria dos intermediários diastereotópicos, íons clorônios (**CL1-A** e **CL2-A**) e íons bromônios (**BR1-A** e **BR2-A**) e dos íons brometo e cloreto, foram otimizadas no programa Spartan 18, utilizando o DFT no estado gasoso no nível de teoria B3LYP/6-31+(d,p). O cálculo de diferença de energia utilizado foi idêntico ao utilizado anteriormente, diferindo somente que os produtos serão as estruturas dos intermediários e dos íons brometo e cloreto. A geometria otimizada de cada intermediário é mostrada na **Figura 54** (página 122) e na **tabela 12** (página 122) são resumidos os dados encontrados.

Tabela 12. Estudo termodinâmico/cinético das reações de halolactonização

Reagentes	Produtos	$\Delta E(\text{kJmol}^{-1})$	$\Delta\Delta E^a (\text{kJmol}^{-1})$
Ácido fotossantônico (3a) +Cl ₂	CL1-A +Cl ⁻	465,03	14,96
Ácido fotossantônico (3a) +Cl ₂	CL2-A +Cl ⁻	450,07	
Ácido fotossantônico (3a) +Br ₂	BR1-A +Br ⁻	513,95	23,82
Ácido fotossantônico (3a) +Br ₂	BR2-A +Br ⁻	490,13	

$$^a\Delta\Delta E = (\Delta E_{\text{CL1-A}} - \Delta E_{\text{CL2-A}})$$

Figura 54. Geometria otimizada dos intermediários Clorônios e Bromônios.

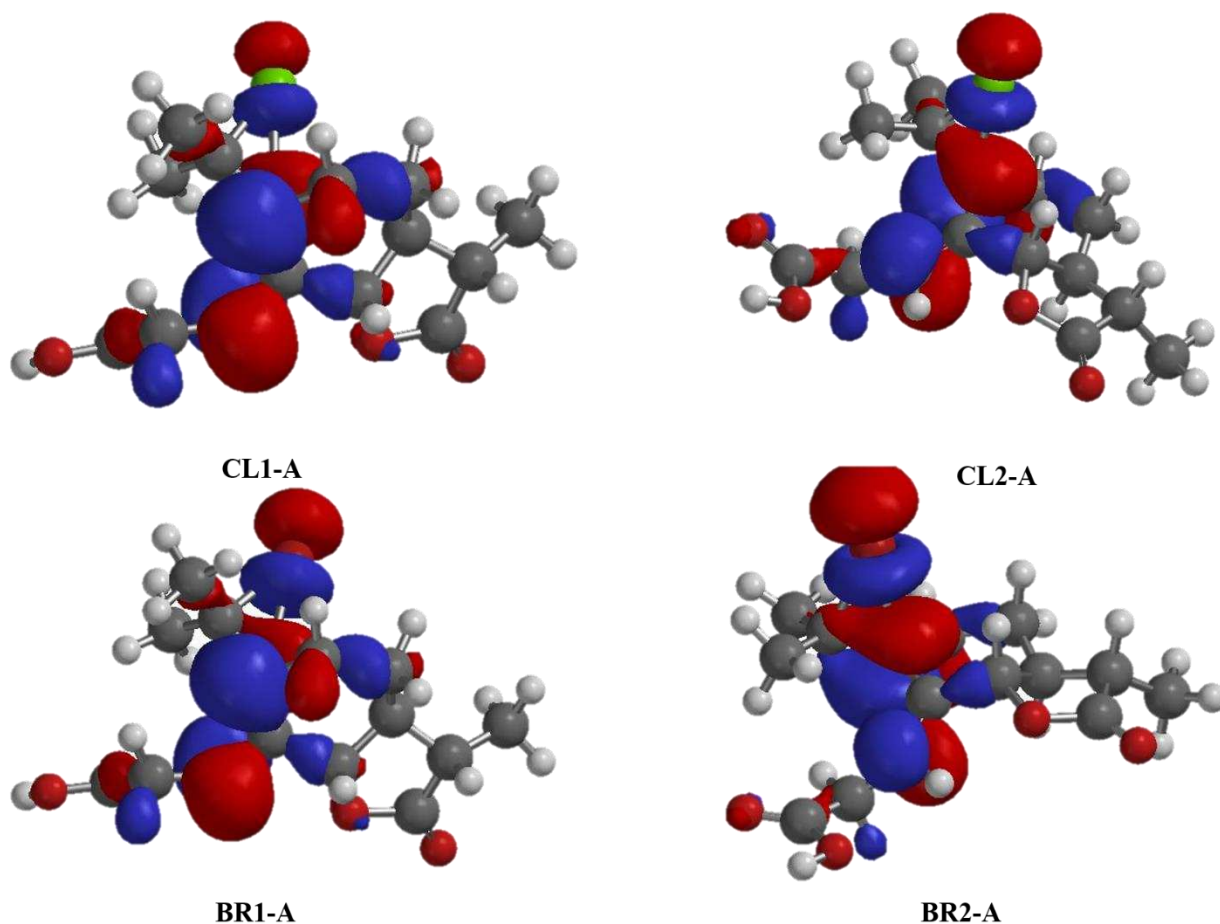
Fonte: Autoria própria

Observando os resultados mencionados na **tabela 12**, nota-se as estruturas **CL2-A** e **BR2-A** apresentaram um menor aumento de energia em comparação aos reagentes, 450 e 490 kJmol^{-1} respectivamente, já as estruturas **CL1-A** e **BR1-A** apresentaram um aumento de energia igual a 465 e 513 kJmol^{-1} . Constata-se também que os intermediários diastereotópicos apresentados diferiram de energia nos valores de 14,96 kJmol^{-1} e 23,82 kJmol^{-1} consecutivamente. Com estes valores em mente pode-se supor uma comparação qualitativa sobre a cinética reação. Essa diferença de energia entre os intermediários sugere que também os produtos **BR2** e **CL2** são produtos cinéticos da reação (não é uma informação quantitativa, pois seria necessário encontrar a

energia dos estados de transição para a formação de cada intermediário e assim compará-las). Os dados apresentados em ambos os estudos cinéticos e termodinâmicos estão de acordo com os produtos observados.

Ainda é possível por meio de um estudo mais profundo dos intermediários calculados obter informações valiosas que dão indícios sobre o mecanismo destas reações. Como dito anteriormente, essa reação prossegue pela adição eletrofílica do halogênio a dupla ligação, formando os intermediários bromônio e clorônio correspondentes. Para a reação prosseguir um nucleófilo deve reagir com estes intermediários que ocorre por meio da interação dos orbitais HOMO do nucleófilo e dos orbitais LUMO dos intermediários. Conseqüentemente a localização espacial e coeficiente orbitalar observado pode fomentar os possíveis sítios reacionais, ou seja, dando indicativo da regioseletividade reacional. Na **Figura 55** são mostradas as superfícies dos orbitais LUMO dos intermediários.

Figura 55. Superfícies dos orbitais LUMO dos intermediários.



Fonte: Autoria própria

Observando as superfícies anteriores, informações importantes podem ser inferidas como, por exemplo, é possível observar para todas as estruturas que o orbital LUMO se espalha sobre os átomos da dupla ligação, ou seja, demonstrando que os orbitais π da dupla ligação estarão ligados a estabilização da carga parcial positiva que surgirá no estado de transição quando o HOMO do nucleófilo se aproxima do LUMO. Nota-se também que uma quantia considerável da densidade eletrônica deste orbital se localiza sobre o sítio reacional que resulta na formação do regioisômero de 6 membros, e observa-se também que quase nenhuma densidade eletrônica do orbital LUMO está sobre o carbono que daria origem ao regioisômero de 7 membros, portanto regioseletividade observada da reação é justificada.

2.4. CONCLUSÃO

Neste capítulo foi descrito a síntese e elucidação estrutural inequívoca de dois novos análogos a cromenedionas, derivadas do ácido fotossantônico (**3a**). O ácido fotossantônico (**3a**) foi sintetizado com rendimento de 45% a partir da lactona sesquiterpênica α -santonina (**1a**) empregando uma transformação fotoquímica em meio aquoso prótico. A cromenediona bromada (**BR2**) foi obtida com rendimento de 95% a partir do ácido (**3a**) e a cromenediona clorada (**CL2**) foi obtida com rendimento de 86%.

Os dois produtos tiveram sua estrutura e estereoquímica atribuídas em conjunção com as informações extraídas dos espectros de infravermelho, espectrometria de massas, de RMN de ^1H , RMN de ^{13}C , bidimensionais, e por meio das análises de EMA e de DP4, resultando na estrutura (3*S*,3*aS*,5*aR*)-5a-(2-bromopropan-2-il)-3-metil-3,3a,5,5a,8,9b-hexahidro-4H-furo[2,3-*f*]cromene-2,7-diona (**BR2**) para o produto bromado e (3*S*,3*aS*,5*aR*,9*bS*)-5a-(2-chloropropan-2-il)-3-metil-3,3a,5,5a,8,9b-hexahidro-4H-furo[2,3-*f*]cromene-2,7-diona (**CL2**) para o produto clorado.

Os estudos termodinâmicos feitos estão de acordo com o observado experimentalmente, indicando que os produtos **BR2** e **CL2** são produtos termodinâmicos e cinéticos da reação. Portanto pode-se concluir que o uso do cálculo computacional empregando DFT ou métodos ab-initio como uma ferramenta de extrema utilidade, importância e robustez.

2.5. PERSPECTIVAS FUTURAS

Como perspectivas futuras e próximas etapas que poderão ser adotadas para continuidade da pesquisa se podem citar:

1. Estudar as reações empregando diferentes parâmetros experimentais como, por exemplo, temperatura, solventes, concentração e verificando se os produtos majoritários mudarão com os diferentes parâmetros.
2. Estudo das possíveis aplicabilidades biológicas.
3. Estudo teórico cinético e termodinâmico dos possíveis mecanismos reacionais, com a obtenção dos respectivos estados de transição, complexos reacionais, intermediários, as energias relativas de cada estrutura e relacionando os resultados teóricos obtidos com os resultados experimentais.

2.6. REFERÊNCIAS

- ADEKENOV, S. M. Sesquiterpene lactones with unusual structure. Their biogenesis and biological activity. **Fitoterapia**, [s. l.], v. 121, n. May, p. 16–30, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.fitote.2017.05.017>>
- ALVARENGA, Elson Santiago De; SALIBA, William Argolo; MILAGRES, Benjamin Gonçalves. Montagem de câmara com lâmpada de ultravioleta de baixo custo. **Química Nova**, [s. l.], v. 28, n. 5, p. 927–928, 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422005000500034&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt>
- ALVARENGA, E. S. et al. **Síntese E Avaliação Da Atividade Fitotóxica De Derivados da α -Santonina**. 2007. [s. l.], 2007.
- ALVARENGA, Elson S. et al. Síntese e avaliação da atividade fitotóxica de derivados da α -Santonina. **Química Nova**, [s. l.], v. 32, n. 2, p. 401–406, 2009. a. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422009000200025&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt>
- ALVARENGA, Elson S. et al. **Síntese e avaliação da atividade fitotóxica de derivados da α -Santonina**. 2009b. [s. l.], 2009.
- ALVARENGA, Elson S. et al. Computation and structural elucidation of compounds formed via epoxide alcoholysis. **Magnetic Resonance in Chemistry**, [s. l.], 2018. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/mrc.4818>>
- ALVARENGA, Elson S. et al. Synthesis of novel amides, characterization by spectrometric methods, cytotoxic activity and theoretical calculations. **Journal of Molecular Structure**, [s. l.], v. 1191, p. 6–16, 2019. a. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022286019304168>>
- ALVARENGA, Elson S. et al. Quantum mechanical approach for structure elucidation of novel halogenated sesquiterpene lactones. **Journal of Molecular Structure**, [s. l.], v. 1180, p. 41–47, 2019. b. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002228601831398X>>
- ARANTES, Francisco F. P. et al. Synthesis of novel α -santonin derivatives as potential cytotoxic agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 45, n. 12, p. 6045–6051, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.10.003>>
- AWOUAFACK, Maurice D. et al. Sesquiterpenes from the Medicinal Plants of Africa. In: **Medicinal Plant Research in Africa**. [s.l.] : Elsevier, 2013. p. 33–103.
- BARONE, G., DUCA, D., SILVESTRI, A., GOMEZ-PALOMA, L., RICCIO, R., & BIFULCO, G. Determination of the Relative Stereochemistry of Flexible Organic Compounds by Ab Initio Methods: Conformational Analysis and Boltzmann-Averaged GIAO ^{13}C NMR Chemical Shifts. **Chem. Eur. J.**, [s. l.], v. 8, n. 14, p. 3240–3245., 2002.
- BARTON, D. H. R.; DE MAYO, P.; SHAFIQ, Mohammed. 29. Photochemical transformations.

Part II. The constitution of lumisantonin. **Journal of the Chemical Society (Resumed)**, [s. l.], v. 111, n. 140, p. 140, 1958. Disponível em: <<http://xlink.rsc.org/?DOI=jr9580000140>>

BEEKMAN, Aäron C. et al. Structure-cytotoxicity relationships of some helenanolide-type sesquiterpene lactones. **Journal of Natural Products**, [s. l.], v. 60, n. 3, p. 252–257, 1997.

BERNARDES, Ana Catharina Fernandes Pereira Ferreira et al. In vivo anti-hyperuricemic activity of sesquiterpene lactones from *Lychnophora* species. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, [s. l.], p. 8–12, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bjp.2018.12.008>>

BRUNI, Renato et al. Botanical Sources, Chemistry, Analysis, and Biological Activity of Furanocoumarins of Pharmaceutical Interest. **Molecules**, [s. l.], v. 24, n. 11, p. 2163, 2019. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1420-3049/24/11/2163>>

BU, Ming; B. YANG, Burton; HU, Liming. Natural Endoperoxides as Drug Lead Compounds. **Current Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 23, n. 4, p. 383–405, 2016.

CALDAS, Lhaís Araújo et al. Antileishmanial activity and ultrastructural changes of sesquiterpene lactones isolated from *Calea pinnatifida* (Asteraceae). **Bioorganic Chemistry**, [s. l.], v. 83, n. October 2018, p. 348–353, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.10.059>>

CARBONE, Anna et al. Furocoumarins as multi-target agents in the treatment of cystic fibrosis. **European Journal of Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 180, p. 283–290, 2019.

CASTEEL, D. A. Peroxy natural products. **Natural Product Reports**, [s. l.], v. 9, n. 4, p. 289, 1992. Disponível em: <<http://xlink.rsc.org/?DOI=np9920900289>>

CHAPMAN, O. L.; ENGLERT, L. F. A Mechanistically Significant Intermediate in the Lumisantonin to Photosantonin Acid Conversion. **Journal of the American Chemical Society**, [s. l.], v. 85, n. 19, p. 3028–3029, 1963. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja00902a037>>

CHATURVEDI, Devdutt et al. Artemisinin and its derivatives: A novel class of anti-malarial and anti-cancer agents. **Chemical Society Reviews**, [s. l.], v. 39, n. 2, p. 435–454, 2010.

CHEESEMAN, James R. A comparison of models for calculating nuclear magnetic resonance shielding tensors. **Journal of Chemical Physics**, [s. l.], v. 104, n. 14, p. 5497–5509, 1996.

CHEN, Hao et al. Synthesis and biological evaluation of α -santonin derivatives as anti-hepatoma agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 149, p. 90–97, 2018. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0223523418302101>>

CHEN, Xing et al. Theoretical studies on the photoinduced rearrangement mechanism of α -santonin. **ChemPhysChem**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 353–362, 2012.

CHINTHAKINDI, Praveen K. et al. Synthesis of α -santonin derivatives for diminutive effect on T and B-cell proliferation and their structure activity relationships. **European Journal of Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 127, p. 1047–1058, 2017. Disponível em:

<<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.11.018>>

CHUNG, Eun Young et al. Antibacterial effects of vulgarone B from *Artemisia iwayomogi* alone and in combination with oxacillin. **Archives of Pharmacal Research**, [s. l.], v. 32, n. 12, p. 1711–1719, 2009.

CLAYDEN, Jonathan; GREEVES, Nick; WARREN, Stuart. **Organic Chemistry**. 2. ed. USA: Oxford University Press, 2012.

CLENNAN, Edward L. Synthetic and mechanistic aspects of 1,3-diene photooxidation. **Tetrahedron**, [s. l.], v. 47, n. 8, p. 1343–1382, 1991.

CORNELLA, Ivan; KELLY, T. Ross. Synthesis of Porrifoxin. **The Journal of Organic Chemistry**, [s. l.], v. 69, n. 6, p. 2191–2193, 2004. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jo0356210>>

DA COSTA RESENDE, Gabriela; ALVARENGA, Elson Santiago. Structural elucidation of dioxo-cage compounds from tetrahydroisobenzofuran-1(3H)-one: analysis of NMR data and GIAO chemical shifts calculations. **Magnetic Resonance in Chemistry**, [s. l.], v. 54, n. 12, p. 968–974, 2016.

DANGROO, Nisar A. et al. Synthesis of α -santonin derived acetyl santonous acid triazole derivatives and their bioevaluation for T and B-cell proliferation. **European Journal of Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 120, p. 160–169, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.05.018>>

DE ALVARENGA, E. S. et al. Synthesis and evaluation of sesquiterpene lactone inhibitors of phospholipase A2 from *Bothrops jararacussu*. **Toxicon**, [s. l.], v. 57, n. 1, p. 100–108, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.toxicon.2010.10.010>>

DE MENEZES, Henrique D. et al. Furocoumarins and coumarins photoinactivate *Colletotrichum acutatum* and *Aspergillus nidulans* fungi under solar radiation. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, [s. l.], v. 131, p. 74–83, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2014.01.008>>

DE SOUZA, Máira Ribeiro et al. Pharmacological basis for use of *Lychnophora trichocarpa* in gouty arthritis: Anti-hyperuricemic and anti-inflammatory effects of its extract, fraction and constituents. **Journal of Ethnopharmacology**, [s. l.], v. 142, n. 3, p. 845–850, 2012.

DEMBITSKY, Valery M. Bioactive peroxides as potential therapeutic agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 43, n. 2, p. 223–251, 2008.

DEROSA, Maria C.; CRUTCHLEY, Robert J. Photosensitized singlet oxygen and its applications. **Coordination Chemistry Reviews**, [s. l.], v. 233–234, p. 351–371, 2002.

EFANGE, Simon M. N. et al. Okundoperoxide, a bicyclic cyclofarnesylosesquiterpene endoperoxide from *Scleria striatinux* with antiplasmodial activity. **Journal of Natural Products**, [s. l.], v. 72, n. 2, p. 280–283, 2009.

ELYASHBERG, Mikhail. Identification and structure elucidation by NMR spectroscopy. **TrAC**

Trends in Analytical Chemistry, [s. l.], v. 69, p. 88–97, 2015. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165993615000874>>

FISCH, M. H.; RICHARDS, J. H. The Mechanism of the Photoconversion of Santonin. **Journal of the American Chemical Society**, [s. l.], v. 85, n. 19, p. 3029–3030, 1963. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja00902a038>>

FISCH, Michael H.; RICHARDS, John H. Photoproducts form irradiation of lumisantonin in aprotic medium. **Journal of the American Chemical Society**, [s. l.], v. 90, n. 6, p. 1553–1557, 1968. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja01008a027>>

GALLOU, Fabrice et al. Enantioselective Syntheses of Authentic Sclerophytin A, Sclerophytin B, and Cladiell-11-ene-3,6,7-triol. **Organic Letters**, [s. l.], v. 3, n. 1, p. 135–137, 2001. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ol000345m>>

GHANTOUS, Akram et al. What made sesquiterpene lactones reach cancer clinical trials? **Drug Discovery Today**, [s. l.], v. 15, n. 15–16, p. 668–678, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2010.06.002>>

GHOOGARE, Ashwini A.; GREER, Alexander. Using Singlet Oxygen to Synthesize Natural Products and Drugs. **Chemical Reviews**, [s. l.], v. 116, n. 17, p. 9994–10034, 2016. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.chemrev.5b00726>>

HASSAN, Mohd Zaheen et al. Therapeutic potential of coumarins as antiviral agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 123, p. 236–255, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.07.056>>

HIGGS, Martin D.; FAULKNER, D. John. Plakortin, an antibiotic from *Plakortis halichondrioides*. **The Journal of Organic Chemistry**, [s. l.], v. 43, n. 18, p. 3454–3457, 1978. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jo00412a006>>

HORIUCHI, Masayuki et al. Reinvestigation of Structure of Porritoxin, a Phytotoxin of *Alternaria porri*. **Journal of Natural Products**, [s. l.], v. 65, n. 8, p. 1204–1205, 2002. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/np020072z>>

HU, Yang et al. Synthesis and biological evaluation of coumarin derivatives containing imidazole skeleton as potential antibacterial agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 143, p. 958–969, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.11.100>>

HU, Yuan-Qiang et al. Recent developments of coumarin-containing derivatives and their anti-tubercular activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 136, p. 122–130, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.05.004>>

JACOBSEN, Neil E. **NMR Spectroscopy Explained**. 1 edition ed. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2007. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/9780470173350>>

JENSEN, Frank. **Introduction to Computational Chemistry**. 2nd Revised ed. Hoboken, United States: John Wiley and Sons Ltd, 2007. v. 90 Disponível em: <<papers://7ed92360-9572-4d78-9cbf-e00535d02a25/Paper/p51>>

KAHLER. Ueber einen neuen Stoff im Semen Cinae. **Archiv Der Pharmazie**, [s. l.], v. 34, p. 318–319, 1830.

KIM, S. H. et al. Synthesis of diacetoxy acetal derivatives of santonin and their enhancing effects on HL-60 leukemia cell differentiation. **Arch Pharm Res**, [s. l.], v. 29, n. 1, p. 40–45, 2006.

Disponível em:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16491841>

KLAYMAN, Daniel L. Qinghaosu (artemisinin): An antimalarial drug from China. **Science**, [s. l.], v. 228, n. 4703, p. 1049–1055, 1985.

KLOCHKOV, S. G. et al. SYNTHESIS AND CYTOTOXIC ACTIVITY OF α -SANTONIN AMINO-DERIVATIVES. **Chemistry of Natural Compounds**, [s. l.], v. 45, n. 6, p. 817–823, 2009.

KRISTIANSKUND, Renate; TUNGEN, Jørn Eivind; HANSEN, Trond Vidar. Catalytic enantioselective iodolactonization reactions. **Organic & Biomolecular Chemistry**, [s. l.], v. 17, n. 12, p. 3079–3092, 2019. Disponível em: <<http://xlink.rsc.org/?DOI=C8OB03160F>>

LI, Lu et al. Cytotoxic sesquiterpene lactones from *Artemisia anomala*. **Phytochemistry Letters**, [s. l.], v. 20, n. April, p. 177–180, 2017.

LIU, Dong-Ze; LIU, Ji-Kai. Peroxy natural products. **Natural Products and Bioprospecting**, [s. l.], v. 3, n. 5, p. 161–206, 2013. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s13659-013-0042-7>>

LODEWYK, Michael W.; SIEBERT, Matthew R.; TANTILLO, Dean J. Computational Prediction of ^1H and ^{13}C Chemical Shifts: A Useful Tool for Natural Product, Mechanistic, and Synthetic Organic Chemistry. **Chemical Reviews**, [s. l.], v. 112, n. 3, p. 1839–1862, 2012. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/cr200106v>>

LONGLEY, Ross E. et al. Evaluation of Marine Sponge Metabolites for Cytotoxicity and Signal Transduction Activity. **Journal of Natural Products**, [s. l.], v. 56, n. 6, p. 915–920, 1993. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/np50096a015>>

M. J. FRISCH AND G. W. TRUCKS AND H. B. SCHLEGEL AND G. E. SCUSERIA AND M. A. ROBB AND J. R. CHEESEMAN AND G. SCALMANI AND V. BARONE AND G. A. PETERSSON AND H. NAKATSUJI AND X. LI AND M. CARICATO AND A. V. MARENICH AND J. BLOINO AND B. G. JANESKO AND R. G. J. A. and J. E. Peralta and F. Ogliaro and M. J. Bearpark and J. J. Heyd and E. N. Brothers and K. N. Kudin and V. N. Staroverov and T. A. Keith and R. Kobayashi and J. Normand and K. Raghavachari and A. P. Rendell and J. C. Burant and S. S. Iyengar and J. Gaussian 16, Revision B.01. **Gaussian 16, Revision B.01**, Gaussian, Inc, Wallingford CT, 2016, [s.d.].

MILLER, Louis H.; SU, Xinzhan. Artemisinin: Discovery from the Chinese herbal garden. **Cell**, [s. l.], v. 146, n. 6, p. 855–858, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2011.08.024>>

MORAES, F. C. et al. Assignment of the relative and absolute stereochemistry of two novel

epoxides using NMR and DFT-GIAO calculations. **Journal of Molecular Structure**, [s. l.], v. 1164, p. 109–115, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.03.050>>

MORAES, Fernanda C. **Síntese e avaliação da atividade herbicida de derivados da lumissantonina**. 2013. Universidade Federal de Viçosa, [s. l.], 2013.

NATARAJAN, Arunkumar et al. The Photoarrangement of α -Santonin is a Single-Crystal-to-Single-Crystal Reaction: A Long Kept Secret in Solid-State Organic Chemistry Revealed. **Journal of the American Chemical Society**, [s. l.], v. 129, n. 32, p. 9846–9847, 2007. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ja073189o>>

NICOLAOU, K. C.; SNYDER, Scott A. Chasing molecules that were never there: Misassigned natural products and the role of chemical synthesis in modern structure elucidation. **Angewandte Chemie - International Edition**, [s. l.], v. 44, n. 7, p. 1012–1044, 2005.

NOORI, Shokoofeh et al. Immunosuppressive activity of a molecule isolated from *Artemisia annua* on DTH responses compared with cyclosporin A. **International Immunopharmacology**, [s. l.], v. 4, n. 10–11, p. 1301–1306, 2004. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576904001481>>. Acesso em: 22 abr. 2019.

ODERINDE, Martins S. et al. Iodolactonization: Synthesis, Stereocontrol, and Compatibility Studies. **European Journal of Organic Chemistry**, [s. l.], v. 2012, n. 1, p. 175–182, 2012. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/ejoc.201101343>>

OHLOFF, G. Singlet Oxygen: a Reagent in Organic Synthesis G. **Pure and Applied Chemistry**, [s. l.], v. 43, n. 3–4, p. 481–502, 1975.

OLI, Swarna et al. Identification of plakortide e from the Caribbean sponge *Plakortis halichondroides* as a trypanocidal protease inhibitor using bioactivity-guided fractionation. **Marine Drugs**, [s. l.], v. 12, n. 5, p. 2614–2622, 2014.

OLIVEIRA, A. M. A. G. et al. Psoralen analogues: synthesis, inhibitory activity of growth of human tumor cell lines and computational studies. **European Journal of Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 41, n. 3, p. 367–372, 2006. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0223523405003090>>

OLIVEIRA, Fabricio M. et al. Evaluation of some density functional methods for the estimation of hydrogen and carbon chemical shifts of phosphoramidates. **Computational and Theoretical Chemistry**, [s. l.], v. 1090, p. 218–224, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.comptc.2016.06.025>>

PHILLIPSON, Douglas W.; RINEHART, Kenneth L. Antifungal Peroxide-Containing Acids from Two Caribbean Sponges. **Journal of the American Chemical Society**, [s. l.], v. 105, n. 26, p. 7735–7736, 1983.

POSNER, Gary H.; O'NEILL, Paul M. Knowledge of the proposed chemical mechanism of action and cytochrome P450 metabolism of antimalarial trioxanes like artemisinin allows rational design of new antimalarial peroxides. **Accounts of Chemical Research**, [s. l.], v. 37, n. 6, p. 397–404, 2004.

PYNAM, Hasitha; DHARMESH, Shylaja M. Antioxidant and anti-inflammatory properties of marmelosin from Bael (*Aegle marmelos* L.); Inhibition of TNF- α mediated inflammatory/tumor markers. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 106, n. January, p. 98–108, 2018. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0753332218303512>>

RODRIGUEZ, Eloy; TOWERS, G. H. N.; MITCHELL, J. C. Biological activities of sesquiterpene lactones. **Phytochemistry**, [s. l.], v. 15, n. 11, p. 1573–1580, 1976. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0031942200974302>>. Acesso em: 22 abr. 2019.

SANTOS, Juliana D. E. Oliveira. **Síntese e avaliação da atividade herbicida de lactonas sesquiterpênicas**. 2009. Universidade Federal de Viçosa, [s. l.], 2009.

SHARMA, Perveen; ALAM, Maktoob. Sclerophytins A and B. Isolation and structures of novel cytotoxic diterpenes from the marine coral *Sclerophyllum capitalis*. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, [s. l.], n. 9, p. 2537, 1988. Disponível em: <<http://xlink.rsc.org/?DOI=p19880002537>>

SHEN, Y. C.; PRAKASH, C. V. S.; KUO, Y. H. Three new furan derivatives and a new fatty acid from a Taiwanese marine sponge *Plakortis simplex*. **Journal of Natural Products**, [s. l.], v. 64, n. 3, p. 324–327, 2001.

SMITH, Steven G.; GOODMAN, Jonathan M. Assigning the stereochemistry of pairs of diastereoisomers using GIAO NMR shift calculation. **Journal of Organic Chemistry**, [s. l.], v. 74, n. 12, p. 4597–4607, 2009.

SMITH, Steven G.; GOODMAN, Jonathan M. Assigning stereochemistry to single diastereoisomers by GIAO NMR calculation: The DP4 probability. **Journal of the American Chemical Society**, [s. l.], v. 132, n. 37, p. 12946–12959, 2010.

SOAD M. AHMED, Samir A. M. Abdegaleil. Antifungal Activity of Extracts and Sesquiterpene Lactones from *Magnolia grandiflora* L. (Magnoliaceae). **International Journal of Agriculture & Biology**, [s. l.], n. 3, p. 638–642, 2005. Disponível em: <<http://www.ijab.org>>

SUEMITSU, Rikisaku et al. Porritoxin, a phytotoxin of *Alternaria porri*. **Phytochemistry**, [s. l.], v. 31, n. 7, p. 2325–2326, 1992. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0031942292832732>>

TAI, Chin Kuen et al. Theoretical investigation of conformational stabilities and ¹³C NMR chemical shifts of a seven-membered ring thiosugar, (3R,4R,5R,7S)-7-(hydroxymethyl)thiepane-3,4,5-triol. **Journal of Molecular Structure**, [s. l.], v. 1068, n. 1, p. 84–93, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.molstruc.2014.03.070>>

TANI, Shohei et al. Antimalarial agents. 1. α -Santonin-derived cyclic peroxide as potential antimalarial agent. **Journal of Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 28, n. 11, p. 1743–1744, 1985. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jm00149a034>>

TEIXEIRA, Milena G.; ALVARENGA, Elson S. Characterization of novel isobenzofuranones by DFT calculations and 2D NMR analysis. **Magnetic Resonance in Chemistry**, [s. l.], n. December 2015, p. 623–631, 2016.

TIMONEN, Juri M. et al. Synthesis of Novel Anti-inflammatory Psoralen Derivatives - Structures with Distinct Anti-Inflammatory Activities. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, [s. l.], v. 55, n. 11, p. 2590–2597, 2018. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/jhet.3318>>

VIL, Vera A. et al. Peroxides with Anthelmintic, Antiprotozoal, Fungicidal and Antiviral Bioactivity: Properties, Synthesis and Reactions. **Molecules**, [s. l.], v. 22, n. 11, 2017.

WARREN HEHRE AND SEAN OHLINGER. **Spartan Tutorial and User's Guide**. Irvine, California: Wavefunction, Inc, 2016. Disponível em: <<https://www.wavefun.com/>>

WASSERMAN, Harry H.; IVES, Jeffrey L. Singlet oxygen in organic synthesis. **Tetrahedron**, [s. l.], v. 37, n. 10, p. 1825–1852, 1981. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0040402001979323>>

WELLS, R. J. A novel peroxyketal from a sponge. **Tetrahedron Letters**, [s. l.], v. 17, n. 30, p. 2637–2638, 1976. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0040403900917556>>

WILLIAMS, D. Bradley G.; LAWTON, Michelle. Drying of organic solvents: Quantitative evaluation of the efficiency of several desiccants. **Journal of Organic Chemistry**, [s. l.], v. 75, n. 24, p. 8351–8354, 2010.

WILLOUGHBY, Patrick H.; JANSMA, Matthew J.; HOYE, Thomas R. A guide to small-molecule structure assignment through computation of (¹H and ¹³C) NMR chemical shifts. **Nature Protocols**, [s. l.], v. 9, n. 3, p. 643–660, 2014. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/nprot.2014.042>>

WOLINSKI, Krzysztof; HINTON, James F.; PULAY, Peter. Efficient implementation of the gauge-independent atomic orbital method for NMR chemical shift calculations. **Journal of the American Chemical Society**, [s. l.], v. 112, n. 23, p. 8251–8260, 1990. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja00179a005>>

WUBE, AA et al. Antiprotozoal activity of sesquiterpenes from *Warburgia ugandensis* towards *Trypanosoma brucei rhodesiense* and *Plasmodium falciparum* in vitro. **Planta Medica**, [s. l.], v. 74, n. 09, p. 1468–1472, 2008.

ZHANG, Lu et al. New insight into the stereochemistry of botryosphaeridione from a *Phoma* endophyte. **Journal of Molecular Structure**, [s. l.], v. 1016, p. 72–75, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.molstruc.2012.02.041>>

APÊNDICE 1

Tabela A1. 1.Dados experimentais de RMN de ¹H e correlações observadas nos mapas contornos COSY e NOESY do composto **endo1**.

	δH (ppm)	Mult.	J (Hz)	n	COSY	NOESY
H4	4,7	d	6,6	1H	H5	H5
H5	6,66	dd	6,6, 2,7	1H	H4,H7	H4,H7
H7	4,66	dd	11,9, 2,7	1H	H5,H8	H5,H11,H9
H8	1,7	m	-	2H	H11,H7,H9'	H9',H10',H13,H14
H9	1,7	m	-	2H	H9',H10'	H7,H9',H11
H9'	2,1	m	-	2H	H8,H9,H10	H8,H9,H10',H13,H14
H10	1,84	m	-	1H	H9',H10'	H9',H10'
H10'	2,1	m	-	2H	H9,H10	H9,H10,H14,H15,H8
H11	2,38	dq	11,5,6,9	1H	H8,H13	H7,H9,H13
H13	1,26	d	6,9	3H	H11	H11,H9,H8,H9'
H14	1,13	s	-	3H	-	H8,H15,H9',H10'
H15	1,29	s	-	3H	-	H14,H10'

Tabela A1. 2. Dados experimentais de RMN de ^{13}C e correlações observadas nos mapas contornos HMQC e HMBC do composto **endo1**.

	δ_{C} (ppm)	HMQC	HMBC
C1	85,2	-	H5,H9,H9',H10,H10',H14,H15
C2	46,2	-	H4,H14,H15
C3	204,6	-	H4,H5,H14,H15
C4	78,8	H4	-
C5	120,3	H5	H4,H7
C6	146,2	-	H4,H7,H10',H10,H8
C7	77,1	H7	H5,H9',H9,H8
C8	45,5	H8	H7,H11,H9',H9,H10',H10,H13
C9	21,9	H9,H9'	H11,H10',H10,H8,H7
C10	22,9	H10,H10'	H9
C11	42,1	H11	H13
C12	177,7	-	H11,H13
C13	12,5	H13	H11,H8
C14	23,7	H14	H15
C15	19,5	H15	H14

Tabela A1. 3.Parâmetros dos experimentos de RMN.

Parâmetro	¹ H NMR	¹³ C NMR	DEPT 135	HMQC	HMBC	COSY	NOESY
Origin	Bruker BioSpin GmbH	Bruker BioSpin GmbH	Bruker BioSpin GmbH	Bruker BioSpin GmbH	Bruker BioSpin GmbH	Bruker BioSpin GmbH	Bruker BioSpin GmbH
Pulse Sequence	zg30	zgpg30	deptsp135	hmqcbiph	hmbcgp1pndqf	cosyqf90	Noesyphpp
Probe	Z3756_0157 (5 mm DUL 13C-1H/ D Z3756/ 0157)	Z3756_0157 (5 mm DUL 13C-1H/ D Z3756/ 0157)	Z3756_0157 (5 mm DUL 13C-1H/ D Z3756/ 0157)	Z3756_0157 (5 mm DUL 13C-1H/ D Z3756/ 0157)	Z140367_0001 (CPP TCI 500S1 H&F-C/ N-D-05 Z ET)	Z3756_0157 (5 mm DUL 13C-1H/ D Z3756/ 0157)	Z3756_0157 (5 mm DUL 13C-1H/ D Z3756/ 0157)
Number of Scans	128	512	256	16	4	8	56
Receiver Gain	78.2	198	197.9	197.9	182.6	175.1	197.9
Relaxation Delay	1.0	2.0	2.0	1.5	1.4	2.0	2.0
Pulse Width	11.75	13.25	13.25	11.75	7.10	11.75	11.75
Nucleus	¹ H	¹³ C	¹³ C	¹ H, ¹³ C	¹ H, ¹³ C	¹ H, ¹ H	¹ H, ¹ H
Acquisition Time	4.0894	0.6488	0.6291	0.0639	0.2314	0.1278	0.1278
Spectrometer Frequency	400	100	100	400/100	500/125	400/400	400/400
Spectral Width	8012	25252	26042	8013/ 25252	4424/27624	8013/8013	8012/8012
Lowest Frequency	-1615	-559	-948	-1607/-554	-627/-1236	-1608/-1608	-1615/-1615
Acquired Size	32768	16384	16384	512, 256	1024, 128	1024, 512	1024/256
Spectral Size	65536	32768	65536	2048/2048	2048/2048	1024/1024	1024/1024

13C Calc:	1H Calc:
C1,C2,C3,C4,C5,C6,C7,C8,C9,C10,C11,C12,C13, 84.21, 47.30, 207.47, 78.41, 117.84, 150.58, 76.11, 85.12, 47.33, 207.52, 78.34, 112.82, 154.10, 77.72,	H4,H5,H7,H8,H9,H9',H10,H10',H11,H13,H14,H15 4.34, 6.48, 4.66, 1.82, 1.60, 1.96, 1.73, 2.06, 2.36, 1. 4.31, 6.36, 4.63, 2.10, 1.61, 2.05, 2.08, 1.95, 2.37,1.

13C Expt:	1H Expt:
204.56, 177.65, 146.17, 120.30, 85.17, 78.81, 77.0	4.70, 6.66, 4.66, 1.70, 1.70, 2.10, 1.84, 2.10, 2.38,1

This calculation will use the DP4-database2 version of the database and the t distribution.
 (To change these options select the desired database and distribution from the menus at the top of the applet and then click Calculate).

Results of DP4 using both carbon and proton data:
 Isomer 1: 100,0%
 Isomer 2: 0,0%

Results of DP4 using the carbon data only:
 Isomer 1: 99,9%
 Isomer 2: 0,1%

Results of DP4 using the proton data only:
 Isomer 1: 94,0%
 Isomer 2: 6,0%

Figura A1. 1. Probabilidade DP4 sem atribuição dos sinais

13C Calc:	1H Calc:
C1,C2,C3,C4,C5,C6,C7,C8,C9,C10,C11,C12,C13, 84.21, 47.30, 207.47, 78.41, 117.84, 150.58, 76.11, 85.12, 47.33, 207.52, 78.34, 112.82, 154.10, 77.72,	H4,H5,H7,H8,H9,H9',H10,H10',H11,H13,H14,H15 4.34, 6.48, 4.66, 1.82, 1.60, 1.96, 1.73, 2.06, 2.36, 1 4.31, 6.36, 4.63, 2.10, 1.61, 2.05, 2.08, 1.95, 2.37, 1.

13C Expt:	1H Expt:
85.22(C1), 46.17(C2), 204.56(C3), 78.81(C4), 120.	4.70(H4), 6.66(H5), 4.66(H7), 1.70(H8), 1.70(H9), 2

This calculation will use the DP4-database2 version of the database and the t distribution.
 (To change these options select the desired database and distribution from the menus at the top of the applet and then click Calculate).

Results of DP4 using both carbon and proton data:
 Isomer 1: 100,0%
 Isomer 2: 0,0%

Results of DP4 using the carbon data only:
 Isomer 1: 100,0%
 Isomer 2: 0,0%

Results of DP4 using the proton data only:
 Isomer 1: 99,8%
 Isomer 2: 0,2%

Figura A1. 2. Probabilidade DP4 com atribuição dos sinais

Tabela A1. 4. Valores de energia relativa, fatores de Boltzmann, e fração molar para a estrutura **endo1**.

Estrutura	Energia (Hartree)	Energia (kcal)	Energia relativa (kcal)	Fator de Boltzmann	Fração molar
endo1-conf.1	-957,841435	-601054,4956	0	1	0,53070971
endo1-conf.2	-957,841319	-601054,4228	0,072791089	0,884269272	0,46929029

Tabela A1. 5. Valores de deslocamentos químicos referenciados de ^1H e ponderados do conf.1 da estrutura **endo1**.

Numeração (Gaussian)	endo1-conf.1		
	Valor Isotrópico	δH_{ref}	$\langle \delta H \rangle$
21	29,8763	1,923841367	1,021001295
22	27,2548	4,358595709	2,313149067
23	25,0972	6,362496517	3,376638685
24	26,8142	4,767809046	2,530322558
25	30,0427	1,769295068	0,938982073
26	29,7833	2,010216402	1,066841365
27	30,1381	1,680691	0,891959034
28	29,7853	2,008358874	1,065855557
29	30,6388	1,215658958	0,645162014
30	30,6323	1,221695923	0,648365889
31	30,2414	1,584749698	0,841042053
32	30,7471	1,115073837	0,591780513
33	31,0225	0,859292282	0,456034758
34	30,2156	1,608711805	0,853758976
35	29,3994	2,366768831	1,256067201
36	31,2087	0,68635646	0,364256038
37	30,2649	1,562923748	0,82945881
38	30,6842	1,173493081	0,622784173

Tabela A1. 6. Valores de deslocamentos químicos de ^1H referenciados e ponderados do conf.2 da estrutura **endo1**.

Numeração (Gaussian)	<u>endo1-conf.2</u>		
	Valor Isotrópico	δH_{ref}	$\langle \delta H \rangle$
21	30,1233	1,694436705	0,795182692
22	27,2946	4,321630909	2,028099421
23	24,8296	6,611033714	3,102493926
24	27,0678	4,532274543	2,126952432
25	30,4223	1,416736324	0,6648606
26	29,8917	1,909538404	0,896127831
27	30,014	1,79595059	0,842822172
28	29,6686	2,116745612	0,993368161
29	30,8445	1,024612241	0,480840575
30	30,6856	1,172192811	0,550098704
31	30,3463	1,487322374	0,697985947
32	30,7447	1,11730287	0,524339387
33	31,2443	0,653292468	0,306583811
34	30,2504	1,576390824	0,739784906
35	29,4258	2,342249466	1,09919493
36	31,1608	0,730844246	0,342978108
37	30,2407	1,585399833	0,744012747
38	30,6372	1,21714498	0,57119432

Tabela A1. 7. Valores de deslocamentos químicos de ^{13}C referenciados e ponderados do conf.1 e 2 da estrutura **endo1**.

Numeração (Gaussian)	<u>endo1-conf.1</u>			<u>endo1-conf.2</u>		
	Valor Isotrópico	δC_{ref}	$\langle \delta c \rangle$	Valor Isotrópico	δC_{ref}	$\langle \delta c \rangle$
2	-5,5678	177,541342	94,22291418	-6,1362	178,0815434	83,57193908
3	133,6441	45,23579167	24,0070739	135,992	43,00437179	20,18153409
4	157,1721	22,87502376	12,13999724	156,102	23,89203573	11,21230037
5	159,6979	20,47452956	10,86603165	152,4877	27,32702908	12,82430939
6	132,5991	46,22894887	24,53415207	130,2057	48,50361148	22,76227387
7	-37,0665	207,4773807	110,1102607	-37,058	207,4693024	97,363329
8	98,6974	78,448774	41,63352614	98,7723	78,37758981	36,78184182
9	61,1038	114,1773427	60,59502449	52,8865	121,9869797	57,247305
13	22,436	150,92682	80,09832894	23,2087	150,1924539	70,48386018
14	92,7	84,14864094	44,65850087	92,5621	84,27969968	39,55164466
15	102,4641	74,86894127	39,73367414	99,6817	77,51330546	36,37624156
16	133,6694	45,21174682	23,99431306	130,9821	47,76572895	22,41599277
17	160,8614	19,36875119	10,27918434	162,4343	17,87388329	8,388039865
18	158,6449	21,47528987	11,39714487	156,428	23,58220871	11,06690155
19	169,0603	11,57660141	6,143814781	169,4459	11,21013115	5,260805695

Tabela A1. 8. Valores de energia relativa, fatores de Boltzmann, e fração molar para a estrutura **endo2**.

Estrutura	Energia (Hartree)	Energia (kcal)	Energia relativa (kcal)	Fator de Boltzmann	Fração molar
endo2-opt_freq-conf-1	-957,845453	-601057,0194	0	1	0,743757654
endo2-opt_freq-conf-2	-957,844452	-601056,3887	0,630646938	0,344523978	0,256242346

Tabela A1. 9. Valores de deslocamentos químicos de ¹H referenciados e ponderados da estrutura **endo2**.

Numeração (Gaussian)	<u>Endo2-conf.1</u>			<u>Endo2-conf.2</u>		
	Valor Isotrópico	δH_{ref}	$\langle \delta H \rangle$	Valor Isotrópico	δH_{ref}	$\langle \delta H \rangle$
21	29,396	2,370	1,762	29,424	2,344	0,601
22	30,211	1,613	1,200	30,483	1,361	0,349
23	29,742	2,049	1,524	29,720	2,069	0,530
24	29,849	1,949	1,450	30,359	1,476	0,378
25	29,707	2,081	1,548	29,533	2,243	0,575
26	27,308	4,309	3,205	27,315	4,303	1,103
27	25,096	6,364	4,733	25,090	6,370	1,632
28	26,961	4,632	3,445	27,320	4,298	1,101
29	29,683	2,103	1,564	29,902	1,900	0,487
30	30,634	1,220	0,907	30,659	1,197	0,307
31	30,819	1,048	0,780	30,660	1,196	0,307
32	30,258	1,569	1,167	30,326	1,507	0,386
33	30,831	1,037	0,771	30,232	1,593	0,408
34	30,146	1,673	1,245	31,232	0,665	0,170
35	31,218	0,678	0,504	30,882	0,990	0,254
36	30,665	1,192	0,886	30,631	1,223	0,313
37	30,262	1,566	1,165	30,228	1,597	0,409
38	31,144	0,746	0,555	31,087	0,799	0,205

Tabela A1. 10. Valores de deslocamentos químicos de ^{13}C referenciados e ponderados da estrutura **endo2**.

Numeração (Gaussian)	<u>endo2-conf-1</u>			<u>endo2-conf-2</u>		
	Valor Isotrópico	δC_{ref}	$\langle \delta c \rangle$	Valor Isotrópico	δC_{ref}	$\langle \delta c \rangle$
2	-5,748	177,713	132,175	-5,697	177,664	45,525
3	133,782	45,105	33,547	135,765	43,220	11,075
4	158,598	21,520	16,006	154,096	25,798	6,611
5	159,332	20,822	15,487	152,830	27,002	6,919
6	131,440	47,331	35,203	131,449	47,322	12,126
7	-37,230	207,633	154,429	-36,784	207,209	53,096
8	98,574	78,566	58,434	99,511	77,676	19,904
9	63,060	112,319	83,538	60,984	114,292	29,286
13	18,560	154,610	114,993	20,666	152,609	39,105
14	91,543	85,248	63,404	92,055	84,762	21,719
15	100,399	76,832	57,144	96,758	80,292	20,574
16	129,533	49,143	36,550	130,642	48,089	12,323
17	161,434	18,825	14,001	161,466	18,794	4,816
18	157,459	22,602	16,810	160,342	19,862	5,090
19	168,874	11,754	8,742	169,377	11,276	2,889

Tabela A1. 11. Propriedades físico-químicas calculadas dos confôrmeros das estruturas **endo1** e **endo2**.

Grandeza	endo1.conf1	endo1.conf2	endo2.conf1	endo2.conf2	Unidade
Temperatura	298,15	298,15	298,15	298,15	Kelvin
Pressão	1	1	1	1	atm
Energia eletrônica (EE)	-958,11321	-958,11235	-958,116653	-958,115343	Hartree
Correção da energia do ponto-Zero	0,315212	0,314822	0,314945	0,31477	Hartree
Correção térmica para energia	0,332376	0,332071	0,332241	0,332042	Hartree
Correção térmica para entalpia	0,33332	0,333015	0,333185	0,332986	Hartree
Correção térmica para energia livre	0,271779	0,271033	0,271196	0,270892	Hartree
EE + Energia do ponto-zero	-957,798	-957,79753	-957,801708	-957,800573	Hartree
EE + Correção térmica para energia	-957,78084	-957,78028	-957,784412	-957,783301	Hartree
EE + Correção térmica para entalpia	-957,77989	-957,77934	-957,783468	-957,782357	Hartree
EE + Correção térmica para energia livre	-957,84144	-957,84132	-957,845457	-957,844452	Hartree
E (Térmica)	208,569	208,378	208,484	208,36	Kcal/mol
capacidade calorífica (Cv)	69,292	69,378	69,36	69,374	cal/mol-kelvin
Entropia (S)	129,525	130,453	130,467	130,689	cal/mol-kelvin

Tabela A1. 12.Coordenadas cartesianas do confôrmero 1 da estrutura **endo1**.

Numeração	Átomo	Coordenadas Cartesianas (X,Y,Z)		
1	O	-2,14678900	-1,58567100	-0,14899300
2	C	-3,33020600	-0,98367000	0,15818800
3	C	-3,24358500	0,51712800	-0,12251200
4	C	-1,07833700	1,89974300	-0,81412900
5	C	0,32772700	1,54436000	-1,37867500
6	C	1,93717600	0,75541100	0,55298300
7	C	2,56338100	-0,56345300	1,01780200
8	C	2,31530800	-1,68132400	0,01567200
9	C	0,83173100	-1,91280200	-0,03779300
10	O	3,17875200	-0,69559500	2,05041300
11	O	2,80071400	-1,16594900	-1,24812400
12	O	1,98335700	-0,07673500	-1,72740500
13	C	0,17623600	-0,81061100	-0,40512600
14	C	1,07464900	0,38704400	-0,69452500
15	C	-1,26506900	-0,60087000	-0,69567400
16	C	-1,73088800	0,71942100	-0,09486200
17	C	3,07944600	1,71846600	0,18994700
18	C	1,11908500	1,34048400	1,70828100
19	C	-4,07354400	1,34659800	0,84463900
20	O	-4,26097400	-1,60754100	0,59109500
21	H	-1,42499100	0,71492500	0,96016500
22	H	2,92636600	-2,56373100	0,21150000
23	H	0,37712800	-2,87882600	0,15607900
24	H	-1,41175200	-0,58519800	-1,78917000
25	H	-1,70674300	2,21044600	-1,65643500
26	H	-1,01810700	2,75626700	-0,13767300
27	H	0,21456100	1,23338300	-2,42301000
28	H	0,96620700	2,43057300	-1,39369300
29	H	2,68427500	2,71332800	-0,03575200
30	H	3,75056100	1,81066100	1,04793600
31	H	3,64833700	1,36073400	-0,67042600
32	H	0,62917400	2,27045700	1,40354600
33	H	0,36663000	0,63666400	2,07381300
34	H	1,79201900	1,56481700	2,53918300
35	H	-3,60809500	0,65574000	-1,15353400
36	H	-3,71349000	1,21681100	1,86965100
37	H	-5,12197500	1,04248400	0,81017000
38	H	-4,00925900	2,40684800	0,58646400

Tabela A1. 13.Coordenadas cartesianas do confômero 2 da estrutura **endo1**.

Numeração	Átomo	Coordenadas Cartesianas (X,Y,Z)		
1	O	-2,07027000	-1,58849400	-0,04683400
2	C	-3,30145000	-1,06306300	0,20840800
3	C	-3,33322700	0,41740100	-0,18242900
4	C	-1,22037200	1,86453800	-0,96473300
5	C	0,27870400	1,93619700	-0,61103500
6	C	1,98211900	0,57159600	0,77595900
7	C	2,71704800	-0,76925800	0,72214000
8	C	2,38918500	-1,53342400	-0,54922400
9	C	0,91497000	-1,80761200	-0,53487600
10	O	3,46388900	-1,16985600	1,58490600
11	O	2,71624800	-0,64022900	-1,64014700
12	O	1,85779600	0,52168800	-1,65717100
13	C	0,19038300	-0,68674200	-0,48893400
14	C	1,03067100	0,59164200	-0,46636800
15	C	-1,28304200	-0,56913200	-0,68186000
16	C	-1,84147600	0,73887500	-0,15566400
17	C	3,03498500	1,68757900	0,70013700
18	C	1,21538200	0,64644300	2,10266500
19	C	-4,24188700	1,24217400	0,71506400
20	O	-4,18357800	-1,72401700	0,68693800
21	H	-1,54152200	0,84615100	0,90036700
22	H	3,03281300	-2,40208400	-0,69603700
23	H	0,50476100	-2,80906800	-0,62086200
24	H	-1,48955000	-0,62529800	-1,76368300
25	H	-1,36902000	1,67533600	-2,03510300
26	H	-1,68016400	2,83115400	-0,73827400
27	H	0,82240300	2,53404300	-1,34898800
28	H	0,36384600	2,47035900	0,33897800
29	H	2,56198800	2,67000300	0,78898200
30	H	3,73838400	1,57216800	1,52883800
31	H	3,58680300	1,64889800	-0,24193500
32	H	0,75885300	1,63071000	2,24118200
33	H	0,43417800	-0,11821800	2,16219600
34	H	1,91481700	0,47981800	2,92540700
35	H	-3,69222000	0,45127900	-1,22410200
36	H	-3,89199100	1,20968300	1,75119600
37	H	-5,26263300	0,85458500	0,68827500
38	H	-4,25636000	2,28445800	0,38651400

Tabela A1. 14.Coordenadas cartesianas do confôrmero 1 da estrutura **endo2**.

Numeração	Átomo	Coordenadas Cartesianas (X,Y,Z)		
1	O	-2,12314700	-1,41893600	-0,73398100
2	C	-3,37308900	-0,95999200	-0,44237700
3	C	-3,32846600	0,54152500	-0,16207600
4	C	-1,17074800	2,08112700	0,05418900
5	C	0,31504900	1,93268900	-0,36687100
6	C	2,41686000	0,42091900	-0,53129600
7	C	2,88183600	-0,93386200	0,01449100
8	C	1,90954600	-1,49106900	1,04396900
9	C	0,60655400	-1,73159700	0,33710900
10	O	3,89803900	-1,49116100	-0,33128100
11	O	1,75661000	-0,45326000	2,04400200
12	O	1,10363800	0,71568500	1,50022600
13	C	0,13247000	-0,60770900	-0,20313900
14	C	0,99090600	0,62707600	0,06134600
15	C	-1,21638900	-0,31452300	-0,74336600
16	C	-1,85484900	0,72075200	0,18866500
17	C	3,40730700	1,48893200	-0,04377300
18	C	2,41076900	0,36536400	-2,06396500
19	C	-4,34512900	0,97608900	0,88220200
20	O	-4,32380200	-1,69409400	-0,42275800
21	H	-3,53576100	1,03755900	-1,12443900
22	H	-1,68281600	2,68868900	-0,70070600
23	H	-1,24280400	2,61991600	1,00195000
24	H	0,90120500	2,77232300	0,01545700
25	H	0,38164300	1,97260000	-1,45881300
26	H	2,31990500	-2,34286100	1,58842000
27	H	0,09344600	-2,68757700	0,34578700
28	H	-1,15847400	0,07386400	-1,77325900
29	H	-1,70533700	0,34420200	1,21153500
30	H	4,41205200	1,22704800	-0,38590500
31	H	3,14980300	2,46633300	-0,46207200
32	H	3,41096300	1,56207000	1,04620900
33	H	2,26650200	1,36285500	-2,48791800
34	H	3,37504400	-0,01427700	-2,41053200
35	H	1,62734400	-0,29908000	-2,44317200
36	H	-4,30086100	2,05875200	1,02619200
37	H	-5,35648700	0,70675900	0,56967200
38	H	-4,14183400	0,49063800	1,84128500

Tabela A1. 15.Coordenadas cartesianas do confômero 2 da estrutura **endo2**.

Numeração	Átomo	Coordenadas Cartesianas (X,Y,Z)		
1	O	-2,12469200	-1,50643600	-0,42298900
2	C	-3,38856200	-1,00437600	-0,33093500
3	C	-3,34560500	0,52543300	-0,29710600
4	C	-1,13911900	2,02023900	-0,16082000
5	C	0,25753500	1,92998200	0,48547000
6	C	2,27535800	0,58583800	-0,50588600
7	C	2,85720100	-0,83020300	-0,40640800
8	C	2,16395400	-1,64417000	0,68253000
9	C	0,74925200	-1,81511200	0,21151900
10	O	3,75299500	-1,24569200	-1,10431100
11	O	2,23051400	-0,83499400	1,87475600
12	O	1,40076300	0,33711000	1,75503600
13	C	0,14394200	-0,64455400	-0,00165500
14	C	0,99455100	0,57212400	0,38038300
15	C	-1,21856100	-0,40328500	-0,53874900
16	C	-1,90896900	0,75297400	0,16484600
17	C	3,34574800	1,55379100	0,02260100
18	C	1,93602400	0,90748800	-1,96391100
19	C	-4,45455200	1,12512700	0,55308200
20	O	-4,35028400	-1,72237000	-0,27796800
21	H	-3,44638500	0,85578800	-1,34407500
22	H	-1,06692600	2,13659300	-1,25037900
23	H	-1,64278200	2,91133700	0,22589100
24	H	0,14274200	2,12261300	1,55787300
25	H	0,90053100	2,72378300	0,09832600
26	H	2,69924900	-2,56262500	0,92774900
27	H	0,29676100	-2,78759700	0,04669700
28	H	-1,13462200	-0,15812200	-1,61227200
29	H	-1,86430700	0,56979200	1,25099700
30	H	4,26049200	1,42422900	-0,56196300
31	H	3,02077100	2,59219400	-0,08753600
32	H	3,56709400	1,36533900	1,07541300
33	H	2,83785000	0,82267500	-2,57478300
34	H	1,18935200	0,21752500	-2,37023600
35	H	1,55647600	1,93080300	-2,05132600
36	H	-4,40548800	2,21666000	0,52686000
37	H	-5,43344500	0,81163400	0,18379800
38	H	-4,36092300	0,79865600	1,59299500

APÊNDICE 2

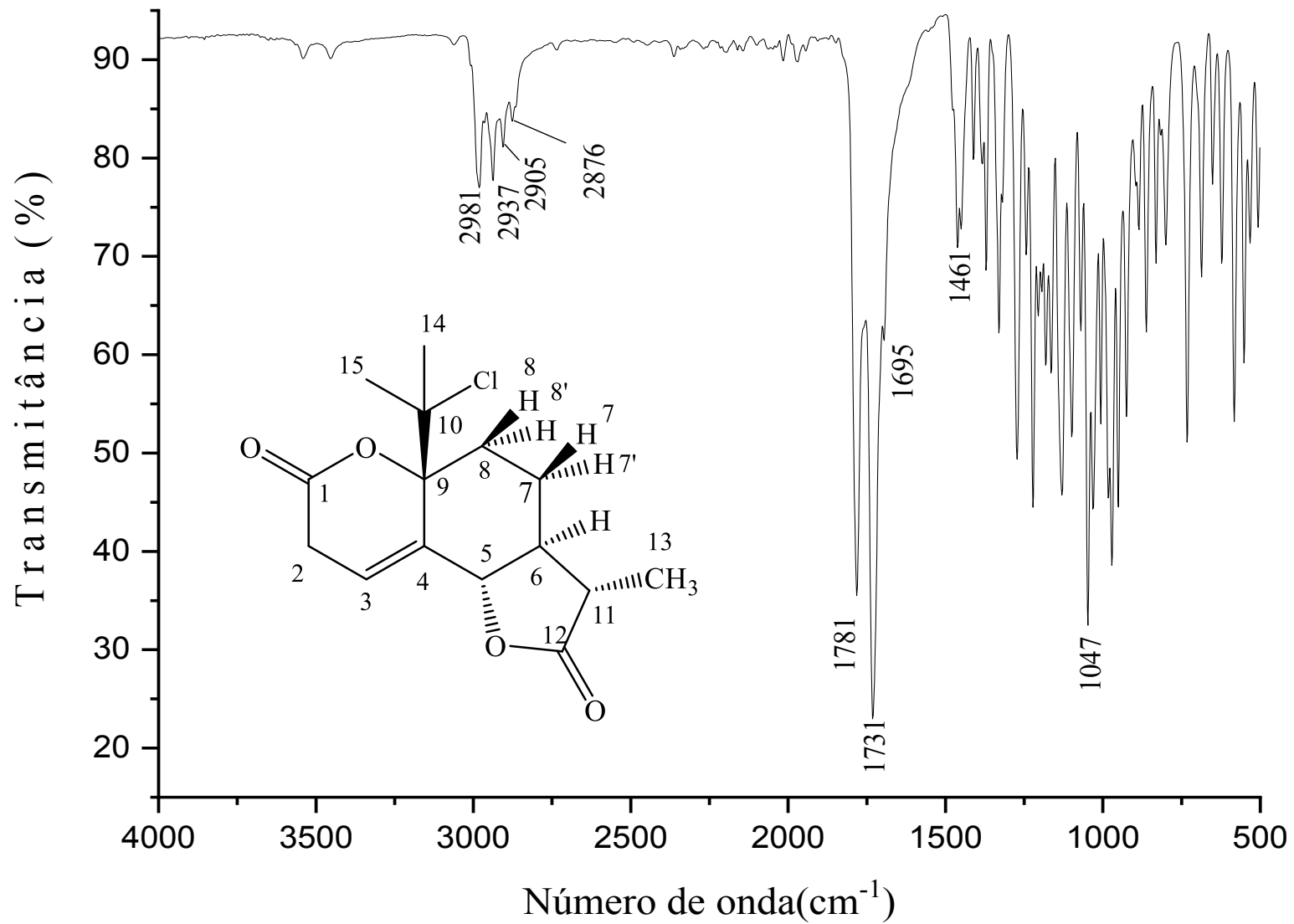


Figura A2. 1. Espectro de infravermelho (ATR) do composto CL2.

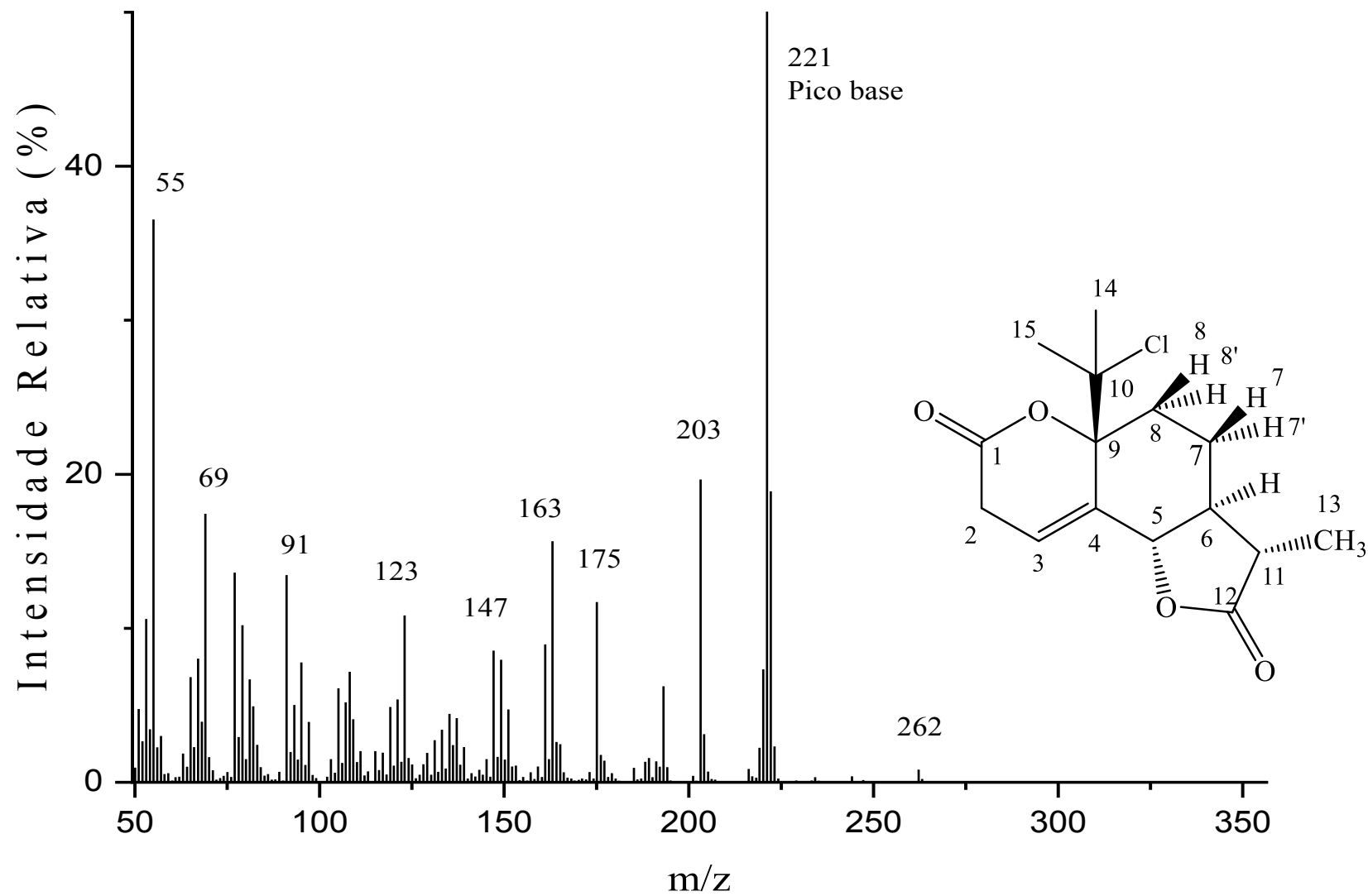


Figura A2. 2. Espectro de massas do composto CL2.

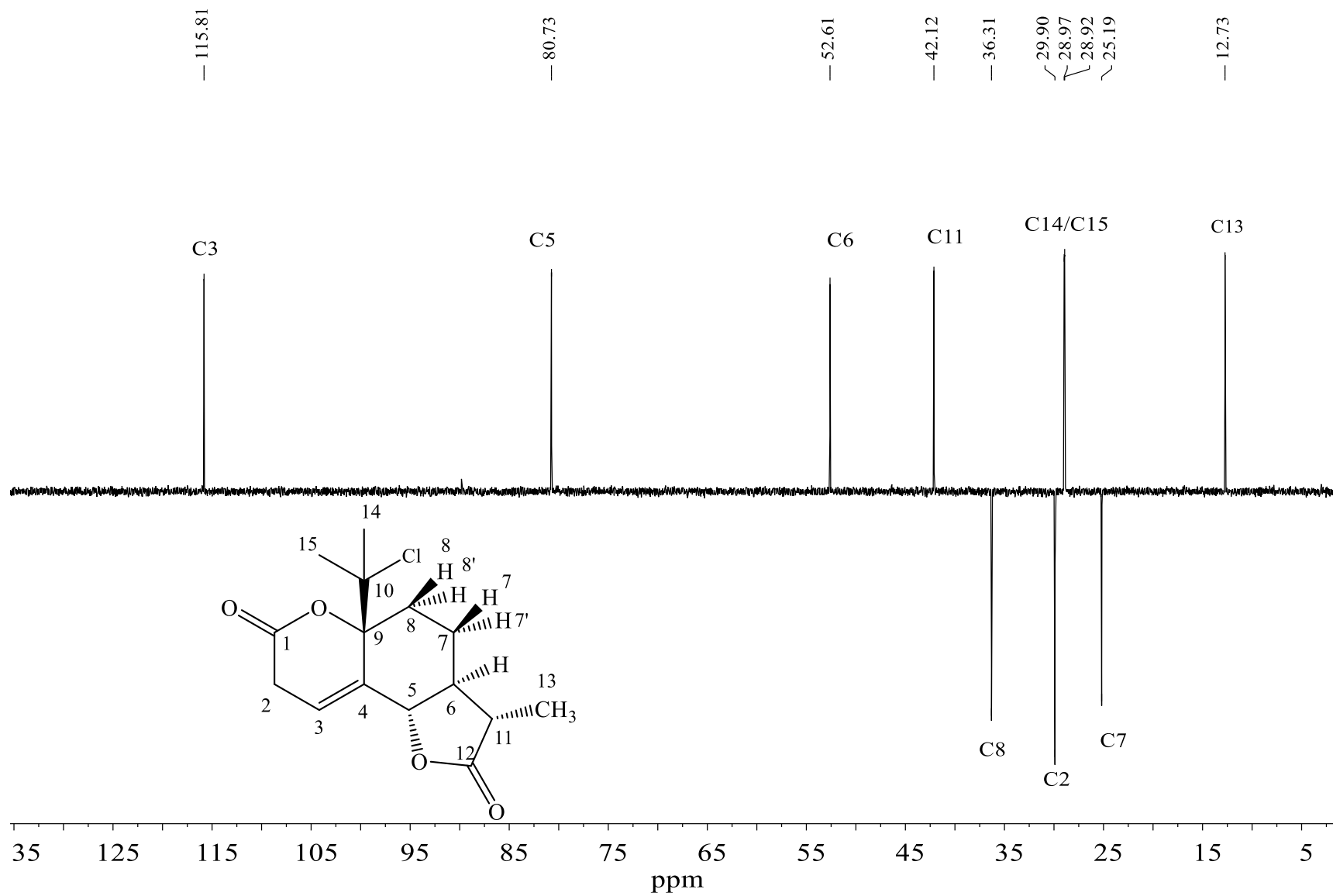


Figura A2. 3. Espectro de DEPT 135 do composto CL2.

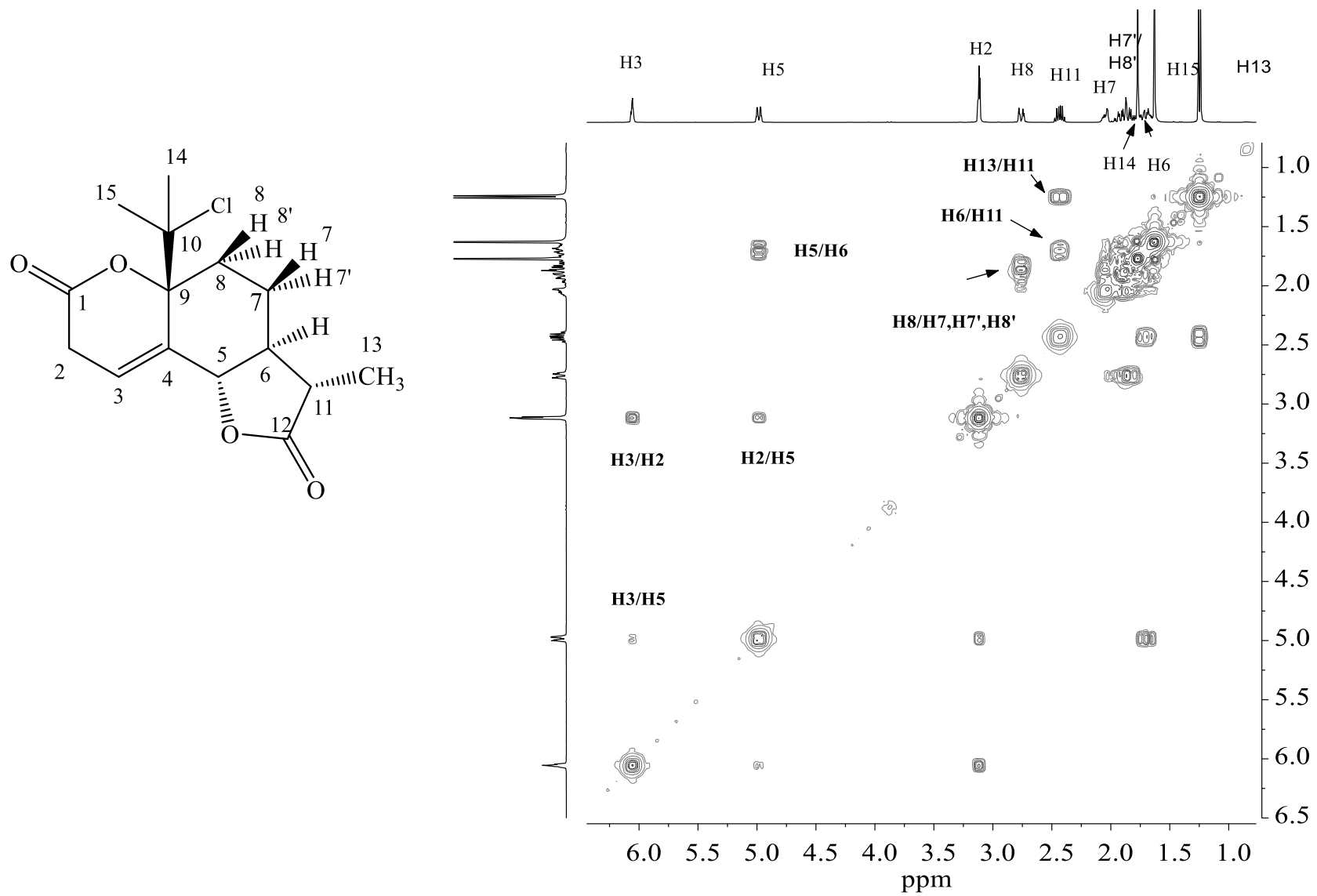


Figura A2. 4. Mapa de contornos COSY do composto CL2.

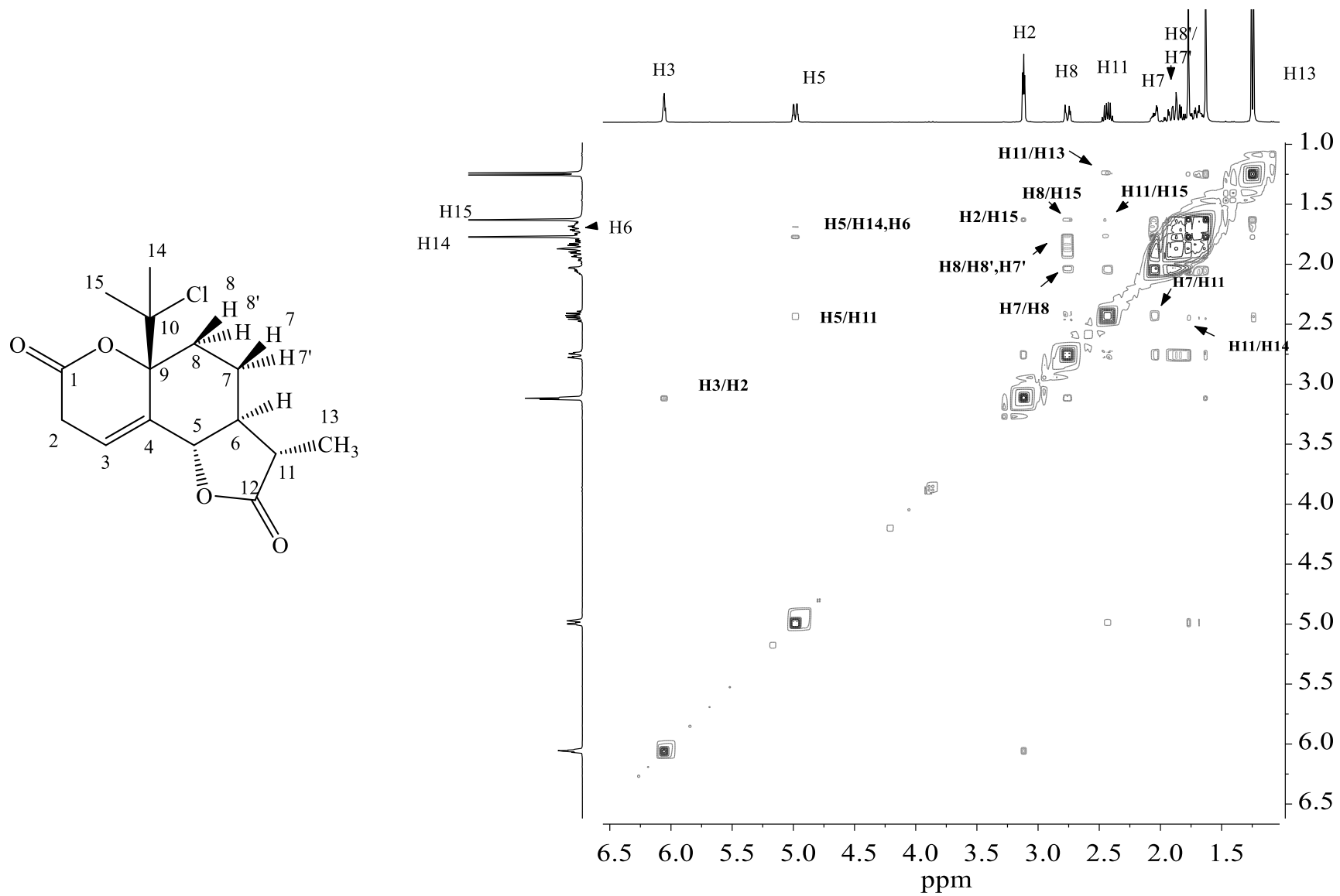


Figura A2. 5. Mapa de contornos NOESY do composto CL2.

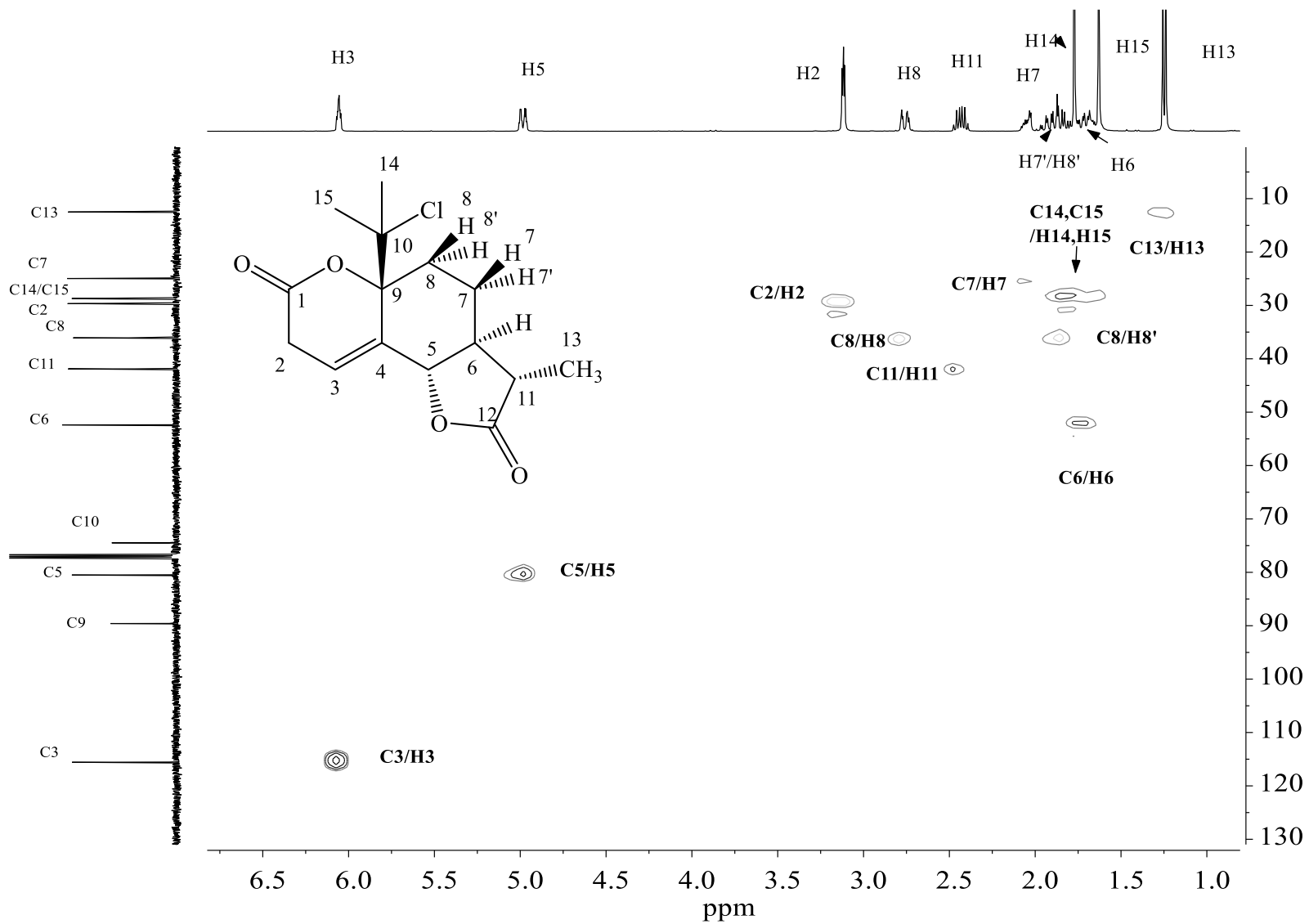


Figura A2. 6. Mapa de Contornos HSQC do composto CL2.

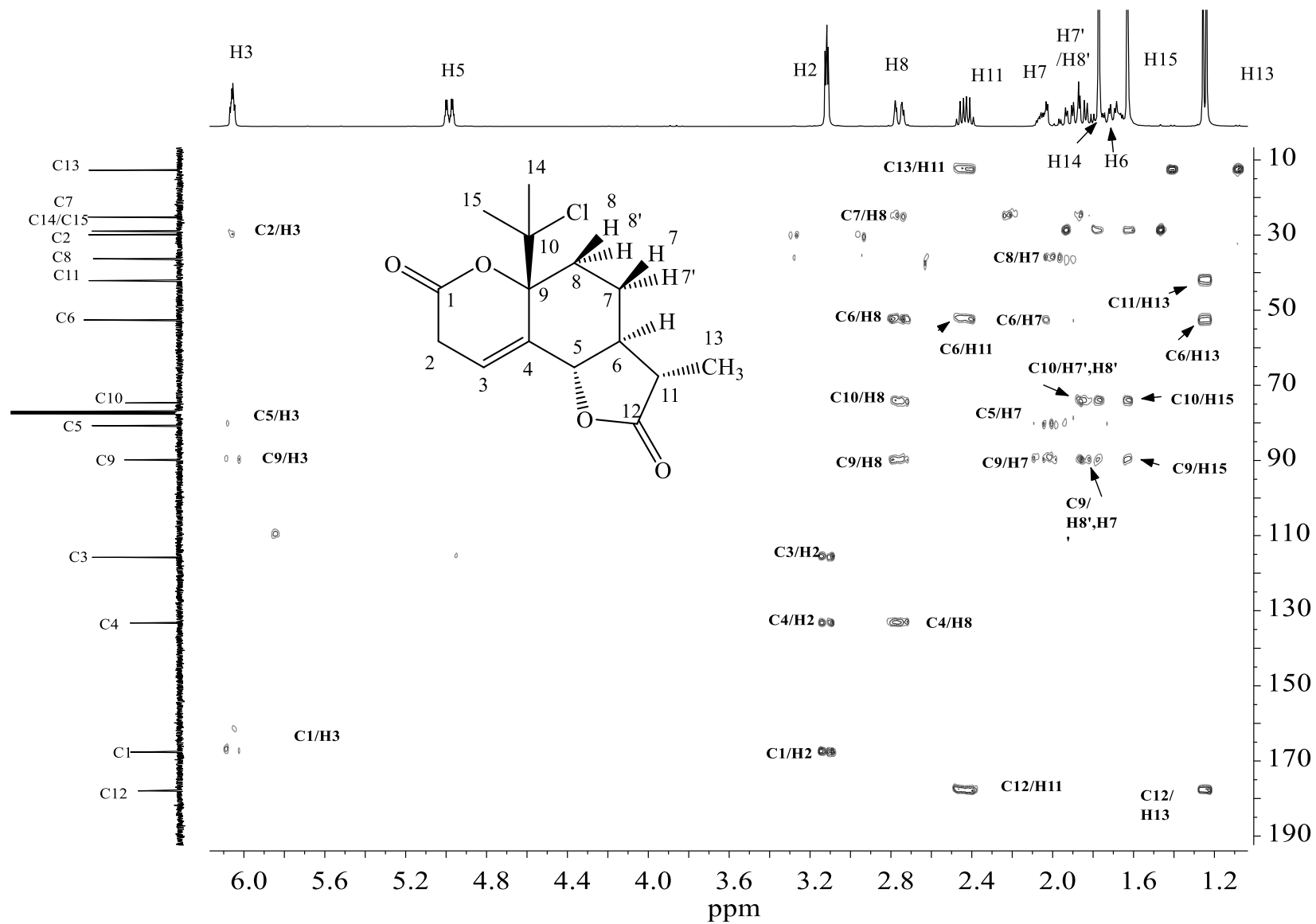


Figura A2. 7. Mapa de contornos HMBC do composto CL2.

Tabela A2. 1. Parâmetros dos experimentos de RMN.

Parâmetro	¹ H NMR	¹³ C NMR	DEPT 135	HSQC	HMBC	COSY	NOESY
Origin	Bruker BioSpin GmbH	Bruker BioSpin GmbH	Bruker BioSpin GmbH	Bruker BioSpin GmbH	Bruker BioSpin GmbH	Bruker BioSpin GmbH	Bruker BioSpin GmbH
Pulse Sequence	zg30	zpgp30	deptsp135	hsqcedetgp	hmbcgpplndqf	cosyqf90	Noesyphpp
Probe	Z3756_0157 (5 mm DUL 13C-1H/ D Z3756/ 0157)	Z3756_0157 (5 mm DUL 13C-1H/ D Z3756/ 0157)	Z3756_0157 (5 mm DUL 13C-1H/ D Z3756/ 0157)	Z3756_0157 (5 mm DUL 13C-1H/ D Z3756/ 0157)	Z3756_0157 (5 mm DUL 13C-1H/ D Z3756/ 0157)	Z3756_0157 (5 mm DUL 13C-1H/ D Z3756/ 0157)	Z3756_0157 (5 mm DUL 13C-1H/ D Z3756/ 0157)
Number of Scans	16	128	156	2	16	4	8
Receiver Gain	110.5	198	197.9	197.9	35.0	140.6	7.9
Relaxation Delay	1.0	2.0	2.0	1.5	1.5	2.0	2.0
Pulse Width	11.34	13.25	13.25	11.34	11.34	11,34	11.34
Nucleus	¹ H	¹³ C	¹³ C	¹ H, ¹³ C	¹ H, ¹³ C	¹ H, ¹ H	¹ H, ¹ H
Acquisition Time	4.0894	1.2583	1.2583	0.0639	0.2556	0.1278	0.1278
Spectrometer Frequency	400	100	100	400/100	400/100	400/400	400/400
Spectral Width	8013	26042	26042	8012/ 26178	8012/26043	8013/8013	8012/8000
Lowest Frequency	-1545	-1959	-926.6	-1545/-1521	-1545/-1956	-1545/-1545	-2135/-2129
Acquired Size	32768	32768	32768	512, 256	2048, 128	1024, 256	1024/128
Spectral Size	65536	65536	65536	2048/512	2048/1024	1024/1024	2048/2048

Tabela A2. 2.Dados experimentais de RMN de ^1H e correlações observadas nos mapas contornos COSY e NOESY do composto **BR2**.

	δH (ppm)	Mult.	J (Hz)	n	COSY	NOESY
H2	3,15	m	-	2	H3,H5	H3,H14
H3	6,07	ddd	4,5;2,5;2,2	1	H2,H5	H2
H5	5,04	ddt	11,1;3,5;1,8	1	H2,H3,H6	H11,H14,H15
H6	1,73	m	-	1	H5,H11	H13
H7	2,07	m	-	1	H8	H8,H11
H7'	1,95	m	-	2	H8	H8,H13
H8	2,77	dt	14,3;2,5	1	H7,H7',H8'	H8',H7',H7,H11,H14,H15
H8'	1,95	m	-	2	H8	H8
H11	2,44	dq	12,4;6,9	1	H6,H13	H5,H7,H8,H13,H14,H15
H13	1,25	d	6,9	3	H11	H6,H7',H11
H14	1,85	s	-	3	-	H2,H5,H11
H15	1,97	s	-	3	-	H5,H11

Tabela A2. 3.Dados experimentais de RMN de ^{13}C e correlações observadas nos mapas contornos HMQC e HMBC do composto **BR2**.

	δ_c (ppm)	HSQC	HMBC
C1	167,4	-	H3,H2
C2	29,88	H2	H3
C3	115,94	H3	H2,H5
C4	133,19	-	H2,H8
C5	80,49	H5	H3,H6
C6	52,4	H6	H8,H11,H13
C7	25,2	NÃO DETECTADO	H8,H11
C8	36,35	H8,H8'	H7
C9	89,77	-	H3,H7,H7',H8,H8',H14,H15
C10	70,23	-	H8,H8',H14,H15
C11	41,86	H11	H13
C12	177,62	-	H11,H13
C13	12,47	H13	H11
C14	30,7	H14	H15
C15	30,58	H15	H14

Tabela A2. 4.Dados experimentais de RMN de ¹H e correlações observadas nos mapas contornos COSY e NOESY do composto **CL2**

	δ H (ppm)	Mult.	<i>J</i> (Hz)	n	COSY	NOESY
H2	3.12	dd	3.9,2.4	2	H3,H5	H3,H15
H3	6.06	td	3.7,2.0	1	H2,H5	H2
H5	4,98	dq	11.2,2.4	1	H2,H3,H6	H6,H11,H14
H6	1,7	m	-	1	H5,H11	H5,H13
H7	2,06	m	-	1	H8	H8,H11
H7'	1,89	m	-	2	H8	H8,H13
H8	2,76	dt	14.3,2.5	1	H7,H7',H8'	H7,H7',H8',H14,H15
H8'	1,89	m	-	2	H8	H8,H13
H11	2,43	dq	12.3,6.9	1	H6,H13	H5,H7,H13,H14,H15
H13	1,25	d	6.9	3	H11	H6,H11
H14	1,63	s	-	3	-	H5,H8,H11
H15	1,77	s	-	3	-	H5,H2,H8,H11

Tabela A2. 5. Dados experimentais de RMN de ^{13}C e correlações observadas nos mapas contornos HMQC e HMBC do composto **CL2**.

	δ_{C} (ppm)	HSQC	HMBC
C1	167,4	-	H2,H3
C2	29,6	H2	H3
C3	115,6	H3	H2,H5
C4	133,0	-	H2,H8
C5	80,5	H5	H3,H7
C6	52,4	H6	H7,H8,H11,H13
C7	24,9	H7	H8,H8'
C8	36,1	H8	H7,H7'
C9	89,6	-	H3,H8,H8',H7,H7',H14,H15
C10	74,4	-	H7',H8,H8',H14,H15
C11	41,9	H11	H13
C12	177,7	-	H11,H13
C13	12,5	H13	H11
C14	28,7	H14	H15
C15	28,7	H15	H14

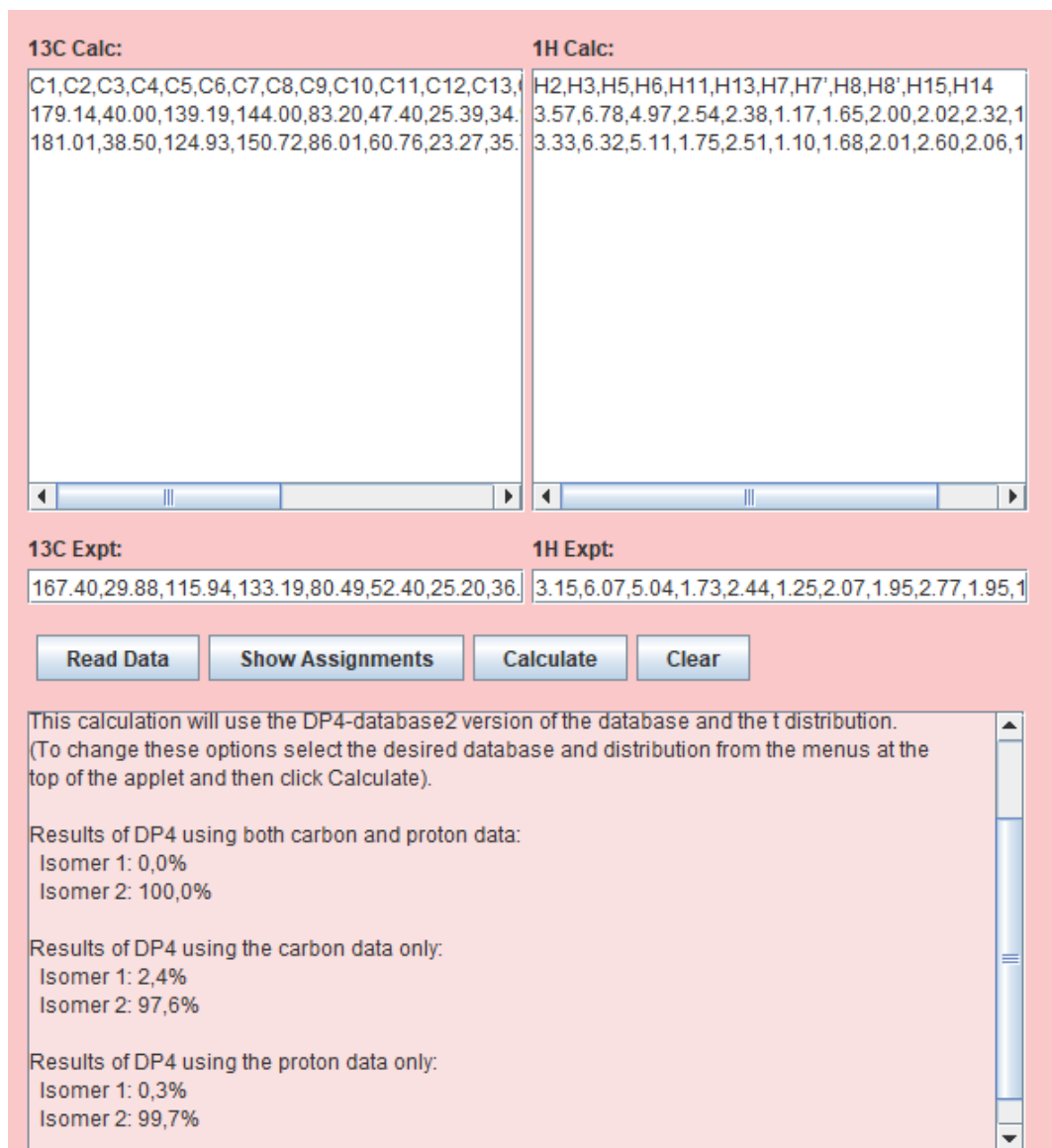


Figura A2. 8. Probabilidade DP4 sem atribuição dos sinais do composto **BR2**.

13C Calc:	1H Calc:
C1,C2,C3,C4,C5,C6,C7,C8,C9,C10,C11,C12,C13,179.14,40.00,139.19,144.00,83.20,47.40,25.39,34.181.01,38.50,124.93,150.72,86.01,60.76,23.27,35.	H2,H3,H5,H6,H11,H13,H7,H7',H8,H8',H15,H14 3.57,6.78,4.97,2.54,2.38,1.17,1.65,2.00,2.02,2.32,1.3.33,6.32,5.11,1.75,2.51,1.10,1.68,2.01,2.60,2.06,1.

13C Expt:	1H Expt:
167.40(C1),29.88(C2),115.94(C3),133.19(C4),80.4	3.15(H2),6.07(H3),5.04(H5),1.73(H6),2.44(H11),1.2

This calculation will use the DP4-database2 version of the database and the t distribution.
 (To change these options select the desired database and distribution from the menus at the top of the applet and then click Calculate).

Results of DP4 using both carbon and proton data:
 Isomer 1: 0,0%
 Isomer 2: 100,0%

Results of DP4 using the carbon data only:
 Isomer 1: 0,0%
 Isomer 2: 100,0%

Results of DP4 using the proton data only:
 Isomer 1: 0,0%
 Isomer 2: 100,0%

Figura A2. 9. Probabilidade DP4 com atribuição dos sinais do composto **BR2**.

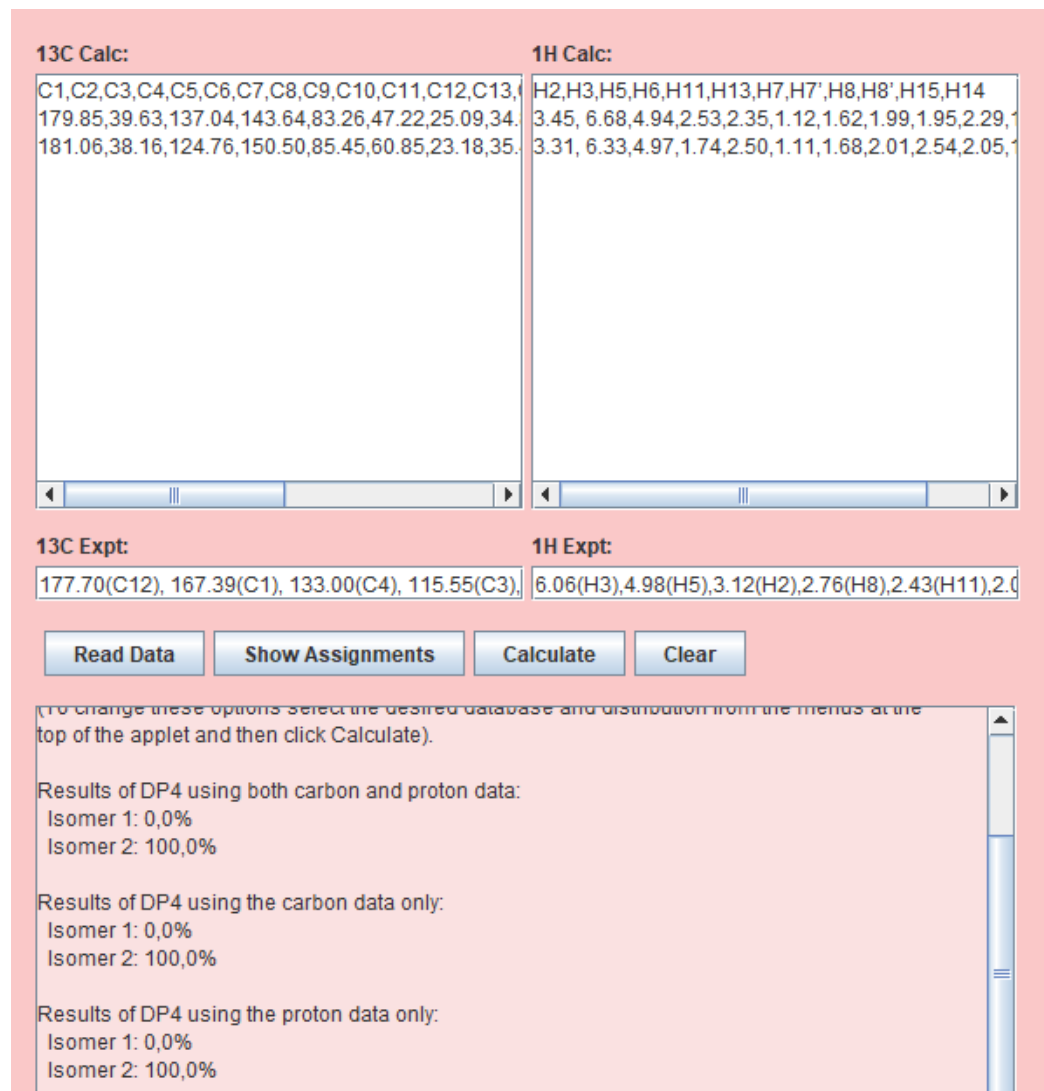


Figura A2. 10. Probabilidade DP4 com atribuição dos sinais do composto CL2.

Tabela A2. 6. Valores de energia relativa, fatores de Boltzmann, e fração molar dos confôrmeros da estrutura **BR1**.

Estrutura candidata	energia (Hartree)	energia(kcal)	energia rel. (kcal)	Fator de Boltzmann	Fração molar
Br1-conf.1	-3455,161695	-2168146,411	1,948416659	0,037171949	0,033456134
Br1-conf.2	-3455,1648	-2168148,359	0	1	0,900037135
Br1-conf-3	-3455,162343	-2168146,818	1,541790574	0,073893319	0,066506731

Tabela A2. 7. Valores de deslocamentos químicos referenciados de ¹H e ponderados dos confôrmeros da estrutura **BR1**.

Num.	<u>Br1-conf.1</u>			<u>Br1-conf.2</u>			<u>Br1-conf.3</u>		
	Valor Isotrópico	δH_{ref}	$\langle \delta H \rangle$	Valor Isotrópico	δH_{ref}	$\langle \delta H \rangle$	Valor Isotrópico	δH_{ref}	$\langle \delta H \rangle$
16	28,3946	3,487	0,116661539	27,9907	3,8909	3,501954489	28,3216	3,56	0,23676396
17	28,5807	3,3009	0,110435353	28,6066	3,275	2,947621618	28,6061	3,2755	0,2178428
18	25,1839	6,6977	0,224079149	25,0895	6,7921	6,113142226	25,1864	6,6952	0,44527586
19	26,8829	4,9987	0,167237177	26,9217	4,9599	4,464094187	26,8613	5,0203	0,33388374
20	29,4823	2,3993	0,080271302	29,4151	2,4665	2,219941594	28,2785	3,6031	0,2396304
21	29,451	2,4306	0,081318479	29,5053	2,3763	2,138758244	29,4424	2,4392	0,16222322
22	31,1666	0,715	0,023921136	31,1615	0,7201	0,648116741	31,113	0,7686	0,05111707
23	30,6632	1,2184	0,040762954	30,708	1,1736	1,056283582	30,6738	1,2078	0,08032683
24	30,2717	1,6099	0,05386103	30,2833	1,5983	1,438529353	30,2966	1,585	0,10541317
25	30,1792	1,7024	0,056955723	30,2393	1,6423	1,478130987	30,1853	1,6963	0,11281537
26	29,6863	2,1953	0,073446251	29,9152	1,9664	1,769833023	29,5701	2,3115	0,15373031
27	29,8845	1,9971	0,066815245	29,8627	2,0189	1,817084972	29,9039	1,9777	0,13153036
28	28,8786	3,003	0,100468771	29,5906	2,291	2,061985077	29,4779	2,4037	0,15986223
33	30,0845	1,7971	0,060124018	30,1469	1,7347	1,561294418	30,3158	1,5658	0,10413624
34	29,9564	1,9252	0,064409749	30,2005	1,6811	1,513052428	30,2029	1,6787	0,11164485
35	29,778	2,1036	0,070378324	29,342	2,5396	2,285734308	29,9646	1,917	0,1274934
36	30,0287	1,8529	0,061990871	29,6995	2,1821	1,963971033	29,9408	1,9408	0,12907626
37	30,1589	1,7227	0,057634882	29,8138	2,0678	1,861096788	30,2266	1,655	0,11006864
38	30,2094	1,6722	0,055945347	30,1082	1,7734	1,596125855	29,8947	1,9869	0,13214222

Tabela A2. 8. Valores de deslocamentos químicos referenciados de ^{13}C e ponderados dos confômeros da estrutura **BR1**.

Num.	Br1-conf.1			Br1-conf.2			Br1-conf.3		
	Valor Isotrópico	δC_{ref}	$\langle \delta C \rangle$	Valor Isotrópico	δC_{ref}	$\langle \delta C \rangle$	Valor Isotrópico	δC_{ref}	$\langle \delta C \rangle$
1	4,2501	179,4761	6,004576459	4,6945	179,0317	161,135178	3,3181	180,4081	11,99835294
2	144,5314	39,1948	1,311306483	143,6529	40,0733	36,0674581	144,3107	39,4155	2,621396048
3	47,5490	136,1772	4,555962657	44,0704	139,6558	125,695406	49,3326	134,3936	8,938078977
4	38,8526	144,8736	4,846910581	39,8345	143,8917	129,507873	38,7473	144,9789	9,642072675
5	100,5006	83,2256	2,78440683	100,5573	83,1689	74,8550985	100,084	83,6422	5,56276928
6	136,5136	47,2126	1,579551074	136,261	47,4652	42,7204426	137,1205	46,6057	3,099592744
7	158,6997	25,0265	0,837289939	158,2624	25,4638	22,9183656	159,1196	24,6066	1,636504522
8	146,1477	37,5785	1,257231333	148,7789	34,9473	31,4538678	149,6914	34,0348	2,263543282
9	88,1946	95,5316	3,196118015	87,1732	96,553	86,9012855	88,6886	95,0376	6,32064008
10	91,6423	92,0839	3,080771302	84,7319	98,9943	89,0985462	99,4295	84,2967	5,606297935
11	132,9789	50,7473	1,697808471	133,2469	50,4793	45,4332446	132,8349	50,8913	3,38461399
12	-5,9428	189,669	6,345591488	-5,9905	189,7167	170,752075	-6,0621	189,7883	12,62219938
13	169,2112	14,515	0,485615786	169,2845	14,4417	12,9980663	169,2195	14,5067	0,964793192
14	147,8309	35,8953	1,200917968	147,0498	36,6764	33,010122	151,5736	32,1526	2,138364313
15	147,2053	36,5209	1,221848126	151,7674	31,9588	28,7641068	148,4131	35,3131	2,348558836

Tabela A2. 9.Valores de energia relativa, fatores de Boltzmann, e fração molar dos confôrmeros da estrutura **BR2**.

Estrutura candidata	energia (Hartree)	energia(kcal)	energia rel. (kcal)	Fator de Boltzmann	Fração molar
Br2-conf.1	-3455,170912	-2168152,195	0	1	0,65285606
Br2-conf.2	-3455,16763	-2168150,135	2,059485822	0,030811348	0,02011538
Br2-conf-3	-3455,17026	-2168151,786	0,409136123	0,50091985	0,32702856

Tabela A2. 10.Valores de deslocamentos químicos referenciados de ¹H e ponderados dos confôrmeros da estrutura **BR2**.

Num.	<u>Br2-conf.1</u>			<u>Br2-conf.2</u>			<u>Br2-conf.3</u>		
	Valor Isotrópico	δ Href	$\langle\delta$ H	Valor Isotrópico	δ Href	$\langle\delta$ H	Valor Isotrópico	δ Href	$\langle\delta$ H
16	28,6586	3,1735	2,071838717	28,6247	3,2074	0,064518054	28,6612	3,1709	1,036974866
17	28,4605	3,3716	2,201169503	28,4799	3,3522	0,06743076	28,1067	3,7254	1,218312203
18	25,5157	6,3164	4,123700039	25,5597	6,2724	0,126171679	25,5014	6,3307	2,070319715
19	26,4986	5,3335	3,482007814	27,1372	4,6949	0,094439674	27,1473	4,6848	1,532063405
20	30,1009	1,7312	1,130224417	30,058	1,7741	0,035686687	30,0547	1,7774	0,581260565
21	29,3146	2,5175	1,64356514	29,3358	2,4963	0,050214011	29,3412	2,4909	0,814595444
22	31,2245	0,6076	0,396675344	31,2132	0,6189	0,012449406	31,2018	0,6303	0,206126102
23	30,6935	1,1386	0,743341914	30,6857	1,1464	0,023060266	30,7007	1,1314	0,370000115
24	30,2699	1,5622	1,019891742	30,2681	1,564	0,031460447	30,2676	1,5645	0,511636185
25	30,1439	1,6882	1,102151606	30,1575	1,6746	0,033685207	30,1824	1,6497	0,539499018
26	29,8276	2,0045	1,308649979	29,7848	2,0473	0,041182207	29,8179	2,0142	0,658700929
27	29,0325	2,7996	1,827735835	29,3139	2,5182	0,050654538	29,6285	2,2036	0,720640138
28	29,7294	2,1027	1,372760444	29,4462	2,3859	0,047993273	29,8795	1,9526	0,638555969
33	30,4232	1,4089	0,919808908	30,2109	1,6212	0,032611046	30,2942	1,5379	0,502937225
34	29,9214	1,9107	1,24741208	29,938	1,8941	0,038100532	29,5913	2,2408	0,732805601
35	30,2082	1,6239	1,060172961	30,1082	1,7239	0,034676895	30,3205	1,5116	0,494336374
36	29,9999	1,8322	1,196162879	30,1015	1,7306	0,034811668	29,8732	1,9589	0,640616249
37	30,3517	1,4804	0,966488116	30,2173	1,6148	0,032482308	29,9871	1,845	0,603367696
38	30,0077	1,8244	1,191070602	30,2401	1,592	0,032023677	30,1936	1,6385	0,535836298

Tabela A2. 11. Valores de deslocamentos químicos referenciados de ^{13}C e ponderados dos confôrmeros da estrutura **BR2**.

Num.	<u>Br2-conf.1</u>			<u>Br2-conf.2</u>			<u>Br2-conf.3</u>		
	Valor Isotrópico	δC_{ref}	$\langle \delta C \rangle$	Valor Isotrópico	δC_{ref}	$\langle \delta C \rangle$	Valor Isotrópico	δC_{ref}	$\langle \delta C \rangle$
1	2,3666	181,3596	118,4017145	3,1416	180,5846	3,632526964	3,3896	180,3366	58,9752
2	145,4907	38,2355	24,96227801	145,6835	38,0427	0,76524318	144,6826	39,0436	12,7684
3	59,6537	124,0725	81,00148392	59,0547	124,6715	2,507813985	57,0541	126,6721	41,4254
4	32,1764	151,5498	98,94020583	33,2063	150,5199	3,027764247	34,6568	149,0694	48,75
5	97,0491	86,6771	56,58767029	99,2745	84,4517	1,698777622	98,9456	84,7806	27,7257
6	123,374	60,3522	39,40129971	123,0661	60,6601	1,220200664	122,1404	61,5858	20,1403
7	160,393	23,3332	15,2332211	160,635	23,0912	0,464488149	160,5811	23,1451	7,56911
8	148,4449	35,2813	23,03361063	145,6849	38,0413	0,765215018	147,1876	36,5386	11,9492
9	88,8303	94,8959	61,9533637	87,3705	96,3557	1,938231047	87,6249	96,1013	31,4279
10	93,7704	89,9558	58,72818946	93,2116	90,5146	1,82073513	84,8964	98,8298	32,3202
11	133,1111	50,6151	33,04437493	133,1688	50,5574	1,016981064	133,1905	50,5357	16,5266
12	-5,9912	189,7174	123,8581549	-5,9428	189,669	3,815263077	-6,0049	189,7311	62,0475
13	168,9517	14,7745	9,645621908	168,8609	14,8653	0,299021085	168,8754	14,8508	4,85664
14	153,5931	30,1331	19,67257704	151,5476	32,1786	0,647284609	150,3798	33,3464	10,9052
15	152,0342	31,692	20,69031436	150,2061	33,5201	0,674269384	153,7478	29,9784	9,80379

Tabela A2. 12. Valores de energia relativa, fatores de Boltzmann, e fração molar dos confômeros da estrutura **CL1**.

Estrutura candidata	energia (a.u.)	energia(kcal)	energia rel. (kcal)	Fator de Boltzmann	Fração molar
CL1-conf.1	-1343,519342	-843071,0041	0,687122783	0,313167308	0,216065938
CL1-conf.2	-1343,520437	-843071,6912	0	1	0,689937719
CL1-conf.3	-1343,518557	-843070,5115	1,179717655	0,136238881	0,093996343

Tabela A2. 13. Valores de deslocamentos químicos referenciados de ¹H e ponderados dos confômeros da estrutura **CL1**.

Num.	<u>CL1-conf.1</u>			<u>CL1-conf.2</u>			<u>CL1-conf.3</u>		
	Valor Isotrópico	δ Href	$\langle\delta$ H \rangle	Valor Isotrópico	δ Href	$\langle\delta$ H \rangle	Valor Isotrópico	δ Href	$\langle\delta$ H \rangle
16	28,3872	3,4449	0,744325551	28,0278	3,8043	2,624730064	28,3507	3,4814	0,32724
17	28,5977	3,2344	0,698843671	28,6489	3,1832	2,196209747	28,5727	3,2594	0,30637
18	25,1606	6,6715	1,441483908	25,1401	6,692	4,617063215	25,1782	6,6539	0,62544
19	26,8949	4,9372	1,066760751	26,8968	4,9353	3,405049624	26,8865	4,9456	0,46487
20	28,7408	3,0913	0,667924635	29,4578	2,3743	1,638119126	29,4763	2,3558	0,22144
21	29,472	2,3601	0,509937221	29,4858	2,3463	1,61880087	29,4502	2,3819	0,22389
22	31,1332	0,6989	0,151008484	31,1597	0,6724	0,463914122	31,1604	0,6717	0,06314
23	30,6757	1,1564	0,249858651	30,6949	1,1372	0,784597174	30,6608	1,1713	0,1101
24	30,3132	1,5189	0,328182554	30,2768	1,5553	1,073060134	30,2698	1,5623	0,14685
25	30,2312	1,6009	0,345899961	30,2074	1,6247	1,120941812	30,1676	1,6645	0,15646
26	29,6359	2,1962	0,474524014	29,9285	1,9036	1,313365442	29,6886	2,1435	0,20148
27	29,9582	1,8739	0,404885962	29,8443	1,9878	1,371458198	29,9466	1,8855	0,17723
28	29,4541	2,378	0,513804802	29,6447	2,1874	1,509169766	28,9713	2,8608	0,2689
33	30,4243	1,4078	0,304177628	30,3095	1,5226	1,050499171	30,1761	1,656	0,15566
34	30,3378	1,4943	0,322867332	30,3073	1,5248	1,052017034	30,101	1,7311	0,16272
35	30,0657	1,7664	0,381658874	29,4866	2,3455	1,61824892	29,914	1,9181	0,18029
36	30,3266	1,5055	0,32528727	29,9281	1,904	1,313641417	30,2941	1,538	0,14457
37	29,8756	1,9565	0,422733009	30,2468	1,5853	1,093758266	30,2569	1,5752	0,14806
38	30,0351	1,797	0,388270491	29,9025	1,9296	1,331303822	30,1562	1,6759	0,15753

Tabela A2. 14. Valores de deslocamentos químicos referenciados de ^{13}C e ponderados dos confômeros da estrutura **CL1**.

Num.	CL1-conf.1			CL1-conf.2			CL1-conf.3		
	Valor Isotrópico	δC_{ref}	$\langle \delta C \rangle$	Valor Isotrópico	δC_{ref}	$\langle \delta C \rangle$	Valor Isotrópico	δC_{ref}	$\langle \delta C \rangle$
1	3,5733	180,1529	38,9249054	3,9321	179,7941	124,047	4,205	179,521	16,8743
2	144,7483	38,9779	8,421796541	143,8222	39,904	27,5313	144,582	39,144	3,67939
3	48,1872	135,539	29,28536123	46,1183	137,6079	94,9409	47,3648	136,361	12,8175
4	38,5951	145,1311	31,35788731	40,6432	143,083	98,7184	39,3778	144,348	13,5682
5	100,1411	83,5851	18,05989307	100,5672	83,159	57,3745	100,486	83,2406	7,82431
6	136,5671	47,1591	10,1894752	136,5102	47,216	32,5761	136,285	47,4417	4,45935
7	158,4854	25,2408	5,453677138	158,7386	24,9876	17,2399	158,23	25,4962	2,39655
8	149,9748	33,7514	7,292527914	148,6689	35,0573	24,1874	148,441	35,2851	3,31667
9	88,6684	95,0578	20,53875276	88,259	95,4672	65,8664	88,0518	95,6744	8,99304
10	97,9529	85,7733	18,53268856	86,7036	97,0226	66,9396	91,4704	92,2558	8,67171
11	132,8532	50,873	10,99192248	133,0871	50,6391	34,9378	133,011	50,7157	4,76709
12	-6,1459	189,8721	41,02489347	-5,8777	189,6039	130,815	-6,0086	189,735	17,8344
13	169,2423	14,4839	3,129477445	169,2398	14,4864	9,99471	169,247	14,4791	1,36098
14	153,5796	30,1466	6,513653419	148,6619	35,0643	24,1922	149,899	33,8268	3,1796
15	150,6553	33,0709	7,145495043	152,9878	30,7384	21,2076	149,113	34,613	3,2535

Tabela A2. 15.Valores de energia relativa, fatores de Boltzmann, e fração molar dos confôrmeros da estrutura **CL2**.

Estrutura candidata	energia (a.u.)	energia(kcal)	energia rel. (kcal)	Fator de Boltzmann	Fração molar
CL2-conf.1	-1343,527091	-843075,8667	0	1	0,612307609
CL2-conf.2	-1343,526432	-843075,4531	0,413528689	0,497215771	0,304449
CL2-conf.3	-1343,525209	-843074,6857	1,180972674	0,135950281	0,083243392

Tabela A2. 16.Valores de deslocamentos químicos referenciados de ¹H e ponderados dos confôrmeros da estrutura **CL2**.

Num.	<u>CL2-conf.1</u>			<u>CL2-conf.2</u>			<u>CL2-conf.3</u>		
	Valor Isotrópico	δ Href	$\langle\delta$ H \rangle	Valor Isotrópico	δ Href	$\langle\delta$ H \rangle	Valor Isotrópico	δ Href	$\langle\delta$ H \rangle
16	28,6525	3,1796	1,946893272	28,6957	3,1364	0,954873843	28,6252	3,2069	0,26695
17	28,471	3,3611	2,058027103	28,1454	3,6867	1,122412127	28,4652	3,3669	0,28027
18	25,5099	6,3222	3,871131163	25,4815	6,3506	1,933433818	25,5564	6,2757	0,52241
19	26,6932	5,1389	3,146587569	27,136	4,6961	1,429722948	27,1083	4,7238	0,39323
20	30,0997	1,7324	1,060761701	30,0715	1,7606	0,536012909	30,0631	1,769	0,14726
21	29,3196	2,5125	1,538422866	29,3465	2,4856	0,756738434	29,3214	2,5107	0,209
22	31,2241	0,608	0,372283026	31,2051	0,627	0,190889523	31,217	0,6151	0,0512
23	30,6875	1,1446	0,700847289	30,691	1,1411	0,347406754	30,6761	1,156	0,09623
24	30,2656	1,5665	0,959179869	30,2651	1,567	0,477071583	30,2782	1,5539	0,12935
25	30,137	1,6951	1,037922627	30,1813	1,6508	0,502584409	30,1549	1,6772	0,13962
26	29,8319	2,0002	1,224737679	29,8197	2,0124	0,612673167	29,8023	2,0298	0,16897
27	29,0971	2,735	1,674661309	29,6812	2,1509	0,654839354	29,3493	2,4828	0,20668
28	29,7594	2,0727	1,26912998	29,886	1,9461	0,592488198	29,5109	2,3212	0,19322
33	30,4709	1,3612	0,833473117	30,3841	1,448	0,440842152	30,2642	1,5679	0,13052
34	30,0107	1,8214	1,115257078	29,7202	2,1119	0,642965843	30,0253	1,8068	0,1504
35	30,3437	1,4884	0,911358645	30,4487	1,3834	0,421174746	30,2177	1,6144	0,13439
36	30,1153	1,7168	1,051209702	30,0292	1,8029	0,548891102	30,1748	1,6573	0,13796
37	30,4455	1,3866	0,84902573	30,1354	1,6967	0,516558618	30,3312	1,5009	0,12494
38	30,0527	1,7794	1,089540159	30,2545	1,5776	0,480298742	30,2861	1,546	0,12869

Tabela A2. 17. Valores de deslocamentos químicos referenciados de ^{13}C e ponderados dos confômeros da estrutura **CL2**.

Num.	CL2-conf.1			CL2-conf.2			CL2-conf.3		
	Valor Isotrópico	δC_{ref}	$\langle \delta C \rangle$	Valor Isotrópico	δC_{ref}	$\langle \delta C \rangle$	Valor Isotrópico	δC_{ref}	$\langle \delta C \rangle$
1	2,5552	181,171	110,9323817	2,7989	180,9273	55,0831	2,9861	180,7401	15,0454189
2	145,8394	37,8868	23,1983759	144,9316	38,7946	11,811	145,8233	37,9029	3,15516595
3	59,6208	124,1054	75,99068068	57,6051	126,1211	38,3974	59,1276	124,5986	10,3720101
4	32,4973	151,2289	92,5986061	34,7742	148,952	45,3483	32,9805	150,7457	12,5485834
5	97,8213	85,9049	52,60022388	98,9608	84,7654	25,8067	99,1311	84,5951	7,04198305
6	122,9816	60,7446	37,19438076	122,7052	61,021	18,5778	122,671	61,0552	5,08244193
7	160,5334	23,1928	14,2011279	160,5381	23,1881	7,05959	160,6335	23,0927	1,92231467
8	148,8888	34,8374	21,33120508	147,3645	36,3617	11,0703	147,2356	36,4906	3,03760131
9	88,6572	95,069	58,21147203	88,1958	95,5304	29,0841	87,3483	96,3779	8,02282328
10	93,3214	90,4048	55,35554689	87,2763	96,4499	29,3641	92,3455	91,3807	7,60683941
11	133,2369	50,4893	30,91498254	133,251	50,4752	15,3671	133,164	50,5622	4,20896902
12	-5,9791	189,7053	116,1579986	-5,9752	189,7014	57,7544	-5,9898	189,716	15,7926033
13	168,8467	14,8795	9,110831061	168,8477	14,8785	4,52974	168,8432	14,883	1,2389114
14	155,2371	28,4891	17,44409269	152,6562	31,07	9,45923	153,3946	30,3316	2,52490526
15	153,7921	29,9341	18,32887718	154,9661	28,7601	8,75598	151,802	31,9242	2,65747869

Tabela A2. 18. Propriedades físico-químicas calculadas dos confômeros das estruturas **BR1** e **BR2**

Grandeza	BR1.conf1	BR1.conf2	BR1.conf3	BR2.conf1	BR2.conf2	BR2.conf3	Unidade
Temperatura	298,15	298,15	298,15	298,15	298,15	298,15	Kelvin
Pressão	1	1	1	1	1	1	atm
Energia eletrônica (EE)	-3.455,440941	-3.455,443217	-3.455,441784	-3.455,449594	-3.455,446132	-3.455,448763	Hartree
Correção da energia do ponto-Zero	0,324993	0,324474	0,324974	0,324563	0,324445	0,324334	Hartree
Correção térmica para energia	0,343103	0,342796	0,343099	0,342879	0,342782	0,342713	Hartree
Correção térmica para entalpia	0,344047	0,34374	0,344043	0,343824	0,343726	0,343657	Hartree
Correção térmica para energia livre	0,279246	0,278417	0,279441	0,278683	0,278502	0,278503	Hartree
EE + Energia do ponto-zero	-3.455,115948	-3.455,118743	-3.455,116811	-3.455,125031	-3.455,121687	-3.455,124429	Hartree
EE + Correção térmica para energia	-3.455,097838	-3.455,100421	-3.455,098685	-3.455,106715	-3.455,10335	-3.455,106050	Hartree
EE + Correção térmica para entalpia	-3.455,096893	-3.455,099477	-3.455,097741	-3.455,105771	-3.455,102406	-3.455,105106	Hartree
EE + Correção térmica para energia livre	-3.455,161695	-3.455,164800	-3.455,162343	-3.455,1709120	-3.455,167630	-3.455,17026	Hartree
E (Térmica)	215,301	215,108	215,298	215,160	215,099	215,055	Kcal.mol ⁻¹
Capacidade calorífica (Cv)	72,244	72,570	72,275	72,505	72,545	72,663	Cal.mol ⁻¹ .K ⁻¹
Entropia (S)	136,387	137,484	135,966	137,101	137,276	137,129	Cal.mol ⁻¹ .K ⁻¹

Tabela A2. 19. Propriedades físico-químicas calculadas dos confômeros das estruturas **CL1** e **CL2**

Grandeza	CL1.conf1	CL1.conf2	CL1.conf3	CL2.conf1	CL2.conf2	CL2.conf3	Unidade
Temperatura	298,15	298,15	298,15	298,15	298,15	298,15	Kelvin
Pressão	1	1	1	1	1	1	atm
Energia eletrônica (EE)	-1.343,799413	-1.343,800601	-1.343,799214	-1.343,806929	-1.343,806093	-1.343,805006	Hartree
Correção da energia do ponto-Zero	0,325081	0,324961	0,325295	0,324839	0,324672	0,324861	Hartree
Correção térmica para energia	0,343115	0,342993	0,343201	0,342981	0,342852	0,342981	Hartree
Correção térmica para entalpia	0,34406	0,343938	0,344145	0,343925	0,343796	0,343925	Hartree
Correção térmica para energia livre	0,280071	0,280165	0,280658	0,279839	0,27966	0,279796	Hartree
EE + Energia do ponto-zero	-1.343,474332	-1.343,475640	-1.343,473919	-1.343,482091	-1.343,481421	-1.343,480145	Hartree
EE + Correção térmica para energia	-1.343,456297	-1.343,457608	-1.343,456013	-1.343,463948	-1.343,46324	-1.343,462024	Hartree
EE + Correção térmica para entalpia	-1.343,455353	-1.343,456664	-1.343,455069	-1.343,463004	-1.343,462297	-1.343,461080	Hartree
EE + Correção térmica para energia livre	-1.343,519342	-1.343,520437	-1.343,518557	-1.343,527091	-1.343,526432	-1.343,52521	Hartree
E (Térmica)	215,308	215,232	215,362	215,224	215,143	215,224	Kca.lmol ⁻¹
capacidade calorífica (Cv)	72,162	72,219	72,018	72,293	72,398	72,255	Cal/mol ⁻¹ K ⁻¹
Entropia (S)	134,676	134,221	133,621	134,881	134,984	134,971	Cal/mol ⁻¹ K ⁻¹

Tabela A2. 20. Coordenadas cartesianas para a estrutura **BR1-conf.1**.

Num	Átomo	Coordenadas cartesianas (X,Y,Z)		
1	C	-2,16647900	2,24331800	-0,54309800
2	C	-1,27081500	2,99580800	0,42336600
3	C	0,13046300	2,46969100	0,44092800
4	C	0,41023600	1,22890300	0,04599200
5	C	1,79740900	0,81402000	-0,36893500
6	C	2,05842100	-0,67875400	-0,36802300
7	C	1,12306400	-1,37635900	-1,35881000
8	C	-0,17417500	-0,56030500	-1,58461200
9	C	-0,69918900	0,26778600	-0,38691200
10	C	-1,31158100	-0,56132000	0,80231300
11	C	3,57611500	-0,67907600	-0,54499600
12	C	3,94323700	0,54672200	0,29404100
13	C	4,32526700	-1,93145600	-0,11840400
14	C	-2,10338800	0,29180000	1,78937300
15	C	-0,33329000	-1,42018700	1,59236200
16	H	-1,75337400	2,99025200	1,40750700
17	H	-1,27977300	4,03923500	0,09592400
18	H	0,93851000	3,16375800	0,66268700
19	H	1,94039300	1,18851200	-1,39701200
20	H	1,87490000	-1,04189200	0,64712300
21	H	3,82249900	-0,42415700	-1,58870500
22	H	4,08590400	-2,18932100	0,9177100
23	H	4,04896500	-2,77405200	-0,75768900
24	H	5,40426400	-1,77831600	-0,19078500
25	H	1,61905200	-1,48361200	-2,33022700
26	H	0,88946900	-2,38912000	-1,01793300
27	H	0,00670200	0,18144600	-2,36976600
28	H	-0,97550000	-1,20449600	-1,94672200
29	O	2,86007700	1,36528300	0,4211200
30	O	4,99674800	0,81042400	0,80803400
31	O	-1,79964600	1,01565600	-0,9592800
32	O	-3,18677400	2,71967800	-0,97886900
33	H	0,40859400	-0,78019800	2,08278400
34	H	-0,88935400	-1,94781200	2,36998500
35	H	0,16381600	-2,17041600	0,97904300
36	H	-2,93337500	0,82131400	1,31902600
37	H	-2,52844800	-0,36120200	2,55398000
38	H	-1,43073200	0,99890300	2,28591700
39	Br	-2,63450100	-1,82944800	0,03604600

Tabela A2. 21.Coordenadas cartesianas para a estrutura **BR1-conf.2**.

Num.	Átomo	Coordenadas cartesianas (X,Y,Z)		
1	C	2,52171900	1,43536300	0,96885100
2	C	1,87313000	2,36212900	-0,03823600
3	C	0,41728800	2,09687900	-0,24366400
4	C	-0,16783800	0,96778100	0,15325100
5	C	-1,66166100	0,89752800	0,34817500
6	C	-2,23165100	-0,49690500	0,49283900
7	C	-1,64561800	-1,17772000	1,72938800
8	C	-0,21706100	-0,65659200	2,03742400
9	C	0,62753900	-0,13981100	0,83910600
10	C	1,17214500	-1,31229300	-0,05947100
11	C	-3,72296400	-0,19020700	0,37150300
12	C	-3,68037300	0,92576800	-0,67503300
13	C	-4,63704200	-1,33838500	-0,02555600
14	C	0,15063800	-2,08849300	-0,87824500
15	C	2,04773600	-2,27198500	0,74179400
16	H	2,45415100	2,31535900	-0,96438500
17	H	2,00970100	3,37619800	0,35481100
18	H	-0,19430200	2,90796200	-0,63478400
19	H	-1,88842500	1,45911400	1,27062600
20	H	-1,96520800	-1,05494800	-0,40794900
21	H	-4,07821900	0,27553700	1,30523000
22	H	-4,29158900	-1,80215100	-0,95453100
23	H	-4,64962600	-2,10079600	0,75781200
24	H	-5,65765800	-0,98235000	-0,18201900
25	H	-2,27097400	-0,96508900	2,60397200
26	H	-1,65041300	-2,26442900	1,60414800
27	H	-0,29634100	0,21480300	2,69597100
28	H	0,35702700	-1,39955200	2,59379800
29	O	-2,44317900	1,49570600	-0,69737800
30	O	-4,55757600	1,28987000	-1,41139100
31	O	1,79825400	0,41463100	1,48159600
32	O	3,63502600	1,61814100	1,39658200
33	H	1,43596500	-2,82147700	1,46470000
34	H	2,49665600	-3,00021100	0,06349000
35	H	2,84344700	-1,74318300	1,26738300
36	H	-0,39525600	-1,44119400	-1,56700200
37	H	0,68239500	-2,83383700	-1,47336200
38	H	-0,54672800	-2,62091600	-0,22529600
39	Br	2,37340800	-0,51839900	-1,43716100

Tabela A2. 22.Coordenadas cartesianas para a estrutura **BR1-conf.3.**

Num.	Átomo	Coordenadas cartesianas (X,Y,Z)		
1	C	-2,93734700	-1,79681000	0,25898200
2	C	-2,25949300	-2,30163500	-1,00108700
3	C	-0,78095700	-2,06368000	-1,00324400
4	C	-0,22413800	-1,13618300	-0,22666600
5	C	1,22442600	-1,20297300	0,18169700
6	C	1,84108500	0,09420600	0,65893000
7	C	1,08211400	0,63523600	1,87626400
8	C	-0,34106800	0,03184000	1,97481900
9	C	-1,08068600	-0,21593000	0,63993000
10	C	-1,65040100	1,08969300	-0,04182300
11	C	3,30674000	-0,32993600	0,73170600
12	C	3,37723700	-1,23860600	-0,49822000
13	C	4,34807800	0,77765800	0,70729000
14	C	-2,32607100	2,00173200	0,97723500
15	C	-2,59493500	0,80179300	-1,20627200
16	H	-2,78100900	-1,86588700	-1,86073400
17	H	-2,46676400	-3,37501100	-1,04490500
18	H	-0,15070500	-2,76665800	-1,54378500
19	H	1,26827000	-1,93081600	1,01045100
20	H	1,77126400	0,80621400	-0,16589200
21	H	3,46238500	-0,98136800	1,60745300
22	H	4,20811100	1,41778900	-0,16891400
23	H	4,26052000	1,39662700	1,60426500
24	H	5,35684600	0,36059700	0,66831000
25	H	1,61056400	0,38218900	2,80247300
26	H	1,03101100	1,72644500	1,82517600
27	H	-0,27639900	-0,95671400	2,44206900
28	H	-0,96980200	0,63030900	2,63580300
29	O	2,12861600	-1,67958800	-0,82395000
30	O	4,34341700	-1,55152600	-1,14099700
31	O	-2,28719900	-0,91729600	1,05023500
32	O	-4,03209200	-2,17480700	0,59974300
33	H	-3,50385100	0,30126000	-0,85784500
34	H	-2,89783400	1,74901700	-1,65603900
35	H	-2,10318100	0,20951500	-1,97988000
36	H	-1,61022400	2,42395300	1,68462400
37	H	-2,80866800	2,83114100	0,45581400
38	H	-3,08706300	1,43603600	1,52471800
39	Br	-0,21265500	2,16893300	-0,87544700

Tabela A2. 23.Coordenadas cartesianas para a estrutura **BR2-conf.1.**

Num.	Átomo	Coordenadas cartesianas (X,Y,Z)		
1	C	-1,59655300	2,65705800	-0,18277600
2	C	-1,03362400	2,41458100	-1,56998700
3	C	0,00736700	1,33804500	-1,61029100
4	C	0,10129400	0,43517900	-0,63824200
5	C	1,33304400	-0,35550600	-0,34825400
6	C	2,06263300	0,38504700	0,77495800
7	C	1,24094200	0,39303700	2,06922500
8	C	-0,21659900	-0,06020300	1,83231400
9	C	-0,88821100	0,40355600	0,51820700
10	C	-2,16493800	-0,46802100	0,22597600
11	C	3,43756900	-0,26938700	0,67544900
12	C	3,54198900	-0,42959400	-0,84297400
13	C	4,61528500	0,48898900	1,26668400
14	C	-3,05057600	-0,62188000	1,45631300
15	C	-2,98553600	0,01971500	-0,96139200
16	H	-0,60871400	3,36941500	-1,89374200
17	H	-1,88020800	2,22550400	-2,24100300
18	H	0,76541000	1,37930700	-2,38897900
19	H	1,09978000	-1,38662400	-0,05467400
20	H	2,17582400	1,41900500	0,41804800
21	H	3,38973000	-1,28746200	1,09496600
22	H	4,66492400	1,50222800	0,85669300
23	H	4,51305300	0,56018600	2,35275400
24	H	5,55469700	-0,01887400	1,03717600
25	H	1,68161000	-0,27898900	2,81396800
26	H	1,25570200	1,39577700	2,50374000
27	H	-0,24796900	-1,15355000	1,84244200
28	H	-0,84308900	0,28272400	2,65895600
29	O	2,29878400	-0,40802500	-1,40260800
30	O	4,53211400	-0,54442000	-1,51414400
31	O	-1,39222700	1,73557600	0,78381500
32	O	-2,20087100	3,66205100	0,10366400
33	H	-3,42410700	1,00007000	-0,74490700
34	H	-2,38740700	0,06371500	-1,87279800
35	H	-3,80946800	-0,67553700	-1,13311100
36	H	-2,55129800	-1,16242200	2,26086200
37	H	-3,95345200	-1,17444600	1,18757600
38	H	-3,33805500	0,37232300	1,81506400
39	Br	-1,55382500	-2,28507100	-0,29343100

Tabela A2. 24.Coordenadas cartesianas para a estrutura **BR2-conf.2.**

Num.	Átomo	Coordenadas cartesianas (X,Y,Z)		
1	C	1,31297300	2,38248800	-0,79108700
2	C	0,51296900	2,92718400	0,37660900
3	C	-0,55734300	1,99341500	0,85224900
4	C	-0,50655000	0,69481500	0,56943800
5	C	-1,67394500	-0,23203700	0,63098800
6	C	-2,23056300	-0,30718200	-0,79174700
7	C	-1,21371400	-0,93103200	-1,75514900
8	C	0,19131500	-1,06556300	-1,12424500
9	C	0,66182100	0,08417600	-0,19636800
10	C	1,74939600	-0,40546900	0,82197100
11	C	-3,59942900	-0,92156400	-0,51281200
12	C	-3,93136000	-0,23104200	0,81240200
13	C	-4,67785700	-0,71753100	-1,56540300
14	C	2,47378000	0,72852800	1,53876000
15	C	1,20627800	-1,38989300	1,85254100
16	H	0,07614100	3,86874500	0,03129600
17	H	1,22355100	3,20299800	1,16532600
18	H	-1,43092600	2,41004000	1,34857900
19	H	-1,38968400	-1,23100800	0,99028500
20	H	-2,40776900	0,73678700	-1,08773400
21	H	-3,48409500	-1,99419300	-0,28720700
22	H	-4,79475400	0,34588800	-1,79460600
23	H	-4,41100700	-1,24239200	-2,48643700
24	H	-5,63852500	-1,09893500	-1,21227900
25	H	-1,53480300	-1,93115900	-2,06657600
26	H	-1,15630300	-0,32531400	-2,66294100
27	H	0,23391600	-1,99670700	-0,55365400
28	H	0,93873300	-1,16132900	-1,91320800
29	O	-2,78581600	0,21081600	1,41123300
30	O	-5,00879800	-0,05032300	1,31101600
31	O	1,26280300	1,06341400	-1,06869600
32	O	1,97304600	3,09527700	-1,50760000
33	H	0,46235600	-0,89049500	2,48335100
34	H	0,75891000	-2,27617200	1,39915900
35	H	2,02531500	-1,72320600	2,49267300
36	H	2,97908900	1,40251500	0,84396700
37	H	3,23659600	0,30173200	2,19295200
38	H	1,76734100	1,28453000	2,16278400
39	Br	3,16312600	-1,36833000	-0,18635000

Tabela A2. 25.Coordenadas cartesianas para a estrutura **BR2-conf.3.**

Num.	Átomo	Coordenadas cartesianas (X,Y,Z)		
1	C	-1,72877100	2,08234600	0,28560300
2	C	-1,11231600	2,17138100	-1,09579900
3	C	0,02842300	1,23088300	-1,31977500
4	C	0,28520900	0,23324500	-0,47920900
5	C	1,60141900	-0,46232800	-0,38470100
6	C	2,39148100	0,26739900	0,70305700
7	C	1,69159100	0,17153200	2,06632700
8	C	0,28591000	-0,46173000	1,96011500
9	C	-0,58122000	-0,04554600	0,73655900
10	C	-1,64113300	-1,17685800	0,49060300
11	C	3,78686100	-0,28926300	0,43385700
12	C	3,74586200	-0,35982700	-1,09550900
13	C	4,96910700	0,51583000	0,95016500
14	C	-1,04737000	-2,45371700	-0,09581500
15	C	-2,48123100	-1,45454200	1,73156100
16	H	-0,76890100	3,20681900	-1,20410800
17	H	-1,91778900	2,04197200	-1,82601800
18	H	0,71075300	1,43429500	-2,14244500
19	H	1,48798300	-1,52532200	-0,13059500
20	H	2,40778500	1,32017600	0,38749600
21	H	3,84716900	-1,32881000	0,79514100
22	H	4,91547800	1,54891800	0,59390900
23	H	4,97100300	0,52671400	2,04329600
24	H	5,91064600	0,08357400	0,60418800
25	H	2,27757400	-0,43294000	2,76730100
26	H	1,61416000	1,17003200	2,50375600
27	H	0,40411200	-1,54831100	1,94420700
28	H	-0,29171700	-0,22560200	2,85703100
29	O	2,45158100	-0,38285500	-1,53062700
30	O	4,66756600	-0,37945300	-1,86519100
31	O	-1,28864000	1,13739200	1,15002200
32	O	-2,55018300	2,87341500	0,67884600
33	H	-1,85957900	-1,89334600	2,51809100
34	H	-2,94025900	-0,53661300	2,10400900
35	H	-3,27015600	-2,16854500	1,48695100
36	H	-0,54558700	-2,26038000	-1,04678700
37	H	-1,85196500	-3,16914200	-0,27763100
38	H	-0,34063700	-2,91678800	0,60051200
39	Br	-2,91901700	-0,54650100	-0,89614100

Tabela A2. 26.Coordenadas cartesianas para a estrutura **CL1-conf.1.**

Num,	Átomo	Coordenadas cartesianas (X,Y,Z)		
1	C	-2,99255500	-1,41601000	0,44884300
2	C	-2,29983200	-2,22669900	-0,62965400
3	C	-0,81584100	-2,03068700	-0,64167700
4	C	-0,25078100	-0,95034200	-0,10535500
5	C	1,19536300	-0,93850800	0,31565400
6	C	1,81508700	0,43214600	0,47991400
7	C	1,07194100	1,22212300	1,56212000
8	C	-0,37480100	0,69912000	1,75789000
9	C	-1,09877300	0,16758700	0,49908300
10	C	-1,62173300	1,29509100	-0,48045400
11	C	3,28375000	0,03748700	0,62653600
12	C	3,34364900	-1,13207700	-0,35854400
13	C	4,32304900	1,10803000	0,33453200
14	C	-2,38857000	2,37252200	0,28462400
15	C	-2,48375400	0,74701300	-1,61607500
16	H	-2,78248100	-1,99685900	-1,58652800
17	H	-2,54115900	-3,27346400	-0,42233700
18	H	-0,19277100	-2,85482200	-0,98254000
19	H	1,23638600	-1,45710100	1,28915900
20	H	1,72450000	0,94503200	-0,48110000
21	H	3,45190900	-0,39432100	1,62696300
22	H	4,16039500	1,54102300	-0,65698000
23	H	4,25908300	1,90897200	1,07584600
24	H	5,33043500	0,68665000	0,36249200
25	H	1,58801300	1,12784800	2,52449800
26	H	1,06473600	2,28458800	1,30537200
27	H	-0,35358600	-0,15584900	2,44243800
28	H	-0,99491800	1,45321000	2,24532400
29	O	2,09386200	-1,63909300	-0,55582800
30	O	4,30384400	-1,58500900	-0,92225000
31	O	-2,33097200	-0,39349200	1,02964200
32	O	-4,10832400	-1,67077200	0,83345800
33	H	-3,42317600	0,34018300	-1,22999000
34	H	-2,73834500	1,56864100	-2,28850300
35	H	-1,94921100	-0,00964000	-2,19396000
36	H	-2,84315800	3,06342300	-0,42905000
37	H	-3,17980800	1,90823400	0,87982900
38	H	-1,73498500	2,94885400	0,94167400
39	Cl	-0,23449000	2,13832700	-1,31573000

Tabela A2. 27.Coordenadas cartesianas para a estrutura **CL1-conf.2.**

Num.	Átomo	Coordenadas cartesianas (X,Y,Z)		
1	C	2,86949500	-1,24969400	-0,70298200
2	C	2,18967500	-2,23577600	0,22633700
3	C	0,70976500	-2,03966500	0,31292000
4	C	0,12684400	-0,90005400	-0,05410100
5	C	-1,34075400	-0,83312700	-0,39015800
6	C	-1,93947000	0,55830000	-0,39953700
7	C	-1,25475500	1,42047700	-1,46249200
8	C	0,19289000	0,93691700	-1,73412700
9	C	0,95062900	0,28726400	-0,54599200
10	C	1,39558700	1,34677600	0,53612800
11	C	-3,42430600	0,20772900	-0,47744200
12	C	-3,44947500	-1,04374400	0,40319100
13	C	-4,41367800	1,26910100	-0,02339200
14	C	0,29545500	1,90344700	1,43102400
15	C	2,17720200	2,49015800	-0,10831800
16	H	2,68815700	-2,17720900	1,19895200
17	H	2,41180400	-3,23075400	-0,17296100
18	H	0,09549300	-2,89916900	0,57423800
19	H	-1,45455200	-1,26429600	-1,39962700
20	H	-1,78287100	0,98622000	0,59420700
21	H	-3,66764500	-0,12904300	-1,49840600
22	H	-4,17636200	1,60889800	0,98931200
23	H	-4,37940300	2,13110600	-0,69489700
24	H	-5,43081500	0,87113300	-0,01935600
25	H	-1,80691500	1,36088200	-2,40723300
26	H	-1,26762100	2,47330700	-1,16422500
27	H	0,16463400	0,14984600	-2,49509400
28	H	0,79937800	1,73890500	-2,15812100
29	O	-2,20199900	-1,58696800	0,47578400
30	O	-4,38366300	-1,52635300	0,98496800
31	O	2,17467100	-0,18113800	-1,15500000
32	O	3,99176400	-1,41680500	-1,11407000
33	H	1,49656100	3,13335600	-0,67466600
34	H	2,63820800	3,09735000	0,67331300
35	H	2,95712300	2,11516600	-0,77353000
36	H	0,75515800	2,55975900	2,17332500
37	H	-0,40837100	2,50492200	0,85109300
38	H	-0,23434300	1,10933000	1,96230000
39	Cl	2,55562200	0,52010200	1,69656300

Tabela A2. 28.Coordenadas cartesianas para a estrutura **CL1-conf.3**.

Num.	Átomo	Coordenadas cartesianas (X,Y,Z)		
1	C	-2,77748800	1,57619700	-0,54223100
2	C	-2,01049400	2,48057400	0,40478100
3	C	-0,54272900	2,18991000	0,42128300
4	C	-0,06381300	1,00805800	0,03659500
5	C	1,37341600	0,83106500	-0,37592700
6	C	1,87925500	-0,59600000	-0,36976700
7	C	1,08189400	-1,43536700	-1,36950600
8	C	-0,34999700	-0,87421500	-1,57692300
9	C	-0,99999600	-0,12551300	-0,38713800
10	C	-1,48040600	-1,04513100	0,80192200
11	C	3,37711700	-0,34474300	-0,53867200
12	C	3,53104900	0,92790700	0,29674600
13	C	4,32281500	-1,45343000	-0,10516400
14	C	-2,36549200	-0,30778400	1,80547700
15	C	-0,37063400	-1,74600600	1,57764700
16	H	-2,48150500	2,41376100	1,39229500
17	H	-2,19044400	3,50310100	0,06069300
18	H	0,14145500	3,00871400	0,63411800
19	H	1,45366300	1,22019000	-1,40560700
20	H	1,75048300	-0,98658700	0,64367000
21	H	3,58278900	-0,05440600	-1,58198100
22	H	4,12284000	-1,74779100	0,92955700
23	H	4,19659100	-2,33055800	-0,74521100
24	H	5,36122700	-1,12112700	-0,17025700
25	H	1,58264400	-1,42723400	-2,34437300
26	H	1,04787400	-2,48049500	-1,04931200
27	H	-0,32312800	-0,12962800	-2,37959500
28	H	-1,02641100	-1,66152400	-1,91111400
29	O	2,32652700	1,55580700	0,41403200
30	O	4,52324800	1,36504100	0,81457200
31	O	-2,20673700	0,43116600	-0,96425500
32	O	-3,87384200	1,86327900	-0,95886400
33	H	0,26236300	-1,00191600	2,07183100
34	H	-0,82794600	-2,36516300	2,35225600
35	H	0,23628900	-2,39663300	0,94847500
36	H	-2,67733500	-1,01077800	2,58065800
37	H	-1,79177700	0,49061400	2,28569600
38	H	-3,27053900	0,09625600	1,34885400
39	Cl	-2,52527600	-2,36789800	0,08357200

Tabela A2. 29.Coordenadas cartesianas para a estrutura **CL2-conf.1.**

Num.	Átomo	Coordenadas cartesianas (X,Y,Z)		
1	C	-2,07625700	2,15541800	0,11099800
2	C	-1,44672600	2,23836900	-1,26557100
3	C	-0,26844700	1,33016100	-1,43819200
4	C	-0,08356300	0,28384200	-0,63791600
5	C	1,22718100	-0,40352000	-0,44974700
6	C	1,85456700	0,21481300	0,80211900
7	C	1,01958600	-0,07682700	2,05460200
8	C	-0,37047700	-0,65419100	1,70456300
9	C	-1,07914700	-0,07191500	0,45763900
10	C	-2,21516200	-1,05311400	-0,02573600
11	C	3,29709100	-0,25609000	0,64016000
12	C	3,43669700	-0,14851500	-0,88032400
13	C	4,36954600	0,52460400	1,38371700
14	C	-3,12104800	-1,47946200	1,12572000
15	C	-3,05400000	-0,49113900	-1,16857700
16	H	-1,15011200	3,28304600	-1,39903300
17	H	-2,23953200	2,06045300	-2,00252400
18	H	0,49286400	1,59948300	-2,16660300
19	H	1,10725000	-1,48902100	-0,34004600
20	H	1,85445900	1,29928300	0,62009700
21	H	3,36480800	-1,32810700	0,88663800
22	H	4,30454900	1,59030800	1,14447900
23	H	4,24516000	0,40437700	2,46315300
24	H	5,36545500	0,17222100	1,10602800
25	H	1,52735100	-0,80074500	2,70152500
26	H	0,90792400	0,84035000	2,63844800
27	H	-0,26818200	-1,73135100	1,54522900
28	H	-1,04410200	-0,52193400	2,55450600
29	O	2,20572400	-0,17008200	-1,46704600
30	O	4,44115500	-0,04053300	-1,53093900
31	O	-1,76914200	1,11538500	0,91590900
32	O	-2,82463500	3,00360900	0,53286400
33	H	-3,63316000	0,37255000	-0,82589400
34	H	-2,43651100	-0,21617500	-2,02553500
35	H	-3,76582900	-1,25354500	-1,49175400
36	H	-2,58716100	-2,06103700	1,87819700
37	H	-3,93781500	-2,09178900	0,73683600
38	H	-3,54397700	-0,58698300	1,59733200
39	Cl	-1,40748800	-2,55782500	-0,68871300

Tabela A2. 30.Coordenadas cartesianas para a estrutura **CL2-conf.2.**

Num.	Átomo	Coordenadas cartesianas (X,Y,Z)		
1	C	-2,08804900	1,87354600	0,58446200
2	C	-1,45386900	2,30044300	-0,72438500
3	C	-0,25807100	1,48700400	-1,10807500
4	C	-0,01560700	0,30631300	-0,54692500
5	C	1,31884800	-0,36127900	-0,53674200
6	C	1,98421000	0,03653500	0,78288500
7	C	1,19068300	-0,47679200	1,99201900
8	C	-0,17509300	-1,06884000	1,58067800
9	C	-0,95915800	-0,30795400	0,47566400
10	C	-1,99399500	-1,30450700	-0,16499900
11	C	3,42404200	-0,37646100	0,49162000
12	C	3,50673700	0,00311000	-0,98960600
13	C	4,51537600	0,27786300	1,32428500
14	C	-1,33842500	-2,33720100	-1,07881500
15	C	-2,86943800	-1,96860500	0,89450600
16	H	-1,17241000	3,35065800	-0,59473200
17	H	-2,23772900	2,28579600	-1,48895700
18	H	0,47016600	1,92460900	-1,78754600
19	H	1,23291100	-1,45428800	-0,61532700
20	H	1,96850000	1,13568800	0,79028800
21	H	3,51244300	-1,47396300	0,54068400
22	H	4,43129000	1,36781400	1,27960000
23	H	4,43165200	-0,03275900	2,36906700
24	H	5,50384500	-0,00410700	0,95484600
25	H	1,74668900	-1,25623800	2,52455300
26	H	1,04066200	0,34093300	2,70132600
27	H	-0,01329700	-2,09566800	1,24199000
28	H	-0,82747800	-1,12903700	2,45505100
29	O	2,25376800	0,06903300	-1,52863100
30	O	4,48520800	0,24005400	-1,64463300
31	O	-1,69658600	0,71659700	1,16774800
32	O	-2,89141400	2,56027600	1,16699400
33	H	-2,27941900	-2,67455700	1,48547900
34	H	-3,31003000	-1,22329500	1,56033900
35	H	-3,67152600	-2,52518600	0,40548800
36	H	-0,79642300	-1,85801500	-1,89779700
37	H	-2,11314000	-2,97636100	-1,50801600
38	H	-0,65227000	-2,97841900	-0,51765100
39	Cl	-3,12949300	-0,34766700	-1,23823200

Tabela A2. 31.Coordenadas cartesianas para a estrutura **CL2-conf.3**.

Num.	Átomo	Coordenadas cartesianas (X,Y,Z)		
1	C	-1,94216500	2,04793700	0,67275100
2	C	-1,23865900	2,58958300	-0,55735800
3	C	-0,06799900	1,76038300	-0,98674500
4	C	0,05295400	0,49422200	-0,59778600
5	C	1,33227700	-0,27259400	-0,61081900
6	C	1,91467500	-0,14910800	0,79878500
7	C	1,00168700	-0,80589000	1,84186000
8	C	-0,37665700	-1,18737400	1,25647300
9	C	-1,01095400	-0,19196200	0,25195200
10	C	-2,05709800	-0,91348900	-0,67385200
11	C	3,34669400	-0,60787700	0,53827500
12	C	3,56762700	-0,00039500	-0,84935000
13	C	4,40549400	-0,17640500	1,54105600
14	C	-2,94112200	0,05608000	-1,45282200
15	C	-1,40051000	-1,88610500	-1,65246800
16	H	-0,91815100	3,60363700	-0,30104600
17	H	-1,99353800	2,70850500	-1,34433800
18	H	0,73710500	2,24033900	-1,53858200
19	H	1,17813100	-1,32763900	-0,87710700
20	H	1,96149800	0,93137100	0,99687300
21	H	3,36652600	-1,70221800	0,40881400
22	H	4,38879300	0,90945600	1,67411500
23	H	4,22149000	-0,64642400	2,51068600
24	H	5,40181200	-0,46357700	1,19765700
25	H	1,45811700	-1,71849900	2,24074500
26	H	0,87093400	-0,12664700	2,68796300
27	H	-0,28843400	-2,15687300	0,75981500
28	H	-1,09612000	-1,32673400	2,06484300
29	O	2,36600000	0,24086300	-1,45313900
30	O	4,60573700	0,26885200	-1,38969200
31	O	-1,71217200	0,77636000	1,05958900
32	O	-2,68377000	2,72693000	1,34094800
33	H	-0,76139100	-1,33277700	-2,34834400
34	H	-0,80738400	-2,65478000	-1,15338500
35	H	-2,17832500	-2,38819700	-2,23153900
36	H	-3,50603900	0,71901100	-0,79405400
37	H	-3,66056100	-0,51744500	-2,04094800
38	H	-2,32952500	0,64103000	-2,14556300
39	Cl	-3,18639800	-1,88456500	0,39129600