

DAYANE TEIXEIRA LOPES

**SÍNTESE E ESTUDO TEÓRICO DA CONFIGURAÇÃO RELATIVA E
ABSOLUTA DE LACTONAS QUIRAIS**

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*.

VIÇOSA
MINAS GERAIS - BRASIL
2019

**Ficha catalográfica preparada pela Biblioteca Central da Universidade
Federal de Viçosa - Câmpus Viçosa**

T

L864s
2019
Lopes, Dayane Teixeira, 1993-
Síntese e estudo teórico da configuração relativa e absoluta
de lactonas quirais / Dayane Teixeira Lopes. – Viçosa, MG,
2019.
x, 98 f. : il. (algumas color.) ; 29 cm.

Texto em português e inglês.

Inclui apêndice.

Orientador: Elson Santiago de Alvarenga.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa.

Referências bibliográficas: f. 42-45.

1. Lactonas. 2. Funcionalidades de densidade.
3. Probabilidades. 4. Dicroísmo circular. 5. Reação de Michael.
I. Universidade Federal de Viçosa. Departamento de Química.
Programa de Pós-Graduação em Agroquímica. II. Título.

CDD 22. ed. 547.5

DAYANE TEIXEIRA LOPES

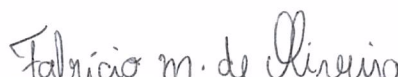
**SÍNTESE E ESTUDO TEÓRICO DA CONFIGURAÇÃO RELATIVA E
ABSOLUTA DE LACTONAS QUIRAIS**

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*.

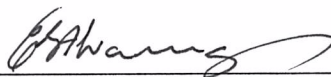
APROVADA: 12 de abril de 2019.



Vânia Maria Teixeira Carneiro



Fabrício Marques de Oliveira



Elson Santiago de Alvarenga
(Orientador)

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pela proteção e por me dar forças nessa minha caminhada.

Aos meus pais, Áurea, Sebastião, e ao meu irmão Djavan, pela força, apoio, conselhos e amor incondicional.

Ao meu orientador Elson Santiago de Alvarenga, pela orientação, dedicação e paciência durante a realização deste trabalho. À professora Vânia Maria Teixeira Carneiro, pela paciência, ajuda e sugestões para o desenvolvimento deste trabalho. Foi uma honra aprender com vocês.

Agradeço ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela concessão da bolsa.

À Universidade Federal de Viçosa, ao departamento de Química e ao Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos. Aos técnicos José Luiz Pereira, Cristiane Cerceau, Márcio Alvarenga, Vitor Rubim pela realização dos espectros.

Ao professor Luiz Cláudio pela disposição em ajudar na realização do experimento de dicroísmo.

Aos amigos de Viçosa, em especial a república OxenteUai pela parceria e todas as longas conversas. Aos meus amigos de Guanambi, em especial a Paloma e Sirlara, por todos os conselhos e incentivos durante o mestrado. Aos amigos do LASA (antigos e atuais) pelas discussões a respeito de todos os assuntos possíveis na salinha e no horário de almoço, em especial a Gabi, Anni, Kariny, Bryan, Lucas, Sabriny, Danielle e Milena. À Suélen pela amizade e disposição em me ajudar mesmo estando tão longe.

Aos amigos que conheci em Viçosa e ainda se fazem presentes mesmo que por mensagens, Ingredy, Larissa, Eduardo, Eduarda, Carolina e as Anas. Agradeço ao meu amigo e companheiro Cássio pela calma e apoio durante a finalização deste trabalho.

À todos que direta e indiretamente me ajudaram nessa caminhada, meu muito obrigada.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	v
LISTA DE TABELAS	vi
LISTA DE GRÁFICOS	vi
LISTAS DE ESQUEMAS	vi
LISTA DE ABREVIATURAS	vii
RESUMO	ix
ABSTRACT.....	x
1 Introdução.....	1
1.1 Butenolídeos e seus derivados.....	1
1.2 Reação de adição de Michael	2
1.3 Cálculos mecânico quânticos para elucidação estrutural	3
1.4 Métodos utilizados para determinação da configuração absoluta de compostos quirais	5
1.5 Parâmetros de comparação do cálculo teórico com os experimental: Como os dados se encaixam?	6
2 Justificativa.....	7
3 Objetivos	7
3.1 Objetivo Geral	7
3.2 Objetivos específicos.....	8
4 Metodologia	8
4.1 Metodologia geral.....	8
4.2 Síntese da 5-(1-fenil-2-nitroetil)-furan-2(5 <i>H</i>)-ona (4)	9
i) Preparo do catalisador	9
ii) Síntese da 5-(1-fenil-2-nitroetil)furan-2(5 <i>H</i>)-ona (4)	10
Produto 1: (<i>R</i>)-5-((<i>S</i>)-1-fenil-2-nitroetil)furan-2(5 <i>H</i>)-ona (4a).....	11
Produto 2: (<i>R</i>)-5-((<i>R</i>)-1-fenil-2-nitroetil)furan-2(5 <i>H</i>)-ona (4b)	12

4.3	Metodologia computacional	13
	<i>Busca conformacional</i>	13
	<i>MAE</i>	13
	<i>CP3</i>	14
	<i>ECD</i>	14
5	Resultados e discussão	16
6	Conclusões	41
7	Referências	42
	APÊNDICE	46

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura básica de uma isobenzofuranona (I) e seus análogos diidro (II), tetraidro (III) e hexaidrofuranona (IV).....	1
Figura 2: Possíveis produtos formados a partir da adição de Michael entre <i>trans</i> - β -nitroestireno e a furan-2(5 <i>H</i>)-ona.....	16
Figura 3: Espectro no infravermelho (ATR) dos dois produtos da Adição de Michael. Linha vermelha indica o produto 4b e linha azul indica o produto 4a.	18
Figura 4: Espectros de massas (IE 70 eV) dos dois produtos da Adição de Michael do produto 4a (A) e do produto 4b (B).	19
Figura 5: Proposta de fragmentação (IE 70 eV) para os picos observados dos produtos da Adição de Michael para os dois produtos.	20
Figura 6: Espectros de RMN de ^{13}C e ^1H NMR para os produtos 4a and 4b (CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$).	21
Figura 7: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz; CDCl_3) do composto 4a.	23
Figura 8: Mapa de contorno HMQC do produto 4a.	24
Figura 9: Mapa de contorno COSY do produto 4a.	25
Figura 10: Mapa de contorno HMBC do produto 4a.	26
Figura 11: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz; CDCl_3) do composto 4b.	27
Figura 12: Mapa de contorno HMQC do produto 4b.....	28
Figura 13: Mapa de contorno COSY do produto 4b.	29
Figura 14: Mapa de contorno HMBC do produto 4b.....	30
Figura 15: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz; CDCl_3) do composto 4a.	32
Figura 16: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz; CDCl_3) do composto 4b.....	33
Figura 17: Espectro de DEPT 135 $^\circ$ do produto 4a.....	34
Figura 18: Espectro de DEPT 135 $^\circ$ do produto 4b.	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Dados teóricos e experimentais dos RMN de ^1H dos produtos 4a e 4b.....	36
Tabela 2: Análise de MAE dos dados de RMN de ^1H para o produto 4a.....	37
Tabela 3: Análise de MAE dos dados de RMN de ^1H para o produto 4b.....	38

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: A) ECD experimental e teóricos do produto 4a. B) ECD experimental e teóricos do produto 4b.....	39
--	----

LISTAS DE ESQUEMAS

Esquema 1: Preparo do catalisador utilizado na reação de adição de Michael.....	9
Esquema 2: Reação de adição de Michael ao <i>trans</i> - β -nitroestireno.	10
Esquema 4: Ciclo catalítico proposto para reação de adição assimétrica de Michael ao <i>trans</i> - β -nitroestireno.	17

LISTA DE ABREVIATURAS

AC	Absolute Configuration - Configuração absoluta
APFD	Funcional de Austin-Frisch-Petersson com dispersão
ATR	Attenuated total reflection - Reflectância Total Atenuada
Calc	Calculado
CCD	Cromatografia de Camada Delgada
CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
CG-EM	Cromatógrafo Gasoso acoplado com Espectrometria de Massas
COSY	Correlation Spectroscopy – Espectroscopia de Correlação
CP3	Parâmetro de probabilidade do grupo Goodman
dd	Duplo duplete
ddd	Duplo duplo duplete
DEPT	Distortionless enhancement by polarization transfer – Intensificação da distorção por transferência de polarização
DFT	Density Functional Theory - Teoria do Funcional de Densidade
DP4	Parâmetro de probabilidade do Grupo Goodman
ECD	Electronic Circular Dichroism - Dicroísmo circular eletrônico
EM	Espectrometria de Massas
EtOAc	Acetato de Etila
Expt	Experimental
FFT	Fast Fourier Transform – Transformada rápida de Fourier

HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Coherence – Correlação heteronuclear de múltiplas ligações
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Correlation – Correlação heteronuclear de múltiplos quanta
IE	Impacto de elétrons
IV	Infravermelho
m	Multiplete
m/z	Razão massa carga
M06-2X	Funcional Minessota 2006
MAE	Mean Absolut Error – Erro médio absoluto
ppm	Partes por milhão
R _f	Fator de retenção
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
THF	Tetraidrofurano
TMS	Tetrametilsilano

RESUMO

LOPES, Dayane Teixeira, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, abril de 2019.
Síntese e estudo teórico da configuração relativa e absoluta de lactonas quirais.
Orientador: Elson Santiago de Alvarenga.

Neste presente trabalho foi descrito o isolamento de dois diastereoisômeros a partir de uma reação de adição de Michael enantiosseletiva entre a furan-2(5*H*)-ona com o (*E*)-(2-nitrovinil)benzeno, catalisada por um complexo de zinco dinuclear. As configurações relativas dos dois diastereoisômeros foram atribuídas por comparação entre os dados do deslocamento químico experimental de RMN dos produtos com aqueles calculados por meio do método da DFT. Erro médio absoluto (MAE) e análise CP3 foram usados para comparar o conjunto de dados. A configuração absoluta de cada diastereoisômero foi inicialmente atribuída por análise de dicroísmo circular eletrônico (ECD), o qual foi consistente com a estrutura cristalográfica de Raio-X já conhecida para uma reação relacionada cujo produto foi nomeado (*R*)-5-((*R*)-1-(4-clorofenil)-2-nitroetil)furan-2(5*H*)-ona.

ABSTRACT

LOPES, Dayane Teixeira, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, April, 2019.
Synthesis and theoretical study of the relative and absolute configuration of chiral lactones. Adviser: Elson Santiago de Alvarenga.

In the present work we describe the isolation of two diastereoisomers from the enantioselective Michael addition of furan-2(5*H*)-one to (*E*)-(2-nitrovinyl)benzene catalyzed by dinuclear Zn-complex. The relative configurations of the diastereoisomers were assigned by comparing NMR experimental chemical shift data with those computed by DFT methods. Mean Absolute Error (MAE) and CP3 analyses were used to compare the data sets. The absolute configuration of each diastereoisomer was initially assigned by Electronic Circular Dichroism (ECD) analysis, which was consistent with that of the known X-ray crystallographic structure of the product of a related reaction, namely (*R*)-5-((*R*)-1-(4-chlorophenyl)-2-nitroethyl)furan-2(5*H*)-one.

1 Introdução

1.1 Butenolídeos e seus derivados

Os butenolídeos ou γ -lactonas são uma classe de compostos que tem como esqueleto base um éster cíclico insaturado. Apresentam um amplo espectro biológico e recentemente foram relatadas atividades como, inibidores de germinação (BURGER et al., 2018), atividade contra α -glucosidase, atividade antioxidante (SUN et al., 2018), atividade anti-inflamatória e citotóxicas (GUO et al., 2016), entre muitas outras.

Diante das importantes atividades biológicas que essa classe de compostos apresentam, γ -lactonas quirais C-5 funcionalizadas têm sido preparadas recentemente por metodologias como reações de adição de Michael (SHARMA; BHARDWAJ; CHIMNI, 2018), reações de Mannich (WANG et al., 2018) e reações fotoquímicas (SUTAR et al., 2018), além de muitas outras já reportadas.

A fração de uma γ -lactona pode ser encontrada também em isobenzofuranonas ou fitalidas como são popularmente conhecidas. Essa classe de compostos tem como estrutura principal um anel γ -lactônico fundido a um anel benzênico e tem como análogos básicos a diidro, tetraidro e hexaidrofuranonas (Figura 1, pág. 1). Até 2014 foram isoladas 180 fitalidas de 137 espécies de plantas e desde tempos antigos essa classe de compostos vem sendo usada como medicamentos, suplementos dietéticos e agentes aromatizantes de alimentos (KARMAKAR; PAHARI; MAL, 2014).

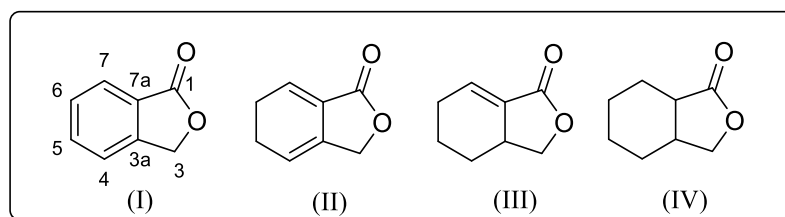


Figura 1: Estrutura básica de uma isobenzofuranona (I) e seus análogos diidro (II), tetraidro (III) e hexaidrofuranona (IV).

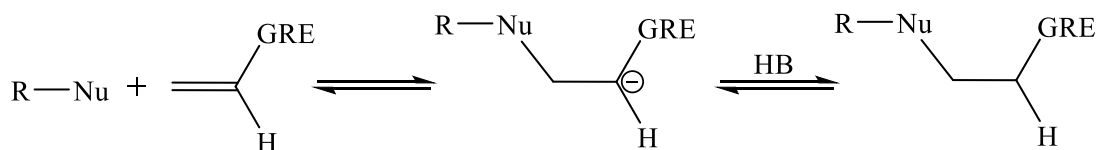
Atualmente a gama de atividade biológica encontrada para as fitalidas é muito ampla. Na área agroquímica são reportadas fitalidas com atividades fitotóxicas (TEIXEIRA et al., 2014) e inseticidas (DONG et al., 2018; FARIAS et al., 2017).

Cerca de 61% das fitalidas isoladas de produtos naturais possuem substituições no átomo de carbono 3 e são classificadas em dois grupos, sendo elas as fitalidas não alcaloídicas com potentes atividades farmacológicas e fitalidas alcaloídicas, que tem em sua cadeia lateral átomos de nitrogênio (KARMAKAR; PAHARI; MAL, 2014; LIN et al., 2005).

Metodologias para síntese de análogos de fitalidas C-3 substituídas vem sendo estabelecidas, tendo como exemplo reações de cicloadição [4 + 2] (RESENDE; ALVARENGA; WILLOUGHBY, 2015), na qual uma γ -lactona α,β -insaturada reage com um dieno conjugado formando o produto em questão.

1.2 Reação de adição de Michael

Uma das reações mais importantes na formação de ligação carbono-carbono, a reação de Michael tem como precursores um nucleófilo (doador de Michael) e uma olefina deficiente de elétrons (aceptor de Michael), a qual contém um grupo que estabiliza o intermediário aniônico formado (Esquema 1, pág. 2).



Esquema 1: Representação genérica da adição de Michael. GRE representa um grupo retirador de elétrons. Representação adaptada de MATHER et al., 2006.

O uso de nitroolefinas como aceptores de Michael tem ganhado atenção devido a funcionalidade do grupo nitro, que posteriormente pode ser modificado a óxido de nitrila, cetonas, aminas e ácidos carboxílicos (TSOGOEVA, 2007). Apesar de ser normalmente conhecida pela adição de um enolato a uma olefina ativada, existem outros nucleófilos que podem ser considerados doadores de Michael em potencial (MATHER et al., 2006).

Recentemente tem-se usado como doadores de Michael γ -butenolídeos α,β -insaturados (pronucleófilos) para a formação de γ -butenolídeos funcionalizados (ZHANG; WANG, 2012). Tal adição é chamada de adição vinílica direta de Michael, onde a posição γ da lactona é funcionalizada e o interesse nesses produtos já foi mencionado no tópico acima.

1.3 Cálculos mecânico quânticos para elucidação estrutural

Nos últimos tempos vem sendo observado um avanço na síntese de novos compostos orgânicos e boa parte desse progresso está correlacionado com o desenvolvimento dos métodos de elucidação estrutural, que vem possibilitando a caracterização eficiente dessas novas moléculas (COMPAIN et al., 2006).

Técnicas de análise espectroscópica como ressonância magnética nuclear (RMN), infravermelho (IV) e ultravioleta (UV), assim como técnica de espectrometria de massas (EM), são rotineiramente utilizadas na caracterização estrutural. Ainda assim não é incomum observar interpretações erradas na literatura mesmo utilizando esse conjunto de técnicas, especialmente quando as diferenças na caracterização está na diferença do arranjo espacial dos átomos (BAGNO; SAIELLI, 2015).

Dentre as técnicas rotineiras de elucidação, a RMN mostra-se uma das mais indispensáveis. Por meio dos ambientes químicos de cada núcleo é possível obter informações sobre a conectividade da molécula e em alguns casos do arranjo no espaço. Contudo, fatores como sinais sobrepostos, conclusões erradas devido à presença ou a ausência de características espectrais em RMN 1D e 2D, complexidade das moléculas tem levado a inúmeras revisões de estruturas (ELYASHBERG, 2015), fazendo necessário a complementariedade de novas ferramentas auxiliares na elucidação de compostos.

Dirac afirmou em 1929 que “as leis físicas fundamentais necessárias para a teoria matemática de grande parte da física e de toda química já são completamente conhecidas, a dificuldade está na aplicação exata dessas leis, que levam a equações complicadas demais para serem resolvidas” (DIRAC, 1929, tradução nossa)¹. De fato, levaríamos um bom tempo para resolver essas equações, contudo, com o avanço da capacidade e velocidade computacional, hoje podemos chegar mais próximo dessas soluções matemáticas e com os algoritmos computacionais robustos chegar a uma nova ferramenta complementar para elucidação estrutural, os cálculos mecânicos quânticos para energia e propriedades das moléculas.

¹ The underlying physical laws necessary for the mathematical theory of a large part of physics and the whole of chemistry are thus completely known, and the difficulty is only that the exact application of these laws leads to equations much too complicated to be soluble.

Dentre os métodos teóricos utilizados para resolver problemas químicos na química orgânica, sejam eles estruturais ou de mecanismos, a Teoria do Funcional da Densidade (DFT, do inglês Density Functional Theory) tem sido bastante usada. Esse método diferencia de alguns métodos *ab-initio* pelo fato de não trabalhar com função de onda, mas sim com uma grandeza mais concreta, a densidade eletrônica (LEWARS, 2011; YOUNG, 2001).

Hohenberg e Kohn comprovaram a partir de um teorema que existe um funcional exato da estrutura eletrônica, porém um termo da equação que comprova tal existência, chamado de funcional da energia de troca e correlação, não é totalmente conhecido, o que faz surgir várias aproximações e assim, diferentes aproximações de funcionais (ZHAO; TRUHLAR, 2011). Dentre os funcionais existentes, o funcional híbrido B3LYP (que leva o nome dos criadores Becke, Lee, Yang e Parr), o funcional M06-2X (criado na Universidade de Minnesota em 2006) e o funcional mPW1PW91, têm sido bastante utilizados na química.

Para se chegar a energia e então nas propriedades da molécula é necessário um conjunto de bases que representem os orbitais atômicos. Tais orbitais são tratados como funções do tipo Slater (STO) ou Gaussiana (GTO) sendo o último o mais utilizado e esse tratamento recebe o nome de conjunto de bases (BACHRACH, 2014). Podem ser vistas desde conjunto de bases mais simples a conjunto de bases mais robustos onde são colocados incrementos.

Os incrementos utilizados podem ser de polarização dos orbitais, especificados por asteriscos (ex.: 6-31G*, 631G**) ou em casos onde muitas polarizações são usadas a representação fica por conta de números e letras entre parênteses (ex.: 6-311G (2df,2p)), e são utilizados quando o orbital da molécula possa ter alguma deformação. Já em casos de ânion ou moléculas com muitos pares de elétrons não ligantes adjacentes utiliza-se o incremento de funções difusas, para expandir a densidade eletrônica para um volume maior e são representados pelo símbolo “+” (BACHRACH, 2014).

A combinação do funcional com o conjunto de base adequados para cada caso levou a química teórica a prever com bastante precisão espectros de IV e Raman (SYLVESTRE et al., 2014; ZVEREVA; SHAGIDULLIN; KATSYUBA, 2011),

espectros de UV (GOVINDARASU; KAVITHA; SUNDARAGANESAN, 2014), casos de reatividade química e mecanismos químicos (CHACÓN MORALES; AMARO-LUIS; KUTATELADZE, 2017; CHENG et al., 2015) assim como espectros de ECD (JUNIOR et al., 2015; REN et al., 2018) e RMN ((SUÁREZ-ORTIZ et al., 2017)).

1.4 Métodos utilizados para determinação da configuração absoluta de compostos quirais

Uma das grandes dificuldades no trabalho com síntese quiral é a determinação da configuração absoluta (AC, do inglês *absolute configuration*). Quando o produto é obtido como um cristal, a AC pode ser determinada inequivocamente por meio da técnica de Raios-X (FLACK; BERNARDINELLI, 2008; PARSONS, 2017), contudo essa técnica necessita de monocristais que nem sempre são alcançados.

Com os avanços das fontes computacionais na ciência, o cálculo teórico surgiu nos últimos tempos como uma alternativa amplamente utilizada para contornar esse problema. Este é uma ferramenta que fornece grande ajuda na interpretação de resultados espectroscópicos e hoje em dia é um dos métodos utilizados para determinação da configuração absoluta através de cálculos de propriedades quirópticas, como por exemplo, o dicroísmo circular eletrônico (ECD, do inglês *electronic circular dichroism*) (SANTORO et al., 2018).

A técnica de ECD é capaz de determinar a AC de uma molécula desde que esta seja quiral, não racêmica contendo pelo menos um grupo cromóforo com absorção entre 170–1300 nm e sua teoria é baseada na diferença da absorção da luz circular polarizada para direita e esquerda, tendo como resultado bandas negativas e positivas de absorção devido ao *efeito Cotton* (PESCITELLI; DI BARI; BEROVA, 2011; VÁZQUEZ, 2017). Aliado com ferramentas computacionais, o espectro experimental do ECD pode ser comparado com o espectro teórico, obtido muitas vezes pela DFT com boa precisão (LI; FERREIRA; DING, 2010).

Quando não há grupos cromóforos na molécula a AC pode ser determinada por métodos relativos, como por exemplo, usando reagentes de derivatização quiral ou agentes de solvatação quiral, onde o reagente enantiomericamente puro, ligado ou

associado à molécula, provoca mudanças no ambiente químico dos espectros de RMN, podendo ter sua CA estabelecida (WENZEL, 2017).

1.5 Parâmetros de comparação do cálculo teórico com os experimentais: Como os dados se encaixam?

Nos cálculos mecânico quânticos de RMN, a identificação da estrutura correta é feita pela comparação dos dados experimentais com os fornecidos pela teoria por meio de parâmetros estatísticos. Parâmetros básicos, cujo cálculo é feito de maneira mais simples podem ser utilizados para a escolha da melhor estrutura. Sendo eles:

- Coeficiente de correlação (R^2), o qual é obtido ao plotar o gráfico dos deslocamentos químicos teóricos pelos experimentais.

- Erro médio absoluto (MAE, do inglês mean absolute error), o qual é dado pela fórmula:

$$MAE = \frac{\sum |\delta_{\text{calc}} - \delta_{\text{exp}}|}{N}$$

Em que, N corresponde ao número de deslocamentos químicos usados na comparação.

- Erro médio absoluto corrigido (CMAE, do inglês corrected mean absolute error), o qual é dado pela fórmula:

$$CMAE = \frac{\sum |\delta_{\text{corr}} - \delta_{\text{exp}}|}{N}$$

Em que, N corresponde ao número de deslocamentos químicos usados na comparação e $\delta_{\text{corr}} = \frac{(\delta_{\text{calc}} - \text{intercepto})}{\text{Inclinação}}$. A inclinação da reta e o intercepto são obtidos ao plotar os dados dos deslocamentos teóricos pelos dados experimentais.

Quanto maior o valor de R^2 e menores valores de MAE e CMAE, maior a probabilidade da estrutura ser a candidata. Contudo, em casos onde os deslocamentos químicos são muito similares pode ocorrer problemas na identificação da estrutura candidata e novos parâmetros mais robustos e de alta complexidade matemática são mais indicados para a comparação das estruturas (GRIMBLAT; SAROTTI, 2016).

Smith e Goodman criaram dois parâmetros mais robustos, cuja matemática é um pouco mais complicada e diferenciam-se na quantidade de dados experimentais. O parâmetro CP3² é capaz de comparar dois espectros experimentais com duas estruturas possíveis concomitantemente (SMITH; GOODMAN, 2009), já o DP4³ é capaz de comparar um único dado experimental com duas ou mais estruturas candidatas (SMITH; GOODMAN, 2010). Esses parâmetros são disponibilizados gratuitamente pelos criadores na página do grupo de pesquisa. Quanto maior os valores de probabilidade DP4 e valores positivos de CP3, como também maior valor de probabilidade CP3, mais confiável será de determinada estrutura ser a candidata.

2 Justificativa

Os butenolídeos, diante do que foi destacado anteriormente, são promissores no desenvolvimento de novos compostos bioativos devido ao amplo espectro biológico que estes apresentam, tendo um espectro biológico estendido desde atividades farmacológicas a atividades no âmbito agroquímico, sendo então importante a síntese e caracterização inequívoca desses compostos para uso na sociedade, assim como também para seu uso como blocos construtores em outras reações cujo produto tenha como fração uma γ -lactona.

Como não há trabalhos extensos na literatura sobre a síntese de butenolídeos e seus estudos teóricos das configurações relativas e absolutas, justifica-se neste trabalho a síntese de dois butenolídeos preparados por meio de uma adição assimétrica de Michael e o estudo das configurações relativa e absoluta destes produtos, utilizando o cálculo teórico como ferramenta complementar na elucidação estrutural dos mesmos.

3 Objetivos

3.1 Objetivo Geral

O presente trabalho visa à síntese de moléculas quirais que são conhecidas na literatura por serem de uma classe de compostos com amplo espectro biológico, assim como estabelecer suas configurações relativas e absolutas por meio de cálculo teórico,

² Ferramenta disponível em: <http://www-jmg.ch.cam.ac.uk/tools/nmr/CP3.html>

³ Ferramenta disponível em: <http://www-jmg.ch.cam.ac.uk/tools/nmr/DP4/>

contribuindo para o desenvolvimento científico na área de elucidação estrutural, a qual desempenha um importante papel na síntese de novos compostos.

3.2 Objetivos específicos

- Sintetizar γ -lactonas quirais
- Fazer o estudo teórico das configurações relativas (por RMN) e absolutas (por ECD)
- Analisar os dados teóricos e comparar com os dados experimentais
- Fazer a identificação estrutural

4 Metodologia

4.1 Metodologia geral

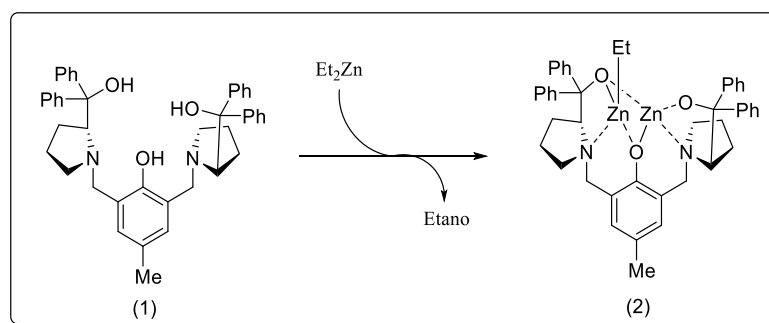
THF foi seco refluxando o mesmo em fios de sódio na presença de benzofenona como indicador. Após o refluxo, o mesmo foi destilado e armazenado em peneira molecular de 4Å. Todos os reagentes foram comprados de fornecedores comerciais, exceto furan-2(5*H*)-ona que provêm de trabalhos anteriores do grupo de pesquisa, sendo preparada a partir do furfuraldeído de acordo com a metodologia publicada por Näsman (NÄSMAN, 1990). A reação foi monitorada por cromatografia de camada delgada (CCD) pré-revestidas de sílica gel (POLYGRAM® SIL G/UV₂₅₄) usando como revelador a vanilina assim como foi também monitorada por câmara de UV (ALVARENGA; SALIBA; MILAGRES, 2005). A purificação dos compostos foi feita por coluna cromatográfica utilizando como fase estacionária sílica-gel (60-230 Mesh, SIGMA-ALDRICH) e eluente apropriado especificado na metodologia da síntese. Os compostos sintetizados neste trabalho foram caracterizados por técnicas espectroscópicas de ressonância magnética nuclear de ¹H, ¹³C e técnicas bidimensionais de RMN utilizando o aparelho BRUKER 400 MHz (Departamento de Química - UFMG) e como solvente foi utilizado o clorofórmio deuterado (CDCl₃). Os valores de deslocamento químicos foram reportados em relação ao TMS. Os espectros no infravermelho foram obtidos no espectrômetro VARIAN 660-IR equipado com Gladi-ATR (Departamento de Química – UFV). Os espectros de ECD foram obtidos no espectrômetro JASCO J-815 utilizando como solvente acetonitrila, cubeta de 10 mm a 25 °C. Os espectros de massas de baixa resolução para os dois diastereoisômeros

nas mesmas condições, obtidos no equipamento CG-EM SHIMADZU GCMS-QP5050A (Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos - LASA) utilizando coluna capilar (30 m x 0,25 mm x 0,25 μ m) SPB-5. A temperatura do injetor e da coluna foi fixada em 290 °C. Hélio foi utilizado como gás carreador à pressão de 88,7 kPa e a vazão da coluna foi de 1,6 mL/min. Pontos de fusão dos produtos foram determinados em aparelho MQAPF-302 MICROQUÍMICA (Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos - LASA) com temperatura não corrigida.

4.2 Síntese da 5-(1-fenil-2-nitroetil)-furan-2(5*H*)-ona (4)

A síntese do butenolídeo (4) foi baseada na metodologia do trabalho publicado por Trost (TROST; HITCE, 2009).

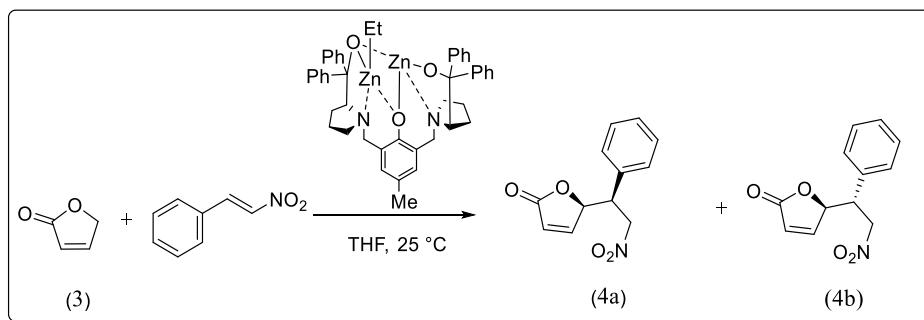
i) Preparo do catalisador



Esquema 2: Preparo do catalisador utilizado na reação de adição de Michael.

A um frasco vedado e sob atmosfera de nitrogênio a solução do enantiômero (*S,S*) do BisProFenol (1) (400 mg; 0,6 mmol) em THF anidro (6,25 mL) foi tratada com 1,0 mol.L⁻¹ de solução de dietilzinco em hexano (1,25 mL; 1,2 mmol) gota a gota. A mistura resultante foi agitada por 20 minutos e em seguida imediatamente usada na reação como uma solução de 0,08 mol.L⁻¹ (2).

ii) Síntese da 5-(1-fenil-2-nitroetil)furan-2(5*H*)-ona (4)



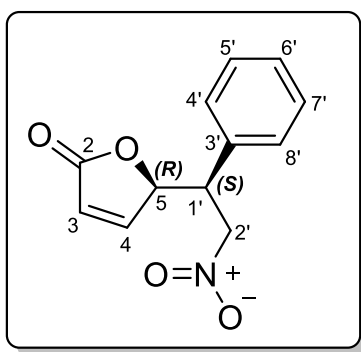
Esquema 3: Reação de adição de Michael ao *trans*-β-nitroestireno.

A um frasco de penicilina foi colocado *trans*-β-nitroestireno (0,950 g; 6,3 mmol), feito vácuo e colocado sob atmosfera de nitrogênio. THF anidro (18,7 mL) e a solução do catalisador (6,2 mL; 0,63 mmol) foram adicionadas sucessivamente, seguido da furan-2(5*H*)-ona (0,9 mL; 0,01 mol).

A suspensão resultante foi agitada a temperatura ambiente e acompanhada por CCD (hexano:EtOAc 9:1) por 22h. Após esse período a mistura foi então diluída com EtOAc (50 mL), filtrada em uma camada de celite e lavada com água (62,5 mL). A fase aquosa foi extraída três vezes com EtOAc (3 x 62,5 mL) e os extratos orgânicos foram combinados e secos com MgSO₄ anidro, filtrado e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi então purificado em coluna cromatográfica de sílica gel eluída com hexano: EtOAc 1,5:1.

Depois da primeira coluna, a mistura de isômeros resultantes foi novamente purificada em coluna cromatográfica de sílica gel eluída com hexano: EtOAc 1,5:1. Depois de 24h, cristais foram formados da mistura (**4a+4b**) obtida da segunda coluna, os quais foram lavados com éter dietílico obtendo os cristais puros do diastereoisômeros **4b**. O rendimento de **4a** e **4b** foram de 23% (349,1 mg) e 14% (208,7 mg), respectivamente.

Produto 1: (*R*)-5-((*S*)-1-fenil-2-nitroetil)furan-2(5*H*)-ona (**4a**)



CCD: *R_f* = 0,48 (Hexano:EtOAc 1,5:1)

ASPECTO FÍSICO: Sólido amarelado

TEMPERATURA DE FUSÃO: 119,9 – 122,7 °C (Literatura: 113 °C, mistura dos diastereoisômeros)

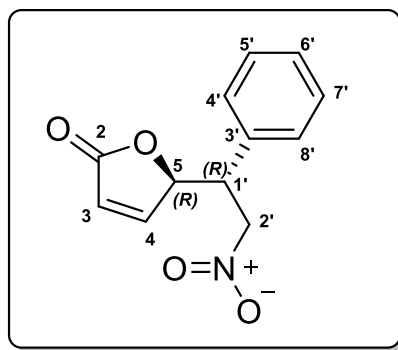
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 171,6 (C2), 154,0 (C4), 134,5 (C3'), 129,6 (C5' e C7'), 129,1 (C6'), 127,9 (C4' e C8'), 122,8 (C3), 83,0 (C5), 76,8 (C2'), 48,1 (C1')

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,34 – 7,44 (m, 3H, H5', H6' e H7'), 7,25 – 7,30 (m, 2H, H4' e H8'), 7,18 (dd, $J_{4,5} = 5,7$ Hz e $J_{4,3} = 1,7$ Hz, 1H, H4), 6,18 (dd, $J_{3,4} = 5,7$ Hz e $J_{3,5} = 1,7$ Hz, 1H, H3), 5,21 (ddd, $J_{5,1'} = 9,0$ Hz e $J_{5,4} = J_{5,3} = 1,7$ Hz, 1H, H5), 4,95 (dd, $J_{2'b,2'a} = 13,3$ Hz e $J_{2'b,1'} = 5,3$ Hz, 1H, H2'b), 4,82 (dd, $J_{2'a,2'b} = 13,3$ Hz e $J_{2'a,1'} = 9,0$ Hz, 1H, H2'a), 3,62 (ddd, $J_{1',5} = J_{1',2'a} = 9,0$ Hz e $J_{1',2'b} = 5,3$ Hz, 1H, H1')

m/z (IE, 70 eV): 233 (0,16 M⁺, C₁₂H₁₁NO₄), 186 (15), 150 (36), 104 (99), 55 (100)

IV (ATR) v: 3092 (C_{sp2}-H), 2922 (C_{sp3}-H), 1788 e 1749 (C=O), 1602 (C=C), 1548 (N=O), 1156 e 1086 (=C-O-C), 893 (C-N).

Produto 2: (*R*)-5-((*R*)-1-fenil-2-nitroetil)furan-2(5*H*)-ona (**4b**)



CCD: *R_f* = 0,39 (Hexano:EtOAc 1,5:1)

ASPECTO FÍSICO: Cristal transparente

TEMPERATURA DE FUSÃO: 152,2 – 153,4 °C (Literatura: 113 °C, mistura dos diastereoisômeros)

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 171,8 (C2), 153,4 (C4), 132,5 (C3'), 129,2 (C5' e C7'), 128,8 (C6'), 128,3 (C4' e C8'), 123,1 (C3), 81,9 (C5), 75,8 (C2'), 46,0 (C1')

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,27 – 7,35 (m, 4H, H4, H5', H7' e H6'), 7,11 – 7,19 (m, 2H, H4' e H8'), 5,93 (dd, $J_{3,4} = 5,8$ Hz e $J_{3,5} = 2,0$ Hz, 1H, H3), 5,36 – 5,40 (m, 1H, H5), 4,98 (dd, $J_{2'b,2'a} = 13,7$ Hz e $J_{2'b,1'} = 7,6$ Hz, 1H, H2'a), 4,82 (dd, $J_{2'a,2'b} = 13,7$ Hz e $J_{2'a,1'} = 7,6$ Hz, 1H, H2'b), 4,05 (ddd, $J_{1',2'a} = 7,6$ Hz e $J_{1',2'b} = 3,2$ Hz, 1H, H1')

EM (IE, 70 eV) m/z (%): 233 (0,15 M⁺, C₁₂H₁₁NO₄), 186 (13), 150 (38), 104 (93), 55 (100)

IV (ATR) v: 3106 (C_{sp2}-H), 2919 (C_{sp3}-H), 1772 e 1737 (C=O), 1600 (C=C), 1546 (N=O), 1167 e 1105 (=C-O-C), 884 (C-N).

4.3 Metodologia computacional

Busca conformacional

A busca da distribuição de confôrmers para todas as estruturas candidatas foi realizada usando Potenciais Otimizados para Simulação de Líquidos (OPLS3, do inglês Optimized Potentials for Liquid Simulations) (HARDER et al., 2016; JORGENSEN; TIRADO-RIVES, 1988) no software Maestro 2018-1 (Maestro Versão 11.5.011) (SCHRÖDINGER, 2019). Os parâmetros para reproduzir as propriedades termodinâmicas do estado líquido para moléculas orgânicas pequenas foram otimizados no modelo de campo de força OPLS3. O campo de força OPLS3 inclui geração sistemática de parâmetros torsionais que faltavam anteriormente em versões anteriores do campo de força. A “Janela de energia para salvar estruturas” foi mantida em 5,02 kcal mol⁻¹, “100 etapas por ligação rotativa” e o “Número máximo de etapas” foi 1000. O número de confôrmers encontrados para as estruturas (*R*)-5-((*R*)-1-fenil-2-nitroetil)furan-2(5*H*)-ona, (*R*)-5-((*S*)-1-fenil-2-nitroetil)furan-2(5*H*)-ona, (*S*)-5-((*R*)-1-fenil-2-nitro etil)furan-2(5*H*)-ona, e (*S*)-5-((*S*)-1-fenil-2-nitroetil)furan-2(5*H*)-ona foram 12, 10, 10, e 12, respectivamente.

MAE

Para os cálculos de MAE, as geometrias, frequências e tensores de blindagem da RMN foram calculados para todos os confôrmers no software Gaussian 16 (FRISCH, et al., 2016) utilizando o nível de teoria mPW1PW91/6-311G(d)//M06-2X/6-31+G(d,p). As estruturas com menos de 4 kcal a partir do confôrmers mais estável, foram otimizadas com o CalcFC keyword, o qual especifica que as constantes de forças fossem computadas no primeiro ponto usando o método atual. O CalcFC keyword foi utilizado para evitar aproximações na construção na segunda matriz derivada (Hessian matriz). Portanto, a melhor matriz Hessian é construída no início dos cálculos e seguido por predição das estruturas energeticamente mais favoráveis otimizando a estrutura molecular por meio do próximo mínimo local nas superfícies potenciais de energia. Os confôrmers que apresentaram a mesma energia relativa foram visualmente comparados usando o software GaussView 6.0 para confirmar se eles eram estruturalmente diferentes. Quando dois confôrmers apresentaram a mesma energia relativa e eram visualmente idênticos no GaussView, um deles foi descartado para evitar dupla contribuição da mesma estrutura. Os fatores de ponderação de

Boltzmann foram calculados a partir das energias livres relativas obtidas a partir dos cálculos de frequência.

As constantes de blindagem foram ponderadas com a média de Boltzman para cada núcleo de cada confômero isolado. Os desvios químicos foram então calculados de acordo com a equação $\delta_{calc}^x = \frac{\sigma^0 - \sigma^x}{1 - \sigma^0/10^6}$, onde δ_{calc}^x é o deslocamento químico calculado para os x núcleos (em ppm), σ^x é a constante de blindagem para o núcleo x e σ^0 é a constante de blindagem para cada núcleo de carbono ou próton em tetrametilsilano (TMS), o qual é obtido usando o mesmo nível de teoria ($^1\text{H} = 32.1512$; $^{13}\text{C} = 189.0490$).

Os tensores ponderados foram obtidos a partir das frações molares aplicadas aos tensores de blindagem da RMN calculados para cada núcleo de cada confômero isolado. A ponderação de Boltzmann dos tensores de blindagem médios para cada estrutura candidata foi obtida por adição dos tensores ponderados através de todos os confômeros.

O MAE foi calculado fazendo a diferença entre o deslocamento químico calculado (δ_{calc}) e o experimental (δ_{exp}) médio de todos os núcleos ($\sum_n |\delta_{calc} - \delta_{exp}|/n$).

CP3

Os deslocamentos químicos obtidos para os cálculos de MAE foram também usados nas análises de CP3. Os deslocamentos químicos calculados e experimentais de RMN de ^1H foram transferidos para ferramenta CP3 localizada em <http://www-jmg.ch.cam.ac.uk/tools/nmr/CP3.html>.

ECD

As geometrias foram otimizadas para os seis confômeros usando o software Gaussian 16 utilizando o nível de teoria APFD/6-311+G(2d,p) e o espectro eletrônico foi obtido utilizando o mesmo conjunto de bases com acetonitrila como solvente. Os fatores de Boltzmann obtidos para os confômeros menos estáveis (sétimo e o seguinte) foram menores que 0,01%. Portanto, a contribuição para a aparência final da curva não é relevante se todos os confômeros viáveis foram considerados nos cálculos de ECD. Considerando todos os confômeros (44 confômeros para as 4 estruturas candidatas) teria feito o cálculo do dicróismo circular eletrônico mais custoso sem nenhuma modificação relevante no espectro resultante.

A força rotacional de cada estado eletrônico obtido a partir do cálculo dependente do tempo (TD) foi usada para modular o espectro. As curvas ECD experimentais foram registadas em um CD espectrômetro JASCO J-815. Cada composto foi analisado a uma concentração de 0,1 mg/mL utilizando acetonitrila como solvente, feito em temperatura ambiente no comprimento de cela de 10 mm e intervalo de medida de 225 – 280 nm.

As informações das análises foram salvas em formato txt e os espectros foram abertos no software Origin (ORIGINLAB, 2017). Os dados foram processados utilizando a opção: “análise” > “processamento de sinais” > “suavização” > “abrir diálogo” e selecionando o método FFT (Fast Fourier Transform) Filter, na opção “janela de pontos” foi selecionado 136 pontos de janela.

Para os espectros calculados, os resultados foram processados no software GaussView 06, todos os seis confôrmeros de cada estrutura candidata foram abertos como um “único novo grupo de moléculas”. No menu resultados, na opção UV, os espectros de ECD foram plotados clicando em “plotagem” e em seguida em “mistura de espectros”. Na opção “editor de misturas” a coluna “pesos” foi atribuída às “populações de Boltzmann”. Na região de “combinação”, no menu “estilo de plotagem” a opção “curva” foi selecionada. Depois disso, na coluna “estilo” foi selecionado a opção “nenhum” para cada confôrmero. Ainda dentro do menu de plotagem, nas propriedades a escala no eixo x foi fixada no intervalo de medida de 225 - 280 nm e no eixo y em -8 a 8 $\Delta\epsilon$ (10^{-40} esu²cm²) para estruturas *R,R* (4b) e *S,S* (4b') e -4 a 4 $\Delta\epsilon$ (10^{-40} esu²cm²) para as estruturas *R,S* (4a) e *S,R* (4a'). Os resultados foram salvos no formato txt e os arquivos foram abertos no software Origin e combinados com as curvas experimentais.

Os gráficos (experimentais e teóricos) foram abertos em diferentes planilhas, os resultados da curva experimental suavizada foram plotados e, posteriormente um novo eixo à direita foi introduzido (Gráfico > nova camada > ligado à direita Y). Na área do gráfico, o menu configuração de plotagem foi selecionado clicando com o botão direito do mouse na área, as curvas teóricas foram introduzidas selecionando-se os dados teóricos, e as escalas dos eixos y dos dois gráficos foram fixadas na mesma faixa.

5 Resultados e discussão

Como já foi introduzido, lactonas são conhecidas por sua ampla bioatividade e entre as suas utilidades sintéticas das lactonas, pode-se incluir a adição de Michael, onde blocos construtores excelentes são formados a partir de um aceptor apropriado. Podemos citar como um dos muitos exemplos existentes a reação assimétrica de Michael organocatalizada onde um enantiômero é formado em excesso em relação ao outro.

Neste trabalho, a reação do *trans*- β -nitroestireno com a furan-2(5*H*)-ona na presença do complexo de zinco (*S,S*)-Bis-ProFenol forneceu dois diastereoisômeros separados por coluna cromatográfica. A presença de dois centros estereogênicos na molécula permite a existência de quatro produtos (Figura 2) e o excesso enantiomérico é um resultado da catálise assimétrica externa.

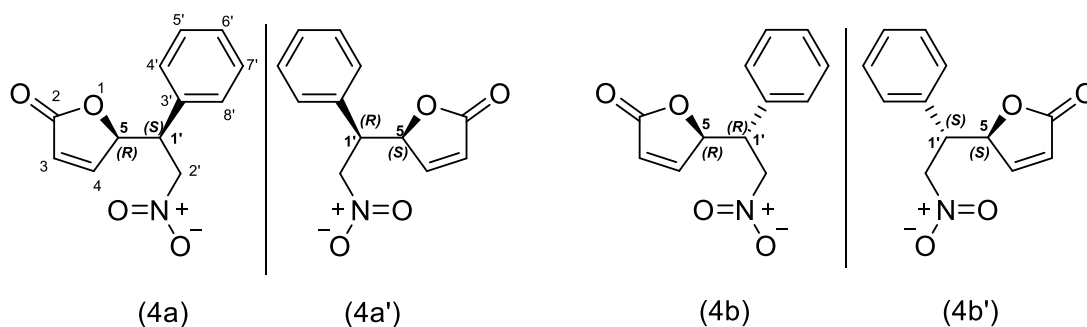
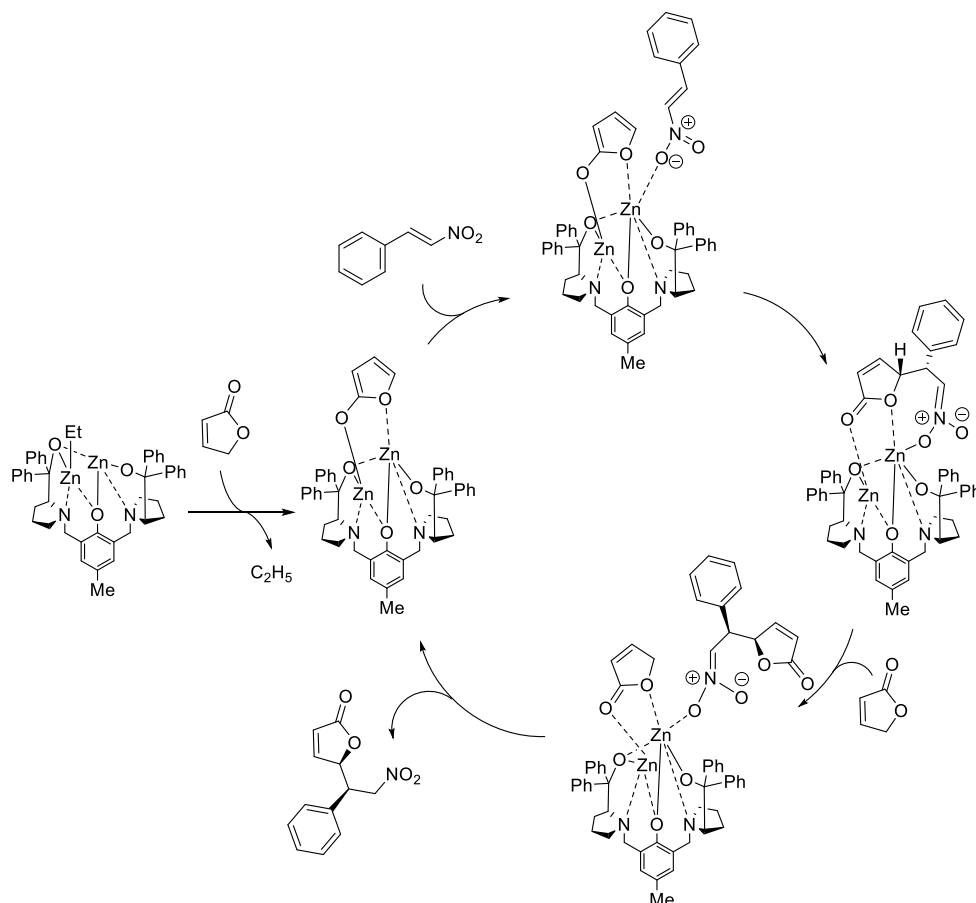


Figura 2: Possíveis produtos formados a partir da adição de Michael entre *trans*- β -nitroestireno e a furan-2(5*H*)-ona.

Uma tentativa do mecanismo para essa reação foi proposto por Trost e Hitce através de um ciclo catalítico que pode ser visto no Esquema 4 (pág. 17). O catalisador dinuclear de zinco age tanto como uma base de Brönsted como um ácido de Lewis, permitindo a abstração do hidrogênio ácido, formando o enolato que se coordena ao zinco, como também permite a coordenação do aceptor de Michael ao outro átomo de zinco da estrutura. A nova ligação carbono-carbono é formada e ocorre a transferência de prótons com a entrada de outra molécula do nucleófilo liberando o produto e completando o ciclo catalítico.



Esquema 4: Ciclo catalítico proposto por Trost (TROST; HITCE, 2009) para reação de adição assimétrica de Michael ao *trans*- β -nitroestireno.

Para a elucidação estrutural de cada produto sintetizado foram feitas técnicas rotineiras de elucidação a fim de comprovar a síntese. Primeiramente, foram analisados os espectros desses produtos no infravermelho (Figura 3, pág. 18). O estiramento referente ao grupo C-H_{sp2} foi observado para o produto **4a** em 3092 cm⁻¹, já para o produto **4b** esse estiramento encontra-se em 3106 cm⁻¹. Quando tem-se a presença de um hidrogênio α a carbonila é possível observar duas bandas para o estiramento C=O devido a ressonância de Fermi (BARBOSA, 2013). Para esses compostos essas bandas são observadas em 1788 e 1749 cm⁻¹ para o produto **4a** e em 1772 e 1737 cm⁻¹ para o produto **4b**. O estiramento em 1602 para o produto **4a** e em 1600 cm⁻¹ para o produto **4b** refere-se ao estiramento C=C desses produtos. Já o estiramento N=O do grupo nitro é observado em 1548 para o produto **4a** e em 1546 cm⁻¹ para o produto **4b**.

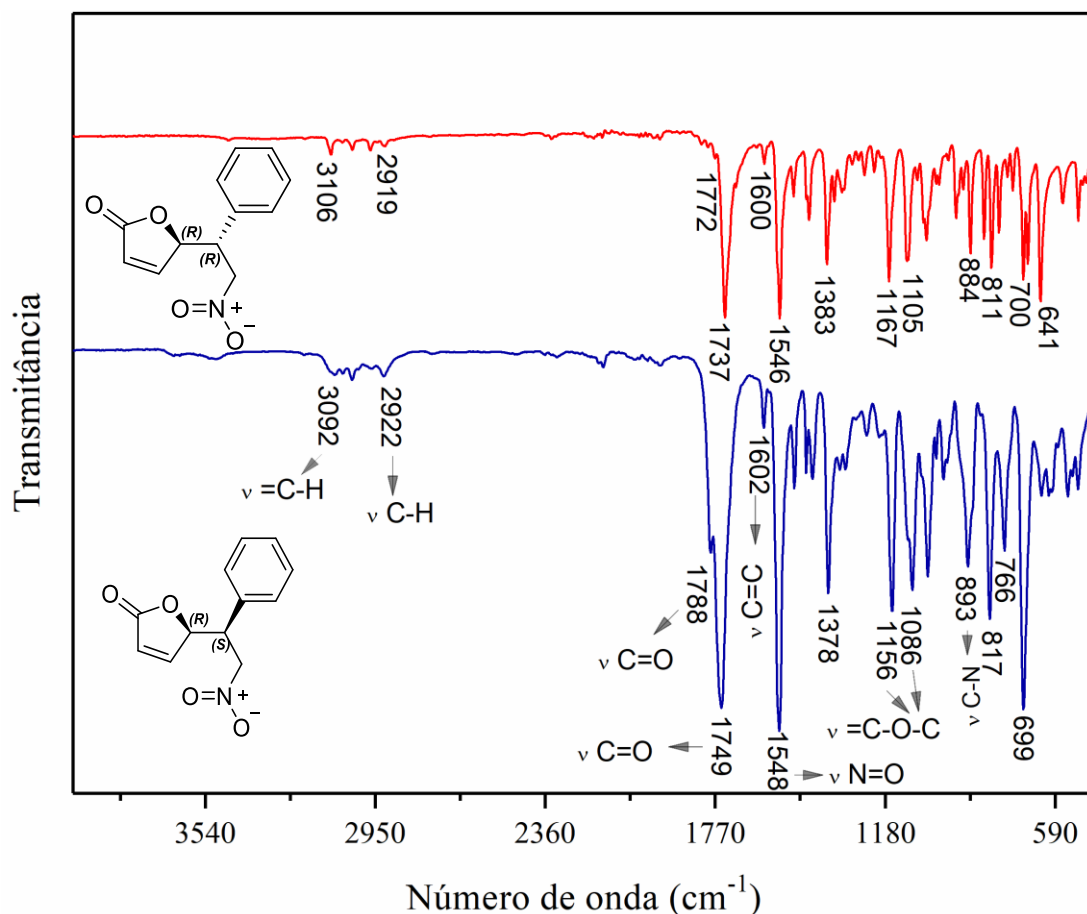


Figura 3: Espectro no infravermelho (ATR) dos dois produtos da Adição de Michael. Linha vermelha indica o produto **4b** e linha azul indica o produto **4a**.

Ao analisar os produtos por CG-EM, observou-se que os dois produtos apresentam tempos de retenção muito próximos. O produto **4a**, por essa técnica apresentou um tempo de retenção de 14,031 e o produto **4b** 14,033. Nos espectros de massa é possível observar o mesmo padrão de fragmentação para os dois produtos, mudando apenas a intensidade relativa das m/z em 104 e 186 (Figura 4, pág. 19).

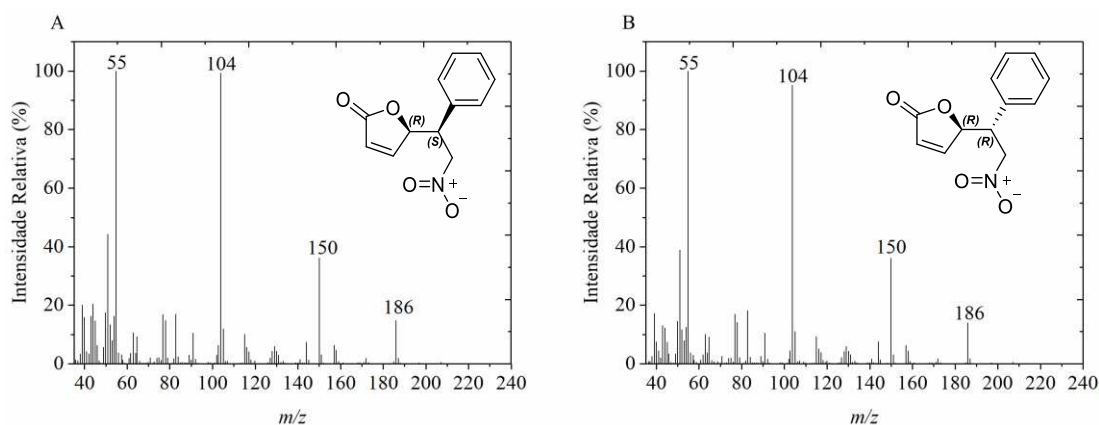


Figura 4: Espectros de massas (IE 70 eV) dos dois produtos da Adição de Michael do produto **4a** (A) e do produto **4b** (B).

Em ambos os espectros observa-se a ausência do pico do íon molecular. Uma proposta de fragmentação foi feita a fim de explicar esses picos característicos e pode ser visualizado na Figura 5 (pág. 20). Em princípio, a perda de uma molécula de ácido nitroso leva ao íon de m/z 186. Normalmente na fragmentação de moléculas contendo o grupo nitro o íon molecular é ausente devido à perda desse grupo, porém nesse caso a perda de uma molécula neutra é mais favorável e explica a ausência do M^+ .

Geralmente os fragmentos obtidos de rearranjos são reconhecidos pelo tipo de fragmentação. Em uma fragmentação sem rearranjo de m/z par o esperado seria um fragmento de m/z ímpar. Quando uma fragmentação de m/z par ocasiona um fragmento de m/z par há um indicativo de rearranjo (SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2006). O íon par de m/z 104 pode ser obtido partindo-se do íon par em m/z 150 da lactona que ao passar por três rearranjos e subsequente perda do grupo nitro, originando o pico de m/z par em 104. Já o íon em m/z 150 é obtido da quebra heterolítica do grupo ligado ao carbono 5.

O pico base em m/z 55 origina-se da perda de CO do íon de m/z 83, que por sua vez originou-se da quebra homolítica do grupo ligado ao carbono 5 da lactona.

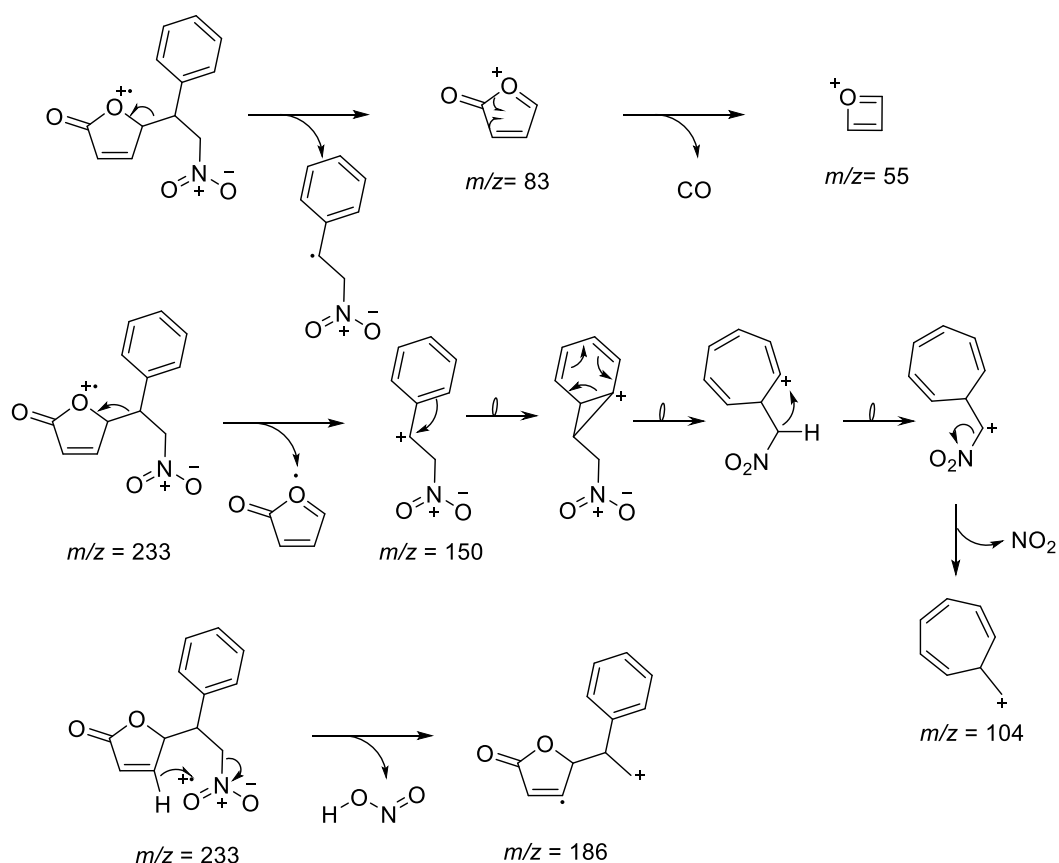


Figura 5: Proposta de fragmentação (IE 70 eV) para os picos observados dos produtos da Adição de Michael para os dois produtos.

As duas técnicas anteriores dão indícios da síntese dos produtos esperados.

Para determinação das configurações relativas dois diastereoisômeros candidatos foram analisados, sendo eles o (*R*)-5-((*S*)-1-fenil-2-nitroetil)furan-2(5*H*)-ona e (*R*)-5-((*R*)-1-fenil-2-nitroetil)furan-2(5*H*)-ona. Subsequentemente todos os quatro estereoisômeros foram analisados para determinar a configuração absoluta. Atribuir qual é qual poderia requerer cristalização para análise de raios-X ou degradação química e derivatização. Contudo neste trabalho, as configurações relativas e absolutas foram determinadas com a ajuda de cálculos teóricos.

Os espectros experimentais de RMN de ^{13}C e ^1H para os diastereoisômeros isolados **4a** e **4b** a partir da reação de Michael estão apresentados de forma mais ampla nas páginas 23, 27, 32, 33. Porém, para uma análise visual da similaridade dos espectros, os mesmos foram sobrepostos e podem ser vistos na Figura 6 (pág. 21).

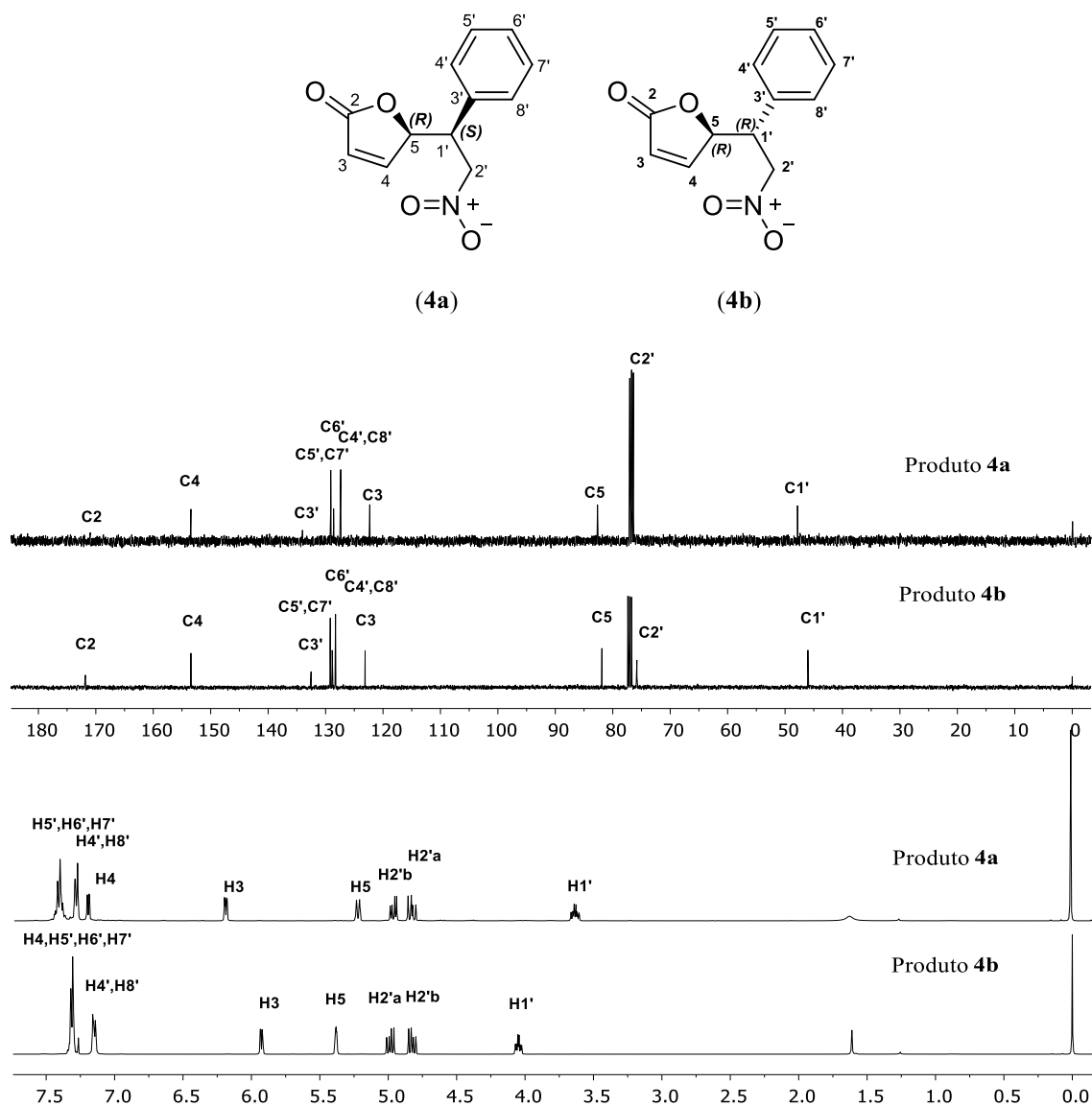


Figura 6: Espectros de RMN de ^{13}C e ^1H NMR para os produtos **4a** and **4b** (CDCl_3 , 25 °C).

No RMN de ^1H do produto **4a** (Figura 7, pág. 23), o duplo duplete em δ 7,18 foi atribuído ao hidrogênio olefínico H4. Essa multiplicidade é observada devido ao acoplamento vicinal entre os hidrogênios H4 e H3 com $J = 5,7$ Hz e também devido ao acoplamento desse hidrogênio com o hidrogênio H5 com $J = 1,7$ Hz.

O duplo duplete em δ 6,18 foi atribuído ao segundo hidrogênio olefínico H3 que acopla com H4 com $J = 5,7$ Hz e também acopla a longa distância devido a tensão da molécula com H5 com $J = 1,7$ Hz. O multiplete em δ 7,34 – 7,44, integrado para três hidrogênios foi atribuído aos hidrogênios aromáticos H5', H6' e H7'. O multiplete seguinte em δ 7,25 – 7,30 integrado para dois hidrogênios foi atribuído aos hidrogênios

H4' e H8'. A atribuição do multipletto em $\delta 7,25 - 7,30$ foi confirmada por correlação com C1' ($^3J_{CH}$) observado no espectro de HMBC (Figura 10, pág. 26).

Os duplo dupletos em $\delta 4,95$ e $4,82$ ppm foram atribuídos aos hidrogênios diastereotópicos adjacentes ao grupo nitro H2'b e H2'a. A presença de um centro estereogênico ao lado desses hidrogênios faz com que ocorra o acoplamento geminal dos mesmos com $J = 13,3$ Hz e também o acoplamento vicinal com H1' com $J = 9,0$ e $J = 5,3$ Hz, resultando no duplo dupletto observado para estes sinais.

O aparente triplete de dupletto em $\delta 3,62$ foi atribuído ao hidrogênio H1'. A multiplicidade desse sinal surge devido ao acoplamento de H1' com H2'a e H5 com mesma constante de acoplamento $J = 9,0$ Hz, gerando um triplete aparente e não o duplo dupletto. Por sua vez o triplete aparente se desdobra em dois devido o acoplamento de H1' com H2'b com $J = 5,3$ Hz gerando o aparente triplete de dupletto.

Os deslocamentos químicos dos sinais do produto **4b** são ligeiramente diferentes dos sinais do produto **4a**, mas com as mesma multiplicidades, exceto para a multiplicidade do hidrogênio H5 e H4. Então para o produto **4b** serão tratadas apenas as diferenças observadas no espectro de RMN de 1H .

Para o produto **4a**, H5 é observado como um aparente dupletto de triplete em $\delta 5,21$. Esta multiplicidade é observada devido ao acoplamento vicinal com H4 ($J = 1,7$ Hz) e H1' ($J = 9,0$ Hz) e um acoplamento a longa distância com H3 ($J = 1,7$ Hz). Contudo, o sinal para o hidrogênio H5 no produto **4b** (Figura 11, pág. 27) apresentou como multiplicidade um multipletto com deslocamento químico de $\delta 5,36 - 5,40$.

Uma outra diferença importante entre estes dois espectros é o sinal atribuído para o hidrogênio H4. No espectro do produto **4b**, ao contrário do espectro para o produto **4a**, o sinal do próton olefínico coincide com os sinais dos hidrogênios aromáticos H5', H6' e H7'. Esta atribuição foi fundamentada pela análise da correlação do sinal em $\delta 7,27 - 7,35$ (H4) com C4, observado no espectro de HMQC (Figura 12, pág. 28)

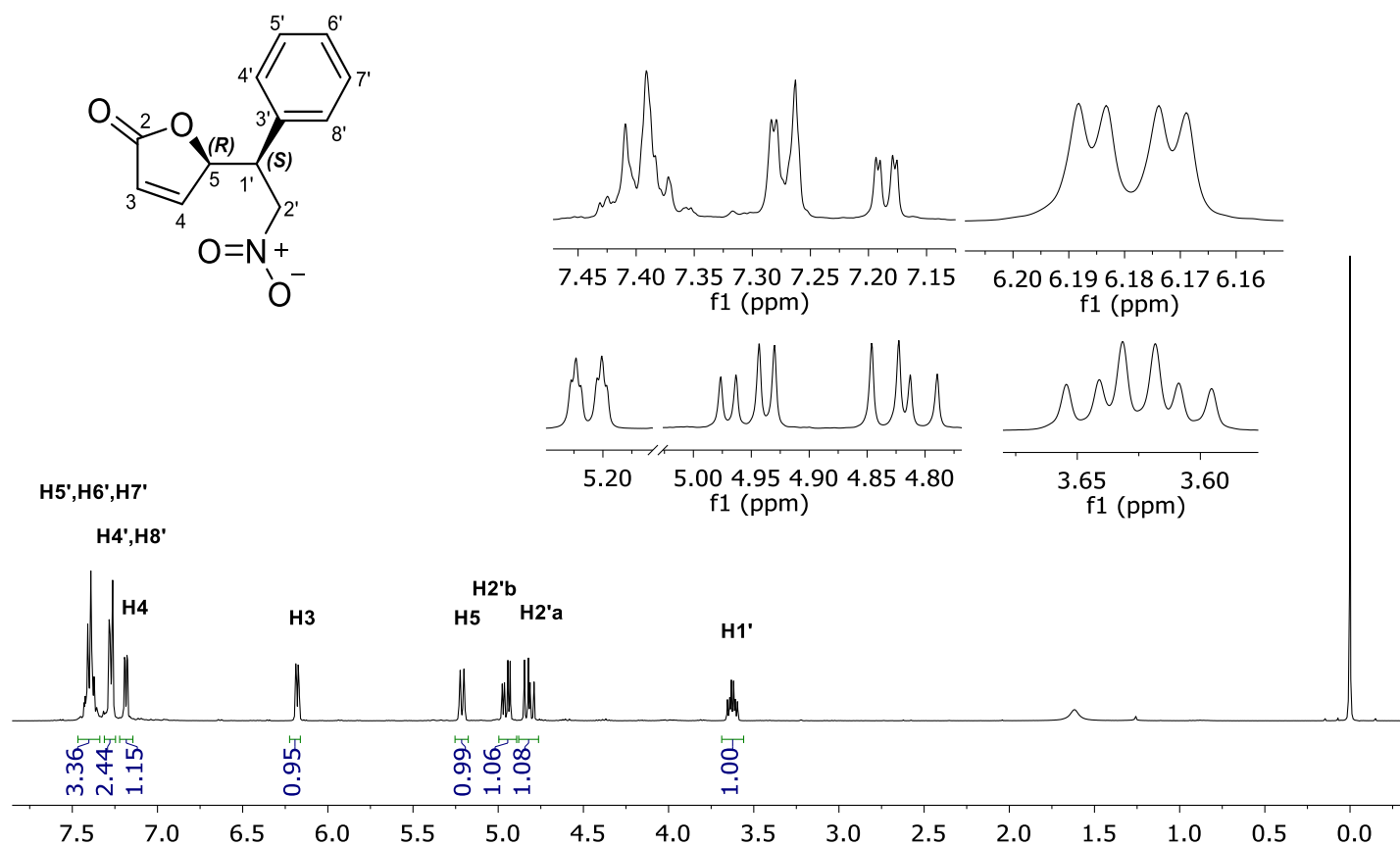


Figura 7: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz; CDCl₃) do composto **4a**.

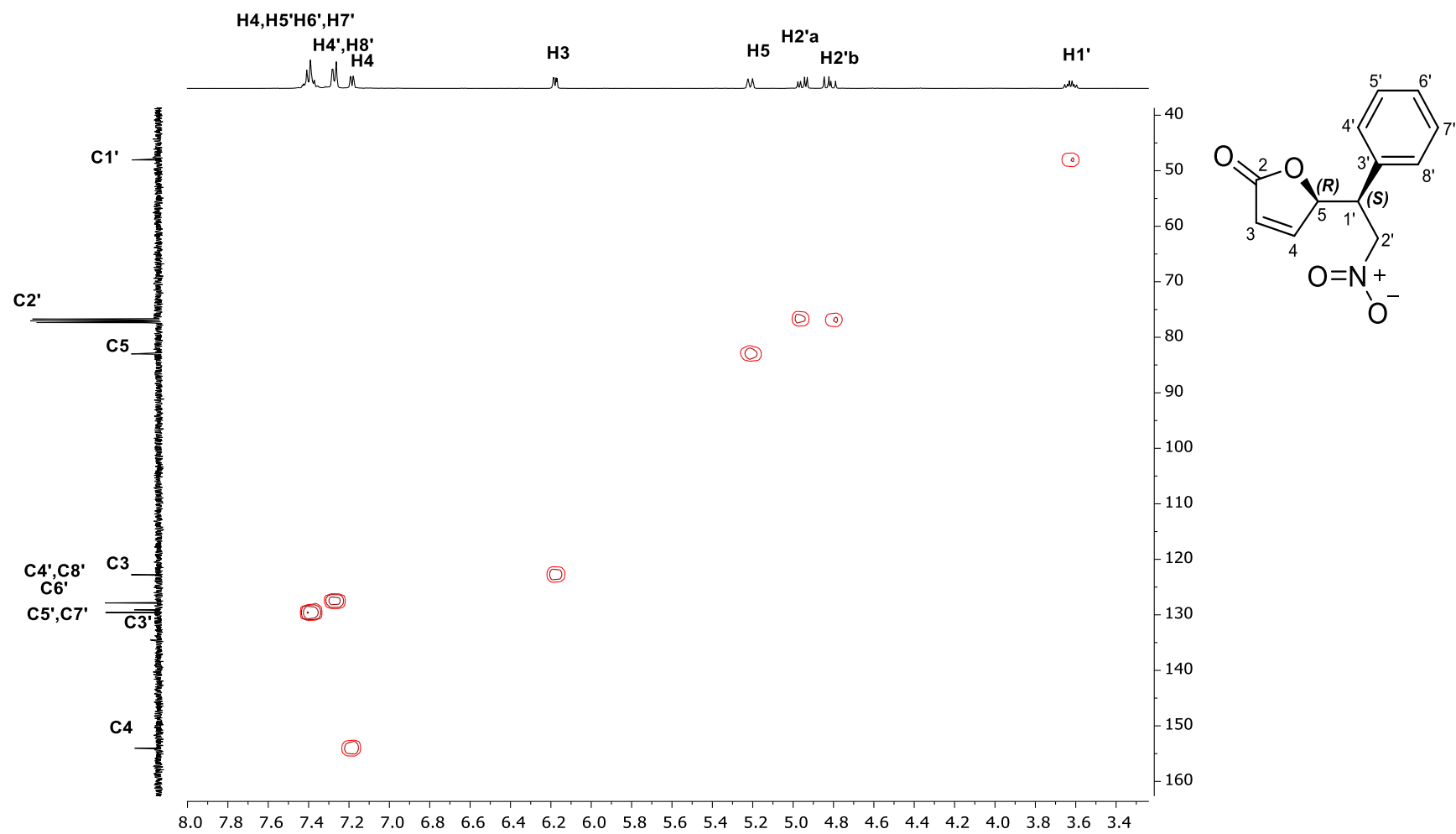


Figura 8: Mapa de contorno HMQC do produto **4a**.

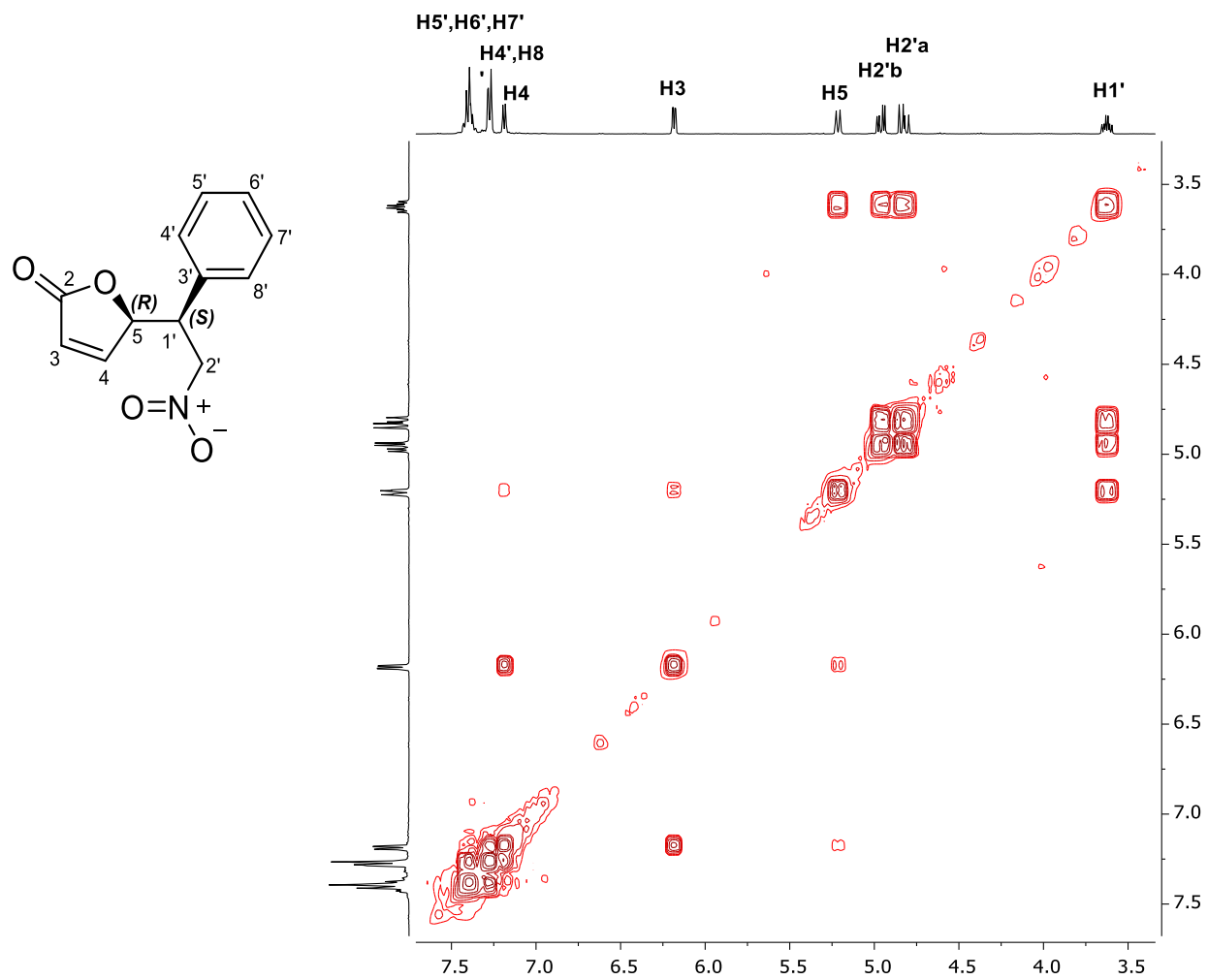


Figura 9: Mapa de contorno COSY do produto **4a**.

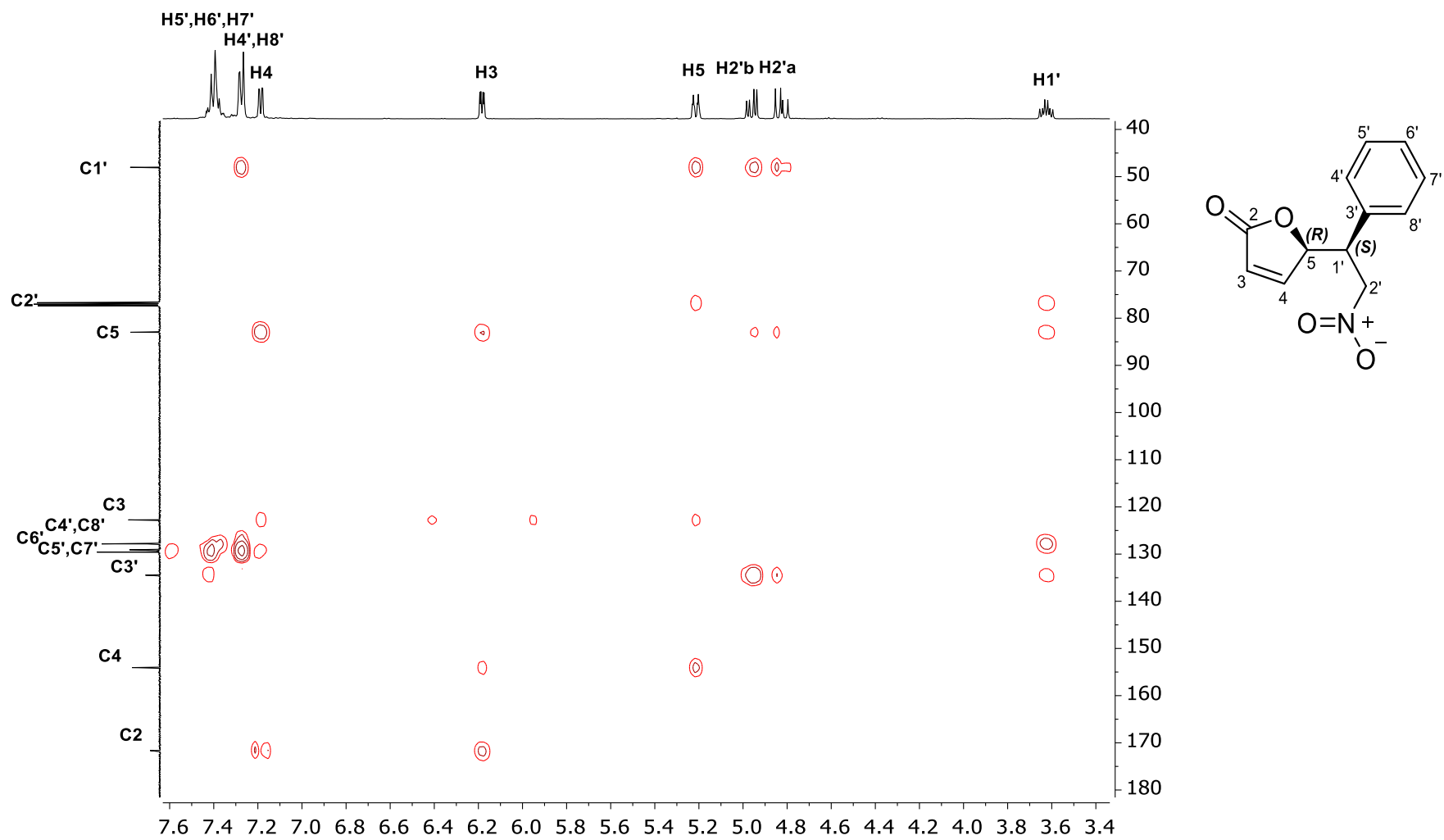


Figura 10: Mapa de contorno HMBC do produto **4a**.

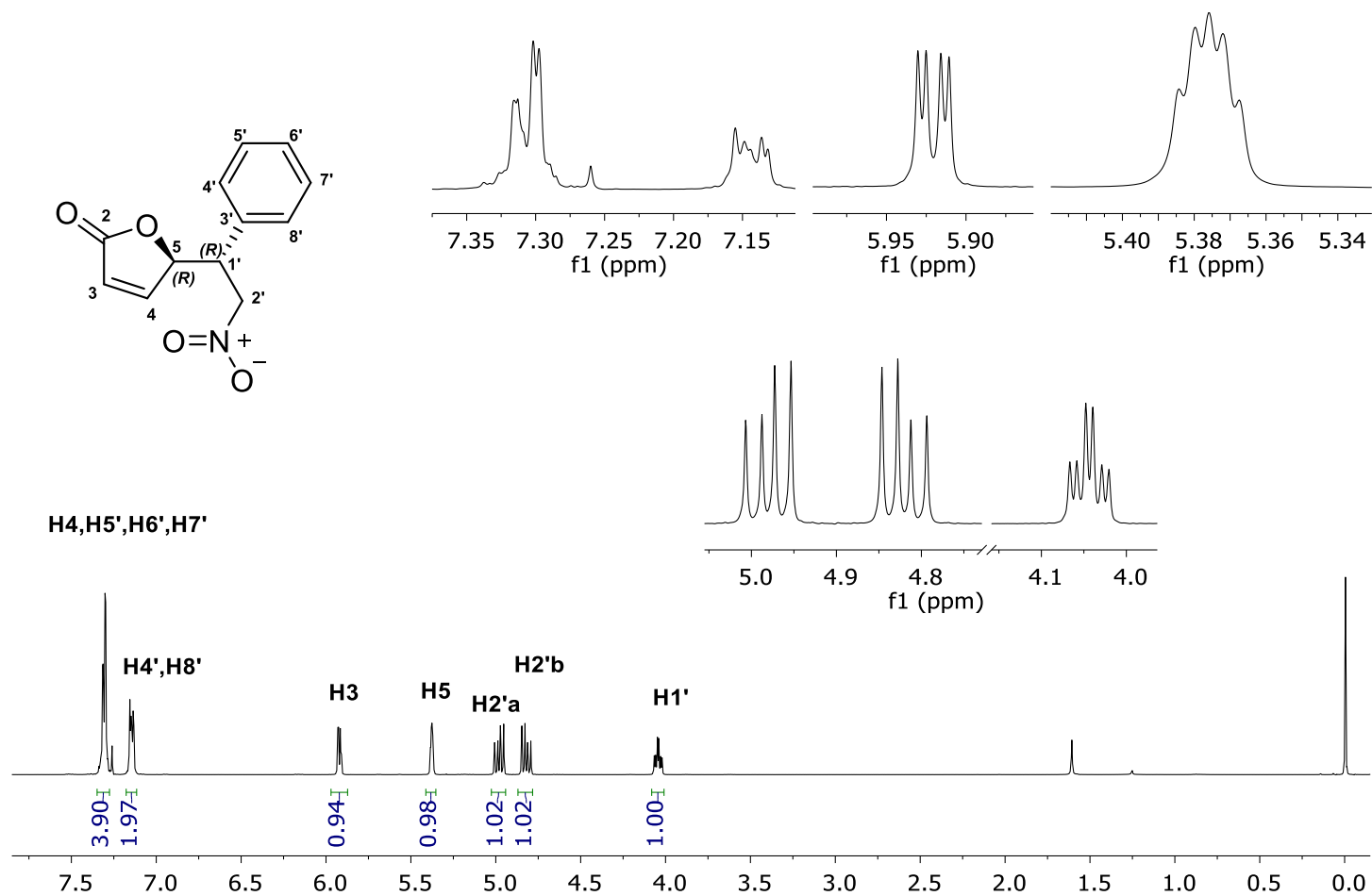


Figura 11: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz; CDCl₃) do composto **4b**.

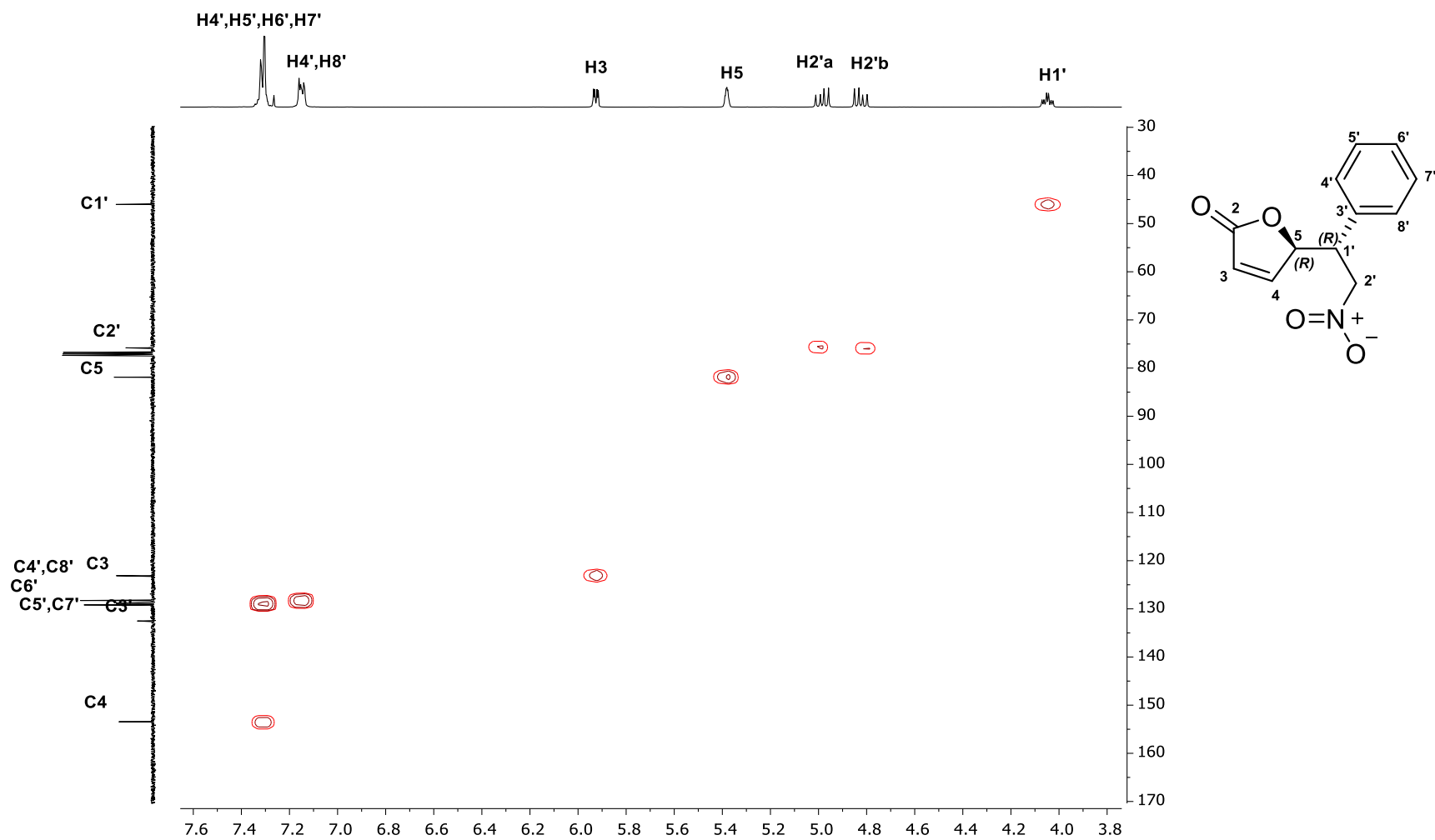


Figura 12: Mapa de contorno HMBC do produto **4b**.

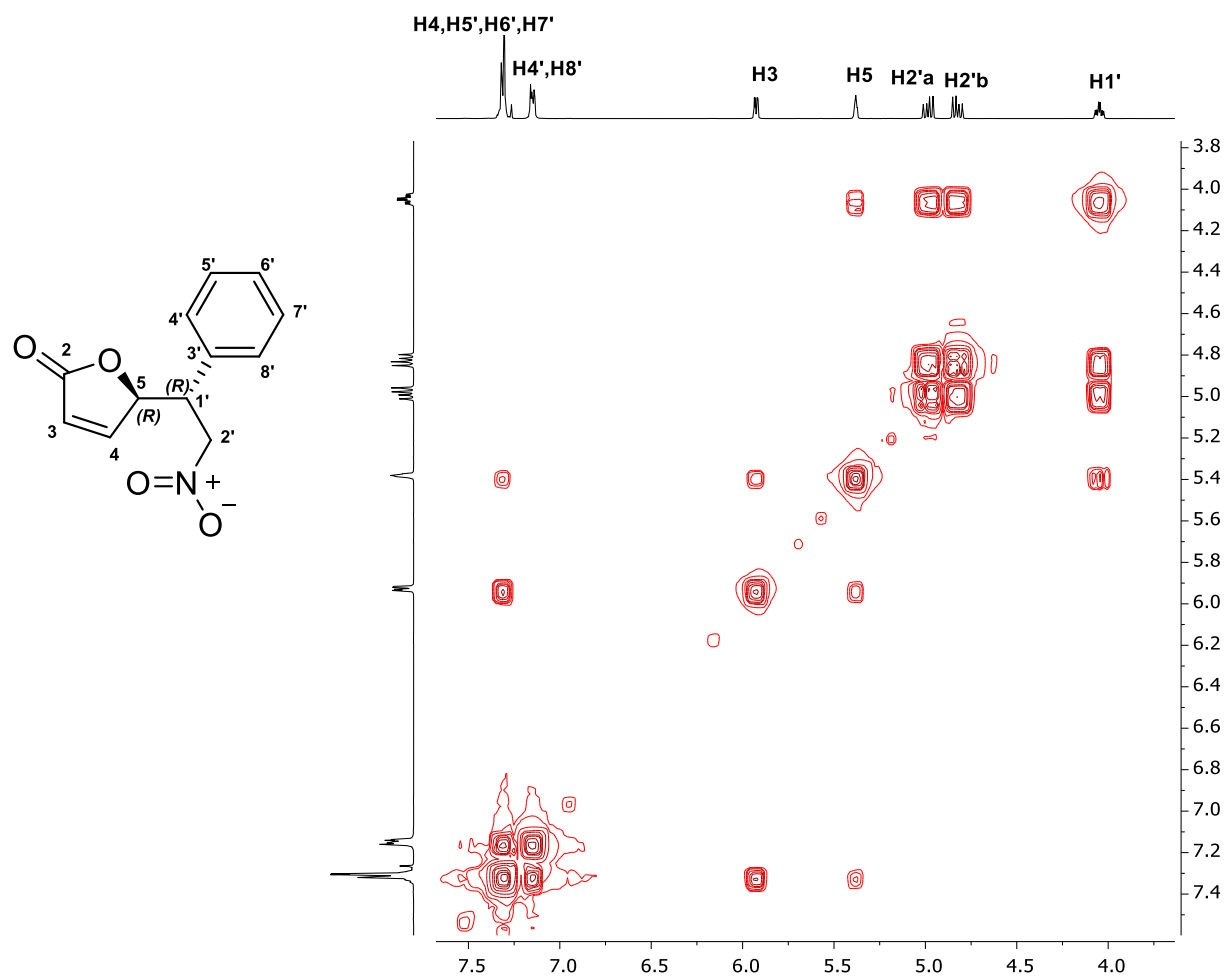


Figura 13: Mapa de contorno COSY do produto **4b**.

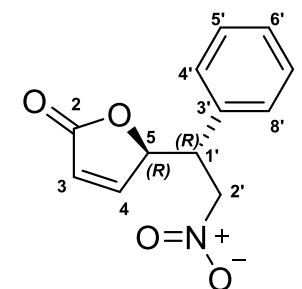
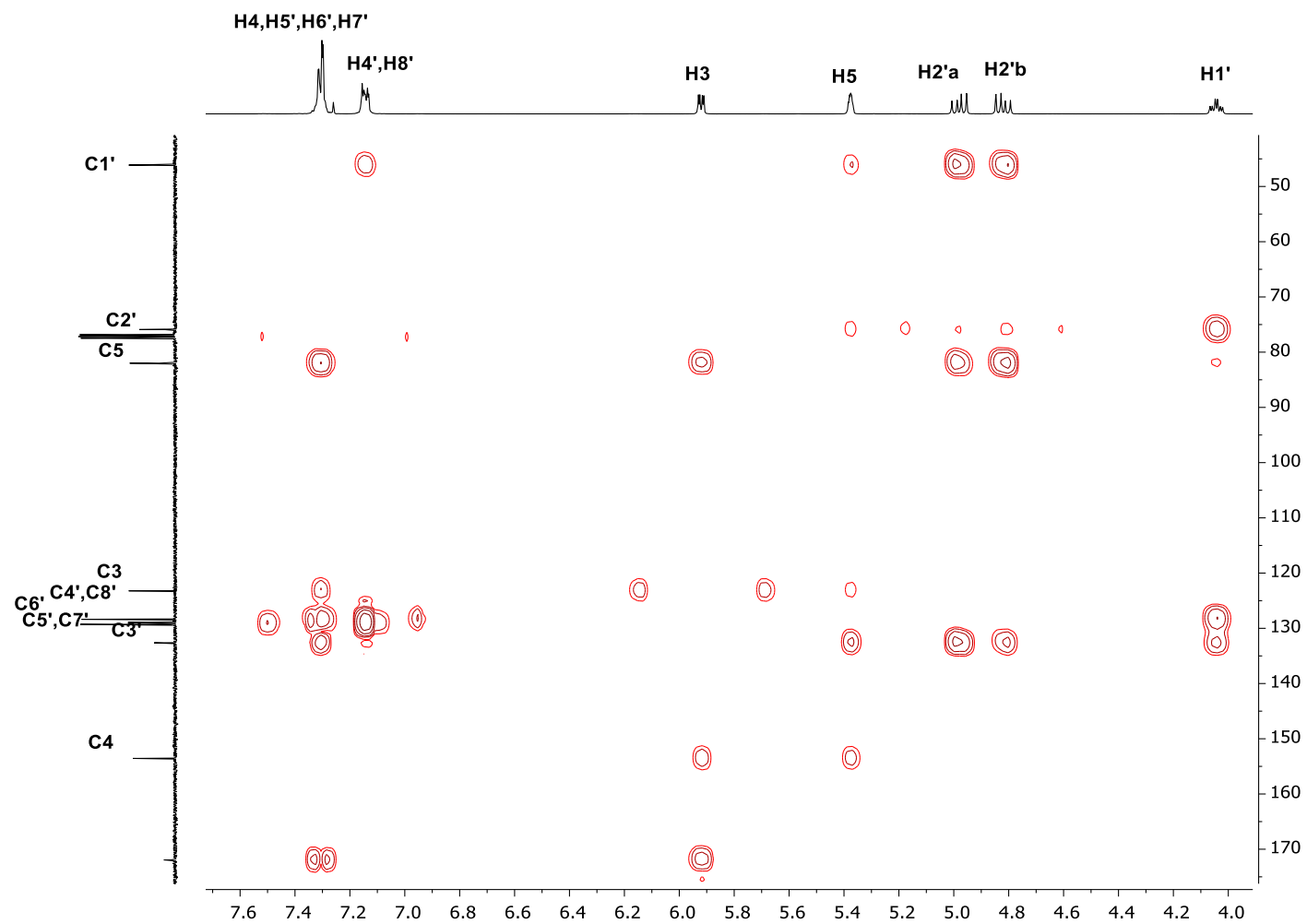


Figura 14: Mapa de contorno HMBC do produto **4b**.

Analisando o RMN de ^{13}C para o produto **4a** (Figura 15, pág.32), o sinal em δ 171,6 foi atribuído a carbonila C2, típica região de carbonilas de ésteres. O sinal em δ 154,0 foi atribuído ao carbono C4, mais desblindado que C3 (122,8 ppm) devido ao efeito retirador de elétrons da carbonila que torna o carbono β da ligação dupla (C4) mais eletrofílico.

O pequeno sinal na região aromática em δ 134,5 foi atribuído ao carbono sp^2 C3' (carbono que não contém nenhum hidrogênio ligado a ele) e os dois mais intensos sinais nesta mesma região foram atribuídos aos carbonos sp^2 C5' e C7' (δ 129,6 ppm) e C4' e C8' (δ 127,9 ppm). Os carbonos nas posições *orto* (C4' e C8') e *meta* (C5' e C7') foram atribuídos com a ajuda do experimento de HMQC (Figura 8, pág. 24). O sinal mais blindado (127,9 ppm) correlaciona com o sinal para os hidrogênios H4' e H8'. O sinal em δ 129,1 na região de carbonos aromáticos, por exclusão dos carbonos aromáticos já atribuídos, foi atribuído ao carbono C6'.

O sinal em δ 83,0 foi atribuído ao carbono C5 e o sinal em δ 76,9 ao carbono C2'. Esses carbonos foram atribuídos considerando o sinal mais desblindado ao carbono C5 pois este encontra-se ligado ao oxigênio carboxílico, o qual retira densidade eletrônica. Outros fatos que corroboram para esta atribuição deste sinal pode ser visto no espectro de DEPT 135 (Figura 17, pág. 34), onde o sinal referente ao C2' encontra-se para baixo, indicando que este sinal é referente a um carbono ligado a dois átomos de hidrogênio, assim como também pode ser visto no espectro de HMQC (Figura 8, pág. 24), onde os hidrogênios diastereotópicos correlacionam com o sinal mais blindado.

Para o produto **4b** o espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 é muito semelhante ao produto **4a** (Figura 16, pág. 33 e Figura 18, pág. 35). Por isso, foram interpretados seguindo as mesmas considerações do produto **4a**.

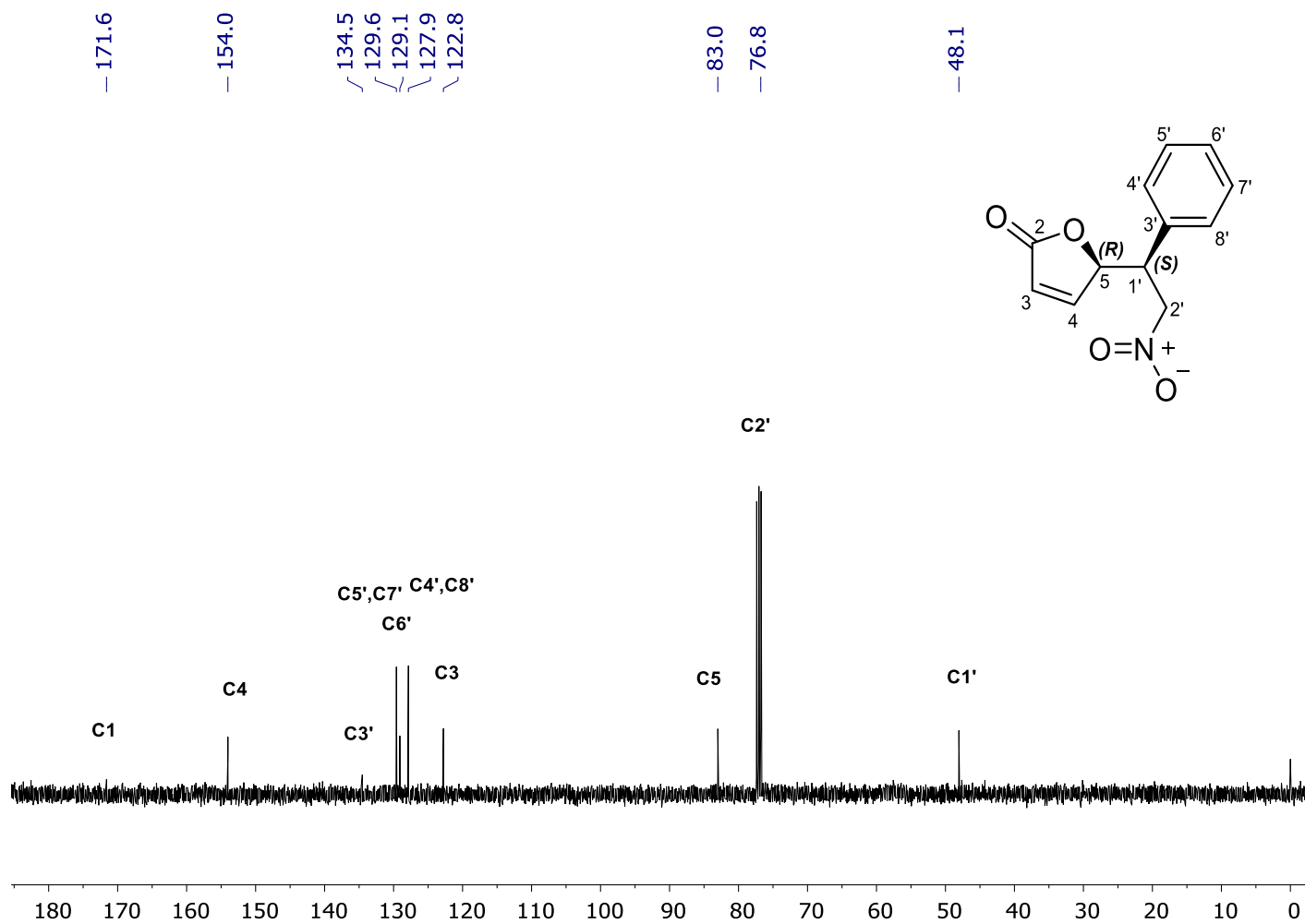


Figura 15: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz; CDCl_3) do composto **4a**.

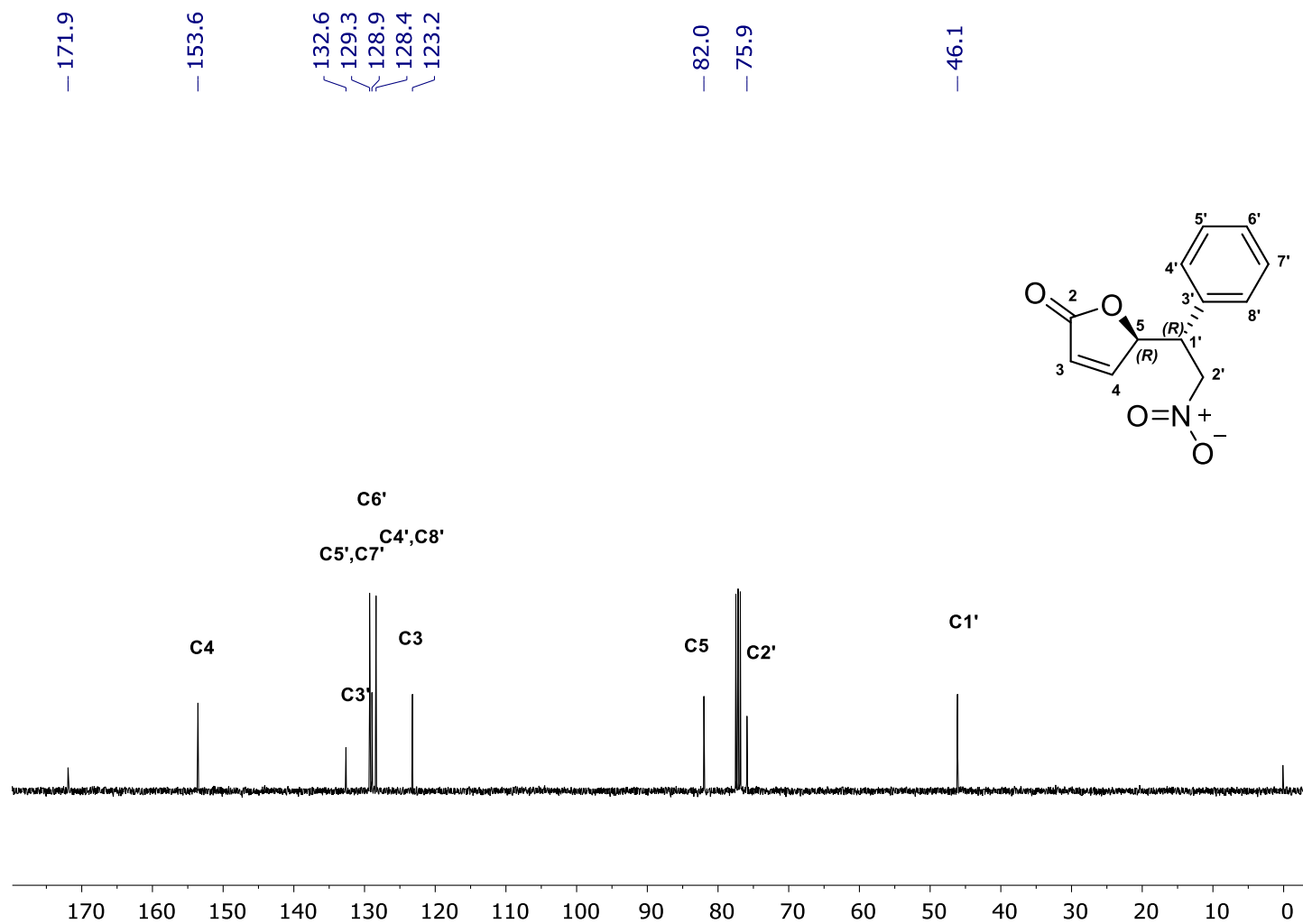


Figura 16: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz; CDCl_3) do composto **4b**.

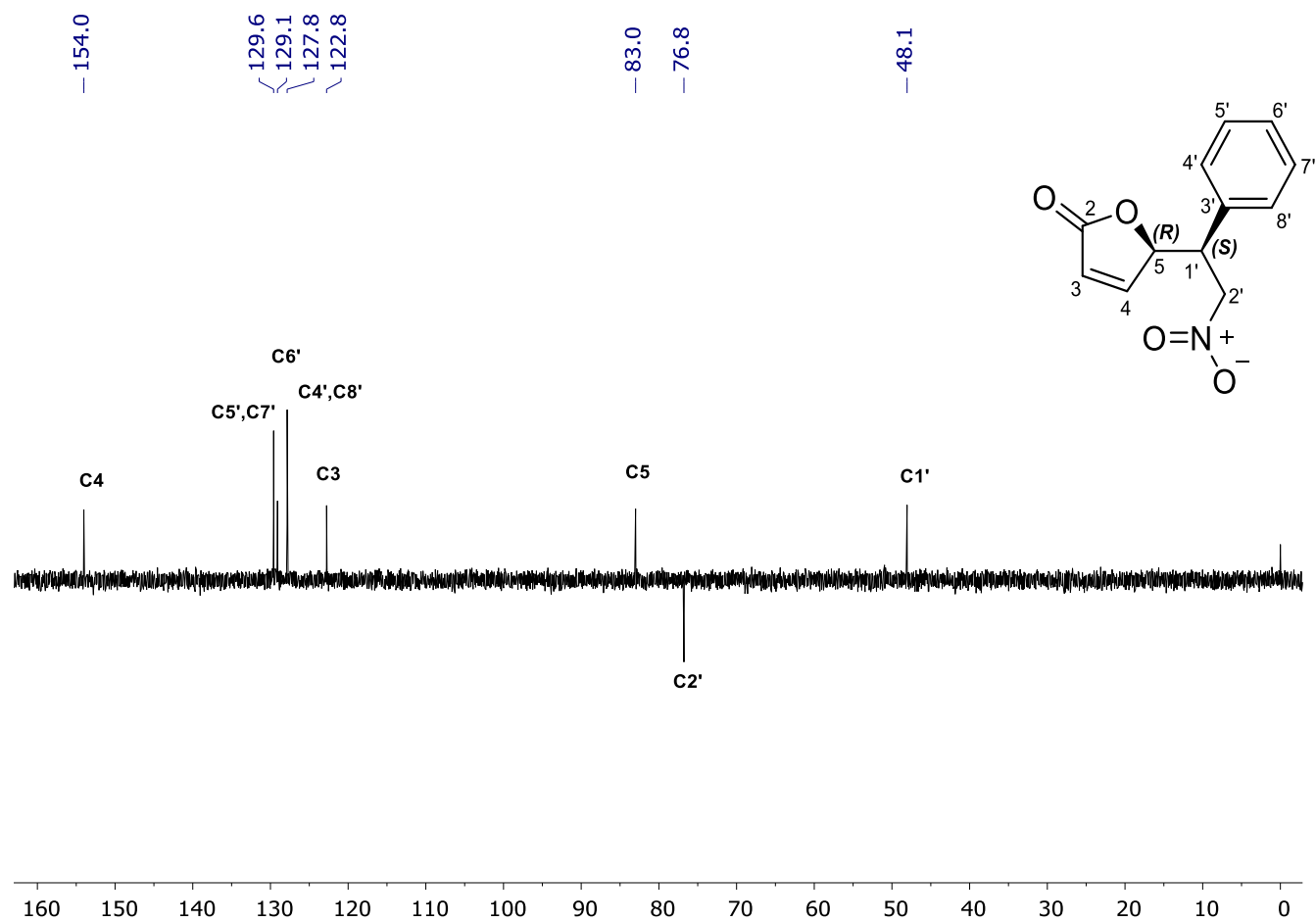


Figura 17: Espectro de DEPT 135° do produto **4a**.

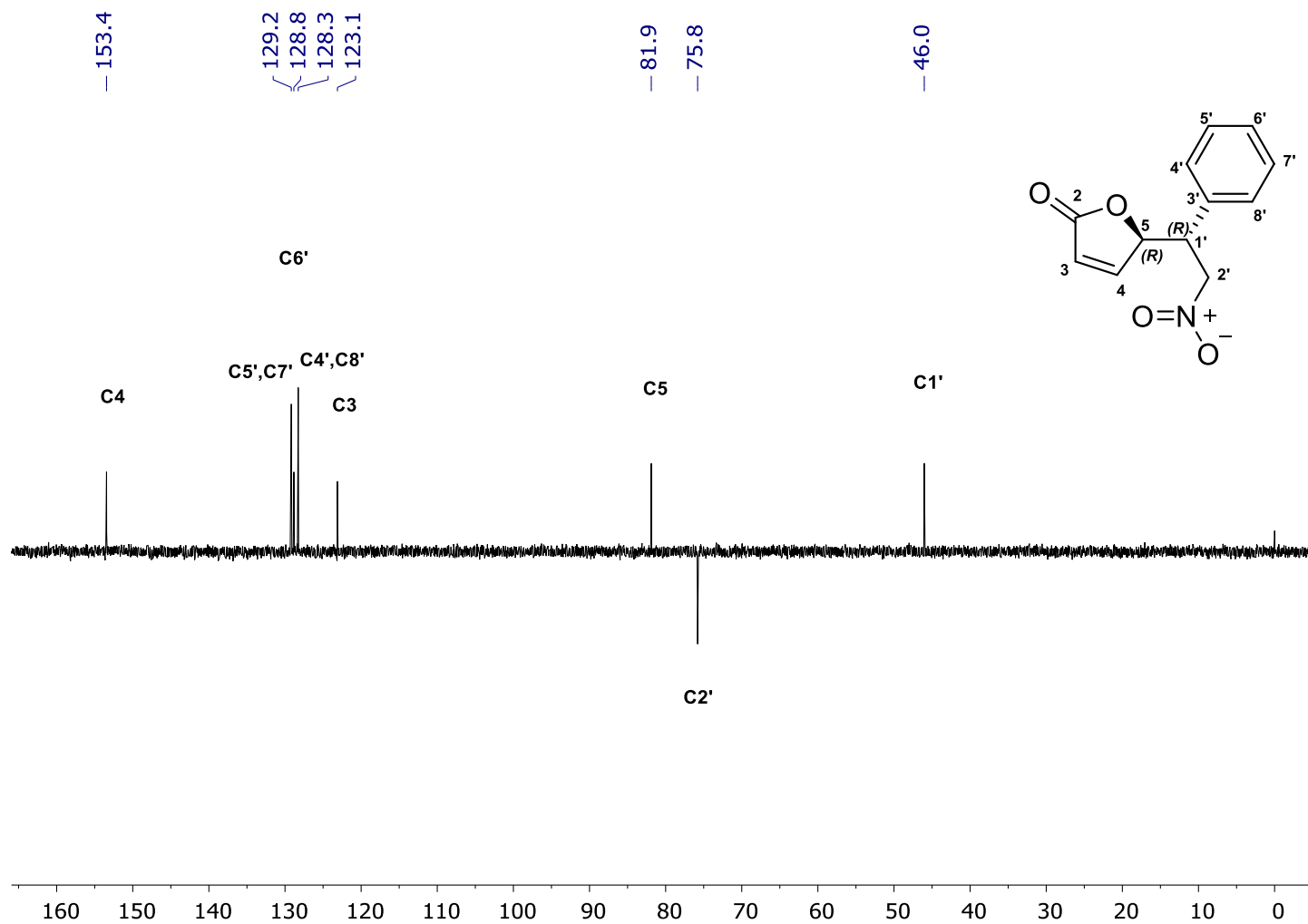


Figura 18: Espectro de DEPT 135° do produto **4b**.

Todos os sinais de RMN de ^1H e ^{13}C foram atribuídos para ambas as estruturas por interpretação dos espectros. Contudo, as configurações relativas dos diastereoisômeros isolados não pode ser definida baseando apenas nos espectros de RMN. Para isso, foram calculados os deslocamentos químicos para os diastereoisômeros (*R,S*) e (*R,R*) e os dados foram comparados aos valores experimentais por análise estatística de MAE e parâmetro CP3.

Os deslocamentos químicos de RMN de ^1H experimentais e teóricos estão mostrados na Tabela 1.

Tabela 1: Dados teóricos e experimentais dos RMN de ^1H dos produtos **4a** e **4b**.

H	δ_{H} (ppm), m, <i>J</i> (Hz)			
	<i>Produto 4a</i>		<i>Produto 4b</i>	
	Expt	Calc	Expt	Calc
3	6,18 (dd, 5,7; 2,7)	6,09	5,93 (dd, 5,8; 2,0)	5,73
4	7,18 (dd, 5,7; 1,7)	7,35	7,27 – 7,35 (m)	7,48
5	5,21 (ddd, 9,0; 1,7)	5,25	5,36 – 5,40 (m)	5,26
1'	3,62 (ddd, 9,0; 9,0; 5,4)	3,74	4,05 (ddd, 7,6; 3,2)	4,20
2'a	4,95 (dd, 13,3; 5,3)	4,96	4,98 (dd, 13,7; 7,6)	5,03
2'b	4,82 (dd, 13,3; 9,0)	4,84	4,82 (dd, 13,7; 7,6)	4,88
4',8'	7,25 – 7,30 (m)	7,62	7,11 – 7,19 (m)	7,50
5',7'	7,34 – 7,44 (m)	7,69	7,27 – 7,35 (m)	7,59
6'	7,34 – 7,44 (m)	7,69	7,27 – 7,35 (m)	7,61

Análise de MAE para os deslocamentos químicos de RMN de ^1H do produto **4a**

Para determinar a configuração relativa do primeiro diastereoisômero, nomeado de produto **4a**, foram comparados os deslocamentos químicos experimentais de RMN de ^1H deste produto com os valores dos deslocamentos químicos das estruturas candidatas *R,S* (**4a**) e *R,R* (**4b**). Os resultados de MAE obtidos para os enantiômeros candidatos *S,R* (**4a'**) e *S,S* (**4b'**) são idênticos aos resultados de MAE para as estruturas *R,S* (**4a**) e *R,R* (**4b**). A comparação dos deslocamentos químicos experimentais e calculados não deve ser usado como uma ferramenta para determinar a configuração absoluta dos enantiômeros. Portanto, este método descreve a configuração relativa do primeiro produto por comparação dos seus deslocamentos químicos de RMN de ^1H experimentais com os dados das estruturas candidatas *R,S* (**4a**) e *R,R* (**4b**). Trabalhos anteriores mostraram que os núcleos de ^1H são mais

discriminantes que os de ^{13}C nas previsões estereoquímicas por cálculos químicos quânticos (CHINI; RICCIO; BIFULCO, 2015) e neste trabalho foi analisado apenas os núcleos de ^1H .

As geometrias para as estruturas candidatas **4a** e **4b** otimizadas no nível de teoria M06-2X/6-31+G(d,p) foram submetidas aos cálculos de desvios químicos com o funcional mPW1PW91 e a base 6-311G(d). Os valores calculados foram comparados com os experimentais e podem ser vistos na Tabela 2.

Tabela 2: Análise de MAE dos dados de RMN de ^1H para o produto **4a**.

<i>R,R</i>				<i>R,S</i>			
H	δ_{H} Calc (ppm)	δ_{H} Expt (ppm)	$ \Delta\delta $	H	δ_{H} Calc (ppm)	δ_{H} Expt (ppm)	$ \Delta\delta $
H5	5,26	5,21	0,05	H5	5,25	5,21	0,04
H4	7,48	7,18	0,30	H4	7,35	7,18	0,17
H3	5,73	6,18	0,45	H3	6,09	6,18	0,09
H1'	4,20	3,62	0,58	H1'	3,74	3,62	0,12
H6'	7,61	7,40	0,21	H6'	7,69	7,40	0,29
H4',H8'	7,50	7,28	0,22	H4',H8'	7,62	7,28	0,34
H5',H7'	7,59	7,40	0,19	H5',H7'	7,69	7,40	0,29
H2'a	5,03	4,95	0,08	H2'a	4,84	4,82	0,02
H2'b	4,88	4,82	0,06	H2'b	4,96	4,95	0,01
			MAE				MAE
			0,24				0,15

Os valores calculados de MAE para os deslocamentos químicos de RMN de ^1H NMR para *R,S* e *R,R* foram de 0,15 e 0,24, respectivamente. Portanto, a configuração relativa do primeiro produto (**4a**) é (*R*)-5-((*S*)-1-fenil-2-nitroetil)furan-2(5*H*)-ona.

Análise de MAE para os deslocamentos químicos de RMN de ^1H do produto **4b**

Os deslocamentos químicos experimentais de ^1H do segundo produto nomeado como **4b** foram comparados com os dados calculados das estruturas candidatas *R,S* (**4a**) e *R,R* (**4b**) e podem ser vistos na Tabela 3. Os motivos para usar essas estruturas candidatas já foi mencionado acima para o primeiro isômero **4a**.

Tabela 3: Análise de MAE dos dados de RMN de ^1H para o produto **4b**.

<i>R,R</i>				<i>R,S</i>			
H	δ_{H} Calc (ppm)	δ_{H} Expt (ppm)	$ \Delta\delta $	H	δ_{H} Calc (ppm)	δ_{H} Expt (ppm)	$ \Delta\delta $
H5	5,26	5,38	0,12	H5	5,25	5,38	0,13
H4	7,48	7,31	0,17	H4	7,35	7,31	0,04
H3	5,73	5,93	0,20	H3	6,09	5,93	0,16
H1'	4,20	4,05	0,15	H1'	3,74	4,05	0,31
H6'	7,61	7,31	0,30	H6'	7,69	7,31	0,38
H4',H8'	7,50	7,15	0,35	H4',H8'	7,62	7,15	0,47
H5',H7'	7,59	7,31	0,28	H5',H7'	7,69	7,31	0,38
H2'a	5,03	4,98	0,05	H2'a	4,84	4,82	0,02
H2'b	4,88	4,82	0,06	H2'b	4,96	4,98	0,02
			MAE				MAE
			0,19				0,21

Os valores de MAE calculados para os deslocamentos químicos de RMN de ^1H para as estruturas *R,S* e *R,R* foram de 0,21 e 0,19, respectivamente. Uma razão para a diferença pequena nos valores de MAE pode ser explicado pela superposição dos sinais dos hidrogênios na região aromática. O multiplete em δ 7,31 ppm integrado para 4 hidrogênios magneticamente diferentes. Contudo, considerando essa pequena diferença nos valores de MAE a configuração relativa do segundo produto (**4b**) foi definido como (*R*)-5-((*R*)-1-fenil-2-nitroetil)furan-2(5*H*)-ona.

Análises CP3

Após a otimização da geometria e cálculos químicos nos níveis de teoria M062X/6-31+G(d,p) e mPW1PW91/6-311G(d) respectivamente, os deslocamentos químicos calculados e experimentais de RMN de ^1H NMR foram transferidos para ferramenta de análise CP3 disponível em <http://www-jmg.ch.cam.ac.uk/tools/nmr/CP3.html>. O conhecimento da interpretação de RMN foi usado para atribuir os sinais na ferramenta CP3. Os deslocamentos químicos de RMN de ^1H dos dois isômeros isolados foram comparados com os deslocamentos químicos calculados das estruturas candidatas *R,S* (**4a**) e *R,R* (**4b**). Os deslocamentos químicos calculados para os produtos isolados **4a** e **4b** foram correspondidos com 99,7% de probabilidade com as estruturas candidatas *R,S* (**4a**) e *R,R* (**4b**), respectivamente. Portanto, de acordo com a análise CP3 as configurações relativas dos produtos **4a** e **4b**

são (*R*)-5-((*S*)-1-fenil-2-nitroetil)furan-2(5*H*)-ona e (*R*)-5-((*R*)-1-fenil-2-nitroetil)furan-2(5*H*)-ona respectivamente. As configurações relativas determinadas por CP3 e MAE para os produtos isolados estão em acordo.

Análise de ECD

Depois de definida a configuração relativa dos isômeros **4a** e **4b** (*R*)-5-((*S*)-1-fenil-2-nitroetil)furan-2(5*H*)-ona e (*R*)-5-((*R*)-1-fenil-2-nitroetil)furan-2(5*H*)-ona respectivamente, foi determinada a configuração absoluta. Para isso, o espectro de ECD experimental do produto **4a** foi comparado com os espectros das estruturas candidatas (*R*)-5-((*S*)-1-fenil-2-nitroetil)furan-2(5*H*)-ona (**4a**) e (*S*)-5-((*R*)-1-fenil-2-nitroetil)furan-2(5*H*)-ona (**4a'**). O espectro experimental de ECD do isômero **4b** foi comparado com os espectros calculados para as estruturas candidatas (*R*)-5-((*R*)-1-fenil-2-nitroetil)furan-2(5*H*)-ona (**4b**) e (*S*)-5-((*S*)-1-fenil-2-nitroetil)furan-2(5*H*)-ona (**4b'**). Os espectros experimentais e teóricos são mostrados no Gráfico 1.

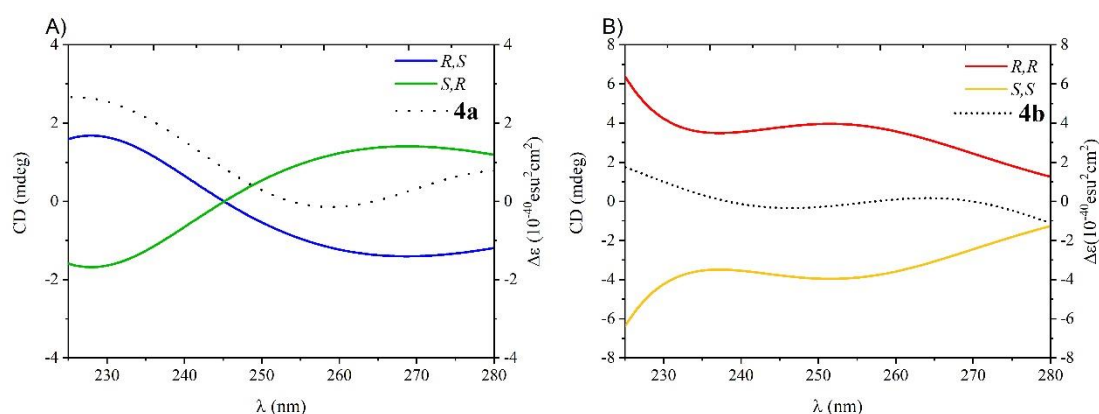


Gráfico 1: A) ECD experimental e teóricos do produto **4a**. B) ECD experimental e teóricos do produto **4b**.

As linhas pontilhadas nos gráficos representam os espectros experimentais enquanto que os espectros calculados das estruturas candidatas *R,S*, *S,R*, *R,R* e *S,S* estão representados por linhas sólidas nas cores azul, verde, vermelha e amarela, respectivamente.

O espectro experimental do isômero **4a** (linha pontilhada) no gráfico 1 (A) possui uma forma semelhante a um cosseno com um máximo em torno de 225 nm e um mínimo em torno de 260 nm. Os espectros eletrônicos calculados das estruturas candidatas *R,S* (linha azul) apresentou uma forma próxima a curva experimental,

enquanto que a estrutura candidata *S,R* (linha verde) apresentou bandas com sinais opostos em relação as bandas experimentais. Portanto, após análise do gráfico 1 (A) a configuração absoluta do produto **4a** pode ser definida como (*R*)-5-((*S*)-1-fenil-2-nitroetil)furan-2(5*H*)-ona (**4a**). O mesmo tipo de análise pode ser feita para o gráfico 1 (B) para definir a configuração absoluta do produto **4b** como (*R*)-5-((*R*)-1-fenil-2-nitroetil)furan-2(5*H*)-ona (**4b**).

6 Conclusões

Neste trabalho, a adição enantiosseletiva de Michael do *trans*- β -nitroestireno a furan-2(5*H*)-ona forneceu dois diastereoisômeros os quais foram isolados e purificados. Suas estruturas foram determinadas e os sinais foram atribuídos por análises de RMN. A configuração relativa dos dois isômeros foram determinadas por comparação dos deslocamentos químicos experimentais de RMN de ^1H com os deslocamentos químicos calculados para as duas estruturas candidatas por meio do nível de teoria mPW1PW91/6-311G(d)//M06-2X/6-31+G(d,p). Suas configurações absolutas foram determinadas por comparação dos seus espectros eletrônicos experimentais com os espectros calculados de ECD dos 4 possíveis enantiômeros por meio do nível de teoria APFD/6-311+G(2d,p). Por essas abordagens foi possível chegar nas configurações relativas e absolutas com bons resultados.

7 Referências

- ALVARENGA, E. S. DE; SALIBA, W. A.; MILAGRES, B. G. Montagem de câmara com lâmpada de ultravioleta de baixo custo. **Química Nova**, v. 28, n. 5, p. 927–928, 2005.
- BACHRACH, S. M. **Computational Organic Chemistry**. Second ed. Hoboken: Wiley, 2014.
- BAGNO, A.; SAIELLI, G. Addressing the stereochemistry of complex organic molecules by density functional theory-NMR. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science**, v. 5, n. 2, p. 228–240, 2015.
- BARBOSA, L. C. DE A. **Espectroscopia no infravermelho na caracterização de compostos orgânicos**. 1ª ed. Viçosa: UFV, 2013.
- BURGER, B. V. et al. More butenolides from plant-derived smoke with germination inhibitory activity against karrikinolide. **South African Journal of Botany**, v. 115, p. 256–263, 2018.
- CHACÓN MORALES, P. A.; AMARO-LUIS, J. M.; KUTATELADZE, A. G. Structure Determination and Mechanism of Formation of a seco -Moreliane Derivative Supported by Computational Analysis. **Journal of Natural Products**, v. 80, n. 4, p. 1210–1214, 2017.
- CHENG, G.-J. et al. Computational Organic Chemistry: Bridging Theory and Experiment in Establishing the Mechanisms of Chemical Reactions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 137, n. 5, p. 1706–1725, 2015.
- CHINI, M. G.; RICCIO, R.; BIFULCO, G. Computational NMR methods in the stereochemical analysis of organic compounds: Are proton or carbon NMR chemical shift data more discriminating? **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2015, n. 6, p. 1320–1324, 2015.
- COMPAIN, P. et al. Looking forward: a glance into the future of organic chemistry. **New J. Chem.**, v. 30, n. 6, p. 823–831, 2006.
- DIRAC, P. A. M. Quantum Mechanics of Many-Electron Systems. **The Royal Society**, v. 123, n. 792, p. 714–733, 1929.
- DONG, Q.-M. et al. Furan-Site Bromination and Transformations of Fraxinellone as Insecticidal Agents Against *Mythimna separata* Walker. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 1–15, 2018.
- ELYASBERG, M. Identification and structure elucidation by NMR spectroscopy. **TrAC - Trends in Analytical Chemistry**, v. 69, p. 88–97, 2015.
- FARIAS, E. S. et al. Phthalides as promising insecticides against *Tuta absoluta* (Lepidoptera: Gelechiidae). **Journal of Environmental Science and Health - Part B Pesticides, Food Contaminants, and Agricultural Wastes**, v. 0, n. 0, p. 1–8, 2017.
- FLACK, H. D.; BERNARDINELLI, G. The use of X-ray crystallography to determine absolute configuration. **Chirality**, v. 20, n. 5, p. 681–690, 2008.
- FRISCH, M. J. et al. **Gaussian 16**, Wallingford, CT, Gaussian, Inc, 2016. Disponível

em: <<http://gaussian.com/citation/>>

GOVINDARASU, K.; KAVITHA, E.; SUNDARAGANESAN, N. Synthesis, structural, spectral (FTIR, FT-Raman, UV, NMR), NBO and first order hyperpolarizability analysis of N-phenylbenzenesulfonamide by density functional theory. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 133, p. 417–431, 2014.

GRIMBLAT, N.; SAROTTI, A. M. Computational Chemistry to the Rescue: Modern Toolboxes for the Assignment of Complex Molecules by GIAO NMR Calculations. **Chemistry - A European Journal**, v. 22, n. 35, p. 12246–12261, 2016.

GUO, F. et al. Butenolide derivatives from the plant endophytic fungus *Aspergillus terreus*. **Fitoterapia**, v. 113, p. 44–50, 2016.

HARDER, E. et al. OPLS3: A Force Field Providing Broad Coverage of Drug-like Small Molecules and Proteins. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 12, n. 1, p. 281–296, 2016.

JORGENSEN, W. L.; TIRADO-RIVES, J. The OPLS potential functions for proteins, energy minimizations for crystals of cyclic peptides and crambin. **Journal of the American Chemical Society**, v. 110, n. 6, p. 1657–1666, 1988.

JUNIOR, F. M. S. et al. Absolute Configuration of (-)-Centratherin, a Sesquiterpenoid Lactone, Defined by Means of Chiroptical Spectroscopy. **Journal of Natural Products**, v. 78, n. 11, p. 2617–2623, 2015.

KARMAKAR, R.; PAHARI, P.; MAL, D. Phthalides and Phthalans: Synthetic Methodologies and Their Applications in the Total Synthesis. **Chemical Reviews**, v. 114, n. 12, p. 6213–6284, 2014.

LEWARS, E. G. **Computational Chemistry: Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics**. Second ed. Dordrecht: Springer Netherlands, 2011.

LI, X.-C.; FERREIRA, D.; DING, Y. Determination of Absolute Configuration of Natural Products: Theoretical Calculation of Electronic Circular Dichroism as a Tool. **Current organic chemistry**, v. 14, n. 16, p. 1678–1697, 2010.

LIN, G. et al. Chemistry and biological activities of naturally occurring phthalides. **Studies in Natural Products Chemistry**, v. 32, p. 611–669, 2005.

MATHER, B. D. et al. Michael addition reactions in macromolecular design for emerging technologies. **Progress in Polymer Science**, v. 31, n. 5, p. 487–531, 2006.

NÄSMAN, J. H. 3-METHYL-2(5H)-FURANONE. **Organic Syntheses**, v. 68, p. 162, 1990.

ORIGINLAB. **Origin 2017**, Northampton, MA, 2017.

PARSONS, S. Determination of absolute configuration using X-ray diffraction. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 28, n. 10, p. 1304–1313, 2017.

PESCITELLI, G.; DI BARI, L.; BEROVA, N. Conformational aspects in the studies of organic compounds by electronic circular dichroism. **Chemical Society Reviews**, v. 40, n. 9, p. 4603–4625, 2011.

REN, J. et al. Determination of absolute configuration and binding efficacy of benzimidazole-based FabI inhibitors through the support of electronic circular dichroism and MM-GBSA techniques. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 28, n. 11, p. 2074–2079, 2018.

RESENDE, G. C.; ALVARENGA, E. S.; WILLOUGHBY, P. H. Isolation and stereochemical assignment of phthalides resulting from the Diels-Alder reaction between 5-isopropoxyfuran-2(5H)-one and cyclopentadiene. **Journal of Molecular Structure**, v. 1101, p. 212–218, 2015.

SANTORO, F. et al. High-Resolution Absorption and Electronic Circular Dichroism Spectra of (R)-(+)-1-Phenylethanol. Confident Interpretation Based on the Synergy between Experiments and Computations. **ChemPhysChem**, v. 19, n. 6, p. 715–723, 2018.

SCHRÖDINGER. **Schrodinger Release 2019-1: Maestro, Schrodinger**, New York, LLC, 2019. Disponível em: <<https://www.schrodinger.com/citations/>>

SHARMA, V.; BHARDWAJ, V. K.; CHIMNI, S. S. Stereoselective Organocatalytic Synthesis of γ,γ - Disubstituted Butenolides. **ChemistrySelect**, v. 3, n. 19, p. 5348–5352, 2018.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. 7^a ed. Rio de Janeiro: LTC, 2006.

SMITH, S. G.; GOODMAN, J. M. Assigning the Stereochemistry of Pairs of Diastereoisomers Using GIAO NMR Shift Calculation. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 74, n. 12, p. 4597–4607, 2009.

SMITH, S. G.; GOODMAN, J. M. Assigning Stereochemistry to Single Diastereoisomers by GIAO NMR Calculation: The DP4 Probability. **Journal of the American Chemical Society**, v. 132, n. 37, p. 12946–12959, 2010.

SUÁREZ-ORTIZ, G. A. et al. Complementarity of DFT Calculations, NMR Anisotropy, and ECD for the Configurational Analysis of Brevipolides K-O from *Hyptis brevipes*. **Journal of Natural Products**, v. 80, n. 1, p. 181–189, 2017.

SUN, Y. et al. New butenolide derivatives from the marine sponge-derived fungus *Aspergillus terreus*. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 28, n. 3, p. 315–318, 2018.

SUTAR, R. L. et al. Guiding a divergent reaction by photochemical control: Bichromatic selective access to levulinates and butenolides. **Chemical Science**, v. 9, n. 5, p. 1368–1374, 2018.

SYLVESTRE, S. et al. Vibrational spectra (FT-IR and FT-Raman), molecular structure, natural bond orbital, and TD-DFT analysis of l-Asparagine Monohydrate by Density Functional Theory approach. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 133, p. 190–200, 2014.

TEIXEIRA, R. R. et al. Synthesis, characterization and phytotoxic activity of hydroxylated isobenzofuran-1(3*H*)-ones. **Journal of Molecular Structure**, v. 1061, p. 61–68, 2014.

TROST, B. M.; HITCE, J. Direct Asymmetric Michael Addition to Nitroalkenes: Vinylogous Nucleophilicity under Dinuclear Zinc Catalysis. **Journal of the**

American Chemical Society, v. 131, n. 13, p. 4572–4573, 2009.

TSOGOEVA, S. B. Recent advances in asymmetric organocatalytic 1,4-conjugate additions. **European Journal of Organic Chemistry**, n. 11, p. 1701–1716, 2007.

VÁZQUEZ, J. T. Features of electronic circular dichroism and tips for its use in determining absolute configuration. **Tetrahedron Asymmetry**, v. 28, n. 10, p. 1199–1211, 2017.

WANG, Z. H. et al. An asymmetric organocatalytic vinylogous Mannich reaction of 3-methyl-5-arylfuran-2(3H)-ones with N-(2-pyridinesulfonyl) imines: Enantioselective synthesis of δ -amino γ,γ -disubstituted butenolides. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 16, n. 10, p. 1636–1640, 2018.

WENZEL, T. J. Strategies for using NMR spectroscopy to determine absolute configuration. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 28, n. 10, p. 1212–1219, 2017.

YOUNG, D. C. **Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real World Problems**. New York, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2001.

ZHANG, Y.; WANG, W. Recent advances in organocatalytic asymmetric Michael reactions. **Catal. Sci. Technol.**, v. 2, n. 1, p. 42–53, 2012.

ZHAO, Y.; TRUHLAR, D. G. Applications and validations of the Minnesota density functionals. **Chemical Physics Letters**, v. 502, n. 1–3, p. 1–13, 2011.

ZVEREVA, E. E.; SHAGIDULLIN, A. R.; KATSYUBA, S. A. Ab initio and DFT predictions of infrared intensities and raman activities. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 115, n. 1, p. 63–69, 2011.

APÊNDICE

Análise CP3 dos produtos **4a** and **4b** com os dados teóricos de RMN de ^1H para as estruturas candidatas *R,R* e *R,S*.

(R)-5-((*S*)-1-fenil-2-nitroetil)furan-2(5*H*)-ona (**4a**)

^1H NMR expt A: 5.21(H5), 7.18(H4), 6.18(H3), 3.62(H1'), 7.40(H6'), 7.28(H4'8'), 7.40(H5'7'), 4.95(H2'a,H2'b), 4.82(H2'a,H2'b)

(R)-5-((*R*)-1-fenil-2-nitroetil)furan-2(5*H*)-ona (**4b**)

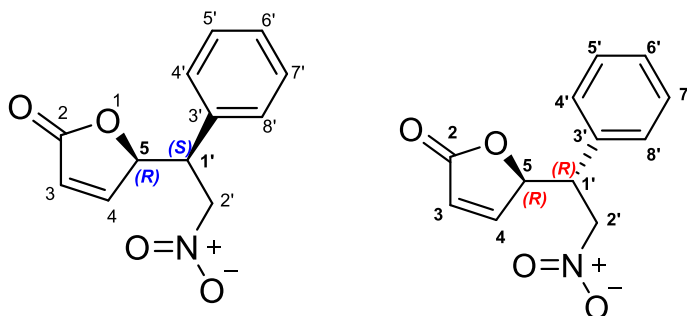
^1H NMR expt B: 5.38(H5), 7.31(H4), 5.93(H3), 4.05(H1'), 7.31(H6'), 7.15(H4'8'), 7.31(H5'7'), 4.98(H2'a,H2'b), 4.82(H2'a,H2'b)

(R)-5-((*S*)-1-fenil-2-nitroetil)furan-2(5*H*)-ona (**4a**)

^1H NMR calc A (*R,S*): 5.25,7.35,6.09,3.74,7.69,7.62,7.69,4.84,4.96

(R)-5-((*R*)-1-fenil-2-nitroetil)furan-2(5*H*)-ona (**4b**)

^1H NMR calc B (*R,R*): 5.26,7.48,5.73,4.20,7.61,7.50,7.59,5.03,4.88



Please select version of database to use:

CP3-original
CP3-database2
CP3-database3

Enter two ¹H and ¹³C experimental spectra then two calculated spectra:

13C Expt A
13C Expt B
13C Calc A
13C Calc B
1H Expt A 1'), 7.40(H6'), 7.28(H4'8'), 7.40(H5'7'), 4.95(H2'a,H2'b), 4.82(H2'a,H2'b)
1H Expt B 1'), 7.31(H6'), 7.15(H4'8'), 7.31(H5'7'), 4.98(H2'a,H2'b), 4.82(H2'a,H2'b)
1H Calc A 5.25,7.35,6.09,3.74,7.69,7.62,7.69,4.84,4.96
1H Calc B 5.26,7.48,5.73,4.20,7.61,7.50,7.59,5.03,4.88

CP3 thinks ExpA goes with CalcA and ExpB with CalcB:

ExpA with CalcA and ExpB with CalcB: 99,9%
ExpA with CalcB and ExpB with CalcA: 0,1%

CP3 values:

	C data	H data	All data
ExpA-CalcA & ExpB-CalcB		0,76	
ExpA-CalcB & ExpB-CalcA		-1,04	

Probabilities:

	C data	H data	All data
ExpA-CalcA & ExpB-CalcB		99,9%	
ExpA-CalcB & ExpB-CalcA		0,1%	

(c) Jonathan M Goodman and Steven G Smith

Figura A 1: Análise CP3 dos dados de RMN de ¹H dos produtos **4a** (¹H Expt A) e **4b** (¹H Expt B). ¹H calc A refere-se a estrutura candidata *R,S* enquanto que ¹H calc B refere-se a estrutura candidata *R,R*.

Tabela A 1: Coordenadas cartesianas para a estrutura otimizada *R,R* (confômero 1).^a

Átomo #	Átomo	Coordenadas		
		x	y	z
1	O	-0.69297	1.581818	-0.42266
2	C	-0.87853	0.799435	0.762095
3	C	0.064306	1.405967	1.759204
4	C	0.726057	2.412334	1.188095
5	C	0.261855	2.530232	-0.21119
6	O	0.601436	3.292941	-1.08341
7	C	-0.59813	-0.68619	0.462529
8	C	0.853977	-0.93688	0.101842
9	C	3.566751	-1.36053	-0.47582
10	C	1.394117	-0.51302	-1.11863
11	C	1.686626	-1.57792	1.024717
12	C	3.034734	-1.78913	0.739979
13	C	2.743258	-0.72382	-1.40364
14	C	-1.51304	-1.19865	-0.64825
15	H	-1.92191	0.9236	1.085522
16	H	0.159191	1.033793	2.774848
17	H	1.482769	3.062145	1.608922
18	H	-0.83174	-1.23746	1.380821
19	H	4.617111	-1.5242	-0.70032
20	H	0.769227	-0.00858	-1.85172
21	H	1.274923	-1.9121	1.975139
22	H	3.667668	-2.28928	1.467889
23	H	3.149314	-0.38849	-2.35408
24	H	-1.40551	-0.65311	-1.58512
25	H	-1.35957	-2.26886	-0.81521
26	N	-2.96365	-1.06823	-0.27197
27	O	-3.28622	-1.37951	0.860941
28	O	-3.73572	-0.67413	-1.12593

^aA otimização das estruturas foi feita no nível de teoria M06-2X/6-31+G(d,p).

Frequências imaginárias não foram encontradas.

Tabela A 2: Coordenadas cartesianas para a estrutura otimizada *R,R* (confômero 2).^a

Átomo #	Átomo	Coordenadas		
		x	y	z
1	O	-2.47584	-0.41303	-0.97815
2	C	-1.219	-0.93159	-0.52359
3	C	-1.51175	-1.44483	0.858607
4	C	-2.80111	-1.25305	1.139903
5	C	-3.43399	-0.60019	-0.02775
6	O	-4.57742	-0.25549	-0.20119
7	C	-0.14321	0.165919	-0.62863
8	C	1.225325	-0.39469	-0.28527
9	C	3.742301	-1.49995	0.271853
10	C	2.020269	-0.90908	-1.31483
11	C	1.706413	-0.43706	1.027654
12	C	2.959045	-0.98567	1.303891
13	C	3.26953	-1.46152	-1.04013
14	C	-0.54246	1.372382	0.216905
15	H	-0.93109	-1.7549	-1.19085
16	H	-0.75797	-1.90905	1.486945
17	H	-3.35246	-1.50868	2.036032
18	H	-0.13359	0.481529	-1.67785
19	H	4.718193	-1.92562	0.488284
20	H	1.656231	-0.87092	-2.34006
21	H	1.113269	-0.04323	1.851173
22	H	3.320685	-1.00879	2.328128
23	H	3.875652	-1.85531	-1.85136
24	H	-1.47421	1.815079	-0.14817
25	H	-0.62308	1.16908	1.284516
26	N	0.488077	2.454526	0.086052
27	O	0.873398	2.735196	-1.03414
28	O	0.872823	2.996453	1.105879

^aA otimização das estruturas foi feita no nível de teoria M06-2X/6-31+G(d,p).

Frequências imaginárias não foram encontradas.

Tabela A 3: Coordenadas cartesianas para a estrutura otimizada *R,R* (confômero 3).^a

Átomo #	Átomo	Coordenadas		
		x	y	z
1	O	-1.84491	-0.55812	-1.03743
2	C	-0.4674	-0.82806	-0.74073
3	C	-0.52474	-1.83572	0.372708
4	C	-1.7976	-2.11475	0.656663
5	C	-2.65626	-1.31567	-0.2453
6	O	-3.85778	-1.27202	-0.34165
7	C	0.251437	0.495808	-0.41713
8	C	1.726994	0.240406	-0.16935
9	C	4.456317	-0.29106	0.196518
10	C	2.227406	-0.05492	1.103193
11	C	2.608114	0.265455	-1.25533
12	C	3.964171	-0.00049	-1.07593
13	C	3.585521	-0.31612	1.284995
14	C	-0.40133	1.236472	0.750374
15	H	-0.00609	-1.26404	-1.63697
16	H	0.363949	-2.25672	0.832348
17	H	-2.20116	-2.80014	1.391349
18	H	0.157787	1.131303	-1.30555
19	H	5.513872	-0.49472	0.339498
20	H	1.56601	-0.08678	1.967279
21	H	2.22699	0.499568	-2.24777
22	H	4.636126	0.025361	-1.92937
23	H	3.960478	-0.54029	2.279771
24	H	-0.59185	0.612848	1.624381
25	H	0.196987	2.108324	1.028297
26	N	-1.74001	1.796162	0.356708
27	O	-2.70459	1.49313	1.035646
28	O	-1.77758	2.537511	-0.60711

^aA otimização das estruturas foi feita no nível de teoria M06-2X/6-31+G(d,p).

Frequências imaginárias não foram encontradas.

Tabela A 4: Coordenadas cartesianas para a estrutura otimizada *R,R* (confômero 4).^a

Átomo #	Átomo	Coordenadas		
		x	y	z
1	O	-1.66268	-1.38485	-0.52533
2	C	-1.07504	-1.40714	0.780411
3	C	-1.99159	-0.55964	1.613622
4	C	-2.97898	-0.09175	0.850384
5	C	-2.77661	-0.601	-0.52352
6	O	-3.42401	-0.41705	-1.52585
7	C	0.370274	-0.87822	0.719225
8	C	0.44039	0.579564	0.307898
9	C	0.519046	3.297091	-0.38079
10	C	0.187176	0.984753	-1.00806
11	C	0.740441	1.54859	1.270227
12	C	0.779388	2.899907	0.930634
13	C	0.224736	2.337027	-1.3484
14	C	1.174374	-1.79101	-0.20557
15	H	-1.07016	-2.44956	1.127917
16	H	-1.82034	-0.38041	2.670777
17	H	-3.80744	0.551581	1.118315
18	H	0.775192	-0.97902	1.73366
19	H	0.549554	4.349647	-0.64857
20	H	-0.04673	0.249268	-1.77445
21	H	0.946598	1.239416	2.293363
22	H	1.015897	3.640665	1.689541
23	H	0.024276	2.638407	-2.3729
24	H	1.218354	-2.81416	0.180716
25	H	0.814707	-1.79029	-1.23363
26	N	2.60002	-1.32691	-0.26488
27	O	3.168626	-1.12135	0.792261
28	O	3.107855	-1.18627	-1.36196

^aA otimização das estruturas foi feita no nível de teoria M06-2X/6-31+G(d,p).

Frequências imaginárias não foram encontradas.

Tabela A 5: Coordenadas cartesianas para a estrutura otimizada *R,R* (confômero 5).^a

Átomo #	Átomo	Coordenadas		
		x	y	z
1	O	1.742258	-1.12566	-0.43719
2	C	1.295835	0.234535	-0.33359
3	C	2.537811	1.001896	0.021055
4	C	3.567381	0.160425	0.116439
5	C	3.073302	-1.2036	-0.17472
6	O	3.668618	-2.25429	-0.20409
7	C	0.177116	0.268282	0.723081
8	C	-1.03562	-0.54232	0.302584
9	C	-3.32056	-2.00898	-0.39925
10	C	-1.58523	-1.46995	1.191928
11	C	-1.64246	-0.35635	-0.94487
12	C	-2.77905	-1.08502	-1.29262
13	C	-2.72082	-2.20053	0.844986
14	C	-0.22181	1.6806	1.178247
15	H	0.925861	0.537475	-1.31945
16	H	2.552048	2.080172	0.14588
17	H	4.604048	0.369902	0.348175
18	H	0.603727	-0.18978	1.626705
19	H	-4.20425	-2.57871	-0.67294
20	H	-1.11658	-1.62337	2.162165
21	H	-1.23427	0.356427	-1.66001
22	H	-3.23945	-0.93052	-2.26454
23	H	-3.13342	-2.92116	1.545724
24	H	-0.97764	1.631303	1.960975
25	H	0.63873	2.267641	1.508232
26	N	-0.8344	2.461269	0.056632
27	O	-0.107	2.735904	-0.88566
28	O	-2.01057	2.75627	0.129812

^aA otimização das estruturas foi feita no nível de teoria M06-2X/6-31+G(d,p).

Frequências imaginárias não foram encontradas.

Tabela A 6: Coordenadas cartesianas para a estrutura otimizada *R,R* (confôrmers 7).^a

Átomo #	Átomo	Coordenadas		
		x	y	z
1	O	2.01688	-0.93814	-0.19204
2	C	1.46505	0.26749	-0.73139
3	C	2.57765	1.27114	-0.60196
4	C	3.63532	0.68955	-0.03688
5	C	3.29208	-0.72476	0.22953
6	O	3.95558	-1.60502	0.72201
7	C	0.19035	0.60709	0.05983
8	C	-0.82436	-0.51898	-0.0075
9	C	-2.7257	-2.57423	-0.0985
10	C	-1.34676	-0.9462	-1.23346
11	C	-1.26649	-1.12559	1.16977
12	C	-2.21288	-2.14984	1.12612
13	C	-2.29097	-1.96962	-1.27904
14	C	-0.40083	1.91822	-0.4715
15	H	1.22307	0.08231	-1.78755
16	H	2.49829	2.29944	-0.94227
17	H	4.602	1.11303	0.20483
18	H	0.48614	0.76138	1.10482
19	H	-3.46232	-3.37206	-0.13482
20	H	-1.01958	-0.48256	-2.16337
21	H	-0.86646	-0.7928	2.12536
22	H	-2.54769	-2.6145	2.04946
23	H	-2.68786	-2.29432	-2.23693
24	H	0.24801	2.77592	-0.27394
25	H	-0.66764	1.87098	-1.52819
26	N	-1.67395	2.21095	0.26454
27	O	-1.60832	2.29291	1.47774
28	O	-2.69449	2.33911	-0.38513

^aA otimização das estruturas foi feita no nível de teoria M06-2X/6-31+G(d,p).

Frequências imaginárias não foram encontradas.

Tabela A 7: Coordenadas cartesianas para a estrutura otimizada *R,S* (confômero 1).^a

Átomo #	Átomo	Coordenadas		
		x	y	z
1	O	-2.49629	0.350416	-0.01279
2	C	-1.2313	-0.17268	-0.43493
3	C	-1.49455	-1.63312	-0.66914
4	C	-2.77436	-1.89991	-0.40773
5	C	-3.42933	-0.64152	0.010457
6	O	-4.57361	-0.42934	0.331981
7	C	-0.18855	0.077833	0.665397
8	C	1.174979	-0.47774	0.301021
9	C	3.71225	-1.50349	-0.31088
10	C	1.874049	-1.24875	1.234893
11	C	1.760486	-0.22547	-0.94594
12	C	3.021832	-0.73697	-1.24897
13	C	3.136041	-1.75782	0.933532
14	C	-0.12685	1.551521	1.105728
15	H	-0.95963	0.336176	-1.36731
16	H	-0.72279	-2.32174	-0.99874
17	H	-3.30442	-2.842	-0.46716
18	H	-0.55055	-0.44877	1.559533
19	H	4.694292	-1.90242	-0.54936
20	H	1.423517	-1.45295	2.204341
21	H	1.240475	0.372447	-1.6927
22	H	3.46335	-0.53487	-2.22091
23	H	3.666098	-2.35612	1.669453
24	H	-1.12837	1.957747	1.258829
25	H	0.491907	1.661186	1.995342
26	N	0.510877	2.401945	0.053462
27	O	-0.12324	2.590141	-0.97323
28	O	1.630852	2.829573	0.258269

^aA otimização das estruturas foi feita no nível de teoria M06-2X/6-31+G(d,p).

Frequências imaginárias não foram encontradas.

Tabela A 8: Coordenadas cartesianas para a estrutura otimizada *R,S* (confômero 2).^a

Átomo #	Átomo	Coordenadas		
		x	y	z
1	O	-1.99699	-0.46645	-0.59408
2	C	-0.58503	-0.70816	-0.64118
3	C	-0.43399	-2.11673	-0.14413
4	C	-1.63393	-2.60627	0.168959
5	C	-2.64486	-1.56246	-0.10887
6	O	-3.84348	-1.58174	0.030613
7	C	0.143578	0.328622	0.228262
8	C	1.644608	0.1368	0.12428
9	C	4.414591	-0.24857	-0.05085
10	C	2.375732	-0.26452	1.245582
11	C	2.313056	0.34168	-1.08845
12	C	3.691344	0.151275	-1.17474
13	C	3.754279	-0.45673	1.159542
14	C	-0.23826	1.753283	-0.17682
15	H	-0.26816	-0.61365	-1.68956
16	H	0.530123	-2.60912	-0.06343
17	H	-1.89509	-3.58034	0.56267
18	H	-0.16393	0.178281	1.270085
19	H	5.488648	-0.39749	-0.11893
20	H	1.861353	-0.42754	2.190512
21	H	1.762532	0.650925	-1.97586
22	H	4.199185	0.314983	-2.12117
23	H	4.310771	-0.76877	2.03903
24	H	0.389547	2.479892	0.347154
25	H	-0.19568	1.928558	-1.25268
26	N	-1.64228	2.102377	0.238232
27	O	-2.3489	2.663501	-0.57796
28	O	-1.97689	1.839471	1.378295

^aA otimização das estruturas foi feita no nível de teoria M06-2X/6-31+G(d,p).

Frequências imaginárias não foram encontradas.

Tabela A 9: Coordenadas cartesianas para a estrutura otimizada *R,S* (confômero 3).^a

Átomo #	Átomo	Coordenadas		
		x	y	z
1	O	-2.56986	0.379301	-0.5508
2	C	-1.36763	-0.39488	-0.63711
3	C	-1.72612	-1.70988	-0.00572
4	C	-2.99728	-1.67566	0.393983
5	C	-3.55247	-0.34795	0.051404
6	O	-4.65773	0.103006	0.22879
7	C	-0.23124	0.340995	0.088927
8	C	1.052873	-0.46385	0.039507
9	C	3.411081	-1.97465	-0.02259
10	C	1.615992	-0.94557	1.224017
11	C	1.682596	-0.74326	-1.17922
12	C	2.855039	-1.4963	-1.2096
13	C	2.790441	-1.69726	1.194672
14	C	-0.06889	1.729022	-0.53546
15	H	-1.12584	-0.51942	-1.70253
16	H	-1.01789	-2.52727	0.086373
17	H	-3.58127	-2.44209	0.887514
18	H	-0.53758	0.468463	1.134258
19	H	4.325846	-2.56036	-0.04738
20	H	1.131504	-0.72717	2.173679
21	H	1.262764	-0.3745	-2.1142
22	H	3.334584	-1.70789	-2.16127
23	H	3.21922	-2.06435	2.123065
24	H	0.200654	1.697042	-1.59168
25	H	-0.96231	2.339885	-0.3839
26	N	1.04575	2.456324	0.153592
27	O	0.988732	2.547006	1.36702
28	O	1.944324	2.908042	-0.532

^aA otimização das estruturas foi feita no nível de teoria M06-2X/6-31+G(d,p).

Frequências imaginárias não foram encontradas.

Tabela A 10: Coordenadas cartesianas para a estrutura otimizada *R,S* (confômero 4).^a

Átomo #	Átomo	Coordenadas		
		x	y	z
1	O	-0.89431	-1.48327	0.095257
2	C	-0.55287	-0.47642	1.057785
3	C	-1.87921	-0.05092	1.626218
4	C	-2.85689	-0.75426	1.054505
5	C	-2.24401	-1.67601	0.073254
6	O	-2.75633	-2.48796	-0.65816
7	C	0.276033	0.646104	0.400871
8	C	1.716672	0.228268	0.160618
9	C	4.389772	-0.50493	-0.25929
10	C	2.750853	0.925368	0.791195
11	C	2.03289	-0.84076	-0.68687
12	C	3.362699	-1.20445	-0.89367
13	C	4.081281	0.561269	0.584189
14	C	-0.31793	1.121265	-0.92714
15	H	0.061277	-0.94811	1.836268
16	H	-1.9653	0.715019	2.390791
17	H	-3.92487	-0.71129	1.227095
18	H	0.275982	1.488979	1.102482
19	H	5.425446	-0.79001	-0.42235
20	H	2.512929	1.758396	1.449532
21	H	1.240924	-1.39755	-1.18151
22	H	3.595735	-2.03661	-1.55235
23	H	4.874484	1.111752	1.082618
24	H	0.280524	1.940225	-1.33503
25	H	-0.41673	0.320504	-1.65927
26	N	-1.69662	1.695251	-0.75624
27	O	-1.84829	2.544144	0.103987
28	O	-2.58106	1.281434	-1.4829

^aA otimização das estruturas foi feita no nível de teoria M06-2X/6-31+G(d,p).

Frequências imaginárias não foram encontradas.

Tabela A 11: Coordenadas cartesianas para a estrutura otimizada *R,S* (confômero 5).^a

Átomo #	Átomo	Coordenadas		
		x	y	z
1	O	0.082549	1.718478	-1.02689
2	C	-0.87977	1.012591	-0.23989
3	C	-0.64909	1.504727	1.160186
4	C	0.3564	2.379729	1.159866
5	C	0.843287	2.516967	-0.23069
6	O	1.73681	3.195264	-0.67782
7	C	-0.67725	-0.50181	-0.47548
8	C	0.739659	-0.95268	-0.17567
9	C	3.385565	-1.75382	0.302733
10	C	1.198795	-1.14278	1.132672
11	C	1.622101	-1.16613	-1.23915
12	C	2.937341	-1.5629	-1.00396
13	C	2.513276	-1.54327	1.370001
14	C	-1.68746	-1.33896	0.318076
15	H	-1.87591	1.310712	-0.59697
16	H	-1.24277	1.17875	2.009628
17	H	0.787374	2.928954	1.987416
18	H	-0.87126	-0.67237	-1.5414
19	H	4.409361	-2.0662	0.489069
20	H	0.540126	-0.97629	1.982854
21	H	1.273906	-1.01669	-2.2589
22	H	3.609744	-1.72437	-1.84199
23	H	2.853996	-1.68907	2.391287
24	H	-1.61732	-2.38927	0.03159
25	H	-1.59926	-1.22074	1.397943
26	N	-3.07846	-0.89804	-0.02786
27	O	-3.66808	-0.19815	0.777795
28	O	-3.51827	-1.22649	-1.11405

^aA otimização das estruturas foi feita no nível de teoria M06-2X/6-31+G(d,p).

Frequências imaginárias não foram encontradas.

Tabela A 12: Coordenadas cartesianas para a estrutura otimizada *R,S* (confômero 6).^a

Átomo #	Átomo	Coordenadas		
		x	y	z
1	O	-1.72665	-1.14522	-0.22739
2	C	-1.32776	-0.52266	1.001214
3	C	-2.56983	0.175003	1.478711
4	C	-3.56566	-0.04914	0.621121
5	C	-3.04389	-0.90048	-0.47179
6	O	-3.6031	-1.34388	-1.44515
7	C	-0.11536	0.397589	0.777321
8	C	1.123297	-0.38608	0.383382
9	C	3.42481	-1.8416	-0.28239
10	C	2.143382	-0.56949	1.321153
11	C	1.267942	-0.93553	-0.89591
12	C	2.413338	-1.65887	-1.22562
13	C	3.287844	-1.29536	0.99315
14	C	-0.46763	1.484136	-0.2404
15	H	-1.03089	-1.31616	1.699523
16	H	-2.59586	0.757353	2.395281
17	H	-4.59211	0.293705	0.655696
18	H	0.076117	0.882369	1.742687
19	H	4.317084	-2.40452	-0.54222
20	H	2.041616	-0.13491	2.313744
21	H	0.483717	-0.80858	-1.63837
22	H	2.51416	-2.08052	-2.22191
23	H	4.073125	-1.42801	1.732301
24	H	-0.75038	1.088314	-1.21584
25	H	-1.24397	2.157811	0.13463
26	N	0.727264	2.357309	-0.47996
27	O	1.287476	2.820328	0.497157
28	O	1.066477	2.557124	-1.63155

^aA otimização das estruturas foi feita no nível de teoria M06-2X/6-31+G(d,p).

Frequências imaginárias não foram encontradas.

Tabela A 13: Coordenadas cartesianas para a estrutura otimizada *R,S* (confômero 8).^a

Átomo #	Átomo	Coordenadas		
		x	y	z
1	O	-1.95457	-1.12214	-0.92433
2	C	-0.90432	-1.65857	-0.11561
3	C	-1.38651	-1.46111	1.293816
4	C	-2.57357	-0.8555	1.27509
5	C	-2.94521	-0.6223	-0.13767
6	O	-3.92849	-0.10154	-0.60718
7	C	0.407037	-0.93028	-0.48471
8	C	0.339348	0.55593	-0.19077
9	C	0.12763	3.310588	0.296467
10	C	0.653512	1.080728	1.067831
11	C	-0.08175	1.426682	-1.20042
12	C	-0.19052	2.795411	-0.96003
13	C	0.551094	2.450483	1.308937
14	C	1.570538	-1.63958	0.203026
15	H	-0.80807	-2.72655	-0.35635
16	H	-0.82388	-1.7811	2.166395
17	H	-3.20533	-0.55954	2.102982
18	H	0.527914	-1.06637	-1.56536
19	H	0.048299	4.377591	0.485401
20	H	0.978578	0.429055	1.876966
21	H	-0.32604	1.024751	-2.18143
22	H	-0.51932	3.458513	-1.75548
23	H	0.801714	2.843378	2.290383
24	H	1.534984	-1.61941	1.29237
25	H	1.666172	-2.67352	-0.14364
26	N	2.867378	-0.9791	-0.1675
27	O	3.056603	-0.72858	-1.34309
28	O	3.657643	-0.74374	0.727654

^aA otimização das estruturas foi feita no nível de teoria M06-2X/6-31+G(d,p).

Frequências imaginárias não foram encontradas.

Tabela A 14: Coordenadas cartesianas para a estrutura otimizada *S,R* (confômero 1).^a

Atom #	Atom	Coordinates		
		x	y	z
1	O	0.3348	2.3311	2.1866
2	C	0.071	0.951	2.0037
3	C	-0.8592	0.6347	3.1458
4	C	-1.0423	1.7426	3.8733
5	C	-0.2893	2.8128	3.2706
6	O	-0.2159	3.9768	3.6574
7	C	-0.5483	0.7024	0.5977
8	C	-1.1205	-0.7112	0.4497
9	C	-2.1682	-3.2776	0.1853
10	C	-2.4795	-0.8886	0.1694
11	C	-0.2888	-1.8276	0.595
12	C	-0.8133	-3.1108	0.4632
13	C	-3.0033	-2.1722	0.0376
14	C	0.4283	1.0097	-0.5726
15	H	1.002	0.3893	2.1104
16	H	-1.2837	-0.3482	3.3053
17	H	-1.6406	1.885	4.7613
18	H	-1.3834	1.3999	0.4977
19	H	-2.5756	-4.2746	0.0829
20	H	-3.1364	-0.0368	0.0542
21	H	0.7642	-1.708	0.8111
22	H	-0.1715	-3.9743	0.5761
23	H	-4.0544	-2.3102	-0.1781
24	H	1.3377	0.4126	-0.5043
25	H	-0.0306	0.7885	-1.5361
26	N	0.8671	2.4394	-0.6982
27	O	2.057	2.6981	-0.5316
28	O	0.0155	3.2843	-0.968

^aA otimização das estruturas foi feita no nível de teoria M06-2X/6-31+G(d,p).

Frequências imaginárias não foram encontradas.

Tabela A 15: Coordenadas cartesianas para a estrutura otimizada *S,R* (confômero 2).^a

Átomo #	Átomo	Coordenadas		
		x	y	z
1	O	-0.0063	2.6966	2.4672
2	C	-0.023	1.3331	2.0807
3	C	-0.5025	0.6353	3.326
4	C	-0.6844	1.5479	4.2876
5	C	-0.369	2.8471	3.7494
6	O	-0.421	3.9252	4.3367
7	C	-0.9644	1.1482	0.8559
8	C	-1.2169	-0.3188	0.483
9	C	-1.7103	-2.9726	-0.209
10	C	-2.5161	-0.7351	0.1738
11	C	-0.1643	-1.2417	0.4362
12	C	-0.4118	-2.5679	0.0917
13	C	-2.7633	-2.0615	-0.1704
14	C	-0.5311	1.9855	-0.3813
15	H	0.9946	1.0188	1.8402
16	H	-0.6576	-0.4345	3.3804
17	H	-1.0158	1.4091	5.3062
18	H	-1.9263	1.5597	1.1705
19	H	-1.9022	-4.0029	-0.4771
20	H	-3.3406	-0.035	0.1993
21	H	0.8499	-0.9407	0.66
22	H	0.4013	-3.2805	0.0557
23	H	-3.7687	-2.3828	-0.4075
24	H	-1.2951	1.9519	-1.1583
25	H	-0.3864	3.0355	-0.1286
26	N	0.7466	1.5641	-1.0481
27	O	1.806	1.8038	-0.4734
28	O	0.6769	1.0054	-2.1411

^aA otimização das estruturas foi feita no nível de teoria M06-2X/6-31+G(d,p).

Frequências imaginárias não foram encontradas.

Tabela A 16: Coordenadas cartesianas para a estrutura otimizada *S,R* (confômero 3).^a

Átomo #	Átomo	Coordenadas		
		x	y	z
1	O	0.3345	2.4053	2.8841
2	C	0.0436	1.0748	2.4909
3	C	-1.0905	0.6925	3.4046
4	C	-1.3474	1.7188	4.224
5	C	-0.449	2.7982	3.8993
6	O	-0.3911	3.9014	4.4374
7	C	-0.3249	1.0432	0.9838
8	C	-0.8591	-0.321	0.5328
9	C	-1.835	-2.7961	-0.2872
10	C	-2.156	-0.4283	0.0201
11	C	-0.053	-1.4607	0.6313
12	C	-0.5416	-2.6984	0.2213
13	C	-2.644	-1.6665	-0.3897
14	C	0.8485	1.5307	0.0892
15	H	0.9147	0.4438	2.6821
16	H	-1.5823	-0.2708	3.3622
17	H	-2.0874	1.7982	5.0068
18	H	-1.1303	1.7693	0.8489
19	H	-2.2144	-3.7578	-0.6059
20	H	-2.7912	0.4434	-0.0635
21	H	0.9526	-1.3942	1.0242
22	H	0.0805	-3.5802	0.297
23	H	-3.6471	-1.7506	-0.7861
24	H	1.153	2.5458	0.3428
25	H	1.7261	0.8932	0.1978
26	N	0.5462	1.5836	-1.3802
27	O	-0.2981	2.3891	-1.7668
28	O	1.162	0.828	-2.1298

^aA otimização das estruturas foi feita no nível de teoria M06-2X/6-31+G(d,p).

Frequências imaginárias não foram encontradas.

Tabela A 17: Coordenadas cartesianas para a estrutura otimizada *S,R* (confômero 4).^a

Átomo #	Átomo	Coordenadas		
		x	y	z
1	O	-0.0684	1.0369	2.7356
2	C	-1.206	1.2728	1.9235
3	C	-1.3964	2.7613	2.0218
4	C	-0.4793	3.253	2.8638
5	C	0.3531	2.1673	3.3212
6	O	1.3005	2.2371	4.1002
7	C	-0.9944	0.7395	0.4774
8	C	-1.2483	-0.7688	0.405
9	C	-1.7218	-3.5112	0.2734
10	C	-2.3951	-1.254	-0.2333
11	C	-0.3421	-1.6676	0.9799
12	C	-0.5786	-3.0382	0.9136
13	C	-2.6312	-2.6249	-0.2997
14	C	0.3609	1.1169	-0.1935
15	H	-2.0694	0.7726	2.3694
16	H	-2.1709	3.2978	1.489
17	H	-0.3237	4.2733	3.1823
18	H	-1.7673	1.2087	-0.1356
19	H	-1.9059	-4.576	0.222
20	H	-3.1091	-0.5755	-0.6808
21	H	0.5453	-1.3093	1.4839
22	H	0.1218	-3.7324	1.3585
23	H	-3.5175	-3	-0.7939
24	H	1.2111	0.7487	0.3805
25	H	0.4364	0.6859	-1.1915
26	N	0.6008	2.5816	-0.4149
27	O	-0.2039	3.2019	-1.1063
28	O	1.5953	3.091	0.0972

^aA otimização das estruturas foi feita no nível de teoria M06-2X/6-31+G(d,p).

Frequências imaginárias não foram encontradas.

Tabela A 18: Coordenadas cartesianas para a estrutura otimizada *S,R* (confômero 5).^a

Átomo #	Átomo	Coordenadas		
		x	y	z
1	O	-1.3016	2.0943	2.2722
2	C	-0.1172	1.91	1.5157
3	C	0.8116	1.2373	2.492
4	C	0.1748	1.0985	3.661
5	C	-1.1572	1.6343	3.5238
6	O	-2.0302	1.6787	4.3875
7	C	-0.4253	1.0898	0.227
8	C	-1.0871	-0.2713	0.4965
9	C	-2.3264	-2.7183	0.9947
10	C	-0.319	-1.3989	0.8135
11	C	-2.4808	-0.3805	0.4362
12	C	-3.1004	-1.6027	0.6841
13	C	-0.9385	-2.6211	1.0616
14	C	0.7978	0.9722	-0.7263
15	H	0.2695	2.8961	1.248
16	H	1.8206	0.9366	2.2435
17	H	0.5303	0.6643	4.5837
18	H	-1.154	1.6789	-0.3347
19	H	-2.8076	-3.6676	1.1884
20	H	0.7581	-1.3371	0.8802
21	H	-3.0903	0.482	0.2022
22	H	-4.1781	-1.6845	0.6374
23	H	-0.3444	-3.4909	1.3081
24	H	1.6361	0.4543	-0.2615
25	H	0.5429	0.4237	-1.6332
26	N	1.3452	2.2836	-1.206
27	O	2.3132	2.7566	-0.6151
28	O	0.7862	2.832	-2.1534

^aA otimização das estruturas foi feita no nível de teoria M06-2X/6-31+G(d,p).

Frequências imaginárias não foram encontradas.

Tabela A 19: Coordenadas cartesianas para a estrutura otimizada *S,R* (confômero 6).^a

Átomo #	Átomo	Coordenadas		
		x	y	z
1	O	-0.2658	1.0534	3.1403
2	C	-1.3793	1.3999	2.3336
3	C	-1.6212	2.8426	2.6852
4	C	-0.7421	3.2054	3.6271
5	C	0.1075	2.0776	3.921
6	O	1.0301	2.0361	4.7314
7	C	-1.0814	1.1625	0.8291
8	C	-1.1164	-0.3275	0.4721
9	C	-1.1934	-3.0346	-0.1806
10	C	-2.2106	-0.8511	-0.2248
11	C	-0.0627	-1.1706	0.8434
12	C	-0.1009	-2.5236	0.5165
13	C	-2.2486	-2.2043	-0.5521
14	C	0.1994	1.8839	0.3142
15	H	-2.2393	0.797	2.6355
16	H	-2.398	3.4427	2.229
17	H	-0.6271	4.159	4.1214
18	H	-1.9066	1.6287	0.286
19	H	-1.2233	-4.0858	-0.4344
20	H	-3.0357	-0.2156	-0.5178
21	H	0.787	-0.7837	1.3894
22	H	0.7136	-3.175	0.8037
23	H	-3.094	-2.6088	-1.0923
24	H	0.1417	2.9615	0.4645
25	H	1.0936	1.5346	0.8303
26	N	0.4722	1.7202	-1.1526
27	O	-0.321	2.2224	-1.9461
28	O	1.4793	1.1024	-1.4929

^aA otimização das estruturas foi feita no nível de teoria M06-2X/6-31+G(d,p).

Frequências imaginárias não foram encontradas.

Tabela A 20: Coordenadas cartesianas para a estrutura otimizada *S,R* (confômero 7).^a

Átomo #	Átomo	Coordenadas		
		x	y	z
1	O	0.2747	1.3152	2.5734
2	C	-1.1253	1.1214	2.4681
3	C	-1.6873	2.3761	3.0807
4	C	-0.6737	3.1223	3.5355
5	C	0.5633	2.4468	3.2332
6	O	1.7	2.8255	3.5056
7	C	-1.5918	0.879	1.0016
8	C	-1.3974	-0.561	0.5041
9	C	-1.0976	-3.1675	-0.4449
10	C	-2.3609	-1.1198	-0.3438
11	C	-0.2772	-1.3205	0.8665
12	C	-0.1288	-2.6219	0.3936
13	C	-2.213	-2.4211	-0.8167
14	C	-1.1247	1.9437	-0.0367
15	H	-1.4107	0.2632	3.0816
16	H	-2.7477	2.5865	3.1357
17	H	-0.7024	4.0746	4.0446
18	H	-2.6759	0.9993	1.059
19	H	-0.9814	-4.1782	-0.8128
20	H	-3.2304	-0.5488	-0.6414
21	H	0.4927	-0.9147	1.5065
22	H	0.7377	-3.2057	0.6742
23	H	-2.9605	-2.8499	-1.4707
24	H	-1.664	1.8289	-0.9767
25	H	-1.3248	2.956	0.3144
26	N	0.3235	1.9219	-0.4376
27	O	1.0567	2.8085	-0.0062
28	O	0.7047	1.0462	-1.2114

^aA otimização das estruturas foi feita no nível de teoria M06-2X/6-31+G(d,p).

Frequências imaginárias não foram encontradas.

Tabela A 21: Coordenadas cartesianas para a estrutura otimizada *S,R* (confômero 8).^a

Átomo #	Átomo	Coordenadas		
		x	y	z
1	O	-1.3609	2.2458	2.6947
2	C	-0.0932	2.2047	2.0615
3	C	0.7344	1.373	3.0062
4	C	-0.028	1.0268	4.0504
5	C	-1.3486	1.5726	3.8546
6	O	-2.3153	1.4594	4.6049
7	C	-0.2337	1.6282	0.6241
8	C	-0.8395	0.2152	0.5671
9	C	-1.9766	-2.3278	0.4722
10	C	-2.213	0.0658	0.3472
11	C	-0.0401	-0.921	0.744
12	C	-0.6084	-2.1913	0.6955
13	C	-2.7816	-1.2044	0.2988
14	C	1.0858	1.7748	-0.1864
15	H	0.2983	3.2237	2.0134
16	H	1.7719	1.1238	2.8281
17	H	0.2304	0.4373	4.9175
18	H	-0.9382	2.2868	0.1109
19	H	-2.418	-3.3147	0.4355
20	H	-2.8464	0.9331	0.2173
21	H	1.0215	-0.8301	0.9263
22	H	0.0098	-3.0683	0.8329
23	H	-3.8439	-1.3178	0.1289
24	H	1.4071	2.8149	-0.2381
25	H	1.9032	1.2101	0.2614
26	N	1.0057	1.3344	-1.6197
27	O	0.2654	1.9603	-2.3755
28	O	1.6927	0.3783	-1.9747

^aA otimização das estruturas foi feita no nível de teoria M06-2X/6-31+G(d,p).

Frequências imaginárias não foram encontradas.

Tabela A 22: Coordenadas cartesianas para a estrutura otimizada *S,S* (confômero 1).^a

Átomo #	Átomo	Coordenadas		
		x	y	z
1	O	0.69348	1.581601	-0.42237
2	C	0.878783	0.798889	0.762196
3	C	-0.06385	1.405484	1.759456
4	C	-0.72527	2.412203	1.188587
5	C	-0.26103	2.530286	-0.21067
6	O	-0.60035	3.29332	-1.0827
7	C	0.597941	-0.68658	0.462291
8	C	-0.85425	-0.9368	0.101634
9	C	-3.56717	-1.35955	-0.47596
10	C	-1.68701	-1.57784	1.024406
11	C	-1.39435	-0.5125	-1.1187
12	C	-2.74356	-0.72285	-1.40368
13	C	-3.0352	-1.78861	0.739704
14	C	1.512695	-1.19903	-0.64867
15	H	1.9222	0.922681	1.085676
16	H	-0.15885	1.033101	2.775012
17	H	-1.48177	3.062164	1.609571
18	H	0.831479	-1.23815	1.380428
19	H	-4.61759	-1.52288	-0.70042
20	H	-1.27534	-1.91237	1.974719
21	H	-0.76936	-0.00805	-1.8517
22	H	-3.14959	-0.38718	-2.35401
23	H	-3.66822	-2.28876	1.467531
24	H	1.359067	-2.26919	-0.8157
25	H	1.405164	-0.65328	-1.58541
26	N	2.963253	-1.0687	-0.27226
27	O	3.286027	-1.38237	0.859927
28	O	3.735056	-0.67203	-1.12529

^aA otimização das estruturas foi feita no nível de teoria M06-2X/6-31+G(d,p).

Frequências imaginárias não foram encontradas.

Tabela A 23: Coordenadas cartesianas para a estrutura otimizada *S,S* (confômero 2).^a

Átomo #	Átomo	Coordenadas		
		x	y	z
1	O	0.692642	1.582045	-0.42279
2	C	0.878412	0.799732	0.761979
3	C	-0.06448	1.406118	1.759123
4	C	-0.72646	2.412338	1.188019
5	C	-0.26236	2.530282	-0.21129
6	O	-0.60213	3.292903	-1.08351
7	C	0.598266	-0.68596	0.462485
8	C	-0.85381	-0.93692	0.101847
9	C	-3.56652	-1.36111	-0.47571
10	C	-1.68632	-1.57801	1.024805
11	C	-1.39405	-0.51328	-1.11866
12	C	-2.74316	-0.72435	-1.40362
13	C	-3.0344	-1.78949	0.740119
14	C	1.51326	-1.19832	-0.64828
15	H	1.921788	0.924097	1.085337
16	H	-0.15923	1.03396	2.774785
17	H	-1.48327	3.062015	1.608869
18	H	0.831986	-1.23714	1.380801
19	H	-4.61685	-1.525	-0.70017
20	H	-1.27454	-1.91203	1.97525
21	H	-0.76926	-0.00881	-1.85181
22	H	-3.14929	-0.3892	-2.35408
23	H	-3.66723	-2.28968	1.468094
24	H	1.359756	-2.2685	-0.81539
25	H	1.405826	-0.65267	-1.58509
26	N	2.963853	-1.06803	-0.27187
27	O	3.286288	-1.37898	0.861161
28	O	3.736058	-0.67436	-1.12592

^aA otimização das estruturas foi feita no nível de teoria M06-2X/6-31+G(d,p).

Frequências imaginárias não foram encontradas.

Tabela A 24: Coordenadas cartesianas para a estrutura otimizada *S,S* (confômero 3).^a

Átomo #	Átomo	Coordenadas		
		x	y	z
1	O	2.475884	-0.41291	-0.97812
2	C	1.219011	-0.93154	-0.52352
3	C	1.511817	-1.44474	0.85867
4	C	2.80118	-1.25297	1.139937
5	C	3.434029	-0.6001	-0.0278
6	O	4.577486	-0.25545	-0.20121
7	C	0.143218	0.165923	-0.62867
8	C	-1.22527	-0.39475	-0.28534
9	C	-3.74218	-1.5001	0.271848
10	C	-1.70636	-0.43705	1.02758
11	C	-2.02022	-0.90917	-1.31489
12	C	-3.26944	-1.46166	-1.04016
13	C	-2.95896	-0.98572	1.303853
14	C	0.542312	1.372378	0.217026
15	H	0.93123	-1.75488	-1.19079
16	H	0.75804	-1.90898	1.486987
17	H	3.35259	-1.50858	2.036033
18	H	0.133627	0.481601	-1.67786
19	H	-4.71803	-1.92584	0.488313
20	H	-1.11323	-0.04312	1.851063
21	H	-1.65622	-0.87097	-2.34013
22	H	-3.87557	-1.85548	-1.85136
23	H	-3.32059	-1.00881	2.328092
24	H	0.622662	1.168913	1.284626
25	H	1.474062	1.815139	-0.14788
26	N	-0.48826	2.454529	0.086083
27	O	-0.8733	2.996258	1.105906
28	O	-0.87326	2.735376	-1.03419

^aA otimização das estruturas foi feita no nível de teoria M06-2X/6-31+G(d,p).

Frequências imaginárias não foram encontradas.

Tabela A 25: Coordenadas cartesianas para a estrutura otimizada *S,S* (confômero 5).^a

Atom #	Atom	Coordinates		
		x	y	z
1	O	1.66261	-1.38462	-0.52551
2	C	1.075197	-1.40714	0.78038
3	C	1.991885	-0.55978	1.613542
4	C	2.979113	-0.09173	0.850202
5	C	2.776482	-0.60072	-0.52373
6	O	3.42373	-0.41652	-1.52612
7	C	-0.37011	-0.87833	0.719426
8	C	-0.44036	0.579437	0.30807
9	C	-0.51931	3.296902	-0.3808
10	C	-0.74014	1.548529	1.270424
11	C	-0.1876	0.984525	-1.00801
12	C	-0.22531	2.336774	-1.34845
13	C	-0.77923	2.899817	0.930733
14	C	-1.17426	-1.79113	-0.20539
15	H	1.070441	-2.44964	1.127682
16	H	1.820819	-0.38077	2.670764
17	H	3.807656	0.55153	1.118065
18	H	-0.77495	-0.97916	1.733885
19	H	-0.54989	4.349433	-0.64867
20	H	-0.94598	1.239436	2.293643
21	H	0.046027	0.248985	-1.77443
22	H	-0.0252	2.638079	-2.37304
23	H	-1.01555	3.640621	1.68965
24	H	-0.81456	-1.79038	-1.23344
25	H	-1.21838	-2.81424	0.180942
26	N	-2.59993	-1.32689	-0.26481
27	O	-3.16845	-1.12096	0.792311
28	O	-3.10778	-1.18648	-1.3619

^aA otimização das estruturas foi feita no nível de teoria M06-2X/6-31+G(d,p).

Frequências imaginárias não foram encontradas.

Tabela A 26: Coordenadas cartesianas para a estrutura otimizada *S,S* (confômero 6).^a

Átomo #	Átomo	Coordenadas		
		x	y	z
1	O	-1.74228	-1.12564	-0.43718
2	C	-1.29585	0.234546	-0.33356
3	C	-2.53782	1.001911	0.021083
4	C	-3.5674	0.160427	0.116403
5	C	-3.07331	-1.20361	-0.17468
6	O	-3.66865	-2.25428	-0.20412
7	C	-0.17713	0.268262	0.723118
8	C	1.035621	-0.5423	0.302595
9	C	3.320608	-2.00886	-0.39927
10	C	1.585295	-1.46988	1.191938
11	C	1.642428	-0.3563	-0.94487
12	C	2.77904	-1.08492	-1.29264
13	C	2.720919	-2.20041	0.844979
14	C	0.221795	1.68058	1.178292
15	H	-0.92586	0.537525	-1.3194
16	H	-2.5521	2.080187	0.145888
17	H	-4.60408	0.369884	0.348094
18	H	-0.60373	-0.18983	1.626726
19	H	4.204316	-2.57856	-0.67299
20	H	1.116693	-1.62331	2.1622
21	H	1.234202	0.35648	-1.65999
22	H	3.239425	-0.93043	-2.26457
23	H	3.13357	-2.921	1.545729
24	H	-0.63875	2.267612	1.508253
25	H	0.977635	1.631281	1.961008
26	N	0.83438	2.461157	0.056631
27	O	0.106963	2.735782	-0.88565
28	O	2.010571	2.756058	0.129732

^aA otimização das estruturas foi feita no nível de teoria M06-2X/6-31+G(d,p).

Frequências imaginárias não foram encontradas.

Tabela A 27: Coordenadas cartesianas para a estrutura otimizada *S,S* (confômero 8).^a

Átomo #	Átomo	Coordenadas		
		x	y	z
1	O	-2.01674	-0.93811	-0.19206
2	C	-1.46489	0.267509	-0.73146
3	C	-2.57755	1.271109	-0.60232
4	C	-3.63526	0.689533	-0.03729
5	C	-3.29197	-0.7247	0.229371
6	O	-3.9555	-1.60491	0.721915
7	C	-0.19029	0.607096	0.059944
8	C	0.824421	-0.51894	-0.00749
9	C	2.725494	-2.57442	-0.09879
10	C	1.265778	-1.12642	1.169619
11	C	1.347438	-0.94543	-1.23345
12	C	2.291535	-1.96895	-1.27918
13	C	2.212038	-2.15079	1.12582
14	C	0.40075	1.918454	-0.47102
15	H	-1.22269	0.082226	-1.78755
16	H	-2.49823	2.29933	-0.94286
17	H	-4.60202	1.112966	0.204209
18	H	-0.48625	0.761166	1.104927
19	H	3.462022	-3.37233	-0.13525
20	H	0.865254	-0.79422	2.125201
21	H	1.02084	-0.48112	-2.16323
22	H	2.688938	-2.29307	-2.23705
23	H	2.546229	-2.61612	2.049037
24	H	0.667397	1.871657	-1.52778
25	H	-0.24822	2.775934	-0.27295
26	N	1.673916	2.211039	0.264946
27	O	1.608385	2.29264	1.478183
28	O	2.694392	2.33938	-0.38477

^aA otimização das estruturas foi feita no nível de teoria M06-2X/6-31+G(d,p).

Frequências imaginárias não foram encontradas.

Tabela A 28: Energia calculada, energia relativa, fator de Boltzmann e fração molar equivalente para os confômeros da (*R*)-5-((*R*)-1-fenil-2-nitroetil)furan-2(5*H*)-ona calculados no nível de teoria mPW1PW91/6-311G(d).

Nome do arquivo	Energia (kcal)	Energia Rel (kcal)	Fator de Boltzmann	Fração molar Eq
RR-opt_freq-conf-1.out	-513925.2	0.0	1.00000	0.46946
RR-opt_freq-conf-2.out	-513924.0	1.2	0.14109	0.06624
RR-opt_freq-conf-3.out	-513923.0	2.1	0.02684	0.01260
RR-opt_freq-conf-4.out	-513925.1	0.0	0.94435	0.44334
RR-opt_freq-conf-5.out	-513922.2	3.0	0.00617	0.00290
RR-opt_freq-conf-7.out	-513922.5	2.6	0.01164	0.00547

Tabela A 29: Energia calculada, energia relativa, fator de Boltzmann e fração molar equivalente para os confômeros da (*R*)-5-((*R*)-1-fenil-2-nitroetil)furan-2(5*H*)-ona calculados no nível de teoria mPW1PW91/6-311G(d).

Nome do arquivo	Energia (kcal)	Energia Rel (kcal)	Fator de Boltzmann	Fração molar Eq
SS-opt_freq-conf-1.out	-513925.2	0.0	1.00000	0.32224
SS-opt_freq-conf-2.out	-513925.2	0.0	1.00000	0.32224
SS-opt_freq-conf-3.out	-513924.0	1.2	0.14109	0.04547
SS-opt_freq-conf-5.out	-513925.1	0.0	0.94435	0.30431
SS-opt_freq-conf-6.out	-513922.2	3.0	0.00617	0.00199
SS-opt_freq-conf-8.out	-513922.5	2.6	0.01164	0.00375

Tabela A 30: Energia calculada, energia relativa, fator de Boltzmann e fração molar equivalente para os confômeros da (*R*)-5-((*S*)-1-fenil-2-nitroetil)furan-2(*5H*)-ona calculados no nível de teoria mPW1PW91/6-311G(d).

Nome do arquivo	Energia (kcal)	Energia Rel (kcal)	Fator de Boltzmann	Fração molar Eq
RS-opt_freq-conf-1.out	-513923.7	1.7	0.05480	0.03463
RS-opt_freq-conf-2.out	-513924.0	1.4	0.09632	0.06087
RS-opt_freq-conf-3.out	-513925.4	0.0	1.00000	0.63196
RS-opt_freq-conf-4.out	-513924.2	1.3	0.11920	0.07533
RS-opt_freq-conf-5.out	-513923.1	2.4	0.01850	0.01169
RS-opt_freq-conf-6.out	-513924.7	0.8	0.27313	0.17261
RS-opt_freq-conf-8.out	-513923.1	2.3	0.02042	0.01290

Tabela A 311: Energia calculada, energia relativa, fator de Boltzmann e fração molar equivalente para os confômeros da (*S*)-5-((*R*)-1-fenil-2-nitroetil)furan-2(*5H*)-ona calculados no nível de teoria mPW1PW91/6-311G(d).

Nome do arquivo	Energia (kcal)	Energia Rel (kcal)	Fator de Boltzmann	Fração molar Eq
SR-opt_freq-conf-1.out	-513924.0	1.4	0.09663	0.06072
SR-opt_freq-conf-2.out	-513923.7	1.7	0.05497	0.03454
SR-opt_freq-conf-3.out	-513925.4	0.0	1.00000	0.62841
SR-opt_freq-conf-4.out	-513924.2	1.3	0.11958	0.07515
SR-opt_freq-conf-5.out	-513923.1	2.4	0.01858	0.01168
SR-opt_freq-conf-6.out	-513924.7	0.8	0.28077	0.17644
SR-opt_freq-conf-8.out	-513923.1	2.3	0.02064	0.01297

**+ Synthesis and characterization of 5-(2-nitro-1-phenylethyl)furan-2(5H)-one by
NMR, computation of chemical shifts and Electronic Circular Dichroism**

Dayane T. Lopes^a, Elson S. Alvarenga^{a*}, Thomas Hoye^b

*^aDepartment of Chemistry, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, MG 36571-900,
Brazil*

^b Department of Chemistry, University of Minnesota, Minneapolis, MN 55455, USA

** Correspondence to: Elson S. Alvarenga, Departamento f Chemistry, Universidade
Federal de Viçosa, Viçosa, MG 36571-900, Brazil. E-mail: elson@ufv.br*

Abstract

In the present work we describe the isolation of two diastereoisomers from the enantioselective Michael addition of furan-2(5*H*)-one to (*E*)-(2-nitrovinyl)benzene catalyzed by dinuclear Zn-complex. The relative configurations of the diastereoisomers were assigned by comparing NMR experimental chemical shift data with those computed by DFT methods. Mean Absolute Error (MAE) and CP3 analyses were used to compare the data sets. The absolute configuration of each diastereoisomer was initially assigned by Electronic Circular Dichroism (ECD) analysis, which was consistent with that of the known X-ray crystallographic structure of the product of a related reaction, namely (*R*)-5-((*R*)-1-(4-chlorophenyl)-2-nitroethyl)furan-2(5*H*)-one.

Keywords

DFT, MAE, CP3, ECD, NMR, Michael Addition

HIGHLIGHTS

Enantioselective Michael addition and relative configuration determination by computation. Absolute configuration analysis by Electronic Circular Dichroism (ECD).

69 1 Introduction

70 One of the most challenging for synthetic chemists is achieving an excess of
71 one enantiomer over the other or even one of them exclusively. The incessant search
72 for reagents as chiral auxiliaries, catalysts and new methodologies to perform
73 enantioselective reactions is due to the distinct biological activity presented by one of
74 these enantiomers¹⁻³ bringing new possibilities to pharmaceutical and chemical
75 industry.

76 Recently, vinylogous Michael additions became prominent in chiral
77 synthesis^{4,5}. There are studies carried out using dinuclear complexes where the metal
78 centers ensure dual activation to both acceptor and Michael donor, while the
79 conformation of the ligand provide the chiral recognition⁶⁻⁸. In this scenario,
80 conjugated γ -lactones have this potential, as it could be a Michael donor after
81 activation and with a suitable acceptor the γ -position is transformed into a chiral center.
82 It should be highlighted that lactones are found in many compounds biologically active
83 being a precursor for a range of compounds⁹.

84 NMR has been an excellent tool to assign the structures formed in reaction.
85 However sometimes unequivocal assignment is difficult due to complex logical-
86 combinatorial process. In this context, quantum chemical of NMR calculations can be
87 helpful as an auxiliary tool. Different parameters can be used to compare experimental
88 with theoretical data, and among them is CP3, a statistic parameter able to compare
89 two experimental data with two candidates' theoretical data¹¹. By this approach
90 Mohamed et al reported in 2017 the reassigned of *syn* and *anti* β -trimethylsiloxy- α -
91 trimethylsilyl alkanoic acid silyl esters using ¹H NMR chemical shifts calculations¹².

92 Another big challenge besides the chiral synthesis is the absolute configuration
93 (AC) determination. When the product synthesized crystalizes and its X-ray can be
94 measured the AC can be determined using special experimental techniques^{13,14}.
95 However a monocrystal is not always obtained, making the Mosher's ester derivative
96 an alternative¹⁵. Nevertheless, quantum chemical calculations emerged in the last
97 decade as a tool to predict with good accuracy spectroscopic parameters¹⁶⁻¹⁹,
98 especially chiroptical properties like electronic circular dichroism (ECD)²⁰⁻²³.

99 The ECD technique can be employed in the determination of the absolute
100 configuration of compounds containing at least one chromophore that absorbs in the
101 UV-visible spectrum. The ECD is based on the differential absorption of the left and

right circularly polarized light, giving rise to negative and/or positive bands. This phenomenon is called *Cotton effect*²¹.

The experimental ECD spectra associated with quantum mechanical calculations using the appropriate functional and basis set have been used to establish the absolute configurations with good accuracy, and various chiral compounds have been studied by this method^{24–27}.

Trost and Hitce reported in 2009⁶ a direct asymmetric Michael Addition to different nitroalkenes using furan-2(5*H*)-one as Michael donor under dinuclear Zinc catalyst with good yields and stereoselectivities. A suitable crystal of (*R*)-5-((*R*)-1-(4-chlorophenyl)-2-nitroethyl)furan-2(5*H*)-one was obtained and X-ray analysis was carried out to establish the *syn* stereochemical result of the reaction. The absolute configuration of the subsequent Michael adducts, including the one described in the present work, were sorted out by analogy.

In the present work we describe the asymmetric Michael addition of furan-2(5*H*)-one to (*E*)-(2-nitrovinyl)benzene under dinuclear zinc catalysis. Two diastereoisomers were isolated and purified and their relative and absolute configurations were determined by experimental ECD and NMR spectra associated with computation of their chemical shifts and ECD spectra.

2 Materials and Methods

2.1 General

THF was dried by refluxing over sodium wires in the presence of benzophenone as indicator. THF was distilled and stored over molecular sieves 4Å overnight. The reaction was followed by thin layer chromatography coated in silica-gel plates in a ultraviolet chamber at 254 nm²⁸ and staining with vanillin. Column chromatography was performed over silica gel (60-230 mesh). NMR spectra were recorded on a BRUKER (400 MHz), using deuterated chloroform as solvent. Chemical shifts were reported relative to TMS.

2.2 Synthetic procedure

The Michael adduct was prepared with modification of the previous methodology⁶.

Catalyst preparation

The (*S,S*) enantiomer of the Bis-ProPhenol ligand (400 mg, 0.6 mmol, 1 eq.) was added to a flask under nitrogen atmosphere followed by subsequent slow addition

136 of anhydrous THF (6.2 mL) and 1.0 M solution of Et₂Zn in hexanes (1.2 mL, 1.2 mmol,
137 2 eq.). The mixture was stirred at rt for 20 min and posteriorly used as an 0.08 M
138 solution.

139 *Asymmetric Michael addition*

140 The *trans*- β -nitrostyrene (0.950 mg, 6.3 mmol, 1 eq.) was added to a round bottomed
141 flask containing dry THF (18.7 mL) under nitrogen atmosphere. The recently prepared
142 catalyst (6.2 mL, 0.63 mmol, 0.10 eq.) and furan-2(5*H*)-one (0.9 mL, 0.01 mmol, 2
143 eq.) were successively added to the THF solution. The mixture was stirred at room
144 temperature for 22 h, and was diluted with EtOAc (50 mL). The reaction mixture was
145 filtered through a pad of celite and then rinsed with water (62.5 mL). The mixture was
146 transferred to a separating funnel and the aqueous layer was separated. The aqueous
147 layer was extracted with EtOAc (3 x 62.5 mL) and the combined organic layers was
148 dried over anhydrous MgSO₄. The mixture was filtered and the filtrate was flashed
149 over silica gel column chromatography (Hexane: EtOAc 1.5:1) to afford the pure
150 isomers. The mixture of the isomers was further chromatographed over silica gel
151 column chromatography to afford a further amount of the pure isomers. After 24 hours,
152 crystals were formed from the mixture of (**2a**+**2b**), which were washed with diethyl
153 ether to afford the diastereoisomer **2b**. The yields of **2a** and **2b** were (349.1 mg, 23%)
154 and (208.7 mg, 14%) respectively.

155 (*R*)-5-((*S*)-2-nitro-1-phenylethyl)furan-2(5*H*)-one (**2a**)

156 R_f 0.48 (Hexane:EtOAc 1.5:1); yellowish solid (mp 119.9 – 122.7 °C); ¹³C NMR (100
157 MHz, CDCl₃) δ 171.6 (C2), 154.0 (C4), 134.5 (C3), 129.6 (C5' and C7'), 129.1 (C6'),
158 127.9 (C4' and C8'), 122.8 (C3), 83.0 (C5), 76.8 (C2'), 48.1 (C1'); ¹H NMR (400
159 MHz, CDCl₃) δ 7.44 – 7.34 (m, 3H, H5', H6' and H7'), 7.25 – 7.30 (m, 2H, H4' and
160 H8'), 7.18 (dd, *J*_{4,5} = 5.7 and *J*_{4,3} = 1.7 Hz, 1H, H4), 6.18 (dd, *J*_{3,4} = 5.7 and *J*_{3,5} = 1.7
161 Hz, 1H, H3), 5.21 (ddd, *J*_{5,1'} = 9.0 and *J*_{5,4} = *J*_{5,3} = 1.7 Hz, 1H, H5), 4.95 (dd, *J*_{2'b,2'a} =
162 13.3 and *J*_{2'b,1'} = 5.3 Hz, 1H, H2'b), 4.82 (dd, *J*_{2'a,2'b} = 13.3 and *J*_{2'a,1'} = 9.0 Hz, 1H,
163 H2'a), 3.62 (ddd, *J*_{1',5} = *J*_{1',2'a} = 9.0 and *J*_{1',2'b} = 5.3 Hz, 1H, H1'); *m/z* (EI, 70 eV) 233
164 (0,16 M⁺, C₁₂H₁₁NO₄), 186 (15), 150 (36), 104 (99), 55 (100%); IR (ATR) ν 3092
165 (C_{sp2}-H), 2922 (C_{sp3}-H), 1788 and 1749 (C=O), 1602 (C=C), 1548 (N=O), 1156 and
166 1086 (=C-O-C), 893 (C-N).

167 (*R*)-5-((*R*)-2-nitro-1-phenylethyl)furan-2(5*H*)-one (**2b**)

168 R_f 0.39 (Hexane:EtOAc 1.5:1); colorless crystals (mp 152.2 – 153.4 °C); ¹³C NMR
169 (100 MHz, CDCl₃) δ 171.8 (C2), 153.4 (C4), 132.5 (C3'), 129.2 (C5' and C7'), 128.8

(C6'), 128.3 (C4' and C8'), 123.1 (C3), 81.9 (C5), 75.8 (C2'), 46.0 (C1'); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27 – 7.35 (m, 4H, H4, H5', H7' and H6'), 7.11 – 7.19 (m, 2H, H4' and H8'), 5.93 (dd, $J_{3,4} = 5.8$ and $J_{3,5} = 2.0$ Hz, 1H, H3), 5.36 – 5.40 (m, 1H, H5), 4.98 (dd, $J_{2'b,2'a} = 13.7$ and $J_{2'b,1'} = 7.6$ Hz, 1H, H2'a or H2'b), 4.82 (dd, $J_{2'a,2'b} = 13.7$ and $J_{2'a,1'} = 7.6$ Hz, 1H, H2'a or H2'b), 4.05 (ddd, $J_{1',2'a} = 7.6$ and $J_{1',5} = 3.2$ Hz, 1H, H1'); m/z (EI, 70 eV) 233 (0.15 M⁺, C₁₂H₁₁NO₄), 186 (13), 150 (38), 104 (93), 55 (100%); IR (ATR) ν 3106 (C_{sp2}-H), 2919 (C_{sp3}-H), 1772 and 1737 (C=O), 1600 (C=C), 1546 (N=O), 1167 and 1105 (=C-O-C), 884 (C-N).

2.3 Computation

Conformational search

The conformer distribution search for all candidate structures was performed using Optimized Potentials for Liquid Simulations (OPLS3)^{29,30} in Maestro 2018-1 (Maestro Version 11.5.011).³¹ The parameters to reproduce liquid state thermodynamic properties for small organic molecules were optimized in the OPLS3 force field model. The OPLS3 force field includes systematic generation of torsional parameters previously missing from earlier versions of the force field.

The “Energy window for saving structures” was kept at 5.02 kcal mol⁻¹, “100 steps per rotatable bond” and the “Maximum number of steps” was 1000. The number of conformers found for (*R*)-5-((*R*)-2-nitro-1-phenylethyl)furan-2(5*H*)-one, (*R*)-5-((*S*)-2-nitro-1-phenylethyl)furan-2(5*H*)-one, (*S*)-5-((*R*)-2-nitro-1-phenylethyl)furan-2(5*H*)-one, and (*S*)-5-((*S*)-2-nitro-1-phenylethyl)furan-2(5*H*)-one were 12, 10, 10, and 12, respectively.

MAE Calculations

The geometry, frequency and NMR shielding tensor were calculated for all conformers of the candidate structures using Gaussian 16³² at B3LYP/6-311+G(2d,p)//M06-2X/6-31+G(d,p) level of theory. The structures with less than 4 kcal from the most stable conformer were further optimized with the CalcFC keyword, which specifies that the force constants be computed at the first point using the current method. The CalcFC keyword was used to avoid approximations in the construction of the second derivative matrix (Hessian matrix). Therefore, a better Hessian matrix is constructed at the beginning of the calculation followed by prediction of energetically more favorable structures optimizing the molecular structure towards the next local minimum on the potential energy surface. The conformers that presented the same

relative energies were visually compared using GaussView 6.0 to confirm they are structurally different. When two conformers presented the same relative energy and were visually identical in GaussView, one of them was discarded to avoid double contribution for the same structure. The Boltzmann weighting factors were calculated from the relative free energies obtained from frequency calculations.

The shielding constants were Boltzmann averaged for each nucleus of each isolated conformer. Chemical shifts were then calculated according to $\delta_{calc}^x = \frac{\sigma^0 - \sigma^x}{1 - \sigma^0/10^6}$, where δ_{calc}^x is the calculated shift for nucleus x (in ppm), σ^x is the shielding constant for nucleus x and σ^0 is the shielding constant for either carbon or proton nuclei in tetramethylsilane (TMS), which was obtained using the same level of theory ($^1\text{H} = 32.1512$; $^{13}\text{C} = 189.0490$).

The MAE is calculated by making the difference between the calculated (δ_{calc}) and experimental (δ_{exp}) chemical shifts averaged across all nuclei ($\sum_n |\delta_{calc} - \delta_{exp}|/n$).

CMAE Calculations

The CMAE is calculated by making the difference between the corrected (δ_{corr}) and experimental (δ_{exp}) chemical shifts averaged across all nuclei ($\sum_n |\delta_{corr} - \delta_{exp}|/n$). For the correction was used the intercept and slope obtained by plot a linear regression of computed (y axis) versus experimental (x axis) and used in the follow equation: $\delta_{corr} = \text{slope} \times \delta_{calc} + \text{intercept}$.

CP3

The chemical shifts obtained for the MAE calculation were also used in the CP3 analyses. The calculated and experimental ^1H NMR chemical shifts were transferred to the CP3 analysis tool located at <http://www-jmg.ch.cam.ac.uk/tools/nmr/CP3.html>.

Electronic Circular Dichroism (ECD)

The geometry was optimized for the conformers using Gaussian 16³⁴ at APFD/6-311+G(2d,p) level of theory and the electronic spectrum was measured using the same basis set with acetonitrile as solvent.

The rotary strength of each electronic state obtained from the Time-Dependent (TD) calculation is used to modulate the spectrum. The experimental ECD curves were recorded on a JASCO J-815 CD Spectrometer, each compound was analyzed at a

235 concentration of 0.1 mg/mL using acetonitrile as solvent at ambient temperature in cell
236 length of 10 mm and measure range of 225-280 nm.

237 The spectra saved in the txt format were opened in the program Origin 2017³⁵.
238 The data were processed using the option: analysis > signal processing > smooth >
239 open dialog and selecting FFT (Fast Fourier Transform) Filter method and 136 points
240 of window.

241 For the calculated spectra the results were processed in GaussView 06
242 software, all six conformers of each candidate structure were opened as a single new
243 molecule group. In results, in the UV option, the ECD spectra were plotted by selecting
244 "mixture spectra in the plot menu". In the mixture editor dialogue, in column weights
245 the Boltzmann populations weights were typed. In combination region, the plot style
246 was selected as curve option. After this, in column style the option none for each
247 conformer was selected. Still within plot menu, in properties the scale in x axis was
248 set from 225 to 280 nm and y axis from -8 to 8 $\Delta\epsilon$ (units of 10-40 esu²cm²) for
249 structures *R,R* and *S,S* (**2b** and **2b'**). For candidate structures *R,S* and *SR* (**2a** and **2a'**)
250 the x axis was set to the same wavelength of 225 and 280 nm and the y axis was fixed
251 also from -8 to 8 $\Delta\epsilon$ (units of 10-40 esu²cm²). The results were saved in txt format.
252 The files in the txt format were opened in the program Origin and combined with the
253 experimental curves.

254 The graphs (Experimental and Theoretical) were opened in different
255 worksheets, the results of experimental smoothed curve was plotted and subsequently
256 a new axis to the right was introduced (Graph > new layer > linked right Y). In graph
257 area the menu plot setup was selected by right clicking in a blank space of the sheet,
258 the theoretical curves were inserted by selecting the theoretical data, and the graphs
259 scales were fixed to the same range.

260 **3 Results and discussion**

261 Lactones are known by their wide biological activities and synthetic uses.
262 Among the synthetic utilities of the lactones we can include the Michael reaction
263 where excellent building blocks are formed with the appropriate acceptor. We can cite
264 as one of the many existing examples the organocatalyzed asymmetric Michael
265 reaction where one enantiomer is formed in excess over the other. In this work the
266 addition of furan-2(5*H*)-one to *trans*- β -nitrostyrene in the presence of the zinc (*S,S*)-
267 Bis-ProPhenol complex afforded two diastereoisomers which were separated by silica-

gel column chromatography. The enantiomeric excess is a result of the external asymmetric catalysis (Fig. 1).

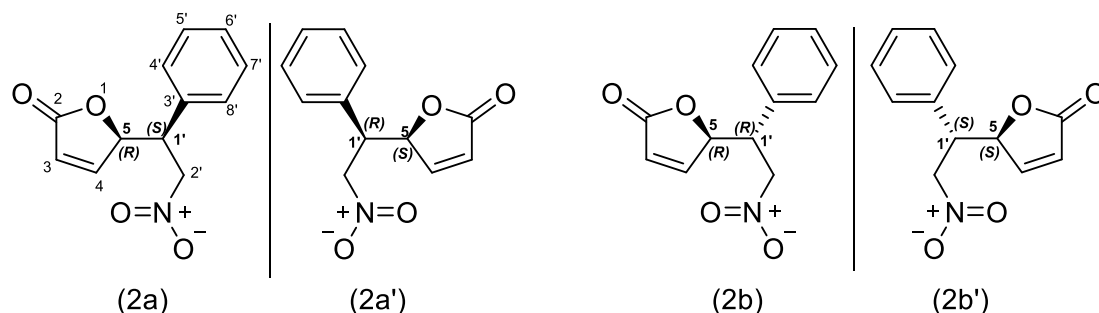


Figure 19: Candidate structures **2a** (*R,S*), **2a'** (*S,R*), **2b** (*R,R*), and **2b'** (*S,S*) for the Michael reaction of *trans*- β -nitrostyrene and furan-2(5*H*)-one.

The relative configurations were determined for two of the candidate diastereoisomers, (*R*)-5-((*S*)-2-nitro-1-phenylethyl)furan-2(5*H*)-one and (*R*)-5-((*R*)-2-nitro-1-phenylethyl)furan-2(5*H*)-one. Subsequently all four stereoisomers were studied to determine their absolute configuration. Assigning which is which would require crystallization for X-ray analyses or chemical degradation and derivatization. However, in this work we describe their relative and absolute configuration determination with the aid of theoretical calculations.

The experimental ^{13}C and ^1H NMR spectra for the diastereoisomers **2a** and **2b** isolated from the Michael reaction are presented in Figure 2.

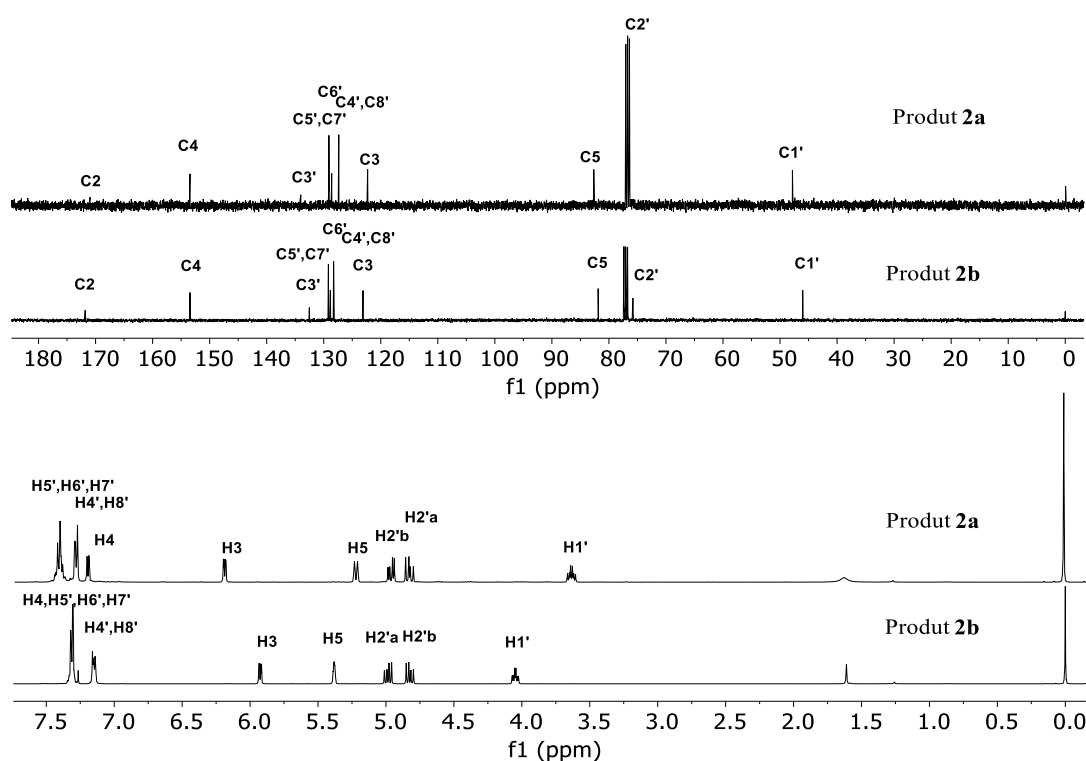


Figure 20: Stacked ^{13}C and ^1H NMR spectra of products **2a** and **2b** (CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$).

In the ^1H NMR of compound **2a**, the doublet of doublets at δ 7.18 and 6.18 ppm were assigned to olefinic protons H4 and H3, respectively, with vicinal coupling constants of 5.7 Hz. The multiplet at δ 7.34–7.44 ppm integrated for three hydrogens were assigned to the aromatic protons H5', H6' and H7'. The multiplet at δ 7.25–7.30 ppm integrated for two hydrogens was assigned to H4' and H8'. The latter assignment was confirmed by the correlation with C1' ($^3J_{\text{CH}}$), observed in the HMBC spectrum (Fig. 3).

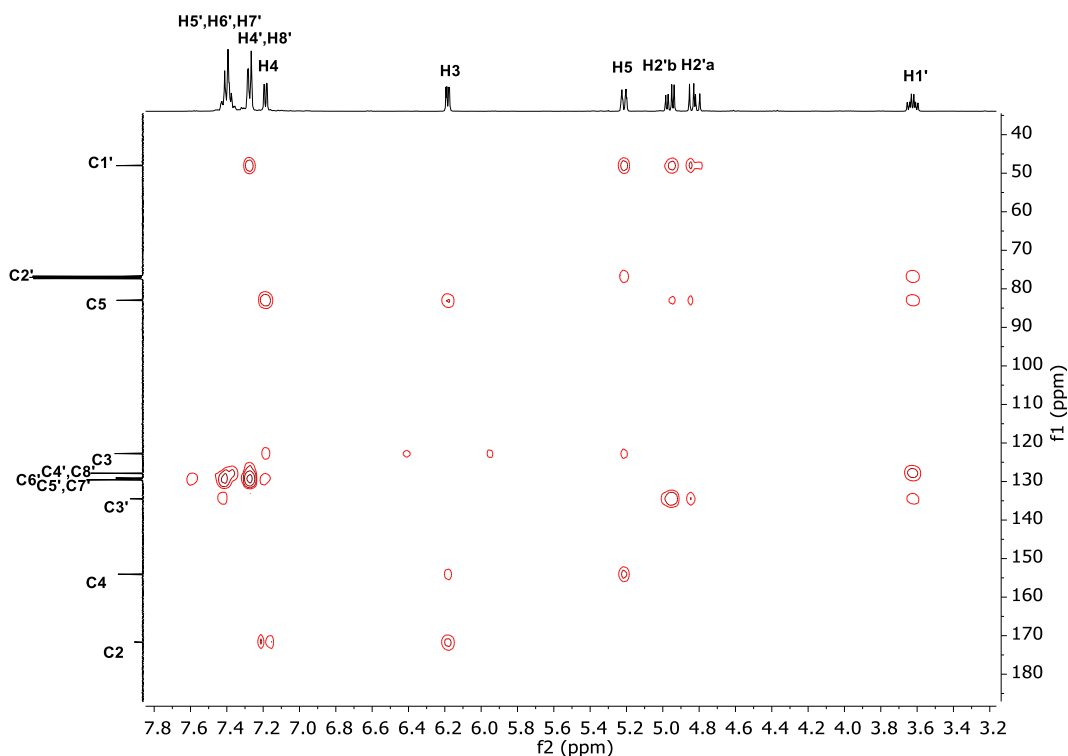


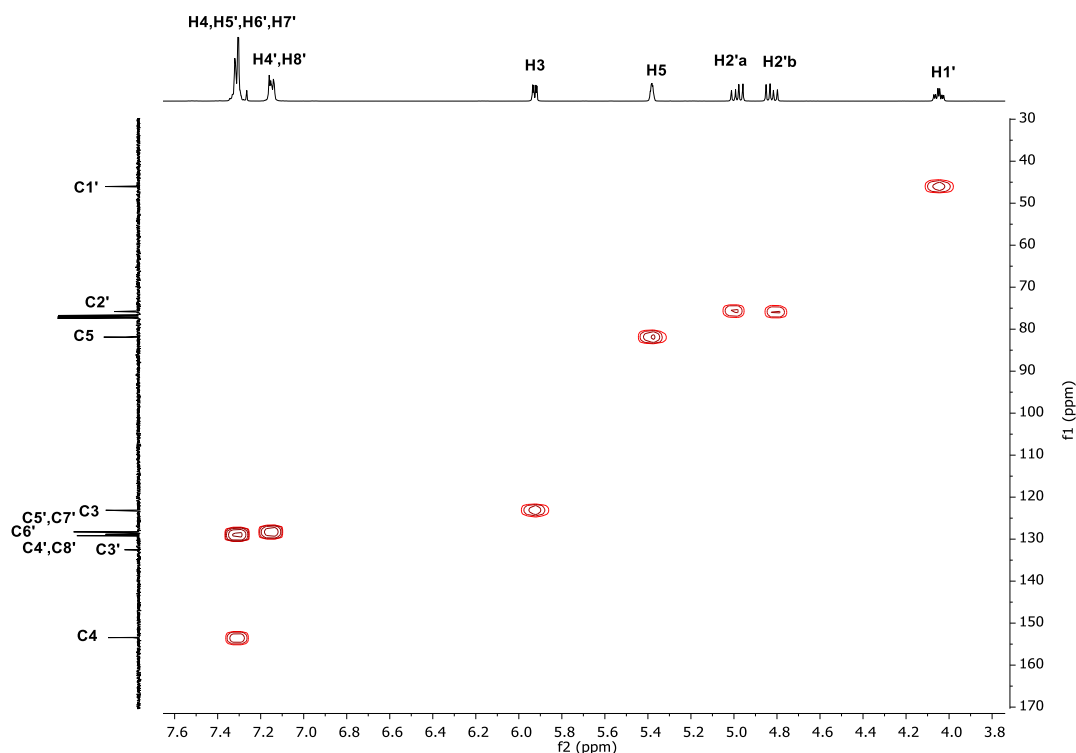
Figure 3: HMBC of compound **2a** in CDCl_3 .

The doublet of doublets at δ 4.95 and 4.82 ppm were assigned to the diastereotopic methylene protons H2'b and H2'a, respectively. The measured geminal coupling constant ($J= 13.3$ Hz) and the vicinal coupling constants with H1' have $J= 9.0$ and $J= 5.3$ Hz. The apparent triplet of doublets at δ 3.62 ppm was assigned to proton H1' which has a coupling constant of 9.0 Hz to H2'b and H5 and $J= 5.3$ Hz with H2'a.

The chemical shifts of the signals of compound **2b** are slightly different to the signals of **2a**, but with about the same multiplicities, except for the multiplicity of hydrogens H5 and H4. For compound **2a** H5 is observed as an apparent doublet of triplet (dt) at 5.21 ppm. This multiplicity is due to the vicinal coupling with H4 ($J= 1.7$ Hz) and H1' ($J= 9.0$ Hz) and a long range coupling with H3 ($^4J=1.7$ Hz). However, the signal of H5 for compound **2b** presented a multiplet (m) with chemical shift of δ 5.36-5.40 ppm.

Another important difference between these spectra is the signal assigned to H4. In the spectrum of compound **2b**, unlike the spectrum of **2a**, the signal of the olefinic proton is coincident with the aromatic hydrogens H5', H6' and H7'. This

313 assignment was reasoned by the correlation of the signal at δ 7.27-7.35 ppm (H4) with
 314 C4 observed in the HMQC (Fig. 4).



315
 316 **Figure 4:** HMQC of compound **2b** in CDCl₃.

317
 318 Analyzing the ¹³C NMR of **2a**, the signal in 171.6 ppm was assigned to C2,
 319 typical region of carbonyl of esters. The signal in 154.0 ppm was assigned to carbon
 320 C4, more deshielded than C3 (122.8 ppm) because the electron withdrawing effect of
 321 the carbonyl group makes the β -carbon of the double bond (C4) more electrophilic.

322 The small peak at the aromatic region (134.5 ppm) was assigned to the sp²
 323 carbon C3' (carbon with no attached hydrogen) and the two more intense signals in
 324 the same region were assigned to the sp² carbons C5' and C7' (δ 129.6 ppm) and C4'
 325 and C8' (δ 127.9 ppm). These carbons in *ortho* (C4' and C8') and *meta* (C5' and C7')
 326 positions were assigned with the aid of the HMQC (Fig. S9) experiment. The more
 327 shielded signal (127.9 ppm) correlates with the signal of H8' and H4'.

328 The reasoning for assigning the signal at δ 76.8 ppm to C2' was the cross
 329 correlation with the diastereotopic hydrogens H2'a and H2'b observed in the HMQC.
 330 The signal at δ 83.0 ppm was assigned to C5 (CH, DEPT, Fig S11) which is deshielded
 331 because the carbon is bonded to the carboxyl oxygen.

All ^1H and ^{13}C NMR signals were assigned for both candidate structures by interpretation of the spectra. However the relative configurations of the isolated diastereoisomers could not be defined based only on the NMR spectra. For that we have computed the NMR chemical shifts for diastereoisomers (*R,S*) and (*R,R*) and compared to the experimental values by measuring the mean absolute error (MAE) and the statistical analysis CP3. The experimental and theoretical ^1H NMR chemical shifts are shown in Table S1 (Supplementary Material).

MAE analysis for the ^1H NMR chemical shifts of compound **2a**

The ^1H and ^{13}C NMR spectra of the two diastereoisomers isolated from the Michael reaction are presented in Figure 2. To determine the relative configuration of the first diastereoisomer, named compound **2a**, we have compared the experimental ^1H NMR chemical shifts for this product with the calculated values for the candidate structures *R,S* (**2a**) and *R,R* (**2b**). The MAE results obtained for the candidate enantiomers *S,R* (**2a'**) and *S,S* (**2b'**) are identical to the MAE results for *R,S* (**2a**) and *R,R* (**2b**). Comparing the experimental and calculated chemical shifts can not be used as a tool to define the absolute configurations of given enantiomers. Therefore this method describes the relative configuration determination of the first product (compound **2a**) by comparing its experimental ^1H NMR chemical shifts with the calculated data of the candidate structures *R,S* (**2a**) and *R,R* (**2b**). Previous work has shown that ^1H chemical shifts are more discriminating than ^{13}C chemical shifts in relative stereochemistry determinations by quantum chemical calculations³⁶.

The geometries for candidate structures **2a** and **2b** optimized at M06-2X/6-31+G(d,p) level of theory were subjected to chemical shift calculation with the functional B3LYP and basis set 6-311+G(2d,p). The calculated values were compared with the experimental ^1H NMR chemical shifts (Table 1). The calculated MAEs for the ^1H NMR chemical shifts for *R,S* and *R,R* were 0.29 and 0.35, respectively.

Correction to reduce experimental systematic error in ^1H NMR chemical shifts values were obtained by linear regression. The sp_3 experimental hydrogens were evaluated versus computed as also a linear regression of sp_2 experimental hydrogens versus computed one. The corrected shifts were achieved by equation $\delta_{\text{corr}} = \text{slope} \times \delta_{\text{calc}} + \text{intercept}$. The values of CMAE by this approach were 0.03 (*R,S*) and 0.06 (*R,R*). These results of CMAE are consistent with previously MAE analyses. Therefore the

relative configuration of the first product (**2a**) is (*R*)-5-((*S*)-2-nitro-1-phenylethyl)furan-2(*5H*)-one.

INSERT TABLE 1 HERE

MAE analysis for the ¹H NMR chemical shifts of compound **2b**

This method describes the relative configuration determination of the second product, named **2b**, using MAE analysis. The experimental ¹H NMR chemical shifts of the second product (**2b**) were compared with the calculated data of the candidate structures *R,S* (**2a**) and *R,R* (**2b**). The reason for using the candidate structures *R,S* (**2a**) and *R,R* (**2b**) was described above for the first isomer (**2a**). The calculated MAEs for the ¹H NMR chemical shifts for *R,S* and *R,R* were 0.33 and 0.28, and for the CMAE were 0.09 and 0.04, respectively. One reason for the smaller difference in the MAE and CMAE values can be explained by the superposition of the signals of the hydrogens at the aromatic region. The multiplet at δ 7.31 ppm integrates for 4 magnetically different hydrogens. However considering this small difference in the MAE values the relative configuration of the second compound (**2b**) is defined as (*R*)-5-((*R*)-2-nitro-1-phenylethyl)furan-2(*5H*)-one.

INSERT TABLE 2 HERE

CP3 analysis

After geometry optimization and chemical calculation at M062X/6-31+G(d,p) and B3LYP/6-311G(d) levels of theory respectively, the calculated and experimental ¹H NMR chemical shifts were transferred to the CP3 analysis tool at <http://www-jmg.ch.cam.ac.uk/tools/nmr/CP3.html>. The experimental ¹H NMR chemical shifts of both isolated isomers were compared with the calculated chemical shifts of the *R,S* (**2a**) and *R,R* (**2b**) candidate structures. The experimental chemical shifts of the isolated compounds **2a** and **2b** were matched by 100% probability with the *R,S* (**2a**) and *R,R* (**2b**) candidate structures respectively. Therefore according to the CP3 analysis the relative configurations of compounds **2a** and **2b** are (*R*)-5-((*S*)-2-nitro-1-phenylethyl)furan-2(*5H*)-one and (*R*)-5-((*R*)-2-nitro-1-phenylethyl)furan-2(*5H*)-one respectively, by 100% probability. The relative configurations of compounds **2a** and **2b** determined by CP3 and MAE are in agreement.

MacTh Ratio and R² analysis

Additional tools were used to evaluate the candidate structures. The larger CMAE value divided by the smaller is an indicator of extent of compatibility of a set of calculated data match with experimental data. A value of 1.0 means that there are no preference for a specific candidate. By this approach, the match ratio for compound **2a** was 2.0 while product **2b** was 2.5.

The correlation square of product **2a** as *R,S* were 0.999 while **2a** as *R,R* 0.996. For product **2b** as *R,S* correlation square was 0.990 and **2b** as *R,R* was 1.00. These values were in agreement with the others analysis for the configuration relative of the diastereoisomers.

ECD analysis

After defining the relative configurations of the isomers **2a** and **2b** as (*R*)-5-((*S*)-2-nitro-1-phenylethyl)furan-2(5*H*)-one and (*R*)-5-((*R*)-2-nitro-1-phenylethyl)furan-2(5*H*)-one respectively, we decided to determine their absolute configurations. For that, the experimental ECD of the isomer **2a** was compared to the calculated electronic spectra of the candidate structures (*R*)-5-((*S*)-2-nitro-1-phenylethyl)furan-2(5*H*)-one (**2a**) and (*S*)-5-((*R*)-2-nitro-1-phenylethyl)furan-2(5*H*)-one (**2a'**). And the experimental ECD of the isomer **2b** was compared to the calculated electronic spectra of the candidate structures (*R*)-5-((*R*)-2-nitro-1-phenylethyl)furan-2(5*H*)-one (**2b**) and (*S*)-5-((*S*)-2-nitro-1-phenylethyl)furan-2(5*H*)-one (**2b'**). The experimental and calculated spectra are shown in Fig. 5.

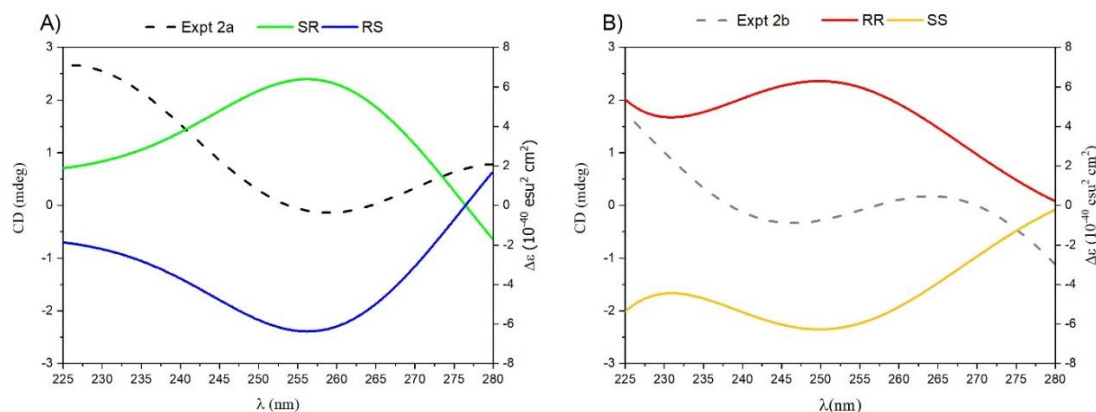


Figure 5: **A)** Experimental Electronic Circular Dichroism (ECD) of **2a** (dotted line) and calculated spectra of *R,S* (blue line) and *S,R* (green line). **B)** Experimental ECD of **2b** (dotted line) and calculated spectra of *R,R* (red line) and *S,S* (orange line).

The experimental spectrum of isomer **2a** (dotted line) in Fig. 5 (A) has a cosine like shape with a maximum around 225 nm and minimum around 260 nm. The calculated electronic spectrum of the candidate structure *R,S* (blue line) presented a close shape to the experimental curve, while the candidate structure *S,R* (green line) presented bands of opposite signs in relation to the experimental bands. Therefore after analysis of Fig. 5 (A) the absolute configuration of product **2a** can be defined as (*R*)-5-((*S*)-2-nitro-1-phenylethyl)furan-2(5*H*)-one (**2a**). The same kind of analysis can be done for Fig. 5 (B) to define the absolute configuration of product **2b** as (*R*)-5-((*R*)-2-nitro-1-phenylethyl)furan-2(5*H*)-one (**2b**).

4 Conclusion

Enantioselective Michael addition of *trans*- β -nitrostyrene to furan-2(5*H*)-one provided two diastereoisomers which were isolated and purified. Their structures were determined and the signals were assigned by NMR analyses. The relative configurations of the two isomers were determined by comparing the experimental ^1H NMR chemical shifts with the computed chemical shifts of two candidate structures. Their absolute configurations were determined by comparing their experimental electronic spectra with the calculated ECD spectra of the four possible enantiomers.

450 **Supporting Information**

451 NMR spectra and data for the two isomers may be found in the online version
452 of this article at the publisher's website.

453

454 **Acknowledgements**

455 We are grateful to Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e
456 Tecnológico (CNPq), Fundação do Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais
457 (FAPEMIG), RQ-MG (Rede Mineira de Química) and Coordenação de
458 aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) – Finance Code 001 for
459 financial support. Thanks to Victor Rubim Otati by obtaining the eletronic CD spectra.
460 This work was carried out in part using software and hardware resources made
461 available through the University of Minnesota, Supercomputing Institute (MSI).

462

463

464

465

5 References

1. A. Calcaterra, I. D'Acquarica. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2018**, *147*, 323-340. DOI: 10.1016/j.jpba.2017.07.008.
2. C. Bertucci, D. Tedesco. *J. Chromatogr. A.* **2012**, *1269*, 69-81. DOI: 10.1016/j.chroma.2012.09.046.
3. S. Superchi, P. Scafato, M. Gorecki, G. Pescitelli. *Curr. Med. Chem.* **2018**, *25*, 287-320. DOI: 10.2174/0929867324666170310112009.
4. S. B. Tsogoeva. *European J. Org. Chem.* 20071701-1716. DOI: 10.1002/ejoc.200600653.
5. J. Feng, X. Li, J. Cheng. 2017. DOI: 10.1021/acs.joc.6b02582.
6. B. M. Trost, J. Hitce. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4572-4573. DOI: 10.1021/ja809723u.
7. K. R. Rohit, S. M. Ujwaldev, K. K. Krishnan, G. Anilkumar. 201885-102. DOI: 10.1002/ajoc.201700491.
8. G. Chen, G. Liang, Y. Wang, P. Deng, H. Zhou. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 3841-3850. DOI: 10.1039/c8ob00773j.
9. B. Mao, B. L. Feringa. 2017. DOI: 10.1021/acs.chemrev.7b00151.
10. M. Elyashberg. *TrAC - Trends Anal. Chem.* **2015**, *69*, 88-97. DOI: 10.1016/j.trac.2015.02.014.
11. S. G. Smith, J. M. Goodman. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4597-4607. DOI: 10.1021/jo900408d.
12. S. Hadj Mohamed, M. Trabelsi, B. Champagne. *J. Mol. Struct.* **2017**, *1141*, 436-440. DOI: 10.1016/j.molstruc.2017.03.112.
13. S. Parsons. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2017**, *28*, 1304-1313. DOI: 10.1016/j.tetasy.2017.08.018.
14. A. Linden. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2017**, *28*, 1314-1320. DOI: 10.1016/j.tetasy.2017.07.010.
15. A. Cimmino, M. Masi, M. Evidente, S. Superchi, A. Evidente. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2017**, *144*, 59-89. DOI: 10.1016/j.jpba.2017.02.037.
16. R. P. Oliveira, A. J. Demuner, E. S. Alvarenga, L. C. A. Barbosa, T. de Melo Silva. *J. Mol. Struct.* **2018**, *1152*, 337-343. DOI: 10.1016/j.molstruc.2017.09.065.
17. A. Amat, C. Miliani, A. Romani, S. Fantacci. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, *17*, 6374-6382. DOI: 10.1039/C4CP04728A.
18. E. E. Zvereva, A. R. Shagidullin, S. A. Katsyuba. *J. Phys. Chem. A.* **2011**, *115*, 63-69.

DOI: 10.1021/jp108057p.

19. A. R. Aguiar, E. S. Alvarenga, R. P. Oliveira, V. M. T. Carneiro, L. G. Moura. *J. Mol. Struct.* **2018**, *1165*, 312-317. DOI: 10.1016/j.molstruc.2018.04.013.
20. G. A. Suárez-Ortiz, C. M. Cerda-García-Rojas, M. Fragoso-Serrano, R. Pereda-Miranda. *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 181-189. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.6b00953.
21. G. Pescitelli, L. Di Bari, N. Berova. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4603. DOI: 10.1039/c1cs15036g.
22. J. T. Vázquez. *Tetrahedron Asymmetry.* **2017**, *28*, 1199-1211. DOI: 10.1016/j.tetasy.2017.09.015.
23. G. E. Tranter, D. D. Le Pevelen. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2017**, *28*, 1192-1198. DOI: 10.1016/j.tetasy.2017.08.019.
24. B. D. Zhou, J. Ren, X. C. Liu, H. J. Zhu. *Tetrahedron.* **2013**, *69*, 1189-1194. DOI: 10.1016/j.tet.2012.11.050.
25. J. Ren, G.-Y. Li, L. Shen, G.-L. Zhang, L. A. Nafie, H.-J. Zhu. *Tetrahedron.* **2013**, *69*, 10351-10356. DOI: 10.1016/j.tet.2013.10.004.
26. Y. Sun, J. Liu, L. Li, C. Gong, S. Wang, F. Yang, H. Hua, H. Lin. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 315-318. DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.12.049.
27. J. Ren, T. L. Mistry, P. C. Su, S. Mehboob, R. Demissie, L. W. M. Fung, A. K. Ghosh, M. E. Johnson. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 2074-2079. DOI: 10.1016/j.bmcl.2018.04.052.
28. E. S. Alvarenga, W. A. Saliba, B. G. Milagres. *Quim. Nova.* **2005**, *28*, 927-928. DOI: 10.1590/S0100-40422005000500034.
29. E. Harder, W. Damm, J. Maple, C. Wu, M. Reboul, J. Y. Xiang, L. Wang, D. Lupyan, M. K. Dahlgren, J. L. Knight, J. W. Kaus, D. S. Cerutti, G. Krilov, W. L. Jorgensen, R. Abel, et al. *J. Chem. Theory Comput.* **2016**, *12*, 281-296. DOI: 10.1021/acs.jctc.5b00864.
30. W. L. Jorgensen, J. Tirado-Rives. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1657-1666. DOI: 10.1021/ja00214a001.
31. *Schrodinger Release 2019-1: Maestro*, Schrodinger, LLC, New York. <https://www.schrodinger.com/citations/>.
32. *Gaussian 16, Revision B.01*, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennu. Gaussian, Inc, Wallingford CT, 2016 <http://gaussian.com/citation/>.

- 534 33. P. H. Willoughby, M. J. Jansma, T. R. Hoye. *Nat. Protoc.* **2014**, 9, 643-660. DOI:
535 10.1038/nprot.2014.042.
- 536 34. D. J. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.;
537 Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.;
538 Caricato, M.; Marenich, A. V.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.;
539 Hratch. **2009**,. <http://gaussian.com/citation>.
- 540 35. OriginLab.
- 541 36. M. G. Chini, R. Riccio, G. Bifulco. *European J. Org. Chem.* **2015**, 2015, 1320-1324.
542 DOI: 10.1002/ejoc.201403569.
- 543
- 544
- 545

Table 1: MAE analysis of ^1H NMR data for product **2a**.

Product 2a versus <i>R,S</i>						Product 2a versus <i>R,R</i>					
H	δ_{H} Calc (ppm)	δ_{H} Calc _{Corr} (ppm)	δ_{H} Expt (ppm)	$ \Delta\delta $	$ \Delta\delta _{\text{Corr}}$	δ_{H} Calc (ppm)	δ_{H} Calc _{Corr} (ppm)	δ_{H} Expt (ppm)	$ \Delta\delta $	$ \Delta\delta _{\text{Corr}}$	
H1'	3.78	3.61	3.62	0.16	0.01	4.29	3.66	3.62	0.67	0.04	
H' <i>ortho</i>	7.78	7.35	7.28	0.50	0.07	7.66	7.29	7.28	0.38	0.01	
H' <i>meta</i>	7.79	7.36	7.40	0.39	0.04	7.69	7.31	7.40	0.29	0.09	
H6'	7.76	7.34	7.40	0.36	0.06	7.68	7.31	7.40	0.28	0.09	
H2'a	5.17	4.97	4.95	0.22	0.02	5.06	4.72	4.82	0.24	0.10	
H2'b	5.04	4.84	4.82	0.22	0.02	5.21	4.94	4.95	0.26	0.01	
H4	7.61	7.21	7.18	0.43	0.03	7.73	7.34	7.18	0.55	0.16	
H3	6.34	6.18	6.18	0.16	0.00	5.96	6.18	6.18	0.22	0.00	
H5	5.38	5.18	5.21	0.17	0.03	5.46	5.28	5.21	0.25	0.07	
			MAE/CMAE	0.29	0.03				MAE/CMAE	0.35	0.06
	sp ²	Intercept	1.006			sp ²	Intercept	2.280			
		Slope	0.816				Slope	0.654			
	sp ³	Intercept	-0.093			sp ³	Intercept	-2.322			
		Slope	0.980				Slope	1.393			

Table 2: MAE analysis of ^1H NMR data for product **2b**.

Product 2b versus <i>R,S</i>						Product 2b versus <i>R,R</i>				
H	δ_{H} Calc (ppm)	δ_{H} Calc _{Corr} (ppm)	δ_{H} Expt (ppm)	$ \Delta\delta $	$ \Delta\delta _{\text{Corr}}$	δ_{H} Calc (ppm)	δ_{H} Calc _{Corr} (ppm)	δ_{H} Expt (ppm)	$ \Delta\delta $	$ \Delta\delta _{\text{Corr}}$
H1'	3.78	4.01	4.05	0.27	0.04	4.29	4.02	4.05	0.24	0.03
H' <i>ortho</i>	7.78	7.31	7.15	0.63	0.16	7.66	7.25	7.15	0.51	0.10
H' <i>meta</i>	7.79	7.32	7.31	0.48	0.01	7.69	7.27	7.31	0.38	0.04
H6'	7.76	7.29	7.31	0.45	0.02	7.68	7.27	7.31	0.37	0.04
H2'b	5.17	5.05	4.82	0.35	0.23	5.06	4.86	4.82	0.24	0.04
H2'a	5.04	4.95	4.98	0.06	0.03	5.21	5.03	4.98	0.23	0.05
H4	7.61	7.14	7.31	0.30	0.17	7.73	7.30	7.31	0.42	0.01
H3	6.34	5.95	5.93	0.41	0.02	5.96	5.93	5.93	0.03	0.00
H5	5.38	5.21	5.38	0.00	0.17	5.46	5.31	5.38	0.08	0.07
				MAE/CMAE	0.33 0.09					MAE/CMAE 0.28 0.04
sp ²		Intercept	-0.018			sp ²		Intercept	1.293	
		Slope	0.941					Slope	0.777	
sp ³		Intercept	1.167			sp ³		Intercept	-0.697	
		Slope	0.752					Slope	1.100	