

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**estudo teórico-experimental por rmn para elucidação
estrutural de derivados do cardanol, homolicorinas e
cicloheptenonas.**

**NMR Theoretical-Experimental Study for Structural Elucidation of Cardanol
Derivatives, Homolycorines and cycloheptenones.**

Layla Rosario Barbosa

Tese de Doutorado em Química

**Vitória
2018**

Layla Rosario Barbosa

Estudo Teórico-Experimental por RMN para Elucidação Estrutural de Derivados do Cardanol, Homolicorinas e Cicloheptenonas.

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química do Centro de Ciências Exatas da Universidade Federal do Espírito Santo como requisito parcial para obtenção do Título de Doutor em Química.

Área de Concentração: Química

Linha de Pesquisa: Síntese Orgânica e Medicinal.

Orientador: Prof. Dr. Valdemar Lacerda Júnior

**VITÓRIA
2018**

Estudo Teórico-Experimental por RMN para Elucidação Estrutural de Derivados do Cardanol, Homolicorinas e Cicloheptenonas.

Layla Rosario Barbosa

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Espírito Santo como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Química.

Aprovado(a) em 27/08/2018 por:

Prof. Dr. Valdemar Lacerda Júnior
Universidade Federal do Espírito Santo
Orientador

Prof. Dr. Álvaro Cunha Neto
Universidade Federal do Espírito Santo

Prof. Dr. Arlan da Silva Gonçalves
Instituto Federal do Espírito Santo

Prof. Dr. Luiz Henrique Keng Queiroz Júnior
Universidade Federal de Goiás

Prof. Dr. Pedro Alves Bezerra Morais
Universidade Federal do Espírito Santo

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória, Agosto de 2018

Modelo de ficha catalográfica fornecido pelo Sistema Integrado de Bibliotecas da Ufes para ser confeccionada pelo autor

B238e Barbosa, Layla Rosario, 1988-
Estudo teórico-experimental por RMN para elucidação estrutural de derivados do cardanol, homolicorinas e cicloheptenonas. / Layla Rosario Barbosa. - 2018.
251 f. : il.

Orientador: Valdemar Lacerda Júnior.
Tese (Doutorado em Química) - Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências Exatas.

1. Ressonância Magnética Nuclear. 2. Modelagem Molecular. 3. Compostos Orgânicos. I. Lacerda Júnior, Valdemar. II. Universidade Federal do Espírito Santo. Centro de Ciências Exatas. III. Título.

CDU: 54

Dedico este trabalho as pessoas que mais amo nessa vida:

Adelson Eleutério Barbosa

Denize do Rosario Barbosa

AGRADECIMENTOS

À Deus, por estar sempre ao meu lado acompanhando meus passos, iluminando meu caminho e permitindo que eu chegasse até aqui.

Ao meu orientador Valdemar Lacerda Júnior por toda atenção, orientação, paciência, carinho e incentivo que dedicou durante todos esses (quase 10) anos, por acreditar que eu seria capaz de realizar esse trabalho com sua ajuda.

Aos professores Dr. Álvaro Cunha Neto, Dr. Arlan da Silva Gonçalves, Dr. Luiz Henrique Keng Queiroz Júnior e Dr. Pedro Alves Bezerra Moraes por comporem a banca de avaliação desta tese.

Aos meus pais, Denize e Adelson, que sempre priorizaram a educação na minha vida, por todo apoio, dedicação e amor incondicional.

À Larissa e Lívia, minhas queridas irmãs, pelo companheirismo e apoio necessário, sem o qual eu não teria conseguido.

Aos meus afilhados Luan, Henrique, Vitor, Aurora e Sophia por me proporcionarem as risadas mais gostosas, pelo amor que transborda.

À meu querido Jorge (André) por todo amor e apoio incondicional, por estar ao meu lado nos momentos de alegria e dificuldade, por ser o meu porto seguro.

Aos meus amigos, que, mesmo de longe, me incentivam a todo o momento da minha vida.

À minhas avós Maruza e Aladyr que sempre lutaram pelos valores da família e, durante décadas, batalham pela formação de pessoas de bem.

Um agradecimento muito especial aos demais familiares, tios e primos, por terem acreditado em mim, mesmo quando eu não acreditei, por terem me apoiado nesta minha trajetória e por terem me assistido nos momentos de dificuldade.

À todos os queridos amigos que fiz nesse período de estudo dentro da UFES por toda amizade, carinho e pelos momentos de descontração.

Aos colegas e ex-colegas do Laboratório de Química Orgânica.

À todos os Professores do Departamento de Química da UFES, pela disposição e entrega para formar bons profissionais e cidadãos.

Aos professores Dr. Adilson Beatriz, Dr. Timothy J. Brocksom e Dr. Warley Souza

Borges e suas respectivas equipes pela obtenção dos compostos e alguns espectros de RMN.

Ao laboratório de RMN do NCQP-UFES e ao Professor Dr. Álvaro Cunha Neto, Christiane Feijó e Júlia Leite pelas análises de RMN.

Ao Ifes (*campus* Montanha e *campus* Santa Teresa) pelo estímulo e compreensão nesses anos.

Aos amigos professores do Ifes por tornarem os meus dias de trabalho mais leves e divertidos, pelas gargalhadas, pelo apoio e incentivo de sempre.

Aos meus queridos alunos, por me tornarem uma pessoa melhor, por me ensinarem tanto, pela compreensão quando precisei e pelos bons momentos em sala de aula.

Aos Professores Dr. Álvaro Cunha Neto, Dr. Ricardo Küster e Dr. Arlan da Silva Gonçalves pelas sugestões para o aprimoramento do trabalho durante participação na banca de qualificação.

Ao NCQP, à PPGQUI e à PRPPG da Ufes pela oportunidade de realização do curso de doutorado com todo suporte necessário.

À CAPES e a FAPES pelo apoio financeiro.

À todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

Muitíssimo obrigada!

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Espectro eletromagnético e valores de referência para frequência das radiações.....	28
Figura 2. Registro da experiência de Rabi, em 1938, com um feixe de moléculas de H ₂ sujeito a campos magnéticos e a ondas de rádio - Primeiro caso de RMN. ¹²	30
Figura 3. Diagrama de energia dos estados de spin na ausência e presença de campo magnético (B ₀).....	31
Figura 4. Registro da experiência de Packard – RMN do etanol. ¹⁷	32
Figura 5. Anisotropia magnética gerada pela movimentação dos elétrons.	33
Figura 6. Desdobramento de sinais devido ao acoplamento de spin.	35
Figura 7. Simulação de um espectro bidimensional ²	36
Figura 8. Correlações observadas no COSY.....	37
Figura 9. Mapa de correlação COSY (¹ H, ¹ H) 2D do acetato de etila. ²	37
Figura 10. Correlações a curta distancia observadas no HSQC.	38
Figura 11. Mapa de correlação HSQC (¹ H, ¹³ C) 2D do acetato de etila. ²	38
Figura 12. Correlações a longa distancia observadas no HMBC.	39
Figura 13. Mapa de correlação HMBC 2D do acetato de etila. ²	39
Figura 14. Composição do LCC. ^{92,99}	50
Figura 15. Estrutura dos derivados do cardanol em estudo.	51
Figura 16. Esqueletos típicos dos alcaloides da subfamília <i>Amaryllidoideae</i>	52
Figura 17. Estrutura das homolicorinas em estudo.	53
Figura 18. Esqueleto Carbônico de Guaiano, nor-guaiano e peridroazulênico.....	54
Figura 19. Estrutura das cicloheptenonas em estudo.	54
Figura 20. Estruturas das homolicorinas (Compostos 4 - 6) com substituinte em α e em β	55
Figura 21. Síntese do composto 1 a partir do cardanol.	57
Figura 22. Síntese dos compostos 2 e 3 a partir do composto 1.....	57
Figura 23. Estrutura das homolicorinas estudadas.	58
Figura 24. Cicloheptenonas preparadas a partir de (R)-(-)-carvona.	58
Figura 25. Rotina de cálculos para os compostos 1-3.....	59
Figura 26. Rotina de cálculos para os compostos 4-6.....	60
Figura 27. Rotina de cálculos para os compostos 7-9.....	60
Figura 28. Espectro de RMN de ¹ H do composto 1.....	62

Figura 29. Expansão de alguns sinais de RMN de ^1H do composto 1	63
Figura 30. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 1	64
Figura 31. Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135) do composto 1	64
Figura 32. Mapa de correlação de RMN 2D (^1H , ^1H - gCOSY) do composto 1	65
Figura 33. Mapa de correlação de RMN 2D (^1H , DEPT-gHSQC) do composto 1	66
Figura 34. Mapa de correlação de RMN 2D (^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -gHMBC) do composto 1	67
Figura 35. Mapa de correlação de RMN 2D (^1H , ^1H)-gNOESY) do composto 1	68
Figura 36. Ampliação do sinal de RMN do H_{12} do composto 1	70
Figura 37. Ampliação do espectro de gHMBC do composto 1	70
Figura 38. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C com efeito do solvente (clorofórmio) para o composto 1	73
Figura 39. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C sem efeito do solvente para o composto 1	73
Figura 40. Gráfico do deslocamento químico de RMN ^1H com efeito do solvente (clorofórmio) para o composto 1	75
Figura 41. Gráfico do deslocamento químico de RMN ^1H sem efeito do solvente para o composto 1	75
Figura 42. Gráfico de comparação dos valores de $\Delta\delta$ de ^{13}C (a) e de $\Delta\delta$ de ^1H (b) com e sem efeito do solvente para o composto 1	76
Figura 43. Expansão de alguns sinais de RMN de ^1H do composto 2	78
Figura 44. Expansão de alguns sinais de RMN de ^1H do composto 2	79
Figura 45. Ampliação do espectro de gHMBC do composto 2	81
Figura 46. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C com efeito do solvente (clorofórmio) para o composto 2	83
Figura 47. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C sem efeito do solvente para o composto 2	83
Figura 48. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^1H com efeito do solvente (clorofórmio) para o composto 2	85
Figura 49. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^1H sem efeito do solvente para o composto 2	85
Figura 50. Gráfico de comparação dos valores de $\Delta\delta$ de ^{13}C (a) e de $\Delta\delta$ de ^1H (b) com e sem efeito do solvente para o composto 2	86
Figura 51. Gráfico de constante de acoplamento, J , sem efeito do solvente para o composto 2	88
Figura 52. Expansão de alguns sinais de RMN de ^1H do composto 3	89
Figura 53. Expansão de alguns sinais de RMN de ^1H do composto 3	90

Figura 54. Ampliação do sinal de RMN de ^1H de H_{24a} e H_{24b} do composto 3	92
Figura 55. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C com efeito do solvente (clorofórmio) para o composto 3	94
Figura 56. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C sem efeito do solvente para o composto 3	94
Figura 57. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^1H com efeito do solvente (clorofórmio) para o composto 3	96
Figura 58. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^1H com efeito do solvente para o composto 3	96
Figura 59. Gráfico de comparação dos valores de $\Delta\delta$ de ^{13}C (a) e de $\Delta\delta$ de ^1H (b) com e sem efeito do solvente para o composto 3	97
Figura 60. Gráfico de constante de acoplamento, J , sem efeito do solvente para o composto 3	99
Figura 61. Estruturas tridimensionais das homolicorinas (Compostos 4 - 6) com substituinte em α e em β	100
Figura 62. Espectro de RMN de ^1H do composto 4	101
Figura 63. Expansão de alguns sinais de RMN de ^1H do composto 4	102
Figura 64. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 4	103
Figura 65. Mapa de correlação de RMN 2D (^1H , ^1H -gCOSY) do composto 4	104
Figura 66. Mapa de correlação de RMN 2D (^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -gHSQC) do composto 4	105
Figura 67. Mapa de correlação de RMN 2D (^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -gHMBC) do composto 4	106
Figura 68. Mapa de correlação de RMN 2D (^1H , ^1H -gNOESY) do composto 4	107
Figura 69. Ampliação do espectro de gNOESY do composto 4 (2- <i>O</i> -metilcandimina).	109
Figura 70. Ampliação do espectro de gCOSY do composto 4 (2- <i>O</i> -metilcandimina)..	110
Figura 71. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C com efeito do solvente (clorofórmio) para o composto 4 (2- <i>O</i> -metilcandimina) com OMe em α (a) e com OMe em β (b) - Rotina 1.....	113
Figura 72. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C sem efeito do solvente para o composto 4 (2- <i>O</i> -metilcandimina) com OMe em α (a) e com OMe em β (b) - Rotina 1.....	113
Figura 73. Gráfico de comparação dos valores de $\Delta\delta$ de ^{13}C com OMe em α e com OMe em β com (a) e sem (b) efeito do solvente para o composto 4 (2- <i>O</i> -metilcandimina) - Rotina 1.....	114
Figura 74. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^1H com efeito do solvente (clorofórmio) para o composto 4 (2- <i>O</i> -metilcandimina) com OMe em α (a) e com OMe em β (b) - Rotina 1.....	117
Figura 75. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^1H sem efeito do solvente	

para o composto 4 (2-O-metilcandimina) com OMe em α (a) e com OMe em β (b) - Rotina 1.....	117
Figura 76. Gráfico de comparação dos valores de $\Delta\delta$ de ^1H com OMe em α e com OMe em β com (a) e sem (b) efeito do solvente para o composto 4 (2-O-metilcandimina) - Rotina 1.....	118
Figura 77. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C sem efeito do solvente para o composto 4 (2-O-metilcandimina) com OMe em α - Rotina 2.	122
Figura 78. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C sem efeito do solvente para o composto 4 (2-O-metilcandimina) com OMe em β - Rotina 2.	122
Figura 79. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^1H sem efeito do solvente para o composto 4 (2-O-metilcandimina) com OMe em α - Rotina 2.	124
Figura 80. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^1H sem efeito do solvente para o composto 4 (2-O-metilcandimina) com OMe em β - Rotina 2.	124
Figura 81. Gráfico de comparação dos valores de $\Delta\delta$ de ^{13}C (a) e de ^1H (b) com OMe em α e com OMe em β para o composto 4 (2-O-metilcandimina) - Rotina 2.	125
Figura 82. Expansão de alguns sinais de RMN de ^1H do composto 5	128
Figura 83. Ampliação do espectro de gCOSY do composto 5 (2,7-dihidroxi-homolicorina).....	130
Figura 84. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C com efeito do solvente (clorofórmio) para o composto 5 (2,7-dihidroxi-homolicorina) com OH em α (a) e com OH em β (b) - Rotina 1.....	133
Figura 85. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C sem efeito do solvente para o composto 5 (2,7-dihidroxi-homolicorina) com OH em α (a) e com OH em β (b) - Rotina 1.....	133
Figura 86. Gráfico de comparação dos valores de $\Delta\delta$ de ^{13}C com OH em α e com OH em β com (a) e sem (b) efeito do solvente para o composto 5 (2,7-dihidroxi-homolicorina) - Rotina 1.	134
Figura 87. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^1H com efeito do solvente (clorofórmio) para o composto 5 (2,7-dihidroxi-homolicorina) com OH em α (a) e com OH em β (b) - Rotina 1.....	137
Figura 88. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^1H sem efeito do solvente para o composto 5 (2,7-dihidroxi-homolicorina) com OH em α (a) e com OH em β (b) - Rotina 1.....	137
Figura 89. Gráfico de comparação dos valores de $\Delta\delta$ de ^1H com OH em α e com OH em β com (a) e sem (b) efeito do solvente para o composto 5 (2,7-dihidroxi-homolicorina) - Rotina 1.	138
Figura 90. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C sem efeito do solvente para o composto 5 (2,7-dihidroxi-homolicorina) com OH em α - Rotina 2.....	142
Figura 91. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C sem efeito do solvente para o composto 5 (2,7-dihidroxi-homolicorina) com OH em β - Rotina 2.	142

Figura 92. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^1H sem efeito do solvente para o composto 5 (2,7-dihidroxiomolicorina) com OH em α - Rotina 2.	144
Figura 93. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^1H sem efeito do solvente para o composto 5 (2,7-dihidroxiomolicorina) com OH em β - Rotina 2.	144
Figura 94. Gráfico de comparação dos valores de $\Delta\delta$ de ^{13}C (a) e de ^1H (b) com OH em α e com OH em β para o composto 5 (2,7-dihidroxiomolicorina) - Rotina 2.	145
Figura 95. Ampliação dos sinais de H7 e H10 do espectro de RMN do composto 6 (hippeastrina).	149
Figura 96. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C com efeito do solvente (clorofórmio) para o composto 6 (hippeastrina) com OH em α (a) e com OH em β (b) - Rotina 1.	152
Figura 97. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C sem efeito do solvente para o composto 6 (hippeastrina) com OH em α (a) e com OH em β (b) - Rotina 1....	152
Figura 98. Gráfico de comparação dos valores de $\Delta\delta$ de ^{13}C com OH em α e com OH em β com (a) e sem (b) efeito do solvente para o composto 6 (hippeastrina) - Rotina 1.	153
Figura 99. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^1H com efeito do solvente (clorofórmio) para o composto 6 (hippeastrina) com OH em α (a) e com OH em β (b) - Rotina 1.	156
Figura 100. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^1H sem efeito do solvente para o composto 6 (hippeastrina) com OH em α (a) e com OH em β (b) - Rotina H1.	156
Figura 101. Gráfico de comparação dos valores de $\Delta\delta$ de ^1H com OH em α e com OH em β com (a) e sem (b) efeito do solvente para o composto 6 (hippeastrina) - Rotina 1.	157
Figura 102. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C sem efeito do solvente para o composto 6 (hippeastrina) com OH em α - Rotina 2.	160
Figura 103. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C sem efeito do solvente para o composto 6 (hippeastrina) com OH em β - Rotina 2.	160
Figura 104. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^1H sem efeito do solvente para o composto 6 (hippeastrina) com OH em α - Rotina 2.	162
Figura 105. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^1H sem efeito do solvente para o composto 6 (hippeastrina) com OH em β - Rotina 2.	162
Figura 106. Gráfico de comparação dos valores de $\Delta\delta$ de ^{13}C (a) e de ^1H (b) com OH em α e com OH em β para o composto 6 (hippeastrina) - Rotina 2.	163
Figura 107. Espectro de RMN de ^1H do composto 7	165
Figura 108. Expansão de alguns sinais de RMN de ^1H do composto 7	166
Figura 109. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 7	167
Figura 110. Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135) do composto 7	167
Figura 111. Mapa de correlação de RMN 2D (^1H , ^1H -gCOSY) do composto 7	168

Figura 112. Mapa de correlação de RMN 2D (^1H , DEPT-gHSQC) do composto 7	169
Figura 113. Mapa de correlação de RMN 2D (^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -gHMBC) do composto 7 ...	170
Figura 114. Ampliação do espectro gHMBC do composto 7	172
Figura 115. Ampliação do espectro gCOSY do composto 7	172
Figura 116. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C com efeito do solvente (clorofórmio) para o composto 7 – GIAO.	174
Figura 117. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C sem efeito do solvente para o composto 7 – GIAO.	174
Figura 118. Gráfico do deslocamento químico de RMN ^1H com efeito do solvente (clorofórmio) para o composto 7 – GIAO.	176
Figura 119. Gráfico do deslocamento químico de RMN ^1H sem efeito do solvente para o composto 7 – GIAO.	176
Figura 120. Gráfico de comparação dos valores de $\Delta\delta$ de ^{13}C (a) e de $\Delta\delta$ de ^1H (b) com e sem efeito do solvente para o composto 7 – GIAO.	177
Figura 121. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C com efeito do solvente (clorofórmio) para o composto 7 – CSGT.	179
Figura 122. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C sem efeito do solvente para o composto 7 – CSGT.	179
Figura 123. Gráfico do deslocamento químico de RMN ^1H com efeito do solvente (clorofórmio) para o composto 7 – CSGT.	181
Figura 124. Gráfico do deslocamento químico de RMN ^1H sem efeito do solvente para o composto 7 – CSGT.	181
Figura 125. Gráfico de comparação dos valores de $\Delta\delta$ de ^{13}C (a) e de $\Delta\delta$ de ^1H (b) com e sem efeito do solvente para o composto 7 – CSGT.	182
Figura 126. Gráfico de comparação dos valores, com efeito do solvente, de $\Delta\delta$ de ^{13}C e de ^1H , para o composto 7 através dos métodos GIAO e CSGT.	183
Figura 127. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C com efeito do solvente (clorofórmio) para o composto 8 – GIAO.	188
Figura 128. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C sem efeito do solvente para o composto 8 – GIAO.	188
Figura 129. Gráfico do deslocamento químico de RMN ^1H com efeito do solvente (clorofórmio) para o composto 8 – GIAO.	190
Figura 130. Gráfico do deslocamento químico de RMN ^1H sem efeito do solvente para o composto 8 – GIAO.	190
Figura 131. Gráfico de comparação dos valores de $\Delta\delta$ de ^{13}C (a) e de $\Delta\delta$ de ^1H (b) com e sem efeito do solvente para o composto 8 – GIAO.	191
Figura 132. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C com efeito do solvente (clorofórmio) para o composto 8 – CSGT.	193

Figura 133. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C sem efeito do solvente para o composto 8 – CSGT.	193
Figura 134. Gráfico do deslocamento químico de RMN ^1H com efeito do solvente (clorofórmio) para o composto 8 – CSGT.....	195
Figura 135. Gráfico do deslocamento químico de RMN ^1H sem efeito do solvente para o composto 8 – CSGT.	195
Figura 136. Gráfico de comparação dos valores de $\Delta\delta$ de ^{13}C (a) e de $\Delta\delta$ de ^1H (b) com e sem efeito do solvente para o composto 8 – CSGT.	196
Figura 137. Gráfico de comparação dos valores, com efeito do solvente, de $\Delta\delta$ de ^{13}C e de ^1H , para o composto 8 através dos métodos GIAO e CSGT.	197
Figura 138. Expansão de alguns sinais de RMN de ^1H , para o composto 9	199
Figura 139. Ampliação do espectro gHSQC do composto 9	201
Figura 140. Ampliação do espectro gNOESY do composto 9	201
Figura 141. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C com efeito do solvente (clorofórmio) para o composto 9 – GIAO.	204
Figura 142. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C sem efeito do solvente para o composto 9 – GIAO.	204
Figura 143. Gráfico do deslocamento químico de RMN ^1H com efeito do solvente (clorofórmio) para o composto 9 – GIAO.	206
Figura 144. Gráfico do deslocamento químico de RMN ^1H sem efeito do solvente para o composto 9 – GIAO.	206
Figura 145. Gráfico de comparação dos valores de $\Delta\delta$ de ^{13}C (a) e de $\Delta\delta$ de ^1H (b) com e sem efeito do solvente para o composto 9 – GIAO.....	207
Figura 146. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C com efeito do solvente (clorofórmio) para o composto 9 – CSGT.....	209
Figura 147. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C sem efeito do solvente para o composto 9 – CSGT.	209
Figura 148. Gráfico do deslocamento químico de RMN ^1H com efeito do solvente (clorofórmio) para o composto 9 – CSGT.....	211
Figura 149. Gráfico do deslocamento químico de RMN ^1H sem efeito do solvente para o composto 9 – CSGT.	211
Figura 150. Gráfico de comparação dos valores de $\Delta\delta$ de ^{13}C (a) e de $\Delta\delta$ de ^1H (b) com e sem efeito do solvente para o composto 9 – CSGT.	212
Figura 151. Gráfico de comparação dos valores, com efeito do solvente, de $\Delta\delta$ de ^{13}C e de ^1H , para o composto 9 através dos métodos GIAO e CSGT.	213
Figura 152. Espectro de RMN de ^1H do composto 2	228
Figura 153. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 2	229
Figura 154. Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135) do composto 2	229

Figura 155. Mapa de correlação de RMN 2D (^1H , ^1H -gCOSY) do composto 2	230
Figura 156. Mapa de correlação de RMN 2D (^1H , DEPT-gHSQC) do composto 2	231
Figura 157. Mapa de correlação de RMN 2D (^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -gHMBC) do composto 2 ...	232
Figura 158. Mapa de correlação de RMN 2D (^1H , ^1H -gNOESY) do composto 2	233
Figura 159. Espectro de RMN de ^1H do composto 3	234
Figura 160. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 3	235
Figura 161. Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135) do composto 3	235
Figura 162. Mapa de correlação de RMN 2D (^1H , ^1H -gCOSY) do composto 3	236
Figura 163. Mapa de correlação de RMN 2D (^1H , DEPT-gHSQC) do composto 3	237
Figura 164. Mapa de correlação de RMN 2D (^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -gHMBC) do composto 3 ...	238
Figura 165. Mapa de correlação de RMN 2D (^1H , ^1H -gNOESY) do composto 3	239
Figura 166. Espectro de RMN de ^1H do composto 5	240
Figura 167. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 5	241
Figura 168. Mapa de correlação de RMN 2D (^1H , ^1H -gCOSY) do composto 5	241
Figura 169. Mapa de correlação de RMN 2D (^1H , ^{13}C -gHSQC) do composto 5	242
Figura 170. Mapa de correlação de RMN 2D (^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -gHMBC) do composto 5 ...	242
Figura 171. Mapa de correlação de RMN 2D (^1H , ^1H -gNOESY) do composto 5	243
Figura 172. Espectro de RMN de ^1H do composto 6	244
Figura 173. Espectro de RMN de ^1H do composto 9	245
Figura 174. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 9	246
Figura 175. Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135) do composto 9	246
Figura 176. Mapa de correlação de RMN 2D (^1H , ^1H -gCOSY) do composto 9	247
Figura 177. Mapa de correlação de RMN 2D (^1H , DEPT-gHSQC) do composto 9	248
Figura 178. Mapa de correlação de RMN 2D (^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -gHMBC) do composto 9 ...	249
Figura 179. Mapa de correlação de RMN 2D (^1H , ^1H -gNOESY) do composto 9	250

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Deslocamento Químico, δ (ppm), de RMN de ^1H e ^{13}C , multiplicidades e constantes de acoplamento $J(^1\text{H},^1\text{H})$ (Hz) e correlações $^1\text{H}-^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}-^1\text{H}$ observadas em gCOSY, gHMBC e gNOESY do composto 1	69
Tabela 2. Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm) experimental e calculado com e sem efeito do solvente para o composto 1	72
Tabela 3. Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) experimental e calculado com e sem efeito do solvente para o composto 1	74
Tabela 4. Resumo da análise estatística para deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C e de ^1H para o composto 1 com e sem efeito do solvente.	76
Tabela 5. Valores de J_{HH} (contato de Fermi) teóricos e experimentais (Hz) para o composto 1	77
Tabela 6. Deslocamento Químico, δ (ppm), de RMN de ^1H e ^{13}C , multiplicidades e constantes de acoplamento $J(^1\text{H},^1\text{H})$ (Hz), e correlações $^1\text{H}-^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}-^1\text{H}$ observadas em gCOSY,gHMBC e gNOESY do composto 2	80
Tabela 7. Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm) experimental e calculado com e sem efeito do solvente para o composto 2	82
Tabela 8. Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) experimental e calculado com e sem efeito do solvente para o composto 2	84
Tabela 9. Resumo da análise estatística para deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C e de ^1H com e sem efeito do solvente para o composto 2	86
Tabela 10. Valores de J_{HH} (contato de Fermi) teóricos e experimentais (Hz) para o composto 2	87
Tabela 11. Deslocamento Químico, δ (ppm), de RMN de ^1H e ^{13}C , multiplicidades e constantes de acoplamento $J(^1\text{H},^1\text{H})$ (Hz), e correlações $^1\text{H}-^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}-^1\text{H}$ observadas em gCOSY e gHMBC do composto 3	91
Tabela 12. Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm) experimental e calculado com e sem efeito do solvente para o composto 3	93

Tabela 13. Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) experimental e calculado com e sem efeito do solvente para o composto 3	95
Tabela 14. Resumo da análise estatística para deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C e de ^1H com e sem efeito do solvente para o composto 3	97
Tabela 15. Valores de J_{HH} (contato de Fermi) teóricos e experimentais (Hz) para o composto 3	98
Tabela 16. Deslocamento Químico, δ (ppm), de RMN de ^1H e ^{13}C , multiplicidades e constantes de acoplamento $J(^1\text{H}, ^1\text{H})$ (Hz), e correlações $^1\text{H}-^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}-^1\text{H}$ em gCOSY e gHMBC do composto 4	108
Tabela 17. Energia dos confôrmeros selecionados em Hartrees - Rotina 1.....	110
Tabela 18. Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm) experimental e calculado com efeito do solvente (clorofórmio) para o composto 4 (2-O-metilcandimina) com OMe na posição α e com OMe na posição β - Rotina 1.	111
Tabela 19. Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm) experimental e calculado sem efeito do solvente para o composto 4 (2-O-metilcandimina) com OMe na posição α e com OMe na posição β - Rotina 1.	112
Tabela 20. Resumo da análise estatística para deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C para o composto 4 (2-O-metilcandimina) com OMe em α e com OMe em β com e sem efeito do solvente - Rotina 1.	114
Tabela 21. Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) experimental e calculado com efeito do solvente (clorofórmio) para o composto 4 (2-O-metilcandimina) com OMe na posição α e com OMe na posição β - Rotina 1.	115
Tabela 22. Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) experimental e calculado sem efeito do solvente para o composto 4 (2-O-metilcandimina) com OMe na posição α e com OMe na posição β - Rotina 1.	116
Tabela 23. Resumo da análise estatística para deslocamentos químicos de RMN de ^1H para o composto 4 (2-O-metilcandimina) com OMe em α e com OMe em β com e sem efeito do solvente - Rotina 1.	118
Tabela 24. Valores teóricos e experimentais de J_{HH} (Hz) (contato de Fermi) para o	

composto **4** (2-*O*-metilcandimina) com OMe na posição α e na posição β - Rotina 1. 119

Tabela 25. Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm) experimental e calculado sem efeito do solvente (clorofórmio) para o composto **4** (2-*O*-metilcandimina) com OMe na posição α e com OMe na posição β - Rotina 2. 121

Tabela 26. Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) experimental e calculado sem efeito do solvente (clorofórmio) para o composto **4** (2-*O*-metilcandimina) com OMe na posição α e com OMe na posição β - Rotina 2. 123

Tabela 27. Resumo da análise estatística para deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C e de ^1H para o composto **4** (2-*O*-metilcandimina) com OMe em α e com OMe em β sem efeito do solvente - Rotina 2. 125

Tabela 28. Valores teóricos e experimentais de J_{HH} (Hz) (contato de Fermi) para o composto **4** (2-*O*-metilcandimina) com OMe na posição α e na posição β - Rotina 2. 126

Tabela 29. Resumo da análise estatística para deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C e de ^1H para o composto **4** (2-*O*-metilcandimina) com OMe em α e com OMe em β sem efeito do solvente - Comparação entre Rotina 1 e Rotina 2. 127

Tabela 30. Deslocamento Químico, δ (ppm), de RMN de ^1H e ^{13}C , multiplicidades e constantes de acoplamento $J(^1\text{H}, ^1\text{H})$ (Hz), e correlações $^1\text{H}-^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}-^1\text{H}$ em gCOSY e gHMBC do composto **5**. 129

Tabela 31. Energia dos confôrmeros selecionados em Hartrees - Rotina 1. 130

Tabela 32. Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm) experimental e calculado com efeito do solvente (clorofórmio) para o composto **5** (2,7-dihidroxiomolicorina) com OH na posição α e com OH na posição β - Rotina 1. 131

Tabela 33. Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm) experimental e calculado sem efeito do solvente para o composto **5** (2,7-dihidroxiomolicorina) com OH na posição α e com OH na posição β - Rotina 1. 132

Tabela 34. Resumo da análise estatística para deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C para o composto **5** (2,7-dihidroxiomolicorina) com OH em α e com OH em β com e sem efeito do solvente - Rotina 1. 134

Tabela 35. Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) experimental e calculado

com efeito do solvente (clorofórmio) para o composto **5** (2,7-dihidroxiomolicorina) com OH na posição α e com OH na posição β - Rotina 1. 135

Tabela 36. Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) experimental e calculado sem efeito do solvente para o composto **5** (2,7-dihidroxiomolicorina) com OH na posição α e com OH na posição β - Rotina 1..... 136

Tabela 37. Resumo da análise estatística para deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C para o composto **5** (2,7-dihidroxiomolicorina) com OH em α e com OH em β com e sem efeito do solvente - Rotina 1. 138

Tabela 38. Valores teóricos e experimentais de J_{HH} (Hz) (contato de Fermi) para o composto **5** (2,7-dihidroxiomolicorina) com OH na posição α e na posição β - Rotina 1. 139

Tabela 39. Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm) experimental e calculado sem efeito do solvente para o composto **5** (2,7-dihidroxiomolicorina) com OH na posição α e com OH na posição β - Rotina 2..... 141

Tabela 40. Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) experimental e calculado sem efeito do solvente para o composto **5** (2,7-dihidroxiomolicorina) com OH na posição α e com OH na posição β - Rotina 2..... 143

Tabela 41. Resumo da análise estatística para deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C e de ^1H para o composto **5** (2,7-dihidroxiomolicorina) com OH em α e com OH em β sem efeito do solvente - Rotina 2. 145

Tabela 42. Resumo da análise estatística para deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C e de ^1H para o composto **5** (2,7-dihidroxiomolicorina) com OH em α e com OH em β sem efeito do solvente - Comparação entre Rotina 1 e Rotina 2. 146

Tabela 43. Deslocamento Químico, δ (ppm), de RMN de ^1H e ^{13}C , multiplicidades e constantes de acoplamento $J(^1\text{H}, ^1\text{H})$ (Hz) do composto **6** (hippeastrina)..... 148

Tabela 44. Energia dos confôrmeros selecionados em Hartrees - Rotina 1..... 149

Tabela 45. Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm) experimental e calculado com efeito do solvente (clorofórmio) para o composto **6** (hippeastrina) com OH na posição α e com OH na posição β - Rotina 1..... 150

Tabela 46. Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm) experimental e calculado sem efeito do solvente para o composto 6 (hippeastrina) com OH na posição α e com OH na posição β - Rotina 1.	151
Tabela 47. Resumo da análise estatística para deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C para o composto 6 (hippeastrina) com OH em α e com OH em β com e sem efeito do solvente - Rotina 1.....	152
Tabela 48. Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) experimental e calculado com efeito do solvente (clorofórmio) para o composto 6 (hippeastrina) com OH na posição α e com OH na posição β - Rotina 1.....	154
Tabela 49. Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) experimental e calculado sem efeito do solvente para o composto 6 (hippeastrina) com OH na posição α e com OH na posição β - Rotina 1.	155
Tabela 50. Resumo da análise estatística para deslocamentos químicos de RMN de ^1H para o composto 6 (hippeastrina) com OH em α e em β com e sem efeito do solvente - Rotina 1.....	157
Tabela 51. Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm) experimental e calculado sem efeito do solvente para o composto 6 (hippeastrina) com OH na posição α e com OH na posição β - Rotina 2.	159
Tabela 52. Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) experimental e calculado sem efeito do solvente para o composto 6 (hippeastrina) com OH na posição α e com OH na posição β - Rotina 2.	161
Tabela 53. Resumo da análise estatística para deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C e de ^1H para o composto 6 (hippeastrina) com OH em α e com OH em β sem efeito do solvente - Rotina 2.....	163
Tabela 54. Resumo da análise estatística para deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C e de ^1H para o composto 6 (hippeastrina) com OH em α e com OH em β sem efeito do solvente - Comparação entre Rotina 1 e Rotina 2.	164
Tabela 55. Deslocamento Químico, δ (ppm), de RMN de ^1H e ^{13}C , multiplicidades e constantes de acoplamento $J(^1\text{H},^1\text{H})$ (Hz), e correlações $^1\text{H}-^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}-^1\text{H}$ em gCOSY, gHMBC e NOEDIF do composto 7	171

Tabela 56. Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm) experimental e calculado com e sem efeito do solvente para o composto 7 – GIAO.	173
Tabela 57. Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) experimental e calculado com e sem efeito do solvente para o composto 7 – GIAO.	175
Tabela 58. Resumo da análise estatística para deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C e de ^1H para o composto 7 com e sem efeito do solvente – GIAO.	177
Tabela 59. Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm) experimental e calculado com e sem efeito do solvente para o composto 7 – CSGT.....	178
Tabela 60. Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) experimental e calculado com e sem efeito do solvente para o composto 7 – CSGT.....	180
Tabela 61. Resumo da análise estatística para deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C e de ^1H para o composto 7 com e sem efeito do solvente – CSGT.....	182
Tabela 62. Resumo da análise estatística para deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C e de ^1H (com efeito do solvente) para o composto 7 - Comparação entre GIAO e CSGT.	183
Tabela 63. Deslocamento Químico, δ (ppm), de RMN de ^1H e ^{13}C , multiplicidades e constantes de acoplamento $J(^1\text{H}, ^1\text{H})$ (Hz), e correlações $^1\text{H}-^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}-^1\text{H}$ em gCOSY, gHMBC e NOEDIF/ gNOESY do composto 8	186
Tabela 64. Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm) experimental e calculado com e sem efeito do solvente para o composto 8 – GIAO.	187
Tabela 65. Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) experimental e calculado com e sem efeito do solvente para o composto 8 – GIAO.	189
Tabela 66. Resumo da análise estatística para deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C e de ^1H para o composto 8 com e sem efeito do solvente – GIAO.	191
Tabela 67. Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm) experimental e calculado com e sem efeito do solvente para o composto 8 – CSGT.....	192
Tabela 68. Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) experimental e calculado com e sem efeito do solvente para o composto 8 – CSGT.....	194

Tabela 69. Resumo da análise estatística para deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C e de ^1H para o composto 8 com e sem efeito do solvente – CSGT.....	196
Tabela 70. Resumo da análise estatística para deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C e de ^1H (com efeito do solvente) para o composto 8 - Comparação entre GIAO e CSGT.	197
Tabela 71. Deslocamento Químico, δ (ppm), de RMN de ^1H e ^{13}C , multiplicidades e constantes de acoplamento $J(^1\text{H}, ^1\text{H})$ (Hz), e correlações $^1\text{H}-^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}-^1\text{H}$ em gCOSY, gHMBC e NOEDIF/ gNOESY do composto 9	200
Tabela 72. Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm) experimental e calculado com e sem efeito do solvente para o composto 9 – GIAO.	203
Tabela 73. Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) experimental e calculado com e sem efeito do solvente para o composto 9 – GIAO.	205
Tabela 74. Resumo da análise estatística para deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C e de ^1H para o composto 9 com e sem efeito do solvente – GIAO.	207
Tabela 75. Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm) experimental e calculado com e sem efeito do solvente para o composto 9 – CSGT.....	208
Tabela 76. Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) experimental e calculado com e sem efeito do solvente para o composto 9 – CSGT.....	210
Tabela 77. Resumo da análise estatística para deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C e de ^1H para o composto 9 com e sem efeito do solvente – CSGT.....	212
Tabela 78. Resumo da análise estatística para deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C e de ^1H (com efeito do solvente) para o composto 9 - Comparação entre GIAO e CSGT.	213

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AM1 – Modelo de Austin 1

B3LYP – Terceira revisão do método de Becke, usando funcional de correlação de Lee-Yang-Parr

cc-pVDZ – Correlação Consistente Polarizada Double Zeta

cc-pVTZ – Correlação Consistente Polarizada Triple Zeta

COSY – Espectroscopia de correlação

CSGT – Conjunto contínuo de transformações Gauge

d – Dubleto

dd – Duplo dubleto

ddd – Duplo duplo dubleto

ddt – Duplo duplo tripleto

DEPT – Distortionless Enhancement by Polarization Transfer

DFT – Teoria do Funcional de Densidade

dt – Duplo tripleto

GIAO – Orbitais Atômicos com a inclusão de Gauge

GTF – Funções tipo Gaussianas

HF – Hartree-Fock

HMBC – Heteronuclear Multiple Bond Correlation

HSQC – Heteronuclear Single Quantum Coherence

IPCM – Modelo de Isodensidade PCM

J – Constante de Acoplamento Spin-Spin

LCC – Líquido da casca da castanha de caju.

m – Multipleto

MD – Desvio Médio

MP – Møller-Plesset

MP2 – Møller-Plesset de 2ª ordem

MP3 – Møller-Plesset de 3ª ordem

MP4 – Møller-Plesset de 4ª ordem

NOESY – Espectroscopia de Correlação do Efeito Nuclear Overhauser

PCM – Modelo Contínuo Polarizável

R – Coeficiente de Correlação Linear

Rf – Radiofrequência

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

RMN de ^{13}C – Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13

RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ – Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13 desacoplado de hidrogênio 1

RMN 1D – Ressonância Magnética Nuclear Unidimensional

RMN de ^1H – Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio 1

RMN 2D – Ressonância Magnética Nuclear Bidimensional

s – Singleto

SCIPCM – Modelo de Campo Autoconsistente de Isodencidade PCM

SD – Desvio Padrão

sl – Singleto largo

STO – Orbitais de Slater

t – Tripleto

td – Triplo dubleto

TMS – Tetrametilsilano

LISTA DE SÍMBOLOS

Å – Ångström

Hz – Hertz

ppm – partes por milhão

δ – Deslocamento Químico

μ – Momento magnético

γ – Razão magnetogírica

RESUMO

Neste trabalho foram estudados nove compostos orgânicos das seguintes classes: a) derivados semi-sintéticos do cardanol extraído do LCC; b) homolicorinas extraídas de plantas da família Amaryllidaceae; c) cicloheptenonas intermediárias na síntese de guaianos. Analisou-se os espectros de RMN desses compostos através de técnicas unidimensionais (RMN de ^1H , RMN de ^{13}C , DEPT-135) e bidimensionais (gCOSY, gHMBC, gHSQC e gNOESY). Os dados experimentais obtidos a partir da atribuição dos valores de deslocamento químico de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C e de acoplamento spin-spin (J) foram confrontados com dados teóricos obtidos por meio de cálculos computacionais, os quais foram analisados os valores de desvio médio (MD), desvio padrão (SD) e coeficiente de correlação linear (R) de cada composto. Estudos sistemáticos foram realizados a fim de avaliar a eficiência do efeito do solvente na etapa de otimização (comparando-se duas Rotinas de cálculo diferentes) e de avaliar qual método –GIAO ou CSGT– apresentava melhor correlação com os dados experimentais. Além disso, foi avaliado, se o modelo B3LYP/cc-pVTZ apresentou bons resultados no cálculo de tensores de blindagem (σ) e constantes de acoplamento spin-spin (J). Para as homolicorinas os cálculos foram realizados para avaliar a posição do substituinte no C2 (α ou β orientado). Nesses estudos os valores de desvio médio, desvio padrão e coeficiente de correlação linear foram melhores para substituinte na posição α tratando-se dos compostos **4** e **5** e para substituinte na posição β em se tratando do composto **6**. A partir da correlação entre os dados teóricos e experimentais foi possível fazer uma atribuição inequívoca da grande maioria dos sinais de RMN dos nove compostos de estudo. Também se conclui que o modelo utilizado (B3LYP/cc-pVTZ) foi eficiente no cálculo de tensores de blindagem e constante de acoplamento. Ao se analisar a eficiência do solvente na etapa de otimização (comparação entre as Rotinas 1 e 2), concluiu-se que a Rotina 2 (que desconsidera o efeito do solvente) se mostrou eficaz em descrever os deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C e de RMN de ^1H e as constantes de acoplamento $J_{\text{H,H}}$, associada a um menor custo computacional. Comparando-se os dois métodos de cálculo de propriedades de RMN GIAO e CSGT, pode-se concluir que o método CSGT foi eficaz em descrever os deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C e de RMN de ^1H , associado a um melhor custo benefício.

Palavras-chave: RMN. Cálculos Teóricos. LCC. Cardanol. Amaryllidaceae. Homolicorina. Cicloheptenonas. Guaianos.

ABSTRACT

This study analyzed nine organic compounds of the following classes: a) semi-synthetic derivatives of cardanol from LCC; b) homolycorines from plants of the family Amaryllidaceae; c) cycloheptenones intermediates in the synthesis of guaianes. The NMR spectra of these compounds were analyzed employing unidimensional techniques (^1H NMR, ^{13}C NMR, DEPT-135) and bidimensional (gCOSY, gHMBC, gHSQC and gNOESY). The experimental data obtained from the attribution of chemical displacement values of ^1H NMR and ^{13}C NMR and spin-spin coupling (J) were compared with theoretical data obtained through computational calculations, which analyzed the standard mean deviation (MD), standard deviation (SD) and linear correlation coefficient (R) of each compound. Systematic studies were carried out in order to validate the efficiency of the solvent effect during the optimization stage (comparing two different calculation routines) and to evaluate which method – GIAO or CSGT – showed better correlation with the experimental data. Also, the study evaluated if model B3LYP/cc-pVTZ showed good results during the shielding tensor (σ) calculation and spin-spin coupling (J) constant calculation. For the homolycorines the calculations were performed to evaluate the position of the substituent on C2 (α or β oriented). The mean deviation, standard deviation and linear correlation coefficient values were better for α -substituent for compounds **4** and **5** and for β -substituent for compound **6**. Based on the correlation between theoretical and experimental data, it was possible to unmistakably attribute the NMR signals of the study compounds. We can also conclude that the model used (B3LYP/cc-pVTZ) was efficient to calculate the shielding tensors and coupling constant. When analyzing the solvent efficiency during the optimization stage (comparing Routines 1 and 2), we concluded that Routine 2 (which disregards solvent effect) showed to be effective to describe the chemical displacements of ^{13}C NMR and ^1H NMR and the coupling constants $J_{\text{H,H}}$, which are associated to lower computational costs. If both methods for NMR property calculation are compared, we can conclude that CSGT was effective to describe the chemical displacements of ^{13}C NMR and ^1H NMR, which are associated to higher cost-effectiveness.

Keyword: NMR. Theoretical Calculations. CNSL. Cardanol. Amaryllidaceae. Homolycorine. Cycloheptenones. Guaianes.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	28
1.1 Ressonância Magnética Nuclear.....	28
1.2 Cálculos Computacionais.....	40
1.2.1 Conjunto de Função de Bases.....	44
1.2.2 Cálculo de propriedades de RMN.....	45
1.2.3 Métodos de Solvatação	46
1.3 Compostos Orgânicos.....	47
1.3.1 Compostos derivados semi-sintéticos do cardanol	50
1.3.2 Alcalóides Isoquinolínicos da Amaryllidaceae	51
1.3.3 Guaianos	53
2. OBJETIVOS	55
2.1 Objetivos Gerais	55
2.2 Objetivos Específicos.....	55
3. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	57
3.1 Preparação dos Compostos.....	57
3.1.1 Compostos derivados semi-sintéticos do cardanol	57
3.1.2 Alcalóides Isoquinolínicos (Homolicorinas)	57
3.1.3 Cicloheptenonas intermediários para síntese de Guaianos	58
3.2 Medidas de RMN	58
3.3 Cálculos Teóricos.....	59
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	62
4.1 Derivados Semi-sintéticos do Cardanol.....	62
4.1.1 Composto 1	62

4.1.2 Composto 2	78
4.1.3 Composto 3	89
4.2 Alcalóides Isoquinolínicos (Homolicorinas)	100
4.2.1 Composto 4	101
4.2.2 Composto 5	128
4.2.3 Composto 6	147
4.3 Cicloheptenonas intermediários para síntese de Guaianos.	165
4.3.1 Composto 7	165
4.3.2 Composto 8	185
4.3.3 Composto 9	199
5. CONCLUSÕES	215
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	216
7. ANEXOS.....	228
7.1 Espectros Composto 2	228
7.2 Espectros Composto 3	234
7.3 Espectros Composto 5	240
7.4 Espectros Composto 6	244
7.5 Espectros Composto 9	245

1. INTRODUÇÃO

1.1 Ressonância Magnética Nuclear

A espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear, RMN, é uma forma de espectroscopia de absorção.¹

Espectroscopia é um processo experimental em que são medidas diferenças de energia entre estados permitidos de um sistema, determinando as frequências das radiações absorvidas. Chamamos de espectro de absorção o gráfico que mostra a relação entre o valor da absorção e o valor da frequência da onda eletromagnética, visto que a intensidade da absorção varia com a frequência da onda. Esses espectros podem ser usados na análise química porque, de modo geral, a absorção de determinadas frequências é diferente para diferentes substâncias. O espectro eletromagnético com os comprimentos de onda de característicos de cada região está representado na Figura 1.

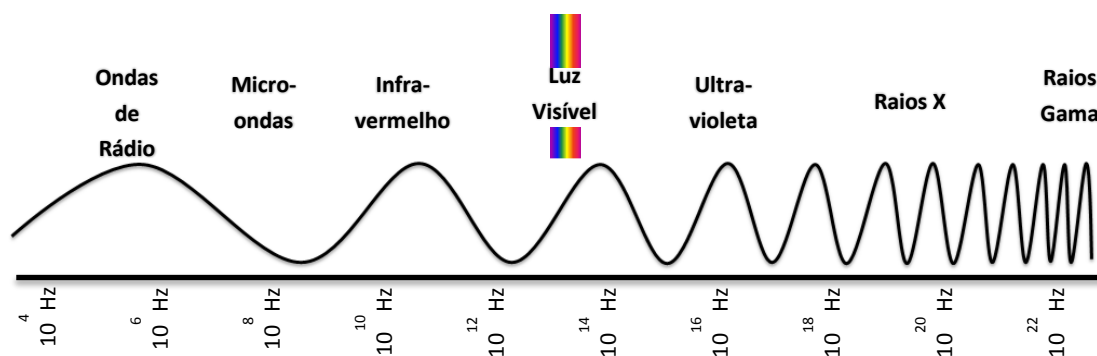


Figura 1. Espectro eletromagnético e valores de referência para frequência das radiações.

Na RMN a absorção ocorre na região das ondas de rádio, onde a frequência de absorção é função também do campo magnético que se aplica. As chamadas “ondas de rádio” são as radiações eletromagnéticas de baixa frequência, de até 3 GHz.²

Em termos gerais, uma amostra contendo ¹H e ¹³C quando colocada em um campo magnético sob condições especiais, pode absorver radiação eletromagnética na região de rádio frequência (rf), onde a absorção é determinada pelos núcleos dos átomos. O espectro de RMN é a representação gráfica dos sinais pela sua intensidade.¹

O princípio para utilização da RMN se deu em 1896 levando os físicos holandeses Pieter Zeeman e Hendrick Antoon Lorentz a receberem em 1902 o Prêmio Nobel de Física por seus experimentos sobre o efeito do magnetismo sobre a radiação eletromagnética, efeito esse que se tornou conhecido como *efeito de Zeeman*. Nessas investigações observou-se que, em presença de um campo magnético, as linhas espectrais sofriam alterações, provocando modificação no espectro luminoso, de tal modo que cada linha espectral emitida na ausência do campo magnético era decomposta por interferência desse referido campo.³

Anteriormente, em 1897, o físico inglês Joseph Larmor havia mostrado o efeito de um campo magnético sobre partículas carregadas. Desde então, a frequência angular da rotação dos núcleos atômicos em torno do eixo do campo magnético (em analogia com o movimento de um pião) foi chamada de frequência de Larmor.⁴

No início da década de 20, Stern e Gerlach mostraram que um feixe de átomos (de prata), submetidos a um campo magnético não homogêneo, sofria um desvio de acordo com a orientação do momento magnético de seus elétrons.^{4,5} Nos anos 30, o aperfeiçoamento das experiências de Stern-Gerlach permitiu a determinação de momentos magnéticos nucleares.⁵

As bases teóricas da espectroscopia de RMN, entretanto, foram propostas por W. Pauli em 1924, que sugerira que certos núcleos atômicos se comportavam como micro ímãs e tinham propriedades de *spin*, I , que é a propriedade do núcleo que origina seu momento angular, e conseqüentemente seu momento magnético nuclear ($\vec{\mu}$). Como consequência, a interação de um campo magnético aplicado (\vec{B}_0) com $\vec{\mu}$, gera um desdobramento de seus níveis de energia necessários para se ter a RMN como será apresentado a seguir.^{5,6,1,7} Durante a década seguinte conseguiu-se a verificação experimental desses postulados.^{6,8}

O momento magnético (μ) é proporcional ao momento angular de *spin* (a):

$$\mu = \gamma a \quad (1.1)$$

Onde γ é a razão magnetogírica, uma constante para cada tipo de núcleo.^{5,6} O vetor momento angular na direção z pode ser escrito como (segundo princípios da mecânica quântica):

$$a_z = m_l h / 2\pi = m_l \hbar \quad (1.2)$$

Onde m_l é o número quântico direcional (de *spin*).⁶

Núcleos que possuem massa e o número atômico pares apresentam número de *spin* igual a zero e não estão sujeitos a RMN por não apresentarem momento magnético. Núcleos com *spin* $\frac{1}{2}$ (como o ^1H e o ^{13}C) possuem simetria esférica e não exibem quadrupolo elétrico, enquanto núcleos com *spin* diferente de $\frac{1}{2}$ possuem, também, um quadrupolo elétrico. Esta é uma das razões pelas quais os núcleos com $I = \frac{1}{2}$ tem sido muito mais utilizados como sondas de RMN.^{5,9}

Em termos de mecânica quântica, o número de *spin*, I , determina o número de orientações que o núcleo pode assumir na presença de um campo magnético externo uniforme de acordo com a equação $2I+1$.^{1,5} Os estados permitidos variam com diferenças inteiras que vão de $m_l = -I$ a $+I$. No caso dos núcleos com *spin* $\frac{1}{2}$ existem dois níveis de energia possíveis [$2(\frac{1}{2})+1=2$]: $-\frac{1}{2}$ e $+\frac{1}{2}$.¹⁰

Na década 30, Rabi fez melhorias no experimento proposto por Stern e Gerlach e mediram o momento magnético do próton e posteriormente outros momentos magnéticos nucleares. Em 1937 Rabi e seus colaboradores submeteram um feixe de moléculas de H_2 primeiro a um campo magnético não homogêneo e depois a um campo homogêneo ao mesmo tempo em que aplicavam radiação no domínio das radiofrequências. Verificaram nesse experimento que para um valor de radiofrequência bem definido, um feixe de moléculas de H_2 absorvia energia e sofria um desvio (Figura 2), sendo essa a primeira observação de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).⁵

Esse desvio ocorre porque os campos magnéticos fortes não homogêneos desviam um feixe molecular em sentidos opostos, produzindo um efeito de focalização. Por outro lado, um campo magnético forte homogêneo produz uma precessão larmoriana nos núcleos das moléculas de H_2 do feixe. Nesse instante um campo magnético alternado fraco é aplicado ao feixe. Se esse campo estiver em ressonância com a frequência da precessão larmoriana, o núcleo ressonante é lançado fora de sua trajetória normal.^{3,11,12}

Entretanto esses experimentos eram limitados a núcleos de moléculas pequenas sob alto vácuo.¹³

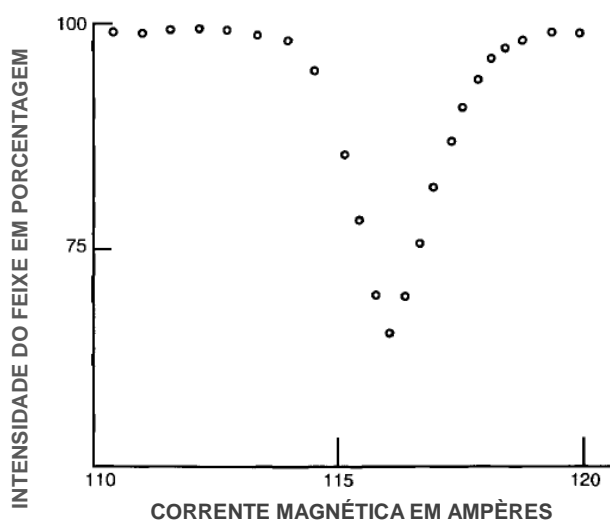


Figura 2. Registro da experiência de Rabi, em 1938, com um feixe de moléculas de H_2 sujeito a campos magnéticos e a ondas de rádio - Primeiro caso de RMN.¹²

Isso ocorre porque em presença de um campo magnético externo os vários estados de *spin* passam a apresentar energia diferente. Aplicando um campo magnético (B_0) a núcleos com $I=1/2$, a energia magnética do estado de *spin* α (*spin* alinhado com o campo aplicado) torna-se diferente da energia de *spin* do estado β (*spin* contrário ao campo aplicado).^{5,10}

Então tem-se para energia E correspondente à interação entre o momento magnético, μ e B_0 :

$$\begin{aligned}
 E &= -\mu B_0 \\
 E &= -\gamma a_z B_0 \\
 E &= -\gamma a B_0 \\
 E &= -m_I \gamma \hbar B_0
 \end{aligned}
 \tag{1.3}$$

Logo, para os números de *spin* $+1/2$ (*spin* α) e $-1/2$ (*spin* β), tem-se:

$$\begin{aligned}
 E_\alpha &= -(+1/2) \gamma \hbar B_0 \\
 E_\beta &= -(-1/2) \gamma \hbar B_0 \\
 \Delta E &= E_\beta - E_\alpha = \gamma \hbar B_0
 \end{aligned}
 \tag{1.4}$$

Graficamente, tem-se o seguinte diagrama de energia:

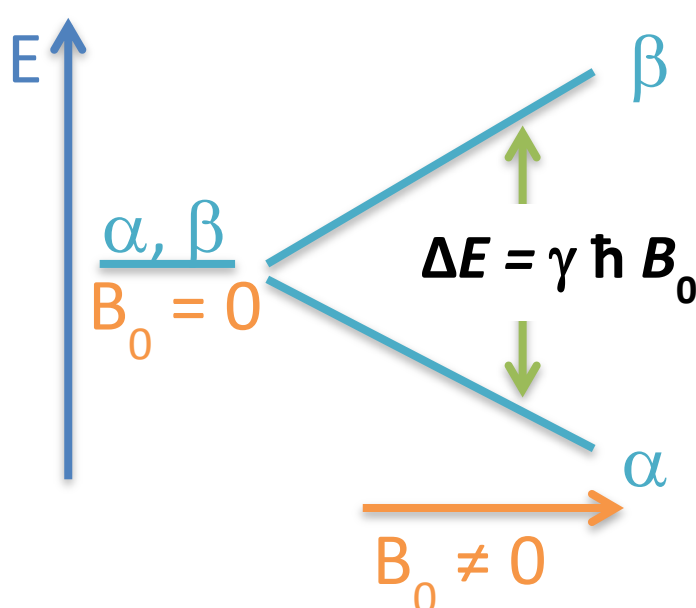


Figura 3. Diagrama de energia dos estados de spin na ausência e presença de campo magnético (B_0).

Como se pode observar, quanto maior for o campo aplicado, maior será a diferença de energia entre os estados de *spin*.

Uma vez que os dois níveis de energia para o próton foram estabelecidos, é possível introduzir energia na forma da radiação de radiofrequência (ν_1) para realizar uma transição entre esses níveis de energia. A equação fundamental da RMN (1.5) correlacionando a radiofrequência aplicada ν , com o campo magnético B_0 é:¹

$$\begin{aligned}
 \Delta E &= h \nu \\
 \gamma \hbar B_0 &= h \nu \\
 \nu &= \left| \frac{\gamma}{2\pi} \right| B_0
 \end{aligned}
 \tag{1.5}$$

Em 1946 o grupo de Purcell, Torrey e Pound¹⁴ em Harvard, e o grupo de Bloch, Hansen e Packard¹⁵ em Stanford, estudaram, independentemente um do outro, o fenômeno da ressonância magnética nuclear em amostras sólidas e líquidas.

Procurando medir momentos nucleares magnéticos com maior precisão, Bloch observou sinais de absorção de radiofrequência em amostras de água e Purcell conseguiu medir diretamente a pequena absorção de rf em um bloco de parafina. Em 1952, Bloch e Purcell dividiram o Prêmio Nobel de Física por esses trabalhos.⁶

Em 1948 Bloembergen, Purcell e Pound, apresentaram um trabalho sobre relaxação magnética nuclear e mostraram porque os sinais de RMN de sólidos são mais largos do que as de líquidos.¹⁶

Em 1951 Arnold, Dharmatti e Packard publicaram um artigo no qual substituíam uma amostra de água por etanol em um experimento de RMN. Nesse experimento foram observados três sinais de ressonância ao invés de um só como na água, Figura 4.¹⁷ Mais tarde este fenômeno foi atribuído e passou a ser chamado *chemical shift* (deslocamento químico). A partir dessa descoberta a RMN começou a interessar os químicos devido ao grande potencial da técnica de RMN para os estudos de estrutura química.³

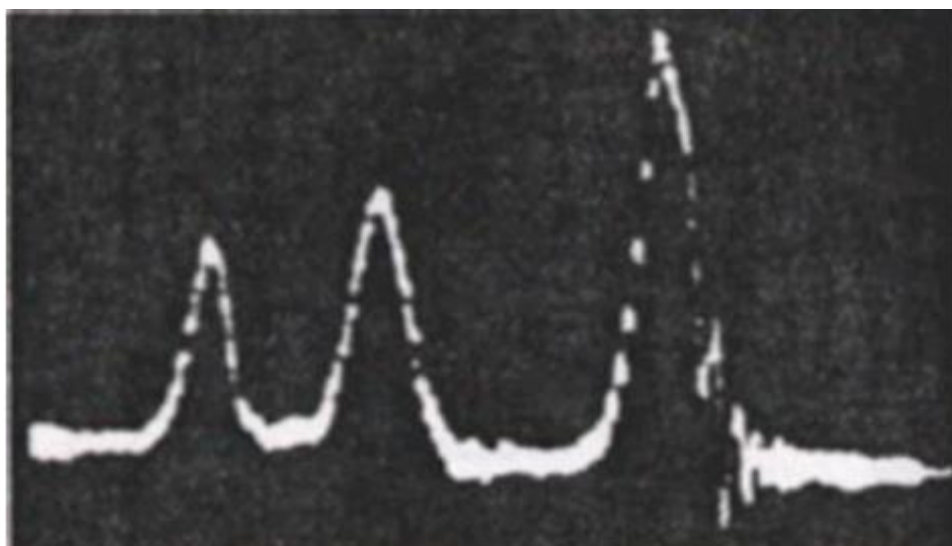


Figura 4. Registro da experiência de Packard – RMN do etanol. ¹⁷

O deslocamento químico acontece porque nem todos os hidrogênios de uma molécula tem ressonância na mesma frequência. Essa variabilidade acontece porque os núcleos estão rodeados por elétrons e estão em ambiente eletrônicos levemente diferentes. Na presença de um campo magnético os elétrons são forçados a circular, sendo o sentido de circulação contrário ao movimento de precessão do núcleo visto que apresentam cargas opostas. Essa movimentação faz com que os elétrons gerem os seus próprios campos magnéticos com direção oposta ao campo magnético aplicado.⁷ Esse efeito é mostrado na Figura 5 e é denominado blindagem diamagnética ou anisotropia.¹⁰

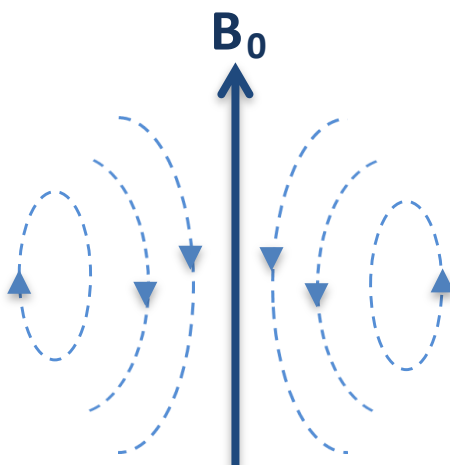


Figura 5. Anisotropia magnética gerada pela movimentação dos elétrons.

Esse campo se apresenta como situação análoga à da Lei de Lenz e é denominado campo induzido (B_i). O campo B_i é proporcional ao campo B_0 pela constante conhecida como tensor de blindagem (σ)⁵

$$B_i = \sigma B_0 \quad (1.6)$$

Como o campo induzido é contrário ao campo aplicado, o campo efetivo (B_{ef}) experimentado pelo núcleo será:

$$B_{ef} = B_0 - B_i \quad (1.7)$$

$$B_{ef} = B_0(1 - \sigma)$$

Cada núcleo da molécula é blindado em uma amplitude que depende da densidade eletrônica ao seu redor. Quanto mais blindado o núcleo estiver menor será o campo efetivo. Dessa forma o núcleo precisa em uma frequência mais baixa e também absorve radiação de rf em menor frequência. Assim, em um espectro quanto maior for o tensor de blindagem (σ) menor a frequência.

Essas diferenças de frequência de ressonância são muito pequenas tornando difícil medir essas frequências com precisão. Por esse motivo adiciona-se um composto referência na solução da amostra e mede-se as diferenças de frequência de ressonância de cada núcleo da amostra em relação à frequência de ressonância do composto referência.¹⁰

O composto referência mais comumente usado é o tetrametilsilano, TMS. Esse padrão tem as vantagens de ser quimicamente inerte, simétrico, volátil (pe 27°C) e solúvel na maior parte dos solventes orgânicos. Além disso, fornece um único sinal de absorção, agudo e intenso, e seus hidrogênios são mais blindados que quase todos os outros hidrogênios de compostos orgânicos (devido à diferença de eletronegatividade em relação ao silício), fazendo com que seu sinal apareça em regiões onde poucos

sinais aparecem.^{1,18}

O deslocamento químico medido em Hertz depende do campo magnético aplicado. Para eliminar essa dependência divide-se o deslocamento em Hertz de um núcleo pela frequência (em mega-hertz) do espectrômetro utilizado. Dessa maneira, obtém-se uma medida independente do campo, denominada deslocamento químico (δ).

$$\delta = \frac{\text{(deslocamento em Hz)}}{\text{(frequência do espectrômetro em MHz)}} \quad (1.8)$$

O deslocamento químico calculado dessa maneira é obtido em partes por milhão (ppm).⁹

Em 1953 foi lançado o primeiro espectrômetro de RMN comercial de onda contínua (CW), permitindo melhores resoluções e sensibilidade.³

Com a melhoria do poder de resolução dos espectrômetros, Proctor e Yu conseguiram observar o desdobramento de sinal do antimônio.¹⁹ Isso ocorre porque, com melhores equipamentos, é possível visualizar, além da estrutura fina dos deslocamentos químicos, uma estrutura hiperfina atribuída à interação entre os spins nucleares vizinhos de uma molécula, denominado *acoplamento de spin*.²⁰

Se um hidrogênio (A), por exemplo, tem outro átomo de hidrogênio (B) ligado ao carbono ao lado, seu ambiente magnético é afetado porque esse hidrogênio (B) tem estado de *spin* $+1/2$ ou $-1/2$. Quando o campo magnético do hidrogênio adjacente (B) está alinhado com campo magnético aplicado, esses se somam fazendo o sinal se apresentar em frequência ligeiramente maior. Por outro lado, se o campo magnético do hidrogênio (B) alinha-se contra o campo magnético aplicado, esses se subtraem fazendo o sinal aparecer em uma frequência mais baixa. Como na solução há aproximadamente quantidades iguais dos dois *spins*, observam-se essas duas absorções de quase mesma intensidade no hidrogênio (A). Dessa forma, o sinal é desdobrado em dois picos: um que corresponde a frequência mais alta e outro à frequência mais baixa, formando um dublete (Figura 6).²⁰ A distância entre esses dois picos, medida em Hz, é denominada *constante de acoplamento*, *J*. Esses desdobramentos, normalmente, só são perceptíveis devido ao acoplamento entre hidrogênios vizinhos.¹⁰



Figura 6. Desdobramento de sinais devido ao acoplamento de spin.

Quando um hidrogênio se encontrar acoplado com vários hidrogênios equivalentes, aumenta-se o número de arranjos possíveis de *spin* gerando mais desdobramentos. O número de picos em um sinal é chamado de multiplicidade e é descrito pela regra N+1, onde N é o número de hidrogênios equivalentes ligados aos carbonos vizinhos.

Desde então a RMN desenvolveu-se uma vasta aplicação em química promovendo uma rápida evolução tanto no plano tecnológico como no teórico.

Em 1953 Albert, W. Overhauser descobriu o efeito nuclear Overhauser (NOE) a partir de estudos de polarização em metais.²¹ O nome desse efeito foi atribuído por Abragam em trabalho publicado em 1955.²² O efeito nuclear Overhauser permite o aumento do sinal de um núcleo pouco abundante através da alteração da população dos estados de *spin*.⁵

Posteriormente, a obtenção de espectros de ¹³C com desacoplamento de hidrogênio permitiram os aprimoramentos do NOE, tornando a observação prática desses espectros viável.¹³

Em 1966 Ernest e Anderson introduziram a RMN pulsada e com transformada de Fourier que levou a Varian, em 1970, a lançar o primeiro espectrômetro de RMN com pulso e transformada de Fourier comercial.³

Este método permitiu estudar amostras muito mais diluídas e tornou mais acessível a utilização de outros núcleos como sondas magnéticas em RMN tornando viável a obtenção de espectros de alta resolução em amostras sólidas, a obtenção de imagens por RMN e o desenvolvimento de técnicas bidimensionais.^{5,13}

A ideia de imagem por RMN foi descrita pela primeira vez por Lauterbur, em 1973.²³ Essa técnica permite obter imagens internas do corpo humano de forma menos

nociva que utilização de raios x e, muitas vezes, mais informativa que a tomografia tradicional. Os contrastes nas imagens de RMN decorrem da diferente concentração de água nos vários tecidos. Essa técnica tornou a RMN mais conhecida pelo público.⁵ A RMN de imagem concedeu a Peter Mansfield e Paul Lauterbur o Prêmio Nobel de Medicina em 2003, que corresponde ao quinto prêmio Nobel conquistado pela RMN.

Em 1975, Ernst e colaboradores realizaram os primeiros experimentos de duas dimensões.¹ A atribuição de sinais de RMN muitas vezes é limitada pela sobreposição de sinais e utilização de técnicas bidimensionais simplifica a visualização de espectros complexos.²⁴

A RMN 2D representa graficamente a intensidade espectral em função de duas variáveis espectrais independentes (frequência ou comprimento de onda). Em geral essas variáveis espectrais representam faixas de deslocamento químico. Dessa forma, um eixo representa uma faixa de deslocamento químico, o segundo eixo representa a segunda faixa de deslocamento químico e a intensidade espectral é representada ao longo do terceiro eixo.^{10,25} O experimento exige duas transformadas de Fourier em ângulos retos em dois eixos independentes.¹ Os sinais aparecem em forma de mapas de contorno em que as linhas de contorno correspondem a intensidade do sinal.¹⁰

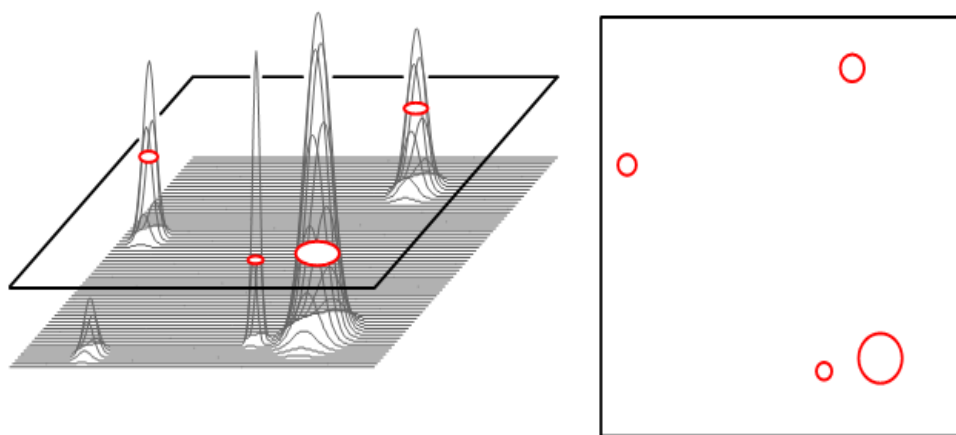


Figura 7. Simulação de um espectro bidimensional²

Entre os experimentos 2D o COSY (**CORrelation SpectroscopY**) foi o primeiro a ser implementado. É uma técnica homonuclear em que os acoplamentos escalares entre dois hidrogênios são medidos. Podem ser estabelecidos os acoplamentos geminais e vicinais, e discernir a multiplicidade dos sinais observados no espectro de RMN de ^1H . Eventualmente, alguns acoplamentos a longa distância, raramente mensuráveis no espectro 1D, também tornam-se visíveis no espectro de COSY.²⁶

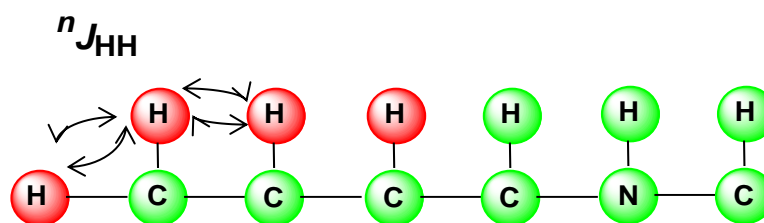


Figura 8. Correlações observadas no COSY.

Na Figura 9 há um exemplo de espectro de COSY. Os espectros de RMN de ^1H 1D estão traçados na horizontal e na vertical. O COSY mostra sinais apenas nos cruzamentos das linhas que indicam as posições de hidrogênios que estejam acoplados entre si.

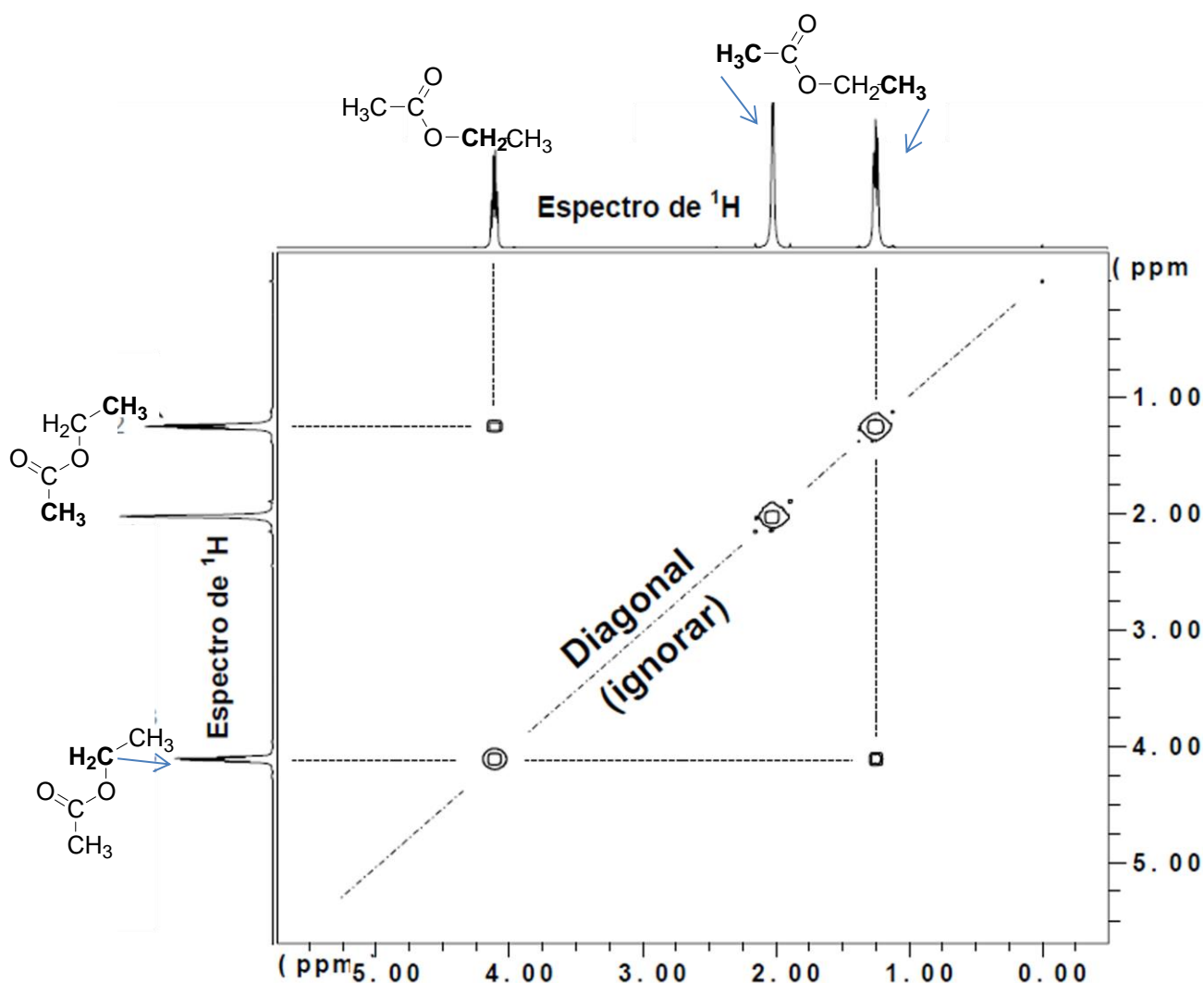


Figura 9. Mapa de correlação COSY (^1H , ^1H) 2D do acetato de etila.²

A diagonal (de cima à direita para baixo à esquerda) não tem significado, pois corresponde à "correlação" de cada hidrogênio com ele mesmo. A reciprocidade do fenômeno do acoplamento (se A está acoplado com B, então B está acoplado com A) determina que o espectro COSY seja simétrico com relação a esta diagonal.²

A partir da técnica de COSY diversas outras técnicas bidimensionais foram implementadas.²⁷ Em 1979 Jeener propôs o experimento NOESY (**N**uclear **O**verhauser

Enhancement Spectroscopy). Esta também é uma técnica homonuclear, mas ao contrário dos experimentos COSY que utiliza o acoplamento escalar como forma de transferência de magnetização, no experimento NOESY essa transferência ocorre por acoplamento dipolar (além dos acoplamentos escalares). No espectro as correlações ocorrem entre os hidrogênios que estão espacialmente próximos, em geral menor do que 5 Å. Por meio da técnica de NOESY é possível fazer a atribuição da estereoquímica relativa do composto de estudo.^{28, 29} O gráfico NOESY 2D é similar ao de COSY 2D.

Em 1979 Muller propôs a sequência de pulso HSQC (*Heteronuclear Single Quantum Coherence*). Essa é uma técnica de correlação heteronuclear $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$, onde se detectam acoplamentos de curto alcance.³⁰

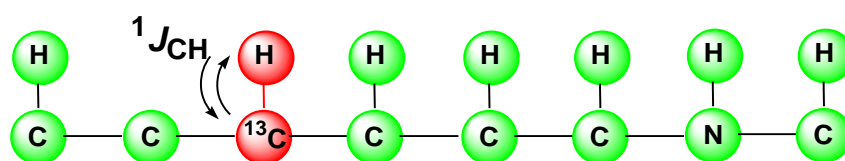


Figura 10. Correlações a curta distancia observadas no HSQC.

Nos espectros de HSQC (exemplificado na Figura 11) o espectro de RMN 1D de ^1H é traçado na horizontal e o de RMN 1D de ^{13}C ou DEPT traçado na vertical. O espectro DEPT-135 é especialmente adequado porque não mostra os carbonos quaternários – que não teriam mesmo nenhuma correlação com hidrogênios no HSQC.

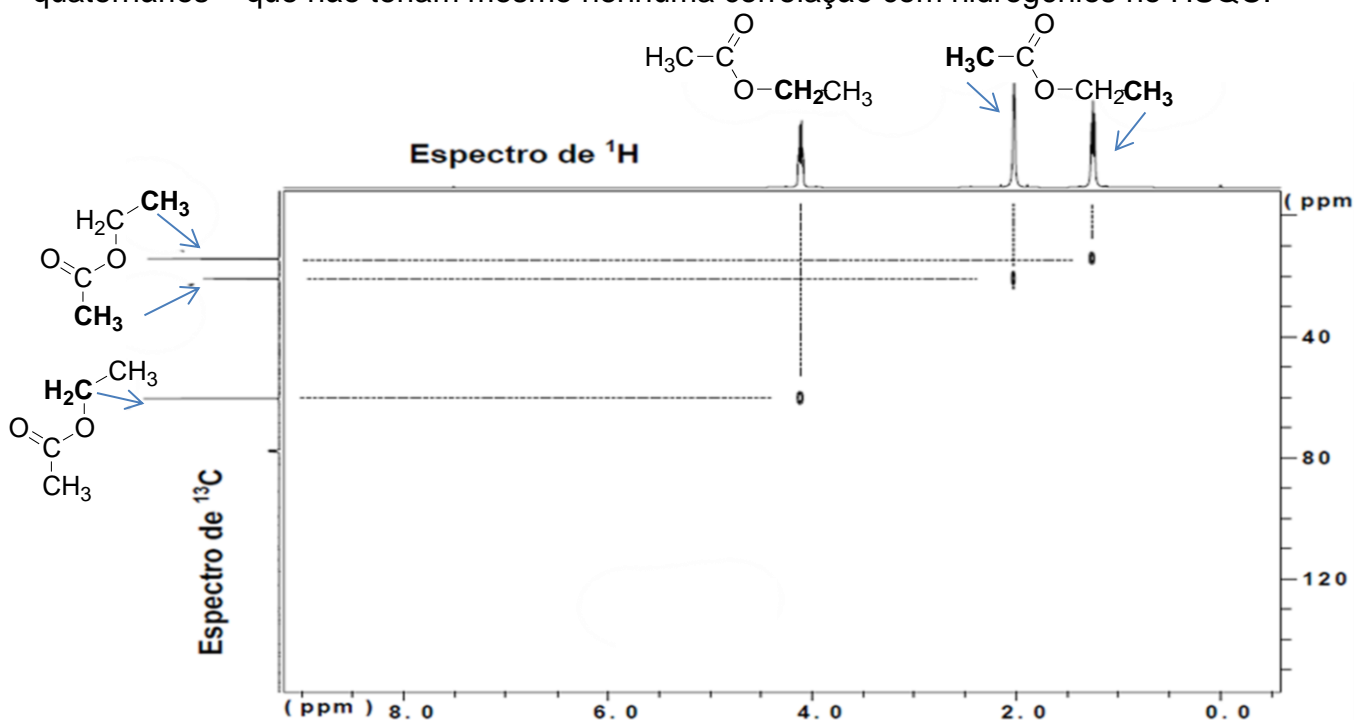


Figura 11. Mapa de correlação HSQC ($^1\text{H}, ^{13}\text{C}$) 2D do acetato de etila.²

A técnica HMBC (*Heteronuclear Multiple Bond Correlation*) foi proposta por Bax em 1986 e consiste em uma técnica heteronuclear que mostra as correlações de cada hidrogênio com os carbonos que estejam duas, três ou até quatro ligações distantes

desse hidrogênio.^{31, 32}

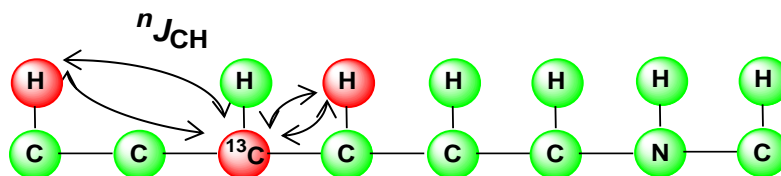


Figura 12. Correlações a longa distancia observadas no HMBC.

Como pode ser visto no espectro de HMBC do acetato de etila, Figura 13, o espectro de RMN 1D de ^1H é traçado na horizontal e o de RMN 1D de ^{13}C traçado na vertical.

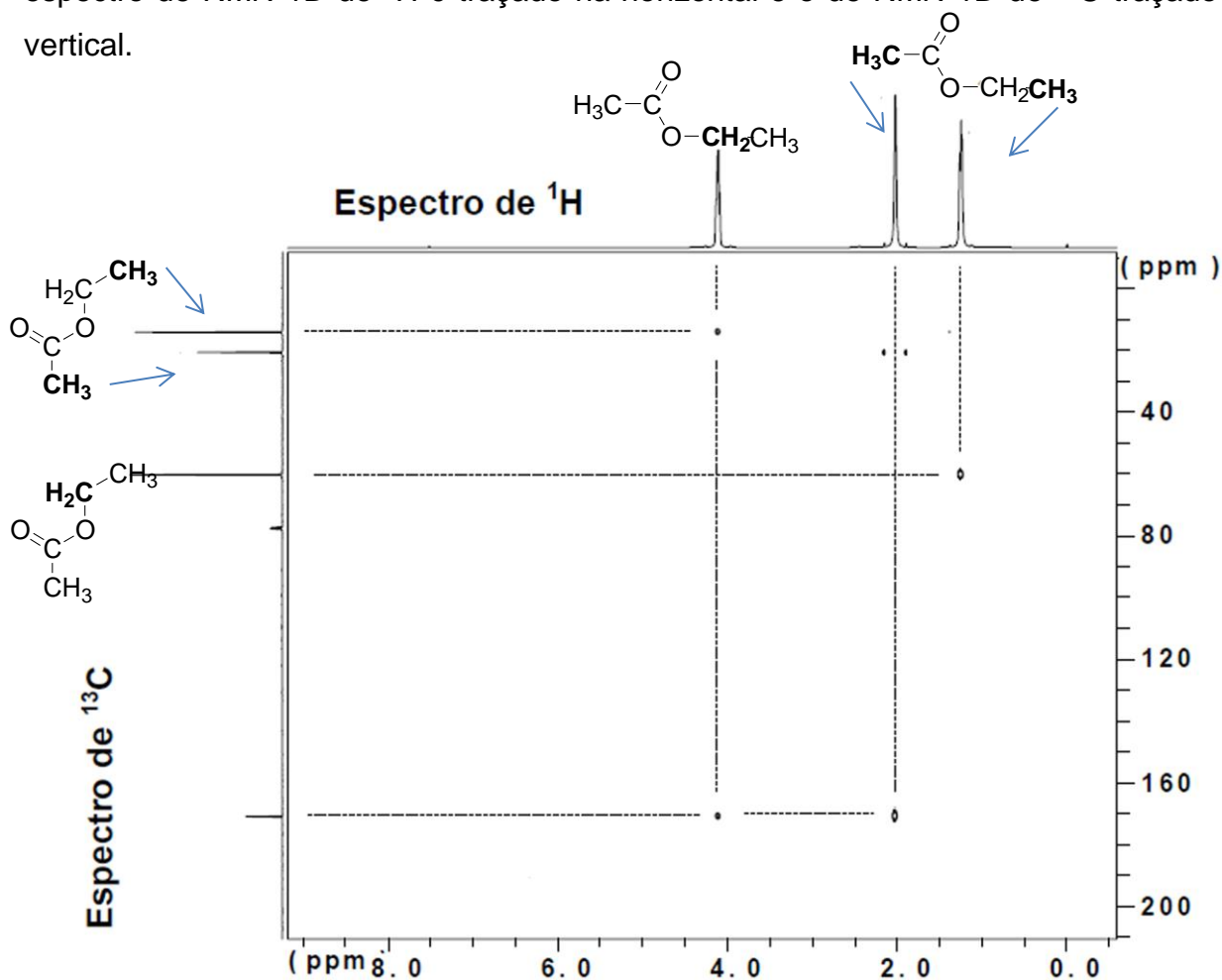


Figura 13. Mapa de correlação HMBC 2D do acetato de etila.²

Hoje, a RMN encontra aplicações muito variadas como a identificação e elucidação estrutural de compostos químicos, quantificação de componentes da amostra, estudos de dinâmica de sistemas, incluindo equilíbrio químico, movimento molecular e interações intermoleculares (incluindo difusão, troca química, ligação de hidrogênio). É utilizada pela síntese orgânica e inorgânica, química de produtos naturais, bioquímica e físico química, na determinação de estereoquímica, na análise conformacional e no acompanhamento do curso de uma reação química.³³

A RMN é a técnica espectroscópica mais poderosa para a obtenção de informações estruturais detalhadas sobre compostos orgânicos em solução e no estado

sólido, incluindo informações sobre a disposição dos grupos funcionais na molécula, a estereoquímica, etc. Se aplica principalmente na identificação de compostos orgânicos puros, mas durante os últimos anos também tem se estendido a análises de misturas complexas no âmbito de metabolômica. Nesse ramo de identificação estrutural, a RMN é extremamente utilizada na identificação e caracterização de produtos naturais e muitos trabalhos vêm sendo publicados com esse intuito. Bezerra e colaboradores, por exemplo, em 2013 publicaram a elucidação estrutural e assinalamento dos sinais de RMN de um alcaloide pirrolizidínico extraído da *Crotalaria vitellina Ker Gawl.*³⁴ No ano seguinte Dong-Ze Liu e Bo-Wen Liang, fizeram a elucidação estrutural e assinalamento dos sinais de RMN de dois novos pirrolo sesquiterpenos extraídos de amostras de solos.³⁵ A família Amaryllidaceae está sendo muito estudada há anos por apresentar alcaloides com atividades biológicas.³⁶ de Andrade, por exemplo, em 2014 identificou alcaloides do tipo crinina de *Hippeastrum aulicum* e *H. calyptatum* usando RMN e outras técnicas.³⁷ Em 2017 Vicente identificou os alcaloides da *Hippeastrum canastrense* J. Dutilh & R. S. Oliveira³⁸ e Oliveira identificou os alcalóides de *Hippeastrum reginae* (L.)³⁹, ambos da família Amaryllidaceae.

A RMN de sólidos também é utilizada em elucidação estrutural. Nesse ano WU utilizou uma combinação de RMN de sólido e em solução para comparar as diferenças na estrutura, composição e grupos funcionais de produtos da carbonização hidrotérmica de uma espécie de pinheiro.⁴⁰ Idström realizou o assinalamento de sinais de RMN de ¹³C de celulose usando RMN 2D no estado sólido.⁴¹

Em metabolômica as aplicações incluem o diagnóstico de doença, monitoramento dos efeitos de intervenções médicas, incluindo drogas, detecção de adulteração de alimentos e análise de caminhos metabólitos e suas perturbações resultantes de mutações, envelhecimento, dieta, exercício ou estilo de vida.⁴² Chen e colaboradores usaram recentemente metabolômica e RMN para pesquisar biomarcadores para câncer de cólon.⁴³

1.2 Cálculos Computacionais

Tradicionalmente, a química era uma ciência experimental. Todo material investigado deveria ser sintetizado ou encontrado na natureza.⁴⁴

Porém, no início do século XX, com o advento da Mecânica Quântica, as aplicações Matemáticas aos problemas da Química expandiram suas possibilidades tornando possível para os químicos estudar propriedades como energia de conformações e orbitais moleculares de espécies antes mesmo de sua fabricação ou descoberta, bem como investigar espécies que não podem existir em condições reais.⁴⁵

O surgimento da computação com grande avanço tecnológico dos hardwares e o desenvolvimento de novos softwares e algoritmos cada vez mais otimizados faz com que a química computacional se consolide como uma valiosa ferramenta para prever propriedades moleculares para diversos sistemas, tais como para caracterização de novos materiais, fármacos e medicamentos, e na elucidação de resultados experimentais.⁴⁶

A Química computacional, onde se insere a modelagem molecular, é uma série de técnicas utilizadas na investigação de problemas químicos em um computador. Alguns problemas são comumente investigados:⁴⁷

- Geometria molecular: conformação espacial das moléculas, comprimentos de ligação, ângulos, diedros.

- Energia das moléculas e estados de transição: qual isômero é favorecido no equilíbrio e a velocidade de reações através de estados de transição e energia de reagentes.

- Reatividade: utiliza o GAP de energia com intuito de estudar mecanismos a partir do conhecimento de sítios nucleofílicos e eletrofílicos de moléculas.

- Obtenção de parâmetros e espectros de IV, UV e RMN.

- A interação de um substrato com uma enzima: ver como uma molécula se encaixa no sítio ativo de uma enzima é uma abordagem para projetar melhores medicamentos.

- As propriedades físicas das substâncias.

Vários trabalhos são encontrados na literatura, envolvendo cálculos computacionais. Como exemplo, podemos citar Mahadevan *et al.* que estudaram com cálculos *ab initio* e DFT (B3LYP) a geometria molecular (e outros parâmetros) do 1,3-diclorobenzeno em 2011.⁴⁸ Flurchicke em 2006 estudou a habilidade de vários funcionais em prever a geometria de moléculas.⁴⁹ Em 2011 Bagno e Saielli usaram cálculos computacionais para estudos de reatividade química.⁵⁰

Na obtenção de espectros podemos citar os trabalhos recentes (2017) de Sahar e colaboradores que fizeram um estudo teórico-experimental de UV em moléculas protetoras de raios UV em tecidos de algodão.⁵¹ Ainda em 2017, Mohamed, Trabelsi e Champagne assinalaram a estereoquímica da β -trimetilsilox- α -trimetilsililo usando cálculos de deslocamento químico de RMN de ^1H .⁵²

Além disso, foram realizados cálculos de propriedades físicas de substâncias por Fango *et al.* e Mino *et al.* em 2012.^{53,54}

Portanto a química computacional tem aplicação nas diversas áreas da química:

Físico-Química, Química Inorgânica, Química Analítica, Bioquímica, dentre outros.⁵⁵ O reconhecimento desta nova área de pesquisa pelo mundo científico veio, principalmente, com os prêmios Nobel de Química de 1998 e 2013 concedidos a John Pople e Walter Kohn em 1998 e a Martin Karplus, Michael Levitt e Arieh Warshel em 2013.

56 - 58

Os cálculos teóricos se baseiam na mecânica quântica. Desde o início da física quântica, no início do século XX, foram sugeridas muitas formulações para representar a estrutura da matéria com objetivo de solucionar problemas físicos em escala atômica. Três cientistas construíram os alicerces da Mecânica Quântica moderna: Heisenberg, Schrödinger e Dirac. Suas formulações são ao mesmo tempo equivalentes e complementares. Mas, foi Erwin Schrödinger que postulou a equação responsável por descrever corretamente o movimento de sistemas quânticos.^{59, 60} A forma sucinta dessa equação independente do tempo pode ser representada da seguinte maneira:

$$\hat{H}(\psi) = E(\psi) \quad (1.9)$$

Onde E representa a energia total do sistema, \hat{H} é o operador Hamiltoniano e ψ é a função de onda que fornece uma descrição probabilística do movimento eletrônico.⁶¹ O desafio central para os cálculos estruturais em química computacional é a solução da Equação de onda de Schrödinger.⁶²

Existem muitas opções quanto ao método de cálculo a ser aplicado em uma determinada estratégia de modelagem molecular. Estes métodos basicamente diferem quanto à natureza do campo de forças, ou seja, do conjunto de funções de energia e parâmetros numéricos associados. Os campos podem ser totalmente empíricos, como os utilizados em mecânica molecular, ou, no outro extremo, puramente teóricos (métodos *ab initio*), passando pelos chamados métodos semiempíricos. Nenhum método de cálculo é ideal para todas as aplicações. A aplicação de um ou outro método é determinada pelo compromisso entre tempo e precisão dos resultados e pela complexidade do sistema a ser analisado. Vários esforços têm sido desenvolvidos para achar métodos adequados às diferentes aplicações^{63, 64}

O método *ab initio* não depende de parâmetros químicos experimentais e por isso recebe esse nome que significa "a partir do início", dos primeiros princípios.⁴⁷

O tipo mais simples de cálculo *ab initio* é o Hartree-Fock (HF). Os cálculos moleculares HF modernos surgiram dos cálculos realizados pela primeira vez em átomos por Hartree em 1928.⁴⁷ O método de Douglas Rayner Hartree⁶⁵ de campo autoconsistente (Self-Consistent Field – SCF) é usado para determinar a função de onda de modo iterativo.⁶⁶ Logo, resolve as equações propostas por Hartree escolhendo

um conjunto inicial de funções, observa-se o potencial obtido e com este calculam-se as novas funções de onda, as quais são utilizadas para calcular um novo potencial médio, o qual novamente é utilizado para resolver novas funções de onda, até que os valores da energia final não mais variem em cada etapa.⁶² Porém essa função gerada não é antissimétrica em relação à troca de dois elétrons e o *spin* não é levado em conta explicitamente. Em 1930, Fock⁶⁷ e Slater⁶⁸, independentemente, usaram funções antissimétricas e incluíram o *spin* do elétron no chamado método Hartree-Fock.

As equações HF podem ser resolvidas numericamente para os átomos, mas se tornou computacionalmente inadequado para moléculas poliatômicas.⁶¹ Uma solução para esse problema foi sugerida por Roothan⁶⁹ que propôs combinar as funções aproximadas dos orbitais atômicos para formar orbitais moleculares. Dessa forma, os orbitais moleculares passam a ser obtidos por transformações algébricas conhecidas, chamadas de funções de base.⁴⁶ As funções de onda são expandidas através das funções de base, possibilitando solução na forma matricial, o que facilita sua implementação em computadores.

Uma limitação do método HF diz respeito ao fato de que a função de onda é descrita por um único determinante de *Slater* levando à inclusão incompleta de correlação eletrônica.⁶⁶

Em 1934 Møller e Plesset⁷⁰ propuseram um método que usa o método HF incluindo a correlação eletrônica baseado na teoria perturbacional, uma abordagem muito geral usada na física para tratar sistema complexos. Os cálculos Møller-Plesset são denominados MP.⁴⁷ Nesse trabalho foram usadas apenas correções segunda ordem, MP2.

Os métodos semiempíricos são baseados na equação de Schrödinger e utilizam parâmetros derivados de valores experimentais com o objetivo de simplificar a resolução dessa equação. Esses cálculos são muito mais rápidos que cálculos *ab initio* porque o número de integrais a serem calculadas é amplamente reduzido, pois algumas são ignoradas e outras são aproximadas usando dados experimentais.⁴⁷

O primeiro método semiempírico desenvolvido foi a famosa Teoria do Orbital Molecular de Hückel, HMO.⁶² Atualmente outros métodos são muito utilizados e referenciados na literatura, como o método Austin Model 1, AM1 (Kubli-Garfias *et al.*, 1998;⁷¹ Rocha *et al.*, 2004⁷²), Parametric Method 3, PM3 (Uchiyama, 1999;⁷³ Hoy *et al.*, 2013⁷⁴), Intermediate Neglect of Differential Overlap, INDO (Kazakova, Pesterev, e Minina, 2003⁷⁵), entre outros.

A desvantagem de cálculos semiempírico é que menos propriedades podem ser previstas de forma confiável. Se a molécula que está sendo estudada é semelhante às

moléculas no banco de dados usado para parametrizar o método, os resultados podem ser muito bons. Se a molécula que está sendo computada é muito diferente do conjunto de parametrização, as respostas podem ser muito pobres.⁷⁶ Diversas modificações têm sido realizadas no conjunto de aproximações e no processo de otimização dos parâmetros afim de obter novos métodos semiempíricos de alto desempenho. Na parametrização do PM6, por exemplo, foi feito um esforço para que o conjunto de dados tomado como referência fosse tão completo quanto viável, recorrendo inclusive a resultados de cálculos *ab initio* de alto nível sempre que não houvesse disponibilidade de resultados experimentais para descrever algum fenômeno como, por exemplo, a colisão de átomos de gases nobres com outros átomos.⁷⁷

A Teoria do Funcional de Densidade (Density Functional Theory – DFT) surgiu fundamentada nos teoremas de Hohenberg e Kohn.^{78, 79} Esses teoremas são baseados na teoria proposta por Thomas e Fermi, segundo o qual é possível obter propriedades eletrônicas a partir da densidade eletrônica, sem a função de onda do sistema. Os cálculos feitos utilizando a densidade eletrônica são facilitados, pois a equação para N partículas fica reduzida a um problema de três dimensões.⁸⁰

Para que a eficiência do método DFT aumentasse foram desenvolvidos funcionais híbridos de gradientes corrigidos. Um dos funcionais híbridos amplamente utilizado é o funcional desenvolvido por Lee, Yang e Parr (LYP), que é submetido a um tratamento matemático conhecido como correção de gradiente de Becke, de forma que o conjunto formado por esses três parâmetros passa a ser chamado B3LYP.⁴⁷

1.2.1 Conjunto de Função de Bases

A partir do método Hartree-Fock-Roothaan, em 1951, foi iniciada uma busca por conjuntos de bases que descrevessem precisamente propriedades físicas e químicas de sistemas polieletrônicos. Os orbitais atômicos podem ser representados por funções do tipo Slater (STO) ou Gaussianas (GTO). Funções tipo STO descrevem bem o comportamento eletrônico nas regiões próximas e mais afastadas do núcleo, e foram extensivamente utilizadas em cálculos atômicos. Porém, para cálculos moleculares, essas funções não são desejadas visto que geram dificuldades computacionais. Por outro lado, integrais multicêntricas envolvendo funções tipo Gaussianas (GTO) são mais fáceis de serem calculadas.⁶⁶ Há vários tipos de funções de base, por exemplo, as funções de base de Pople⁸¹ e Dunning⁸².

Para unir a qualidade física da STO com o baixo custo da GTO é feito uma combinação das funções GTOs para aproximá-las das funções STOs. Cada GTO usada na combinação é chamada de função primitiva (PGTO, do inglês *Primitive*

Gaussian Type Orbitals) e a união de várias GTO é chamado de GTO contraída (CGTO, do inglês *Contracted Gaussian Type Orbitals*).⁴⁶

As bases desenvolvidas por Pople são baseadas na aproximação CGTO. Por exemplo, a base 6-311G, utiliza seis funções gaussianas primitivas para os orbitais internos e divide cada orbital de valência em dois grupos, sendo agora de 3 e de 1 gaussiana.⁸³ A cada conjunto de bases de Pople podem ser adicionadas funções difusas e polarizadas para auxiliar na descrição das distorções nas densidades eletrônicas a nível molecular. Na base de Pople, o símbolo “+” denota o uso de funções difusas e o “*” refere-se à inclusão de função de polarização. As funções de polarização são funções de momento angular maior do que os considerados nos orbitais atômicos ocupados. As funções de polarização são incluídas pela adição de funções *d* para átomos pesados e *p* para o hidrogênio. As funções difusas são utilizadas para melhorar a representação de sistemas que tenham densidades eletrônicas significativas a longas distâncias e permitem descrever uma região maior do espaço dos orbitais ocupados.

46,66

As bases de Dunning são ditas como “consistente com a correlação” (cc, do inglês *correlation consistent*). Nesses conjuntos de base Dunning usou as GTOs primitivas de Huzinaga para derivar vários esquemas de contração, o que permite uma melhor descrição da distribuição eletrônica que pode ser diferente em direções diferentes. Há vários tamanhos de conjuntos de base de Dunning. A sua classificação é feita com base no número final de funções contraídas. Essas funções de base são representadas pela simbologia cc-pVnZ, com n podendo ser D, T, Q, 5 e 6 o que significa consistente com correlação e valência polarizada com duplo, triplo e quádruplo e quádruplo zeta, respectivamente. A utilização de bases cada vez mais extensas pode melhorar significativamente a precisão dos cálculos atômicos e moleculares que usam bases, pois impõem menos restrições à localização dos elétrons no espaço, porém isso provoca um aumento de tempo computacional para os cálculos.^{46,66}

1.2.2 Cálculo de propriedades de RMN

Em cálculos de propriedades de RMN, como a constante de acoplamento e tensor de blindagem (que geram os deslocamentos químicos), o campo magnético externo é tratado como uma perturbação descrita por Ramsey.^{84,85}

O campo magnético **B** é definido como gradiente do vetor potencial **A** de acordo com a equação:

$$\mathbf{B} = \nabla \times \mathbf{A} \quad (1.10)$$

O vetor potencial **A** associado à indução do campo magnético externo **H** pode

ser escrito como:

$$\mathbf{A}(\mathbf{r}) = \frac{1}{2} \mathbf{H}_x(\mathbf{r} - \mathbf{R}) \quad (1.11)$$

onde \mathbf{R} é um parâmetro arbitrário chamado de *origem gauge* e representa o ponto zero do vetor potencial. Nesses cálculos, geralmente, a origem gauge do vetor potencial é tomada como o centro de massa do sistema, mas com a mudança da origem deste vetor podem ser desenvolvidos diferentes modelos teóricos. Dentre os modelos utilizados para realizar cálculo de propriedade de RMN, destacam-se os modelos GIAO (Gauge-Invariant Atomic Orbitals) e CSGT (Continuous Set of Gauge Transformations).⁸⁶ O método GIAO é baseado na teoria de perturbação. Trata-se de um meio para calcular tensores de blindagem a partir de métodos HF ou DFT.⁷⁵ Define para cada átomo, uma origem local gauge.

Entretanto pelo CSGT, usa-se a origem gauge mais apropriada para computar a densidade de corrente induzida numa dada localização para realizar um conjunto contínuo de transformações.⁷⁵

Os cálculos de deslocamento químico vêm sendo amplamente utilizados para interpretar dados espectroscópicos experimentais e, portanto, atribuir as estruturas, a estereoquímica, bem como as conformações de muitas moléculas, incluindo, para citar alguns, lactamas⁸⁷, cicloheptanonas⁸⁸, triterpenos⁸⁹, alcaloides indólicos diméricos⁹⁰, limoneno⁹¹, maltose e glucose⁹².

1.2.3 Métodos de Solvatação

O meio em que a molécula está inserida é de suma importância em sua estabilidade e dinâmica. Em situações reais, a molécula dificilmente estará isolada, mas imersa em uma grande quantidade de solvente. Para simular o solvente, podem-se usar duas estratégias básicas: a estratégia do meio contínuo (na qual se emprega um termo de correção nos campos de forças para levar em conta a constante dielétrica do solvente) ou o uso de solvente explícito (introduzindo-se caixas com moléculas do solvente, que são incluídas na dinâmica molecular).⁹³

Os modelos de solvatação explícitos são assim chamados porque, computacionalmente, moléculas individuais de solvente são colocadas ao redor da molécula do soluto.⁴⁷ Introduzem-se as moléculas na forma de uma “caixa de solvente”, que se repete ao redor seguindo regras de periodicidade. No entanto, o vertiginoso aumento no número de moléculas eleva acentuadamente o custo computacional.⁹³

Os modelos de solvatação contínuos consistem em se acrescentar correções matemáticas aos modelos teóricos empregados de modo a mimetizar um meio solvente.⁹³ São assim chamados porque um contínuo é usado para indicar a presença

de moléculas de solvente individuais.⁴⁷ As diversas moléculas do solvente podem ser substituídas por um contínuo dielétrico cuja constante dielétrica seja a mesma constante do solvente. Dessa forma, cria-se uma cavidade no interior do contínuo na qual o soluto é acomodado e a interação do soluto com o contínuo dielétrico representa a interação eletrostática soluto-solvente.⁴⁷ Os métodos contínuos são bastante utilizados por terem um custo computacional muito mais baixo do que os métodos que tratam o solvente de forma explícita.⁹³ Os modelos contínuos são calculados de forma autoconsistente, assim esse procedimento normalmente é referido como Campo de Reação Autoconsistente (SCRF, *self-consistent reaction field*). Os modelos se diferem quanto à definição da cavidade (tamanho e forma) e da energia de interação do soluto com o solvente e o campo reacional.⁴⁷ Os principais modelos serão descritos a seguir.⁷⁶

- O Modelo do Contínuo Polarizável (*PCM, Polarizable Continuum Model*), proposto por Tomasi é o mais popular dos métodos SCRF. usa uma cavidade feita de regiões esféricas em torno de cada átomo e utiliza uma integração numérica sobre a densidade de carga do soluto.
- O modelo de Isodensidade PCM (IPCM) utiliza uma cavidade que é denotada por uma superfície iso-superficial da densidade eletrônica. Isso é definido iterativamente executando cálculos de SCF com a cavidade até que uma convergência seja atingida.
- O modelo de Campo Autoconsistente de Isodensidade PCM (SCIPCM) incorpora o cálculo da cavidade no procedimento SCF para considerar o acoplamento entre as duas partes do cálculo.

1.3 Compostos Orgânicos

Muitos compostos orgânicos já eram conhecidos e utilizados por culturas antigas.⁹⁴ Os povos pré-históricos fizeram uso das propriedades de alguns compostos orgânicos, sendo capazes de realizar algumas reações químicas orgânicas envolvendo esses compostos.⁹⁵

Por volta de 2500 a.C. na Índia, o índigo era utilizado para tingir roupas com um tom de azul profundo. Os antigos egípcios, os romanos e os fenícios empregavam alguns corantes que eram compostos químicos puros: alizarina e o lendário púrpura de Tiro. Os dois primeiros corantes foram isolados de plantas, e o último foi obtido em pequenas quantidades de uma espécie rara de molusco do Mediterrâneo. A beleza da cor e sua escassez fizeram desta a cor da realeza.^{94,95}

A fermentação de amido e açúcares para obter álcool é conhecida desde tempos

pré-históricos e ainda hoje é usado, com poucas modificações.⁹⁵

As primeiras civilizações chinesas (2500 a 3000 a.C.) usavam amplamente materiais naturais para tratar doenças e preparavam um medicamento conhecido como *ma huang* de extratos de ervas. Esse medicamento era um estimulante e elevava a pressão sanguínea. Agora sabemos que ele contém efedrina, um composto orgânico semelhante em estrutura e atividade fisiológica à adrenalina, hormônio secretado pela glândula adrenal.⁹⁴

Apesar de esses processos químicos tradicionais serem conhecidos e aplicados em larga escala há séculos, só poucos compostos orgânicos no estado puro eram conhecidos no princípio do século XIX. A descoberta de compostos orgânicos puros, através de manipulação química ou física de matérias naturais, foi um processo lento e complicado.⁹⁶

A Química Orgânica, como se conhece hoje, iniciou-se nos últimos anos do século XVIII, quando houve um grande esforço para isolar substâncias orgânicas puras em vez de extratos.

Em 1784, Antoine Laurent Lavoisier, como resultado de seus estudos sobre a combustão, deduziu que o conjunto de compostos orgânicos estudados era constituído de varias combinações dos elementos C, H, O e N.⁹⁵

A morfina em estado cristalino foi isolada em 1805, porém os alcaloides só foram reconhecidos como um grupo de substâncias em 1820, quando foram isoladas a estricnina e a quinina.⁹⁶

Em 1807, o químico sueco Berzelius, foi o primeiro a utilizar termo “química orgânica” para o estudo dos compostos derivados de fontes naturais. Berzelius e outros químicos de seu tempo acreditavam que tais compostos orgânicos possuíam uma “força vital” além de seus elementos químicos que o compunham. Acreditava-se que os compostos inorgânicos poderiam ser sintetizados em laboratório, mas os compostos orgânicos não, pelo menos não a partir de materiais inorgânicos. A teoria da “força vital” sofreu um grande revés em 1828, quando Wöhler observou que quando evaporava uma solução aquosa de cianato de amônio produzia ureia idêntica ao produto natural.^{94,95} Este fato constituiu uma síntese de um composto orgânico através de um sal inorgânico proveniente de um organismo vivo que lhe comunicasse a “força vital”. A produção de um composto orgânico por intermédio de compostos inorgânicos foi chamado por Kolbe, em 1845, de síntese.⁹⁶

Apesar da importância desse experimento para queda da teoria da “força vital”, Berzelius estava interessado nos casos em que dois materiais claramente distintos tinham a mesma composição elementar e inventou a palavra *isômeros* para se referir a

eles. Partindo do conceito do isomerismo, pode-se chegar às origens da teoria estrutural. Em 1858, três cientistas, August Kekulé, Archibald S. Couper e Alexander M. Butlerov, propuseram de modo independente os elementos da teoria estrutural.^{94, 95}

Uma das descobertas mais importantes da Química Orgânica foi feita por Pasteur em 1848. Sua pesquisa sobre atividade ótica do ácido tartárico o levou a ser considerado fundador da estereoquímica.

Marcellin Berthelot preparou álcool do etileno e ácido sulfúrico, em 1854, e obteve ácido fórmico através do monóxido de carbono excedentário, depois de aquecer potassa em 1855. Em 1856, obteve metano e etileno; em 1857, álcool metílico do metano; em 1858, acetileno através de seus elementos; em 1866, benzeno e ácido clorídrico através do acetileno. Depois disso, um dos mais importantes objetivos da Química Orgânica foi a síntese de compostos conhecidos e desconhecidos.⁹⁶

Uma característica admirável em Química Orgânica é a possibilidade de se obterem sínteses em todos os campos, incluindo tintas e drogas.⁹⁶ A disponibilidade de corantes passou por uma mudança brusca em 1856, quando William Henry Perkin, um estudante de 18 anos, acidentalmente descobriu uma maneira simples de preparar um corante púrpura profundo, o qual foi chamado por ele de mauveína feito de extratos do alcatrão de carvão. Isso levou a uma busca por outros corantes sintéticos e criou uma ligação permanente entre a indústria e a pesquisa química. As fibras sintéticas e os elastômeros são produtos de importantes indústrias contemporâneas, com influência econômica que foi muito além do imaginável em meados da década de 1920. A indústria das fibras sintéticas que conhecemos começou em 1928, quando E. I. Du Pont de Nemours & Cia. convenceu o professor Wallace H. Carothers, da Universidade de Harvard, a dirigir seu departamento de pesquisa. Em alguns anos, Carothers e seus colegas produziram o nylon e o neopreno, a primeira fibra sintética e um substituto da borracha, respectivamente.⁹⁴

Além desses produtos, quase todos os medicamentos prescritos hoje para tratamento de doenças são compostos orgânicos, alguns são derivados de fontes naturais e muitos outros são produtos da química orgânica sintética. Um marco na história da indústria farmacêutica foi a síntese da Penicilina G na década 1940.⁹⁴ A penicilina foi descoberta por acaso em uma das experiências de Alexander Fleming, que observou a presença de um bolor (do qual se extraiu a penicilina) em uma cultura de bactérias. Com a utilização da penicilina foi possível diminuir expressivamente o número de mortes causadas por doenças causadas por infecções bacterianas. Em virtude do grande sucesso no uso da penicilina nas práticas médicas e devido às necessidades de medicamentos para o tratamento de combatentes enfermos durante a

II Guerra Mundial, foi necessário produzir a penicilina em larga escala. Entretanto, esse fator representava um grande desafio, pois nessa época, eram necessários quase 100 L do caldo no qual havia crescido o bolor para se obter uma quantidade do antibiótico suficiente para tratar um paciente durante 24 horas. Devido a esse inconveniente, em 1942, os EUA iniciaram um amplo programa de incentivo à pesquisa com o objetivo principal de produzir a penicilina em larga escala.⁹⁷ Durante esse ano, foram produzidos 122 milhões de unidades de penicilina. A partir de então deu-se início à “era dourada dos agentes antibacterianos”.⁹⁸

A Química Orgânica tem-se revelado de grande importância pela variedade de aplicações de acordo com as propriedades das substâncias orgânicas.

Nesse trabalho serão estudadas três classes de compostos:

- derivados semi-sintéticos do cardanol extraído do LCC;
- homolicorinas extraídas de plantas da família Amaryllidaceae;
- cicloheptenonas intermediárias na síntese de guaianos.

1.3.1 Compostos derivados semi-sintéticos do cardanol

O líquido da casca da castanha de caju (LCC) é um líquido preto, cáustico e inflamável encontrado no mesocarpo esponjoso do fruto do caju, fruto da planta *Anacardium occidentale L.* e consiste em um subproduto com baixo valor agregado do processamento industrial da castanha do caju.⁹⁹ O LCC representa quase 25% do peso da castanha e sua produção em todo o mundo é estimada em cerca de 300 mil toneladas por ano.¹⁰⁰ É conhecido por sua abundância de lipídios fenólicos não-isoprenóides, tais como cardanol (1), cardol (2), ácido anacárdico (3) e vestígios de 2-metil cardol (4) (Figura 14).⁹⁹⁻¹⁰²

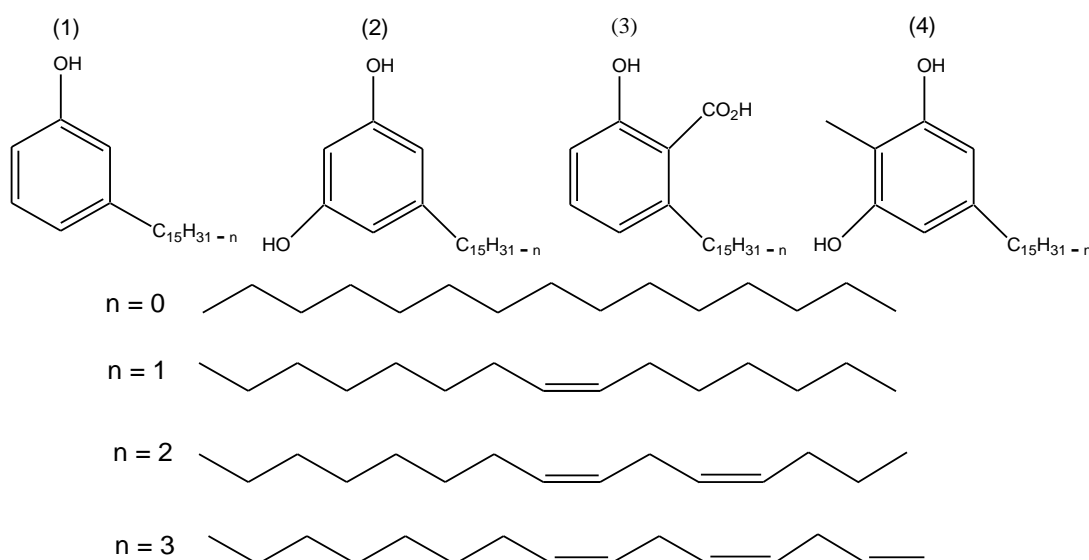


Figura 14. Composição do LCC.^{92,99}

Quando a castanha é tratada termicamente na indústria ele é chamado de LCC técnico. Os constituintes do LCC técnico são cardanol (60-65%), cardol (15-20%) e materiais poliméricos (10%).^{102,103} A quantidade de cardanol é aumentada no LCC técnico quando comparado ao bruto pois durante a etapa de tratamento térmico ocorre a conversão do ácido anacárdico em cardanol, por reação de descarboxilação. Desta forma, o cardanol presente em baixa quantidade no LCC bruto torna-se o componente majoritário do LCC técnico.¹⁰¹

O cardanol pode ser considerado um importante precursor para síntese de vários compostos agregando valor ao LCC.¹⁰³ Diversas aplicações para o cardanol e seus derivados são descritas na literatura, como o seu uso na síntese de derivados poliuretanos, cristais líquidos, resinas e retardadores de chama.¹⁰⁴ Na área de nanomateriais esse composto é usado na síntese de fibras, nanotubos, nano fios, géis, surfactantes e material de revestimento antibacteriano.¹⁰⁵ Na área de química fina ele é usado para produzir porfirinas, fulerenos conjugados, aditivos de combustível e antioxidantes.^{104,105} Esse composto é usado ainda como precursor na obtenção de plásticos de origem bio¹⁰⁶ e diluentes reativos.^{107,108} Além disso, os derivados de cardanol são potentes compostos bioativos com propriedades fungicidas, bactericidas, moluscoicidas, apresentando também atividade para distúrbios mais graves, como inflamação, câncer e obesidade.¹⁰⁹ O potencial antitumoral e antimicrobiano foi estudado por Himejima *et al* em 1991, Kubo *et al* em 1993 e Ha em 2005.¹¹⁰⁻¹¹² Recentemente foram estudados como potencial marcador fluorescente e como potencial larvicida contra o mosquito *Aedes aegypti* por Braga e Paiva, respectivamente.^{101,102}

Portanto, considerando a busca por fontes renováveis e biodegradáveis e o elevado percentual de cardanol resultante dos processos industriais, a pesquisa por novas aplicações para este composto torna-se muito importante.

Nesse trabalho serão avaliados os sinais de RMN dos seguintes compostos derivados semi-sintéticos do cardanol:

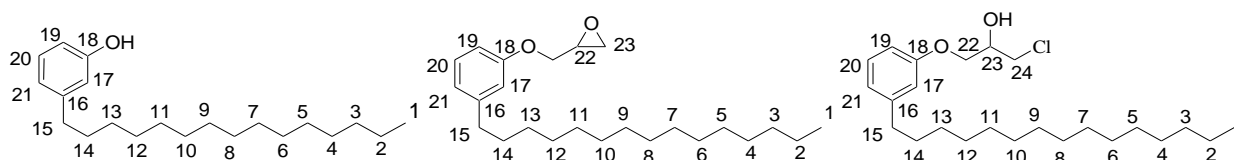


Figura 15. Estrutura dos derivados do cardanol em estudo.

1.3.2 Alcalóides Isoquinolínicos da Amaryllidaceae

Segundo definição, alcaloides são substâncias que possuem um átomo (ou mais de um) de nitrogênio na molécula, geralmente em um estado de oxidação negativo, e

que provém direta ou indiretamente do metabolismo de aminoácidos. Além disso, os alcaloides apresentam-se em baixa quantidade nos organismos vivos. São facilmente encontrados nas angiospermas dicotiledôneas e também nas monocotiledôneas, como as famílias Colchicaceae e Amaryllidaceae.¹¹³ A família Amaryllidaceae está entre as 20 maiores famílias produtoras de alcaloides denominados como alcaloides de Amaryllidaceae.¹¹⁴ Esses são um grupo de alcaloides isoquinolínicos que já foram isolados de todos os gêneros de Amaryllidaceae, e ainda, a grande maioria deles não são encontrados em outras famílias de plantas, tornando-os exclusivos desta família.¹¹⁵

As estruturas desse grupo de alcaloides podem variar consideravelmente, ainda que consideradas biogeneticamente relacionadas. Embora ocorra esta variedade de estruturas, quimicamente, os alcaloides podem ser divididos em 9 esqueletos base, formados biogeneticamente por um precursor comum, a O-metilnorbeladina. A formação dos distintos esqueletos base se dá através de acoplamento fenólico oxidativo na O-metilnorbeladina, que origina os esqueletos, licorina, homolicorina, haemantamina, crinina, tazetina, montanina, narciclasina e galantamina, representados na Figura 16. Derivados de norbeladina também são considerados como representantes de um esqueleto base, no entanto são os únicos derivados que não apresentam acoplamento fenólico oxidativo.¹¹⁶

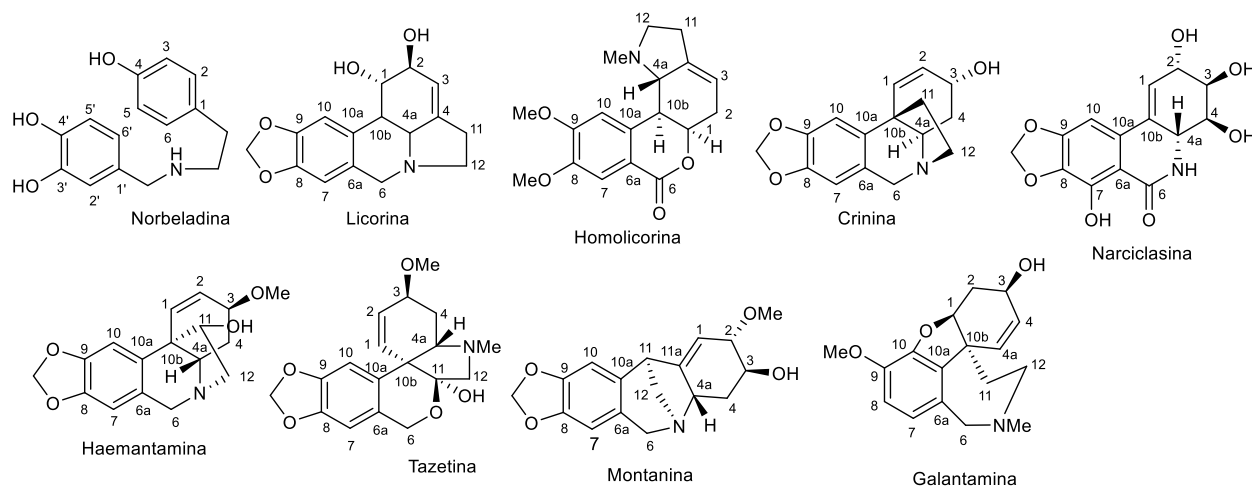


Figura 16. Esqueletos típicos dos alcaloides da subfamília *Amaryllidoideae*.

Os estudos químicos e taxonômicos iniciaram-se depois de 1805, quando as espécies de Amaryllidaceae começaram a ser catalogadas por Jaime St. Hilaire. Em 1877 foi realizado o primeiro isolamento da *Lycoris radiata*. Porém esse alcaloide extraído só foi completamente caracterizado quase 100 anos depois, confirmando-se como esqueleto licorina. Desde então, os estudos químicos foram intensificados, sendo já conhecidos cerca de 500 alcaloides desta família. Em conjunto com estes estudos, avaliações biológicas e de biossíntese foram também desenvolvidos, confirmando-se o

amplo espectro de atividades destes compostos.¹¹⁴

Os alcaloides de Amaryllidaceae têm demonstrado diversas atividades biológicas. Como exemplo, em 2006 da Silva e colaboradores estudaram a atividade antidepressiva e anticonvulsiva da montanina.¹¹⁷ Sener e colaboradores divulgaram a atividade antimalárica de alguns alcaloides.¹¹⁸ Elgorash em 2003 comprovou atividades anti-inflamatórias em alguns extratos.¹¹⁹ Além dessas se pode destacar propriedades antitumorais, antivirais, antiparasitárias e distintas atividades no sistema nervoso central.¹⁰⁶ Um destes alcaloides, a galantamina, isolada inicialmente do gênero *Galanthus*, é utilizada atualmente para o tratamento paliativo da Doença de Alzheimer (DA), sendo comercializado como Razadyne® ou Reminyl®, devido ao seu potencial anticolinesterásico e a capacidade de facilitação de sinapses colinérgicas, atuando como modulador positivo alostérico.³⁹

Alcaloides com esqueleto do tipo homolicorina são muito estudados, e os compostos desta classe apresentam um grande número de atividades biológicas relevantes.

Tendo em vista a vasta gama de atividades biológicas que os alcaloides presentes na família Amaryllidaceae apresentam, diversos estudos fitoquímicos vêm sendo realizados no âmbito de caracterização de novos alcaloides e/ou na avaliação de suas propriedades biológicas.¹¹⁶

Nesse trabalho foram estudados os três alcaloides isoquinolínicos com esqueleto homolicorina (Figura 17). Os dois últimos foram isolados pela primeira e estudos biológicos estão sendo realizados. A hippeastrina, possui atividade antiviral e antiparasitária.^{122,123} Além de exercer efeitos neuroprotetores¹²⁴ e atividade citotóxica fraca.¹²⁵

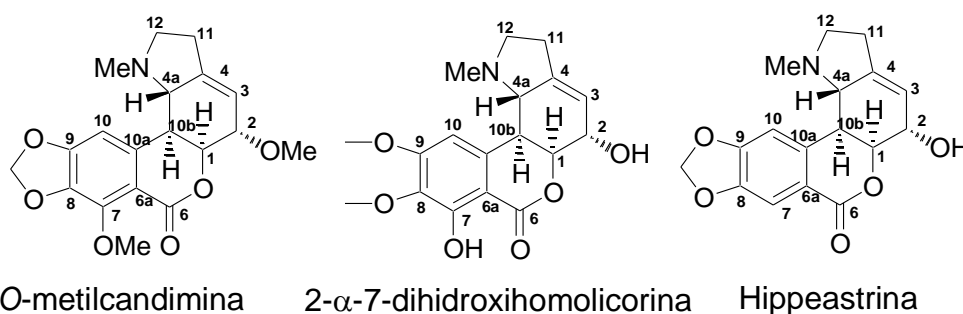


Figura 17. Estrutura das homolicorinas em estudo.

1.3.3 Guaianos

Os guaianos e nor-guaianos são sesquiterpenos com um esqueleto de carbono peridroazulênico que tem como característica possuir o sistema biciclo[5.3.0]decano (Figura 18).^{126,127} Esse tipo de esqueleto carbônico serve de inspiração para alguns grupos de pesquisa como alvos sintéticos devido a suas atividades biológicas e porque

formam vários grupos importantes de produtos naturais.^{127,128}

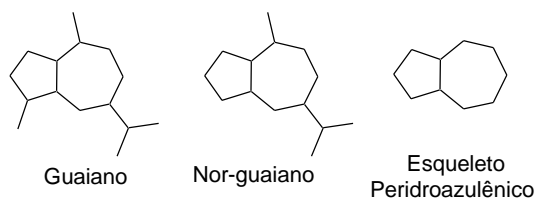


Figura 18. Esqueleto Carbônico de Guaiano, nor-guaiano e peridroazulênico.

Dos, aproximadamente, 300 mil produtos naturais conhecidos, cerca de 80 mil são terpenóides. O sistema de classificação dos terpenos é muito simples: agrupam-se segundo o número de átomos de carbono do esqueleto carbonado, sempre múltiplo de cinco. Dividem-se em monoterpenos (10 carbono átomos), sesquiterpenos (15 átomos de carbono), diterpenos (20 átomos de carbono), sesterterpenos (25 átomos de carbono) e triterpenos (30 átomos de carbono). Existem vários terpenos com mais de múltiplos de cinco átomos de carbono. São terpenóides metabolicamente modificados com estruturas com mais (homo-) ou menos (nor-) átomos de carbono do que os números citados.¹²⁹ Porém os terpenos não se diferem apenas pelo número de carbonos contido em seu esqueleto, mas também pela disposição dos carbonos e, posteriormente, pelas funcionalizações.¹²⁷

Os sesquiterpenos guaianos são de especial interesse por formarem um grande conjunto de produtos naturais conhecidos isolados e também pelas variadas e expressivas atividades biológicas. Dentre as atividades biológicas, destacou-se a ação contra células cancerígenas e, também contra fungos, protozoários e parasitas.¹²⁸

O carbociclo de sete membros também é comum em outros sesquiterpenóides¹³⁰, diterpenóides¹³¹, sesterterpenoides¹³², triterpenóides¹³³ e alcalóides.¹²⁹ São também precursores adequados para a síntese de compostos biologicamente ativos. Todos esses compostos têm funcionalidades e diversidades estereoquímicas muito variadas.¹³⁴

Nesse trabalho foram estudadas três cicloheptenonas, intermediários sintéticos dos guaianos e nor-guaianos sesquiterpenos (compostos **1**, **2** e **3**, Figura 19).

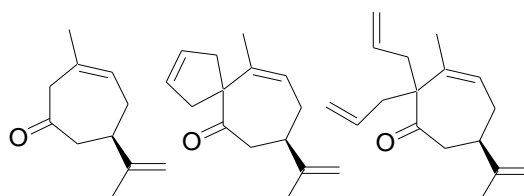


Figura 19. Estrutura das cicloheptenonas em estudo.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivos Gerais

Usar diferentes técnicas de RMN unidimensional e bidimensional juntamente com cálculos teóricos de tensores de blindagem de RMN e constantes de acoplamento spin-spin no intuito de realizar uma atribuição inequívoca dos sinais de RMN de ^1H e de ^{13}C dos compostos orgânicos **1- 9** e da estereoquímica relativa dos compostos **4 - 6**.

2.2 Objetivos Específicos

- Analisar os espectros de RMN dos compostos **1- 9**, utilizando diferentes experimentos 1D (RMN ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ e DEPT-135) e experimentos 2D (gCOSY, gHSQC, gHMBC e gNOESY), no intuito de fazer o assinalamento inequívoco dos sinais de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C e quando possível, fazer o assinalamento dos valores das constantes de acoplamento (J).
- Fazer cálculos de otimização de geometria dos compostos **1 - 9**. Nessa etapa poderá ser incluído ou não ser incluído o efeito do solvente.
- Calcular os tensores blindagem de RMN, com e sem o efeito do solvente e a partir desses obter o deslocamento químico e então correlacionar os dados teóricos com experimentais.
- Calcular as constantes de acoplamento spin-spin e correlacionar os dados teóricos com experimentais.
- Verificar se os substituintes ligados ao carbono 2 dos compostos **4 - 6** estão na posição α ou na posição β .

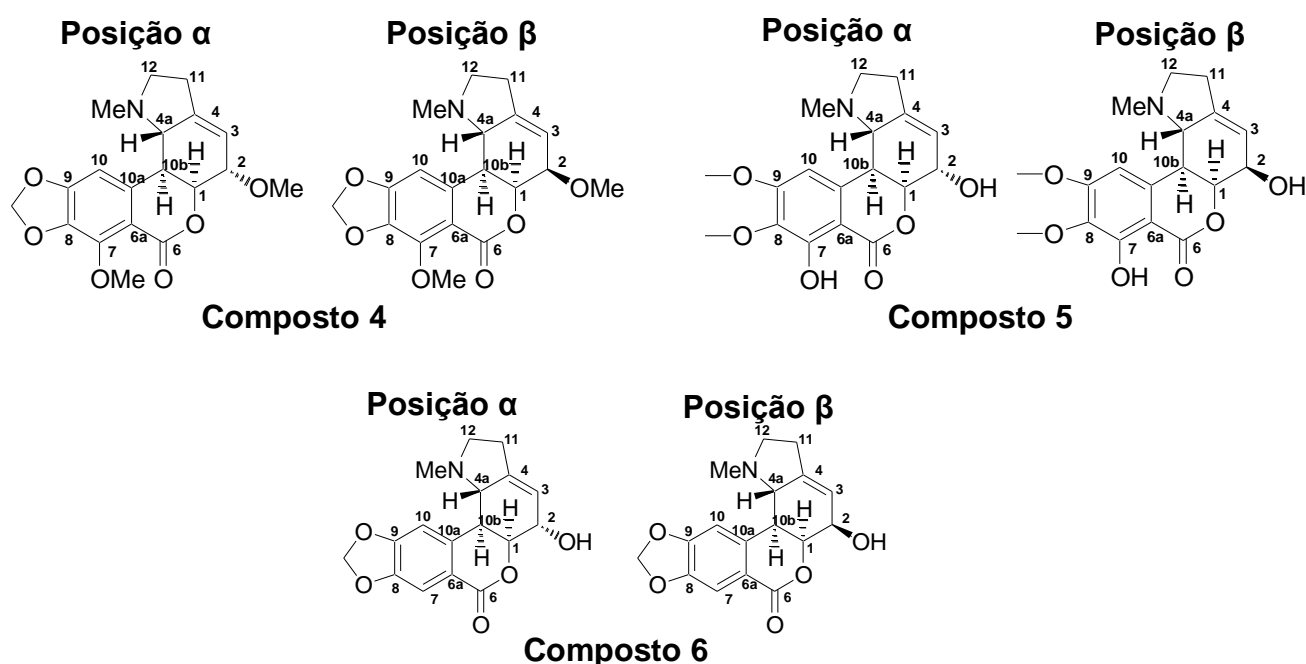


Figura 20. Estruturas das homolichorinas (Compostos **4 - 6**) com substituinte em α e em β .

- Fazer um estudo sistemático de cálculos verificando a influência do solvente na etapa de otimização das geometrias (comparação entre a Rotina 1 e a Rotina 2) para os compostos **4 - 6**.
- Fazer um estudo sistemático verificando qual método, GIAO ou CSGT, fornece uma melhor correlação com os dados experimentais para os compostos **7- 9**.

3. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

3.1 Preparação dos Compostos

3.1.1 Compostos derivados semi-sintéticos do cardanol

Os compostos em estudo foram obtidos pelo grupo de pesquisa do professor Adilson Beatriz da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul. O procedimento de preparação dos compostos está muito bem descrito na literatura cujas reações estão apresentadas na Figura 21 e na Figura 22.¹⁰²

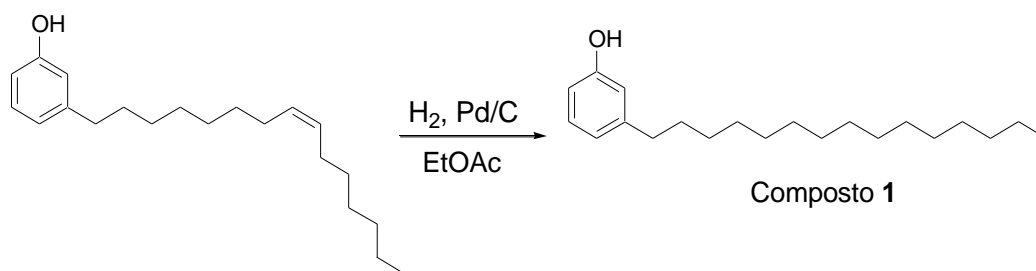


Figura 21. Síntese do composto 1 a partir do cardanol.

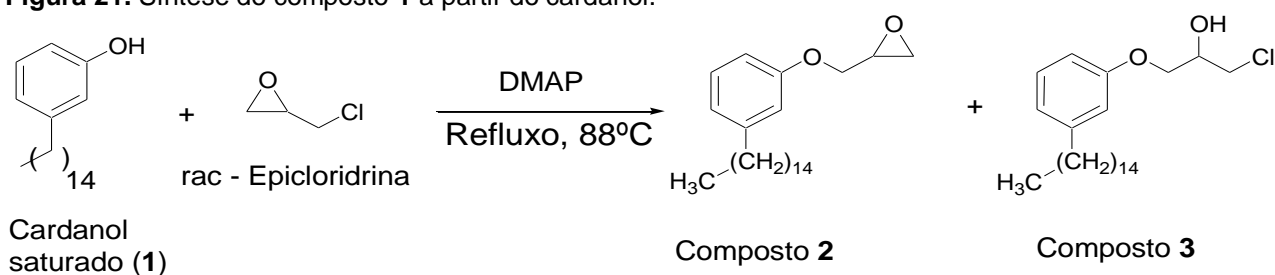


Figura 22. Síntese dos compostos 2 e 3 a partir do composto 1.

3.1.2 Alcalóides Isoquinolínicos (Homolicorinas)

A extração dos três compostos em estudo foi realizada pelo grupo de pesquisa do professor Warley de Souza Borges da Universidade Federal do Espírito Santo. O composto 2-O-metilcandimina (**5**) foi isolado da espécie *Hippeastrum canastrense* e o composto 2,7-dihidroxiomolicorina (**6**) foi isolado da espécie *Hippeastrum reginae*. A Hippeastrina em estudo foi isolada das duas espécies estudadas. O procedimento de extração e isolamento está muito bem descrito na literatura.^{38,39}

O fracionamento do extrato acetato de etila das hastes florais de *Hippeastrum canastrense* levou ao isolamento de 1,4 mg do composto hippeastrina (**4**). O fracionamento dos extratos acetato de etila e hexano das hastes florais e acetato de etila dos bulbos de *Hippeastrum canastrense* levou ao isolamento de 30,8 mg do composto 2-O-metilcandimina (**5**). O composto 2,7- dihidroxiomolicorina (**6**) foi isolado do extrato acetato de etila da folha. Os 3 compostos apresentaram-se como um sólido branco.

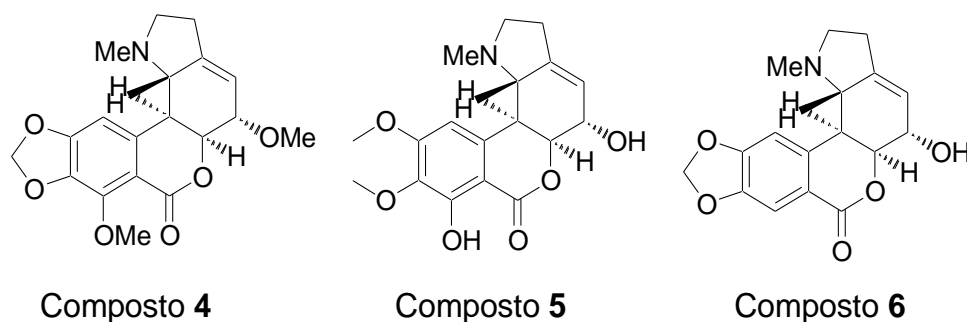


Figura 23. Estrutura das homolicorinas estudadas.

3.1.3 Cicloheptenonas intermediários para síntese de Guaianos

As cicloheptenonas (**7 - 9**) investigadas no presente estudo foram preparadas pelo grupo de pesquisa do professor Timothy J. Brocksom da UFSCar, a partir de (R)-(-)-carvona, como mostrado na Figura 24.¹²⁶

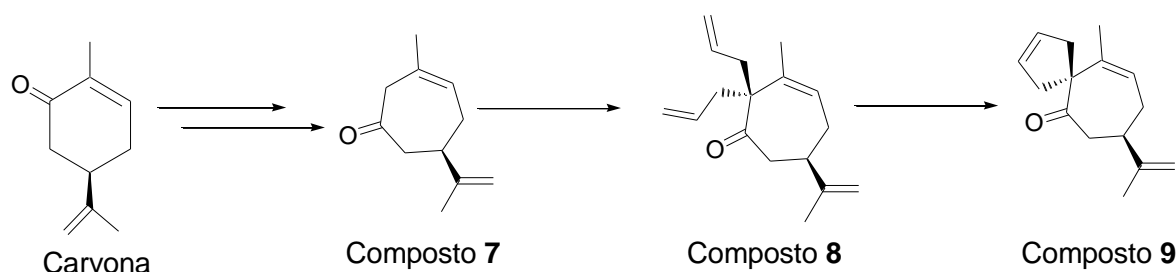


Figura 24. Cicloheptenonas preparadas a partir de (R)-(-)-carvona.

3.2 Medidas de RMN

Os espectros de RMN de ^1H , ^{13}C , DEPT, gCOSY, gHSQC, gHMBC e NOESY dos compostos **1 - 6** foram obtidos em um equipamento da marca Varian 400 MHz, com sonda 5 mm ATB BroaBand $^1\text{H}/^{19}\text{F}/\text{X}$ com gradiente. Os espectros de RMN dos compostos **7 - 9** foram obtidos em um espectrômetro Bruker DRX 500 MHz (frequência ^1H , 400 MHz) e equipado com sonda inversa multinuclear. Todos os espectros foram obtidos utilizando CDCl_3 como solvente e tetrametilsilano (TMS) foi utilizado como referência interna. Os espectros foram carregados e editados no programa ACD/Labs.¹³⁵

Pelos espectros de RMN de ^1H obteve-se os valores de deslocamento químico (δ) em ppm, as constantes de acoplamento (J) em Hz e o número de átomos de hidrogênio. As multiplicidades dos sinais foram abreviadas da seguinte maneira: s=simpleto; d=dubleto; dd=duplo dubleto; t=tripleto; q=quinteto; m=multipleto.

3.3 Cálculos Teóricos

O suporte necessário para atribuição inequívoca dos sinais de RMN dos compostos estudados foi conseguido através de cálculos teóricos de parâmetros básicos δ e J .

Para a realização dos cálculos propostos foram utilizados diferentes programas de simulação computacional, utilizando-se Pcs operando em sistema operacional Windows e Linux.

Inicialmente as estruturas dos compostos foram desenhadas no programa PCMODEL 7.5¹³⁶. Em seguida foi realizada uma busca conformacional utilizando o programa GMMX (utilizando MMX como campo de forças)¹³⁷ implementado no PCMODEL 7.5. Então as estruturas dos principais confôrmeros foram salvas no formato gjf e abertas no programa GaussView.¹³⁸ É válido ressaltar que para os alcalóides foram consideradas as conformações com os substituintes em α e também os confôrmeros com os substituintes β (Figura 20).

A otimização dos compostos foi feita no programa GAUSSIAN 09¹³⁹ utilizando diferentes métodos e bases. Os níveis de teoria foram aumentados gradualmente até chegar ao modelo MP2/cc-pVDZ. O efeito do solvente poderá ou não ser incluído nessa etapa, com o intuito de verificar sua influência nos resultados. Nos casos em que o efeito do solvente foi incluído, será utilizado o método PCM, e o clorofórmio foi usado como solvente.

Após otimização das moléculas, utilizando como inputs as estruturas otimizadas, realizou-se os cálculos dos tensores de blindagem e constante de acoplamento feitos com o funcional B3LYP para todos os compostos. O efeito do solvente poderá ou não ser incluído nos cálculos dos tensores de blindagem.

Para os compostos **1-3** foi utilizado o conjunto de bases cc-pVTZ e o método GIAO nos cálculos de tensor de blindagem. A rotina de cálculo para esses compostos está representada na Figura 25.

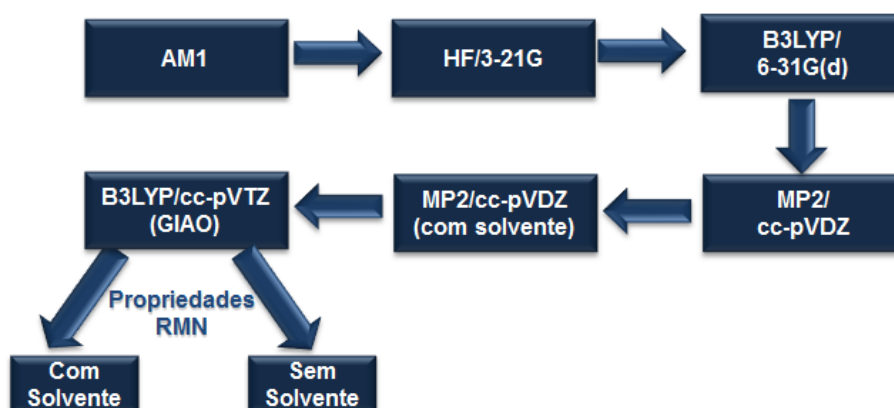


Figura 25. Rotina de cálculos para os compostos **1-3**.

Para os compostos 4-6 também foi utilizado o conjunto de bases cc-pVTZ e o método GIAO nos cálculos de tensor de blindagem. Os cálculos foram realizados com a Rotina 1 (com efeito do solvente na otimização) e com a Rotina 2 (sem efeito do solvente na otimização). Um resumo das etapas de cálculo para esses compostos está representado na Figura 26.

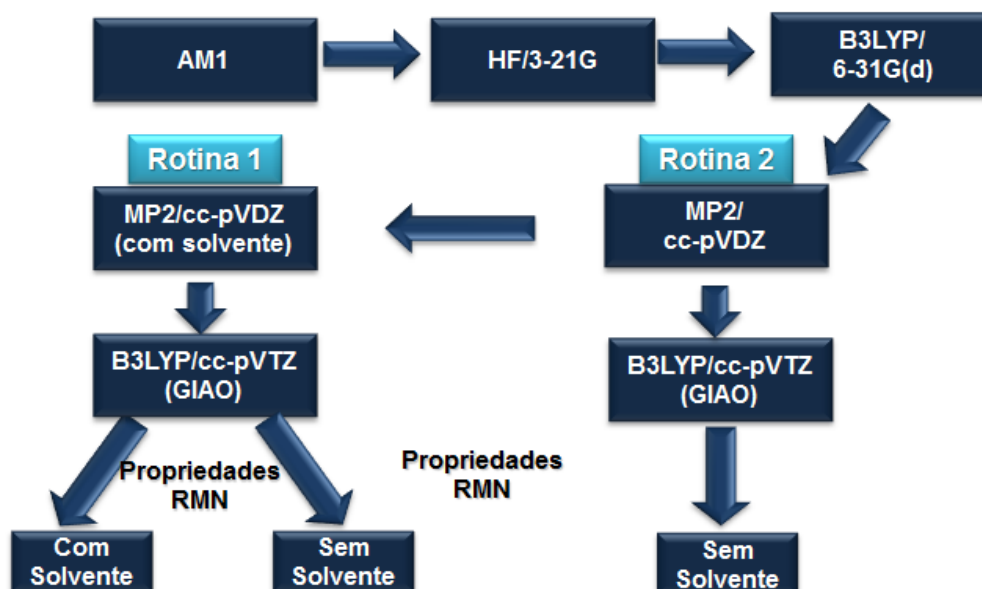


Figura 26. Rotina de cálculos para os compostos 4-6.

Para o composto 7-9 foi utilizado o conjunto de bases cc-pVTZ com a Rotina 2 e com os métodos GIAO e CSGT nos cálculos de tensor de blindagem. Um resumo das etapas de cálculo para esses compostos está representado na Figura 27.

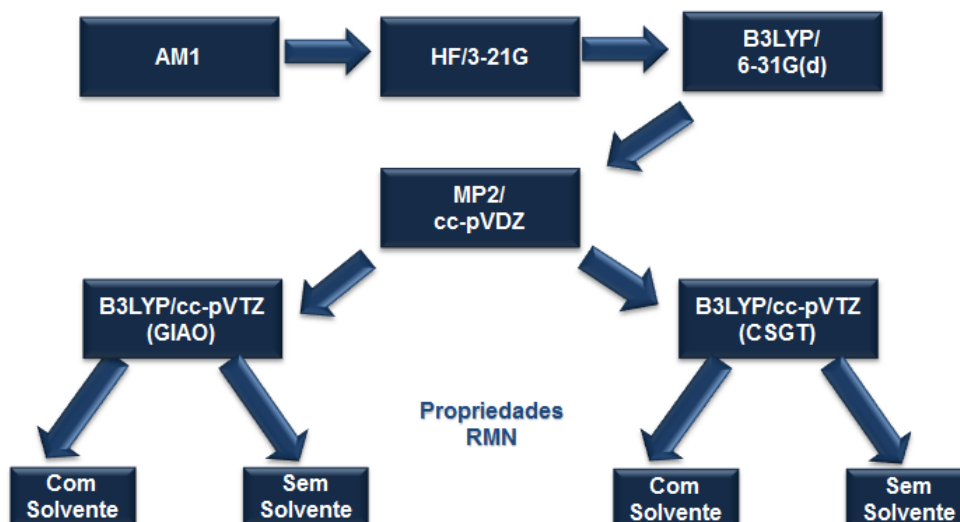


Figura 27. Rotina de cálculos para os compostos 7-9.

Os resultados teóricos apresentados são provenientes de uma média ponderada dos valores de deslocamento químico e constante de acoplamento dos principais confôrmeros, sendo os pesos a população de cada confôrmero obtidos pela distribuição de Boltzmann. Os tensores de blindagem de RMN calculados foram convertidos em deslocamentos químicos (δ), considerando os tensores de blindagem ^1H e ^{13}C

calculados do TMS no mesmo nível de teoria. Nos cálculos das constantes de acoplamento spin-spin (J) foram analisadas e comparadas as contribuições entre dois núcleos magnéticos envolvendo contato de Fermi (FC) e foram efetuados com o método GIAO sem efeito do solvente.

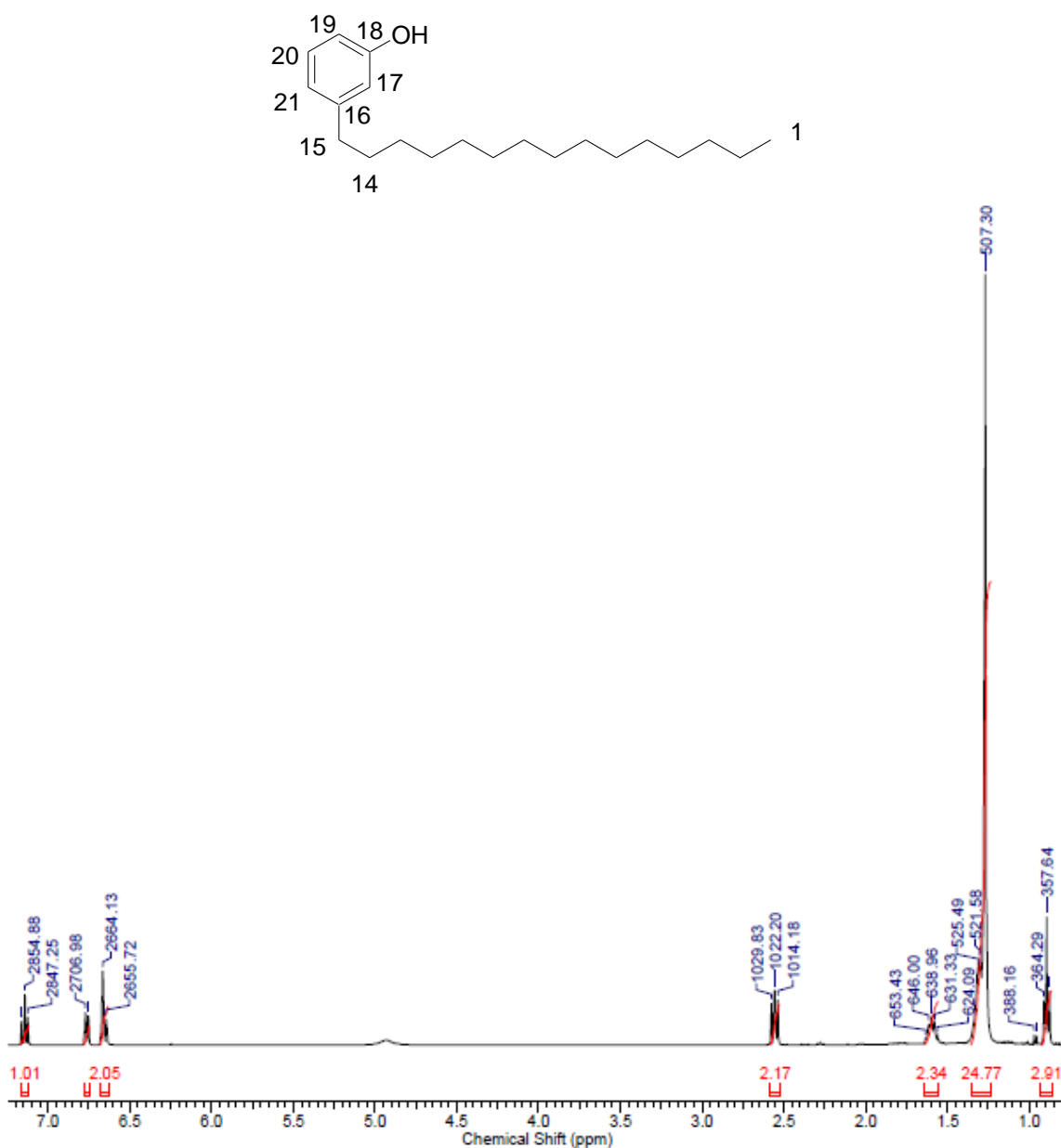
Os valores teóricos de deslocamento químico (δ de ^{13}C e de ^1H) e de constante de acoplamento spin-spin foram comparados com os valores experimentais. A partir da diferença dos valores teóricos e experimentais foram calculados os valores de desvio padrão (SD) e desvio médio (MD). Também foram plotados gráficos utilizando-se o software Origin 6.1¹⁴⁰, onde os valores de coeficiente de correlação linear (R) foram obtidos.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Derivados Semi-sintéticos do Cardanol

A análise de todos os compostos foi feita pelos espectros de RMN de ^1H , RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, DEPT-135, gHMBC, gHSQC, gCOSY e gNOESY. A numeração dos carbonos desses compostos não segue nenhuma regra, foi apenas utilizada para facilitar a identificação dos carbonos e hidrogênios durante as discussões dos espectros.

4.1.1 Composto 1



Nucleus	^1H	Number of Transients	32	Original Points Count	24576
Points Count	32768	Pulse Sequence	s2pul	Solvent	CHLOROFORM-D
Sweep Width (Hz)	6410.26	Temperature (degree C)	25.000		

Figura 28. Espectro de RMN de ^1H do composto 1.

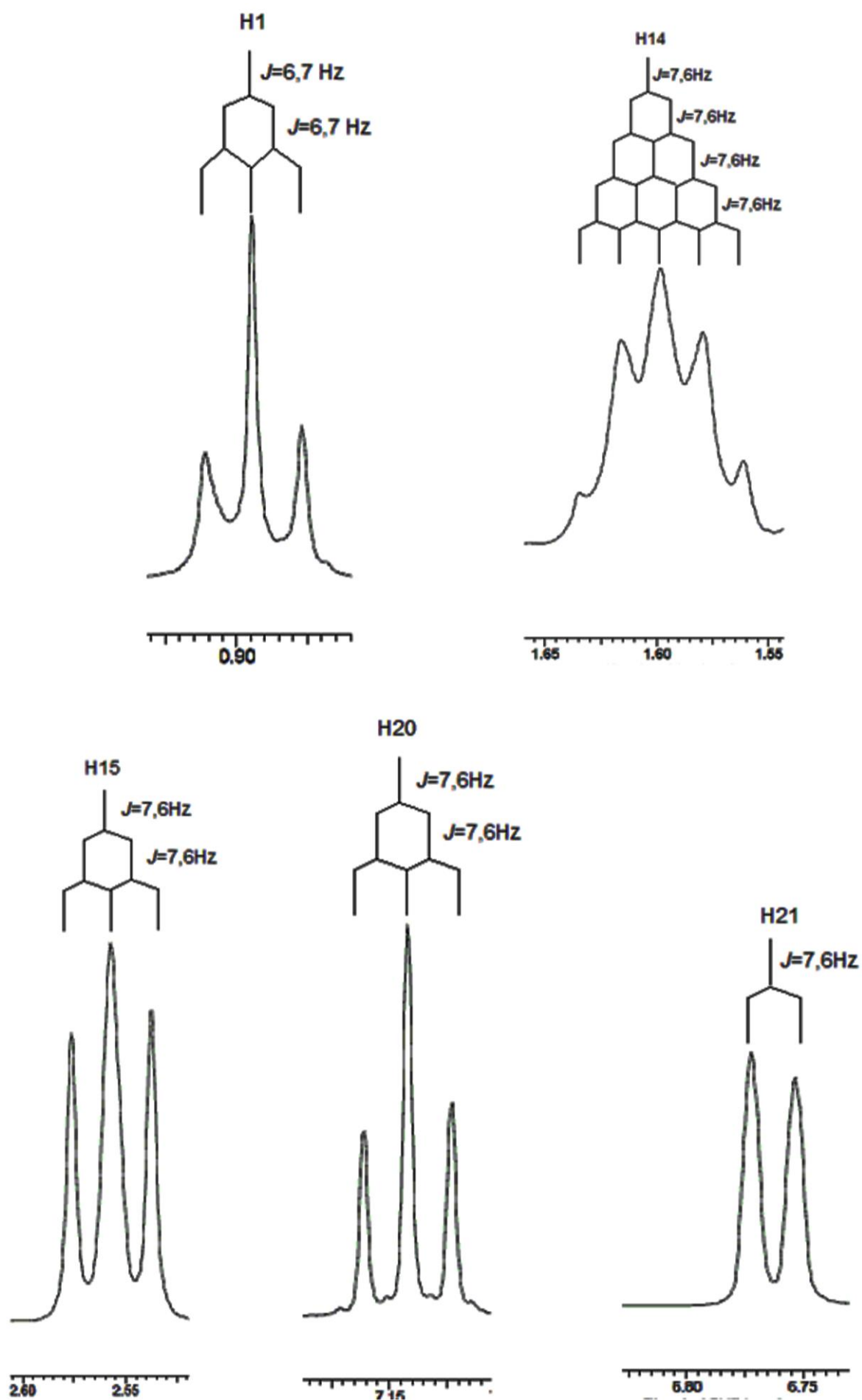
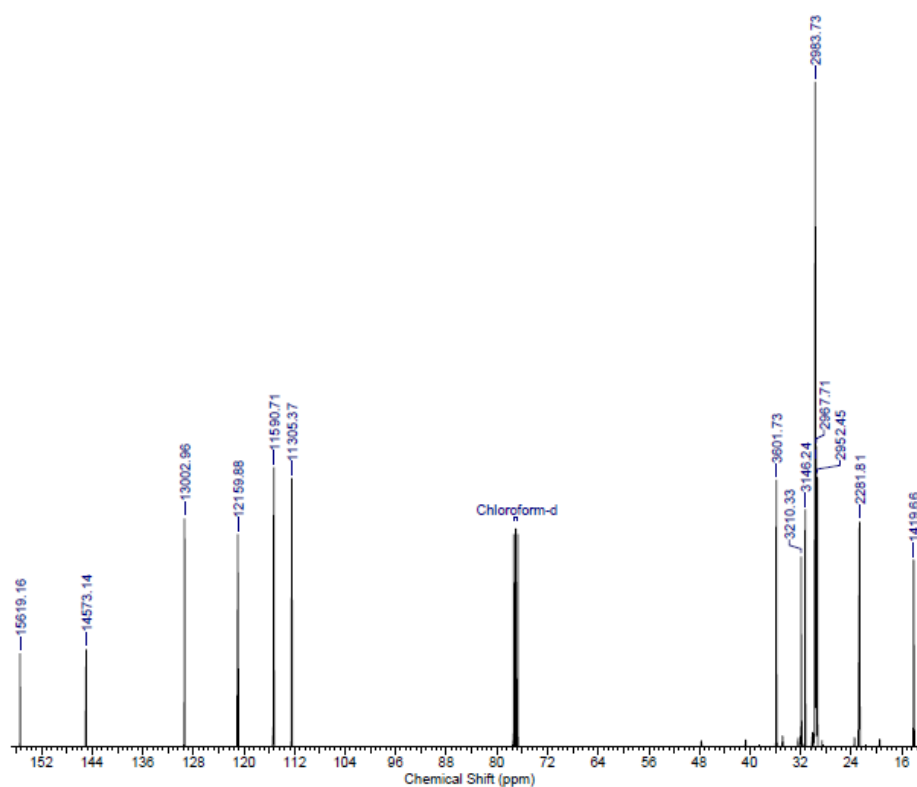
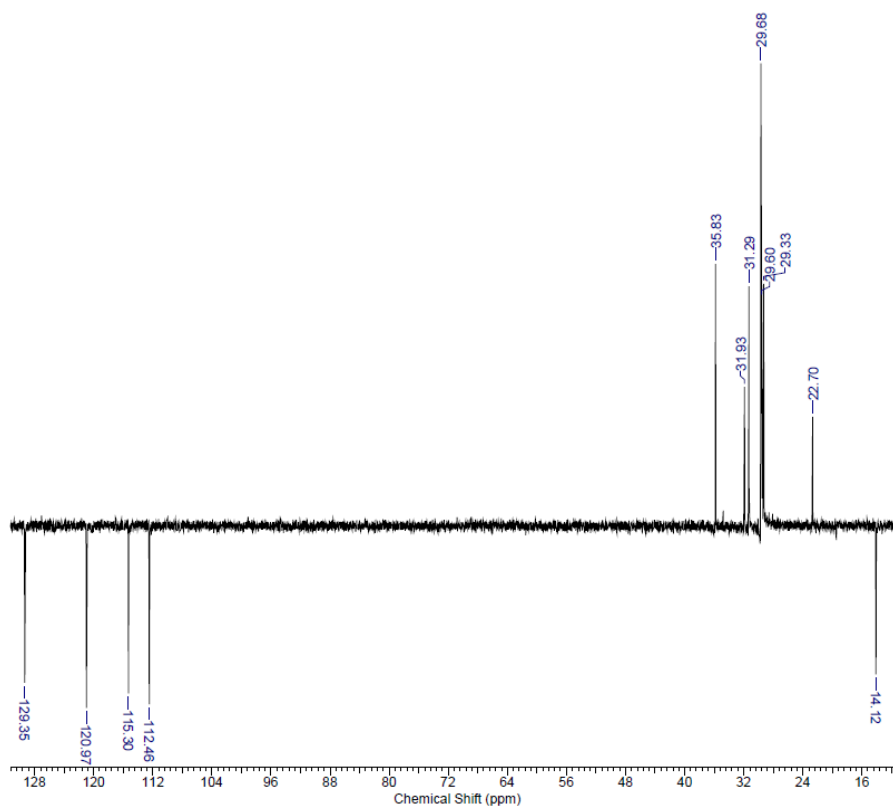


Figura 29. Expansão de alguns sinais de RMN de ^1H do composto 1.



Frequency (MHz)	100.52	Nucleus	13C	Number of Transients	1000
Original Points Count	32768	Points Count	32768	Pulse Sequence	s2pul
Solvent	CHLOROFORM-D			Sweep Width (Hz)	25000.00
Temperature (degree C)	25.000				

Figura 30. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 1.



Frequency (MHz)	100.52	Nucleus	13C	Number of Transients	256
Original Points Count	32768	Points Count	32768	Pulse Sequence	DEPT135
Solvent	CHLOROFORM-D			Sweep Width (Hz)	25000.00
Temperature (degree C)	25.000				

Figura 31. Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135) do composto 1.

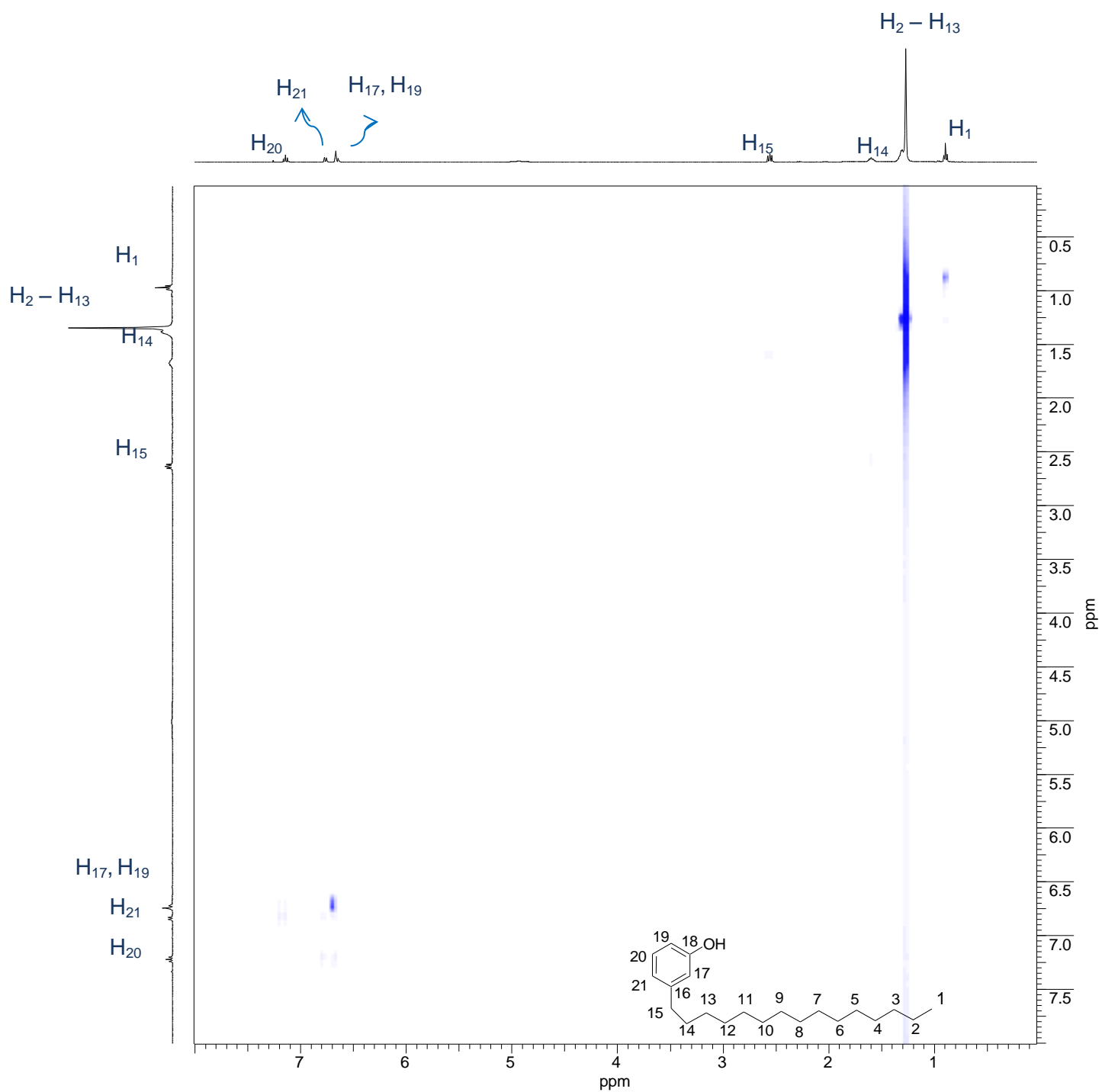


Figura 32. Mapa de correlação de RMN 2D (^1H , ^1H - gCOSY) do composto 1.

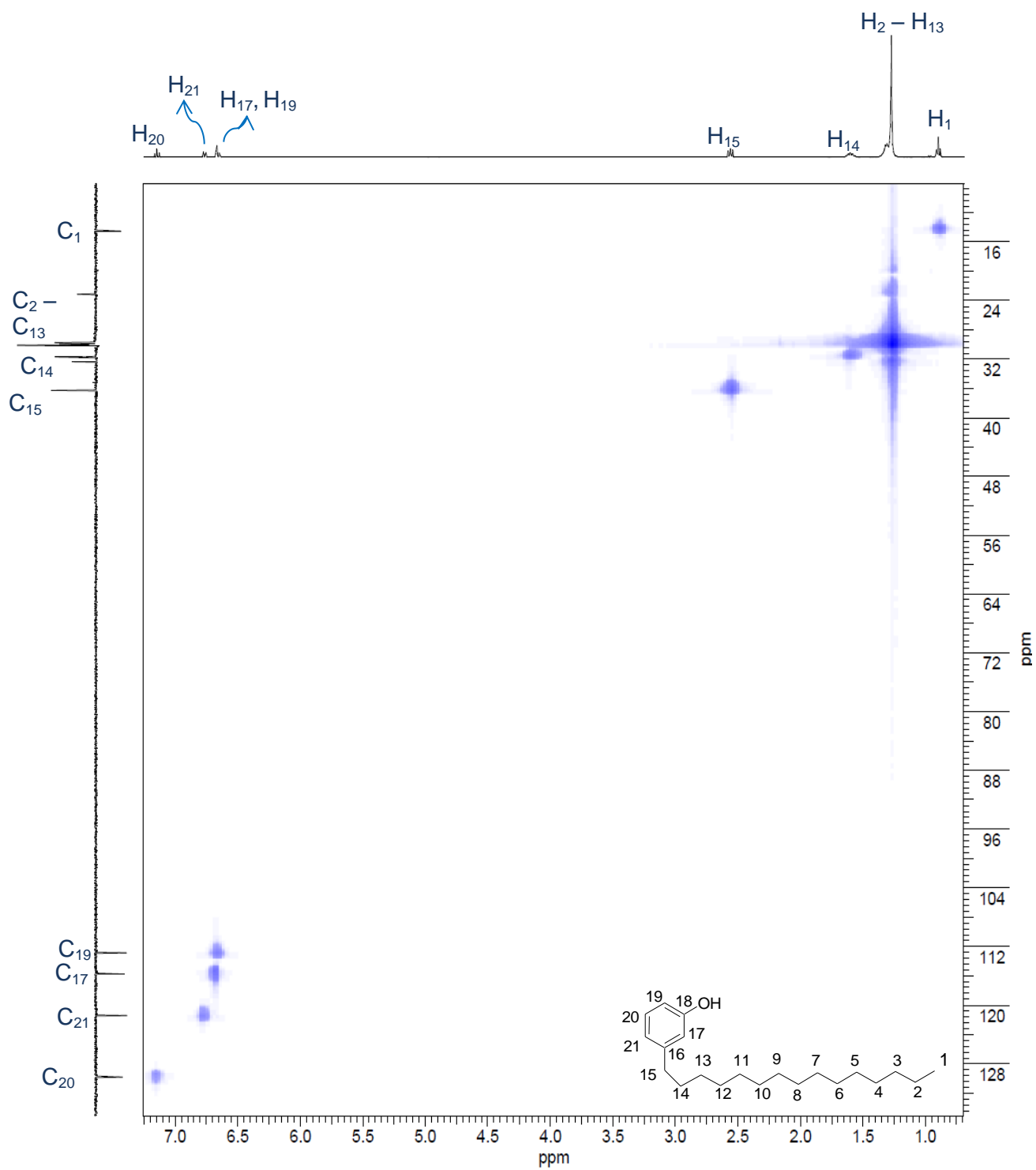


Figura 33. Mapa de correlação de RMN 2D (^1H , DEPT-gHSQC) do composto 1.

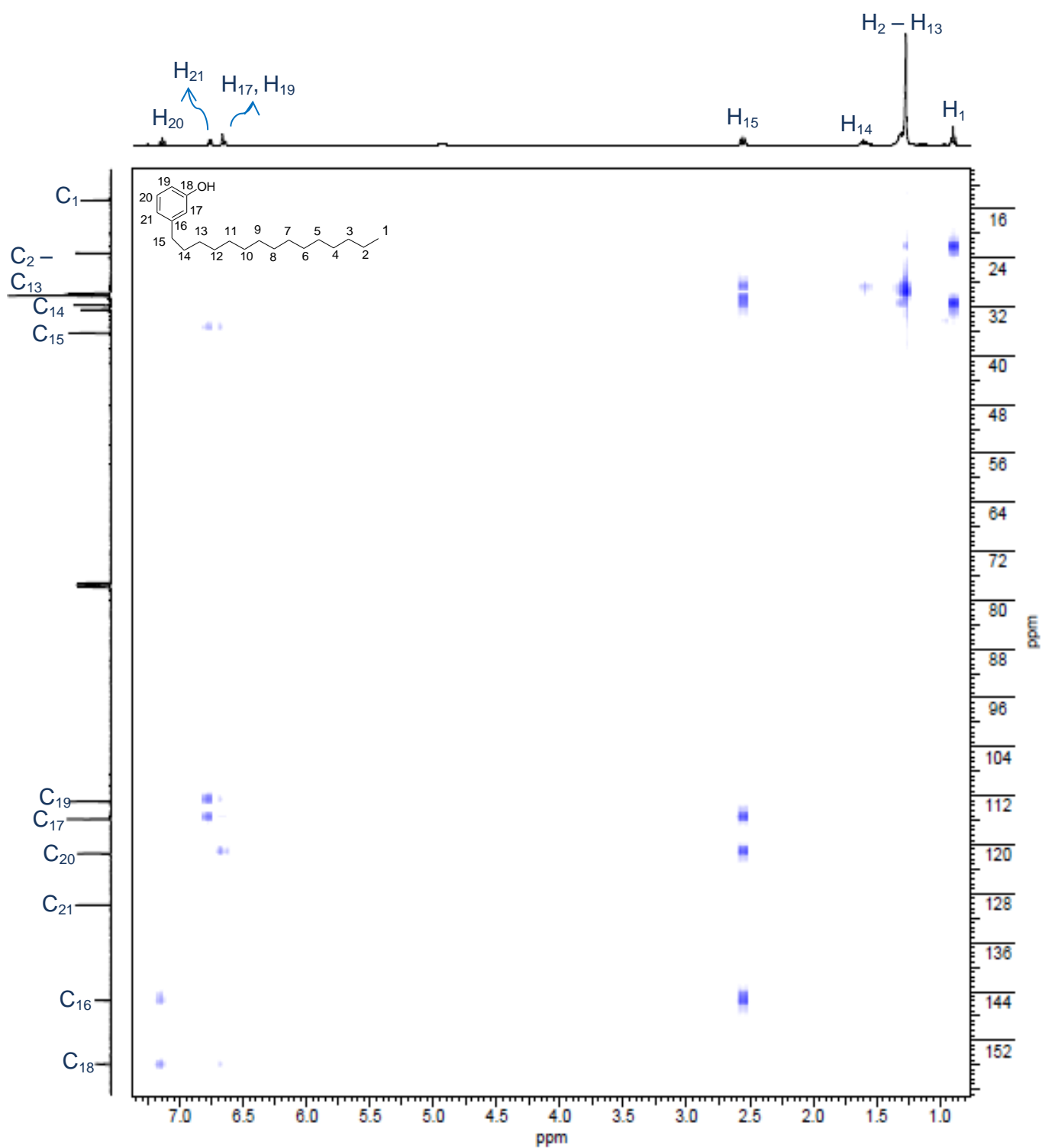


Figura 34. Mapa de correlação de RMN 2D (^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -gHMBC) do composto 1.

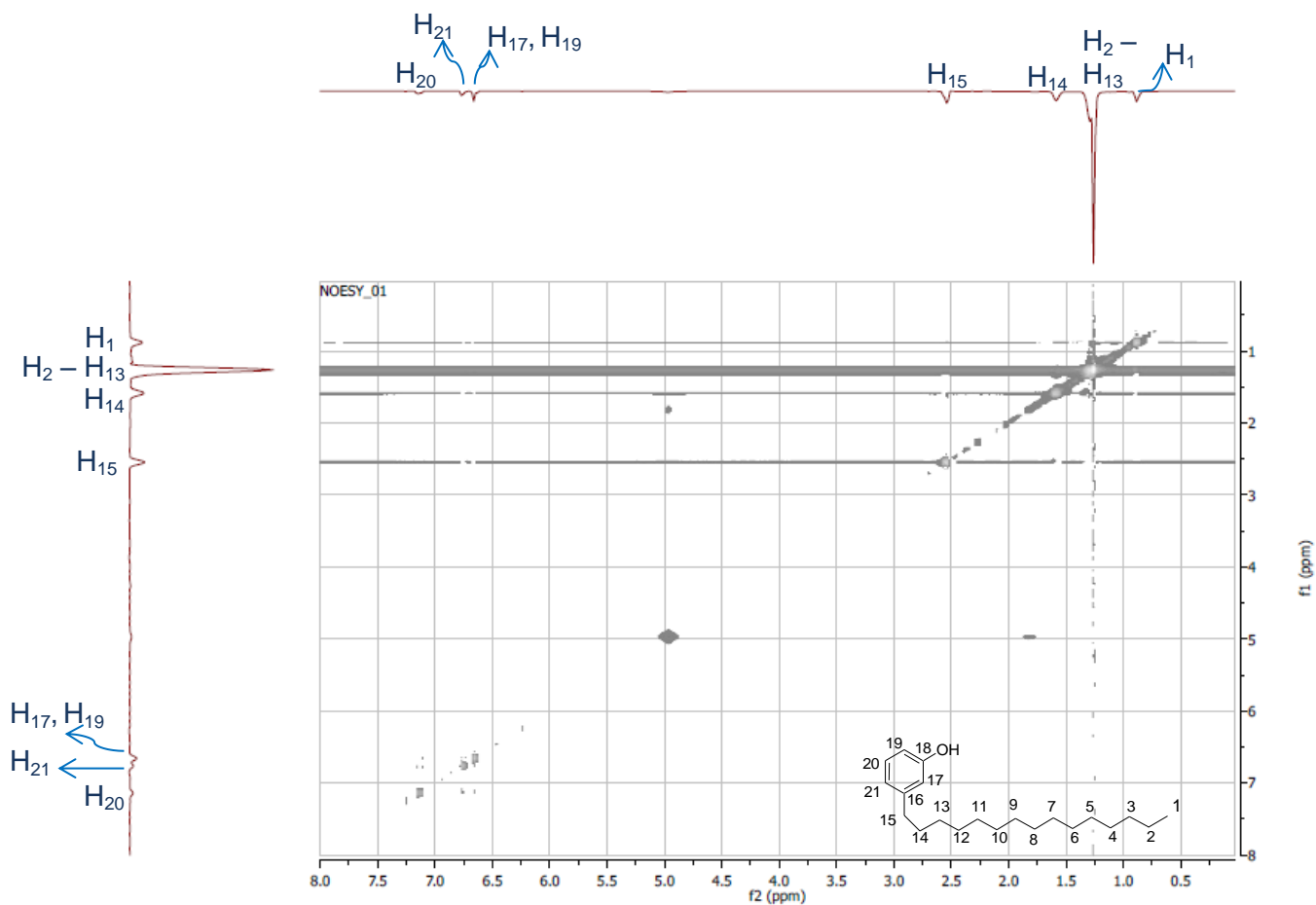
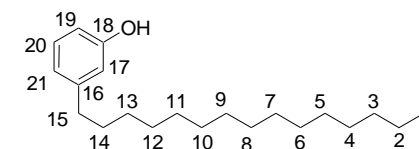


Figura 35. Mapa de correlação de RMN 2D (^1H , ^1H)-gNOESY) do composto 1.

A atribuição experimental dos sinais de RMN de ^{13}C e ^1H do composto 1 está apresentada na Tabela 1.

Tabela 1. Deslocamento Químico, δ (ppm), de RMN de ^1H e ^{13}C , multiplicidades e constantes de acoplamento $J(^1\text{H}, ^1\text{H})$ (Hz) e correlações $^1\text{H}-^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}-^1\text{H}$ observadas em gCOSY, gHMBC e gNOESY do composto 1.

C	δ (^{13}C)	δ (^1H) (integral relativa)	J (Hz)	Multiplicidade	gCOSY	gHMBC	gNOESY
1	14,1	0,89 (3H)	6,7	t	H ₂	-	H ₂₋₁₃
2-13	31,9 -29,4	1,22 - 1,36(24H)	-	m	-	-	H ₁₋₂₁
14	31,3	1,60 (2H)	7,6	q	H ₁₅ ; H ₂₋₁₃	H ₁₅	H ₁₅ , H ₂₋₁₃
15	35,8	2,56 (2H)	7,6	t	H ₁₄	H ₁₃ , H ₁₇ , H ₂₁	H ₂₋₁₃ , H ₁₄
16	145,0	-	-	-	-	H ₁₄ , H ₂₀	-
17	115,3	6,69 – 6,61 (1H)	-	m	-	H ₁₅ , H ₂₁	H ₂₀ , H ₂₋₁₃
18	155,4	-	-	-	-	H ₂₀	-
19	112,5	6,69 – 6,61 (1H)	-	m	H ₂₀	H ₁₇ , H ₂₁	H ₂₀ , H ₂₋₁₃
20	129,4	7,14 (1H)	7,6	t	H ₁₉ ; H ₂₁	-	H ₁₇ , H ₁₉ , H ₂₁ , H ₂₋₁₃
21	121,0	6,73 (1H)	7,6	d	H ₂₀	H ₁₅ , H ₁₇ , H ₁₉	H ₂₀ , H ₂₋₁₃



Para as atribuições acima foram analisados os espectros 1D e 2D, assinalando-se os deslocamentos e constantes de acoplamento.

O H₂₀, por exemplo, aparece na região dos aromáticos (em 7,14 ppm) e atribui-se como tripleto, proveniente do acoplamento com os átomos de hidrogênio H₁₉ e H₂₁.

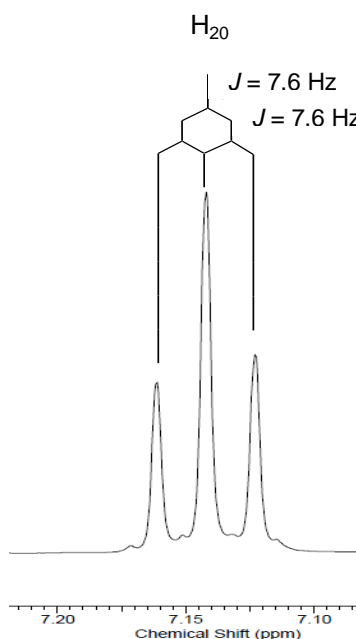


Figura 36. Ampliação do sinal de RMN do H₁₂ do composto 1.

Pelos espectros de ¹³C (Figura 30, página 64) e DEPT (Figura 31, página 64) sabe-se que os sinais dos carbonos C₁₆ e C₁₈ aparecem na região dos aromáticos e possuem deslocamento químico 145,0 ppm e 155,4 ppm respectivamente. Foi possível diferenciar esses carbonos pelo espectro de gHMBC (Figura 34, página 67). É possível observar o acoplamento de C₁₆ com H₁₅. O mesmo não ocorre com C₁₈.

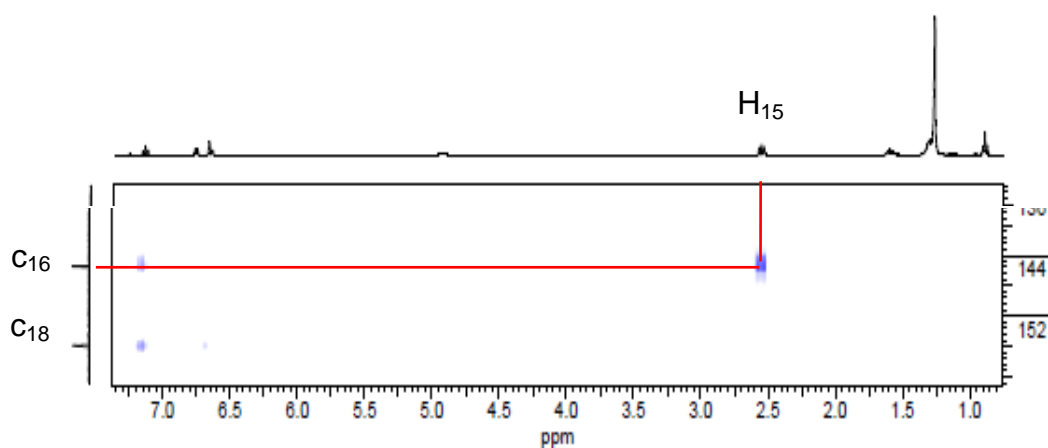


Figura 37. Ampliação do espectro de gHMBC do composto 1.

Os valores de deslocamento químico de RMN de ^{13}C obtidos experimentalmente, assim como os valores teóricos obtidos por meio dos cálculos computacionais estão dispostos na Tabela 2 (com e sem efeito do solvente).

Com base nos dados apresentados, partindo da diferença entre valores teóricos e experimentais ($\Delta\delta$), foi realizada uma análise estatística através da qual foi possível obter os valores de desvio padrão (SD) e desvio médio (MD) também apresentados nessa tabela.

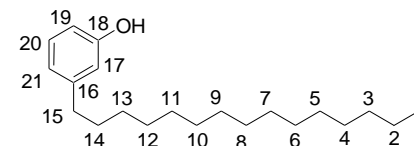
Tabela 2. Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm) experimental e calculado com e sem efeito do solvente para o composto 1.

$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)							
Carbono	Experimental	Calculado com solvente	$\Delta\delta^*$	Carbono	Experimental	Calculado sem solvente	$\Delta\delta^*$
14	31,3	22,1	9,2	14	31,3	22,3	9,0
15	35,8	35,7	0,2	15	35,8	36,0	0,1
16	145,0	157,2	12,2	16	145,0	156,4	11,5
17	115,3	119,1	3,8	17	115,3	119,0	3,7
18	155,4	166,1	10,8	18	155,4	166,2	10,8
19	112,5	116,6	4,1	19	112,5	116,6	4,2
20	129,4	136,8	7,5	20	129,4	136,8	7,4
21	121,0	125,8	4,9	21	121,0	125,8	4,9
SD**			3,8	SD**			3,6
MD***			6,6	MD***			6,2

$$*\Delta\delta = |\delta_{\text{TEOR.}} - \delta_{\text{EXP}}|$$

** SD = Desvio padrão

*** MD = Desvio Médio ($(\sum\Delta\delta)/n$, $n = n^{\circ}$ de medidas)



A partir dos dados da Tabela 2, foram gerados gráficos (Figura 38 e Figura 39) correlacionando os valores experimentais e teóricos obtendo-se os valores de fator de correlação linear (R) e a equação da reta.

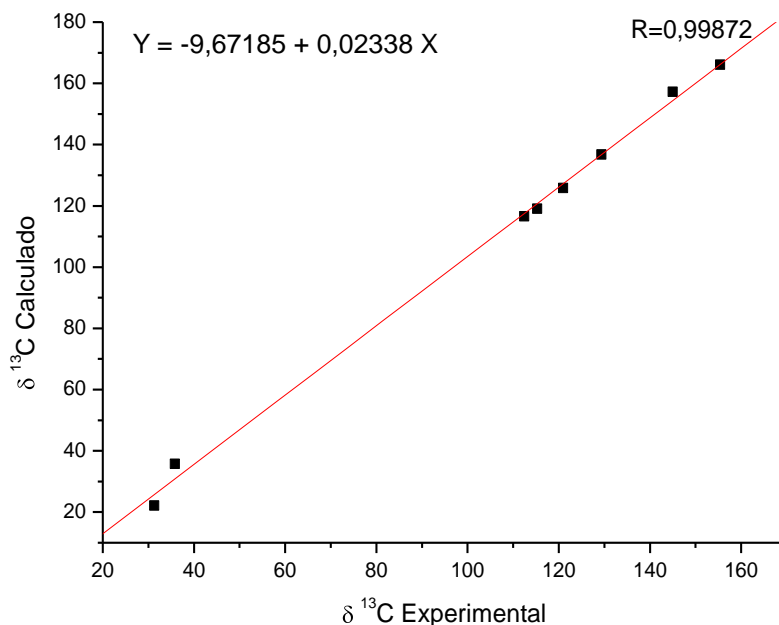


Figura 38. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C com efeito do solvente (clorofórmio) para o composto **1**.

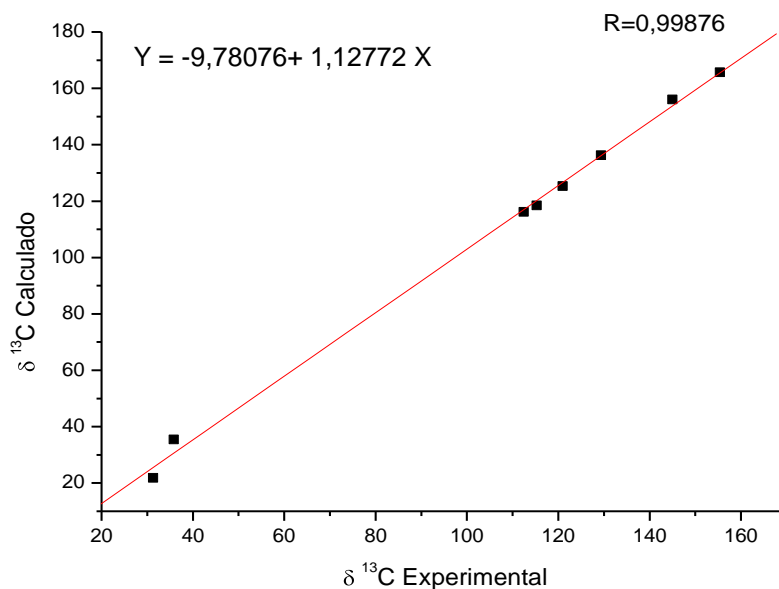


Figura 39. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C sem efeito do solvente para o composto **1**.

O mesmo procedimento foi realizado para os valores de deslocamento químico de RMN de ^1H composto **1**. Os resultados estão apresentados na Tabela 3.

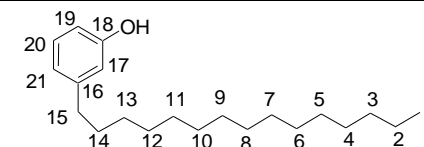
Tabela 3. Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) experimental e calculado com e sem efeito do solvente para o composto 1.

$\delta \text{ } ^1\text{H}$ (ppm)							
Hidrogênio	Experimental	Calculado com solvente	$\Delta\delta^*$	Hidrogênio	Experimental	Calculado sem solvente	$\Delta\delta^*$
14	1,60	1,15	0,45	14	1,60	1,14	0,46
15	2,56	2,56	0,00	15	2,56	2,51	0,05
17	6,66	6,74	0,08	17	6,66	6,61	0,05
19	6,66	6,72	0,06	19	6,66	6,60	0,06
20	7,14	7,37	0,23	20	7,14	7,27	0,13
21	6,73	6,92	0,19	21	6,73	6,82	0,09
SD**			0,15	SD**			0,14
MD***			0,17	MD***			0,14

* $\Delta\delta = |\delta_{\text{TEOR.}} - \delta_{\text{EXP}}|$

** SD = Desvio padrão

*** MD = Desvio Médio ($(\sum\Delta\delta)/n$, $n = n^{\circ}$ de medidas)



Os gráficos que correlacionam os dados teóricos com experimentais para deslocamento químico de ^1H para o composto **1** estão apresentados na Figura 40 e na Figura 41.

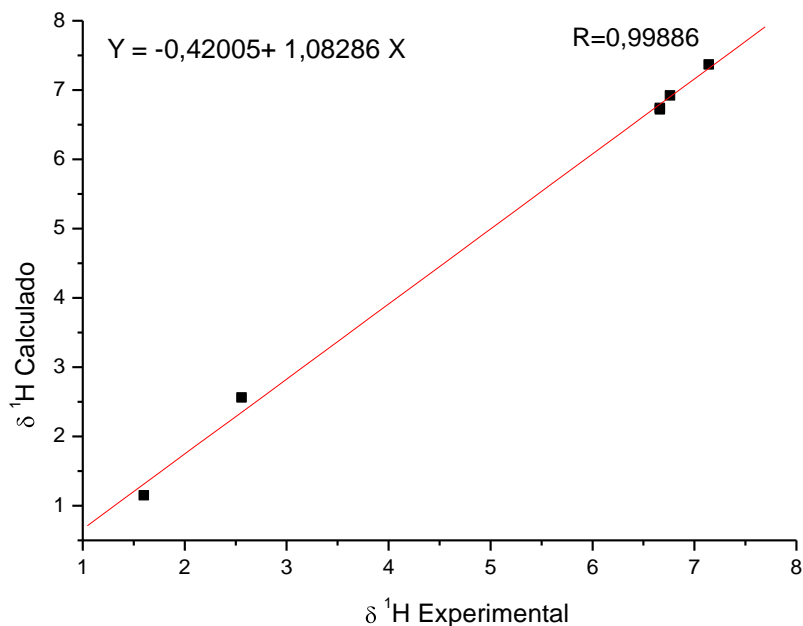


Figura 40. Gráfico do deslocamento químico de RMN ^1H com efeito do solvente (clorofórmio) para o composto **1**.

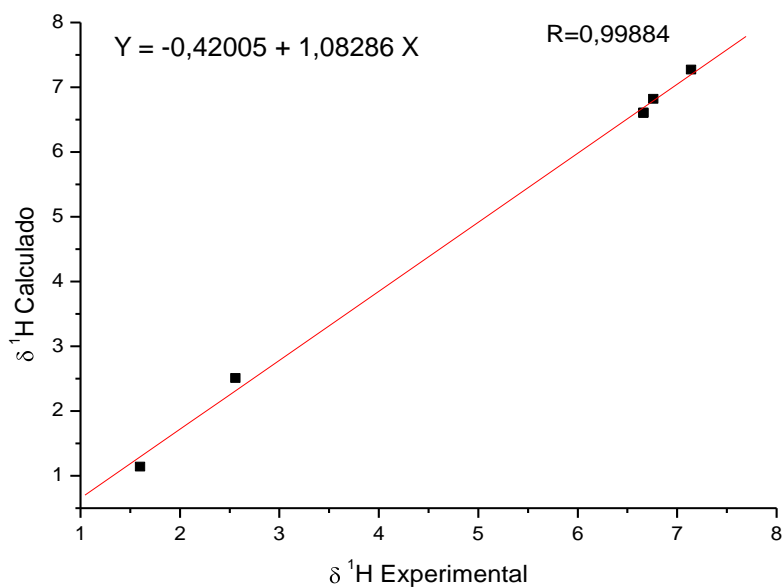


Figura 41. Gráfico do deslocamento químico de RMN ^1H sem efeito do solvente para o composto **1**.

Para facilitar a visualização dos resultados, os dados da análise estatística (desvio padrão, desvio médio e coeficiente de correlação linear) estão resumidos na Tabela 4.

Tabela 4. Resumo da análise estatística para deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C e de ^1H para o composto **1** com e sem efeito do solvente.

		$\delta^{13}\text{C}$		$\delta^1\text{H}$	
Com solvente	SD	3,8	SD	0,15	
	MD	6,6	MD	0,17	
	R	0,99872	R	0,99886	
Sem solvente	SD	3,6	SD	0,14	
	MD	6,2	MD	0,14	
	R	0,99876	R	0,99884	

A Figura 42 apresenta gráficos que permitem observar a diferença ($\Delta\delta$) entre os valores teórico e experimental para deslocamento químico de RMN de ^{13}C e ^1H com e sem o efeito do solvente no cálculo de tensor de blindagem.

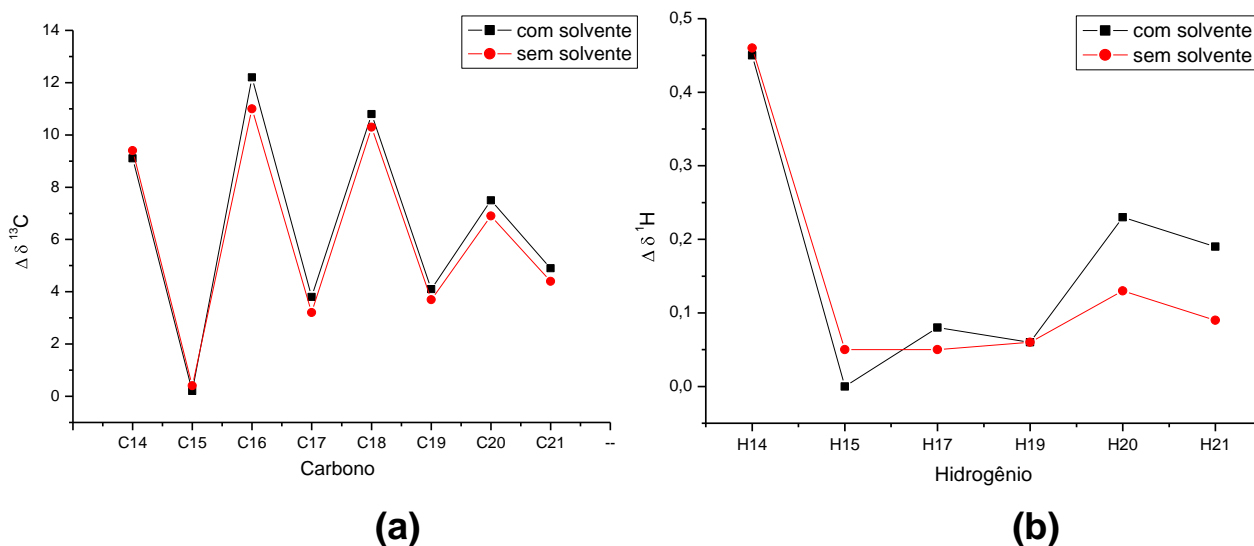


Figura 42. Gráfico de comparação dos valores de $\Delta\delta$ de ^{13}C (a) e de $\Delta\delta$ de ^1H (b) com e sem efeito do solvente para o composto **1**.

Para o composto **1**, foi observado que resultados ligeiramente melhores para deslocamento químico de RMN de ^{13}C foram obtidos quando o efeito do solvente foi desconsiderado (SD=3,6; MD=6,2; R=0,99876 sem efeito do solvente e SD=3,8; MD=6,6; R=0,99872 com solvente). Essa pequena vantagem pode ser observada na Figura 42(a).

Para os valores de deslocamento químico de RMN de ^1H os resultados foram também um pouco melhores para os cálculos sem efeito do solvente.

O modelo B3LYP/cc-pVTZ apresentou bons resultados para o deslocamento químico de RMN de ^1H e de ^{13}C , mostrando que nenhuma

atribuição foi feita de forma equivocada.

Além dos valores de deslocamento de RMN de ^{13}C e RMN de ^1H , os valores de acoplamento obtidos pelos cálculos sem efeito do solvente também foram confrontados com os dados teóricos gerados por meio dos cálculos computacionais. Os resultados estão dispostos na Tabela 5.

Tabela 5. Valores de J_{HH} (contato de Fermi) teóricos e experimentais (Hz) para o composto **1**.

Acoplamento	J (Hz)		ΔJ^*
	Experimental	Calculado	
$J_{\text{H14,H15}}$	7,60	6,36	1,24
$J_{\text{H19,H20}}$	7,60	5,15	2,45
$J_{\text{H20,H21}}$	7,60	4,74	2,86
SD*			0,84
MD***			2,45

* $\Delta J = |J_{\text{Teor.}} - J_{\text{Expt.}}|$

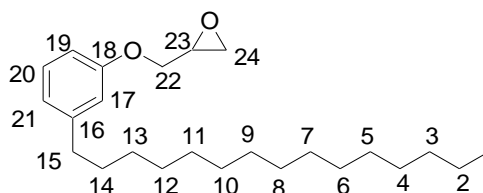
** SD= Desvio padrão

*** MD= Desvio médio ($(\sum \Delta J)/n$, $n = n.^{\circ}$ de medidas).

Na análise dos cálculos das constantes de acoplamento (J), nota-se que o modelo aplicado B3LYP/cc-pVTZ foi regular.

Os cálculos de deslocamento químico de RMN de ^{13}C , de ^1H e de constante de acoplamento $J_{\text{H,H}}$ também foram feitos para o composto **2**. Os resultados estão apresentados a seguir.

4.1.2 Composto 2



Para esse composto também foram analisados os espectros 1D e 2D de RMN. Esses espectros estão em anexo (Figura 152 - Figura 158, páginas 228 - 233).

A expansão de alguns sinais de hidrogênio está apresentada na Figura 43 a seguir.

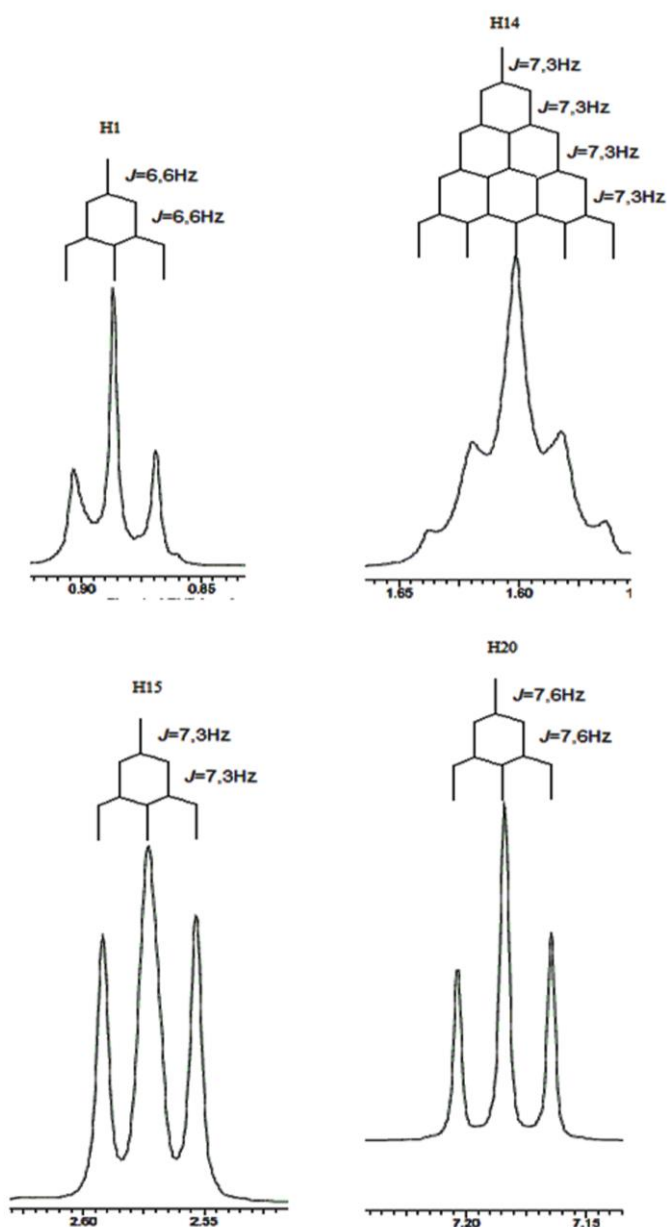


Figura 43. Expansão de alguns sinais de RMN de ^1H do composto 2.

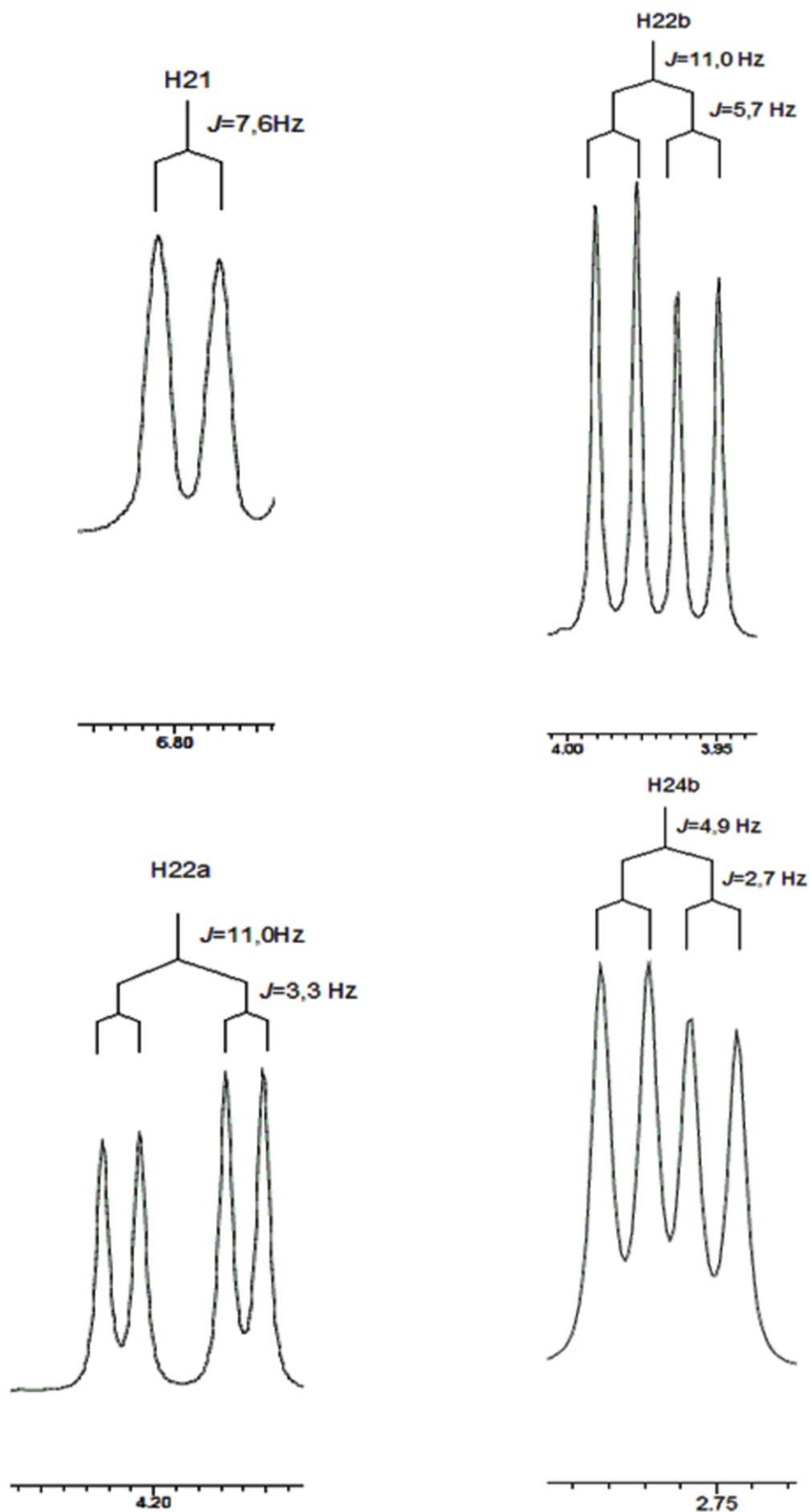
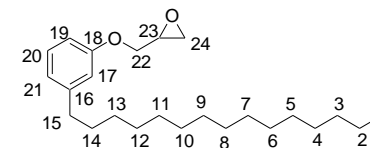


Figura 44. Expansão de alguns sinais de RMN de ^1H do composto 2.

Partindo dessas análises obtiveram-se os resultados apontados na Tabela 6.

Tabela 6. Deslocamento Químico, δ (ppm), de RMN de ^1H e ^{13}C , multiplicidades e constantes de acoplamento $J(^1\text{H}, ^1\text{H})$ (Hz), e correlações $^1\text{H}-^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}-^1\text{H}$ observadas em gCOSY, gHMBC e gNOESY do composto **2**.

C	δ (^{13}C)	δ (^1H) (integral relativa)	J (Hz)	Multiplicidade	gCOSY	gHMBC	gNOESY
1	14,1	0,89 (3H)	6,6	t	H ₂	H ₂	H ₂₋₁₃ , H ₁₅ , H ₂₃
2-13	31,9 -22,7	1,21 - 1,38 (24H)	-	-	-	-	H ₁₋₂₄
14	31,4	1,60 (2H)	7,3	q	H ₁₅ ; H ₂₋₁₃	H _{1a} , H ₁₅	H ₁₅ , H ₂₋₁₃
15	36,0	2,57 (2H)	7,3	t	H ₁₄	H ₂₋₁₃ , H ₁₄ , H ₁₇ , H ₂₁	H ₁ , H ₂₋₁₃ , H ₁₄
16	144,7	-	-	-	-	H ₁₄ , H ₁₅ , H ₂₀	-
17	114,9	6,73 (1H)	-	m	-	H ₁₅ , H ₂₁	H ₂₀ , H ₂₋₁₃
18	158,5	-	-	-	-	H ₁₇ , H ₂₀ , H _{24a} , H _{24b}	-
19	111,5	6,73 (1H)	-	m	H ₂₀	H ₁₇ , H ₂₁	H ₂₀ , H ₂₋₁₃
20	129,2	7,18 (1H)	7,6	t	H ₁₉ ; H ₂₁	H ₂₁	H ₁₇ , H ₁₉ , H ₂₋₁₃
21	121,4	6,79 (1H)	7,6	d	H ₂₀	H ₁₅ , H ₁₇ , H ₁₉	H ₂₋₁₃
22	68,6	H _{22a} - 4,19 (1H)	3,3; 11,0	dd	H ₂₃ ; H _{22b}	-	H _{22b} , H ₂₃ , H ₂₋₁₃
		H _{22b} - 3,98 (1H)	5,7; 11,0	dd	H ₂₃ ; H _{22a}		H _{22a} , H ₂₃ , H ₂₋₁₃
23	50,2	3,35 (1H)	-	m	H _{22a} ; H _{22b} ; H _{24a} ; H _{24b}	H _{24a} , H _{24b}	H _{22a} , H _{24a} , H ₁₋₁₄
24	44,8	H _{24a} - 2,90 (1H)	4,9	t	H _{24b} ; H ₂₃	H _{24a} , H _{24b}	H _{24b} , H ₂₃ , H ₂₋₁₃
		H _{24b} - 2,76 (1H)	4,9; 2,7	dd	H _{24a} ; H ₂₃		H _{24a} , H ₂₋₁₃



Algumas das atribuições assinaladas nessas Tabelas estão descritas a seguir.

Para o composto 2 foi possível identificar o C_{19} pela espectro 2D gHMBC (Figura 157, página 232). Pela ampliação desse espectro (Figura 45), pode-se observar que entre C_{17} , C_{18} e C_{19} o último é o único que não acopla com H_{15} (pois está a cinco ligações de distância). Ainda nessa ampliação é possível identificar os hidrogênios 24 pois os mesmos acoplam com C_{18} .

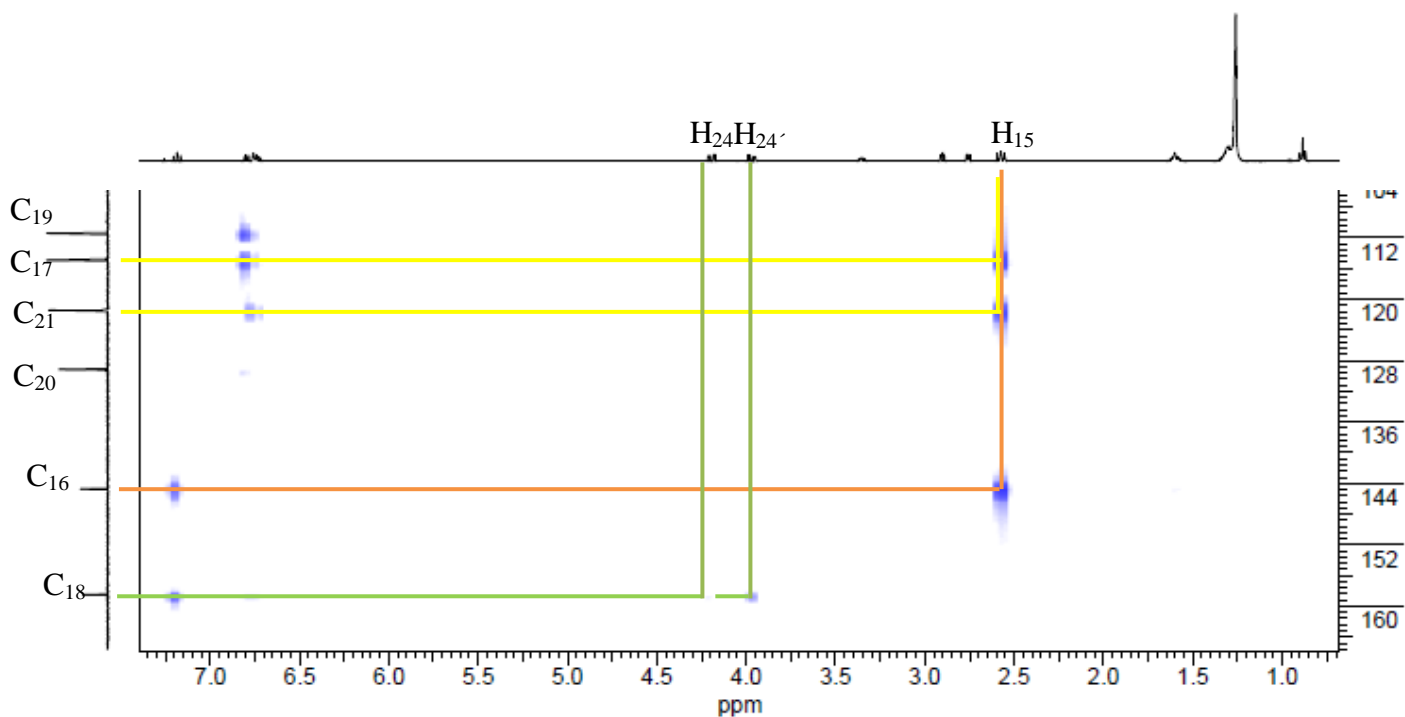


Figura 45. Ampliação do espectro de gHMBC do composto 2.

A seguir segue a comparação entre os valores teóricos e experimentais.

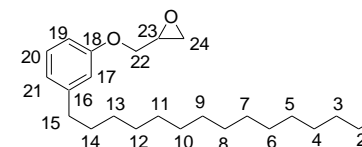
Tabela 7. Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm) experimental e calculado com e sem efeito do solvente para o composto 2.

$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)							
Carbono	Experimental	Calculado com solvente	$\Delta\delta^*$	Carbono	Experimental	Calculado sem solvente	$\Delta\delta^*$
15	36,0	23,5	12,5	15	36,0	23,7	12,3
16	144,7	149,2	4,5	16	144,7	148,2	3,5
17	114,9	119,5	4,6	17	114,9	119,3	4,4
18	158,5	168,1	9,6	18	158,5	168,1	9,6
19	111,5	116,4	4,9	19	111,5	116,5	5,0
20	129,2	136,3	7,1	20	129,2	136,1	6,9
21	121,4	127,5	6,1	21	121,4	127,5	6,1
22	68,6	74,3	5,7	22	68,6	74,2	5,6
23	50,2	53,8	3,6	23	50,2	53,6	3,4
24	44,8	45,3	0,5	24	44,8	45,0	0,2
SD**			3,1	SD**			3,3
MD***			5,9	MD***			5,4

$$*\Delta\delta = |\delta_{\text{TEOR.}} - \delta_{\text{EXP}}|$$

** SD = Desvio padrão

*** MD = Desvio Médio ($(\sum\Delta\delta)/n$, $n = n^{\circ}$ de medidas)



Os gráficos que correlacionam os dados teóricos com experimentais estão apresentados na Figura 46 e na Figura 47.

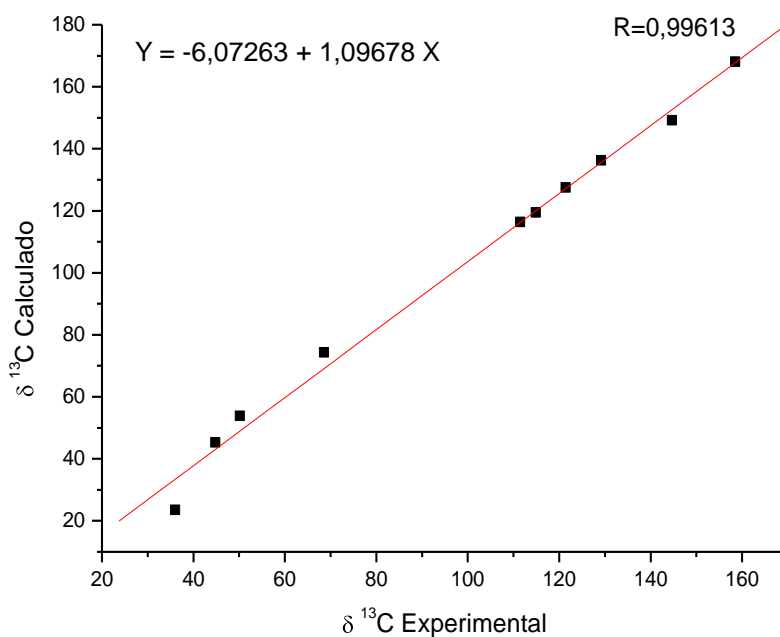


Figura 46. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C com efeito do solvente (clorofórmio) para o composto 2.

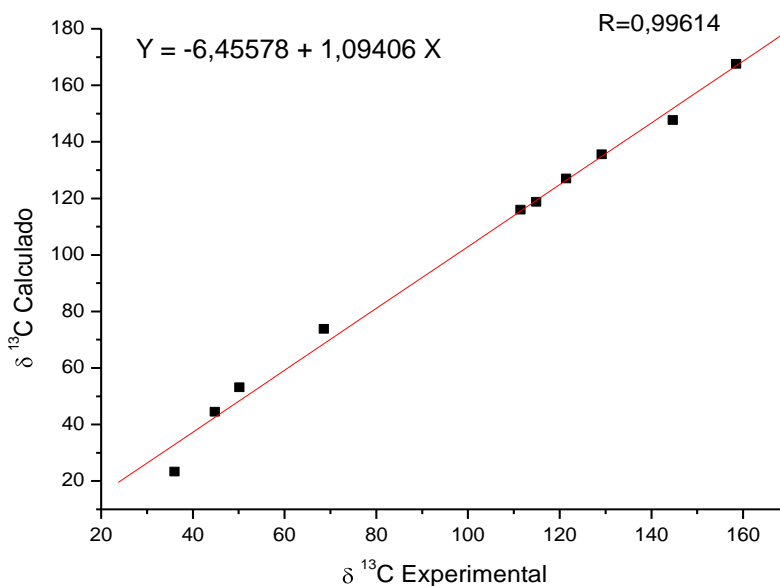


Figura 47. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C sem efeito do solvente para o composto 2.

O mesmo procedimento foi realizado para os valores de deslocamento químico de RMN de ^1H composto 1. Os resultados estão apresentados na Tabela 8.

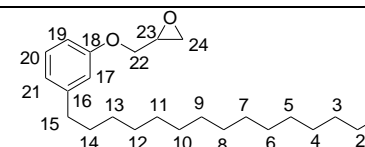
Tabela 8. Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) experimental e calculado com e sem efeito do solvente para o composto **2**.

$\delta \text{ } ^1\text{H}$ (ppm)							
Hidrogênio	Experimental	Calculado com solvente	$\Delta\delta^*$	Hidrogênio	Experimental	Calculado sem solvente	$\Delta\delta^*$
15	2,57	2,39	0,18	15	2,57	2,33	0,24
17	6,73	6,89	0,16	17	6,73	6,78	0,05
19	6,73	6,82	0,09	19	6,73	6,73	0,00
20	7,18	7,39	0,21	20	7,18	7,29	0,11
21	6,79	6,99	0,20	21	6,79	6,89	0,10
22a	4,19	4,29	0,10	22a	4,19	4,16	0,03
22b	3,98	3,35	0,63	22b	3,98	3,27	0,71
23	3,35	3,22	0,13	23	3,35	3,10	0,25
24a	2,90	2,75	0,15	24a	2,90	2,60	0,30
24b	2,76	2,54	0,22	24b	2,76	2,39	0,37
SD**			0,15	SD**			0,20
MD***			0,21	MD***			0,21

$$*\Delta\delta = |\delta_{\text{TEOR.}} - \delta_{\text{EXP}}|$$

** SD = Desvio padrão

*** MD = Desvio Médio ($(\sum\Delta\delta)/n$, $n = n^{\circ}$ de medidas)



A Figura 48 e a Figura 49 apresentam os gráficos de correlação entre os valores teóricos e experimentais de δ de RMN de ^1H para o composto **2**.

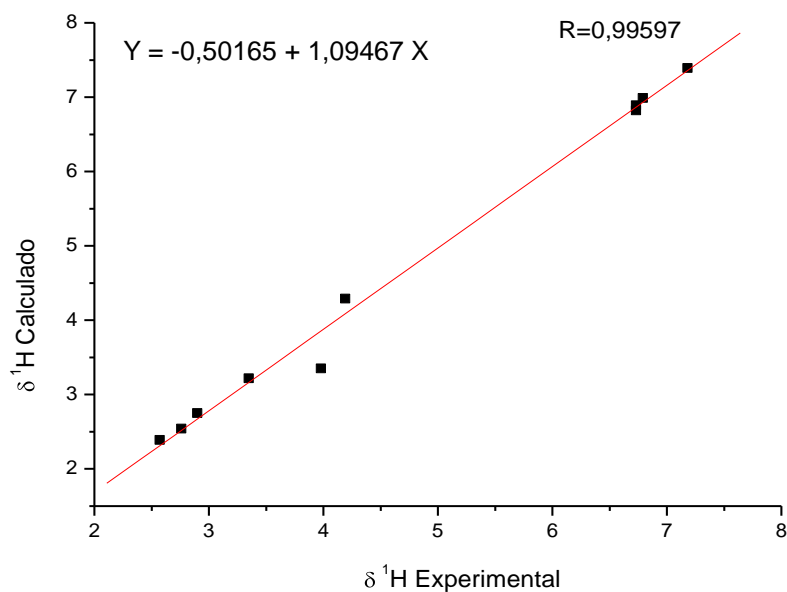


Figura 48. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^1H com efeito do solvente (clorofórmio) para o composto **2**.

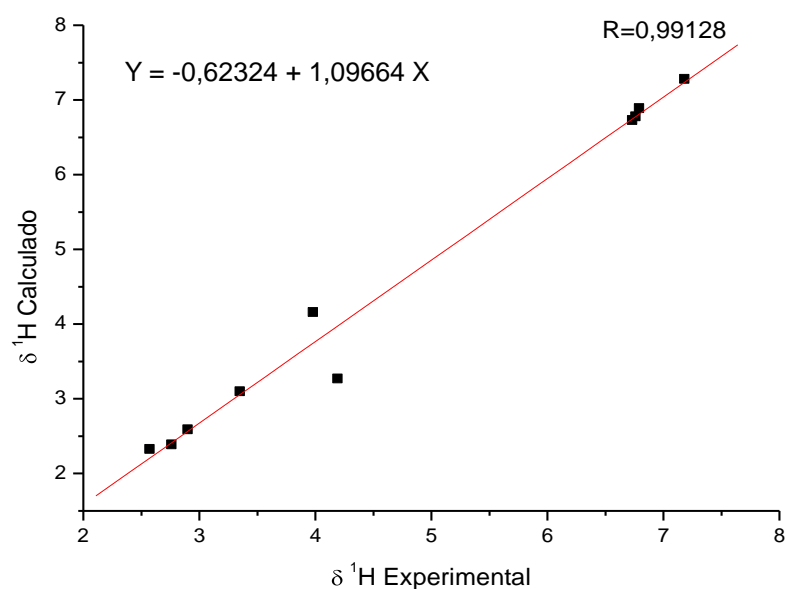


Figura 49. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^1H sem efeito do solvente para o composto **2**.

Para facilitar a visualização dos resultados, os dados da análise estatística (SD, MD e R) estão resumidos na Tabela 9.

Tabela 9. Resumo da análise estatística para deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C e de ^1H com e sem efeito do solvente para o composto **2**.

	$\delta^{13}\text{C}$		$\delta^1\text{H}$	
Com solvente	SD	3,1	SD	0,15
	MD	5,9	MD	0,21
	R	0,99613	R	0,99597
Sem solvente	SD	3,3	SD	0,20
	MD	5,4	MD	0,21
	R	0,99614	R	0,99128

Pela Figura 50 pode-se observar a diferença ($\Delta\delta$) entre os valores teórico e experimental para deslocamento químico de RMN de ^{13}C (a) e de ^1H (b) considerando o efeito do solvente no cálculo de tensor de blindagem e desconsiderando o efeito do solvente.

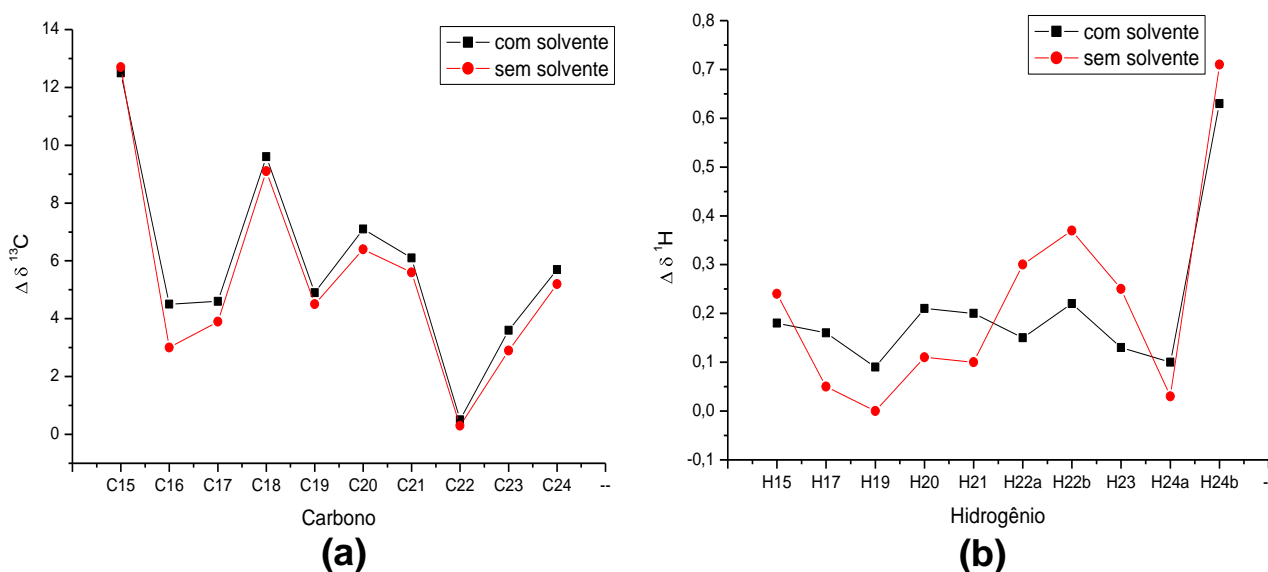


Figura 50. Gráfico de comparação dos valores de $\Delta\delta$ de ^{13}C (a) e de $\Delta\delta$ de ^1H (b) com e sem efeito do solvente para o composto **2**.

Analisando as tabelas e os gráficos, nota-se que para δ de RMN de ^{13}C do composto **2**, os resultados com e sem efeito do solvente foram muito parecidos visto que os valores de desvio médio e coeficiente de correlação linear foram praticamente equivalentes (MD = 5,4 e R = 0,99614 sem solvente e MD = 5,9 e R = 0,99613 incluindo o efeito do solvente).

Para o δ de RMN de ^1H o valor de desvio padrão foi igual para os cálculos com e sem efeito do solvente (SD=0,21). Enquanto os valores de desvio médio e coeficiente de correlação linear são ligeiramente mais vantajosos para os cálculos com efeito do solvente (MD=0,15 e R=0,99597 com efeito do solvente; MD=0,20 e

R=0,99128 sem efeito do solvente).

A partir dos gráficos de correlação linear também foram obtidos os valores de probabilidade de significância (valor p) que é o limite que se toma como base para afirmar que um certo desvio é decorrente do acaso ou não em testes de hipótese da correlação entre os resultados. Os valores p para todos os dados até então apresentados para o composto 2 foram iguais a 0,01%, o que significa que o erro ao afirmar que os dados são altamente correlacionados é menor que 0,01%.

Portanto, mais uma vez, o modelo B3LYP/cc-pVTZ se apresentou satisfatório descrever o deslocamento químico de RMN de ^1H e de ^{13}C corroborando, sem dúvida, a atribuição espectral experimental.

Além dos valores de deslocamento de RMN de ^{13}C e RMN de ^1H , os valores de acoplamento também foram confrontados com os dados teóricos gerados por meio dos cálculos computacionais. Os resultados estão dispostos na Tabela 10 a seguir.

Tabela 10. Valores de J_{HH} (contato de Fermi) teóricos e experimentais (Hz) para o composto 2.

Acoplamento	J (Hz)		
	Experimental	Calculado	ΔJ^*
$J_{\text{H19,H20}}$	7,6	7,1	0,5
$J_{\text{H20,H21}}$	7,6	6,4	1,2
$J_{\text{H22a,H22b}}$	11,0	8,1	2,9
$J_{\text{H22a,H23}}$	3,3	1,0	2,3
$J_{\text{H22b,H23}}$	5,7	7,2	1,5
$J_{\text{H23,H24a}}$	4,9	3,3	1,6
$J_{\text{H23,H24b}}$	2,7	2,0	0,7
$J_{\text{H24a,H24b}}$	4,9	6,5	1,6
SD**			0,7
MD***			0,5

* $\Delta J = |J_{\text{Teor.}} - J_{\text{Expt.}}|$

** SD= Desvio padrão.

*** MD= Desvio médio ($(\sum \Delta J)/n$, $n = n.^{\circ}$ de medidas).

O gráfico correlacionando os valores teóricos e experimentais está apresentado a seguir.

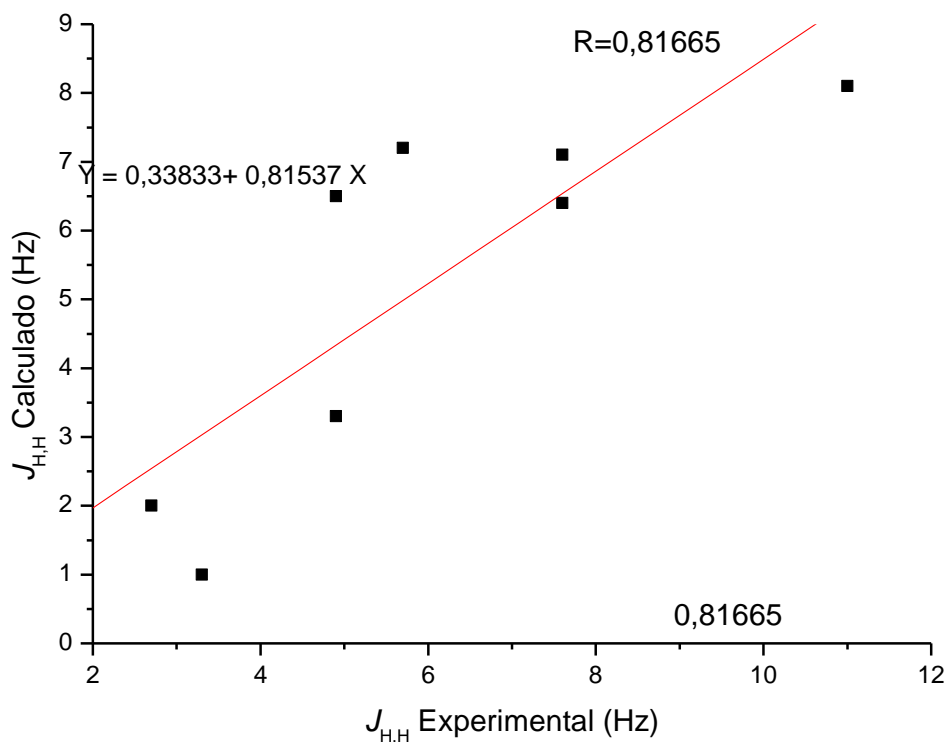


Figura 51. Gráfico de constante de acoplamento, J , sem efeito do solvente para o composto **2**.

Para esses cálculos o teste de hipótese apresentou $p=1,337\%$, o que significa que os dados estão correlacionados.

Analisando os valores de SD, MD, R e p , pode-se afirmar que modelo B3LYP/cc-pVTZ apresentou resultados razoáveis para os cálculos de deslocamento químico e constantes de acoplamento.

Os resultados mostram que nenhuma atribuição apresentada na Tabela 6 foi realizada de forma equivocada.

4.1.3 Composto 3

Os espectros 1D e 2D do composto 3 estão apresentados em anexo. A expansão de alguns sinais de hidrogênio está apresentada a seguir.

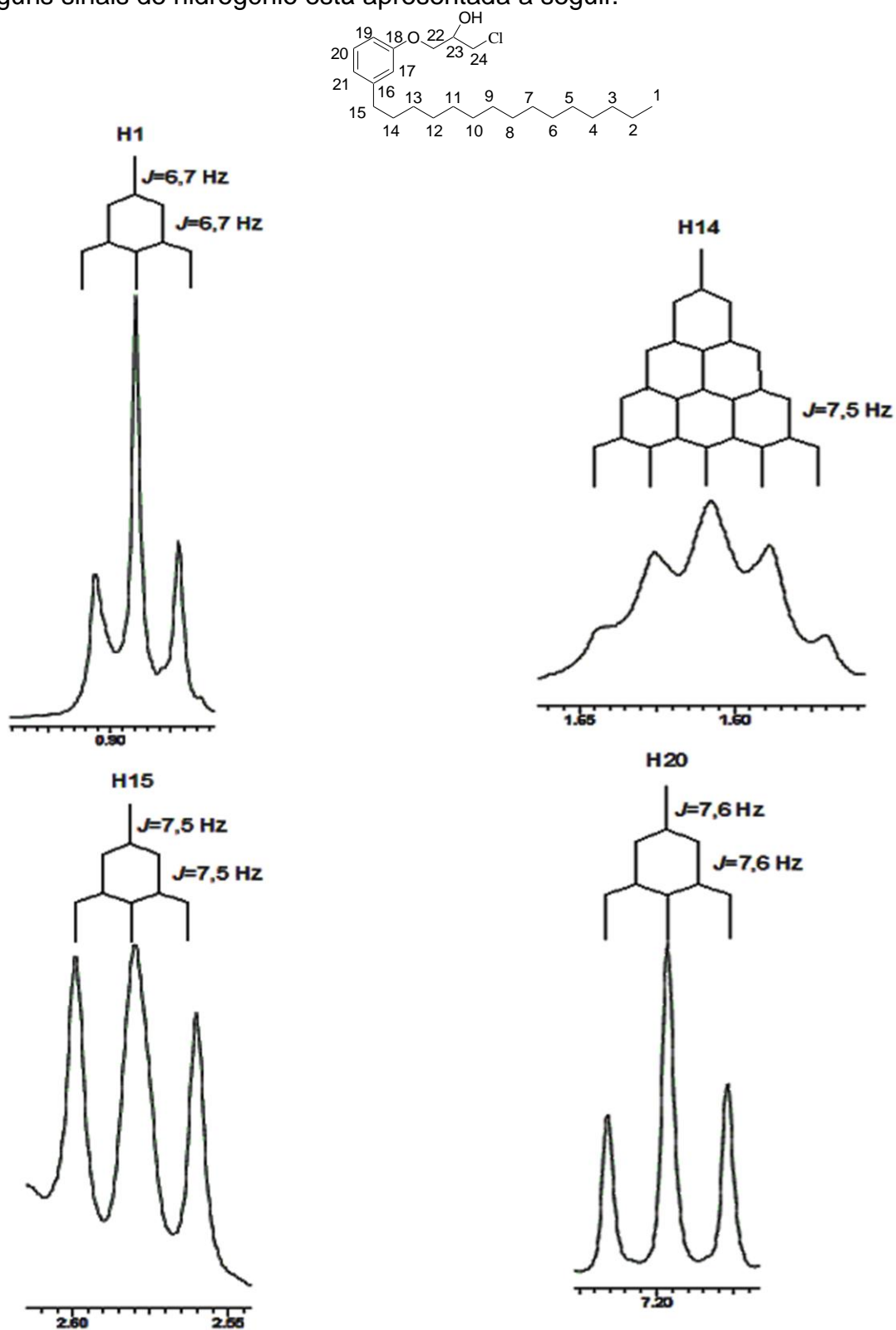


Figura 52. Expansão de alguns sinais de RMN de ¹H do composto 3.

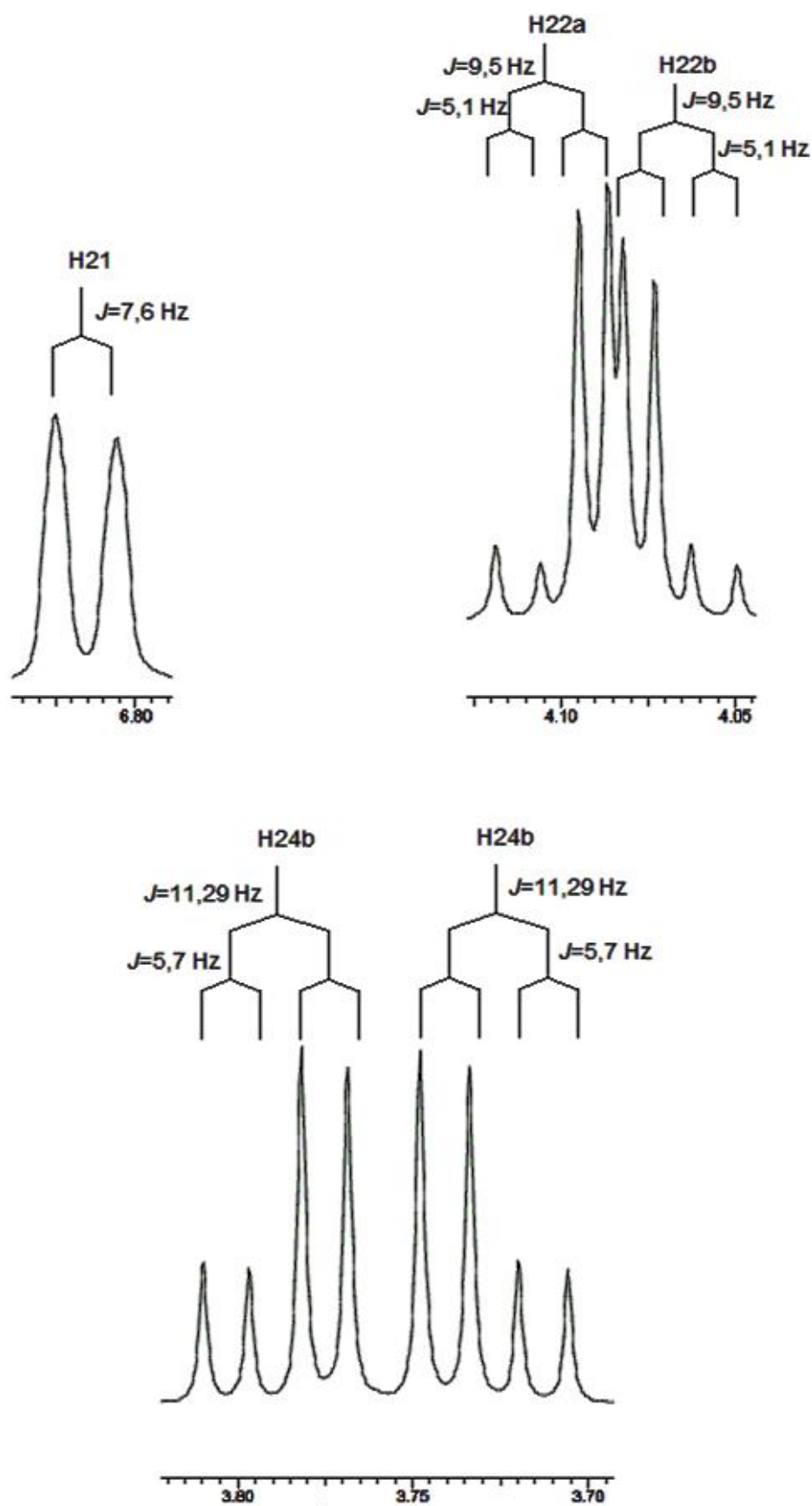
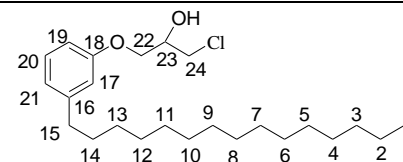


Figura 53. Expansão de alguns sinais de RMN de ^1H do composto 3.

Tabela 11. Deslocamento Químico, δ (ppm), de RMN de ^1H e ^{13}C , multiplicidades e constantes de acoplamento $J(^1\text{H}, ^1\text{H})$ (Hz), e correlações $^1\text{H}-^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}-^1\text{H}$ observadas em gCOSY e gHMBC do composto **3**.

C	$\delta(^{13}\text{C})$	$\delta(^1\text{H})$ (integral relativa)	J (Hz)	Multiplicidade	gCOSY	gHMBC	gNOESY
1	14,1	0,89 (3H)	6,7	t	H ₂	H ₂	H ₂₋₁₃
2-13	31,9 -22,4	1,21 - 1,38(24H)	-	m	-	-	H ₁₋₂₄
14	31,4	1,61 (2H)	7,5	q	H ₁₅ , H ₁₃	H ₁₃ , H ₁₅	H ₁₅ , H ₂₋₁₃
15	36,0	2,57 (2H)	7,5	t	H ₁₄	H ₁₃ , H ₁₄ , H ₁₇ , H ₂₁	H ₂₋₁₃ , H ₁₄
16	144,9	-	-	-	-	H ₁₄ , H ₁₅ , H ₁₇ , H ₂₀	-
17	114,8	6,73 (1H)	-	m	-	H ₁₅ , H ₁₉ , H ₂₁	H ₂₀ , H ₂₁ , H _{22a} , H _{22b} , H ₂₋₁₃
18	158,2	-	-	-	-	H ₁₇ , H ₁₉ , H ₂₀ , H ₂₂ , H ₂₃	-
19	111,5	6,73 (1H)	-	m	H ₂₀	H ₁₇ , H ₂₁	H ₂₀ , H ₂₁ , H _{22a} , H _{22b} , H ₂₋₁₃
20	129,3	7,20 (1H)	7,6	t	H ₁₉ , H ₂₁	H ₂₁	H ₁₇ , H ₁₉ , H ₂₁ , H ₂₋₁₃
21	121,6	6,82 (1H)	7,6	d	H ₂₀	H ₁₅ , H ₁₇ , H ₁₉	H ₁₇ , H ₁₉ , H ₂₀ , H ₂₋₁₃
22	66,4	4,10 (1H)	5,1; 9,5	dd	H _{22b} , H ₂₃	H _{24a} , H _{24b}	H ₁₇ , H ₁₉ , H _{22b} , H ₂₋₁₃
		4,07 (1H)	5,1; 9,5	dd	H _{22a} , H ₂₃		
23	69,9	4,21 (1H)	-	m	H _{22a} , H _{22b} , H _{24a} , H _{24b}	H ₂₂ , H _{24a} , H _{24b}	H _{24a} , H _{24b} , H ₂₋₁₃
24	46,0	3,79 (1H)	5,7; 11,2	dd	H ₂₃ ; H _{24b}	H ₂₂	H _{24b} , H ₂₃ , H ₂₋₁₃
		3,73 (1H)	5,7; 11,2	dd	H ₂₃ ; H _{24a}		



Para o composto **3** os sinais em 4,3 - 3,6 ppm são referentes aos hidrogênios desblindados pelo efeito indutivo dos átomos eletronegativos. Neste, os hidrogênios do grupo metilênico 22 ficam ligeiramente sobrepostos. Os hidrogênios metilênicos 24 aparecem em 3,79 e 3,73 como dois duplo dubletos (Figura 54) pois são hidrogênios diastereotópicos. Ambos possuem $J=11,2$ Hz (proveniente do acoplamento geminal) e $J=5,7$ Hz proveniente do acoplamento com H_{23} .

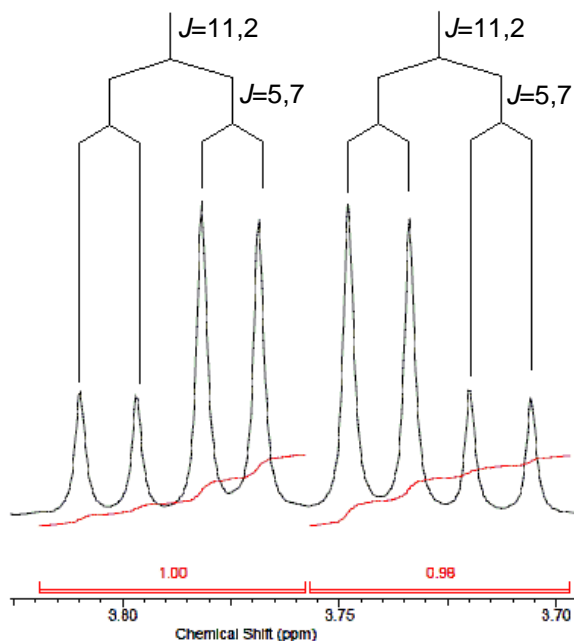


Figura 54. Ampliação do sinal de RMN de ^1H de H_{24a} e H_{24b} do composto **3**.

Esses dados experimentais foram comparados com os dados teóricos obtidos por meio dos cálculos. Os resultados dos cálculos considerando e desconsiderando o efeito do solvente para deslocamento químico de RMN de ^{13}C estão apresentados na Tabela 12 a seguir.

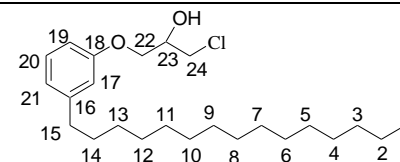
Tabela 12. Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm) experimental e calculado com e sem efeito do solvente para o composto **3**.

$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)							
Carbono	Experimental	Calculado com solvente	$\Delta\delta^*$	Carbono	Experimental	Calculado sem solvente	$\Delta\delta^*$
14	31,4	22,2	9,2	14	31,4	21,9	9,5
15	36,0	35,9	0,1	15	36,0	35,7	0,3
16	144,9	156,9	12,0	16	144,9	156,0	11,1
17	114,8	117,9	3,1	17	114,8	117,1	2,3
18	158,2	167,6	9,4	18	158,2	167,0	8,8
19	111,5	117,5	6,0	19	111,5	117,1	5,6
20	129,3	136,8	7,5	20	129,3	136,3	7,0
21	121,6	127,2	5,6	21	121,6	126,8	5,2
22	66,4	75,4	9,0	22	66,4	75,1	8,7
23	69,9	75,5	5,6	23	69,9	75,2	5,3
24	46,0	51,6	5,6	24	46,0	51,1	5,1
SD**			3,1	SD**			3,0
MD***			6,7	MD***			6,3

$$*\Delta\delta = |\delta_{\text{TEOR.}} - \delta_{\text{EXP}}|$$

** SD = Desvio padrão

*** MD = Desvio Médio ($(\sum\Delta\delta)/n$, $n = n^{\circ}$ de medidas)



A partir de dados dos cálculos computacionais da Tabela 12, foram gerados os gráficos (Figura 55 e Figura 56) a seguir.

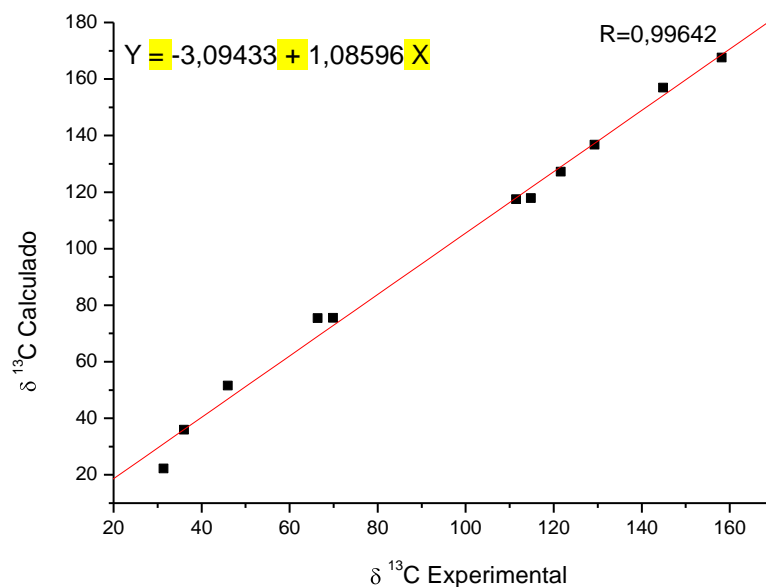


Figura 55. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C com efeito do solvente (clorofórmio) para o composto 3.

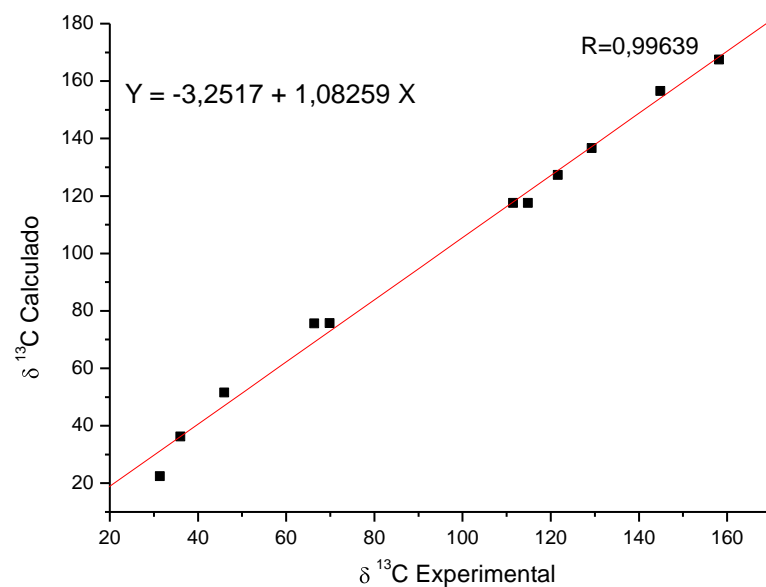


Figura 56. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C sem efeito do solvente para o composto 3.

Foram comparados também os deslocamentos químicos teóricos e experimentais de RMN de ^1H com e sem efeito do solvente, exibidos na Tabela 13.

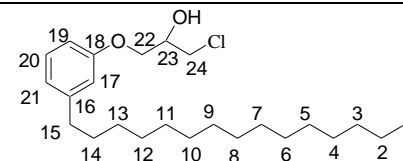
Tabela 13. Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) experimental e calculado com e sem efeito do solvente para o composto **3**.

$\delta \text{ } ^1\text{H}$ (ppm)							
Carbono	Experimental	Calculado com solvente	$\Delta\delta^*$	Carbono	Experimental	Calculado sem solvente	$\Delta\delta^*$
14	1,61	1,18	0,43	14	1,61	1,17	0,44
15	2,57	2,63	0,06	15	2,57	2,58	0,01
17	6,73	6,93	0,20	17	6,73	6,82	0,09
19	6,73	6,94	0,21	19	6,73	6,86	0,13
20	7,20	7,45	0,25	20	7,20	7,36	0,16
21	6,82	7,05	0,23	21	6,82	6,96	0,14
22a	4,10	4,42	0,32	22a	4,10	4,41	0,31
22b	4,07	3,50	0,57	22b	4,07	3,38	0,69
23	4,21	4,12	0,09	23	4,21	4,09	0,12
24a	3,79	3,82	0,03	24a	3,79	3,76	0,03
24b	3,73	3,36	0,37	24b	3,73	3,24	0,49
SD**			0,16	SD**			0,21
MD***			0,25	MD***			0,24

$$*\Delta\delta = |\delta_{\text{TEOR.}} - \delta_{\text{EXP}}|$$

** SD = Desvio padrão

*** MD = Desvio Médio ($(\sum\Delta\delta)/n$, $n = n^{\circ}$ de medidas)



Para melhor visualização e interpretação dos resultados, foram plotados gráficos correlacionando os valores experimentais e teóricos de deslocamento químico de ^1H com e sem solvente (Figura 57 e Figura 58 respectivamente).

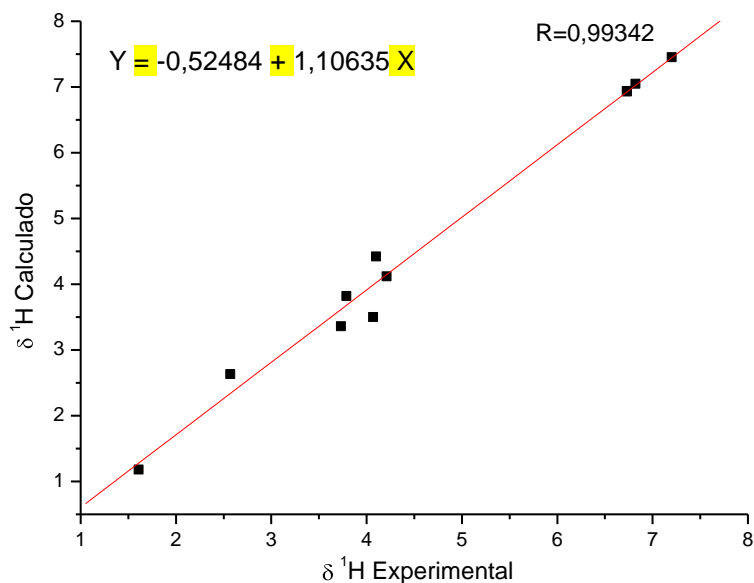


Figura 57. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^1H com efeito do solvente (clorofórmio) para o composto **3**.

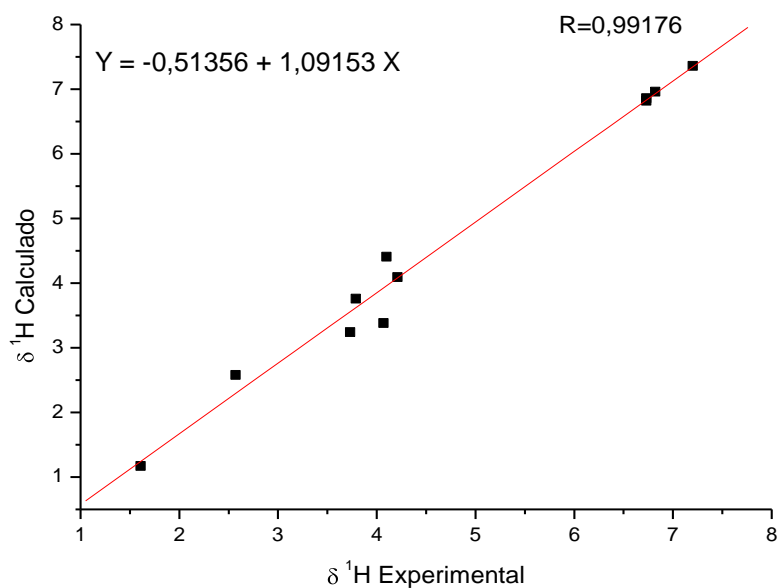


Figura 58. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^1H com efeito do solvente para o composto **3**.

Um resumo com os dados da análise estatística (desvio padrão, desvio médio e coeficiente de correlação linear) de δ de RMN de ^{13}C e de ^1H do composto **3** está

apontado na Tabela 14.

Tabela 14. Resumo da análise estatística para deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C e de ^1H com e sem efeito do solvente para o composto **3**.

	$\delta^{13}\text{C}$		$\delta^1\text{H}$	
Com solvente	SD	3,1	SD	0,16
	MD	6,7	MD	0,25
	R	0,99642	R	0,99342
Sem solvente	SD	3,0	SD	0,21
	MD	6,3	MD	0,24
	R	0,99639	R	0,99176

Para melhor visualizar diferença ($\Delta\delta$) entre os valores teórico e experimental para deslocamento químico de RMN de ^{13}C (a) e de ^1H (b) do composto **3** com e sem efeito do solvente no cálculo de tensor de blindagem foram plotados gráficos (Figura 59).

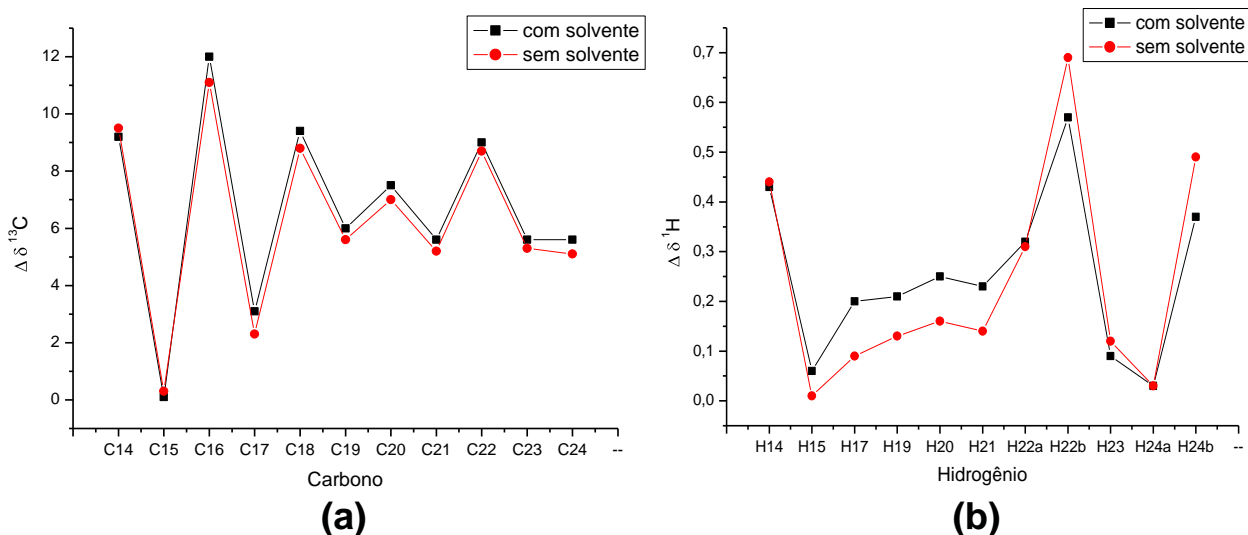


Figura 59. Gráfico de comparação dos valores de $\Delta\delta$ de ^{13}C (a) e de $\Delta\delta$ de ^1H (b) com e sem efeito do solvente para o composto **3**.

Tabela 14 e a Figura 59 mostram que os resultados para o composto **3** foram, novamente, muito similares quando compara-se os cálculos com e sem efeito do solvente.

Para δ de ^{13}C os valores de SD e MD foram menores para o cálculo sem efeito do solvente (SD=3,0; MD=6,3 sem solvente e SD=3,1; MD=6,7 com solvente).

Ao passo que para δ de ^1H os valores de SD e R foram melhores para o cálculo com efeito do solvente (SD=0,16; R=0,99342 com solvente e SD=0,21; R=0,99176 sem solvente).

Os hidrogênios 22a e 22b e os hidrogênios 24a e 24b foram diferenciados com os resultados dos cálculos. A atribuição foi realizada baseada no fato que, pelas estruturas otimizadas, o H22a e o H24a estão mais próximos espacialmente do átomo de cloro que H22b e H24b e, portanto, apresentam deslocamentos químicos um pouco maiores.

Todos os dados de deslocamento químico apresentaram $p=1,337\%$ indicando alta correlação entre os dados teóricos e experimentais.

A comparação entre dados teóricos e experimentais também foi feita para a constante de acoplamento. Os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 15.

Tabela 15. Valores de J_{HH} (contato de Fermi) teóricos e experimentais (Hz) para o composto **3**.

Acoplamento	J (Hz)		
	Experimental	Calculado	ΔJ^*
$J_{H19,H20}$	7,6	7,0	0,6
$J_{H20,H21}$	7,6	6,4	1,2
$J_{H22a,H22b}$	9,5	6,2	3,3
$J_{H22a,H23}$	5,1	2,2	2,9
$J_{H22b,H23}$	5,1	8,9	3,8
$J_{H23,H24a}$	5,7	4,0	1,7
$J_{H23,H24b}$	5,7	10,1	4,4
$J_{H24a,H24b}$	11,2	9,5	1,7
SD**			1,3
MD***			2,5

* $\Delta J = |J_{Teor.} - J_{Expt.}|$

** SD= Desvio padrão

*** MD= Desvio médio ($(\sum \Delta J)/n$, $n = n.^o$ de medidas).

Também foi plotado o gráfico de correlação entre os valores de constante de acoplamento teóricos e experimentais, apresentado na Figura 60.

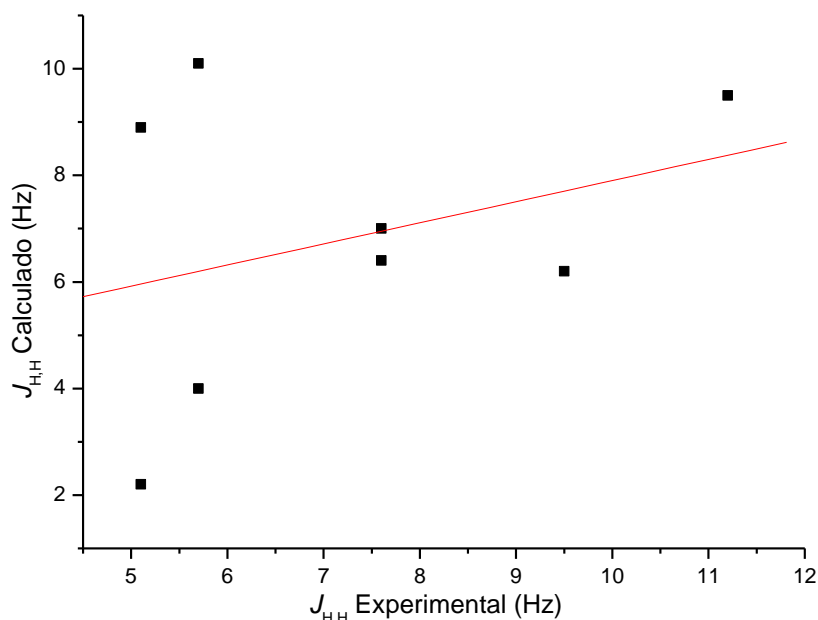


Figura 60. Gráfico de constante de acoplamento, J , sem efeito do solvente para o composto **3**.

O teste de hipótese apresentou $p = 43,33\%$. Esses resultados indicam que o modelo B3LYP/cc-pVTZ não apresentou resultados muito bons para constante de acoplamento do composto **3**. Para obter melhores resultados, uma alternativa poderia ser realizar os cálculos de J considerando o efeito do solvente.

O mesmo modelo apresentou bons resultados para o deslocamento químico de RMN de ^1H e de ^{13}C , mostrando que as atribuições experimentais foram feitas de forma correta.

4.2 Alcalóides Isoquinolínicos (Homolicorinas)

O sistema de numeração utilizado para esses alcaloides segue o proposto por Ghosal; Saini; Razdan (1985)¹⁴¹ (não segue regras da IUPAC) pois facilita o estudo e comparação das diferentes estruturas de alcaloides.

Essas três homolicorinas em estudo apresentam substituição (por hidroxila ou metoxila) no carbono 2. A literatura normalmente relata que esses substituintes se encontram α orientados. Porém essa posição, em muitos casos, não pode ser facilmente constatada pelos espectros de RMN. Então, esse trabalho também tem como objetivo tentar determinar a estereoquímica dessa substituição (no C2) através da utilização cálculos teóricos de tensores blindagem de RMN.

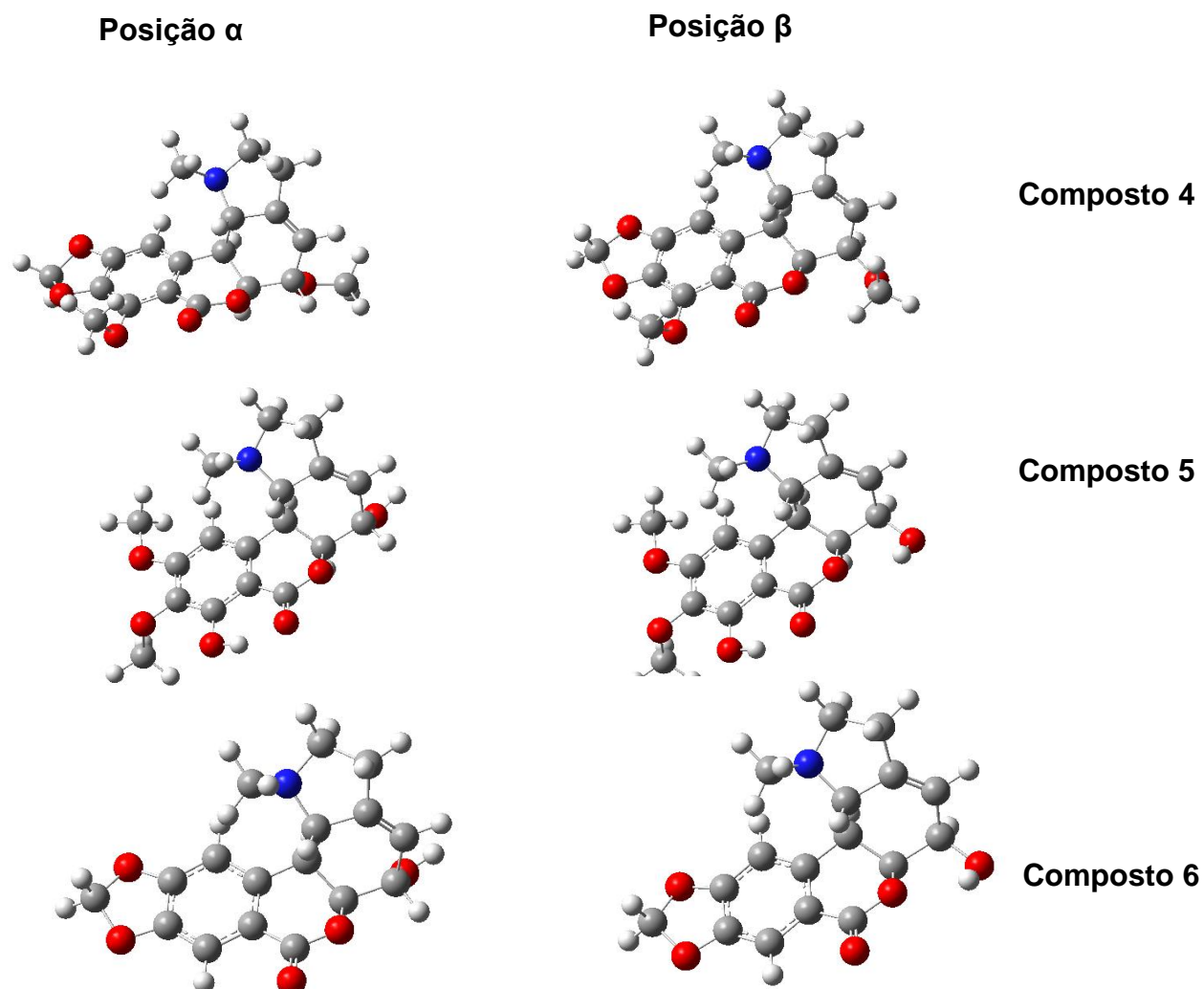
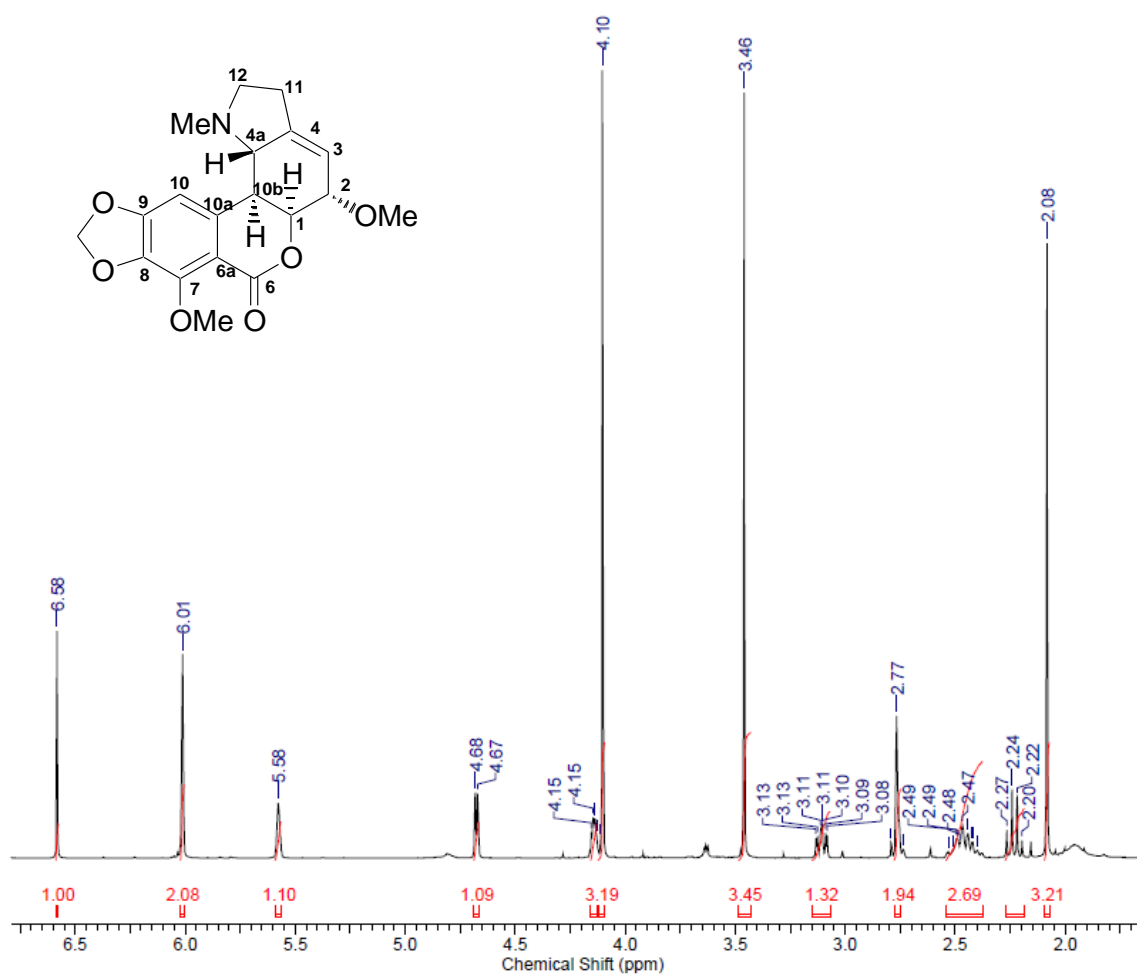


Figura 61. Estruturas tridimensionais das homolicorinas (Compostos 4 - 6) com substituinte em α e em β .

4.2.1 Composto 4

Os espectros 1D (^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$) e 2D (gCOSY, gHSQC, gHMBC e gNOESY), assim como as expansões de alguns sinais de ^1H do composto **4** (2-O-metilcandimina) são apresentados a seguir.



Frequency (MHz)	399.73	Nucleus	^1H	Number of Transients	64
Original Points Count	24576	Points Count	32768	Pulse Sequence	s2pul
Solvent	CHLOROFORM-D			Sweep Width (Hz)	6410.26
Temperature (degree C)	25.000				

Figura 62. Espectro de RMN de ^1H do composto **4**.

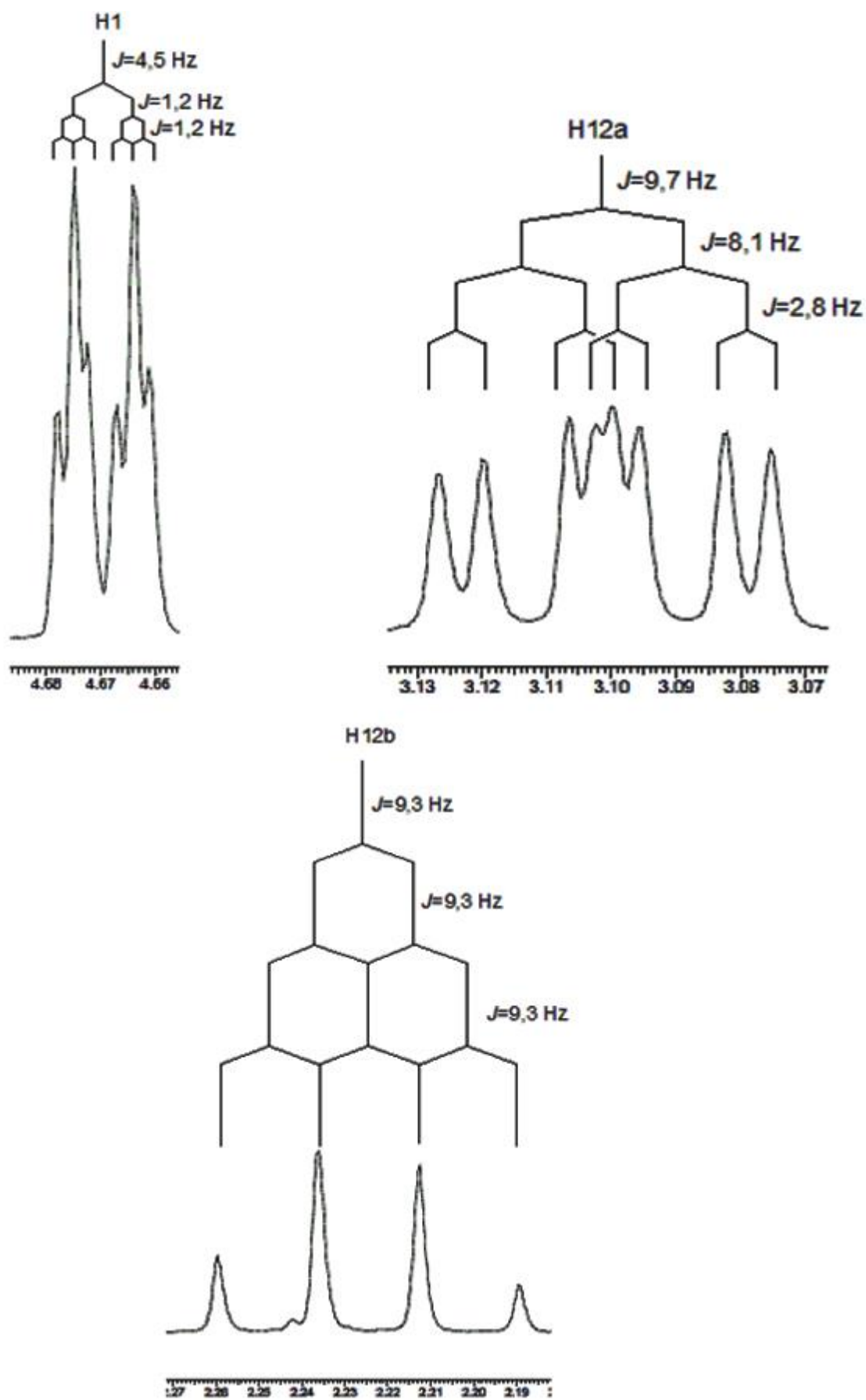
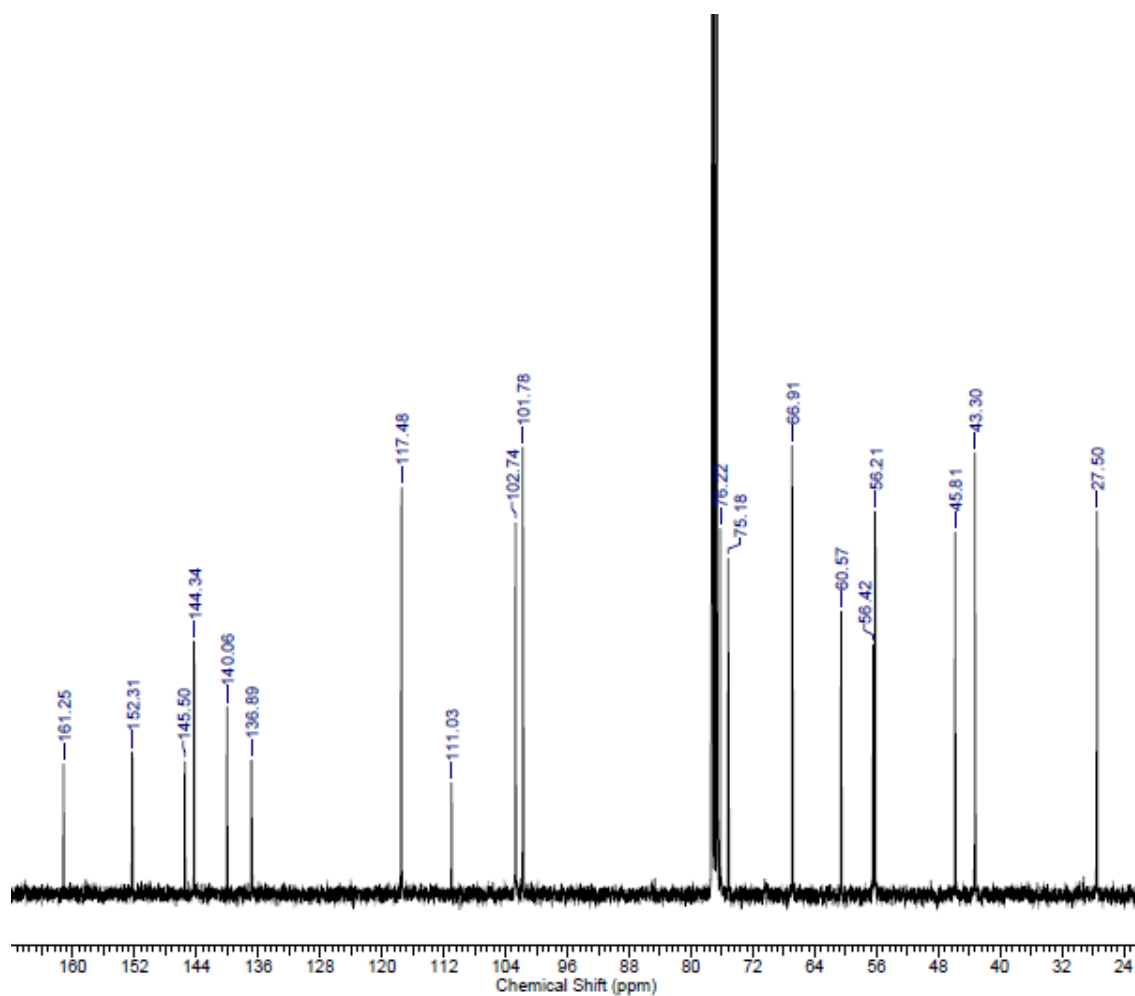


Figura 63. Expansão de alguns sinais de RMN de ^1H do composto 4.



Frequency (MHz)	100.52	Nucleus	^{13}C	Number of Transients	2000
Original Points Count	32768	Points Count	32768	Pulse Sequence	s2pul
Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	25000.00		
Temperature (degree C)	25.000				

Figura 64. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 4.

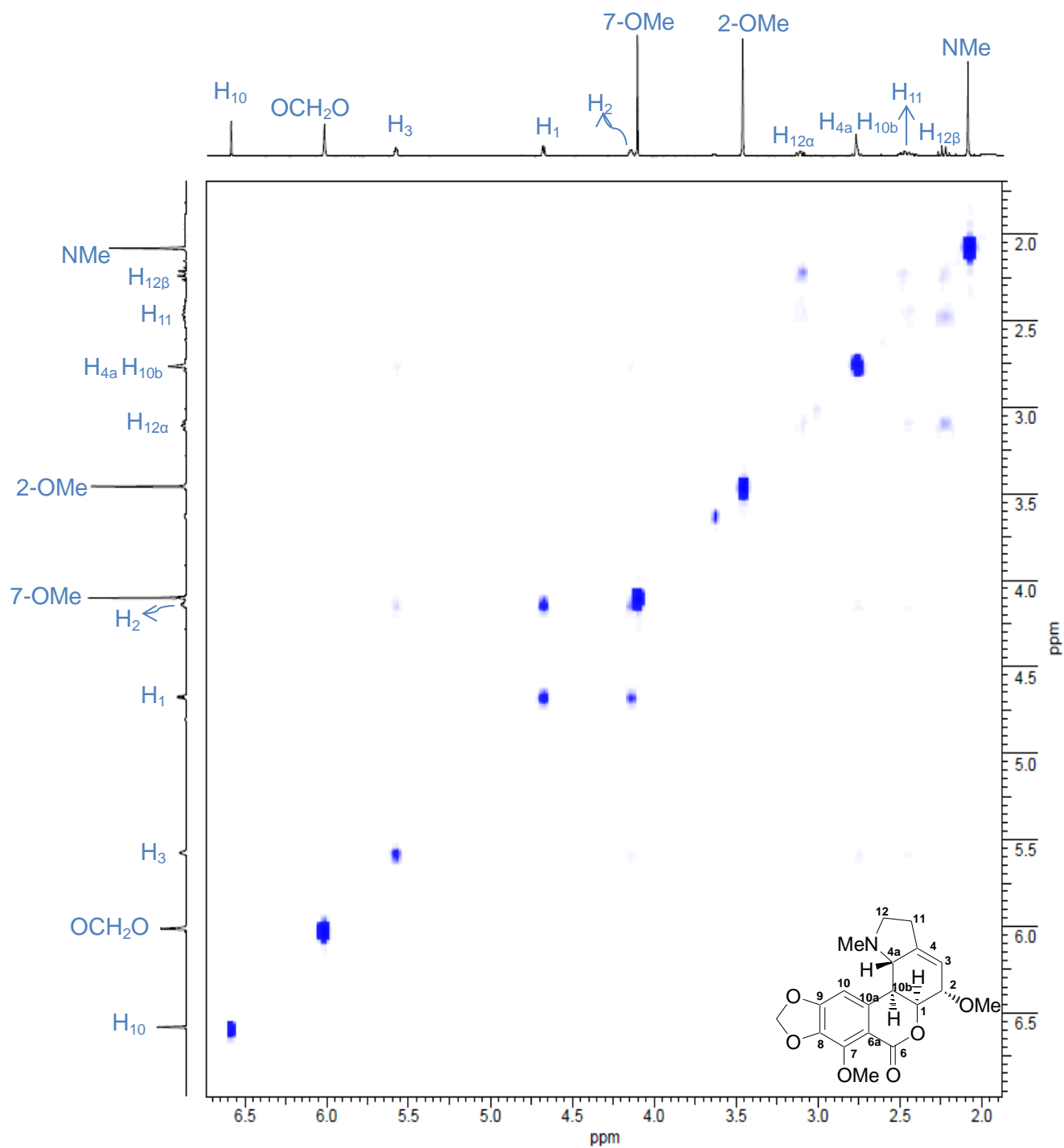


Figura 65. Mapa de correlação de RMN 2D (^1H , ^1H -gCOSY) do composto 4.

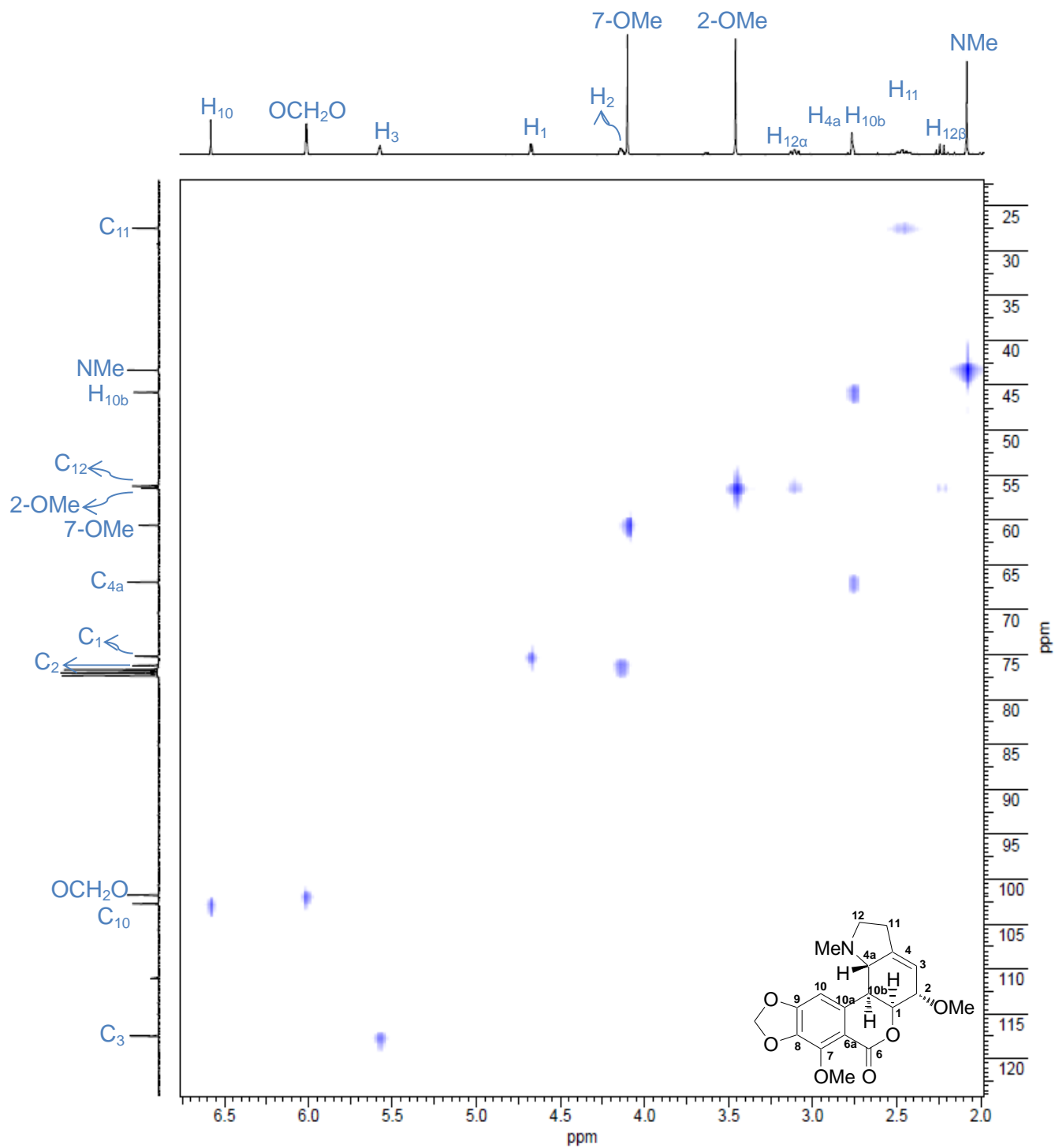


Figura 66. Mapa de correlação de RMN 2D (^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -gHSQC) do composto 4.

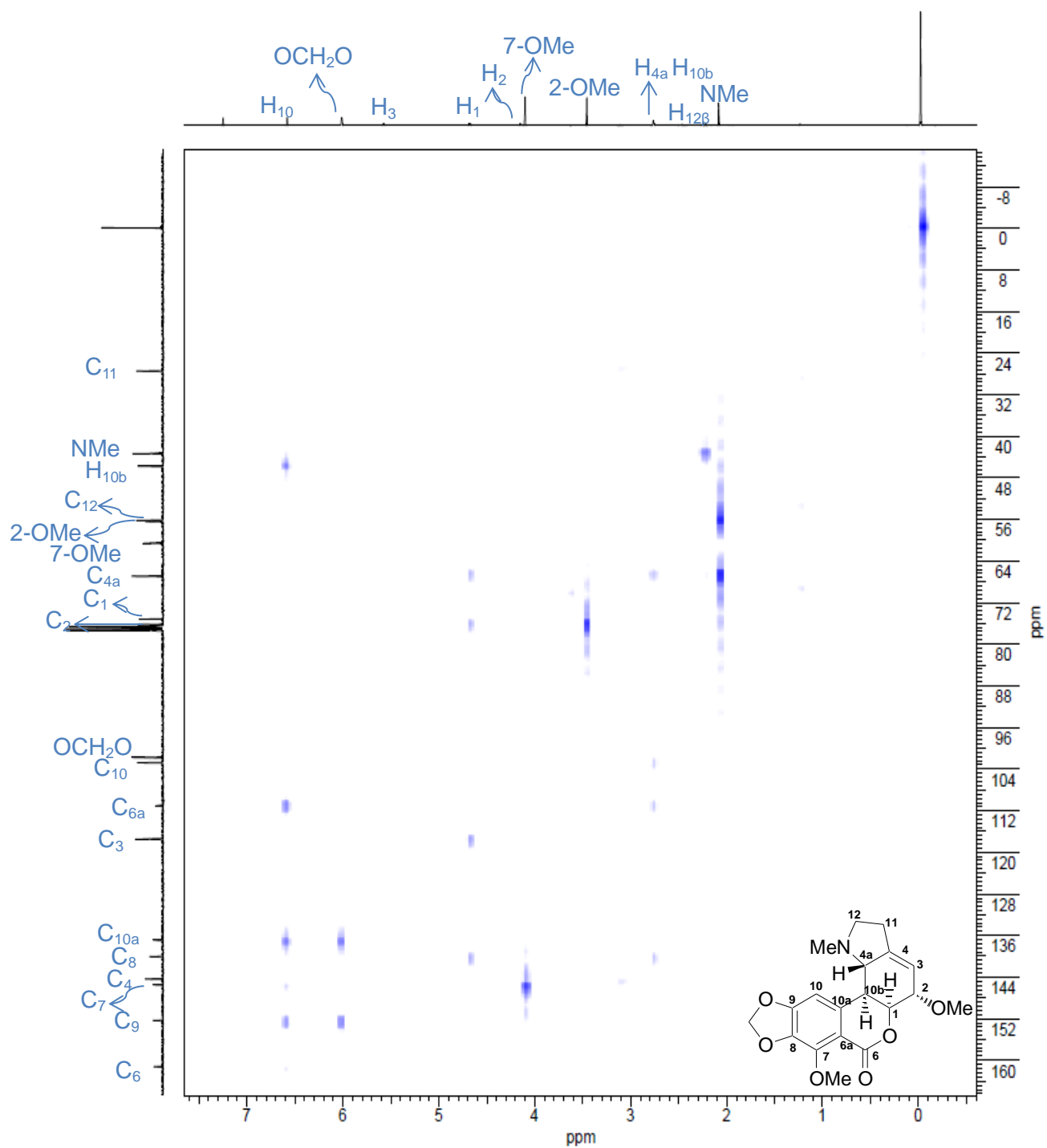


Figura 67. Mapa de correlação de RMN 2D (^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -gHMBC) do composto 4.

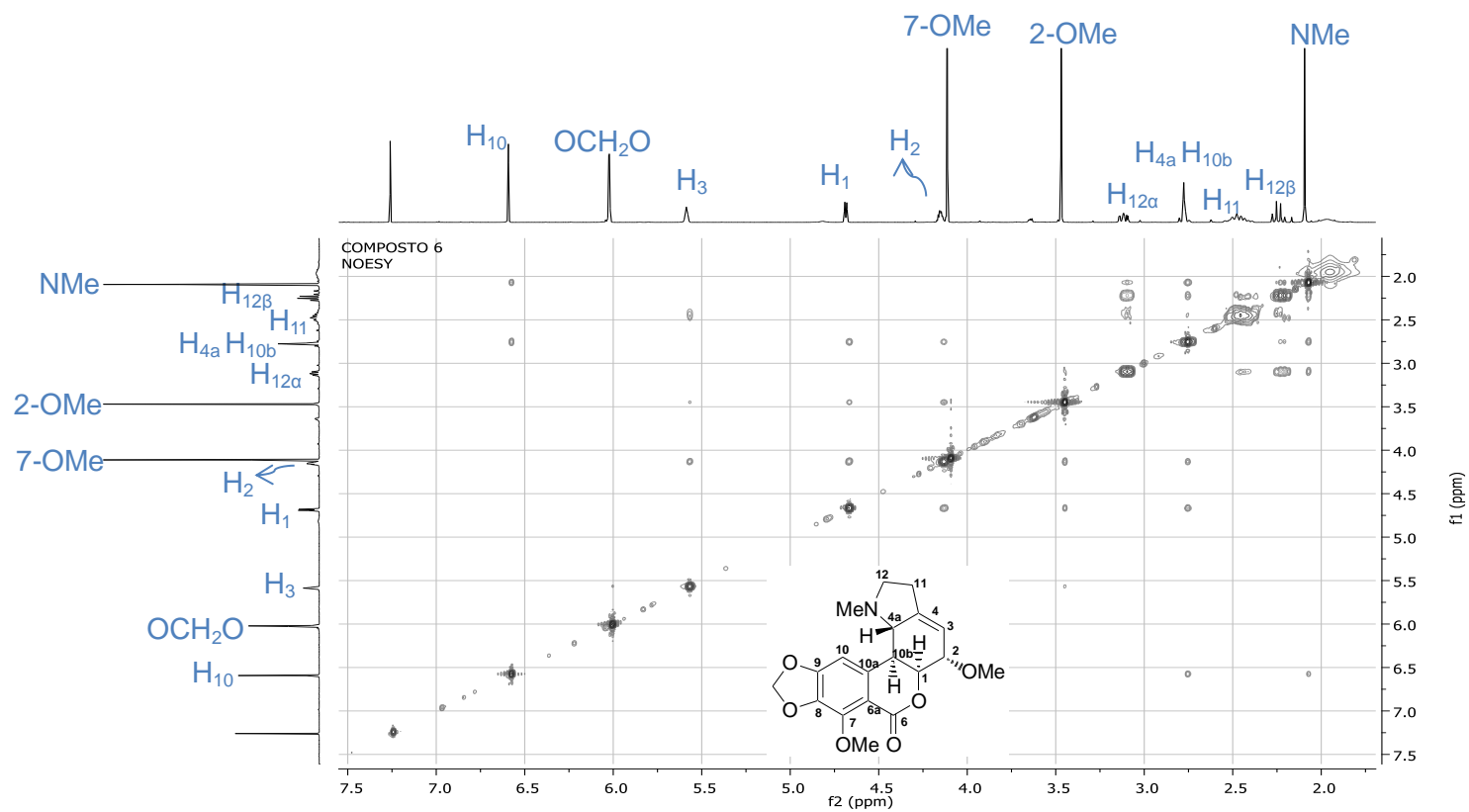


Figura 68. Mapa de correlação de RMN 2D (^1H , ^1H -gNOESY) do composto 4.

A atribuição experimental dos sinais de RMN de ^{13}C e ^1H do composto 4 está apresentada na Tabela 16.

Tabela 16. Deslocamento Químico, δ (ppm), de RMN de ^1H e ^{13}C , multiplicidades e constantes de acoplamento $J(^1\text{H}, ^1\text{H})$ (Hz), e correlações $^1\text{H}-^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}-^1\text{H}$ em gCOSY e gHMBC do composto **4**.

C	$\delta(^{13}\text{C})$	$\delta(^1\text{H})$	J (Hz)	Multiplicidade	gCOSY	gHMBC	gNOESY
1	75,3	4,69 (1H)	4,5; 1,2	dt	H ₂ , H ₃ , H _{10b}	H ₃	H ₂ , H _{10b} , 2-OMe
2	76,3	4,15 (1H)	-	m	H ₁ , H ₃ , H _{4a}	H ₃ , 2-OMe	H ₁ , H ₃ , H _{10b} , 2-OMe
3	117,3	5,59 (1H)	-	m	H ₁ , H ₂ , H ₃ , H _{4a} , H ₁₁	H ₁ , H ₁₁	H ₂ , H ₁₁
4	144,5	-	-	-	-	H ₁ , H ₂ , H _{10b} , H ₁₁ , H _{12α} , H _{12β}	-
4a	67,0	2,78 (1H)	-	m	H ₂ , H ₃	H ₁ , H ₃ , H _{10b} , H _{12α} , NMe	H ₂ , H ₃ , H ₁₁ , H _{12β} , NCH ₃
6	161,4	-	-	-	-	H ₁₀	-
6a	111,1	-	-	-	-	H ₁₀ , H _{10b}	-
7	145,6	-	-	-	-	H ₁₀	-
8	137,0	-	-	-	-	H ₁₀ , OCH ₂ O	-
9	152,4	-	-	-	-	H ₁₀ , OCH ₂ O	-
10	102,9	6,59(1H)	-	sl	H _{10b}	H _{10b}	H _{10b} , NCH ₃
10a	140,2	-	-	-	-	H ₁	-
10b	45,9	2,78 (1H)	-	m	H ₁ , H ₁₀	H ₁₀	H ₁ , H ₁₀
11	27,6	2,40-2,55 (2H)	-	m	H ₂ , H ₃ , H _{4a} , H _{12α} , H _{12β}	H ₃ , H _{12α} , H _{12β}	H ₃ , H _{12α} , H _{12β}
12	56,3	12 α -3,12 (1H)	9,7; 8,1; 2,8	ddd	H ₁₁ , H _{12β}	H ₁₁ , NMe	H ₁₁ , H _{12β} , NCH ₃
		12 β - 2,25 (1H)	9,3	q	H ₁₁ , H _{12α}		H ₁₁ , H _{12α} , NCH ₃
2-OMe	56, 5	3,47 (3H)	-	s	-	-	H ₁ , H ₂ , H ₃
7-OMe	60,7	4,11 (3H)	-	s	-	-	OCH ₂ O
OCH₂O	101,9	6,02 (2H)	-	sl	-	-	7-OMe
NMe	43,4	2,09 3H)	-	sl	-	H _{4a} , H _{12β}	H _{4a} , H ₁₀ , H _{12α} , H _{12β}

Para a 2-O-metilcandimina o espectro de RMN de ^1H evidencia a presença de apenas um hidrogênio aromático, sugerindo uma substituição no anel aromático por uma metoxila na posição 7 ou 10 do composto. Para confirmar a posição do substituinte em questão foram analisados os espectros de gNOESY (Figura 68, página 107) e gCOSY (Figura 65, página 104).

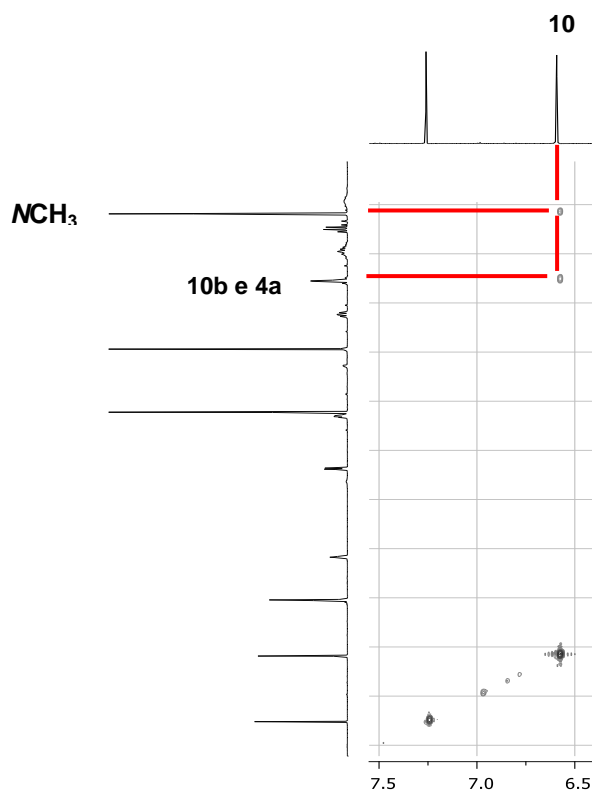


Figura 69. Ampliação do espectro de gNOESY do composto **4** (2-O-metilcandimina).

A ampliação do espectro de gNOESY ^1H - ^1H (Figura 69) exibe a correlação do hidrogênio aromático tanto com o grupo NCH_3 em 2,09 ppm, quanto com o hidrogênio da posição 10b em aproximadamente 2,78 ppm, o que leva à indicação de que a posição não substituída no anel aromático é a posição 10. Pela ampliação do espectro de gCOSY (Figura 70) confirma-se a constatação através do acoplamento explícito entre os hidrogênios 10 e 10b.

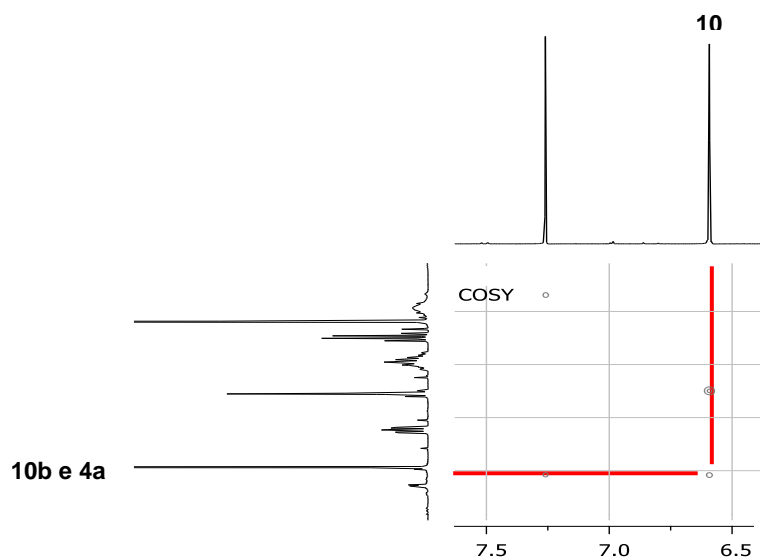


Figura 70. Ampliação do espectro de gCOSY do composto **4** (2-*O*-metilcandimina).

Os valores encontrados nas atribuições experimentais foram comparados com os valores teóricos do composto **4** com a metoxila nas posições α e β por meio de tabelas e gráficos mostrados a seguir.

Para a 2-*O*-metilcandimina com a metoxila na posição α foram selecionados dois confôrmeros. Já para a 2-*O*-metilcandimina com a metoxila na posição β foram selecionados quatro confôrmeros. Os valores de energia (em Hartrees) de cada confôrmero estão apresentados na Tabela 17.

Tabela 17. Energia dos confôrmeros selecionados em Hartrees - Rotina 1.

	OMe α	OMe β
Com Solvente	-1.243,12559	-1.243,12183
		-1.243,12298
	-1.243,12186	-1.243,11835
		-1.243,12052
Sem Solvente	-1.243,114910	-1.243,109250
		-1.243,104838
	-1.243,110424	-1.243,111228
		-1.243,109893

Os valores apresentados nas Tabelas a seguir são provenientes da média ponderada considerando a população desses confôrmeros.

Tabela 18. Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm) experimental e calculado com efeito do solvente (clorofórmio) para o composto **4** (2-O-metilcandimina) com OMe na posição α e com OMe na posição β - Rotina 1.

$\delta^{13}\text{C}$ (ppm) Com Solvente					
Carbono	Experimental	Calculado OMe α	$\Delta\delta^*$ OMe α	Calculado OMe β	$\Delta\delta^*$ OMe β
1	75,3	85,0	9,7	80,2	4,9
2	76,3	80,0	3,7	82,6	6,3
3	117,3	121,9	4,6	125,4	8,1
4	144,5	163,0	18,5	159,3	14,8
4a	67,0	73,0	6,0	72,7	5,7
6	161,4	169,9	8,5	170,3	8,9
6a	111,1	120,2	9,1	120,3	9,2
7	145,6	155,5	9,9	155,5	9,9
8	137,0	148,9	11,9	149,2	12,2
9	152,4	161,3	8,9	161,7	9,3
10	102,9	110,8	7,9	110,7	7,8
10a	140,2	150,4	10,2	149,7	9,5
10b	45,9	45,6	0,3	50,6	4,7
11	27,6	34,1	6,5	33,7	6,1
12	56,3	59,2	2,9	59,0	2,7
2-OMe	56,5	58,3	1,8	58,4	1,90
7-OMe	60,7	62,9	2,2	62,9	2,22
OCH₂O	101,9	107,9	6,0	107,9	6,02
MMe	43,4	49,0	5,6	48,9	5,49
SD**			4,1		3,2
MD***			7,1		7,1

* $\Delta\delta = |\delta_{\text{TEOR.}} - \delta_{\text{EXP}}|$

** SD = Desvio padrão

*** MD = Desvio Médio ($(\sum\Delta\delta)/n$, $n = n^{\circ}$ de medidas)

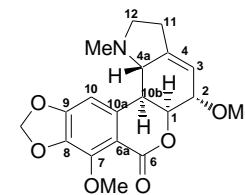


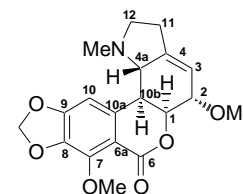
Tabela 19. Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm) experimental e calculado sem efeito do solvente para o composto **4** (2-O-metilcandimina) com OMe na posição α e com OMe na posição β - Rotina 1.

δ ^{13}C (ppm) Sem Solvente					
Carbono	Experimental	Calculado OMe α	$\Delta\delta^*$ OMe α	Calculado OMe β	$\Delta\delta^*$ OMe β
1	75,3	84,0	8,7	82,9	7,6
2	76,3	79,8	3,5	83,4	7,1
3	117,3	121,8	4,5	126,0	8,7
4	144,5	161,8	17,3	155,7	11,2
4a	67,0	72,7	5,7	73,1	6,1
6	161,4	167,4	6,0	167,9	6,5
6a	111,1	120,7	9,6	121,0	9,9
7	145,6	155,9	10,3	156,3	10,7
8	137,0	148,3	11,3	148,2	11,2
9	152,4	159,9	7,5	159,7	7,3
10	102,9	109,6	6,7	108,0	5,1
10a	140,2	149,0	8,8	148,2	8,0
10b	45,9	45,5	0,4	46,2	0,3
11	27,6	33,6	6,0	31,7	4,1
12	56,3	59,1	2,8	59,2	2,9
2-OMe	56,5	57,8	1,3	41,9	1,5
7-OMe	60,7	62,2	1,5	106,6	4,7
OCH₂O	101,9	107,2	5,3	62,9	2,2
NMe	43,4	48,9	5,5	59,0	2,5
SD**			3,9		3,3
MD***			6,5		6,2

* $\Delta\delta = |\delta_{\text{TEOR.}} - \delta_{\text{EXP}}|$

** SD = Desvio padrão

*** MD = Desvio Médio ($(\sum\Delta\delta)/n$, $n = n^{\circ}$ de medidas)



Os valores de fator de correlação linear (R) foram obtidos a partir dos gráficos correlacionando os valores teóricos e experimentais (Figura 71 e Figura 72).

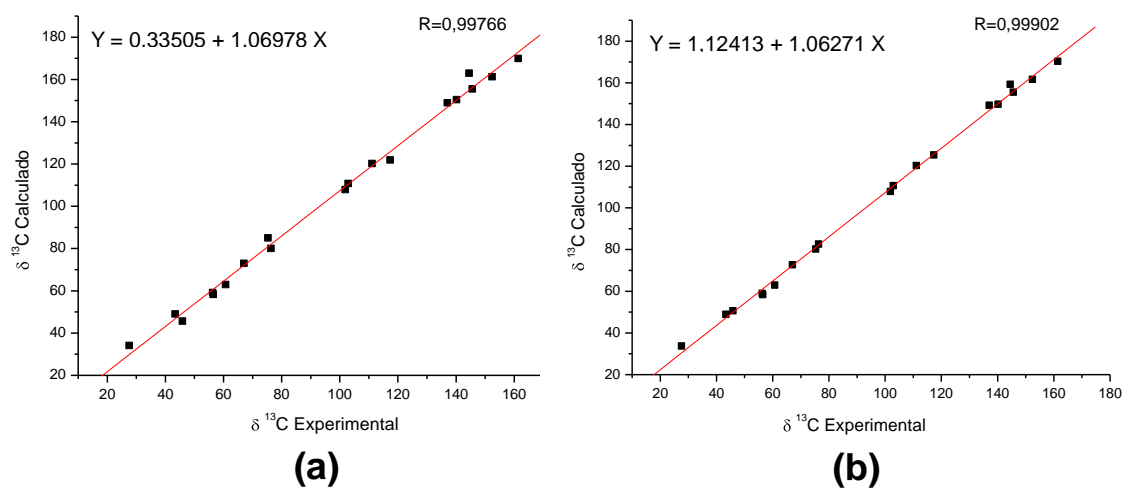


Figura 71. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C com efeito do solvente (clorofórmio) para o composto **4** (2-O-metilcandimina) com OMe em α (a) e com OMe em β (b) - Rotina 1.

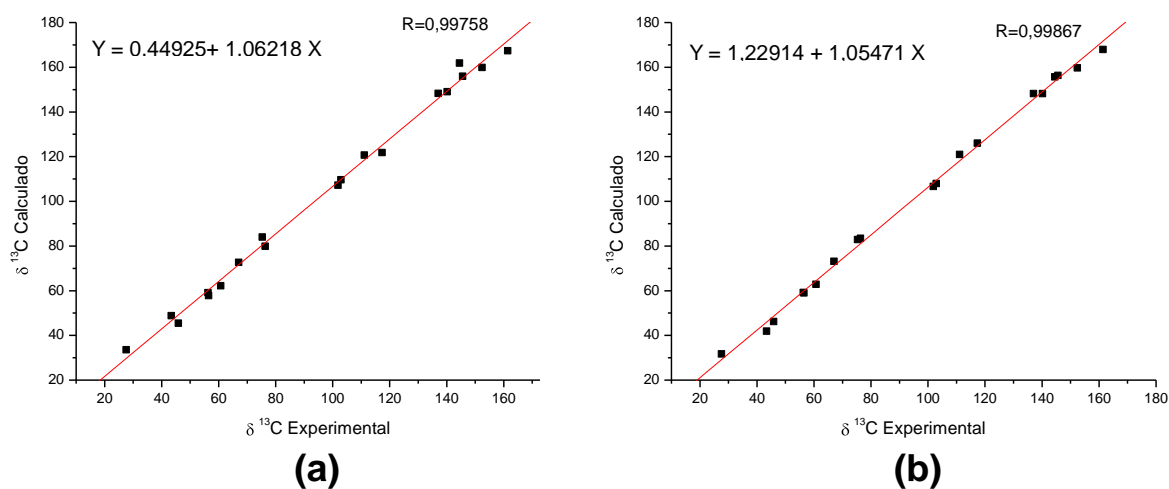


Figura 72. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C sem efeito do solvente para o composto **4** (2-O-metilcandimina) com OMe em α (a) e com OMe em β (b) - Rotina 1.

Para facilitar a visualização dos resultados, os dados da análise estatística (desvio padrão, desvio médio e coeficiente de correlação linear) estão resumidos na Tabela 20.

Tabela 20. Resumo da análise estatística para deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C para o composto **4** (2-O-metilcandimina) com OMe em α e com OMe em β com e sem efeito do solvente - Rotina 1.

	OMe α		OMe β	
Com solvente	SD	4,1	SD	3,2
	MD	7,1	MD	7,1
	R	0,99766	R	0,99902
Sem solvente	SD	3,9	SD	3,3
	MD	6,5	MD	6,2
	R	0,99758	R	0,99867

A Figura 73 apresenta gráficos que permitem observar as diferenças ($\Delta\delta$) entre os valores teórico e experimental para deslocamento químico de RMN de ^{13}C das conformações com OH em α e com a OMe em α e em β considerando o efeito do solvente no cálculo de tensor de blindagem e desconsiderando o efeito do solvente.

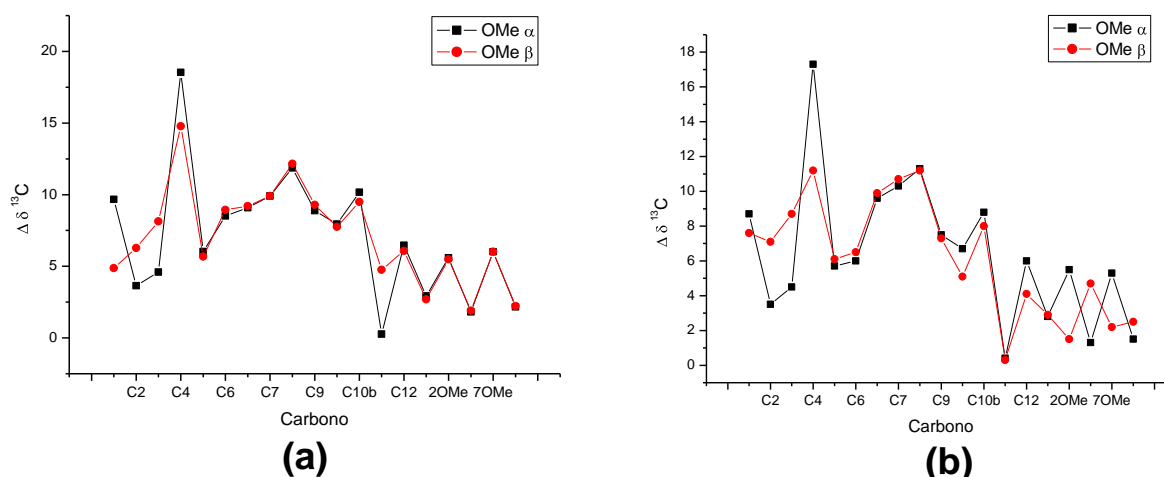


Figura 73. Gráfico de comparação dos valores de $\Delta\delta$ de ^{13}C com OMe em α e com OMe em β com (a) e sem (b) efeito do solvente para o composto **4** (2-O-metilcandimina) - Rotina 1.

Analisando-se os valores de SD, MD e R da Tabela 20 e a Figura 73, nota-se que os resultados foram ligeiramente melhores para os cálculos sem efeito do solvente. A partir dessa observação os valores sem esse efeito foram tomados como referência para as discussões a seguir.

Nesses cálculos, os valores de SD, MD e R foram um pouco melhores para o cálculo com a com OMe β substituído (SD= 3,3; MD=6,2 e R=0,99867) frente ao cálculo com OMe α substituído (SD= 3,9; MD=6,5 e R=0,99578). Essa pequena vantagem pode ser observada na Figura 73(b).

Os resultados de deslocamento químico de RMN de ^1H estão apresentados na Tabela 21 e na Tabela 22

Tabela 21. Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) experimental e calculado com efeito do solvente (clorofórmio) para o composto **4** (2-O-metilcandimina) com OMe na posição α e com OMe na posição β - Rotina 1.

δ ^1H (ppm) Com Solvente					
Hidrogênio	Experimental	Calculado OMe α	$\Delta\delta$ OMe α	Calculado OMe β	$\Delta\delta$ OMe β
1	4,69	4,33	0,36	4,72	0,03
2	4,15	3,76	0,39	4,05	0,10
3	5,59	6,20	0,61	5,76	0,17
4^a	2,78	2,84	0,06	2,94	0,16
10	6,59	6,90	0,31	6,90	0,31
10b	2,78	2,60	0,18	2,52	0,26
11α	2,47	2,79	0,32	2,74	0,27
11β	2,47	2,13	0,34	2,09	0,38
12α	3,12	3,09	0,03	3,02	0,10
12β	2,25	2,65	0,40	2,62	0,37
2-OMe	3,47	3,40	0,07	3,44	0,03
7-OMe	4,11	3,84	0,27	3,87	0,24
OCH₂O	6,02	5,91	0,11	5,90	0,12
Nme	2,09	1,97	0,12	1,97	0,12
SD			0,16		0,11
MD			0,27		0,19

* $\Delta\delta = |\delta_{\text{TEOR.}} - \delta_{\text{EXP}}|$

** SD = Desvio padrão

*** MD = Desvio Médio ($(\sum\Delta\delta)/n$, $n = n^\circ$ de medidas)

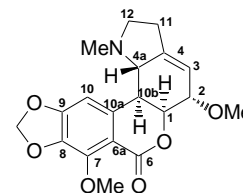


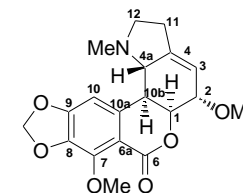
Tabela 22. Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) experimental e calculado sem efeito do solvente para o composto **4** (2-O-metilcandimina) com OMe na posição α e com OMe na posição β - Rotina 1.

δ ^1H (ppm) Sem Solvente					
Hidrogênio	Experimental	Calculado OMe α	* $\Delta\delta$ OMe α	Calculado OMe β	* $\Delta\delta$ OMe β
1	4,69	4,27	0,42	4,44	0,25
2	4,15	3,72	0,43	3,87	0,28
3	5,59	6,11	0,52	6,17	0,58
4^a	2,78	2,85	0,07	3,23	0,45
10	6,59	6,80	0,21	6,63	0,04
10b	2,78	2,57	0,21	2,59	0,19
11α	2,47	2,73	0,26	2,48	0,01
11β	2,47	2,02	0,45	2,42	0,05
12α	3,12	3,10	0,02	2,76	0,36
12β	2,25	2,55	0,30	2,74	0,49
2-OMe	3,47	3,35	0,12	3,44	0,03
7-OMe	4,11	3,81	0,30	3,89	0,22
OCH₂O	6,02	5,78	0,24	5,76	0,26
Nme	2,09	1,95	0,14	2,12	0,03
SD**			0,14		0,18
MD***			0,27		0,23

* $\Delta\delta = |\delta_{\text{TEOR.}} - \delta_{\text{EXP}}|$

** SD = Desvio padrão

*** MD = Desvio Médio ($(\sum\Delta\delta)/n$, $n = n^{\circ}$ de medidas)



Para melhor visualização dos dados apresentados na Tabela 21 e na Tabela 22, foram plotados gráficos (Figura 74 e Figura 75) nos quais são correlacionados os valores experimentais e teóricos de $\delta^1\text{H}$ do composto **4** (2-O-metilcandimina) gerando o fator de correlação (R).

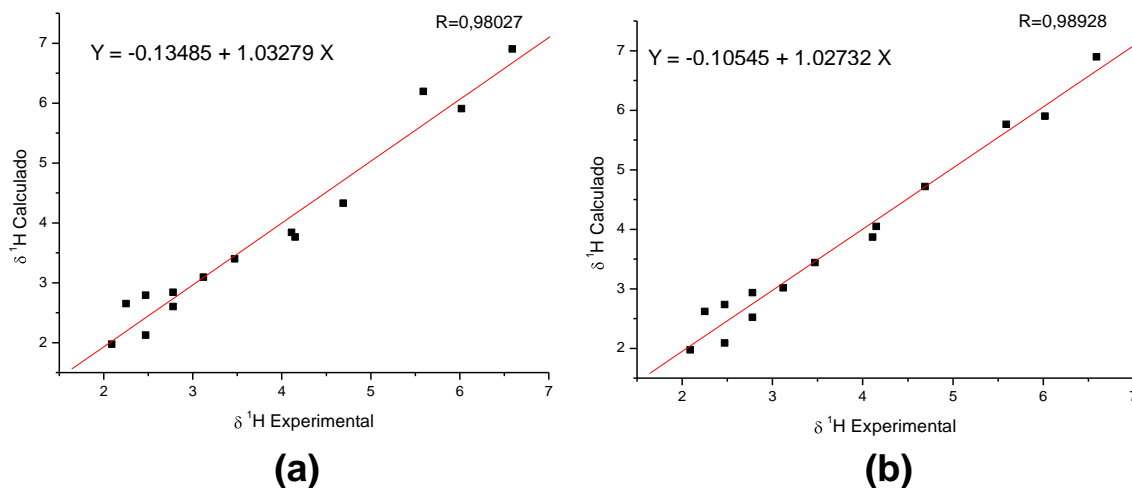


Figura 74. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^1H com efeito do solvente (clorofórmio) para o composto **4** (2-O-metilcandimina) com OMe em α (a) e com OMe em β (b) - Rotina 1.

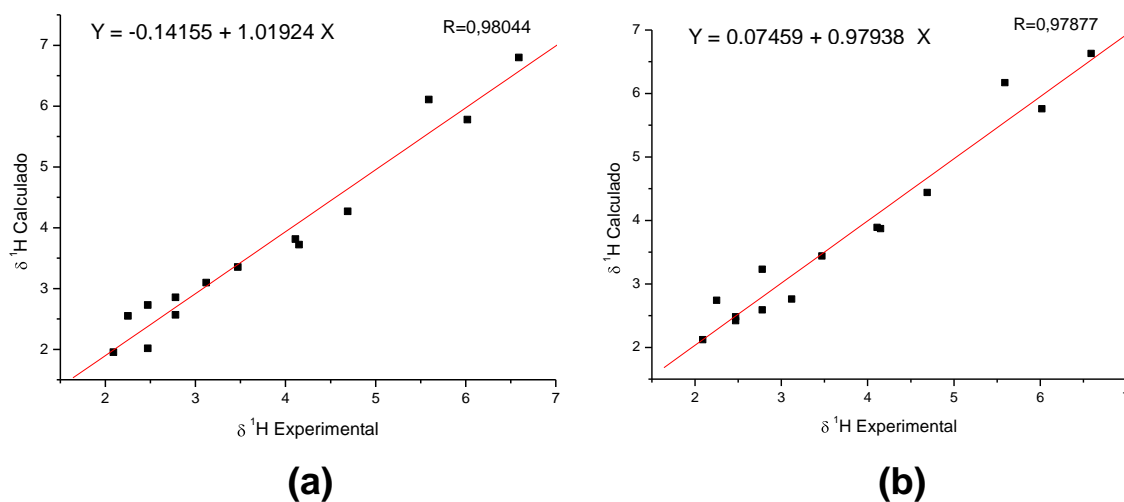


Figura 75. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^1H sem efeito do solvente para o composto **4** (2-O-metilcandimina) com OMe em α (a) e com OMe em β (b) - Rotina 1.

Os resultados da análise estatística estão resumidos na Tabela 23.

Tabela 23. Resumo da análise estatística para deslocamentos químicos de RMN de ^1H para o composto **4** (2-O-metilcandimina) com OMe em α e com OMe em β com e sem efeito do solvente - Rotina 1.

		OMe α	OMe β
Com solvente	SD	0,16	SD 0,11
	MD	0,27	MD 0,19
	R	0,98027	R 0,98928
Sem solvente	SD	0,14	SD 0,18
	MD	0,27	MD 0,23
	R	0,98044	R 0,97877

Também é possível comparar os resultados a partir dos gráficos de diferenças ($\Delta\delta$) entre os valores teórico e experimental para deslocamento químico de RMN de ^1H das conformações com OMe em α e com a OMe em β com solvente (a) e sem solvente (b).

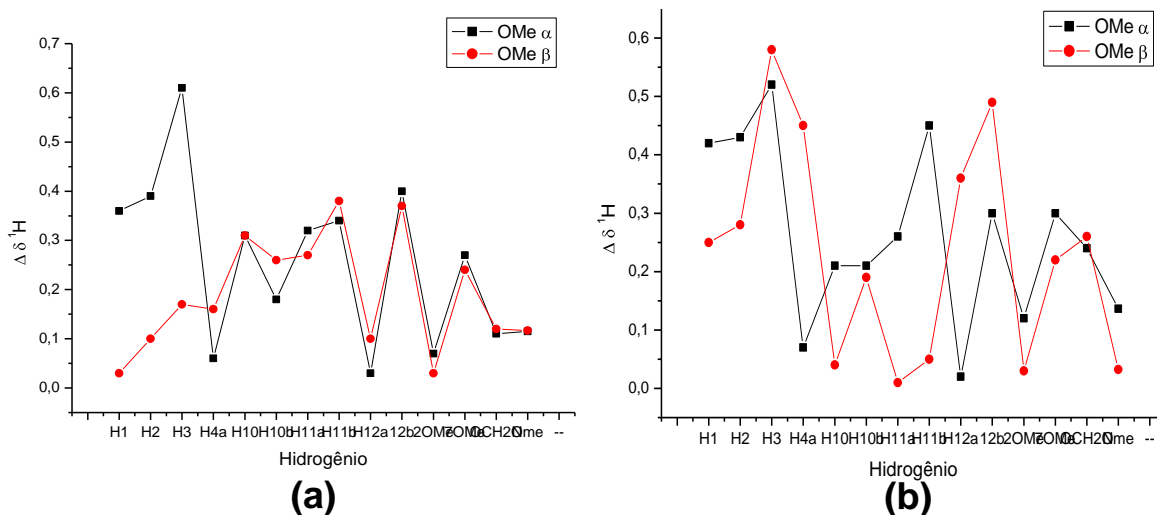


Figura 76. Gráfico de comparação dos valores de $\Delta\delta$ de ^1H com OMe em α e com OMe em β com (a) e sem (b) efeito do solvente para o composto **4** (2-O-metilcandimina) - Rotina 1.

Para δ de ^1H os resultados foram, na maioria dos casos, melhores para o cálculo com efeito do solvente. Por esse motivo esses valores foram tomados como referência para discussão dos resultados.

Os cálculos apresentam melhores resultados de SD, MD e R (0,11; 0,19 e 0,98928 respectivamente) para os cálculos com OMe na posição β quando comparados aos cálculos com OMe na posição α (SD=0,16; MD=0,27 e R=0,98027). É possível observar na Figura 76(a) que os desvios para o cálculo com OMe na posição β são, na maioria dos casos, menores. Os resultados foram também melhores para H_2 quando a metoxila está β orientada.

Além dessas análises, os cálculos corroboram com a atribuição dos

hidrogênios 12α e 12β . Não foi possível diferencia-los utilizando o espectro 2D gNOESY. Porém, segundo Bastida; Lavilla; Viladomat (2006)¹¹⁴ nessa classe de compostos o $H_{12\alpha}$ apresenta-se mais desblindado que o hidrogênio $H_{12\beta}$ devido a relação *cis* com o par de elétrons do nitrogênio do grupo NMe e, por esse motivo, possui maior deslocamento químico que $H_{12\beta}$. Observou-se que em todos os cálculos de 1H essa característica foi confirmada.

Na análise dos cálculos dos deslocamentos químicos nota-se que o modelo aplicado B3LYP/cc-pVTZ foi satisfatório.

Os valores de constante de acoplamento também foram confrontados com os dados teóricos gerados por meio dos cálculos computacionais. Os resultados estão dispostos na Tabela 24 a seguir.

Tabela 24. Valores teóricos e experimentais de J_{HH} (Hz) (contato de Fermi) para o composto 4 (2-O-metilcandimina) com OMe na posição α e na posição β - Rotina 1.

Acoplamento	Experimental	J (Hz)			
		Calculado OMe α	ΔJ^* OMe α	Calculado OMe β	ΔJ^* OMe β
J_{H_1, H_2}	4,5	2,2	2,3	4,2	0,3
J_{H_1, H_3}	1,2	1,1	0,1	1,1	0,1
$J_{H_1, H_{10b}}$	1,2	1,7	0,5	1,4	0,2
$J_{H_{11}, H_{12\alpha}}$	2,8	4,5	1,7	4,5	1,7
$J_{H_{11}, H_{12\alpha}}$	8,1	12,0	3,9	12,0	3,9
$J_{H_{11}, H_{12\beta}}$	9,3	7,1	2,2	7,1	2,2
$J_{H_{11}, H_{12\beta}}$	9,3	0,4	8,9	0,4	8,9
$J_{H_{12\alpha}, H_{12\beta}}$	9,3	10,3	1,0	10,3	1,0
SD**			2,6		2,8
MD***			2,6		2,3

* $\Delta J = |J_{Teor.} - J_{Expt.}|$

** SD= Desvio padrão.

*** MD= Desvio médio ($(\sum \Delta J)/n$, $n = n.^o$ de medidas).

Ao analisarmos os valores de acoplamento (J_{HH}) para metoxila em α e β , observa-se que os resultados se correlacionam muito bem, excetuando-se o J entre H_1 e H_2 que foi razoavelmente melhor para o cálculo com a OMe em β .

O valor da constante de acoplamento entre H_1 e H_2 , entre H_1 e H_3 e H_1 e H_{10b} foi atribuído através da comparação dos valores experimentais com os teóricos. Sabe-se que H_1 aparece como um duplo tripleto (Figura 63, página

102) proveniente do acoplamento com H₂, H₃ e H_{10b} (interações observadas em gCOSY, Figura 65, página 104). Como esses três hidrogênios aparecem como multipletos, não se poderia distinguir as constantes de acoplamento de H₁. Essa distinção foi feita através de comparação com os dados teóricos. Observa-se que os valores teóricos de J_{H_1,H_3} e $J_{H_1,H_{10b}}$ se aproximam do valor experimental $J=1,2$ Hz tanto para o cálculo feito com a metoxila em α , quanto com a metoxila em β . Enquanto o J_{H_1,H_2} teórico se aproxima do valor experimental $J=4,5$ Hz quando o cálculo foi efetuado com a OMe em β .

É importante ressaltar que esse baixo valor da constante $J_{H_1,H_{10b}}$ confirma a junção *cis* entre os anéis B e C.

Os cálculos de deslocamento químico de RMN de ¹³C, de ¹H e de constante de acoplamento $J_{H,H}$ também foram feitos utilizando a Rotina 2 (desconsiderando o efeito do solvente) com o intuito de comparar a eficiência do solvente na etapa de otimização. Os resultados estão apresentados a seguir.

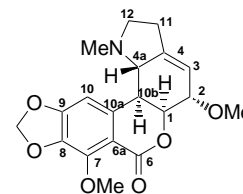
Tabela 25. Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm) experimental e calculado sem efeito do solvente (clorofórmio) para o composto **4** (2-O-metilcandimina) com OMe na posição α e com OMe na posição β - Rotina 2.

$\delta^{13}\text{C}$ (ppm) Sem Solvente					
Carbono	Experimental	Calculado OMe α	$\Delta\delta^*$ OMe α	Calculado OMe β	$\Delta\delta^*$ OMe β
1	75,3	83,7	8,4	80,0	4,7
2	76,3	79,9	3,6	82,0	5,7
3	117,3	121,7	4,4	127,0	9,7
4	144,5	161,7	17,2	157,3	12,8
4a	67,0	72,4	5,4	72,0	5,0
6	161,4	167,2	5,8	167,5	6,1
6a	111,1	121,4	10,3	121,4	10,3
7	145,6	155,7	10,1	155,8	10,2
8	137,0	148,4	11,4	148,5	11,5
9	152,4	160,0	7,6	160,0	7,6
10	102,9	109,8	6,9	109,4	6,5
10a	140,2	149,0	8,8	148,3	8,1
10b	45,9	45,5	0,4	50,8	4,9
11	27,6	33,7	6,1	33,3	5,7
12	56,3	58,9	2,6	58,6	2,3
2-Ome	56,5	48,6	5,2	48,4	5,0
7-Ome	60,7	57,6	1,1	106,3	4,4
OCH₂O	101,9	106,3	4,4	62,1	1,4
MMe	43,4	62,0	1,3	57,5	1,0
SD**			4,0		3,2
MD***			6,3		6,5

$$\Delta\delta = |\delta_{\text{TEOR.}} - \delta_{\text{EXP}}|$$

** SD = Desvio padrão

*** MD = Desvio Médio ($(\sum\Delta\delta)/n$, $n = n^{\circ}$ de medidas).



A partir dos dados da Tabela 25 foram gerados gráficos (Figura 77 e Figura 78) correlacionando os valores experimentais e teóricos.

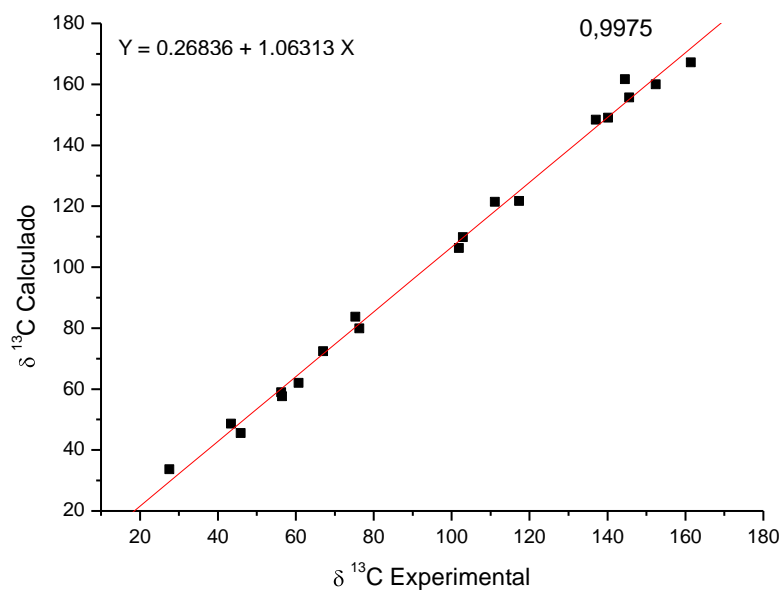


Figura 77. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C sem efeito do solvente para o composto 4 (2-O-metilcandimina) com OMe em α - Rotina 2.

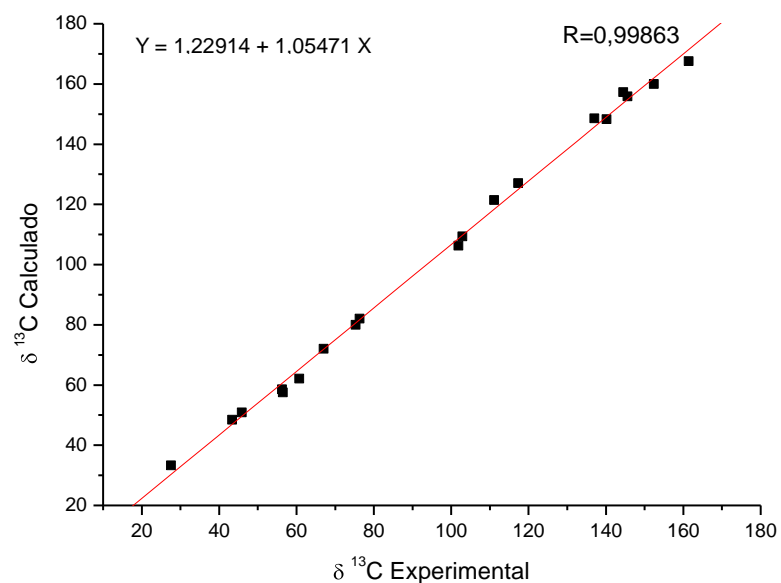


Figura 78. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C sem efeito do solvente para o composto 4 (2-O-metilcandimina) com OMe em β - Rotina 2.

Foram comparados também os deslocamentos químicos teóricos e experimentais de RMN de ^1H sem efeito do solvente, exibidos na Tabela 26. Para melhor visualização dos dados apresentados nas tabelas, foram plotados gráficos (Figura 79 e Figura 80), nos quais são correlacionados os valores experimentais e teóricos.

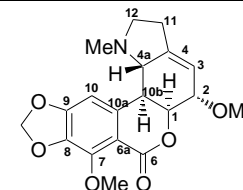
Tabela 26. Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) experimental e calculado sem efeito do solvente (clorofórmio) para o composto **4** (2-O-metilcandimina) com OMe na posição α e com OMe na posição β - Rotina 2.

δ ^1H (ppm) Sem Solvente					
Hidrogênio	Experimental	Calculado OMe α	* $\Delta\delta$ OMe α	Calculado OMe β	* $\Delta\delta$ OMe β
1	4,69	4,25	0,44	4,60	0,09
2	4,15	3,71	0,44	4,00	0,15
3	5,59	6,10	0,51	5,70	0,11
4^a	2,78	2,85	0,07	2,95	0,17
10	6,59	6,81	0,22	6,79	0,20
10b	2,78	2,55	0,23	2,38	0,40
11α	2,47	2,72	0,25	2,67	0,20
11β	2,47	2,02	0,45	2,01	0,46
12α	3,12	3,10	0,02	3,03	0,09
12β	2,25	2,55	0,30	2,53	0,28
2-OMe	3,47	3,35	0,12	3,43	0,04
7-OMe	4,11	3,81	0,30	3,87	0,24
OCH₂O	6,02	5,78	0,24	5,76	0,26
Nme	2,09	1,95	0,14	1,95	0,14
SD**			0,17		0,11
MD***			0,23		0,20

$$\Delta\delta = |\delta_{\text{TEOR.}} - \delta_{\text{EXP}}|$$

** SD = Desvio padrão

*** MD = Desvio Médio ($(\sum\Delta\delta)/n$, $n = n^{\circ}$ de medidas)



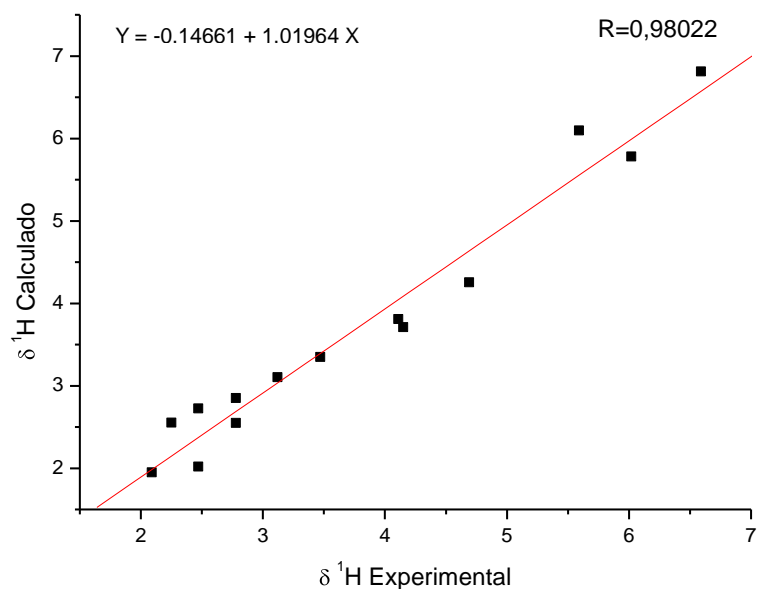


Figura 79. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^1H sem efeito do solvente para o composto **4** (2-O-metilcandimina) com OMe em α - Rotina 2.

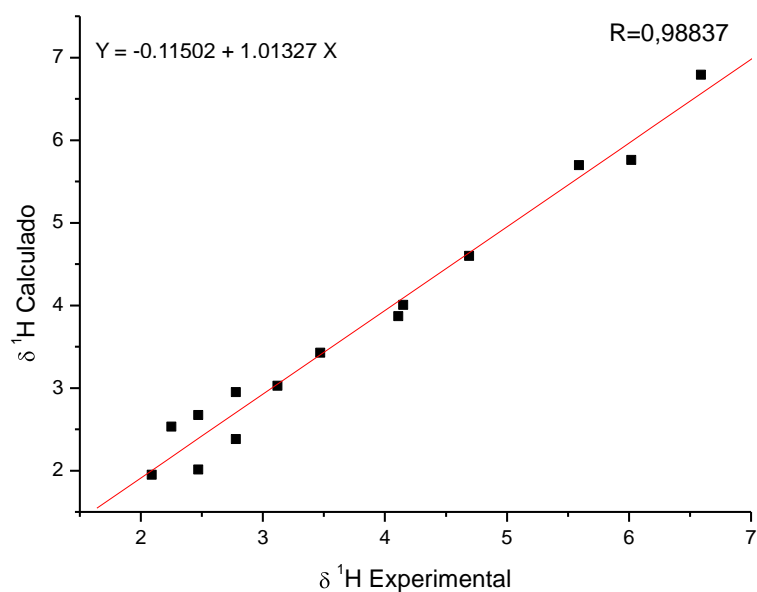


Figura 80. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^1H sem efeito do solvente para o composto **4** (2-O-metilcandimina) com OMe em β - Rotina 2.

A Tabela 27 apresenta um resumo da análise estatística a fim de facilitar a visualização dos resultados.

Tabela 27. Resumo da análise estatística para deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C e de ^1H para o composto **4** (2-O-metilcandimina) com OMe em α e com OMe em β sem efeito do solvente - Rotina 2.

		OMe α	OMe β
$\delta^{13}\text{C}$	SD	4,0	3,2
	MD	6,3	6,5
	R	0,9975	0,99863
$\delta^1\text{H}$	SD	0,17	0,11
	MD	0,23	0,20
	R	0,98022	0,98837

Pelo gráfico a seguir (Figura 81) pode-se observar a diferença ($\Delta\delta$) entre os valores teóricos e experimentais para deslocamento químico de RMN de ^{13}C (a) e de ^1H (b) do composto **4** seguindo a Rotina 2.

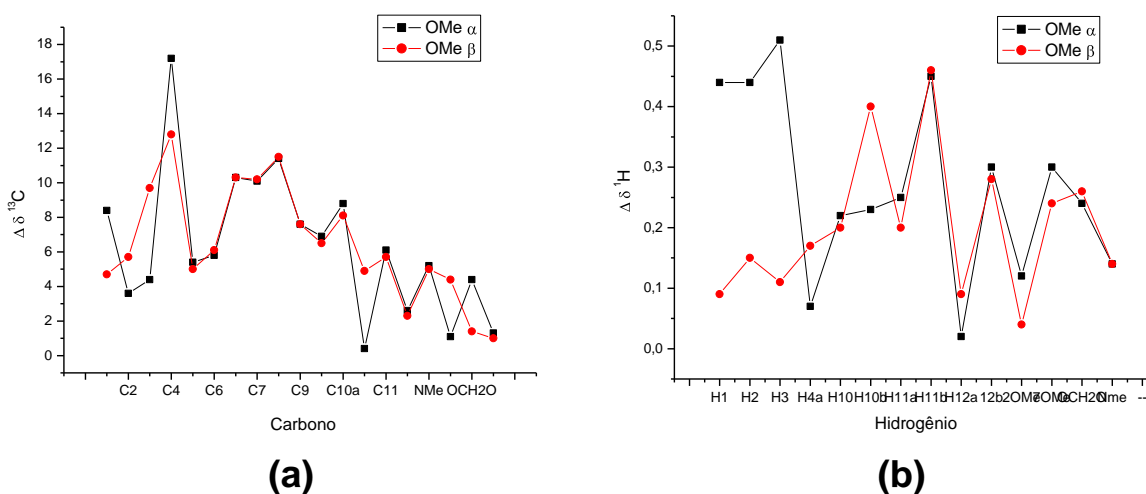


Figura 81. Gráfico de comparação dos valores de $\Delta\delta$ de ^{13}C (a) e de ^1H (b) com OMe em α e com OMe em β para o composto **4** (2-O-metilcandimina) - Rotina 2.

Para $\delta^{13}\text{C}$ os valores de SD, MD e R foram parecidos, porém com SD e R ligeiramente melhores para o cálculo com a com OMe na posição β (SD= 3,2; e R=0,99863) frente ao cálculo com OMe na posição α (SD= 4,0; R=0,9975).

Tratando-se de $\delta^1\text{H}$ nota-se comportamento similar. Os resultados foram próximos, porém ligeiramente melhores para os cálculos com a metoxila em β . É válido ressaltar também que o valor de deslocamento químico de RMN de ^1H foi mais próximo do experimental para o hidrogênio na posição em estudo (H_2) quando o cálculo foi realizado com a OMe em β . Isso pode ser facilmente visualizado na Figura 81(b).

Além disso, mais uma vez os cálculos confirmam o maior valor de δ do $\text{H}_{12\alpha}$ com relação ao $\text{H}_{12\beta}$ devido à relação *cis* com o par de elétrons livre do

átomo de nitrogênio do grupo NMe.

Também foram realizados cálculos de constante de acoplamento $J_{H,H}$ para o composto **4** seguindo a Rotina 2.

Tabela 28. Valores teóricos e experimentais de J_{HH} (Hz) (contato de Fermi) para o composto **4** (2-*O*-metilcandimina) com OMe na posição α e na posição β - Rotina 2.

Acoplamento	Experimental	J (Hz)			
		Calculado OMe α	ΔJ^* OMe α	Calculado OMe β	ΔJ^* OMe β
J_{H_1,H_2}	4,5	2,2	2,3	4,3	0,2
J_{H_1,H_3}	1,2	1,1	0,1	1,1	0,1
$J_{H_1,H_{10b}}$	1,2	1,6	0,4	1,4	0,2
$J_{H_{11},H_{12\alpha}}$	2,8	4,5	1,7	4,5	1,7
$J_{H_{11},H_{12\alpha}}$	8,1	12,0	3,9	12,0	3,9
$J_{H_{11},H_{12\beta}}$	9,3	7,2	2,1	7,1	2,2
$J_{H_{11},H_{12\beta}}$	9,3	0,4	8,9	0,4	8,9
$J_{H_{12\alpha},H_{12\beta}}$	9,3	10,3	1,0	10,3	1,0
SD**			2,6		2,8
MD***			2,6		2,3

* $\Delta J = |J_{\text{Teor.}} - J_{\text{Expt.}}|$

** SD= Desvio padrão

*** MD= Desvio médio ($(\sum \Delta J)/n$, $n = n.^{\circ}$ de medidas).

Assim como observado nos cálculos com a Rotina 1, ao analisarmos os valores de acoplamento ($J_{H,H}$) para metoxila em α e β , observa-se que os resultados foram extremamente parecidos, com exceção da constante de acoplamento entre H_1 e H_2 que foi razoavelmente melhor para o cálculo com a OMe em β .

Partindo esses resultados, é possível fazer um estudo sistemático verificando a eficiência do efeito do solvente na etapa de otimização.

Para facilitar a visualização dos resultados, os dados da análise estatística estão novamente apresentados na Tabela 29.

Tabela 29. Resumo da análise estatística para deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C e de ^1H para o composto **4** (2-O-metilcandimina) com OMe em α e com OMe em β sem efeito do solvente - Comparação entre Rotina 1 e Rotina 2.

		$\delta^{13}\text{C}$		$\delta^1\text{H}$		
		OMe α	OMe β	OMe α	OMe β	
Rotina 1	SD	3,9	3,3	SD	0,14	0,18
	MD	6,5	6,2	MD	0,27	0,23
	R	0,99578	0,99867	R	0,98044	0,97877
Rotina 2	SD	4,0	3,2	SD	0,17	0,11
	MD	6,3	6,5	MD	0,23	0,20
	R	0,9975	0,99863	R	0,98022	0,98837

Analisando-se a Tabela 29 e a Figura 73(b) (pagina 114), Figura 76(b) (página 118) e Figura 81 (página 125), nota-se que os resultados obtidos a partir das Rotinas 1 e 2 são muito próximos entre si, porém, de forma geral, ligeiramente menores quando se utilizou a Rotina 2.

É válido ressaltar que, por apresentar uma etapa de cálculo a menos, a Rotina 2 possui um custo computacional muito menor quando comparado a Rotina 1. Isso torna essa rotina mais vantajosa por apresentar melhores resultados e menor custo computacional.

Para as constantes de acoplamento, nota-se que não houve destaque significativo para alguma das duas rotinas, visto que os dados estatísticos e valores de delta estão muito próximos entre si. Porém considerando o custo benefício, recomenda-se utilização da Rotina 2.

Dessa forma, conclui-se que o modelo B3LYP/cc-pvtz seguindo a rotina 2 se mostrou eficaz em descrever os deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C e de ^1H , associado a um menor custo computacional.

Em todos os casos os cálculos indicaram que a metoxila está na posição β , contrariando o que a literatura normalmente aponta para os compostos com esqueleto homolicorina.

Para confirmar esses resultados, experimentos recentes por dicroísmo circular vibracional vêm sendo executados e os resultados reforçam tal orientação (OMe na posição β).

4.2.2 Composto 5

Para esse composto também foram analisados os espectros 1D e 2D (em anexo). A expansão dos sinais de hidrogênio está apresentada na Figura 82 a seguir. Partindo dessas análises obtiveram-se os resultados apontados na Tabela 30.

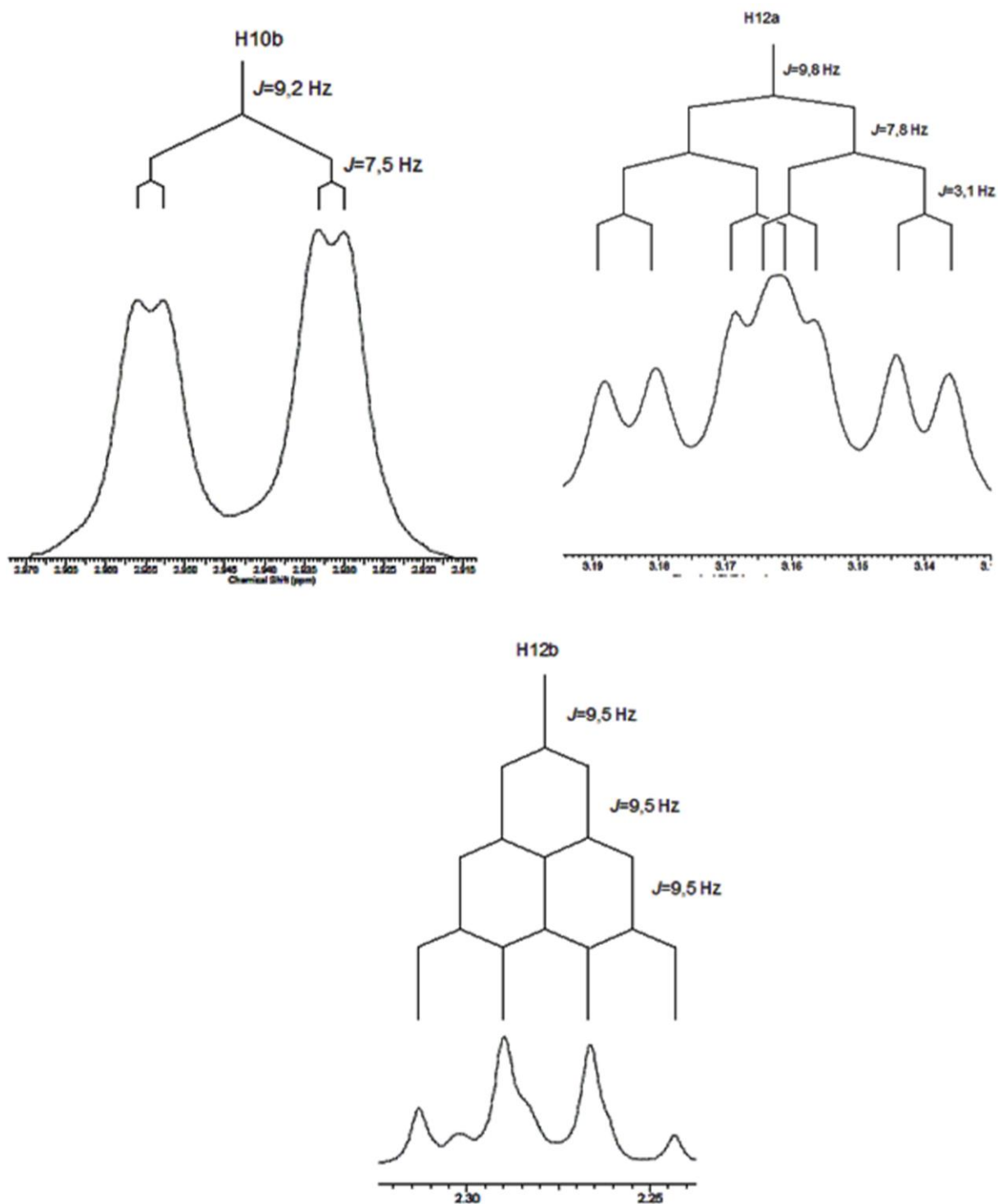
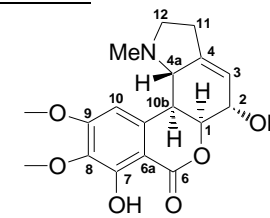


Figura 82. Expansão de alguns sinais de RMN de ^1H do composto 5.

Tabela 30. Deslocamento Químico, δ (ppm), de RMN de ^1H e ^{13}C , multiplicidades e constantes de acoplamento $J(^1\text{H}, ^1\text{H})$ (Hz), e correlações $^1\text{H}-^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}-^1\text{H}$ em gCOSY e gHMBC do composto **5**.

C	$\delta(^{13}\text{C})$	$\delta(^1\text{H})$ (integral relativa)	J (Hz)	Multiplicidade	gCOSY	gHMBC	gNOESY
1	79,8	4,74 (1H)	-	m	H ₂ , H ₃ , H _{10b}	-	H ₂ , H _{10b}
2	68	4,54 (1H)	-	m	H ₁ , H ₃ , H _{4a} , H ₁₁	-	H ₁ , H ₃ , H _{10b}
3	117,4	5,62 (1H)	-	m	H ₁ , H ₂ , H ₃ , H _{4a} , H ₁₁	-	H ₂ , H ₁₁
4	144,9	-	-	-	-	-	-
4a	67,2	2,75 (1H)	-	m	H ₂ , H ₃ , H _{10b}	NMe	H _{12β} , NMe
6	169	-	-	-	-	-	-
6a	102,1	-	-	-	-	H ₁₀	-
7	156,5	-	-	-	-	-	-
8	136,2	-	-	-	-	H ₁₀ , 8-OMe	-
9	158,2	-	-	-	-	9-OMe	-
10	103,8	6,59 (1H)	-	sl	9-OMe	-	H _{10b} , 9-OMe, NMe
10a	139,2	-	-	-	-	-	-
10b	45	2,94 (1H)	9,2; 1,5	dd	H ₁ , H _{4a}	-	H ₁ , H ₂ , H ₁₀
11	27,6	2,44-2,54 (2H)	-	m	H ₂ , H ₃ , H _{4a} , H _{12α} , H _{12β}	-	H ₃ , H _{12α}
12	56,5	12 α - 3,17 (1H)	3,1; 7,8; 9,8	ddd	H ₁₁ , H _{12β}	NMe	H ₁₁ , H _{12β} , NMe
		12 β - 2,28 (1H)	9,5	q	H ₁₁ , H _{12α}		H ₁₁ , H _{12α} , NMe
8-OMe	61,0	3,91 (3H)	-	s	-	-	H _{4a} , H _{12α}
9-OMe	56,5	3,92 (3H)	-	sl	H ₁₀	-	H ₁₀ , NMe
NMe	43,6	2,07 (3H)	-	s	-	-	H _{4a} , H ₁₀ , H _{12α} , 9-OMe



No composto 2,7-dihidroxiomolicorina pode-se confirmar substituição na posição 7 pois a análise do espectro de gCOSY (Figura 168, página 241) apresentou uma importante correlação entre o hidrogênio aromático e a metoxila da posição C₉ (9-OMe), o que sugere a presença do hidrogênio aromático na posição H₁₀ (Figura 83).

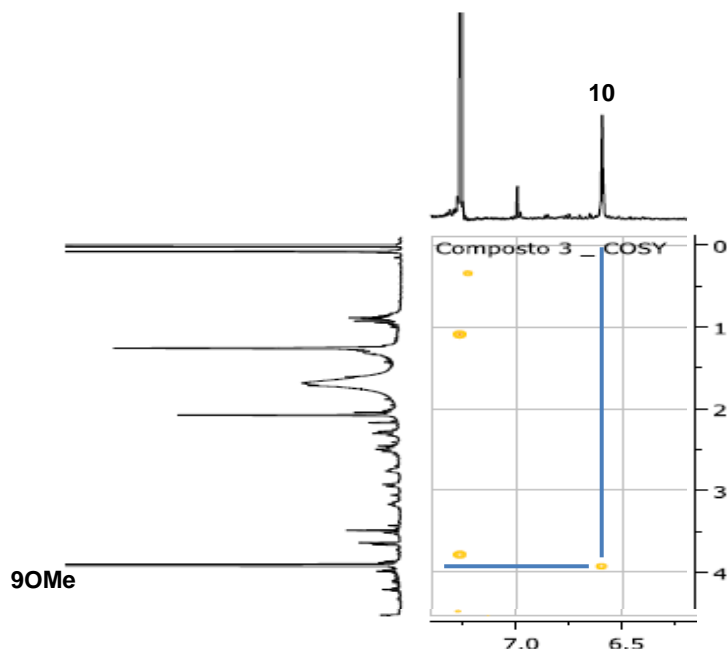


Figura 83. Ampliação do espectro de gCOSY do composto **5** (2,7-dihidroxiomolicorina).

Para a 2,7-dihidroxiomolicorina com a hidroxila na posição α foram selecionados três confômeros. Da mesma maneira, para a 2,7-dihidroxiomolicorina com a hidroxila na posição β foram selecionados três confômeros. Os valores de energia (em Hartrees) de cada confômero estão apresentados na Tabela 31.

Tabela 31. Energia dos confômeros selecionados em Hartrees - Rotina 1.

	OH α	OH β
	-1.205,04881	-1.205,04969
Com Solvente	-1.205,04607	-1.205,04619
	-1.205,0499119	-1.205,04969
	-1.205,037216	-1.205,038883
Sem Solvente	-1.205,033328	-1.205,034262
	-1.205,038327	-1.205,038707

Os valores apresentados nas Tabelas a seguir são provenientes da média ponderada considerando a população desses confômeros.

Tabela 32. Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm) experimental e calculado com efeito do solvente (clorofórmio) para o composto **5** (2,7-dihidroxihomolicorina) com OH na posição α e com OH na posição β - Rotina 1.

$\delta^{13}\text{C}$ (ppm) Com Solvente					
Carbono	Experimental	Calculado OH α	$\Delta\delta^*$ OH α	Calculado OH β	$\Delta\delta^*$ OH β
1	79,8	87,0	7,2	85,9	6,1
2	68,0	72,4	4,4	73,4	5,4
3	117,4	124,9	7,5	128,1	10,7
4	144,9	162,5	17,6	159,7	14,8
4a	67,2	72,5	5,3	73,0	5,8
6	169,0	178,2	9,2	177,8	8,8
6a	102,1	106,7	4,6	107,4	5,3
7	156,5	167,2	10,7	166,9	10,4
8	136,2	144,2	8,0	144,4	8,2
9	158,2	168,7	10,5	168,7	10,5
10	103,8	107,1	3,3	107,5	3,7
10a	139,2	149,5	10,3	149,4	10,2
10b	45,0	44,5	0,5	52,2	7,2
11	27,6	34,2	6,6	33,9	6,3
12	56,5	58,9	2,4	58,6	2,1
8-OMe	61,0	62,5	1,5	62,5	1,5
9-OMe	56,5	57,7	1,2	57,9	1,4
MMe	43,6	48,9	5,3	49,2	5,6
SD**			4,1		3,5
MD***			6,5		6,9

$$*\Delta\delta = |\delta_{\text{TEOR.}} - \delta_{\text{EXP}}|$$

** SD = Desvio padrão

*** MD = Desvio Médio ($(\sum\Delta\delta)/n$, $n = n^{\circ}$ de medidas)

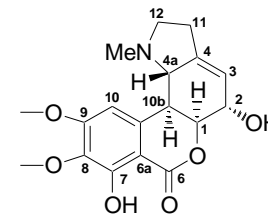


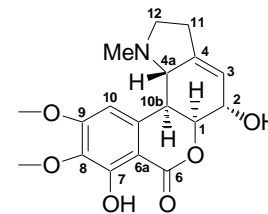
Tabela 33. Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm) experimental e calculado sem efeito do solvente para o composto **5** (2,7-dihidroxihomolicorina) com OH na posição α e com OH na posição β - Rotina 1.

$\delta^{13}\text{C}$ (ppm) Sem Solvente					
Carbono	Experimental	Calculado OH α	$\Delta\delta^*$ OH α	Calculado OH β	$\Delta\delta^*$ OH β
1	79,8	86,1	6,3	85,6	5,8
2	68,0	72,0	4,0	73,3	5,3
3	117,4	125,6	8,2	129,1	11,7
4	144,9	160,9	16,0	157,7	12,8
4a	67,2	72,2	5,0	73,2	6,0
6	169,0	176,6	7,6	176,1	7,1
6a	102,1	106,6	4,5	106,5	4,4
7	156,5	167,8	11,3	168,0	11,5
8	136,2	144,9	8,7	145,0	8,8
9	158,2	167,3	9,1	167,5	9,3
10	103,8	104,8	1,0	104,7	0,9
10a	139,2	147,2	8,0	147,6	8,4
10b	45,0	44,5	0,5	51,2	6,2
11 α	27,6	33,9	6,3	33,7	6,1
12	56,5	58,9	2,4	59,1	2,6
8-OMe	61,0	61,8	0,8	62,2	1,2
9-OMe	56,5	56,9	0,4	57,3	0,8
MMe	43,6	48,8	5,2	49,2	5,6
SD**			4,0		3,5
MD***			5,8		6,4

* $\Delta\delta = |\delta_{\text{TEOR.}} - \delta_{\text{EXP}}|$

** SD = Desvio padrão

*** MD = Desvio Médio ($(\sum\Delta\delta)/n$, $n = n^{\circ}$ de medidas)



Com base nos dados apresentados, foi realizada uma análise estatística através do qual foi possível obter os valores de desvio padrão (SD), desvio médio (MD), o coeficiente de correlação linear (R) e os gráficos do deslocamento químico de RMN de ^{13}C do composto **5** (Figura 84 e Figura 85).

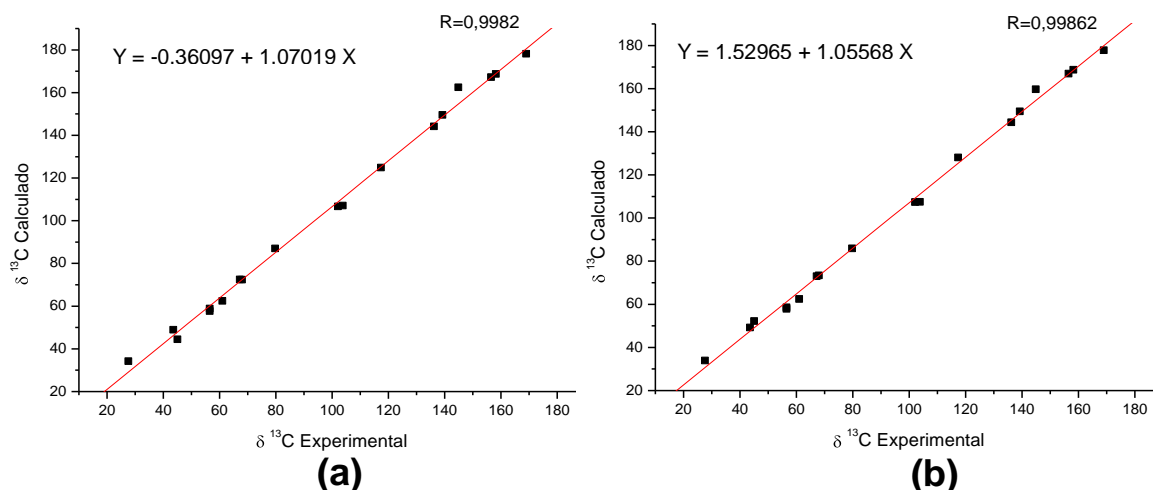


Figura 84. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C com efeito do solvente (clorofórmio) para o composto **5** (2,7-dihidroxiomolicorina) com OH em α (a) e com OH em β (b) - Rotina 1.

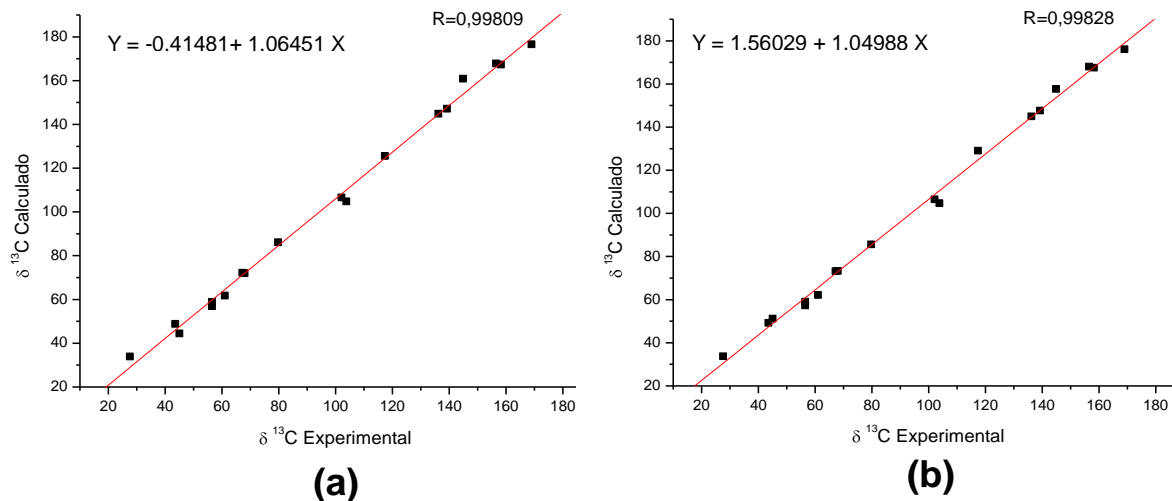


Figura 85. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C sem efeito do solvente para o composto **5** (2,7-dihidroxiomolicorina) com OH em α (a) e com OH em β (b) - Rotina 1.

Os resultados da análise estatística (desvio padrão, desvio médio e coeficiente de correlação linear) estão resumidos na Tabela 34.

Tabela 34. Resumo da análise estatística para deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C para o composto **5** (2,7-dihidroxiomolicorina) com OH em α e com OH em β com e sem efeito do solvente - Rotina 1.

		OH α	OH β
Com solvente	SD	4,1	SD 3,5
	MD	6,5	MD 6,9
	R	0,9982	R 0,99862
Sem solvente	SD	4,0	SD 3,5
	MD	5,8	MD 6,4
	R	0,99809	R 0,99828

Os gráficos apresentados a seguir evidenciam as diferenças ($\Delta\delta$) entre os valores teóricos e experimentais para deslocamento químico de RMN de ^{13}C e de ^1H .

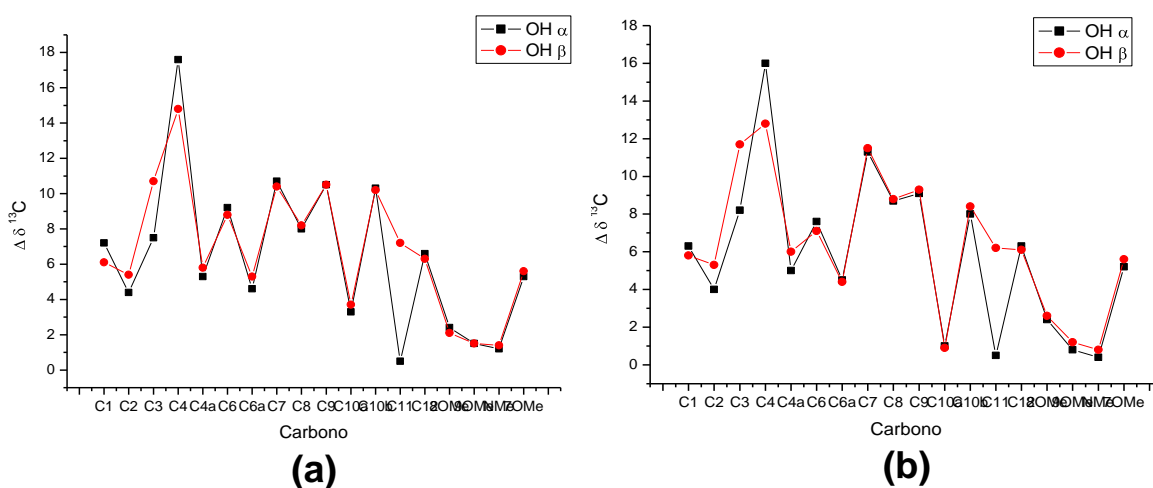


Figura 86. Gráfico de comparação dos valores de $\Delta\delta$ de ^{13}C com OH em α e com OH em β com (a) e sem (b) efeito do solvente para o composto **5** (2,7-dihidroxiomolicorina) - Rotina 1.

Analisando a Tabela 34 e os gráficos (Figura 86) nota-se que para δ de ^{13}C os valores com e sem efeito do solvente foram muito próximos, ligeiramente melhores sem efeito do solvente. A partir dessa observação os valores sem o efeito do solvente foram tomados como referência.

Comparando-se os valores de SD, MD e R para OH em α e em β observa-se que também são muito próximos entre si. Porém a molécula com substituição em β apresentou melhores valores de SD e R (SD=3,5 e R=0,99828 com OH em β e SD=4,0 e R=0,99809 com OH em α).

O mesmo procedimento foi realizado para os valores de deslocamento químico de RMN de ^1H . Os resultados estão apresentados na Tabela 35 e na Tabela 36.

Tabela 35. Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) experimental e calculado com efeito do solvente (clorofórmio) para o composto **5** (2,7-dihidroxihomolicorina) com OH na posição α e com OH na posição β - Rotina 1.

δ ^1H (ppm) Com Solvente					
Hidrogênio	Experimental	Calculado OH α	$\Delta\delta$ OH α	Calculado OH β	$\Delta\delta$ OH β
1	4,74	4,60	0,14	4,68	0,06
2	4,54	4,21	0,33	4,40	0,14
3	5,62	5,89	0,27	5,78	0,16
4a	2,75	2,81	0,06	2,87	0,12
10	6,59	6,78	0,19	6,73	0,14
10b	2,94	2,49	0,45	2,66	0,28
11α	2,49	2,79	0,30	2,74	0,25
11β	2,49	2,14	0,35	2,10	0,39
12α	3,17	3,06	0,11	3,03	0,14
12β	2,28	2,66	0,38	2,63	0,35
8-OMe	3,91	3,65	0,26	3,65	0,26
9-OMe	3,92	3,86	0,06	3,86	0,06
NMe	2,07	1,90	0,17	1,91	0,16
SD			0,12		0,10
MD			0,24		0,19

* $\Delta\delta = |\delta_{\text{TEOR.}} - \delta_{\text{EXP}}|$

** SD = Desvio padrão

*** MD = Desvio Médio ($(\sum\Delta\delta)/n$, $n = n^{\circ}$ de medidas)

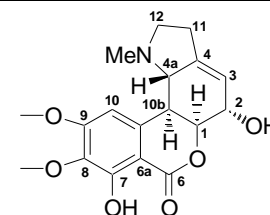


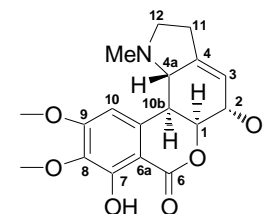
Tabela 36. Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) experimental e calculado sem efeito do solvente para o composto **5** (2,7-dihidroxiomolicorina) com OH na posição α e com OH na posição β - Rotina 1.

δ ^1H (ppm) Sem Solvente					
Hidrogênio	Experimental	Calculado OH α	$\Delta\delta$ OH α	Calculado OH β	$\Delta\delta$ OH β
1	4,74	4,52	0,22	4,56	0,18
2	4,54	4,21	0,33	4,28	0,26
3	5,62	5,83	0,21	5,77	0,15
4a	2,75	2,80	0,05	2,86	0,11
10	6,59	6,53	0,06	6,49	0,10
10b	2,94	2,33	0,61	2,49	0,45
11α	2,49	2,74	0,25	2,68	0,19
11β	2,49	2,04	0,45	2,01	0,48
12α	3,17	3,05	0,12	3,02	0,15
12β	2,28	2,58	0,30	2,53	0,25
8-OMe	3,91	3,60	0,31	3,60	0,31
9-OMe	3,92	3,77	0,15	3,77	0,15
NMe	2,07	1,88	0,19	1,89	0,18
SD			0,15		0,12
MD			0,25		0,23

$$*\Delta\delta = |\delta_{\text{TEOR.}} - \delta_{\text{EXP}}|$$

** SD = Desvio padrão

*** MD = Desvio Médio ($(\sum\Delta\delta)/n$, $n = n^{\circ}$ de medidas)



A Figura 87 e a Figura 88 apresentam os gráficos de correlação entre os valores teóricos e experimentais para $\delta^1\text{H}$ da 2,7-dihidroxiomolicorina.

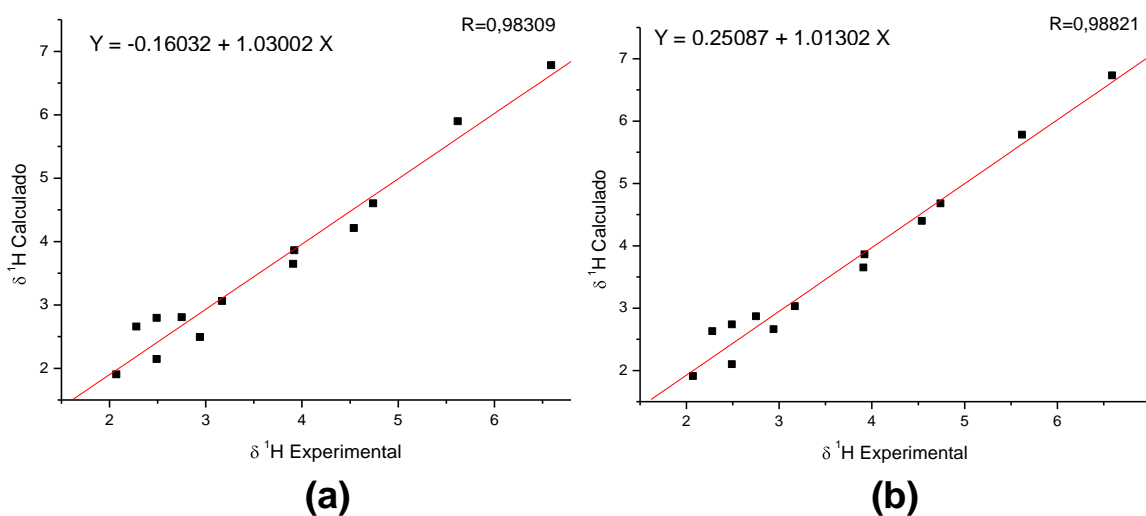


Figura 87. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^1H com efeito do solvente (clorofórmio) para o composto **5** (2,7-dihidroxiomolicorina) com OH em α (a) e com OH em β (b) - Rotina 1.

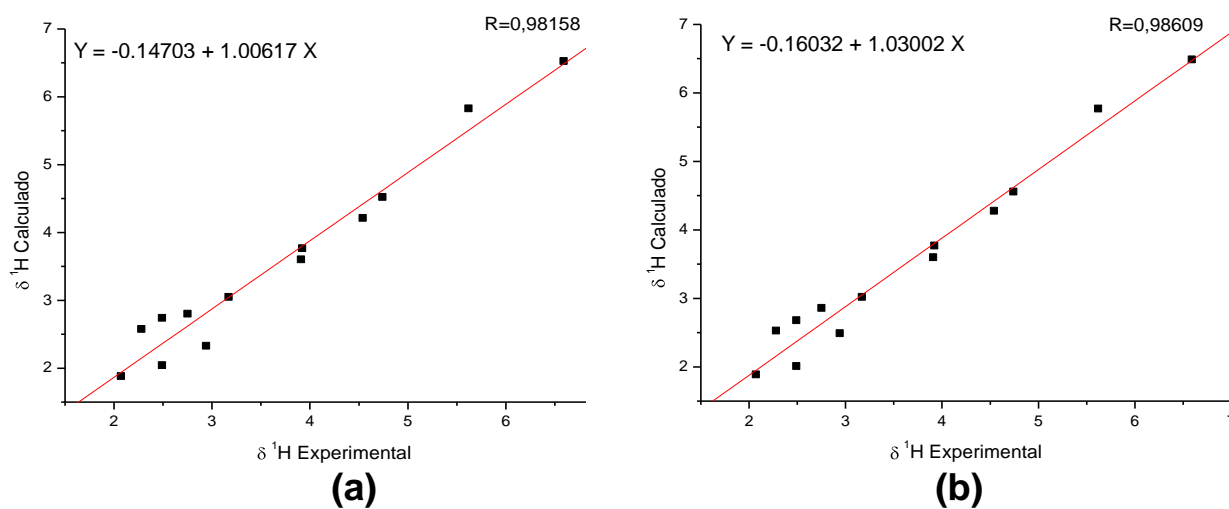


Figura 88. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^1H sem efeito do solvente para o composto **5** (2,7-dihidroxiomolicorina) com OH em α (a) e com OH em β (b) - Rotina 1.

Um resumo com os dados da análise estatística (desvio padrão, desvio médio e coeficiente de correlação linear) para deslocamento químico de ^1H está apresentado na Tabela 37.

Tabela 37. Resumo da análise estatística para deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C para o composto **5** (2,7-dihidroxiomolicorina) com OH em α e com OH em β com e sem efeito do solvente - Rotina 1.

	OH α		OH β	
Com solvente	SD	0,12	SD	0,10
	MD	0,24	MD	0,19
	R	0,98309	R	0,98821
Sem solvente	SD	0,15	SD	0,12
	MD	0,25	MD	0,23
	R	0,98158	R	0,98609

Para melhor visualizar diferença ($\Delta\delta$) entre os valores teórico e experimental para deslocamento químico de RMN de ^1H do composto **5** com (a) e se (b) efeito do solvente, foram plotado os gráficos a seguir (Figura 89).

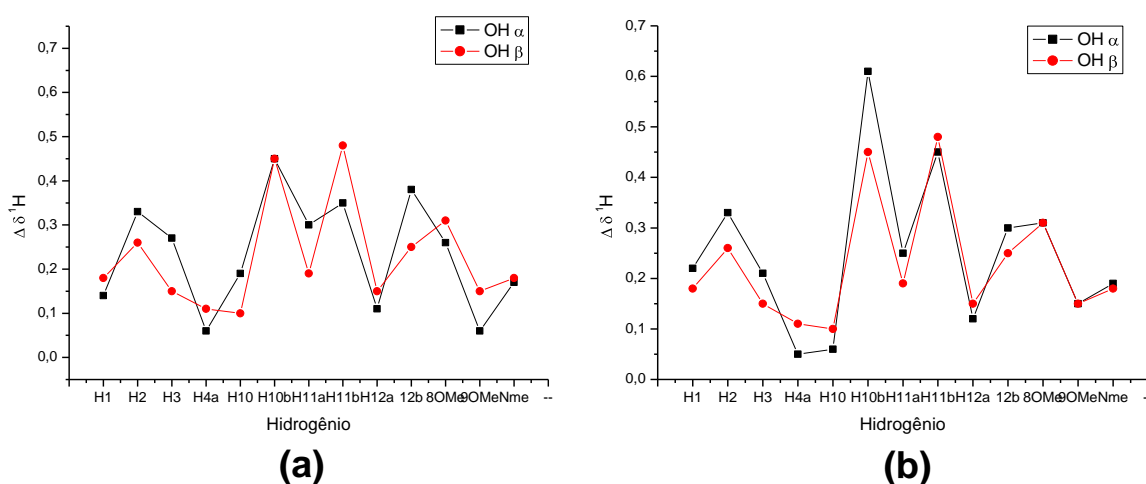


Figura 89. Gráfico de comparação dos valores de $\Delta\delta$ de ^1H com OH em α e com OH em β com (a) e sem (b) efeito do solvente para o composto **5** (2,7-dihidroxiomolicorina) - Rotina 1.

Para δ de ^1H os resultados foram, na maioria dos casos, melhores para o cálculo com efeito do solvente. Por esse motivo a análise a seguir se baseia nesses resultados.

Esses cálculos apresentaram melhores resultados de SD, MD e R (0,10; 0,19 e 0,98821 respectivamente) para os cálculos com OH na posição β quando comparados aos cálculos com OH na posição α (SD=0,12; MD=0,24 e R=0,98309).

A mesma comparação foi feita para a constante de acoplamento. Os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 38.

Tabela 38. Valores teóricos e experimentais de J_{HH} (Hz) (contato de Fermi) para o composto **5** (2,7-dihidroxiomolicorina) com OH na posição α e na posição β - Rotina 1.

Acoplamento	Experimental	J (Hz)			
		Calculado OH α	ΔJ^* OH α	Calculado OH β	ΔJ^* OH β
$J_{H1,H2}$	4,8	2,1	2,7	4,3	0,5
$J_{H11,H12\alpha}$	7,8	12,0	4,2	12,0	4,2
$J_{H11,H12\alpha}$	3,1	4,5	1,4	4,5	1,4
$J_{H11,H12\beta}$	9,5	7,2	2,3	7,1	2,4
$J_{H11,H12\beta}$	9,5	0,4	9,1	0,4	9,1
$J_{H12\alpha,H12\beta}$	9,5	10,4	0,9	10,3	0,8
SD**			3,0		3,2
MD***			2,5		1,9

* $\Delta J = |J_{\text{Teor.}} - J_{\text{Expt.}}|$

** SD= Desvio padrão.

*** MD= Desvio médio ($(\sum \Delta J)/n$, $n = n.^{\circ}$ de medidas).

Os cálculos de constante de acoplamento spin-spin também indicaram melhores resultados para OH em β visto que os valores de ΔJ foram, em geral, menores para essa conformação.

É válido ressaltar que, apesar de H1 ser um multipletto, a constante de acoplamento $J=4,8$ Hz é bem clara e, pelos motivos já discutidos anteriormente, é atribuído a $J_{H1,H2}$. Esse valor pode ser confirmado pelo resultado dessa constante no cálculo realizado com a hidroxila em β . De fato esse valor é característico de $J_{H1,H2}$ em relação *cis*.

O modelo B3LYP/cc-pVTZ apresentou bons resultados para os cálculos de deslocamento químico e constantes de acoplamento, sendo possível diferenciar as conformações com a OH em α e em β .

Partindo de todos esses resultados, é possível fazer uma comparação entre as rotinas (Rotina 1 e Rotina 2) de cálculo visando estudar a eficiência do solvente na etapa de otimização. Para isso foram efetuados os cálculos de deslocamento químico e constante de acoplamento seguindo a Rotina 2. Os resultados de deslocamento químico de ^{13}C estão apresentados na Tabela 39 a seguir.

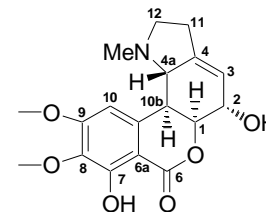
Tabela 39. Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm) experimental e calculado sem efeito do solvente para o composto **5** (2,7-dihidroxihomolicorina) com OH na posição α e com OH na posição β - Rotina 2.

$\delta^{13}\text{C}$ (ppm) Sem Solvente					
Carbono	Experimental	Calculado OH α	$\Delta\delta^*$ OH α	Calculado OH β	$\Delta\delta^*$ OH β
1	79,8	85,6	5,8	84,7	4,9
2	68,0	71,9	3,9	72,7	4,7
3	117,4	125,6	8,2	128,0	10,6
4	144,9	160,8	15,9	158,6	13,7
4a	67,2	72,1	4,9	72,1	4,9
6	169,0	176,6	7,6	177,2	8,2
6a	102,1	106,6	4,5	106,0	3,9
7	156,5	167,7	11,2	167,2	10,7
8	136,2	144,7	8,5	143,5	7,3
9	158,2	167,3	9,1	168,7	10,5
10	103,8	104,9	1,1	106,3	2,5
10a	139,2	147,1	7,9	149,4	10,2
10b	45,0	44,5	0,5	50,5	5,5
11 α	27,6	33,9	6,3	33,4	5,8
12	56,5	58,7	2,2	58,4	1,9
8-OMe	61,0	61,1	0,1	61,5	0,5
9-OMe	56,5	56,5	0,0	56,9	0,4
MMe	43,6	48,6	5,0	48,5	4,9
SD**			4,1		3,7
MD***			5,7		6,2

$$\Delta\delta = |\delta_{\text{TEOR.}} - \delta_{\text{EXP}}|$$

** SD = Desvio padrão

*** MD = Desvio Médio ($(\sum\Delta\delta)/n$, $n = n^{\circ}$ de medidas)



Os gráficos que correlacionam os dados teóricos com experimentais estão apresentados na Figura 90 e na Figura 91.

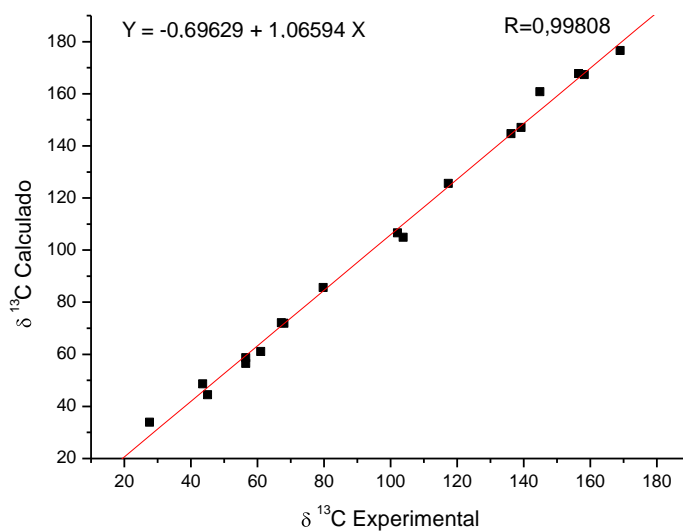


Figura 90. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C sem efeito do solvente para o composto **5** (2,7-dihidroxiomolicorina) com OH em α - Rotina 2.

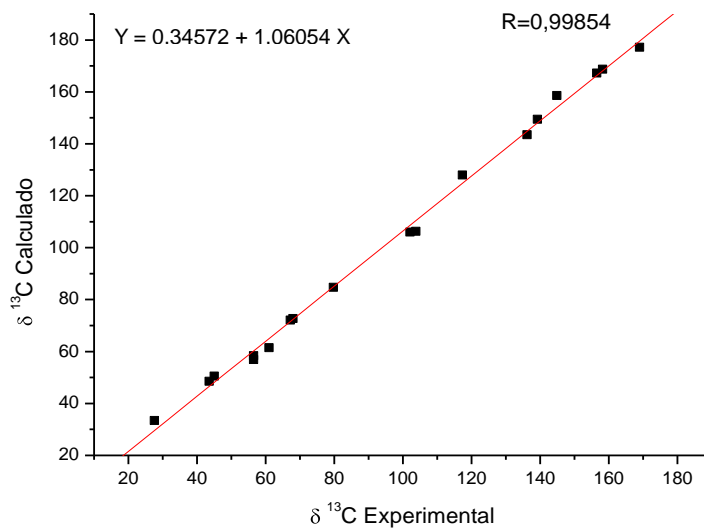


Figura 91. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C sem efeito do solvente para o composto **5** (2,7-dihidroxiomolicorina) com OH em β - Rotina 2.

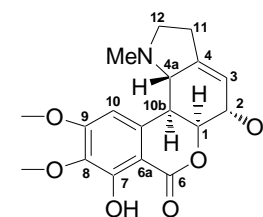
Tabela 40. Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) experimental e calculado sem efeito do solvente para o composto **5** (2,7-dihidroxihomolicorina) com OH na posição α e com OH na posição β - Rotina 2.

δ ^1H (ppm) Sem Solvente					
Hidrogênio	Experimental	Calculado OH α	$\Delta\delta$ OH α	Calculado OH β	$\Delta\delta$ OH β
1	4,74	4,50	0,24	4,68	0,06
2	4,54	4,19	0,35	4,42	0,12
3	5,62	5,83	0,21	5,78	0,16
4a	2,75	2,81	0,06	2,87	0,12
10	6,59	6,55	0,04	6,76	0,17
10b	2,94	2,34	0,60	2,67	0,27
11α	2,49	2,73	0,24	2,75	0,26
11β	2,49	2,04	0,45	2,11	0,38
12α	3,17	3,06	0,11	3,05	0,12
12β	2,28	2,58	0,30	2,65	0,37
8-OMe	3,91	3,64	0,27	3,68	0,23
9-OMe	3,92	3,75	0,17	3,86	0,06
NMe	2,07	1,83	0,24	1,94	0,13
SD			0,15		0,10
MD			0,25		0,19

$$\Delta\delta = |\delta_{\text{TEOR.}} - \delta_{\text{EXP}}|$$

** SD = Desvio padrão

*** MD = Desvio Médio ($(\sum\Delta\delta)/n$, $n = n^{\circ}$ de medidas)



Os valores de coeficiente de correlação linear (R) foram obtidos a partir dos gráficos correlacionando os valores teóricos e experimentais (Figura 92 e Figura 93).

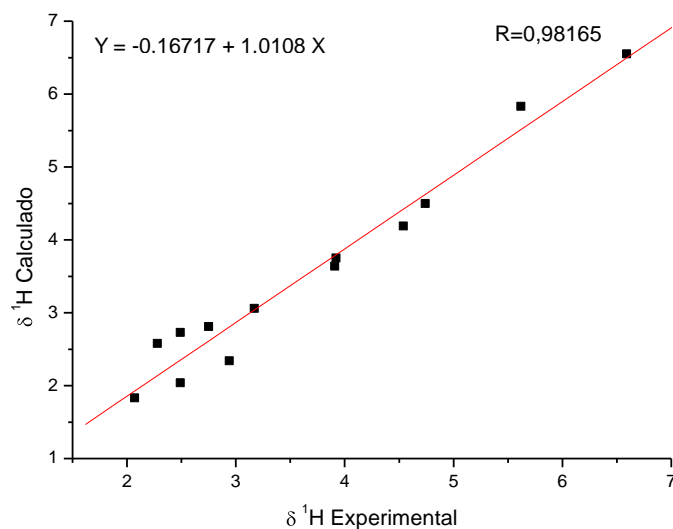


Figura 92. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^1H sem efeito do solvente para o composto **5** (2,7-dihidroxiomolicorina) com OH em α - Rotina 2.

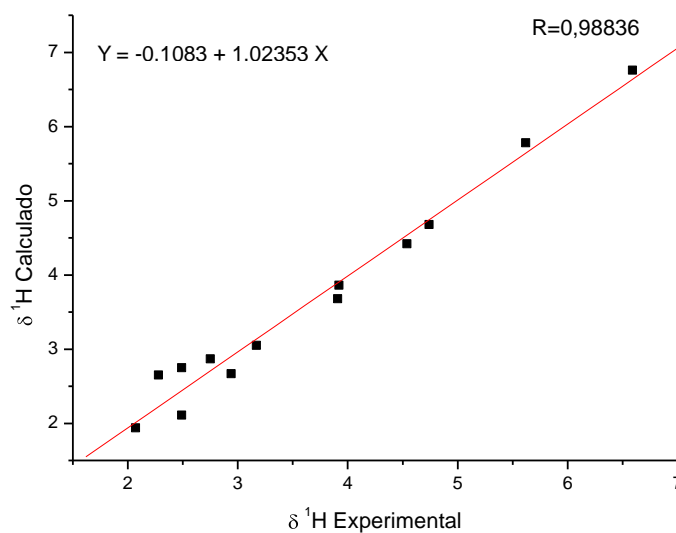


Figura 93. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^1H sem efeito do solvente para o composto **5** (2,7-dihidroxiomolicorina) com OH em β - Rotina 2.

Os dados da análise estatística estão resumidos na Tabela 41.

Tabela 41. Resumo da análise estatística para deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C e de ^1H para o composto **5** (2,7-dihidroxiomolicorina) com OH em α e com OH em β sem efeito do solvente - Rotina 2.

		OH α		OH β	
$\delta^{13}\text{C}$	SD	4,1	SD	3,7	
	MD	5,7	MD	6,2	
	R	0,99808	R	0,99854	
$\delta^1\text{H}$	SD	0,15	SD	0,10	
	MD	0,25	MD	0,19	
	R	0,98165	R	0,98836	

Para melhor visualização da diferença ($\Delta\delta$) entre os valores teóricos e experimentais para deslocamento químico de RMN de ^{13}C e de ^1H com a OH em α e em β , foram plotados o gráficos a seguir (Figura 94).

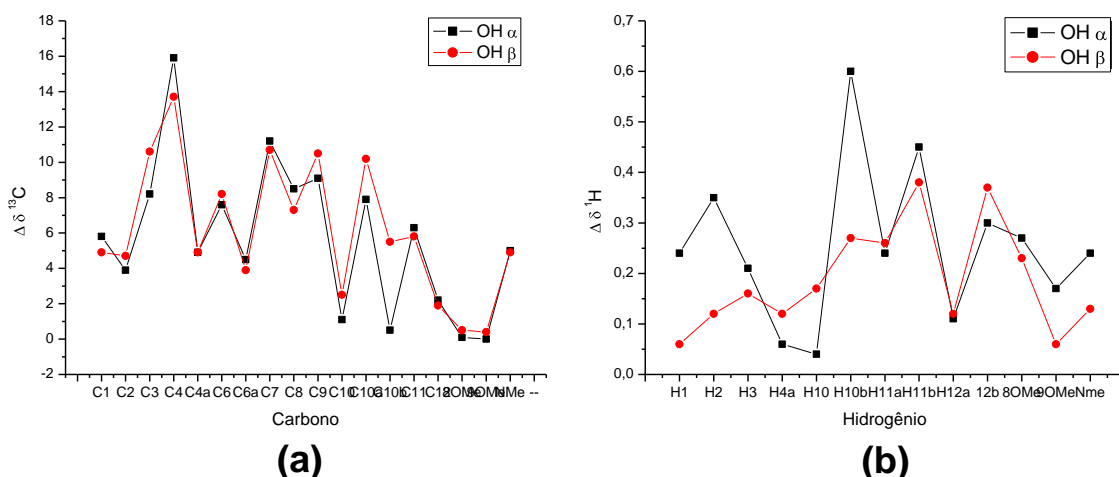


Figura 94. Gráfico de comparação dos valores de $\Delta\delta$ de ^{13}C (a) e de ^1H (b) com OH em α e com OH em β para o composto **5** (2,7-dihidroxiomolicorina) - Rotina 2.

Os valores gerados de desvio médio, desvio padrão e coeficiente de correlação linear para δ de ^1H são melhores para a orientação β (SD=0,10, MD=0,19 e R=0,98836) quando comparado à orientação α (SD=0,15, MD=0,25 e R=0,98165).

Pela Figura 94 (a) nota-se que para δ de ^{13}C os resultados foram muito próximos, porém com SD e R melhores quando a hidroxila está em β .

O modelo B3LYP/cc-pVTZ seguindo a Rotina 2 apresentou bons resultados para o deslocamento químico para esse composto sendo possível diferenciar as duas conformações.

De posse desses resultados, é possível fazer um estudo sistemático verificando a eficiência do efeito do solvente na etapa de otimização.

A fim de auxiliar na comparação dos resultados, os dados das análises estatísticas estão novamente mostrados na Tabela 42.

Tabela 42. Resumo da análise estatística para deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C e de ^1H para o composto **5** (2,7-dihidroxiomolicorina) com OH em α e com OH em β sem efeito do solvente - Comparação entre Rotina 1 e Rotina 2.

		$\delta^{13}\text{C}$		$\delta^1\text{H}$		
		OH α	OH β	OH α	OH β	
Rotina 1	SD	4,0	3,5	SD	0,15	0,12
	MD	5,8	6,4	MD	0,25	0,23
	R	0,99809	0,99828	R	0,98158	0,98609
Rotina 2	SD	4,1	3,7	SD	0,15	0,10
	MD	5,7	6,2	MD	0,25	0,19
	R	0,99808	0,99854	R	0,98165	0,98836

A partir desses dados e das Figura 86 (b) (página 134) e Figura 94 (b) (página 145), nota-se que a diferença dos valores teóricos e experimentais ($\Delta\delta$) foram muito parecidos para as duas Rotinas tratando-se de δ de ^{13}C , não havendo destaque significativo para uma das Rotinas de cálculo. Entretanto, considerando que o custo computacional para a Rotina 2 é muito menor, infere-se que a Rotina 2 é mais vantajosa considerando o custo benefício.

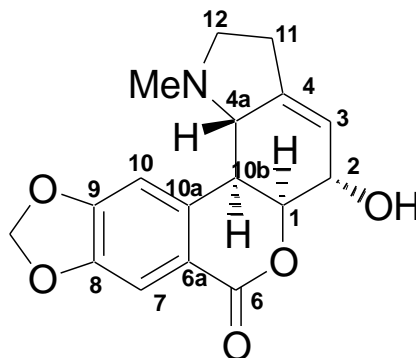
As análises apontam melhores resultados para a Rotina 2 nos cálculos de $\delta^1\text{H}$, tendo em vista que distingue melhor a conformação com OH em α da conformação com OH em β . Essa Rotina é vantajosa, também, considerando o custo computacional, visto que apresenta uma etapa de cálculo a menos.

Além disso, mais uma vez os cálculos confirmam o maior valor de δ do H12 α com relação ao H12 β devido à relação *cis* com o par de elétrons livre do átomo de nitrogênio do grupo NMe.

Os resultados indicam, então, que o modelo B3LYP/cc-pVTZ foi satisfatório em descrever os valores de deslocamento químico utilizando as duas Rotinas de cálculo (Rotina 1 e Rotina 2). A Rotina 2 apresentou bons resultados aliada a um menor custo computacional.

Todos os resultados indicaram que para o composto **5** (2,7-dihidroxiomolicorina) a hidroxila se encontra com orientação β no carbono 2, contrariando o que a literatura normalmente aponta para os compostos com esqueleto homolicorina. Para confirmar esses resultados, experimentos recentes por dicroísmo circular vibracional vêm sendo executados e, os resultados vêm reforçando tal orientação.

4.2.3 Composto 6

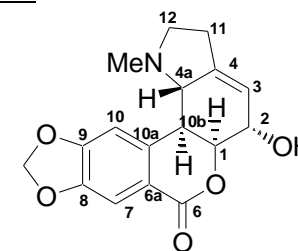


O composto **6** (hippeastrina) é um composto com estrutura já bem elucidada na literatura. Por esse motivo, apenas os dados de deslocamento químico de hidrogênio e carbono já são suficientes para caracterizá-la (por comparação com os dados da literatura)¹⁴².

Abaixo seguem os valores experimentais de δ de ^{13}C , de δ de ^1H , constantes de acoplamento e multiplicidade dos sinais desse composto.

Tabela 43. Deslocamento Químico, δ (ppm), de RMN de ^1H e ^{13}C , multiplicidades e constantes de acoplamento $J(^1\text{H}, ^1\text{H})$ (Hz) do composto **6** (hipeastrina).

C	$\delta(^{13}\text{C})$	$\delta(^1\text{H})$	J (Hz)	Multiplicidade
OCH₂O	100,2	6,07 (1H)	1,2	d
1	82,1	4,60 (1H)	-	s
2	66,7	4,39 (1H)	-	m
3	119,4	5,67 (1H)	-	sl
4	138,9	-	-	-
4a	67,3	2,66 (1H)	9,3	d
6	164,6	-	-	-
6a	118,5	-	-	-
7	109,9	7,48 (1H)	-	s
8	148,1	-	-	-
9	152,0	-	-	-
10	108,8	6,94 (1H)	-	s
10a	143,3	-	-	-
10b	38,6	2,89 (1H)	9,1	dl
11α/β	27,6	2,48 – 2,56 (1H)	-	m
12	55,9	12 α – 3,16 (1H)	-	m
		12 β – 2,26 (1H)	9,3	q
NMe	43,2	2,06 (3H)	-	s



Para a hippeastrina, por exemplo, os sinais em 7,48 e 6,95 ppm aparecem como singletos, podendo atribuí-los como hidrogênios aromáticos *p*-orientados (H7 e H10).

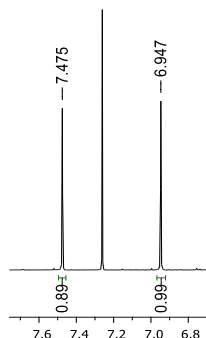


Figura 95. Ampliação dos sinais de H7 e H10 do espectro de RMN do composto 6 (hippeastrina).

Para a hippeastrina com a hidroxila na posição α foram selecionados cinco confôrmeros. Enquanto com a hidroxila na posição β foram selecionados dois confôrmeros. Os valores de energia (em Hartrees) de cada confôrmero estão apresentados na Tabela 44.

Tabela 44. Energia dos confôrmeros selecionados em Hartrees - Rotina 1.

	OH α	OH β
	-1.089,26039	
	-1.089,25765	-1.089,257930
Com Solvente	-1.089,2615679	
	-1.089,260509	
	-1.089,260018	-1.089,261371
	-1.089,249270	
	1.089,245591	-1.089,2511251
Sem Solvente	-1.089,250405	
	-1.089,249448	-1.089,2468084
	-1.089,24916	

Os valores apresentados em todas as tabelas desse composto são provenientes da média ponderada considerando a população desses confôrmeros.

Os valores encontrados nas atribuições experimentais foram comparados com os valores teóricos de δ de ^{13}C por meio de tabelas (Tabela 45 e Tabela 46) e gráficos (Figura 96 e Figura 97) mostrados a seguir.

Tabela 45. Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm) experimental e calculado com efeito do solvente (clorofórmio) para o composto **6** (hippeastrina) com OH na posição α e com OH na posição β - Rotina 1.

$\delta^{13}\text{C}$ (ppm) Com Solvente					
Carbono	Experimental	Calculado OH α	$\Delta\delta^*$ OH α	Calculado OH β	$\Delta\delta^*$ OH β
OCH₂O	100,2	107,2	5,0	107,5	5,3
1	82,1	86,0	3,9	84,5	2,4
2	66,7	73,1	6,4	73,3	6,6
3	119,4	125,4	6,0	128,5	9,1
4	138,9	162,3	23,4	159,5	20,6
4a	67,3	72,9	5,6	73,5	6,2
6	164,6	172,6	8,0	172,3	7,7
6a	118,5	125,1	6,6	124,9	6,4
7	109,9	117,2	7,3	117,3	7,4
8	148,1	155,9	7,8	155,8	7,7
9	152,0	161,0	9,0	161,2	9,2
10	108,8	114,8	6,0	114,2	5,4
10a	143,3	149,6	6,3	150,2	6,9
10b	38,6	44,1	5,5	50,6	12,0
11	27,6	34,2	6,6	33,7	6,1
12	55,9	59,1	3,2	59,1	3,2
NMe	43,2	50,3	7,1	48,8	5,6
SD			4,3		3,9
MD			7,3		7,5

$$\Delta\delta = |\delta_{\text{TEOR.}} - \delta_{\text{EXP}}|$$

** SD = Desvio padrão

*** MD = Desvio Médio ($(\sum\Delta\delta)/n$, $n = n^{\text{a}}$ de medidas)

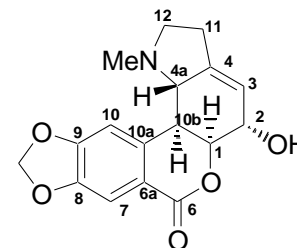


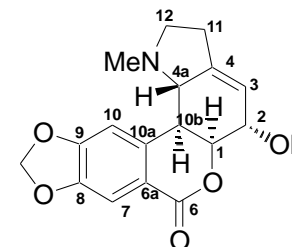
Tabela 46. Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm) experimental e calculado sem efeito do solvente para o composto **6** (hippeastrina) com OH na posição α e com OH na posição β - Rotina 1.

$\delta^{13}\text{C}$ (ppm) Sem Solvente					
Carbono	Experimental	Calculado OH α	$\Delta\delta^*$ OH α	Calculado OH β	$\Delta\delta^*$ OH β
OCH₂O	100,2	106,5	4,3	107,3	5,1
1	82,1	85,1	3,0	84,4	2,3
2	66,7	72,5	5,8	73,4	6,7
3	119,4	125,9	6,5	130,0	10,6
4	138,9	160,4	21,5	157,7	18,8
4a	67,3	72,5	5,2	73,7	6,4
6	164,6	170,0	5,4	170,2	5,6
6a	118,5	126,0	7,5	126,0	7,5
7	109,9	117,7	7,8	118,4	8,5
8	148,1	155,1	7,0	155,6	7,5
9	152,0	159,4	7,4	160,2	8,2
10	108,8	113,6	4,8	113,5	4,7
10a	143,3	148,1	4,8	148,9	5,6
10b	38,6	44,2	5,6	51,2	12,6
11	27,6	33,8	6,2	33,6	6,0
12	55,9	58,8	2,9	59,2	3,3
NMe	43,2	48,5	5,3	49,0	5,8
SD			4,0		3,7
MD			6,5		7,4

$$\Delta\delta = |\delta_{\text{TEOR.}} - \delta_{\text{EXP}}|$$

** SD = Desvio padrão

*** MD = Desvio Médio ($(\sum\Delta\delta)/n$, $n = n^{\text{a}}$ de medidas)



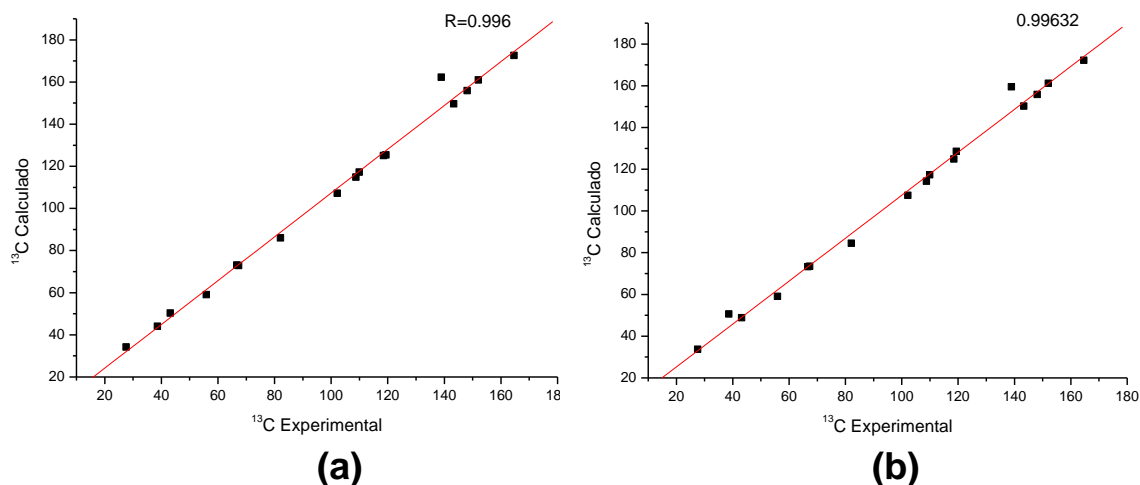


Figura 96. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C com efeito do solvente (clorofórmio) para o composto **6** (hippeastrina) com OH em α (a) e com OH em β (b) - Rotina 1.

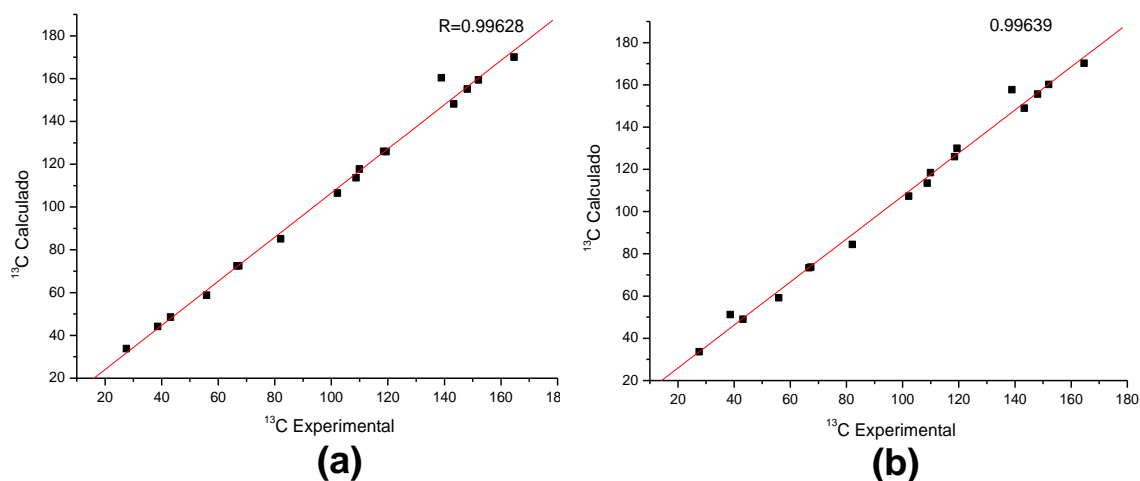


Figura 97. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C sem efeito do solvente para o composto **6** (hippeastrina) com OH em α (a) e com OH em β (b) - Rotina 1.

Os valores de desvio padrão, desvio médio e coeficiente de correlação linear das tabelas e gráficos anteriores estão listados na Tabela 47 para facilitar a comparação dos resultados.

Tabela 47. Resumo da análise estatística para deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C para o composto **6** (hippeastrina) com OH em α e com OH em β com e sem efeito do solvente - Rotina 1.

		OH α		OH β
Com solvente	SD	4,3	SD	3,9
	MD	7,3	MD	7,5
	R	0,996	R	0,99632
Sem solvente	SD	4,0	SD	3,7
	MD	6,5	MD	7,4
	R	0,99628	R	0,99639

Pelos gráficos a seguir pode-se observar a diferença ($\Delta\delta$) entre os valores teóricos e experimentais para deslocamento químico de RMN de ^{13}C das conformações com OH em α e com a OH em β , considerando o efeito do solvente no cálculo de tensor de blindagem (a) e desconsiderando o efeito do solvente (b).

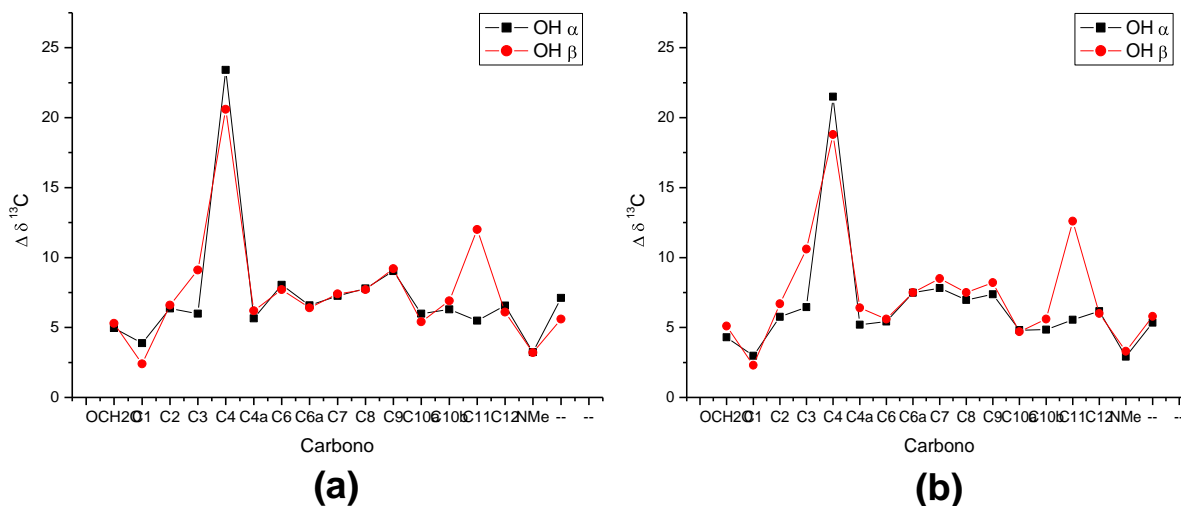


Figura 98. Gráfico de comparação dos valores de $\Delta\delta$ de ^{13}C com OH em α e com OH em β com (a) e sem (b) efeito do solvente para o composto **6** (hippeastrina) - Rotina 1.

Analisando a Tabela 47 e os gráficos nota-se que para δ de ^{13}C os cálculos sem efeito do solvente apresentaram valores um pouco melhores de SD, MD e R. Para esse caso, os valores de SD, MD e R para OH em α e β são muito parecidos.

O mesmo procedimento foi realizado para os valores de deslocamento químico de RMN de ^1H . Os resultados estão na Tabela 48 e na Tabela 49.

Tabela 48. Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) experimental e calculado com efeito do solvente (clorofórmio) para o composto **6** (hippeastrina) com OH na posição α e com OH na posição β - Rotina 1.

δ ^1H (ppm) Com Solvente					
Hidrogênio	Experimental	Calculado OH α	$\Delta\delta$ OH α	Calculado OH β	$\Delta\delta$ OH β
OCH₂O	6,06	5,88	0,18	5,91	0,15
1	4,60	4,46	0,14	4,62	0,02
2	4,39	4,30	0,09	4,37	0,02
3	5,67	5,82	0,15	5,76	0,09
4a	2,66	2,79	0,13	2,86	0,20
7	7,48	7,77	0,29	7,77	0,29
10	6,94	7,12	0,18	7,06	0,12
10b	2,89	2,55	0,34	2,61	0,28
11α	2,52	2,14	0,38	3,01	0,49
11β	2,52	2,79	0,27	2,62	0,10
12α	3,16	3,06	0,10	2,73	0,43
12β	2,26	2,65	0,39	2,09	0,17
NMe	2,06	1,91	0,15	1,91	0,15
SD**			0,10		0,14
MD***			0,21		0,19

* $\Delta\delta = |\delta_{\text{TEOR.}} - \delta_{\text{EXP}}|$

** SD = Desvio padrão

*** MD = Desvio Médio ($(\sum\Delta\delta)/n$, $n = n^{\circ}$ de medidas)

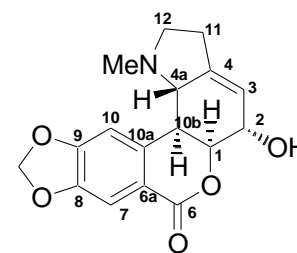


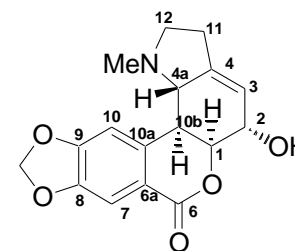
Tabela 49. Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) experimental e calculado sem efeito do solvente para o composto **6** (hippeastrina) com OH na posição α e com OH na posição β - Rotina 1.

δ ^1H (ppm) Sem Solvente					
Hidrogênio	Experimental	Calculado OH α	$\Delta\delta$ OH α	Calculado OH β	$\Delta\delta$ OH β
OCH₂O	6,06	5,78	0,28	5,79	0,27
1	4,60	4,40	0,20	4,52	0,08
2	4,39	4,24	0,15	4,26	0,13
3	5,67	5,79	0,12	5,77	0,10
4a	2,66	2,80	0,14	2,84	0,18
7	7,48	7,84	0,36	7,84	0,36
10	6,94	7,01	0,07	6,96	0,02
10b	2,89	2,39	0,50	2,46	0,43
11α	2,52	2,04	0,48	3,01	0,49
11β	2,52	2,74	0,22	2,53	0,01
12α	3,16	3,06	0,10	2,67	0,49
12β	2,26	2,57	0,31	2,00	0,26
NMe	2,06	1,89	0,17	1,88	0,18
SD**	SD		0,13		0,16
MD***	MD		0,24		0,23

* $\Delta\delta = |\delta_{\text{TEOR.}} - \delta_{\text{EXP}}|$

** SD = Desvio padrão

*** MD = Desvio Médio ($(\sum\Delta\delta)/n$, $n = n^{\circ}$ de medidas)



Para melhor visualização dos dados apresentados nas tabelas foram plotados gráficos (Figura 99 e Figura 100), nos quais são correlacionados os valores experimentais e teóricos.

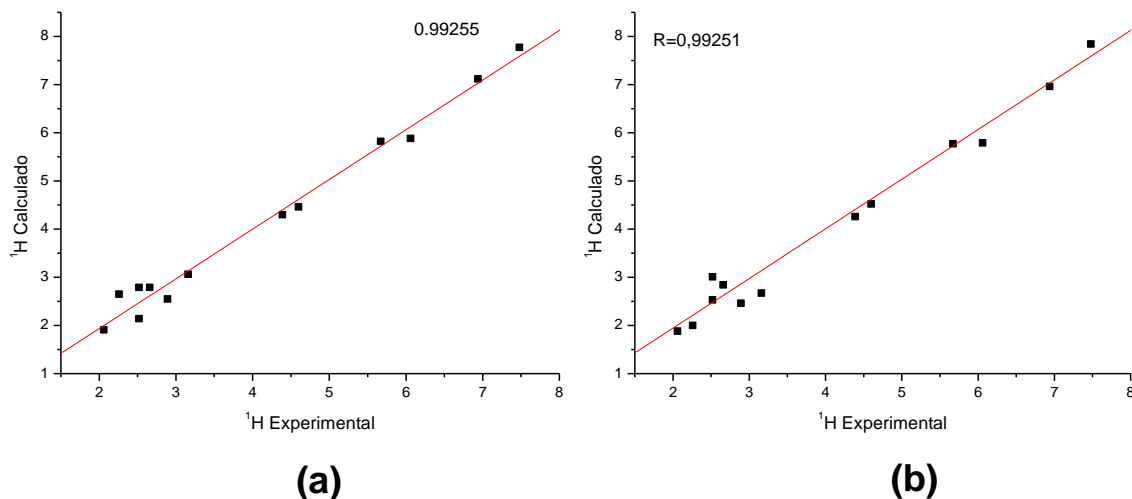


Figura 99. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^1H com efeito do solvente (clorofórmio) para o composto **6** (hippeastrina) com OH em α (a) e com OH em β (b) - Rotina 1.

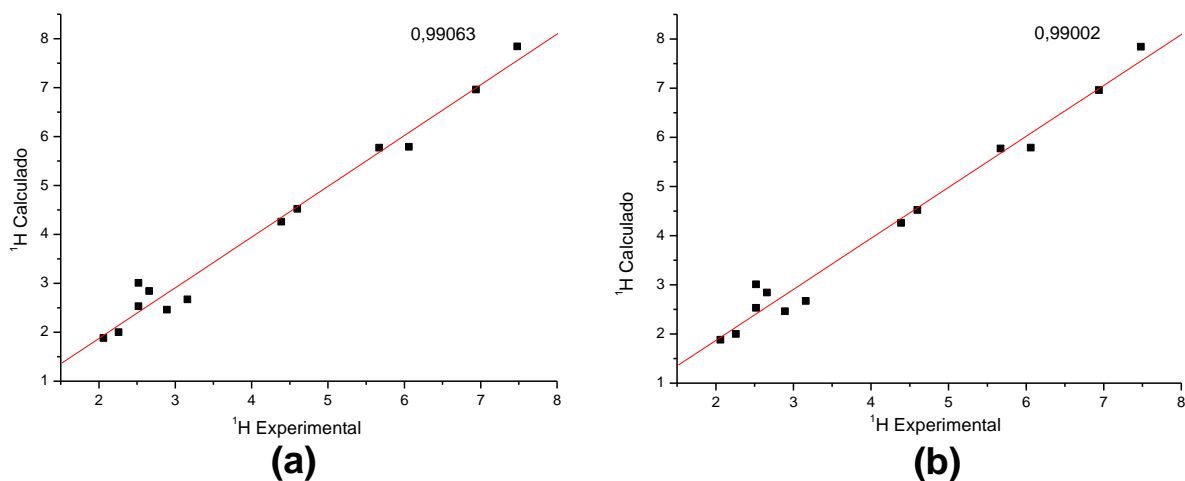


Figura 100. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^1H sem efeito do solvente para o composto **6** (hippeastrina) com OH em α (a) e com OH em β (b) - Rotina H1.

Os resultados da análise estatística estão resumidos na Tabela 50.

Tabela 50. Resumo da análise estatística para deslocamentos químicos de RMN de ^1H para o composto **6** (hippeastrina) com OH em α e em β com e sem efeito do solvente - Rotina 1.

	OH α		OH β	
Com solvente	SD	0,10	SD	0,14
	MD	0,21	MD	0,19
	R	0,99255	R	0,99251
Sem solvente	SD	0,13	SD	0,16
	MD	0,24	MD	0,23
	R	0,99063	R	0,99002

Também é possível comparar os resultados a partir dos gráficos de diferenças ($\Delta\delta$) entre os valores teórico e experimental para deslocamento químico de RMN de ^1H das conformações com OH em α e com a OH em β , considerando o efeito do solvente no cálculo de tensor de blindagem (a) e desconsiderando o efeito do solvente (b).

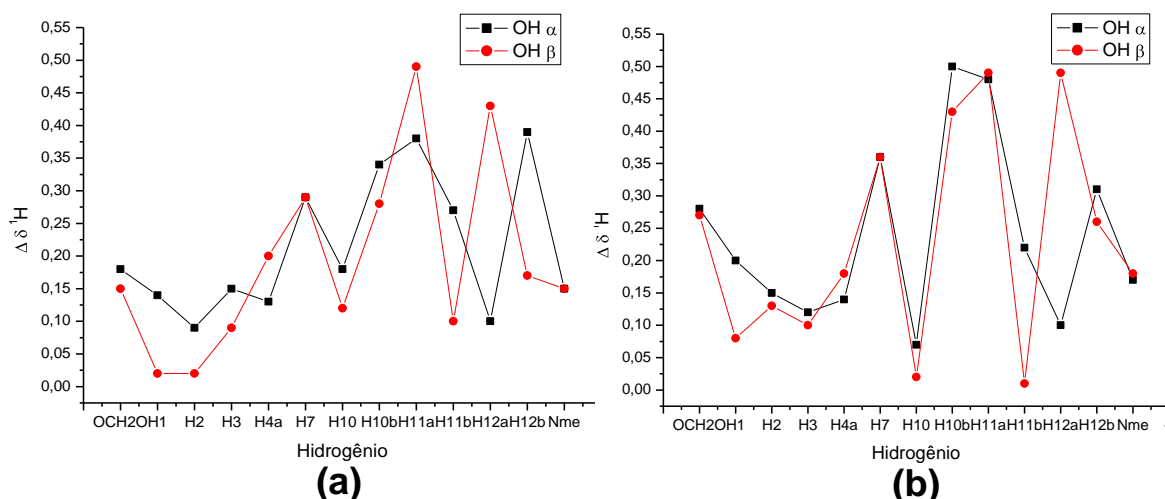


Figura 101. Gráfico de comparação dos valores de $\Delta\delta$ de ^1H com OH em α e com OH em β com (a) e sem (b) efeito do solvente para o composto **6** (hippeastrina) - Rotina 1.

Os dados da Tabela 50 e os gráficos da Figura 101 indicam que para δ de ^1H melhores resultados de SD, MD e R foram obtidos para os cálculos com efeito do solvente. Para esse caso, os valores de SD e R são ligeiramente melhores para OH em α (SD=0,10 e R=0,99255) quando comparados aos cálculos com a OH em β (SD=0,14 e R=0,99251).

O modelo B3LYP/cc-pVTZ com a rotina 1 apresentou bons resultados para o deslocamento químico de RMN de ^{13}C e de ^1H , evidenciando que nenhuma atribuição foi feita de forma equivocada.

Os resultados de δ de ^1H indicaram que a hidroxila se encontra na orientação α .

Os cálculos de deslocamento de RMN de ^{13}C e RMN de ^1H também foram realizados seguindo a Rotina 2. Os resultados de δ de ^{13}C estão apresentados na Tabela 51 a seguir.

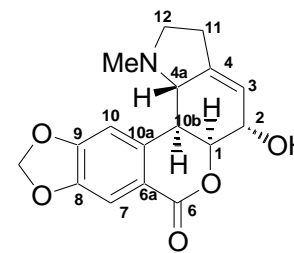
Tabela 51. Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm) experimental e calculado sem efeito do solvente para o composto **6** (hippeastrina) com OH na posição α e com OH na posição β - Rotina 2.

$\delta^{13}\text{C}$ (ppm) Sem Solvente					
Carbono	Experimental	Calculado OH α	$\Delta\delta^*$ OH α	Calculado OH β	$\Delta\delta^*$ OH β
OCH₂O	100,2	106,5	4,3	106,1	3,9
1	82,1	85,2	3,1	83,5	1,4
2	66,7	72,8	6,1	72,7	6,0
3	119,4	126,4	7,0	129,7	10,3
4	138,9	161,1	22,2	156,8	17,9
4a	67,3	72,7	5,4	73,0	5,7
6	164,6	170,6	6,0	169,4	4,8
6a	118,5	126,8	8,3	125,7	7,2
7	109,9	118,3	8,4	117,9	8,0
8	148,1	155,7	7,6	155,1	7,0
9	152,0	160,1	8,1	159,8	7,8
10	108,8	114,2	5,4	113,2	4,4
10a	143,3	148,9	5,6	148,6	5,3
10b	38,6	44,4	5,8	50,8	12,2
11	27,6	33,9	6,3	33,2	5,6
12	55,9	59,0	3,1	58,6	2,7
NMe	43,2	48,6	5,4	48,4	5,2
SD			4,1		3,7
MD			6,9		6,8

* $\Delta\delta = |\delta_{\text{TEOR.}} - \delta_{\text{EXP}}|$

** SD = Desvio padrão

*** MD = Desvio Médio ($(\sum\Delta\delta)/n$, $n = n^{\text{o}}$ de medidas)



Partindo dos valores da Tabela 51, foram plotados gráficos e os valores de R obtidos por meio desses.

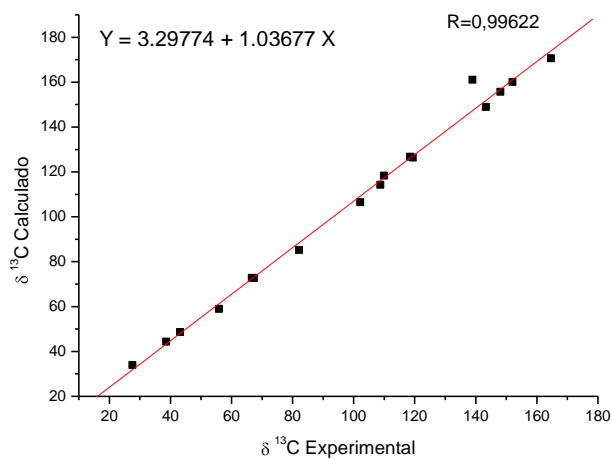


Figura 102. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C sem efeito do solvente para o composto 6 (hippeastrina) com OH em α - Rotina 2.

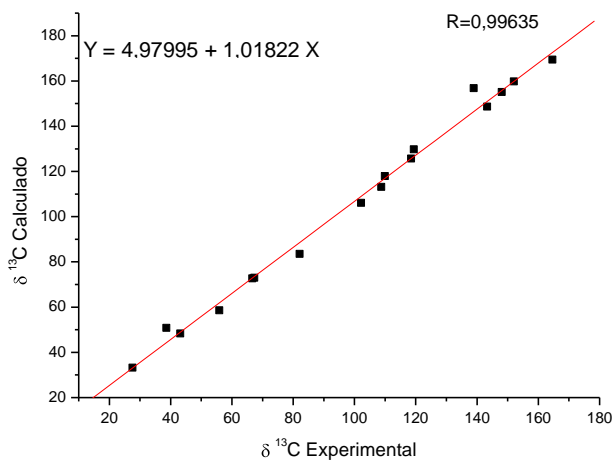


Figura 103. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C sem efeito do solvente para o composto 6 (hippeastrina) com OH em β - Rotina 2.

Foram comparados também os deslocamentos químicos teóricos e experimentais de RMN de ^1H seguindo a Rotina 2, Tabela 52.

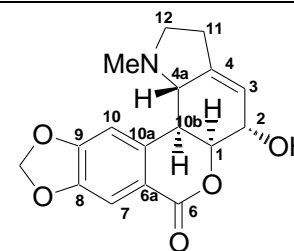
Tabela 52. Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) experimental e calculado sem efeito do solvente para o composto **6** (hippeastrina) com OH na posição α e com OH na posição β - Rotina 2.

δ ^1H (ppm) Sem Solvente					
Hidrogênio	Experimental	Calculado OH α	$\Delta\delta$ OH α	Calculado OH β	$\Delta\delta$ OH β
OCH₂O	6,06	4,39	0,21	4,51	0,09
1	4,60	4,23	0,16	4,26	0,13
2	4,39	5,78	0,11	5,76	0,09
3	5,67	2,80	0,14	2,85	0,19
4a	2,66	7,84	0,36	7,85	0,37
7	7,48	7,02	0,08	6,97	0,03
10	6,94	2,39	0,50	2,46	0,43
10b	2,89	2,04	0,48	3,01	0,49
11α	2,52	2,73	0,21	2,53	0,01
11β	2,52	3,07	0,09	2,66	0,50
12α	3,16	2,57	0,31	2,00	0,26
12β	2,26	1,88	0,18	1,88	0,18
NMe	2,06	5,76	0,30	5,78	0,28
SD**			0,13		0,16
MD***			0,24		0,23

* $\Delta\delta = |\delta_{\text{TEOR.}} - \delta_{\text{EXP}}|$

** SD = Desvio padrão

*** MD = Desvio Médio ($(\sum\Delta\delta)/n$, $n = n^{\circ}$ de medidas)



A seguir, na Figura 104 e na Figura 105, serão apresentados os gráficos que correlacionam valores experimentais e teóricos de δ de ^1H utilizando a Rotina 2 de cálculo.

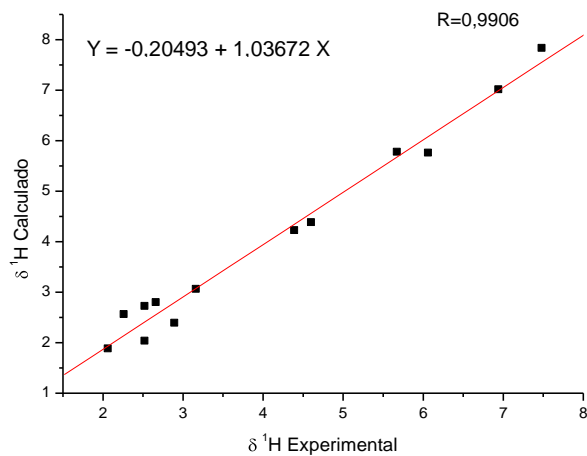


Figura 104. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^1H sem efeito do solvente para o composto **6** (hippeastrina) com OH em α - Rotina 2.

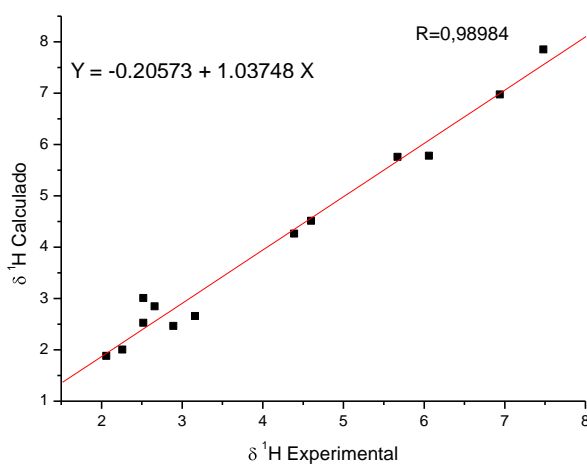


Figura 105. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^1H sem efeito do solvente para o composto **6** (hippeastrina) com OH em β - Rotina 2.

Na Tabela 53 está apresentado um resumo dos resultados da análise estatística para δ de ^{13}C e de δ de ^1H seguindo a Rotina 2.

Tabela 53. Resumo da análise estatística para deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C e de ^1H para o composto **6** (hippeastrina) com OH em α e com OH em β sem efeito do solvente - Rotina 2.

		OH α	OH β
$\delta^{13}\text{C}$	SD	4,1	3,7
	MD	6,9	6,8
	R	0,99622	0,99635
$\delta^1\text{H}$	SD	0,13	0,16
	MD	0,24	0,23
	R	0,9906	0,98984

É possível observar a diferença ($\Delta\delta$) entre os valores teórico e experimental para deslocamento químico de RMN de ^1H e de ^{13}C sem o efeito do solvente pelo gráfico da Figura 106.

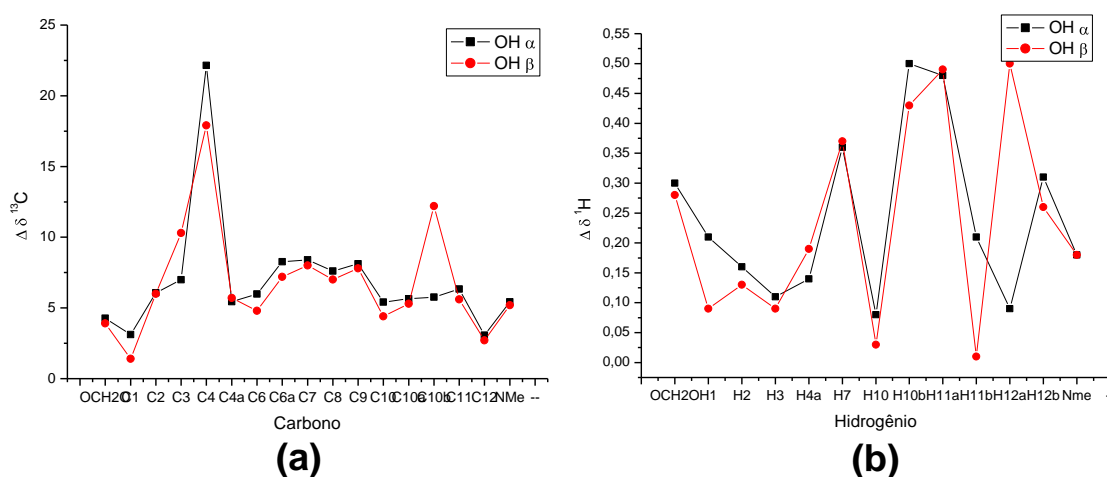


Figura 106. Gráfico de comparação dos valores de $\Delta\delta$ de ^{13}C (a) e de ^1H (b) com OH em α e com OH em β para o composto **6** (hippeastrina) - Rotina 2.

Pela Figura 106(a) nota-se que para δ de ^{13}C os resultados foram muito próximos entre si.

Os valores gerados de desvio médio, desvio padrão e coeficiente de correlação linear para δ de ^1H também são parecidos, mas um pouco melhores para a orientação α (SD=0,13, MD=0,24 e R=0,9906) quando comparado à orientação β (SD=0,16, MD=0,23 e R=0,98984).

Para comparação das rotinas, os dados da análise estatística estão novamente apresentados na Tabela 54.

Tabela 54. Resumo da análise estatística para deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C e de ^1H para o composto **6** (hippeastrina) com OH em α e com OH em β sem efeito do solvente - Comparação entre Rotina 1 e Rotina 2.

		$\delta^{13}\text{C}$				$\delta^1\text{H}$			
		OH α		OH β		OH α		OH β	
Rotina 1	SD	4,0	SD	3,7	SD	0,13	SD	0,16	
	MD	6,5	MD	7,4	MD	0,24	MD	0,23	
	R	0,99628	R	0,99639	R	0,99063	R	0,99002	
Rotina 2	SD	4,1	SD	3,7	SD	0,13	SD	0,16	
	MD	6,9	MD	6,8	MD	0,24	MD	0,23	
	R	0,99622	R	0,99635	R	0,9906	R	0,98984	

Os resultados obtidos para δ de ^{13}C a partir da Rotina 1 são melhores que os resultados obtidos na Rotina 2. Porém a melhora obtida foi pouco significativa. Aliando esse fato a custo computacional, a Rotina 2 torna-se vantajosa por apresentar uma etapa de cálculo a menos.

Para os deslocamentos químicos de ^1H , os resultados foram também muito próximos entre as duas. Percebe-se resultados ligeiramente melhores para a Rotina 2. Levando isso em conta e considerando o tempo de cálculo, novamente a Rotina 2 apresenta-se mais vantajosa.

Com esse estudo confirma-se que o modelo B3LYP/cc-pVTZ tanto com a rotina 1 quanto com a rotina 2 descreveu bem os valores de deslocamento químico de RMN de ^{13}C e de ^1H , evidenciando que nenhuma atribuição foi feita de forma equivocada.

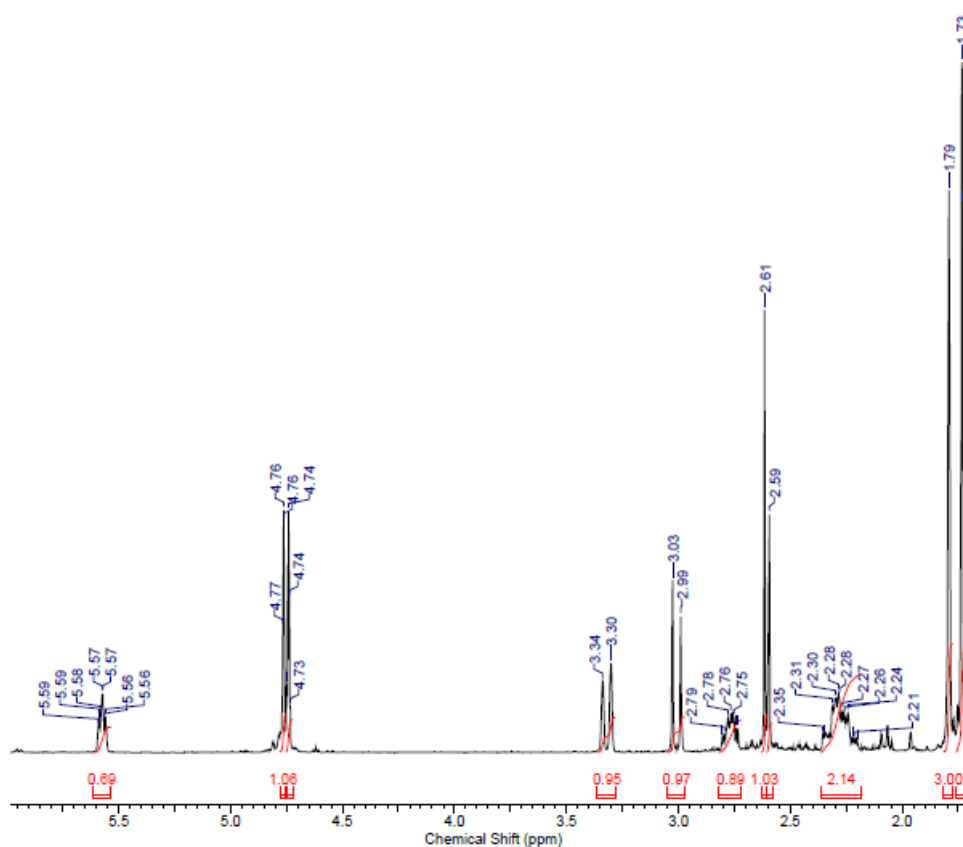
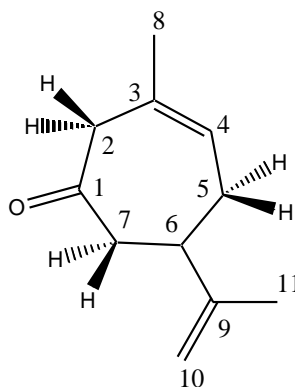
A Rotina 2 apresentou bons resultados aliada a um menor custo computacional.

De forma geral, os resultados de δ de ^1H indicaram que para o composto **6** (hippeastrina) a hidroxila se encontra com orientação α no carbono 2.

4.3 Cicloheptenonas intermediários para síntese de Guaianos.

A análise dos três compostos foi feita pelos espectros de RMN de ^1H , RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, DEPT-135, gHMBC, gHSQC, gCOSY e gNOESY. A numeração dos carbonos desses compostos não segue nenhuma regra, foi apenas utilizada para facilitar a identificação dos carbonos e hidrogênios durante as discussões dos espectros.

4.3.1 Composto 7



Frequency (MHz)	400.13	Nucleus	^1H	Number of Transients	16
Origin	spect	Original Points Count	32768	Owner	root
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg	Solvent	CHLOROFORM-D
Sweep Width (Hz)	5241.01	Temperature (degree C)	25.143		

Figura 107. Espectro de RMN de ^1H do composto 7.

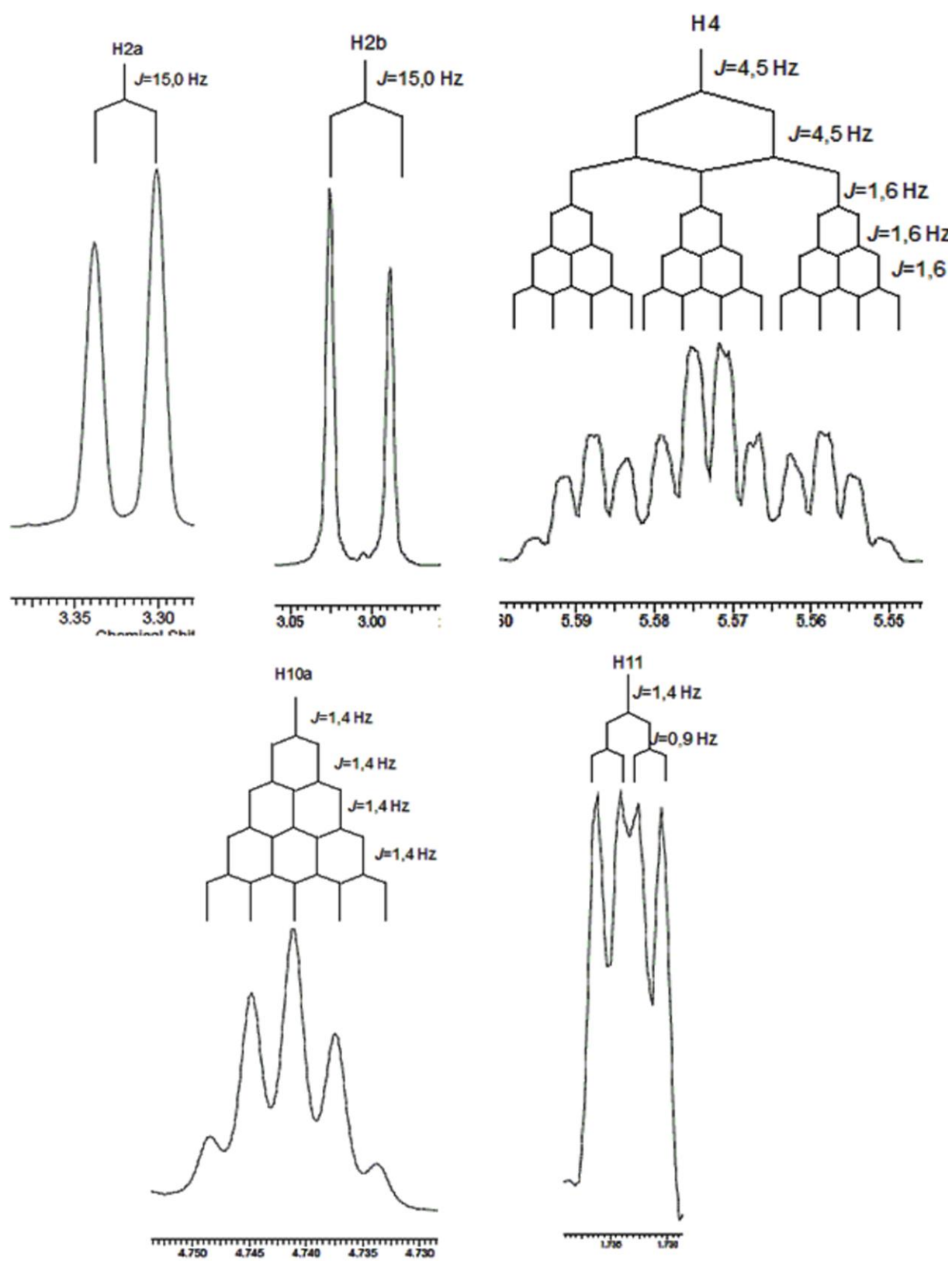
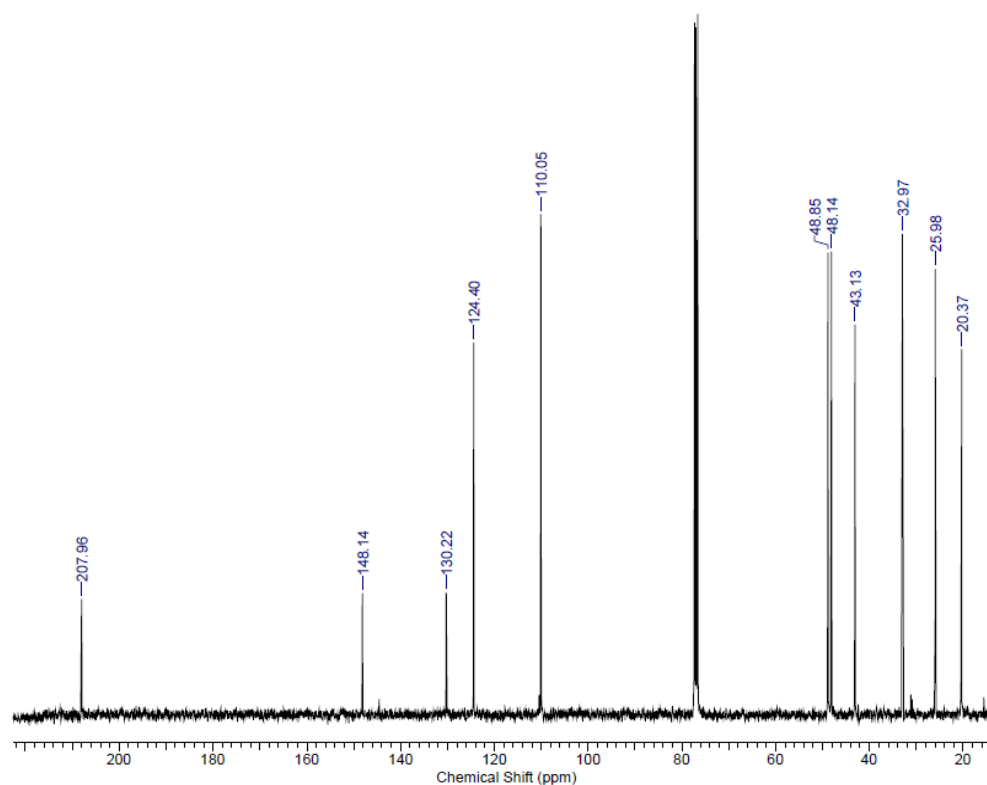
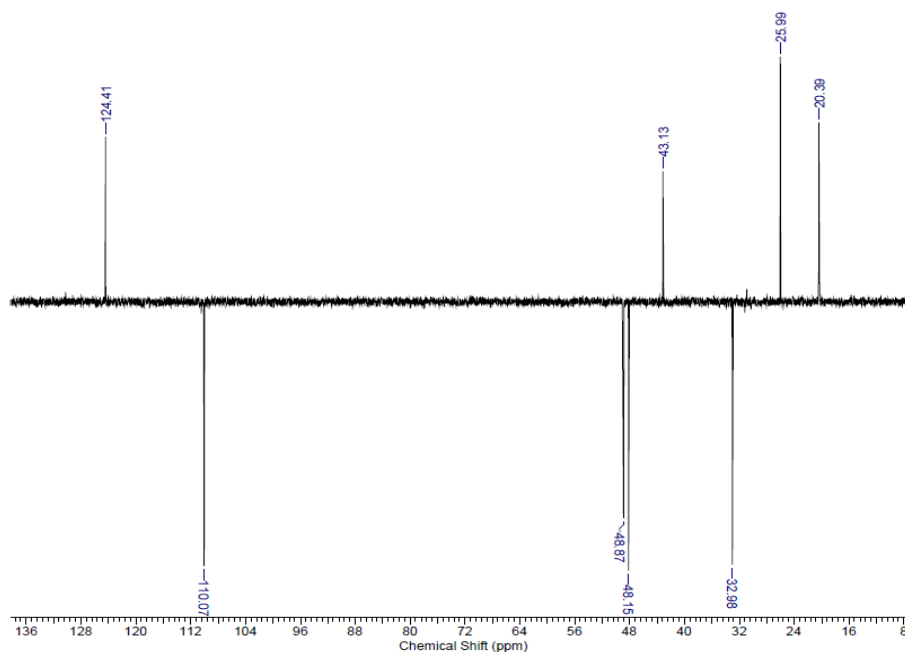


Figura 108. Expansão de alguns sinais de RMN de ^1H do composto 7.



Frequency (MHz)	100.62	Nucleus	^{13}C
Number of Transients	2048	Origin	spect
Original Points Count	16384	Owner	nmsu
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30
Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	24670.30
Temperature (degree C)	26.800		

Figura 109. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 7.



Frequency (MHz)	100.62	Nucleus	^{13}C
Number of Transients	1024	Origin	spect
Original Points Count	16384	Owner	nmsu
Points Count	32768	Pulse Sequence	deptsp135
Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	20160.68
Temperature (degree C)	26.800		

Figura 110. Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135) do composto 7.

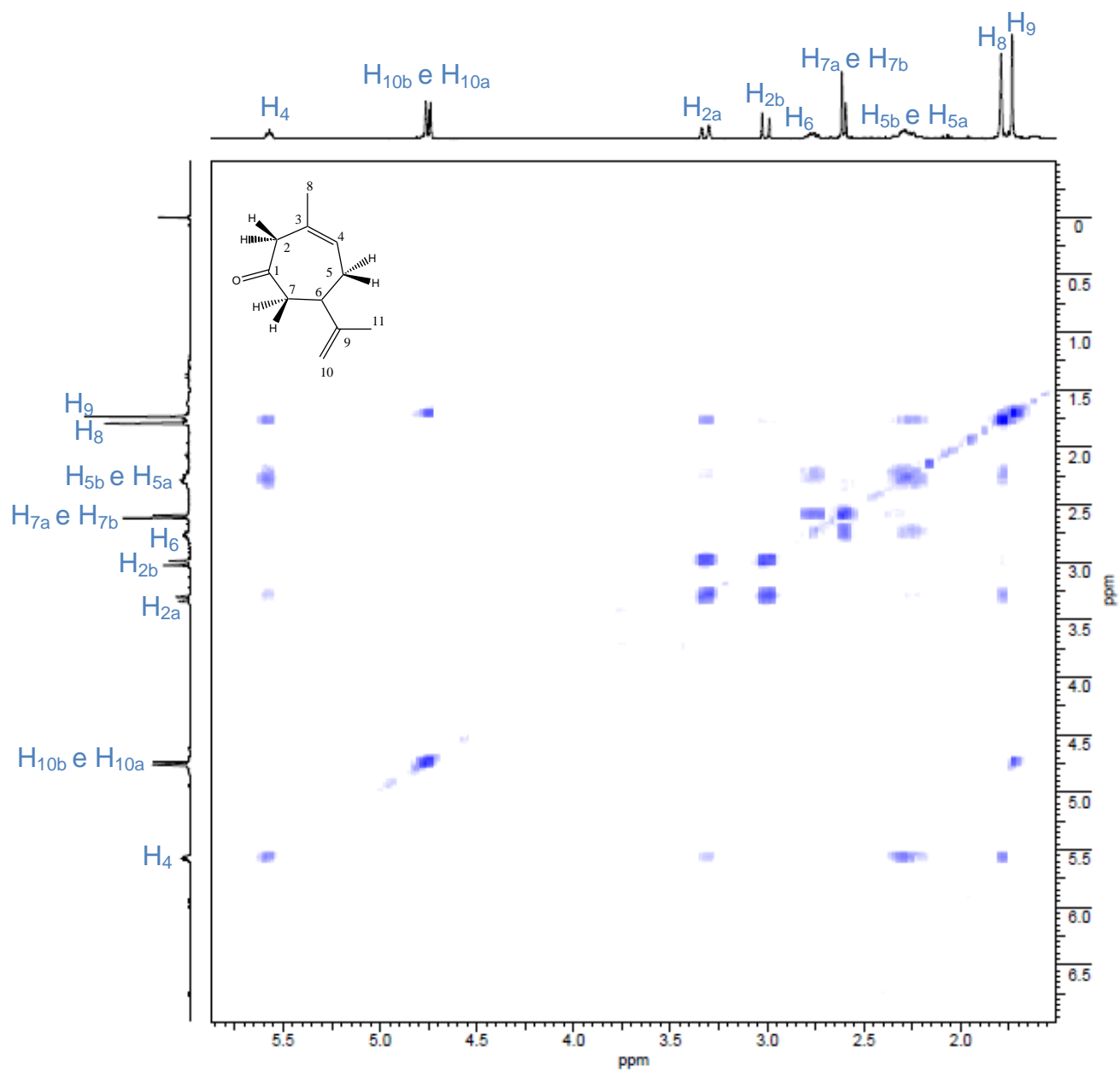


Figura 111. Mapa de correlação de RMN 2D (^1H , ^1H -gCOSY) do composto 7.

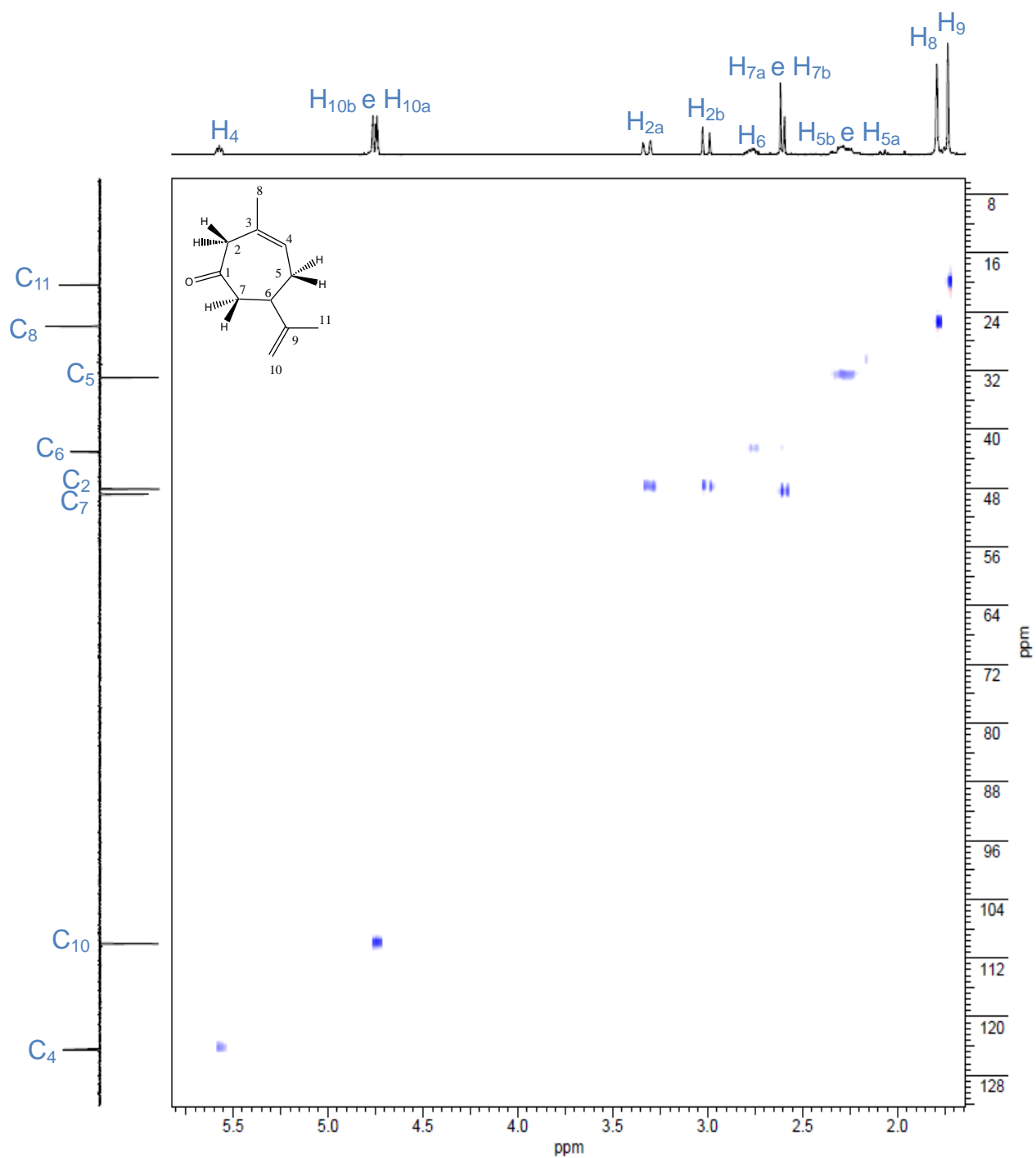


Figura 112. Mapa de correlação de RMN 2D (^1H , DEPT-gHSQC) do composto 7.

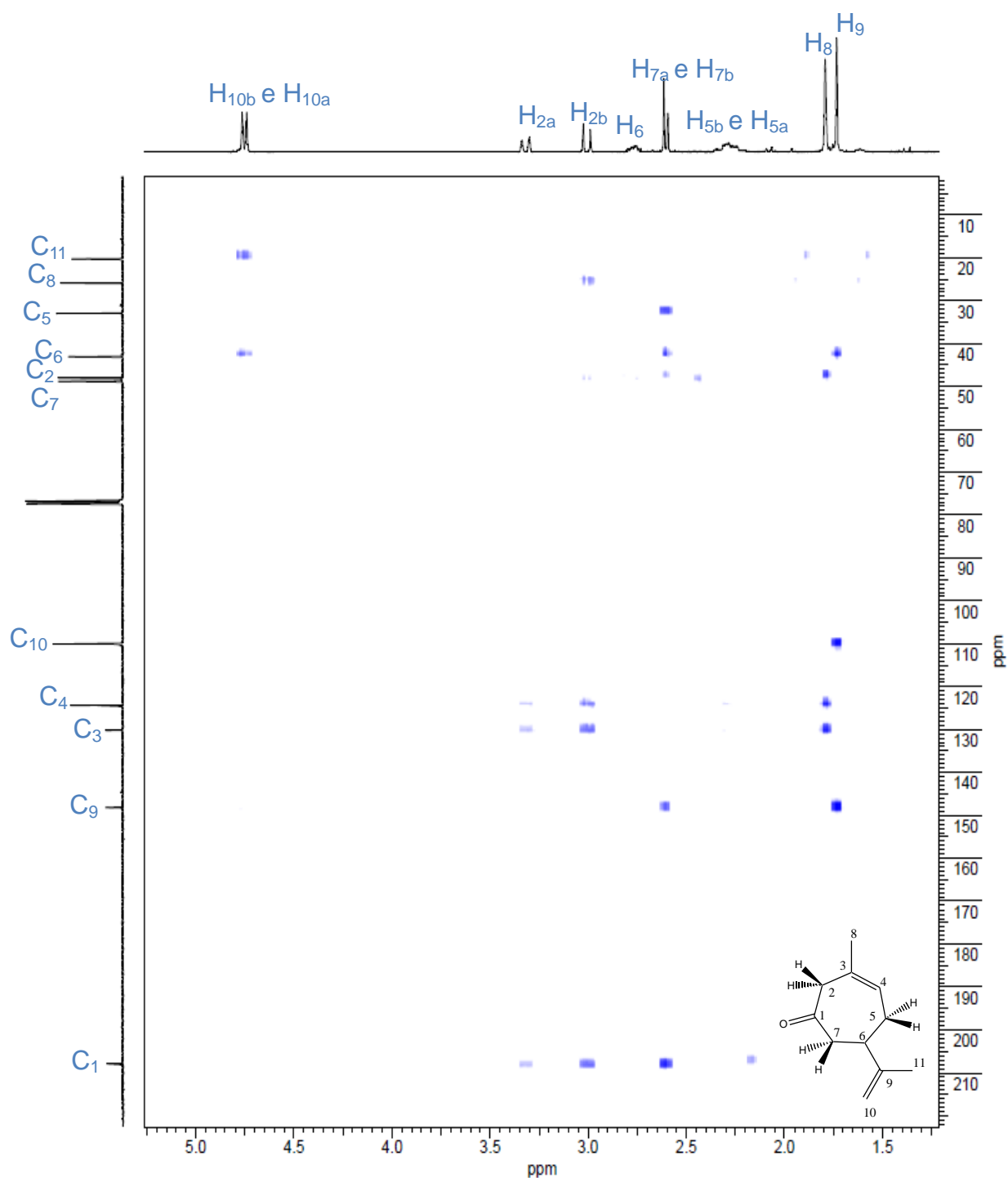
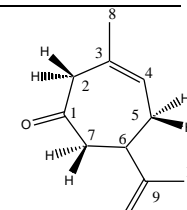


Figura 113. Mapa de correlação de RMN 2D (^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -gHMBC) do composto 7.

Através da análise desses espectros, foram atribuídos os valores experimentais de deslocamento químico, os valores de J quando possível e as correlações observadas em gCOSY, gHMBC e NOEDIF.

Tabela 55. Deslocamento Químico, δ (ppm), de RMN de ^1H e ^{13}C , multiplicidades e constantes de acoplamento $J(^1\text{H}, ^1\text{H})$ (Hz), e correlações $^1\text{H}-^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}-^1\text{H}$ em gCOSY, gHMBC e NOEDIF do composto **7**.

C	$\delta(^{13}\text{C})$	$\delta(^1\text{H})$	J (Hz)	Multiplicidade	gCOSY	gHMBC	NOEDIF
1	208,0	–	–	–	–	H2a; H2b; H7a; H7b	–
2	48,2	H _{2a} – 3,32 (1H)	15,0	dl	H2b; H4; H8	H7a; H7b; H8	H2b; H6; H7a; H7b; H8
		H _{2b} – 3,01 (1H)	15,0	d	H2a		H2a; H7a; H7b; H11; H5b
3	130,2	–	–	–	–	H2a; H2b; H5a; H8	–
4	124,4	5,57 (1H)	6,5; 1,6	tq	H8; H5a; H5b; H2a	H2a; H2b; H5a; H6; H8	H5; H6; H8
5	33,0	H _{5a} – 2,23 (1H)	–	m	H4; H5b; H6; H8	H4; H7a; H7b	–
		H _{5b} – 2,33 (1H)	–	m	H4; H5a; H6; H8		–
6	43,1	2,76 (1H)	–	sl	H5a; H5b; H7a, H7b	H4; H7a; H7b; H10a; H10b; H11	H2a; H4; H5a; H8a; H10b; H11
7	48,9	H _{7a} – 2,59 (1H)	–	sl	H6; H7b	H2a; H6	H6; H10b; H11
		H _{7b} – 2,61 (1H)	–	sl	H6; H7a		H2a; H2b; H5b; H10b; H11
8	26,0	1,79 (3H)	–	m	H2a; H4; H5a; H5b	H4; H2a; H2b	H2a; H2b; H4
9	148,2	–	–	–	–	H5a; H6; H7a; H7b; H10a; H10b; H11	–
10	110,1	H _{10a} – 4,74 (1H)	1,4	q	H10b; H11	H6; H11	H11
		H _{10b} – 4,76 (1H)	–	m	H10a; H11		H6; H7a; H7b; H5a; H5b; H11
11	20,4	1,73 (3H)	0,9; 1,4	dd	H10a; H 10b	H10a; H10b	H10a; H10b; H7a; H7b; H6; H5b



Pelo espectro de gHMBC (Figura 113, página 170) é possível identificar a relação $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ a até 4 ligações de distância. Dessa forma para o composto **7**, pode-se atribuir a partir do carbono 8, já conhecido, os sinais dos hidrogênios 2 (que estão a três ligações do carbono 8) diferenciando-os dos hidrogênios 7a ou 7b, por exemplo, que estão a cinco ligações de distância (e, portanto, não há correlação com o carbono 8). Ampliando-se uma pequena região desse espectro é possível observar essas correlações.

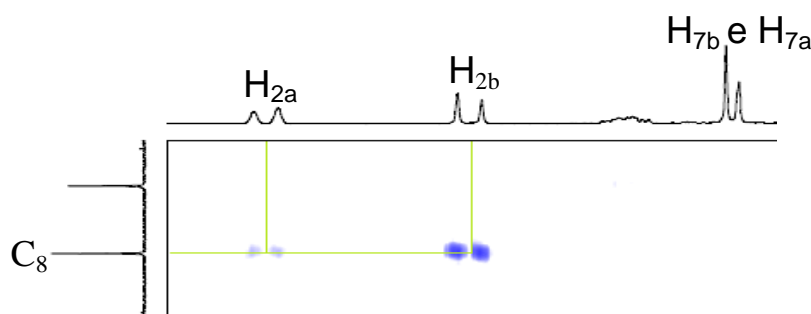


Figura 114. Ampliação do espectro gHMBC do composto **7**.

Analisando-se o espectro de gCOSY do composto **7** (Figura 111, página 168) é possível diferenciar as metilas 8 e 11. Neste é possível observar acoplamento de H_{11} apenas com H_{10a} e $10b$. Já H_8 acopla com H_{2a} , H_4 , H_{4a} e H_{4b} .

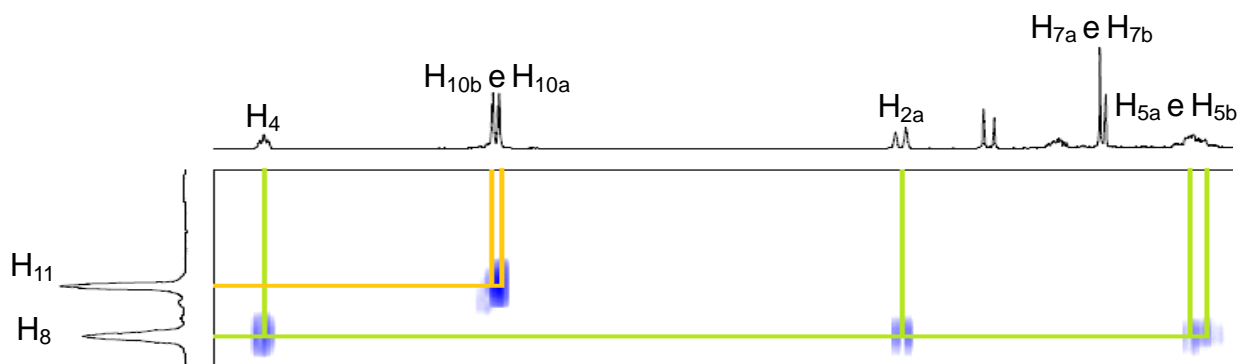


Figura 115. Ampliação do espectro gCOSY do composto **7**.

Foi possível fazer todas as atribuições de deslocamento químico de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C , porém algumas multiplicidades não foram possíveis de ser determinadas.

Os valores de deslocamento químico de RMN de ^{13}C obtidos experimentalmente, assim como os valores teóricos seguindo a Rotina 1 (considerando o efeito do solvente na etapa de otimização) com o modelo GIAO, estão dispostos na Tabela 56 (com efeito do solvente no cálculo de tensor de blindagem).

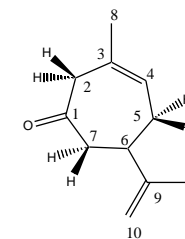
Tabela 56. Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm) experimental e calculado com e sem efeito do solvente para o composto **7** – GIAO.

$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)							
Com Solvente				Sem Solvente			
Carbono	Experimental	Calculado	$\Delta\delta^*$	Carbono	Experimental	Calculado	$\Delta\delta^*$
1	208,0	213,9	5,9	1	208,0	208,2	0,2
2	48,2	50,7	2,5	2	48,2	50,2	2,0
3	130,2	141,0	10,8	3	130,2	142,0	11,8
4	124,4	133,9	9,5	4	124,4	132,5	8,1
5	33,0	37,8	4,8	5	33,0	37,6	4,6
6	43,1	49,5	6,4	6	43,1	50,2	7,1
7	48,9	57,0	8,1	7	48,9	56,7	7,8
8	26,0	28,3	2,3	8	26,0	27,9	1,9
9	148,2	163,0	14,8	9	148,2	161,9	13,7
10	110,1	112,3	2,2	10	110,1	112,4	2,3
11	20,4	25,5	5,1	11	20,4	25,4	5,0
SD**			3,8	SD**			4,1
MD***			6,6	MD***			5,9

$$*\Delta\delta = |\delta_{\text{TEOR.}} - \delta_{\text{EXP}}|$$

** SD = Desvio padrão

*** MD = Desvio Médio ($(\sum\Delta\delta)/n$, $n = n^{\circ}$ de medidas)



A partir dos dados da Tabela 56, foram gerados gráficos (Figura 116 e Figura 117) correlacionando os valores experimentais e teóricos obtendo-se os valores de fator de correlação linear (R).

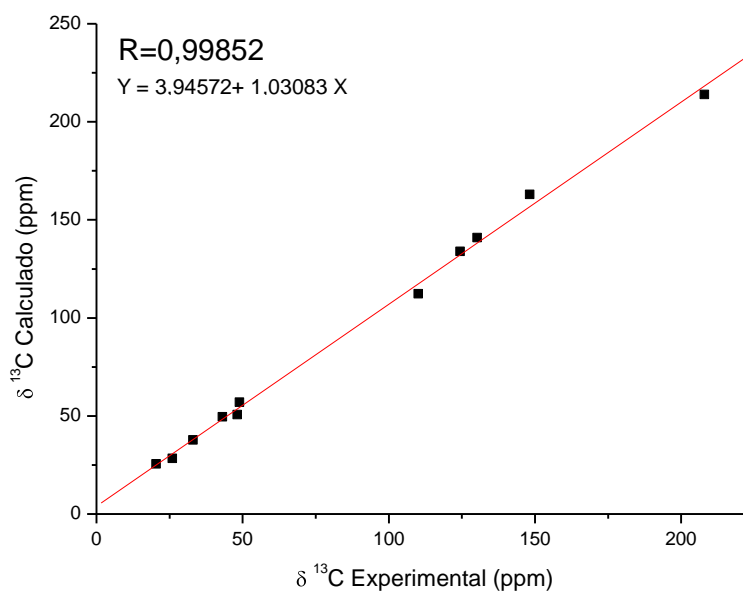


Figura 116. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C com efeito do solvente (clorofórmio) para o composto **7** – GIAO.

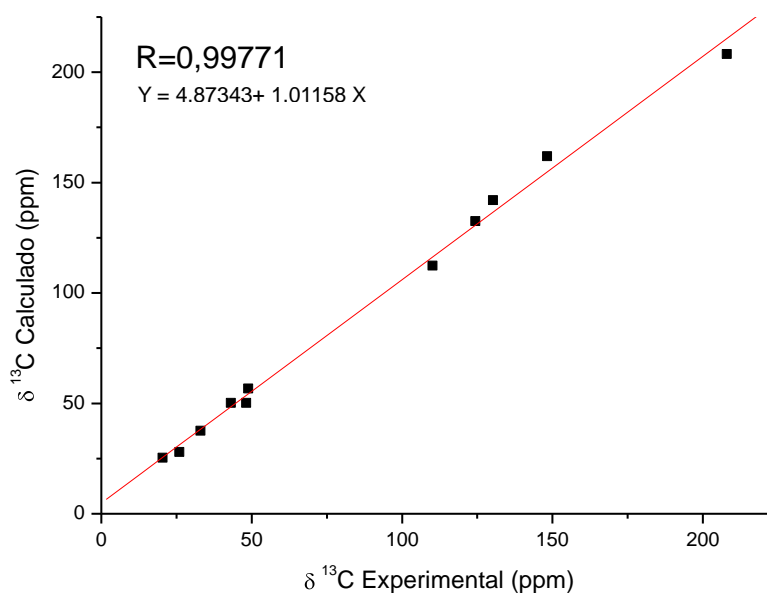


Figura 117. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C sem efeito do solvente para o composto **7** – GIAO.

O mesmo procedimento foi realizado para os valores de deslocamento químico de RMN de ^1H composto **7** com o método GIAO.

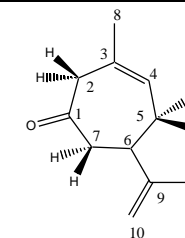
Tabela 57. Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) experimental e calculado com e sem efeito do solvente para o composto **7** – GIAO.

$\delta \text{ } ^1\text{H}$ (ppm)							
Com Solvente				Sem Solvente			
Hidrogênio	Experimental	Calculado	$\Delta\delta^*$	Hidrogênio	Experimental	Calculado	$\Delta\delta^*$
2a	3,32	3,08	0,24	2a	3,32	2,87	0,45
2b	3,01	3,32	0,31	2b	3,01	3,29	0,28
4	5,57	5,96	0,39	4	5,57	5,78	0,21
5a	2,23	2,31	0,08	5a	2,23	2,27	0,04
5b	2,33	2,64	0,31	5b	2,33	2,57	0,24
6	2,76	2,54	0,22	6	2,76	2,34	0,42
7a	2,59	2,75	0,16	7a	2,59	2,72	0,13
7b	2,61	2,19	0,42	7b	2,61	2,11	0,50
8	1,79	1,80	0,01	8	1,79	1,78	0,01
10a	4,74	4,92	0,18	10a	4,74	4,91	0,17
10b	4,76	4,98	0,22	10b	4,76	4,93	0,17
11	1,73	1,81	0,08	11	1,73	1,78	0,05
SD**			0,12	SD**			0,16
MD***			0,22	MD***			0,22

$$*\Delta\delta = |\delta_{\text{TEOR.}} - \delta_{\text{EXP}}|$$

** SD = Desvio padrão

*** MD = Desvio Médio ($(\sum\Delta\delta)/n$, $n = n^{\circ}$ de medidas).



Foram plotados gráficos (Figura 118 e Figura 119) nos quais são correlacionados os valores experimentais e teóricos.

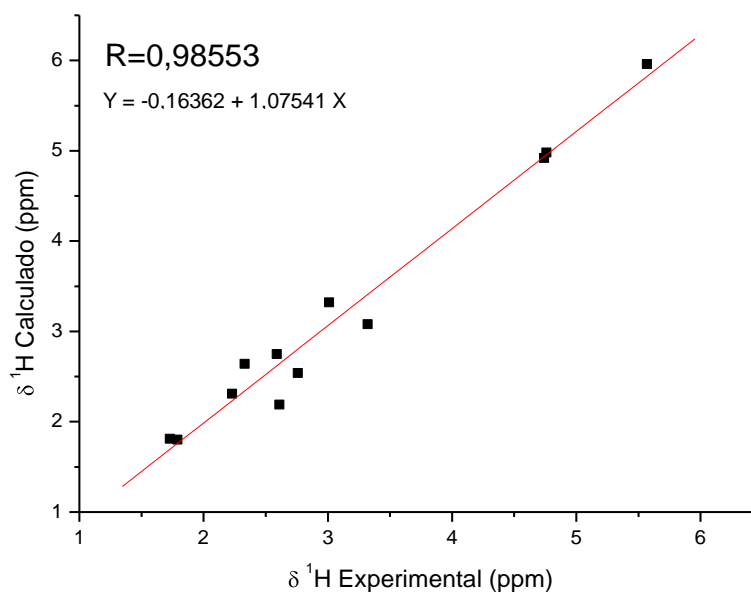


Figura 118. Gráfico do deslocamento químico de RMN ^1H com efeito do solvente (clorofórmio) para o composto 7 – GIAO.

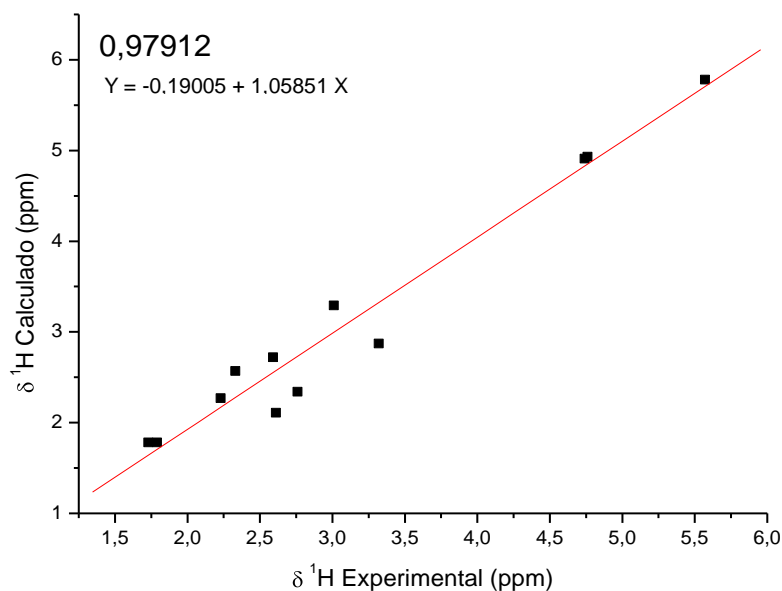


Figura 119. Gráfico do deslocamento químico de RMN ^1H sem efeito do solvente para o composto 7 – GIAO.

Com o intuito de facilitar a visualização dos resultados, os dados da análise estatística (desvio padrão, desvio médio e coeficiente de correlação linear) estão resumidos na Tabela 58.

Tabela 58. Resumo da análise estatística para deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C e de ^1H para o composto **7** com e sem efeito do solvente – GIAO.

		$\delta^{13}\text{C}$		$\delta^1\text{H}$
Com solvente	SD	3,8	SD	0,12
	MD	6,6	MD	0,22
	R	0,99852	R	0,98553
Sem solvente	SD	4,1	SD	0,16
	MD	5,9	MD	0,22
	R	0,99771	R	0,97912

Através dos gráficos a seguir pode-se observar a diferença ($\Delta\delta$) entre os valores teórico e experimental para deslocamento químico de RMN de ^{13}C e de ^1H com e sem efeito do solvente para o método GIAO.

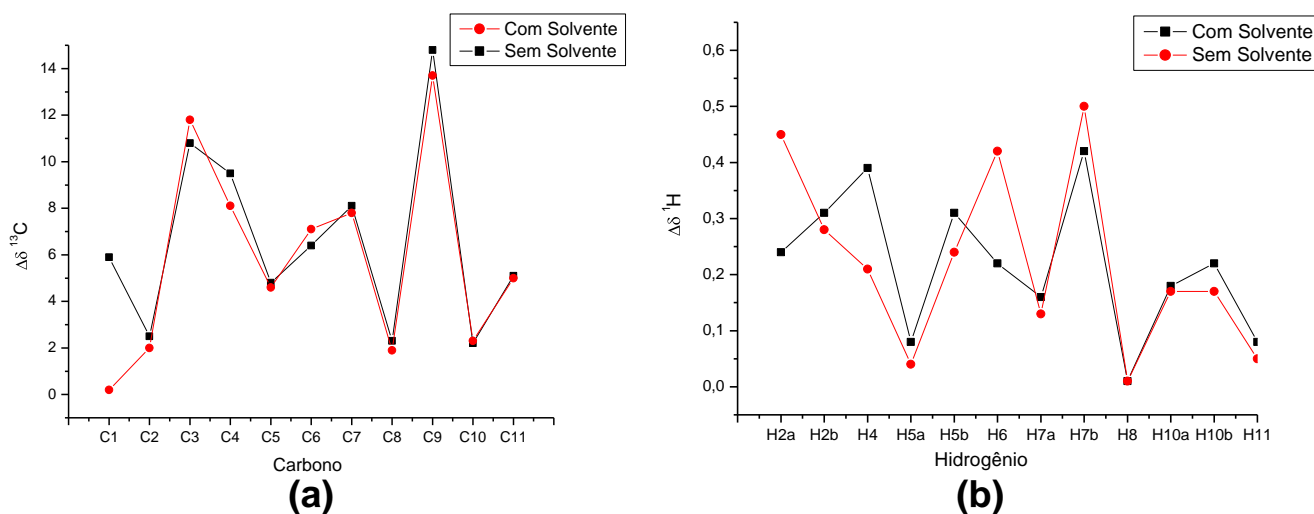


Figura 120. Gráfico de comparação dos valores de $\Delta\delta$ de ^{13}C (a) e de $\Delta\delta$ de ^1H (b) com e sem efeito do solvente para o composto **7** – GIAO.

Para o composto **7** foi observado que os resultados dos cálculos com e sem efeito do solvente foram muito próximos como é possível observar na Figura 120 (a).

Já os dados de δ de ^1H foram um pouco mais satisfatórios quando o solvente foi considerado, visto que apresentou valores melhores de SD e R (SD=0,12; R=0,98553 com solvente e SD=0,16; R=0,97912 sem solvente).

O mesmo procedimento seguido para o método GIAO foi realizado para o método CSGT com o intuito de compará-los. Inicialmente comparou-se os valores de deslocamento químico de RMN de ^{13}C obtidos experimentalmente, com os valores teóricos executados com o modelo CSGT. Esses dados estão dispostos na Tabela 59 (sem e com efeito do solvente).

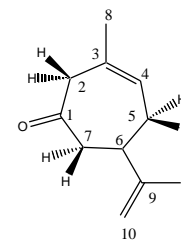
Tabela 59. Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm) experimental e calculado com e sem efeito do solvente para o composto **7** – CSGT.

$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)							
Com Solvente				Sem Solvente			
Carbono	Experimental	Calculado	$\Delta\delta^*$	Carbono	Experimental	Calculado	$\Delta\delta^*$
1	208,0	212,5	4,5	1	208,0	207,6	0,4
2	48,2	50,3	2,1	2	48,2	48,2	0,0
3	130,2	141,7	11,5	3	130,2	139,9	9,7
4	124,4	133,5	9,1	4	124,4	129,8	5,4
5	33,0	38,2	5,2	5	33,0	36,7	3,7
6	43,1	49,7	6,6	6	43,1	49,3	6,2
7	48,9	56,8	7,9	7	48,9	54,9	6,0
8	26,0	28,3	2,3	8	26,0	26,2	0,2
9	148,2	163,2	15,0	9	148,2	160,1	11,9
10	110,1	112,9	2,8	10	110,1	110,1	0,0
11	20,4	25,3	4,9	11	20,4	23,7	3,3
SD**			3,9	SD**			3,9
MD***			6,5	MD***			4,3

$$*\Delta\delta = |\delta_{\text{TEOR.}} - \delta_{\text{EXP}}|$$

** SD = Desvio padrão

*** MD = Desvio Médio ($(\sum\Delta\delta)/n$, $n = n^{\circ}$ de medidas)



A partir dos dados da Tabela 59 foram gerados gráficos (Figura 121 e Figura 122) correlacionando os valores experimentais e teóricos.

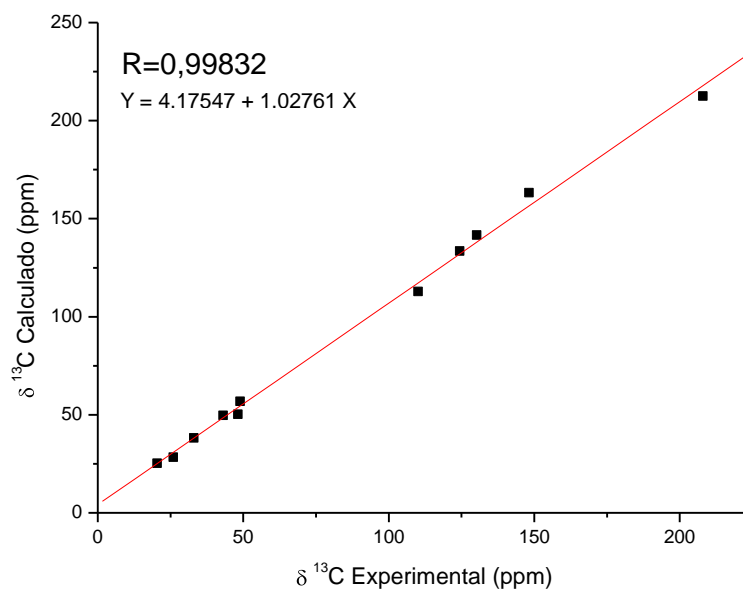


Figura 121. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C com efeito do solvente (clorofórmio) para o composto **7** – CSGT.

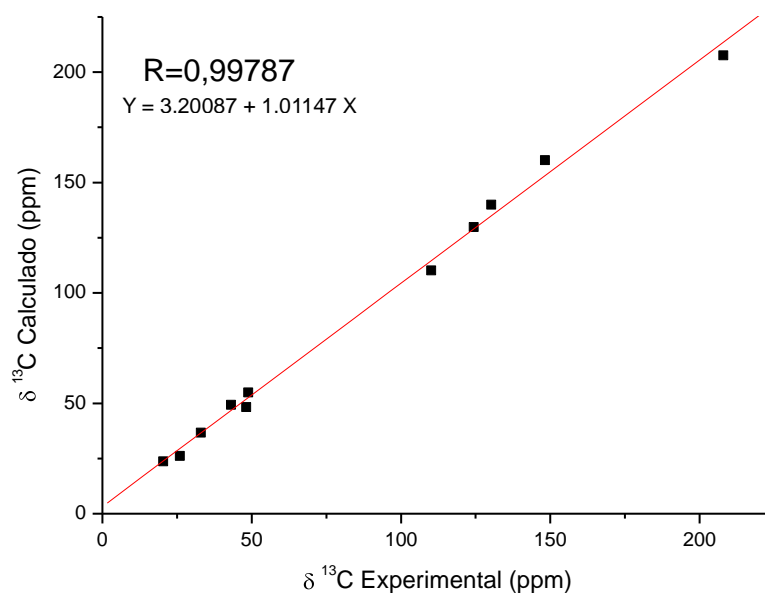


Figura 122. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C sem efeito do solvente para o composto **7** – CSGT.

Além dos valores de deslocamento químico de RMN de ^{13}C , também foram analisados os deslocamentos de RMN de ^1H , sendo os valores experimentais comparados com os teóricos de acordo com a Tabela 60 a seguir.

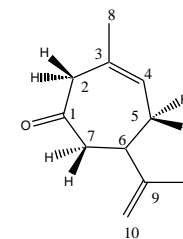
Tabela 60. Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) experimental e calculado com e sem efeito do solvente para o composto **7** – CSGT.

$\delta \text{ } ^1\text{H}$ (ppm)							
Com Solvente				Sem Solvente			
Hidrogênio	Experimental	Calculado	$\Delta\delta^*$	Hidrogênio	Experimental	Calculado	$\Delta\delta^*$
2a	3,32	2,90	0,42	2a	3,32	2,50	0,82
2b	3,01	3,06	0,05	2b	3,01	2,75	0,26
4	5,57	5,73	0,16	4	5,57	5,42	0,15
5a	2,23	2,17	0,06	5a	2,23	1,84	0,39
5b	2,33	2,46	0,13	5b	2,33	2,13	0,20
6	2,76	2,40	0,36	6	2,76	2,01	0,75
7a	2,59	2,59	0,00	7a	2,59	2,25	0,34
7b	2,61	2,02	0,59	7b	2,61	1,74	0,87
8	1,79	1,69	0,10	8	1,79	1,37	0,42
10a	4,74	4,81	0,07	10a	4,74	4,53	0,21
10b	4,76	4,85	0,09	10b	4,76	4,55	0,21
11	1,73	1,69	0,04	11	1,73	1,36	0,37
SD**			0,17	SD**			0,24
MD***			0,15	MD***			0,42

$$*\Delta\delta = |\delta_{\text{TEOR.}} - \delta_{\text{EXP}}|$$

** SD = Desvio padrão

*** MD = Desvio Médio ($(\sum\Delta\delta)/n$, $n = n^{\circ}$ de medidas).



Com base nos dados apresentados foram gerados os gráficos do deslocamento químico de RMN de ^1H do composto **7** correlacionando os valores teóricos e experimentais.

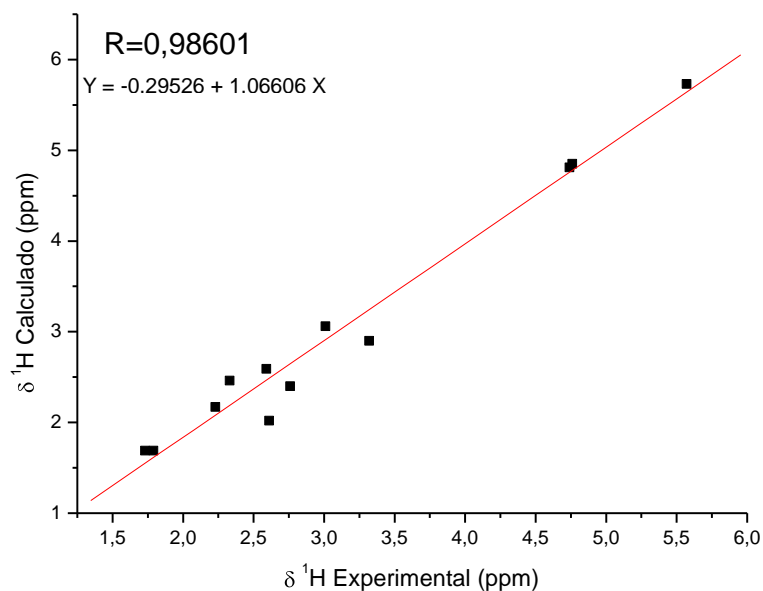


Figura 123. Gráfico do deslocamento químico de RMN ^1H com efeito do solvente (clorofórmio) para o composto **7** – CSGT.

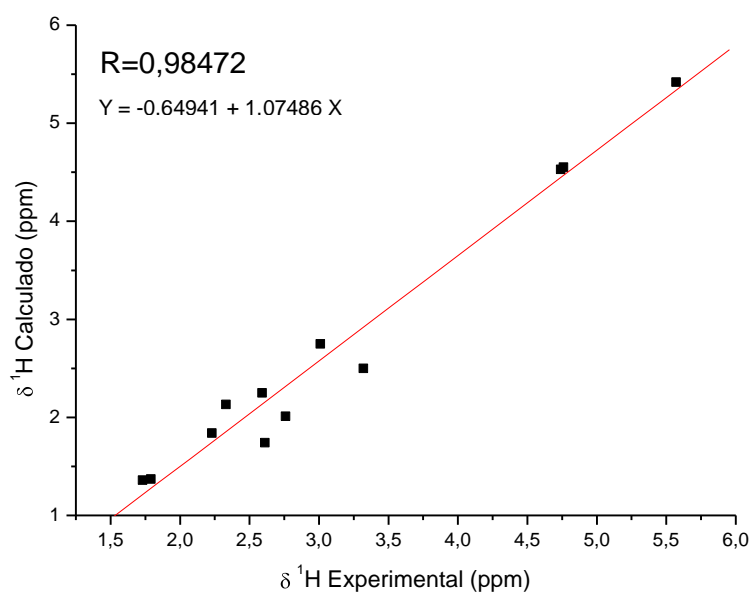


Figura 124. Gráfico do deslocamento químico de RMN ^1H sem efeito do solvente para o composto **7** – CSGT.

Os resultados da análise estatística para os cálculos com CSGT estão resumidos na Tabela 61.

Tabela 61. Resumo da análise estatística para deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C e de ^1H para o composto **7** com e sem efeito do solvente – CSGT.

	$\delta^{13}\text{C}$		$\delta^1\text{H}$	
Com solvente	SD	3,9	SD	0,17
	MD	6,5	MD	0,15
	R	0,99832	R	0,98601
Sem solvente	SD	3,9	SD	0,24
	MD	4,3	MD	0,42
	R	0,99787	R	0,98472

É possível se observar a diferença ($\Delta\delta$) entre os valores teórico e experimental para deslocamento químico de RMN de ^{13}C e de ^1H do composto **7** com e sem o efeito do solvente no cálculo de tensor de blindagem através dos gráficos a seguir (Figura 125).

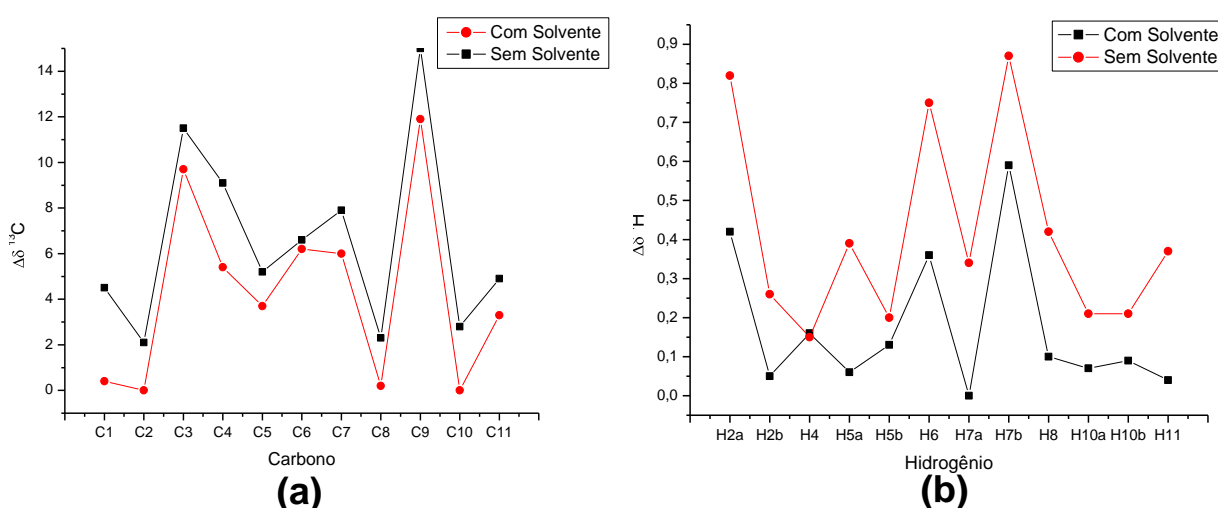


Figura 125. Gráfico de comparação dos valores de $\Delta\delta$ de ^{13}C (a) e de $\Delta\delta$ de ^1H (b) com e sem efeito do solvente para o composto **7** – CSGT.

Utilizando o método CSGT, os resultados obtidos para deslocamento químico de carbono e de hidrogênio foram melhores para os cálculos realizados com efeito do solvente. Isso fica evidente observando os gráficos de $\Delta\delta$, Figura 125.

O modelo B3LYP/cc-pVTZ apresentou bons resultados para o deslocamento químico de RMN de ^1H e de ^{13}C em todos os casos apresentados, com $R > 0,97912$.

As análises de deslocamento químico de RMN de ^{13}C e de RMN de ^1H indicaram que tanto para o método GIAO quando para o CSGT, os cálculos com efeito do solvente geraram resultados mais confiáveis. Dessa forma, utilizou-se esses dados como referência para fazer um estudo sistemático verificando qual

método (GIAO ou CSGT) foi mais eficaz em descrever os deslocamentos químicos do composto **7**. Para melhor visualização os dados estatísticos para GIAO e CSGT estão novamente expostos na Tabela 62.

Tabela 62. Resumo da análise estatística para deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C e de ^1H (com efeito do solvente) para o composto **7** - Comparação entre GIAO e CSGT.

		$\delta^{13}\text{C}$		$\delta^1\text{H}$	
GIAO	SD	3,8	SD	0,12	
	MD	6,6	MD	0,22	
	R	0,99852	R	0,98553	
CSGT	SD	3,9	SD	0,17	
	MD	6,5	MD	0,15	
	R	0,99832	R	0,98601	

Pela Figura 126 observa-se a diferença ($\Delta\delta$) entre os valores teórico e experimental para deslocamento químico de RMN de ^{13}C (a) e de ^1H (b) considerando o efeito do solvente no cálculo de tensor de blindagem para os métodos GIAO e CSGT.

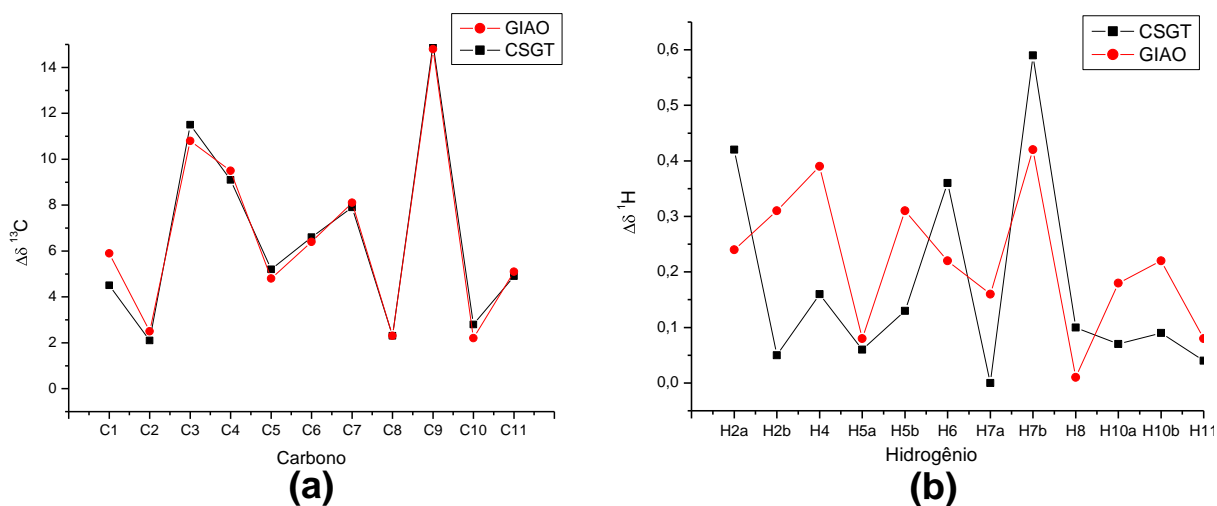


Figura 126. Gráfico de comparação dos valores, com efeito do solvente, de $\Delta\delta$ de ^{13}C e de ^1H , para o composto **7** através dos métodos GIAO e CSGT.

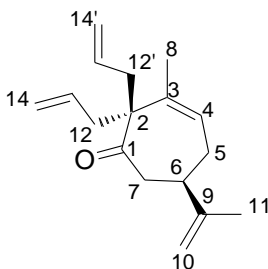
Para o composto **7**, a Tabela 62 e Figura 126(a), indicam que os resultados obtidos entre os métodos GIAO e CSGT são muito parecidos, não havendo destaque significativo para um dos métodos. Porém, em se tratando do custo computacional, o tempo de cálculo utilizando o método CSGT é cerca de 20% menor que o cálculo utilizando o método GIAO.

Nos cálculos de deslocamento químico de RMN de ^1H a partir do método CSGT são melhores que os resultados obtidos no GIAO. O desvio médio é melhor para CSGT (MD=0,15) frente o método GIAO (MD=0,22). A partir dos gráficos

observa-se que o valor do coeficiente de correlação linear é maior para o CSGT ($R=0,98601$) quando comparado ao GIAO ($R=0,98553$). Além de melhores resultados, o método CSGT torna-se muito vantajoso pois apresenta menor custo computacional.

Dessa forma, o modelo B3LYP/cc-pvtz, utilizando o método CSGT se mostrou eficaz em descrever os deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C e de ^1H , associado a um menor custo computacional. Observações semelhantes foram obtidas por Iron, M. A. em 2017.¹⁴³

4.3.2 Composto 8



Para esse composto também foram analisados os espectros 1D e 2D (em anexo). Partindo dessas análises obtiveram-se os resultados apontados na Tabela 63.

Em seguida os resultados experimentais foram comparados com os teóricos cujos resultados encontram-se na Tabela 64.

Tabela 63. Deslocamento Químico, δ (ppm), de RMN de ^1H e ^{13}C , multiplicidades e constantes de acoplamento $J(^1\text{H}, ^1\text{H})$ (Hz), e correlações $^1\text{H}-^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}-^1\text{H}$ em gCOSY, gHMBC e NOEDIF/ gNOESY do composto **8**.

C	$\delta(^{13}\text{C})$	$\delta(^1\text{H})$ (integral relativa)	J (Hz)	Multiplicidade	gCOSY	gHMBC	NOEDIF/ gNOESY
1	213,4	—	—	—	—	H _{7a} , H _{7b}	—
2	61,0	—	—	—	—	H _{7a} , H _{7b} , H ₈	—
3	137,3	—	—	—	—	H _{5a} , H ₈	—
4	123,9	5.55 (1H)	8,5; 1,3	dd	H _{5a} , H _{5b}	H _{5a} , H ₈ , H ₆	H ₈ , H ₆ , H _{5b}
5	28,0	5a - 1.92 (1H)	—	m	H ₆ , H ₄ , H _{5b}	H ₄ , H _{7a} , H _{7b}	H ₄ , H _{5b} , H _{7a} , H ₁₁ , H ₆
		5b - 2.12 (1H)	13,9; 6,5; 3,6	ddd	H _{5a} , H ₄ , H ₆		H ₄ , H _{5a} , H ₁₁
6	44,6	2.67 (1H)	8,5; 7,1; 6,5; 3,6	dddd	H _{7a} , H _{7b} , H _{5a} , H _{5b}	H ₄ , H _{7a} , H _{7b} , H _{10a} , H ₁₁	H _{5a} , H _{7a}
		7a - 2.28 (1H)	12,3; 7,1	dd	H _{7b} , H ₆		H _{7b} , H _{5a} , H ₆ , H _{10a} , H _{12a} ,
7	40,7	7b - 2.35 (1H)	12,3; 7,1	dd	H _{7a} , H ₆	H ₆ , H _{5a}	H _{10b} , H _{7b}
		1.73 (1H)	—	s	—		H ₄
9	147,7	—	—	—	—	H _{5a} , H ₆ , H _{10a} , H _{10b} , H ₁₁	—
10	109,8	10a - 4.65 (1H)	1,0	d	H _{10b}	H ₆ , H ₁₁	H _{10b} , H _{7a} , H ₁₁
		10b - 4.70 (1H)	1,0	d	H _{10a}		H _{10a} , H _{7a} , H _{7b} , H ₁₁
11	20,8	1.64 (1H)	—	s	—	H _{10a} , H _{10b}	H _{5a} , H _{5b} , H _{10a} , H _{10b}
12	38,4	12a - 2.56 (1H)	13,9; 7,1; 0,9	ddd	H _{14a} , H _{12b} , H ₁₃	H ₁₄ , H _{12'}	H _{12b} , H ₁₃ , H ₁₄
		12b - 2.08 (1H)	13,9; 7,1	dd	H ₁₃ , H _{12a}		H _{12a} , H ₁₃ , H ₁₄
12'	40,6	12'a - 2.65 (1H)	13,9; 7,1	dd	—	H _{14'} , H ₁₂	H ₈ , H ₁₃ , H ₁₄
		12'b - 2.36 (1H)	13,9; 7,1	dd	—		H ₈ , H ₁₃ , H ₁₄
13	133,4	5.62 (1H)	—	m	H _{14a} , H _{14b} , H _{12a} , H _{12b}	H ₁₄	H _{12a} , H _{12b} , H ₁₄
13'	137,3	5.65 (1H)	17,8; 10,1; 7,1	ddt	H _{14'a} , H _{14'b} , H _{12'a} , H _{12'b}	H _{14'}	H _{12'a} , H _{12'b} , H ₁₄ , H ₈
14	117,9	14a - 4.90 (1H)	—	m	H _{12a} , H ₁₃ , H _{14b}	H ₁₃ , H ₁₂	H _{14b} , H ₁₃ , H _{12a} , H _{12b}
		14b - 4.92 (1H)	10,1; 2,1	dd	H ₁₃ , H _{14a}		H _{14a} , H ₁₃ , H _{12a} , H _{12b}
14'	117,4	14'a - 4.95 (1H)	17,8; 1,0	dd	H _{13'} , H _{14'b}	H _{13'} , H _{12'}	H _{14'b} , H _{13'} , H _{12'a} , H _{12'b} , H ₈
		14'b - 4.97 (1H)	10,1; 1,0	dd	H _{13'} , H _{14'a}		H _{14'a} , H _{13'} , H _{12'a} , H _{12'b} , H ₈

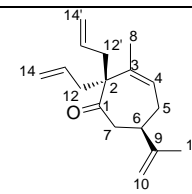


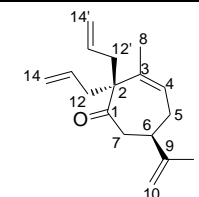
Tabela 64. Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm) experimental e calculado com e sem efeito do solvente para o composto **8** – GIAO.

$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)							
Com Solvente				Sem Solvente			
Carbono	Experimental	Calculado	$\Delta\delta^*$	Carbono	Experimental	Calculado	$\Delta\delta^*$
1	213,4	225,5	12,1	1	213,4	223,3	9,9
2	61,0	70,3	9,3	2	61,0	69,7	8,7
3	137,3	148,5	11,2	3	137,3	148,0	10,7
4	123,9	133,5	9,6	4	123,9	134,2	10,3
5	28,0	34,0	6,0	5	28,0	34,3	6,3
6	44,6	54,0	9,4	6	44,6	54,6	10,0
7	40,7	46,7	6,0	7	40,7	46,3	5,6
8	27,5	22,7	4,8	8	27,5	23,2	4,3
9	147,7	163,8	16,1	9	147,7	162,6	14,9
10	109,8	113,5	3,7	10	109,8	114,5	4,7
11	20,8	20,0	0,8	11	20,8	20,3	0,5
12	38,4	49,0	10,6	12	38,4	42,2	3,8
12'	40,6	41,5	0,9	12'	40,6	48,7	8,1
13	133,4	144,0	10,6	13	133,4	144,9	11,5
13'	137,3	145,5	8,2	13'	137,3	143,2	5,9
14	117,9	120,6	2,7	14	117,9	121,0	3,1
14'	117,4	121,0	3,6	14'	117,4	121,6	4,2
SD**			4,1	SD**			3,6
MD***			7,4	MD***			7,2

$$*\Delta\delta = |\delta_{\text{TEOR}} - \delta_{\text{EXP}}|$$

** SD = Desvio padrão

*** MD = Desvio Médio ($(\sum\Delta\delta)/n$, $n = n^{\circ}$ de medidas)



A partir dos dados exibidos foram gerados gráficos (Figura 127 e Figura 128) correlacionando os valores experimentais e teóricos.

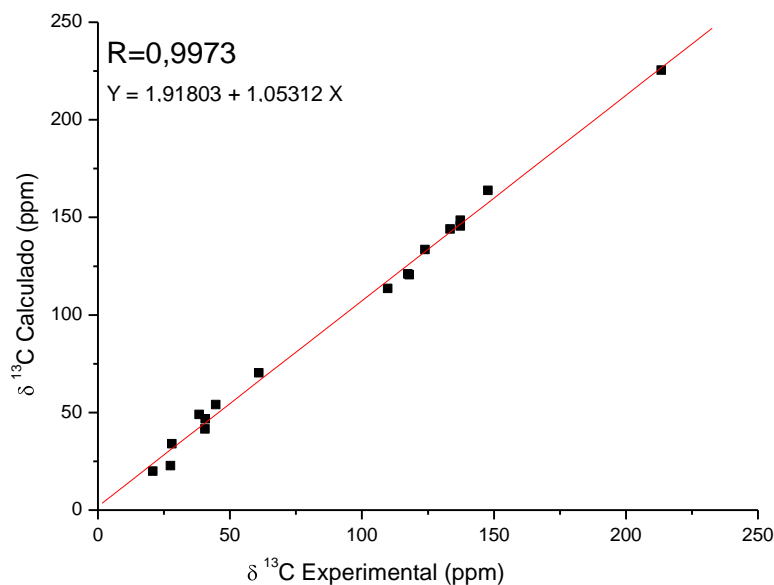


Figura 127. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C com efeito do solvente (clorofórmio) para o composto **8** – GIAO.

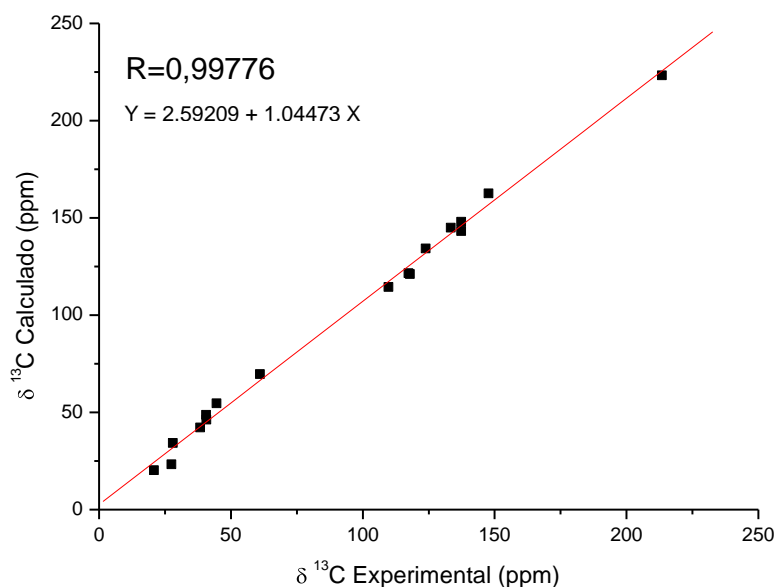


Figura 128. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C sem efeito do solvente para o composto **8** – GIAO.

Foram comparados também os deslocamentos químicos teóricos e experimentais de RMN de ^1H com e sem efeito do solvente, como mostra a Tabela 65. Para melhor visualização dos dados apresentados nas tabelas, foram plotados gráficos (Figura 129 e Figura 130), nos quais são correlacionados os valores experimentais e teóricos.

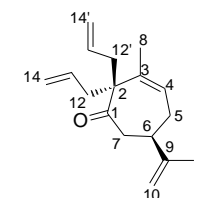
Tabela 65. Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) experimental e calculado com e sem efeito do solvente para o composto **8** – GIAO.

δ ^1H (ppm)							
Com Solvente				Sem Solvente			
Hidrogênio	Experimental	Calculado	$\Delta\delta^*$	Hidrogênio	Experimental	Calculado	$\Delta\delta^*$
4	5,55	6,05	0,50	4	5,55	1,94	0,34
5a	1,92	2,24	0,32	5a	1,92	3,20	0,85
5b	2,12	1,54	0,58	5b	2,12	2,72	0,05
6	2,67	2,89	0,22	6	2,67	2,30	0,38
7a	2,28	1,85	0,43	7a	2,28	1,48	0,64
7b	2,35	3,27	0,92	7b	2,35	5,95	0,40
8	1,73	1,81	0,08	8	1,73	1,77	0,04
10a	4,65	4,93	0,28	10a	4,65	1,89	0,25
10b	4,70	4,71	0,01	10b	4,70	4,91	0,26
11	1,64	1,88	0,24	11	1,64	4,69	0,01
12a	2,56	3,28	0,72	12a	2,56	3,21	0,65
12b	2,08	1,92	0,16	12b	2,08	1,69	0,39
12'a	2,65	2,54	0,11	12'a	2,65	2,39	0,26
12'b	2,36	2,43	0,07	12'b	2,36	2,36	0,00
13	5,62	6,23	0,61	13	5,62	6,20	0,58
13'	5,65	6,09	0,44	13'	5,65	5,82	0,17
14a	4,90	5,20	0,30	14a	4,90	5,06	0,16
14b	4,92	5,10	0,18	14b	4,92	5,04	0,12
14'a	4,95	5,13	0,18	14'a	4,95	5,10	0,15
14'b	4,97	5,08	0,11	14'b	4,97	5,08	0,11
SD**			0,24	SD**			0,23
MD***			0,32	MD***			0,29

$$*\Delta\delta = |\delta_{\text{TEOR}} - \delta_{\text{EXP}}|$$

** SD = Desvio padrão

*** MD = Desvio Médio ($(\sum\Delta\delta)/n$, $n = n^{\circ}$ de medidas).



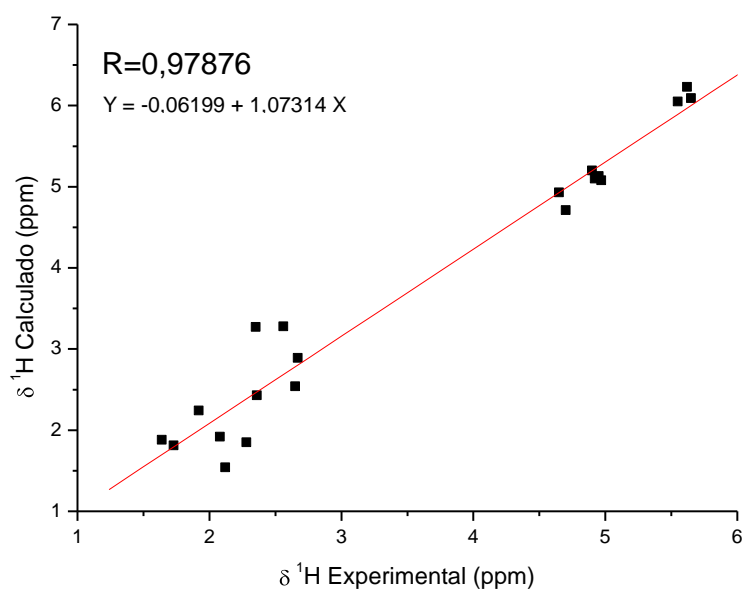


Figura 129. Gráfico do deslocamento químico de RMN ^1H com efeito do solvente (clorofórmio) para o composto **8** – GIAO.

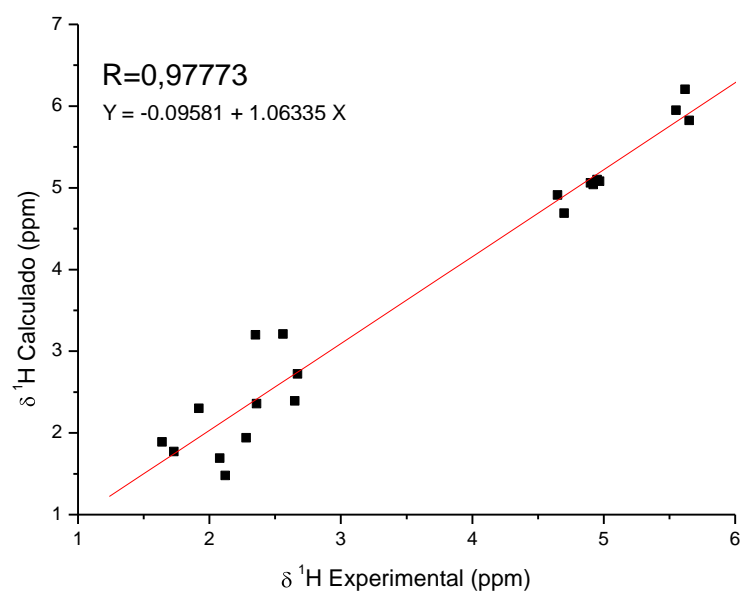


Figura 130. Gráfico do deslocamento químico de RMN ^1H sem efeito do solvente para o composto **8** – GIAO.

Para melhor visualização, os resultados da análise estatística estão resumidos na Tabela 66.

Tabela 66. Resumo da análise estatística para deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C e de ^1H para o composto **8** com e sem efeito do solvente – GIAO.

		δ ^{13}C		δ ^1H
Com solvente	SD	4,1	SD	0,24
	MD	7,4	MD	0,32
	R	0,973	R	0,97876
Sem solvente	SD	3,6	SD	0,23
	MD	7,2	MD	0,29
	R	0,99776	R	0,97773

A diferença ($\Delta\delta$) entre os valores teórico e experimental para deslocamento químico de RMN de ^{13}C e ^1H está representada no gráfico abaixo.

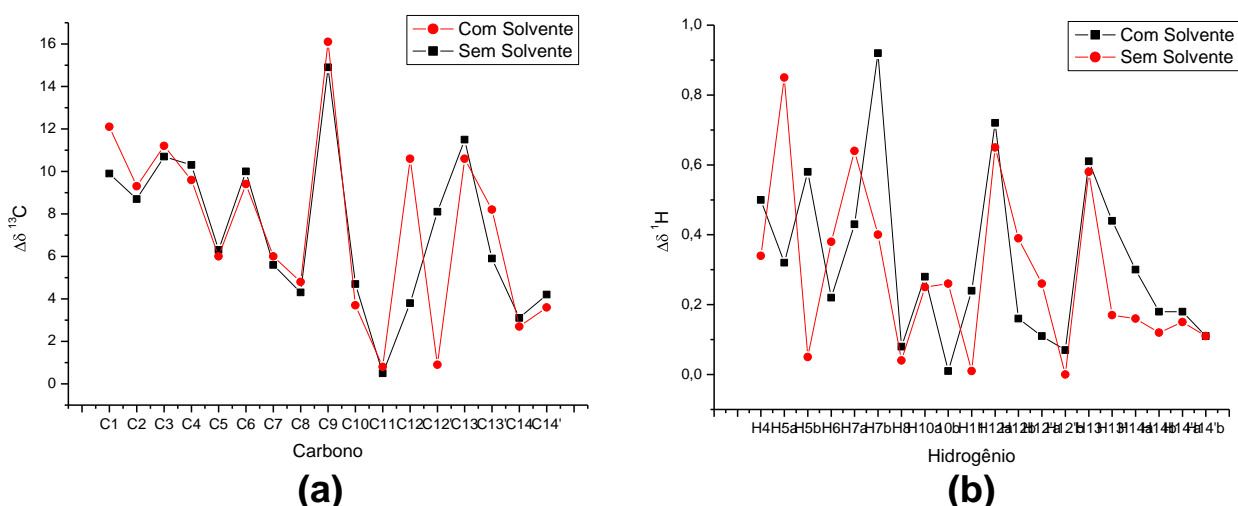


Figura 131. Gráfico de comparação dos valores de $\Delta\delta$ de ^{13}C (a) e de $\Delta\delta$ de ^1H (b) com e sem efeito do solvente para o composto **8** – GIAO.

Os dados da Tabela 66 indicam melhores valores de SD, MD e R quando os cálculos foram efetuados desconsiderando o efeito do solvente.

Da mesma forma, os valores de SD e MD para δ de ^1H foram melhores nos cálculos sem efeito do solvente.

De posse desses resultados, calculou-se também os deslocamentos químicos de RMN do composto **8** utilizando o método CSGT, a fim de comparar os métodos GIAO e CSGT.

Os resultados obtidos para os cálculos de deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm) com e sem efeito do solvente utilizando o método CSGT estão apresentados a seguir para o composto **8**.

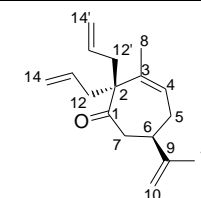
Tabela 67. Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm) experimental e calculado com e sem efeito do solvente para o composto **8** – CSGT.

$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)							
Com Solvente				Sem Solvente			
Carbono	Experimental	Calculado	$\Delta\delta^*$	Carbono	Experimental	Calculado	$\Delta\delta^*$
1	213,4	225,6	12,2	1	213,4	221,5	8,1
2	61,0	69,4	8,4	2	61,0	68,4	7,4
3	137,3	148,5	11,2	3	137,3	146,6	9,3
4	123,9	133,4	9,5	4	123,9	133,1	9,2
5	28,0	34,0	6,0	5	28,0	33,0	5,0
6	44,6	54,2	9,6	6	44,6	52,6	8,0
7	40,7	45,9	5,2	7	40,7	43,9	3,2
8	27,5	22,3	5,2	8	27,5	30,0	2,5
9	147,7	163,5	15,8	9	147,7	159,1	11,4
10	109,8	114,2	4,4	10	109,8	113,0	3,2
11	20,8	19,6	1,2	11	20,8	21,5	0,7
12	38,4	47,9	9,5	12	38,4	41,7	3,3
12'	40,6	41,6	1,0	12'	40,6	48,2	7,6
13	133,4	144,0	10,6	13	133,4	144,6	11,2
13'	137,3	145,8	8,5	13'	137,3	141,8	4,5
14	117,9	122,2	4,3	14	117,9	120,9	3,0
14'	117,4	121,5	4,1	14'	117,4	121,2	3,8
SD**			3,9	SD**			3,2
MD***			7,5	MD***			6,0

$$*\Delta\delta = |\delta_{\text{TEOR}} - \delta_{\text{EXP}}|$$

** SD = Desvio padrão

*** MD = Desvio Médio ($(\sum\Delta\delta)/n$, $n = n^{\circ}$ de medidas).



Os gráficos de correlação entre valores teóricos e experimentais utilizando o método CSGT estão expostos a seguir.

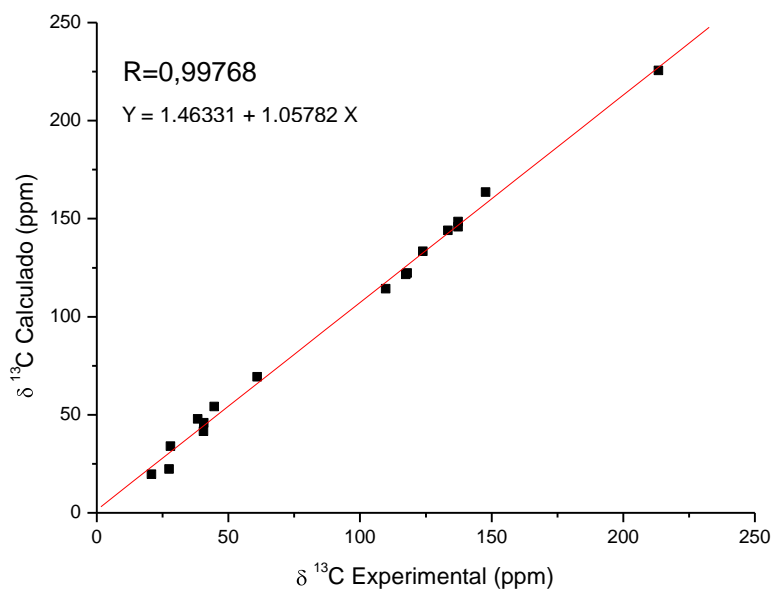


Figura 132. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C com efeito do solvente (clorofórmio) para o composto **8** - CSGT.

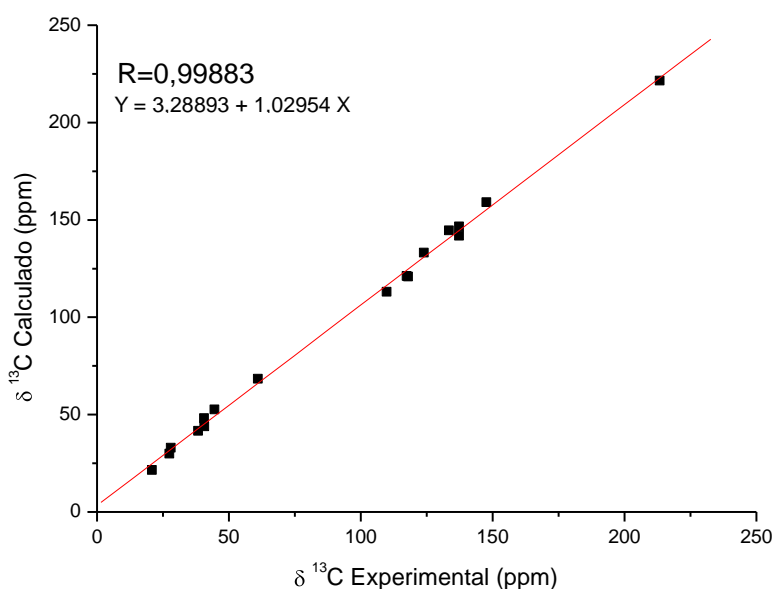


Figura 133. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C sem efeito do solvente para o composto **8** - CSGT.

Foram comparados também os deslocamentos químicos teóricos e experimentais de RMN de ^1H com e sem efeito do solvente.

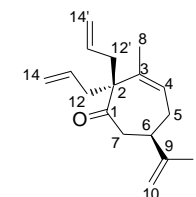
Tabela 68. Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) experimental e calculado com e sem efeito do solvente para o composto **8** – CSGT.

δ ^1H (ppm)							
Com Solvente				Sem Solvente			
Hidrogênio	Experimental	Calculado	$\Delta\delta^*$	Hidrogênio	Experimental	Calculado	$\Delta\delta^*$
4	5,55	5,92	0,37	4	5,55	5,95	0,40
5a	1,92	1,52	0,40	5a	1,92	2,22	0,30
5b	2,12	2,10	0,02	5b	2,12	2,61	0,49
6	2,67	2,75	0,08	6	2,67	2,88	0,21
7a	2,28	3,20	0,92	7a	2,28	2,67	0,39
7b	2,35	1,83	0,52	7b	2,35	3,23	0,88
8	1,73	1,70	0,03	8	1,73	1,82	0,09
10a	4,65	4,90	0,25	10a	4,65	4,89	0,24
10b	4,70	4,65	0,05	10b	4,70	4,72	0,02
11	1,64	1,74	0,10	11	1,64	1,87	0,23
12a	2,56	2,39	0,17	12a	2,56	3,25	0,69
12b	2,08	2,32	0,24	12b	2,08	2,18	0,10
12'a	2,65	3,04	0,39	12'a	2,65	2,74	0,09
12'b	2,36	1,76	0,60	12'b	2,36	2,43	0,07
13	5,62	5,74	0,12	13	5,62	6,21	0,59
13'	5,65	6,05	0,40	13'	5,65	6,06	0,41
14a	4,90	5,09	0,19	14a	4,90	5,19	0,29
14b	4,92	5,03	0,11	14b	4,92	5,08	0,16
14'a	4,95	5,05	0,10	14'a	4,95	5,11	0,16
14'b	4,97	4,99	0,02	14'b	4,97	5,07	0,10
SD**			0,23	SD**			0,22
MD***			0,25	MD***			0,30

$$*\Delta\delta = |\delta_{\text{TEOR}} - \delta_{\text{EXP}}|$$

** SD = Desvio padrão

*** MD = Desvio Médio ($(\sum\Delta\delta)/n$, $n = n^{\circ}$ de medidas).



Foram plotados gráficos nos quais são correlacionados os valores experimentais e teóricos.

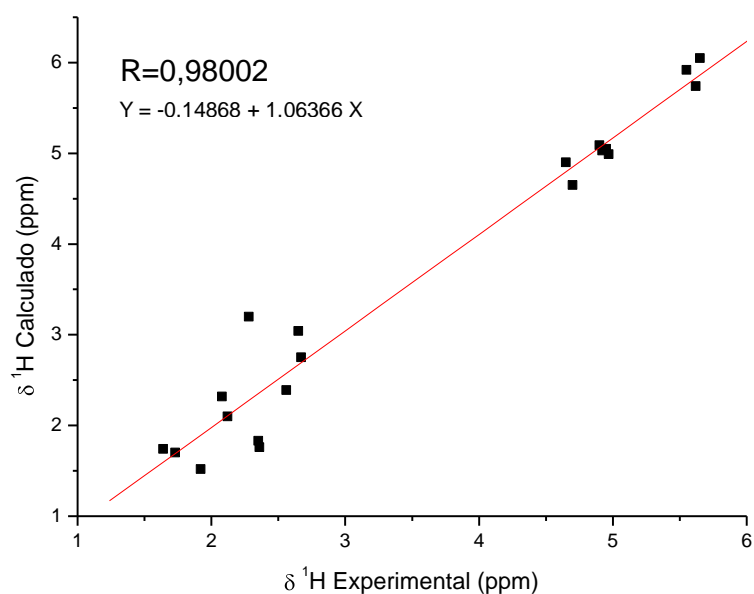


Figura 134. Gráfico do deslocamento químico de RMN ^1H com efeito do solvente (clorofórmio) para o composto **8** – CSGT.

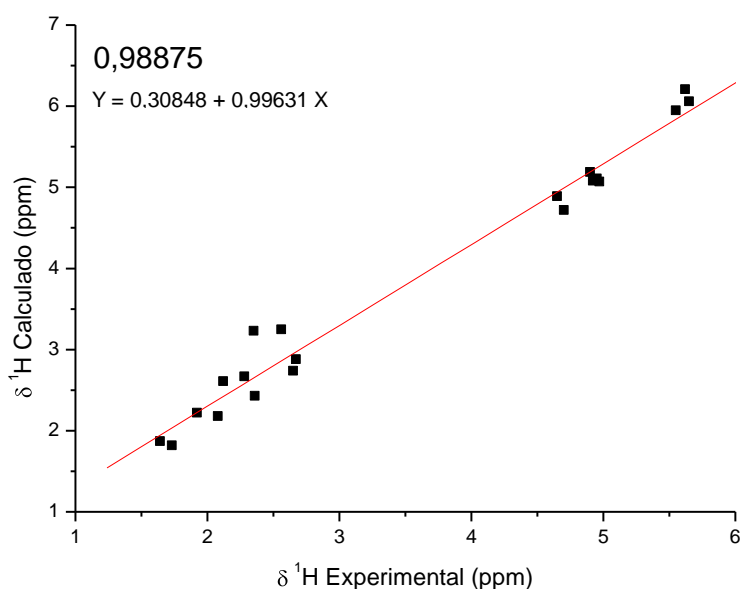


Figura 135. Gráfico do deslocamento químico de RMN ^1H sem efeito do solvente para o composto **8** – CSGT.

Para facilitar a visualização dos resultados, os dados de SD, MD e R estão resumidos na Tabela 69.

Tabela 69. Resumo da análise estatística para deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C e de ^1H para o composto **8** com e sem efeito do solvente – CSGT.

		$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$
Com solvente	SD	3,9	SD 0,23
	MD	7,5	MD 0,25
	R	0,99768	R 0,98002
Sem solvente	SD	3,2	SD 0,22
	MD	6,0	MD 0,30
	R	0,99883	R 0,98875

A diferença ($\Delta\delta$) para RMN de ^{13}C e de ^1H com e sem efeito do solvente no cálculo de tensor de blindagem estão mostrados nos gráficos a seguir.

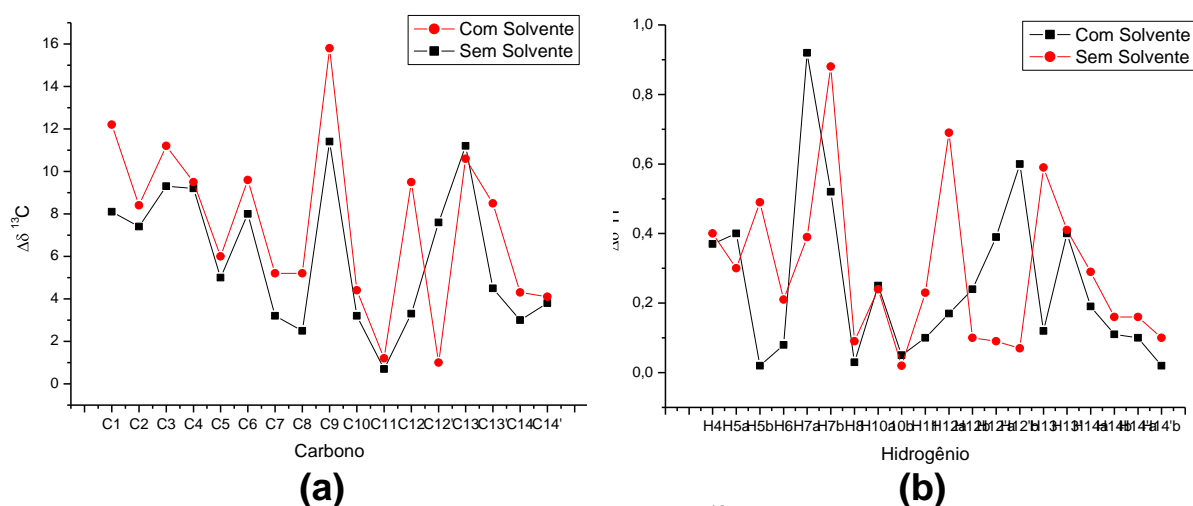


Figura 136. Gráfico de comparação dos valores de $\Delta\delta$ de ^{13}C (a) e de $\Delta\delta$ de ^1H (b) com e sem efeito do solvente para o composto **8** – CSGT.

Assim como os resultados efetuados com o método GIAO, os valores de SD, MD e R utilizando o método CSGT, foram, em geral, melhores para os cálculos realizados sem efeito do solvente para deslocamento químico de carbono e de hidrogênio.

Novamente, o modelo B3LYP/cc-pVTZ foi eficiente em todos os casos apresentados, com $R > 0,973$.

As análises de deslocamento químico de RMN de ^{13}C e de RMN de ^1H indicaram que tanto para o método GIAO quando para o CSGT, os cálculos sem efeito do solvente foram mais eficientes. Dessa forma, utilizou-se esses dados como referência para fazer um estudo sistemático verificando qual método (GIAO ou CSGT) foi mais eficaz em descrever os deslocamentos químicos do composto **8**. Para melhor visualização os dados estatísticos para GIAO e CSGT estão novamente expostos na Tabela 70.

Tabela 70. Resumo da análise estatística para deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C e de ^1H (com efeito do solvente) para o composto **8** - Comparação entre GIAO e CSGT.

		$\delta^{13}\text{C}$		$\delta^1\text{H}$	
GIAO	SD	3,6	SD	0,23	
	MD	7,2	MD	0,29	
	R	0,99776	R	0,97773	
CSGT	SD	3,2	SD	0,22	
	MD	6,0	MD	0,30	
	R	0,99883	R	0,98875	

Pela Figura 137 observa-se a diferença ($\Delta\delta$) entre os valores teórico e experimental para deslocamento químico de RMN de ^{13}C (a) e de ^1H (b) considerando o efeito do solvente no cálculo de tensor de blindagem para os métodos GIAO e CSGT.

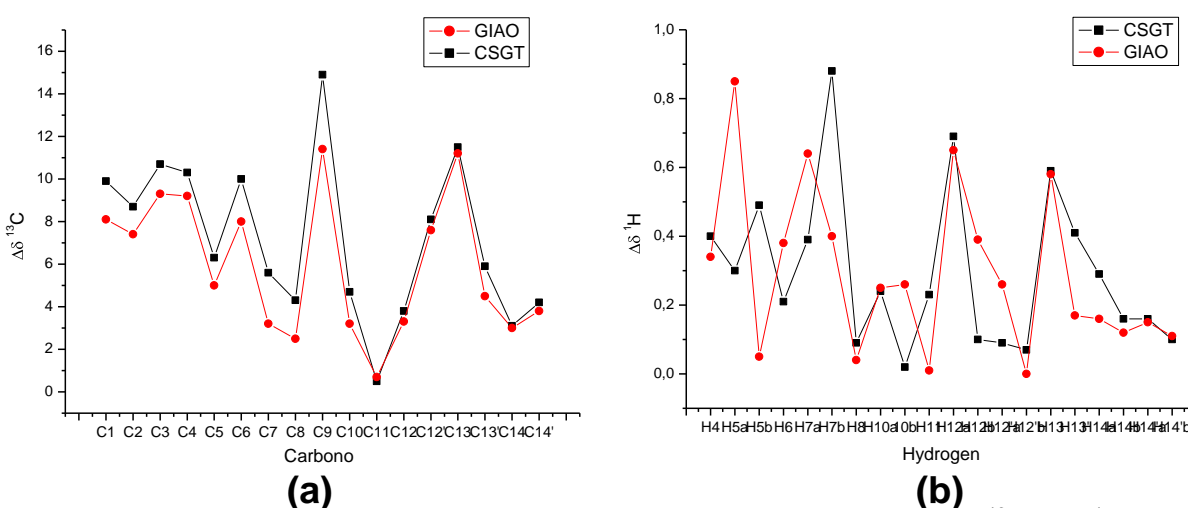


Figura 137. Gráfico de comparação dos valores, com efeito do solvente, de $\Delta\delta$ de ^{13}C e de ^1H , para o composto **8** através dos métodos GIAO e CSGT.

Os resultados obtidos utilizando o método CSGT foram melhores do que o utilizando método GIAO. O valor de desvio padrão para o método CSGT (SD=3,2) é menor do que o desvio padrão para o método GIAO (SD=3,6). De maneira análoga, o valor de desvio médio também foi menor para o método CSGT (MD=6,0 CSGT e MD=7,2 GIAO). Através dos gráficos, o valor de R obtido para CSGT (R=0,99883) quando comparado ao R obtido para GIAO (R=0,99776). Essa pequena melhoria nos resultados também pode ser visualizada na Figura 137(a), nota-se que, em geral, os valores de $\Delta\delta$ foram menores para CSGT. Além de melhores resultados, o método CSGT se torna muito vantajoso por apresentar menor custo computacional.

Tratando-se de deslocamento químico de RMN de ^1H , os valores de SD e R com CSGT (SD=0,22 e R=0,98875) frente aos cálculos com GIAO (SD=0,23 e R=0,97773).

Portanto, o modelo B3LYP/cc-pVTZ modelo utilizando o método CSGT é eficiente em descrever os deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C e ^1H NMR aliado a um menor custo computacional.

4.3.3 Composto 9

Para esse composto também foram analisados os espectros 1D e 2D (em anexo). A expansão dos sinais de hidrogênio está apresentada na Figura 138 a seguir.

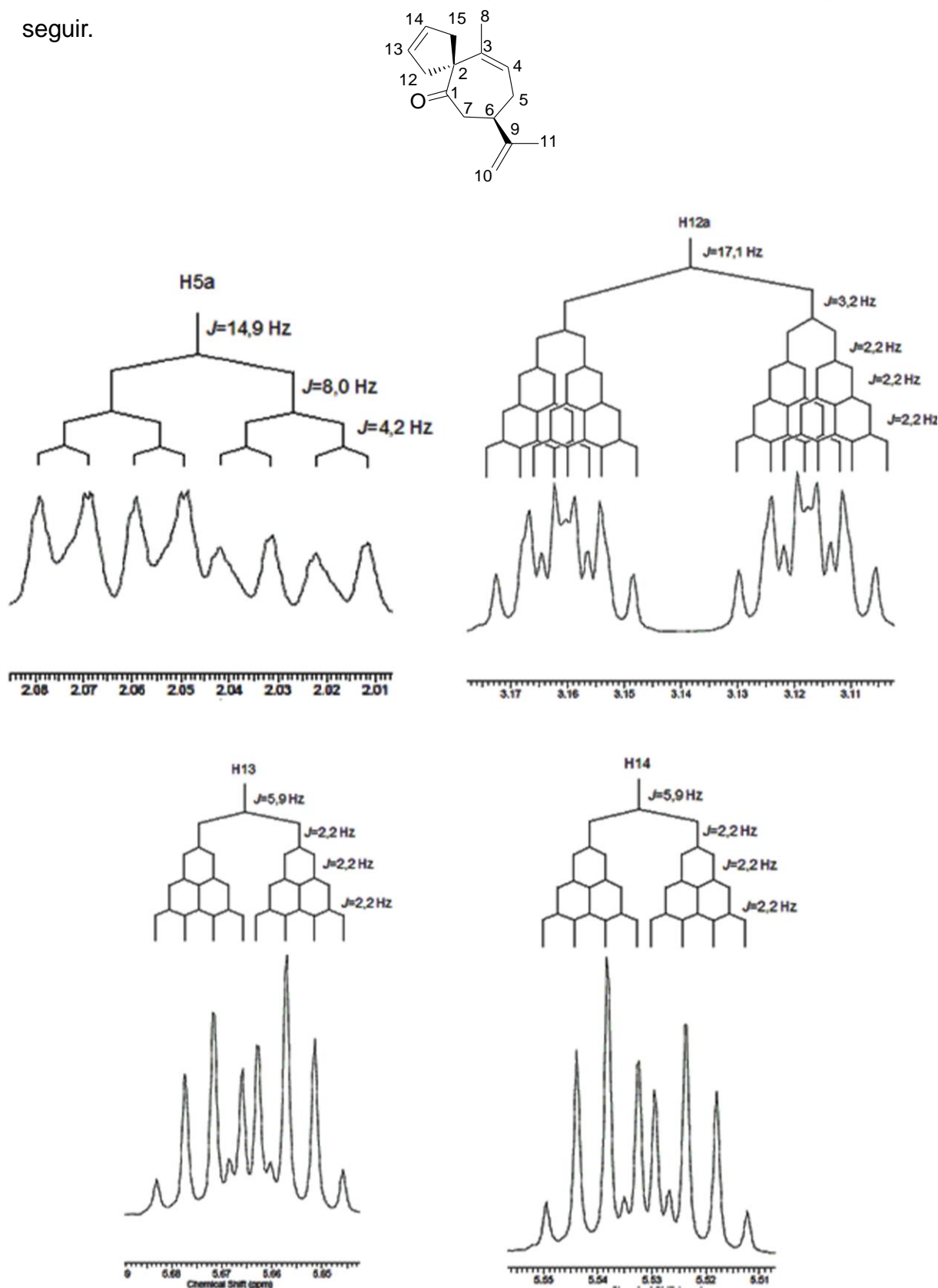
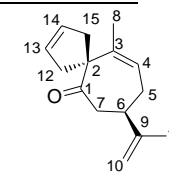


Figura 138. Expansão de alguns sinais de RMN de ^1H , para o composto 9.

Tabela 71. Deslocamento Químico, δ (ppm), de RMN de ^1H e ^{13}C , multiplicidades e constantes de acoplamento $J(^1\text{H}, ^1\text{H})$ (Hz), e correlações $^1\text{H}-^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}-^1\text{H}$ em gCOSY, gHMBC e NOEDIF/ gNOESY do composto **9**.

C	$\delta(^{13}\text{C})$	$\delta(^1\text{H})$ (integral relativa)	J (Hz)	Multiplicidade	gCOSY	gHMBC	NOEDIF/g NOESY
1	211,8	–	–	–	–	H _{7a} ; H _{7b} ; H _{12a} ; H _{15b}	–
2	62,8	–	–	–	–	H ₄ ; H _{7a} ; H _{7b} ; H ₈	–
3	140,8	–	–	–	–	H _{5a} ; H _{5b} ; H ₈ ; H _{12b} ; H _{15b}	–
4	120,9	5,45 (1H)	–	m	H _{5a} ; H _{5b} ; H ₈	H _{5a} ; H _{5b} ; H ₆ ; H ₈	H ₈ ; H _{10b} ; H _{5a} ; H _{5b}
5	28,1	H _{5a} – 2,04 (1H)	14,9; 8,0; 4,2	ddd	H ₄ ; H _{5b} ; H ₆	H ₄ ; H ₆ ; H _{7a} ; H _{7b}	H ₄ ; H _{5b} ; H ₆ ; H _{7a} ; H _{10b} ; H ₁₁
		m		H ₄ ; H _{5a} ; H ₆ ; H ₈	H ₄ ; H _{5a} ; H ₁₁		
6	44,8	2,78 (1H)	–	m	H _{5a} ; H _{5b} ; H _{7a} ; H _{7b} ; H _{10b}	H ₄ ; H _{5a} ; H _{5b} ; H _{7a} ; H _{7b} ; H _{10b} ; H ₁₁	H _{5a}
		H _{7a} – 2,64 (1H)					
7	42,2	H _{7b} – 2,74 (1H)	–	m	H ₆ ; H _{7a}	H _{5a} ; H _{5b} ; H ₆	H _{10b} ; H ₁₁
		1,74 (3H)					
9	147,8	–	–	–	–	H _{5a} ; H _{5b} ; H _{7a} ; H _{7b} ; H _{10a} ; H _{10b} ; H ₁₁	–
10	109,8	H _{10a} – 4,75 (1H)	1,4	q	H ₁₁ , H _{10b}	H ₆ ; H ₁₁	H _{10b} ; H ₁₁
		m		H ₁₁ ; H ₆ ; H _{10a}	H ₄ ; H _{10a} ; H _{5a} ; H _{5b} ; H _{7a} ; H _{7b}		
11	21,0	1,75 (3H)	–	m	H _{10a}	H _{10a} ; H _{10b} ; H ₆	H _{5a} ; H _{5b} ; H _{7a} ; H _{7b} ; H _{10a}
		H _{12a} – 3,14 (1H)					
12	39,7	H _{12b} – 2,19 (1H)	17,1; 3,2; 2,2	ddq	H _{12a} ; H ₁₃ ; H ₁₄ ; H _{15a} ; H _{15b}	–	H ₈ ; H _{12a} ; H ₁₃ ; H ₁₄
		5,66 (1H)		5,9; 2,2	dq	H _{12a} ; H _{12b} ; H ₁₄ ; H _{15a} ; H _{15b}	H _{12a} ; H _{12b} ; H ₁₄ ; H _{15a} ; H _{15b}
13	129,7	5,66 (1H)	5,9; 2,2	dq	H _{12a} ; H _{12b} ; H ₁₄ ; H _{15a} ; H _{15b}	H _{12a} ; H _{12b} ; H ₁₄ ; H _{15a} ; H _{15b}	H ₈ ; H ₁₄ ; H _{12a} ; H _{12b} ; H _{15a} ; H _{15b}
14	127,1	5,53 (1H)	5,9; 2,2	dq	H _{12a} ; H _{12b} ; H ₁₃ ; H _{15a} ; H _{15b}	H _{12a} ; H _{12b} ; H ₁₃ ; H _{15a} ; H _{15b}	H ₈ ; H _{12b} ; H ₁₃ ; H _{15a} ; H _{15b}
15	41,1	H _{15a} – 2,62 (1H)	–	m	H _{12a} ; H _{12b} ; H ₁₃ ; H ₁₄ ; H _{15b}	–	H ₈ ; H ₁₃ ; H ₁₄
		H _{15b} – 2,55 (1H)					



Apesar da pequena diferença entre as metilas 8 e 11 do composto **9** é possível diferenciá-las utilizando o espectro gHSQC como nota-se na ampliação desse espectro (Figura 139).

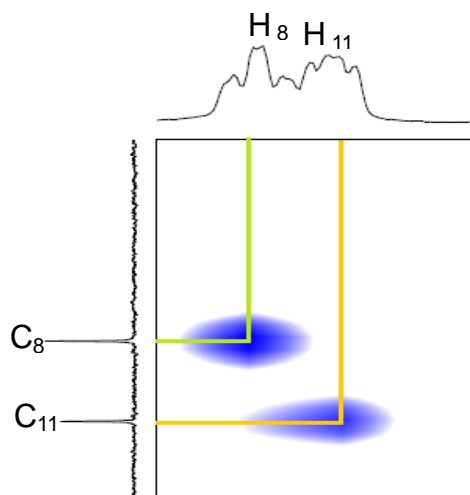


Figura 139. Ampliação do espectro gHSQC do composto **9**.

Os hidrogênio 12 e 15 do composto **9** foram diferenciados pelo experimento gNOESY. Esse experimento fornece acoplamento dipolar, que interage através do espaço.

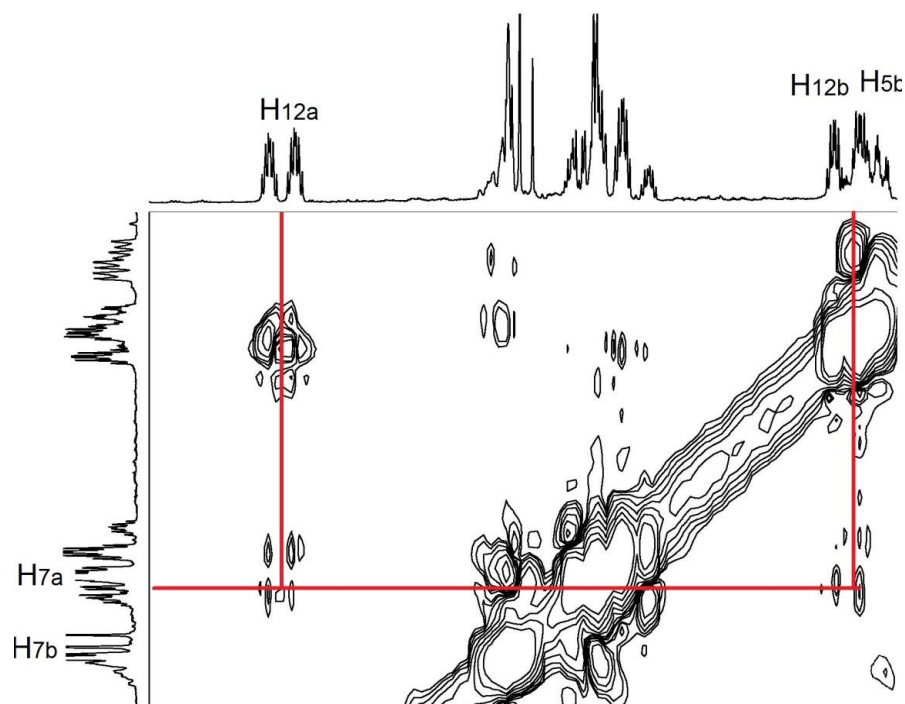


Figura 140. Ampliação do espectro gNOESY do composto **9**.

Observa-se na Figura 140 que o hidrogênio 7a, que se encontra na face inferior, interage com os hidrogênios 12, evidenciando que estes também se encontram na face inferior (ou seja, o carbono 12 corresponde ao carbono que está

na face inferior), Essas correlações não são observadas para o H_{7b} pois este se encontra na face superior ao anel, Partindo dessa atribuição, foram distinguidos os carbonos 13 e 14 tendo em vista que o carbono 13 tem correlação com os dois hidrogênios ligados ao carbono 12 e o carbono 14 com apenas um deles.

As atribuições dos sinais de RMN de ¹H e ¹³C do composto **9** estão listadas na Tabela 72.

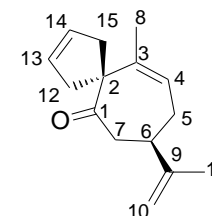
Tabela 72. Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm) experimental e calculado com e sem efeito do solvente para o composto **9** – GIAO.

$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)							
Com Solvente				Sem Solvente			
Carbono	Experimental	Calculado	$\Delta\delta^*$	Carbono	Experimental	Calculado	$\Delta\delta^*$
1	211,8	221,8	10,0	1	211,8	217,9	6,1
2	62,8	69,8	7,0	2	62,8	69,0	6,2
3	140,8	153,2	12,4	3	140,8	153,1	12,3
4	120,9	129,2	8,3	4	120,9	128,7	7,8
5	28,1	33,2	5,1	5	28,1	33,1	5,0
6	44,8	55,1	10,3	6	44,8	54,8	10,0
7	42,2	46,8	4,6	7	42,2	46,2	4,0
8	19,6	21,6	2,0	8	19,6	21,6	2,0
9	147,8	162,0	14,2	9	147,8	161,2	13,4
10	109,8	114,4	4,6	10	109,8	114,3	4,5
11	21,0	20,1	0,9	11	21,0	19,7	1,3
12	39,7	44,7	5,0	12	39,7	45,3	5,6
13	129,7	137,2	7,5	13	129,7	135,3	5,6
14	127,1	135,2	8,1	14	127,1	135,8	8,7
15	41,1	46,3	5,2	15	41,1	45,4	4,3
SD**			3,5	SD**			3,4
MD***			7,0	MD***			6,5

$$*\Delta\delta = |\delta_{\text{TEOR}} - \delta_{\text{EXP}}|$$

** SD = Desvio padrão

*** MD = Desvio Médio ($(\sum\Delta\delta)/n$, $n = n^{\circ}$ de medidas)



A partir dos dados apresentados nas tabelas foram plotados gráficos correlacionando os valores experimentais e teóricos.

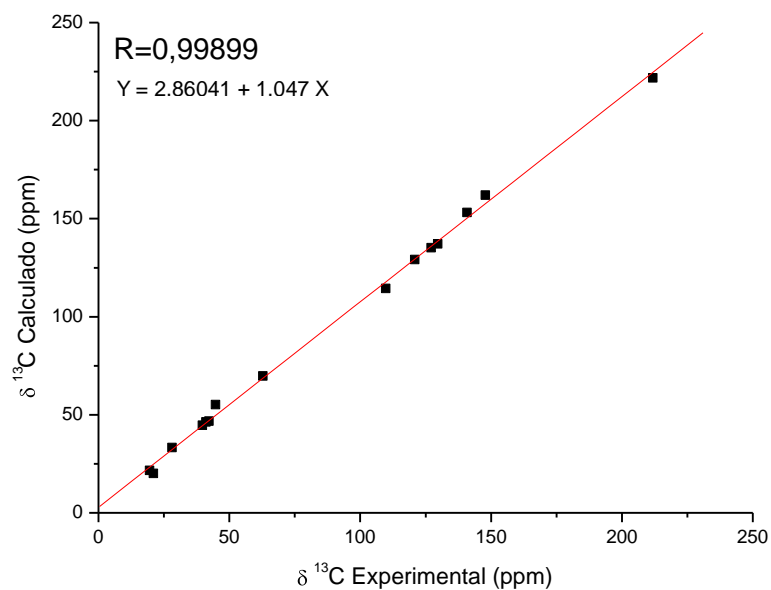


Figura 141. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C com efeito do solvente (clorofórmio) para o composto **9** – GIAO.

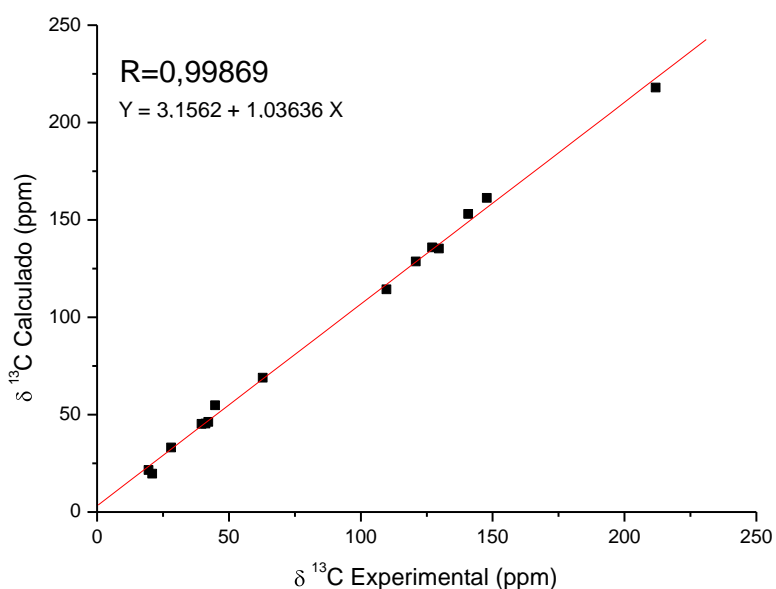


Figura 142. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C sem efeito do solvente para o composto **9** – GIAO.

O mesmo procedimento foi realizado para deslocamento químico de RMN de ^1H .

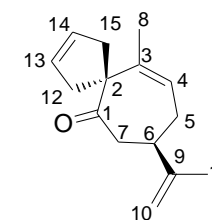
Tabela 73. Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) experimental e calculado com e sem efeito do solvente para o composto **9** – GIAO.

$\delta \text{ } ^1\text{H}$ (ppm)							
Com Solvente				Sem Solvente			
Hidrogênio	Experimental	Calculado	$\Delta\delta^*$	Hidrogênio	Experimental	Calculado	$\Delta\delta^*$
4	5,45	5,77	0,32	4	5,45	5,63	0,18
5a	2,04	2,14	0,10	5a	2,04	1,95	0,09
5b	2,14	1,95	0,19	5b	2,14	2,05	0,09
6	2,78	3,07	0,29	6	2,78	2,89	0,11
7a	2,64	2,47	0,17	7a	2,64	2,62	0,02
7b	2,74	2,80	0,06	7b	2,74	2,54	0,20
8	1,74	1,79	0,05	8	1,74	1,77	0,03
10a	4,75	4,74	0,01	10a	4,75	4,68	0,07
10b	4,78	4,89	0,11	10b	4,78	4,82	0,04
11	1,75	1,81	0,06	11	1,75	1,84	0,09
12a	3,14	3,40	0,26	12a	3,14	3,08	0,06
12b	2,19	2,21	0,02	12b	2,19	2,31	0,12
13	5,66	5,88	0,22	13	5,66	5,64	0,02
14	5,53	5,81	0,28	14	5,53	5,68	0,15
15a	2,62	2,89	0,27	15a	2,62	3,28	0,66
15b	2,55	2,58	0,03	15b	2,55	2,28	0,27
SD**			0,11	SD**			0,15
MD***			0,15	MD***			0,14

$$*\Delta\delta = |\delta_{\text{TEOR}} - \delta_{\text{EXP}}|$$

** SD = Desvio padrão

*** MD = Desvio Médio ($(\sum\Delta\delta)/n$, $n = n^\circ$ de medidas).



Os gráficos correlacionando os valores experimentais e teóricos estão apresentados a seguir.

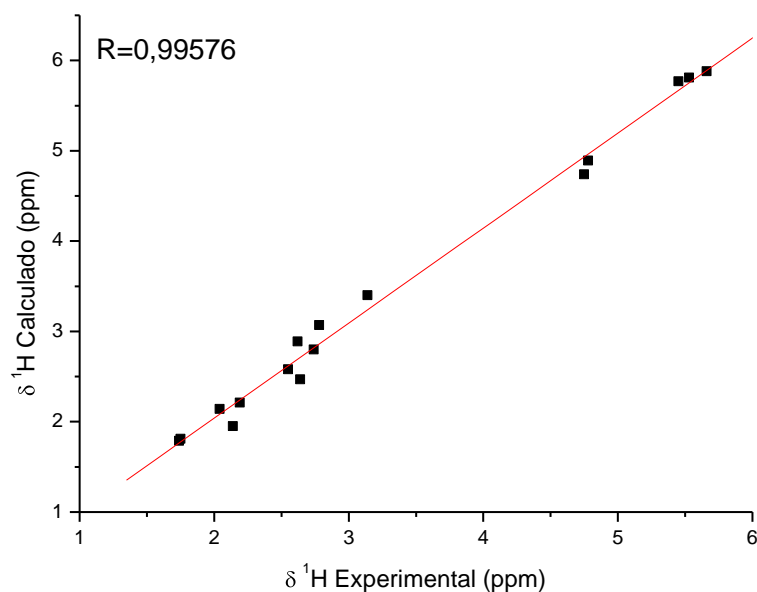


Figura 143. Gráfico do deslocamento químico de RMN ^1H com efeito do solvente (clorofórmio) para o composto **9** – GIAO.

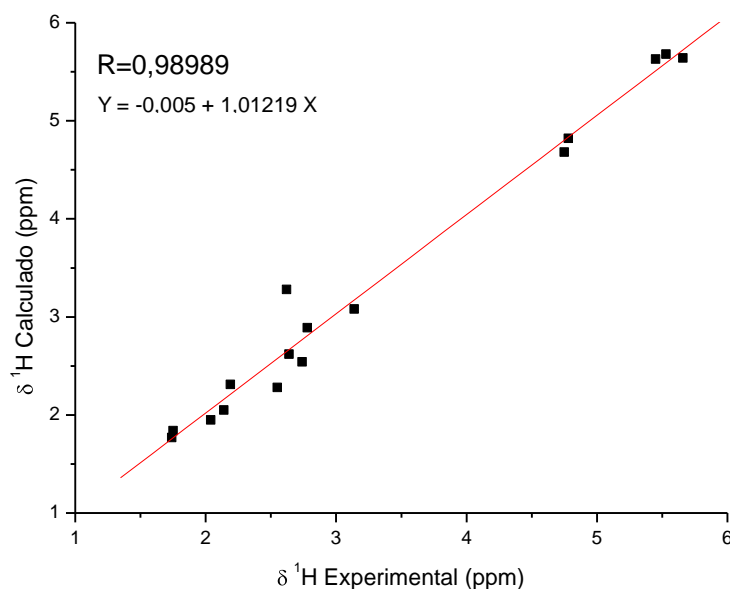


Figura 144. Gráfico do deslocamento químico de RMN ^1H sem efeito do solvente para o composto **9** – GIAO.

Para facilitar a visualização dos resultados, os valores de desvio padrão, desvio médio e coeficiente de correlação linear foram exibidos na Tabela 74.

Tabela 74. Resumo da análise estatística para deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C e de ^1H para o composto **9** com e sem efeito do solvente – GIAO.

		$\delta^{13}\text{C}$		$\delta^1\text{H}$	
Com solvente	SD	3,5	SD	0,11	
	MD	7,0	MD	0,15	
	R	0,99899	R	0,99576	
Sem solvente	SD	3,4	SD	0,15	
	MD	6,5	MD	0,14	
	R	0,99869	R	0,98989	

Pelo gráfico a seguir pode-se observar a diferença ($\Delta\delta$) entre os valores teórico e experimental para deslocamento químico de RMN de ^{13}C e de ^1H com e sem efeito do solvente no cálculo de tensor de blindagem.

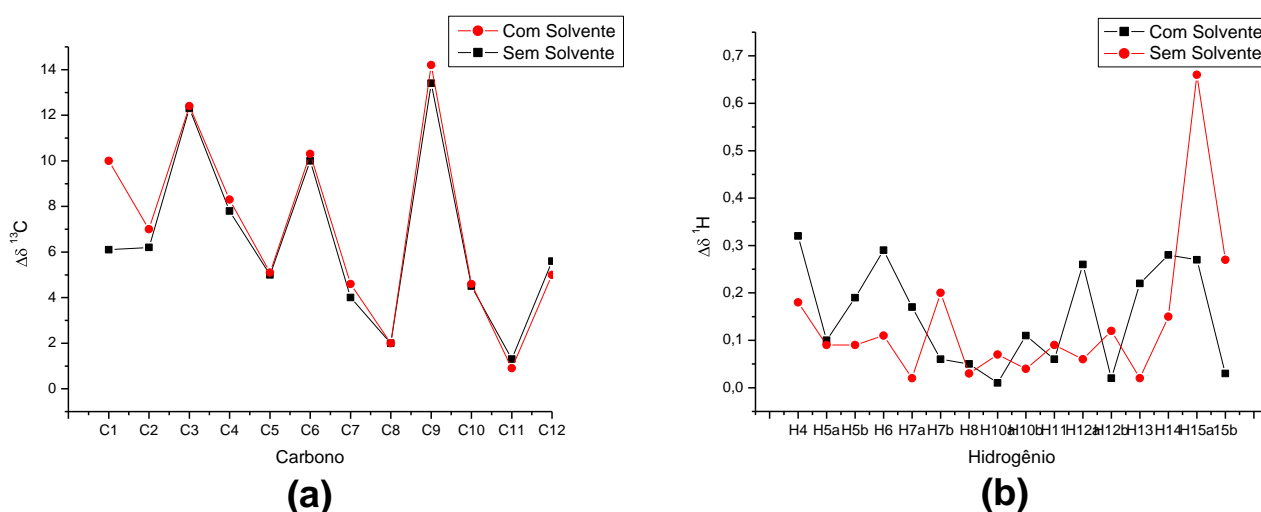


Figura 145. Gráfico de comparação dos valores de $\Delta\delta$ de ^{13}C (a) e de $\Delta\delta$ de ^1H (b) com e sem efeito do solvente para o composto **9** – GIAO.

Observa-se que os melhores resultados para ^{13}C foram obtidos quando o efeito do solvente foi desconsiderado (SD=3,4; MD=6,5 sem solvente e SD=3,5; MD=7,0 com solvente). Essa pequena diferença pode ser vista na Figura 145(a).

Já para os dados de ^1H , resultados um pouco melhores foram obtidos quando o efeito do solvente foi considerado (SD=0,11; R=0,99576 com solvente e SD=0,15; R=0,98989 sem solvente).

Os cálculos foram realizados com o método CSGT com o intuito de compará-lo ao GIAO. Inicialmente compararam-se os valores de deslocamento químico de RMN de ^{13}C teóricos utilizando CSGT com os valores de deslocamento químico experimentais. Esses resultados estão apresentados na Tabela 75 e nos gráficos (Figura 146 e Figura 147).

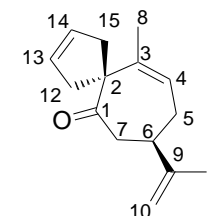
Tabela 75. Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm) experimental e calculado com e sem efeito do solvente para o composto **9** – CSGT.

$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)							
Com Solvente				Sem Solvente			
Carbono	Experimental	Calculado	$\Delta\delta^*$	Carbono	Experimental	Calculado	$\Delta\delta^*$
1	211,8	220,7	8,9	1	211,8	217,5	5,7
2	62,8	70,1	7,3	2	62,8	69,4	6,6
3	140,8	153,5	12,7	3	140,8	153,0	12,2
4	120,9	129,1	8,2	4	120,9	128,8	7,9
5	28,1	33,6	5,5	5	28,1	33,4	5,3
6	44,8	55,5	10,7	6	44,8	55,0	10,2
7	42,2	46,6	4,4	7	42,2	46,0	3,8
8	19,6	21,6	2,0	8	19,6	21,5	1,9
9	147,8	162,4	14,6	9	147,8	161,3	13,5
10	109,8	115,2	5,4	10	109,8	115,3	5,5
11	21,0	19,7	1,3	11	21,0	19,3	1,7
12	39,7	44,9	5,2	12	39,7	45,3	5,6
13	129,7	137,3	7,6	13	129,7	135,7	6,0
14	127,1	135,8	8,7	14	127,1	136,2	9,1
15	41,1	46,2	5,1	15	41,1	45,3	4,2
SD**			3,5	SD**			3,4
MD***			7,2	MD***			6,6

$$*\Delta\delta = |\delta_{\text{TEOR}} - \delta_{\text{EXP}}|$$

** SD = Desvio padrão

*** MD = Desvio Médio ($(\sum\Delta\delta)/n$, $n = n^{\circ}$ de medidas).



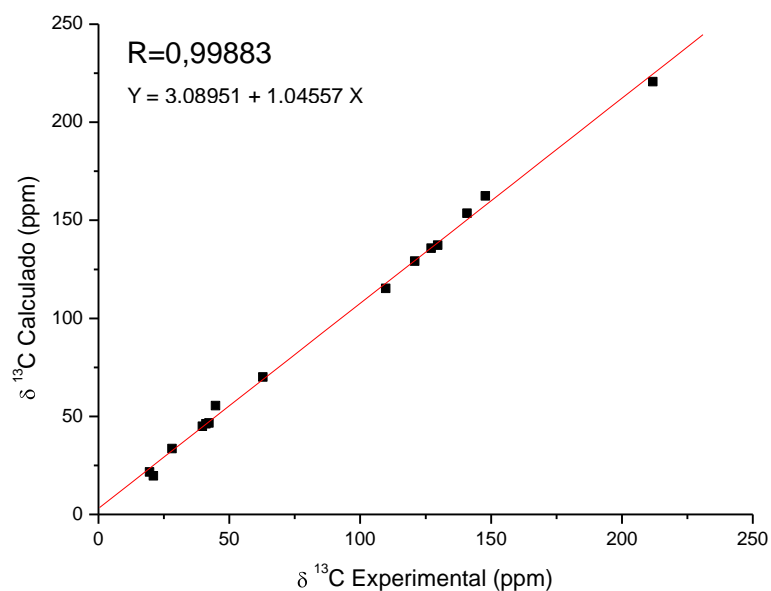


Figura 146. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C com efeito do solvente (clorofórmio) para o composto **9** – CSGT.

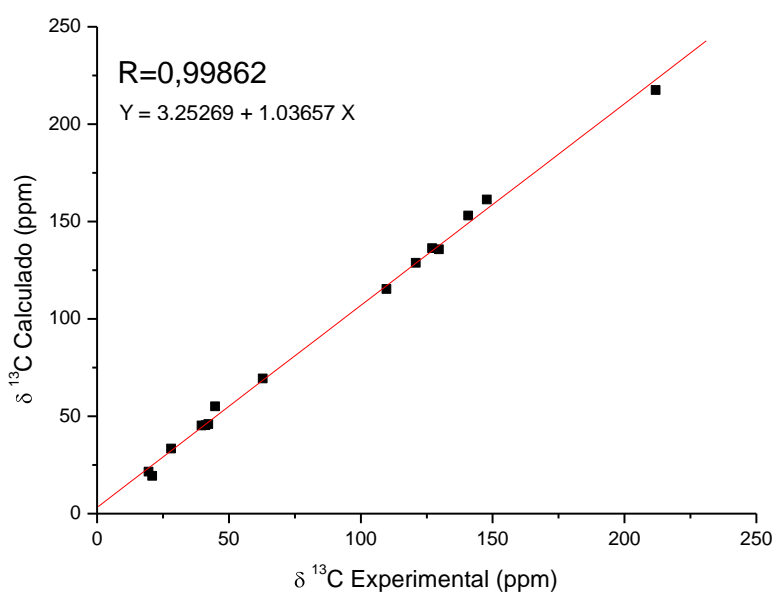


Figura 147. Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C sem efeito do solvente para o composto **9** – CSGT.

Também foram analisados os deslocamentos de RMN de ^1H , sendo os valores experimentais comparados com os teóricos de acordo com a Tabela 76 a seguir.

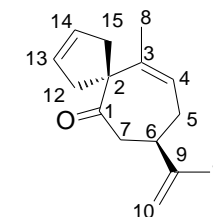
Tabela 76. Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) experimental e calculado com e sem efeito do solvente para o composto **9** – CSGT.

δ ^1H (ppm)							
Com Solvente				Sem Solvente			
Hidrogênio	Experimental	Calculado	$\Delta\delta^*$	Hidrogênio	Experimental	Calculado	$\Delta\delta^*$
4	5,45	5,57	0,12	4	5,45	5,52	0,07
5a	2,04	2,01	0,03	5a	2,04	1,88	0,16
5b	2,14	1,90	0,24	5b	2,14	1,96	0,18
6	2,78	2,86	0,08	6	2,78	2,80	0,02
7a	2,64	2,38	0,26	7a	2,64	2,50	0,14
7b	2,74	2,62	0,12	7b	2,74	2,41	0,33
8	1,74	1,72	0,02	8	1,74	1,69	0,05
10a	4,75	4,63	0,12	10a	4,75	4,60	0,15
10b	4,78	4,78	0,00	10b	4,78	4,75	0,03
11	1,75	1,68	0,07	11	1,75	1,68	0,07
12a	3,14	3,12	0,02	12a	3,14	2,91	0,23
12b	2,19	2,14	0,05	12b	2,19	2,20	0,01
13	5,66	5,61	0,05	13	5,66	5,50	0,16
14	5,53	5,56	0,03	14	5,53	5,53	0,00
15a	2,62	2,82	0,20	15a	2,62	3,11	0,49
15b	2,55	2,41	0,14	15b	2,55	2,25	0,30
SD**			0,08	SD**			0,13
MD***			0,10	MD***			0,15

$$*\Delta\delta = |\delta_{\text{TEOR}} - \delta_{\text{EXP}}|$$

** SD = Desvio padrão

*** MD = Desvio Médio ($(\sum\Delta\delta)/n$, $n = n^\circ$ de medidas).



Com base nos dados apresentados foram gerados os gráficos do deslocamento químico de RMN de ^1H do composto **9** correlacionando os valores teóricos e experimentais.

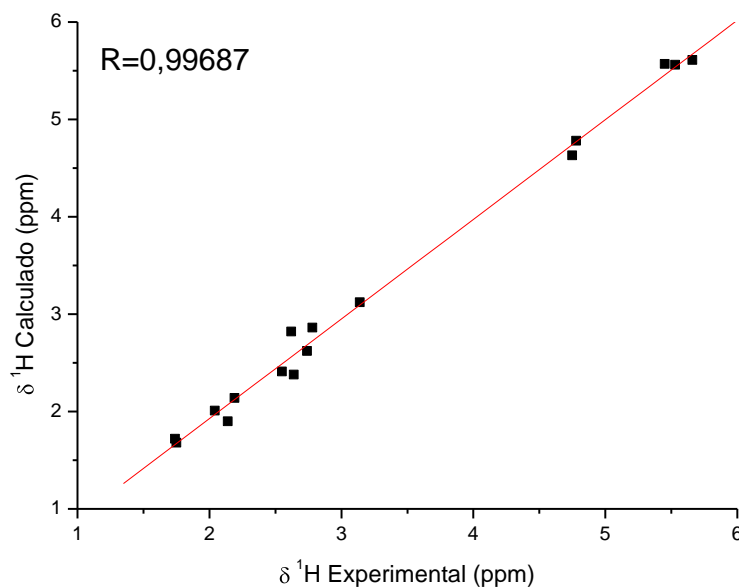


Figura 148. Gráfico do deslocamento químico de RMN ^1H com efeito do solvente (clorofórmio) para o composto **9** – CSGT.

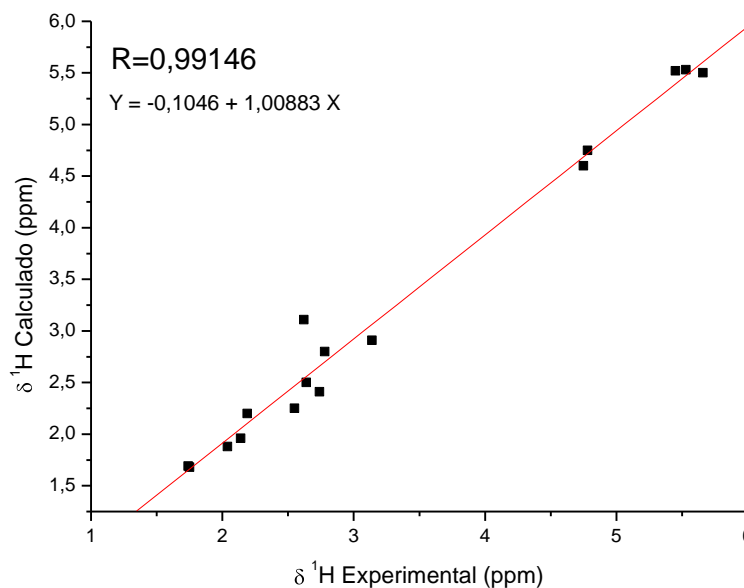


Figura 149. Gráfico do deslocamento químico de RMN ^1H sem efeito do solvente para o composto **9** – CSGT.

Na Tabela 77 está apresentado um resumo dos resultados da análise estatística para os cálculos executados com CSGT.

Tabela 77. Resumo da análise estatística para deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C e de ^1H para o composto **9** com e sem efeito do solvente – CSGT.

		$\delta^{13}\text{C}$		$\delta^1\text{H}$
Com solvente	SD	3,5	SD	0,08
	MD	7,2	MD	0,10
	R	0,99833	R	0,99687
Sem solvente	SD	3,4	SD	0,13
	MD	6,6	MD	0,15
	R	0,99862	R	0,99146

Uma visualização gráfica mostrando a diferença ($\Delta\delta$) entre os valores teórico e experimental para deslocamento químico de RMN de ^1H e de ^{13}C com o método CSGT está mostrada na Figura 150.

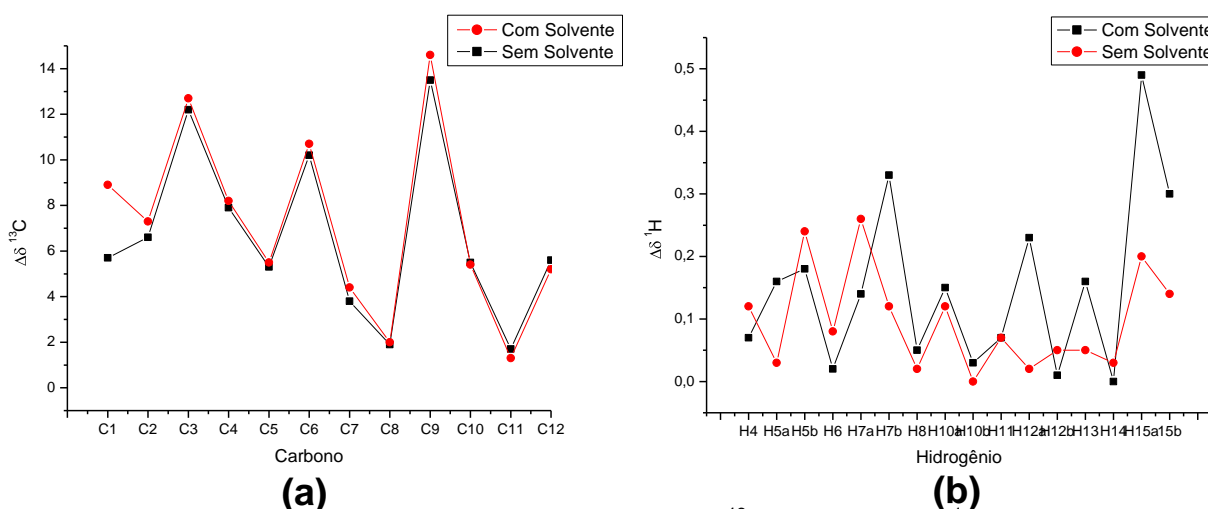


Figura 150. Gráfico de comparação dos valores de $\Delta\delta$ de ^{13}C (a) e de $\Delta\delta$ de ^1H (b) com e sem efeito do solvente para o composto **9** – CSGT.

Utilizando-se o método CSGT também foram obtidos resultados melhores para os cálculos de ^{13}C sem efeito do solvente. Enquanto para ^1H os cálculos com efeito do solvente foram melhores.

Dessa forma, esses dados foram utilizados como referência para fazer um estudo sistemático verificando qual método (GIAO ou CSGT) foi mais eficaz em descrever os deslocamentos químicos do composto **9**.

Tabela 78. Resumo da análise estatística para deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C e de ^1H (com efeito do solvente) para o composto **9** - Comparação entre GIAO e CSGT.

		$\delta^{13}\text{C}$		$\delta^1\text{H}$	
GIAO	SD	3,4		SD	0,11
	MD	6,5		MD	0,15
	R	0,99869		R	0,99576
CSGT	SD	3,4		SD	0,08
	MD	6,6		MD	0,10
	R	0,99862		R	0,99687

É possível se observar a diferença ($\Delta\delta$) entre os valores teórico e experimental para deslocamento químico de RMN de ^{13}C e de ^1H do composto **9** com e sem o efeito do solvente no cálculo de tensor de blindagem através dos gráficos a seguir (Figura 151).

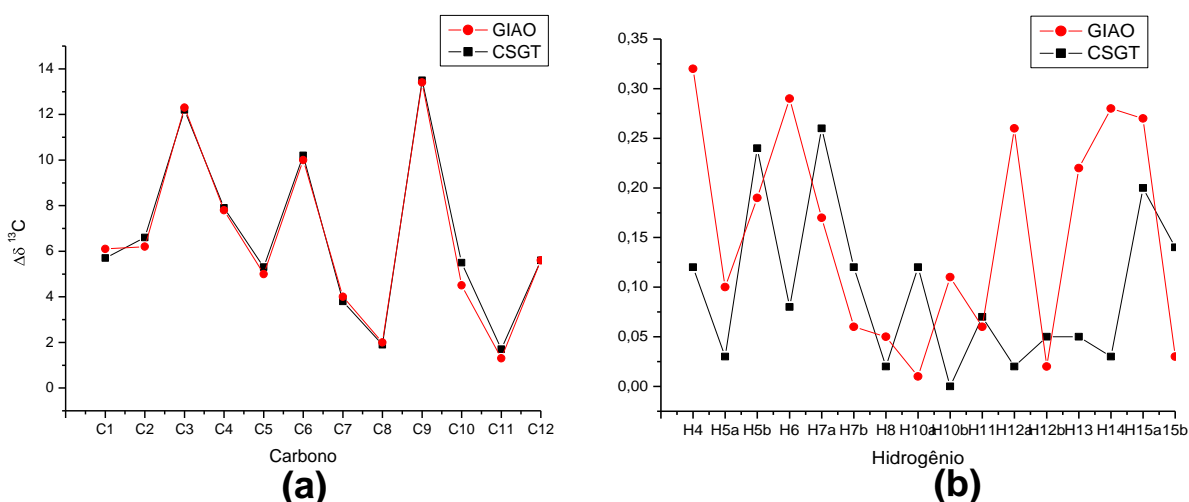


Figura 151. Gráfico de comparação dos valores, com efeito do solvente, de $\Delta\delta$ de ^{13}C e de ^1H , para o composto **9** através dos métodos GIAO e CSGT.

A Tabela 78 e a Figura 151(a) evidenciam que os resultados de δ de RMN de ^{13}C com os métodos GIAO e CSGT são muito próximos entre si, não havendo destaque significativo para um dos métodos. Porém, levando em consideração que os cálculos com CSGT foram cerca de 20% mais rápidos, este se torna mais vantajoso.

Para hidrogênio os resultados de SD, MD e R foram melhores para CSGT comparados ao GIAO, aliado a um menor tempo de cálculo.

Portanto, o modelo B3LYP/cc-pvtz, utilizando o método CSGT se mostrou eficaz em descrever os deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C e de ^1H com um melhor custo-benefício.

É válido ressaltar que o valor de p (no teste de hipóteses) obtido em todos os resultados apresentados para os compostos 7, 8 e 9 foi de 0,01%, mais uma indicação da boa correlação entre os dados.

5. CONCLUSÕES

Neste trabalho foi realizada a análise pela técnica de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) utilizando técnicas 1D, 2D e cálculos teóricos DFT (B3LPY/cc-pVTZ) de nove compostos: Compostos **1 - 3**, derivados semi-sintéticos do cardanol extraído do LCC; Compostos **4 - 6**, alcalóides com esqueleto homolicorina extraídos da Amaryllidaceae e Compostos **7 - 9**, cicloheptenonas intermediárias para síntese de guaianos.

O assinalamento dos sinais de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C foi realizado por meio dos experimentos unidimensionais (RMN de ^1H , RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, DEPT-135) e experimentos bidimensionais (gCOSY, gHMBC, gHSQC e gNOESY), onde a maioria dos sinais foi atribuída. As constantes de acoplamento spin-spin (J) foram assinaladas quando possível, uma vez que a sobreposição de sinais tornou-se uma barreira na atribuição de alguns acoplamentos.

A partir da correlação entre os dados teóricos e experimentais conclui-se que os modelos utilizados foram eficientes no cálculo de tensores de blindagem para os compostos de estudo sendo possível fazer um assinalamento da maioria dos sinais de RMN desses compostos. Os valores de probabilidade de significância (valor p) nos testes de hipótese da correlação entre os resultados foram iguais a 0,01% para todos os resultados de tensor de blindagem, indicando boa correlação entre os dados. Na maioria dos casos os cálculos realizados sem considerar o efeito do solvente obtiveram melhores resultados.

Na determinação da estereoquímica dos alcalóides, verificou-se resultados um pouco melhores para hippeastrina (composto **6**) quando a hidroxila do carbono 2 está na posição α , enquanto para 2-*o*-metilcandimina e 2,7-dihidroxi-homolicorina (compostos **4** e **5**, respectivamente) resultados melhores foram obtidos quando a hidroxila ou metoxila do carbono 2 estão na posição β .

Ao se analisar a eficiência do solvente na etapa de otimização (comparação entre as Rotinas 1 e 2), concluiu-se que a Rotina 2 (que desconsidera o efeito do solvente) se mostrou eficaz em descrever os deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C e de RMN de ^1H e as constantes de acoplamento $J_{\text{H,H}}$, associada a um menor custo computacional.

Comparando-se os dois métodos de cálculo de propriedades de RMN GIAO e CSGT, pode-se concluir que o método CSGT foi eficaz em descrever os deslocamentos químicos de ^{13}C e de RMN de ^1H , com um melhor custo benefício.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos. 7. ed. LTC: Rio de Janeiro, 2005.
2. CONSTANTINO, Mauricio Gomes. Química orgânica: curso básico universitário. vol 3. LTC: Rio de Janeiro, 2008
3. BATHISTA, A.L.B.S., NOGUEIRA, J.S. Elementos Históricos da Ressonância Magnética Nuclear. in VII Jornada Brasileira de Ressonância Magnética Nuclear. Maringá-PR. 2002.
4. EISBERG, R., RESNICK, R., Física Quântica. 15 ed., Ed. Campus. Rio de Janeiro: 1979
5. GIL, V. M. S.; GERALDES, C. F. G. C. Ressonância Magnética Nuclear: Fundamentos, Métodos e Aplicações. 2. ed. Portugal: Fundação Calouste Gulbenkian, 2002.
6. SKOOG, D. A.; LEARY, J. J. Principles of instrumental analysis. 5. ed. - Philadelphia: Saunders. 2001.
7. BALCI, M. Basic ^1H - and ^{13}C -NMR Spectroscopy. 1 ed. ELSEVIER: San Diego, 2005.
8. VILLAR, J. D. F. Fundamentos e Aplicações da Ressonância Magnética Nuclear, Aspectos Quânticos da Ressonância Magnética Nuclear. 3 ed. Vol 2. AUREMN: Rio de Janeiro, 2009.
9. KEMP, W. "Organic Spectroscopy," 3rd Edition, Macmillan Press Ltd., 1991.
10. PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. Introdução à Espectroscopia. Tradução da 4a Edição, Cengage Learning, 2010.
11. RABI, I.I., Space Quantization in a Gyating Magnetic Field. Physical Review, **51**, 652-654, 1937.
12. RABI, I.I., *et al.*, A New Method of Measuring Nuclear Magnetic Moment. Physical Review, **53**, 318, 1939.
13. BECKER, E. W. A brief history of nuclear magnetic resonance. Analytical Chemistry, **65**, 1993.
14. PURCELL, E. M.; TORREY, H. C.; POUND, R. V. Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid. Phys. Rev. **69**, 37, 1946.
15. BLOCH, F.; HANSEN, W. W.; PACKARD, M. Phys. Rev. **69**, 127, 1946.

16. BLOEMBERGEN, N., PURCELL, E. R., POUND, R. V., Relaxation Effects in Nuclear Magnetic Resonance Absorption. *Physical Review*. **73(7)**, 679-712, 1948.
17. ARNOLD, J. T.; DHARMATTI, S. S.; PACKARD, M. E. Chemical Effects on Nuclear Induction Signals from Organic Compounds. *Journal Chemical Physics*, **19**, 507, 1951.
18. VOLLHARDT, K. P. C, SCHORE N. E. Química Orgânica: estrutura e função. 4 ed. Bookman: Porto Alegre, 2004.
19. PROCTOR, W.G.; YU, F.C.; PROCTOR, F.C. On the nuclear magnetic moments of several stable isotopes. *Physical Review*, **81(1)**, 20-30, 1951.
20. BRUICE, P. Y. Química orgânica. vol.1, 4. ed. São Paulo: Pearson Prentice Hall, 2006.
21. OVERHAUSER, A. W. Polarization of Nuclei in Metals, *Phys. Rev.* **92**, 411–415, 1953.
22. ABRAGAM, A. Overhauser effect in nonmetals. *Phys. Rev.* **98**, 1729-1735, 1955.
23. LAUTERBUR, P. Image formation by induced local interactions examples employing Nuclear Magnetic Resonance. *Nature*, **242**, 190-191, 1973.
24. AGUILAR, J. A., COLBOURNE, A. A., CASSANI, J., MATHIAS, N. e GARETH A. M. Chem. Decoupling Two-Dimensional NMR Spectroscopy in Both Dimensions: Pure Shift NOESY and COSY. **51**, 6460 –6463, 2012.
25. PEREIRA, C. F., PASQUINI, C. Espectroscopia de correlação bidimensional: fundamentos, aplicações e perspectivas. *Quim. Nova.* **29 (1)**, 143-148, 2006.
26. KAISER, C. R. RMN 2D: Detecção Inversa e Gradiente de Campo na Determinação Estrutural de Compostos Orgânicos. *Química Nova*, **23 (2)**, 231-236, 2000.
27. UCHOA, D. E. A. Aplicação de técnicas contemporâneas de ressonância magnética nuclear no estudo fitoquímico de *aspidosperma ulei markgf*. Tese de doutorado. Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, 2006.
28. JEENER, J. MEIER., B. H., BACHMANN, P., ERNST, R. R. *Journal of Chemical Physics*, **71**, 4546-4553, 1979.
29. MUNTE, C. E. Ressonância magnética nuclear na determinação na estrutura de proteínas: aplicação à mutante his15ala de hpr de *staphylococcus aureus*, e ao

- peptideo-c da proinsulina humana. Tese de doutorado. Instituto de Física de São Carlos da USP. São Carlos, 2001.
30. MULLER, L. Sensitivity enhanced detection of weak nuclei using heteronuclear multiple quantum coherence. *Journal of the American Chemical Society*, **101**, **16**, 4481-4484, 1979.
31. BAX, A.; SUMMERS, M. Proton and carbon-13 assignments from sensitivity-enhanced detection of heteronuclear multiple-bond connectivity by 2D multiple quantum NMR. *Journal of American Chemical Society*, **108**, 2093-2094, 1986.
32. SANTOS, F. P. dos. Determinação e análise das constantes de acoplamento ${}^nJ_{CH}$ ($n = 2, 3, 4$) em derivados do norbornano. Tese de Doutorado. Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas. Campinas, 2009.
33. RODRIGUES, E. D. Estratégias de aumento de eficiência da análise de Produtos Naturais por Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear. Tese de doutorado. Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, 2010.
34. BEZERRA, C. *et al.* Structural elucidation and NMR assignments of a new pyrrolizidine alkaloid from *Crotalaria*. *Magn. Reson. Chem.* **51**, 497–499 2013.
35. LIUA, D. Z., LIANGB, W.B. Structural elucidation and NMR assignments of two new pyrrolsesquiterpenes from *Streptomyces* sp. Hd7-21 vitellina Ker Gawl. *Magn. Reson. Chem.* **52**, 57–59, 2014.
36. NAIR *et al.* Alkaloids of the South African Amaryllidaceae: a Review. *Natural Product Communications.* **8** (9), 2013 .
37. ANDRAD, J. P. etal. Crinine-type alkaloids from *Hippeastrum aulicum* and *H. calypttratum*. *Phytochemistry* . **103**, 188–195, 2014.
38. VICENTE, A. R. Alcaloides isoquinolínicos e atividade citotóxica *in vitro* de *Hippeastrum canastrense* J. Dutilh & R. S. Oliveira (Amaryllidaceae). Dissertação de mestrado, Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, 2017.
39. DE OLIVEIRA, M. V. L. Estudo químico em alcaloides de *hippeastrum reginae* (L.) herb. (amaryllidaceae). Dissertação de mestrado. Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, 2017.
40. WU, Q. *et al.* Structural elucidation of hydro-products from hydrothermal carbonization of loblolly pine at different temperatures using NMR techniques. *Energy.* **133**, 171-178, 2017.

41. IDSTRÖMA, A. *et al.* ^{13}C NMR assignments of regenerated cellulose from solid-state 2DNMR. *Carbohydrate Polymers*. **151**, 480–487, 2016.
42. MARKLEY *et al.* The future of NMR-based metabolomics *Current Opinion in Biotechnology*, **43**, 34–40, 2017.
43. Chen C, *et al.*: Exploring metabolic profile differences between colorectal polyp patients and controls using seemingly unrelated regression. *J Proteome Res.* **14**, 2492-2499, 2015.
44. CLARK, T. *A handbook of computational chemistry: a practical guide to chemical structure and energy calculations.* New York: Wiley, 352 p. 1985.
45. LEAL, D. H. S. *Macrolactamas derivadas de carboidratos: síntese e análise conformacional por métodos quanto-mecânicos.* Tese doutorado. Faculdade de Farmácia da UFMG, Belo Horizonte, 2009.
46. LEITÃO, E. F. V. *Estudo Computacional da Não Conservação do Spin: Reação do Ferro Porfirina com Diferentes Ligantes Axiais e Reação de Haber-Weiss em Fase Gasosa.* Tese de Doutorado, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2017.
47. LEWARS, E. G. *Computational Chemistry: Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics.* 2nd ed. ed. New York: Springer, 2011.
48. MAHADEVAN *et al.* FT-IR and FT-Raman, vibrational assignments, molecular geometry, ab initio (HF) and DFT (B3LYP) calculations for 1,3-dichlorobenzene. *Spectrochimica Acta Part A*, **79**, 962– 969, 2011.
49. FLURCHICK, K.M. DFT functionals and molecular geometries, *Chemical Physics Letters*, **421**, 540–543, 2006.
50. BAGNO, A.; SAIELLI, G. Relativistic DFT calculations of the NMR properties and reactivity of transition metal methane σ -complexes: insights on C-H bond activation. *Physical chemistry chemical physics : PCCP*, **13** (10), 4285–91, 2011.
51. A. Sahar *et al.* UV absorbers for cellulosic apparels: A computational and experimental study. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, **188**, 355–361, 2018.
52. MOHAMED, S. H. *et al.* Assigning the stereochemistry of syn and anti b-trimethylsiloxy-atrimethylsilyl alcanoic acid silyl esters using GIAO ^1H NMR chemical

shift calculations. *Journal of Molecular Structure*, **1141**, 436-440, 2017.

53. FANG, H.; KAMAKOTI, P.; ZANG, J. *et al.* Prediction of CO₂ Adsorption Properties in Zeolites Using Force Fields Derived from Periodic Dispersion-Corrected DFT Calculations. *Journal of Physical Chemistry*, **116(19)**, 10692-10701, 2012.

54. MINO, L.; SPOTO, G.; BORDIGA, S.; ZECCHINA, A. Particles Morphology and Surface Properties As Investigated by HRTEM , FTIR , and Periodic DFT Calculations : From Pyrogenic TiO₂ (P25) to Nanoanatase. *Journal of Physical Chemistry*, **116(32)**, 17008-17018, 2012.

55. MORGON, N. H. Computação em química teórica: informações técnicas. *Quim. Nova*. **24 (5)**, 676-682, 2001.

56. GEERLINGS, P.; PROFT, F. de; LANGENAEKER, W. Conceptual Density Functional Theory, *Chem. Rev.*, **103**, 1793-1873, 2003.

57. SANTOS, H. F. dos, O conceito da Modelagem Molecular. *Química Nova na Escola*, **4**, 4-5, 2001.

58. SKAF, M. S. O prêmio Nobel de química 2013. *Química Nova na Escola*. **35**, 243-246, 2013.

59. BEZERRA, I. S. O. Otimização da distribuição em orbitais e parametrização de primitivas Gaussianas para o modelo de Hartree-Fock por Algoritmos Evolucionários. Dissertação de mestrado. PUC-Rio, Rio de Janeiro, 2009.

60. SCHRODINGER, E. *Annalen der Physik*, **79**, 361-376, 1926.

61. LEVINE, I. N. *Quantum Chemistry*. 4. ed.; Prentice-Hall International, Inc.: New York, 1991.

62. ORTOLAN, A. O. apostila de práticas de química computacional. Trabalho de conclusão de curso. Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR), Campus Pato Branco, Pato Branco, 2014.

63. BARREIRO, E. J.; RODRIGUES, C.R. Modelagem molecular: uma ferramenta para o planejamento racional de fármacos em química medicinal. *Química Nova*, **20(1)**, 1-11, 1997.

64. GONÇALVES, A. da S. Estudo da reativação da acetilcolinesterase humana inibida pelo organofosforado tabun através de métodos híbridos clássicos quanto-mecânicos. Tese de doutorado. Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ, 2009.

65. HARTREE, D. R. The wave mechanics of an atom with a non-coulomb central field. I. Theory and methods. Proceedings of the Cambridge Philosophical Society, **24**, 1928.
66. ARRUDA, P.M. Bases Gaussianas geradas em ambientes atômico e molecular. Tese de doutorado. Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, 2014.
67. FOCK, V.. Selfconsistent eld mit austausch für natrium. Zeitschrift für Physik, **62:795805**, 1930.
68. SLATER, J. C.. Note on Hartree's Method. Physical Review Letters, **35**, 210-211, 1930.
69. Roothaan, C. C. J New Developments in Molecular Orbital Theory. Reviews of Modern Physics, **23**, 69–89, 1951.
70. MØLLER, C.; PLESSET, M. S. Note on an Approximation Treatment for Many-Electron Systems. Physical Review. **46**, 618-622, 1934.
71. KUBLI-GARFIAS, C.; VAZQUEZ, R.; MENDIETA, J. Austin Model 1 study of the effect of carbonyl and hydroxyl functional groups on the electronic structure of androstane. Journal of Molecular Structure, **1280** (97), 1–6, 1998.
72. ROCHA, G.B. et. Al. Sparkle Model for AM1 Calculation of Lanthanide Complexes: Improved Parameters for Europium Inorg. Chem. **43**, 2346–2354, 2004.
73. UCHIYAMA, S., SANTA, T., IMAI, S. Semi-empirical PM3 calculation reveals the relationship between the fluorescence characteristics of 4,7-disubstituted benzofurazan compounds, the LUMO energy and the dipole moment directed from the 4- to the 7-position . J. Chem. Soc., Perkin Trans. **2**, 569–576, 1999.
74. HOY, E. P.; SCHWERDTFEGGER, C. A; MAZZIOTTI, D. A. Relative energies and geometries of the cis- and trans-HO₃ radicals from the parametric 2-electron density matrix method. The journal of physical chemistry. A, **117 (8)**, 1817–25, 2013.
75. KAZAKOVA, V. M., PESTEREV, V. M., MININA, N. E. INDO. Calculation of Spin Densities in Radical Cations of a Series of Substituted Nitro- and m-Dinitrobenzenes, Russian Journal of General Chemistry, **73 (7)**, 2003.
76. YOUNG, D. C. Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems. John Wiley & Sons, New York, 2001.
77. STEWART, J. J. P. Optimization of parameters for semiempirical methods V: Modification of NDDO approximations and application to 70 elements. J Mol Model. **13**, 1173 - 1213.
78. HOHENBERG, P.; KOHN, W. Inhomogeneous Electron Gas. Phys Rev., **136**, B864-B871. 1964.

79. KOHN, W., SHAM, L. J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Phys Rev.* **140**, pp. A1133-A1138, 1965.
80. VARGAS, M. R. Estudo teórico da adsorção de co_{vs} aromáticos em dióxido de titânio e zircônio. Tese de doutorado. Universidade de Brasília, Brasília, 2015.
81. KRISHNAN, R., BINKLEY, J. S., SEEGER, R., & POPLE, J. Self-consistent molecular orbital methods. XX. A basis set for correlated wave functions. *The Journal of Chemical Physics*, **72**, 650–654, 1980.
82. DUNNING, T. H., & HAY, P. I. Gaussian Basis Sets for Molecular Calculations” in *Methods of Electronic Structure Theory. Theoretical Chemistry*, **1**, 1–28. 1977.
83. FORESMAN, J. B.; FRISCH, A. *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*, 2^aed. Gaussian Inc.: Pittsburgh, 1996.
84. RAMSEY, N. F. Magnetic Shielding of Nuclei in Molecules . *Phys. Rev.* **78**, 699, 1950.
85. RAMSEY, N. F. The Internal Diamagnetic Field Correction in Measurements of the Proton Magnetic Moment. *Phys. Rev.* **77**, 567, 1959.
86. JENSEN, F. *Introduction to Computational Chemistry*, Wiley, New York, 1999.
87. WITOSINSKA, A., MUSIELAK, B., SERDA, P. OWINSKA, M., RYS, M. Conformation of eight-membered benzoannulated lactams by combined NMR and DFT studies, *J. Org. Chem.* **77**, 9784e9794, 2012.
88. BARBOSA, L. R., *et al.* Unequivocal structural assignments of three cycloheptenoid intermediates for guaiane sesquiterpenes: an experimental and theoretical approach. *Magn. Reson. Chem.*, **52**, 318-328, 2014.
89. SOUSA, G.F., DUARTE, L.P., ALCANTARA, A.F.C., SILVA, G.D.F., VIEIRA-FILHO, S.A., SILVA, R.R., OLIVEIRA, D.M., TAKAHASHI, J.A. New triterpenes from *Maytenus robusta*: structural elucidation based on NMR experimental data and theoretical calculations. *Molecules*. **17**, 13439-13456, 2012.
90. RIBEIRO, M.D., GOMES, C.B., FORMAGIO, A.S., PEREIRA, Z., MELO, U.Z., BASSO, E.A., da COSTA, W.F., BALDOQUI, D.C., SARRAGIOTTO, M.H., Structural characterization of dimeric indole alkaloids from *Psychotria brachybotrya* by NMR spectroscopy and theoretical calculations. *Tetrahedron Lett.* **57**, 1331-1334, 2016.
91. REINSCHEID, F., REINSCHEID, U.M. Stereochemical analysis of (p)-limonene using theoretical and experimental NMR and chiroptical data, *J. Mol. Struct.*

1106, 141-153, 2016.

92. OLIVEIRA, L.B.A., COLHERINHAS, G. TD-DFT and GIAO-NMR spectroscopy studies for maltose and(α - and β)-glucose in water solution using S-MC/QM polarization methodology, *Journal of Molecular Liquids*. **237**, 295–303, 2017.
93. De OLIVEIRA, A. M. Introdução à Modelagem Molecular para química, engenharia e biomédicas. Ed. Appris: Curitiba, 2018.
94. CAREY, F. A. Química Orgânica. 7 ed. AMGH: Porto Alegre, 2011.
95. ALLINGER, N. L. Química Orgânica. 2. ed. LTC: Rio de Janeiro, 1976.
96. ARAGÃO, M. J. História da Química. Ed. Interciência: Rio de Janeiro, 2008.
97. CALIXTO, C. M. F., CAVALHEIRO, E. T. G. Penicilina: Efeito do Acaso e Momento Histórico no Desenvolvimento Científico. *Química Nova na Escola*, **34 (3)**, 118-123, 2012.
98. FERNANDES, A. L. Antibióticos do século XX – Ascensão e declínio. Dissertação de Mestrado. Universidade do Algarve, Faro, 2017.
99. RODRIGUES, F.H.A, *et al.* Comparison between physico-chemical properties of the technical Cashew Nut Shell Liquid (CNSL) and those natural extracted from solvent and pressing. *Polímeros*, **21:156**, 2011.
100. CALO, E., MAFFEZOLLI, A., MELE, G., MARTINA, F., MAZETTO, S.E., TARZIA, A. *et al.* Synthesis of a novel cardanol-based benzoxazine monomer and environmentally sustainable production of polymers and bio-composites. *Green Chem*, **9: 754**, 2007.
101. PAIVA, D. R., *et al.* A potent larvicidal agent against *Aedes aegypti* mosquito from cardanol. *An Acad Bras Cienc*, 2017.
102. BRAGA, F.C. *et al.* Design, synthesis and fluorescence analysis of potential fluorescent markers based on cardanol and glycerol. *Dyes and Pigments* **141**, 235-244, 2017.
103. LUBI, M. C.; THACHIL, E. T. Cashew nut shell liquid (CNSL) – a versatile monomer for polymer synthesis. *Monomers and polymers*, **3**, 123-153, 2000.
104. BALACHANDRAN, V. S.; JADHAV, S. R.; VEMULA, P. K. Recent advances in cardanol chemistry in a nutshell: from a nut to nanomaterials. *Chemical Society Reviews*, **42**, 427-438, 2013.

105. BRAGA, F. C. Desenho e síntese de marcadores fluorescentes para biodiesel baseados em glicerol, cardanol e cromóforos contendo o sistema triazol-azobenzeno. Tese de doutorado. Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 2017.
106. BAI, W.; XIAO, X.; CHEN, Q.; XU, Y.; ZHENG, S.; LIN, J.; Synthesis and characterization of cross-linked polymer from cardanol by solvent-free grinding polymerization. *Prog. Org. Coat.*, **75**, 184, 2012.
107. CHEN, J.; NIE, X.; LIU, Z.; MI, Z.; ZHOU, Y.; Synthesis and Application of Polyepoxide Cardanol Glycidyl Ether as Biobased Polyepoxide Reactive Diluent for Epoxy Resin. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **3**, 1164, 2015.
108. MI, Z.; NIE, X.; LIU, Z.; WANG, Y.; J. Synthesis and Effect of Cardanol Glycidyl Ether as Reactive Diluent of Epoxy Resin System. *Bioprocess Eng. Biorefinery*, **1**, 202, 2012.
109. LEMES, L.F.N. *et al.* Cardanol-derived AChE inhibitors: Towards the development of dual binding derivatives for Alzheimer's disease. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **108**, 687-700, 2016.
110. HIMEJIMA, M.; KUBO, I.; Antibacterial Agents from the Cashew *Anacardium occidentale* (Anacardiaceae) Nut Shell Oil. *J. Agric. Food Chem.* **39**, 418, 1991.
111. HA, T. J.; KUBO, I.. Lipoxygenase inhibitory activity of anacardic acids. *J. Agric. Food Chem.* **53**, 4350, 2005.
112. KUBO, OCHI, M., VIEIRA, P. C.; KOMATSU, S. J. Antitumor agents from the cashew (*Anacardium occidentale*) apple juice. *J. Agric. Food Chem.* **41**, 1012, 1993.
113. GURIB-FAKIM, A. Traditions of yesterday and drugs of tomorrow. *Molecular Aspects of Medicine*, **27**, 1-93. 2006.
114. BASTIDA, J. *et al.* Chemical and biological aspects of Narcissus alkaloids In: *The Alkaloids*; Cordell, G. A. **63**, 87, 2006.
115. de ANDRADE, J. P. *et al.* Bioactive alkaloid extracts from *Narcissus broussonetii*: mass spectral studies, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **70**, 13-25, 2012.
116. BASTIDA, J. *et al.* Chemical and biological aspects of Amaryllidaceae alkaloids. In: D. MUNOZ-TORRERO (Ed.), *Recent Advances in Pharmaceutical Sciences*. Kerala, India: Transworld Research Network., **3**, 65-100, 2011.

117. SILVA, A.F.S., ANDRADE, J.P., BEVILAQUA, L.R.M. Anxiolytic-, antidepressant- and anticonvulsant-like effects of the alkaloid montanine isolated from *Hippeastrum vittatum*. *Pharmacol Biochem Behav*, **85**, 148–154, 2006.
118. SENER, B., ORHAN, I., SATAYAVIVAD, J. Antimalarial activity screening of some alkaloids and the plant extracts from Amaryllidaceae. *Phytother Res*. **17**, 1220–1223, 2003.
119. ELGORASHI, E.E., VAN, S. J. Pharmacological screening of six Amaryllidaceae species. *J Ethnopharmacol*. **90**, 27–32, 2004.
120. MAELICKE, A. *et al.* Allosteric sensitization of nicotinic receptors by galantamine: A new treatment strategy for Alzheimer's disease. *Biol. Psych.*, **49**, 279–288, 2001.
121. GRUTZENDLER, J.; MORRIS, J. C. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's Disease. *Drugs*, **61**, 41-52, 2001.
122. VIEIRA, P. B., *et al.* Screening and Bioguided Fractionation of Amaryllidaceae Species with AntiTrichomonas vaginalis Activity. *Planta Medica*. **77**, 1054–1059, 2011.
123. HE, M., QU, C., GAO, O., HU, X., HONG, X. Biological and pharmacological activities of amaryllidaceae alkaloids. *RSC Advances*, **5**, 16562-16574, 2015.
124. LI, X., YU, H. Y., WANG, Z.Y., PI, H. F., ZHANG, P. e RUAN H. L. Neuroprotective compounds from the bulbs of *Lycoris radiata*. *Fitoterapia*, **88**, 82–90, 2013.
125. BERKOV, S. *et al.* Antiproliferative Alkaloids from *Crinum zeylanicum*. *Phytotherapy Research*, **25**, 686–1692, 2011.
126. BROCKSOM, T. J., BROCKSOM, U., FREDERICO, D. Synthesis of guaiane sesquiterpenoids by a ring-closing metathesis annulation sequence. *Tetrahedron Letters*, **45**, 9289–9291, 2004.
127. DESIDERÁ, A.L. Metátese de fechamento de anéis de derivados da R-(-)-Carvona. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2012.
128. PESQUERO, E. T. C.; SILVA, F. C.; MATIAS, L. G. O.; CESCO, M. A.; BROCKSOM, U.; BROCKSOM, T. J. A Síntese de sequiterpenos peridroazulênicos do tipo guaiano. *Química Nova*, **13(4)**, 327-331, 1990.

129. BROCKSOM, T. J., OLIVEIRA, K. T., DESIDERÁ, A.L. The Chemistry of the Sesquiterpene Alkaloids. *J. Braz. Chem. Soc.*, **28(6)**, 933-942, 2017.
130. FRAGA, B. M. Natural sesquiterpenoids. *Nat. Prod. Rep.*, **28**, 1580, 2011.
131. HANSON, J. R. Diterpenoids of terrestrial origin. *Nat. Prod. Rep.*, **29**, 890, 2012
132. WANG, L., YANG, B. LIN, X. P., ZHOU, X. F., LIU, Y. Sesterterpenoids. *Nat. Prod. Rep.* **30**, 455–473, 2013.
133. HILL, R. A. CONNOLLY, J. D. Triterpenoids. *Nat. Prod.* **34**, 90–122, 2017.
134. OLIVEIRA, K. T., LACERDA Jr., V., CONSTANTINO, M. G., DONATE, P. M., da SILVA, G. V. J., BROCKSOM, T. J., FREDERICO, D. Analysis of a cycloheptenone derivative: An experimental and theoretical approach. *Spectrochimica Acta Part A*, **63**, 709–713, 2006.
135. ACD/NMR Predictor Suite 12.0, Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto ON, Canadá, www.acdlabs.com, 2008.
136. PCMODEL, version 7.5, Serena Software, P.O. Box 3076, Bloomington, IN 474-23076
137. GMMX, version 1.5, Serena Software, P.O. Box 3076, Bloomington, IN 474-23076.
138. GaussView3.0, Gaussian Inc.: Cornegie Office Park-Building 6, Pittsburg, PA 15106, USA.
139. Gaussian 09 Revision A.02. FRISCH, M. J.; TRUCKS, G. W.; SCHLEGEL, H. B.; SCUSERIA, G. E.; ROBB, M. A.; CHEESEMAN, J. R.; MONTGOMERY, Jr. J. A.; VREVEN, T.; KUDIN, K. N.; BURANT, J. C.; MILLAM, J. M.; IYENGAR, S. S.; TOMASI, J.; BARONE, V.; MENNUCCI, B.; COSSI, M.; SCALMANI, G.; REGA, N.; PETERSSON, G. A.; NAKATSUJI, H.; HADA, M.; EHARA, M.; TOYOTA, K.; FUKUDA, R.; HASEGAWA, J.; ISHIDA, M.; NAKAJIMA, T.; HONDA, Y.; KITAO, O.; NAKAI, H.; KLENE, M.; LI, X.; KNOX, J. E.; HRATCHIAN, H. P.; CROSS, J. B.; BAKKEN, V.; ADAMO, C.; JARAMILLO, J.; GOMPERTS, R.; STRATMANN, R. E.; YAZYEV, O.; AUSTIN, A. J.; CAMMI, R.; POMELLI, C.; OCHTERSKI, J. W.; AYALA, P. Y.; MOROKUMA, K.; VOTH, G. A.; SALVADOR, P.; DANNENBERG, J. J.; ZAKRZEWSKI, V. G.; DAPPRICH, S.; DANIELS, A. D.; STRAIN, M. C.; FARKAS, O.; MALICK, D. K.; RABUCK, A. D.; RAGHAVACHARI, K.; FORESMAN, J. B.; ORTIZ, J.

V.; CUI, Q.; BABOUL, A. G.; CLIFFORD, S.; CIOSLOWSKI, J.; STEFANOV, B. B.; LIU, G.; LIASHENKO, A.; PISKORZ, P.; KOMAROMI, I.; MARTIN, R. L.; FOX, D. J.; KEITH, T.; AL-LAHAM, M. A.; PENG, C. Y.; NANAYAKKARA, A.; CHALLACOMBE, M.; GILL, P. M. W.; JOHNSON, B.; CHEN, W.; WONG, M. W.; GONZALEZ, C.; POPLE, J. A.; Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.

140. Origin 6.1, OriginLab, Northampton, MA.

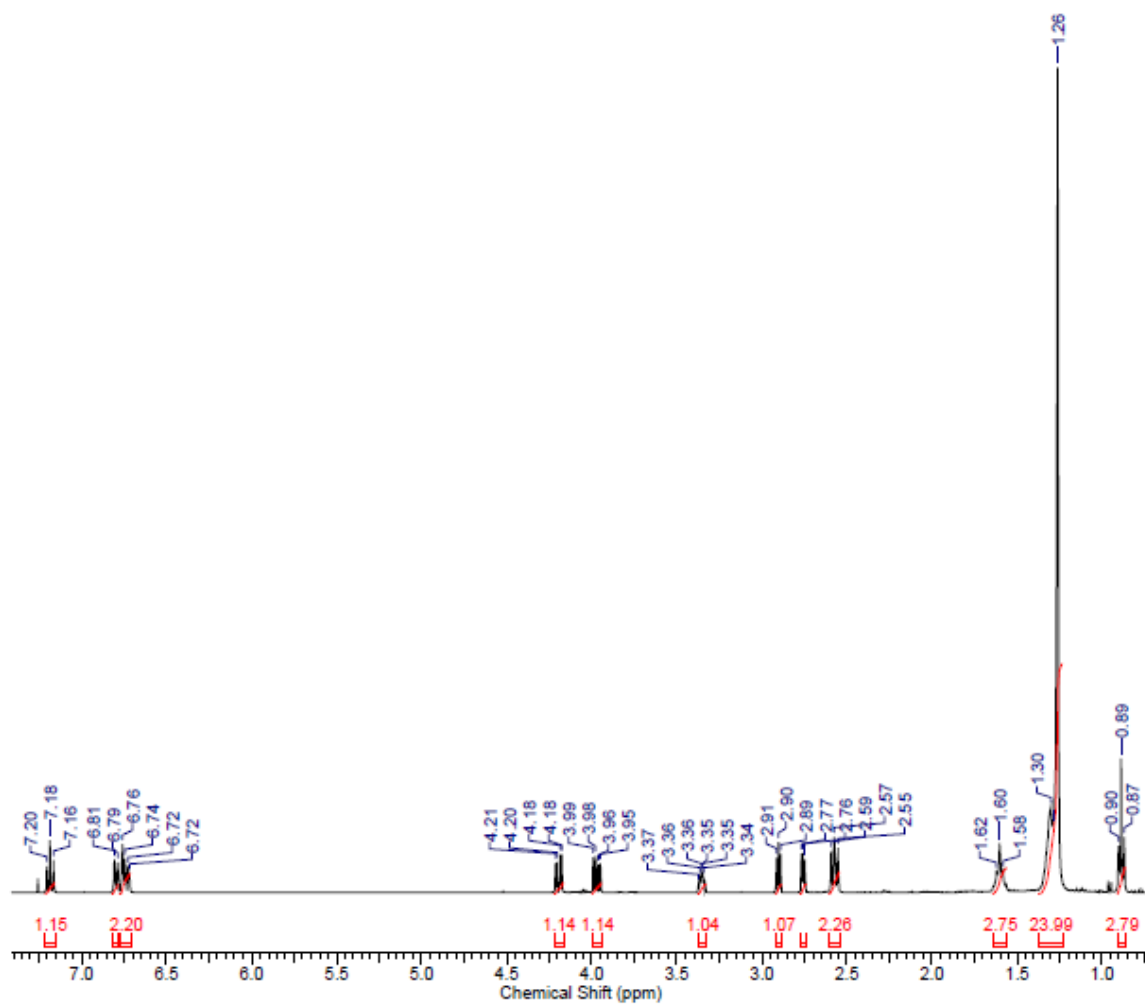
141. GHOSAL, S.; SAINI, K. S.; RAZDAN, S. Crinum alkaloids: their chemistry and biology, *Phytochemistry*, **24(10)**, 2141-2156, 1985.

142. ALMANZA, G. R.; FERNÁNDEZ, J. M.; WAKORI, E. W. T.; VILADOMAT, F.; CODINA, C.; BASTIDA, J., Alkaloids from *Narcissus* cv. Salome, *Phytochemistry*, **43**, 1375-1378, 1996.

143. IRON, M. A. Evaluation of the factors impacting the accuracy of ^{13}C NMR chemical shift predictions using Density Functional Theory – The advantage of long-range corrected functionals. *JCTC*. **13**, 5798-5819, 2017.

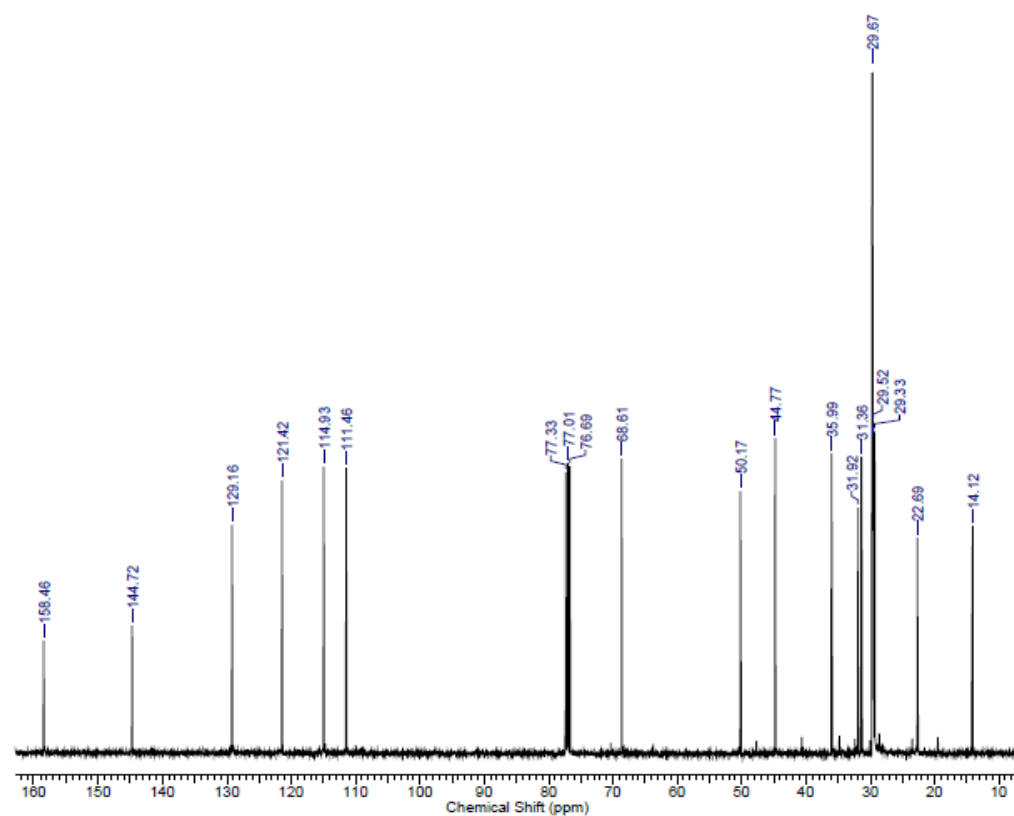
7. ANEXOS

7.1 Espectros Composto 2



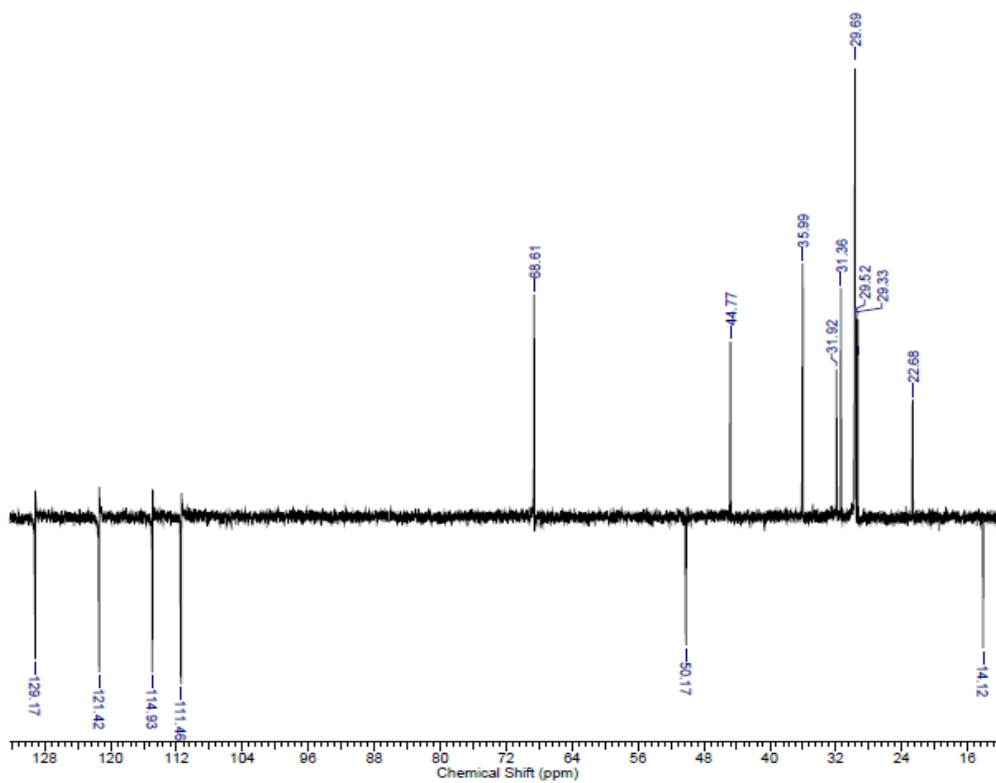
Frequency (MHz)	399.73	Nucleus	¹ H	Number of Transients	32
Original Points Count	24576	Points Count	32768	Pulse Sequence	s2pul
Solvent	CHLOROFORM-D			Sweep Width (Hz)	6410.26
Temperature (degree C)	25.000				

Figura 152. Espectro de RMN de ¹H do composto 2.



Frequency (MHz)	100.52	Nucleus	13C	Number of Transients	1000
Original Points Count	32768	Points Count	32768	Pulse Sequence	s2pul
Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	25000.00		
Temperature (degree C)	25.000				

Figura 153. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 2.



Frequency (MHz)	100.52	Nucleus	13C	Number of Transients	256
Original Points Count	32768	Points Count	32768	Pulse Sequence	DEPT135
Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	25000.00		
Temperature (degree C)	25.000				

Figura 154. Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135) do composto 2.

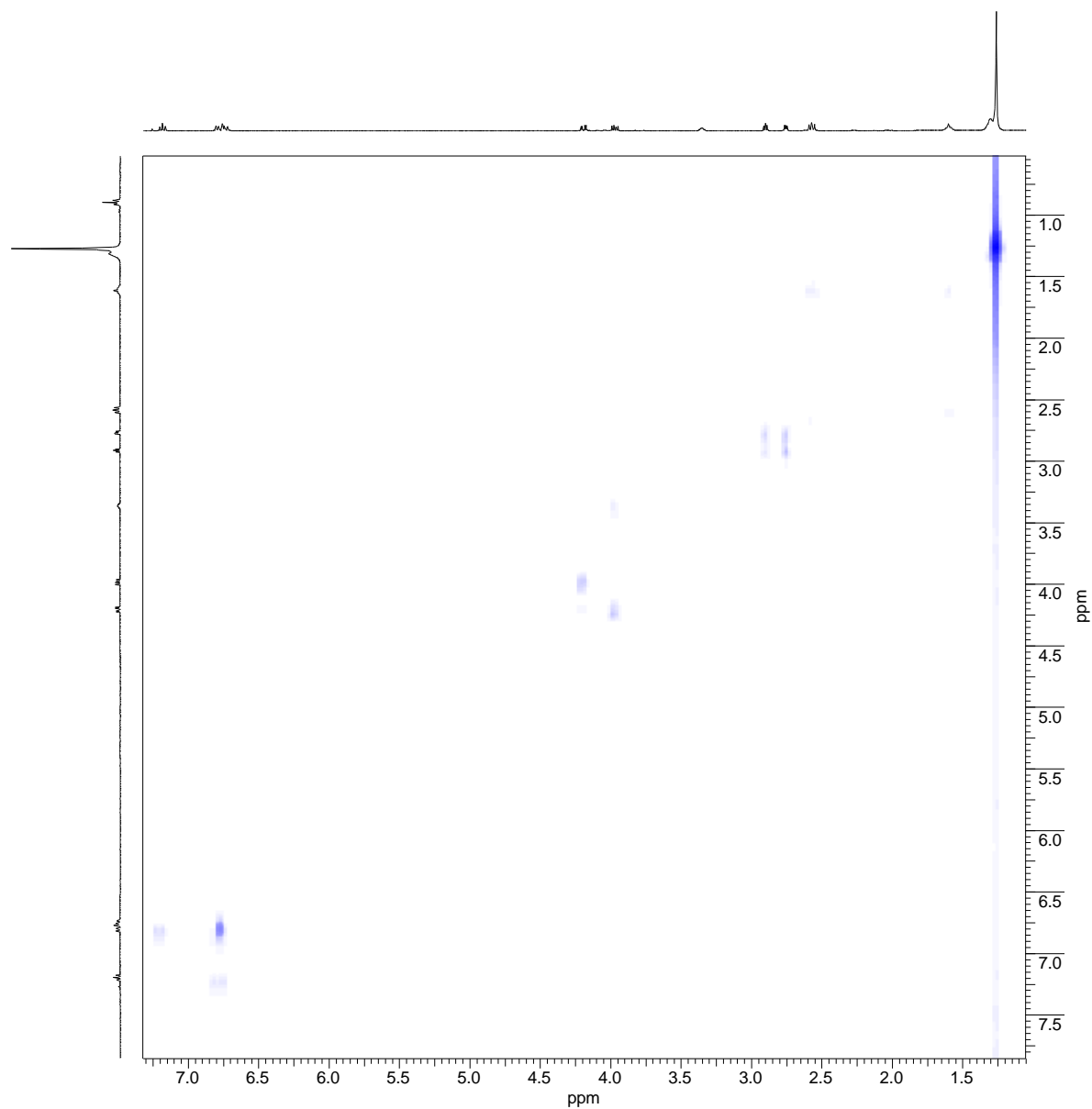


Figura 155. Mapa de correlação de RMN 2D (^1H , ^1H -gCOSY) do composto **2**.

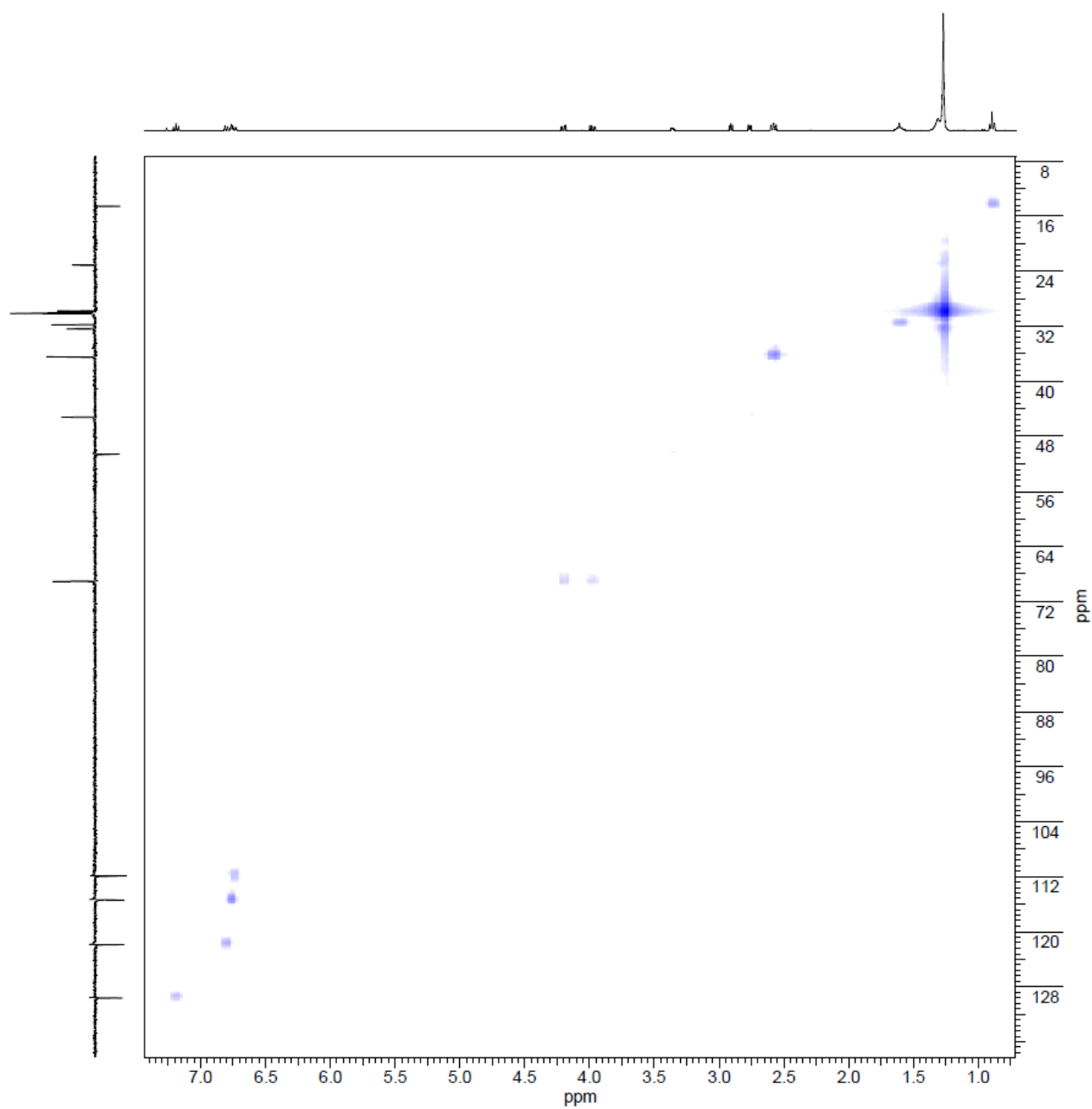


Figura 156. Mapa de correlação de RMN 2D (^1H , DEPT-gHSQC) do composto **2**.

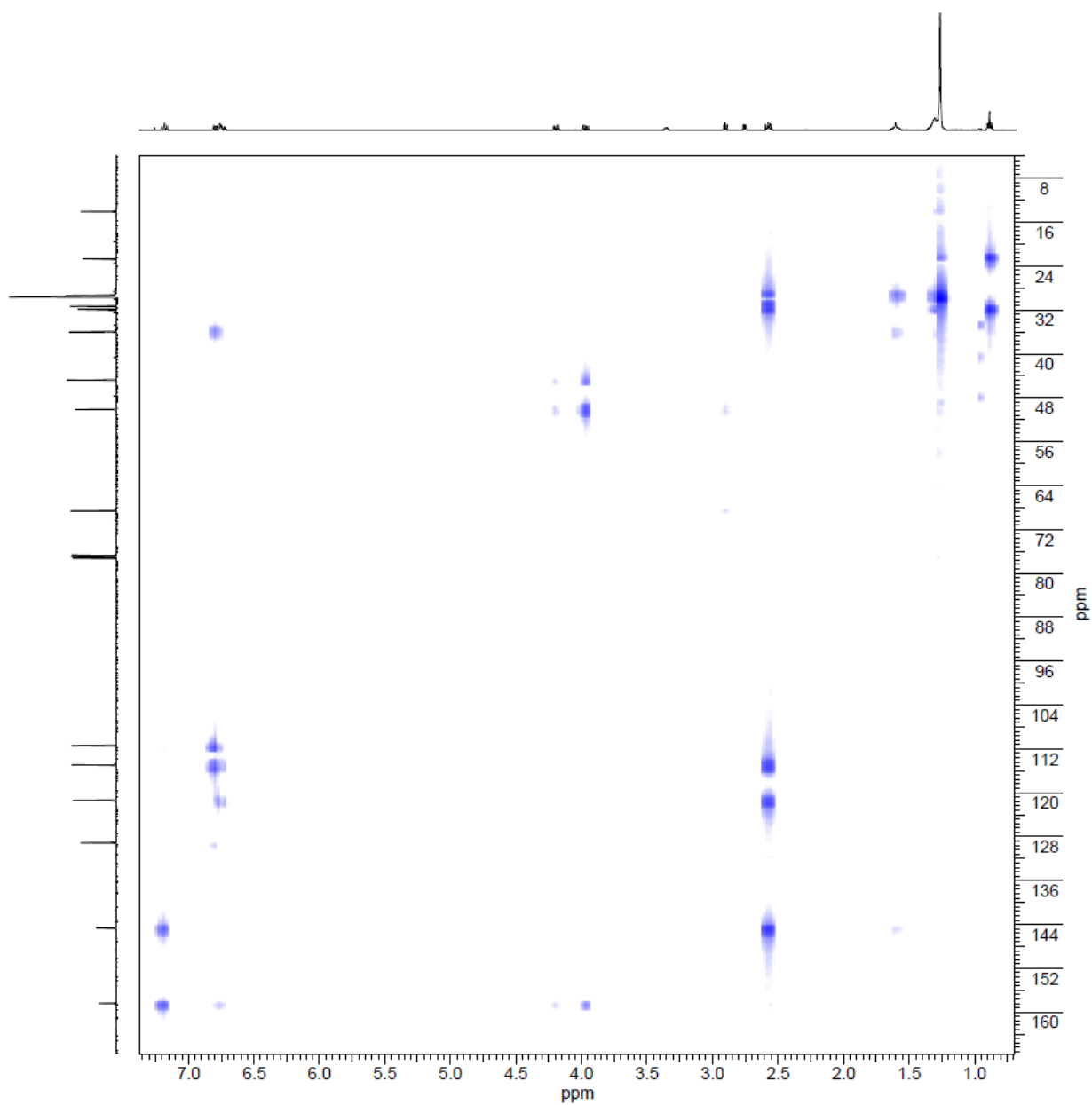


Figura 157. Mapa de correlação de RMN 2D (^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -gHMBC) do composto 2.

7.2 Espectros Composto 3

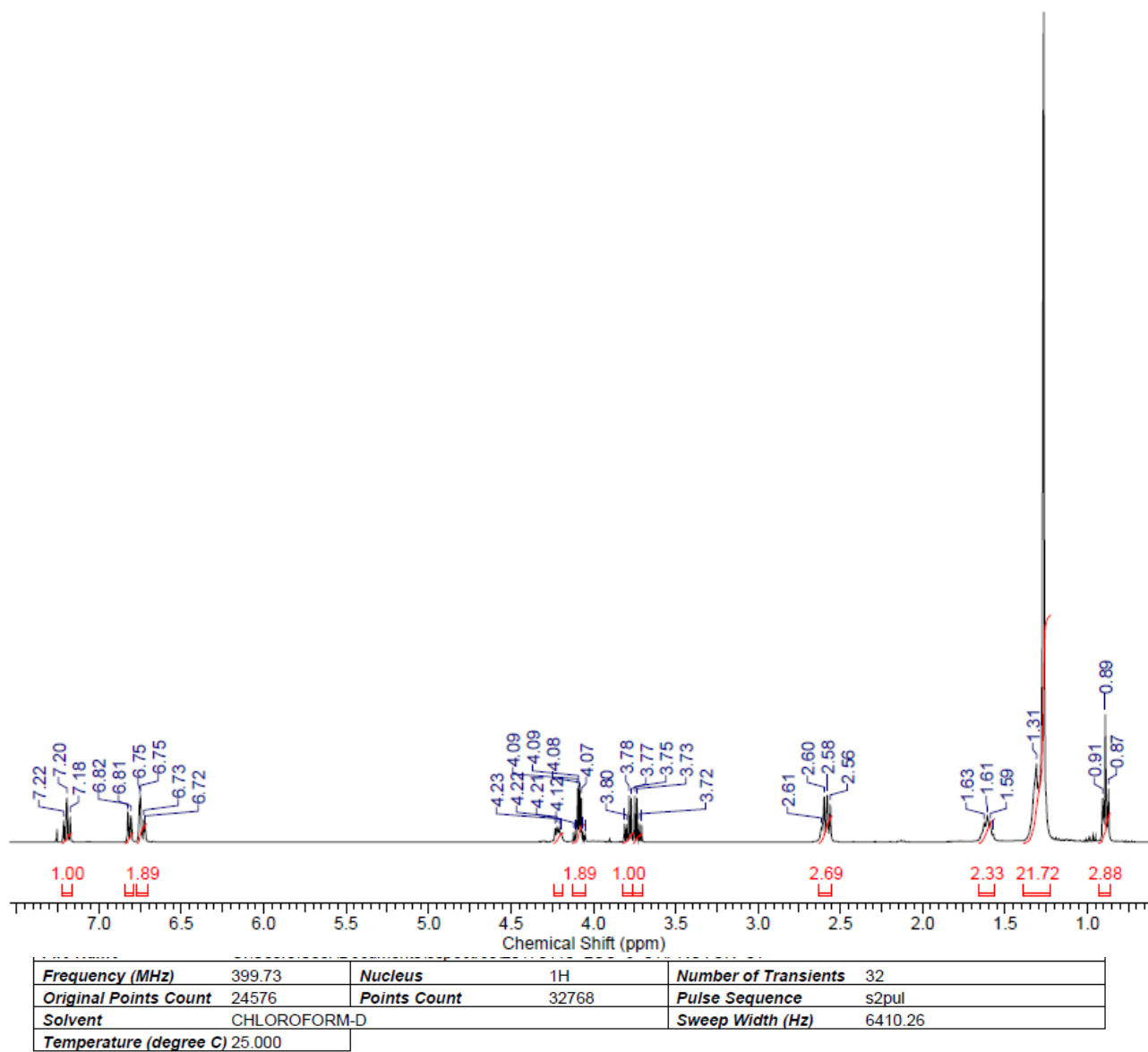
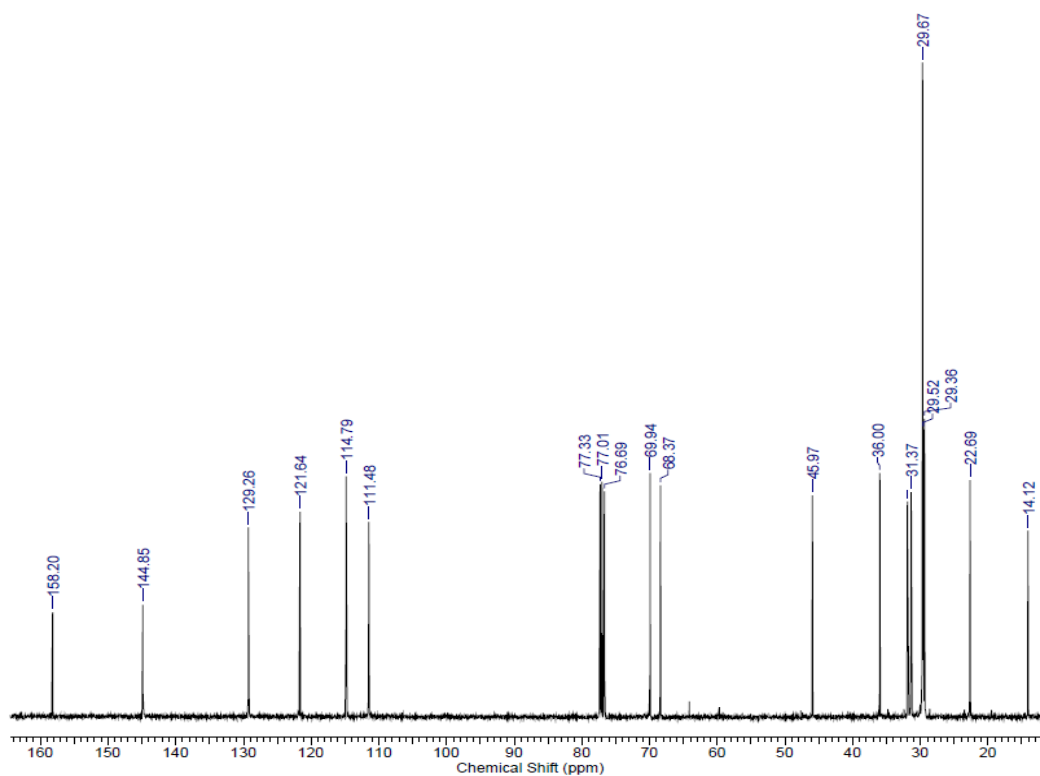
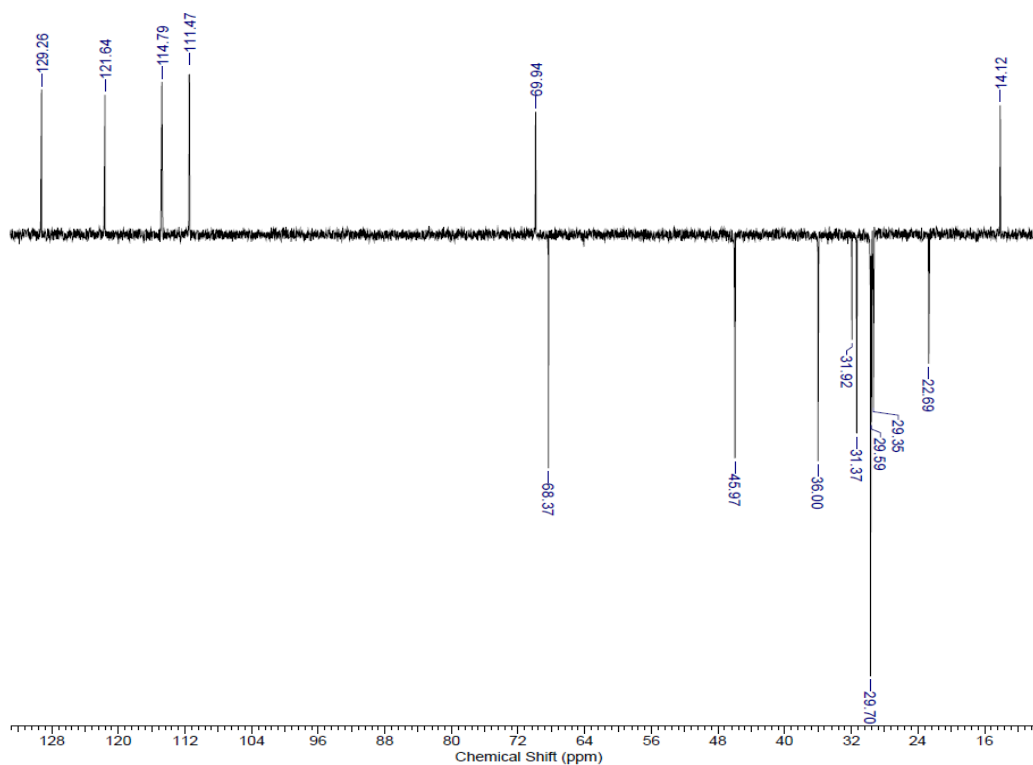


Figura 159. Espectro de RMN de ¹H do composto 3.



Frequency (MHz)	100.52	Nucleus	¹³ C	Number of Transients	1000
Original Points Count	32768	Points Count	32768	Pulse Sequence	s2pul
Solvent	CHLOROFORM-D			Sweep Width (Hz)	25000.00
Temperature (degree C)	25.000				

Figura 160. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 3.



Frequency (MHz)	100.52	Nucleus	¹³ C	Number of Transients	256
Original Points Count	32768	Points Count	32768	Pulse Sequence	DEPT135
Solvent	CHLOROFORM-D			Sweep Width (Hz)	25000.00
Temperature (degree C)	25.000				

Figura 161. Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135) do composto 3.

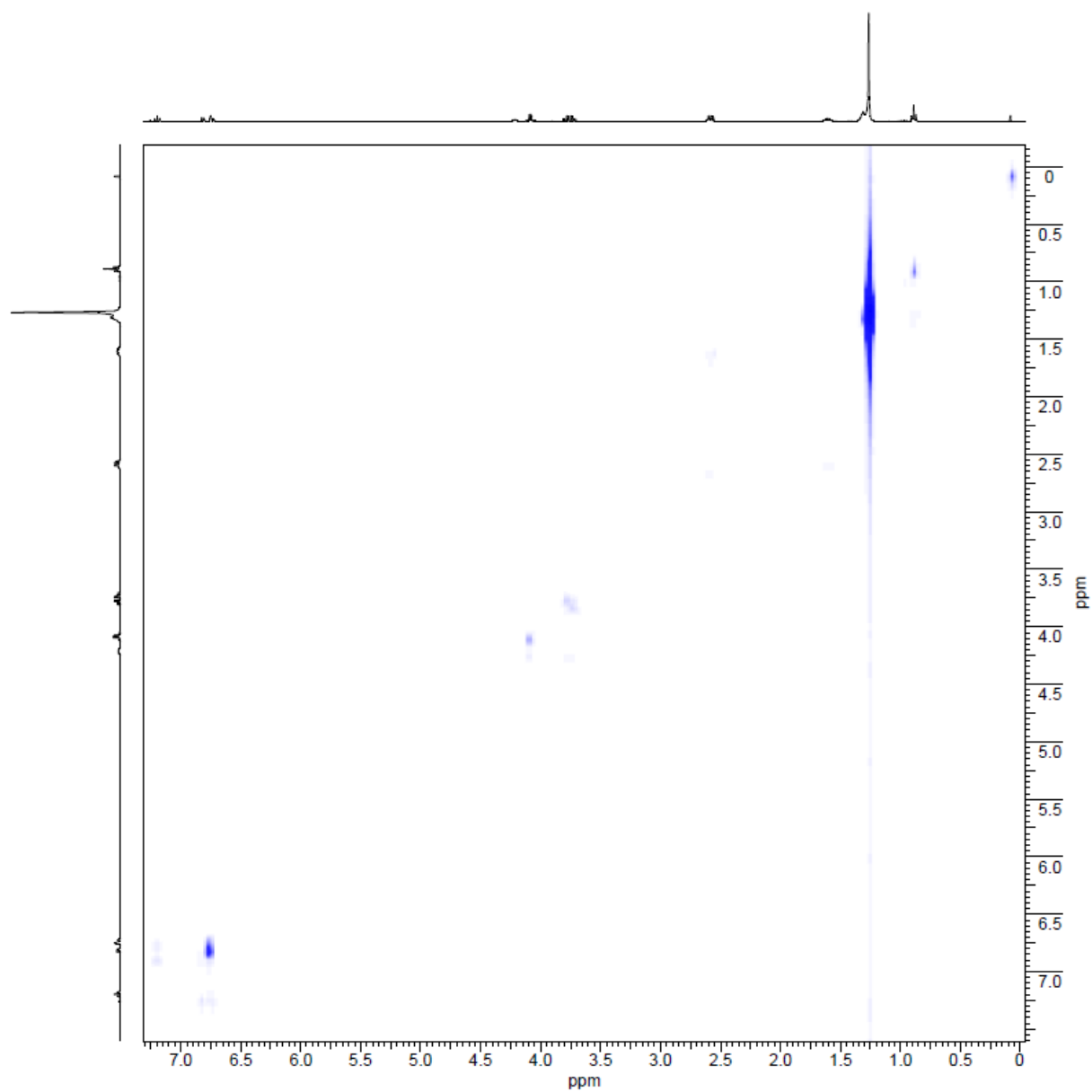


Figura 162. Mapa de correlação de RMN 2D (^1H , ^1H -gCOSY) do composto **3**.

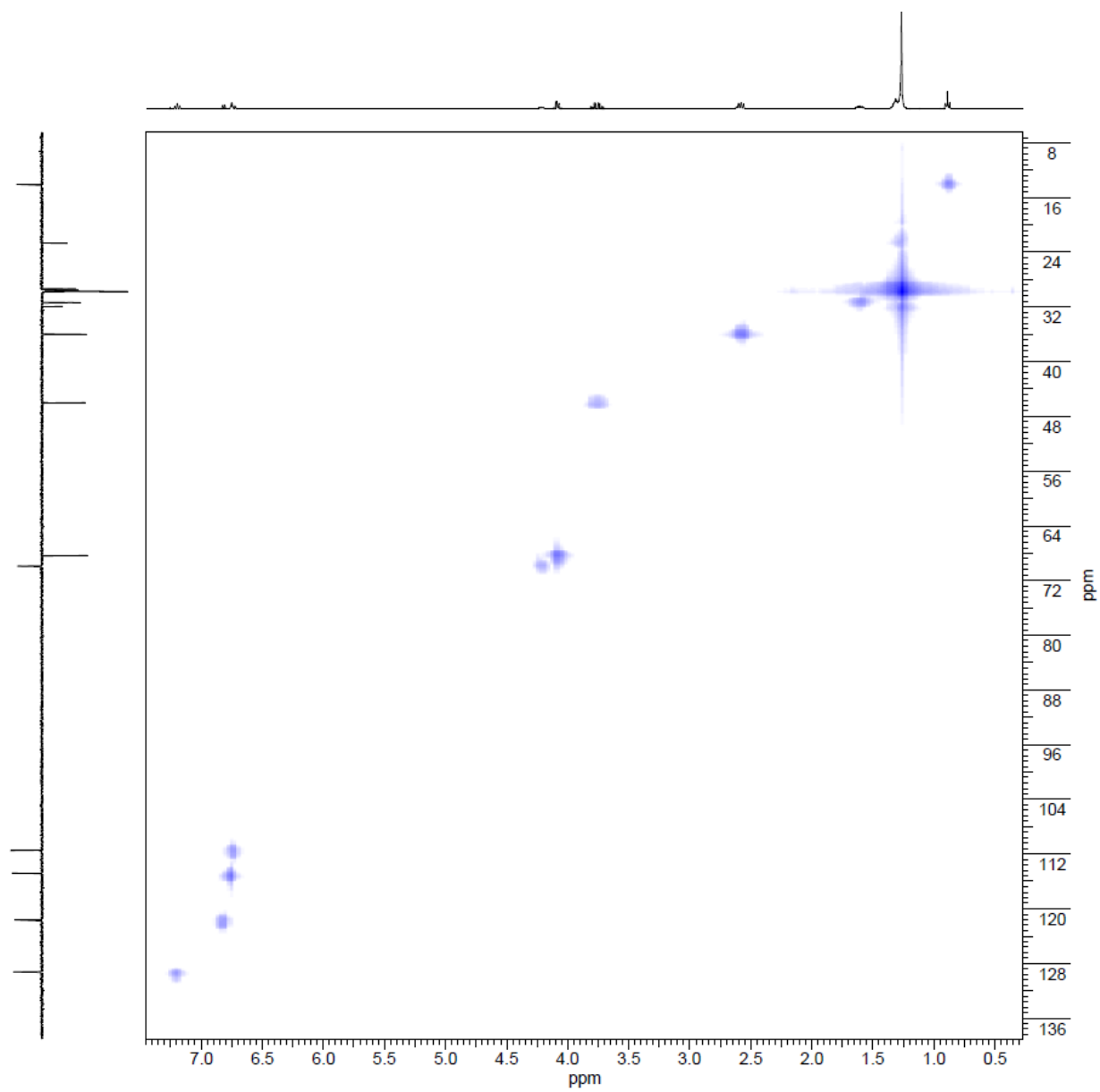


Figura 163. Mapa de correlação de RMN 2D (^1H , DEPT-gHSQC) do composto **3**.

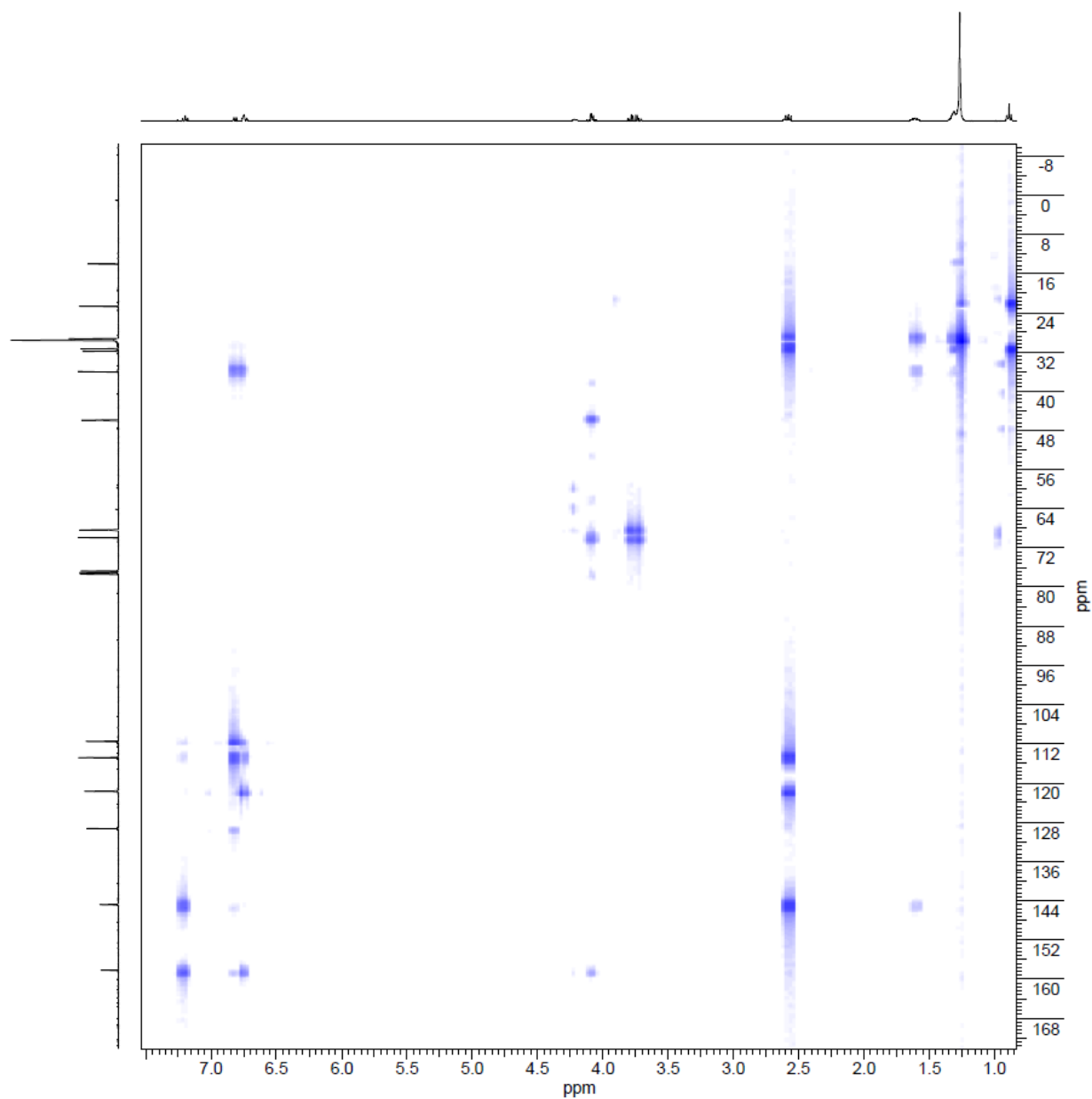


Figura 164. Mapa de correlação de RMN 2D (^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -gHMBC) do composto **3**.

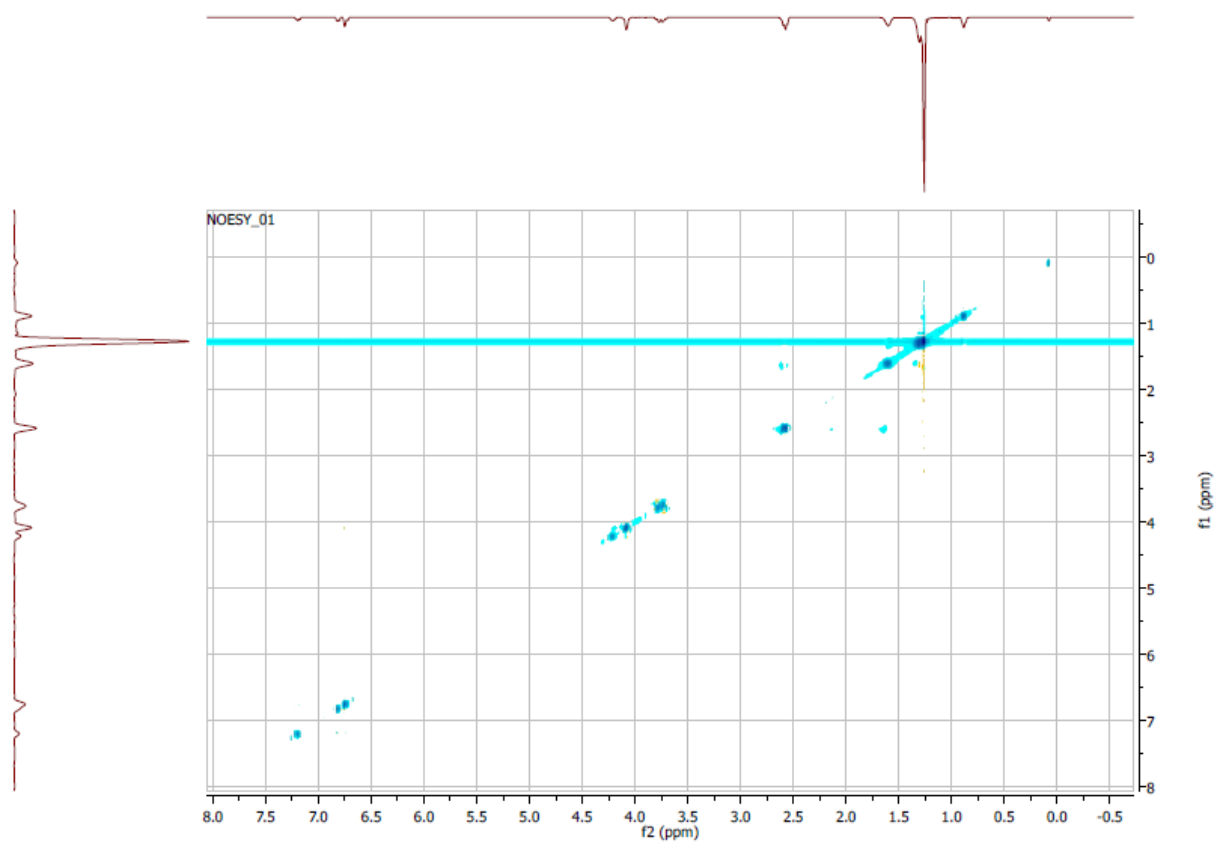
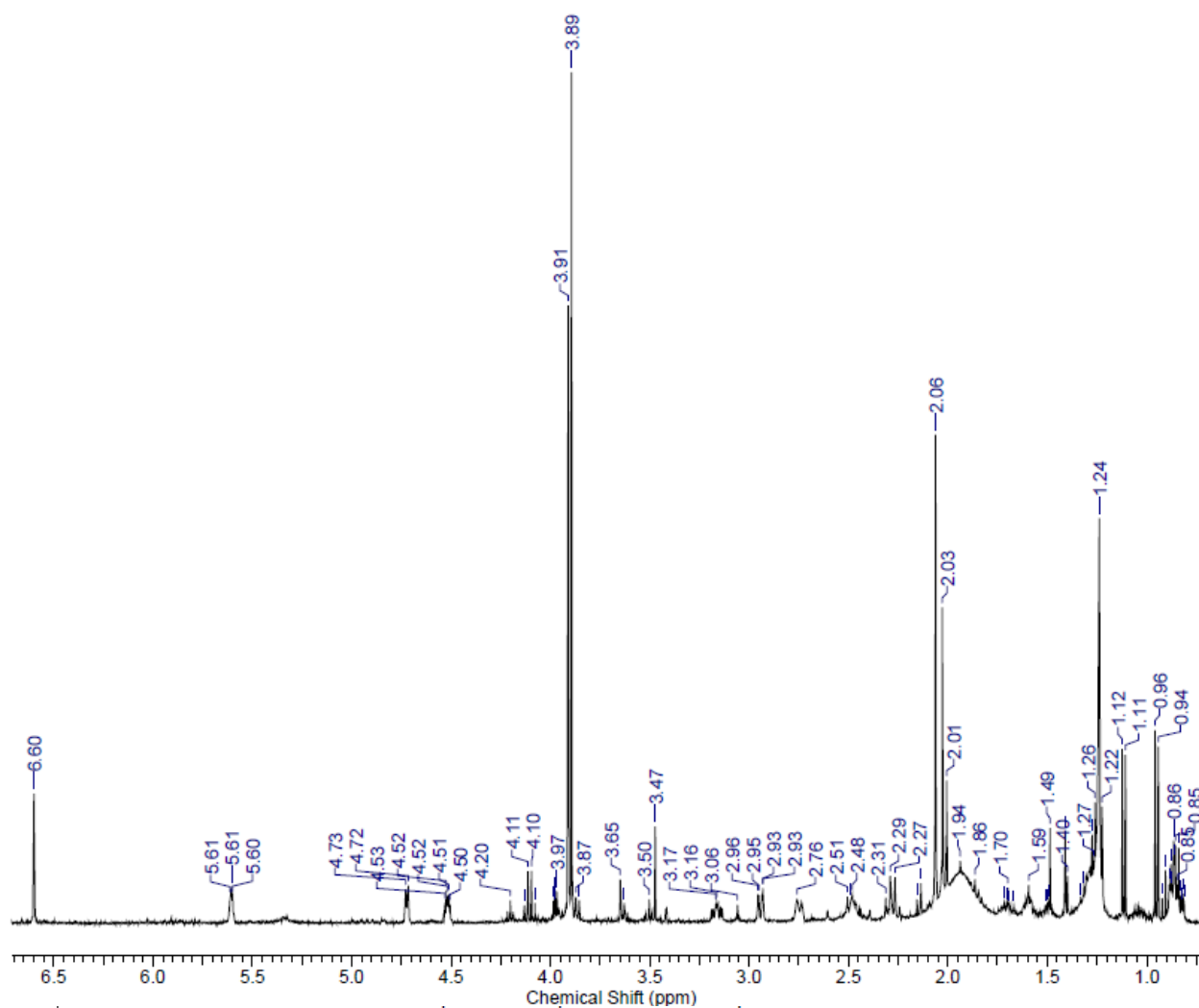


Figura 165. Mapa de correlação de RMN 2D (^1H , ^1H -gNOESY) do composto **3**.

7.3 Espectros Composto 5



Frequency (MHz)	399.73	Nucleus	¹ H	Number of Transients	256
Original Points Count	24576	Points Count	32768	Pulse Sequence	s2pul
Solvent	CHLOROFORM-D			Sweep Width (Hz)	6410.26
Temperature (degree C)	26.000				

Figura 166. Espectro de RMN de ¹H do composto 5.

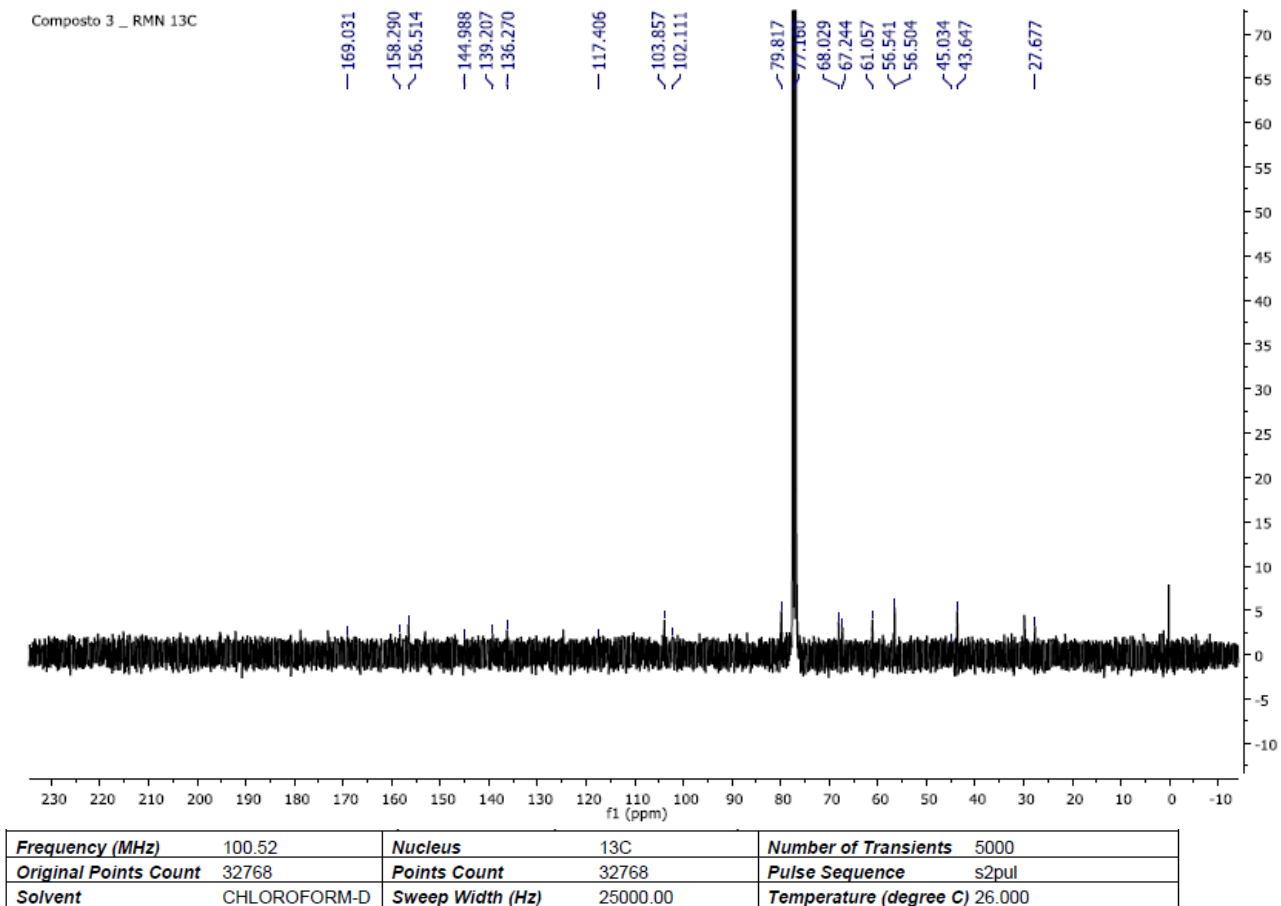


Figura 167. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 5.

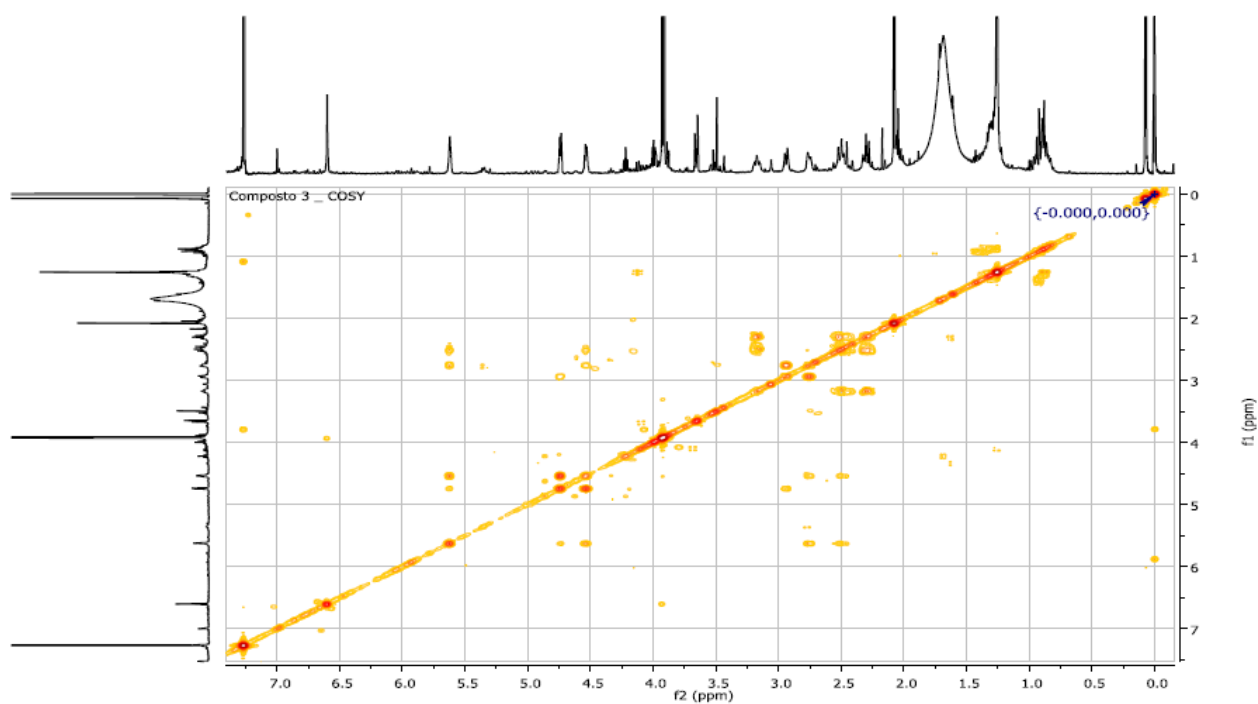


Figura 168. Mapa de correlação de RMN 2D (^1H , ^1H -gCOSY) do composto 5.

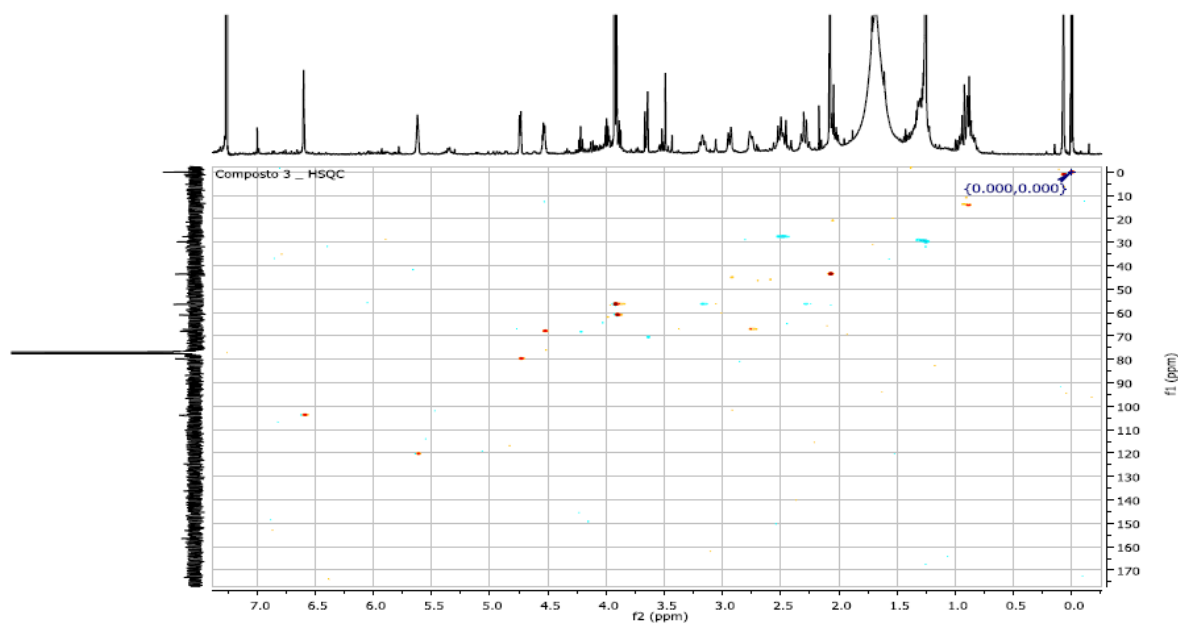


Figura 169. Mapa de correlação de RMN 2D (^1H , ^{13}C -gHSQC) do composto 5.

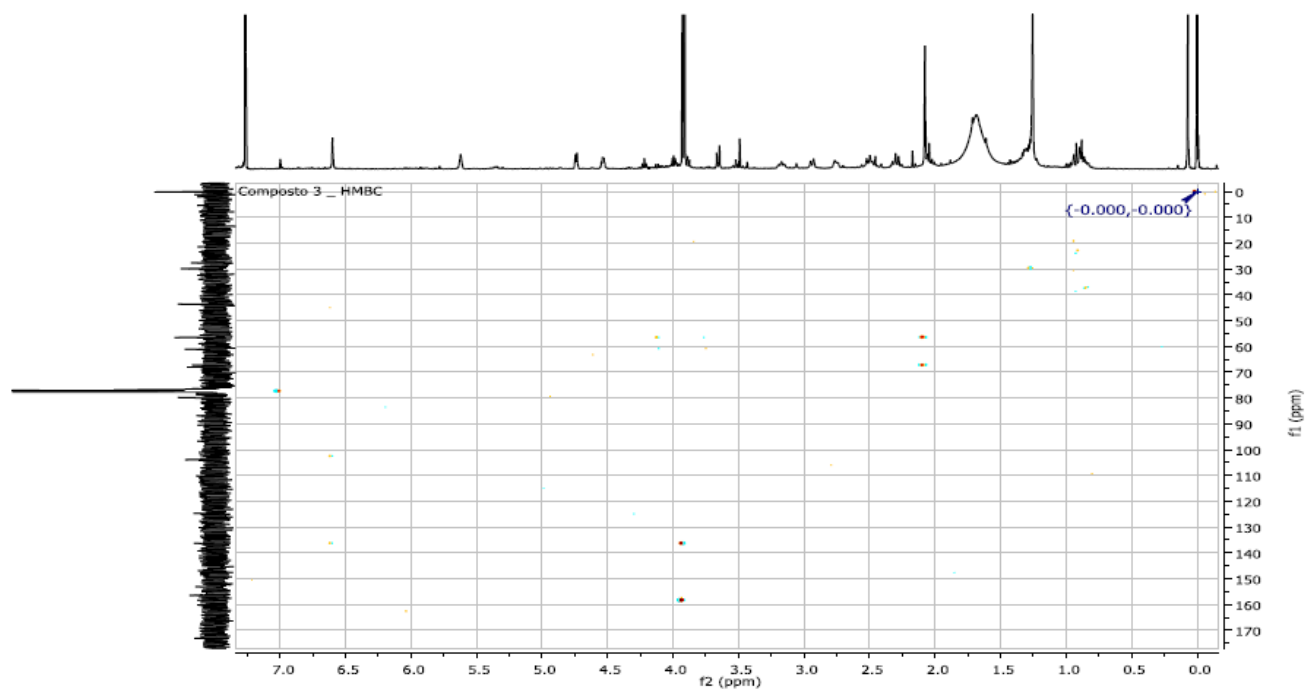


Figura 170. Mapa de correlação de RMN 2D (^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -gHMBC) do composto 5.

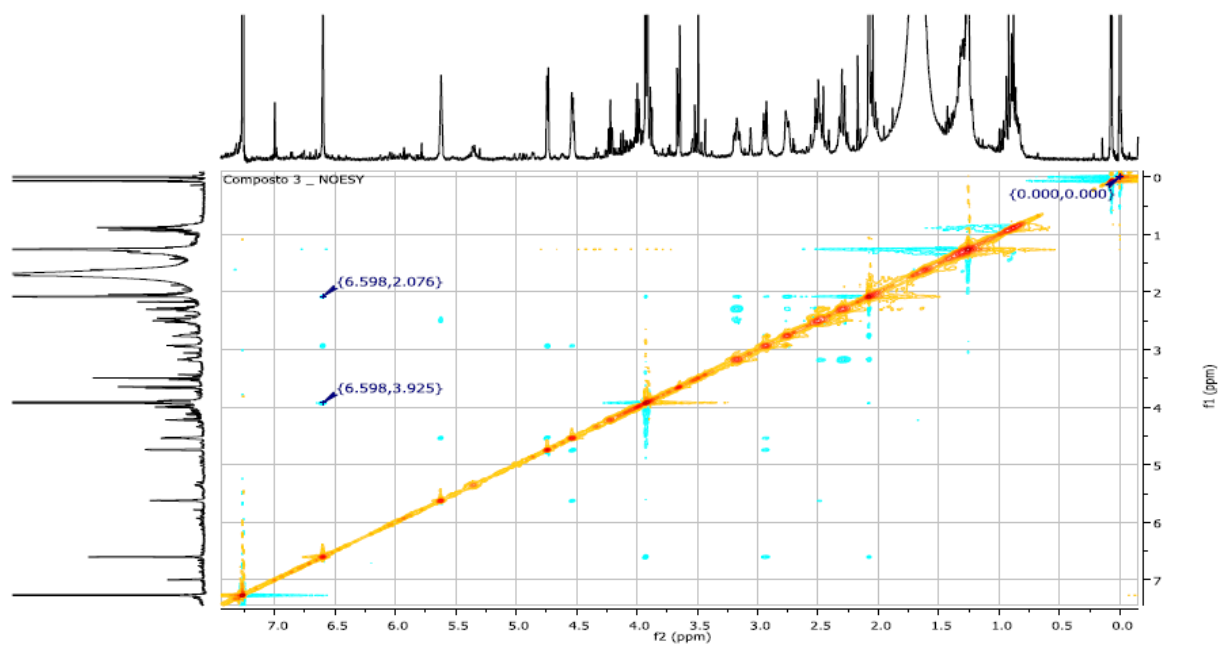


Figura 171. Mapa de correlação de RMN 2D (^1H , ^1H -gNOESY) do composto 5.

7.4 Espectros Composto 6

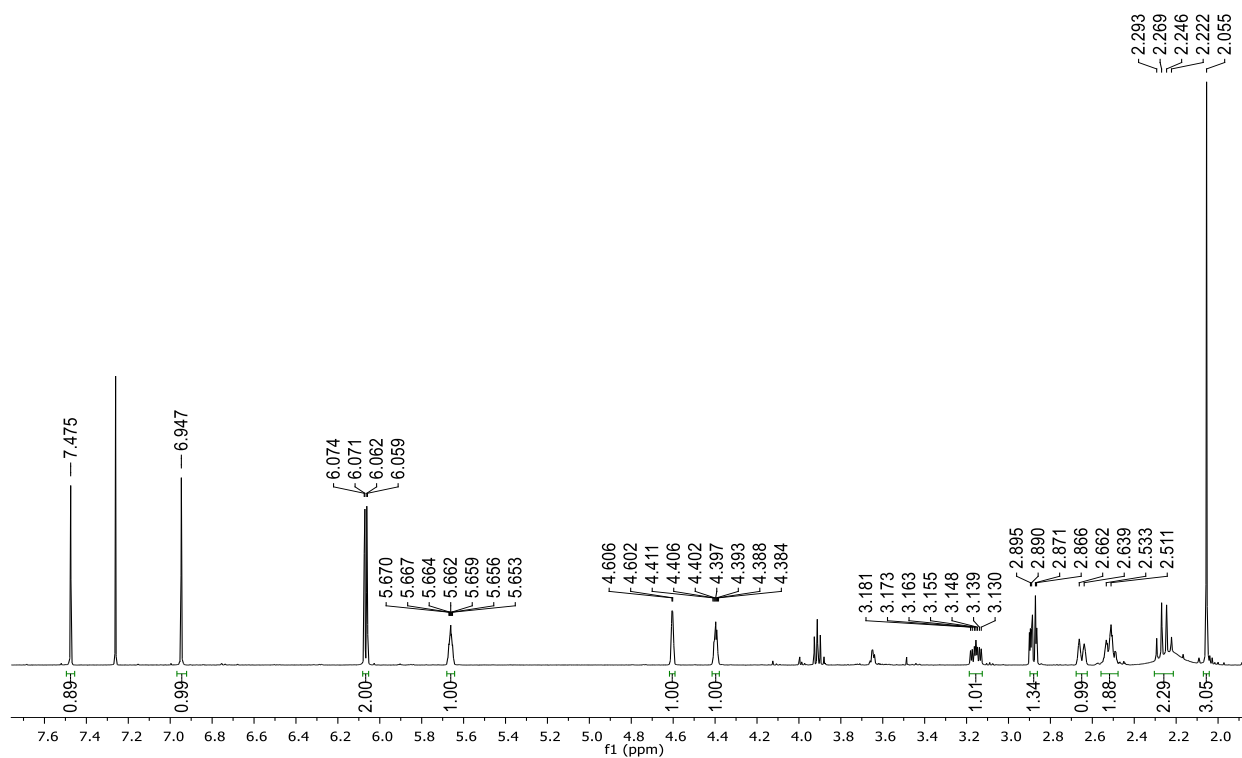
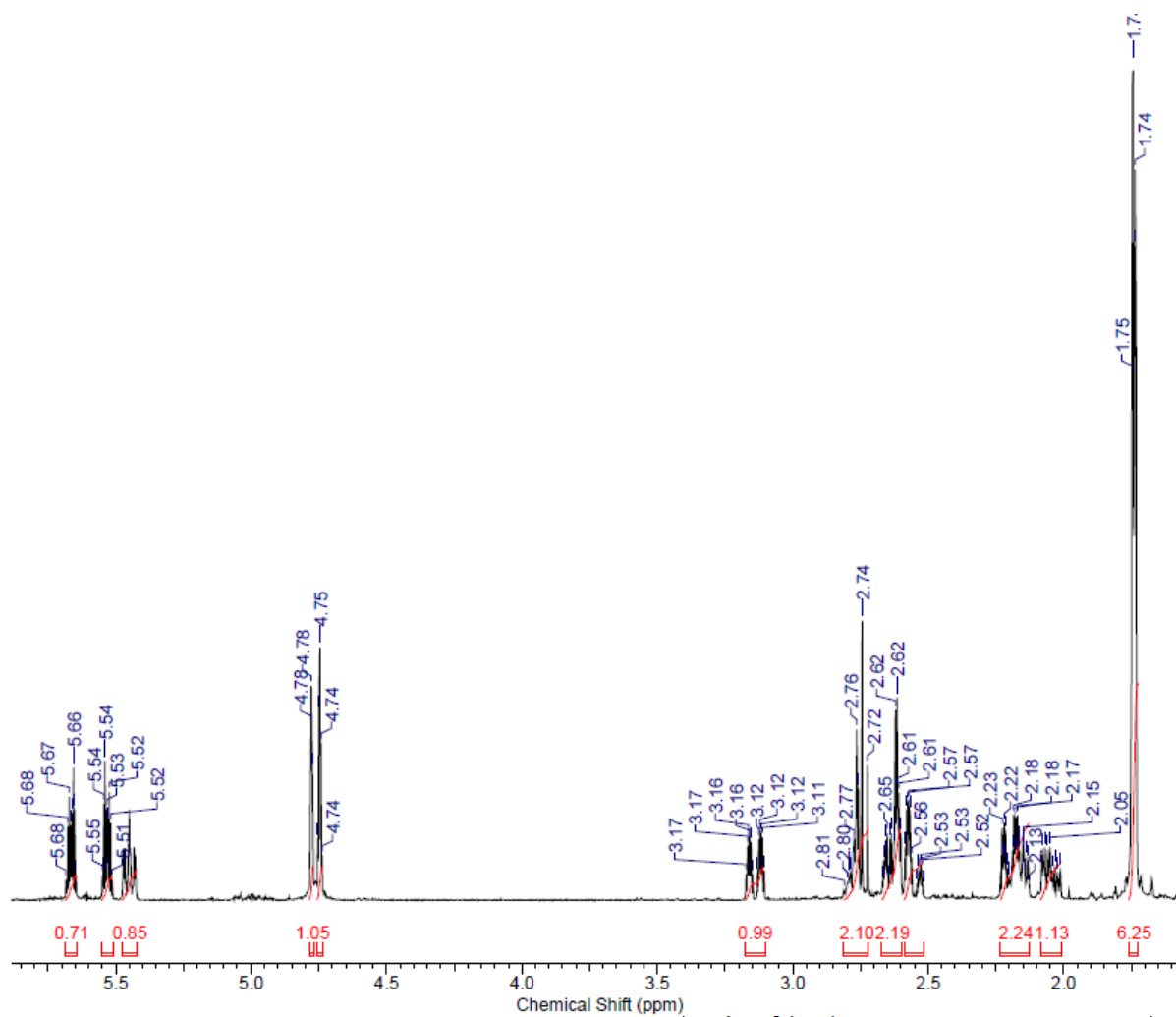


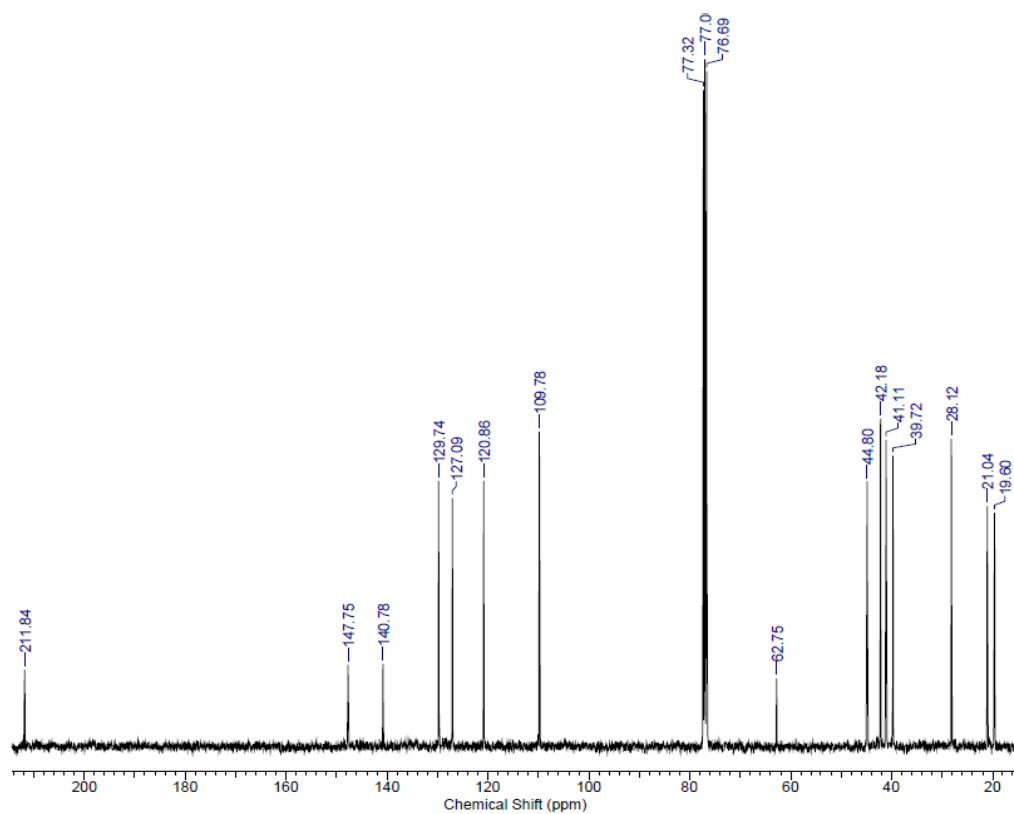
Figura 172. Espectro de RMN de ^1H do composto 6.

7.5 Espectros Composto 9



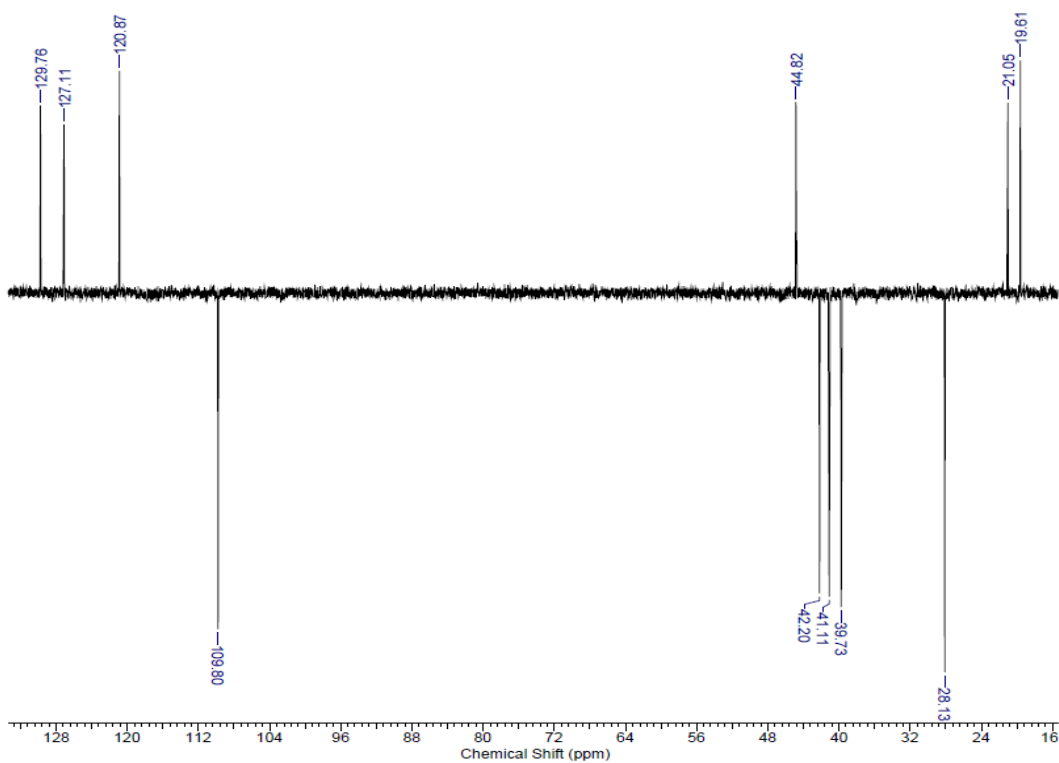
Nucleus	1H	Number of Transients	16	Origin	spect
Original Points Count	32768	Owner	root	Points Count	32768
Pulse Sequence	zg	Solvent	CHLOROFORM-D		
Sweep Width (Hz)	5240.93	Temperature (degree C)	25.150		

Figura 173. Espectro de RMN de ^1H do composto **9**.



Frequency (MHz)	100.62	Nucleus	13C	Number of Transients	2048
Origin	spect	Original Points Count	16384	Owner	nmrsu
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	CHLOROFORM-D
Sweep Width (Hz)	24670.30	Temperature (degree C)	26.800		

Figura 174. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 9.



Frequency (MHz)	100.62	Nucleus	13C	Number of Transients	1024
Origin	spect	Original Points Count	16384	Owner	nmrsu
Points Count	32768	Pulse Sequence	depts135	Solvent	CHLOROFORM-D
Sweep Width (Hz)	20160.68	Temperature (degree C)	26.800		

Figura 175. Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135) do composto 9.

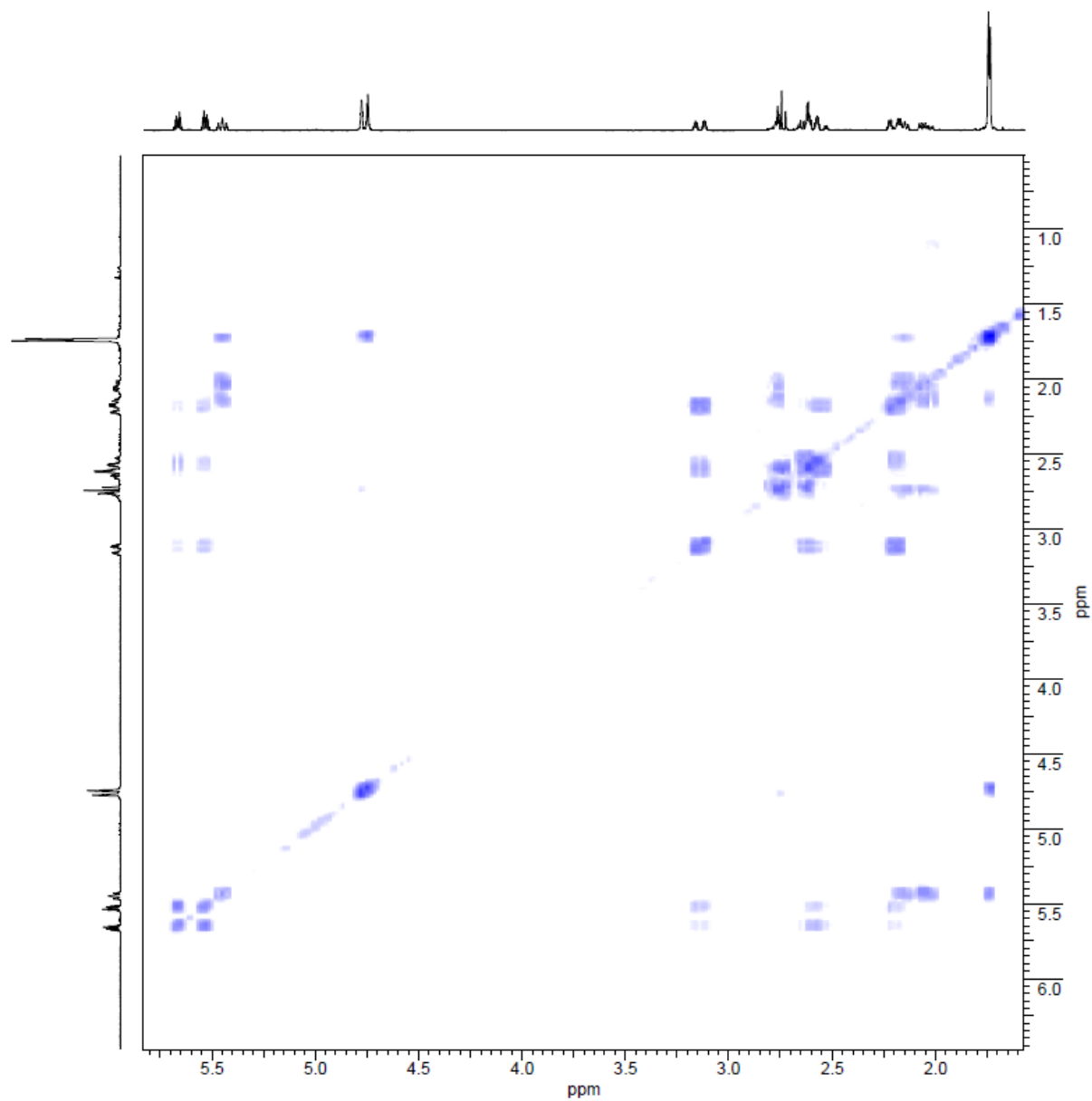


Figura 176. Mapa de correlação de RMN 2D (^1H , ^1H -gCOSY) do composto **9**.

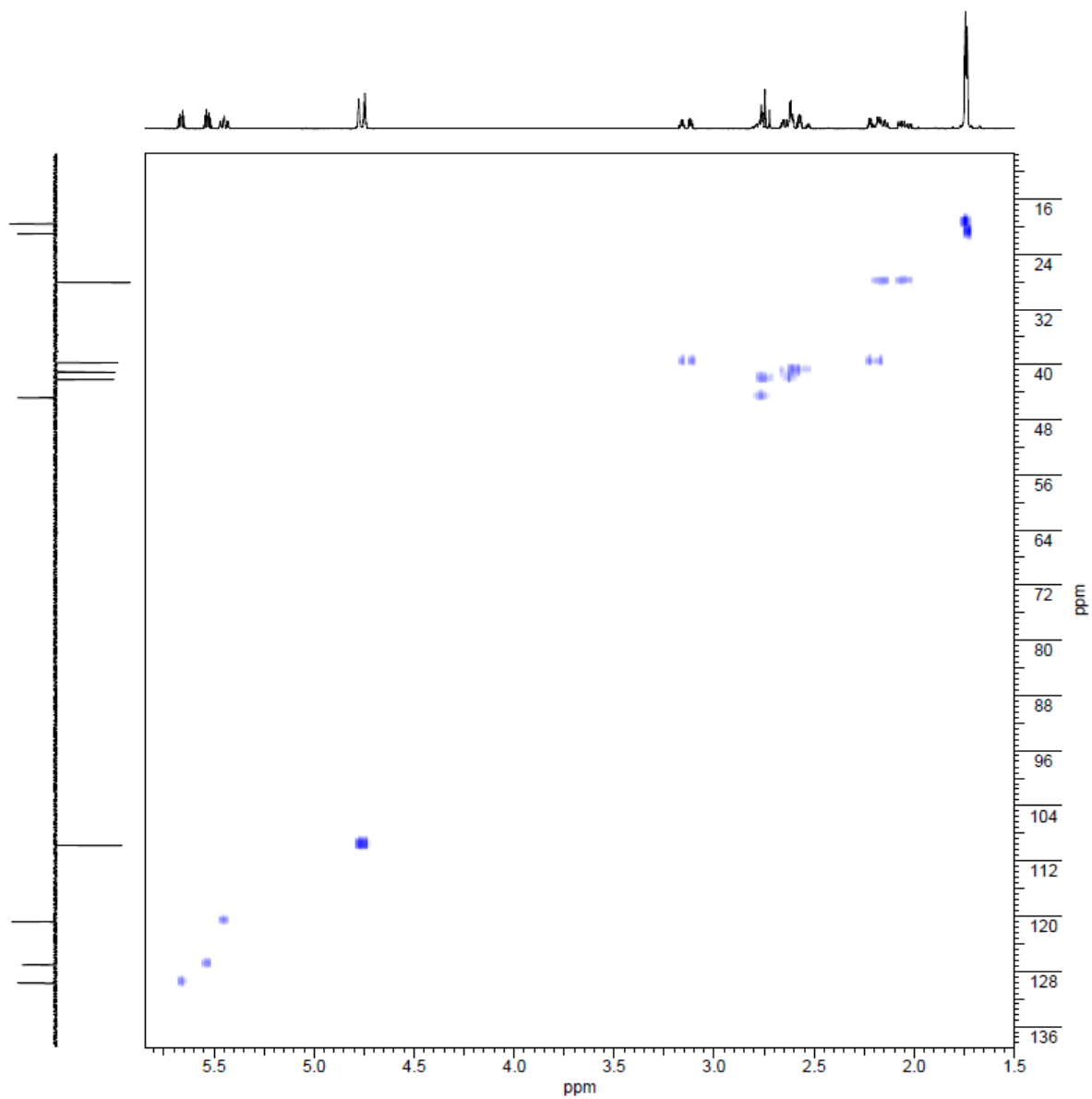


Figura 177. Mapa de correlação de RMN 2D (^1H , DEPT-gHSQC) do composto **9**.

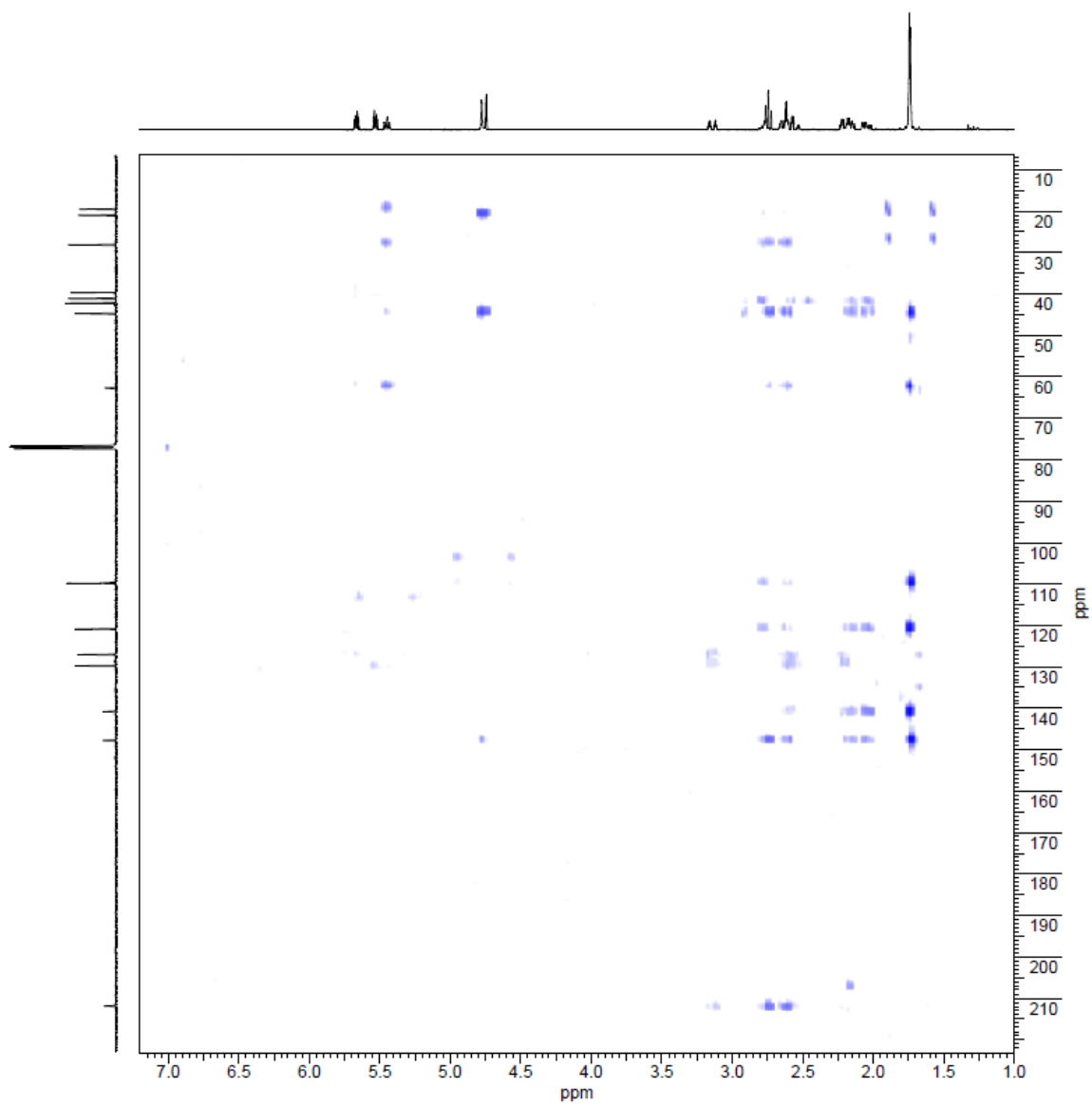


Figura 178. Mapa de correlação de RMN 2D (^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -gHMBC) do composto **9**.

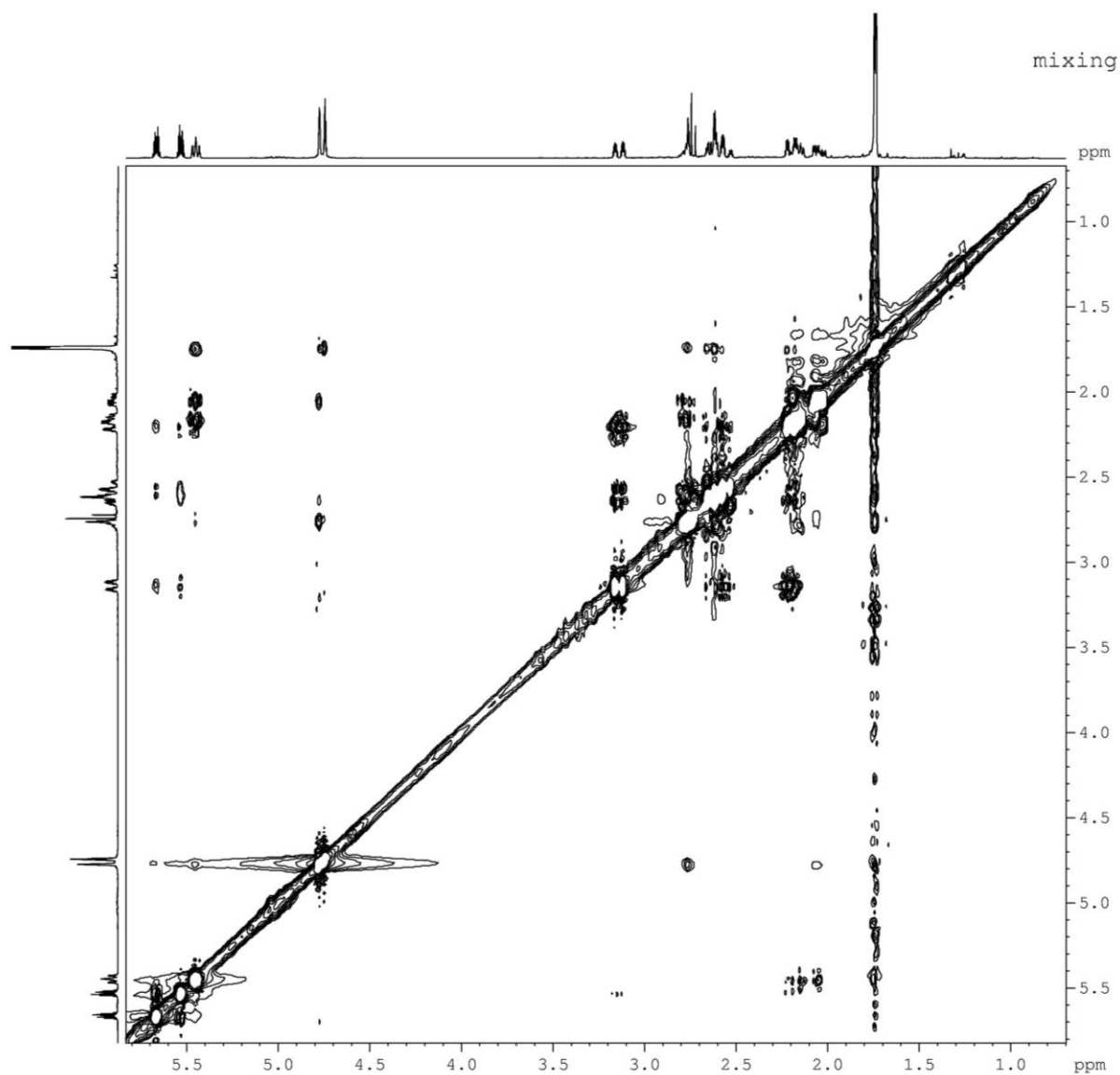


Figura 179. Mapa de correlação de RMN 2D (^1H , ^1H -gNOESY) do composto 9.