

Roberta Chechetto Salles

**“Atribuição Inequivoca dos Sinais de RMN e da
Estereoquímica Relativa de Compostos Rígidos tipo
“Gaiola” (Cage-Like): Estudo Experimental e
Teórico”**

Dissertação 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 Grau de Mestre em Química, na área de concentração em Química de Produtos Naturais.

Orientador: Prof. Dr. Valdemar Lacerda Júnior.

VITÓRIA - ES

Setembro de 2009

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

ROBERTA CHECHETTO SALLES

**“ATRIBUIÇÃO INEQUÍVOCA DOS SINAIS DE RMN E DA
ESTEREOQUÍMICA RELATIVA DE COMPOSTOS RÍGIDOS TIPO
“GAIOLA” (CAGE-LIKE): ESTUDO EXPERIMENTAL E TEÓRICO”**

Dissertação de mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Química do Centro de Ciências Exatas da Universidade Federal do Espírito Santo como requisito parcial para a obtenção do Grau de Mestre em Química, área de Química de Produtos Naturais.

Aprovada em 18 de Setembro de 2009

COMISSÃO EXAMINADORA

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

Prof. Dr. Reginaldo Bezerra dos Santos
Universidade Federal do Espírito Santo

Prof. Dr. Celso de Amorim Camara
Universidade Federal Rural de Pernambuco

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

O Senhor é meu pastor, nada me faltará.
Em verdes prados ele me faz repousar.
Conduz-me junto às águas refrescantes,
restaura as forças de minha alma.
Pelos caminhos retos ele me leva,
por amor do seu nome.

Ainda que eu atravessasse o vale escuro,
nada temerei, pois estais comigo.
Vosso bordão e vosso báculo são o meu amparo.

Preparais para mim a mesa à vista de meus inimigos.
Derramais o perfume sobre minha cabeça,
e transborda minha taça.
A vossa bondade e misericórdia hão de seguir-me
por todos os dias de minha vida.
E habitarei na casa do Senhor por longos dias.
(Salmo 22/23)

"Deus nos fez perfeitos e não escolhe os capacitados, capacita os escolhidos"

Albert Einstein

Dedico esta dissertação às pessoas

que mais amo na vida:

Eliomar Moraes da Silva

Maria de Lourdes C. Salles

Roberto Dib Salles

Agradecimentos

A Deus, que é o autor da vida, pela graça de chegar até aqui, por todas as vitórias e derrotas, por estar sempre ao meu lado.

Ao meu orientador Valdemar Lacerda Júnior por toda orientação, atenção e carinho que dedicou durante todo esse tempo.

Aos meus pais Maria de Lourdes e Roberto Dib por todo apoio, dedicação, incentivo ao estudo e amor incondicional.

A Eliomar Moraes por todo amor e apoio incondicional, por está ao meu lado nos momentos de alegria e dificuldade, por ser o meu porto seguro.

A todos os amigos do CEFETES em especial a Edy Maria, Vera Piccin e Manuella Amado por toda amizade e sinceridade.

Aos colegas companheiros do grupo de pesquisa de RMN e cálculo: Layla, Lívia, Luiz e Ronaldo.

Aos colegas do Laboratório de Química Orgânica: Aldo, Artur, Manoela e Rodrigo por toda amizade, carinho, pelos momentos de descontração.

As minhas amigas Carolina Lyrio, Leandra Batisti e Priscila Rodrigues que mesmo a distância sempre me acompanham com dedicação, sinceridade, e carinho.

As minhas amigas Claudia Serafim e Cristiane Christo que nunca me negaram ajuda nos momentos mais difíceis.

A psicóloga Lorena por todo acompanhamento no momento mais difícil de minha vida.

Ao Prof. Dr. Adilson Beatriz pela obtenção dos compostos e espectros de RMN.

A Felicia Megumi Ito por todo carinho, paciência e assistência durante a realização deste trabalho.

A CAPES pela bolsa concedida.

A FAPES pelo apoio financeiro à pesquisa.

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

Índice

Lista de Figuras	i
Lista de Esquemas	vii
Lista de Tabelas	vii
Abreviações	Xi
Resumo	xiii
Abstract	xiv
1 – Introdução	01
1.1 – Compostos Cage-Like.....	02
1.2 – Reação de Diels-Alder.....	08
1.2.1 – Reação de Diels-Alder em Síntese Orgânica.....	10
1.2.2 – Aspectos Importantes da Reação de Diels-Alder.....	11
1.3 – Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....	14
1.3.1 – Deslocamento Químico.....	17
1.3.2 – Acoplamento Escalar ou Spin-spin.....	18
1.3.3 – Apodização.....	19
1.3.4 – Ressonância Nuclear Magnética Bidimensional (RMN 2D)...	20
1.3.4.1 – COSY.....	21
1.3.4.2 – NOESY.....	22
1.3.4.3 – HMBC.....	22
1.3.4.4 – HSQC.....	23
1.4 – Cálculos Computacionais.....	24
1.4.1 – Métodos de Estrutura Eletrônica Molecular.....	24
1.4.2 – Método Semi-empírico.....	25
1.4.3 – Método <i>ab initio</i>	25
1.4.3.1 – Método Hartree-Fock.....	26
1.4.3.2 – Teoria de Perturbação de Moller-Plesset (MP).....	27
1.4.4 – Método DFT (Teoria do Funcional de Densidade).....	27
1.4.5 – Conjunto de Funções de Bases.....	28
1.4.6 – Solvatação.....	31
1.4.7 – GIAO e CSGT.....	32
1.4.8 – Cálculo das Constantes de Acoplamento.....	33

2 – Objetivo	34
2.1 – Objetivos Gerais.....	34
2.2 – Objetivos Específicos.....	35
3 – Parte Experimental	36
3.1 – Preparação dos Compostos.....	36
3.2 – Análise dos espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) ..	37
3.3 – Cálculos Teóricos de Parâmetros Básicos δ e J	37
4 – Resultados e Discussão	39
5 – Conclusão	163
6 – Referências Bibliográficas	165

Lista de Figuras

	Página
Figura 1 – Exemplos de compostos Cage-like.....	02
Figura 2 – Reação de Diels-Alder entre o ciclopentadieno (1) e parabenzoquinona (2) seguida de uma ciclização intramolecular.....	03
Figura 3 – Composto policíclico Cage-like bioativo amantadina (5), rimantadina (6) e pentacicoundecanos (7 e 8).....	03
Figura 4 – Síntese dos pentaciclosundecanos (9).....	05
Figura 5 – Formação dos pentaciclosundecilaminas.....	06
Figura 6 – Composto D3-trisomocubano.....	06
Figura 7 – Composto D3-trisomocubano.....	07
Figura 8 – Primeiros adutos isolados por Diels e Alder.....	08
Figura 9 – Síntese da Cantaridina.....	09
Figura 10 – Síntese do Crisamicin A.....	10
Figura 11 – Síntese do esqueleto das Cordiaquinonas.....	11
Figura 12 – Princípio de Adição <i>cis</i>	12
Figura 13 – Estado de transição na formação dos adutos <i>endo</i> e <i>exo</i> ..	12
Figura 14 – Participação do grupo substituinte do dienófilo no estado de transição.....	13
Figura 15 – Competição entre os produtos cinético e termodinâmico...	13
Figura 16 – RMN do etanol.....	14
Figura 17 – Movimento de rotação do núcleo devido a sua carga e ao seu spin.....	15
Figura 18 – Ausência (A) e presença (B) de um campo magnético externo B_0 aplicado.....	16
Figura 19 – Esquema do sinal detectado pelo RMN.....	16
Figura 20 – Equação fundamental da RMN.....	17
Figura 21 – Blindagem diamagnética dos núcleos.....	17
Figura 22 – Campo sentido por H_A	18
Figura 23 – Desdobramento de sinais.....	19
Figura 24 – Ressonância Magnética Nuclear unidimensional.....	20
Figura 25 – Ressonância Magnética Nuclear bidimensional.....	21
Figura 26 – Espectro de RMN 2D (1H , 1H -COSY).....	21

Figura 27 – Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H -NOESY).....	22
Figura 28 – Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C -HMBC).....	23
Figura 29 – Espectro de RMN 2D (^1H , DEPT-HSQC).....	23
Figura 30 – Evolução da descrição da cavidade no método contínuo de solvatação: A – Método de Onsager e B – PCM.....	32
Figura 31 – Compostos Cage-like analisados.....	35
Figura 32 – Espectro de RMN de ^1H do composto 3	40
Figura 33 – Espectros de RMN de ^1H ampliado e apodizado do composto 3	41
Figura 34 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 3	42
Figura 35 – Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135) do composto 3	42
Figura 36 – Espectro simulado de RMN de ^1H do composto 3	43
Figura 37 – Espectro simulado de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 3	43
Figura 38 – Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H -COSY) do composto 3	44
Figura 39 – Espectro de RMN 2D (^1H , DEPT-HSQC) do composto 3 ...	45
Figura 40 – Espectro de RMN 2D (^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HMBC) do composto 3 .	46
Figura 41 – Ampliação do espectro RMN 2D (^1H , ^1H -COSY) do composto 3	48
Figura 42 – Gráficos do deslocamento químico de RMN de ^{13}C para composto 3 <i>endo</i> e <i>exo</i> sem efeito do solvente (clorofórmio).....	51
Figura 43 – Gráficos do deslocamento químico de RMN de ^{13}C para composto 3 <i>endo</i> e <i>exo</i> com efeito do solvente (clorofórmio).....	51
Figura 44 – Gráficos do deslocamento químico de RMN de ^1H para composto 3 <i>endo</i> e <i>exo</i> sem efeito do solvente (clorofórmio).....	55
Figura 45 – Gráficos do deslocamento químico de RMN de ^1H para composto 3 <i>endo</i> e <i>exo</i> com efeito do solvente (clorofórmio).....	55
Figura 46 – Gráficos das constantes de acoplamento (J_{HH}) (GIAO, contato de Fermi) do composto 3 <i>endo</i> e <i>exo</i>	59
Figura 47 – Gráficos das constantes de acoplamento (J_{HH}) (GIAO, acoplamento spin-spin nuclear total) do composto 3 <i>endo</i> e <i>exo</i>	59
Figura 48 – Gráficos de correlação do deslocamento químico de RMN de ^{13}C (A) e de RMN de ^1H (B) experimental e teórico para composto 3 <i>endo</i> sem efeito do solvente (clorofórmio).....	60

Figura 49 – Espectro de RMN de ^1H do composto 20	61
Figura 50 – Espectro de RMN de ^1H ampliado e apodizado do composto 20	62
Figura 51 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 20	63
Figura 52 – Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135) do composto 20	63
Figura 53 – Espectro simulado de RMN de ^1H do composto 20	64
Figura 54 – Espectro simulado de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 20	64
Figura 55 – Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H -COSY) do composto 20	65
Figura 56 – Espectro de RMN 2D (^1H , DEPT-HSQC) do composto 20 .	66
Figura 57 – Espectro de RMN 2D (^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HMBC) do composto 20	67
Figura 58 – Ampliação do espectro de RMN 2D (^1H , ^1H -COSY) do composto 20	69
Figura 59 – Diferença entre espectros de primeira e segunda ordem...	70
Figura 60 – Acoplamento entre os hidrogênios H_4 , H_4' , H_5 e H_5'	70
Figura 61 – Espectros experimental e simulado de segunda ordem.....	71
Figura 62 – Gráficos do deslocamento químico de RMN de ^{13}C para composto 20 <i>endo</i> e <i>exo</i> sem efeito do solvente (clorofórmio).....	74
Figura 63 – Gráficos do deslocamento químico de RMN de ^{13}C para composto 20 <i>endo</i> e <i>exo</i> com efeito do solvente (clorofórmio).....	74
Figura 64 – Gráficos do deslocamento químico de RMN de ^1H para composto 20 <i>endo</i> e <i>exo</i> sem efeito do solvente (clorofórmio).....	78
Figura 65 – Gráficos do deslocamento químico de RMN de ^1H para composto 20 <i>endo</i> e <i>exo</i> com efeito do solvente (clorofórmio).....	78
Figura 66 – Gráficos de correlação do deslocamento químico de RMN de ^{13}C (A) e de RMN de ^1H (B) experimental e teórico para composto 20 <i>endo</i> sem efeito do solvente (clorofórmio).....	79
Figura 67 – Espectro de RMN de ^1H do composto 21	80
Figura 68 – Espectros de RMN de ^1H ampliado e apodizado do composto 21	81
Figura 69 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 21	82
Figura 70 – Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135) do composto 21	82
Figura 71 – Espectro simulado de RMN de ^1H do composto 21	83

Figura 72 – Espectro simulado de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 21	83
Figura 73 – Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H -COSY) do composto 21	84
Figura 74 – Espectro de RMN 2D (^1H , DEPT-HSQC) do composto 21 .	85
Figura 75 – Espectro de RMN 2D (^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HMBC) do composto 21	86
Figura 76 – Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H -NOESY) do composto 21	87
Figura 77 – Ampliação do espectro de RMN 2D (^1H , ^1H -COSY) do composto 21	89
Figura 78 – Ampliação do espectro de RMN 2D (^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HMBC) do composto 21	89
Figura 79 – Ampliação do espectro de RMN 2D (^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HMBC) do composto 21	89
Figura 80 – Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C para composto 21 <i>endo</i> e <i>exo</i> sem efeito do solvente (clorofórmio).....	93
Figura 81 – Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C para composto 21 <i>endo</i> e <i>exo</i> com efeito do solvente (clorofórmio).....	93
Figura 82 – Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^1H para composto 21 <i>endo</i> e <i>exo</i> sem efeito do solvente (clorofórmio).....	97
Figura 83 – Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^1H para composto 21 <i>endo</i> e <i>exo</i> com efeito do solvente (clorofórmio).....	97
Figura 84 – Gráficos de correlação do deslocamento químico de RMN de ^{13}C (A) e de RMN de ^1H (B) experimental e teórico para composto 21 <i>endo</i> sem efeito do solvente (clorofórmio).....	98
Figura 85 – Espectro de RMN de ^1H do composto 22	99
Figura 86 – Espectros de RMN de ^1H ampliado e apodizado do composto 22	100
Figura 87 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 22	101
Figura 88 – Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135) do composto 22	101
Figura 89 – Espectro simulado de RMN de ^1H do composto 22	102
Figura 90 – Espectro simulado de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 22	102
Figura 91 – Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H -COSY) do composto 22	103
Figura 92 – Espectro de RMN 2D (^1H , DEPT-HSQC) do composto 22 .	104

Figura 93 – Espectro de RMN 2D (^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HMBC) do composto 22	105
Figura 94 – Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H -NOESY) do composto 22	106
Figura 95 – Ampliação do espectro de RMN 2D (^1H , ^1H -COSY) do composto 22	109
Figura 96 – Ampliação do espectro de RMN 2D (^1H , DEPT-HSQC) do composto 22	109
Figura 97 – Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C para composto 22 <i>endo</i> e <i>exo</i> sem efeito do solvente (clorofórmio).....	114
Figura 98 – Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C para composto 22 <i>endo</i> e <i>exo</i> com efeito do solvente (clorofórmio).....	114
Figura 99 – Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^1H para composto 22 <i>endo</i> e <i>exo</i> sem efeito do solvente (clorofórmio).....	119
Figura 100 – Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^1H para o composto 22 <i>endo</i> e <i>exo</i> com efeito do solvente (clorofórmio).....	119
Figura 101 – Gráficos de correlação do deslocamento químico de RMN de ^{13}C (A) e de RMN de ^1H (B) experimental e teórico para composto 22 <i>endo</i> sem efeito do solvente (clorofórmio).....	120
Figura 102 – Espectro de RMN de ^1H do composto 23	121
Figura 103 – Espectros de RMN de ^1H ampliado e apodizado do composto 23	122
Figura 104 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 23	123
Figura 105 – Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135) do composto 23 ...	123
Figura 106 – Espectro simulado de RMN de ^1H do composto 23	124
Figura 107 – Espectro simulado de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 23 ..	124
Figura 108 – Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H -COSY) do composto 23	125
Figura 109 – Espectro de RMN 2D (^1H , DEPT-HSQC) do composto 23	126
Figura 110 – Espectro de RMN 2D (^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HMBC) do composto 23	127
Figura 111 – Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H -NOESY) do composto 23 ..	128
Figura 112 – Ampliação do espectro de RMN 2D (^1H , ^1H -COSY) do composto 23	130

Figura 113 – Ampliação do espectro de RMN 2D (^1H , DEPT-HSQC) do composto 23	130
Figura 114 – Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C para composto 23 <i>endo</i> e <i>exo</i> sem efeito do solvente (clorofórmio).....	134
Figura 115 – Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C para composto 23 <i>endo</i> e <i>exo</i> com efeito do solvente (clorofórmio).....	134
Figura 116 – Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^1H para composto 23 <i>endo</i> e <i>exo</i> sem efeito do solvente (clorofórmio).....	138
Figura 117 – Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^1H para composto 23 <i>endo</i> e <i>exo</i> com efeito do solvente (clorofórmio).....	138
Figura 118 – Gráficos de correlação do deslocamento químico de RMN de ^{13}C (A) e de RMN de ^1H (B) experimental e teórico para composto 23 <i>endo</i> sem efeito do solvente (clorofórmio).....	142
Figura 119 – Espectro de RMN de ^1H do composto 24	143
Figura 120 – Espectros de RMN de ^1H ampliado e apodizado do composto 24	144
Figura 121 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 24	145
Figura 122 – Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135) do composto 24 ..	145
Figura 123 – Espectro simulado de RMN de ^1H do composto 24	146
Figura 124 – Espectro simulado de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 24 ..	146
Figura 125 – Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H -COSY) do composto 24	147
Figura 126 – Espectro de RMN 2D (^1H , DEPT-HSQC) do composto 24	148
Figura 127 – Espectro de RMN 2D (^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HMBC) do composto 24	149
Figura 128 – Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H -NOESY) do composto 24 ..	150
Figura 129 – Ampliação do espectro de RMN 2D (^1H , ^1H -NOESY) do composto 24	152
Figura 130 – Ampliação do espectro de RMN 2D (^1H , ^1H -COSY) do composto 24	152
Figura 131 – Espectros experimental e simulado de H_5	153
Figura 132 – Gráficos do deslocamento químico de RMN de ^{13}C para composto 24 <i>endo</i> e <i>exo</i> sem efeito do solvente (clorofórmio).....	157

Figura 133 – Gráficos do deslocamento químico de RMN de ^{13}C para composto 24 <i>endo</i> e <i>exo</i> com efeito do solvente (clorofórmio).....	157
Figura 134 – Gráficos do deslocamento químico de RMN de ^1H para composto 24 <i>endo</i> e <i>exo</i> sem efeito do solvente (clorofórmio).....	161
Figura 135 – Gráficos do deslocamento químico de RMN de ^1H para composto 24 <i>endo</i> e <i>exo</i> com efeito do solvente (clorofórmio).....	161
Figura 136 – Gráficos de correlação do deslocamento químico de RMN de ^{13}C (A) e de RMN de ^1H (B) experimental e teórico para composto 24 <i>endo</i> sem efeito do solvente (clorofórmio).....	162
Figura 137 – Compostos analisados.....	163

Lista de Esquemas

	Página
Esquema 1 – Rota Sintética de preparação de alguns compostos cage-like.....	34
Esquema 2 – Rota Sintética de preparação dos compostos cage-like..	36

Lista de Tabelas

	Página
Tabela 1 – Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ (ppm), multiplicidades, constantes de acoplamento, $J_{(\text{H,H})}$ (Hz) e correlações observadas nos espectros 2D (COSY e HMBC) para o composto 3	47
Tabela 2 – Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm) teórico e experimental para o composto 3 sem efeito do solvente (clorofórmio)..	49
Tabela 3 – Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm) teórico e experimental para o composto 3 com efeito do solvente (clorofórmio)..	50
Tabela 4 – Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) teórico e experimental para o composto 3 sem efeito do solvente (clorofórmio)..	53
Tabela 5 – Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) teórico e experimental para o composto 3 com efeito do solvente (clorofórmio).	54

Tabela 6 – Valores teóricos J_{HH} (GIAO, contato de Fermi) dos adutos <i>endo</i> e <i>exo</i> teórico e experimental (Hz) para o composto 3	57
Tabela 7 – Valores teóricos J_{HH} (GIAO, acoplamento spin-spin nuclear total) dos adutos <i>endo</i> e <i>exo</i> teórico e experimental (Hz) para o composto 3	58
Tabela 8 – Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ (ppm), multiplicidades, constantes de acoplamento, $J_{(H,H)}$ (Hz) e correlações observadas nos espectros 2D (COSY e HMBC) para o composto 20	68
Tabela 9 – Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm) teórico e experimental para o composto 20 sem efeito do solvente (clorofórmio)	72
Tabela 10 – Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm) teórico e experimental para o composto 20 com efeito do solvente (clorofórmio)	73
Tabela 11 – Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) teórico e experimental para o composto 20 sem efeito do solvente (clorofórmio)	76
Tabela 12 – Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) teórico e experimental para o composto 20 com efeito do solvente (clorofórmio)	77
Tabela 13 – Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ (ppm), multiplicidades, constantes de acoplamento, $J_{(H,H)}$ (Hz) e correlações observadas nos espectros 2D (COSY, HMBC e NOESY) para o composto 21	88
Tabela 14 – Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm) teórico e experimental para o composto 21 sem efeito do solvente (clorofórmio)	91
Tabela 15 – Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm) teórico e experimental para o composto 21 com efeito do solvente (clorofórmio)	92
Tabela 16 – Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) teórico e experimental para o composto 21 sem efeito do solvente (clorofórmio)	95
Tabela 17 – Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) teórico e experimental para o composto 21 com efeito do solvente (clorofórmio)	96
Tabela 18 – Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ (ppm), multiplicidades, constantes de acoplamento, $J_{(H,H)}$ (Hz) e correlações observadas nos espectros 2D (COSY, HMBC e NOESY) para o composto 22	107

Tabela 19 – Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm) teórico e experimental para o composto 22 sem efeito do solvente (clorofórmio)	111
Tabela 20 – Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm) teórico e experimental para o composto 22 com efeito do solvente (clorofórmio)	112
Tabela 21 – Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) teórico e experimental para o composto 22 sem efeito do solvente (clorofórmio)	116
Tabela 22 – Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) teórico e experimental para o composto 22 com efeito do solvente (clorofórmio)	117
Tabela 23 – Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ (ppm), multiplicidades, constantes de acoplamento, $J_{(\text{H,H})}$ (Hz) e correlações observadas nos espectros 2D (COSY, HMBC e NOESY) para o composto 23	129
Tabela 24 – Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm) teórico e experimental para o composto 23 sem efeito do solvente (clorofórmio)	132
Tabela 25 – Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm) teórico e experimental para o composto 23 com efeito do solvente (clorofórmio)	133
Tabela 26 – Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) teórico e experimental para o composto 23 sem efeito do solvente (clorofórmio)	136
Tabela 27 – Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) teórico e experimental para o composto 23 com efeito do solvente (clorofórmio)	137
Tabela 28 – Valores teóricos J_{HH} (GIAO, contato de Fermi) dos adutos <i>endo</i> e <i>exo</i> teórico e experimental (Hz) para o composto 23	140
Tabela 29 – Valores teóricos J_{HH} (GIAO, acoplamento spin-spin nuclear total) dos adutos <i>endo</i> e <i>exo</i> teórico e experimental (Hz) para o composto 23	141
Tabela 30 – Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C , δ (ppm), multiplicidades, constantes de acoplamento, $J_{(\text{H,H})}$ (Hz) e correlações observadas nos espectros 2D (COSY, HMBC e NOESY) para o composto 24	151
Tabela 31 – Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm) teórico e experimental para o composto 24 sem efeito do solvente (clorofórmio)	155
Tabela 32 – Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm) teórico e experimental para o composto 24 com efeito do solvente (clorofórmio)	156

Tabela 33 – Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) teórico e experimental para o composto 24 sem efeito do solvente (clorofórmio)	159
Tabela 34 – Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) teórico e experimental para o composto 24 com efeito do solvente (clorofórmio)	160

Abreviações

AM1 – Modelo de Austin 1

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

CC – Coupled Cluster

cc-pVDZ – Correlação Consistente Polarizada Double Zeta

cc-pVTZ – Correlação Consistente Polarizada Triple Zeta

CI – Interação de Configuração

COSY – Espectroscopia de correlação

CSGT – Conjunto contínuo de transformações Gauge

d – Dubleto

dd – Duplo dubleto

ddd – Duplo duplo dubleto

dddd – Duplo duplo duplo duplo dubleto

DEPT-135 – Acessório sem distorção por transferência de polarização com um DecouplerT 135 graus

DFT – Teoria do Funcional de Densidade

dt – Duplo tripleto

FMO – Orbital Molecular de Fronteira

GIAO – Gauge incluindo Orbitais Atômicos

GTF – Funções tipo Gaussianas

HF – Hartree-Fock

HMBC – Correlação entre Ligações Múltiplas Heteronucleares

HOMO – Orbital Molecular Ocupado de Mais Alta Energia

HSQC – Correlação Quântica única Heteronuclear

J – Constante de Acoplamento

LUMO – Orbital Desocupado de menor Energia

m – Multiplete

MD – Desvio Médio

MP – Moller-Plesset

MP2 – Moller-Plesset de 2ª ordem

MP3 – Moller-Plesset de 3ª ordem

MP4 – Moller-Plesset de 4ª ordem

NBS – *N*-bromosuccinimida
NMDA – *N*-metil D-aspartato
NOE – Efeito Nuclear Overhauser
NOESY – Espectroscopia de Correlação do Efeito Nuclear Overhauser
PCM – Modelo Contínuo Polarizável
PCP – Penciclidina
MK-801 – Dizocilpina
R – Coeficiente de Correlação Linear
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 totalmente 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
SD – Desvio Padrão
sl – Singleto largo
STO – Orbitais de Slater
t – Tripleto
td – Triplo dubleto
TMS – Tetrametilsilano
 δ (ppm) – Deslocamento Químico em partes por milhão

Resumo

Neste trabalho foi utilizada a técnica de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) para a atribuição inequívoca dos sinais de RMN de ^1H e RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a partir de experimentos unidimensionais (RMN de ^1H , RMN de ^{13}C , DEPT-135) e bidimensionais (COSY, HMBC, HSQC e NOESY). Os seis compostos analisados, triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-4,9-dieno-3,6-diona (**3**), triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-9-eno-3,6-diona (**20**), *rel*-(6S)-6-hidroxitriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-9-en-3-ona (**21**), *rel*-(1R,6S,7R,2S,8S)-3-Oxo-6-(3,4,5-trimetoxifenilcarbonyl)triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-9-eno (**22**), *rel*-(1S,2S,6S,8S,7R,9R)-6,9-epoxitriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undecan-3-ona (**23**), *rel*-(2S,4S,6S,10S,1R,9R)-10-bromo-6,9-epoxitriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undecan-3-ona (**24**) foram obtidos a partir do aduto de Diels-Alder proveniente da reação entre a parabenzoquinona e o ciclopentadieno. Os compostos de estudo foram os cage-like (compostos tipo gaiola), os quais são conhecidos por apresentarem atividades biológicas, sendo a amantadina o primeiro e mais conhecido cage-like biologicamente ativo.

Todos os valores de deslocamento químico foram atribuídos, apesar da dificuldade encontrada na sobreposição de sinais. Quando possível, as constantes de acoplamento spin-spin (J) também foram atribuídas.

A distinção entre os hidrogênios da ponte, para a maioria dos compostos, foi realizada com o auxílio dos espectros de RMN 2D de NOESY.

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. Foram analisados os valores de desvio médio (MD), desvio padrão (SD) e coeficiente de correlação linear (R) para os adutos *endo* e *exo*, a fim de avaliar se o modelo B3LYP/cc-pVTZ apresentava bons resultados no cálculo de tensores de blindagem (δ) e constantes de acoplamento spin-spin (J). A partir dos resultados gerados pelos cálculos observa-se que, para os valores de deslocamento químico o modelo utilizado apresentou bons resultados, entretanto, para os cálculos das constantes de acoplamento o modelo não apresentou resultados significativos.

Abstract

In this work the Nuclear Magnetic Resonance (NMR) technique was used for the unequivocal attribution of the ^1H and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR signals from one-dimensional (^1H NMR, ^{13}C NMR and DEPT-135) and bidimensional (COSY, HMBC, HSQC and NOESY) experiments. The six analyzed compounds were tricyclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-4,9-diene-3,6-dione (**3**), tricyclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-9-eno-3,6-dione (**20**), *rel*-(6S)-6-hydroxytricyclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-9-en-3-one (**21**), *rel*-(1R, 6S, 7R, 2S, 8S)-3-Oxo-6-(3,4,5-trimethoxyphenylcarbonyloxy)tricyclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-9-ene (**22**), *rel*-(1S, 2S, 6S, 8S, 7R, 9R)-6,9-epoxytricyclo[6.2.1.0^{2,7}]undecan-3-one (**23**), *rel*-(2S, 4S, 6S, 10S, 1R, 9R)-10-bromine-6,9-epoxytricyclo[6.2.1.0^{2,7}]undecan-3-one (**24**) were obtained from the adduct obtained from the Diels-Alder reaction between cyclopentadiene and *p*-benzoquinone. This study focused on cage-like compounds which are known for being biologically active, being amantadine the first and most known bioactive cage-like compound.

All chemical shift values were attributed despite the difficulty found due to signals overlapping. When possible, the spin-spin coupling constants (*J*) were also attributed.

The distinction between the bridge hydrogens, for the majority of the compounds, was done by the analysis of the 2D NOESY NMR spectrum.

The data obtained from the experimental attribution of the ^1H and ^{13}C NMR chemical shift and spin-spin coupling values (*J*) were compared with theoretical data obtained from computational calculations. The mean deviation (MD), standard deviation (SD) and the linear correlation coefficient (R) values were analyzed for the endo and exo adducts in order to evaluate if the B3LYP/cc-pVTZ model presented good results in shielding tensors (δ) and spin-spin coupling constants (*J*) calculations. Analyzing the results obtained from the theoretical calculations it was observed that, for the chemical shift values the model used presented good results, however, for the calculations of the coupling constants the model did not present satisfactory results.

Introdução

1- Introdução

Este capítulo tem como objetivo: descrever algumas atividades biológicas dos compostos cage-like, mostrar a importância da Reação de Diels-Alder utilizada na rota sintética de preparação de compostos cage-like abordados nesse trabalho, discutir a técnica de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e fazer uma análise sobre cálculo computacional.

Para fins de apresentação, esta seção foi subdividida nos seguintes tópicos:

1.1 – Compostos Cage-Like

1.2 – Reação de Diels-Alder

1.3 – Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

1.4 – Cálculos Computacionais

1.1 – Compostos Cage-Like:

Os compostos policíclicos cage-like tem atraído atenção de vários grupos de pesquisa desde 1930, devido a seu ângulo de ligação incomum entre as ligações tetraédricas que se encontra em um valor bem diferente de $109,5^\circ$. Na Figura 1, a seguir, observa-se alguns exemplos desses compostos.¹

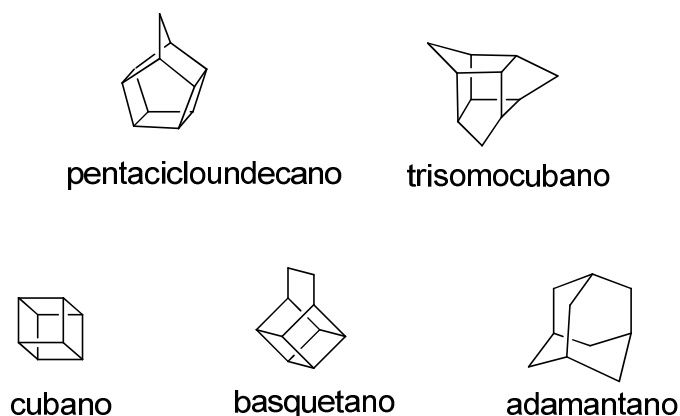


Figura 1 – Exemplos de compostos Cage-like.

A síntese clássica da dicetona de Cookson e seus colaboradores,² em 1958, foi um marco inicial no estudo dos compostos gaiola. Em sua síntese, Cookson chega a uma pentaciclodiketona (**4**) (Figura 2), que contém um importante ciclo de quatro membros, através de uma reação de fotociclização intramolecular do aduto (**3**), obtido a partir de uma reação de Diels-Alder entre a parabenzoquinona (**2**) e ciclopentadieno (**1**).

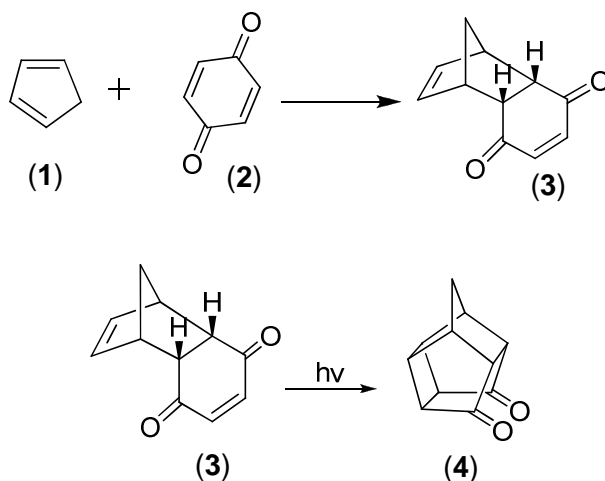


Figura 2 – Reação de Diels-Alder entre o ciclopentadieno (1) e a parabenzoquinona (2) seguida de uma ciclização intramolecular.

A partir desse estudo, numerosas investigações levaram a síntese de uma grande variedade de estruturas do tipo gaiola.

A atividade biológica dos compostos cage-like só foi descoberta por Davies³ em 1964. Davies descobriu que a amantadina (5) (Figura 3) possui uma atividade antiviral.

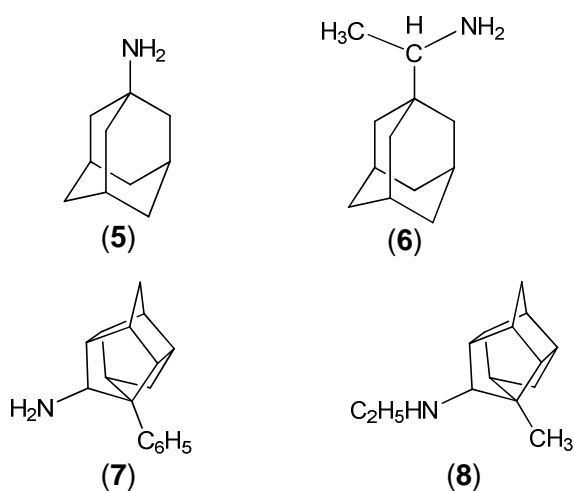


Figura 3 – Compostos policíclicos Cage-like bioativos amantadina (5), rimantadina (6) e pentacicoundecanos (7 e 8).

Mais foi em 1969 que os estudos de Schwab e seus colaboradores mostraram que além de possuir atividade antiviral, a amantadina (**5**) pode ser benéfica para pacientes com doença de Parkinson.⁴

A partir do trabalho de Schwab vários derivados da amantadina (**5**) foram também estudados,^{5,6,7,8} e outras atividades biológicas foram descobertas, como a diminuição, pela rimantadina (**6**) (Figura 3), dos efeitos colaterais produzidos por fármacos e a atividade contra herpes simplex II pelos pentacicloundecanos (**7 e 8**) (Figura 3).

Estudos mostram que as estruturas cage-like são úteis na interação específica com receptores biológicos e/ou na inibição competitiva ou não-competitiva com espécies químicas menores em seu interior.⁹

Essas estruturas rígidas aumentam a lipofilicidade através das membranas celulares, bem como aumentam sua afinidade pelas regiões lipofílicas nos receptores, além de proporcionar estabilidade metabólica, podendo prolongar o efeito farmacológico, o que permitiria, por exemplo, a redução da dose.^{10,11}

A seguir veremos algumas sínteses e a aplicações biológicas de alguns compostos tipo gaiola estudados recentemente.

Síntese de Werner (2003):¹²

A doença de Parkinson ou paralisia agitante é uma doença neurodegenerativa caracterizada pela destruição dos neurônios produtores da dopamina, um neurotransmissor.

Entre os diversos medicamentos utilizados nesse tratamento está a amantadina (**5**), uma amina policíclica cage-like, que manifesta sua atividade pelo aumento da dopamina em níveis extracelulares pela sua recaptação. Estudos mostram ainda que a amantadina (**5**) liga-se ao PCP ou MK-801, os quais bloqueiam a atividade do receptor NMDA, o que a torna um neuroprotetor.

O composto (9) a seguir (Figura 4) foi sintetizado e sua atividade biológica foi testada para diferentes grupos (R), sendo eles: benzilamina, fenilhidrazina, 4-nitrobenzilamina, 3-nitrobenzilamina, 2-nitrobenzilamina, 4-metóxi-benzilamina, 3-metóxi-benzilamina, 2-metóxi-benzilamina, 3-metilpiridina, 4-metilpiridina e feniletilamina.

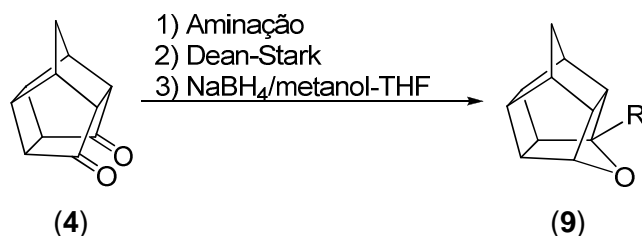


Figura 4 – Síntese dos pentacicoundecanos (9).

Estes compostos gaiola se revelaram eficazes na absorção de dopamina, com resultados comparáveis ao da amantadina (5), sendo que o composto mais ativo é aquele que se encontra ligado ao grupo feniletilamina.

Síntese de Douglas (2007):⁸

Douglas e seus colaboradores sintetizaram os derivados pentacicloundecilamina por serem potenciais agentes contra doença de Parkinson. Neste estudo alguns compostos também foram avaliados quanto a sua atividade antiviral. Na Figura 5, a seguir, temos a síntese dos pentacicloundecilamina a partir da dicetona de Cookson (**4**).

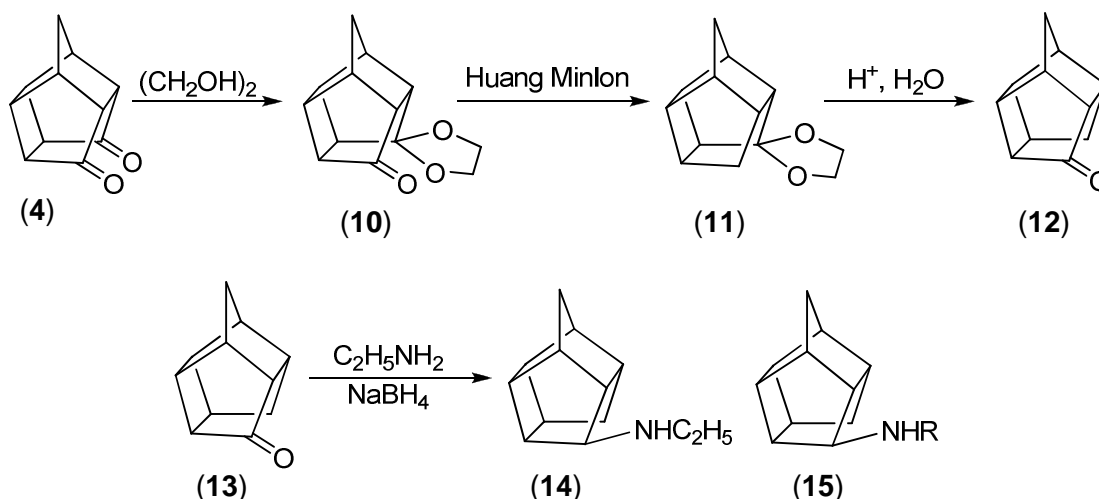


Figura 5 – Formação dos pentacicloundecilaminas.

A atividade biológica da amina **(15)** foi analisada na substituição de (R) pelos grupos: H, CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, C_4H_9 , $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, C_5H_{11} , $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ e C_8H_{17} . A partir desse estudo, concluiu-se que a amina mais promissora contém como substituinte um grupo etil (CH_2CH_3), sendo sua atividade ligeiramente mais baixa do que a da amantadina **(5)**.

O composto **(16)**, Figura 6, também foi sintetizado e sua atividade foi avaliada.

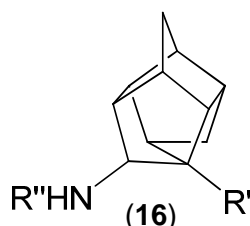


Figura 6 – Composto D3-trisomocubano.

Observou-se o comportamento desses compostos (**16**) para diferentes tipos de grupos (R' e R''). Este estudo mostrou que os D3-trisomocubano amina possuem maior atividade contra doença de Parkinson quando comparados aos pentaciclosundecilaminas, além disso, os D3-trisomocubano amina foram avaliados quanto à atividade antiviral, sendo que os mais promissores são os compostos da Figura 7, a seguir.

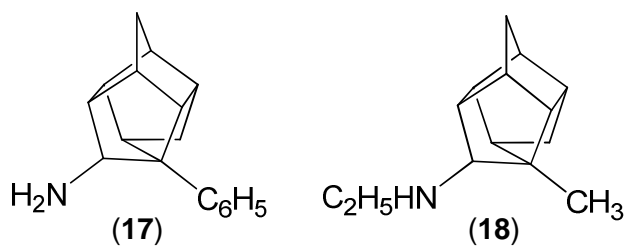


Figura 7 – Composto D3-trisomocubano.

1.2 – Reação de Diels-Alder:

Atualmente a reação de Diels-Alder é uma das ferramentas mais importantes na síntese orgânica. Sua descoberta ocorreu em 1928¹³ por Otto Diels e seu estudante Kurt Alder, que em 1950 receberam o Prêmio Nobel em Química como reconhecimento da importância desta reação,¹⁴ sendo que a primeira reação publicada foi entre o ciclo-pentadieno (1) e a parabenzoquinona (2), como pode ser observado na Figura 8 a seguir:

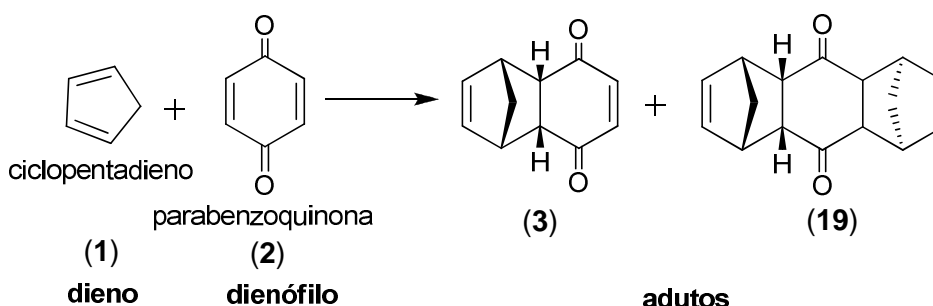


Figura 8 – Primeiros adutos isolados por Diels e Alder.

Os compostos que participam dessa reação são chamados de dieno, que apresentam dois pares de elétrons π conjugados e dienófilo, os que contribuem com apenas um par de elétrons π , sendo os produtos formados chamados de adutos.¹⁵

A reação de Diels-Alder reúne características de grande valor para química sintética, como o fato de ser essencialmente estereosseletiva¹⁶ e de possibilitar, nas suas versões intermolecular e intramolecular, a síntese de estruturas de grande complexidade. Outro aspecto marcante nesta reação é a “*economia de átomos*”, ou seja, não há perda de átomos ou de grupos funcionais durante o processo reacional e independe da natureza da reação (inter ou intramolecular).¹⁷

No início dos anos 50, essa reação foi aplicada por Woodward¹⁸ e Sarett¹⁹ na síntese total da cortisona, e por Stork²⁰ na síntese da cantaridina (Figura 9), sendo esta a primeira síntese de um produto natural envolvendo a reação de Diels-Alder.

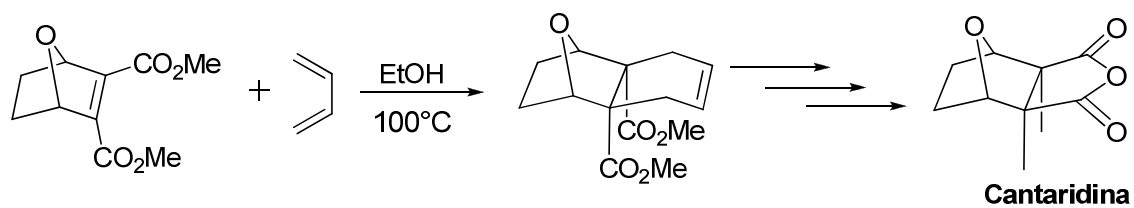


Figura 9 – Síntese da Cantaridina.

Numerosas sínteses foram publicadas e são publicadas até os dias atuais, isto porque a reação de Diels-Alder tornou-se uma grande ferramenta em síntese orgânica.^{21,22}

1.2.1 – Reação de Diels-Alder em Síntese Orgânica:

A seguir veremos duas sínteses recentes publicadas em 2008 envolvendo a Reação de Diels-Alder.

Síntese do Crisamicin:²¹

Pertencente à família de antibióticos, o Crisamicin foi isolado em 1986 a partir de um microorganismo. Este composto exibiu atividade contra células de melanoma murino B16, herpes simples e o vírus da estomatite vesicular. Sua formação contém uma importante etapa, que envolve uma reação de Diels-Alder (Figura 10).

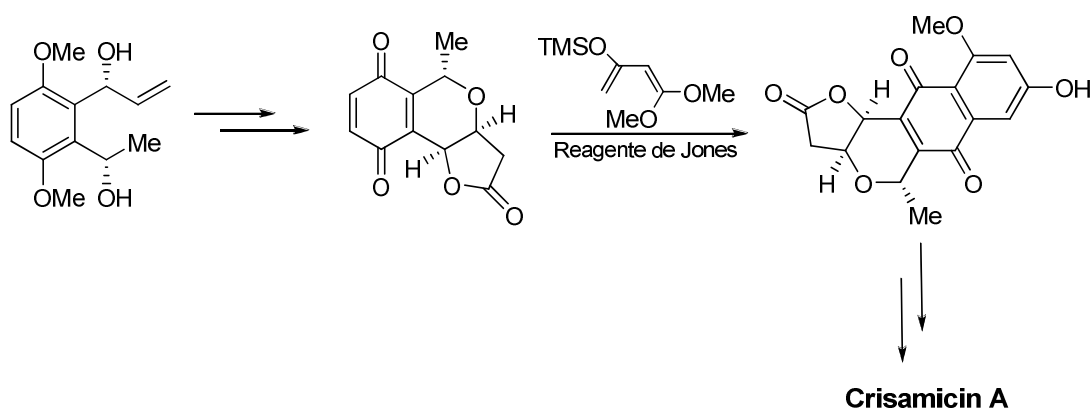


Figura 10 – Formação do crisamicin A.

Síntese das Cordiaquinonas B, C, J e K.²²

Outro exemplo de uma importante síntese envolvendo a reação de Diels-Alder é a síntese das Cordiaquinonas B, C, J e K. As Cordiaquinonas A-K ocorrem naturalmente em merosesquiterpenoides que possuem como grupamento uma naftoquinona. Esses compostos apresentam propriedades antifúngicas contra *Cladosporium cucumerinum* e as leveduras *Candida albicans*, bem como propriedade larvicida contra o mosquito transmissor da febre amarela *Aedes aegypti*.

Atribuição Inequívoca de Sinais de RMN e da Estereoquímica Relativa de Compostos Rígidos tipo “Gaiola” (Cage-Like): Estudo Experimental e Teórico.

O esquema de formação do esqueleto das Cordiaquinonas se encontra na Figura 11 a seguir:

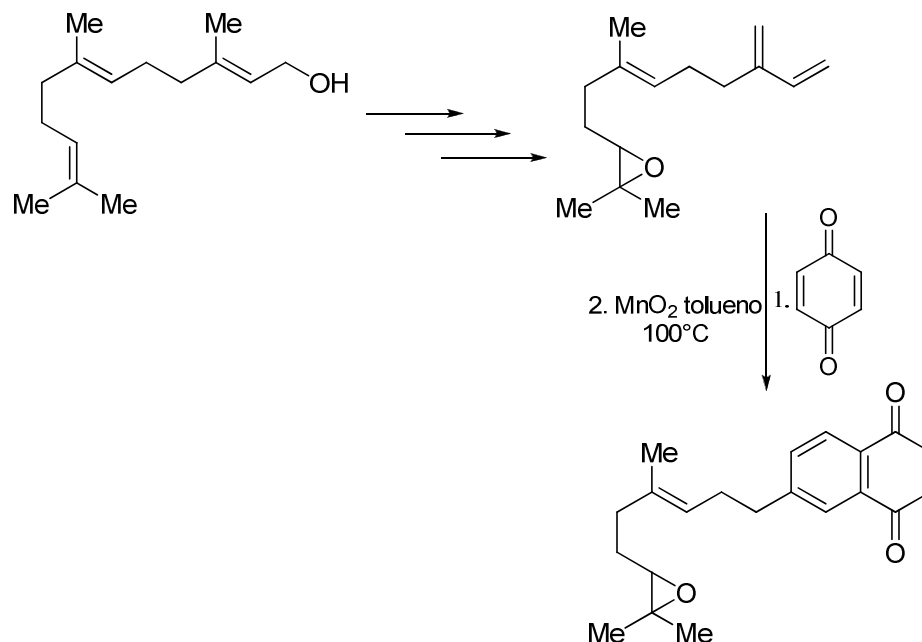


Figura 11 – Formação do esqueleto das Cordiaquinonas.

1.2.2 – Aspectos Importantes da Reação de Diels-Alder:

A reatividade de uma reação de Diels-Alder é influenciada pela presença de grupos retiradores e doadores de elétrons, nos substratos.

Quando essa reação ocorre com a presença de grupos retiradores de elétrons no dienófilo e doadores de elétrons no dieno, temos que a reação ocorre com demanda “normal” de elétrons, onde há uma maior interação entre o HOMO do dieno e o LUMO do dienófilo.¹⁷

Entretanto, quando temos a presença de grupos doadores de elétrons no dienófilo e grupos captadores de elétrons no dieno, a reação ocorre com demanda inversa de elétrons, onde a interação mais forte é entre o HOMO do dienófilo e LUMO do dieno.¹⁷

A estereoquímica de uma reação de Diels-Alder pode ser prevista com base em duas regras: o princípio de adição *cis* e a regra de adição *endo* ou regra de Alder.

Pelo princípio de adição *cis* temos que a estereoquímica relativa dos substituintes presentes no dieno e dienófilo é mantida no aduto formado, ou seja, grupos substituintes que estão em *cis* tanto no dieno quanto no dienófilo continuarão em *cis* no aduto formado, do mesmo modo, os grupos que estão em *trans* permanecerão em *trans* no aduto formado (Figura 12).

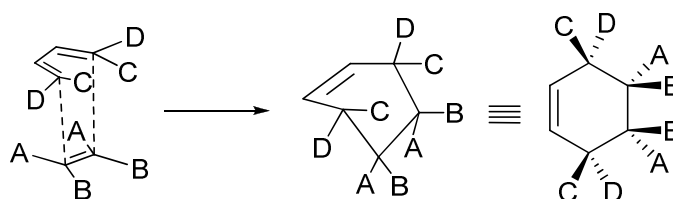


Figura 12 – Princípio de Adição *cis*.

A diferença na formação de cada aduto está na posição em que ocorre a aproximação e sobreposição dos orbitais moleculares de fronteira – FMO (Figura 13).²³ No estado de transição *endo*, o substituinte do dienófilo é orientado em direção aos orbitais π do dieno. Entretanto, no estado *exo*, o substituinte é orientado para fora dos orbitais π do dieno.

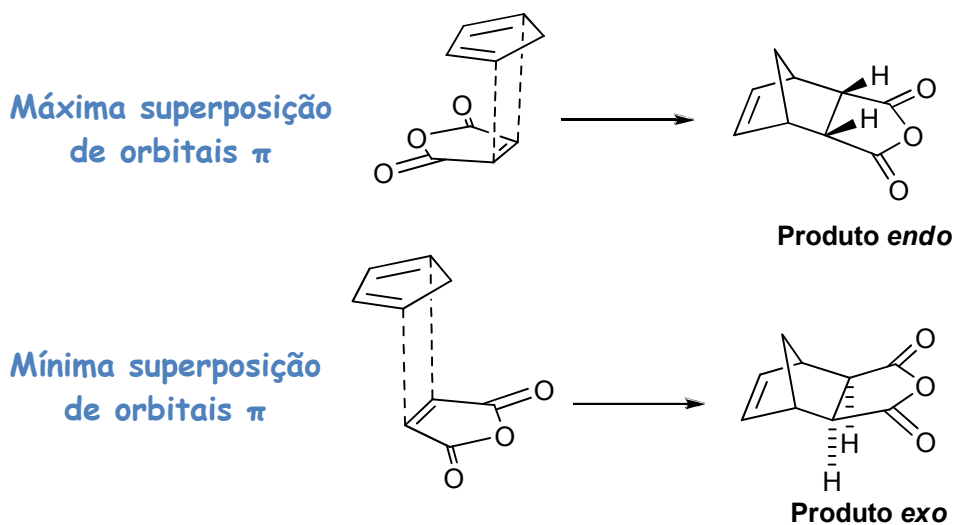


Figura 13 – Estado de transição na formação dos adutos *endo* e *exo*.

A regra de Alder afirma que o modo de adição *endo* é preferencial quando há a presença de grupos captadores de elétrons no dienófilo. Nesse estado de transição ocorre a aproximação dos reagentes de modo que os orbitais do grupo substituinte do dienófilo também participam da sobreposição orbital conferindo uma estabilização “extra” de energia, atualmente denominada como Estabilização Orbital Secundária,¹⁷ por outro lado, o estado de transição para o aduto *exo* não é propício a sobreposição mencionada (Figura 14).

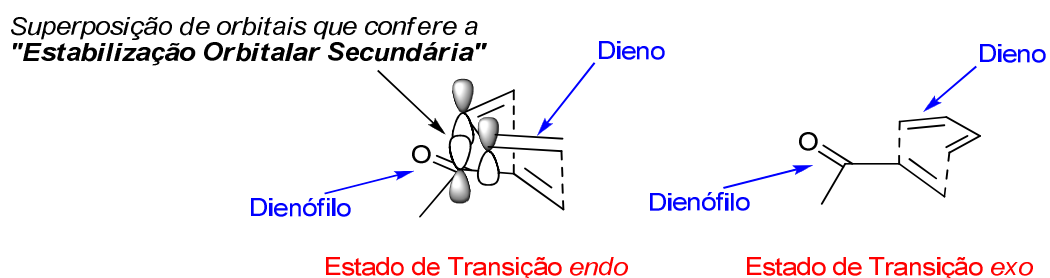


Figura 14 – Participação do grupo substituinte do dienófilo no estado de transição.

Apesar do aduto *exo* (produto termodinâmico) ser o produto mais estável ele não é o produto principal em uma reação de Diels-Alder, uma vez que o estado de transição para a formação do aduto *endo* (produto cinético) é mais estável devido à aproximação e sobreposição dos Orbitais Moleculares de Fronteira e a “Estabilização Orbital Secundária” como discutido anteriormente.

Portanto, segundo a Regra de Alder, o aduto *endo* deve predominar como produto principal quando a reação for controlada cineticamente (Figura 15).

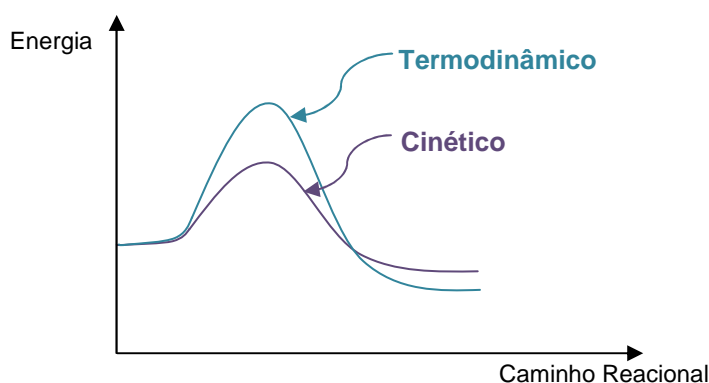


Figura 15 – Competição entre os produtos cinético e termodinâmico.

1.3 – Ressonância Magnética Nuclear (RMN):

Desde a criação do primeiro espectrômetro de RMN, em 1953, estes têm passado por uma contínua melhora na sua sensibilidade e resolução, principalmente após a criação das técnicas de pulsos, a aplicação da transformada de Fourier e a incorporação de computadores.^{24,25}

No início dos anos 20, Stern e Gerlach verificaram que um feixe de átomos sujeitos a um campo magnético não homogêneo era desviado em conformidade com a orientação dos momentos magnéticos devido aos elétrons.²⁵ Anos depois, observou-se que para um valor de radiofrequência bem definido, o feixe de moléculas absorvia energia e experimentava um desvio. Esta foi a primeira observação de Ressonância Magnética Nuclear.

Por volta de 1945 foi detectada a ressonância magnética em amostras líquidas e sólidas por Bloch e Purcell.²⁶ E em 1951, o primeiro espectro foi registrado por Packard, que substituiu moléculas de água por etanol.²⁷ Apesar do desapontamento com o aparecimento de três sinais para o etanol (Figura 16), quando era esperado apenas um, essa foi a primeira indicação do enorme potencial da técnica de RMN para o estudo de estruturas químicas.

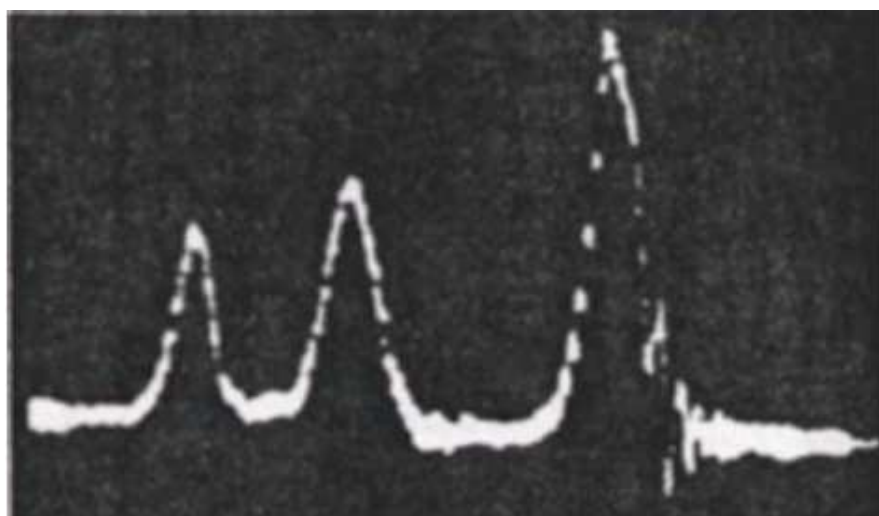


Figura 16 – RMN do etanol.²⁷

Ao analisarmos um núcleo atômico, devemos imaginá-lo como um pequeno ímã, possuindo momento magnético devido à sua carga e ao seu spin (Figura 17).

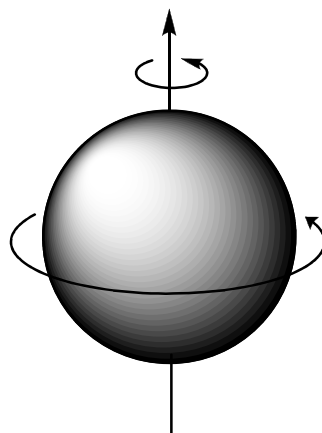


Figura 17 – Movimento de rotação do núcleo devido a sua carga e ao seu spin.

Na ausência de um campo nuclear magnético os núcleos de hidrogênio se orientam ao acaso, sendo que os dois estados possíveis de spin ($+1/2$ e $-1/2$) possuem a mesma energia, ou seja, são degenerados (Figura 18).

A partir do momento em que um campo magnético é aplicado, os núcleos com spin $1/2$ assumem duas orientações possíveis, sendo uma alinhada ao campo e outra contrária ao campo aplicado. Isso faz com que essas duas orientações não correspondam mais à mesma energia potencial. O estado de spin $+1/2$ é o de menor energia uma vez que ele está alinhado com o campo, enquanto o estado de spin $-1/2$ é o de maior energia, uma vez que se opõe ao campo aplicado (Figura 18).

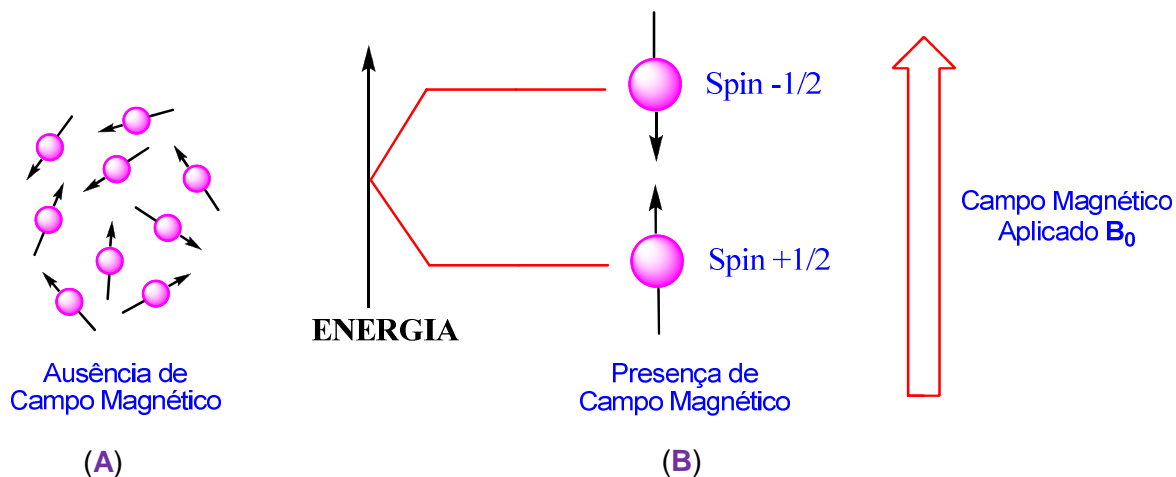


Figura 18 – Ausência (A) e presença (B) de um campo magnético externo B_0 aplicado.

O fenômeno da Ressonância Magnética Nuclear ocorre quando um núcleo alinhado com o campo B_0 absorve energia, provocando a transmissão de spins de um estado de menor energia (estado de spin- α) para um de maior energia (estado de spin- β). Essa absorção de energia é igual à energia ΔE entre dois estados envolvidos. O ΔE é característico de cada núcleo e é função da força do campo aplicado, pois quanto mais forte o campo aplicado, maior o ΔE entre dois estados de spin (Figura 19 e 20).

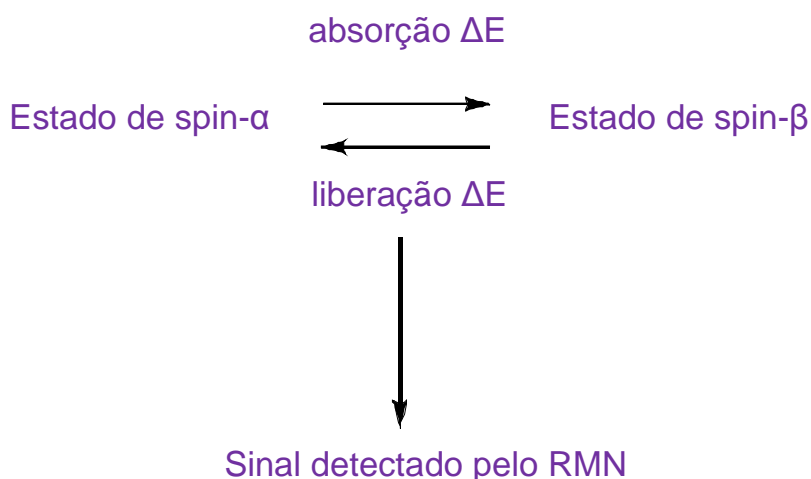


Figura 19 – Esquema do sinal detectado pelo RMN.

$$h\nu = \Delta E = \gamma \frac{h}{2\pi} B_0 \quad \therefore \quad \nu = \left| \frac{\gamma}{2\pi} \right| B_0$$

Figura 20 – Equação fundamental da RMN.

1.3.1 – Deslocamento Químico:

A Ressonância Magnética Nuclear é uma técnica de grande utilidade uma vez que nem todos os prótons de uma molécula apresentam ressonância na mesma frequência. Essa diferença de frequência deve-se ao fato de que os núcleos não se encontram livres no espaço, mais sim envolvidos por elétrons, e essa densidade eletrônica varia de um próton para outro. Ao aplicar-se um campo magnético, os elétrons do núcleo são levados a ter um movimento circular. Essa movimentação gera um campo B_i que é contrário ao campo aplicado B_0 . De modo que o campo efetivo experimentado pelo núcleo será a diferença entre o campo externo aplicado (B_0) e o campo gerado pelo movimento dos elétrons (B_i). Portanto, o núcleo está sofrendo uma blindagem diamagnética pelos elétrons que o circulam (Figura 21).

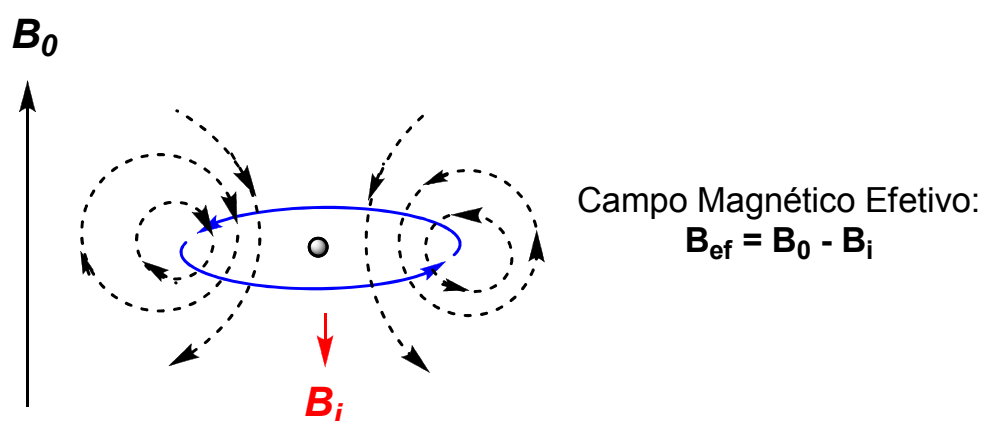


Figura 21 – Blindagem diamagnética dos núcleos.

Cada próton em uma molécula se encontra em um diferente ambiente químico, o que faz com que a blindagem eletrônica seja ligeiramente diferente para cada um, o que resulta em diferentes frequências de ressonância. Quando temos como vizinhos a esses prótons elementos eletronegativos, eles tendem a diminuir a densidade eletrônica em volta do núcleo de hidrogênio, de forma a deslocar sua absorção para frequências maiores.

1.3.2 – Acoplamento Escalar ou Spin-spin:

É comum que o sinal de um hidrogênio apareça não como uma única banda, mais sim como várias bandas como resultado do acoplamento spin-spin.

O acoplamento spin-spin resulta da influência que o campo magnético gerado por um núcleo exerce sobre um outro núcleo. Na Figura 22 a seguir podemos observar esse acoplamento, onde na situação **X**, o campo sentido por H_A será o campo gerado por H_B (B_1) mais o campo B_0 aplicado, por outro lado, na situação **Y**, o campo sentido por H_A será o campo aplicado B_0 menos o campo gerado por H_B (B_1).

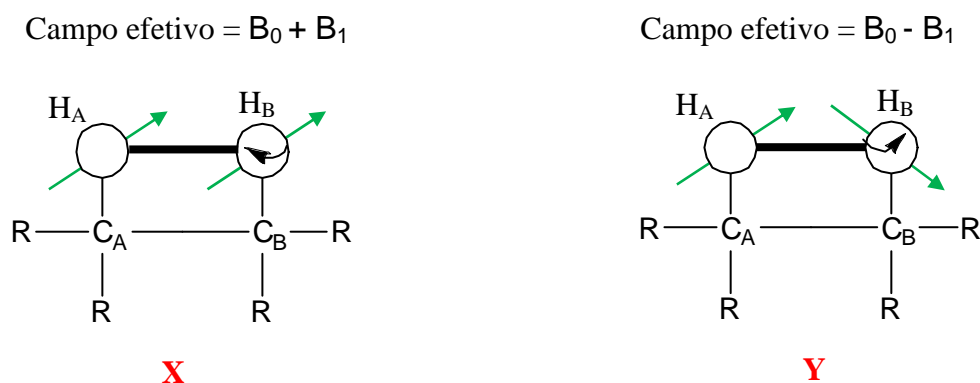


Figura 22 – Campo sentido por H_A .

Portanto o sinal gerado para H_A apresentado na Figura 23 a seguir, mostra um desdobramento de sinais gerado pelo acoplamento de spins, onde o sinal à esquerda é de desproteção e o gerado mais à direita é de proteção.

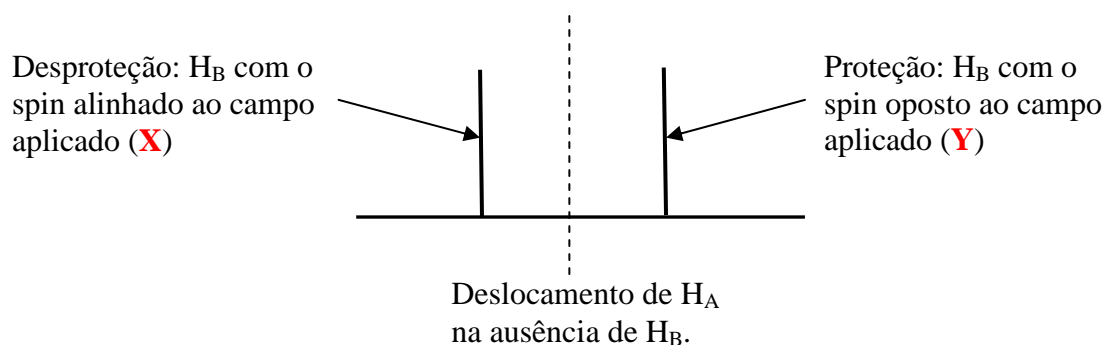


Figura 23 – Desdobramento de sinais.

A fim de excitar todos os distintos núcleos de uma molécula simultaneamente, é aplicado um pulso curto e potente. Quando esse pulso é interrompido, os núcleos começam a perder a sua energia de excitação e voltar ao seu estado original, ou seja, relaxar.

Durante o processo de relaxação, cada núcleo emite uma radiação eletromagnética diferente, logo vários núcleos emitem, simultaneamente, diferentes frequências de radiação eletromagnética. Esta emissão é chamada de livre decaimento de indução (sinal do FID).

1.3.3 – Apodização:

As várias formas de tratamento do FID são feitas a fim melhorar o espectro final. O aperfeiçoamento da resolução ou do sinal-ruído pode ser realizado por meio de um tratamento matemático conhecido como apodização.^{25,28}

A melhora na resolução de espectro final pode ser alcançada pelo aumento na intensidade do final do FID, provocando uma diminuição da razão sinal ruído, por meio de uma multiplicação da função Gaussiana a qual é composta por dois parâmetros (LB e GB). A combinação dos valores atribuídos para LB e GB são responsáveis pelo fornecimento de um melhor espectro.²⁸

1.3.4 – Ressonância Magnética Nuclear Bidimensional (RMN 2D):

Nos últimos anos, muitas técnicas vêm sendo desenvolvidas e empregadas para aquisição de espectros com quantidades cada vez menores de amostra e com mais rapidez, que são utilizadas para a elucidação estrutural. Dentre estas técnicas podem-se destacar as técnicas bidimensionais (HSQC, HMBC, NOESY, COSY e outras).

Não tão difundida quanto obter espectros 1D de compostos orgânicos, é a prática de obter espectros em duas dimensões (2D), homo ($^1\text{H}, ^1\text{H}$) e heteronucleares ($^1\text{H}, ^{13}\text{C}$), que permitem correlacionar hidrogênios e/ou carbonos que possuam alguma relação escalar ($^nJ_{\text{HH}}, ^nJ_{\text{CH}}, ^nJ_{\text{CC}}$) ou espacial (H,H ou H,C-NOE). Desta forma, é possível fazer um mapeamento estrutural mais preciso do que utilizando somente as técnicas 1D e dados de possíveis compostos similares da literatura, principalmente na análise de estruturas mais complexas.²⁹ A designação 2D em RMN não se refere às coordenadas Cartesianas, mas ao número de transformadas de Fourier que produzem o espectro final, ou seja, ao número de eixos de frequência.³⁰

Os experimentos tradicionais de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C envolvem um período de preparação e um único pulso, seguido pela aquisição do sinal e a transformada de Fourier do FID (Figura 24).

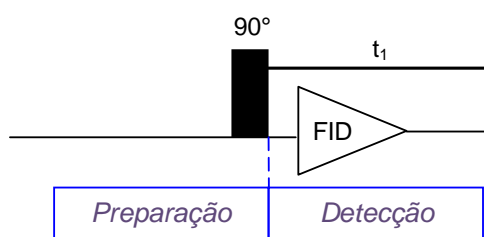


Figura 24 – Ressonância Magnética Nuclear unidimensional.

Entretanto nos experimentos bidimensionais ocorrem seqüências múltiplas de pulsos, onde o período de preparação é seguido por dois ou mais pulsos com intervalos de tempo entre si, sendo o pulso final o pulso de aquisição (Figura 25). Logo, insere-se um período de evolução entre a preparação e a aquisição.³⁰

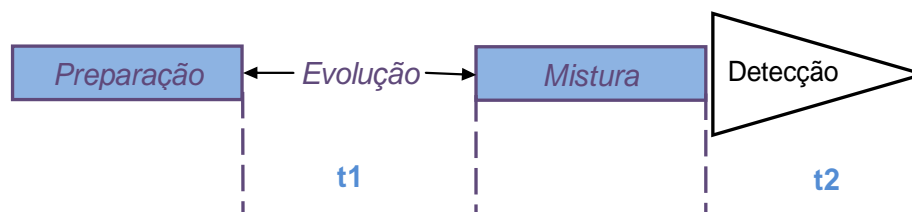


Figura 25 – Ressonância Magnética Nuclear bidimensional.

A seguir, apresentaremos de maneira sucinta as técnicas de Ressonância Magnética Nuclear Bidimensional (RMN 2D) utilizadas neste trabalho: as homonucleares (COSY, NOESY) e em seguida as heteronucleares (HMBC e HSQC).

1.3.4.1 – COSY:

O COSY é um dos experimentos mais simples. Por meio de seu espectro gerado é possível visualizar os acoplamentos escalares entre dois núcleos $^1\text{H} - ^1\text{H}$. Em cada eixo do espectro de COSY são plotados os espectros de RMN de ^1H do composto de estudo, em seguida os sinais de correlação entre os hidrogênios são analisados como na Figura 26 a seguir.

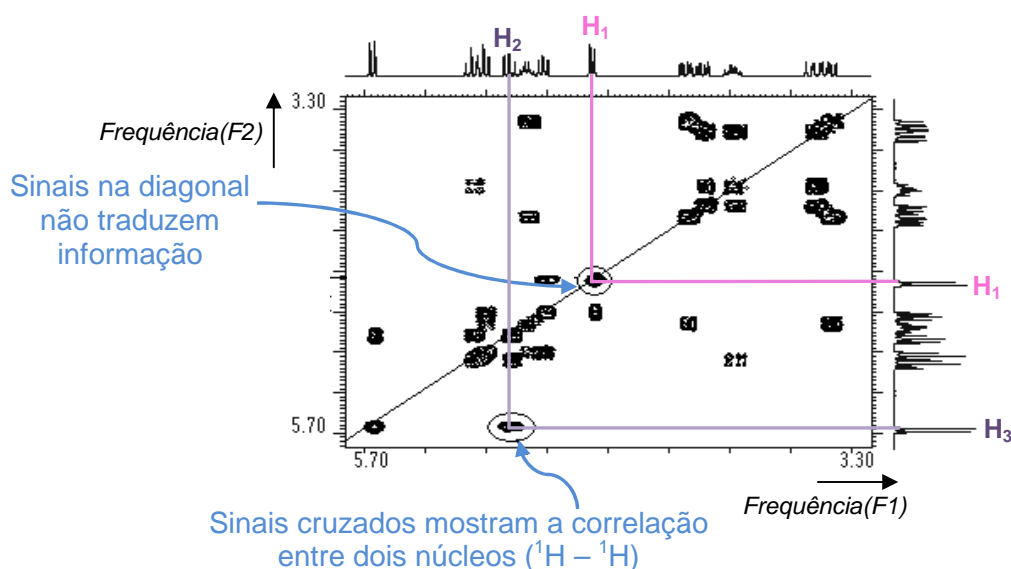


Figura 26 – Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H -COSY).

1.3.4.2 – NOESY:

Assim como o espectro de COSY o espectro de NOESY é uma técnica homonuclear, entretanto o acoplamento relacionado é o dipolar. Por meio da técnica de NOESY é possível fazer a atribuição da estereoquímica relativa do composto de estudo.

Em cada eixo do espectro de NOESY são plotados os espectros de RMN de ^1H como na Figura 27 a seguir, e em seguida os sinais são correlacionados.

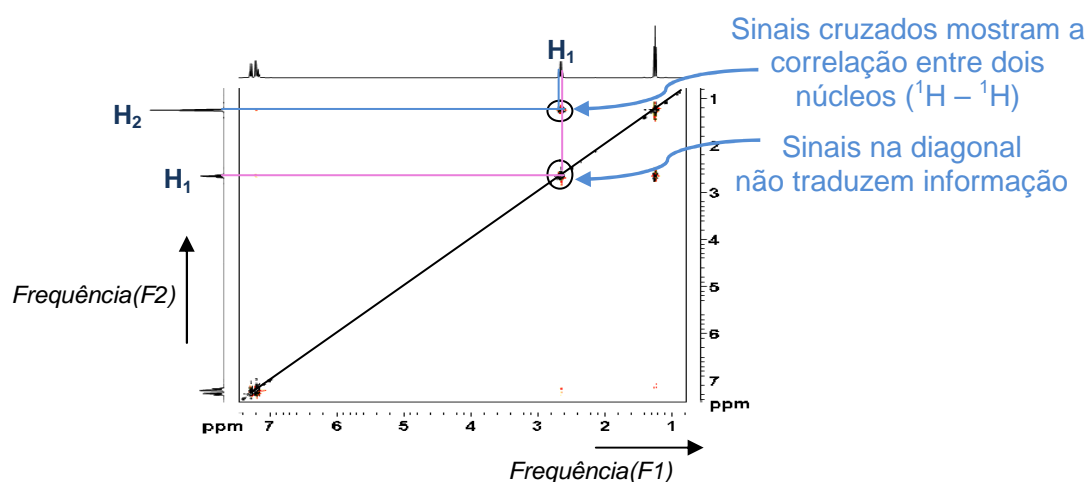


Figura 27 – Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H -NOESY).

1.3.4.3 – HMBC:

O HMBC é uma técnica heteronuclear $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ que detecta acoplamentos de longo alcance. Essa técnica oferece duas vantagens em relação a outras, uma é que o heteronúcleo não precisa estar diretamente ligado ao hidrogênio para ser visível como na técnica de HSQC, portanto é possível estudar grupos carbonílicos e carbonos tetrasubstituídos que podem apresentar acoplamento a hidrogênios distantes a duas ou três ligações. Uma segunda vantagem é que um único carbono pode estar correlacionado a vários hidrogênios vizinhos.

No espectro de HMBC o eixo F1 é plotado com o espectro de RMN de ^1H e o F2 com o espectro de RMN de ^{13}C (Figura 28).

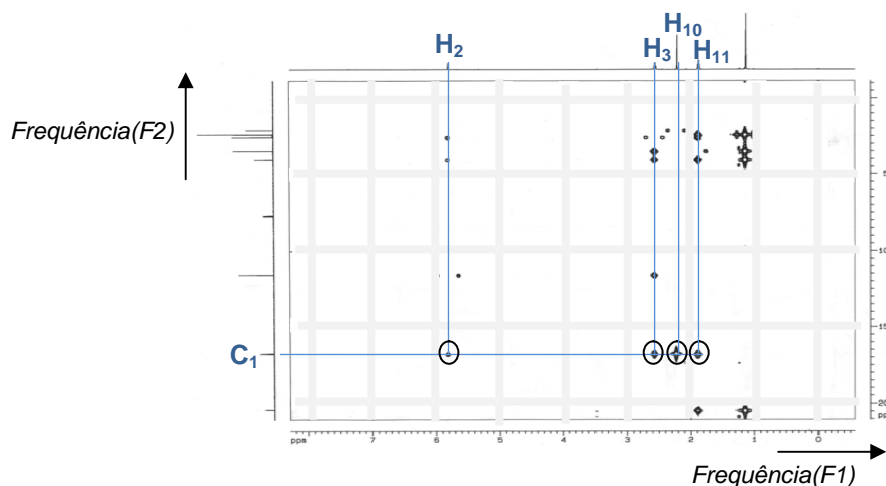


Figura 28 – Espectro de RMN 2D (^1H , ^{13}C -HMBC).

1.3.4.4 – HSQC:

O HSQC é uma técnica de correlação heteronuclear $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$, assim como o HMBC. Por meio desta técnica é possível detectar acoplamentos de curto alcance, a apenas uma ligação, o que impossibilita o estudo de grupos carbonílicos e carbonos tetrasubstituídos.

No espectro de HMBC o eixo F1 é plotado com o espectro de RMN de ^1H e o F2 com o espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135) como mostra na Figura 29.

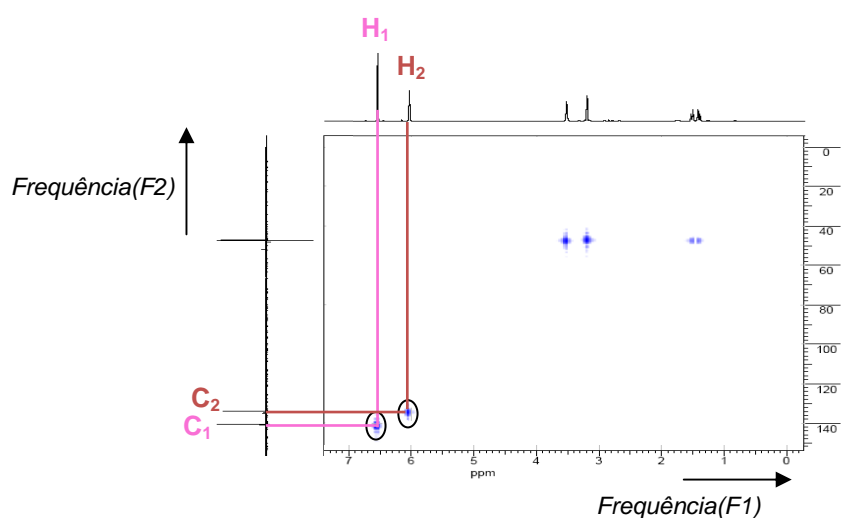


Figura 29 – Espectro de RMN 2D (^1H , DEPT-HSQC).

1.4 – Cálculos Computacionais:

O grande desenvolvimento da Química Teórica nos últimos 30 anos e o avanço dos computadores têm tornado os métodos teóricos uma ferramenta indispensável na pesquisa em química. Cálculos teóricos permitem prever a energia envolvida em alguns processos químicos com apenas décimos de Kcal/mol, calcular a geometria e estabelecer a superfície de energia potencial das moléculas, determinar estados de transição, intermediários e, enfim, descrever todo o caminho de uma reação.

Os cálculos teóricos são baseados na aplicação de modelos moleculares para a obtenção de soluções matemáticas, as quais fornecem dados ou parâmetros físico-químicos permitindo que alguns processos e compostos específicos sejam interpretados quimicamente.

Através dos cálculos pode-se prever propriedades espectroscópicas para auxiliar na análise de espectros experimentais, como por exemplo, os espectros de Infravermelho, Raman, RMN e outros.

As ferramentas computacionais utilizadas com este intuito são conhecidas como métodos de estrutura eletrônica molecular.³¹⁻³³ Cada método tem seu enfoque matemático, sendo que cabe ao usuário ponderar acerca do método mais adequado ao sistema em questão.

1.4.1 – Métodos de Estrutura Eletrônica Molecular:

O desenvolvimento de métodos para cálculos de estrutura eletrônica de sistemas atômicos moleculares ocorre desde o início da Mecânica Quântica. Hoje existe uma grande variedade de metodologias e técnicas computacionais, com diferentes níveis de sofisticação e precisão.

Os métodos de Estrutura Eletrônica Molecular são utilizados a fim de determinar propriedades físico-químicas dos mais variados tipos de substâncias. O

desafio matemático aliado à teoria consiste na resolução da equação de Schrödinger:

$$H(\psi) = E(\psi)$$

onde E representa a energia do sistema, H é o operador Hamiltoniano e ψ é a função de onda que descreve o elétron.

Os métodos de estrutura eletrônica estão divididos em três categorias, sendo elas: semi-empíricos, *ab initio* e os métodos da Teoria do Funcional de Densidade (DFT, Density Functional Theory).^{31,34}

1.4.2 – Métodos Semi-empíricos:

Os métodos Semi-empíricos são baseados nas soluções aproximadas da equação Schrödinger, usa parâmetros nos quais os valores são ajustados para usar dados experimentais (isto é, utilizando parametrização).

1.4.3 – Métodos *ab initio*:

O termo *ab initio* vem do latim e significa “a partir do princípio”, ou seja, este método não usa dados experimentais que não seja as constantes fundamentais da física. Como métodos *ab initio* temos: Hartree-Fock (HF), Teoria de Perturbação de Moller-Plesset (MP) e outros que não serão abordados neste trabalho.

1.4.3.1 – Método Hartree-Fock:

O primeiro método desenvolvido de cálculo de estrutura eletrônica molecular foi o método de Hartree-Fock (HF), o qual é tipicamente utilizado para resolver a equação de Schrödinger para um sistema com vários elétrons, onde o núcleo é considerado fixo pelo Hamiltoniano eletrônico molecular. A aproximação que considera o núcleo fixo é conhecida como aproximação de Born-Oppenheimer.³¹⁻³⁴

O método de Hartree-Fock tem como principal base a forma com que trata os elétrons, ou seja, um elétron percebe o outro como sendo um potencial médio e não como uma interação instantânea uns com os outros.

Portanto, este método não leva em conta o movimento correlacionando os elétrons, ou seja, não há um tratamento específico de tal forma que o movimento de um elétron esteja correlacionado ao movimento de todos os outros elétrons. Assim no tratamento de Hartree-Fock, uma pequena parte da energia total (de 1 a 2%) do sistema não é obtida:

$$E_{\text{exata}} = E_{\text{HF}} + E_{\text{corr}}$$

Os métodos que levam em consideração a correlação eletrônica são chamados de métodos pós-HF, como por exemplo, Interações de Configurações (CI – “*Configuration Interaction*”), Teoria de Perturbação de Moller-Plesset (MP), método “*Coupled Cluster*” (CC) e outros.³⁵ No entanto, o custo computacional para esses cálculos é extremamente elevado.

A maioria dos métodos de cálculo de correlação eletrônica parte dos resultados de Hartree-Fock e sobre eles adiciona correções. Como exceção temos a Teoria do Funcional de Densidade (DFT), que considera a correlação eletrônica e demanda menos tempo computacional que métodos *ab initio* pós-HF.

1.4.3.2 – Teoria de Perturbação de Moller-Plesset (MP):

Em 1934 Moller e Plesset³⁶ propuseram um tratamento perturbativo de átomos e moléculas a fim de melhorar o método de Hartree-Fock para sistemas multi-eletrônicos.

A primeira perturbação MP não fornece melhora no método de Hartree-Fock, ou seja, a correlação eletrônica não tem influência na energia total do sistema. A correlação eletrônica do sistema só tem influência na energia total do sistema para uma perturbação de segunda ordem, sendo o cálculo denominado de MP2, onde o 2 indica a inclusão de energia em segunda ordem, através de excitações duplas de elétrons.

Outras fórmulas para correção de energia de ordem superior foram desenvolvidas, como MP3 e MP4, entretanto essas correções são raramente utilizadas, pois requerem alta demanda computacional em relação aos cálculos MP2 e fornecem uma pequena melhora nos resultados.

1.4.4 – Método DFT (Teoria do Funcional de Densidade):

No final dos anos 20 Thomas e Fermi^{37,38} afirmaram que considerações estatísticas podem ser utilizadas como uma aproximação para a distribuição de elétrons em um átomo. Com base nesses estudos, Hohenberg e Kohn³⁹ propuseram a estrutura teórica que conhecemos como Teoria do Funcional de Densidade (DFT).

A Teoria do Funcional de Densidade tem o objetivo de substituir a função de onda, usada para descrever os elétrons em métodos como Hartree-Fock, pela densidade eletrônica. Além de utilizar o conceito de densidade de probabilidade, a DFT considera a correlação eletrônica e em geral demanda menos tempo computacional que métodos *ab initio* pós-HF.

A DFT considera o sistema eletrônico como um todo, sendo que a energia desse sistema eletrônico pode ser descrita em termos da densidade de

probabilidade eletrônica. Esta densidade é entendida como uma grandeza que tem dependência somente com as três coordenadas de uma determinada região.⁴⁰

Quando comparada matematicamente ao método HF, a Teoria do Funcional de Densidade é mais vantajosa. No método HF as funções de onda tornam-se mais complexas à medida que o número de elétrons do sistema aumenta, por outro lado na DFT, o número de variáveis se mantém constante independente do número de elétrons.

Apesar do grande sucesso na aplicação da DFT em sistemas complexos, há ainda intensas pesquisas no desenvolvimento de novos funcionais de densidade. Estes estudos demonstram que o método DFT apresenta desvantagens em relação ao método *ab initio*, sendo uma delas a falha na descrição de sistemas considerados triviais como o cálculo do átomo de hidrogênio.⁴¹ De maneira geral, átomos são mais difíceis de serem tratados utilizando a DFT.⁴²

Existem várias formas de funcionais de gradientes corrigidos e a versão mais utilizada atualmente foi desenvolvida por Lee, Yang e Parr (LYP). Este funcional quando submetido ao tratamento matemático conhecido como correção de gradiente de Becke com três parâmetros passa a ser chamado B3LYP.

1.4.5 – Conjunto de Funções de Bases:

A maior parte dos tratamentos quânticos necessitam de um conjunto de funções de base para expandir os orbitais moleculares. Sendo assim, a escolha do conjunto de funções bases, as quais são usadas para expressar os orbitais moleculares, deve ser adequado para que os cálculos forneçam resultados confiáveis.

Um dos conjuntos de funções centradas nos núcleos atômicos é conhecida como orbitais do tipo Slater – STO, as quais descrevem bem o comportamento dos elétrons nas regiões próximas e afastadas do núcleo atômico, sendo esta base usada no cálculo de moléculas diatômicas. Para o uso de STO para moléculas

poliatômicas, a demanda computacional na resolução de integrais complexas é indesejável.

A fim de aumentar a velocidade nos cálculos das integrais, em 1950 Boys⁴³ propôs o uso de funções do tipo Gaussianas (GTF – *Gaussian-type functions*) no lugar de STO.

Entretanto, as funções do GTFs não descrevem bem o comportamento eletrônico próximo ao núcleo, logo para uma boa descrição dessa região, faz-se necessário um número maior de GTFs para se obter maior precisão comparável àquela obtida com algumas STFs.

A fim de reduzir o número de coeficientes de expansão e de funções de bases, usa-se funções Gaussianas Contraídas (*contracted* GTFs, CGTFs), ou seja, uma única Gaussiana representando uma combinação linear de várias Gaussianas chamadas de Gaussianas Primitivas. Os dois tipos de contração mais utilizados são: Geral e Segmentada. Na contração segmentada as gaussianas primitivas são divididas em conjuntos disjuntos (sem elementos em comum). Já na geral cada primitiva pode aparecer em todas as contrações.

Ao se utilizar funções de base contraída no lugar das primitivas, o número de coeficientes variacionais a serem determinados é reduzido, o que fornece grande economia no custo computacional.

Como exemplo de contração segmentada e geral, temos o Conjunto de Bases de Pople e o Conjunto de Bases de Dunning-Huzinaga, respectivamente, que serão brevemente discutidas a seguir.

Bases de Pople:

Pople e seus colaboradores desenvolveram um conjunto de bases do tipo de valência dividida, as quais utilizam funções Gaussianas Contraídas para as camadas internas e funções extras para as camadas de valência. Os conjuntos de bases de valência dividida mais conhecidos são 4-31G, 6-21G, 6-31G e 6-311G.

Considere o conjunto de base 6-31G que é formado por 1 Gaussiana Contraída a partir de 6 Gaussianas Primitivas para representar cada orbital interno,

mais duas funções de base para a camada de valência (3 e 1), sendo a camada interna representada por 1 Gaussiana Contraída a partir de 3 Gaussinas Primitivas e a camada externa representada por 1 Gaussiana Primitiva.

A cada um desses conjuntos de bases podem ser adicionadas funções difusas e polarizadas a fim de aumentar a precisão dos resultados obtidos em cálculos moleculares. Nas funções polarizadas o fator de polarização é inserido utilizando-se asterisco (*) ao final da sigla da base, por exemplo a base 6-31G**, onde o primeiro (*) significa que funções de polarização de simetria *d* foram adicionadas a átomos pesados e (**) significa que além das funções de polarização de simetria *d* permitida foram adicionados funções de polarização de simetria *p* aos átomos de hidrogênio. Este fator é fundamental para a correta descrição dos ângulos de ligação. As funções difusas, que são usadas para o tratamento de formas iônicas, são incluídas pela adição do símbolo + na função de base, por exemplo, 6-31++G*, onde o primeiro + indica um conjunto de difusa *s* e *p* nos átomos pesados, e o segundo + indica a função difusa também no átomo de hidrogênio.^{31,44}

Bases Dunning-Huzinaga:

Dunning utilizou as Gaussianas primitivas de Huzinaga para derivar vários esquemas de contração. Pode-se obter um conjunto de funções de base *Double-zeta* (DZ) trocando-se cada CGTF de um conjunto mínimo por duas CGTF's. Um conjunto de bases *split-valence* (SV) usa uma CGTF para cada orbital atômico de camada interna e dois ou até mais CGTF para cada orbital atômico de valência. O conjunto de bases *double-zeta* (ou *triple-zeta*,...) é mínimo para a camada de valência e o conjunto de bases SV é mínimo para a camada interna. Os conjuntos SV são denominados *Valence double-zeta* (VDZ), *valence triple-zeta* (VTZ), de acordo com o número de CGTF's que são utilizadas para descrever cada orbital atômico de valência.⁴⁴

1.4.6 – Solvatação:

Os métodos teóricos de solvatação podem ser divididos em: Modelo Explícito e Modelo Contínuo,³¹ que serão discutidos a seguir.

Modelo Explícito:

Neste modelo, são consideradas as interações entre soluto e solvente, sendo necessárias 200 moléculas de solvente para a reprodução apropriada das propriedades do líquido. Logo, a dimensão do sistema em estudo aumenta drasticamente o custo computacional, tornando-se uma desvantagem.³¹

Modelo Contínuo:

No modelo contínuo de solvatação o solvente é representado implicitamente por um contínuo infinito, onde não se faz referência a estrutura molecular do solvente. O modelo mais simples é o modelo de solvatação de Onsager o qual se baseia na interação do dipolo do soluto com o campo elétrico do solvente, e apresenta como limitação a forma da cavidade molecular.

A fim de melhorar a limitação do modelo de Onsager temos o Modelo do Contínuo Polarizável (PCM – *Polarizable Continuum Model*), o qual define a cavidade do soluto como uma junção de um conjunto de esferas de diferentes tamanhos, onde o soluto é representado por uma distribuição de cargas e o solvente continua representado por um dielétrico contínuo. Este modelo permite a criação de cavidades mais flexíveis à simetria da molécula, o que aumenta a aplicabilidade deste método.

A Figura 30 a seguir representa a evolução na descrição da cavidade utilizada para acomodar o soluto, desde a cavidade esférica definida por Onsager (**A**) até a cavidade de superposição de esferas concêntricas no átomo do soluto definida pelo Modelo do Contínuo Polarizável (**B**).

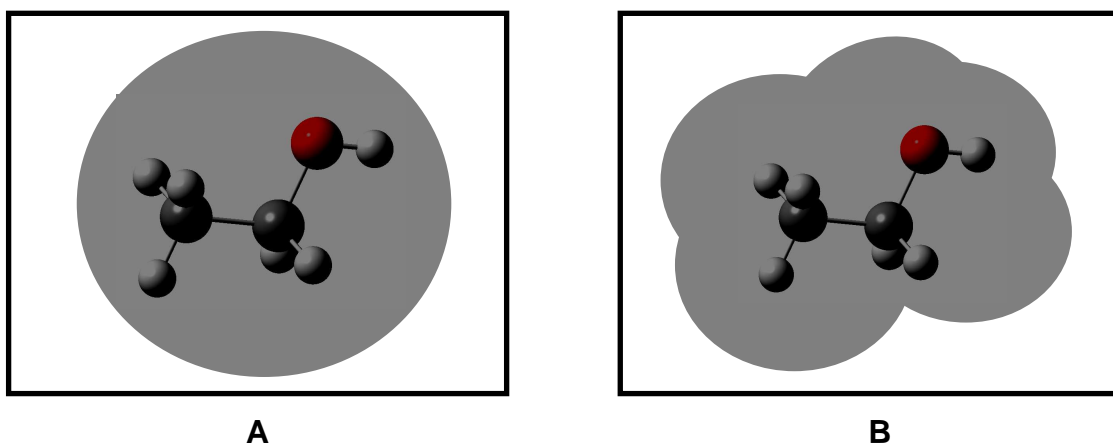


Figura 30 – Evolução da descrição da cavidade no método contínuo de solvatação:

A – Método de Onsager e **B** – PCM.

1.4.7 – GIAO e CSGT:

GIAO e CSGT são métodos implementados no GAUSSIAN 03 utilizadas para o cálculo das propriedades de Ressonância Magnética Nuclear (RMN). O texto a seguir compara essas ferramentas.

O vetor potencial **A** associado à indução do campo magnético externo **H** pode ser escrito como:

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

onde **R** é um parâmetro arbitrário chamado de *gauge-origin*.⁴⁵

A liberdade na escolha do *gauge-origin* não deverá ter consequência uma vez que todas as grandezas físicas são tomadas como invariantes-gauge. Porém, a invariância-gauge serve apenas para soluções exatas para a equação de Schrödinger e não pode ser utilizada para equações de onda aproximadas. Então a fonte do problema *gauge-origin* na química quântica é o finito conjunto de bases representantes das funções de onda.

Os resultados obtidos com o GIAO, desenvolvido por London⁴⁶ e Ditchfield,⁴⁷ independem da escolha do gauge. Esta ferramenta, para cálculos de tensores de

Atribuição Inequívoca de Sinais de RMN e da Estereoquímica Relativa de Compostos Rígidos tipo “Gaiola” (Cage-Like): Estudo Experimental e Teórico.

blindagem, utiliza um sistema de coordenadas que incorpora uma origem dependente das funções de bases.

Entretanto pelo CSGT, desenvolvido por Keith e Bader,⁴⁸ o tensor de blindagem é obtido pela invariância gauge por atingir com precisão o cálculo da corrente de densidade elétrica induzida de primeira ordem, realizando uma transformação gauge para cada ponto do espaço.

GIAO e CSGT são ferramentas bastante utilizáveis, porém o procedimento GIAO é de alguma forma superior, uma vez que ele exibe uma convergência mais rápida das propriedades calculadas de acordo com a extensão do conjunto de bases utilizadas.⁴⁹

1.4.8 – Cálculo das Constantes de Acoplamento:

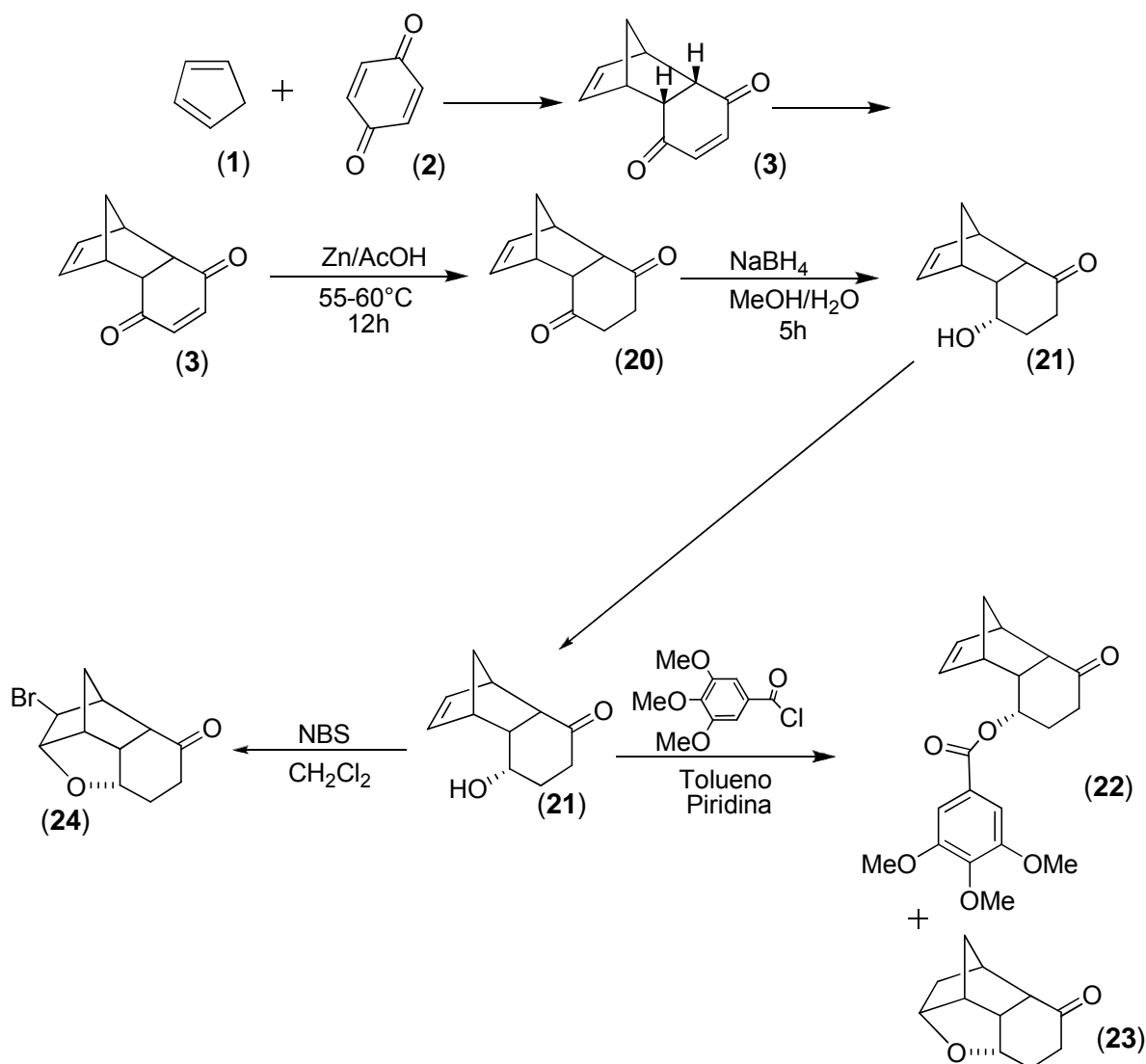
As constantes de acoplamento spin-spin (J) são descritas por quatro contribuições, são elas: o diamagnético spin-órbita (DSO), o paramagnético spin-órbita (PSO), o spin dipolar (SD) e o contato de Fermi (FC). Entre esses, o termo contato de Fermi descreve quase totalmente o valor da constante de acoplamento, ou seja, ele é responsável pela maioria dos acoplamentos.⁵⁰

Objetivos

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 (J) spin-spin para fazer o assinalamento inequívoco dos sinais de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C de diferentes compostos policíclicos rígidos do tipo “gaiola” (cage-like), que foram preparados de acordo com a rota sintética apresentada no Esquema 1.



Esquema 1 – Rota Sintética de preparação de alguns compostos cage-like.

2.2 – Objetivos Específicos:

- Análise dos espectros de RMN dos compostos da Figura 31, utilizando diferentes experimentos 1D (RMN ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ e DEPT-135) e experimentos 2D (COSY, HSQC, HMBC e NOESY), 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).
- Cálculos de otimização de geometria dos compostos da Figura 31, incluindo o efeito do solvente.
- Cálculos dos tensores blindagem de RMN, com e sem o efeito do solvente e correlacionar os dados teóricos com experimentais.
- Cálculos das constantes de acoplamento spin-spin para cada composto e correlacionar os dados teóricos com experimentais.

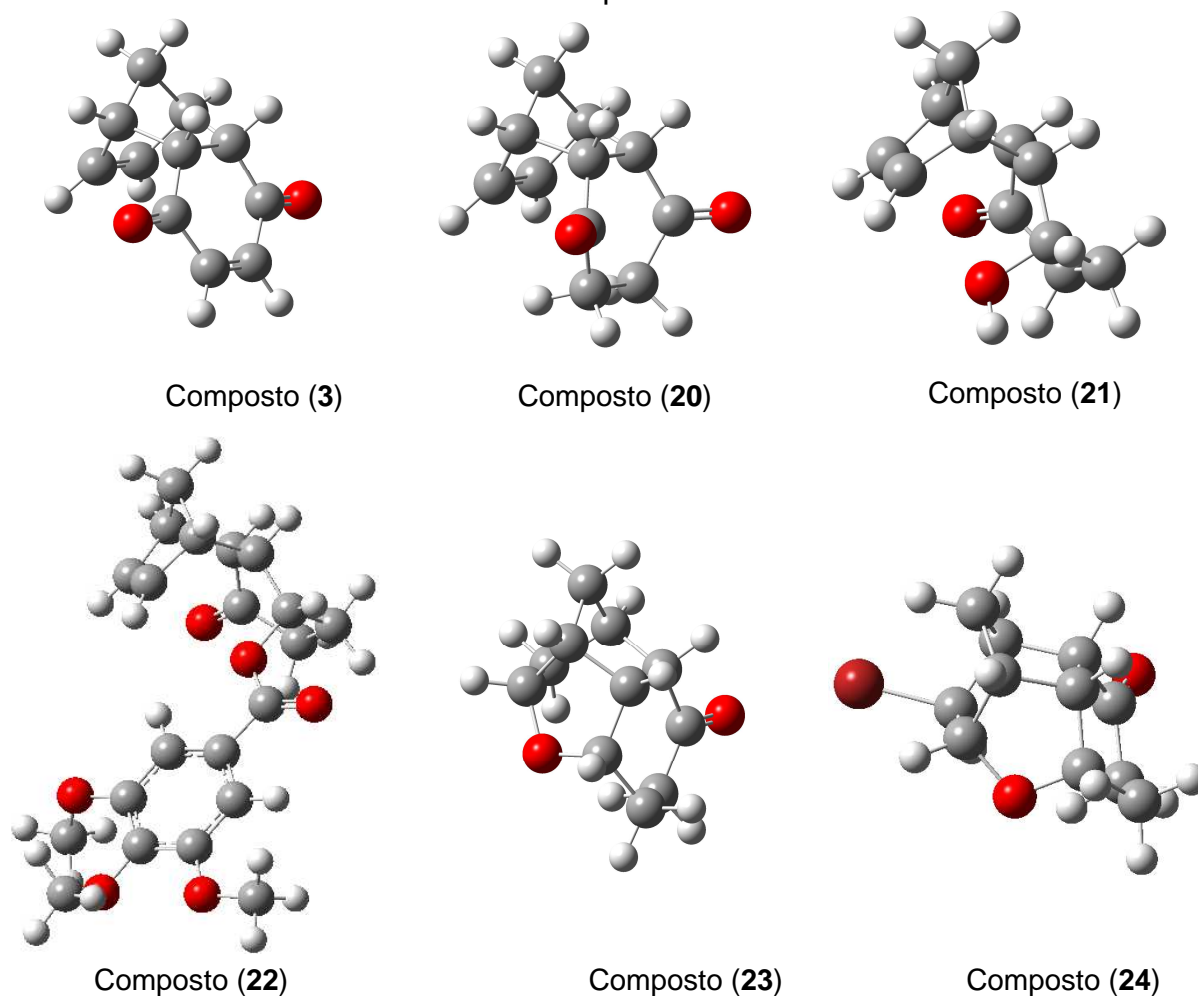


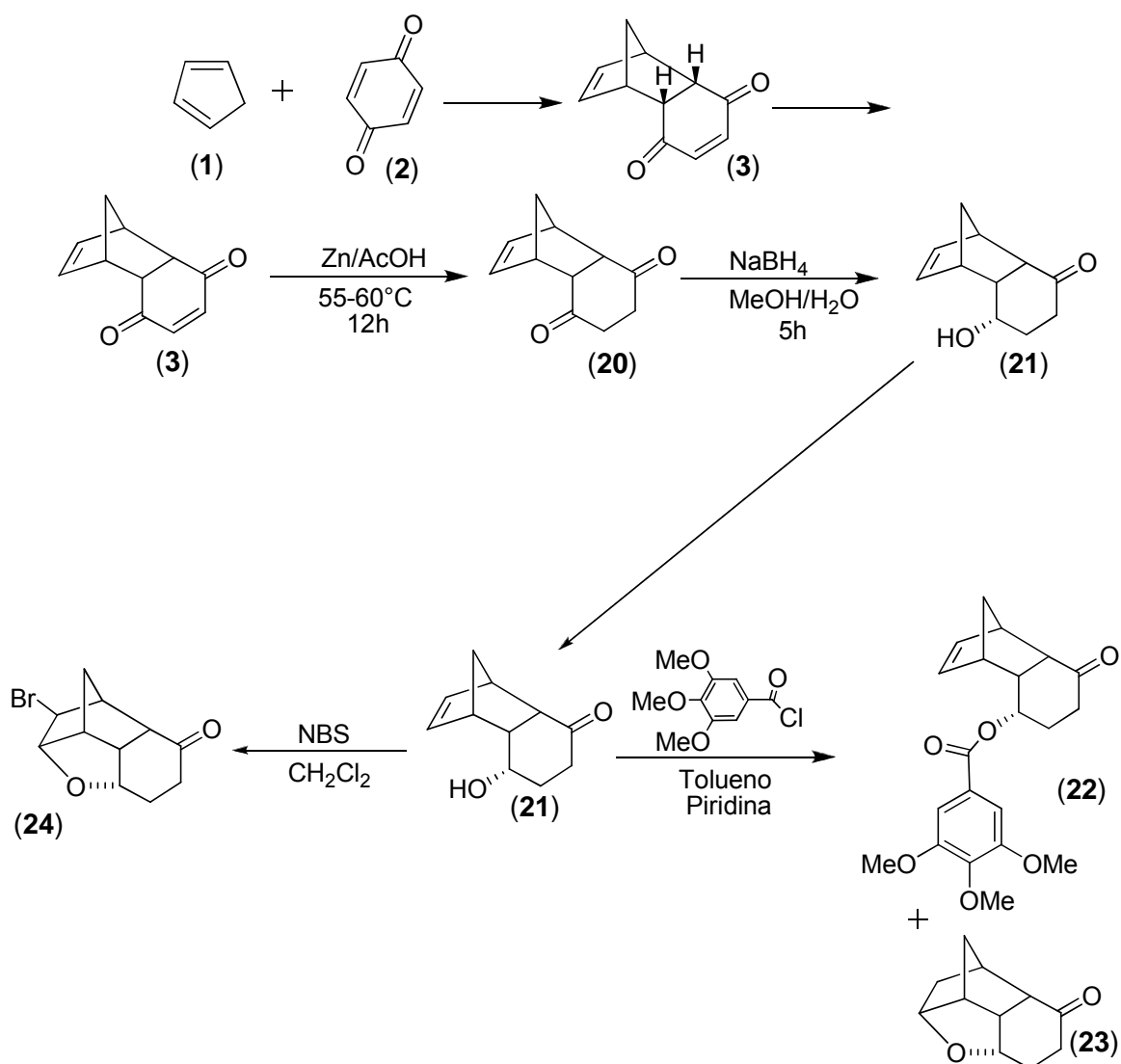
Figura 31 – Compostos Cage-like analisados.

Parte
Experimental

3 – Parte Experimental:

3.1 – Preparação dos Compostos:

Os compostos de estudo foram preparados e seus espectros de RMN 1D e 2D foram obtidos pelo grupo de pesquisa do Professor Dr. Adilson Beatriz da UFMS (Universidade Federal de Mato Grosso do Sul). Os compostos foram preparados de acordo com a rota sintética apresentada no Esquema 2.⁵¹



Esquema 2 – Rota Sintética de preparação dos compostos cage-like.

3.2 – Análise dos espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN):

Os espectros de RMN dos compostos analisados foram obtidos em um Espectrômetro Bruker Avance DPX-300 do Departamento de Química da UFMS (Universidade Federal de Mato Grosso do Sul) (frequência ^1H a 300 MHz e ^{13}C a 75 MHz). A combinação de experimentos 1D RMN ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ e DEPT-135 com experimentos 2D como: COSY, HSQC, HMBC e NOESY permitiu a atribuição da maioria dos sinais e constantes de acoplamento ^1H - ^1H .

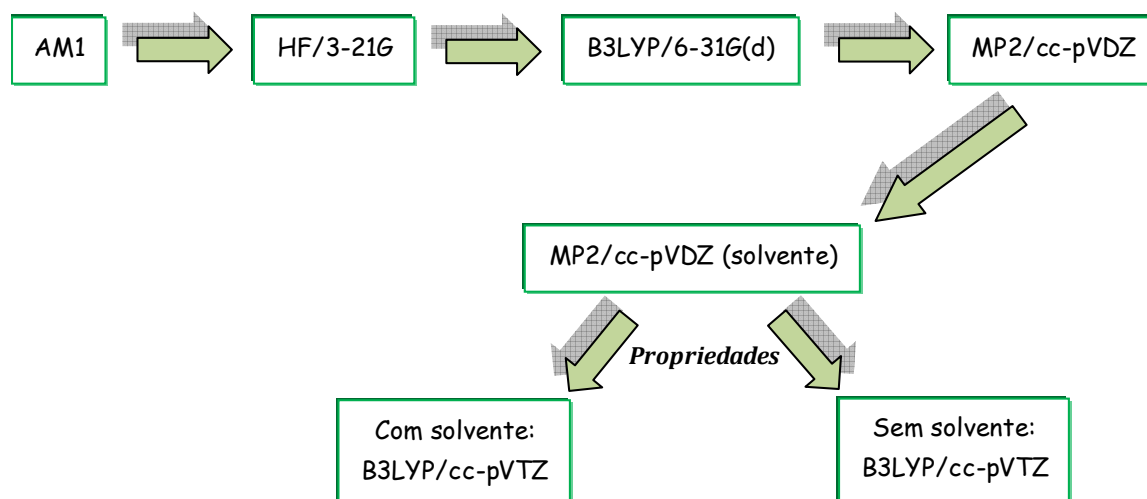
Todos os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C foram obtidos em CDCl_3 e como referência interna foram utilizados os sinais relativos ao hidrogênio do TMS.

Os espectros experimentais de RMN de ^1H e de RMN de ^{13}C foram comparados com uma simulação feita através do programa ACDLABS.⁵² Além disso, por esse mesmo programa, foram visualizados e editados os espectros de RMN 2D COSY, HSQC e HMBC.

3.3 – Cálculos Teóricos de Parâmetros Básicos δ e J :

As atribuições inequívoca dos sinais de RMN dos compostos estudados foram comparadas com os valores obtidos 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 (Corel 2Duo, com 4,0Gb RAM) operando em sistema operacional Windows e Linux. As estruturas dos adutos *endo* e *exo* foram desenhadas no programa GaussView⁵³ e em seguida foi realizada uma busca conformacional. Após a busca conformacional, realizou-se a otimização dos adutos no GAUSSIAN 03⁵⁴ sendo utilizado diferentes níveis de teoria, feita com o modelo GIAO,⁵⁵ partindo de um nível de teoria mais baixo de acordo com a rota a seguir:



Foi utilizado como solvente o clorofórmio. Todos os cálculos de tensores de blindagem de RMN foram feitos com o nível de teoria B3LYP. Os tensores de blindagem foram convertidos em deslocamento químico (δ), considerando-se os valores dos tensores de blindagem de RMN de ^1H e de RMN de ^{13}C calculados para o TMS utilizando a mesma rota de cálculo.

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 spin-spin nuclear total.

Os valores teóricos de deslocamento químico (carbono e hidrogênio) e acoplamento spin-spin foram comparados com os valores experimentais.

As estruturas desenhadas, que se encontram na parte de resultados e discussão, não foram às estruturas otimizadas.

Resultados e Discussão

4 – Resultados e Discussão:

Neste capítulo a numeração dos átomos de carbono e hidrogênio tem como objetivo facilitar a identificação e atribuição durante as discussões, portanto essa numeração não segue nenhum tipo de regra ou norma.

A análise de todos os compostos foi feita pelos espectros de RMN de ^1H , RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, DEPT-135, HMBC, HSQC, COSY e em alguns foi feito NOESY.

A nomenclatura dos compostos foi gerada a partir do programa computacional ChemDraw 11.0.⁵⁶

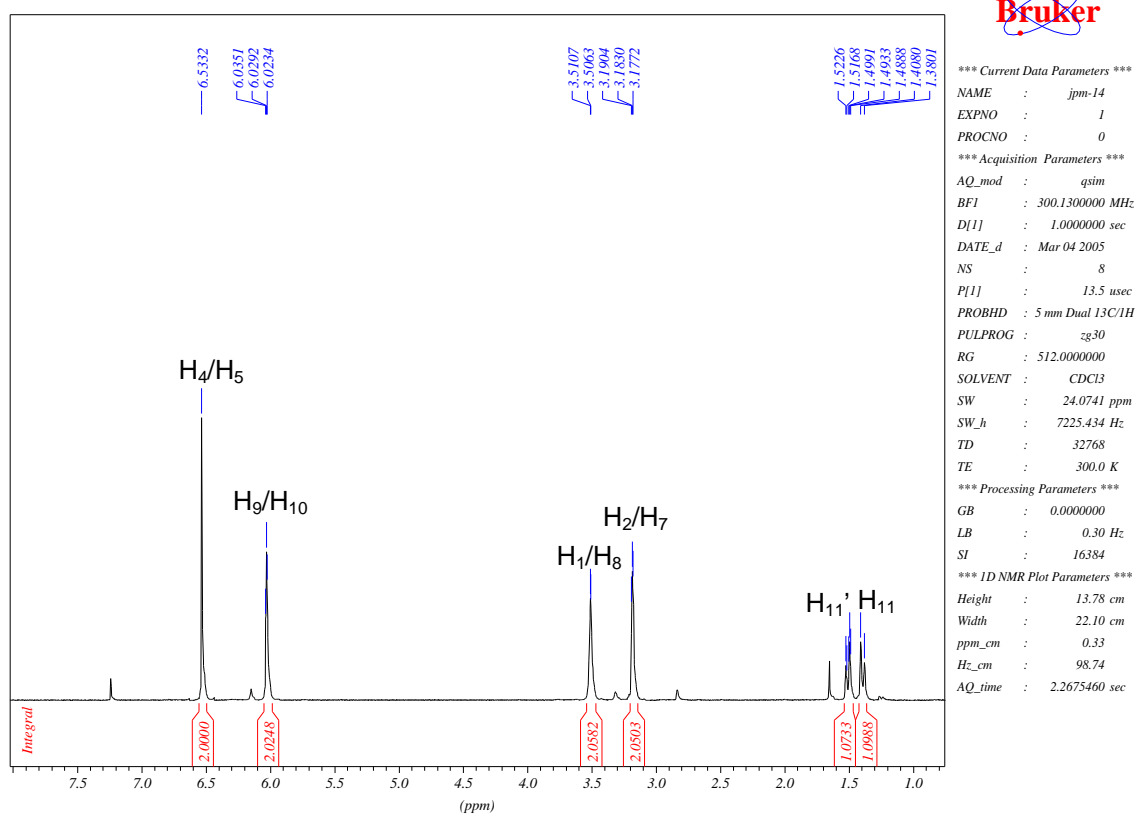
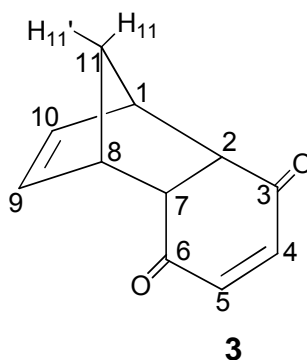
Triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-4,9-dieno-3,6-diona (**3**):

Figura 32 – Espectro de RMN de ¹H do composto **3**.

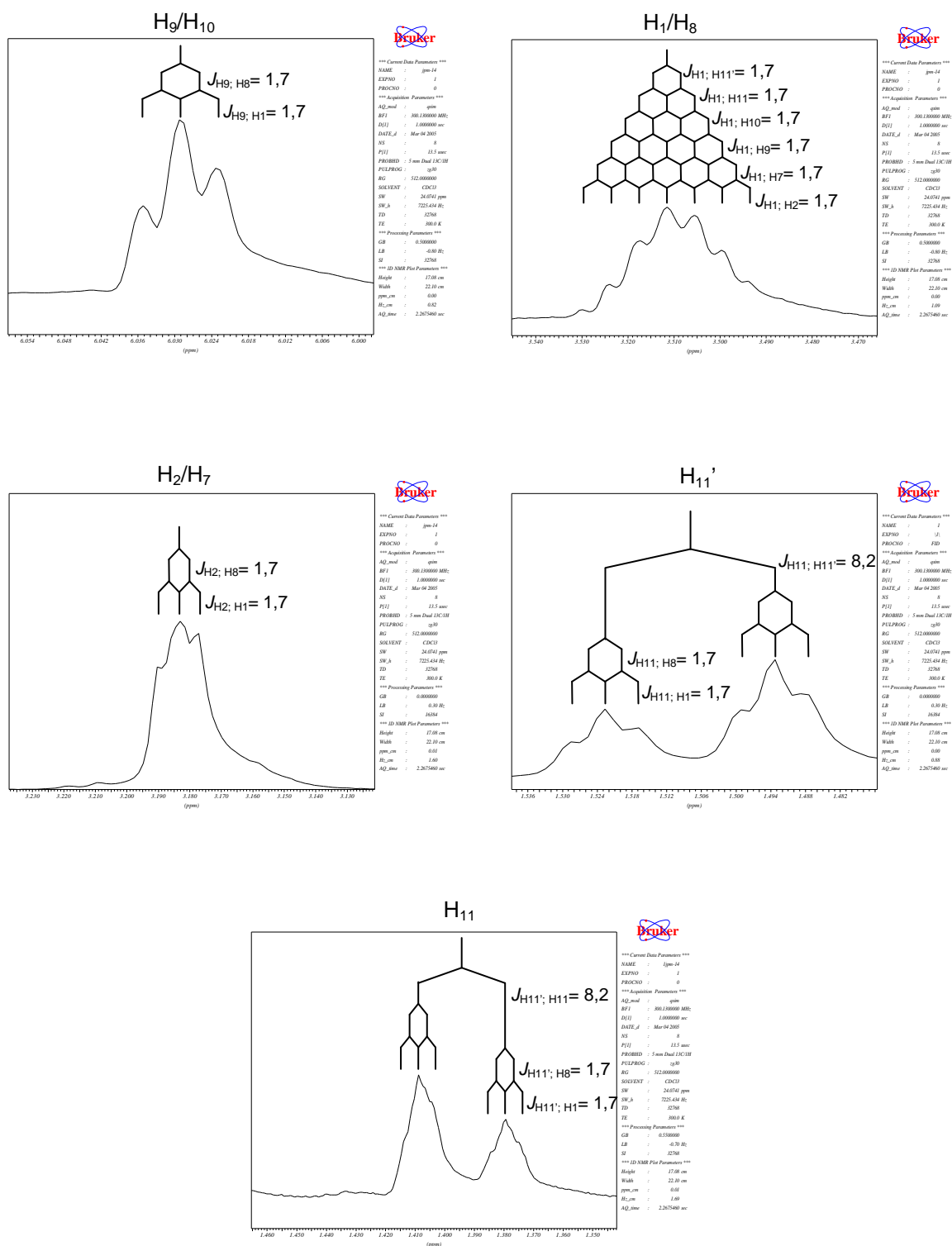


Figura 33 – Espectros de RMN de ¹H ampliado e apodizado do composto 3.

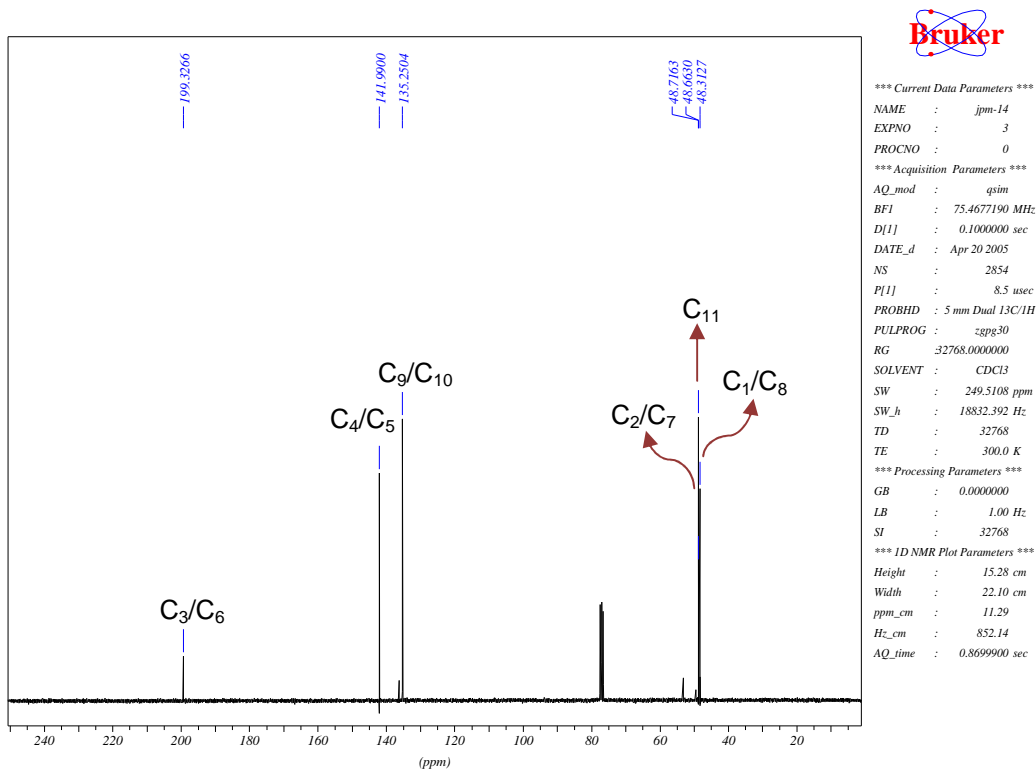


Figura 34 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 3.

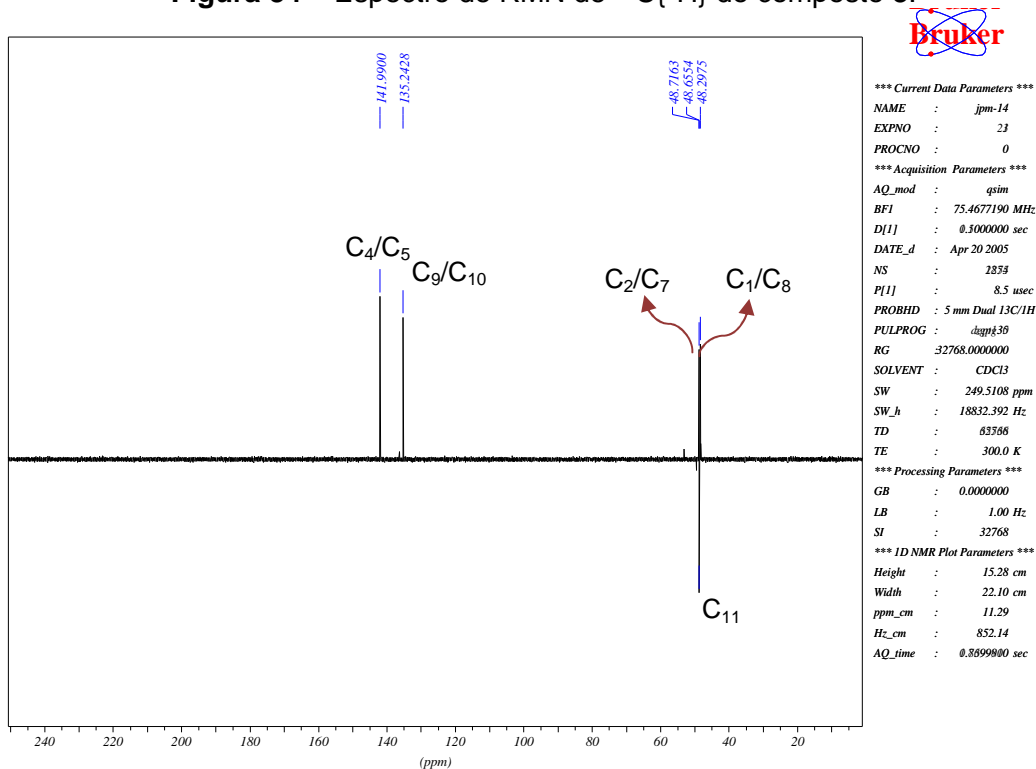


Figura 35 – Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135) do composto 3.

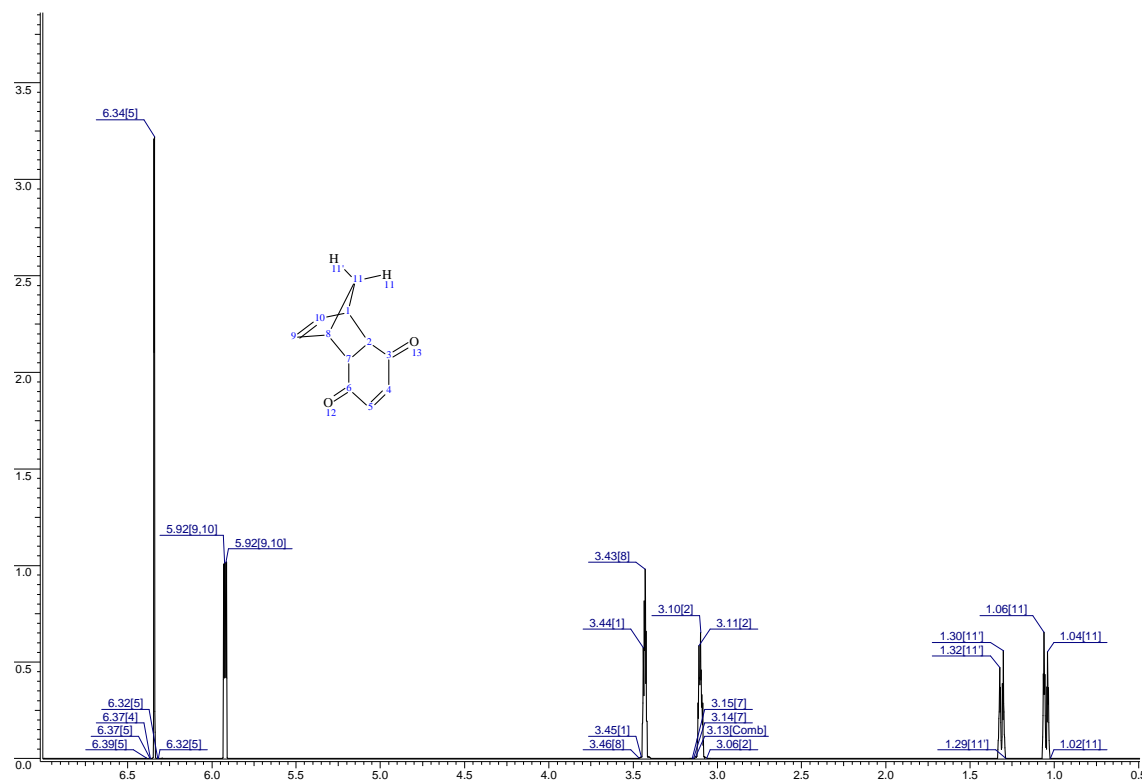


Figura 36 – Espectro simulado de RMN de ^1H do composto 3.

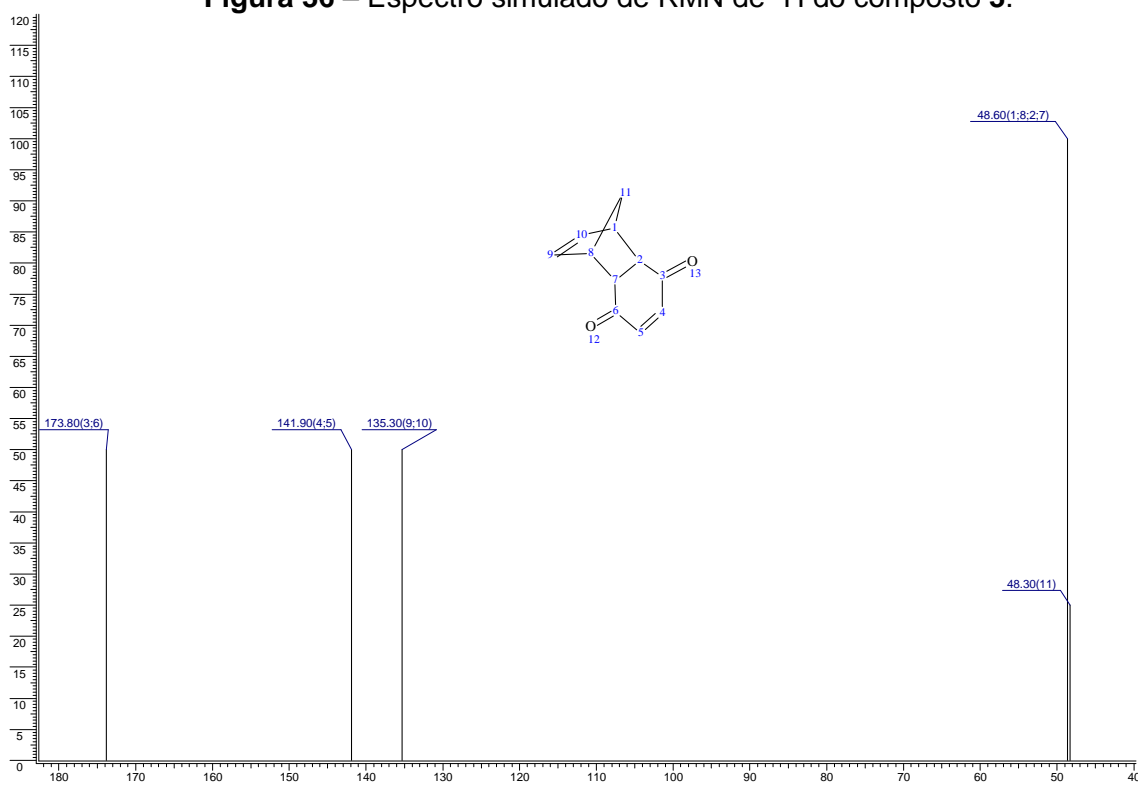


Figura 37 – Espectro simulado de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 3.

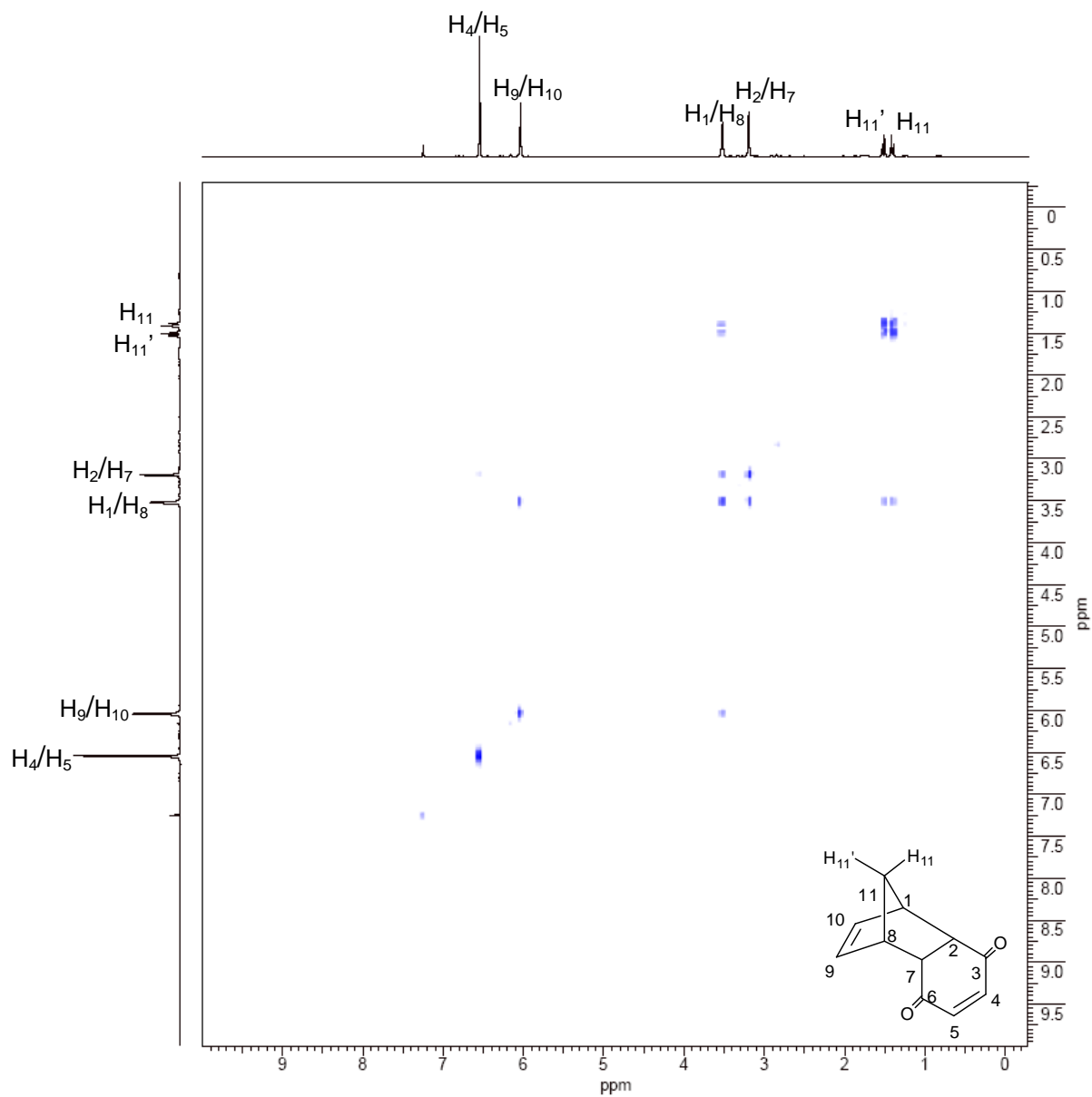


Figura 38 – Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H -COSY) do composto **3**.

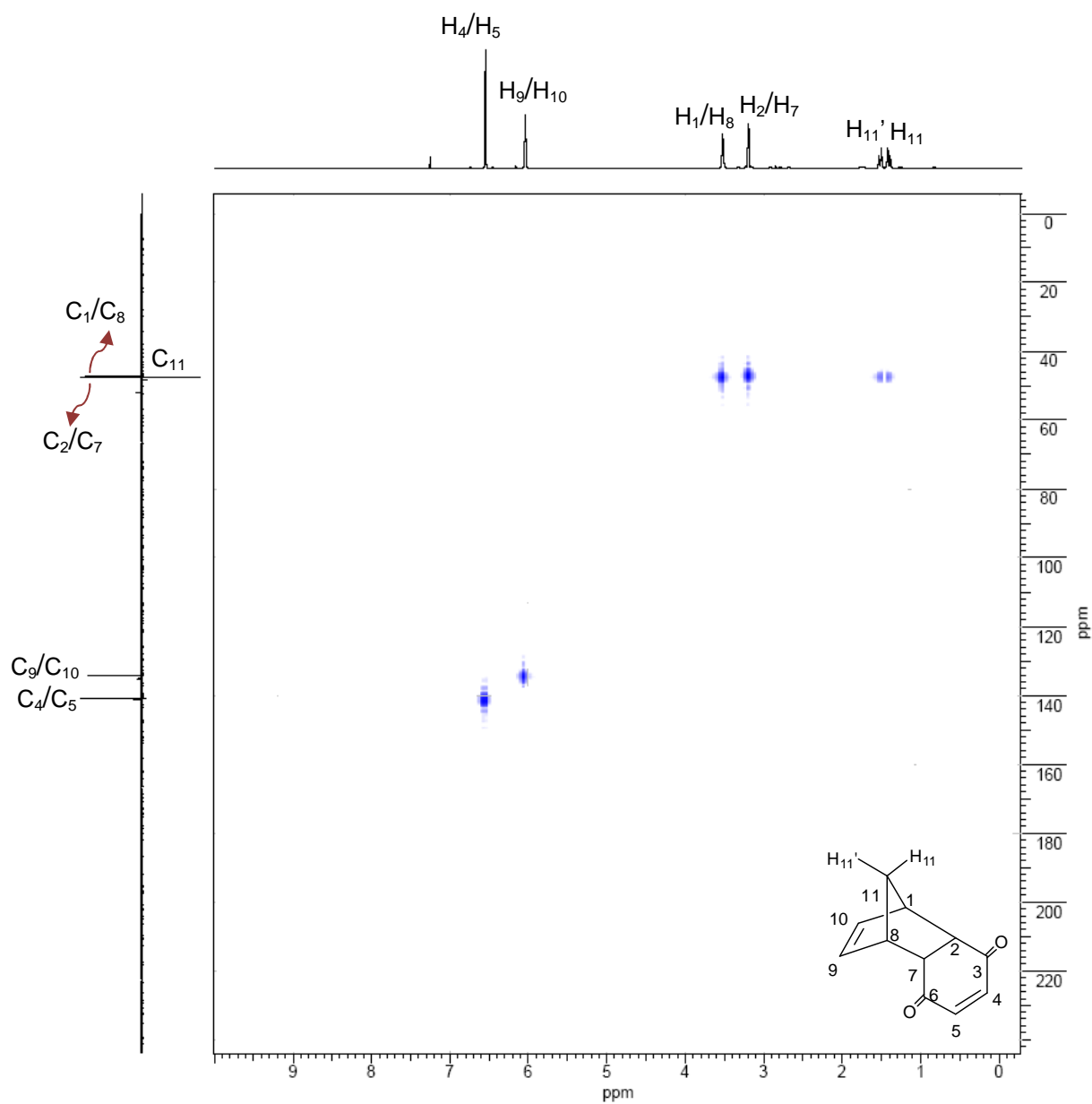


Figura 39 – Espectro de RMN 2D (^1H , DEPT-HSQC) do composto 3.

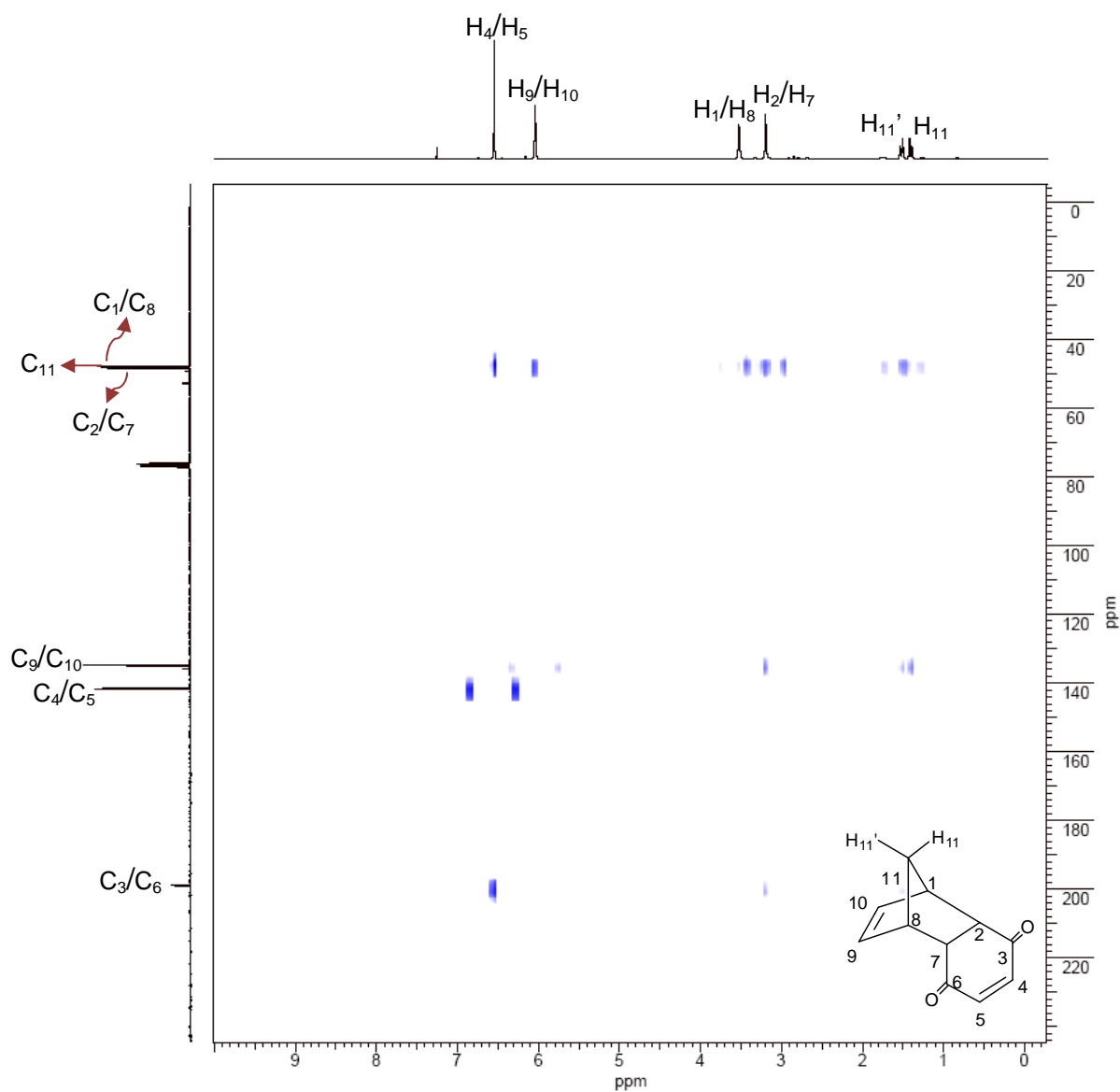


Figura 40 – Espectro de RMN 2D (^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HMBC) do composto 3.

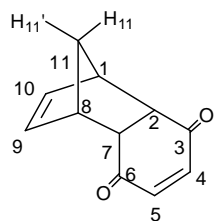


Tabela 1 – Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ (ppm), multiplicidades, constantes de acoplamento, $J_{(\text{H,H})}$ (Hz) e correlações observadas nos espectros 2D (COSY e HMBC) para o composto **3**.

C	δ (^{13}C)	δ (^1H) (integral relativa)	Constantes de acoplamento, (Hz)	Multiplicidade	COSY	HMBC
1 e 8	48,2	3,49 (2H)	1,7	sept	H2 e H7; H9 e H10; H11; H11'	C2 e C7; C11
2 e 7	48,7	3,18 (2H)	1,7	t	H1 e H8	C9 e C10; C3 e C6; C1 e C8
3 e 6	199,3	—	—	—	—	—
4 e 5	141,9	6,52 (2H)	—	s	—	C3 e C6; C2 e C7
9 e 10	135,2	6,01 (2H)	1,7	t	H1 e H8	C2 e C7; C11
11	48,6	$\text{H}_{11} - 1,39$ (1H)	8,2 e 1,7	dt	H_{11}' ; H1 e H8	C9 e C10
		$\text{H}_{11}' - 1,48$ (1H)	8,2 e 1,7	dt	H11; H1 e H8	C9 e C10; C1 e C8

Todas as atribuições estão de acordo com os espectros de COSY, HSQC e HMBC.

Pelos espectros de RMN de ^1H (Figura 32 – pg.: 40) e RMN de ^{13}C (Figura 34 – pg.: 42) observa-se uma simetria para o composto **3**, devido ao número de sinais gerados e suas integrais.

As atribuições feitas em δ 6,52 ppm (H_4 e H_5) e δ 6,01 ppm (H_9 e H_{10}) são relativas a hidrogênios de olefina. A diferença observada entre os sinais das olefinas deve-se a presença da carbonila, um grupo retirador de elétrons que diminui a densidade eletrônica em volta do núcleo de hidrogênio, deslocando a absorção de H_4 e H_5 para frequências maiores.

As atribuições dos sinais H_{11} em δ 1,39 ppm e H_{11}' em δ 1,48 deve-se ao posicionamento de H_{11}' em um cone de desblindagem da olefina H_9/H_{10} . O assinalamento desses sinais foi confirmado no espectro simulado de RMN de ^1H .

Pelo espectro de COSY (Figura 38 – pg.: 44) foi possível fazer a distinção entre os sinais dos hidrogênios H_1/H_8 e H_2/H_7 . Pela ampliação desse espectro (Figura 41) nota-se que H_1/H_8 acopla com H_9/H_{10} , H_{11} , H_{11}' e que H_2/H_7 acopla com H_1/H_8 .

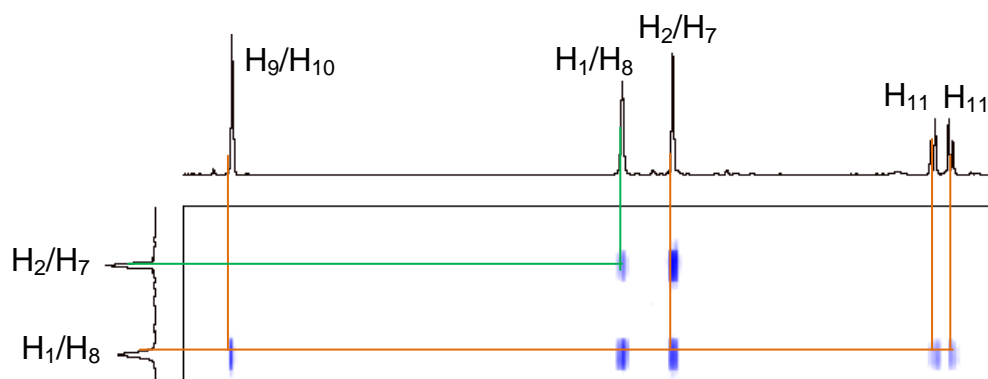


Figura 41 – Ampliação do espectro RMN 2D (^1H , ^1H -COSY) do composto **3**.

No espectro de RMN de ^1H do composto **3** foi possível atribuir todas as constantes de acoplamento.

Todas as atribuições feitas de deslocamento químico de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C estão de acordo com os dados gerados nos espectros simulados.

Os valores experimentais de deslocamento químico RMN de ^{13}C do composto **3** foram confrontados com os resultados teóricos para os adutos *endo* e *exo* obtidos através dos cálculos sem efeito solvente (Tabela 2) e com efeito solvente (Tabela 3).

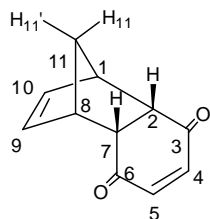
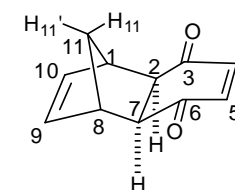
**endo****exo**

Tabela 2 – Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm) teórico e experimental para o composto **3** sem efeito do solvente (clorofórmio).

Carbono	Teórico $\delta^{13}\text{C}$ (ppm) sem efeito do solvente				
	Exp.	Aduto <i>endo</i>	$\Delta\delta^*$	Aduto <i>exo</i>	$\Delta\delta^*$
1 e 8	48,2	56,5	8,3	56,9	8,7
2 e 7	48,7	53,3	4,6	53,1	4,4
3 e 6	199,3	208,8	9,5	209,1	9,8
4 e 5	141,9	148,6	6,7	148,0	6,1
9 e 10	135,2	145,9	10,7	149,0	13,8
11	48,6	53,7	5,1	47,6	1,0
SD**			2,31		3,96
MD***			7,70		7,87

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

** SD = Desvio padrão

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

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

Carbono	Teórico $\delta^{13}\text{C}$ (ppm) com efeito do solvente				
	Exp.	Aduto <i>endo</i>	$\Delta\delta^*$	Aduto <i>exo</i>	$\Delta\delta^*$
1 e 8	48,2	56,9	8,7	57,2	9,0
2 e 7	48,7	54,3	5,6	54,1	5,4
3 e 6	199,3	213,3	14,0	213,3	14,0
4 e 5	141,9	150,7	8,8	150,1	8,2
9 e 10	135,2	146,6	11,4	149,8	14,6
11	48,6	54,1	5,5	48,2	0,4
SD**			3,09		4,61
MD***			9,31		9,34

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

** SD = Desvio padrão

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

A partir dos dados gerados nas Tabelas 2 e 3 (pg.:49 e 50) foi realizado um trabalho estatístico obtendo-se o desvio médio (MD), desvio padrão (SD), gráficos e o coeficiente de correlação linear (R) (Figuras 42 e 43).

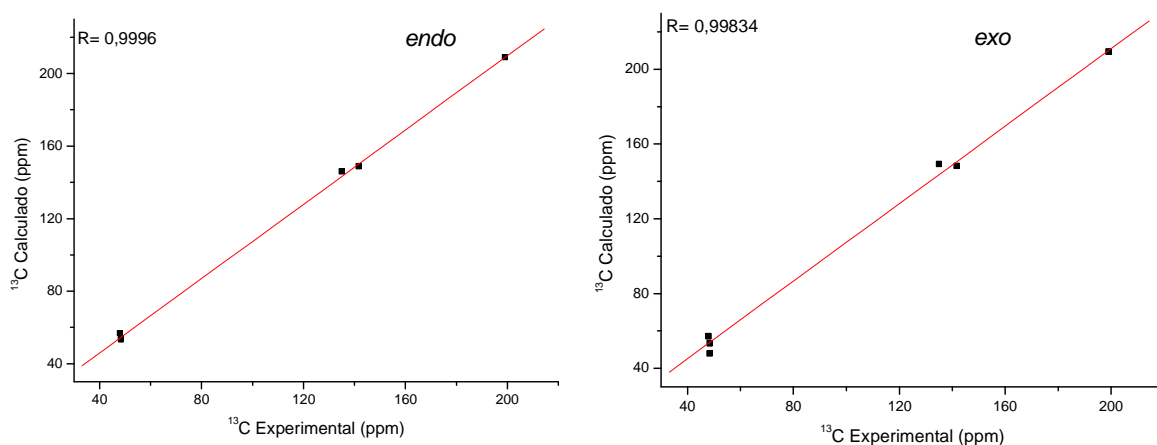


Figura 42 – Gráficos do deslocamento químico de RMN de ^{13}C para composto **3** *endo* e *exo* sem efeito do solvente (clorofórmio).

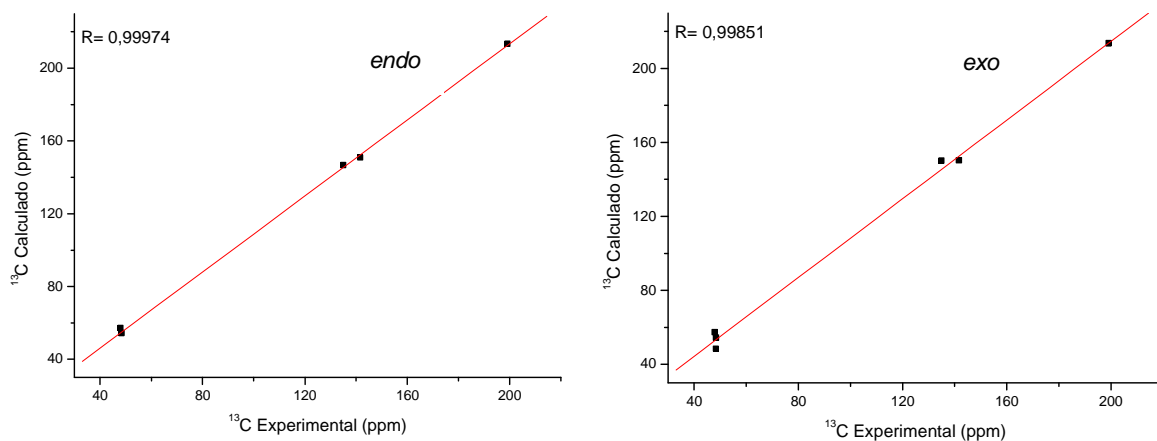


Figura 43 – Gráficos do deslocamento químico de RMN de ^{13}C para composto **3** *endo* e *exo* com efeito do solvente (clorofórmio)

As comparações entre os cálculos com e sem o efeito do solvente foram feitas com base nos valores de desvio médio (MD) e desvio padrão (SD) para todos os adutos deste trabalho.

Pelas Tabelas 2 e 3 (pg.:49 e 50), pode-se observar que os melhores valores são obtidos desconsiderando o efeito solvente. A partir dessa observação os valores sem o efeito foram tomados como referência.

Verifica-se que o desvio padrão para o aduto *endo* (SD=2,31) é bem melhor que do aduto *exo* (SD=3,96). Pelos gráficos, o coeficiente de correlação linear também apresenta melhores valores para o aduto *endo* (R=0,9996) frente ao aduto *exo* (R=0,9983).

O aduto *endo*, sem efeito solvente, apresentou melhores resultados, e o modelo empregado (B3LYP/cc-pVTZ) descreveu bem os valores de deslocamento químico de RMN de ^{13}C .

Através dos dados gerados pelos cálculos computacionais de deslocamento químico de RMN de ^{13}C foi possível fazer algumas confirmações de atribuições entre elas estão os carbonos C_4 (δ 141,9) e C_9 (δ 135,2).

Além dos valores de RMN de ^{13}C , também foram confrontados os valores experimentais de deslocamento químico RMN de ^1H com os resultados teóricos para os adutos *endo* e *exo* obtidos através dos cálculos computacionais sem efeito solvente (Tabela 4) e com efeito solvente (Tabela 5).

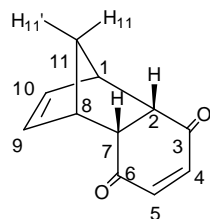
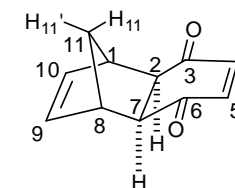
*endo*

Tabela 4 – Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) teórico e experimental para o composto **3** sem efeito do solvente (clorofórmio).

*exo*

Hidrogênio	Teórico δ ^1H (ppm) sem efeito do solvente				
	Exp.	Aduto <i>endo</i>	$\Delta\delta^*$	Aduto <i>exo</i>	$\Delta\delta^*$
1 e 8	3,49	3,55	0,06	3,15	0,34
2 e 7	3,18	3,13	0,05	2,36	0,82
3 e 6					
4 e 5	6,52	6,56	0,04	6,77	0,25
9 e 10	6,01	6,36	0,35	6,69	0,68
11	$\text{H}_{11} - 1,39$	1,33	0,06	1,30	0,09
	$\text{H}_{11}' - 1,48$	1,48	0,00	1,42	0,06
SD**			0,13		0,29
MD***			0,11		0,43

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

** SD = Desvio padrão

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

Tabela 5 – Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) teórico e experimental para o composto **3** com efeito do solvente (clorofórmio).

Hidrogênio	Teórico δ ^1H (ppm) com efeito do solvente				
	Exp.	Aduto <i>endo</i>	$\Delta\delta^*$	Aduto <i>exo</i>	$\Delta\delta^*$
1 e 8	3,49	3,66	0,17	3,22	0,27
2 e 7	3,18	3,40	0,22	2,60	0,58
3 e 6					
4 e 5	6,52	6,87	0,35	7,08	0,56
9 e 10	6,01	6,53	0,52	6,88	0,87
11	H ₁₁ – 1,39	1,44	0,05	1,33	0,06
	H ₁₁ ' – 1,48	1,48	0,00	1,44	0,04
SD**			0,18		0,30
MD***			0,26		0,47

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

** SD = Desvio padrão

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

A partir dos dados das Tabelas 4 e 5 (pg.:53 e 54) foram gerados gráficos (Figuras 44 e 45) correlacionando os valores experimentais e teóricos.

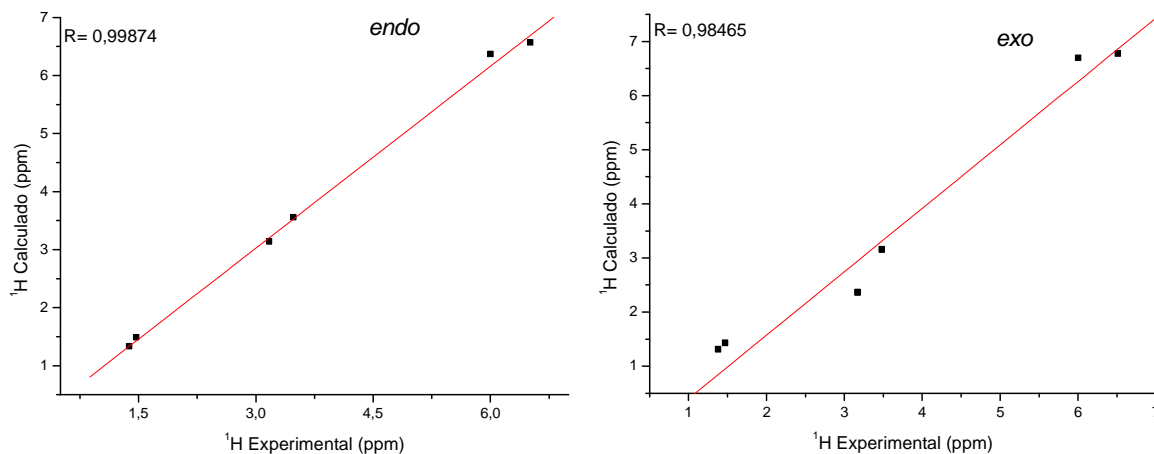


Figura 44 – Gráficos do deslocamento químico de RMN de ^1H para composto **3** *endo* e *exo* sem efeito do solvente (clorofórmio).

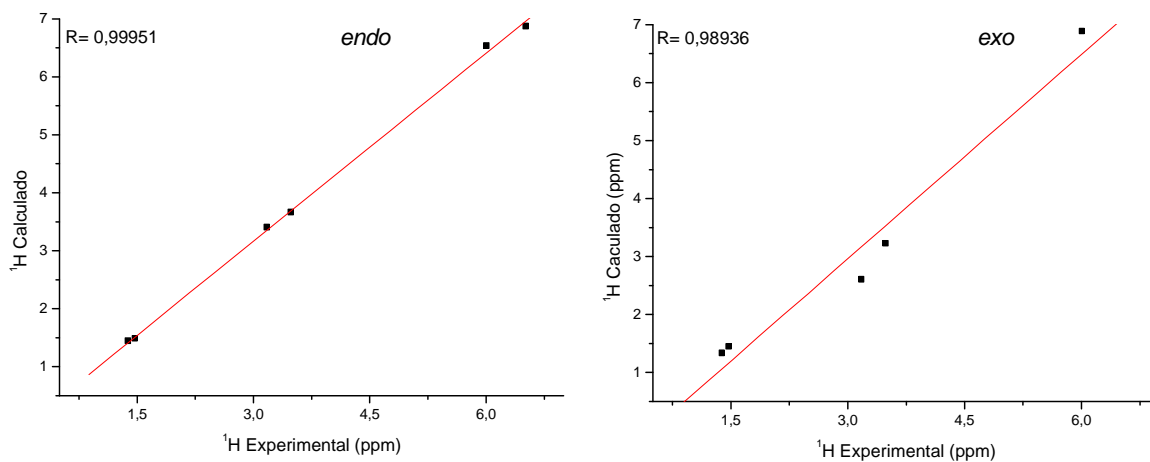


Figura 45 – Gráficos do deslocamento químico de RMN de ^1H para composto **3** *endo* e *exo* com efeito do solvente (clorofórmio)

Para o deslocamento químico de RMN de ^1H os melhores valores foram obtidos sem o efeito do solvente.

Através dos valores da Tabela 4 (pg.: 53), desconsiderando o efeito solvente, o desvio médio para o aduto *exo* (MD=0,43) é quase quatro vezes maior que o desvio para o aduto *endo* (MD=0,11). O desvio padrão para o aduto *exo* (SD=0,29) é mais que o dobro do desvio para o aduto *endo* (SD=0,13). O coeficiente de correlação linear também apresenta melhores valores para o aduto *endo* (R=0,9987) frente ao aduto *exo* (R=0,9847).

A análise dos dados indica um melhor resultado para o aduto *endo* sem efeito solvente e o modelo B3LYP/cc-pVTZ apresentou bons resultados para o deslocamento químico de RMN de ^1H .

Por meio dos cálculos computacionais todos os assinalamentos do espectro de RMN de ^1H foram confirmados, entre eles estão os hidrogênios da ponte H_{11} (δ 1,39) e H_{11}' (δ 1,48).

Os valores experimentais das constantes de acoplamento também foram confrontados com os valores teóricos J_{HH} , de acordo com as Tabelas 6 e 7 a seguir.

Tabela 6 – Valores teóricos J_{HH} (GIAO, contato de Fermi) dos adutos *endo* e *exo* teórico e experimental (Hz) para o composto **3**.

Acoplamento	Exp. J_{HH}	Teor. J_{HH}			
		Aduto <i>endo</i>	ΔJ^*	Aduto <i>exo</i>	ΔJ^*
$J_{1/9}$	1,7	0,6	1,1	0,6	1,1
$J_{1/2}$	1,7	4,0	2,3	0,8	0,9
$J_{1/11}$	1,7	1,3	0,4	1,4	0,3
$J_{1/11'}$	1,7	1,6	0,1	1,4	0,3
$J_{11/11'}$	8,4	6,7	1,7	7,5	0,9
SD**			0,91		0,37
MD***			1,12		0,70

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

** SD= Desvio padrão

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

Tabela 7 – Valores teóricos J_{HH} (GIAO, acoplamento spin-spin nuclear total) dos adutos *endo* e *exo* teórico e experimental (Hz) para o composto **3**

Acoplamento	Exp. J_{HH}	Teor. J_{HH}			
		Aduto <i>endo</i>	ΔJ^*	Aduto <i>exo</i>	ΔJ^*
$J_{1/9}$	1,7	3,0	1,3	0,3	1,4
$J_{1/2}$	1,7	4,3	2,6	0,8	0,9
$J_{1/11}$	1,7	1,3	0,4	1,5	0,2
$J_{1/11'}$	1,7	1,6	0,1	1,4	0,3
$J_{11/11'}$	8,4	6,3	2,1	7,1	1,3
SD**			1,07		0,55
MD***			1,30		0,82

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

** SD= Desvio padrão

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

Para melhor visualização e interpretação dos resultados, foram plotados gráficos (Figura 46 e 47) correlacionando os valores experimentais e teóricos de J_{HH} para os adutos *endo* e *exo*.

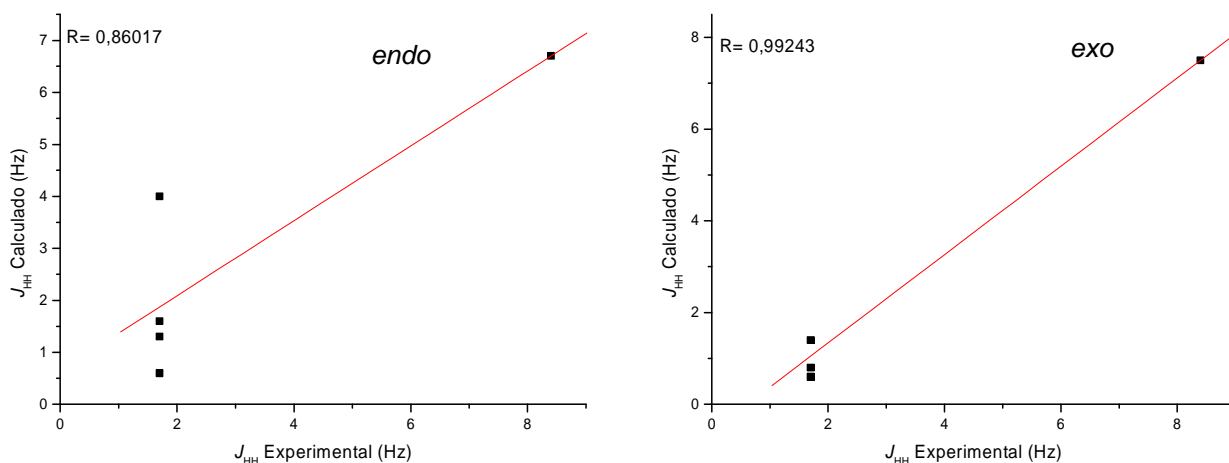


Figura 46 – Gráficos das constantes de acoplamento (J_{HH}) (GIAO, contato de Fermi) do composto **3** *endo* e *exo*.

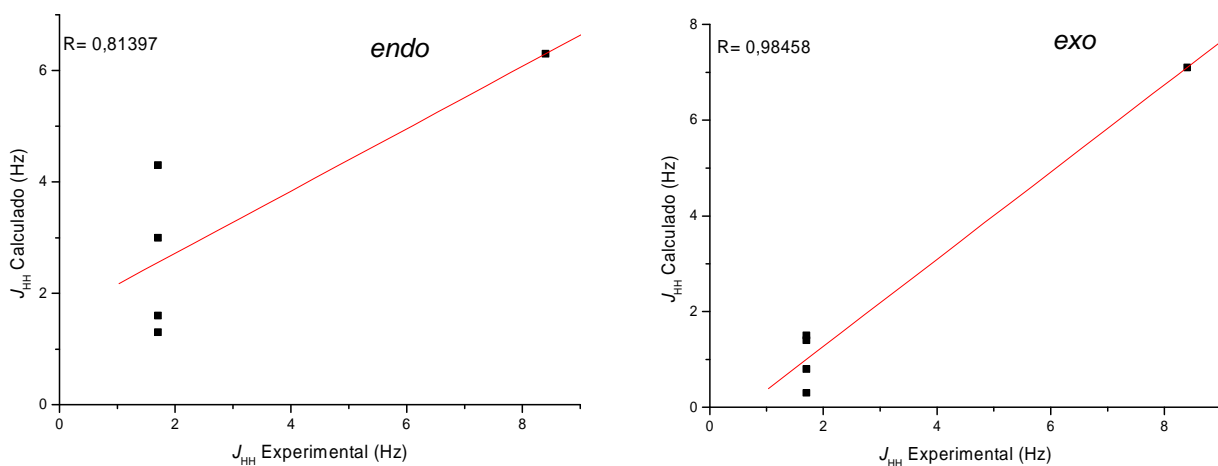


Figura 47 – Gráficos das constantes de acoplamento (J_{HH}) (GIAO, acoplamento spin-spin nuclear total) do composto **3** *endo* e *exo*.

A análise das Tabelas e Gráficos mostra que o modelo aplicado B3LYP/cc-pVTZ não foi satisfatório nos cálculos das constantes de acoplamento (J), sendo mais viável o emprego de modelos específicos para os cálculos de acoplamento spin-spin, como por exemplo, a base EPR-III,⁵⁷ tornando o custo computacional mais elevado.

Pelos gráficos a seguir pode-se observar a correlação entre os valores teórico e experimental para deslocamento químico de RMN de ^{13}C e RMN de ^1H , do aduto *endo*, desconsiderando o efeito solvente.

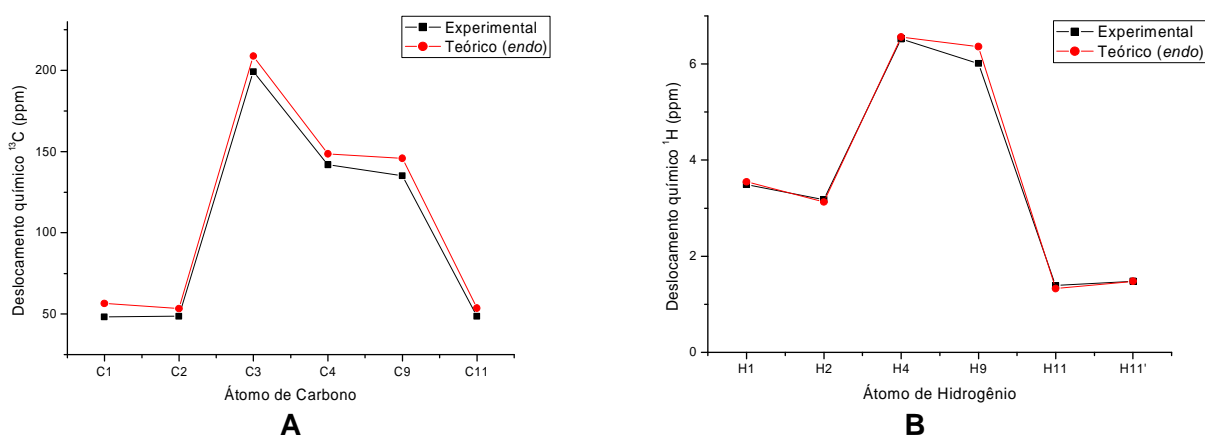


Figura 48 – Gráficos de correlação do deslocamento químico de RMN de ^{13}C (A) e de RMN de ^1H (B) experimental e teórico para composto **3** *endo* sem efeito do solvente (clorofórmio).

Pelos gráficos de correlação do deslocamento químico de RMN de ^{13}C (A) e RMN de ^1H (B) observa-se um mesmo padrão de comportamento funcional entre os valores experimental e teórico.

Com base em todas as análises, é possível concluir que o composto **3** em estudo é o aduto *endo*.

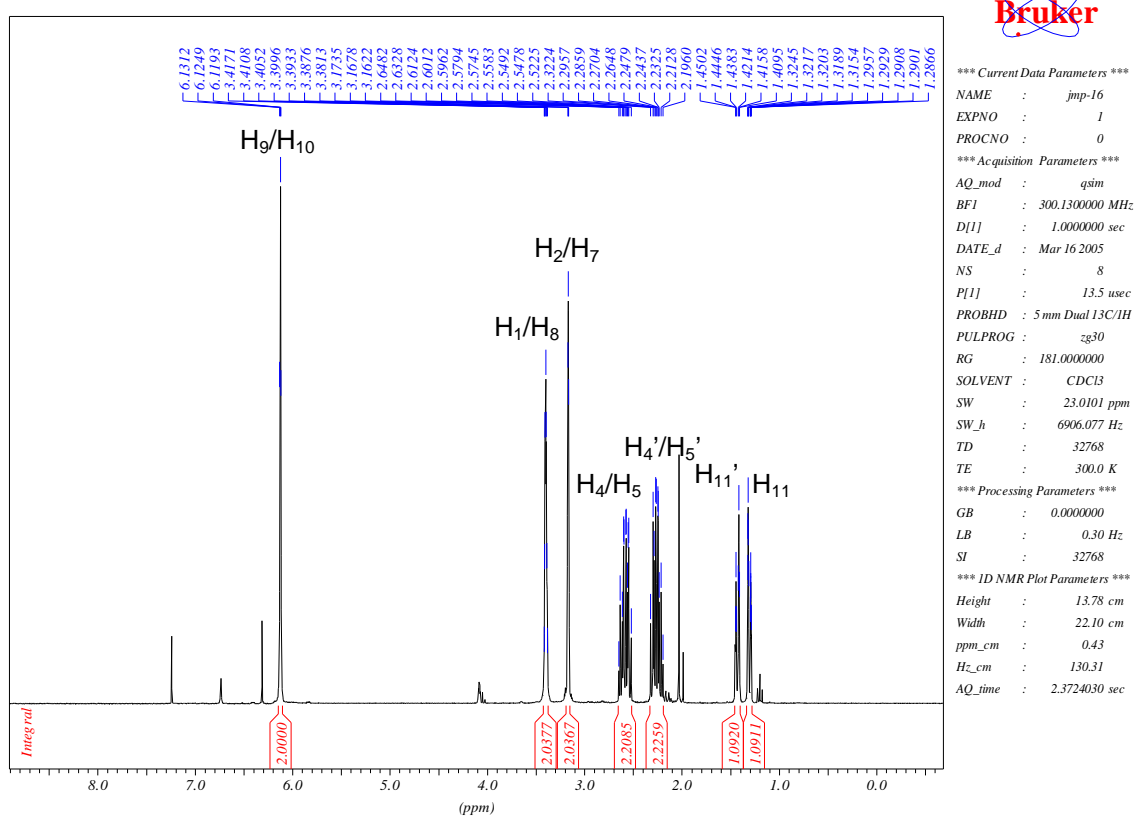
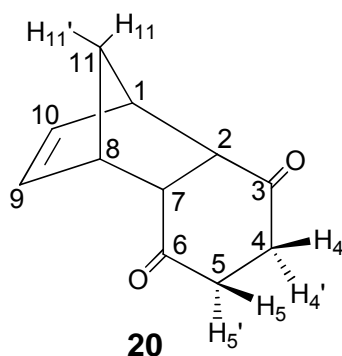
Triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-9-eno-3,6-diona (20):

Figura 49 – Espectro de RMN de ¹H do composto 20.

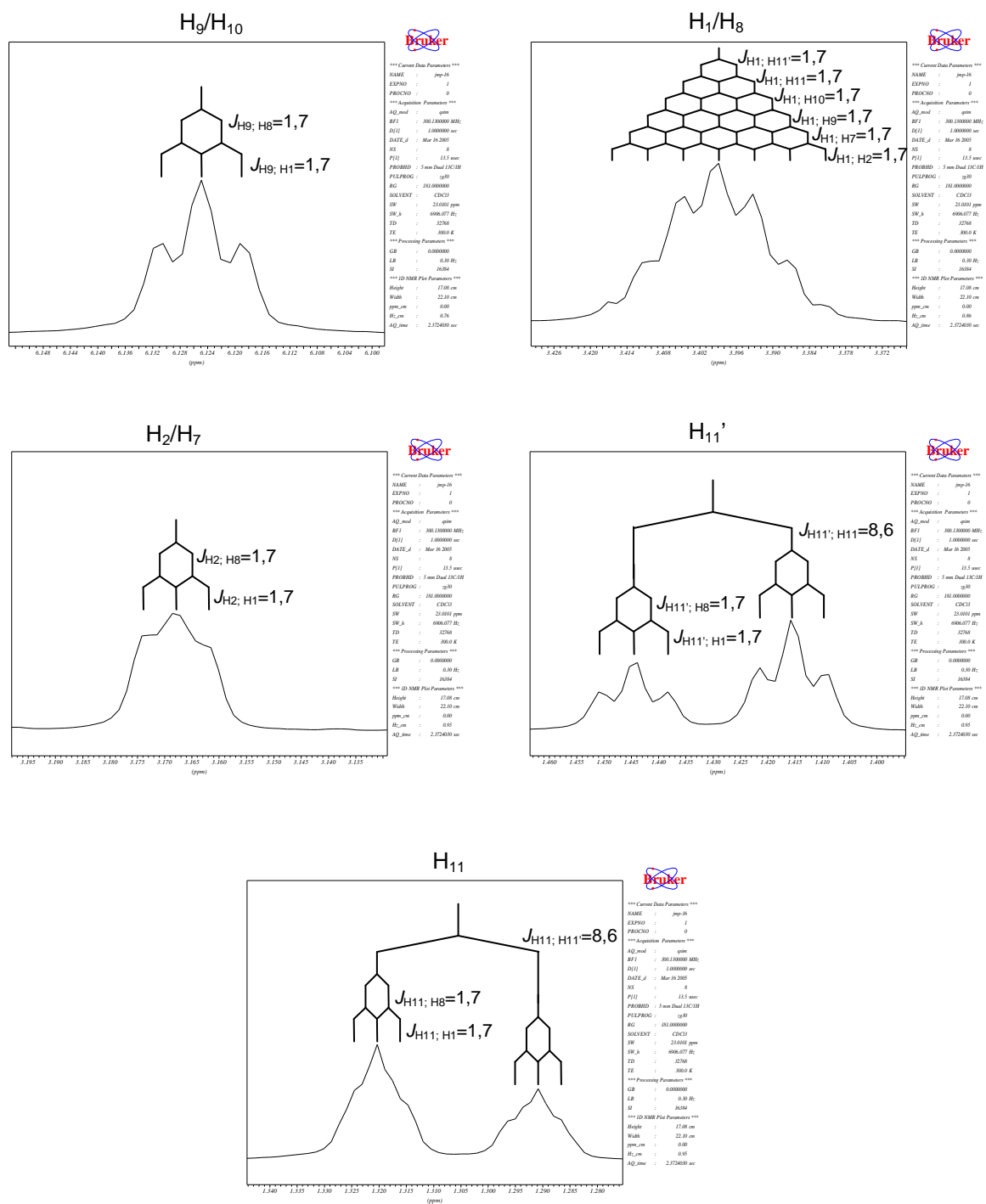


Figura 50 – Espectro de RMN de ¹H ampliado e apodado do composto 20.

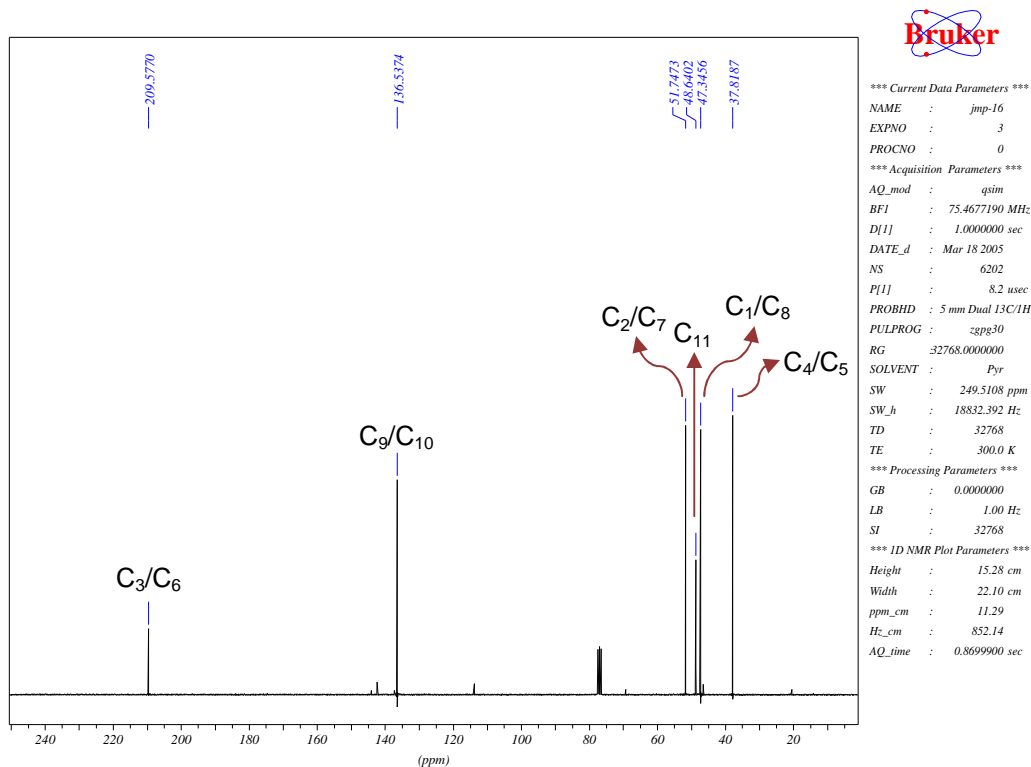


Figura 51 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 20.

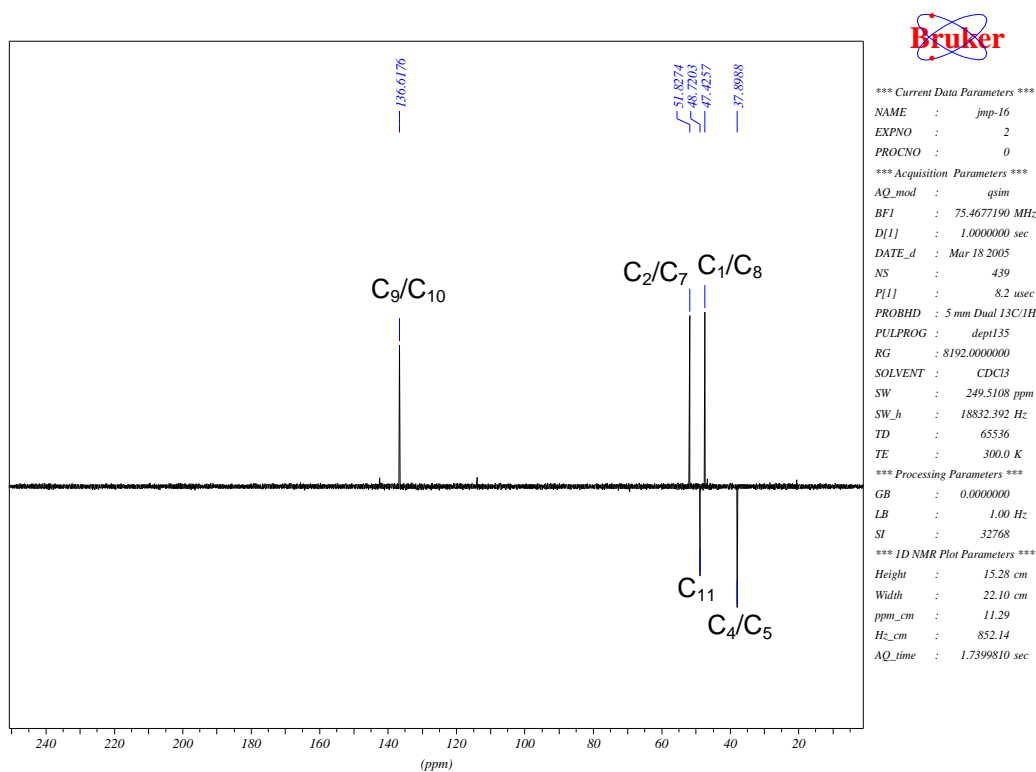


Figura 52 – Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135) do composto 20.

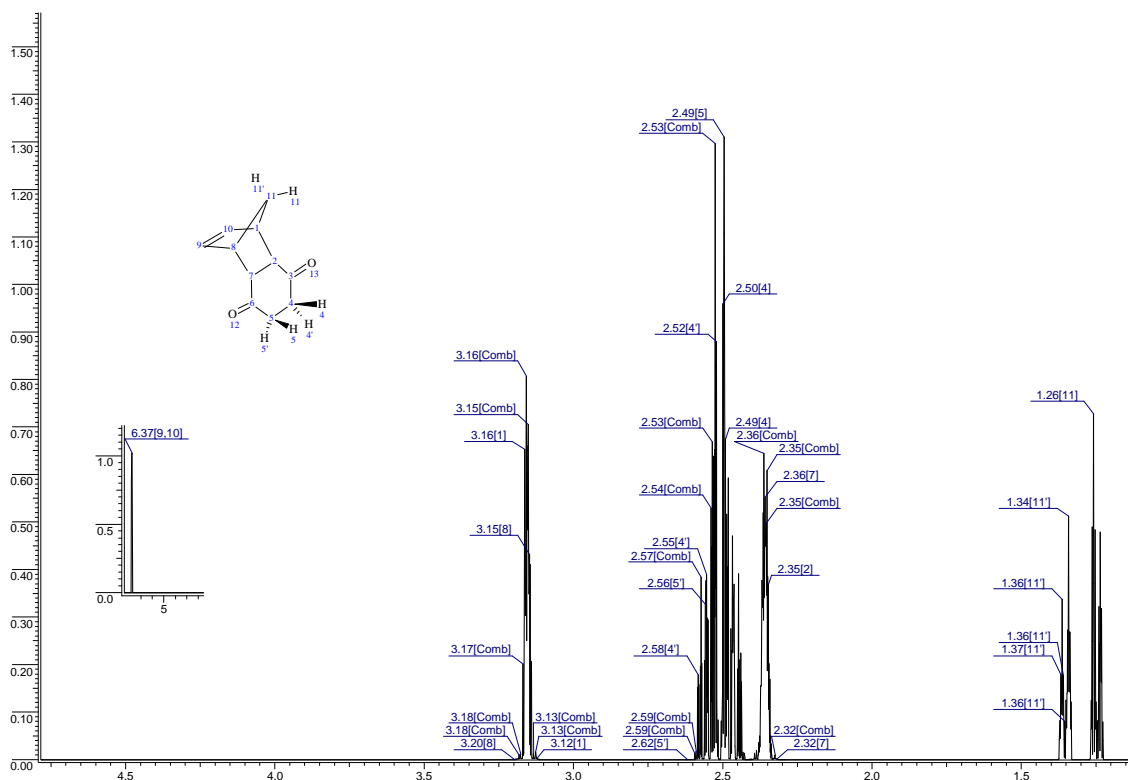


Figura 53 – Espectro simulado de RMN de ^1H do composto 20.

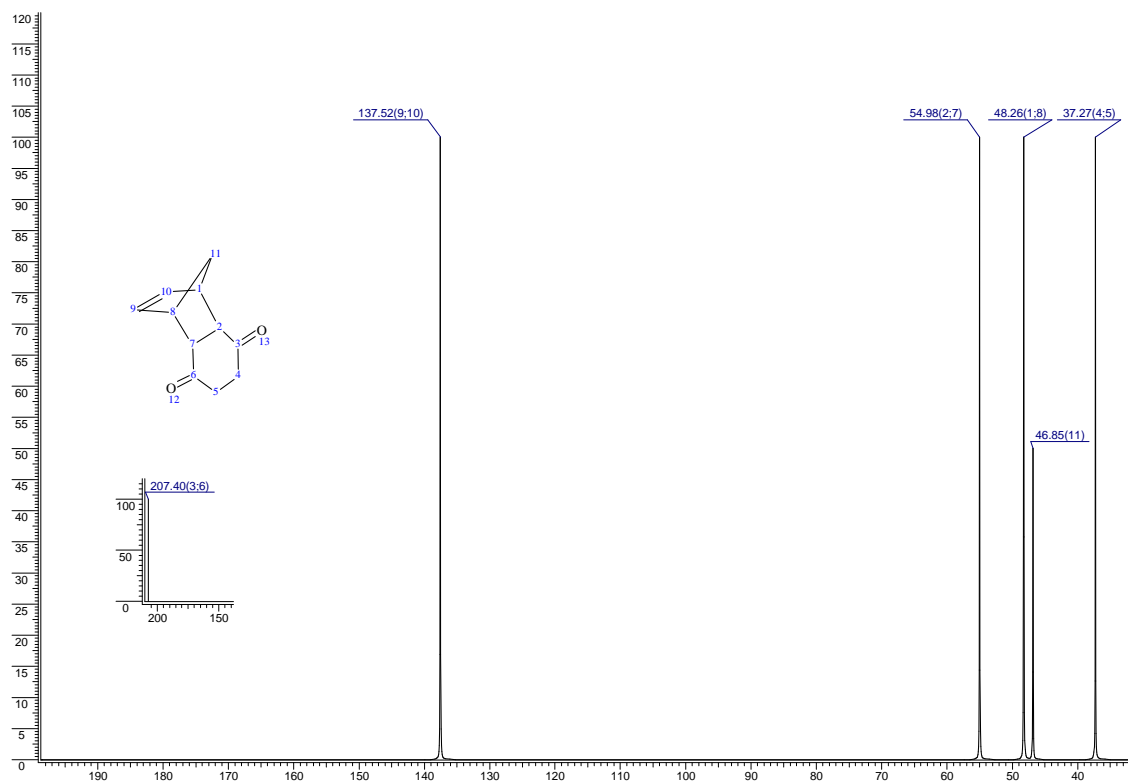


Figura 54 – Espectro simulado de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 20.

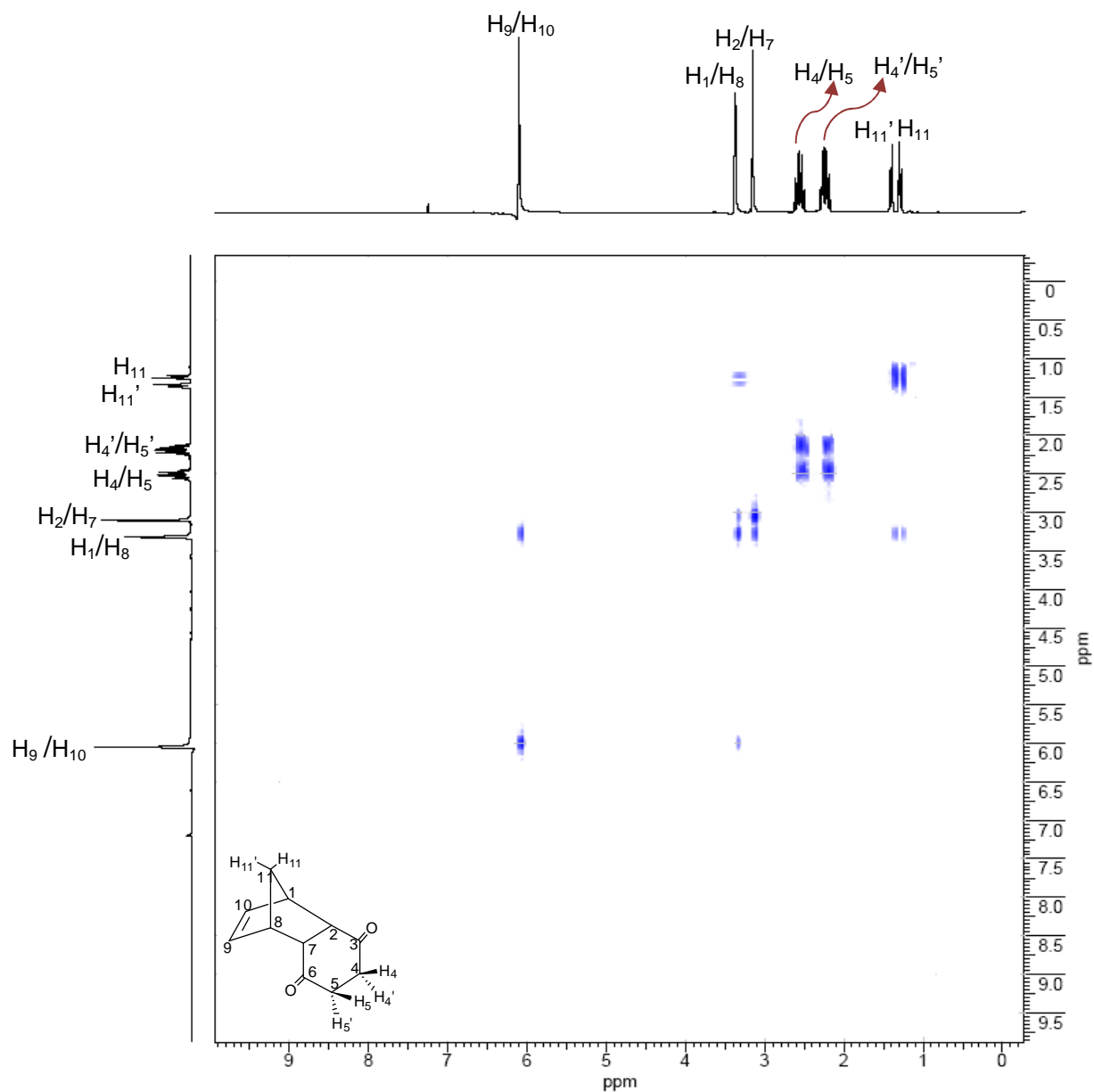


Figura 55 – Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H -COSY) do composto **20**.

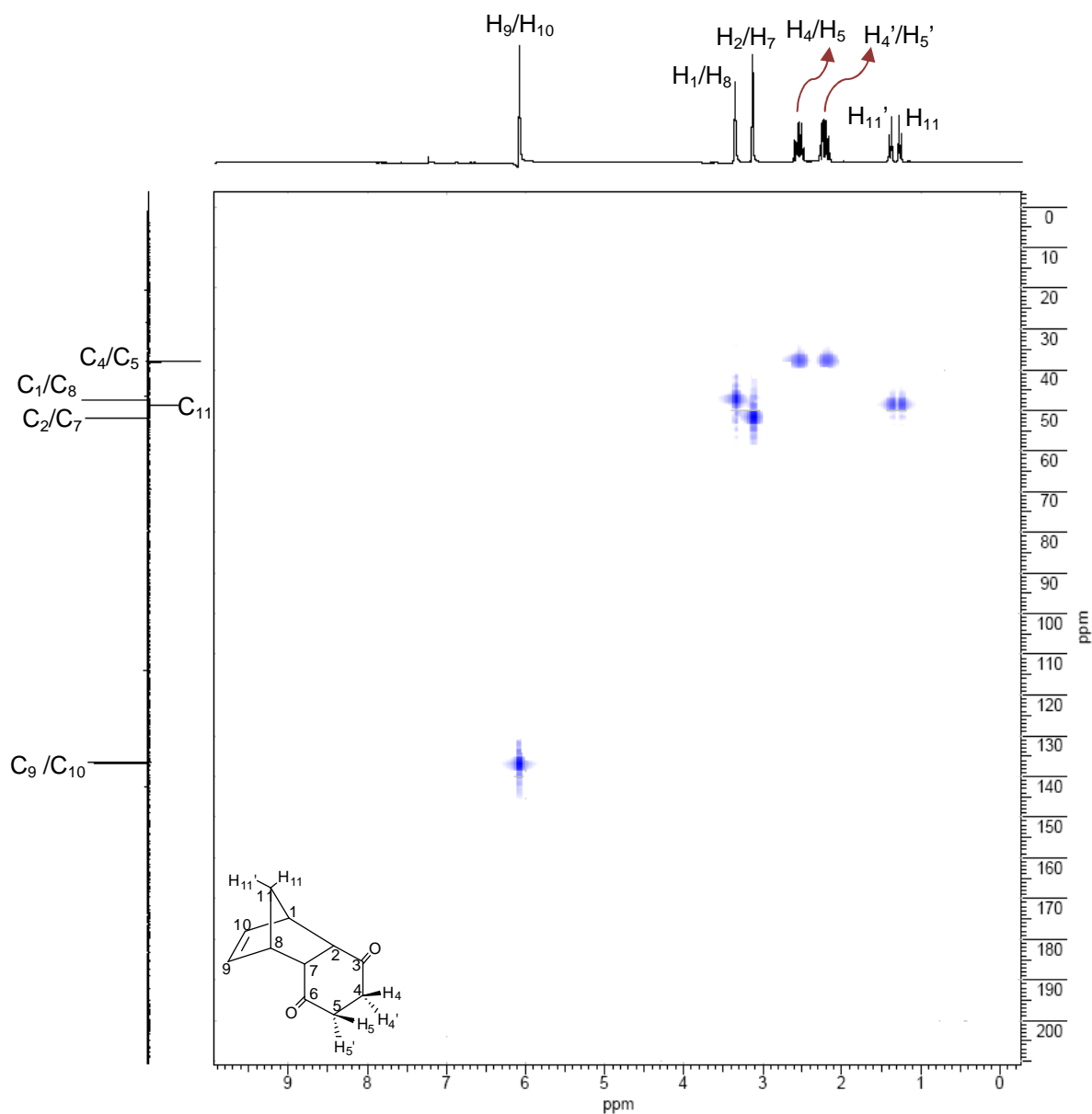


Figura 56 – Espectro de RMN 2D (^1H , DEPT-HSQC) do composto 20.

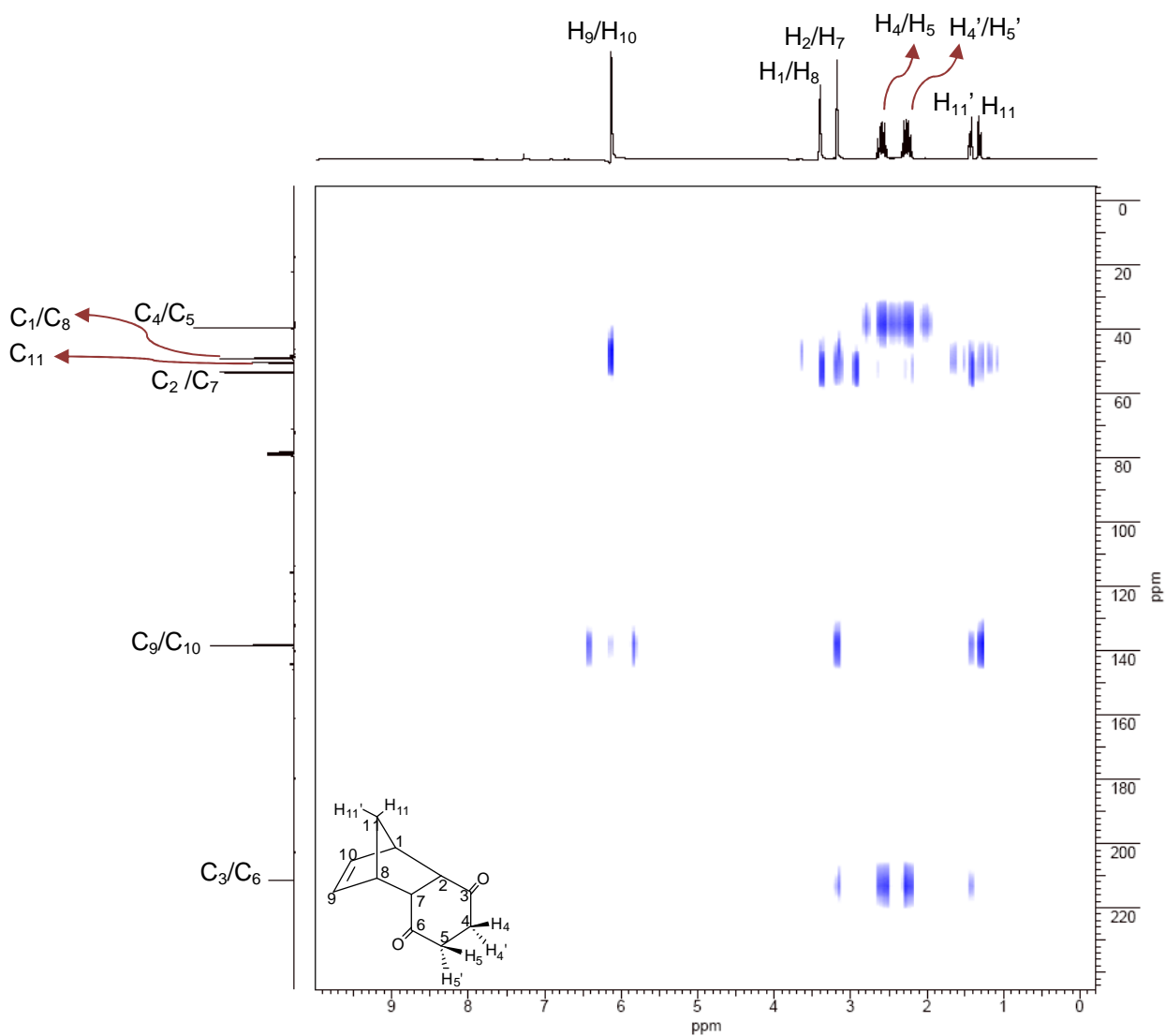


Figura 57 – Espectro de RMN 2D (^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HMBC) do composto **20**.

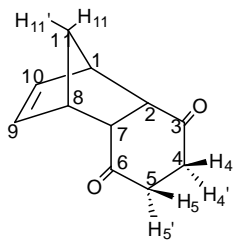


Tabela 8 – Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ (ppm), multiplicidades, constantes de acoplamento, $J_{(\text{H},\text{H})}$ (Hz) e correlações observadas nos espectros 2D (COSY e HMBC) para o composto **20**.

C	δ (^{13}C)	δ (^1H) (integral relativa)	Constantes de acoplamento, (Hz)	Multiplicidade	COSY	HMBC
1 e 8	47,4	3,40 (2H)	1,7	sept	H2 e H7; H9 e H10; H11; H11'	C2 e C7
2 e 7	51,8	3,17 (2H)	1,7	t	H1 e H8	C3 e C6; C9 e C10; C11
3 e 6	209,6	—	—	—	—	—
4	37,8	H ₄ – 2,59 (1H) H _{4'} – 2,26 (1H)	—	m	H4' e H5' H4 e H5	C3 e C6; C5
5	37,8	H ₅ – 2,59 (1H) H _{5'} – 2,26 (1H)	—	m	H4' e H5' H4 e H5	C3 e C6; C4
9 e 10	136,5	6,13 (2H)	1,7	t	H1 e H8	C1 e C8
11	48,7	H ₁₁ – 1,31 (1H)	8,6 e 1,7	dt	H11'; H1 e H8	C1 e C8; C9 e C10
		H _{11'} – 1,43(1H)		dt		

Todas as atribuições estão de acordo com os espectros de COSY, HSQC e HMBC.

Pelos espectros de RMN de ^1H (Figura 49 – pg.: 61) e RMN de ^{13}C (Figura 51 – pg.: 63) observa-se uma simetria para o composto **15** devido ao número de sinais gerados e suas integrais.

O sinal observado, no espectro de RMN de ^1H , em 6,13 ppm é relativo aos hidrogênios de olefina (H_9 e H_{10}).

A distinção entre os sinais de H_1 e H_2 foi feita no espectro 2D de COSY (Figura 55 – pg.: 65). Por meio da ampliação desse espectro (Figura 58) observa-se o acoplamento de H_1/H_8 com H_9/H_{10} , H_{11} , H_{11}' . Para H_2/H_7 nota-se um único acoplamento com H_1/H_8 .

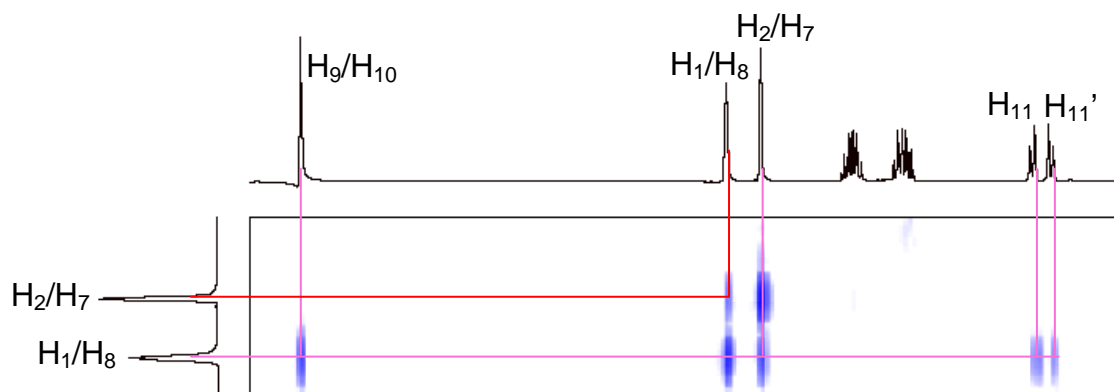


Figura 58 – Ampliação do espectro de RMN 2D (^1H , ^1H -COSY) do composto **20**

As atribuições dos hidrogênios em 4 e 5 foram feitas pelo espectro 2D de HSQC e HMBC, onde o sinal em 2,59 ppm é relativo a H_4 e H_5 , e o sinal em 2,26 ppm de H_4' e H_5' .

Ampliando-se os desdobramentos de sinais em 2,59 ppm e 2,26 ppm (Figura 61 – pg: 71) observa-se que os hidrogênios em 4 e 5 são multipletos e possuem um padrão de acoplamento de segunda ordem.

Espectros de segunda ordem são observados em situações onde a diferença de deslocamento químico entre os núcleos é semelhante, em hertz, ao valor da constante de acoplamento J , também em hertz (Figura 59). Esses espectros são observados em acoplamentos entre núcleos que possuem deslocamento químico quase equivalente, mas não são exatamente idênticos.

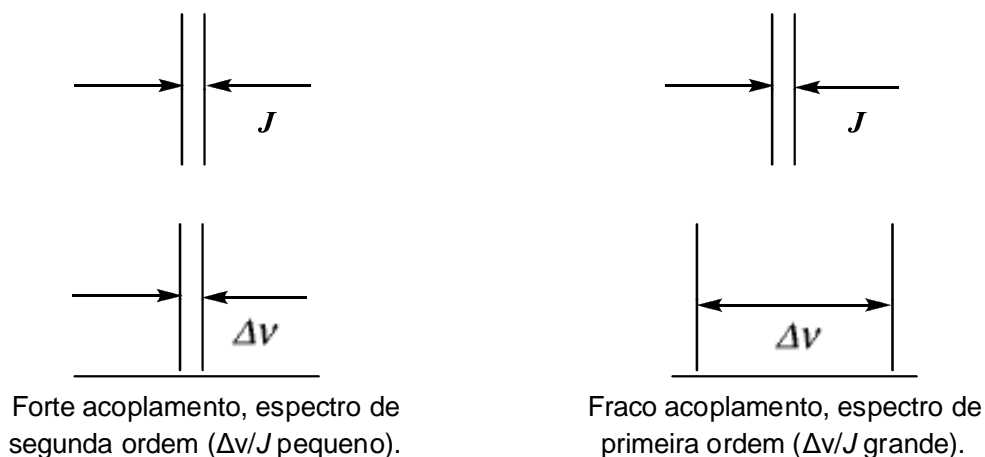


Figura 59 – Diferença entre espectros de primeira e segunda ordem.

Pela Figura 60 a seguir é possível observar os acoplamentos entre os hidrogênios em 4 e 5 onde J ($= J_{H_4H_5} = J_{H_4'H_5'}$) e J' ($= J_{H_4H_5'} = J_{H_4'H_5}$) são diferentes e caracterizam um espectro de segunda ordem. Esse espectro só seria de primeira ordem se J fosse igual a J' . Conseqüentemente, teríamos como multiplicidade um tripleto para H_4 e um tripleto para H_5 , idênticos.

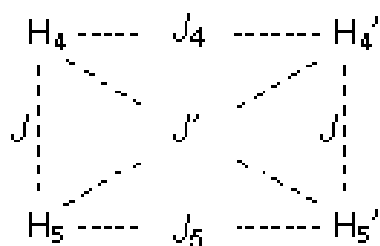


Figura 60 – Acoplamento entre os hidrogênios H_4 , H_4' , H_5 e H_5' .

Ao simular o espectro dos hidrogênios em 4 e 5, em um simulador de espectros de segunda ordem SimEsp_NMR,⁵⁸ observa-se uma grande semelhança entre o espectro experimental e o espectro obtido pela simulação (Figura 61).

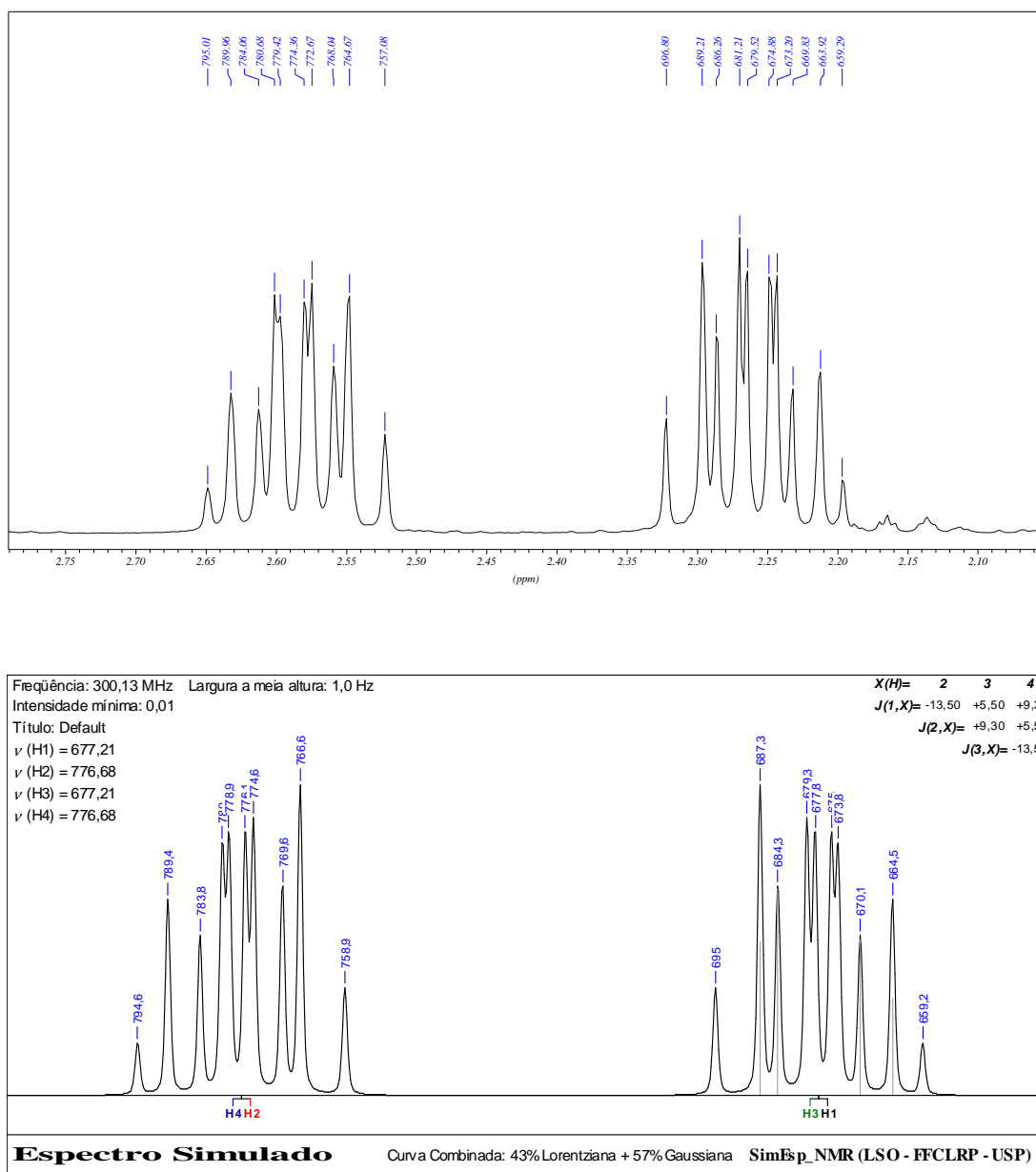


Figura 61– Espectros experimental e simulado de segunda ordem.

Os valores experimentais de deslocamento químico RMN de ^{13}C do composto **20** foram confrontados com os resultados teóricos para os adutos *endo* e *exo* obtidos através dos cálculos sem efeito solvente (Tabela 9) e com efeito solvente (Tabela 10).

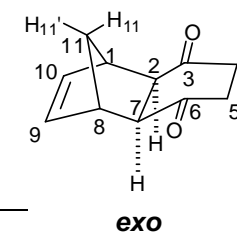
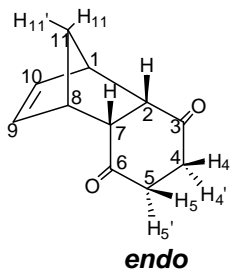


Tabela 9 – Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm) teórico e experimental para o composto **20** sem efeito do solvente (clorofórmio).

Carbono	Teórico $\delta^{13}\text{C}$ (ppm) sem efeito do solvente				
	Exp.	Aduto <i>endo</i>	$\Delta\delta^*$	Aduto <i>exo</i>	$\Delta\delta^*$
1 e 8	47,4	56,2	8,8	47,8	0,4
2 e 7	51,8	59,3	7,5	57,6	5,8
3 e 6	209,6	219,2	9,6	219,3	9,7
4 e 5	37,8	39,9	2,1	41,3	3,5
9 e 10	136,5	146,2	9,7	147,9	11,4
11	48,7	58,1	9,4	50,9	2,2
SD**			2,93		4,32
MD***			7,85		5,50

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

** SD = Desvio padrão

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

Tabela 10 – Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm) teórico e experimental para o composto **20** com efeito do solvente (clorofórmio).

Carbono	Teórico $\delta^{13}\text{C}$ (ppm) com efeito do solvente				
	Exp.	Aduto <i>endo</i>	$\Delta\delta^*$	Aduto <i>exo</i>	$\Delta\delta^*$
1 e 8	47,4	56,8	9,4	47,9	0,5
2 e 7	51,8	60,6	8,8	58,1	6,3
3 e 6	209,6	225,9	16,3	225,2	15,6
4 e 5	37,8	40,9	3,1	42,2	4,4
9 e 10	136,5	147,2	10,7	148,4	11,9
11	48,7	58,5	9,8	51,1	2,4
SD**			4,22		5,81
MD***			9,68		6,85

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

** SD = Desvio padrão

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

Com os dados das Tabelas 9 e 10 (pg.: 72 e 73) foi realizado um trabalho estatístico obtendo-se os valores de desvios médio (MD) e padrão (SD), gráficos (Figuras 62 e 63) e o coeficiente de correlação linear (R).

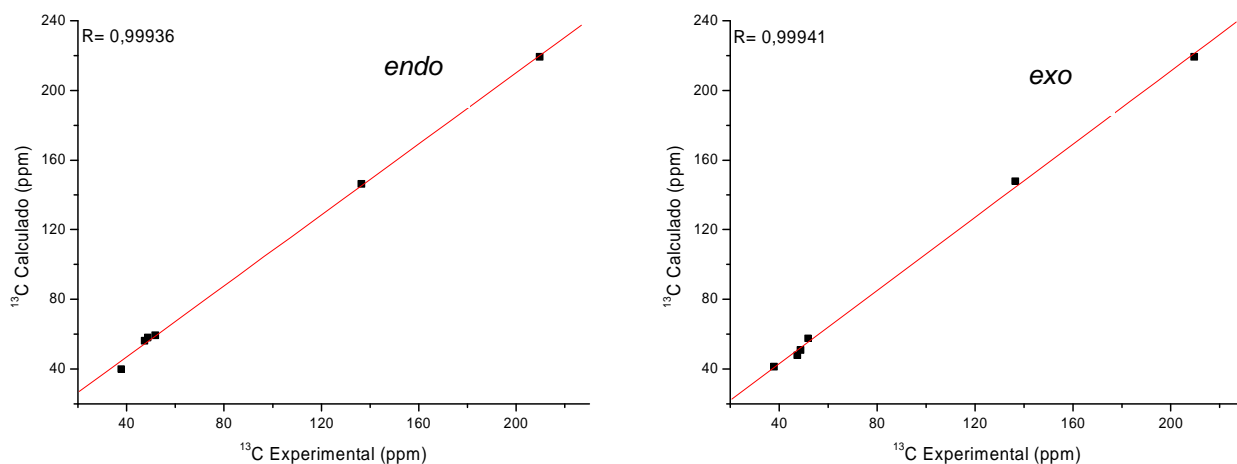


Figura 62 – Gráficos do deslocamento químico de RMN de ^{13}C para composto **20** *endo* e *exo* sem efeito do solvente (clorofórmio).

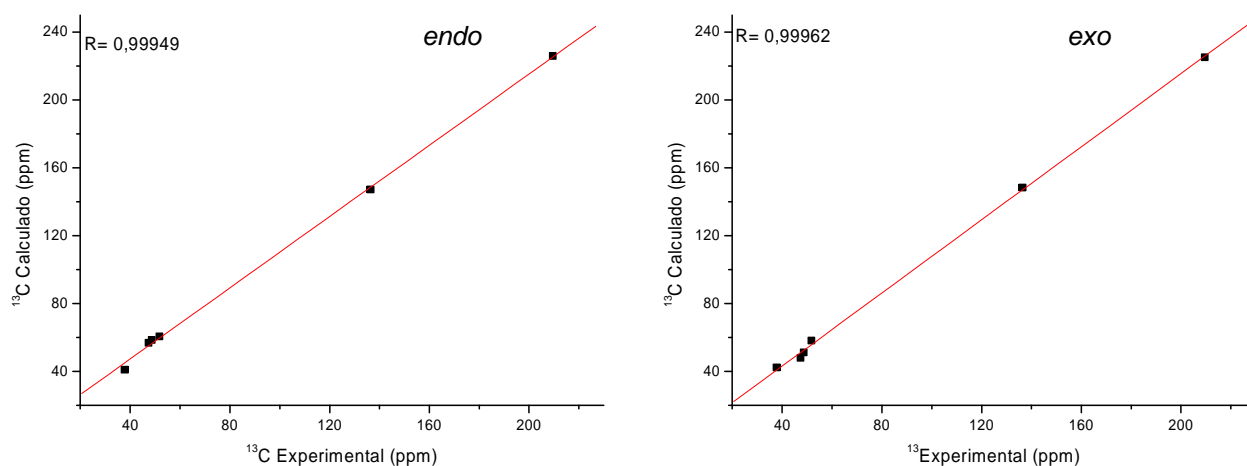


Figura 63 – Gráficos do deslocamento químico de RMN de ^{13}C para composto **20** *endo* e *exo* com efeito do solvente (clorofórmio).

As comparações a seguir serão feitas com os valores obtidos ao desconsiderar o efeito do solvente (Tabela 9 – pg.: 72), uma vez que melhores resultados foram obtidos sem esse efeito.

Ao comparar os valores de desvio padrão, o aduto *endo* (SD=2,93) apresentou melhor valor que o aduto *exo* (SD=4,32). Já os valores obtidos do coeficiente de correlação linear são os mesmos para os dois adutos (R=0,9994).

Através dos dados gerados pelos cálculos foram confirmadas todas as atribuições do espectro experimental de RMN de ^{13}C dentre elas estão os carbonos C_1 (δ 47,4) e C_2 (δ 51,8).

A fim de obter um estudo mais completo foram feitas correlações entre os valores de deslocamento químico de RMN de ^1H experimental e teórico dos adutos *endo* e *exo*.

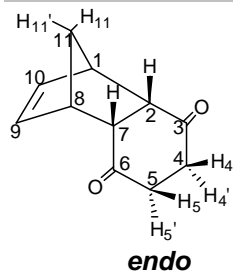
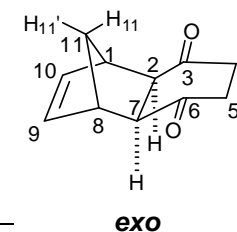


Tabela 11 – Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) teórico e experimental para o composto **20** sem efeito do solvente (clorofórmio).



Hidrogênio	Teórico δ ^1H (ppm) sem efeito do solvente				
	Exp.	Aduto <i>endo</i>	$\Delta\delta^*$	Aduto <i>exo</i>	$\Delta\delta^*$
1 e 8	3,40	3,20	0,20	3,41	0,01
2 e 7	3,17	3,11	0,06	2,74	0,43
3 e 6					
4	H ₄ – 2,59	2,43	0,16	3,04	0,45
	H _{4'} – 2,26	2,42	0,16	2,48	0,22
5	H ₅ – 2,59	2,43	0,16	3,04	0,45
	H _{5'} – 2,26	2,42	0,16	2,48	0,22
9 e 10	6,13	6,78	0,65	6,52	0,39
11	H ₁₁ – 1,31	1,43	0,12	1,07	0,24
	H _{11'} – 1,43	1,69	0,26	1,32	0,11
SD**			0,17		0,16
MD***			0,21		0,28

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

** SD = Desvio padrão

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

Tabela 12 – Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) teórico e experimental para o composto **20** com efeito do solvente (clorofórmio).

Hidrogênio	Teórico δ ^1H (ppm) sem efeito do solvente				
	Exp.	Aduto <i>endo</i>	$\Delta\delta^*$	Aduto <i>exo</i>	$\Delta\delta^*$
1 e 8	3,40	3,38	0,02	3,43	0,03
2 e 7	3,17	3,28	0,11	3,12	0,05
3 e 6					
4	H ₄ – 2,59	2,60	0,01	3,32	0,73
	H ₄ ' – 2,26	2,43	0,17	2,49	0,23
5	H ₅ – 2,59	2,60	0,01	3,32	0,73
	H ₅ ' – 2,26	2,43	0,17	2,49	0,23
9 e 10	6,13	7,01	0,88	6,69	0,56
11	H ₁₁ – 1,31	1,51	0,20	0,96	0,35
	H ₁₁ ' – 1,43	1,71	0,28	1,28	0,15
SD**			0,27		0,27
MD***			0,21		0,34

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

** SD = Desvio padrão

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

Os gráficos (Figuras 64 e 65) a seguir foram gerados pelos dados experimentais e teóricos que se encontram nas Tabelas 11 e 12 (pg.: 76 e 77).

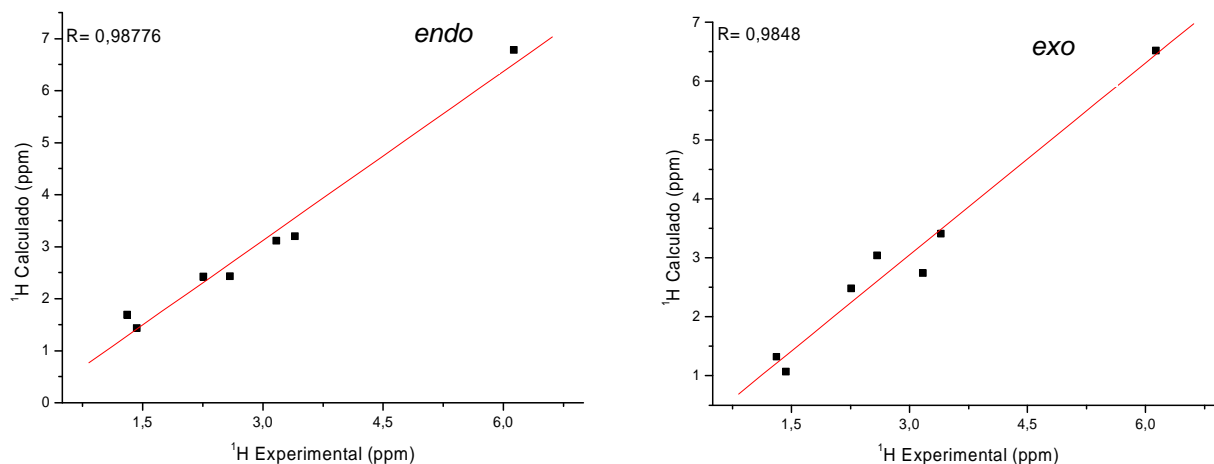


Figura 64 – Gráficos do deslocamento químico de RMN de ^1H para composto **20** *endo* e *exo* sem efeito do solvente (clorofórmio).

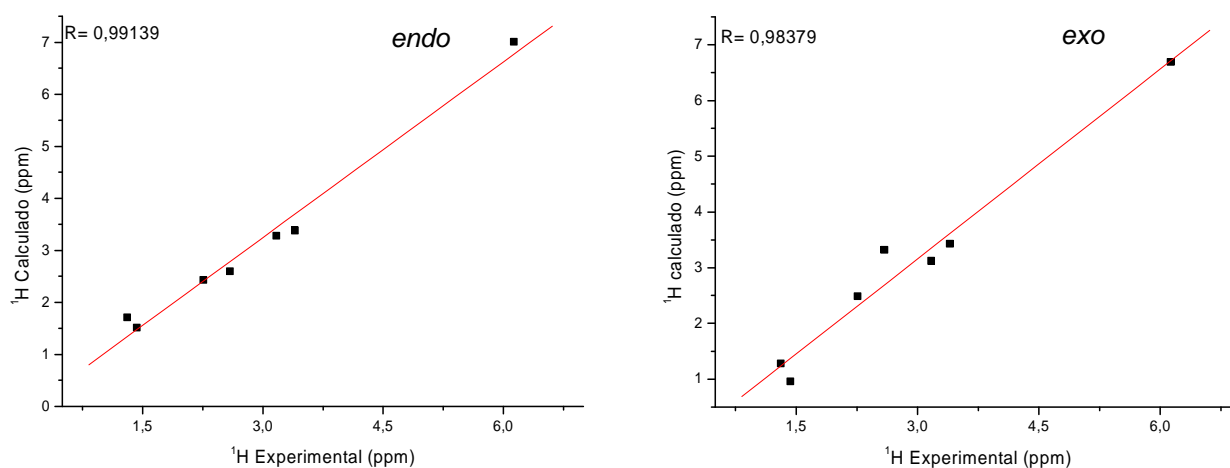


Figura 65 – Gráficos do deslocamento químico de RMN de ^1H para composto **20** *endo* e *exo* com efeito do solvente (clorofórmio).

Pela Tabela 11 (pg.: 76) que desconsidera o efeito do solvente, o desvio médio para o aduto *endo* (MD=0,21) é menor quando comparado ao valor de desvio para o aduto *exo* (MD=0,28). O coeficiente de correlação linear para o aduto *endo* (R=0,9878) é melhor frente ao aduto *exo* (R=0,9848).

Pelos resultados dos cálculos computacionais para o composto **20** foi possível confirmar todos os assinalamentos de RMN de ^1H , entre esses estão os hidrogênios da ponte (H_{11} e H_{11}') e os hidrogênios H_4/H_5 e H_4'/H_5' .

Os valores gerados para os cálculos das constantes de acoplamento não foram correlacionados com o experimental uma vez que não foi utilizado para esses cálculos uma base apropriada como mencionado na discussão do composto **3**.

Os gráficos a seguir correlacionam os dados experimentais e teóricos para o aduto *endo*.

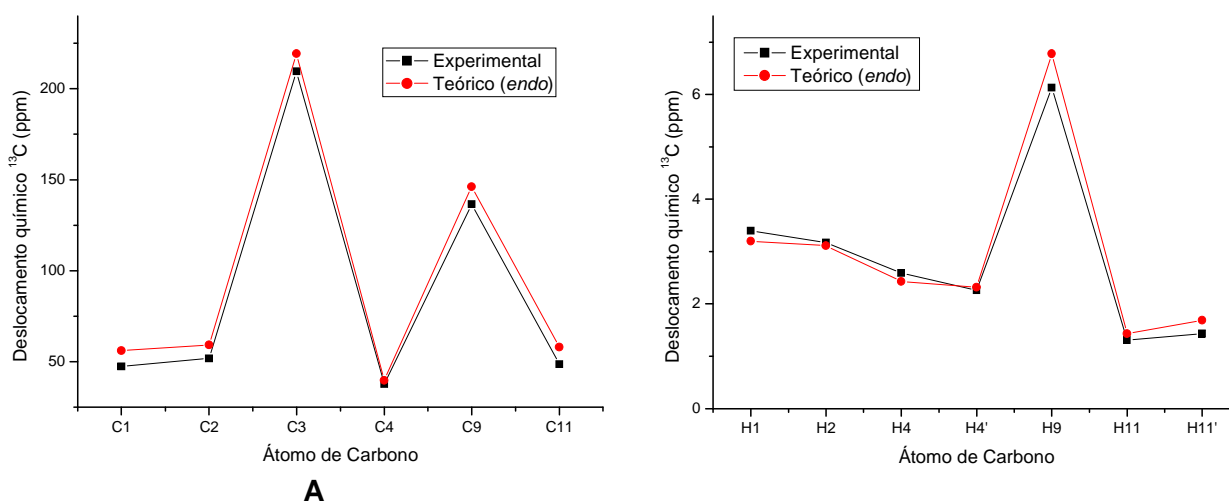


Figura 66 – Gráficos de correlação do deslocamento químico de RMN de ^{13}C (**A**) e de RMN de ^1H (**B**) experimental e teórico para composto **20** *endo* sem efeito do solvente (clorofórmio).

Pelos gráficos da Figura 66 de correlação de deslocamento químico, observa-se um mesmo padrão de comportamento funcional entre os valores experimental e teórico de RMN de ^{13}C (**A**) e RMN de ^1H (**B**). Em suma, pode-se afirmar por meio dos cálculos que o composto de estudo é o aduto *endo*.

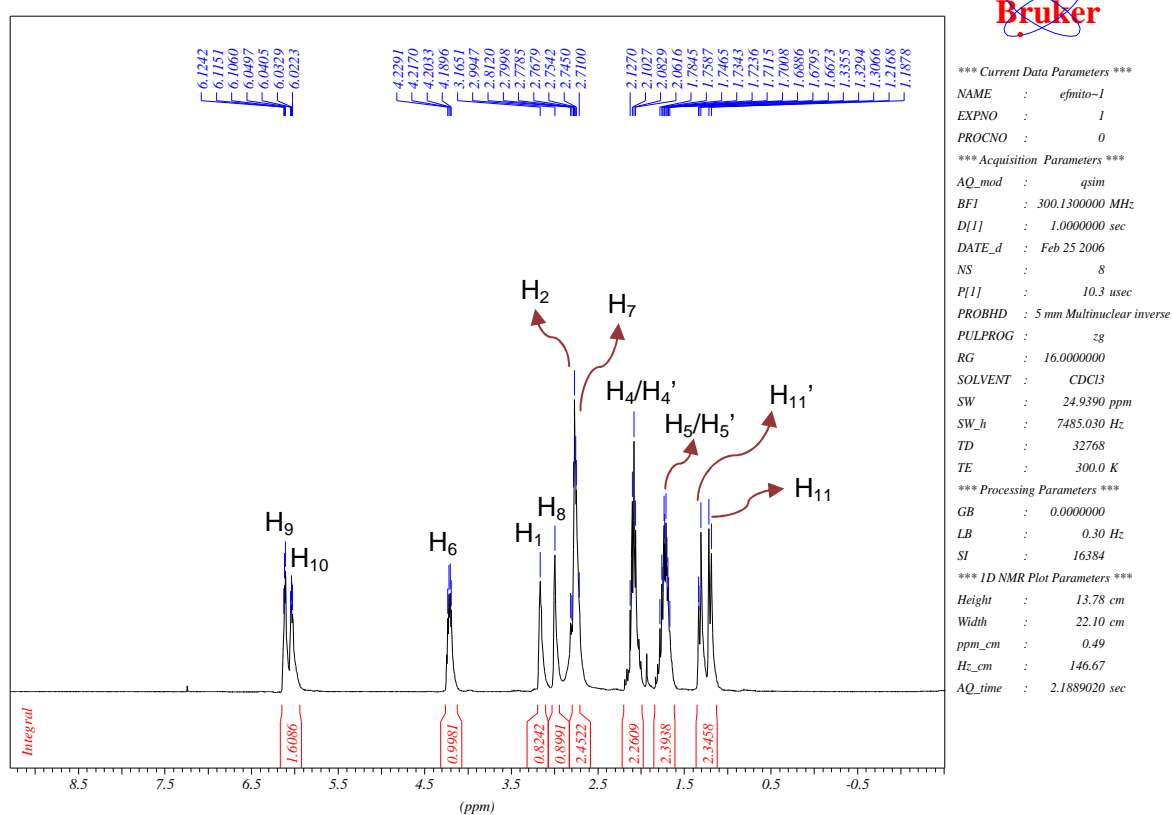
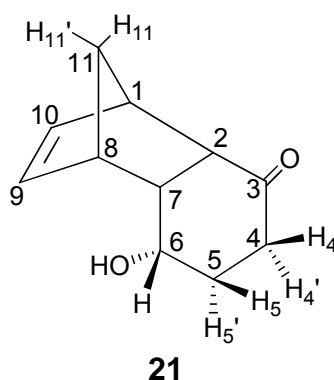
rel-(6S)-6-hidroxitriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-9-en-3-ona (21):

Figura 67 – Espectro de RMN de ¹H do composto 21.

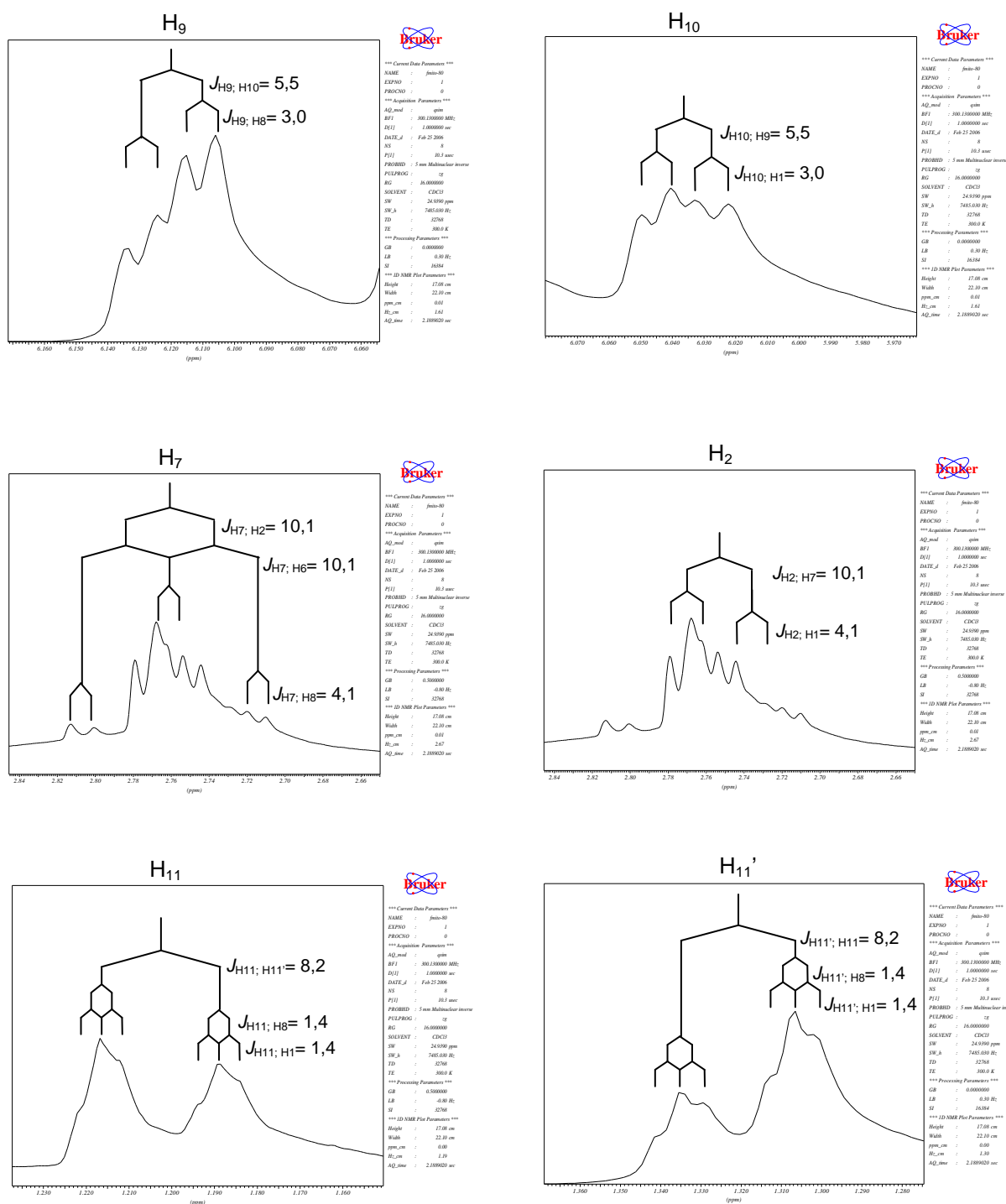


Figura 68 – Espectros de RMN de ¹H ampliado e apodizado do composto 21.

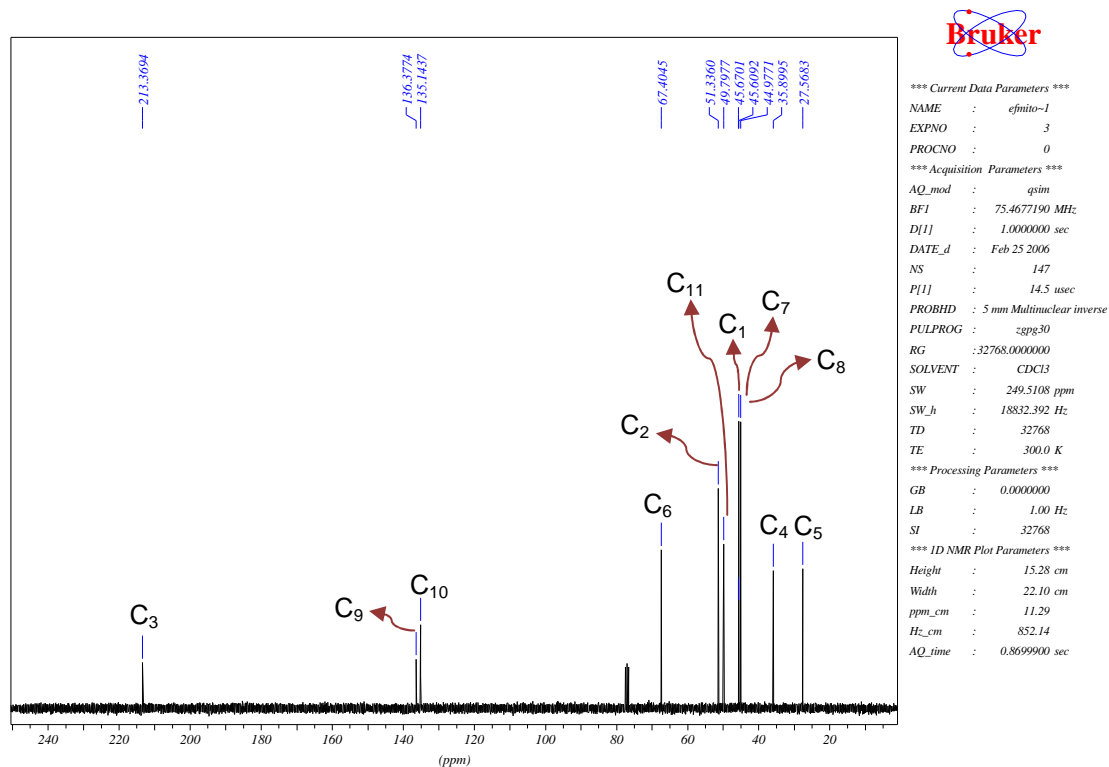


Figura 69 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 21.

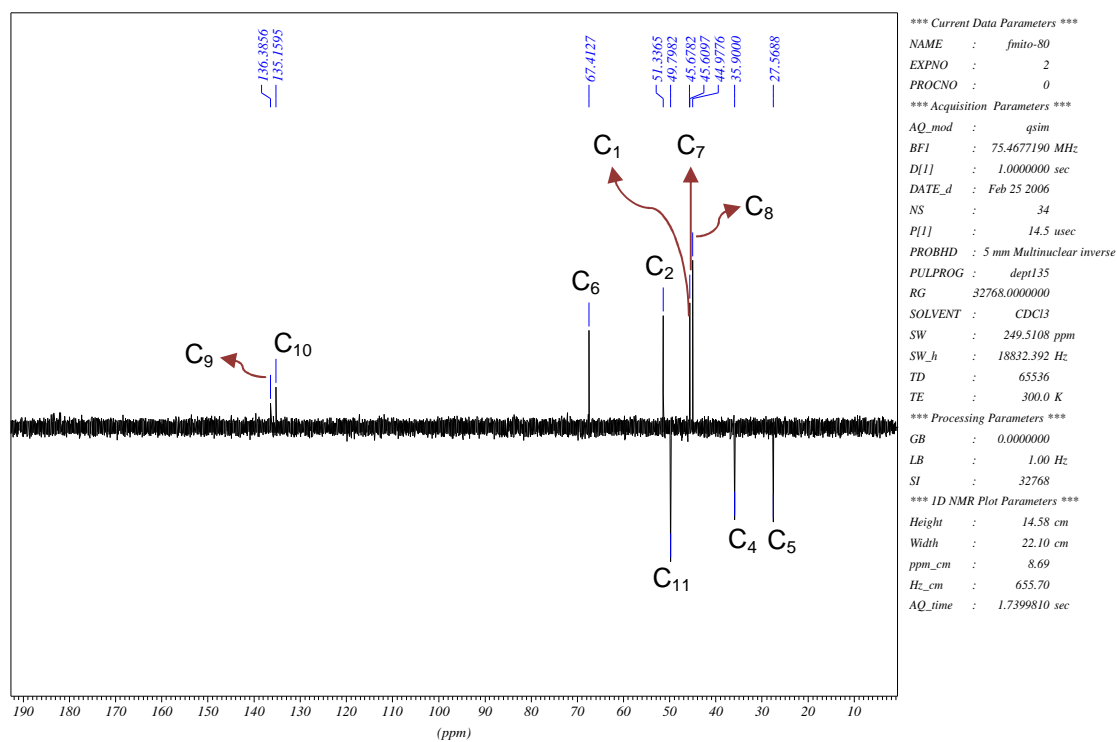


Figura 70 – Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135) do composto 21.

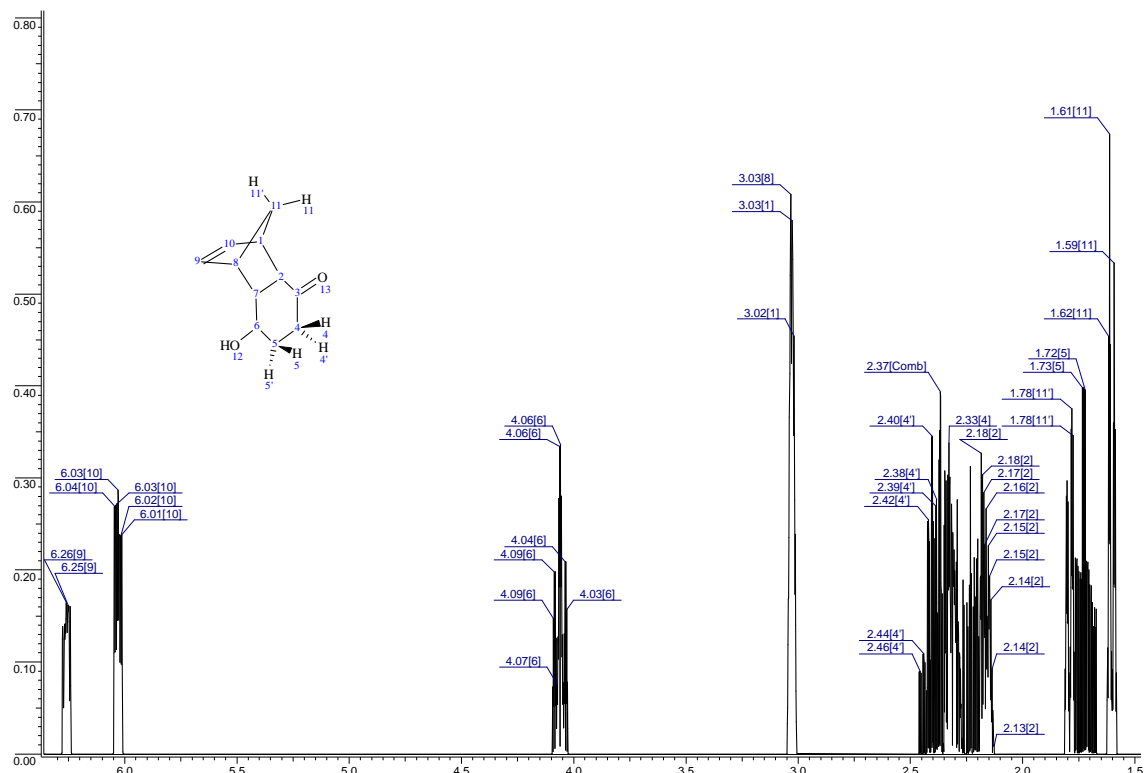


Figura 71 – Espectro simulado de RMN de ^1H do composto 21.

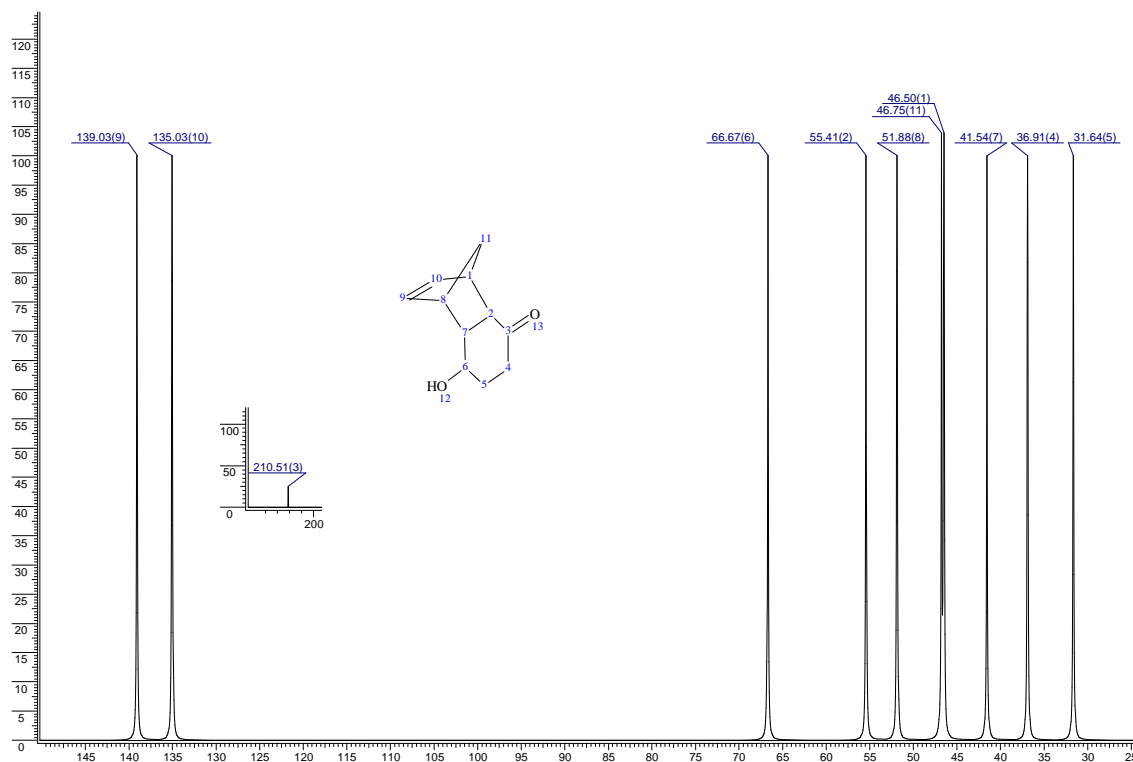


Figura 72 – Espectro simulado de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 21.

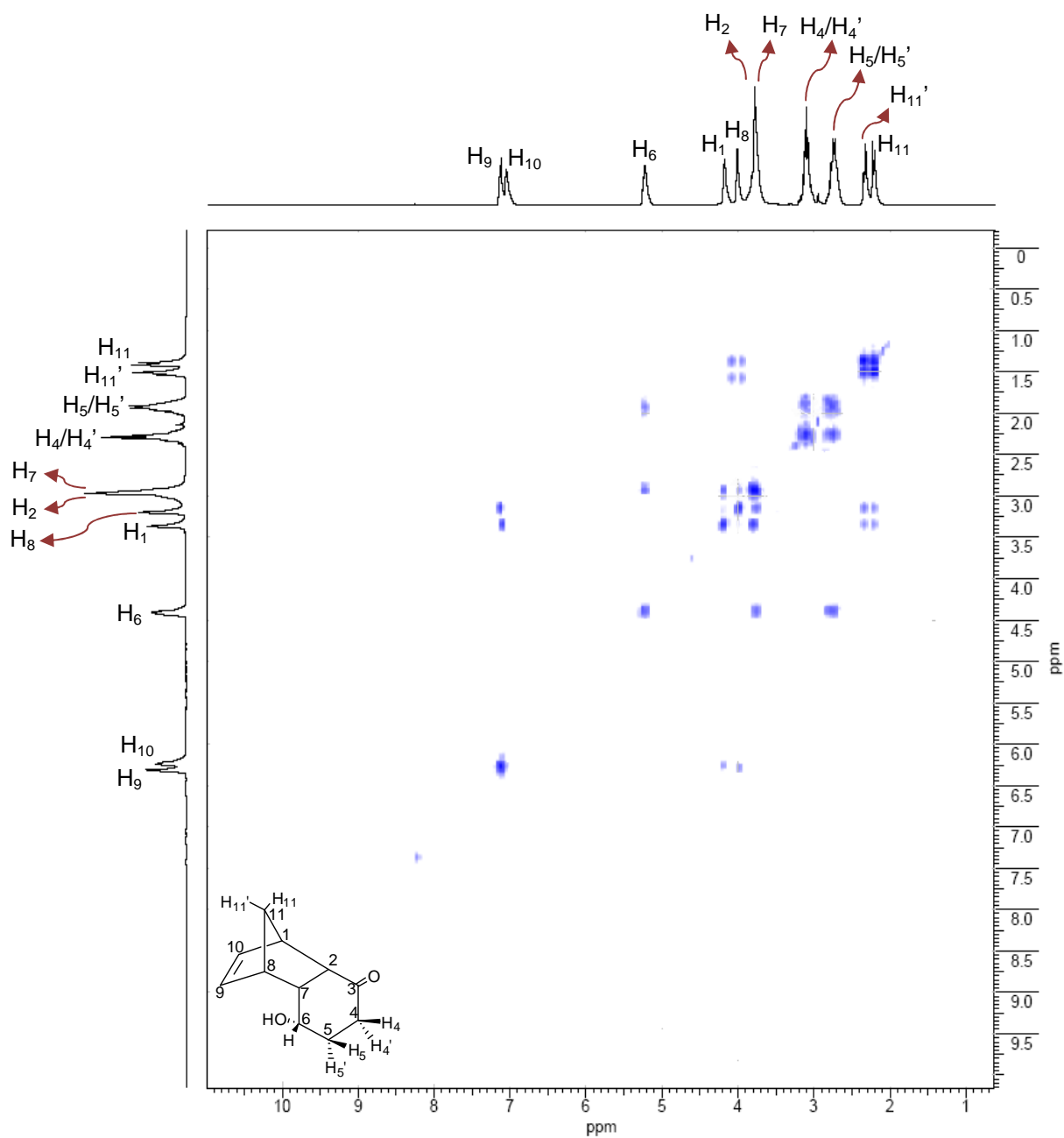


Figura 73 – Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H -COSY) do composto **21**.

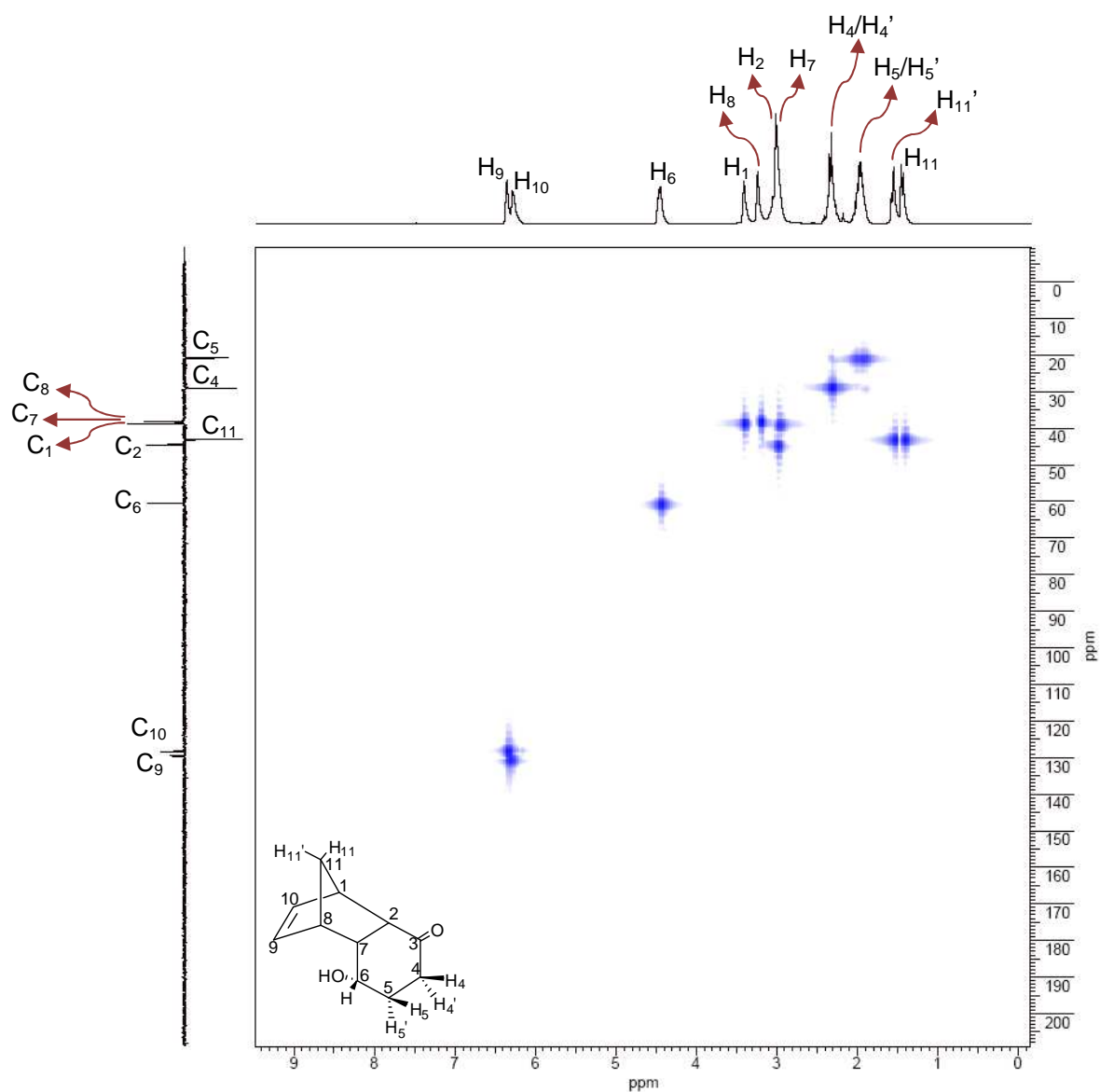


Figura 74 – Espectro de RMN 2D (^1H , DEPT-HSQC) do composto 21.

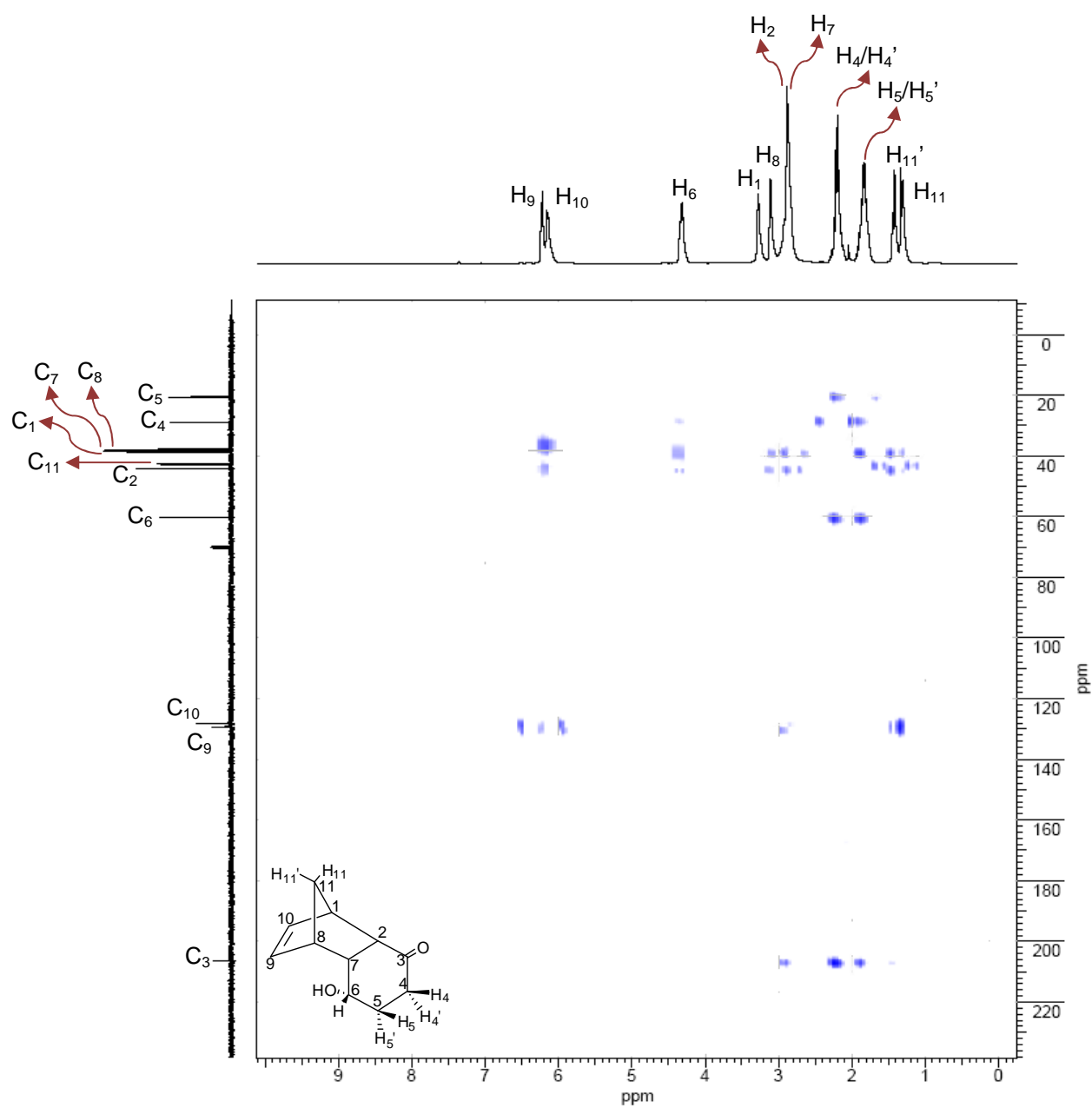


Figura 75 – Espectro de RMN 2D (^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HMBC) do composto 21.

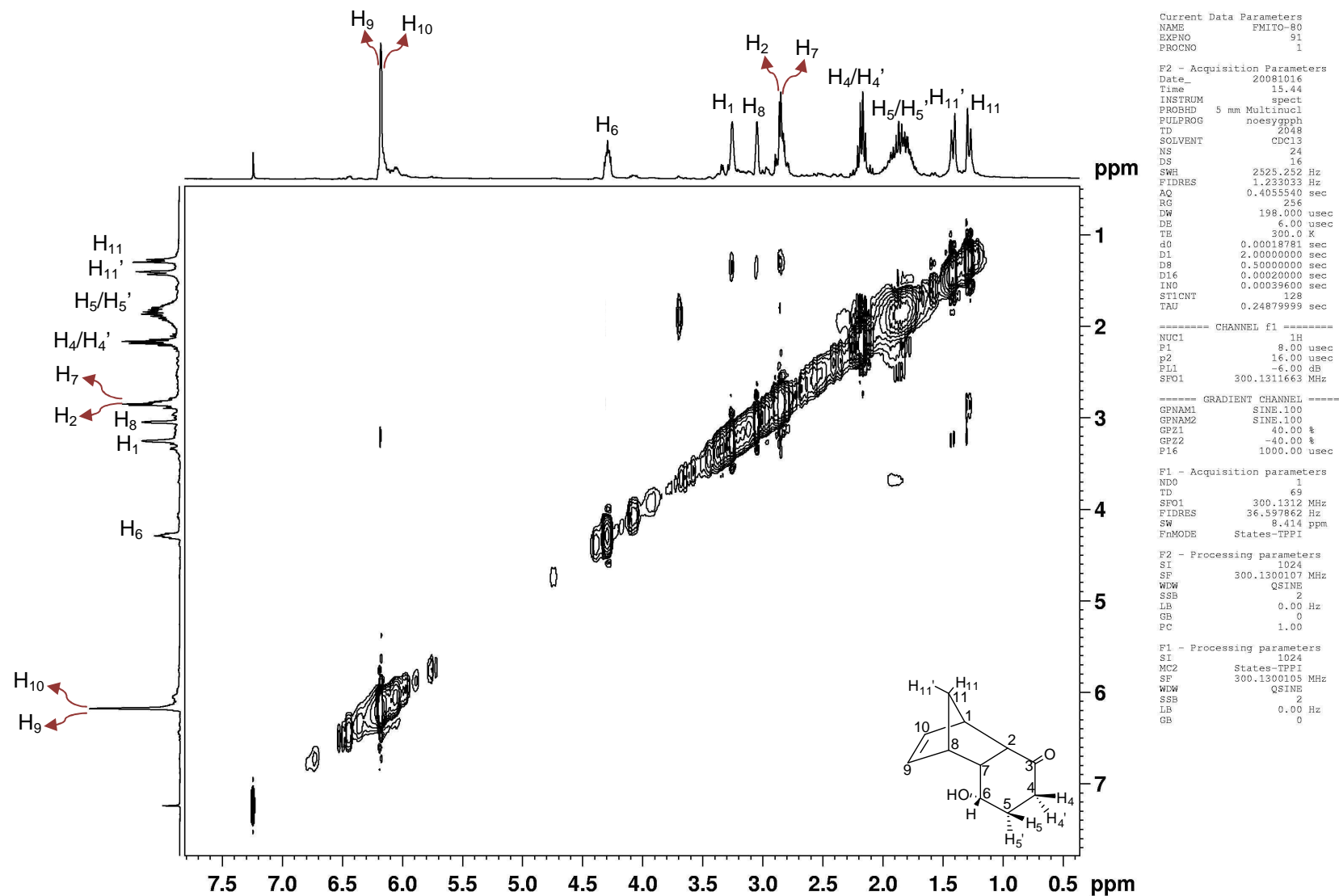


Figura 76 – Espectro de RMN 2D (¹H, ¹H-NOESY) do composto 21.

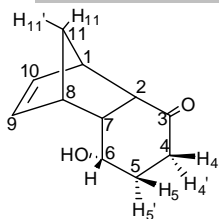


Tabela 13 – Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ (ppm), multiplicidades, constantes de acoplamento, $J_{(\text{H},\text{H})}$ (Hz) e correlações observadas nos espectros 2D (COSY, HMBC e NOESY) para o composto **21**.

C	δ (^{13}C)	δ (^1H) (integral relativa)	Constantes de acoplamento, (Hz)	Multiplicidade	COSY	HMBC	NOESY
1	45,7*	3,16 (1H)	—	sl	H2; H10; H11; H11'	—	H9; H10; H11; H11'
2	51,3	2,79 (1H)	10,1 e 4,1	dd	H7; H1	C1; C3; C7; C10	H11
3	213,7	—	—	—	—	—	—
4	35,9	H ₄ – 2,09 (1H) H ₄ ' – 2,09 (1H)	—	m	H5; H5'	C3; C5; C6	—
5	27,6	H ₅ – 1,72 (1H) H ₅ ' – 1,72 (1H)	—	m	H4; H4'; H6	C3; C4; C6; C7	—
6	67,4	4,22 (1H)	—	m	H5; H5'; H7	C2; C7	—
7	45,6*	2,76 (1H)	10,1 e 4,1	td	H2; H6; H8	C2; C3; C8	H11
8	44,9	2,99 (1H)	—	sl	H7; H9; H11; H11'	C2; C7	H11
9	135,1	6,11 (1H)	5,5 e 3,0	dd	H10; H8	C7; C8; C10; C11	H1
10	136,4	6,03 (1H)	5,5 e 3,0	dd	H9; H1	C1; C11	H1
11	49,8	H ₁₁ – 1,25 (1H)	8,2 e 1,4	dt	H11'; H1; H8	C1; C2; C7; C8; C9; C10	H1; H2; H7; H8 H1
		H ₁₁ ' – 1,31 (1H)	8,2 e 1,4	dt	H11; H1; H8		

* Os sinais podem estar trocados. Todas as atribuições estão de acordo com os espectros de COSY, HSQC, HMBC e NOESY

No espectro de RMN de ^1H do composto **21** a distinção entre os hidrogênios H_2 e H_7 foi realizada com o espectro de RMN 2D de COSY (Figura 73 – pg.: 84). Ampliando-se uma pequena região desse espectro (Figura 77), observa-se que o hidrogênio possível de se acoplar simultaneamente com H_8 e H_6 é o H_7 em δ 2,76, logo o acoplamento com o H_1 é feito com H_2 em δ 2,79.

Com base nessas atribuições foi possível, pela ampliação do espectro de RMN 2D do HMBC (Figura 79), fazer as atribuições dos carbonos C_9 em δ 135,1 e C_{10} em δ 136,4 e em seguida, pelo espectro de RMN 2D do HSQC (Figura 74 – pg.: 85), atribuir os sinais dos hidrogênios H_9 em δ 6,11 e H_{10} em δ 6,03.

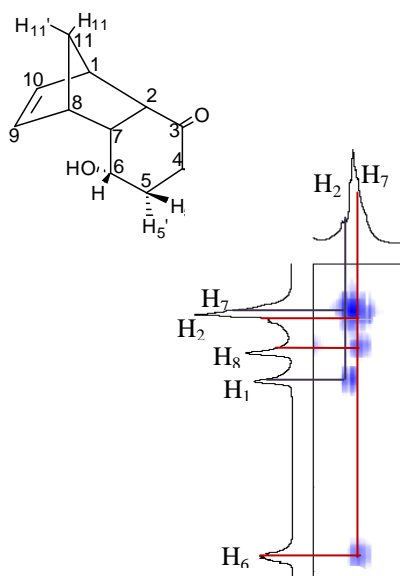


Figura 77 – Ampliação do espectro de RMN 2D (^1H , ^1H -COSY) do composto **21**

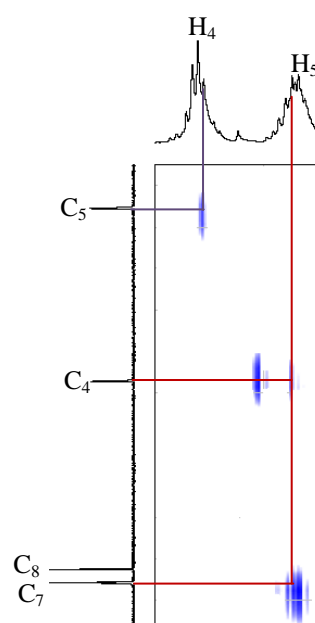


Figura 78 – Ampliação do espectro de RMN 2D (^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HMBC) do composto **21**

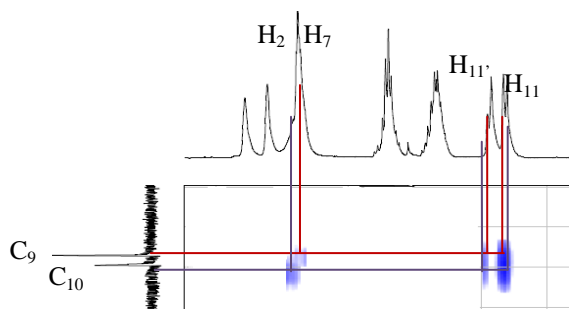


Figura 79 – Ampliação do espectro de RMN 2D (^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HMBC) do composto **21**

As atribuições dos hidrogênios H₄ e H₅ foram feitas pelo espectro de RMN 2D de HMBC (Figura 75 – pg.: 86). Pela ampliação de uma pequena região desse espectro (Figura 78) observa-se claramente que há um acoplamento de H₄ (ou H₅) com o carbono C₇. Sabendo-se que no HMBC os sinais detectados com grande intensidade estão a duas e três ligações, então, o sinal em δ 1,72 é relativo ao hidrogênio H₅, que se encontra a três ligações do carbono C₇, por outro lado, o H₄ em δ 2,09 não geraria um sinal tão intenso como o observado no espectro pois se encontra a quatro ligações de C₇.

Os sinais dos hidrogênios da ponte (H₁₁ e H_{11'}) foram atribuídos pelo espectro simulado de RMN de ¹H e confirmados pelo espectro de NOESY (Figura 76 – pg.: 87), onde se observa um acoplamento de H₁₁ com H₂ e H₇ (sendo que o mesmo não se observa para H_{11'}).

O espectro de RMN de ¹³C (Figura 69 – pg.: 79) mostra um sinal em δ 213,7 relativo à carbonila de cetona, não sendo observado no DEPT 135 (Figura 70 – pg.: 82).

Os sinais relativos aos carbonos C₁ e C₇ não foram possíveis de serem distinguidos uma vez que a diferença entre esses deslocamentos é menor que 0,1.

Os valores encontrados nas atribuições inequívocas foram comparados com os valores teóricos para os adutos *endo* e *exo* por meio de tabelas e gráficos mostrados a seguir.

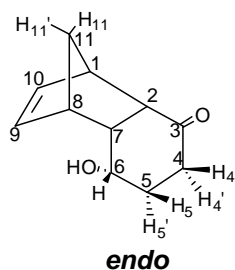
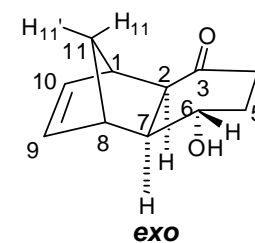


Tabela 14 – Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm) teórico e experimental para o composto **21** sem efeito do solvente (clorofórmio).



Carbono	Teórico $\delta^{13}\text{C}$ (ppm) sem efeito do solvente				
	Exp.	Aduto endo	$\Delta\delta^*$	Aduto exo	$\Delta\delta^*$
1	45,7	49,4	3,7	47,6	1,9
2	51,3	56,4	5,1	54,4	3,1
3	213,7	219,6	5,9	223,0	9,3
4	35,9	36,3	0,4	41,3	5,4
5	27,6	32,8	5,2	37,8	10,2
6	67,4	68,8	1,4	78,2	10,8
7	45,6	52,4	6,8	59,0	13,4
8	44,9	50,9	6,0	48,9	4,0
9	135,1	146,6	11,5	149,3	14,2
10	136,4	141,1	4,7	146,6	10,2
11	49,8	52,1	2,3	49,0	0,8
SD**			3,00		4,70
MD***			4,82		7,57

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

** SD = Desvio padrão

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

Tabela 15 – Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm) teórico e experimental para o composto **21** com efeito do solvente (clorofórmio).

Carbono	Teórico $\delta^{13}\text{C}$ (ppm) com efeito do solvente				
	Exp.	Aduto <i>endo</i>	$\Delta\delta^*$	Aduto <i>exo</i>	$\Delta\delta^*$
1	45,7	49,2	3,5	47,7	2,0
2	51,3	57,2	5,9	55,1	3,8
3	213,7	226,9	13,2	229,5	15,8
4	35,9	37,6	1,7	42,4	6,5
5	27,6	32,4	4,8	37,5	9,9
6	67,4	68,5	1,1	78,4	11,0
7	45,6	52,7	7,1	57,8	12,2
8	44,9	50,9	6,0	49,2	4,3
9	135,1	148,9	13,8	150,2	15,1
10	136,4	139,5	3,1	146,7	10,3
11	49,8	52,3	2,5	49,2	0,6
SD**			4,29		5,20
MD***			5,70		8,32

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

** SD = Desvio padrão

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

Os gráficos (Figuras 80 e 81) a seguir foram plotados a partir dos dados apresentados nas Tabelas 14 e 15 (pg.: 91 e 92).

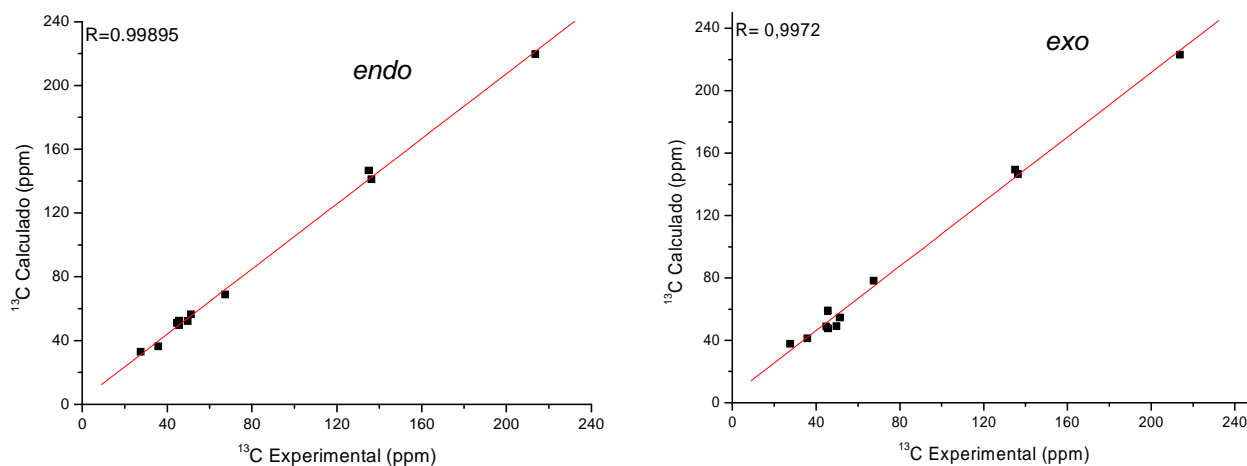


Figura 80 – Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C para composto **21** *endo* e *exo* sem efeito do solvente (clorofórmio).

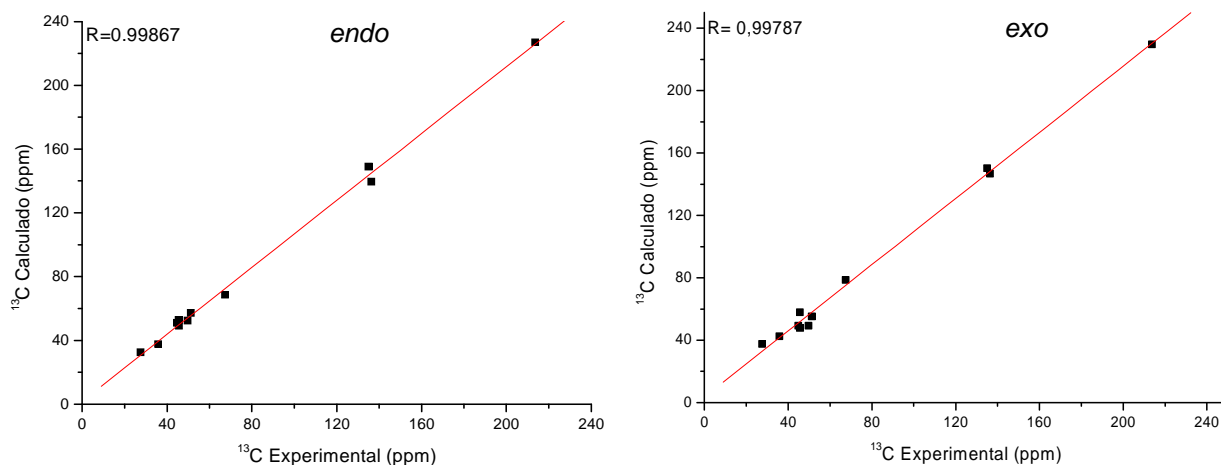


Figura 81 – Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C para composto **21** *endo* e *exo* com efeito do solvente (clorofórmio).

Pela análise das Tabelas 14 e 15 (pg.: 91 e 92) os melhores valores de desvio médio (MD) e desvio padrão (SD) são obtidos quando o efeito do solvente é desconsiderado.

Quando se compara os valores de desvio padrão (Tabela 14 – pg.: 91) observa-se que o aduto *endo* (SD=3,00) apresenta melhores resultados frente ao aduto *exo* (SD=4,70). Pelos gráficos, o coeficiente de correlação linear apresenta melhores resultados para o aduto *endo* (R=0,9990) frente ao aduto *exo* (R=0,9972).

Os assinalamentos dos carbonos C₉, C₁₀, C₄ e C₅ foram confirmados por meio dos cálculos de deslocamento químico.

Os cálculos para o aduto *endo* apresentaram melhores resultados e o modelo utilizado, B3LYP/cc-pVTZ, foi satisfatório na descrição dos valores de deslocamento químico de RMN de ¹³C.

A fim de obter uma análise mais precisa os valores para o deslocamento químico de RMN de ¹H experimental e teórico foram comparados, obtendo-se os resultados mostrados nas Tabelas 16 e 17 a seguir.

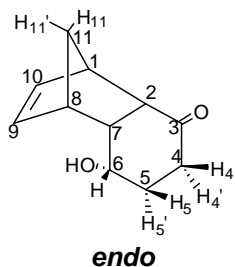


Tabela 16 – Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) teórico e experimental para o composto **21** sem efeito do solvente (clorofórmio).

Hidrogênio	Teórico δ ^1H (ppm) sem efeito do solvente				
	Exp.	Aduto <i>endo</i>	$\Delta\delta^*$	Aduto <i>exo</i>	$\Delta\delta^*$
1	3,16	3,15	0,01	3,47	0,31
2	2,76	2,84	0,08	2,10	0,66
3					
4	H ₄ – 2,09	2,01	0,08	2,45	0,36
	H _{4'} – 2,09	2,31	0,22	2,46	0,37
5	H ₅ – 1,72	1,86	0,14	1,60	0,12
	H _{5'} – 1,72	1,66	0,06	2,01	0,29
6	4,22	3,53	0,69	2,94	1,28
7	2,79	2,64	0,15	1,25	1,54
8	2,99	2,62	0,37	3,03	0,04
9	6,11	6,40	0,29	6,57	0,46
10					
	6,03	6,13	0,1	6,46	0,43
11	H ₁₁ – 1,25	1,17	0,08	1,18	0,07
	H _{11'} – 1,31	1,35	0,04	1,34	0,03
SD**			0,19		0,46
MD***			0,18		0,46

* $\Delta\delta = |\delta_{\text{TEOR.}} - \delta_{\text{EXP.}}|$ ** SD = Desvio padrão *** MD = Desvio Médio ($(\sum\Delta\delta)/n$, $n = n^{\circ}$ de medidas)

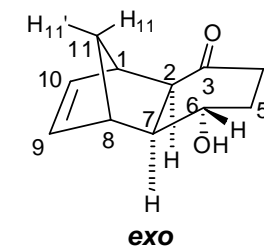


Tabela 17 – Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) teórico e experimental para o composto **21** com efeito do solvente (clorofórmio).

Hidrogênio	Teórico δ ^1H (ppm) com efeito do solvente				
	Exp.	Aduto <i>endo</i>	$\Delta\delta^*$	Aduto <i>exo</i>	$\Delta\delta^*$
1	3,16	3,16	0	3,45	0,29
2	2,76	3,08	0,32	2,39	0,37
3					
	H ₄ –2,09	2,1	0,01	2,48	0,39
4	H ₄ ' –2,09	2,26	0,17	2,61	0,52
	H ₅ –1,72	1,92	0,2	1,80	0,08
5	H ₅ ' –1,72	1,74	0,02	1,97	0,25
6	4,22	3,68	0,54	3,03	1,19
7	2,79	2,87	0,08	1,57	1,22
8	2,99	2,78	0,21	3,07	0,08
9	6,11	6,59	0,48	6,76	0,65
10	6,03	6,1	0,07	6,61	0,58
	H ₁₁ – 1,25	1,26	0,05	1,17	0,08
11	H ₁₁ ' – 1,31	1,24	0,01	1,28	0,03
SD**			0,18		0,39
MD***			0,17		0,44

* $\Delta\delta = |\delta_{\text{TEOR.}} - \delta_{\text{EXP.}}|$ ** SD = Desvio padrão *** MD = Desvio Médio ($(\sum\Delta\delta)/n$, $n = n^{\circ}$ de medidas)

Os gráficos de correlação entre os valores experimentais e teóricos foram gerados para uma melhor interpretação dos dados das Tabelas 16 e 17 (pg.: 95 e 96).

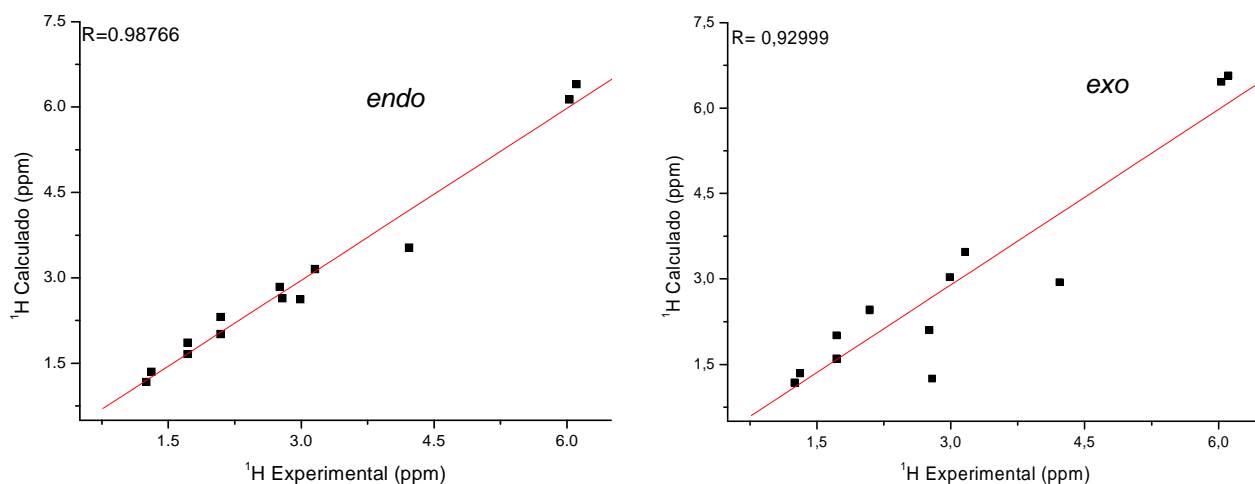


Figura 82 – Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^1H para composto **21** *endo* e *exo* sem efeito do solvente (clorofórmio).

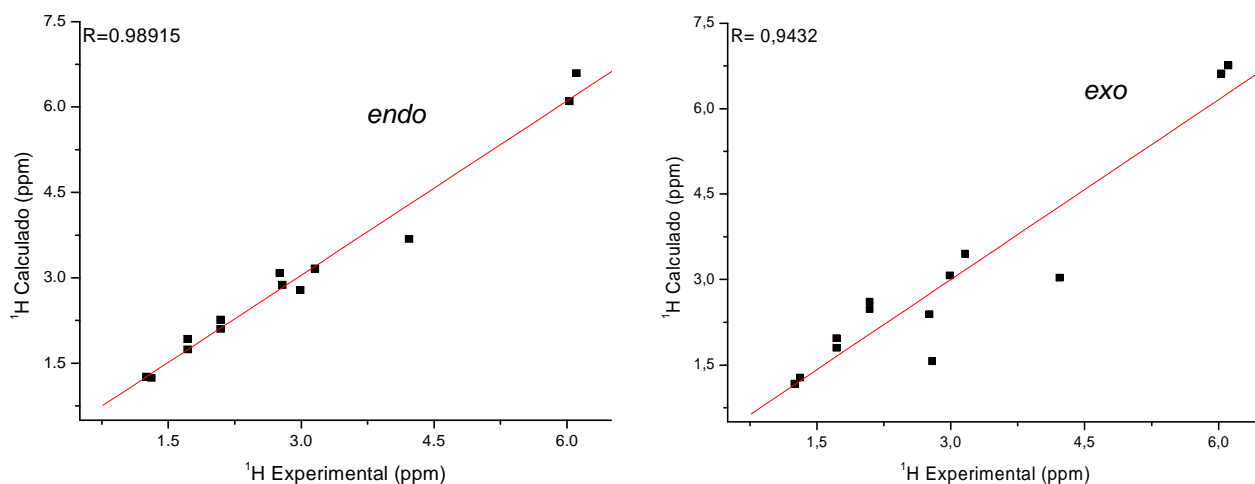


Figura 83 – Gráfico do deslocamento químico de RMN ^1H para composto **21** *endo* e *exo* com efeito do solvente (clorofórmio).

Ao desconsiderar o efeito do solvente (Tabela 16 – pg.: 95) percebe-se que os resultados de desvios médio e padrão para o aduto *endo* (MD=0,18, SD=0,19) foram melhores frente aos valores para o aduto *exo* (MD=0,46, SD=0,46). Ao compararmos os valores do coeficiente de correlação linear obtidos pelos gráficos da Figura 82 (pg.: 97) percebe-se melhores valores para o aduto *endo* (R=0,9877) quando comparado ao aduto *exo* (R=0,9299).

O modelo teórico utilizado, B3LYP/cc-pVTZ, foi satisfatório em descrever os valores de deslocamento químico RMN de ^1H , sendo os melhores resultados para o aduto *endo*.

Algumas atribuições foram confirmadas com os cálculos, entre elas estão os hidrogênios da ponte H_{11} (δ 1,25) e H_{11}' (δ 1,31).

Por meio de gráficos, foram observadas as diferenças entre os valores experimentais e teóricos de deslocamento químico de RMN de ^{13}C e RMN de ^1H .

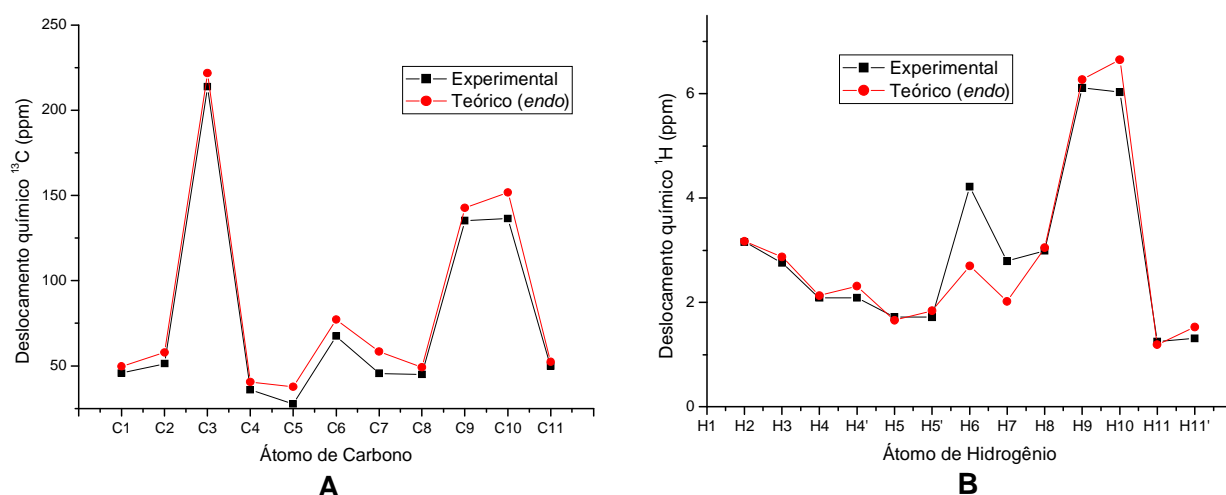


Figura 84 – Gráficos de correlação do deslocamento químico de RMN de ^{13}C (A) e de RMN de ^1H (B) experimental e teórico para composto **21** *endo* sem efeito do solvente (clorofórmio).

Pela análise dos gráficos da Figura 84 observa-se um mesmo padrão de comportamento funcional entre os valores experimental e teórico de RMN de ^{13}C (A) e RMN de ^1H (B). Pelo gráfico B nota-se também que o sinal de H_6 apresenta uma diferença pronunciada, o que pode ser atribuído a dificuldade do programa em detectar o comportamento desse próton na presença do oxigênio da hidroxila.

O composto em questão é o aduto *endo*, de acordo com as análises de gráficos e tabelas.

rel-(1R,6S,7R,2S,8S)-3-Oxo-6-(3,4,5-trimetoxifenilcarbonilóxi)tríciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-9-eno (**22**):

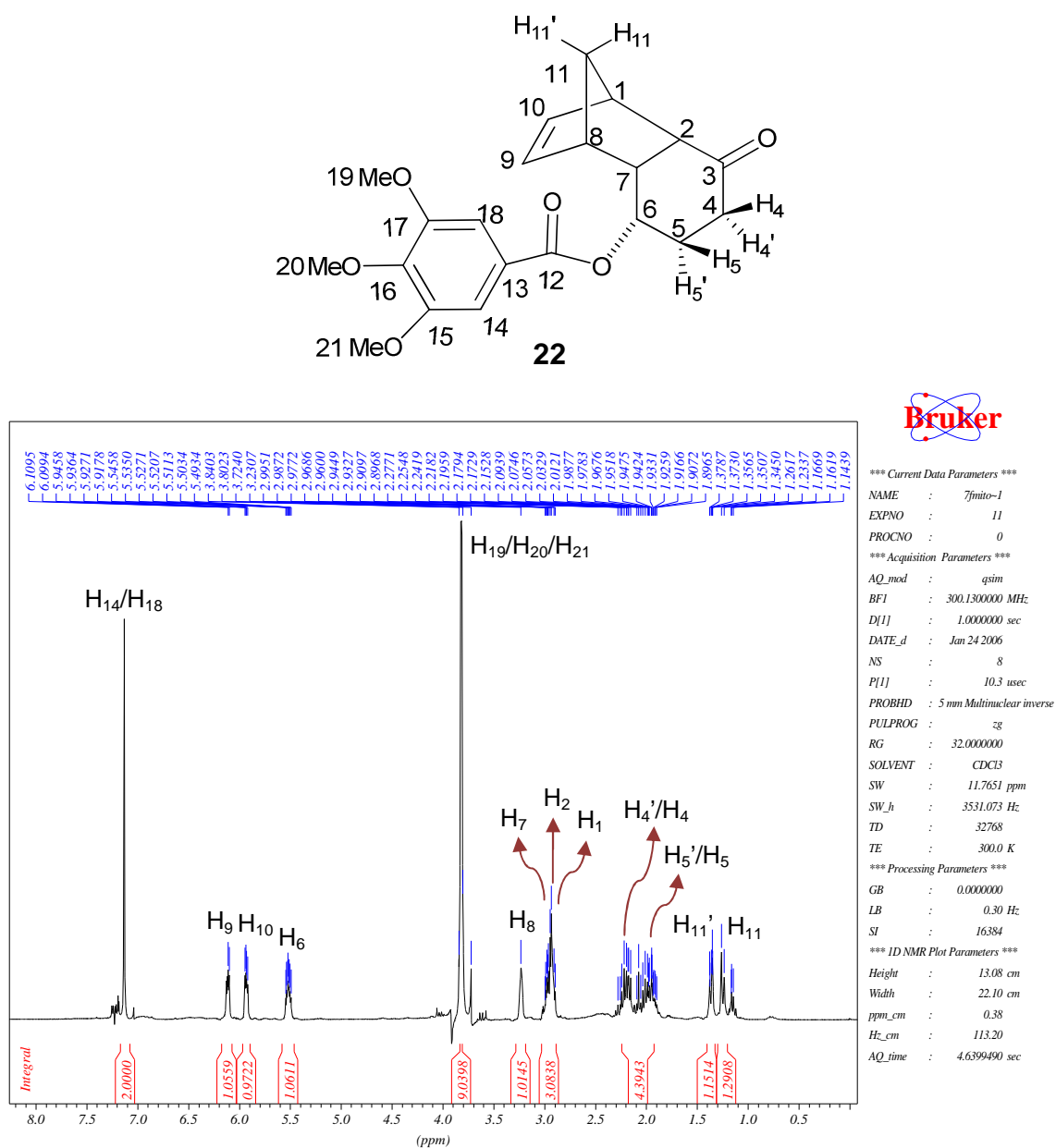


Figura 85 – Espectro de RMN de ¹H do composto **22**.

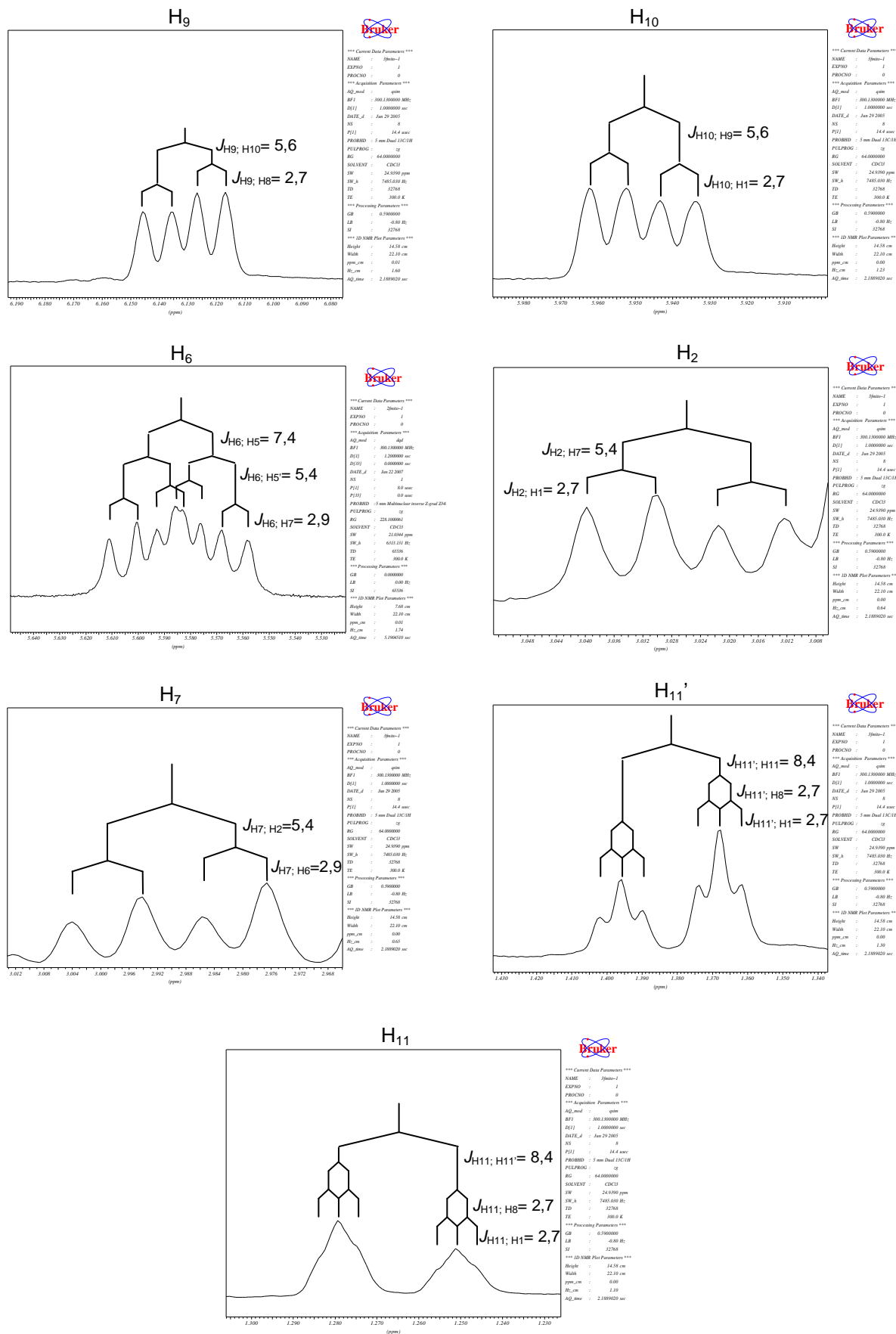


Figura 86 – Espectros de RMN de ¹H ampliado e apodizado do composto 22.

Atribuição Inequivoca de Sinais de RMN e da Estereoquímica Relativa de Compostos Rígidos tipo “Gaiola” (Cage-Like): Estudo Experimental e Teórico.

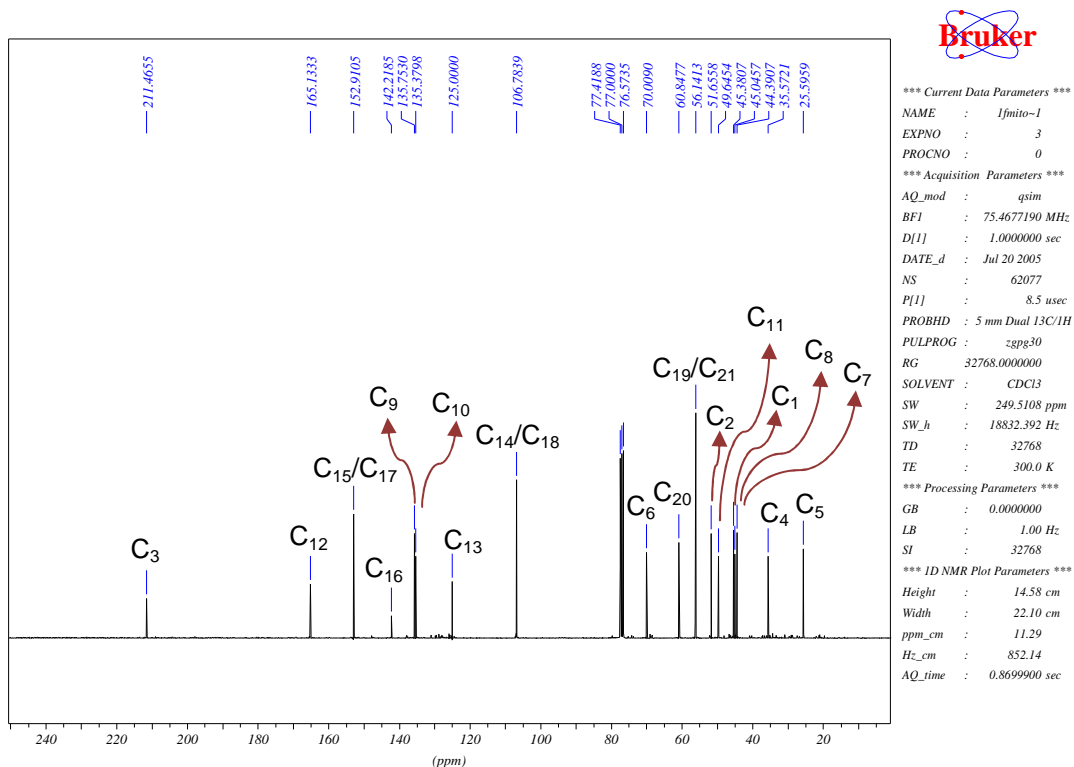


Figura 87 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **22**.

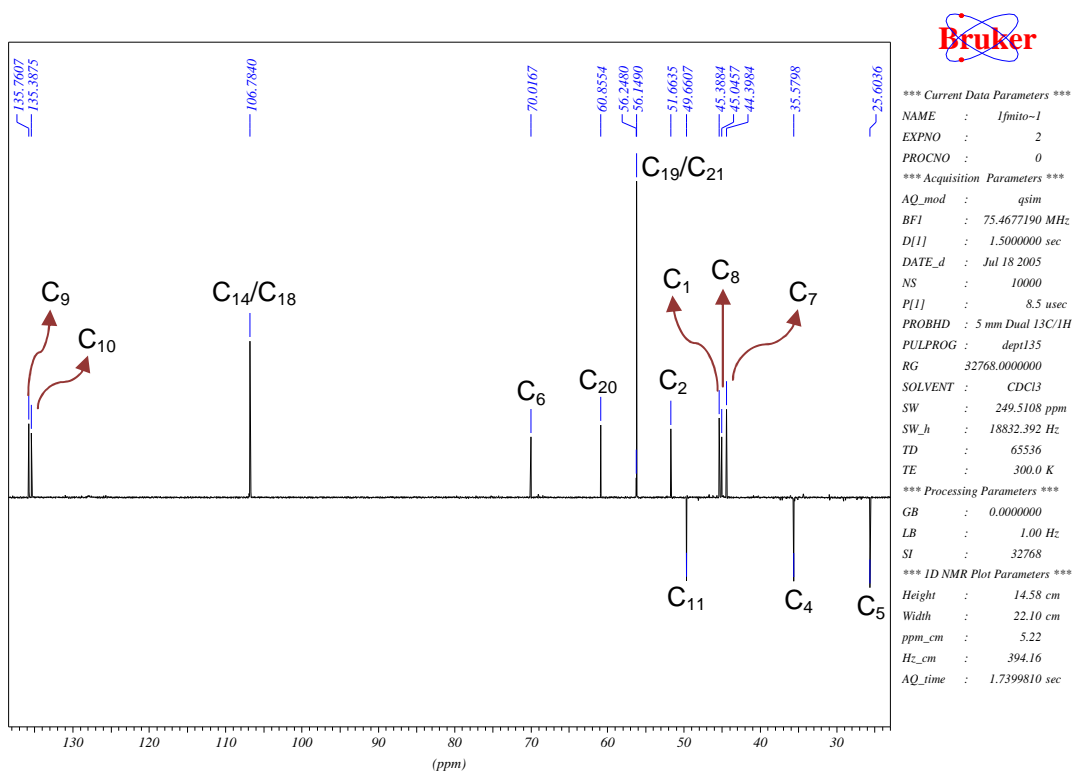


Figura 88 – Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135) do composto **22**

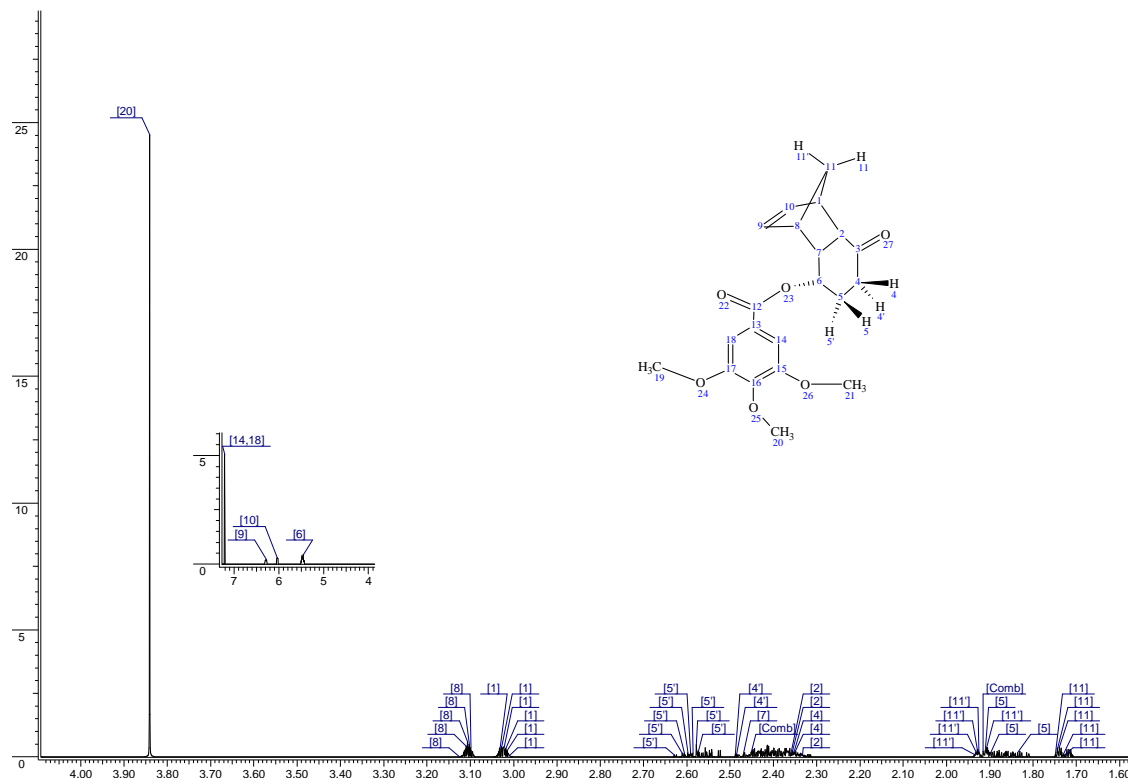


Figura 89 – Espectro simulado de RMN de ^1H do composto 22

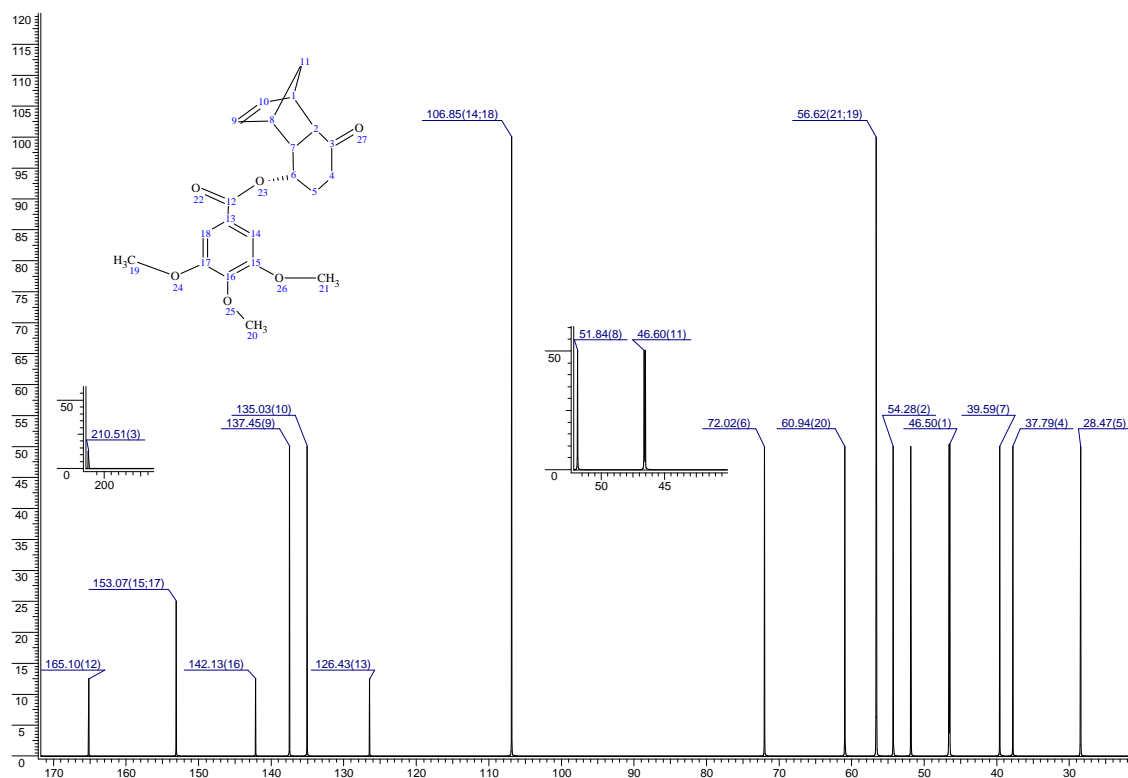


Figura 90 – Espectro simulado de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 22

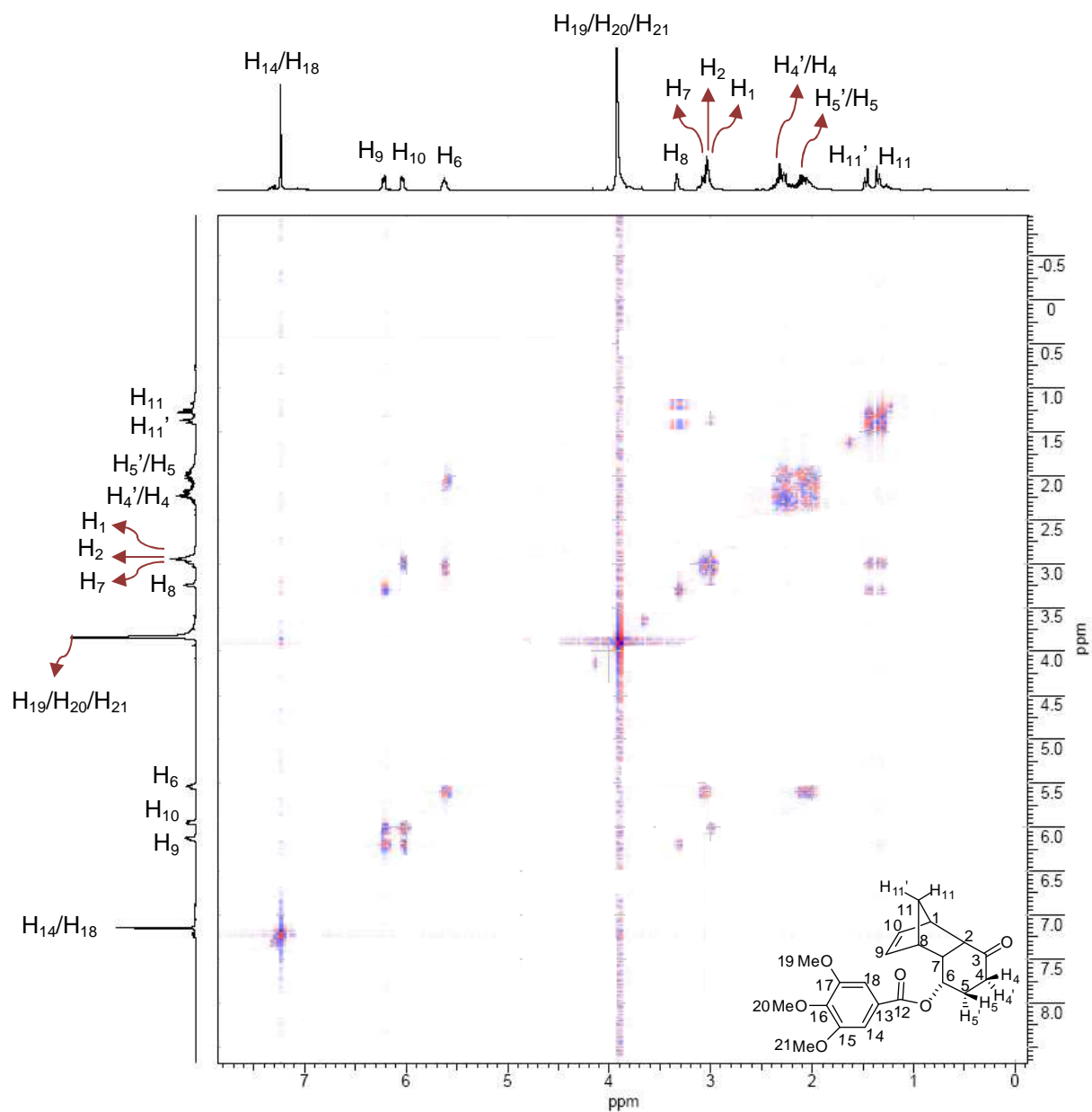


Figura 91 – Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H -COSY) do composto **22**

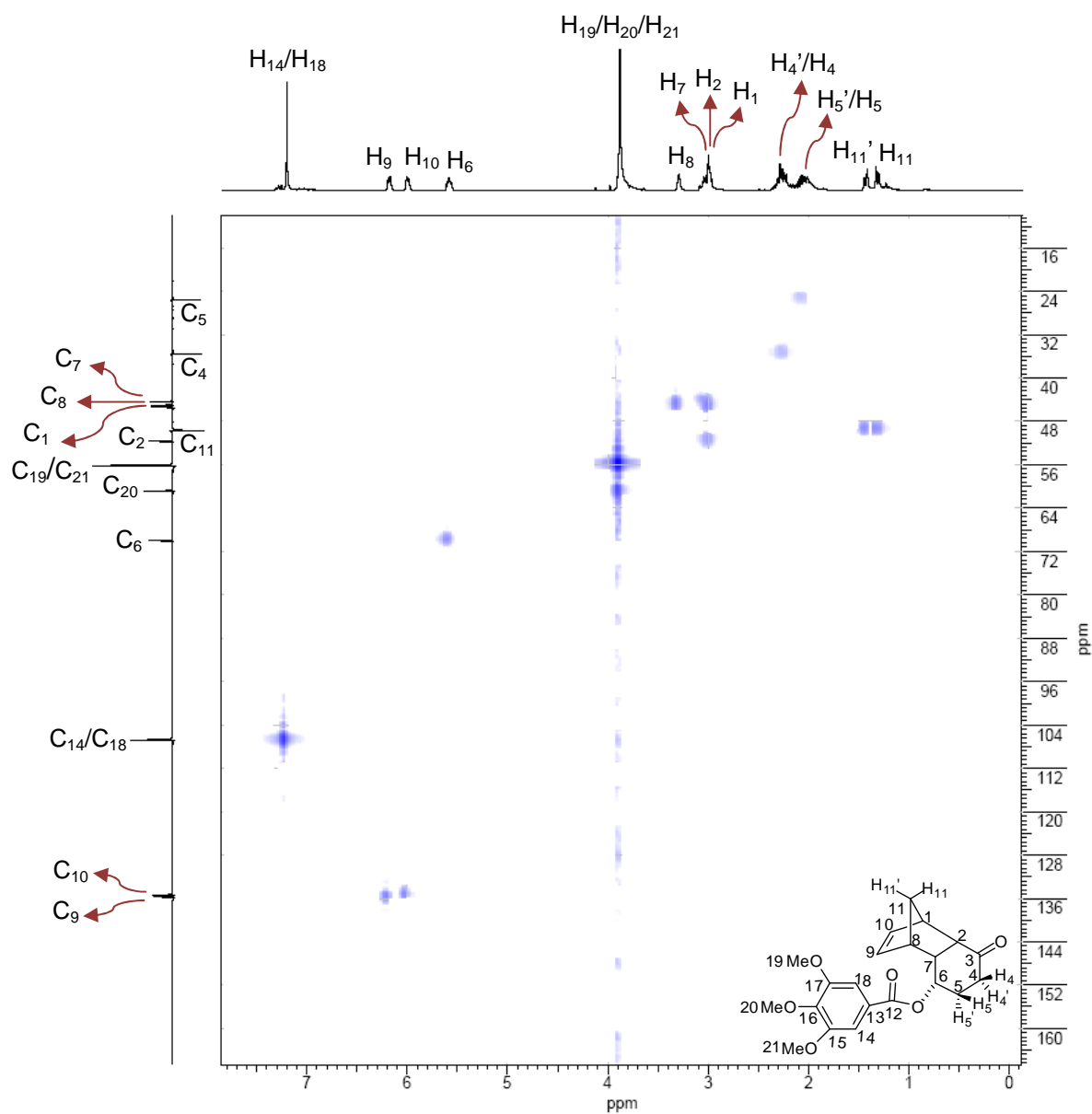


Figura 92 – Espectro de RMN 2D (^1H , DEPT-HSQC) do composto **22**

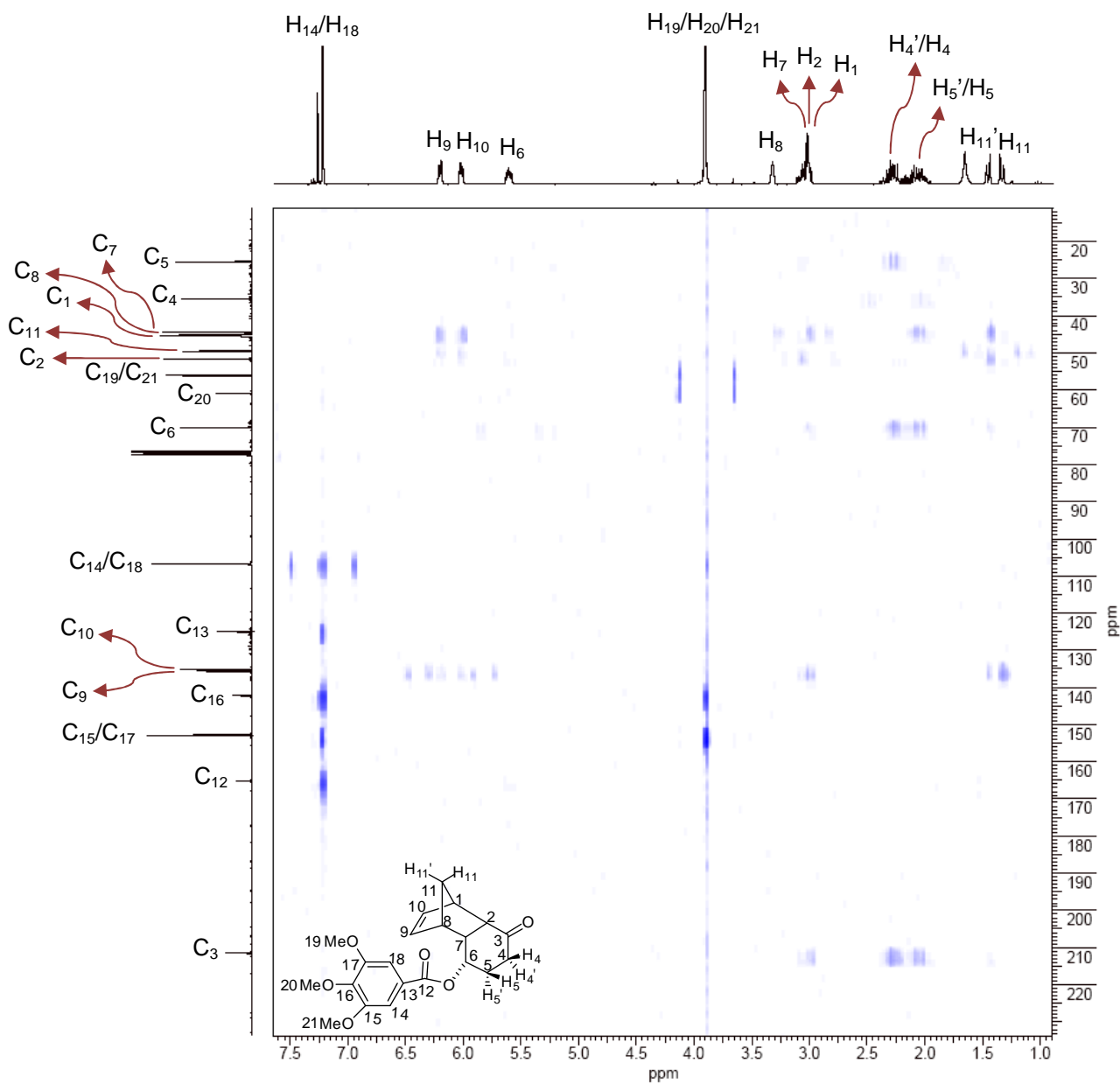


Figura 93 – Espectro de RMN 2D (^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HMBC) do composto **22**

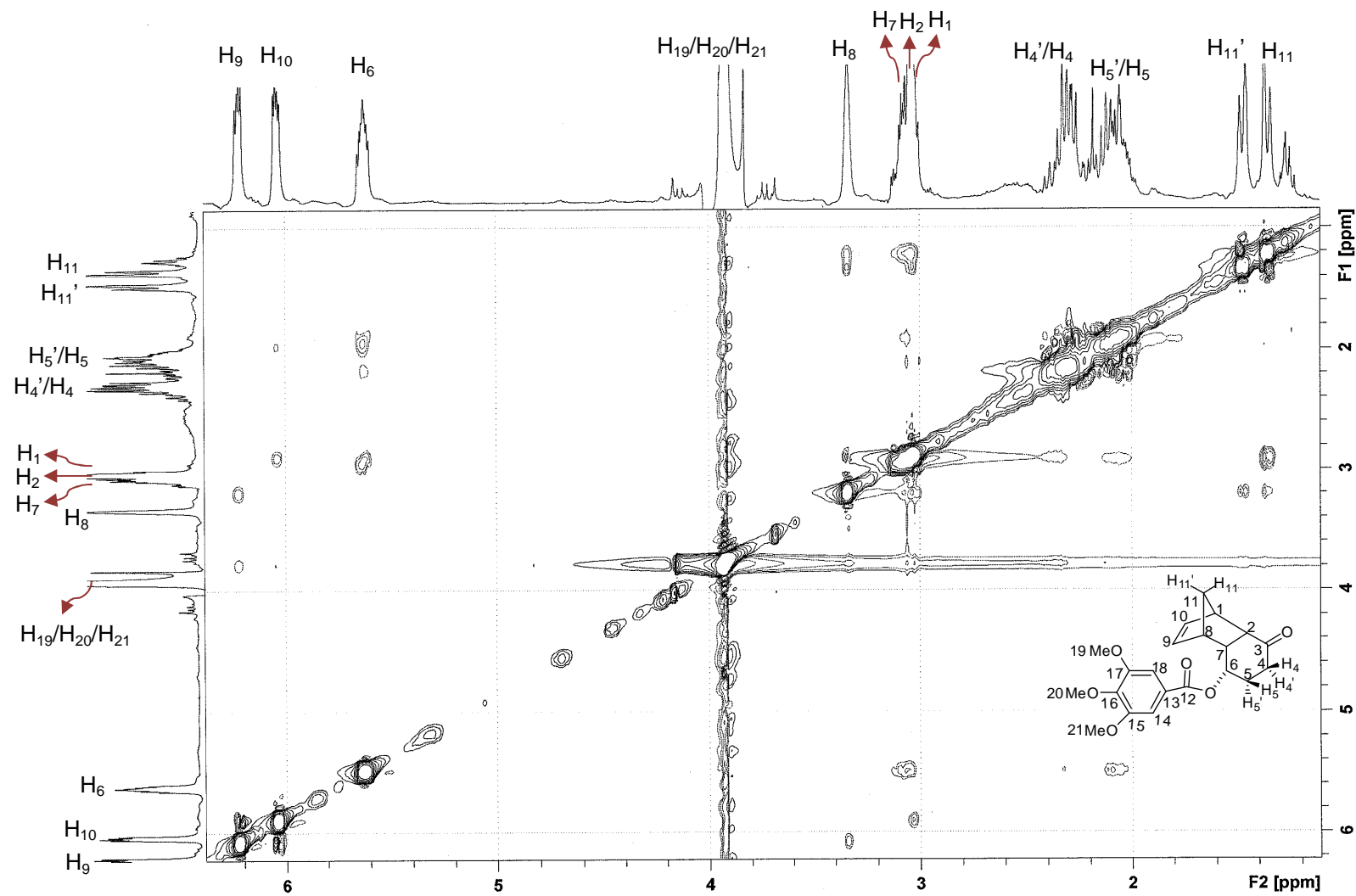


Figura 94 – Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H -NOESY) do composto **22**

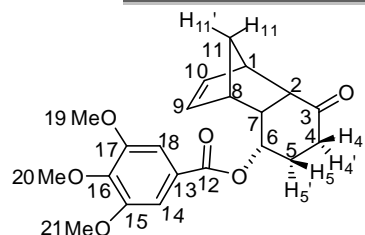


Tabela 18 – Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ (ppm), multiplicidades, constantes de acoplamento, $J_{(\text{H,H})}$ (Hz) e correlações observadas nos espectros 2D (COSY, HMBC e NOESY) para o composto **22**.

C	δ (^{13}C)	δ (^1H) (integral relativa)	Constantes de acoplamento, (Hz)	Multiplicidade	COSY	HMBC	NOESY
1	45,4	2,99 (1H)	—	m	H2; H10; H11; H11'	C3	H10
2	51,7	3,04 (1H)	5,4; 2,7	dd	H7; H1	C8	H4; H6; H11
3	211,5	—	—	—	—	—	—
4	35,6	H ₄ – 2,25 (1H) H _{4'} – 2,31 (1H)	— —	m m	H4'; H5; H5' H4; H5; H5'	C3; C5; C6	H2; H5; H6 H5'
5	25,6	H ₅ – 2,01 (1H) H _{5'} – 2,09 (1H)	— —	m m	H4; H4'; H5'; H6 H4; H4'; H5; H6	C3; C6; C7	H4; H6; H7 H4'
6	70,0	5,58 (1H)	7,4; 5,4; 2,9	ddd	H5; H5'; H7	—	H2; H4; H5
7	44,4	3,07 (1H)	5,4; 2,9	dd	H2; H6	C2; C9	H5; H11
8	45,0	3,30 (1H)	—	sl	H9; H11; H11'	—	H9; H11; H11'
9	135,8	6,18 (1H)	5,6; 2,7	dd	H10; H8	C8	H8
10	135,4	6,00 (1H)	5,6; 2,7	dd	H9; H1	C8	H1
11	49,7	H ₁₁ – 1,31 (1H) H _{11'} – 1,43 (1H)	8,4; 2,7 8,4; 2,7	dt dt	H11; H8; H1 H11'; H8; H1	C9 C2; C8; C9	H2; H7; H8 H8

Atribuição Inequivoca de Sinais de RMN e da Estereoquímica Relativa de Compostos Rígidos tipo “Gaiola” (Cage-Like): Estudo Experimental e Teórico.

Tabela 18 – Continuação

12	165,1	—	—	—	—	—	—
13	125,0	—	—	—	—	—	—
14 e 18	106,8	7,14 (2H)	—	s	—	C12; C13; C15; C16	—
15 e 17	152,9	—	—	—	—	—	—
16	142,2	—	—	—	—	—	—
19 e 21	56,2	3,88 (6H)	—	s	—	C16	—
20	60,9	3,88 (3H)	—	s	—	C15	—

Todas as atribuições estão de acordo com os espectros de COSY, HSQC, HMBC e NOESY.

A distinção entre os sinais dos hidrogênios em 4 e 5 foi feita pelo espectro de RMN 2D de HMBC (Figura 93 – pg.: 105) onde observa-se um acoplamento entre os hidrogênios em 5 e o carbono C₇, que se encontram a três ligações. O mesmo não é possível de observar com os hidrogênios em 4, que se encontram a quatro ligações de C₇.

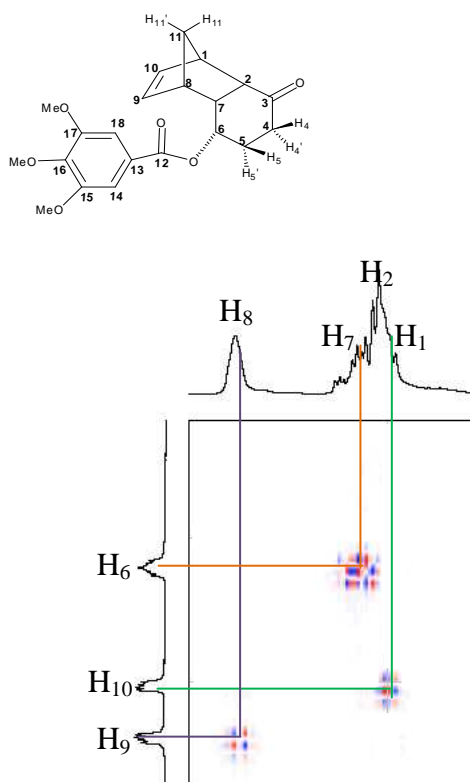


Figura 95 – Ampliação do espectro de RMN 2D (¹H, ¹H-COSY) do composto **22**

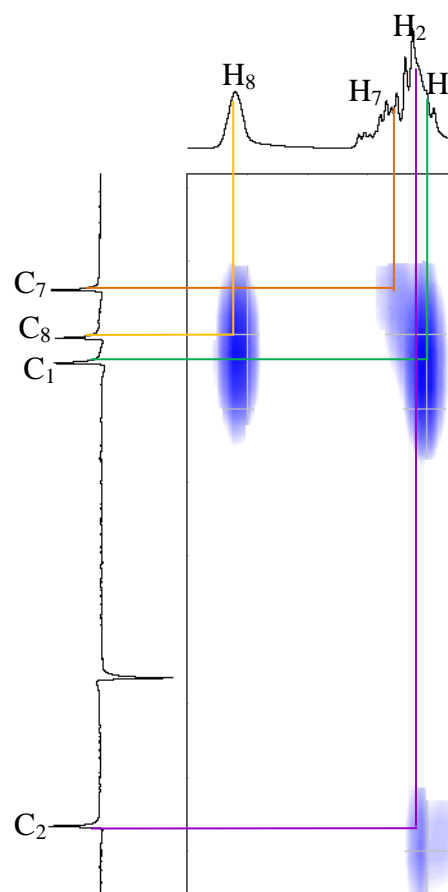


Figura 96 – Ampliação do espectro de RMN 2D (¹H, DEPT-HSQC) do composto **22**

A distinção entre os hidrogênios H₁ (δ 2,99), H₂ (δ 3,04), H₇ (δ 3,07) e H₈ (δ 3,30) foi feita com o auxílio do espectro de RMN 2D de COSY (Figura 91 – pg.: 103). Pela ampliação desse espectro (Figura 95) observa-se os acoplamentos entre os hidrogênios H₈ e H₉; H₇ e H₆ e entre H₁ e H₁₀. A partir dessas atribuições foi possível fazer as atribuições, pelo espectro 2D de HSQC (Figura 92 – pg.: 104 – ampliação Figura 96), dos carbonos C₁ em δ 45,4, de C₂ em δ 51,7, de C₇ em δ 44,4 e de C₈ em δ 45,0.

A distinção entre os sinais dos hidrogênios da ponte ($H_{11} - \delta 1,31$ e $H_{11}' - \delta 1,43$) foi feita pelo espectro de NOESY (Figura 94 – pg.: 106), onde é possível observar que H_{11} acopla com H_2 e H_7 . O mesmo não se observa para H_{11}' .

Pelo espectro de RMN 2D de NOESY também foi possível fazer a distinção entre os hidrogênios H_4 ($\delta 2,25$) e H_4' ($\delta 2,31$) e entre os hidrogênios H_5 ($\delta 2,01$) e H_5' ($\delta 2,09$), uma vez que se observa um acoplamento entre H_4 e H_6 e entre H_5 e H_6 .

Os valores encontrados no assinalamento inequívoco dos espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C foram comparados com os valores teóricos para os adutos *endo* e *exo* por meio de Tabelas e Gráficos mostrados a seguir.

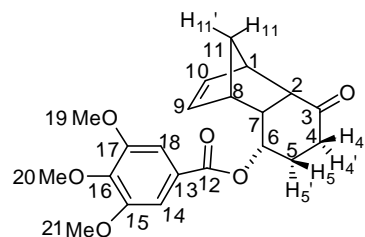
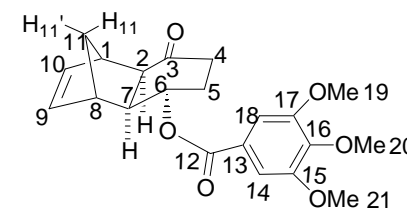
*endo*

Tabela 19 – Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm) teórico e experimental para o composto **22** sem efeito do solvente (clorofórmio).

*exo*

Carbono	Teórico $\delta^{13}\text{C}$ (ppm) sem efeito do solvente				
	Exp.	Aduto <i>endo</i>	$\Delta\delta^*$	Aduto <i>exo</i>	$\Delta\delta^*$
1	45,4	49,7	4,3	48,3	2,9
2	51,7	57,2	5,5	54,4	2,7
3	211,5	218,2	6,7	223,1	11,6
4	35,6	35,5	0,1	40,9	5,3
5	25,6	28,9	3,3	32,3	6,7
6	70	72,6	2,6	81,1	11,1
7	44,4	52,6	8,2	52,8	8,4
8	45	50,8	5,8	49,8	4,8
9	135,8	141,9	6,1	149,0	13,2
10	135,4	143,0	7,6	146,9	11,5
11	49,7	53,4	3,7	49,5	0,2
12	165,1	170,7	5,6	172,7	7,6
13	125	130,2	5,2	132,0	7,0
14 e 18	106,8	117,1	10,3	109,8	3,0
15 e 17	152,9	160,9	8,0	162,5	9,6

Tabela 19 – Continuação

16	142,2	154,6	12,4	152,0	9,8
19 e 21	56,2	57,7	1,5	56,8	0,6
20	60,9	59,3	1,6	61,7	0,8
SD**			3,15		4,16
MD***			5,48		6,49

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

** SD = Desvio padrão

*** MD = Desvio Médio ($(\sum\Delta\delta)/n$, $n = n^{\circ}$ de medidas)Tabela 20 – Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm) teórico e experimental para o composto **22** com efeito do solvente (clorofórmio).

Carbono	Teórico $\delta^{13}\text{C}$ (ppm) sem efeito do solvente				
	Exp.	Aduto <i>endo</i>	$\Delta\delta^*$	Aduto <i>exo</i>	$\Delta\delta^*$
1	45,4	49,3	3,9	48,0	2,6
2	51,7	57,7	6,0	54,8	3,1
3	211,5	223,5	12,0	228,6	17,1
4	35,6	36,0	0,4	41,4	5,8
5	25,6	28,6	3,0	31,9	6,3
6	70,0	73,3	3,3	81,7	11,7
7	44,4	52,0	7,6	52,3	7,9

Tabela 20 – Continuação

8	45,0	50,5	5,5	49,6	4,6
9	135,8	143,0	7,2	149,5	13,7
10	135,4	142,6	7,2	146,9	11,5
11	49,7	53,3	3,6	49,4	0,3
12	165,1	172,3	7,2	174,3	9,2
13	125,0	130,5	5,5	132,5	7,5
14 e 18	106,8	117,5	10,7	110,4	3,6
15 e 17	152,9	161,4	8,5	163,1	10,2
16	142,2	155,2	13,0	151,9	9,7
19 e 21	56,2	58,3	2,1	57,4	1,2
20	60,9	59,9	1,0	62,2	1,3
SD**			3,59		4,71
MD***			5,98		7,07

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

** SD = Desvio padrão

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

A partir dos valores gerados nas Tabelas 19 e 20 (pg.: 111 e 112) de comparação entre experimental e teórico, foram plotados os gráficos a seguir (Figuras 97 e 98).

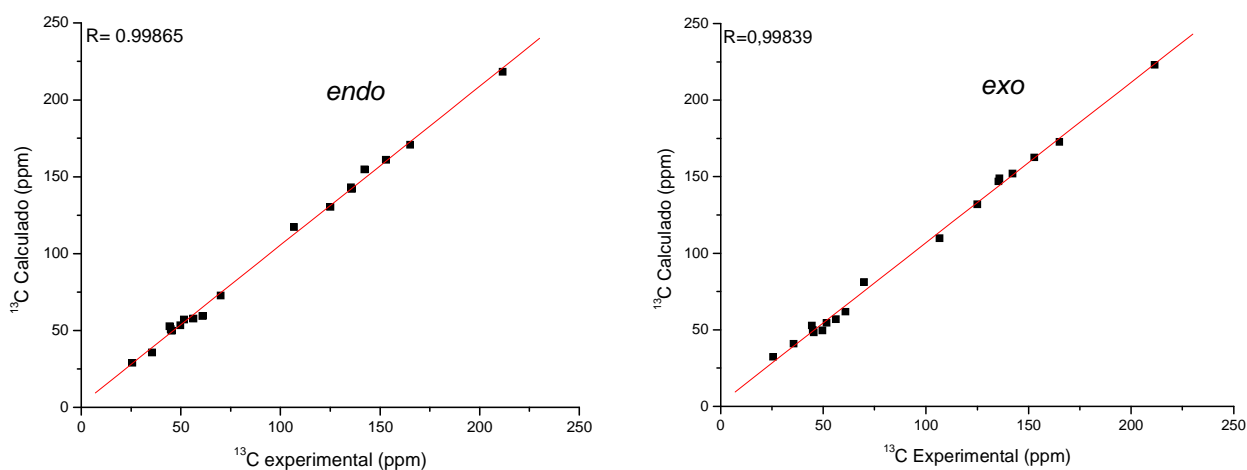


Figura 97 – Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C para composto **22** *endo* e *exo* sem efeito do solvente (clorofórmio).

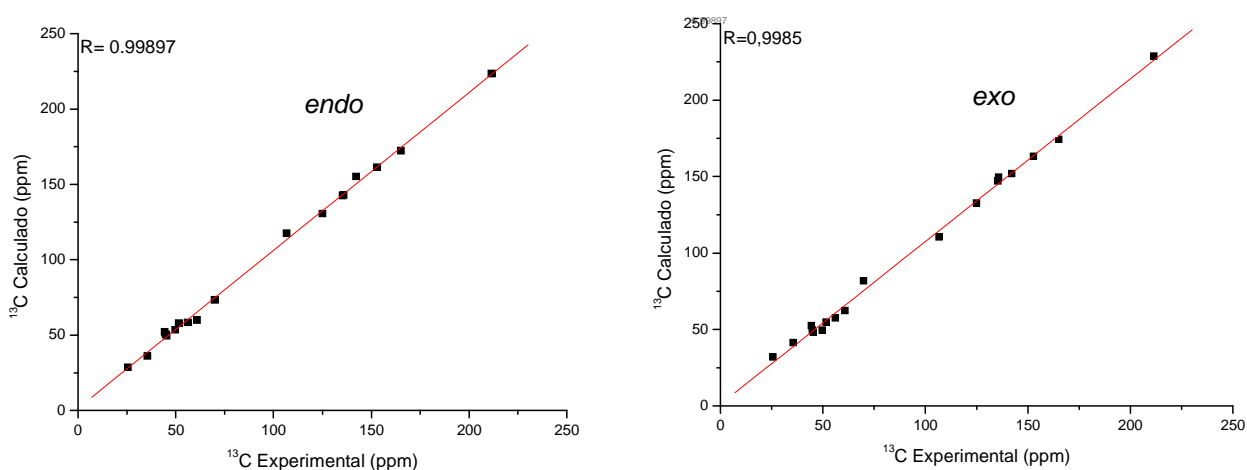


Figura 98 – Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C para composto **22** *endo* e *exo* com efeito do solvente (clorofórmio).

Na comparação entre os dados de deslocamento químico de RMN de ^{13}C observa-se melhores resultados sem efeito solvente.

Ao analisar os dados sem o efeito do solvente é possível observar que os valores de desvio padrão, desvio médio e coeficiente de correlação linear para o aduto *endo* (SD= 3,15; MD= 5,48; R= 0,9987) foram melhores quando comparado aos valores para o aduto *exo* (SD= 4,16; MD= 6,49; R= 0,9984).

Portanto, o modelo utilizado, B3LYP/cc-pVTZ, descreveu com eficiência os valores para o cálculo de deslocamento químico de RMN de ^{13}C para o composto **22**.

Além do deslocamento químico de RMN de ^{13}C , foram analisados os cálculos de deslocamento químico de RMN de ^1H para o composto **22**.

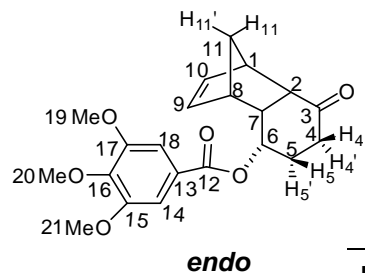
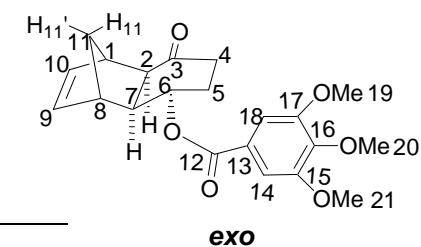


Tabela 21 – Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) teórico e experimental para o composto **22** sem efeito do solvente (clorofórmio).



Hidrogênio	Teórico δ ^1H (ppm) sem efeito do solvente				
	Exp.	Aduto <i>endo</i>	$\Delta\delta^*$	Aduto <i>exo</i>	$\Delta\delta^*$
1	2,99	3,03	0,04	3,54	0,55
2	3,04	2,73	0,31	2,52	0,52
3					
4	H ₄ – 2,25	1,90	0,43	2,62	0,37
	H _{4'} – 2,31	1,82	0,49	2,66	0,35
5	H ₅ – 2,01	1,61	0,40	2,39	0,38
	H _{5'} – 2,09	2,12	0,03	2,00	0,09
6	5,58	5,39	0,20	4,56	1,02
7	3,07	2,71	0,36	2,40	0,67
8	3,30	2,57	0,73	2,94	0,36
9	6,18	6,09	0,09	6,82	0,64
10	6,00	6,50	0,50	6,67	0,67
11	H ₁₁ – 1,31	1,05	0,26	1,22	0,09
	H _{11'} – 1,43	1,30	0,13	1,33	0,10
13					
14 e 18	7,14	7,33	0,19	7,65	0,51

Atribuição Inequivoca de Sinais de RMN e da Estereoquímica Relativa de Compostos Rígidos tipo “Gaiola” (Cage-Like): Estudo Experimental e Teórico.

Tabela 21 – Continuação

15 e 17					
16					
19 e 21	3,88	3,61	0,27	3,83	0,05
20	3,88	3,55	0,33	3,63	0,25
SD**			0,19		0,27
MD***			0,30		0,41

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

** SD = Desvio padrão

*** MD = Desvio Médio ($(\sum\Delta\delta)/n$, $n = n^{\circ}$ de medidas)**Tabela 22** – Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) teórico e experimental para o composto **22** com efeito do solvente (clorofórmio).

Hidrogênio	Teórico δ ^1H (ppm) sem efeito do solvente				
	Exp.	Aduto <i>endo</i>	$\Delta\delta^*$	Aduto <i>exo</i>	$\Delta\delta^*$
1	2,99	3,11	0,12	3,55	0,56
2	3,04	3,04	0,00	2,18	0,86
3					
4	H ₄ – 2,25	2,06	0,19	2,62	0,37
	H ₄ ' – 2,31	1,78	0,53	2,48	0,17
5	H ₅ – 2,01	1,82	0,19	2,43	0,42
	H ₅ ' – 2,09	2,08	0,01	1,80	0,29

Tabela 22 – Continuação

6	5,58	5,48	0,10	4,55	1,03
7	3,07	3,00	0,07	2,20	0,87
8	3,30	2,75	0,55	2,82	0,48
9	6,18	6,20	0,02	6,62	0,44
10	6,00	6,56	0,56	6,50	0,50
11	H ₁₁ – 1,31	1,15	0,16	1,24	0,07
	H ₁₁ ' – 1,43	1,25	0,18	1,35	0,08
13					
14 e 18	7,14	7,35	0,21	7,59	0,45
15 e 17					
16					
19 e 21	3,88	3,66	0,22	3,76	0,12
20	3,88	3,60	0,28	3,57	0,31
SD**			0,18		0,28
MD***			0,21		0,44

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

** SD = Desvio padrão

*** MD = Desvio Médio $(\sum\Delta\delta)/n$, n = nº de medidas)

De posse dos dados apresentados nas Tabelas 21 e 22 (pg.: 116 e 117) foram gerados os valores de desvio médio (MD), desvio padrão (SD) e o coeficiente de correlação linear (R) obtido a partir dos gráficos a seguir (Figuras 99 e 100).

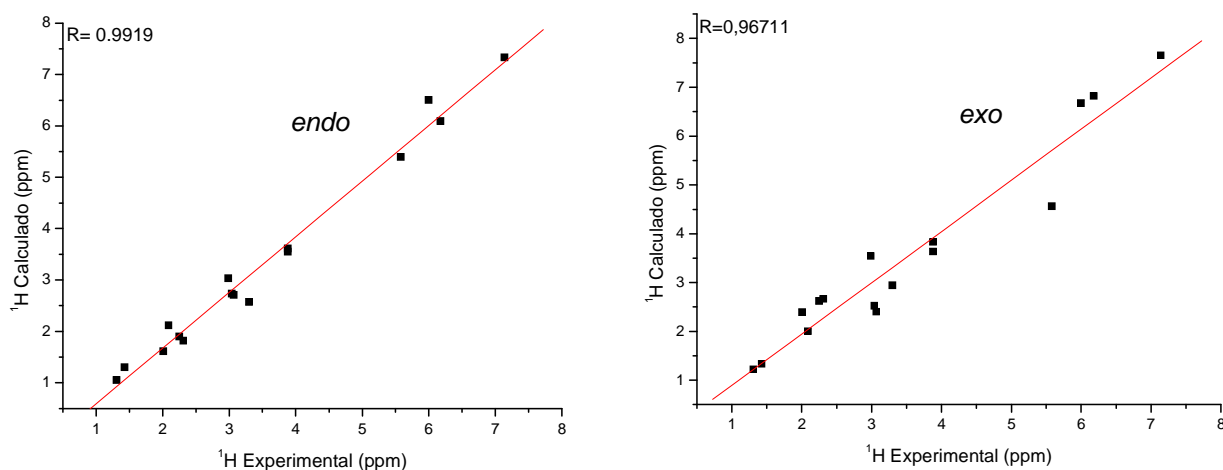


Figura 99 – Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^1H para composto **22** *endo* e *exo* sem efeito do solvente (clorofórmio).

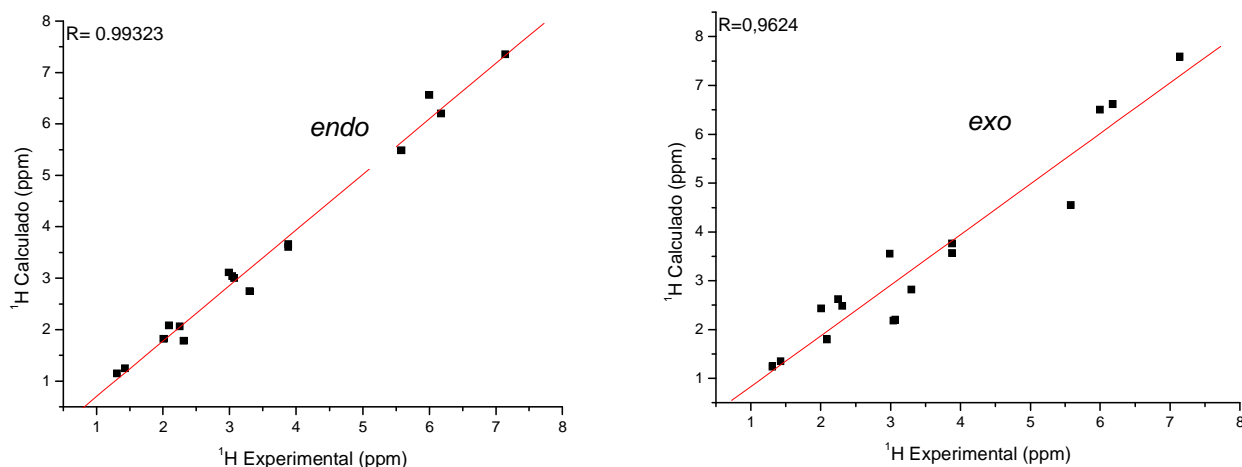


Figura 100 – Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^1H para o composto **22** *endo* e *exo* com efeito do solvente (clorofórmio).

A análise das Tabelas 21 e 22 (pg.: 116 e 117) mostra que os melhores valores de desvio médio, desvio padrão são obtidos quando o efeito do solvente não é considerado. Portanto, as comparações a seguir desconsideram esse efeito.

Os valores gerados de desvio médio, desvio padrão e coeficiente de correlação linear (Tabela 21 – pg.:116) mostram bons resultados para o aduto *endo* (SD= 0,19; MD= 0,30; R= 0,9919) frente ao aduto *exo* (SD= 0,27; MD= 0,41; R= 0,9671).

Em suma, o modelo utilizado (B3LYP/cc-pVTZ) foi satisfatório no cálculo de deslocamento químico de RMN de ^1H .

A seguir, observa-se gráficos de deslocamento químico de RMN de ^{13}C e RMN de ^1H relacionando os valores experimentais e teóricos.

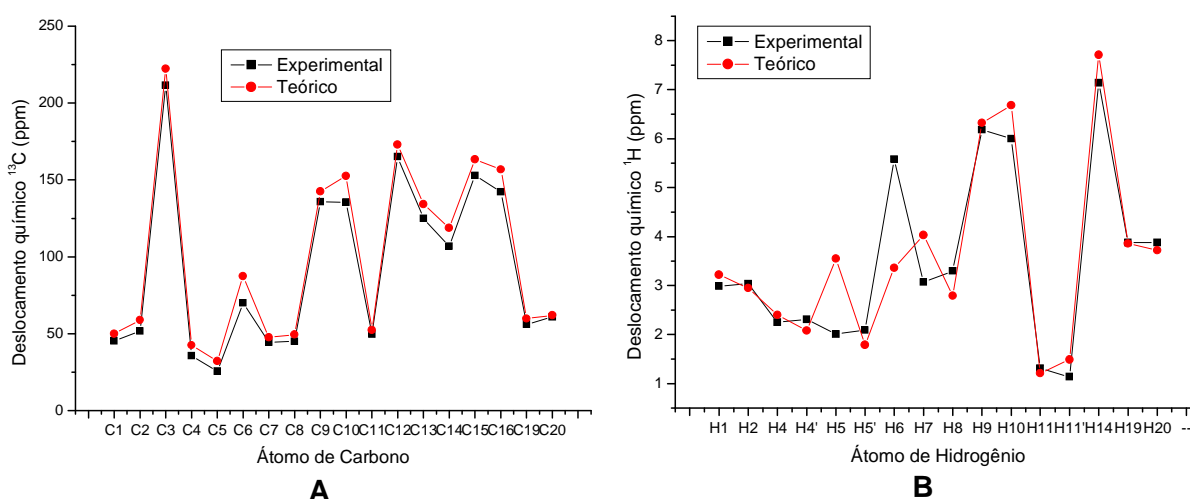
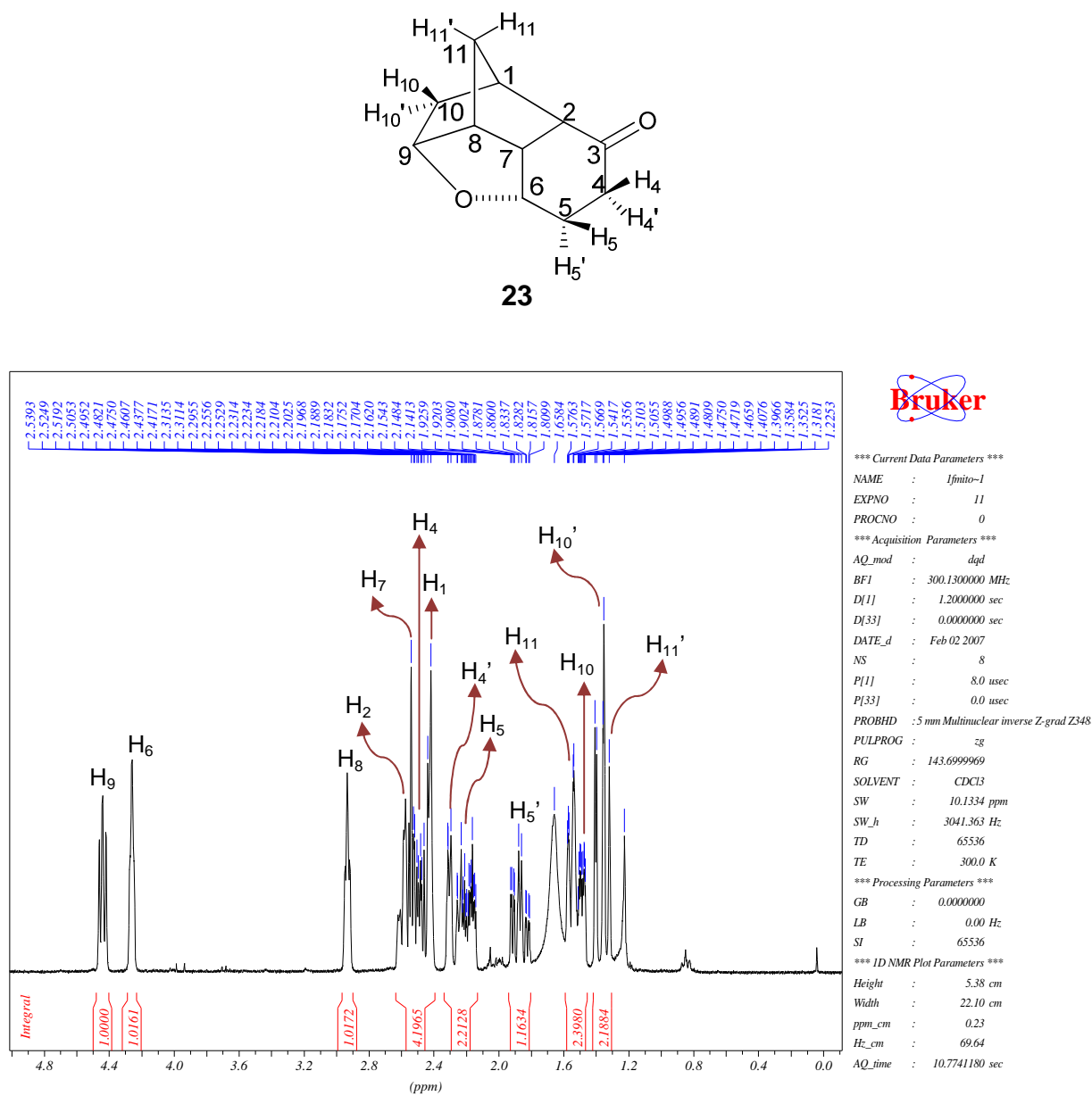


Figura 101 – Gráficos de correlação do deslocamento químico de RMN de ^{13}C (A) e de RMN de ^1H (B) experimental e teórico para composto **22** *endo* sem efeito do solvente (clorofórmio).

Nos gráficos da Figura 101 nota-se um mesmo padrão de comportamento funcional para os valores de deslocamento de RMN de ^{13}C (A). Para o deslocamento de RMN de ^1H (B) esse comportamento não ocorre para todos os sinais.

rel-(1*S*,2*S*,6*S*,8*S*,7*R*,9*R*)-6,9-epoxitriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undecan-3-ona (**23**):Figura 102 – Espectro de RMN de ¹H do composto **23**.

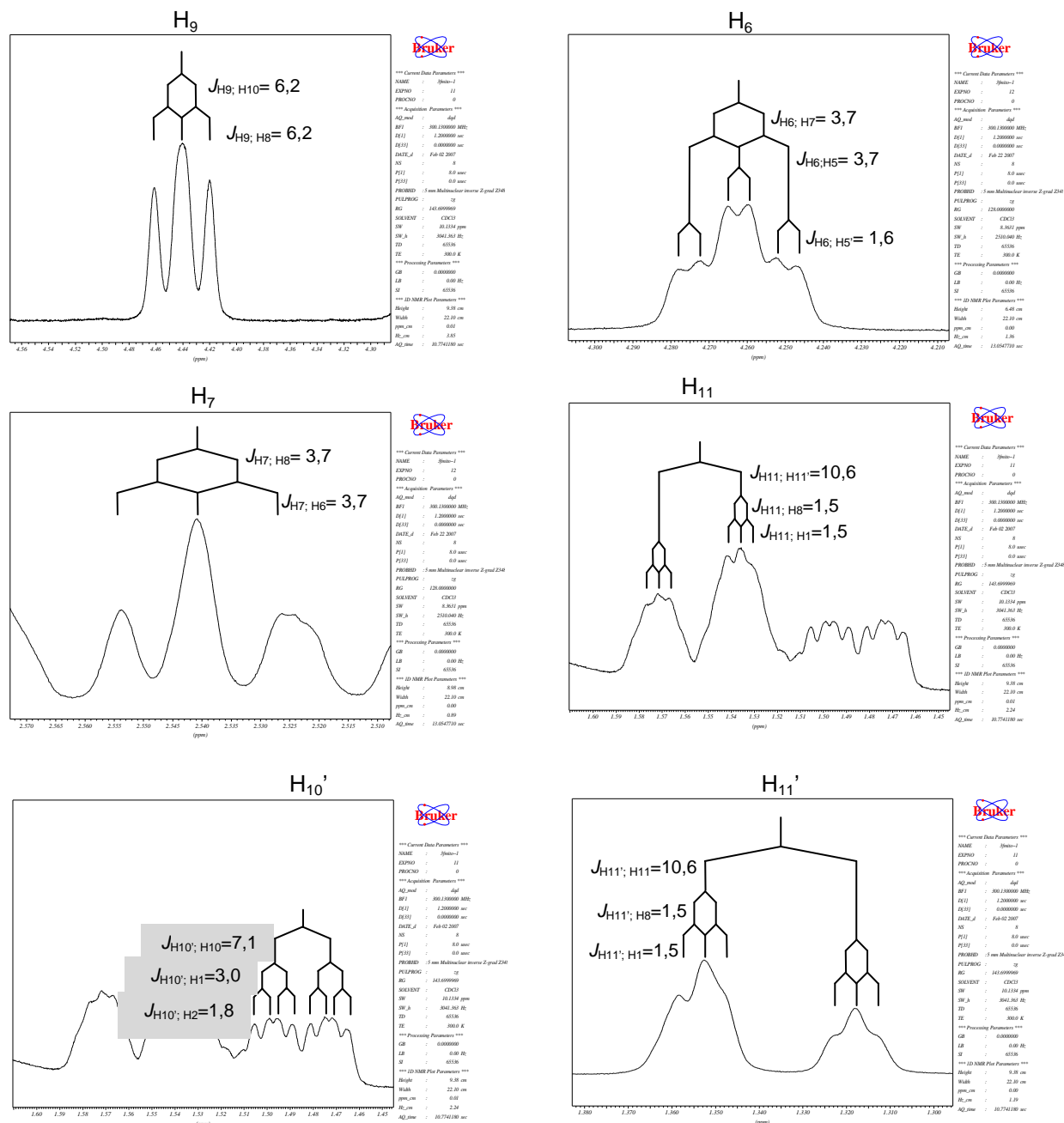


Figura 103 – Espectros de RMN de ¹H ampliado e apodizado do composto 23.

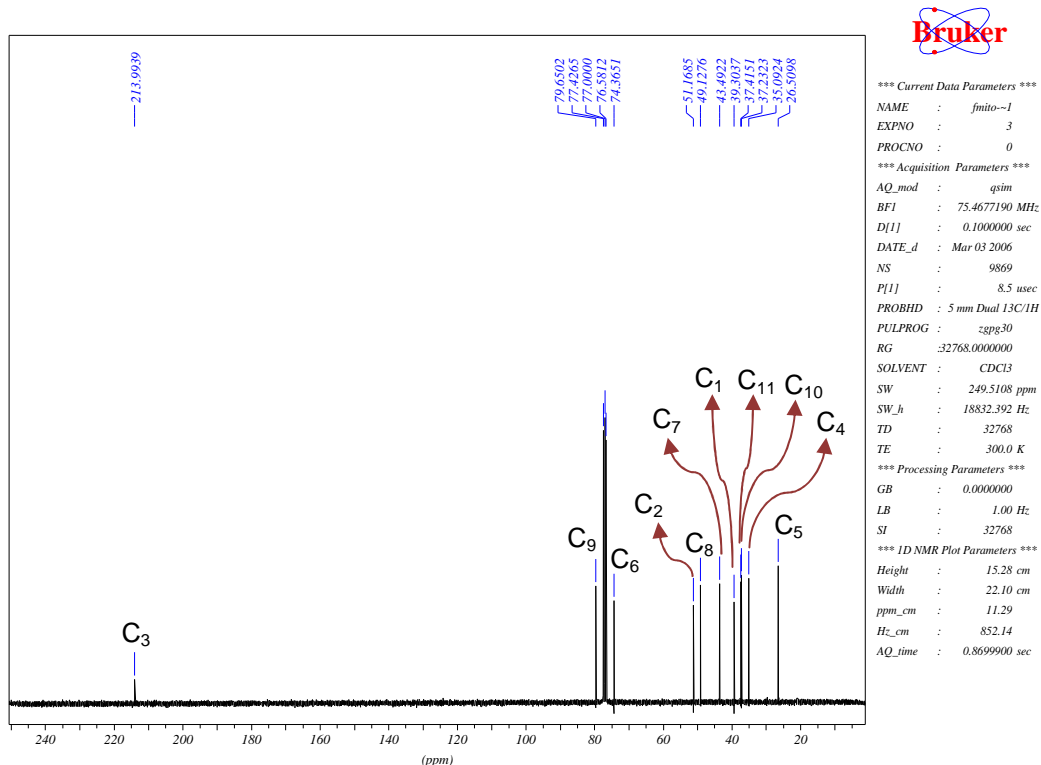


Figura 104 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **23**.

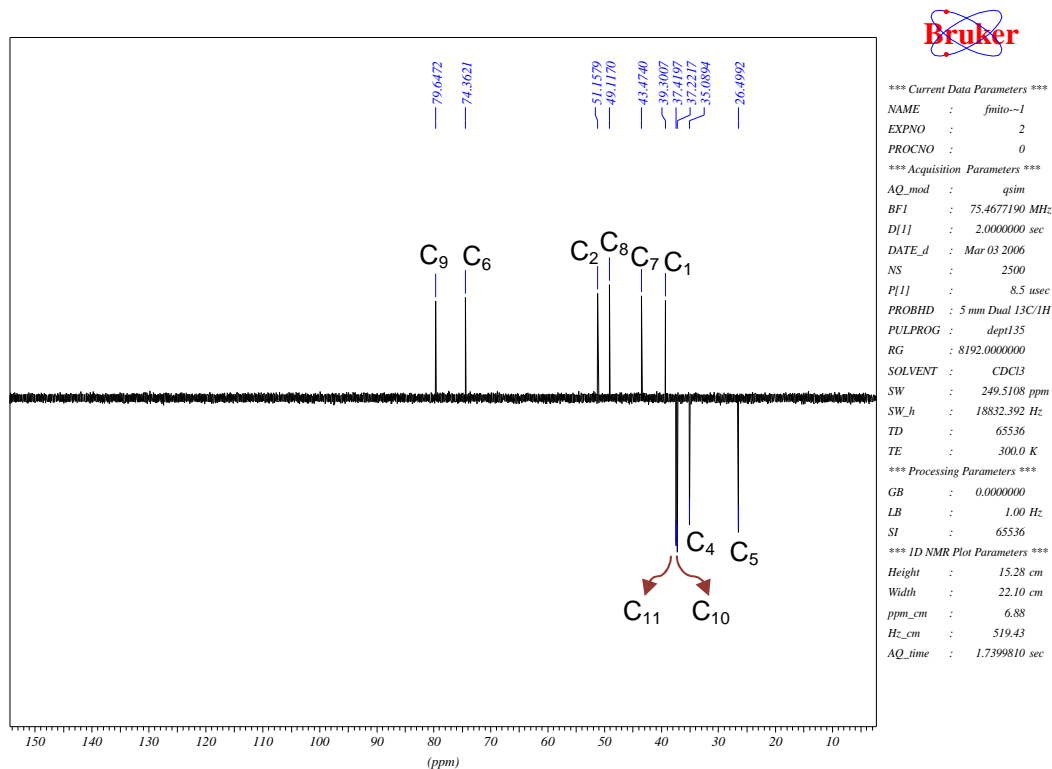


Figura 105 – Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135) do composto **23**.

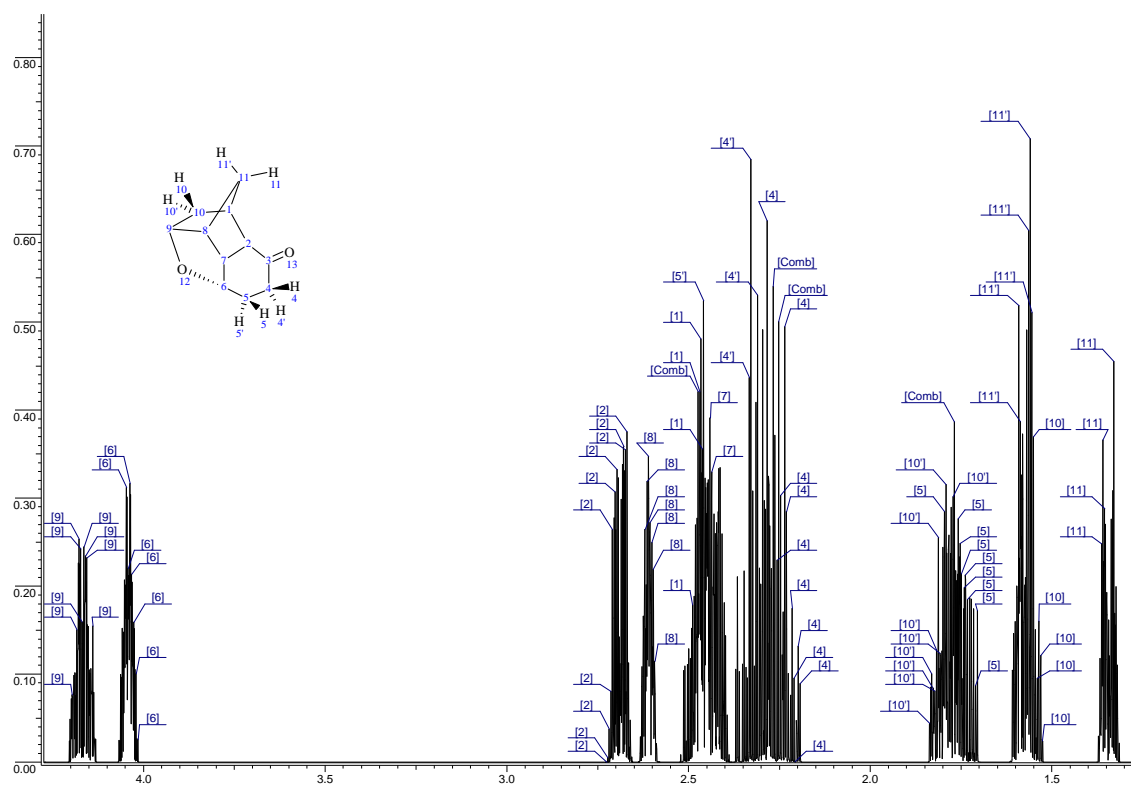


Figura 106 – Espectro simulado de RMN de ^1H do composto **23**

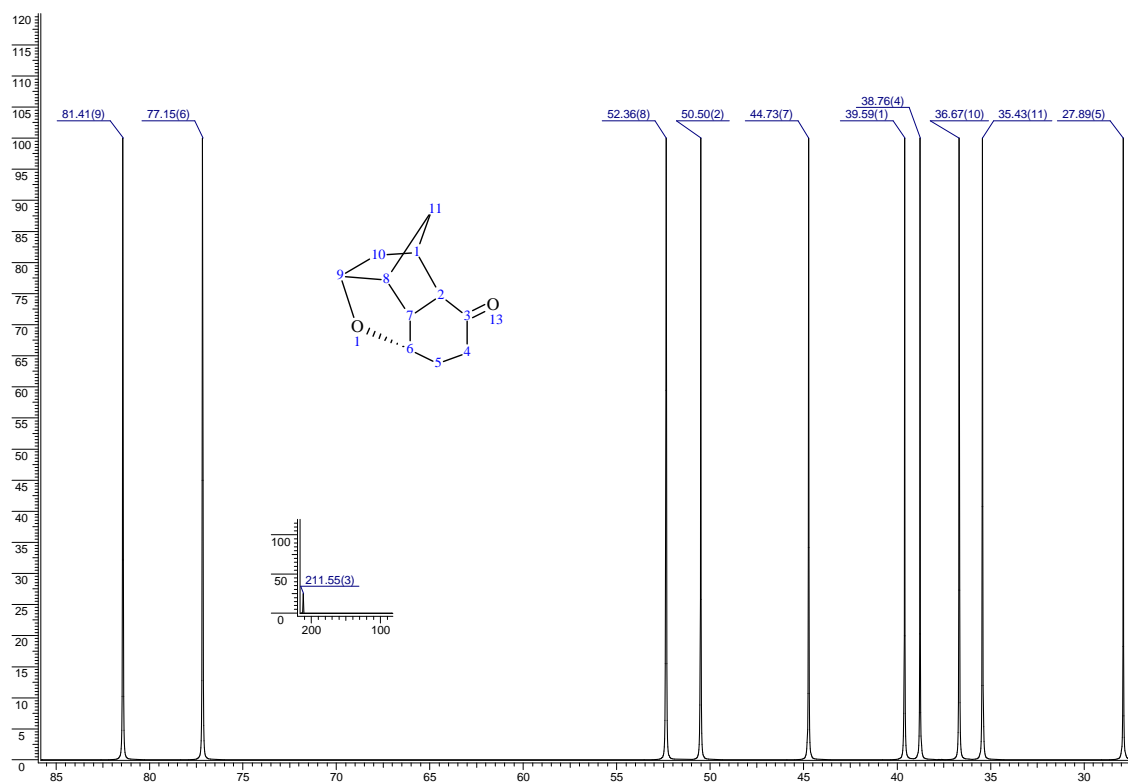


Figura 107 – Espectro simulado de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **23**

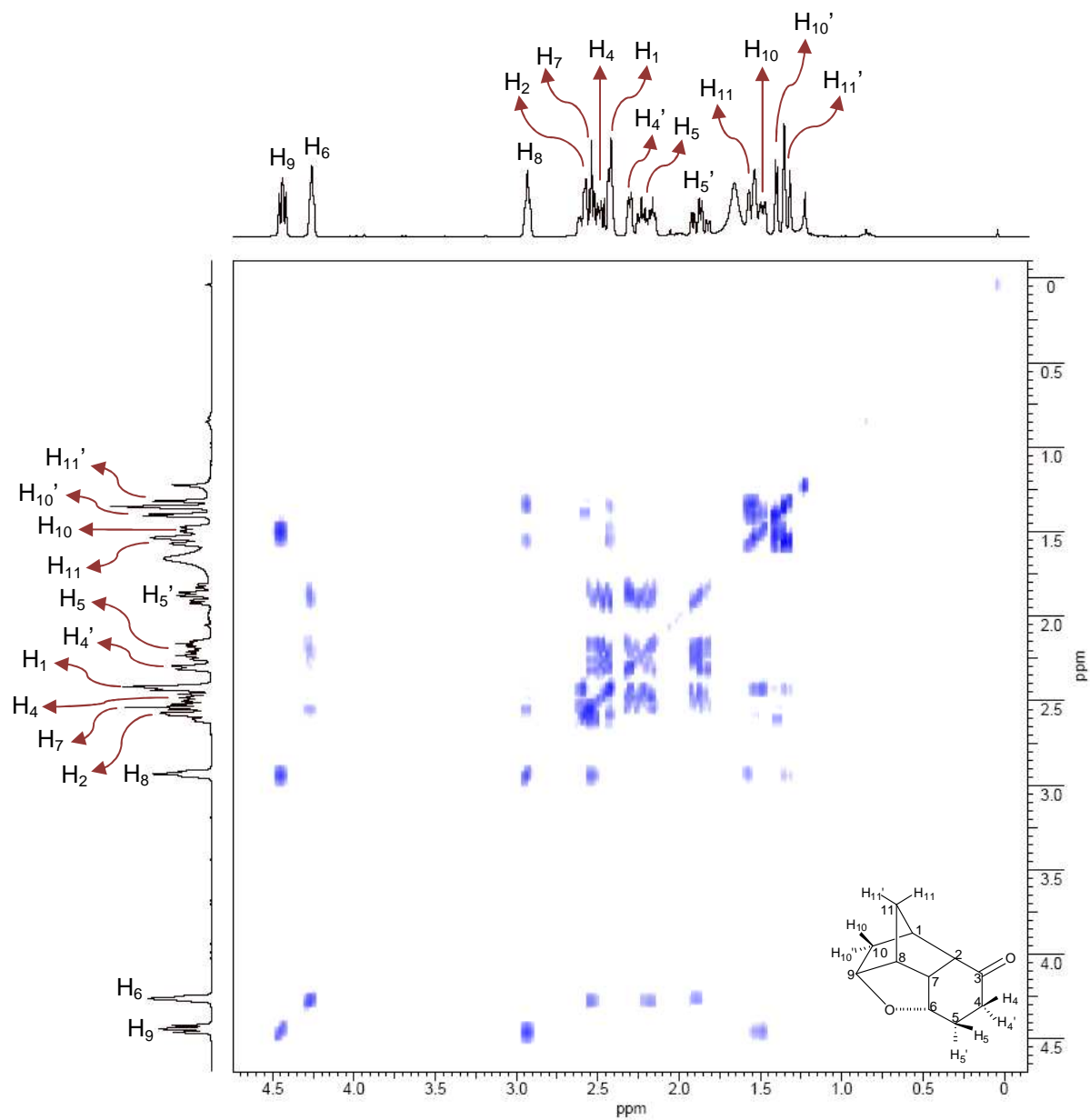


Figura 108 – Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H -COSY) do composto 23

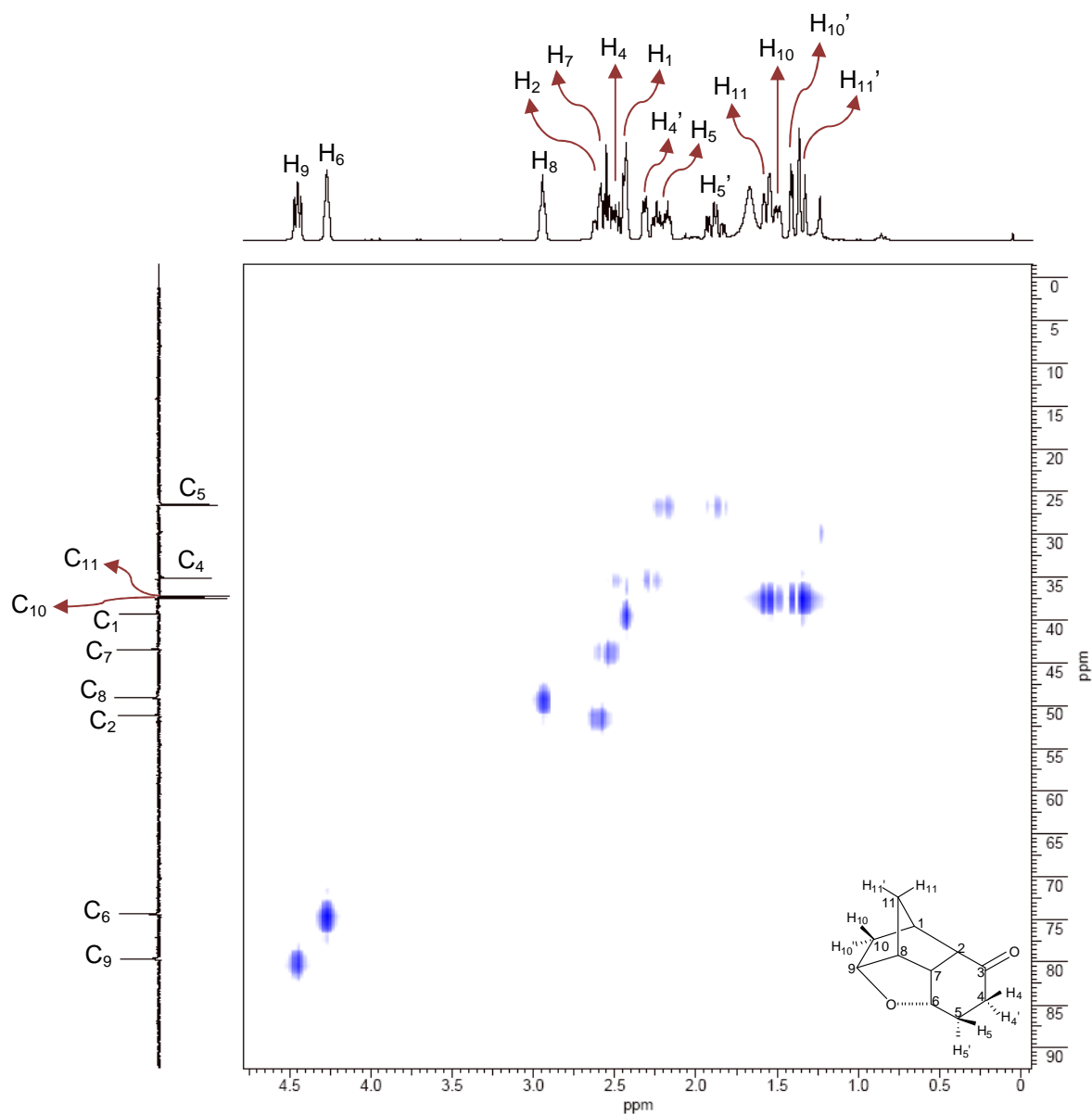


Figura 109 – Espectro de RMN 2D (^1H , DEPT-HSQC) do composto 23

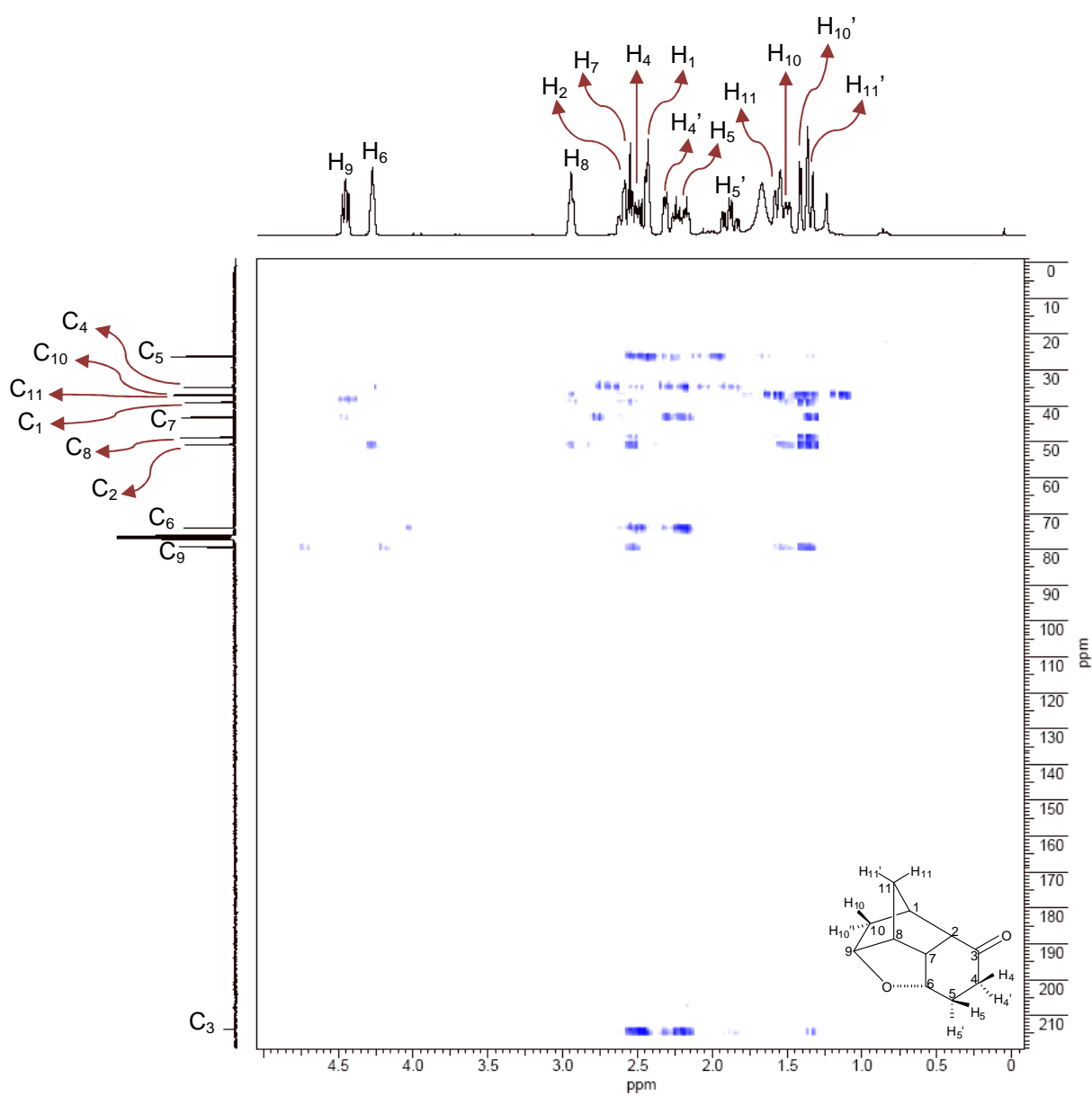


Figura 110 – Espectro de RMN 2D (^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HMBC) do composto **23**

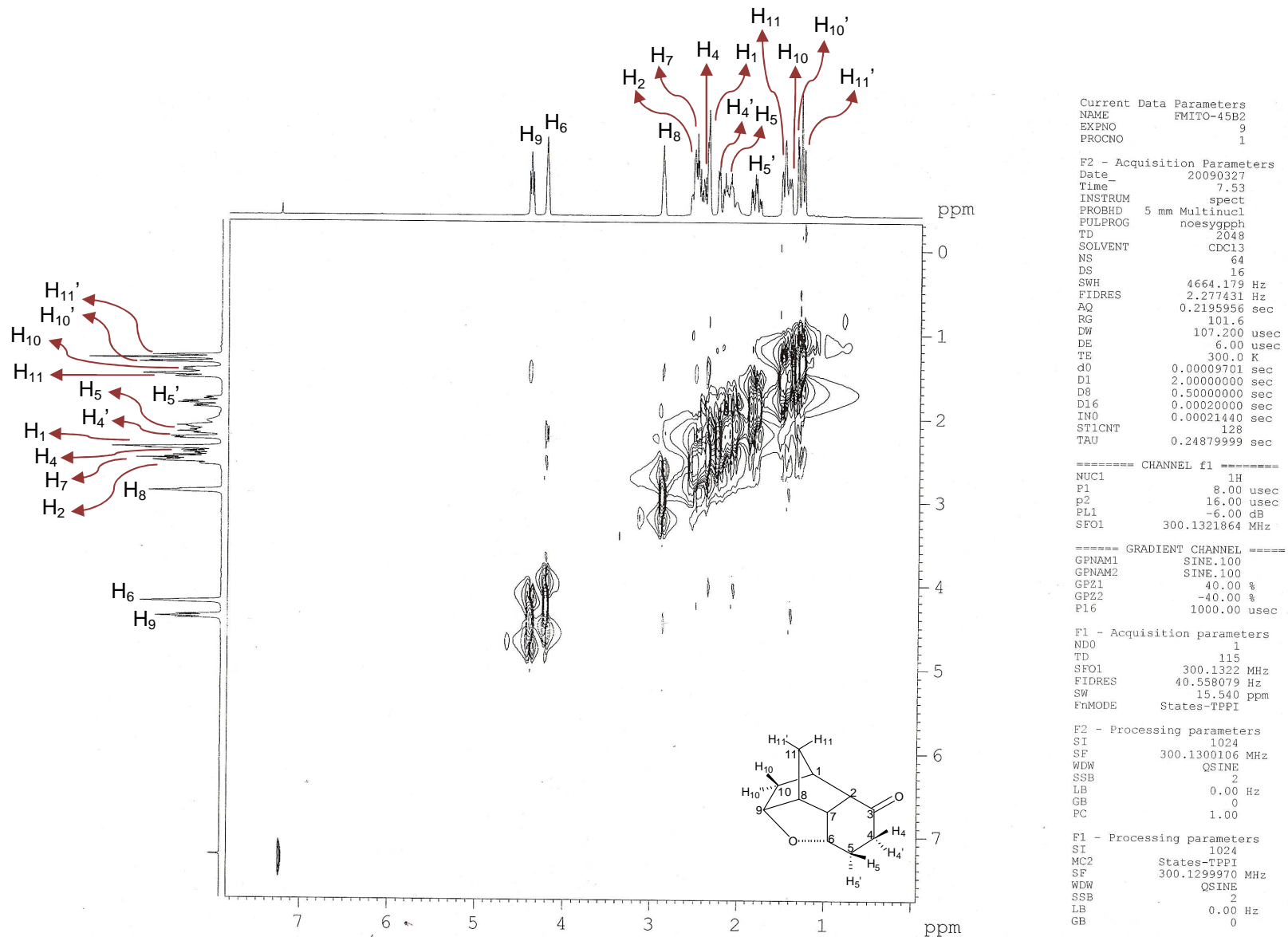


Figura 111 – Espectro de RMN 2D (¹H, ¹H-NOESY) do composto 23

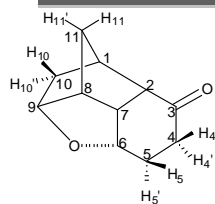


Tabela 23 – Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ (ppm), multiplicidades, constantes de acoplamento, $J_{(\text{H},\text{H})}$ (Hz) e correlações observadas nos espectros 2D (COSY, HMBC e NOESY) para o composto **23**.

C	δ (^{13}C)	δ (^1H) (integral relativa)	Constantes de acoplamento, (Hz)	Multiplicidade	COSY	HMBC	NOESY
1	39,3	2,43 (1H)	—	m	H2; H10; H10'; H11; H11'	—	H10
2	51,2	2,60 (1H)	—	m	H1; H10'	—	—
3	214,0	—	—	—	—	—	—
4	35,1	H ₄ – 2,49 (1H) H ₄ ' – 2,30 (1H)	— —	m m	H4'; H5; H5' H4; H5; H5'	C3; C5; C6	H6 —
5	26,5	H ₅ – 2,20 (1H) H ₅ ' – 1,87 (1H)	— —	m m	H4; H4'; H5'; H6 H4; H4'; H5; H6	C3; C4; C6; C7 C4	H6 —
6	74,4	4,26 (1H)	3,7 ; 1,6	td	H7; H5; H5'	C2; C4	H4; H5
7	43,5	2,54 (1H)	3,7	t	H6; H8	C2; C3; C5; C6; C9	H11
8	49,1	2,93 (1H)	—	m	H7; H9; H11; H11'	C2; C11	H10
9	79,6	4,44 (1H)	6,2	t	H10; H8	C10	H10
10	37,2	H ₁₀ – 1,40 (1H) H ₁₀ ' – 1,48 (1H)	— 7,1; 3,0; 1,8	m ddd	H1; H9; H10' H10; H1; H2	C2; C9 C2; C8; C9; C11	H1; H8; H9 —
11	37,4	H ₁₁ – 1,55 (1H) H ₁₁ ' – 1,34 (1H)	10,6; 1,5 10,6; 1,5	dt dt	H11'; H1; H8 H11; H1; H8	C10 C2; C7; C8; C10	H7 —

Todas as atribuições estão de acordo com os espectros de COSY, HSQC, HMBC e NOESY.

Atribuição Inequívoca de Sinais de RMN e da Estereoquímica Relativa de Compostos Rígidos tipo “Gaiola” (Cage-Like): Estudo Experimental e Teórico.

Devido à grande complexidade do espectro do composto **23**, não foi possível determinar todas as multiplicidades, entretanto todas as atribuições de deslocamento químico de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C foram feitas.

No espectro de RMN de ^1H do composto **23** os hidrogênios H_5 , H_5' e H_7 foram atribuídos com base no espectro de RMN 2D de COSY (Figura 108 – pg.: 125) e HMBC (Figura 110 – pg.: 127). Pela ampliação do espectro de COSY (Figura 112) nota-se que H_6 acopla com H_5 , H_5' e H_7 . Com base nessa atribuição foi possível fazer a distinção entre os carbonos C_4 e C_5 pelo espectro 2D de HSQC (Figura 109 – pg.: 126), cuja ampliação é mostrada a seguir (Figura 113).

A distinção entre os sinais dos carbonos C_{10} e C_{11} , apesar da pequena diferença entre seus deslocamentos químicos, foi possível de ser realizada pelo espectro 2D de HSQC.

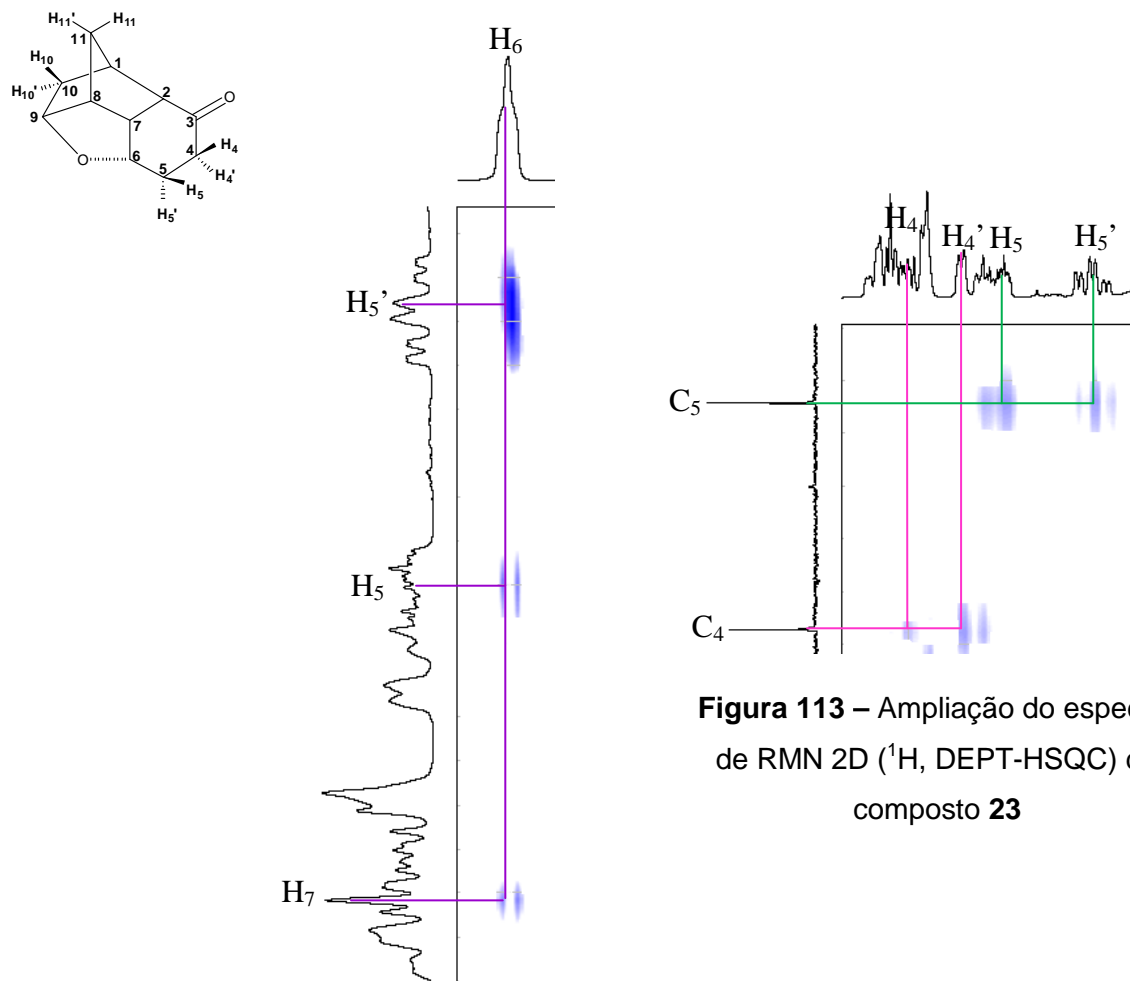


Figura 112 – Ampliação do espectro de RMN 2D (^1H , ^1H -COSY) do composto **23**

Figura 113 – Ampliação do espectro de RMN 2D (^1H , DEPT-HSQC) do composto **23**

No espectro de RMN de ^1H do composto **23**, a distinção entre os hidrogênios da ponte (H_{11} e H_{11}') foi feita pelo espectro de RMN 2D de NOESY (Figura 111 – pg.: 128) onde observa-se que apenas H_{11} acopla com H_7 . Nesse mesmo espectro foi possível fazer a distinção entre os sinais dos hidrogênios H_4 e H_4' , H_5 e H_5' , uma vez que se observa o acoplamento de H_6 com os hidrogênio H_4 e H_5 . Os hidrogênios H_{10} e H_{10}' também foram diferenciados pelo espectro de RMN 2D de NOESY, onde foi possível notar que H_{10} acopla com H_1 , H_8 e H_9 .

Os valores obtidos experimentalmente de deslocamento químico de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C foram comparados com os valores teóricos para os adutos *endo* e *exo* obtidos por meio de cálculos computacionais.

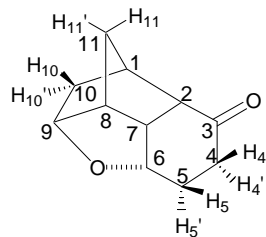
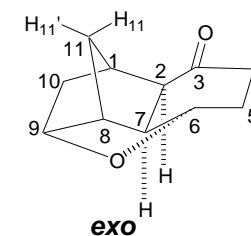
*endo*

Tabela 24 – Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm) teórico e experimental para o composto **23** sem efeito do solvente (clorofórmio).

*exo*

Carbono	Teórico $\delta^{13}\text{C}$ (ppm) sem efeito do solvente				
	Exp.	Aduto <i>endo</i>	$\Delta\delta^*$	Aduto <i>exo</i>	$\Delta\delta^*$
1	39,3	45,8	6,5	51,4	12,1
2	51,2	56,0	4,8	65,5	14,3
3	214,0	221,3	7,3	189,3	24,7
4	35,1	39,5	4,4	47,0	11,9
5	26,5	31,3	4,8	39,8	13,3
6	74,4	80,8	6,4	81,6	7,2
7	43,5	49,6	6,1	29,2	14,3
8	49,1	54,5	5,4	41,9	7,2
9	79,6	85,9	6,3	89,1	9,5
10	37,4	40,6	3,2	57,9	20,5
11	37,2	41,7	4,5	37,2	0,0
SD**			1,20		6,63
MD***			5,43		12,27

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

** SD = Desvio padrão

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

Tabela 25 – Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm) teórico e experimental para o composto **23** com efeito do solvente (clorofórmio).

Carbono	Teórico $\delta^{13}\text{C}$ (ppm) com efeito do solvente				
	Exp.	Aduto endo	$\Delta\delta^*$	Aduto exo	$\Delta\delta^*$
1	39,3	46,2	6,9	55,2	15,9
2	51,2	57,0	5,8	64,8	13,6
3	214,0	228,3	14,3	201,2	12,8
4	35,1	40,5	5,4	49,1	14,0
5	26,5	31,4	4,9	40,8	14,3
6	74,4	81,0	6,6	80,4	6,0
7	43,5	49,6	6,1	46,4	2,9
8	49,1	54,6	5,5	42,7	6,4
9	79,6	86,2	6,6	94,2	14,6
10	37,4	40,7	3,3	61,7	24,3
11	37,2	41,9	4,7	35,0	2,2
SD**			2,82		6,56
MD***			6,37		11,56

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

** SD = Desvio padrão

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

Os gráficos a seguir foram gerados com os valores que se encontram nas Tabelas 24 e 25 (pg.: 132 e 133).

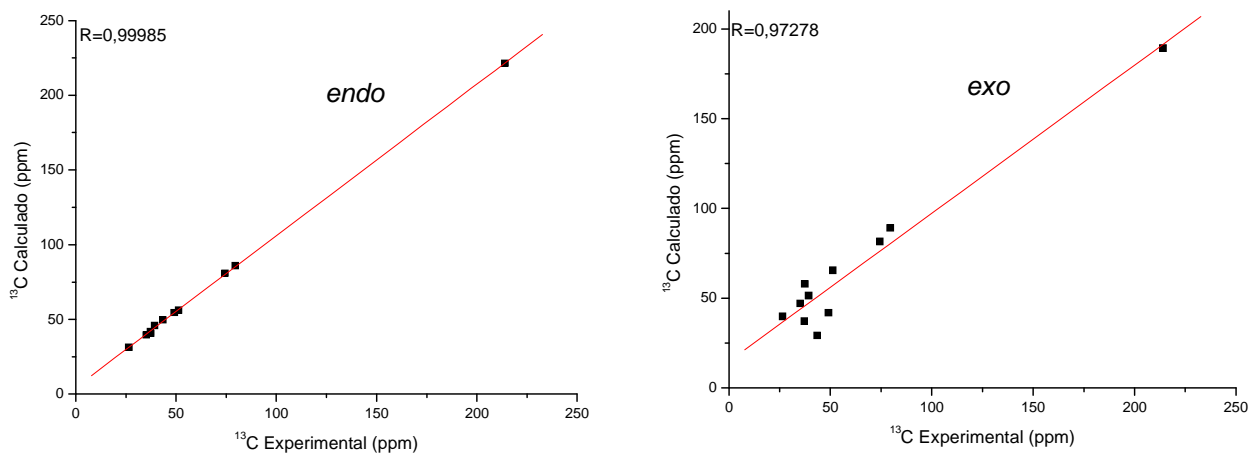


Figura 114 – Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C para composto **23** *endo* e *exo* sem efeito do solvente (clorofórmio).

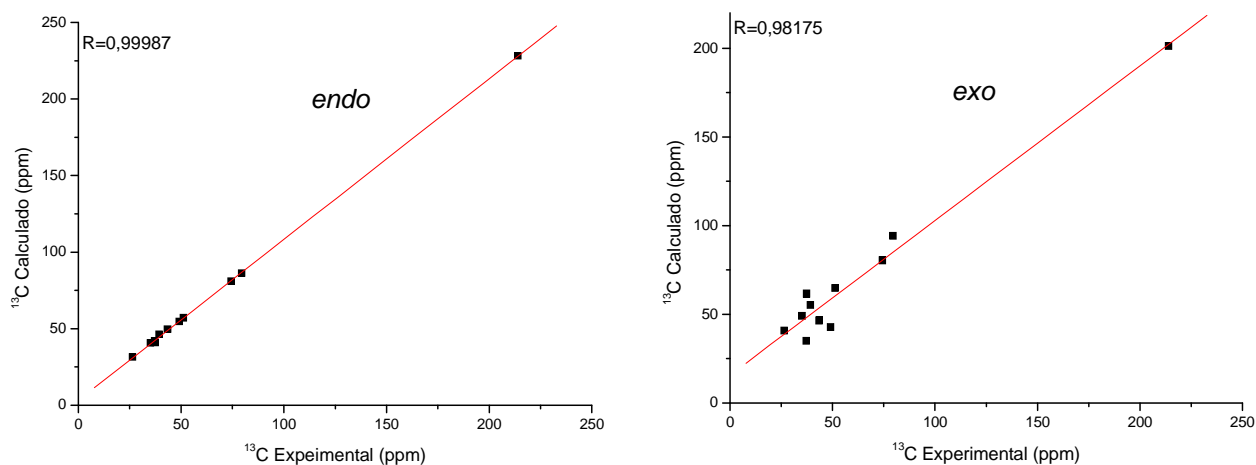


Figura 115 – Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^{13}C para composto **23** *endo* e *exo* com efeito do solvente (clorofórmio).

Os valores comparados de desvio médio (MD), desvio padrão (SD) foram obtidos da Tabela 24 (pg.: 132), onde o efeito do solvente foi desconsiderado.

Para o cálculo de deslocamento químico de RMN de ^{13}C observa-se que os valores de desvio médio (MD=5,43), desvio padrão (SD=1,20) e coeficiente de correlação linear (R=0,9999) para o aduto *endo* foram muito melhores quando comparados aos valores de desvio médio (MD=12,27), desvio padrão (SD=6,63) e coeficiente de correlação linear (R=0,9728) para o aduto *exo*.

Por meio desses valores conclui-se que o modelo B3LYP/cc-pVTZ apresentou excelentes resultados para o deslocamento químico de RMN de ^{13}C .

Através dos cálculos de deslocamento químico foi possível confirmar alguns assinalamentos como, por exemplo, dos carbonos C₄ (δ 35,1) e C₅ (δ 26,5).

Para uma análise mais completa, os valores de deslocamento químico de RMN de ^1H também foram comparados com os valores teóricos como pode ser observado pelas Tabelas 26 e 27 a seguir.

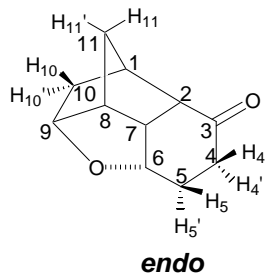
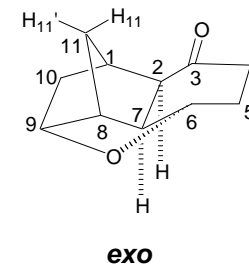


Tabela 26 – Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) teórico e experimental para o composto **23** sem efeito do solvente (clorofórmio).

Hidrogênio	Teórico δ ^1H (ppm) sem efeito do solvente				
	Exp.	Aduto <i>endo</i>	$\Delta\delta^*$	Aduto <i>exo</i>	$\Delta\delta^*$
1	2,43	2,26	0,17	2,81	0,38
2	2,60	2,54	0,06	3,38	0,78
3					
4	$\text{H}_4 - 2,49$	2,16	0,33	2,36	0,13
	$\text{H}_4' - 2,30$	2,73	0,43	2,07	0,23
5	$\text{H}_5 - 2,20$	1,66	0,54	2,33	0,13
	$\text{H}_5' - 1,87$	2,10	0,23	1,64	0,23
6	4,26	4,20	0,06	4,31	0,05
7	2,54	2,26	0,28	7,20	4,66
8	2,93	2,81	0,12	1,82	1,11
9	4,44	4,36	0,08	4,63	0,19
10	$\text{H}_{10} - 1,40$	1,39	0,01	2,13	0,73
	$\text{H}_{10}' - 1,48$	1,47	0,01	1,35	0,13
11	$\text{H}_{11} - 1,55$	1,53	0,02	1,86	0,31
	$\text{H}_{11}' - 1,34$	1,29	0,05	1,46	0,12
SD**			0,17		0,19
MD***			0,17		0,66



* $\Delta\delta = |\delta_{\text{TEOR.}} - \delta_{\text{EXP.}}|$ ** SD = Desvio padrão *** MD = Desvio Médio ($(\sum\Delta\delta)/n$, $n = n^{\circ}$ de medidas)

Tabela 27 – Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) teórico e experimental para o composto **23** com efeito do solvente (clorofórmio).

Hidrogênio	Teórico δ ^1H (ppm) sem efeito do solvente				
	Exp.	Aduto <i>endo</i>	$\Delta\delta^*$	Aduto <i>exo</i>	$\Delta\delta^*$
1	2,43	2,35	0,08	3,20	0,77
2	2,60	2,71	0,11	3,33	0,73
3					
4	H ₄ – 2,49	2,15	0,34	2,28	0,22
	H ₄ ' – 2,30	2,80	0,50	2,31	0,01
5	H ₅ – 2,20	2,12	0,08	2,40	0,20
	H ₅ ' – 1,87	1,81	0,06	1,89	0,02
6	4,26	4,36	0,10	4,29	0,03
7	2,54	2,52	0,02	7,70	5,16
8	2,93	3,00	0,07	1,89	1,04
9	4,44	4,50	0,06	4,92	0,48
10	H ₁₀ – 1,40	1,48	0,08	1,69	0,29
	H ₁₀ ' – 1,48	1,42	0,06	1,69	0,21
11	H ₁₁ – 1,55	1,60	0,05	1,72	0,17
	H ₁₁ ' – 1,34	1,37	0,03	1,55	0,21
SD**			0,13		1,33
MD***			0,12		0,68

* $\Delta\delta = |\delta_{\text{TEOR.}} - \delta_{\text{EXP.}}|$ ** SD = Desvio padrão *** MD = Desvio Médio ($(\sum\Delta\delta)/n$, $n = n^\circ$ de medidas)

Com os dados gerados pelos cálculos computacionais de deslocamento químico de RMN de ^1H (Tabela 26 e 27 – pg.: 136 e 137) foram plotados os gráficos a seguir (Figura 116 e 117).

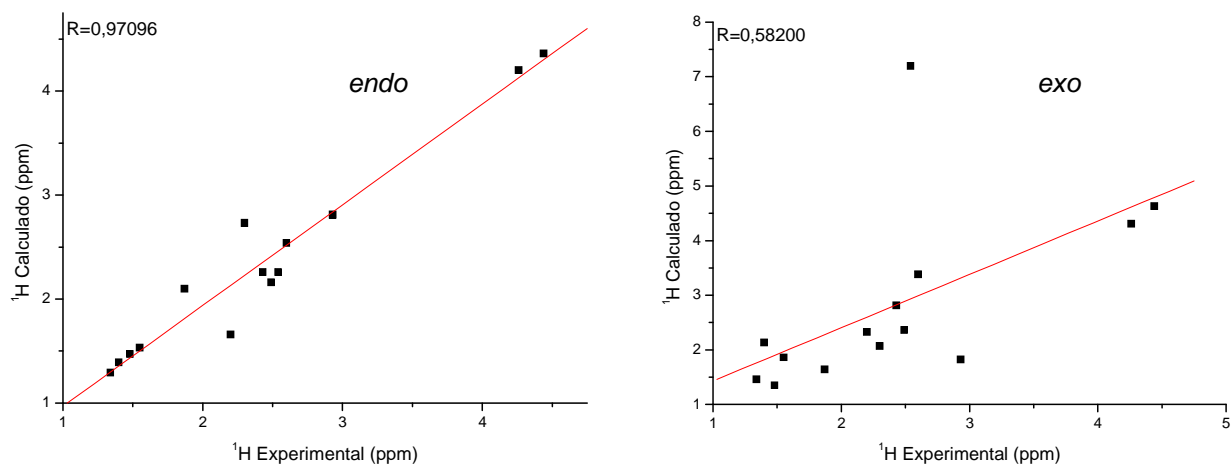


Figura 116 – Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^1H para composto **23** *endo* e *exo* sem efeito do solvente (clorofórmio).

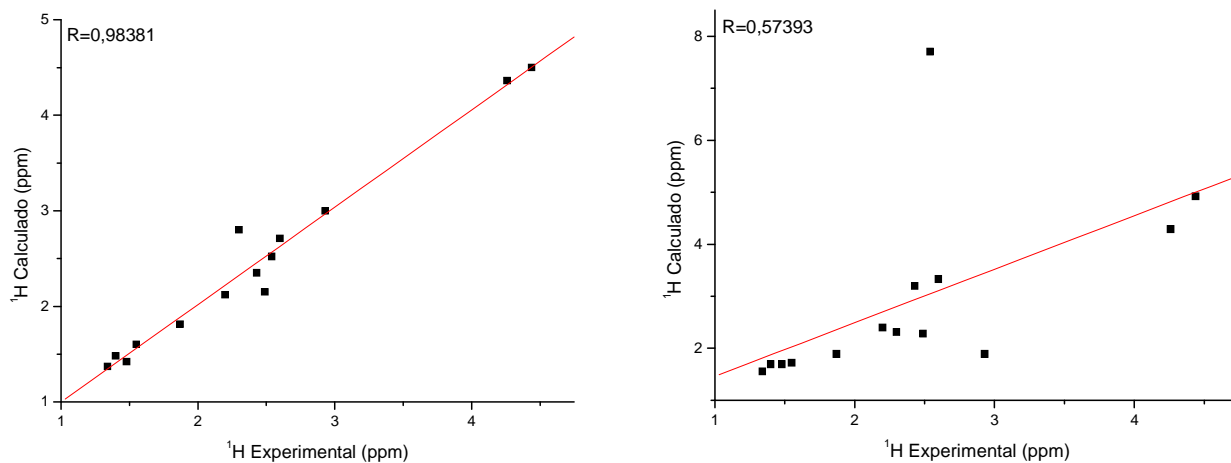


Figura 117 – Gráfico do deslocamento químico de RMN de ^1H para composto **23** *endo* e *exo* com efeito do solvente (clorofórmio).

Pelos dados da Tabela 26 (pg.: 136) de deslocamento químico de RMN de ^1H nota-se que o desvio médio para o aduto *endo* (MD=0,17) é melhor que o desvio médio para o aduto *exo* (MD=0,66). A partir dos gráficos observa-se que o valor do coeficiente de correlação linear é muito melhor para o aduto *endo* (R=0,9710) frente ao valor do aduto *exo* (R=0,5820).

O modelo B3LYP/cc-pVTZ apresentou ótimos resultados para o deslocamento químico de RMN de ^1H .

Por meio dos resultados dos cálculos computacionais foi possível confirmar algumas atribuições, como dos hidrogênios da ponte H_{11} (δ 1,55) e H_{11}' (δ 1,34).

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 podem ser observados pelas Tabelas 28 e 29 a seguir.

Tabela 28 – Valores teóricos J_{HH} (GIAO, contato de Fermi) dos adutos *endo* e *exo* teórico e experimental (Hz) para o composto **23**

Acoplamento	Exp. J_{HH}	Teor. J_{HH}			
		Aduto <i>endo</i>	ΔJ^*	Aduto <i>exo</i>	ΔJ^*
$J_{6/7}$	3,7	3,9	0,2	3,3	0,4
$J_{9/10}$	6,2	6,8	0,6	4,5	1,7
$J_{10/10'}$	7,1	12,3	5,2	13,3	6,2
$J_{11/11'}$	10,6	8,5	2,1	8,8	1,8
SD**			2,27		2,53
MD***			2,03		2,53

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

** SD= Desvio padrão

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

Tabela 29 – Valores teóricos J_{HH} (GIAO, acoplamento spin-spin nuclear total) dos adutos *endo* e *exo* teórico e experimental (Hz) para o composto **23**

Acoplamento	Exp. J_{HH}	Teor. J_{HH}			
		Aduto <i>endo</i>	ΔJ^*	Aduto <i>exo</i>	ΔJ^*
$J_{6/7}$	3,7	4,2	0,5	3,7	0,0
$J_{9/10}$	6,2	7,2	1,0	4,9	1,3
$J_{10/10'}$	7,1	11,9	4,8	12,8	5,7
$J_{11/11'}$	10,6	8,1	2,5	8,4	2,2
SD**			1,93		2,44
MD***			2,20		2,30

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

** SD= Desvio padrão

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

Ao analisarmos os valores de acoplamento (J_{HH}) para os adutos *endo* e *exo* (Tabela 28 – pg.: 140), os melhores resultados de desvios médio e padrão são obtidos para o aduto *endo* (MD=2,03 e SD=2,27) frente ao *exo* (MD=2,53 e SD=2,53).

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

Pelos gráficos, a seguir, de deslocamento químico de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C para o aduto *endo* (Figura 118) é possível notar a correlação entre os valores teórico e experimental.

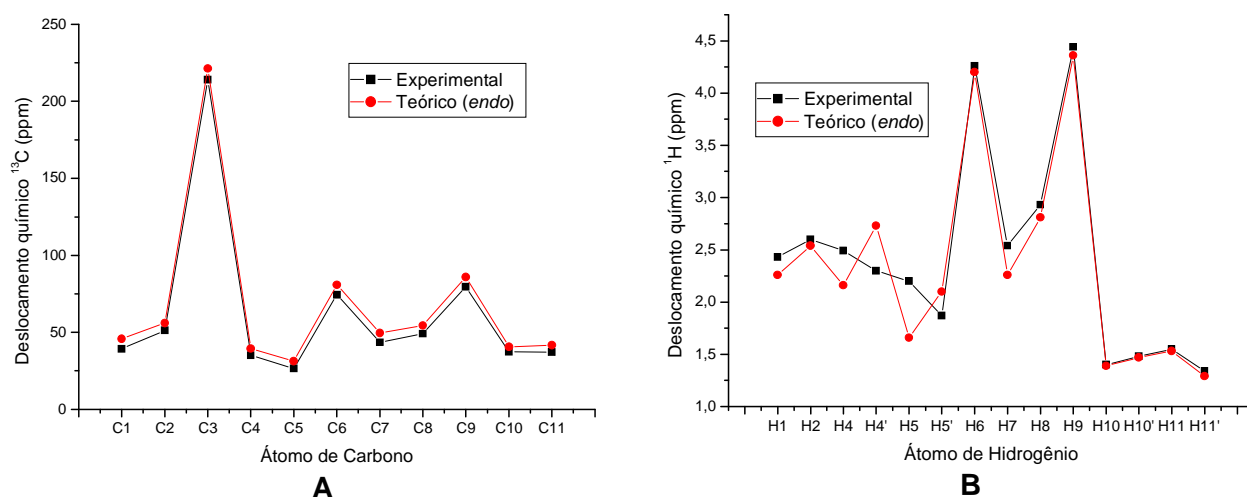


Figura 118 – Gráficos de correlação do deslocamento químico de RMN de ^{13}C (A) e de RMN de ^1H (B) experimental e teórico para composto **23** *endo* sem efeito do solvente (clorofórmio).

A análise dos gráficos da Figura 118 para o deslocamento químico de RMN de ^{13}C (A) mostra um mesmo comportamento padrão de funcional. Entretanto, para o deslocamento químico de RMN de ^1H (B) alguns sinais fogem a esse comportamento.

Após as análises dos gráficos e tabelas pode-se afirmar por meio dos cálculos computacionais que o composto em questão é o aduto *endo*.

rel-(2*S*,4*S*,6*S*,10*S*,1*R*,9*R*)-10-bromo-6,9-epoxitriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undecan-3-ono (24):

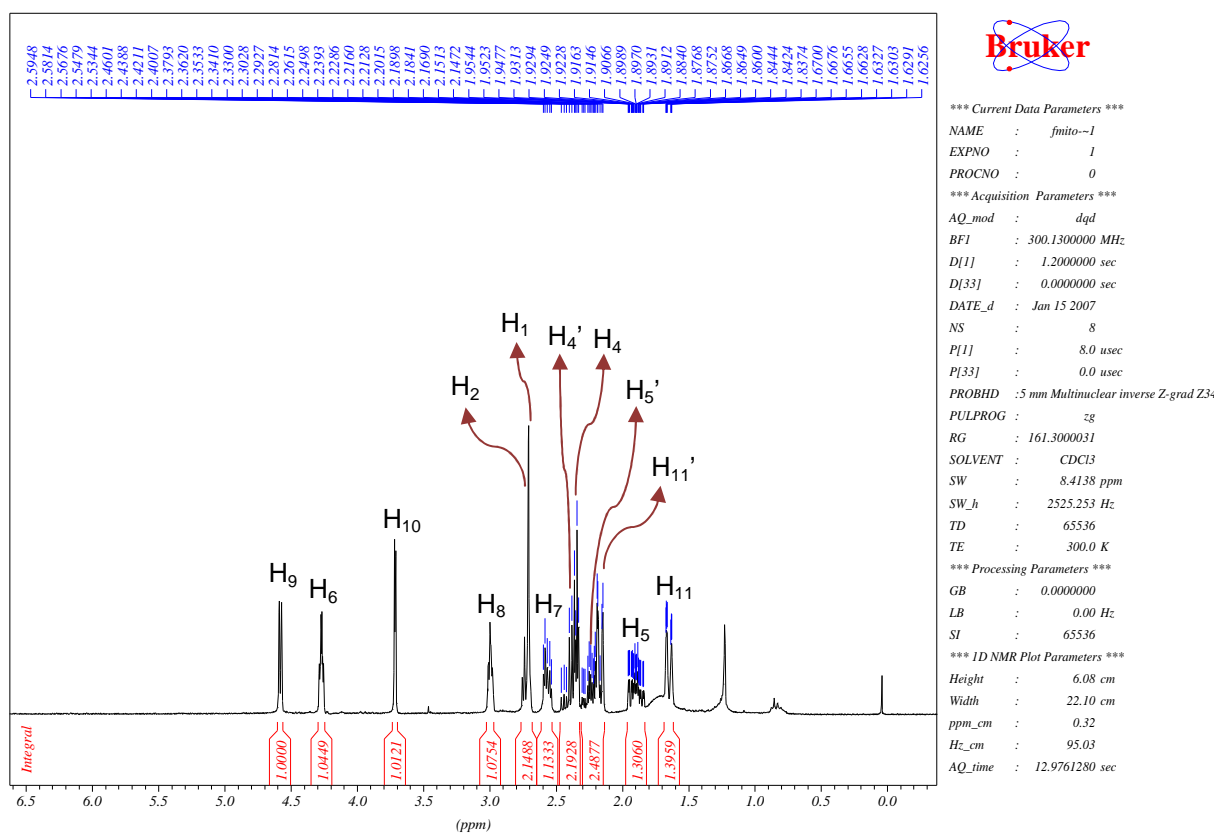
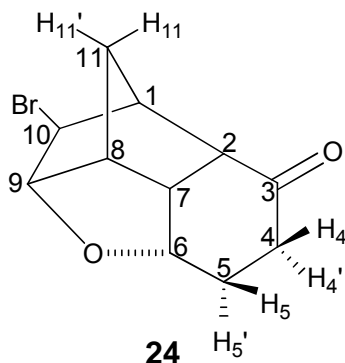


Figura 119 – Espectro de RMN de ¹H do composto 24.

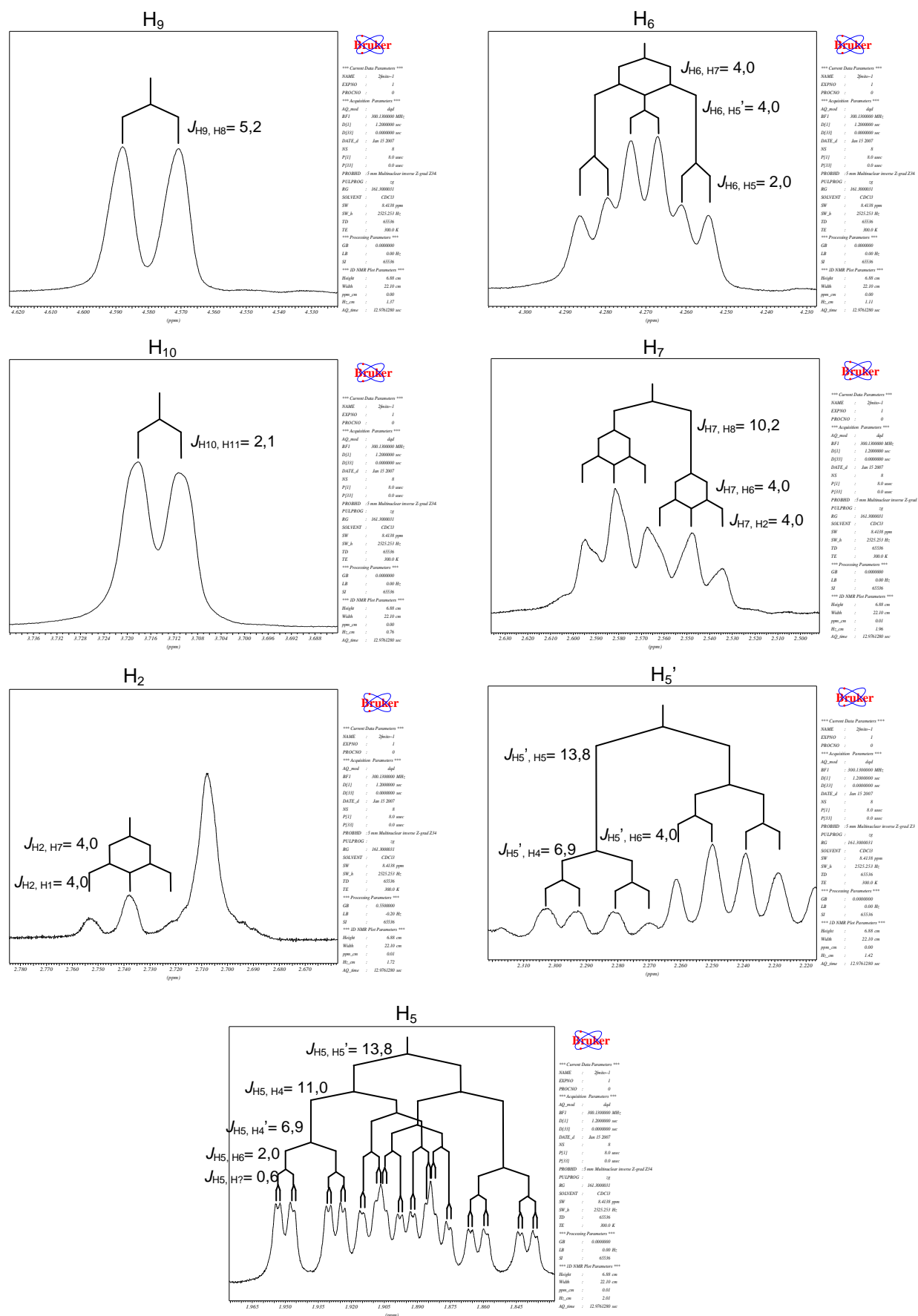


Figura 120 – Espectros de RMN de ¹H ampliado e apodizado do composto 24

Atribuição Inequivoca de Sinais de RMN e da Estereoquímica Relativa de Compostos Rígidos tipo “Gaiola” (Cage-Like): Estudo Experimental e Teórico.

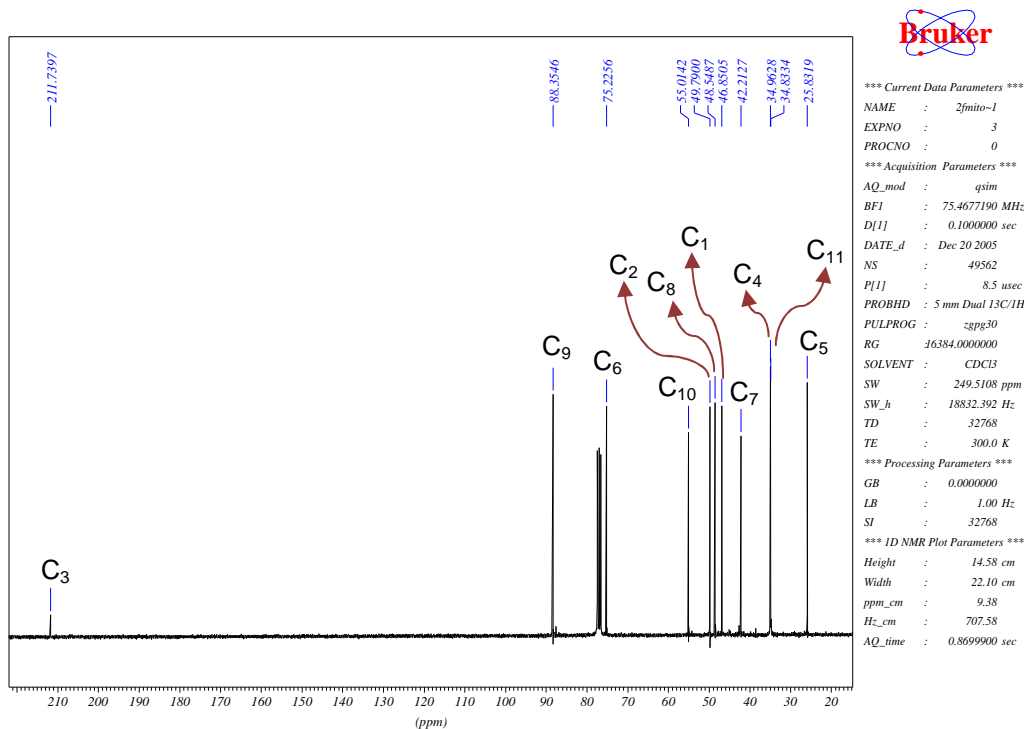


Figura 121 – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **24**

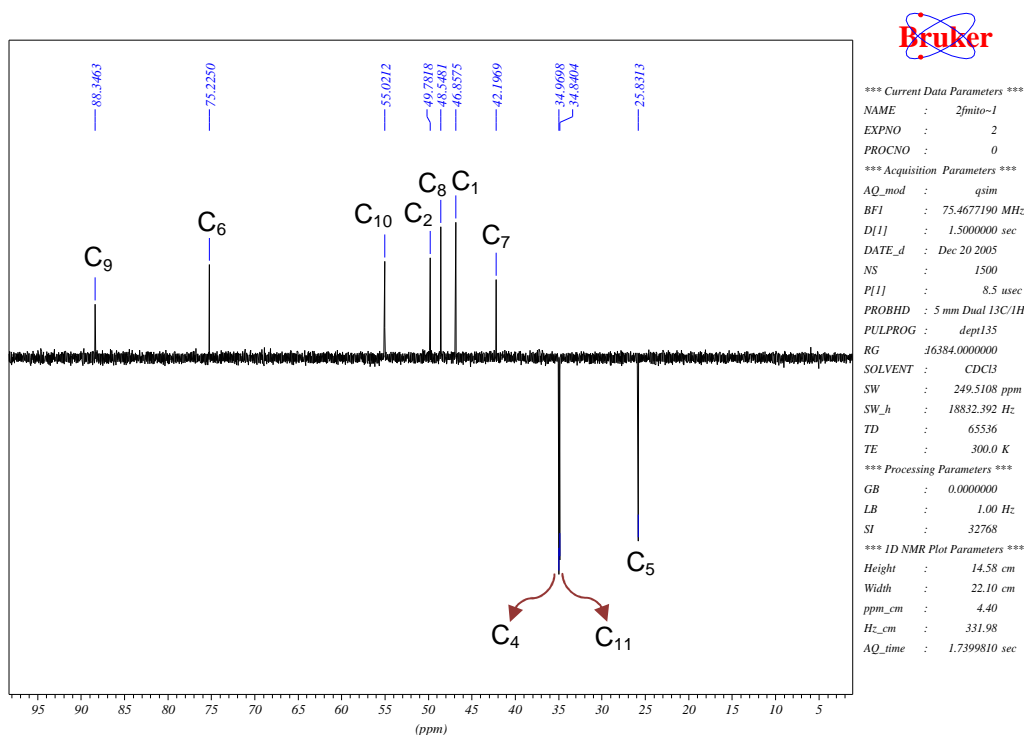


Figura 122 – Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135) do composto **24**

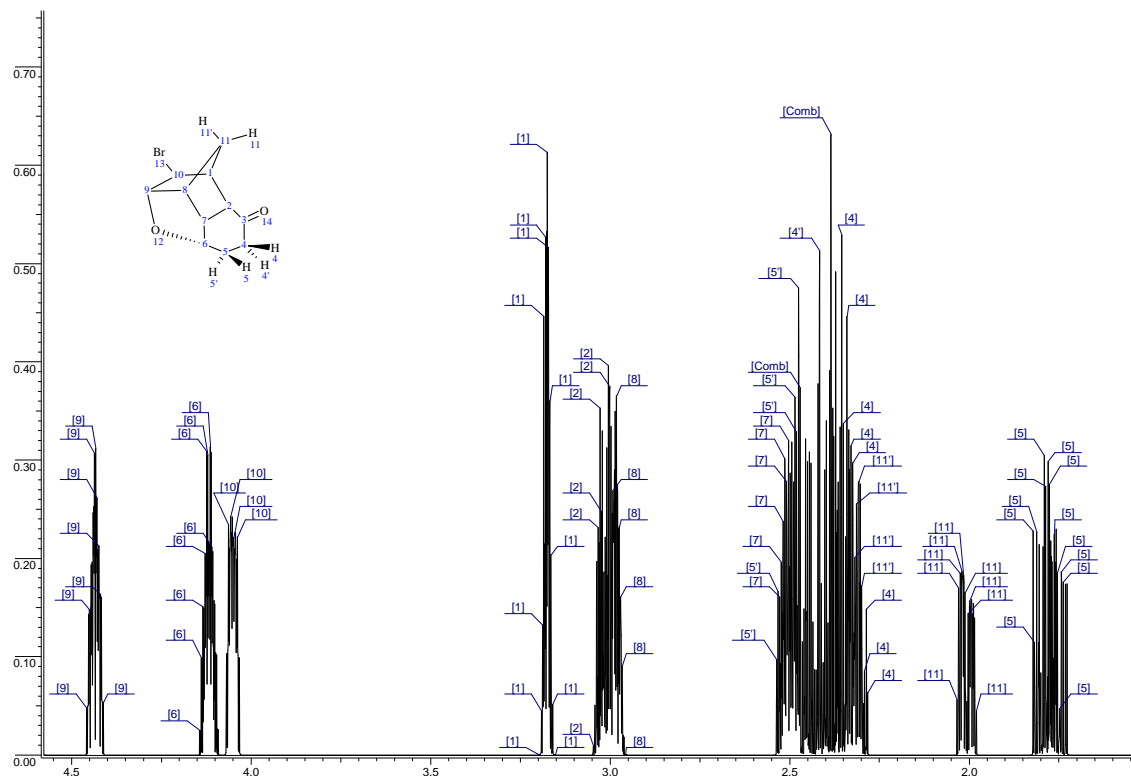


Figura 123 – Espectro simulado de RMN de ^1H do composto 24

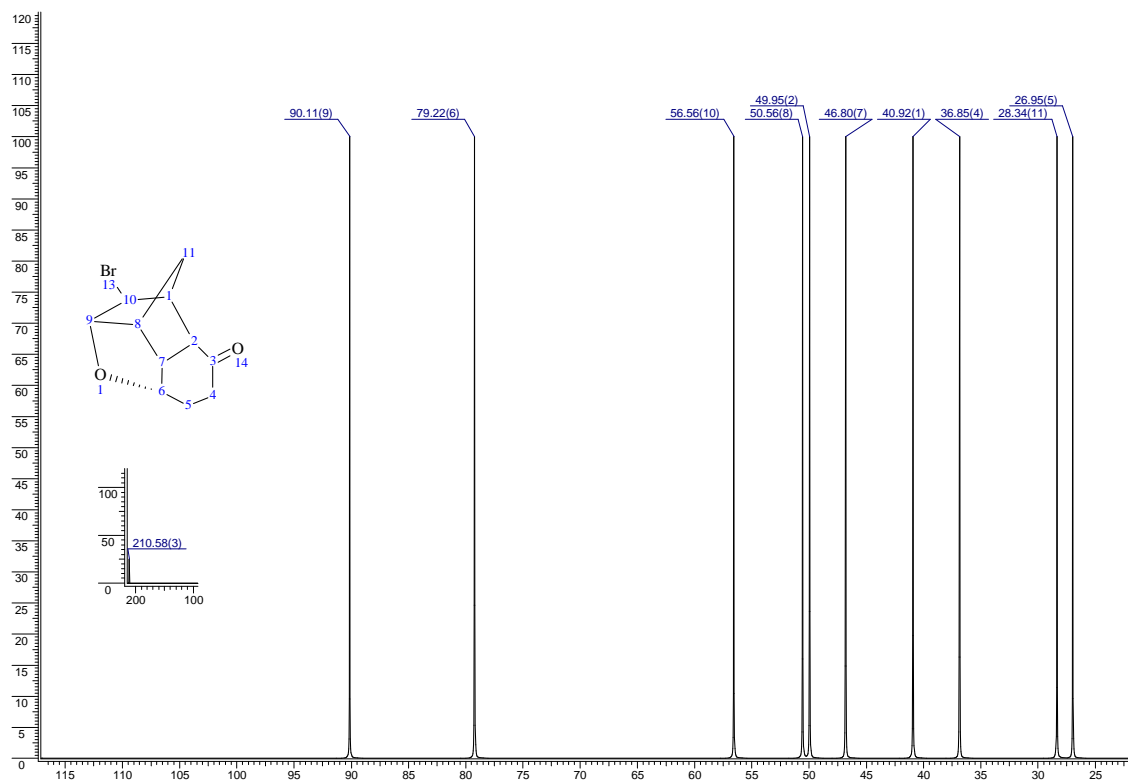


Figura 124 – Espectro simulado de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto 24

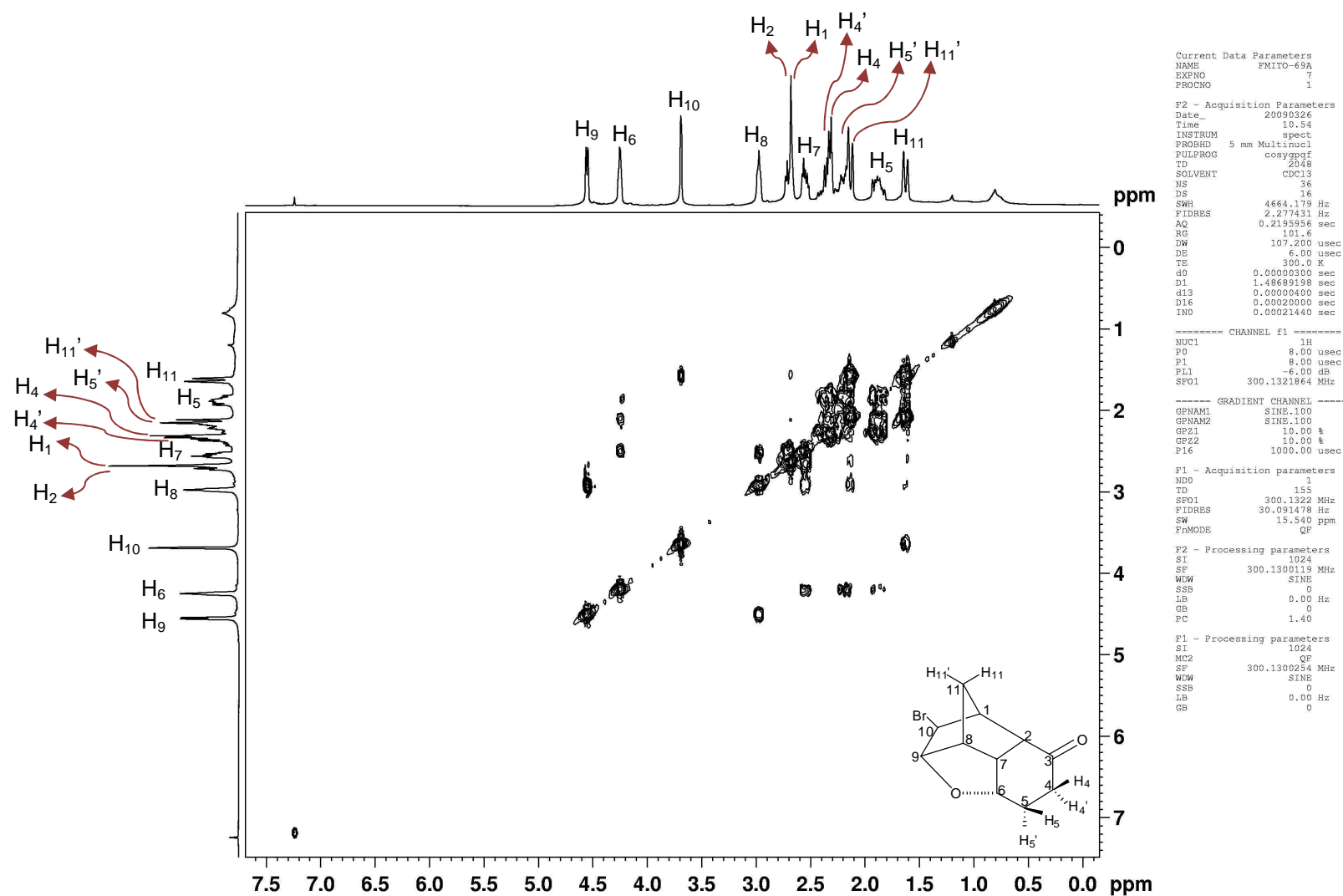


Figura 125 – Espectro de RMN 2D (^1H , ^1H -COSY) do composto 24

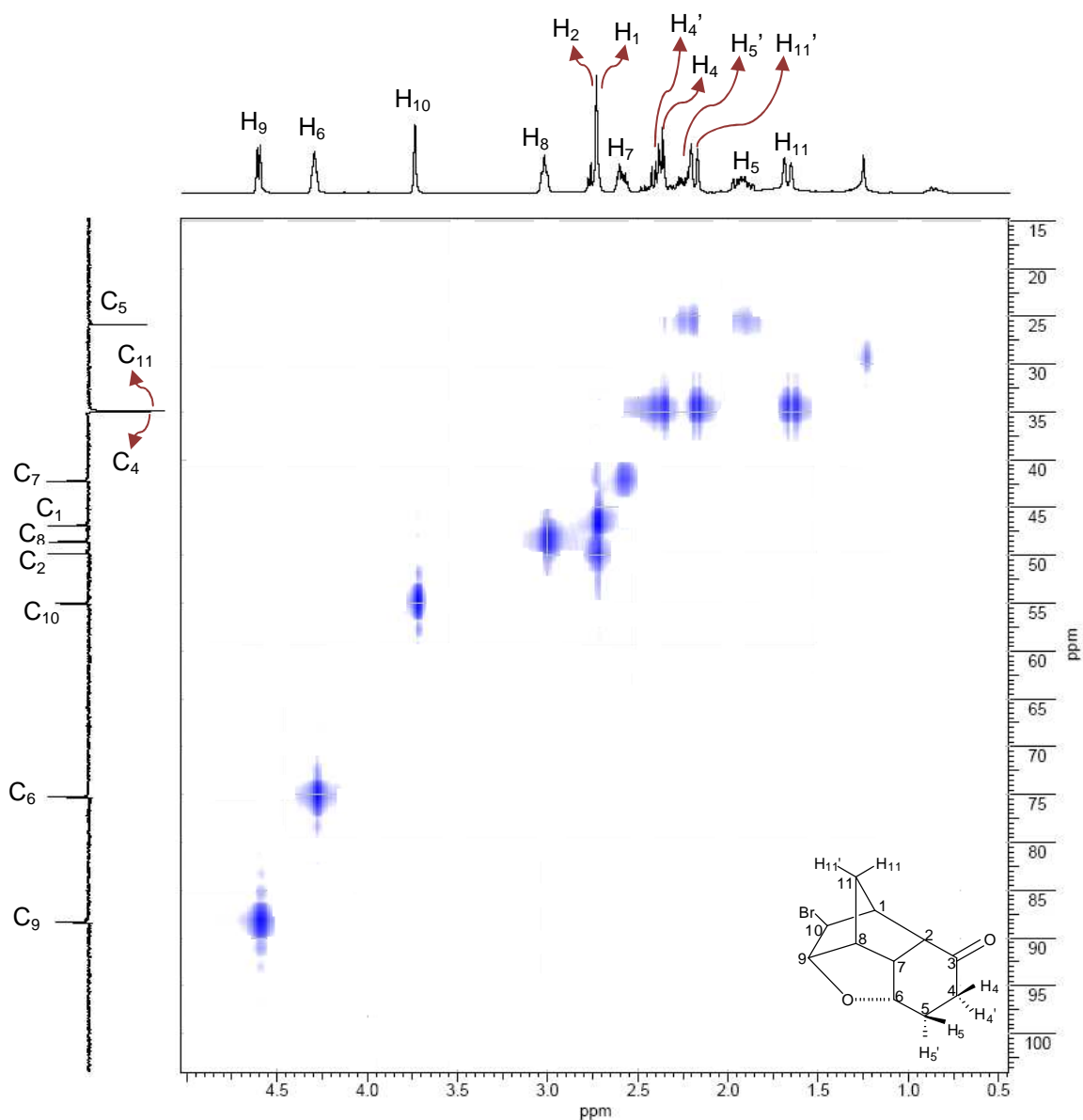


Figura 126 – Espectro de RMN 2D (^1H , DEPT-HSQC) do composto 24

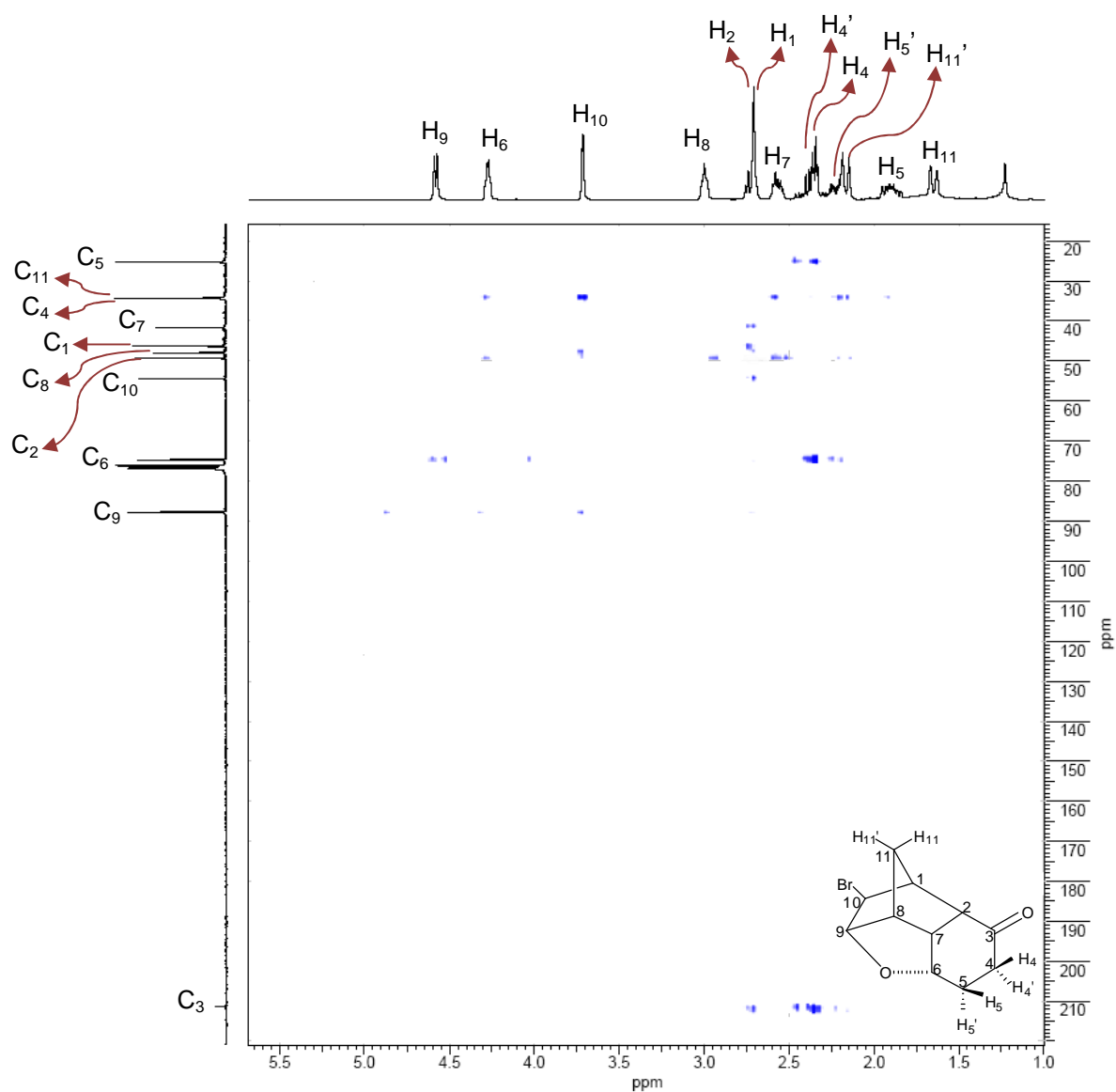


Figura 127 – Espectro de RMN 2D (^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HMBC) do composto **24**

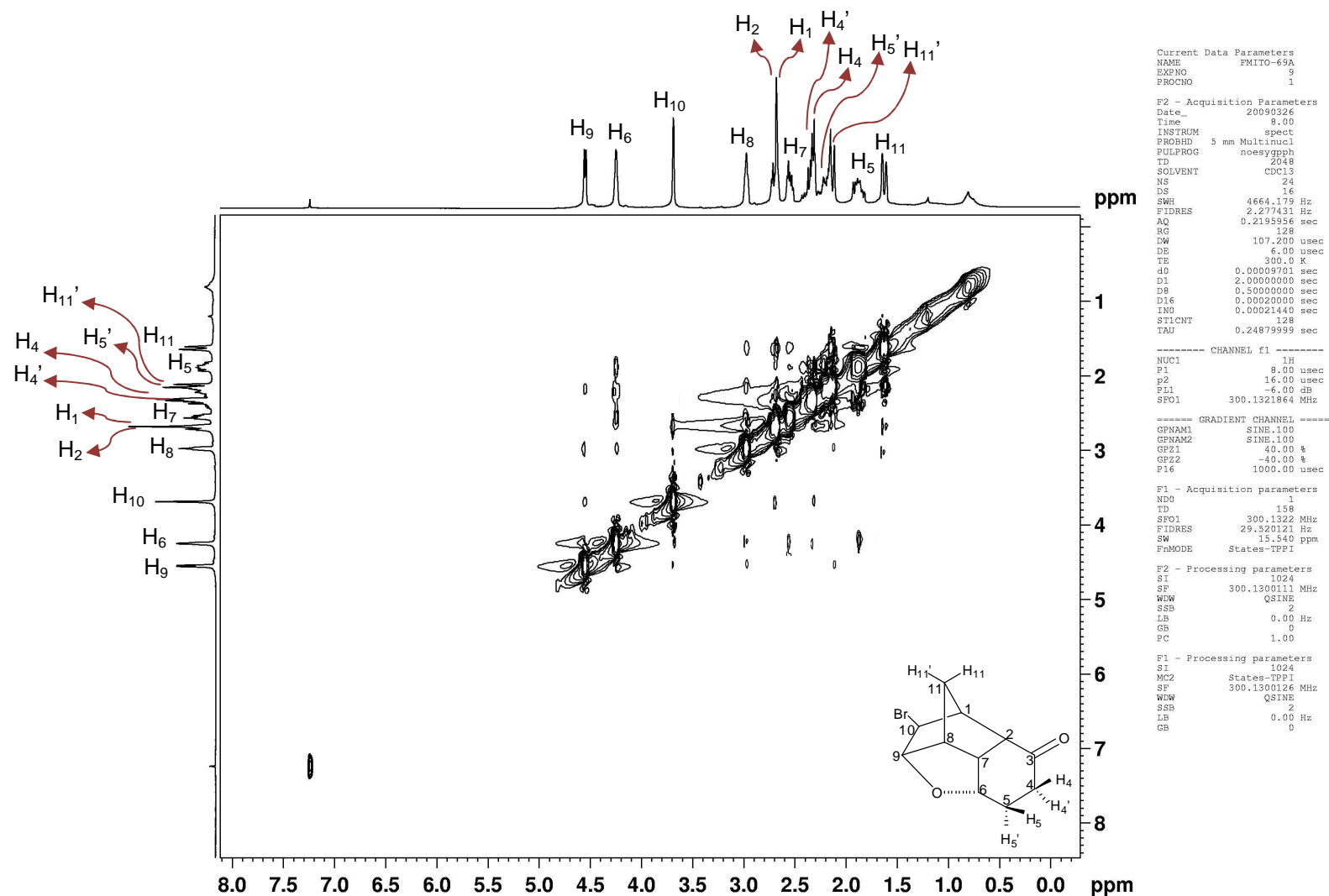


Figura 128 – Espectro de RMN 2D (¹H, ¹H-NOESY) do composto 24.

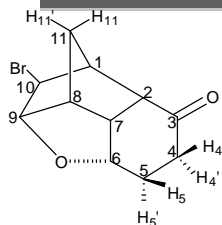


Tabela 30 – Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ (ppm), multiplicidades, constantes de acoplamento, $J_{(\text{H},\text{H})}$ (Hz) e correlações observadas nos espectros 2D (COSY, HMBC e NOESY) para o composto **24**.

C	δ (^{13}C)	δ (^1H) (integral relativa)	Constantes de acoplamento, (Hz)	Multiplicidade	COSY	HMBC	NOESY
1	46,9	2,71 (1H)	—	sl	H2; H11; H11'	C3; C7; C10	H10; H11
2	49,8	2,75 (1H)	4,0	t	H1; H7	C1; C7	—
3	211,7	—	—	—	—	—	—
4	35,0	H ₄ – 2,34 (1H) H ₄ ' – 2,37 (1H)	— —	m m	H ₄ '; H ₅ ; H ₅ ' H ₄ ; H ₅ ; H ₅ '	C3; C5; C6	H6 —
5	25,8	H ₅ – 1,89 (1H) H ₅ ' – 2,26 (1H)	13,8; 11,0; 6,9; 2,0; 0,6 13,8; 6,9; 4,0	dddd ddd	H ₅ '; H ₄ ; H ₄ '; H ₆ H ₅ ; H ₄ ; H ₄ '; H ₆	C4	H6 —
6	75,2	4,27 (1H)	4,0; 2,0	td	H7; H ₅ '; H ₅	C2; C4	H4; H ₅ ; H7; H8
7	42,2	2,57 (1H)	10,2; 4,0	dt	H2; H ₆ ; H8	C2; C4	H ₆ ; H11
8	48,5	2,99 (1H)	—	m	H7; H9	C2	H ₆ ; H ₉ ; H11; H11'
9	88,4	4,58 (1H)	5,2	d	H8	—	H ₈ ; H10; H11'
10	55,0	3,71 (1H)	2,1	d	H11	C8; C9; C11	H1
11	34,8	H ₁₁ – 1,65 (1H) H ₁₁ ' – 2,18 (1H)	— —	m m	H1; H ₈ ; H10; H11' H1; H ₈ ; H11	—	H1; H ₇ ; H ₈ H ₈ ; H ₉

* Os sinais podem estar trocados. Todas as atribuições estão de acordo com os espectros de COSY, HSQC, HMBC e NOESY

Atribuição Inequívoca de Sinais de RMN e da Estereoquímica Relativa de Compostos Rígidos tipo “Gaiola” (Cage-Like): Estudo Experimental e Teórico.

No espectro de RMN de ^1H do composto **24** a diferenciação entre os hidrogênios H_1 , H_2 e H_7 foi feita com espectro 2D de COSY (Figura 125 – pg.: 147). Nota-se, pela ampliação desse espectro (Figura 130) que H_2 em δ 2,75 acopla com H_7 e H_1 , que H_1 em δ 2,71 acopla com H_{11} , H_{11}' e H_2 e que H_7 em δ 2,57 acopla com H_2 , H_8 e H_6 . A partir dessas conclusões foi possível, pelo espectro 2D de HSQC (Figura 126 – pg.: 148) fazer as atribuições para os carbonos C_2 em δ 49,8, C_1 em δ 46,9 e C_7 em δ 42,2.

As atribuições dos hidrogênios H_4 , H_4' , H_5 e H_5' foram feitas com o auxílio do espectro de RMN 2D de NOESY (Figura 128 – pg.: 150). Observa-se, pela ampliação desse espectro (Figura 129), que os hidrogênios que acoplam com H_6 são os hidrogênios H_4 e H_5 . Pelo espectro de NOESY também foi possível observar o acoplamento entre H_2 e H_{11} e atribuir os hidrogênios da ponte (H_{11} – δ 1,65 e H_{11}' – δ 2,18). O espectro simulado de RMN de ^1H também atribui H_{11}' com maior deslocamento químico, devido à presença do átomo de bromo.

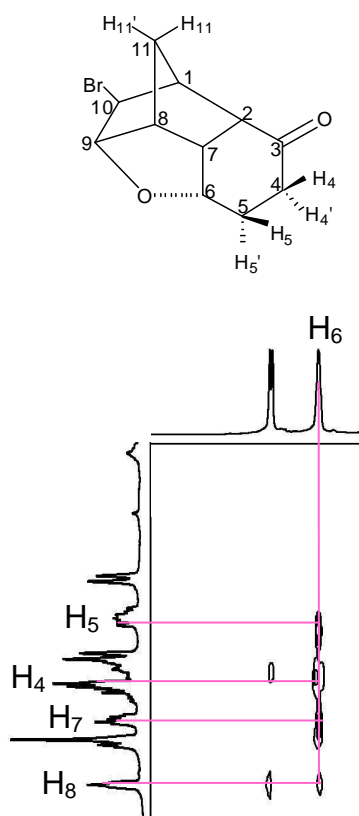


Figura 129 – Ampliação do espectro de RMN 2D (^1H , ^1H -NOESY) do composto **24**.

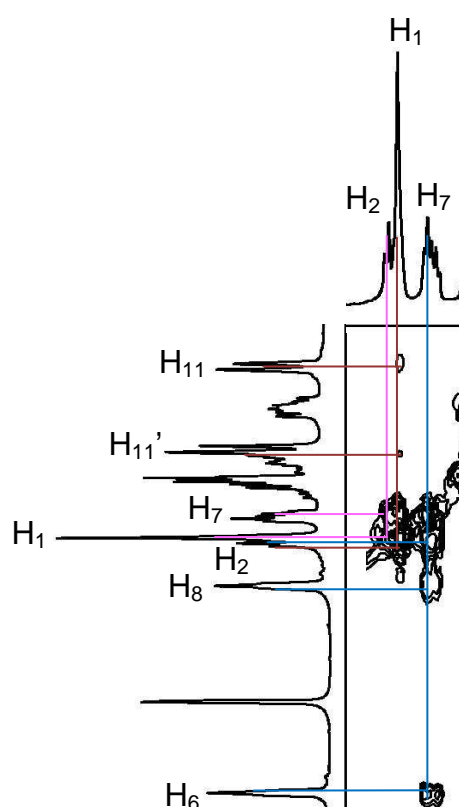


Figura 130 – Ampliação do espectro RMN 2D (^1H , ^1H -COSY) do composto **24**.

Apesar da grande complexidade do espectro do composto **24**, a maioria das multiplicidades foram atribuídas.

Pela Tabela 30 (pg.: 151) de assinalamento inequívoco de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C nota-se que a multiplicidade atribuída para H_5 não condiz com o número de acoplamentos observados no COSY. A fim de confirmar essa atribuição foi simulado no programa FOMSC3⁵⁸ o sinal de H_5 a partir dos valores dos acoplamentos (J (Hz)) encontrados no espectro experimental, como pode ser observado na Figura 131 a seguir.

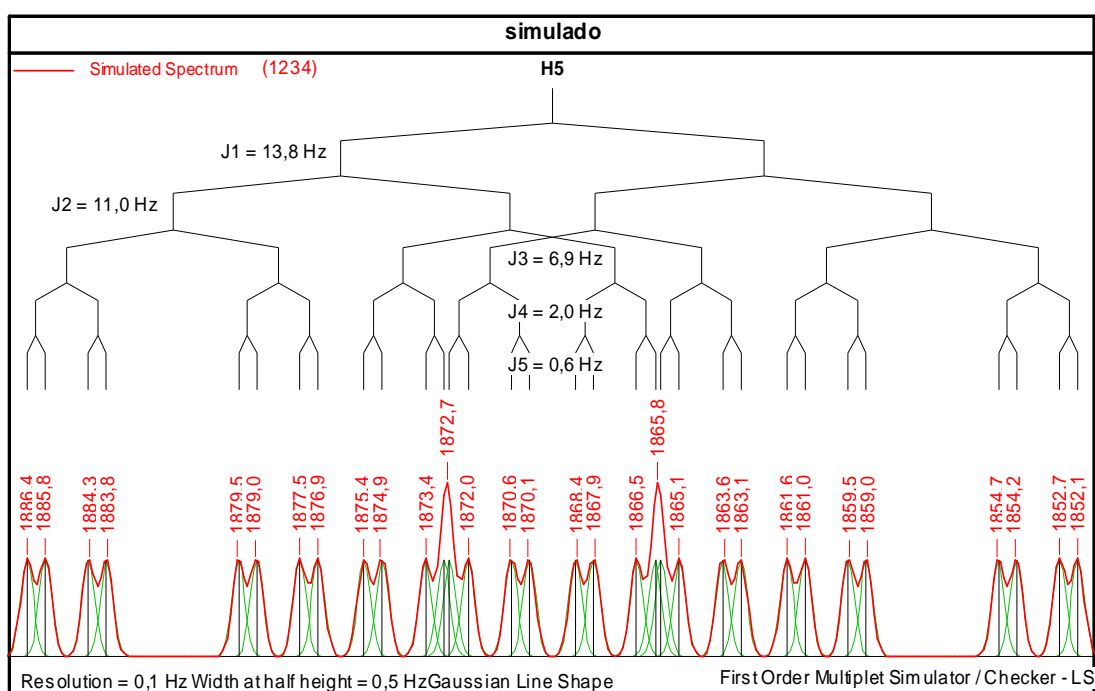
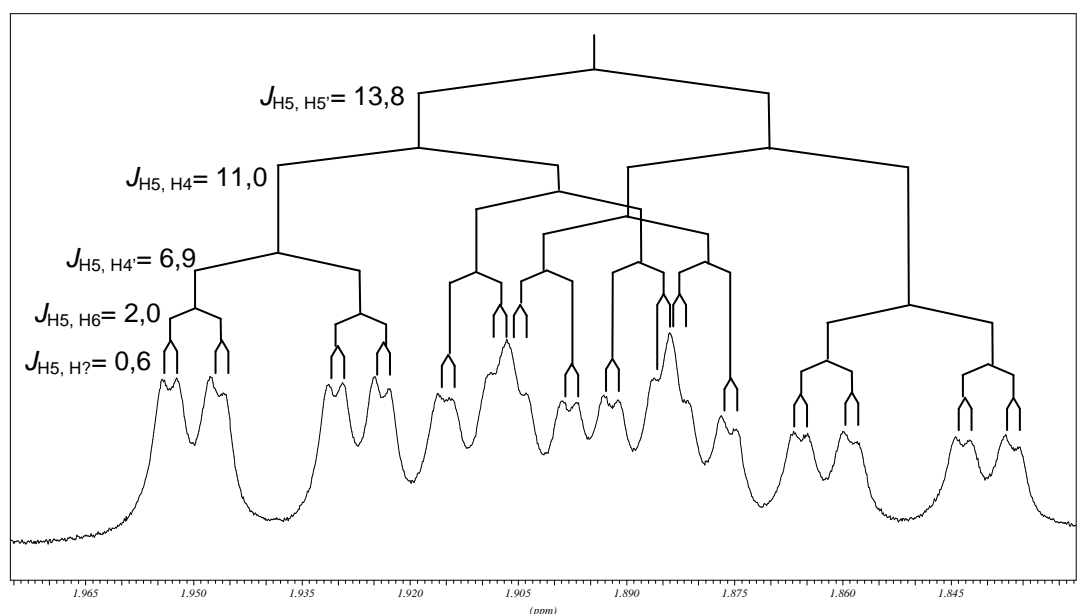


Figura 131 – Espectros experimental e simulado de H_5 .

A partir dessa simulação foi possível confirmar a atribuição feita a multiplicidade de H₅ e concluir que pelo espectro de RMN 2D de COSY não foi possível detectar todos os acoplamentos de H₅.

Os valores encontrados nos assinalamentos inequívocos dos espectros de RMN de ¹H e RMN de ¹³C foram comparados com os valores teóricos encontrados por meio de cálculos computacionais para os adutos *endo* e *exo*, a seguir.

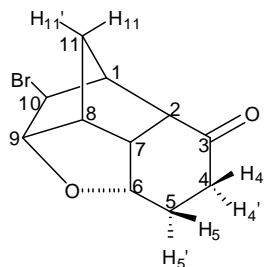
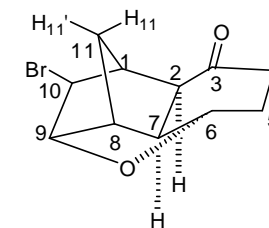
**endo**

Tabela 31 – Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm) teórico e experimental para o composto **24** sem efeito do solvente (clorofórmio).

**exo**

Carbono	Teórico $\delta^{13}\text{C}$ (ppm) sem efeito do solvente				
	Exp.	Aduto <i>endo</i>	$\Delta\delta^*$	Aduto <i>exo</i>	$\Delta\delta^*$
1	46,9	54,7	7,8	64,2	17,3
2	49,8	55,2	5,4	62,5	12,7
3	211,7	220,3	8,6	195,3	16,4
4	35,0	39,4	4,4	48,2	13,2
5	25,8	31,1	5,3	41,0	15,2
6	75,2	81,2	6,0	79,3	4,1
7	42,2	49,6	7,4	50,3	8,1
8	48,5	53,3	4,8	41,2	7,3
9	88,4	96,6	8,2	103,7	15,3
10	55,0	61,4	6,4	88,5	33,5
11	34,8	39,6	4,8	32,5	2,3
SD**			1,50		8,42
MD***			6,28		13,22

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

** SD = Desvio padrão

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

Tabela 32 – Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (ppm) teórico e experimental para o composto **24** com efeito do solvente (clorofórmio).

Carbono	Teórico $\delta^{13}\text{C}$ (ppm) com efeito do solvente				
	Exp.	Aduto <i>endo</i>	$\Delta\delta^*$	Aduto <i>exo</i>	$\Delta\delta^*$
1	46,9	55,0	8,1	64,6	17,7
2	49,8	55,9	6,1	62,2	12,4
3	211,7	227,0	15,3	201,3	10,4
4	35,0	40,3	5,3	49,2	14,2
5	25,8	31,1	5,3	40,8	15,0
6	75,2	81,4	6,2	80,1	4,9
7	42,2	49,5	7,3	50,8	8,6
8	48,5	53,4	4,9	41,4	7,1
9	88,4	96,8	8,4	103,9	15,5
10	55,0	62,4	7,4	88,9	33,9
11	34,8	39,8	5,0	32,9	1,9
SD**			2,96		8,49
MD***			7,21		12,87

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

** SD = Desvio padrão

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

Foi realizado um trabalho estatístico de posse dos dados das Tabelas 31 e 32 (pg.: 155 e 156), onde foram obtidos os valores de desvio médio (MD) e padrão (SD), e o coeficiente de correlação linear (R) pelos gráficos a seguir.

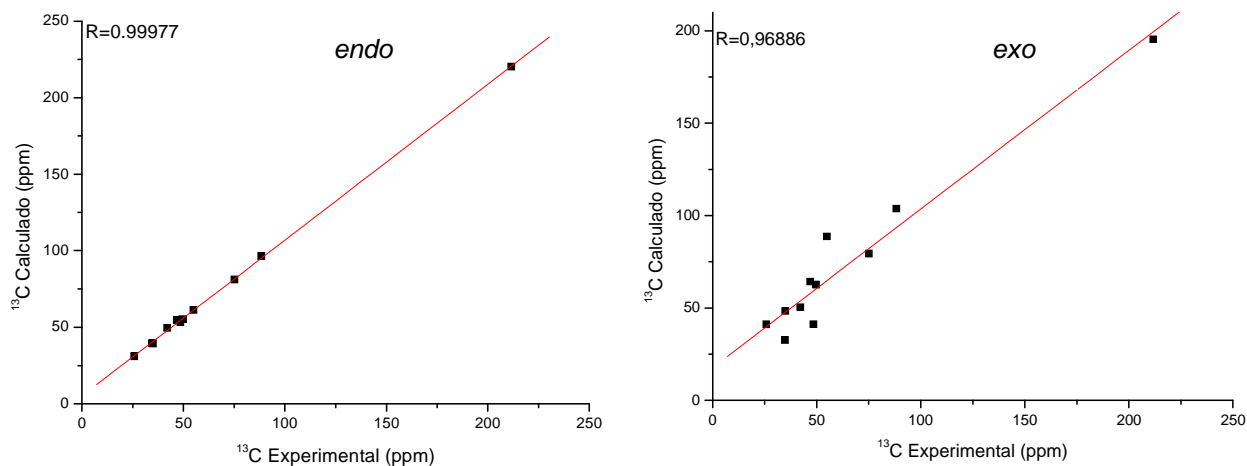


Figura 132 – Gráficos do deslocamento químico de RMN de ^{13}C para composto **24** *endo* e *exo* sem efeito do solvente (clorofórmio).

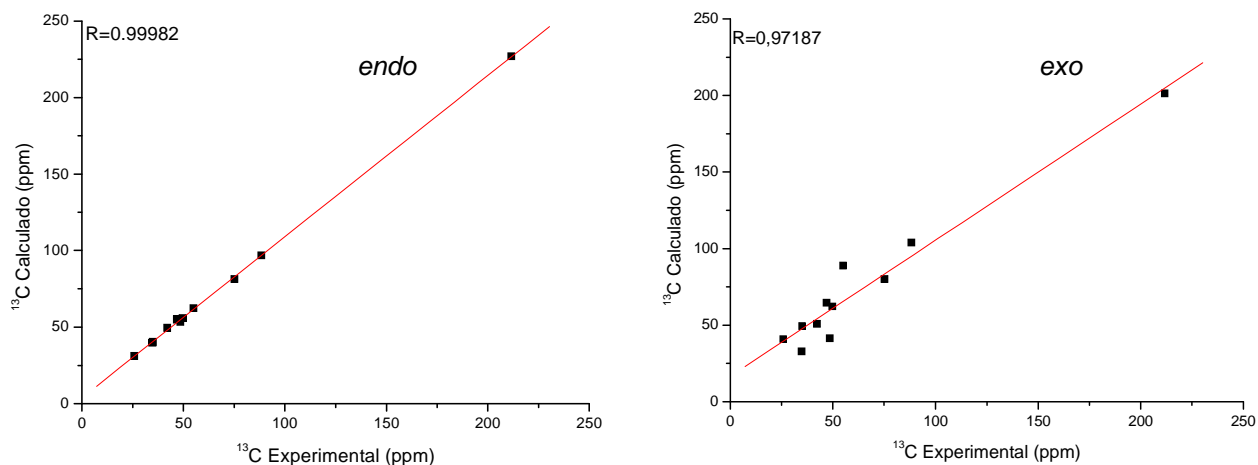


Figura 133 – Gráficos do deslocamento químico de RMN de ^{13}C para composto **24** *endo* e *exo* com efeito do solvente (clorofórmio).

Desconsiderando o efeito do solvente (Tabela 31 – pg.: 155), verifica-se que o valor desvio médio para o aduto *endo* (MD=6,28) é muito melhor frente ao aduto *exo* (MD=13,22). Ao compararmos os valores de desvio padrão, nota-se que o valor para o aduto *endo* (SD=1,50) é melhor quando comparado ao valor para o aduto *exo* (SD=8,42). Pelos gráficos é possível notar que os valores do coeficiente de correlação linear apresentam melhores resultados para o aduto *endo* (R=0,9998) que para o aduto *exo* (R=0,9689).

Em suma, o modelo utilizado B3LYP/cc-pVTZ foi satisfatório na descrição dos valores de deslocamento químico de RMN de ^{13}C .

Pelos dados dos cálculos computacionais foi possível confirmar algumas atribuições, entre elas estão os carbonos C₆ (δ 75,2), C₉ (δ 88,4) e C₁₀ (δ 55,0).

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 as Tabelas 33 e 34 a seguir.

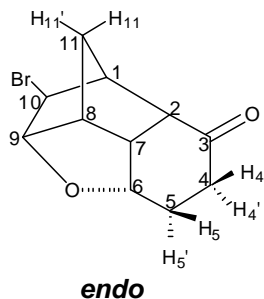
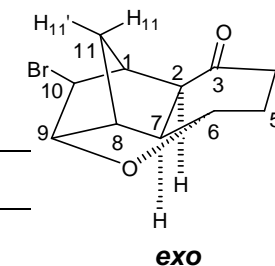


Tabela 33 – Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) teórico e experimental para o composto **24** sem efeito do solvente (clorofórmio).

Hidrogênio	Teórico δ ^1H (ppm) sem efeito do solvente				
	Exp.	Aduto <i>endo</i>	$\Delta\delta^*$	Aduto <i>exo</i>	$\Delta\delta^*$
1	2,71	2,40	0,31	3,05	0,34
2	2,75	2,65	0,10	3,10	0,35
3					
	H ₄ – 2,34	2,22	0,12	2,26	0,08
4	H _{4'} – 2,37	2,57	0,20	2,27	0,10
	H ₅ – 1,89	1,65	0,24	2,38	0,49
5	H _{5'} – 2,26	2,13	0,13	1,75	0,51
6	4,27	4,20	0,07	4,12	0,15
7	2,57	2,29	0,28	6,65	4,08
8	2,99	2,85	0,14	1,76	1,23
9	4,58	4,40	0,18	4,63	0,05
10	3,71	3,45	0,26	3,99	0,28
	H ₁₁ – 1,65	1,45	0,20	1,81	0,16
11	H _{11'} – 2,18	2,79	0,61	2,34	0,16
SD**			0,08		1,09
MD***			0,22		0,61



* $\Delta\delta = |\delta_{\text{TEOR.}} - \delta_{\text{EXP.}}|$ ** SD = Desvio padrão *** MD = Desvio Médio ($(\sum\Delta\delta)/n$, $n = n^{\circ}$ de medidas)

Tabela 34 – Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) teórico e experimental para o composto **24** com efeito do solvente (clorofórmio).

Hidrogênio	Teórico δ ^1H (ppm) com efeito do solvente				
	Exp.	Aduto <i>endo</i>	$\Delta\delta^*$	Aduto <i>exo</i>	$\Delta\delta^*$
1	2,71	2,51	0,20	3,28	0,57
2	2,75	2,85	0,10	3,45	0,70
3					
4	H ₄ – 2,34	2,21	0,13	2,30	0,04
	H ₄ ' – 2,37	2,65	0,28	2,39	0,02
5	H ₅ – 1,89	1,81	0,08	2,45	0,56
	H ₅ ' – 2,26	2,16	0,10	1,91	0,35
6	4,27	4,38	0,11	4,33	0,06
7	2,57	2,59	0,02	6,55	3,98
8	2,99	3,09	0,10	2,02	0,97
9	4,58	4,52	0,06	4,75	0,17
10	3,71	3,60	0,11	4,35	0,64
11	H ₁₁ – 1,65	1,59	0,06	1,82	0,17
	H ₁₁ ' – 2,18	2,68	0,50	2,31	0,13
SD**			0,13		1,05
MD***			0,14		0,64

* $\Delta\delta = |\delta_{\text{TEOR.}} - \delta_{\text{EXP.}}|$ ** SD = Desvio padrão *** MD = Desvio Médio ($(\sum\Delta\delta)/n$, $n = n^\circ$ de medidas)

Os gráficos (Figuras 134 e 135) a seguir foram gerados a partir de dados dos cálculos computacionais das Tabelas 33 e 34 (pg.: 159 e 160).

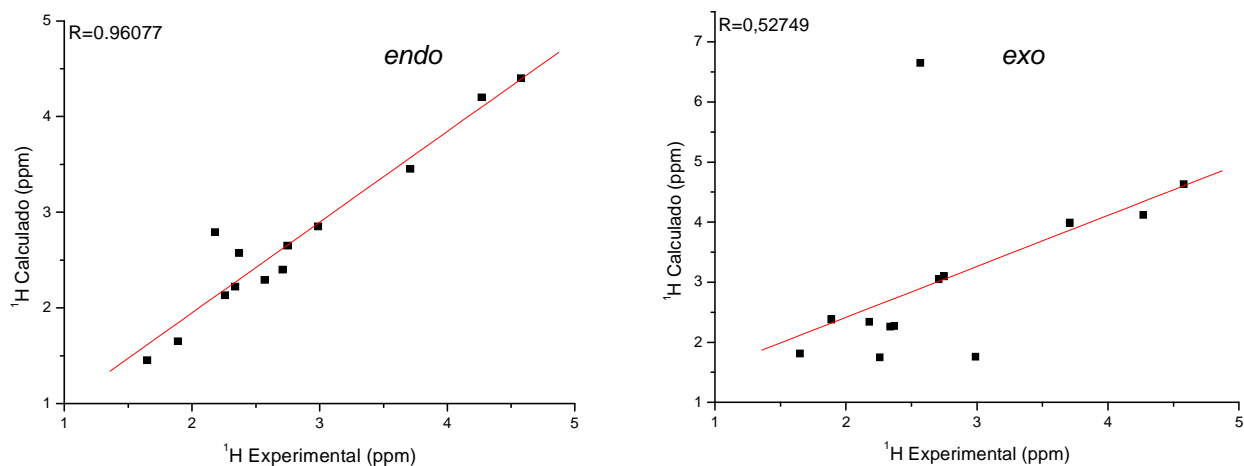


Figura 134 – Gráficos do deslocamento químico de RMN de ^1H para composto **24** *endo* e *exo* sem efeito do solvente (clorofórmio).

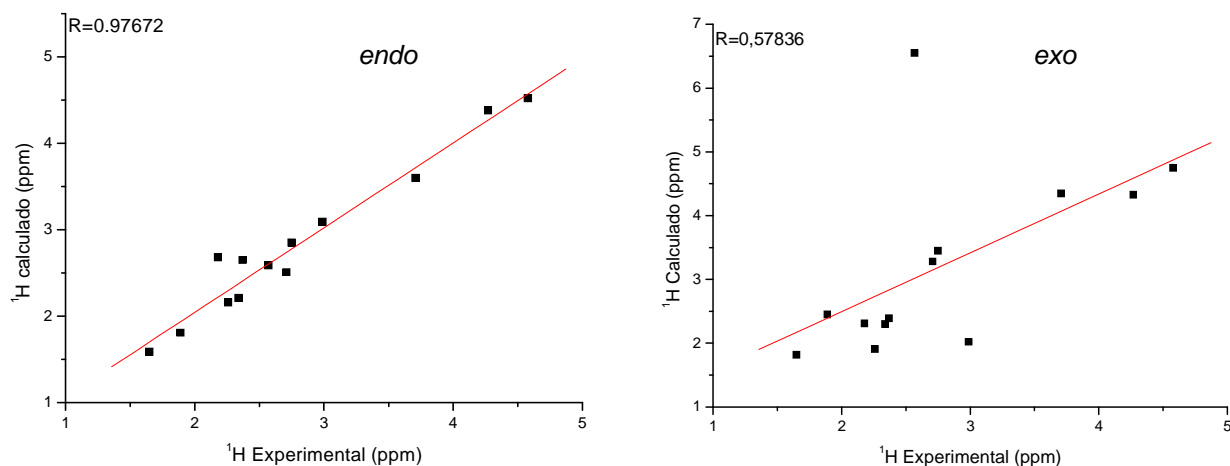


Figura 135 – Gráficos do deslocamento químico de RMN de ^1H para composto **24** *endo* e *exo* com efeito do solvente (clorofórmio).

Observa-se pela Tabela 33 (pg.: 159), onde o efeito do solvente foi desconsiderado, que os valores de desvio médio e padrão são melhores para o aduto *endo* (MD=0,22, SD=0,08) frente ao aduto *exo* (MD=0,61, SD=1,09). Os gráficos gerados pela comparação entre os valores experimental e teórico para o deslocamento de RMN de ^1H mostram que o coeficiente de correlação linear apresenta um valor superior para o aduto *endo* ($R=0,9608$) frente ao aduto *exo* ($R=0,5275$).

Logo, o aduto *endo* apresentou melhores resultados para o deslocamento de RMN de ^1H e o modelo utilizado B3LYP/cc-pVTZ foi satisfatório.

Alguns dos valores atribuídos de deslocamento de RMN de ^1H foram confirmados pelos cálculos, entre eles estão os hidrogênios H_{11} e H_{11}' .

Os gráficos a seguir correlacionam valores experimentais e teóricos de RMN de ^{13}C e RMN de ^1H .

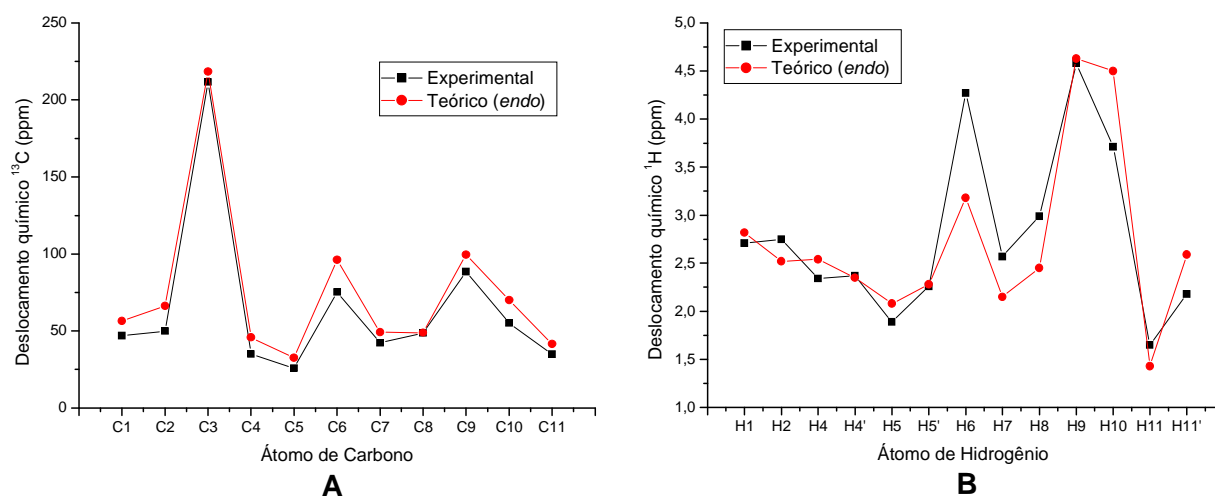


Figura 136 – Gráficos de correlação do deslocamento químico de RMN de ^{13}C (A) e de RMN de ^1H (B) experimental e teórico para composto **24** *endo* sem efeito do solvente (clorofórmio).

Pela análise dos gráficos (Figura 136) observa-se um mesmo padrão de comportamento funcional para o deslocamento químico de RMN de ^{13}C (A). No entanto, para o deslocamento de RMN de ^1H (B) alguns sinais não apresentam esse mesmo comportamento.

A partir de todas as análises realizadas pode-se afirmar que o composto **19** é o aduto *endo*.

Conclusão

5 – Conclusão:

Neste trabalho foi realizada a análise de seis substâncias com estruturas policíclicas rígidas chamadas de cage-like (Figura 137). Os compostos de estudo, obtidos a partir de uma reação de Diels-Alder entre o ciclopentadieno (**1**) e a parabenzoquinona (**2**), foram analisados pela técnica de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).

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 (COSY, HMBC, HSQC e NOESY), onde a maioria dos sinais foram atribuídos. As constantes de acoplamento spin-spin (J) foram assinaladas quando possível, uma vez que a sobreposição de sinais tornou-se uma barreira na atribuição do acoplamento.

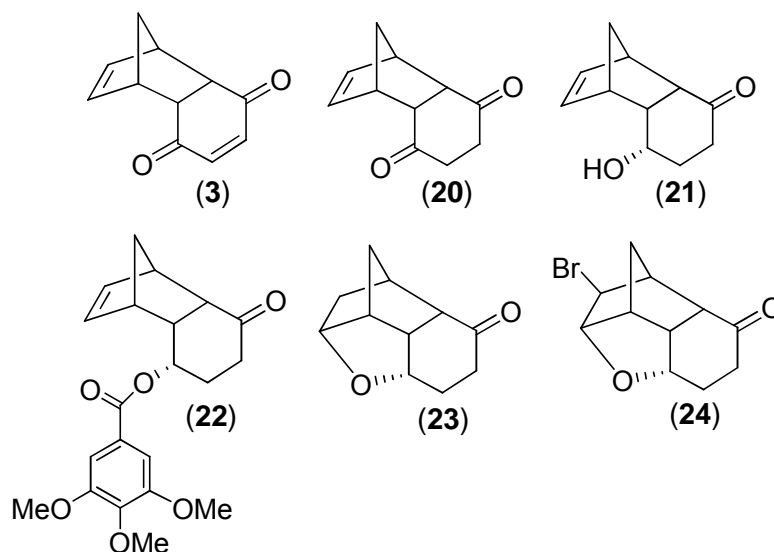


Figura 137 – Compostos analisados.

Os dados experimentais foram confrontados com os resultados teóricos de deslocamento químico e constante de acoplamento spin-spin fornecidos pelos cálculos computacionais. Em todos os cálculos das propriedades (com solvente e sem solvente) foi utilizado o modelo B3LPY/cc-pVTZ. A partir da correlação entre os dados teóricos e experimentais conclui-se que o modelo utilizado foi eficiente no

cálculo de tensores de blindagem para os compostos de estudo. Entretanto, o modelo de teoria B3LPY/cc-pVTZ não mostrou grande eficiência nos cálculos das constantes de acoplamento spin-spin (J). Portanto, para os compostos de estudo seria necessário, para se obter com melhor acurácia os cálculos das constantes de acoplamento spin-spin, a utilização de uma base específica como, por exemplo, a base EPR-III,⁵⁷ o que daria melhores resultados, mas tornaria o custo computacional mais elevado.

*Referências
Bibliográficas*

6 – Referências Bibliográficas:

1. ITO, F. M. **Síntese, Biotransformação e Avaliação Biológica de Substâncias Policíclicas Cage-like Derivadas do Aduto de Diels-Alder Triciclo[6.2.1.0]undeca-4,9-dien-3,6-diona**. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 2007.
2. COOKSON, R. C.; GRUNDWELL E.; HUDEC, J. **Synthesis of cage-like molecules by irradiation of Diels-Alder adducts**. Journal Chemical & Industry, p.1003-1004, 1958.
3. DAVIES, W. L.; GRUNERT R. R.; HAFF R. F.; MCGAHEN, J. W.; NEUMAYER E. M.; PAULSHOCK M.; WATTS J. C.; WOOD T. R.; HERMANN E. C.; HOFFMAN C. E. **Antiviral activity of adamantamine**. Science, n. 144, p.862–863, 1964.
4. SCHWAB R. S.; ENGLAND A. C. Jr, POSKANZER D. C.; YOUNG R. R. **Amantadine in the treatment of Parkinson's disease**. Jama, v. 208, n. 7, p.1168–1170, 1969.
5. CHAKRABARTI J. K.; HOTTEN T. M.; SUTTON S.; TUPPER D. E. **Adamantane and protoadamantanealkanamines as potential anti-Parkinson agents**. Journal Medicinal Chemistry, v. 19, n. 7, p.967-969, 1976.
6. LARRICK, J. W.; LIPTON S. A.; WANG Y.; YE W.; STEMLER J. S. US patent, n. US6444702, 2002.
7. STAMATIOU, G.; FOSCOLOS, G. B.; FYTAS, G.; KOLOCOURIS, A.; KOLOCOURIS, N.; PANNECOUQUE, C.; WITVROUW, M.; PADALCO, E.; NEYTS, J.; DE CIEREQ, E. **Heterocyclic rimantadine analogues with antiviral activity**. Bioorganic Medicinal Chemistry, n. 11, p.5485-5492, 2003.
8. OLIVER, D. W.; MALAN S. F. **Medicinal Chemistry of Polycyclic Cage Compounds in Drug Discovery Research**. Medicinal Chemistry Research, n. 17, p.137–151, 2007.
9. RANGANATHAN, D.; THOMAS, A.; HARIDAS, V.; KURUR, S.; MADHUSUDANAN, P.; ROY, R.; KUNWAR, A. C.; SARMA, A. V. S.; VAIRAMANI, M.; SARMA, K. D. **Design, Synthesis, and Characterization of Tyrosinophanes, a Novel Family of Aromatic-Bridged Tyrosine-Based Cyclodepsipeptides**. Journal Organic Chemistry, v. 64, p. 3620- 3629, 1999.

10. BROOKES, K. B.; HICKMOTT, P. W.; JUTLE, K. K.; SCHREYER, C. A. **Introduction of Pharmacophoric Groups Into Polycyclic Systems** South African Journal of Chemistry. v. 45, p. 8-11, 1992.
11. GOVENDER, T.; HARIPRAKASHA, H. K.; KRUGER, H. G.; RAASCH, T. **Synthesis of Trishomocubane Amino Acid Derivatives.** South African Journal of Chemistry, v. 58, p. 37-40, 2005.
12. GELDENHUYS, W. J.; MALAN, S. F.; MURUGESAN, T.; SCHYF, C. J.; BLOOMQUIST, J. R. **Synthesis and biological evaluation of pentacyclo [5.4.0.02,6.03,10.05,9]undecane derivatives as potential therapeutic agents in Parkinson's disease.** Journal Bioorganic Medicinal Chemistry, n. 12, p.1799-1866, 2003.
13. DIELS, O.; ALDER, K. Liebigs Ann. Chemistry. **Synthesen in der Hydroaromatischen Reihe.** Justus Liebigs Annalen der Chemie. v. 460, p.98-112, 1928.
14. NICOLAOU, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. **The Diels – Alder Reaction in Total Synthesis.** Angewandte Chemie International. n. 41, p.1668-1698, 2002
15. SOLOMONS, T. W. G; FRYHLE, C. B. **Química Orgânica.** vol 1, 7. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2001.
16. ALLINGER, N. L. **Química Orgânica.** 2. ed. Rio de Janeiro: LTC, 1976.
17. OLIVEIRA, K. T. **Estudos Sintéticos e Teóricos Sobre Anulenos e Baquenolidas.** Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2006.
18. WOODWARD, R. B.; SONDEHEIMER, F.; TAUB, D.; HEUSLER, K.; MCLAMORE, W. M. **The Total Synthesis of Steroids.** Journal of the American Chemical Society. v. 74, p. 4223-4251, 1952.
- WOODWARD, R. B.; SONDEHEIMER, F.; TAUB, D.; HEUSLER, K.; MCLAMORE, W. M. Journal of the American Chemical Society. v. 73, p. 2403, 1951.
19. SARRET, L. H.; ARTH, G. E.; LUKES, R. M.; BEYLE, R. E.; POOS, G. I.; JOHNS, W. F.; CONSTANTIN, J. M. **Stereospecific Total Synthesis of Cortisone.** Journal of the American Chemical Society. v. 74, p. 4974, 1952.

20. STORK, G.; VAN TAMELEN, E. E.; FRIEDMAN, L.J.; BURGSTAHLER, A. W. **Cantharidin a Stereospecific Total Synthesis**. Journal of the American Chemical Society. v. 73, p.4501, 1951.
21. LI, Z.; GAO, Y., TANG, Y.; DAI, M.; WANG, G.; WANG, Z.; YANG, Z. **Total Synthesis of Crisamicin A**. Journal of the American Chemical Society. v. 10, n. 14, p.3017-3020, 2008.
22. ARKOUDIS, E.; STRATAKIS, M.; J. **Synthesis of Cordiaquinones B, C, J, and K on the Basis of a Bioinspired Approach and the Revision of the Relative Stereochemistry of Cordiaquinone C**. Journal Organic Chemistry, v. 73, p. 4484-4490, 2008.
23. ALTOÉ, R. **Reatividade em Reações de Diels-Alder entre Cicloenonas e Ciclopentadieno: uma abordagem teórica**. Monografia, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, 2006.
24. Santos, C. **Síntese e RMN de Carbono-13 de haletos de 1,1-dimetil-2,6diidro-3-ceto-piridínios-5-substituídos**. Dissertação de Mestrado. Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, 1995.
25. GIL, V. M. S.; GERALDES, C. F. G. C. **Ressonância Magnética Nuclear: Fundamentos, Métodos e Aplicações**, 2. ed., Portugal: Fundação Calouste Gulbenkian, 2002.
26. PURCELL, E. M.; TORREY, H. C.; POUND, R. V. **Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid**. Physical Review, v. 69, p.37,1946.
27. ARNOLD, J. T.; DHARMATTI, S. S.; PACKARD, M. E. **Chemical Effects on Nuclear Induction Signals from Organic Compounds**. Journal Chemical Physics, v. 19, p.507, 1951.
28. SANDERS, J. K. M.; HUNTER, B. K. **Modern NMR spectroscopy: a guide for chemists**, 2a edição, Oxford University Press Inc., New York, 1993.
29. KAISER, C. R. **RMN 2D: Detecção Inversa e Gradiente de Campo na Determinação Estrutural de Compostos Orgânicos**. Química Nova, v. 23, n. 02, p.231-236, 2000.
30. SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Spectrometric identification of organic compounds**. 7. ed. New Jersey: John Wiley and Sons, 2005.

31. NETO, A. C. **Estudos Conformacionais de Lactonas Sesquiterpênicas e Compostos Relacionados**. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2006.
32. FORESMAN, J. B.; FRISCH, A. **Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods**. 2. ed., Gaussian Inc.: Pittsburgh, 1996.
33. LEVINE, I. N. **Quantum Chemistry**. 4. ed.; Prentice-Hall International, Inc.: New York, 1991.
34. SANTOS, F. P. **Efeitos das Interações Hiperconjugativas na Estabilidade Conformacional e na Constante de Acoplamento $^1J_{CH}$ para Compostos Nitrogenados: Estudo Teórico e Experimental**. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2006.
35. SZABO, A.; OSTLUND, N. S., **Modern Quantum Chemistry**. New York: Dover Publications, 1989.
36. MOLLER, C.; PLESSET, M. S. **Note on an Approximation Treatment for Many-Electron Systems**. Physical Review. v. 46, p. 618-622, 1934.
37. THOMAS, L. H. **The calculation of atomic fields**. Journal Language Unavailable v. 23, p.542-548, 1927.
38. FERMI, E. **A statistical method for the determination of some properties of atoms. II. Application to the periodic system of the elements**. Journal language unavailable. v. 48, p.73-79, 1928.
39. HOHENBERG, P.; KOHN, W. **Inhomogeneous Electron Gas**. Physical Review. v. 136, p. 864, 1964.
40. PAVAN, R. J. **Síntese de Complexos Organometálicos de Cobalto (II) e Ferro (II) Contendo Ligante Isocianeto**. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, 2008.
41. PARR, R. G., YANG, W., **Density-Functional Theory of Atoms and Molecules**, Clarendon Press, Oxford, 1989.
42. XAVIER, E. S.; DUARTE, H. A. **Interaction of M–Sn (M=Ru, Rh, Pd) Dimers with CH₂ and CF₂: A Density Functional Study**. International Journal of Quantum Chemistry, v. 95, p.164-176, 2003.
43. BOYS, S. F.; BERNARDI, F. **The Calculation of Small Molecular Interactions by the Differences of Separate Total Energies. Some Procedures with Reduced errors**. Molecular Physics. v. 19, n. 4, p.553-566, 1970.

44. ABREU DE, H.; A. **Estudo de Sistemas Químicos Aplicando-se a Teoria do Funcional de Densidade**. Tese de Doutorado. Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2001.
45. JESEN F. **Introduction to Computational Chemistry**. England: John Wiley & Sons Ltd., 2001.
46. LONDON, F. **Theorie Quantique des Courants Interatomiques Dans Les Combinaisons Aromatiques**. Journal de Physique et le Radium. v. 8, p.397-401, 1937.
47. DITCHFIELD, R. **Self-consistent Perturbation Theory of Diamagnetism I. A Gauge-invariant LCAO Method for NMR Chemical Shifts**. Tese de Doutorado. Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2004.
48. KEITH, T. A.; BADER, R. F. W. **Calculation of Magnetic Response Properties Using Atoms in Molecules**. Chemical Physics Letters v. 194, p.1-8, 1993.
49. VIKIC-TOPIC D.; PEJOV L. **Computational Studies of Chemical Shifts Using Density Functional Optimized Geometries**. Croatica Chemica Acta. v. 74, n. 2, p.277-293, 2001.
50. DOS SANTOS F. P.; DUCATI L. C.; TORMENA C. F.; RITTNER R. **Efeito das interações hiperconjugativas na constante de acoplamento $^1J_{CH}$ da hexametilenotetramina e do adamantano: estudo teórico e experimental**. Química Nova. v. 30, n. 7, 2007.
51. ITO, F. M.; PETRONI, J. M.; DE LIMA, D. P.; BEATRIZ, A.; MARQUES, M. R.; PESSOA, C. do Ó; DE MORAES, M. O.; COSTA-LOTUFO, L. V.; MAGALHÃES, H. I. F.; MONTENEGRO, R. C. **Synthesis and Biological Evaluation of Rigid Polycyclic Derivatives of the Diels-Alder Adduct Tricyclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-4,9-dien-3,6-dione**. Molecules, v. 12, p. 271-282, 2007.
52. ACD/NMR Predictor Suite 12.0, Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto ON, Canadá, www.acdlabs.com, 2008.
53. GaussView3.0, Gaussian Inc.: Cornegie Office Park-Building 6, Pittsburg, PA 15106, USA.
54. 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.; AI-LAHAM, M. A.; PENG, C. Y.; NANAYAKKARA, A.; CHALLACOMBE, M.; GILL, P. M. W.; JOHNSON, B.; CHEN, W.; WONG, M. W.; GONZALEZ, C.; POPLE, J. A.; **Gaussian 03 Revision C.02**, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.
55. HELGAKER, T.; JASZUNSKI, M.; RUUD, K. **Ab Initio Methods for the Calculation of NMR Shielding and Indirect Spin-Spin Coupling Constants** Chemical Reviews, 99, p.293-352, 1999.
56. CS Chemdraw Ultra 11.0, Cambridge Soft Corporation; Chemical Structure Drawing Ultra; Cambridge, 2007
57. BARONE, V. **Inclusion of Hartree-Fock Exchange in Density-Functional Methods - Hyperfine-Structure of 2nd Row Atoms and Hydrides**. Journal of Chemical Physics, v. 101, n. 8, p.6834-6838, 1994.
58. CONSTANTINO, M. G.; SILVA, G. V. J.; HELENO, V. C. G.; BORIN, I. A. **Simulação de Desdobramentos Complexos de Espectros de RMN de ^1H (SimEsp_NMR e FOMSC3)**. Química Nova, v. 29, n. 1, p.160-167, 2006.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)